(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-546205
(P2023-546205A)
(43)公表日　令和5年11月1日(2023.11.1)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｋ	*5/083(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	5/083	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*39/39 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/39	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/52 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/52	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*38/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/06	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*47/55 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/55	４Ｈ０４５

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全96頁）　最終頁に続く

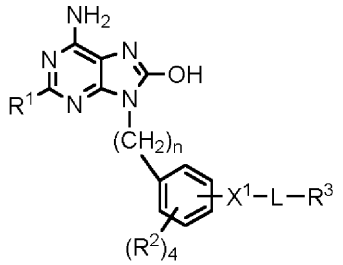
(21)出願番号　特願2023-524121(P2023-524121)
(86)(22)出願日　令和3年10月20日(2021.10.20)
(85)翻訳文提出日　令和5年6月19日(2023.6.19)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/079141
(87)国際公開番号　WO2022/084417
(87)国際公開日　令和4年4月28日(2022.4.28)
(31)優先権主張番号　LU102145
(32)優先日　令和2年10月21日(2020.10.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ルクセンブルク(LU)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　512114774
ユニヴェルザ ヴィ リュブリャナ
Ｕｎｉｖｅｒｚａ ｖ Ｌｊｕｂｌｊａｎｉ
スロヴエニア共和国 １０００ リュブリャナ，コングレスニ ツルグ １２
Ｋｏｎｇｒｅｓｎｉ ｔｒｇ １２，１０００ Ｌｊｕｂｌｊａｎａ，Ｓｌｏｖｅｎｉａ
(74)代理人　100114890
弁理士　アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
(74)代理人　100098501
弁理士　森田 拓
(74)代理人　100116403
弁理士　前川 純一
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　コンジュゲートＴＬＲ７およびＮＯＤ２アゴニスト

(57)【要約】
本発明は、ＴＬＲ７およびＮＯＤ２アゴニストの共有コンジュゲート、そのような化合物を調製するための方法、および医学におけるそのような化合物の使用を提供する。

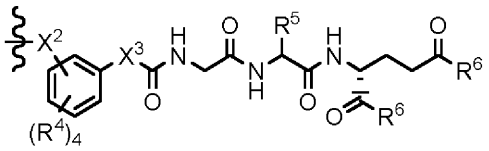
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



式I

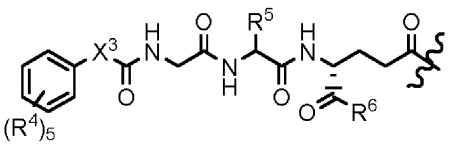
による構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグであって、
式中、
・　Ｒ^{1}が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＳＨ、ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｓ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ－、またはＲ^{a}Ｒ^{b}Ｎ（Ｃ＝Ｏ）－であり、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、
・　Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{2}$、カルボキシ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｓ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ－、およびＲ^{a}Ｒ^{b}Ｎ（Ｃ＝Ｏ）－から出現ごとに独立的に選択され、アルキル、アルコキシ、アリール、およびシクロアルキルが、任意選択的に置換されていてもよく、
・　Ｒ^{a}およびＲ^{b}が、Ｈ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、およびＣ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはＲ^{a}およびＲ^{b}が、窒素原子と一緒になってＣ$_{5}$～Ｃ$_{6}$ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、
・　Ｘ^{1}が、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{c}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＳＯ$_{2}$－であり、
・　Ｒ^{c}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキルであり、
・　Ｌが、連結基であり、
・　ｎが、０、１、２、３、または４であり、かつ
・　Ｒ^{3}が、

【化２】



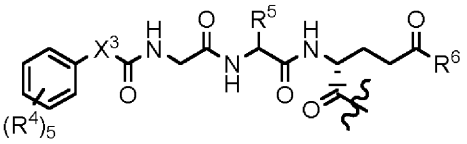
式II

【化３】



式III、または

【化４】



式IV

からなる群から選択されるＮＯＤ２アゴニストであり、

式中、

・ Ｘ^{2}が、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{d}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＳＯ$_{2}$－であり、

・ Ｒ^{d}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキルであり、

・ Ｘ^{3}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－、－（ＣＨ＝ＣＨ）－、またはシクロプロピレンであり、

・ Ｒ^{4}が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{2}$、カルボキシ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アリール）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｓ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、Ｒ^{e}Ｒ^{f}Ｎ－、およびＲ^{e}Ｒ^{f}Ｎ（Ｃ＝Ｏ）－から出現ごとに独立的に選択され、アルキル、アルコキシ、アリール、およびシクロアルキルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・ Ｒ^{e}およびＲ^{f}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、およびＣ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはＲ^{e}およびＲ^{f}が、窒素原子と一緒になってＣ$_{5}$～Ｃ$_{6}$ヘテロ環を形成していてもよく、

・ Ｒ^{5}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはアミノ酸の特定の側鎖であり、

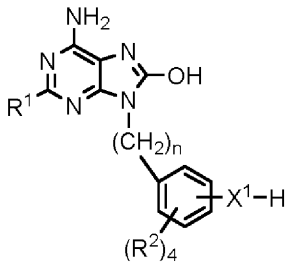
・ Ｒ^{6}が、ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシ、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{18}$アルケニル）Ｏ－、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール）Ｏ－、（Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）Ｏ－、およびＲ^{g}Ｒ^{h}Ｎ－から出現ごとに独立的に選択され、アルコキシ、アルケニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・ Ｒ^{g}およびＲ^{h}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{18}$アルケニル、Ｃ$_{3}$～

Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、およびＣ５～Ｃ９ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはＲ^{g}およびＲ^{h}が、窒素原子と一緒になってＣ５～Ｃ６ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよい、
化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグ。
【請求項２】
ｎが、１である、請求項１記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、水素、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ－Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）Ｓ－、またはＣＦ３である、請求項１または２記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{1}が、Ｃ１～Ｃ６アルコキシまたはＣ１～Ｃ６アルコキシ－Ｃ１～Ｃ６アルコキシである、請求項１から３までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{1}が、ｎ－ＢｕＯ－である、請求項１から４までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、およびＣ１～Ｃ６アルキルからいずれの場合も独立的に選択される、請求項１から５までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ^{2}が、いずれの場合も水素である、請求項６記載の化合物。
【請求項８】
Ｘ^{1}が、－Ｏ－、－ＮＨ－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である、請求項１から７までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項９】
Ｌが、アミノ酸、ペプチド、非ペプチドポリマーリンカー、および非ポリマー脂肪族リンカーからなる群から選択される、請求項１から８までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項１０】
Ｌが、非ペプチドポリマーリンカーまたは非ポリマー脂肪族リンカーである、請求項９記載の化合物。
【請求項１１】
Ｌが、２～１００個の繰り返しエチレングリコール単位を含むポリエチレングリコール鎖である、請求項１０記載の化合物。
【請求項１２】
Ｌが、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個の繰り返しエチレングリコール単位を含むポリエチレングリコール鎖である、請求項１１記載の化合物。
【請求項１３】
Ｌが、非ポリマー脂肪族リンカーである、請求項１０記載の化合物。
【請求項１４】
Ｘ^{2}が、－Ｏ－、－ＮＨ－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である、請求項１から１３までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項１５】
Ｘ^{3}が、－ＣＨ＝ＣＨ－またはシクロプロピレンである、請求項１から１４までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項１６】
Ｒ^{4}が、水素、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、およびＣ１～Ｃ６アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、請求項１から１５までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項１７】

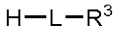
R^5が、C_1～C_6アルキルまたは天然アミノ酸の特定の側鎖である、請求項１から１６までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項１８】
R^5が、C_1～C_6アルキル、またはバリン、アラニン、フェニルアラニン、ロイシンもしくはイソロイシンの特定の側鎖である、請求項１７記載の化合物。
【請求項１９】
R^5が、バリンの特定の側鎖である、請求項１８記載の化合物。
【請求項２０】
R^6が、ＯＨ、NH_2、（C_2～C_{18}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_{18}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、請求項１から１９までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項２１】
R^6が、ＯＨ、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_{18}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、請求項２０記載の化合物。
【請求項２２】
前記化合物が、
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（６－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）ヘキサノイル）－オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、
エチルＮ５－（２－（２－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）エトキシ）エチル）－Ｎ２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタミネート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－イソプロピルフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（３，４－ジフルオロフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（１５Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（Ｓ）－２－（２－シンナムアミドアセ

トアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（１３Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－アミド）フェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、
ジシクロペンチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタメート、
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－グルタメート、および
１－ベンジル５－エチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート
からなる群から選択される、請求項１から２１までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項２３】
式Ｖ：
【化５】



式V

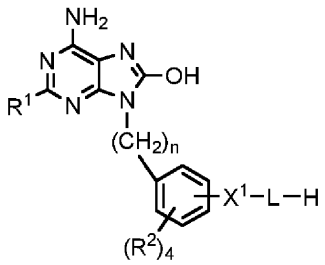
の化合物を式ＶＩ：
【化６】



式VI

の化合物と反応させるか、
または式ＶＩＩ：

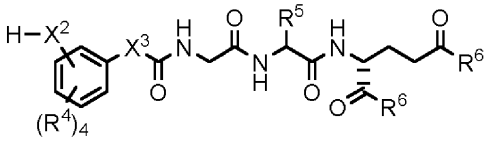
【化７】



式VII

の化合物を式ＶＩＩＩ：

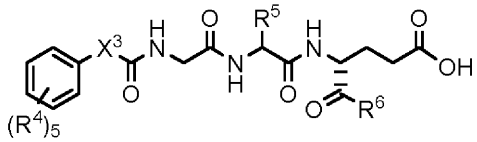
【化８】



式VIII

式ＩＸ：

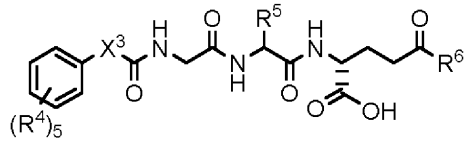
【化９】



式IX

もしくは式Ｘ：

【化１０】



式X

の化合物と反応させることと、

任意選択的に、その後、以下の手順：

・　任意の保護基を除去すること、

・　医薬的に許容可能な塩を形成すること、

・　式Ｉの化合物を式Ｉの別の化合物に変換すること

のうちの１つ以上を実施することと

を含む、請求項１から２２までのいずれか１項に定義されているような式Ｉの化合物（ただし、可変基は、請求項１から２２までのいずれか１項に定義されている通りである）を調製するための方法。

【請求項２４】

医学における使用のための、請求項１から２２までのいずれか１項記載の化合物。

【請求項２５】

ＴＬＲ７およびＮＯＤ２受容体のアゴニズムが有益である状態の処置における使用のための、請求項１から２２までのいずれか１項記載の化合物。
【請求項２６】
前記状態が、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、原虫感染症、腫瘍、がん、および免疫疾患からなる群から選択される、請求項２５記載の使用のための化合物。
【請求項２７】
請求項１から２２までのいずれか１項記載の化合物と１種以上の医薬的に許容可能な賦形剤または担体とを含む、医薬組成物。
【請求項２８】
請求項１から２２までのいずれか１項記載の化合物を含む、ワクチン。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＴＬＲ７およびＮＯＤ２アゴニストの共有コンジュゲート、それらを調製するための方法、および治療用途におけるそれらの使用を提供する。
【背景技術】
【０００２】
感染症と闘う体の能力の基礎である自然免疫系は、Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）、ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン（ＮＯＤ）様受容体（ＮＬＲ）、レチノイン酸誘導性遺伝子１様受容体（ＲＬＲ）、Ｃ型レクチン受容体（ＣＬＲ）、およびインターフェロン遺伝子の刺激因子（ＳＴＩＮＧ）を含む一連のパターン認識受容体（ＰＲＲ）を含有する、ＡＰＣ、特に樹状細胞（ＤＣ）からなる。これらは、病原体関連分子パターン（ＰＡＭＰ）と呼ばれる免疫刺激分子の多様なセットによって活性化され、これらは、炎症性サイトカイン、インターフェロン（ＩＦＮ）、および共刺激分子を介してより効果的に抗原を取り込んで提示するようにＤＣに関与し、細胞性（Ｔｈ１）または体液性（Ｔｈ２）応答などの適応応答のタイプ、ならびにその大きさおよび持続性を決定する不可欠な初期シグナルを提供する（Gutjahr et al. 2016）。
【０００３】
ＮＯＤ２は、ＮＬＲファミリーの細胞内ＰＲＲであり、免疫細胞において広く発現しており、ムラミルジペプチド（ＭＤＰ）に似た細菌性ペプチドグリカンのフラグメントを認識する（Jakopin 2014）。ＮＯＤ２を刺激すると、核因子κＢ（ＮＦ－κＢ）およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）シグナル伝達経路が活性化され、それによって、炎症誘発性サイトカインの産生、Ｉ型ＩＦＮ分泌、および共刺激分子の発現が生じる。重要なのは、ＮＯＤ２アゴニストがＤＣの成熟および活性化を引き起こすことである（Asano et al. 2010、Vidal et al. 2001）。ＮＯＤ２アゴニストは、オートファジーを誘導することも示されており（Cooney et al. 2010、Travassos et al. 2010）、これは、ＤＣにおける効率的な抗原交差提示の誘導および自然サイトカイン産生の促進に重要である（Morris et al. 2011）。したがって、ＮＯＤ活性化は、それ自体は最も強力な自然免疫誘導因子ではないが、適応免疫応答を形成するために不可欠である（Kobayashi et al. 2005）。特に、Ｂ細胞におけるＮＬＲ発現は、最適な体液性応答に必要である。免疫の多くのメカニズムにＮＯＤが関与していることから、ＮＯＤはワクチンアジュバントの優れた標的となっている；最近では、がんワクチンにおけるそれらの使用が注目されていた（Nabergoj et al. 2019）。具体的には、ＮＯＤ２の関与は、粘膜ワクチンの抗原特異的粘膜および全身性応答に不可欠であることが証明された（Bumgardner et al. 2018、Jackson et al. 2012）。これまでの研究によって、ＮＯＤ２アゴニストの本質的な構造要件が確立され、他の分子への共有結合に適した低ナノモルＮＯＤ２アゴニストの発見に至った（Jakopin et al. 2012、Gobec et al. 2016, 2018）。
【０００４】
ＴＬＲ７は、細胞内エンドソーム受容体であり、これは、一本鎖ＲＮＡを検出し、続い

て、ＩＲＦ７およびＮＦ－κＢを介したシグナル伝達経路を誘導する。ヒトでは、ＴＬＲ７は、主に形質細胞様ＤＣにおいて発現し、その活性化によって、隣接するＮＫ、Ｔ細胞、およびＤＣをプライミングするＩＦＮαおよびＩＬ－１２の産生が誘導される。ＩＦＮ－αは、ＮＫ細胞の細胞毒性能を高め、ＩＬ－１２は、ＮＫ細胞からのＩＦＮ－γ分泌を増強する。ＴＬＲ７は、ＤＣの成熟および分化にも寄与し、より良好な共刺激能力および高められた抗原提示能力を有するＤＣを生成する（Kobold et al. 2014）。イミダゾキノリン、プリン、および３－デアザプリンを含む、幾つかの低分子ＴＬＲ７アゴニストが同定されている（Hemmi et al. 2002、Lee et al. 2003、Jones et al. 2011）。イミダゾキノリンクラスのプロトタイプメンバーであるイミキモドは、局所クリームとして塗布される場合、生殖器疣贅、基底細胞がん腫、および光線角化症に対して効果的である。プリンクラスでは、２－置換８－ヒドロキシアデニンが、強力なＴＬＲ７アゴニストであり（Kurimoto et al. 2004, 2010）、他の分子への共有コンジュゲートについての適性を有する（Akinbobuyi et al. 2016）ことが見出された。プリン様構造を有するＴＬＲ７アゴニストおよび医学におけるそれらの使用の追加的な開示は、Tran et al. 2011、Nakamura et al. 2013、Akinbobuyi et al. 2015、国際公開第２００６／１１７６７０号、国際公開第２００７／０２４７０７号、国際公開第２００８／００４９４８号、国際公開第２０１０／０９３４３６号、国際公開第２０１０／０１８１３４号、国際公開第２０１１／１３４６６８号、国際公開第２０１２／０３８０５８号、国際公開第２０１９／２０９８１１号、国際公開第２０１９／０３５９６９号、国際公開第２０１９／０３６０２３号、国際公開第２０１９／０３５９７１号、国際公開第２０１９／１９７５９８号を含む。

【０００５】

異なるＰＲＲの同時活性化（交差活性化）によって、シグナル増幅が許容され、刺激の統合が可能になり、微調整が容易になる（応答の分極が指示される）（Thaiss et al. 2016）。複数のＰＲＲ間のクロストークは、個々の各経路の寄与とは量的および質的の両方で異なり得る。効果的な弱毒生ワクチンは、幾つかの独立したＰＲＲの相乗的な刺激を通じて免疫系に関与して、全身性応答を達成する。さらに、共有結合したキメラデュアル／トリプルＰＲＲアゴニストは、それらの非コンジュゲート混合物よりも相乗的な免疫刺激活性を示した（Tom et al. 2019）。

【０００６】

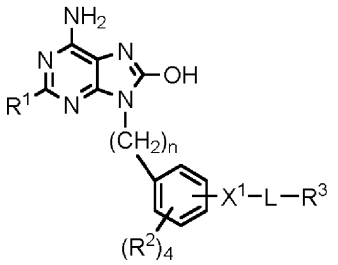
多数の調査によって、エステルおよびアミド結合を介した複数のＰＲＲアゴニストのコンジュゲートが、それらの効力、毒性、または薬物動態に影響を与えることが報告されている。ＴＬＲアゴニストは、十分に特徴付けられており、多くのワクチンに欠けている強力なＴｈ１応答を誘発することができることから、アジュバント開発の最前線にある。ＴＬＲ２／ＴＬＲ９（Mancini et al. 2014）、ＴＬＲ４／９（Madan-Lala et al. 2017）、ＴＬＲ２／ＴＬＲ７（Gutjahr et al. 2017）を含むデュアルＴＬＲアゴニストが報告されている。ＴＬＲ２およびＴＬＲ７アゴニストを結合することによって構築されたキメラリガンドは、強力かつバランスのとれた細胞性および体液性応答を誘発した（Gutjahr et al. 2017）。このコンジュゲートは、同量の個々のアゴニストよりもはるかに安全であることも証明された。すなわち、非コンジュゲートアゴニストの混合物からなるアジュバントは、免疫系を通じて容易に拡散することができる。同様に、デュアルＮＯＤ２／ＴＬＲ２アゴニストは、ＨＩＶ－１サブユニットワクチンの免疫原性を増加させた（Pavot et al. 2014）。

【０００７】

コンジュゲートＮＬＲ／ＴＬＲアゴニストの大きな治療可能性を考慮して、かつ既に行われた研究にもかかわらず、前述の受容体からの応答を誘発することができる新たな強力な化合物が引き続き必要とされている。したがって、本明細書には、ＴＬＲ７およびＮＯＤ２アゴニストの両方として機能する新規のコンジュゲート化合物、それらを調製するための方法、および医学におけるそれらの使用が開示されている。

発明の概要

【０００８】
本発明の目的に従うと、本明細書に具体化および記載されているように、本願には、合成ＮＯＤ２アゴニストに共有コンジュゲートした合成ＴＬＲ７アゴニストである新規の化合物が開示されている。さらに、そのような化合物を調製するための方法および医学におけるそのような化合物の使用が提供される。
【０００９】
第１の態様では、本発明は、式Ｉ：
【化１】

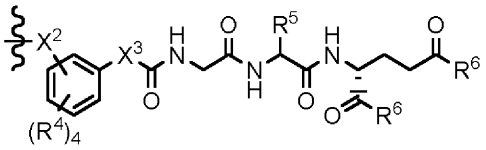


式I

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグであって、
式中、
・ R^1が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＳＨ、CF_3、C_1～C_6アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、C_5～C_9ヘテロシクリル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－（C_1～C_6アルキル）Ｓ－、（C_1～C_6アルキル）SO_2ＮＨ－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（C_1～C_6アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、R^aR^bＮ－、またはR^aR^bＮ（Ｃ＝Ｏ）－であり、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、
・ R^2が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、CHF_2、CF_3、CH_2CF_2、カルボキシ、ＣＮ、NO_2、C_1～C_6アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（C_6～C_{10}アリール）Ｃ（＝Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）Ｓ－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（C_1～C_6アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、（C_1～C_6アルキル）SO_2ＮＨ－、R^aR^bＮ－、およびR^aR^bＮ（Ｃ＝Ｏ）－から出現ごとに独立的に選択され、アルキル、アルコキシ、アリール、およびシクロアルキルが、任意選択的に置換されていてもよく、
・ R^aおよびR^bが、Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、およびC_5～C_9ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはR^aおよびR^bが、窒素原子と一緒になってC_5～C_6ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、好ましくは、R^aおよびR^bが、Ｈ、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、およびC_5～C_9ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはR^aおよびR^bが、窒素原子と一緒になってC_5～C_6ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、
・ X^1が、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮR^c－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－SO_2－であり、
・ R^cが、Ｈ、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_{10}シクロアルキルであり、

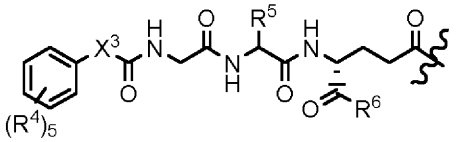
・　Ｌが、連結基であり、
・　ｎが、０、１、２、３、または４であり、かつ
・　Ｒ３が、

【化２】



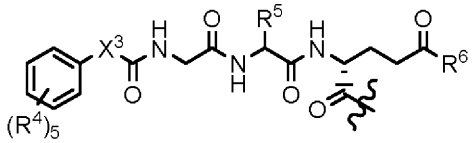
式II

【化３】



式III、または

【化４】



式IV

からなる群から選択されるＮＯＤ２アゴニストであり、
式中、
・　Ｘ２が、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲｄ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＳＯ２－であり、
・　Ｒｄが、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、またはＣ３～Ｃ１０シクロアルキルであり、
・　Ｘ３が、－（ＣＨ２）２－、－（ＣＨ＝ＣＨ）－、またはシクロプロピレンであり、
・　Ｒ４が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＨＦ２、ＣＦ３、ＣＨ２ＣＦ２、カルボキシ、ＣＮ、ＮＯ２、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１～Ｃ６アリール）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）Ｓ－、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＳＯ２ＮＨ－、ＲｅＲｆＮ－、およびＲｅＲｆＮ（Ｃ＝Ｏ）－から出現ごとに独立的に選択され、アルキル、アルコキシ、アリール、およびシクロアルキルが、任意選択的に置換されていてもよく、
・　ＲｅおよびＲｆが、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、およびＣ５～Ｃ９ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはＲｅおよびＲｆが、窒素原子と一緒になってＣ５～Ｃ６ヘテロ環を形成していてもよく、
・　Ｒ５が、Ｃ１～Ｃ６アルキルまたはアミノ酸の特定の側鎖であり、
・　Ｒ６が、ＯＨ、Ｃ１～Ｃ１８アルコキシ、（Ｃ２～Ｃ１８アルケニル）Ｏ－、（Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ６～Ｃ１０アリール）Ｏ－、（Ｃ５～Ｃ９ヘテロシクリル）Ｏ－、およびＲｇＲｈＮ－から出現ごとに独立的に選択され、アルコキシ、アル

ケニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・ R^gおよびR^hが、H、C_1～C_{18}アルキル、C_2～C_{18}アルケニル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、およびC_5～C_9ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはR^gおよびR^hが、窒素原子と一緒になってC_5～C_6ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよい、

化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【００１０】

更なる態様では、本発明は、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグを調製するための方法および中間体を提供する。

【００１１】

更なる態様では、本発明は、治療における使用のための、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【００１２】

更なる態様では、本発明は、治療有効量の式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグと、医薬的に許容可能な賦形剤または担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【００１３】

更なる態様では、本発明は、ＴＬＲ７およびＮＯＤ２受容体のアゴニズムが有益である状態の処置における、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグの使用を提供する。

【００１４】

更なる態様では、本発明は、医薬品の製造における、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグの使用を提供する。

【００１５】

更なる態様では、本発明は、それを必要とする対象を処置するための方法であって、この対象に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグ、あるいは本発明の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【００１６】

更なる態様では、本発明は、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグを含む、ワクチンを提供する。

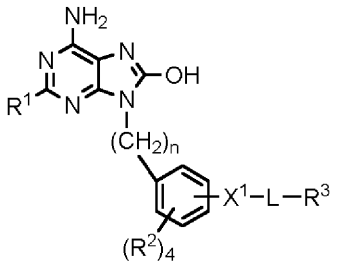
【００１７】

本発明は、以下の項目によってさらに要約することができる。

【００１８】

１． 式Ｉ：

【化５】



式I

による構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグであって、

式中、

・ R^1が、H、ハロゲン、OH、SH、CF_3、C_1～C_6アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、C_5～C_9ヘテロシクリル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－（C_1～C_6アルキル）S－、（C_1～C_6アルキル）SO_2NH－、（C_1～C_6アルキル）C（＝O）O－、（C_1～C_6アルキル）OC（＝O）－、（C_1～C_6アルキル）C（＝O）－、（C_1～C_6アルキル）C（＝O）NH－、R^aR^bN－、またはR^aR^bN（C＝O）－であり、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・ R^2が、H、ハロゲン、OH、CHF_2、CF_3、CH_2CF_2、カルボキシ、CN、NO_2、C_1～C_6アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、（C_1～C_6アルキル）C（＝O）－、（C_6～C_{10}アリール）C（＝O）－、（C_1～C_6アルキル）S－、（C_1～C_6アルキル）C（＝O）O－、（C_1～C_6アルキル）OC（＝O）－、（C_1～C_6アルキル）C（＝O）NH－、（C_1～C_6アルキル）SO_2NH－、R^aR^bN－、およびR^aR^bN（C＝O）－から出現ごとに独立的に選択され、アルキル、アルコキシ、アリール、およびシクロアルキルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・ R^aおよびR^bが、H、C_1～C_6アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、およびC_5～C_9ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはR^aおよびR^bが、窒素原子と一緒になってC_5～C_6ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、好ましくは、R^aおよびR^bが、H、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、およびC_5～C_9ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはR^aおよびR^bが、窒素原子と一緒になってC_5～C_6ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・ X^1が、単結合、－O－、－S－、－NR^c－、－C（＝O）－、または－SO_2－であり、

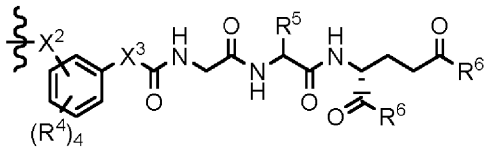
・ R^cが、H、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_{10}シクロアルキルであり、

・ Lが、連結基であり、

・ nが、0、1、2、3、または4であり、かつ

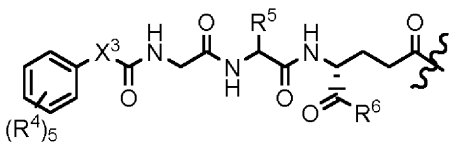
・ R^3が、

【化６】



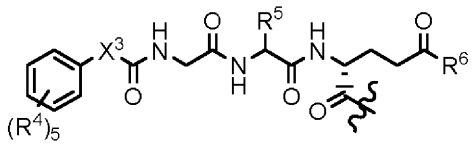
式II

【化７】



式III、または

【化８】



式IV

からなる群から選択されるＮＯＤ２アゴニストであり、

式中、

・ Ｘ^{2}が、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{d}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、または－ＳＯ$_{2}$－であり、

・ Ｒ^{d}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキルであり、

・ Ｘ^{3}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－、－（ＣＨ＝ＣＨ）－、またはシクロプロピレンであり、

・ Ｒ^{4}が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{2}$、カルボキシ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アリール）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｓ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、Ｒ^{e}Ｒ^{f}Ｎ－、およびＲ^{e}Ｒ^{f}Ｎ（Ｃ＝Ｏ）－から出現ごとに独立的に選択され、アルキル、アルコキシ、アリール、およびシクロアルキルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・ Ｒ^{e}およびＲ^{f}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、およびＣ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはＲ^{e}およびＲ^{f}が、窒素原子と一緒になってＣ$_{5}$～Ｃ$_{6}$ヘテロ環を形成していてもよく、

・ Ｒ^{5}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはアミノ酸の特定の側鎖であり、

・ Ｒ^{6}が、ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシ、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{18}$アルケニル）Ｏ－、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール）Ｏ－、（Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）Ｏ－、およびＲ^{g}Ｒ^{h}Ｎ－から出現ごとに独立的に選択され、アルコキシ、アルケニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・ Ｒ^{g}およびＲ^{h}が、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{18}$アルケニル、Ｃ$_{3}$～

C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、およびC_5～C_9ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはR^gおよびR^hが、窒素原子と一緒になってC_5～C_6ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよい、
化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグ。

【００１９】

２．　ｎが、１である、項目１記載の化合物。

【００２０】

３．　R^1が、水素、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシ、（C_1～C_6アルキル）ＮＨ、C_1～C_6アルコキシ－（C_1～C_6アルキル）ＮＨ、（C_1～C_6アルキル）Ｓ－、またはCF_3であり、好ましくは、R^1が、水素、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシ、（C_1～C_6アルキル）Ｓ－、またはCF_3である、項目１または２記載の化合物。

【００２１】

４．　R^1が、C_1～C_6アルコキシまたはC_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシである、項目１から３までのいずれか１項記載の化合物。

【００２２】

５．　R^1が、C_1～C_6アルコキシである、項目１から３までのいずれか１項記載の化合物。

【００２３】

６．　R^1が、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシである、項目１から３までのいずれか１項記載の化合物。

【００２４】

７．　R^1が、ｎ－ＢｕＯ－である、項目１から３までのいずれか１項記載の化合物。

【００２５】

８．　R^2が、水素、ハロゲン、およびC_1～C_6アルキルからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から７までのいずれか１項記載の化合物。

【００２６】

９．　R^2が、いずれの場合も水素である、項目８記載の化合物。

【００２７】

１０．　X^1が、－Ｏ－、－ＮＨ－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である、項目１から９までのいずれか１項記載の化合物。

【００２８】

１１．　X^1が、－Ｃ（＝Ｏ）－である、項目１から９までのいずれか１項記載の化合物。

【００２９】

１２．　X^1が、$(CH_2)_n$基に対してパラ位にある、項目１から１１までのいずれか１項記載の化合物。

【００３０】

１３．　Ｌが、アミノ酸、ペプチド、非ペプチドポリマーリンカー、および非ポリマー脂肪族リンカーからなる群から選択される、項目１から１２までのいずれか１項記載の化合物。

【００３１】

１４．　Ｌが、非ペプチドポリマーリンカーまたは非ポリマー脂肪族リンカーである、項目１３記載の化合物。

【００３２】

１５．　Ｌが、２～１００個の繰り返しエチレングリコール単位を含むポリエチレングリコール鎖である、項目１４記載の化合物。

【００３３】

１６．　Ｌが、２～５０個の繰り返しエチレングリコール単位を含むポリエチレングリコール鎖である、項目１４記載の化合物。

【００３４】

１７．　Ｌが、２～２０個の繰り返しエチレングリコール単位を含むポリエチレングリコール鎖である、項目１４記載の化合物。

【００３５】

１８．　Ｌが、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個の繰り返しエチレングリコール単位を含むポリエチレングリコール鎖である、項目１４記載の化合物。

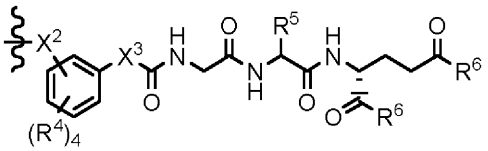
【００３６】

１９．　Ｌが、非ポリマー脂肪族リンカーである、項目１３記載の化合物。

【００３７】

２０．　R^3が、

【化９】



式II

である、項目１から１９までのいずれか１項記載の化合物。

【００３８】

２１．　X^2が、－Ｏ－である、項目１から２０までのいずれか１項記載の化合物。

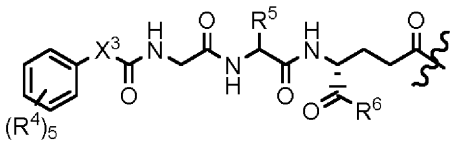
【００３９】

２２．　X^2が、X^3基に対してパラ位にある、項目１から２１までのいずれか１項記載の化合物。

【００４０】

２３．　R^3が、

【化１０】



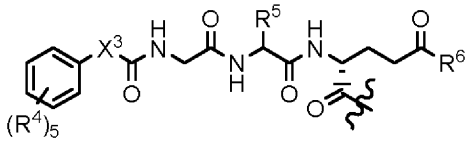
式III

である、項目１から１９までのいずれか１項記載の化合物。

【００４１】

２４．　R^3が、

【化１１】



式IV

である、項目１から１９までのいずれか１項記載の化合物。

【００４２】

２５．　X^3が、－ＣＨ＝ＣＨ－またはシクロプロピレンである、項目１から２４までのいずれか１項記載の化合物。

【００４３】

２６．　R^4が、水素、ハロゲン、ＯＨ、C_1～C_6アルキル、およびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から２５までのいずれか１項記載の化合物。

【００４４】

２７．　R^4が、水素、ハロゲン、ＯＨ、およびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から２６までのいずれか１項記載の化合物。

【００４５】

２８．　R^4が、X^3基に対してメタ位のC_1～C_6アルコキシ、X^3基に対してパラ位のＯＨ、および他の場合にはＨである、項目１から２７までのいずれか１項記載の化合物。

【００４６】

２９．　R^4が、X^3基に対してメタ位のメトキシ、X^3基に対してパラ位のＯＨ、および他の場合にはＨである、項目１から２８までのいずれか１項記載の化合物。

【００４７】

３０．　R^4が、X^3基に対してメタ位のフルオロ、X^3基に対してパラ位のフルオロ、および他の場合にはＨである、項目１から２７までのいずれか１項記載の化合物。

【００４８】

３１．　R^5が、C_1～C_6アルキルまたは天然アミノ酸の特定の側鎖である、項目１から３０までのいずれか１項記載の化合物。

【００４９】

３２．　R^5が、天然アミノ酸の特定の側鎖である、項目１から３１までのいずれか１項記載の化合物。

【００５０】

３３．　R^5が、C_1～C_6アルキル、またはバリン、アラニン、フェニルアラニン、ロイシンもしくはイソロイシンの特定の側鎖である、項目１から３１までのいずれか１項記載の化合物。

【００５１】

３４．　R^5が、バリンの特定の側鎖である、項目１から３３までのいずれか１項記載の化合物。

【００５２】

３５．　R^6が、ＯＨ、NH_2、（C_2～C_{18}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_{18}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から３４までのいずれか１項記載の化合物。

【００５３】

３６．　R^6が、ＯＨ、NH_2、（C_2～C_{10}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_{10}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から３５までのいずれか１項記載の化合物。

【００５４】

３７．　R^6が、ＯＨ、NH_2、（C_2～C_6アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から３６までのいずれか１項記載の化合物。

【００５５】

３８．　R^6が、ＯＨ、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_{18}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から３５までのいずれか１項記載の化合物。

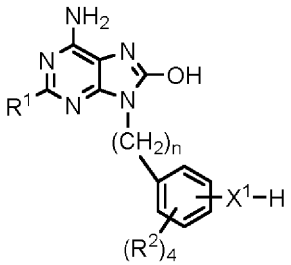
【００５６】

３９．　R^6が、ＯＨ、（C_3～C_5シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_6アルコ

キシからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から３８までのいずれか１項記載の化合物。
【００５７】
４０．　R^6が、ＯＨおよびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から３８までのいずれか１項記載の化合物。
【００５８】
４１．　R^6が、（C_3～C_5シクロアルキル）Ｏ－およびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される、項目１から３８までのいずれか１項記載の化合物。
【００５９】
４２．　R^6が、ＯＨおよび（C_3～C_5シクロアルキル）Ｏ－からいずれの場合も独立的に選択される、項目１から３８までのいずれか１項記載の化合物。
【００６０】
４３．　R^6が、いずれの場合もＯＨである、項目１から３９までのいずれか１項記載の化合物。
【００６１】
４４．　R^6が、いずれの場合もC_1～C_6アルコキシである、項目１から３９までのいずれか１項記載の化合物。
【００６２】
４５．　R^6が、いずれの場合もエトキシである、項目１から３９までのいずれか１項記載の化合物。
【００６３】
４６．　R^6が、いずれの場合も（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－である、項目１から３９までのいずれか１項記載の化合物。
【００６４】
４７．　R^6が、いずれの場合も（C_3～C_5シクロアルキル）Ｏ－である、項目１から３９までのいずれか１項記載の化合物。
【００６５】
４８．　R^6が、いずれの場合も（C_5シクロアルキル）Ｏ－である、項目１から３９までのいずれか１項記載の化合物。
【００６６】
４９．　前記化合物が、
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（６－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）ヘキサノイル）－オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、
エチルＮ５－（２－（２－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）エトキシ）エチル）－Ｎ２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタミネート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－イソプロピルフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（３

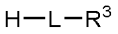
，４－ジフルオロフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（１５Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（Ｓ）－２－（２－シンナムアミドアセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
エチル（１３Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－アミド）フェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、
ジシクロペンチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタメート、
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－グルタメート、および
１－ベンジル５－エチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート
からなる群から選択される、項目１から４８までのいずれか１項記載の化合物。
【００６７】
５０．　前記化合物が、
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（６－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）ヘキサノイル）－オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、
エチルＮ５－（２－（２－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９

Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）エトキシ）エチル）－Ｎ２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタミネート、および
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート
からなる群から選択される、項目１から４８までのいずれか１項記載の化合物。
【００６８】
５１．　式Ｖ：
【化１２】



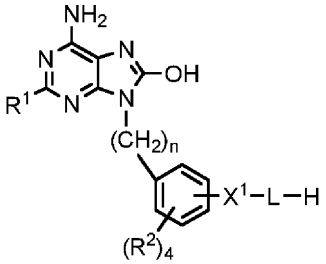
式V

の化合物を式ＶＩ：
【化１３】



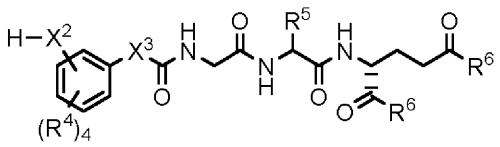
式VI

の化合物と反応させるか、
または式ＶＩＩ：
【化１４】



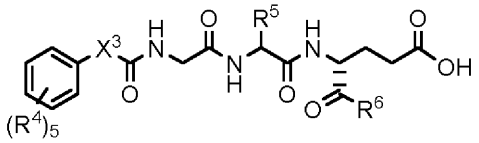
式VII

の化合物を式ＶＩＩＩ：
【化１５】



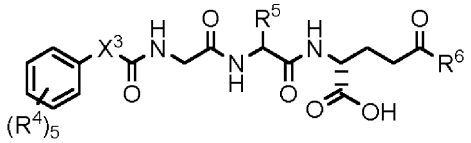
式VIII

式ＩＸ：
【化１６】



式IX

もしくは式Ｘ：
【化１７】



式X

の化合物と反応させることと、
任意選択的に、その後、以下の手順：
・　任意の保護基を除去すること、
・　医薬的に許容可能な塩を形成すること、
・　式Ｉの化合物を式Ｉの別の化合物に変換すること
のうちの１つ以上を実施することと
を含む、項目１から５０までのいずれか１項に定義されているような式Ｉの化合物（ただし、可変基は、項目１から５０までのいずれか１項に定義されている通りである）を調製するための方法。
【００６９】
５２．医学における使用のための、項目１から５０までのいずれか１項記載の化合物。
【００７０】
５３．ＴＬＲ７およびＮＯＤ２受容体のアゴニズムが有益である状態の処置における使用のための、項目１から５０までのいずれか１項記載の化合物。
【００７１】
５４．状態が、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、原虫感染症、腫瘍、がん、および免疫疾患からなる群から選択される、項目５３記載の使用のための化合物。
【００７２】
５５．項目１から５０までのいずれか１項記載の化合物と１種以上の医薬的に許容可能な賦形剤または担体とを含む、医薬組成物。
【００７３】
５６．項目１から５０までのいずれか１項記載の化合物を含む、ワクチン。
【図面の簡単な説明】
【００７４】
【図１】ＭＥＣ－１がん細胞株に対するＰＢＭＣの細胞毒性活性を活性化する本発明の化合物（ＳＧ４８、ＳＧ１４４、ＲＨ３２）の能力を示す。試験した化合物の濃度は、１μＭであった。結果は、対照（培地）に対する比率として表される。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。
【図２】Ｋ５６２がん細胞株に対するＰＢＭＣの細胞毒性活性を活性化する本発明の化合物（ＳＧ４８、ＳＧ１４４、ＲＨ３２）の能力を示す。試験した化合物の濃度は、１μＭ

であった。結果は、対照（培地）に対する比率として表される。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【図３】ＣＤ４陽性Ｔリンパ球へのＢＭＤＣ抗原提示を促進する本発明の化合物（ＳＧ４８、ＳＧ１４４、ＲＨ３２）の能力を示す。試験した化合物の濃度は、１００ｎＭであった。結果は、低いＣＦＳＥ蛍光を有するＣＤ２５陽性Ｔリンパ球の比率として表される。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【図４】ＣＤ８陽性Ｔリンパ球へのＢＭＤＣ抗原提示を促進する本発明の化合物（ＳＧ４８、ＳＧ１４４、ＲＨ３２）の能力を示す。試験した化合物の濃度は、１００ｎＭであった。結果は、低いＣＦＳＥ蛍光を有するＣＤ２５陽性Ｔリンパ球の比率として表される。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【図５】ＣＤ４陽性Ｔリンパ球へのＢＭＤＣ抗原提示を促進する本発明の化合物（ＳＧ４８、ＳＧ１４４）の用量依存的能力を示す。結果は、低いＣＦＳＥ蛍光を有するＣＤ２５陽性Ｔリンパ球の比率として表される。

【図６】ＣＤ８陽性Ｔリンパ球へのＢＭＤＣ抗原提示を促進する本発明の化合物（ＳＧ４８、ＳＧ１４４）の用量依存的能力を示す。結果は、低いＣＦＳＥ蛍光を有するＣＤ２５陽性Ｔリンパ球の比率として表される。

【図７Ａ】本発明の化合物（ＳＧ１４４）で前処置されたＢＭＤＣによるオボアルブミン提示に応答したＩＬ－２（図７Ａ）のＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球分泌を示す。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【図７Ｂ】本発明の化合物（ＳＧ１４４）で前処置されたＢＭＤＣによるオボアルブミン提示に応答したＩＬ－４（図７Ｂ）のＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球分泌を示す。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【図７Ｃ】本発明の化合物（ＳＧ１４４）で前処置されたＢＭＤＣによるオボアルブミン提示に応答したＩＬ－６（図７Ｃ）のＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球分泌を示す。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【図７Ｄ】本発明の化合物（ＳＧ１４４）で前処置されたＢＭＤＣによるオボアルブミン提示に応答したＩＬ－１０（図７Ｄ）のＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球分泌を示す。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【図７Ｅ】本発明の化合物（ＳＧ１４４）で前処置されたＢＭＤＣによるオボアルブミン提示に応答したＩＬ－１７Ａ（図７Ｅ）のＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球分泌を示す

。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【図７Ｆ】本発明の化合物（ＳＧ１４４）で前処置されたＢＭＤＣによるオボアルブミン提示に応答したＩＦＮ－γ（図７Ｆ）のＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球分泌を示す。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【図７Ｇ】本発明の化合物（ＳＧ１４４）で前処置されたＢＭＤＣによるオボアルブミン提示に応答したＴＮＦ（図７Ｇ）のＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球分泌を示す。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８，ＳＧ４３およびそれらの非コンジュゲート混合物を用いて、本発明の化合物と、ＮＯＤ２アゴニスト、ＴＬＲ７アゴニスト、およびそれらの非コンジュゲート混合物とをそれぞれ比較した。

【００７５】

発明の詳細な説明

定義

本明細書および添付の特許請求の範囲全体を通して、「含む（comprise）」という用語、ならびに「含む（comprises）」および「含む（comprising）」などの変形形態は、包括的に解釈されるべきである。すなわち、これらの単語は、文脈から問題なければ、具体的に列挙されていない他の要素または整数を含み得ることを伝えることが意図されている。

【００７６】

「Ｃ$_{i}$～Ｃ$_{j}$アルキル」は、ｉ～ｊ個の炭素原子を含む線状または分岐状アルキル基を意味する。アルキル基の非限定的な例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ペンチル、およびヘキシルを含む。

【００７７】

「Ｃ$_{i}$～Ｃ$_{j}$アルコキシ」は、酸素原子に結合した先に定義されているようなＣ$_{i}$～Ｃ$_{j}$アルキル基を意味する。アルコキシ基の非限定的な例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、およびヘキソキシを含む。

【００７８】

「Ｃ$_{i}$～Ｃ$_{j}$アルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含むｉ～ｊ個の炭素原子を含む線状または分岐状炭化水素基を意味する。非対称構造は、すべての位置異性体および幾何異性体を含むことが意図されている。アルケニル基の非限定的な例は、ビニル、プロペニル、アリル、ブタ－２－エニル、およびブタ－３－エニルを含む。

【００７９】

「Ｃ$_{i}$～Ｃ$_{j}$アルキニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含むｉ～ｊ個の炭素原子を含む線状または分岐状炭化水素基を意味する。アルキニル基の非限定的な例は、エチニル、プロパ－２－イニル、およびブタ－２－イニルを含む。

【００８０】

「Ｃ$_{i}$～Ｃ$_{j}$アリール」は、ｉ～ｊ個の炭素原子を含む単環式または二環式の芳香族炭素系基を意味する。アリール基の非限定的な例は、フェニルおよびナフチルを含む。

【００８１】

「Ｃ$_{i}$～Ｃ$_{j}$シクロアルキル」は、完全に飽和または部分的に不飽和である、ｉ～ｊ個の炭素原子を含む単環式、二環式または三環式の非芳香族炭素系基を意味する。シクロアルキル基の非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを含む。

【００８２】
「Ｃｉ～Ｃｊヘテロ環」は、１個以上の環原子が、窒素、酸素、または硫黄から選択され、環硫黄原子が、Ｓ酸化物を形成するように任意選択的に酸化されていてもよく、環窒素が、Ｎ酸化物を形成するように任意選択的に酸化されていてもよく、環窒素が、任意選択的に４級化されていてもよく、かつ－ＣＨ$_2$－基が、－Ｃ（＝Ｏ）－によって任意選択的に置換されていてもよい、ｉ～ｊ個の原子を含む１個または複数個の環からなる、飽和、部分飽和、または不飽和の環を意味する。ヘテロ環の非限定的な例は、ピロリジン、ピロール、フラン、チオフェン、ピペリジン、ピリジン、ピリジン－Ｎ－酸化物、ピラン、モルホリン、ピペラジン、ピリミジン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキソジアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、インドール、イソインドール、インドリン、ベンゾトリアゾール、およびキノリンを含む。
【００８３】
「Ｃｉ～Ｃｊヘテロシクリル」は、１個以上の環原子が、窒素、酸素、または硫黄から選択され、環硫黄原子が、Ｓ酸化物を形成するように任意選択的に酸化されていてもよく、環窒素が、Ｎ酸化物を形成するように任意選択的に酸化されていてもよく、環窒素が、任意選択的に４級化されていてもよく、かつ－ＣＨ$_2$－基が、－Ｃ（＝Ｏ）－によって任意選択的に置換されていてもよい、ｉ～ｊ個の原子を含む１個または複数個の環からなる、飽和、部分飽和、または不飽和の環状基を意味する。ヘテロシクリル基の非限定的な例は、ピロリジニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピラニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリミジイル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキソジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾトリアゾリル、およびキノリニルを含む。
【００８４】
「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。
【００８５】
本明細書で使用される場合、「カルボキシ」または「カルボキシル」という用語は、－ＣＯＯＨ基を指す。
【００８６】
「アミノ酸の特定の側鎖」は、一般式Ｈ$_2$ＮＣＨＲＣＯＯＨを有するアミノ酸のＲ基を意味する。これは、天然アミノ酸であるアルギニン、ヒスチジン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシンまたはトリプトファン、ならびにホモセリン、オルニチン、シトルリン、ホスホセリン、ホスホスレオニン、ホスホチロシン、イソバリン、イソセリン、アロスレオニン、またはヒドロキシプロリンなどの非天然アミノ酸のＬおよびＤ異性体を含むが、これらに限定されることはない。
【００８７】
本明細書で使用される場合、「ペプチド」という用語は、各アミノ酸がペプチド結合とも呼ばれるアミド結合－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－によってその隣接物に結合しているアミノ酸ポリマーを指す。
【００８８】
本明細書で使用される場合、「医薬的に許容可能な」という用語は、健全な医学的判断の範囲で、合理的な利益／リスク比率に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のない、ヒトおよび動物の組織と接触する使用に好適な化合物、材料、組成物、および／または剤形を指す。
【００８９】
「医薬的に許容可能な塩」は、生物学的またはそれ以外の場合に不所望ではない、生物学的有効性を無効にせず、かつ遊離塩基または遊離酸の特性を保持する、開示されている化合物の塩を意味する。化合物が１種以上の塩基性基を有する場合、酸付加塩は、そのよ

うな化合物の中性形態をニートまたは好適な不活性溶媒のうちのいずれかにおいて十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、または有機酸、例えば、酢酸、酒石酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、安息香酸、ケイ皮酸、メタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸などで形成することができる。化合物が１種以上の酸性基を有する場合、塩は、有機または無機塩基の添加で形成することができる。無機塩基に由来する塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、および亜鉛の塩を含むが、これらに限定されることはない。有機塩基に由来する塩は、第１級、第２級および第３級アミン、置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミンなど、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、ピペリジン、ピペラジン、コリン、ベタイン、カフェイン、コリンなどを含むが、これらに限定されることはない。本発明のある特定の化合物は、化合物を塩基または酸付加塩のうちのいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。好ましい医薬的に許容可能な塩は、ナトリウム塩である。

【００９０】

医薬的に許容可能であるとは考慮されない他の塩は、式Ｉの化合物の調製に有用であり得、アンモニアおよびトリフルオロ酢酸で形成されたものなど、本発明の範囲に含まれる。

【００９１】

「医薬的に許容可能なエステル」は、式Ｉの化合物をカルボキシル基またはヒドロキシ基で誘導体化して、インビボで親化合物に逆変換することができる誘導体を提供することができることを意味する。そのような化合物の例は、生理学的に許容可能かつ代謝的に不安定なエステル誘導体、例えば、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、およびピバロイルオキシメチルエステルを含む。さらに、インビボで式Ｉの親化合物を生成することができる、代謝的に不安定なエステルと同様の、式Ｉの化合物の任意の生理学的に許容可能な等価物が本発明の範囲内にある。

【００９２】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換された」という用語は、１個以上の基（好ましくは、１個、２個、３個、または４個の基、より好ましくは、１個または２個の基）でさらに置換されていてもいなくてもよい基を指す。許容可能な置換基は、ＯＲ、ＳＲ、NR_2、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、オキソ、カルボキシル、CF_3、CH_2CF_3、CHF_2、OCF_3、$OCHF_2$、＝ＮＲ、＝Ｎ、＝ＮＯＲ、＝Ｎ－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）NR_2、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ、－ＮＲＣ（＝Ｏ）ＯＲ、$-SO_2R$、$-SO_2NR_2$、$-NRSO_2R$、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_1～C_6アルコキシ、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、およびC_5～C_9ヘテロシクリルを含むが、これらに限定されることはなく、式中、各Ｒは、Ｈ、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、またはC_5～C_9ヘテロシクリルであり、式中、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリル、ならびにこれらを含有する基は、例えば、ＯＲ、ＳＲ、NR_2、ＣＮ、NO_2、ハロゲン、オキソ、カルボキシル、CF_3、CH_2CF_3、CHF_2、OCF_3、$OCHF_2$、＝ＮＲ、＝Ｎ、＝ＮＯＲ、＝Ｎ－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）NR_2、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ、－ＮＲＣ（＝Ｏ）ＯＲ、$-SO_2R$、$-SO_2NR_2$、および$-NRSO_2R$から選択される１個以上の基（好ましくは、１個、２個、３個、または４個の基、より好ましくは、１個または２個の基）でさらに任意選択的に置換されていてもよい。

【００９３】

本明細書で使用される場合、「投与する」という用語は、非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、腫瘍間、病巣内、鼻腔内、皮下、または経口投与、坐薬としての投与、局所接触、

髄腔内投与、または対象へのミニ浸透圧ポンプなどの徐放デバイスの埋め込みを指す。
【００９４】
本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物または人体を指す。
【００９５】
本明細書で使用される「アゴニスト」という用語は、受容体の天然リガンド、その類似体、もしくは受容体を同様に「活性化」する他のリガンド、および／または受容体の正の調節因子を指す。
【００９６】
ＮＯＤ２アゴニストは、ＮＯＤ２受容体を活性化するように機能する任意の化合物である。
【００９７】
ＴＬＲ７アゴニストは、ＴＬＲ７受容体を活性化するように機能する任意の化合物である。
【００９８】
本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、動物または人体において所望の生物学的応答を誘発する、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグの量を指す。
【００９９】
本明細書で使用される場合、「処置」または「処置する」という用語は、（ｉ）病的状態の発生を防止すること、（ｉｉ）病的状態を阻害するか、またはその進行を阻止すること、（ｉｉｉ）病的状態を緩和し、および／または病的状態に関連する症状を軽減することを含む。
【０１００】
「医薬組成物」は、１種以上の活性成分、および１種以上の不活性成分、ならびに任意の２種以上の成分の組み合わせ、複合化、もしくは凝集から、または１種以上の成分の解離から、または１種以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用から直接的または間接的に生じる任意の生成物を意味する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と医薬的に許容可能な賦形剤（医薬的に許容可能な担体）とを混合することによって作製された任意の組成物を包含する。
【０１０１】
「賦形剤」は、治療剤、例えば、緩衝剤、等張性調整剤、保存剤、安定剤、吸着防止剤、または他の補助剤と一緒に投与される化合物を指す。しかしながら、幾つかの場合では、１種の賦形剤が二重または三重の機能を有することがある。
【０１０２】
本明細書に記載されているある特定の化合物が１個以上のキラル中心を含むことが当業者に理解されるであろう。したがって、これらの化合物は、光学活性形態およびラセミ形態で存在し、単離され得る。幾つかの化合物は、多形を呈し得る。本明細書で言及される多形は、結晶形態および非晶質形態の両方を含む。本発明は、本明細書に記載されている有用な特性を有する本発明の化合物の任意のラセミ形態、光学活性形態、多形形態もしくは立体異性形態、またはそれらの混合物を包含すると理解されるべきであり、当技術分野では、光学活性形態をどのように調製するかが公知である（例えば、再結晶技術によるラセミ形態の分割、光学活性出発物質からの合成、立体選択的合成、酵素分割、生体内変換、またはキラル固定相を使用したクロマトグラフィー分離による）。
【０１０３】
塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態にある化合物を提供する。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学変化をすぐに受けて本発明の化合物を提供する化合物である。プロドラッグは、例えば、ヒドロキシ、アミン、またはカルボキシ基が任意の基に結合している本発明の化合物を含み、これは、対象に投与されると開裂して、ヒドロキシ、アミン、またはカルボキシ基を形成する。さらに、エクスビボ環境での化学的または生化学的な方法によって、プロドラッグを本発明の化合物に変

換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬と共に経皮パッチリザーバに入れられると、ゆっくりと本発明の化合物に変換され得る。プロドラッグは、親薬物の物理的特性を改善し得、および／またはプロドラッグはまた、薬物の吸収、血中濃度、代謝分布、および細胞取り込みを制御することによって薬物の毒性および不要な効果を低減することなどによって、全体的な薬効を改善し得る。

【０１０４】

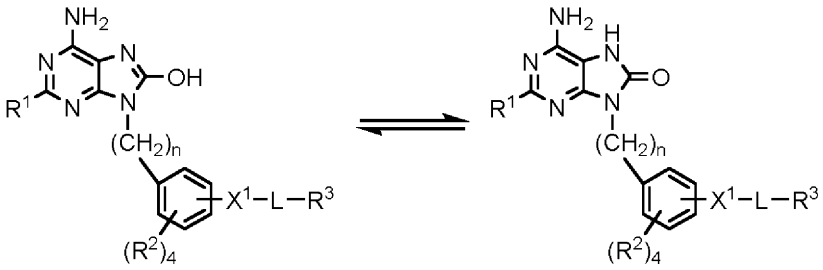
本発明では、式Ｉの化合物またはその塩が互変異性の現象を呈し得、本明細書の式の図が可能な互変異性形態のうちの１つのみを表し得ると理解されるべきである。本発明は、本明細書に記載されている有用な特性を有する任意の互変異性形態を包含し、式の図で利用される任意の１つの互変異性形態のみに限定されることはないと理解されるべきである。本明細書の式の図は、可能な互変異性形態のうちの１つのみを表し得、本明細書の式の図は、本明細書で図式的に示すことが可能であった形態のみならず、描かれた化合物のすべての可能な互変異性形態を包含すると理解されるべきである。

【０１０５】

特に、式Ｉａの化合物は、式Ｉｂの化合物の互変異性体である。

【０１０６】

【化１８】



式Ia　　式Ib

【０１０７】

一般に、互変異性構造は、一貫性および便宜性から、本明細書では、エノール形態で表されている。

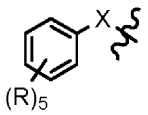
【０１０８】

式Ｉのある特定の化合物およびその塩は、溶媒和形態および非溶媒和形態、例えば水和形態などで存在し得るとも理解されるべきである。本発明は、本明細書に記載されている有用な特性を有するそのような溶媒和形態をすべて包含すると理解されるべきである。

【０１０９】

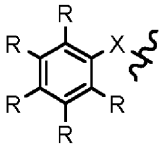
本明細書の式の図において、２個の炭素原子間の芳香環を横切る結合は、結合した基が、芳香環上の任意の位置に位置しており、暗黙的にそこにある水素原子の除去によって利用可能になり得ることを意味する。例示的に、式：

【化１９】



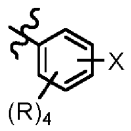
は、

【化２０】



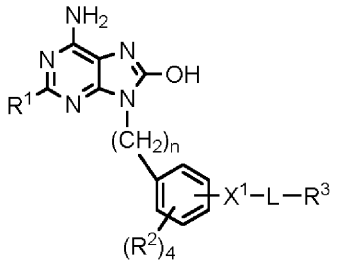
を表す。

【０１１０】
別の例示では、式：
【化２１】



は、
【化２２】

を表す。
【０１１１】
ＮＯＤ２およびＴＬＲ７アゴニストのコンジュゲート
本発明の第１の態様は、式Ｉ：
【化２３】



式I

のコンジュゲート化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグであって、
式中、
・　R^1が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＳＨ、CF_3、C_1～C_6アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、C_5～C_9ヘテロシクリル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－（C_1～C_6アルキル）Ｓ－、（C_1～C_6アルキル）SO_2NH－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（C_1～C_6アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、R^aR^bN－、またはR^aR^bN（Ｃ＝Ｏ）－であり、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、
・　R^2が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、CHF_2、CF_3、CH_2CF_2、カルボキシ、ＣＮ、NO_2、C_1～C_6アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（C_6～C_{10}アリール）Ｃ（＝Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）Ｓ－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（C_1～C_6アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（C_1～C_6アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、（C_1～C_6アルキル）SO_2NH－、R^aR^bN－、およびR^aR^bN（Ｃ＝Ｏ）－から出現ごとに独立的に選択され、アルキル、アルコキシ、アリール、およびシクロアルキルが、任意選択的に置換

されていてもよく、

・ R^aおよびR^bが、H、C_1～C_6アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、およびC_5～C_9ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはR^aおよびR^bが、窒素原子と一緒になってC_5～C_6ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、好ましくは、R^aおよびR^bが、H、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、およびC_5～C_9ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはR^aおよびR^bが、窒素原子と一緒になってC_5～C_6ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・ X^1が、単結合、－O－、－S－、－NR^c－、－C（＝O）－、または－SO_2－であり、

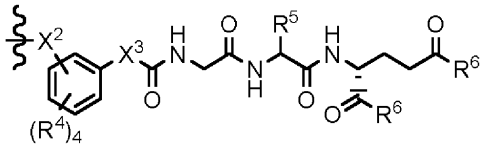
・ R^cが、H、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_{10}シクロアルキルであり、

・ Lが、連結基であり、

・ nが、0、1、2、3、または4であり、かつ

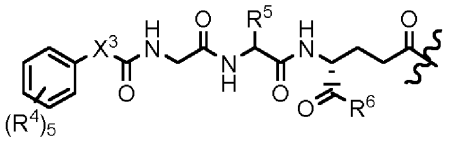
・ R^3が、

【化２４】



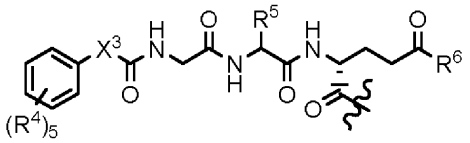
式II

【化２５】



式III、または

【化２６】



式IV

からなる群から選択されるＮＯＤ２アゴニストであり、

式中、

・ X^2が、単結合、－O－、－S－、－NR^d－、－C（＝O）－、または－SO_2－であり、

・ R^dが、H、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_{10}シクロアルキルであり、

・ X^3が、－（CH_2）$_2$－、－（CH＝CH）－、またはシクロプロピレンであり、

・ R^4が、H、ハロゲン、OH、CHF_2、CF_3、CH_2CF_2、カルボキシ、CN、NO_2、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_3～C_{10}シクロアルキル、（C_1～C_6アルキル）C（＝O）－、（C_1～C_6アリール）C（＝O）－、（C_1

～Ｃ６アルキル）Ｓ－、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＯＣ（＝Ｏ）－、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＳＯ２ＮＨ－、ＲｅＲｆＮ－、およびＲｅＲｆＮ（Ｃ＝Ｏ）－から出現ごとに独立的に選択され、アルキル、アルコキシ、アリール、およびシクロアルキルが、任意選択的に置換されていてもよく、

・　ＲｅおよびＲｆが、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、およびＣ５～Ｃ９ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはＲｅおよびＲｆが、窒素原子と一緒になってＣ５～Ｃ６ヘテロ環を形成していてもよく、

・　Ｒ５が、Ｃ１～Ｃ６アルキルまたはアミノ酸の特定の側鎖であり、

・　Ｒ６が、ＯＨ、Ｃ１～Ｃ１８アルコキシ、（Ｃ２～Ｃ１８アルケニル）Ｏ－、（Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ６～Ｃ１０アリール）Ｏ－、（Ｃ５～Ｃ９ヘテロシクリル）Ｏ－、およびＲｇＲｈＮ－から出現ごとに独立的に選択され、アルコキシ、アルケニル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよく、

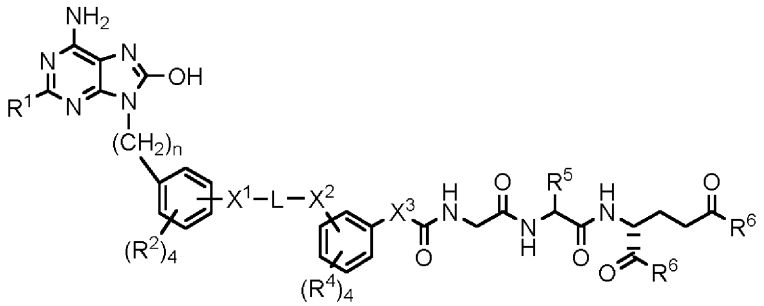
・　ＲｇおよびＲｈが、Ｈ、Ｃ１～Ｃ１８アルキル、Ｃ２～Ｃ１８アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、およびＣ５～Ｃ９ヘテロシクリルから互いに独立的に選択されるか、またはＲｇおよびＲｈが、窒素原子と一緒になってＣ５～Ｃ６ヘテロ環を形成していてもよく、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルが、任意選択的に置換されていてもよい、

コンジュゲート化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグである。

【０１１２】

一実施形態では、本発明は、式Ｉの化合物のサブセットである式Ｉｃ：

【化２７】



式Ic

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグであって、

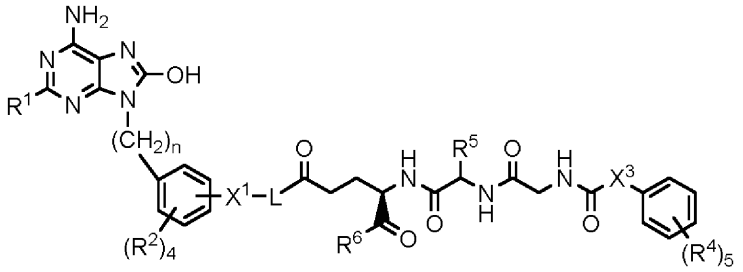
式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｌ、およびｎが、先に定義した通りである、

化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【０１１３】

別の実施形態では、本発明は、式Ｉの化合物のサブセットである式Ｉｄ：

【化２８】



式Id

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグであって、

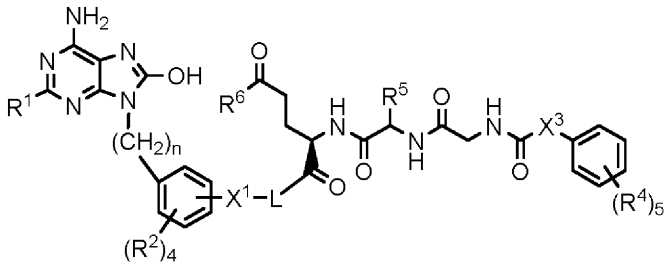
式中、R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、X^1、X^3、Ｌ、およびｎが、先に定義した通りである、

化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【０１１４】

別の実施形態では、本発明は、式Ｉの化合物のサブセットである式Ｉｅ：

【化２９】



式Ie

の化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグであって、

式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、X^1、X^3、Ｌ、およびｎが、先に定義した通りである、

化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【０１１５】

ある特定の実施形態によれば、ｎは、１または２である。

【０１１６】

ある特定の実施形態によれば、ｎは、１である。

【０１１７】

ある特定の実施形態によれば、R^1は、水素、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシ、（C_1～C_6アルキル）ＮＨ、C_1～C_6アルコキシ－（C_1～C_6アルキル）ＮＨ、（C_1～C_6アルキル）Ｓ－、またはCF_3である。

【０１１８】

ある特定の実施形態によれば、R^1は、水素、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシ、（C_1～C_6アルキル）Ｓ－、またはCF_3である。

【０１１９】

ある特定の実施形態によれば、R^1は、C_1～C_6アルコキシまたはC_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシである。

【０１２０】
ある特定の実施形態によれば、R^1は、C_1～C_6アルコキシである。
【０１２１】
ある特定の実施形態によれば、R^1は、ｎ－ブトキシである。
【０１２２】
ある特定の実施形態によれば、R^1は、C_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシである。
【０１２３】
ある特定の実施形態によれば、R^1は、$CH_2O(CH_2)_2O$－である。
【０１２４】
ある特定の実施形態によれば、R^2は、Ｈ、ハロゲン、またはC_1～C_6アルキルから出現ごとに独立的に選択される。
【０１２５】
ある特定の実施形態によれば、R^2は、いずれの場合もＨである。
【０１２６】
ある特定の実施形態によれば、X^1は、－Ｏ－、－ＮＨ－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である。
【０１２７】
ある特定の実施形態によれば、X^1は、－Ｃ（＝Ｏ）－である。
【０１２８】
ある特定の実施形態によれば、X^1は、$(CH_2)_n$基に対してパラ位にある。
【０１２９】
ある特定の実施形態によれば、X^2は、－Ｏ－、－ＮＨ－、または－Ｃ（＝Ｏ）－である。
【０１３０】
ある特定の実施形態によれば、X^2は、－Ｏ－である。
【０１３１】
ある特定の実施形態によれば、X^2は、X^3基に対してパラ位にある。
【０１３２】
ある特定の実施形態によれば、X^3は、－ＣＨ＝ＣＨ－またはシクロプロピレンである。
【０１３３】
ある特定の実施形態によれば、X^3は、－ＣＨ＝ＣＨ－である。
【０１３４】
ある特定の実施形態によれば、X^3は、シクロプロピレンである。
【０１３５】
ある特定の実施形態によれば、R^4は、水素、ハロゲン、ＯＨ、C_1～C_6アルキル、およびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１３６】
ある特定の実施形態によれば、R^4は、水素、ＯＨ、およびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１３７】
ある特定の実施形態によれば、R^4は、X^3基に対してメタ位のC_1～C_6アルコキシ、X^3基に対してパラ位のＯＨ、および他の場合にはＨである。
【０１３８】
ある特定の実施形態によれば、R^4は、X^3基に対してメタ位のメトキシ、X^3基に対してパラ位のＯＨ、および他の場合にはＨである。
【０１３９】
ある特定の実施形態によれば、R^4は、X^3基に対してパラ位のイソプロピルおよび他の場合にはＨである。

【０１４０】
ある特定の実施形態によれば、R^4は、いずれの場合もＨである。
【０１４１】
ある特定の実施形態によれば、R^4は、X^3基に対してメタ位のフルオロ、X^3基に対してパラ位のフルオロ、および他の場合にはＨである。
【０１４２】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、C_1～C_6アルキルまたは天然アミノ酸の特定の側鎖である。
【０１４３】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、C_1～C_6アルキル、またはバリン、アラニン、フェニルアラニン、ロイシンもしくはイソロイシンの特定の側鎖である。
【０１４４】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、C_1～C_6アルキル、またはバリン、アラニン、ロイシンもしくはイソロイシンの特定の側鎖である。
【０１４５】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、C_1～C_6アルキルである。
【０１４６】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、天然アミノ酸の特定の側鎖である。
【０１４７】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、バリン、アラニン、フェニルアラニン、ロイシン、またはイソロイシンの特定の側鎖である。
【０１４８】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、バリン、アラニン、ロイシン、またはイソロイシンの特定の側鎖である。
【０１４９】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、バリンの特定の側鎖である。
【０１５０】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、フェニルアラニンの特定の側鎖である。
【０１５１】
ある特定の実施形態によれば、R^5は、アラニンの特定の側鎖である。
【０１５２】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、ＯＨ、NH_2、（C_2～C_{18}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_{18}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１５３】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、ＯＨ、NH_2、（C_2～C_{10}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_{10}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１５４】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、ＯＨ、NH_2、（C_2～C_6アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１５５】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、ＯＨ、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_{18}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１５６】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、ＯＨ、（C_3～C_5シクロアルキル）Ｏ－、およびC_1～C_{10}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１５７】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、ＯＨおよびC_1～C_6アルコキシからいずれの

場合も独立的に選択される。
【０１５８】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、（C_3～C_5シクロアルキル）Ｏ－およびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１５９】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、ＯＨおよび（C_3～C_5シクロアルキル）Ｏ－からいずれの場合も独立的に選択される。
【０１６０】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、ＯＨおよびC_1～C_{10}アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１６１】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、ＯＨおよびC_1～C_6アルコキシからいずれの場合も独立的に選択される。
【０１６２】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、いずれの場合もＯＨである。
【０１６３】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、いずれの場合もC_1～C_6アルコキシである。
【０１６４】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、いずれの場合もエトキシである。
【０１６５】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、いずれの場合も（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－である。
【０１６６】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、いずれの場合も（C_3～C_5シクロアルキル）Ｏ－である。
【０１６７】
ある特定の実施形態によれば、R^6は、いずれの場合も（C_5シクロアルキル）Ｏ－である。
【０１６８】
式Ｉの幾つかの好ましい実施形態では、
式中、
・　R^1は、C_1～C_6アルコキシまたはC_1～C_6アルコキシ－C_1～C_6アルコキシ、好ましくはｎ－ブトキシまたは$CH_2O(CH_2)_2O$－であり、
・　R^2は、いずれの場合もＨであり、
・　ｎは、１であり、
・　X^1は、－Ｃ（＝Ｏ）－、好ましくは、$(CH_2)_n$基に対してパラ位の－Ｃ（＝Ｏ）－であり、
・　Ｌは、連結基であり、
・　R^3は、本明細書で定義されている通りである。
【０１６９】
幾つかの好ましい実施形態では、R^3は、式ＩＩのＮＯＤ２アゴニストであり、
式中、
・　X^2は、X^3基に対してパラ位の－Ｏ－、－ＮＨ－、または－Ｃ（＝Ｏ）－であり、好ましくは、X^3基に対してパラ位の－Ｏ－であり、
・　R^4は、X^3基に対してメタ位のメトキシおよび他の場合にはＨであり、
・　R^5は、Ｌ－バリン、Ｌ－アラニン、またはＬ－フェニルアラニン、好ましくはＬ－バリンの側鎖であり、
・　R^6は、ＯＨ、NH_2、C_1～C_{18}アルコキシ、（C_2～C_{18}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、（C_6～C_{10}アリール）Ｏ－、および（C_5～C_9ヘテロシクリル）Ｏ－から出現ごとに独立的に選択され、好ましくは、R^6は、Ｏ

Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシ、または（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｏ－であり、より好ましくは、Ｒ^{6}は、ＯＨ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、または（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{5}$シクロアルキル）Ｏ－であり、さらにより好ましくは、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシまたは（Ｃ$_{5}$シクロアルキル）Ｏ－である。

【０１７０】

他の好ましい実施形態では、Ｒ^{3}は、式ＩＩＩのＮＯＤ２アゴニストであり、

式中、

・　Ｒ^{4}は、Ｘ^{3}基に対してメタ位のメトキシ、Ｘ^{3}基に対してパラ位のＯＨ、および他の場合にはＨであり、

・　Ｒ^{5}は、Ｌ－バリン、Ｌ－アラニン、またはＬ－フェニルアラニン、好ましくはＬ－バリンの側鎖であり、

・　Ｒ^{6}は、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシ、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{18}$アルケニル）Ｏ－、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール）Ｏ－、および（Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）Ｏ－であり、好ましくは、Ｒ^{6}は、ＯＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシであり、より好ましくは、Ｒ^{6}は、ＯＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシであり、さらにより好ましくは、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシである。

【０１７１】

他の好ましい実施形態では、Ｒ^{3}は、式ＩＩＩのＮＯＤ２アゴニストであり、

式中、

・　Ｒ^{4}は、Ｘ^{3}基に対してメタ位のフルオロ、Ｘ^{3}基に対してパラ位のフルオロ、および他の場合にはＨであり、

・　Ｒ^{5}は、Ｌ－バリン、Ｌ－アラニン、またはＬ－フェニルアラニン、好ましくはＬ－バリンの側鎖であり、

・　Ｒ^{6}は、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシ、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{18}$アルケニル）Ｏ－、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール）Ｏ－、および（Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）Ｏ－であり、好ましくは、Ｒ^{6}は、ＯＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシであり、より好ましくは、Ｒ^{6}は、ＯＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシであり、さらにより好ましくは、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシである。

【０１７２】

他の好ましい実施形態では、Ｒ^{3}は、式ＩＩＩのＮＯＤ２アゴニストであり、

式中、

・　Ｒ^{4}は、Ｘ^{3}基に対してパラ位のイソプロピルおよび他の場合にはＨであり、

・　Ｒ^{5}は、Ｌ－バリン、Ｌ－アラニン、またはＬ－フェニルアラニン、好ましくはＬ－バリンの側鎖であり、

・　Ｒ^{6}は、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシ、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{18}$アルケニル）Ｏ－、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール）Ｏ－、および（Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）Ｏ－であり、好ましくは、Ｒ^{6}は、ＯＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシであり、より好ましくは、Ｒ^{6}は、ＯＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシであり、さらにより好ましくは、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシである。

【０１７３】

他の好ましい実施形態では、Ｒ^{3}は、式ＩＩＩのＮＯＤ２アゴニストであり、

式中、

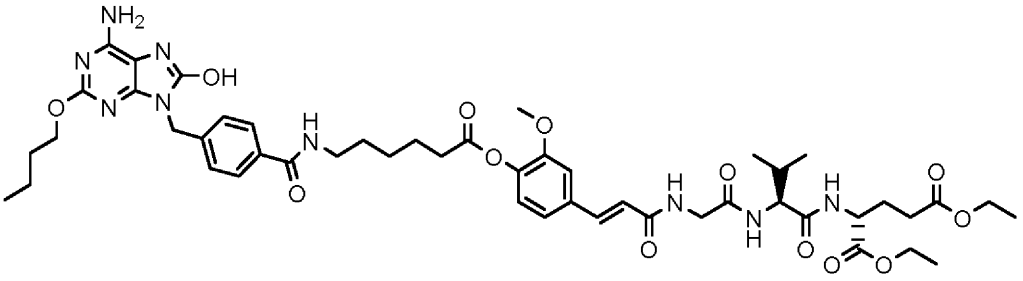
・　Ｒ^{4}は、いずれの場合もＨであり、

・　Ｒ^{5}は、Ｌ－バリン、Ｌ－アラニン、またはＬ－フェニルアラニン、好ましくはＬ－バリンの側鎖であり、

・　Ｒ^{6}は、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシ、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{18}$アルケニル）Ｏ－、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｏ－、（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール）Ｏ－、および（Ｃ$_{5}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリル）Ｏ－であり、好ましくは、Ｒ^{6}は、ＯＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{18}$アルコキシであり、より好ましくは、Ｒ^{6}は、ＯＨまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシであり、さらにより好ましくは、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシである。

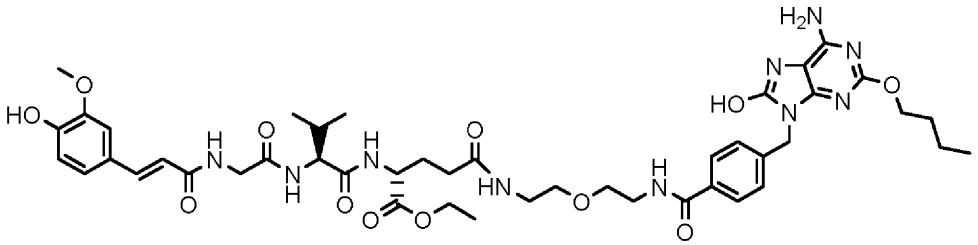
【０１７４】
他の好ましい実施形態では、R^3は、式ＩＶのＮＯＤ２アゴニストであり、
式中、
・　R^4は、X^3基に対してメタ位のメトキシ、X^3基に対してパラ位のＯＨ、および他の場合にはＨであり、
・　R^5は、Ｌ－バリン、Ｌ－アラニン、またはＬ－フェニルアラニン、好ましくはＬ－バリンの側鎖であり、
・　R^6は、ＯＨ、NH_2、C_1～C_{18}アルコキシ、（C_2～C_{18}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、（C_6～C_{10}アリール）Ｏ－、および（C_5～C_9ヘテロシクリル）Ｏ－であり、好ましくは、R^6は、ＯＨまたはC_1～C_{18}アルコキシであり、より好ましくは、R^6は、ＯＨまたはC_1～C_6アルコキシであり、さらにより好ましくは、R^6は、C_1～C_6アルコキシである。
【０１７５】
他の好ましい実施形態では、R^3は、式ＩＶのＮＯＤ２アゴニストであり、
式中、
・　R^4は、X^3基に対してメタ位のフルオロ、X^3基に対してパラ位のフルオロ、および他の場合にはＨであり、
・　R^5は、Ｌ－バリン、Ｌ－アラニン、またはＬ－フェニルアラニン、好ましくはＬ－バリンの側鎖であり、
・　R^6は、ＯＨ、NH_2、C_1～C_{18}アルコキシ、（C_2～C_{18}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、（C_6～C_{10}アリール）Ｏ－、および（C_5～C_9ヘテロシクリル）Ｏ－であり、好ましくは、R^6は、ＯＨまたはC_1～C_{18}アルコキシであり、より好ましくは、R^6は、ＯＨまたはC_1～C_6アルコキシであり、さらにより好ましくは、R^6は、C_1～C_6アルコキシである。
【０１７６】
他の好ましい実施形態では、R^3は、式ＩＶのＮＯＤ２アゴニストであり、
式中、
・　R^4は、X^3基に対してパラ位のイソプロピルおよび他の場合にはＨであり、
・　R^5は、Ｌ－バリン、Ｌ－アラニン、またはＬ－フェニルアラニン、好ましくはＬ－バリンの側鎖であり、
・　R^6は、ＯＨ、NH_2、C_1～C_{18}アルコキシ、（C_2～C_{18}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、（C_6～C_{10}アリール）Ｏ－、および（C_5～C_9ヘテロシクリル）Ｏ－であり、好ましくは、R^6は、ＯＨまたはC_1～C_{18}アルコキシであり、より好ましくは、R^6は、ＯＨまたはC_1～C_6アルコキシであり、さらにより好ましくは、R^6は、C_1～C_6アルコキシである。
【０１７７】
他の好ましい実施形態では、R^3は、式ＩＶのＮＯＤ２アゴニストであり、
式中、
・　R^4は、いずれの場合もＨであり、
・　R^5は、Ｌ－バリン、Ｌ－アラニン、またはＬ－フェニルアラニン、好ましくはＬ－バリンの側鎖であり、
・　R^6は、ＯＨ、NH_2、C_1～C_{18}アルコキシ、（C_2～C_{18}アルケニル）Ｏ－、（C_3～C_{10}シクロアルキル）Ｏ－、（C_6～C_{10}アリール）Ｏ－、および（C_5～C_9ヘテロシクリル）Ｏ－であり、好ましくは、R^6は、ＯＨまたはC_1～C_{18}アルコキシであり、より好ましくは、R^6は、ＯＨまたはC_1～C_6アルコキシであり、さらにより好ましくは、R^6は、C_1～C_6アルコキシである。
【０１７８】
式Ｉの好ましい化合物は、

【化３０】



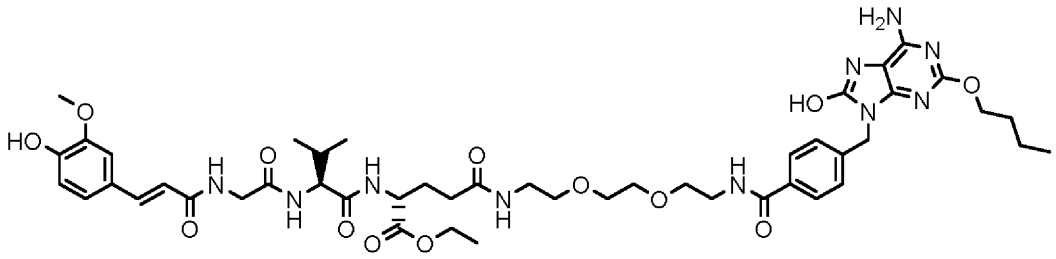
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（６－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）ヘキサノイル）－オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、

【化３１】



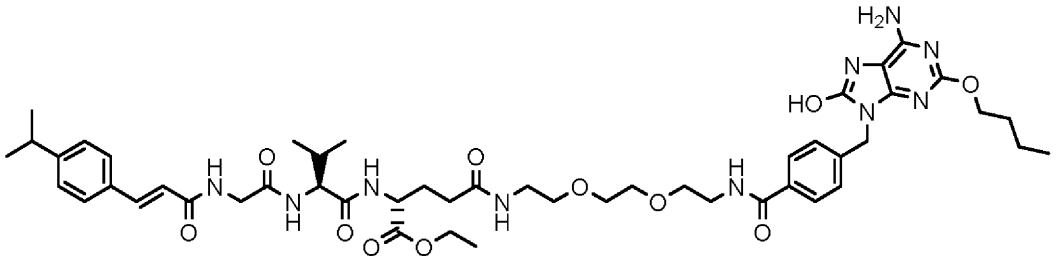
エチルＮ５－（２－（２－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）エトキシ）エチル）－Ｎ２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタミネート、

【化３２】



エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、

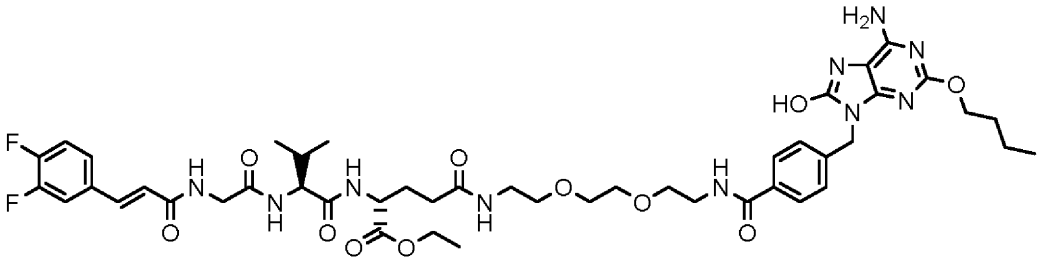
【化３３】



エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プ

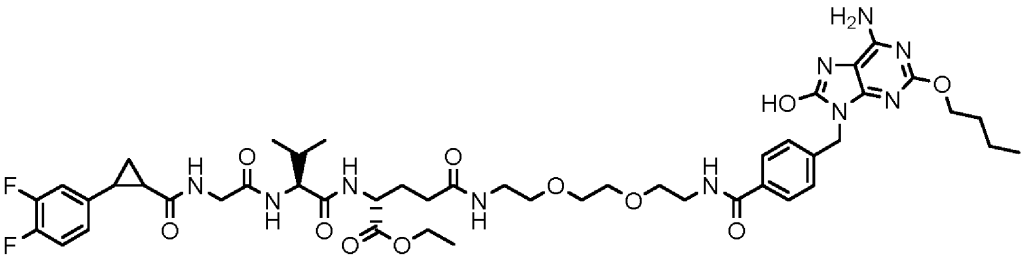
リン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－イソプロピルフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、

【化３４】



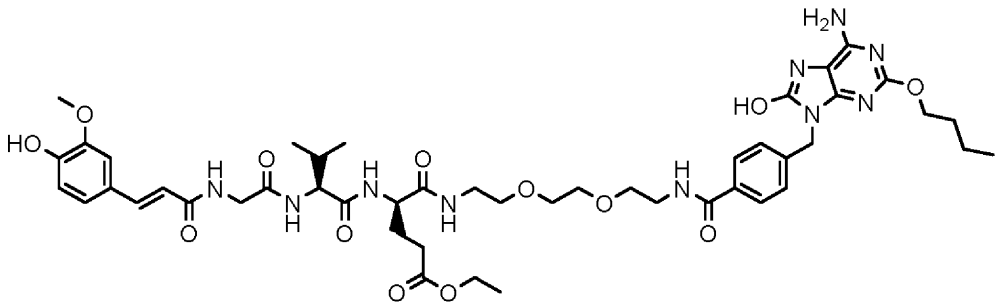
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（３，４－ジフルオロフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、

【化３５】



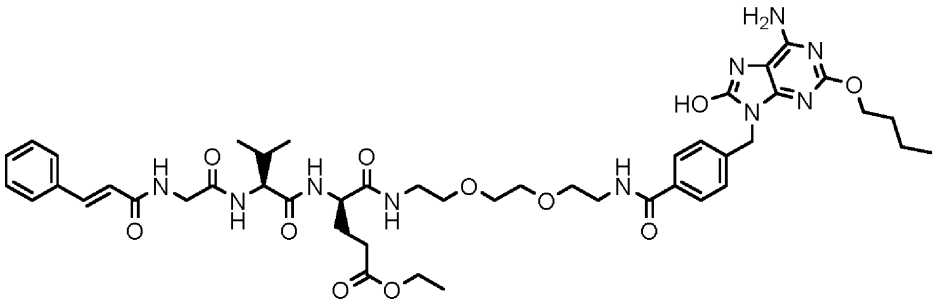
エチル（１５Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、

【化３６】



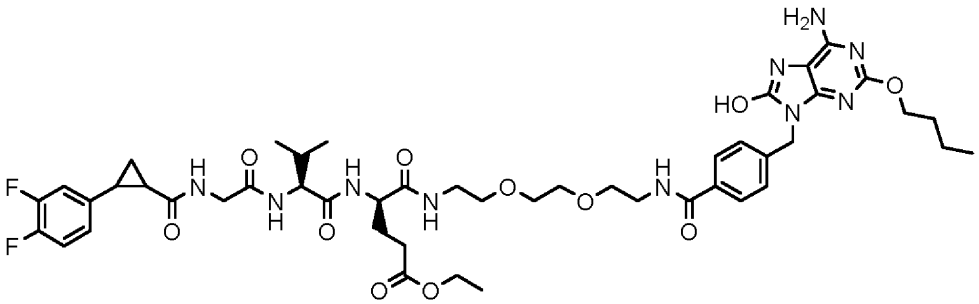
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、

【化３７】



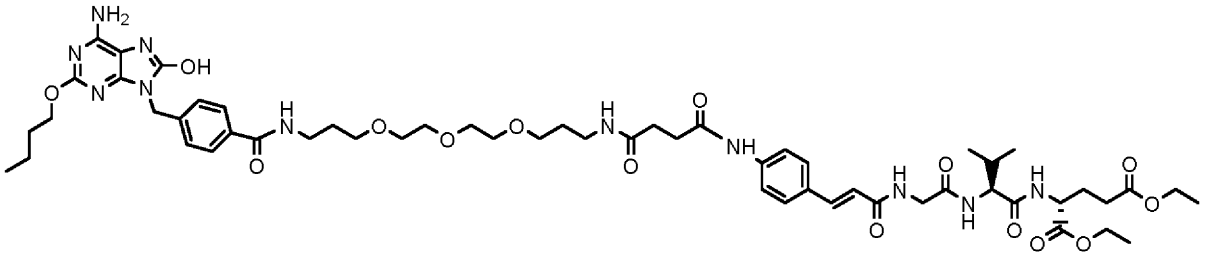
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（Ｓ）－２－（２－シンナムアミドアセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、

【化３８】



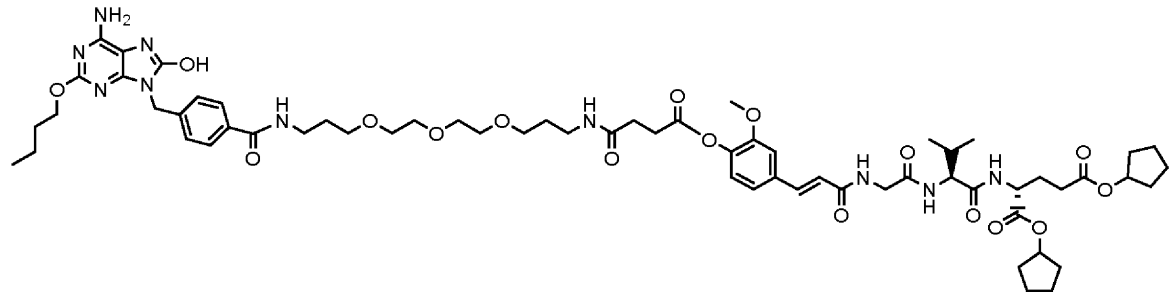
エチル（１３Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート、

【化３９】



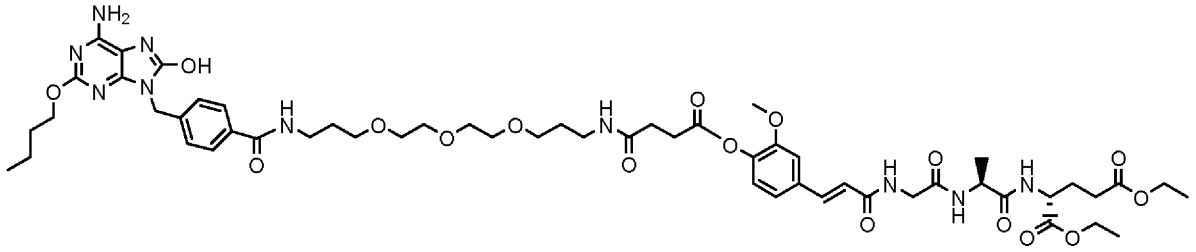
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－アミド）フェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、

【化４０】



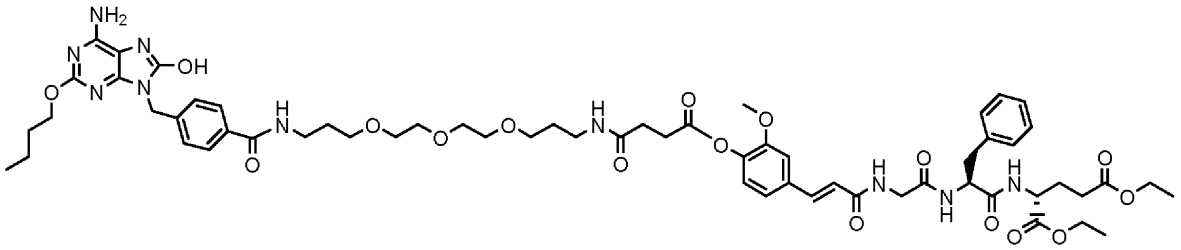
ジシクロペンチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート、

【化４１】



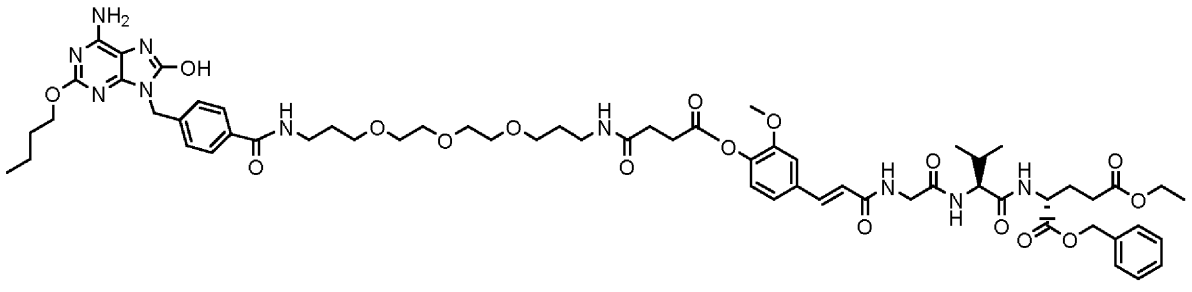
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタメート、

【化４２】



ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－グルタメート、および

【化４３】



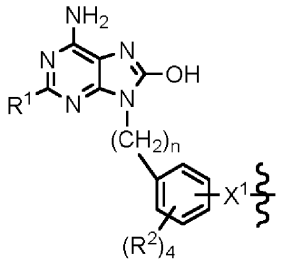
１－ベンジル５－エチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート
の群から選択される。

【０１７９】

連結基

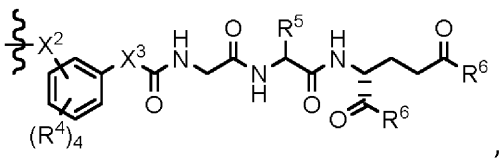
本発明の特定の実施形態では、Ｌは、式：

【化４４】

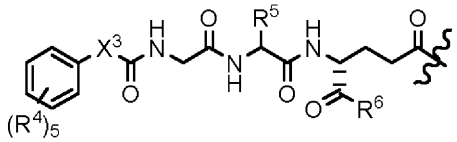


のＴＬＲ７アゴニストを、

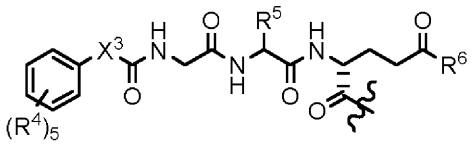
【化４５】



,



または



［式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、およびｎは、先に定義した通りである］
の群から選択されるＮＯＤ２アゴニストに共有結合するように機能する連結基である。

【０１８０】

連結基Ｌの特定の組成は、得られるコンジュゲートが本明細書に記載されている有用な生物学的特性を保持する限り、決定的なものではない。リンカーのタイプおよび長さは、例１７に記載されているアッセイを使用することによって、コンジュゲート化合物の他の置換基との関連で容易に最適化することができる。リンカー成分の選択は、生体適合性と水性および有機培地への溶解性とについてのその文書化された特性に基づいている。

【０１８１】

ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、非ペプチドポリマーリンカーである。好適な非ペプチドポリマーリンカーの非限定的な例は、ポリアルキレンオキシド（例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなど）、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなど、ならびにそれらの誘導体およびコポリマーを含む。

【０１８２】

ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖を含む。ある特定の実施形態によれば、ポリエチレングリコール鎖は、２～１００個、例えば２～５０個の繰り返しエチレングリコール単位を含む。ある特定の実施形態によれば、ポリエチレングリコール鎖は、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個の繰り返しエチレングリコール単位を含む。ある特定の実施形態によれば、ポリエチレングリコール鎖上の一方または両方の末端ヒドロキシ基は、アミン、チオール、アジド、カルボキシ、ヒドロキシル、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、およびマレイミドから選択される基で置換されていてもよい。

【０１８３】

ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、２～１００個の炭素原子を有する二価の線状または分岐状、直鎖状または環状、飽和または不飽和の炭化水素鎖を含む非ポリマー脂肪族リンカーであり、炭素原子は、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｎ（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｎ（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、または－$Ｓ（＝Ｏ）_{2}$－から選択される基によって任意選択的に置換されており、鎖は、炭素において１個以上（例えば、１個、２個、３個、または４個）の置換基で任意選択的に置換されている。非ポリマー脂肪族リンカーは、典型的には、ＴＬＲ７およびＮＯＤ２アゴニスト部分における官能基（例えば、カルボキシ、$ＮＨ_{2}$、ＯＨなど）と反応することができる、少なくとも２個の官能基を有する脂肪族化合物に由来する。

【０１８４】

ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、アミノ酸から形成された二価基である。ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、天然アミノ酸およびその立体異性体から形成された二価基である。

【０１８５】

ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、ペプチドから形成された二価基である。ある特定の実施形態によれば、ペプチドは、天然に存在するアミノ酸およびその立体異性体を含む。ある特定の実施形態によれば、ペプチドは、天然に存在するアミノ酸およびその立体異性体のみから形成されている。ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、ポリプロリンリンカーである。ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、ポリグリシンリンカーである。

【０１８６】

ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、－ＮＨ－$（ＣＨ_{2}）_{5}$－Ｃ（＝Ｏ）－である。

【０１８７】

ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、－ＮＨ－$（ＣＨ_{2}）_{2}$－Ｏ－$（ＣＨ_{2}）_{2}$－ＮＨ－である。

【０１８８】

ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、－ＮＨ－$（ＣＨ_{2}）_{2}$－Ｏ－$（ＣＨ_{2}）_{2}$－Ｏ－$（ＣＨ_{2}）_{2}$－ＮＨ－である。

【０１８９】

ある特定の実施形態によれば、リンカーＬは、－ＮＨ－$（ＣＨ_{2}）_{3}$－Ｏ－$（ＣＨ_{2}）_{2}$－Ｏ－$（ＣＨ_{2}）_{2}$－Ｏ－$（ＣＨ_{2}）_{3}$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－$（ＣＨ_{2}）_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）－である。

【０１９０】

治療的用途

本発明のコンジュゲート化合物は、ＴＬＲ７およびＮＯＤ２アゴニストである。したがって、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグは、ＴＬＲ７およびＮＯＤ２のアゴニズムが有益である状態の処置に有用である。

【０１９１】

ＴＬＲ７およびＮＯＤ２の両方の同時活性化によって生成される免疫応答は、炎症誘発性サイトカインの産生および活性化をもたらす。したがって、一態様では、本発明のコンジュゲート化合物は、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症および原虫感染症、腫瘍またはがん、ならびに免疫疾患の処置に有用である。

【０１９２】

ある特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または原虫感染症の処置に有用である。ある特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、ウイルス感染症の処置に有用である。ある特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、細菌感染症の処置に有用である。ある特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、真菌感染症の処置に有用である。ある特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、原虫感染症の処置に有用である。

【０１９３】

ある特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、がんの処置に有用である。

【０１９４】

ある特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、免疫疾患の処置に有用である。

【０１９５】

別の態様では、本発明のコンジュゲート化合物は、ワクチンアジュバントとして有用である。したがって、本明細書には、疾患の処置のための免疫修飾のための、医学における使用のための式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩、ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、エステルもしくはプロドラッグが開示されている。

【０１９６】

本発明の化合物は、医薬組成物として製剤化することができ、選択された投与経路に適合した様々な形態で、すなわち、経口的または非経口的に、静脈内経路、筋肉内経路、局所経路、または皮下経路によって、ヒトの患者などの対象に投与することができる。式Ｉの化合物を含む医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を使用して調製され得る。当技術分野で一般に使用されている方法のうちの幾つかは、RemingtonのThe Science and Practice of Pharmacyに記載されている。

【０１９７】

したがって、本発明の一態様は、式Ｉの化合物と１種以上の医薬的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物を対象とする。例えば、本発明のコンジュゲート化合物は、静脈内投与または体腔もしくは器官の内腔への投与などの非経口投与のために製剤化することができる。注射のための製剤は、一般に、医薬的に許容可能な担体中に溶解した本発明のコンジュゲート化合物の溶液を含む。用いることができる許容可能なビヒクルおよび溶媒には、水およびリンゲル溶液がある。さらに、無菌固定油は、従来的には、溶媒または懸濁培地として用いることができる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用することができる。これらの溶液は、無菌であり、一般に、不所望な物質を含まない。これらの製剤は、従来的な周知の滅菌技術によって滅菌することができる。製剤は、ｐＨ調整剤および緩衝剤、毒性調整剤、例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウムなどの、生理学的条件に近づけるために必要な医薬的に許容可能な補助物質を含有し得る。

【０１９８】

これらの組成物は、ワクチンアジュバントとしても使用することができる。したがって、本発明の別の態様は、本発明のコンジュゲート化合物を含む、ワクチンである。

【０１９９】

ワクチンアジュバントとして使用される場合、式Ｉの化合物およびその医薬組成物は、細胞免疫反応（ＩＶ型過敏症）または免疫のある被験者における循環抗体もしくは局所抗体の産生を増加させることが所望される抗原（ウイルス抗原、細菌抗原、寄生虫抗原など）と同時に、かつ同じ方法で投与することができる。

【０２００】

本発明の化合物は、リポソームの形態でも投与され得る。当技術分野で公知であるように、リポソームは、一般に、リン脂質または他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性培地中に分散した単一膜または多重膜の水和液晶によって形成される。リポソームを形成することができる、非毒性であり、生理学的に許容可能であり、かつ代謝可能な任意の脂質を使用することができる。脂質形態の本組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、賦形剤などを含有し得る。典型的な脂質は、天然および合成のリン脂質およびホスファチジルコリンである。リポソームを形成する方法は、当技術分野で公知であり、参照によって本明細書に組み込まれるPrescott’s Methods in Cell Biologyに記載されている。

【０２０１】

方法

本発明の別の態様は、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容可能な塩を製造するための方法である。

【０２０２】

市販されていない場合、下記のもののような手順に必要な出発物質は、標準的な有機化学技術、既知の構造的に同様の化合物の合成に類似した技術、または例に記載されている手順に類似した技術から選択される手順によって作製され得る。

【０２０３】

本明細書で述べられている反応のうちの幾つかでは、化合物の任意の敏感な基を保護することが必要／所望であり得るとも理解されるであろう。保護が必要または所望である例は、そのような保護のための好適な方法と同様に、当業者に公知である。

【０２０４】

ヒドロキシ基のための好適な保護基の例は、例えば、アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アロイル基、例えばベンゾイル、トリメチルシリルなどのシリル基、またはアリールメチル基、例えばベンジルである。先の保護基についての脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変わるであろう。したがって、例えば、アルカノールなどのアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの好適な塩基による加水分解によって除去され得る。あるいは、トリメチルシリルなどのシリル基は、例えばフッ化物または水性酸によって除去され得るか、またはベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、パラジウムオンカーボンなどの触媒の存在下での水素化によって除去され得る。

【０２０５】

アミノ基の好適な保護基は、例えば、任意のアシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルもしくはｔ－ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えばベンゾイルである。先の保護基についての脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変わる。したがって、例えば、アルカノイルもしくはアルコキシカルボニル基などのアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの好適な塩基による加水分解によって除去され得る。あるいは、ｔ－ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、またはトリフルオロ酢酸などの好適な酸での処置によって除去され得、ベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウムオンカーボンなどの触媒上での水素化によって、またはルイス酸、例えばボロントリス（トリフルオロアセテート）での処置によって除去され得る。第１級アミノ基の好適な代替保護基は、例えば、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミンもしくは２－ヒドロキシエチルアミン、またはヒドラジンでの処置によって除去され得るフタロゲニル基である。

【０２０６】

カルボキシ基のための好適な保護基の例は、例えば、アルキル基、例えば、メチル、エチルもしくはｔ－ブチル基、またはアリール基、例えばベンジル基である。先の保護基に

ついての脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変わる。したがって、例えば、メチルまたはエチル基などのアルキル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの好適な塩基による加水分解によって除去され得る。あるいは、ｔ－ブチル基などのアルキル基は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、またはトリフルオロ酢酸などの好適な酸での処置によって除去され得る。ベンジル基などのアリール基は、例えば、パラジウムオンカーボンなどの触媒上での水素化によって除去され得る。

【０２０７】

当業者に周知の他の好適な保護基は、参照により本明細書に組み込まれるＧｒｅｅｎｅおよびＷｕｔｓによる“Protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd Ed.（John Wiley and Sons, 1999）に見られる。

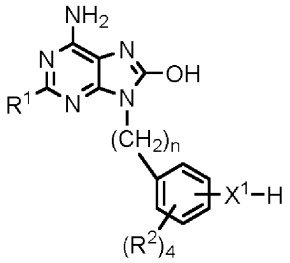
【０２０８】

保護基は、化学分野で周知の従来的な技術を使用して合成の任意の都合の良い段階で除去され得るか、またはこれらは、後の反応ステップまたは後処理の最中に除去され得る。

【０２０９】

したがって、本発明はまた、式Ｉの化合物およびその医薬的に許容可能な塩が、式Ｖ：

【化４６】

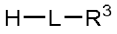


式V

［式中、R^1、R^2、X^1、およびｎは、先に定義した通りである］

の化合物を式ＶＩ：

【化４７】



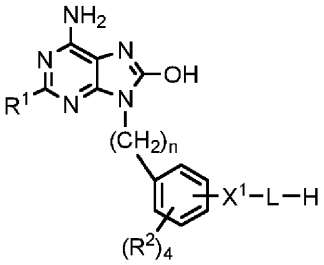
式VI

［式中、R^3およびＬは、先に定義した通りである］

の化合物と反応させるか、

または式ＶＩＩ：

【化４８】

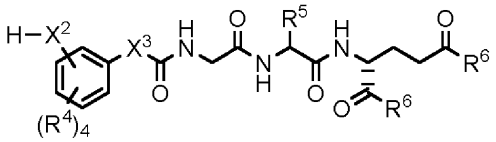


式VII

［式中、R^1、R^2、X^1、Ｌ、およびｎは、先に定義した通りである］

の化合物を式ＶＩＩＩ：

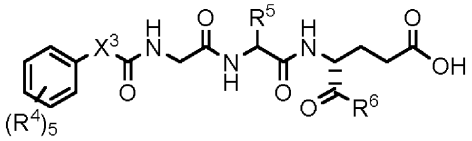
【化４９】



式VIII

式ＩＸ：

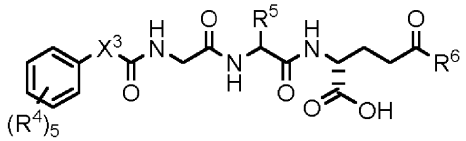
【化５０】



式IX

もしくは式Ｘ：

【化５１】



式X

［式中、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}は、先に定義した通りである］の化合物と反応させることと、

任意選択的に、その後、以下の手順：

・　任意の保護基を除去すること、

・　医薬的に許容可能な塩を形成すること、

・　式Ｉの化合物を式Ｉの別の化合物に変換すること

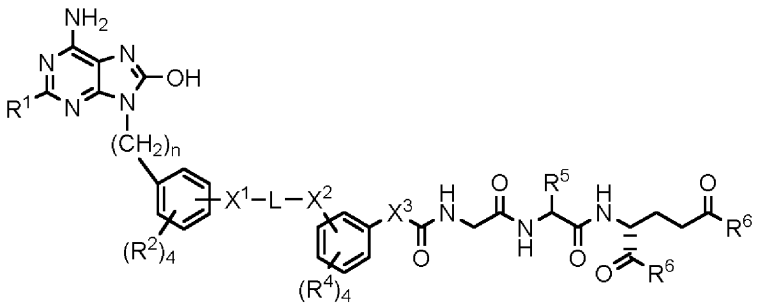
のうちの１つ以上を実施することと

を含む、方法によって調製可能であることも実現する。

【０２１０】

これらの方法によって、式ＸＩ：

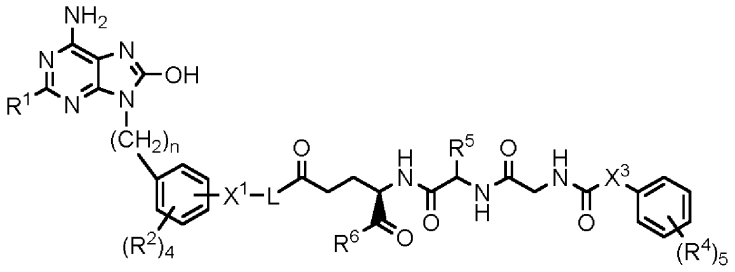
【化５２】



式XI

式ＸＩＩ：

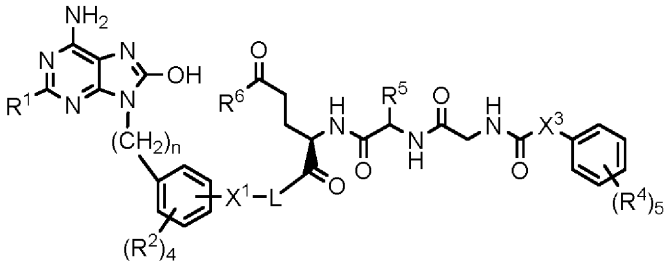
【化５３】



式XII

または式ＸＩＩＩ：

【化５４】



式XIII

［式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｌ、およびｎは、先に定義した通りである］

のコンジュゲート化合物およびその医薬的に許容可能な塩が提供される。

【０２１１】

実施例

合成方法

本発明は、式Ｉの化合物の調製を説明する以下の例によってさらに例示されるが、これらによって限定されることはない。本明細書中の任意の箇所におけるこれらおよび他の例の使用は、単に説明目的であり、決して本発明または任意の例示された形態の範囲および意味を限定するものではない。同様に、本発明は、本明細書に記載されているいずれかの特定の好ましい実施形態に限定されることはない。実際に、本明細書を読むことで、当業者には本発明の多くの修正および変形が明らかとなり得、これらを本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく行うことができる。したがって、本発明は、特許請求の範囲の権利が付与される等価物の全範囲と共に、添付の特許請求の範囲の条件によってのみ限定されるべきである。

【０２１２】

特に明記しない限り、

・　蒸発は、真空において回転蒸発によって実施し、後処理手順は、濾過後に残留固形物を除去した後に実施した。

・　操作は、一般に、典型的には１８～２６℃の周囲温度で、特に明記しない限り空気を排除せずに実施したか、または当業者であれば、不活性雰囲気下で作業するであろう。

・　特に明記しない限り、フラッシュカラムクロマトグラフィーは、化合物を精製するために使用し、Ｍｅｒｃｋ Ｓｉｌｉｃａ Ｇｅｌ ６０において実施した。

・　収率は、単に説明目的で示しており、必ずしも達成可能な最大値ではない。

・　最終生成物の構造は、一般にＮＭＲおよび質量スペクトル技術によって確認した。プロトンＮＭＲスペクトルを引用し、４００ＭＨｚの磁場強度で動作するＢｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ４００ ＭＨｚ分光計を使用して決定した。化学シフトは、内部標準としてのテトラ

メチルシランからのパーツ・パー・ミリオンの低磁場で報告し、ピークの多重度は、以下のように示す；ｓ，シングレット、ｂｒｓ，広いシングレット、ｄ，ダブレット、ｔ，トリプレット、ｑ，カルテット、ｍ，マルチプレット。

・　質量スペクトルは、Ｑ ＴＯＦ Ｐｒｅｍｉｅｒ質量分析計（Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ、Ｗａｔｅｒｓ、マンチェスター、ＵＫ）およびＥｘａｃｔｉｖｅ Ｐｌｕｓ Ｏｒｂｉｔｒａｐ質量分析計（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ウォルサム、マサチューセッツ、米国）を使用して得た。

・　各中間体は、一般に、次の段階に必要な標準まで精製され、割り当てられた構造が正しいことを確認するのに十分な詳細を特徴としており、純度は、高圧液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、またはＮＭＲによって評価し、同一性は、必要に応じて質量分析およびＮＭＲ分光法によって決定した。

【０２１３】

略語

本明細書で使用される場合、記号および規定は、現代の科学文献で使用されているものと一致している。具体的には、以下の略語が本文書で使用される：

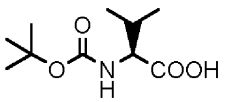
Boc_2Oはジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート、$CDCl_3$は重水素化クロロホルム、ＣＯＭＵは（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロホスフェート、ＤＣＣはＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド；ＤＣＭはジクロロメタン；ＤＩＰＥＡはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ＤＭＡＰは４－ジメチルアミノピリジン；ＤＭＦはジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯはジメチルスルホキシド、$DMSO-d_6$は重水素化ジメチルスルホキシド、ＥＤＣはＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩、ｅｑは当量、ｇはグラム、ＨＡＴＵは１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート、ＨＣｌは塩酸、ＨＯＢｔはヒドロキシベンゾトリアゾール、K_2CO_3は炭酸カリウム、ＬＰＳはリポ多糖類、ｍＬはミリリットル、ｍｍｏｌはミリモル、$NaHCO_3$は炭酸水素ナトリウム、ＮａＯＨは水酸化ナトリウム、Na_2SO_4は硫酸ナトリウム、$Na_2S_2O_3$はチオ硫酸ナトリウム、NH_4Clは塩化アンモニウム、ＮＭＲは核磁気共鳴、ＰＢＳはリン酸緩衝生理食塩水、ＲＰＭは１分あたりの回転数、ｒｔは室温、ＴＥＡはトリエチルアミン、ＴＦＡはトリフルオロ酢酸。

【０２１４】

例１：化合物ＳＧ８

中間体１

【化５５】

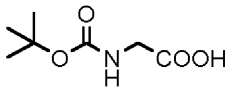


（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリン：Ｌ－バリン（３．５１５ｇ、３０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）を水（１０ｍＬ）および１Ｍの水性ＮａＯＨ（３６ｍＬ）中に溶解させた。Boc_2O（８．５１２ｇ、３９ｍｍｏｌ、１．３ｅｑ）をジオキサン（３０ｍＬ）中に溶解させ、Ｌ－バリンの氷冷撹拌溶液に滴加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。ジオキサンを真空において蒸発させた後に、混合物をジエチルエーテルで洗浄した。混合物を１ＭのＨＣｌ溶液で酸性化した後に、これを酢酸エチル（５０ｍＬ）で３回抽出した。合した有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、無色の油としての対象化合物（６．５１８ｇ、収率１００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.87 (t, 6H).

【０２１５】

中間体２

【化５６】

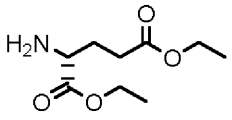


（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシン：グリシン（２．２５２ｇ、３０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）を水（１０ｍＬ）および１Ｍの水性ＮａＯＨ（３６ｍＬ）中に溶解させた。Ｂｏｃ$_2$Ｏ（８．５１２ｇ、３９ｍｍｏｌ、１．３ｅｑ）をジオキサン（３０ｍＬ）中に溶解させ、グリシンの氷冷撹拌溶液に滴加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。ジオキサンを真空において蒸発させた後に、混合物をジエチルエーテルで洗浄した。混合物を１ＭのＨＣｌ溶液で酸性化した後に、これを酢酸エチル（５０ｍＬ）で３回抽出した。合した有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、無色の油としての対象化合物（５．２５５ｇ、収率１００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

【０２１６】

中間体３

【化５７】

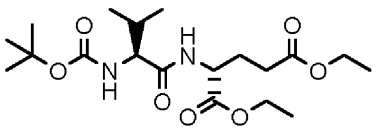


ジエチルＤ－グルタメート：無水エタノール（４０ｍＬ）中のＤ－グルタミン酸（２．９４３ｇ、２０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌懸濁液に、塩化チオニル（３．２０ｍＬ、４４ｍｍｏｌ、２．２ｅｑ）を添加した。得られた混合物を撹拌しながら２０時間還流した。混合物を真空において濃縮した後に、残留物をジエチルエーテル中で沈殿させた。ジエチルエーテルを真空において蒸発させて、白色の結晶性粉末としての対象化合物（４．７９４ｇ、収率１００％）を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップで使用した。

【０２１７】

中間体４

【化５８】

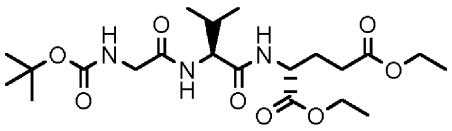


ジエチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：酢酸エチル（５０ｍＬ）中の中間体１（１．６７３ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＨＯＢｔ（１．０４０ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）およびＤＣＣ（１．５８９ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。３０分間撹拌した後に、中間体３（１．６７８ｇ、７ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、ＴＥＡ（２．４４ｍＬ、１７．５ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ）、およびＤＭＡＰ（触媒量）を添加し、得られた混合物をｒｔで２２時間撹拌し、その後、ヘキサン（２０ｍＬ）を添加した。混合物を濾過し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの結晶性固形物としての対象化合物（２．４５７ｇ、収率：８７％）を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップで使用した。

【０２１８】

中間体５

【化５９】



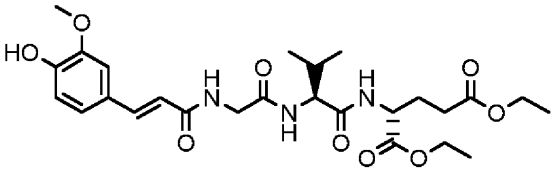
ジエチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体４（２．４２４ｇ、６．０２ｍｍｏｌ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、２４ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させた。同時に、ＨＯＢｔ（０．８９４ｇ、６．６２ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＣＣ（１．３６６ｇ、６．６２ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、およびＤＭＡＰ（触媒量）を、酢酸エチル（３０ｍＬ）中の中間体２（１．１６ｇ、６．６２ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に添加した。３０分後に、酢酸エチル（２０ｍＬ）およびＴＥＡ（４．３ｍＬ、３０．１ｍｍｏｌ、５ｅｑ）中の脱保護された中間体４の溶液を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。ヘキサン（２０ｍＬ）を添加し、その後、混合物を濾過し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの結晶性固形物としての対象化合物（２．０６ｇ、収率：７５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 4H), 3.58 (d, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.20 - 1.16 (m, 6H), 0.86 - 0.81 (m, 6H).

【０２１９】

化合物６

ＳＧ８

【化６０】



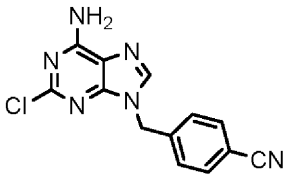
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体５（０．９１９ｇ、２ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、１２ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させ、ＤＭＦ（６ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＴＥＡ（１．４ｍＬ、１０ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、ｔｒａｎｓ－フェルラ酸（０．４２７ｇ、２．２ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（０．２９７ｇ、２．２ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（０．４２２ｇ、２．２ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×３０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、橙色の固形物としての対象化合物（０．８０４ｇ、収率：７５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.88 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (t, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 6H), 0.85 (t, 6H).

【０２２０】

例２：化合物ＳＧ４３

中間体７

【化６１】

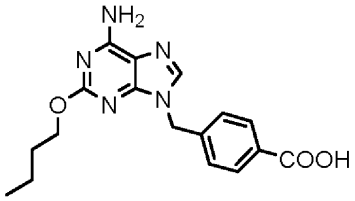


４－（（６－アミノ－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンゾニトリル：２－クロロアデニン（１．０１７ｇ、６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ）、炭酸カリウム（２．５７９ｇ、１８．６６ｍｍｏｌ、３．１１ｅｑ）、および４－（ブロモメチル）ベンゾニトリル（１．６２５ｇ、８．２９ｍｍｏｌ、１．３８ｅｑ）をＤＭＳＯ（２２ｍＬ）中に懸濁し、ｒｔで２０時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１３０ｍＬ）および水（９０ｍＬ）に注いだ。十分に混合した後に、混合物を真空において濃縮した。濃縮した混合物を氷で冷却し、形成された沈殿物を濾過し、冷水で洗浄し、乾燥させて、対象化合物（１．７３７ｇ、収率：８９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 4H), 7.42 (d, 2H), 5.45 (s, 2H).

【０２２１】

中間体８

【化６２】

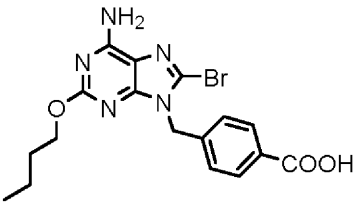


４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）安息香酸：中間体７（１．７３７ｇ、６．１０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）を無水ｎ－ブタノール（６０ｍＬ）中に懸濁した。ｎ－ブタノール中のナトリウムｎ－ブトキシドの２０％の溶液（３３．６ｍＬ、６１．０１ｍｍｏｌ、１０ｅｑ）を添加し、得られた混合物を撹拌しながら２０時間還流した。還流を停止して、混合物を冷却した。水（２０ｍＬ）を添加し、還流をさらに２０時間続けた。反応混合物を８０ｍＬの水で３回抽出した。合した水層を濃ＨＣｌでｐＨ３に酸性化し、一晩冷却した。得られた白色の沈殿物を濾過し、乾燥させて、対象化合物（１．６０５ｇ、収率：７７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.25 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

【０２２２】

中間体９

【化６３】



４－（（６－アミノ－８－ブロモ－２－ブトキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）

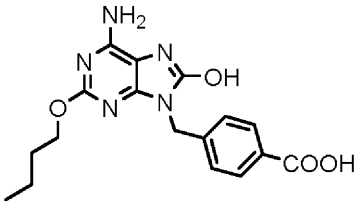
安息香酸：中間体８（１．６０５ｇ、４．７０１ｍｍｏｌ、１ｅｑ）を酢酸（６０ｍＬ）中に懸濁した。酢酸ナトリウム（１．９２８ｇ、２３．５１ｍｍｏｌ、５ｅｑ）および臭素（１．２２ｍＬ、２３．７４ｍｍｏｌ、５．０５ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで２時間撹拌した。水性$Na_2S_2O_3$を反応混合物に添加した。得られた沈殿物を濾過し、冷水およびジエチルエーテルで洗浄して、黄色の粉末としての対象化合物（１．９７６ｇ、収率１００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, 2H), 7.44 (brs, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

【０２２３】

化合物１０

ＳＧ４３

【化６４】



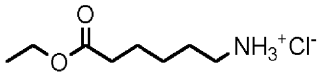
４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）安息香酸：メタノール（３５ｍＬ）中の中間体９（１．９７６ｇ、４．７０１ｍｍｏｌ）に、１０Ｍの水性ＮａＯＨ（３５ｍＬ）を添加した。混合物を撹拌しながら２４時間還流した。溶液を室温に冷却し、６ＭのＨＣｌ溶液で酸性化した。混合物を真空において濃縮した後に、得られたオフホワイトの沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、対象化合物（１．５２３ｇ、収率９１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.63 (brs, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

【０２２４】

例３：化合物ＳＧ４８

中間体１１

【化６５】

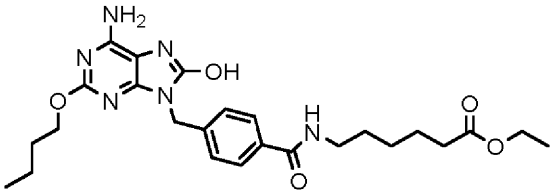


６－エトキシ－６－オキソヘキサン－１－アミニウムクロリド：エタノール（５ｍＬ）中の６－アミノヘキサン酸（６５６ｍｇ、５ｍｍｏｌ、１ｅｑ）に、塩化チオニル（０．５５ｍＬ、７．５ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）を添加し、撹拌しながら３時間還流した。反応混合物を真空において濃縮し、ジエチルエーテルで共蒸発させて、白色の固形物としての対象化合物（０．９７６ｇ、収率１００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.18 (t, 3H).

【０２２５】

中間体１２

【化６６】

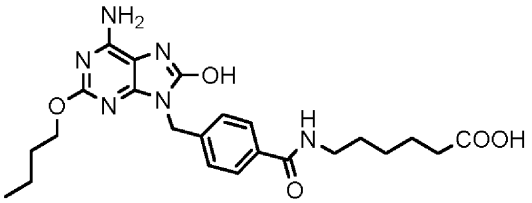


エチル６－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）ヘキサノエート：化合物１０（１８５ｍｇ、０．５１８ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＤＭＳＯ（７ｍＬ）中に溶解させた。中間体１１（３０４ｍｇ、１．５５３ｍｍｏｌ、３ｅｑ）およびＴＥＡ（０．５７６ｍＬ、４．１４１ｍｍｏｌ、８ｅｑ）をＤＣＭ（２ｍＬ）中に溶解させ、ＤＭＳＯ中の化合物１０の撹拌溶液に添加した。反応混合物を氷で冷却した後に、ＣＯＭＵ（５５４ｍｇ、１．２９５ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ）を添加し、混合物をｒｔで２０時間撹拌した。酢酸エチル（６０ｍＬ）および１Ｍの$NaHCO_3$溶液（４０ｍＬ）を添加した。混合物を真空において濃縮した後に、混合物を氷で１時間冷却した。沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、対象化合物（１１９ｍｇ、収率：４６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.40 (t, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.48 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.22 (q, 2H), 2.27 (t, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 4H), 1.41 - 1.21 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), 0.90 (t, 3H).

【０２２６】

中間体１３

【化６７】



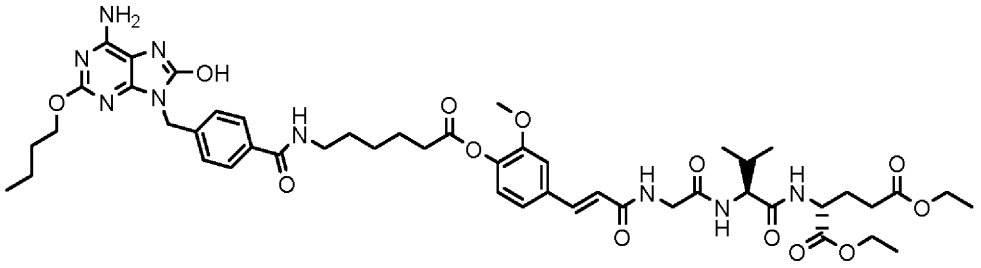
６－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）ヘキサン酸：メタノール（１５ｍＬ）中の中間体１２（９５ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１Ｍの水性ＮａＯＨ（３ｍＬ）を添加した。混合物をｒｔで２０時間撹拌した。水（１２ｍＬ）を添加し、１ＭのＨＣｌ溶液を使用して混合物を酸性化した。メタノールを真空において蒸発させ、得られた懸濁液を氷で１時間冷却した。得られた沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（５９ｍｇ、収率６６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (brs, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.40 (t, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.22 (q, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.41-1.23 (m, 4H), 0.90 (t, 3H).

【０２２７】

化合物１４

ＳＧ４８

【化６８】



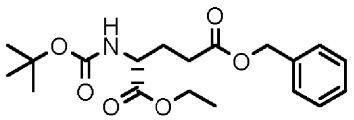
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（６－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）ヘキサノイル）－オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体１３（５５ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（６１μＬ、０．３５１ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、化合物６（６３ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（５５ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで４時間撹拌し、その後、これを酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（７％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）を使用して粗化合物を精製して、橙色の固形物としての対象化合物（１４ｍｇ、収率：１２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.46 - 8.37 (m, 2H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 4.17 - 3.98 (m, 6H), 3.92 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.69 - 1.50 (m, 6H), 1.41 - 1.31 (m, 4H), 1.22 - 1.11 (m, 6H), 0.94 - 0.82 (m, 9H). Ｃ$_{49}$Ｈ$_{66}$Ｏ$_{13}$Ｎ$_9$について計算したＨＲＭＳ　ｍ／ｚ：９８８．４７７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$、実測値９８８．４７７９。

【０２２８】

例４：化合物ＳＧ１４４

中間体１５

【化６９】

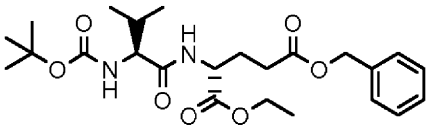


５－ベンジル１－エチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－グルタメート：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｂｏｃ－Ｄ－グルタミン酸５－ベンジルエステル（１．６８７ｇ、５ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷溶液に、ＤＭＡＰ（１８２ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、０．３ｅｑ）、無水エタノール（５ｍＬ）、およびＤＣＣ（１．５４７ｇ、７．５ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで１９時間撹拌した。溶媒を真空において蒸発させ、ジエチルエーテルで２回洗浄して、粘性の無色の油としての対象化合物（１．８２７ｇ、収率：１００％）を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップで使用した。

【０２２９】

中間体１６

【化７０】

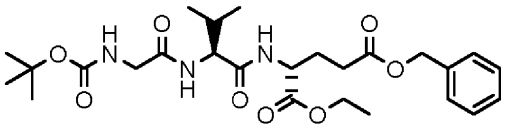


５－ベンジル１－エチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体１５（１．８２７ｇ、５ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／３、２５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させた。同時に、ＨＯＢｔ（０．７４３ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＣＣ（１．１３５ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、およびＤＭＡＰ（触媒量）を、酢酸エチル（２５ｍＬ）中の中間体１（１．１９４ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に添加した。３０分後に、酢酸エチル（１５ｍＬ）およびＴＥＡ（３．５ｍＬ、２５ｍｍｏｌ、５ｅｑ）中の脱保護された中間体１５の溶液を添加し、得られた混合物をｒｔで１７時間撹拌した。ヘキサン（１０ｍＬ）を添加し、その後、混合物を濾過し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×４０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×４０ｍＬ）、およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、粘性の黄色の油としての対象化合物（２．１ｇ、収率：９０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 5H), 6.61 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.79 (t, 1H), 2.43 (t, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.16 (t, 3H), 0.83 (t, 6H).

【０２３０】

中間体１７

【化７１】

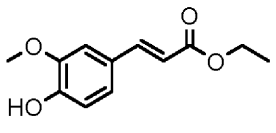


５－ベンジル１－エチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体１６（２．０５ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／３、２５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させた。同時に、ＨＯＢｔ（０．６５３ｇ、４．８４ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＣＣ（０．９９９ｇ、４．８４ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、およびＤＭＡＰ（触媒量）を、酢酸エチル（２５ｍＬ）中の中間体２（０．８４８ｇ、４．８４ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に添加した。３０分後に、酢酸エチル（１５ｍＬ）およびＴＥＡ（３．３ｍＬ、２４ｍｍｏｌ、５ｅｑ）中の脱保護された中間体１６の溶液を添加し、得られた混合物をｒｔで１７時間撹拌した。ヘキサン（１０ｍＬ）を添加し、その後、混合物を濾過し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×４０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×４０ｍＬ）、およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の結晶性固形物としての対象化合物（１．９５ｇ、収率：８５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.05 (t, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.82 (t, 6H).

【０２３１】

中間体１８

【化７２】

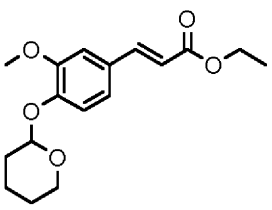


エチル（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリレート：無水エタノール（２０ｍＬ）中のｔｒａｎｓ－フェルラ酸（１．９４２ｇ、１０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷懸濁液に、塩化チオニル（０．８７ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加した。得られた混合物を撹拌しながら２０時間還流した。溶液を真空において濃縮し、酢酸エチル（３０ｍＬ）中に溶解させ、１ＭのＨＣｌ溶液（１５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、橙色の油としての対象化合物（２．１８５ｇ、収率：９８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.25 (t, 3H).

【０２３２】

中間体１９

【化７３】

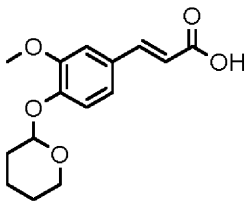


エチル（Ｅ）－３－（３－メトキシ－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アクリレート：３，４－ジヒドロピラン（２０ｍＬ）中の中間体１８（２．１８５ｇ、９．８ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（１９８ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、０．０８ｅｑ）を添加した。得られた混合物を撹拌しながら２時間還流した。溶液を真空において濃縮し、酢酸エチル（３５ｍＬ）中に溶解させ、１Ｍの水性ＮａＯＨ（４×７ｍＬ）、および水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を真空において蒸発させて、黄色の油としての対象化合物（２．８ｇ、収率：９３％）を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップで使用した。

【０２３３】

中間体２０

【化７４】



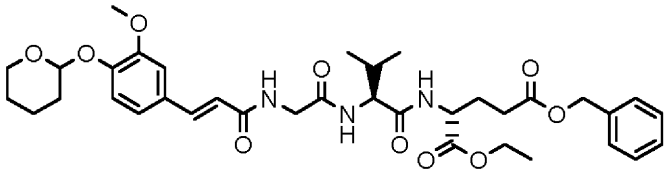
（Ｅ）－３－（３－メトキシ－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アクリル酸：メタノール（２０ｍＬ）中の中間体１９（２．８ｇ、９．１ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｍの水性ＮａＯＨ（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。溶媒を真空において蒸発させ、残留物を水（１０ｍＬ）中に溶解させ、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。混合物を１ＭのＨＣｌ溶液で酸性化した後に、これを酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を水（２×３０ｍＬ）お

よびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、黄色の油としての対象化合物（１．７５ｇ、収率：６９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 6.33 (d, 1H), 5.48 (t, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 4H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 2.02 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 4H).

【０２３４】

中間体２１

【化７５】

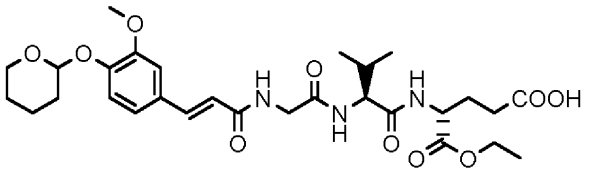


５－ベンジル１－エチル（（Ｅ）－３－（３－メトキシ－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体１７（１．５０ｇ、２．８８ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、６ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。４時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで５回共蒸発させ、ＤＭＦ（６ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（２．５ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、中間体２０（０．８０ｇ、２．８８ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（０．３８８ｇ、２．８８ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（０．５５１ｇ、２．８８ｍｍｏｌ、１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（０．７５３ｇ、収率：３８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 6H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.45 (t, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 4H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 2.44 (t, 2H), 2.07 - 1.76 (m, 6H), 1.64 - 1.52 (m, 3H), 1.17 (t, 3H), 0.84 (t, 6H).

【０２３５】

中間体２２

【化７６】



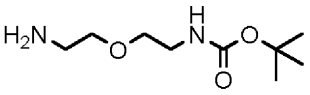
（４Ｒ）－５－エトキシ－４－（（２Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（３－メトキシ－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－オキソペンタン酸：無水ＤＣＭ（７ｍＬ）中の酢酸パラジウム（ＩＩ）（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．０５ｅｑ）の溶液に、ＴＥＡ（２９７μＬ、２．１３ｍｍｏｌ、１．９５ｅｑ）およびトリエチルシラン（３５０μＬ、２．１９ｍｍｏｌ、２ｅｑ）を添加した。得られた黒色の溶液を１５分間撹拌し、その後、無水ＤＣＭ（１３ｍＬ）中の中間体２１（７４６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下で１８時間撹拌し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３×３０ｍＬ）で抽出した。合した水相を１ＭのＨ

Ｃｌ溶液で酸性化し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を水（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（３５５ｍｇ、収率：５５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.45 (t, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 2.27 (t, 2H), 2.02 - 1.75 (m, 6H), 1.64 - 1.52 (m, 3H), 1.18 (t, 3H), 0.85 (t, 6H).

【０２３６】

中間体２３

【化７７】

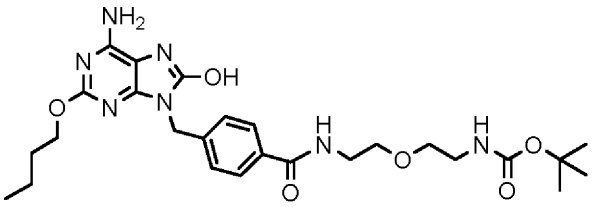


ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－アミノエトキシ）エチル）カルバメート：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のBoc_2O（６５４ｍｇ、３ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を、０℃のＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２－アミノエチルエーテル二塩酸塩（２．６６ｇ、１５ｍｍｏｌ、５ｅｑ）の撹拌溶液に滴加した。得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。続いて、溶液を水（３×２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、無色の油としての対象化合物（４９０ｍｇ、収率：８０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.95 (brs, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.31 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (brs, 2H).

【０２３７】

中間体２４

【化７８】

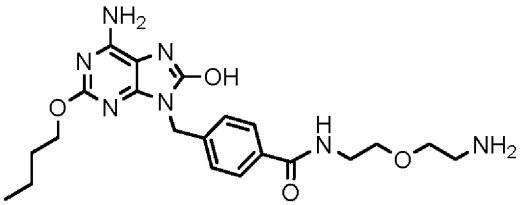


ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）エトキシ）エチル）カルバメート：化合物１０（２００ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＤＭＳＯ（７ｍＬ）中に溶解させた。中間体２３（３８０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、３．３ｅｑ）およびＤＩＰＥＡ（０．５２３ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ、５．３ｅｑ）をＤＣＭ（１ｍＬ）中に溶解させ、ＤＭＳＯ中の化合物１０の撹拌溶液に添加した。反応混合物を氷で冷却した後に、ＣＯＭＵ（６４０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、２．７ｅｑ）を添加し、混合物をｒｔで３時間撹拌した。酢酸エチル（４０ｍＬ）および１Ｍの$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）を添加した。混合物を真空において濃縮した後に、混合物を氷で１時間冷却した。沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、対象化合物を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップに使用した。

【０２３８】

中間体２５

【化７９】



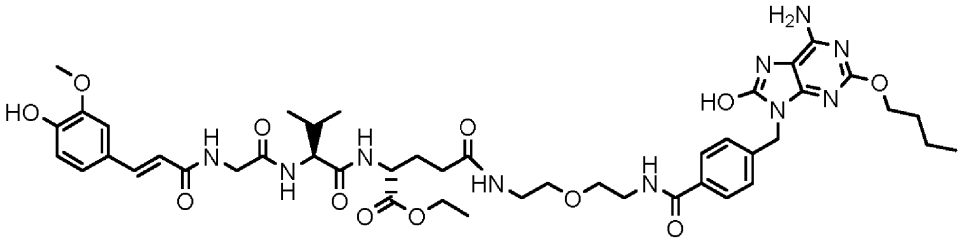
４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－Ｎ－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）ベンズアミド：中間体２４（１６０ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、６ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテル中で沈殿させ、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、茶色の固形物としての対象化合物（１５６ｍｇ、収率：９７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.41 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.36 (d, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

【０２３９】

化合物２６

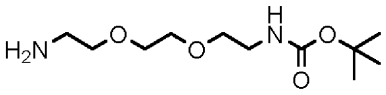
ＳＧ１４４

【化８０】

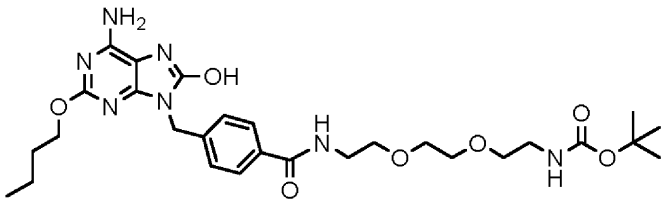


エチルＮ５－（２－（２－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）エトキシ）エチル）－Ｎ２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタミネート：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体２２（７１ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（８４μＬ、０．４８ｍｍｏｌ、４ｅｑ）、中間体２５（１１５ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ、１．７ｅｑ）、およびＨＡＴＵ（６４ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、１．４ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。続いて、１ＭのＨＣｌ溶液（２０ｍＬ）を添加し、混合物をｒｔで１５分間撹拌し、その後、これをＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３×２０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮して、橙色の固形物としての対象化合物（４８ｍｇ、収率：３９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.22 - 4.00 (m, 4H), 3.89 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.16 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 0.84 (t, 6H). $C_{45}H_{61}O_{12}N_{10}$について計算したＨＲＭＳ　ｍ／ｚ：９３３．４４６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、実測値９３３．４４５８。

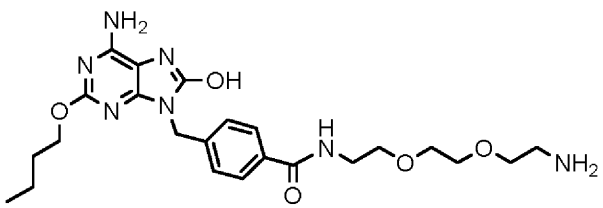
【０２４０】
例５：化合物ＲＨ３２
中間体２７
【化８１】



ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート：ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のBoc_2O（４．３６５ｇ、２０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を、０℃のＤＣＭ（１００ｍＬ）中の１，２－ビス（２－アミノエトキシ）エタン（１４．８２１ｇ、１００ｍｍｏｌ、５ｅｑ）の撹拌溶液に滴加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。続いて、溶液を水（３×１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（４．３７０ｇ、収率：８８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.72 (brs, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 4H), 3.41 - 3.30 (m, 4H), 3.05 (q, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.36 (s, 9H).
【０２４１】
中間体２８
【化８２】



ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（２－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）ベンズアミド）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート：化合物１０（５００ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中に溶解させた。中間体２７（１．１５７ｇ、４．６６ｍｍｏｌ、３．３ｅｑ）およびＤＩＰＥＡ（１．２９９ｍＬ、７．４６ｍｍｏｌ、５．３ｅｑ）をＤＣＭ（１ｍＬ）中に溶解させ、ＤＭＳＯ中の化合物１０の撹拌溶液に添加した。反応混合物を氷で冷却した後に、ＣＯＭＵ（１．５９３ｇ、３．７２ｍｍｏｌ、２．７ｅｑ）を添加し、混合物をｒｔで１９時間撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）および１Ｍの$NaHCO_3$溶液（７５ｍＬ）を添加した。混合物を真空において濃縮した後に、混合物を氷で１時間冷却した。沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、対象化合物を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップに使用した。
【０２４２】
中間体２９
【化８３】



４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－Ｎ－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）ベンズアミド：中間

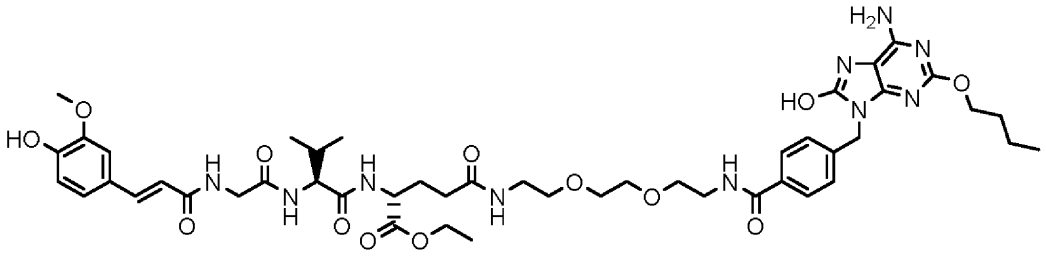
体２８（４９１ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、１２ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテル中で沈殿させ、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、茶色の固形物としての対象化合物（４９２ｍｇ、収率：９８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 6.52 (brs, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 8H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

【０２４３】

化合物３０

ＲＨ３２

【化８４】



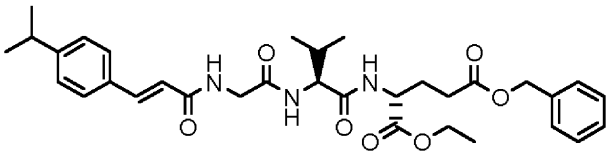
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート：ＤＭＦ（４ｍＬ）中の中間体２２（７２ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（８５μＬ、０．４９ｍｍｏｌ、４ｅｑ）、中間体２９（１３２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１．８ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（７３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１．４ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。続いて、１ＭのＨＣｌ溶液（２０ｍＬ）を添加し、混合物をｒｔで１５分間撹拌し、その後、これをＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３×２０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮した。分取薄層シリカゲルクロマトグラフィー（１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）を使用して粗化合物を精製して、橙色の固形物としての対象化合物（２９ｍｇ、収率：２４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.30 - 4.01 (m, 6H), 3.89 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 10H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.93 - 0.80 (m, 9H). $C_{47}H_{63}O_{13}N_{10}$について計算したＨＲＭＳ　ｍ／ｚ：９７５．４５８２（Ｍ－Ｈ）$^{-}$、実測値９７５．４５８９。

【０２４４】

例６：化合物ＳＧ１７６

中間体３１

【化８５】

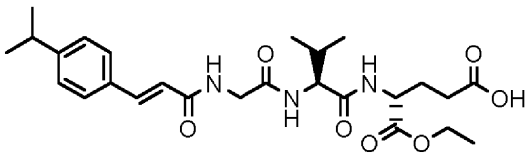


５－ベンジル１－エチル（（Ｅ）－３－（４－イソプロピルフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体１７（０．５００ｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／４、５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．８４ｍＬ、４．７９ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、（Ｅ）－３－（４－イソプロピルフェニル）アクリル酸（０．２２ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＨＯＢｔ（０．１５５ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（０．２２０ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×３０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（０．３９２ｇ、収率：６９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.44 - 7.25 (m, 8H), 6.69 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.90 (d, 2H), 2.90 (p, 1H), 2.43 (t, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 9H), 0.84 (t, 6H).

【０２４５】

中間体３２

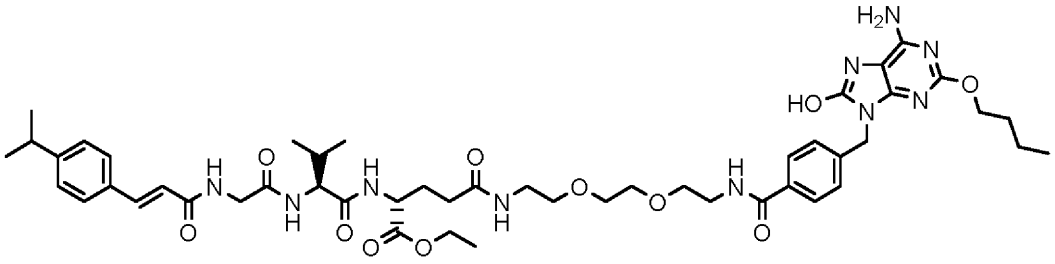
【化８６】



（Ｒ）－５－エトキシ－４－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－イソプロピルフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－オキソペンタン酸：無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の酢酸パラジウム（ＩＩ）（７ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、０．０５ｅｑ）の溶液に、ＴＥＡ（１６７μＬ、１．２０ｍｍｏｌ、１．９５ｅｑ）およびトリエチルシラン（１９７μＬ、１．２３ｍｍｏｌ、２ｅｑ）を添加した。得られた黒色の溶液を１５分間撹拌し、その後、無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の中間体３１（３６６ｍｇ、０．６１６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下で１８時間撹拌し、ＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、水（４×３０ｍＬ）で抽出した。合した水相を１ＭのＨＣｌ溶液で酸性化し、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を水（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（１３３ｍｇ、収率：４３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.43 - 8.31 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.90 (d, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.28 (t, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 9H), 0.87 - 0.81 (m, 6H).

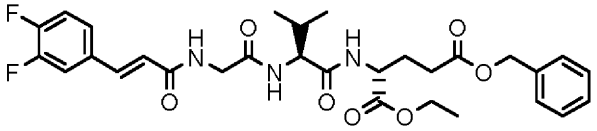
【０２４６】

化合物３３
ＳＧ１７６
【化８７】



エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－イソプロピルフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体３２（１３０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１３５μＬ、０．７７４ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体２９（１７１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（１３３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。続いて、１ＭのＨＣｌ溶液（４０ｍＬ）を添加し、その後、混合物をＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を飽和$NaHCO_3$溶液（２×４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（７３ｍｇ、収率：２９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.32 - 4.02 (m, 6H), 3.92 (d, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 6H), 3.41 - 3.35 (m, 4H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.14 (t, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 9H), 0.92 - 0.79 (m, 9H). $C_{49}H_{69}O_{11}N_{10}$について計算したＨＲＭＳ　ｍ／ｚ：９７３．５１４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$、実測値９７３．５１１２。

【０２４７】
例７：化合物ＳＧ１７７
中間体３４
【化８８】



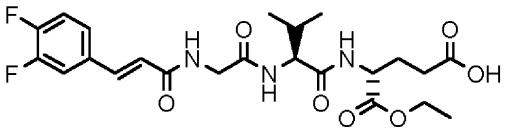
５－ベンジル１－エチル（（Ｅ）－３－（３，４－ジフルオロフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体１７（０．５００ｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／４、５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．８４ｍＬ、４．７９ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、（Ｅ）－３－（３，４－ジフルオロフェニル）アクリル酸（０．２１ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＨＯＢｔ（０．１５５ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（０．２２０ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８

時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×３０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（０．３６４ｇ、収率：６５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.41 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.27 (m, 8H), 6.74 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.91 (d, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 0.84 (t, 6H).

【０２４８】

中間体３５

【化８９】



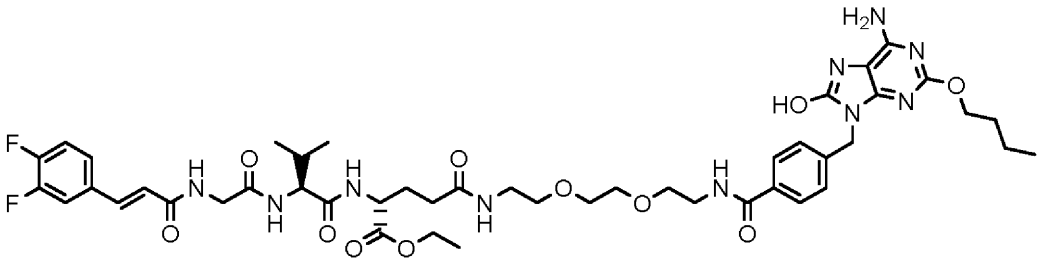
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（３，４－ジフルオロフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－エトキシ－５－オキソペンタン酸：無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の酢酸パラジウム（ＩＩ）（６ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．０５ｅｑ）の溶液に、ＴＥＡ（１４５μＬ、１．０４ｍｍｏｌ、１．９５ｅｑ）およびトリエチルシラン（１７１μＬ、１．０７ｍｍｏｌ、２ｅｑ）を添加した。得られた黒色の溶液を１５分間撹拌し、その後、無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の中間体３４（３１４ｍｇ、０．５３４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下で１８時間撹拌し、ＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、水（４×３０ｍＬ）で抽出した。合した水相を１ＭのＨＣｌ溶液で酸性化し、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を水（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（６４ｍｇ、収率：２４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12.18 (s, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.91 (d, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 6H).

【０２４９】

化合物３６

ＳＧ１７７

【化９０】



エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（３，４－ジフルオロフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体３５（６４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（６７μＬ、０．３９ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体２９（９３

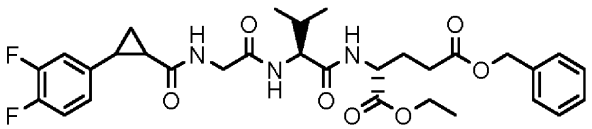
ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（６６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。続いて、１ＭのＨＣｌ溶液（４０ｍＬ）を添加し、その後、混合物をＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３×１５ｍＬ）で抽出した。合した有機相を飽和$NaHCO_3$溶液（３×４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（４２ｍｇ、収率：３４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.42 - 8.31 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.73 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.22 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.34 - 4.02 (m, 6H), 3.92 (d, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 6H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.21 - 1.13 (m, 3H), 0.94 - 0.76 (m, 9H). $C_{46}H_{61}O_{11}N_{10}F_2$について計算したＨＲＭＳ　ｍ／ｚ：９６７．４４８４（Ｍ＋Ｈ）$^+$、実測値９６７．４４５５。

【０２５０】

例８：化合物ＳＧ１８７

中間体３７

【化９１】

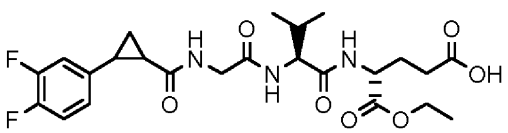


５－ベンジル１－エチル（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボニル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体１７（０．５００ｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／４、４ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．８４ｍＬ、４．７９ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（０．２０９ｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（０．１４２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（０．２０２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×３０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（０．４７８ｇ、収率：８１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 - 8.36 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 6H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 3.81 (d, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H), 1.16 (t, 3H), 0.82 (t, 6H).

【０２５１】

中間体３８

【化９２】



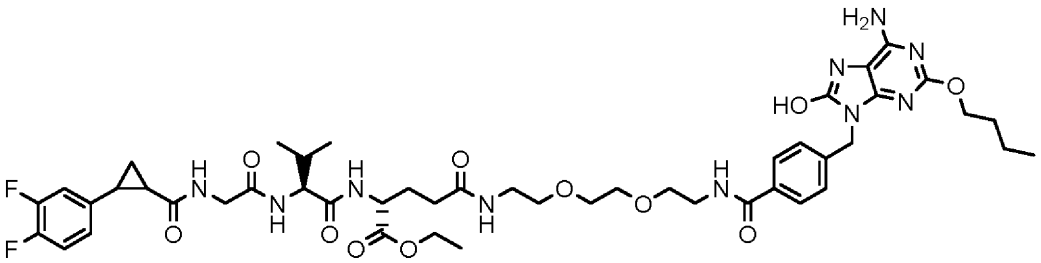
（４Ｒ）－４－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－エトキシ－５－オキソペンタン酸：無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の酢酸パラジウム（ＩＩ）（３４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、０．２ｅｑ）の溶液に、ＴＥＡ（２０８μＬ、１．５０ｍｍｏｌ、２ｅｑ）と、無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の中間体３７（４６１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液とを添加した。５分間撹拌した後に、トリエチルシラン（３５９μＬ、２．２５ｍｍｏｌ、３ｅｑ）を滴加し、得られた混合物をアルゴン雰囲気下で１８時間撹拌した。水（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした後に、混合物を濾過し、１ＭのＨＣＬ溶液で酸性化し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を水（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、赤色の固形物としての対象化合物（２１４ｍｇ、収率：５６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.53 - 8.34 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.82 (d, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 1H), 1.29 - 1.23 (m, 1H), 1.18 (t, 3H), 0.84 (t, 6H).

【０２５２】

化合物３９

ＳＧ１８７

【化９３】



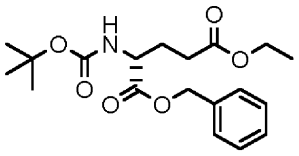
エチル（１５Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１５－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体３８（７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（７１μＬ、０．４１ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体２９（８２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（６４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。続いて、１ＭのＨＣｌ溶液（４０ｍＬ）を添加し、その後、混合物をＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、２×４０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を飽和$NaHCO_3$溶液（３×４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（６２ｍｇ、収率：４７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.49 (q, 1H), 8.40 (t, 2H), 7.92 - 7.74 (m, 4H), 7.43 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.30 - 4.00 (m, 6H), 3.81 (d, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 6H), 3.44 - 3.35 (m, 4H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.13 (t, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 1H), 1.16 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 0.83 (t, 6H). $C_{47}H_{63}O_{11}N_{10}F_2$について計算したＨＲＭＳ　ｍ／ｚ：９８１．４６４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$、実測値９８１．４６０５。

【０２５３】

例９：化合物ＳＧ１８８

中間体４０

【化９４】

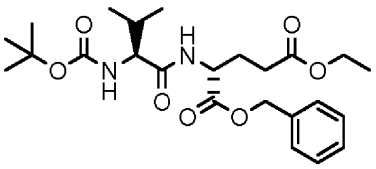


１－ベンジル５－エチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－グルタメート：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のｂｏｃ－Ｄ－グルタミン酸１－ベンジルエステル（３．３７４ｇ、１０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液に、ＤＭＡＰ（０．１２２ｇ、１ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ）、無水エタノール（５ｍＬ）、ＨＯＢｔ（２．０２７ｇ、１５ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）、およびＥＤＣ（２．８７６ｇ、１５ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、黄色の油としての対象化合物（３．６０５ｇ、収率：９９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.29 (m, 6H), 5.12 (q, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.16 (t, 3H).

【０２５４】

中間体４１

【化９５】

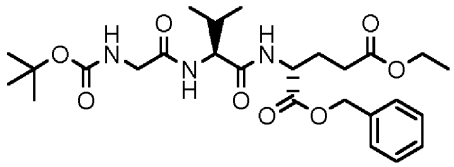


１－ベンジル５－エチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体４０（３．５１５ｇ、９．６２ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／４、２５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（８．３８ｍＬ、４８．１ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、中間体１（２．５０７ｇ、１１．５４ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＨＯＢｔ（１．５５９ｇ、１１．５４ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（２．２１２ｇ、１１．５４ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、黄色の油としての対象化合物（４．３７０ｇ、収率：９８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 6.64 (d, 1H), 5.12 (d, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 2.36 (t, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.16 (t, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 6H).

【０２５５】

中間体４２

【化９６】

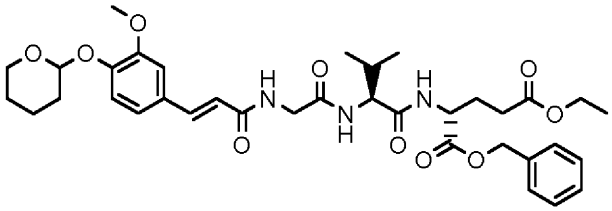


１－ベンジル５－エチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体４１（４．２３８ｇ、９．１２ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／４、２５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（７．９４ｍＬ、４５．６ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、中間体２（１．９１８ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＨＯＢｔ（１．４７９ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（２．０９９ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（３．６７２ｇ、収率：７７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 7.04 (t, 1H), 5.12 (d, 2H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.15 (t, 3H), 0.89 - 0.72 (m, 6H).

【０２５６】

中間体４３

【化９７】



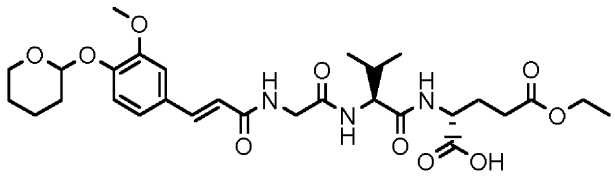
１－ベンジル５－エチル（（Ｅ）－３－（３－メトキシ－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体４２（５００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。２時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．８３５ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、中間体２０（２９４ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（１４３ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（２０２ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl溶液（２×３０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（４％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）を使用して粗化合物を精製して、白色の固形物としての対象化合物（２５１ｍｇ、収率：３８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 5.46 (t, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.

86 - 3.76 (m, 4H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 2.36 (t, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 4H), 1.67 - 1.48 (m, 3H), 1.14 (t, 3H), 0.83 (t, 6H).

【０２５７】

中間体４４

【化９８】



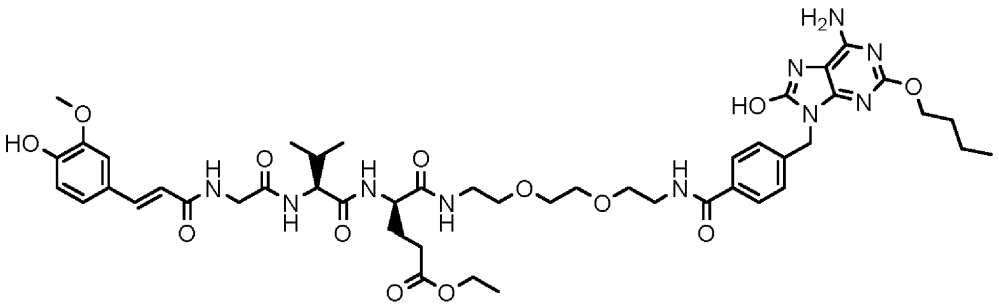
（２Ｒ）－５－エトキシ－２－（（２Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（３－メトキシ－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）フェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－オキソペンタン酸：無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の酢酸パラジウム（ＩＩ）（４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、０．０５ｅｑ）の溶液に、ＴＥＡ（８７μＬ、０．６２ｍｍｏｌ、１．９５ｅｑ）およびトリエチルシラン（１０２μＬ、０．６４ｍｍｏｌ、２ｅｑ）を添加した。得られた黒色の溶液を１５分間撹拌し、その後、無水ＤＣＭ（７ｍＬ）中の中間体４３（２１８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下で１８時間撹拌し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（３×３０ｍＬ）で抽出した。合した水相を１ＭのＨＣｌ溶液で酸性化し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を水（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（１４１ｍｇ、収率：７５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.46 (t, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 2.33 (t, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.71 (m, 4H), 1.69 - 1.48 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 0.84 (t, 6H).

【０２５８】

化合物４５

ＳＧ１８８

【化９９】



エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（Ｓ）－２－（２－（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリルアミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体４４（８０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（７１μＬ、０．４１ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体２９（８２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（６４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。続いて、１ＭのＨＣｌ溶液（４０ｍＬ）を添加し、混合物をｒｔで１５分間撹拌し、その後、これ

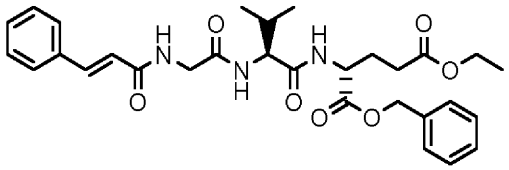
をＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）を使用して粗化合物を精製して、白色の固形物としての対象化合物（７２ｍｇ、収率：５４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.98 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.27 - 4.10 (m, 4H), 4.01 (q, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 6H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.93 - 0.81 (m, 9H). Ｃ$_{47}$Ｈ$_{65}$Ｏ$_{13}$Ｎ$_{10}$について計算したＨＲＭＳ ｍ／ｚ：９７７．４７２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$、実測値９７７．４６９１。

【０２５９】

例１０：化合物ＳＧ１８９

中間体４６

【化１００】

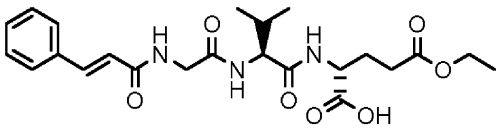


１－ベンジル５－エチルシンナモイルグリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体４２（５００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。２時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．８３５ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、ｔｒａｎｓ－ケイ皮酸（１７０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＨＯＢｔ（１５５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（２２０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×３０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（３１３ｍｇ、収率：５９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.45 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 9H), 6.76 (d, 1H), 5.14 (d, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.91 (d, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.84 (t, 6H).

【０２６０】

中間体４７

【化１０１】



（Ｒ）－２－（（Ｓ）－２－（２－シンナムアミドアセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－エトキシ－５－オキソペンタン酸：無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の酢酸パラジウム（ＩＩ）（６ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、０．０５ｅｑ）の溶液に、ＴＥＡ（１５０

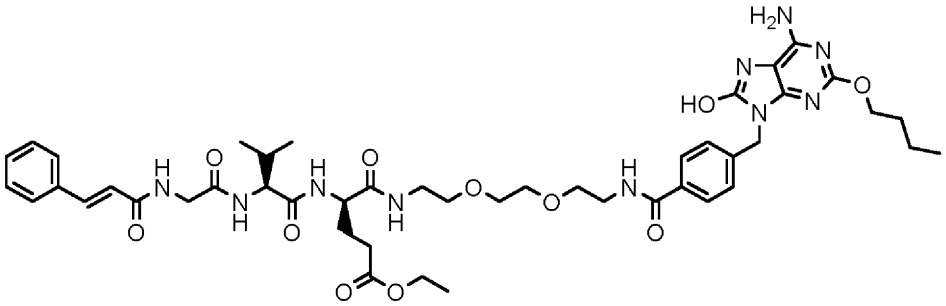
μＬ、１．０８ｍｍｏｌ、１．９５ｅｑ）およびトリエチルシラン（１７７μＬ、１．１１ｍｍｏｌ、２ｅｑ）を添加した。得られた黒色の溶液を１５分間撹拌し、その後、無水ＤＣＭ（７ｍＬ）中の中間体４６（３０６ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下で１８時間撹拌し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（３×３０ｍＬ）で抽出した。合した水相を１ＭのＨＣｌ溶液で酸性化し、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を水（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（９９ｍｇ、収率：３９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.91 (d, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 0.88 - 0.79 (m, 6H).

【０２６１】

化合物４８

ＳＧ１８９

【化１０２】



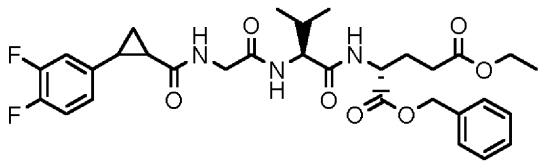
エチル（Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（Ｓ）－２－（２－シンナムアミドアセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体４７（６３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（７１μＬ、０．４１ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体２９（８２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（６４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。続いて、１ＭのＨＣｌ溶液（４０ｍＬ）を添加し、その後、混合物をＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、２×２０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を飽和$NaHCO_3$溶液（２×４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（４４ｍｇ、収率：３２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.53 - 8.42 (m, 1H), 8.38 - 8.24 (m, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 3H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 6H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 0.94 - 0.79 (m, 9H). $C_{46}H_{63}O_{11}N_{10}$について計算したＨＲＭＳ　ｍ／ｚ：９３１．４６８３（Ｍ＋Ｈ）$^+$、実測値９３１．４７００。

【０２６２】

例１１：化合物ＳＧ１９０

中間体４９

【化１０３】

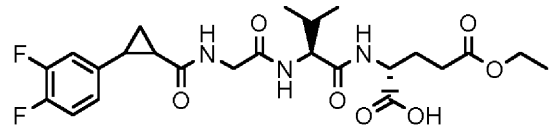


１－ベンジル５－エチル（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボニル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体４２（５００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／４、４ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。２時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．８４ｍＬ、４．７９ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２０９ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（１４２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（２０２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×３０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（４３２ｍｇ、収率：７５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.40 (t, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 6H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 5.11 (d, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.82 (d, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 3H), 0.88 - 0.76 (m, 6H).

【０２６３】

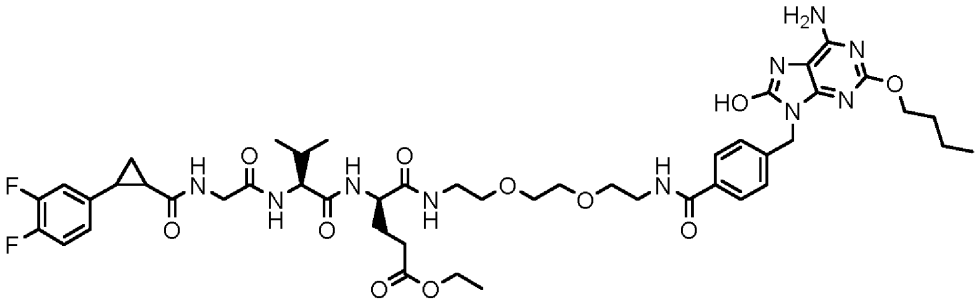
中間体５０

【化１０４】



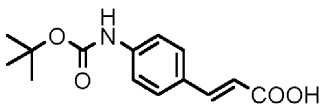
（２Ｒ）－２－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－５－エトキシ－５－オキソペンタン酸：無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の酢酸パラジウム（ＩＩ）（３０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．２ｅｑ）の溶液に、ＴＥＡ（１８６μＬ、１．３４ｍｍｏｌ、２ｅｑ）と、無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の中間体４９（４１１ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液とを添加した。５分間撹拌した後に、トリエチルシラン（３２０μＬ、２．００ｍｍｏｌ、３ｅｑ）を滴加し、得られた混合物をアルゴン雰囲気下で１８時間撹拌した。水（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした後に、混合物を濾過し、１ＭのＨＣＬ溶液で酸性化し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を水（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、茶色の固形物としての対象化合物（２０９ｍｇ、収率：６１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 - 8.38 (m, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.81 (d, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 3H), 0.83 (t, 6H).

【０２６４】
化合物５１
ＳＧ１９０
【化１０５】



エチル（１３Ｒ）－１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１３－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）アセトアミド）－３－メチルブタンアミド）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザヘキサデカン－１６－オエート：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体５０（７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（７１μＬ、０．４１ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体２９（８２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（６４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌した。続いて、１ＭのＨＣｌ溶液（４０ｍＬ）を添加し、その後、混合物をＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、２×３０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（２２ｍｇ、収率：１６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.49 (t, 1H), 8.44 - 8.34 (m, 2H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 6H), 3.43 - 3.36 (m, 4H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 3H), 2.06 - 1.86 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 3H), 0.93 - 0.74 (m, 9H). $C_{47}H_{63}O_{11}N_{10}F_2$について計算したＨＲＭＳ　ｍ／ｚ：９８１．４６４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$、実測値９８１．４６０８。

【０２６５】
例１２：化合物ＳＧ１９６
中間体５２
【化１０６】



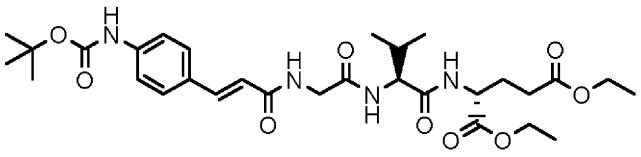
（Ｅ）－３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）アクリル酸：水（４ｍＬ）および１ＭのＮａＯＨ（６．５ｍＬ）中の４－アミノケイ皮酸（９９８ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の氷冷撹拌溶液に、ジオキサン（２０ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１．４１９ｇ、６．５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を室温に温め、撹拌を一晩続けた。ジオキサンを真空において蒸発させ、その後、混合物をジエチルエーテル（１０ｍＬ）で洗浄した。水相を１ＭのＨＣｌ溶液でｐＨ＝１に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ

、真空において濃縮して、橙色の固形物としての対象化合物（１．０６２ｇ、８１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 6.38 (d, 1H), 1.48 (s, 9H).

【０２６６】

中間体５３

【化１０７】

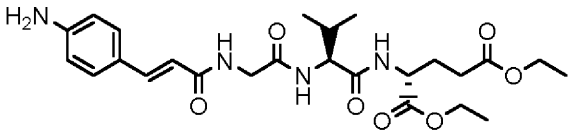


ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）フェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体５（２７６ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、４ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させ、ＤＭＦ（３ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．５２ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、中間体５２（１７４ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（８９ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（１２７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×２０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×２０ｍＬ）、およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、橙色の固形物としての対象化合物（１７９ｍｇ、収率：４９％）を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップで使用した。

【０２６７】

中間体５４

【化１０８】

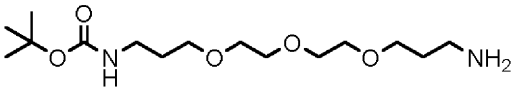


ジエチル（（Ｅ）－３－（４－アミノフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体５３（１７９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、４ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解させ、飽和$NaHCO_3$溶液（３×３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、橙色の固形物としての対象化合物（１３５ｍｇ、９１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.42 (d, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 4.14 - 3.92 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 0.99 (t, 6H).

【０２６８】

中間体５５

【化１０９】

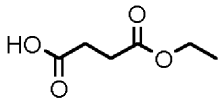


Ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２－（２－（３－アミノプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）カルバメート：ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のBoc_2O（４．３６５ｇ、２０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を、０℃のＤＣＭ（１００ｍＬ）中のジエチレングリコールビス（３－アミノプロピル）エーテル（２２．０２１ｇ、１００ｍｍｏｌ、５ｅｑ）の撹拌溶液に滴加した。得られた混合物をｒｔで２０時間撹拌し、その後、溶媒を真空において蒸発させた。残留物を飽和$NaHCO_3$溶液（５０ｍＬ）中に溶解させ、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合した有機相を飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、無色の油としての対象化合物（３．８７０ｇ、収率：６０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.82 - 6.72 (m, 1H), 3.53 - 3.34 (m, 12H), 2.96 (q, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

【０２６９】

中間体５６

【化１１０】

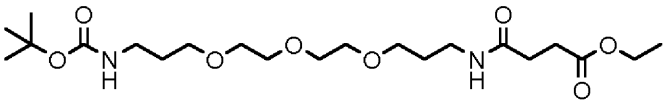


４－エトキシ－４－オキソブタン酸：無水コハク酸（５ｇ、５０ｍｍｏｌ）を無水エタノール（１５ｍＬ）中に懸濁し、２時間還流し、その後、混合物を真空において濃縮して、無色の油としての対象化合物（７．３１ｇ、収率：１００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.98 (s, 1H), 4.16 (q, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 1.26 (t, 3H).

【０２７０】

中間体５７

【化１１１】

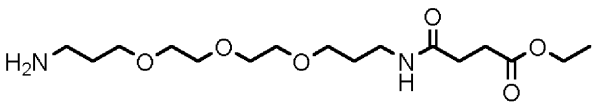


エチル２，２－ジメチル－４，２０－ジオキソ－３，９，１２，１５－テトラオキサ－５，１９－ジアザトリコサン－２３－オエート：ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の中間体５５（３．８７０ｇ、１２．１ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、中間体５６（１．９４２ｇ、１３．３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＩＰＥＡ（６．３１ｍＬ、３６．２ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、ＨＯＢｔ（１．７９５ｇ、１３．３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（２．５４８ｇ、１３．３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、黄色の油としての対象化合物（４．４７１ｇ、収率：８３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (t, 1H), 6.76 (t, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.54 - 3.49 (m, 4H), 3.48 - 3.44 (m, 4H), 3.41 - 3.35 (m, 4H), 3.07 (q, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (t, 3H).

【０２７１】

中間体５８

【化１１２】

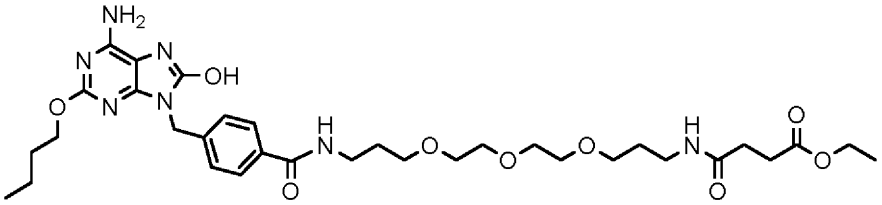


エチル１－アミノ－１５－オキソ－４，７，１０－トリオキサ－１４－アザオクタデカン－１８－オエート：中間体５７（４．４１ｇ、９．８３ｍｍｏｌ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、２５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。４時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させて、黄色の油としての対象化合物（４．５５ｇ、収率：１００％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (t, 1H), 7.70 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 10H), 3.38 (t, 2H), 3.07 (q, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 1.77 (p, 2H), 1.60 (p, 2H), 1.17 (t, 3H).

【０２７２】

中間体５９

【化１１３】

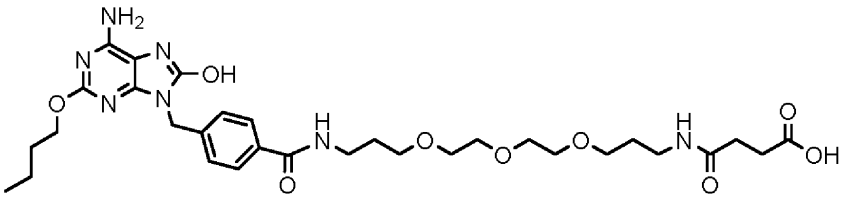


エチル１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オエート：化合物１０（０．４２７ｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中に溶解させた。中間体５８（１．６５８ｇ、３．５９ｍｍｏｌ、３ｅｑ）およびＤＩＰＥＡ（２．０８ｍＬ、１１．９５ｍｍｏｌ、１０ｅｑ）をＤＣＭ（１ｍＬ）中に溶解させ、ＤＭＳＯ中の化合物１０の撹拌溶液に添加した。反応混合物を氷で冷却した後に、ＣＯＭＵ（１．２７９ｇ、２．９９ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ）を添加し、混合物をｒｔで２０時間撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）および１ＭのＮａＨＣＯ$_3$溶液（７５ｍＬ）を添加した。混合物を真空において濃縮した後に、これを氷で１時間冷却した。沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、対象化合物（２７１ｍｇ、収率：３３％）を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップで使用した。

【０２７３】

中間体６０

【化１１４】



１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイック酸：メタノール（２０ｍＬ）中の中間体５９（２７１ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１Ｍの水性ＮａＯＨ（４ｍＬ）を添加した。混合物をｒｔで３時間撹拌した。水（６ｍＬ）を添加し、１ＭのＨＣｌ溶液を使用して混合物を酸性化した。メタノールを真空において蒸発させ、得られた懸濁液を氷で１時間冷却した。得られた沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（２０７ｍｇ、収率８０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.39 (t, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 1

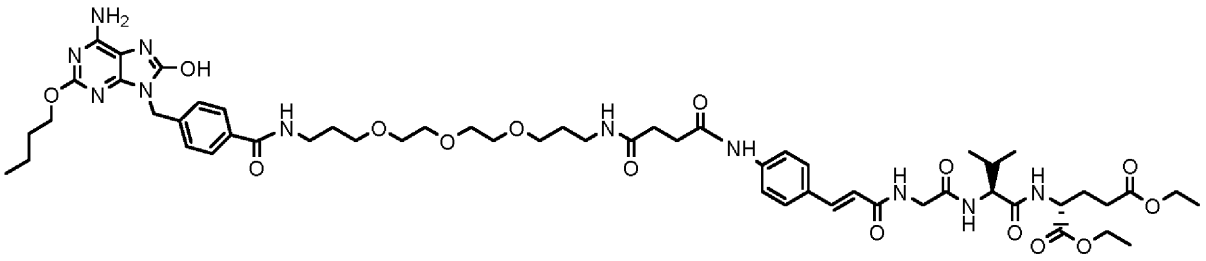
0H), 3.39 - 3.25 (m, 4H), 3.06 (q, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 4H), 1.43 - 1.28 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

【０２７４】

化合物６１

ＳＧ１９６

【化１１５】



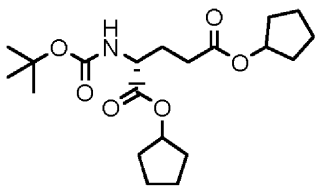
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－アミド）フェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体６０（３３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２６μＬ、０．１５ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体５４（２８ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）およびＣＯＭＵ（２４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで４０時間撹拌し、その後、これをＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで２回洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（２５ｍｇ、収率：４４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 2H), 8.33 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.89 (d, 2H), 3.54 - 3.25 (m, 14H), 3.07 (t, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 6H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 4H), 1.43 - 1.29 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 6H), 0.93 - 0.80 (m, 9H).

【０２７５】

例１３：化合物ＳＧ１９７

中間体６２

【化１１６】



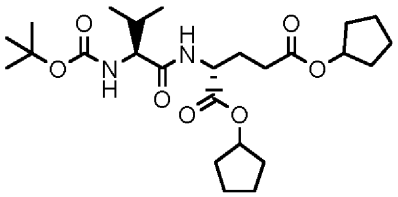
ジシクロペンチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－グルタメート：ＤＣＭ（１５ｍｌ）中のＮ－Ｂｏｃ－Ｄ－グルタミン酸（４９５ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、シクロペンタノール（０．７２７ｍＬ、８ｍｍｏｌ、８ｅｑ）、ＥＤＣ（８４４ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ、４．４ｅｑ）、およびＤＭＡＰ（６５ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、０．５３ｅｑ）を添加した。混合物を室温に温め、撹拌を一晩続けた。溶媒を真空において蒸発させた。残留物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解させ、１ＭのＨＣｌ溶液（２×２５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×２５ｍＬ）、およびブライン（２５ｍ

Ｌ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、無色の油としての対象化合物（６２５ｍｇ、８２％）を得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.25 - 5.13 (m, 2H), 5.09 (d, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 5H), 1.79 - 1.64 (m, 8H), 1.64 - 1.53 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

【０２７６】

中間体６３

【化１１７】

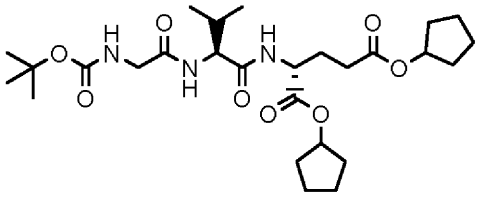


ジシクロペンチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体６２（５９１ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／３、５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（４ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（１．３４ｍＬ、７．７ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、中間体１（３６８ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（２３０ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（３２６ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×３０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、黄色の油としての対象化合物（４９４ｍｇ、収率：６７％）を得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (d, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 8H), 1.63 - 1.54 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 0.97 (d, 3H), 0.91 (d, 3H).

【０２７７】

中間体６４

【化１１８】



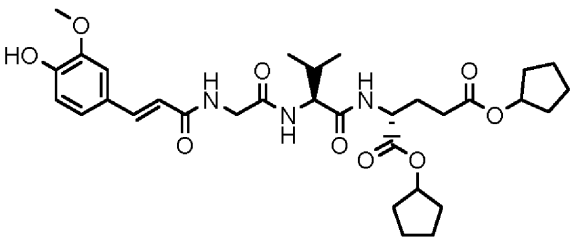
ジシクロペンチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体６３（４６２ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／３、５ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（４ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．８４ｍＬ、４．８ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、中間体２（１８４ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（１４２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（２０１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×２５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×２５ｍＬ）、およびブライン（２５ｍＬ）で洗浄し

た。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（３３０ｍｇ、収率：６４％）を得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.27 - 5.09 (m, 3H), 4.46 (td, 1H), 4.36 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.79 (dd, 1H), 2.35 (q 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.77 - 1.54 (m, 12H), 1.46 (s, 9H), 0.97 (d, 3H), 0.93 (d, 3H).

【０２７８】

中間体６５

【化１１９】



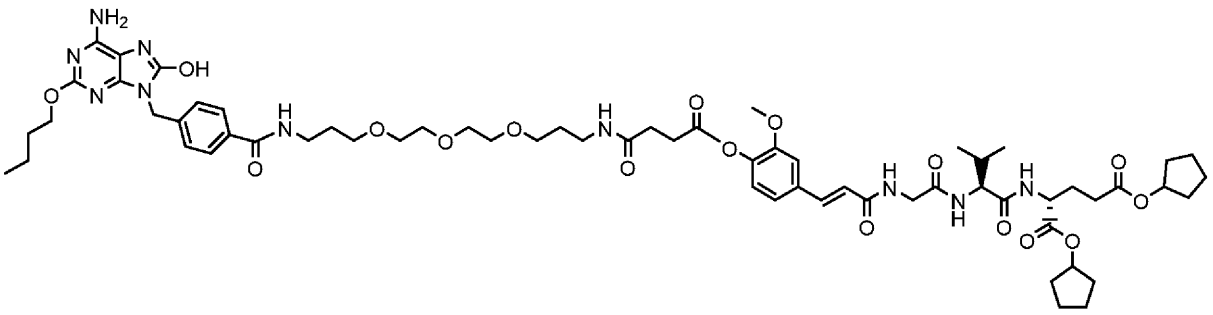
ジシクロペンチル（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体６４（１０８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／３、４ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（３ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．１７４ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、ｔｒａｎｓ－フェルラ酸（４３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（３０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（４２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（９３ｍｇ、収率：７６％）を得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.92 - 6.81 (m, 2H), 6.37 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 4H), 1.74 - 1.51 (m, 12H), 1.00 - 0.88 (m, 6H).

【０２７９】

化合物６６

ＳＧ１９７

【化１２０】



ジシクロペンチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ

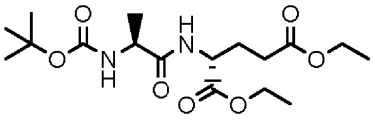
－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体６０（１９ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１３μＬ、０．０７３ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体６５（１５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（１３ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌し、その後、これをＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで２回洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（９ｍｇ、収率：２９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.31 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.10 - 5.00 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 3.52 - 3.37 (m, 10H), 3.32 - 3.22 (m, 4H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 4H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 7H), 1.66 - 1.48 (m, 16H), 1.45 - 1.30 (m, 2H), 0.93 - 0.82 (m, 9H).

【０２８０】

例１４：化合物ＳＧ１９８

中間体６７

【化１２１】

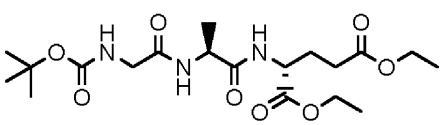


ジエチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタメート：酢酸エチル（５０ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｌ－アラニン（１．４５７ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＨＯＢｔ（１．０４０ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）およびＤＣＣ（１．５８９ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。３０分間撹拌した後に、中間体３（１．６７８ｇ、７ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、ＤＩＰＥＡ（３．０５ｍＬ、１７．５ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ）、およびＤＭＡＰ（触媒量）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌し、その後、ヘキサン（２０ｍＬ）を添加した。混合物を濾過し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの結晶性固形物としての対象化合物（２．１４９ｇ、収率：８２％）を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップで使用した。

【０２８１】

中間体６８

【化１２２】



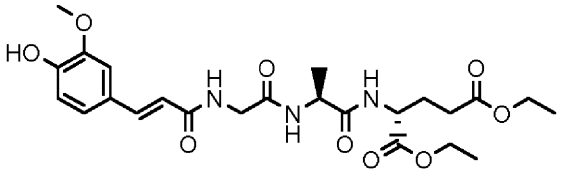
ジエチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタメート：中間体６７（１．８７２ｇ、５．０ｍｍｏｌ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、２０ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させた。同時に、ＨＯＢｔ（０．７４３ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＣＣ（１．１３５ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１

．１ｅｑ）、およびＤＭＡＰ（触媒量）を、酢酸エチル（３０ｍＬ）中の中間体２（０．９６３ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に添加した。３０分後に、酢酸エチル（２０ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（４．３５ｍＬ、２５．０ｍｍｏｌ、５ｅｑ）中の脱保護された中間体６７の溶液を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。ヘキサン（２０ｍＬ）を添加し、その後、混合物を濾過し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの結晶性固形物としての対象化合物（１．９３ｇ、収率：９０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 4H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (d, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 6H).

【０２８２】

中間体６９

【化１２３】



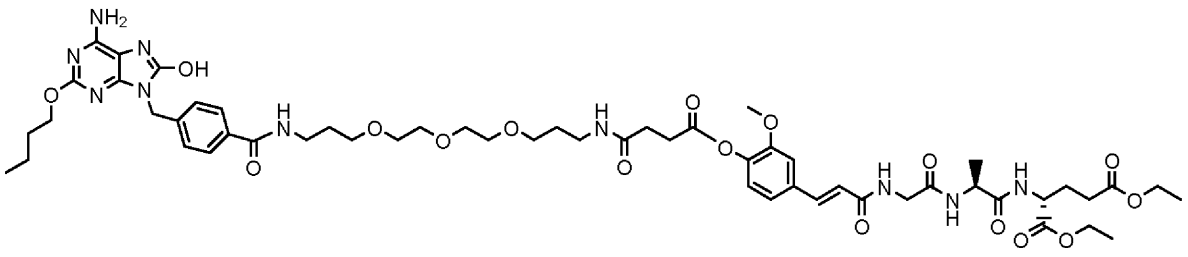
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）－グリシル－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタメート：中間体６８（１２９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、４ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させ、ＤＭＦ（３ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．２６１ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、ｔｒａｎｓ－フェルラ酸（６４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（４５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（６３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（６６ｍｇ、収率：４３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.22 -4.00 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 6H).

【０２８３】

化合物７０

ＳＧ１９８

【化１２４】



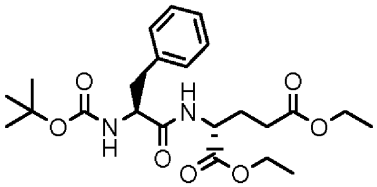
ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタメート：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体６０（４２ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２８μＬ、０．１６ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体６９（２７ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（２７ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌し、その後、これをＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで２回洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（３２ｍｇ、収率：５２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.46 - 8.31 (m, 2H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 6H), 3.85 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 10H), 3.32 - 3.23 (m, 4H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 4H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 4H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.24 (d, 3H), 1.21 - 1.11 (m, 6H), 0.95 - 0.84 (m, 3H).

【０２８４】

例１５：化合物ＳＧ１９９

中間体７１

【化１２５】

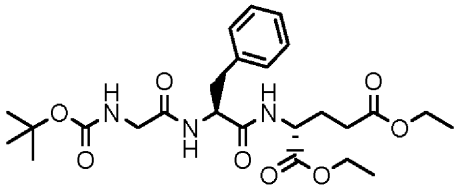


ジエチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－グルタメート：酢酸エチル（５０ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｌ－フェニルアラニン（２．０４３ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＨＯＢｔ（１．０４０ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）およびＤＣＣ（１．５８９ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。３０分間撹拌した後に、中間体３（１．６７８ｇ、７ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、ＤＩＰＥＡ（３．０５ｍＬ、１７．５ｍｍｏｌ、２．５ｅｑ）、およびＤＭＡＰ（触媒量）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌し、その後、ヘキサン（２０ｍＬ）を添加した。混合物を濾過し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの結晶性固形物としての対象化合物（２．３９７ｇ、収率：７６％）を得て、これを任意の更なる精製なしで次のステップで使用した。

【０２８５】

中間体７２

【化１２６】

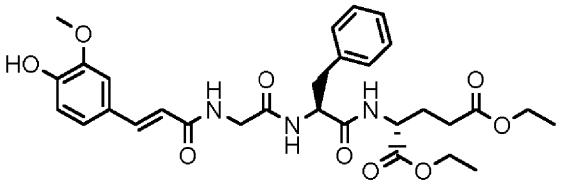


ジエチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－グルタメート：中間体７１（２．２５３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、２０ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させた。同時に、ＨＯＢｔ（０．７４３ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＣＣ（１．１３５ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、およびＤＭＡＰ（触媒量）を、酢酸エチル（３０ｍＬ）中の中間体２（０．９６３ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に添加した。３０分後に、酢酸エチル（２０ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（４．３５ｍＬ、２５．０ｍｍｏｌ、５ｅｑ）中の脱保護された中間体７１の溶液を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。ヘキサン（２０ｍＬ）を添加し、その後、混合物を濾過し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（１．９３ｇ、収率：７６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.20 (m, 5H), 6.76 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 4H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 - 1.23 (m, 6H).

【０２８６】

中間体７３

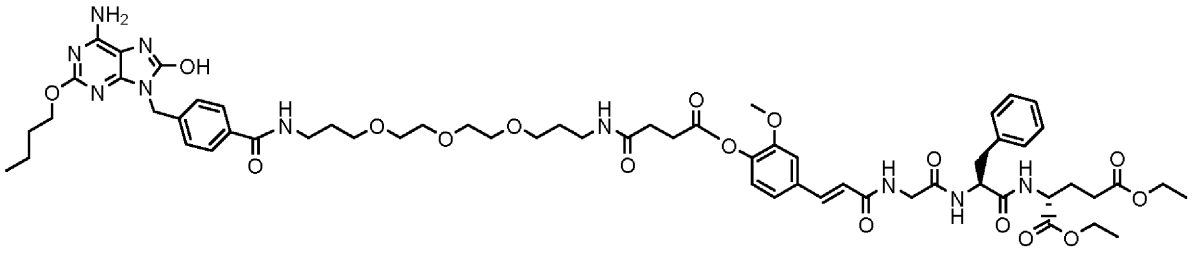
【化１２７】



ジエチル（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）－グリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－グルタメート：中間体７２（１５２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、４ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで３回共蒸発させ、ＤＭＦ（３ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．２６１ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、ｔｒａｎｓ－フェルラ酸（６４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（４５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（６３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（８４ｍｇ、収率：４８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 - 7.46 (m, 3H), 7.23 - 6.92 (m, 8H), 6.85 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.14 - 2.09(m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.83(m, 1H), 1.22-1.18 (m, 6H).

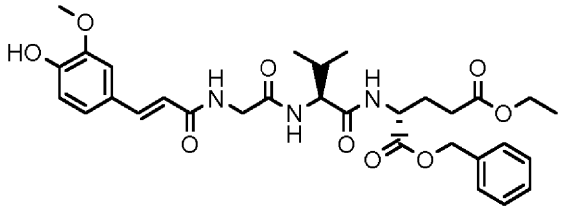
【０２８７】

化合物７４
ＳＧ１９９
【化１２８】



ジエチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－グルタメート：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体６０（４１ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２７μＬ、０．１５ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体７３（３０ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（２６ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌し、その後、これをＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで２回洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（１４ｍｇ、収率：２２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.51 - 8.36 (m, 2H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 4H), 7.54 - 7.30 (m, 5H), 7.29 - 7.07 (m, 6H), 6.81 (d, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.30 - 4.01 (m, 8H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 3.57 - 3.37 (m, 10H), 3.33 - 3.19 (m, 4H), 3.15 - 3.03 (m, 4H), 2.48 - 2.40 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 6H), 0.96 - 0.85 (m, 3H).

【０２８８】
例１６：化合物ＳＧ２００
中間体７５
【化１２９】



１－ベンジル５－エチル（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：中間体４２（１５６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１ｅｑ）をＴＦＡとＤＣＭとの氷冷撹拌混合物（１／５、４ｍＬ）に添加し、混合物を室温に温めた。３時間後に、溶媒を真空において蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで４回共蒸発させ、ＤＭＦ（３ｍＬ）中に溶解させた。溶液を氷で冷却した後に、ＤＩＰＥＡ（０．２６１ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ、５ｅｑ）、ｔｒａｎｓ－フェルラ酸（６４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＨＯＢｔ（４５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）、ＤＭＡＰ（触媒量）、およびＥＤＣ（６３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加し、得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチ

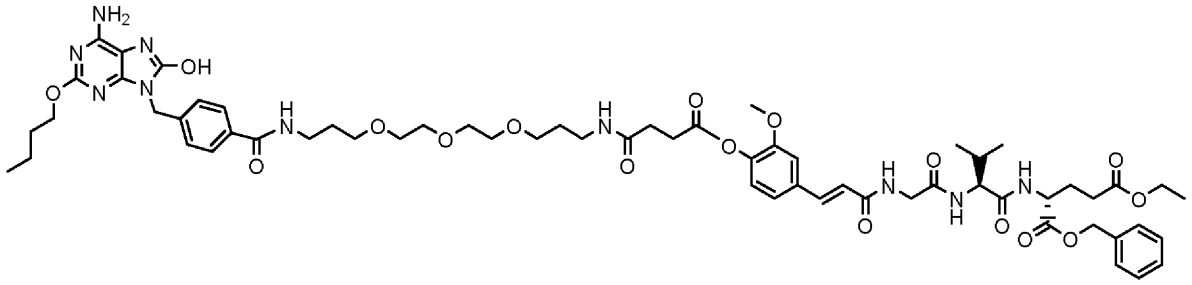
ル（３０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮して、白色の固形物としての対象化合物（８９ｍｇ、収率：５０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 6H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.11 (d, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.88 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (t, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.83 (t, 6H).

【０２８９】

化合物７６

ＳＧ２００

【化１３０】



１－ベンジル５－エチル（（Ｅ）－３－（４－（（１－（４－（（６－アミノ－２－ブトキシ－８－ヒドロキシ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）フェニル）－１，１７－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－２，１６－ジアザイコサン－２０－オイル）オキシ）－３－メトキシフェニル）アクリロイル）グリシル－Ｌ－バリル－Ｄ－グルタメート：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体６０（５８ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の氷冷撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（４７μＬ、０．２７ｍｍｏｌ、３ｅｑ）、中間体７５（５２ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１ｅｑ）、およびＣＯＭＵ（４２ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。得られた混合物をｒｔで１８時間撹拌し、その後、これをＤＣＭとイソプロパノールとの混合物（３／１、３０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ溶液（２×１５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×１５ｍＬ）、およびブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空において濃縮した。固体残留物をジエチルエーテルで２回洗浄して、オフホワイトの固形物としての対象化合物（３１ｍｇ、収率：２８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.32 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.47 - 7.29 (m, 9H), 7.17 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.13 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.91 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.54 - 3.23 (m, 14H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 4H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.93 - 0.80 (m, 9H).

【０２９０】

例１７：コンジュゲート化合物のインビトロ評価

ＰＢＭＣ細胞毒性アッセイ

本発明のＴＬＲ７およびＮＯＤ２コンジュゲート化合物を、がん細胞株に対する末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）の細胞毒性活性を活性化するそれらの能力について試験した。このアッセイにおけるＰＢＭＣの主なエフェクター分画は、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞であり、これは、異常細胞、特に腫瘍細胞およびウイルス感染細胞に対するそれらの直接的な細胞毒性活性を通じて、自然免疫系において重要な役割を果たす。以下に記載するフローサイトメトリーに基づく方法は、ＰＢＭＣおよびがん細胞を共インキュベーションして

、これらをカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（ＣＦＳＥ）によって前標識して、これらをエフェクター細胞と区別することによって、標的がん細胞株に対するＰＢＭＣ細胞毒性活性を測定する。試験される化合物によるエフェクター細胞の活性化が成功すると、標的細胞集団における細胞死の程度が高くなる。

【０２９１】

慢性骨髄性白血病Ｋ５６２および慢性Ｂ細胞白血病ＭＥＣ－１細胞株をアッセイにおける標的細胞として使用した。アッセイを実施する前に、両方の細胞株を少なくとも１０日間前培養した。標的細胞をＰＢＭＣに添加する直前に、標的細胞を、暗所にて３７℃で１５分間、２μＭのＣＦＳＥで染色した。次いで、細胞を培地で洗浄し、２００，０００個の細胞／ｍＬで再懸濁した。

【０２９２】

ＰＢＭＣは、Ficoll-Paque密度勾配溶液を用いた遠心分離によって全血から単離した。遠心分離後に、ＰＢＭＣをＰＢＳで２回洗浄し、４，０００，０００個の細胞／ｍＬで培地に再懸濁した。アッセイを実施するために、ＰＢＭＣを９６ウェルマイクロタイタープレートにウェル１個あたり４００，０００個の細胞で播種し、化合物の存在下において３７℃で２０時間、二重に培養した。

【０２９３】

化合物は、以下のように調製した：まず、コンジュゲート化合物のストック溶液を１ｍＭの濃度でＤＭＳＯにおいて調製した。次いで、培地中のコンジュゲート化合物の作業希釈液（The working dilutions）をＰＢＭＣに直接添加して、１μＭの最終的な濃度を確実にした。

【０２９４】

化合物の存在下でＰＢＭＣをインキュベーションした後に、エフェクター細胞対標的細胞の最終的な比を４０：１にするために、１０，０００個のＣＦＳＥ染色標的細胞を各ウェルに添加した。４時間の共インキュベーション後に、細胞をSYTOX（商標）Blue（Invitrogen）核酸染色液で染色し、フローサイトメトリーで分析した。死（SYTOX（商標）Blue染色陽性）標的細胞をＣＦＳＥ陽性集団から除外し、標的細胞集団内の死細胞の比率を得た。

【０２９５】

ＭＥＣ－１およびＫ５６２標的細胞に対するＰＢＭＣの細胞毒性活性を活性化するコンジュゲート化合物の能力は、図１および図２に示されている。ＳＧ４８、ＳＧ１４４、およびＲＨ３２は、本発明の試験されるコンジュゲート化合物であった。培地を対照として使用し、結果を対照に対する比率として示す。中間化合物ＳＧ８をデスムラミルペプチド型の既知のＮＯＤ２アゴニストとして用いた（Gobec et al. 2018）。中間化合物ＳＧ４３をプリン型の既知のＴＬＲ７アゴニストとして用いた（Akinbobuyi et al. 2016）。ＳＧ８およびＳＧ４３の組み合わせを用いて、ＮＯＤ２およびＴＬＲ７アゴニストの非コンジュゲート混合物に対してコンジュゲート化合物の活性を比較した。

【０２９６】

ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球に対するＢＭＤＣの抗原提示

Ｔリンパ球へのマウス骨髄由来樹状細胞（ＢＭＤＣ）の抗原提示に対する本発明のコンジュゲート化合物の効果を調べた。選択した化合物およびオボアルブミンでＢＭＤＣを前処置した後に、影響を受けたＴリンパ球の活性化および増殖の程度を検出することによって、ＣＤ４＋またはＣＤ８＋Ｔリンパ球のうちのいずれかへのオボアルブミンの抗原提示をフローサイトメトリーで観察した。

【０２９７】

ＢＭＤＣは、マウスの後肢から骨髄を採取することによって得た。次いで、採取した細胞を顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）の存在下で１０日間培養して、樹状細胞への分化を確実にした。ＢＭＤＣを９６ウェルマイクロタイタープレートにウェル１個あたり１０，０００個の細胞で播種し、コンジュゲート化合物およびオボアルブミン（５０μｇ／ｍＬ）を用いて３７℃で２０時間、二重に刺激した。この期間の後に

、上清を除去し、ＣＤ４＋Ｔリンパ球またはＣＤ８＋ＴリンパＴ球のうちのいずれかを添加した。

【０２９８】

化合物は、以下のように調製した：まず、コンジュゲート化合物のストック溶液を１ｍＭの濃度でＤＭＳＯにおいて調製した。次いで、培地中のコンジュゲート化合物の作業希釈物をＢＭＤＣに直接添加して、１ｎＭ～１μＭの範囲の最終的な濃度を確実にした。

【０２９９】

ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球は、それぞれＯＴ－ＩＩおよびＯＴ－Ｉトランスジェニックマウスの脾臓の単細胞懸濁液から得た。これらは、ＣＤ４またはＣＤ８共受容体と対になり、かつオボアルブミン抗原に特異的である、Ｔ細胞受容体を発現する。脾臓を採取した後に、ＣＤ４＋またはＣＤ８＋細胞画分をＭＡＣＳ分離技術（それぞれMiltenyi Biotec CD4+ T Cell Isolation KitまたはCD8+ T Cell Isolation Kit）で濃縮した。次いで、ＴリンパＴ球をＣＦＳＥで染色し、ウェル１個あたり５０，０００個の細胞でＢＭＤＣに添加した。

【０３００】

ＢＭＤＣおよびＴリンパＴ球を３７℃で７２時間共培養した後に、活性化されたＴリンパＴ球に特徴的なＣＤ２５の発現を測定することによって、ＴリンパＴ球の活性化をフローサイトメトリーで評価した。同時に、ＣＦＳＥ蛍光の強度を測定して、ＴリンパＴ球の増殖を評価した。図３および図４は、低いＣＦＳＥ蛍光強度を有するＣＤ２５陽性ＴリンパＴ球の比率を示しており、共培養期間に分裂した活性化されたＴリンパＴ球を表している。ＳＧ４８、ＳＧ１４４、およびＲＨ３２は、本発明の試験されるコンジュゲート化合物であった。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８をデスムラミルペプチド型の既知のＮＯＤ２アゴニストとして用いた（Gobec et al. 2018）。中間化合物ＳＧ４３をプリン型の既知のＴＬＲ７アゴニストとして用いた（Akinbobuyi et al. 2016）。ＳＧ８およびＳＧ４３の組み合わせを用いて、ＮＯＤ２およびＴＬＲ７アゴニストの非コンジュゲート混合物に対してコンジュゲート化合物の活性を比較した。

【０３０１】

図５および図６は、化合物ＳＧ４８およびＳＧ１４４を用いた実験についてのＣＤ２５陽性ＴリンパＴ球およびＣＦＳＥ低ＴリンパＴ球の用量依存的比率を示す。

【０３０２】

さらに、Ｔｈ１／Ｔｈ２／Ｔｈ１７サイトカインサイトメトリックビーズアレイ（BD Biosciences）を用いて、選択したサイトカインの濃度を細胞上清において測定した。図７Ａ～図７Ｇは、本発明の化合物（ＳＧ１４４）で前処置されたＢＭＤＣによるオボアルブミン提示に応答したＩＬ－２（図７Ａ）、ＩＬ－４（図７Ｂ）、ＩＬ－６（図７Ｃ）、ＩＬ－１０（図７Ｄ）、ＩＬ－１７Ａ（図７Ｅ）、ＩＦＮ－γ（図７Ｆ）、およびＴＮＦ（図７Ｇ）のＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔリンパ球分泌を示す。培地を陰性対照として使用した。ＬＰＳ（１μｇ／ｍＬ）を陽性対照として使用した。中間化合物ＳＧ８をデスムラミルペプチド型の既知のＮＯＤ２アゴニストとして用いた（Gobec et al. 2018）。中間化合物ＳＧ４３をプリン型の既知のＴＬＲ７アゴニストとして用いた（Akinbobuyi et al. 2016）。ＳＧ８およびＳＧ４３の組み合わせを用いて、ＮＯＤ２およびＴＬＲ７アゴニストの非コンジュゲート混合物に対してコンジュゲート化合物の活性を比較した。

【０３０３】

本明細書で引用した参考文献

本明細書で引用した特許文書

国際公開第２００６／１１７６７０号、Jones

国際公開第２００７／０２４７０７号、Carson

国際公開第２００８／００４９４８号、Cook

国際公開第２０１０／０９３４３６号、Carson

国際公開第２０１０／０１８１３４号、Bazin-Lee
国際公開第２０１１／１３４６６８号、Maj
国際公開第２０１２／０３８０５８号、Holldack
国際公開第２０１９／２０９８１１号、Purandare
国際公開第２０１９／０３５９６９号、Young
国際公開第２０１９／０３６０２３号、Poudel
国際公開第２０１９／０３５９７１号、He
国際公開第２０１９／１９７５９８号、Bazin-Lee

本明細書で引用した非特許文献

AKINBOBUYI, B. et al. Facile syntheses of functionalized toll-like receptor 7 agonists. Tetrahedron Lett. 2015. vol. 56, 458-460

AKINBOBUYI, B. et al. Synthesis and immunostimulatory activity of substituted TLR7 agonists. Bioorganic Med. Chem. Lett. 2016. vol. 26, 4246-4249

ASANO, J. et al. Nucleotide Oligomerization Binding Domain-Like Receptor Signaling Enhances Dendritic Cell-Mediated Cross-Priming In Vivo. J. Immunol. 2010. vol. 184, 736-745

BUMGARDNER, S.A. et al. Nod2 is required for antigen-specific humoral responses against antigens orally delivered using a recombinant Lactobacillus vaccine platform. PLoS One 2018. vol. 13, 1-23

COONEY, R. et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. Nat. Med. 2010. vol. 16, 90-97

GOBEC, M. et al. Structural requirements of acylated Gly-l-Ala-d-Glu analogs for activation of the innate immune Receptor NOD2. Eur. J. Med. Chem. 2016. vol. 116, 1-12

GOBEC, M. et al. Discovery of nanomolar desmuramylpeptide agonists of the innate immune receptor nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2) possessing immunostimulatory properties. J. Med. Chem. 2018. vol. 61, 2707-2724

GUTJAHR, A. et al. Cutting Edge: A Dual TLR2 and TLR7 Ligand Induces Highly Potent Humoral and Cell-Mediated Immune Responses. J. Immunol. 2017. vol. 198, 4205-4209

GUTJAHR, A. et al. Triggering Intracellular Receptors for Vaccine Adjuvantation. Trends Immunol. 2016. vol. 37, 573-587

HEMMI, H. et al. Small-antiviral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. Nat. Immunol. 2002. vol. 3, 196-200

JACKSON, E.M. et al. Intranasal vaccination with murabutide enhances humoral and mucosal immune responses to a virus-like particle vaccine. PLoS One 2012. vol. 7

JAKOPIN, Z. Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) inhibitors: A rational approach toward inhibition of NOD signaling pathway. J. Med. Chem. 2014. vol. 57, 6897-6918

JAKOPIN, Z. et al. Immunomodulatory properties of novel nucleotide oligomerization domain 2 (Nod2) agonistic desmuramyldipeptides. J. Med. Chem. 2012. vol. 55, 6478-6488

JONES, P. et al. Discovery of a highly potent series of TLR7 agonists. Bioorganic Med. Chem. Lett. 2011. vol. 21, 5939-5943

KOBAYASHI, K.S. et al. Nod2-dependent regulation of innate and adap

tive immunity in the intestinal tract. Science (80-.). 2005. vol. 307, 731-734

KOBOLD, S. et al. Modes of action of TLR7 agonists in cancer therapy. Immunotherapy 2014. vol. 6, 1085-1095

KURIMOTO, A. et al. Synthesis and biological evaluation of 8-oxoadenine derivatives as toll-like receptor 7 agonists introducing the antedrug concept. J. Med. Chem. 2010. vol. 53, 2964-2972

KURIMOTO, A. et al. Synthesis and evaluation of 2-substituted 8-hydroxyadenines as potent interferon inducers with improved oral bioavailabilities. Bioorganic Med. Chem. 2004. vol. 12, 1091-1099

LEE, J. et al. Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: Activation of toll-like receptor 7. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2003. vol. 100, 6646-6651

MADAN-LALA, R. et al. Combinatorial Delivery of Dual and Triple TLR Agonists via Polymeric Pathogen-like Particles Synergistically Enhances Innate and Adaptive Immune Responses. Sci. Rep. 2017. vol. 7, 14-16

MANCINI, R.J. et al. Covalently Coupled Immunostimulant Heterodimers. Angew. Chemie - Int. Ed. 2014. vol. 53, 189-192

MORRIS, S. et al. Autophagy-Mediated Dendritic Cell Activation Is Essential for Innate Cytokine Production and APC Function with Respiratory Syncytial Virus Responses. J. Immunol. 2011. vol. 187, 3953-3961

NABERGOJ, S. et al. Harnessing the untapped potential of nucleotide-binding oligomerization domain ligands for cancer immunotherapy. Med. Res. Rev. 2019. vol. 39, 1447-1484

NAKAMURA, T. et al. Synthesis and evaluation of 8-oxoadenine derivatives as potent Toll-like receptor 7 agonists with high water solubility. Bioorganic Med. Chem. Lett. 2013. vol. 23, 669-672

PAVOT, V. et al. Cutting Edge: New Chimeric NOD2/TLR2 Adjuvant Drastically Increases Vaccine Immunogenicity. J. Immunol. 2014. vol. 193, 5781-5785

THAISS, C.A. et al. Integration of Innate Immune Signaling. Trends Immunol. 2016. vol. 37, 84-101

TOM, J.K. et al. Applications of Immunomodulatory Immune Synergies to Adjuvant Discovery and Vaccine Development. Trends Biotechnol. 2019. vol. 37, 373-388

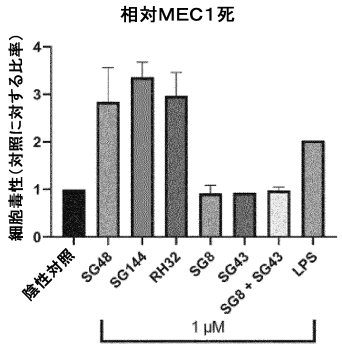
TRAN, T.D. et al. Design and optimisation of orally active TLR7 agonists for the treatment of hepatitis C virus infection. Bioorganic Med. Chem. Lett. 2011. vol. 21, 2389-2393

TRAVASSOS, L.H. et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. Nat. Immunol. 2010. vol. 11, 55-62

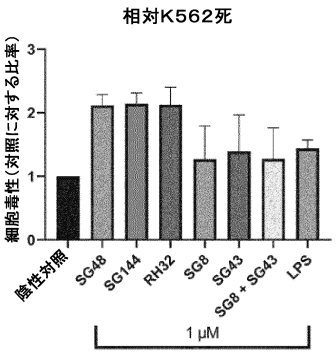
VIDAL, V. et al. Enhanced maturation and functional capacity of monocyte-derived immature dendritic cells by the synthetic immunomodulator Murabutide. Immunology 2001. vol. 103, 479-48

【図面】

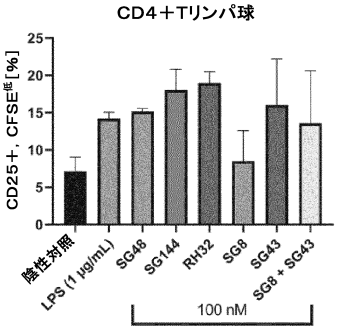
【図１】



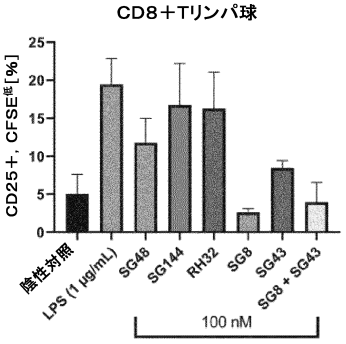
【図２】



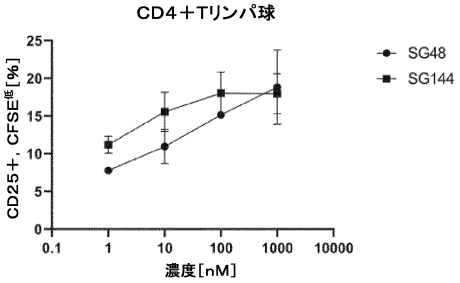
【図３】



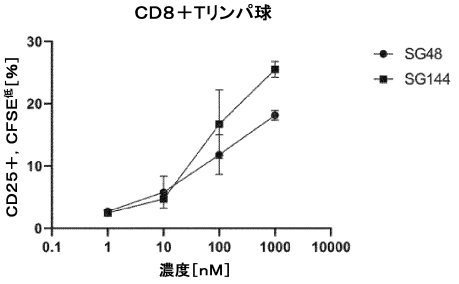
【図４】



【図５】



【図６】



【図７Ａ】

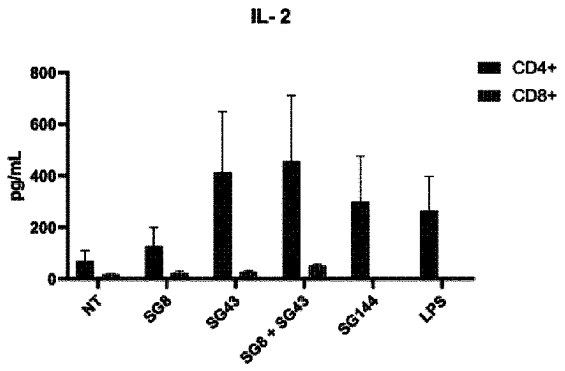


Figure 7A

【図７Ｂ】

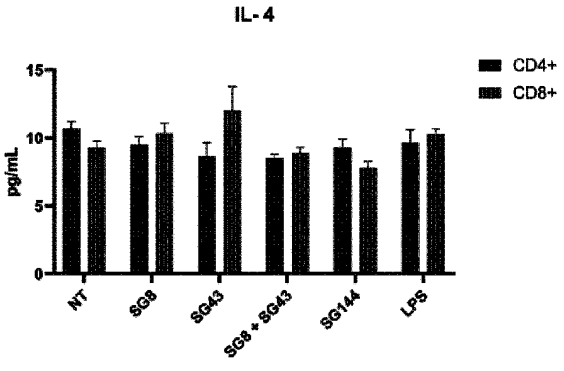


Figure 7B

【図７Ｃ】

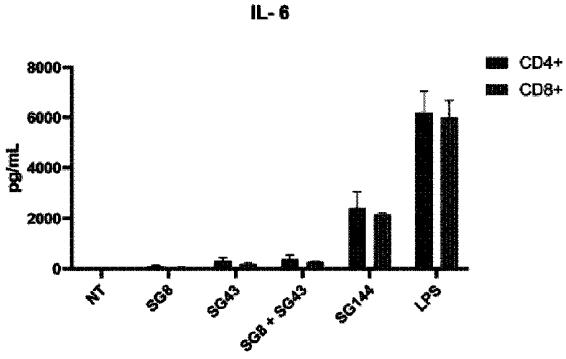


Figure 7C

【図７Ｄ】

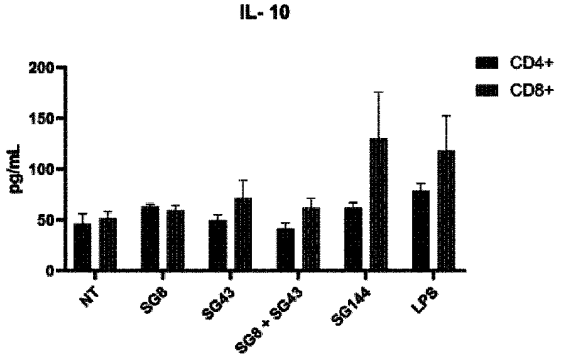


Figure 7D

【図７Ｅ】

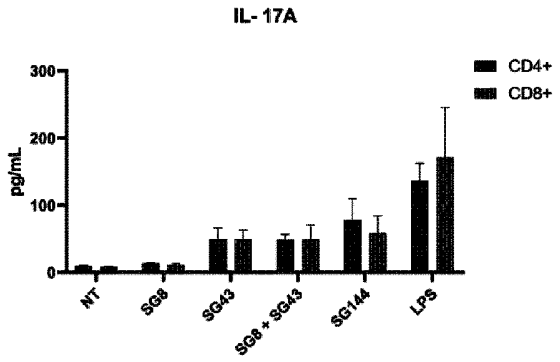


Figure 7E

【図７Ｆ】

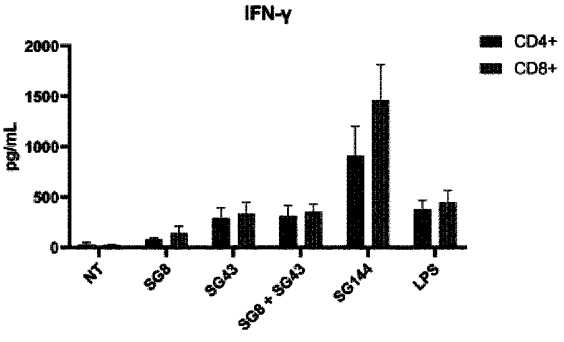


Figure 7F

【図７Ｇ】

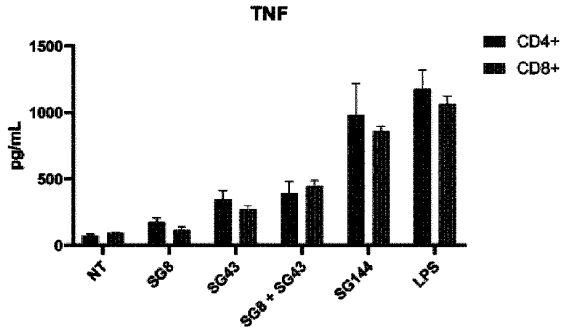


Figure 7G

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/079141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/55 A61P37/04
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUTJAHR ALICE ET AL: "New chimeric TLR7/NOD2 agonist is a potent adjuvant to induce mucosal immune responses", EBIOMEDICINE, vol. 58, 30 July 2020 (2020-07-30), pages 102922-1-102922-9, XP055819078, ISSN: 2352-3964, DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102922 abstract page 2, left-hand column page 3; figure 1 page 4, right-hand column - page 7, left-hand column ----- -/--	1-28

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 January 2022	01/02/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Dullaart, Anwyn

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/079141

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Naorem Naorem Nihesh ET AL: "Spatially organized pattern recognition receptor tri- agonists: NOD2 agonist in combination with two TLR agonists Submission", Abstracts of Papers, 257th ACS National Meeting & Exposition, Orlando, FL, United States, Mar. 31-Apr. 4, 2019, 2019, pages BIOL-0150, XP055819885, Retrieved from the Internet: URL:https://www.morressier.com/article/spatially-organized-pattern-recognition-receptor-triagonists-nod2-agonist-combination-two-tlr-agonists/5fc645232d78d1fec467602a [retrieved on 2021-06-30] abstract -----	1-28
X	PASSLICK DAVID ET AL: "Delivering all in one: Antigen-nanocapsule loaded with dual adjuvant yields superadditive effects by DC-directed T cell stimulation", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 289, 10 November 2018 (2018-11-10), pages 23-34, XP055819099, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.09.008 abstract figure 1 page 29, paragraph Conclusion -----	1-28
X	UEHARA A. ET AL: "Muramyldipeptide and diaminopimelic acid-containing desmuramylpeptides in combination with chemically synthesized Toll-like receptor agonists synergistically induced production of interleukin-8 in a NOD2- and NOD1-dependent manner, respectively, in human monocytic cells in culture", CELLULAR MICROBIOLOGY, vol. 7, no. 1, 2005, pages 53-61, XP055818641, ISSN: 1462-5814, DOI: 10.1111/j.1462-5822.2004.00433.x abstract page 54 - page 56 ----- -/--	1-28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/079141

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHWARZ HARALD ET AL: "TLR8 and NOD signaling synergistically induce the production of IL-1[beta] and IL-23 in monocyte-derived DCs and enhance the expression of the feedback inhibitor SOCS2", IMMUNOBIOLOGY, vol. 218, no. 4, 26 June 2012 (2012-06-26), pages 533-542, XP028991255, ISSN: 0171-2985, DOI: 10.1016/J.IMBIO.2012.06.007 abstract figures page 540 - page 541 -----	1-28
X	LYUDMILA LYAKH ET AL: "Regulation of interleukin-12/ interleukin-23 production and the T-helper 17 response in humans", IMMUNOLOGICAL REVIEWS, vol. 226, 2008, pages 112-131, XP007915672, ISSN: 0105-2896 abstract page 120, right-hand column - page 122, left-hand column figures -----	1-28

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*31/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/10		
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｐ	*33/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/02		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*37/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	

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

(74)代理人 100134315
弁理士 永島 秀郎
(74)代理人 100162880
弁理士 上島 類
(72)発明者 ジーガ ジャコピン
スロヴェニア共和国 １０００ リュブリャナ，コングレスニ ツルグ １２ ケア・オブ ユニヴェルザ ヴィ リュブリャナ
(72)発明者 サモ グゼリ
スロヴェニア共和国 １０００ リュブリャナ，コングレスニ ツルグ １２ ケア・オブ ユニヴェルザ ヴィ リュブリャナ

Ｆターム（参考） 4C076 CC06 CC07 CC27 CC32 CC34 CC35 DD39 EE23 EE59
4C084 AA01 AA02 AA07 BA01 BA08 BA15 BA23 CA59 NA05 NA14 ZB091 ZB092 ZB261 ZB262 ZB331 ZB332 ZB351 ZB352 ZB381 ZB382 ZC411 ZC412
4C085 AA38 EE06 FF13 FF17
4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 NA05 NA14 ZB09 ZB26 ZB33 ZB35 ZB38 ZC41
4H045 AA10 AA30 BA12 EA20 FA74