

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年6月15日(2023.6.15)

【国際公開番号】WO2021/034627

【公表番号】特表2022-544536(P2022-544536A)

【公表日】令和4年10月19日(2022.10.19)

【年通号数】公開公報(特許)2022-192

【出願番号】特願2022-509051(P2022-509051)

【国際特許分類】

C 0 7 D 2 3 3 / 6 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 4 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 5 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

【 F I 】

C 0 7 D 2 3 3 / 6 0 1 0 3

C 0 7 D 2 3 3 / 6 0 C S P

A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 P 3 5 / 0 0

10

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月7日(2023.6.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

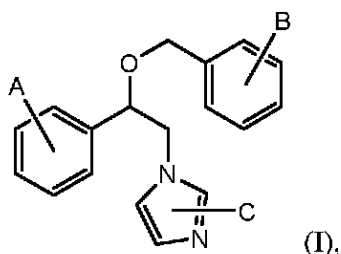
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化20】

30



40

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩であって、  
式中、独立して、

Aは、5個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記5個の任意の2個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

Bは、5個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ

50

、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

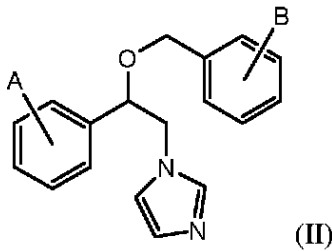
C は、3 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 3 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、  
 化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

## 【請求項 2】

前記化合物が、式 (II)

## 【化 2 1】



20

を有し、式中、独立して、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

30

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

式中、独立して、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、または置換ヘテロアラルキルであり、

40

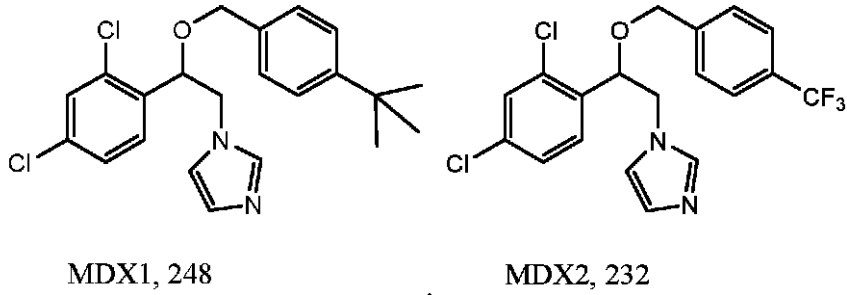
B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、または置換ヘテロアラルキルである、  
 請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

前記化合物が、

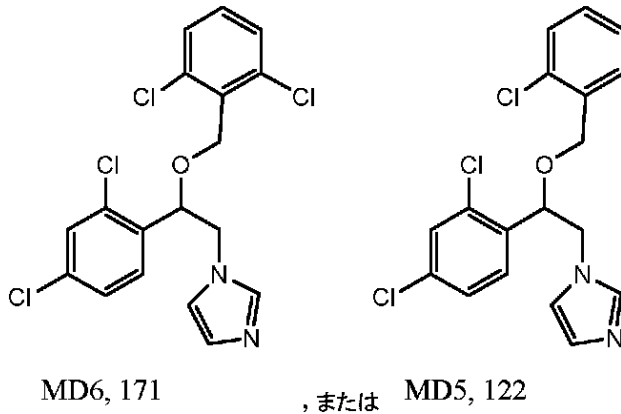
50

## 【化 2 2】



10

## 【化 2 3】



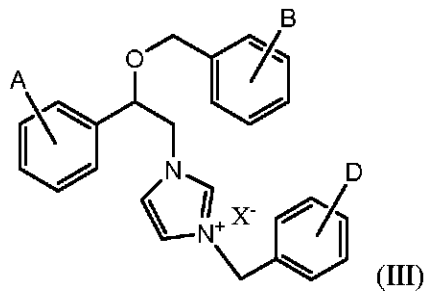
20

である、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

前記化合物が、式 ( I I I )

## 【化 2 4】



30

を有し、式中、独立して、

$X^-$  は、対イオンであり、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、

50

ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

D は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、

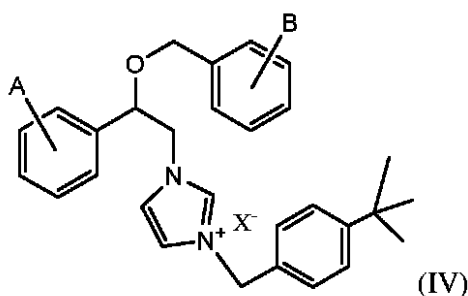
請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

前記化合物が、式 (IV)

【化 25】



20

を有し、式中、独立して、

X<sup>-</sup> は、対イオンであり、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

30

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、

請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

A の前記 5 個の置換基の 2 個がハロである、請求項 1 から 3 および 5 から 6 に記載の化合物。

40

【請求項 8】

B の前記 5 個の置換基の 2 個がハロである、請求項 1 から 3 および 5 から 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

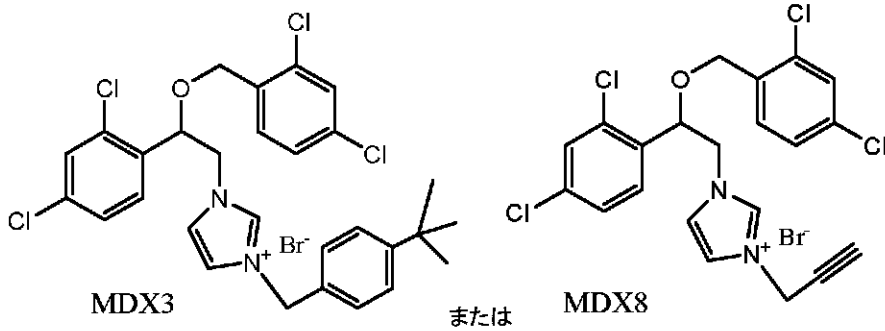
前記対イオンがハロゲン化物である、請求項 5 から 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が、

50

## 【化 2 6】



10

である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

請求項 1 から 1 0 に記載の 1 つまたは 1 つより多くの化合物を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

前記化合物が、ユビキチン - プロテアソーム系 (UPS) の 2 0 S コア粒子 (CP) の有効な刺激物質である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

UPS の異常制御により引き起こされた疾患を処置することにおける使用のための、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 1 4】

UPS の異常制御により引き起こされた疾患を処置するための医薬の調製における組成物の使用であって、前記組成物が、請求項 1 から 1 0 に記載の 1 つまたは 1 つより多くの化合物を含む、使用。

## 【請求項 1 5】

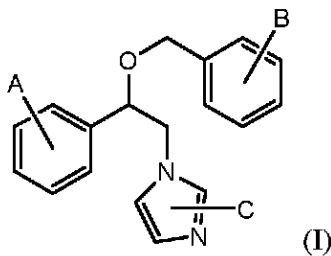
請求項 1 4 に記載の UPS の異常制御により引き起こされた疾患を処置するための医薬の調製における組成物の使用であって、前記化合物が、ユビキチン - プロテアソーム系 (UPS) の 2 0 S コア粒子 (CP) の有効な刺激物質である、使用。

## 【請求項 1 6】

一般式 (I) :

30

## 【化 2 7】



40

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、UPS の異常制御により引き起こされた対象の疾患を処置するための組成物であって、式中、独立して、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ

50

、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

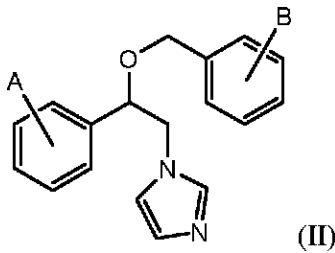
C は、3 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 3 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、組成物。

10

## 【請求項 17】

前記化合物が、式 (II)

## 【化 28】



20

を有し、式中、独立して、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

30

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、組成物。

## 【請求項 18】

式中、独立して、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、または置換ヘテロアラルキルであり、

40

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、または置換ヘテロアラルキルである、

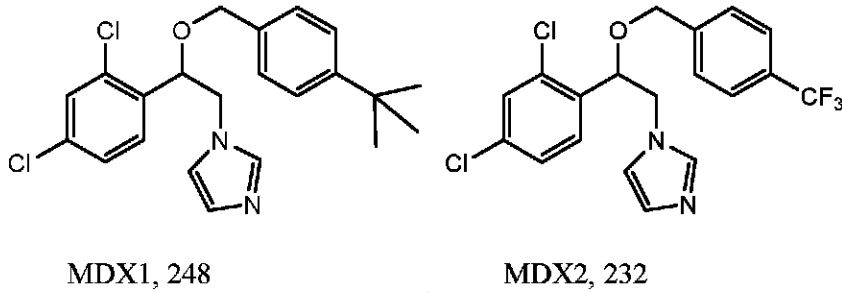
請求項 17 に記載の 組成物。

## 【請求項 19】

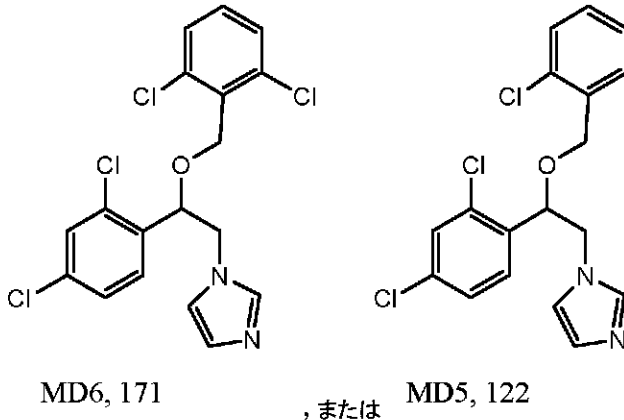
前記化合物が、

50

## 【化 2 9】



10



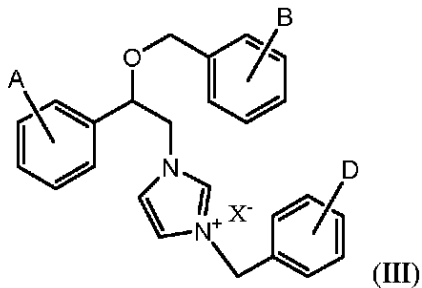
20

である、請求項 18 に記載の組成物。

## 【請求項 20】

前記化合物が、式 (III)

## 【化 30】



30

を有し、式中、独立して、

X<sup>-</sup> は、対イオンであり、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ 40  
 アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール  
 置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、  
 ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に  
 応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ  
 アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール  
 置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、  
 ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に 50

応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

Dは、5個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記5個の任意の2個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、

請求項16に記載の組成物。

【請求項21】

前記化合物が、ユビキチン-プロテアソーム系(UPS)の20Sコア粒子(CP)の有効な刺激物質である、請求項16に記載の組成物。 10

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

本開示について、図面および先の記述で例示しおよび詳述してきたが、それは例示とみなされるものであり、特徴を制限するものではなく、ある特定の実施形態のみが示されかつ記述されること、ならびに本発明の精神の範囲内にある全ての変化および修正が保護されることが望ましいと理解される。本発明の方法および装置の範囲は、下記の請求項により定義されることが意図される。しかしながら本開示は、その精神または範囲から逸脱することなく、特に説明され例示されたもの以外の手法で実施され得ることを理解しなければならない。本明細書に記述される実施形態の様々な代替例が、下記の請求項に定義される精神および範囲から逸脱することなく、請求項の実施の際に用いられ得ることを、当業者は理解すべきである。 20

引用された参考文献：

30

40

50

## 【化 1 8】

- (1) Ciechanover, A. Ubiquitin-Proteasome Proteolytic Pathway. *Cell* **1994**, *79* (1), 13–21.
- (2) Hochstrasser, M. Ubiquitin-Dependent Protein Degradation. *Annu. Rev. Genet.* **1996**, *30* (1), 405–439.
- (3) Erales, J.; Coffino, P. Ubiquitin-Independent Proteasomal Degradation. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* **2014**, *1843* (1), 216–221.
- (4) Ben-Nissan, G.; Sharon, M. Regulating the 20S Proteasome Ubiquitin-Independent Degradation Pathway. *Biomolecules* **2014**, *4* (3), 862–884. 10
- (5) Hipkiss, A. R. Accumulation of Altered Proteins and Ageing: Causes and Effects. *Exp. Gerontol.* **2006**, *41* (5), 464–473.
- (6) McNaught, K. S. P.; Belizaire, R.; Isacson, O.; Olanow, C. W. Altered Proteasomal Function in Sporadic Parkinson's Disease. *Exp. Neurol.* **2003**, *179* (1), 38–46.
- (7) Arrasate, M.; Finkbeiner, S. Protein Aggregates in Huntington's Disease. *Exp. Neurol.* **2012**, *238* (1), 1–11.
- (8) Kopeikina, K. J.; Carlson, G. A.; Spires-Jones, T. L. Tau Accumulation Causes Mitochondrial Distribution Deficits in Neurons in a Mouse Model of Tauopathy and in Human Alzheimer's Disease Brain. *Am. J. Pathol.* **2011**, *179* (4), 2071–2082. 20
- (9) McNaught, K. S.; Jenner, P. Proteasomal Function Is Impaired in Substantia Nigra in Parkinson's Disease. *Neurosci. Lett.* **2001**, *297* (3), 191–194.
- (10) Kabashi, E.; Agar, J. N.; Strong, M. J.; Durham, H. D. Impaired Proteasome Function in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **2012**, *13* (4), 367–371.
- (11) Dantuma, N. P.; Bott, L. C. The Ubiquitin-Proteasome System in Neurodegenerative Diseases: Precipitating Factor, yet Part of the Solution. *Front. Mol. Neurosci.* **2014**, *7*, 70. 30
- (12) Gadhve, K.; Bolshette, N.; Muresanu, D. F.; et al. The Ubiquitin Proteasomal System: A Potential Target for the Management of Alzheimer's Disease. *J. Cell. Mol. Med.* **2016**, *20* (7), 1392–1407.
- (13) Huang, X.; Luan, B.; Wu, J.; Shi, Y. An Atomic Structure of the Human 26S Proteasome. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2016**, *23* (9), 778–785.
- (14) Trader, D. J.; Simanski, S.; Dickson, P.; Kodadek, T. Establishment of A Suite of Assays That Support the Discovery of Proteasome Stimulators. *Biochim. Biophys. Acta* **2017**, *1861* (4), 892–899. 40

## 【化 1 9】

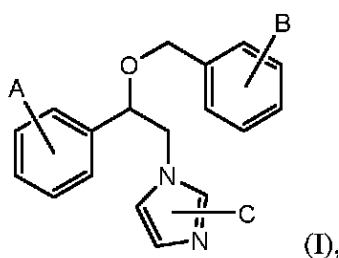
- (15) Coleman, R. A.; Trader, D. J. Development and Application of a Sensitive Peptide Reporter to Discover 20S Proteasome Stimulators. *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20* (5), 269–276.
- (16) Coleman, R. A.; Muli, C. S.; Zhao, Y.; Bhardwaj, A.; Newhouse, T. R.; Trader, D. J. Analysis of Chain Length, Substitution Patterns, and Unsaturation of AM-404 Derivatives as 20S Proteasome Stimulators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29* (3), 420–423.
- (17) Jones, C. L.; Njomen, E.; Sjögren, B.; Dexheimer, T. S.; Tepe, J. J. Small Molecule Enhancement of 20S Proteasome Activity Targets Intrinsically Disordered Proteins. *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12* (9), 2240–2247. 10
- (18) Njomen, E.; Osmulski, P. A.; Jones, C. L.; Gaczynska, M.; Tepe, J. J. Small Molecule Modulation of Proteasome Assembly. *Biochemistry* **2018**, *57* (28), 4214–4224.
- (19) Osmulski, P. A.; Gaczynska, M. Atomic Force Microscopy Reveals Two Conformations of the 20 S Proteasome from Fission Yeast. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275* (18), 13171–13174. 20
- (20) Huang, L.; Ho, P.; Chen, C.-H. Activation and Inhibition of Proteasomes by Betulinic Acid and Its Derivatives. *FEBS Lett.* **2007**, *581* (25), 4955–4959.
- (21) Coleman, R. A.; Trader, D. J. A Sensitive High-Throughput Screening Method for Identifying Small Molecule Stimulators of the Core Particle of the Proteasome. *Curr. Protoc. Chem. Biol.* **2018**, *10* (4), e52.
- (22) Ferrington, D. A.; Gregerson, D. S. Immunoproteasomes: Structure, Function, and Antigen Presentation. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **2012**, *109*, 75–112.
- (23) Ehlinger, A.; Walters, K. J. Structural Insights into Proteasome Activation by the 19S Regulatory Particle. *Biochemistry* **2013**, *52* (21). 30

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I)

## 【化 2 0】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩であって、  
式中、独立して、

Aは、5個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ  
アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール

10

20

30

40

50

置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

10

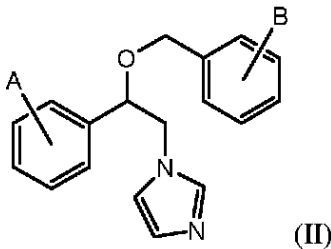
C は、3 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 3 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、  
 化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2)

前記化合物が、式 (II)

【化 2 1】

20



を有し、式中、独立して、

30

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
 または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 3)

式中、独立して、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、または置換ヘテロアラルキルであり、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、

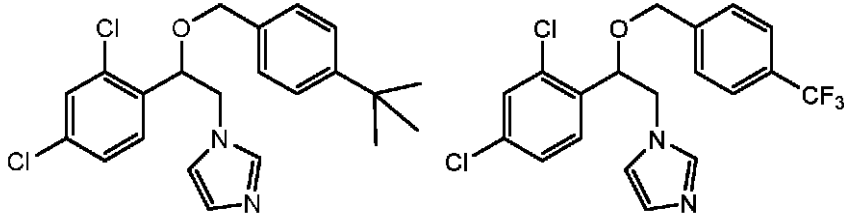
50

置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、または置換ヘテロアラルキルである、  
項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

前記化合物が、

【化 2 2】

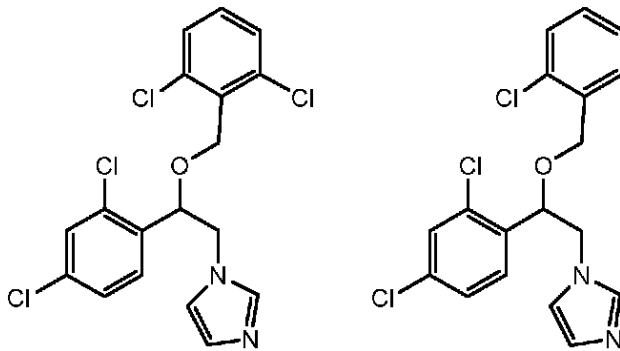


MDX1, 248

MDX2, 232

10

【化 2 3】



MD6, 171

, または MD5, 122

20

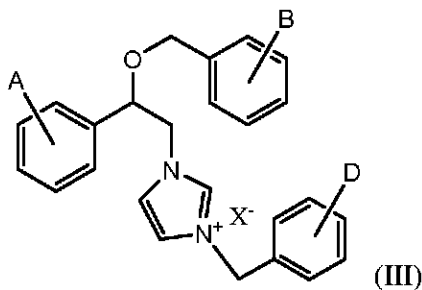
30

である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

前記化合物が、式 (III)

【化 2 4】



(III)

40

を有し、式中、独立して、

X<sup>-</sup>は、対イオンであり、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

50

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

D は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

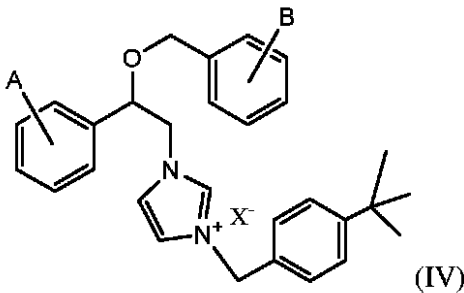
または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、

項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

前記化合物が、式 (IV)

【化 25】



を有し、式中、独立して、

X<sup>-</sup> は、対イオンであり、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、

項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

A の前記 5 個の置換基の 2 個がハロである、項目 1 から 3 および 5 から 6 に記載の化合物。

(項目 8)

B の前記 5 個の置換基の 2 個がハロである、項目 1 から 3 および 5 から 6 に記載の化合物。

(項目 9)

前記対イオンがハロゲン化物である、項目 5 から 6 に記載の化合物。



または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

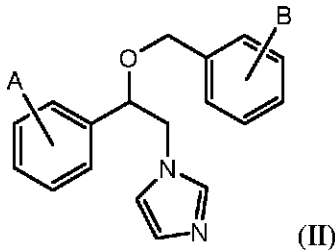
C は、3 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 3 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、方法。

(項目 17)

前記化合物が、式 (II)

【化 28】



を有し、式中、独立して、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、

項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

式中、独立して、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、または置換ヘテロアラルキルであり、

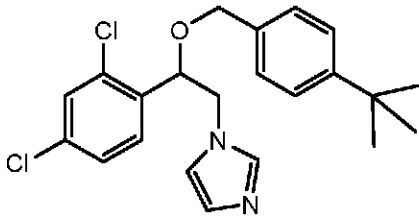
B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、または置換ヘテロアラルキルである、

項目 17 に記載の方法。

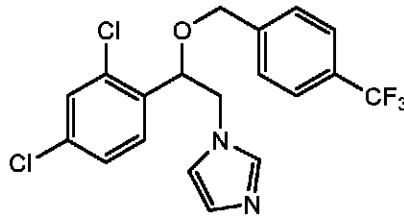
( 項目 19 )

前記化合物が、

【化 29】

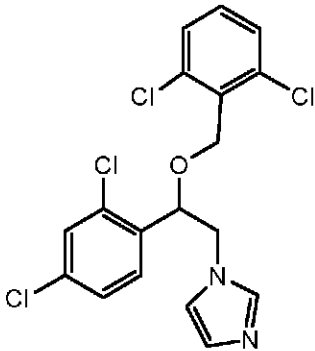


MDX1, 248

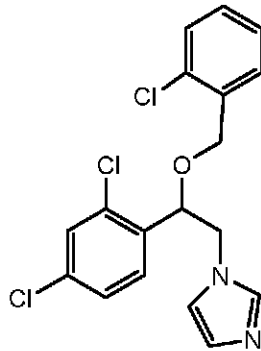


MDX2, 232

10



MD6, 171



, または MD5, 122

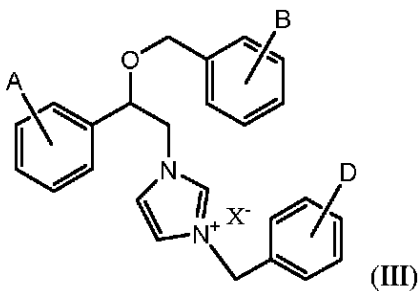
20

である、項目 18 に記載の方法。

( 項目 20 )

前記化合物が、式 ( III )

【化 30】



(III)

30

を有し、式中、独立して、

X<sup>-</sup>は、対イオンであり、

A は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるが、

または前記 5 個の任意の 2 個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

B は、5 個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール

40

50

置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
または前記5個の任意の2個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成し、

Dは、5個の同じまたは異なる置換基を表すものであり、それぞれ個々に、水素、ハロ  
アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール  
、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アラルキル、置換アラルキル、  
ヘテロアラルキル、もしくは置換ヘテロアラルキルであるか、  
または前記5個の任意の2個の隣接する置換基は、結合する炭素と一緒にあって、必要に  
応じて置換された環状もしくは複素環状部分を形成する、

10

項目16に記載の方法。

(項目21)

前記化合物が、ユビキチン-プロテアソーム系(UPS)の20Sコア粒子(CP)の  
有効な刺激物質である、項目16に記載の方法。

(項目22)

前記化合物が、UPSの異常制御によって引き起こされた疾患を処置することにおける  
使用のためのものである、項目16に記載の方法。

(項目23)

前記化合物が、UPSの異常制御によって引き起こされた疾患を処置するための医薬の  
調製における使用のためのものであり、前記化合物が、ユビキチン-プロテアソーム系(  
UPS)の20Sコア粒子(CP)の有効な刺激物質である、項目16に記載の方法。

20

30

40

50