

(19)日本国特許庁(JP)

(12) **公表特許公報(A)**

(11)公表番号

特表2024-512046

(P2024-512046A)

(43)公表日 令和6年3月18日(2024.3.18)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	4 C 0 8 5	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 7	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	4 C 2 0 6	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全305頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-558444(P2023-558444)	(71)出願人	523198202 ケイ・ジェン・セラピューティクス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国カリフォルニア州9 4 4 0 2, サン・マテオ, ボバット・ロード 1 5 5, スイート 6 6 0		
(86)(22)出願日	令和4年3月23日(2022.3.23)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修		
(85)翻訳文提出日	令和5年11月22日(2023.11.22)	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/021609	(74)代理人	100196508 弁理士 松尾 淳一		
(87)国際公開番号	WO2022/204327	(74)代理人	100133765 弁理士 中田 尚志		
(87)国際公開日	令和4年9月29日(2022.9.29)	(72)発明者	チェン, ルイホン		
(31)優先権主張番号	63/164,704				
(32)優先日	令和3年3月23日(2021.3.23)				
(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,A T,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		最終頁に続く		

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼC（PKC）に対して作用するジテルペノイド化合物

(57) 【要約】

本開示は、プロテインキナーゼC（PKC）を活性化
する化合物を用いて、免疫応答を刺激する方法に関し、
がん、前がん病変、良性腫瘍、または創傷を治療する
ための方法を含む。

【選択図】 図1

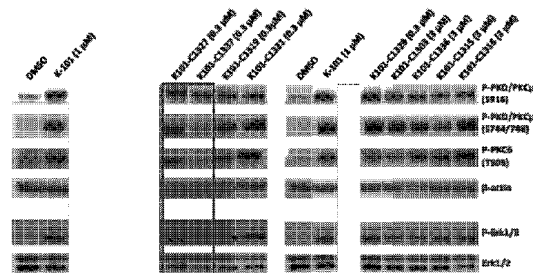


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

免疫応答を刺激する方法であって、それを必要とする対象に有効量の P K C 活性化化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記免疫応答が、必要とする対象における、がんもしくはがん抗原、前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍に対するものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記化合物が、第一のがんのローカスもしくは塊もしくは部位、第一の前がん性の病変もしくは増殖、または第一の良性腫瘍のローカスもしくは塊に局所投与される、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記化合物が、第一のがんのローカスもしくは塊もしくは部位に腫瘍内に、または第一の前がん性の病変もしくは増殖に、または第一の良性腫瘍のローカスもしくは塊に、局所投与される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

第一のがんのローカスもしくは塊もしくは部位、または第一の前がん性の病変もしくは増殖が、皮膚がんまたは第一の前がん性皮膚病変であり、前記化合物が外用投与により局所投与される、請求項 3 または 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記第一の前がん性の病変もしくは増殖が日光角化症である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記がんもしくはがん抗原または前がん性病変もしくは増殖に対する免疫応答をさらに刺激するために、有効量の P K C 活性化剤を 1 回または複数回追加投与することをさらに含む、請求項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記 1 回または複数回の追加投与が、前記第一のがんのローカスもしくは塊もしくは部位の場所とは異なる、少なくとも第二がんローカスまたは塊または部位へのものである、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

投与される有効量が前記がんの壊死を誘導するのに十分な量である、請求項 2 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

投与される有効量が非標的がんのローカスもしくは塊またはサテライトがんのローカスもしくは塊の退縮を誘導するのに有効な量である、請求項 2 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

投与される有効量が、前記がんまたはがん抗原に対する免疫記憶を生み出す量である、請求項 2 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記がんまたはがん抗原が免疫原性がんまたはがん抗原である、請求項 2 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記がんが二次がんまたは転移性がんである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

1 または複数の第二免疫刺激性または免疫増強性治療薬の有効量を投与することをさらに含む、請求項 2 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記第二免疫刺激剤が免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

50

前記免疫チェックポイント阻害剤が抗 C T L A 4 抗体、抗 P D - 1 抗体、または抗 P D - L 1 抗体である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記免疫刺激剤または免疫増強剤が免疫刺激性または免疫増強性サイトカインである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記サイトカインが I F N - α 、I L - 2、I L - 1 0、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 2 1、I F N - γ 、T N F - α 、または G M - C S F である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

がんに対する免疫応答を刺激するために、前記 P K C 活性化化合物が第二がん治療薬または第二がん療法と組み合わせて投与される、請求項 2 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記第二がん治療薬または第二がん療法が第二がん化学療法剤または放射線である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記第二がん治療薬または第二がん療法が、前記がんに適切な、キメラ抗原受容体 T 細胞 (C A R - T または C A R T) 療法またはキメラ抗原受容体 N K 細胞 (C A R - N K) 療法である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記がんが転移性がんである、請求項 2 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記がんが、腺がん、副腎皮質がん、肛門がん、血管肉腫、胆道がん、膀胱がん、骨がん (例えば、骨肉腫)、脳がん (例えば、神経膠腫、星細胞腫、神経芽腫など)、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、皮膚リンパ腫、子宮内膜がん、食道がん、線維肉腫、線維黄色腫、頭頸部がん、血液系がん (例えば、白血病およびリンパ腫)、腸がん (小腸)、肝臓がん、肺がん (例えば、気管支がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がんなど)、肥満細胞腫、口腔がん、卵巣がん、膵がん、腎がん、前立腺がん、唾液腺がん、皮膚がん (例えば、基底細胞がん、黒色腫、扁平上皮がん)、胃がん、精巣がん、咽喉がん、甲状腺がん、子宮がん、腔がん、肉腫、および軟部組織がんから選択される、請求項 2 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記がんが血液系がんである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記血液系がんが急性リンパ芽球白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、リンパ腫 (例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫)、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、有毛細胞性慢性骨髄性白血病 (C M L)、および多発性骨髄腫から選択される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記がんが急性リンパ芽球白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、有毛細胞性慢性骨髄性白血病 (C M L)、および多発性骨髄腫から選択される白血病である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記がんがホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、およびバーキットリンパ腫から選択されるリンパ腫である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記免疫応答が良性腫瘍を治療するためのものである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記良性腫瘍が腺腫、線維腫、脂肪腫、筋腫、神経腫、乳頭腫、または骨軟骨肉腫であ

10

20

30

40

50

る、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記良性腫瘍が基底細胞がんまたは神経線維腫、皮膚線維腫、類表皮腫、または血管腫である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記免疫応答が必要とする対象における創傷を治療するためのものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 32】

前記創傷の治療が、創傷治癒を促進し、および／または、創傷の感染を治療もしくは予防するためのものである、請求項 31 に記載の方法。

10

【請求項 33】

前記創傷の感染が創傷の持続性感染である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記創傷治癒の促進が創傷治癒の速度を増加させる、請求項 31～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記創傷治癒の促進が創傷組織の瘢痕を低減する、請求項 31～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記瘢痕がケロイドまたは肥厚性瘢痕である、請求項 35 に記載の方法。

20

【請求項 37】

前記化合物が創傷に局所的に投与される、請求項 31～36 のいずれか一項に記載の方法。

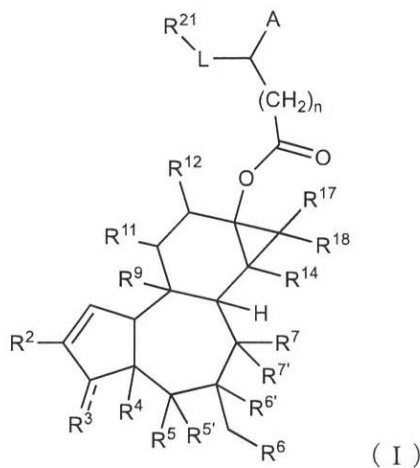
【請求項 38】

前記化合物が創傷に外用的に投与される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 P K C 活性化化合物が式 (I) の化合物：

【化 1】



30

40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

A は -OH、-C(O)OR¹、または -NR¹³R^{13'} であり；

R¹ は H または M⁺ 対イオンであり；

R² は C₁～C₄ アルキルであり；

R³ は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または -OR^a であり；R^a は H または -C(O)R^{a1} であり、R^{a1} は C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₀～C₆ アルキルアリール、または C₀～C₆ アルキルヘテロアリ

50

ールであり；

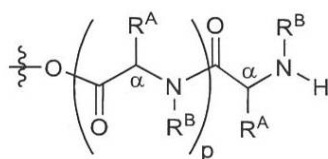
R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

$R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、H または OH であり、あるいは、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【化 2】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

$R^{6'}$ は H または OH であり、 $R^{7'}$ は H であり、あるいは、 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} は H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロシクロアルキル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-$ アリール、または $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロアリールであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$

であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

nは0または1である、

請求項1～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

Aが-OHである、請求項39に記載の方法。

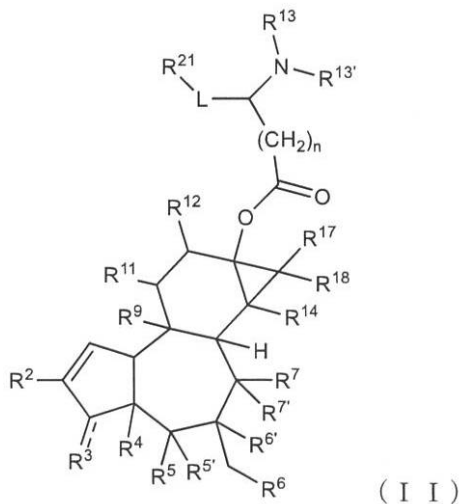
【請求項41】

Aが $-C(O)OR^1$ であり、 R^1 はHまたは M^+ 対イオンである、請求項39に記載の方法。

【請求項42】

前記化合物が式 (II) の化合物：

【化3】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合したOであるか、または $-OR^a$ であり； R^a はHまたは $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、Hまたは $-OR^b$ であり、 R^b はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

るヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

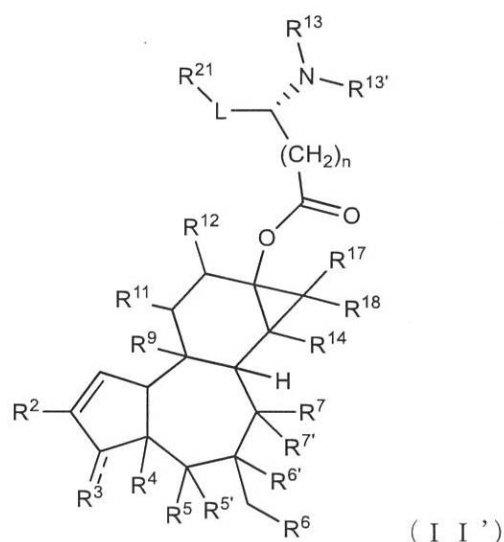
n は 0 または 1 である、

請求項 39 に記載の方法。

【請求項 43】

前記化合物が式 (II') の化合物：

【化 5】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体である、
請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記化合物が式 (IIa) の化合物：

10

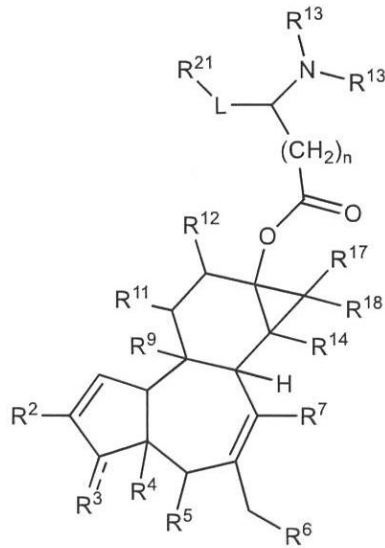
20

30

40

50

【化 6】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

20

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(—) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

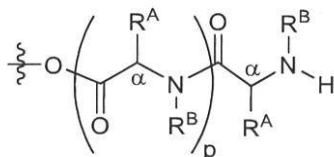
R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

30

R^6 は、

【化 7】



40

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒に、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

50

R^7 は H または OH であり ;

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり ;

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり ;

R^{12} は H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12} - C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12} -$ ヘテロシクロアルキル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12} -$ アリール、または $-脂肪族 C_0 \sim C_{12} -$ ヘテロアリールであり ;

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり ;

R^{14} は H または OR^g であり ; R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ;

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ;

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており ;

R^{21} は H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5 ~ 12 員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1 ~ 3 個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの 1 ~ 2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N-保護基により置換されており ;

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1 ~ 3 個の J^1 により置換されており ;

R^k は H または M^+ 対イオンであり ;

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され ;

n は 0 または 1 である、

請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

前記化合物が式 (IIa') の化合物 :

10

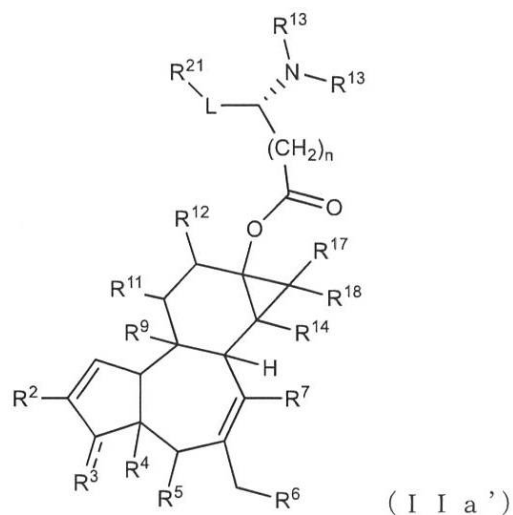
20

30

40

50

【化 8】



10

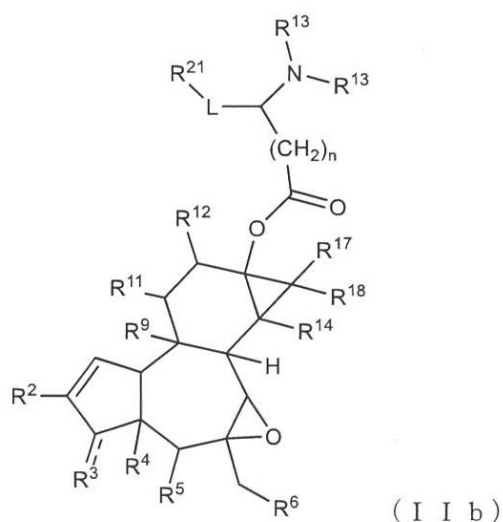
または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体である、
請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記化合物が式 (I I b) の化合物：

20

【化 9】



30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(— —) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または — O R^a であり； R^a は H または — C (O) R^{a1} であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

40

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または — O R^b であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、OH、ハロ、— O P (O) (O $R^{b'}$)₂、または — O C (O) R^c であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、— $C_1 \sim C_6$ アルキル、— $C_1 \sim C_6$ アルキル — (N R^{c1})₂、または — $C_1 \sim C_6$ アルキル C

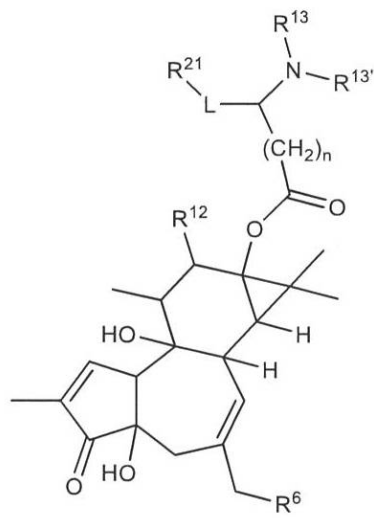
50

請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記化合物が式 (I I c) の化合物：

【化 1 1】



10

20

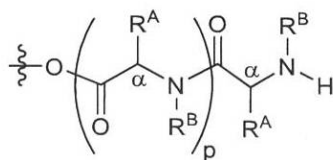
または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

30

【化 1 2】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

40

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は0、1、または2であり；

R^{12} はH、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪酸C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪酸C_0 \sim C_{12}-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-脂肪酸C_0 \sim C_{12}-アリール$ 、または $-脂肪酸C_0 \sim C_{12}-ヘテロアリール$ であり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

50

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-S(O)_2 R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N-保護基により置換されており；

10

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

20

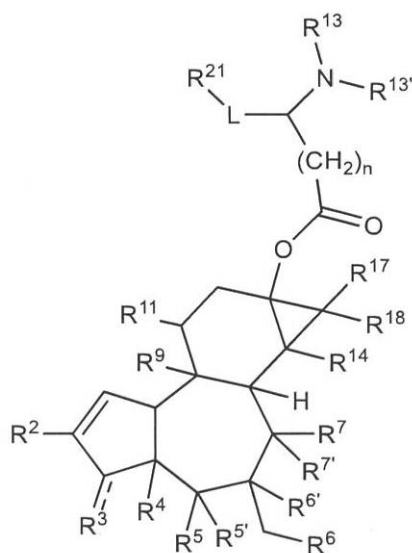
n は 0 または 1 である、

請求項 44 に記載の方法。

【請求項 48】

前記化合物が式 (III) の化合物：

【化 13】



(III)

30

40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C$

50

C_6 アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

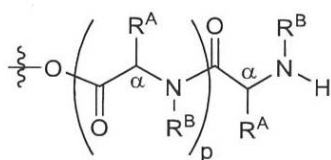
R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、H または OH であり、あるいは、 R^5 および R^6 は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^b)_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの R^b は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

10

R^6 は、

【化 14】



20

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

R^6 は H または OH であり、 R^7 は H であり、あるいは、 R^6 および R^7 は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

30

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

40

R^{21} は H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$

50

アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

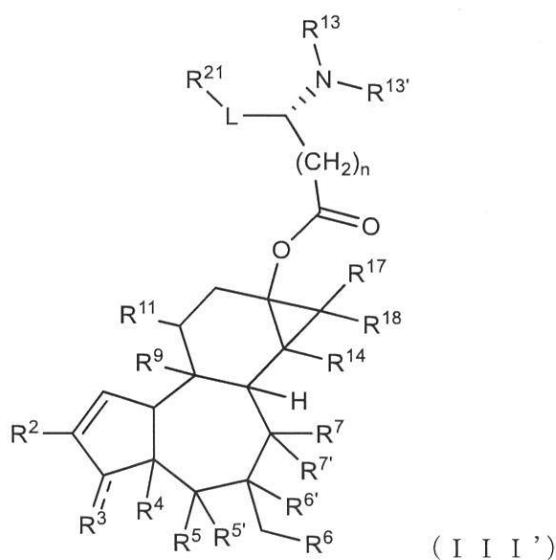
n は 0 または 1 である、

請求項 42 に記載の方法。

【請求項 49】

前記化合物が式 (III') の化合物：

【化 15】

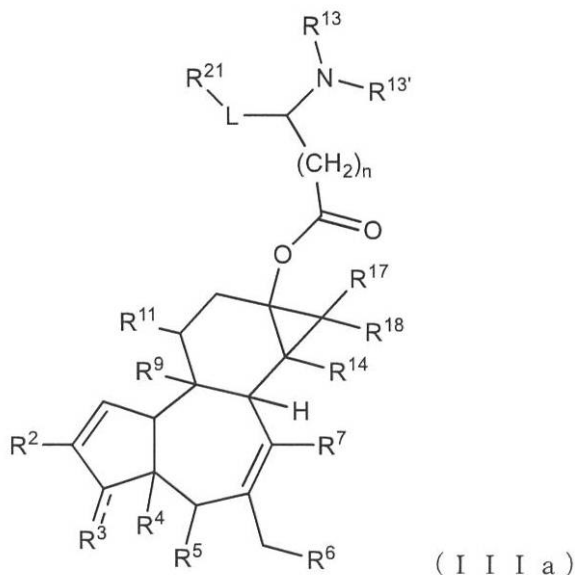


または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体である、
請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記化合物が式 (IIIa) の化合物：

【化 16】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

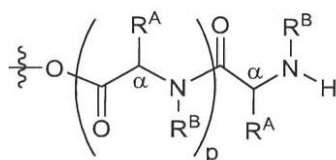
R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【化 17】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、また

はN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

n は0または1である、

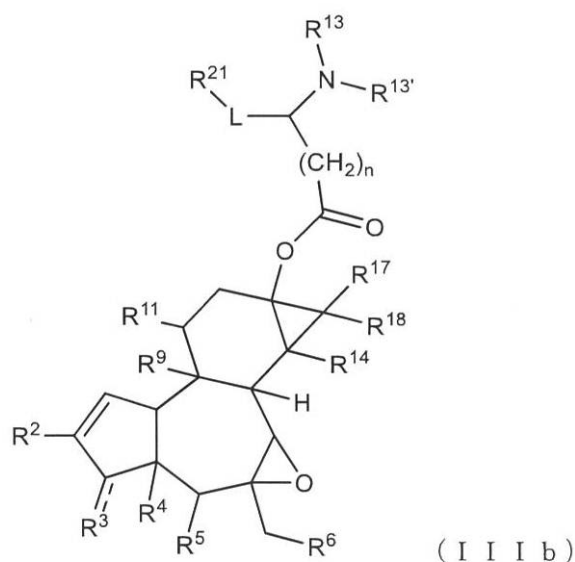
請求項48に記載の方法。

10

【請求項51】

前記化合物が式(I I I b)の化合物：

【化18】



20

30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；

式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---)が結合である場合の環炭素に二重結合したOであるか、または $-OR^a$ であり； R^a はHまたは $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、Hまたは $-OR^b$ であり、 R^b はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

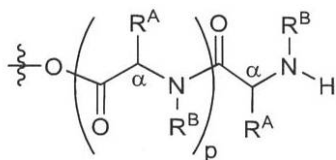
40

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

50

【化 1 9】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} はHまたは OR^g であり； R^g はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル- OR^h であり、 R^h はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

nは0または1である、

請求項48に記載の方法。

【請求項52】

前記化合物が式(I I I c)の化合物：

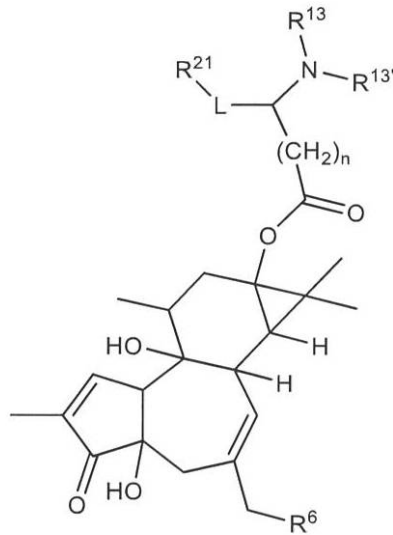
10

20

30

40

【化 2 0】



(IIIc)

10

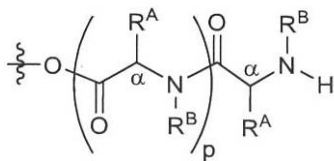
または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

20

R^6 は、

【化 2 1】



30

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒に、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

40

pは0、1、または2であり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、

50

スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

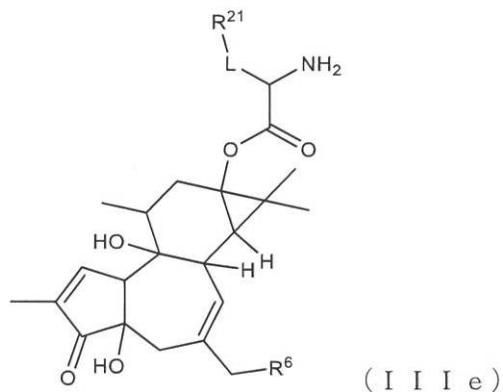
nは0または1である、

請求項48に記載の方法。

【請求項53】

前記化合物が式 (III e) の化合物：

【化22】



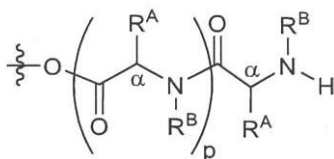
または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；

式中、

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【化23】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-S(O)_2 R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される、

請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

R^{21} が $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルが所望により 1～3 個の J^1 で置換されている、請求項 39～53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルがシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルからなる群から選択され、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルが所望により 1～3 個の J^1 で置換されている、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

R^{21} がヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが所望により 1～3 個の J^1 で置換されている、請求項 39～53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 57】

前記ヘテロシクリルがオキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、およびアザパニルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルが所望により 1～3 個の J^1 で置換されている、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

R^{21} がアリールであり、前記アリールが所望により 1～3 個の J^1 で置換されている、請求項 39～53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

R^{21} がフェニルまたはナフチルであり、前記フェニルまたはナフチルが所望により 1～3 個の J^1 で置換されている、

請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

R^{21} がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルが所望により 1 ～ 3 個の J^1 で置換されている、請求項 39 ～ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

前記ヘテロアリアルがピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、キノキサリニル、およびキノリルからなる群から選択され、前記ヘテロアリアルが所望により 1 ～ 3 個の J^1 で置換されている、請求項 60 に記載の方法。

10

【請求項 62】

R^{21} がアダマンチルであり、前記アダマンチルが所望により OH、ハロ、または $C_{1 \sim 4}$ アルキルで置換されている、

請求項 39 ～ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 63】

R^{21} がスピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルであり、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルは、0 ～ 2 個の炭素原子が N、O、および S から選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子と置き換わっており、所望により、1 ～ 3 個の J^1 で、または、N 原子が存在する場合は N-保護基で、置換されている、

請求項 39 ～ 53 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 64】

R^{21} が 5 ～ 12 員の架橋ビシクリルであり、前記架橋ビシクリルは、0 ～ 2 個の炭素原子が N、O、および S から選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子と置き換わっており、所望により、1 ～ 3 個の J^1 で、または、N 原子が存在する場合は N-保護基で、置換されている、

請求項 39 ～ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 65】

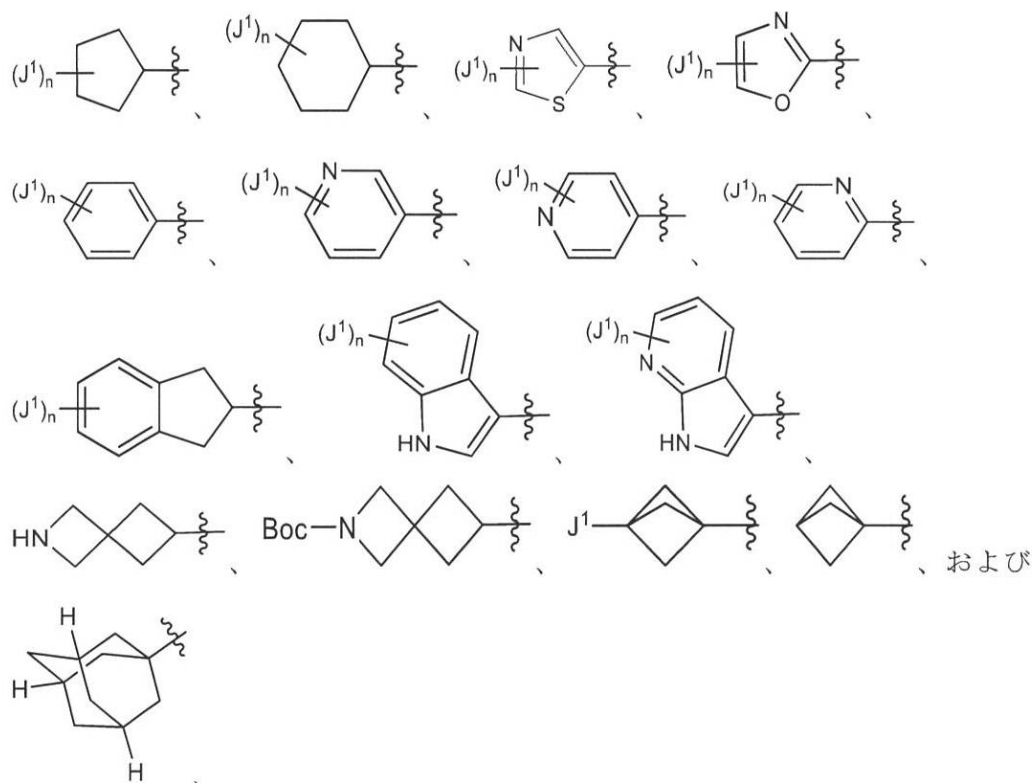
R^{21} が以下から選択され：

30

40

50

【化 2 4】



10

20

30

40

50

式中、 J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 n は 0 ～ 3 である、
請求項 39 ～ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

L が C₁～C₆アルキレン、C₃～C₆アルキレン、または C₃～C₁₂アルキレンである、請求項 39～65 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 67】

L が C₁～C₆アルケニレン、C₃～C₆アルケニレン、または C₃～C₁₂アルケニレンである、請求項 39～65 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 68】

n が 0 である、請求項 39～67 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 69】

R⁶がOHである、請求項39～68のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 70】

R^6 が $-OP(O)(OR^{b'})_2$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである、請求項 39～68 のいずれか一項に記載の方法。

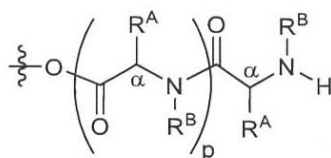
【請求項 7 1】

R⁶が-O-C(O)-R^cであり、R^cが-C₁~C₆アルキル、-C₁~C₆アルキル-(NR^{c-1})₂、または-C₁~C₆アルキル-C(O)-OR^kであり；R^{c-1}がH、C₁~C₆アルキルであるか、または2つのR^{c-1}がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~7員のヘテロシクリルを形成しており；R^kがHまたはM⁺対イオンである、請求項39~68のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

R^6 が、

【化 2 5】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 である。

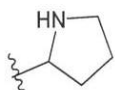
請求項 39～68 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

それぞれの R^A が、独立して、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリプトファン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、2-ヒドロキシエチル（ホモセリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、メルカプトメチル（システイン）、メチルチオメチル（S-メチルシステイン）、2-メルカプトエチル（ホモシステイン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル（ヒドロキシリジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、または 3-ウレイドプロパン-1-イル（シトルリン）であり；

それぞれの R^B が H であるか、または、 R^B が、隣接する R^A および N 原子と一緒にあって、プロリル側鎖：

【化 2 6】



を形成しており；

p が 0、1、または 2 である、

請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

それぞれの R^A が、独立して、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、ベンジル（フェニルアラニン）、または 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

R^B が H であり；

p 0、1、または2。

請求項73に記載の方法。

【請求項75】

それぞれの R^A が、独立して、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

それぞれの R^B がHであり；

pが0、1、または2である、

請求項73に記載の方法。

【請求項76】

pが0である、請求項73に記載の方法。

【請求項77】

pが1である、請求項73に記載の方法。

【請求項78】

pが1であり；

1つ目の R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり、2つ目の R^A はプロパン-2-イル（バリン）であり； R^B のそれぞれがHであり（ジペプチドVal-Val）；または、

1つ目の R^A が2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり、2つ目の R^A が2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり； R^B のそれぞれがHであり（ジペプチドLeu-Leu）；または、

1つ目の R^A がメチル（アラニン）であり、2つ目の R^A がメチル（アラニン）であり； R^B のそれぞれがHであり（ジペプチドAla-Ala）；または

1つ目の R^A が4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；2つ目の R^A が4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり； R^B のそれぞれがHであり（ジペプチドLys-Lys）；または

1つ目の R^A が水素であり；2つ目の R^A が4-アミノブタン-1-イルであり、 R^B のそれぞれがHである（ジペプチドGly-Lys）、

請求項73に記載の方法。

【請求項79】

グリシン以外のアミノ酸の α -炭素が、それぞれ、LまたはD立体配置である、請求項72～78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項80】

前記化合物が表1の化合物からなる群から選択される、請求項39に記載の方法。

【請求項81】

前記化合物のC20炭素原子上の置換基が $-OP(O)(OR^{b'})_2$ と置き換わっており、それぞれの $R^{b'}$ が、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである、請求項80に記載の方法。

【請求項82】

前記化合物のC20炭素原子上の置換基が $-OC(O)R^c$ と置き換わっており、 R^c が $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} がH、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～7員のヘテロシクリルを形成しており； R^k がHまたは M^+ 対イオンである、請求項80に記載の方法。

【請求項83】

前記化合物のC20炭素原子上の置換基が、適切な場合、以下と置き換わっており、

10

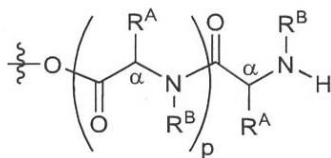
20

30

40

50

【化 2 7】



式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 である、

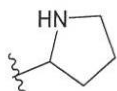
請求項 80 に記載の方法。

【請求項 8 4】

それぞれの R^A が、独立して、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、 p -ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリプトファン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、2-ヒドロキシエチル（ホモセリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、メルカプトメチル（システイン）、メチルチオメチル（S-メチルシステイン）、2-メルカプトエチル（ホモシステイン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル（ヒドロキシリジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、または 3-ウレイドプロパン-1-イル（シトルリン）であり；

それぞれの R^B が H であるか、または、 R^B が、隣接する R^A および N 原子と一緒にあって、プロリル側鎖：

【化 2 8】



を形成しており；

p が 0、1、または 2 である、

請求項 83 に記載の方法。

【請求項 8 5】

それぞれの R^A が、独立して、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、ベンジル（フェニルアラニン）、または 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

R^B が H であり；

p 0、1、または 2、

請求項 84 に記載の方法。

【請求項 86】

それぞれの R^A が、独立して、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、ベンジル（フェニルアラニン）、または 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

それぞれの R^B が H であり；

p が 0、1、または 2 である、

請求項 84 に記載の方法。

10

【請求項 87】

p が 0 である、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 88】

p が 1 である、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 89】

p が 1 であり；

1 つ目の R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり、2 つ目の R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり； R^B のそれぞれが H であり（ジペプチド Val-Val）；または、

1 つ目の R^A が 2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり、2 つ目の R^A が 2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり； R^B のそれぞれが H であり（ジペプチド Leu-Leu）；または、

20

1 つ目の R^A がメチル（アラニン）であり、2 つ目の R^A がメチル（アラニン）であり； R^B のそれぞれが H であり（ジペプチド Ala-Ala）；または

1 つ目の R^A が 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；2 つ目の R^A が 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり； R^B のそれぞれが H であり（ジペプチド Lys-Lys）；または

1 つ目の R^A が水素であり；2 つ目の R^A が 4-アミノブタン-1-イルであり、 R^B のそれぞれが H である（ジペプチド Gly-Lys）、

請求項 84 に記載の方法。

30

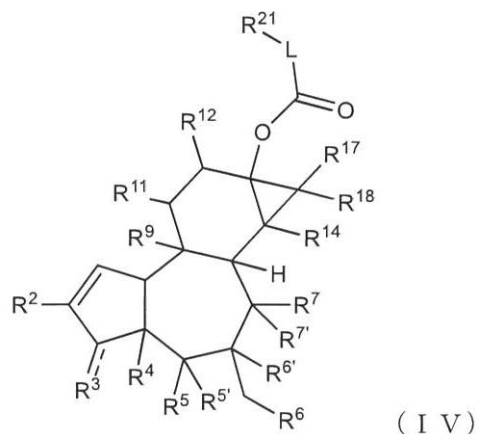
【請求項 90】

グリシン以外のアミノ酸の α -炭素が、それぞれ、L または D 立体配置である、請求項 83～89 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

前記化合物が式 (IV) の化合物：

【化 29】

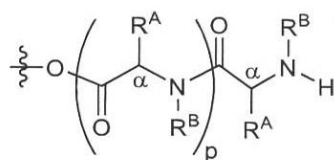


40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；

50

【化 3 0】



L は C₀ ~ C₆ アルキルアリレン、C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリレン、C₀ ~ C₆ アルキル C₃ ~ C₇ シクロアルキレン、C₁ ~ C₁₂ アルキレン、または C₂ ~ C₁₂ アルケニレンであり、前記 C₁ ~ C₁₂ アルキレンまたは C₂ ~ C₁₂ アルケニレンは、所望に

より、OHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

10

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k はHまたは M^+ 対イオンである、

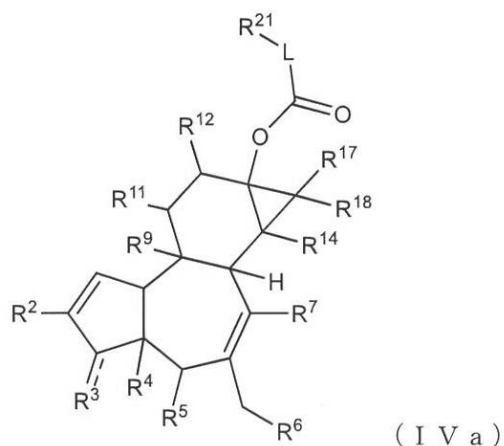
請求項1～38のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項92】

前記化合物が式(IVa)の化合物：

【化31】



30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---)が結合である場合の環炭素に二重結合したOであるか、または $-OR^a$ であり； R^a はHまたは $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

40

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、Hまたは $-OR^b$ であり、 R^b はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

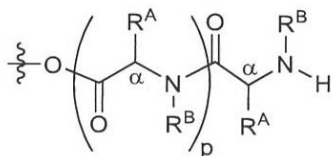
R^6 はOH、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、ハロ、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-N(R^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキルC(

50

O) OR^k であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【化32】



10

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は0、1、または2であり；

R^7 はHまたはOHであり；

R^9 は OR^e であり、 R^e はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

20

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} はH、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロシクロアルキル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-$ アリール、または $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロアリールであり；

R^{14} はHまたは OR^g であり； R^g はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、OHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

30

R^{21} はH、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

40

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k はHまたは M^+ 対イオンである、

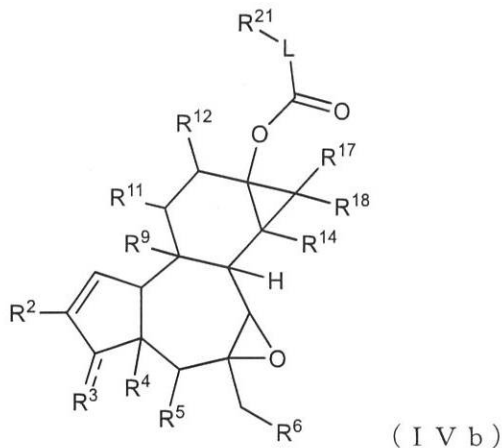
請求項91に記載の方法。

50

【請求項 9 3】

前記化合物が式 (I V b) の化合物

【化 3 3】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

20

R^3 は、(—) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-O R^a$ であり； R^a は H または $-C(O) R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

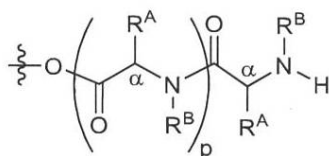
R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-O R^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、OH、ハロ、 $-O P(O)(O R^{b'})_2$ 、または $-O C(O) R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(N R^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O) O R^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

30

R^6 は、

【化 3 4】



40

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

50

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} は H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-アリール$ 、または $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-ヘテロアリール$ であり；

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、OH または $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

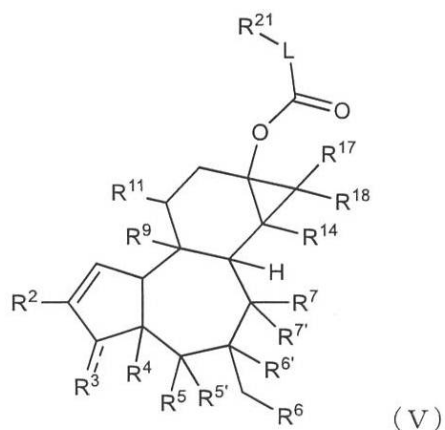
R^k は H または M^+ 対イオンである、

請求項 91 に記載の方法。

【請求項 94】

前記化合物が式 (V) の化合物：

【化 35】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；

式中、

、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

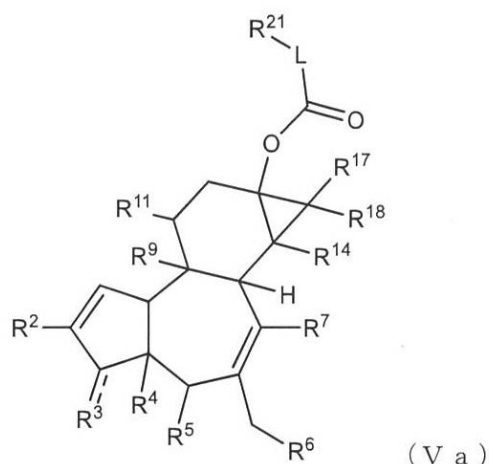
R^k はHまたは M^+ 対イオンである、

請求項92に記載の方法。

【請求項95】

前記化合物が式(Va)の化合物：

【化37】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体；

または、その鏡像異性体もしくは製薬上許容される塩であり；

式中、

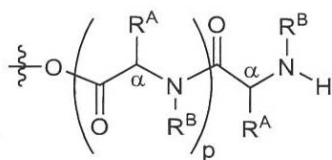
R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---)が結合である場合の環炭素に二重結合したOであるか、または $-OR^a$ であり； R^a はHまたは $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、Hまたは $-OR^b$ であり、 R^b はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R⁶ は、
【化 3 8】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、またはR^B が、R^A と、R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

R⁷ は H または OH であり；

R⁹ は OR^e であり、R^e は H、C₁～C₆ アルキル、またはアリールであり；

R¹¹ は C₁～C₄ アルキルであり；

R¹⁴ は H または OR^g であり；R^g は H または C₁～C₆ アルキルであり；

R¹⁷ および R¹⁸ は、それぞれ独立して、C₁～C₄ アルキルまたは C₁～C₄ アルキル-OR^h であり、R^h は H または C₁～C₆ アルキルであり；

L は C₀～C₆ アルキルアリレン、C₀～C₆ アルキルヘテロアリレン、C₀～C₆ アルキル C₃～C₇ シクロアルキレン、C₁～C₁₂ アルキレン、または C₂～C₁₂ アルケニレンであり、前記 C₁～C₁₂ アルキレンまたは C₂～C₁₂ アルケニレンは、所望により、OH または C₁～C₄ アルキルで置換されており；

R²¹ は H、-OH、-SH、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃～C₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ C₅～C₁₂ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または -C(O)OR^k であり、前記 C₃～C₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ C₅～C₁₂ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J¹ により置換されており；所望により、前記スピロ C₅～C₁₂ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、C₁～C₄ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₀～C₆ アルキル C₃～C₇ シクロアルキル、C₀～C₆ アルキルヘテロシクリル、C₀～C₆ アルキルアリール、または C₀～C₆ アルキルヘテロアリールであり、前記 C₃～C₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J¹ により置換されており；

J¹ は OH、CN、ハロ、C₁～C₄ アルキル、およびハロ C₁～C₄ アルキルから選択され；

R^k は H または M⁺ 対イオンである、

請求項 91 に記載の方法。

【請求項 96】

前記化合物が式 (Vb) の化合物

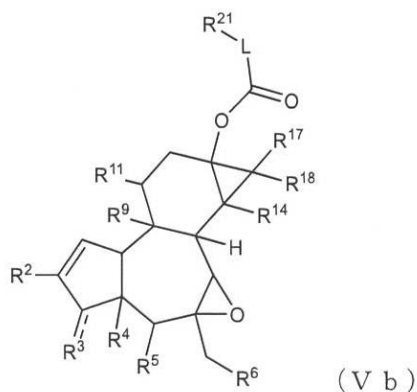
10

20

30

40

【化 3 9】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(――) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

20

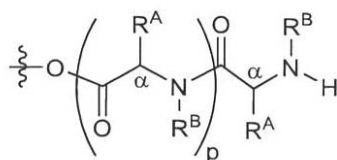
R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

30

R^6 は、

【化 4 0】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

40

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

50

L は $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、OH または $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2 R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

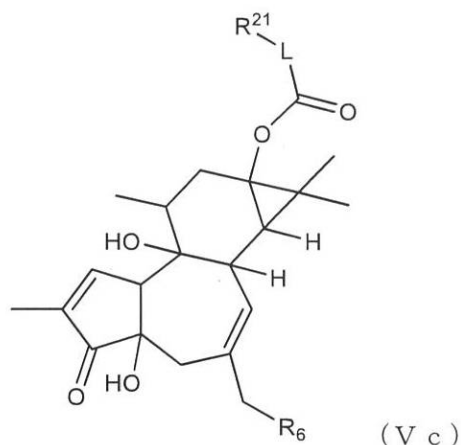
J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k は H または M^+ 対イオンである、
請求項 91 に記載の方法。

【請求項 97】

前記化合物が式 (Vc) の化合物：

【化 41】

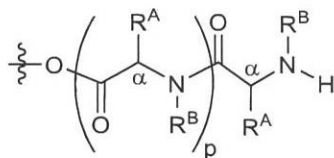


または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-N(R^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【化 4 2】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

Lは $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、OHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k はHまたは M^+ 対イオンである、

請求項91に記載の方法。

【請求項98】

前記化合物が式(Vd)の化合物：

10

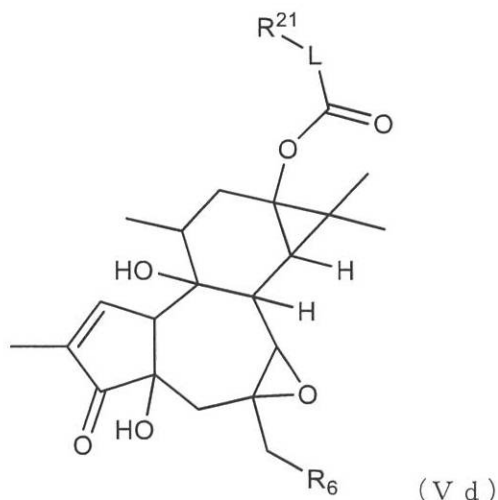
20

30

40

50

【化 4 3】



10

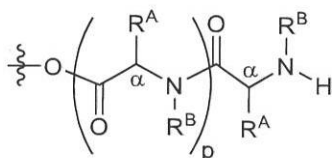
または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

20

R^6 は、

【化 4 4】



30

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

40

Lは $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、OHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ

50

C₅～C₁₂シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、C₁～C₄アルキルにより、またはN原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

それぞれのR^jは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキル、C₀～C₆アルキルヘテロシクリル、C₀～C₆アルキルアリール、またはC₀～C₆アルキルヘテロアリールであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；

J¹はOH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルから選択され；

R^kはHまたはM⁺対イオンである、

請求項91に記載の方法。

【請求項99】

R²¹がC₃～C₇シクロアルキルであり、前記C₃～C₇シクロアルキルが所望により1～3個のJ¹で置換されている、

請求項91～98のいずれか一項に記載の方法。

【請求項100】

前記C₃～C₇シクロアルキルがシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルからなる群から選択され、前記C₃～C₇シクロアルキルが所望により1～3個のJ¹で置換されている、請求項99に記載の方法。

【請求項101】

R²¹がヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが所望により1～3個のJ¹で置換されている、

請求項91～98のいずれか一項に記載の方法。

【請求項102】

前記ヘテロシクリルがオキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、およびアザパニルからなる群から選択され、前記ヘテロシクリルが所望により1～3個のJ¹で置換されている、請求項101に記載の方法。

【請求項103】

R²¹がアリールであり、前記アリールは所望により1～3個のJ¹で置換されている、

請求項91～98のいずれか一項に記載の方法。

【請求項104】

R²¹がフェニルまたはナフチルであり、前記フェニルまたはナフチルは所望により1～3個のJ¹で置換されている、

請求項103に記載の方法。

【請求項105】

R²¹がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは所望により1～3個のJ¹で置換されている、

請求項91～98のいずれか一項に記載の方法。

【請求項106】

前記ヘテロアリールがピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、キノキサリニル、およびキノリルからなる群から選択され、前記ヘテロアリールが所望により1～3個のJ¹で置換されている、請求項105に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 107】

R^{21} がアダマンチルであり、前記アダマンチルは所望により 1～3 個の J^1 で置換されている、

請求項 91～98 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

R^{21} がスピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルであり、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルは、0～2 個の炭素原子が N、O、および S から選択される 0～2 個のヘテロ原子と置き換わっており、所望により、1～3 個の J^1 で、または、N 原子が存在する場合は N-保護基で、置換されている、

請求項 91～98 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 109】

R^{21} が 5～12 員の架橋ビシクリルであり、前記架橋ビシクリルは、0～2 個の炭素原子が N、O、および S から選択される 0～2 個のヘテロ原子と置き換わっており、所望により、1～3 個の J^1 で、または、N 原子が存在する場合は N-保護基で、置換されている、

請求項 91～98 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 110】

L が $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_3 \sim C_6$ アルキレン、または $C_3 \sim C_{12}$ アルキルである、請求項 91～109 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 111】

L が $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $C_3 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_3 \sim C_{12}$ アルケニレンである、請求項 91～109 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 112】

R^6 が $-OH$ である、請求項 91～111 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 113】

R^6 が $-OP(O)(OR^{b'})_2$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリアル、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリアルである、請求項 91～111 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 114】

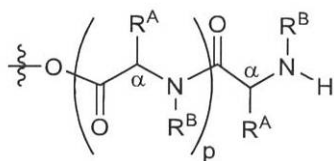
R^6 が $-OC(O)R^c$ であり、 R^c は $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており； R^k は H または M^+ 対イオンである、請求項 91～111 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 115】

R^6 が、

【化 45】



40

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

50

p は 0、1、または 2 である、

請求項 9 1 ~ 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

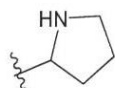
それぞれの R^A が、独立して、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリプトファン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒロドキシメチル（セリン）、2-ヒドロキシエチル（ホモセリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、メルカプトメチル（システイン）、メチルチオメチル（S-メチルシステイン）、2-メルカプトエチル（ホモシステイン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル（ヒドロキシリジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、または 3-ウレイド-プロパン-1-イル（シトルリン）であり；

10

それぞれの R^B が H であるか、または、 R^B が、隣接する R_A および N 原子と一緒にあって、プロリル側鎖；

20

【化 4 6】



を形成しており；

p が 0、1、または 2 である、

請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

それぞれの R^A が、独立して、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒロドキシメチル（セリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、ベンジル（フェニルアラニン）、または 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

30

R^B が H であり；

p 0、1、または 2、

請求項 1 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

それぞれの R^A が、独立して、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、ベンジル（フェニルアラニン）、または 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

40

それぞれの R^B が H であり；

p が 0、1、または 2 である、

請求項 1 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

p が 0 である、請求項 1 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

p が 1 である、請求項 1 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

50

p が 1 であり；

1 つ目の R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり、2 つ目の R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり； R^B のそれぞれが H であり（ジペプチド Val-Val）；または、

1 つ目の R^A が 2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり、2 つ目の R^A が 2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり； R^B のそれぞれが H であり（ジペプチド Leu-Leu）；または、

1 つ目の R^A がメチル（アラニン）であり、2 つ目の R^A がメチル（アラニン）であり； R^B のそれぞれが H であり（ジペプチド Ala-Ala）；または

1 つ目の R^A が 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；2 つ目の R^A が 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり； R^B のそれぞれが H であり（ジペプチド Lys-Lys）；または

1 つ目の R^A が水素であり；2 つ目の R^A が 4-アミノブタン-1-イルであり、 R^B のそれぞれが H である（ジペプチド Gly-Lys）

請求項 116 に記載の方法。

【請求項 122】

グリシン以外のアミノ酸の α -炭素が、それぞれ、L または D 立体配置である、請求項 115 ~ 121 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 123】

前記化合物が表 2 の化合物からなる群から選択される、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 124】

前記化合物の C20 炭素原子上の置換基が $-OP(O)(OR^{b'})_2$ と置き換わっており、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである、請求項 123 に記載の方法。

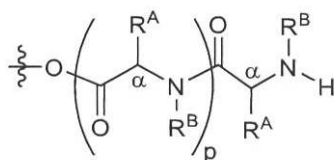
【請求項 125】

前記化合物の C20 炭素原子上の置換基が $-OC(O)R^c$ と置き換わっており、 R^c は $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2 つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成しており； R^k は H または M^+ 対イオンである、請求項 123 に記載の方法。

【請求項 126】

前記化合物の C20 炭素原子上の置換基が、適切な場合、以下で置換されており

【化 47】



式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 である、

請求項 123 に記載の方法。

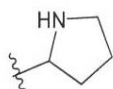
【請求項 127】

それぞれの R^A が、独立して、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリプトファン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒロドキシメチル（セリン）、2-ヒドロキシエチル（ホモセリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、メルカプトメチル（システイン）、メチルチオメチル（S-メチルシステイン）、2-メルカプトエチル（ホモシステイン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル（ヒドロキシリジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、または3-ウレイドプロパン-1-イル（シトルリン）であり；

10

それぞれの R^B がHであるか、または、 R^B が、隣接する R_A およびN原子と一緒にあって、プロリル側鎖：

【化48】



20

を形成しており；

p が 0、1、または 2 である、

請求項 126 に記載の方法。

【請求項 128】

それぞれの R^A が、独立して、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒロドキシメチル（セリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

30

R^B がHであり；

p 0、1、または 2、

請求項 126 に記載の方法。

【請求項 129】

それぞれの R^A が、独立して、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

それぞれの R^B がHであり；

40

p が 0、1、または 2 である、

請求項 126 に記載の方法。

【請求項 130】

p が 0 である、請求項 126 に記載の方法。

【請求項 131】

p が 1 である、請求項 126 に記載の方法。

【請求項 132】

p が 1 であり；

1つ目の R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり、2つ目の R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり； R^B のそれぞれがHであり（ジペプチドVal-Val）；また

50

は、

1つ目の R^A が2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり、2つ目の R^A が2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり； R^B のそれぞれがHであり（ジペプチドLeu-Leu）；または、

1つ目の R^A がメチル（アラニン）であり、2つ目の R^A がメチル（アラニン）であり； R^B のそれぞれがHであり（ジペプチドAla-Ala）；または

1つ目の R^A が4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；2つ目の R^A が4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり； R^B のそれぞれがHであり（ジペプチドLys-Lys）；または

1つ目の R^A が水素であり；2つ目の R^A が4-アミノブタン-1-イルであり、 R^B のそれぞれがHである（ジペプチドGly-Lys）、

請求項126に記載の方法

【請求項133】

グリシン以外のアミノ酸の α -炭素が、それぞれ、LまたはD立体配置である、請求項126～132のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ジテルペノイド系プロテインキナーゼC（PKC）調節化合物は、抗がん活性および細胞傷害活性を示す。これらの化合物の研究のほとんどが、ホルボールエステルおよびプロストラチンなどのチグリアンジテルペノイドである。これらの化合物の生物学的効果は、細胞構造および遺伝子発現を制御または調節するシグナル経路の制御において重要な役割を果たす、PKC酵素のトランス活性化、転位置、および抑制によって仲介されると考えられている。

【背景技術】

【0002】

PKC酵素の活性化とがん細胞増殖に対するその阻害効果の関連性は、ヒトがんにおけるPKC変異の研究によって裏付けられており、これらの研究では、PKC変異の大部分が機能喪失型変異であることが発見された（Antal et al., Cell, 2015, 160:489-502）。様々ながん種にPKC機能喪失変異が存在することは、PKC酵素が腫瘍抑制因子として働いている可能性を示唆している。プロストラチンを用いた研究では、その抗腫瘍効果が、がん遺伝子K-RASを特異的に標的とするPKC酵素の活性化によって生じ得ることが示唆されている（Wang et al., Cell, 2015, 163(5):1237-1251参照）。異なるチグリアンジテルペノイド化合物である、ホルボールミリステート13-アセテート（PMA）も、PKC酵素、さらにはPKCが関与しない機構に対するその作用によって、腫瘍成長に対する阻害効果を示す（Bond et al., Int. J. Cancer, 2007, 121:1445-1454）。

【0003】

がんに対する効果に加えて、PKC酵素は、免疫応答の調節も行うようである（Isakov & Altman, Front Immunol., 2013, 4:384）。例えば、PKC- θ は、T細胞受容体のクラスターリングおよびTCRを介したT細胞活性化と関連しており（Sun et al., Nature, 2000, 404:402-407；Anderson et al., Autoimmunity, 2006, 39(6):469-478）、一方、PKC- ϵ は、活性化マクロファージにおけるLPSを介したシグナル伝達に関与しているようである（Castrillo et al., J Exp Med., 2001, 194(9):1231-1242）。しかしながら、免疫応答におけるPKC酵素の役割は、より複雑な可能性がある。PKC- δ の欠損は、B細胞における寛容性（すなわち、自己寛容）の活性化には関与しているが、免疫原性B細胞反応の活性化には関与していない可能性がある（Meckle

nbrauker et al., Nature, 2002, 416:860-865)。PKC δ が欠損しているヒト患者は、重篤な自己免疫と、免疫不全様B細胞欠損を呈する (Salzer et al., Blood, 2013, 121(16):3112-6)。別のPKCアイソフォームであるPKC β も、B細胞活性の調節に関与しているようである。PKC β ノックアウトを有するマウスは、B細胞活性化に障害があって、B細胞受容体刺激後の増殖不能性を呈し、また、他のT細胞非依存的免疫応答に欠陥がある (Lim et al., Immunology, 2015, 146:508-522)。PKC μ は、MyD88依存性TLRシグナル経路に必須であり、PKC μ シグナル伝達は、NLRP3インフラマソームの完全成熟に必要である (Park et al., J Immunol., 2009, 182(10):6316-6327; Zhang et al., J Exp Med., 2017, 214(9):2671-2693)。

10

【発明の概要】

【0004】

本開示は、本明細書で開示されるプロテインキナーゼC (PKC) 調節化合物が免疫系を増強または刺激するという、本明細書に示される発見に基づく。ある研究では、PKC調節化合物の腫瘍内注射は、大部分の動物において腫瘍の壊死を引き起こしただけでなく、最初の腫瘍が根絶された動物において腫瘍細胞を再暴露した後の再定着を防ぐ持続的な免疫記憶ももたらした。最初の腫瘍が根絶された動物において異なるがん細胞種に暴露したところ、その異なるがん細胞種の定着が防がれなかったことから、この持続的な免疫記憶は、PKC調節化合物で処置されたがん細胞種に特異的であった。免疫不全マウスにおけるヒトがん細胞の異種移植片を含む研究ではこの効果が見られず、再定着の防止における免疫応答の関与が裏付けられた。

20

【0005】

この結果は、PKC調節化合物が、がん細胞に対する免疫応答を増強または刺激することを示しており、がん、特に転移した、または異なる部位に定着したがんの治療における係る化合物の使用に関して、および、このような効果が有益であろう他の疾患または状態における免疫応答を増強または刺激するためのこの化合物の使用に関して、影響を与える。

【0006】

したがって、一態様において、本開示は、免疫系を増強または刺激するための、方法、および、PKC調節化合物、特に本開示のPKC活性化化合物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、対象における免疫系を増強または刺激するのに有効な量のPKC活性化剤を必要とする対象に投与することによる、対象における免疫応答を増強または刺激する方法を提供する。

30

【0007】

いくつかの実施形態において、免疫応答の刺激または増強は、がんもしくはがん抗原、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍に対するものである。いくつかの実施形態において、がん、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍を治療する方法は、がんもしくはがん抗原、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍に対する免疫応答を刺激または増強するのに十分な有効量のPKC活性化剤を必要とする対象に投与することを含む。

40

【0008】

いくつかの実施形態において、PKC活性化化合物は、がんもしくはがん抗原が存在する場所に、または前がん性の病変もしくは増殖に、または良性腫瘍に、局所的に、例えば腫瘍内に、または許容できる場合は外用的に、投与される。

【0009】

いくつかの実施形態において、前記方法または使用は、がんもしくはがん抗原、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍に対する免疫応答をさらに刺激または増強するための、有効量のPKC活性化剤の、1回もしくは複数回の追加の用量を投与するこ

50

と、または投与、を含む。いくつかの実施形態において、前記1回または複数回の追加の用量または投与は、少なくとも、第一のがんもしくはがん抗原のローカスもしくは塊もしくは部位と異なる第二のがんのローカスもしくは塊もしくは部位、または、第一の前がん性の病変もしくは増殖と異なる部位における第二の前がん性の病変もしくは増殖、または、第一の両性腫瘍のローカスもしくは塊もしくは部位と異なる第二の良性腫瘍のローカスもしくは塊もしくは部位に対するものである。

【0010】

いくつかの実施形態において、投与される有効量は、がんもしくはがん抗原を含有する細胞、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍の壊死を誘導するのに十分な量である。いくつかの実施形態において、投与または処置は、非標的のがんのローカスもしくは塊、または非標的のがん抗原発現細胞、または非標的の前がん性の病変もしくは増殖、または非標的の良性腫瘍における退縮を誘導するのに有効である。いくつかの実施形態において、投与または治療は、がん、がん抗原、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍に対する免疫記憶を生じさせるのに有効である。

10

【0011】

いくつかの実施形態において、治療の対象のがんは、腺がん、副腎皮質がん、肛門がん、血管肉腫、胆道がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、皮膚リンパ腫、子宮内膜がん、食道がん、線維肉腫、線維黄色腫、頭頸部がん、腸がん、肝臓がん、肺がん、肥満細胞腫、口腔がん、卵巣がん、膵がん、腎がん、前立腺がん、唾液腺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、咽喉がん、甲状腺がん、子宮がん、腔がん、肉腫、または軟部組織がん (soft tissue carcinoma) である。

20

【0012】

いくつかの実施形態において、治療の対象のがんは、白血病またはリンパ腫などの血液系がんである。いくつかの実施形態において、血液系がんは、リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、リンパ腫 (例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、有毛細胞性慢性骨髄性白血病 (CML)、および多発性骨髄腫である。

【0013】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象の前がん性の病変もしくは増殖は、日光角化症である。

30

【0014】

いくつかの実施形態において、免疫応答の刺激または増強は、良性腫瘍を治療するためのものである。

【0015】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象の良性腫瘍は、腺腫、線維腫、脂肪腫、筋腫、神経腫、乳頭腫、または骨軟骨肉腫である。いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象の良性腫瘍は、基底細胞がん、神経線維腫、皮膚線維腫、類表皮腫、または血管腫である。

【0016】

いくつかの実施形態において、免疫応答の刺激または増強は、創傷の治療のためのものである。いくつかの実施形態において、創傷を治療する方法は、創傷を治療するために、有効量のPKC活性化剤化合物を必要とする対象に投与することを含む。

40

【0017】

いくつかの実施形態において、PKC活性化剤は、創傷に局所的 (locally) に投与される。いくつかの実施形態において、PKC活性化剤は、創傷に外用的 (topically) に投与される。

【0018】

いくつかの実施形態において、創傷の治療は、創傷治癒を促進するために、および／または創傷の感染を治療もしくは予防するために、有効量のPKC活性化剤化合物を投与すること、を含む。いくつかの実施形態において、創傷の感染を予防するために、または創

50

傷の持続性もしくは既存の感染を治療するために、有効量の P K C 活性化剤が投与される。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態において、創傷治癒速度を増加させるために、有効量の P K C 活性化剤が投与される。いくつかの実施形態において、創傷組織の瘢痕、特に過剰な瘢痕を低減するために、有効量の P K C 活性化剤が投与される。

【 0 0 2 0 】

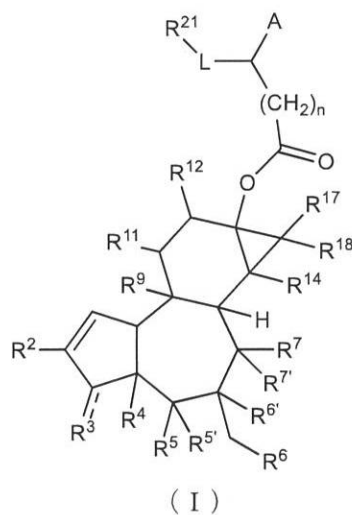
いくつかの実施形態において、投与された有効量の P K C 活性化剤は、ケロイドまたは肥厚性瘢痕である瘢痕を低減する。

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態において、本方法で使用するための P K C 活性化剤化合物は、ジテルペノイド系 P K C 活性化剤化合物である。いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I) の化合物：

【 0 0 2 2 】

【 化 1 】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

A は -OH、-C(O)OR¹、または -NR¹³R^{13'} であり；

R¹ は H または M + 対イオンであり；

R² は C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R³ は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または -OR^a であり；R^a は H または -C(O)R^{a1} であり、R^{a1} は C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₀ ~ C₆ アルキルアリール、または C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリールであり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、H または -OR^b であり、R^b は H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₀ ~ C₆ アルキルアリール、または C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリールであり；

R^{5'} および R^{6'} は、それぞれ独立して、H または OH であり、あるいは、R^{5'} および R^{6'} は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

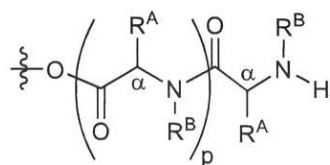
R⁶ は、OH、ハロ、-OP(O)(OR^{b'})₂、または -OC(O)R^c であり、それぞれの R^{b'} は、独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₀ ~ C₆ アルキルアリール、または C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリールであり；R^c は、-C₁ ~ C₆ アルキル、-C₁ ~ C₆ アルキル-(NR^{c1})₂、または -C₁ ~ C₆ アルキル C(O)OR^k であり；R^{c1} は、H、C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または、2 つの R^{c1}

がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R⁶は、

【0023】

【化2】



10

であり、式中、

R^Aの各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、R^Aの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^Bの各発生箇所は、独立して、Hであるか、またはR^Bが、隣接するR^Aと、R^Bに結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、R^Bの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R⁶はHまたはOHであり、R⁷はHであり、あるいは、R⁶およびR⁷は、結合を形成しているか、または共通のO原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

20

R⁷はHまたはOHであり；

R⁹はOR^eであり、R^eはH、C₁～C₆アルキル、またはアリールであり；

R¹¹はC₁～C₄アルキルであり；

R¹²はH、-OH、-OC(O)R^fであり、R^fはC₁～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニル、-脂肪族C₀～C₁₂-C₃～C₇シクロアルキル、-脂肪族C₀～C₁₂-ヘテロシクロアルキル、-脂肪族C₀～C₁₂-アリール、または-脂肪族C₀～C₁₂-ヘテロアリールであり；

R¹³およびR¹³は、それぞれ独立して、HまたはC₁～C₄アルキルであり；

30

R¹⁴はHまたはOR^gであり；R^gはHまたはC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸は、それぞれ独立して、C₁～C₄アルキルまたはC₁～C₄アルキル-OR^hであり、R^hはHまたはC₁～C₆アルキルであり；

Lは存在しないか、C₁～C₁₂アルキレン、またはC₂～C₁₂アルケニレンであり、C₁～C₁₂アルキレンまたはC₂～C₁₂アルケニレンは、所望により、C₁～C₄アルキルで置換されており；

R²¹はH、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、5～12員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または-C(O)OR^kであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており、所望により、前記スピロC₅～C₁₂シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、C₁～C₄アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

40

それぞれのR^jは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキル、C₀～C₆アルキルヘテロシクリル、C₀～C₆アルキルアリール、またはC₀～C₆アルキルヘテロアリールであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；

50

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

n は 0 または 1 である。

【0024】

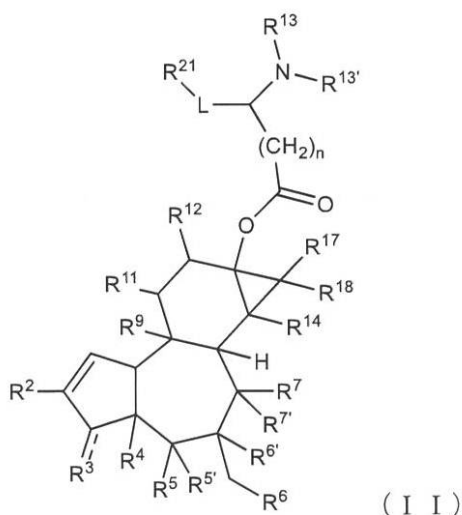
いくつかの実施形態において、 A は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 A は $-C(O)OR^1$ であり、 R^1 は H または M^+ 対イオンである。いくつかの実施形態において、 A は $-NR^{13}R^{13'}$ であり、 R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0025】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (II) の化合物：

【0026】

【化3】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

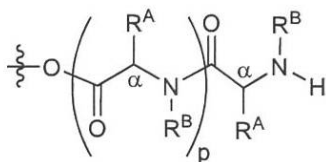
$R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、H または OH であり、あるいは、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0027】

【化 4】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R^6 はHまたはOHであり、 R^7 はHであり、あるいは、 R^6 および R^7 は、結合を形成しているか、または共通のO原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^7 はHまたはOHであり；

R^9 は OR^e であり、 R^e はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} はH、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロシクロアルキル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ アリール、または一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロアリールであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} はHまたは OR^g であり； R^g はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

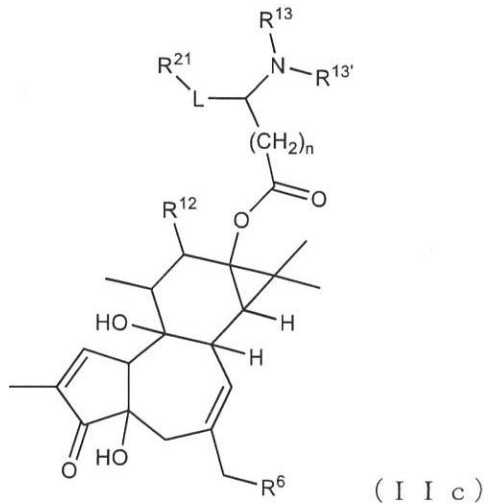
nは0または1である。

【0028】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I I c) の化合物：

【0029】

【化5】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；

式中、

20

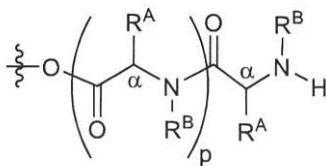
R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0030】

【化6】

30



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

40

pは0、1、または2であり；

R^{12} はH、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂族C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂族C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロシクロアルキル、 $-脂族C_0 \sim C_{12}-$ アリール、または $-脂族C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロアリールであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ ア

50

ルキルで置換されており；

R^{21} は H 、 $-S(O)_2 R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの 1～2 個の炭素原子は、 N 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N -保護基により置換されており；

10

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

n は 0 または 1 である。

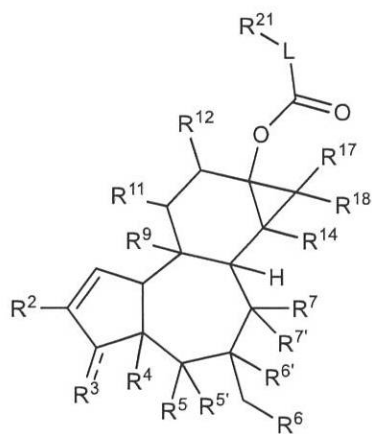
20

[0031]

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (IV) の化合物：

[0032]

[化 7]



(IV)

30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；

式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

40

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 H または $-OR^b$ であり、 R^b は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

$R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、 H または OH であり、あるいは、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^6 は、 OH 、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、そ

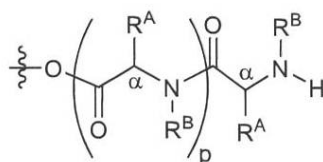
50

れぞれの R^b は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、 N 、 O 、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0033】

【化8】



10

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、 H であるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

20

p は 0、1、または 2 であり；

R^6 は H または OH であり、 R^7 は H であり、あるいは、 R^6 および R^7 は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} は H 、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}$ アリール、または一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}$ ヘテロアリールであり；

30

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 OH または $C_1 \sim C_4$ アルキルにより置換されており；

40

R^{21} は H 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの 1～2 個の炭素原子は N 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N -保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$

50

アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k は H または M^+ 対イオンである。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】図1は、リン酸化PKCタンパク質（p-PKC）およびリン酸化ERK1/2タンパク質（p-ERK1/2）の各レベルを測定することによって評価された、ジテルペノイド化合物によるA549非小細胞肺癌細胞におけるPKC活性化を示している。

10

【図2】図2は、リン酸化PKCタンパク質（p-PKC）およびリン酸化ERK1/2タンパク質（p-ERK1/2）の各レベルを測定することによって評価された、ジテルペノイド化合物によるA549非小細胞肺癌細胞におけるPKC活性化を示している。

【図3】図3は、リン酸化PKCタンパク質（p-PKC）およびリン酸化ERK1/2タンパク質（p-ERK1/2）の各レベルを測定することによって評価された、ジテルペノイド化合物によるA549非小細胞肺癌細胞におけるPKC活性化を示しており、プロストラチン（K101）は比較用に提供されている。

【図4-1】図4Aは、リン酸化PKCタンパク質（p-PKC）およびリン酸化ERK1/2タンパク質（p-ERK1/2）の各レベルに基づいた、ジテルペノイド化合物によるA549非小細胞肺癌細胞におけるPKC活性化を示している。

20

【図4-2】図4Bは、リン酸化PKD/PKC μ （p-PKC）およびリン酸化PKC δ の各レベルを測定することによって評価された、ジテルペノイド化合物によるA549非小細胞肺癌細胞におけるPKC活性化を示している。

【図5】図5は、Panc1膵がん細胞株における、K-Ras幹細胞性経路阻害のマーカである、リン酸化CaMKii（p-CaMKii）のレベルに対する、選択されたジテルペノイド化合物の効果を示している。

【図6-1】図6A～図6Dは、異なるジテルペノイド化合物で処理されたPanc1膵がん細胞株によるスフェア形成を示している。

30

【図6-2】図6A～図6Dは、異なるジテルペノイド化合物で処理されたPanc1膵がん細胞株によるスフェア形成を示している。

【図6-3】図6A～図6Dは、異なるジテルペノイド化合物で処理されたPanc1膵がん細胞株によるスフェア形成を示している。

【図6-4】図6A～図6Dは、異なるジテルペノイド化合物で処理されたPanc1膵がん細胞株によるスフェア形成を示している。

【図7】図7は、Panc2.13膵がん細胞株異種移植片を有するマウスにおけるPanc2.13腫瘍へのジテルペノイド化合物の腫瘍内投与（7回の毎日注射）の効果を示している。

【図8-1】図8（パネルA～F）は、PKC活性化化合物で処理された末梢血単核球（PMBC）調製物における、各種サイトカインのレベルを示している。パネルA：IFN γ ；パネルB：GM-CSF；パネルC：IL-13；パネルD：IL-2；パネルE：TNF- α ；およびパネルF：IL-6。IFN γ 発現、GM-CSF発現、およびIL-13発現は、PKC活性化化合物によって、用量依存的に強力に誘導された（DMSOの最大で10倍を超える増加）。記号は以下の通りである：PMA+Iono. = PMA 50 ng/mL + イオノマイシン 1 μ g/mL；Resi.：レシキモド（TLR7/8）；LPS = グラム陰性細菌外膜由来のリポ多糖；K-47 = K101-C1347；K-802 = K101-C134802；およびK-801 = K101-C134801

40

【図8-2】図8（パネルA～F）は、PKC活性化化合物で処理された末梢血単核球（

50

P M B C) 調製物における、各種サイトカインのレベルを示している。パネル A : I F N γ ; パネル B : G M - C S F ; パネル C : I L - 1 3 ; パネル D : I L - 2 ; パネル E : T N F - α ; およびパネル F : I L - 6 。 I F N γ 発現、G M - C S F 発現、および I L - 1 3 発現は、P K C 活性化剤化合物によって、用量依存的に強力に誘導された (D M S O の最大で 1 0 倍を超える増加) 。記号は以下の通りである : P M A + I o n o . = P M A 5 0 n g / m L + イオノマイシン 1 μ g / m L ; R e s i . : レシキモド (T L R 7 / 8) ; L P S = グラム陰性細菌外膜由来のリポ多糖 ; K - 4 7 = K 1 0 1 - C 1 3 4 7 ; K - 8 0 2 = K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 2 ; および K - 8 0 1 = K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1

【図 9 - 1】図 9 (パネル A ~ D) は、同所性 4 T 1 - l u c 2 乳がん転移モデルにおける化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 のインビボ効力の結果を示している。パネル A : 溶媒 (上段パネル) または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 (下段パネル) で処置後の 4 T 1 - l u c 2 腫瘍を担持する各雌 B a l b / c マウスの生物発光シグナル。パネル B : 溶媒 (左) または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 (右) で処置後の 4 T 1 - l u c 2 腫瘍を担持する代表的な雌 B a l b / c マウスの生物発光像。パネル C : 溶媒または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 を 4 T 1 - l u c 2 腫瘍担持雌 B a l b / c マウスに投与した後の動物生存曲線。死亡事例には動物の死亡または 殺を含めた。パネル D : 2 8 日目の溶媒 (上段) または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 (下段) で処置後の 4 T 1 - l u c 2 腫瘍を担持する代表的な雌 B a l b / c マウスにおける肺転移の生物発光像。生物発光シグナルを適切に示すために、溶媒処置マウスの原発腫瘍位置 (腹部) は遮蔽した。

【図 9 - 2】図 9 (パネル A ~ D) は、同所性 4 T 1 - l u c 2 乳がん転移モデルにおける化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 のインビボ効力 の結果を示している。パネル A : 溶媒 (上段パネル) または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 (下段パネル) で処置後の 4 T 1 - l u c 2 腫瘍を担持する各雌 B a l b / c マウスの生物発光シグナル。パネル B : 溶媒 (左) または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 (右) で処置後の 4 T 1 - l u c 2 腫瘍を担持する代表的な雌 B a l b / c マウスの生物発光像。パネル C : 溶媒または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 を 4 T 1 - l u c 2 腫瘍担持雌 B a l b / c マウスに投与した後の動物生存曲線。死亡事例には動物の死亡または 殺を含めた。パネル D : 2 8 日目の溶媒 (上段) または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 (下段) で処置後の 4 T 1 - l u c 2 腫瘍を担持する代表的な雌 B a l b / c マウスにおける肺転移の生物発光像。生物発光シグナルを適切に示すために、溶媒処置マウスの原発腫瘍位置 (腹部) は遮蔽した。

【図 9 - 3】図 9 (パネル A ~ D) は、同所性 4 T 1 - l u c 2 乳がん転移モデルにおける化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 のインビボ効力 の結果を示している。パネル A : 溶媒 (上段パネル) または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 (下段パネル) で処置後の 4 T 1 - l u c 2 腫瘍を担持する各雌 B a l b / c マウスの生物発光シグナル。パネル B : 溶媒 (左) または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 (右) で処置後の 4 T 1 - l u c 2 腫瘍を担持する代表的な雌 B a l b / c マウスの生物発光像。パネル C : 溶媒または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 を 4 T 1 - l u c 2 腫瘍担持雌 B a l b / c マウスに投与した後の動物生存曲線。死亡事例には動物の死亡または 殺を含めた。パネル D : 2 8 日目の溶媒 (上段) または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 (下段) で処置後の 4 T 1 - l u c 2 腫瘍を担持する代表的な雌 B a l b / c マウスにおける肺転移の生物発光像。生物発光シグナルを適切に示すために、溶媒処置マウスの原発腫瘍位置 (腹部) は遮蔽した。

【図 1 0】図 1 0 は、M C 3 8 シンジェニックモデルにおける、単剤としての、または抗 P D 1 抗体と組み合わせられた、K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 のインビボ効力研究の結果を示している。K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 を、単剤として、または抗 P D 1 と組み合わせ、M C 3 8 腫瘍担持雌 C 5 7 / 6 J マウスに投与した後の動物の生存率 (左パネル : 低用量群 ; 右パネル : 高用量群) 。

【図 1 1 - 1】図 1 1 (パネル A ~ C) は、腫瘍内 (I T) 注射による、C T 2 6 シンジェニックモデルにおける、単剤としての化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 のインビボ効力研究の結果を示している。パネル A : 溶媒または化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 を C T

26 腫瘍担持雌 B a l b / c マウスに投与した後の腫瘍体積；データポイントは群平均腫瘍体積を表す。エラーバーは平均値の標準誤差（S E M）を表す。パネル B：溶媒または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 処置群の動物生存曲線；死亡事例には動物の死亡と 殺を含めた。パネル C：対照マウスおよび化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 で予め処置された腫瘍根絶マウスへの、C T 2 6 細胞の再移植後の腫瘍体積（左パネル）および 4 T 1 細胞の移植後の腫瘍体積（右パネル）；データポイントは群平均を表し、エラーバーは平均値の標準誤差（S E M）を表す。

【図 1 1 - 2】図 1 1（パネル A ~ C）は、腫瘍内（I T）注射による、C T 2 6 シンジェニックモデルにおける、単剤としての化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 のインビボ効力研究の結果を示している。パネル A：溶媒または化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 を C T 2 6 腫瘍担持雌 B a l b / c マウスに投与した後の腫瘍体積；データポイントは群平均腫瘍体積を表す。エラーバーは平均値の標準誤差（S E M）を表す。パネル B：溶媒または K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 処置群の動物生存曲線；死亡事例には動物の死亡と 殺を含めた。パネル C：対照マウスおよび化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 で予め処置された腫瘍根絶マウスへの、C T 2 6 細胞の再移植後の腫瘍体積（左パネル）および 4 T 1 細胞の移植後の腫瘍体積（右パネル）；データポイントは群平均を表し、エラーバーは平均値の標準誤差（S E M）を表す。

【図 1 2】図 1 2 は、化合物 K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 C 2 0 0 3 の 1 回腫瘍内注射の 2 4 時間後の、ヘマトキシリン-エオシン（H & E）染色および抗 C D 3 1 抗体での免疫組織化学（I H C）による腫瘍組織切片の分析を示している。

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 5】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、内容によって特に明示されていない限り、複数形を包含する。よって、例えば、「タンパク質（a p r o t e i n）」と言う場合、2 つ以上のタンパク質を包含し、「化合物（a c o m p o u n d）」と言う場合、2 つ以上の化合物を指す。

【0 0 3 6】

また、特に記載がない限り、「または」の使用は「および／または」を意味する。同様に、「含む（c o m p r i s e）」、「含む（c o m p r i s e s）」、「含むこと（c o m p r i s i n g）」、「含む（i n c l u d e）」、「含む（i n c l u d e s）」、および「含むこと（i n c l u d i n g）」は、交換可能であり、限定を意図するものではない。

【0 0 3 7】

さらに、様々な実施形態の説明が「含むこと（c o m p r i s i n g）」という語を使用している場合に理解されるべきこととして、当業者であれば、いくつかの具体例において、実施形態が、「から本質的になる（c o n s i s t i n g e s s e n t i a l l y o f）」または「からなる（c o n s i s t i n g o f）」という表現を用いて代わりに説明され得ることを理解するであろう。

【0 0 3 8】

図面を含む上記の概要と、下記の詳細な説明は共に例示と説明のみを目的としており、本開示を限定するものではないことを理解されたい。本明細書で使用される節の見出しは構成のみを目的としており、記載された発明の主題を限定するものと解釈されるべきではない。

【0 0 3 9】

1. 定義

本開示に関して、本明細書の説明で使用されている専門用語および科学用語は、特に別の定義がなされていない限り、当業者によって共通に理解される意味を有する。したがって、以下の用語は、以下に記載されるような意味を有することが意図される。

【0 0 4 0】

「アルキル」とは、1 ~ 2 0 個の炭素原子、具体的には 1 ~ 1 2 個の炭素原子（C₁ ~

C₁₂またはC_{1~12}）、より具体的には（C₁～C₈またはC_{1~8}）炭素原子からなる、直鎖状または分岐鎖状の炭化水素基を指す。例示的な「アルキル」としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、およびs-ペンチルが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0041】

「アルケニル」とは、2～20個の炭素原子、具体的には2～12個の炭素原子（C₂～C₁₂またはC_{2~12}）、最も具体的には2～8個（C₂～C₈またはC_{2~8}）の炭素原子からなり、少なくとも1つの二重結合を有する、直鎖状または分岐鎖状の炭化水素基を指す。例示的な「アルケニル」としては、ビニルエテニル、アリル、イソプロペニル、1-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、3-ブ
10 テニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、および5-ヘキセニルが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0042】

「アルキニル」とは、2～12個の炭素原子（C₂～C₁₂またはC_{2~12}）、具体的には2～8個の炭素原子（C₂～C₈またはC_{2~8}）からなり、少なくとも1つの三重結合を含む、直鎖状または分岐鎖状の炭化水素基を指す。例示的な「アルキニル」としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-
20 ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、および5-ヘキシニルが挙げられる。

【0043】

「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」とは、それぞれ対応するアルキル、アルケニル、およびアルキニルの、直鎖状または分岐鎖状の二価の炭化水素基を指す。前記「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」は、所望により、例えばアルキル、アルキルオキシ、ヒドロキシル、カルボニル、カルボキシル、ハロ
、ニトロなどにより置換されていてもよい。

【0044】

「脂肪族」とは、構成炭素原子からなる鎖の並びが、置換または非置換、直鎖状または分岐状、且つ／または環式であることを特徴とする、有機化合物を指す。脂肪族化合物は、当該化合物の分子構造の一部として芳香環を含まない。脂肪族化合物は、1～20個（C₁～C₂₀またはC_{1~20}）の炭素原子、1～12個（C₁～C₁₂またはC_{1~12}）の炭素原子、または、特に1～8個（C₁～C₈またはC_{1~8}）の炭素原子を有し得る。
30

【0045】

置換基に関しての「低級」とは、基が1～6個の炭素原子を有することを指す。

【0046】

「シクロアルキル」とは、炭素原子からなる任意の安定な単環系または多環系であって、そのいずれの環も飽和しているものを指す。「シクロアルケニル」とは、炭素原子から
40 なる任意の安定な単環系または多環系であって、その少なくとも1つの環が部分的に不飽和であるものを指す。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロアルキル、およびトリシクロアルキル（例えば、アダマンチル）が挙げられるが、これらに限定はされない。

【0047】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」とは、1～3個の炭素原子がヘテロ原子に置き換わっている、置換または非置換の、3～14員の、単環式または二環式の、非芳香族の炭化水素を指す。炭素原子と置換し得るヘテロ原子および／またはヘテロ原子基としては、-O-、-S-、-S-O-、-NR'-、-PH-、-S(O)-、-
50

S(O)₂-, -S(O)NR', -S(O)₂NR'などが挙げられ、これらの組み合わせも含まれるが、これらに限定はされず、ここで、それぞれのR'は独立して水素または低級アルキルである。例としては、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、2,3-ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、アザパニルなどが挙げられる。

【0048】

「炭素環」、「カルボシクリル」、および「炭素環式」とは、本明細書で使用される場合、環の各原子が炭素である、非芳香族の、飽和または不飽和の、環を指す。前記環は、単環式であってもよく、二環式であってもよく、三環式であってもよく、より高次の環であってもよい。よって、「炭素環」、「カルボシクリル」、および「炭素環式」という語は、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系を包含し：好ましくは、炭素環は、3～14個の原子、例えば3～8個または5～7個の原子、例えば6個の原子、を含有する。

10

【0049】

「アリール」とは、6～14員の、単環式または二環式の炭素環であって、単環式環は芳香族であり、二環式環における環のうち少なくとも一方は芳香族であるものを指す。特に記載がない限り、この基の結合価は、結合価の規則が許す、当該ラジカル内のいずれの環のいずれの原子に位置していてもよい。「アリール」基の例としては、フェニル、ナフチル、インデニル、ビフェニル、フェナントレニル、ナфтаセニルなどが挙げられる。

20

【0050】

「ヘテロアリール」とは、一方もしくは両方の環の少なくとも1つ炭素原子が、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子と置き換わっているか、または、一方もしくは両方の環の少なくとも2つの炭素原子が独立して窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子と置き換わっている、単環式環系と二環式環系の両方を含む、芳香族の複素環を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、5～6員の単環式、または7～11員の二環式環系であり得る。「ヘテロアリール」群の例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリルなどが挙げられる。

30

【0051】

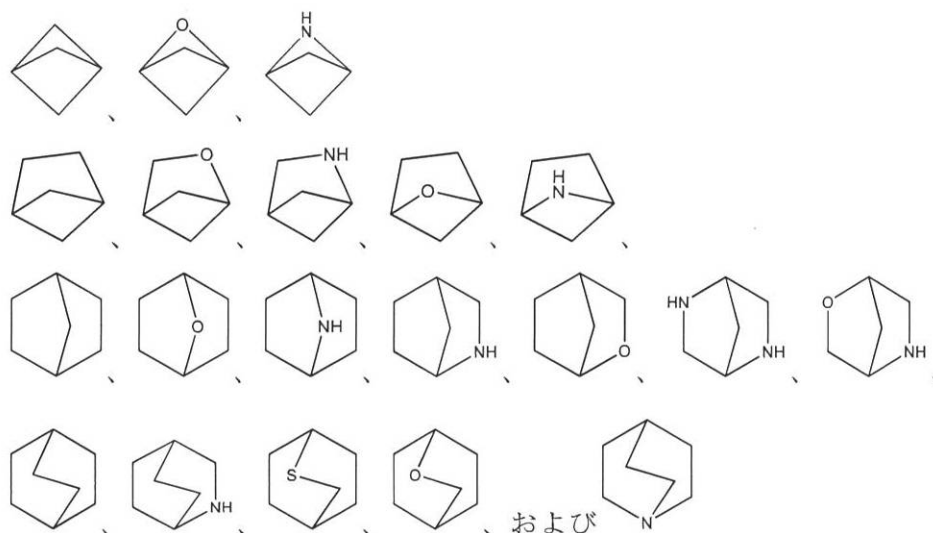
「架橋二環式」とは、少なくとも1つの架橋を有する、任意の二環式環系、すなわち、炭素環式または複素環式の、飽和または部分不飽和の、二環式環系を指す。IUPACによって定義されているように、「架橋」は、2つの橋頭を繋げる非分岐原子鎖または原子または原子価結合であり、ここで「橋頭」は、3個以上の骨格原子（水素を除く）に結合している、環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態において、架橋二環式基は、5～12個の環員を有し、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する。このような架橋二環式基としては、以下に記載の基が挙げられ、それぞれの基は任意の置換可能な炭原子または窒素原子における分子の残部に結合している。特に記載がない限り、架橋二環式基は、所望により、脂肪族基の場合で記載されたような1または複数の置換基で置換されている。追加として、または代替として、架橋二環式基の任意の置換可能な窒素が、所望により置換されている。例示的な架橋二環式基としては以下が挙げられる：

40

【0052】

50

【化 9】



10

「縮合環」とは、2つ以上の環が少なくとも1つの結合と2つの原子とを共有している環系を指す。「縮合アリール」および「縮合ヘテロアリール」とは、それぞれ、別の環と少なくとも1つの結合および2つの原子を共有しているアリールおよびヘテロアリールを少なくとも1つ有する環系を指す。

20

【0053】

「カルボニル」とは、 $-C(=O)-$ を指す。カルボニル基は、種々の置換基でさらに置換されることで、酸、酸ハロゲン化物、アルデヒド、アミド、エステル、およびケトンを含む、様々なカルボニル基を形成している場合がある。例えば、 R' がアルキルである $-C(=O)R'$ は、アルキルカルボニルと称される。いくつかの実施形態において、 R' は、所望により置換された以下から選択される：アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル。

【0054】

30

「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。

【0055】

「ハロアルキル」とは、1または複数のハロゲン原子で置換されたアルキルを指す。好ましくは、前記アルキルは、1～3個のハロゲン原子で置換されている。

【0056】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ を指す。

【0057】

「オキシ」とは、 $-O-$ 基を指し、様々な置換基を有することで、エーテルおよびエステルを含む様々なオキシ基を形成している場合がある。いくつかの実施形態において、オキシ基は、 R' が所望により置換された以下から選択される $-OR'$ である：アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル。

40

【0058】

「アシル」とは、 $-C(=O)R'$ を指し、 R は水素、または所望により置換された、本明細書で定義されるようなアルキル、ヘテロアルキル、シクロ(cyclo)アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルである。例示的なアシル基としては、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

50

【0059】

「アルキルオキシ」または「アルコキシ」とは、 R' が所望により置換されたアルキルである $-OR'$ を指す。

【0060】

「アリールオキシ」とは、 R' が所望により置換されたアリールである $-OR'$ を指す。

【0061】

「カルボキシ」とは、 $-COO^-$ または $COOM$ (H または M^+ 対イオン) を指す。

【0062】

「カルバモイル」とは、それぞれの R' が独立して、 H 、並びに所望により置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される、 $-C(O)NR'R'$ を指す。

10

【0063】

「シアノ」とは $-CN$ を指す。

【0064】

「エステル」とは、 R' が所望により置換された以下から選択される、 $-C(=O)OR'$ などの基を指し、あるいは $-C(O)OR'$ と表記される：アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル。

【0065】

「シリル」とは、 Si を指し、様々な置換基を有する場合があります、例えば $-SiR'R'$ 、 R' であり、ここで R' は本明細書で定義された通りである。例えば、それぞれの R' は、独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ(heterocyclo)アルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される。本明細書で定義されているように、シリル基に存在する任意のヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基は、 O 、 N 、および S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する。

20

【0066】

「チオール」とは $-SH$ を指す。

【0067】

「スルファニル」とは、 R' が所望により置換された以下から選択される $-SR'$ を指す：アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ(heterocyclo)アルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル。例えば、 R がアルキルである $-SR$ は、アルキルスルファニルである。

30

【0068】

「スルホニル」とは、 $-S(O)_2-$ を指し、様々な置換基を有することで、スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステル、およびスルホンを含む、様々なスルホニル基を形成し得る。例えば、 R' がアルキルである $-S(O)_2R'$ は、アルキルスルホニルと称される。 $-S(O)_2R'$ のいくつかの実施形態において、 R' は、所望により置換された以下から選択される：アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ(heterocyclo)アルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル。

40

【0069】

「アミノ」または「アミン」とは、それぞれの R' が、独立して、 H および所望により置換された以下から選択される $-NR'R'$ 基または $-NR'R'R'$ 基を指す：アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルファニル、スルフィニル、スルホニルなど。例示的なアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、メチルスルホニルアミノ、フラニル-

50

オキシースルファミノなどが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0070】

「アミド」とは、それぞれの R' が独立して H、および所望により置換された以下から選択される $-C(=O)NR'$ 、 R' などの基を指す：アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル。

【0071】

「スピロアルキル」とは、本明細書で使用される場合、1個の共通の炭素原子を介し結合している2つの脂環式環を有する、モノスピロ化合物を指す。いくつかの実施形態において、スピロ化合物は、合計5～12個の環原子を有する（例えば、 $C_5 \sim C_{12}$ または $C_5 \sim 12$ ）。いくつかの実施形態において、1または複数の炭素原子が、酸素、窒素、または硫黄などのヘテロ原子と置き換わっていることがある。例示的なスピロアルキル化合物としては、特に、スピロ[3, 3]ヘプチル、スピロ[3, 4]オクチル、およびスピロ[3, 5]デシルが挙げられる。

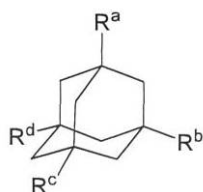
10

【0072】

「アダマンチル」とは、以下の構造式の化合物を指し：

【0073】

【化10】



20

所望により存在する置換が、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d のうちの1または複数上に存在していることがある。アダマンチルとしては、アルキル、ハロ、OH、 NH_2 、およびアルコキシを含む1または複数の置換基により置換された、置換アダマンチル、例えば、1-アダマンチルまたは2-アダマンチル、が挙げられる。例示的な誘導体としては、メチルアダマンタン (methy ladamatane)、ハロアダマンタン、ヒドロキシアダマンタン、およびアミノアダマンタン（例えば、アマンタジン）が挙げられる。

30

【0074】

「N-保護基」とは、本明細書で使用される場合、合成手順中の望ましくない反応から、窒素原子を保護することを目的とした基を指す。例示的なN-保護基としては、アセチルおよびt-ブチルアセチル、ピバロイルなどのアシル基、メチルオキシカルボニルおよびt-ブチルオキシカルボニル (Boc) などのアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) およびフルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc 基) などのアリールオキシカルボニル基、並びにベンゾイルなどのアロイル基が挙げられるが、これらに限定はされない。N-保護基は Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition, P. G. M. Wuts, ed., Wiley (2014) で説明されている。

40

【0075】

「所望により存在する」または「所望により」とは、記載される事象または状況が生じても生じなくてもよく、この記述が、その事象または状況が生じる場合と、その事象または状況が生じない場合とを包含することを言っている。例えば、「所望により置換されたアルキル」とは、置換されていても置換されていなくてもよいアルキル基を指し、この記述が置換アルキル基および非置換アルキル基の両方を包含することを言っている。

【0076】

「置換された」とは、本明細書で使用される場合、基の1または複数の水素原子が、製薬化学で一般に使用される置換基としての原子または基と置き換わっていることを意味す

50

る。それぞれの置換基は、同じであることも異なっていることもある。好適な置換基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、OR'（例えば、ヒドロキシル、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびプロポキシ）、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、エーテル、エステル、カルバメートなど）、ヒドロキシアリール、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシアルキルオキシ、ペルハロアルキル、アルキルオキシアルキル、SR'（例えば、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールアルキルチオなど）、S+R'2、S(O)R'、SO2R'、NR'R''（例えば、一級アミン（すなわち、NH2）、二級アミン、三級アミン、アミド、カルバメート、ウレアなど）、ヒドラジド、ハロ、ニトリル、ニトロ、スルフィド、スルホキシド、スルホン、スルホンアミド、チオール、カルボキシ、アルデヒド、ケト、カルボン酸、エステル、アミド、イミン、およびイミドが挙げられるが、これらに限定はされず、そのセレノ誘導体およびチオ誘導体を含み、上記置換基のそれぞれは所望によりさらに置換されていることがある。芳香族炭素環を有する官能基が置換されている実施形態において、そのような置換は、典型的には、約10個未満の置換、より好ましくは約1～5個であり、約1または2個の置換が好ましい。

【0077】

「立体異性体」とは、同じ結合によって結合している同じ原子から構成されているが、異なる三次元構造を有しており、交換可能でない、化合物を指す。よって、ある化合物に対する「その立体異性体」には、その化合物のあらゆる立体異性体および立体異性体の混合物が含まれ、また、「鏡像異性体」も含まれ、鏡像異性体とは、各分子が重ね合わせるできない互いの鏡像である2つの立体異性体を指す。化合物が複数のキラル中心を有する場合、その化合物は、個々のジアステレオマーとして、またはジアステレオマーの混合物として存在し得る。

【0078】

「互変異性体」とは、分子のある原子から同一分子の別の原子へのプロトン移動のことを言っている。よって、ある化合物に関する「その互変異性体」は、その化合物のあらゆる互変異性体を包含する。

【0079】

「プロドラッグ」とは、活性を有する薬剤を放出するために、体内または適切なインビトロ条件などの使用条件下での変換を必要とする、活性化合物（例えば、薬剤）の誘導体を指す。プロドラッグは、活性を有する薬剤に変換されるまで薬理学的に不活性である場合が多いが、必ずしもそうである必要はない。プロドラッグは、活性のために部分的に必要であると考えられる当該薬剤内の官能基をプロ基（pro group）でマスクすることで、特定の使用条件下で切断などの変換を起こして官能基を、したがって活性を有する薬剤を放出するプロ部分（promoiety）を形成させることにより得ることができる。プロ部分の切断は、加水分解反応などのように自発的に進行してもよいし、あるいは、別の薬剤（酵素など）、光、酸、または物理的パラメーターもしくは環境パラメーターへの暴露の変化（温度の変化など）などによって触媒または誘導されてもよい。この薬剤は、プロドラッグが投与される細胞に存在する酵素または胃の酸性条件などの、使用条件に内因的なものであってもよく、あるいは、外因的に供給されてもよい。

【0080】

活性薬剤の官能基をマスクすることでプロドラッグを得るのに適した、様々なプロ基、および結果として得られるプロ部分が、使用できる。例えば、ヒドロキシル官能基は、スルホン酸、エステル、またはカーボネートプロ部分としてマスクされている場合があり、これは、インビボで加水分解されてヒドロキシル基を生じ得る。アミノ官能基は、アミド、カルバメート、イミン、ウレア、ホスフェニル、ホスホリル、またはスルフェニルプロ部分としてマスクされている場合があり、これは、例えば、インビボまたは適切なインビトロ条件下で加水分解されて、アミノ基を生じ得る。カルボキシル基は、エステル（シリルエステルおよびチオエステルを含む）、アミド、またはヒドラジドプロ部分としてマス

クされている場合があり、これは、インビボで加水分解されて、カルボキシル基を生じ得る。プロドラッグの範囲内に含まれるものとしては、特に、「生加水分解性 (b i o h y d r o l y z a b l e) カーボネート」基、「生加水分解性ウレイド」基、「生加水分解性カルバメート」基、「生加水分解性エステル」基、「生加水分解性アミド」基、および「生加水分解性ホスフェート」基である。

【0081】

「溶媒和物」とは、PKC活性化剤化合物などの溶質と溶媒とにより形成される、様々な化学量論組成の複合体を指す。このような溶媒は、溶質の生物活性への干渉が最小限となるように選択される。溶媒は、例示であって限定はされないが、水、エタノール、または酢酸であり得る。

【0082】

「水和物」とは、水とPKC活性化剤化合物などの溶質との組み合わせを指し、水は水としてのその分子状態を保ちながら、吸収、吸着、または溶質（例えば、PKC活性化剤化合物）の結晶格子内に含有されている。

【0083】

「製薬上許容される塩」は、本明細書に記載の化合物上に存在する特定の置換基に応じて、比較的に無毒性の酸または塩基により調製された、活性化合物の塩を包含することが意図される。本発明の化合物が比較的に酸性の官能性を含む場合、係る化合物の中性型を無溶媒または好適な不活性溶媒中で十分量の所望の塩基と接触させることで、塩基付加塩が得られることがある。薬剤的に許容できる塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩、または同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的に塩基性の官能性を含む場合、係る化合物の中性型を無溶媒または好適な不活性溶媒中で十分量の所望の酸と接触させることで、酸付加塩が得られることがある。薬剤的に許容できる酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、リン酸、部分的に中和されたリン酸、硫酸、部分的に中和された硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸に由来するもの、並びに、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的に無毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸 (g a l a c t u n o r i c a c i d) などのような有機酸の塩も挙げられる。本開示のある特定の化合物は、当該化合物が塩基付加塩または酸付加塩に変換されることを可能にする、塩基性官能性と酸性官能性の両方を含む場合がある。好適な塩の一覧が Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) および Journal of Pharmaceutical Science, 66:2 (1977) に見出され、それぞれはその全体が参照によって本明細書に援用される。

【0084】

「薬剤的に許容できる担体」または「薬剤的に許容できる医薬品添加物 (e x c i p i e n t)」とは、少なくとも1つの治療薬と共に対象に投与することができ、当該薬剤の治療量を送達するのに十分な用量で投与された場合に、その薬理活性を破壊せず、概して安全、無毒、且つ生物学的にも他の場合にも好ましくないものではない、医薬品添加物 (e x c i p i e n t)、担体、またはアジュバントを指す。

【0085】

「K-RAS」とは、低分子量GTPアーゼであり且つシグナル伝達に関与するRASタンパク質ファミリーのメンバーである、カーステン・ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログを指す。例示的なヒトK-RASの核酸配列およびタンパク質配列は、それぞれ GenBank 番号 M54968.1 および AAB414942.1 に提供されている。「K-RAS」は、本明細書で使用される場合、ヒトK-RASタンパク質の、オーソログ

10

20

30

40

50

および種間ホモログを含む、バリエントを包含する。

【0086】

「変異型K-RASポリペプチド」、「変異型K-RASタンパク質」、および「変異型K-RAS」は、同義的に使用され、対応する野生型K-RAS配列と比較した場合に、少なくとも1つのK-RAS変異を含むK-RASポリペプチドを指す。ある特定の例示的な変異型K-RASポリペプチドとしては、アレルバリエント、スプライスバリエント、誘導体バリエント、置換バリエント、欠失バリエント、挿入バリエント、および融合ポリペプチドが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0087】

「N-RAS」とは、低分子量GTPアーゼであり且つシグナル伝達に關与するRASタンパク質ファミリーのメンバーである、神経芽腫RASウイルス(V-RAS)がん遺伝子ホモログを指す。例示的なヒトN-RASの核酸配列およびタンパク質配列は、それぞれNCBIアクセッション番号NP_002515およびGeneBankアクセッション番号X02751に提供されている。「N-RAS」は、本明細書で使用される場合、ヒトN-RASタンパク質の、オーソログおよび種間ホモログを含む、バリエントを包含する。

10

【0088】

「変異型N-RASポリペプチド」、「変異型N-RASタンパク質」、および「変異型N-RAS」は、同義的に使用され、対応する野生型N-RAS配列と比較した場合に、少なくとも1つのN-RAS変異を含むN-RASポリペプチドを指す。ある特定の例示的な変異型N-RASポリペプチドとしては、アレルバリエント、スプライスバリエント、誘導体バリエント、置換バリエント、欠失バリエント、挿入バリエント、および融合ポリペプチドが挙げられるが、これらに限定はされない。

20

【0089】

「H-RAS」とは、低分子量GTPアーゼであり且つシグナル伝達に關与するRASタンパク質ファミリーのメンバーである、ハーベイ・ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログを指す。例示的なヒトH-RASの核酸配列およびタンパク質配列は、それぞれNCBIアクセッション番号P01112およびGeneBankアクセッション番号NM_176795に提供されている。「H-RAS」は、本明細書で使用される場合、ヒトH-RASタンパク質の、オーソログおよび種間ホモログを含む、バリエントを包含する。

30

【0090】

「変異型H-RASポリペプチド」、「変異型H-RASタンパク質」、および「変異型H-RAS」は、同義的に使用され、対応する野生型H-RAS配列と比較した場合に、少なくとも1つのH-RAS変異を含むH-RASポリペプチドを指す。ある特定の例示的な変異型H-RASポリペプチドとしては、アレルバリエント、スプライスバリエント、誘導体バリエント、置換バリエント、欠失バリエント、挿入バリエント、および融合ポリペプチドが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0091】

「活性化K-RAS」とは、野生型K-RASと比較して活性が増加しているK-RASの一形態を指す。K-RAS活性の活性化は、変異に起因するものか、または、いくつかの実施形態においては、K-RASタンパク質の過剰発現に起因するものであり得る。

40

【0092】

「活性化N-RAS」とは、野生型N-RASと比較して活性が増加しているN-RASの一形態を指す。N-RAS活性の活性化は、変異に起因するものか、または、いくつかの実施形態においては、N-RASタンパク質の過剰発現に起因するものであり得る。

【0093】

「活性化H-RAS」とは、野生型H-RASと比較して活性が増加しているH-RASの一形態を指す。H-RAS活性の活性化は、変異に起因するものか、または、いくつかの実施形態においては、H-RASタンパク質の過剰発現に起因するものであり得る。

【0094】

50

「変異」または「変異型」とは、アミノ酸配列またはポリヌクレオチド配列が、置換、挿入、および／または欠失により変化したものを指す。いくつかの実施形態において、変異配列またはバリエーション配列は、親配列と比較して、増加した、減少した、または実質的に同じ活性または特性を有し得る。

【0095】

「特定された」または「決定された」とは、1または複数の特定の特徴の有無についての、分析、検出、または処理の実行を指す。

【0096】

「野生型」または「天然起源の」とは、天然に存在する形態を指す。例えば、天然起源または野生型のポリペプチド配列またはポリヌクレオチド配列は、天然の供給源から単離可能であり、且つ、人間の操作によって意図的に改変されていない、生物内に存在する配列である。

【0097】

「対照」または「対照試料」または「対照群」とは、別の試料または群と比較される試料または群を指し、通常、対照試料または対照群は、1または複数の比較要素を除いて比較群と同じである。

【0098】

「選択する」とは、ある対象がある状態の発生を治療するために薬剤を投与されることとなることを、決定するプロセスを指す。選択は、例えば、1または複数の、識別可能な細胞因子、生理学的因子、または環境因子の存在に起因する、特定の疾患または状態に対する個々の感受性に基づくものであり得る。いくつかの実施形態において、選択は、例えば、対象を薬剤または治療に対して感受性、非感受性、応答性、または非応答性にする、バイオマーカーおよび／または薬物標的マーカーの存在を特定することによって評価されるような、対象が薬剤に対して応答性であるかどうかを判定または特定することに基づくものであり得る。

【0099】

「生物試料」とは、生物、特に哺乳動物から得られる、タンパク質、ペプチド、核酸、脂質、炭水化物、またはこれらの組み合わせなどの生体分子を含む、あらゆる試料を指す。哺乳動物の例としては、ヒト；ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、およびブタのような家畜動物（*veterinary animal*）；並びにマウス、ラット、および霊長類のような実験動物が挙げられる。いくつかの実施形態において、臨床背景のヒト対象は、患者と呼ばれる。生物試料としては、組織試料（組織切片および組織の針生検など）、細胞試料（例えば、パップスミアもしくは血液スミアなどの細胞診、または顕微解剖により得られた細胞試料）、または、細胞分画、細胞片、もしくは細胞小器官（細胞を溶解し、遠心分離または別の方法でそのコンパートメントを分離することで得られるものなど）が挙げられる。生物試料の他の例としては、血液、血清、尿、精液、糞便、脳脊髄液、間質液、粘膜、涙、汗、膿汁、生検組織（例えば、外科生検または針生検によって得られたもの）、乳頭吸引液、乳、腔液、唾液、スワブ（頬側スワブなど）、または第一生物試料に由来する生体分子を含有する任意の材料が挙げられる。特定の実施形態において、生物試料は、セルフリーポリヌクレオチドまたは細胞外ポリヌクレオチド、およびセルフリータンパク質または細胞外タンパク質などの、「無細胞試料」である。いくつかの実施形態において、セルフリーDNAまたはcfDNAとは、血液、特に血清から得られる、細胞外DNAを指す。

【0100】

「対象」とは、本明細書で使用される場合、哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、またはウサギを指す。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト以外の霊長類、例えばサル、チンパンジー、またはゴリラである。いくつかの実施形態において、対象はヒトであり、本明細書では患者と称されている場合がある。

【0101】

疾患、障害、または症候群を「治療すること」またはその「治療」は、本明細書で使用

10

20

30

40

50

される場合、(i) 疾患、障害、または症候群が対象において発生することを予防すること、すなわち、疾患、障害、または症候群に暴露された可能性があるまたはその素因がある可能性があるが、疾患、障害、または症候群の症状をまだ経験していないし、また呈してもいない、動物において、疾患、障害、または症候群の臨床症状が発生しないようにすること；(ii) 疾患、障害、または症候群を阻害すること、すなわち、その発生を抑止すること；並びに、(iii) 疾患、障害、または症候群を軽減すること、すなわち、疾患、障害、または症候群の退縮を引き起こすこと、を含む。当該技術分野で知られているように、全身送達と局所送達との比較、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与時期、薬物相互作用、および状態の重症度に対する調整が必要な場合があり、当業者による通例の実験法で、特に本開示に提供されたガイダンスを考慮して、確認可能である。

10

【0102】

「治療有効量」とは、疾患を治療するために動物に投与された場合に、そのような疾患、障害、または状態に対し治療効果を及ぼすのに十分な量を指す。

【0103】

2. 使用および方法

前述のように、本開示には、免疫応答を刺激または増強することにおけるPKC活性化の効果を示す結果が記載されている。ジテルペノイド系PKC活性化化合物、特に本明細書で開示される化合物は、PMBcにおけるサイトカインの産生を活性化し、自然免疫の発達において決定的な役割を果たす転写因子であるNFκB発現を活性化する。驚くべきことに、PKC活性化化合物の単回腫瘍内投与は、処置された動物の、再接種後のがん細胞の再定着に対する抵抗性によって示されるように、本明細書の化合物で処理されたがん細胞に対し持続性のある免疫記憶を誘導するようである。上述のように、適応免疫応答に障害がある、免疫不全動物を用いたがん細胞異種移植モデルにおいて、再接種後の再定着に対する抵抗性がないことは、腫瘍細胞の再定着に対する抵抗性における免疫系の役割を強く裏付けている。異なる組織由来のがん細胞を再接種しても再定着に対する頑健性のある抵抗性は得られないため、持続性のある免疫記憶は、治療されたがん種に特異的である。

20

【0104】

これらの結果は、腫瘍、特に転移性がんのような複数の部位に定着したがん、の治療；前がん性の病変または増殖の治療；良性腫瘍の治療；および、創傷の治療などの、免疫応答の活性化または増強から恩恵を受けるであろう他の障害または状態、の基礎を提供する。

30

【0105】

したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、有効量のPKC活性化化合物を必要とする対象に投与することを含む、免疫応答を刺激または増強する方法を提供する。いくつかの実施形態において、PKC活性化化合物は、以下でさらに説明されるような、ジテルペノイド系PKC活性化化合物である。いくつかの実施形態において、PKC活性化化合物は、本明細書で開示される化合物である。

【0106】

いくつかの実施形態において、免疫応答の刺激または増強は、必要とする対象における、がんもしくはがん抗原、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍に対するものである。いくつかの実施形態において、がんもしくはがん抗原、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍に対する免疫応答を刺激または増強する方法は、有効量のPKC活性化化合物を必要とする対象に投与することを含む。投与される化合物の量は、がん、がん抗原、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍に対する免疫応答を刺激または増強するのに有効な量である。

40

【0107】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、第一のがんローカスもしくは塊もしくは部位、または第一の前がん性の病変もしくは増殖、または第一の良性腫瘍のローカスもしくは塊もしくは部位に、局所投与される。いくつかの実施形態において、第一のがんの口

50

ーカスもしくは塊もしくは部位、または第一の前がん性の病変もしくは増殖、または第一の良性腫瘍のローカスもしくは塊もしくは部位とは、原発性のがんのローカスもしくは塊もしくは部位、または原発性の前がん性の病変もしくは増殖、または原発性の良性腫瘍のローカス 塊もしくは部位を指す。局所投与とは、がんの塊もしくは部位、がん抗原を発現している細胞の位置、または前がん性の病変もしくは増殖の塊もしくは部位、または良性腫瘍の塊もしくは部位への投与を指す。これは、静脈内投与または経口投与などの全身投与とは対照的である。

【0108】

前記方法のいくつかの実施形態において、前記化合物は、前記がんには腫瘍内に（例えば、腫瘍内注射を介して）、または前記前がん性の病変もしくは増殖には直接的に、または前記良性腫瘍には腫瘍内に、局所投与される。

10

【0109】

いくつかの実施形態において、許容可能または適切である場合、前記化合物は、外用的に、すなわち外用投与によって、投与される。

【0110】

いくつかの実施形態において、がんもしくはがん抗原、または前がん性の病変もしくは増殖、または良性腫瘍に対する免疫応答をさらに刺激または増強するために、1回または複数回の追加の有効量の前記化合物が投与される。

【0111】

いくつかの実施形態において、1回または複数回の追加の投与は、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または最大である10回の投与が含まれる。いくつかの実施形態において、1回または複数回の追加の投与は、同一の、がんもしくはがん抗原のローカスもしくは塊、または前がん性の病変もしくは増殖のローカスもしくは塊、または良性腫瘍のローカスもしくは塊に対する投与であり得る。いくつかの実施形態において、追加の投与は、例えば、前記化合物の投与によって誘導された壊死のゾーンまたはサイズまたは領域に基づいて、重複した領域に対する投与であり得る。いくつかの実施形態において、追加の投与は、例えば、前記化合物の投与によって誘導された壊死エリアのゾーンまたはサイズを超える、重複していないゾーンまたはエリアに対する投与であり得る。いくつかの実施形態において、重複していないゾーンまたはエリアへの投与は、がんもしくはがん抗原が存在する場所のローカスまたは塊、または前がん性の病変もしくは増殖のローカスもしくは塊、または良性腫瘍のローカスもしくは塊の一部または全部に、前記化合物を投与するために使用される。

20

30

【0112】

いくつかの実施形態において、1回または複数回の追加の投与は、例えば、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、12時間、18時間、24時間の時間間隔を空けられ、または、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間の時間間隔を空けられ、または、1週間、2週間、3週間、もしくは4週間の時間間隔を空けられる。それぞれの期間に、治療を構成するために、1回または複数回の投与が可能である。例えば、前記化合物の1回または複数回の投与による初回または第1の治療の後に、前記化合物の1回または複数回の投与の第2の治療を行うことができ、第1の治療は第2またはその後の治療と時間間隔を置いて行われる。いくつかの実施形態において、治療期間は、治療間の、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、12時間、18時間、24時間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、1週間、2週間、3週間、または4週間とし得る。

40

【0113】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、局所投与後、例えば静脈内投与または経口投与により全身投与され得る。いくつかの実施形態において、前記化合物は、全身投与後に、局所投与され得る。例えば、いくつかの実施形態において、化合物は、がんを治療するために、またはがん抗原に対する免疫応答を増強もしくは刺激するために、または前がん性の病変、もしくは良性腫瘍を治療するために、局所的に、例えば腫瘍内に投与され

50

、（a）対象内の複数の部位におけるがんもしくはがん抗原を発現しているがん細胞に対する免疫応答をさらに誘導するために、すなわち、転移性腫瘍の定着リスクを減少させるために；（b）前がん病変に対する免疫応答をさらに誘導するために、すなわち、前がん性の病変ががんに変換されるリスクを減少させるなどのために；または、（c）良性腫瘍に対する免疫応答をさらに誘導するために、すなわち、複数の部位に存在する良性腫瘍を治療する、もしくは良性腫瘍の再発リスクを減少させるなどのために、全身的に投与され得る。

【0114】

いくつかの実施形態において、1回または複数回の追加の投与または治療は、第一のがんもしくはがん抗原のがんローカスもしくは塊もしくは部位、または第一の前がん性の病変もしくは増殖、または第一の良性腫瘍のローカスもしくは塊もしくは部位の場所から、異なる位置、例えば遠位における、少なくとも、がんもしくはがん抗原のローカスまたは塊、または前がん性の病変もしくは増殖のローカスもしくは塊、または良性腫瘍のローカスもしくは塊に対するものである。いくつかの実施形態において、前記化合物は、第1もしくは原発性のがんもしくはがん抗原のローカスもしくは塊もしくは部位、または、第1もしくは原発性の前がん性の病変もしくは増殖、または、第1もしくは原発性の良性腫瘍のローカスもしくは塊もしくは部位において局所投与され、第2のがんもしくはがん抗原のローカスもしくは塊もしくは部位、または第2の前がん性の病変もしくは増殖、または第2の良性腫瘍のローカスもしくは塊もしくは部位に局所投与される。いくつかの実施形態において、第2のがんもしくはがん抗原のローカスもしくは塊もしくは部位、または第2の前がん性の病変もしくは増殖、または第2の良性腫瘍のローカスもしくは塊もしくは部位は、第1もしくは原発性のがんもしくはがん抗原のローカスもしくは塊もしくは部位、または第1もしくは原発性の前がん性の病変もしくは増殖、または第1もしくは原発性の良性腫瘍のローカスもしくは塊もしくは部位から遠位にある。

【0115】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、がん細胞、がん抗原を発現している細胞の壊死、または前がん性の病変もしくは増殖の壊死、または良性腫瘍細胞の壊死を誘導するのに有効な量で投与される。

【0116】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、非標的がんのローカスもしくは塊またはサテライトがんのローカスまたは塊の退縮または減少を誘導するのに有効な量で投与される。いくつかの実施形態において、サテライトがんのローカスまたは塊とも称される、非標的がんのローカスまたは塊は、例えば局所投与により治療されたがんのローカスまたは塊または部位から遠位である。

【0117】

いくつかの実施形態において、がんに対する免疫応答を増強または刺激することによる前記化合物による治療の対象のがんは、二次がんまたは転移性がんである。本明細書で 사용되는場合、二次がんとは、対象における複数の場所で発生するがんを指す。二次がんは、異なる部位における自発的発達、またはがん細胞のある部位から別の部位への転位から発生し得る。いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、転移性がんである。

【0118】

いくつかの実施形態において、転移性がんの治療は、PKC活性化剤化合物を、検出が可能であり、本明細書の化合物による治療のために十分なサイズの、原発性がんのローカスもしくは塊もしくは部位に、局所的に、例えば腫瘍内に、投与し、その後、遠位部位に存在し得るがん細胞、例えば、転移したが検出可能ではないがんに対する免疫応答をさらに増強するために、前記化合物による全身療法を行うことを含む。

【0119】

いくつかの実施形態において、転移性がんの治療は、例えば免疫系をプライミングするために、PKC活性化化合物を全身的に投与し、その後、前記がんの第1のローカスもし

10

20

30

40

50

くは塊もしくは部位に、局所的に、例えば腫瘍内に投与することを含む。

【0120】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、がんまたはがん抗原に対する免疫記憶を生じさせるのに有効な量で投与される。いくつかの実施形態において、このがんまたはがん抗原は、免疫原性のがんまたは免疫原性のがん抗原である。細胞死の際に放出され得る細胞内部に発現された、または細胞表面上に発現された、免疫原性がん抗原を含む、免疫原性のがん抗原としては、特に、NY-ESO-1（膀胱がん）；Her2（乳がん）；HPV16 E7（子宮頸がん）；CEA-がん胎児抗原（結腸直腸がん）、WT1（白血病）；MART-1、gp100、およびチロシナーゼ（黒色腫）；URLC10、VEGFR1、およびVEGFR2（非小細胞肺癌）；サバイビン（卵巣がん）；MUC1（膵がん）；並びに、MUC2（前立腺がん）が挙げられる。いくつかの実施形態において、がん抗原およびがん抗原を発現している細胞に対する免疫応答を刺激または増強するために、がん抗原を発現しているがん細胞がPKC活性化化合物で治療され得る。

10

【0121】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、特に、腺肉腫、副腎皮質がん、肛門がん、血管肉腫、胆道がん、膀胱がん、骨がん（例えば、骨肉腫）、脳がん（例えば、神経膠腫、星細胞腫、神経芽腫など）、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、皮膚リンパ腫、子宮内膜がん、食道がん、線維肉腫、線維黄色腫、頭頸部がん、血液系がん（例えば、白血病およびリンパ腫）、腸がん（小腸）、肝臓がん、肺がん（例えば、気管支がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌など）、マスト細胞がん、口腔がん、卵巣がん、膵がん、腎がん、前立腺がん、唾液腺がん、皮膚がん（例えば、基底細胞がん、黒色腫、扁平上皮がん）、胃がん、精巣がん、咽喉がん、甲状腺がん、子宮がん、膣がん、肉腫、および軟部組織がんから選択され得る。

20

【0122】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、膵がんである。いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象の膵がんは、膵臓腺がんまたは転移性膵がんである。いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、ステージ1、ステージII、ステージIII、またはステージIV膵臓腺がんである。

【0123】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、肺がんである。いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象の肺がんは、小細胞肺癌または非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象の非小細胞肺癌は、腺がん、扁平上皮がん、または大細胞がんである。いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象の肺がんは、転移性の肺がんである。

30

【0124】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、血液系がんである。いくつかの実施形態において、血液系がんは、急性リンパ芽球白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、有毛細胞性慢性骨髄性白血病（CML）、および多発性骨髄腫から選択される。

40

【0125】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、急性リンパ芽球白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、有毛細胞性慢性骨髄性白血病（CML）、および多発性骨髄腫から選択される白血病である。

【0126】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、およびバーキットリンパ腫から選択されるリンパ腫である。

【0127】

50

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、間葉系の特徴または間葉系の表現型によって特徴付けられるがんである。いくつかのがんにおいて、間葉系特徴の獲得は、がんの転移性（例えば、血管内異物侵入）および侵襲性に関連している。間葉系の特徴には、特に、転移能、侵襲性の増強、アポトーシスに対する抵抗性の上昇、および細胞外マトリックス（ECM）成分の産生増加が含まれ得る。これらの生理学的な特徴に加えて、間葉系の特徴は、特に、E-カドヘリン、N-カドヘリン、インテグリン、FSP-1、 α -SMA、ビメンチン、 β -カテニン、コラーゲンI、コラーゲンII、コラーゲンIII、コラーゲンIV、フィブロネクチン、ラミニン5、SNAI1、SNAI2、Twist-1、Twist-2、およびLef-1を含む、ある特定のバイオマーカーの発現を含み得る。いくつかの実施形態において、本明細書における化合物による治療のために選択されるがんとしては、特に、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、および結腸がんが挙げられる。いくつかの実施形態において、間葉系の特徴は、がん種に固有であるか、または、化学療法および／もしくは放射線療法によるがんの治療によって誘導されるか、または化学療法および／もしくは放射線療法によるがんの治療のために選択され得る。

10

【0128】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、活性化性または発がん性のRAS活性を有しているものと見なされるものか、または、それを有することが確認されたものである。いくつかの実施形態において、RASは、K-RAS、H-RAS、またはN-RASである。いくつかの実施形態において、活性化性または発がん性のRASは、活性化性または発がん性のRAS変異である。

20

【0129】

いくつかの実施形態において、治療の対象のがんは、活性化性または発がん性のK-RAS変異を有しているものと見なされるものか、または、それを有することが確認されたものである。いくつかの実施形態において、治療のために選択されるがんは、コドン5、コドン9、コドン12、コドン13、コドン14、コドン18、コドン19、コドン22、コドン23、コドン24、コドン26、コドン33、コドン36、コドン57、コドン59、コドン61、コドン62、コドン63、コドン64、コドン68、コドン74、コドン84、コドン92、コドン35、コドン97、コドン110、コドン115、コドン117、コドン118、コドン119、コドン135、コドン138、コドン140、コドン146、コドン147、コドン153、コドン156、コドン160、コドン164、コドン171、コドン176、コドン185、およびコドン188のうちの1または複数に、ヒトK-RASにおける活性化性または発がん性の変異を有しているものと見なされるものか、または、それを有することが確認されたものである。

30

【0130】

いくつかの実施形態において、活性化性または発がん性のK-RAS変異は、コドン5がK5Eであり；コドン9がV9Iであり；コドン12がG12A、G12C、G12D、G12F、G12R、G12S、G12V、またはG12Yであり；コドン13がG13C、G13D、またはG13Vであり；コドン14がV14IまたはV14Lであり；コドン18がA18Dであり；コドン19がL19Fであり；コドン22がQ22Kであり；コドン23がL23Rであり；コドン24がI24Nであり；コドン26がN26Kであり；コドン33がD33Eであり；コドン36がI36LまたはI36Mであり；コドン57がD57Nであり；コドン59がA59E、A59G、またはA59Tであり；コドン61がQ61H、Q61K、Q61L、またはQ61Rであり；コドン62がE62GまたはE62Kであり；コドン63がE63Kであり；コドン64がY64D、Y64H、またはY64Nであり；コドン68がR68Sであり；コドン74がT74Pであり；コドン84がI84Tであり；コドン92がD92Yであり；コドン97がR97Iであり；コドン110がP110HまたはP110Sであり；コドン115がG115Eであり；コドン117がK117Nであり；コドン118がC118Sであり；コドン119がD119Nであり；コドン135がR135Tであり；コドン138がG138V

40

50

であり；コドン140がP140Hであり；コドン146がA146TまたはA146Vであり；コドン147がK147Nであり；コドン153がD153Nであり；コドン156がF156Lであり；コドン160がV160Aであり；コドン164がR164Qであり；コドン171がI171Mであり；コドン176がK176Qであり；コドン185がC185RまたはC185Sであり；コドン188がM188Vである、変異であり得る。

【0131】

特に、治療の対象のがんは、コドン12、コドン13、および／またはコドン61に発がん性または活性化性のK-RAS変異を有しているものと見なされるものか、または、それを有することが確認されたものである。いくつかの実施形態において、コドン12における発がん性または活性化性のK-RAS変異は、G12A、G12C、G12D、G12F、G12R、G12S、G12V、またはG12Yであり；コドン13におけるものはG13C、G13D、またはG13Vであり；コドン61におけるものはQ61H、Q61K、Q61L、またはQ61Rである。いくつかの実施形態において、発がん性または活性化性のK-RAS変異は、コドン12およびコドン13；コドン12およびコドン61；コドン13および61；またはコドン12、コドン13、およびコドン61における、発がん性または活性化性のK-RAS変異の組み合わせである。

10

【0132】

いくつかの実施形態において、治療の対象のがんは、活性化性または発がん性のN-RAS変異を有しているものと見なされるものか、または、それを有することが確認されたものである。いくつかの実施形態において、前記がんは、コドン12、コドン13、およびコドン61のうちの1または複数における活性化性または発がん性のヒトN-RAS変異を有しているものと見なされるものか、または、それを有することが確認されたものである。いくつかの実施形態において、コドン12における活性化性または発がん性のN-RAS変異は、G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、またはG12Vである。いくつかの実施形態において、コドン13における活性化性または発がん性のN-RAS変異は、G13A、G13C、G13D、G13R、G13S、またはG13Vである。いくつかの実施形態において、コドン61における活性化性または発がん性のN-RAS変異は、Q61E、Q61H、Q61K、Q61L、Q61P、またはQ61Rである。いくつかの実施形態において、発がん性または活性化性のN-RAS変異は、コドン12およびコドン13；コドン12およびコドン61；コドン13および61；またはコドン12、コドン13、およびコドン61における活性化性または発がん性のN-RAS変異の組み合わせである。

20

30

【0133】

いくつかの実施形態において、治療対象のがんは、活性化性または発がん性のH-RAS変異を有しているものと見なされるものか、または、それを有することが確認されたものである。いくつかの実施形態において、治療のために選択されたがんは、コドン12、コドン13、およびコドン61のうちの1または複数において、活性化性または発がん性のヒトH-RAS変異を有しているものと見なされるものである。いくつかの実施形態において、コドン12における活性化性または発がん性のH-RAS変異は、G12A、G12C、G12D、G12R、G12S、またはG12Vである。いくつかの実施形態において、コドン13における活性化性または発がん性のH-RAS変異は、G13A、G13C、G13D、G13R、G13S、またはG13Vである。いくつかの実施形態において、コドン61における活性化性または発がん性のH-RAS変異は、Q61E、Q61H、Q61K、Q61L、Q61P、またはQ61Rである。いくつかの実施形態において、発がん性または活性化性のH-RAS変異は、コドン12およびコドン13；コドン12およびコドン61；コドン13および61；またはコドン12、コドン13、およびコドン61における活性化性または発がん性のH-RAS変異の組み合わせである。

40

【0134】

いくつかの実施形態において、治療の対象のがんは、胆道、子宮頸部、子宮内膜、膵臓

50

、肺、結腸、頭頸部、胃、胆道、子宮内膜、血液系（例えば、白血病、リンパ腫など）、大腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、唾液腺、皮膚、小腸、胃 甲状腺、気道消化管、尿路、および卵巣、小腸、および尿路のがんなどの、活性化性または発がん性の R A S 変異の保有率（例えば、がんの少なくとも約 10 % 以上、または約 15 % 以上）を有するがんであり得る。

【0135】

いくつかの実施形態において、前記方法は、前がん性の病変もしくは増殖を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、前がん性の病変もしくは増殖を治療するための方法は、前がん性の病変もしくは増殖の低減または根絶を引き起こすために、有効量の P K C 活性化化合物を投与することを含む。

10

【0136】

前述の通り、いくつかの実施形態において、前記化合物は、全身的に投与される。いくつかの実施形態において、前記化合物は、局所的に、例えば前がん性の病変もしくは増殖に直接的に、投与される。いくつかの実施形態において、適切な場合、前記化合物は、前がん性の病変もしくは増殖を治療するために、例えば前がん性の病変もしくは増殖の低減または根絶を引き起こすために、必要とする対象に有効量で外用的に投与される。

【0137】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象の前がん性の病変もしくは増殖は、皮膚上の前がん性の病変もしくは増殖である。いくつかの実施形態において、治療の対象の前がん性の病変もしくは増殖は、日光角化症である。

20

【0138】

いくつかの実施形態において、P K C 活性化化合物による治療の対象の他の種類の前がん性の病変または増殖は、前がん性の結腸がん 形成されるもの；腎がんにおける腎嚢胞；乳がんにおける異型乳管過形成（A D H）、異型小葉過形成、平坦状上皮異型、非浸潤性小葉がん、または乳頭病変；膀胱がんにおける過形成および形成異常；皮膚線維腫；神経線維腫；類表皮腫；並びに血管腫などの、前がん性のポリープである。

【0139】

いくつかの実施形態において、前記方法は、良性腫瘍を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、良性腫瘍を治療するための方法は、良性腫瘍の低減または根絶を引き起こすために、有効量の P K C 活性化化合物を投与することを含む。

30

【0140】

いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象の良性腫瘍は、腺腫、線維腫、脂肪腫、筋腫、神経腫、乳頭腫、または骨軟骨肉腫である。

【0141】

いくつかの実施形態において、治療の対象の良性腫瘍は、基底細胞がん、神経線維腫、皮膚線維腫、類表皮腫、または血管腫である。

【0142】

いくつかの実施形態において、免疫応答の刺激または増強は、創傷の治療のために使用される。いくつかの実施形態において、前記化合物による創傷の治療は、必要とする対象における、創傷治癒を促進するための、および／または、創傷の感染を治療もしくは予防するためのものである。いくつかの実施形態において、創傷を治療する方法は、創傷を治療するために、必要とする対象において有効量の P K C 活性化剤を投与することを含む。

40

【0143】

いくつかの実施形態において、創傷の治療は、創傷治癒を促進するために使用される。いくつかの実施形態において、創傷の治療は、創傷の持続感染を含む、創傷の感染（例えば、既存の感染）を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、創傷の治療は、創傷の感染を予防するためのものである。P K C 活性化化合物の、炎症誘発性サイトカインおよび一部の抗炎症性サイトカインのレベルを上昇させる能力は、P K C 活性化化合物による治療が、そのようなサイトカインをバランスよく増加させることで、創傷治癒を促進し、および／または、創傷の感染を治療もしくは予防している可能性を示唆して

50

いる。

【0144】

創傷を治療するためのいくつかの実施形態において、前記化合物は、創傷に局所的に投与される。いくつかの実施形態において、適切な場合、前記化合物は、創傷（例えば、皮膚）に外用的に投与される。

【0145】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、創傷治療の速度を増加させることにより創傷治療を促進するために、有効量で投与される。

【0146】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、創傷組織の瘢痕を低減することにより創傷治療を促進するために、有効量で投与される。いくつかの実施形態において、前記化合物は、ケロイドまたは肥厚性瘢痕の形成を低減することにより創傷治療を促進するために、有効量で投与される。

【0147】

いくつかの実施形態において、前記化合物の1回または複数回の追加の投与が、創傷に投与され得る。いくつかの実施形態において、1回または複数回の追加の投与としては、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または最大である10回の投与が挙げられる。いくつかの実施形態において、1回または複数回の追加の投与は、例えば、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、12時間、18時間、24時間の時間間隔を空けられ、または、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間の時間間隔を空けられ、または、1週間、2週間、3週間、もしくは4週間の時間間隔を空けられる。それぞれの期間に、治療を構成するために、1回または複数回の投与が可能である。例えば、前記化合物の1回または複数回の投与による初回または第1の治療の後に、前記化合物の1回または複数回の投与の第2の治療を行うことができ、第1の治療は第2またはその後の治療と時間間隔を置いて行われる。いくつかの実施形態において、治療期間は、治療間の、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、12時間、18時間、24時間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、1週間、2週間、3週間、または4週間とし得る。

【0148】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、単独療法として、または、以下にさらに提供されるように、1もしくは複数の治療処置との併用療法において、特に、がんもしくは前がん性の病変もしくは増殖の治療のための化学療法剤などの、1もしくは複数の化学療法剤と組み合わせて、使用され得る。いくつかの実施形態において、前記化合物は、第二治療薬と組み合わせて使用され、前記化合物は、第二治療薬に対しがんまたはがん細胞を増感するレベルで、例えば重大な細胞死を引き起こさない前記化合物のレベルで、使用される。いくつかの実施形態において、前記化合物は、放射線療法に対し細胞を増感するために、または、放射線療法の補助として（例えば、細胞死経路を活性化するのに十分な用量で）、放射線療法と組み合わせて使用され得る。

【0149】

3. アジュバントとしての使用

いくつかの実施形態において、PKC活性化化合物は、がん細胞またはがん抗原に対する反応を刺激または増強するために、がん細胞製剤またはがん抗原と組み合わせてアジュバントとして使用され得る。

【0150】

いくつかの実施形態では、アジュバント組成物は、ジテルペノイド系PKC活性化化合物、およびがん細胞またはがん抗原を含む。いくつかの実施形態において、組成物中のがん細胞は、例えば超音波処理、均質化、または化学物質でのかく乱による、かく乱または死滅させたがん細胞である。いくつかの実施形態において、アジュバント組成物中のがん細胞は、腫瘍細胞ライセートである。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞ライセートは、生検由来のものなどの、治療を受ける対象から単離されたがんまたは腫瘍細胞から作製さ

10

20

30

40

50

れる。いくつかの実施形態において、腫瘍細胞ライセートは、治療を受ける患者から得られたがん細胞の初代培養物から作製される。

【0151】

いくつかの実施形態において、アジュバント組成物は、ジテルペノイド系PKC活性化化合物、およびがん抗原を含む。いくつかの実施形態において、がん抗原は、アジュバントによる治療を受ける対象のがん細胞で発現されているがん抗原である。いくつかの実施形態において、アジュバントの調製のために選択されるがん抗原は、治療されるがんにより決定される。いくつかの実施形態において、がん抗原は、特に、NY-ESO-1（膀胱がん）；Her2（乳がん）；HPV16 E7（子宮頸がん）；CEA-がん胎児抗原（結腸直腸がん）、WT1（白血病）；MART-1、gp100、およびチロシナーゼ（黒色腫）；URLC10、VEGFR1、およびVEGFR2（非小細胞肺癌）；サバイビン（卵巣がん）；MUC1（膵がん；並びにMUC2（前立腺がん）から選択される。

10

【0152】

いくつかの実施形態において、がん抗原は、例えば、米国特許出願公開第20020164358号に記載されているように、治療を受ける患者から得られたがん細胞の初代培養物を準備し、この培養されたがん細胞から脱落した細胞表面抗原を血清から回収することによって、得られる。

【0153】

いくつかの実施形態において、アジュバント組成物に使用するためのがん細胞または腫瘍ライセートは、特に、副腎皮質がん、肛門がん、胆道がん、膀胱がん、骨がん（例えば、骨肉腫）、脳がん（例えば、神経膠腫、星細胞腫、神経芽腫など）、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、血液系がん（例えば、白血病およびリンパ腫）、腸がん（小腸）、肝臓がん、肺がん（例えば、気管支がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌など）、口腔がん、卵巣がん、膵がん、腎がん、前立腺がん、唾液腺がん、皮膚がん（例えば、基底細胞がん、黒色腫）、胃がん、精巣がん、咽喉がん、甲状腺がん、子宮がん、膣がん、肉腫、および軟部組織がんから作製される。

20

【0154】

いくつかの実施形態において、アジュバント組成物に使用するためのがん細胞または腫瘍ライセートは、膵がんである。いくつかの実施形態において、アジュバント組成物に使用するための膵がんは、膵臓腺がんまたは転移性膵がんである。いくつかの実施形態において、前記化合物による治療の対象のがんは、ステージ1、ステージII、ステージIII、またはステージIV膵臓腺がんである。

30

【0155】

いくつかの実施形態において、アジュバント組成物に使用するためのがん細胞または腫瘍ライセートは、肺がんである。いくつかの実施形態において、アジュバント組成物に使用するためのがん細胞または腫瘍ライセートは、小細胞肺癌または非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、アジュバント組成物に使用するためのがん細胞または腫瘍ライセートは、腺がん、扁平上皮がん、または大細胞がんである。いくつかの実施形態において、肺がん アジュバント組成物に使用するためのがん細胞または腫瘍ライセートは、転移性肺がんである。

40

【0156】

いくつかの実施形態において、アジュバント組成物に使用するためのがん細胞または腫瘍ライセートは、血液系がんである。いくつかの実施形態において、血液系がんは、急性リンパ芽球白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、有毛細胞性慢性骨髄性白血病（CML）、および多発性骨髄腫から選択される。

【0157】

いくつかの実施形態において、アジュバント組成物に使用するためのがん細胞または腫

50

瘍ライセートは、急性リンパ芽球白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、有毛細胞性慢性骨髄性白血病（CML）、および多発性骨髄腫から選択される白血病である。

【0158】

いくつかの実施形態において、アジュバント組成物が、がんを治療するために、有効量で投与される。いくつかの実施形態において、このアジュバント組成物は、対象におけるがんの治療のために、必要とする対象に有効量で投与される。いくつかの実施形態において、このアジュバントは、皮内、静脈内、筋肉内、または皮下に投与される。いくつかの実施形態において、このアジュバント組成物は、対象におけるがんのローカスまたは塊に投与される。

10

【0159】

4. 化合物

いくつかの実施形態において、本方法で使用するための化合物は、プロテインキナーゼC（PKC）を調節する化合物である。特に、前記化合物は、強力なPKC活性化活性を示し、さらに、強化された溶解性および薬物動態プロファイルを示す、ジテルペノイド系PKC調節化合物である。

【0160】

いくつかの実施形態において、PKC活性化化合物（PKC activating compound）を有するジテルペノイド化合物は、米国特許第6,432,452号；米国特許第8,022,103号；米国特許第8,067,632号；米国特許第8,431,612号；米国特許第8,536,378号；米国特許第8,816,122号；米国特許出願公開第20090187046号；米国特許出願公開第20110014699号；米国特許出願公開第20120101283号；米国特許出願公開第2011/0224297号；WO2017083783；WO2017156350号；Wender, et al., 2008, “Practical Synthesis of Prostratin, DPP, and Their Analogs, Adjuvant Leads Against Latent HIV,” Science. 320 (5876): 649–652；Beans et al., 2013, “Highly potent, synthetically accessible prostratin analogs induce latent HIV expression in vitro and ex vivo,” Proc Natl Acad Sci USA 110 (29): 11698–11703；Tsai et al., 2016, “Isolation of Phorbol Esters from Euphorbia grandicornis and Evaluation of Protein Kinase C- and Human Platelet-Activating Effects of Euphorbiaceae Diterpenes,” J Nat Prod. 79 (10): 2658–2666；Duran-Pena et al., 2014, Natural Product Reports 31: 940–952；Shi et al., 2008, Chem. Rev. 108: 4295–4327；および米国特許第10,183,922号（例えば、創傷治癒）に開示されており；全ての刊行物は参照によって本明細書に援用される。

20

30

40

【0161】

いくつかの実施形態において、PKC活性化化合物（PKC activating compound）を有するジテルペノイド化合物は、インゲナンまたはインゲノール構造をベースとしているものであり、例えば、米国特許第6,432,452号；米国特許第8,022,103号；米国特許第8,106,092号；米国特許第8,431,612号；米国特許第8,901,356号；米国特許第9,102,687号；米国特許出願公開第20080069809号；米国特許出願公開第2010204318号；米国特許出願公開第20130324600号；米国特許出願公開第2013033144

50

6号；米国特許出願公開第20140371311号；米国特許出願公開第20150175622号；国際公開第20130182688号；国際公開第2014066967号；Jorgensen et al., 2013, "14-Step Synthesis of (+)-Ingenol from (+)-3-Carene," Science 341 (6148): 878-882; McKerral et al., 2014, "Development of a Concise Synthesis of (+)-Ingenol," J. Am Chem Soc. 136 (15): 5799-5810; Liang et al., 2013, Bioorg Med Chem Lett. 23: 5624-5629; Grue-Sorensen et al., 2014, "Synthesis, biological evaluation and SAR of 3-benzoates of ingenol for treatment of actinic keratosis and non-melanoma skin cancer," Bioorg Med Chem Lett. 24: 54-60; Duran-Pena et al., 2014, Natural Product Reports 31: 940-952; Shi et al., 2008, Chem. Rev. 108: 4295-4327; and Yang et al., 2014, Fitoterapia 97: 211-218に開示されているものなどであり；これらは全て参照によって本明細書に援用される。

10

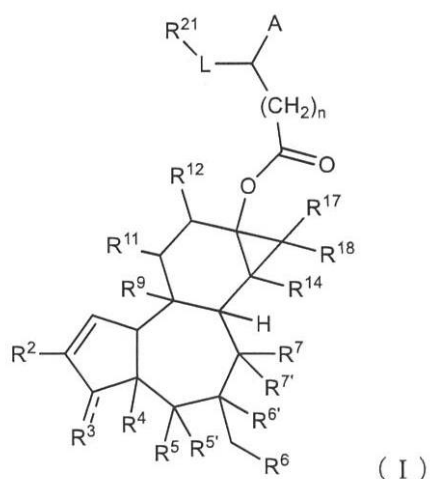
20

【0162】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書で開示される化合物に関する。いくつかの実施形態において、前記化合物は、本明細書に記載の方法で使用するものである。いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(I)の化合物：

【0163】

【化11】



30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

40

Aは-OH、-C(O)OR¹、または-NR¹³R^{13'}であり；

R¹はHまたはM⁺対イオンであり；

R²はC₁~C₄アルキルであり；

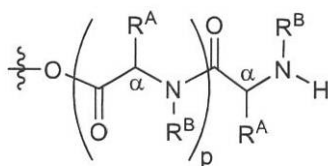
R³は、(---)が結合である場合の環炭素に二重結合したOであるか、または-O R^aであり；R^aはHまたは-C(O)R^{a1}であり、R^{a1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₀~C₆アルキルアリール、またはC₀~C₆アルキルヘテロアリールであり；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、Hまたは-OR^bであり、R^bはH、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₀~C₆アルキルアリール、またはC₀~C₆ア

50

10

【化 1 2】



20

30

40

50

り、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

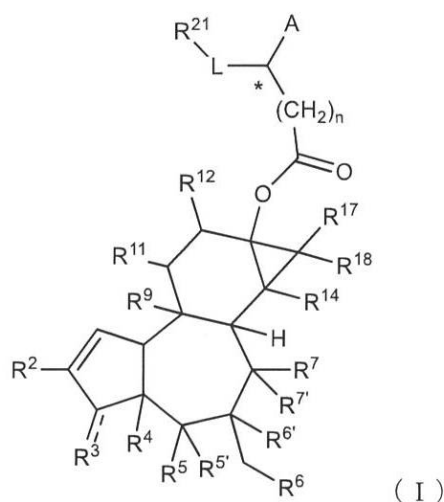
nは0または1である。

【0165】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、

【0166】

【化13】



「*」で標識された炭素原子はキラルであるため、SまたはR立体化学配置で存在している可能性がある。いくつかの実施形態において、立体化学配置はS異性体である。いくつかの実施形態において、立体化学配置はR異性体である。

【0167】

いくつかの実施形態において、Aは $-OH$ である。いくつかの実施形態において、Aは $-C(O)OR^1$ であり、 R^1 はHまたは M^+ 対イオンである。いくつかの実施形態において、Aは $-NR^{13}R^{13'}$ であり、 R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0168】

本明細書中の実施形態において、 M^+ は金属カチオン、アンモニウム基、または好適な有機カチオンである。いくつかの実施形態において、 M^+ はアルカリ金属またはアルカリ土類金属の陽イオン、例えば、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 、または Ca^{+2} である。いくつかの実施形態において、 M^+ はアンモニウムイオン NH_4^+ 、またはアミン由来の有機カチオンである。

【0169】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(Ia)：

【0170】

10

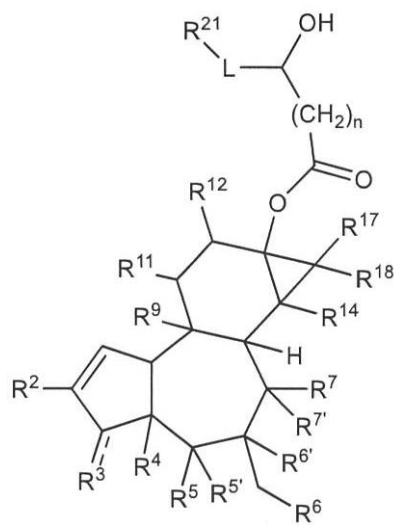
20

30

40

50

【化 1 4】



(I a)

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

A は $-OH$ であり ;

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R³は、(――)が結合である場合の環炭素に二重結合したOであるか、または-O R^aであり；R^aはHまたは-C(O)R^{a1}であり、R^{a1}はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₀～C₆アルキルアリール、またはC₀～C₆アルキルヘテロアリールであり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、H または -OR^b であり、R^b は H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₀ ~ C₆ アルキルアリール、または C₀ ~ C₆ アルキルヘテロアリールであり；

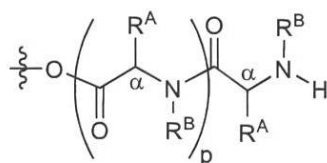
R⁵、および R⁶ は、それぞれ独立して、HまたはOHであり、あるいは、R⁵、および R⁶ は、結合を形成しているか、または共通のO原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R⁶ は、

【 0 1 7 1 】

【化 1 5】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

R^6 は H または OH であり、 R^7 は H であり、あるいは、 R^6 および R^7 は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

10

R^{12} は H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-$ 脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-$ 脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロシクロアルキル、 $-$ 脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ アリール、または $-$ 脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロアリールであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

20

R^{21} は H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N-保護基により置換されており；

30

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

n は 0 または 1 である。

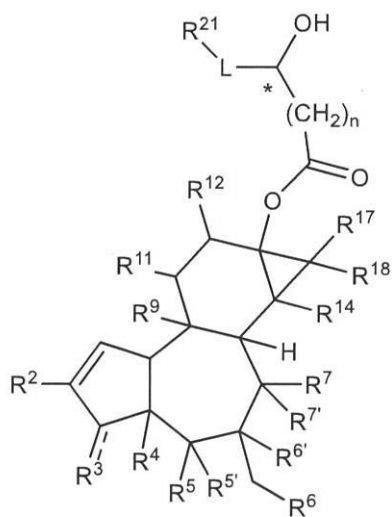
【0172】

40

式 (I a) の化合物のいくつかの実施形態において、

【0173】

【化 1 6】



(I a)

10

「*」で標識された炭素原子はキラルであるため、SまたはR立体化学配置で存在している可能性がある。いくつかの実施形態において、立体化学配置はS異性体である。いくつかの実施形態において、立体化学配置はR異性体である。

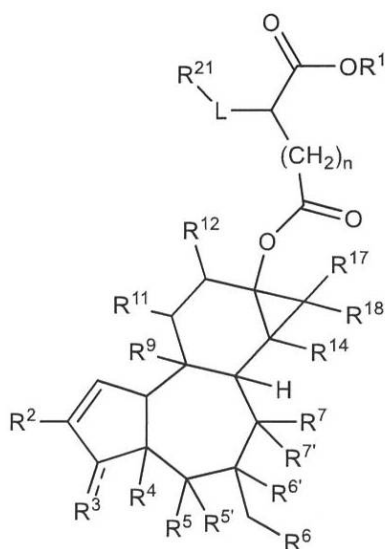
20

【 0 1 7 4】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I b) :

【 0 1 7 5】

【化 1 7】



(I b)

30

40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

A は $-C(O)OR^1$ であり；

R^1 は H または $M+$ 対イオンであり；

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C$

50

6 アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

$R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、H または OH であり、あるいは、 $R^{6'}$ および $R^{6'}$ は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

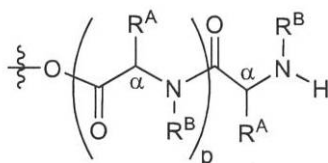
R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

10

R^6 は、

【0176】

【化18】



20

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

R^6 は H または OH であり、 R^7 は H であり、あるいは、 R^6 および R^7 は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

30

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} は H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪酸 C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪酸 C_0 \sim C_{12}-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-脂肪酸 C_0 \sim C_{12}-アリール$ 、または $-脂肪酸 C_0 \sim C_{12}-ヘテロアリール$ であり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

40

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、

50

スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

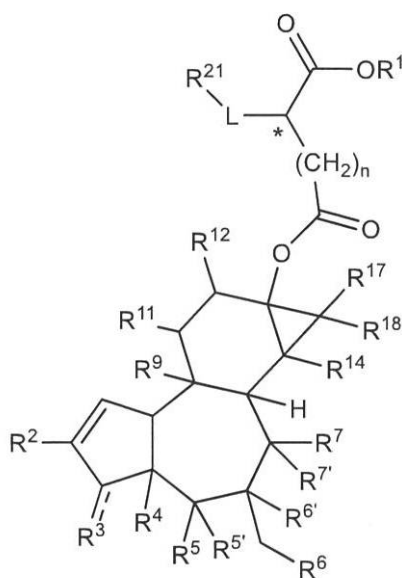
nは0または1である。

【0177】

式 (I b) の化合物のいくつかの実施形態において、

【0178】

【化19】



(I a)

「*」で標識された炭素原子はキラルであるため、SまたはR立体化学配置で存在している可能性がある。いくつかの実施形態において、立体化学配置はS異性体である。いくつかの実施形態において、立体化学配置はR異性体である。

【0179】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I I) の化合物：

【0180】

10

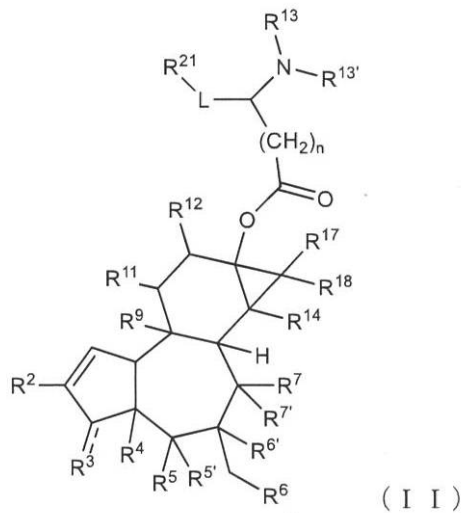
20

30

40

50

【化 2 0】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体であり；
式中、

20

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(— —) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または — O R^a であり； R^a は H または — C (O) R^{a1} であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または — O R^b であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

$R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、H または OH であり、あるいは、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

30

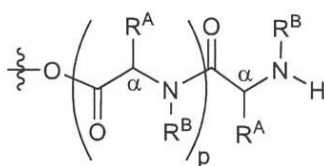
R^6 は、OH、ハロ、— O P (O) (O $R^{b'}$)₂、または — O C (O) R^c であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、— $C_1 \sim C_6$ アルキル、— $C_1 \sim C_6$ アルキル — (N R^{c1})₂、または — $C_1 \sim C_6$ アルキル C (O) O R^k であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【 0 1 8 1 】

【化 2 1】

40



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

50

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

R^6 は H または OH であり、 R^7 は H であり、あるいは、 R^6 および R^7 は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} は H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-$ 脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-$ 脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロシクロアルキル、 $-$ 脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ アリール、または $-$ 脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロアリールであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

n は 0 または 1 である。

【0182】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態において、

【0183】

10

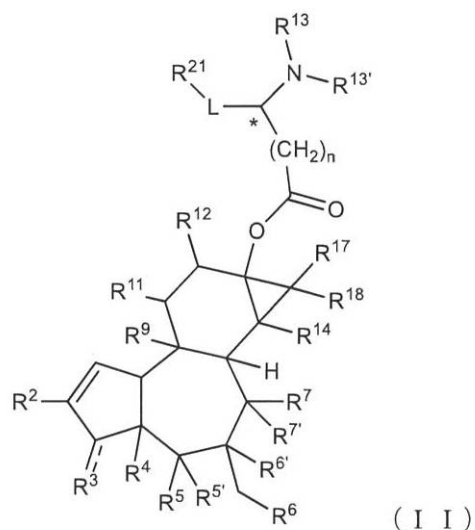
20

30

40

50

【化 2 2】



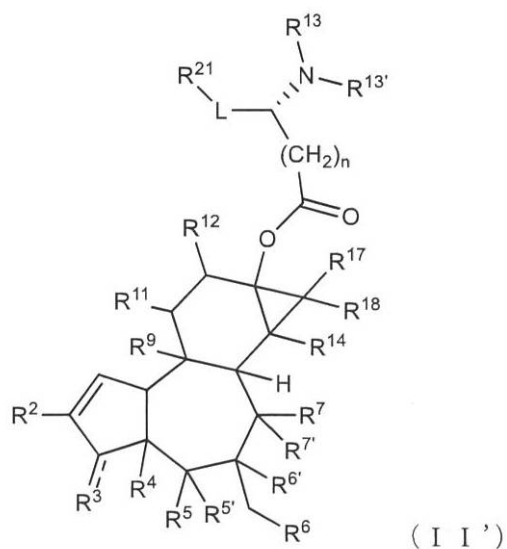
10

「*」で標識された炭素原子はキラルであるため、化合物はSまたはR立体化学配置で存在している可能性がある。いくつかの実施形態において、立体化学配置はS異性体である。いくつかの実施形態において、立体化学配置はR異性体である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、式 (I I ') :

20

【 0 1 8 4】

【化 2 3】



30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、L、および R^{21} は、式 (I I) において定義された通りである。

40

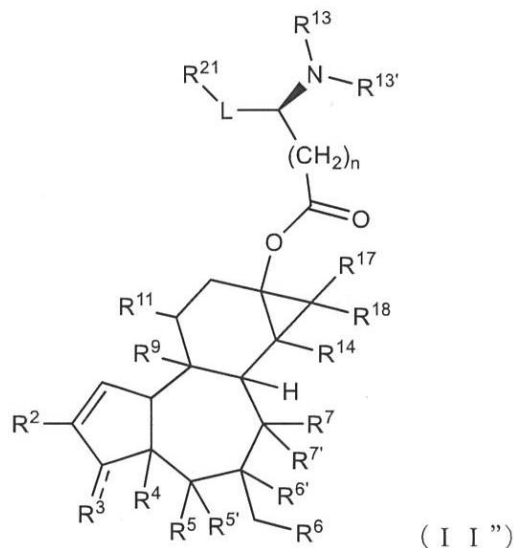
【 0 1 8 5】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、式 (I I '') :

【 0 1 8 6】

50

【化 2 4】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 、および R^{21} は、式 (I I) において定義された通りである。

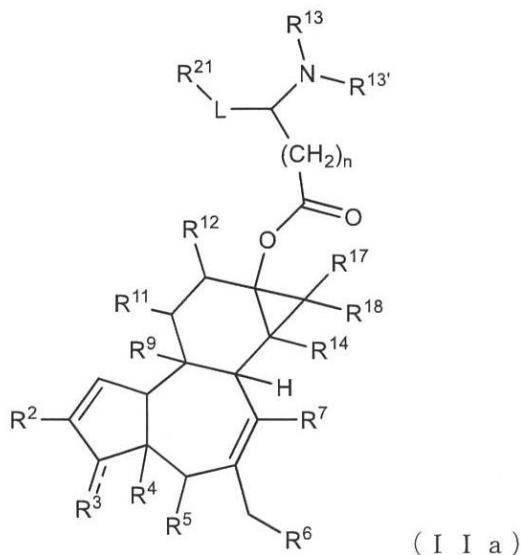
20

【0187】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I I a) :

【0188】

【化 2 5】



30

40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(— —) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または — O R^a であり； R^a は H または — C (O) R^{a1} であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または — O R^b であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ ア

50

ルキルヘテロアリールであり；

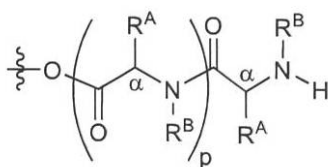
R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0189】

【化26】

10



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

20

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R^7 はHまたはOHであり；

R^9 は OR^e であり、 R^e はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} はH、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪酸C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪酸C_0 \sim C_{12}-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-脂肪酸C_0 \sim C_{12}-アリール$ 、または $-脂肪酸C_0 \sim C_{12}-ヘテロアリール$ であり；

30

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} はHまたは OR^g であり； R^g はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

40

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ ア

50

ルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

n は0または1である。

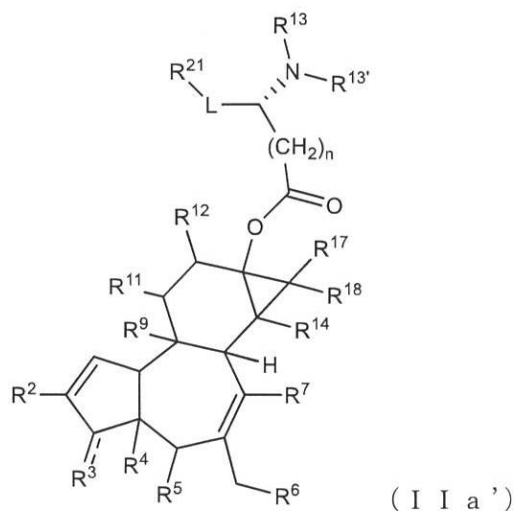
【0190】

いくつかの実施形態において、式 (II a) の化合物は、式 (II a') :

【0191】

10

【化27】



20

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 、および R^{21} は、式 (II) において定義された通りである。

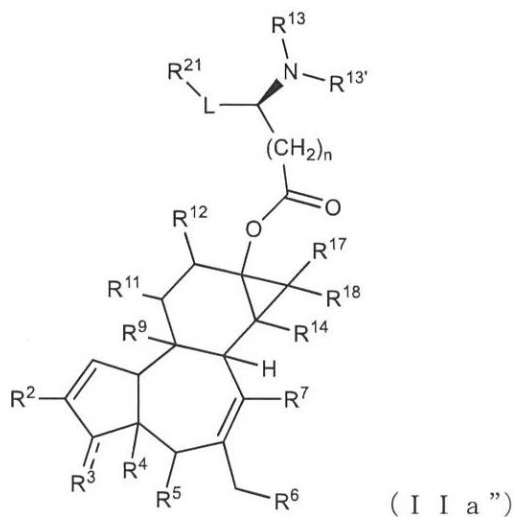
【0192】

30

いくつかの実施形態において、式 (II a) の化合物は、式 (II a'') :

【0193】

【化28】



40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、

50

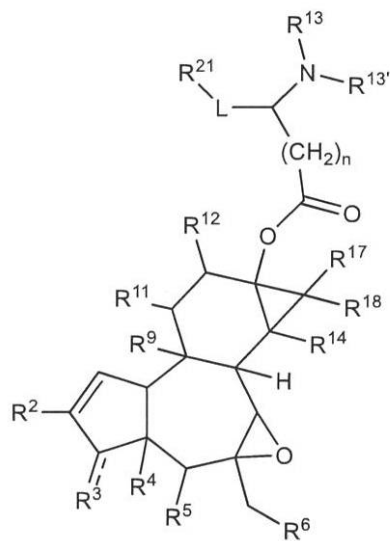
式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 、および R^{21} は、式(I I)において定義された通りである。

【0194】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(I I b)：

【0195】

【化29】



10

20

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体；

式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(――)が結合である場合の環炭素に二重結合したOであるか、または $-OR^a$ であり； R^a はHまたは $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

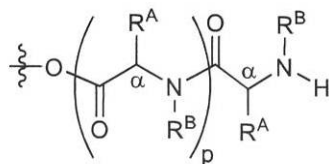
R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、Hまたは $-OR^b$ であり、 R^b はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0196】

【化30】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択

50

され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} はH、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-アリール$ 、または $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-ヘテロアリール$ であり；

10

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} はHまたは OR^g であり； R^g はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

20

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

30

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

nは0または1である。

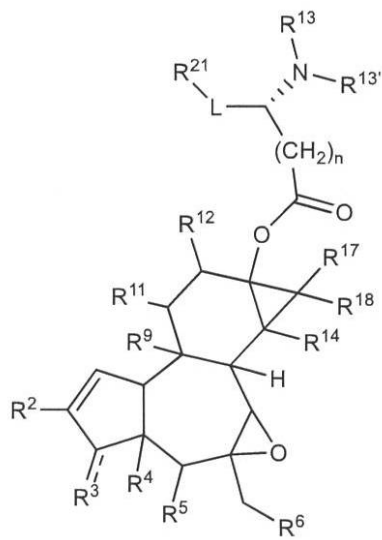
【0197】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(IIb')：

【0198】

40

【化 3 1】



(I Ib')

10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、R¹¹、R¹²、R¹³、R^{13'}、R¹⁴、R¹⁷、R¹⁸、L、およびR²¹は、式(I I)において定義された通りである。

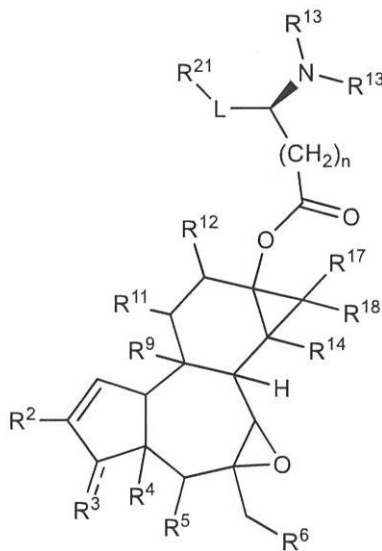
20

【0199】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(I Ib''):

【0200】

【化 3 2】



(I Ib'')

30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、R¹¹、R¹²、R¹³、R^{13'}、R¹⁴、R¹⁷、R¹⁸、L、およびR²¹は、式(I I)において定義された通りである。

【0201】

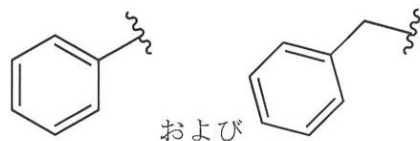
式(I)、(I a)、(I b)、(I I)、(I I')、(I I'')、(I I a)、(I I a')、(I I a'')、(I I b)、(I I b')、および(I I b'')の化合物のいくつかの実施形態において、R³は-OR^aであり; R^aはHまたは-C(O)R^{a1}であり、R^{a1}はC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₀~C₆アルキルアリール、またはC₀~C₆アルキルヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、C₀~C

50

6 アルキルアリールのアリールは、フェニルである。いくつかの実施形態において、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリールのアリールは、所望により、1～3個の、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルと置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{a1} は以下から選択される：

【0202】

【化33】

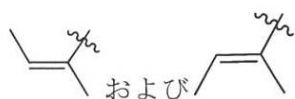


10

いくつかの実施形態において、 R^{a1} は以下から選択される：

【0203】

【化34】



20

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、および (IIb'') の化合物のいくつかの実施形態において、

R^3 は炭素原子に二重結合したOである。

【0204】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、および (IIb'') の化合物のいくつかの実施形態において、 R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの1または複数は一 CH_3 である。いくつかの実施形態において、 R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} の各々は一 CH_3 である。

30

【0205】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、および (IIb'') の化合物のいくつかの実施形態において、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、Hまたは-OHである。

【0206】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、および (IIb'') の化合物のいくつかの実施形態において、

R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} は一 CH_3 であり；

R^3 は炭素原子に二重結合したOであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、Hまたは-OHである。

40

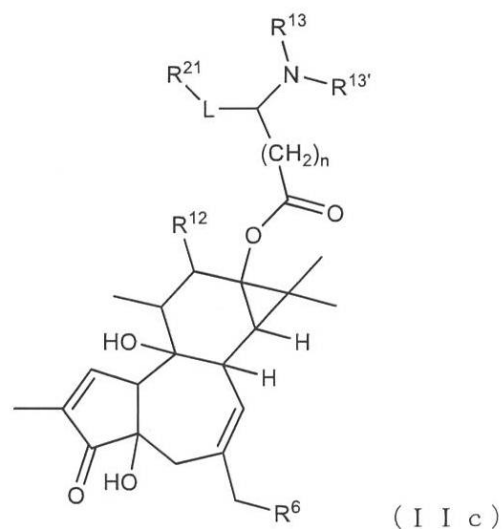
【0207】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (IIc)：

【0208】

50

【化 3 5】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

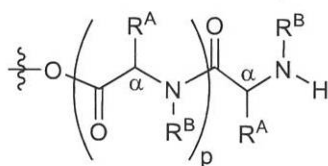
R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

20

R^6 は、

【0 2 0 9】

【化 3 6】



30

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

40

pは0、1、または2であり；

R^{12} はH、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロシクロアルキル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-$ アリール、または $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロアリールであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim$

50

C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、5～12員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または-C(O)OR^kであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており、所望により、前記スピロC₅～C₁₂シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、C₁～C₄アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれのR^jは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキル、C₀～C₆アルキルヘテロシクリル、C₀～C₆アルキルアリール、またはC₀～C₆アルキルヘテロアリールであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；

R^kはHまたはM⁺対イオンであり；

J¹はOH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルから選択され；

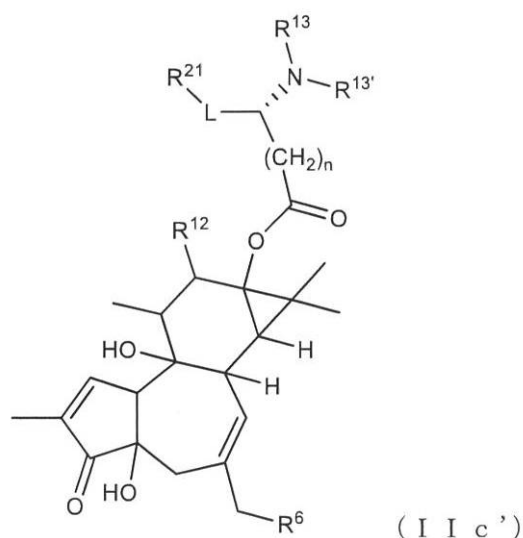
nは0または1である。

【0210】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（IIc'）：

【0211】

【化37】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、R⁶、R¹²、R¹³、R^{13'}、L、およびR²¹は、式（IIc）において定義された通りである。

【0212】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（IIc''）：

【0213】

10

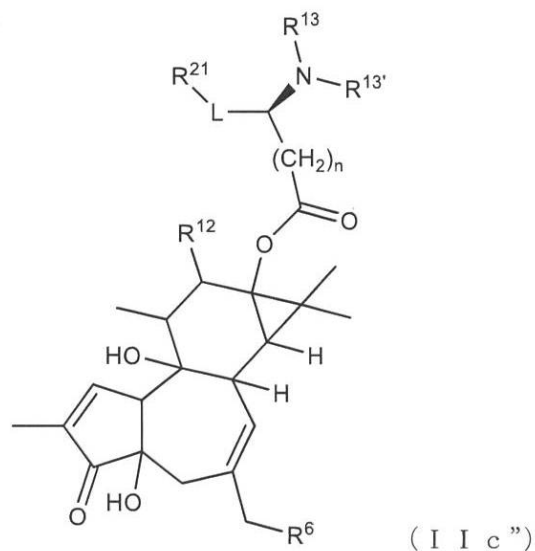
20

30

40

50

【化 3 8】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 L 、および R^{21} は、式 (I I c) において定義された通りである。

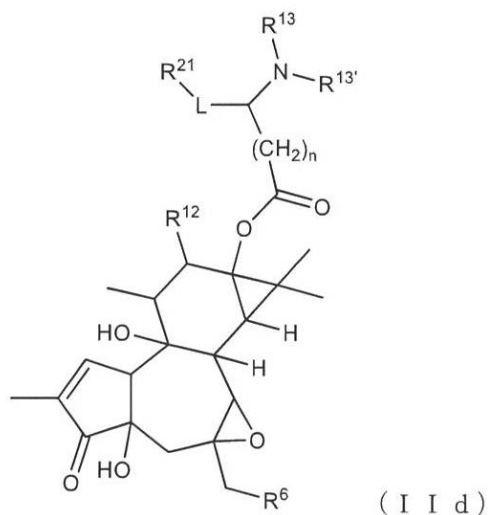
20

【0 2 1 4】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I I d) :

【0 2 1 5】

【化 3 9】



30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；式中、

R^6 は、 OH 、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒に、 N 、 O 、および S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

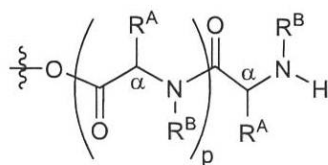
R^6 は、

40

50

【0216】

【化40】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R^{12} はH、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロシクロアルキル、 $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-$ アリール、または $-脂肪族C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロアリールであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

nは0または1である。

【0217】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(II d')：

【0218】

10

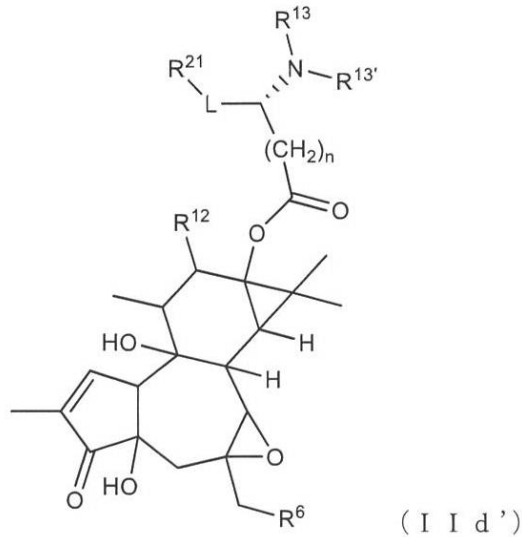
20

30

40

50

【化 4 1】



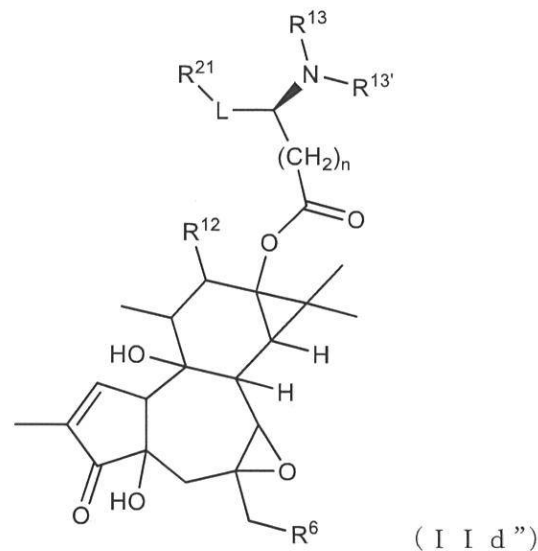
または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 L 、および R^{21} は、式（ $II d$ ）において定義された通りである。

【0219】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（ $II d''$ ）：

【0220】

【化 4 2】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 L 、および R^{21} は、式（ $II d$ ）において定義された通りである。

【0221】

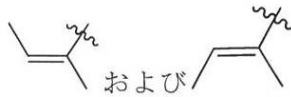
式（ I ）、（ $I a$ ）、（ $I b$ ）、（ II ）、（ II' ）、（ II'' ）、（ $II a$ ）、（ $II a'$ ）、（ $II a''$ ）、（ $II b$ ）、（ $II b'$ ）、（ $II b''$ ）、（ $II c$ ）、（ $II c''$ ）、（ $II d$ ）、（ $II d'$ ）、および（ $II d''$ ）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{12} は $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}$ -ヘテロシクロアルキル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}$ -アリール、または一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}$ -ヘ

50

テロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^f は以下から選択される

【0222】

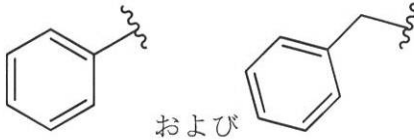
【化43】



いくつかの実施形態において、 R^f は以下から選択される：

【0223】

【化44】

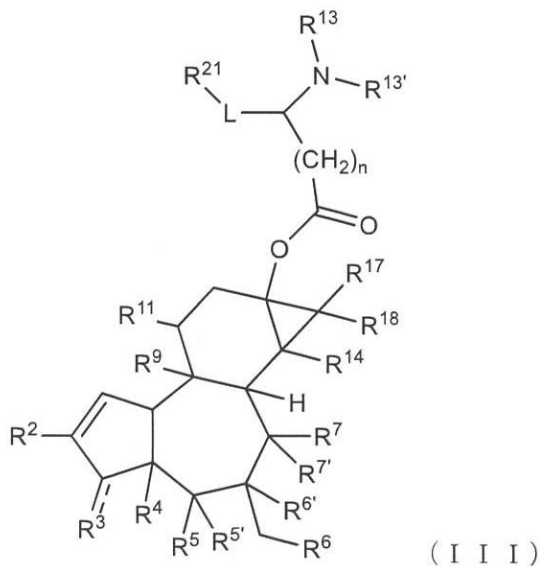


10

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (III)：

【0224】

【化45】



20

30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

40

R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-O$ R^a であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

$R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、H または OH であり、あるいは、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

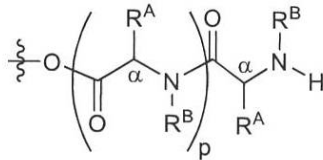
50

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0225】

【化46】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R^6 はHまたはOHであり、 R^7 はHであり、あるいは、 R^6 および R^7 は、結合を形成しているか、または共通のO原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^7 はHまたはOHであり；

R^9 は OR^e であり、 R^e はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} はHまたは OR^g であり； R^g はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

10

20

30

40

50

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

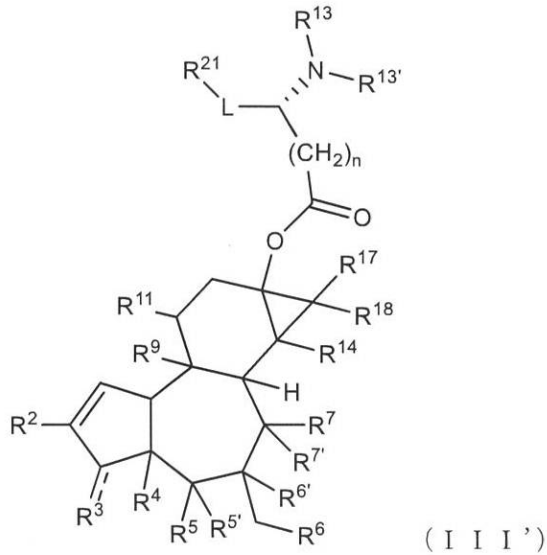
n は 0 または 1 である。

【0226】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (III')：

【0227】

【化47】



10

20

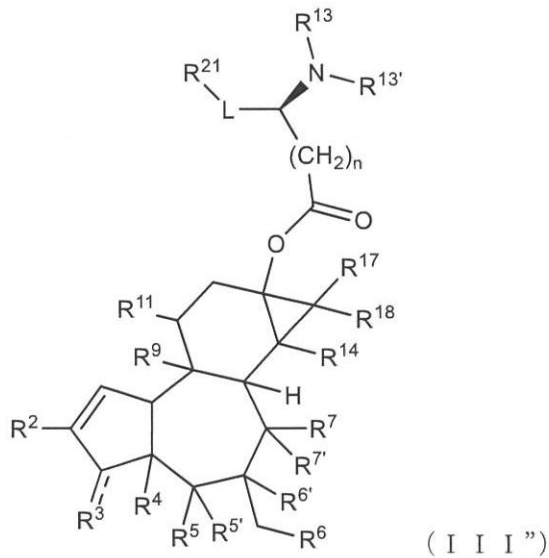
または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、L、および R^{21} は、式 (III) において定義された通りである。

【0228】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (III'')：

【0229】

【化48】



30

40

50

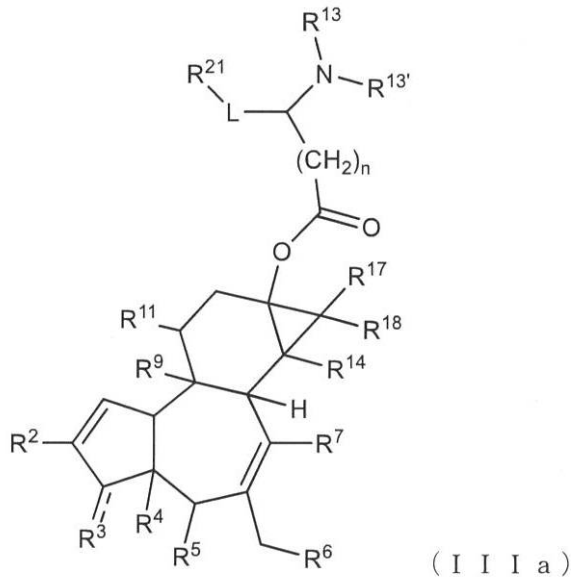
または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 、および R^{21} は、式(III)において定義された通りである。

【0230】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(IIIa)：

【0231】

【化49】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---)が結合である場合の環炭素に二重結合したOであるか、または-O R^a であり； R^a はHまたは-C(O) R^{a1} であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、Hまたは-O R^b であり、 R^b はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、OH、ハロ、-OP(O)(OR^{b'})₂、または-OC(O) R^c であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、- $C_1 \sim C_6$ アルキル、- $C_1 \sim C_6$ アルキル-(NR^{c1})₂、または- $C_1 \sim C_6$ アルキルC(O)OR^kであり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0232】

10

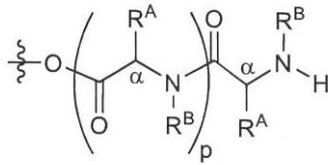
20

30

40

50

【化 5 0】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R^7 はHまたはOHであり；

R^9 は OR^e であり、 R^e はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} はHまたは OR^g であり； R^g はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル- OR^h であり、 R^h はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

nは0または1である。

【0233】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（IIIa'）：

【0234】

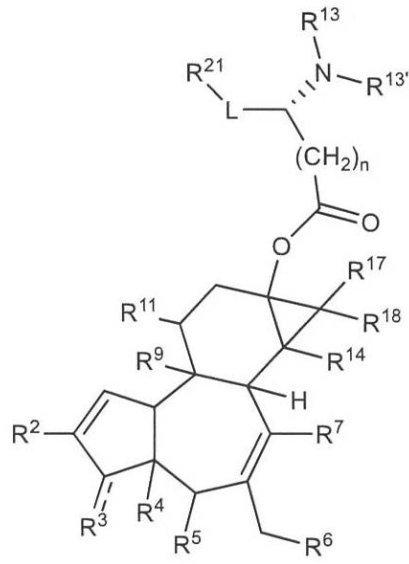
10

20

30

40

【化 5 1】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体を有し、
 式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 、および R^{21} は、式 (I I I) において定義された通りである。

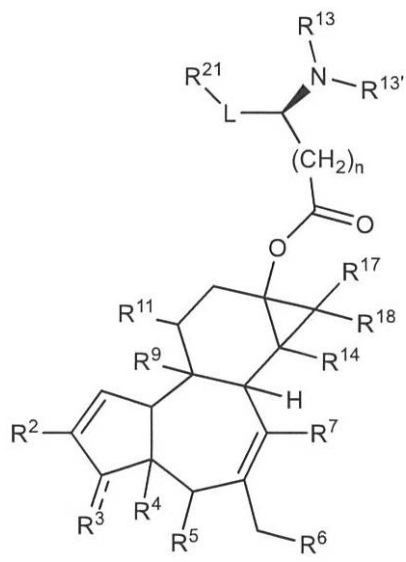
20

【 0 2 3 5】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I I I a ' ') :

【 0 2 3 6】

【化 5 2】



30

40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体を有し、
 式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 、および R^{21} は、式 (I I I) において定義された通りである。

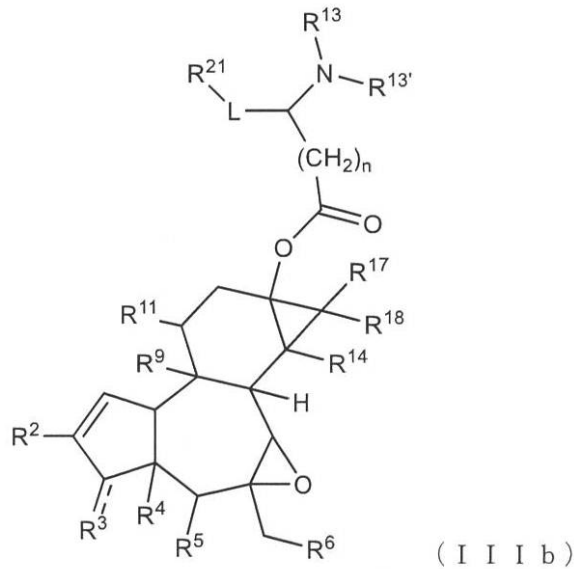
【 0 2 3 7】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I I I b) :

【 0 2 3 8】

50

【化 5 3】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

20

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(—) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

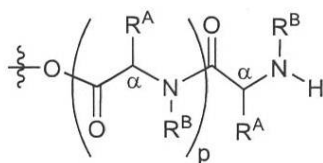
R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

30

R^6 は、

【0 2 3 9】

【化 5 4】



40

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形

50

成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は0、1、または2であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} はHまたは OR^g であり； R^g はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル- OR^h であり、 R^h はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

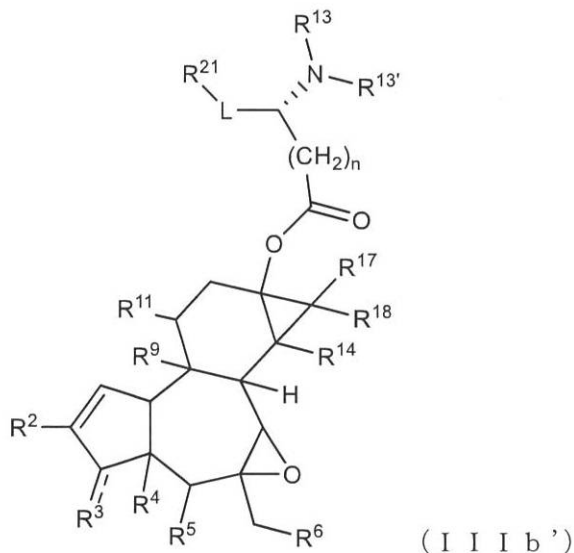
n は0または1である。

【0240】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（IIIb'）：

【0241】

【化55】



または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中

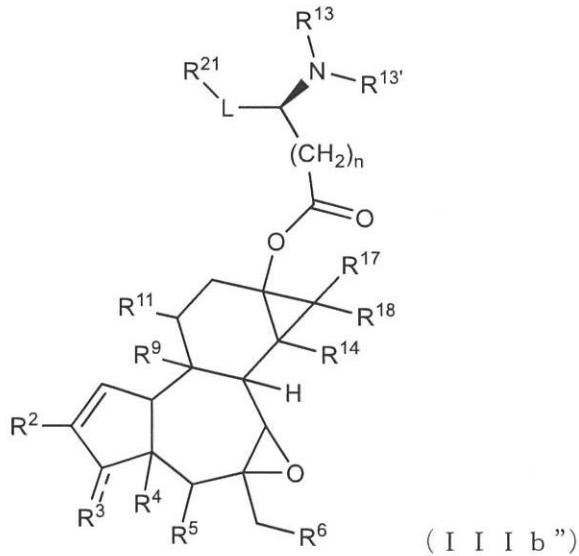
、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 、および R^{21} は、式(III)において定義された通りである。

【0242】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(IIIb')：

【0243】

【化56】



10

20

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 L 、および R^{21} は、式(III)において定義された通りである。

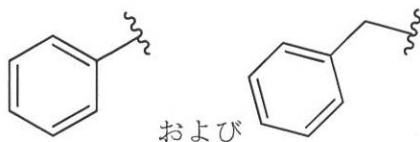
【0244】

式(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、および(IIIb'')の化合物のいくつかの実施形態において、 R^3 は $-OR^a$ であり； R^a はHまたは $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリールのアリールは、フェニルである。いくつかの実施形態において、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリールのアリールは、所望により、1～3個の、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルと置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{a1} は以下から選択される：

30

【0245】

【化57】



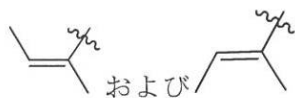
40

いくつかの実施形態において、 R^{a1} は以下から選択される：

【0246】

50

【化 5 8】



式 (III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、および (IIIb'') の化合物のいくつかの実施形態において、

R^3 は炭素原子に二重結合した O である。

10

【0247】

式 (III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、および (IIIb'') の化合物のいくつかの実施形態において、 R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの 1 または複数は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} の各々は $-CH_3$ である。

【0248】

式 (III)、(III')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIb)、および (IIIb') の化合物のいくつかの実施形態において、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OH$ である。

20

【0249】

式 (III)、(III')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIb)、および (IIIb') の化合物のいくつかの実施形態において、

R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} は $-CH_3$ であり；

R^3 は炭素原子に二重結合した O であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OH$ である。

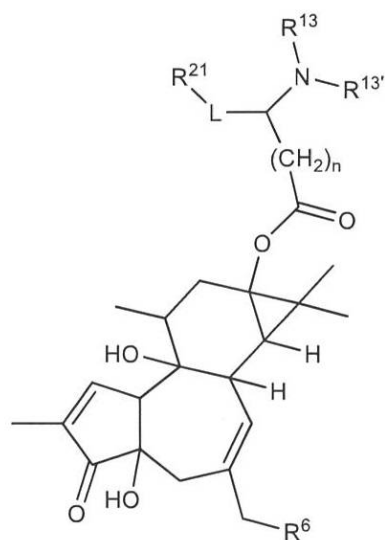
【0250】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (IIIc)：

【0251】

【化 5 9】

30



(IIIc)

40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C$

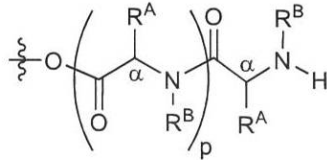
50

C_6 アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、 N 、 O 、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0252】

【化60】



10

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、 H であるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

20

p は 0、1、または 2 であり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、 H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの 1～2 個の炭素原子は、 N 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N -保護基により置換されており；

30

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

40

R^k は H または M^+ 対イオンであり；

J^1 は OH 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

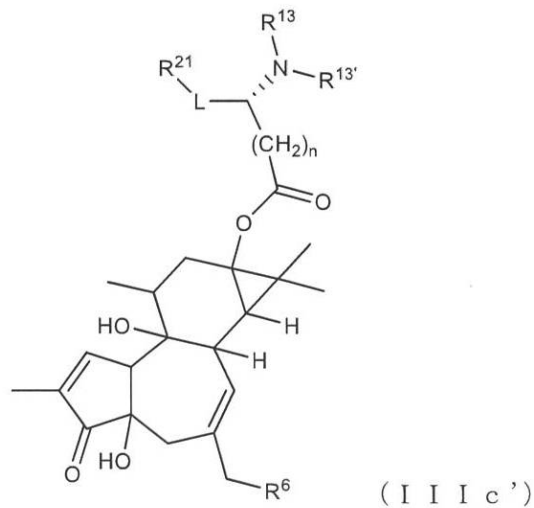
n は 0 または 1 である。

【0253】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (IIIc')：

【0254】

【化 6 1】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^6 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 L 、および R^{21} は、式(IIIc)において定義された通りである。

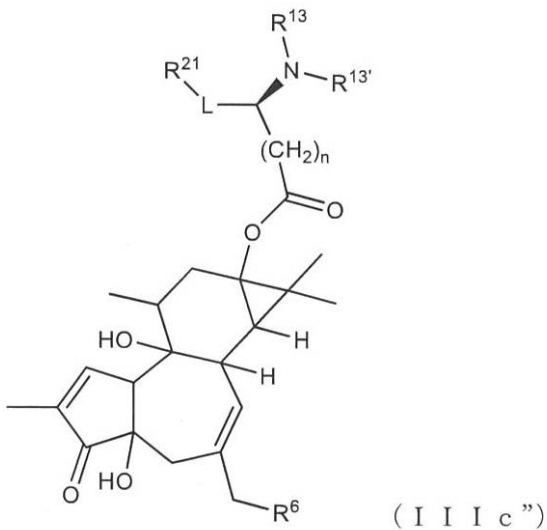
20

【0255】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(IIIc'')：

【0256】

【化 6 2】



30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^6 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 L 、および R^{21} は、式(IIIc)において定義された通りである。

40

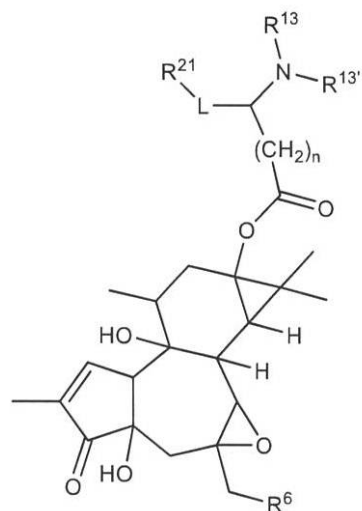
【0257】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(III d)：

【0258】

50

【化 6 3】



(I I I d)

10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

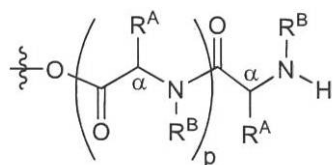
R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

20

R^6 は、

【0 2 5 9】

【化 6 4】



30

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒に、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

40

pは0、1、または2であり；

R^{13} および $R^{13'}$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

Lは存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$

50

であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

R^k はHまたは M^+ 対イオンであり；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

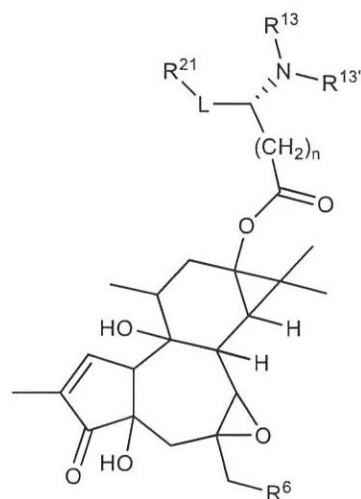
nは0または1である。

【0260】

いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（I I d'）：

【0261】

【化65】



（I I I d'）

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^6 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、L、および R^{21} は、式（I I I d）において定義された通りである。

【0262】

いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（I I I d''）：

【0263】

10

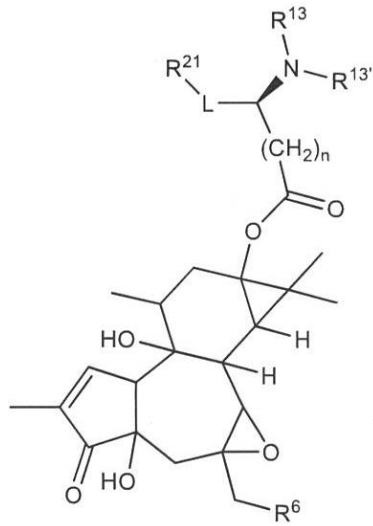
20

30

40

50

【化 6 6】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^6 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 L 、および R^{21} は、式 (I I I d) において定義された通りである。

20

【 0 2 6 4】

上記実施形態のいずれかの化合物のいくつかの実施形態において、 n は 0 である。

【 0 2 6 5】

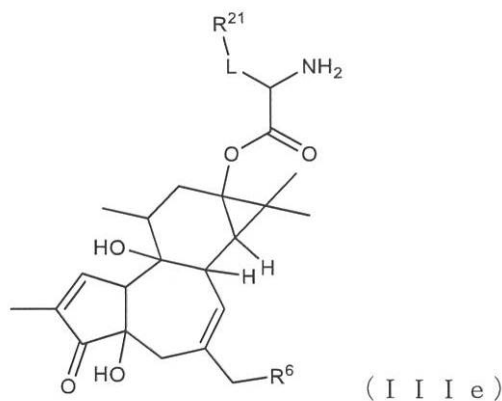
上記実施形態のいずれかの化合物のいくつかの実施形態において、 R^{13} および $R^{13'}$ の各々は H である。

【 0 2 6 6】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I I I e) :

【 0 2 6 7】

【化 6 7】



30

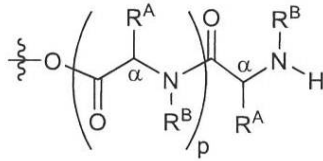
40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；式中、

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

50

R⁶ は、
 【0268】
 【化68】



10

であり、式中、

R^Aの各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、R^Aの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^Bの各発生箇所は、独立して、Hであるか、またはR^Bが、隣接するR^Aと、R^Bに結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、R^Bの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

Lは存在しないか、C₁～C₁₂アルキレン、またはC₂～C₁₂アルケニレンであり、C₁～C₁₂アルキレンまたはC₂～C₁₂アルケニレンは、所望により、C₁～C₄アルキルで置換されており；

20

R²¹はH、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、5～12員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または-C(O)OR^kであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており、所望により、前記スピロC₅～C₁₂シクロアルキルまたは架橋ビシクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、C₁～C₄アルキルにより、またはN原子が存在する場合はN-保護基により置換されており；

それぞれのR^jは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキル、C₀～C₆アルキルヘテロシクリル、C₀～C₆アルキルアリール、またはC₀～C₆アルキルヘテロアリールであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；

30

R^kはHまたはM⁺対イオンであり；

J¹は、OH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルから選択される。

【0269】

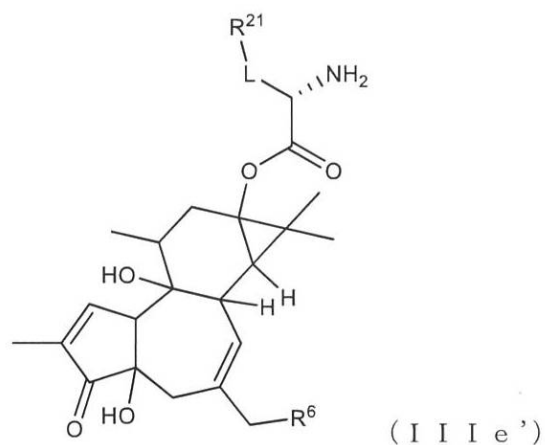
いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（IIIe'）：

【0270】

40

50

【化 6 9】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^6 、 L 、および R^{21} は、式 (I I I e) において定義された通りである。

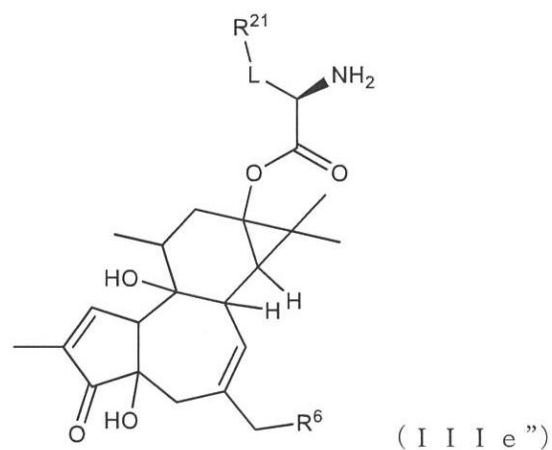
【 0 2 7 1】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I I I e ' ') :

【 0 2 7 2】

20

【化 7 0】



30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、 R^6 、 L 、および R^{21} は、式 (I I I e) において定義された通りである。

【 0 2 7 3】

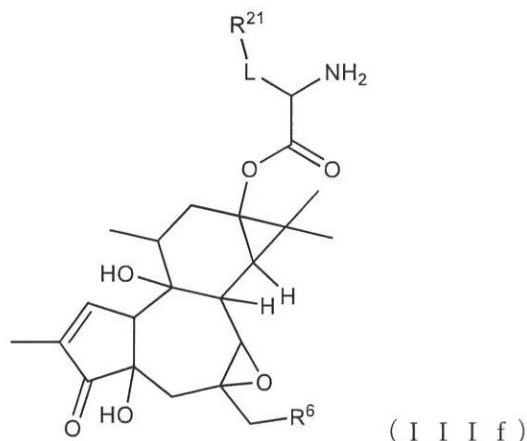
いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (I I I f) :

【 0 2 7 4】

40

50

【化 7 1】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

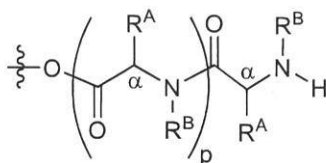
R^6 は、 OH 、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

20

R^6 は、

【0 2 7 5】

【化 7 2】



30

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、 H であるか、または R^B が、隣接する R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

40

p は0、1、または2であり；

L は存在しないか、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビシクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビシクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており、所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロ

50

アルキルまたは架橋ビシクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、C₁～C₄ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₀～C₆ アルキル C₃～C₇ シクロアルキル、C₀～C₆ アルキルヘテロシクリル、C₀～C₆ アルキルアリール、または C₀～C₆ アルキルヘテロアリールであり、前記 C₃～C₇ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J¹ により置換されており；

R^k は H または M⁺ 対イオンであり；

J¹ は、OH、CN、ハロ、C₁～C₄ アルキル、およびハロ C₁～C₄ アルキルから選択される。

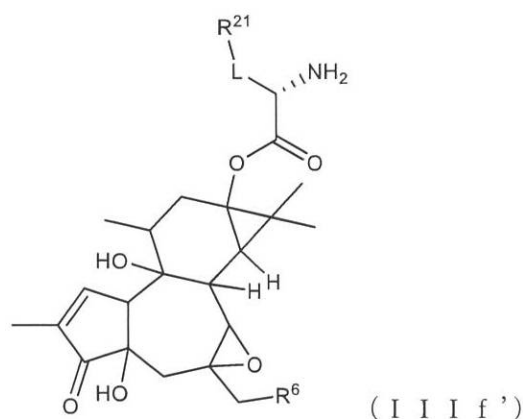
10

【0276】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (III f')：

【0277】

【化73】



20

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、R⁶、L、および R²¹ は、式 (III f) において定義された通りである。

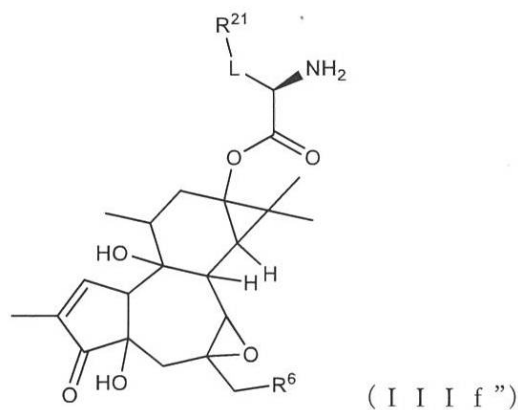
30

【0278】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (III f'')：

【0279】

【化74】



40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し、式中、R⁶、L、および R²¹ は、式 (III f) において定義された通りである。

【0280】

50

(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(I Ib)、(I Ib')、(I Ib'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIIa)、(IIIIa')、(IIIIa'')、(IIIIb)、(IIIIb')、(IIIIb'')、(IIIIc)、(IIIIc')、(IIIIc'')、(IIII d)、(IIII d')、(IIII d'')、(IIIIe)、(IIIIe')、(IIIIe'')、(IIII f)、(IIII f')、および(IIII f'')の化合物いくつかの実施形態において、 R^{21} は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、所望により、1~3個の J^1 で置換されており、 J^1 は、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される。上記実施形態のいくつかにおいて、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルからなる群から選択される。

10

【0281】

(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(I Ib)、(I Ib')、(I Ib'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIIa)、(IIIIa')、(IIIIa'')、(IIIIb)、(IIIIb')、(IIIIb'')、(IIIIc)、(IIIIc')、(IIIIc'')、(IIII d)、(IIII d')、(IIII d'')、(IIIIe)、(IIIIe')、(IIIIe'')、(IIII f)、(IIII f')、および(IIII f'')の化合物いくつかの実施形態において、 R^{21} はヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、所望により、1~3個の J^1 で置換されており、 J^1 は、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、前記ヘテロシクリルは、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、およびアザパニルから選択され、前記ヘテロシクリルは、所望により、1~3個の、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されている。

20

【0282】

(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(I Ib)、(I Ib')、(I Ib'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIIa)、(IIIIa')、(IIIIa'')、(IIIIb)、(IIIIb')、(IIIIb'')、(IIIIc)、(IIIIc')、(IIIIc'')、(IIII d)、(IIII d')、(IIII d'')、(IIIIe)、(IIIIe')、(IIIIe'')、(IIII f)、(IIII f')、および(IIII f'')の化合物いくつかの実施形態において、 R^{21} はアリールであり、前記アリールは、所望により、1~3個の J^1 で置換されており、 J^1 は、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される。上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^{21} はフェニルまたはナフチルであり、前記フェニルまたはナフチルは、所望により、1~3個の、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されている。

40

【0283】

(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(I Ib)、(I Ib')、(I Ib'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIIa)、(IIIIa')、(IIIIa'')、(IIIIb)、(IIIIb')、(IIIIb'')、(IIIIc)、(IIIIc')、(IIIIc'')、(IIII d)、(IIII d')、(IIII d'')、(IIIIe)、(IIIIe')、(IIIIe'')、(IIII f)、(IIII f')、および(IIII f'')の化合物いくつかの実施形態において、 R^{21} はヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、所望により、1~3個の J^1 で置換されており、 J^1 は、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される。上記の実施形態のいくつかにおいて、前記ヘテロアリール

50

は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、キノキサリニル、およびキノリルからなる群から選択され、前記ヘテロアリールは、所望により、1～3個の、OH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルで置換されている。

【0284】

(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIE)、(IIIE')、(IIIE'')、(IIIf)、(IIIf')、および(IIIf'')の化合物いくつかの実施形態において、R²¹はアダマンチルであり、前記アダマンチルは、所望により、J¹で置換されており、J¹はOH、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルから選択される。

【0285】

(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIE)、(IIIE')、(IIIE'')、(IIIf)、(IIIf')、および(IIIf'')の化合物いくつかの実施形態において、R²¹はスピロC₅～C₁₂シクロアルキルであり、前記スピロC₅～C₁₂シクロアルキルは、0～2個の炭素原子がN、O、およびSから選択される0～2個のヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、1～3個のJ¹で置換されており、J¹はOH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルから選択され、または、N原子が存在している場合、所望により、N-保護基で置換されている。

【0286】

(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIE)、(IIIE')、(IIIE'')、(IIIf)、(IIIf')、および(IIIf'')の化合物いくつかの実施形態において、R²¹は5～12員の架橋ビシクリルであり、前記架橋ビシクリルは、0～2個の炭素原子がN、O、およびSから選択される0～2個のヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、1～3個のJ¹で置換されており、J¹はOH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルから選択され、または、N原子が存在している場合、所望により、N-保護基で置換されている。

40

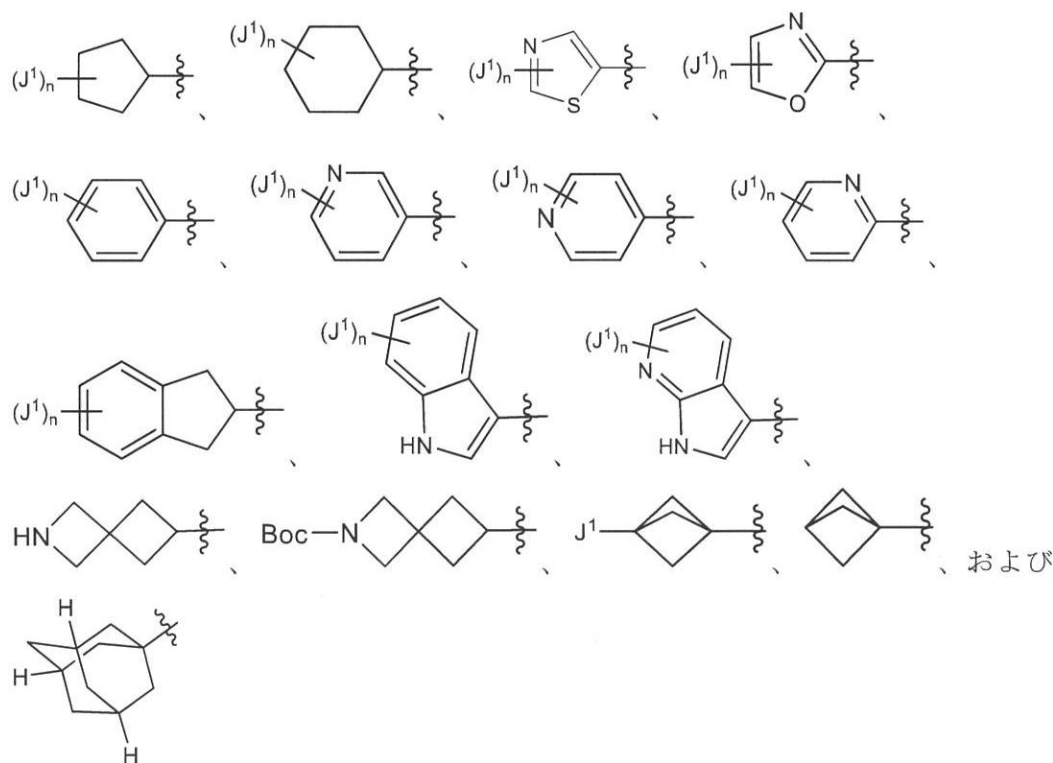
【0287】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIE)、(IIIE')、(IIIE'')、(IIIf)、(IIIf')、および(IIIf'')の化合物いくつかの実施形態において、R²¹は、以下から選択され：

【0288】

50

【化 7 5】



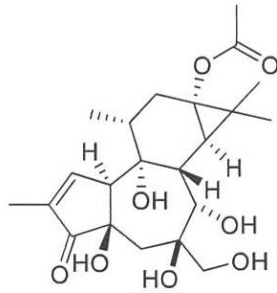
式中、 J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 n は0～3である。いくつかの実施形態において、 n は0である。いくつかの実施形態において、 n は1である。いくつかの実施形態において、 n は2である。いくつかの実施形態において、ハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルは $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。

【 0 2 8 9 】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')、および(IIIf'')の化合物いくつかの実施形態において、R⁶'はOHである。いくつかのそのような実施形態において、R⁶はOHである。他のそのような実施形態において、R⁶はOHであり、R⁵はHであり、R⁵'はHである。他のそのような実施形態において、R⁶はOHであり、R⁵はHであり、R⁵'はHであり、R⁴はOHである。他のそのような実施形態において、前記化合物は以下ではない：

【 0 2 9 0 】

【化 7 6】



10

またはその製薬上許容される塩。

【0291】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(I Ib)、(I Ib')、(I Ib'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIIa)、(IIIIa')、(IIIIa'')、(IIIIb)、(IIIIb')、(IIIIb'')、(IIIIc)、(IIIIc')、(IIIIc'')、(IIII d)、(IIII d')、(IIII d'')、(IIIIe)、(IIIIe')、(IIIIe'')、(IIII f)、(IIII f')、および (IIII f'') の化合物いくつかの実施形態において、 R^5 は OH である。いくつかのそのような実施形態において、 $R^{5'}$ は OH である。他のそのような実施形態において、 $R^{6'}$ は OH である。他のそのような実施形態において、 $R^{6'}$ は H である。

20

【0292】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(I Ib)、(I Ib')、(I Ib'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIIa)、(IIIIa')、(IIIIa'')、(IIIIb)、(IIIIb')、(IIIIb'')、(IIIIc)、(IIIIc')、(IIIIc'')、(IIII d)、(IIII d')、(IIII d'')、(IIIIe)、(IIIIe')、(IIIIe'')、(IIII f)、(IIII f')、および (IIII f'') の化合物いくつかの実施形態において、 R^6 は $OP(O)(OR^{b'})_2$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^6 は $-OP(O)(OR^{b'})_2$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^6 は $OP(O)(OR^{b'})_2$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリールである。いくつかの実施形態において、 R^6 は $OP(O)(OR^{b'})_2$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである。いくつかのそのような上記の実施形態において、 $R^{6'}$ は H である。他のそのような実施形態において、 $R^{6'}$ は OH である。

30

【0293】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(I Ib)、(I Ib')、(I Ib'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIIa)、(IIIIa')、(IIIIa'')、(IIIIb)、(IIIIb')、(IIIIb'')、(IIIIc)、(IIIIc')、(IIIIc'')、(IIII d)、(IIII d')、(IIII d'')、(IIIIe)、(IIIIe')、(IIIIe'')、(IIII f)、(IIII f')、および (IIII f'') の化合物いくつかの実施形態において、 R^6 は $-OC(O)R^c$ であり、 R^c は $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており； R^k は H または M^+ 対イオンである。いくつかのそのような上記の実施形態にお

50

いて、 R^6 はHである。他のそのような実施形態において、 R^6 はOHである。

【0294】

いくつかの実施形態において、本明細書における化合物のいずれにおいても、 L は $C_3 \sim C_{12}$ アルキレンである。いくつかの実施形態において、本明細書における化合物のいずれにおいても、 L は $C_3 \sim C_6$ アルキレンである。いくつかの実施形態において、本明細書における化合物のいずれにおいても、 L は $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。

【0295】

いくつかの実施形態において、本明細書における化合物のいずれにおいても、 L は $C_3 \sim C_{12}$ アルケニレンである。いくつかの実施形態において、本明細書における化合物のいずれにおいても、 L は $C_3 \sim C_6$ アルケニレンである。いくつかの実施形態において、

10

本明細書における化合物のいずれにおいても、 L は $C_1 \sim C_6$ アルケニレンである。

【0296】

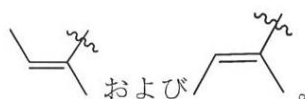
いくつかの実施形態において、 L は $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており； R^{21} はHである。

【0297】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')、および(IIIf'')の化合物いくつかの実施形態において、 $-L-R^{21}$ は、以下から選択される $C_2 \sim C_6$ アルケニルである：

【0298】

【化77】

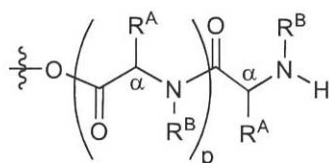


30

上記の化合物、例えば、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(II'')、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IIb)、(IIb')、(IIb'')、(III)、(III')、(III'')、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')、および(IIIf'')、のいずれかのいくつかの実施形態において、 R^6 は以下であり、

【0299】

【化78】



40

R^A の各発生箇所は、独立して、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、

50

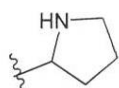
p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリプトファン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、2-ヒドロキシエチル（ホモセリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、メルカプトメチル（システイン）、メチルチオメチル（S-メチルシステイン）、2-メルカプトエチル（ホモシステイン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル（ヒドロキシリジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、または3-ウレイド-プロパン-1-イル（シトルリン）である；

10

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または、 R^B が、隣接する R_A および N 原子と一緒にあって、プロリル側鎖：

【0300】

【化79】



を形成しており；

p は 0、1、または 2 である。

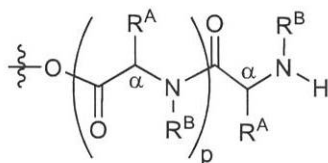
20

【0301】

上記の化合物、例えば、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')、および (IIIf'')、のいずれかのいくつかの実施形態において、 R^6 は以下であり、

【0302】

【化80】



30

R^A の各発生箇所は、独立して、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、ベンジル（フェニルアラニン）、または 4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

40

R^B は H であり；

p は 0、1、または 2。

【0303】

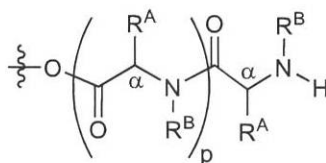
上記の化合物、例えば、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(II')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IIIb)、(IIIb')、(IIIb'')、(IIIc)、(IIIc')、(IIIc'')、(IIId)、(IIId')、(IIId'')、(IIIe)、(IIIe')、(IIIe'')、(IIIf)、(IIIf')、および (IIIf'')、

50

(III c''), (III d), (III d'), (III d''), (III e), (III e'), (III e''), (III f), (III f'), および (III f''), のいずれかのいくつかの実施形態において、R⁶ は以下であり、

【0304】

【化81】



10

R^A の各発生箇所は、独立して、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

それぞれの R^B は H であり；

p は 0、1、または 2 である。

【0305】

上記の化合物、例えば、式 (I)、(I a)、(I b)、(II)、(II'), (II''), (II a), (II a'), (II a''), (II b), (II b'), (II b''), (III), (III'), (III''), (III a), (III a'), (III a''), (III b), (III b'), (III b''), (III c), (III c'), (III c''), (III d), (III d'), (III d''), (III e), (III e'), (III e''), (III f), (III f'), および (III f''), のいずれかのいくつかの実施形態において、p は 0 である。

【0306】

上記の化合物、例えば、式 (I)、(I a)、(I b)、(II)、(II'), (II''), (II a), (II a'), (II a''), (II b), (II b'), (II b''), (III), (III'), (III''), (III a), (III a'), (III a''), (III b), (III b'), (III b''), (III c), (III c'), (III c''), (III d), (III d'), (III d''), (III e), (III e'), (III e''), (III f), (III f'), および (III f''), のいずれかのいくつかの実施形態において、p は 1 である。

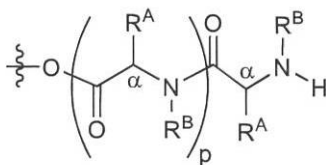
【0307】

上記の化合物、例えば、式 (I)、(I a)、(I b)、(II)、(II'), (II''), (II a), (II a'), (II a''), (II b), (II b'), (II b''), (III), (III'), (III''), (III a), (III a'), (III a''), (III b), (III b'), (III b''), (III c), (III c'), (III c''), (III d), (III d'), (III d''), (III e), (III e'), (III e''), (III f), (III f'), および (III f''), のいずれかのいくつかの実施形態において、R⁶ は以下であり、

40

【0308】

【化82】



p は 1 であり；

1 つ目の R^A はプロパン-2-イル（バリン）であり、2 つ目の R^A はプロパン-2-

50

イル（バリン）であり； R^B のそれぞれはHであり（すなわち、ジペプチドVal-Val）；または、

1つ目の R^A は2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり、2つ目の R^A は2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり； R^B のそれぞれはHであり（すなわち、ジペプチドLeu-Leu）；または、

1つ目の R^A はメチル（アラニン）であり、2つ目の R^A はメチル（アラニン）であり； R^B のそれぞれはHであり（すなわち、ジペプチドAla-Ala）；または

1つ目の R^A は4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；2つ目の R^A は4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり； R^B のそれぞれはHであり（すなわち、ジペプチドLys-Lys）；または

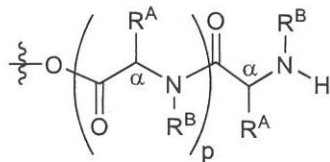
1つ目の R^A は水素であり；2つ目の R^A は4-アミノブタン-1-イルであり、 R^B のそれぞれはHである（すなわち、ジペプチドGly-Lys）。

【0309】

上記の化合物、例えば、式（I）、（Ia）、（Ib）、（II）、（II'）、（II''）、（IIa）、（IIa'）、（IIa''）、（IIb）、（IIb'）、（IIb''）、（III）、（III'）、（III''）、（IIIa）、（IIIa'）、（IIIa''）、（IIIb）、（IIIb'）、（IIIb''）、（IIId）、（IIId'）、（IIId''）、（IIIe）、（IIIe'）、（IIIe''）、（IIIf）、（IIIf'）、（IIIf''）、および（IIIf''）、のいずれかのいくつかの実施形態において、 R^6 は以下であり、

【0310】

【化83】



グリシン以外のアミノ酸の各 α -炭素はLまたはD立体配置である。いくつかの実施形態において、グリシン以外のアミノ酸の α -炭素はL立体配置である。

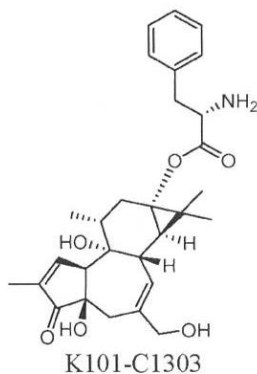
【0311】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、表1中の化合物からなる群から選択されるか、またはその医薬品塩である：

【0312】

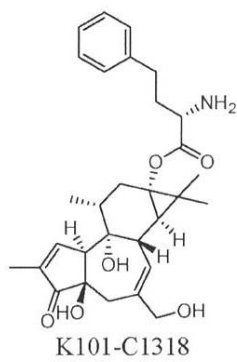
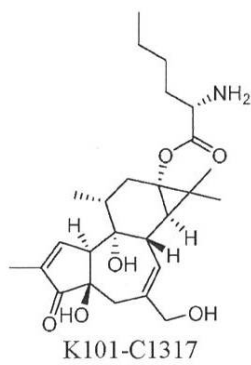
【表1-1】

表1

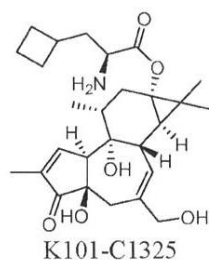
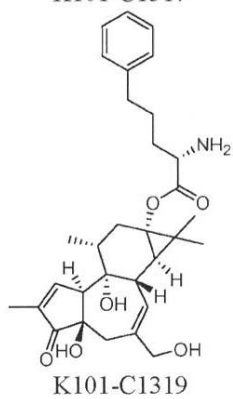


【0313】

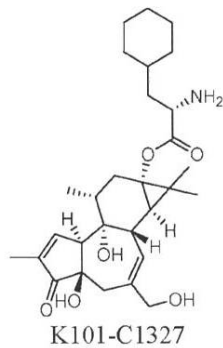
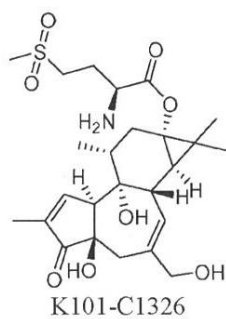
【表 1 - 2】



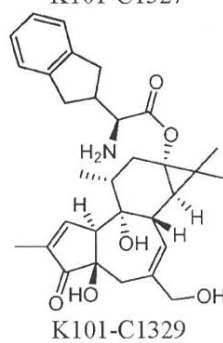
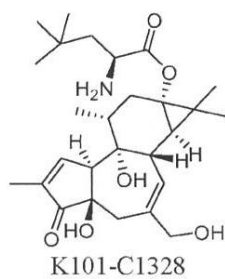
10



20



30

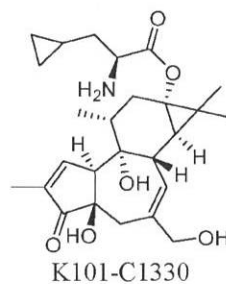
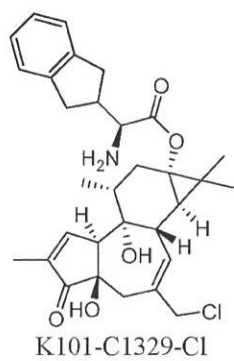


40

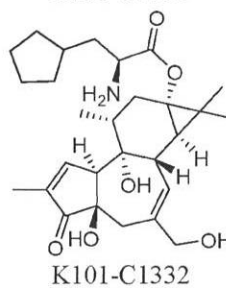
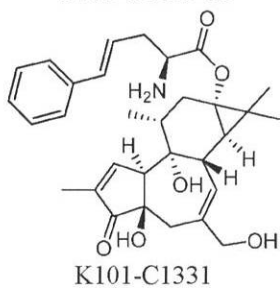
【 0 3 1 4 】

50

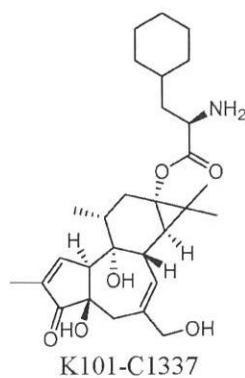
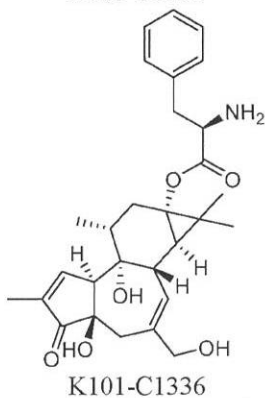
【表 1 - 3】



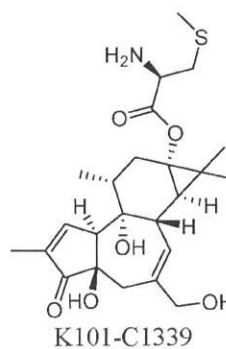
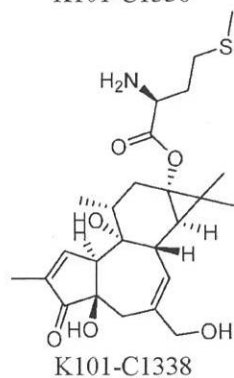
10



20



30

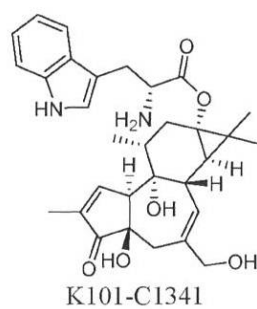
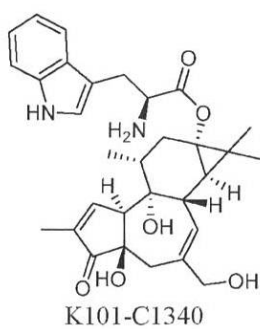


40

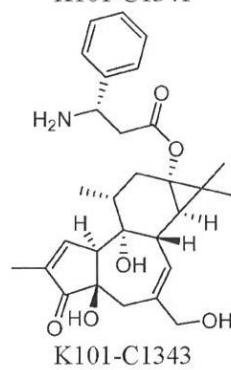
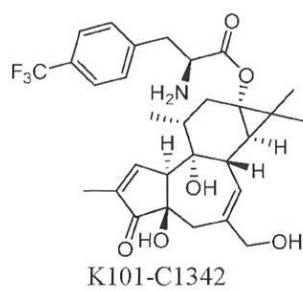
【 0 3 1 5 】

50

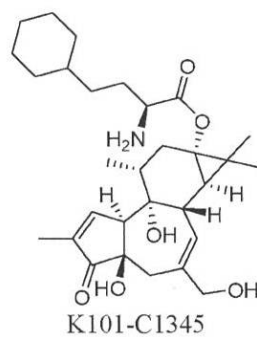
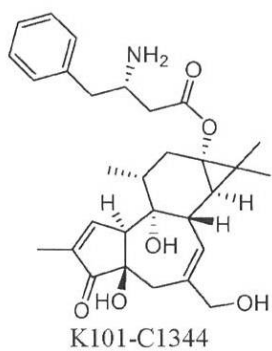
【表 1 - 4】



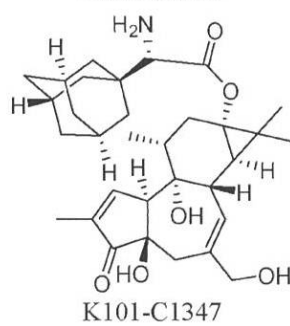
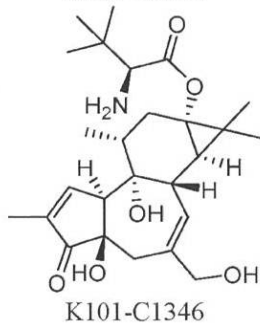
10



20



30

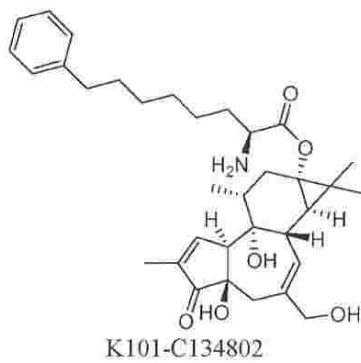
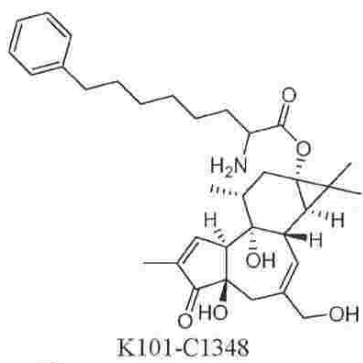


40

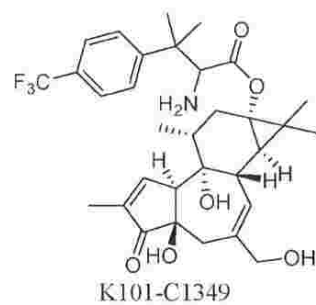
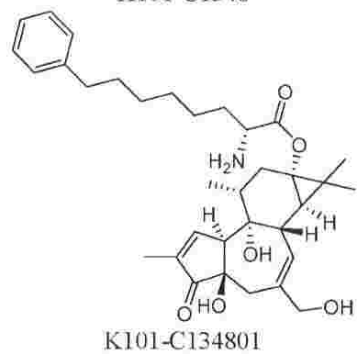
【 0 3 1 6 】

50

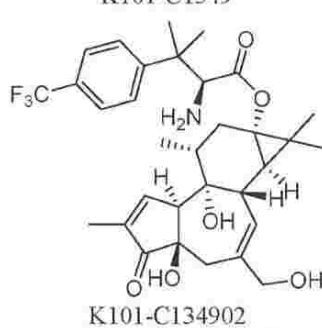
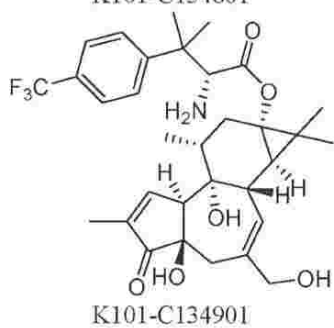
【表 1 - 5】



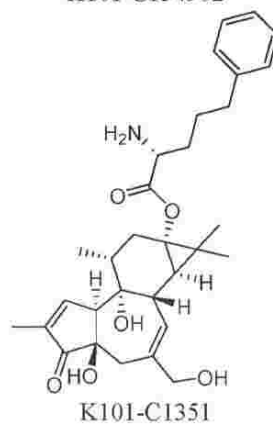
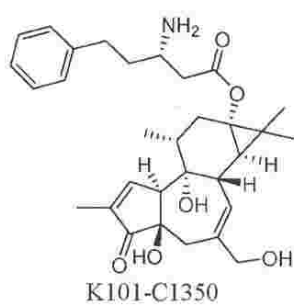
10



20



30

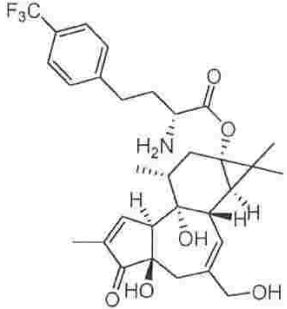
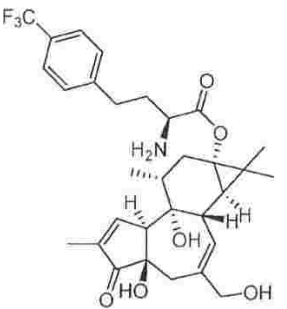
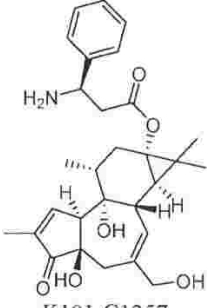
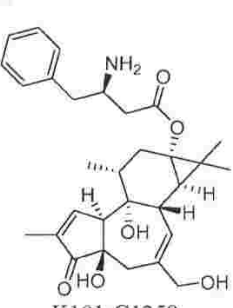
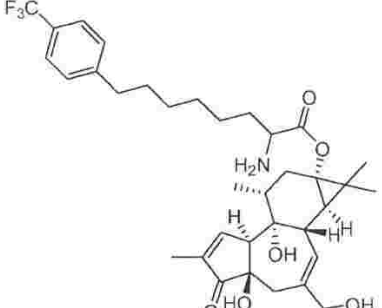
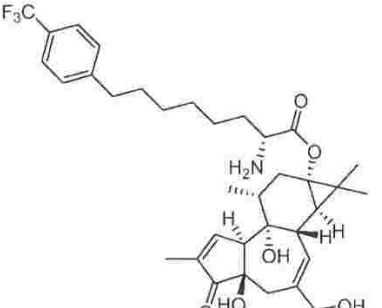
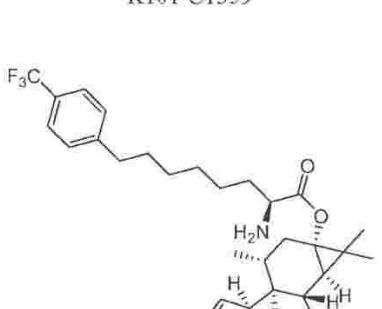
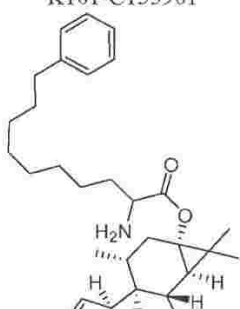


40

【 0 3 1 7 】

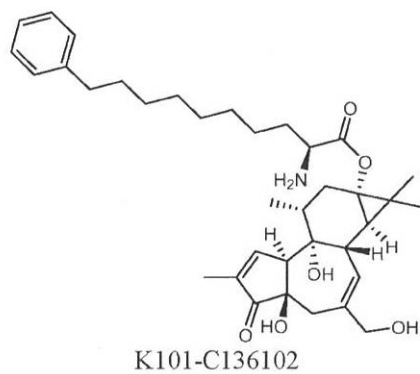
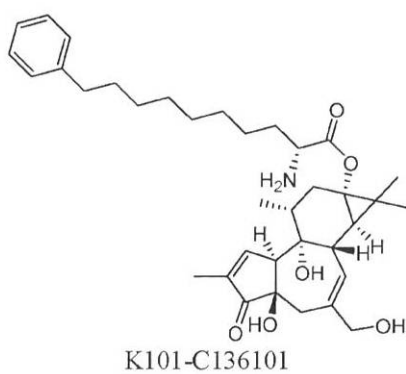
50

【表 1 - 6】

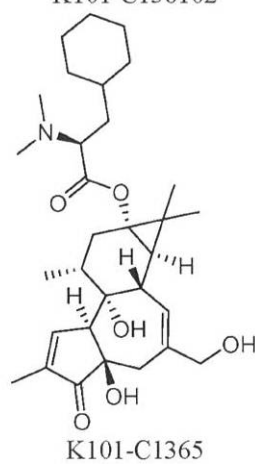
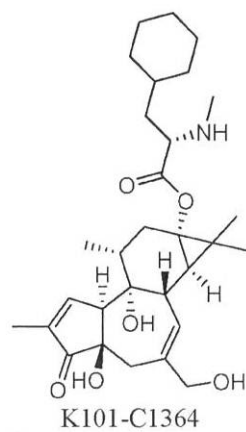
 K101-C135601	 K101-C135602	10
 K101-C1357	 K101-C1358	20
 K101-C1359	 K101-C135901	30
 K101-C135902	 K101-C1361	40

【 0 3 1 8 】

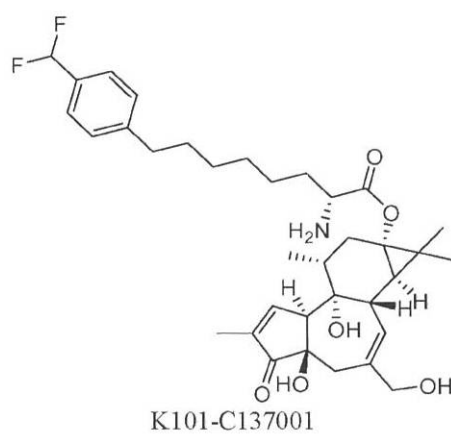
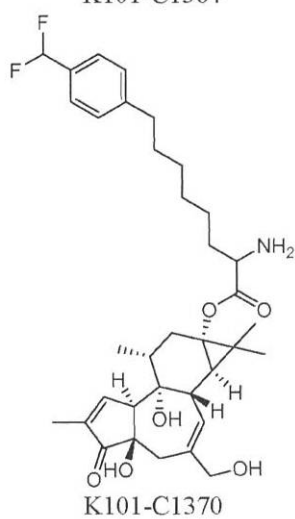
【表 1 - 7】



10



20



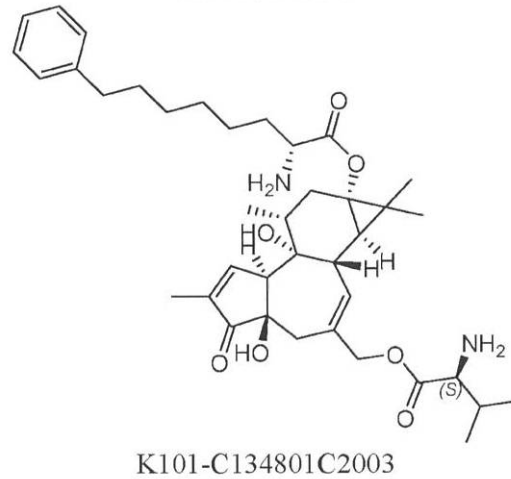
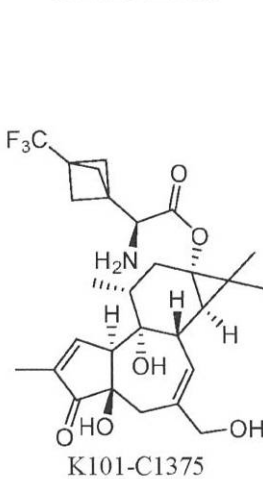
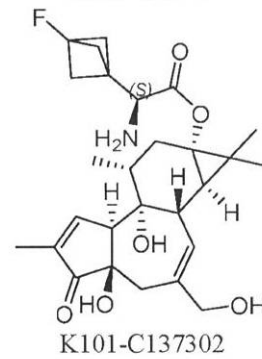
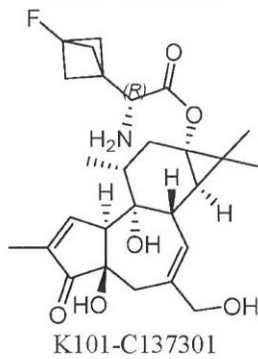
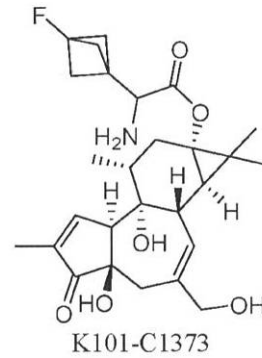
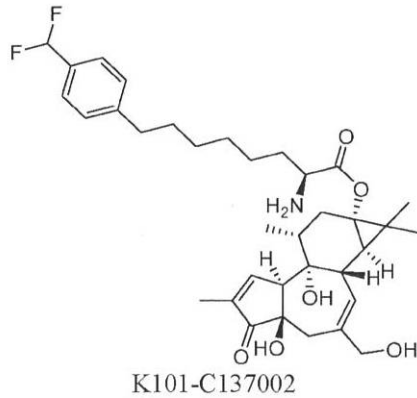
30

【 0 3 1 9】

40

50

【表 1 - 8】



いくつかの実施形態において、表 1 の化合物のそれぞれにおいて、C 20 炭素原子上の置換基、例えば、 $-OH$ 、 $-H$ 、またはアミノ酸プロ基 (pro group) は、 $-OP(O)(OR^b)_2$ と置き換わっており、それぞれの R^b は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、それぞれの R^b は H である。いくつかの実施形態において、それぞれの R^b は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、それぞれの R^b は、独立して、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。いくつかの実施形態において、それぞれの R^b は、独立して、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリールである。いくつかの実施形態において、それぞれの R^b は、独立して、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである。

【0320】

いくつかの実施形態において、表 1 の化合物のそれぞれにおいて、C 20 炭素原子上の置換基、例えば、 $-OH$ 、 $-H$ 、またはアミノ酸プロ基は、 $-OC(O)R^c$ と置き換わっており、 R^c は $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、また

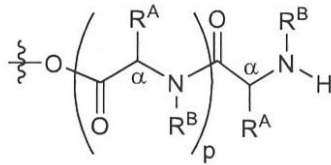
は $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～7員のヘテロシクリルを形成しており； R^k はHまたは M^+ 対イオンである。

【0321】

いくつかの実施形態において、表1の化合物のそれぞれにおいて、適切な場合、例えば $-OH$ または $-H$ などの、 C_{20} 炭素原子上の置換基は、以下と置き換わっており、

【0322】

【化84】



10

式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

20

pは0、1、または2である。

【0323】

C_{20} 炭素上のアミノ酸部分のいくつかの実施形態において、

R^A の各発生箇所は、独立して、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリプトファン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、2-ヒドロキシエチル（ホモセリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、メルカプトメチル（システイン）、メチルチオメチル（S-メチルシステイン）、2-メルカプトエチル（ホモシステイン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル（ヒドロキシリジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、または3-ウレイドプロパン-1-イル（シトルリン）であり；

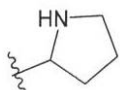
30

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または、 R^B が、隣接する R_A およびN原子と一緒にあって、プロリル側鎖：

40

【0324】

【化85】



を形成しており；

pは0、1、または2である。

【0325】

いくつかの実施形態において、 R^A の各発生箇所は、独立して、メチル（アラニン）、

50

プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

R^B は H であり；

p 0、1、または2。

【0326】

いくつかの実施形態において、 R^A の各発生箇所は、独立して、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

10

それぞれの R^B は H であり；

p は 0、1、または2である。

【0327】

いくつかの実施形態において、 p は 0 である。

【0328】

いくつかの実施形態において、 p は 1 である。

【0329】

20

いくつかの実施形態において、

p は 1 であり；

1つ目の R^A はプロパン-2-イル（バリン）であり、2つ目の R^A はプロパン-2-イル（バリン）であり； R^B のそれぞれは H であり（すなわち、ジペプチド Val-Val）；または、

1つ目の R^A は2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり、2つ目の R^A は2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり； R^B のそれぞれは H であり（すなわち、ジペプチド Leu-Leu）；または、

1つ目の R^A はメチル（アラニン）であり、2つ目の R^A はメチル（アラニン）であり； R^B のそれぞれは H であり（すなわち、ジペプチド Ala-Ala）；または

30

1つ目の R^A は4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；2つ目の R^A は4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり； R^B のそれぞれは H であり（すなわち、ジペプチド Lys-Lys）；または

1つ目の R^A は水素であり；2つ目の R^A は4-アミノブタン-1-イルであり、 R^B のそれぞれは H である（すなわち、ジペプチド Gly-Lys）。

【0330】

いくつかの実施形態において、グリシン以外のアミノ酸の α -炭素は、それぞれ、L または D 立体配置である。いくつかの実施形態において、グリシン以外のアミノ酸の α -炭素は、それぞれ、L 立体配置である。

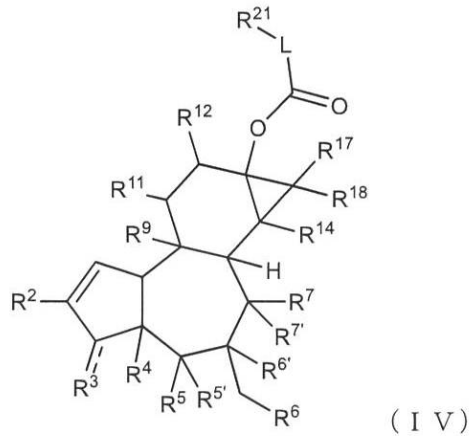
【0331】

40

別の態様において、本開示は、式 (IV) の化合物：

【0332】

【化 8 6】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体を提供し；
式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(—) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

20

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

$R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、H または OH であり、あるいは、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許するようなエポキシド環を形成しており；

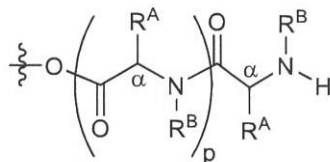
R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、N、O、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

30

R^6 は、

【0 3 3 3】

【化 8 7】



40

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、H であるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

50

R^6 は H または OH であり、 R^7 は H であり、あるいは、 R^6 および R^7 は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} は H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロシクロアルキル、一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ アリール、または一脂肪族 $C_0 \sim C_{12}-$ ヘテロアリールであり；

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル- OR^h であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、OH または $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k は H または M^+ 対イオンである。

【0334】

いくつかの実施形態において、式 (IV) の化合物から除外されるものは、以下の化合物である：

$-L-R^{21}$ が、

【0335】

【化 88】



であり、

R^2 および R^{11} が CH_3 であり；

R^3 が $=O$ であり；

R^4 が OH であり；

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^7 、および R^{14} がHであり；
 R^6 、および R^7 が一緒になって結合を形成しており；
 R^9 がOHであり；
 R^{12} がHであり；
 R^{17} および R^{18} が $-CH_3$ であり；
 R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり；
 R^B がHであり；
 p が0である、化合物。

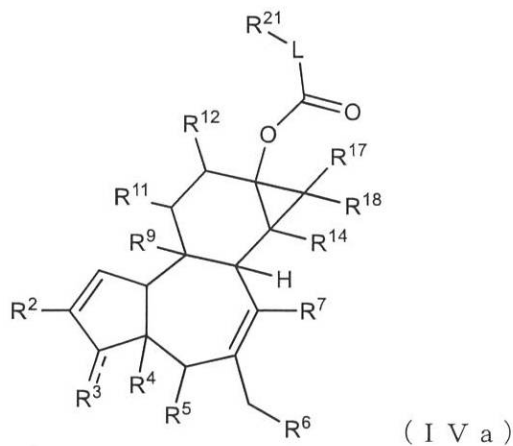
【0336】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（IVa）：

10

【0337】

【化89】



20

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
 式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---)が結合である場合の環炭素に二重結合したOであるか、または $-OR^a$ であり； R^a はHまたは $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

30

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、Hまたは $-OR^b$ であり、 R^b はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

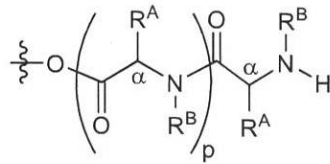
40

R^6 は、

【0338】

50

【化 9 0】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており； 10

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は 0、1、または 2 であり；

R^7 は H または OH であり；

R^9 は OR^e であり、 R^e は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{12} は H、 $-OH$ 、 $-OC(O)R^f$ であり、 R^f は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-ヘテロシクロアルキル$ 、 $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-アリール$ 、または $-脂肪族 C_0 \sim C_{12}-ヘテロアリール$ であり； 20

R^{14} は H または OR^g であり； R^g は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル $-OR^h$ であり、 R^h は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L は $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、OH または $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの 1～2 個の炭素原子は、N、O、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており； 30

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており； 40

J^1 は OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k は H または M^+ 対イオンである。

【0339】

いくつかの実施形態において、式 (IVa) の化合物から除外されるものは、以下の化合物である：

$-L-R^{21}$ が、

【0340】

【化91】



であり、

 R^2 および R^{11} が CH_3 であり； R^3 が $=O$ であり； R^4 が OH であり； R^5 、 R^7 、および R^{14} が H であり； R^9 が OH であり； R^{12} が H であり； R^{17} および R^{18} が $-CH_3$ であり； R^A がプロパン-2-イル（パリン）であり； R^B が H であり； p が 0 である、化合物。

10

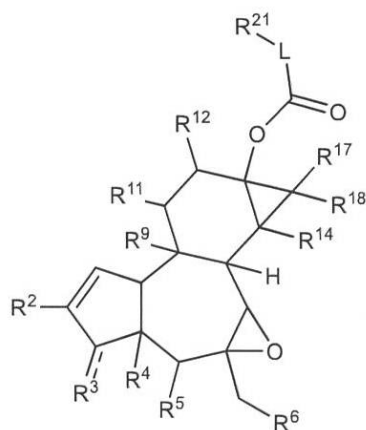
【0341】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（IVb）

20

【0342】

【化92】



(IVb)

30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
 式中、

 R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

40

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 H または $-OR^b$ であり、 R^b は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

R^6 は、 OH 、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル C

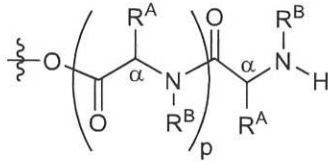
50

(O) OR^kであり；R^{c 1}は、H、C₁～C₆アルキルであるか、または、2つのR^{c 1}がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R⁶は、

【0343】

【化93】



10

であり、式中、

R^Aの各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、R^Aの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^Bの各発生箇所は、独立して、Hであるか、またはR^Bが、R^Aと、R^Bに結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、R^Bの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R⁷はHまたはOHであり；

20

R⁹はOR^eであり、R^eはH、C₁～C₆アルキル、またはアリールであり；

R^{1 1}はC₁～C₄アルキルであり；

R^{1 2}はH、-OH、-OC(O)R^fであり、R^fはC₁～C₁₂アルキル、C₂～C₁₂アルケニル、-脂肪族C₀～C₁₂-C₃～C₇シクロアルキル、-脂肪族C₀～C₁₂-ヘテロシクロアルキル、-脂肪族C₀～C₁₂-アリール、または-脂肪族C₀～C₁₂-ヘテロアリールであり；

R^{1 4}はHまたはOR^gであり；R^gはHまたはC₁～C₆アルキルであり；

R^{1 7}およびR^{1 8}は、それぞれ独立して、C₁～C₄アルキルまたはC₁～C₄アルキル-OR^hであり、R^hはHまたはC₁～C₆アルキルであり；

LはC₀～C₆アルキルアリレン、C₀～C₆アルキルヘテロアリレン、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキレン、C₁～C₁₂アルキレン、またはC₂～C₁₂アルケニレンであり、前記C₁～C₁₂アルキレンまたはC₂～C₁₂アルケニレンは、所望により、OHまたはC₁～C₄アルキルで置換されており；

30

R^{2 1}はH、-OH、-SH、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または-C(O)OR^kであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；所望により、前記スピロC₅～C₁₂シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、C₁～C₄アルキルにより、またはN原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

40

それぞれのR^jは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキル、C₀～C₆アルキルヘテロシクリル、C₀～C₆アルキルアリール、またはC₀～C₆アルキルヘテロアリールであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；

J¹はOH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルから選択され；

R^kはHまたはM⁺対イオンである。

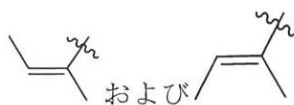
50

【0344】

式 (I V)、(I V a)、および (I V b) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{a1} の $C_2 \sim C_6$ アルケニルは、独立して、以下から選択される：

【0345】

【化94】

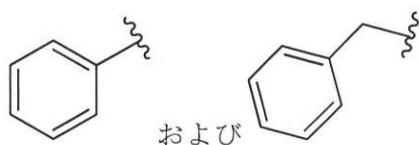


いくつかの実施形態において、 R^{a1} は、独立して、以下から選択される：

10

【0346】

【化95】



いくつかの実施形態において、 R^3 は $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリールのアリールはフェニルである。いくつかの実施形態において、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリールのアリールは、所望により、1～3個の、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されている。

20

【0347】

式 (I V)、(I V a)、および (I V b) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^3 は炭素原子に二重結合した O である。

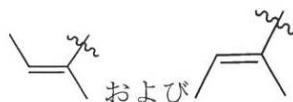
【0348】

式 (I V)、(I V a)、および (I V b) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^f の $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルは、独立して、以下から選択される：

30

【0349】

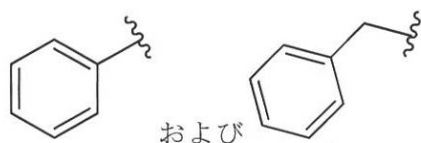
【化96】



いくつかの実施形態において、 R^f は、独立して、以下から選択される：

【0350】

【化97】



40

式 (I V)、(I V a)、および (I V b) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの 1 または複数は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} の各々は $-CH_3$ である。

【0351】

式 (I V)、(I V a)、および (I V b) の化合物のいくつかの実施形態において、

50

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OH$ である。

【0352】

式 (IV)、(IVa)、および (IVb) の化合物のいくつかの実施形態において、

R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} は $-CH_3$ であり；

R^3 は炭素原子に二重結合した O であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OH$ である。

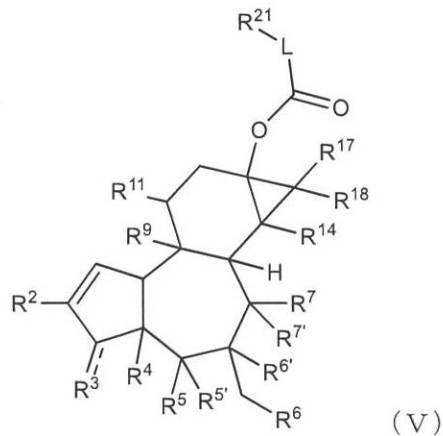
【0353】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (V)：

【0354】

【化98】

10



20

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；

式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

30

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OR^b$ であり、 R^b は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；

$R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、H または OH であり、あるいは、 $R^{6'}$ および $R^{5'}$ は、結合を形成しているか、または共通の O 原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 5~7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

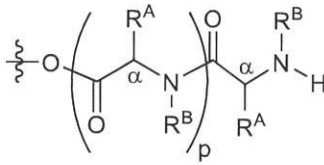
40

R^6 は、

【0355】

50

【化 9 9】



であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R^6 はHまたはOHであり、 R^7 はHであり、あるいは、 R^6 および R^7 は、結合を形成しているか、または共通のO原子に結合することで結合価が許すようなエポキシド環を形成しており；

R^7 はHまたはOHであり；

R^9 は OR^e であり、 R^e はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアリールであり；

R^{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{14} はHまたは OR^g であり； R^g はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル- OR^h であり、 R^h はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Lは $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、OHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} はH、-OH、-SH、-S(O) $_2R^j$ 、-SR ^{j} 、-N(R ^{j}) $_2$ 、-Si(R ^{j}) $_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または-C(O)OR ^{k} であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、またはN原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 により置換されており；

J^1 はOH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k はHまたは M^+ 対イオンである。

【0356】

いくつかの実施形態において、式(V)の化合物から除外されるものは、以下の化合物である：

-L-R ^{21} が、

【0357】

10

20

30

40

50

【化 1 0 0】



R^2 および R^{11} が CH_3 であり ;
 R^3 が O であり ;
 R^4 が OH であり ;
 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^7 、および R^{14} が H であり ;
 $R^{6'}$ および $R^{7'}$ が一緒になって結合を形成しており ;
 R^9 が OH であり ;
 R^{17} および R^{18} が $-CH_3$ であり ;
 R^A がプロパン-2-イル (バリン) であり ;
 R^B が H であり ;
 p が 0 である、化合物。

10

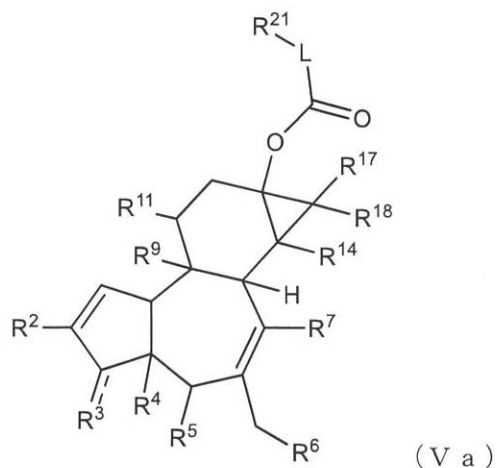
【0 3 5 8】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (V a) :

【0 3 5 9】

20

【化 1 0 1】



30

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し ;
 式中、

R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり ;

R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり ; R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり ;

40

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 H または $-OR^b$ であり、 R^b は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり ;

R^6 は、 OH 、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり ; R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり ; R^{c1} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1}

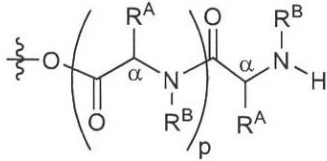
50

がN原子と一緒にあって、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～7員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R⁶は、

【0360】

【化102】



10

であり、式中、

R^Aの各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、R^Aの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^Bの各発生箇所は、独立して、Hであるか、またはR^Bが、R^Aと、R^Bに結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、R^Bの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R⁷はHまたはOHであり；

R⁹はOR^eであり、R^eはH、C₁～C₆アルキル、またはアリールであり；

20

R¹¹はC₁～C₄アルキルであり；

R¹⁴はHまたはOR^gであり；R^gはHまたはC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸は、それぞれ独立して、C₁～C₄アルキルまたはC₁～C₄アルキル-OR^hであり、R^hはHまたはC₁～C₆アルキルであり；

LはC₀～C₆アルキルアリレン、C₀～C₆アルキルヘテロアリレン、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキレン、C₁～C₁₂アルキレン、またはC₂～C₁₂アルケニレンであり、前記C₁～C₁₂アルキレンまたはC₂～C₁₂アルケニレンは、所望により、OHまたはC₁～C₄アルキルで置換されており；

R²¹はH、-OH、-SH、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または-C(O)OR^kであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；所望により、前記スピロC₅～C₁₂シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、C₁～C₄アルキルにより、またはN原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

30

それぞれのR^jは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキル、C₀～C₆アルキルヘテロシクリル、C₀～C₆アルキルアリール、またはC₀～C₆アルキルヘテロアリールであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；

40

J¹はOH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルから選択され；

R^kはHまたはM⁺対イオンである。

【0361】

いくつかの実施形態において、式(V)の化合物から除外されるものは、以下の化合物である：

-L-R²¹が、

【0362】

50

【化 1 0 3】



であり、

- R^2 および R^{11} が CH_3 であり；
- R^3 が $=O$ であり；
- R^4 が OH であり；
- R^5 、 R^7 、および R^{14} が H であり；
- R^9 が OH であり；
- R^{17} および R^{18} が $-CH_3$ であり；
- R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり；
- R^B が H であり；
- p が 0 である、化合物。

10

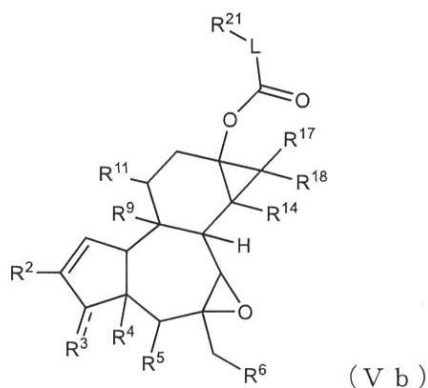
【0 3 6 3】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（V b）：

【0 3 6 4】

20

【化 1 0 4】



30

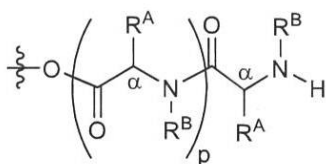
または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

- R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；
- R^3 は、(---) が結合である場合の環炭素に二重結合した O であるか、または $-OR^a$ であり； R^a は H または $-C(O)R^{a1}$ であり、 R^{a1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；
- R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 H または $-OR^b$ であり、 R^b は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり；
- R^6 は、 OH 、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、 N 、 O 、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

40

50

R⁶ は、
 【0365】
 【化105】



であり、式中、

R^Aの各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、R^Aの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^Bの各発生箇所は、独立して、Hであるか、またはR^Bが、R^Aと、R^Bに結合しているN原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、R^Bの各発生箇所は同じかまたは異なっており；

pは0、1、または2であり；

R⁹はOR^eであり、R^eはH、C₁～C₆アルキル、またはアリールであり；

R¹¹はC₁～C₄アルキルであり；

R¹⁴はHまたはOR^gであり；R^gはHまたはC₁～C₆アルキルであり；

R¹⁷およびR¹⁸は、それぞれ独立して、C₁～C₄アルキルまたはC₁～C₄アルキル-OR^hであり、R^hはHまたはC₁～C₆アルキルであり；

LはC₀～C₆アルキルアリレン、C₀～C₆アルキルヘテロアリレン、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキレン、C₁～C₁₂アルキレン、またはC₂～C₁₂アルケニレンであり、前記C₁～C₁₂アルキレンまたはC₂～C₁₂アルケニレンは、所望により、OHまたはC₁～C₄アルキルで置換されており；

R²¹はH、-OH、-SH、-S(O)₂R^j、-SR^j、-N(R^j)₂、-Si(R^j)₃、C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、5～12員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または-C(O)OR^kであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロC₅～C₁₂シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；所望により、前記スピロC₅～C₁₂シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの1～2個の炭素原子は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、C₁～C₄アルキルにより、またはN原子が存在する場合は、N-保護基により置換されており；

それぞれのR^jは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₀～C₆アルキルC₃～C₇シクロアルキル、C₀～C₆アルキルヘテロシクリル、C₀～C₆アルキルアリール、またはC₀～C₆アルキルヘテロアリールであり、前記C₃～C₇シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3個のJ¹により置換されており；

J¹はOH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルから選択され；

R^kはHまたはM⁺対イオンである。

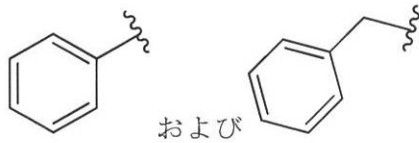
【0366】

式(V)、(Va)、および(Vb)の化合物のいくつかの実施形態において、R³は-OR^aであり；R^aはHまたは-C(O)R^{a1}であり、R^{a1}はC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₀～C₆アルキルアリール、またはC₀～C₆アルキルヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、C₀～C₆アルキルアリールのアリールはフェニルである。いくつかの実施形態において、C₀～C₆アルキルアリールのアリールは、所望により、1～3個の、OH、CN、ハロ、C₁～C₄アルキル、およびハロC₁～C₄アルキルで置換されている。いくつかの実施形態において、R^{a1}は以下から選

択される：

【0367】

【化106】

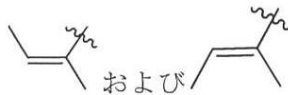


いくつかの実施形態において、 R^{a1} は以下から選択される：

10

【0368】

【化107】



式 (V)、(Va)、および (Vb) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^3 は炭素原子に二重結合した O である。

【0369】

式 (V)、(Va)、および (Vb) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの 1 または複数は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} の各々は $-CH_3$ である。

20

【0370】

式 (V)、(Va)、および (Vb) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OH$ である。

【0371】

式 (V)、(Va)、および (Vb) の化合物のいくつかの実施形態において、

R^2 、 R^{11} 、 R^{17} 、および R^{18} は $-CH_3$ であり；

R^3 は炭素原子に二重結合した O であり；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、H または $-OH$ である。

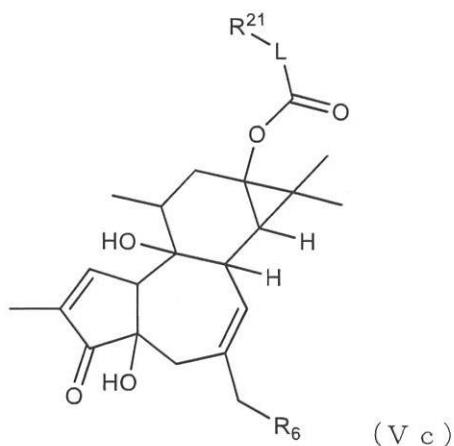
30

【0372】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (Vc)：

【0373】

【化108】



40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式、

R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、そ

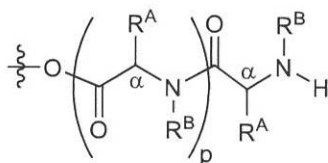
50

れぞれの R^b は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、 N 、 O 、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0374】

【化109】



10

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、 H であるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

20

p は 0、1、または 2 であり；

L は $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 OH または $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの 1～2 個の炭素原子は、 N 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は、 N -保護基により置換されており；

30

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

40

J^1 は OH 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k は H または M^+ 対イオンである。

【0375】

いくつかの実施形態において、式 (Vc) の化合物から除外されるものは、以下の化合物である：

$-L-R^{21}$ が、

【0376】

50

【化 1 1 0】



であり、

 R^A がプロパン-2-イル（バリン）であり； R^B が H であり； p が 0 である、化合物。

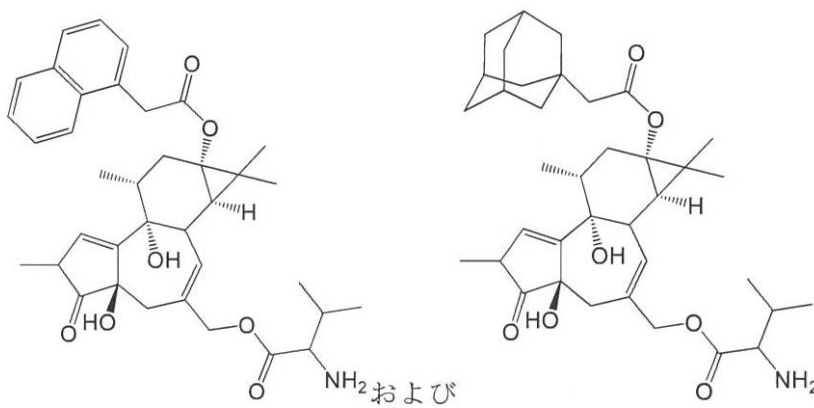
10

【0 3 7 7】

いくつかの実施形態において、式 (IV)、(IVa)、(V)、(Va)、および (Vc) の化合物から特に除外されるのは、以下の構造の化合物である：

【0 3 7 8】

【化 1 1 1】



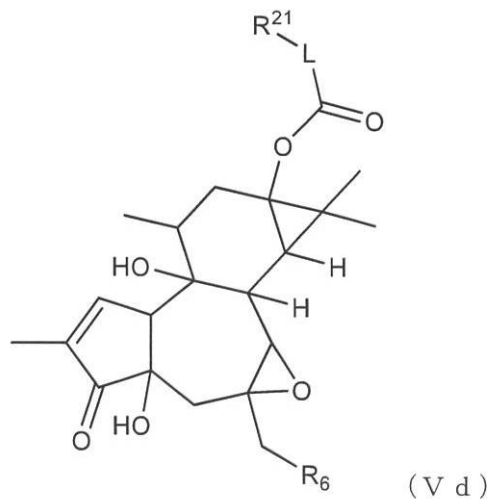
20

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 (Vd)：

30

【0 3 7 9】

【化 1 1 2】



40

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有し；
式中、

 R^6 は、OH、ハロ、 $-OP(O)(OR^{b'})_2$ 、または $-OC(O)R^c$ であり、そ

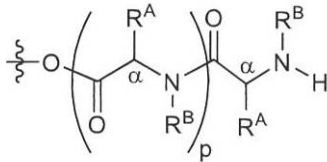
50

れぞれの R^b は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり； R^c は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} が N 原子と一緒にあって、 N 、 O 、および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～7 員のヘテロシクリルを形成しており；あるいは、

R^6 は、

【0380】

【化113】



10

であり、式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、 H であるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合している N 原子と一緒にあって、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

20

p は 0、1、または 2 であり；

L は $C_0 \sim C_6$ アルキルアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリレン、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、または $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンであり、前記 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_{12}$ アルケニレンは、所望により、 OH または $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており；

R^{21} は H 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-SR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-Si(R^j)_3$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、5～12 員の架橋ビスクリル、アダマンチル、または $-C(O)OR^k$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキル、架橋ビスクリル、またはアダマンチルは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；所望により、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは架橋ビスクリルの 1～2 個の炭素原子は、 N 、 O 、および S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、且つ、所望により、 $C_1 \sim C_4$ アルキルにより、または N 原子が存在する場合は、 N -保護基により置換されており；

30

それぞれの R^j は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、またはヘテロアリールは、所望により、1～3 個の J^1 により置換されており；

40

J^1 は OH 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され；

R^k は H または M^+ 対イオンである。

【0381】

(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)、および (Vd) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{21} は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、所望により、1～3 個の J^1 で置換されている。上記の実施形態のいくつかにおいて、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルからなる群から選択される。

【0382】

50

(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)、および(Vd)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{21} はヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、所望により、1～3個の J^1 で置換されている。いくつかの実施形態において、前記ヘテロシクロアルキルは、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、2,3-ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、およびアザパニルから選択される。

【0383】

(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)、および(Vd)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{21} はアリールであり、前記アリールは、所望により、1～3個の J^1 で置換されている。上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^{21} はフェニルであり、前記フェニルは、所望により、1～3個の、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されている。

【0384】

(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)、および(Vd)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{21} はヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、所望により、1～3個の J^1 で置換されている。上記の実施形態のいくつかにおいて、前記ヘテロアリールは、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、キノキサリニル、およびキノリルからなる群から選択され、前記ヘテロアリールは、所望により、1～3個の、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されている。

【0385】

(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)、および(Vd)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{21} はアダマンチルであり、前記アダマンチルは、所望により、OH、ハロ、または $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されている。

【0386】

(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)、および(Vd)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{21} はスピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルであり、前記スピロ $C_5 \sim C_{12}$ シクロアルキルは、0～2個の炭素原子がN、O、およびSから選択される0～2個のヘテロ原子と置き換わっており、所望により、1～3個の、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルで、または、N原子が存在する場合はN-保護基で、置換されている。

【0387】

(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)、および(Vd)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{21} は5～12員の架橋ビシクリルであり、前記架橋ビシクリルは、0～2個の炭素原子がN、O、およびSから選択される0～2個のヘテロ原子と置き換わっており、所望により、1～3個の、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキルで、または、N原子が存在する場合はN-保護基で、置換されている。

【0388】

式(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)、(Vb)、(Vc)、および(Vd)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{21} は以下から選択され：

【0389】

10

20

30

40

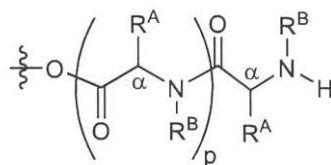
50

V b)、(V c)、および(V d)、のいずれかのいくつかの実施形態において、

R⁶は、

【0394】

【化116】



10

であり、

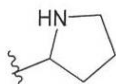
R^Aの各発生箇所は、独立して、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリプトファン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、2-ヒドロキシエチル（ホモセリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、メルカプトメチル（システイン）、メチルチオメチル（S-メチルシステイン）、2-メルカプトエチル（ホモシステイン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル（ヒドロキシリジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、または3-ウレイドプロパン-1-イル（シトルリン）であり；

20

R^Bの各発生箇所はHであるか、または、R^Bが、隣接するR^AおよびN原子と一緒に、プロリル側鎖：

【0395】

【化117】



30

を形成しており；

pは0、1、または2である。

【0396】

上記の化合物、例えば、式(IV)、(IV a)、(IV b)、(V)、(V a)、(V b)、(V c)、および(V d)、のいずれかのいくつかの実施形態において、

それぞれのR^Aは、独立して、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

40

R^BはHであり；

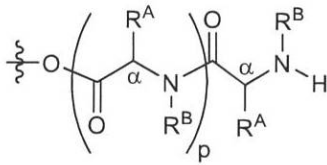
p 0、1、または2。

【0397】

上記の化合物、例えば、式(IV)、(IV a)、(IV b)、(V)、(V a)、(V b)、(V c)、および(V d)、のいずれかのいくつかの実施形態において、

50

R⁶ は、
 【0398】
 【化118】



であり、

10

R^Aの各発生箇所は、独立して、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

それぞれのR^BはHであり；

pは0、1、または2である。

【0399】

上記の化合物、例えば、式（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）、（Vb）、（Vc）、および（Vd）、のいずれかのいくつかの実施形態において、pは0である。

【0400】

20

上記の化合物、例えば、式（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）、（Vb）、（Vc）、および（Vd）、のいずれかのいくつかの実施形態において、pは1である。

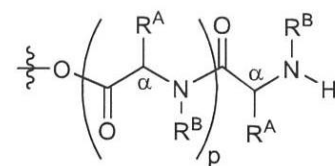
【0401】

上記の化合物、例えば、式（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）、（Vb）、（Vc）、および（Vd）、のいずれかのいくつかの実施形態において、

R⁶は、

【0402】

【化119】



30

であり、pは1であり；

1つ目のR^Aはプロパン-2-イル（バリン）であり、2つ目のR^Aはプロパン-2-イル（バリン）であり；R^BのそれぞれはHであり（すなわち、ジペプチドVal-Val）；または、

1つ目のR^Aは2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり、2つ目のR^Aは2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり；R^BのそれぞれはHであり（すなわち、ジペプチドLeu-Leu）；または、

40

1つ目のR^Aはメチル（アラニン）であり、2つ目のR^Aはメチル（アラニン）であり；R^BのそれぞれはHであり（すなわち、ジペプチドAla-Ala）；または

1つ目のR^Aは4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；2つ目のR^Aは4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；R^BのそれぞれはHであり（すなわち、ジペプチドLys-Lys）；または

1つ目のR^Aは水素であり；2つ目のR^Aは4-アミノブタン-1-イルであり、R^BのそれぞれはHである（すなわち、ジペプチドGly-Lys）。

【0403】

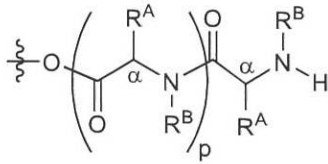
50

上記の化合物、例えば、式 (I V)、(I V a)、(I V b)、(V)、(V a)、(V b)、(V c)、および (V d)、のいずれかのいくつかの実施形態において、

R⁶ は、

【0404】

【化120】



10

であり、

グリシン以外のアミノ酸の各 α -炭素は L または D 立体配置である。いくつかの実施形態において、グリシン以外のアミノ酸の α -炭素は、それぞれ、L 立体配置である。

【0405】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、表 2 中の化合物からなる群から選択されるか、またはその医薬品塩である：

【0406】

20

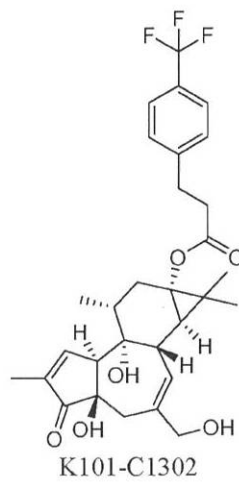
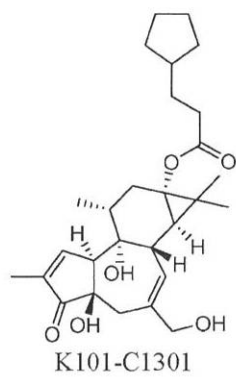
30

40

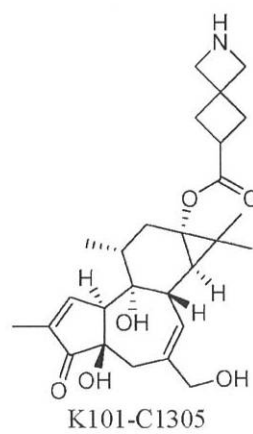
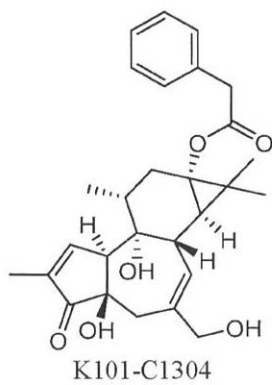
50

【表 2 - 1】

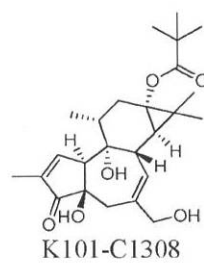
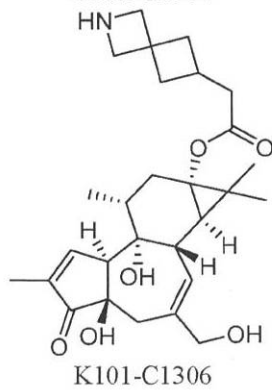
表2



10



20



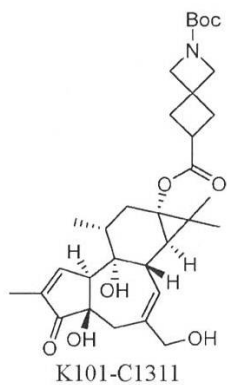
30

40

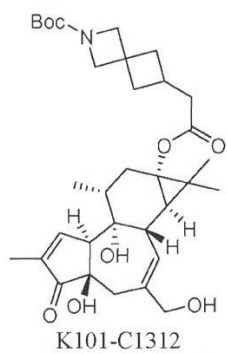
【 0 4 0 7 】

50

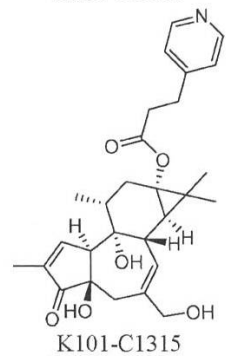
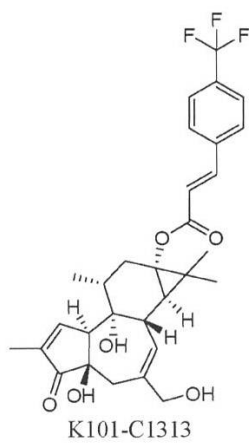
【表 2 - 2】



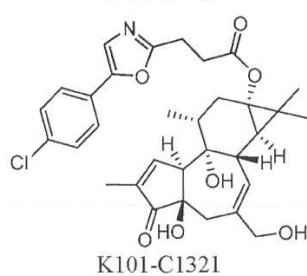
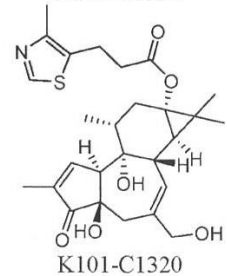
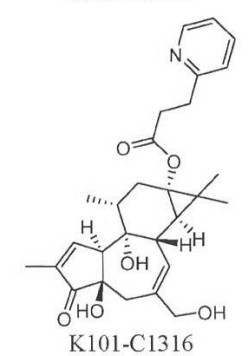
10



20



30

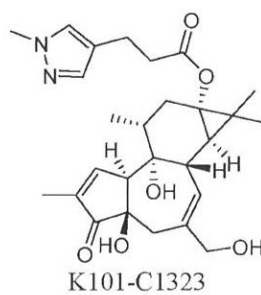
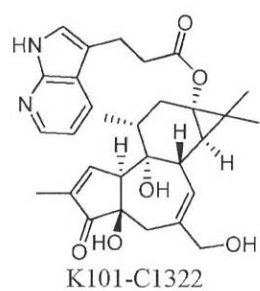


40

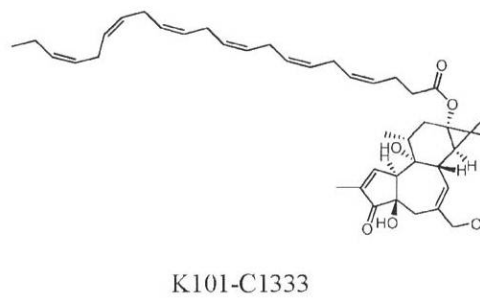
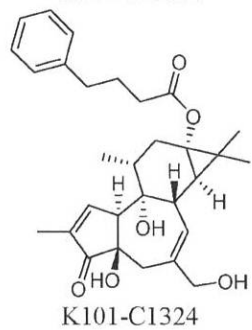
【 0 4 0 8】

50

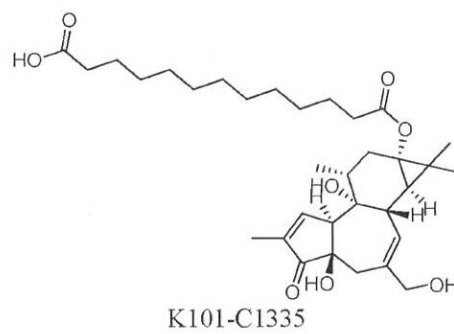
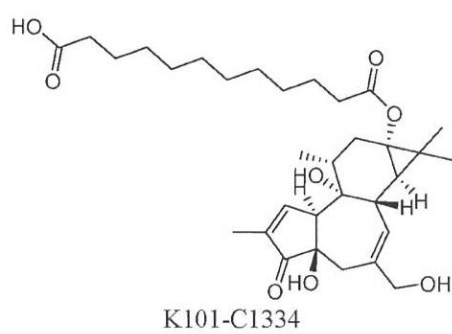
【表 2 - 3】



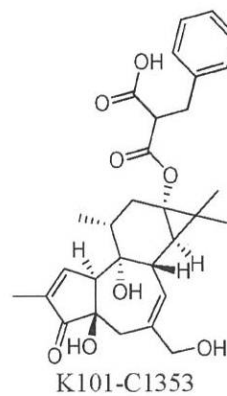
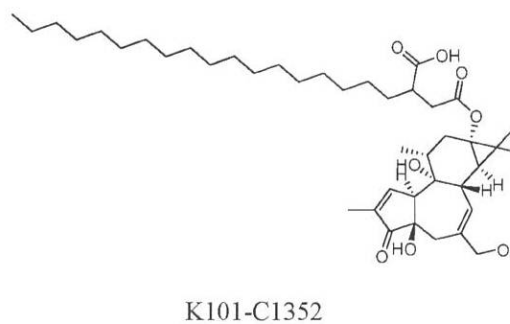
10



20



30

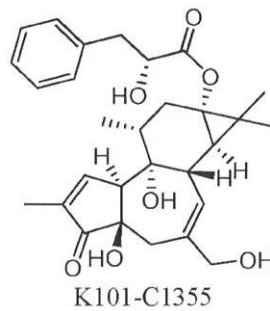
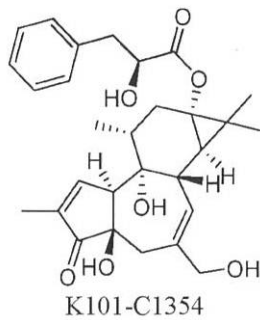


40

【 0 4 0 9 】

50

【表 2 - 4】



10

または、その製薬上許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体。

【0410】

いくつかの実施形態において、表2の化合物のそれぞれにおいて、C20炭素原子上の置換基、例えば、 $-OH$ 、は $-OP(O)(OR^{b'})_2$ と置き換わっており、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリール、または $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 $R^{b'}$ は、それぞれ、 H である。いくつかの実施形態において、 $R^{b'}$ は、それぞれ、 H である。いくつかの実施形態において、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。いくつかの実施形態において、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 $C_0 \sim C_6$ アルキルアリールである。いくつかの実施形態において、それぞれの $R^{b'}$ は、独立して、 $C_0 \sim C_6$ アルキルヘテロアリールである。

20

【0411】

いくつかの実施形態において、表2の化合物のそれぞれにおいて、C20炭素原子上の置換基、例えば、 $-OH$ 、は $-OC(O)R^c$ と置き換わっており、 R^c は $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-(NR^{c1})_2$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C(O)OR^k$ であり； R^{c1} は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または、2つの R^{c1} がN原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～7員のヘテロシクリルを形成しており； R^k は H または M^+ 対イオンである。

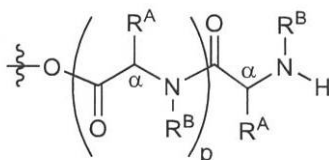
30

【0412】

いくつかの実施形態において、表2の化合物のそれぞれにおいて、適切な場合、例えば $-OH$ または $-H$ などの、C20炭素原子上の置換基は、以下と置き換わっており、

【0413】

【化121】



40

式中、

R^A の各発生箇所は、独立して、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の側鎖から選択され、 R^A の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

R^B の各発生箇所は、独立して、 H であるか、または R^B が、 R^A と、 R^B に結合しているN原子と一緒に、天然アミノ酸または非天然アミノ酸の複素環を形成しており、 R^B の各発生箇所は同じかまたは異なっており；

p は0、1、または2である。

【0414】

50

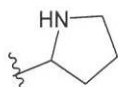
C 2 0 炭素上のアミノ酸部分のいくつかの実施形態において、

R^A の各発生箇所は、独立して、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリプトファン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、2-ヒドロキシエチル（ホモセリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、メルカプトメチル（システイン）、メチルチオメチル（S-メチルシステイン）、2-メルカプトエチル（ホモシステイン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル（ヒドロキシリジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、または3-ウレイドプロパン-1-イル（シトルリン）であり；

R^B の各発生箇所は、独立して、Hであるか、または、 R^B が、隣接する R^A および N 原子と一緒に、プロリル側鎖：

【0 4 1 5】

【化 1 2 2】



を形成しており；

p は 0、1、または 2 である。

【0 4 1 6】

いくつかの実施形態において、 R^A の各発生箇所は、独立して、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、1-ヒドロキシエチル（トレオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

R^B は H であり；

p 0、1、または 2。

【0 4 1 7】

いくつかの実施形態において、 R^A の各発生箇所は、独立して、プロパン-2-イル（バリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、ベンジル（フェニルアラニン）、または4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；

それぞれの R^B は H であり；

p は 0、1、または 2 である。

【0 4 1 8】

いくつかの実施形態において、p は 0 である。

【0 4 1 9】

いくつかの実施形態において、p は 1 である。

【0 4 2 0】

いくつかの実施形態において、

p は 1 であり；

1 つ目の R^A はプロパン-2-イル（バリン）であり、2 つ目の R^A はプロパン-2-

イル（バリン）であり； R^B のそれぞれはHであり（ジペプチドVal-Val）；または、

1つ目の R^A は2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり、2つ目の R^A は2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）であり； R^B のそれぞれはHであり（ジペプチドLeu-Leu）；または、

1つ目の R^A はメチル（アラニン）であり、2つ目の R^A はメチル（アラニン）であり； R^B のそれぞれはHであり（ジペプチドAla-Ala）；または

1つ目の R^A は4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり；2つ目の R^A は4-アミノブタン-1-イル（リジン）であり； R^B のそれぞれはHであり（ジペプチドLys-Lys）；または

1つ目の R^A は水素であり；2つ目の R^A は4-アミノブタン-1-イルであり、 R^B のそれぞれはHである（ジペプチドGly-Lys）。

【0421】

いくつかの実施形態において、グリシン以外のアミノ酸の α -炭素は、それぞれ、LまたはD立体配置である。

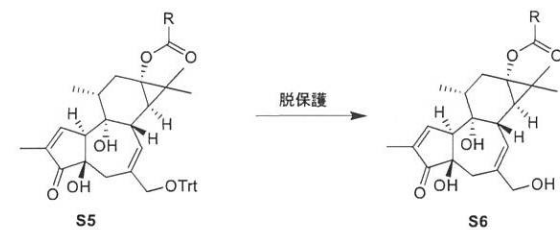
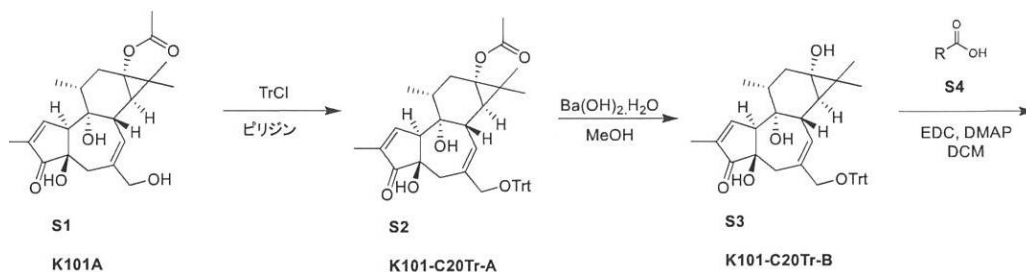
【0422】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物は、以下のスキーム1およびスキーム2に概略が示された一般的なスキームに従って合成することができ、好適な試薬は、商業的供給源から購入するか、または公知の方法、または本明細書中で提供された手順例から適合された方法を介して合成することができる：

【0423】

【化123】

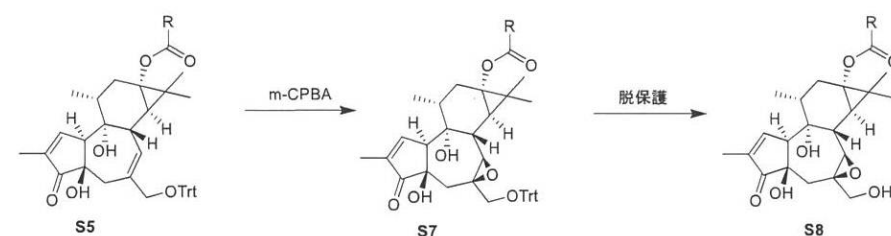
スキーム1



【0424】

【化124】

スキーム2



10

20

30

40

50

スキーム 1 において、S 1 (K 1 0 1 A が例として示されている) をトリチルクロリド (または塩化トリフェニルメチル) で保護することで、S 2 (K 1 0 1 - C 2 0 T r - A が例として示されている) の加水分解により、S 3 (K 1 0 1 ~ C 2 0 T r - B が例として示されている) が得られ、これを、エステル化条件下、カルボキシル活性化剤としての 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C、または E D C I) および触媒としての 4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P) を用いて、化合物 S 4 とカップリングさせることで、S 5 を得ることができる。S 5 の脱保護後、さらに分離と精製を行うことで、S 6 が得られる。

【0425】

スキーム 2 において、S 7 は、メタクロロ過安息香酸 (m - C P B A) などのペルオキシカルボン酸による S 5 のエポキシ化によって調製される。S 7 のさらなる分離および精製により S 8 が得られる。

【0426】

スキーム 1 およびスキーム 2 で使用するための適切な出発物質および試薬は、購入するか、または当業者に公知の方法で調製することができる。

【0427】

スキーム 1 およびスキーム 2 の方法のいくつかの実施形態において、開始化合物 (例えば、化合物 S 1 および S 3) 上の各種置換基は、式 I の場合に定義された通りである。しかし、式 I の種々の化合物を提供することを目的として、スキーム 1 およびスキーム 2 の化合物のいずれかをさらに修飾するために、化学的誘導体化および／または官能基相互変換を使用できることも理解されるべきである。

【0428】

いくつかの実施形態において、プロドラッグの合成は、保護されたアミノ酸 (例えば、N - 保護アミノ酸) を、関連化合物、例えば R⁶ 位に - O H 基を有する化合物、と反応させることで、調製される。ガイダンスが実施例 6 3 および実施例 6 4 に提供されており、アミノ酸プロドラッグの合成、および、そのようなプロドラッグを精製するための当該技術分野において利用可能な一般的手順の知識が例示されている (例えば、V a l e e t a l . , 2 0 1 8 , M o l e c u l e s . 2 3 (9) : 2 3 1 8 ; B e a u c h a m p e t a l . , 1 9 9 2 , A n t i v i r a l C h e m i s t r y & C h e m o t h e r a p y 3 (3) : 1 5 7 - 1 6 4 を参照 ; 参照によって本明細書に援用される)。

【0429】

本開示の他の化合物は、上記の合成経路を用いて、および、当業者が利用できる化学合成手順を適合して、合成され得る。例示的な合成法を実施例に提供する。例示的な化合物の合成を記載している手順のそれぞれが、本明細書の一部であり、したがって本開示の発明を実施するための形態に組み込まれることを理解されたい。

【0430】

5. 製薬上許容される塩

いくつかの実施形態において、P K C 調節化合物は、遊離型であるか、または、適切な場合、製薬上許容される塩としてのものである。製薬上許容される塩は当該技術分野において周知である。例えば、S . M . B e r g e r が、参照によって本明細書に援用される J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 9 7 7 , 6 6 , 1 - 1 9 に、製薬上許容される塩を詳細に記載している。

【0431】

本発明の化合物の製薬上許容される塩としては、好適な無機酸および有機酸並びに無機塩基および有機塩基に由来するものが挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書における化合物の製薬上許容される塩は、当該化合物の最終的な単離および精製の際に調製され得る。例えば、本明細書における化合物の製薬上許容される塩は、(1) 遊離塩基形態の当該化合物を好適な有機酸または無機酸と反応させ、(2) そのようにして形成

10

20

30

40

50

された塩を単離すること、によって調製され得る。薬剤的に許容できる、無毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と形成させた塩、または、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸と形成させた塩、または、イオン交換などの、当該技術分野において使用される他の方法を使用することによって形成させた塩である。他の製薬上許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

10

【0432】

塩基付加塩は、(1) 酸形態の、精製後化合物などの、化合物を、好適な有機塩基または無機塩基と反応させ、(2) そのようにして形成された塩を単離すること、によって調製され得る。適切な塩由来の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、および N^+ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)₄ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらに、製薬上許容される塩は、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級スルホン酸アルキル、およびアリースルホン酸などの対イオンを用いて形成される、非毒性のアンモニウムカチオン、四級アンモニウムカチオン、およびアミンカチオンを含む。

20

【0433】

6. 第二治療薬との併用療法

いくつかの実施形態において、ジテルペノイド系 PKC 調節化合物は、1 または複数の第二治療薬と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態において、選択される第二治療薬は、治療されている疾患または状態に適切または好適なものである。

30

【0434】

がんの治療のためのいくつかの実施形態において、第二治療薬は、白金製剤 (platinating agent)、アルキル化剤、抗生剤、代謝拮抗剤 (例えば、葉酸拮抗剤、プリン類似体、ピリミジン類似体など)、トポイソメラーゼ阻害剤、微小管阻害剤 (例えば、タキサン、ビンカルカロイド)、ホルモン剤 (例えば、アロマターゼ阻害剤)、植物由来薬剤およびその合成誘導体、抗血管新生剤、分化誘導剤、細胞増殖停止誘導剤、アポトーシス誘導剤、細胞傷害性薬物、細胞バイオジェネティクスに影響を与える薬剤、すなわち、細胞 ATP レベルおよび細胞 ATP レベルを制御する分子/活性に影響を与える薬剤、抗がん性生物学的薬剤 (例えば、モノクローナル抗体)、キナーゼ阻害剤、並びに増殖因子およびその受容体の阻害剤から選択される。

40

【0435】

いくつかの実施形態において、第二化学療法剤は、アフアチニブ、アフレセルチブ、アレクチニブ、アリセルチブ、アルボシジブ、アムサクリン、アモナフィド、アムバチニブ、アキシチニブ、アザシチジン、アザチオプリン、バフェチニブ、バラセルチブ、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ボスチニブ、ボルテゾミブ、ブスルファン、カボザンチニブ、カンプトテシン、カネルチニブ、カペシタビン、カバジタキセル、カルボプラチン、カルムスチン、セニセルチブ、セリチニブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、クレノラニブ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダコミチニブ、ダクチノマイシン、ダヌセルチブ、ダサチ

50

ニブ、ダウノルビシン、デシタビン、ディナシクリブ、ドセタキセル、ドビチニブ、ドキソルビシン、エピルビシン、エピチニブ、エリブリンメシル酸塩、エルロチニブ (erlotinib)、エチリノテカン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イブルチニブ、イコチニブ、イダルビシン、イデラリシブ、イホスファミド、イマチニブ、イメテルスタット、イパタセルチブ、イリノテカン、イクサベピロン、ラパチニブ、レナリドマイド、レスタウルチニブ、ロムスチン、ルシタニブ、マシチニブ、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミドスタウリン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ムブリチニブ、ネララビン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニンテダニブ、オマセタキシンメベスクシナート、オラパリブ、オランチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリホスファミド トリス (pallifosfamide tris)、パゾパニブ、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントスタチン、プリカマイシン、ポナチニブ、ポジオチニブ、プララトレキサート、プロカルバジン、キザルチニブ、ラルチトレキセド、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、セリシクリブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スルファチニブ (sulfatinib)、スニチニブ、タモキシフェン、タンズチニブ、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テリアチニブ (theliatinib)、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、ウラムスチン、バルルビシン、バンデタニブ、ベムラフェニブ (Zelborae)、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシンなどから選択される。

10

20

【0436】

いくつかの実施形態において、第二治療薬は、ホスホイノシトール-3キナーゼ (PI3K) 阻害剤、AKT阻害剤、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mTOR) 阻害剤、ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤、白金系抗がん化合物 (PBAC)、CBP/β-カテニン阻害剤、タンキラーゼ (TNKS) 阻害剤、プロバブルプロテイン (probable protein) -システイン N-パルミトイルトランスフェラーゼ (PORCN) 阻害剤、scrキナーゼ/bcr-ablキナーゼ阻害剤、スムーズンド (SMO) 阻害剤、抗がん性のヌクレオシド類似体または代謝拮抗剤、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤、プロモドメインおよびエクストラターミナルモチーフ (BET) 阻害剤、全トランス型レチノイン酸 (ATRA)、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤、EGFR受容体阻害剤、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

30

【0437】

いくつかの実施形態において、第二治療薬は、イデラリシブ、ピクチリシブ、デュベリシブ、ピララリシブ、アルベリシブ、コパンリシブ、ボクスタリシブ、ダクトリシブ、ゲダトリシブ、アピトリシブ、ペリホシン、ミルテホシン、イパタセルチブ、シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス、タクロリムス、リダフォロリムス、リダフォロリムス、ダクトリシブ、オラパリブ、ベリパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブ、ニラパリブ、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ジシクロプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、ヘプタプラチン、フェナトリプラチン (phenathriplatin)、ホスファプラチン、LA-12、ICG-001、PRI-724、XAV-939、G007-LK、LGK-974、ETC-159、スタウロスポリン、ニロチニブ、イマチニブ、ポナチニブ、サラカチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、サラカチニブ、シクロパミン、ビスモデギブ、グラスデギブ、SANT-1、ソニデギブ、サリデギブ、タラデギブ、GSK1210151A、GSK525762、CPI-0610、RVX-208、ポリノスタット (SAHA)、エンチノスタット、パノビノスタット、モセチノスタット、ベリノスタット、ロミデブシン、ロシリノスタット、アベキノスタット、レスミノスタット、ギビノスタット、キシノスタット、プラシノスタット、ケベトリン、CC-292、CNX-774、LFM-A13、CGI1746、トラスツズマブ、ペルツズマブ、アドートラスツズマブエタンシン、セツキシマブ、パニツムマブ、ニモツズマブ (nimotuzumab)、mAb806、リンドペピムット (rrindopepimut)

40

50

、ラパチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、ロシレチニブ、カネルチニブ、およびダコミチニブからなる群から選択される。

【0438】

がんの治療のためのいくつかの実施形態において、1または複数の第二の免疫刺激剤または免疫増強剤が、例えば必要とする対象におけるがんを治療するために、有効量で投与される。

【0439】

いくつかの実施形態において、この第二の免疫刺激剤または免疫増強剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。いくつかの実施形態において、この免疫チェックポイント阻害剤は、抗CTLA4抗体、抗PD-L1抗体、もしくは抗PD-1抗体、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、投与される免疫チェックポイント阻害剤は、アテゾリズマブなどの抗CTLA4抗体である。いくつかの実施形態において、投与される免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体である。例示的な抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、カムレリズマブ、センプリマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、およびトリパリマブから選択され得る。

【0440】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤または免疫増強剤は、サイトカインである。いくつかの実施形態において、このサイトカインは、IFN- α 、IL-2、IL-10、IL-12、IL-15、IL-21、IFN- γ 、TNF- α 、およびGM-CSFから選択される。いくつかの実施形態において、選択されるサイトカインは、治療中の疾患の徴候に適切または好適なものである。いくつかの実施形態において、このサイトカインは、がん細胞に対する免疫応答を刺激または増強するのに効果的なものである。

【0441】

7. CAR-T療法またはCAR-NK療法との併用療法

がんの治療のためのいくつかの実施形態において、ジテルペノイド系PKC調節化合物は、キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T)療法またはキメラ抗原受容体NK細胞(CAR-NK)療法と組み合わせて使用される。選択されるCAR-T療法またはCAR-NK療法は、ジテルペノイド系PKC活性化化合物で治療されているがんに適切なものである。CAR-TおよびCAR-NKとは、標的細胞、例えばがん細胞上の抗原と結合する抗原結合領域、例えば抗体の単鎖可変領域フラグメント(scFV)を含有する、組換え型T細胞受容体または組換え型NK細胞受容体を発現するように遺伝子改変された、T細胞およびNK細胞をそれぞれ指す。この抗原結合領域は、細胞内シグナル伝達ドメインと共役している膜貫通ドメインに、リンカー配列またはスペーサー配列(ヒンジ領域など)を介して取り付けられている。T細胞で使用するための例示的な細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3- ζ の細胞質ドメインの免疫受容活性化チロシンモチーフである。T細胞における反応をさらに増強するために、CARは、CD3- ζ に加えて、共起刺激分子、例えばCD28、4-1BB(CD-137)、ICOS、またはOX40(CD134)を含む。T細胞で使用するための例示的な膜貫通ドメインは、CD4、TCR、およびCD8の膜貫通ドメインである。CAR-NK細胞は、CAR-Tベースの細胞内シグナル伝達ドメインを含む、CAR-Tで用いられる同様の構造要素を用いることができる(例えば、Guedan et al., Mol Therapy Methods, Clin Dev., 2019, 12:145-156を参照)。いくつかの実施形態において、CAR-T療法およびCAR-NK療法は、がん抗原などに対する抗原結合領域が、スペーサー/ヒンジ、膜貫通ドメイン、および細胞内シグナル伝達ドメインというシグナル伝達モジュールから分離されており、アダプターを介してこのシグナル伝達モジュールに取り付けられている、ユニバーサルアダプターなどのモジュラーシステムを用いる。これにより、同じシグナル伝達モジュールではあるが、ネオエピトープ、SpyTag、ロイシンジッパー、ビオチン、およびFITCなどのタグを有する異なる抗原結合領域を用いることが可能となるため、異なるがん種上の異なるがん抗原を標的とするよう

10

20

30

40

50

に抗原結合領域を簡単に切り替えることが可能となる（例えば、Sutherland et al., Int'l J Mol Sci., 2020, 21:7222を参照）。いくつかの実施形態において、CAR-TまたはCAR-NKは、CAR-T細胞またはCAR-NK細胞における反応を制御するための「安全スイッチ」を組み込んでいる。

【0442】

CAR-T療法およびCAR-NK療法は、白血病およびリンパ腫などの、例えば、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球白血病、急性骨髄性白血病、およびリンパ腫といった、血液系がんを治療するために開発されたものである。様々ながんに対するCAR-T細胞およびCAR-NK細胞が、特に、国際公開第2008121420号；国際公開第2011041093号；国際公開第2011059836号；国際公開第2012058460号；国際公開第2012079000号；国際公開第2012082841号；国際公開第2012/099973号；米国特許第9868774号；米国特許第9447194号；米国特許第9359447号；米国特許第9765342号；米国特許第9855297号；国際公開第2016201300号；国際公開第2017049166号；国際公開第2017027291号；国際公開第2018061012号；国際公開第2019077062号；国際公開第2020227595号；国際公開第2021035078号；国際公開第2021041486号；国際公開第2021038036号；および国際公開第2021045975号に、記載されており；全ての刊行物は参照によって本明細書に援用される。

【0443】

8. 製剤および投与

いくつかの実施形態において、前記治療薬の医薬組成物は、1または複数の生理学的に許容される担体または医薬品添加物（excipient）を用いて、標準的な技術により製剤化され得る。好適な医薬担体は、本明細書およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed.（2005）に記載されている。前記治療化合物、並びにその生理学的に許容される塩、水和物、および溶媒和物は、特に、外用、経鼻、経口、非経口、経直腸、または吸入を含む、任意の好適な経路による投与用に製剤化され得る。いくつかの実施形態において、前記化合物およびその医薬組成物は、注射器などのデバイスなどによる、皮内注射、真皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、鼻腔内注射、脳内注射、気管内注射、動脈内注射、腹腔内注射、膀胱内注射、胸膜内注射、冠動脈内注射、または腫瘍内注射によって投与される。経皮投与も考えられ、同様に吸入投与やエアゾール投与も考えられる。錠剤、カプセル剤、および水剤が、経口的、経直腸的、または経腔的に投与され得る。

【0444】

経口投与の場合、医薬組成物は、薬剂的に許容できる医薬品添加物を用いて常法により調製された、例えば錠剤またはカプセル剤の形態を取り得る。有効成分を含む錠剤およびカプセル剤は、以下のような医薬品添加物と共に調製され得る：（a）希釈剤もしくは賦形剤、例えば、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース（例えば、エチルセルロース、微結晶性セルロース）、グリシン、ペクチン、ポリアクリレート、および／もしくはリン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム；（b）滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、ステアリン酸金属塩、コロイド状二酸化ケイ素、硬化植物油、コーンスターチ、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、および／もしくはポリエチレングリコール；（c）結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンのり、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、および／もしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース；（d）崩壊剤、例えば、デンプン（ジャガイモデンプンもしくはナトリウムデンプンを含む）、グリコレート、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、もしくは発泡性混合物；（e）湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、並びに／または（f）吸収剤、着色剤、着香剤、および甘味剤。組

成物は、従来の混合法、造粒法、またはコーティング法に従って調製される。

【0445】

錠剤は、当該技術分野において公知の方法に従って、フィルムコーティングまたは腸溶コーティングされていてよい。経口投与用の液状製剤は、例えば、水剤、シロップ剤、または懸濁剤の形態を取ることができ、あるいは、使用前に水などの好適な溶媒で再調製するための乾燥製品として提示することもできる。このような液状製剤は、薬剤的に許容できる担体および添加剤、例えば、懸濁化剤、例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素添加食用油脂；乳化剤、例えば、レシチンまたはアカシア；非水溶媒、例えば、扁桃油、油のエステル、エチルアルコール、または植物性分別油；並びに、保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはp-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸を用いて常法によって調製することができる。この製剤は、必要に応じて、緩衝塩、着香剤、着色剤、および／または甘味剤を含有するもできる。所望により、経口投与用の製剤は、活性化合物の制御放出がもたらされるように適切に製剤化され得る。

10

【0446】

治療薬は、例えばボーラス注射または持続点滴による、非経口投与用に製剤化され得る。注射用の製剤化は、単位投与形態で、例えば、アンプル内または多回投与用容器内に、所望により保存剤を添加して、提供され得る。注射用組成物は、水性の等張液または懸濁液であり得る。非経口投与のいくつかの実施形態において、治療薬は、Cremaphorなどの界面活性剤、またはトリグリセリドもしくはリポソームなどの親油性溶媒と調製され得る。この組成物は、滅菌される場合があり、並びに／または、保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、溶解補助剤、浸透圧を制御するための塩、および／もしくは緩衝剤などの補助剤を含有する場合がある。あるいは、治療薬は、使用前に好適な溶媒、例えば無菌のピロジェンフリー水で再調製するための、粉末形態であり得る。さらに、この組成物は、他の治療効果のある物質も含有し得る。

20

【0447】

いくつかの実施形態において、治療薬、例えばジテルペノイド系PKC調節化合物は、腫瘍内に投与される。いくつかの実施形態において、治療薬は、腫瘍に直接投与されることで、治療薬の高い局所濃度が可能となり、いくつかの実施形態では、腫瘍の部位における治療薬の生物学的利用能の増加が可能となる。腫瘍内投与に適した治療薬のいかなる製剤も、本明細書における実施形態で使用できる。腫瘍内投与は、腫瘍内への治療薬の注射（例えば、Celikoglu et al., 2008, Cancer Therapy, 6:545-552を参照）または腫瘍に供給を行っている血管への静脈内投与によるものであり得る。いくつかの実施形態において、注射デバイスは、体積の大きい腫瘍を治療するために治療薬をより広く分布または注入するための多孔性の送達チャンネル（例えば、針）を有する。

30

【0448】

吸入による投与の場合、治療薬は、好適な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適な気体を用いた、加圧パックまたはネブライザーからのエアゾールスプレープレゼンテーション（aerosol spray presentation）としての形態で、送達されることが好都合であり得る。加圧エアゾールの場合、計量された量を送達するためのバルブを設けることで、投薬単位を決定することができる。吸入器または気腹器で使用するための、例えばゼラチンの、カプセルおよびカートリッジを、前記化合物と好適な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンとの粉末混合物を含有させて、製剤化できる。

40

【0449】

経皮投与に好適な製剤は、有効量の治療薬を担体と共に含む。好ましい担体としては、対象の皮膚の通過を補助する吸収性の薬理学的に許容できる溶媒を挙げることができる。例えば、経皮デバイスは、バックング部材と、前記治療薬および所望により担体を含有す

50

るリザーバー部と、所望により、長期間に亘り制御された所定の速度で化合物を受容者の皮膚に送達するための速度制御用バリア部と、当該デバイスを皮膚に固定するための手段と、を含む、包帯またはパッチの形態である。マトリックス型経皮製剤も用いられ得る。

【0450】

例えば皮膚および目への、局所投与に適した製剤は、好ましくは、当該技術分野において周知の水溶液、軟膏剤、クリーム剤、またはゲル剤である。これらの製剤は、溶解補助剤、安定剤、張性増強剤、緩衝剤、および保存剤を含有し得る。

【0451】

いくつかの実施形態において、前記治療薬はまた、例えば従来の坐剤基剤、例えば、カカオ脂もしくは他のグリセリド、またはカルボマーなどのゲル形成剤を含有する、例えば坐剤または停留浣腸剤などの、直腸用組成物として、製剤化され得る。

10

【0452】

いくつかの実施形態において、前記治療薬は、デポー製剤として製剤化され得る。そのような長時間作用性の製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与され得る。前記治療薬は、好適な高分子または疎水性材料（例えば許容できる油中のエマルジョンとして）、イオン交換樹脂、生分解性高分子を用いて、または、やや溶けにくい誘導体として、例えば、やや溶けにくい塩として、製剤化され得る。

【0453】

いくつかの実施形態において、担体は、本明細書における化合物の溶解性および／または生物学的利用能を増強するなどのための、シクロデキストリンである。いくつかの実施形態において、医薬組成物に使用するためのシクロデキストリンは、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、これらの誘導体、並びにこれらの組み合わせから選択され得る。特に、シクロデキストリンは、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、これらの誘導体、およびこれらの組み合わせから選択される。

20

【0454】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、シクロデキストリン、またはカルボキシルシクロデキストリン、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン、スルホアルキルエーテルシクロデキストリン、およびアルキルシクロデキストリンから選択されるその誘導体を用いて製剤化され得る。種々の実施形態において、シクロデキストリンのアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチルである。

30

【0455】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリンは、 α -シクロデキストリンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態において、 α -シクロデキストリンまたはその誘導体は、カルボキシルアルキル- α -シクロデキストリン、ヒドロキシアルキル- α -シクロデキストリン、スルホアルキルエーテル- α -シクロデキストリン、アルキル- α -シクロデキストリン、およびこれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、 α -シクロデキストリン誘導体のアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチルである。

【0456】

40

いくつかの実施形態において、シクロデキストリンは、 β -シクロデキストリンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態において、 β -シクロデキストリンまたはその誘導体は、カルボキシルアルキル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシアルキル- β -シクロデキストリン、スルホアルキルエーテル- β -シクロデキストリン、アルキル- β -シクロデキストリン、およびこれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、 β -シクロデキストリン誘導体のアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチルである。

【0457】

いくつかの実施形態において、 β -シクロデキストリンまたはその誘導体は、ヒドロキシアルキル- β -シクロデキストリンまたはスルホアルキルエーテル- β -シクロデキス

50

トリンである。いくつかの実施形態において、ヒドロキシアルキル-β-シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンである。いくつかの実施形態において、スルホアルキルエーテル-β-シクロデキストリンは、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンである。いくつかの実施形態において、β-シクロデキストリンまたはその誘導体は、アルキル-β-シクロデキストリン、特にメチル-β-シクロデキストリンである。メチル-β-シクロデキストリンを使用するいくつかの実施形態において、β-シクロデキストリンは、ランダムにメチル化されたβ-シクロデキストリンである。

【0458】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリンは、γ-シクロデキストリンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態において、γ-シクロデキストリンまたはその誘導体は、カルボキシアルキル-γ-シクロデキストリン、ヒドロキシアルキル-γ-シクロデキストリン、スルホアルキルエーテル-γ-シクロデキストリン、およびアルキル-γ-シクロデキストリンから選択される。いくつかの実施形態において、γ-シクロデキストリン誘導体のアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチルである。いくつかの実施形態において、γ-シクロデキストリンまたはその誘導体は、ヒドロキシアルキル-γ-シクロデキストリンまたはスルホアルキルエーテル-γ-シクロデキストリンである。いくつかの実施形態において、ヒドロキシアルキル-γ-シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリンである。

【0459】

本開示の化合物と製剤で使用される場合、シクロデキストリンは、約0.1% w/v ~ 約30% w/v、約0.1% w/v ~ 約20% w/v、約0.5% w/v ~ 約10% w/v、または約1% w/v ~ 約5% w/vで存在し得る。いくつかの実施形態において、シクロデキストリンは、約0.1% w/v、約0.2% w/v、約0.5% w/v、約1% w/v、約2% w/v、約3% w/v、約4% w/v、約5% w/v、約6% w/v、約7% w/v、約8% w/v、約9% w/v、約10% w/v、約12% w/v、約14% w/v、約16% w/v、約18% w/v、約20% w/v、約25% w/v、もしくは約30% w/v、またはそれ以上で存在する。

【0460】

医薬組成物は、所望により、有効成分を含有する1または複数の単位投与形態を含むことができるパックまたはディスペンサーデバイス中に提供することができる。このパックは、例えば、金属箔またはプラスチック箔を含むことができる（例えば、ブリスター包装）。パックまたはディスペンサーデバイスは、投与のための説明書を添付されることがある。

【0461】

9. 有効量および投与

いくつかの実施形態において、前記治療薬の医薬組成物は、本明細書に記載されているような状態または疾患を予防、治療、または制御するために、治療効果のある用量で、対象、好ましくはヒトに、投与される。医薬組成物は、対象において効果的な治療反応を引き出すのに十分な量で対象に投与される。効果的な治療反応は、状態または疾患の症状または合併症を少なくとも部分的に阻止または減速する反応である。これを達成するのに適した量は、「治療有効用量」または「治療有効量」と定義される。

【0462】

治療薬の投薬は、特に、温血動物（哺乳動物）の種、体重、年齢、治療されている状態、治療されている状態の重症度、投与形態、投与経路を考慮することがある。用量のサイズも、特定の対象における特定の治療化合物の投与に伴う有害作用の有無、性質、および程度によって決定されることとなる。

【0463】

いくつかの実施形態において、ジテルペノイド系PKC活性化化合物、前記化合物は、対象の体重1kg当たり約0.001mg（0.001mg/kg）~ 約1000mg/

10

20

30

40

50

kg の範囲の用量で投与され得る。いくつかの実施形態において、用量は約 0.001 mg/kg ~ 約 500 mg/kg の範囲内である。いくつかの実施形態において、用量は約 1 mg/kg ~ 約 500 mg/kg の範囲内である。いくつかの実施形態において、用量は約 2 mg/kg ~ 約 250 mg/kg である。別の実施形態では、用量は約 5 mg/kg ~ 約 100 mg/kg である。別の実施形態では、用量は約 5 mg/kg ~ 約 100 mg/kg である。いくつかの実施形態において、用量は約 0.001 mg/kg、0.01 mg/kg、0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg、または 500 mg/kg である。いくつかの実施形態において、用量は、1 日 1 回投与されてもよく、または、分割用量に分割されて、例えば 1 日に 2 回、3 回、または 4 回反復投与で投与されてもよい。

10

【0464】

いくつかの実施形態において、ジテルペノイド系 PKC 活性化剤は、1 または複数の第二治療薬と、逐次または同時に、同じ投与経路でまたは異なる投与経路で投与され得る。逐次投与される場合、投与間の時間は、特に、併用療法の治療効果および/または安全性に利するように、選択される。いくつかの実施形態において、ジテルペノイド系 PKC 活性化剤を最初に投与し、その後に第二治療薬を投与することがあり、あるいは、第二治療薬を最初に投与し、その後のジテルペノイド系 PKC 活性化剤を投与することがある。非限定的な例示として、投与間の時間は、約 1 時間、約 2 時間、約 4 時間、約 6 時間、約 12 時間、約 16 時間、または約 20 時間である。いくつかの実施形態において、投与間の時間は、約 1 日間、約 2 日間、約 3 日間、約 4 日間、約 5 日間、約 6 日間、もしくは約 7 日間、またはそれ以上である。いくつかの実施形態において、投与間の時間は、約 1 週間、2 週間、3 週間、もしくは 4 週間、またはそれ以上である。いくつかの実施形態において、投与間の時間は、約 1 か月間、もしくは 2 か月間、またはそれ以上である。

20

【0465】

同時に投与される場合、ジテルペノイド系 PKC 調節剤は、第二治療薬と同時に同じもしくは異なる経路で別々に投与される場合があり、または、同じ経路で単一組成物中に含まれて投与される場合がある。

【0466】

いくつかの実施形態において、第二治療薬の投与の量および頻度は、特定の治療薬に用いられる標準的な投与量および標準的な投与頻度を用いることができる。例えば、参照によって本明細書に援用される、Physicians' Desk Reference, 70th Ed., PDR Network, 2015 を参照されたい。

30

【0467】

いくつかの実施形態において、治療薬の投与が局所的な部位に対するもの（例えば腫瘍内注射）である場合、投与量は、静脈内投与、筋肉内投与、および腹腔内投与に使用される投与量などの、全身投与に使用される投与量であってよい。いくつかの実施形態において、局所投与、例えば腫瘍内投与の用量は、全身投与に使用されるものよりも高用量である。いくつかの実施形態において、投与される用量は、目的の効果、例えば腫瘍組織の死滅または壊死に十分な用量である。いくつかの実施形態において、腫瘍内投与は、1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、または最大 6 回、またはそれ以上行われ、各投与は、例えば所望の結果が達成されるまで、時間を区切られる。

40

【0468】

このような治療薬の最適投与量、毒性、および治療効果は、個々の治療薬の相対的な効力に応じて変化する可能性があることは理解されるべきであり、薬学的手法によって、細胞培養物または実験動物において、例えば、LD₅₀（集団の 50% にとって致死の用量）および ED₅₀（集団の 50% において治療効果のある用量）を求めることで、求めることができる。毒性作用と治療効果との間の用量比が治療指数であり、LD₅₀/ED₅₀ の比として表すことができる。大きな治療指数を示す治療薬またはそれら組み合わせが

50

好ましい。有毒な副作用を示す特定の薬剤を使用することはできるが、正常細胞に傷害を与える可能性を最小化し、それによって副作用を低減するために、そのような薬剤を患部組織の部位に標的化する送達系を設計することに、注意を払うべきである。

【0469】

細胞培養アッセイおよび動物試験などから得られたデータは、ヒトで使用する場合は、投与量範囲の作成に使用できる。このような小分子化合物の投与量は、好ましくは、ED₅₀を含む血中濃度の範囲内にあり、毒性がほとんどない。投与量は、採用された剤形および投与経路に応じて、この範囲内で変更できる。本発明の方法で使用されるいずれの化合物においても、治療効果のある用量が、細胞培養アッセイから最初に見積もられ得る。動物モデルでは、細胞培養で求められた、IC₅₀（症状の最大半量阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿中濃度範囲を達成するように、用量を設定できる。そのような情報を用いることで、ヒトで有用な用量をより正確に求めることができる。血漿中レベルは、例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって、測定できる。

10

【0470】

以下の実施例は、本開示の方法、並びに前記方法で使用するための化合物および組成物をさらに説明するために提供される。記載された実施例は、例示のみを目的としており、本発明の範囲を限定することは全く意図していない。

【実施例】

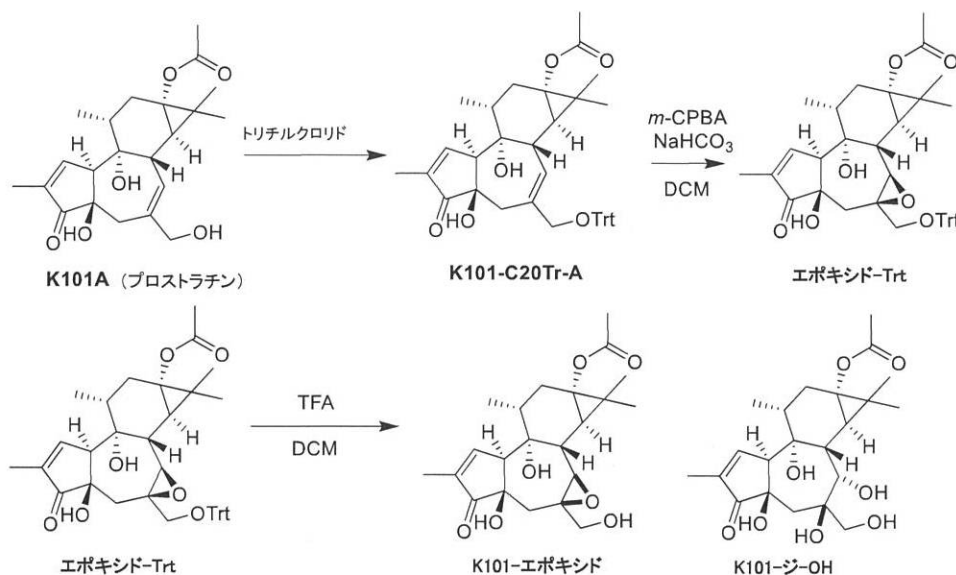
【0471】

実施例1：K101-エポキシドおよびK101-ジ-*OH*の合成スキーム
化合物K101-エポキシドおよびK101-ジ-*OH*の合成スキームを以下に示す。

20

【0472】

【化125】



30

化合物K101-C20Tr-Aの調製

ピリジン（40 mL）中のK101A（1 g、2.56 mmol、1当量）の溶液に、トリチルクロリド（2.14 g、7.68 mmol、3.00当量）を添加した。この混合物を40℃で14時間攪拌して、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、所望の質量が存在しており、K101Aが残存していることが示された。再度、この混合物を40℃で12時間攪拌した。LC-MSおよびTLC（溶出：PE/EtOAc=2/1）によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を、N₂をドラミング（drumming）することにより濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、フラッシュカラムによる精製（溶出：石油エーテル（PE）/酢酸エチル=100% PE~20%）にかけて、K101-C20Tr-A（1.6 g、2.53 mmol、収率98.73%

40

50

）を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.44–7.42 (m, 6H), 7.31–7.29 (m, 6H), 7.24–7.21 (m, 3H), 5.63 (brs, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.49–2.41 (m, 2H), 2.09–2.06 (m, 5H), 2.09–2.03 (m, 7H), 1.99–1.94 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.89–0.81 (m, 4H)。

【0473】

化合物エポキシド-Trtの調製

ジクロロメタン（以後、DCM）（2.00 mL）中のK101-C20Tr-A（30.00 mg、47.41 μmol 、1.00当量（equivalent）（以後、当量（eq）））の溶液に、 NaHCO_3 （11.95 mg、142.23 μmol 、5.53 μL 、3.00当量）、メタクロロ過安息香酸（m-CPBA）（14.44 mg、71.11 μmol 、1.5当量、純度85%）を添加し、この反応混合物を20℃で2時間攪拌することで、懸濁液を得た。LC-MSによって、反応が完了したと、所望のMS値が確認されることが示された。薄層クロマトグラフィー（TLC）（石油エーテル／酢酸エチル混合物比2：1（PE/EtOAc=2/1）、 SiO_2 ）分析では、新たなスポットは示されなかった。この反応混合物をDCM（5 mL）およびブライン（2 mL）と混合し、有機層を分離し、減圧下で濃縮することで、35.5 mgの粗生成物を無色のゴムとして得た。この生成物を分取TLC（PE/EtOAc=2/1、 SiO_2 ）で精製することで、エポキシド-Trt（20.10 mg、収率65.34%）を無色のゴムとして得た。

【0474】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.37–7.30 (m, 6H), 7.30–7.18 (m, 11H), 5.54 (brs, 1H), 3.96–3.89 (m, 1H), 3.17 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.85–2.74 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07–2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.86–1.81 (m, 1H), 1.80–1.74 (m, 3H), 1.66–1.59 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

【0475】

化合物K101-エポキシドおよびK101-ジ-OHの調製

DCM（500.00 μL ）中のエポキシド-Trt（10.00 mg、15.41 μmol 、1.00当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（以後、TFA）（100.00 μL ）を添加し、その反応液を0℃で1時間攪拌した。TLC（PE/EtOAc=2/1、 SiO_2 ）によって、反応が完了していることが示された。0℃の飽和 NaHCO_3 水溶液（2 mL）により反応をクエンチした後、DCM（5 mL×2）で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色のゴムを得た。残渣を第2の粗生成物調製物と合わせ、分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150×2.5×5 mm；移動相：A [A：水（0.05%水酸化アンモニウム、v/v）]；B [アセトニトリル（ACN）]；勾配B%：25%～55%により10分間で精製することで、凍結乾燥後に、K101-エポキシド（1.51 mg、3.71 μmol 、収率24.11%、純度100%）およびK101-ジ-OH（1.20 mg、2.60 μmol 、収率16.90%、純度92.1%）を、共に白色の固体として得た。

K101-エポキシド：LC-MS (m/z)：429.2 [M+Na]⁺

K101-エポキシド： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53

(s, 1H), 3.48 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.66 (d, J=16.8 Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 3H), 1.77-1.74 (m, 3H), 1.59 (dd, J=11.2, 14.3 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (d, J=4.9 Hz, 1H), 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0476】

K101-ジ- OH : LC-MS (m/z): 447.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

K101-ジ- OH : ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.53 (d, J=2.6 Hz, 2H), 2.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 4H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

10

【0477】

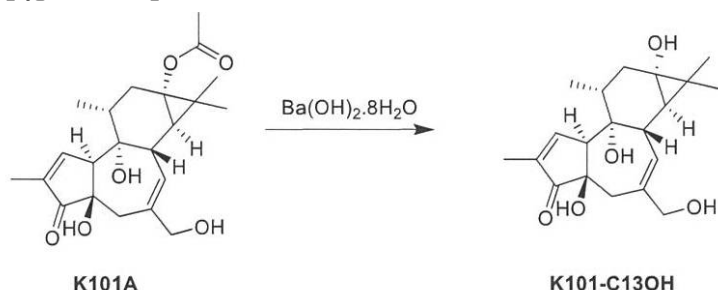
実施例2: K101-C13OHの合成スキーム

化合物K101-C13OHの合成スキームを以下に示す。

【0478】

20

【化126】



30

化合物K101-C13OHの調製

MeOH (20.00mL) 中のK101A (40.00mg、102.44 μmol 、1.00当量) の溶液に、 $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (322.69mg、1.02 mmol 、10.00当量) を添加した。この混合物を20℃で4時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: EtOAc=100%) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和 NH_4Cl (10mL) でクエンチし、ジクロロメタン (DCM) (100mL×3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を分取TLC (溶出: EtOAc=2/1) によって精製することで、K101-C13OH (9.30mg、26.69 μmol 、収率26.05%、純度100%) を白色の固体として得た。

40

【0479】

LC-MS (m/z): 371.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.29 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 5H), 1.27 (m, 1H), 1.17 (m, 3H), 1.74-1.53 (m, 8H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.06-0.88 (m, 6H)。

【0480】

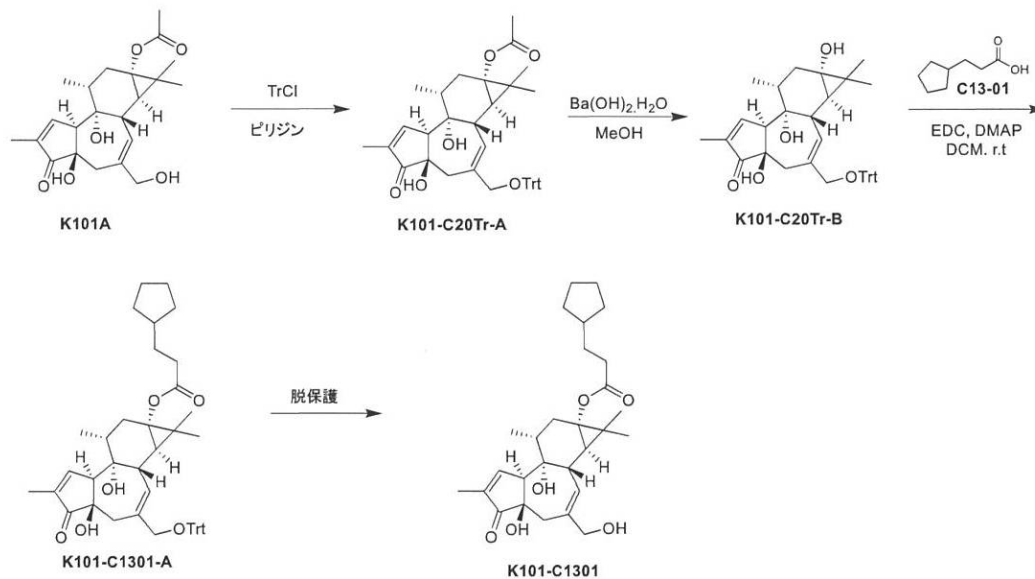
50

実施例 3：K101-C1301の合成スキーム

化合物 K101-C1301 の合成スキームを以下に示す。

【0481】

【化127】



10

20

化合物 K101-C20Tr-A の調製

ピリジン (10.00 mL) 中の K101A (500.00 mg、1.28 mmol、1.00 当量) の溶液に、トリチルクロリド (TrtCl) (1.07 g、3.84 mmol、3.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 14 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出：PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ によって濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出：PE 中の EtOAc 1%~50%) で精製することで、K101-C20Tr-A (790.00 mg、1.02 mmol、収率 79.78%、純度 81.795%) を白色の固体として得た。

30

【0482】

化合物 K101-C20Tr-B の調製

MeOH (76.00 mL) 中の K101-C20Tr-A (290.00 mg、458.30 μmol、1.00 当量) の溶液に、Ba(OH)₂·8H₂O (1.44 g、4.58 mmol、10.00 当量) を 0℃ で添加した。この混合物を 20℃ で 3 時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (DCM) (300 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。有機層をシリカゲルで濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。有機層を濃縮することで、K101-C20Tr-B (260.00 mg、425.57 μmol、収率 92.86%、純度 96.694%) を白色の固体として得た。

40

【0483】

化合物 K101-C1301-A の調製

DCM (500.00 μL) 中の K101-C1301-B (35.00 mg、59.25 μmol、1.00 当量) の溶液に、3-シクロペンチルプロパン酸 (10.11 mg、71.10 μmol、10.11 μL、1.20 当量)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 EDC (EDC) (22.72 mg、118.49 μmol、2.00 当量)、および 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) (14.48 mg、118.50 μmol、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 14 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出：P

50

E / EtOAc = 4 / 1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を、前記化合物の第2調製物と合わせ、H₂O (10 mL) でクエンチし、DCM (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: PE / EtOAc = 4 / 1) で精製することで、K101-C1301-A (32.00 mg、44.76 μmol、収率65.12%、純度100%) を白色の固体として得た。

【0484】

化合物K101-C1301の調製

DCM (1.00 mL) 中のK101-C1301-A (32.00 mg、44.76 μmol、1.00 当量) の溶液に、TFA (385.00 mg、3.38 mmol、250.00 μL、75.44 当量) を添加した。この混合物を20℃で1時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: PE / EtOAc = 1 / 1) によって、反応が完了していることが示された。溶媒をN₂で除去することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: PE / EtOAc = 1 / 1) で精製することで、K101-C1301 (8.10 mg、17.14 μmol、収率38.29%、純度100%) を白色の固体として得た。

【0485】

LC-MS (m/z) : 495.3 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 6H), 1.62-1.52 (m, 7H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 4H)。

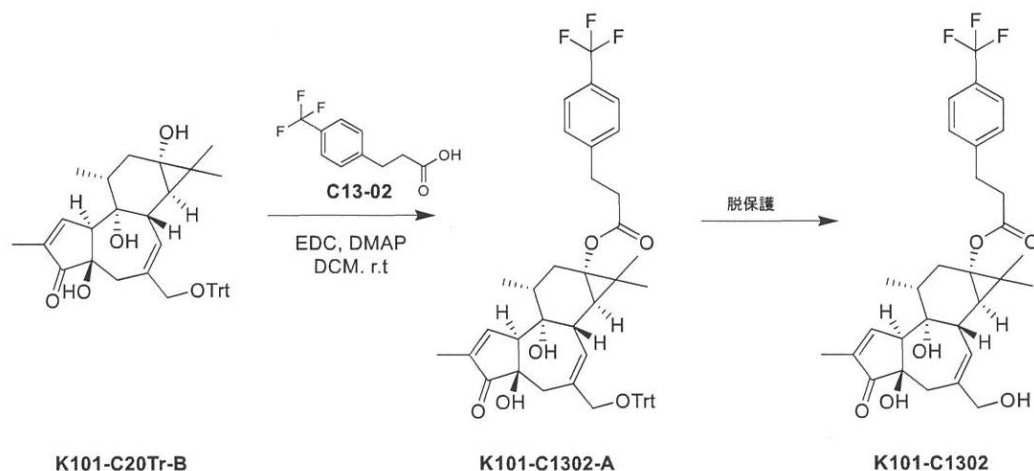
【0486】

実施例4: K101-C1302の合成スキーム

化合物K101-C1302の合成スキームを以下に示す。

【0487】

【化128】



化合物K101-C1302-Aの調製

DCM (1.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (40.00 mg、67.71 μmol、1.00 当量) の溶液に、3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸 (C13-02) (17.73 mg、81.25 μmol、1.20 当量)、DMAP (16.54 mg、135.42 μmol、2.00 当量)、およびEDC (25.

96 mg、135.42 μmol 、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃で 2 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この混合物を前記化合物の第 2 調製物と合わせ、飽和 NaHCO_3 (5 mL) でクエンチし、DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を H_2O (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、その後濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) で精製することで、K101-C1302-A (34.00 mg、42.45 μmol 、収率 53.72%、純度 98.736%) を白色の固体として得た。

【0488】

化合物 K101-C1302 の調製

MeOH (1.00 mL) 中の K101-C1302-A (28.00 mg、35.40 μmol 、1.00 当量) の溶液に、 HClO_4 (464.95 mg、4.63 mmol、280.09 μL 、130.73 当量) を添加した。この混合物を 0℃で 0.5 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を前記化合物の第 2 調製物と合わせ、分取 HPLC (カラム: Waters XSELECT C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: B: ACN]; B%: 33% ~ 63%、10 分) で精製することで、K101-C1302 (10.60 mg、18.56 μmol 、収率 52.42%、純度 96.032%) を白色の固体として得た。

【0489】

LC-MS (m/z): 571.3 [$M+Na$] +

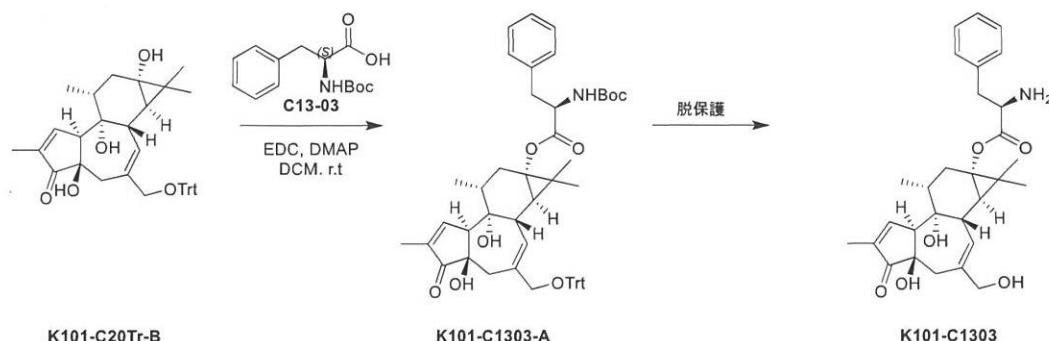
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58–7.52 (m, 2H), 7.43–7.41 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.95–3.87 (m, 2H), 3.29–2.99 (m, 4H), 2.72–2.68 (m, 2H), 2.47–2.37 (m, 2H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.43–1.40 (m, 1H), 1.01 (s, 6H), 0.85–0.83 (m, 3H), 0.75–0.73 (m, 3H)。

【0490】

実施例 5: K101-C1303 の合成スキーム

【0491】

【化129】



化合物 K101-C1303-A の調製:

DCM (2.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) の溶液に、(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-フェニルプロパン酸 (C13-03) (26.95 mg、101.57 μmol 、2.00 当量)、DMAP (24.82 mg、203.13 μmol 、4.00 当量)、および EDC (19.47 mg、101.57 μmol 、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃で 48 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS お

よびTLC（溶出：PE/EtOAc=2/1）によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和NaHCO₃（5mL）でクエンチし、DCM（10mL、3回）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を分取TLC（溶出：PE/EtOAc=2/1）によって精製することで、K101-C1303-A（30.00mg、34.85μmol、収率68.63%、純度97.349%）を白色の固体として得た。

【0492】

¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 7.50（s, 1H）, 7.37-7.35（m, 5H）, 7.24-7.22（m, 8H）, 7.17-7.12（m, 7H）, 5.54（s, 1H）, 5.04（m, 1H）, 4.87-4.85（m, 1H）, 4.49（m, 1H）, 3.18（s, 1H）, 3.02（m, 1H）, 2.83（m, 1H）, 2.46-2.41（m, 1H）, 2.32-2.28（m, 1H）, 1.98-1.93（m, 2H）, 1.70（m, 3H）, 1.35（s, 9H）, 1.19（s, 3H）, 0.99-0.98（m, 3H）, 0.78-0.77（m, 3H）, 0.70-0.69（m, 1H）。

10

【0493】

化合物K101-C1303の調製：

DCM（1.00mL）中のK101-C20Tr-B（30.00mg、35.80μmol、1.00当量）の溶液に、TFA（154.00mg、1.35mmol、100.00μL、37.73当量）を0℃で添加した。この混合物を0℃で2時間攪拌することで、赤褐色の溶液を得た。この混合物を20℃で14時間攪拌することで、赤褐色の溶液を再び得た。この反応混合物をH₂O（5mL）でクエンチし、有機層を分離した。水層を凍結乾燥した。有機層をMeOH（3.00mL）に溶解させ、HClO₄（83.00mg、826.20μmol、50.00μL、23.08当量）を0℃で添加した。この混合物を0℃で2時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm；移動相：[A：水（0.1%TFA）-B：B：ACN]；B%：18%~48%、10分間）で精製することで、K101-C1303（4.50mg、6.90μmol、収率19.27%、純度93.438%、TFA塩）を白色の固体として得た。

20

30

【0494】

LC-MS（m/z）：519.3 [M+H]⁺

¹H NMR（400MHz, CD₃OD） δ 7.45（s, 1H）, 7.31-7.21（m, 5H）, 5.51（s, 1H）, 4.27-4.21（m, 1H）, 3.84（s, 2H）, 3.25（m, 1H）, 3.06-3.00（m, 3H）, 2.40-2.33（m, 1H）, 2.33-2.28（m, 1H）, 2.08（m, 1H）, 2.04（m, 1H）, 1.65（s, 3H）, 1.44-1.40（m, 1H）, 1.03（s, 3H）, 0.97（s, 3H）, 0.87-0.81（m, 4H）。

40

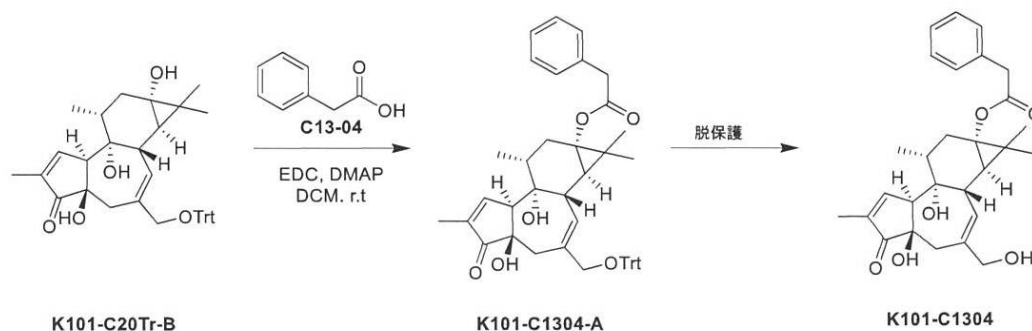
【0495】

実施例6：K101-C1304の合成スキーム

化合物K101-C1304の合成スキームを以下に示す。

【0496】

【化 1 3 0】



10

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 0 4 - A の調製

DCM (2.00 mL) 中の K 1 0 1 - C 2 0 T r - B (40.00 mg、67.71 μmol 、1.00 当量) の溶液に、2-フェニル酢酸 (C 1 3 - 0 4) (11.06 mg、81.25 μmol 、10.24 μL 、1.20 当量)、DMAP (33.09 mg、270.84 μmol 、4.00 当量)、および EDC (25.96 mg、135.42 μmol 、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE / EtOAc = 2 / 1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を前記化合物の第 2 調製物と合わせ、H₂O (5 mL) でクエンチし、DCM (15 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: PE / EtOAc = 2 / 1) で精製することで、K 1 0 1 - C 1 3 0 4 - A (40.00 mg、56.43 μmol 、収率 65.78%) を白色の固体として得た。

20

【0497】

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 0 4 の調製

MeOH (3.00 mL) 中の K 1 0 1 - C 1 3 0 4 - A (40.00 mg、56.43 μmol 、1.00 当量) の溶液に、HClO₄ (83.00 mg、826.14 μmol 、50.00 μL 、14.64 当量) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この混合物を分取 HPLC (カラム: Waters XSELECT C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: B: ACN]; B%: 33% ~ 63%、10 分間) で精製することで、K 1 0 1 - C 1 3 0 4 (16.30 mg、34.94 μmol 、収率 61.91%) を白色の固体として得た。

30

【0498】

LC-MS (m/z): 489.3 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 6H), 0.88-0.78 (m, 4H)。

40

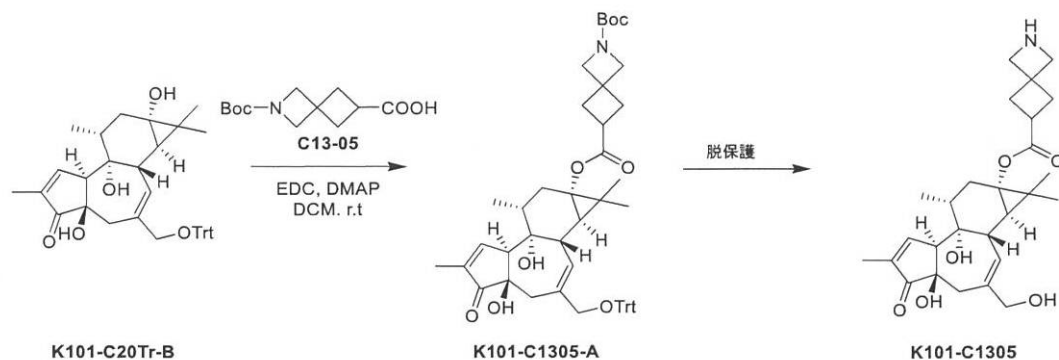
【0499】

実施例 7: K 1 0 1 - C 1 3 0 5 の合成スキーム

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 0 5 の合成スキームを以下に示す。

【0500】

【化 1 3 1】



10

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 0 5 - A の調製

DCM (2.00 mL) 中の K 1 0 1 - C 2 0 T r - B (45.00 mg、76.17 μmol 、1.00 当量) の溶液に、2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボン酸 (C 1 3 - 0 5) (27.57 mg、114.26 μmol 、1.50 当量)、DMAP (37.22 mg、304.68 μmol 、4.00 当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (19.69 mg、152.34 μmol 、26.61 μL 、2.00 当量)、および EDC (29.21 mg、152.34 μmol 、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 48 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を前記化合物の第 2 調製物と合わせ、飽和 NaHCO₃ (5 mL) でクエンチし、DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) で精製することで、K 1 0 1 - C 1 3 0 5 0 - A (70.00 mg、未精製) を白色の固体として得た。

20

【0501】

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 0 5 の調製

DCM (1.00 mL) 中の K 1 0 1 - C 1 3 0 5 - A (70.00 mg、85.99 μmol 、1.00 当量) の溶液に、TFA (154.00 mg、1.35 mmol、100.00 μL 、15.71 当量) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 2 時間攪拌することで、赤褐色の溶液を得た。この混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。LC-MS によって、所望の生成物が存在していないことが示された。この反応混合物を H₂O (5 mL) でクエンチし、有機層を分離した。LC-MS 有機層を MeOH (3.00 mL) に溶解させた後、HClO₄ (83.00 mg、826.20 μmol 、50.00 μL 、9.61 当量) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 2 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この混合物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 10% ~ 40%、10 分間) で精製することで、K 1 0 1 - C 1 3 0 5 (11.80 mg、20.15 μmol 、収率 23.43%、TFA) を黄色の固体として得た。

30

40

【0502】

LC-MS (m/z): 494.2 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.11-4.09 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.60-2.46 (m, 6H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.53 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 4H)。

【0503】

50

MeOH (3.00 mL) 中の K101-C1306-A (10.00 mg、12.08 μ mol、1.00 当量) の溶液に、HClO₄ (83.00 mg、826.20 μ mol、50.00 μ L、68.39 当量) を 0℃ で添加し、その混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。この混合物を 20℃ でさらに 15.5 時間攪拌した。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この混合物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30×5 μ m; 移動相: [A: 水 (0.05% 水酸化アンモニウム、v/v) - B: ACN] ; B%: 45%~75%、10 分間) で精製することで、K101-C1306-A (3.80 mg、6.49 μ mol、収率 53.71%) を白色の固体として得た。

【0506】

LC-MS (m/z): 608.2 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.60–4.58 (m, 3H), 3.99–0.96 (m, 4H), 3.92–3.82 (m, 2H), 3.19–3.18 (m, 2H), 2.52–2.37 (m, 7H), 2.10–1.94 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.76–1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93–0.86 (m, 4H)。

【0507】

10

化合物 K101-C1306 の調製

THF (500.00 uL) 中の K101-C1312 (15.00 mg、25.61 μmol、1.00 当量) の溶液に、TFA (288.72 mg、2.53 mmol、187.48 uL、98.88 当量) を添加し、その混合物を 20℃ で 4 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MS によって、反応は完了したものの、P2 の質量が存在することが示された。この反応混合物を N₂ により濃縮し、得られた生成物を MeOH (500.00 uL) / H₂O (50.00 uL) に溶解させた。この混合物を 20℃ で 14 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この混合物を前記化合物の第 2 調製物と合わせ、N₂ により濃縮することで、所望の生成物を得た。この生成物を凍結乾燥することで、K101-C1306 (4.20 mg、7.00 μmol、収率 25.80%、TFA) を黄色のゴムとして得た。この生成物 (13.4 mg) を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B% : 20%~50%、10 分間) で精製することで、K101-C1306 (4.20 mg、7.00 μmol、収率 25.80%、TFA) を白色の固体として得た。

20

【0508】

LC-MS (m/z): 508.2 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 5.62–5.60 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.52–2.46 (m, 7H), 2.10–2.02 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.54–1.52 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93–0.86 (m, 4H)。

30

【0509】

実施例 9: K101-C1311 の合成スキーム

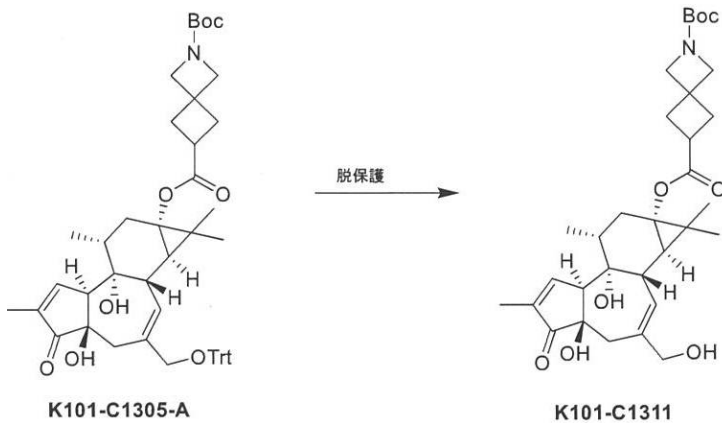
化合物 K101-C1311 の合成スキームを以下に示す。

【0510】

40

50

【化 1 3 3】



10

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 1 1 の調製

MeOH (3.00 mL) 中の K101-C1305-A (22.00 mg、27.03 μmol 、1.00 当量) の溶液に、HClO₄ (26.09 mg、259.73 μmol 、15.72 μL 、9.61 当量) を 0℃ で添加し、その混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この混合物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150×25×5 μ ; 移動相: [A: 水 (0.05% 水酸化アンモニウム、v/v) - B: ACN] ; B% : 40% ~ 70%、10 分間) で精製することで、K101-C1311 (3.30 mg、5.77 μmol 、収率 21.36%、純度 100%) を黄色の固体として得た。

20

【0511】

LC-MS (m/z) : 594.3 [$M+Na$]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.99–0.89 (m, 5H), 3.18–3.05 (m, 3H), 2.56–2.42 (m, 5H), 2.15–2.04 (m, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.36–1.31 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93–0.88 (m, 4H)。

30

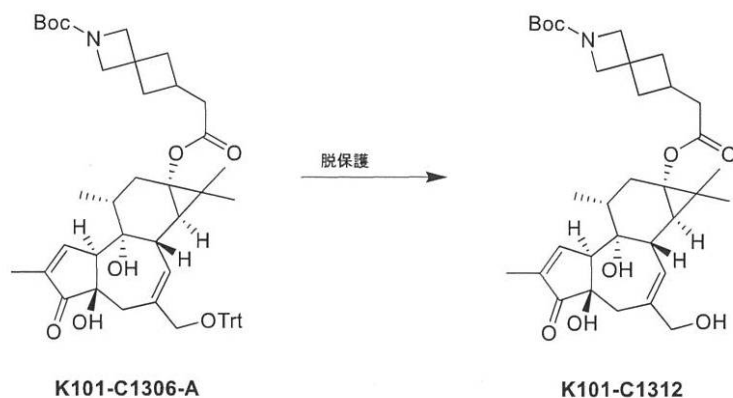
【0512】

実施例 10 : K101-C1312 の合成スキーム

化合物 K101-C1312 の合成スキームを以下に示す。

【0513】

【化 1 3 4】



40

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 1 2 の調製

MeOH (3.00 mL) 中の K101-C1306-A (10.00 mg、12.0

50

8 μmol 、1.00当量)の溶液に、 HClO_4 (83.00mg、826.20 μmol 、50.00 μL 、68.39当量)を0℃で添加し、その混合物を0℃で0.5時間攪拌した。この混合物を20℃でさらに15.5時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この混合物を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30×5 μ ; 移動相: [A: 水 (0.05%水酸化アンモニウム、v/v) – B: ACN]; B%: 45%~75%、10分間)で精製することで、K101-C1306-A (3.80mg、6.49 μmol 、収率53.71%)を白色の固体として得た。

【0514】

LC-MS (m/z): 608.2 [$M+Na$]⁺

10

¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.60–4.58 (m, 3H), 3.99–0.96 (m, 4H), 3.92–3.82 (m, 2H), 3.19–3.18 (m, 2H), 2.52–2.37 (m, 7H), 2.10–1.94 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.76–1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93–0.86 (m, 4H)。

【0515】

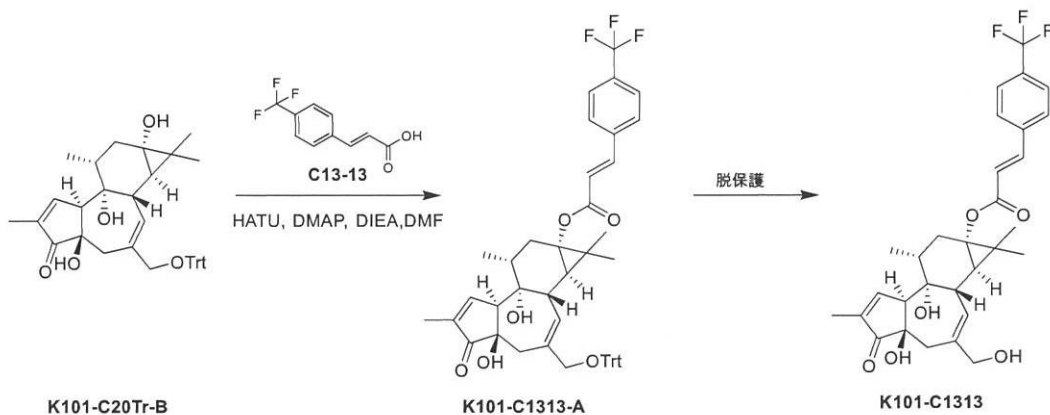
実施例11: K101-C1313の合成スキーム

化合物K101-C1313の合成スキームを以下に示す。

20

【0516】

【化135】



30

化合物K101-C1313-Aの調製

DMF (2.00mL)中のK101-C20Tr-B (30.00mg、50.78 μmol 、1.00当量)の溶液に、(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパー-2-エン酸 (C13-13) (21.95mg、101.56 μmol 、2.00当量)、DIEA (19.69mg、152.34 μmol 、26.61 μL 、3.00当量)、DMAP (24.82mg、203.12 μmol 、4.00当量)、およびヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム (HATU) (38.62mg、101.56 μmol 、2.00当量)を添加した。この混合物を20℃で14時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc=2/1)によって、反応が完了していることが示された。この混合物を飽和 NaHCO_3 (5mL)でクエンチし、メチル-tert-ブチルエーテル (MTBE) (15mL×3)で抽出した。有機層を(H_2O)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた後、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: PE/EtOAc=2/1)で精製することで、K101-C1313-A (21.00mg、26.62 μmol 、収率45.19%)を白色の固体として得た。

40

【0517】

50

化合物 K101-C1313 の調製

MeOH (3.00 mL) 中の K101-C1313-A (21.00 mg、26.62 μmol 、1.00 当量) の溶液に、HClO₄ (83.00 mg、826.28 μmol 、50.00 μL 、31.04 当量) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 1 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この混合物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 55%~85%、10 分間) で精製することで、K101-C1313 (4.40 mg、6.10 μmol 、収率 22.90%、純度 91.518%、TFA) を黄色の固体として得た。

10

【0518】

LC-MS (m/z): 569.1 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74–7.68 (m, 3H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.48–7.16 (m, 1H), 6.60–6.56 (m, 1H), 5.60–5.50 (m, 1H), 3.89–3.82 (m, 2H), 3.12–3.08 (m, 1H), 3.07–2.90 (m, 1H), 2.42–2.33 (m, 2H), 2.13–2.11 (m, 1H), 2.07–1.99 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.58–1.51 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.88–0.83 (m, 4H)。

20

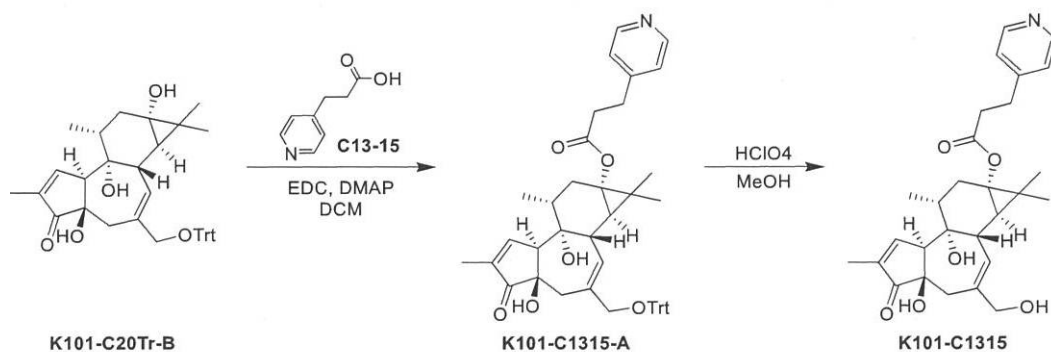
【0519】

実施例 12: K101-C1315 の合成スキーム

化合物 K101-C1315 の合成スキームを以下に示す。

【0520】

【化136】



30

化合物 K101-C1315-A の調製

DCM (1.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (20.00 mg、33.86 μmol 、1.00 当量) および C13-15 (15.35 mg、101.58 μmol 、3.00 当量) の溶液に、EDC (19.47 mg、101.58 μmol 、3.00 当量) および DMAP (20.68 mg、169.30 μmol 、5.00 当量) を添加した。この反応液を 25℃ で 3 時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応液を DCM (5 mL) で希釈し、ブライン (2 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、K101-C1315-A (28.70 mg、未精製) を褐色のゴムとして得て、これをさらなる精製なしで直接次の工程に用いた。

40

【0521】

化合物 K101-C1315 の調製

MeOH (1.00 mL) 中の K101-C1315-A (25.00 mg、未精製) の溶液に、HClO₄ (30.00 μL) を 25℃ で添加した。この反応液を 25℃ で 0

50

．5時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。水（1mL）中の K_2CO_3 （34mg）を0℃で滴加してpHを9に調整することによって、反応液をクエンチした。この混合物を濾過し、濾液を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm；移動相：[A：水（0.1%TFA）-B：ACN]；B%：15%～45%、10分間）で精製することで、凍結乾燥後、K101-C1315（3.60mg、純度97%、TFA塩）を白色の固体として得た。

【0522】

LC-MS (m/z) : 504.2 [$M+Na$]⁺

¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.72 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.61–5.55 (m, 1H), 3.99–3.89 (m, 2H), 3.24 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.17–3.11 (m, 1H), 3.06–3.01 (s, 1H), 2.90 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.57–2.47 (m, 1H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.15–1.95 (m, 2H), 1.77–1.72 (m, 3H), 1.48 (dd, $J=10.5, 14.3$ Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92–0.83 (m, 4H)。

10

【0523】

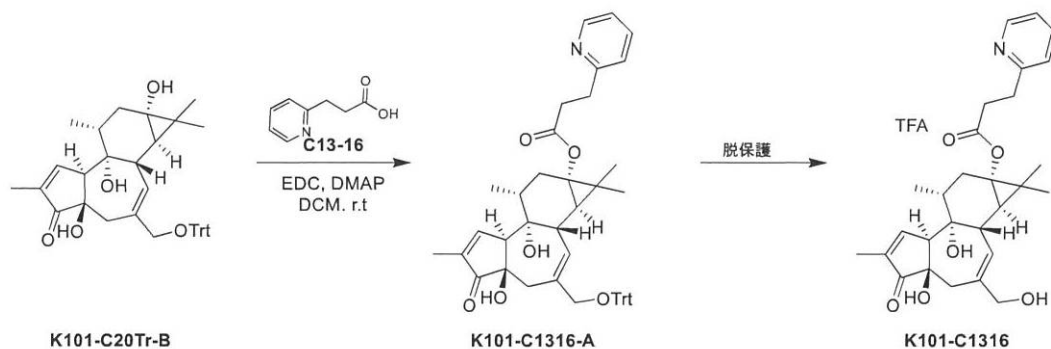
実施例13：K101-C1316の合成スキーム

20

化合物K101-C1316の合成スキームを以下に示す。

【0524】

【化137】



30

化合物K101-C1316-Aの調製

DCM（2.00mL）中のK101-C20Tr-B（40.00mg、67.71μmol、1.00当量）の溶液に、C13-16（51.18mg、338.55μmol、5.00当量）、DMAP（33.09mg、270.84μmol、4.00当量）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（18.30mg、135.42μmol、2.00当量）、およびEDC（25.96mg、135.42μmol、2.00当量）を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黒色の溶液を得た。LC-MSによって、43.779%の所望の質量と、16.864%の反応物の残存とが示された。この混合物を、飽和 $NaHCO_3$ （10mL）でクエンチし、DCM（15mL×3）で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC（溶出：PE/EtOAc=2/1）で精製することで、K101-C1316-A（27.00mg、37.30μmol、収率48.97%）を白色の固体として得た。

40

【0525】

化合物K101-C1316の調製

MeOH（2.00mL）中のK101-C1316-A（27.00mg、37.3

50

0 μmol 、1.00当量)の溶液に、 HClO_4 (83.00mg、826.20 μmol 、50.00 μL 、22.15当量)を0℃で添加した。この混合物を0℃で0.5時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この混合物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) – B: ACN]; B%: 20%~50%、10分間)で精製することで、K101-C1316 (11.40mg、18.81 μmol 、収率50.43%、純度98.3%、TFA塩)を白色の固体として得た。

【0526】

LC-MS (m/z): 504.2 [$M+Na$]⁺

¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72–8.71 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.45–8.41 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95–7.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.86–7.83 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.60–5.59 (m, 1H), 3.99–3.95 (m, 2H), 3.31–3.29 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.00–2.96 (m, 2H), 2.51–2.40 (m, 2H), 2.15–2.03 (m, 2H), 1.76–1.75 (m, 3H), 1.51–1.47 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.90–0.86 (m, 4H)。

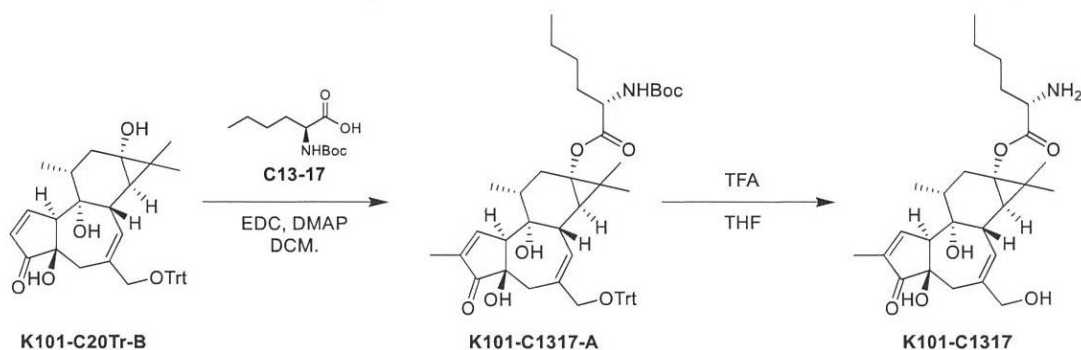
【0527】

実施例14: K101-C1317の合成スキーム

化合物K101-C1317の合成スキームを以下に示す。

【0528】

【化138】



化合物K101-C1317-Aの調製

DCM (1.00mL)中のK101-C20Tr-B (30.00mg、50.78 μmol 、1.00当量)の溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキサン酸 (C13-17) (23.49mg、101.57 μmol 、2.00当量)、DMAP (24.82mg、203.13 μmol 、4.00当量)、およびEDC (19.47mg、101.57 μmol 、2.00当量)を添加した。この混合物を20℃で5時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MSおよびTLCによって、反応が完了していることが示された。この混合物を、 H_2O (15mL)でクエンチし、DCM (15mL×5)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取TLC (溶出: 石油エーテル: 酢酸エチル=5/1)で精製することで、K101-C1317-A (35.00mg、43.53 μmol 、収率85.73%)を白色の固体として得た。

【0529】

化合物K101-C1317の調製

10

20

30

40

50

THF (2.00 mL) 中の K101-C1317-A (46.00 mg、57.21 μmol 、1.00 当量) の溶液に、TFA (6.52 mg、57.21 μmol 、4.23 μL 、1.00 当量) および Et₃SiH (6.65 mg、57.21 μmol 、9.11 μL 、1.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 2 時間攪拌することで、無色の溶液を得て、これを濃縮することで、黄色の油を得た。TFA (1 mL) を、DCM (2 mL) 中のこの黄色の油に添加し、この混合物を 20℃ で 0.5 時間攪拌した。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮し、MeOH (20 mL) と溶解させ、20℃ で 14 時間攪拌することで、黄色の液体を得た。この生成物を濃縮することで、黄色の固体を得て、これを次に、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN] ; B% : 30% ~ 60%、8 分間) で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1317 (7.00 mg、12.16 μmol 、収率 21.26%、純度 100%、TFA) を白色の固体として得た。

10

【0530】

LC-MS (m/z) : 584.2 [$M+Na$]⁺

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.27 (dd, $J=7.0$, 14.8 Hz, 1H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.70 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.60-1.50 (dd, $J=10.4$, 14.9 Hz, 1H), 1.53-1.37 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05-0.91 (m, 7H)。

20

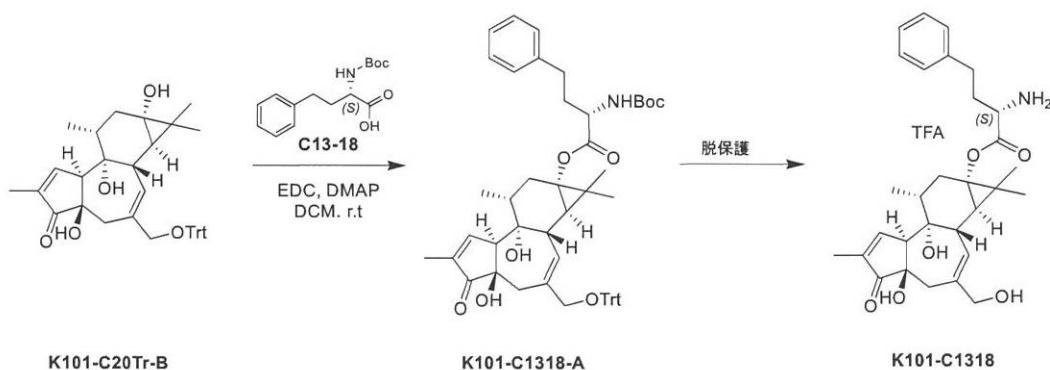
【0531】

実施例 15 : K101-C1318 の合成スキーム

化合物 K101-C1318 の合成スキームを以下に示す。

【0532】

【化139】



30

化合物 K101-C1318-A の調製

DCM (2.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) の溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニルブタン酸 (C13-18) (28.37 mg、101.56 μmol 、2.00 当量)、DMAP (24.82 mg、203.12 μmol 、4.00 当量)、および EDC (19.47 mg、101.56 μmol 、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物 前記化合物の第2調製物 合わせ、その混合物を H₂O (10 mL) でクエンチした後、DCM (15 mL×3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾

40

50

燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC（溶出：PE/EtOAc = 2/1）で精製することで、K101-C1318-A（32.00mg、37.56 μ mol、収率63.38%）を白色の固体として得た。

【0533】

化合物K101-C1318の調製

THF（2.00mL）中のK101-C1318-A（30.00mg、35.21 μ mol、1.00当量）の溶液に、TFA（308.00mg、2.70mmol、200.00 μ L、76.72当量）およびEt₃SiH（4.91mg、42.25 μ mol、6.73 μ L、1.20当量）を添加した。この混合物を20℃で4時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をN₂により濃縮し、得られた残渣をMeOH（20mL）に溶解させた。この混合物を20℃で12時間攪拌した。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この混合物を濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini 150×25mm×10 μ m；移動相：[A：水（0.1% TFA）-B：ACN]；B%：23%～53%、10分間）で精製することで、K101-C1318（10.80mg、17.24 μ mol、収率48.98%、純度99.58%、TFA）を白色の固体として得た。

【0534】

LC-MS (m/z) : 532.1 [M+Na]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 5.65 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05-1.04 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 3H)。

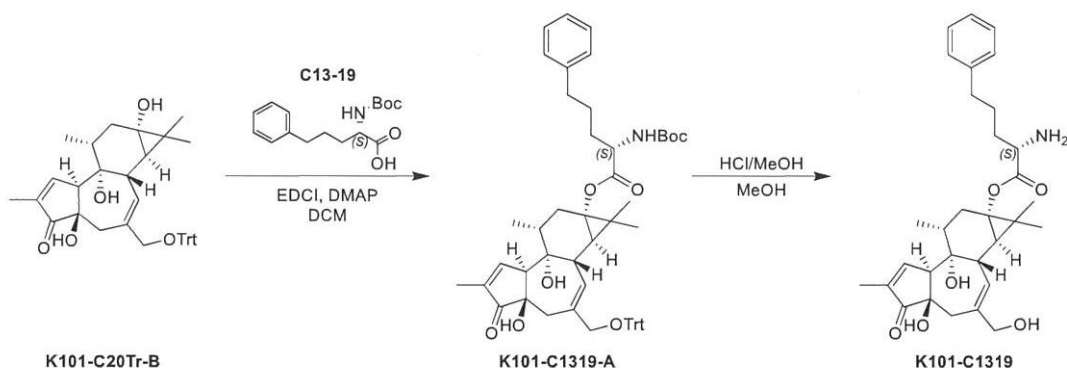
【0535】

実施例16：K101-C1319の合成スキーム

化合物K101-C1319の合成スキームを以下に示す。

【0536】

【化140】



化合物K101-C1319-Aの調製

無水DCM（2.00mL）中のK101-C20Tr-B（200.00mg、338.55 μ mol、1.00当量）およびC13-19（119.18mg、406.26 μ mol、1.20当量）の溶液に、EDC（194.70mg、1.02mmol、3.00当量）およびDMAP（124.08mg、1.02mmol、3.00当量）を添加した。この反応液を20℃で16時間攪拌することで、淡褐色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応液を減圧下で濃縮するこ

とで、粗生成物を得て、この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（P E / E t O A c = 3 / 1）で精製することで、K 1 0 1 - C 1 3 1 9 - A（2 7 3 . 5 0 m g、3 1 5 . 7 9 μ m o l、収率 9 3 . 2 8 %）を無色のゴムとして得た。

【 0 5 3 7 】

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 1 9 の調製

M e O H（5 . 0 0 m L）中の K 1 0 1 - C 1 3 1 9 - A（2 7 3 . 0 0 m g、3 1 5 . 2 1 μ m o l、1 . 0 0 当量）の溶液に、H C l / M e O H（4 M、5 . 0 0 m L、6 3 . 4 5 当量）を 0 ° C で添加した。この反応液を 0 ° C で 3 . 5 時間攪拌することで、透明な溶液を得た。L C - M S によって、反応が完了していないことが示されたため、反応液を 2 0 ° C で 1 . 5 時間攪拌した。L C - M S によって、反応が完了していることが示された。この反応液を 0 . 5 時間 N₂ バブリングすることで H C l を除去し、残留溶液を 0 ° C に冷却し、その溶液を飽和 N a H C O₃ 水溶液で p H 7 に調整した。この混合物を D C M（1 0 m L × 2）で抽出し、合わせた抽出物を N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、粗生成物を褐色のゴムとして得た。この生成物を分取 T L C（D C M / M e O H = 1 0 / 1、S i O₂）で精製することで、K 1 0 1 - C 1 3 1 9（7 8 . 7 0 m g、1 4 0 . 5 2 μ m o l、収率 4 4 . 5 8 %、純度 9 3 . 5 %）を無色のゴムとして得た。この生成物を凍結乾燥することで、白色の固体を得た。

10

【 0 5 3 8 】

M S（m / z）：5 4 6 . 2 [M + N a]⁺

¹ H N M R（4 0 0 M H z，C D₃ O D） δ 7 . 5 5（s，1 H），7 . 2 9 - 7 . 2 3（m，2 H），7 . 2 1 - 7 . 1 3（m，3 H），5 . 6 0（d，J = 5 . 0 H z，1 H），4 . 0 0 - 3 . 8 8（m，2 H），3 . 4 7（t，J = 5 . 8 H z，1 H），3 . 1 9 - 3 . 1 4（m，1 H），3 . 1 0 - 3 . 0 3（m，1 H），2 . 6 5（t，J = 7 . 0 H z，2 H），2 . 5 7 - 2 . 4 8（m，1 H），2 . 4 8 - 2 . 3 8（m，1 H），2 . 1 7 - 1 . 9 9（m，2 H），1 . 8 0 - 1 . 6 2（m，7 H），1 . 5 1（dd，J = 1 0 . 5，1 4 . 3 H z，1 H），1 . 1 5（s，3 H），1 . 0 7（s，3 H），0 . 9 0（d，J = 6 . 3 H z，4 H）。

20

【 0 5 3 9 】

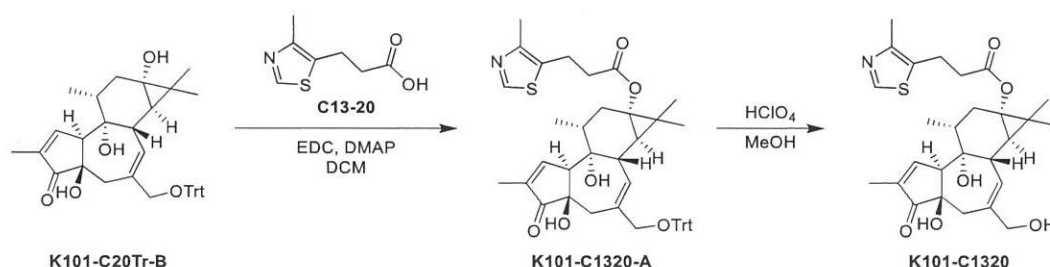
実施例 1 7：K 1 0 1 - C 1 3 2 0 の合成スキーム

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 2 0 の合成スキームを以下に示す。

30

【 0 5 4 0 】

【 化 1 4 1 】



40

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 2 0 - A の調製

D C M（2 . 0 0 m L）中の K 1 0 1 - C 2 0 T r - B（3 0 . 0 0 m g、5 0 . 7 8 μ m o l、1 . 0 0 当量）および C 1 3 - 2 0（2 6 . 0 9 m g、1 5 2 . 3 4 μ m o l、3 . 0 0 当量）の溶液に、E D C（5 8 . 4 1 m g、3 0 4 . 6 8 μ m o l、6 . 0 0 当量）および D M A P（3 7 . 2 2 m g、3 0 4 . 6 8 μ m o l、6 . 0 0 当量）を添加した。この反応液を 2 5 ° C で 1 6 時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。T L C（P E / E t O A c = 2 / 1、S i O₂）によって、反応が完了していることが示された。この反応液を 5 m g の K 1 0 1 - C 2 0 T r - B 合わせ、D C M（5 m L）で希釈し、ブラ

50

イン (2 mL) で洗浄した。抽出された層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮することで、粗生成物を褐色のゴムとして得た。この生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 2/1) で精製することで、K101-C1320-A (27.30 mg、収率 72.26%) を無色のゴムとして得た。

【0541】

化合物 K101-C1320 の調製

MeOH (1.00 mL) 中の K101-C1320-A (25.00 mg、33.60 μmol 、1.00 当量) の溶液に、 HClO_4 (30.00 μL) を添加した。この反応液を 25℃ で 0.5 時間攪拌することで透明な溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 25%~55%、10 分間) で精製することで、凍結乾燥後、K101-C1320 (9.50 mg、18.46 μmol 、収率 54.95%、純度 97.5%) を白色の粉末として得た。

【0542】

LC-MS (m/z): 524.1 [$M+Na$]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.04 (s, 1H), 7.56–7.51 (m, 1H), 5.58 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.99–3.89 (m, 2H), 3.19–3.13 (m, 3H), 3.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.72 (dt, J = 1.6, 7.0 Hz, 2H), 2.56–2.47 (m, 1H), 2.46–2.39 (m, 4H), 2.13–1.98 (m, 2H), 1.74 (dd, J = 1.3, 3.0 Hz, 3H), 1.47 (dd, J = 10.4, 14.2 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 5.8 Hz, 1H)。

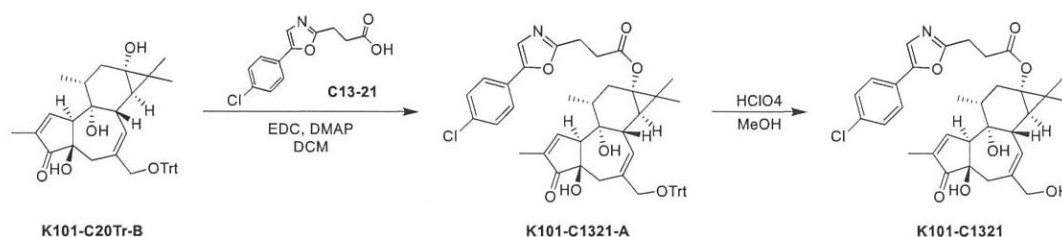
【0543】

実施例 18: K101-C1321 の合成スキーム

化合物 K101-C1321 の合成スキームを以下に示す。

【0544】

【化142】



化合物 K101-C1321-A の調製

DCM (1.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) および C13-21 (76.68 mg、304.68 μmol 、6.00 当量) の溶液に、EDC (58.41 mg、304.68 μmol 、6.00 当量) および DMAP (37.22 mg、304.68 μmol 、6.00 当量) を添加した。この反応液を 25℃ で 2 時間攪拌することで、淡褐色の溶液を得た。LC-MS では、生成物への変換の改善が示されている。この反応液を前記化合物の第 2 調製物と合わせ、その混合物を水 (2 mL) と DCM (2 mL) に分配した。有機層を無水の Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮することで、粗生成物を褐色のゴムとして得た。この生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 3/2) で精製することで、K101-C1321-A (32.70 mg、39.67 μmol 、収率 78.11%) を無色のゴムとして得た。

【0545】

化合物K101-C1321の調製

MeOH (1.00 mL) 中のK101-C1321-A (32.70 mg、39.67 μ mol、1.00当量)の溶液に、HClO₄ (30.00 μ L)を25℃で添加した。この反応液を25℃で0.5時間攪拌することで褐色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応液を分取HPLC (カラム：Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μ m; 移動相：[A：水 (0.1% TFA) - B：ACN] ; B% : 50%~80%、10分間)で精製することで、凍結乾燥後、K101-C1321 (12.50 mg、収率52.08%、純度96.2%)を白色の固体として得た。

10

【0546】

LC-MS (m/z) : 604.1 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69–7.65 (m, 2H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.48–7.41 (m, 3H), 5.56–5.52 (m, 1H), 3.95–3.87 (m, 2H), 3.20–3.12 (m, 3H), 3.06–3.01 (m, 1H), 2.94–2.89 (m, 2H), 2.55–2.47 (m, 1H), 2.45–2.38 (m, 1H), 2.13–1.98 (m, 2H), 1.73 (dd, J=1.3, 3.0 Hz, 3H), 1.60–1.52 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.89–0.83 (m, 4H)。

20

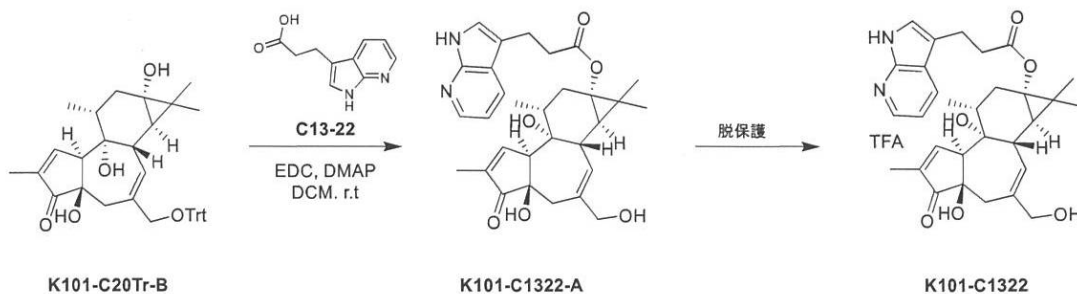
【0547】

実施例19：K101-C1322の合成スキーム

化合物K101-C1322の合成スキームを以下に示す。

【0548】

【化143】



30

化合物K101-C1322-Aの調製

DCM (2.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μ mol、1.00当量)の溶液に、3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパン酸 (C13-22) (19.32 mg、101.56 μ mol、2.00当量)、DMAP (24.82 mg、203.12 μ mol、4.00当量)、HOBt (13.72 mg、101.56 μ mol、2.00当量)、およびEDC (19.47 mg、101.56 μ mol、2.00当量)を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出：PE/EtOAc = 1/1)によって、反応が完了していることが示された。この混合物を、H₂O (5 mL)でクエンチし、DCM (15 mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出：PE/EtOAc = 1/1)で精製することで、K101-C1322-A (30.00 mg、39.32 μ mol、収率58.22%)を白色の固体として得た。

40

【0549】

化合物K101-C1322の調製

MeOH (2.00 mL) 中のK101-C1322-A (30.00 mg、39.3

50

2 μmol 、1.00当量)の溶液に、 HClO_4 (83.00mg、826.11 μmol 、50.00 μL 、21.01当量)を0℃で添加した。この混合物を0℃で0.5時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この生成物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) – B: ACN]; B%: 22%~52%、10分間)で精製することで、K101-C1322 (17.40mg、27.42 μmol 、収率69.73%、TFA塩)を黄色の固体として得た。

【0550】

LC-MS (m/z): 543.1 [$M+\text{Na}$]⁺

¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.19–8.18 (m, 1H), 8.06–8.04 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15–7.12 (m, 1H), 5.55–5.54 (m, 1H), 3.99–3.95 (m, 2H), 3.16–3.10 (m, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.78–2.73 (m, 2H), 2.50–2.46 (m, 2H), 2.01–2.96 (m, 2H), 1.42–1.41 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86–0.85 (m, 1H), 0.63–0.62 (m, 3H)。

10

【0551】

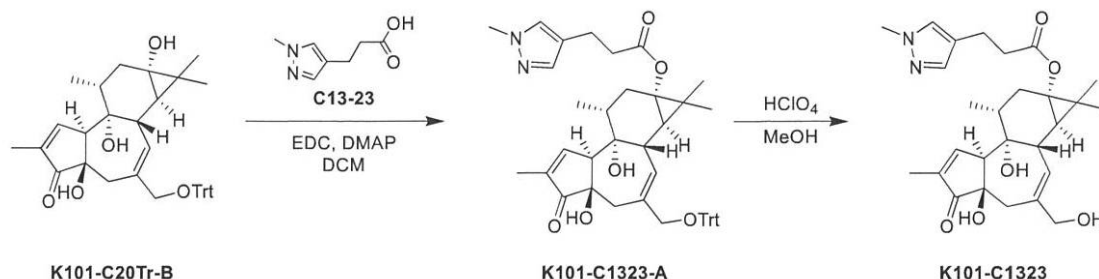
実施例20: K101-C1323の合成スキーム

化合物K101-C1323の合成スキームを以下に示す。

20

【0552】

【化144】



30

化合物K101-C1323-Aの調製

DCM (1.00mL)中のK101-C20Tr-B (30.00mg、50.78 μmol 、1.00当量)およびC13-23 (23.49mg、152.34 μmol 、3.00当量)の溶液に、EDC (58.41mg、304.68 μmol 、6.00当量)およびDMAP (37.22mg、304.68 μmol 、6.00当量)を添加した。この反応液を25℃で2時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。TLC (PE/EtOAc=1/1、 SiO_2)によって、反応が完了していることが示された。この反応液を前記化合物の第2調製物と合わせ、DCM (2mL)で希釈し、水 (1mL)、ブライン (1mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。この混合物を濾過した後、減圧下で濃縮することで、粗生成物を褐色のゴムとして得た。この生成物を分取TLC (PE/EtOAc=1/1)で精製することで、32.5mgのK101-C1323-Aを無色のゴムとして得た。

40

【0553】

化合物K101-C1323の調製

MeOH (1.00mL)中のK101-C1323-A (32.00mg、44.02 μmol 、1.00当量)の溶液に、 HClO_4 (30.00 μL)を25℃で添加した。この反応液を25℃で0.5時間攪拌することで、透明な溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応液を直接、分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25mm×10 μm ; 移動相: [A:

50

水 (0.1% TFA) - B : ACN] ; B % : 25 % ~ 55 %、10 分間) で精製することで、K101-C1323 (9.10 mg、収率 40.48 %、純度 94.9 %) を白色の固体として得た。

【0554】

LC-MS (m/z) : 507.2 [$M+Na$] +

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.53 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.74 (dd, $J=1.3, 2.8$ Hz, 3H), 1.47 (dd, $J=10.4, 14.2$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.89 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=5.8$ Hz, 1H)。

10

【0555】

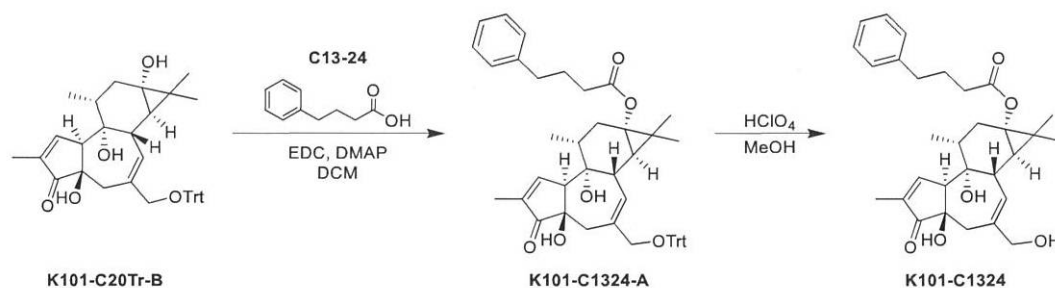
実施例 21 : K101-C1324 の合成スキーム

化合物 K101-C1324 の合成スキームを以下に示す。

【0556】

【化145】

20



化合物 K101-C1324-A の調製

30

DCM (1.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) および C13-24 (25.01 mg、152.34 μmol 、3.00 当量) の溶液に、EDC (58.41 mg、304.68 μmol 、6.00 当量) および DMAP (37.22 mg、304.68 μmol 、6.00 当量) を添加した。この反応液を 25℃ で 2 時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。TLC (PE/EtOAc = 2/1, SiO_2) によって、反応が完了していることが示された。この反応液を DCM (2 mL) で希釈し、水 (1 mL)、ブライン (1 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。この混合物を濾過した後、減圧下で濃縮することで、粗生成物を褐色のゴムとして得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出 : PE/EtOAc = 5/1) で精製することで、K101-C1324-A (37.20 mg、収率 99.41 %) を無色のゴムとして得た。

40

【0557】

化合物 K101-C1324 の調製

MeOH (1.00 mL) 中の K101-C1324-A (37.20 mg、50.48 μmol 、1.00 当量) の溶液に、HClO₄ (30.00 μL) を添加し、その反応液を 25℃ で 1 時間攪拌することで、透明な溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この生成物を分取 HPLC (カラム : Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μm ; 移動相 : [A : 水 (0.1% TFA) - B : ACN] ; B % : 55 % ~ 85 %、10 分間) で精製することで、凍結乾燥後、K101-C1324 (7.80 mg、収率 30.40 %、純度 97.3 %) を白色の固体

50

として得た。

【0558】

LC-MS (m/z): 517.2 [$M+Na$]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.30–7.24 (m, 2H), 7.21–7.14 (m, 3H), 5.63–5.58 (m, 1H), 4.00–3.89 (m, 2H), 3.19–3.15 (m, 1H), 3.09–3.03 (m, 1H), 2.65 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.57–2.48 (m, 1H), 2.47–2.39 (m, 1H), 2.34 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.15–2.07 (m, 1H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.97–1.88 (m, 2H), 1.74 (dd, $J=1.3, 2.8$ Hz, 3H), 1.53 (dd, $J=10.5, 14.3$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)。

10

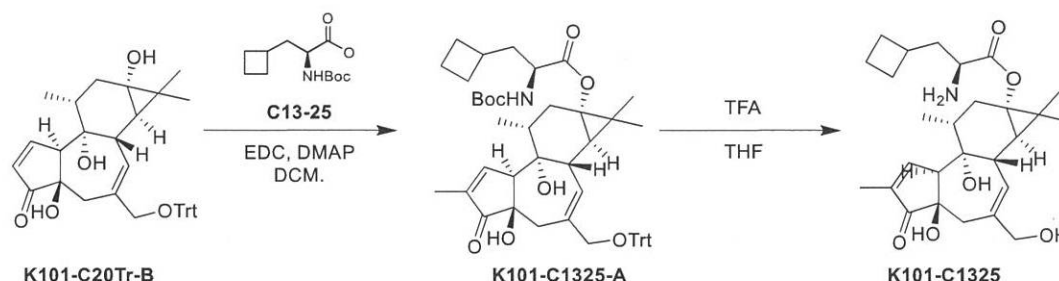
【0559】

実施例22: K101-C1325の合成スキーム

化合物K101-C1325の合成スキームを以下に示す。

【0560】

【化146】



20

化合物K101-C1325-Aの調製

DCM (5.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00当量)の溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロブチルプロパン酸(C13-25) (24.71 mg、101.56 μmol 、2.00当量)、DMAP (24.82 mg、203.12 μmol 、4.00当量)、HOBt (13.72 mg、101.56 μmol 、2.00当量)、およびEDC (19.47 mg、101.56 μmol 、2.00当量)を添加した。この混合物を20℃で14時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLCによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O (15 mL)でクエンチし、DCM (15 mL $\times$ 5)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取TLC (溶出: 石油エーテル: 酢酸エチル = 7/2)で精製することで、K101-C1325-A (33.50 mg、41.05 μmol 、収率69.09%)を白色の固体として得た。

30

【0561】

化合物K101-C1325の調製

THF (2.00 mL) 中のDMF (20.00 mL) 中のK101-C1325-A (33.50 mg、41.05 μmol 、1.00当量)の溶液に、TFA (1.54 g、13.51 mmol、1.00 mL、329.02当量)およびEt₃SiH (4.77 mg、41.05 μmol 、6.53 μL 、1.00当量)を添加した。この混合物を20℃で5時間攪拌することで無色の溶液を得て、これを濃縮することで、黄色の油を得た。この油をDCM (2 mL)と溶解させた後、TFA (0.5 mL)を添加した。この混合物を20℃で1時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応

40

50

が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、黄色の油を得て、これを次に、分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm；移動相：[A：水（0.1% TFA）－B：ACN]；B%：20%～50%、10分間）で精製した。分離した生成物を凍結乾燥することで、K101-C1325（10.00 mg、17.02 μmol、収率41.46%、純度94.5%、TFA）を白色の固体として得た。

【0562】

LC-MS (m/z) : 596.2 $[M+Na]^+$
 ^1H NMR (400 MHz, MeOH) δ = 7.54 (s, 1H), 5.60 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.99–3.83 (m, 3H), 3.14 (s, 1H), 3.07–2.98 (m, 1H), 2.57–2.33 (m, 3H), 2.26–1.84 (m, 8H), 1.79–1.65 (s, 5H), 1.58 (dd, $J=10.4$, 14.8 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99–0.95 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)

10

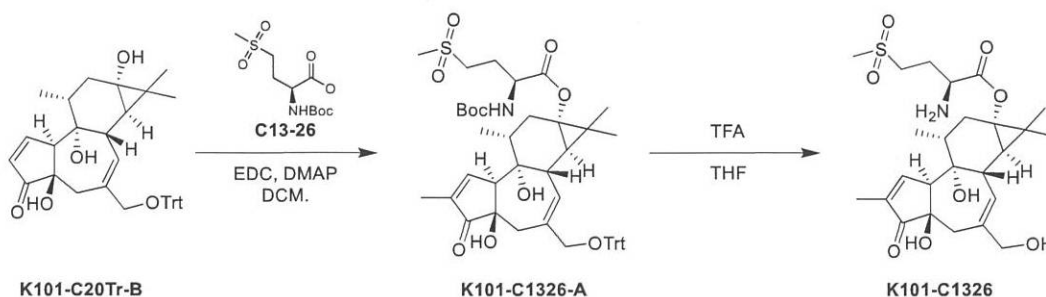
実施例23：K101-C1326の合成スキーム

化合物K101-C1326の合成スキームを以下に示す。

【0563】

【化147】

20



化合物K101-C1326-Aの調製

30

DCM (5.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol、1.00当量)の溶液に、(2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-methylsulfonylbutanoic acid (C13-26) (30.00 mg、106.64 μmol、2.10当量)、DMAP (30.00 mg、245.78 μmol、4.84当量)、EDC (19.96 mg、104.10 μmol、2.05当量)、およびHOBt (14.00 mg、103.59 μmol、2.04当量)を添加した。この混合物を20℃で19時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MSおよびTLCによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O (15 mL)でクエンチし、DCM (15 mL×5)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、黄色の油を得た。この生成物を分取TLC（溶出：石油エーテル：酢酸エチル＝3/2）で精製することで、K101-C1326-A (23.00 mg、26.93 μmol、収率53.03%、粗生成物)を無色の固体として得た。

40

【0564】

化合物K101-C1326の調製

THF (2.00 mL) 中のK101-C1326-A (25.00 mg、29.27 μmol、1.00当量)の溶液に、TFA (3.34 mg、29.27 μmol、2.17 μL、1.00当量)およびEt₃SiH (3.40 mg、29.27 μmol、4.66 μL、1.00当量)を添加した。この混合物を20℃で3時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MSによって、いくつかのK101-C1326-Aが残存していることが示された。そのため、反応混合物を濃縮することで、黄色の油を得て、これ

50

を次に、DCM (2 mL) と溶解させた後、TFA (2 mL) を添加した。この混合物を 20℃ で 2 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、黄色の油を得て、これを次に、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 10% ~ 40%, 10 分間) で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1326 (4.20 mg、6.04 μmol、収率 20.64%、純度 90%、TFA) を黄色の固体として得た。

【0565】

LC-MS (m/z): 534.1 $[M+Na]^+$

10

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.58 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.61 - 2.35 (m, 3H), 2.27 (dd, J = 7.2, 14.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.77 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.62 (dd, J = 10.8, 14.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

20

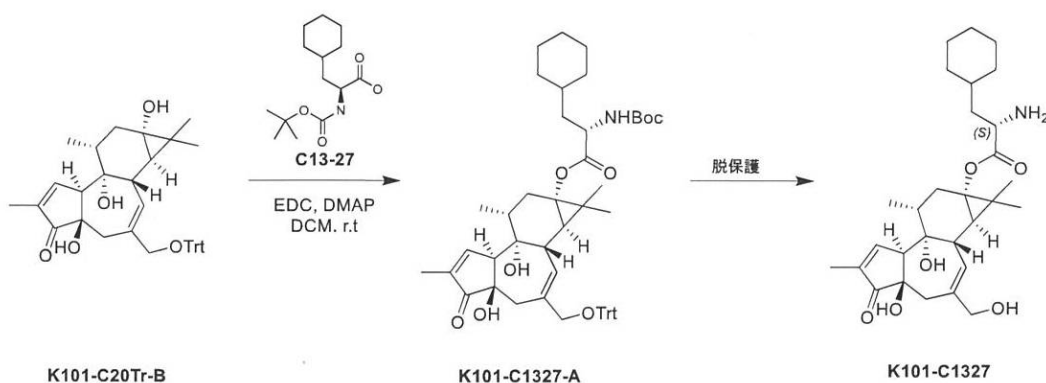
【0566】

実施例 24: K101-C1327 の合成スキーム

化合物 K101-C1327 の合成スキームを以下に示す。

【0567】

【化148】



30

化合物 K101-C1327-A の調製

DCM (2.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (200.00 mg、338.55 μmol、1.00 当量) の溶液に、C13-27 (367.46 mg、1.35 mmol、4.00 当量)、DMAP (330.89 mg、2.71 mmol、8.00 当量)、HOBt (91.49 mg、677.11 μmol、2.00 当量) および EDC (259.60 mg、1.35 mmol、4.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この混合物を、H₂O (15 mL) でクエンチし、DCM (30 mL×3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) で精製することで、K101-C1327-A (180.00 mg、213.25 μmol、収率 62.99%) を白色の固体として得た。

40

【0568】

化合物 K101-C1327 の調製

50

THF (3.00 mL) 中の K101-C1327-A (180.00 mg、213.25 μ mol、1.00 当量) の溶液に、TFA (3.08 g、27.01 mmol、2.00 mL、126.67 当量) および Et₃SiH (49.59 mg、426.50 μ mol、67.93 μ L、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 24 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ により濃縮し、得られた残渣を MeOH (20 mL) に溶解させた後、20℃ で 70 時間攪拌した。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この混合物を濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を PE (30 mL $\times$ 3) でトリチュレートすることで、所望の生成物を得た。この生成物を飽和 NaHCO₃ (20 mL) に溶解させ、DCM (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、遊離型の所望の生成物を得て、これを次に凍結乾燥することで、K101-C1327 (70.00 mg、136.05 μ mol、収率 63.80%、純度 97.5%) を白色の固体として得た。

10

【0569】

LC-MS (m/z) : 524.2 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64-5.63 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 8H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.48-1.47 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02-1.01 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 3H)。

20

【0570】

化合物 K101-C1327-A の第 2 の調製手順

DCM (2.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μ mol、1.00 当量) の溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシルプロパン酸 (C13-27) (27.56 mg、101.56 μ mol、2.00 当量)、DMAP (24.82 mg、203.12 μ mol、4.00 当量)、および EDC (19.47 mg、101.56 μ mol、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この混合物を、H₂O (10 mL) でクエンチし、DCM (15 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) で精製することで、K101-C1327-A (24.00 mg、28.43 μ mol、収率 47.97%) を白色の固体として得た。

30

【0571】

化合物 K101-C1327 の第 2 の調製手順

THF (2.00 mL) 中の K101-C1327-A (24.00 mg、28.43 μ mol、1.00 当量) の溶液に、TFA (308.00 mg、2.70 mmol、200.00 μ L、95.02 当量) および Et₃SiH (3.97 mg、34.12 μ mol、5.43 μ L、1.20 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 4 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ により濃縮し、得られた残渣を MeOH (20 mL) に溶解させた。この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この混合物を濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN] ; B% : 25% ~ 55%、10 分間) で精製することで、K101-C1327 (5.10 mg、7.95 μ mol、収率 27.

40

50

97%、純度95.99%、TFA)を白色の固体として得た。

【0572】

LC-MS (m/z): 524.2 $[M+Na]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.10–4.07 (m, 1H), 4.00–3.93 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.53–2.45 (m, 1H), 2.45–2.41 (m, 1H), 2.29–2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.84–1.29 (m, 16H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02–1.01 (m, 2H), 0.96–0.94 (m, 3H)。

10

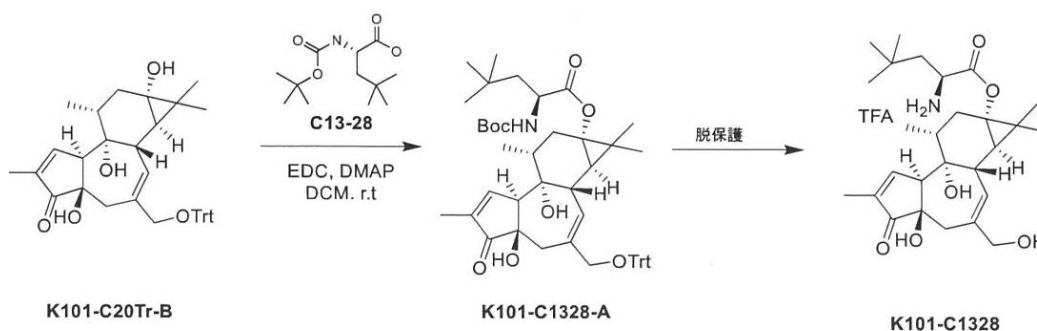
【0573】

実施例25: K101-C1328の合成スキーム

化合物K101-C1328の合成スキームを以下に示す。

【0574】

【化149】



20

化合物K101-C1328-Aの調製

DCM (2.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00当量)の溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,4-ジメチルペンタン酸(C13-28) (24.92 mg、101.56 μmol 、2.00当量)、DMAP (24.82 mg、203.12 μmol 、4.00当量)、HOBt (13.72 mg、101.56 μmol 、2.00当量)、およびEDC (19.47 mg、101.56 μmol 、2.00当量)を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc=2/1)によって、反応が完了していることが示された。この混合物を、 H_2O (10 mL)でクエンチし、DCM (15 mL×3)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: PE/EtOAc=2/1)で精製することで、K101-C1328-A (28.00 mg、34.23 μmol 、収率67.40%)を白色の固体として得た。

30

【0575】

化合物K101-C1328の調製

THF (2.00 mL) 中のK101-C1328-A (28.00 mg、34.23 μmol 、1.00当量)の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL 、197.29当量)および Et_3SiH (7.96 mg、68.46 μmol 、10.90 μL 、2.00当量)を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N_2 により濃縮し、得られた生成物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 30%~70%、10分間)で精製することで、K101-C1328 (9.50 mg、15.88 μmol 、収率46.38%、純度98.54%、TFA)を白色の固体として得た。

40

50

【0576】

LC-MS (m/z): 498.2 $[M+Na]^+$
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64–5.63 (m, 1H), 4.07–4.00 (m, 1H), 3.97–3.93 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.52–2.45 (m, 1H), 2.45–2.38 (m, 1H), 2.27–2.23 (m, 1H), 2.05–2.00 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64–1.61 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.03–1.01 (m, 1H), 0.96–0.94 (m, 3H)。

10

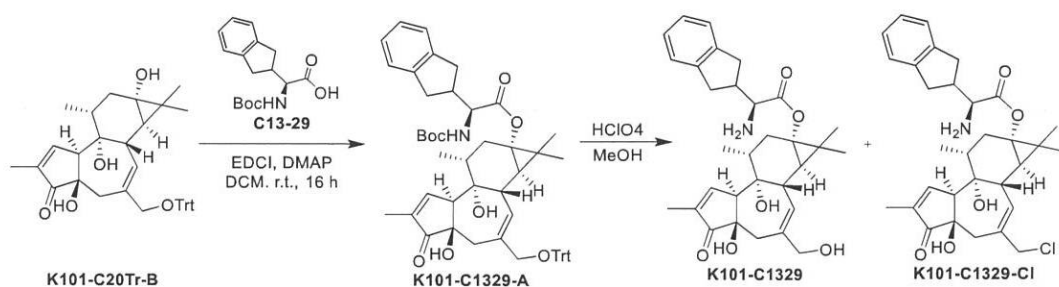
【0577】

実施例 26: K101-C1329 の合成スキーム

化合物 K101-C1329 の合成スキームを以下に示す。

【0578】

【化150】



20

化合物 K101-C1329-A の調製

DCM (2.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (20.00 mg、33.86 μmol 、1.00 当量) および C13-29 (14.80 mg、50.79 μmol 、1.50 当量) の溶液に、EDC (38.95 mg、203.16 μmol 、6.00 当量) および DMAP (24.82 mg、203.16 μmol 、6.00 当量) を添加した。この反応液を 25℃ で 16 時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応液を DCM (10 mL) で希釈した後、水 (3 mL)、0.5 M HCl (2 mL)、ブライン (2 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。この生成物を濾過した後、減圧下で濃縮することで、未精製の K101-C1329-A を得た。この未精製 K101-C1329-A を分取 TLC (PE/EtOAc = 3/1、 SiO_2) で精製することで、15.7 mg の K101-C1329-A を無色のゴムとして得た。

30

【0579】

化合物 K101-C1329 の調製

ジオキサン (400.00 μL) 中の K101-C1329-A (15.70 mg、18.17 μmol 、1.00 当量) の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M、200.46 μL 、44.13 当量) を添加した。この反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌することで、淡褐色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していないことが示されたため、反応液を 25℃ でさらに 1 時間攪拌し、その後さらに 16 時間攪拌した。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。副生成物も LC-MS 解析により検出した。この反応液を CH_3CN (1 mL) で希釈し、その溶液を水 (0.5 mL) 中の K_2CO_3 (55 mg) で塩基性条件に調整した。この生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 30% ~ 60%, 10 分間) で精製することで、凍結乾燥後、K101-C1329 (2.00 mg、3.62 μmol 、収率 19.92%、純度 94.4%) および K101-C1329-Cl (2.70 mg、4.47 μmol

40

50

、収率 24.60%、純度 92.4%) を、共に白色の固体として得た。

【0580】

K101-C1329 MS (m/z): 544.1 $[M+Na]^+$

K101-C1329 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.20–7.14 (m, 2H), 5.63–5.57 (m, 1H), 4.22 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.99–3.89 (m, 2H), 3.23–3.13 (m, 3H), 3.10–2.97 (m, 4H), 2.57–2.47 (m, 1H), 2.45–2.36 (m, 1H), 2.05–1.93 (m, 2H), 1.75 (dd, $J=1.3$, 2.8 Hz, 3H), 1.34–1.23 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

10

【0581】

K101-C1329-Cl LC-MS (m/z): 562.1 $[M+Na]^+$

K101-C1329-Cl ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (s, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.19–7.14 (m, 2H), 5.81–5.76 (m, 1H), 4.22 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.17–4.02 (m, 2H), 3.22–3.11 (m, 3H), 3.08–2.97 (m, 4H), 2.68–2.41 (m, 2H), 2.04–1.93 (m, 2H), 1.78–1.73 (m, 3H), 1.30–1.22 (m, 1H), 1.22–1.18 (m, 3H), 1.10–1.04 (m, 3H), 0.98–0.93 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

20

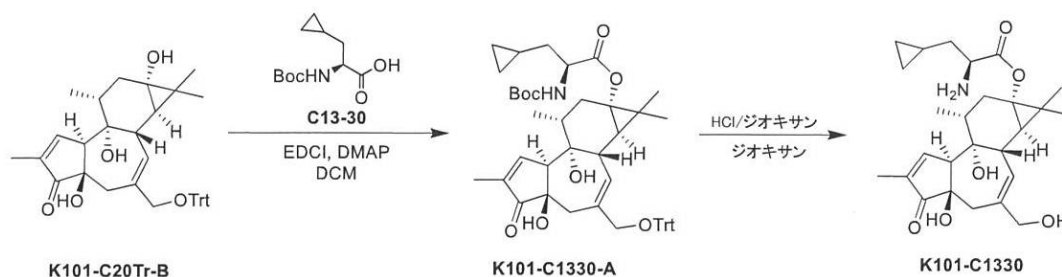
【0582】

実施例 27: K101-C1330 の合成スキーム

化合物 K101-C1330 の合成スキームを以下に示す。

【0583】

【化151】



30

化合物 K101-C1330-A の調製

DCM (2.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (20.00 mg、33.86 μmol 、1.00 当量) および C13-30 (46.57 mg、203.16 μmol 、6.00 当量) の溶液に、EDC (38.94 mg、203.16 μmol 、6.00 当量) および DMAP (24.82 mg、203.16 μmol 、6.00 当量) を添加した。この反応液を 25℃ で 16 時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応液を DCM (10 mL) で希釈した後、水 (3 mL)、0.5 M HCl (2 mL)、ブライン (2 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。この生成物を濾過し、減圧下で濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 3/1, SiO_2) で精製することで、16.2 mg の K101-C1330-A を無色のゴムとして得た。

40

【0584】

化合物 K101-C1330 の調製

50

ジオキサン（400.00 uL）中のK101-C1330-A（10.00 mg、12.47 μmol 、1.00当量）の溶液に、HCl／ジオキサン（4 M、200.17 uL、64.21当量）を添加した。この反応混合物を25℃で2時間攪拌することで、淡褐色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していないことが示されたため、0.2 mLのHCl／ジオキサン（4 M）を添加し、反応液を25℃でさらに1時間攪拌した。LC-MSによって、反応が大部分完了していることが示された。この反応液を別のK101-C1330-A調製物と合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をCH₃CN（1 mL）および水（1 mL）で希釈し、その溶液を固体K₂CO₃（5 mg）の添加によりpH8に調整した。この生成物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ；移動相：[A：水（0.1% TFA）-B：ACN]；B%：25%～55%、10分間）で精製することで、凍結乾燥後、K101-C1330（4.70 mg、収率65.05%、純度99.0%、TFA塩）を白色の粉末として得た。

10

【0585】

MS (m/z) : 482.1 [$M+Na$] +

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 5.64–5.59 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=5.3, 7.8$ Hz, 1H), 4.00–3.90 (m, 2H), 3.19–3.14 (m, 1H), 3.09–3.03 (m, 1H), 2.58–2.48 (m, 1H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.25 (dd, $J=6.8, 14.6$ Hz, 1H), 2.12–2.01 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 4H), 1.61 (dd, $J=10.4, 14.7$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02–0.97 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.8–0.76 (m, 1H), 0.66–0.59 (m, 2H), 0.27–0.17 (m, 2H)。

20

【0586】

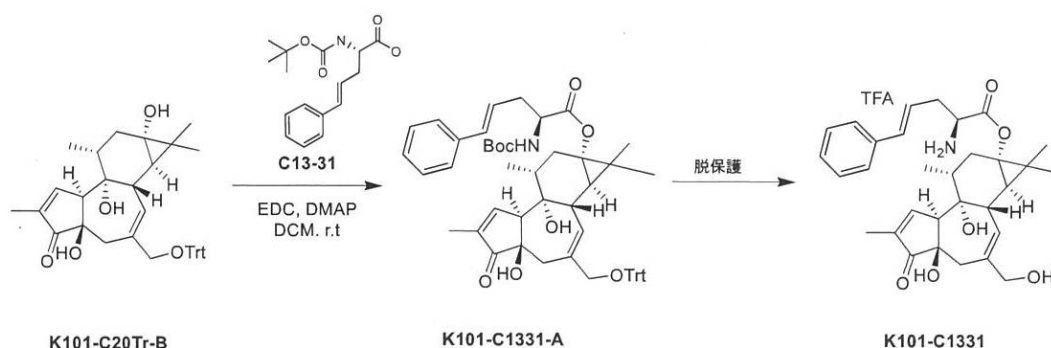
実施例28：K101-C1331の合成スキーム

化合物K101-C1331の合成スキームを以下に示す。

30

【0587】

【化152】



40

化合物K101-C1331-Aの調製

DCM（2.00 mL）中のK101-C20Tr-B（30.00 mg、50.78 μmol 、1.00当量）の溶液に、(E, 2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フェニルペンター-4-エン酸（C13-31）（29.59 mg、101.56 μmol 、2.00当量）、DMAP（24.82 mg、203.12 μmol 、4.00当量）、HOBt（13.72 mg、101.56 μmol 、2.00当量）、およびEDC（19.47 mg、101.56 μmol 、2.00当量）を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよび

50

TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この混合物を K101-C1331-A の第 2 調製物と合わせ、その混合物を H₂O (10 mL) でクエンチした後、DCM (15 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) で精製することで、K101-C1331-A (32.00 mg、37.03 μmol、収率 62.49%) を白色の固体として得た。

【0588】

化合物 K101-C1331 の調製

THF (2.00 mL) 中の K101-C1331-A (32.00 mg、37.03 μmol、1.00 当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL、182.37 当量) および Et₃SiH (8.61 mg、74.06 μmol、11.79 μL、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ により濃縮し、その生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μm; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 27% ~ 57%、10 分間) で精製することで、K101-C1331 (10.00 mg、15.73 μmol、収率 42.48%、純度 100%、TFA 塩) を白色の固体として得た。

【0589】

LC-MS (m/z): 524.2 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.00-3.93 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.84-1.29 (m, 16H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02-1.01 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 3H)。

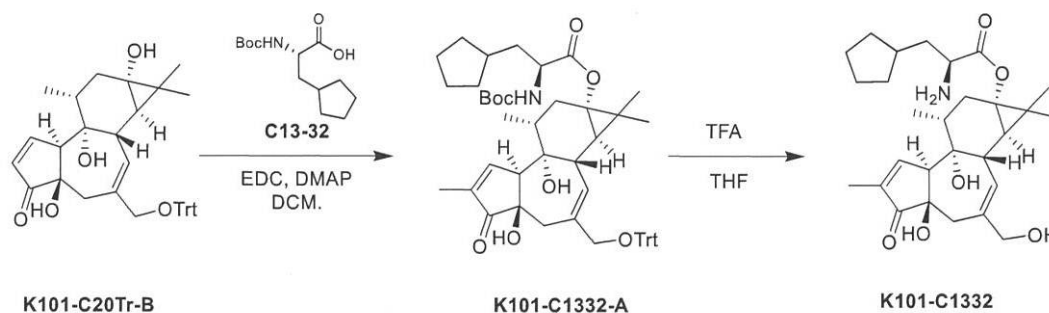
【0590】

実施例 29: K101-C1332 の合成スキーム

化合物 K101-C1332 の合成スキームを以下に示す。

【0591】

【化 153】



化合物 K101-C1332-A の調製

DCM (5.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol、1.00 当量) の溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロペンチルプロパン酸 (C13-32) (26.14 mg、101.56 μmol、2.00 当量)、DMAP (24.82 mg、203.12 μmol、4.00 当量)、および EDC (19.47 mg、101.56 μmol、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 5 時間攪拌することで黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が未完了であることが示された。追加の EDC (10 mg) を添加し、混

合物を20℃で14時間攪拌した。LC-MSによって、いくつかのK101-C20Tr-Bがまだ残存していることが示された。さらなる量のEDC(11mg)を添加し、その混合物を20℃でさらに5時間攪拌した。LC-MSおよびTLCによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O(15mL)でクエンチし、DCM(15mL×5)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取TLC(溶出:石油エーテル:酢酸エチル=7/2)で精製することで、K101-C1332-A(23.00mg、27.71μmol、収率54.57%)を無色の固体として得た。

【0592】

化合物K101-C1332の調製

THF(2.00mL)中のK101-C1332-A(23.00mg、27.71μmol、1.00当量)の溶液に、Et₃SiH(3.22mg、27.71μmol、4.41μL、1.00当量)およびTFA(770.00mg、6.75mmol、500.00μL、243.71当量)を添加した。この混合物を20℃で1.5時間攪拌することで、無色の溶液を得た。この反応混合物を濃縮することで、黄色の油を得て、これをDCM(2mL)に溶解させた後、TFA(0.5mL)を添加した。この混合物を20℃で1時間攪拌し、濃縮することで、黄色の油を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮し、その生成物を分取HPLC(カラム:Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm;移動相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:30%~60%、10分間)で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1332(8.00mg、13.03μmol、収率47.03%、98%純度、TFA塩)を白色の固体として得た。

【0593】

LC-MS(m/z):510.2[M+Na]⁺
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ= 7.57(s, 1H), 5.64(d, J=4.5 Hz, 1H), 4.02-3.99(m, 1H), 3.97(s, 2H), 3.18(s, 1H), 3.15-3.02(m, 1H), 2.60-2.36(m, 2H), 2.26(dd, J=6.9, 14.7 Hz, 1H), 2.05(dd, J=6.9, 13.2 Hz, 1H), 2.02-1.97(m, 1H), 1.94-1.83(m, 2H), 1.83(t, J=7.8 Hz, 1H), 1.77(d, J=1.5 Hz, 4H), 1.74-1.54(m, 5H), 1.35-1.14(m, 6H), 1.11(s, 3H), 1.02(d, J=6.0 Hz, 1H), 0.95(d, J=6.5 Hz, 3H)。

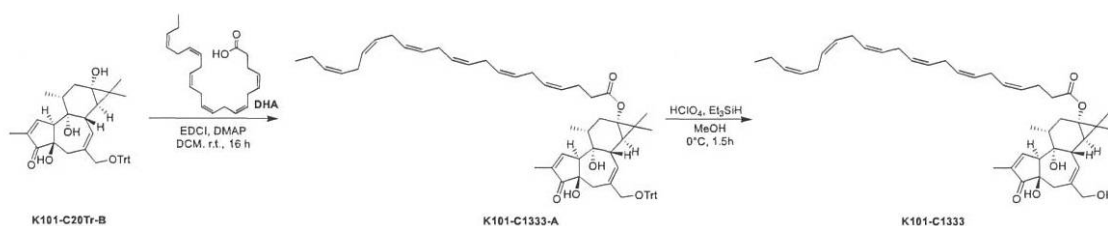
【0594】

実施例30:K101-C1333の合成スキーム

化合物K101-C1333の合成スキームを以下に示す。

【0595】

【化154】



化合物K101-C1333-Aの調製:DCM(500.00μL)中のK101-C20Tr-B(22.00mg、37.24μmol、1.17当量)およびDHA(10.50mg、31.96μmol、1.00当量)の溶液に、EDCI(36.77

mg、191.79 μmol 、6.00当量)およびDMAP (23.43 mg、191.79 μmol 、6.00当量)を添加した。この反応液を20℃で16時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。LCMSでは所望のMS値が示された。この反応混合物をES5329-184の反応混合物と合わせ(このバッチでは5mgのK101-C20Tr-Bを使用した)、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (PE/EtOAc=5/1)で精製することで、K101-C1333-A (7.00 mg、7.77 μmol 、収率24.30%)を無色の油として得た。

【0596】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 6H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.60 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.42-5.27 (m, 12H), 3.51 (s, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.90-2.67 (m, 10H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 5H), 2.13-1.91 (m, 7H), 1.77 (dd, $J=1.1$, 2.9 Hz, 3H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)。

10

【0597】

化合物K101-C1333の調製: MeOH (200.00 μL) 中のK101-C1333-A (6.00 mg、6.66 μmol 、1.00当量)の溶液に、 HClO_4 (9.96 mg、99.17 μmol 、6.00 μL 、14.89当量)および Et_3SiH (774.15 μg 、6.66 μmol 、1.06 μL 、1.00当量)を添加した。その後、この反応混合物を0℃で1.5時間攪拌することで、白色の懸濁液を得た。TLC (DCM/MeOH=20/1、 SiO_2)によって、出発物質が残っていないことと、新しいスポットが観察されることが示された。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (PE/EtOAc=1/1)で精製することで、凍結乾燥後、K101-C1333 (3.65 mg、収率79.85%、純度96.0%)を白色の固体として得た。

20

30

【0598】

MS (m/z): 681.3 [$M+\text{Na}$] +

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.53 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.51-5.20 (m, 12H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 10H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 5H), 2.15-2.06 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.74 (dd, $J=1.3$, 2.9 Hz, 3H), 1.55 (dd, $J=10.7$, 14.4 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.4$ Hz, 4H), 0.86 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)。

40

【0599】

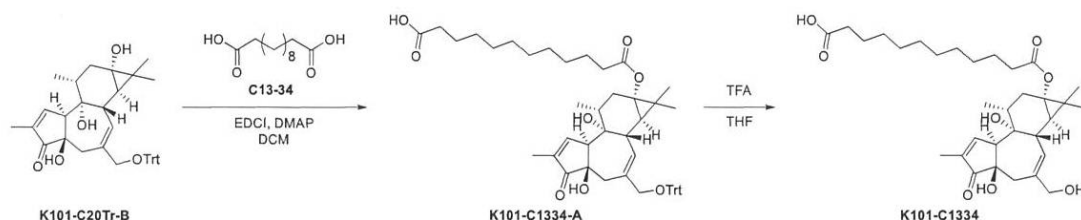
実施例31: K101-C1334の合成スキーム

化合物K101-C1334の合成スキームを以下に示す。

【0600】

50

【化 155】



化合物 K101-C1334-A の調製：DCM (1.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (35.00 mg、59.25 μmol 、1.00 当量) および C13-34 (136.45 mg、592.47 μmol 、10.00 当量) の溶液に、EDCI (34.07 mg、177.74 μmol 、3.00 当量) および DMAP (21.71 mg、177.74 μmol 、3.00 当量) を添加した後、その混合物を 20℃ で 14 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。反応が完了していることが、LCMS によって検出された (ES6477-17-P1B)。この反応液を H₂O (10 mL) で希釈し、DCM:MeOH=10:1 (10 mL*5) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗生成物を得た。粗生成物 分取 TLC (SiO₂、PE:EA=2:1) で精製することで、K101-C1334-A (26.40 mg、32.88 μmol 、収率 55.49%) を白色の固体として得た。

10

20

【0601】

K101-C1334-A ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.44–7.39 (m, 6H), 7.31–7.27 (m, 5H), 7.24–7.18 (m, 3H), 5.61 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.97–2.86 (m, 3H), 2.58–2.47 (m, 1H), 2.38 (d, J=18.8 Hz, 3H), 2.28 (t, J=7.4 Hz, 4H), 2.08–1.90 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.60–1.49 (m, 3H), 1.25 (s, 16H), 1.20–1.16 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.92–0.75 (m, 5H).

30

化合物 K101-C1334 の調製：

THF (3.00 mL) 中の K101-C1334-A (26.00 mg、32.38 μmol 、1.00 当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL 、208.56 当量) を添加した。次に、この溶液を 0℃ で 18 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。反応が完了していることが、LCMS によって検出された (ES6477-18-P1B)。反応物を常圧下で濃縮することで、黄色の油を得た。残渣を分取 HPLC (カラム：Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ；移動相：[水 (0.1% TFA) – ACN]；B%：50%~80%、10 分間) で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1334 (3.00 mg、5.35 μmol 、収率 16.52%、純度 97.28%、遊離型) を白色の固体として得た。

40

【0602】

K101-C1334：LC-MS (m/z)：583.1 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 5.63–5.58 (m, 1H), 3.99–3.89 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 1H), 3.09–3.04 (m, 1H), 2.56–2.49 (m, 1H), 2.47–2.40 (m, 1H), 2.37–2.26 (m, 4H), 2.22–2.10 (m, 1H), 2.10–1.99 (m, 2H), 1.77–1.73 (m, 3H), 1.66–1.51 (m, 5H)

50

), 1.32 (s, 12H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)。

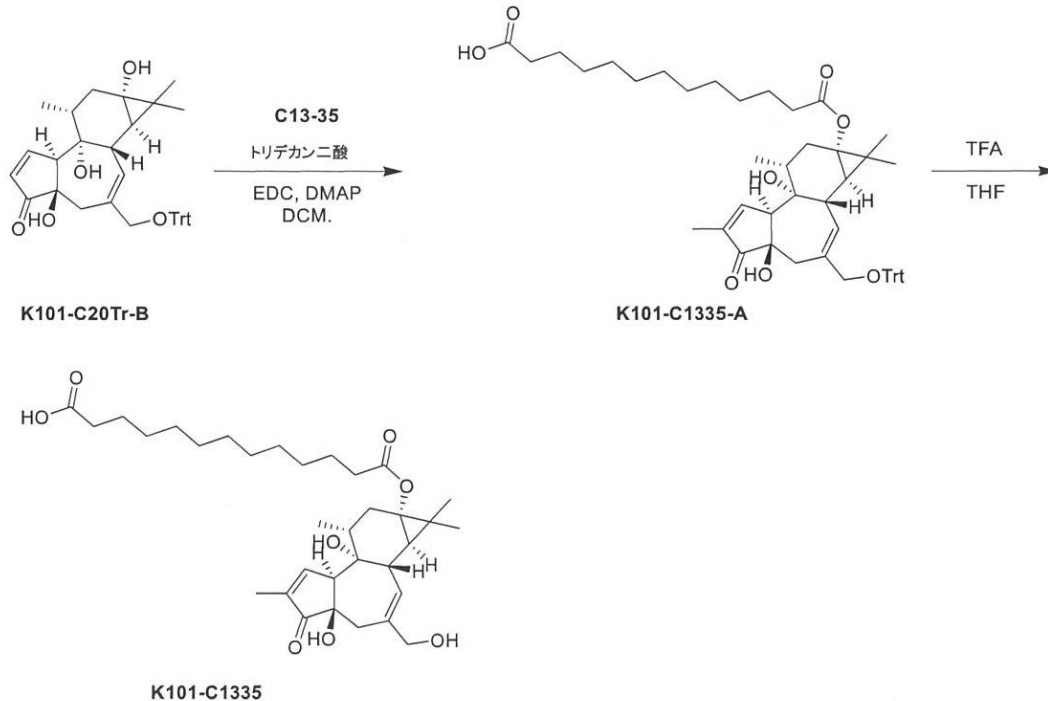
【0603】

実施例32：K101-C1335の合成スキーム

化合物K101-C1335の合成スキームを以下に示す。

【0604】

【化156】



化合物K101-C1335-Aの調製：DCM (2.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00当量) の溶液に、トリデカンニ酸 (62.04 mg、253.90 μmol 、5.00当量)、DMAP (37.22 mg、304.68 μmol 、6.00当量) およびEDCI (58.41 mg、304.68 μmol 、6.00当量) を添加した。この混合物を20℃で14時間攪拌することで、無色の溶液を得た。この混合物を20℃で5時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LCMSおよびTLCによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O (15 mL) でクエンチし、DCM (15 mL * 5) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固体を得た。この黄色の固体を分取TLC (溶出：石油エーテル：酢酸エチル=3/1) で精製することで、K101-C1335-A (24.00 mg、29.37 μmol 、収率57.84%) を白色の固体として得た。

【0605】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.65–7.55 (s, 1H), 7.45–7.35 (m, 6H), 7.32–7.27 (m, 6H), 7.25–7.19 (m, 3H), 5.65–5.55 (m, 1H), 3.55–3.45 (m, 2H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.59–2.22 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.13–1.90 (m, 4H), 1.80–1.72 (m, 3H), 1.45–1.20 (m, 14H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.88 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)。

【0606】

化合物 K101-C1335 の調製：THF (10.00 mL) 中の K101-C1335-A (24.00 mg、29.37 μ mol、1.00 当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μ L、229.94 当量) を添加した。この混合物を 0℃ で 14 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS によって、K101-C1335-A が残存していることが示され、次いで TFA (0.1 mL) を添加した。この混合物を 0℃ で 14 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LCMS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、黄色の油を得た。この黄色の油を分取 HPLC (カラム：Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m；移動相：[水 (0.1% TFA) - ACN]；B%：70%~70%、10 分間) で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1335 (5.40 mg、9.15 μ mol、収率 31.16%、純度 97.4%、遊離型) を白色の固体として得た。

10

【0607】

LC-MS (m/z) : 597.3 [$M+Na$]⁺
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.60–7.50 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.03–3.84 (m, 2H), 3.25–3.14 (m, 1H), 3.12–3.01 (m, 1H), 2.61–2.41 (m, 2H), 2.41–2.23 (m, 4H), 2.19–1.99 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 3H), 1.71–1.48 (m, 5H), 1.45–1.35 (m, 14H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (d, J =6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J =5.8 Hz, 1H)

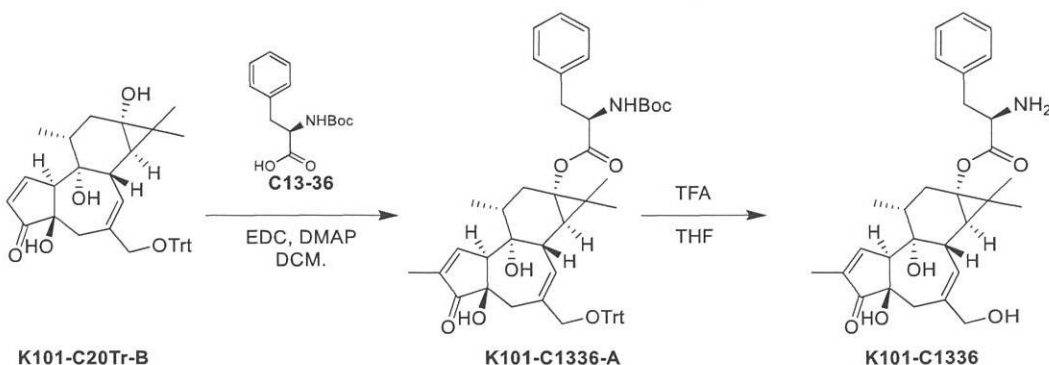
20

実施例 33：K101-C1336 の合成スキーム

化合物 K101-C1336 の合成スキームを以下に示す。

【0608】

【化157】



30

化合物 K101-C1336-A の調製

DCM (5.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μ mol、1.00 当量) の溶液に、(2R)-2-(tert-butyl carbonyl amino)-3-phenylpropanoic acid (C13-36) (26.95 mg、101.56 μ mol、2.00 当量)、DMAP (30.00 mg、245.78 μ mol、4.84 当量)、および EDC (19.96 mg、104.10 μ mol、2.05 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 19 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MS および TLC によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (15 mL) でクエンチし、DCM (15 mL×5) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取 TLC (溶出：石油エーテル：酢酸エチル=3/1) で精製することで、K101-C1336-A (16.00 mg、19.09 μ mol、収率 37.60%) を無色の固体として得た。

40

50

【0609】

化合物K101-C1336の調製

DCM (2.00 mL) 中のK101-C1336-A 16.00 mg、19.09 μmol 、1.00当量)の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL 、353.76当量)およびEt₃SiH (2.22 mg、19.09 μmol 、3.04 μL 、1.00当量)を添加した。この混合物を20℃で5時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮し、その生成物を分取HPLC カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 15%~45%、10分間)で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1336 (6.00 mg、9.84 μmol 、収率51.55%、純度100%、TFA塩)を白色の固体として得た。

10

【0610】

LC-MS (m/z): 518.2 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.59 (s, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 5H), 5.63 (s, 1H), 4.37 (dd, J =5.9, 8.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.25 - 3.00 (m, 3H), 2.61 - 2.35 (m, 2H), 2.23 (dd, J =7.0, 15.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.78 (d, J =1.5 Hz, 3H), 1.64 (dd, J =10.4, 14.7 Hz, 2H), 1.08 (d, J =7.8 Hz, 6H), 1.01 - 0.90 (m, 4H)

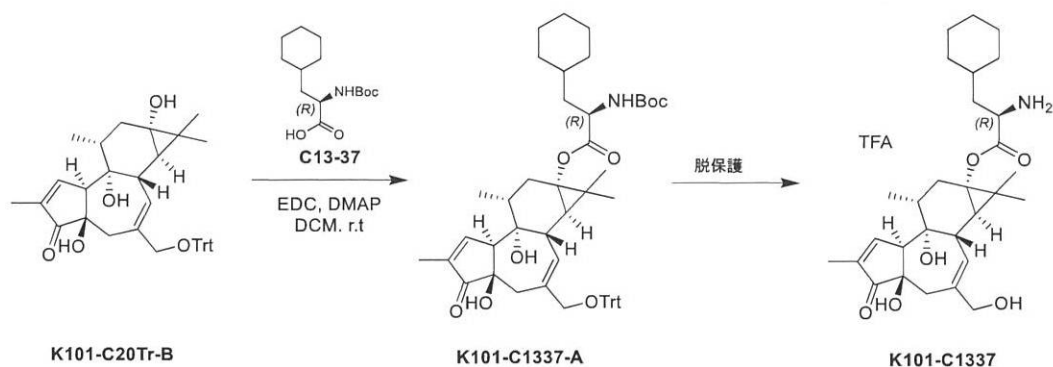
20

実施例34: K101-C1337の合成スキーム

化合物K101-C1337の合成スキームを以下に示す。

【0611】

【化158】



30

化合物K101-C1337-Aの調製

DCM (2.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00当量)の溶液に、(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシルプロパン酸 (C13-37) (27.56 mg、101.56 μmol 、2.00当量)、DMAP (24.82 mg、203.12 μmol 、4.00当量)、HOBt (13.72 mg、101.56 μmol 、2.00当量)、およびEDC (19.47 mg、101.56 μmol 、2.00当量)を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc=2/1)によって、反応が完了していることが示された。この混合物をK101-C1337-Aの第2調製物と合わせ、その混合物をH₂O (10 mL)でクエンチした後、DCM (20 mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: PE/EtOAc=2/1)で精製することで、K101-C1337-A (18.00 mg、2

40

50

1.32 μmol 、収率41.99%)を白色の固体として得た。

【0612】

化合物K101-C1337の調製

THF (2.00 mL) 中のK101-C1337-A (18.00 mg、21.32 μmol 、1.00当量)の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL 、316.75当量)およびEt₃SiH (7.44 mg、63.96 μmol 、10.19 μL 、3.00当量)を添加した。この混合物を20℃で2時間攪拌することで黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をN₂により濃縮し、その生成物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 25%~55%、10分間)で精製することで、K101-C1337 (5.20 mg、10.37 μmol 、収率48.62%、純度100%)を白色の固体として得た。

10

【0613】

LC-MS (m/z): 524.3 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 5.64-5.63 (s, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 12H), 1.33-1.31 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01-0.95 (m, 6H)。

20

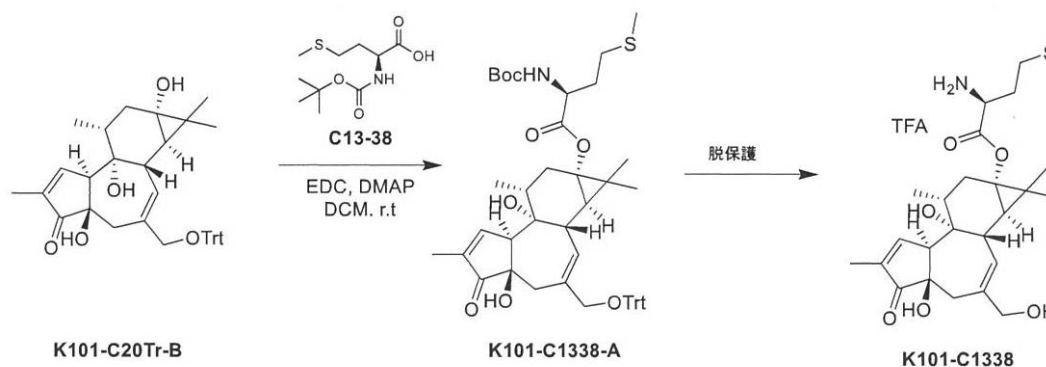
【0614】

実施例35: K101-C1338の合成スキーム

化合物K101-C1338の合成スキームを以下に示す。

【0615】

【化159】



30

化合物K101-C1338-Aの調製

DCM (2.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00当量)の溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルスルファニルブタン酸 (C13-38) (25.32 mg、101.56 μmol 、2.00当量)、DMAP (24.82 mg、203.12 μmol 、4.00当量)、HOBt (13.72 mg、101.56 μmol 、2.00当量)、およびEDC (19.47 mg、101.56 μmol 、2.00当量)を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1)によって、反応が完了していることが示された。この混合物をK101-C1338-Aの第2調製物と合わせ、その混合物をH₂O (10 mL)でクエンチし、DCM (15 mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: PE/Et

40

50

OAc = 2 / 1) で精製することで、K101-C1338-A (36.00 mg、43.79 μ mol、収率64.84%) を白色の固体として得た。

【0616】

化合物 K101-C1338 の調製

THF (2.00 mL) 中の K101-C1338-A (36.00 mg、43.79 μ mol、1.00 当量) の溶液に、TFA (1.54 g、13.51 mmol、1.00 mL、308.44 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ により濃縮し、その生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μ m; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN] ; B% : 20% ~ 50%、10 分間) で精製することで、K101-C1338 (13.20 mg、20.95 μ mol、収率47.83%、純度94.2%、TFA 塩) を白色の固体として得た。

10

【0617】

LC-MS (m/z) : 502.1 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96-0.94 (m, 4H)。

20

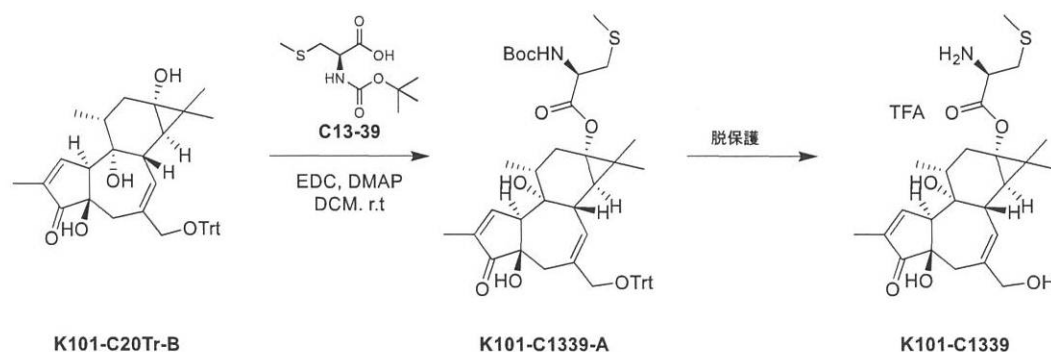
【0618】

実施例 36 : K101-C1339 の合成スキーム

化合物 K101-C1339 の合成スキームを以下に示す。

【0619】

【化160】



30

化合物 K101-C1339-A の調製

DCM (2.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μ mol、1.00 当量) の溶液に、(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルスルファニルプロパン酸 (C13-39) (23.90 mg、101.56 μ mol、2.00 当量)、DMAP (24.82 mg、203.12 μ mol、4.00 当量)、HOBt (13.72 mg、101.56 μ mol、2.00 当量)、および EDC (19.47 mg、101.56 μ mol、2.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE / EtOAc = 2 / 1) によって、反応が完了していることが示された。この混合物を第 2 調製物と合わせ、H₂O (10 mL) でクエンチした後、DCM (15 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得

40

50

た。この生成物を分取TLC（溶出：PE/EtOAc=2/1）で精製することで、K101-C1339-A（35.00mg、43.32 μ mol、収率85.30%）を白色の固体として得た。

【0620】

化合物K101-C1339の調製

THF（2.00mL）中のK101-C1339-A（35.00mg、43.32 μ mol、1.00当量）の溶液に、TFA（4.94mg、43.32 μ mol、3.21 μ L、1.00当量）を添加した。この混合物を20℃で3時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をN₂により濃縮し、その生成物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini 150×25mm×10 μ m；移動相：[A：水（0.1%TFA）-B：ACN]；B%：18%～48%、10分間）で精製することで、K101-C1339（4.40mg、7.11 μ mol、収率16.41%、純度93.63%、TFA塩）を白色の固体として得た。

10

【0621】

LC-MS (m/z) : 488.1 [M+Na]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.25-2.23 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05-1.03 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 3H)。

20

【0622】

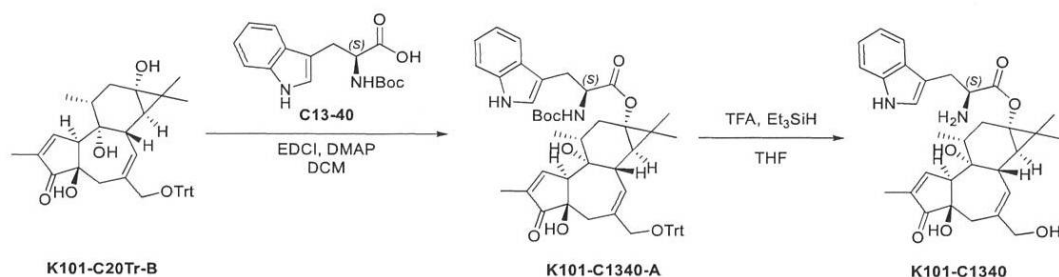
実施例37：K101-C1340の合成スキーム

化合物K101-C1340の合成スキームを以下に示す。

【0623】

【化161】

30



化合物K101-C1340-Aの調製

DCM（3.00mL）中のK101-C20Tr-B（30.00mg、50.78 μ mol、1.00当量）およびC13-40の溶液に、EDC（19.47mg、101.56 μ mol、2.00当量）およびDMAP（37.22mg、304.68 μ mol、6.00当量）を添加した。この反応液を20℃で14時間攪拌することで、無色の溶液を得た。TLC（PE/EtOAc=1/1、SiO₂）およびLC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応液を第2調製物と合わせてから、H₂O（5mL×2）で希釈した後、DCM（10mL×5）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗生成物を淡黄色の固体として得た。この生成物を分取TLC（PE/EtOAc=1/1、SiO₂）で精製することで、K101-C1340-A（20.30mg、23.15 μ mol、収率39.29%）を白色の固体として得た。

40

50

【0624】

化合物K101-C1340の調製

THF (2.00 mL) 中のK101-C1343-A (20.00 mg、22.80 μmol 、1.00 当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL 、296.19 当量)、次いでEt₃SiH (2.65 mg、22.80 μmol 、3.63 μL 、1.00 当量) を順次に添加した。この混合物を20℃で18時間攪拌することで、淡黄色の溶液を得た。反応が完了していることが、LC-MSによって検出された。反応物を減圧下で濃縮することで、黄色の固体を得て、この生成物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 55%~95%、10分間) で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1340 (3.80 mg、7.11 μmol 、収率31.17%、純度96.78%、TFA塩) を淡黄色の固体として得た。

10

【0625】

LC-MS (m/z): 557.1 [$M+Na$]⁺

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 6H), 0.83 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.78-0.74 (m, 1H)。

20

【0626】

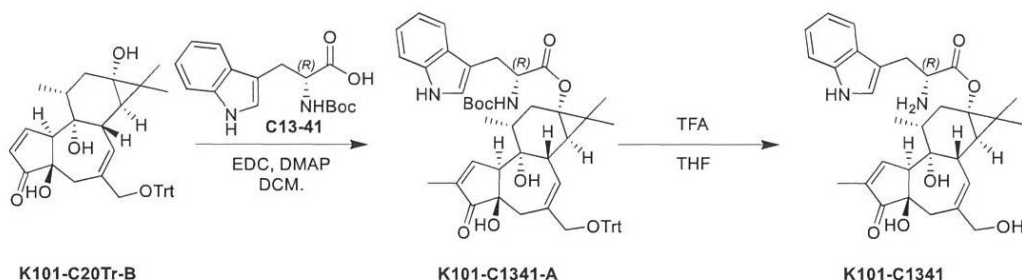
実施例38: K101-C1341の合成スキーム

化合物K101-C1341の合成スキームを以下に示す。

【0627】

【化162】

30



化合物K101-C1341-Aの調製

DCM (1.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) の溶液に、(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸 (C13-41) (154.55 mg、507.83 μmol 、10.00 当量)、EDC (19.47 mg、101.57 μmol 、2.00 当量)、およびDMAP (37.22 mg、304.70 μmol 、6.00 当量) を添加した。この混合物を20℃で5時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MSおよびTLCによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O (15 mL) でクエンチし、DCM (15 mL×5) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取TLC (溶出: 石油エーテル: 酢酸エチル=2/1) で精製することで、K101-C1

40

50

341-A (35.00 mg、39.91 μmol 、収率67.35%)を白色の固体として得た。

【0628】

化合物K101-C1341の調製

THF (2.00 mL) 中のK101-C1341-A (35.00 mg、39.91 μmol 、1.00 当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL 、169.21 当量) およびEt3SiH (4.64 mg、39.91 μmol 、6.36 μL 、1.00 当量) を添加した。この混合物を20℃で5時間攪拌することで、無色の溶液を得た。この反応混合物を濃縮し、得られた黄色の油をDCM (2 mL) と溶解させた後、TFA (0.5 mL) を添加した。この混合物を20℃で2時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。この反応混合物を濃縮し、DCM (2 mL) と溶解させた後、TFA (0.5 mL) を添加した。この反応混合物を20℃で1時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、黄色の油を得て、これをその後、MeOH (4 mL) に溶解させ、20℃で14時間攪拌することで、黄色の液体を得た。この生成物を、分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 20%~50%、10分間) で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1341 (4.00 mg、5.59 μmol 、収率14.01%、純度90.7%、TFA塩) を白色の固体として得た。

10

20

【0629】

LC-MS (m/z): 557.1 [$M+Na$]⁺

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 5.60 - 5.50 (m, 1H), 4.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 2H), 2.17 (dd, J = 6.8, 14.6 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.63 (dd, J = 10.5, 14.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H)

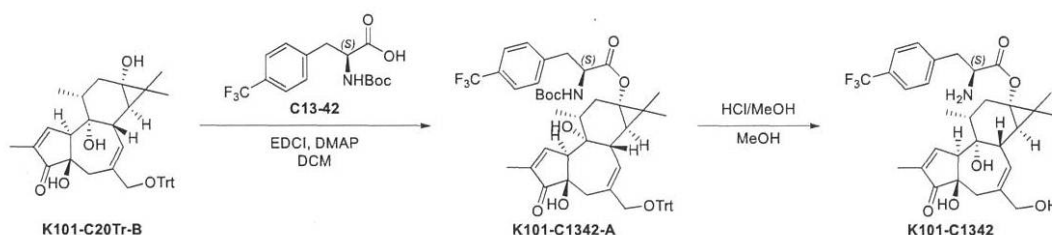
30

実施例39: K101-C1342の合成スキーム

化合物K101-C1342の合成スキームを以下に示す。

【0630】

【化163】



40

化合物K101-C1342-Aの調製

DCM (1.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) およびC13-42 (25.39 mg、76.17 μmol 、1.50 当量) の溶液に、EDC (58.41 mg、304.68 μmol 、6.00 当量)

50

量) および DMAP (18.61 mg、152.35 μmol 、3.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 14 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS で検出したところ、反応は完了していた。この反応液を第 2 調製物と合わせ、H₂O (10 mL) で希釈した後、DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 2/1、SiO₂) で精製することで、K101-C1342-A (50.30 mg、55.52 μmol 、収率 93.44%) を白色の固体として得た。

【0631】

化合物 K101-C1342 の調製

MeOH (500.00 μL) 中の K101-C1342-A (50.00 mg、55.19 μmol 、1.00 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4 M、500.00 μL 、36.24 当量) を添加した。反応物を 20℃ で 3.5 時間攪拌することで、淡黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が大部分完了していることが示された。この溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 8 に調整した後、DCM (2 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 25% ~ 55%、10 分間) で精製することで、K101-C1342 (10.70 mg、18.99 μmol 、収率 34.40%、純度 98.84%、TFA 塩) を白色の固体として得た。

【0632】

LC-MS (m/z): 586.1 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56–7.51 (m, 3H), 5.62–5.57 (m, 1H), 4.47–4.40 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.47–4.40 (m, 1H), 3.25–3.18 (m, 1H), 3.18–3.13 (m, 1H), 3.07–2.99 (m, 1H), 2.57–2.47 (m, 1H), 2.45–2.36 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 7.2, 14.7 Hz, 1H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.78–1.73 (m, 3H), 1.53–1.43 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

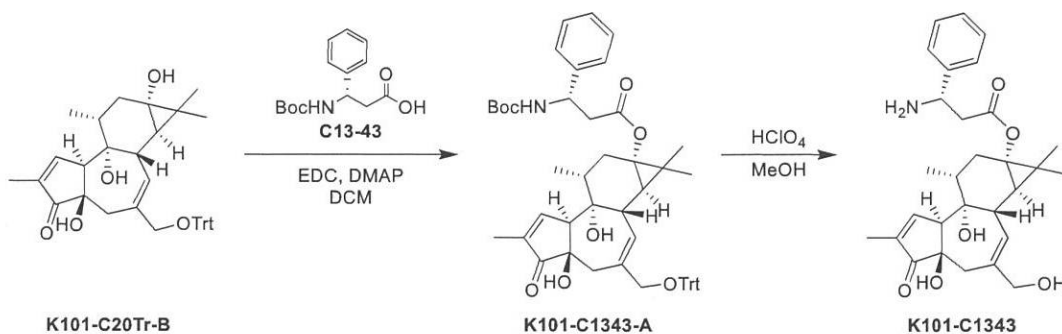
【0633】

実施例 40: K101-C1343 の合成スキーム

化合物 K101-C1343 の合成スキームを以下に示す。

【0634】

【化 164】



化合物 K101-C1343-A の調製

K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) および C13-43 の溶液に、EDC (58.41 mg、304.68 μmol 、6.00

当量) および DMAP (37.22 mg、304.68 μmol 、6.00 当量) を添加した。この反応液を 25℃ で 1 時間攪拌することで褐色の溶液を得た。TLC (PE/EtOAc = 1/1、 SiO_2) によって、反応が完了していることが示された。この反応液を DCM (2 mL) で希釈し、ブライン (1 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。この生成物を濾過し、減圧下で濃縮することで、粗生成物を褐色のゴムとして得た。この生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 1/1、 SiO_2) で精製することで、K101-C1343-A (33.30 mg、収率 78.25%) を無色のゴムとして得た。

【0635】

化合物 K101-C1343 の調製

MeOH (1.00 mL) 中の K101-C1343-A (25.00 mg、29.83 μmol 、1.00 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4 M、1 mL) を添加し、反応液を 20℃ で 2.5 時間攪拌することで、透明な溶液を得た。LC-MS によって、反応が大部分完了していることが示され、そのため、反応液を 20℃ でさらに 1 時間攪拌した。この反応液を前記化合物の第 2 調製物と合わせた後、0℃ に冷却した。この溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液で pH 8 に調整した。この溶液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.05% HCl)] - B: ACN; B%: 15%~45%、10 分間) で精製することで、K101-C1343 (7.60 mg、収率 47.02%、純度 98.2%、HCl 塩) を白色の固体として得た。

【0636】

LC-MS (m/z): 518.1 [$M+\text{Na}$] +

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.50–7.43 (m, 5H), 5.57 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.00–3.88 (m, 2H), 3.18–3.04 (m, 3H), 3.01 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.56–2.46 (m, 1H), 2.44–2.36 (m, 1H), 2.11–1.93 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 3H), 1.38 (dd, $J=10.1, 14.3$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90–0.80 (m, 4H)。

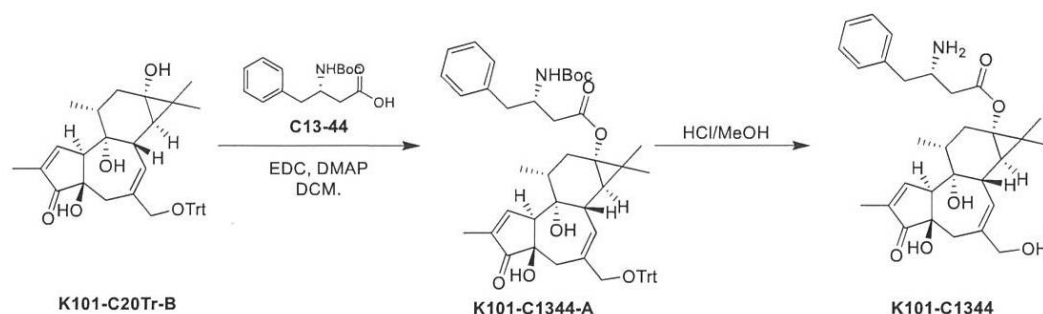
【0637】

実施例 41: K101-C1344 の合成スキーム

化合物 K101-C1344 の合成スキームを以下に示す。

【0638】

【化165】



化合物 K101-C1344-A の調製

DCM (1.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (35.00 mg、59.25 μmol 、1.00 当量) および C13-44 (41.37 mg、148.12 μmol 、2.50 当量) の溶液に、EDC (68.15 mg、355.48 μmol 、6.00 当量) および DMAP (21.71 mg、177.74 μmol 、3.00 当量) を添加

した。この混合物を20℃で18時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSで検出したところ、反応は完了していた。この反応液をH₂O(10mL)で希釈し、DCM(10mL×3)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。この溶液を減圧下で濃縮し、分取TLC(SiO₂、PE:EAc=3:1)で精製した。減圧下で濃縮することで、K101-C1344-A(43.60mg、51.17μmol、収率86.36%)を白色の固体として得た。

【0639】

化合物K101-C1344の調製

MeOH(500.00uL)中のK101-C1344-A(35.00mg、41.08μmol、1.00当量)の溶液に、HCl/MeOH(4M、583.29uL、56.80当量)を添加した。この溶液を20℃で18時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSで検出したところ、反応は完了していた。この反応液をH₂O(10mL)で希釈し、DCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取HPLC(カラム:Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm;移動相:[A:水(0.1%TFA)-B:ACN];B%:20%~50%、10分間)で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1344(5.00mg、8.02μmol、収率19.52%、TFA塩)を白色の固体として得た。

【0640】

LC-MS(m/z):532.3[M+Na]⁺
¹H NMR(400MHz, CD₃OD)δ 7.53(s, 1H), 7.40-7.37(m, 2H), 7.34-7.33(m, 1H), 7.29-7.27(m, 2H), 5.59(s, 1H), 3.98(s, 2H), 3.88-3.85(m, 1H), 3.15(s, 1H), 3.06-3.03(m, 2H), 2.95-2.93(m, 1H), 2.72-2.64(m, 2H), 2.55-2.44(m, 2H), 2.12-1.98(m, 2H), 1.75(s, 3H), 1.59-1.55(m, 1H), 1.30-1.25(m, 3H), 1.14(s, 3H), 1.06(s, 3H), 0.91-0.89(m, 3H), 0.84-0.83(m, 1H)。

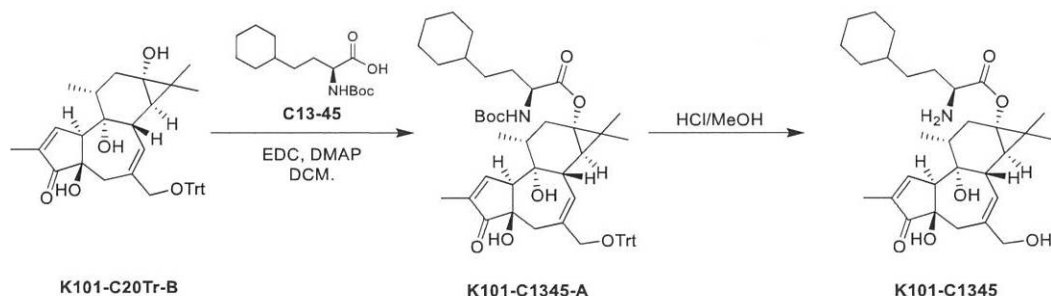
【0641】

実施例42:K101-C1345の合成スキーム

化合物K101-C1345の合成スキームを以下に示す。

【0642】

【化166】



化合物K101-C1345-Aの調製

DCM(1.00mL)中のK101-C20Tr-B(30.00mg、50.78μmol、1.00当量)およびC13-45(36.23mg、126.96μmol、2.50当量)の溶液に、EDC(48.68mg、253.91μmol、5.00当量)およびDMAP(18.61mg、152.35μmol、3.00当量)を添加した。この反応混合物を20℃で18時間攪拌した。LC-MSで検出したところ、反応は完了していた。この反応液をH₂O(10mL)で希釈し、DCM(8mL×5)で抽

出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、淡黄色の溶液を得た。この生成物を分取 TLC (SiO_2 、PE : EA = 3 : 1) で精製することで、K101-C1345-A (26.30 mg、30.65 μmol 、収率 60.36%) を白色の固体として得た。

【0643】

化合物 K101-C1345 の調製

MeOH (500.00 μL) 中の K101-C1345-A (25.00 mg、29.13 μmol 、1.00 当量) の溶液に、HCl / MeOH (4M、7.28 μL 、1.00 当量) を添加した。この溶液を 20℃ で 18 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS で検出したところ、反応は完了していた。この反応液を H_2O (10 mL) で希釈し、 NaHCO_3 水溶液で中和した後、DCM (8 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、黄色の固体を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [A : 水 (0.1% TFA) - B : ACN] ; B% : 25% ~ 55%、10 分間) で精製し、分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1345 (4.30 mg、8.34 μmol 、収率 28.63%) を白色の固体として得た。

【0644】

LC-MS (m/z) : 538.3 [$M + \text{Na}$] $^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.76-1.57 (m, 9H), 1.30-1.25 (m, 7H), 1.18 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 5H)。

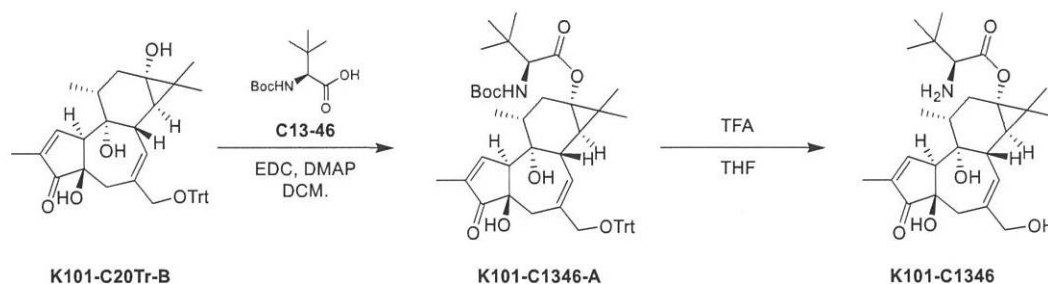
【0645】

実施例 43 : K101-C1346 の合成スキーム

化合物 K101-C1346 の合成スキームを以下に示す。

【0646】

【化167】



化合物 K101-C1346-A の調製

DCM (1.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) の溶液に、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブタン酸 (C13-46) (70.47 mg、304.68 μmol 、6.00 当量) DMAP (43.43 mg、355.46 μmol 、7.00 当量)、および EDC (58.41 mg、304.68 μmol 、6.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 5 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。TLC によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (15 mL) でクエンチし、DCM (15 mL $\times$ 5) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: 石油エーテル: 酢酸エチル = 3 / 1) で精製することで、K101-C1346-A (28.00 mg、34.83 μmol 、収率 68.58%) を無色の固体として得た。

【0647】

化合物 K101-C1346 の調製

MeOH (500.00 uL) 中の K101-C1346-A (28.00 mg、34.83 μ mol、1.00 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4M、8.71 uL、1.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 19 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ で pH 6 に調整し、得られた生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μ m; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 20%~50%、10 分間) で精製した。有機層を凍結乾燥することで、K101-C1346 (7.80 mg、13.55 μ mol、収率 38.91%、純度 100%、TFA 塩) を白色の固体として得た。

10

【0648】

LC-MS (m/z): 584.2 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.60–7.54 (m, 1H), 5.70–5.60 (m, 1H), 4.04–3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.33–3.20 (m, 1H), 3.20–3.12 (m, 1H), 2.60–2.38 (m, 2H), 2.26 (dd, J =7.0, 14.6 Hz, 1H), 2.19–2.02 (m, 1H), 1.77 (d, J =1.5 Hz, 3H), 1.60 (dd, J =10.8, 14.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (d, J =5.8 Hz, 1H), 0.95 (d, J =6.3 Hz, 3H)。

20

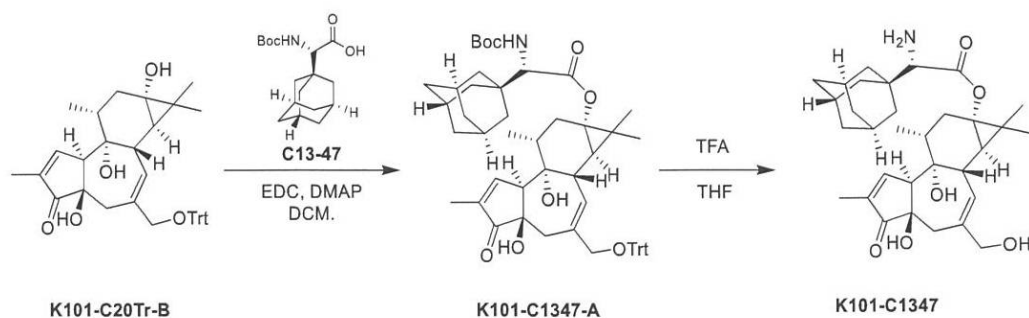
【0649】

実施例 44: K101-C1347 の合成スキーム

化合物 K101-C1347 の合成スキームを以下に示す。

【0650】

【化168】



30

化合物 K101-C1347-A の調製

DCM (2.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μ mol、1.00 当量) の溶液に、(2S)-2-(1-アダマンチル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸 (C13-47) (94.27 mg、304.68 μ mol、6.00 当量)、EDC (58.41 mg、304.68 μ mol、6.00 当量)、および DMAP (43.43 mg、355.46 μ mol、7.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 14 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (15 mL) でクエンチし、DCM (15 mL×5) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: 石油エーテル: 酢酸エチル=3/1) で精製することで、K101-C1347-A (13.00 mg、14.74 μ mol、収率 24.80%) を白色の固体として得た。

40

【0651】

50

化合物 K101-C1347 の調製

THF (1.00 mL) 中の K101-C1347-A (13.00 mg、14.74 μ mol、1.00 当量) の溶液に、TFA (500.55 mg、4.39 mmol、325.03 μ L、297.89 当量) および Et₃SiH (1.71 mg、14.74 μ mol、2.35 μ L、1.00 当量) を添加した。この混合物を 20 °C で 3 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。この反応混合物を濃縮し、DCM (2 mL) と溶解させた後、TFA (0.5 mL) を添加した。この混合物を 20 °C で 2 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、黄色の油を得て、これを MeOH (2 mL) と溶解させ、20 °C で 14 時間攪拌することで、淡黄色の液体を得た。この生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μ m; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 25% ~ 55%、10 分間) で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1347 (6.50 mg、9.94 μ mol、収率 67.44%、純度 100%、TFA 塩) を白色の固体として得た。

10

【0652】

LC-MS (m/z): 562.3 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.62 - 7.55 (s, 1 H), 5.70 - 5.60 (m, 1 H), 4.05 - 3.90 (m, 2 H), 3.75 - 3.56 (m, 1 H), 3.25 - 3.15 (m, 1 H), 3.16 - 3.08 (m, 1 H), 2.62 - 2.38 (m, 2 H), 2.27 (dd, J = 6.9, 14.7 Hz, 1 H), 2.15 - 2.06 (m, 4 H), 1.91 - 1.53 (m, 16 H), 1.27 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.03 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)

20

実施例 45: K101-C1348 の合成スキーム

化合物 K101-C1348 の合成スキームを以下に示す。

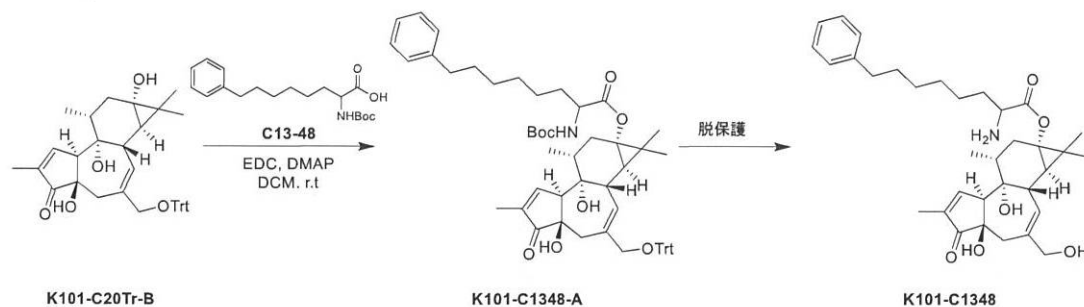
【0653】

30

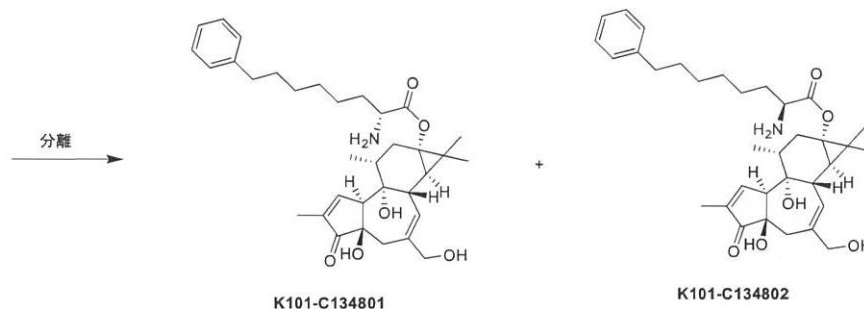
40

50

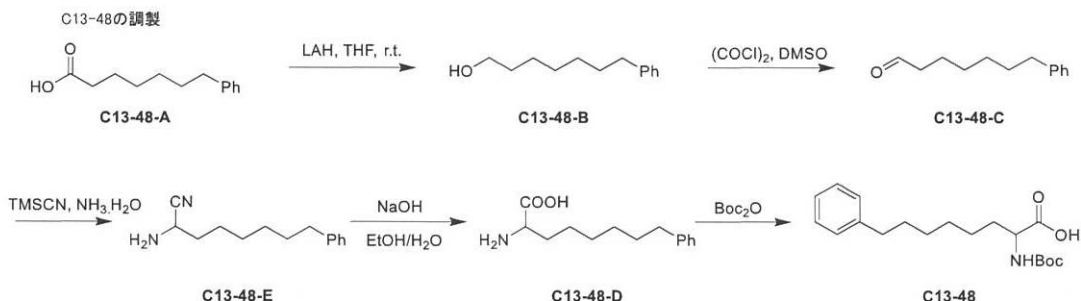
【化 1 6 9】



10



20



30

化合物 C 1 3 - 4 8 - B の調製

LiAlH₄ (413.84 mg、10.91 mmol、1.50 当量) を 0℃ の THF (10.00 mL) に懸濁した後、THF (10.00 mL) 中の C13-48-A (1.50 g、7.27 mmol、1.00 当量) を 0℃ で滴加した。この混合物を 20℃ で 4 時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。H₂O (0.5 mL) でクエンチ後、NaOH 水溶液 (0.5 mL、15%) および H₂O (1.5 mL) を添加した。この混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮することで、7-フェニルヘプタン-1-オール (1.30 g、6.76 mmol、収率 92.99%) を黄色の油として得た。

40

【0654】

化合物 C 1 3 - 4 8 - C の調製

DCM (20.00 mL) 中の二塩化オキサリル (1.72 g、13.52 mmol、1.18 mL、2.00 当量) の溶液に、DMSO (2.64 g、33.80 mmol、2.64 mL、5.00 当量) を -78℃ で滴加した。この混合物を -78℃ で 0.5 時間攪拌した。DCM (10.00 mL) 中の化合物 C13-48-B (1.30 g、6.76 mmol、1.00 当量) を -78℃ で添加した。この混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、Et₃N (3.42 g、33.80 mmol、4.68 mL、5.00 当量) を -78℃ で滴下した。この混合物を 20℃ で 2.5 時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 5/1) によって、反応が

50

完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (30 mL) でクエンチし、 DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 100\% \text{PE} \sim 5/1$) で精製することで、 C13-48-C (1.10 g、5.78 mmol、収率85.52%) を黄色の油として得た。

【0655】

化合物 C13-48-E の調製

EtOH (10.00 mL) 中の C13-48-C (1.05 g、5.52 mmol、1.00 当量) の溶液に、シアニ化トリメチルシリル (TMS-CN) (547.46 mg、5.52 mmol、692.99 μL 、1.00 当量) および $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (851.01 mg、6.07 mmol、935.18 μL 、純度25%、1.10 当量) を添加した。この混合物を20°Cで7時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。 LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (30 mL) でクエンチし、 DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、 C13-48-E (1.10 g、未精製) を黄色の油として得た。

10

【0656】

化合物 C13-48-D の調製

EtOH (5.00 mL) 中の C13-48-E (1.10 g、5.09 mmol、1.00 当量) の溶液に、 NaOH (610.21 mg、15.26 mmol、3.00 当量) を添加した。この混合物を20°Cで2時間攪拌し、 H_2O (1.00 mL) を添加した。この混合物を90°Cで2時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。 LC-MS によって、反応が完了していることが示された。

20

【0657】

化合物 C13-48 の調製

Boc 無水物 (Boc_2O) (2.23 g、10.20 mmol、2.34 mL、2.00 当量) を C13-48-E の調製物に添加し、その混合物を20°Cで2時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。 LC-MS および TLC (溶出: 100% EtOAc) によって、反応が完了していることが示された。この混合物を第2調製物と合わせ、合わせた混合物を H_2O (20 mL) で希釈した後、 PE (20 mL $\times$ 3) で抽出した。水層を HCl (1 N) で $\text{pH} 5$ に調整し、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 1/1 \sim 100\% \text{EtOAc}$) で精製することで、 C13-48 (700.00 mg、2.09 mmol、収率40.92%) を黄色の油として得た。

30

【0658】

化合物 K101-C1348-A の調製

DCM (2.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) の溶液に、 C13-48 (34.07 mg、101.56 μmol 、2.00 当量)、 DMAP (24.82 mg、203.12 μmol 、4.00 当量)、 HOBt (13.72 mg、101.56 μmol 、2.00 当量) および EDC (19.47 mg、101.56 μmol 、2.00 当量) を添加した。この混合物を10°Cで12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。 LC-MS および TLC (溶出: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 2/1$) によって、反応が完了していることが示された。この混合物を第2調製物と合わせ、合わせた混合物を飽和 NaHCO_3 (10 mL) でクエンチした後、 DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 2/1$) で精製することで、 K101-C1348-A (18.00 mg、19.82 μmol 、収率39.03%) を白色の固体として得た。

40

【0659】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.

50

4.4–7.42 (m, 5H), 7.31–7.29 (m, 7H), 7.24–7.18 (m, 8H), 5.59–5.58 (m, 1H), 3.51–3.50 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.60–2.56 (m, 2H), 2.50–2.42 (m, 1H), 2.05–1.99 (m, 2H), 1.97–1.95 (m, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.55–1.54 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.25–1.19 (m, 12H), 1.08 (s, 3H), 0.87–0.79 (m, 4H)。

【0660】

化合物 K101–C1348 の (K101–C134801 および K101–C134802 の混合物としての) 調製

10

THF (2.00 mL) 中の K101–C1348–A (48.00 mg、52.85 μmol 、1.00 当量) の溶液に、TFA (6.03 mg、52.85 μmol 、3.91 μL 、1.00 当量) を添加した。この混合物を 10°C で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC–MS および TLC (溶出: EtOAc/MeOH = 10/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ により濃縮し、得られた生成物を MeOH (30 mL) に溶解させた。この反応混合物を 20°C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮後、K101–C1348 の生成物を分取 TLC (溶出: EtOAc/MeOH = 10/1) で精製することで、K101–C1348 を、それぞれ白色の固体としての、K101–C134801 (11.10 mg、19.62 μmol 、収率 37.12%、純度 100%) と K101–C134802 (10.30 mg、17.73 μmol 、収率 33.55%、純度 97.4%) との立体異性体混合物として得た。

20

【0661】

K101–C134801: LC–MS (m/z): 588.2 [M+Na]⁺
K101–C134801: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.30–7.10 (m, 5H), 5.65–5.55 (m, 1H), 4.00–3.90 (m, 2H), 3.50–3.45 (m, 1H), 3.25–3.20 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 2H), 2.55–2.40 (m, 2H), 2.20–1.95 (m, 2H), 1.807–1.55 (m, 8H), 1.40–1.25 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95–0.85 (m, 4H)。

30

【0662】

K101–C134802: LC–MS (m/z): 588.3 [M+Na]⁺
K101–C134802: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.30–7.10 (m, 5H), 5.65–5.55 (m, 1H), 4.0–3.85 (m, 2H), 3.70–3.60 (m, 1H), 3.20–3.10 (m, 1H), 3.05–3.0 (m, 1H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.55–2.40 (m, 2H), 2.15–2.15 (m, 2H), 1.85–1.45 (m, 8H), 1.45–1.30 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95–0.90 (m, 4H)。

40

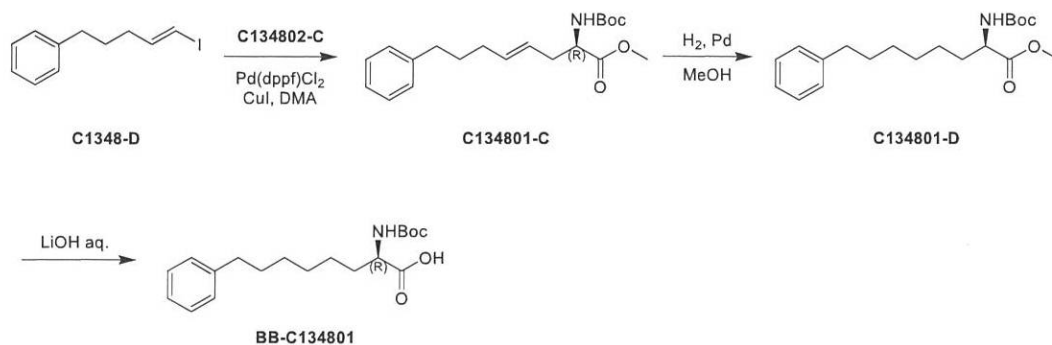
【0663】

実施例 45A: K101–C134801 の合成スキーム

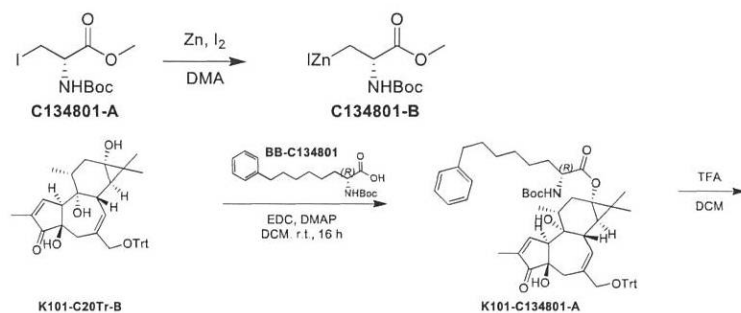
化合物 K101–C134801 の合成スキームを以下に示す。

【0664】

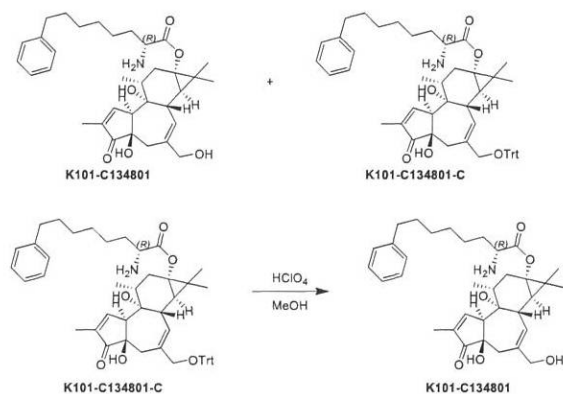
【化 1 7 0】



10



20



30

化合物 C 1 3 4 8 0 1 - C の調製

DMA (2 mL) 中の C 1 3 4 8 - D (2 g、7.35 mmol、1 当量) の溶液に、CuI (139.97 mg、734.96 μ mol、0.1 当量) および C 1 3 4 8 0 1 - B (4.06 g、10.29 mmol、1.4 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (537.77 mg、734.96 μ mol、0.1 当量) を N₂ 下で添加した。この混合物を N₂ 下、90 °C で 5 時間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。LCMS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 3/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (100 mL) でクエンチし、MBTE (40 mL x 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュカラム (溶出: PE/EtOAc = 100% PE ~ 20%) によって精製することで、C 1 3 4 8 0 1 - C (750 mg、2.16 mmol、収率 29.37%) を黄色の油として得た。

40

【0 6 6 5】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30–7.20 (m, 2 H), 7.20–7.16 (m, 3 H), 5.58–5.51 (m, 1 H), 5.34–5.27 (m, 1 H), 5.02–5.00 (m, 1 H), 4.37–4.33 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.62–2.58 (m, 2 H), 2.46–2.44 (m, 2 H), 2.07–2.02 (m,

50

2 H), 1.70–1.66 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H)。

【0666】

化合物 C134801-D の調製

MeOH (15 mL) 中の C134801-C (0.75 g、2.16 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (500 mg、2.16 mmol、純度 50%、1 当量) を N₂ 下で添加した。この懸濁液に真空脱気および H₂ パージを数回行った。この混合物を H₂ (15 psi) 下、20℃で 12 時間攪拌した。LCMS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をセライト濾過した。濾液を濃縮することで、C134801-D (750 mg、2.15 mmol、収率 99.42%) を黒色の油として得て、これをさらなる精製なしで次の工程に用いた。

10

【0667】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29–7.26 (m, 2 H), 7.19–7.16 (m, 3 H), 4.99–4.84 (m, 1 H), 4.29–4.28 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.61–2.51 (m, 2 H), 1.78–1.60 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.33–1.28 (m, 6 H)。

【0668】

化合物 BB-C134801 の調製

THF (5 mL) / H₂O (1 mL) 中の C134801-D (750 mg、2.15 mmol、1 当量) の溶液に、LiOH·H₂O (90.06 mg、2.15 mmol、1 当量) を 0℃で添加した。この混合物を 20℃で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を HCl (1 N) で pH=4 に酸性化し、MBTE (20 mL x 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、BB-C134801 (700 mg、2.09 mmol、収率 97.24%) を黄色の油として得て、これをさらなる精製なしで次の工程に用いた。

20

【0669】

化合物 C134801-B の調製

亜鉛 (6 g) を 1 N HCl 水溶液 (30 mL) で、攪拌しながら 10 分間処理した。次に、これを濾過し、水 (30 mL)、EtOH (30 mL)、およびトルエン (30 mL) で順に洗浄し、真空乾燥させることで、次の工程のための亜鉛粉末を得た。DMA (10 mL) 中の活性化 Zn (2.62 g、40.11 mmol、4 当量) および I₂ (127.24 mg、501.32 μmol、100.98 μL、0.05 当量) の混合物を、20℃で 5 分間攪拌した。次に、DMA (10 mL) 中の C134801-A (3.3 g、10.03 mmol、1 当量) を滴下した。この反応混合物を 20℃で 25 分間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。この反応混合物 (約 0.5015 mmol/mL) をさらなる精製なしで次の工程に用いた。

30

【0670】

化合物 K101-C134801-A の調製

DCM (3 mL) 中の K101-C20Tr-B (200 mg、338.55 μmol、1 当量) の溶液に、BB-C134801 (193.06 mg、575.54 μmol、1.7 当量)、DMAP (165.44 mg、1.35 mmol、4 当量)、HOBt (50.32 mg、372.41 μmol、1.1 当量) および EDCI (110.33 mg、575.54 μmol、1.7 当量) を添加した。この混合物を 20℃で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS によって、所望の質量が存在しており、K101-C20Tr-B が残存していることが示された。再度、この混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。LCMS によって、所望の質量が存在しており、K101-C20Tr-B が残存していることが示された。この混合物を 20℃で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を再度得た。LCMS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (10 mL) でクエン

40

50

チし、MBTE (15 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュカラム (溶出: PE / EtOAc = 100% PE ~ 40%) で精製することで、K101-C134801-A (210 mg、231.23 μmol、収率 68.30%) を黄色の固体として得た。

【0671】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 7H), 7.26-7.17 (m, 7H), 5.60-5.59 (m, 1H), 5.26-5.17 (m, 1H), 5.95-5.93 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.61-2.43 (m, 5H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 4H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.28 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.88-0.78 (m, 4H)。

10

【0672】

化合物 K101-C134801 および K101-C134801-C の調製

DCM (5 mL) 中の K101-C134801-A (610.00 mg、671.68 μmol、1.00 当量) の溶液に、TFA (2.76 g、24.23 mmol、1.79 mL、36.08 当量) を添加した。この混合物を 20 °C で 1 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS および TLC (溶出: EtOAc / MeOH = 10 / 1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ パージにより濃縮した。濃縮からの残渣を MeOH (50 mL) に溶解させた。この反応混合物を 40 °C で 12 時間攪拌した。LCMS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、最終産物である K101-C134801 (158 mg、255.88 μmol、収率 38.10%、純度 91.62%) を白色の固体として得て、また、中間体である K101-C134801-C (130 mg、160.88 μmol、収率 23.95%) を黄色の固体として得た。

20

【0673】

K101-C134801: LC-MS (m/z): 588.2 [M+Na]⁺

30

K101-C134801: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.65-2.40 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.807-1.55 (m, 8H), 1.40-1.25 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 4H)。

【0674】

K101-C134801-C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 7.36-7.35 (m, 6H), 7.24-7.22 (m, 7H), 7.18-7.10 (m, 7H), 5.54 (s, 1H), 5.26 (brs, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.54-2.36 (m, 4H), 1.99-1.97 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.81-0.71 (m, 4H)。

40

【0675】

化合物 K101-C134801 の調製

MeOH (5 mL) 中の K101-C134801-C (130 mg、160.88 μmol、1 当量) の溶液に、HClO₄ (32.32 mg、321.76 μmol、19

50

．47 uL、2当量）を0℃で添加した。この混合物を0℃で0.5時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMSおよびTLC（溶出：EtOAc=10/1）によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和NaHCO₃（10mL）でクエンチし、EtOAc（20mL×3）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を分取TLC（溶出：EtOAc=10/1）で精製することで、K101-C134801（20.5mg、30.07 μmol、収率18.69%、純度82.99%）を白色の固体として得た。

【0676】

LC-MS (m/z) : 588.2 [M+Na]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7.56 (s, 1H), 7.30–7.10 (m, 5H), 5.65–5.55 (m, 1H), 4.00–3.90 (m, 2H), 3.50–3.45 (m, 1H), 3.25–3.20 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.65–2.40 (m, 4H), 2.20–1.95 (m, 2H), 1.807–1.55 (m, 8H), 1.40–1.25 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95–0.85 (m, 4H)。

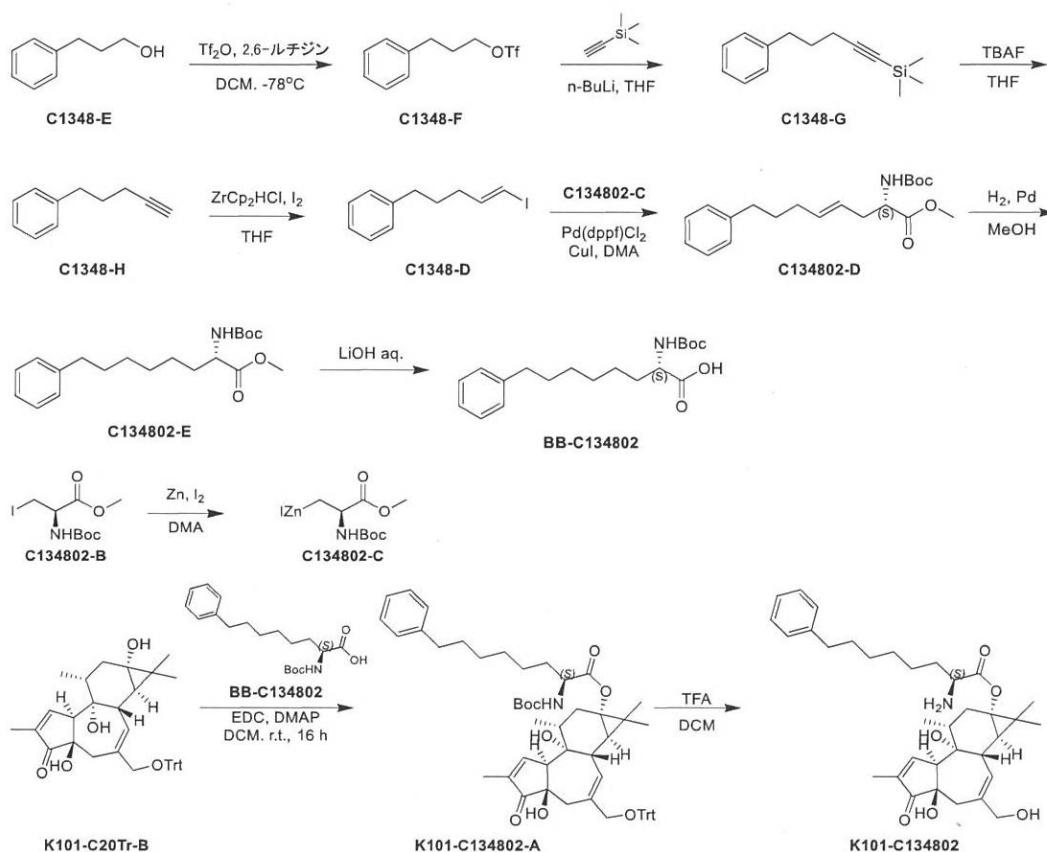
【0677】

実施例45B：K101-C134802の合成スキーム

化合物K101-C134802の合成スキームを以下に示す。

【0678】

【化171】



化合物C1348-Fの調製

DCM（200mL）中のC1348-E（20g、146.85mmol、20.00mL、1当量）の溶液に、2,4-ルチジン（25.18g、234.96mmol、27.16mL、1.6当量）を-78℃で添加した。次に、トリフルオロメタンスルホ

ン酸無水物 (TF_2O) (45.58 g、161.54 mmol、26.65 mL、1.1 当量) を -78°C で滴下した。この混合物を -78°C で 0.5 時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。TLC (溶出: PE/EtOAc = 3/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を PE (40 mL) で希釈した。この混合物をシリカゲルに注ぎ、PE/EtOAc (4 L、4/1) で洗浄することで、C1348-F (30.5 g、113.70 mmol、収率 77.42%) を黄色の油として得た。

【0679】

化合物 C1348-G の調製

THF (200 mL) 中のエチニル (トリメチル) シラン (15.25 g、155.30 mmol、21.51 mL、1.49 当量) の溶液に、*n*-BuLi (2.5 M、51.67 mL、1.24 当量) を -78°C で滴加した。この混合物を 30 分間かけて 0°C まで温めた。次に、C1348-F (28 g、104.38 mmol、1 当量) を -78°C で滴下した。この混合物を 1 時間かけて 0°C まで温めることで、黄色の溶液を得た。TLC (溶出: PE/EtOAc = 10/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和 NH_4Cl (200 mL) でクエンチし、MBTE (150 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、C1348-G (25 g、未精製) を黄色の油として得て、これをさらなる精製なしで次の工程に用いた。

10

【0680】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30–7.18 (m, 5 H), 3.80–3.70 (m, 1 H), 2.80–2.69 (m, 2 H), 2.26–2.22 (m, 2 H), 1.89–1.84 (m, 2 H), 0.23–0.09 (m, 9 H)。

20

【0681】

化合物 C1348-H の調製

THF (50 mL) 中の C1348-G (25 g、115.53 mmol、1 当量) の溶液に、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (TBAF) (1 M、150.19 mL、1.3 当量) を添加した。この混合物を 20°C で 1 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。TLC (溶出: PE/EtOAc = 10/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (300 mL) でクエンチし、EtOAc (150 $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュカラム (溶出: PE/EtOAc = 100% PE ~ 5%) によって精製することで、C1348-H (9.5 g、65.88 mmol、収率 57.02%) を無色の油として得た。

30

【0682】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32–7.13 (m, 5 H), 2.74–2.65 (m, 2 H), 2.14–2.11 (m, 5 H), 1.93 (s, 1 H), 1.80–1.67 (m, 2 H)。

【0683】

化合物 C1348-D の調製

THF (50 mL) 中の C1348-H (3 g、20.80 mmol、1 当量) の溶液に、 ZrCl_2HCl (8.88 g、33.28 mmol、1.6 当量) を 0°C で添加した。この混合物を 0°C で 2.5 時間攪拌した後、 20°C で 1 時間攪拌した。THF (10 mL) 中の I_2 (6.34 g、24.96 mmol、5.03 mL、1.2 当量) を -78°C で添加した。この混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。この混合物を 0°C で 1 時間攪拌することで、褐色の懸濁液を得た。TLC (溶出: PE = 100%) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を HCl (0.1 N、200 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物をカラムシリカ (溶出: PE = 100%) によって精製することで、C1348-D (3.8 g、13.96 mmol、収率 67.1%) を無色の油として得た。

40

50

し、収率 67.13%) を黄色の油として得た。

【0684】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34–7.21 (m, 2 H), 7.19–7.15 (m, 3 H), 6.55–6.51 (m, 1 H), 6.02–5.99 (m, 1 H), 2.64–2.60 (m, 2 H), 2.10–2.07 (m, 2 H), 1.73–1.71 (m, 2 H)。

【0685】

化合物 C134802-D の調製

DMA (10 mL) 中の C134802-C (4.35 g、11.02 mmol、1.5 当量) の溶液に、CuI (139.97 mg、734.96 μmol 、0.1 当量) および C1348-D (2 g、7.35 mmol、1 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (537.77 mg、734.96 μmol 、0.1 当量) を、N₂ 下で添加した。この混合物を N₂ 下、90℃で12時間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。LCMS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 4/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (200 mL) でクエンチし、MBTE (100 mL x 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュカラム (溶出: PE/EtOAc = 100% PE ~ 10%) によって精製することで、C134802-D (1 g、2.88 mmol、収率 39.16%) を黄色の油として得た。

10

【0686】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.27 (m, 1 H), 7.20–7.16 (m, 1 H), 5.58–5.1 (m, 1 H), 5.34–5.26 (m, 1 H), 5.02–5.00 (m, 2 H), 4.37–4.32 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.62–2.58 (m, 2 H), 2.48–2.44 (m, 2 H), 2.07–2.02 (m, 2 H), 1.71–1.66 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H)。

20

【0687】

化合物 C134802-E の調製

MeOH (20 mL) 中の C134802-D (1 g、2.88 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (200 mg、2.88 mmol、純度 50%、1 当量) を N₂ 下で添加した。懸濁液に真空脱気および H₂ パージを数回行った。この混合物を H₂ (15 psi) 下、20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 4/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をセライト濾過し、MeOH (60 mL) で洗浄した。濾液を濃縮することで、C134802-E (800 mg、2.29 mmol、収率 79.54%) を黄色の油として得て、これをさらなる精製なしで次の工程に用いた。

30

【0688】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31–6.98 (m, 5 H), 5.05–4.98 (m, 1 H), 4.31–4.26 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.61–2.57 (m, 2 H), 1.76–1.62 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.33–1.22 (m, 4 H)。

40

【0689】

化合物 BB-C134802 の調製

THF (10 mL) / H₂O (1.4 mL) 中の C134802-E (700 mg、2.00 mmol、1 当量) の溶液に、LiOH·H₂O (84.06 mg、2.00 mmol、1 当量) を 0℃で添加した。この混合物を 25℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS および TLC (溶出: EtOAc = 100%) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を MBTE (20 mL) で抽出した。水層を HCl (0.5 N) で pH = 3 に酸性化し、EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、BB-C134802 (560 mg

50

、1.61 mmol、収率80.54%、純度96.63%、98.7% ee%)を黄色の油として得た。

【0690】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28–7.16 (m, 5 H), 7.05–7.03 (m, 1 H), 3.87–3.81 (m, 1 H), 2.57–2.55 (m, 2 H), 1.61–1.53 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.32–1.18 (m, 6 H)。

【0691】

化合物 K101–C134802–A の調製

DCM (5 mL) 中の K101–C20Tr–B (200 mg、338.55 μmol 、1.00 当量) の溶液に、BB–C134802 (136.28 mg、406.27 μmol 、1.2 当量)、DMAP (165.45 mg、1.35 mmol、4.00 当量)、HOBt (48.03 mg、355.48 μmol 、1.05 当量)、および EDCI (77.88 mg、406.27 μmol 、1.2 当量) を添加した。この混合物を 20°C で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS によって、所望の質量が存在しており、K101–C20Tr–B が残存していることが示された。再度、反応物を 20°C で 16 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この混合物を、飽和 NaHCO_3 (50 mL) でクエンチし、DCM (80 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を分取 TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) で精製することで、K101–C134802–A (200 mg、220.22 μmol 、収率65.05%) を黄色の固体として得た。

10

20

【0692】

化合物 K101–C134802 の調製

DCM (5 mL) 中の K101–C134802–A (340.00 mg、374.38 μmol 、1.00 当量) の溶液に、TFA (1.54 g、13.51 mmol、1 mL、36.08 当量) を添加した。この混合物を 20°C で 1 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N_2 パージにより濃縮した。残渣を MeOH (50 mL) に溶解させた。この反応混合物を 40°C で 12 時間攪拌した。LCMS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、K101–C134802 (107 mg、170.84 μmol 、収率45.63%、純度90.33%) を白色の固体として得た。

30

【0693】

LC–MS (m/z): 566.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.56 (s, 1 H), 7.30–7.10 (m, 5 H), 5.70–5.60 (m, 1 H), 4.0–3.90 (m, 2 H), 3.50–3.40 (m, 1 H), 3.20–3.0 (m, 2 H), 2.70–2.55 (m, 2 H), 2.55–2.40 (m, 2 H), 2.15–2.05 (m, 2 H), 1.85–1.45 (m, 8 H), 1.45–1.30 (m, 6 H), 1.20 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 0.95–0.90 (m, 4 H)。

40

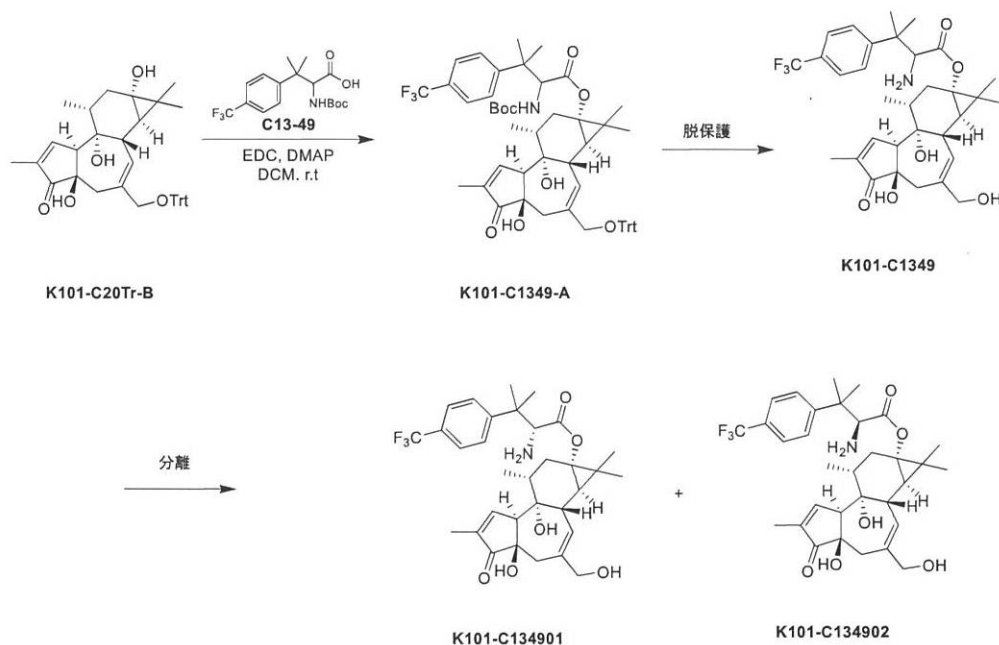
【0694】

実施例 46: K101–C1349 の合成スキーム

化合物 K101–C1349 の合成スキームを以下に示す。

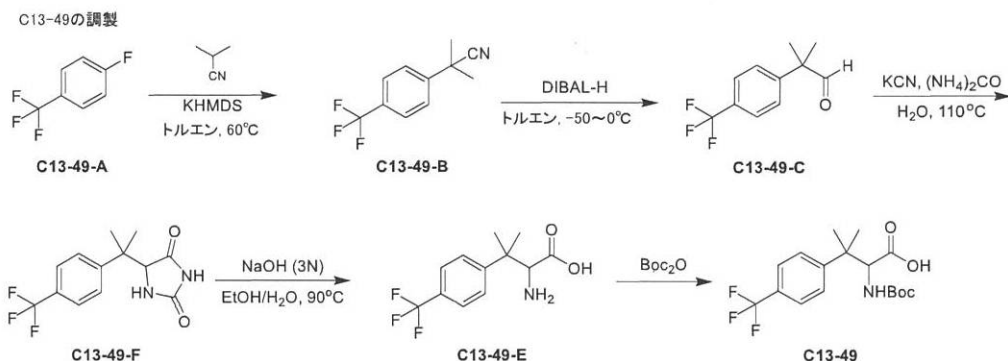
【0695】

【化 1 7 2】



10

20



30

化合物 C 1 3 - 4 9 - B の調製

トルエン (5.00 mL) 中の C 1 3 - 4 9 - A (1.00 g、6.09 mmol、775.19 μ L、1.00 当量) の溶液に、2-メチルプロパンニトリル (1.68 g、24.36 mmol、4.00 当量) および KHMDS (1M、9.14 mL、1.50 当量) を添加した。この混合物を 60°C で 12 時間攪拌することで、黒色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE / EtOAc = 5 / 1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和 NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出: PE / EtOAc = 100% PE $\sim$ 10 / 1) で精製することで、C 1 3 - 4 9 - B (1.10 g、5.16 mmol、収率 84.72%) を無色の油として得た。

40

【0 6 9 6】

化合物 C 1 3 - 4 9 - C の調製

トルエン (10.00 mL) 中の C 1 3 - 4 9 - B (1.10 g、5.16 mmol、1.00 当量) の溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (1M、6.71 mL、1.30 当量) を -50°C で滴加した。この混合物を -50°C で 0.5 時間攪拌した後、0°C で 0.5 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂SO₄ (1.5 M、9 mL) でクエンチし

50

、0℃で3時間攪拌し、12時間放置した。この混合物をMTBE(30mL×3)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた後、濃縮することで、C13-49-C(1.30g、未精製)を無色の油として得た。

【0697】

化合物C13-49-Fの調製

H₂O(20.00mL)中のC13-49-C(1.60g、7.40mmol、1.00当量)の溶液に、(NH₄)₂CO₃(1.42g、14.80mmol、1.58mL、2.00当量)およびKCN(481.92mg、7.40mmol、317.05μL、1.00当量)を添加した。この混合物を110℃で12時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、粗生成物を得て、これをPE/H₂O(3:1、50mL)で洗浄し、濾過することで、C13-49-F(1.40g、4.89mmol、収率66.09%)を黄色の固体として得た。

10

【0698】

化合物C13-49-Eの調製

EtOH(2.00mL)中のC13-49-F(900.00mg、3.14mmol、1.00当量)の溶液に、NaOH(3M、5.23mL、5.00当量)を添加した。この混合物を100℃で12時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をさらなる精製なしで次の工程に用いた。

20

【0699】

化合物C13-49の調製

Boc₂O(1.37g、6.28mmol、1.44mL、2.00当量)をC13-49-Eの調製物に添加し、その混合物を10℃で12時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O(20mL)で希釈し、PE(30mL×3)で抽出した。水層をHCl(1N)でpH4に調整し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、C13-49(1.05g、2.91mmol、収率92.54%)を黄色のゴムとして得た。この生成物をさらなる精製なしで次の工程に用いた。

30

【0700】

化合物K101-C1349-Aの調製

DCM(2.00mL)中のK101-C20Tr-B(50.00mg、84.64μmol、1.00当量)の溶液に、C13-49(91.75mg、253.92μmol、3.00当量)、DMAP(41.36mg、338.56μmol、4.00当量)、HOBt(13.72mg、101.57μmol、1.20当量)、およびEDC(32.45mg、169.28μmol、2.00当量)を添加した。この混合物を10℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC(溶出:PE/EtOAc=2/1)によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を第2調製物と合わせ、飽和NaHCO₃(20mL)でクエンチした。この混合物をDCM(20mL×3)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC(溶出:PE/EtOAc=2/1)で精製することで、K101-C1349-A(60.00mg、64.23μmol、収率63.24%)を白色の固体として得た。

40

【0701】

化合物K101-C1349の調製

テトラヒドロフラン(THF)(3.00mL)中のK101-C1349-A(60.00mg、64.23μmol、1.00当量)の溶液に、TFA(1.54g、13.51mmol、1.00mL、210.28当量)を添加した、その混合物を10℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮し、MeOH(30mL)に溶解させ、40℃で

50

12時間撈拌した。この混合物を濃縮することで、粗生成物を得た後、飽和NaHCO₃ (10mL)に溶解させ、EtOAc (20mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: EtOAc/MeOH=10/1)で精製することで、K101-C134901 (11.50mg、18.45μmol、収率28.72%、純度94.9%)およびK101-C134902 (10.60mg、15.28μmol、収率23.79%、純度85.3%)を白色の固体として得た。

【0702】

K101-C134901 LC-MS (m/z): 614.3 [M+Na]⁺
K101-C134901 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 4H), 7.53 (s, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.31-1.28 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.89-0.86 (m, 6H), 0.57-0.55 (m, 1H)。

10

【0703】

K101-C134902 LC-MS (m/z): 614.3 [M+Na]⁺
K101-C134902 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 4H), 7.53 (s, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.49-1.48 (m, 6H), 1.04-1.01 (m, 4H), 0.97-0.96 (m, 3H), 0.84-0.80 (m, 4H)。

20

【0704】

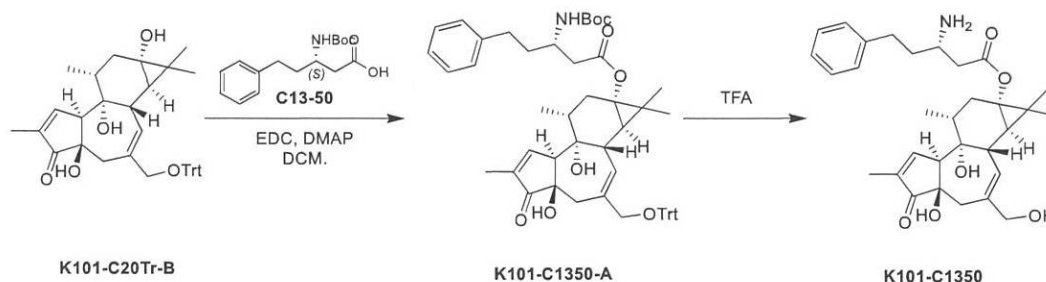
実施例47: K101-C1350の合成スキーム

化合物K101-C1350の合成スキームを以下に示す。

【0705】

【化173】

30



化合物K101-C1350-Aの調製

40

DCM (1.00mL)中のK101-C20Tr-B (30.00mg、50.78μmol、1.00当量)の溶液に、C13-50 (74.49mg、253.91μmol、5.00当量)、EDC (58.41mg、304.70μmol、6.00当量)、およびDMAP (37.22mg、304.70μmol、6.00当量)を添加した。この混合物を20℃で14時間撈拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O (15mL)でクエンチし、DCM (15mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、黄色の油を得た。この生成物を分取TLC (溶出: 石油エーテル: 酢酸エチル=3/1)で精製することで、K101-C1350-A (25.00mg、28.87μmol、収率56.84%)を白色の固体として得た。

50

【0706】

化合物 K101-C1350 の調製

THF (1.00 mL) 中の K101-C1350-A (25.00 mg、28.87 μmol 、1.00 当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL 、233.92 当量) および Et₃SiH (3.36 mg、28.87 μmol 、4.60 μL 、1.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 5 時間攪拌した後、濃縮することで、黄色の油を得た。この生成物を DCM (1 mL) と溶解させた後、TFA (0.5 mL) を添加した。この混合物を 20℃ で 1 時間攪拌することで、黄色の油を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。濃縮後、得られた黄色の油を MeOH (2 mL) と溶解させ、その混合物を 20℃ で 14 時間攪拌した。この生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 23% ~ 53%、10 分間) で精製し、有機層を凍結乾燥することで、K101-C1350 (6.00 mg、9.41 μmol 、収率 32.59%、純度 100%、TFA) を白色の固体として得た。

10

【0707】

LC-MS (m/z): 546.2 [$M+Na$]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.35–7.22 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 4.00–3.96 (m, 2H), 3.59–3.56 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.87–2.86 (m, 1H), 2.77–2.74 (m, 3H), 2.52–2.46 (m, 2H), 2.19–2.18 (m, 1H), 2.03–1.99 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.68–1.64 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98–0.93 (m, 3H)。

20

【0708】

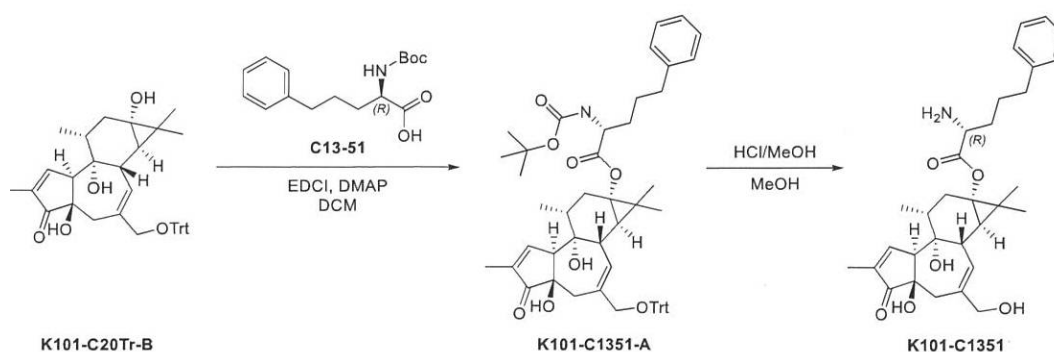
実施例 48: K101-C1351 の合成スキーム

化合物 K101-C1351 の合成スキームを以下に示す。

【0709】

【化174】

30



40

化合物 K101-C1351-A の調製

DCM (1.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) および C13-51 (72.31 mg、152.34 μmol 、3.00 当量) の溶液に、EDC (38.94 mg、203.12 μmol 、4.00 当量) および DMAP (24.82 mg、203.12 μmol 、4.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 18 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS で検出したところ、反応は完了していた。この反応液を H₂O (15 mL) で希釈し、DCM (10 mL×5) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮することで、白色の固体を得た。この生成物を分取 TLC (PE/E

50

t O A c = 3 / 1、S i O₂) で精製することで、K 1 0 1 - C 1 3 5 1 - A (3 0 . 3 0 m g、3 4 . 9 8 μ m o l、収率 5 9 . 3 9 %) を淡黄色の固体として得た。

【 0 7 1 0 】

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 5 1 の調製

M e O H (5 0 0 . 0 0 u L) 中の K 1 0 1 - C 1 3 5 1 - A (3 0 . 0 0 m g、3 4 . 6 4 μ m o l、1 . 0 0 当量) の溶液に、H C l / M e O H (4 M、5 0 0 . 0 3 u L、5 7 . 7 4 当量) を添加した。この溶液を 2 0 ° C で 1 4 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。L C - M S で検出したところ、反応は完了していた。この反応液を H₂ O (1 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O₃ 水溶液で中和した後、D C M (8 m L × 5) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i 1 5 0 × 2 5 m m × 1 0 μ m ; 移動相 : [A : 水 (0 . 1 % T F A) - B : A C N] ; B % : 2 3 % ~ 5 3 %、1 0 分間) で精製することで、K 1 0 1 - C 1 3 5 1 (3 . 8 0 m g、7 . 2 6 μ m o l、収率 2 0 . 9 5 %、純度 1 0 0 %、T F A 塩) を白色の固体として得た。

10

【 0 7 1 1 】

L C - M S (m / z) : 5 4 6 . 1 [M + N a]⁺

¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) δ 7 . 5 8 - 7 . 5 3 (m , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 2 5 (m , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 5 (m , 3 H) , 5 . 6 3 - 5 . 5 8 (m , 1 H) , 4 . 0 0 - 3 . 9 0 (m , 2 H) , 3 . 8 9 - 3 . 8 5 (m , 1 H) , 3 . 1 8 - 3 . 1 4 (m , 1 H) , 3 . 0 9 - 3 . 0 3 (m , 1 H) , 2 . 6 8 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 2 . 5 7 - 2 . 4 9 (m , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 1 7 (d d , J = 6 . 9 , 1 4 . 7 H z , 1 H) , 2 . 1 0 - 2 . 0 1 (m , 1 H) , 1 . 9 5 - 1 . 8 6 (m , 1 H) , 1 . 8 3 - 1 . 7 3 (m , 5 H) , 1 . 7 2 - 1 . 6 5 (m , 1 H) , 1 . 5 8 (d d , J = 1 0 . 3 , 1 4 . 6 H z , 1 H) , 1 . 1 1 (s , 3 H) , 1 . 0 7 (s , 3 H) , 0 . 9 5 - 0 . 8 8 (m , 4 H) 。

20

【 0 7 1 2 】

実施例 4 9 : K 1 0 1 - C 1 3 5 2 の合成スキーム

30

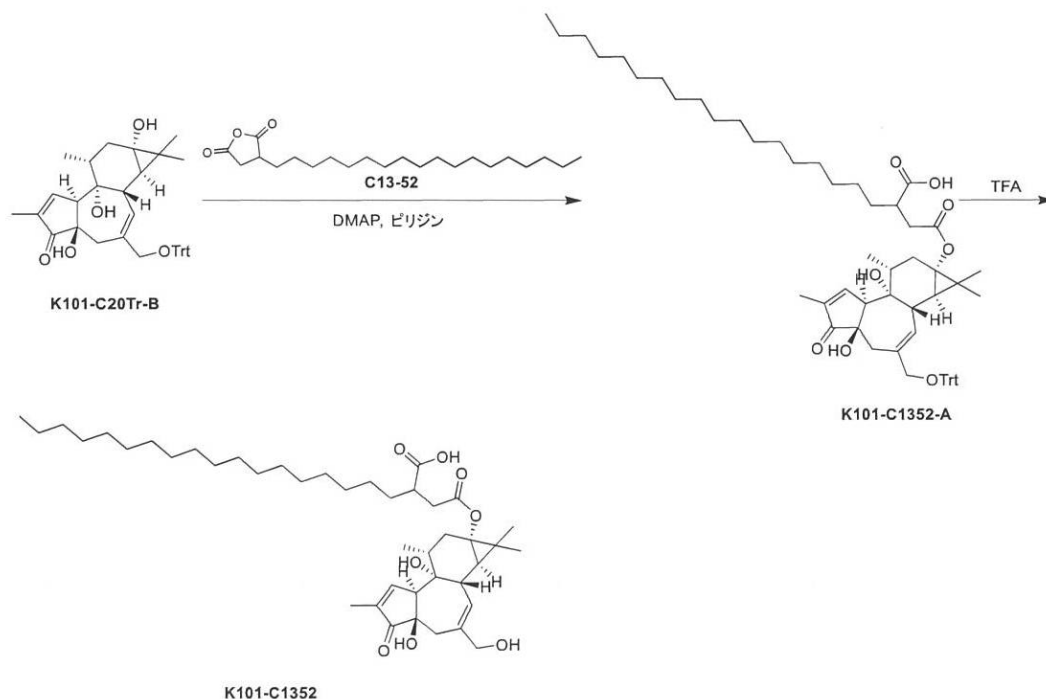
化合物 K 1 0 1 - C 1 3 5 2 の合成スキームを以下に示す。

【 0 7 1 3 】

40

50

【化 1 7 5】



10

20

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 5 2 - A の調製：

Py (1.00 mL) 中の K 1 0 1 - C 2 0 T r - B (30.00 mg、50.78 μ mol、1.00 当量) の溶液に、C 1 3 - 5 2 (179.04 mg、507.80 μ mol、10.0 当量) および DMAP (12.41 mg、101.56 μ mol、2.00 当量) を添加した。この混合物を密封チューブ内で 90℃ で 14 時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。LCMS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、黒色の油を得た。この黒色の油を DCM (5 mL) によって溶解させ、HCl (0.1 M) で pH = 4 に調整することで、黄色の液体を得た。この黄色の液体を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、黄色の油を得た。この黄色の油を分取 TLC (溶出：ジクロロメタン：メタノール = 10 / 1) で精製することで、K 1 0 1 - C 1 3 5 2 - A (15.00 mg、15.90 μ mol、収率 31.31%) を白色の固体として得た。

30

【0 7 1 4】

化合物 K 1 0 1 - C 1 3 5 0 の調製：

THF (2.00 mL) 中の K 1 0 1 - C 1 3 5 2 - A (15.00 mg、15.90 μ mol、1.00 当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μ L、424.73 当量) および Et₃SiH (1.85 mg、15.90 μ mol、2.53 μ L、1.00 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 5 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LCMS によって、K 1 0 1 - C 1 3 5 2 - A の質量が残存していることが示され、次いで DCM (1 mL) を添加した。この混合物を 20℃ で 14 時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LCMS および TLC (溶出：ジクロロメタン：メタノール = 8 / 1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、黄色の固体を得た。この黄色の固体を分取 TLC (溶出：ジクロロメタン：メタノール = 8 / 1) で精製した。有機層を濃縮することで、白色の固体を得た。

40

【0 7 1 5】

この白色の固体を MeCN (1 mL) および H₂O (5 mL) と溶解させた後、凍結乾燥することで、K 1 0 1 - C 1 3 5 2 (2.00 mg、2.11 μ mol、収率 13.28%、純度 74%) を白色の固体として得た。

50

【0716】

LC-MS (m/z) : 724.1 $[M+Na]^+$
 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.64–2.44 (m, 4H), 2.08–2.02 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.60–1.57 (m, 4H), 1.27 (s, 30H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.89–0.86 (m, 7H)。

【0717】

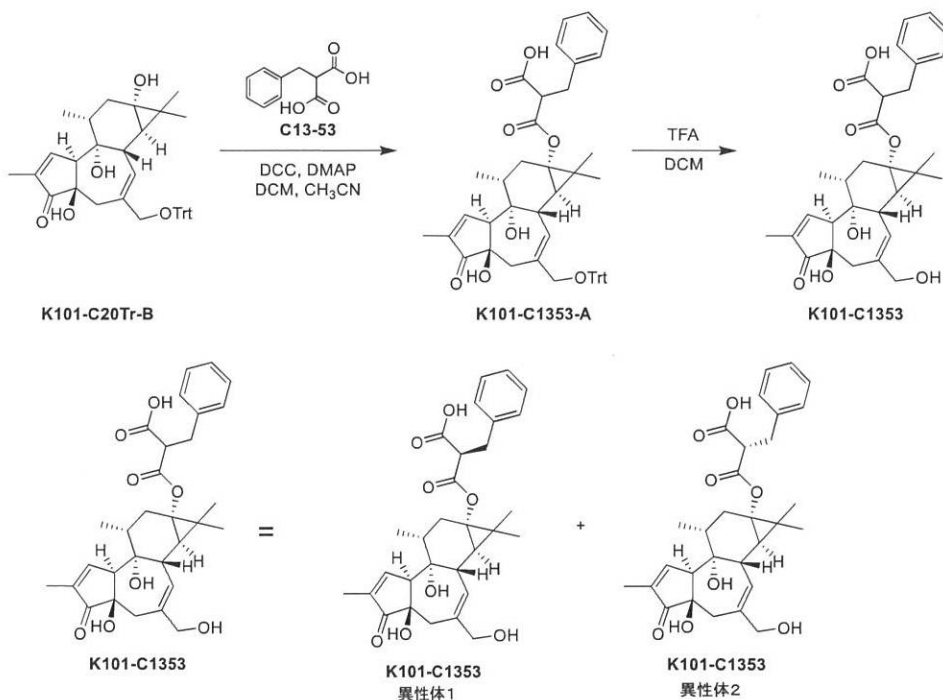
実施例50：K101-C1353の合成スキーム

10

化合物K101-C1353の合成スキームを以下に示す。

【0718】

【化176】



20

30

化合物K101-C1353-Aの調製：

DCM (1.50 mL) および CH₃CN (1.50 mL) の混合溶媒中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μ mol、1.00 当量)、2-ベンジルプロパン二酸 (59.17 mg、304.68 μ mol、6.00 当量)、および DMAP (6.20 mg、50.78 μ mol、1.00 当量) の溶液に、DCM (1.50 mL) 中の DCC (31.43 mg、152.34 μ mol、30.81 μ L、3.00 当量) の溶液を 0℃ で滴下した。その後、この反応液を 0℃ で 15 分間、15℃ で 2 時間攪拌することで、褐色の溶液を得た。LCMS によって、反応が完了していることと、所望の MS が確認されることが示された。この反応液を ES5329-254 (このバッチでは 10 mg の K101-C20Tr-B を使用した) と合わせ、DCM (5 mL) で希釈し、0.1 M HCl 溶液 (5 mL $\times$ 2)、ブライン (1 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗生成物を褐色のゴムとして得た。この粗生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 1/1、SiO₂) によって精製することで、K101-C1353-A (30.50 mg、収率 78.32%) を無色のゴムとして得た。構造は次の工程で確認されることとなる。

40

【0719】

化合物K101-C1353の調製：

50

DCM (2.50 mL) 中の K101-C1353-A (25.00 mg、32.60 μmol 、1.00 当量) の溶液に、TFA (500.00 μL) を 0℃ で添加した。その後、反応液を 0℃ で 1 時間攪拌することで、透明な溶液を得た。この反応液を水 (2 mL) でクエンチした後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を 0℃ で添加することで、pH を 6~7 にした。その後、その混合物を DCM (5 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、22.1 mg の褐色のゴムを粗生成物として得た。粗生成物を分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) で精製することで、15 mg の生成物を得た。

【0720】

この生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 35%~65%、10 分間) で精製することで、凍結乾燥後、K101-C1353 (5.30 mg、収率 30.74%、純度 99.2%) を白色の固体として得た。注意: 合成スキームに示されているように、この生成物は、NMR および HPLC に基づいて約 1:1 の比の 2 つの異性体の混合物である。

10

【0721】

LC-MS (m/z): 547.7 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57-7.50 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 5.62-5.51 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.26-3.07 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.56-2.37 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.49-1.27 (m, 1H), 1.07 (s, 1H), 1.01 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 0.92-0.80 (m, 5H), 0.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H)。

20

【0722】

実施例 51: K101-C1354 の合成スキーム
化合物 K101-C1354 の合成スキームを以下に示す。

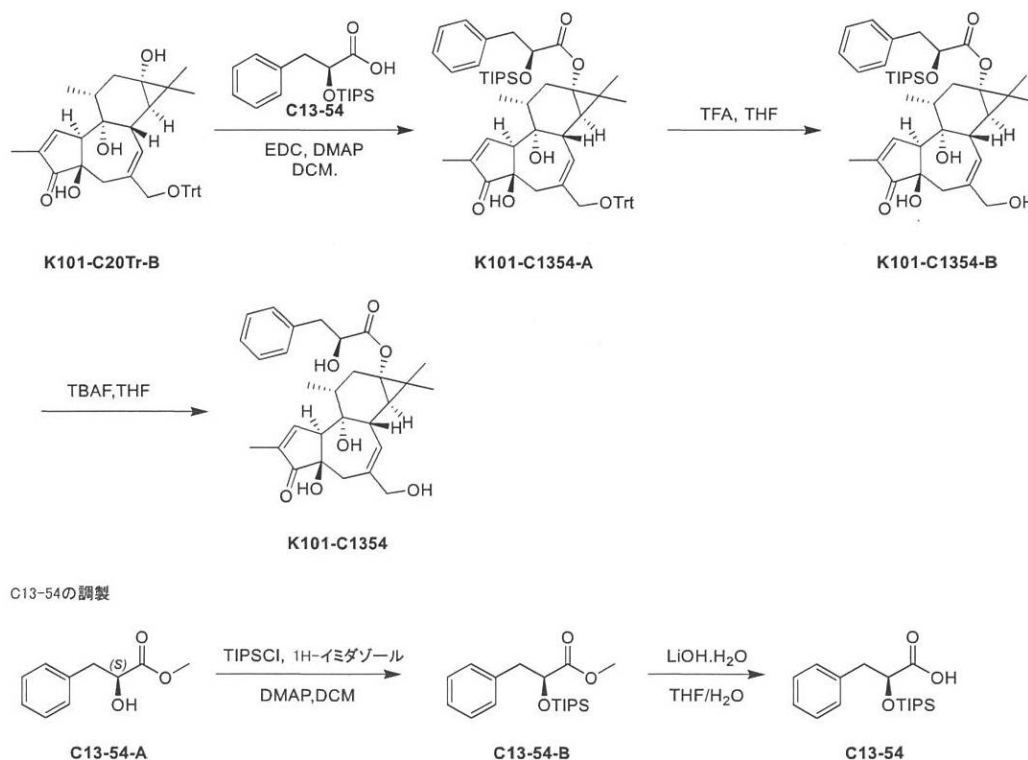
30

【0723】

40

50

【化 1 7 7】



10

20

化合物 C 1 3 - 5 4 - B の調製：

DCM (2.00 mL) 中のメチル C 1 3 - 5 4 - A (499.15 mg、2.77 mmol、1.00 当量) の溶液に、トリイソプロピルシリルクロリド (TIPSCl) (640.87 mg、3.32 mmol、712.08 μ L、1.20 当量)、イミダゾール (565.74 mg、8.31 mmol、3.00 当量)、および DMAP (33.84 mg、277.00 μ mol、0.10 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 14 時間攪拌することで、白色の懸濁液を得た。LCMS および TLC によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を ES 5890-138 と合わせた後、H₂O (20 mL) でクエンチし、DCM (20 mL * 5) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた後、フラッシュクロマトグラフィー (溶出：石油エーテル：酢酸エチル = 0 / 1 ~ 3 / 1) で精製することで、C 1 3 - 5 4 - B (900 mg、2.67 mmol、収率 96.54%) を無色の油として得た。

30

【0724】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.26 (s, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 4.53 (dd, J = 5.8, 7.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10 - 2.91 (m, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.06 - 1.02 (m, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 18H)。

40

【0725】

化合物 C 1 3 5 4 の調製：

THF (5.00 mL) および H₂O (1.00 mL) 中の C 1 3 - 5 4 - B (800.00 mg、2.38 mmol、1.00 当量) の溶液に、LiOH·H₂O (499.32 mg、11.90 mmol、5.00 当量) を添加した。この混合物を 45℃ で 14 時間攪拌することで、白色の懸濁液を得た。LCMS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (20 mL) でクエンチし、PE (20 mL * 3) で抽出した。水層を HCl (1N) で pH 6 に調整した後、DCM (20 mL * 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、シリカゲルで濾過した。濾液を濃縮すること

50

で、C1354 (500 mg、1.55 mmol、収率 65.14%) を淡黄色の油として得た。

【0726】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 4.66 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.09 – 0.98 (m, 21H)

化合物 K101-C1354-A の調製：

DCM (1.00 mL) 中の (2S)-3-フェニル-2-トリイソプロピルシリルオキシプロパン酸 (87.35 mg、270.84 μmol 、4 当量) の溶液に、DCC (55.88 mg、270.84 μmol 、54.79 μL 、4 当量) を添加した。この混合物を 20°C で 0.5 時間攪拌することで、溶液を得た。その後、DCM (1.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (40 mg、67.71 μmol 、1.00 当量) および DMAP (66.18 mg、541.69 μmol 、8 当量) を添加した。この混合物を 20°C で 14 時間攪拌することで、白色の懸濁液を得た。LCMS および TLC によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を ES5890-150 と合わせた後、 H_2O (15 mL) でクエンチし、DCM (15 mL * 5) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、黄色の油を得た。この黄色の油を分取 TLC (溶出：石油エーテル：酢酸エチル = 4/1) で精製することで、K101-C1354-A (15.00 mg、15.90 μmol 、収率 31.31%) を白色の固体として得た。

10

20

【0727】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 7.33 – 7.27 (m, 6H), 7.25 – 7.15 (m, 8H), 5.65 – 5.55 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.61 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.53 – 2.28 (m, 2H), 1.99 – 1.82 (m, 3H), 1.77 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.03 – 0.96 (m, 21H), 0.91 – 0.80 (m, 6H), 0.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H)

30

化合物 K101-C1354-B の調製：

THF (1 mL) 中の K101-C1354-A (25 mg、27.93 μmol 、1 当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL 、241.82 当量) を添加した。この混合物を 20°C で 14 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS (ES5890-154-P1A) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、黄色の油を得て、この黄色の油を MeOH (10 mL) と溶解させた。この混合物を 40°C で 14 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。この黄色の溶液を濃縮することで、K101-C1354-B を黄色の油として得た。この黄色の油をさらなる精製なしで次の工程に用いた。

40

【0728】

化合物 K101-C1354 の調製：

THF (1 mL) 中の K101-C1354-B (18.23 mg、27.92 μmol 、1 当量) の溶液に、TBAF (1 M、55.84 μL 、2 当量) を添加した。この混合物を 10°C で 14 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS および TLC によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮することで、黄色の油を得た。この黄色の油を分取 TLC (溶出：酢酸エチル：石油エーテル = 3/1) で精製することで、K101-C1354 (3.5 mg、7.05 μmol 、収率 25.24%、純度 100%) を白色の固体として得た。3.5 mg がデリバー (deliver) された。

50

【0729】

LC-MS (m/z) : 519.1 $[M+Na]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.56 (s, 1H), 7.35 – 7.18 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 4.40 (dd, $J=4.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.22 – 2.91 (m, 4H), 2.60 – 2.37 (m, 2H), 2.12 – 1.95 (m, 3H), 1.76 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=18.1$ Hz, 6H), 0.92 – 0.82 (m, 4H)

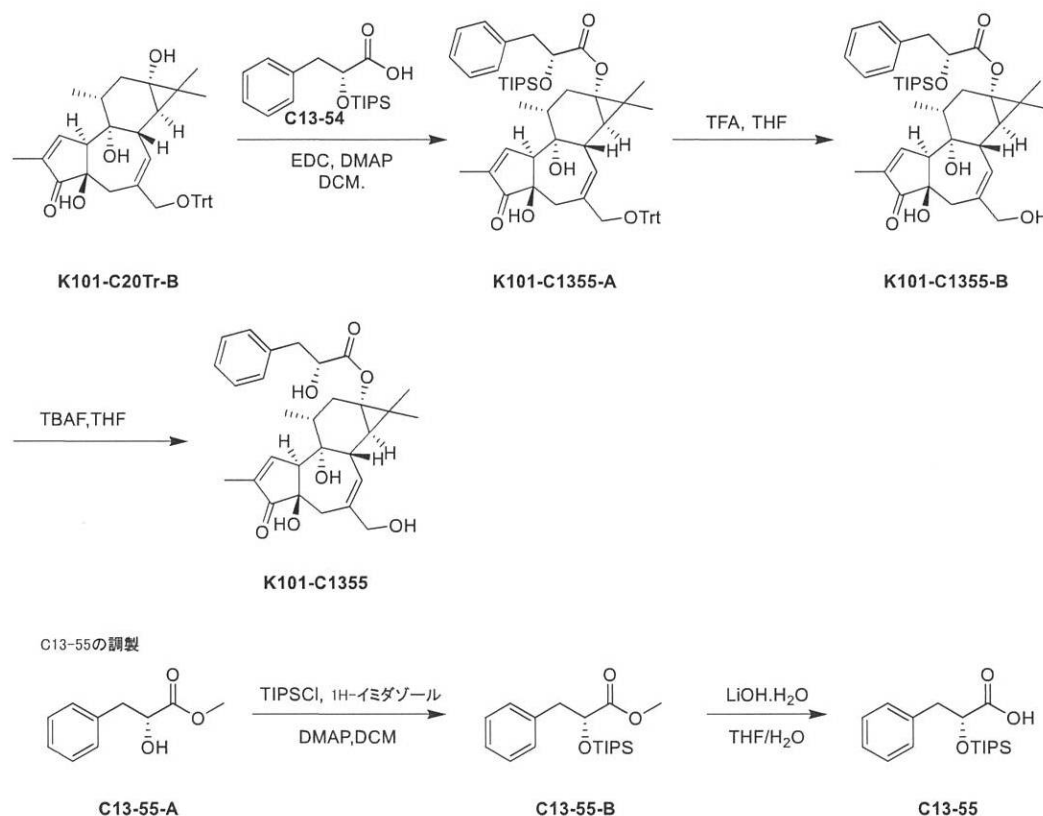
実施例52：K101-C1355の合成スキーム

10

化合物K101-C1355の合成スキームを以下に示す。

【0730】

【化178】



20

30

化合物C13-55-Bの調製：

DCM (1.00 mL) 中のC13-55-B (100.00 mg、601.79 μ mol、1.00 当量) の溶液に、イミダゾール (122.91 mg、1.81 mmol、3.00 当量)、DMAP (73.52 mg、601.79 μ mol、1.00 当量)、およびTIPSCl (139.23 mg、722.15 μ mol、154.70 μ L、1.20 当量) を添加した。この混合物を10℃で12時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LCMSおよびTLC (溶出：PE/EtOAc=5/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和NaHCO₃ (15 mL) でクエンチし、DCM (20 mL * 3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を分取TLC (溶出：PE/EtOAc=5/1) によって精製することで、C13-55-B (150.00 mg、465.10 μ mol、収率77.29%) を無色の油として得た。

40

【0731】

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.26 (m, 5H)

50

), 4.54–4.51 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.09–2.95 (m, 2H), 1.06–0.98 (m, 21H).
【0732】

化合物C13-55の調製:

THF (10.00 mL) / H₂O (2.00 mL) 中のC13-55-B (1.90 g、5.65 mmol、1.00 当量) の溶液に、LiOH・H₂O (1.19 g、28.25 mmol、5.00 当量) を添加した。この混合物を40℃で12時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LCMSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮して残渣を得た。この残渣をHCl (1N) でpH=4に酸性化し、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、C13-55 (1.10 g、3.41 mmol、収率60.37%) を黄色の油として得た。さらなる精製なしで次の工程に用いた。

10

【0733】

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.29–7.19 (m, 5H), 4.59–4.13 (m, 1H), 3.01–2.80 (s, 2H), 3.09–2.95 (m, 2H), 1.22–1.02 (m, 1H), 1.01–0.84 (m, 20H)。

【0734】

化合物K101-C1355-Aの調製:

化合物K101-C1355-Aの調製:

DCM (1.00 mL) 中のK101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol、1.00 当量) の溶液に、C13-55 (32.76 mg、101.57 μmol、2.00 当量) およびDMAP (6.20 mg、50.78 μmol、1.00 当量)、DCC (20.96 mg、101.57 μmol、20.55 μL、2.00 当量) を添加した。この混合物を10℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc=2/1) によって、61.484%の所望の質量が存在しており、23.129%のK101-C20Tr-Bが残存していることが示された。この反応混合物をES5350-274と合わせた。この混合物を、H₂O (10 mL) でクエンチし、DCM (20 mL×3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を分取TLC (溶出: PE/EtOAc=2/1) によって精製することで、K101-C1355-A (0.03 g、33.51 μmol、収率65.99%) を白色の固体として得た。

20

30

【0735】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.46–7.37 (m, 6H), 7.30–7.28 (m, 6H), 7.25–7.22 (m, 8H), 5.59 (s, 1H), 4.49–4.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.10–2.86 (m, 3H), 2.46–2.38 (m, 2H), 2.09–2.05 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.28–1.25 (m, 3H), 1.03–1.02 (m, 18H), 0.97–0.84 (m, 11H), 0.56–0.54 (m, 1H)。

40

【0736】

化合物K101-C1355-Bの調製:

THF (3 mL) 中のK101-C1355-A (0.03 g、33.51 μmol、1 当量) の溶液に、TFA (3.82 mg、33.51 μmol、2.48 μL、1 当量) を添加した。この混合物を10℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をN₂ パージにより濃縮して残渣を得た。この残渣をMeOH (20 mL) に溶解させた。この混合物を40℃で12時間攪拌した。この混合物を濃縮することで、K101-C1355-B (0.022 g、未精製) を黄色の固体として得た。さらなる精製なしで次の工程に用いた。

50

【0737】

化合物 K101-C1355 の調製：

THF (3 mL) 中の K101-C1355-B (0.022 g、33.69 μ mol、1 当量) の溶液に、TBAF (1 M、67.39 μ L、2 当量) を添加した。この混合物を 10℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS および TLC (溶出：EtOAc / PE = 2 / 1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ パージにより濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を分取 TLC (溶出：EtOAc / PE = 3 / 1)、凍結乾燥することで、K101-C1355 (5.3 mg、10.67 μ mol、収率 31.68%) を白色の固体として得た。5.3 mg がデリバー (deliver) された。

10

【0738】

LC-MS (m/z) : 519.1 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 5H), 5.61 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.00-3.96 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93-0.91 (m, 3H), 0.78-0.76 (m, 1H)。

20

【0739】

実施例 53 : K101-C1356 の合成スキーム

化合物 K101-C1356 の合成スキームを以下に示す。

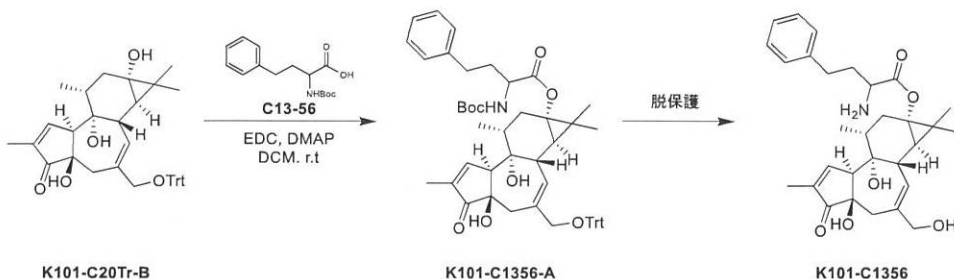
【0740】

30

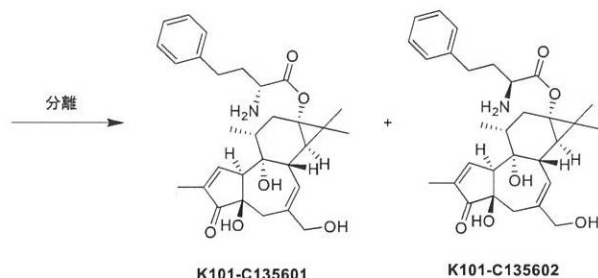
40

50

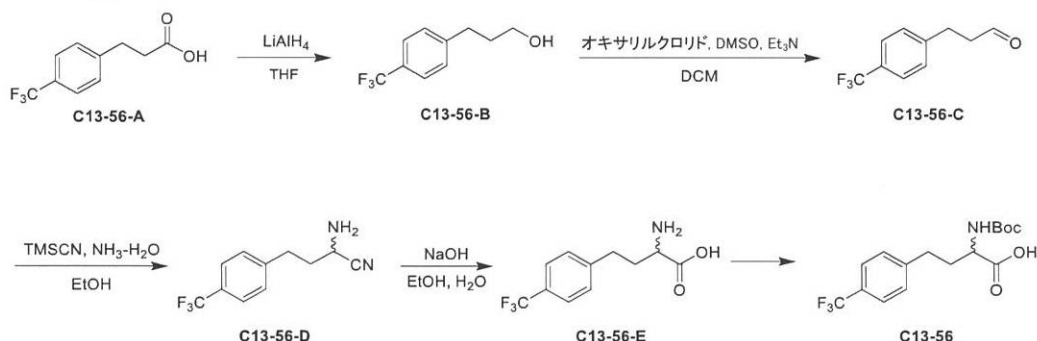
【化 1 7 9】



10



C13-56の調製



20

化合物 C 1 3 - 5 6 - B の調製：

THF (10.00 mL) 中に LiAlH_4 (469.66 mg、12.38 mmol、1.50 当量) を含有する溶液に、THF (10.00 mL) 中の 3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸 (1.80 g、8.25 mmol、1.00 当量) を 0℃ で滴下した。この混合物を 10℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LCMS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (0.47 mL)、NaOH (15%、0.47 mL)、および H_2O (1.41 mL) でクエンチした。この混合物を 0℃ で 20 分間攪拌した。この混合物をセライト濾過した。その濾液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、C1356-B (1.40 g、6.86 mmol、収率 83.11%) を黄色の油として得た。さらなる精製なしで次の工程に用いた。

40

【0741】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55–7.43 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 2H), 3.69–3.68 (m, 2H), 2.76–2.70 (m, 2H), 1.96–1.89 (m, 2H)。

【0742】

化合物 C 1 3 - 5 6 - C の調製：

DCM (15.00 mL) 中の二塩化オキサリル (1.74 g、13.72 mmol、1.20 mL、2.00 当量) の溶液に、を -78°C で滴加した。この混合物を -78°C で 0.5 時間攪拌した。次に、DCM (15.00 mL) 中の C13-56-B (1.

50

40 g、6.86 mmol、1.00 当量) を -78°C で滴下した。この混合物を -78°C で1時間攪拌した。次に、 Et_3N (3.47 g、34.30 mmol、4.75 mL、5.00 当量) を -78°C で滴下した。この混合物を -78°C で2.5時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LCMSおよびTLC (溶出: $\text{PE}/\text{EtOAc}=2/1$) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (30 mL) でクエンチし、 DCM (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出: $\text{PE}/\text{EtOAc}=100\% \text{PE} \sim 10/1$) によって精製することで、 C13-56-C (1.10 g、5.44 mmol、収率79.31%) を黄色の油として得た。

【0743】

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (s, 1H), 7.72–7.56 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 2H), 3.06–3.01 (m, 2H), 2.86–2.81 (m, 2H)。

【0744】

化合物 C13-56-D の調製:

EtOH (2.00 mL) 中の C13-56-C (100.00 mg、494.63 μmol 、1.00 当量) の溶液に、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (208.04 mg、1.48 mmol、228.62 μL 、純度25%、3.00 当量) および TMSCN (58.89 mg、593.56 μmol 、74.54 μL 、1.20 当量) を添加した。この混合物を 10°C で70時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (10 mL) でクエンチし、 DCM (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、 C13-56-D (0.11 g、482.01 μmol 、収率97.45%) を黄色の油として得た。さらなる精製なしで次の工程に用いた。

20

【0745】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59–7.54 (m, 2H), 7.35–7.30 (m, 2H), 3.66–3.58 (m, 1H), 2.99–2.86 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.66–1.64 (m, 2H)。

【0746】

化合物 C13-56-E の調製:

EtOH (2 mL) 中の C13-56-D (0.11 g、482.00 μmol 、1 当量) の溶液に、 NaOH (96.39 mg、2.41 mmol、5 当量) を添加した。この混合物を 40°C で2時間攪拌した。次に、 H_2O (0.4 mL) を添加した。この混合物を 90°C で3時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をさらなる精製なしで次の工程に用いた。

30

【0747】

化合物 C13-56 の調製:

Boc_2O (194.22 mg、889.92 μmol 、204.44 μL 、2 当量) を、 ES5350-284 からの C13-56-E (0.11 g、444.96 μmol 、1 当量) の混合物に添加した。この混合物を 10°C で12時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LCMSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、 PE (15 mL $\times$ 3) で抽出した。水層を HCl (1 N) で $\text{pH}=4$ に酸性化し、 EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、 C13-56 (0.11 g、316.70 μmol 、収率71.18%) を黄色の油として得た。さらなる精製なしで次の工程に用いた。

40

【0748】

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.50 (brs, 1H), 7.66–7.64 (m, 2H), 7.49–7.48 (m, 2H), 6.14 (brs, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.72–2.71 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

50

【0749】

化合物 K101-C1356-A の調製：

DCM (2 mL) 中の K101-C20Tr-B (0.05 g、84.64 μ mol、1 当量) の溶液に、C13-56 (58.79 mg、169.28 μ mol、2 当量)、DMAP (41.36 mg、338.55 μ mol、4 当量)、HOBt (13.72 mg、101.57 μ mol、1.2 当量)、および EDCI (32.45 mg、169.28 μ mol、2 当量) を添加した。この混合物を 40℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS および TLC (溶出：PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。反応物を ES5350-289 と合わせた。この反応混合物を H₂O (15 mL) でクエンチし、DCM (30 mL * 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を分取 TLC (溶出：PE/EtOAc = 2/1) によって精製することで、K101-C1356-A (0.039 g、42.39 μ mol、収率 41.73%) を白色の固体として得た。

10

【0750】

化合物 K101-C1356 の調製：

THF (3 mL) 中の K101-1356-A (0.039 g、42.39 μ mol、1 当量) の溶液に、TFA (1.54 g、13.51 mmol、1 mL、318.63 当量) および Et₃SiH (4.93 mg、42.39 μ mol、6.77 μ L、1 当量) を添加した。この混合物を 10℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LCMS および TLC (溶出：EtOAc/MeOH = 10/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ パージにより濃縮して残渣を得た。この残渣を MeOH (20 mL) で溶解させた。この混合物を 40℃ で 12 時間攪拌した。この混合物を濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物を分取 TLC (溶出：EtOAc/MeOH = 10/1) で精製し、凍結乾燥することで、K101-C135601 (4.7 mg、7.03 μ mol、収率 16.59%、純度 86.45%) を白色の固体として、および K101-C135602 (3.4 mg、5.24 μ mol、収率 12.35%、純度 88.96%) を白色の固体として、得た。4.7 mg および 3.4 mg がデリバ- (deliver) された。

20

【0751】

K101-C135601 LC-MS (m/z) : 600.2 [M+Na]⁺
K101-C135601 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62-7.58 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.93 (m, 4H)。

30

【0752】

K101-C135602 LC-MS (m/z) : 600.0 [M+Na]⁺
K101-C135602 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62-7.57 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 5.63-5.60 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.20-1.91 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.97-0.93 (m, 4H)。

40

【0753】

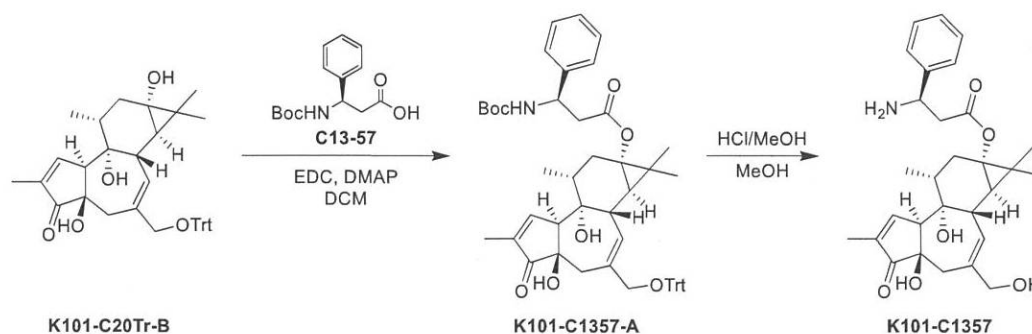
実施例 54 : K101-C1357 の合成スキーム

50

化合物 K101-C1357 の合成スキームを以下に示す。

【0754】

【化180】



10

化合物 K101-C1357-A の調製

DCM (1 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) および C13-57 (40.42 mg、152.35 μmol 、3 当量) の溶液に、EDC (58.41 mg、304.70 μmol 、6 当量) および DMAP (37.22 mg、304.70 μmol 、6 当量) を添加した。この混合物を 20°C で 16 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。反応が完了していることが、LC-MS によって検出された。この反応液を H₂O (20 mL) で希釈し、DCM (10 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 3/1、SiO₂) で精製することで、K101-C1357-A (16.00 mg、19.09 μmol 、収率 37.60%) を白色の固体として得た。

20

【0755】

化合物 K101-C1357 の調製

MeOH (0.50 mL) 中の K101-C1357-A (16.00 mg、19.09 μmol 、1 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4 M、0.50 mL、104.75 当量) を添加した。この溶液を 20°C で 12 時間攪拌することで、黒色の溶液を得た。LC-MS で検出したところ、反応は完了していた。この反応液を N₂ 下で濃縮することで、黄色の固体を得て、それを次に、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 20% ~ 50%、10 分間) で精製することで、K101-C1357 (1.2 mg、1.97 μmol 、収率 10.31%、純度 91.34%、TFA 塩) を白色の固体として得た。

30

【0756】

LC-MS (m/z): 518.1 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 5.57-5.58 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.16-3.04 (m, 3H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 7.0, 14.8 Hz, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.71-1.72 (m, 3H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 5H)。

40

【0757】

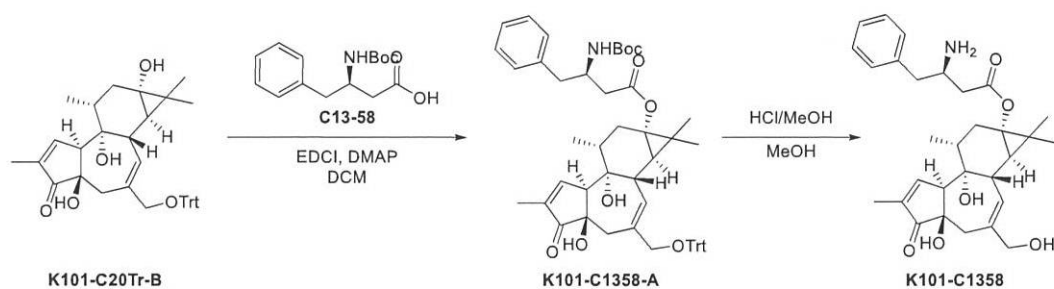
実施例 55: K101-C1358 の合成スキーム

K101-C1358 の合成スキームを以下に示す。

50

【0758】

【化181】



10

化合物 K101-C1358-A の調製

DCM (1.00 mL) 中の K101-C20Tr-B (30.00 mg、50.78 μmol 、1.00 当量) および C13-58 (35.46 mg、126.96 μmol 、2.50 当量) の溶液に、EDC (58.41 mg、304.70 μmol 、6 当量) および DMAP (18.61 mg、152.35 μmol 、3 当量) を添加した。この混合物を 15℃ で 18 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS で検出したところ、反応は完了していた。この反応液を第 2 調製物と合わせ、これを次に、H₂O (20 mL) で希釈し、DCM (10 mL $\times$ 5) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、黄色の溶液を得た。この生成物を分取 TLC (PE/EtOAc = 3/1、SiO₂) で精製することで、K101-C1358-A (39 mg、45.77 μmol 、収率 90.13%) を黄色の固体として得た。

20

【0759】

化合物 K101-C1358 の調製

MeOH (0.5 mL) 中の K101-C1358-A (39.00 mg、45.77 μmol 、1.00 当量) の溶液に、HCl/MeOH (4 M、500 μL 、43.70 当量) を添加した。この溶液を 10℃ で 16 時間攪拌することで、黒色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応液を H₂O (25 mL) で希釈し、DCM (10 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 20% ~ 50%、10 分間) で精製した。分離した層を凍結乾燥することで、K101-C1358 (5.00 mg、9.81 μmol 、収率 21.43%、純度 92.55%、TFA 塩) を淡黄色の固体として得た。

30

【0760】

LC-MS (m/z): 532.1 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.40–7.36 (m, 2H), 7.34–7.31 (m, 1H), 7.30–7.27 (m, 2H), 5.61–5.59 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.16–3.15 (m, 1H), 3.06–3.02 (m, 2H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.77–2.71 (m, 1H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.55–2.49 (m, 1H), 2.44–2.38 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.75–1.74 (m, 3H), 1.55–1.48 (m, 1H), 1.30–1.22 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.92–0.89 (m, 4H)。

40

【0761】

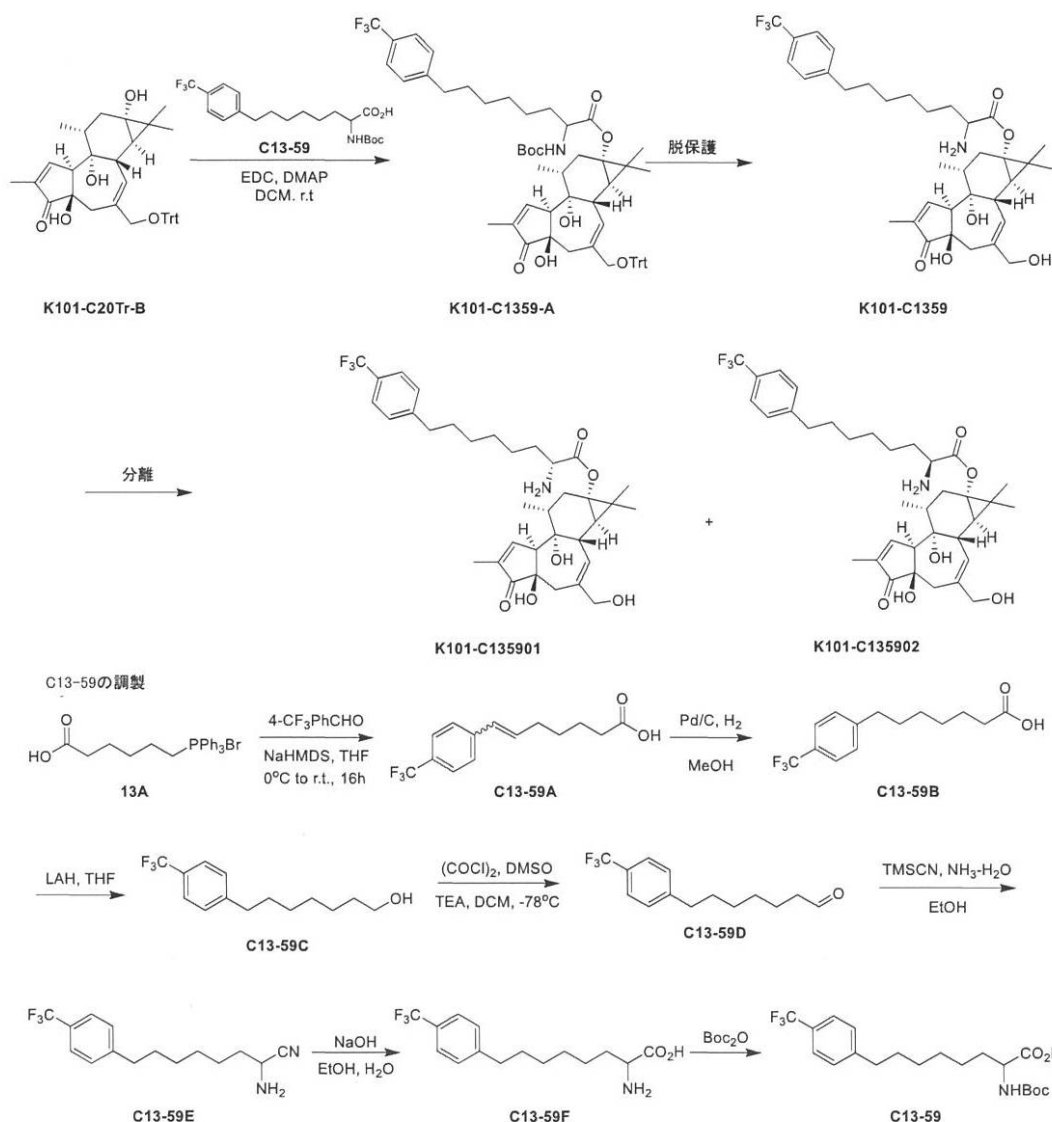
実施例 56: K101-C1359 の合成スキーム

50

K101-C1359の合成スキームを以下に示す。

【0762】

【化182】



10

20

30

40

50

化合物C13-59Aの調製

THF (40 mL) 中の13A (13.13 g、28.72 mmol、1当量) の溶液に、NaHMDS (1M、57.43 mL、2当量) を0°Cで滴下した。この混合物を0°Cで0.5°C攪拌した後、THF (20 mL) 中の4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (5 g、28.72 mmol、3.85 mL、1当量) を0°Cで添加した。この混合物を10°Cで15.5時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: EtOAc / PE = 2 / 1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O (40 mL) でクエンチし、PE (50 mL × 3) で抽出した。水層をHCl (1N) でpH 4に調整し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出: PE / EtOAc = 10% ~ 50%) で精製することで、C13-59A (5.9 g、21.67 mmol、収率75.46%) を黄色の固体として得た。

【0763】

化合物C13-59Bの調製

MeOH (80 mL) 中のC13-59A (5.9 g、21.67 mmol、1当量) の溶液に、Pd-C (10%、590 mg) をN₂下で添加した。この懸濁液に真空脱気

および H_2 パージを数回行った。この混合物を H_2 (15 psi) 下、 $10^\circ C$ で 12 時間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。HPLC によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をセライト濾過し、その濾液を濃縮することで、C13-59B (5.7 g、20.78 mmol、収率 95.90%) を黄色の固体として得た。

【0764】

化合物 C13-59C の調製

THF (30 mL) 中に LiAlH₄ (1.58 g、41.56 mmol、2 当量) を含有する溶液に、THF (30 mL) 中の C13-59B (5.7 g、20.78 mmol、1 当量) を $0^\circ C$ で滴下した。この混合物を $10^\circ C$ で 16 時間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を、 H_2O (1.58 mL) および NaOH 水溶液 (1.58 mL) と、その後の追加の H_2O (4.74 mL) とでクエンチした。この混合物を濾過し、濃縮することで、C13-59C (4.7 g、18.06 mmol、収率 86.89%) を無色の油として得た。

10

【0765】

化合物 C13-59D の調製

DCM (30 mL) 中の二塩化オキサリル (4.58 g、36.11 mmol、3.16 mL、2 当量) の溶液に、DMSO (7.05 g、90.28 mmol、7.05 mL、5 当量) を $-78^\circ C$ で滴加した。この混合物を $-78^\circ C$ で 0.5 時間攪拌した後、DCM (20 mL) 中の C13-59C (4.7 g、18.06 mmol、1 当量) を $-78^\circ C$ で添加した。この混合物を $-78^\circ C$ で 1 時間攪拌した後、Et₃N (9.14 g、90.28 mmol、12.57 mL、5 当量) を $-78^\circ C$ で滴下した。この混合物を $20^\circ C$ で 2.5 時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。TLC (溶出: PE/EtOAc = 5/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (40 mL) でクエンチし、DCM (50 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出: PE/EtOAc = 100% PE ~ 5/1) で精製することで、C13-59D (2.6 g、10.07 mmol、収率 55.75%) を無色の油として得た。

20

【0766】

化合物 C13-59E の調製

EtOH (30 mL) 中の C13-59D (2.6 g、10.07 mmol、1 当量) の溶液に、NH₃ · H₂O (14.11 g、100.67 mmol、15.51 mL、純度 25%、10 当量) および TMSCN (2.00 g、20.13 mmol、2.52 mL、2 当量) を添加した。この混合物を $10^\circ C$ で 16 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、所望の質量の存在が示されたが、いくつかの反応物が残存していることも示された。この混合物を $10^\circ C$ でさらに 70 時間攪拌した。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H_2O (30 mL) でクエンチし、DCM (40 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、C13-59E (3.1 g、未精製) を黄色の油として得た。

30

【0767】

化合物 C13-59F の調製

EtOH (30 mL) 中の C13-59E (3.1 g、10.90 mmol、1 当量) の溶液に、NaOH (1.31 g、32.71 mmol、3 当量) を添加した。この混合物を $40^\circ C$ で 2 時間攪拌した後、 H_2O (6 mL) を添加した。この混合物を $90^\circ C$ で 4 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。

40

【0768】

化合物 C13-59 の調製

Boc₂O (4.76 g、21.82 mmol、5.01 mL、2 当量) を THF (20 mL) 中の C13-59E (3.31 g、10.91 mmol、1 当量) の調製物に添

50

加し、その混合物を10℃で16時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LC-MSおよびTLC（溶出：EtOAc／PE＝2／1、50μL AcOH）によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮し、得られた残渣をH₂O（30mL）で希釈し、PE／MTBE（5／1、40mL×3）で抽出した。水層をHCl（1N）でpH4に調整し、EtOAc（50mL×3）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、生成物をフラッシュカラム（溶出：PE／EtOAc＝100％PE～40％）で精製することで、C13-59（1.6g、3.97mmol、収率36.35％）を黄色の油として得た。

【0769】

化合物K101-C1359-Aの調製

DCM（3mL）中のK101-C20Tr-B（50mg、84.64μmol、1当量）の溶液に、C13-59（68.29mg、169.28μmol、2当量）、DMAP（41.36mg、338.55μmol、4当量）、HOBt（13.72mg、101.57μmol、1.2当量）、およびEDC（32.45mg、169.28μmol、2当量）を添加した。この混合物を40℃で12時間攪拌した。LC-MSによって、K101-C20Tr-Bが残存していることが示された。この混合物を40℃でさらに16時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC（溶出：PE／EtOAc＝2／1）によって、反応が完了していることが示された。この混合物をK101-C1359-Aの第2調製物と合わせ、合わせた混合物を飽和NaHCO₃（15mL）でクエンチした。DCM（30mL×3）で抽出後、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC（溶出：PE／EtOAc＝2／1）で精製することで、K101-C1359-A（53mg、54.29μmol、収率53.46％）を白色の固体として得た。

【0770】

化合物K101-C1359の調製

THF（3mL）中のK101-C1359-A（53mg、54.29μmol、1当量）の溶液に、TFA（1.54g、13.51mmol、1mL、248.76当量）およびEt₃SiH（6.31mg、54.29μmol、8.67μL、1当量）を添加した。この混合物を10℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をN₂により濃縮した。得られた残渣MeOH（20mL）に溶解させ、この混合物を40℃で12時間攪拌した。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この混合物を濃縮し、その生成物をDCM（20mL）に溶解させ、飽和NaHCO₃でpH8に調整した。水層をDCM（20mL×3）で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC（溶出：DCM／MeOH＝10／1）で精製することで、13mgのP1および14mgのP2を得た。これらのP1およびP2生成物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm；移動相：[A：水（0.1％TFA）-B：ACN]；B％：30％～60％、10分間）で精製することで、K101-C135901（10.2mg、13.64μmol、収率25.12％、純度100％、TFA）およびK101-C135902（9.8mg、12.53μmol、収率23.07％、純度95.59％、TFA）を、また白色の固体として得た。この調製物は以下の副生成物を黄色の油として含有していた：[(21R, 22S, 23S, 24R, 32S, 33R, 34R)-33, 34-ジヒドロキシ-26-(ヒロドキシメチル)-21, 25, 31, 31-テトラメチル-27-オキソ-32-テトラシクロペンタデカ-10(26), 11(25)-ジエニル] 2-アミノ-8-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]オクタノート（約1.0mg、TFA）および[(21R, 22S, 23S, 24R, 32S, 33R, 34R)-33, 34-ジヒドロキシ-26-(ヒロドキシメチル)-21, 25, 31, 31-テトラメチル-27-オキソ-32-テトラシクロペンタデカ-10(26), 11(25)-ジエニル] 2-アミノ-8-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]オクタノ

10

20

30

40

50

アート（約 0.8 mg、TFA）。

【0771】

K101-C135901: LC-MS (m/z): 656.2 [M+Na]⁺

K101-C135901: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58-7.56 (m, 3H), 7.40-7.38 (m, 2H), 5.62-5.61 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H) 3.58 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 7H), 1.40-1.39 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93-0.90 (m, 4H)。 10

【0772】

K101-C135902: LC-MS (m/z): 656.2 [M+Na]⁺

K101-C135902: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58-7.56 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 2H), 5.63-5.62 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H) 3.50 (s, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 7H), 1.41-1.40 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.96-0.90 (m, 4H)。 20

【0773】

実施例 57: K101-C1361 の合成スキーム

K101-C1361 の合成スキームを以下に示す。

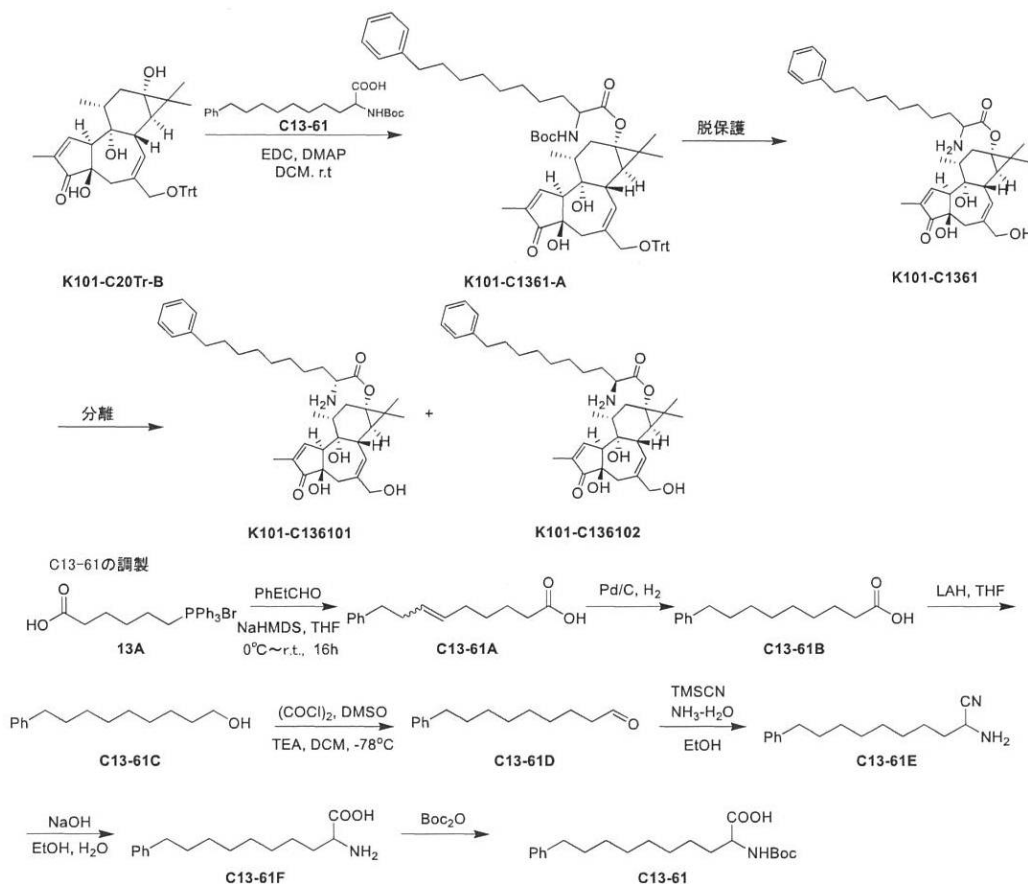
【0774】

30

40

50

【化 1 8 3】



10

20

化合物 C 1 3 - 6 1 A の調製

THF (50 mL) 中の C 1 3 A (13.63 g、29.81 mmol、1 当量) の溶液に、NaHMDs (1 M、59.62 mL、2 当量) を 0℃ で添加した。0℃ で 0.5 時間攪拌後、THF (50 mL) 中の 3-フェニルプロパナール (4 g、29.81 mmol、3.92 mL、1 当量) を 0℃ で滴下した。この混合物を 10℃ で 64.5 時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。LC-MS および TLC (EtOAc : PE = 2 : 1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (50 mL) でクエンチし、PE (50 mL × 3) で抽出した。水層を HCl (1 N) で pH 3 に調整し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した後、フラッシュカラム (PE / EtOAc = 5% ~ 40%) で精製することで、C 1 3 - 6 1 A (5.55 g、23.90 mmol、収率 80.18%) を黄色の油として得た。

30

【0 7 7 5】

化合物 C 1 3 - 6 1 B の調製

K 1 3 - 6 1 A (5.55 g、23.90 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (550 mg) を H₂ (48.28 mg、23.90 mmol) 下で添加した。この懸濁液に真空脱気および H₂ パージを数回行った。この混合物を H₂ (15 psi) 下、10℃ で 16 時間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。HPLC によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をセライト濾過した後、濃縮することで、C 1 3 - 6 1 B (5.27 g、22.49 mmol、収率 94.09%) を白色のゴムとして得た。

40

【0 7 7 6】

化合物 C 1 3 - 6 1 C の調製

THF (100 mL) 中に LiAlH₄ (1.71 g、44.98 mmol、2 当量)

50

を含有する溶液に、THF (100 mL) 中の C1361-B (5.27 g、22.49 mmol、1 当量) の調製物を 0℃ で滴下した。この混合物を 10℃ で 16 時間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (1.7 mL) および NaOH (1.7 mL) 水溶液と、その後の追加の H₂O (5.1 mL) でクエンチした。この混合物を濾過し、濃縮することで、C13-61C (3.63 g、16.47 mmol、収率 73.26%) を無色の油として得た。

【0777】

化合物 C13-61D の調製

DCM (100 mL) 中の (COCl)₂ (3.46 g、27.23 mmol、2.38 mL、2 当量) の溶液に、DMSO (5.32 g、68.07 mmol、5.32 mL、5 当量) を -78℃ で滴下した。この混合物を -78℃ で 0.5 時間攪拌した。DCM (100 mL) 中の C1361-C (3 g、13.61 mmol、1 当量) の調製物を -78℃ で添加し、得られた混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。TEA (6.89 g、68.07 mmol、9.48 mL、5 当量) を -78℃ で滴下し、その混合物を 20℃ で 2.5 時間攪拌することで、黄色の懸濁液を得た。TLC (溶出: PE/EtOAc = 5/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (40 mL) でクエンチし、DCM (40 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出: PE/EtOAc = 100% PE ~ 20/1) で精製することで、C13-61D を黄色の油として得た。

10

20

【0778】

化合物 C13-61E の調製

EtOH (20 mL) 中の C13-61D (1.7 g、7.79 mmol、1 当量) の溶液に、NH₃ · H₂O (10.91 g、77.86 mmol、11.99 mL、純度 25%、10 当量) および TMSCN (1.16 g、11.68 mmol、1.46 mL、1.5 当量) を添加した。この混合物を 15℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、所望の質量が存在しているが、いくつかの C13-61D が未反応のままであることが示された。この混合物を 15℃ でさらに 18 時間攪拌した。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、DCM (25 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、C13-61E (1.6 g、6.55 mmol、収率 84.09%) を黄色の油として得た。この調製物をさらなる精製なしで用いた。

30

【0779】

化合物 C13-61F の調製

EtOH (2 mL) 中の C13-61E (270 mg、1.10 mmol、1 当量) の溶液に、NaOH (132.57 mg、3.31 mmol、3 当量) を添加し、その混合物を 40℃ で 2 時間攪拌した。H₂O (0.1 mL) の添加後、その混合物を 90℃ で 4 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この調製物をさらなる精製なしで用いた。

40

【0780】

化合物 C13-61 の調製

Boc₂O (482.26 mg、2.21 mmol、507.64 μL、2 当量) を THF (5 mL) 中の C13-61F (290.99 mg、1.10 mmol、1 当量) の調製物に添加し、その混合物を 15℃ で 4 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: EtOAc/PE = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (10 mL) および PE (10 mL × 3) で希釈し、水層を HCl (1 N) で pH 3 に調整した。この混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出: PE/EtOAc = 0% ~ 50%) で精製すること

50

で、C13-61 (150 mg、412.67 μ mol、収率37.35%)を黄色の油として得た。

【0781】

化合物K101-C1361-Aの調製

DCM (2 mL) 中のK101-C20Tr-B (70 mg、118.49 μ mol、1当量)の溶液に、C13-61 (86.14 mg、236.99 μ mol、2当量)、DMAP (57.90 mg、473.98 μ mol、4当量)、HOBt (16.01 mg、118.49 μ mol、1当量)、およびEDC (45.43 mg、236.99 μ mol、2当量)を添加した。この混合物を40℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc=2/1)によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和NaHCO₃ (10 mL)でクエンチし、DCM (20 mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、得られた生成物を、分取TLC (溶出: PE/EtOAc=2/1)で精製することで、K101-C1361-A (62 mg、66.22 μ mol、収率55.89%)を白色の固体として得た。

10

【0782】

化合物K101-C1361の調製

THF (3 mL) 中のK101-C1361-A (62 mg、66.22 μ mol、1当量)の溶液に、TFA (1.54 g、13.51 mmol、1 mL、203.95当量)およびEt₃SiH (7.70 mg、66.22 μ mol、10.58 μ L、1当量)を添加した。この混合物を15℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をN₂により濃縮し、得られた残渣をMeOH (20 mL)に溶解させた。この混合物を30℃で12時間攪拌した。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濃縮し、DCM (30 mL)に溶解させ、その溶液を飽和NaHCO₃でpH8に調整した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: DCM/MeOH=10/1)で精製することで、K101-C136101 (12.2 mg、20.19 μ mol、収率30.49%、純度98.26%)およびK101-C136102 (15.6 mg、25.77 μ mol、収率38.91%、純度98.09%)を白色の固体として得た。

20

30

【0783】

K101-C136101: LC-MS (m/z): 616.2 [M+Na]⁺
K101-C136101: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 5.6-5.61 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.51-3.50 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 8H), 1.35-1.31 (m, 10H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 4H)。

40

【0784】

K101-C136102: LC-MS (m/z): 616.3 [M+Na]⁺
K101-C136102: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 5.6-5.61 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.46-3.45 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 8H), 1.36-1.26 (m, 10H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.92 (m, 4H)。

50

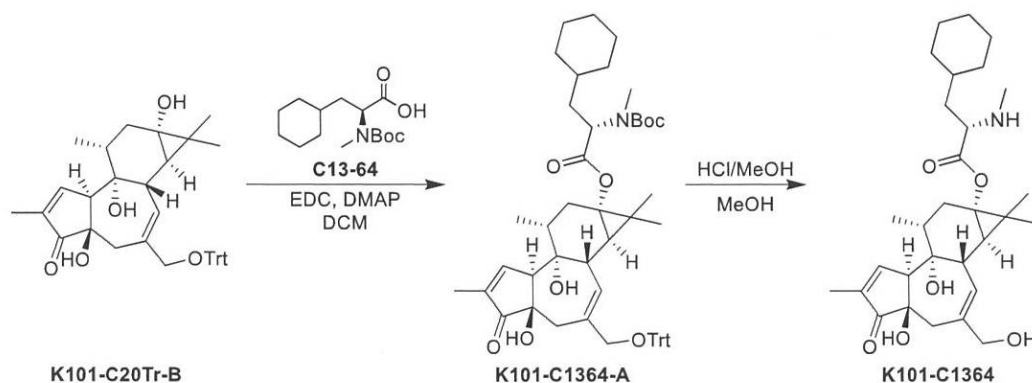
【0785】

実施例58：K101-C1364の合成スキーム

K101-C1364の合成スキームを以下に示す。

【0786】

【化184】



10

化合物K101-C1364-Aの調製

DCM (1 mL) 中のK101-C20Tr-B (30 mg、50.78 μ mol、1当量) およびC13-64 (36.23 mg、126.96 μ mol、2.5当量) の溶液に、EDC (48.68 mg、253.92 μ mol、5当量) およびDMAP (18.61 mg、152.35 μ mol、3当量) を添加した。この混合物を20℃で5時間攪拌することで、淡黄色の溶液を得た。LC-MSで検出したところ、反応は完了していた。この反応液をK101-C20Tr-B (5 mg) と合わせ、H₂O (10 mL) で希釈し、DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、黄色のゴムを得た。この生成物を分取TLC (PE/EtOAc = 3/1、SiO₂) で精製することで、K101-C1364-A (23.6 mg、27.50 μ mol、収率54.16%) を黄色の固体として得た。

20

【0787】

化合物K101-C1364の調製

MeOH (0.5 mL) 中のK101-C1364-A (23.6 mg、27.50 μ mol、1当量) の溶液に、HCl/MeOH (4 M、0.5 mL、72.72当量) を添加し、その混合物を20℃で2時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSで検出したところ、反応は完了していた。この反応液をH₂O (2 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でpH 7まで中和し、DCM (5 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取TLC (DCM/MeOH = 10/1、SiO₂) で精製することで、K101-C1364 (3.5 mg、6.79 μ mol、収率24.68%、純度100%) を白色の固体として得た。

30

【0788】

LC-MS (m/z) : 538.1 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 5.60–5.61 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.00–3.88 (m, 2H), 3.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.20–3.15 (m, 1H), 3.07–3.10 (m, 1H), 2.57–2.39 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20–2.11 (m, 1H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.79–1.82 (m, 1H), 1.74–1.75 (m, 4H), 1.69–1.71 (m, 3H), 1.59–1.46 (m, 3H), 1.31–1.22 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.94–0.87 (m, 5H)。

40

50

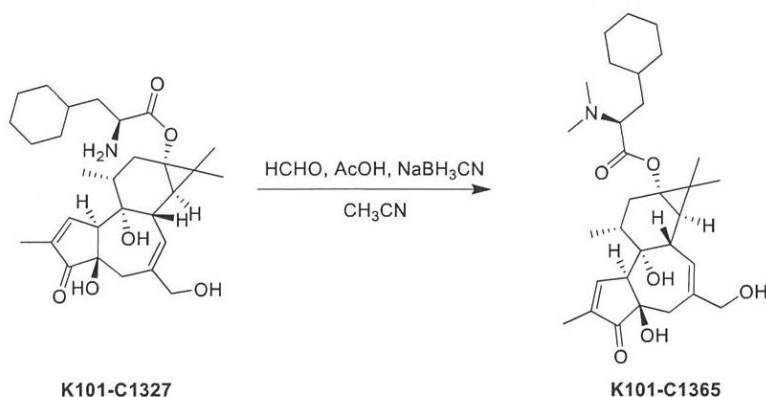
【0789】

実施例59：K101-C1365の合成スキーム

K101-C1365の合成スキームを以下に示す。

【0790】

【化185】



10

化合物K101-C1365の調製

CH₃CN (0.5 mL) 中のK101-C1327 (5.00 mg、9.97 μmol、1当量) の溶液に、ホルムアルデヒド (8.09 mg、99.67 μmol、7.42 μL、10当量) およびAcOH (598.54 μg、9.97 μmol、0.57 μL、1当量) を添加した。20℃で5分間攪拌後、NaBH₃CN (3.76 mg、59.80 μmol、6当量) を分割して添加し、その混合物を20℃で14時間攪拌することで、無色の溶液を得た。LC-MSによって、所望のMS種の存在が示された。この反応液を飽和NaHCO₃ (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮することで、粗生成物を黄色の固体として得た。この生成物を分取TLC (SiO₂、DCM:MeOH=10:1) で精製することで、黄色の固体を得た。この生成物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm; 移動相: [A: 水 (0.05% HCl) - B: ACN]; B% : 20%~50%、10分間) でさらに精製することで、K101-C1365 (1.5 mg、2.83 μmol、収率20.29%) を白色の固体として得た。

20

30

【0791】

LC-MS (m/z) : 552.2 [M+Na]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.56-2.43 (m, 3H), 2.30-2.28 (m, 1H), 1.94-1.45 (m, 15H), 1.32-1.29 (m, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H)。

40

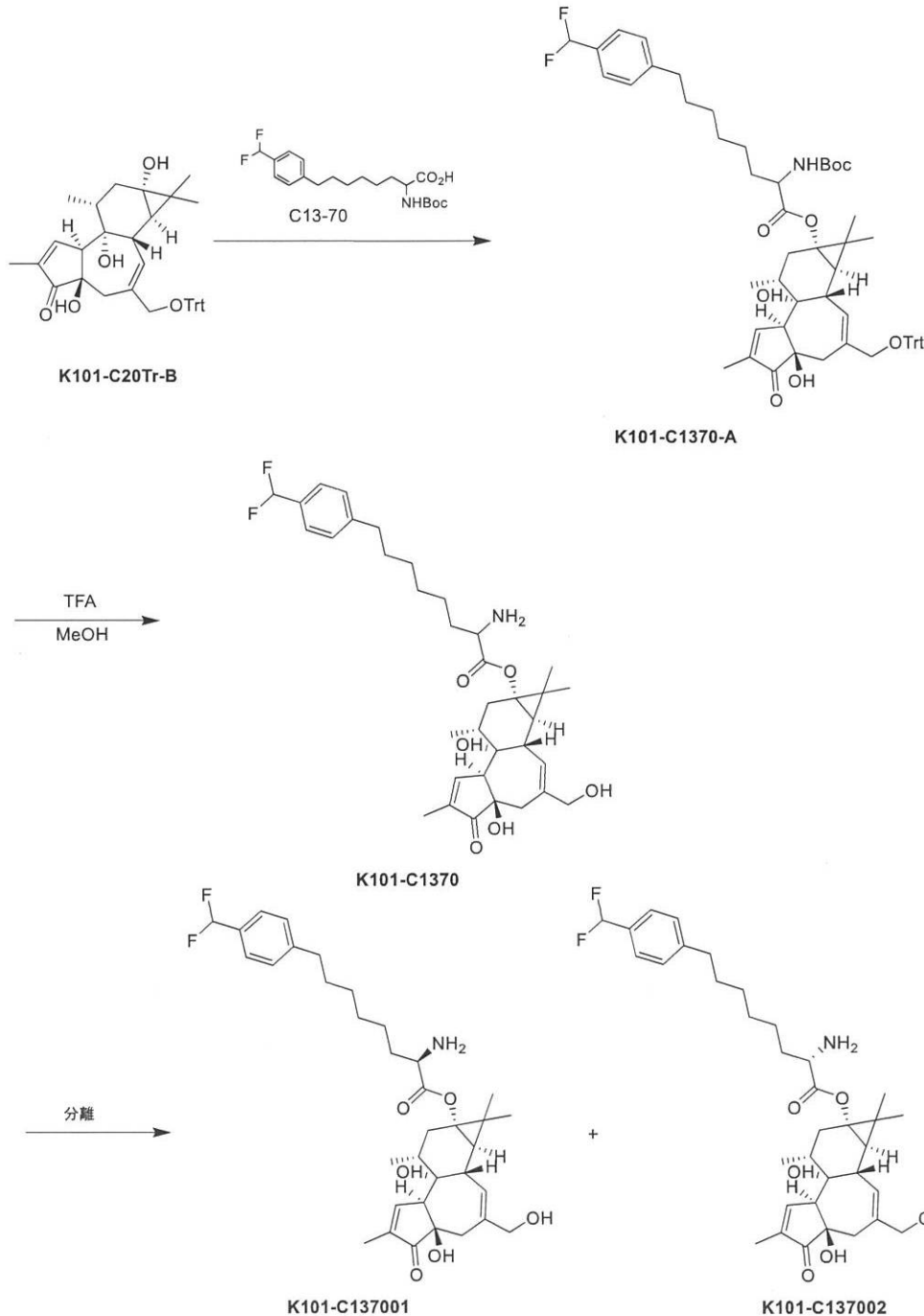
【0792】

実施例60：K101-C1370の合成スキーム

K101-C1370の合成スキームを以下に示す。

【0793】

【化 1 8 6】



化合物 K101-C1370-A の調製

DCM (1 mL) 中の K101-C20Tr-B (30 mg、50.78 μmol 、1 当量) および K101-C13-70 (29.36 mg、76.17 μmol 、1.5 当量) の溶液に、DMAP (3.10 mg、25.39 μmol 、0.5 当量) および EDC (19.47 mg、101.57 μmol 、2 当量) を添加した。この混合物を 10℃ で 1 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。DCM (3 mL) を添加し、その混合物を濾過し、濃縮した。この生成物を分取 TLC (SiO₂、PE:EtOAc=2:1) で精製することで、K101-C1370-A (42 mg、43.83 μmol 、収率 86.31%) を黄色の油として得た。

【0794】

化合物 K101-C1370 の調製

THF (1 mL) 中の K101-C1370-A (40 mg、41.75 μ mol、1 当量) の溶液に、TFA (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、647.06 当量) を添加した。この混合物を 10℃ で 2 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。この混合物を N₂ で濃縮することで、褐色のゴムを得た。この残渣を MeOH (20 mL) で希釈し、その混合物を 15℃ で 72 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。この最終混合物を濃縮し、その生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μ m; 移動相: [A: 水 (0.1% TFA) - B: ACN]; B%: 35%~45%、10 分間) で精製することで、K101-C137001 (6.5 mg、8.91 μ mol、TFA 塩) および K101-C137002 を白色の固体として得た。K101-C137002 を分取 TLC (溶出: EtOAc/MeOH=10/1) で精製することで、K101-C137002 (6.1 mg、9.91 μ mol) を白色の固体として得た。

10

【0795】

K101-C137001 LC-MS (m/z): 638.3 [M+Na]⁺
K101-C137001 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.87-6.59 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 4H)。

20

K101-C137002 LC-MS (m/z): 638.6 [M+Na]⁺
K101-C137002 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.87-6.58 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.76-1.39 (m, 11H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H)。

30

【0796】

実施例 61: K101-C1373 の合成スキーム

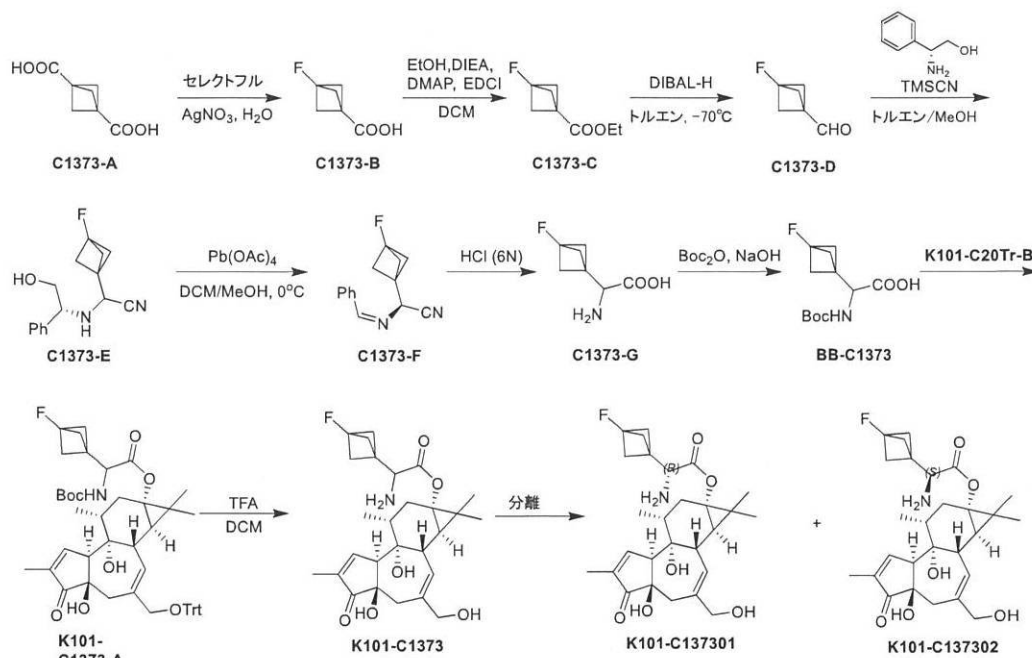
K101-C1373 の合成スキームを以下に示す。

【0797】

40

50

【化 1 8 7】



10

20

化合物 C 1 3 7 3 - B の調製

化合物 C 1 3 7 3 - A (1.5 g、9.61 mmol、1 当量) を H_2O (40 mL) に溶解させ、その混合物に N_2 パージを行った。1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンジテトラフルオロボレート (6.13 g、17.29 mmol、1.8 当量) および AgNO_3 (326.39 mg、1.92 mmol、323.16 μL 、0.2 当量) を添加し、その混合物を N_2 下、 55°C で 12 時間攪拌することで、褐色の懸濁液を得た。TLC (溶出: $\text{EtOAc} = 100\%$) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を濾過し、MTBE (50 mL $\times$ 3) で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、C 1 3 7 3 - B (680 mg、5.23 mmol、収率 54.40%) を黄色の固体として得た。この調製物をさらなる精製なしで用いた。

30

【0798】

化合物 C 1 3 7 3 - C の調製

DCM (10 mL) 中の C 1 3 7 3 - B (680 mg、5.23 mmol、1 当量) の溶液に、 EtOH (481.51 mg、10.45 mmol、611.06 μL 、2 当量)、 DIEA (945.61 mg、7.32 mmol、1.27 mL、1.4 当量)、 DMAP (127.69 mg、1.05 mmol、0.2 当量)、および EDC (1.30 g、6.79 mmol、1.3 当量) を添加した。この混合物を 20°C で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。TLC (溶出: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 3/1$) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を HCl (1 N、30 mL) で洗浄し、 DCM (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、C 1 3 7 3 - C (560 mg、3.54 mmol、収率 67.75%) を黄色の油として得た。

40

【0799】

化合物 C 1 3 7 3 - D の調製

トルエン (5 mL) 中の C 1 3 7 3 - C (560 mg、3.54 mmol、1 当量) の溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (DIBAL-H) (1 M、4.25 mL、1.2 当量) を -70°C で滴加した。この混合物を -70°C で 1.5 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。TLC (溶出: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 3/1$) によって、反応が完了

50

していることが示された。この反応混合物を MeOH (5 mL) でクエンチし、さらなる精製なしで次の工程に用いた。

【0800】

化合物 C1373-E の調製

(2R)-2-アミノ-2-フェニル-エタノール (582.77 mg、4.25 mmol、1.2 当量) に、C1373-D (404 mg、3.54 mmol、1 当量) を添加し、その混合物を 0℃ で 3 時間攪拌した。TMSCN (1.05 g、10.62 mmol、1.33 mL、3 当量) を添加し、その混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。反応を飽和 KF (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出: PE/EtOAc = 1/2) で精製することで、C1373-E (480 mg、1.84 mmol、収率 52.09%) を黄色の油として得た。

10

【0801】

化合物 C1373-F の調製

DCM (10 mL) / MeOH (10 mL) 中の C1373-E (480 mg、1.84 mmol、1 当量) の溶液に、Pb(OAc)₄ (1.23 g、2.77 mmol、1.5 当量) を添加した。この混合物を 0℃ で 15 分間攪拌することで、黄色の溶液を得た。TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ (20 mL) でクエンチし、DCM (15 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、C1373-F (400 mg、1.75 mmol、収率 95.03%) を黄色の油として得た。

20

【0802】

化合物 C1373-G の調製

化合物 C1373-F (0.4 g、1.75 mmol、1 当量) を HCl (6 M、292.06 μL、1 当量) に溶解させ、その混合物を 100℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この生成物を濃縮することで、C1373-G (342 mg、1.75 mmol、収率 99.77%、HCl) を黄色の固体として得た。

30

【0803】

化合物 BB-C1373 の調製

H₂O (3 mL) / ジオキサン (5 mL) 中の C1373-G (342 mg、2.15 mmol、1 当量) の溶液に、NaOH (859.46 mg、21.49 mmol、10 当量) および Boc₂O (703.45 mg、3.22 mmol、740.48 μL、1.5 当量) を添加し、その混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を MBTE (20 mL × 2) で抽出し、水層を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、BB-C1373 (200 mg、771.39 μmol、収率 35.90%) を黄色の固体として得た。

40

【0804】

化合物 K101-C1373-A の調製

DCM (3 mL) 中の K101-C20Tr-B (60 mg、101.57 μmol、1 当量) の溶液に、BB-C1373 (39.50 mg、152.35 μmol、1.5 当量)、DMAP (49.63 mg、406.27 μmol、4 当量)、および EDC (29.21 mg、152.35 μmol、1.5 当量) を添加した。この混合物を 20℃ で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、所望の質量が存在しているが、いくつかの K101-C20Tr-B が未反応のままであることが示された。この混合物を 20℃ でさらに 12 時間攪拌した。LC-MS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物

50

を H_2O (10 mL) でクエンチし、 DCM (15 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出: $\text{PE} / \text{EtOAc} = 100\% \text{PE} \sim 50\%$) で精製することで、 K101-C1373-A (70 mg、84.13 μmol 、収率 82.84%) を褐色の固体として得た。

【0805】

化合物 K101-C1373 の調製

DCM (5 mL) 中の K101-C1373-A (70 mg、84.13 μmol 、1 当量) の溶液に、 TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μL 、80.26 当量) を添加した。この混合物を 20°C で 12 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N_2 により濃縮し、 MeOH (20 mL) に溶解させ、その混合物を 20°C で 12 時間攪拌した。LC-MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N_2 により濃縮した後、 DCM (20 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO_3 (10 mL) で pH 8 に調整した。有機層を分離し、水層を DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取 TLC (溶出: $\text{EtOAc} / \text{MeOH} = 10 / 1$) で精製することで、 K101-C137301 (13.6 mg、26.76 μmol 、収率 31.81%、純度 96.33%) および K101-C137302 (11.6 mg、22.28 μmol 、収率 26.48%、純度 94.03%) を白色の固体として得た。

【0806】

K101-C137301 LC-MS (m/z): 512.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
 K101-C137301 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 5.60–5.59 (m, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.00–3.91 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48–2.40 (m, 2H), 2.21–2.18 (m, 1H), 2.00–1.95 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.46–1.45 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.83–0.76 (m, 4H)。
 K101-C137302 LC-MS (m/z): 512.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$
 K101-C137302 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 5.59–5.58 (m, 1H), 5.27 (brs, 1H), 3.99–3.90 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48–2.41 (m, 2H), 2.05–1.99 (m, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.43–1.42 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.83–0.79 (m, 4H)。

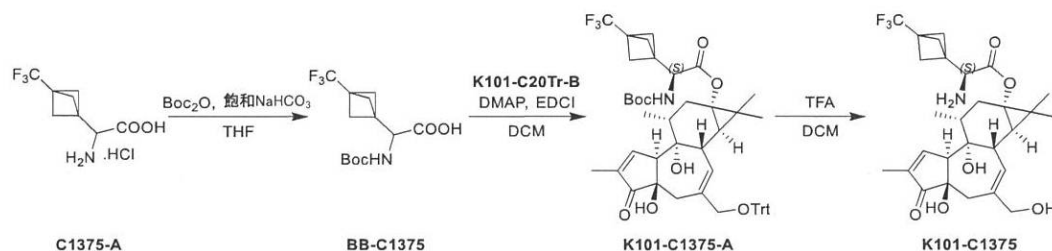
【0807】

実施例 62: K101-C1375 の合成スキーム

K101-C1375 の合成スキームを以下に示す。

【0808】

【化188】



10

20

30

40

50

化合物BB-C1375の調製

THF (2 mL) / H₂O (1 mL) 中のC1375-A (50 mg、203.56 μ mol、1当量、HCl) の溶液に、NaHCO₃ (42.75 mg、508.90 μ mol、19.79 μ L、2.5当量) およびBoc₂O (53.31 mg、244.27 μ mol、56.12 μ L、1.2当量) を0℃で添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をHCl (1N) でpH4に調整し、MBTE (10 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をPE (10 mL) で洗浄することで、BB-C1375 (75 mg、未精製) を白色の固体として得た。

10

【0809】

化合物K101-C1375-Aの調製

DCM (2 mL) 中のK101-C20Tr-B (40 mg、67.71 μ mol、1当量) の溶液に、BB-C1375 (41.88 mg、135.42 μ mol、2当量)、DMAP (33.09 mg、270.84 μ mol、4当量)、HOBt (10.06 mg、74.48 μ mol、1.1当量)、およびEDC (25.96 mg、135.42 μ mol、2当量) を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、所望の質量が存在しているが、いくつかのK101-C20Tr-Bが未反応のままであることが示された。この混合物を20℃でさらに12時間攪拌した。LC-MSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。反応をH₂O (5 mL) でクエンチし、DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) で精製することで、K101-C1375-A (44 mg、49.89 μ mol、収率73.67%) を白色の固体として得た。

20

【0810】

化合物K101-C1375の調製

DCM (3 mL) 中のK101-C1375-A (44 mg、49.89 μ mol、1当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、0.5 mL、135.37当量) を0℃で添加し、その混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をN₂で濃縮し、得られた残渣をMeOH (20 mL) に溶解させた。この混合物を20℃で12時間攪拌した。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この混合物を濃縮することで、粗生成物を得て、これをMBTE (20 mL) に溶解させ、飽和NaHCO₃ (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層をMBTE (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物を分取TLC (溶出: PE/EtOAc = 10/1) で精製することで、K101-C1375 (11.7 mg、20.18 μ mol、収率40.45%、純度93.05%) を白色の固体として得た。

30

【0811】

LC-MS (m/z): 562.2 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 5.64-5.63 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 8H), 1.77 (s, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 4H)。

40

【0812】

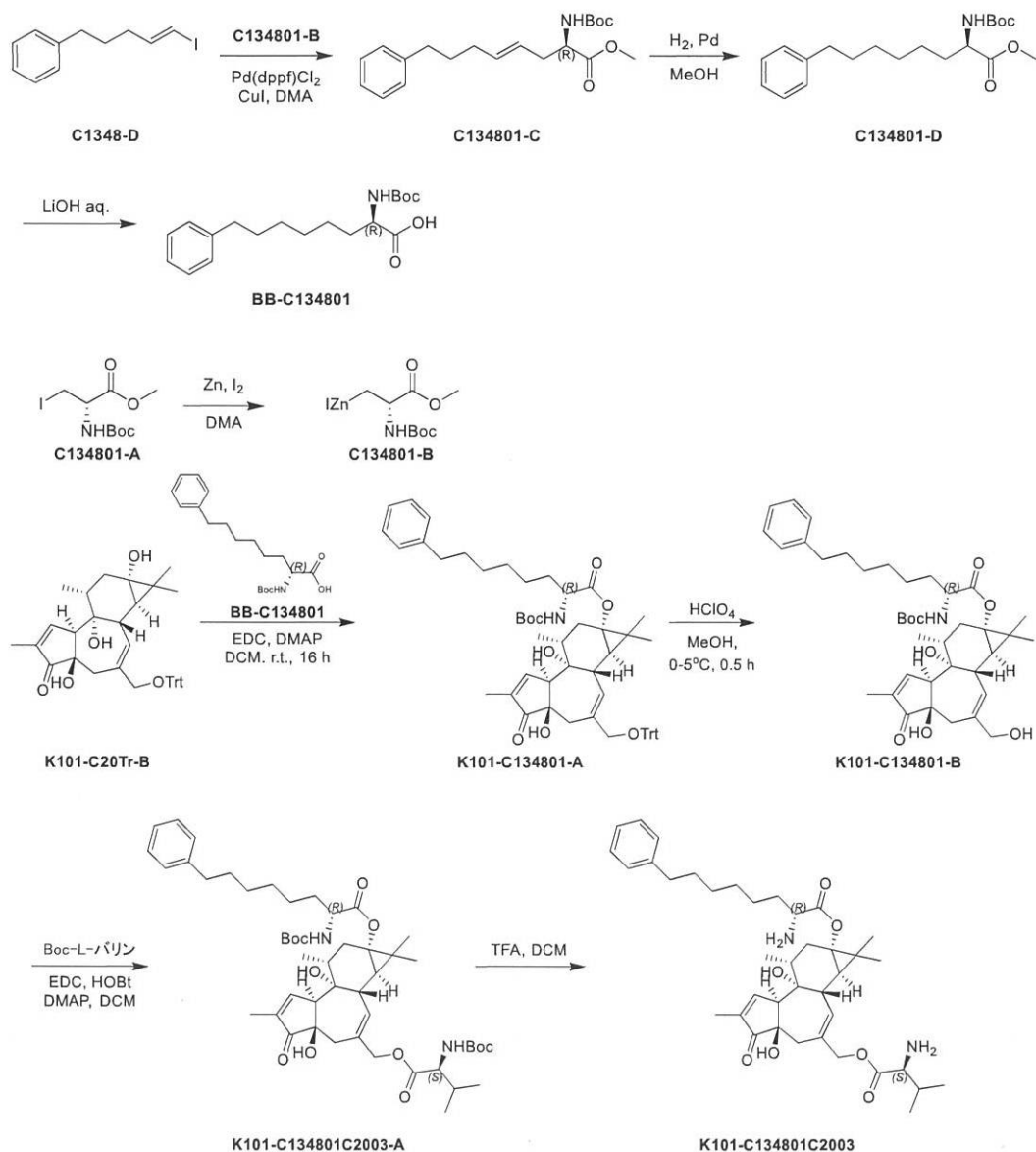
実施例63: K101-C134801C2003の合成スキーム

50

K101-C134801C2003の合成スキームを以下に示す。

【0813】

【化189】



化合物C134801-Cの調製

DMA (2 mL) 中の C1348-D (2 g、7.35 mmol、1 当量) の溶液に、CuI (139.97 mg、734.96 μmol、0.1 当量) および C134801-B (4.06 g、10.29 mmol、1.4 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (537.77 mg、734.96 μmol、0.1 当量) を N₂ 下で添加した。この混合物を N₂ 下、90 °C で 5 時間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE / EtOAc = 3 / 1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (100 mL) でクエンチし、MBTE (40 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出: PE / EtOAc = 100 % PE ~ 20 %) で精製することで、C134801-C (750 mg、2.16 mmol、収率 29.37 %) を黄色の油として得た。

【0814】

化合物C134801-Dの調製

10

20

30

40

50

MeOH (15 mL) 中の C134801-C (0.75 g、2.16 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (500 mg、2.16 mmol、50% 純度、1 当量) を N₂ 下で添加した。この懸濁液に真空脱気および H₂ パージを数回行った。この混合物を H₂ (15 psi) 下、20℃で12時間攪拌した。LC-MSにより反応が完了していることが示されてから、この混合物をセライト濾過した後、濃縮することで、C134801-D (750 mg、2.15 mmol、収率 99.42%) を黒色の油として得た。

【0815】

化合物 BB-C134801 の調製

THF (5 mL) / H₂O (1 mL) 中の C134801-D (750 mg、2.15 mmol、1 当量) の溶液に、LiOH·H₂O (90.06 mg、2.15 mmol、1 当量) を 0℃で添加した。この混合物を 20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 4 に調整し、MBTE (20 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、BB-C134801 (700 mg、2.09 mmol、収率 97.24%) を黄色の油として得た。

10

【0816】

化合物 C134801-B の調製

亜鉛 (6 g) を 1 N HCl 水溶液 (30 mL) で、攪拌しながら 10 分間処理した。この混合物を濾過し、水 (30 mL)、EtOH (30 mL)、およびトルエン (30 mL) で順に洗浄し、真空乾燥させることで、活性化亜鉛粉末を得た。DMA (10 mL) 中の活性化 Zn (2.62 g、40.11 mmol、4 当量) および I₂ (127.24 mg、501.32 μmol、100.98 μL、0.05 当量) の混合物を、20℃で 5 分間攪拌し、DMA (10 mL) 中の C134801-A (3.3 g、10.03 mmol、1 当量) を滴下した。この反応混合物を 20℃で 25 分間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。

20

【0817】

化合物 K101-C134801-A の調製

DCM (3 mL) 中の K101-C20Tr-B (200 mg、338.55 μmol、1 当量) の溶液に、BB-C134801 (193.06 mg、575.54 μmol、1.7 当量)、DMAP (165.44 mg、1.35 mmol、4 当量)、HOBt (50.32 mg、372.41 μmol、1.1 当量)、および EDC (110.33 mg、575.54 μmol、1.7 当量) を添加した。この混合物を 20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、所望の質量の存在が示されたが、いくつかの K101-C20Tr-B が未反応のままであることを示された。この混合物を 20℃でさらに12時間攪拌した後、2 回目の12時間の攪拌を行って、黄色の溶液を得た。LC-MSおよび TLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O (10 mL) でクエンチし、MBTE (15 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出: PE/EtOAc = 100% PE ~ 40%) で精製することで、K101-C134801-A (210 mg、231.23 μmol、収率 68.30%) を黄色の固体として得た。

30

40

【0818】

化合物 K101-C134801-B の調製

MeOH (5 mL) 中の K101-C134801-A (210 mg、231.23 μmol、1 当量) の溶液に、HClO₄ (46.46 mg、462.47 μmol、27.99 μL、2 当量) を 0℃で添加した。この混合物を 0℃で 0.5 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ (10 mL) でクエンチし、MBTE (15 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出: PE/EtOAc = 100% ~ 50%) で精製することで

50

、K101-C134801-B (120 mg、180.22 μ mol、収率77.94%)を黄色の固体として得た。

【0819】

化合物K101-C134801C2003-Aの調製

DMF (3 mL) 中のK101-C134801-B (120 mg、180.22 μ mol、1当量)の溶液に、Boc-L-バリン (78.31 mg、360.44 μ mol、2当量)、DMAP (88.07 mg、720.88 μ mol、4当量)、DIEA (46.58 mg、360.44 μ mol、62.78 μ L、2当量)、およびHATU (137.05 mg、360.44 μ mol、2当量)を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc = 1/1)によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O (15 mL $\times$ 3)でクエンチし、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた後、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出: PE/EtOAc = 100%~40%)で精製することで、K101-C134801C2003-A (120 mg、138.71 μ mol、収率76.97%)を黄色の固体として得た。

10

【0820】

化合物K101-C134801C2003の調製

DCM (3 mL) 中のK101-C134801C2003-A (120 mg、138.71 μ mol、1当量)の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μ L、48.68当量)を添加した。この混合物を0℃で3時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、所望の質量が存在しているが、いくつかのK101-C134801C2003-Aが未反応のままであることが示された。この混合物を20℃でさらに12時間攪拌した。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をN₂で濃縮し、得られた生成物をDCM (20 mL)に溶解した。この溶液を飽和NaHCO₃でpH8に調整後、有機層を分離し、水層をDCM (20 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、K101-C134801C2003 (72.6 mg、103.89 μ mol、収率74.89%、純度95.14%)を白色の固体として得た。

20

【0821】

LC-MS (m/z) : 665.4 [M+H]⁺

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.75 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.70-4.50 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 8H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.0-0.90 (m, 10H)。

【0822】

実施例64: K101-C134802C2003の合成スキーム

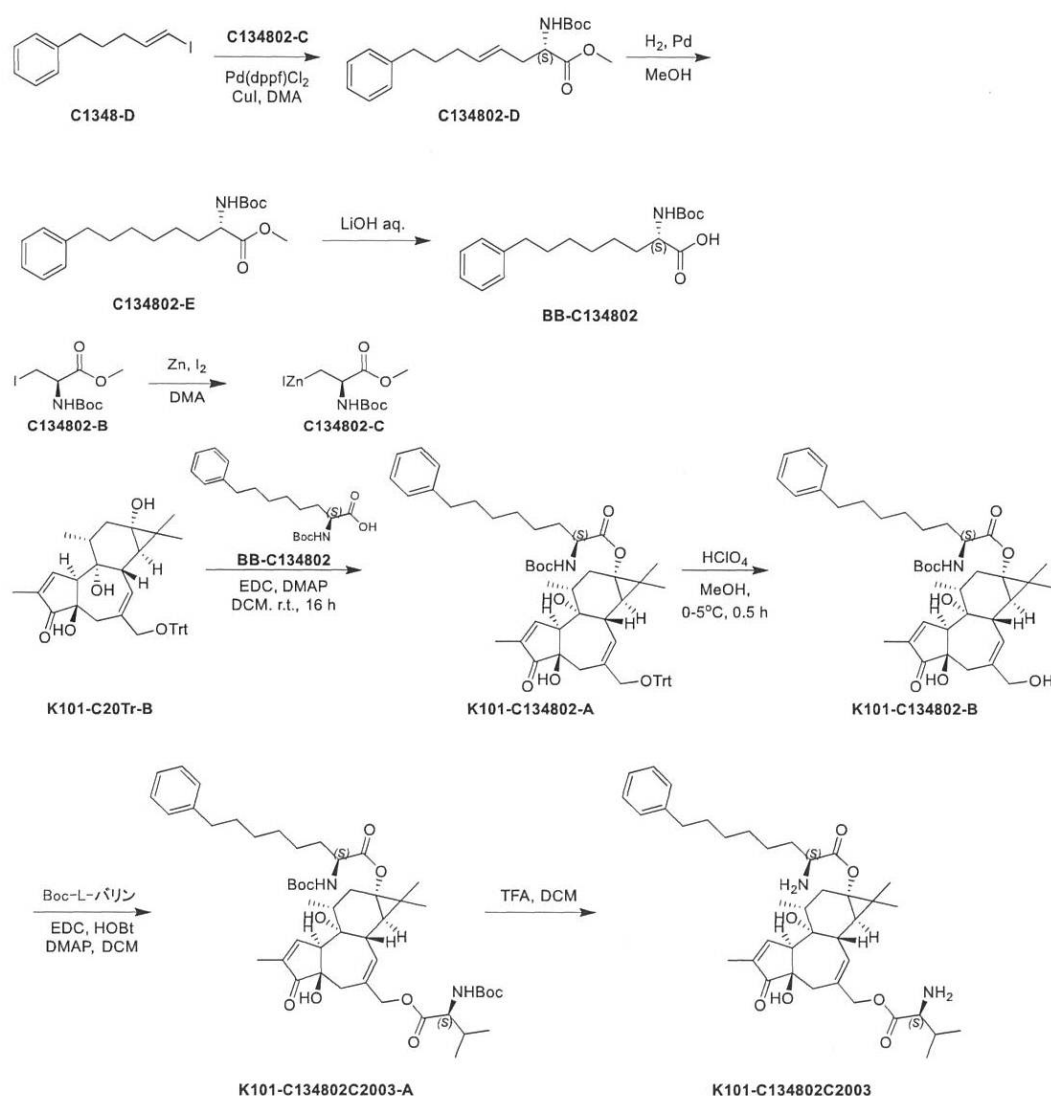
K101-C134802C2003の合成スキームを以下に示す。

40

【0823】

50

【化 1 9 0】



化合物 C 1 3 4 8 0 2 - D の調製

DMA (10 mL) 中の C 1 3 4 8 0 2 - C (4.35 g、11.02 mmol、1.5 当量) の溶液に、CuI (139.97 mg、734.96 μmol、0.1 当量) および C 1 3 4 8 - D (2 g、7.35 mmol、1 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (537.77 mg、734.96 μmol、0.1 当量) を N₂ 下で添加した。この混合物を N₂ 下、90 °C で 12 時間攪拌することで、黒色の懸濁液を得た。LC-MS および TLC (溶出: PE/EtOAc = 4/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を H₂O 200 mL でクエンチし、MBTE (100 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム (溶出: PE/EtOAc = 100% PE ~ 10%) で精製することで、C 1 3 4 8 0 2 - D (1 g、2.88 mmol、収率 39.16%) を黄色の油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.27 (m, 1H), 7.20–7.16 (m, 1H), 5.58–5.1 (m, 1H), 5.34–5.26 (m, 1H), 5.02–5.00 (m, 2H), 4.37–4.32 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62–2.58 (m, 2H), 2.48–2.44 (m, 2H), 2.07–2.02 (m, 2H), 1.71–1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0824】

化合物C134802-Eの調製

MeOH (20 mL) 中のC134802-D (1 g、2.88 mmol、1当量) の溶液に、Pd/C (200 mg、2.88 mmol、純度50%、1当量) をN₂下で添加した。この懸濁液に真空脱気およびH₂ パージを数回行った。この混合物をH₂ (15 psi) 下、20℃で12時間攪拌した。LC-MSにより反応が完了していることが示されてから、この混合物をセライト濾過し、MeOH (60 mL) で洗浄した後、濃縮することで、C134802-E (800 mg、2.29 mmol、収率79.54%) を黄色の油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31–6.98 (m, 5 H), 5.05–4.98 (m, 1 H), 4.31–4.26 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.61–2.57 (m, 2 H), 1.76–1.62 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.33–1.22 (m, 4 H)。

10

【0825】

化合物BB-C134802の調製

THF (10 mL) / H₂O (1.4 mL) 中のC134802-E (700 mg、2.00 mmol、1当量) の溶液に、LiOH·H₂O (84.06 mg、2.00 mmol、1当量) を0℃で添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をMBTE (20 mL) で抽出した。水層をHCl (0.5 N) でpH=3に酸性化し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、BB-C134802 (560 mg、1.61 mmol、収率80.54%、純度96.63%、98.7% ee%) を黄色の油として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28–7.16 (m, 5 H), 7.05–7.03 (m, 1 H), 3.87–3.81 (m, 1 H), 2.57–2.55 (m, 2 H), 1.61–1.53 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H), 1.32–1.18 (m, 6 H)。

【0826】

化合物C134802-Cの調製

亜鉛 (6 g) を1 N HCl水溶液 (30 mL) で、攪拌しながら10分間処理した。この混合物を濾過し、水 (30 mL)、EtOH (30 mL)、およびトルエン (30 mL) で順に洗浄し、真空乾燥させることで、活性化亜鉛粉末を得た。DMA (90 mL) 中の活性化Zn (3.18 g、48.61 mmol、4当量) およびI₂ (154.23 mg、607.66 μmol、122.40 μL、0.05当量) の混合物を20℃で5分間攪拌した。次に、DMA (30 mL) 中のC134802-B (4 g、12.15 mmol、1当量) を滴下した。この反応混合物を20℃で25分間攪拌することで、黒色の懸濁液を得て、さらなる精製なしで次の工程に用いた。

30

【0827】

化合物K101-C134802-Aの調製

DCM (5 mL) 中のK101-C20Tr-B (200 mg、338.55 μmol、1当量) の溶液に、BB-C134802 (136.28 mg、406.27 μmol、1.2当量)、DMAP (165.44 mg、1.35 mmol、4当量)、HOBt (48.03 mg、355.48 μmol、1.05当量)、およびEDC (77.88 mg、406.27 μmol、1.2当量) を添加した。この混合物を20℃で12時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、所望の質量の存在が示されたが、いくつかのK101-C20Tr-Bが未反応のままであることも示された。この混合物を20℃でさらに16時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSおよびTLC (溶出: PE/EtOAc = 2/1) によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和NaHCO₃ (50 mL) でクエンチし、DCM (80 mL×3) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。こ

40

50

の生成物を分取TLC（溶出：PE／EtOAc＝2／1）で精製することで、K101-C134802-A（200mg、220.22μmol、収率65.05%）を黄色の固体として得た。

¹H NMR（400MHz，CDCl₃） δ 7.60（s，1H），7.47-7.44（m，6H），7.33-7.28（m，7H），7.24-7.20（m，7H），5.62-5.61（m，1H），5.14（m，1H），4.25（brs 1H），3.54（s，2H），3.29（s，1H），2.95（s，1H），2.64-2.60（m，2H），2.52-2.40（m，2H），2.07-1.99（m，6H），1.80（s，4H），1.64-1.60（m，2H），1.46（s，9H），1.37-1.29（m，5H），1.23（s，3H），1.007（s，3H），0.90-0.86（m，4H）。

10

【0828】

化合物K101-C134802-Bの調製

MeOH（5mL）中のK101-C134802-A（190mg、209.21μmol、1当量）の溶液に、HClO₄（42.03mg、418.42μmol、25.32μL、2当量）を0℃で添加した。この混合物を0℃で0.5時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を飽和NaHCO₃（4mL）でクエンチし、DCM（20mL×3）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュカラム（溶出：PE／EtOAc＝100%～50%）で精製することで、K101-C134802-B（150mg）を黄色の固体として得た。

20

¹H NMR（400MHz，CDCl₃） δ 7.58（s，1H），7.30-7.27（m，2H），7.19-7.16（m，3H），5.66-5.65（m，1H），4.94-4.92（m，1H），4.30-4.24（m，1H），4.10-4.02（m，1H），3.27（s，1H），3.00（s，1H），2.62-2.48（m，4H），2.24（s，1H），2.05-1.95（m，2H），1.90-1.85（m，1H），1.78（s，4H），1.49-1.44（m，10H），1.34-1.26（m，6H），1.21（s，3H），1.07（s，3H），0.88-0.87（m，4H）。

30

【0829】

化合物K101-C134802C2003-Aの調製

DMF（5mL）中のK101-C134802-B（150mg、225.27μmol、1当量）の溶液に、Boc-L-バリン（97.89mg、450.55μmol、2当量）、DMAP（110.09mg、901.10μmol、4当量）、DIEA（58.23mg、450.55μmol、78.48μL、2当量）、およびHATU（170.31mg、450.55μmol、2当量）を添加した。この混合物を20℃で28時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC-MSによって、反応が完了していることが示された。この反応混合物をH₂O（30mL）でクエンチし、有機層をNa₂SO₄で乾燥させた後、濃縮することで、粗生成物を得た。この生成物をフラッシュカラム（溶出：PE／EtOAc＝100%～30%）で精製することで、K101-C134802C2003-A（150mg、173.39μmol、収率76.97%）を黄色の固体として得た。

40

¹H NMR（400MHz，CDCl₃） δ 7.61（s，1H），7.32-7.29（m，2H），7.21-7.18（m，2H），5.75（m，1H），5.03-5.00（m，2H），4.59-4.52（m，2H），4.25-4.16（m，2H），3.29（s，1H），3.01-3.00（m，1H），2.64-2.38（m，4H），2.21-2.07（m，2H），2.00-1.95（m，1H），1.81（s，

50

3 H), 1.63–1.47 (m, 21 H), 1.37–1.24 (m, 6 H), 1.10 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 0.98–0.96 (m, 5 H), 0.90–0.87 (m, 7 H)。

【0830】

化合物 K101–C134802C2003 の調製

DCM (5 mL) 中の K101–C134802C2003–A (150 mg、173.39 μ mol、1 当量) の溶液に、TFA (770.00 mg、6.75 mmol、500.00 μ L、38.95 当量) を添加した。この混合物を 20 °C で 1 時間攪拌することで、黄色の溶液を得た。LC–MS によって、反応が完了していることが示された。この反応混合物を N₂ で濃縮し、得られた生成物を MTBE (20 mL) に溶解させた。この溶液を飽和 NaHCO₃ で pH 8 に調整後、有機層を分離し、水層を MTBE (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、K101–C134802C2003 (85.2 mg、123.43 μ mol、収率 71.19%、純度 96.32%) を黄色の固体として得た。

10

【0831】

LC–MS (m/z) : 687.4 [M+Na]⁺
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.56 (s, 1 H), 7.30–7.10 (m, 5 H), 5.80–5.75 (m, 1 H), 4.70–4.50 (m, 3 H), 3.55–3.45 (m, 1 H), 3.20–3.05 (m, 2 H), 2.70–2.50 (m, 3 H), 2.50–2.40 (m, 1 H), 2.20–1.95 (m, 3 H), 1.85–1.45 (m, 8 H), 1.45–1.25 (m, 6 H), 1.21 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.0–0.90 (m, 10 H)。

20

【0832】

実施例 65 : PKC アイソフォームの C1b ドメインに結合する化合物

本開示に記載の化合物を、PKC アイソフォームの C1b ドメインへの結合親和性について、試験した。PKC アイソフォームの C1b ドメインへの化合物結合親和性は、Methods in Molecular Biology, vol. 233: Protein Kinase C Protocols Edited by: A. C. Newton, Humana Press Inc., Totowa, NJ (2003) および Beans et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, 110 (29) : 11698–703 からの改変された手順に基づいた、放射性トレーサー ³H–PDBu と組み換え GST–C1b またはヒト PKC タンパク質の完全長とを用いた、競合的結合アッセイから得られた。

30

【0833】

ヒト PKC α 、 δ 、 ϵ 、 θ 、および PKD1 (PKC μ) の C1b ドメインをコードする遺伝子を合成し、pGEX–2TK ベクターまたは pGEX–4T1 ベクターに挿入し、IPTG 誘導を介して大腸菌 BL21 (DE3) で GST–C1b タンパク質の発現および生産を行った。標的タンパク質をグルタチオンセファロース 4B で精製した後、必要であればイオン交換クロマトグラフィーを行って、70% 超の純度を達成した。精製タンパク質の一定分量を、結合アッセイ用に –80 °C で保存した (保存用緩衝液 : 20 mM Tris pH 8.0、200 mM NaCl、10% グリセロール、1 mM DTT) 。完全長 PKC δ はミリポア社 (カタログ番号 14–504) から購入した。

40

【0834】

競合的結合アッセイは 96 ウェルプレート (アジレント社 : 5042–1385) で行った。300 μ L の反応液は、60 μ L の 1 mg/mL ホスファチジルセリン (シグマ社 : P7769)、1 μ L の DMSO、試験化合物 (10 点の 3 倍または 4 倍連続希釈系列) または PDBu (シグマ社 : P1269) (最終濃度 : 5 μ M または 10 μ M、非特異的結合対照としてのもの)、19 μ L のアッセイ用緩衝液 (50 mM トリス塩酸 pH 7.4、100 mM KCl、0.15 mM CaCl₂、および 0.2% BSA)、2

50

00 μ L のタンパク質（最終濃度：1～10 nM）、および20 μ L の³H-PDBu（ARC-ART 0485）（最終濃度：1～10 nM）を含有する。プレートを300 rpmの振盪機上で、37℃で10分間インキュベートした後、氷上に20分間置いた。反応混合物を、GF/Bフィルタープレート（PE-6005177）を通して濾過し、そのプレートを洗浄用緩衝液（20 mM トリス塩酸、pH 7.4、4℃で保存）で6回洗浄し、その後、50℃で1時間乾燥させた。フィルタープレートの底を密封し、50 μ L のMicroScint-20（パーキンエルマー社）カクテルを各ウェルに添加した。各ウェルにトラップされた³H-PDBuを、パーキンエルマー社製MicroBeta 2 Readerを用いてカウントした。データは、GraphPad Prism5を用いて、「log(inhibitor) vs. response-variable slope」というモデルによる解析で、IC50をフィットし、その後、Cheng-Prusoffの式： $K_i = IC_{50} / (1 + \text{添加された放射性リガンド} / K_d)$ を用いてIC50を K_i に変換した。 K_d は、実験的に求めた、各タンパク質調製物の³H-PDBuに対する結合親和性である。同様の発現系で作られた無関係のタンパク質は、³H-PDBuに対して特異的に結合しなかった。ジテルペノイド化合物のヒトPKC α 、 δ 、 ϵ 、 θ 、およびPKD1（PKC μ ）に対する K_i 値を、表3に報告した。

10

【0835】

表3に示されているように、概して、本開示における新規ジテルペノイド化合物の、新規PKCアイソフォームまたはPKD1（PKC μ ）のC1bドメインに対する結合親和性は、従来のPKC α に対する結合親和性よりもかなり高い（最大で100倍超の差）。ジテルペノイド化合物の、ヒトPKC δ 、 α 、 ϵ 、 θ 、およびPKD1（PKC μ ）のC1bドメインに対する K_i 値は以下の通りである：A=5 nM以下、B=5 nM超、10 nM以下、C=10 nM超、30 nM以下；D=30 nM超、60 nM以下；E=60 nM超、100 nM以下、F=100 nM超、200 nM以下；G=200 nM超、400 nM以下；H=400 nM超、800 nM以下；I=800 nM超、1000 nM以下；J=1000 nM超、2000 nM以下、K=2000 nM超、4000 nM以下；L=4000 nM超、6000 nM以下；M=6000 nM超、8000 nM以下；N=8000 nM超）。

20

【0836】

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

化合物	PKC δ	PKC α	PKC θ	PKC ε	PKD1/PKC μ
PBDu (ホルボール 12,13-ジブチレート)	A	G	A	A	A
K101A (又は K101, プロストラチン)	G	M	F	F	D
K103 (TPA)	A	B	A	A	A
K101-C130H	M	N	K	K	L
K101-C1301	B	F	C	B	A
K101-C1302	A	D	A	A	A
K101-C1303	D	H	D	F	C
K101-C1304	B	F	B	C	A
K101-C1305	H	N	G	J	F
K101-C1306	F	J	F	G	C
K101-C1308	C	I	D	C	B
K101-C1311	C	H	C	D	A
K101-C1312	B	F	C	C	A
K101-C1313	C	G	C	C	A
K101-C1315	F	N	NT	NT	D
K101-C1316	F	M	NT	NT	D
K101-C1317	C	I	NT	NT	A
K101-C1318	B	F	C	D	A
K101-C1319	A	E	B	D	A
K101-C1320	D	K	NT	NT	C
K101-C1321	A	E	NT	NT	A
K101-C1322	D	I	NT	NT	B
K101-C1323	G	N	NT	NT	F
K101-C1324	A	F	A	A	A
K101-C1325	D	L	NT	NT	D
K101-C1326	H	N	NT	NT	G
K101-C1327	A	E	B	C	A
K101-C1328	C	G	NT	NT	A
K101-C1329	A	D	B	C	A
K101-C1330	E	J	NT	NT	D
K101-C1331	B	F	NT	NT	A
K101-C1332	B	F	NT	NT	B
K101-C1333	A	E	A	C	A
K101-C1334	H	N	NT	NT	D
K101-C1335	G	N	NT	NT	E
K101-C1336	F	K	NT	NT	D
K101-C1337	C	J	NT	NT	B
K101-C1338	F	K	NT	NT	D
K101-C1339	G	L	NT	NT	E
K101-C1340	C	G	NT	NT	B
K101-C1341	D	J	NT	NT	C

【 0 8 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

K101-C1342	B	F	NT	NT	A
K101-C1343	D	J	NT	NT	C
K101-C1344	D	J	NT	NT	C
K101-C1345	A	D	C	C	A
K101-C1346	C	G	D	E	B
K101-C1347	A	C	A	B	A
K101-C134801	B	H	C	C	A
K101-C134802	A	D	A	C	A
K101-C134901	C	G	C	C	B
K101-C134902	A	D	B	C	A
K101-C1350	C	H	NT	NT	A
K101-C1351	D	J	NT	NT	C
K101-C1352	G	L	NT	NT	G
K101-C1353	H	N	NT	NT	L
K101-C1354	D	J	NT	NT	C
K101-C1355	F	NT	NT	NT	D
K101-C135601	D	J	NT	NT	C
K101-C135602	C	G	NT	NT	A
K101-C1357	G	N	NT	NT	D
K101-C1358	C	G	NT	NT	B
K101-C135901	D	J	D	E	C
K101-C135902	B	E	C	C	B
K101-C136101	C	H	C	C	B
K101-C136102	C	D	A	B	A
K101-C1364	C	G	NT	NT	NT
K101-C1365	F	L	NT	NT	D
K101-C137001	C	I	D	D	C
K101-C137002	C	G	C	D	B

T P A = 1 2 - O - テトラデカノイルホルボール - 1 3 - アセテート (T P A)、別名テトラデカノイルホルボールアセテート、テトラデカノイルホルボール酢酸、およびホルボール 1 2 - ミリステート 1 3 - アセテート (P M A)。

N T = 未試験

実施例 6 6 : ジテルペノイド化合物による P K C および下流標的タンパク質の活性化を評価するためのウエスタンブロット

特許 (国際公開第 2 0 1 7 / 0 8 3 7 8 3 号) に記載の方法に従って、A 5 4 9 肺がん細胞 (約 3×10^6 個の細胞) を 1 0 c m 組織培養用ディッシュに播種し (または約 1×10^6 個の細胞 / 6 c m ディッシュ)、一晚増殖させた。次に、細胞を表示濃度の異なる薬剤で 3 0 分間処理した。細胞ライセート調製、タンパク質定量化、S D S - P A G E、およびウエスタンブロッティングの手順は記載されたものである (国際公開第 2 0 1 7 / 0 8 3 7 8 3 号)。β - アクチンまたはビンキュリンをローディングコントロールとして用いた。二次抗体として抗マウス I g G H R P 複合体または抗ウサギ I g G H R P 複合体 (1 : 2 0 0 0 ~ 1 : 1 0 0 0 0 希釈) が使用される場合、I m a g e Q u a n t L A S 4 0 0 0 (G E) を膜のスキャンに用いた。プロテインシンプル社製 W e s システムにおいては、製造業者の手順に従って (P r o t e i n S i m p l e 1 2 - 2 3 0 k D a W e s S e p a r a t i o n M o d u l e)、試料調製、ローディング、泳動、およびデータ解析を行った。

【0 8 3 8】

結果 : 1 μ M のプロストラチン (K 1 0 1)、並びに、K 1 0 1 - C 1 3 1 9、K 1 0 1 - C 1 3 2 1、K 1 0 1 - C 1 3 2 7、および K 1 0 1 - C 1 3 2 9 などの、本明細書

で開示された 0.3 μ M のジテルペノイド化合物が、A549 細胞において、PKC μ (リン酸化型特異的抗体 P-PKD/PKC μ (S916)、セル・シグナリング・テクノロジー社カタログ番号 2051、および P-PKD/PKC μ (S744/748)、セル・シグナリング・テクノロジー社カタログ番号 2054 で検出)、PKC δ (リン酸化型特異的抗体 P-PKC δ (T505)、セル・シグナリング・テクノロジー社カタログ番号 9374 で検出)、および PKC 下流標的の 1 つである Erk1/2 (リン酸化型特異的抗体 P-Erk1/2 (T202/Y204)、セル・シグナリング・テクノロジー社カタログ番号 9106 で検出) の高レベルのリン酸化を誘導した (図 1)。これらの部位のリン酸化は、PKC アイソフォームおよび Erk1/2 の急性的な活性化または触媒活性と関連付けられてきた。高レベルのリン酸化は強力な活性化を表している。驚くべきことに、K101-C1327 の鏡像異性体である K101-C1337 は、これらのタンパク質上ではるかに低いレベルのリン酸化しか誘導しておらず、このことは、前記化合物の効力を決定する上で C12 上のこの部分の立体化学が非常に重要であることを示している。K101-C1303、K101-C1315、K101-C1316、および K101-C1336 などの、他の効力が低い化合物は、3 μ M でリン酸化を誘導した。

10

【0839】

新規の PKC アイソフォームおよび PKC μ に対して良好な結合親和性を有する一部のジテルペノイド化合物を、2 つの異なる濃度で、A549 細胞で試験を行い、ウエスタンブロット解析で PKC μ 、PKC δ 、および Erk1/2 の活性化を評価した。上記のリン酸化型特異的抗体の他に、追加のリン酸化型特異的抗体 P-PKC δ (S299) (アブカム社、カタログ番号 133456) も使用した。この抗体は、文献 (Durgan et al., FEBS Lett. 2007, 581 (18): 3377-81, Novel phosphorylation site markers of protein kinase C delta activation) で、PKC δ の活性化を検出できると示されているものである。基準化合物としては、K-101 (プロストラチン、1 μ M) が含まれた。

20

【0840】

結果を図 2、図 3、図 4A、および図 4B に示す。要約すると、これらの化合物の全てが、試験された濃度範囲内で用量依存的に、PKC μ 、PKC δ 、および Erk1/2 の活性化を示した。細胞性 PKC 活性化の相対強度は、これらの化合物の PKC アイソフォームに対する結合親和性の相対強度とよく相関していた。

30

【0841】

実施例 67: PANC1 細胞株における CaMKii リン酸化に対する化合物の効果
Panc1 (膵がん細胞株) 細胞 (約 5~8 $\times 10^6$ 個) を 10 cm ディッシュ (または約 2 $\times 10^6$ 個を 6 cm ディッシュ) に播種し、翌日、プロストラチン (K-101、0.2 μ M および 1 μ M)、または 0.02 μ M および 0.1 μ M の K101-C1347、K101-C134801、および K101-C134802 で 48 時間処理した。その後、細胞を回収/溶解し、ウエスタンブロット解析を行った。タンパク質定量化、SDS-PAGE、およびウエスタンブロットの手順は、異なる溶解用緩衝液 (1 mL の 10 $\times$ TNE [20 mL の 1M Tris pH 7.5; 30 mL の 5M NaCl; 2 mL の 0.5M EDTA; 48 mL の d₂H₂O]、1 mL の 10% NP40、7.7 mL の dH₂O、100 μ L の 10 $\times$ プロテアーゼ阻害剤、100 μ L の 10 $\times$ ホスファターゼ阻害剤、および 10 μ L の DTT) が使用された以外は、実施例 65 に記載された通りに実行された。CaMKii リン酸化に対するジテルペノイド化合物の効果を評価するために、リン酸化型特異的抗体 P-CaMKii (T286) (アブカム社、カタログ番号 32678) を用いて検出を行った。T286 における CaMKii のリン酸化は、と CaM が解離した場合の、Wnt/Ca²⁺ シグナル経路における CaMKii キナーゼの活性化マーカーであるため、K-Ras 幹細胞性の阻害の下流マーカーとなる (Wang et al., Cell. 2015, 163 (5): 1237-51)。図 5 に示されているように、全ての化合物が、T286 における CaMKii のリン酸化を

40

50

誘導した。この結果によって、PKC活性化剤がK-Ras幹細胞性の阻害を介してCaMKiiを活性化することが示された。

【0842】

実施例68：A549の増殖に対する化合物の効果

K-Ras活性化変異を保有する非小細胞肺癌細胞株であるA549において、ジテルペノイド化合物を試験した。簡潔には、1,000細胞／ウェルの密度のA549細胞を96ウェルプレートに播種し、37℃で24時間インキュベートした。化合物ストック(500×)を、DMSO中の3倍連続希釈によって、一連の異なる濃度に調製した。これらの化合物を培地でさらに希釈してから、最終DMSO濃度が0.25%を超えないように細胞に添加した。96時間のインキュベーション後、50μLのCellTiter Glo試薬(プロメガ社)を各ウェルに添加し、10分間後にEnVision(パーキンエルマー社)を用いて発光を測定した。DMSO単独で処理された細胞からの発光を最大値に設定し、阻害%を以下の通りに算出した：阻害%=(最大値-サンプル値)/最大値×100。XLFitソフトウェア(ID・ビジネス・ソリューションズ社)を用いてデータを解析し、IC50、相対IC50、およびトップの阻害%を算出した。A549肺癌細胞株の増殖阻害のIC50を表4に示す。本開示における化合物のいくつかは、低nMの範囲でA549肺癌細胞の増殖を阻止することにおいて、非常に強力であった。さらに、A549増殖を阻害する効力は、この一連の化合物のPKCへの結合親和性とよく相関していた。言い換えれば、結合剤の親和性が高いほど、A549増殖に対する阻害効果がより強くなった。これは、ある特定のPKCアイソフォームの、阻害ではなく、活性化が、一部がK-Ras変異を保因している可能性があるがん細胞の増殖を阻止するために必要であるという考えの、さらなる裏付けとなる。これは、以前の文献と、がん細胞増殖の阻止にはPKCの阻害が必要であるという通説とは、際立って対照的なものである(Kang, 2014, New Journal of Science, 2014:1-36)。ここに示されたデータは、PKCアイソフォームの、機能獲得型変異ではなく、多くの機能喪失型変異が、多くのヒトがんで特定されている、最近の発見と一致している(Antal et al., 2015, Cell, 160:489-502)。A549細胞株に対するジテルペノイド化合物のIC50値は以下の通りである：A=0.001μM以下、B=0.001μM超、0.01μM以下、C=0.01μM超、0.03μM以下、D=0.03μM超、0.06μM以下、E=0.06μM超、0.1μM以下、F=0.1μM超、0.2μM以下、G=0.2μM超、0.6μM以下、H=0.6μM超、1.0μM以下、I=1.0μM超、2.0μM以下、J=2μM超、5μM以下、K=5μM超、10μM以下、L=10μM超、30μM以下、M=30μM超)。

【0843】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4

化合物	IC50 μ M (A549 細胞株)
K101 又は K101A(プロストラチン)	D
K103 (TPA)	A
K101-C130H	M
K101-エボキシド	M
K101-DI-OH	M
K101-C1301	D
K101-C1302	C
K101-C1303	H
K101-C1304	D
K101-C1305	M
K101-C1306	M
K101-C1308	E
K101-C1311	F
K101-C1312	D
K101-C1313	E
K101-C1315	I
K101-C1316	H
K101-C1317	H
K101-C1318	F
K101-C1319	E
K101-C1320	G
K101-C1321	D
K101-C1322	J
K101-C1323	J
K101-C1324	C
K101-C1325	I
K101-C1326	M
K101-C1327	E
K101-C1328	G
K101-C1329	E
K101-C1329-Cl	E
K101-C1330	J
K101-C1331	E
K101-C1332	F
K101-C1333	B
K101-C1334	L
K101-C1335	L
K101-C1336	I
K101-C1337	G
K101-C1338	K
K101-C1339	K
K101-C1340	L
K101-C1341	L
K101-C1342	E

10

20

30

40

【 0 8 4 4 】

50

【表 4 - 2】

化合物	IC50 μ M (A549 細胞株)
K101-C1343	I
K101-C1344	I
K101-C1345	C
K101-C1346	G
K101-C1347	B
K101-C134802	B
K101-C134801	C
K101-C134902	D
K101-C134901	G
K101-C1350	H
K101-C1351	G
K101-C1352	K
K101-C1353	I
K101-C1354	G
K101-C1355	J
K101-C135602	F
K101-C135601	G
K101-C1357	J
K101-C1358	I
K101-C135902	C
K101-C135901	E
K101-C136102	B
K101-C136101	C
K101-C1364	G
K101-C1365	H
K101-C137002	F
K101-C137001	F
K101-C137302	L
K101-C137301	L
K101-C1375	E
K101-C134801C2003	D
K101-C134802C2003	C

注：12- α -テトラデカノイルホルボール-13-アセテート（TPA）、別名、テトラデカノイルホルボールアセテート、テトラデカノイルホルボール酢酸、およびホルボール12-ミリステート13-アセテート（PMA）。

実施例 69：複数のがん細胞株の増殖に対する化合物の効果

本開示における化合物を、K-Ras 変異膵臓細胞株のPanc 2.13およびKP-4、白血病細胞株のHL-60、並びにリンパ腫細胞株のNamalwaおよびMinoを含む、少数の他のがん細胞株の増殖阻止における効力について、試験した。実施例67と同様の手順に従った。96ウェルプレートに播種された初期細胞数は、細胞株が異なる場合、異なるものとした：Panc 2.13の場合は3000細胞/ウェル；KP-4の場合は800～1000細胞/ウェル；HL-60の場合は5000細胞/ウェル；NamalwaおよびMinoの場合は5000～10000細胞/ウェル。IC50データを以下の表5に示す。（K101のIC50）/（化合物のIC50）の比（表5の括弧内のデータ）を用いて、異なるアッセイバッチから得られた化合物の効力を、共通の対照薬であるK101に対して、正規化した。各種細胞株のIC50および比のデータは以下の通りである：A=0.001 μ M以下、B=0.001 μ M超、0.01 μ M以下、C=0.01 μ M超、0.03 μ M以下、D=0.03 μ M超、0.06 μ M以下、E=0.06 μ M超、0.1 μ M以下、F=0.1 μ M超、0.2 μ M以下、G=0.2 μ M超

、0.6 μM 以下、H = 0.6 μM 超、1.0 μM 以下、I = 1.0 μM 超、2.0 μM 以下、J = 2.0 μM 超、5.0 μM 以下、K = 5.0 μM 超、10.0 μM 以下、L = 10.0 μM 超、30.0 μM 以下、M = 30.0 μM 超。

【0845】

【表5】

表5

化合物 ID	μM 単位の IC50(比*)				
	Panc2.13 (膵臓)	KP-4 (膵臓)	HL-60 (白血病)	Namalwa (リンパ腫)	Mino (リンパ腫)
K101	H (1)	G (1)	G (1)	E (1)	E (1)
K101-C1301	NT	NT	D (9.23)	D (1.73)	B (11)
K101-C1302	NT	NT	B (72)	B (13.8)	A (75)
K101-C1304	NT	NT	C (18)	C (3.29)	B (15.6)
K101-C1321	NT	NT	E (5.71)	D (1.15)	C (5.36)
K101-C1324	NT	NT	C (32.7)	B (8.63)	B (37.5)
K101-C1303	I (0.75)	H (0.67)	G (0.9)	G (0.19)	F (0.57)
K101-C1308	F (6.29)	F (4.18)	E (5.29)	D (1.38)	C (6.82)
K101-C1318	G (4.28)	F (3.29)	F (3.21)	E (0.93)	C (3.18)
K101-C1319	G (3.65)	F (3.54)	D (1.79)	D (1.53)	C (6)
K101-C1327	F (7.1)	F (4.18)	D (2.32)	D (2.03)	B (7.33)
K101-C1329	F (5.82)	E (4.6)	D (1.79)	D (1.6)	C (5.5)
K101-C1333	B (157)	B (135)	B (80)	B (20.9)	A (82.5)
K101-C1342	F (6.79)	E (5.75)	D (6.43)	D (1.68)	C (6.2)
K101-C1345	D (20.5)	C (20.3)	C (27.7)	B (7.42)	B (33)
K101-C1347	C (71.7)	B (48.4)	B (16.2)	B (18.2)	B (52.2)
K101-C134801	E (13.4)	D (8.52)	C (4.43)	C (4.93)	B (21.3)
K101-C134802	C (57.3)	B (50)	B (12.1)	B (16.1)	B (52.2)
K101-C134901	NT	NT	F (2.75)	F (0.49)	C (3.88)
K101-C134902	NT	NT	C (12)	C (3.5)	B (15.7)

NT = 未試験

実施例70：がん幹細胞性に対する化合物の効果を評価するためのスフェア形成アッセイ

本開示のジテルペノイド化合物群の試験を行って、K-Ras 変異型膵臓細胞株である PANC1 などのがん細胞株からのスフェアの形成阻止に対するそれらの効果を評価した。簡潔には、PANC1 細胞を回収し、シングルセル懸濁液として再懸濁し、カウントし、Ultra Low Attachment Culture 96 ウェルプレート（コーニング社、カタログ番号3474）に、100細胞／ウェルで、2% Matrigel（コーニング社、カタログ番号354234）およびDMSOまたは各化合物を含有する100 μlの完全培地（10% FBS 含有）中に、播種した。条件毎に6つのレプリケー

トを播種した。播種後の細胞は37℃の組織培養恒温器内に置いた。10μlの低血清含有培地（0.1% FBS含有）を各ウェルに毎週添加した。3～4週間後に形成されたスフェアをカウントした。スフェア形成効率は、スフェア数／播種細胞数の比率として表した。

【0846】

結果を図6A～図6Dに示す。全ての化合物が、PANC1シングルセル懸濁液からのスフェア形成の、用量依存的な阻害を示した。K101またはK101Aはプロストラチンである。スフェア形成効率に対し少なくとも50%の阻害を示している化合物は以下である：50nM以下の濃度のK101-C1347およびK101-C134802；150nM以下の濃度のK101-C1308、K101-C1329、K101-C1345、およびK101-C134801；500nM以下の濃度のK101；並びに、1500nM以下の濃度のK101-C1346およびK101-C1319。

10

【0847】

実施例71：動物における化合物の試験－薬物動態研究

薬物動態（PK）研究を、本開示に記載の化合物について行った。ラットに静脈内注射で投与されたK101-C1327のPK研究を一例として挙げる。簡潔には、K101-C1327を、pH5の緩衝溶液中に、2.0mg/mLの濃度に溶解させ、それぞれ、0.04mg/mLおよび0.08mg/mLに希釈して、投与体積を2.5mL/kgとする0.1mg/kgおよび0.2mg/kgの用量を達成した。K101-C1327投与溶液を、3匹のラット（スプライングドローリー）に、静脈内ボラス注射を介して投与した。血漿試料を、1分、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、7時間、および24時間の時点で採取した。各時点の薬剤濃度をLC-MSで測定した。薬剤濃度および薬物動態パラメーターの結果を、それぞれ以下の表6および表7に示す。

20

【0848】

【表6】

表6：ラットにおけるボラス投与後の血漿中のK101-C1327濃度

ボラス投与後のラット血漿中のK101-C1327濃度（ng/mL）				
	用量 0.1 mg/kg		用量 0.2 mg/kg	
投与後時間 （時間）	平均（ng/mL）	SD	平均（ng/mL）	SD
0.0167	216.0	50.0	334.0	107.0
0.0833	49.2	9.7	102.0	31.0
0.25	28.7	7.7	65.0	17.0
0.5	19.4	3.7	43.6	19.9
1	14.6	0.6	37.6	17.1
2	5.0	0.8	29.1	17.8
4	1.0	NA	6.0	NA
7	< 1	NA	< 1	NA
24	< 1	NA	< 1	NA

30

40

【0849】

50

【表 7】

表 7：ボーラス投与後のラット血漿における K101-C1327 の PK パラメーター

用量	$t_{1/2}$ (時間)	C_0 (ng/mL)	AUC_{last} (時間 *ng/mL)	V_z (L/kg)	V_{ss} (L/kg)	CL (mL/分 /kg)	MRT_{inf} (時間)
0.1 mg/kg	0.857	314	48.3	2.44	1.73	32.9	0.873
0.2 mg/kg	2.29	450	119	3.25	2.77	21.5	2.93

10

実施例 72：腫瘍内（IT）注射された化合物による異種移植モデルにおける腫瘍除去本開示で挙げられた化合物の抗腫瘍活性を、腫瘍内注射経路を介して、異種移植モデルにおいて試験した。

【0850】

免疫不全（胸腺欠損）Nu/Nuマウスの、片方の側腹部の皮下に、Panc2.13 膵がん細胞を移植した。腫瘍が50～100mm³まで成長したら、各群3匹のマウスを、溶媒（50%ジメチルスルホキシド（DMSO）／50%ポリ（エチレングリコール）PEG400）、K101-C1347（4mg/mL、20μl）、K101-C134801（20mg/mL、20μl）、またはK101-C134802（4mg/mL、20μl）の毎日腫瘍内（IT）注射で7回処置した。全ての群が薬剤処置に対して非常に良好な忍容性を示した。1回または2回のIT注射後の全ての化合物処置マウスにおいて、腫瘍の潰瘍化（および皮膚による腫瘍の被覆）が観察された。1～2週間後には痂皮が形成し、3～4週間後には皮膚は回復し癒痕化は最低限であった。注射部位またはその付近における腫瘍成長／再成長を、最長で55日間モニターした。図7は、各種治療群の腫瘍成長曲線を示している。腫瘍成長阻害は、治療群の群平均腫瘍体積を対照群の群平均腫瘍体積で割る（T/C）ことで算出している。一元配置分散分析を実行して、群間の腫瘍体積を比較し、顕著なF統計量（治療の分散の誤差分散に対する比）が得られた場合、群間の比較はゲームス・ハウエル検定で行った。全てのデータはGraphPad5.0を用いて解析した。P<0.05を統計的に有意と見なした。45日目の腫瘍成長阻害解析において、K101-C134801（T/C=0、P<0.05）およびK101-C1347（T/C=3.3、P<0.05）が、有意な抗腫瘍効果を誘導したことが示された。

20

30

【0851】

効力研究の最後に、マン・ホイットニー法を行うことで、薬剤処置群を溶媒群と比較する、腫瘍除去速度解析を行った。P<0.05を統計的に有意と見なした。溶媒を注射された腫瘍は増殖を続け、終了時点で腫瘍除去は見られなかった。K101-K134801のIT注射は、マウスにおける腫瘍の完全な除去をもたらした（P=0.025）。K101-C1347は、3匹中2匹のマウスから腫瘍を除去し（P=0.114）、K101-C134802は、3匹中1匹のマウスから腫瘍を除去した（P=0.317）。

40

【0852】

腫瘍根絶マウスが抗腫瘍免疫を発達させたかどうかを調べるために、Panc2.13腫瘍細胞をこれらのマウスの左側腹部（最初の腫瘍移植部位の反対）に再接種して、動物免疫系を暴露した。これらの動物はいずれも、Panc2.13腫瘍の再イニシエーションに対し明白な抵抗性を示さなかった。Nu/Nuマウスは胸腺を有しておらず、適応免疫系に欠陥があるため、PKC活性化剤化合物による、自然免疫系の活性化および／または腫瘍細胞の直接的な死滅が、確認された効力において主要な役割を果たしていそうである。免疫は完全なる適応免疫系に依存するため、抗腫瘍免疫はこれらのマウスからは期待されない。

【0853】

50

実施例 73：PKC 活性化化合物の NF- κ B 活性化の検討

ルシフェラーゼレポーター遺伝子発現系を用いて、PKC 活性化剤化合物の NF- κ B 発現に対する効果を評価した。

【0854】

HeLa-NF- κ B ルシフェラーゼレポーター細胞株（ウーシー・バイオロジー社（Wuxi Biotechnology））を用いて、PKC 活性化剤化合物群の NF- κ B 駆動転写を活性化する能力を評価した。20000 細胞／ウェルの細胞を 2 セット播種し、一晚増殖させた後、37℃で 16 時間、DMSO、6 つの用量の各化合物、または TNF- α （最終濃度 10 ng/mL、陽性対照）で、トリPLICATEで処理した。一方の細胞セットはルシフェラーゼ活性（プロメガ社、カタログ番号 E1500）について評価し、他方のセットは、CellTiter-Glo（CTG）キット（プロメガ社、カタログ番号 G7570）を製造業者の手順に従って用いて、生細胞数（細胞数正規化用）を求めるためにアッセイした。正規化したデータ（ルシフェラーゼ値／CTG 値）を、GraphPad Prism5 を用いて解析して、各化合物の EC50 を算出した（表 8 参照）。EC50 データは以下の通りである：A=0.001 μ M 以下、B=0.001 μ M 超、0.01 μ M 以下、C=0.01 μ M 超、0.03 μ M 以下、D=0.03 μ M 超、0.06 μ M 以下、E=0.06 μ M 超、0.1 μ M 以下、F=0.1 μ M 超、0.2 μ M 以下、G=0.2 μ M 超、0.6 μ M 以下、H=0.6 μ M 超、1.0 μ M 以下、I=1.0 μ M 超、2.0 μ M 以下、J=2 μ M 超、5 μ M 以下、K=5 μ M 超、10 μ M 以下、L=10 μ M 超、30 μ M 以下、M=30 μ M 超。

【0855】**結果**

TNF- α （10 ng/mL）は、NF- κ B ルシフェラーゼレポーター遺伝子発現を DMSO 対照の 10 倍近く活性化した。正規化されたルシフェラーゼ／CTG 比は 0.15～0.2 である。TNF- α （10 ng/mL）によって刺激された NF- κ B 活性化の規模は、PKC 活性化剤化合物による最大刺激と非常に類似していた。

【0856】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8

化合物 ID	NFκB-luc HeLa 細胞
	EC50 (μM)
K-101	G
K101-C1301	E
K101-C1302	C
K101-C1303	G
K101-C1304	D
K101-C1308	E
K101-C1318	F
K101-C1319	E
K101-C1321	F
K101-C1324	C
K101-C1327	D
K101-C1329	E
K101-C1333	B
K101-C1342	E
K101-C1345	C
K101-C1347	B
K101-C134801	C
K101-C134802	B
K101-C134901	F
K101-C134902	E

10

20

これらのPKC活性化剤化合物は、NFκBレポーター遺伝子転写を活性化するのに非常に強力であった：3種の化合物0.01μM未満のEC50を有し、13種の化合物が0.1μM未満のEC50を有し、4種の化合物が0.1μMより大きい1μMより小さいEC50を有していた。

30

【0857】

これらの化合物がNFκBを活性化するのにPKCの活性化が必要であるかどうかを評価するために、広域スペクトルおよび従来のPKC阻害剤を含むいくつかのPKC阻害剤を試験した。上記アッセイにおいて、PKC阻害剤はPKC活性化剤化合物と同時に添加した。従来および新規クラスのPKCの両方を標的とするPKC阻害剤であるソトラスタウリン、並びに、全てのPKC（従来、新規、異型、およびPKCμ）を標的とするGo6983が、いくつかのPKC活性化剤化合物（K101A、K101-C1302、K101-C1345、K101-C1347、K101-C134801、およびK101-C134802）によって誘導されたNFκB活性化を完全に阻止することができた。

40

【0858】

しかし、従来のPKCアイソフォームを主に標的とするPKC阻害剤であるGo6976は、これらのPKC活性化剤化合物によって刺激されたNFκB活性化を阻止できなかった（データ未記載）。

【0859】

結論：試験された化合物はPKC活性化剤である。さらに、PKC活性化剤化合物を介したNFκB活性化は、従来のPKCアイソフォームを介したのではなく、新規のPK

50

Cアイソフォームを介したものである可能性が最も高い。

【0860】

実施例74：PKC活性化剤によるヒト末梢血単核球（PBMC）のサイトカイン／ケモカインの刺激

本研究により、ヒトPBMC細胞におけるサイトカイン／ケモカインの発現に対するPKC活性化剤化合物の効果が評価された。

【0861】

材料および方法：100×10⁶個の凍結ヒトPBMC細胞をオールセルズ社（Allecels）から購入した（100×10⁶／バイアル）。細胞を解凍し、1日間回復させた後、10%熱非働化FBSを含有する900μLのRPMI1640中の1.5～1.8×10⁶個の細胞を24ウェルプレートの各ウェルに播種した。各種化合物のDMSO中ストック（500×）を同じ培地で50倍希釈して、ほとんどの化合物の10×化合物ストックを作製した。1μLの5mg/mL PMAを99μLの培地に希釈することで、50μg/mL PMAを調製した。PMA＋イオノマイシン処置条件用に、1.5μLの50μg/mL PMAおよび3μLの500μg/mLイオノマイシンを、145.5μLの培地に添加することで、10×化合物ストックを作製した。化合物の供給元は以下の通りである：PMAはアブカム社製（アブカム社#ab120297）；イオノマイシンはシグマ社製（シグマ社#I0634）；レシキモドはセレクト・ケム社（Select Chem）（セレクト・ケム社#S8133）；およびLPSはシグマ社製（シグマ社#L6143）である。

10

20

【0862】

100μLの希釈化合物（10×）を細胞に添加し、プレートを37℃、5%CO₂の恒温器で4時間インキュベートした。各処理条件はデュープリケートで実施した。処理後、mRNAを細胞から抽出し、デュープリケートで得られた試料を合わせ、TaqMan遺伝子発現アッセイ（サーモフィッシャー社）をトリプリケートで行った。19種の遺伝子（IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IL-18、IL-12p70／IL-12A、IL-12p40／IL-12B、IFN-α、IFN-γ、GM-CSF／CSF2、CCL2／MCP-1、MIP1a／CCL3、TNF-α、MX1、OAS1、ISG15）、並びに、2種のハウスキーピング遺伝子対照、18SおよびGAPDH、の発現が測定された。各試料中の標的遺伝子発現は、比較Ct（ΔΔCT）法を用いた相対定量化（RQ）により測定した。本方法は、標的遺伝子とハウスキーピング遺伝子（18SおよびGAPDH）との間のCt差（ΔCT）を測定した後、処理後試料のΔCT値を、DMSO処理対照試料のΔCT値と比較するものである。2つの独立したDMSO処理対照試料から得られた、DMSO処理対照の平均ΔCT値を用いた。標的遺伝子の相対発現レベルは以下の式を用いることで算出した：相対発現 = 2^{-ΔΔCT}

30

結果および考察

ヒトPBMC細胞における4時間の各種化合物の処理後の、19種の遺伝子の相対発現の結果を、表9A～表9Cに示す。

【0863】

40

50

【表 9－1】

表 9 A

処置	濃度	遺伝子相対発現					
		IFN γ	GM-CSF	IL-1 β	IL-2	IL-6	IL-8
DMSO		1	1	1	1	1	1
PMA (ng/mL) + イ オノマイシン (μ g/mL)	50 + 1	23.93	17.00	4.98	2.98	4.02	1.94
レシキモド (μ M)	1	1.28	8.79	101.63	1.21	487.14	9.87
LPS (ng/ml)	50	4.98	16.24	66.54	1.20	431.91	7.72
K-101 (μ M)	0.3	4.52	5.69	1.82	5.59	0.77	0.62
	1	13.46	16.75	1.82	7.71	4.83	0.35
	3	18.11	11.22	3.15	2.71	5.41	1.13
K101-C134 7 (μ M)	0.01	1.69	1.59	0.59	3.06	1.17	0.71
	0.03	3.82	8.38	2.26	7.78	0.86	0.54
	0.10	18.08	16.06	3.00	3.29	6.72	0.60
K101-C134 802 (μ M)	0.01	1.46	1.00	0.38	1.32	0.57	0.44
	0.03	1.49	1.88	0.94	3.59	1.23	0.66
	0.10	11.33	21.01	3.00	4.98	6.15	0.44
K101-C134 801 (μ M)	0.03	1.62	1.89	0.54	1.71	0.74	0.80
	0.10	3.47	7.74	1.58	7.65	1.14	0.53
	0.30	18.57	10.50	1.53	3.41	4.85	0.59

【 0 8 6 4 】

【表 9－2】

表 9 B

処置	濃度	遺伝子相対発現					
		IL-10	IL-13	IL-18	MIP1a (CCL3)	MX1	OAS1
DMSO		1	1	1	1	1	1
PMA (ng/mL)+ イ オノマイシン (μg/mL)	50 + 1	0.06	85.82	0.08	6.35	0.37	0.38
レシキモド (μM)	1	5.65	3.52	1.33	47.71	17.00	12.66
LPS (ng/ml)	50	16.76	4.59	0.65	40.26	89.81	51.01
K-101 (μM)	0.3	0.37	39.71	0.07	2.95	0.53	0.51
	1	0.10	170.67	0.03	5.90	1.31	0.88
	3	0.07	80.77	0.05	3.72	0.58	0.41
K101-C1347 (μM)	0.01	1.12	3.10	0.26	1.65	0.84	0.74
	0.03	0.41	52.65	0.06	2.82	1.01	0.78
	0.10	0.09	101.38	0.06	5.73	0.99	0.69
K101- C134802 (μM)	0.01	1.59	0.37	0.63	1.29	0.77	0.85
	0.03	0.86	5.87	0.19	1.67	0.65	0.55
	0.10	0.12	121.59	0.05	4.95	1.06	0.71
K101- C134801 (μM)	0.03	1.27	0.40	0.47	1.86	0.65	0.64
	0.10	0.48	47.45	0.09	2.39	0.72	0.55
	0.30	0.06	78.90	0.04	3.37	0.57	0.42

【 0 8 6 5 】

【表 9 - 3】

表 9 C

処置	濃度	遺伝子相対発現						
		IL-12p70	IL-12p40	IL-4	CCL2	TNF- α	ISG15	IFN- α
DMSO		1	1	1	1	1	1	1
PMA (ng/mL)+ イ オノマイシン (μ g/mL)	50 + 1	0.69	1.91	1.85	0.26	5.32	1.27	0.73
レシキモド (μ M)	1	2.48	786.39	ND	3.73	7.38	14.75	1.47
LPS (ng/ml)	50	4.99	113.45	1.06	0.00	2.98	125.05	1.71
K-101 (μ M)	0.3	1.03	ND	3.18	7.65	4.51	0.93	0.88
	1	0.73	0.82	3.83	0.64	4.81	1.54	0.76
	3	0.71	0.56	2.29	2.79	4.20	1.21	0.52
K101-C1347 (μ M)	0.01	1.03	0.89	0.84	5.58	2.39	1.01	0.78
	0.03	0.87	0.32	2.54	3.59	4.48	1.33	0.46
	0.10	0.76	0.22	2.77	0.38	6.25	1.54	0.31
K101-C134802 (μ M)	0.01	1.05	0.34	ND	1.81	1.34	0.94	0.73
	0.03	0.96	0.38	1.19	6.53	2.91	0.97	1.21
	0.10	0.74	ND	2.78	0.40	6.52	1.57	0.80
K101-C134801 (μ M)	0.03	1.02	0.74	ND	4.55	1.38	0.97	1.66
	0.10	0.93	0.45	1.61	3.12	4.04	1.16	0.73
	0.30	0.61	0.69	2.57	2.09	4.13	1.14	0.95

10

20

各種化合物の処理後、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、およびインターフェロン活性化遺伝子（ISG）を含む19種の遺伝子の発現を測定した。

【0866】

その中でも、IFN γ 発現（図8A）、GM-CSF発現（図8B）、およびIL-13発現（図8C）が、PKC活性化剤化合物によって、用量依存的に強く誘導された（DMSOの最大で10倍を超える増加）。IFN γ およびGM-CSFは、プロトタイプの抗腫瘍サイトカインおよび免疫刺激物質である。IL-13は、2型サイトカインの1つであり、アレルギー性炎症の介在物質であり、最新のデータでは、表皮におけるIL-13が、バリアの完全性を促進し、発がんから保護することが示唆されている。

30

【0867】

IL-1 β 、IL-2、IL-6、MIP1 α （CCL3）、TNF- α は、ある特定の化合物処理試料において、DMSO対照試料と比較して4倍超誘導された。これらのサイトカイン／ケモカインの中には、腫瘍細胞を直接死滅させるための免疫細胞を活性化することにより、または、抗腫瘍性免疫細胞を腫瘍部位にリクルートすることにより、または、免疫細胞増殖に関与することにより、炎症促進性反応および抗腫瘍免疫を仲介するものがある。IL-2およびTNF- α の刺激データをそれぞれ図8Dおよび図8Eに示す。

40

【0868】

しかしながら、PKC活性化剤化合物によって適度に誘導されたIL-6が、レシキモドまたはLPSなどのTLRアゴニストによって強く／過剰に誘導された（400倍超）ことは注目に値する（図8F）。

【0869】

高レベルのIL-6は、制御されない炎症のトリガーとなって、サイトカイン放出症候群（CRS）に繋がる可能性がある。すなわち、PKC活性化剤化合物は、TLRアゴニストよりもCRSを誘導するリスクがはるかに低くなり得る。

50

【0870】

CCL2は低めの用量のPKC活性化剤で適度に誘導されたが、高めの用量のPKC活性化剤では若干抑制された。CCL2およびその受容体CCR2の阻害は、チェックポイント阻害剤（抗PD-1／PD-L1）の効力を増強することと関連付けられている。

【0871】

PKC活性化剤化合物で処理された場合の変化が4倍未満である遺伝子としては以下が挙げられる：IL-8、MX1、OAS1、IL-12p70、IL-12p40、IL-4、ISG15、およびIFN- α 。対照的に、インターフェロン活性化遺伝子（ISG）を含む少数の遺伝子（例えば、MX1、OAS1、IL-12p40、およびISG15）は、予想通り、TLRアゴニスト（レシキモドまたはLPS）によって高度に誘導された。

10

【0872】

ほとんどのサイトカインが誘導された一方で、IL-10およびIL-18はPKC活性化剤化合物の処理後に抑制された。IL-10は、様々な種類のがんでアップレギュレートされている場合が多い、免疫調節性サイトカインである。TLRアゴニストがIL-10を誘導した一方で、PKC活性化剤はIL-10を用量依存的に有意に抑制し、これにより、免疫抑制の低減と抗腫瘍免疫応答の増強がもたらされる可能性がある。IL-18は、前駆体タンパク質として合成された後、タンパク質プロセッシングによって活性化される、炎症性サイトカインである。IL-18は複数の機構（転写機構、翻訳後機構、およびデコイ受容体）により複雑に制御されているため、がんにおける免疫賦活性または免疫抑制性サイトカインとしてのその役割には、依然として議論の余地がある。

20

【0873】

実施例75：4T1-luc2同所性乳がんモデルにおける単剤としてのK101-C134801のインビボ効力

自然免疫系と適応免疫系の両方が野生型マウス系統では損なわれていないことから、免疫調節化合物の効果を評価する際には、シンジェニックマウスモデルが用いられる場合が多い。シンジェニック4T1-luc2同所性乳がん自然転移マウスモデルを用いて、単剤としてのK101-C134801のIT注射による移植腫瘍の治療および転移の予防に対する効力を評価した。

【0874】

30

それぞれの6～8週齢雌Balb／cマウスの、腹部の第4右乳房脂肪パッドに、 1×10^6 個の4T1-luc2腫瘍細胞を外科的に埋め込み、腫瘍を発生させた。動物は無作為化し、平均腫瘍体積が 86 mm^3 に達した際に処置を開始した。群の割当、処置の用量、およびスケジュールは以下の通りであった：

【0875】

【表10】

群	N	処置	用量	経路	スケジュール
1	12	溶媒		IT	0日目
2	12	K101-C134801	20mg/ml, 20 μ l(400 μ g)	IT	0日目、19日目*

40

*3匹の動物を2回処置し、その他の9匹の動物には1回のみのIT注射を行った。

マウスは、臨床徴候を毎日モニターし、毒性の間接的な尺度として体重を定期的に測定した。全てのマウスが、薬剤処置に対し非常に良好な忍容性を示し、平均体重減少は10%未満であった。K101-C134801で処置された全てのマウスで、脂肪パッドにおける腫瘍潰瘍化がIT注射の1～2日後に観察され、皮膚は数週間後に回復した。

【0876】

群分け後、生物発光測定を週1回行うことで、脂肪パッドにおける腫瘍成長および他の臓器への転移をモニターした。簡潔には、マウスの体重を計り、 $150 \text{ mg} / \text{kg}$ のルシ

50

フェリンを腹腔内注射した。ルシフェリン投与の10分後、動物を酸素とイソフルランの混合ガスで事前麻酔した。動物をイメージングチャンバに移し、完全麻酔状態でIVIS (Lumina II) による生物発光測定を行った。図9Aは、個々の動物の生物発光シグナルの変化を示している。ほぼ全てのK101-C134801処置動物で、IT注射後の生物発光シグナルに初期減少があった。3匹の動物において、第3週から、生物発光シグナルがベースライン範囲にまで減少した。これらの3匹の動物を87日間モニターしたところ、これらの原発腫瘍はいかなる転移もなく治癒した(図9B～図9D)。興味深いことに、この3匹の治癒マウスは、K101-C134801のIT処置を1回しか受けていなかった。しかしながら、溶媒群マウスの全ての腫瘍が、成長を続け、生物発光シグナルが一様に増加し、転移した後、マウスは40日目前に死亡した。溶媒群(n=12)と処置群(n=11、1匹の動物が動物の攻撃により不意に死亡)との間の動物生存率の解析には、カプラン・マイヤー法を用いた。生存日数中央値は、溶媒群は35.5であり、処置群は42である(P<0.05)。結論として、K101-C134801処置は、注射を受けた原発腫瘍の除去と、遠位腫瘍転移の予防をもたらした。

10

【0877】

実施例76：MC38シンジェニックモデルにおける、単剤としての、または抗PD1抗体と組み合わせられた、K101-C134801のインビボ効力

本計画の目的は以下の評価である：MC38マウスシンジェニックモデルにおける、単剤としての、または抗PD1抗体と組み合わせられた、K101-C134801のインビボ効力、並びに、MC38および無関係の腫瘍細胞株3LLに対する抗腫瘍免疫。

20

【0878】

動物試験群は以下の通りであった：

【0879】

【表11】

群	N	処置	用量	経路*	スケジュール
1	8	溶媒		it	0、1、2日目
2	8	K101-C134801	5mg/ml, 20μl	it	0、1、2、7、8、9日目
3	8	K101-C134801	20mg/ml, 20μl	ip	0、1、2日目
4	8	aPD1**	2mg/ml	ip	B I W
5	8	K101-C134801+aPD1	5mg/ml, 20μl+2mg/ml	it+ip	0、1、2、7、8、9日目+B I W
6	8	K101-C134801+aPD1	20mg/ml, 20μl+2mg/ml	it+ip	0、1、2日目+B I W

30

* i t : 腫瘍内注射、i p : 腹腔内注射、B I W : 週2回

** : a P D 1 は抗マウスPD-1抗体である。

8週齢の雌C57BL/6Jマウスの、右側腹部の皮下に、 3×10^5 個のMC38マウス結腸がん細胞を移植した。腫瘍が平均腫瘍サイズ50～80mm³に成長したら、マウスを種々の処置群(上記参照)に無作為化した。腫瘍サイズはノギスを用いて毎週3回二次元測定し、体積は式： $V = 0.5 a \times b^2$ を用いてmm³単位で表し、式中、aおよびbはそれぞれ腫瘍の長径および短径である。マウスは、臨床徴候がないかを毎日モニターし、体重を週2回に測定した。全ての群が薬剤処置に非常に良好な忍容性を示し、体重減少は10%未満であった。K101-C134801で処置された全てのマウスで、最初のIT注射の1～2日後に、腫瘍の潰瘍化(および皮膚による腫瘍の被覆)が認められた。痂皮がIT注射部位に形成し、3～4週間以内に皮膚が回復し瘢痕化は最低限であった。

40

【0880】

50

本研究の一部である効力については、主要エンドポイントを、死亡、または腫瘍が 2000 mm^3 以上となった場合の安楽死までの時間と定義される、動物の生存とした。生存率は、各群における特定の日に生きている動物の割合である。溶媒群と処置群との間で動物の生存を比較するために、カプラン・マイヤー分析を行った。 $P < 0.05$ を統計的に有意と見なした。別のエンドポイントは腫瘍除去であり、これについては、マウスを処置の開始後に50日間以上モニターした。

【0881】

生存率および動物生存分析を図10および表10に示す。

【0882】

図10は、K101-C134801を、単剤として、または抗PD1と組み合わせて、MC38腫瘍担持雌C57/6Jマウスに投与した後の動物の生存（左パネル：低用量群；右パネル：高用量群）を示している。死亡事例には動物の死亡、または腫瘍体積が 2000 mm^3 に達した場合に 殺されることを含めた。

【0883】

溶媒処置群のマウスは23日目以降は生存しなかった。全ての処置群が動物生存率を様々な程度に増加させた。 2 mg/kg 抗PD1抗体で処置されたマウスは、溶媒処置マウスと比較して、腫瘍成長が遅くなり、生存期間が40%増加したが（ $P = 0.0009$ ）、35日目以降に生存したマウスはいなかった。単独または抗PD1抗体と併用の低用量K101-C134801で処置されたマウスは、生存期間中央値が、それぞれ45%（ $P = 0.0906$ ）または33%（ $P = 0.034$ ）延長した。単独または抗PD1抗体と併用の高用量K101-C134801で処置されたマウスは、生存期間中央値が、それぞれ23%（ $P = 0.0143$ ）または8%（ $P = 0.2056$ ）延長した。処置群における動物生存の延長に加えて、腫瘍の除去または根絶も、いくつかの群で確認された。単剤としての、または抗PD1と組み合わせたK101-C134801の処置は、以下の群で腫瘍の完全な根絶をもたらした：第2群における8つ中2つの腫瘍（25%）、第3群における8つ中3つの腫瘍（37.5%）、および第5群における8つ中3つの腫瘍（37.5%）。最初の治療の50日後にも腫瘍再発は認められず、これらのマウスは完全に治癒されていた。K101-C134801と抗PD1抗体との間で、効力、すなわち動物生存の延長および腫瘍除去、の相乗性の可能性が注目された。

【0884】

【表12】

表10：動物生存分析

群	処置	50日目の生存動物	中央値（日）	生存期間の増加（日） ^a	生存期間の増加率 ^b	ログランクP値
1	溶媒	0	20			
2	K101-C134801, 5 mg/ml	2	29	9	45%	0.0906
3	K101-C134801, 20 mg/ml	3	24.5	4.5	23%	0.0143
4	aPD1, 2 mpk	0	28	8	40%	0.0009
5	K101-C134801, 5 mg/ml + aPD1	3	26.5	6.5	33%	0.0034
6	K101-C134801, 20 mg/ml + aPD1	0	21.5	1.5	8%	0.2056

a. 生存期間の増加（日）：処置群の中央値（日）－溶媒群の中央値（日）

b. 生存期間の増加率：生存期間の増加（日）／溶媒群の中央値（日）

抗腫瘍免疫が治癒したマウスで発達したかどうかを調べるために、本研究の一部である再暴露を実施した。主要エンドポイントは、再移植した腫瘍細胞の腫瘍イニシエーションとした。無腫瘍生存率は、特定の日の各群における無腫瘍マウスおよび腫瘍体積が 50 mm^3

m^3 以下であるマウスの比率である。再暴露試験の終わりに腫瘍イニシエーション率を分析するためにマン・ホイットニー法を実施し、 $P < 0.05$ を統計的に有意と見なした。

【0885】

MC38細胞 (3×10^5) を、8匹の腫瘍根絶マウス（第2群から2匹、第3群および第5群から3匹ずつ）のもう一方の側腹部（左側腹部）の皮下に再移植した。これらの8匹の腫瘍根絶マウスにおいて、MC38腫瘍は36日後も形成されなかった。これらの8匹の腫瘍根絶マウスでさらに抗腫瘍免疫について調べるため、これらのマウスの反対側の側腹部に、MC38細胞 (3×10^5) の再移植および無関係の3LL細胞（肺がん） (2×10^6) の移植を行った。対照として、5匹の同齢無処置マウスの、反対側の側腹部に、3LL腫瘍細胞およびMC38腫瘍細胞を移植した。対照群およびK101-C134801群への再暴露は独立して実施されたが、方法および条件は同じであった。腫瘍形成を最大で32日間モニターした。結果を表11に示す。

【0886】

【表13】

表11：腫瘍イニシエーション分析

細胞	群	腫瘍イニシエーション	無腫瘍	マン・ホイットニー検定
3LL	対照	5	0	$P > 0.05$
	K101-C134801	8	0	
MC38	対照	4	1	$P = 0.019$
	K101-C134801	0	8	

これらの8匹の腫瘍根絶動物は、再暴露時のMC38腫瘍イニシエーションに対して明らかな抵抗性を示した。これらの動物の全てが、2回の再暴露（総期間68日）後の終了時点で腫瘍を生じていなかったが、一方、同齢対照群の5匹中4匹のマウスは腫瘍を生じていた ($P = 0.019$ 、マン・ホイットニー検定)。対照的に、これらの8匹の腫瘍根絶マウスは、3LL（無関係の腫瘍細胞株）腫瘍イニシエーションに対しては抵抗性を有していなかった。3LL腫瘍は対照マウスと8匹の腫瘍根絶マウスの両方に形成した ($P > 0.05$ 、マン・ホイットニー検定)。これは、MC38モデルにおける単剤としての、または抗PD1抗体と組み合わせたK101-C134801の処置が、MC38に対し特異的な免疫記憶を誘導するが、無関係の3LLに対しては誘導しないようであることを示している。

【0887】

実施例77：腫瘍内（IT）注射によるCT26シンジェニックモデルにおける単剤としてのK101-C134801のインビボ効力

本研究では、IT注射によるCT26シンジェニックモデルにおけるK101-C134801のインビボ効力の評価と、腫瘍細胞の再暴露による抗腫瘍免疫の評価を行った。

【0888】

効力についての試験群は以下の通りであった：

【0889】

【表14】

群	N	処置	用量	経路	スケジュール
1	10	溶媒		IT	0日目、12日目*、18日目*
2	10	K101-C134801	20mg/ml, 20 μ l(400 μ g)	IT	0日目、12日目*、18日目*

● 必要に応じて追加のIT注射。

10

20

30

40

50

それぞれの6～8週齢雌B a l b / cマウスに、 3×10^5 個のC T 2 6マウス結腸がん細胞を皮下移植した。20匹の動物を、平均腫瘍体積が 60 mm^3 に達したら無作為化した。腫瘍サイズは実施例76に記載した通りに測定した。毒性の間接的な尺度として、動物の体重を定期的にモニターした。全てのマウスが薬剤処置に非常に良好な忍容性を示し、体重減少は10%未満であった。K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1で処置されたマウスで、最初のI T注射の1～2日後に、腫瘍の潰瘍化（および皮膚による腫瘍の被覆）が認められた。数日後には痂皮が形成し、3～4週間後には皮膚が回復し、瘢痕化は最低限であった。

【0890】

本研究の一部である効力については、腫瘍エンドポイントを腫瘍成長阻害および動物生存とした。

【0891】

腫瘍成長曲線を図11Aに示す。各データ点は群平均腫瘍体積を表す。エラーバーは平均値の標準誤差（S E M）を表す。1回目のI T投与後の3日目、K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1の処置は8匹のマウスにおいて腫瘍を除去した（腫瘍部位に痂皮を残した）。残りの2つの腫瘍は5日目および7日目に消失した。10日目から、腫瘍再発が4匹のマウスで観察された。これらの再発腫瘍マウスの一部に2回目のI T投与を与え、一部には3回目のI T注射を投与した。腫瘍成長阻害の分析を行った。片側t検定を行って、2群間で腫瘍体積を比較した。 $P < 0.05$ を統計的に有意と見なした。12日目に、溶媒群における平均腫瘍体積は 1899 mm^3 に達したが、一方、K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1処置群の平均腫瘍体積は 35 mm^3 であった。2群間の平均腫瘍体積の差は統計的に有意であった（ $P < 0.01$ ）。

【0892】

K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1の抗腫瘍活性を評価するためのもう1つのエンドポイントとして、動物生存率を用いた。生存曲線を図11Bに示す。溶媒群と処置群との間で動物の生存を分析するために、カプラン・マイヤー法を行った。 $P < 0.05$ を統計的に有意と見なした。死亡事例には、動物の死亡と、腫瘍が 2000 mm^3 以上に達した場合の殺を含めた。溶媒群の生存期間中央値は14日間であった。しかし、K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1群については、6匹のマウス（群サイズの半数以上）が分析最終日（50日目）に生きており、それらの腫瘍が完全に根絶され治癒されていたことから、生存期間中央値（m e d i a l s u r v i v a l）は達せられなかった。K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1の処置による動物生存の延長は、対照群と比較した場合に有意であった（ $P < 0.001$ ）。さらに、6匹中5匹のマウスは、K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1のI T注射を1回しか受けていなかった。この結果により、C T 2 6担持マウスが、 $400 \mu\text{g}$ のK 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1の単回I T投与から恩恵を受け得ることが示された。すなわち、K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1は、強力な抗腫瘍効果を発揮した。

【0893】

抗腫瘍免疫が治癒したマウスで発達したかどうかを調べるために、本研究の一部である再暴露を実施した。主要エンドポイントは、再移植した腫瘍細胞の腫瘍イニシエーション（ 50 mm^3 を超える測定可能な腫瘍）とした。

【0894】

C T 2 6細胞（ 3×10^5 ）を、治癒後動物および10匹の同一バッチ由来同齢無処置対照動物の右下側腹部に再移植し、動物免疫系を暴露した。同時に、無関係の4 T 1乳がん細胞株（ 1×10^5 ）をこれらの動物の左上側腹部に移植した。腫瘍イニシエーションおよび腫瘍成長をモニターした。腫瘍成長曲線を図11Cに示す。データ点は腫瘍体積の群平均を表し、エラーバーは平均値の標準誤差（S E M）を表す。再暴露終了時の腫瘍イニシエーションの結果をマン・ホイットニー検定で分析した。その結果を下記の表に示す。

【0895】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 1 2 : 腫瘍イニシエーション分析

細胞	群	腫瘍イニシエーション	無腫瘍	マン・ホイットニー検定
C T 2 6	対照、同一バッチ由来の同齢動物	10	0	P<0.001
	K101-C134801, 20mg/ml, 20μl で処置済み	0	6	
4 T 1	対照、同一バッチ由来の同齢動物	10	0	P>0.05
	K101-C134801, 20mg/ml, 20μl で処置済み	6	0	

10

K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 処置後の 6 匹の腫瘍根絶動物は、C T 2 6 腫瘍イニシエーションに対して抵抗性を示した。6 匹全ての動物が、終了時点（腫瘍細胞再移植の 3 2 日後）に腫瘍を形成しなかったが、対照マウスは全て腫瘍を形成した（図 1 1 C、左パネル）。対照的に、これらの 6 匹の腫瘍根絶マウスは、4 T 1（無関係の腫瘍細胞株）腫瘍イニシエーションに対しては抵抗性を示さなかった。4 T 1 腫瘍は、6 匹の腫瘍根絶マウスおよび 1 0 匹の同齢対照マウスで、腫瘍移植後 7 日目に検出された。両群の 4 T 1 腫瘍は試験終了時点まで成長を続けた（図 1 1 C、右パネル）。この結果は、C T 2 6 モデルにおける K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 の処置が、C T 2 6 に対しては特異的に免疫記憶を誘導するが、無関係の 4 T 1 に対しては誘導しないようであることを示している。

20

【0 8 9 6】

実施例 7 8 : 単回投与腫瘍内処置後の C T 2 6 腫瘍に対する P K C 活性化化合物の効果
本研究では、単回腫瘍内（I T）注射後の C T 2 6 腫瘍に対する K 1 0 1 - C 1 3 4 8 0 1 C 2 0 0 3 の効果を調べた。

【0 8 9 7】

方法

それぞれの 6 ~ 8 週齢雌 B a l b / c マウスの片方の側腹部に、 3×10^5 個の C T 2 6 マウス結腸がん細胞を移植し、腫瘍を発生させた。平均腫瘍体積が 95 mm^3 に達したら、2 1 匹のマウスを種々の群に無作為化し、下記の表の群割当（用量および処置期間が異なる）に従って単回 I T 注射（2 0 u L）で処置した。I T 注射の 1 時間後、7 時間後、または 2 4 時間後に腫瘍を回収し、その後、固定し、パラフィン包埋処理を行った。

30

【0 8 9 8】

【表 1 6】

群	スケジュール	マウスの数
溶媒 (50%DMSO/50%PEG400)	1 時間、7 時間、 2 4 時間	時点毎に 2 匹
K101-C134801C2003 (472μg)	1 時間、7 時間、 2 4 時間	時点毎に 3 匹
K101-C134801C2003 (141.6μg)	2 4 時間	3
K101-C134801C2003 (47.2μg)	2 4 時間	3

40

ライカ社製 R M 2 2 3 5 ミクロトームを用いて、パラフィンブロックを $4 \mu \text{ M}$ 切片に切片化した。ライカ社製 S T 5 0 2 0 - C V 5 0 3 0 染色装置統合ワークステーションを製造業者の手順に従って用いて、1 枚の切片をヘマトキシリン-エオシン（H & E）染色した。ニコン社製 D S - R i 2 を用いて写真を撮影した。別の切片は、1 : 1 0 希釈した C D 3 1 抗体（B D、カタログ番号 5 5 0 2 7 4）による I H C 染色処理を行った。ライカ社製 A p e r i o V E R S A 8 を用いて染色後のスライドをスキャンし、H A L O イ

50

メージ解析ソフトウェアシステム（インディカ・ラボ社（I n d i c a L a b s））を用いてイメージを解析した。

【0899】

結果

溶媒を注射された腫瘍には観察可能な変化はなかったが、一方、K101-C134801C2003を注射された腫瘍は、注射部位と近くの領域に赤色／暗色（1時間および7時間）または腫瘍潰瘍化（24時間）を示した。H&Eスライドの病理レビューの結果を下記の表に示す。平均して、溶媒で1時間、7時間、または24時間処置された腫瘍における壊死領域は、10%を超えなかった。K101-C134801C2003で1時間または7時間処置された腫瘍における壊死領域は、溶媒処置腫瘍における壊死領域と類似していた。しかしながら、24時間の時点では、3つ全ての用量の、K101-C134801C2003処置腫瘍で、大量の細胞死（最大で90%）が観察された。K101-C134801C2003が腫瘍血管に対し効果があるかどうかを確認するために、CD31免疫組織化学（IHC）染色を行った。溶媒またはK101-C134802C2003で処置された腫瘍におけるCD31密度（1mm²当たりの数）を、スキャンしたCD31 IHCスライドから定量化した。下記の表に示されているように、1時間の溶媒処置腫瘍およびK101-C134801C2003処置腫瘍におけるCD31密度は、同程度であった。しかし、472μgのK101-C134801C2003で7時間処置された腫瘍の3つ中2つで、CD31密度の減少が認められた。24時間の時点では、全ての用量レベル（47.2μg、141.6μg、および472μg）のK101-C134801C2003で処置された腫瘍は、溶媒対照と比較した場合、平均して50%超のCD31密度の減少を示した。H&EおよびCD31 IHCの代表的な写真を図12に示す。

【0900】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 13 : H&E 染色および CD31 IHC の結果

群	ID	H&E 壊死腫瘍領域(%)	CD31 IHC (個数/mm ²)
溶媒, 1 時間	1-1	0	354
	1-2	30%	447
K101-C134801C2003, 472μg, 1 時間	2-1	0	463
	2-2	5%	577
	2-3	3%	457
溶媒, 7 時間	3-1	10%	382
	3-2	5%	564
K101-C134801C2003, 472μg, 7 時間	4-1	10%	188
	4-2	0	536
	4-3	25%	179
溶媒, 24 時間	5-1	5%	462
	5-2	10%	574
K101-C134801C2003, 47.2μg, 24 時間	6-1	40%	163
	6-2	70%	111
	6-3	-	-
K101-C134801C2003, 141.6μg, 24 時間	7-1	80%	176
	7-2	90%	29
	7-3	80%	72
K101-C134801C2003, 472μg, 24 時間	8-1	40%	155
	8-2	30%	187
	8-3	90%	118

これらの結果は、壊死は7時間までは腫瘍内注射部位の近くで起こることを示している。しかし、注射部位を超えた領域におけるCD31密度が減少していることは、さらなる細胞死滅が他の機構により生じていることのさらなる証拠である。これは、単回腫瘍内注射が、腫瘍細胞死滅の免疫増強を引き出すことができることを示している。

【0901】

実施例79：インビトロ搔創治癒アッセイ

搔創治癒アッセイでは、コンフルエント細胞単層をひっかいて切れ目を形成することにより創傷を模倣した後、DMSOまたは試験化合物の存在下でその切れ目（創傷）を埋め立てる細胞の能力を測定する。10% FBS 含有 RPMI-1640 培地 1 mL 中の $1.2 \sim 1.5 \times 10^5$ 個の HeLa 細胞を、24 ウェルプレートに播種した。細胞がコンフルエントになったら、細胞を FBS を含有しない同一培地中で一晩スターブした。スタービング後、ウェルの中央に引っ掻き傷をつくり、プレートを3回洗浄することで、剥離した細胞を除去した。DMSOまたは各種濃度の化合物を希釈し細胞に添加した。アッセイプレートを Incucyte S3 の中に入れ、4×スキャナー設定で定期的にスキャンした。イメージング結果をエクスポートし、創傷面積を ImageJ で解析した。創傷治癒または閉鎖は以下の式で算出した：創傷治癒% = (0 時間時点の創傷面積 - 24 時間時点の創傷面積) / 0 時間 創傷面積 * 100%。相対創傷治癒は、化合物処置の創傷治癒% / DMSO の創傷治癒% * 100% によって算出した。HeLa 細胞におけるデュブリケートから得られた平均相対創傷治癒を表 14 に示す。DMSO と比較して、全ての化合物が搔創治癒を増強した。

【0902】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 14 : H e L a 細胞における創傷治癒

処置	濃度	対照に対する 相対創傷治癒 (%)
K101A	100nM	169
	300nM	144
	1000nM	154
K101-C1347	3nM	191
	10nM	198
	30nM	272
K101-C134801	10nM	221
	30nM	239
	100nM	263
K101-C1329	30nM	210
	100nM	248
	300nM	238
K101-C1327	30nM	123
	100nM	351
	300nM	287
K101-C134802	3nM	162
	10nM	237
	30nM	267
K101-C134902	20nM	213
	60nM	134
	200nM	201

10

20

本出願において引用される全ての刊行物、特許、特許出願、およびその他の文書は、個々の刊行物、特許、特許出願、またはその他の文書が全ての目的において参照により援用されることが個別に示されている場合と同じ程度に、全ての目的においてその全体が参照により本出願に援用される。

30

【0903】

様々な特定の実施形態を例示し説明してきたが、本発明の精神および範囲を逸脱しない範囲で様々な変更をなすことが可能であることが理解されよう。

40

50

【図面】

【図 1】

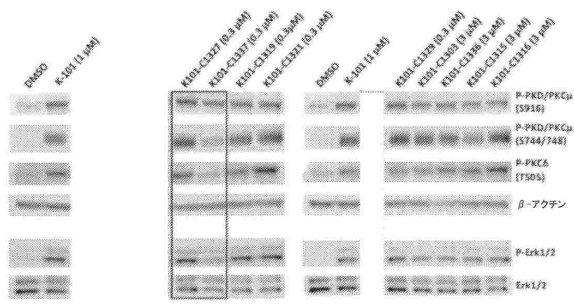


図 1

【図 2】

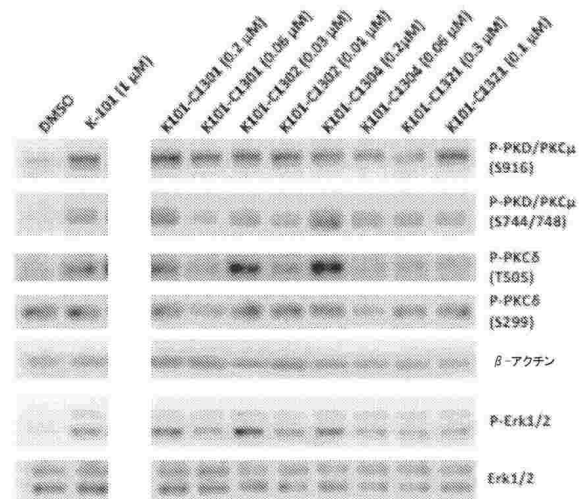


図 2

【図 3】

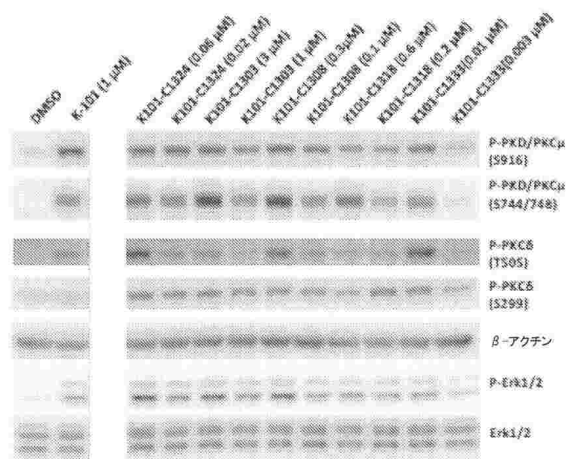


図 3

【図 4 - 1】

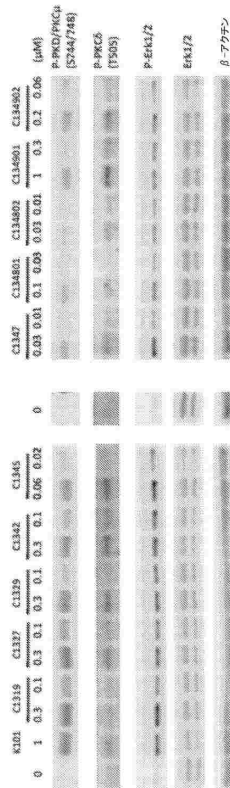


図 4A

10

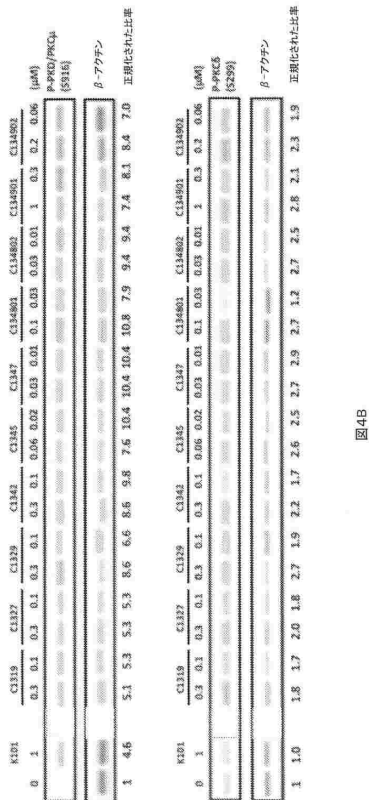
20

30

40

50

【圖 4-2】



【図 5】

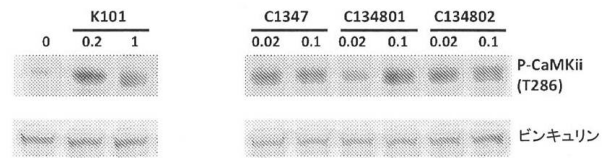


図5

10

20

【圖 6-1】

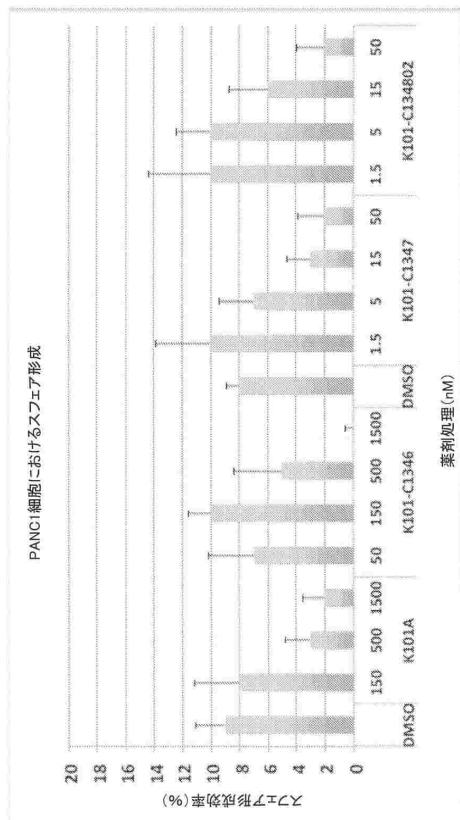


图 6A

【圖 6-2】

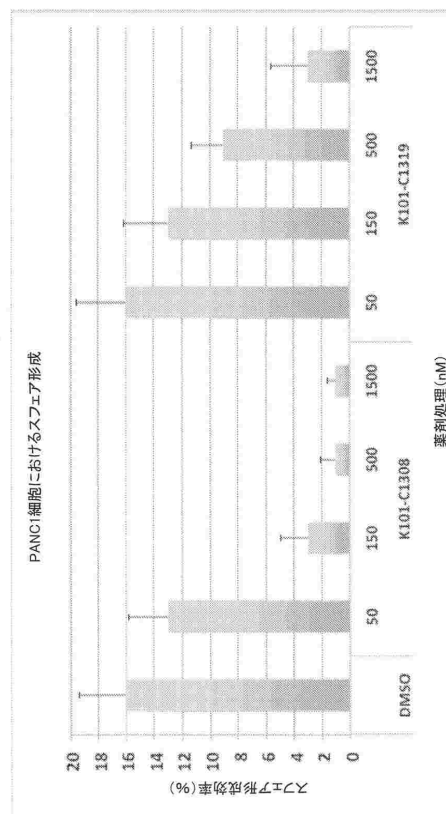


图 6B

30

40

50

【図 6 - 3】

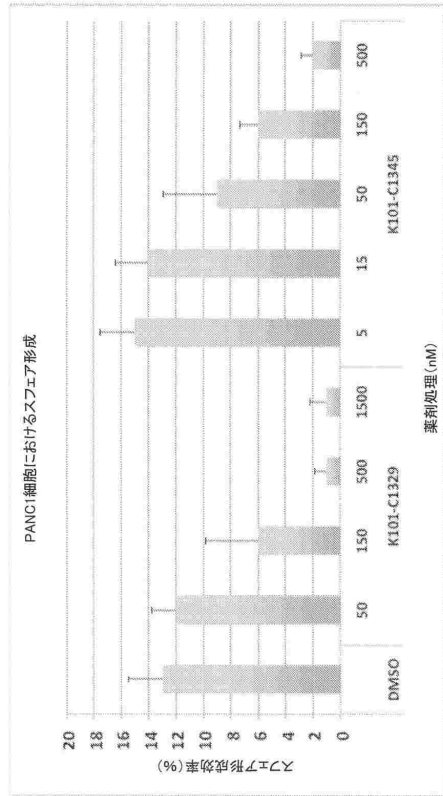


図6C

【図 6 - 4】

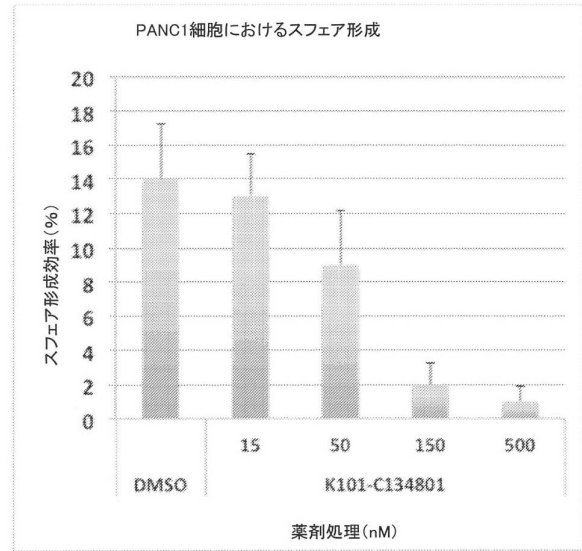


図6D

【図 7】

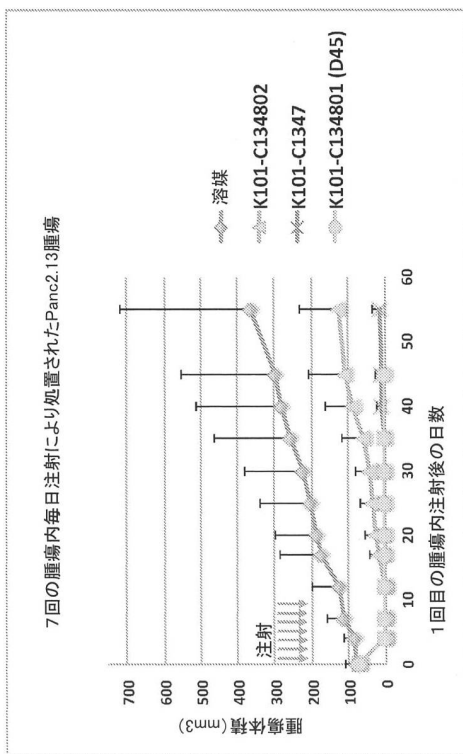


図7

【図 8 - 1】

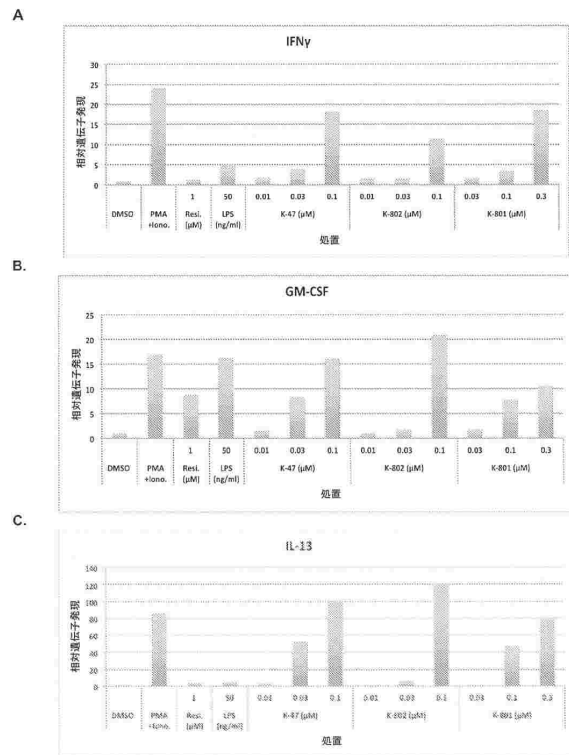


図8

10

20

30

40

50

【図 8 - 2】

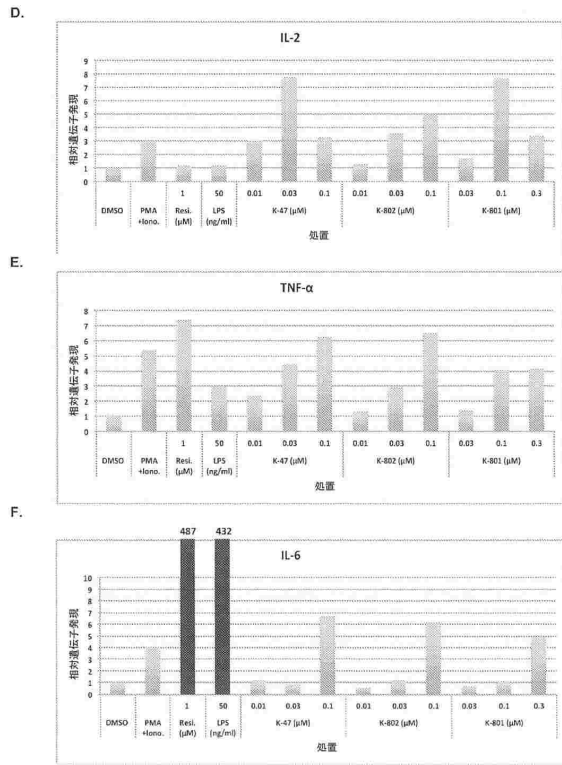


図8(続)

【図 9 - 1】

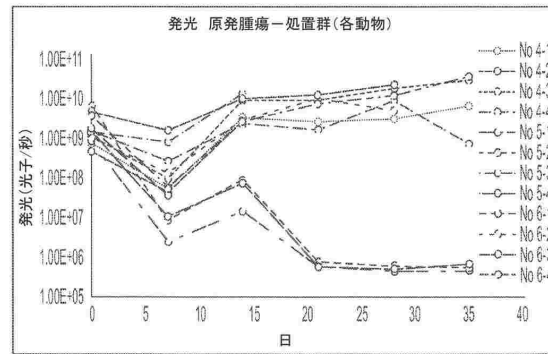
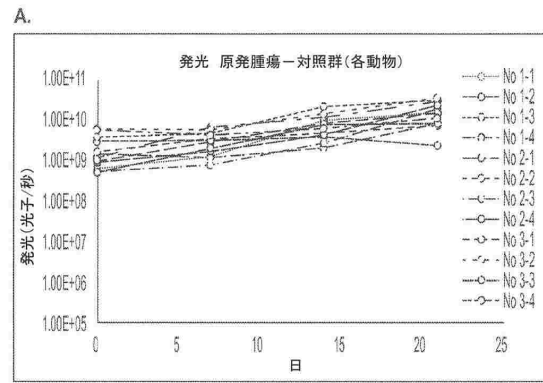


図9

【図 9 - 2】

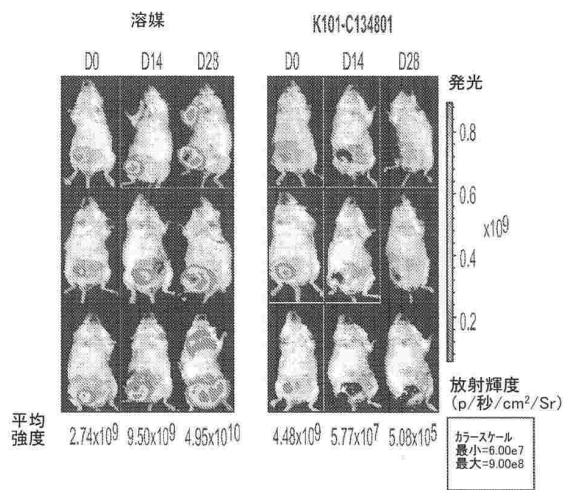


図9(続)

【図 9 - 3】

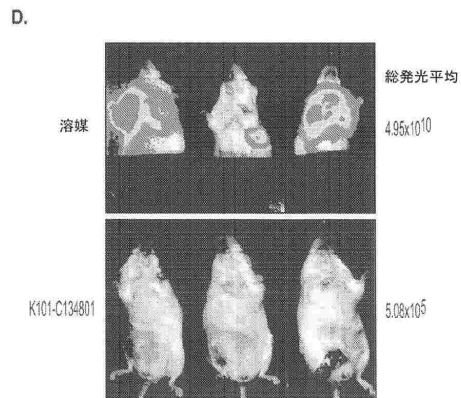
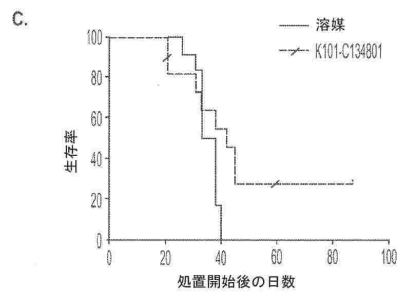


図9(続)

10

20

30

40

50

【図 1 0】

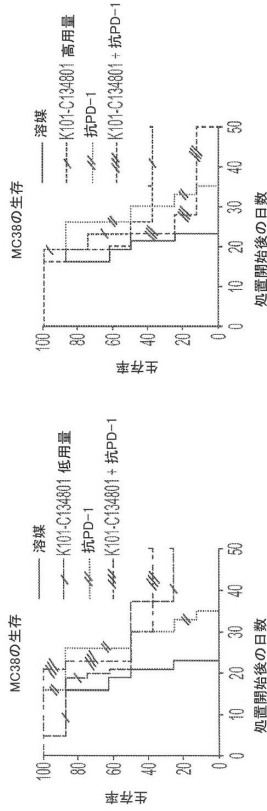
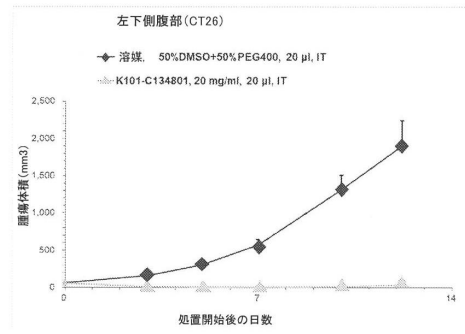


図10

【図 1 1 - 1】

A.



B.

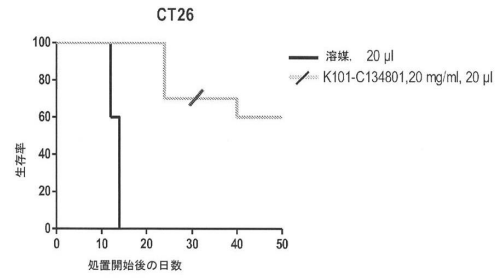


図 11

【図 1 1 - 2】

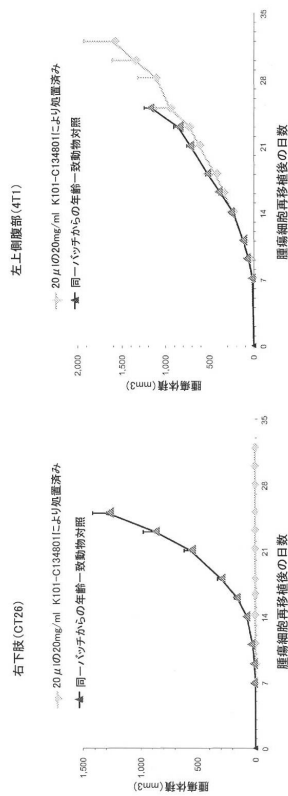


図 11 (続)

【図 1 2】

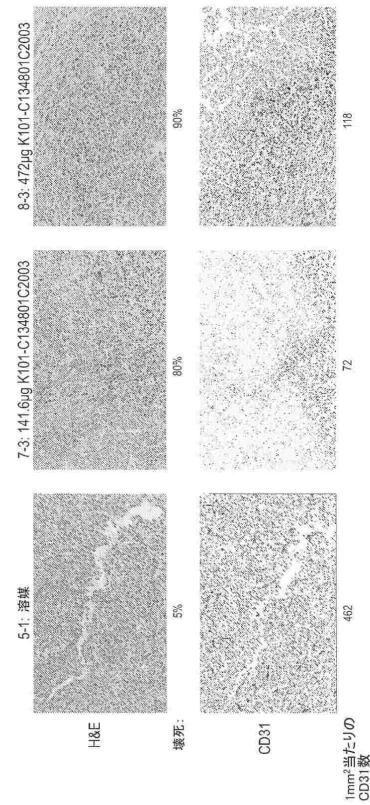


図 12

C.

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/21609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 36/14; C07C 49/755; C07C 61/35 (2022.01)

CPC - C07C 229/08; C07C 229/28; C07C 229/36

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/0009372 A1 (Frincke) 13 January 2011 (13.01.2011) para [0045], [0047], [0825], [0648], [0700]	1-6
X	US 2006/0287245 A1 (Wallner et al.) 21 December 2006 (21.12.2006) entire document	1-6
X	US 2018/0271819 A1 (K-Gen, Inc.) 27 September 2018 (27.09.2018) entire document	1-6

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 May 2022

Date of mailing of the international search report

JUN 21 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/21809

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 7-133
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	U
A 6 1 K 38/19 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 38/20 (2006.01)	A 6 1 K 38/19	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 38/20	
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 38/21	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 K 35/17	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 K 31/336 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/336	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/22	
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
	A 6 1 K 31/405	

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,N
E,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,JM,JO,J
P,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,N
A,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

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 1 0 , バーリンゲーム, ミッテン・ロード 8 6 3

(72)発明者 ジアン, チュン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 1 0 , バーリンゲーム, ミッテン・ロード 8 6 3

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA17 AA19 AA20 BA44 DA01 DA12 DA14 DA19 DA22
DA24 DA25 MA63 NA05 NA14 ZA891 ZA892 ZB091 ZB092 ZB261 ZB262
ZB271 ZB272 ZC201 ZC202
4C085 AA13 AA14 BB11
4C086 AA01 AA02 BA01 BC02 BC14 BC17 BC36 BC69 BC82 CB05
MA01 MA02 MA04 MA63 NA05 NA14 ZA89 ZB09 ZB26 ZB27
4C087 AA01 AA02 BB37 MA63 NA05 ZA89 ZB26 ZB27
4C206 AA01 AA02 DB04 DB09 DB11 DB20 DB29 DB56 FA44 FA53
JA19 JA26 JA27 KA05 KA17 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA89
ZB09 ZB26 ZB27