

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5998152号
(P5998152)

(45) 発行日 平成28年9月28日 (2016. 9. 28)

(24) 登録日 平成28年9月2日 (2016. 9. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/34 (2006. 01)

C O 7 D 207/34 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

C O 7 D 403/14

請求項の数 11 (全 210 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-551282 (P2013-551282)
(86) (22) 出願日 平成24年1月24日 (2012. 1. 24)
(65) 公表番号 特表2014-507421 (P2014-507421A)
(43) 公表日 平成26年3月27日 (2014. 3. 27)
(86) 国際出願番号 PCT/US2012/022315
(87) 国際公開番号 W02012/103059
(87) 国際公開日 平成24年8月2日 (2012. 8. 2)
審査請求日 平成27年1月22日 (2015. 1. 22)
(31) 優先権主張番号 61/436, 077
(32) 優先日 平成23年1月25日 (2011. 1. 25)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512255103
ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
ティー オブ ミシガン
アメリカ合衆国 4 8 1 0 9 - 2 5 9 0
ミシガン州, アン アーバー, セカンド
フロアー, ヒューロン パークウェイ 1
6 0 0 オフィス オブ テクノロジー
トランスファー
(74) 代理人 100077012
弁理士 岩谷 龍
(72) 発明者 ワン, シャオメン
アメリカ合衆国 4 8 1 7 6 ミシガン州
, サリーン, ヨークシャー ドライブ 9
3 4 3

最終頁に続く

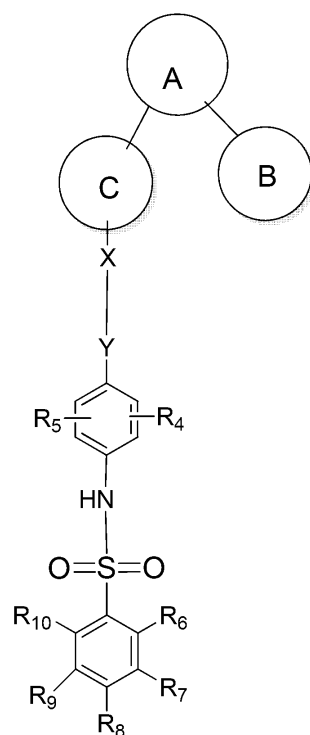
(54) 【発明の名称】 B C L - 2 / B C L - X L 阻害剤およびそれを使用する治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式

【化 1】



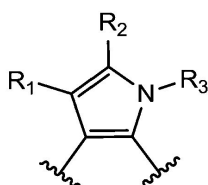
10

20

を有し、

式中、環 A は置換されているか、または置換されていない下記式で示される

【化 2】



30

であり、

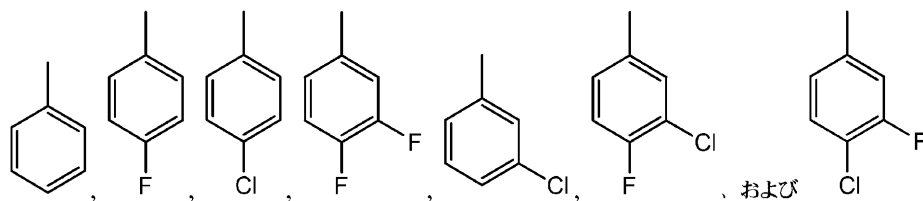
式中、 R_1 および R_2 は、独立して H、CN、 NO_2 、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 OR' 、 SR' 、 $NR'R''$ 、 COR' 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CONR'R''$ 、 $CONR'SO_2R''$ 、 $NR'COR''$ 、 $NR'CONR''R''$ 、 $NR'C=SNR''R''$ 、 $NR'SO_2R''$ 、 SO_2R' 、および $SO_2NR'R''$ からなる群から選択され、

R_3 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 OR' 、 $NR'R''$ 、 CO_2R' 、 COR' 、 $CONR'R''$ 、 $CONR'SO_2R''$ 、 C_{1-3} アルキレン $CH(OH)CH_2OH$ 、 SO_2R' 、および $SO_2NR'R''$ からなる群から選択され、

40

環 B および C は個別に、置換されているか、または置換されていないフェニルであり、環 B は、

【化 3】



からなる群から選択され、

環 C は、任意選択でハロおよび C_{1-3} アルキルから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換され、

R_4 および R_5 は、独立して H、CN、 NO_2 、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 OR' 、 SR' 、 $NR'R''$ 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CONR'R''$ 、 $CONR'SO_2R''$ 、 $NR'COR''$ 、 $NR'CONR''R'''$ 、 $NR'C=SNR''R'''$ 、 $NR'SO_2R''$ 、 SO_2R' 、および $SO_2NR'R''$ からなる群から選択され、

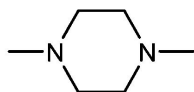
R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} は、独立して H、CN、 NO_2 、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 OR' 、 SR' 、 $NR'R''$ 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CONR'R''$ 、 $CONR'SO_2R''$ 、 $NR'COR''$ 、 $NR'CONR''R'''$ 、 $NR'C=SNR''R'''$ 、 $NR'SO_2R''$ 、 SO_2R' 、および $SO_2NR'R''$ からなる群から選択され、

R' 、 R'' 、および R''' は、独立して H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、 CF_3 、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-3} アルキレンヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

R' および R'' 、または R'' および R''' は、それらが結合している原子と一緒に becoming 3 ~ 7 員環を形成することができ、かつ、

X および Y は、一緒になって下記式で示される

【化 4】



を形成する化合物、またはそれらの薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

前記環 A の窒素原子が、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、または $-(CH_2)_{1-3}CH(OH)CH_2OH$ で置換されるか、または前記環 A の窒素原子と前記環 A の隣接する炭素が一緒になって 5 員または 6 員環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A の 1 ~ 3 個の炭素原子が、独立して CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 CF_3 、 NH_2 、Cl、CN、 CO_2H 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)CF_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SO_2C_2H_5$ 、 $SO_2C_3H_7$ 、 SO_2CF_3 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)NH SO_2CH_3$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHCH_3$ 、 $C(=O)NH(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)NH SO_2CH_3$ 、

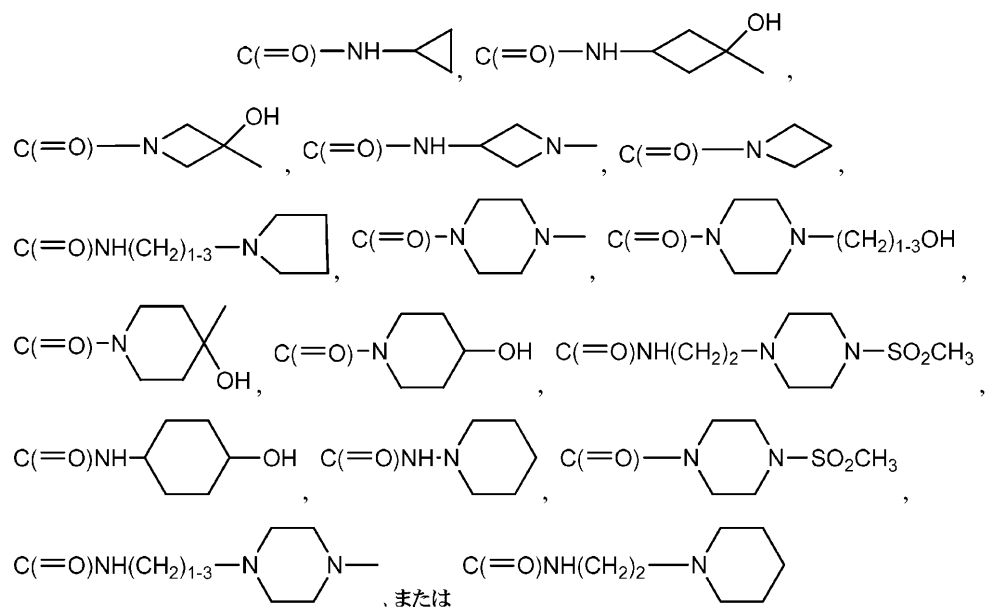
10

20

30

40

【化 5】



10

で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

20

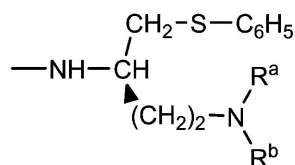
【請求項 4】

R_7 または R_9 が NO_2 または SO_2CF_3 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_8 が、

【化 6】

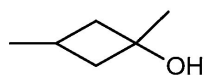


30

であり、

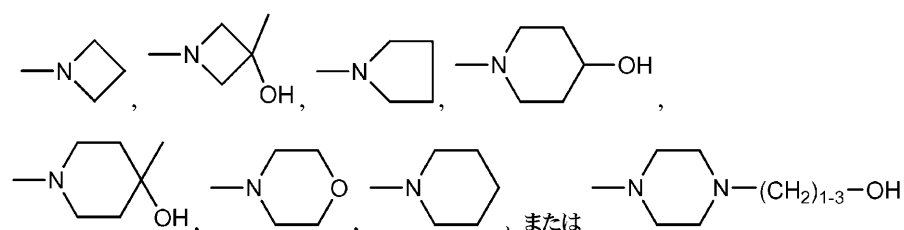
式中、 R^a および R^b は、個別に H、メチル、または

【化 7】



であるか、または R^a および R^b は、隣り合う窒素原子と一緒にあって

【化 8】



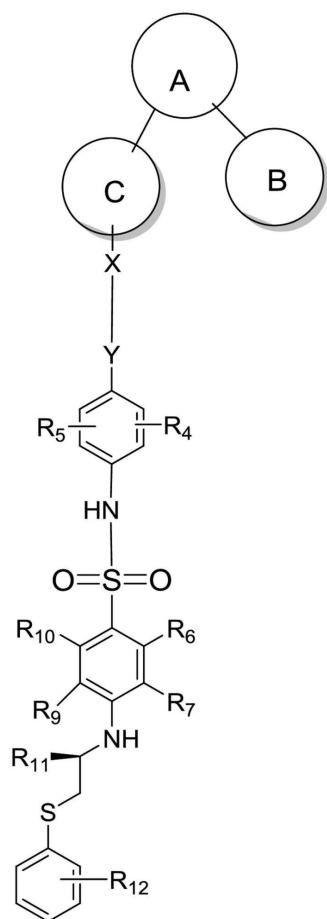
40

を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

構造

【化 9】



10

20

を有し、

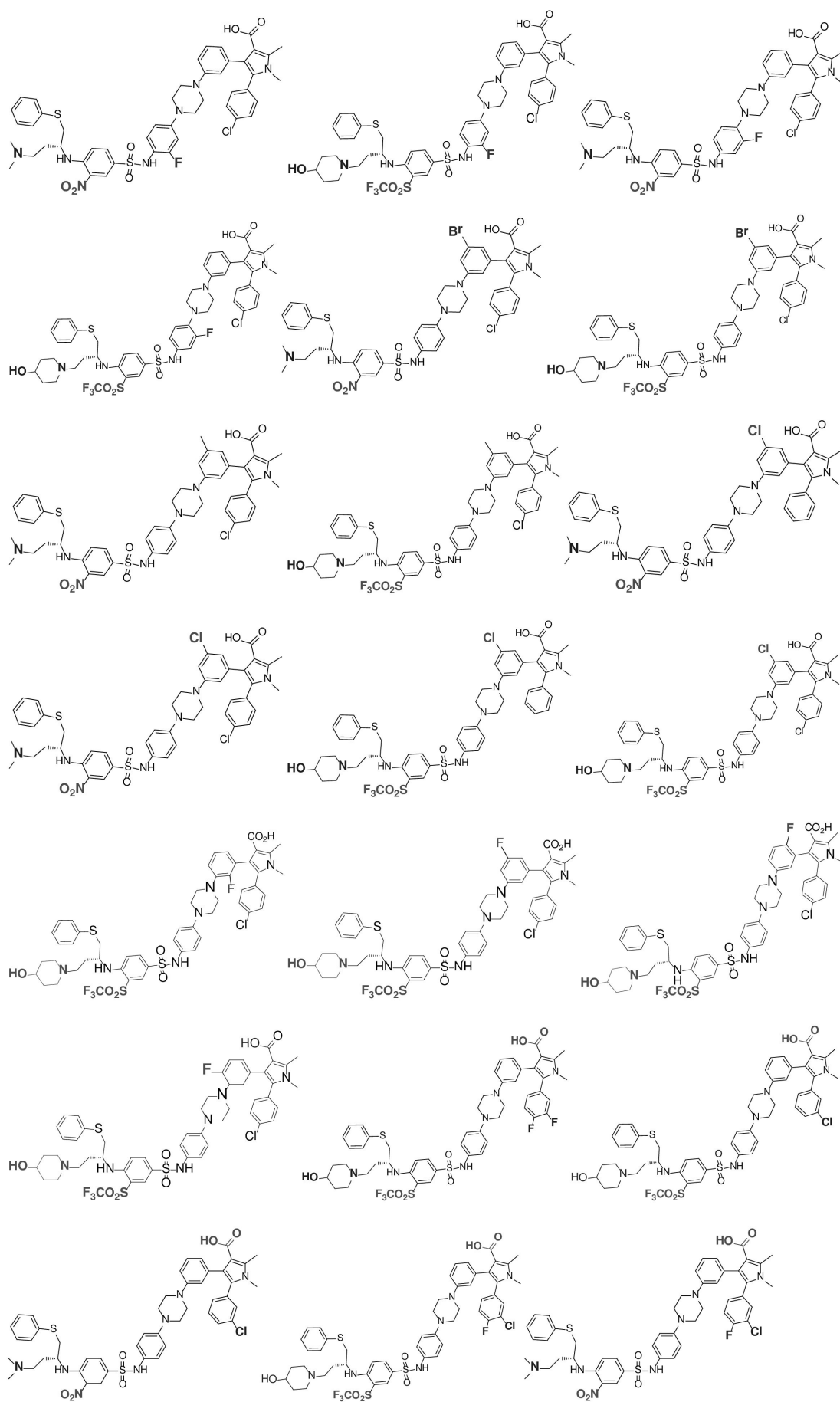
式中、 R_{11} および R_{12} は、独立して H、CN、 NO_2 、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 OR' 、 SR' 、 $NR'R''$ 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CONR'R''$ 、 $CONSO_2R'R''$ 、 $NR'COR''$ 、 $NR'CONR''R'''$ 、 $NR'C=SNR''R'''$ 、 $NR'SO_2R''$ 、 SO_2R' 、および $SO_2NR'R''$ からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容できる塩。

30

【請求項 7】

40

【化 1 1】



10

20

30

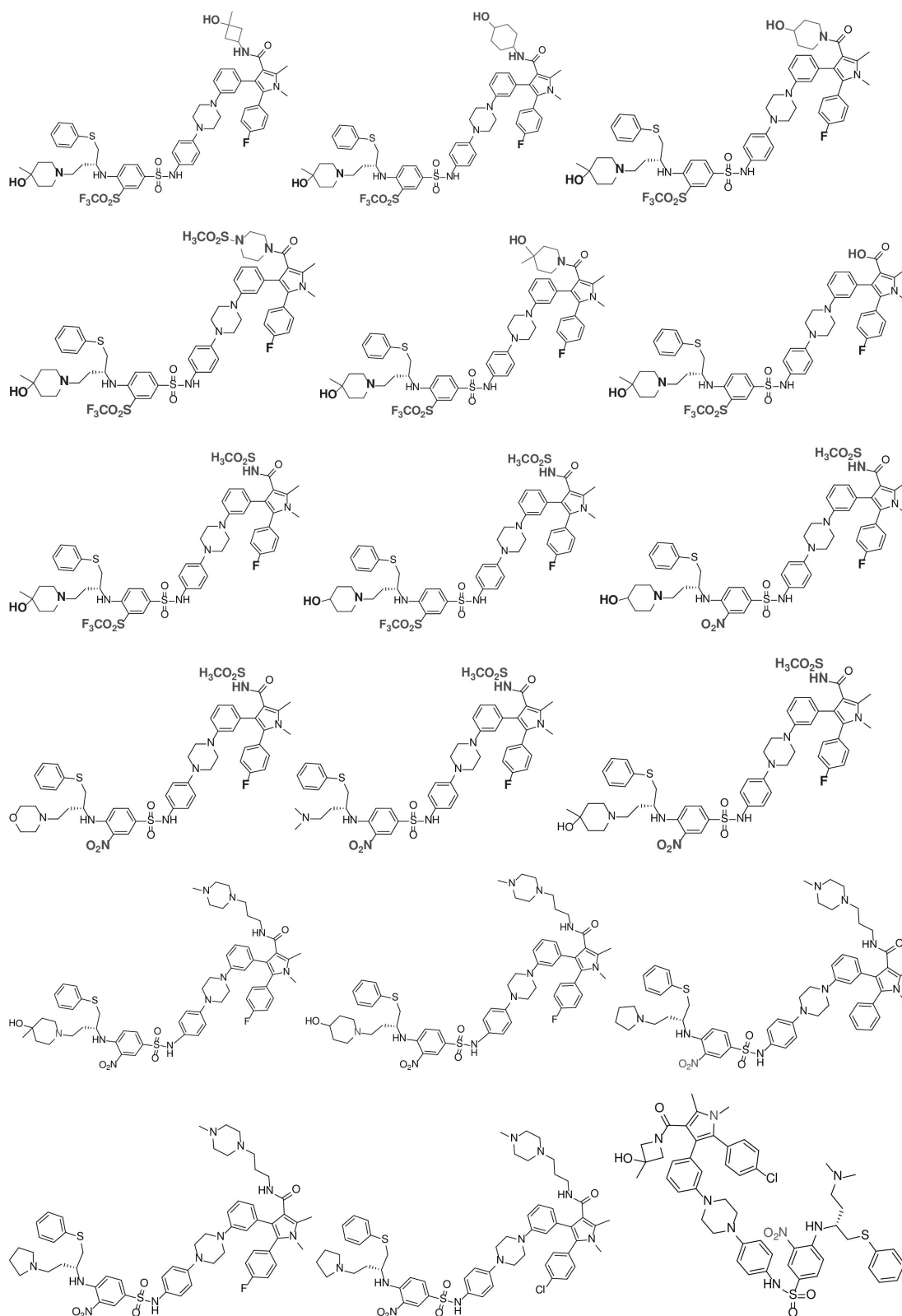
40

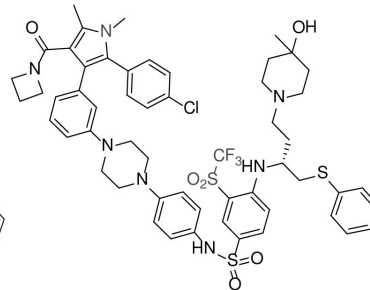
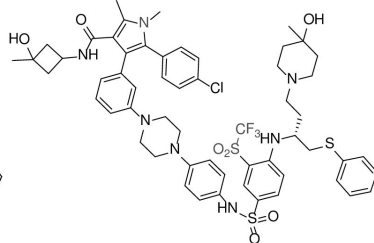
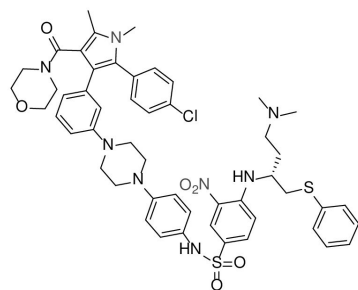
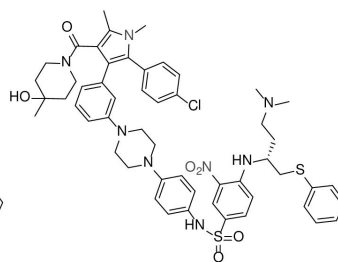
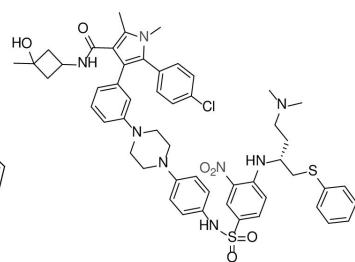
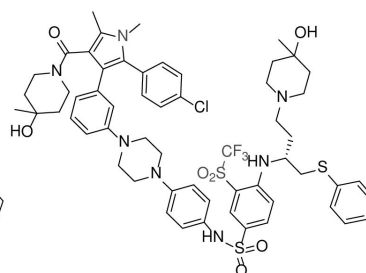
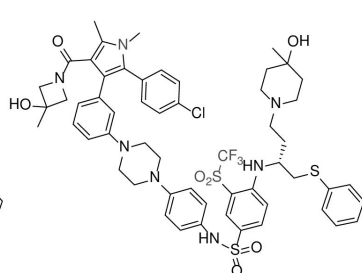
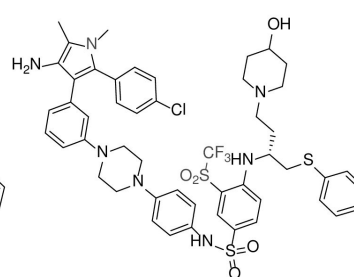
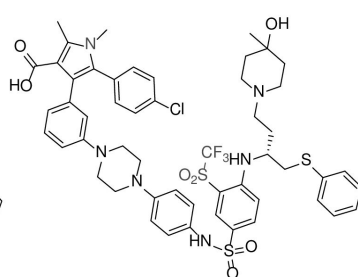
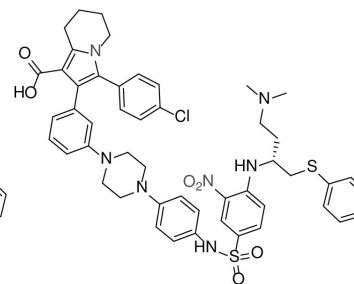
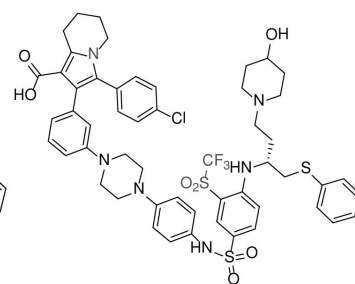
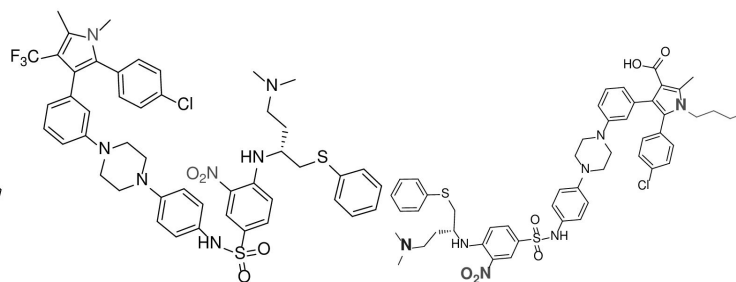
50

[illegible]

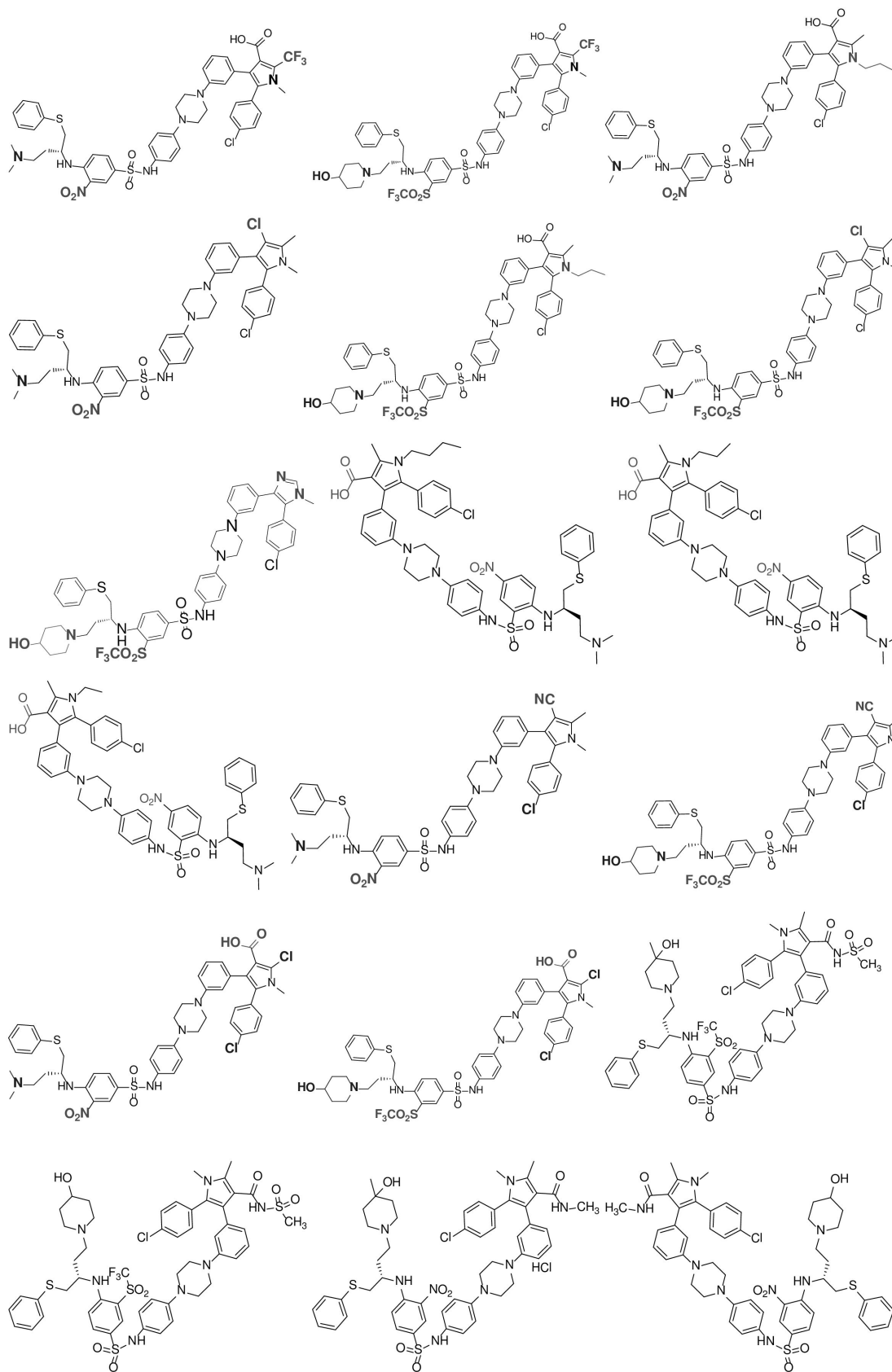
40

【化 1 3】



CN(C)CC[C@H](N)CS(=O)(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1N2CCN(C2)c3ccc(cc3N4C(=O)C5C(=N(C)C5C4c6ccc(Cl)cc6)c7ccccc78)C8CN(C)CC[C@H](S[C@@H](c1ccccc1)C(=O)Nc2ccc(cc2[N+](=O)[O-])Nc3ccc(cc3)N4CCN(CC4)c5ccccc5C6C(=O)N7CCCCC7C6=C(C(F)(F)F)C=C(C8=CC=CC=C8Cl)C5=C8CN1C=CC2=C1C(=O)N(C2)c3ccc(cc3N4CCN(CC4)c5ccc(cc5N6C(=O)N(C6)S(=O)(=O)c7cc(C(F)(F)F)ccc7NC8CC(O)CN(C8)Cc9ccccc9S)cc10ccc(cc10)N11CCN(CC11)C20)cc1ccccc11CN1C=C(C2=CC=C(C=C2)N3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)NC5=CC=C(C=C5)NC6=CC=C(C=C6)SC7=CC=CC=C7)C8=CC=C(C=C8)C9=CC=C(C=C9)ClCc1c(C(F)(F)F)c2c(c1)c3ccc(cc3N4CCN(C4)c5ccccc5N6S(=O)(=O)c7cc(ccc7N6)C(F)(F)F)c8ccc(cc8Cl)c9ccccc9

【化 15】



【化 16】

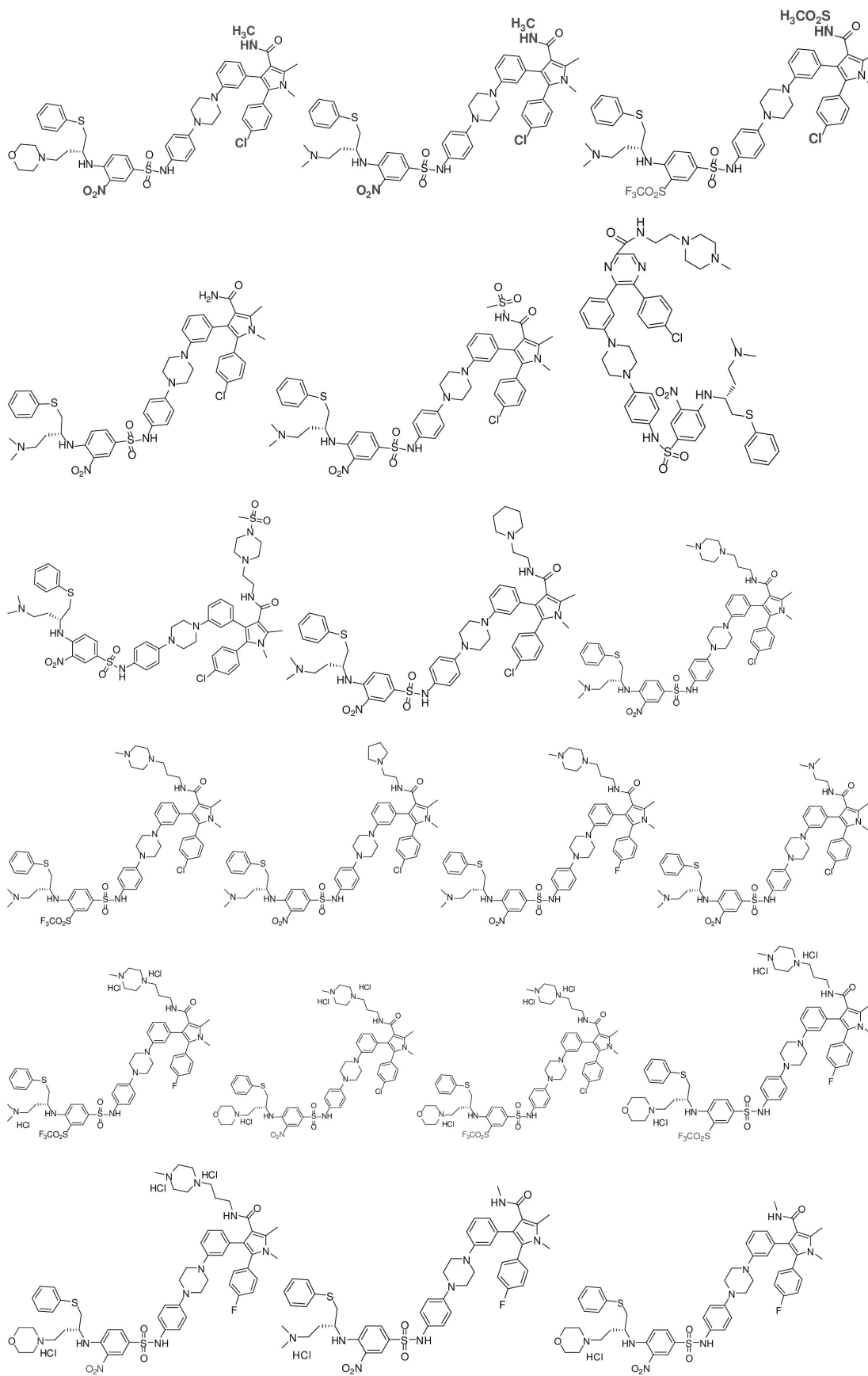


Figure 1 displays the chemical structures of 15 compounds (1-15) used in the study. The structures are arranged in a 5x3 grid. Each structure features a central sulfonamide group (SO₂NH₂) linked to a benzene ring, which is further substituted with various functional groups including hydroxyl, trifluoromethyl, nitro, and thioether. The structures are labeled 1 through 15.

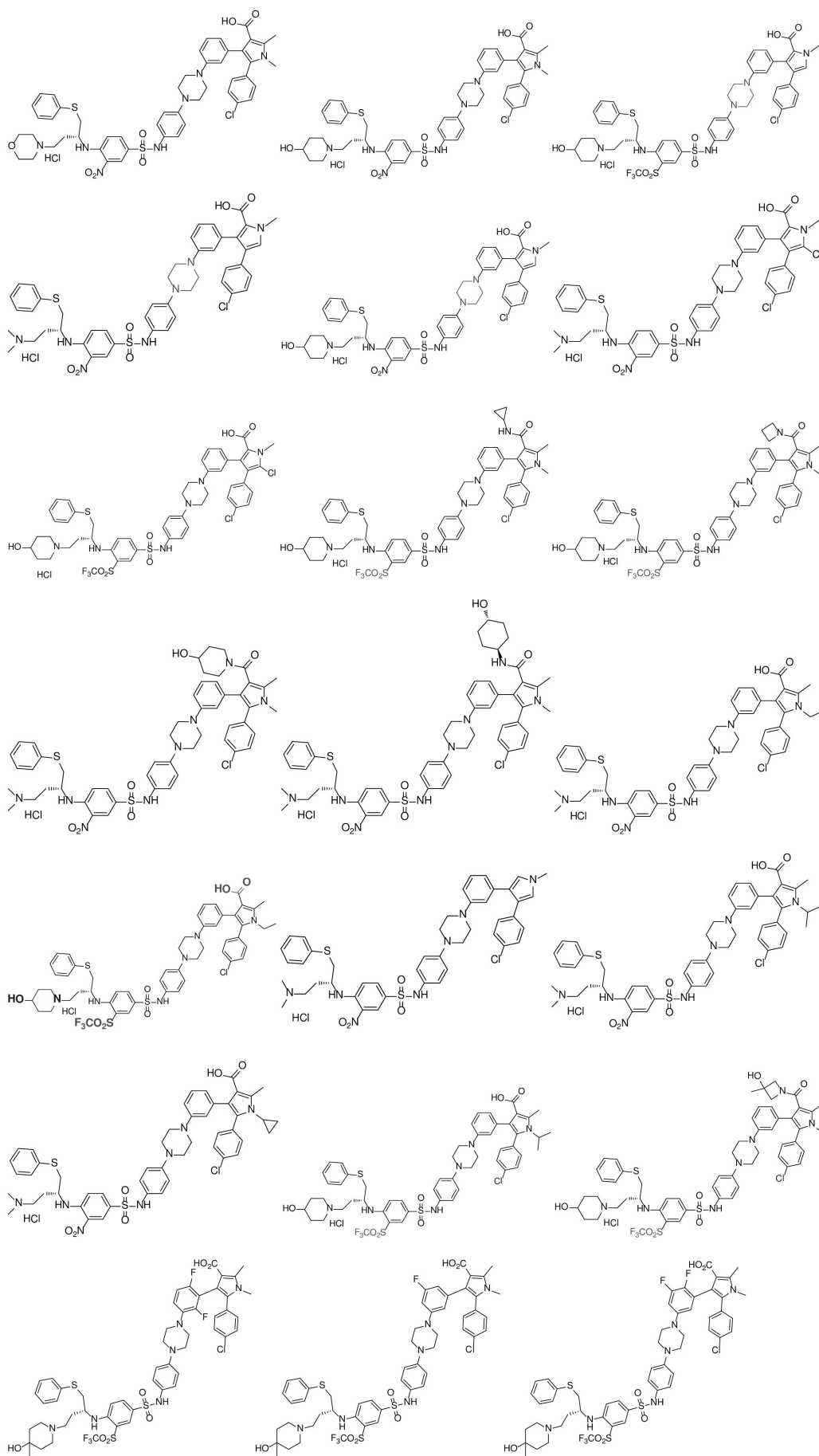
20

30

40

50

【化 18】



40

Figure 1 displays the chemical structures of 12 compounds (1-12) used in the study. The structures are arranged in a 4x3 grid. Each structure features a central core with various substituents, including a piperidine ring, a sulfonamide group, and a sulfonate group. The substituents vary across the compounds, with some having a fluorine atom, a chlorine atom, or a trifluoromethyl group. The structures are labeled 1 through 12.

20

30

40

【請求項 8】

50

【請求項 9】

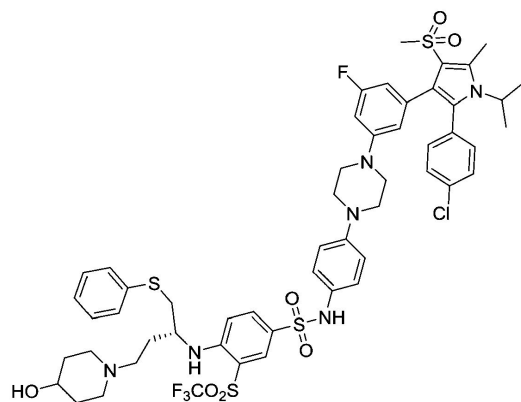
前記第 2 の治療薬が癌の治療に有効な化学療法薬を含むことを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に許容できる担体またはビヒクルとを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 11】

【化 22】



10

20

の構造を有する化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

政府資金援助

本発明は、米国国立衛生研究所 (National Institute of Health) により与えられた認可番号 NIH / NCI 5U19CA113317 の下での政府援助により行われた。政府は、本発明に関し一定の権利を有する。

【0002】

関連出願の相互参照

30

本願は、2011年1月25日出願の米国仮特許出願第 61 / 436, 077 号に関する特典を請求し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0003】

本発明は、Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤に関し、また Bcl-2 / Bcl-xL の阻害が利益をもたらす条件および疾患を治療する治療方法に関する。

【背景技術】

【0004】

アポトーシス抵抗性はヒトの癌の顕著な特徴である (1 ~ 3)。癌細胞は、正常細胞にアポトーシスを起こさせることになる細胞ストレスによる継続的な衝撃、例えば、DNA 損傷、癌遺伝子活性化、異常型細胞周期進行、および過酷な微環境などに打ち克たなければならない。癌細胞がアポトーシスを逃れる主たる手段の一つは、Bcl-2 ファミリーの抗アポトーシスタンパク質の上方制御によるものである。アポトーシス抵抗性に打ち克ち、腫瘍細胞のアポトーシスを促進させる重要なアポトーシス調節因子を標的にすることが、新しい癌治療戦略である (4、5)。

40

【0005】

Bcl-2 タンパク質は、癌細胞および正常細胞の両方においてアポトーシスの決定的な調節因子としての役割を果たす (6 ~ 10)。Bcl-2 タンパク質はアポトーシスを妨げるために働き、健康で有用な細胞が生き残ることを可能にする。このタンパク質ファミリーには、Bcl-2、Bcl-xL、および Mcl-1 などの抗アポトーシスタンパク質と、Bid、Bim、Bad、および Bax を含めたアポトーシス促進性分子とが挙

50

げられる(6~10)。正常細胞の抗アポトーシスBcl-2およびBcl-xLタンパク質の発現レベルは低い、これらのタンパク質は多くの様々な種類のヒトの腫瘍においては高度に過剰発現することが分かっている^{6~10}。この過剰発現は、数種類の癌における不満足な予後と、化学療法薬および放射線療法に対する臨床耐性とは関連している(6~10)。臨床的知見と矛盾なく、基礎研究は、Bcl-2またはBcl-xLの過剰発現が、癌細胞を*in vitro*および*in vivo*で化学療法薬に対してより耐性になるようにすることを確証した(6~10)。Bcl-2によるアポトーシスの阻害は、細胞死を抑制することによって癌の一因となる。したがってBcl-2および/またはBcl-xLを標的にすることが癌治療戦略として追求されている(11~34)。癌細胞におけるBcl-2活性の阻害は、化学療法耐性を低減し、癌細胞の死滅を増加することができる。

10

【0006】

Bcl-2およびBcl-xLタンパク質は、Bak、Bax、Puma、およびBadなどのアポトーシス促進性Bcl-2ファミリータンパク質とヘテロ二量体を形成することによってアポトーシスを抑制する(6~10)。実験的に決定されたBcl-xLおよびBcl-2の三次元構造は、これらのタンパク質がはっきりした溝を有し、それがアポトーシス促進性Bcl-2タンパク質のBH3(Bcl-2ホモロジー3)領域と相互作用ことを示した(38~42)。Bcl-2/Bcl-xLタンパク質がそれらのアポトーシス促進性結合パートナーとヘテロ二量体を形成するのを阻止するように設計された非ペプチド小分子は、Bcl-2/Bcl-xLの拮抗剤として有効である可能性があること、またそのような小分子阻害剤は、Bcl-2および/またはBcl-xLが高度に発現するヒトの癌の治療にとって大きな治療可能性を有することが提案されている(18~37)。

20

【0007】

Bcl-2/Bcl-xLの非ペプチド小分子阻害剤が報告されているが、それら阻害剤の大部分はそれらのタンパク質に対して弱い乃至は中程度の親和性を有し、それらの細胞活性に対する作用のはっきりした様式が欠けている(18~37)。例外は、ABT-737、ABT-263、およびこれらの類似体である(26~34)。ABT-737およびABT-263は、Bcl-2、Bcl-xL、およびBcl-wときわめて高い親和力($K_i < 1 \text{ nM}$)で結合し、また2つの他の抗アポトーシスBcl-2タンパク質であるMcl-1およびA1を凌ぐ高い特異性を有する(26、32、34)。ABT-263は、第I/II相臨床試験に進んでおり、その臨床において期待できる抗腫瘍活性を示している(45)。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

ABT-737およびABT-263の発見にもかかわらず、Bcl-2/Bcl-xLの強力な非ペプチド阻害剤の設計は、現代創薬において重要な課題を残している。したがって治療用途でのこれら阻害薬の使用を可能にする物理的かつ薬理学的特性を有するBcl-2/Bcl-xL阻害剤に対する当業界における必要性がまだ存在する。本発明は、Bcl-2/Bcl-xLに結合し、Bcl-2/Bcl-xL活性を抑制するように設計された化合物を提供する。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

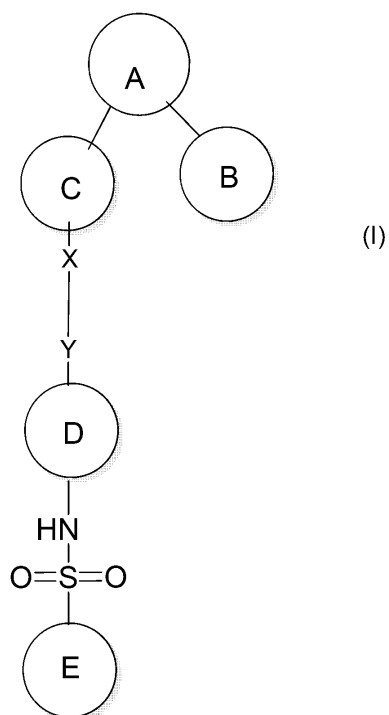
本発明は、Bcl-2/Bcl-xLの阻害剤、それら阻害剤を含む組成物、およびBcl-2/Bcl-xL活性の阻害が利益をもたらす条件および疾患の治療法においてこれら阻害剤を使用する方法を対象とする。この化合物は、Bcl-2/Bcl-xL活性の強力な阻害剤であり、Bcl-2および/またはBcl-xLを発現させる癌細胞のアポトーシスを引き起こす。

【0010】

50

より具体的には本発明は、式 (I)

【化 1】



10

20

を有し、

式中、Aは、存在しないか、任意選択で置換されたフェニルか、または1～4個の炭素原子が個別に窒素、酸素、もしくはイオウによって置き換えられる任意選択で置換された5員または6員芳香族環であり、

B、C、D、およびEそれぞれは、任意選択で置換されたフェニルか、または1～4個の炭素原子が個別に窒素、酸素、もしくはイオウによって置き換えられる任意選択で置換された5員または6員芳香族環であり、

XおよびYは独立して、存在しないか、O、S、CO、SO₂、SO、PO₃H、NR'、BR'、PR'、POR'、アルキレン、シクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、アルキニレン、もしくはアリーレンであるか、または

30

XおよびYは、一緒になって5～7員環を形成することができ、またはXおよびYは、Z-(CH₂)₁₋₃-Z' (ここで、ZおよびZ'は、独立してO、S、NR'、CO、SO、SO₂、PO₃H、PR'、またはPOR'である)であることができ、かつ

R'は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルである、

化合物、またはそれらの薬学的に許容できる塩、水和物、または溶媒和化合物を対象とする。

【0011】

40

様々な実施形態において、環A、B、C、D、およびEは、独立してCN、NO₂、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OR'、SR'、NR'R''、CO₂R'、COR'、OCOR'、CONR'R''、CONR'SO₂R''、NR'COR'、NR'SO₂R''、C₁₋₃アルキレンCH(OH)CH₂OH、SO₂R'およびSO₂NR'R'' (ここで、各R'およびR''は独立してH、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、CF₃、アリール、ヘテロアリール、C₁₋₃アルキレンヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである)からなる群から選択される1～4個の置換基を含有する。

【0012】

50

幾つかの実施形態では、同じ A、B、C、D、または E 環上の 2 つの置換基が一緒になって環を形成することができる。他の実施形態では R' および R'' は、それらが結合している原子と一緒にあって 3 ~ 7 員環を形成することができる。

【0013】

一実施形態では本発明は、構造式 (I) の化合物の治療に有効な量をそれが必要な個体に投与することによって状態または疾患を治療する方法を提供する。問題の疾患または状態、例えば癌は、Bcl-2 および / または Bcl-xL の阻害によって治療可能である。

【0014】

本発明の別の実施形態は、(a) 構造式 (I) の化合物の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤と、(b) Bcl-2 / Bcl-xL の阻害が利益をもたらす疾患または状態の治療に役立つ賦形剤および / または薬学的に許容できる担体とを含む組成物を提供することである。

10

【0015】

本発明の別の実施形態は、Bcl-2 / Bcl-xL の阻害が利益をもたらす疾患または状態に関して個体を治療する方法において構造式 (I) の化合物と第 2 の治療活性薬剤とを含む組成物を利用することである。

【0016】

さらなる実施形態において本発明は、問題の疾患または状態、例えば癌の治療のための薬剤の製造のための、構造式 (I) の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤と、任意選択の第 2 の治療薬とを含む組成物の使用法を提供することである。

20

【0017】

本発明のさらに別の実施形態は、(a) 容器と、(b1) 構造式 (I) の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤を含む包装された組成物と、任意選択で (b2) 問題の疾患または状態の治療に役立つ第 2 の治療薬を含む包装された組成物と、(c) その疾患または状態の治療において同時または連続して投与されるその組成物または複数組成物の使用のための説明書を含む添付文書とを含むヒトの医薬用途のためのキットを提供することである。

【0018】

構造式 (I) の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤および第 2 の治療薬は、単一単位用量として一緒に、または多回単位用量として別々に投与することができる。その場合、構造式 (I) の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤は第 2 の治療薬の前に投与され、その逆もまた成立する。構造式 (I) の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤の 1 回投与または複数回投与および / または第 2 の治療薬の 1 回投与または複数回投与を施与することができると考えている。

30

【0019】

一実施形態では構造式 (I) の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤および第 2 の治療薬は、同時に投与される。関係のある実施形態では構造式 (I) の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤および第 2 の治療薬は、単一の組成物から、または別々の組成物から投与される。さらなる実施形態では構造式 (I) の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤および第 2 の治療薬は、連続して投与される。本発明で使用される構造式 (I) の Bcl-2 / Bcl-xL 阻害剤は、1 回分当たり約 0.005 ~ 約 500 mg、1 回分当たり約 0.05 ~ 約 250 mg、または 1 回分当たり約 0.5 ~ 約 100 mg の量で投与することができる。

40

【0020】

本発明のこれらまたは他の実施形態および特徴は、下記の好ましい実施形態の詳細な説明から明らかになるはずである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明を好ましい実施形態に関連して述べる。しかしながら、本発明はこれら開示される実施形態に限定されないことを理解されたい。本明細書中の本発明の実施形態の説明を前提として当業技術者により様々な修正形態を構成することができることを理解されたい

50

。そのような修正形態は、別添の特許請求の範囲に包含される。

【0022】

本明細書中で使用される用語「B c l - 2 / B c l - x L」は、B c l - 2、B c l - x L、またはB c l - 2およびB c l - x L、すなわちB c l - 2および/またはB c l - x Lを意味する。

【0023】

用語「B c l - 2および/またはB c l - x Lの障害が利益をもたらす疾患または状態」とは、B c l - 2および/またはB c l - x Lが、かつ/またはB c l - 2および/またはB c l - x Lの作用が、例えばその疾患または状態の開始、進行、発現にとって、またはB c l - 2 / B c l - x L 障害剤 (A B T - 7 3 7 またはA B T - 2 6 3 など) により治療されることが知られている疾患または状態にとって重要または必要な状態に関係がある。このような状態の例には癌が挙げられるがこれに限定されない。当業界の通常の熟練者は、ある化合物が、B c l - 2 / B c l - x L が介在する疾患または状態を任意の特定細胞型について治療するかどうかを、例えば特定化合物の活性を評価するために便利に使用することができる検査法によって容易に判断することができる。

10

【0024】

用語「第2の治療薬」とは、構造式(I)のB c l - 2および/またはB c l - x L 障害剤とは異なり、かつ問題の疾患または状態を治療することが知られている治療薬を指す。例えば癌がその問題の疾患または状態である場合、その第2の治療薬は、タキソールのような既知の化学療法薬、または例えば放射線療法であることができる。

20

【0025】

用語「疾患」または「状態」とは、一般に病的な状態または機能であるとみなされる障害および/または異常、また特定の徴候、症状、および/または機能不全の形で現れる可能性がある障害および/または異常を意味する。下記に実証するように構造式(I)の化合物は、B c l - 2 / B c l - x L の強力な障害剤であり、B c l - 2 / B c l - x L の障害が利益をもたらす疾患および状態の治療に使用することができる。

【0026】

本明細書中で使用される用語「治療する」、「治療用の」、「治療」などは、疾患または状態、および/またはそれに関連した症状を除去、軽減、または改善することを指す。疾患もしくは状態の治療は、疾患、状態、またはそれと関連のある症状が完全に除去されることは、たとえそれが除外されないとしても、必要ではない。本明細書中で使用される用語「治療する」、「治療用の」、「治療」などは「予防的治療」を含むことができ、それは、疾患もしくは状態を再発現または疾患もしくは状態を再発していないがその恐れがあるまたは起こしやすい被験者において、疾患または状態の再発現の、またはこれまで制御されていた疾患もしくは状態の再発の確率を減ずることを意味する。用語「治療する」および類義語は、本発明の化合物の治療に有効な量を、そのような治療の必要な個体に投与することを意図している。

30

【0027】

本発明の意味の範囲内には「治療」はまた、再発予防または相予防と、急性または慢性の徴候、症状、および/または機能不全の治療とを含む。その治療は、症状に向けられ、例えば症状を抑えることができる。それは、短期間にわたって行うことも、中期にわたって順応させることもでき、または例えば維持療法の脈絡内での長期治療であることもできる。

40

【0028】

本明細書中で使用される用語「治療に有効な量」または「有効用量」とは、本発明の方法により投与した場合に、問題の状態または疾患の治療のための有効成分を、それを必要とする個体に効果的に送達するのに十分な有効成分の量を指す。癌または他の増殖異常の場合、この薬剤の治療に有効な量は、望ましくない細胞増殖を低減させる(すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは停止する)ことができ; 癌細胞の数を減少させることができ; 腫瘍の大きさを縮小させることができ; 癌細胞の末梢器官への浸潤を抑制する(すなわち、

50

ある程度遅らせ、また好ましくは停止させる)ことができ;腫瘍転移を抑制する(すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは停止する)ことができ;腫瘍の成長をある程度抑制することができる;標的細胞における B c l - 2 / B c l - x L シグナル伝達を減少させることができ;かつ/または癌に関連した症状の1つまたは複数をある程度軽減することができる。その投与された化合物または組成物が増殖を妨げ;存在する癌細胞を殺す範囲でそれは細胞増殖抑制性および/または細胞障害性である場合がある。

【0029】

用語「容器」は、医薬品を貯蔵し、輸送し、分配し、かつ/または取り扱うのに適した、そのための任意の容器および密封装置を意味する。

【0030】

用語「挿入文書」は、その医薬品の投与の仕方、ならびに医師、薬剤師、および患者が、その製品の使用に関して十分な情報を得た上での決定を行うことを可能にするのに必要な安全性および効能のデータについての説明を提供する医薬品に添える情報を意味する。添付文書は、一般には医薬品用「ラベル」と見なされる。

【0031】

「並行投与」、「組み合わせて投与される」、「同時投与」、および類似の語句は、その治療される被験者に2種類以上の薬剤を並行して投与することを意味する。「並行して」とは、各薬剤を同時に投与する、または異なる時点に任意の順序で連続して投与することを意味する。しかしながら同時に投与されない場合、それは、それらを所望の治療効果が得られるように順序正しく、かつ十分接近して遅れずに個体に投与し、それらが一致して作用することができることを意味する。例えば、構造式(I)の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤は、第2の治療薬と同時に、または異なる時点に任意の順序で連続して投与することができる。本発明の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤と第2の治療薬とを、別々に、任意の適切な形態で、かつ任意の適切な経路で投与することができる。本発明の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤と第2の治療薬とが並行して投与されない場合、それらは任意の順序でそれを必要とする被験者に投与することができることを理解されたい。例えば、本発明の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤は、第2の治療薬の治療法(例えば、放射線治療)の施与の前に(例えば、5分前に、15分前に、30分前に、45分前に、1時間前に、2時間前に、4時間前に、6時間前に、12時間前に、24時間前に、48時間前に、72時間前に、96時間前に、1週間前に、2週間前に、3週間前に、4週間前に、5週間前に、6週間前に、8週間前に、または12週間前に)、それと同時に、またはその後(例えば、5分後に、15分後に、30分後に、45分後に、1時間後に、2時間後に、4時間後に、6時間後に、12時間後に、24時間後に、48時間後に、72時間後に、96時間後に、1週間後に、2週間後に、3週間後に、4週間後に、5週間後に、6週間後に、8週間後に、または12週間後に)、それを必要とする個体に投与することができる。様々な実施形態において構造式(I)の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤と第2の治療薬とは、1分間隔で、10分間隔で、30分間隔で、1時間未満隔で、1時間隔で、1時間~2時間隔で、2時間~3時間隔で、3時間~4時間隔で、4時間~5時間隔で、5時間~6時間隔で、6時間~7時間隔で、7時間~8時間隔で、8時間~9時間隔で、9時間~10時間隔で、10時間~11時間隔で、11時間~12時間隔で、せいぜい24時間隔で、またはせいぜい48時間隔で投与される。一実施形態では組合せ療法の成分は、1分間~24時間隔で投与される。

【0032】

本発明を記述した文脈において(特に特許請求の範囲の文脈において)、用語「或る(a、an)」、「その(the)」、および類似の指示対象は、別段の指定がない限り単数形および複数形の両方を包含するものと解釈されたい。本明細書中の値の範囲の列挙は、本明細書中で別段の指定がない限り、その範囲に入るそれぞれ別々の値を個々に指す簡便な方法として働くことを単に意図しており、それぞれ別々の値はそれが本明細書中に個々に列挙されているのと同様に本明細書中に組み込まれる。本明細書中で提供される任意のまた全ての例、あるいは例示的用語(例えば「など」)の使用は、本発明をより良く例

10

20

30

40

50

証することを意図しており、別段の請求がなされていない限り本発明の範囲に対する限定ではない。本明細書中のいかなる用語も本発明の実施に不可欠な任意の非請求要素を指すものと解釈されるべきではない。

【0033】

過去10年間にわたってアポトーシスの研究は、小分子阻害剤を用いたBcl-2および/またはBcl-xLの標的化が、実行可能な癌治療戦略であることを立証した(35~37)。ABT-737およびABT-263の発見、ならびにABT-263に関する初期の臨床データは、Bcl-2および/またはBcl-xLの非ペプチド小分子阻害剤が、Bcl-2および/またはBcl-xLが過剰発現する、また現在の抗癌剤が大部分効かない多くの種類のヒトの癌の治療に対して大きな治療可能性を有することを実証した(26~36)。

10

【0034】

ABT-737およびABT-263の発見にもかかわらず、Bcl-2/Bcl-xLに対する親和性と、ABT-737/ABT-263によって得られたものに近い細胞効能(*cellular potencies*)とを有する新しい種類の高度に強力なBcl-2/Bcl-xLの小分子阻害剤はほとんど報告されていない。これは、Bcl-2/Bcl-xLの小分子阻害剤の設計が、Bcl-2/Bcl-xLタンパク質とそれらのアポトーシス促進性結合パートナーの相互作用を標的にし、遮断することを伴い、この課題は少なくとも3つの主要な理由のためにきわめて難しいことが分かっているためである。第1に、酵素および受容体における典型的な結合点と比べて、Bcl-2またはBcl-xLとそれらの結合パートナーの間の界面が非常に大きい(38~42)。Bcl-2/Bcl-xLとその結合パートナー、例えばBADおよびBimタンパク質の相互作用には、BADおよびBim中の20~25残基のBH3ドメインと、Bcl-2/Bcl-xL中の大きな結合溝とが介在する。第2に、Bcl-2/Bcl-xL中の結合溝は本質的にきわめて疎水性であり、それが薬に適した小分子の設計を難しくする(26、38~42)。第3に、Bcl-2およびBcl-xLは極端な立体構造的柔軟性であり、かつそのリガンドフリー構造では、また異なるリガンドと結合した場合に全く別個の立体配座をとることができる(26、38~42)。Bcl-xLについてそのBAD(41)、Bim(43)、およびABT-737(44)との複合体の結晶構造中に観察される結合ポケットの幾つかは、リガンド結合によって引き起こされ、リガンドフリー結晶構造中では姿を現さない(38)。これらの3つの要因は、Bcl-2/Bcl-xLの強力かつ薬に適した小分子阻害剤の設計を現代創薬における最高の難題にしている。

20

30

【0035】

本発明は、Bcl-2/Bcl-xLの新しい種類の強力かつ特異的阻害剤を対象とする。本発明の化合物は、Bcl-2および/またはBcl-xLと K_i 値 <1 nMで結合し、無細胞機能アッセイにおいてBcl-2およびBcl-xLの強力な拮抗剤の役割を果たす。これら化合物は、癌細胞において強くアポトーシスを誘発し、Bcl-2およびBcl-xLを標的にすることと高度に整合する作用機構を有する。ある試験化合物は、腫瘍組織中で*in vivo*の旺盛なアポトーシス誘発を実証し、H146異種間移植腫瘍に対して強い抗腫瘍活性を示す。

40

【0036】

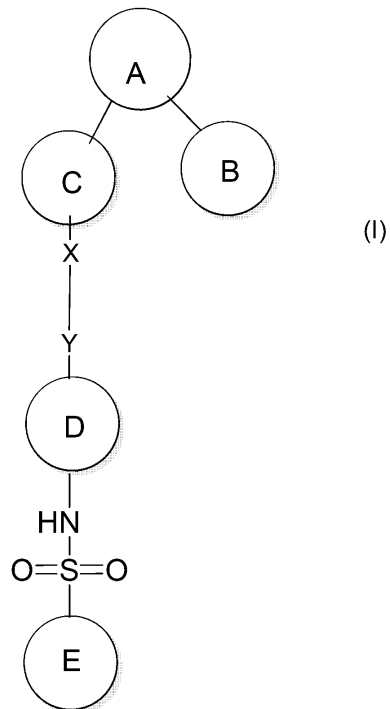
したがって本発明のBcl-2/Bcl-xL阻害剤は、癌および前癌を含めた望ましくない増殖性細胞の治療において、そのような治療を必要とする被験者に役立つ。また、そのような治療を必要とする被験者に本発明の化合物の治療に有効な量を投与することを含む、望ましくない増殖性細胞を有する被験者の治療方法を提供する。また、望ましくない増殖性細胞により特徴づけられる状態を発現するリスクのある被験者に構造式(I)の化合物の治療に有効な量を投与するステップを含む、被験者中の癌および前癌などの望ましくない増殖性細胞の増殖を防ぐ方法を提供する。幾つかの実施形態では構造式(I)の化合物は、望ましくない細胞においてアポトーシスを誘発することによってそれらの細胞の増殖を低減させた。

50

【 0 0 3 7 】

本発明は、構造式 (I)

【 化 2 】



10

20

を有し、

式中、Aは、存在しないか、任意選択で置換されたフェニルか、または1～4個の炭素原子が個別に窒素、酸素、もしくはイオウによって置き換えられる任意選択で置換された5員または6員芳香族環であり、

B、C、D、およびEは個別に、任意選択で置換されたフェニルか、または1～4個の炭素原子が個別に窒素、酸素、もしくはイオウによって置き換えられる任意選択で置換された5員または6員芳香族環であり、

30

XおよびYは独立して、存在しないか、O、S、CO、SO₂、SO、PO₃H、NR'、BR'、PR'、POR'、アルキレン、シクロアルキレン、アルケニレン、シクロアルケニレン、アルキニレン、もしくはアリーレンであるか、または

XおよびYは、一緒になって5～7員環を形成することができ、またはXおよびYは、Z - (CH₂)₁₋₃ - Z' (ここで、ZおよびZ'は、独立してO、S、NR'、CO、SO、SO₂、PO₃H、PR'、またはPOR'である) であることができ、かつ

R'は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルである、

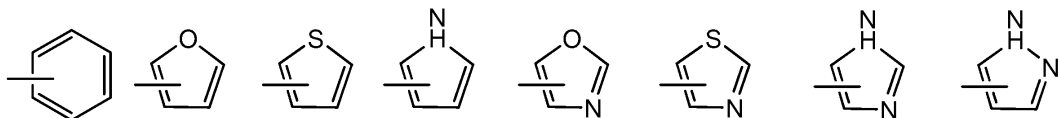
B c 1 - 2 / B c 1 - x L 阻害剤、またはそれらの薬学的に許容できる塩、水和物、または溶媒和化合物を対象とする。

40

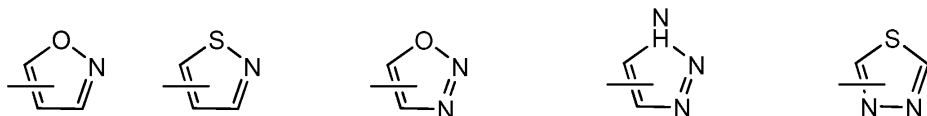
【 0 0 3 8 】

環A、B、C、D、およびEの例には、これらに限定されないが

【化 3】



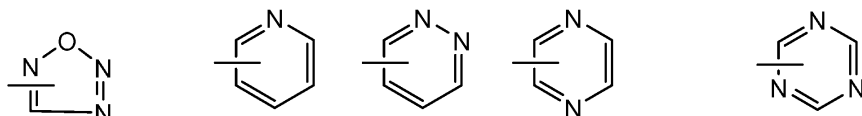
フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、



イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル



1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3,4-オキサトリアゾリル、



1,2,3,5-オキサトリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、および 1,3,5-トリアジニル

が挙げられる。

【0039】

構造式 (I) の化合物は Bcl-2 / Bcl-xL を抑制し、様々な疾患および状態の治療に役立つ。具体的には構造式 (I) の化合物は、Bcl-2 / Bcl-xL の阻害が利益をもたらす疾患または状態、例えば癌の治療方法において使用される。この方法は、構造式 (I) の化合物の治療に有効な量を、それを必要とする個体に投与することを含む。本発明の方法はまた、構造式 (I) の化合物に加えて、個体に第 2 の治療薬を投与することを含む。第 2 の治療薬は、個体を苦しめ、治療を必要とする疾患または状態の治療に役立つことが知られている薬物、例えば特定の癌の治療に役立つことが知られている化学療法薬および / または放射線療法から選択される。

【0040】

本明細書中で使用される用語「アルキル」は、直鎖または分岐飽和 C_{1-10} 炭化水素基を指し、その非限定的な例にはメチル、エチル、直鎖および分岐状のプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシル基が挙げられる。用語 C_n は、そのアルキル基が「n」個の炭素原子を有することを意味する。用語「アルキレン」は、置換基を有するアルキル基を指す。アルキル、例えばメチル、またはアルキレン、例えば $-CH_2-$ 基は、例えばハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、アルキルアミノ、またはアミノ基で置換することができる。

【0041】

用語「アルケニル」は、炭素 - 炭素二重結合を含有することを除いて「アルキル」と同一と定義され、例えばエテニル、プロペニル、およびブテニルである。用語「アルケニレン」は、炭素 - 炭素二重結合を含有することを除いて「アルキレン」と同一と定義される。用語「アルキニル」および「アルキニレン」は、その基が炭素 - 炭素三重結合を含有することを除いて「アルキル」および「アルキレン」と同一と定義される。

【0042】

本明細書中で使用される用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードと定義される。

【 0 0 4 3 】

用語「ヒドロキシ」は - O H と定義される。

【 0 0 4 4 】

用語「アルコキシ」は - O R (ただし R はアルキル) と定義される。

【 0 0 4 5 】

用語「アミノ」は - N H₂ と定義され、また用語「アルキルアミノ」は - N R₂ (ここで、少なくとも 1 個の R がアルキルであり、第 2 の R がアルキルまたは水素である) と定義される。

【 0 0 4 6 】

用語「ニトロ」は - N O₂ と定義される。

10

【 0 0 4 7 】

用語「シアノ」は - C N と定義される。

【 0 0 4 8 】

用語「トリフルオロメチル」は - C F₃ と定義される。

【 0 0 4 9 】

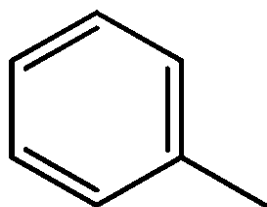
用語「トリフルオロメトキシ」は - O C F₃ と定義される。

【 0 0 5 0 】

本明細書中で使用される

【化 4】

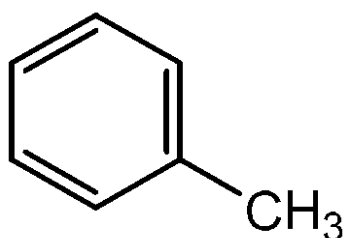
20



などの基は、

【化 5】

30



の省略形である。

【 0 0 5 1 】

本明細書中で使用される用語「アリール」は、単環式または多環式芳香族基、好ましくは単環式または二環式芳香族基、例えばフェニルまたはナフチルを指す。別段の指示がない限り、アリール基は、非置換でもよく、また独立して、例えばハロ、アルキル、アルケニル、- O C F₃、- N O₂、- C N、- N C、- O H、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、- C O₂ H、- C O₂ アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される 1 個または複数個、具体的には 1 個 ~ 4 個の基で置換されていてもよい。

40

【 0 0 5 2 】

本明細書中で使用される用語「ヘテロアリール」は、1 個または 2 個の芳香族環を含有し、かつ芳香族環中に少なくとも 1 個の窒素、酸素、もしくはイオウ原子を含有する単環または二環系を指す。別段の指示がない限り、ヘテロアリール基は、非置換でもよく、また例えばハロ、アルキル、アルケニル、- O C F₃、- N O₂、- C N、- N C、- O H

50

、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される1個または複数個、具体的には1個～4個の置換基で置換されていてもよい。

【0053】

本明細書中で使用される用語「シクロアルキル」は、3個～8個の炭素原子を含有する単環式脂肪族環を意味する。

【0054】

本明細書中で使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、全体で5個～10個の原子を含有し、それら原子の1個～5個が独立して窒素、酸素、およびイオウから選択され、残りの原子が炭素である単環式または二環式脂肪族環を意味する。

10

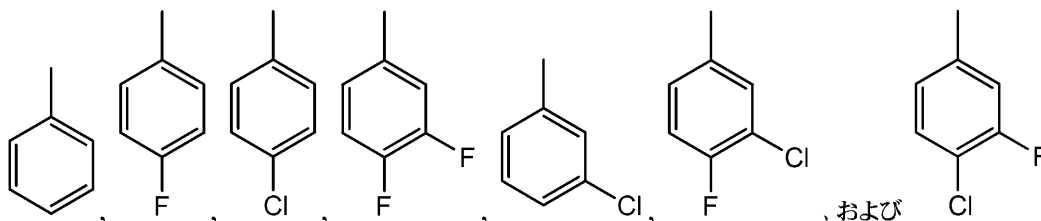
【0055】

本発明によれば環Bは、フェニル、またはその炭素原子の1個～4個が独立して窒素、酸素、もしくはイオウによって置き換えられる5員または6員芳香族環である。一つの好ましい実施形態では環Bはフェニルである。他の好ましい実施形態では環Bは、1個または複数個のハロ基で置換されたフェニルである。

【0056】

環Bの特定の非限定的な例には、

【化6】



20

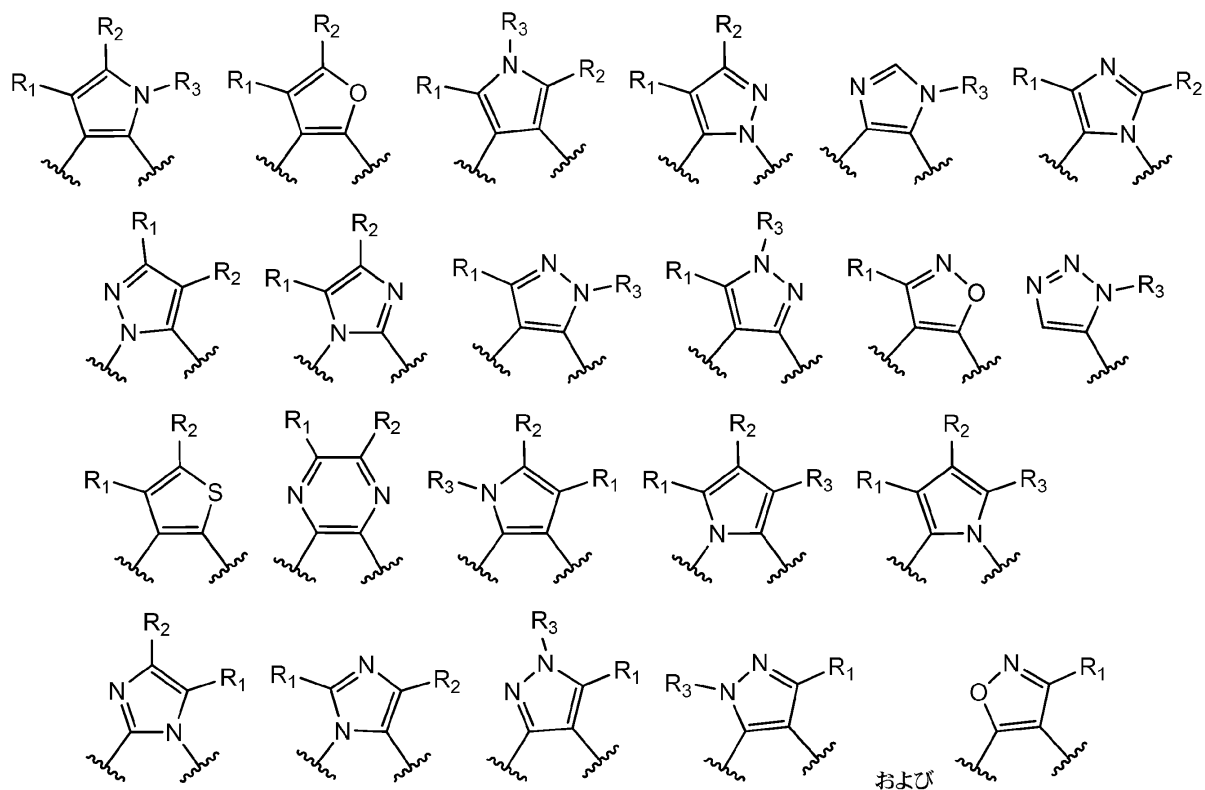
が挙げられる。

【0057】

構造式(I)の化合物の環Aもまた、フェニル、またはその炭素原子の1個～4個、好ましくは1個～3個が独立して窒素、酸素、もしくはイオウによって置き換えられる5員または6員芳香族環である。幾つかの好ましい実施形態では環Aは、

30

【化 7】



からなる群から選択され、

式中、 R_1 および R_2 は、独立して H、CN、 NO_2 、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 OR' 、 SR' 、 $NR'R''$ 、 COR' 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CONR'R''$ 、 $CONR'SO_2R'$ 、 $NR'COR'$ 、 $NR'CONR'R''$ 、 $NR'C=SNR'R''$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 SO_2R' 、および $SO_2NR'R''$ からなる群から選択され、

R_3 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 OR' 、 $NR'R''$ 、 CO_2R' 、 COR' 、 $CONR'R''$ 、 $CONR'SO_2R'$ 、 C_{1-3} アルキレン $CH(OH)CH_2OH$ 、 SO_2R' 、および $SO_2NR'R''$ からなる群から選択され、

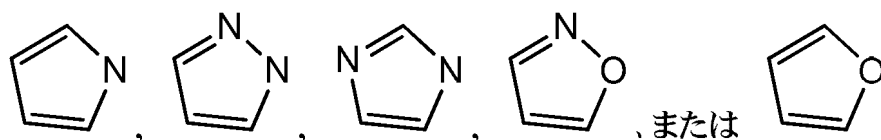
R' 、 R'' 、および R''' は、独立して H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-3} アルキレンヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

R' および R'' 、または R' および R''' は、それらが結合している原子と一緒に、なって 3 ~ 7 員環を形成することができる。

【0058】

幾つかの好ましい実施形態では A 環は、

【化 8】



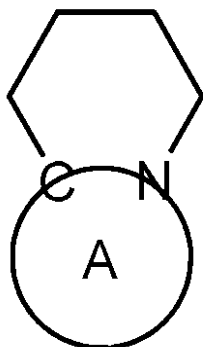
である。

【0059】

他の好ましい実施形態では、A 環の非芳香族窒素原子が、 C_{1-6} アルキル、例えばメ

チル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、もしくは*n*-ブチル、またはシクロアルキル、例えばシクロプロピル、 $-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$ 、または $-(CH_2)_{1-3}CH(OH)CH_2OH$ で置換される。別の好ましい実施形態では、A環の非芳香族窒素原子とA環の隣接する炭素が一緒になって5員または6員環、例えば

【化9】



10

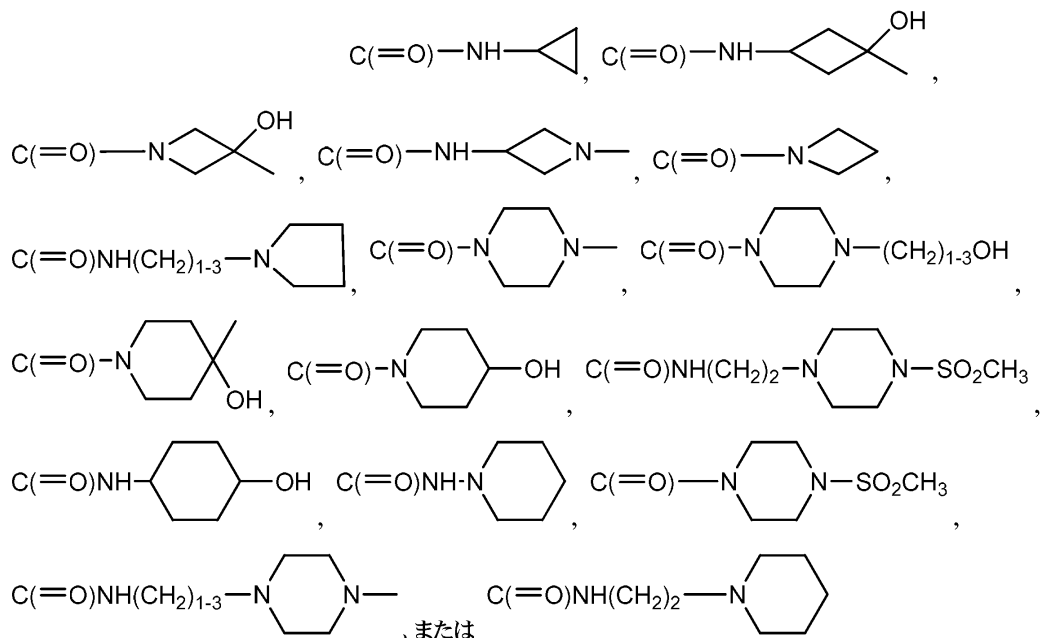
を形成する。

【0060】

さらに他の好ましい実施形態では、A環の1個～3個の炭素原子、好ましくは1個～2個の炭素原子が、独立して CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 CF_3 、 NH_2 、 Cl 、 CN 、 CO_2H 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)CF_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SO_2C_2H_5$ 、 $SO_2C_3H_7$ 、 SO_2CF_3 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)NH SO_2CH_3$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHCH_3$ 、 $C(=O)NH(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$ 、 $C(=O)NH SO_2CH_3$ 、

20

【化10】



30

40

で置換される。

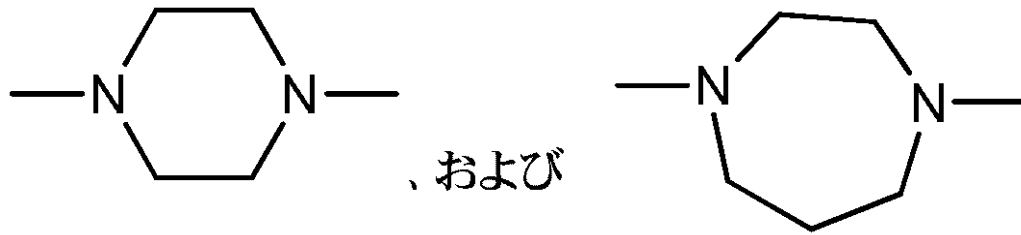
【0061】

幾つかの好ましい実施形態では、C環はフェニルであり、任意選択でハロおよび C_{1-3} アルキルから選択される1個または2個の置換基で置換される。特定の実施形態は、1個または2個のフルオロ、ブロモ、クロロ、またはメチルで置換されるフェニル基を含む。

【0062】

50

他の好ましい実施形態では、部分 - X - Y - は、 $-C-C-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2NH-$ 、 $-OCH_2CH_2-O-$ 、
【化 1 1】



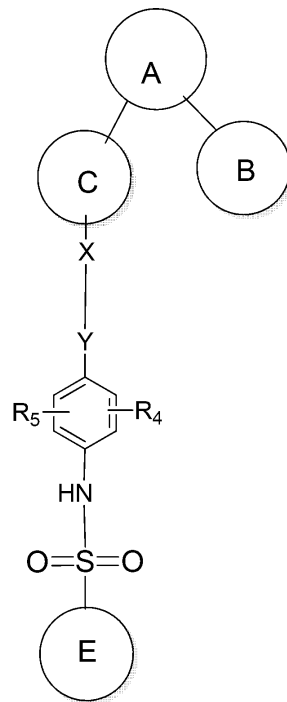
10

からなる群から選択される。

【0063】

さらに別の好ましい実施形態では D 環は、非置換または置換フェニルである。例えば、D 環がフェニルである構造式 (I) の阻害剤は、構造

【化 1 2】



20

30

を有し、

式中、 R_4 および R_5 は、独立して H、CN、 NO_2 、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 OR' 、 SR' 、 $NR'R''$ 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CONR'R''$ 、 $CONR'SO_2R''$ 、 $NR'COR''$ 、 $NR'CONR''R'''$ 、 $NR'C=SNR''R'''$ 、 $NR'SO_2R''$ 、 SO_2R' 、および $SO_2NR'R''$ からなる群から選択される。すべての他の環および R 基は、上記と同様に定義される。

40

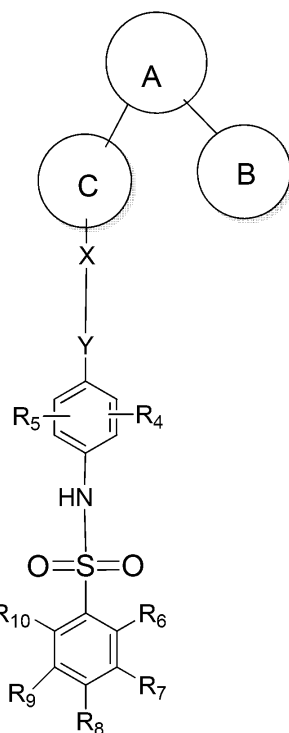
【0064】

一つの好ましい R_4 または R_5 はハロ、例えばフルオロである。

【0065】

さらに他の好ましい実施形態では E 環は、好ましくは 1 個 ~ 5 個、より好ましくは 1 個または 2 個の置換基を含有するフェニルである。例えば、D および E が両方ともフェニルである構造式 (I) の阻害剤は、構造

【化 1 3】



10

20

を有し、

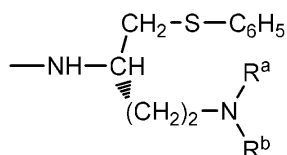
式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} は、独立してH、CN、 NO_2 、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 OR' 、 SR' 、 $NR'R''$ 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CONR'R''$ 、 $CONR'SO_2R''$ 、 $NR'COR''$ 、 $NR'CONR''R''$ 、 $NR'C=SNR''R''$ 、 $NR'SO_2R''$ 、 SO_2R' 、および $SO_2NR'R''$ からなる群から選択される。すべての他の環およびR基は、上記と同様に定義される。

【0066】

30

幾つかの好ましい実施形態では、化合物(I)の SO_2 基に対する位置メタでのフェニル環E上の置換基が NO_2 または SO_2CF_3 である。他の好ましい実施形態では化合物(I)の SO_2 基に対する位置パラでのフェニル環E上の置換基が

【化 1 4】

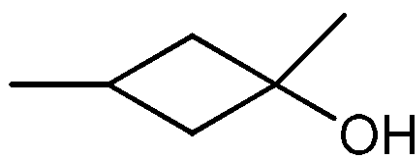


40

であり、

式中、 R^a および R^b は、個別にH、メチル、および

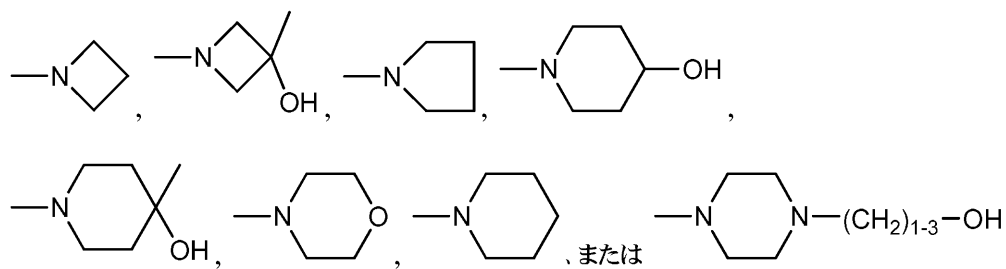
【化 1 5】



であるか、または R^a および R^b は、一緒になって

50

【化 1 6】



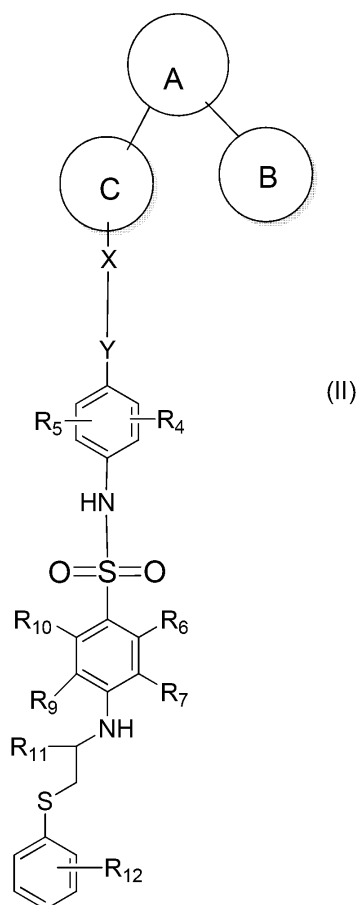
を形成する。

10

【 0 0 6 7】

本発明の好ましい阻害剤は、構造式 (I I)

【化 1 7】



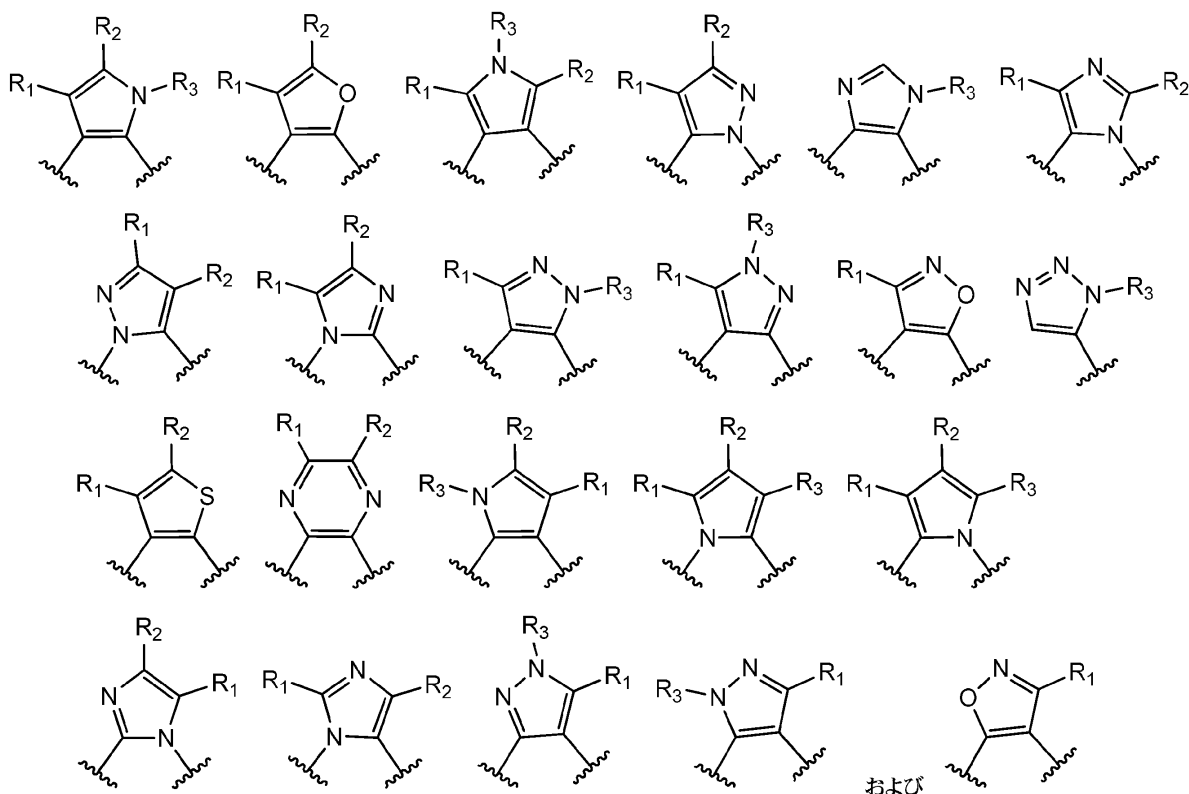
20

30

を有するか、またはそれらの薬学的に許容できる塩、水和物、または溶媒和化合物であり、
 式中、A 環は、

40

【化 18】



からなる群から選択され、

環 B および C は、任意選択で置換されるフェニルであり、

X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R'、R''、R''' は、上記と同様に定義され、また

R₁₁ および R₁₂ は、独立して H、CN、NO₂、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OR'、SR'、NR'R''、CO₂R'、OCOR'、CONR'R''、CONR'SO₂R''、NR'COR''、NR'CONR''R'''、NR'C=SNR''R'''、NR'SO₂R''、SO₂R'、および SO₂NR'R'' からなる群から選択される。

【0068】

さらに、本発明の化合物の塩、水和物、または溶媒和化合物もまた本発明に含まれ、本明細書中で開示される方法に使用することができる。本発明にはさらに、構造式 (I) の化合物のすべてのあり得る立体異性体および幾何異性体が含まれる。本発明には、ラセミ化合物および光学活性異性体の両方が含まれる。構造式 (I) の化合物を単一鏡像異性体として希望する場合、それは、最終生成物の分割によって、あるいは異性体的に純粋な出発原料からまたはキラル補助試薬の使用による立体特異的合成によって得ることができ、例えば Z. Ma らの論文、Tetrahedron: Asymmetry, 8 (6), 883 ~ 888 頁 (1997) を参照されたい。最終生成物の分割、中間体、または出発原料は、当業界で知られている任意の適切な方法によって達成することができる。さらに、構造式 (I) の化合物の互換異性体が起こり得る状況では、本発明はそれら化合物のすべての互換異性形を含むことを意図している。

【0069】

本発明の化合物は塩として存在することができる。本発明の方法においては本発明の化合物の薬学的に許容できる塩が好ましいことが多い。本明細書中で使用される用語「薬学的に許容できる塩」とは、構造式 (I) の化合物の塩または両性イオン形態を指す。構造式 (I) の化合物の塩は、化合物の最終単離または精製の間に調製することも、またはそ

の化合物を適切な陽イオンを有する酸と反応させることによって別個に調製することもできる。構造式(Ⅰ)の化合物の薬学的に許容できる塩は、薬学的に許容できる酸により形成される酸付加塩であることができる。薬学的に許容できる塩を形成するために使用することができる酸の例には、硝酸、ホウ酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸と、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸とが挙げられる。本発明の化合物の塩の非限定的な例には、これらに限定されないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロールリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、アスコルビン酸塩、イセチオン酸塩、サリチル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、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、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩が挙げられる。これに加えて、本発明の化合物中に存在する利用可能なアミノ基を、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、および塩化ブチルと、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、および臭化ブチルと、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、およびヨウ化ブチルと、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミルと、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、および塩化ステアリル(steryl)と、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、および臭化ステアリル(steryl)と、ヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアリル(steryl)と、臭化ベンジルおよび臭化フェネチルとにより四級化することができる。上記に照らして、本明細書中に現れる本発明の化合物に関する任意の言及は、構造式(Ⅰ)の化合物と、それらの薬学的に許容できる塩、水和物、または溶媒和化合物とを包含することを意図している。

【0070】

本発明の特定の化合物には、これらに限定されないが、下記に示す構造を有する化合物が挙げられる。

【0071】

【表 1】

化合物番号	
1	
2	
3	
4	
5	

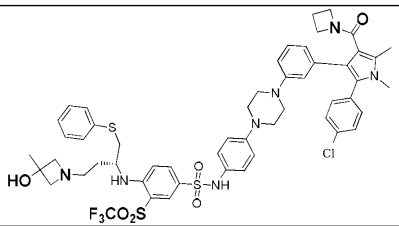
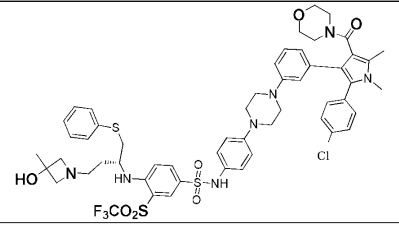
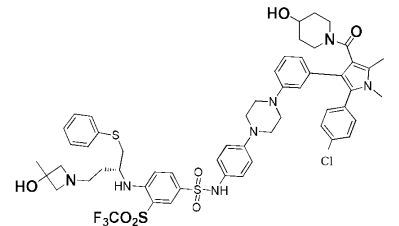
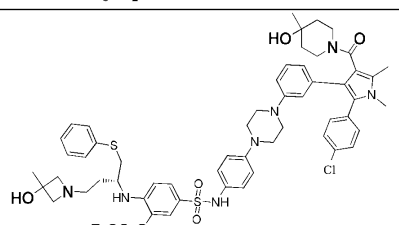
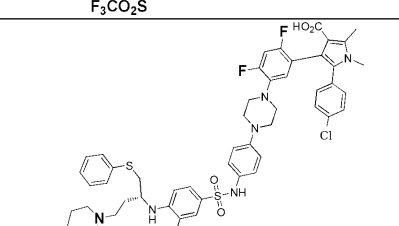
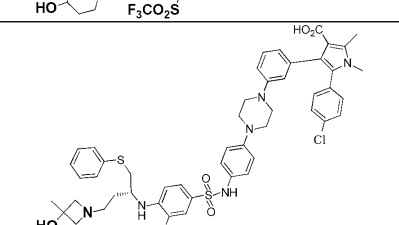
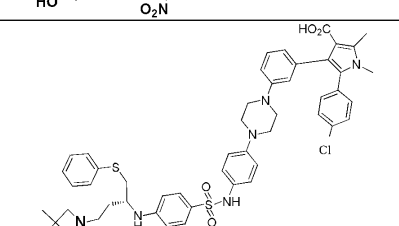
10

20

30

40

【表 2】

6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

20

30

40

【表 3】

13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

10

20

30

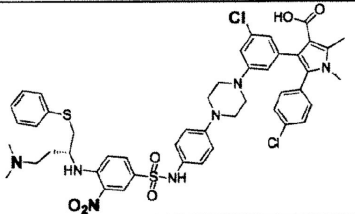
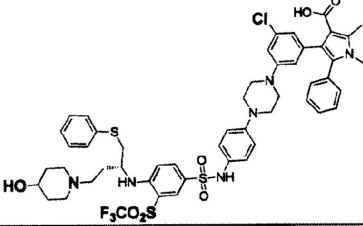
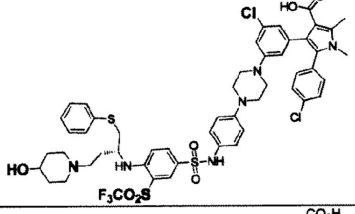
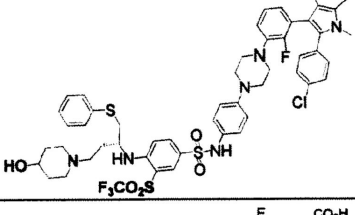
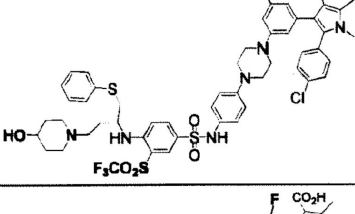
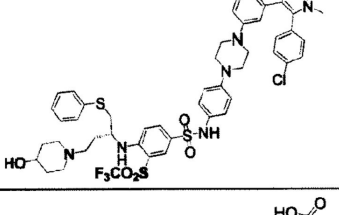
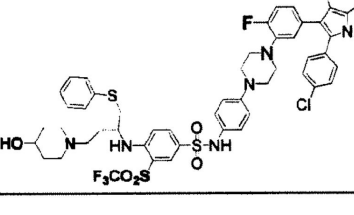
40

【表 4】

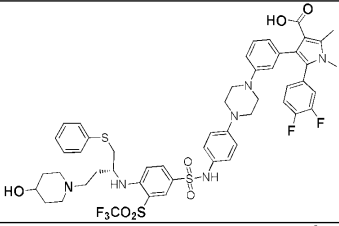
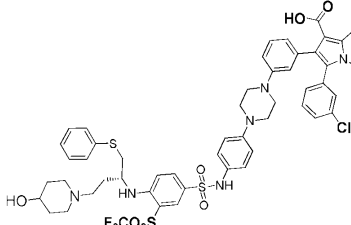
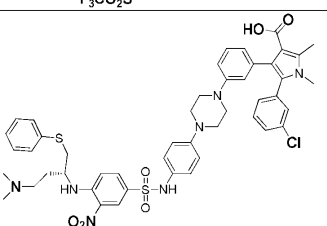
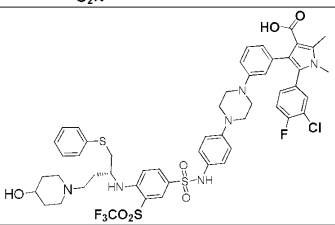
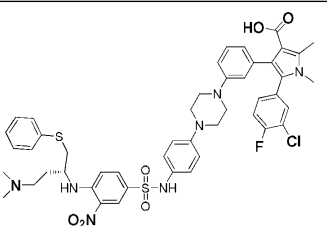
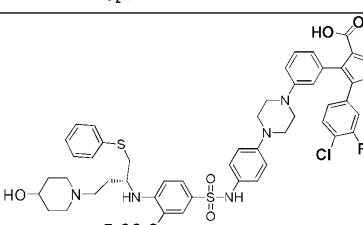
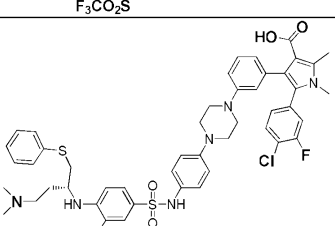
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

【 0 0 7 5 】

【表 5】

27		
28		10
29		
30		20
31		30
32		
33		40

【表 6】

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

10

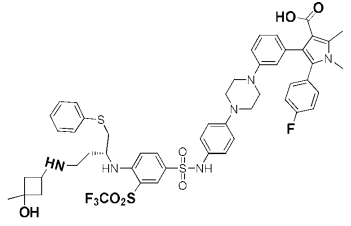
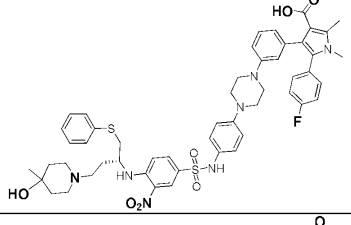
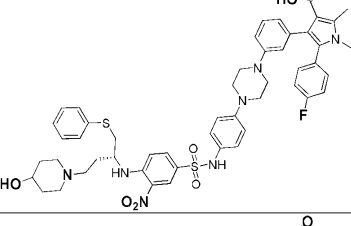
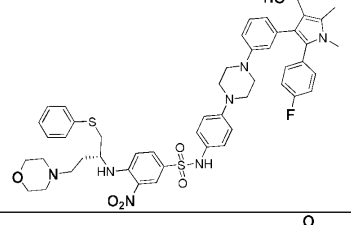
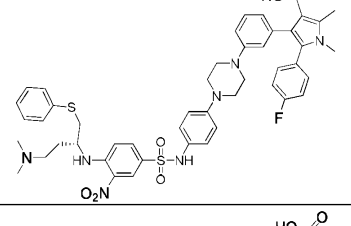
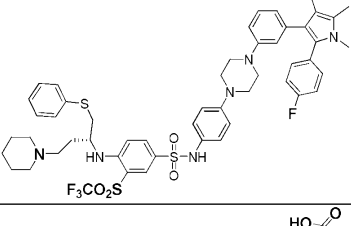
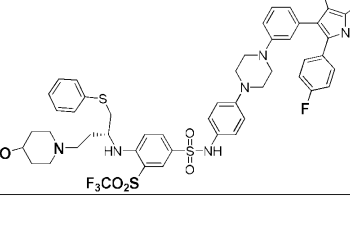
20

30

40

41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

【表 8】

48		
49		10
50		20
51		
52		30
53		
54		40

【表 9】

55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

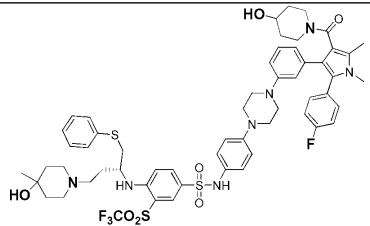
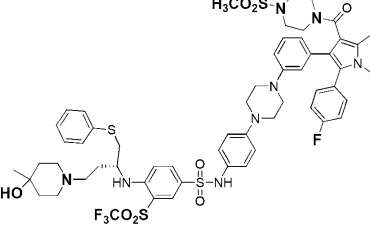
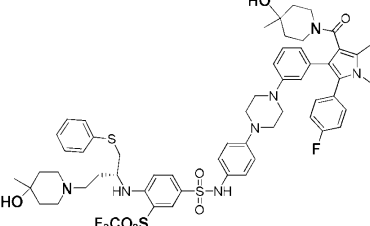
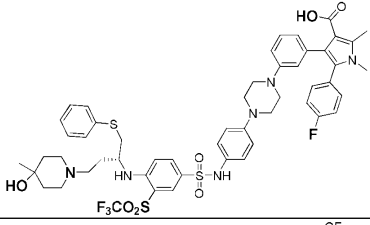
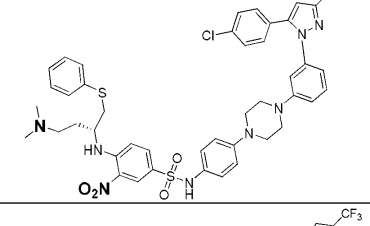
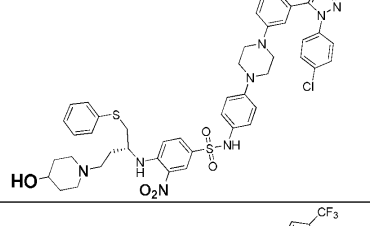
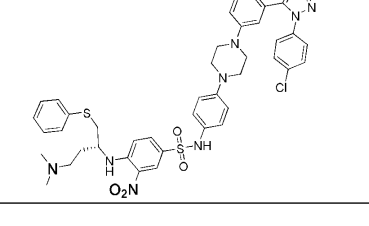
10

20

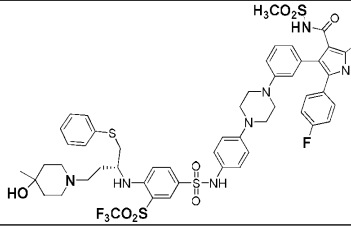
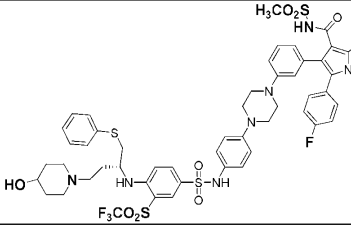
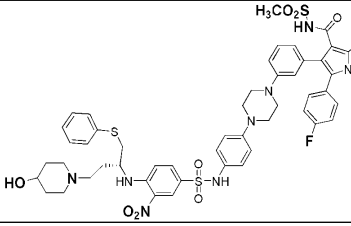
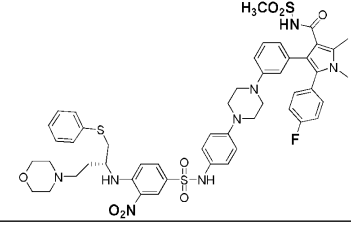
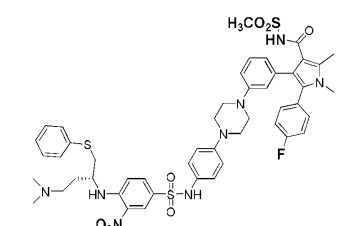
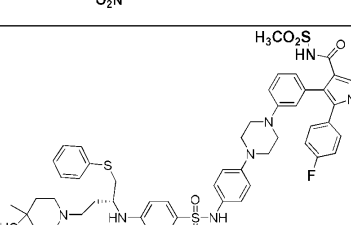
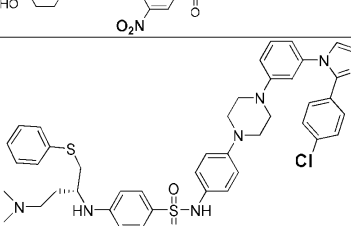
30

40

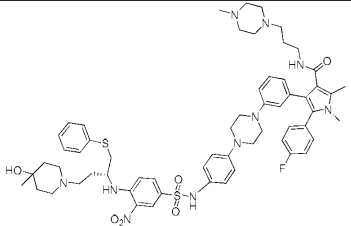
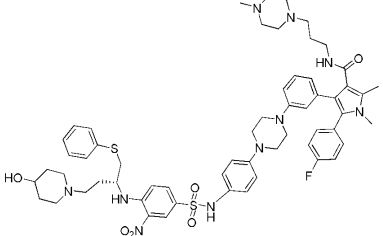
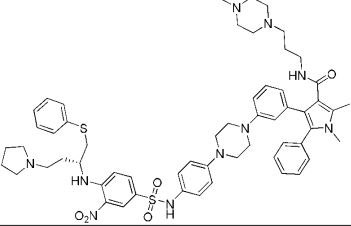
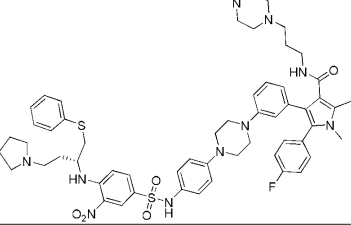
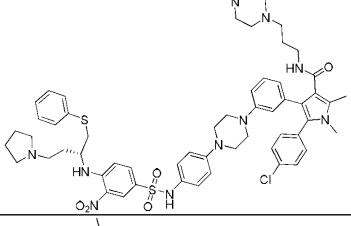
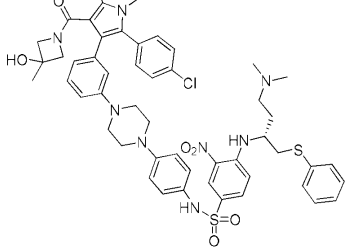
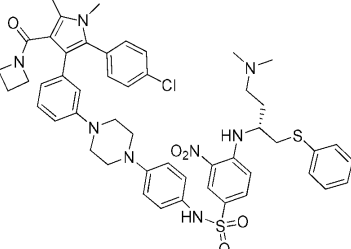
【表 10】

62		
63		10
64		20
65		
66		30
67		
68		40

【表 1 1】

69		
70		10
71		
72		20
73		30
74		
75		40

【表 1 2】

76		
77		10
78		20
79		
80		30
81		
82		40

【表 1 3】

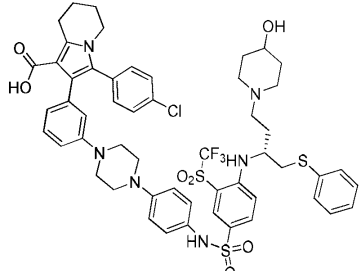
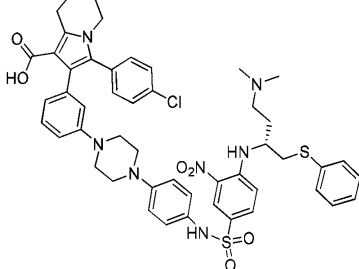
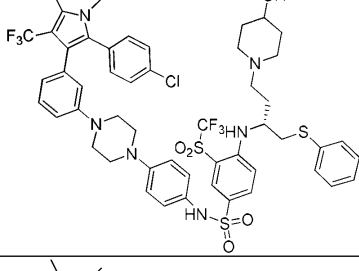
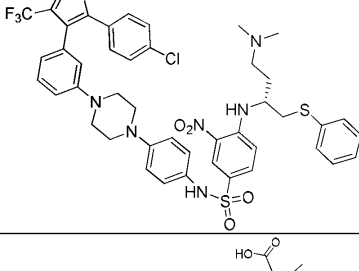
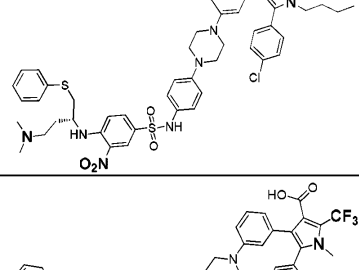
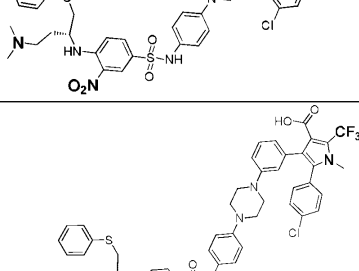
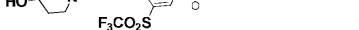
[illegible]

【 0 0 8 4 】

【表 14】

[illegible]

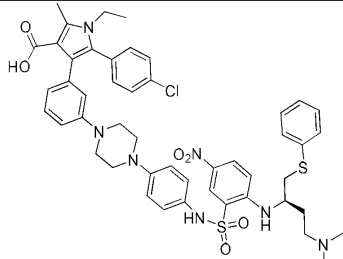
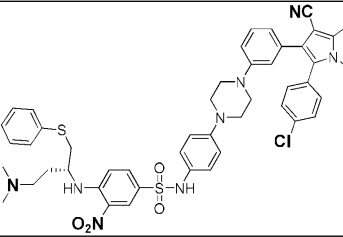
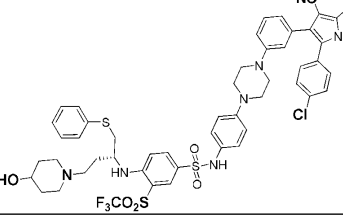
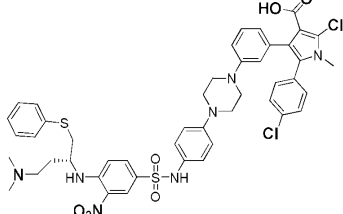
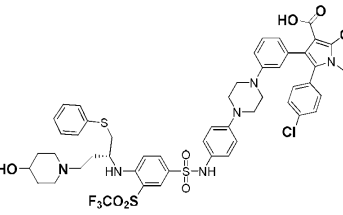
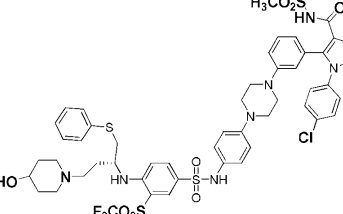
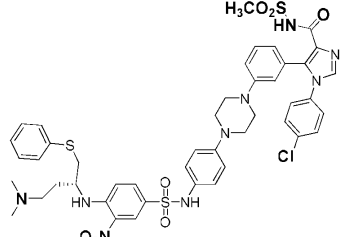
【表 15】

95		
96		10
97		20
98		30
99		
100		40
101		

【表 16】

102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

【表 17】

109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

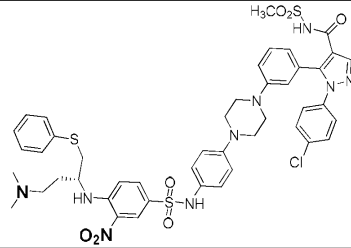
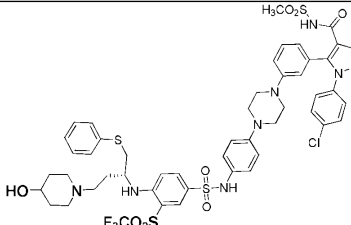
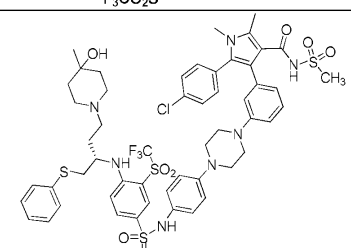
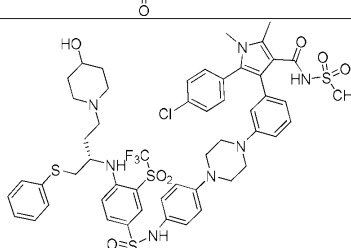
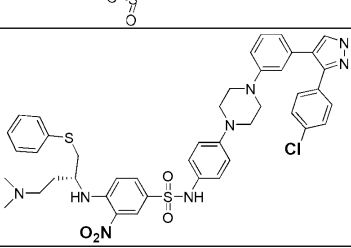
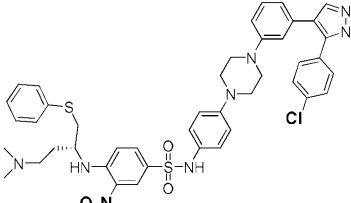
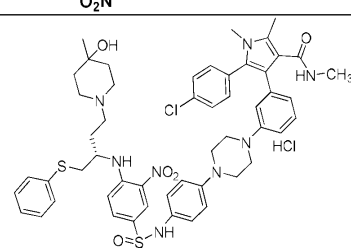
10

20

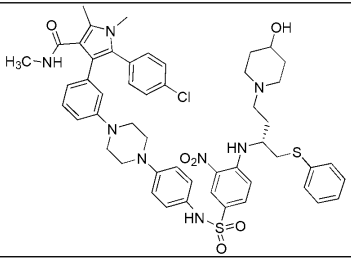
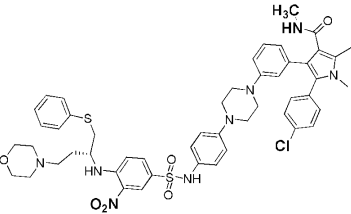
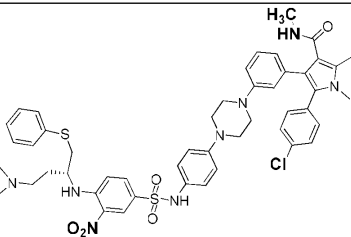
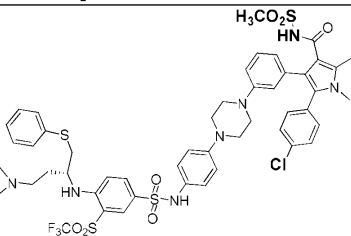
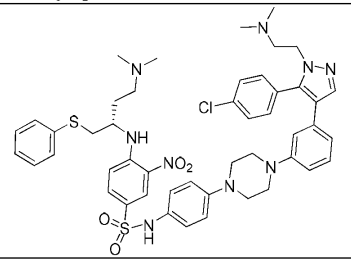
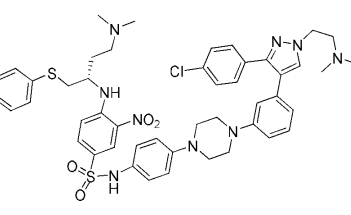
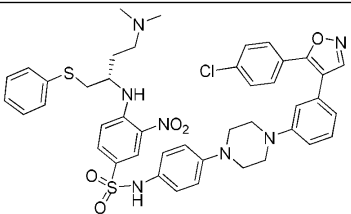
30

40

【表 18】

116		
117		10
118		20
119		
120		30
121		
122		40

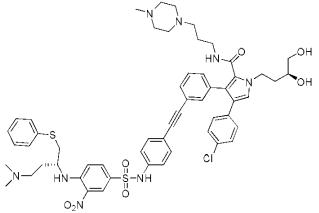
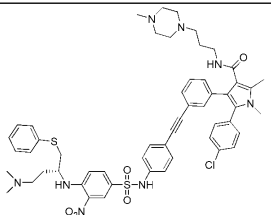
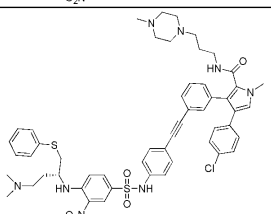
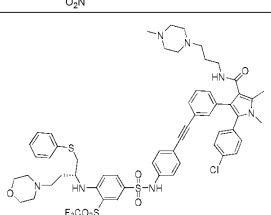
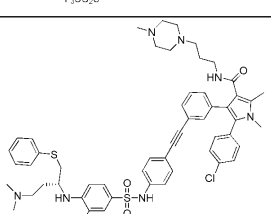
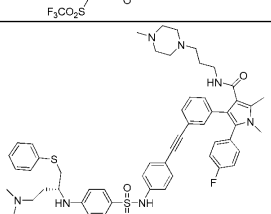
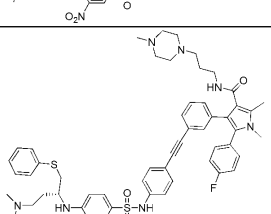
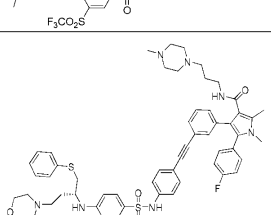
【表 19】

123		
124		10
125		20
126		
127		30
128		
129		40

【表 20】

130		
131		10
132		
133		20
134		30
135		40
136		

【表 2 1】

137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

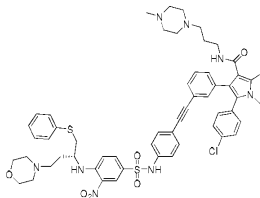
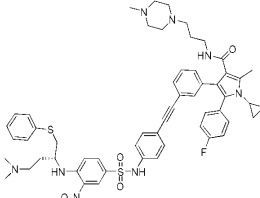
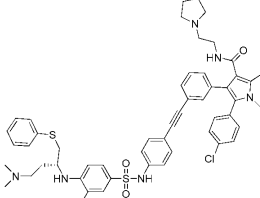
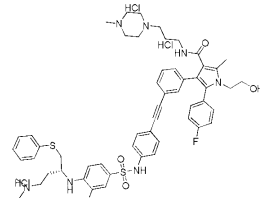
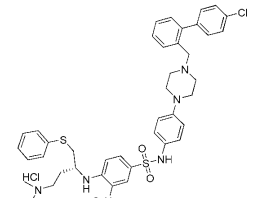
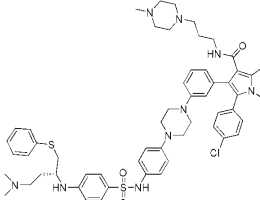
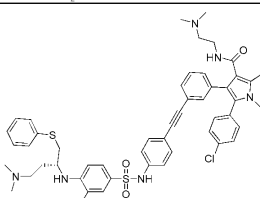
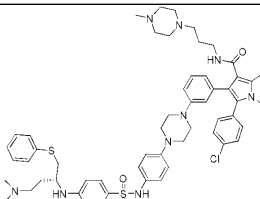
10

20

30

40

【表 2 2】

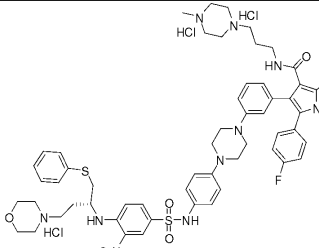
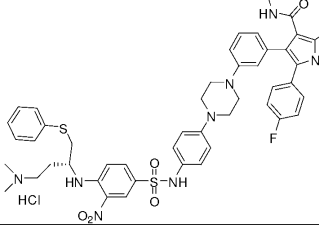
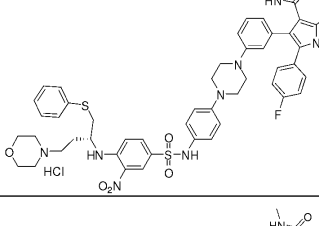
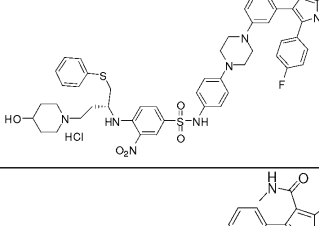
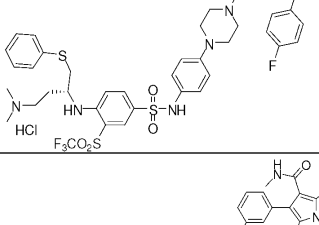
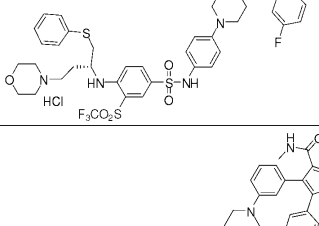
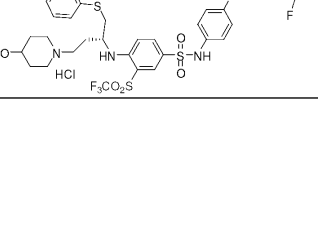
145		
146		10
147		
148		20
149		
150		30
151		40
152		

【表 2 3】

153		
154		
155		
156		
157		
158		
159		

【 0 0 9 4 】

【表 2 4】

160		
161		10
162		20
163		
164		30
165		
166		40

【表 2 5】

167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	

10

20

30

40

【表 2 6】

175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	

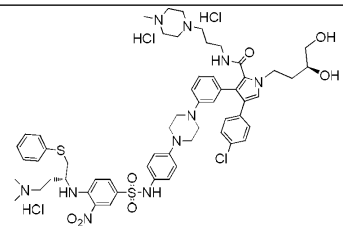
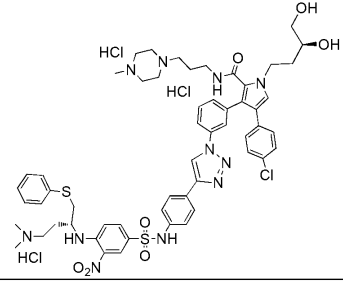
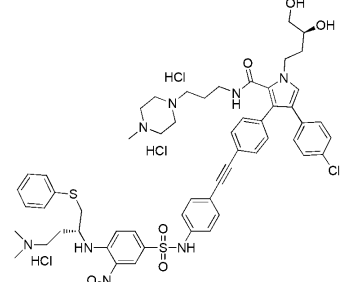
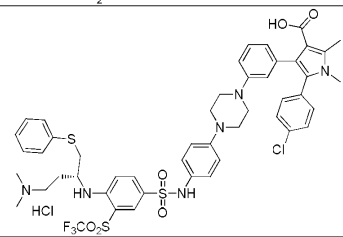
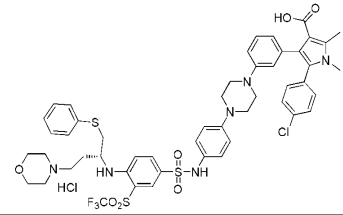
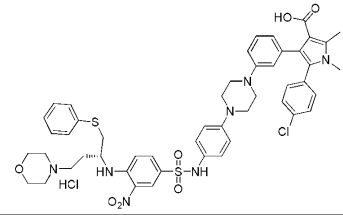
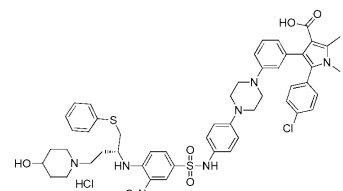
10

20

30

40

【表 27】

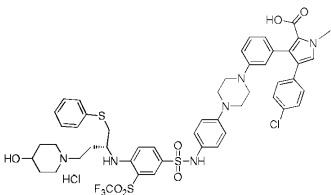
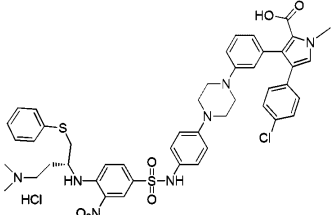
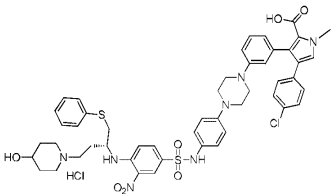
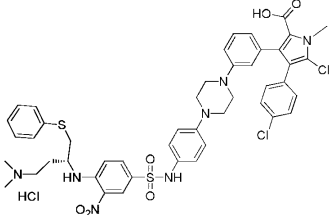
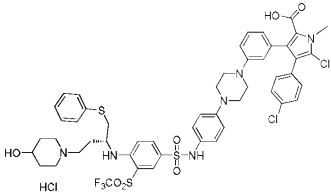
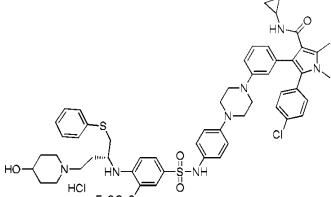
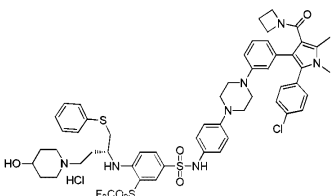
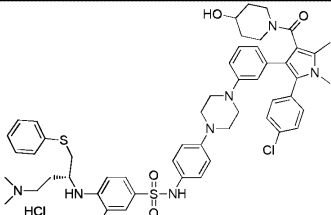
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

10

20

30

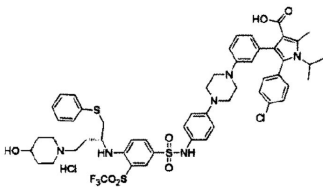
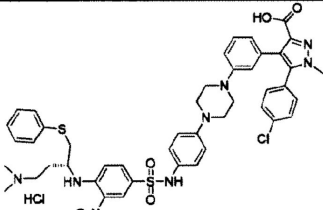
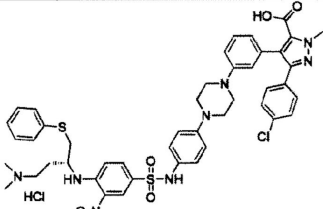
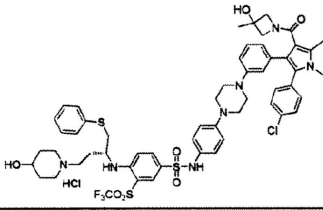
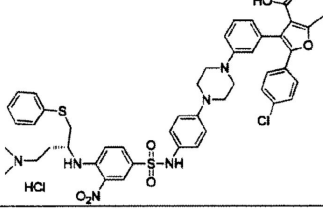
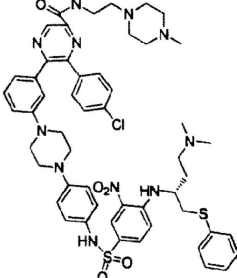
40

189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	

【表 2 9】

197		10
198		20
199		30
200		40
201		
202		
203		

【表 3 0】

204	
205	
206	
207	
208	
209	

【0101】

本発明は、B c 1 - 2 および / または B c 1 - x L の阻害が有益な効果を有する様々な疾患および状態の治療のための構造式 (I) の化合物によって例示される B c 1 - 2 / B c 1 - x L 阻害剤を提供する。一実施形態では本発明は、B c 1 - 2 / B c 1 - x L の阻害が利益をもたらす疾患および状態に苦しむ個体の治療方法に関し、この方法は構造式 (I) の化合物の治療に有効な量を、それを必要とする個体に投与することを含む。

【0102】

本発明のこの方法は、構造式 (I) の化合物をニート化合物として、または医薬組成物として投与することによって達成される。構造式 (I) の化合物の医薬組成物またはニート化合物の投与は、その問題の疾患または状態の発病の間またはその後に行うことができる。一般にこれら医薬組成物は、滅菌され、また投与した場合に有害反応を引き起こすこ

10

20

30

40

50

とになる毒性、発癌性、または突然変異原性化合物を含有しない。さらに、別々または一緒に包装された構造式 (I) の化合物、および任意選択の B c 1 - 2 / B c 1 - x L の阻害が利益をもたらす疾患および状態の治療に役立つ第 2 の治療薬と、これらの活性薬剤を使用するための説明書を含む添付文書とを含むキットを提供する。

【 0 1 0 3 】

多くの実施形態において構造式 (I) の化合物は、B c 1 - 2 / B c 1 - x L の阻害が利益をもたらす疾患または状態の治療に役立つ第 2 の治療薬と共に投与される。この第 2 の治療薬は構造式 (I) の化合物と異なる。構造式 (I) の化合物および第 2 の治療薬は、所望の効果を達成するように同時にまたは連続して投与することができる。さらに、構造式 (I) の化合物および第 2 の治療薬は、単一組成物により、または 2 種類の別々の組成物により投与することができる。

10

【 0 1 0 4 】

第 2 の治療薬は、その望ましい治療効果をもたらす量が投与される。第 2 の治療薬それぞれについての有効量の範囲は当業界で知られており、第 2 の治療薬はそれを必要とする個体にそのような確立された範囲内で投与される。

【 0 1 0 5 】

構造式 (I) の化合物および第 2 の治療薬は、単一投薬単位として一緒に、または多回投薬単位として別々に投与することができる。その場合、構造式 (I) の化合物は第 2 の治療薬の前に投与され、その逆もまた成立する。構造式 (I) の化合物の 1 回または複数回投薬単位および / または第 2 の治療薬の 1 回または複数回投薬単位を投与することができる。したがって構造式 (I) の化合物は、1 種類または複数種類の第 2 の治療薬、例えばこれには限定されないが抗癌剤と一緒に使用することができる。

20

【 0 1 0 6 】

本発明に従って治療することができる疾患および状態には、例えば癌が挙げられる。これらには限定されないが、膀胱癌（進行性および転移性膀胱癌）、乳癌、結腸癌（結腸直腸癌を含む）、腎臓癌、肝癌、肺癌（小細胞性および非小細胞性肺癌、および肺腺癌を含む）、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、尿生殖器癌、リンパ系の癌、直腸癌、咽頭癌、膵臓癌（膵外分泌癌を含む）、食道癌、胃癌、胆嚢癌、子宮頸癌、甲状腺癌、腎臓癌、および皮膚癌（扁平上皮癌を含む）を含めた上皮性悪性腫瘍と、白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、組織球性リンパ腫、およびバーケットリンパ腫を含めたリンパ系の造血器腫瘍と、急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄球性白血病、および前骨髄球性白血病を含めた骨髄系の造血器腫瘍と、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、および神経鞘腫を含めた中枢および末梢神経系の腫瘍と、腺維肉腫、横紋筋肉腫、および骨肉腫を含めた間葉系由来の腫瘍と、黒色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺濾胞癌、奇形癌、腎細胞癌（R C C）、膵臓癌、骨髄腫、骨髄球性およびリンパ芽球性白血病、神経芽細胞腫、および膠芽細胞腫を含めた他の腫瘍とを含めた様々な癌を治療することができる。

30

【 0 1 0 7 】

本発明の B c 1 - 2 / B c 1 - x L 阻害剤によって治療可能な癌のさらなる形態には、例えば成人および小児癌、充実性腫瘍 / 悪性腫瘍の成長、粘液様および円形細胞癌、局所進行性腫瘍、転移性癌、ユーイング肉腫を含めたヒト軟部組織の肉腫、リンパ行性転移を含めた癌転移、扁平上皮癌、特に頭頸部の扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、口腔癌、多発性骨髄腫を含めた血液細胞の悪性腫瘍、白血病（急性リンパ球性白血病、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、および毛様細胞白血病を含む）、原発性滲出液リンパ腫（体腔性リンパ腫）、胸腺リンパ腫肺癌（小細胞癌、皮膚 T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、副腎皮質の癌、A C T H 産生腫瘍、非小細胞癌、小細胞癌および腺管癌を含めた乳癌を含む）、胃腸癌（胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、および結腸直腸の新生物に関連するポリープを含む）、膵臓癌、肝癌、泌尿器の癌（原発性表在性膀胱腫瘍などの膀胱癌、膀胱の浸潤性移行上皮癌、および筋肉浸潤性膀胱癌

40

50

を含む)、前立腺癌、女性生殖管の悪性腫瘍(卵巣癌、原発性腹膜上皮新生物、子宮頸癌、子宮内膜癌、膣内癌、外陰部の癌、子宮癌、および卵胞の固形腫瘍を含む)、男性生殖管の悪性腫瘍(精巣癌および陰茎癌を含む)、腎臓癌(腎細胞癌を含む)、脳の癌(内因性脳腫瘍、神経芽細胞腫、星状細胞脳腫瘍、神経膠腫、および中枢神経系における転移性腫瘍細胞浸潤を含む)、骨癌(骨腫および骨肉腫を含む)、皮膚癌(亜悪性黒色腫、ヒトの皮膚の角化細胞の腫瘍進行、および扁平上皮細胞癌を含む)、甲状腺癌、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、胆嚢癌、絨毛性新生物、血管外皮腫、およびカポジ肉腫が挙げられる。

【0108】

本発明の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤の投与によって治療することができる癌を含めたさらなる疾患および状態は、米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 0 2 7 1 3 5 号明細書、米国特許第 7 , 4 3 2 , 3 0 4 号明細書、および米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 7 8 9 2 1 号明細書中に開示されており、それぞれその全体が本明細書中に援用される。

【0109】

本発明の方法においては、医薬実務に従って一般的に処方される 1 種類または複数種類の化合物 (I) の治療に有効な量が、それを必要としているヒトに投与される。そのような治療が必要かどうかは個々のケースに左右され、存在する徴候、症状、および/または機能不全と、特定の徴候、症状、および/または機能不全を発現するリスクと、他の要因とを考慮に入れた医学的検査(診断)によって決まる。

【0110】

構造式 (I) の化合物は、任意の適切な経路により、例えば経口投与、口腔内投与、吸入、舌下投与、直腸投与、膣投与、腰椎穿刺による嚢内もしくは鞘内投与、経尿道投与、鼻腔内投与、経皮膚、すなわち経皮投与、または非経口投与(静脈内、筋肉内、皮下、冠動脈内、皮内、乳房内、腹腔内、関節内、鞘内、球後、肺内の注射、および/または特定部位における外科移植を含む)により投与することができる。非経口投与は、注射針および注射器を用いて、または高圧技術を用いて達成することができる。

【0111】

医薬組成物は、構造式 (I) の化合物がその意図する目的を達成するように有効量で投与されるものを含む。的確な処方、投与の経路、および用量は、診断された状態または疾患を考慮して個々の医師によって決められる。投与量および間隔は、治療効果を維持するのに十分な構造式 (I) の化合物のレベルを与えるように個々に調整することができる。

【0112】

構造式 (I) の化合物の毒性および治療効力は、例えば動物で毒性を生じない最高用量と定義する化合物の最大耐量 (M T D) を決めるための細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって確定することができる。最大耐量と治療効果(例えば、腫瘍成長の抑制)の間の用量比が治療指数である。用量は、使用される投与形態および利用する投与経路に応じてこの範囲内で変えることができる。治療に有効な量の決定は、特に本明細書中で提供される詳細な開示に照らして十分に当業熟練者の能力の範囲内である。

【0113】

治療に使用するために必要な構造式 (I) の化合物の治療に有効な量は、その治療される状態の性質、活性が求められる時間の長さ、ならびに患者の年齢および状態により変わり、最終的には付き添いの医師によって決められる。用量および間隔は、所望の治療効果を維持するのに十分なその B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤の血漿レベルを得るために個々に調整することができる。好都合には所望の用量は、単回投与で、または適切な間隔で投与する多回投与として、例えば 1 日に 1 回、2 回、3 回、4 回、またはより多回の分割用量として投与することができる。多くの場合、多回投与が望ましいか、または必要である。例えば、本発明の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤は、4 日の間隔で 1 日当たり 1 用量として送達される 4 用量 (q 4 d x 4)、3 日の間隔で 1 日当たり 1 用量として送達される 4 用量 (q 3 d x 4)、5 日の間隔で 1 日当たり送達される 1 用量 (q d x 5)、1 週当たり 1 用量で 3 週間 (q w k 3)、5 日間の毎日用量と 2 日間休みとともう 5 日間の毎

10

20

30

40

50

日用量（５／２／５）、または状況に適するように決められる任意の用法の頻度で投与することができる。

【０１１４】

本発明の方法において使用される構造式（Ⅰ）の化合物は、１回の用量として約０．００５～約５００ｍｇ、１回の用量として約０．０５～約２５０ｍｇ、または１回の用量として約０．５～約１００ｍｇの量で投与することができる。例えば、構造式（Ⅰ）の化合物は、１回の用量として、０．００５と５００ｍｇの間のあらゆる用量を含めた、約０．００５、０．０５、０．５、５、１０、２０、３０、４０、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇの量で投与することができる。

10

【０１１５】

構造式（Ⅰ）のＢｃ１－２／Ｂｃ１－ｘＬ阻害剤を含有する組成物、またはそれを含有する組成物の用量は、約１ｎｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約１μｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇであることができる。組成物の用量は、これに限定されないが約１μｇ／ｋｇを含めた任意の用量であることができる。組成物の用量は、これらに限定されないが、約１μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇ、２５μｇ／ｋｇ、５０μｇ／ｋｇ、７５μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、１２５μｇ／ｋｇ、１５０μｇ／ｋｇ、１７５μｇ／ｋｇ、２００μｇ／ｋｇ、２２５μｇ／ｋｇ、２５０μｇ／ｋｇ、２７５μｇ／ｋｇ、３００μｇ／ｋｇ、３２５μｇ／ｋｇ、３５０μｇ／ｋｇ、３７５μｇ／ｋｇ、４００μｇ／ｋｇ、４２５μｇ／ｋｇ、４５０μｇ／ｋｇ、４７５μｇ／ｋｇ、５００μｇ／ｋｇ、５２５μｇ／ｋｇ、５５０μｇ／ｋｇ、５７５μｇ／ｋｇ、６００μｇ／ｋｇ、６２５μｇ／ｋｇ、６５０μｇ／ｋｇ、６７５μｇ／ｋｇ、７００μｇ／ｋｇ、７２５μｇ／ｋｇ、７５０μｇ／ｋｇ、７７５μｇ／ｋｇ、８００μｇ／ｋｇ、８２５μｇ／ｋｇ、８５０μｇ／ｋｇ、８７５μｇ／ｋｇ、９００μｇ／ｋｇ、９２５μｇ／ｋｇ、９５０μｇ／ｋｇ、９７５μｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇ、１２５ｍｇ／ｋｇ、１５０ｍｇ／ｋｇ、１７５ｍｇ／ｋｇ、または２００ｍｇ／ｋｇを含めた任意の用量であることができる。上記用量は具体例としての平均的な事例であるが、より高いまたは低い用量が利益を生ずる個々の例も存在することができ、そのような例も本発明の範囲内にある。現実には医師が、特定の患者の年齢、体重、および応答により変えることができる個々の患者に最も適した実際の投与計画を決める。

20

30

【０１１６】

癌の治療において構造式（Ⅰ）の化合物は、化学療法薬および／または放射線療法と一緒に投与することができる。

【０１１７】

本発明の実施形態は、線（ $10^{-20} \sim 10^{-13}$ m）、X線（ $10^{-12} \sim 10^{-9}$ m）、紫外線（４００nm～４００nm）、可視光線（４００nm～７００nm）、赤外線（７００nm～１mm）、およびマイクロ波放射線（１mm～３０cm）の電磁放射線を使用する。

40

【０１１８】

現在、多くの癌治療プロトコルは、電磁放射線、例えばX線によって活性化される放射線増感剤を使用する。X線で活性化される放射線増感剤の例には、これらに限定されないが、メトロニダゾール、ミソニダゾール、デスメチルミソニダゾール、ピモニダゾール、エタニダゾール、ニモラゾール、マイトマイシンC、RSU 1069、SR 4233、EO9、RB 6145、ニコチンアミド、5-プロモデオキシウリジン（BUDR）、5-ヨードデオキシウリジン（IUdR）、プロモデオキシシチジン、フルオロデオキシウリジン（FUdR）、ヒドロキシ尿素、シス-プラチン、およびこれらの治療に有効な類似体および誘導体が挙げられる。

50

【 0 1 1 9 】

癌の光力学治療法（PDT）は、増感剤の放射線活性化因子として可視光線を使用する。光力学放射線増感剤の例には、これらに限定されないが、ヘマトポルフィリン誘導体、PHOTOFRIN（登録商標）、ペンゾポルフィリン誘導体、NP e 6、スズエチオポルフィリン（SnET2）、フェオポルピド - a、バクテリオクロロフィル - a、ナフトロシアニン、フタロシアニン、亜鉛フタロシアニン、および治療に有効なこれらの類似体および誘導体が挙げられる。

【 0 1 2 0 】

本発明のBcl - 2 / Bcl - xL阻害剤に加えて、放射線増感剤を治療に有効な量の1種類または複数種類の化合物と一緒に投与することができ、このような化合物には、標的細胞への放射線増感剤の取り込みを促進させる化合物、標的細胞への治療薬、栄養素、および/または酸素の流れを制御する化合物、付加的な放射線の有無にかかわらず腫瘍に作用する化学療法薬、または癌もしくは他の疾患を治療するための治療に有効な他の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。放射線増感剤と一緒に使用することができる追加の治療薬の例には、5 - フルオロウラシル（5 - FU）、ロイコボリン、酸素、カーボゲン、赤血球輸液、ペルフルオロカーボン（例えば、FLUOSOLW（登録商標） - DA）、2, 3 - DPG、BW12C、カルシウムチャンネル遮断薬、ペントキシフィリン、抗血管形成化合物、ヒドララジン、およびL - BSOが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 1 】

化学療法薬は、アポトーシスを誘発する任意の薬理学的薬品または化合物であることができる。この薬理学的薬品または化合物は、例えば小有機分子、ペプチド、ポリペプチド、核酸、または抗体であることができる。使用することができる化学療法薬には、アルキル化剤、代謝拮抗物質、ホルモンおよびそれらの拮抗剤、天然物およびそれらの誘導体、放射線同位体、抗体、ならびにこれらの天然物、およびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本発明のBcl - 2 / Bcl - xL阻害剤は、ドキソルビシンおよび他のアントラサイクリン類似体などの抗生物質、シクロホスファミドなどのナイトロジェンマスタード、5 - フルオロウラシルなどのピリミジン類似体、シス - プラチン、ヒドロキシ尿素、タキソールとその天然および合成誘導体などと一緒に投与することができる。別の例としては、腫瘍がゴナドトロピン依存性細胞およびゴナドトロピン非依存性細胞を含む乳腺の癌などの混合腫瘍の場合には、この化合物をロイプロリドまたはゴセレリン（LH - RHの合成ペプチド類似体）と一緒に投与することができる。他の抗悪性腫瘍プロトコルには、本明細書中で「補助的抗悪性腫瘍治療法」とも呼ばれる別の治療法、例えば外科手術または放射線療法と一緒に阻害剤化合物を使用することが含まれる。本発明に役立つ追加の化学療法薬には、ホルモンおよびその拮抗剤、放射線同位体、抗体、天然物、およびこれらの組合せが挙げられる。

【 0 1 2 2 】

本発明の方法において役立つ化学療法薬の例を下記の表に列挙する。

【 0 1 2 3 】

【表 3 1】

表 1

アルキル化剤ナイトロジェンマスタード

メクロレタミン

シクロホスファミド

イホスファミド

メルファラン

クロラムブシル

ウラシルマスタード

テモゾロミド

ニトロソウレア

カルムスチン (BCNU)

ロムスチン (CCNU)

セムスチン (メチル-CCNU)

クロルメチン

ストレプトゾシン

エチレンイミン/メチル-メラミン

トリエチレンメラミン(TEM)

トリエチレンチオホスホルアミド(チオテパ)

ヘキサメチルメラミン

(HMM、アルトレタミン)

アルキルスルホン酸エステル

プスルファン

ピボプロマン

トリアジン

ダカルバジン(DTIC)

代謝拮抗物質葉酸類似体

メトトレキサート

トリメトレキサート

ペメトレキセド

(多重標的葉酸代謝拮抗薬)

ピリミジン類似体

5-フルオロウラシル

フルオロデオキシウリジン

ゲムシタビン

シトシンアラビノシド

(AracC, シタラビン)

5-アザシチジン

2,2'-ジフルオロデオキシ-シチジン

フロクスウリジン

ペントスタチン

プリン類似体

6-メルカプトプリン

6-チオグアニン

アザチオプリン

2'-デオキシコホルマイシン

天然物有糸分裂阻害剤タキサン

パクリタキセル

ピンカアルカロイド

ビンブラスチン (VLB)

ピンクリスチン

ビノレルビン

ビンデシン

タキシテール® (ドセタキセル)

エストラムスチン

リン酸エストラムスチン

エピボドフィロトキシ

エトボシド

テニボシド

抗生物質

アクチノマイシン D

ダウノマイシン (ルビドマイシン)

ドキソルビシン (アドリアマイシン)

ミトキサントロンイダルビシン

ブレオマイシン

スピカマイシン(splicamycin) (ミトラマイシン)

マイトマイシン(mitromycin)-C

ダクチノマイシン

アフィディコリン

エビルビシン

イダルビシン

ダウノルビシン

ミトラマイシン

デオキシコホルマイシン

酵素

L-アスパラギナーゼ

L-アルギナーゼ

放射線増感剤

メトロニダゾール

ミソニダゾール

デスメチルミソニダゾール

ピモニダゾール

エタニダゾール

ニモラゾール

RSU 1069

EO9

RB 6145

非ステロイド系抗アンドロゲン剤

SR4233

フルタミド

ニコチンアミド

5-プロモデオキシウリジン

10

20

30

40

【表 3 2】

(ペントスタチン)	5-ヨードデオキシウリジン
エリスロヒドロキシニル-アデニン (EHNA)	プロモデオキシシチジン
リン酸フルダラビン	種々雑多な薬剤
2-クロロデオキシアデノシン	<u>白金配位錯体</u>
(クラドリビン, 2-CdA)	シスプラチン
I 型トポイソメラーゼ阻害剤	カルボプラチン
カンプトテシン	オキサリプラチン
トポテカン	アントラセンジオン
イリノテカン	ミトキサントロン
生物反応修飾物質	置換尿素
G-CSF	ヒドロキシ尿素
GM-CSF	<u>メチルヒドラジン誘導体</u>
分化剤	N-メチルヒドラジン(MIH)
レチノイン酸誘導体	プロカルバジン
ホルモンおよび拮抗体	<u>副腎皮質抑制剤</u>
<u>副腎皮質ステロイド/拮抗体</u>	ミタン (<i>O,P'</i> -DDD)
プレドニゾンおよび等効物	アミノグルテチミド
デキサメサゾン	サイトカイン
アミノグルテチミド(ainoglutethimide)	インターフェロン (α , β , γ)
<u>プロゲステン</u>	インターロイキン-2
カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン	光増感剤
酢酸メドロキシプロゲステロン	ヘマトポルフィリン誘導体
酢酸メゲストロール	PHOTOFRIN [®]
<u>エストロゲン</u>	ベンゾポルフィリン誘導体
ジェチルスチルベストロール	Npe6
エチルエストラジオール/等効物	スズエチオポルフィリン
<u>抗エストロゲン</u>	(SnET2)
タモキシフェン	フェオボルビド-a
<u>アンドロゲン</u>	バクテリオクロロフィル-a ナフタロシアニン
プロピオン酸テストステロン	フタロシアニン
フルオキシメステロン/等効物	亜鉛フタロシアニン
<u>抗アンドロゲン剤</u>	
フルタミド	放射線
生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン類似体	X 線
ロイプロリド	紫外線
	γ 線
	可視光線
	赤外線
	マイクロ波放射線

【0 1 2 5】

微小管作用薬は細胞有糸分裂に干渉し、それらの細胞傷害作用については当技術分野でよく知られている。本発明において役立つ微小管作用薬には、これらに限定されないが、アロコルヒチン (NSC 406042)、ハリコンドリノ B (NSC 609395)、コルヒチン (NSC 757)、コルヒチン誘導体 (例えば、NSC 33410)、ドラスタチン 10 (NSC 376128)、マイタンシン (NSC 153858)、リゾキシ (NSC 332598)、パクリタキセル (NSC 125973)、TAXOL (登録商標) 誘導体 (例えば、NSC 608832)、チオコルヒチン (NSC 361792)、トリチルシステイン (NSC 83265)、硫酸ピンブラスチン (NSC 49842)、硫酸ピンクリスチン (NSC 67574)、下記に限定されないがエポチロン A、エポチロン B、およびディスコデルモリドを含めた天然および合成エポチロン (Service (1996)、Science, 274:2009 参照)、エストラムスチン、ノコダゾール、MAP4 などが挙げられる。このような薬剤の例はまた、Bulinski (1997)、J. Cell Sci. 110:3055~3064; Panda (1997)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560~10564; Muhlradt (1997)、Cancer Res. 57:

3344~3346; Nicolaou (1997)、Nature 397:268~272; Vasquez (1997)、Mol. Biol. Cell. 8:973~985、および Panda (1996)、J. Biol. Chem. 271:29807~29812に記載されている。

【0126】

使用することができる細胞分裂抑制剤には、ホルモンおよびステロイド（合成類似体を含めた）、17-エチニルエストラジオール（ethynylestadiol）、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチル-テストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン（chlorotrianisene）、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド（aminogluthimide）、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックスが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0127】

他の細胞分裂抑制剤は、マトリックスメタプロロテナーゼ阻害剤などの抗血管新生薬と、抗VEGF抗体などの他のVEGF阻害剤と、ZD6474およびSU668などの小分子である。抗Her2抗体もまた使用することができる。EGFR阻害剤はEKB-569（不可逆的阻害剤）である。EGFRに対して免疫特異的な抗体C225およびSrc阻害剤もまた挙げられる。

20

【0128】

アンドロゲン依存性悪性腫瘍を非増殖性にするCASODEX（登録商標）（ピカルタミド、AstraZeneca）もまた細胞分裂抑制剤として使用するのに適している。細胞分裂抑制剤のさらに別の例は、エストロゲン依存性乳癌の増殖または成長を抑制する抗エストロゲン剤TAMOXIFEN（登録商標）である。細胞増殖性シグナルの伝達の阻害剤は細胞分裂抑制剤である。代表例には、上皮性成長因子阻害剤、Her-2阻害剤、MEK-1キナーゼ阻害剤、MAPKキナーゼ阻害剤、PI3阻害剤、Srcキナーゼ阻害剤、およびPDGF阻害剤が挙げられる。

【0129】

本発明のBcl-2/Bcl-xL阻害剤と一緒に投与することができる追加の第2の治療薬は、米国特許出願公開第2007/0027135号明細書、米国特許第7,432,304号明細書、および米国特許出願公開第2010/0278921号明細書に開示されており、それぞれが本明細書中に参照により援用される。

30

【0130】

一般に本発明の化合物は、意図する投与経路および標準的な医薬実務に関して選択される医薬担体と混合して投与される。本発明に従って使用するための医薬組成物は、構造式（I）の化合物の加工を容易にする賦形剤および補助剤を含む1種類または複数種類の生理学的に許容できる担体を用いて通常の方法で処方される。

【0131】

これらの医薬組成物は、例えば通常の混合、溶解、造粒、糖衣形成、乳化、カプセル封入、エントラッピング、または凍結乾燥法によって製造することができる。適切な処方法は、選択される投与経路によって決まる。構造式（I）の化合物の治療に有効な量を経口投与する場合、その組成物は一般には錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、またはエリキシルの形態である。錠剤の形態で投与する場合、その組成物はさらにゼラチンなどの個体担体またはアジュバントを含有することができる。錠剤、カプセル剤、および散剤は、構造式（I）の化合物を約0.01%~約95%、好ましくは約1%~約50%含有する。液剤の形態で投与する場合、水、石油、または動物もしくは植物由来の油などの液体担体を加えることができる。その組成物の液剤形態は、さらに生理的塩類液、デキストロースもしくは他のサッカリド溶液、またはグリコールを含有することができる。液剤の形態で投与する場合、組成物は構造式（I）の化合物を、重量を基準にして約0.1%~約90%、好

40

50

ましくは約 1 % ~ 約 5 0 % 含有する。

【 0 1 3 2 】

構造式 (I) の化合物の治療に有効な量を静脈内、皮膚、または皮下の注射によって投与する場合、その組成物は、発熱物質を含まない非経口的に受容可能な水性溶液の形態である。p H、等張性、安定性などに当然の注意を払うこのような非経口的に受容可能な溶液の調製は、当業界の技術の範囲内である。静脈内、皮膚、または皮下の注射用の好ましい組成物は、一般には等張ビヒクルを含有する。

【 0 1 3 3 】

構造式 (I) の化合物は、当業界でよく知られている薬学的に許容できる担体と容易に混ぜ合わせることができる。このような担体は、治療を受ける患者の経口摂取のために、その作用薬を錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして処方することを可能にする。経口使用のための医薬製剤は、構造式 (I) の化合物を固体賦形剤に加え、任意選択でその得られた混合物を摩砕し、望むならば適切な補助剤を加えた後に顆粒の混合物を加工して錠剤または糖衣錠の芯を得ることによって得ることができる。好適な賦形剤には、例えば充填剤およびセルロース製剤が挙げられる。望むなら崩壊剤を加えることもできる。

10

【 0 1 3 4 】

構造式 (I) の化合物は、注射による、例えばボーラス注射または連続的な点滴による非経口投与用に処方することができる。注射用の調合物は、追加の保存剤を含む単位投与形態で、例えばアンプル中に、または多回投与容器中に存在することができる。組成物は、油性または水性ビヒクルに溶かした懸濁液、溶液、またはエマルションのような形態をとることができ、沈殿防止剤、安定剤、および / または分散剤などの製剤化剤を含有することができる。

20

【 0 1 3 5 】

非経口投与用の医薬組成物には、水溶性の形態の作用薬の水性溶液が挙げられる。さらに、構造式 (I) の化合物の懸濁液は、適切な油性懸濁注射液として調製することもできる。好適な親油性溶媒またはビヒクルには、脂肪油または合成脂肪酸エステルが挙げられる。水性懸濁注射液は、その懸濁液の粘度を増す物質を含有することができる。任意選択でこの懸濁液はまた、適切な安定剤、またはその化合物の安定性を増し、高濃度溶液の調製を可能にする薬品を含有することもできる。別法では、本発明の組成物は、使用の前に適切なビヒクル、例えば滅菌し発熱物質を含まない水を用いて構成するための粉末形態であることもできる。

30

【 0 1 3 6 】

構造式 (I) の化合物はまた、例えば通常の坐剤用の基剤を含有する坐剤または停留浣腸剤などの直腸作用性組成物に処方することもできる。上記で述べた処方に加えて、構造式 (I) の化合物はまた、デポー製剤として処方することもできる。そのような持続効果のある処方は、移植 (例えば、皮下または筋肉内) によって、または筋肉注射によって投与することができる。したがって、例えば構造式 (I) の化合物は、適切な高分子材料または疎水性材料 (例えば、受許可能な油に溶かしたエマルションとして) またはイオン交換樹脂を用いて処方することができる。

40

【 0 1 3 7 】

具体的には構造式 (I) の化合物は、デンプンまたはラクトースなどの賦形剤を含有する錠剤の形態で、または単独でもしくは賦形剤と混合したカプセル剤または腔坐剤の形態で、または香味剤または着色剤を含有するエリキシルまたは懸濁剤の形態で、経口的、口腔的、または舌下に投与することができる。このような液体製剤は、沈殿防止剤などの薬学的に許容できる添加剤を用いて調製することができる。構造式 (I) の化合物はまた、非経口的に、例えば静脈内、筋肉内、皮下、または冠動脈内に注射することができる。非経口投与の場合、B c 1 - 2 / B c 1 - x L 阻害剤は、滅菌した水性溶液の形態で使用するのが最もよく、その溶液はそれを血液と等張にするために他の物質、例えば塩類またはマンニトールまたはグルコースなどの単糖を含有することができる。

50

【 0 1 3 8 】

追加の実施形態として本発明はキットを含む。キットは1種類または複数種類の化合物または組成物を含み、それらは本発明の方法の実施のためのそれらの使用を容易にするように包装される。一つの単純な実施形態ではキットは、方法の実施に役立つ本明細書中で述べた化合物または組成物（例えば、構造式（I）の化合物および任意選択の第2の治療薬を含む組成物）を含み、それらは密封された瓶または容器などの容器中に包装され、その容器には本発明の方法を実施するための化合物または組成物の使用法を記述したラベルが貼られるか、キット内に同封される。好ましくは化合物または組成物は、単位用量形態で包装される。キットはさらに、意図する投与経路に従って組成物を投与するのに適した器具を含むことができる。

10

【 0 1 3 9 】

従来のB c l - 2 / B c l - x L 阻害剤は、治療薬としてのそれらの開発を妨げる特性を有していた。本発明の重要な特徴に従って構造式（I）の化合物を合成し、B c l - 2 / B c l - x L に対する阻害剤として評価した。例えば本発明の化合物のB c l - 2 / B c l - x L に対する結合親和性（ IC_{50} ）は、一般に100 μ M未満、50 μ M未満、25 μ M未満、および5 μ M未満である。

【 0 1 4 0 】

化合物の合成

本発明の化合物を下記のように調製した。下記の合成スキームは、構造式（I）の化合物を合成するために使用される反応を代表するものである。本発明のB c l - 2 / B c l - x L 阻害剤を調製するための修正形態および代替スキームは、当業熟練者の能力の範囲内で容易である。

20

【 0 1 4 1 】

溶剤および試薬は市場で入手し、さらなる精製を行わずに使用した。NMRスペクトルの化学シフト（ ）は内標準に対する値（ppm）（低磁場）として記録し、多重度は通常の方法で記録した。

【 0 1 4 2 】

別段の注記がない限り、すべての温度の単位は摂氏度である。

【 0 1 4 3 】

この合成方法、実施例において、また本明細書全体を通して略語は以下の意味を有する。

30

【 0 1 4 4 】

【表 3 3】

DMF	ジメチルホルムアミド
min	分
CH ₂ Cl ₂ /DCM	塩化メチレン
MeOH	メタノール
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
AcOH	酢酸
MS	重量分析法
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
h	時間

40

【 0 1 4 5 】

【表 3 4】

NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
HCl	塩酸
g	グラム
mol	モル
mmol	ミリモル
mL	ミリリットル
TMS	テトラメチルシラン
TFA	トリフルオロ酢酸
KOH	水酸化カリウム
NH ₂ OH·HCl	ヒドロキシルアミン塩酸塩
NaOMe	ナトリウムメトキシド
CD ₃ OD	重水素化メタノール
M	モル
KOtBu	カリウム tert-ブトキシド
DMSO	ジメチルスルホキシド
N	規定
SOCl ₂	塩化チオニル
CD ₃ CN	重水素化アセトニトリル
RT	室温
DME	ジメチルエーテル
CuI	ヨウ化銅
NMR	核磁気共鳴分光法
THF	テトラヒドロフラン
NaOH	水酸化ナトリウム
PdCl ₂ (PPh) ₃	ジクロロ-トリフェニルホスフィノ-パラジウム(II)
NEt ₃	トリエチルアミン
CDCl ₃	重水素化クロロホルム
Hz	ヘルツ
Ar	アリール
H ₂ O	水
EtOH	エタノール
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
NCS	N-クロロスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NaIO ₄	過ヨウ素酸ナトリウム
NH ₄ OAc	酢酸アンモニウム
CAN	硝酸アンモニウムセリウム(IV)
CH ₃ CN/MeCN	アセトニトリル
CsCO ₃	炭酸セシウム

10

20

30

40

【表 3 5】

Pd(OAc) ₂	二酢酸パラジウム(II)
ClPO(OEt) ₂	クロロリン酸ジエチル
NaOH	水酸化ナトリウム
AlCl ₃	塩化アルミニウム
(PhO) ₂ PON ₃	ジフェニルリン酸アジド
t-BuOH	t-ブチルアルコール
NH ₃	アンモニア
MeI	ヨウ化メチル
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
BOC	二炭酸ジ-tert-ブチル
AcCl	塩化アセチル
MnO ₂	二酸化マンガン
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
NaNO ₂	亜硝酸ナトリウム
SnCl ₂	塩化スズ(II)
Pd/C	炭素担持パラジウム
Et ₂ NH	ジエチルアミン
(PPh ₃) ₄ Pd	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
NaN ₃	アジ化ナトリウム
n-BuLi	n-ブチルリチウム
mCPBA	m-クロロペルオキシ安息香酸
Ac ₂ O	無水酢酸
Pd(dba) ₂	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)
PBu ₃	トリブチルホスフィン
NaOtBu	ナトリウム tert-ブトキシド

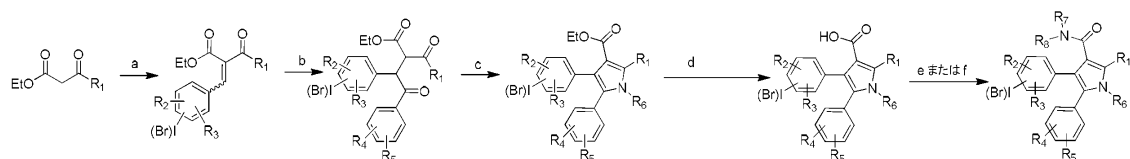
10

20

【0147】

スキーム、コア - 1

【化19】



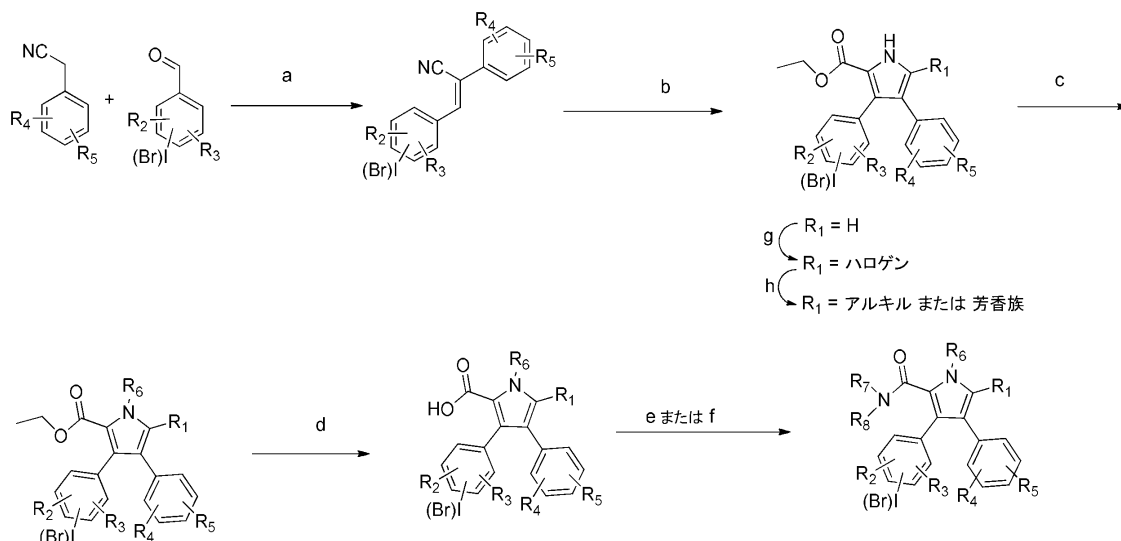
a) ArCHO、触媒ピペリジン、触媒 ArCHO、トルエン、還流、b) ArCHO、Et₃N、チアゾリウム触媒、70°C、c) i) R₆NH₂、MeOH、室温、ii) 1M HCl、H₂O、d) NaOH、ジオキサン/EtOH/H₂O、還流、e) R₇NHR₈、EDC、HOBt、DCM、DIPEA、室温、f) i) SOCl₂、2 時間還流、ii) R₇NHR₈、DMAP、1,2-ジクロロエタン、還流

30

【0148】

スキーム、コア - 2

【化20】

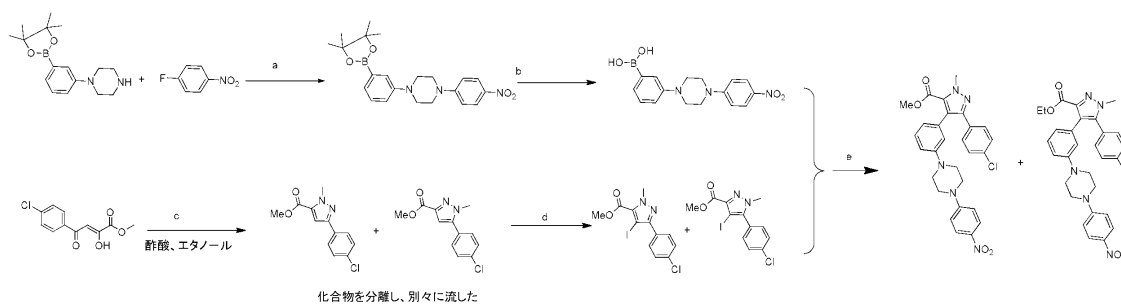


10

【0149】

スキーム、コア - 3

【化21】

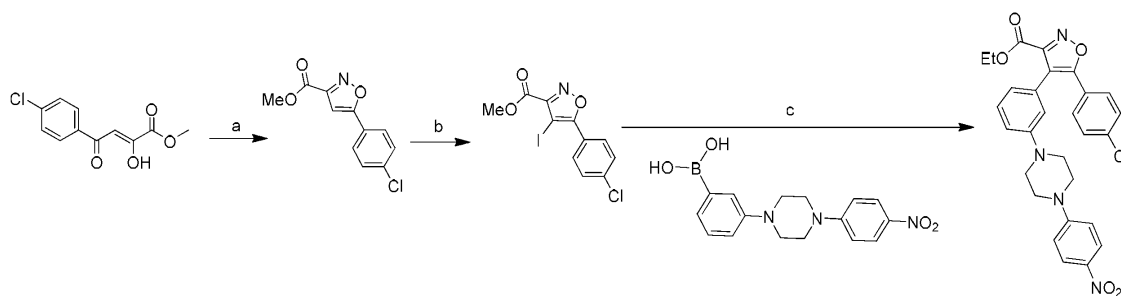


30

【0150】

スキーム、コア - 4

【化22】



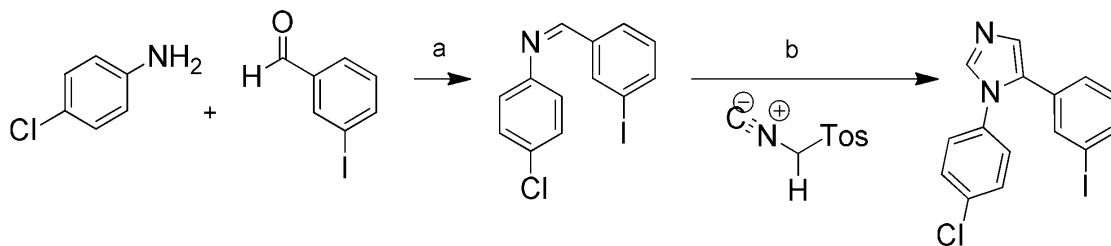
40

【0151】

スキーム、コア - 5

50

【化 2 3】

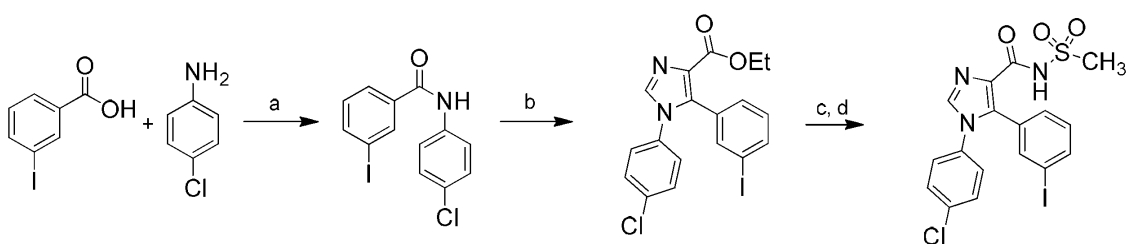
(a) トルエン、還流、 (b) K_2CO_3 , MeOH/DME

10

【0152】

スキーム、コア - 6

【化 2 4】



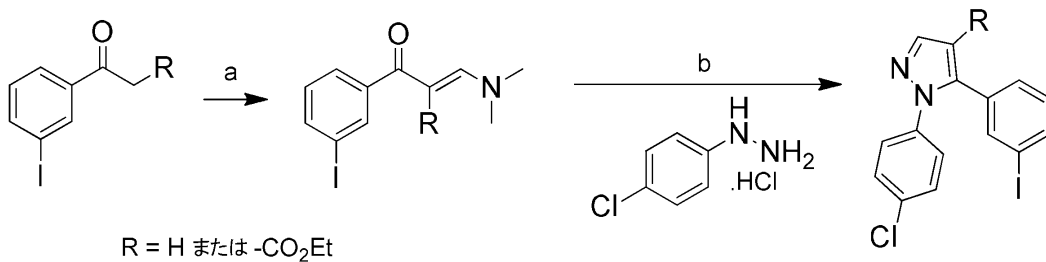
20

(a) EDCI, HOBT, CH_2Cl_2 , DIEA, (b) (i) $KOtBu$, THF, $ClPO(OEt)_2$, (ii) イソシアノ酢酸エチル, (c) NaOH, ジオキサン:EtOH:
 $H_2O(1:1:1)$ 2時間還流、(d) (i) $SOCl_2$, 2時間還流、(ii) 1,2-ジクロロエタン、メチルスルホンアミド一晩還流

【0153】

スキーム、コア - 7

【化 2 5】



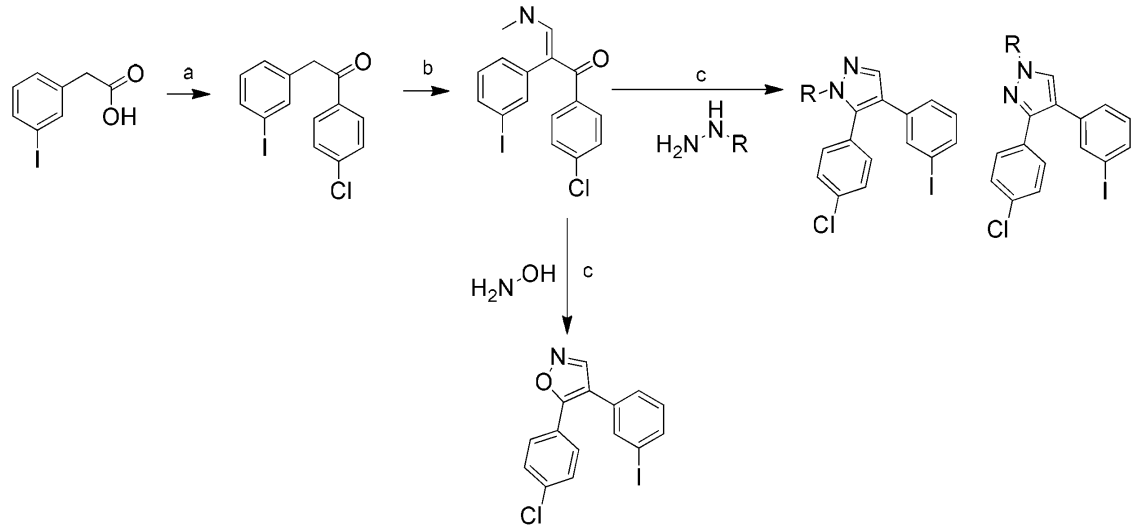
30

(a) N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、トルエン、還流、(b) エタノール、還流

【0154】

スキーム、コア - 8、9

【化 2 6】



10

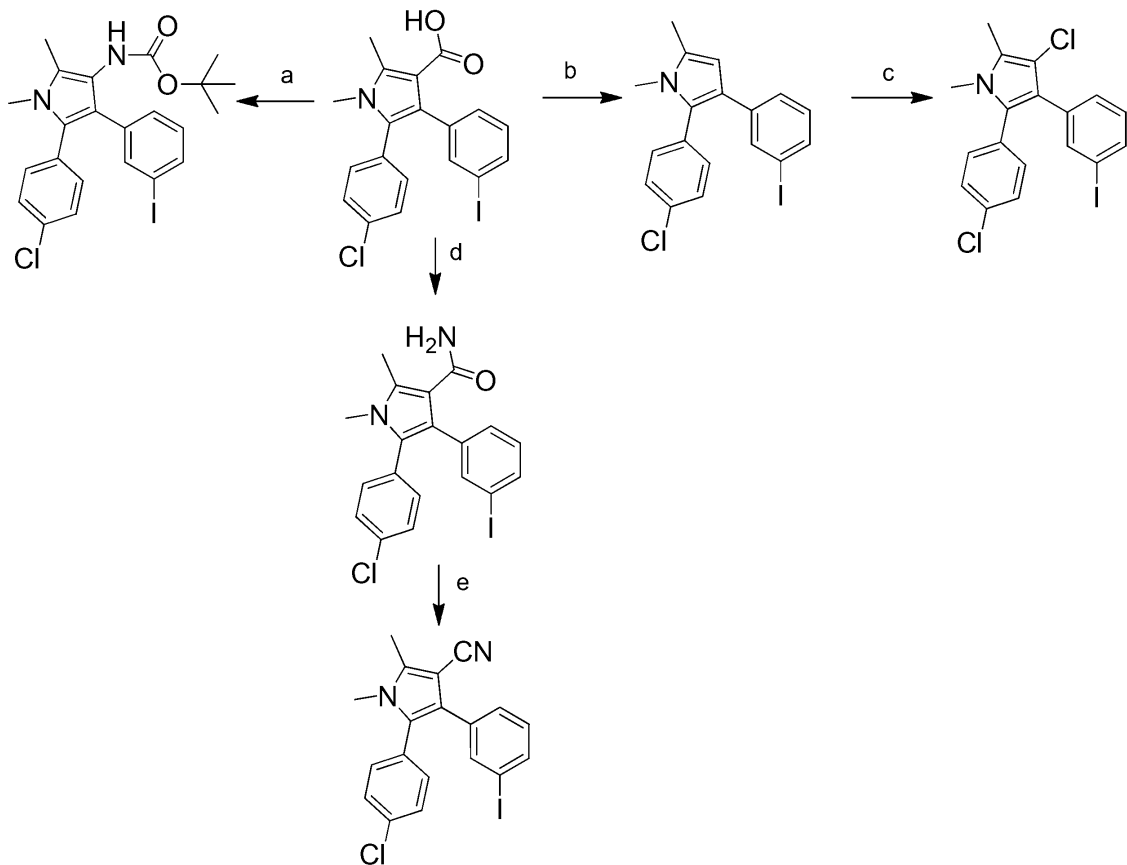
(a) (i) SOCl_2 、2 時間還流、(ii) クロロベンゼン、 AlCl_3 0°C 、1 時間、(b) N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、トルエン、還流、(c) エタノール、還流

【 0 1 5 5】

スキーム、コア - 1 0

20

【化 2 7】



30

(a) (i) $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ 、THF、室温一晚、(ii) $t\text{-BuOH}$ 、トルエン、一晚還流、(b) CH_2Cl_2 、TFA、室温 30 分間、(c) NCS、DMF、室温 2 時間、(d) EDCI、HOBT、DIEA、 CH_2Cl_2 、ジオキサンに溶かした 0.5M NH_3 、(e) 無水トリフルオロ酢酸、ピリジン、ジオキサン 0°C ～室温

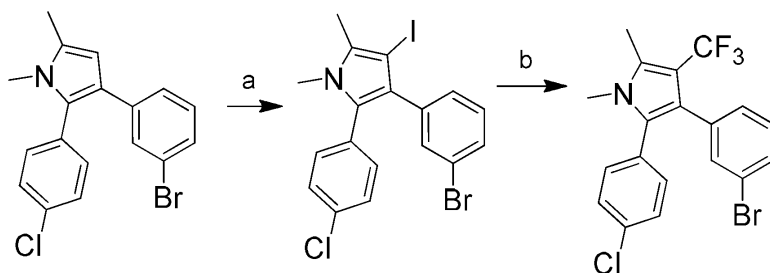
40

【 0 1 5 6】

スキーム、コア - 1 1

50

【化28】



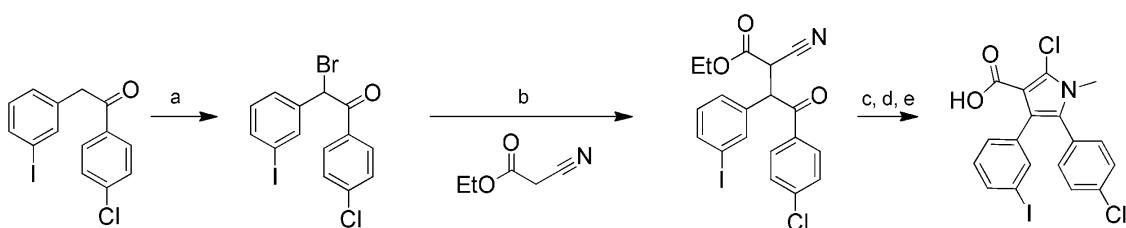
(a) NIS、DMF、室温一晚、(b) メチル-2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセタート、CuI、DMF80℃ 一晚

10

【0157】

スキーム、コア - 1 2

【化29】



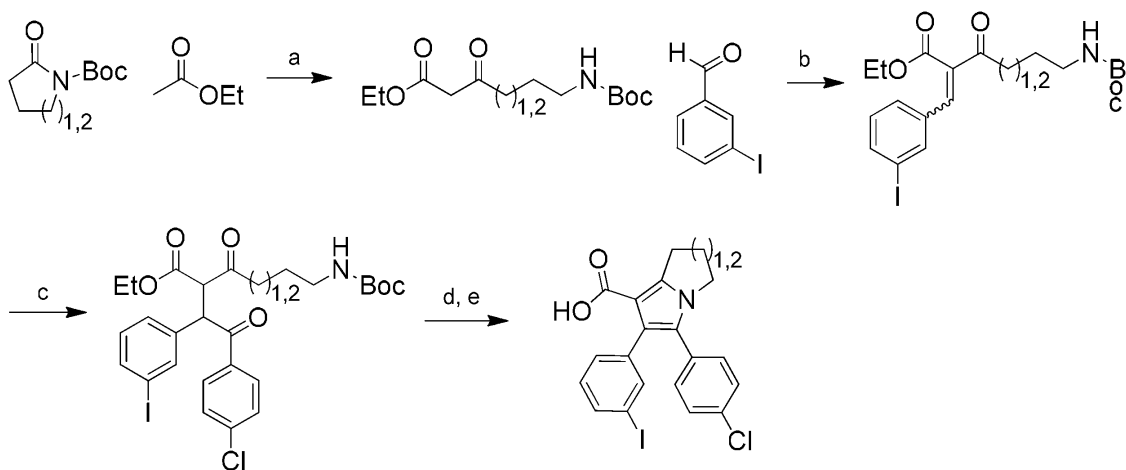
(a) CH_2Cl_2 、 Br_2 、 AcOH 、(b) K_2CO_3 、アセトン、室温、(c) ジオキサンに溶かした 4.0M HCl 、(d) K_2CO_3 、DMF、 MeI 、室温、(e) NaOH 、ジオキサン : EtOH : H_2O (1 : 1 : 1) 一晚還流

20

【0158】

スキーム、コア - 1 3

【化30】



(a) LDA、THF、 -78°C ～室温、(b) トルエン、ピペリジン、 AcOH 一晚還流、(c) 4-クロロベンズアルデヒド、チアゾリウム触媒、 Et_3N 、 70°C 一晚 (d) CH_2Cl_2 、TFA; (e) NaOH 、ジオキサン : EtOH : H_2O (1 : 1 : 1) 一晚還流

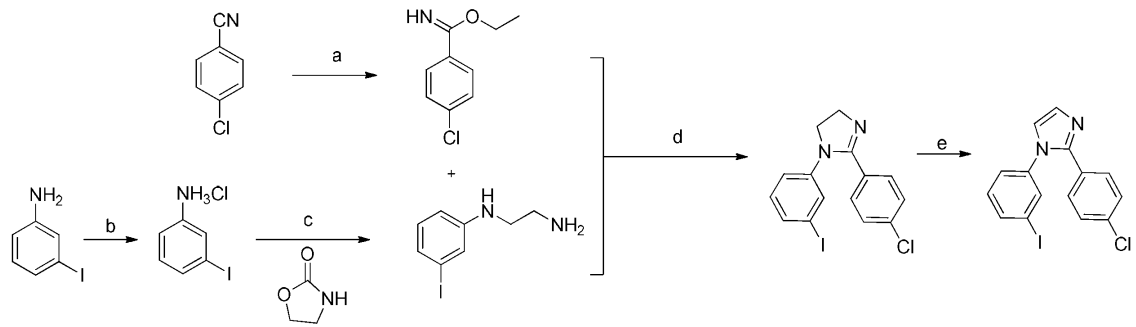
30

40

【0159】

スキーム、コア - 1 4

【化 3 1】



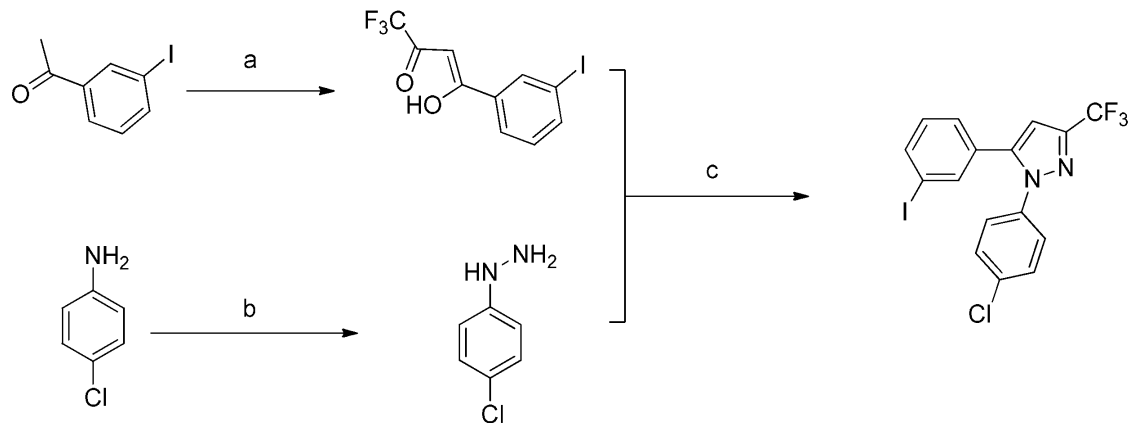
10

a) AcCl, EtOH; b) HCl; c) 加熱 16 時間、d) i. AcOH, ii. NaHCO₃; e) MnO₂

【 0 1 6 0】

スキーム、コア - 1 5

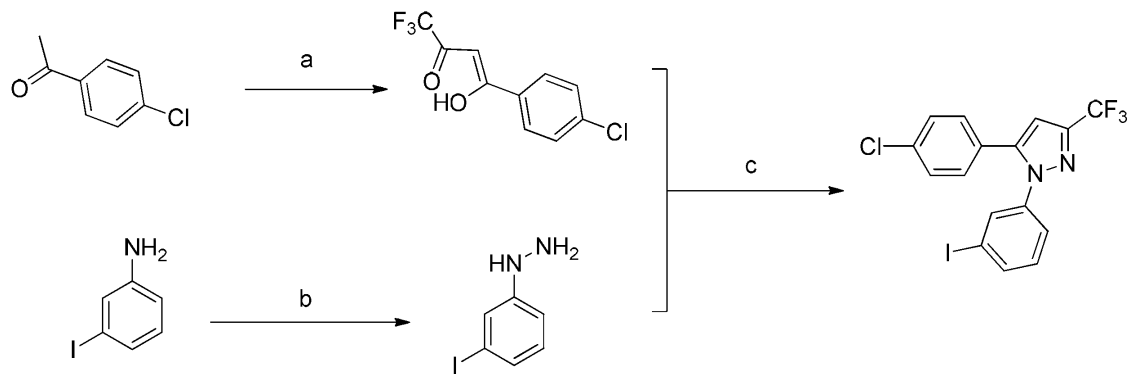
【化 3 2】



20

a) NaOMe, MTBE; b) NaNO₂, SnCl₂, HCl; c) EtOH、還流

30



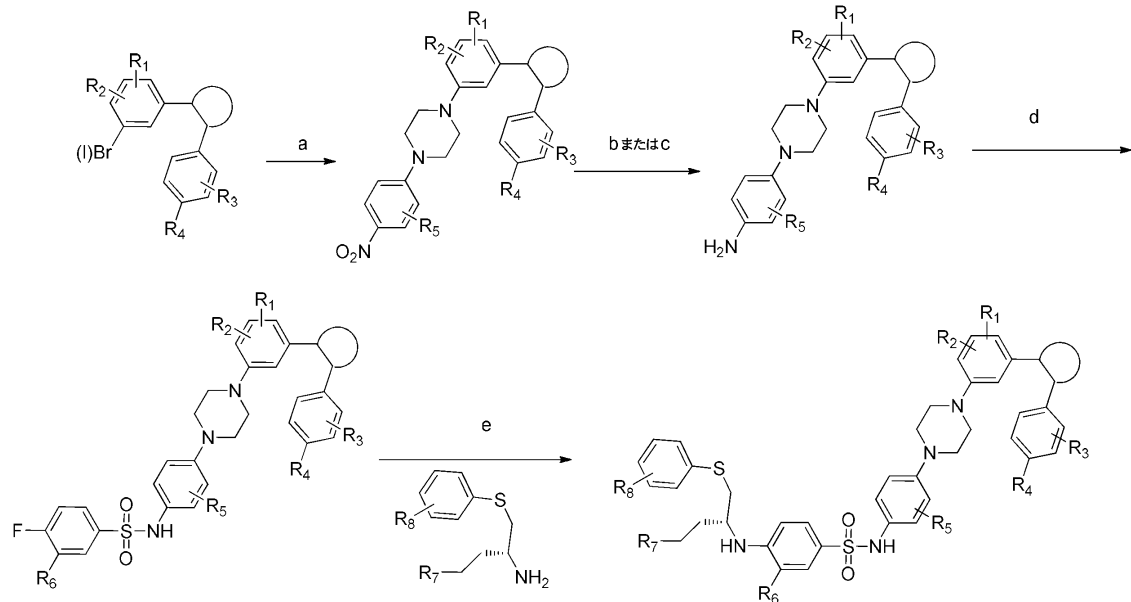
40

a) NaOMe, MTBE; b) NaNO₂, SnCl₂, HCl; c) EtOH、還流

【 0 1 6 1】

一般スキーム 1

【化 3 3】



10

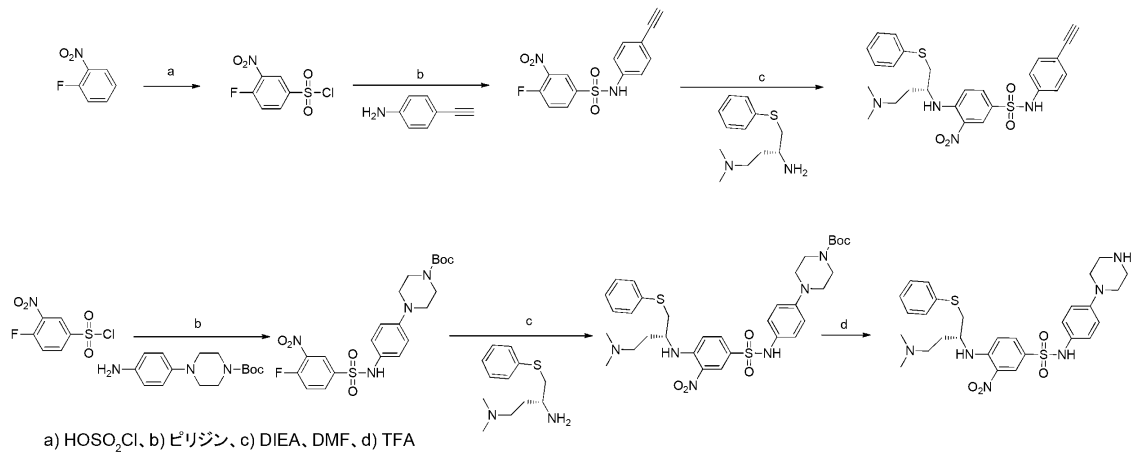
a) 1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン、CuI、L-プロリン、 K_2CO_3 、DMSO、 $100^\circ C$ 、b) Fe、HCl、EtOH/ H_2O 、 $65^\circ C$ 、c) H_2 、Pd/C、
d) $ArSO_2Cl$ 、ピリジン、 $0^\circ C$ 、h) DIPEA、DMF、室温

20

【 0 1 6 2】

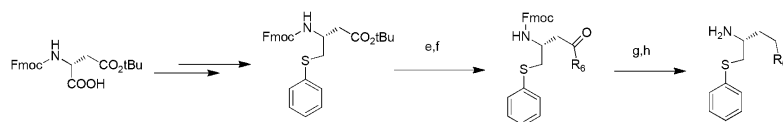
一般スキーム 2

【化 3 4】



30

a) $HOSO_2Cl$ 、b) ピリジン、c) DIEA、DMF、d) TFA



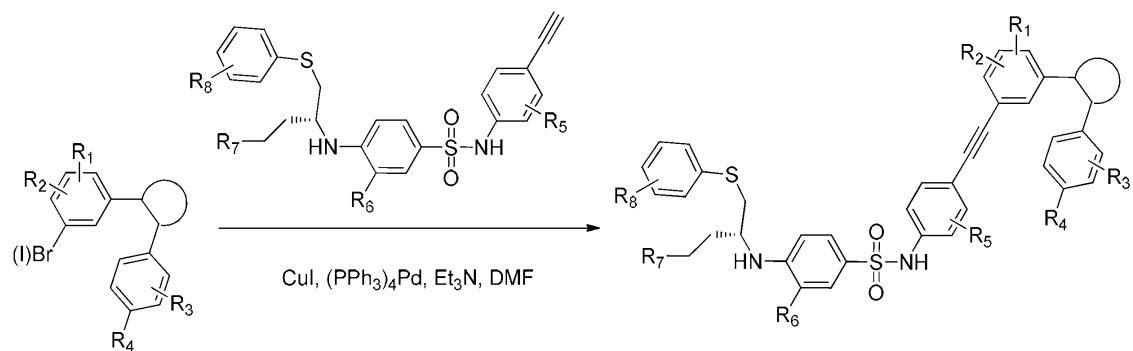
40

e) 4M HCl、ジオキサン、室温、f) アミン、EDC、HOBT、DIPEA、DCM、室温、g) Et_2NH 、 CH_3CN 、室温、h) BH_3 、THF

【 0 1 6 3】

一般スキーム 3、リンカーとして三重結合

【化 3 5】

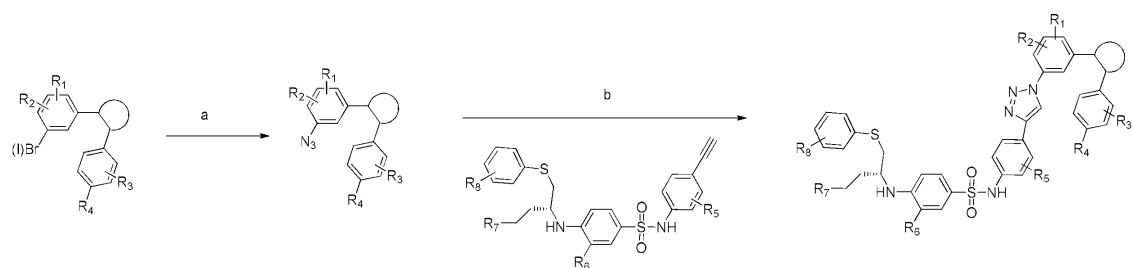


10

【 0 1 6 4】

一般スキーム 4、リンカーとしてトリゾール

【化 3 6】

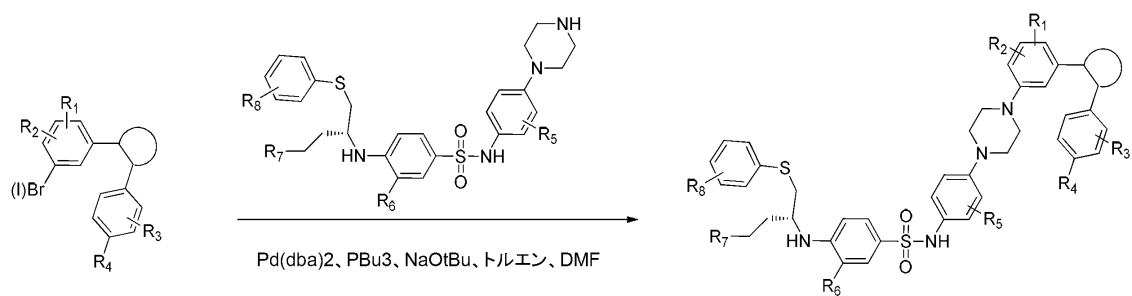


20

【 0 1 6 5】

一般スキーム 4、リンカーとしてピペラジン

【化 3 7】

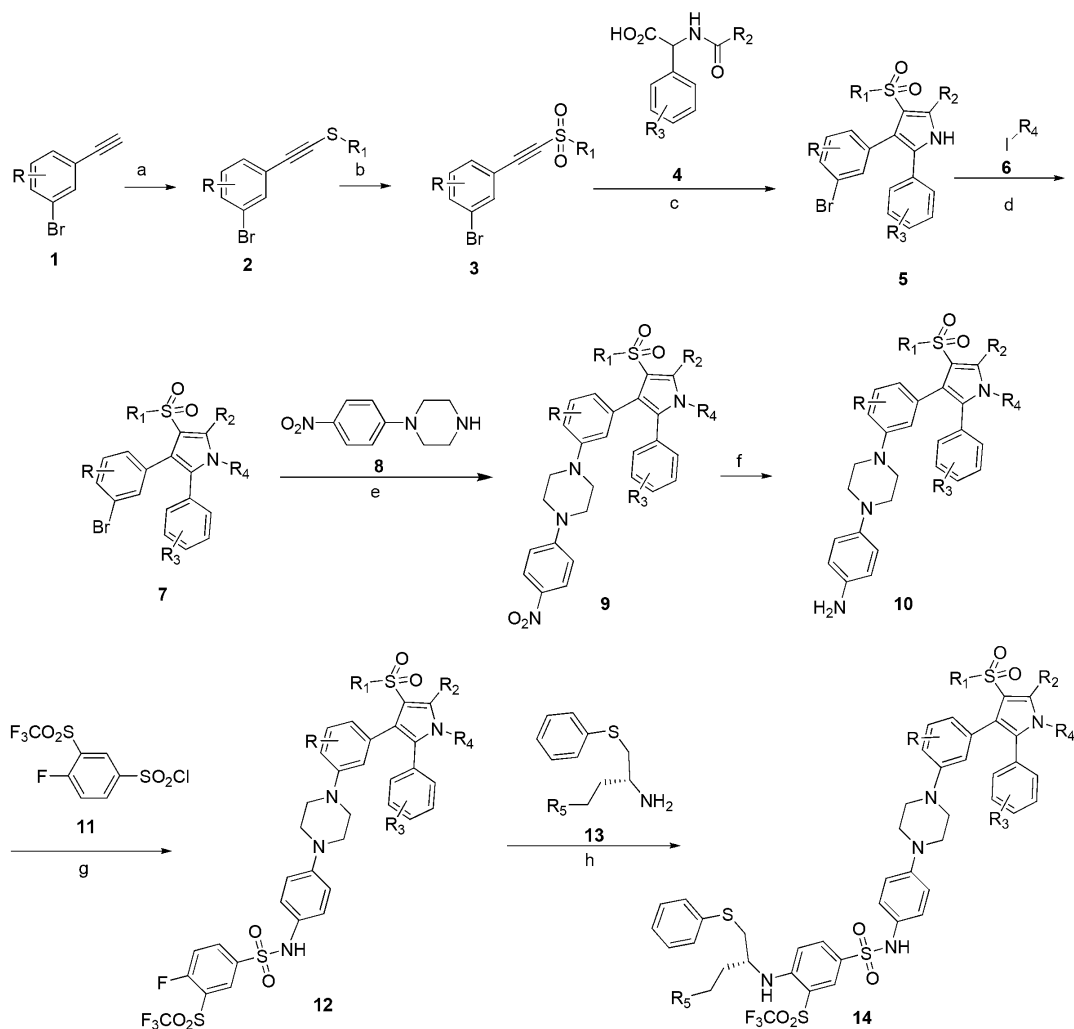


30

【 0 1 6 6】

一般スキーム 5、アルキルスルホニル化合物

【化 3 8】

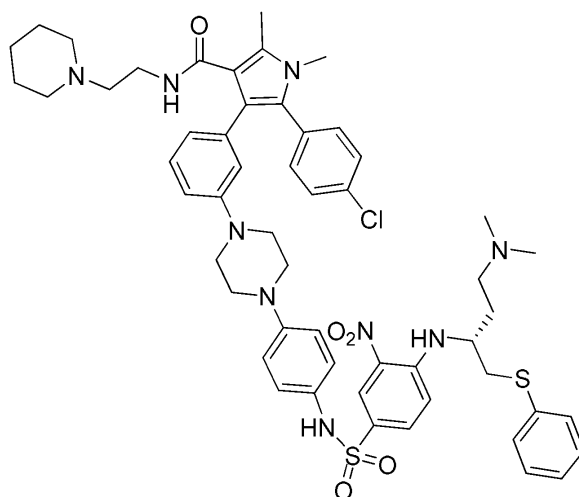


試薬および条件: a) i) $n\text{BuLi}$, -78°C , THF, ii) R_1SSR_1 , THF, iii) 1-(ブロメチル)-4-ニトロベンゼン, THF, b) mCPBA (2当量), CH_2Cl_2 , $0\sim 25^\circ\text{C}$, c) **4**: Ac_2O , 120°C , 2時間, d) **6**: NaH , DMF, e) **8**: CuI , L-プロリン, K_2CO_3 , 120°C , 一晚, f) Pd/C , H_2 , MeOH, g) **11**: ピリジン, h) **13**: DIPEA, DMF

【 0 1 6 7 】

化合物 1 3 6

【化 3 9】



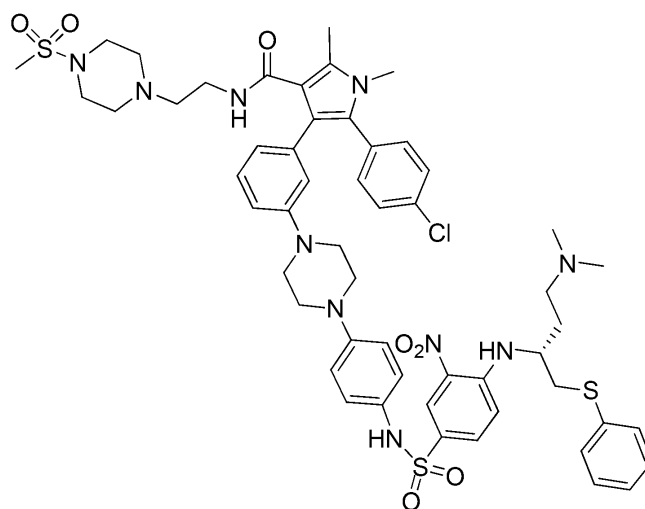
化学式: $C_{54}H_{64}ClN_9O_5S_2$
 精密質量: 1017.42
 分子量: 1018.73

MS: 1019.50; 1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm 8.30 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.0$, 9 Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.24 - 7.11 (m, 5H), 7.08 - 7.01 (m, 4H), 6.99 - 6.83 (m, 4H), 6.70 - 6.63 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 11H), 3.24 - 3.08 (m, 12H), 2.87 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 1.96 - 1.60 (m, 6H)

【0168】

化合物 135

【化 4 0】



化学式: $C_{54}H_{65}ClN_{10}O_7S_3$
 精密質量: 1096.39
 分子量: 1097.80

MS = 1098.42; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 2.0$, 9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.17 - 7.11 (m, 4H), 7.07 - 7.02 (m

【 0 1 6 9 】

【化 4 1】



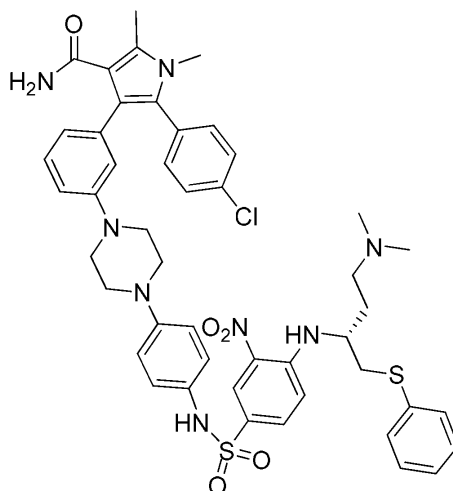
20

30

【 0 1 7 0 】

化合物 1 3 2

【化 4 2】

化学式: $C_{47}H_{51}ClN_8O_5S_2$

精密質量: 906.31

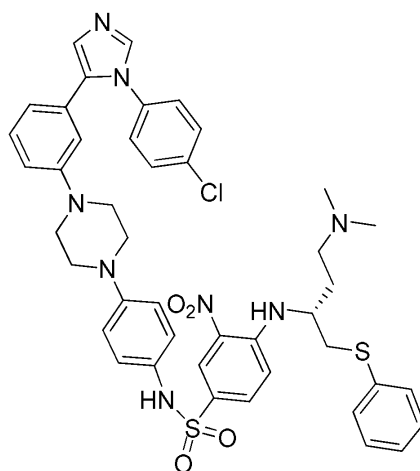
分子量: 907.54

MS = 907.67; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.22
 (m, 4H), 7.19 - 7.13 (m, 4H), 7.10 - 7.03 (m, 4H), 6.95 - 6.86 (m, 3H), 6.78 - 6.76 (m, 3H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 9H), 3.17 - 3.11 (m, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.40 - 2.08 (m, 2H)

【0171】

化合物 131

【化 4 3】

化学式: $C_{43}H_{45}ClN_8O_4S_2$

精密質量: 836.27

分子量: 837.45

MS = 837.50; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 9.32 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz,

10

20

30

40

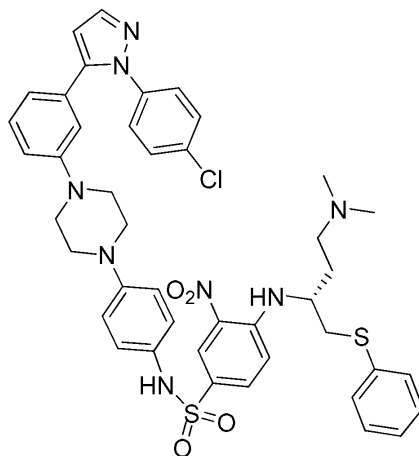
50

2 H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.30 - 7.16 (m, 3 H), 7.12 - 7.00 (m, 6 H), 7.00 - 6.90 (m, 3 H), 6.80 - 6.71 (m, 2 H), 4.19 - 4.04 (m, 1 H), 3.28 - 3.12 (m, 12 H), 2.87 (s, 6 H), 2.35 - 2.09 (m, 2 H)

【0172】

化合物 130

【化44】



化学式: $C_{43}H_{45}ClN_8O_4S_2$

精密質量: 836.27

分子量: 837.45

MS = 837.50; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 - 7.24 (m, 3 H), 7.21 - 7.18 (m, 2 H), 7.09 - 7.05 (m, 4 H), 7.02 - 6.98 (m, 3 H), 6.95 - 6.90 (m, 2 H), 6.78 - 6.76 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.15 - 4.03 (m, 1 H), 3.28 - 3.12 (m, 10 H), 2.87 (s, 6 H), 2.31 - 2.09 (m, 2 H)

【0173】

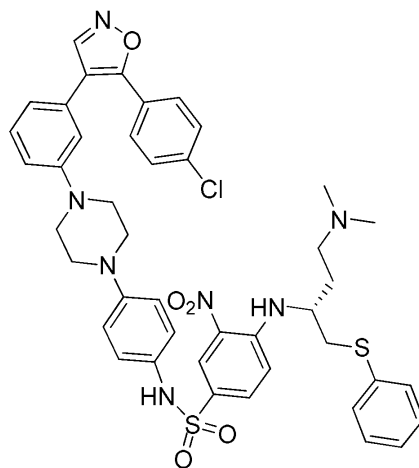
化合物 129

10

20

30

【化 4 5】



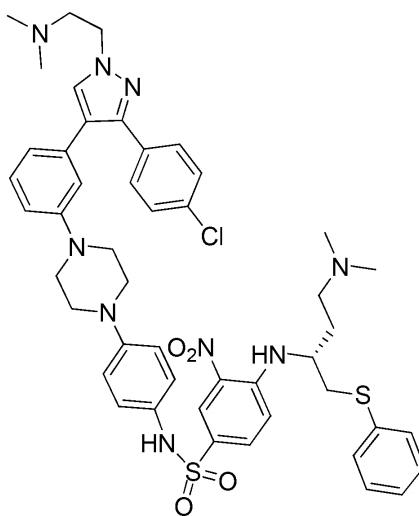
化学式: $C_{43}H_{44}ClN_7O_5S_2$
 精密質量: 837.25
 分子量: 838.44

MS = 839.33; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 5H), 7.50-7.01 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 9H), 3.28-3.11 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.37-2.09 (m, 2H)

【0174】

化合物 128

【化 4 6】



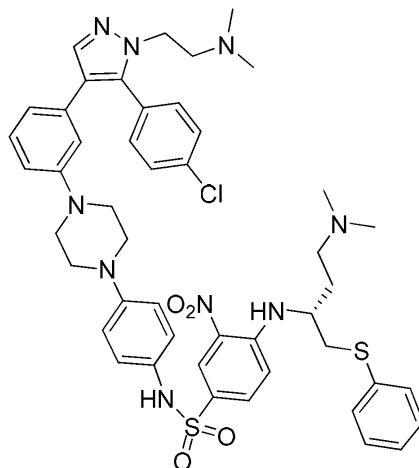
化学式: $C_{47}H_{54}ClN_9O_4S_2$
 精密質量: 907.34
 分子量: 908.57

MS = 908.25

【0175】

化合物 127

【化 4 7】



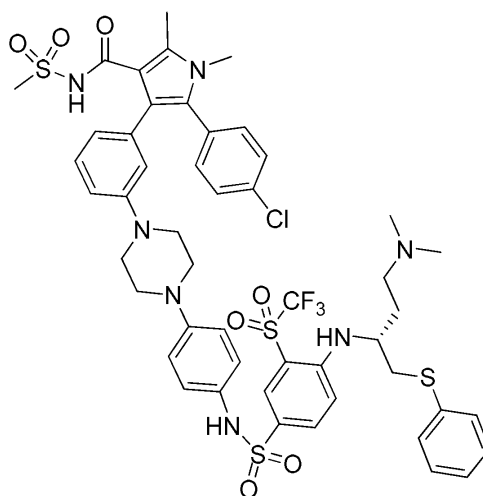
化学式: $C_{47}H_{54}ClN_9O_4S_2$
 精密質量: 907.34
 分子量: 908.57

MS = 908.25; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.
 61 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H),
 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 5H),
 7.02 - 6.95 (m, 3H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz,
 2H), 6.76 - 6.71 (m, 3H), 6.67 - 6.60 (m,
 3H), 4.48 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.50 (t,
 J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 11H), 2.
 69 (s, 6H), 2.66 (s, 6H), 2.21 - 1.96 (m,
 4H)

【0176】

化合物 126

【化 4 8】



化学式: $C_{49}H_{53}ClF_3N_7O_7S_4$
 精密質量: 1071.25
 分子量: 1072.70

MS = 1073.42; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H),
 7.70 (dd, J = 2.2, 9.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.3

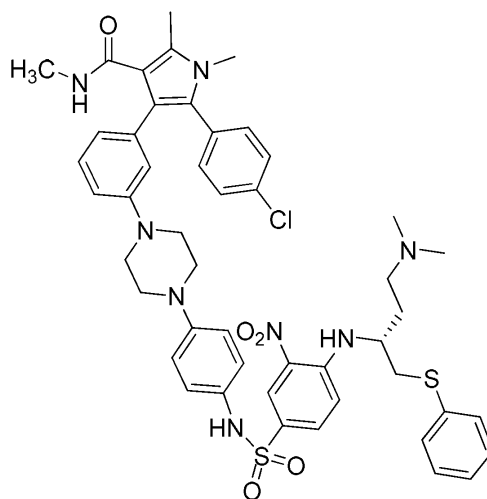
3 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 6H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 3H), 6.74 - 6.63 (m, 3H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 9H), 3.15 - 3.00 (m, 5H), 2.80 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 1H)

【0177】

化合物 125

【化49】

10



化学式: $C_{48}H_{53}ClN_8O_5S_2$

精密質量: 920.33

分子量: 921.57

20

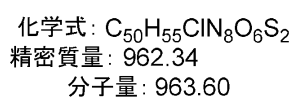
MS = 922.50; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 4H), 7.19 - 7.11 (m, 4H), 7.10 - 7.00 (m, 5H), 6.90 - 6.79 (m, 3H), 6.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.67 - 6.65 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.24 - 3.06 (m, 13H), 2.82 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.32 - 2.09 (m, 2H)

【0178】

化合物 124

30

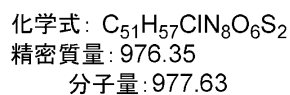
10



20

化合物 1 2 3

30



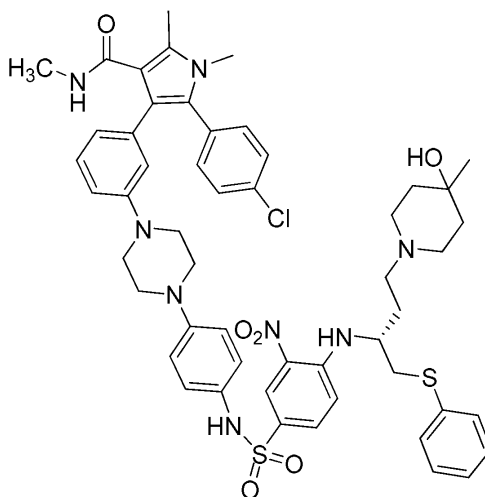
50

m, 4H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 6.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.70 - 6.67 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.29 - 3.02 (m, 15H), 2.67 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.89 - 1.82 (m, 6H)

【0180】

化合物 122

【化52】



化学式: $C_{52}H_{59}ClN_8O_6S_2$
 精密質量: 990.37
 分子量: 991.66

MS = 992.75; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.1, 9.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 4H), 7.19 - 7.12 (m, 4H), 7.07 - 7.03 (m, 4H), 6.88 - 6.74 (m, 4H), 6.66 - 6.63 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.29 - 3.06 (m, 14H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.37 - 2.09 (m, 3H), 2.03 - 1.65 (m, 5H), 1.30 (s, 3H)

【0181】

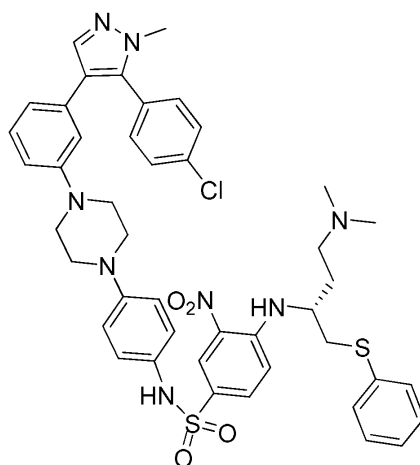
化合物 121

10

20

30

【化53】

化学式: $C_{44}H_{47}ClN_8O_4S_2$

精密質量: 850.29

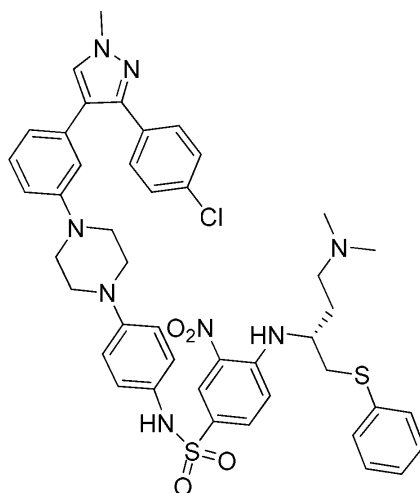
分子量: 851.48

MS = 851.58; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29-7.21 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92-6.74 (m, 6H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.28-3.10 (m, 12H), 2.82 (s, 6H), 2.36-2.08 (m, 2H)

【0182】

化合物120

【化54】

化学式: $C_{44}H_{47}ClN_8O_4S_2$

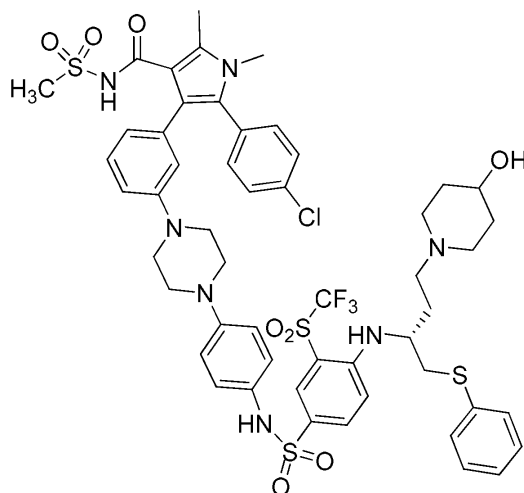
精密質量: 850.29

分子量: 851.48

MS = 851.33; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 8.45 (bs, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29-6.99 (m, 10H), 6.87-6.68 (m, 6H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34-3.00 (m, 12

【 0 1 8 3 】

【化 5 5】



分子量: 1128.76

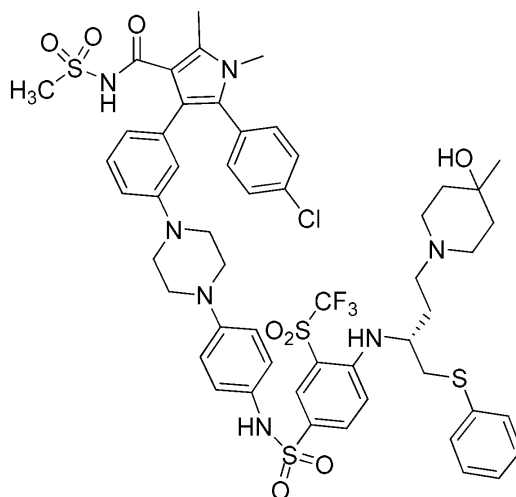
10

20

30

【 0 1 8 4 】

【化 5 6】



分子量: 1142.79

40

50

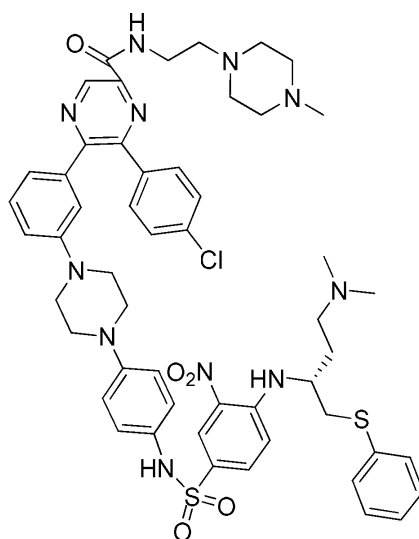
MS = 1143.75; ^1H -NMR (300 MHz, 10:1 CDCl_3 : CD_3OD) ppm 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 6H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.94 - 6.85 (m, 3H), 6.77 - 6.68 (m, 2H), 6.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.34 - 3.18 (m, 13H), 3.16 - 2.98 (m, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.35 - 1.70 (m, 6H), 1.29 (s, 3H)

10

【0185】

化合物209

【化57】



20

化学式: $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{ClN}_{11}\text{O}_5\text{S}_2$
 精密質量: 1017.39
 分子量: 1018.69

30

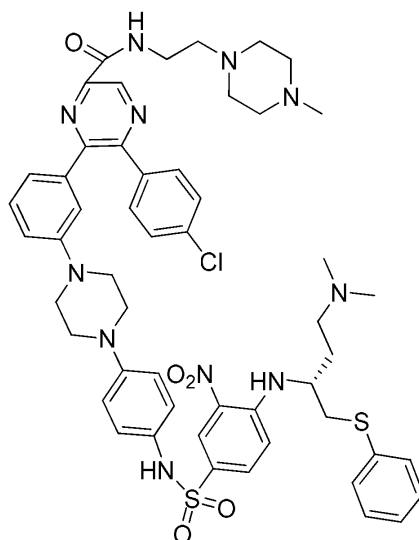
MS = 1018.25; ^1H -NMR (300 MHz, 10:1 CDCl_3 : CD_3OD) ppm 9.32 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 7.07 - 6.97 (m, 3H), 6.94 - 6.83 (m, 3H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.29 - 3.05 (m, 11H), 2.86 - 2.69 (m, 11H), 2.39 - 2.00 (m, 6H)

40

【0186】

化合物134

【化 5 8】



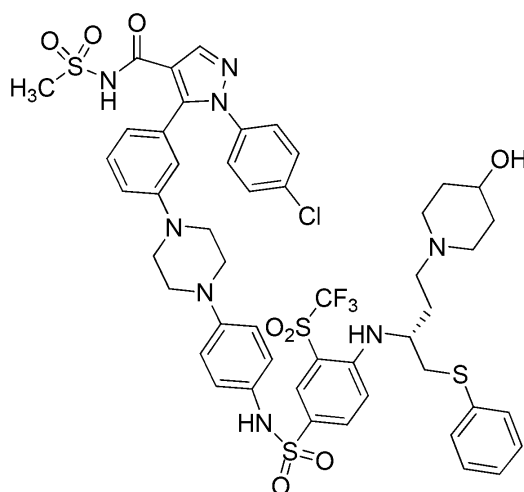
化学式: $C_{52}H_{60}ClN_{11}O_5S_2$
 精密質量: 1017.39
 分子量: 1018.69

MS = 1019.17; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 9.32 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 4H), 7.21 - 6.95 (m, 8H), 6.91 - 6.73 (m, 4H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 3.24 - 3.04 (m, 12H), 2.86 - 2.70 (m, 11H), 2.37 - 2.10 (m, 6H)

【0187】

化合物 117

【化 5 9】



化学式: $C_{49}H_{52}ClF_3N_8O_8S_4$
 精密質量: 1100.24
 分子量: 1101.69

MS = 1102.75; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.1, 9.2 Hz, 50

【 0 1 8 8 】

【化 6 0】



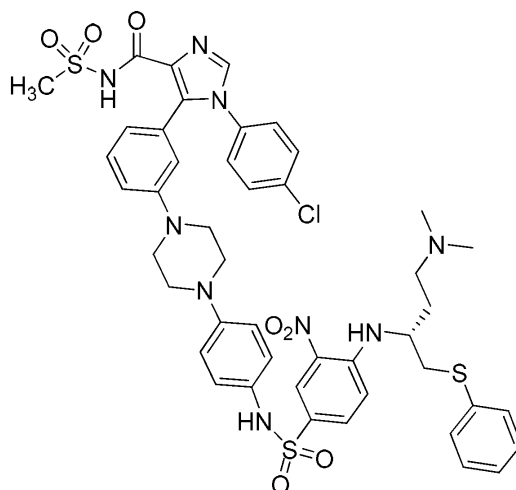
20

30

【 0 1 8 9 】

化合物 1 1 5

10

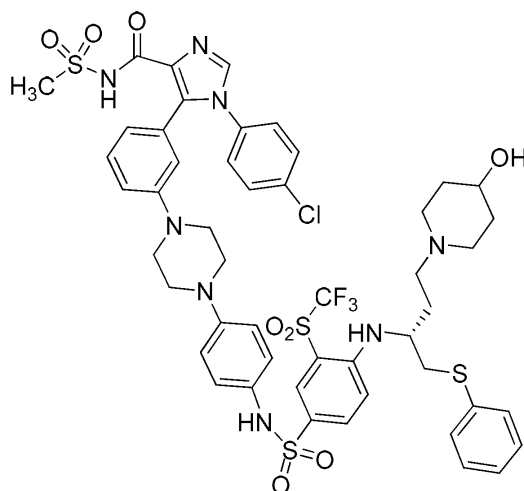


化学式: $C_{45}H_{48}ClN_9O_7S_3$
 精密質量: 957.25
 分子量: 958.57

MS = 959.42; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 2.1, 9.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0, 2H), 7.28-7.06 (m, 10H), 7.00-6.91 (m, 4H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.05 (m, 12H), 2.81 (s, 6H), 2.36-2.08 (m, 2H).

化合物 1 1 4

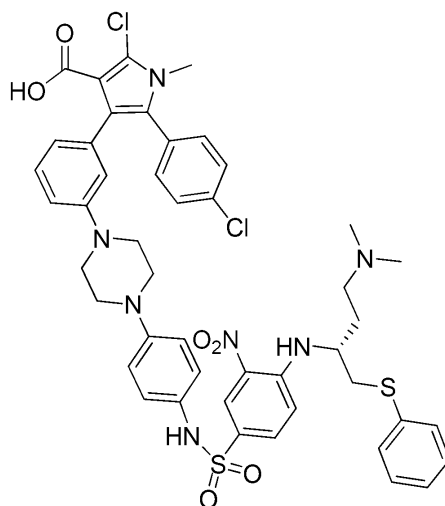
30



化学式: $C_{49}H_{52}ClF_3N_8O_8S_4$
 精密質量: 1100.24
 分子量: 1101.69

MS = 1101.67; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7. 50

【化 6 4】

化学式: $C_{46}H_{47}Cl_2N_7O_6S_2$

精密質量: 927.24

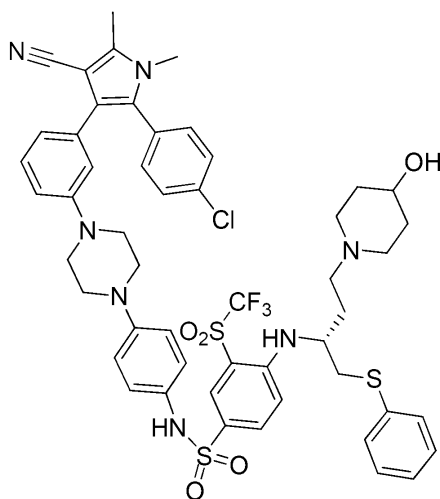
分子量: 928.94

MS = 929.83; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.24
 (m, 4H), 7.17 - 7.12 (m, 4H), 7.10 - 7.05 (m, 4H), 6.92 - 6.87 (m, 3H), 6.82 - 6.80 (m, 1H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.28 - 3.08 (m, 12H), 2.81 (s, 6H), 2.35 - 2.08 (m, 2H)

【0193】

化合物 111

【化 6 5】

化学式: $C_{51}H_{53}ClF_3N_7O_5S_3$

精密質量: 1031.29

分子量: 1032.65

MS = 1033.50; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.27 - 7.24 (m, 3H), 7.20 - 7.12

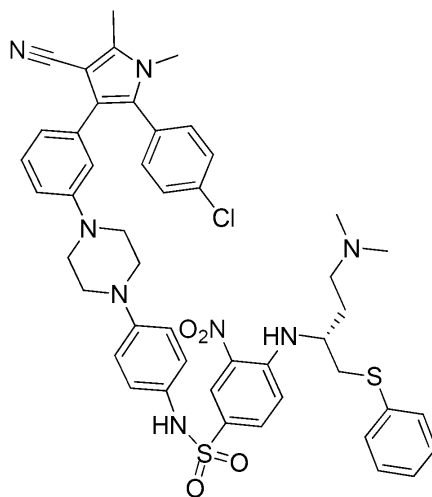
(m, 3H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 5H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 9H), 3.14 - 2.91 (m, 6H), 2.82 - 2.62 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.39 - 1.27 (m, 6H)

【0194】

化合物 110

【化66】

10



化学式: $C_{47}H_{49}ClN_8O_4S_2$
 精密質量: 888.30
 分子量: 889.53

20

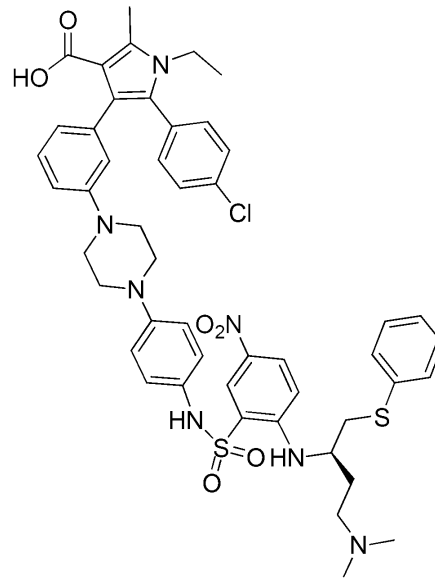
MS = 890.58; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃: CD₃OD) ppm 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 - 6.70 (m, 4H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.25 - 3.11 (m, 12H), 2.82 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.39 - 2.09 (m, 2H)

【0195】

化合物 109

30

【化 6 7】

化学式: $C_{48}H_{52}ClN_7O_6S_2$

精密質量: 921.31

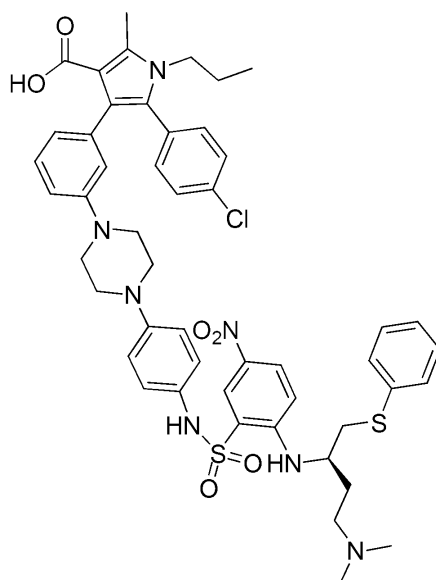
分子量: 922.55

MS = 922.42; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$:
 CD_3OD) ppm 8.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 5H), 6.24 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.33 - 2.88 (m, 13H), 2.83 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.53 - 2.10 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

【0196】

化合物 108

10



分子量: 936.58

20

MS = 936.42; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.11-7.00 (m, 5H), 6.84-6.65 (m, 5H), 6.24 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.30-2.92 (m, 13H), 2.83 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

30

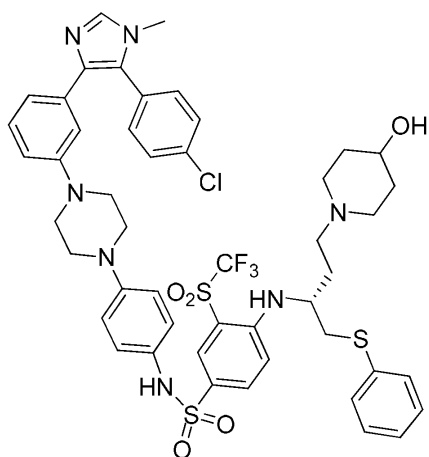
化合物 107

CCCCN1C=C(C(=O)O)C2=C1C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N4CCN(C4)C5=CC=CC=C5NS(=O)(=O)C6=CC=C(C=C6)SC[C@H](CN(C)C)C7=CC=CC=C7)C8=CC=C(C=C8)Cl

10

20

【化 7 0】



30

40

50

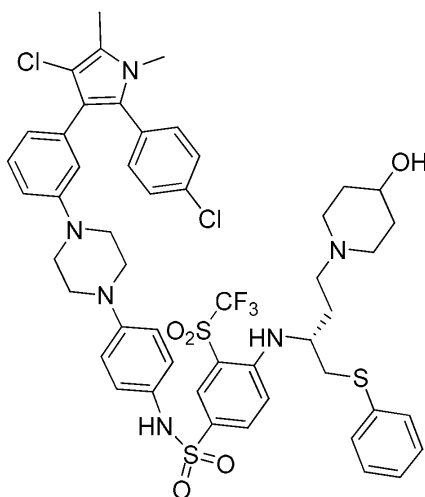
MS = 994.25; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.96 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 2.2, 6.3 Hz, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.03-6.90 (m, 3H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (t, 7.4 Hz, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.31-2.98 (m, 14H), 2.40-1.81 (m, 6H)

10

【0199】

化合物105

【化71】



20

化学式:

C₅₀H₅₃Cl₂F₃N₆O₅S₃

精密質量: 1040.26

分子量: 1042.09

30

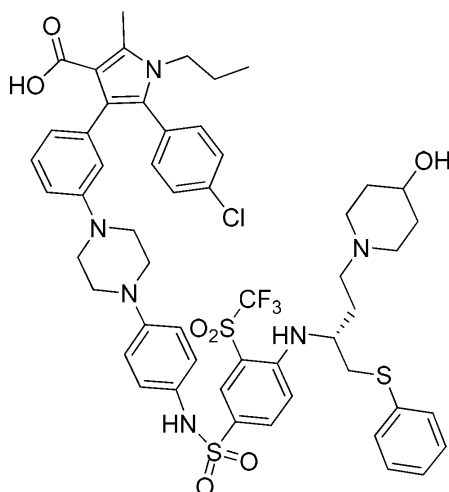
MS = 1043.17; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 6H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87-6.74 (m, 5H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.26-2.97 (m, 13H), 2.34 (s, 3H), 2.31-1.80 (m, 6H)

【0200】

化合物104

40

10



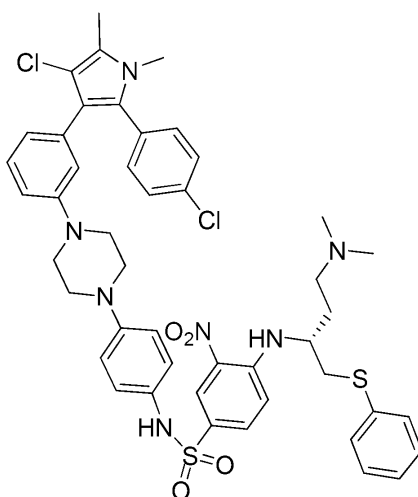
化学式: $C_{53}H_{58}ClF_3N_6O_7S_3$
 精密質量: 1078.32
 分子量: 1079.71

MS = 1080.33; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 6H), 7.12-7.00 (m, 6H), 6.87-6.80 (m, 3H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.23-2.93 (m, 14H), 2.62 (s, 3H), 2.36-1.80 (m, 6H), 1.61-1.46 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

20

30

【化 7 3】



化学式: $C_{46}H_{49}Cl_2N_7O_4S_2$
 精密質量: 897.27
 分子量: 898.96

MS = 900.17; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃: CD₃OD) ppm 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7

40

50

【 0 2 0 2 】

【化 7 4】



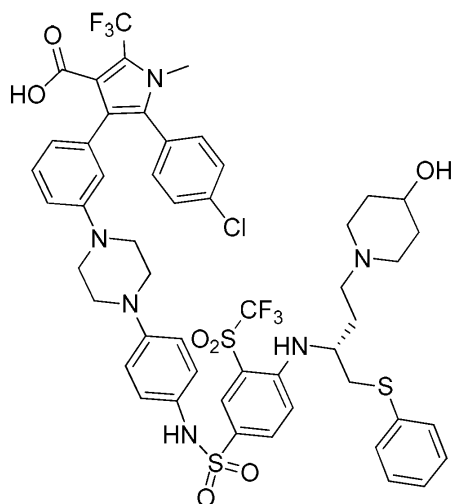
化学式: $C_{49}H_{54}ClN_7O_6S_2$
精密質量: 935.33
分子量: 936.58

30

【 0 2 0 3 】

化合物 1 0 1

【化 7 5】



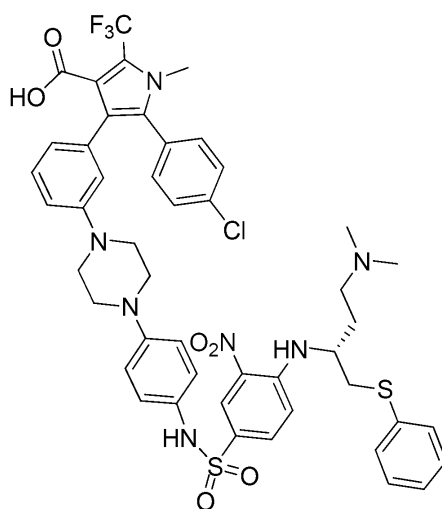
化学式: $C_{51}H_{51}ClF_6N_6O_7S_3$
 精密質量: 1104.26
 分子量: 1105.63

MS = 1106.08; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 4H), 7.16-7.06 (m, 4H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81-6.60 (m, 4H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.20-2.89 (m, 15H), 2.37-1.80 (m, 6H)

【 0 2 0 4 】

化合物 1 0 0

【化 7 6】



化学式: $C_{47}H_{47}ClF_3N_7O_6S_2$
 精密質量: 961.27
 分子量: 962.50

MS = 963.25; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃: CD₃OD) ppm 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27-7.03 (m, 10H), 6.87-6.60 (m, 6H), 4.12-4.04 (m, 1H).

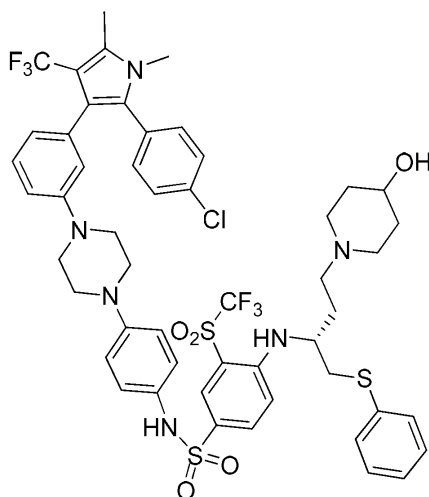
MS = 932.42; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 4H), 7.09-7.02 (m, 4H), 6.089-6.69 (m, 6H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.28-3.06 (m, 12H), 2.82 (s, 6H), 2.45 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.37-2.08 (m, 2H).

【 0 2 0 7 】

化合物 97

【化 7 9】

10



化学式: $C_{51}H_{53}ClF_6N_6O_5S_3$

精密質量: 1074.28

分子量: 1075.64

20

MS = 1076.08; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.1, 9.1 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 5H), 7.16-7.00 (m, 5H), 6.89-6.83 (m, 3H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.32-2.93 (m, 15H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.45 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.36-1.79 (m, 6H)

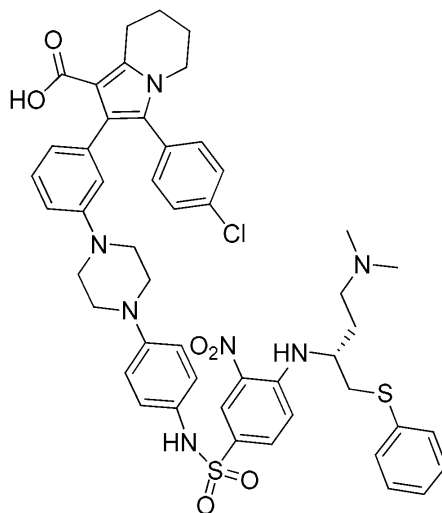
【 0 2 0 8 】

化合物 9 6

30

40

【化 8 0】



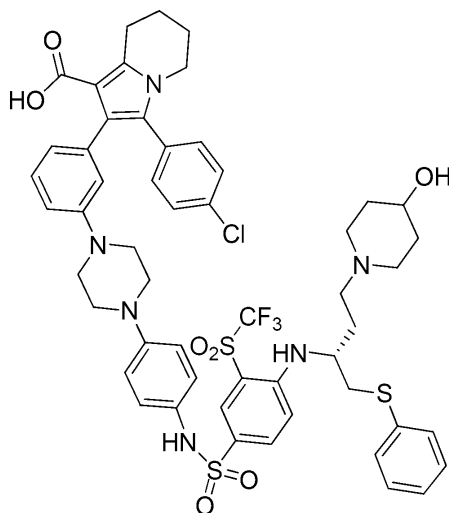
化学式: $C_{49}H_{52}ClN_7O_6S_2$
 精密質量: 933.31
 分子量: 934.56

MS = 935.50; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.1, 9.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.18 - 7.01 (m, 8H), 6.95 - 6.82 (m, 4H), 6.76 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.29 - 3.05 (m, 14H), 2.81 (s, 6H), 2.35 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 4H)

【0209】

化合物 95

【化 8 1】



化学式: $C_{53}H_{56}ClF_3N_6O_7S_3$
 精密質量: 1076.30
 分子量: 1077.69

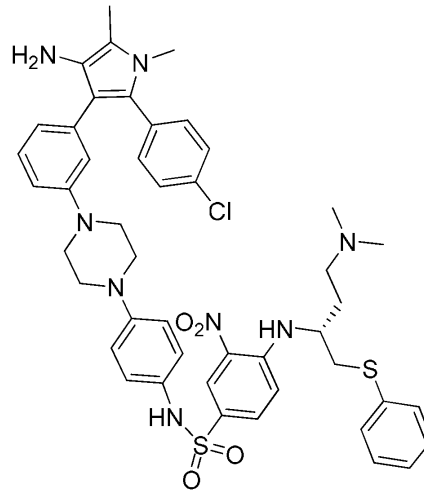
MS = 1078.33; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 9.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 6H), 7.08 - 6.81 (m, 8H), 6.63 (d, J

= 9.3 Hz, 1H), 4.10 (bs, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.45 - 2.86 (m, 16H), 2.76 - 2.47 (m, 1H), 2.37 - 1.81 (m, 10H)

【0210】

化合物 9 4

【化 8 2】



化学式: $C_{46}H_{51}ClN_8O_4S_2$

精密質量: 878.32

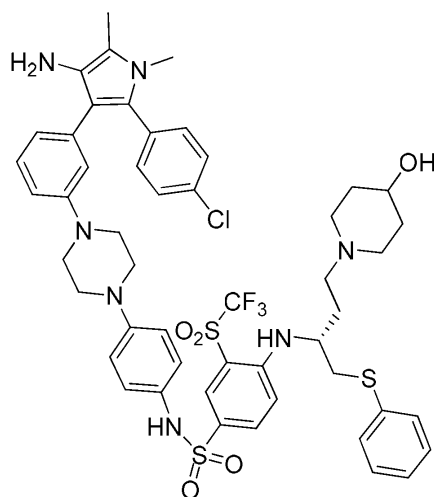
分子量: 879.53

MS = 879.42 ;

【0211】

化合物 9 3

【化 8 3】



化学式: $C_{50}H_{55}ClF_3N_7O_5S_3$

精密質量: 1021.31

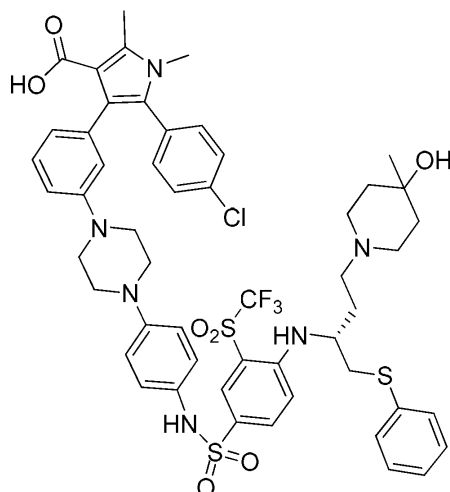
分子量: 1022.66

MS = 1022.33 ;

【0212】

化合物 9 2

【化 8 4】

化学式: $C_{52}H_{56}ClF_3N_6O_7S_3$

精密質量: 1064.30

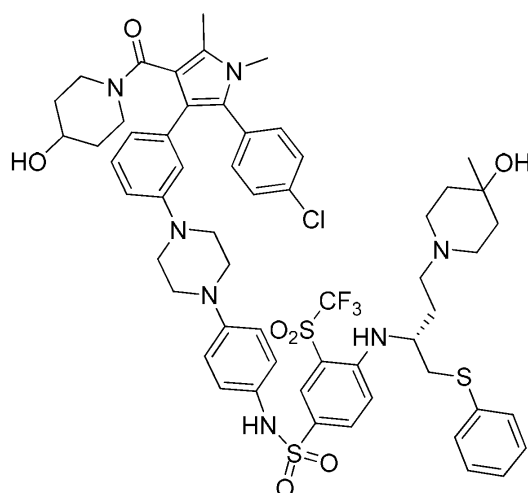
分子量: 1065.68

MS = 1066.42; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.01 (bs, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 7H), 7.15-7.01 (m, 5H), 6.92-6.75 (m, 5H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.32-2.97 (m, 15H), 2.63 (s, 3H), 2.35-1.67 (m, 6H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.29 (s, 3H)

【0213】

化合物 91

【化 8 5】

化学式: $C_{57}H_{65}ClF_3N_7O_7S_3$

精密質量: 1147.37

分子量: 1148.81

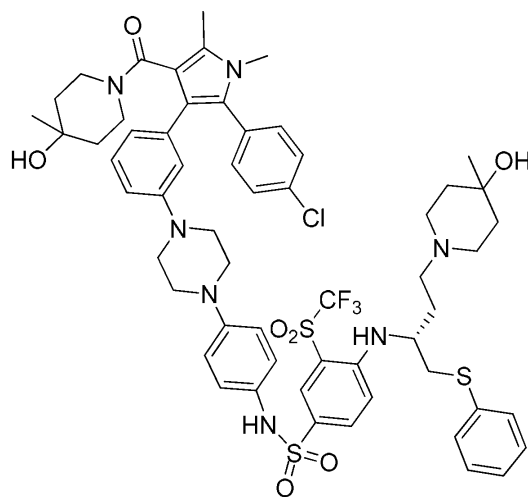
MS = 1149.50; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 6H), 7.20-7.02 (m, 5H), 6.91-6.73 (m, 3H), 6.70

- 6.56 (m, 3H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 2H), 3.72 - 3.51 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.32 - 2.85 (m, 18H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.37 - 1.67 (m, 11H), 1.29 (s, 3H), 1.11 (bs, 1H)

【0214】

化合物 90

【化86】



化学式: $C_{58}H_{67}ClF_3N_7O_7S_3$
 精密質量: 1161.39
 分子量: 1162.84

MS = 1163.58; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 7H), 7.20 - 7.01 (m, 5H), 6.92 - 6.75 (m, 3H), 6.68 - 6.59 (m, 3H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 - 2.98 (m, 18H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 4H), 2.11 - 1.67 (m, 6H), 1.57 - 1.38 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)

【0215】

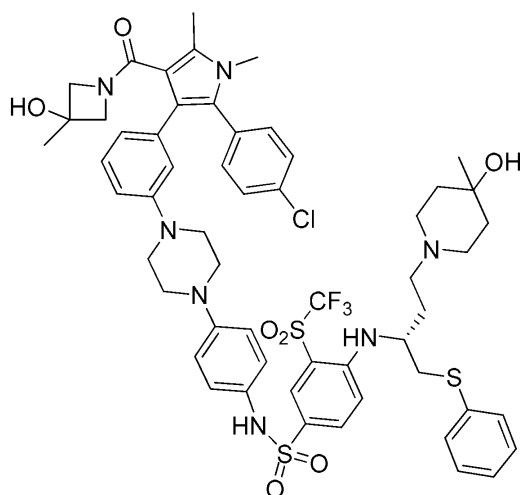
化合物 89

10

20

30

10

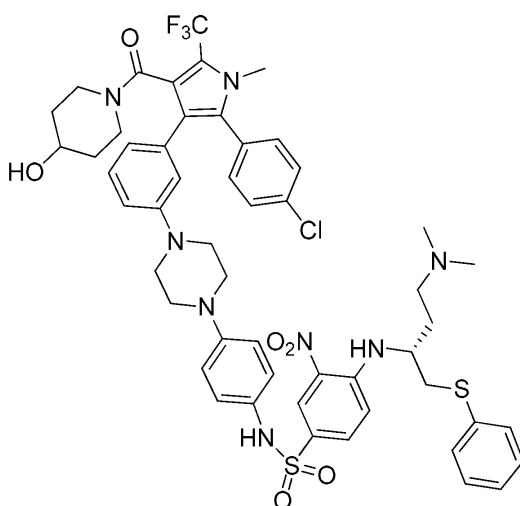


分子量: 1134.79

MS = 113.483; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.72 (bs, 1H), 6.66-6.62 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33-2.97 (m, 16H), 2.39 (s, 3H), 2.34-1.68 (m, 7H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

30

【化 8 8】



分子量: 1045.63

MS = 1046.00; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃)

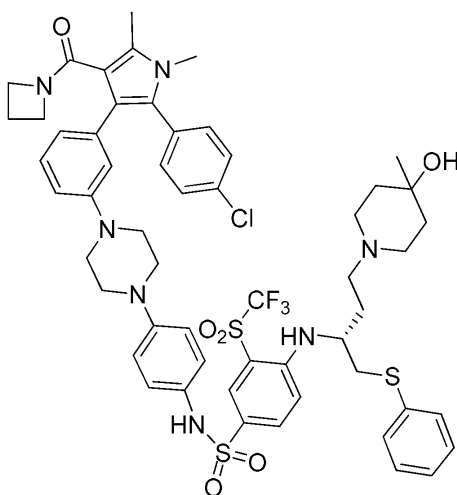
50

: CD₃OD) ppm 8.45 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.28 - 7.02 (m, 10H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.78 - 6.67 (m, 3H), 6.53 (t, 6.8 Hz, 1H) 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.30 - 3.00 (m, 13H), 2.82 (s, 6H), 2.38 - 2.11 (m, 5H)

【0217】

化合物 87

【化89】



化学式: C₅₅H₆₁ClF₃N₇O₆S₃

精密質量: 1103.35

分子量: 1104.76

MS = 1105.67; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 7.17 - 7.03 (m, 4H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.69 - 6.63 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33 - 3.00 (m, 12H), 2.39 (s, 3H), 2.34 - 1.67 (m, 7H), 1.41 (p, 7.0 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H)

【0218】

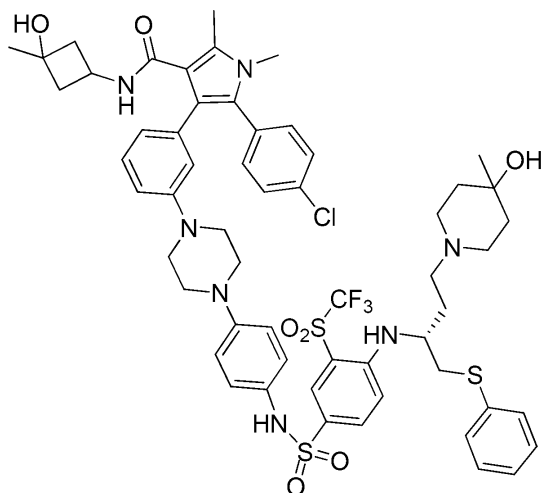
化合物 86

10

20

30

10

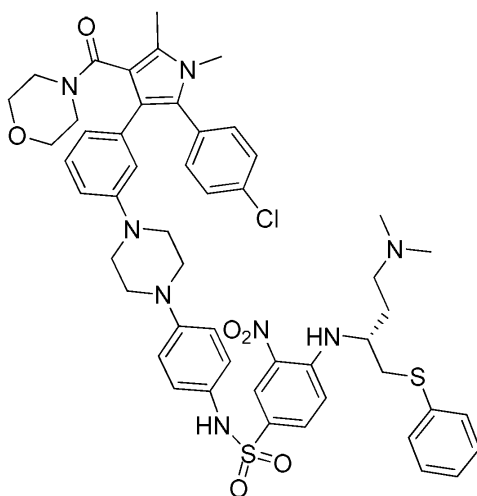


分子量: 1148.81

MS = 1149.42; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 6H), 7.10-7.02 (m, 4H), 6.91-6.85 (m, 3H), 6.74-6.62 (m, 3H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.32-2.98 (m, 16H), 2.57 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 3H), 2.12-1.48 (m, 8H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

30

【化 9 1】



分子量: 977.63

MS = 977.42; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.17

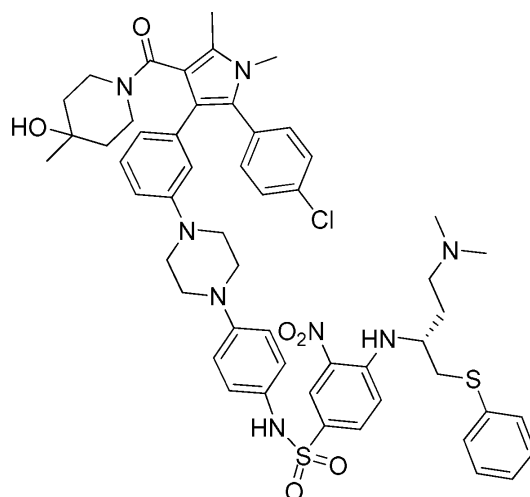
50

(m, 4H), 7.09 - 6.98 (m, 8H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.72 - 6.68 (m, 2H), 6.54 - 6.49 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.75 - 3.51 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 - 2.94 (m, 16H), 2.74 (s, 6H), 2.41 - 2.02 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

【0220】

化合物 84

【化92】



化学式: $C_{53}H_{61}ClN_8O_6S_2$

精密質量: 1004.38

分子量: 1005.68

MS = 1005.58; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.36 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.1, 9.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 4H), 7.08 - 6.95 (m, 8H), 6.84 - 6.65 (m, 4H), 6.59 - 6.49 (m, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.21 - 2.97 (m, 15H), 2.72 (s, 6H), 2.23 - 1.99 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.50 - 1.28 (m, 2H), 0.81 (s, 3H)

【0221】

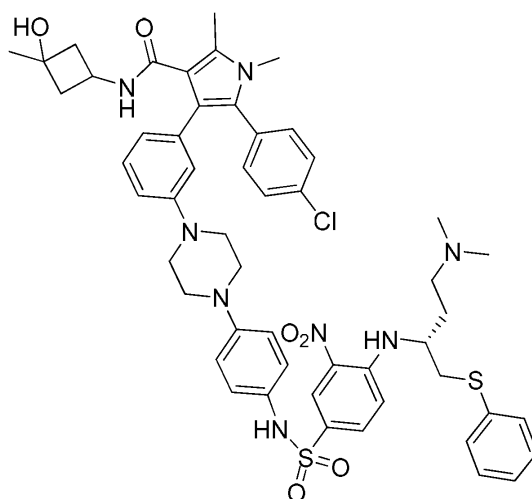
化合物 83

10

20

30

10



化学式: $C_{52}H_{59}ClN_8O_6S_2$
精密質量: 990.37
分子量: 991.66

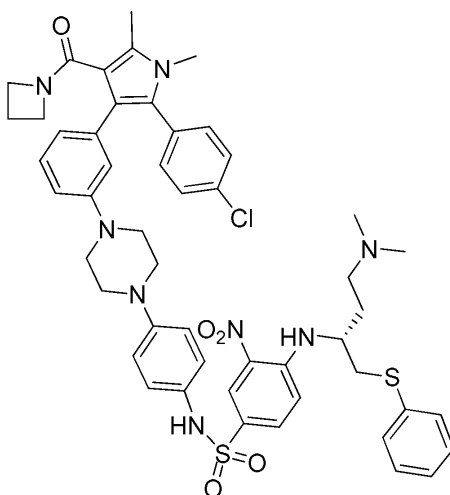
MS = 991.42; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) ppm 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.1, 9.1 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 4H), 7.14-7.05 (m, 4H), 7.03-6.95 (m, 4H), 6.85-6.79 (m, 3H), 6.70-6.60 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.80 (p, 7.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.03 (m, 12H), 2.73 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.00 (m, 4H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.18 (s, 3H).

20

化合物 8 2

【化 9 4】

30



化学式: $C_{50}H_{55}ClN_8O_5S_2$
 精密質量: 946.34
 分子量: 947.61

MS = 948.50; ¹H-NMR (300 MHz, 10:1 CDCl₃: CD₃OD) ppm 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.32-7.24

40

50

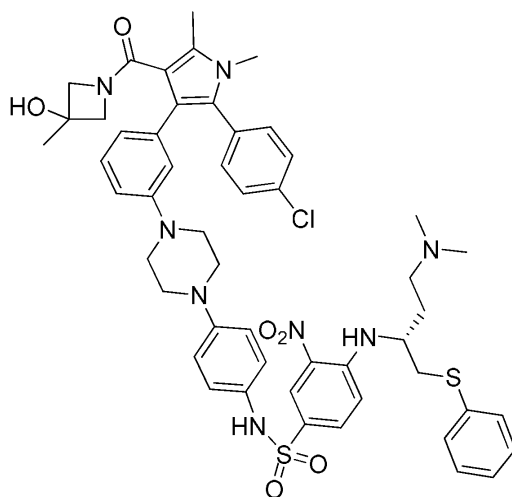
(m, 4H), 7.18 - 7.01 (m, 8H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 6.66 - 6.63 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 - 3.10 (m, 12H), 2.82 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.10 (m, 2H), 1.96 (p, J = 7.5 Hz, 2H)

【0223】

化合物 81

【化95】

10



化学式: $C_{51}H_{57}ClN_8O_6S_2$

精密質量: 976.35

分子量: 977.63

20

MS = 977.17; 1H -NMR (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) ppm 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 7.19 - 7.03 (m, 8H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 6.67 (bs, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.83 (q, 10 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.30 - 3.11 (m, 13H), 2.82 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.10 (m, 2H), 1.11 (s, 3H)

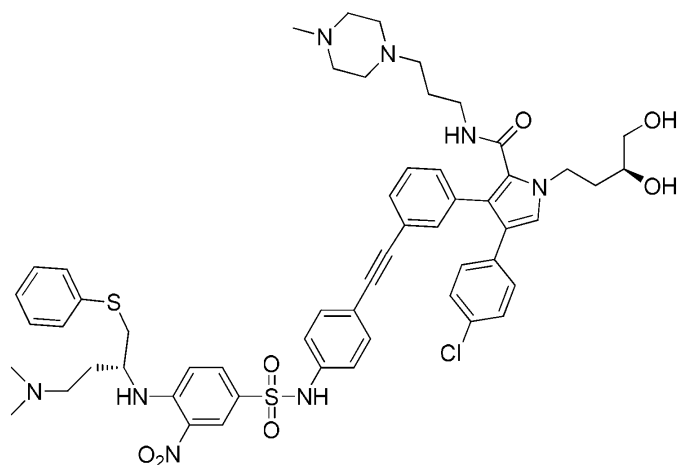
【0224】

化合物 137

4-(4-クロロフェニル)-1-((S)-3,4-ジヒドロキシブチル)-3-(3-((4-(4-((R)-4(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

40

【化 9 6】

**BM-748**

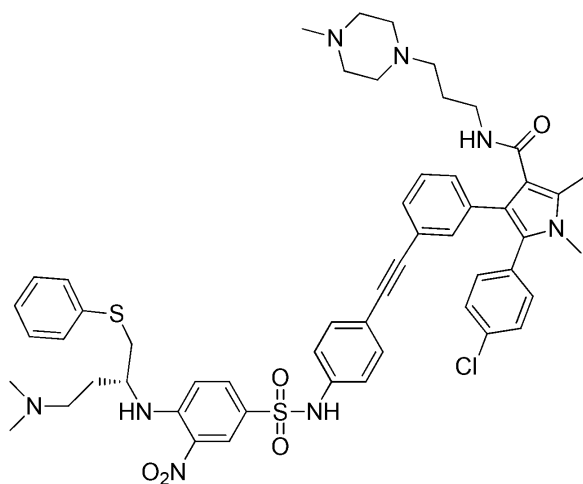
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.39 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.63 (dd, $J = 2.2, 9.0$, 1H), 7.60~7.40 (m, 3H), 7.32~7.27 (m, 2H), 7.15~7.10 (m, 8H), 7.01~6.89 (m, 6H), 4.30~4.28 (m, 2H), 4.11~4.08 (m, 1H), 3.55~3.49 (m, 1H), 3.45~3.43 (m, 2H), 3.35~3.31 (m, 5H), 3.19~3.14 (m, 9H), 2.82 (s, 9H), 2.70~2.68 (m, 2H), 2.20~2.00 (m, 3H), 1.68~1.64 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 165.4, 148.1, 139.4, 136.6, 136.2, 134.8, 134.4, 134.3, 133.7, 132.7, 132.2, 132.0, 131.5, 131.2, 130.5, 130.1, 129.8, 129.3, 128.0, 127.9, 126.7, 125.2, 124.7, 124.6, 123.5, 121.1, 120.1, 116.3, 90.2, 90.0, 70.2, 67.3, 55.9, 55.4, 52.7, 52.3, 50.5, 46.1, 43.6, 43.5, 39.4, 37.6, 36.4, 30.1, 25.7;

【0225】

化合物138

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-((4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化 9 7】

**BM-749**

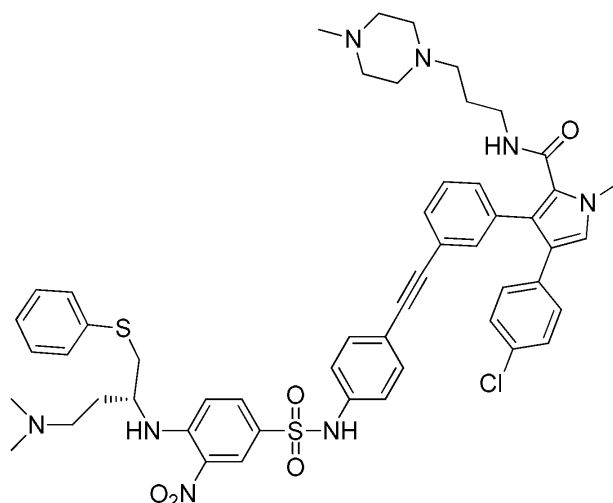
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.38 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.9$, 9.1, 1H), 7.37 ~ 6.90 (m, 18H), 4.09 ~ 4.07 (m, 1H), 3.38 ~ 3.33 (m, 3H), 3.24 ~ 3.14 (m, 14H), 2.82 ~ 2.80 (m, 11H), 2.41 (s, 3H), 2.20 ~ 2.15 (m, 2H), 1.77 ~ 1.72 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 170.3, 148.1, 139.4, 137.1, 136.2, 134.9, 134.4, 134.3, 133.8, 133.7, 133.3, 133.2, 131.74, 131.68, 131.5, 131.4, 130.4, 130.1, 129.6, 129.4, 128.0, 127.9, 127.4, 124.1, 121.7, 121.1, 120.2, 116.4, 116.3, 90.2, 89.9, 55.9, 55.2, 52.4, 50.3, 43.5, 39.3, 37.3, 32.0, 30.1, 25.8, 11.4;

【0226】

化合物 139

(R)-4-(4-(4-クロロフェニル)-3-(3-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-1-メチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

10



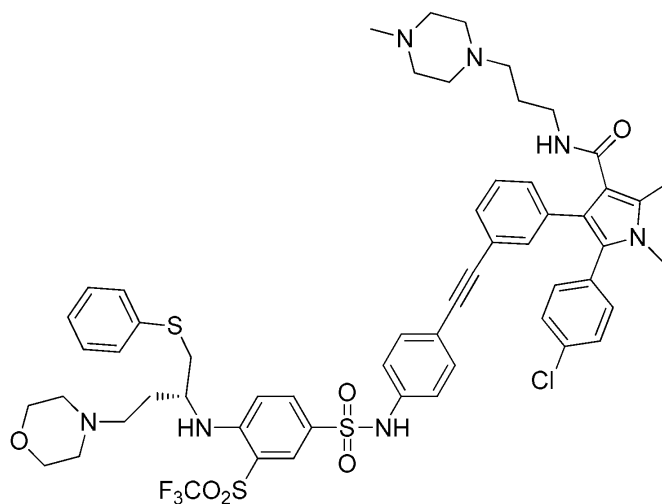
BM-752

20

化合物 1 4 0

30

40



BM-760

50

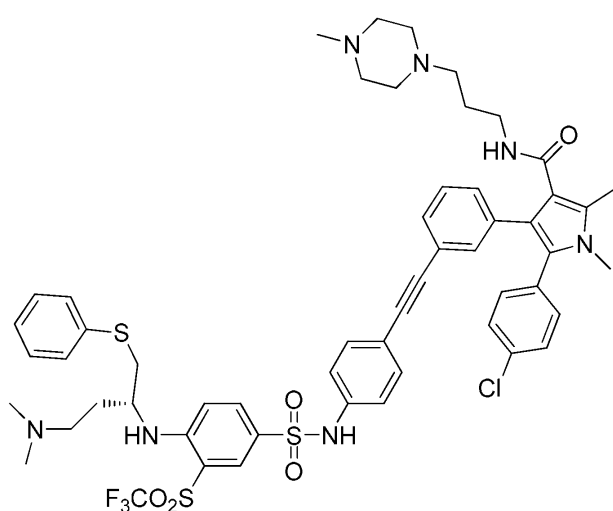
9, 1H), 7.72 (dd, J = 1.9, 9.1, 1H), 7.73 ~ 6.98 (m, 16H), 6.88 (d, J = 8.9, 1H), 6.80 (d, J = 9.4, 1H), 4.01 ~ 3.90 (m, 3H), 3.79 ~ 3.69 (m, 3H), 3.52 ~ 3.30 (m, 12H), 3.25 ~ 3.03 (m, 9H), 2.86 ~ 2.41 (m, 7H), 2.21 ~ 2.17 (m, 1H), 2.09 ~ 2.06 (m, 1H), 1.79 ~ 1.74 (m, 2H);

【0228】

化合物141

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-((4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化100】



BM-761

BM-761: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.01 (d, J = 2.0, 1H), 7.71 ~ 7.75 (m, 2H), 7.43 ~ 6.81 (m, 18H), 3.99 ~ 3.94 (m, 1H), 3.83 ~ 3.36 (m, 5H), 3.18 ~ 3.06 (m, 11H), 2.89 ~ 2.44 (m, 15H), 2.20 ~ 2.07 (m, 2H), 1.70 ~ 1.68 (m, 2H);

【0229】

化合物142

(R)-4-(3-((4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

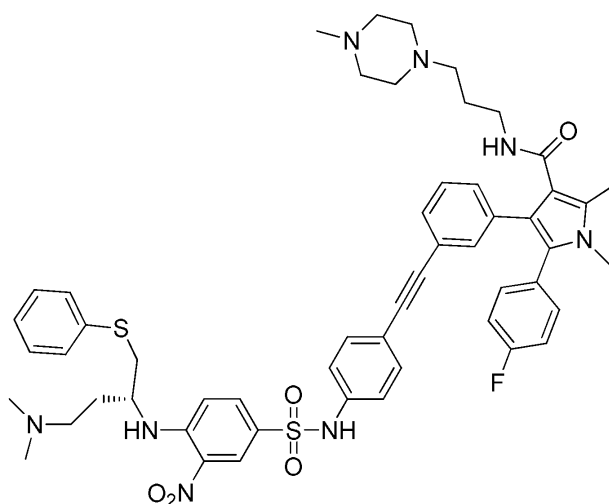
10

20

30

40

【化 1 0 1】

**BM-762**

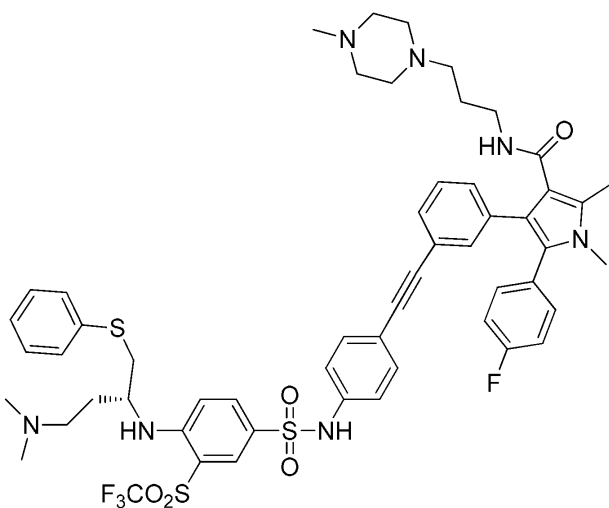
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.42 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.2, 9.2$, 1H), 7.41 ~ 7.38 (m, 3H), 7.28 ~ 7.09 (m, 9H), 7.07 ~ 6.93 (m, 6H), 4.11 ~ 4.09 (m, 1H), 3.82 ~ 3.35 (m, 6H), 3.25 ~ 3.06 (m, 9H), 2.93 ~ 2.43 (m, 16H), 2.23 ~ 2.17 (m, 2H), 1.70 ~ 1.65 (m, 2H);

【0230】

化合物 143

(R) - 4 - (3 - ((4 - (4 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2 - ジメチル - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【化 1 0 2】

**BM-763**

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.00 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.75 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.39 ~ 7.23 (

m, 7H), 7.20~7.00 (m, 9H), 6.90 (d, J=9.0, 1H), 6.83 (d, J=9.3, 1H), 3.99~3.97 (m, 1H), 3.82~3.36 (m, 5H), 3.28~3.04 (m, 12H), 2.91~2.44 (m, 14H), 2.20~2.04 (m, 2H), 1.75~1.71 (m, 2H);

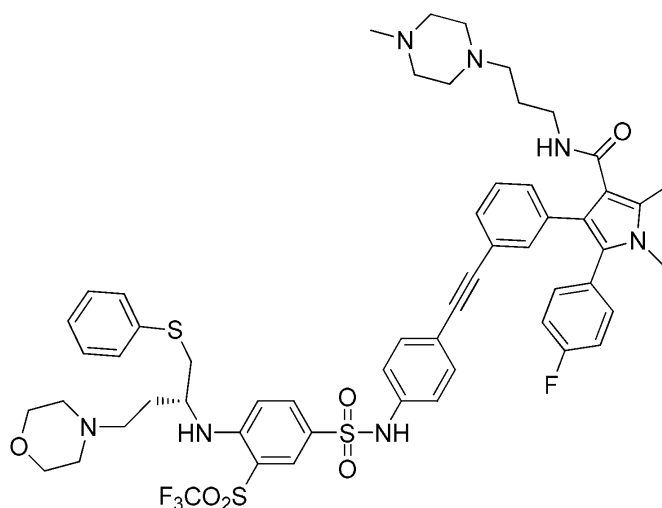
【0231】

化合物144

(R)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-4-(3-(4-(4-(4-モルホリノ-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

10

【化103】



20

BM-764

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.98 (d, J=2.0, 1H), 7.73 (dd, J=2.0, 9.2, 1H), 7.36~6.88 (m, 17H), 6.81 (d, J=9.4, 1H), 3.99~3.95 (m, 3H), 3.80~3.48 (m, 13H), 3.26~2.93 (m, 11H), 2.84~2.42 (m, 7H), 2.22~2.19 (m, 1H), 2.09~2.05 (m, 1H), 1.76~1.76 (m, 2H);

30

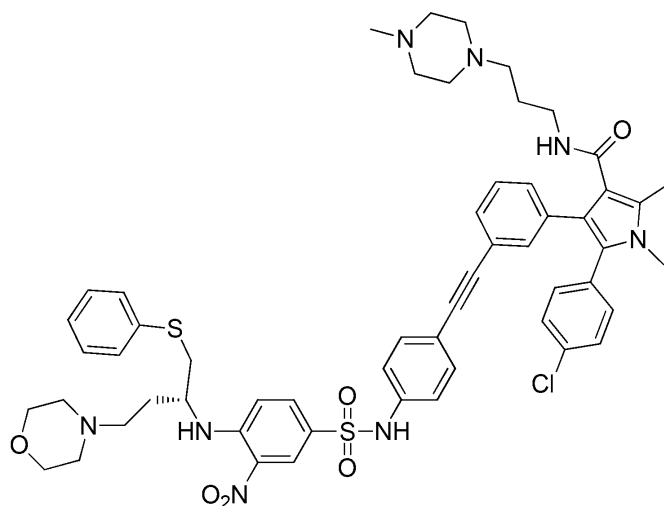
【0232】

化合物145

(R)-5-(4-クロロフェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-4-(3-(4-(4-(4-モルホリノ-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

40

【化 1 0 4】

**BM-765**

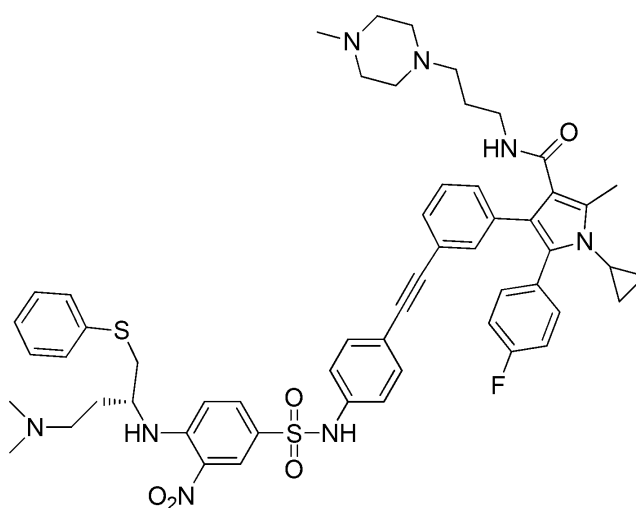
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.39 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.2$, 9.2, 1H), 7.39 ~ 7.07 (m, 13H), 7.00 ~ 6.91 (m, 5H), 4.10 ~ 3.71 (m, 6H), 3.53 ~ 3.33 (m, 8H), 3.21 ~ 3.12 (m, 13H), 2.83 ~ 2.41 (m, 7H), 2.28 ~ 2.19 (m, 2H), 1.74 ~ 1.70 (m, 2H);

【0233】

化合物 146

(R)-1-クロロプロピル-4-(3-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化 1 0 5】

**BM-767**

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.41 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.66 ~ 7.63 (m, 1H), 7.40 ~ 7.24 (m, 4H), 7.20 ~ 7.09 (m, 7H), 7.04 ~ 6.92 (m, 7

10

20

30

40

50

H), 4.11 ~ 4.09 (m, 1H), 3.41 ~ 3.34 (m, 4H), 3.23 ~ 2.89 (m, 12H), 2.84 ~ 2.51 (m, 13H), 2.26 ~ 2.14 (m, 2H), 1.80 ~ 1.64 (m, 2H), 0.96 ~ 0.83 (m, 2H), 0.60 ~ 0.47 (m, 2H);

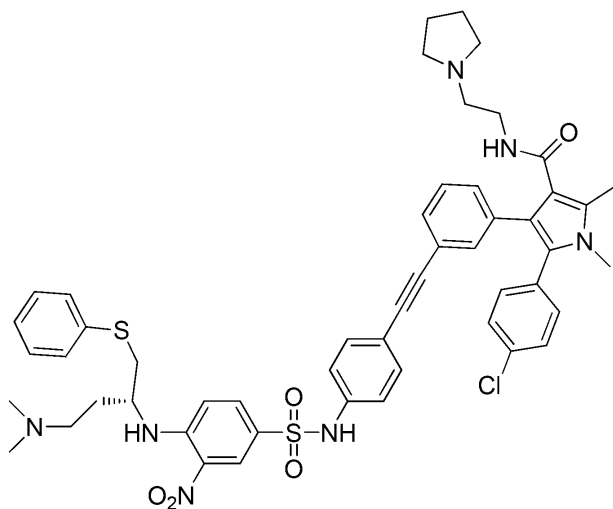
【0234】

化合物147

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-((4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-1,2-ジメチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化106】

10



20

BM-768

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 8.41 (d, J = 2.3, 1H), 7.66 (dd, J = 2.3, 9.2, 1H), 7.41 ~ 7.10 (m, 13H), 7.02 ~ 6.93 (m, 5H), 4.12 ~ 4.09 (m, 1H), 3.84 ~ 3.34 (m, 9H), 3.23 ~ 3.15 (m, 7H), 3.93 ~ 3.89 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.26 ~ 1.99 (m, 6H);

【0235】

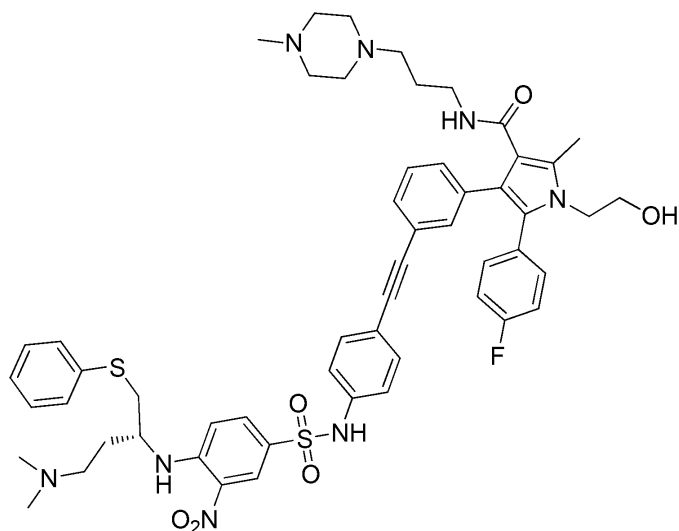
化合物148

(R)-4-(3-((4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

30

40

【化 1 0 7】

**BM-769**

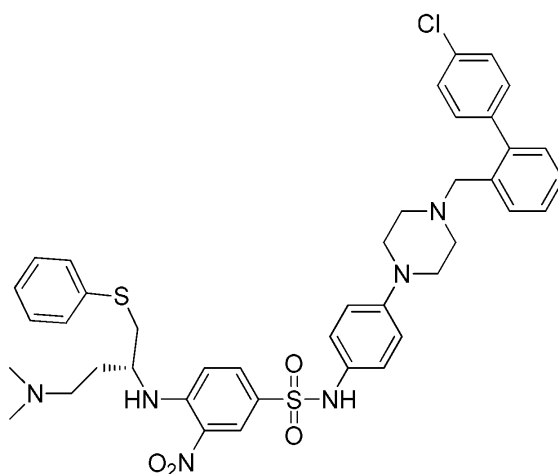
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.41 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.67~7.64 (m, 1H), 7.40~6.93 (m, 18H), 4.09~3.34 (m, 9H), 3.23~3.06 (m, 9H), 2.85~2.47 (m, 15H), 2.20~2.14 (m, 2H), 1.71~1.60 (m, 2H);

【0236】

化合物 149

(R)-N-(4-(4-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-((4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 1 0 8】

**BM-770**

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.24 (s, 1H), 7.70~7.68 (m, 1H), 7.58~7.47 (m, 5H), 7.39~7.31 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.02~6.89 (m, 6H), 8.18 (d, $J = 8.7$, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.08 (br, 1H), 3.38~3.31 (m, 3H), 3.21~3.08 (m, 9H), 2.84 (s, 6H),

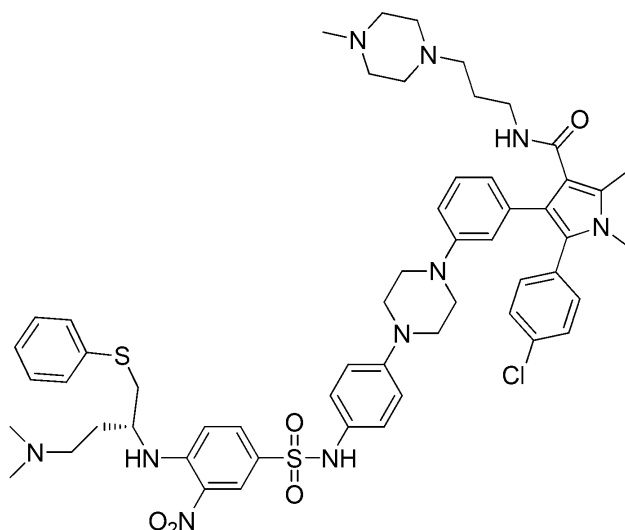
2.25 ~ 2.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 148.6, 147.9, 144.4, 139.7, 136.2, 135.3, 134.4, 132.6, 132.3, 132.2, 132.1, 131.6, 131.4, 130.2, 130.1, 130.0, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 124.3, 118.6, 116.2, 58.0, 55.9, 52.8, 52.4, 47.5, 43.5, 39.6, 30.1;

【0237】

化合物150

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-((4-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化109】



BM-771

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.29 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.1, 9.0$, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.17 ~ 6.89 (m, 14H), 6.73 ~ 6.70 (m, 2H), 4.10 ~ 4.05 (m, 1H), 3.38 ~ 3.31 (m, 10H), 3.24 ~ 3.18 (m, 15H), 2.82 ~ 2.87 (m, 11H), 2.42 (s, 3H), 2.20 ~ 2.16 (m, 2H), 1.78 ~ 1.71 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 170.3, 150.3, 148.5, 148.0, 137.7, 136.2, 134.8, 134.4, 133.8, 133.3, 132.5, 132.2, 132.1, 131.6, 131.2, 130.2, 130.1, 129.6, 128.0, 127.9, 127.6, 125.1, 124.2, 122.6, 120.6, 118.9, 116.3, 116.2, 55.9, 55.3, 52.6, 52.4, 51.1, 50.9, 50.4, 43.6, 43.5, 39.5, 37.4, 32.0, 30.1, 25.9, 11.4;

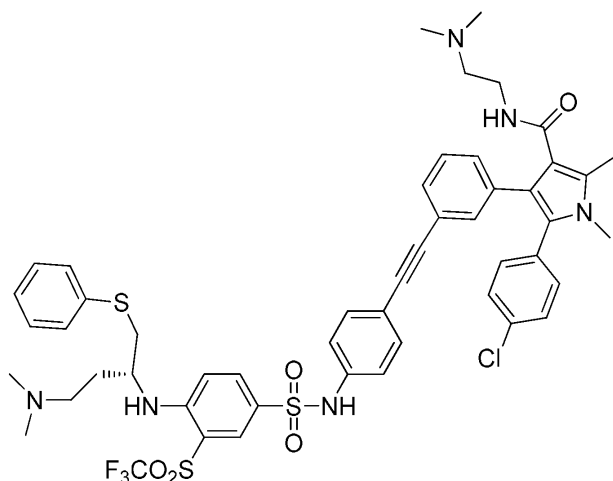
【0238】

化合物151

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-((4-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチ

ル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)エチニル)フェニル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1,2-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化110】



BM-772

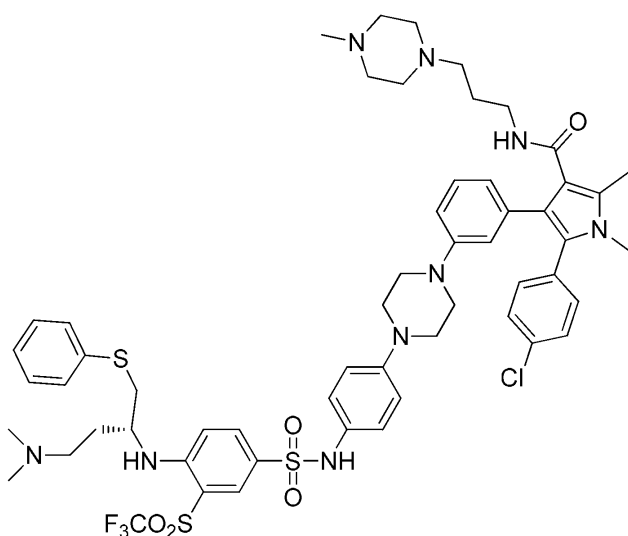
ESI MS: m/z 1005.5 ($M + H$)⁺;

【0239】

化合物152

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化111】



BM-773

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.86 (d, J = 1.8, 1H), 7.69 (dd, J = 2.0, 9.2, 1H), 7.29 ~ 2.26 (m, 4H), 7.20 ~ 7.08 (m, 6H), 7.04 ~ 6.74 (m, 8H), 3.97 ~ 3.94 (m, 1H), 3.52 ~ 3.3

10

20

30

40

50

0 (m, 7H), 3.25 ~ 3.01 (m, 18H), 2.84 ~ 2.80 (m, 11H), 2.42 (s, 3H), 2.18 ~ 2.14 (m, 1H), 2.05 ~ 2.01 (m, 1H), 1.79 ~ 1.75 (m, 2H);

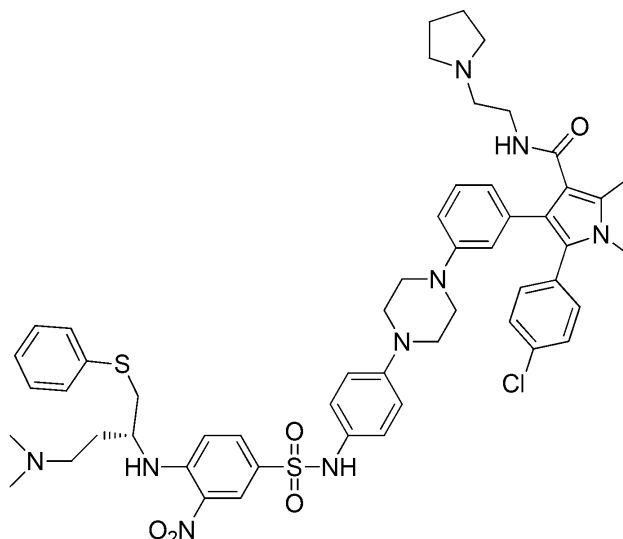
【0240】

化合物153

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,2-ジメチル-N-(2-ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

10

【化112】



20

BM-774

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 8.30 (d, J = 2.3, 1H), 7.58 (dd, J = 2.3, 9.2, 1H), 7.29 ~ 7.26 (m, 2H), 7.17 ~ 6.84 (m, 14H), 6.69 ~ 6.66 (m, 2H), 4.09 ~ 4.06 (m, 1H), 3.58 ~ 3.31 (m, 8H), 3.19 ~ 3.12 (m, 13H), 2.95 ~ 2.94 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.24 ~ 1.92 (m, 6H); ESI MS: m/z 1004.7 (M + H)⁺;

30

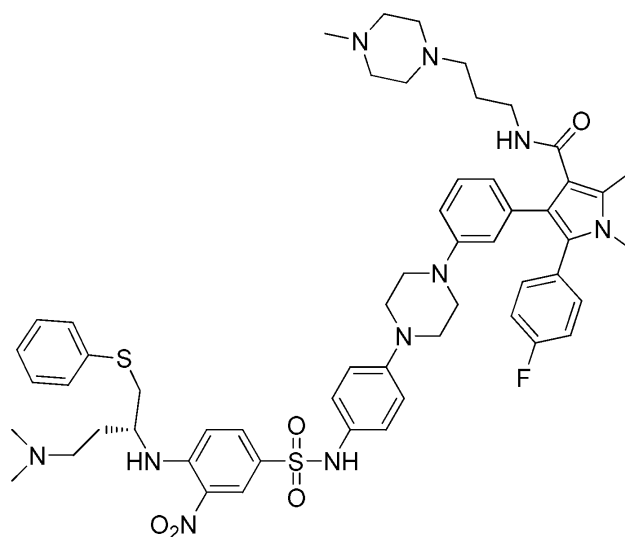
【0241】

化合物154

(R)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

40

【化 1 1 3】

**BM-775**

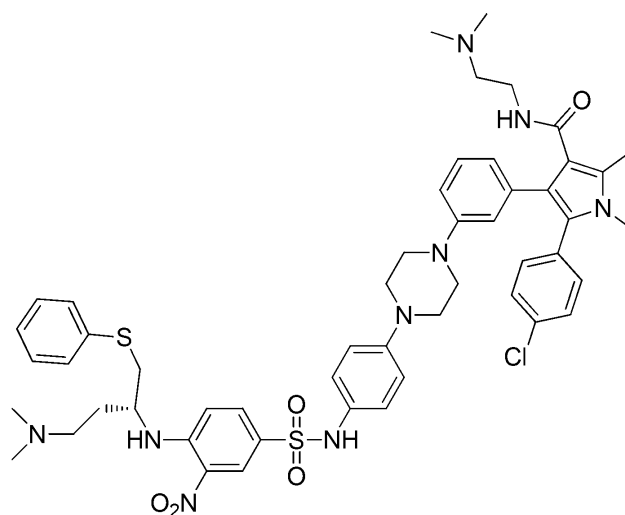
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.27 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.2$, 9.2, 1H), 7.19 ~ 6.88 (m, 16H), 6.80 ~ 6.77 (m, 2H), 4.08 ~ 4.07 (m, 1H), 3.46 ~ 3.44 (m, 4H), 3.34 ~ 3.29 (m, 17H), 3.19 ~ 3.13 (m, 4H), 2.91 ~ 2.86 (m, 5H), 2.81 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.18 ~ 2.13 (m, 2H), 1.81 ~ 1.77 (m, 2H);

【0242】

化合物 155

(R) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - N - (2 - ジメチルアミノ)エチル) - 1, 2 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【化 1 1 4】

**BM-777**

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.30 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.57 (dd, $J = 2.1$, 9.1, 1H), 7.30 ~ 7.27 (m, 2H), 7.16 ~ 6.80 (m, 14H), 6.64 ~

6.62 (m, 2H), 4.08 ~ 4.06 (m, 1H), 3.51 ~ 3.31 (m, 6H), 3.21 ~ 3.04 (m, 13H), 2.84 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.24 ~ 2.14 (m, 2H);

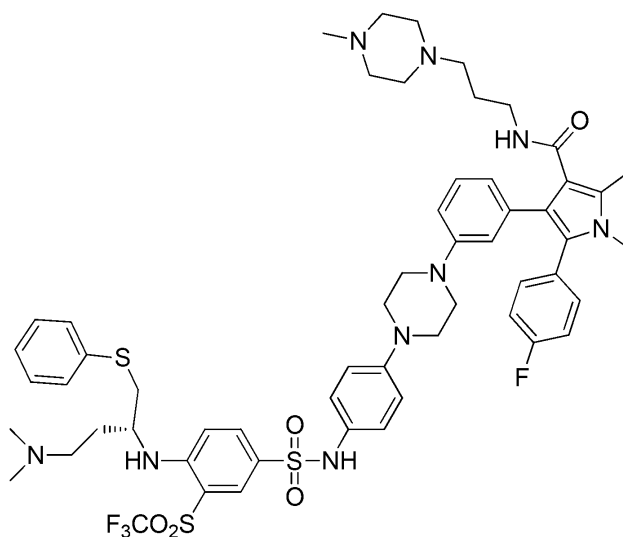
【0243】

化合物156

(R)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

10

【化115】



20

BM-779

ESI MS: m/z 1118.3 (M + H)⁺;

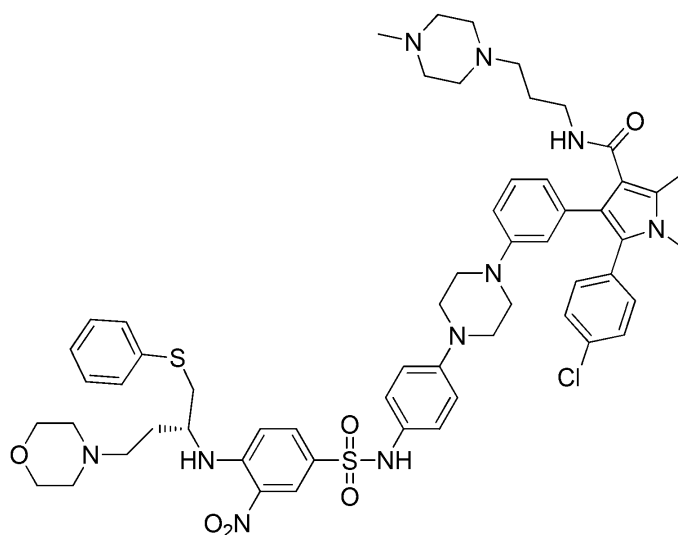
30

【0244】

化合物157

(R)-5-(4-クロロフェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(4-ホルホルノ-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化 1 1 6】



10

BM-780

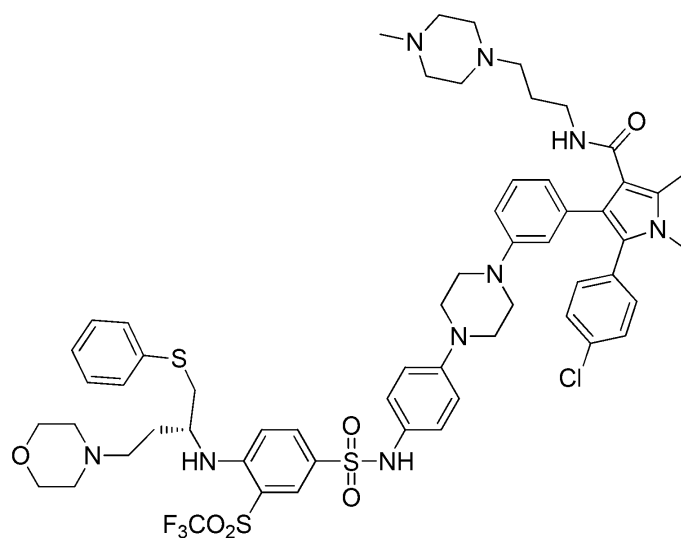
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.29 (d, $J = 2$ 20
 .2, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.2$, 9.2, 1H), 7.29
 ~ 6.90 (m, 16H), 6.75 ~ 6.74 (m, 2H), 4.09 ~
 3.98 (m, 3H), 3.72 ~ 3.69 (m, 2H), 3.39 ~ 3.
 32 (m, 12H), 3.26 ~ 3.06 (m, 17H), 2.84 ~ 2.
 78 (m, 5H), 2.99 (s, 3H), 2.28 ~ 2.18 (m,
 2H), 1.79 ~ 1.74 (m, 2H);

【0245】

化合物 158

(R) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジメチル - N - (3 - (4 - メチルピペ
 ラジン - 1 - イル)プロピル) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - (4 - モルホリノ - 1 30
 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル)スルホ
 ニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1H -
 ピロール - 3 - カルボキサミド

【化 1 1 7】



10

BM-781

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.88 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.2, 9.2$, 1H), 7.30 ~ 7.26 (m, 4H), 7.19 ~ 7.09 (m, 6H), 7.04 ~ 6.88 (m, 5H), 6.85 ~ 6.71 (m, 3H), 3.99 ~ 3.97 (m, 3H), 3.72 ~ 3.70 (m, 2H), 3.40 ~ 3.32 (m, 9H), 3.26 ~ 3.11 (m, 20H), 2.81 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 7.1$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 ~ 2.20 (m, 1H), 2.10 ~ 2.08 (m, 1H), 1.76 ~ 1.71 (m, 2H);

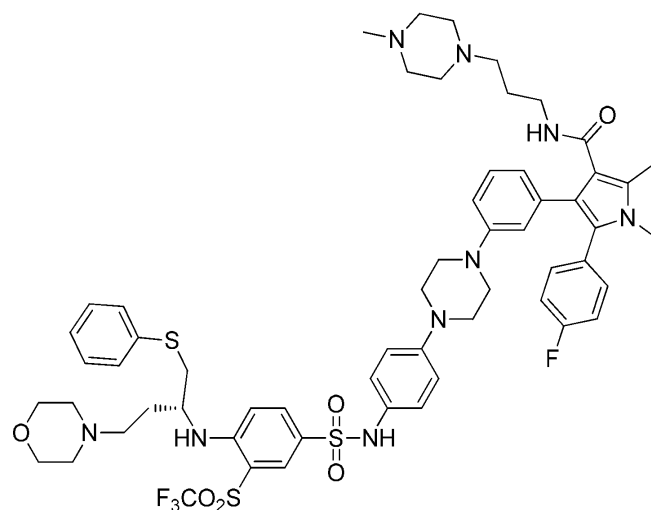
【0246】

化合物 159

30

(R)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-モルホリノ-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化 1 1 8】



10

BM-782

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.85 (d, J = 2.0, 1H), 7.69 (dd, J = 2.2, 9.2, 1H), 7.26 ~ 7.23 (m, 2H), 7.20 ~ 7.10 (m, 6H), 7.05 ~ 6.93 (m, 7H), 6.80 ~ 6.77 (m, 3H), 3.97 ~ 3.94 (m, 3H), 3.69 ~ 3.67 (m, 2H), 3.45 ~ 3.29 (m, 18H), 3.25 ~ 3.04 (m, 11H), 2.90 ~ 2.86 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.21 ~ 2.17 (m, 1H), 2.07 ~ 2.03 (m, 1H), 1.81 ~ 1.77 (m, 2H);

20

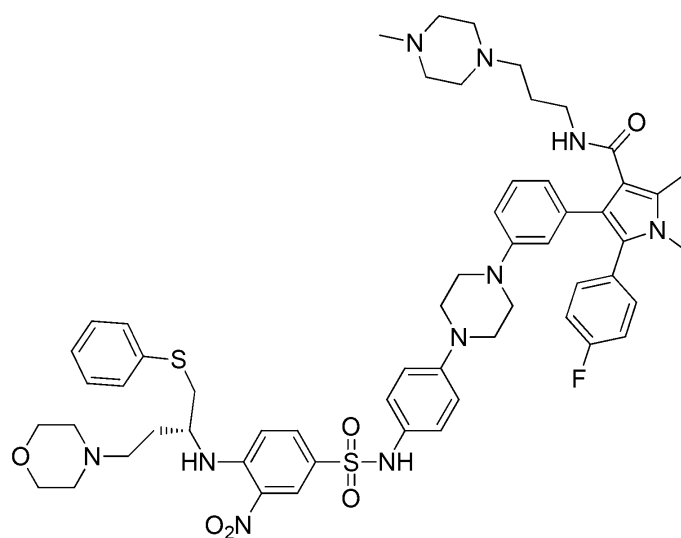
【0247】

化合物 160

(R)-5-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(4-モルホリノ-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

30

【化 1 1 9】



40

BM-783

50

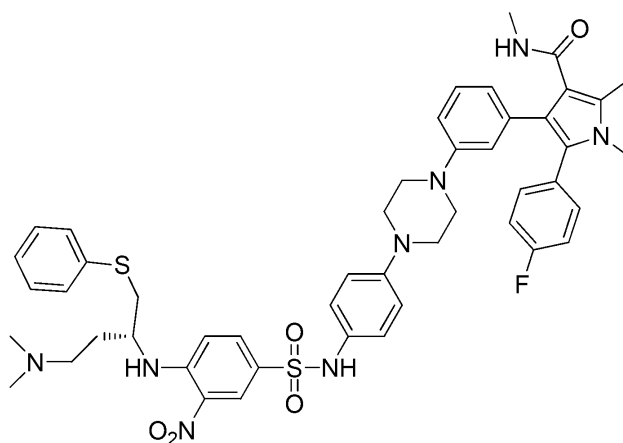
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.28 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.59 (dd, $J = 2.3$, 9.2, 1H), 7.20 ~ 6.89 (m, 16H), 6.79 ~ 6.77 (m, 2H), 4.11 ~ 4.08 (m, 1H), 3.97 ~ 3.94 (m, 2H), 3.73 ~ 3.69 (m, 2H), 3.49 ~ 3.29 (m, 18H), 3.24 ~ 3.04 (m, 11H), 2.90 ~ 2.86 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.27 ~ 2.17 (m, 2H), 1.81 ~ 1.77 (m, 2H);

【0248】

化合物161

(R)-4-(3-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-N,1,2-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化120】



BM-784

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.29 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.59 (dd, $J = 2.3$, 9.2, 1H), 7.19 ~ 6.89 (m, 17H), 6.81 (d, $J = 7.7$, 1H), 4.09 ~ 4.06 (m, 1H), 3.34 ~ 3.31 (m, 12H), 3.20 ~ 3.13 (m, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23 ~ 2.14 (m, 2H);

【0249】

化合物162

(R)-5-(4-フルオロフェニル)-N,1,2-トリメチル-4-(3-(4-(4-(4-(4-モルホリノ-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

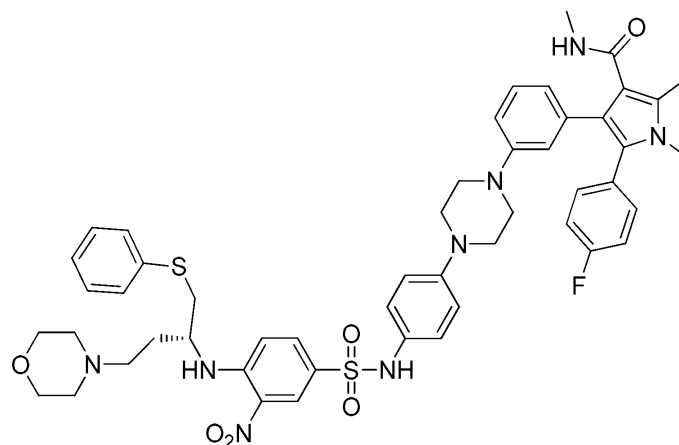
10

20

30

40

【化 1 2 1】



10

BM-785

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.30 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.59 (dd, $J = 2.2$, 9.2, 1H), 7.18 ~ 6.88 (m, 17H), 6.79 (d, $J = 7.7$, 1H), 4.10 ~ 4.07 (m, 1H), 3.99 ~ 3.95 (m, 2H), 3.72 ~ 3.68 (m, 2H), 3.41 ~ 3.31 (m, 13H), 3.36 ~ 3.06 (m, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 ~ 2.18 (m, 2H);

20

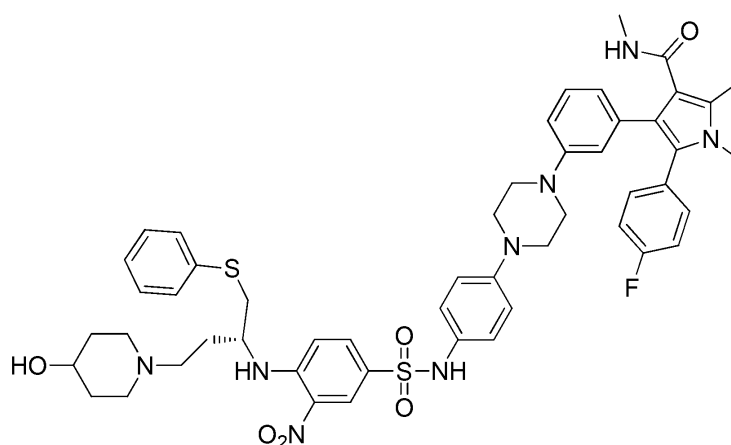
【0250】

化合物 163

(R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-N,1,2-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化 1 2 2】

30



40

BM-786

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.30 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.3$, 9.2, 1H), 7.16 ~ 6.89 (m, 16H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$, 1H), 4.04 ~ 3.70 (m, 2H), 3.52 ~ 3.50 (

50

m, 1H), 3.36~3.29 (m, 7H), 3.26~3.14 (m, 10H), 2.99~2.91 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28~2.06 (m, 3H), 1.90~1.87 (m, 2H), 1.66~1.62 (m, 1H);

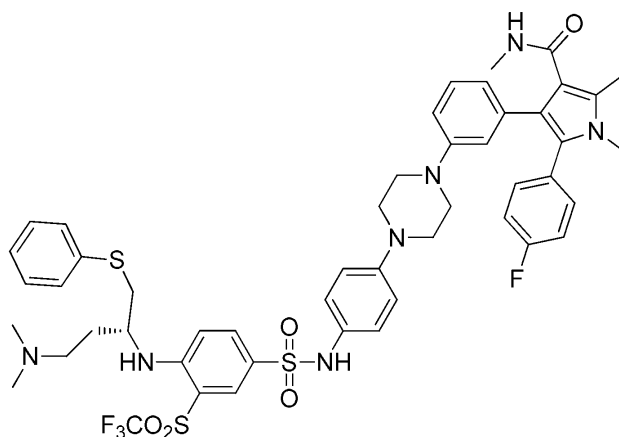
【0251】

化合物164

(R)-4-(3-(4-(4-(4-(4-ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-N,1,2-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド

10

【化123】



20

BM-787

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.87 (d, J = 2.0, 1H), 7.70 (m, J = 2.2, 9.2, 1H), 7.28~7.25 (m, 2H), 7.20~7.12 (m, 6H), 7.06~6.99 (m, 7H), 6.90 (s, 1H), 6.81~6.78 (m, 2H), 3.99~3.94 (m, 1H), 3.35~3.28 (m, 11H), 3.20~3.03 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.18~2.01 (m, 2H);

30

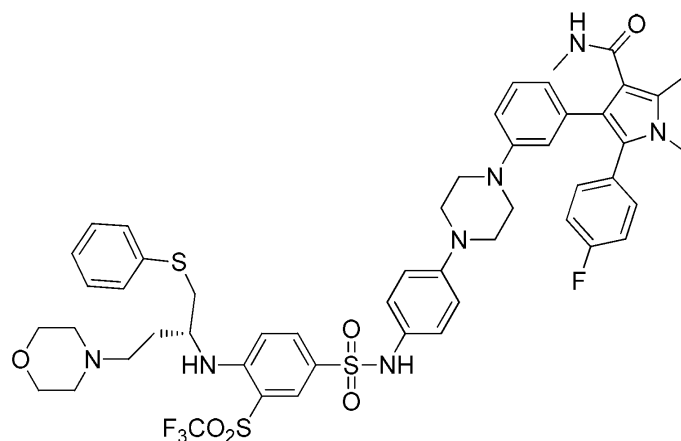
【0252】

化合物165

(R)-5-(4-フルオロフェニル)-N,1,2-トリメチル-4-(3-(4-(4-(4-(4-モルホリノ-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

40

【化 1 2 4】



BM-788

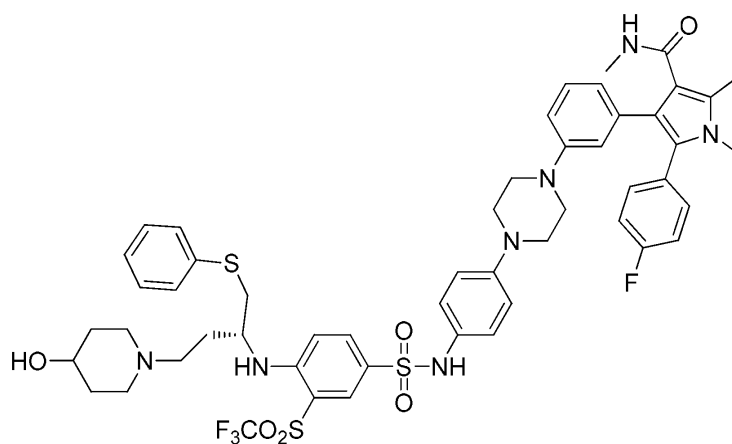
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.87 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.2$, 9.2, 1H), 7.28 ~ 7.25 (m, 2H), 7.20 ~ 7.12 (m, 6H), 7.06 ~ 6.99 (m, 7H), 6.90 (s, 1H), 6.81 ~ 6.78 (m, 2H), 3.98 ~ 3.95 (m, 3H), 3.70 ~ 3.68 (m, 2H), 3.45 ~ 3.33 (m, 13H), 3.23 ~ 3.05 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 ~ 2.18 (m, 1H), 2.08 ~ 2.04 (m, 1H);

【0 2 5 3】

化合物 1 6 6

(R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-N,1,2-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【化 1 2 5】



BM-789

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.88 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.69 (dd, $J = 2.0$, 9.2, 1H), 7.27 ~ 7.26 (m, 2H), 7.18 ~ 7.12 (m, 6H), 7.05 ~ 6.95 (m, 7H), 6.87 (s, 1H), 6.81 ~ 6.76 (m,

2 H), 4.03 ~ 3.75 (m, 2 H), 3.50 ~ 3.30 (m, 13 H), 3.21 ~ 2.89 (m, 6 H), 2.68 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.20 ~ 2.18 (m, 1 H), 2.06 ~ 2.04 (m, 2 H), 1.89 ~ 1.86 (m, 2 H), 1.65 ~ 1.62 (m, 1 H)

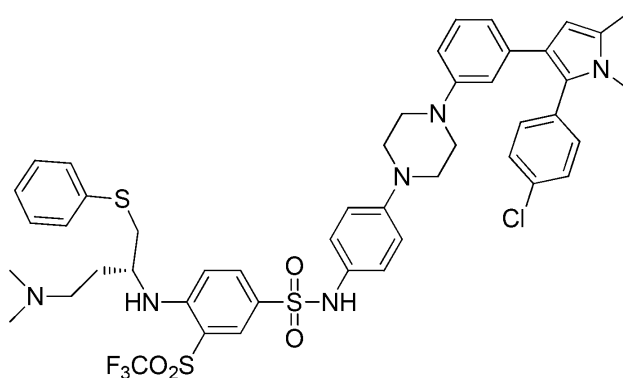
【0254】

化合物 167

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-((4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド)

10

【化126】



20

BM-790

ESI MS: m/z 951.3 (M + H)⁺;

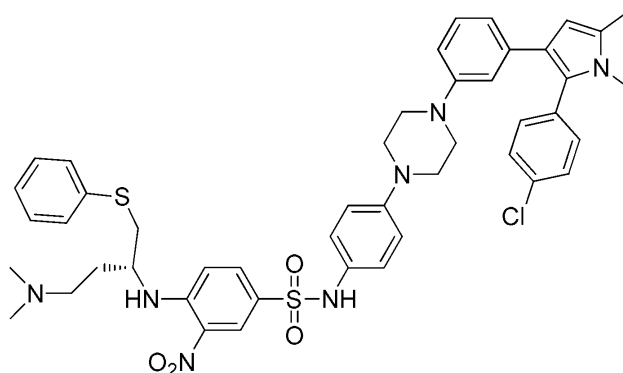
【0255】

化合物 168

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-((4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

30

【化127】



40

BM-791

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 8.28 (d, J = 2.2, 1 H), 7.59 (dd, J = 2.2, 9.1, 1 H), 7.34 (d, J = 8.4, 2 H), 7.18 ~ 6.89 (m, 17 H), 4.09 ~ 4.05 (m, 1 H), 3.36 ~ 3.27 (m, 1 H), 3.20 ~ 3.14 (m, 4 H), 2.82 (s, 6 H), 2.24 (s, 3 H),

50

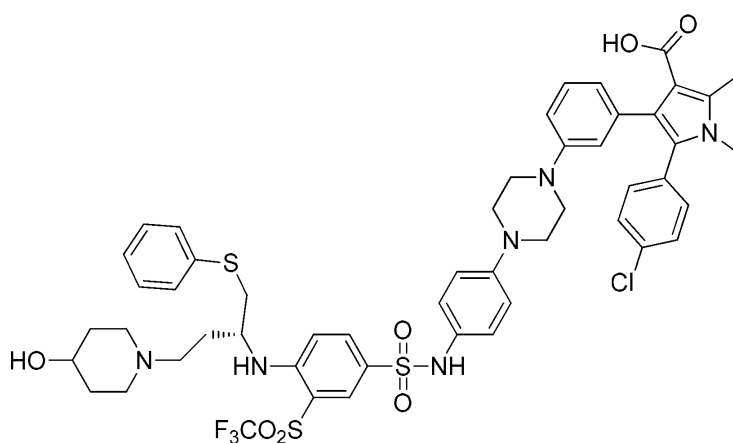
2.16 ~ 2.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 148.02, 148.95, 147.2, 140.1, 136.2, 134.7, 134.4, 134.0, 133.7, 132.7, 132.2, 131.6, 131.2, 130.6, 130.1, 130.0, 128.0, 127.9, 127.5, 125.5, 124.1, 122.0, 119.0, 118.9, 116.2, 55.9, 53.2, 52.4, 50.2, 43.5, 39.5, 31.6, 30.1, 12.4;

【0256】

化合物169

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

【化128】



BM-792

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.86 (1H, s), 7.71 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.27 ~ 7.25 (m, 4H), 7.20 ~ 6.79 (m, 14H), 4.03 ~ 3.75 (m, 2H), 3.49 ~ 3.31 (m, 13H), 3.14 ~ 2.89 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.26 ~ 1.88 (m, 5H), 1.67 ~ 1.63 (m, 1H);

【0257】

化合物170

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド

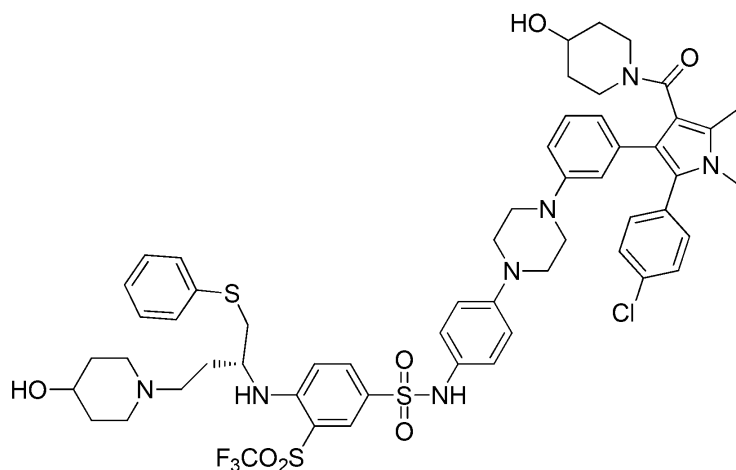
10

20

30

40

【化 1 2 9】



10

BM-793

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.88 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.70 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.34 ~ 7.25 (m, 4H), 7.16 ~ 6.71 (m, 14H), 4.12 ~ 3.28 (m, 16H), 3.16 ~ 2.89 (m, 10H), 2.27 ~ 2.24 (m, 4H), 2.06 ~ 2.02 (m, 2H), 1.88 ~ 1.86 (m, 2H), 1.73 ~ 1.06 (m, 5H);

20

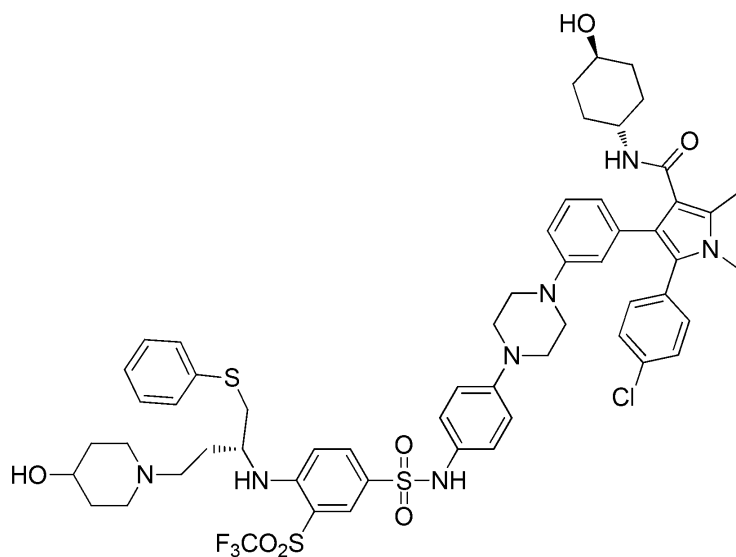
【0258】

化合物 171

5 - (4 - クロロフェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - ((R) - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1, 2 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

30

【化 1 3 0】



40

BM-794

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.86 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.70 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.34 ~ 7.25 (m, 4H), 7.16 ~ 6.71 (m, 14H), 4.12 ~ 3.28 (m, 16H), 3.16 ~ 2.89 (m, 10H), 2.27 ~ 2.24 (m, 4H), 2.06 ~ 2.02 (m, 2H), 1.88 ~ 1.86 (m, 2H), 1.73 ~ 1.06 (m, 5H);

50

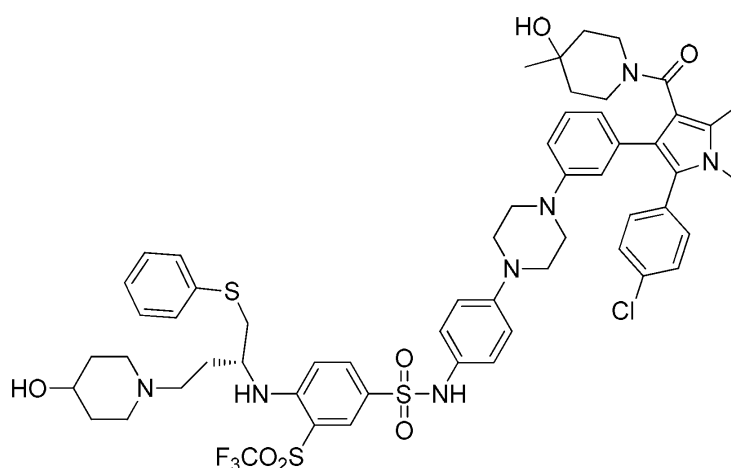
1, 1H), 7.67 (dd, J = 2.2, 9.2, 1H), 7.27 ~ 7.24 (m, 4H), 7.18 ~ 7.04 (m, 6H), 7.01 ~ 6.94 (m, 5H), 6.80 ~ 6.75 (m, 3H), 4.01 ~ 3.28 (m, 15H), 3.19 ~ 2.87 (m, 8H), 2.40 (s, 3H), 2.18 ~ 1.60 (m, 10H), 1.30 ~ 1.18 (m, 2H), 1.03 ~ 0.92 (m, 2H);

【0259】

化合物172

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド

【化131】



BM-795

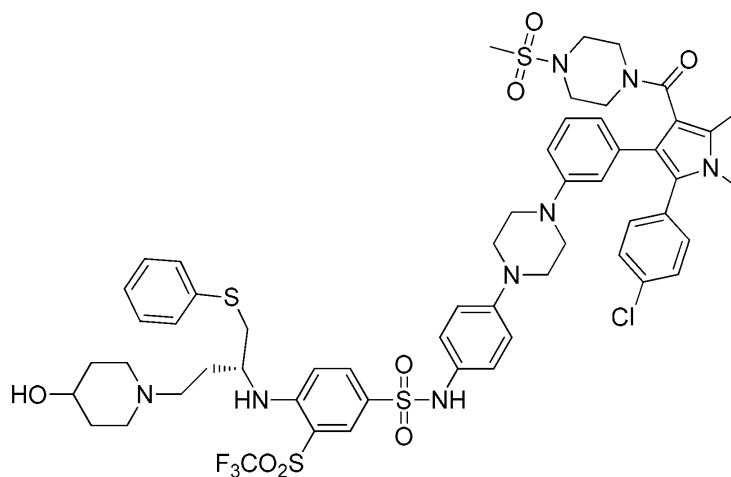
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.89 (s, 1H), 7.69 ~ 7.67 (m, 1H), 7.35 ~ 7.27 (m, 4H), 7.18 ~ 7.12 (m, 5H), 7.09 ~ 6.94 (m, 5H), 6.87 ~ 6.58 (m, 4H), 4.27 ~ 4.22 (m, 1H), 4.08 ~ 3.95 (m, 2H), 3.75 ~ 3.50 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.31 ~ 3.29 (m, 6H), 3.22 ~ 2.90 (m, 11H), 2.28 ~ 2.25 (m, 4H), 2.10 ~ 2.07 (m, 2H), 1.98 ~ 1.88 (m, 2H), 1.66 ~ 1.42 (m, 3H), 1.25 ~ 0.86 (m, 5H);

【0260】

化合物173

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-1,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド

【化 1 3 2】

**BM-796**

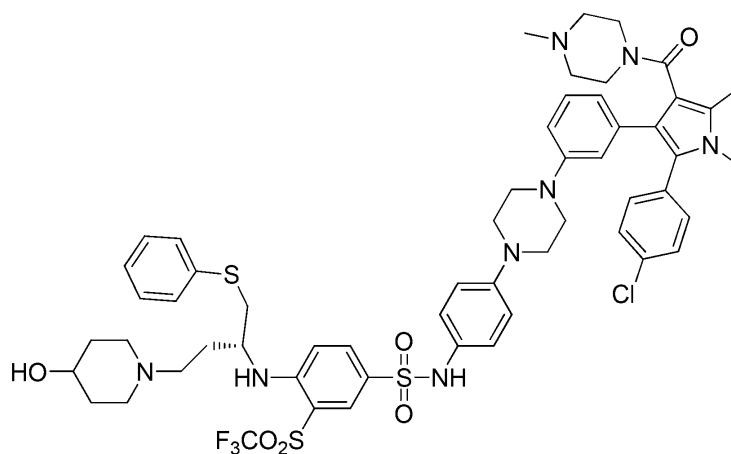
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.90 (d, J = 1.9, 1H), 7.67 (dd, J = 1.9, 9.1, 1H), 7.34 (d, J = 8.5, 2H), 7.28 ~ 7.25 (m, 2H), 7.19 ~ 6.83 (m, 11H), 6.77 (dd, J = 3.4, 9.3, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.6, 1H), 4.09 ~ 3.76 (m, 3H), 3.56 ~ 3.29 (m, 9H), 3.24 ~ 2.83 (m, 16H), 2.59 ~ 2.57 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 ~ 2.07 (m, 3H), 1.88 (br. 2H), 1.66 ~ 1.61 (m, 1H);

【0261】

化合物 174

(R) - N - (4 - (4 - (3 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 1,5 - ジメチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1H - ピロール - 3 - イル)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - ((4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド

【化 1 3 3】

**BM-797**

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.87 (d, J = 1.9, 1H), 7.67 (dd, J = 1.9, 9.1, 1H), 7.34 (d, J = 8.5, 2H), 7.28 ~ 7.25 (m, 2H), 7.19 ~ 6.83 (m, 11H), 6.77 (dd, J = 3.4, 9.3, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.6, 1H), 4.09 ~ 3.76 (m, 3H), 3.56 ~ 3.29 (m, 9H), 3.24 ~ 2.83 (m, 16H), 2.59 ~ 2.57 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 ~ 2.07 (m, 3H), 1.88 (br. 2H), 1.66 ~ 1.61 (m, 1H);

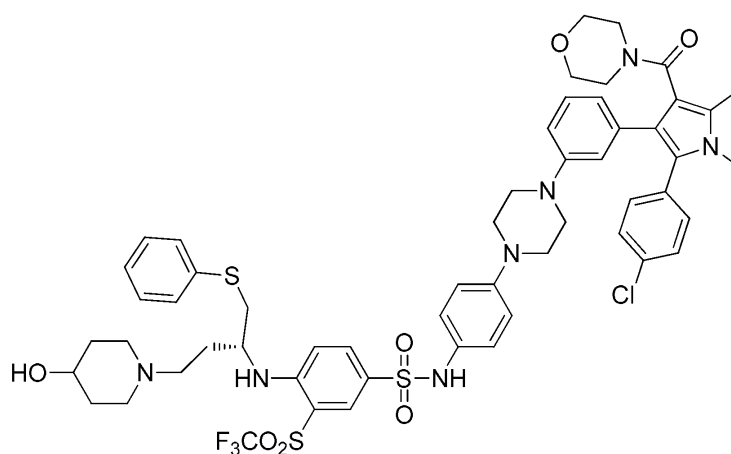
8, 1H), 7.69 (dd, J = 1.9, 9.2, 1H), 7.34 (d, J = 8.4, 2H), 7.29 ~ 7.26 (m, 2H), 7.18 ~ 7.15 (m, 6H), 7.04 ~ 6.96 (m, 4H), 6.89 (d, J = 7.4, 1H), 6.80 (d, J = 9.2, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.5, 1H), 4.64 (br., 1H), 4.04 ~ 3.96 (m, 2H), 3.75 ~ 3.31 (m, 8H), 3.21 ~ 2.54 (m, 21H), 2.30 (s, 3H), 2.22 ~ 1.88 (m, 5H), 1.67 ~ 1.63 (m, 1H);

【0262】

化合物175

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-1,5-ジメチル-4-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド

【化134】



BM-798

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.90 (d, J = 2.0, 1H), 7.69 (dd, J = 2.0, 9.2, 1H), 7.66 (d, J = 8.6, 2H), 7.28 ~ 7.27 (m, 2H), 7.19 ~ 7.11 (m, 6H), 7.06 ~ 6.99 (m, 4H), 6.92 ~ 6.89 (m, 1H), 6.81 ~ 6.78 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.7, 1H), 4.04 ~ 3.72 (m, 3H), 3.55 ~ 3.29 (m, 10H), 3.22 ~ 2.90 (m, 15H), 2.39 (br., 1H), 2.28 (s, 3H), 2.23 ~ 2.21 (m, 1H), 2.10 ~ 2.07 (m, 2H), 1.88 (br., 2H), 1.66 ~ 1.62 (m, 1H);

【0263】

化合物176

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド

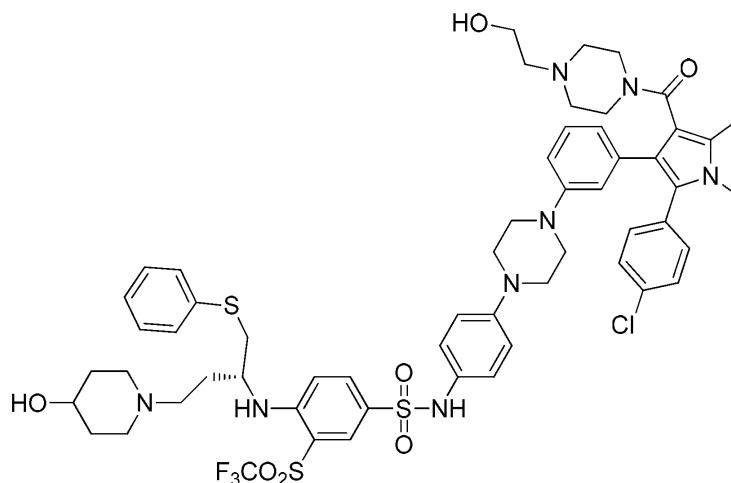
10

20

30

40

【化 1 3 5】



10

BM-799

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.88 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.69 (dd, $J = 2.1$, 9.2, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.29~7.27 (m, 2H), 7.19~7.16 (m, 6H), 7.02 (d, $J = 9.1$, 2H), 6.94 (d, $J = 9.1$, 2H), 6.88~6.85 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 9.2$, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 7.7$, 1H), 4.06~3.95 (m, 2H), 3.71~3.32 (m, 10H), 3.18~2.91 (m, 21H), 2.31 (s, 3H), 2.24~1.99 (m, 3H), 1.89 (br, 2H), 1.67~1.63 (m, 1H);

20

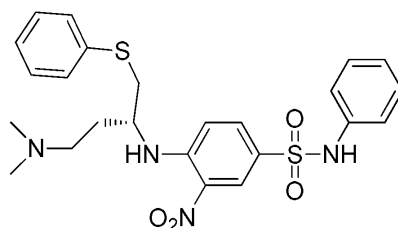
【0264】

化合物 177

(R)-4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ-3-ニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド

30

【化 1 3 6】

**BM-902**

40

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.62 (dd, $J = 2.1$, 9.1, 1H), 7.28~7.23 (m, 2H), 7.18~6.97 (m, 8H), 6.90 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.11~4.07 (m, 1H), 3.40~3.33 (m, 1H), 3.23~3.09 (m, 3H), 2.85 (s, 6H), 2.31~2.11 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 147.9, 139.0, 136.1, 134.4, 132.3, 131.5, 130.3, 128.0, 127.9, 127.7, 125.8, 121.8,

50

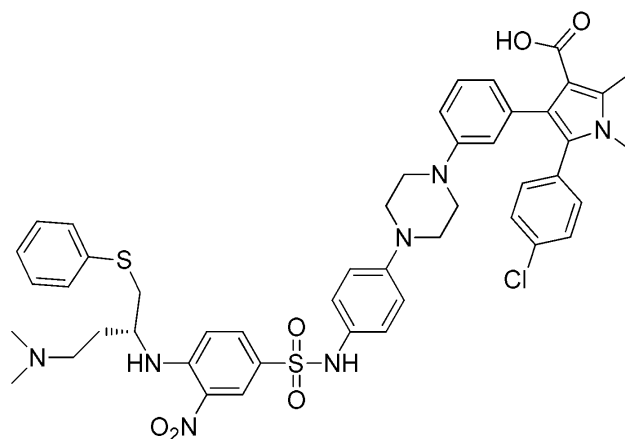
1 1 6 . 1 , 5 5 . 9 , 5 2 . 3 , 4 3 . 5 , 3 9 . 4 , 3 0 . 1 ;

【 0 2 6 5 】

化合物 1 7 8

(R) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (4 - (4 - ((4 - ジメチル
アミノ) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェニルスル
ホンアミド) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H -
ピロール - 3 - カルボン酸

【 化 1 3 7 】



BM-903

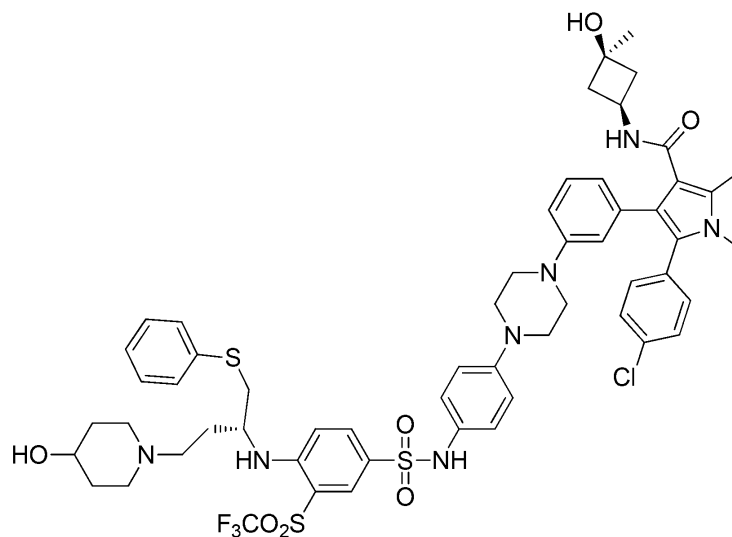
^1H NMR (3 0 0 M H z , CD_3OD) , 8 . 3 0 (d , $J = 2 . 2$ H z , 1 H) , 7 . 5 9 (d d , $J = 2 . 2$, 9 . 2 , 1 H) , 7 . 2 6 ~ 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 1 8 ~ 7 . 1 3 (m , 3 H) , 7 . 0 9 ~ 6 . 8 8 (m , 1 3 H) , 4 . 1 0 ~ 4 . 0 7 (m , 1 H) , 3 . 4 0 (s , 3 H) , 3 . 3 6 - 3 . 2 9 (m , 9 H) , 3 . 2 1 - 3 . 1 5 (m , 3 H) , 2 . 8 3 (s , 6 H) , 2 . 5 8 (s , 3 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 0 (m , 2 H) ; ^{13}C NMR (7 5 M H z , CD_3OD) , 1 6 9 . 1 , 1 4 8 . 5 , 1 4 8 . 0 , 1 4 6 . 9 , 1 3 9 . 0 , 1 3 8 . 4 , 1 3 6 . 2 , 1 3 4 . 8 , 1 3 4 . 4 , 1 3 4 . 0 , 1 3 2 . 3 , 1 3 2 . 2 , 1 3 2 . 1 , 1 3 1 . 9 , 1 3 1 . 6 , 1 3 0 . 1 , 1 2 9 . 6 , 1 2 9 . 5 , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 0 , 1 2 7 . 9 , 1 2 7 . 6 , 1 2 4 . 8 , 1 2 4 . 3 , 1 2 2 . 9 , 1 1 8 . 9 , 1 1 7 . 2 , 1 1 6 . 2 , 1 1 1 . 5 , 5 5 . 9 , 5 3 . 2 , 5 2 . 4 , 5 0 . 1 , 4 3 . 5 , 3 9 . 5 , 3 2 . 2 , 3 0 . 1 , 1 2 . 1 ;

【 0 2 6 6 】

化合物 1 7 9

5 - (4 - クロロフェニル) - N - ((1 s , 3 s) - 3 - ヒドロキ - 3 - メチルクロロ
ブチル) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - ((R) - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン
- 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオ
ロメチル) スルホニル) フェニルスルホンアミド) フェニル) ピペラジン - 1 - イル)
フェニル) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【化 1 3 8】

**BM-904**

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.90 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.0, 9.1$, 1H), 7.31 ~ 7.28 (m, 4H), 7.21 ~ 7.11 (m, 6H), 7.07 ~ 6.97 (m, 5H), 6.84 ~ 6.75 (m, 3H), 4.04 ~ 3.86 (m, 3H), 3.50 ~ 3.30 (m, 10H), 3.27 ~ 2.91 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 2.31 ~ 2.19 (m, 3H), 2.10 ~ 2.07 (m, 2H), 1.88 (br., 2H), 1.73 ~ 1.62 (m, 3H), 1.26 (s, 3H);

【0267】

化合物 180

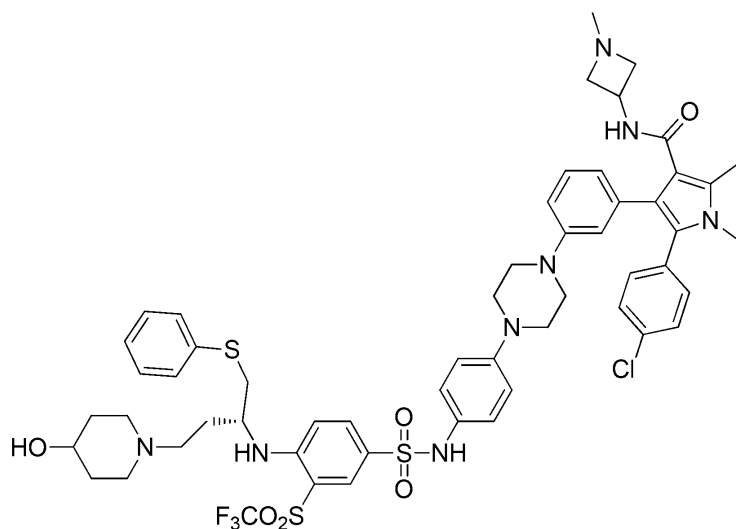
(R) 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - ((4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1, 2 - ジメチル - N - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

10

20

30

【化 1 3 9】



10

BM-905

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.1, 1H), 7.30 ~ 7.24 (m, 4H), 7.18 ~ 7.09 (m, 5H), 7.00 ~ 6.87 (m, 5H), 6.79 ~ 6.66 (m, 4H), 4.19 ~ 3.40 (m, 12H), 3.20 ~ 2.43 (m, 19H), 2.24 ~ 2.21 (m, 1H), 2.09 ~ 2.05 (m, 2H), 1.87 (br., 2H), 1.64 ~ 1.60 (m, 1H);

20

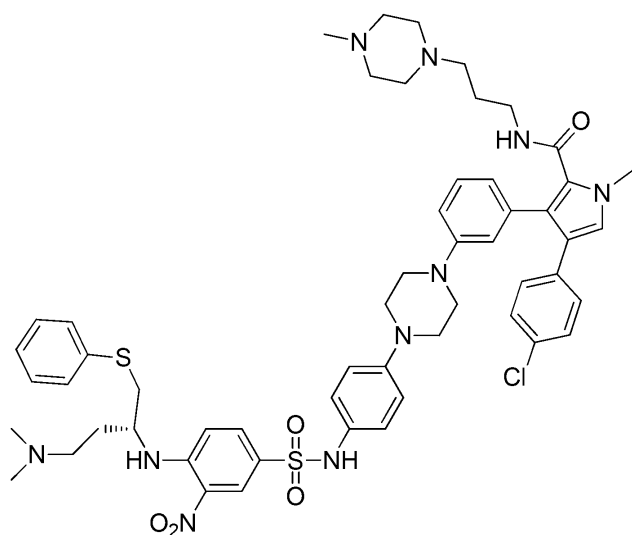
【0268】

化合物 181

(R) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (3 - (4 - (4 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 - メチル - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル) - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド

30

【化 1 4 0】



40

BM-906

50

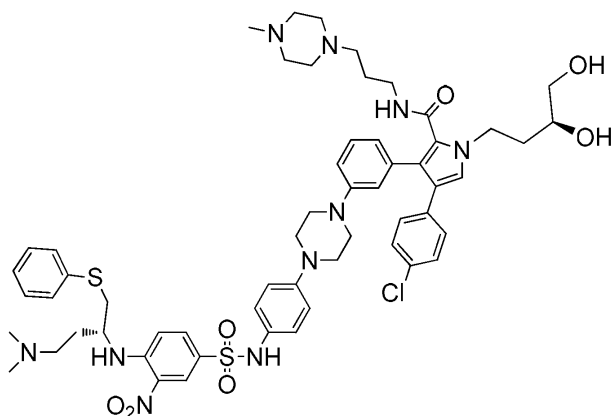
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.30 (d, $J=2.2$, 1H), 7.59 (dd, $J=2.2$, 9.1, 1H), 7.28 (t, $J=7.9$, 1H), 7.16~6.89 (m, 16H), 6.82~6.77 (m, 2H), 4.09~4.06 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.33~3.28 (m, 6H), 3.25~3.09 (m, 16H), 2.83 (s, 9H), 2.62~2.57 (m, 2H), 2.24~2.14 (m, 2H), 1.65~1.61 (m, 2H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 165.1, 151.6, 147.9, 137.4, 136.2, 135.0, 134.4, 132.5, 132.2, 131.6, 130.7, 130.4, 130.1, 129.2, 128.0, 127.9, 127.6, 126.7, 126.4, 125.8, 124.2, 123.3, 120.1, 118.9, 116.9, 116.2, 55.9, 55.4, 52.9, 52.4, 51.1, 50.6, 50.5, 43.6, 43.5, 39.5, 37.5, 36.3, 30.1, 25.9;

【0269】

化合物182

4-(4-クロロフェニル)-1-((S)-3,4-ジヒドロキシブチル)-3-(3-(4-(4-(4-((R)-4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

【化141】



BM-907

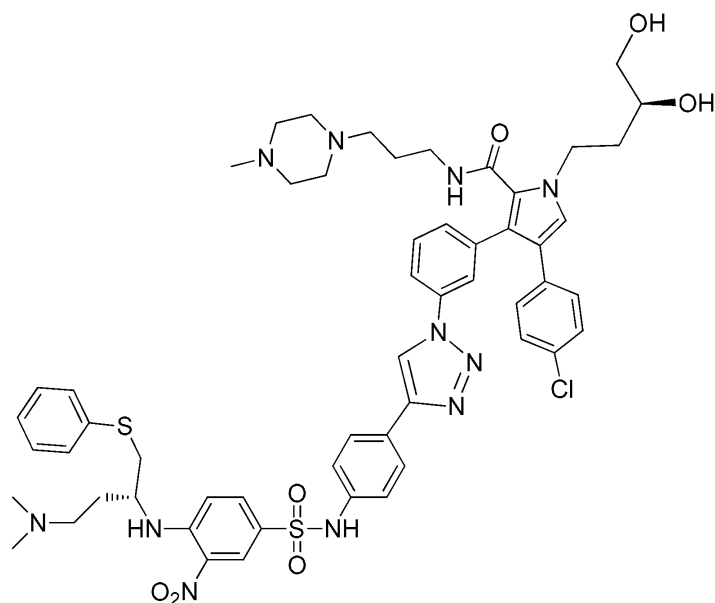
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.30 (d, $J=2.2$, 1H), 7.59 (dd, $J=2.2$, 1H), 7.59 (dd, $J=2.3$, 9.2, 1H), 7.28 (t, $J=7.9$, 1H), 7.18~6.98 (m, 14H), 6.91 (d, $J=9.4$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (d, $J=7.5$, 1H), 4.38~4.28 (m, 2H), 4.09~4.08 (m, 2H), 3.55~3.32 (m, 11H), 3.21~3.15 (m, 14H), 2.84 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.70~2.65 (m, 2H), 2.25~1.99 (m, 3H), 1.78~1.64 (m, 3H);

【0270】

化合物183

4-(4-クロロフェニル)-1-((S)-3,4-ジヒドロキシブチル)-3-(3-(4-(4-(4-((R)-4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

ン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド) フェニル) - 1 H - 1 ,
2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1
- イル) プロピル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド
【化 1 4 2】



BM-908

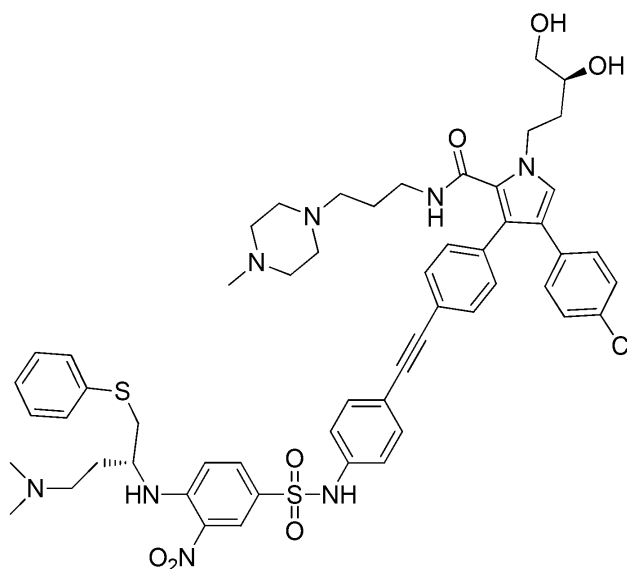
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.67 (s, 1H), 8.38 (d, $J=2.2$, 1H), 7.78~7.70 (m, 4H), 7.62 (dd, $J=2.2$, 9.2, 1H), 7.47 (t, $J=7.0$, 1H), 7.24~7.21 (m, 3H), 7.12~7.01 (m, 7H), 6.94~6.88 (m, 4H), 4.35~4.28 (m, 2H), 4.07~4.06 (m, 1H), 3.54~3.34 (m, 9H), 3.20~3.11 (m, 8H), 2.84~2.80 (m, 11H), 2.19~2.15 (m, 3H), 1.71~1.66 (m, 3H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 165.4, 148.9, 148.1, 139.3, 138.3, 138.0, 136.1, 134.7, 134.3, 132.9, 132.4, 132.2, 131.5, 131.0, 130.8, 130.0, 129.4, 128.1, 127.8, 127.7, 127.4, 127.1, 124.8, 124.5, 123.6, 123.4, 121.9, 120.1, 119.9, 116.4, 70.2, 67.3, 55.9, 55.5, 52.4, 50.3, 46.1, 43.5, 39.4, 37.7, 36.4, 30.1, 25.7;

【0271】

化合物 184

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ((S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチル) - 3 - (3 - (4 - (4 - (4 - ((R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド) フェニル) エチニル) フェニル) - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド

10



BM-909

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 8.32 (d, J = 1.8, 1H), 7.56 (d, J = 9.1, 1H), 7.57 ~ 7.54 (m, 4H), 7.08 ~ 6.83 (m, 15H), 4.26 ~ 4.17 (m, 2H), 4.01 ~ 3.09 (m, 1H), 3.43 ~ 3.25 (m, 7H), 3.12 ~ 3.00 (m, 10H), 2.74 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.39 ~ 2.37 (m, 2H), 2.16 ~ 2.07 (m, 3H), 1.69 ~ 1.54 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD), 164.0, 146.7, 138.0, 135.0, 134.8, 133.4, 132.9, 132.3, 131.3, 131.1, 130.8, 130.5, 130.1, 129.2, 128.7, 127.9, 126.6, 126.5, 126.1, 125.4, 123.9, 123.3, 122.0, 121.6, 119.7, 118.9, 114.9, 89.0, 88.8, 68.8, 65.8, 54.5, 54.1, 51.7, 50.9, 49.4, 44.7, 42.2, 42.1, 38.0, 36.4, 35.0, 28.7, 24.5;

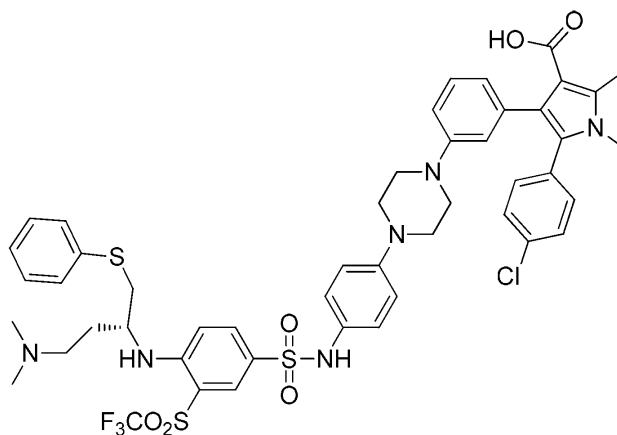
【 0 2 7 2 】

化合物 185

(R) 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (4 - (4 - ((4 - (ジメチル
アミノ) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオロメ
チル) スルホニル) フェニルスルホンアミド) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニ
ル) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

40

【化 1 4 4】



10

BM-910

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.85 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.2$, 9.2, 1H), 7.26 ~ 6.96 (m, 16H), 6.86 ~ 6.78 (m, 2H), 3.98 ~ 3.91 (m, 1H), 3.42 ~ 3.31 (m, 11H), 3.20 ~ 3.02 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.25 ~ 1.98 (m, 2H);

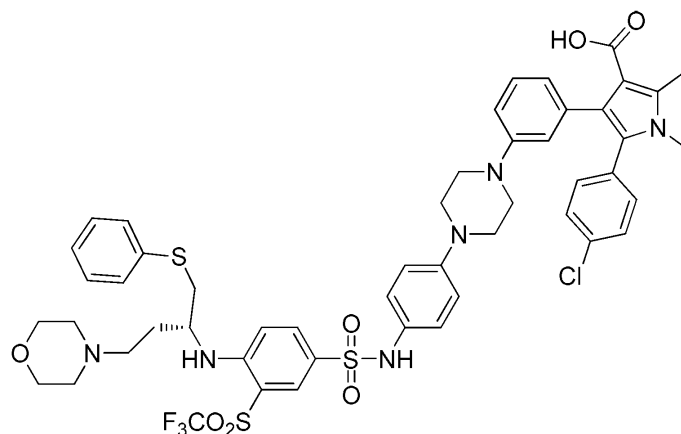
20

【0273】

化合物 186

(R) 5 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2 - ジメチル - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - (4 - モルホリノ - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸

【化 1 4 5】



30

40

BM-911

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.93 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.74 (dd, $J = 2.2$, 9.2, 1H), 7.44 ~ 6.89 (m, 17H), 6.83 (d, $J = 9.4$, 1H), 4.03 ~ 3.98 (m, 3H), 3.78 ~ 3.71 (m, 2H), 3.56 ~ 3.36 (m, 11H), 3.25 ~ 3.09 (m, 8H), 2.64 (s, 3H), 2.32 ~ 2.24 (m, 1H), 2.13 ~ 2.09 (m, 1H);

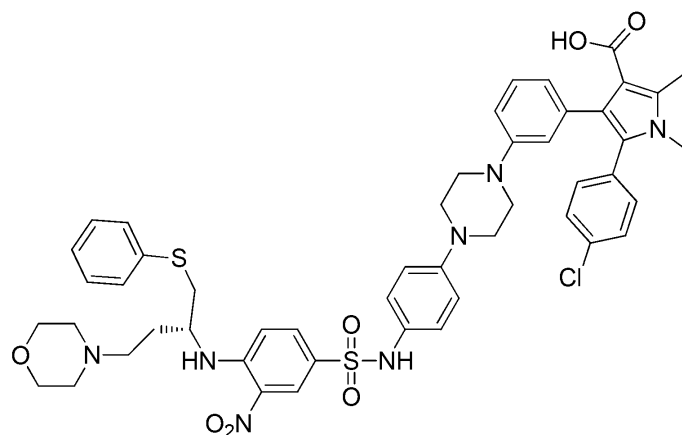
50

【 0 2 7 4 】

化合物 1 8 7

(R) 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 2 - ジメチル - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - ((4 - モルホリノ - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

【 化 1 4 6 】

**BM-912**

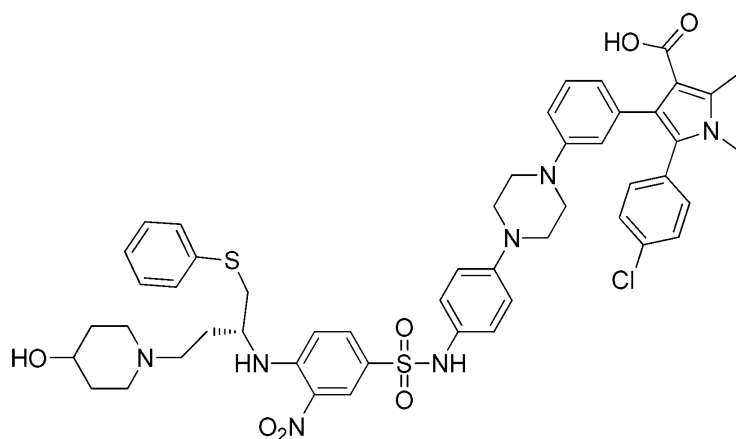
^1H NMR (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) , 8 . 3 0 (d , J = 2 . 3 , 1 H) , 7 . 6 1 (d d , J = 2 . 3 , 9 . 2 , 1 H) , 7 . 3 8 ~ 6 . 9 1 (m , 1 8 H) , 4 . 1 1 ~ 3 . 9 9 (m , 3 H) , 3 . 7 1 ~ 3 . 7 0 (m , 2 H) , 3 . 4 1 ~ 3 . 3 2 (m , 1 3 H) , 3 . 2 5 ~ 3 . 0 8 (m , 6 H) , 2 . 5 8 (s , 3 H) , 2 . 2 9 ~ 2 . 1 8 (m , 2 H) ;

【 0 2 7 5 】

化合物 1 8 8

(R) 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - ((4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

【 化 1 4 7 】

**BM-913**

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) , 8 . 2 9 (d , J = 2 .

2, 1H), 7.59 (dd, J = 2.2, 9.1, 1H), 7.37 ~ 6.87 (m, 18H), 4.07 ~ 3.75 (m, 2H), 3.53 ~ 3.50 (m, 1H), 3.40 ~ 3.32 (m, 11H), 3.20 ~ 3.04 (m, 6H), 2.99 ~ 2.90 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.26 ~ 2.06 (m, 3H), 1.89 ~ 1.83 (m, 2H), 1.67 ~ 1.63 (m, 1H);

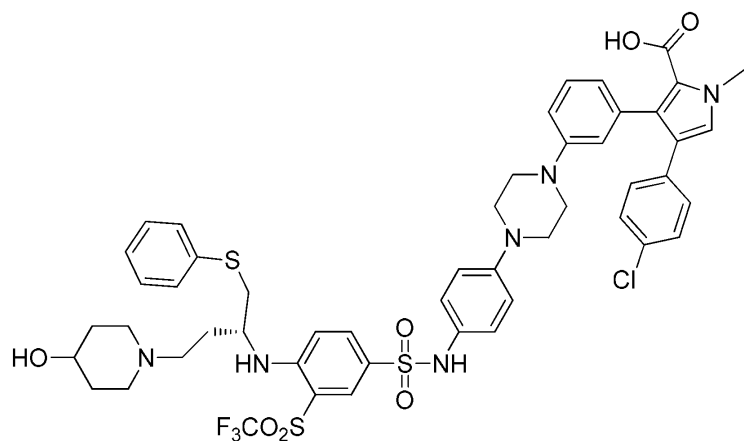
【0276】

化合物189

(R)-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸

10

【化148】



20

BM-919

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.88 (d, J = 2.0, 1H), 7.72 ~ 7.69 (m, 1H), 7.30 ~ 7.23 (m, 3H), 7.20 ~ 6.95 (m, 14H), 6.84 ~ 6.78 (m, 2H), 4.05 ~ 4.03 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 ~ 3.68 (m, 1H), 3.49 ~ 3.36 (m, 10H), 3.21 ~ 2.89 (m, 6H), 2.22 ~ 1.88 (m, 5H), 1.66 ~ 1.62 (m, 1H);

30

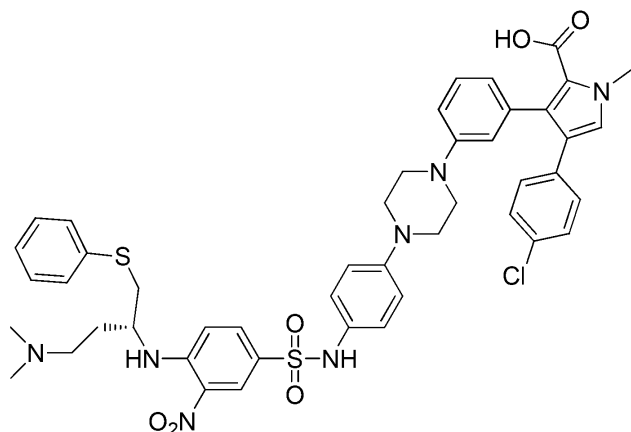
【0277】

化合物120

(R)-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸

40

【化 1 4 9】



10

BM-920

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.29 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.3$, 9.2, 1H), 7.27 (t, $J = 7.8$, 1H), 7.15 ~ 6.89 (m, 18H), 4.08 ~ 4.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 ~ 3.30 (m, 9H), 3.20 ~ 3.14 (m, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.23 ~ 2.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 164.3, 147.9, 138.9, 136.2, 134.8, 134.4, 132.8, 132.6, 132.2, 131.7, 131.6, 130.6, 130.1, 130.0, 129.2, 128.7, 128.3, 128.0, 127.9, 127.6, 124.1, 124.0, 122.4, 122.0, 119.1, 117.8, 116.2, 55.9, 52.8, 52.4, 50.6, 43.5, 39.5, 38.1, 30.1;

20

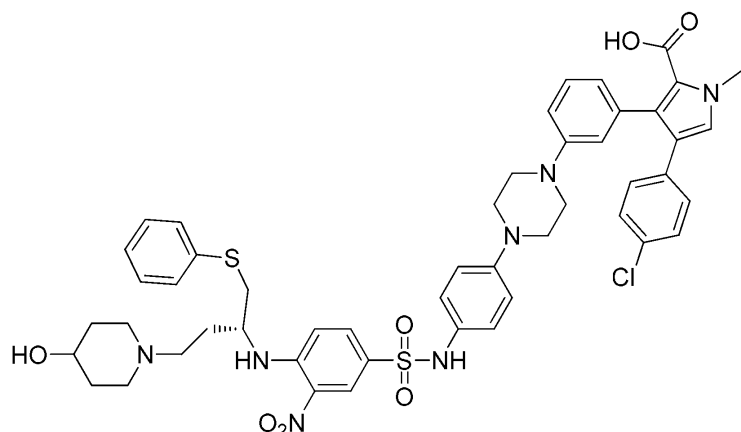
【0278】

30

化合物 121

(R)-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸

【化 1 5 0】



10

BM-921E S I M S : m / z 950.3 (M + H)⁺ ;

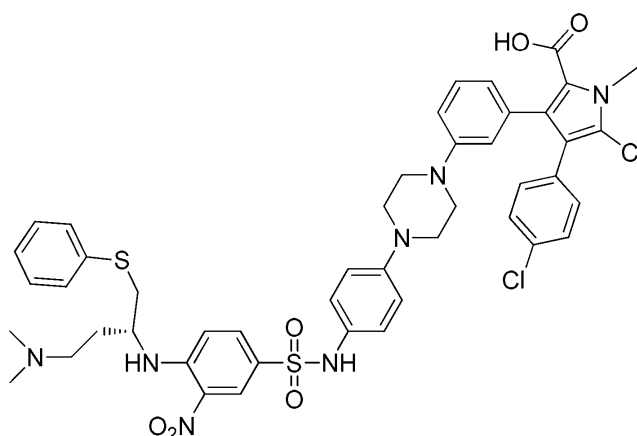
【0279】

化合物 192

(R) - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (3 - (4 - (4 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸

20

【化 1 5 1】



30

BM-922

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 8.34 (d, J = 2.2, 1H), 7.55 (dd, J = 2.3, 9.2, 1H), 7.28 ~ 6.60 (m, 18H), 4.08 ~ 4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.56 ~ 3.51 (m, 2H), 3.22 ~ 3.05 (m, 10H), 2.85 (s, 6H), 2.18 ~ 2.15 (m, 2H);

40

【0280】

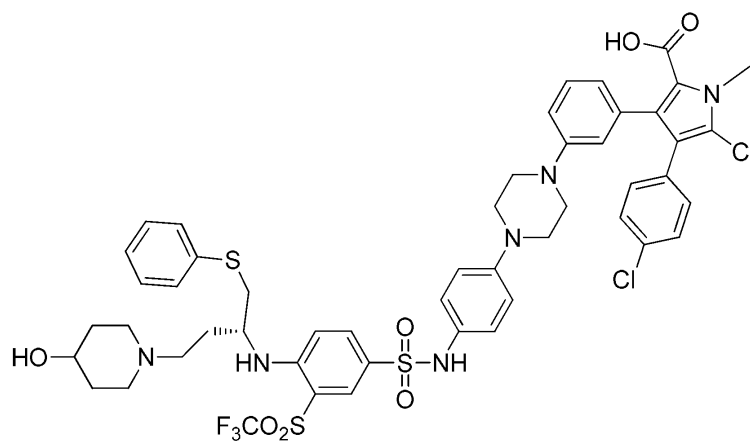
化合物 193

(R) - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (3 - (4 - (4 - (4 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン

50

酸

【化 1 5 2】



10

BM-923

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.28 ~ 6.59 (m, 18H), 3.93 ~ 3.52 (m, 5H), 3.23 ~ 3.05 (m, 16H), 2.20 ~ 2.14 (m, 1H), 2.02 ~ 1.97 (m, 2H), 1.75 ~ 1.58 (m, 3H);

20

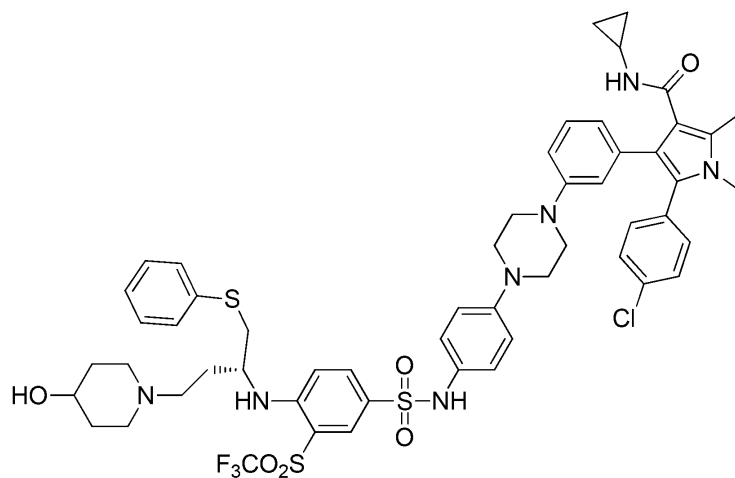
【0 2 8 1】

化合物 1 9 4

(R) - 5 - (4 - クロロフェニル) - N - クロロプロピル - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1, 2 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【化 1 5 3】

30



40

BM-951

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.89 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.0$, 9.1, 1H), 7.30 ~ 7.26 (m, 4H), 7.20 ~ 7.09 (m, 6H), 7.07 ~ 6.97 (m, 5H), 6.85 ~ 6.73 (m, 3H), 4.04 ~ 3.70

50

(m, 2H), 3.53 ~ 3.38 (m, 13H), 3.22 ~ 2.94 (m, 6H), 2.63 ~ 2.57 (m, 6H), 2.63 ~ 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20 ~ 2.06 (m, 3H), 1.89 ~ 1.86 (m, 2H), 1.66 ~ 1.62 (m, 1H), 0.64 ~ 0.57 (m, 2H), 0.23 ~ 0.18 (m, 2H);

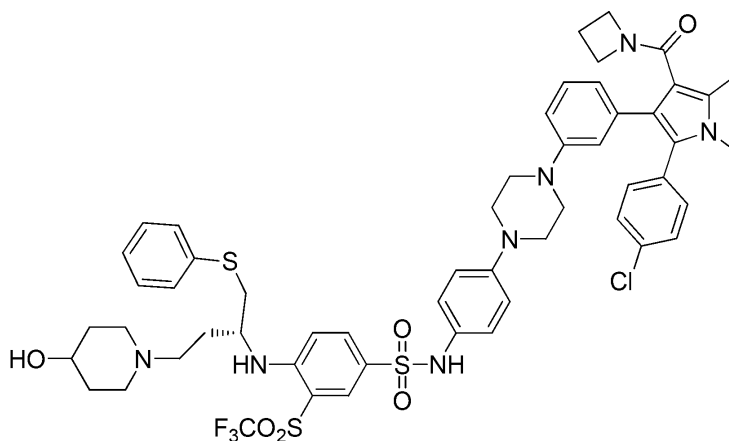
【0282】

化合物195

(R)-N-(4-(4-(3-(4-アゼチジン-1-カルボニル)-2-(4-クロロフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホンアミド

10

【化154】



20

BM-952

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 7.88 (d, J = 2.1, 1H), 7.70 (dd, J = 2.1, 9.2, 1H), 7.34 ~ 7.26 (m, 4H), 7.20 ~ 7.12 (m, 6H), 7.08 ~ 6.96 (m, 5H), 6.85 ~ 6.79 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.7, 1H), 4.08 ~ 3.71 (m, 4H), 3.52 ~ 3.47 (m, 3H), 3.38 ~ 3.29 (m, 12H), 3.21 ~ 2.90 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.27 ~ 1.88 (m, 7H), 1.66 ~ 1.62 (m, 1H);

30

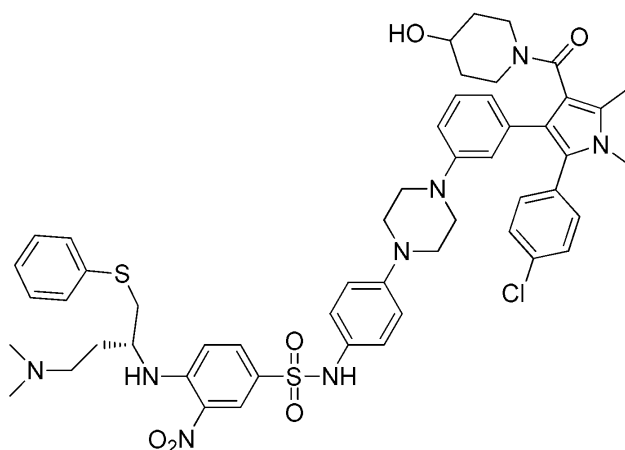
【0283】

化合物196

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-1,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-((4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

40

10



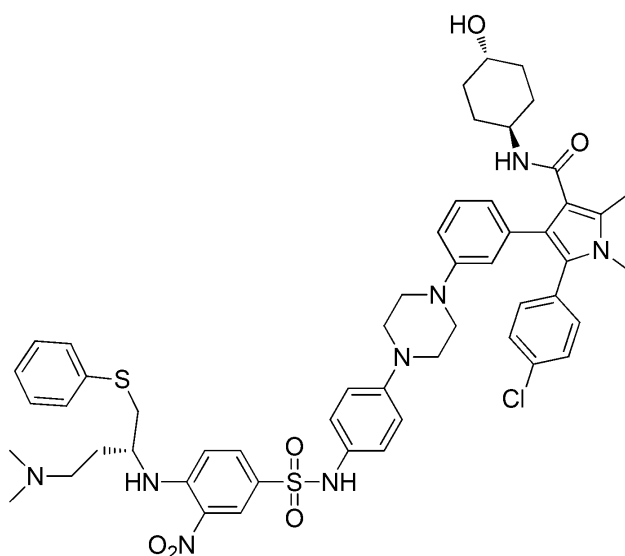
BM-953

20

30

5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (4 - (4 - ((R) - 4 - (ジメチル
 アルミノ) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェニルス
 ルホンアミド) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - ((1 r , 4 r) -
 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサ
 ミド

40



BM-954

50

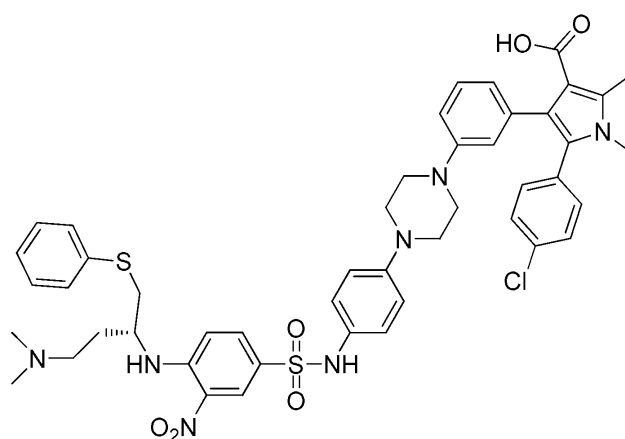
0, 1H), 7.60 (dd, J = 2.0, 9.1, 1H), 7.27 (d, J = 8.4, 2H), 7.20 ~ 6.90 (m, 14H), 6.82 ~ 6.77 (m, 2H), 4.09 ~ 4.06 (m, 1H), 3.65 ~ 3.57 (m, 1H), 3.38 ~ 3.30 (m, 9H), 3.22 ~ 3.09 (m, 7H), 2.84 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.25 ~ 2.16 (m, 2H), 1.78 ~ 1.75 (m, 4H), 1.27 ~ 1.19 (m, 2H), 1.05 ~ 0.94 (m, 2H);

【0285】

化合物198

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-エチル-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

【化157】



BM-956

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD), 8.31 (d, J = 2.2, 1H), 7.59 (dd, J = 2.2, 9.1, 1H), 7.28 ~ 6.86 (m, 18H), 4.10 ~ 4.06 (m, 1H), 3.87 (q, J = 7.1, 2H), 3.39 ~ 3.29 (m, 9H), 3.22 ~ 3.15 (m, 3H), 2.84 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.20 ~ 2.18 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.1, 3H);

【0286】

化合物199

(R)-5-(4-クロロフェニル)-1-エチル-4-(3-(4-(4-(4-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

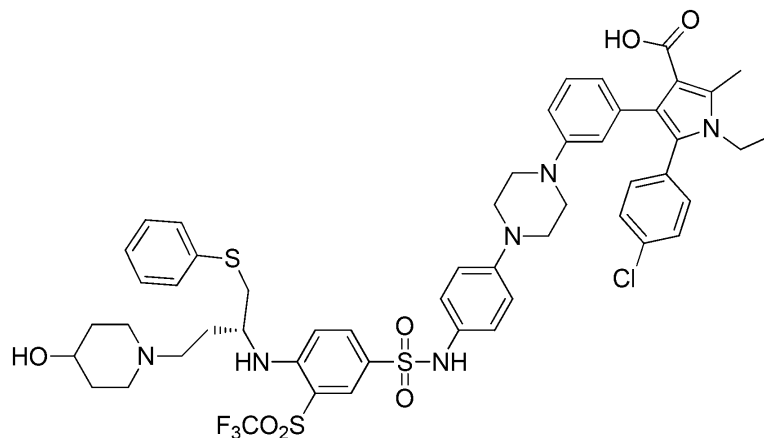
10

20

30

40

【化 1 5 8】



10

BM-957

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9.1$, 1H), 7.29~7.26 (m, 4H), 7.15~6.78 (m, 14H), 4.04~3.77 (m, 4H), 3.49~3.28 (m, 8H), 3.17~2.94 (m, 8H), 2.60 (s, 3H), 2.05~1.69 (m, 6H), 1.10 (t, $J=6.9$, 3H);

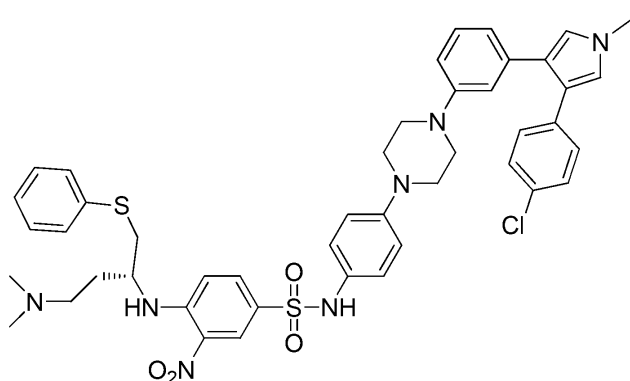
20

【0287】

化合物 200

(R)-N-(4-(4-(3-(4-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-4-((4-ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 1 5 9】



30

BM-958

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.30 (d, $J=2.2$, 1H), 7.59 (dd, $J=2.2$, 9.2, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18~6.89 (m, 17H), 6.80 (dd, $J=2.3$, 9.7, 2H), 4.10~4.06 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.35~3.30 (m, 9H), 3.20~3.14 (m, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.23~2.14 (m, 2H);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 148.0, 147.9, 139.3, 136.3, 136.2, 134.4, 133.0, 132.

40

50

3 4 , 1 3 2 . 2 5 , 1 3 1 . 6 , 1 3 1 . 0 , 1 3 0 . 8 , 1 3 0 . 1 ,
 1 2 9 . 3 , 1 2 8 . 0 , 1 2 7 . 9 , 1 2 7 . 6 , 1 2 6 . 0 , 1 2 4 . 1
 , 1 2 3 . 6 , 1 2 3 . 4 , 1 2 3 . 2 , 1 2 3 . 1 , 1 2 3 . 0 , 1 1 9
 . 7 , 1 1 9 . 2 , 1 1 6 . 8 , 1 1 6 . 2 , 5 5 . 9 , 5 3 . 0 , 5 2 .
 4 , 5 0 . 5 , 4 3 . 5 , 3 9 . 5 , 3 6 . 4 , 3 0 . 1 ;

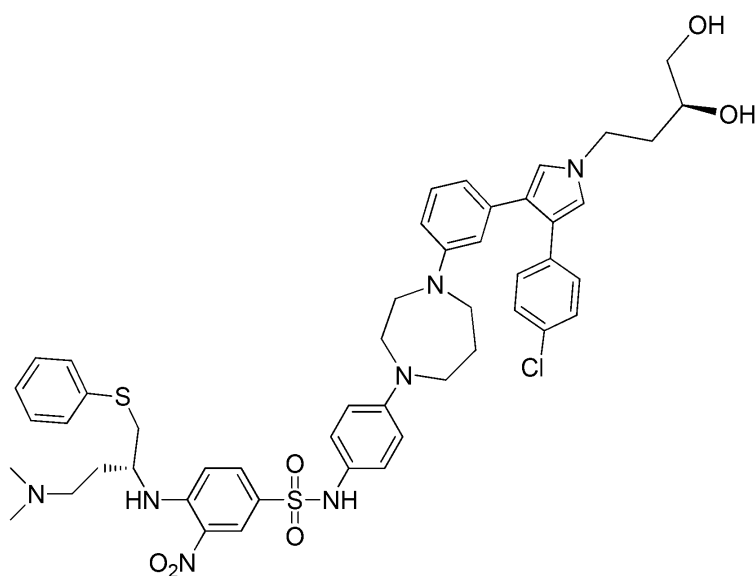
【 0 2 8 8 】

化合物 2 0 1

N - (4 - (4 - (3 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ((S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) フェニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (((R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド

10

【 化 1 6 0 】



20

BM-959

^1H NMR (3 0 0 M H z , CD_3OD) , 8 . 2 8 (d , $J = 2 . 2$, 1 H) , 7 . 5 2 (d d , $J = 2 . 2$, 9 . 1 , 1 H) , 7 . 1 9 ~ 7 . 0 3 (m , 1 0 H) , 6 . 9 3 (d , $J = 8 . 9$, 2 H) , 6 . 8 6 ~ 6 . 8 2 (m , 3 H) , 6 . 6 5 ~ 6 . 5 9 (m , 4 H) , 6 . 4 1 (s , 1 H) , 4 . 0 6 ~ 4 . 0 4 (m , 3 H) , 3 . 6 0 ~ 3 . 3 3 (m , 8 H) , 3 . 2 7 ~ 3 . 1 3 (m , 7 H) , 2 . 8 4 (s , 6 H) , 2 . 2 5 ~ 2 . 0 0 (m , 3 H) , 1 . 8 2 ~ 1 . 7 3 (m , 3 H) ;

30

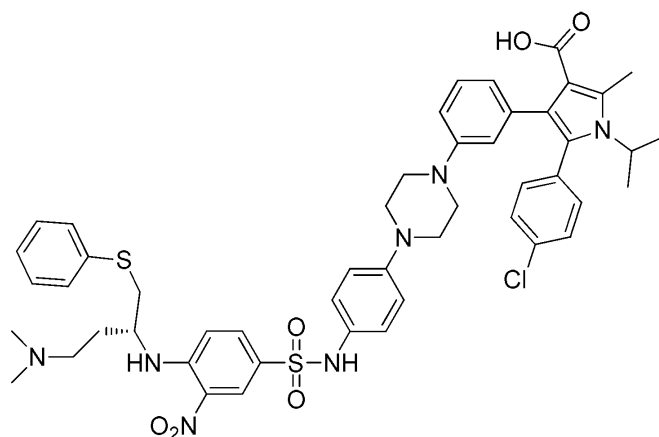
【 0 2 8 9 】

化合物 2 0 2

(R) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

40

【化 1 6 1】



10

BM-960

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.29 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.2$, 9.2, 1H), 7.26 ~ 6.90 (m, 18H), 4.41 ~ 4.36 (m, 1H), 4.10 ~ 4.08 (m, 1H), 3.38 ~ 3.31 (m, 9H), 3.21 ~ 3.15 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.24 ~ 2.14 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 7.1$, 6H);

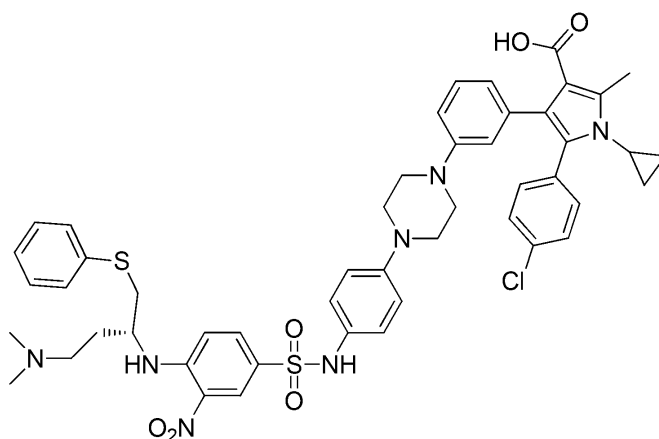
20

【0290】

化合物 203

(R) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - クロロプロピル - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルチオ)ブタン - 2 - イル)アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 2 - メチル - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸

【化 1 6 2】



30

BM-961

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.29 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.3$, 9.2, 1H), 7.24 ~ 6.91 (m, 18H), 4.12 ~ 4.07 (m, 1H), 3.39 ~ 3.31 (m, 9H), 3.24 ~ 3.14 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.24 ~ 2.15 (m, 2H), 0.89 ~ 0.82 (m, 2H), 0.50 ~ 0.44 (m, 2H);

40

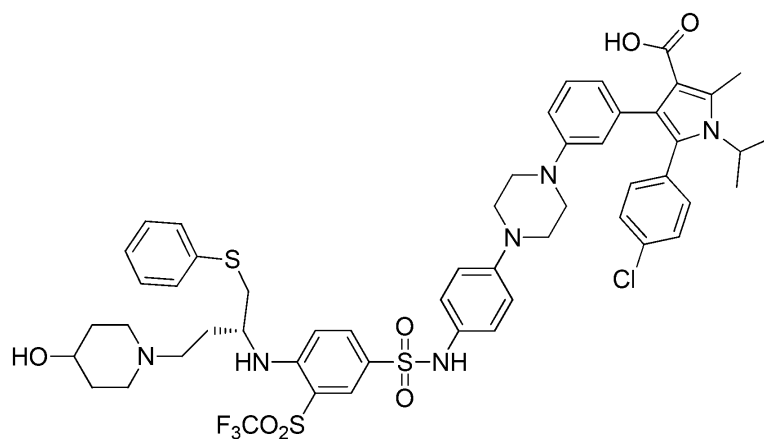
【0291】

50

化合物 204

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

【化163】



BM-962

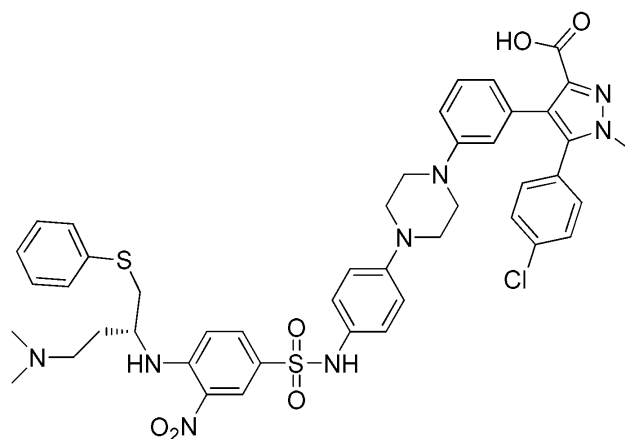
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.84 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.1$, 9.2, 1H), 7.26~7.22 (m, 4H), 7.20~7.07 (m, 7H), 7.04~6.95 (m, 6H), 6.80 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.42~4.33 (m, 1H), 4.02~3.73 (m, 2H), 3.48~3.31 (m, 10H), 3.25~2.88 (m, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.37~1.87 (m, 5H), 1.66~1.62 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 7.1$, 6H);

【0292】

化合物 205

(R)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 1 6 4】

**BM-963**

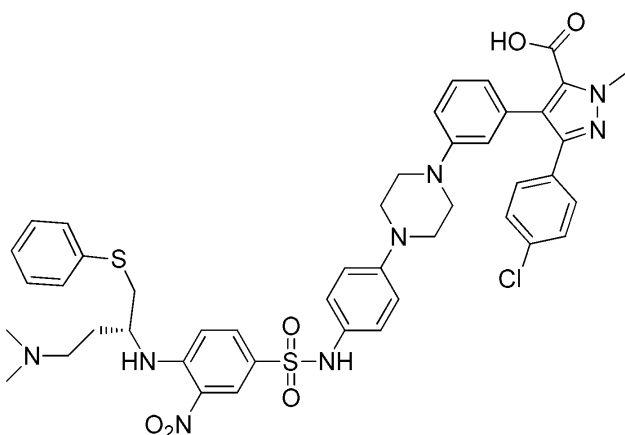
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.31 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.3$, 9.2, 1H), 7.38 ~ 7.35 (m, 2H), 7.26 ~ 6.90 (m, 15H), 6.85 (d, $J = 7.6$, 1H), 4.11 ~ 4.07 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 ~ 3.33 (m, 9H), 3.21 ~ 3.14 (m, 3H), 2.84 (s, 6H), 2.25 ~ 2.15 (m, 2H);

【0293】

化合物 206

(R)-3-(4-クロロフェニル)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-ニトロフェニルスルホンアミド)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

【化 1 6 5】

**BM-964**

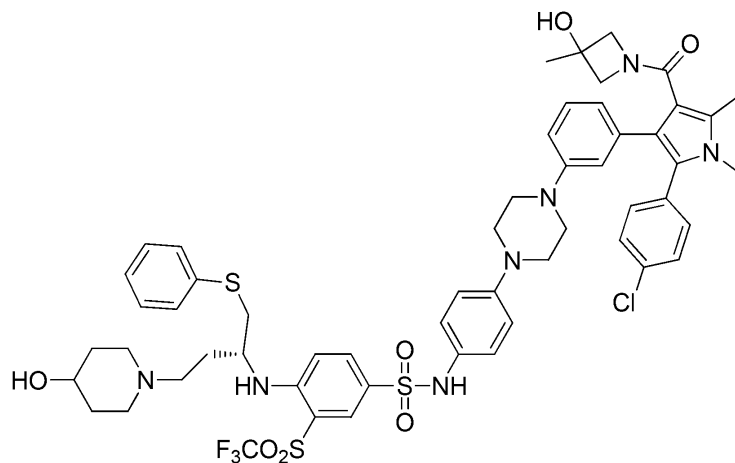
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.32 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.3$, 9.2, 1H), 7.30 ~ 7.25 (m, 3H), 7.20 ~ 7.14 (m, 4H), 7.09 ~ 6.96 (m, 9H), 6.90 (d, $J = 10.2$, 1H), 6.85 (d, $J = 7.6$, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.10 ~ 4.06 (m, 1H), 3.37 ~ 3.31 (m, 9H), 3.21 ~ 3.15 (m, 3H), 2.84 (s, 6H), 2.24 ~ 2.13 (m, 2H);

【 0 2 9 4 】

化合物 2 0 7

(R) - N - (4 - (4 - (3 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) フェイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 1 6 6 】

**BM-965**

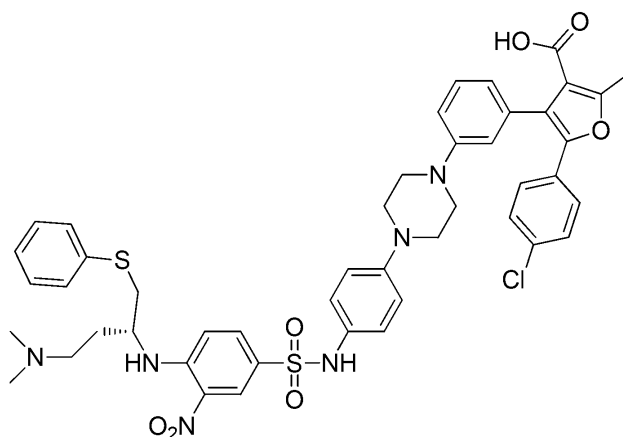
^1H NMR (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) , 7 . 8 9 (d , J = 2 . 1 , 1 H) , 7 . 6 9 (d d , J = 2 . 1 , 9 . 1 , 1 H) , 7 . 3 4 ~ 7 . 2 6 (m , 4 H) , 7 . 1 8 ~ 6 . 7 8 (m , 1 3 H) , 6 . 6 7 (d , J = 7 . 7 , 1 H) , 4 . 0 4 ~ 3 . 7 3 (m , 4 H) , 3 . 4 9 ~ 3 . 3 1 (m , 1 4 H) , 3 . 2 2 ~ 3 . 3 1 (m , 1 4 H) , 3 . 2 2 ~ 2 . 9 4 (m , 7 H) , 2 . 7 6 (s , 3 H) , 2 . 2 2 ~ 2 . 0 6 (m , 3 H) , 1 . 9 0 ~ 1 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 6 9 ~ 1 . 6 3 (m , 1 H) , 1 . 0 7 (s , 3 H) ;

【 0 2 9 5 】

化合物 2 0 8

(R) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (4 - (4 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホンアミド) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - メチルフラン - 3 - カルボン酸

【化 1 6 7】

**BM-966**

10

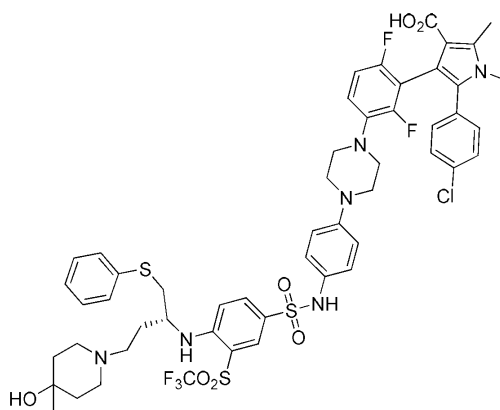
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.32 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.3$, 9.2, 1H), 7.35 ~ 6.97 (m, 16H), 6.91 ~ 6.88 (m, 2H), 4.09 ~ 4.07 (m, 1H), 3.34 ~ 3.31 (m, 9H), 3.21 ~ 3.15 (m, 3H), 2.84 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.25 ~ 2.15 (m, 2H);

20

【0296】

化合物 210

【化 1 6 8】



化学式: $\text{C}_{52}\text{H}_{64}\text{ClF}_5\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_3$
 精密質量: 1100.28
 分子量: 1101.66

BM-1160

30

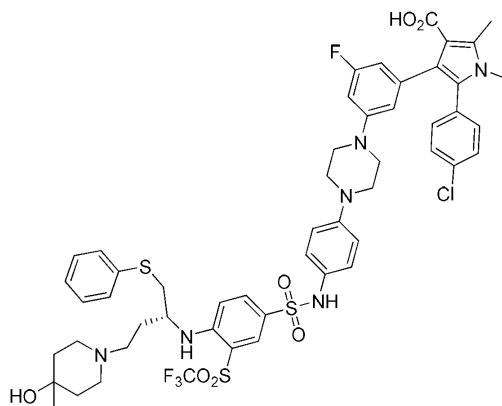
BM-1160: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.94 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40 ~ 7.13 (m, 9H), 7.00 ~ 6.69 (m, 7H), 3.97 (br, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.19 ~ 2.88 (m, 16H), 2.62 (s, 3H), 2.31 ~ 2.10 (m, 2H), 1.79 (br, 4H), 1.27 (s, 3H).

40

【0297】

化合物 211

【化 1 6 9】

化学式: $C_{52}H_{55}ClF_4N_6O_7S_3$

精密質量: 1082.29

分子量: 1083.67

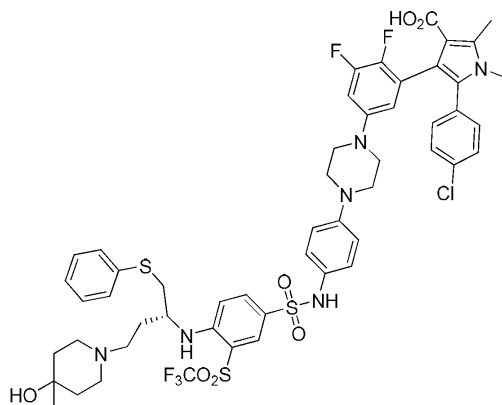
BM-1161

BM - 1161: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.94 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 - 6.77 (m, 14H), 3.95 (br, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.40 - 2.93 (m, 16H), 2.60 (s, 3H), 2.35 - 2.10 (m, 2H), 1.81 (br, 4H), 1.33 (s, 3H).

【0298】

化合物 212

【化 1 7 0】

化学式: $C_{52}H_{54}ClF_5N_6O_7S_3$

精密質量: 1100.28

分子量: 1101.66

BM-1162

BM - 1162: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 - 6.67 (m, 15H), 6.31 (br, 1H), 3.97 (br, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.15 - 2.88 (m, 16H), 2.63 (s, 3H), 2.62 - 2.06 (m, 2H), 1.79 (br, 4H), 1.28 (s, 3H).

【0299】

化合物 213

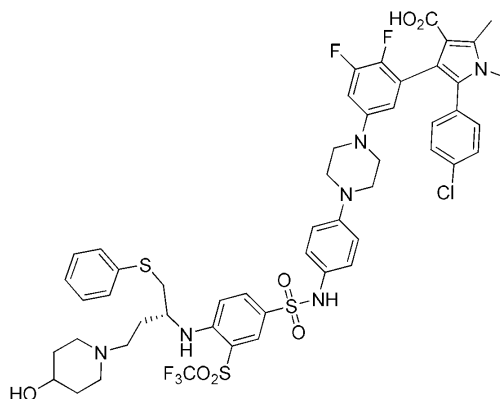
10

20

30

40

【化 1 7 1】



化学式: $C_{51}H_{52}ClF_5N_6O_7S_3$
 精密質量: 1086.27
 分子量: 1087.63

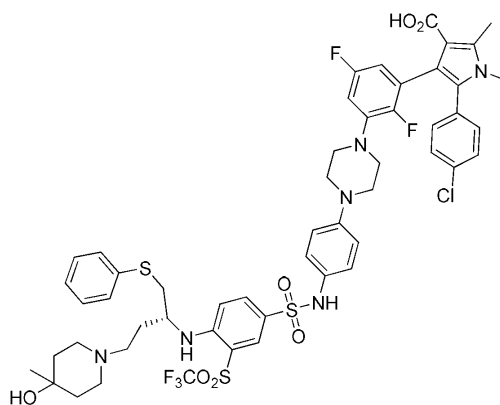
BM-1163

BM - 1163 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 - 6.67 (m, 15H), 6.30 (br, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20 - 2.88 (m, 16H), 2.63 (s, 3H), 2.31 - 2.10 (m, 3H), 1.81 (br, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 1H).

【0300】

化合物 214

【化 1 7 2】



化学式: $C_{52}H_{54}ClF_5N_6O_7S_3$
 精密質量: 1100.28
 分子量: 1101.66

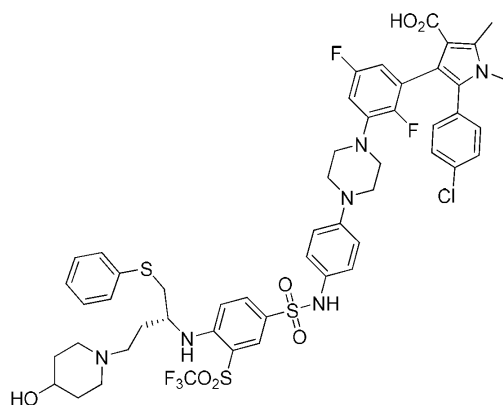
BM-1164

BM - 1164 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 - 6.60 (m, 15H), 6.34 (br, 1H), 3.98 (br, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.23 - 3.09 (m, 16H), 2.63 (s, 3H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 1.80 (br, 4H), 1.28 (s, 3H).

【0301】

化合物 215

【化 1 7 3】



化学式: $C_{51}H_{52}ClF_5N_6O_7S_3$
 精密質量: 1086.27
 分子量: 1087.63

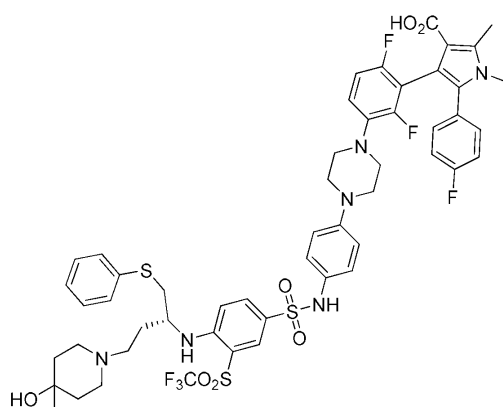
BM-1165

BM - 1165 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 - 6.63 (m, 15H), 6.35 - 6.32 (m, 1H), 4.08 - 3.80 (m, 2H), 3.53 (br, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.23 - 2.88 (m, 16H), 2.63 (s, 3H), 2.30 - 2.10 (m, 3H), 1.91 (br, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 1H).

【0302】

化合物 216

【化 1 7 4】



化学式: $C_{52}H_{54}F_6N_6O_7S_3$
 精密質量: 1084.31
 分子量: 1085.21

BM-1166

BM - 1166 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.32 - 6.69 (m, 16H), 3.98 (br, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.21 - 2.95 (m, 16H), 2.65 (s, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 1.81 (br, 4H), 1.29 (s, 3H).

【0303】

化合物 217

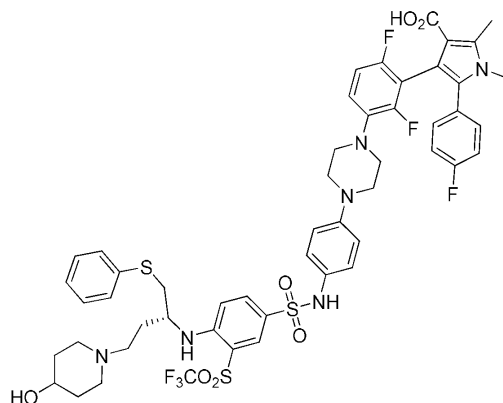
10

20

30

40

【化 1 7 5】



化学式: $C_{51}H_{52}F_8N_6O_7S_3$
 精密質量: 1070.30
 分子量: 1071.18

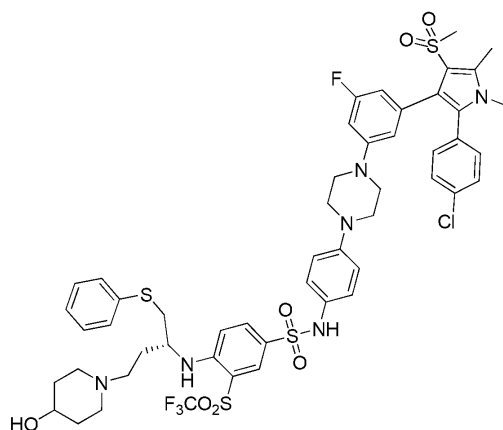
BM-1167

BM - 1167 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 - 6.69 (m, 16H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.56 (br, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.26 - 3.00 (m, 16H), 2.64 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 1.92 (br, 2H), 1.70 - 1.66 (m, 1H).

【0304】

化合物 218

【化 1 7 6】



化学式: $C_{51}H_{55}ClF_4N_6O_7S_4$
 精密質量: 1102.26
 分子量: 1103.73

BM-1168

BM - 1168 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.1$, 9.0 Hz, 1H), 7.34 - 6.42 (m, 17H), 4.10 - 3.80 (m, 2H), 3.53 (bra, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34 - 2.88 (m, 16H), 2.82 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.25 - 2.04 (m, 3H), 1.91 (bra, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 1H).

【0305】

化合物 219

10

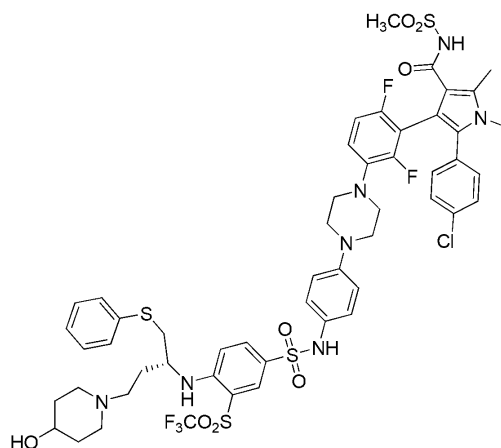
20

30

40

50

【化 1 7 7】

化学式: $C_{52}H_{55}ClF_5N_7O_8S_4$

精密質量: 1163.26

分子量: 1164.74

BM-1169

10

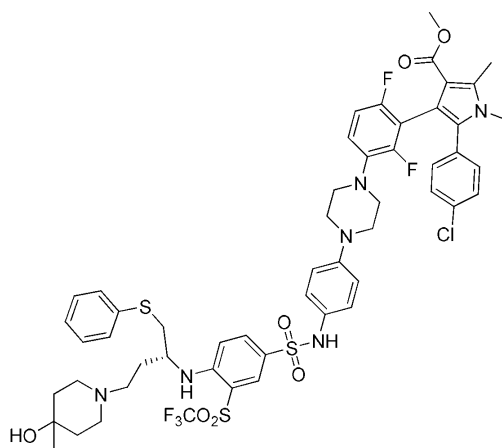
BM - 1169 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 - 6.76 (m, 16H), 4.08 - 3.80 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.24 - 2.98 (m, 16H), 2.59 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 1.92 (br, 2H), 1.69 - 1.64 (m, 1H).

20

【0306】

化合物 220

【化 1 7 8】

化学式: $C_{63}H_{56}ClF_5N_6O_7S_3$

精密質量: 1114.30

分子量: 1115.69

BM-1170

30

40

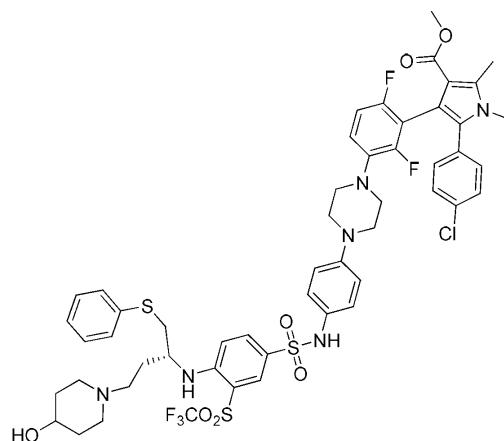
BM - 1170 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 - 6.73 (m, 16H), 3.98 (br, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.28 - 2.99 (m, 16H), 2.64 (s, 3H), 2.30 - 2.07 (m, 2H), 1.81 (br, 4H), 1.29 (s, 3H).

【0307】

化合物 221

50

【化 1 7 9】

化学式: $C_{52}H_{54}ClF_5N_6O_7S_3$

精密質量: 1100.28

分子量: 1101.66

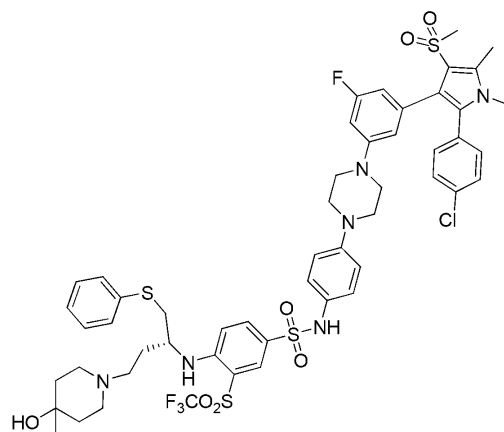
BM-1171

BM - 1171 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 - 6.72 (m, 16H), 4.18 - 3.79 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.24 - 2.98 (m, 16H), 2.59 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 1.92 (br, 2H), 1.69 - 1.64 (m, 1H).

【0308】

化合物 222

【化 1 8 0】

化学式: $C_{52}H_{57}ClF_4N_6O_7S_4$

精密質量: 1116.28

分子量: 1117.75

BM-1172

BM - 1172 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 - 6.34 (m, 17H), 3.97 (br, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.21 - 2.95 (m, 16H), 2.82 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 1.81 (br, 4H), 1.29 (s, 3H).

【0309】

10

20

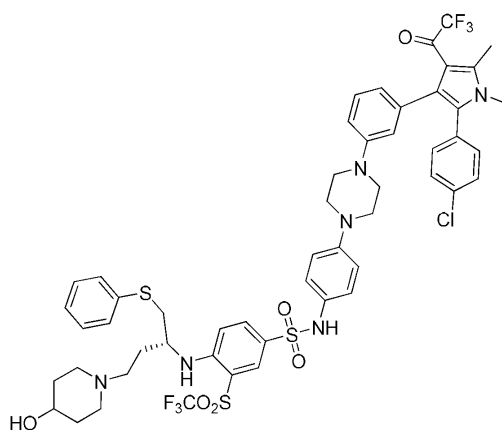
30

40

50

化合物 2 2 3

【化 1 8 1】

化学式: $C_{52}H_{53}ClF_6N_6O_6S_3$

精密質量: 1102.28

分子量: 1103.65

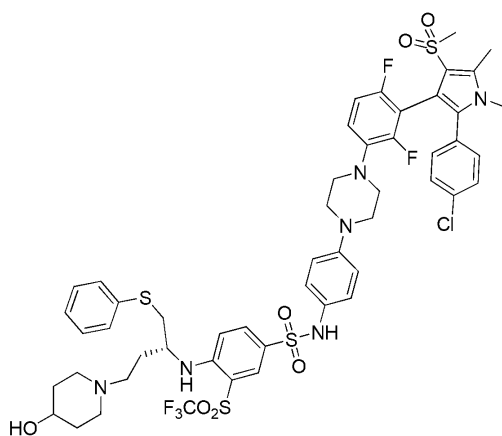
BM-1173

BM - 1173 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 - 6.69 (m, 18H), 4.07 - 3.79 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.26 - 2.94 (m, 16H), 2.54 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 1.92 (br, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 1H).

【0310】

化合物 2 2 4

【化 1 8 2】

化学式: $C_{51}H_{54}ClF_5N_6O_7S_4$

精密質量: 1120.25

分子量: 1121.72

BM-1174

BM - 1174 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 2.1, 9.0$ Hz, 1H), 7.32 - 6.77 (m, 16H), 4.06 - 3.78 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.37 - 3.02 (m, 16H), 2.97 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.25 - 1.60 (m, 6H).

【0311】

化合物 2 2 5

10

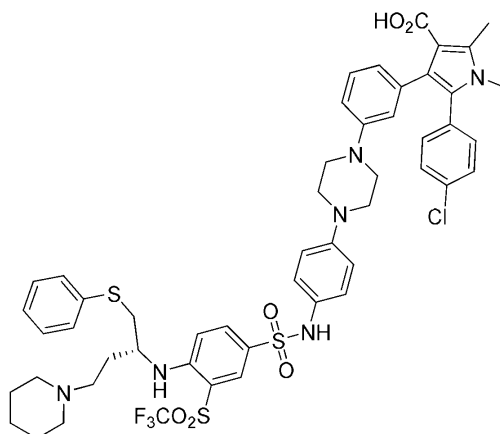
20

30

40

50

【化 1 8 3】



化学式: $C_{51}H_{54}ClF_3N_6O_6S_3$
 精密質量: 1034.29
 分子量: 1035.65

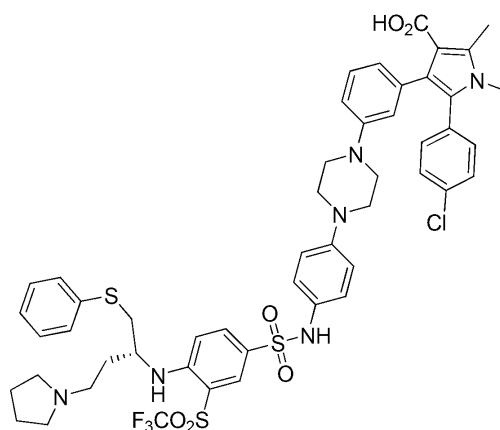
BM-1179

BM - 1179 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.41 - 6.73 (m, 18H), 3.97 (bra, 1H), 3.57 - 2.88 (m, 16H), 3.44 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.29 - 1.46 (m, 8H).

【0312】

化合物 226

【化 1 8 4】



化学式: $C_{50}H_{52}ClF_3N_6O_6S_3$
 精密質量: 1020.28
 分子量: 1021.63

BM-1180

BM - 1180 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.41 - 6.74 (m, 18H), 3.99 (bra, 1H), 3.60 (bra, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.37 - 3.01 (m, 14H), 2.61 (s, 3H), 2.29 - 2.02 (m, 6H).

【0313】

化合物 227

10

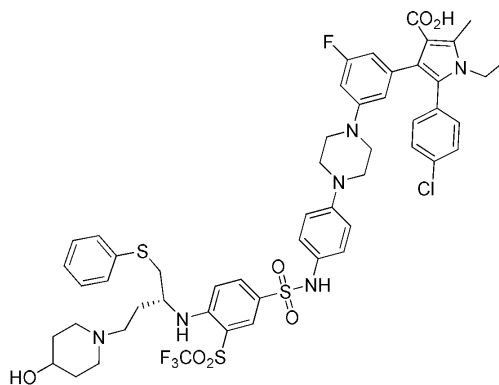
20

30

40

50

【化 1 8 5】

化学式: $C_{62}H_{55}ClF_4N_6O_7S_3$

精密質量: 1082.29

分子量: 1083.67

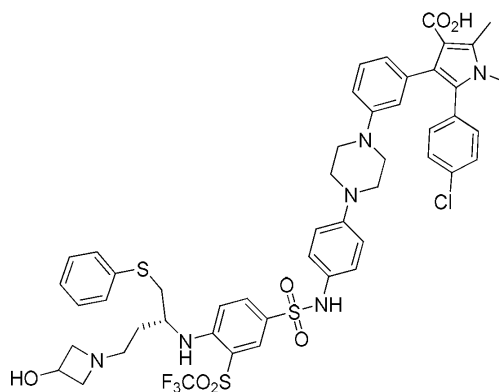
BM-1181

BM - 1181: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.46 - 6.78 (m, 14H), 6.51 - 6.37 (m, 3H), 4.07 - 3.79 (m, 4H), 3.54 (bra, 1H), 3.17 - 2.94 (m, 16H), 2.62 (s, 3H), 2.31 - 1.64 (m, 6H), 1.15 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0314】

化合物 228

【化 1 8 6】

化学式: $C_{49}H_{50}ClF_3N_6O_7S_3$

精密質量: 1022.25

分子量: 1023.60

BM-1185

BM - 1185: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.92 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.41 - 6.75 (m, 18H), 4.64 - 4.59 (m, 1H), 4.44 (bra, 1H), 4.14 - 3.79 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.36 - 3.10 (m, 12H), 2.62 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H).

【0315】

化合物 229

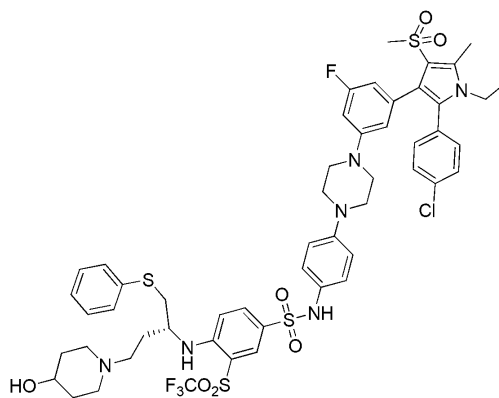
10

20

30

40

【化 1 8 7】



化学式: $C_{52}H_{57}ClF_4N_6O_7S_4$
 精密質量: 1116.28
 分子量: 1117.75

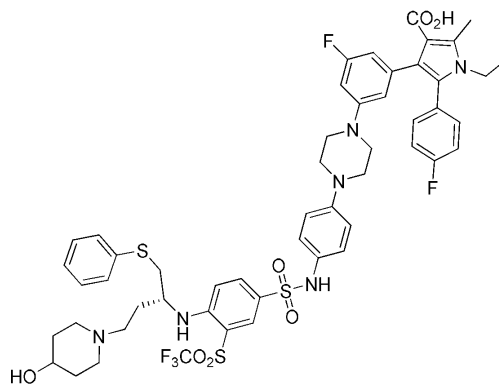
BM-1186

BM - 1186 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.31 - 7.07 (m, 13H), 6.82 - 6.43 (m, 4H), 4.05 - 3.76 (m, 4H), 3.50 (bra, 1H), 3.28 - 2.91 (m, 16H), 2.81 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.22 - 1.63 (m, 6H), 1.14 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0316】

化合物 230

【化 1 8 8】



化学式: $C_{52}H_{55}F_5N_6O_7S_3$
 精密質量: 1066.32
 分子量: 1067.22

BM-1191

BM - 1191 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 - 6.79 (m, 14H), 6.50 - 6.35 (m, 3H), 4.07 - 3.76 (m, 4H), 3.53 (bra, 1H), 3.35 - 2.93 (m, 16H), 2.62 (s, 3H), 2.25 - 1.66 (m, 6H), 1.12 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0317】

化合物 231

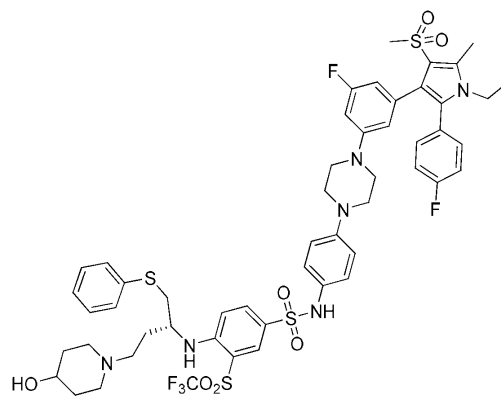
10

20

30

40

【化 1 8 9】



化学式: $C_{52}H_{57}F_5N_6O_7S_4$
 精密質量: 1100.31
 分子量: 1101.30

BM-1192

10

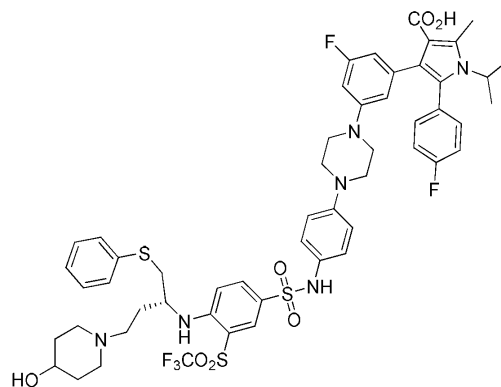
BM - 1192 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.40 - 6.53 (m, 17H), 4.17 - 3.96 (m, 4H), 3.63 (bra, 1H), 3.42 - 3.03 (m, 16H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.36 - 1.78 (m, 6H), 1.23 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

20

【0318】

化合物 232

【化 1 9 0】



化学式: $C_{53}H_{57}F_5N_6O_7S_3$
 精密質量: 1080.34
 分子量: 1081.24

BM-1193

30

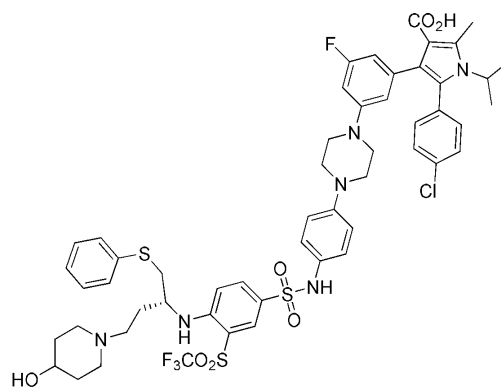
BM - 1193 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.41 - 6.79 (m, 14H), 6.49 - 6.32 (m, 3H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.52 (bra, 1H), 3.35 - 2.93 (m, 16H), 2.70 (s, 3H), 2.25 - 1.66 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

40

【0319】

化合物 233

【化 1 9 1】



化学式: $C_{53}H_{57}ClF_4N_6O_7S_3$
 精密質量: 1096.31
 分子量: 1097.70

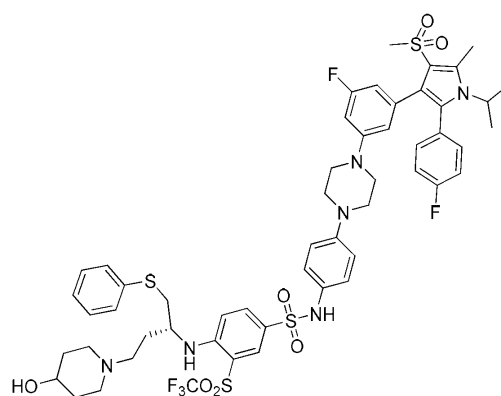
BM-1194

BM - 1194 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.32 - 6.78 (m, 14H), 6.48 - 6.32 (m, 3H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.54 (b 20
 r a, 1H), 3.35 - 2.94 (m, 16H), 2.70 (s, 3H), 2.26 - 1.65 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

【0320】

化合物 234

【化 1 9 2】



化学式: $C_{53}H_{59}F_5N_6O_7S_4$
 精密質量: 1114.32
 分子量: 1115.32

BM-1195

BM - 1195 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 - 6.38 (m, 17H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.53 (b 40
 r a, 1H), 3.35 - 2.94 (m, 16H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.26 - 1.65 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

【0321】

化合物 235

10

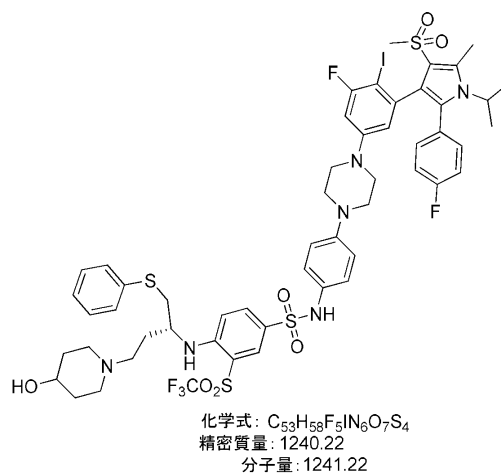
20

30

40

50

【化 1 9 3】



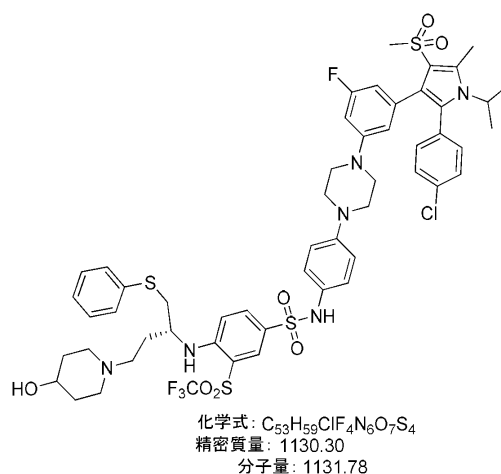
BM-1196

BM - 1196 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 - 6.57 (m, 16H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.53 (bra, 1H), 3.35 - 2.94 (m, 16H), 2.94 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.26 - 1.65 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

【0322】

化合物 236

【化 1 9 4】



BM-1197

BM - 1197 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 - 6.39 (m, 17H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.53 (bra, 1H), 3.19 - 2.94 (m, 16H), 2.84 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.26 - 1.65 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

【0323】

化合物 237

10

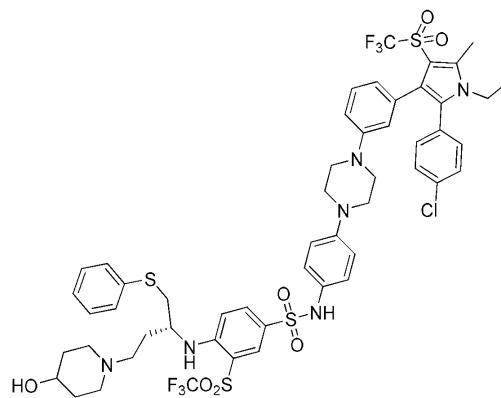
20

30

40

50

【化 1 9 5】

化学式: $C_{52}H_{55}ClF_6N_6O_7S_4$

精密質量: 1152.26

分子量: 1153.73

BM-1198

10

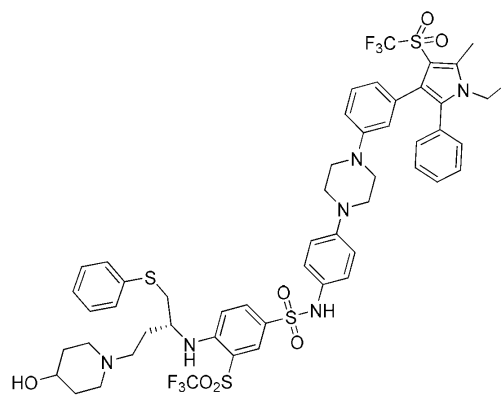
BM - 1198 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 - 6.79 (m, 18H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.54 (bra, 1H), 3.35 - 2.94 (m, 16H), 2.68 (s, 3H), 2.26 - 1.65 (m, 6H), 1.17 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

20

【0324】

化合物 238

【化 1 9 6】

化学式: $C_{52}H_{56}F_6N_6O_7S_4$

精密質量: 1118.30

分子量: 1119.29

BM-1199

30

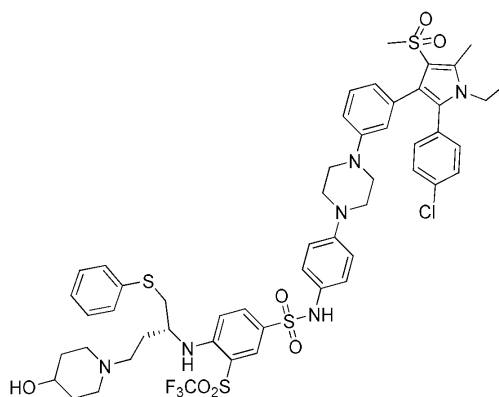
BM - 1199 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 - 6.79 (m, 19H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.54 (bra, 1H), 3.35 - 2.94 (m, 16H), 2.68 (s, 3H), 2.26 - 1.65 (m, 6H), 1.16 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

40

【0325】

化合物 239

【化 1 9 7】



化学式: $C_{62}H_{58}ClF_3N_6O_7S_4$
 精密質量: 1098.29
 分子量: 1099.76

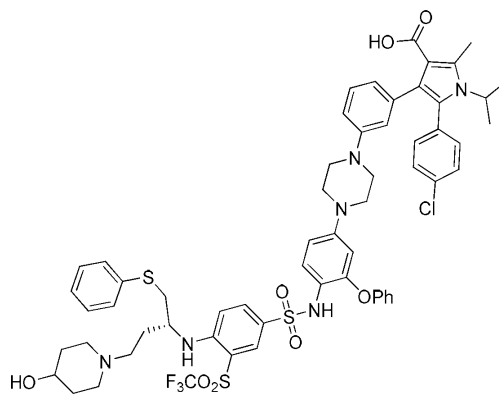
BM-1200

BM - 1200 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.92 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 - 6.80 (m, 18H), 4.06 - 3.74 (m, 4H), 3.52 (bra, 1H), 3.30 - 2.92 (m, 16H), 2.78 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.25 - 1.66 (m, 6H), 1.13 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0326】

化合物 240

【化 1 9 8】



化学式: $C_{59}H_{62}ClF_3N_6O_8S_3$
 精密質量: 1170.34
 分子量: 1171.80

BM-1202

BM - 1202 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.46 - 6.60 (m, 22H), 6.25 (s, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 3.54 (bra, 1H), 3.35 - 2.88 (m, 16H), 2.70 (s, 3H), 2.30 - 1.65 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

【0327】

化合物 241

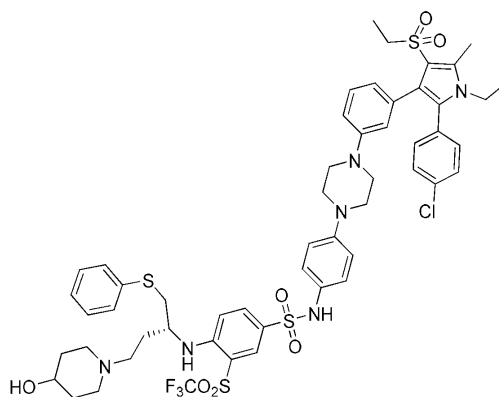
10

20

30

40

【化 1 9 9】



化学式: $C_{63}H_{60}ClF_3N_6O_7S_4$
 精密質量: 1112.30
 分子量: 1113.79

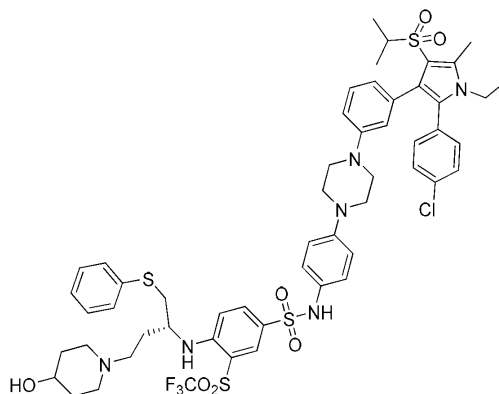
BM-1205

BM - 1205 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.42 - 6.96 (m, 18H), 4.17 - 3.90 (m, 4H), 3.63 - 2.89 (m, 18H), 2.74 (s, 3H), 2.36 - 1.80 (m, 6H), 1.26 - 1.90 (m, 6H).

【0328】

化合物 242

【化 200】



化学式: $C_{64}H_{62}ClF_3N_6O_7S_4$
 精密質量: 1126.32
 分子量: 1127.81

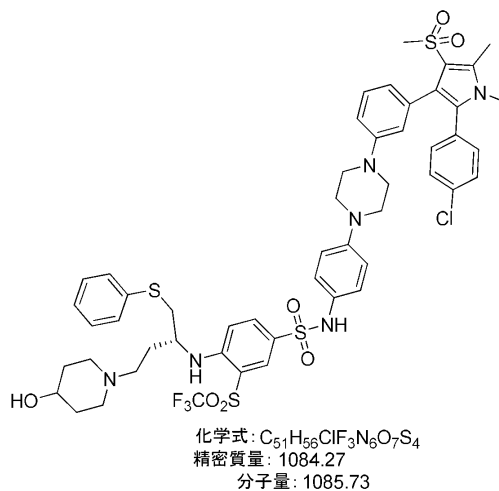
BM-1206

BM - 1206 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 - 6.74 (m, 18H), 4.08 - 3.79 (m, 4H), 3.54 (bra, 1H), 3.27 - 2.73 (m, 17H), 2.65 (s, 3H), 2.26 - 1.65 (m, 6H), 1.16 - 1.09 (m, 9H).

【0329】

化合物 243

【化 2 0 1】



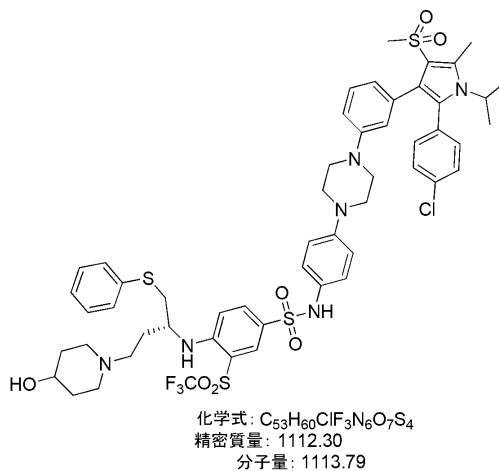
BM-1207

BM - 1207 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 - 6.80 (m, 18H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.53 (bra, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.20 - 2.94 (m, 16H), 2.78 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.25 - 1.65 (m, 6H).

【0330】

化合物 244

【化 2 0 2】



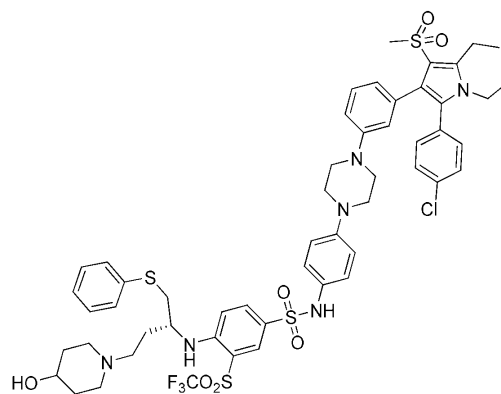
BM-1208

BM - 1208 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 - 6.79 (m, 18H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 2H), 3.53 (bra, 1H), 3.20 - 2.94 (m, 16H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.26 - 1.65 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

【0331】

化合物 245

【化 2 0 3】

化学式: $C_{53}H_{60}ClF_3N_6O_7S_4$

精密質量: 1112.30

分子量: 1113.79

BM-1209

10

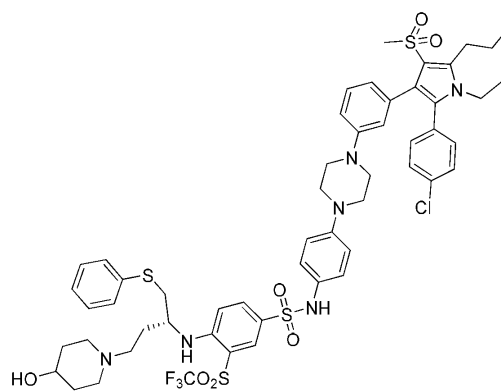
BM - 1209 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.93 (s, 1H), 7.68 (bra, 1H), 7.28 - 6.80 (m, 18H), 4.06 - 3.79 (m, 4H), 3.52 (bra, 1H), 3.35 - 2.92 (m, 18H), 2.75 (s, 3H), 2.25 - 1.66 (m, 6H), 1.30 (bra, 3H), 1.09 (bra, 3H).

20

【0332】

化合物 246

【化 2 0 4】

化学式: $C_{54}H_{62}ClF_3N_6O_7S_4$

精密質量: 1126.32

分子量: 1127.81

BM-1210

30

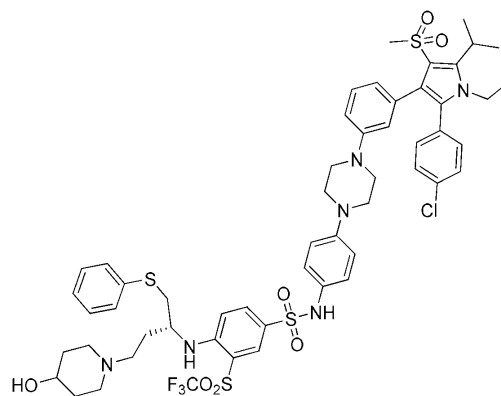
BM - 1210 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 - 6.80 (m, 18H), 4.06 - 3.79 (m, 4H), 3.52 (bra, 1H), 3.25 - 2.94 (m, 18H), 2.66 (s, 3H), 2.25 - 1.66 (m, 8H), 1.14 - 1.06 (m, 6H).

40

【0333】

化合物 247

【化 2 0 5】

化学式: $C_{54}H_{62}ClF_3N_6O_7S_4$

精密質量: 1126.32

分子量: 1127.81

BM-1211

10

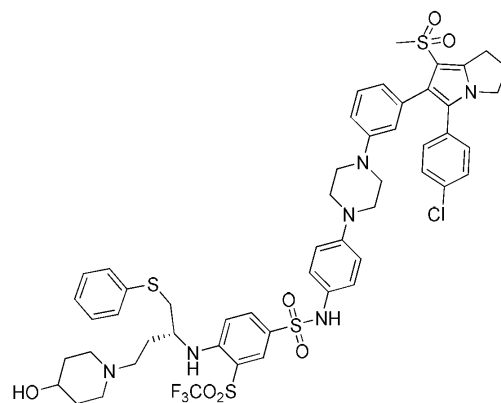
BM - 1211: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 - 6.78 (m, 18H), 4.08 - 3.79 (m, 5H), 3.54 (bra, 1H), 3.26 - 2.94 (m, 18H), 2.81 (s, 3H), 2.25 - 1.66 (m, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.09 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

20

【0334】

化合物 248

【化 2 0 6】

化学式: $C_{52}H_{56}ClF_3N_6O_7S_4$

精密質量: 1096.27

分子量: 1097.75

BM-1212

30

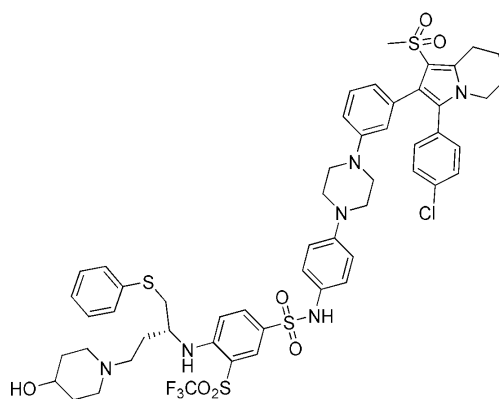
BM - 1212: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 15H), 7.06 - 6.94 (m, 3H), 4.20 - 3.89 (m, 5H), 3.57 - 3.04 (m, 16H), 2.85 (s, 3H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.36 - 1.74 (m, 6H).

40

【0335】

化合物 249

【化 2 0 7】

化学式: $C_{53}H_{58}ClF_3N_6O_7S_4$

精密質量: 1110.29

分子量: 1111.77

BM-1213

10

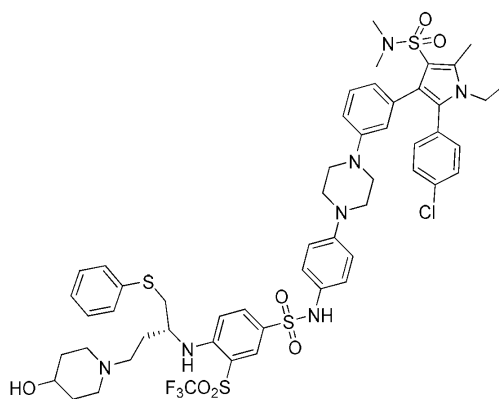
BM - 1213 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 - 6.81 (m, 18H), 4.08 - 3.80 (m, 4H), 3.53 (bra, 1H), 3.19 - 2.94 (m, 18H), 2.76 (s, 3H), 2.26 - 1.65 (m, 10H).

20

【0336】

化合物 250

【化 2 0 8】

化学式: $C_{53}H_{61}ClF_3N_7O_7S_4$

精密質量: 1127.32

分子量: 1128.80

BM-1216

30

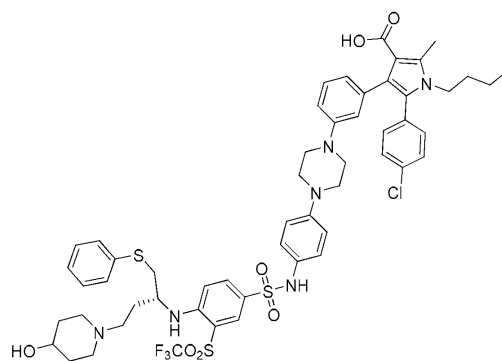
BM - 1216 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.31 - 6.80 (m, 18H), 4.08 - 3.79 (m, 4H), 3.54 (bra, 1H), 3.22 - 2.94 (m, 15H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.25 - 1.68 (m, 6H), 1.14 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

40

【0337】

化合物 251

【化 2 0 9】



化学式: $C_{54}H_{60}ClF_3N_8O_7S_3$
 精密質量: 1092.33
 分子量: 1093.73

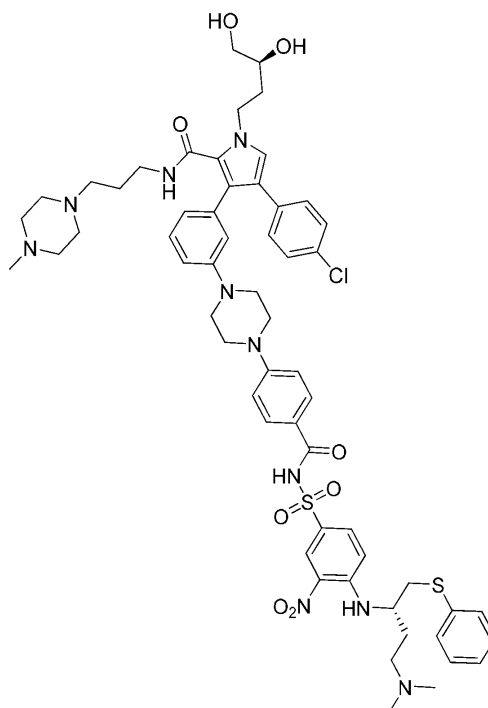
BM-1217

BM - 1217 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 7.92 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 - 6.81 (m, 18H), 4.08 - 3.79 (m, 4H), 3.54 (bra, 1H), 3.36 - 2.94 (m, 15H), 2.63 (s, 3H), 2.32 - 1.11 (m, 10H), 0.78 (tri, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0338】

化合物 252

【化 2 1 0】



化学式: $C_{58}H_{71}ClN_{10}O_8S_2$
 精密質量: 1134.46
 分子量: 1135.83

BM-977

BM - 977 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) , 8.66 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.2$, 9.2, 1H), 7.75 (d, $J = 9.0$, 2H), 7.29 ~ 6.95 (m, 15

10

20

30

40

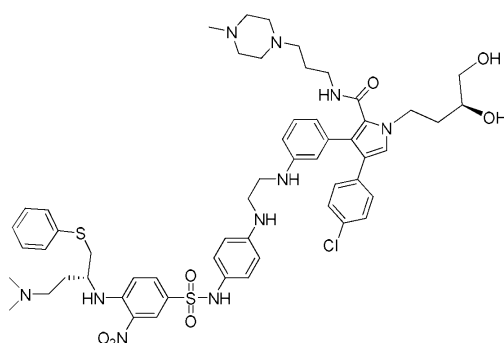
50

H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (d, J = 7.4, 1H), 4.38 ~ 4.27 (m, 2H), 4.16 ~ 4.13 (m, 1H), 3.54 ~ 3.32 (m, 11H), 3.24 ~ 3.08 (m, 14H), 2.84 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.1, 2H), 2.27 ~ 2.14 (m, 2H), 2.03 ~ 2.00 (m, 1H), 1.78 ~ 1.75 (m, 1H), 1.66 ~ 1.61 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 167.2, 165.4, 155.8, 152.1, 148.5, 137.2, 136.2, 135.6, 135.0, 132.5, 132.2, 131.5, 130.6, 130.4, 130.1, 129.7, 127.8, 127.5, 126.8, 126.0, 124.9, 123.7, 123.5, 121.7, 119.7, 116.5, 115.7, 114.8, 70.2, 67.3, 55.9, 55.4, 53.0, 52.4, 50.7, 50.2, 48.0, 46.2, 43.6, 43.5, 39.3, 37.6, 36.4, 30.1, 25.9; ESI MS: m/z 1135.6 (M + H)⁺;

【0339】

化合物 253

【化211】



化学式: $\text{C}_{55}\text{H}_{69}\text{ClN}_{10}\text{O}_7\text{S}_2$
 精密質量: 1080.45
 分子量: 1081.78

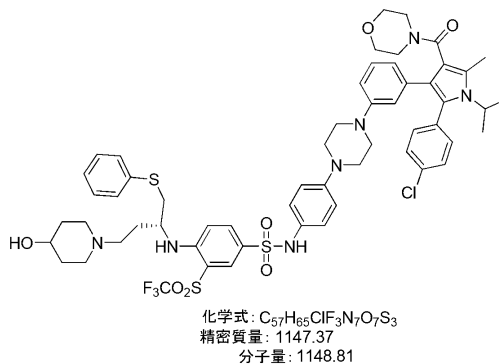
BM-987

BM-987: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.35 (d, J = 1.9, 1H), 7.65 (d, J = 7.4, 1H), 7.33 ~ 6.94 (m, 14H), 6.78 ~ 6.61 (m, 5H), 4.45 ~ 4.31 (m, 2H), 4.15 ~ 4.12 (m, 1H), 3.70 ~ 3.39 (m, 8H), 3.28 ~ 3.17 (m, 13H), 2.90 ~ 2.88 (m, 8H), 2.69 ~ 2.64 (m, 2H), 2.30 ~ 2.05 (m, 3H), 1.85 ~ 1.82 (m, 1H), 1.70 ~ 1.68 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) 165.2, 147.9, 137.6, 136.2, 135.0, 134.5, 132.5, 132.3, 131.6, 130.9, 130.3, 130.1, 129.2, 128.02, 127.96, 127.7, 125.9, 125.1, 125.0, 123.4, 116.2, 70.2, 67.3, 55.9, 55.4, 53.0, 52.3, 50.7, 46.4, 43.7, 43.5, 39.6, 37.6, 36.4, 30.1, 25.8; ESI MS: m/z 1081.6 (M + H)⁺;

【0340】

化合物 254

【化 2 1 2】



10

BM-988

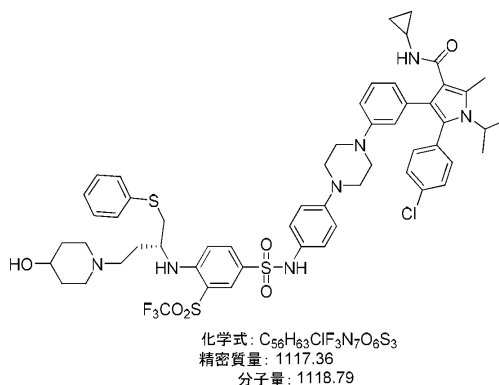
BM-988: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.35 ~ 7.29 (m, 4H), 7.21 ~ 7.12 (m, 9H), 6.99 ~ 6.83 (m, 3H), 6.76 ~ 6.72 (m, 2H), 4.43 ~ 4.34 (m, 1H), 4.06 ~ 3.73 (m, 3H), 3.58 ~ 3.30 (m, 9H), 3.20 ~ 2.92 (m, 13H), 2.62 ~ 2.41 (m, 4H), 2.24 ~ 1.90 (m, 5H), 1.69 ~ 1.66 (m, 1H), 1.48 ~ 1.28 (m, 6H);

20

【0341】

化合物 255

【化 2 1 3】



30

BM-989

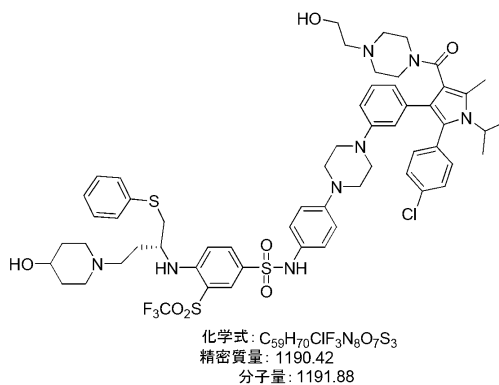
BM-989: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.32 ~ 7.30 (m, 4H), 7.22 ~ 7.02 (m, 11H), 6.87 ~ 6.83 (m, 3H), 4.40 ~ 4.31 (m, 1H), 4.05 ~ 3.77 (m, 2H), 3.51 ~ 3.38 (m, 10H), 3.19 ~ 2.91 (m, 6H), 2.64 (br, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.23 ~ 1.90 (m, 5H), 1.69 ~ 1.65 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.9$, 6H), 0.63 ~ 0.61 (m, 2H), 0.26 ~ 0.24 (m, 2H);

40

【0342】

化合物 256

【化 2 1 4】



10

BM-990

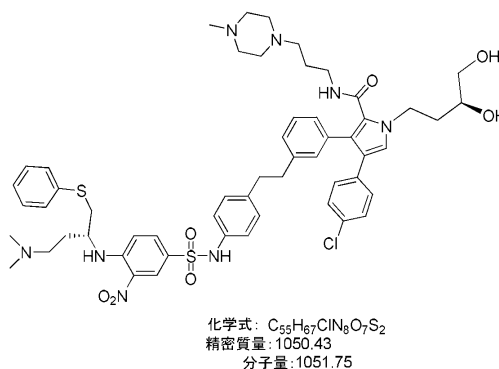
BM - 990 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.34 ~ 7.09 (m, 14H), 6.94 ~ 6.91 (m, 1H), 6.85 ~ 6.81 (m, 1H), 6.67 ~ 6.65 (m, 2H), 4.43 ~ 4.34 (m, 1H), 4.04 ~ 3.98 (m, 2H), 3.50 ~ 3.33 (m, 13H), 3.25 ~ 2.69 (m, 15H), 2.42 (s, 3H), 2.23 ~ 1.89 (m, 5H), 1.69 ~ 1.65 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 5.5$, 6H);

20

【0 3 4 3】

化合物 2 5 7

【化 2 1 5】



30

BM-991

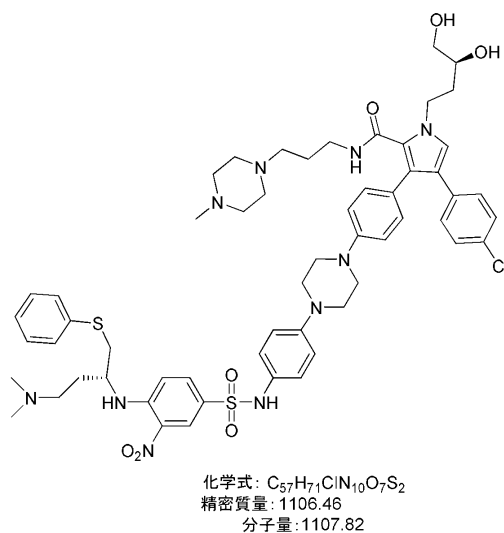
BM - 991 : 1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.28 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.8$, 9.1, 1H), 7.16 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.10 ~ 6.85 (m, 18H), 4.37 ~ 4.22 (m, 2H), 4.06 ~ 4.04 (m, 1H), 3.47 ~ 3.42 (m, 7H), 3.29 ~ 3.26 (m, 5H), 3.17 ~ 3.11 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.80 ~ 2.69 (m, 12H), 2.22 ~ 1.97 (m, 3H), 1.76 ~ 1.64 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), ; ESI MS: m/z 1051.4 ($M + H$)⁺ ;

40

【0 3 4 4】

化合物 2 5 8

【化 2 1 6】



10

BM-992

BM-992: 1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.36 (s, 1H), 7.66 (d, $J=9.1$, 1H), 7.22~7.04 (m, 18H), 6.97 (d, $J=9.2$, 1H), 4.43~4.31 (m, 2H), 4.15~4.13 (m, 1H), 3.59~3.37 (m, 17H), 3.26~3.21 (m, 8H), 2.90~2.82 (m, 11H), 2.30~2.05 (m, 3H), 1.83~1.74 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), 165.6, 147.9, 136.2, 135.1, 134.4, 132.7, 132.5, 132.3, 131.6, 130.5, 130.1, 129.2, 128.0, 127.9, 127.7, 126.3, 125.9, 125.1, 124.2, 123.7, 119.2, 117.9, 116.2, 70.3, 67.3, 55.9, 55.5, 52.5, 52.4, 51.4, 50.6, 50.4, 46.3, 43.6, 43.5, 39.5, 37.5, 36.5, 30.1, 25.7; ESI MS: m/z 1107.7 ($M + H$)⁺;

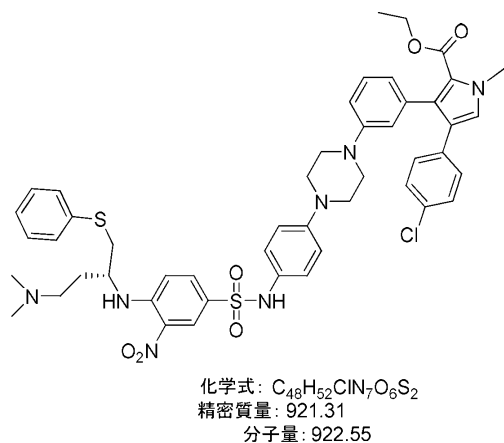
20

30

【0 3 4 5】

化合物 2 5 9

【化 2 1 7】



40

BM-993

50

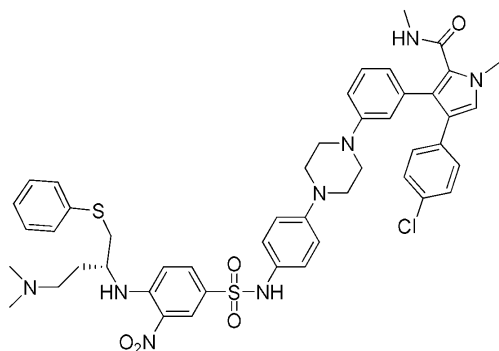
BM-993: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.33 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.59 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.28 (t, $J = 7.9$, 1H), 7.18~6.87 (m, 18H), 4.08~3.95 (m, 6H), 3.34~3.33 (m, 4H), 3.32~3.30 (m, 8H), 2.85 (s, 6H), 2.21~2.16 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.1$, 3H); ESI MS: m/z 922.8 ($\text{M} + \text{H}$)⁺;

【0346】

化合物 260

【化218】

10



化学式: $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{ClN}_8\text{O}_5\text{S}_2$
精密質量: 906.31
分子量: 907.54

20

BM-994

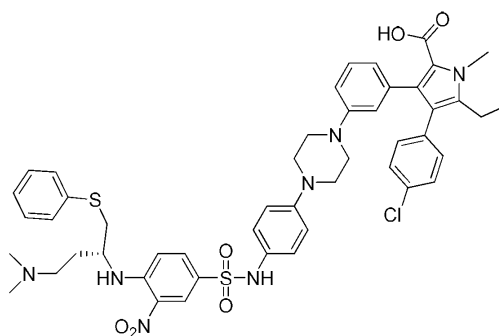
BM-994: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), 8.32 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.58 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.28 (t, $J = 7.9$, 1H), 7.17~6.99 (m, 15H), 6.90 (d, $J = 9.3$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 7.5$, 1H), 4.09~4.07 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45~3.33 (m, 9H), 3.21~3.08 (m, 3H), 2.84 (s, 6H), 3.05 (s, 3H), 2.25~2.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD), ; ESI MS: m/z 907.6 ($\text{M} + \text{H}$)⁺;

【0347】

化合物 261

【化219】

30



化学式: $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{ClN}_7\text{O}_6\text{S}_2$
精密質量: 921.31
分子量: 922.55

BM-995

BM-995: ESI MS: m/z 922.5 ($\text{M} + \text{H}$)⁺;

50

40

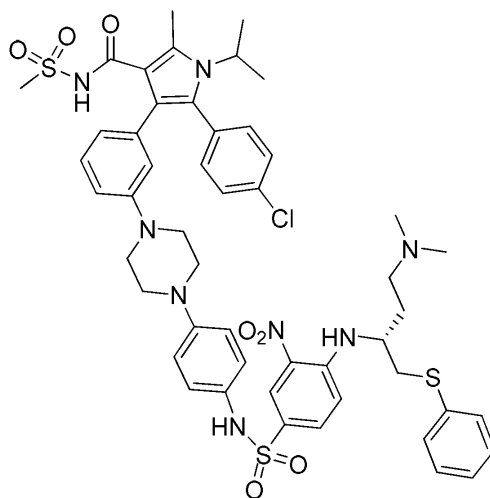
【 0 3 4 8 】

本発明の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤の B c l - 2 / B c l - x L と結合する能力、アポトーシスを誘発する能力、および *i n v i v o* で腫瘍の成長を抑制する能力を実証するために本発明の化合物をアッセイした。

【 0 3 4 9 】

化合物 2 6 2

【 化 2 2 0 】



化学式: $C_{50}H_{57}ClN_8O_7S_3$

精密質量: 1012.32

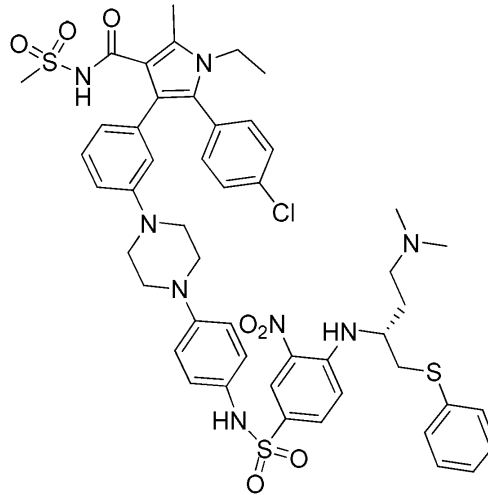
分子量: 1013.68

BM - 1074 1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm 8.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 2.1$, 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 - 6.98 (m, 15H), 6.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.40 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.62 - 3.34 (m, 9H), 3.27 - 3.15 (m, 6H), 2.99 (s, 1H), 2.87 (s, 7H), 2.61 (s, 3H), 2.34 - 2.10 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)

【 0 3 5 0 】

化合物 2 6 3

【化 2 2 1】



化学式: $C_{49}H_{55}ClN_8O_7S_3$
 精密質量: 998.30
 分子量: 999.66

BM - 1075 1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm 8.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 2.1$, 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 - 6.93 (m, 15H), 6.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.89 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 9H), 3.26 - 3.16 (m, 7H), 2.87 (s, 6H), 2.70 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 - 2.11 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

【0351】

Bcl - 2 / Bcl - xL / Mcl - 1 タンパク質についての蛍光偏光に基づく結合アッセイ

高感度かつ定量的な蛍光偏光 (FP) に基づく結合アッセイを開発し最適化して、組換え Bcl - 2、Bcl - xL、および Mcl - 1 タンパク質に対する Bcl - 2 ファミリータンパク質阻害剤の結合親和性を求めた。

【0352】

a) タンパク質に対する蛍光プローブの K_d 値の決定

Flu - BIM、Flu - BAK、および Flu - BID と名付けた自家製のフルオレセインで標識した BIM (81 ~ 106) ペプチド、Bak (72 ~ 87) ペプチド、および BID (79 ~ 99) ペプチドを、それぞれ Bcl - 2、Bcl - xL、および Mcl - 1 のための FP アッセイにおいて蛍光プローブとして使用した。固定濃度の蛍光プローブと、完全に飽和するまで濃度を増加させるタンパク質とで構成された混合物の総蛍光偏光をモニターすることによって、Bcl - 2 に対する Flu - BIM、Bcl - xL に対する Flu - BAK、および Mcl - 1 に対する Flu - BID の K_d 値を、それぞれ 0.55 ± 0.15 nM、 4.4 ± 0.8 nM、および 6.8 ± 1.5 nM になるように決めた。蛍光偏光値は、Infinite M - 1000 マルチモードプレートリーダー (Tecan U.S., Research Triangle Park, NC) を用いて、Microfluor 2 の 96 ウェルの黒色丸底プレート (Thermo Scientific) 中で測定した。各ウェルに 1 nM の Flu - BIM、または 2 nM の Flu - BAK、または 2 nM の Flu - BID と、次第に増加する濃度の Bcl - 2 または Bcl - xL または Mcl - 1 とを、アッセイバッファー (100 mM のリン酸カルシウム (pH 7.5)、100 μ g / ml のウシ - グロブリン、0.02 % アジ化

ナトリウム、Invitrogen、0.01% Triton X-100および4% DMSOを含む)中で125 μ Lの最終体積になるまで加えた。プレート、平衡を確実にするために穏やかに振盪しながら室温で2時間インキュベートした。ミリ偏光単位(mP)の偏光値を485 nmの励起波長および530 nmの発光波長で測定した。次いで、Graphpad Prism 5.0ソフトウェア(Graphpad Software, San Diego, CA)を用いてタンパク質濃度の関数としてS字状用量依存性FPの増加を当てはめることによって平衡解離定数(K_d)を計算した。

【0353】

b) Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤の K_i 値の決定

Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1タンパク質に対するBcl-2ファミリータンパク質阻害剤の K_i 値を、阻害剤投与量依存的競合結合実験により求めた。この実験では阻害剤の段階希釈物が、固定濃度のタンパク質との結合を求めて固定濃度を有する蛍光プローブと競合する。DMSOに溶かした5 μ Lの試験される阻害剤と、アッセイバッファーに溶かした120 μ Lのプレインキュベートしたタンパク質/プローブ複合体とのタンパク質混合物をアッセイプレートに加え、穏やかに振盪しながら室温で2時間インキュベートした。タンパク質およびプローブの最終濃度は、Bcl-2アッセイについてはそれぞれ1.5 nMおよび1 nM、Bcl-xLアッセイについては10 nMおよび2 nM、またMcl-1アッセイについては20 nMおよび2 nMである。タンパク質/プローブ複合体のみを含有する陰性対照(0%阻害に相当する)と、遊離プローブのみを含有する陽性対照(100%阻害に相当する)とを、各アッセイプレートに付け加えた。FP値は上記のように測定した。IC50値は、競合曲線の非線形回帰フィッティングによって求めた。阻害剤の K_i 値は、得られたIC50値と、タンパク質に対するプローブの K_d 値と、競合アッセイにおけるタンパク質およびプローブの濃度とに基づいて以前に述べた自ら導出した式(Z. Nikolovska-Coleskaらの論文、Analytical Biochemistry, 2004, 332, 262~273)を用いて計算した。 K_i 値はまた、文献中に存在する別のきわめて普通に使用されている式(X. Y. Huang, Journal of Biomolecular Screening, 2003, 8, 34~38)を用いて計算し、これからの結果は本発明者らの結果ときわめてよく一致した。

【0354】

細胞増殖アッセイ

RS4;11細胞およびH146細胞を、96ウェル細胞培養プレートに10,000細胞/ウェルの濃度で段階希釈された化合物と共に播種し、95%の空気および5%のCO₂の雰囲気中において37℃で4日間インキュベートした。細胞生存率を、WST-8(2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-(2,4-ジスルホフェニル)-2H-テトラゾリウム・ナトリウム塩)から作られたCell Counting-8 Kit(Dojindo Molecular Technologies, Inc., Rockville, MD)を用いて、製造業者の使用説明書に従って求めた。手短に言えば、WST-8を10%(v/v)の最終濃度で各ウェルに加え、次いでプレートを37℃で1~2時間インキュベートして発色させた。吸光度を450 nmで、SPECTRAmax PLUSプレートリーダー(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)を用いて測定した。半数阻害濃度(IC₅₀)を、GraphPad Prism 5ソフトウェア(GraphPad Software, La Jolla, CA)を用いて計算した。

【0355】

細胞死アッセイ

細胞生存率のトリパンブルー色素排除試験を用いて細胞死アッセイを行った。100万個の細胞を6ウェルプレートに播種し、95%の空気および5%のCO₂の雰囲気中において37℃で化合物と共にまたは化合物なしで指定した時間点の間インキュベートした。処理の終わりに細胞を回収し、1000 rpmで5分間遠心分離した。細胞ペレットをP

10

20

30

40

50

B S中に再懸濁し、0.4% Trypan blue (Invitrogen)と1:1の希釈度で混ぜ合わせ、Olympus CKX41顕微鏡(Olympus, Center Valley, PA)を用いて細胞生存率を求めた。

【0356】

アポトーシスアッセイ

Annexin-V-FLUOS Staining kit (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN)を用いて、製造業者の使用説明書に従ってアポトーシスアッセイを行った。手短に言えば、指定した時間点の間、細胞を化合物と共に処理し、採取し、PBSで洗浄した。細胞を、暗中所においてAnnexin-V-FITCおよびヨウ化プロピジウムで室温で15分間染色してからBD Biosciences FACSCaliburs (Becton Dickinson)で分析した。

10

【0357】

ウェスタンブロット分析

プロテアーゼ阻害剤(-コンプリート、Roche)で補った溶解バッファー(1% NP40、0.5%デオキシコール酸Na、および0.1% SDSを含有するPBS)で細胞を溶解した。タンパク質抽出物を、熱量測定アッセイ(Bradford Reagent)(BioRad, Hercules, CA)を用いて定量化した。タンパク質を4~20% SDS-PAGEゲル(Invitrogen)上で電気泳動させ、ニフツ化ポリビニリデン膜(Bio-Rad)上へ移した。5%ミルク中で阻止した後、膜を特異的二次抗体と共にインキュベートし、洗浄し、ホースラディッシュペルオキシダーゼに連結した二次抗体(Pierce)と共にインキュベートした。シグナルを、化学発光ホースラディッシュペルオキシダーゼ抗体検出試薬(Denville Scientific)で視覚化した。

20

【0358】

シトクロムcおよびSmac放出アッセイ

400万個のH146細胞またはRS4;11細胞を化合物と共に95%の空気および5%のCO₂の雰囲気中において37℃で指定した時間点の間処理し、PBSで洗浄し、100μLのジギトニンバッファー(75mM NaCl、8mM Na₂HPO₄、1mM NaH₂PO₄、1mM EDTA、350μg/mlのジギトニン、および250mMスクロース)中に再懸濁した。細胞質部分を13,000rpmで1分間遠心分離することによってオルガネラ膜部分から分離した。この細胞質部分を12% SDS-PAGE上で分割し、抗シトクロムc抗体(BD Biosciences)および抗Smac(Cell Signaling Technology, Danvers, MA)抗体を用いて探索した。

30

【0359】

具体的には、本発明の化合物をBcl-2、Bcl-xL、およびMcl-1に対する親和性についてアッセイした。このアッセイ結果を、既知の特許のBcl-2/Bcl-xL阻害剤であるABT-737についてのアッセイ結果と、またこれらのペプチドと比較した。結果を表1に要約する。

40

【0360】

【表 3 6】

表 2. 確立されている FP に基づくアッセイを用いて求められた Bcl-2、Bcl-xL、および Mcl-1 タンパク質に対する結合親和性。各タンパク質に対して各化合物につき 3～5 回の独立した実験を行った。対照として ABT-737、BIM、BAD、および NOXA ペプチドを試験した。					
化合物	結合親和性				
	Bcl-2		Bcl-xL		Mcl-1
	IC ₅₀ ± SD	K _i ± SD	IC ₅₀ ± SD	K _i ± SD	IC ₅₀ ± SD
化合物 150	2 ± 0.6 (nM)	< 1 (nM)	9 ± 2 (nM)	2.4 ± 0.5	>10 (μM)
ABT-737	2 ± 0.2 (nM)	<1 (nM)	6 ± 2 (nM)	1.6 ± 0.5 (nM)	> 1 (μM)
BIM	< 1(nM)	< 1(nM)	< 1(nM)	< 1(nM)	5 ± 1 (nM)
BAD	40 ± 8(nM)	10 ± 2(nM)	5 ± 0.3(nM)	1.5 ± 0.1(nM)	32 ± 2 (μM)
NOXA	17± 1 (μM)	3.6 (μM)	11 ±2 (μM)	3.4 (μM)	37 ± 3 (μM)

【 0 3 6 1】

表 2 中のデータは、化合物が B c l - 2 および B c l - x L タンパク質と高い親和性で結合し、また M c l - 1 とのきわめて低い親和性を有することを示す。

【 0 3 6 2】

また、本発明の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤を 3 種類の癌細胞系においてアッセイしてその活性を求めた。A B T - 7 3 7 および A B T - 2 6 3 は、R S 4 ; 1 1 急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、H 1 4 6 小細胞肺癌、および M L - 2 急性骨髄性白血病 (A M L) の細胞系を含めて低レベルの M c l - 1 を有する幾つかの細胞系における細胞増殖のきわめて強力かつ有効な阻害剤である^{2 6、3 3、3 4}。化合物 1 5 0 は、高い親和性で B c l - 2 および B c l - x L と結合し、M c l - 1 に対してはきわめて弱い親和性を有し、また A B T - 7 3 7 と同じ結合の特徴を有する。したがって化合物 1 5 0 をこれらの 3 種類の癌細胞系においてアッセイした。様々な腫瘍型由来の細胞を用いて、本発明の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤の抗腫瘍活性が単純な腫瘍型に限定されないことを例示し、かつまた本発明の B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤を A B T - 7 3 7 と直接に比較した。このデータを表 3 に要約する。

【 0 3 6 3】

【表 3 7】

表 3. 3 種類の癌細胞系における癌細胞増殖の抑制。対照として ABT-737 を用いた。			
	細胞増殖の抑制 (IC ₅₀ ± SD)		
	RS4;11	H146	ML-2
化合物 150	38 ± 24 (nM)	102 ± 44 (nM)	185 ± 84 (nM)
ABT-737	12 ± 6 (nM)	62 ± 39 (nM)	16 ± 2 (nM)

【 0 3 6 4】

表 3 中のデータは、化合物 1 5 0 が 3 種類すべての癌細胞系においてすべての細胞増殖

を抑制することを示す。

【0365】

Bcl-2、Bcl-xL、およびMcl-1に対する本発明の化合物の機能的拮抗作用もまた試験した。精製したミトコンドリアと、組換えBcl-2/Bcl-xL/Mcl-1タンパク質と、高親和性BIM BH3ペプチドとを使用した細胞を含まない機能アッセイを用いて、化合物150が、Mcl-1ではなくBcl-2およびBcl-xLに対して強力な拮抗体として作用するという直接の証拠を提供した。細胞を含まないこれらの機能アッセイを用いて、化合物150、ABT-737、BADペプチド、およびNoxa BH3ペプチドの機能的拮抗作用を試験した。

【0366】

20 nMの濃度でBim BH3ペプチドは、ミトコンドリアからシトクロムcおよびSmacタンパク質のかなりの放出を誘発する。60 nMのBcl-2および30 nMのBcl-xLは、20 nMのこのBim BH3ペプチドによって誘発されるシトクロムcおよびSmacタンパク質のミトコンドリアからの放出を効果的に抑制する。

【0367】

Bcl-2機能アッセイにおいて、ABT-737および化合物150は、Bcl-2に用量依存的かつ効果的に拮抗し、ミトコンドリアからのシトクロムcおよびSmacタンパク質のBim誘導性の放出を回復させる。BAD BH3ペプチドもまた、用量依的にそのようにすることができるが、Noxa BH3ペプチドはシトクロムcおよびSmacの放出を回復できない。

【0368】

Bcl-xL機能アッセイにおいて、化合物150およびABT-737は、Bim BH3ペプチドによって誘発されるシトクロムcおよびSmacの放出を回復することに関して等しい効力があるが、両方とも効力はBad BH3ペプチドの1/3である。Noxa BH3ペプチドは、Bcl-xLに拮抗できない。

【0369】

Mcl-1機能アッセイにおいて、60 nMのMcl-1は、20 nMのこのBIM BH3ペプチドによって誘発されるシトクロムcおよびSmacの放出を効果的に抑制する。Noxaペプチドは、BIMペプチドによって誘発されるシトクロムcおよびSmacの放出を用量依的に回復させることができるが、BADペプチド、ABT-737、および10 μMほどの高濃度での化合物150はすべてそうすることができない。

【0370】

これらのデータは、化合物150、ABT-737、およびBADペプチドが、Mcl-1ではなくBcl-2およびBcl-xLタンパク質の強力な拮抗体として機能するという明白な証拠を提供する。他方で、Noxa BH3ペプチドはMcl-1に拮抗するが、Bcl-2およびBcl-xLタンパク質の両方には拮抗しない。こうした機能データは、これらのBcl-2タンパク質に対するそれらの結合の特徴と高度に一致する。

【0371】

H146、RS4;11、およびML-2細胞系での化合物150によるアポトーシス/細胞死の誘発もまた試験した。ABT-737は対照として試験に含まれた。

【0372】

ABT-737および化合物150の両方は、トリパンブルーアッセイで調べられるようにH146小細胞肺癌細胞系における細胞死を効果的に誘発した。例えば、24時間処理した場合の30 nMおよび100 nMの化合物150は、H146細胞のそれぞれ40%および>70%が細胞死するように誘導する。

【0373】

フローサイトメトリーによるAnnexin-V/ヨウ化プロピジウム(PI)二重染色法の使用によれば、ABT-737および化合物150の両方とも用量かつ時間依的にML-2 AML細胞系におけるアポトーシスを効果的に誘発し、両化合物を300 nMで24時間処理した場合にML-2細胞の約50%がアポトーシスを起こした。

10

20

30

40

50

【0374】

同様に、化合物150およびABT-737の両方は、フローサイトメトリーによるAnnexin-V/PI二重染色法によれば、RS4;11細胞系においてアポトーシスの誘発に時間かつ用量依存的に高度に効果的であり、100nMおよび300nMの化合物150は、4時間以内にRS4;11細胞の30%および60%がアポトーシスを起こすように誘導し、100nMの化合物150は、16時間の時点でRS4;11腫瘍細胞の>50%がアポトーシスを起こすように誘導した。

【0375】

ウェスタンブロット分析を行って、化合物150またはABT-737で処理した場合のこれらの3種類の癌細胞におけるアポトーシスの2つの重要な生化学的マーカーであるPARPおよびカスパーゼ-3の切断を調べた。化合物150およびABT-737の両方が、100nMほどの低濃度でのRS4;11、H146、およびML-2細胞系中の8時間処理によるPARPおよびカスパーゼ-3の切断の誘発に高度に効果的であった。

【0376】

総合すればこれらのデータは、化合物150およびABT-737が、RS4;11、H146、およびML-2癌細胞系において似た効力および反応動態でアポトーシスを効果的に誘発することを示している。

【0377】

強力な本物のBcl-2/Bcl-xL阻害剤は、細胞のBcl-2およびBcl-xLタンパク質と結合し、それらの抗アポトーシス機能に拮抗し、ミトコンドリアからのSmacおよびシトクロムcの迅速な放出の引き金を引くことによって癌細胞におけるアポトーシスを誘発すると予測される。さらに、Smacおよびシトクロムcの放出は、アポトーシスの前に起こるべきである。したがって化合物150を、それがRS4;11およびH146細胞系でシトクロムcおよびSmacの放出を誘発する能力について試験した。化合物150は、両方の癌細胞系でミトコンドリアからのシトクロムcおよびSmacの迅速な時間かつ用量依存性の放出を誘発することが分かった。300nMで化合物150は、H146細胞系において2時間以内にシトクロムcおよびSmacの強い放出を誘発する。RS4;11細胞系では100nMの化合物150は、30分以内にシトクロムcおよびSmacの旺盛な放出を誘発した。このようなデータは、化合物150によるミトコンドリアからのシトクロムcおよびSmacの放出が、これらの細胞系における化合物150によるアポトーシスの誘発において初期の生化学的事象であることを示している。

【0378】

化合物150の細胞分子標的を決めるために、化合物150のビオチン化類似体(ビオチン-150)を設計し合成した。FP結合アッセイ^{2,3}においてビオチン-150は、化合物150に似た高い親和性でBcl-2およびBcl-xLタンパク質と結合するが、100nMでMcl-1との結合を示さず、これはこのビオチン標識がこれらのタンパク質と化合物150の相互作用に悪影響を与えないことを表している。

【0379】

ビオチン-150を用いてストレプトアビジン-ビオチンプルダウン実験および競合アッセイを行って、ML-2細胞およびH146細胞のライゼート中の化合物150およびABT-737の細胞標的を探索した。ストレプトアビジン-ビオチンプルダウン実験においてビオチン-150は、細胞のBcl-2およびBcl-xL(Mcl-1ではなく)タンパク質を用量依存的にプルダウンした。さらに、競合実験において化合物150およびABT-737は両方が、細胞Bcl-2およびBcl-xLとビオチン-150の相互作用を用量依存的に妨げた。これらのプルダウン実験は、化合物150およびABT-737が、似た高い親和性で細胞Bcl-2/Bcl-xLタンパク質と結合するという証拠を提供する。

【0380】

本発明の追加の化合物を、Bcl-2、Bcl-xL、およびMcl-1との結合親和

10

20

30

40

50

性について、また細胞増殖抑制について試験した。結果を下記で表4に要約する。

【0381】

【表38】

表4. FPに基づくアッセイにおけるBcl-2、Bcl-xL、およびMcl-1タンパク質に対する結合親和性、ならびに3種類の癌細胞系における細胞増殖の抑制								
化合物	結合親和性					細胞増殖抑制 (IC ₅₀ ±SD, nM)		
	Bcl-2		Bcl-xL		Mcl-1	RS4;11	H146	ML-2
	IC ₅₀ ±SD (nM)	K _i ±SD (nM)	IC ₅₀ ±SD (nM)	K _i ±SD (nM)	IC ₅₀ ±SD (μM)			
化合物125	5±1	1.1±0.2	6±3	1.6±0.8	>10	74±44	36±26	215±52
化合物178	1±0.1	<1*	6±4	1.6±1.0	>10	26±4	87±60	124±62
化合物133	1±0.2	<1*	5±1	1.3±0.3	>10	87±19	38±22	160±53
化合物168	99±5	25±2	11±6	3±1	>10	3373±1663	3944±1681	3014±703
化合物185	2.2±1.6	<1*	5±4	1.3±1.0	>10	81±7	177±73	550±204
化合物186	14±3	3.4±0.6	6±3	1.6±0.8	>10	493±64	430±207	1088±562
化合物187	2±1	<1*	5±2	1.3±0.6	>10	99±28	181±61	225±49
化合物168	2±1	<1*	3±0.4	<1*	>5	115±27	152±63	330±188
化合物124	14±2	3±0.6	5±1	1±0.2	>10	89±30	178±65	382±138

*化合物はそのIC₅₀値を基準にしてトレーサーよりも効力があり、K_iは推定値である

【0382】

化合物150、133、および169を、重症複合免疫不全（SCID）マウスでこれらの毒性について試験した。異種間移植腫瘍を有するSCIDマウスを、ビヒクル対照または化合物の単回投与により処理し、PARP（CL-PARP）およびカスパーゼ-3（CL-Cas-3）の切断のウェスタンブロット分析のために腫瘍を様々な時間点で取り出した。

【0383】

データは、25mg/kgの化合物150もしくは130で、または50mg/kgの化合物169で経静脈的（IV）に週に5回2週間のあいだ毎日処理された雌SCIDマウスが、体重減少または他の毒性の徴候を全く受けないまたは最低限しか受けなかったことを示す。より高い用量（化合物150および133については50mg/kg、化合物169については75mg/kg）は、SCIDマウスの体重減少を引き起こした。これらの実験により最大耐量（MTD）を確立した。

【0384】

化合物150および169が、SCIDマウスにおけるRS4;11またはH146異種間移植腫瘍中でそれらのMTDでアポトーシスを誘発する能力を試験した。これらの実験では、RS4;11またはH146の腫瘍は、雌SCIDマウス中で200～300mm³に成長した。化合物の単回投与をこれら動物に施し、腫瘍組織をPARPおよびカス

パーゼ - 3 の切断に関して分析した。

【 0 3 8 5 】

化合物 1 6 9 は、R S 4 ; 1 1 および H 1 4 6 の両方のモデルにおいて腫瘍組織中の P A R P およびカスパーゼ - 3 の切断の誘発に関して強い効果を有した。例えば、5 0 m g / k g I V の化合物 1 6 9 の単回投与は、H 1 4 6 異種間移植腫瘍組織の両方で 3 時間および 6 時間の時点で P A R P およびカスパーゼ - 3 の切断を誘発した。これらのデータは、化合物 1 6 9 が i n v i v o の異種間移植腫瘍中で旺盛なアポトーシスを誘発することを示唆する。

【 0 3 8 6 】

H 1 4 6 異種間移植腫瘍モデルにおける化合物 1 6 9 の抗腫瘍活性もまた試験した。化合物 1 6 9 は顕著な抗腫瘍活性を示す一方で、実験全体の間にマウスには最低限 (< 3 %) の体重減少しか生じず、また他の毒性の徴候はなかった。処理 (3 9 日目) の終わりに、化合物 1 6 9 は腫瘍の成長を 1 0 0 % 抑制した ($p < 0.0001$ 、 t - 検定)。化合物 1 6 9 により得られるこの強い抗腫瘍活性はまた持続性でもある。5 3 日目に、すなわち処理を停止した 2 週間後に、化合物 1 6 9 は、ビヒクルで処理した腫瘍と比べて、まだ腫瘍の成長を 7 9 % 抑制した ($p = 0.0001$ 、 t - 検定)。この予備的な i n v i v o 有効性実験は、化合物 1 6 9 が H 1 4 6 異種間移植モデルにおける腫瘍成長を効果的に抑制するが、動物に毒性を生じさせないという証拠を提供した。

【 0 3 8 7 】

参考文献

- 1 . D . H a n a h a n D , e t a l . , C e l l 2 0 0 0 ; 1 0 0 : 5 7 - 7 0 .
- 2 . S . W . L o w e , e t a l . , C a r c i n o g e n e s i s 2 0 0 0 , 2 1 , 4 8 5 - 4 9 5 .
- 3 . C . B . T h o m p s o n , S c i e n c e 1 9 9 5 , 2 6 7 , 1 4 5 6 - 1 4 6 2 .
- 4 . J C . R e e d , N a t R e v D r u g D i s c o v 2 0 0 2 ; 1 : 1 1 1 - 1 2 1 .
- 5 . D . W . N i c h o l s o n , N a t u r e 2 0 0 0 , 4 0 7 , 8 1 0 - 8 1 6 .
- 6 . D T C h a o , e t a l . , A n n u R e v I m m u n o l 1 9 9 8 ; 1 6 : 3 9 5 - 4 1 9 .
- 7 . J C R e e d , A d v a n c e s i n P h a r m a c o l o g y 1 9 9 7 ; 4 1 : 5 0 1 - 5 5 3 .
- 8 . J C R e e d , e t a l . J C e l l B i o c h e m 1 9 9 6 ; 6 0 : 2 3 - 3 2 .
- 9 . A J M i n n , e t a l . , A d v a n c e s i n I m m u n o l o g y 1 9 9 8 ; 7 0 : 2 4 5 - 2 7 9 .
- 1 0 . J M A d a m s , e t a l . , S c i e n c e 1 9 9 8 ; 2 8 1 : 1 3 2 2 - 1 3 2 6 .
- 1 1 . A . Z i e g l e r , e t a l . , J N a t l C a n c e r I n s t 1 9 9 7 ; 8 9 : 1 0 2 7 - 1 0 3 6 .
- 1 2 . U . Z a n g e m e i s t e r - W i t t k e , e t a l . , B r . J . C a n c e r 1 9 9 8 ; 7 8 : 1 0 3 5 - 1 0 4 2 .
- 1 3 . B . J a n s e n , e t a l . , N a t u r e M e d i c i n e 1 9 9 8 ; 4 : 2 3 2 - 2 3 4 .
- 1 4 . U . Z a n g e m e i s t e r - W i t t k e , e t a l . , B r J C a n c e r 1 9 9 8 ; 7 8 : 1 0 3 5 - 1 0 4 2 .
- 1 5 . O . G a u t s c h i , e t a l . , J N a t l C a n c e r I n s t 2 0 0 1 ; 9 3 : 4 6 3 - 4 7 1 .

10

20

30

40

50

16. M. Strasberg Rieber M, et al., Clin Cancer Res 2001;7;1446-1451.
17. S. Hopkins-Donaldson, et al., Int J Cancer 2003;106:160-166.
18. G. Wang, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:7124-7129.
19. A. Degterev, et al., Nat Cell Biol 2001;3:173-182.
20. SP Tzung, et al., Nat Cell Biol 2001;3:183-191.
21. IJ Enyedy, et al., J Med Chem 2001;44:4313-4324.
22. O. Kutzki, et al., J Am Chem Soc 2002;124:11838-11839.
23. G. Wang, et al., J Med Chem. 2006;49:6139-6142.
24. G. Tang, et al., J Med Chem. 2007 Apr 19;50(8):1723-6.
25. G. Tang, et al., J Med Chem. 2007; 50(14): 3163-6.
26. T. Oltersdorf, et al., Nature. 2005, 435(7042):677-81.
27. MD Wendt, et al., J Med Chem. 2006, 49(3):1165-81.
28. AM Petros, et al., J Med Chem. 2006, 49(2):656-63.
29. CM Park, et al., J Am Chem Soc. 2006 Dec 20;128(50):16206-12.
30. AR Shoemaker, et al., Cancer Res. 2006, 66(17):8731-9.
31. M. Bruncko, et al., J Med Chem. 2007, 50(4):641-62.
32. CM Park, et al., J Med Chem. 2008, 51(21):6902-15.
33. AR Shoemaker, et al., Clin Cancer Res. 2008 Jun 1;14(11):3268-77.
34. C. Tse, et al., Cancer Res. 2008 May 1;68(9):3421-8.
35. M. Vogler, et al., Cell Death Differ. 2009 Mar;16(3):360-7.
36. TN Chonghaile, et al., Oncogene. 2008; 27 Suppl 1:S149-57.
37. MH Kang, et al. Clin Cancer Res. 2009 Feb 15;15(4):1126-32.
38. SW Muchmore, et al., Nature 1996;381:335-341.
39. M. Aritomi, et al., J Biol Chem 1997;272:27886-27892.
40. M. Sattler, et al., Science 1997;275:983-986.

10

20

30

40

50

41. AM Petros, et al. Protein Sci 2000;9:2528-2534.
42. AM Petros, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:3012-3017.
43. X Liu, et al. Immunity. 2003 Sep;19(3):341-52.
44. EF Lee, et al., Cell Death Differ. 2007 Sep;14(9):1711-3. (PDB ID: 2YXJ).
45. <http://www.clinicaltrials.gov/>
46. SK Tahir SK, et al. Cancer Res. 2007 10;67(3):1176-83.
47. VDG Moore, et al., J Clin Invest. 2007;117:112-121.
48. M. Vogler, et al., Cell Death Differ. 2008;15:820-830.
49. M. Vogler, et al., Blood. 2009;113:1710-1722.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 231/12 (2006.01)	C 0 7 D 231/12 E
C 0 7 D 233/64 (2006.01)	C 0 7 D 231/12 C
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 233/64 1 0 1
C 0 7 D 261/08 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 A
C 0 7 D 307/56 (2006.01)	C 0 7 D 261/08
C 0 7 D 241/24 (2006.01)	C 0 7 D 307/56
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	C 0 7 D 241/24
	A 6 1 K 31/497

- (72)発明者 ツォウ, ハイピン
アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州, アン アーバー, アローウッド トレイル 2 3 6 1
- (72)発明者 チェン, ジエンファン
アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州, アン アーバー, アローウッド トレイル 2 7 2 5
- (72)発明者 アギラル, アンジェロ
アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州, アン アーバー, ストーン ロード 2 3 6 4
- (72)発明者 マアー, ジェニファー, リン
アメリカ合衆国 4 8 1 7 0 ミシガン州, アン アーバー, ケロッグ ストリート 5 8 9
- (72)発明者 サン, ドキシン
アメリカ合衆国 4 8 1 0 3 ミシガン州, アン アーバー, ハニーサックル ドライブ 3 3 4
2
- (72)発明者 ヤン, チャオイ
アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州, アン アーバー, ヒルウェイ コート 4 8 2 6
- (72)発明者 リュー, リュー
アメリカ合衆国 4 8 1 0 3 ミシガン州, アン アーバー, スプリング リッジ シーティー
2 3 5 8
- (72)発明者 バイ, ロンチュアン
アメリカ合衆国 4 8 1 0 8 ミシガン州, アン アーバー, プレバーン サークル 2 5 4 6
- (72)発明者 マッカカーン, ドナ
アメリカ合衆国 4 8 1 0 8 ミシガン州, アン アーバー, グレンコー ヒルズ ドライブ ア
プト 2 2 2 0 8
- (72)発明者 スタッキー, ジーン
アメリカ合衆国 4 3 5 7 0 ミシガン州, フェントン, レイクブルック ドライブ 1 3 5 3 6
- (72)発明者 リー, シャオチン
アメリカ合衆国 4 8 1 0 5 ミシガン州, アン アーバー, アローウッド トレイル 2 7 2 5

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2009-501157(JP, A)
国際公開第2010/104899(WO, A1)
国際公開第2010/010154(WO, A1)
国際公開第2009/137391(WO, A1)
特表2010-530875(JP, A)
特表2010-519181(JP, A)
特表2009-544730(JP, A)
特表2010-504908(JP, A)

特表2009-528983(JP,A)

特表2007-529477(JP,A)

特表2007-523903(JP,A)

特表2002-536446(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)