

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-516916

(P2018-516916A)

(43) 公表日 平成30年6月28日 (2018. 6. 28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12 C S P	4 C O 6 3
C07D 498/04 (2006.01)	C O 7 D 498/04 1 1 2 T	4 C O 7 2
C07D 498/18 (2006.01)	C O 7 D 498/18	4 C O 8 4
C07D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12	4 C O 8 6
A61K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 79 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-561798 (P2017-561798)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月2日 (2016. 6. 2)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年1月29日 (2018. 1. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/062437
 (87) 国際公開番号 W02016/193332
 (87) 国際公開日 平成28年12月8日 (2016. 12. 8)
 (31) 優先権主張番号 1550735-3
 (32) 優先日 平成27年6月5日 (2015. 6. 5)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 313007002
 グラクトーン ファーマ デベロップメント アーベー
 スウェーデン国 エスー252 20 ヘルシングボリ クラガタン 8
 (74) 代理人 100118256
 弁理士 小野寺 隆
 (74) 代理人 100166338
 弁理士 関口 正夫
 (72) 発明者 ヨハンソン マルティン
 カナダ国 オンタリオ州 ケー9エイチ
 1 ダブリュー ピーターバラ マーク ス
 トリート 495

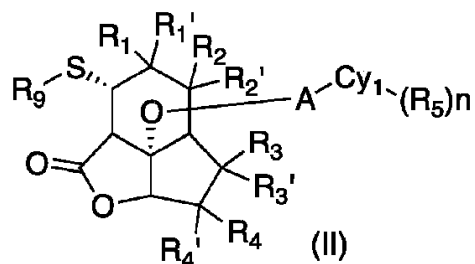
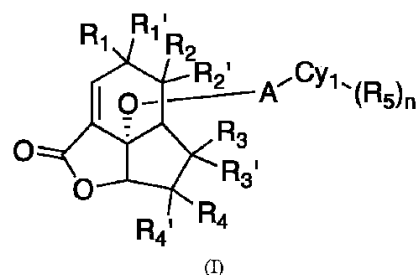
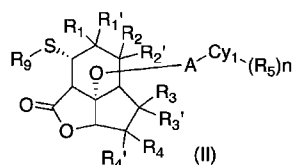
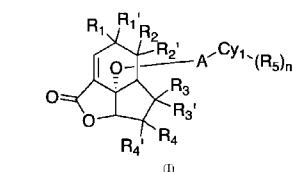
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ガリエラクトンのエーテル類似体

(57) 【要約】

ガリエラクトンのエーテル類似体、その類似体を調製する方法、およびがんの治療におけるその類似体の使用が開示される。その類似体は式 (I) または (II) によるものである。

【化1】



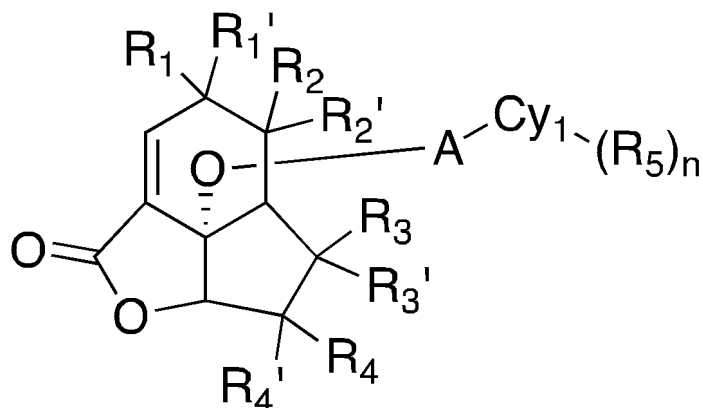
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基、電荷を帯びていないプロトン化された形態にある酸、薬学的に許容可能な付加塩、溶媒和物、その塩の溶媒和物、純粋なジアステレオマー、純粋な鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、非ラセミ混合物、2つのヘテロ原子の間の水素移動から生じる対応する互変異性体および／またはケト-エノール互変異性から生じる対応する互変異性体としての、式(I)による化合物

【化1】



(I)

(式中、

R₁ および R₁' は、H、C 1-5 アルキル、C 1-5 フルオロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、-OH、OC 1-5 アルキル、C 1-5 アルキレンOH、C 1-5 アルキレンOC 1-5 アルキル、C 3-8 非芳香族炭素環、OC 1-5 フルオロアルキル、C 1-3 アルキレンOC 1-5 フルオロアルキル、OC(O)C 1-5 アルキル、C 1-3 アルキレンOC(O)C 1-5 アルキル、OC 2-3 アルキレンNH₂、OC 2-3 アルキレンNH(C 1-5 アルキル)、OC 2-3 アルキレンN(C 1-5 アルキル)₂ (ここでC 1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、-NH₂、-NH(C 1-5 アルキル)、C 1-3 アルキレンNH₂、C 1-3 アルキレンNH(C 1-5 アルキル)、-N(C 1-5 アルキル)₂ (ここでC 1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1-3 アルキレンN(C 1-5 アルキル)₂ (ここでC 1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、NHC(O)C 1-5 アルキル、N(C 1-5 アルキル)C(O)C 1-5 アルキル、C 1-3 アルキレンNHC(O)C 1-5 アルキル、C 1-3 アルキレンN(C 1-5 アルキル)C(O)C 1-5 アルキル、

NHアリール、C 1-3 アルキレンNHアリール (ここでアリールは、置換されていないか、またはC 1-5 アルキル、C 1-5 フルオロアルキル、ハロ、-OH、OC 1-5 アルキル、C 1-5 アルキレンOH、C 1-5 アルキレンOC 1-5 アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH(C 1-5 アルキル)、およびN(C 1-5 アルキル)₂ (ここでC 1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基によって置換されている)、

NHヘテロアリール、C 1-3 アルキレンNHヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、またはC 1-5 アルキル、C(O)NH₂、C(O)NHC 1-5 アルキル、C 1-3 アルキレンC(O)NH₂、C 1-3 アルキレンC(O)NHC 1-5 アルキル、C(O)N(C 1-5 アルキル)₂ (ここでC 1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1-3 アルキレンC(O)N(C 1-5 アルキル)₂ (ここでC 1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C(O)N(C 4-5 アルキレン)、C 1-3 アルキレンC(O)N(C 4-5 アルキレン)、C(O)OH、C(O)OC 1-5 アルキル、C 1-3 アルキレンC(O)OH、C 1-3 アルキレンC(O)OC 1-

5 アルキル、および 3 員から 8 員の非芳香族複素環から独立して選択される 1 つもしくは複数によって置換されている)、

アリール、C 1-3 アルキレン-アリール (ここでアリールは、置換されていないか、または C 1-5 アルキル、C 1-5 フルオロアルキル、ハロ、-OH、OC 1-5 アルキル、C 1-5 アルキレンOH、C 1-5 アルキレンOC 1-5 アルキル、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NH (C 1-5 アルキル)、および N (C 1-5 アルキル)₂ (ここで C 1-5 アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

ヘテロアリール、C 1-3 アルキレン-ヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは 5 員または 6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、または C 1-5 アルキル基、ハロ、シアノ、-CH₂-シアノ、-SH、SC 1-5 アルキル、SO₂H、SO₂C 1-5 アルキル、C 1-3 アルキレンSO₂H、C 1-3 アルキレンSO₂C 1-5 アルキル、ニトロ、C (O)H、C (O)C 1-C 5 アルキル、C (O)C 1-C 5 フルオロアルキル、NH SO₂C 1-C 5 アルキル、N (C 1-C 3 アルキル) SO₂C 1-C 5 アルキル、NH SO₂C 1-5 フルオロアルキル、および N (C 1-C 5 アルキル) SO₂C 1-5 フルオロアルキルから独立して選択される 1 つもしくは複数によって置換されている)、

-SH、-SC 1-5 アルキル、C 1-5 アルキレン-SH、C 1-5 アルキレン-SC 1-5 アルキル、SC 1-5 フルオロアルキル、C 1-5 アルキレンSC 1-5 フルオロアルキル、SO₂C 1-5 アルキル、C 1-5 アルキレン-SO₂C 1-5 アルキル、SO₂C 1-5 フルオロアルキル、C 1-5 アルキレン-SO₂C 1-5 フルオロアルキル、SO₂NH₂、SO₂NH (C 1-5 アルキル)、SO₂N (C 1-5 アルキル)₂ (ここで C 1-5 アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい)、C 1-5 アルキレンSO₂NH₂、C 1-5 アルキレンSO₂NH (C 1-5 アルキル)、C 1-5 アルキレンSO₂N (C 1-5 アルキル)₂ (ここで C 1-5 アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい)、

SO₂NHアリール、C 1-5 アルキレンSO₂NHアリール (ここでアリールは、置換されていないか、または C 1-5 アルキル、C 1-5 フルオロアルキル、ハロ、-OH、OC 1-5 アルキル、C 1-5 アルキレンOH、C 1-5 アルキレンOC 1-5 アルキル、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NH (C 1-5 アルキル)、および N (C 1-5 アルキル)₂ (ここで C 1-5 アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

SO₂N (C 1-5 アルキル)アリール、および C 1-5 アルキレンSO₂N (C 1-5 アルキル)アリール (ここでアリールは、置換されていないか、または C 1-5 アルキル、C 1-5 フルオロアルキル、ハロ、-OH、OC 1-5 アルキル、C 1-5 アルキレンOH、C 1-5 アルキレンOC 1-5 アルキル、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NH (C 1-5 アルキル) および N (C 1-5 アルキル)₂ (ここで C 1-5 アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)

からなる群から独立して選択され、

R₂、R₂'、R₃ および R₃' は、各々、H、ハロ、-OH、C 1-5 アルキル および C 1-5 フルオロアルキルからなる群から独立して選択され、

R₄ および R₄' は、H、C 1-5 アルキル、アリール および CH₂アリールからなる群から独立して選択され、

A は、結合、C 1-C 5 アルキレンまたは NR₁₀ からなる群から選択され、

R₁₀ は、H または C 1-C 3 アルキルであり、

Cy₁ は、アリール、ヘテロアリール、非芳香族炭素環、および非芳香族複素環からなる群から選択される環であり、

R₅ は、C 1-8 アルキル、C 1-5 ハロアルキル、ハロ、シアノ、-CH₂-シアノ、-OH、OC 1-5 アルキル、C 1-8 アルキレンOC 1-5 アルキル、O-アリール

10

20

30

40

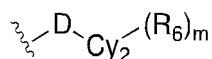
50

、C 1－8アルキレン－O－アリール、－SH、SC 1－5アルキル、SO₂H、SO₂C 1－5アルキル、C 1－3アルキレンSO₂H、C 1－3アルキレンSO₂C 1－5アルキル、OC 1－3フルオロアルキル、C 1－3アルキレンOC 1－3フルオロアルキル、NH₂、NH(C 1－3アルキル)、C 1－3アルキレン－NH₂、C 1－3アルキレンNH(C 1－3アルキル)、N(C 1－5アルキル)₂(ここでC 1－5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1－3アルキレンN(C 1－5アルキル)₂(ここでC 1－5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C(O)OH、C(O)OC 1－5アルキル、C 1－3アルキレンC(O)OH、C 1－3アルキレンC(O)OC 1－5アルキル、OC(O)H、OC(O)C 1－5アルキル、C 1－3アルキレンOC(O)H、C 1－3アルキレンOC(O)C 1－5アルキル、NHC(O)H、NHC(O)C 1－5アルキル、N(C 1－3アルキル)C(O)H、N(C 1－3アルキル)C(O)C 1－5アルキル、C 1－3アルキレンNHC(O)H、C 1－3アルキレンNHC(O)C 1－5アルキル、C 1－3アルキレンN(C 1－3アルキル)C(O)H、C 1－3アルキレンN(C 1－3アルキル)C(O)C 1－5アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C 1－3アルキル)、C 1－3アルキレンC(O)NH₂、C 1－3アルキレンC(O)NH(C 1－3アルキル)、C(O)N(C 1－5アルキル)₂(ここでC 1－5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1－3アルキレンC(O)N(C 1－5アルキル)₂(ここでC 1－5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、ニトロ、C(O)H、C(O)C 1－C 5アルキル、NH SO₂C 1－C 3アルキル、N(C 1－C 3アルキル)SO₂C 1－C 3アルキル、NH SO₂C 1－C 3フルオロアルキル、N(C 1－C 3アルキル)SO₂C 1－C 3フルオロアルキル、OC 2－C 3アルキレンNH₂、OC 2－C 3アルキレンNH(C 1－C 3アルキル)、OC 2－C 3アルキレンN(C 1－C 3アルキル)₂(ここでC 1－3アルキルは同じであっても、異なってもよい)、および

10

20

【化 2】



(式中、

Dは、結合、C 1－3アルキレン、O－C 1－3アルキレン、C 1－3アルキレン－O－C 1－3アルキレン、OC(O)C 1－3アルキレン、C 1－3アルキレン－OC(O)－C 1－3アルキレン、C(O)OC 1－3アルキレン、C 1－3アルキレン－C(O)O－C 1－3アルキレン、C(O)N(H)(C 1－3アルキレン)、C(O)N(C 1－3アルキル)(C 1－3アルキレン)、C 1－3アルキレン－C(O)N(H)(C 1－3アルキレン)、C 1－3アルキレン－C(O)N(C 1－3アルキル)(C 1－3アルキレン)、N(H)C(O)C 1－3アルキレン、N(C 1－3アルキル)C(O)C 1－3アルキレン、C 1－3アルキレン－N(H)C(O)C 1－3アルキレン、C 1－3アルキレン－N(C 1－3アルキル)C(O)C 1－3アルキレン、－NH SO₂－、－SO₂NH－、SO₂、SO、C(O)、C 1－3アルキレン－C(O)、C(O)C 1－3アルキレン、C 1－3アルキレンC(O)C 1－3アルキレン、NH、N(C 1－3アルキル)、NH－C 1－3アルキレン、N(C 1－3アルキル)－C 1－3アルキレン、C 1－3アルキレン－NH、C 1－3アルキレン－N(C 1－3アルキル)、C 1－3アルキレン－NH－C 1－3アルキレン、C 1－3アルキレン－N(C 1－3アルキル)－C 1－3アルキレン、およびSからなる群から選択され、

30

40

Cy 2は、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、フェニル、3員から8員非芳香族複素環またはC 3－8非芳香族炭素環であり、

mは、0、1、2、3、4および5からなる群から選択される整数であり、

R₆は、オキソ、C 1－5アルキル、C 1－5フルオロアルキル、ハロ、シアノ、－CH₂－シアノ、－OH、OC 1－5アルキル、C 1－5アルキレン－OH、C 1－5アルキレンOC 1－5アルキル、－SH、SC 1－5アルキル、SO₂H、SO₂C 1－5ア

50

ルキル、C 1－3アルキレンSO₂H、C 1－3アルキレンSO₂C 1－5アルキル、O
 C 1－3フルオロアルキル、C 1－3アルキレンOC 1－3フルオロアルキル、NH₂、
 NH (C 1－3アルキル)、C 1－3アルキレン－NH₂、C 1－3アルキレン－NH (C
 1－3アルキル)、N (C 1－5アルキル)₂ (ここでC 1－5アルキルは同じであっ
 ても、異なっているいてもよい)、C 1－3アルキレンN (C 1－5アルキル)₂ (ここでC
 1－5アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい)、C (O)OH、C (O)OC
 1－5アルキル、C 1－3アルキレン－C (O)OH、C 1－3アルキレン－C (O)O
 C 1－5アルキル、OC (O)H、OC (O)C 1－5アルキル、C 1－3アルキレン－
 OC (O)H、C 1－3アルキレン－OC (O)C 1－5アルキル、NHC (O)H、N
 HC (O)C 1－3アルキル、N (C 1－3アルキル)C (O)H、N (C 1－3アルキル)C (O)C 1－3アルキル、C 1－3アルキレン－NHC (O)H、C 1－3アルキレン－NHC (O)C 1－3アルキル、C 1－3アルキレン－N (C 1－3アルキル)C (O)H、C 1－3アルキレン－N (C 1－3アルキル)C (O)C 1－3アルキル、C (O)NH₂、C (O)NH (C 1－3アルキル)、C 1－3アルキレン－C (O)NH₂、C 1－3アルキレン－C (O)NH (C 1－3アルキル)、C (O)N (C 1－5アルキル)₂ (ここでC 1－5アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい)、C 1－3アルキレンC (O)N (C 1－5アルキル)₂ (ここでC 1－5アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい)、C (O)N (C 4－5アルキレン)、C 1－3アルキレンC (O)N (C 4－5アルキレン)、ニトロ、C (O)H、C (O)C 1－C 5アルキル、C (O)C 1－C 3フルオロアルキル、NH SO₂C 1－C 3アルキル、N (C 1－C 3アルキル)SO₂C 1－C 3アルキル、NH SO₂C 1－C 3フルオロアルキル、N (C 1－C 3アルキル)SO₂C 1－C 3フルオロアルキル、OC 2－C 3アルキレンNH₂、OC 2－C 3アルキレンNH (C 1－C 3アルキル)、およびOC 2－C 3アルキレンN (C 1－C 3アルキル)₂ (ここでC 1－3アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい)から独立して選択されるか、または

10

20

2つのR 6が存在する場合、各R 6は結合してC y 2と縮合環またはスピロ環を形成する)

からなる群から独立して選択され、

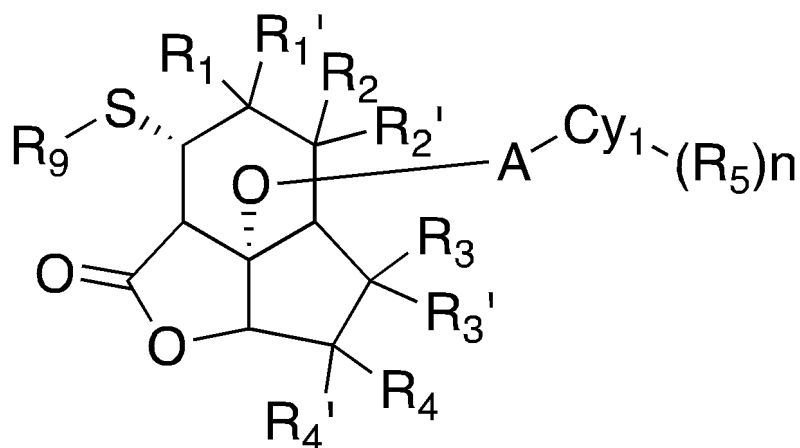
nは、0、1および2からなる群から選択される整数である)。

【請求項2】

30

遊離塩基、電荷を帯びていないプロトン化された形態にある酸、薬学的に許容可能な付加塩、溶媒和物、その塩の溶媒和物、純粋なジアステレオマー、純粋な鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、非ラセミ混合物、2つのヘテロ原子の間の水素移動から生じる対応する互変異性体および／またはケト－エノール互変異性から生じる対応する互変異性体としての、式 (I I) による化合物

【化 3】



10

(II)

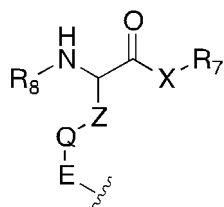
(式中、

R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 A 、 Cy_1 、 R_5 および n は、請求項 1 において上記のように定義され、

R_9 は、式 (III) による部分である

20

【化 4】



(III)

30

(式中、波線は式 (I) における硫黄原子との結合点を示し、

Z は、 $C1-5$ アルキレンであり、

Q は、結合、フェニレン、またはヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは 5 員または 6 員ヘテロアリーレンであり、

E は、結合または $C1-5$ アルキレンであり、

X は、 NH 、 $NC1-C5$ アルキルまたは「 O 」(酸素) からなる群から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C10$ アルキル、 $C1-5$ アルキレン $N(C1-5$ アルキル) $_2$ (ここで $C1-5$ アルキルは同じであっても、異なってもよい)、

アリール、 $C1-3$ アルキレン-アリール (ここでアリールは、置換されていないか、または $C1-5$ アルキル、 $C1-5$ フルオロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC1-5$ アルキル、 $C1-5$ アルキレン OH 、 $C1-5$ アルキレン $OC1-5$ アルキル、ニトロ、シアノ、 NH_2 、 $NH(C1-5$ アルキル)、および $N(C1-5$ アルキル) $_2$ (ここで $C1-5$ アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

40

$C1-3$ アルキレンヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは、5 員または 6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、または $C1-5$ アルキル基、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から選択されるアミノ酸残基 (ここでアミノ酸残基はアミノ酸残基の N 末端にお

50

いて式 (I I I) による部分に結合し、任意に C 末端において C 1 - 5 一価アルカノールでエステル化されている)、ならびにジ-、トリ-またはテトラペプチド残基(ここで前記ペプチド残基におけるアミノ酸残基はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から独立して選択され、ペプチド残基はペプチドの N 末端において式 (I I I) による部分に結合し、任意に C 末端において C 1 - 5 一価アルカノールでエステル化されている)から独立して選択される 1 つもしくは複数によって置換されている)

からなる群から選択され、但し、R 7 は、X が「O」(酸素)である場合、H とすることはできず、

R 8 は、

C (O) C 1 - C 6 アルキル、C (O) O C 1 - C 6 アルキル、

C (O) - アリール、C (O) C 1 - 3 アルキレン-アリール(ここでアリールは、置換されていないか、または C 1 - 5 アルキル、C 1 - 5 フルオロアルキル、ハロ、-OH、-O C 1 - 5 アルキル、C 1 - 5 アルキレンOH、C 1 - 5 アルキレンO C 1 - 5 アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH (C 1 - 5 アルキル)、および N (C 1 - 5 アルキル)₂(ここで C 1 - 5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

C (O) - ヘテロアリール、C (O) C 1 - 3 アルキレン-ヘテロアリール(ここで前記ヘテロアリールは 5 員または 6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、または C 1 - 5 アルキル基、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸残基(ここでアミノ酸残基はアミノ酸残基の C 末端において式 (I I I) による部分に結合し、アミノ酸残基は任意に N-アシル化され、前記アシル基は、C (O) C 1 - C 6 アルキル、C (O) - アリール、および C (O) C 1 - 3 アルキレン-アリールからなる群から選択され、アリールは、置換されていないか、または C 1 - 5 アルキル、C 1 - 5 フルオロアルキル、ハロ、-OH、-O C 1 - 5 アルキル、C 1 - 5 アルキレンOH、C 1 - 5 アルキレンO C 1 - 5 アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH (C 1 - 5 アルキル)、および N (C 1 - 5 アルキル)₂(ここで C 1 - 5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)から独立して選択される 1 つもしくは複数によって置換されている)、ならびに

ジ-、トリ-またはテトラペプチド残基(ここで前記ペプチド残基におけるアミノ酸残基はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から独立して選択され、ペプチド残基はペプチドの C 末端において式 (I I I) による部分に結合し、ペプチドの N 末端は任意に N-アシル化され、前記アシル基は、C (O) C 1 - C 6 アルキル、C (O) - アリール、および C (O) C 1 - 3 アルキレン-アリールからなる群から選択され、アリールは、置換されていないか、または C 1 - 5 アルキル、C 1 - 5 フルオロアルキル、ハロ、-OH、-O C 1 - 5 アルキル、C 1 - 5 アルキレンOH、C 1 - 5 アルキレンO C 1 - 5 アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH (C 1 - 5 アルキル) および N (C 1 - 5 アルキル)₂(ここで C 1 - 5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)

からなる群から選択される)。

【請求項 3】

A が、-CH₂-、-CH₂CH₂-、および-CH₂CH₂CH₂-からなる群から

10

20

30

40

50

選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Cy₁ が、フェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、5 員飽和炭素環、6 員飽和炭素環、5 員飽和複素環、および 6 員飽和複素環からなる群から選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

Cy₁ が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R₅ が、C1-C4 アルキル、C1-C4 ハロアルキル、-OH、C1-C4 アルコキシ、C1-C4 アルキルアミノ、(C1-C4 アルキル)₂-アミノ、アリール、Cy₁ と縮合したアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、C1-C4 アルキル-C(O)-、C1-C4 アルキル-C(O)O-、C1-C4 アルキル-O(O)C-、C1-C4 アルキル-C(O)NH-、C1-C4 アルキル-NH(O)C-、C1-C4 アルキル-C(O)N(C1-C3 アルキル)-、C1-C4 アルキル-N(C1-C3 アルキル)(O)C-、ハロゲン、ニトロ、シアノ、5 員飽和複素環、6 員飽和複素環、Cy₁ と縮合した 5 員飽和複素環、および Cy₁ と縮合した 6 員飽和複素環からなる群から選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R₅ が、メチル、メトキシ、-NH₂、フッ素、CF₃、-NH(CO)C(CH₃)₃、フェノキシ、アセチル、CH₃-C(O)O-、CH₃-O(O)C-、ピロリジニル、モルホリニル、Cy₁ と縮合したフェニル、および Cy₁ と縮合した N-メチルモルホリニルからなる群から選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

n が 0 または 1 である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R₁ および R₁' が、水素、C1-C5 アルキル、好ましくはメチル、C1-5 フルオロアルキル、-OH、C1-C5 アルコキシ、好ましくはメトキシ、およびハロゲン、好ましくはフッ素からなる群から独立して選択される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R₂、R₂'、R₃、および R₃' が、全て水素である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

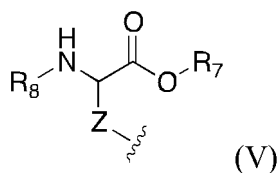
【請求項 11】

R₄ および R₄' の両方が水素である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R₉ が、式 (V) による部分

【化 5】



(式中、波線は式 (I I) における硫黄原子との結合点を示し、

Z は、C1-3 アルキレンであり、

R₇ は、C1-C10 アルキル、C1-5 アルキレン N(C1-5 アルキル)₂ (ここで C1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、アリール、C1-3 アルキレン-アリール (ここでアリールは、置換されていないか、または C1-5 アルキル、

10

20

30

40

50

C 1 - 5 フルオロアルキル、ハロ、-OH、-O C 1 - 5 アルキル、C 1 - 5 アルキレン OH、C 1 - 5 アルキレン O C 1 - 5 アルキル、シアノ、NH₂、NH (C 1 - 5 アルキル)、および N (C 1 - 5 アルキル)₂ (ここで C 1 - 5 アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)、C 1 - 3 アルキレンヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは、5 員または 6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、または C 1 - 5 アルキル基から独立して選択される 1 つもしくは複数によって置換されている) からなる群から選択され、

R 8 は、C (O) C 1 - C 6 アルキル、C (O) O C 1 - C 6 アルキル、C (O) アリール、C (O) C 1 - 3 アルキレンアリール (ここでアリールは、置換されていないか、または C 1 - 5 アルキル、C 1 - 5 フルオロアルキル、ハロ、-OH、-O C 1 - 5 アルキル、C 1 - 5 アルキレン OH、C 1 - 5 アルキレン O C 1 - 5 アルキル、シアノ、NH₂、NH (C 1 - 5 アルキル)、および N (C 1 - 5 アルキル)₂ (ここで C 1 - 5 アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)、C (O) ヘテロアリール、C (O) C 1 - 3 アルキレンヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは 5 員または 6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、または C 1 - 5 アルキル基から独立して選択される 1 つもしくは複数によって置換されている) からなる群から選択される)

である、請求項 2 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

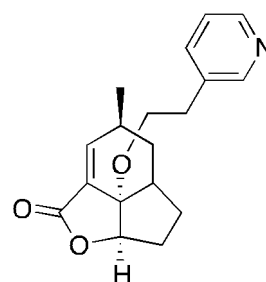
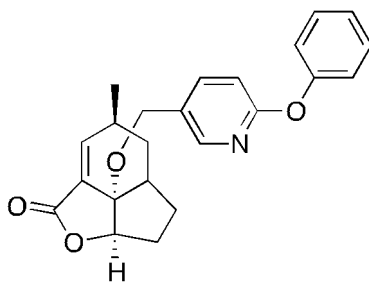
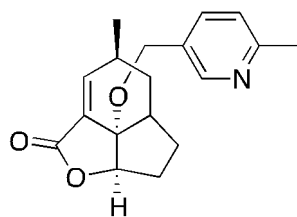
【請求項 13】

前記化合物が、

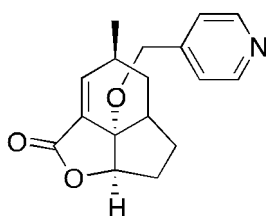
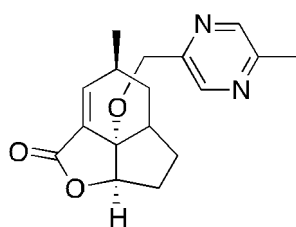
10

20

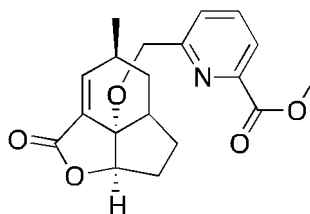
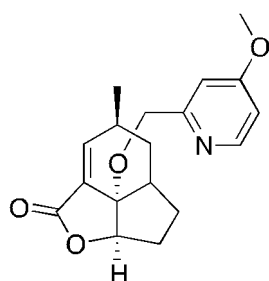
【化 6 - 1】



10

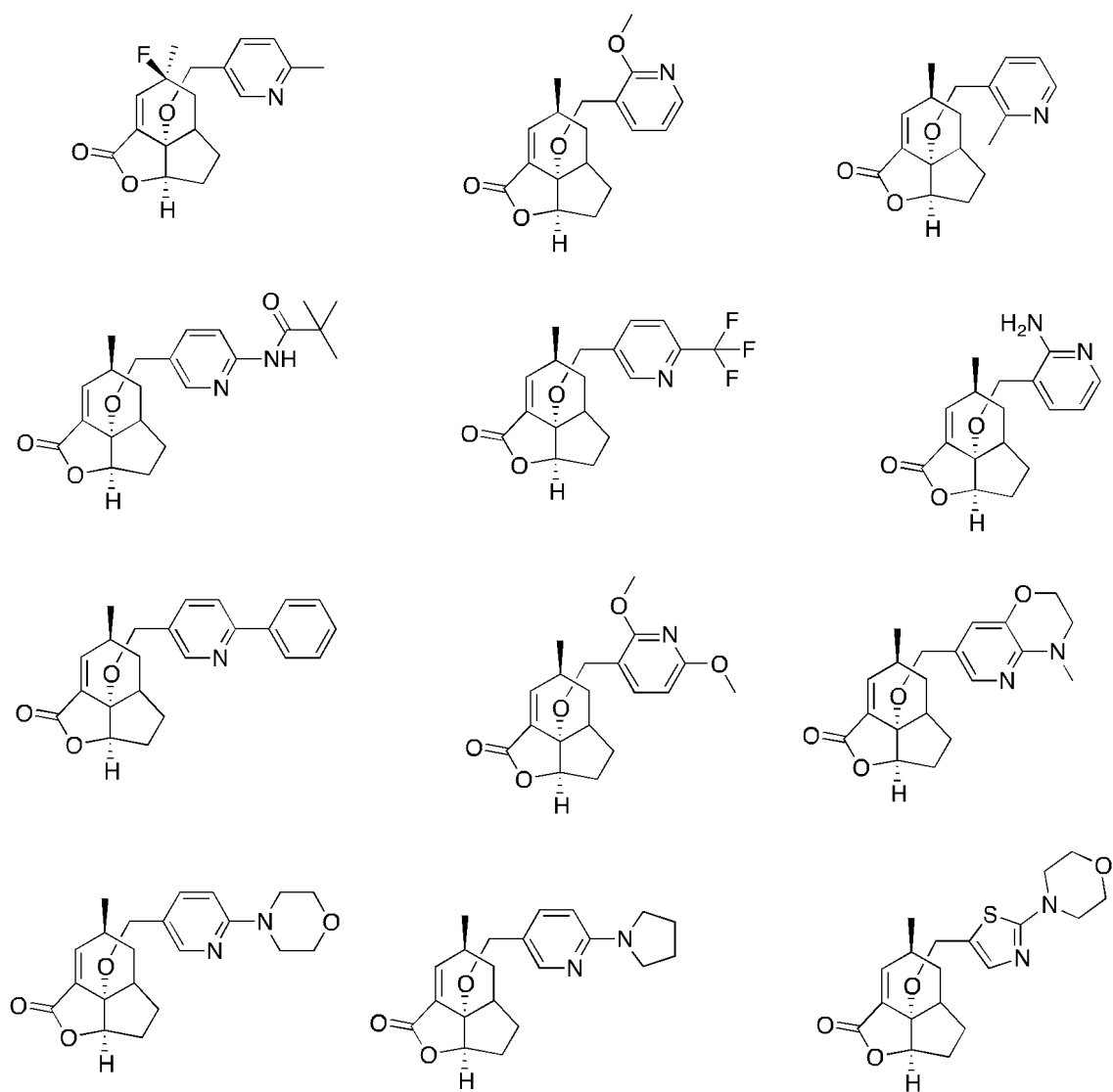


20

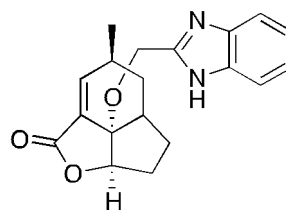
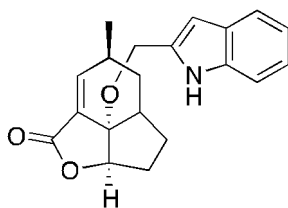
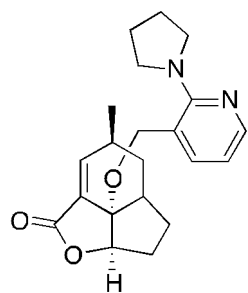


30

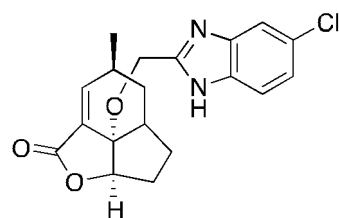
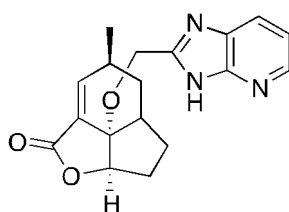
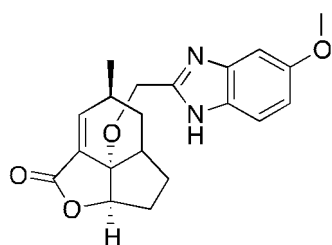
【化 6 - 2】



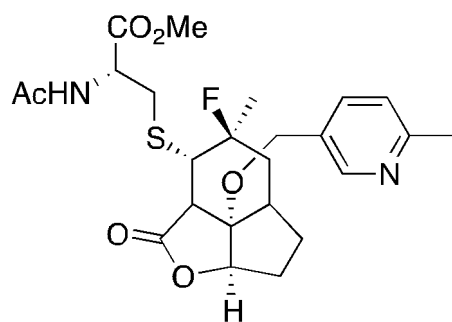
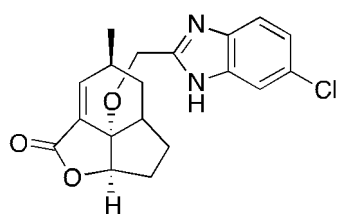
【化 6 - 3】



10

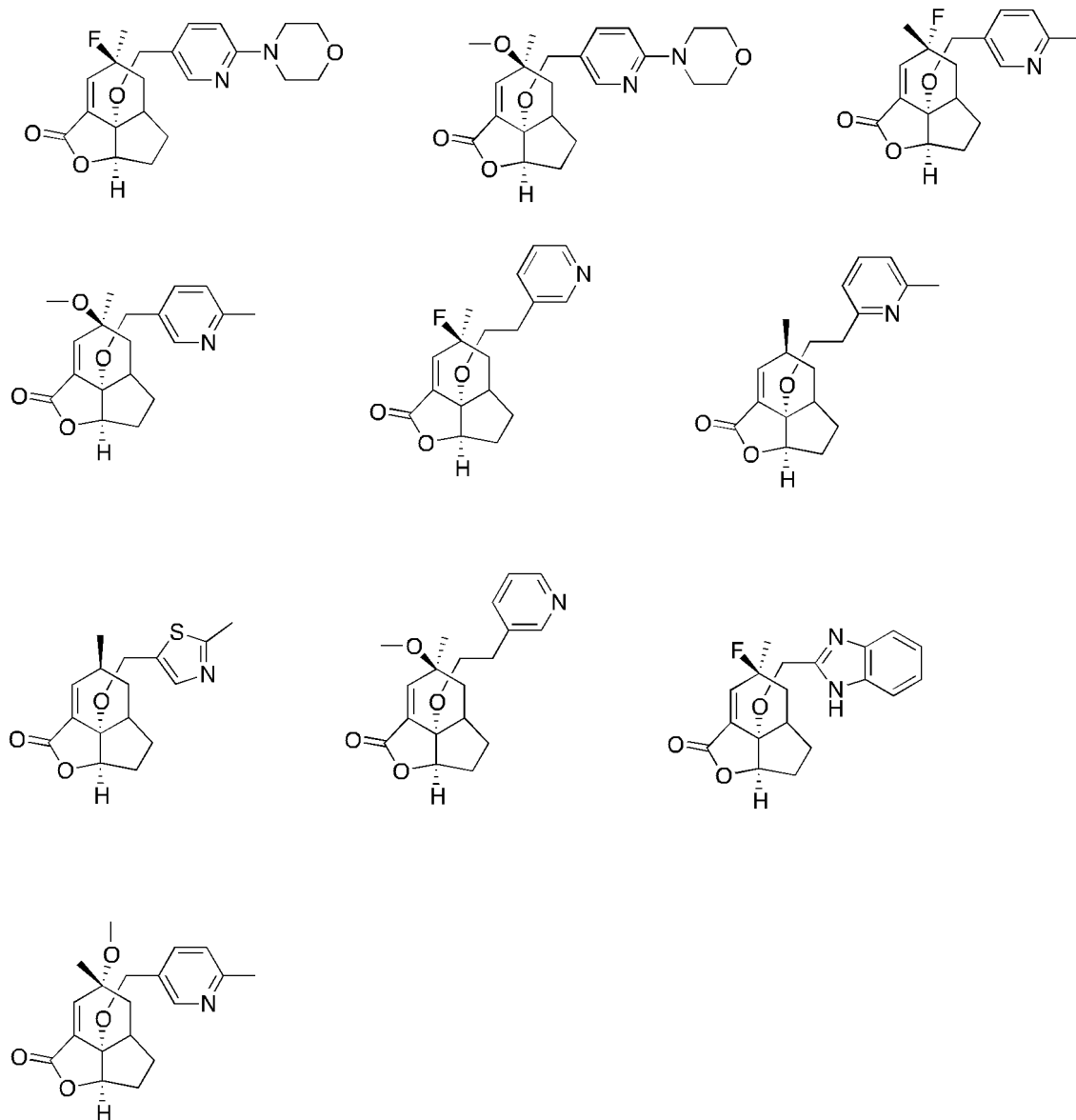


20



30

【化 6 - 4】



からなる群から選択され、示した立体化学は相対または絶対立体化学である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 15】

前記組成物が、少なくとも 1 つのさらなる治療剤をさらに含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

療法に使用するための、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 14 もしくは請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

固形がん、血液がん、良性腫瘍、過剰増殖性疾患、炎症、自己免疫疾患、移植片拒絶または移植組織拒絶、移植片または移植組織の遅延性生理的機能、神経変性疾患およびウイルス感染からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 14 もしくは請求項 15 に記載の

10

20

30

40

50

組成物。

【請求項 18】

S T A T 3 シグナル伝達関連障害の治療における使用のための、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 14 もしくは請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 19】

S T A T 1 受容体の活性を阻害する化合物または組成物より大きな程度で S T A T 3 受容体の活性を阻害するための、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 14 もしくは請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 20】

置換されていないか、または置換されているガリエララクトンエーテルを形成するための、置換されていないか、または置換されているガリエララクトン-O-L（ここで、O-L は脱離基である）と、アルコールとの反応における第三級アミンの使用。

10

【請求項 21】

前記第三級アミンが、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、およびキヌクリジンからなる群から選択される、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

前記第三級アミンが、4-ジメチルアミノピリジンである、請求項 20 または請求項 21 に記載の使用。

20

【請求項 23】

L が、アルカノイル、アロイル、スルホニル、およびホスホニルからなる群から選択される、請求項 20 ～ 22 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 24】

L が、 $-COCH_3$ 、 $-COPh$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2$ トリル、 $-SO_2$ （p-プロモフェニル）、 $-SO_2$ （2- NO_2 -フェニル）、 $-SO_2$ （4- NO_2 -フェニル）、 $-NO_2$ 、および $-PO(OH)_2$ からなる群から選択される、請求項 20 ～ 22 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 25】

前記ガリエララクトン-O-L が、C1-5 アルキル、C1-5 フルオロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $OC1-5$ アルキル、 $C1-5$ アルキレン OH 、 $C1-5$ アルキレン $OC1-5$ アルキル、C3-8 非芳香族炭素環、 $OC1-5$ フルオロアルキル、 $C1-3$ アルキレン $OC1-5$ フルオロアルキル、 $OC(O)C1-5$ アルキル、 $C1-3$ アルキレン $OC(O)C1-5$ アルキル、 $OC2-3$ アルキレン NH_2 、 $OC2-3$ アルキレン $NH(C1-5$ アルキル)、 $OC2-3$ アルキレン $N(C1-5$ アルキル) $_2$ （ここで C1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい）、 $-NH_2$ 、 $-NH(C1-5$ アルキル)、 $C1-3$ アルキレン NH_2 、 $C1-3$ アルキレン $NH(C1-5$ アルキル)、 $-N(C1-5$ アルキル) $_2$ （ここで C1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい）、 $C1-3$ アルキレン $N(C1-5$ アルキル) $_2$ （ここで C1-5 アルキルは同じであっても、異なってもよい）、 $NHC(O)C1-5$ アルキル、 $N(C1-5$ アルキル) $C(O)C1-5$ アルキル、 $C1-3$ アルキレン $NHC(O)C1-5$ アルキル、 $C1-3$ アルキレン $N(C1-5$ アルキル) $C(O)C1-5$ アルキル、 NH アリール、 $C1-3$ アルキレン NH アリール、 NH ヘテロアリール、 $C1-3$ アルキレン NH ヘテロアリール、アリール、 $C1-3$ アルキレン-アリール、ヘテロアリール、 $C1-3$ アルキレン-ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-SC1-5$ アルキル、 $C1-5$ アルキレン- SH 、 $C1-5$ アルキレン- $SC1-5$ アルキル、 $SC1-5$ フルオロアルキル、 $C1-5$ アルキレン $SC1-5$ フルオロアルキル、 SO_2C1-5 アルキル、 $C1-5$ アルキレン- SO_2C1-5 アルキル、 SO_2C1-5 フルオロアルキル、 $C1-5$ アルキレン- SO_2C1-5 フルオロアルキル、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C1-5$ アルキル)、 $SO_2N(C1-5$ アルキル) $_2$ （ここで C1-5 アルキルは同じであっても、異な

30

40

50

っていてもよい)、C 1-5アルキレンSO₂NH₂、C 1-5アルキレンSO₂NH(C 1-5アルキル)、C 1-5アルキレンSO₂N(C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、SO₂NHアリール、C 1-5アルキレンSO₂NHアリール、SO₂N(C 1-5アルキル)アリール、およびC 1-5アルキレンSO₂N(C 1-5アルキル)アリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基によって置換されている、請求項20~24のいずれか一項に記載の使用。

【請求項26】

前記アルコールが、第1級アルコール、第2級アルコール、HO-(CH₂)₁₋₃ア
 リール、HO-(CH₂)₁₋₃-ヘテロアリール、HO-(CH₂)₁₋₃非芳香族炭
 素環、およびHO-(CH₂)₁₋₃非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、
 アルコールは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル、C 1-5ハロアルキル、
 ハロ、シアノ、-CH₂-シアノ、-OH、OC 1-5アルキル、C 1-8アルキレンO
 C 1-5アルキル、O-アリール、C 1-8アルキレン-O-アリール、-SH、SC 1
 -5アルキル、SO₂H、SO₂C 1-5アルキル、C 1-3アルキレンSO₂H、C 1
 -3アルキレンSO₂C 1-5アルキル、OC 1-3フルオロアルキル、C 1-3アルキ
 レンOC 1-3フルオロアルキル、NH₂、NH(C 1-3アルキル)、C 1-3アルキ
 レン-NH₂、C 1-3アルキレンNH(C 1-3アルキル)、N(C 1-5アルキル)
₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1-3アルキ
 レンN(C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なっても
 よい)、C(O)OH、C(O)OC 1-5アルキル、C 1-3アルキレンC(O)
 OH、C 1-3アルキレンC(O)OC 1-5アルキル、OC(O)H、OC(O)C 1
 -5アルキル、C 1-3アルキレンOC(O)H、C 1-3アルキレンOC(O)C 1-
 5アルキル、NHC(O)H、NHC(O)C 1-5アルキル、N(C 1-3アルキル)
 C(O)H、N(C 1-3アルキル)C(O)C 1-5アルキル、C 1-3アルキレンN
 HC(O)H、C 1-3アルキレンNHC(O)C 1-5アルキル、C 1-3アルキレン
 N(C 1-3アルキル)C(O)H、C 1-3アルキレンN(C 1-3アルキル)C(O)
 C 1-5アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C 1-3アルキル)、C 1-3アル
 キレンC(O)NH₂、C 1-3アルキレンC(O)NH(C 1-3アルキル)、C
 (O)N(C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なっても
 よい)、C 1-3アルキレンC(O)N(C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アル
 キルは同じであっても、異なってもよい)、ニトロ、C(O)H、C(O)C 1-
 C 5アルキル、NH SO₂C 1-C 3アルキル、N(C 1-C 3アルキル)SO₂C 1-
 C 3アルキル、NH SO₂C 1-C 3フルオロアルキル、N(C 1-C 3アルキル)SO
 2C 1-C 3フルオロアルキル、OC 2-C 3アルキレンNH₂、OC 2-C 3アルキ
 レンNH(C 1-C 3アルキル)、およびOC 2-C 3アルキレンN(C 1-C 3アルキル)
₂(ここでC 1-3アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から
 選択される1、2もしくは3個の置換基によって置換されている、請求項20~25のい
 ずれか一項に記載の使用。

【請求項27】

前記ガリエララクトンエーテルが、請求項1~13のいずれか一項に記載の化合物であ
 る、請求項20~26のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ガリエララクトンのエーテル類似体、そのような化合物を含む医薬組成物、
 およびそのような化合物の使用によって、状態、特にがんを治療または緩和する方法に関
 する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

がんは異種疾患である。治療は、腫瘍の位置および遺伝子構造によって決定される所与の種類のがんのために採用されなければならない。しかしながら、がんの全ての形態は、無制御の成長および自己複製を含むいくつかの基本的な類似性を示し、これは遺伝子発現のパターンによって何らかの方法で駆動される。原因に関わらず、多くの異なるシグナルが転写因子に集中し、転写因子の活性化が遺伝子転写のための節点であるので、転写因子はがんを治療するための収束した標的になるはずである。

【0003】

転写因子は、ゲノムにおける転写応答要素に結合し、それによって特異的標的遺伝子の転写を開始することによって、発生および環境を含む異なる細胞外シグナルを媒介する必須細胞成分である。異常転写因子機能は、多くの場合、異なる疾患に関連し、増加したまたは過剰な遺伝子転写のいずれかを導く。多くのシグナルおよび活性化機構は単一の転写因子に収束するので、それらは例えばがんの治療のための有効な薬物標的になり得る。

【0004】

潜在的細胞質転写因子 (latent cytoplasmic transcription factors: LCTF) は、それらが、多くの場合、細胞表面受容体ーリガンド相互作用の形態で外部シグナルを介して活性化するまで、不活性形態で細胞質に存在する転写因子である。中でも、これらの転写因子はシグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) タンパク質のファミリーである。STATタンパク質は、それらが、細胞質を介するシグナルの両方のトランスデューサーとして作用し得、核における転写因子として機能し得るので二重の役割を有する。

【0005】

STAT3は転写因子のSTATファミリーの6つのメンバーのうちの1つである。それは6つのサブユニットまたはドメイン; N末端、コイルドコイル、DNA結合、リンカー、SH2およびトランス活性化ドメインを有する約770アミノ酸長タンパク質である。STAT3は、サイトカイン、成長因子および非受容体媒介シグナル伝達によって活性化される。STAT3活性化のカノニカル機構はSH2ドメインにおけるチロシン705 (Y705) のキナーゼ媒介性リン酸化である。これは、STAT3ダイマーの形成を導くSTAT3モノマーの2つのSH2ドメインの相互認識を誘引する。このダイマーはインポーチンによる支援を受けて核に転座し、DNAとの結合を介して標的遺伝子の転写が活性化される。核への途中でSTAT3は、セリンリン酸化、リシンアセチル化または低分子ユビキチン様修飾因子 (SUMO) タンパク質付着を介してさらに修飾され得、これらの修飾はSTAT3の転写活性を調節するのに役立つ。

【0006】

リン酸化を介するSTAT3活性化および二量体化は少なくとも3つの反応を介して達成され得る。STAT3は、サイトカイン受容体に構成的に結合しているJAKキナーゼによってリン酸化され得る。リガンドが結合すると、受容体は凝集し、JAK2タンパク質はリン酸化を介して相互活性化を受け、次いでそれらは、SH2ドメインとの結合を介してSTAT3を動員し、活性化し得る。あるいは、成長因子受容体はSTAT3を直接動員し、STAT3と会合でき、それらの受容体チロシンキナーゼ活性を介してSTAT3活性化を導く。最後に、非受容体キナーゼ、例えばSrcファミリーキナーゼおよびAblもまた、STAT3を活性化できる。さらに非リン酸化STAT3は核へ輸送され得、機能的異種転写因子を形成するためにおそらく他のタンパク質と結合することによって転写に関与し得る。

【0007】

核においてSTAT3は、他の転写因子、例えばNF- κ Bを含むいくつかの他のタンパク質と相互作用し得る。

【0008】

STAT3はまた、種々のキナーゼによるセリン727におけるリン酸化によって活性化され得る。このリン酸化は向上した転写活性を導く。構成的にリン酸化されたセリン727は慢性リンパ球性白血病 (CLL) を罹患している患者由来の細胞に広がっている。

【0009】

正常な状態下でSTAT3活性化は一時的であるので、複数の負のフィードバック系が存在する。STAT3シグナル伝達は嚴重に調節され、正常組織において構成的に活性化されない。STAT3シグナル伝達についてのいくつかの内因性の負の調節因子が発見されており、それらには、サイトカインシグナル抑制因子（SOCS、JAKに結合し、それを不活性化する）および活性化STATのタンパク質阻害剤（PIAS）が含まれる。SOCSはまた、STAT3転写の遺伝子産物であり、負のフィードバックループとしてこれを実証している。PIASもしくはSOCS機能の喪失または減少した発現により、STAT3活性化が増加し、これらの調節因子の変異がSTAT3シグナル伝達を増加させることに関連する疾患において見出されている。

10

【0010】

最終的に、STAT3は異なるリン酸塩によって核において脱リン酸化され、脱リン酸化されたSTAT3モノマーは核外へ輸送され、それらは再び潜在的に存在する。

【0011】

STAT3転写の標的遺伝子は、細胞増殖および細胞周期調節（例えば、サイクリンD1、c-Myc、p27）、アポトーシス（例えば、Mc1-1、スルビビン、Bcl-2およびBcl-xL）、血管形成（VEGF）および転移（例えば、MMP-2、MMP-3）に参与している。

【0012】

STAT3は、IL6、LIF、IL-10、IL-1、IL-12、EGF、TGFアルファ、PDGFおよびG-CSF、ならびにJAK、JAK2、JAK3、TYK2、Src、Src、Lck、Hck、Lyn、Fyn、Fgr、EGFR、Erbb2、Grb2、JNK、p38MAPKおよびERKを含む種々のチロシンおよびセリンキナーゼを含むサイトカインならびに成長因子によって活性化され得る。

20

【0013】

STAT3は、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、乳がん、前立腺がん、肺がん（非小細胞）、腎細胞がん、肺がん、肝細胞がん、胆管がん、卵巣がん、膵臓がん、黒色腫、頭頸部扁平上皮細胞がんを含む、いくつかのがん形態において実験的に確認された標的である（非特許文献1）。STAT3シグナル伝達は、増殖、生存、転移、薬物耐性およびがん細胞の転移に参与し、それはまた、炎症およびがんにも関連する。これは、初代細胞もしくは不死化細胞株を使用したインビトロ、または異種移植モデルを使用したインビボでの多数の研究において実証されており（例えば、非特許文献2、および非特許文献3を参照のこと）、それ自体は、がん治療についての理想的な標的であると考えられている（非特許文献4）。

30

【0014】

STAT3阻害に対する多くのがん細胞株の感受性は、がん遺伝子シグナル伝達依存を示す。

【0015】

炎症および免疫もまた、がん疫学の重要な部分である。がん細胞は、腫瘍内微小環境において炎症を促進し得、先天性免疫系を回避し得る。STAT3シグナル伝達はこのプロセスにおいて重要な二重の役割を果たす。STAT3は炎症性サイトカインシグナル伝達によって活性化され、STAT3活性化はTヘルパー細胞抗腫瘍反応に対抗する。STAT3シグナル伝達のアブレーションにより、有効な免疫学的抗腫瘍反応が導かれる。STAT3は正常組織においてより腫瘍浸潤免疫細胞において活性化され、STAT3の標的化は治療的抗腫瘍免疫を引き起こす。

40

【0016】

要約すると、異常および無秩序なSTAT3は、胸部、肺、脳、結腸、前立腺、リンパ腫および白血病を含む、固形および血液系腫瘍の両方において細胞増殖および細胞生存を促進する。したがって、STAT3の直接阻害剤またはSTAT3シグナル伝達の阻害剤は、これらの病理状態を軽減または治療することができるとみなされる。

50

【0017】

例えば、がんのような疾患の予防、消滅または低減のための治療は、多くの方法において不十分である。したがって、上記のSTATシグナル伝達を調節または阻害するのに有効な化合物が望まれる。

【0018】

STAT3の直接阻害は、STAT3二量体化（STAT3は2つのタンパク質の二量体である）に関するタンパク質間相互作用を阻害することによって、または転写の開始のためのDNAとのSTAT3結合に必要とされるタンパク質-DNA相互作用を遮断することによって達成され得る。あるいはSTAT3の産生（生合成）が遮断され得る。

【0019】

直接STAT3阻害に対する代替は、STAT3活性化を担うシグナル伝達カスケードにおける上流の分子（例えばJAKキナーゼ）を阻害することである。この手法による欠点はSTAT3を活性化する複数の方法が存在することである。

【0020】

STAT3 SH2は、STAT3-STAT3二量体化を遮断するためにペプチド模倣物および非ペプチド小分子（例えばS3I-M2001）で標的化されており、DNA結合はオリゴデオキシヌクレオチドデコイで遮断されているが、STAT3の産生はアンチセンスによって阻害されている。

【0021】

STAT1もまた、STATファミリーのメンバーであり、STAT1は、I型、II型またはIII型インターフェロン刺激によって活性化され、免疫細胞の増殖およびアポトーシスを制御するのに主に関与している遺伝子を上方制御するのに関与している。IFN- γ 刺激に応答して、STAT1はホモ二量体またはSTAT3とのヘテロ二量体を形成し、それはインターフェロン- γ ガンマ活性化配列（GAS）プロモーター要素に結合して、インターフェロン活性化遺伝子（ISG）の増加した発現を導く。インタクトなSTAT1シグナル伝達はウイルスおよび細菌感染に対する免疫防御に重要である。

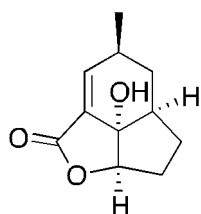
【0022】

がんおよび他の病気において調節されないSTAT3などの転写因子は、可能性のある薬物についての重要な標的であるが、健康な細胞において他の転写因子が果たす多数の役割により、高度の選択性で転写因子遮断薬を実現することが重要となり、多くの転写因子が同様の活性化様式および構造的類似性を有するので、これは達成することが困難であり得る。

【0023】

(一) ガリエラクトンは、マイクロモル以下のIL-6/STAT3シグナル伝達の阻害により木生息菌から単離された天然産物である。

【化1】



(一) ガリエラクトン

【0024】

特許文献1において、例えば炎症過程を治療するための薬剤としてのガリエラクトンの使用が開示されている。

【0025】

(一) ガリエラクトンの生物学的効果は、一見したところ、それらの調節要素に対するSTAT3二量体の結合の直接阻害に起因している（非特許文献5）。この提案された作用機構に基づいて、ガリエラクトンは抗がん剤として評価されている。Hells

10

20

30

40

50

t e nらは、非特許文献6において、ガリエラクトンがD U 1 4 5前立腺がん細胞を発現するS T A T 3の増殖を阻害すると報告している。さらに、H e l l s t e nら（非特許文献7；非特許文献8）は、ガリエラクトンがS T A T 3に直接および共有結合するので、転写活性を阻害することを示している。したがって、ガリエラクトンはがんを治療するための候補薬物である。また、T h a p e rら（非特許文献9）は、ガリエラクトンがエンザルタミド耐性細胞においてS T A T 3活性を遮断でき、減少した増殖およびP S A産生を導くことを示した。

【0026】

ガリエラクトンはまた、S T A T 1を阻害する。さらに、ガリエラクトンは、L N C a P細胞として知られている非S T A T 3により駆動される前立腺がん細胞の増殖を低減させる。このことは、ガリエラクトンがオフターゲット効果を有することを明確に示す。S T A T 1シグナル伝達は細胞において抗腫瘍形成の役割を有すると考えられるので、低減したS T A T 1阻害特性を有するガリエラクトンベースのS T A T 3阻害剤を得ることが望まれる。また、S T A T 3依存性細胞をより特異的に標的化するためにS T A T 3駆動細胞に対する抗増殖選択性を増加させることも望まれる。

【0027】

ガリエラクトンの活性および特性を修飾する試みが当該分野において報告されている。N u s s b a u mらは、非特許文献10において（一）ーガリエラクトンの個々の官能基の修飾を報告している。しかしながら、得られた類似体の多くは、完全に不活性であるか、または（一）ーガリエラクトンよりはるかに低い活性であることが判明した。特に、コンジュゲートした二重結合の修飾は不活性な化合物を産生すると報告された。特許文献2は、S T A T 3およびN F - k Bシグナル伝達を阻害するガリエラクトン骨格に基づいた三環式化合物の調製および使用を開示している。

【0028】

それにもかかわらず、ガリエラクトンに基づいたS T A T 3のより選択的な阻害剤についての必要性が存在している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0029】

【特許文献1】米国特許第6, 512, 007号

【特許文献2】国際公開第2012/010555号

【非特許文献】

【0030】

【非特許文献1】J o h n s t o n , P . A ; G r a n d i s , J . R . M o l I n t e r v . 2 0 1 1 1 1 (1) : 1 8 - 2 6

【非特許文献2】S a n s o n e , P ; B r o m b e r g , J . J C l i n O n c o l . 2 0 1 2 ; 3 0 (9) : 1 0 0 5 - 1 4

【非特許文献3】M i k l o s s y , G . ; H i l l i a r d , T . S . ; T u r k s o n , J . N a t R e v D r u g D i s c o v . 2 0 1 3 1 2 (8) : 6 1 1 - 2 9

【非特許文献4】Y u , H . ; L e e , H . ; H e r r m a n n , A . ; B u e t t n e r , R . ; J o v e , R . N a t R e v C a n c e r . 2 0 1 4 1 4 (1 1) : 7 3 6 - 4 6

【非特許文献5】W e i d l e r ら、F E B S L e t t e r s 2 0 0 0、4 8 4、1 - 6

【非特許文献6】H e l l s t e n ら、P r o s t a t e 6 8 : 2 6 9 - 2 8 0 (2 0 0 8)

【非特許文献7】「T a r g e t i n g S T A T 3 i n p r o s t a t e c a n c e r : I d e n t i f i c a t i o n o f S T A T 3 a s a d i r e c t t a r g e t o f t h e f u n g a l m e t a b o l i t e g a l i e l l a

10

20

30

40

50

lactone」Nicholas Don-Doncow、Zilma Escobar、Martin Johansson、Eduardo Munoz、Olov Sterner、Anders Bjartell、Rebecka Hellsten、AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics、October 19-23、2013、Boston、MA. Abstract nr C229

【非特許文献8】Don-Doncow, N. ; Escobar, Z. ; Johansson, M. ; Kjellstrom, S. ; Garcia, V. ; Munoz, E. ; Sterner, O. ; Bjartell, A. ; Hellsten, R. ; J. Biol. Chem. 2014 289 (23) : 15969-78

10

【非特許文献9】「GPA500 inhibits the STAT3 activity and suppresses ENZ-resistant Prostate Cancer in vitro」Daksh Thaper、Sepideh Vahid、Jennifer Bishop、Martin JohanssonおよびAmina Zoubeidi. AACR Annual Meeting 2015、Abstract nr 728

【非特許文献10】Nussbaumら、Eur. J. Org. Chem. 2004、2783-2790

20

【発明の概要】

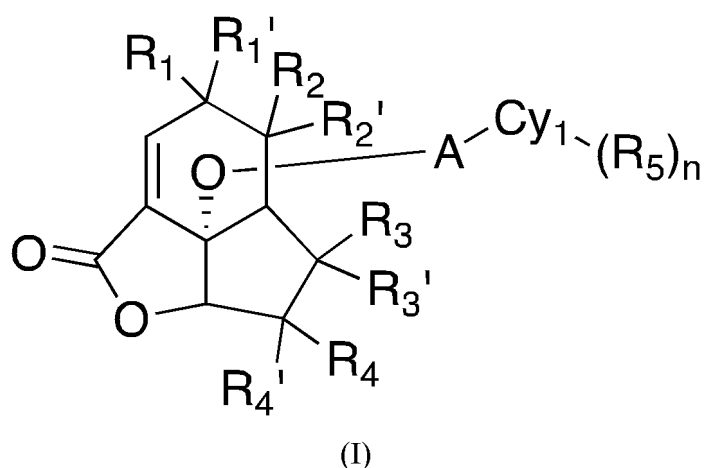
【課題を解決するための手段】

【0031】

本発明は、遊離塩基、電荷を帯びていないプロトン化された形態にある酸、薬学的に許容可能な付加塩、溶媒和物、その塩の溶媒和物、純粋なジアステレオマー、純粋な鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、非ラセミ (scalemic) 混合物、2つのヘテロ原子の間の水素移動から生じる対応する互変異性体および／またはケト-エノール互変異性から生じる対応する互変異性体としての、一態様による化合物である、式(I)による化合物

【化2】

30



40

(式中、

R_1 および R_1' は、H、C1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、-OH、OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、C3-8非芳香族炭素環、OC1-5フルオロアルキル、C1-3アルキレンOC1-5フルオロアルキル、OC(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンOC(O)C1-5アルキル、OC2-3アルキレンNH₂、OC2-3アルキレンNH(C1-5アルキル)、OC2-3アルキレンN(C1-5アルキル)₂ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、-NH₂、-NH(C1-

50

5アルキル)、C 1-3アルキレンNH₂、C 1-3アルキレンNH (C 1-5アルキル)、-N (C 1-5アルキル)₂ (ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1-3アルキレンN (C 1-5アルキル)₂ (ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、NHC (O) C 1-5アルキル、N (C 1-5アルキル) C (O) C 1-5アルキル、C 1-3アルキレンNHC (O) C 1-5アルキル、C 1-3アルキレンN (C 1-5アルキル) C (O) C 1-5アルキル、

NHアリール、C 1-3アルキレンNHアリール (ここでアリールは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル、C 1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、OC 1-5アルキル、C 1-5アルキレンOH、C 1-5アルキレンOC 1-5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH (C 1-5アルキル)、およびN (C 1-5アルキル)₂ (ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基によって置換されている)、

NHヘテロアリール、C 1-3アルキレンNHヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル、C (O) NH₂、C (O) NHC 1-5アルキル、C 1-3アルキレンC (O) NH₂、C 1-3アルキレンC (O) NHC 1-5アルキル、C (O) N (C 1-5アルキル)₂ (ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1-3アルキレンC (O) N (C 1-5アルキル)₂ (ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C (O) N (C 4-5アルキレン)、C 1-3アルキレンC (O) N (C 4-5アルキレン)、C (O) OH、C (O) OC 1-5アルキル、C 1-3アルキレンC (O) OH、C 1-3アルキレンC (O) OC 1-5アルキル、および3員から8員の非芳香族複素環から独立して選択される1つもしくは複数によって置換されている)、

アリール、C 1-3アルキレン-アリール (ここでアリールは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル、C 1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、OC 1-5アルキル、C 1-5アルキレンOH、C 1-5アルキレンOC 1-5アルキル、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NH (C 1-5アルキル)、およびN (C 1-5アルキル)₂ (ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

ヘテロアリール、C 1-3アルキレン-ヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル基、ハロ、シアノ、-CH₂-シアノ、-SH、SC 1-5アルキル、SO₂H、SO₂C 1-5アルキル、C 1-3アルキレンSO₂H、C 1-3アルキレンSO₂C 1-5アルキル、ニトロ、C (O) H、C (O) C 1-C 5アルキル、C (O) C 1-C 5フルオロアルキル、NH SO₂C 1-C 5アルキル、N (C 1-C 3アルキル) SO₂C 1-C 5アルキル、NH SO₂C 1-5フルオロアルキル、およびN (C 1-C 5アルキル) SO₂C 1-5フルオロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数によって置換されている)、

-SH、-SC 1-5アルキル、C 1-5アルキレン-SH、C 1-5アルキレン-SC 1-5アルキル、SC 1-5フルオロアルキル、C 1-5アルキレンSC 1-5フルオロアルキル、SO₂C 1-5アルキル、C 1-5アルキレン-SO₂C 1-5アルキル、SO₂C 1-5フルオロアルキル、C 1-5アルキレン-SO₂C 1-5フルオロアルキル、SO₂NH₂、SO₂NH (C 1-5アルキル)、SO₂N (C 1-5アルキル)₂ (ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1-5アルキレンSO₂NH₂、C 1-5アルキレンSO₂NH (C 1-5アルキル)、C 1-5アルキレンSO₂N (C 1-5アルキル)₂ (ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、

SO₂NHアリール、C 1-5アルキレンSO₂NHアリール (ここでアリールは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル、C 1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、OC 1-5アルキル、C 1-5アルキレンOH、C 1-5アルキレンOC 1-5アルキ

10

20

30

40

50

ル、ニトロ、シアノ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}1-5\text{アルキル})$ 、および $\text{N}(\text{C}1-5\text{アルキル})_2$ （ここで $\text{C}1-5\text{アルキル}$ は同じであっても、異なってもよい）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている）、

$\text{SO}_2\text{N}(\text{C}1-5\text{アルキル})$ アリール、および $\text{C}1-5\text{アルキレンSO}_2\text{N}(\text{C}1-5\text{アルキル})$ アリール（ここでアリールは、置換されていないか、または $\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-5\text{フルオロアルキル}$ 、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $\text{OC}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-5\text{アルキレンOH}$ 、 $\text{C}1-5\text{アルキレンOC}1-5\text{アルキル}$ 、ニトロ、シアノ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}1-5\text{アルキル})$ および $\text{N}(\text{C}1-5\text{アルキル})_2$ （ここで $\text{C}1-5\text{アルキル}$ は同じであっても、異なってもよい）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている）

からなる群から独立して選択され、

R_2 、 R_2' 、 R_3 および R_3' は、各々、 H 、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}1-5\text{アルキル}$ および $\text{C}1-5\text{フルオロアルキル}$ からなる群から独立して選択され、

R_4 および R_4' は、 H 、 $\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、アリールおよび CH_2 アリールからなる群から独立して選択され、

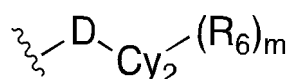
A は、結合、 $\text{C}1-\text{C}5\text{アルキレン}$ または NR_{10} からなる群から選択され、

R_{10} は、 H または $\text{C}1-\text{C}3\text{アルキル}$ であり、

Cy_1 は、アリール、ヘテロアリール、非芳香族炭素環、および非芳香族複素環からなる群から選択される環であり、

R_5 は、 $\text{C}1-8\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-5\text{ハロアルキル}$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{CH}_2$ -シアノ、 $-\text{OH}$ 、 $\text{OC}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-8\text{アルキレンOC}1-5\text{アルキル}$ 、 O -アリール、 $\text{C}1-8\text{アルキレンO}$ -アリール、 $-\text{SH}$ 、 $\text{SC}1-5\text{アルキル}$ 、 SO_2H 、 $\text{SO}_2\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンSO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンSO}_2\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{OC}1-3\text{フルオロアルキル}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンOC}1-3\text{フルオロアルキル}$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}1-3\text{アルキル})$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンNH}_2$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンNH}(\text{C}1-3\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}1-5\text{アルキル})_2$ （ここで $\text{C}1-5\text{アルキル}$ は同じであっても、異なってもよい）、 $\text{C}1-3\text{アルキレンN}(\text{C}1-5\text{アルキル})_2$ （ここで $\text{C}1-5\text{アルキル}$ は同じであっても、異なってもよい）、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンC}(\text{O})\text{OC}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンOC}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンOC}(\text{O})\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}1-3\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{N}(\text{C}1-3\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンNHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンNHC}(\text{O})\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンN}(\text{C}1-3\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンN}(\text{C}1-3\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{C}1-5\text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1-3\text{アルキル})$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}1-3\text{アルキレンC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1-3\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}1-5\text{アルキル})_2$ （ここで $\text{C}1-5\text{アルキル}$ は同じであっても、異なってもよい）、 $\text{C}1-3\text{アルキレンC}(\text{O})\text{N}(\text{C}1-5\text{アルキル})_2$ （ここで $\text{C}1-5\text{アルキル}$ は同じであっても、異なってもよい）、ニトロ、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}1-\text{C}5\text{アルキル}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{C}1-\text{C}3\text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}1-\text{C}3\text{アルキル})\text{SO}_2\text{C}1-\text{C}3\text{アルキル}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{C}1-\text{C}3\text{フルオロアルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}1-\text{C}3\text{アルキル})\text{SO}_2\text{C}1-\text{C}3\text{フルオロアルキル}$ 、 $\text{OC}2-\text{C}3\text{アルキレンNH}_2$ 、 $\text{OC}2-\text{C}3\text{アルキレンNH}(\text{C}1-\text{C}3\text{アルキル})$ 、 $\text{OC}2-\text{C}3\text{アルキレンN}(\text{C}1-\text{C}3\text{アルキル})_2$ （ここで $\text{C}1-3\text{アルキル}$ は同じであっても、異なってもよい）、および

【化3】



（式中、

10

20

30

40

50

Dは、結合、C 1-3アルキレン、O-C 1-3アルキレン、C 1-3アルキレン-O-C 1-3アルキレン、OC(O)C 1-3アルキレン、C 1-3アルキレン-OC(O)-C 1-3アルキレン、C(O)OC 1-3アルキレン、C 1-3アルキレン-C(O)O-C 1-3アルキレン、C(O)N(H)(C 1-3アルキレン)、C(O)N(C 1-3アルキル)(C 1-3アルキレン)、C 1-3アルキレン-C(O)N(H)(C 1-3アルキレン)、C 1-3アルキレン-C(O)N(C 1-3アルキル)(C 1-3アルキレン)、N(H)C(O)C 1-3アルキレン、N(C 1-3アルキル)C(O)C 1-3アルキレン、C 1-3アルキレン-N(H)C(O)C 1-3アルキレン、C 1-3アルキレン-N(C 1-3アルキル)C(O)C 1-3アルキレン、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、SO₂、SO、C(O)、C 1-3アルキレン-C(O)、C(O)C 1-3アルキレン、C 1-3アルキレンC(O)C 1-3アルキレン、NH、N(C 1-3アルキル)、NH-C 1-3アルキレン、N(C 1-3アルキル)-C 1-3アルキレン、C 1-3アルキレン-NH、C 1-3アルキレン-N(C 1-3アルキル)、C 1-3アルキレン-NH-C 1-3アルキレン、C 1-3アルキレン-N(C 1-3アルキル)-C 1-3アルキレン、およびSからなる群から選択され、

C_y 2は、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、フェニル、3員から8員非芳香族複素環またはC 3-8非芳香族炭素環であり、

mは、0、1、2、3、4および5からなる群から選択される整数であり、

R₆は、オキソ、C 1-5アルキル、C 1-5フルオロアルキル、ハロ、シアノ、-CH₂-シアノ、-OH、OC 1-5アルキル、C 1-5アルキレン-OH、C 1-5アルキレンOC 1-5アルキル、-SH、SC 1-5アルキル、SO₂H、SO₂C 1-5アルキル、C 1-3アルキレンSO₂H、C 1-3アルキレンSO₂C 1-5アルキル、OC 1-3フルオロアルキル、C 1-3アルキレンOC 1-3フルオロアルキル、NH₂、NH(C 1-3アルキル)、C 1-3アルキレン-NH₂、C 1-3アルキレン-NH(C 1-3アルキル)、N(C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1-3アルキレンN(C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C(O)OH、C(O)OC 1-5アルキル、C 1-3アルキレン-C(O)OH、C 1-3アルキレン-C(O)OC 1-5アルキル、OC(O)H、OC(O)C 1-5アルキル、C 1-3アルキレン-OC(O)H、C 1-3アルキレン-OC(O)C 1-5アルキル、NHC(O)H、NHC(O)C 1-3アルキル、N(C 1-3アルキル)C(O)H、N(C 1-3アルキル)C(O)C 1-3アルキル、C 1-3アルキレン-NHC(O)H、C 1-3アルキレン-NHC(O)C 1-3アルキル、C 1-3アルキレン-N(C 1-3アルキル)C(O)H、C 1-3アルキレン-N(C 1-3アルキル)C(O)C 1-3アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C 1-3アルキル)、C 1-3アルキレン-C(O)NH₂、C 1-3アルキレン-C(O)NH(C 1-3アルキル)、C(O)N(C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1-3アルキレンC(O)N(C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C(O)N(C 4-5アルキレン)、C 1-3アルキレンC(O)N(C 4-5アルキレン)、ニトロ、C(O)H、C(O)C 1-C 5アルキル、C(O)C 1-C 3フルオロアルキル、NH₂SO₂C 1-C 3アルキル、N(C 1-C 3アルキル)SO₂C 1-C 3アルキル、NH₂SO₂C 1-C 3フルオロアルキル、N(C 1-C 3アルキル)SO₂C 1-C 3フルオロアルキル、OC 2-C 3アルキレンNH₂、OC 2-C 3アルキレンNH(C 1-C 3アルキル)、およびOC 2-C 3アルキレンN(C 1-C 3アルキル)₂(ここでC 1-3アルキルは同じであっても、異なってもよい)から独立して選択されるか、または

2つのR₆が存在する場合、各R₆は結合してC_y 2と縮合環またはスピロ環を形成する)

からなる群から選択され、

nは、0、1および2からなる群から選択される整数である)

10

20

30

40

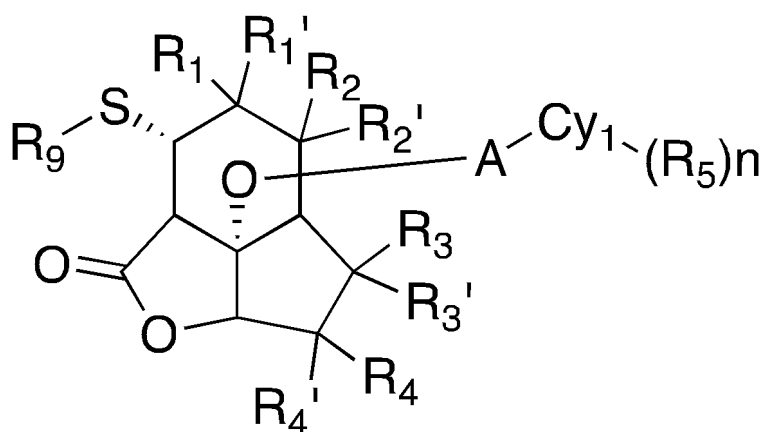
50

を提供することによって、上記に特定した欠陥の少なくとも1つ、例えば1つまたは複数
を軽減、緩和、回避または解消することを目的とする。

【0032】

本明細書に開示される別の態様は、遊離塩基、電荷を帯びていないプロトン化された形
態にある酸、薬学的に許容可能な付加塩、溶媒和物、その塩の溶媒和物、純粋なジアステ
レオマー、純粋な鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、非ラセミ混合物
、2つのヘテロ原子の間の水素移動から生じる対応する互変異性体および／またはケト
エノール互変異性から生じる対応する互変異性体としての、式（II）による化合物

【化4】



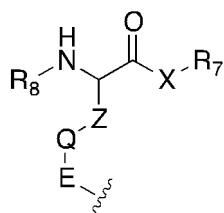
(II)

（式中、

R₁、R_{1'}、R₂、R_{2'}、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、A、Cy₁、R₅ および
n は、式（I）の化合物に関して上記のように定義され、

R₉ は、式（III）による部分である

【化5】



(III)

（式中、波線は式（II）における硫黄原子との結合点を示し、

Z は、C₁－5アルキレンであり、

Q は、結合、フェニレン、またはヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは5
員または6員ヘテロアリーレンであり、

E は、結合またはC₁－5アルキレンであり、

X は、NH、NC₁－C₅アルキルまたは「O」（酸素）からなる群から選択され、

R₇ は、H、C₁－C₁₀アルキル、C₁－5アルキレンN（C₁－5アルキル）₂（
ここでC₁－5アルキルは同じであっても、異なってもよい）、

アリール、C₁－3アルキレンーアリール（ここでアリールは、置換されていないか、
またはC₁－5アルキル、C₁－5フルオロアルキル、ハロ、－OH、－OC₁－5アル
キル、C₁－5アルキレンOH、C₁－5アルキレンOC₁－5アルキル、ニトロ、シア
ノ、NH₂、NH（C₁－5アルキル）、およびN（C₁－5アルキル）₂（ここでC₁

ー5アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい) からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

C 1-3アルキレンヘテロアリアル(ここで前記ヘテロアリアルは、5員または6員ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル基、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から選択されるアミノ酸残基(ここでアミノ酸残基はアミノ酸残基のN末端において式(I I I)による部分に結合し、任意にC末端においてC 1-5一価アルカノールでエステル化されている)、ならびにジ-、トリ-またはテトラペプチド残基(ここで前記ペプチド残基におけるアミノ酸残基はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から独立して選択され、ペプチド残基はペプチドのN末端において式(I I I)による部分に結合し、任意にC末端においてC 1-5一価アルカノールでエステル化されている)から独立して選択される1つもしくは複数によって置換されている)

からなる群から選択され、但し、R 7は、Xが「O」(酸素)である場合、Hとすることはできず、

R 8は、

C (O) C 1-C 6アルキル、C (O) O C 1-C 6アルキル、

C (O) -アリアル、C (O) C 1-3アルキレン-アリアル(ここでアリアルは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル、C 1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-O C 1-5アルキル、C 1-5アルキレンOH、C 1-5アルキレンO C 1-5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH (C 1-5アルキル)、およびN (C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい) からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

C (O) -ヘテロアリアル、C (O) C 1-3アルキレン-ヘテロアリアル(ここで前記ヘテロアリアルは5員または6員ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル基、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸残基(ここでアミノ酸残基はアミノ酸残基のC末端において式(I I I)による部分に結合し、アミノ酸残基は任意にN-アシル化され、前記アシル基は、C (O) C 1-C 6アルキル、C (O) -アリアル、およびC (O) C 1-3アルキレン-アリアルからなる群から選択され、アリアルは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル、C 1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-O C 1-5アルキル、C 1-5アルキレンOH、C 1-5アルキレンO C 1-5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH (C 1-5アルキル)、およびN (C 1-5アルキル)₂(ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なっているいてもよい) からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)から独立して選択される1つもしくは複数によって置換されている)、ならびに

ジ-、トリ-またはテトラペプチド残基(ここで前記ペプチド残基におけるアミノ酸残基はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から独立して選択され、ペプチド残基はペプチドのC末端において式(I I I)による部分に結合し、ペプチドのN末端は任意にN-アシル化され、前記アシル基は、C (O) C 1-C 6アルキル、C (O) -アリアル、およびC (O) C 1-3アルキレン-アリアルからなる群から選択され、アリアルは、置換されていないか、またはC 1-5アルキ

10

20

30

40

50

ル、C 1－5フルオロアルキル、ハロ、－OH、－OC 1－5アルキル、C 1－5アルキレンOH、C 1－5アルキレンOC 1－5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH(C 1－5アルキル)およびN(C 1－5アルキル)₂(ここでC 1－5アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)

からなる群から選択される)

に関する。

【0033】

別の態様によれば、式(I)または式(II)による化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。このような化合物および組成物は療法に有用である。

10

【0034】

別の態様によれば、式(I)または式(II)による化合物およびこのような化合物を含む組成物は、STAT3シグナル伝達関連障害の治療ならびに固形がん、血液がん、良性腫瘍、過剰増殖性疾患、炎症、自己免疫疾患、移植片拒絶または移植組織拒絶、移植片または移植組織の遅延性生理的機能、神経変性疾患ならびに固形がんおよび血液がん由来などのウイルス感染からなる群から選択される疾患および障害の治療に有用である。

【0035】

別の態様によれば、置換されていないか、または置換されているガリエラクトンエーテルを形成するために、置換されていないか、または置換されているガリエラクトン－O－LG(ここでLGは脱離基である)とアルコールとの反応における第三級アミンの使用が提供される。

20

【0036】

さらに、本発明の種々の実施形態の有益な特徴が従属請求項および以下の詳細な説明内に定義される。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】図1Aおよび1Bは、DU145、LNCaP－IL6およびLNCaP細胞の増殖を阻害するためのガリエラクトンおよび実施例26についての用量反応曲線を示す。

30

【図2】図2は、DU145、LNCaP－IL6、LNCaPおよびPC-3前立腺がん細胞株におけるp-STAT3(tyr705)および全STAT3のウェスタンブロット分析の画像を示す。

【発明を実施するための形態】

【0038】

定義：

他に定義されない限り、本明細書に使用される全ての技術的および科学的用語は、当業者によって一般に理解されているものと同じ意味を有する。

【0039】

本適用および発明の文脈において以下の定義が適用される：

40

「付加塩」という用語は、薬学的に許容可能な酸、例えば有機酸もしくは無機酸、または薬学的に許容可能な塩基の付加によって形成される塩を意味することを意図する。有機酸は、限定されないが、酢酸、プロパン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸またはマレイン酸であってもよい。無機酸は、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸であってもよい。塩基は、限定されないが、アンモニアおよびアルカリまたはアルカリ土類金属の水酸化物であってもよい。「付加塩」という用語はまた、水和物および溶媒付加形態、例えば水和物およびアルコラートも含む。

【0040】

本明細書に使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブ

50

ロモおよびヨードを指す。

【0041】

本明細書に使用される場合、単独または接尾語もしくは接頭語として使用される「アルキル」は、1～12個の炭素原子を有するか、または特定の数の炭素原子が提供される場合、特定の数が意図される分枝および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、「C1-6アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルを示す。アルキルの例としては、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。

【0042】

10

本明細書に使用される場合、単独または接尾語もしくは接頭語として使用される「アルキレニル」または「アルキレン」は、1～12個の炭素原子を有するか、または特定の数の炭素原子が提供される場合、特定の数が意図される直鎖飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、「C1-6アルキレニル」または「C1-6アルキレン」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキレニルまたはアルキレンを示す。本明細書に使用される場合、アルキレンまたはアルキレニル基により連結される基は、アルキレンまたはアルキレニル基の最初および最後の炭素に結合されることを意図する。メチレンの場合、最初および最後の炭素は同じである。例えば、「H₂N(C2アルキレン)NH₂」、「H₂N(C3アルキレン)NH₂」、「N(C4アルキレン)」、「N(C5アルキレン)」および「N(C2アルキレン)₂NH」は、それぞれ1, 2-ジアミノエタン、1, 3-ジアミノプロパン、ピロリジニル、ピペリジニルおよびピペラジニルと等しい。組み合わせ「N(C4-5アルキレン)」とは、ピロリジニルおよびピペリジニルを指す。アルキレンまたはアルキレニルの例としては、限定されないが、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)およびブチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)が挙げられる。

20

【0043】

本明細書に使用される場合、「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した示した数の炭素原子を有する上記で定義したアルキル基を意味することを意図する。アルコキシの例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびプロパルギルオキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した示した数の炭素原子を有する上記で定義したアルキル基を表す。

30

【0044】

本明細書に使用される場合、単独または接尾語もしくは接頭語として使用される「フルオロアルキル」、「フルオロアルキレン」および「フルオロアルコキシ」とは、対応するアルキル、アルキレンおよびアルコキシ基の炭素のいずれかに結合した水素の1つ、2つまたは3つがフルオロと置き換えられる基を指す。

【0045】

フルオロアルキルの例としては、限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-フルオロエチルおよび3-フルオロプロピルが挙げられる。

40

【0046】

フルオロアルキレンの例としては、限定されないが、ジフルオロメチレン、フルオロメチレン、2, 2-ジフルオロブチレンおよび2, 2, 3-トリフルオロブチレンが挙げられる。

【0047】

フルオロアルコキシの例としては、限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシおよび2, 2-ジフルオロプロポキシが挙げられる。

50

【0048】

本明細書に使用される場合、単独であるか、または接尾語もしくは接頭語であるかどうかにかかわらず、「非芳香族炭素環」は、シクロプロパニル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルなどの3～8個の環炭素原子を有する非芳香族飽和および不飽和炭素単環(carbomonocycle)を意味することを意図する。C3-C6などの接頭語が与えられる場合、前記炭素環は示した数の炭素原子、例えば3、4、5または6個の炭素原子を含む。したがって、「C6非芳香族炭素環」は、例えばシクロヘキシルおよびシクロヘキセニルを含む。アリールは少なくとも1つの芳香環を含む芳香族環構造を指すので、非芳香族不飽和炭素環はアリールから区別される。

10

【0049】

本明細書に使用される場合、単独であるか、または接尾語もしくは接頭語であるかどうかにかかわらず、「シクロアルキル」は、シクロプロパニル、シクロペンタニルおよびシクロヘキサニルなどの3～8個の環炭素原子を有する飽和炭素単環を意味することを意図する。C3-C6などの接頭語が与えられる場合、前記シクロアルキルは示した数の炭素原子、例えば3、4、5または6個の炭素原子を含む。したがって、C6シクロアルキルはシクロヘキシルに対応する。

【0050】

本明細書に使用される場合、単独であるか、または接尾語もしくは接頭語であるかどうかにかかわらず、「シクロアルケニル」は、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルなどの4～8個の環炭素原子を有する一価不飽和炭素単環を意味することを意図する。C3-C6などの接頭語が与えられる場合、前記シクロアルケニルは示した数の炭素原子、例えば3、4、5または6個の炭素原子を含む。したがって、C6シクロアルケニルはシクロヘキセニルに対応する。

20

【0051】

本明細書に使用される場合、「置換可能」という用語は、水素が共有結合でき、別の置換基が水素の代わりに存在できる原子を指す。置換可能な原子の非限定的な例としては、ピリジンの炭素原子が挙げられる。ピリジンの窒素原子はこの定義によれば置換可能ではない。さらに、同じ定義によれば、イミダゾールにおける3位のイミン窒素は置換可能ではないが、1位のアミン窒素は置換可能である。

30

【0052】

本明細書に使用される場合、「アリール」という用語は、5～14個の炭素原子から構成される少なくとも1つの芳香族環を含む環構造を指す。5、6、または7個の炭素原子を含有する環構造は単環芳香族基、例えばフェニルである。8、9、10、11、12、13、または14個の炭素原子を含有する環構造は多環式、例えばナフチルである。芳香族環は1つ以上の環位置で置換されていてもよい。「アリール」という用語はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環と共通している2つ以上の環を有する多環系も含み(環は「縮合環」である)、環の少なくとも1つは芳香族であり、例えば他の環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/またはヘテロシクリルであってもよい。

40

【0053】

オルト、メタおよびパラという用語はそれぞれ1, 2-, 1, 3-および1, 4-二置換ベンゼンに当てはまる。例えば、1, 2-ジメチルベンゼンおよびオルト-ジメチルベンゼンという名称は同義語である。

【0054】

本明細書に使用される場合、「ヘテロアリール」または「ヘタリール」とは、芳香族性(例えば6個の非局在化電子)を有する少なくとも1つの環、または芳香族性(例えば4n+2個の非局在化電子(ここでnは整数である))を有する少なくとも2つの結合した環を有し、最大約14個の炭素原子を含み、少なくとも1つのヘテロ原子環の員、例えば硫黄、酸素または窒素を有する、芳香族複素環を指す。ヘテロアリールまたはヘタリール

50

基としては、単環および二環（例えば2個の縮合環を有する）系が挙げられる。ヘテロアリアルまたはヘタリアル基の芳香族環は1つ以上の環位置において置換されていてもよい。

【0055】

ヘテロアリアルまたはヘタリアル基の例としては、限定されないが、ピリジル（すなわちピリジニル）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル（すなわちフラニル）、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリニルなどが挙げられる。

10

【0056】

本明細書に使用される場合、「非芳香族複素環」とは、少なくとも1つのヘテロ原子環の員、例えば硫黄、酸素または窒素を含む単環を指す。このような単環は飽和であってもよい、または不飽和であってもよい。不飽和である場合、非芳香族複素環は1つ、2つもしくは3つの二重結合または1つもしくは2つの三重結合を含んでもよい。しかしながら、非芳香族複素環はヘテロアリアル基から区別される。

【0057】

非芳香族複素環基の例としては、限定されないが、アゼピニル、ジオキソラニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、3H-ジアジリン-3-イル、オキシラニル、アジリジニル、ピペリジニル、ピペリジニル-N-オキシド、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロチオフラニル、チアモルホリニルが挙げられる。

20

【0058】

「オキソ」基とは、「=O」基を指す。

【0059】

本明細書に使用される場合、例えば構造の図面を参照する場合などで「相対立体化学」という用語は、例えば構造の置換基または基の相対空間配置に関連している。例えば、相対立体化学が特定の方向における分子の置換基または基を描くことによって示される場合、その分子の対応する鏡像は同じ相対立体化学を有する。他方で、「絶対立体化学」が特定の方向における分子の置換基または基を描くことによって示される場合、その分子の特定のエナンチオマーが意図される。

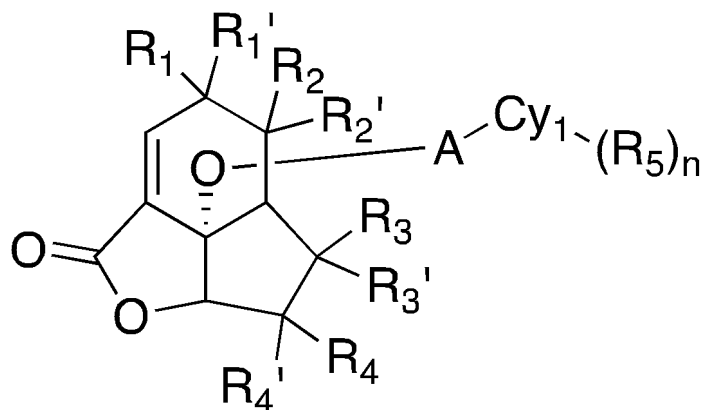
30

【0060】

化合物

本明細書に開示される一態様は、遊離塩基、電荷を帯びていないプロトン化された形態にある酸、薬学的に許容可能な付加塩、溶媒和物、その塩の溶媒和物、純粋なジアステレオマー、純粋な鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、非ラセミ混合物、2つのヘテロ原子の間の水素移動から生じる対応する互変異性体および／またはケト-エノール互変異性から生じる対応する互変異性体としての、式(I)による化合物

【化 6】



(I)

(式中、

R_1 および R_1' は、H、C 1－5 アルキル、C 1－5 フルオロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $OC 1-5$ アルキル、C 1－5 アルキレン OH 、C 1－5 アルキレン $OC 1-5$ アルキル、C 3－8 非芳香族炭素環、 $OC 1-5$ フルオロアルキル、C 1－3 アルキレン $OC 1-5$ フルオロアルキル、 $OC(O)C 1-5$ アルキル、C 1－3 アルキレン $OC(O)C 1-5$ アルキル、 $OC 2-3$ アルキレン NH_2 、 $OC 2-3$ アルキレン $NH(C 1-5$ アルキル)、 $OC 2-3$ アルキレン $N(C 1-5$ アルキル) $_2$ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C 1-5$ アルキル)、C 1－3 アルキレン NH_2 、C 1－3 アルキレン $NH(C 1-5$ アルキル)、 $-N(C 1-5$ アルキル) $_2$ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1－3 アルキレン $N(C 1-5$ アルキル) $_2$ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、 $NHC(O)C 1-5$ アルキル、 $N(C 1-5$ アルキル) $C(O)C 1-5$ アルキル、C 1－3 アルキレン $NHC(O)C 1-5$ アルキル、C 1－3 アルキレン $N(C 1-5$ アルキル) $C(O)C 1-5$ アルキル、

NH アリール、C 1－3 アルキレン NH アリール (ここでアリールは、置換されていないか、または C 1－5 アルキル、C 1－5 フルオロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $OC 1-5$ アルキル、C 1－5 アルキレン OH 、C 1－5 アルキレン $OC 1-5$ アルキル、ニトロ、シアノ、 NH_2 、 $NH(C 1-5$ アルキル)、および $N(C 1-5$ アルキル) $_2$ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基によって置換されている)、

NH ヘテロアリール、C 1－3 アルキレン NH ヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは 5 員または 6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、または C 1－5 アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC 1-5$ アルキル、C 1－3 アルキレン $C(O)NH_2$ 、C 1－3 アルキレン $C(O)NHC 1-5$ アルキル、 $C(O)N(C 1-5$ アルキル) $_2$ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C 1－3 アルキレン $C(O)N(C 1-5$ アルキル) $_2$ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、 $C(O)N(C 4-5$ アルキレン)、C 1－3 アルキレン $C(O)N(C 4-5$ アルキレン)、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OC 1-5$ アルキル、C 1－3 アルキレン $C(O)OH$ 、C 1－3 アルキレン $C(O)OC 1-5$ アルキル、および 3 員から 8 員の非芳香族複素環から独立して選択される 1 つもしくは複数によって置換されている)、

アリール、C 1－3 アルキレン アリール (ここでアリールは、置換されていないか、または C 1－5 アルキル、C 1－5 フルオロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $OC 1-5$ アルキル、C 1－5 アルキレン OH 、C 1－5 アルキレン $OC 1-5$ アルキル、ニトロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C 1-5$ アルキル)、および $N(C 1-5$ アルキル) $_2$ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択さ

10

20

30

40

50

れる1つもしくは複数によって置換されている)、

ヘテロアリール、C1-3アルキレン-ヘテロアリール(ここで前記ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル基、ハロ、シアノ、-CH₂-シアノ、-SH、SC1-5アルキル、SO₂H、SO₂C1-5アルキル、C1-3アルキレンSO₂H、C1-3アルキレンSO₂C1-5アルキル、ニトロ、C(O)H、C(O)C1-C5アルキル、C(O)C1-C5フルオロアルキル、NH SO₂C1-C5アルキル、N(C1-C3アルキル)SO₂C1-C5アルキル、NH SO₂C1-5フルオロアルキル、およびN(C1-C5アルキル)SO₂C1-5フルオロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数によって置換されている)、

-SH、-SC1-5アルキル、C1-5アルキレン-SH、C1-5アルキレン-SC1-5アルキル、SC1-5フルオロアルキル、C1-5アルキレンSC1-5フルオロアルキル、SO₂C1-5アルキル、C1-5アルキレン-SO₂C1-5アルキル、SO₂C1-5フルオロアルキル、C1-5アルキレン-SO₂C1-5フルオロアルキル、SO₂NH₂、SO₂NH(C1-5アルキル)、SO₂N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-5アルキレンSO₂NH₂、C1-5アルキレンSO₂NH(C1-5アルキル)、C1-5アルキレンSO₂N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、

SO₂NHアリール、C1-5アルキレンSO₂NHアリール(ここでアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NH(C1-5アルキル)、およびN(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

SO₂N(C1-5アルキル)アリール、およびC1-5アルキレンSO₂N(C1-5アルキル)アリール(ここでアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、ニトロ、シアノ、-NH₂、-NH(C1-5アルキル)およびN(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)

からなる群から独立して選択され、

R₂、R₂'、R₃およびR₃'は、各々、H、ハロ、-OH、C1-5アルキルおよびC1-5フルオロアルキルからなる群から独立して選択され、

R₄およびR₄'は、H、C1-5アルキル、アリールおよびCH₂アリールからなる群から独立して選択され、

Aは、結合、C1-C5アルキレンまたはNR₁₀からなる群から選択され、

R₁₀は、HまたはC1-C3アルキルであり、

Cy₁は、アリール、ヘテロアリール、非芳香族炭素環、および非芳香族複素環からなる群から選択される環であり、

R₅は、C1-8アルキル、C1-5ハロアルキル、ハロ、シアノ、-CH₂-シアノ、-OH、OC1-5アルキル、C1-8アルキレンOC1-5アルキル、O-アリール、C1-8アルキレン-O-アリール、-SH、SC1-5アルキル、SO₂H、SO₂C1-5アルキル、C1-3アルキレンSO₂H、C1-3アルキレンSO₂C1-5アルキル、OC1-3フルオロアルキル、C1-3アルキレンOC1-3フルオロアルキル、NH₂、NH(C1-3アルキル)、C1-3アルキレン-NH₂、C1-3アルキレンNH(C1-3アルキル)、N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-3アルキレンN(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C(O)OH、C(

10

20

30

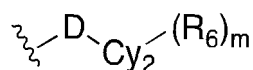
40

50

O) OC1-5アルキル、C1-3アルキレンC(O)OH、C1-3アルキレンC(O)OC1-5アルキル、OC(O)H、OC(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンOC(O)H、C1-3アルキレンOC(O)C1-5アルキル、NHC(O)H、NHC(O)C1-5アルキル、N(C1-3アルキル)C(O)H、N(C1-3アルキル)C(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンNHC(O)H、C1-3アルキレンNHC(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンN(C1-3アルキル)C(O)H、C1-3アルキレンN(C1-3アルキル)C(O)C1-5アルキル、C(O)NH2、C(O)NH(C1-3アルキル)、C1-3アルキレンC(O)NH2、C1-3アルキレンC(O)NH(C1-3アルキル)、C(O)N(C1-5アルキル)2(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-3アルキレンC(O)N(C1-5アルキル)2(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、ニトロ、C(O)H、C(O)C1-C5アルキル、NHCO2C1-C3アルキル、N(C1-C3アルキル)SO2C1-C3アルキル、NHCO2C1-C3フルオロアルキル、N(C1-C3アルキル)SO2C1-C3フルオロアルキル、OC2-C3アルキレンNH2、OC2-C3アルキレンNH(C1-C3アルキル)、OC2-C3アルキレンN(C1-C3アルキル)2(ここでC1-3アルキルは同じであっても、異なってもよい)、および

10

【化7】



20

(式中、

Dは、結合、C1-3アルキレン、O-C1-3アルキレン、C1-3アルキレン-O-C1-3アルキレン、OC(O)C1-3アルキレン、C1-3アルキレン-OC(O)-C1-3アルキレン、C(O)OC1-3アルキレン、C1-3アルキレン-C(O)O-C1-3アルキレン、C(O)N(H)(C1-3アルキレン)、C(O)N(C1-3アルキル)(C1-3アルキレン)、C1-3アルキレン-C(O)N(H)(C1-3アルキレン)、C1-3アルキレン-C(O)N(C1-3アルキル)(C1-3アルキレン)、N(H)C(O)C1-3アルキレン、N(C1-3アルキル)C(O)C1-3アルキレン、C1-3アルキレン-N(H)C(O)C1-3アルキレン、C1-3アルキレン-N(C1-3アルキル)C(O)C1-3アルキレン、-NHCO2-、-SO2NH-、SO2、SO、C(O)、C1-3アルキレン-C(O)、C(O)C1-3アルキレン、C1-3アルキレンC(O)C1-3アルキレン、NH、N(C1-3アルキル)、NH-C1-3アルキレン、N(C1-3アルキル)-C1-3アルキレン、C1-3アルキレン-NH、C1-3アルキレン-N(C1-3アルキル)、C1-3アルキレン-NH-C1-3アルキレン、C1-3アルキレン-N(C1-3アルキル)-C1-3アルキレン、およびSからなる群から選択され、

30

Cy2は、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、フェニル、3員から8員非芳香族複素環またはC3-8非芳香族炭素環であり、

mは、0、1、2、3、4および5からなる群から選択される整数であり、

40

R6は、オキソ、C1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、シアノ、-CH2-シアノ、-OH、OC1-5アルキル、C1-5アルキレン-OH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、-SH、SC1-5アルキル、SO2H、SO2C1-5アルキル、C1-3アルキレンSO2H、C1-3アルキレンSO2C1-5アルキル、OC1-3フルオロアルキル、C1-3アルキレンOC1-3フルオロアルキル、NH2、NH(C1-3アルキル)、C1-3アルキレン-NH2、C1-3アルキレン-NH(C1-3アルキル)、N(C1-5アルキル)2(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-3アルキレンN(C1-5アルキル)2(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C(O)OH、C(O)OC1-5アルキル、C1-3アルキレン-C(O)OH、C1-3アルキレン-C(O)O

50

C 1－5アルキル、OC(O)H、OC(O)C 1－5アルキル、C 1－3アルキレン－OC(O)H、C 1－3アルキレン－OC(O)C 1－5アルキル、NHC(O)H、NHC(O)C 1－3アルキル、N(C 1－3アルキル)C(O)H、N(C 1－3アルキル)C(O)C 1－3アルキル、C 1－3アルキレン－NHC(O)H、C 1－3アルキレン－NHC(O)C 1－3アルキル、C 1－3アルキレン－N(C 1－3アルキル)C(O)H、C 1－3アルキレン－N(C 1－3アルキル)C(O)C 1－3アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C 1－3アルキル)、C 1－3アルキレン－C(O)NH₂、C 1－3アルキレン－C(O)NH(C 1－3アルキル)、C(O)N(C 1－5アルキル)₂（ここでC 1－5アルキルは同じであっても、異なってもよい）、C 1－3アルキレンC(O)N(C 1－5アルキル)₂（ここでC 1－5アルキルは同じであっても、異なってもよい）、C(O)N(C 4－5アルキレン)、C 1－3アルキレンC(O)N(C 4－5アルキレン)、ニトロ、C(O)H、C(O)C 1－C 5アルキル、C(O)C 1－C 3フルオロアルキル、NH SO₂ C 1－C 3アルキル、N(C 1－C 3アルキル) SO₂ C 1－C 3アルキル、NH SO₂ C 1－C 3フルオロアルキル、N(C 1－C 3アルキル) SO₂ C 1－C 3フルオロアルキル、OC 2－C 3アルキレンNH₂、OC 2－C 3アルキレンNH(C 1－C 3アルキル)、およびOC 2－C 3アルキレンN(C 1－C 3アルキル)₂（ここでC 1－3アルキルは同じであっても、異なってもよい）から独立して選択されるか、または

10

2つのR 6が存在する場合、各R 6は結合してCy 2と縮合環またはスピロ環を形成する）

20

からなる群から独立して選択され、

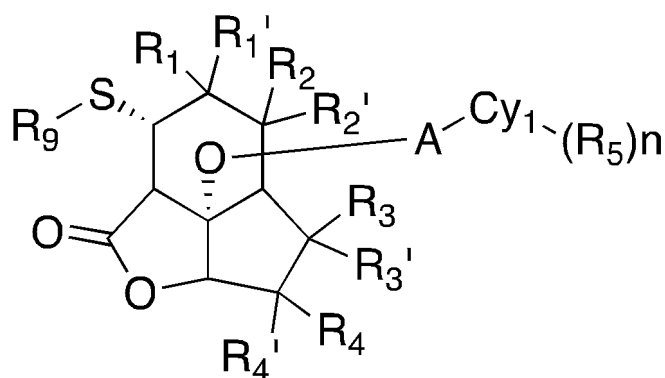
nは、0、1および2からなる群から選択される整数である）
に関する。

【0061】

本明細書に開示される別の態様は、遊離塩基、電荷を帯びていないプロトン化された形態にある酸、薬学的に許容可能な付加塩、溶媒和物、その塩の溶媒和物、純粋なジアステレオマー、純粋な鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、非ラセミ混合物、2つのヘテロ原子の間の水素移動から生じる対応する互変異性体および／またはケト－エノール互変異性から生じる対応する互変異性体としての、式（I I）による化合物

30

【化 8】



40

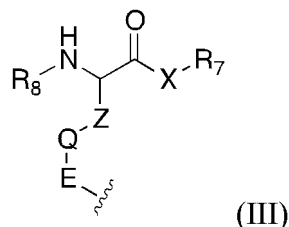
(II)

（式中、

R₁、R₁'、R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、A、Cy₁、R₅およびnは、式（I）の化合物に関して上記のように定義され、

R₉は、式（I I I）による部分である

【化 9】



(式中、波線は式 (I I) における硫黄原子との結合点を示し、

Z は、C 1－5 アルキレンであり、

10

Q は、結合、フェニレン、またはヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは 5 員または 6 員ヘテロアリーレンであり、

E は、結合または C 1－5 アルキレンであり、

X は、NH、NC 1－C 5 アルキルまたは「O」（酸素）からなる群から選択され、

R 7 は、H、C 1－C 10 アルキル、C 1－5 アルキレン N (C 1－5 アルキル)₂ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい)、

アリール、C 1－3 アルキレン－アリール (ここでアリールは、置換されていないか、または C 1－5 アルキル、C 1－5 フルオロアルキル、ハロ、－OH、－OC 1－5 アルキル、C 1－5 アルキレン OH、C 1－5 アルキレン OC 1－5 アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH (C 1－5 アルキル)、および N (C 1－5 アルキル)₂ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

20

C 1－3 アルキレンヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは、5 員または 6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、または C 1－5 アルキル基、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から選択されるアミノ酸残基 (ここでアミノ酸残基はアミノ酸残基の N 末端において式 (I I I) による部分に結合し、任意に C 末端において C 1－5 一価アルカノールでエステル化されている)、ならびにジ－、トリ－またはテトラペプチド残基 (ここで前記ペプチド残基におけるアミノ酸残基はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から独立して選択され、ペプチド残基はペプチドの N 末端において式 (I I I) による部分に結合し、任意に C 末端において C 1－5 一価アルカノールでエステル化されている) から独立して選択される 1 つもしくは複数によって置換されている)

30

からなる群から選択され、但し、R 7 は、X が「O」（酸素）である場合、H とすることはできず、

R 8 は、

40

C (O) C 1－C 6 アルキル、C (O) OC 1－C 6 アルキル、

C (O) －アリール、C (O) C 1－3 アルキレン－アリール (ここでアリールは、置換されていないか、または C 1－5 アルキル、C 1－5 フルオロアルキル、ハロ、－OH、－OC 1－5 アルキル、C 1－5 アルキレン OH、C 1－5 アルキレン OC 1－5 アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH (C 1－5 アルキル)、および N (C 1－5 アルキル)₂ (ここで C 1－5 アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

C (O) －ヘテロアリール、C (O) C 1－3 アルキレン－ヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは 5 員または 6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、または C 1－5 アルキル基、アラニン、アルギニン、アスパラギン、ア

50

スパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸残基（ここでアミノ酸残基はアミノ酸残基のC末端において式（I I I）による部分に結合し、アミノ酸残基は任意にN-アシル化され、前記アシル基は、C（O）C 1-C 6アルキル、C（O）-アリール、およびC（O）C 1-3アルキレン-アリールからなる群から選択され、アリールは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル、C 1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-OC 1-5アルキル、C 1-5アルキレンOH、C 1-5アルキレンOC 1-5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH（C 1-5アルキル）、およびN（C 1-5アルキル）₂（ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている）、ならびに

10

ジ-、トリ-またはテトラペプチド残基（ここで前記ペプチド残基におけるアミノ酸残基はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から独立して選択され、ペプチド残基はペプチドのC末端において式（I I I）による部分に結合し、ペプチドのN末端は任意にN-アシル化され、前記アシル基は、C（O）C 1-C 6アルキル、C（O）-アリール、およびC（O）C 1-3アルキレン-アリールからなる群から選択され、アリールは、置換されていないか、またはC 1-5アルキル、C 1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-OC 1-5アルキル、C 1-5アルキレンOH、C 1-5アルキレンOC 1-5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH（C 1-5アルキル）およびN（C 1-5アルキル）₂（ここでC 1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている）

20

からなる群から選択される）

に関する。

【0062】

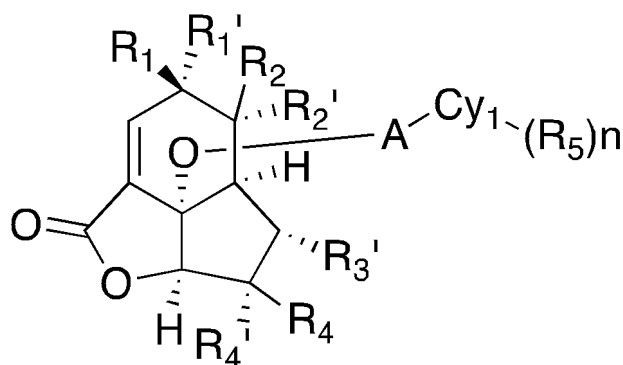
特定の有用性を有する構造的に関連する化合物の任意の基に関して、式（I）および（I I）の化合物の可変物の特定の実施形態が、それらの最終用途適用において特に有用であり得る。

30

【0063】

一実施形態によれば、式（I）の化合物は、式（I a）：

【化10】



(Ia)

40

による相対または絶対立体化学を有する。

【0064】

ジアステレオマー混合物または非ラセミ混合物中の、それぞれ個々のジアステレオマーまたは鏡像異性体は、同量存在して、後者の場合、ラセミ混合物を構成してもよいし、ま

50

たは異なる量存在してもよい。しかしながら、ジアステレオマーまたは鏡像異性体のうちの1つが優勢である場合が好ましい。従って、ジアステレオマーまたは鏡像異性体のうちの1つが50%超、例えば75%超、90%超、95%超、さらには99%超である場合が好ましい。

【0065】

いくつかの実施形態において、Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH_2CH_2-$ からなる群から選択される。特定の実施形態によれば、Aは $-CH_2-$ である。

【0066】

いくつかの実施形態は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、5員飽和炭素環、6員飽和炭素環、5員飽和複素環、および6員飽和複素環からなる群から選択される Cy_1 に関する。

10

【0067】

いくつかの実施形態において、 Cy_1 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される。

【0068】

いくつかの実施形態において、 Cy_1 は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される。さらなる実施形態において、 Cy_1 はピリジニルである。

20

【0069】

いくつかの実施形態において、 Cy_1 は二環式アリールまたは二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 Cy_1 は、ナフチル、テトラリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、およびベンゾチエニルからなる群から選択される。

【0070】

いくつかの実施形態において、 Cy_1 は、 C_{6-10} アリール、 C_{3-9} ヘテロアリール、 C_{3-8} 非芳香族炭素環、および C_{3-7} 非芳香族複素環からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 Cy_1 は、 C_{3-5} ヘテロアリール、 C_{4-6} 非芳香族炭素環、および C_{3-5} 非芳香族複素環からなる群から選択される。

30

【0071】

いくつかの実施形態において、 R_5 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 $(C_{1-4}アルキル)_2$ アミノ、アリール、 Cy_1 と縮合したアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 $C_{1-4}アルキル-C(O)-$ 、 $C_{1-4}アルキル-C(O)O-$ 、 $C_{1-4}アルキル-O(O)C-$ 、 $C_{1-4}アルキル-C(O)NH-$ 、 $C_{1-4}アルキル-NH(O)C-$ 、 $C_{1-4}アルキル-C(O)N(C_{1-3}アルキル)-$ 、 $C_{1-4}アルキル-N(C_{1-3}アルキル)(O)C-$ 、ハロゲン、ニトロ、シアノ、5員飽和複素環、6員飽和複素環、 Cy_1 と縮合した5員飽和複素環、および Cy_1 と縮合した6員飽和複素環からなる群から選択される。

40

【0072】

いくつかの実施形態において、 R_5 は、メチル、メトキシ、 $-NH_2$ 、フッ素、 CF_3 、 $-NH(CO)C(CH_3)_3$ 、フェノキシ、アセチル、 $CH_3-C(O)O-$ 、 $CH_3-O(O)C-$ 、ピロリジニル、モルホリニル、 Cy_1 と縮合したフェニル、および Cy_1 と縮合したN-メチルモルホリニルからなる群から選択される。

【0073】

50

いくつかの実施形態において、整数 n は 0 または 1 である。

【0074】

一実施形態によれば、 R_1 および R_1' は、水素、C1-C5アルキル、好ましくはメチル、C1-5フルオロアルキル、-OH、C1-C5アルコキシ、好ましくはメトキシ、およびハロゲン、好ましくはフッ素からなる群から独立して選択される。

【0075】

いくつかの実施形態によれば、 R_1 および R_1' は、水素、メチル、フッ素およびメトキシからなる群から独立して選択される。

【0076】

一実施形態において、 R_1 はメチルであり、 R_1' は水素である。別の実施形態において、 R_1 はフッ素またはメトキシであり、 R_1' はメチルである。

10

【0077】

いくつかの実施形態は、全て水素である R_2 、 R_2' 、 R_3 および R_3' に関する。

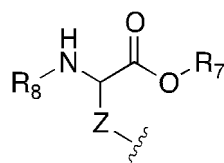
【0078】

別の実施形態は、両方水素である R_4 および R_4' に関する。

【0079】

別の実施形態によれば、 R_9 は、式 (V) による部分である。

【化11】



(V)

20

式中、波線は式 (I I) における硫黄原子との結合点を示し、

Z は、C1-3アルキレンであり、

R_7 は、C1-C10アルキル、C1-5アルキレンN(C1-5アルキル)₂ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、アリール、C1-3アルキレン-アリール (ここでアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH(C1-5アルキル)、およびN(C1-5アルキル)₂ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)、C1-3アルキレンヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは、5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル基から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている) からなる群から選択され、

30

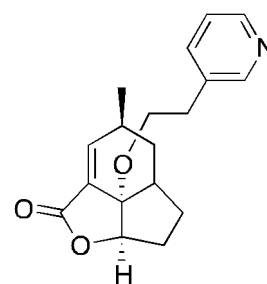
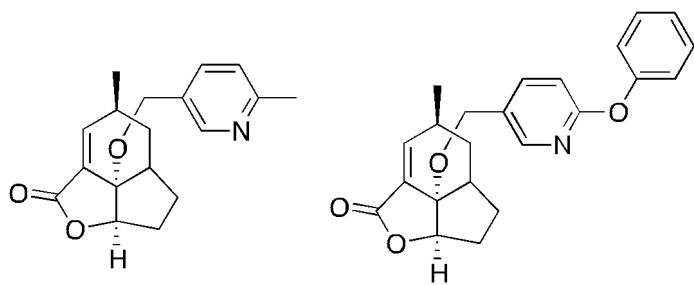
R_8 は、C(O)C1-C6アルキル、C(O)OC1-C6アルキル、C(O)アリール、C(O)C1-3アルキレンアリール (ここでアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、シアノ、NH₂、NH(C1-5アルキル)、およびN(C1-5アルキル)₂ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい) からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)、C(O)ヘテロアリール、C(O)C1-3アルキレン-ヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル基から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている) からなる群から選択される。

40

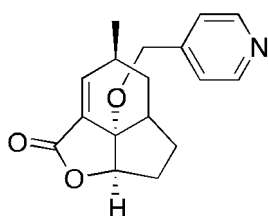
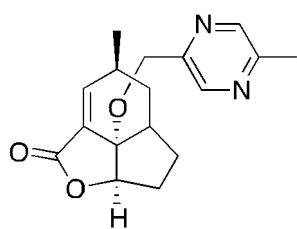
【0080】

別の実施形態において、式 (I) または式 (I I) の化合物は

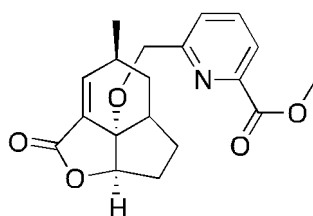
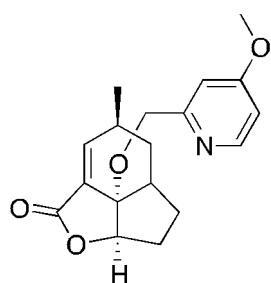
【化 1 2 - 1】



10

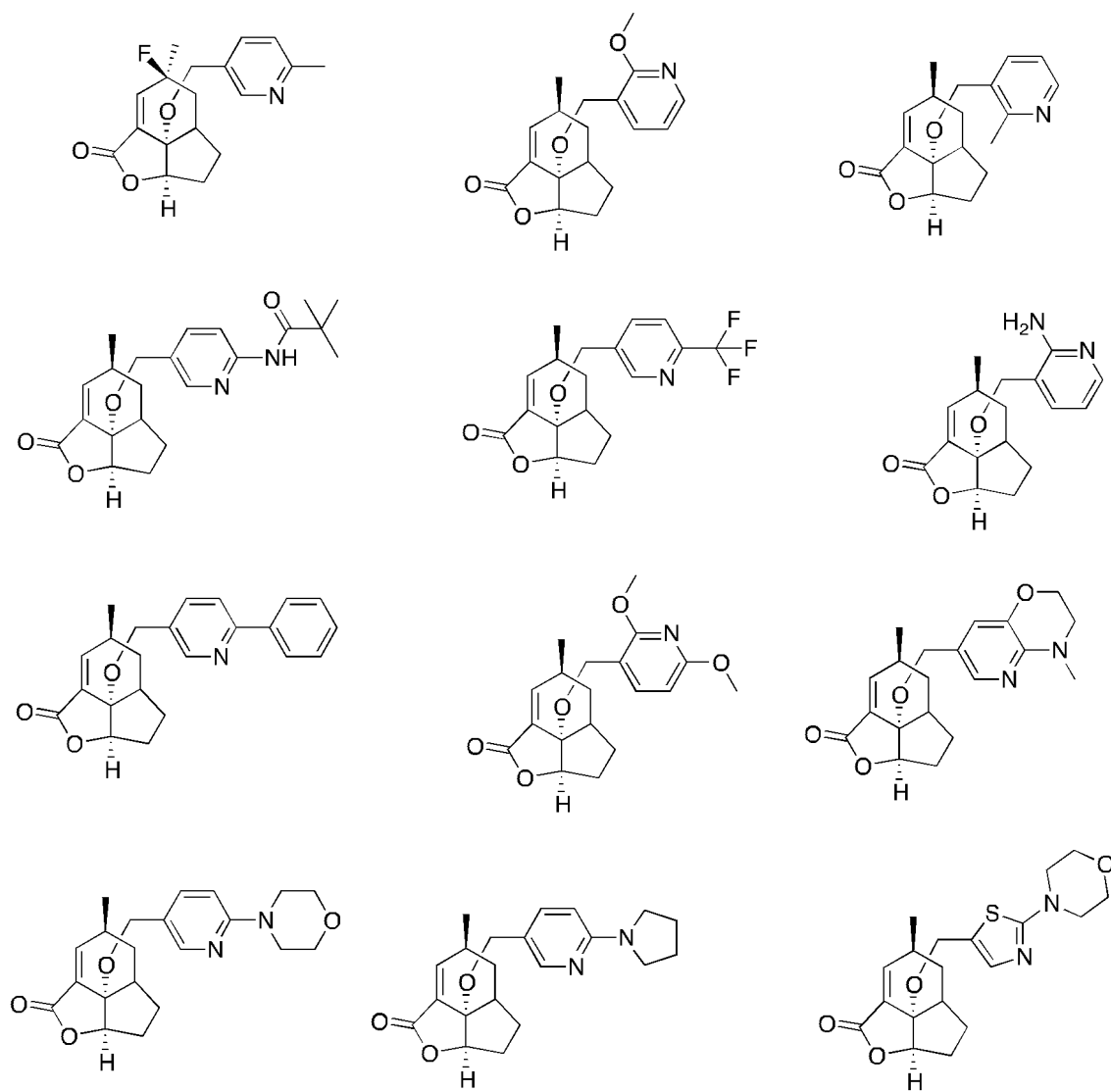


20

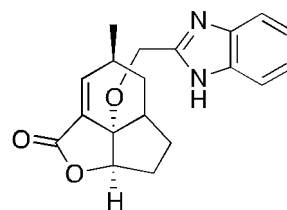
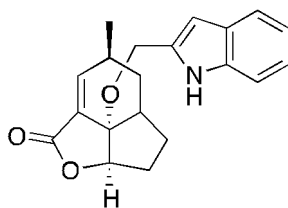
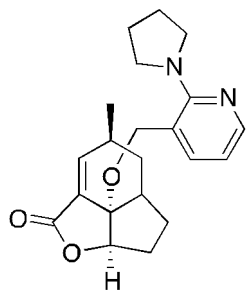


30

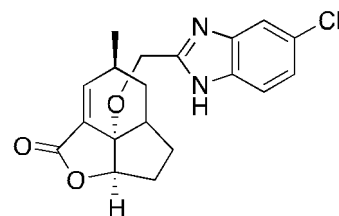
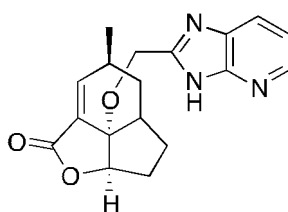
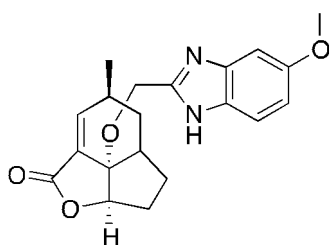
【化 1 2 - 2】



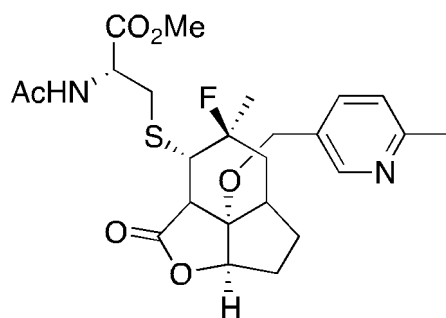
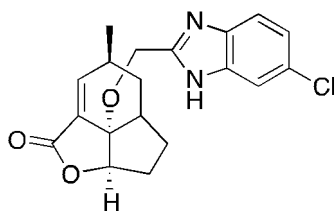
【化 1 2 - 3】



10

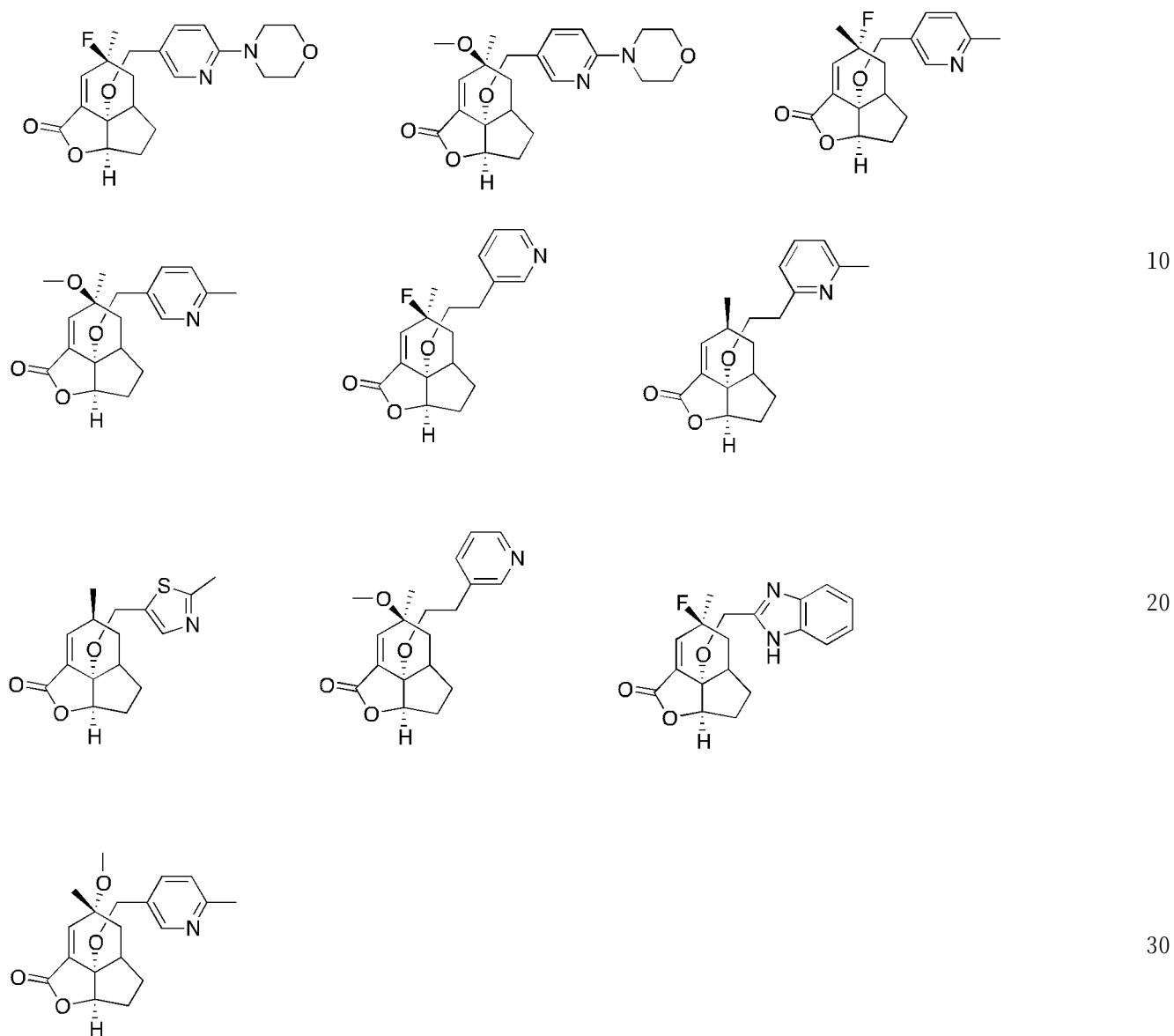


20



30

【化 1 2 - 4】

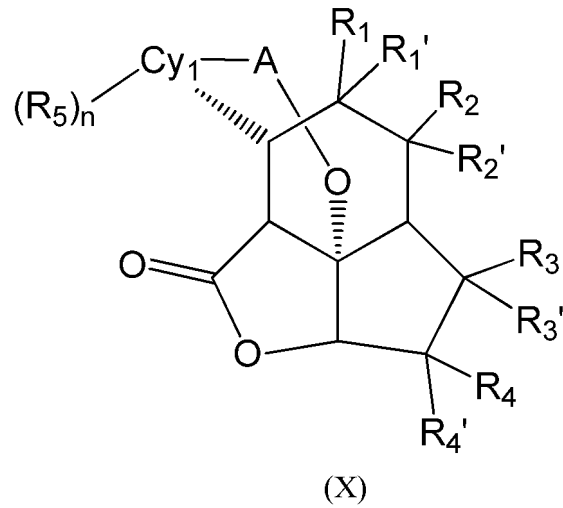


からなる群から選択され、式中、示した立体化学は相対または絶対立体化学である。

【0081】

本発明者らは、驚くべきことに、いくつかの実施形態において、C y 1 が、求核窒素原子を含むヘテロアリールまたは非芳香族複素環である式 (I) の化合物が、コンジュゲートまたはマイケル付加反応によって分子内で反応して式 (X) の化合物

【化 1 3】



10

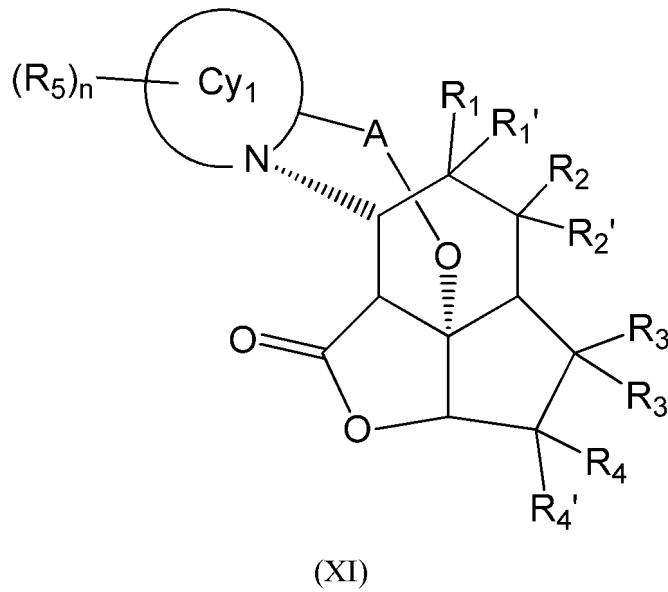
(式中、 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 A 、 Cy_1 、 R_5 および n は、式 (I) の化合物に関して上記のように定義されている) を形成することを見出した。

【0082】

20

式 (X) の化合物のいくつかの実施形態は、式 (XI) の化合物

【化 1 4】



30

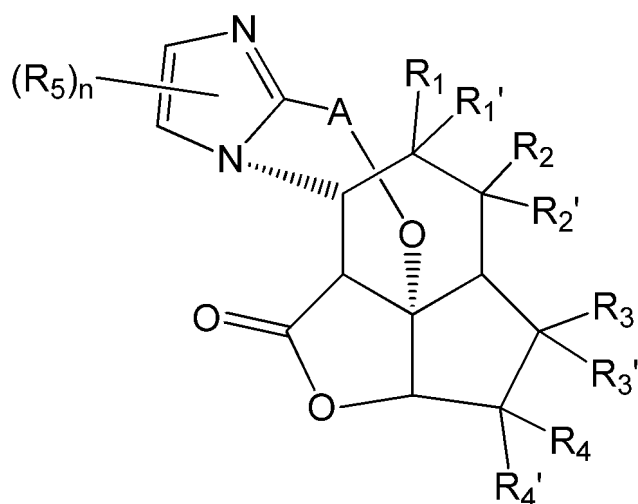
(式中、 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 A 、 Cy_1 、 R_5 および n は、式 (I) の化合物に関して上記のように定義されている) に関する。

40

【0083】

式 (X) の化合物のいくつかの実施形態は、式 (XII) の化合物

【化 1 5】



(XII)

10

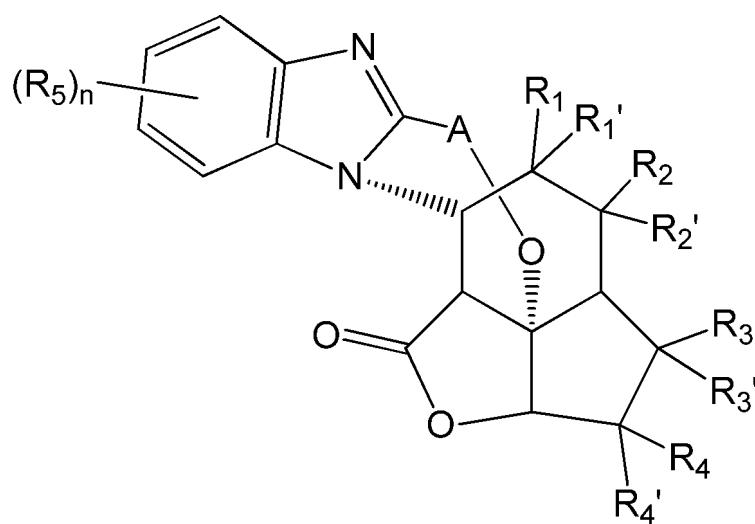
(式中、 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 A 、 R_5 および n は、式 (I) の化合物に関して上記のように定義されている) に関する。

20

【0084】

式 (X) の化合物のいくつかの実施形態において、 $Cy1$ は、式 (XIII) の化合物 :

【化 1 6】



(XIII)

30

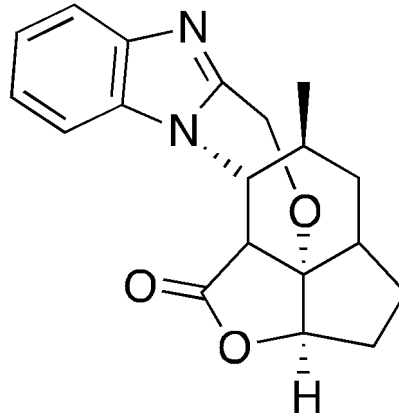
40

(式中、 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 A 、 R_5 および n は、式 (I) の化合物に関して上記のように定義されている) を提供するベンズイミダゾリルである。

【0085】

一実施形態において、式 (XIII) の化合物は

【化 1 7】



10

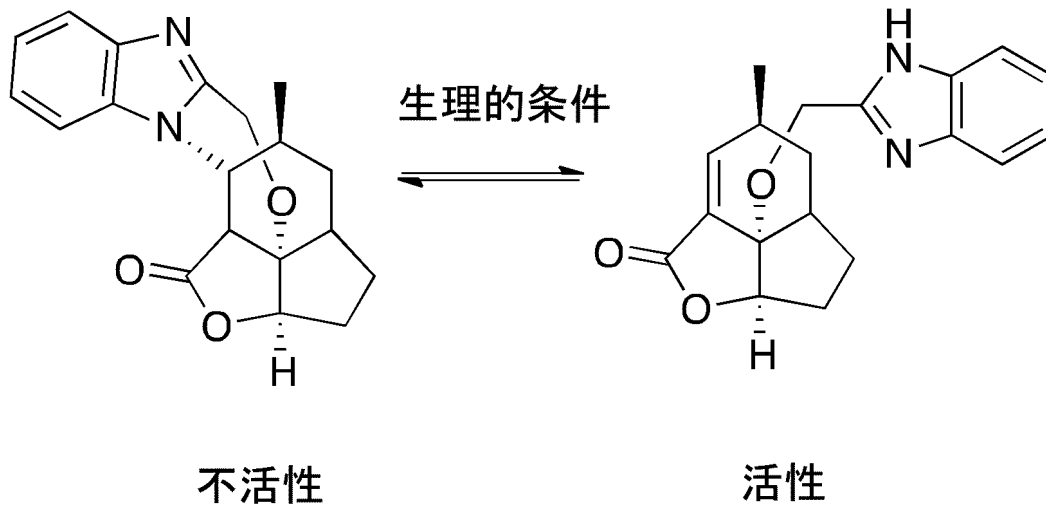
である。

【0086】

理論により束縛されることを望まないが、生理的条件下で、式 (X)、(X I)、(X I I) および (X I I I) の四環化合物は、分子内脱離反応を受けて、以下の例による式 (I) の化合物を形成すると考えられる：

【化 1 8】

20



30

【0087】

したがって、式 (X) による化合物はまた、生理的条件下で抗増殖性である。

【0088】

医薬組成物

本明細書に開示される化合物、例えば式 (I)、(I I)、(X)、(X I)、(X I I) および (X I I I) による化合物またはその好ましい選択は、従来の医薬組成物、例えば医薬に製剤化されてもよい。一実施形態によれば、したがって、本明細書に開示される化合物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。この文脈において、「薬学的に許容可能」とは、利用される投薬量および濃度において、用量が投与される患者において望ましくない作用を引き起こさない、賦形剤または担体を意味する。このような薬学的に許容可能な担体および賦形剤は当該分野において周知である。さらに、本明細書に記載される医薬組成物はまた、薬学的希釈剤、安定剤などを含んでもよい。

40

【0089】

薬学的に許容可能な担体は固体または液体のいずれであってもよい。

50

【0090】

医薬組成物は、典型的に、固体または液体製剤のいずれかとして提供されてもよい。

【0091】

固体形態製剤としては、限定されないが、粉剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および座剤が挙げられる。粉剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤は、経口投与に適した固体剤形として使用できるのに対して、座剤は直腸投与に使用できる。

【0092】

固体担体は、希釈剤、矯味矯臭剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、または錠剤崩壊剤としても作用できる1種以上の物質であってもよい。固体担体はまた、封入材料であってもよい。適切な担体としては、限定されないが、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどが挙げられる。

【0093】

粉剤において、担体は、通常、本明細書に開示される化合物（これも典型的に微粉化されている）との混合物中にある、微粉化された固体である。錠剤において、活性成分は適切な割合で必要な結合特性を有する担体と混合され、所望の形状およびサイズに小型化されてもよい。

【0094】

座剤組成物を調製するために、脂肪酸グリセリドとココアバターの混合物などの低融点ワックスが最初に融解されてもよく、次いで本発明の化合物のような活性成分が、例えば攪拌によってそれらの中に分散されてもよい。次いで融解された均質な混合物は簡便なサイズ合わせされた型内に注がれ、冷却され、凝固されてもよい。

【0095】

組成物という用語はまた、活性成分（他の担体を有するまたは有さない）が担体で囲まれている（したがって担体は活性成分に関連している）カプセル剤を提供する担体として封入材料を有する活性成分の製剤を含むことを意図する。同様にカシェ剤が含まれる。

【0096】

液体形態の製剤としては、限定されないが、液剤、懸濁剤およびエマルションが挙げられる。例えば、滅菌水または水とプロピレングリコールの混合物中の本明細書に開示される化合物の脱溶媒和（*dissolution*）または分散は非経口投与に適した液体製剤を提供できる。液体組成物はまた、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液中で製剤化されてもよい。

【0097】

経口投与用の水溶液は、水中に本発明の化合物のような活性成分を溶解し、所望の場合、適切な着色剤、矯味矯臭剤、安定剤、および増粘剤を添加することによって調製できる。経口使用のための水性懸濁剤は、天然・合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および製剤処方の分野において公知の他の懸濁剤などの粘着性物質と一緒に微粉化された活性成分を水中に分散することによって作製できる。経口使用を意図する例示的な組成物は、1種以上の着色剤、甘味剤、香味剤および／または防腐剤を含有してもよい。

【0098】

本明細書に開示される実施形態に記載の医薬組成物は、限定されないが、静脈内、腹腔内、筋肉内、鼻腔内、皮下、舌下、直腸、経口などの異なる経路を介して、および吸入または送気を介して投与されてもよい。

【0099】

投与様式に応じて、医薬組成物は、約0.05wt%（重量パーセント）～約99wt%、例えば約0.10wt%～約50wt%、約0.5wt%～約30wt%、または約1.0wt%～約25wt%の本明細書に開示される化合物を含んでもよい（全ての重量パーセントは組成物の全重量に基づく）。

10

20

30

40

50

【0100】

療法

本明細書に開示される化合物、例えば式 (I)、(II)、(X)、(XI)、(XII) および (XIII) による化合物またはその好ましい選択、およびこのような化合物を含む医薬組成物は、療法に使用することができる。

【0101】

本明細書に開示される化合物、例えば式 (I)、(II)、(X)、(XI)、(XII) および (XIII) による化合物またはその好ましい選択、およびこのような化合物を含む医薬組成物は、ヒトまたは哺乳動物、例えばイヌ、ネコ、ウマ、ウシまたは他の哺乳動物、特に家畜哺乳動物における種々の疾患または状態の治療のために使用できる。哺乳動物は、ヒトが治療され得るものと同じ疾患および状態について治療されてもよい。

10

【0102】

療法に使用される場合、本明細書の実施形態に記載の医薬組成物は薬学的に有効な用量で患者に投与され得る。「薬学的に有効な用量」とは、投与される状態に対して所望の効果を生じるのに十分な用量を意味する。正確な用量は、化合物の活性、投与様式、障害および／または疾患の性質および重症度、ならびに全身状態、例えば患者の年齢および体重に依存し得る。

【0103】

本発明を実施するための治療有効量は、個々の患者の年齢、体重および反応を含む、公知の基準を使用して当業者により決定され得、処置されるかまたは予防される疾患の状況の範囲内で解釈され得る。

20

【0104】

S T A T 3 シグナル伝達関連障害の治療およびがん細胞増殖の阻害

親化合物ガリエラクトンおよび関連化合物（国際公開第 2012/010555 号を参照のこと）は S T A T 3 の共有結合阻害剤であり、S T A T 3 に直接結合し、DNA 結合を防ぐ。本明細書上記のように、転写因子 S T A T 3 は、様々ながん、例えば去勢抵抗性前立腺がん (C R P C) を治療するための非常に有望な標的として現れている。C R P C において、S T A T 3 の構成的活性化は、薬物耐性、アンドロゲン非依存性成長の進行、転移、免疫回避および腫瘍成長に関与している。

【0105】

30

ガリエラクトンは、D U 1 4 5 前立腺がん細胞の増殖を阻害することが実際に見出されている (H e l l s t e n ら、P r o s t a t e 68、269-280、2008 を参照のこと)。いかなる理論にも束縛されないが、ガリエラクトンは S T A T 3 関連遺伝子を下方制御することによってアポトーシスを誘導すると考えられている。

【0106】

本明細書に開示される化合物はガリエラクトンより S T A T 3 に対して著しく選択的であるので（実験を参照のこと）、それらは S T A T 3 シグナル伝達関連障害の治療または予防に使用され得る。特に、本明細書に開示される化合物は、それらががん細胞の増殖を阻害するので、がんの治療に使用され得る。

【0107】

40

したがって、一実施形態は、S T A T 3 シグナル伝達関連障害の治療または予防に使用するための、本明細書に開示される化合物および医薬組成物、例えば式 (I)、(II)、(X)、(XI)、(XII) および (XIII) の化合物またはその好ましい選択に関する。S T A T 3 シグナル伝達関連障害の例としては、固形がんおよび血液がんなどの様々ながん、固形がんおよび血液がんなどに由来する、良性腫瘍、過剰増殖性疾患、炎症、自己免疫疾患、移植片拒絶または移植組織拒絶、移植片または移植組織の遅延性生理的機能、神経変性疾患またはウイルス感染が挙げられる。

【0108】

S T A T 3 に対する効果に加えて、ガリエラクトンはまた、T G F- β シグナル伝達を遮断すること (R u d o l p h ら C y t o k i n e . 2013 Jan、61 (

50

1) : 285-96)、およびアレルギー性喘息のインビボマウスモデルにおいて効果的であること (Hausdingら Int Immunol. 2011 Jan、23 (1) : 1-15) が示されている。

【0109】

S T A T 3 シグナル伝達を干渉するか否かに関係なく、本明細書に開示される化合物および医薬組成物はがんの治療または予防に使用され得る。したがって、別の実施形態は、がん、例えば固形がんまたは血液がんの予防または治療に使用するための本明細書に開示される化合物および医薬組成物に関連する。

【0110】

固形がんの例としては、限定されないが、肉腫、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん、脳腫瘍、大腸がん、肺がん、膵がん、子宮頸がん、卵巣がん、黒色腫、胃がん、腎細胞がん、子宮内膜がん、肉腫および肝細胞がんが挙げられる。血液がんの例としては、限定されないが、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、皮膚 T 細胞性リンパ腫、ホジキン病、未分化大細胞リンパ腫およびパーキットリンパ腫が挙げられる。

【0111】

さらに、本明細書に開示される化合物および医薬組成物によって治療されるがんは、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、乳がん、前立腺がん、肺がん (非小細胞)、腎細胞がん、肺がん、肝細胞がん、胆管がん、卵巣がん、膵臓腺がん、黒色腫、膠芽細胞腫および頭頸部扁平上皮がんからなる群から選択される実施形態による。

【0112】

S T A T 3 シグナル伝達を干渉するか否かに関係なく、本明細書に開示される化合物および医薬組成物は良性腫瘍の治療または予防に使用され得る。したがって、別の実施形態は、例えば心臓粘液腫およびキャスルマン病を含む、良性腫瘍の予防または治療に使用するための本明細書に開示される化合物および医薬組成物に関連する。

【0113】

本明細書に開示される化合物および医薬組成物は、増殖または血管形成を阻害でき、アポトーシスを誘導でき、アポトーシスに感作できるか、またはがん幹細胞、例えば白血病細胞、前立腺細胞および乳がん幹細胞を含む、がん細胞の細胞毒性を引き起こすことができる。好ましくは、がんは、向上したもしくは異常な S T A T 3 シグナル伝達もしくは活性、構造的にリン酸化されたもしくは活性 S T A T 3、または増加した S T A T 3 タンパク質発現を示す。一実施形態によれば、したがって、本明細書に開示される化合物および医薬組成物は細胞の成長または移動を阻害するために使用される。これらの細胞は、向上したもしくは異常な S T A T 3 シグナル伝達もしくは活性、構造的にリン酸化されたもしくは活性 S T A T 3、または増加した S T A T 3 タンパク質発現を有し得る。したがって、過剰増殖性疾患などの関連する疾患および障害は本明細書に開示される化合物および医薬組成物の使用によって治療または予防され得る。したがって、別の実施形態は、過剰増殖性疾患の予防または治療に使用するための本明細書に開示される化合物および医薬組成物に関する。

【0114】

I L - 6 はしばしば S T A T 3 シグナル伝達に関与する。S T A T 3 シグナル伝達に効果を与えるか否かに関係なく、本明細書に開示される化合物および医薬組成物は、I L - 6 媒介性炎症ならびに／または自己免疫疾患および障害、例えば急性期タンパク質の産生に関連する疾患および障害の治療または予防のために使用され得る。したがって、別の実施形態は、I L - 6 媒介性炎症ならびに／または自己免疫疾患および障害の予防または治療に使用するための本明細書に開示される化合物および医薬組成物に関する。このような疾患および障害としては、限定されないが、アテローム性動脈硬化症、2 型糖尿病、認知症、骨粗鬆症、高血圧、冠動脈疾患が挙げられる。

【0115】

一実施形態によれば、本明細書に開示される化合物および医薬組成物は、限定されないが、関節炎、クローン病、潰瘍性結腸炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、アレルギー

10

20

30

40

50

一、例えばアトピー性皮膚炎、全身性エリテマトーデス、ブドウ膜炎およびCOPDを含む、炎症および／または自己免疫疾患の予防または治療のために使用される。加えて、本発明の化合物は、移植片拒絶および移植組織拒絶の抑制のため、またはこのような移植後の移植片および移植片組織の生理的機能の改善の開始のために使用され得る。

【0116】

一実施形態によれば、本明細書に開示される化合物および医薬組成物は、炎症、自己免疫疾患ならびに限定されないが、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中および虚血再灌流障害を含む、CNSに影響を及ぼす神経変性疾患の予防または治療のために使用される。

【0117】

一実施形態によれば、本明細書に開示される化合物および医薬組成物は、限定されないが、C型肝炎、ヘルペス、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(KSHV)によって引き起こされる感染およびエプスタイン・バー・ウイルス関連感染を含む、慢性ウイルス感染の予防または治療のために使用される。

【0118】

一実施形態によれば、本明細書に開示される化合物および医薬組成物は、限定されないが、乾癬を含む、過剰増殖性疾患の予防または治療である。

【0119】

療法に使用される場合、本明細書の実施形態に記載の医薬組成物は薬学的に有効な量で患者に投与され得る。「薬学的に有効な量」とは、治療される状態に関して所望の効果を生じるのに十分な用量を意味する。特定の疾患または障害の治療または予防的処置に必要とされる用量は必然的に、治療される宿主、投与経路および治療される病気の重症度に応じて変化する。さらに、正確な用量は、化合物の活性、投与様式、障害および／または疾患の性質および重症度ならびに全身状態、例えば患者の年齢および体重に依存し得る。

【0120】

本発明を実施するための治療有効量は、個々の患者の年齢、体重および反応を含む公知の基準を使用して当業者により決定され得、治療されるかまたは予防される疾患の状況の範囲内で解釈され得る。

【0121】

明らかに、本明細書に開示される化合物および医薬組成物は、本明細書に開示されるこのような治療および予防に使用するための医薬を製造するために使用され得る。

【0122】

同様に、本明細書に開示される化合物および組成物は、明らかにまた、本明細書に開示されるこのような疾患および障害を治療または予防するための方法に使用され得る。このような方法は、有効量の化合物または医薬組成物を、このような治療を必要とする対象に投与する工程を含む。

【0123】

本明細書の文脈において、「治療」および「処置」という用語は、反対の特定の指示が存在しない限り、予防または防止を含む。「治療的」および「治療的に」という用語は、状況に応じて解釈されるべきである。

【0124】

一実施形態によれば、治療はまた、前処置、すなわち予防的処置を含む。

【0125】

本明細書に使用される場合、「予防／予防すること」は、予防を達成するために本明細書に開示される実施形態に記載の化合物または医薬組成物の使用後に状態および／または疾患が決して再び発生しないことを意味すると解釈されるべきではない。さらに、この用語は、状態を予防するためのこのような使用後に少なくともある程度まで前記状態が発生し得ないことを意味すると解釈されるべきではない。むしろ、「予防／予防すること」は、予防される状態が、このような使用にも関わらず発生する場合、このような使用がないときより重症度が低くなることを意味する。

10

20

30

40

50

【0126】

併用療法

既に記載されるように、本明細書に開示される医薬組成物、例えば主な治療剤として作用する式 (I)、(II)、(X)、(XI)、(XII) および (XIII) の化合物またはその好ましい選択は療法に使用され得る。

【0127】

しかしながら、開示される化合物はまた、さらなる治療活性剤（複数も含む）で補足されてもよい。一実施形態によれば、医薬組成物は1種以上のさらなる治療剤を含む。好ましくは、1種以上のさらなる治療剤は本明細書に開示される化合物の作用機構と異なる作用機構を有する治療剤の中から選択される。次いで治療剤と本明細書に開示される化合物との有益な相乗効果が発生し得、例えば本明細書に開示されるこのような治療剤または化合物のみが使用される場合より、疾患の効果的な処置を可能とする。さらなる治療剤は抗がん剤、例えば化学療法剤であってもよい。さらにまた、本明細書に記載される他の疾患および状態に対して効果的である、他の治療剤が当該分野において周知であり、有益には、例えば相乗効果を達成するために本明細書に開示される化合物と併用して使用されてもよい。

10

【0128】

一実施形態によれば、本明細書に開示される化合物または医薬組成物は、他の治療または療法、特に、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、細胞療法および外科手術を含む、がん治療と併用して使用される。一例として、本明細書に開示される化合物は抗腫瘍免疫介在性細胞毒性を高めることができるか、または抵抗性を反転することができる。したがって、本明細書に開示される化合物と、別の治療または療法または免疫介在性反応との相乗効果が有益には起こり得る。

20

【0129】

一実施形態によれば、本明細書の実施形態に記載の医薬組成物は単独で、または他の治療剤と併用して投与され得る。これらの薬剤は同じ医薬組成物の一部として組み込まれてもよい、または別々に投与されてもよい。同じ医薬において機構的に関連しない治療剤の組み合わせは、例えば異常免疫調節、異常造血、炎症または腫瘍形成によって特徴付けられる状態または疾患の治療において有益な効果を有する場合があることが当該分野において周知である。

30

【0130】

他の治療剤の例としては、限定されないが、抗がん剤、例えば、アブラキサン、アビラテロン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アミノレブリン酸、アナストロゾール、アプレピタント、三酸化ヒ素、アザシチジン、ベンダムスチン塩酸塩、ベバシズマブ、ベキサロテン、ボルテゾミブ、プレオマイシン、カバジタキセル、カペシタビン、カルボプラチン、セツキシマブ、シスプラチン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダサチニブ、ダウノルビシン塩酸塩、デシタビン、デガレリクス、デニロイキン・ディフティトックス、デクスラゾキサラン塩酸塩、ドセタキセル、ドキソルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム、エルトロンボパグオラミン、エンザルタミド、エピルビシン塩酸塩、エルロチニブ塩酸塩、エトポシド、リン酸エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン塩酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イマチニブメシル酸塩、イミキモド、イリノテカン塩酸塩、イキサベピロン、トシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、酢酸リユープロリド、シタラビンリポソーム、メトトレキサート、ネララビン、ニロチニブ、オフアツムマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パロノセトロン塩酸塩、パニツムマブ、パゾパニブ塩酸塩、ペグアスパラガーゼ、ペメトレキセド二ナトリウム、プレリキサフォル、プララトレキサート、ラロキシフェン塩酸塩、ラスブリカーゼ、組換えHPV二価ワクチン、組換えHPV四価ワクチン、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、シプリューセル-T (Sipuleucel-T)、トシル酸ソラフェニブ、リン

40

50

ゴ酸スニチニブ、タルク、クエン酸タモキシフェン、タスキニモド、TAK700、テモゾロミド、テムシロリムス、サリドマイド、トポテカン塩酸塩、トレミフェン、トシツモマブおよび I 131 ヨードトシツモマブ、トラスツズマブ、ビンクリスチン硫酸塩、ポリノスタット、ARN-509、ODM-201、カスチルセン (custirsen)、AT 101、シスプラチン、アボザンチニブ (abozantinib)、ダサチニブ、MK2206、アキシチニブ、サラカチニブ (saracatinib)、チバンチニブ (tivantinib)、リンシチニブ (linsitinib)、GSK2636771、BKM120、ポリノスタット、パノビノスタット、アザシチジン、IPI-504、STA9090、レナリドミド、OGX-427、ゾレドロン酸およびゾフィーゴ (Xofigo)、MEDI4736、トレメリムマブ、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブなどが挙げられる。

10

【0131】

本明細書に開示される実施形態に記載の化合物が、医薬などの医薬組成物中に抗がん剤などの少なくとも別の治療剤と組み合わせられる場合、医薬組成物の治療有効量は、同じ疾患または状態の予防または治療のために単独で投与される場合、それぞれの確立された治療有効量の成分、すなわち本発明の化合物または治療剤より 1～10 倍少なく含んでもよい。

【0132】

したがって、本明細書に開示される実施形態に記載の化合物を、抗がん剤などの別の治療剤と組み合わせることによって、本発明の化合物または他の治療剤が単独でのみ投与される場合と比較して相乗効果を達成することが可能となり得る。

20

【0133】

例えば、本明細書に開示される化合物、例えば式 (I)、(II)、(X)、(XI)、(XII) および (XIII) による化合物は、薬物耐性を反転させるため、および／または抗がん剤の効果を高めるために使用され得るので、副作用を回避するために抗がん剤の用量を低下させるおよび／または有効性を高める可能性を与える。

【0134】

薬理学的手段

一実施形態によれば、本明細書に開示される化合物は、類似の活性を有する他の化合物の評価のためのインビトロおよびインビボ試験システムの開発および標準化における薬理学的手段として有用である。このようなインビボ試験システムは、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ブタ、ヤギ、モルモット、ラットおよびマウスなどの実験動物における試験を含む。さらに、本明細書に開示される化合物は、STAT3 シグナル伝達にとって適切である標的などの、それらの作用の標的を識別および／または位置付けるために分子プローブとして使用されてもよく、さらにインビボ、エキソビボもしくはインビトロで疾患または状態の診断のための診断手段として、またはこのようなプローブに対する合成前駆体として利用されてもよい。

30

【0135】

分子プローブは、構成原子の 1 つまたは複数が放射能または他の手段である検出可能な同位体によって、および当業者に周知の蛍光化合物で高められた本明細書に開示される化合物に基づく。したがって、本明細書に開示される化合物は、1 つまたは複数の原子が、水素の重水素に対する置換、炭素 12 の炭素 13 もしくは炭素 14 への置換、および／または窒素 14 の窒素 15 への置換などの、より重い同位体で置換されている化合物を含んでもよい。

40

【0136】

本発明は特定の例示的な実施形態を参照して上記されているが、本明細書に記載される特定の形態に限定することを意図していない。上述の実施形態の任意の組み合わせは本発明の範囲内であると理解されるべきである。むしろ、本発明は添付の特許請求の範囲のみによって限定され、上記の特定以外の他の実施形態が同様にそれらの添付の特許請求の範囲内で可能である。

50

【0137】

請求項において、「含む／含んでいる」という用語は他の種または工程の存在を排除しない。さらに、個々の特徴が異なる請求項に含まれてもよいが、それらは可能で有益であれば組み合わせられてもよく、異なる請求項を含めることは、特徴の組み合わせが実行可能ではない、および／または有益ではないことを意味するものではない。さらに、単数形の参照は複数形を排除するわけではない。「一つの(a、an)」、「第1の」、「第2の」などの用語は複数形を排除しない。

【0138】

調製方法

ガリエララクトンのヒドロキシル基は官能化することが困難であることが知られている。これにより、ヒドロキシル基の修飾が制限され、したがってその位置において構造的修飾の構造－活性関係を解明するための利用可能な化合物の数が制限される(「Biosynthetic and Synthetic Studies of the Fungal Metabolite Galiellalactone」、Martin Johansson、Doctoral Thesis、Lund University 2002; 「The High-Intrinsic Diels-Alder Reactivity of (–)-Galiellalactone; Generating Four Quaternary Carbon Centers under Mild Conditions」 Franz von Nussbaum、Roman Hanke、Thomas Fahrig、Jordi Benet-Buchholz、Eur. J. Org. Chem. 13、2783–2790 (2004))。ガリエララクトンは塩基性処理に感受性があるので、第3級ヒドロキシル基のアルキル化(すなわち、O-アルキル化)は中性条件を必要とする。中性のO-アルキル化はAg₂OおよびMeIによる処理によって達成され得るが、これは使用され得るアルキル化試薬の数および種類を大いに抑制する。ヒドロキシル修飾(O修飾)ガリエララクトン類似体を合成する、より効果的な方法が非常に望まれる。

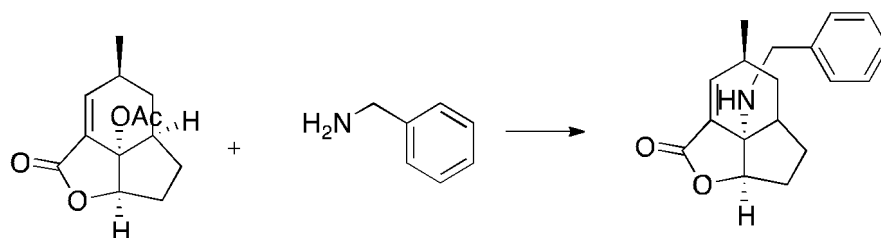
【0139】

O-アルキル化と対照的に、ヒドロキシル基のアシル化(すなわち、O-アシル化)は塩基を必要とせず達成され得る。ガリエララクトンは、O-アセチル化ガリエララクトンを得るために過剰な塩化アセチルまたは酢酸無水物で処理され得る。しかしながら、O-アセチル化ガリエララクトンは求核試薬に対して不安定であり、二重結合への求核付加は酢酸塩の除去につながる。

【0140】

本発明者らは、驚くべきことに、O-アセチル化ガリエララクトンが第1級アミンで処理される場合、酢酸塩が、立体化学を完全保持して第3級炭素上の前例のない置換反応においてアミンによって置換されることを見出した。例えば、ベンジルアミンによるO-アセチル化ガリエララクトンの反応は以下の通りである：

【化19】



【0141】

形成されたアミン付加物はいくつかの細胞活性を示すが、付加物はシステインなどのチオールに対して不安定であり、したがってそれらは主要薬物としての関心が低くなっている。

【0142】

理論により束縛されることを望まないが、生理的条件下で、アミンはプロトン化され、脱離基として作用すると考えられている。アミン付加物の反応性を考慮して、アルコールによるO-アセチル化ガリエラクトンの処理は、より安定なO-アルキル化ガリエラクトン類似体を提供すると予測された。しかしながら、本発明者らは、第1級アルコールのみによる処理が所望の生成物を生じなかったことを見出した。なぜなら、O-アセチル化ガリエラクトンはアルコールに対して反応しないからであった。次いで驚くべきことに、アルコールによるO-アセチル化ガリエラクトンの処理の間に0.1当量の4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)の付加がアセテート基の明確な置換を生じること、およびこの反応は、異なる官能基を含有する広範囲の第1級アルコールに拡張できることを見出した。カチオン中間体に関与しないガリエラクトンの第3級炭素原子におけるこの前例のない置換反応により、本明細書に開示される改良された特性を有する新規のガリエラクトンベースのSTAT3阻害剤の合成が可能となる。

10

【0143】

したがって、別の実施形態は、遊離塩基、酸またはそれらの塩として、本明細書に開示される化合物、例えば、式(I)、(II)、(X)、(XI)、(XII)および(XIII)による化合物またはそれらの好ましい選択を調製する方法に関連する。さらに、追加の実施形態は、遊離塩基、酸またはそれらの塩として、式(I)、(II)、(X)、(XI)、(XII)または(XIII)の化合物の合成に有用である合成中間体に関連する。このような中間体の具体的および一般的な例を以下に与える。

20

【0144】

別の実施形態において、置換されていないか、または置換されているガリエラクトンエーテルを形成するために、置換されていないか、または置換されているガリエラクトン-O-L(ここでO-Lは脱離基である)のアルコールとの反応において、求核触媒活性を有する非求核塩基、例えば第3級アミンの使用が提供される。

【0145】

いくつかの実施形態において、Lは、アルカノイル、アロイル、スルホニルおよびホスホニルからなる群から選択される。

【0146】

いくつかの実施形態において、Lは、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COPh}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2$ トリル、 $-\text{SO}_2$ (p-プロモフェニル)、 $-\text{SO}_2$ (2- NO_2 -フェニル)、 $-\text{SO}_2$ (4- NO_2 -フェニル)、 $-\text{NO}_2$ および $-\text{PO}(\text{OH})_2$ からなる群から選択される。

30

【0147】

いくつかの実施形態において、ガリエラクトン-O-Lは、C1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-\text{OH}$ 、 OC1-5 アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、C3-8非芳香族炭素環、 OC1-5 フルオロアルキル、C1-3アルキレンOC1-5フルオロアルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{C1-5}$ アルキル、C1-3アルキレン $\text{OC}(\text{O})\text{C1-5}$ アルキル、 OC2-3 アルキレン NH_2 、 OC2-3 アルキレン $\text{NH}(\text{C1-5}$ アルキル)、 OC2-3 アルキレン $\text{N}(\text{C1-5}$ アルキル) $_2$ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C1-5}$ アルキル)、C1-3アルキレン NH_2 、C1-3アルキレン $\text{NH}(\text{C1-5}$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C1-5}$ アルキル) $_2$ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-3アルキレン $\text{N}(\text{C1-5}$ アルキル) $_2$ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C1-5}$ アルキル、 $\text{N}(\text{C1-5}$ アルキル) $\text{C}(\text{O})\text{C1-5}$ アルキル、C1-3アルキレン $\text{NHC}(\text{O})\text{C1-5}$ アルキル、C1-3アルキレン $\text{N}(\text{C1-5}$ アルキル) $\text{C}(\text{O})\text{C1-5}$ アルキル、NHアリール、C1-3アルキレンNHアリール、NHヘテロアリール、C1-3アルキレンNHヘテロアリール、アリール、C1-3アルキレン-アリール、ヘテロアリール、C1-3アルキレン-ヘテロアリール、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC1-5}$ アルキル、C1-5アルキレン- SH 、C1-5アルキレン- SC1-5 アルキル、SC

40

50

1-5フルオロアルキル、C1-5アルキレンSC1-5フルオロアルキル、SO₂C1-5アルキル、C1-5アルキレン-SO₂C1-5アルキル、SO₂C1-5フルオロアルキル、C1-5アルキレン-SO₂C1-5フルオロアルキル、SO₂NH₂、SO₂NH(C1-5アルキル)、SO₂N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-5アルキレンSO₂NH₂、C1-5アルキレンSO₂NH(C1-5アルキル)、C1-5アルキレンSO₂N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、SO₂NHアリール、C1-5アルキレンSO₂NHアリール、SO₂N(C1-5アルキル)アリール、およびC1-5アルキレンSO₂N(C1-5アルキル)アリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基によって置換されている。

10

【0148】

いくつかの実施形態において、アルコールは、第1級アルコール、第2級アルコール、HO-(CH₂)₁₋₃アリール、HO-(CH₂)₁₋₃ヘテロアリール、HO-(CH₂)₁₋₃非芳香族炭素環、およびHO-(CH₂)₁₋₃非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、アルコールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5ハロアルキル、ハロ、シアノ、-CH₂-シアノ、-OH、OC1-5アルキル、C1-8アルキレンOC1-5アルキル、O-アリール、C1-8アルキレン-O-アリール、-SH、SC1-5アルキル、SO₂H、SO₂C1-5アルキル、C1-3アルキレンSO₂H、C1-3アルキレンSO₂C1-5アルキル、OC1-3フルオロアルキル、C1-3アルキレンOC1-3フルオロアルキル、NH₂、NH(C1-3アルキル)、C1-3アルキレン-NH₂、C1-3アルキレンNH(C1-3アルキル)、N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-3アルキレンN(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C(O)OH、C(O)OC1-5アルキル、C1-3アルキレンC(O)OH、C1-3アルキレンC(O)OC1-5アルキル、OC(O)H、OC(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンOC(O)H、C1-3アルキレンOC(O)C1-5アルキル、NHC(O)H、NHC(O)C1-5アルキル、N(C1-3アルキル)C(O)H、N(C1-3アルキル)C(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンNHC(O)H、C1-3アルキレンNHC(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンN(C1-3アルキル)C(O)H、C1-3アルキレンN(C1-3アルキル)C(O)C1-5アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C1-3アルキル)、C1-3アルキレンC(O)NH₂、C1-3アルキレンC(O)NH(C1-3アルキル)、C(O)N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-3アルキレンC(O)N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、ニトロ、C(O)H、C(O)C1-C5アルキル、NH₂SO₂C1-C3アルキル、N(C1-C3アルキル)SO₂C1-C3アルキル、NH₂SO₂C1-C3フルオロアルキル、N(C1-C3アルキル)SO₂C1-C3フルオロアルキル、OC2-C3アルキレンNH₂、OC2-C3アルキレンNH(C1-C3アルキル)、OC2-C3アルキレンN(C1-C3アルキル)₂(ここでC1-3アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基によって置換されている。

20

30

40

【0149】

一実施形態において、ガリエララクトンエーテルは、上記の式(I)、(II)、(X)、(XI)、(XII)または(XIII)のいずれか1つによる化合物である。

【0150】

いくつかの実施形態において、非求核塩基は、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、およびキヌクリジンからなる群から選択される第3級ア

50

ミンである。

【0151】

特定の実施形態によれば、第3級アミンは4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）である。

【0152】

このような方法の以下の説明全体を通して、必要に応じて、有機合成の分野の当業者によって容易に理解されるように適切な保護基が種々の反応物および中間体に結合され、後でそれらから除去されることは理解される。このような保護基を使用する従来の手順および適切な保護基の例は当該分野において周知である。さらにこのような手順および基は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York (1999)などの文献に記載されている。

10

【0153】

また、化学操作による基または置換基の別の基または置換基への変換が最終生成物に対する合成経路上で任意の中間体または最終生成物で行われてもよく、可能な種類の変換は、変換に利用される条件または試薬に対する、その段階で分子が保有している他の官能基の固有の不和合性によってのみ制限されることは理解される。このような固有の不和合性、ならびに適切な順序で適切な変換および合成工程を実施することによってそれらを回避する手段は有機合成の当業者に容易に理解される。

20

【0154】

変換の例は以下に与えられ、記載される変換は、変換が例示されている一般基または置換基のみに限定されないことは理解される。

【0155】

上記の式（II）の化合物を合成するための出発物質はPCT/EP2015/054754に開示されている手順によって得られる。

【0156】

他の適切な変換の参照および説明は、例えば、「Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations」、第2版、R. C. Larock, Wiley-VCH, New York (1999)に与えられている。他の適切な反応の参照および説明は当業者に周知の有機化学の教科書、例えば「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版、M. B. Smith, J. March, John Wiley & Sons (2001)または「Organic Synthesis」、第2版、M. B. Smith, McGraw-Hill (2002)に記載されている。

30

【0157】

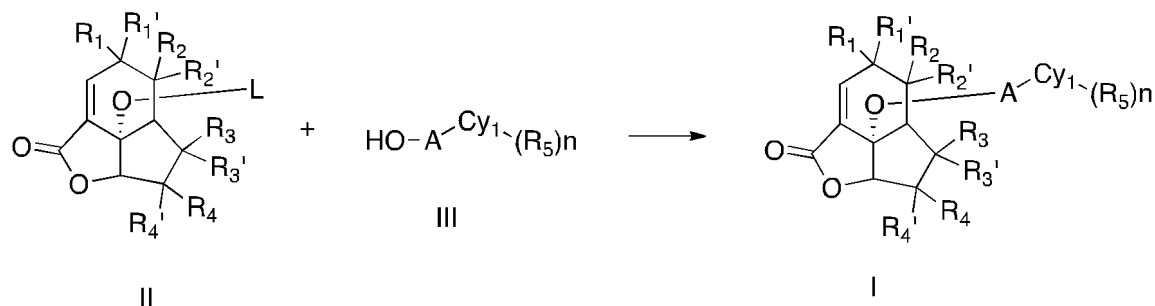
以下に与えられる様々なスキームにおいて、R-基などの一般基は、具体的に定義されない限り、本明細書上記に与えられているものと同じ意味を有する。

【0158】

中間体IIおよびIIIのカップリングによる式Iの最終化合物の調製方法（スキーム1）

40

【化 2 0】



スキーム1

10

式 I の化合物の形成は、適切な塩基、例えば DMAP の存在下で II および III のカップリングによって達成され得る。ここで L は、周囲条件下で、例えば $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{Ac}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2$ トリルである。

【0159】

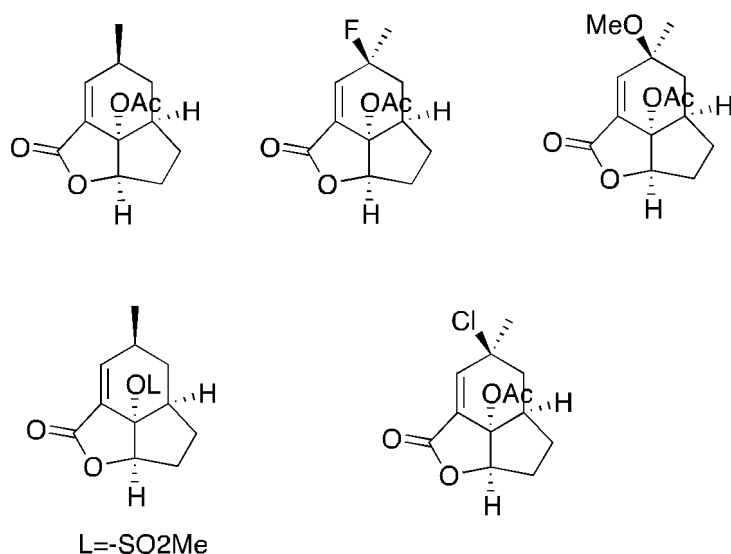
式 III の化合物は市販されている。

【0160】

L が $-\text{Ac}$ である式 II の化合物の合成は、「Biosynthetic and Synthetic Studies of the Fungal Metabolite Galiellalactone」、Martin Johansson、Doctoral Thesis、Lund University 2002 および「The High-Intrinsic Diels-Alder Reactivity of (–)-Galiellalactone; Generating Four Quaternary Carbon Centers under Mild Conditions」Franz von Nussbaum、Roman Hanke、Thomas Fahrig、Jordi Benet-Buchholz、Eur. J. Org. Chem. 13、2783–2790 (2004) に記載されている。式 II の化合物の例としては、限定されないが、

20

【化 2 1】



30

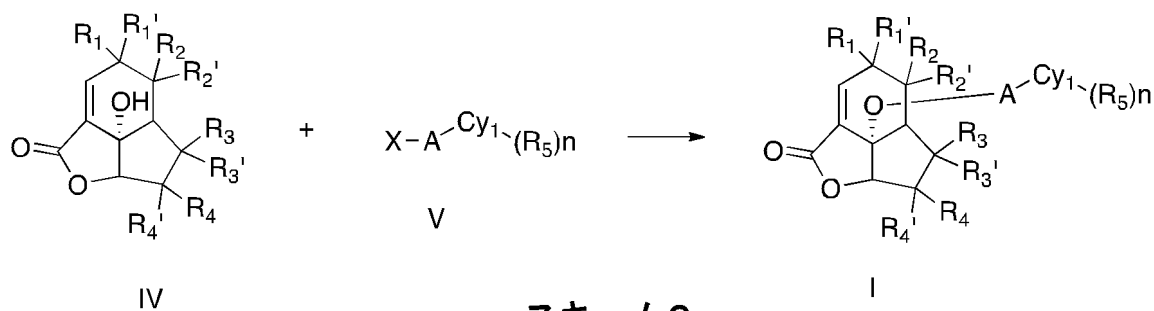
40

が挙げられる。

【0161】

V による中間体 IV のアルキル化による式 I の最終化合物の代替の調製方法

【化 2 2】



スキーム2

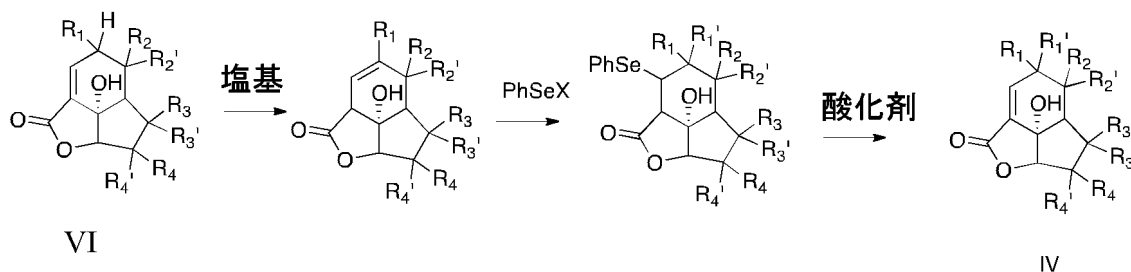
10

式 I V の化合物は、銀塩（例えば Ag_2O ）の存在下で式 V の化合物（式中、X は、適切な脱離基、例えば Cl、Br、トシラート、メシラート、トリフラート）によってアルキル化できる。R₁ および R₁' の両方が H ではない場合、I V は、式 V の化合物で処理する前に、適切な塩基、例えば NaH または LDA で処理して、式 I の生成物を得ることができる。

【0162】

上記のスキーム 2 に使用される式 I V の中間体の調製方法（スキーム 3）

【化 2 3】



スキーム3

20

R₁' 置換基の式 I V の中間体への導入を導く工程の順序をスキーム 3 に示す。式 I V の化合物は、一連の塩基誘導二重結合異性化、適切なセレニル化試薬による処理および二重結合を導入するための酸化的脱離によって式 V I の化合物から調製することができる。塩基は、DBU、DMAP、TEA または KOtBu であってもよく、セレニル化試薬、PhSeX は、単独でまたはルイス酸触媒を有するまたは有さない、MeOH、TEA-HF、NH₂C(O)OEt、水または酢酸などの適切な R₁' 源の存在下で、PhSeCl、PhSeCN、PhSe-フタルイミドであってもよい。この順序によって導入され得るスキーム 3 における式 I V の中間体上の R₁' 置換基の例としては、F、Cl、OMe および OH が挙げられる。

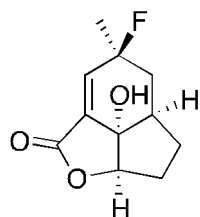
30

【0163】

式 I V による化合物の好ましい例は

【化 2 4】

40



である。

【実施例】

【0164】

50

略語

DMF	N, N'-ジメチルホルムアミド	
THF	テトラヒドロフラン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
s a t	飽和水溶液	
B o c	t-ブトキシカルボニル	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TEA	トリエチルアミン	
DBU	1, 8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン	
DMA P	4-ジメチルアミノピリジン	10
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
D A B C O	1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン	
D B N	1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン	
h	時間	
r. t.	室温	
R C	残存濃度	
e q u i v	当量	
q u a n t	定量的	
a q	水性	
Ph	フェニル	20
t o l	トルエン	
p y r	ピリジン	

【0165】

一般的方法

全ての材料は市販の供給源から得、他に示さない限り、さらに精製せずに使用した。THFはナトリウムおよびベンゾフェノンから蒸留した。NMRスペクトル(CDCI₃、CD₃ODまたはDMSO-d₆において)は400MHzにてBruker DRX 400またはBruker Ultrashield 400分光計で記録した。全ての化学シフトは、内部標準(TMSに対してそれぞれ7. 26、3. 31または2. 50 ppm)としてCDCI₃中の残留CHCl₃ピーク、またはCD₃OD中の残留CD₂HODピーク、または(CD₃)₂SO中の残留CD₃SOCD₂Hピーク、および記録において現れている信号の微細分割(s:一重項、d:二重項、t:三重項、q:四重項、m:多重項、br:広域信号)を使用してTMSに対してデルタスケール(δ)でppmである。60 Å 35~70 μm Davissilシリカゲルを使用してフラッシュクロマトグラフィーを実施した。TLC分析をシリカゲル60 F254(Merck)プレートで行い、254/365 nm UVランプ下で可視化した。

30

【0166】

中間体および最終生成物を精製するための技術としては、例えば、カラムまたは回転プレート上の順相および逆相クロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、再結晶、蒸留および液体-液体または固体-液体抽出が挙げられ、これらは当業者により容易に理解される。

40

【0167】

「室温」および「周囲温度」という用語は、他に指定されない限り、16~25℃の温度を意味する。「還流」という用語は、他に指定されない限り、指名される溶媒の沸点の温度またはそれをわずかに上回る温度を使用して利用される溶媒に関することを意味する。電子レンジが反応混合物を加熱するために使用されてもよいことは理解される。

【0168】

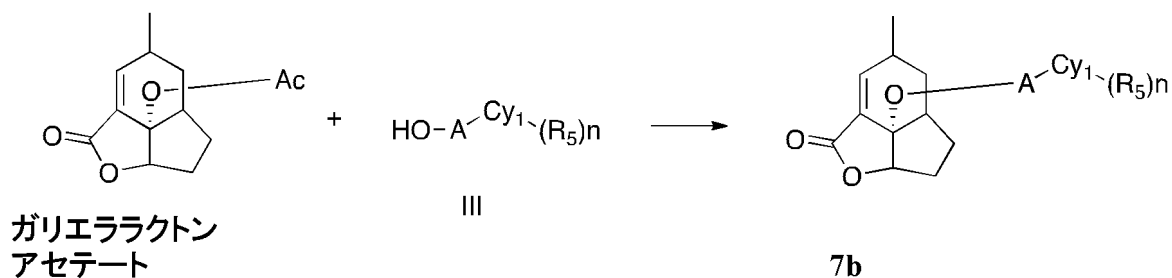
「フラッシュクロマトグラフィー」または「フラッシュカラムクロマトグラフィー」という用語は、移動相として有機溶媒、またはその混合物を使用したシリカ上の分取クロマトグラフィーを意味する。

50

【0169】

ガリエララクトンエーテル7bを合成するための一般的手順（スキーム4）

【化25】



10

スキーム4

ガリエララクトンアセテート（1.0 eq）およびN，N'-ジメチルアミノピリジン（1.1 eq）を無水CH₂Cl₂中に懸濁した。対応するアルコール（III）（1.1 eq.）を混合物に加え、18時間攪拌を継続した。水を混合物に加え、生成物をEtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（各化合物について与えられる溶媒系、収率および分析データ）によって精製した。

【0170】

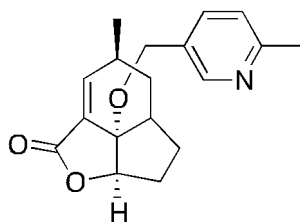
20

以下の実施例1～25は、市販のアルコール（III）およびスキーム4における手順を使用して調製した7bの化合物である。

【0171】

実施例1（4R，5aS，7aS，7bR）-5，5a，6，7a，7b-ヘキサヒドロ-7b-[(6-メチル-3-ピリジニル)メトキシ]-4-メチルーインデノ[1，7-bc]フラン-2(4H)-オン

【化26】



30

ヘプタン/EtOAc 4:6。収率53%

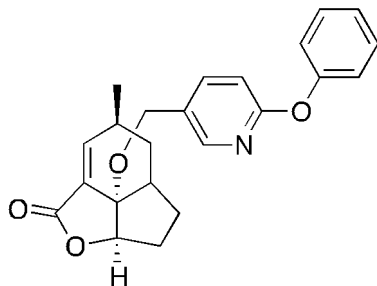
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.22 (m, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.98 (m, 1H)。

40

【0172】

実施例2（4R，5aS，7aS，7bR）-5，5a，6，7，7a，7b-ヘキサヒドロ-7b-[(6-フェノキシ-3-ピリジニル)メトキシ]-4-メチルーインデノ[1，7-bc]フラン-2(4H)-オン

【化 2 7】



ヘプタン／EtOAc 4：6。収率 72 %

10

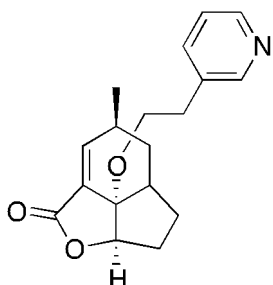
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.98 (m, 1H)。

【0173】

実施例 3 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [2 - (3 - ピリジニル) - エトキシ] - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

20

【化 2 8】



ヘプタン／EtOAc 4：6。収率 67 %

30

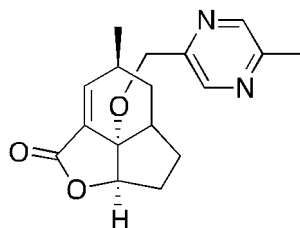
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.10 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.87 (m, 1H)。

【0174】

実施例 4 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(5 - メチル - 2 - ピラジニル) メトキシ] - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化 2 9】

40



ヘプタン／EtOAc 4：6。収率 64 %

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.6

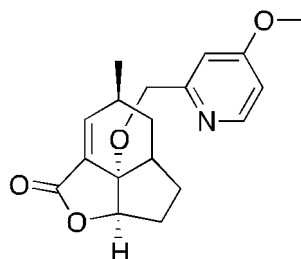
50

1 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.19 (m, 3H), 1.18 (m, 1H), 0.97 (m, 1H)。

【0175】

実施例5 (4R, 5aS, 7aS, 7bR)-5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(4-メトキシ-2-ピリジニル)メトキシ]-4-メチル-インデノ[1, 7-bc]フラン-2(4H)-オン

【化30】



10

100% EtOAc。収率42%

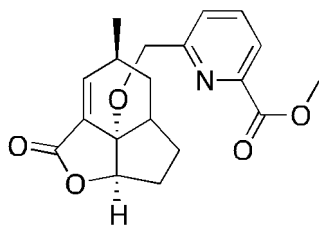
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.36 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 0.99 (m, 1H)。

20

【0176】

実施例6 (4R, 5aS, 7aS, 7bR)-5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(6-メトキシカルボニル-2-ピリジニル)メトキシ]-4-メチル-インデノ[1, 7-bc]フラン-2(4H)-オン

【化31】



30

ヘプタン/EtOAc 4:6。収率60%

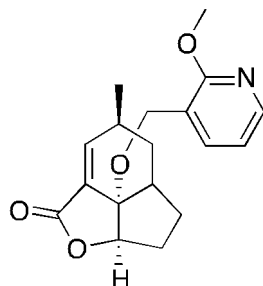
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.01 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 0.99 (m, 1H)。

40

【0177】

実施例7 (4R, 5aS, 7aS, 7bR)-5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(2-メトキシ-3-ピリジニル)メトキシ]-4-メチル-インデノ[1, 7-bc]フラン-2(4H)-オン

【化 3 2】



ヘプタン／EtOAc 7：3。収率 76 %

10

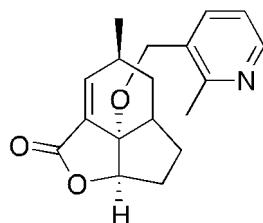
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.17 (m, 1H), 0.97 (m, 1H)。

【0178】

実施例 8 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(2 - メチル - 3 - ピリジニル) メトキシ] - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化 3 3】

20



ヘプタン／EtOAc 4：6。収率 80 %

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.22 (m, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.02 (m, 1H)。

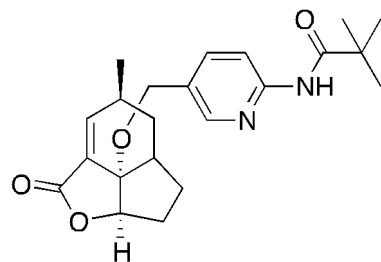
30

【0179】

実施例 9 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(6 - [(2, 2 - ジメチル - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 3 - ピリジニル) メトキシ] - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化 3 4】

40



ヘプタン／EtOAc 4：6。収率 75 %

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (m, 1H), 8.14 (m,

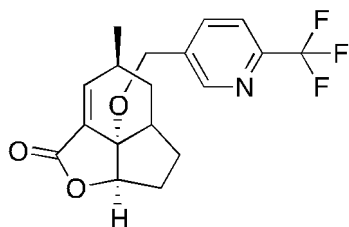
50

1 H), 8.06 (brs, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.21 (m, 3H), 1.17 (m, 1H), 0.98 (m, 1H)。

【0180】

実施例10 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(6-トリフルオロメチル-3-ピリジニル) メトキシ] -4-メチル-インドノ [1, 7-bc] フラン-2 (4H) -オン

【化35】



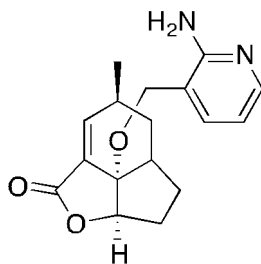
ヘプタン/EtOAc 7:3。収率40%

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.64 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.22 (m, 3H), 1.03 (m, 1H)。

【0181】

実施例11 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(2-アミノ-3-ピリジニル) メトキシ] -4-メチル-インドノ [1, 7-bc] フラン-2 (4H) -オン

【化36】



100% EtOAc。収率75%

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.99 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.01 (brs, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.02 (m, 1H)。

【0182】

実施例12 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(6-フェニル-3-ピリジニル) メトキシ] -4-メチル-インドノ [1, 7-bc] フラン-2 (4H) -オン

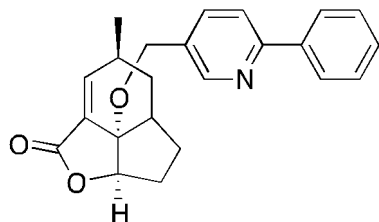
10

20

30

40

【化 3 7】



ヘプタン／EtOAc 7：3。収率62%

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.23 (m, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.00 (m, 1H)。

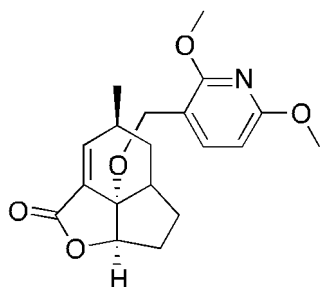
10

【0183】

実施例13 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(2, 6-ジメトキシ-3-ピリジニル) メトキシ] - 4-メチルーインデノ [1, 7-bc] フラン-2 (4H) -オン

【化 3 8】

20



ヘプタン／EtOAc 9：1。収率65%

30

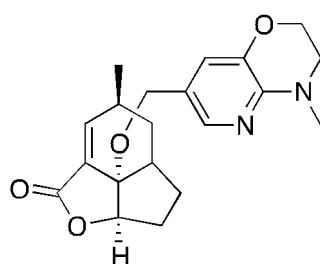
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.94 (m, 1H)。

【0184】

実施例14 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[7-(3, 4-ジヒドロ-4-メチル2H-ピリド [3, 2-b]-1, 4-オキサジニル) メトキシ] - 4-メチルーインデノ [1, 7-bc] フラン-2 (4H) -オン

40

【化 3 9】



ヘプタン／EtOAc 4：6。収率60%

50

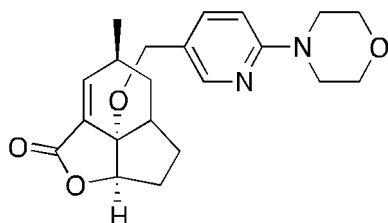
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.14 (m, 1H), 0.93 (m, 1H)。

【0185】

実施例15 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(6 - (N - モルホリノ) - 3 - ピリジニル) メトキシ] - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

10

【化40】



ヘプタン / EtOAc 4 : 6。収率68%

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.16 (m, 1H), 0.95 (m, 1H)。

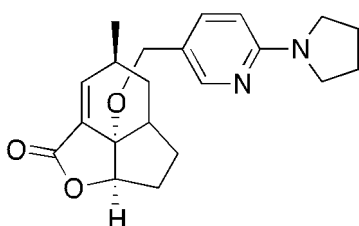
20

【0186】

実施例16 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(6 - (N - ピロリジニル) - 3 - ピリジニル) メトキシ] - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化41】

30



ヘプタン / EtOAc 4 : 6。収率65%

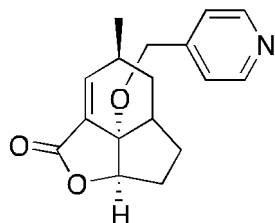
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.43 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.14 (m, 1H), 0.93 (m, 1H)。

40

【0187】

実施例17 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(4 - ピリジニル) メトキシ] - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化 4 2】



ヘプタン／EtOAc 7：3。収率72%

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.60 (m, 1H); 2.58 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.00 (m, 1H)。

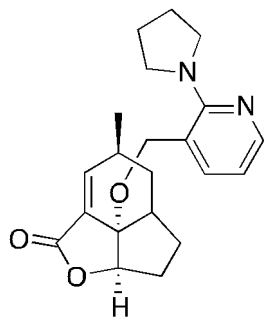
10

【0188】

実施例18 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(2 - (N - ピロリジニル) - 3 - ピリジニル) メトキシ] - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化 4 3】

20



ヘプタン／EtOAc 9：1。収率72%

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.02 (m, 1H)。

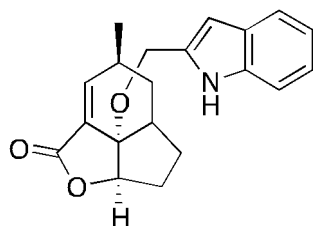
30

【0189】

実施例19 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(2 - インドリニル) メトキシ] - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化 4 4】

40



ヘプタン／EtOAc 7：3。収率64%

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.1

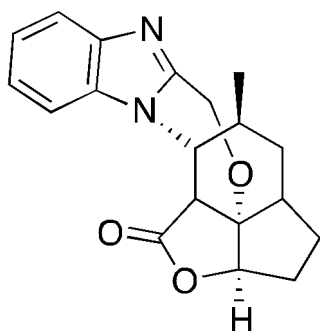
50

0 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.22 (m, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.00 (m, 1H)。

【0190】

実施例20 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(2-ベンズイミダゾリル)メトキシ]-4-メチル-インドノ[1, 7-bc]フラン-2(4H)-オン

【化45】



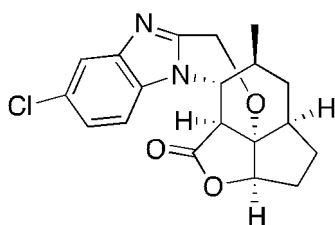
ヘプタン/EtOAc 4:6。収率88%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.16 (brs, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 0.98 (m, 1H)。

【0191】

実施例21 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(2-(5-クロロベンズイミダゾリル)メトキシ)-4-メチル-インドノ[1, 7-bc]フラン-2(4H)-オン

【化46】



ヘプタン/Et₂O 9:1。収率45%

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , 5.32 ppmにて溶媒ピーク) δ 7.67 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.28 (m, 3H), 0.92 (m, 1H)。

【0192】

実施例22 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(2-(6-クロロベンズイミダゾリル)メトキシ)-4-メチル-インドノ[1, 7-bc]フラン-2(4H)-オン

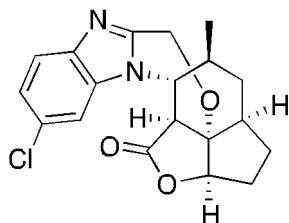
10

20

30

40

【化 4 7】



ヘプタン／Et₂O 9：1。収率40%

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 5.32 ppmにて溶媒ピーク) δ 7.61 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.29 (m, 3H), 0.92 (m, 1H)。

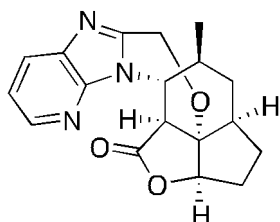
10

【0193】

実施例 23 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(2 - (3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジニル) メトキシ) - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化 4 8】

20



ヘプタン／Et₂O 9：1。収率55%

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 5.32 ppmにて溶媒ピーク) δ 8.41 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 0.94 (m, 1H)。

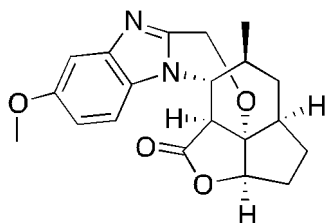
30

【0194】

実施例 24 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(2 - (5 - メトキシ - ベンズイミダゾリル) メトキシ) - 4 - メチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化 4 9】

40



ヘプタン／Et₂O 9：1。収率60%

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.14 (m, 1H)

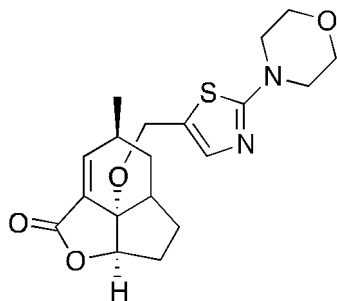
50

, 2.64 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 0.96 (m, 1H)。

【0195】

実施例25 (4R, 5aS, 7aS, 7bR)-5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(2-(N-モルホリノ)-5-(1, 3-チアゾリル)) メトキシ]-4-メチル-インデノ [1, 7-bc] フラン-2 (4H)-オン

【化50】



10

ヘプタン/EtOAc 4:6。収率80%

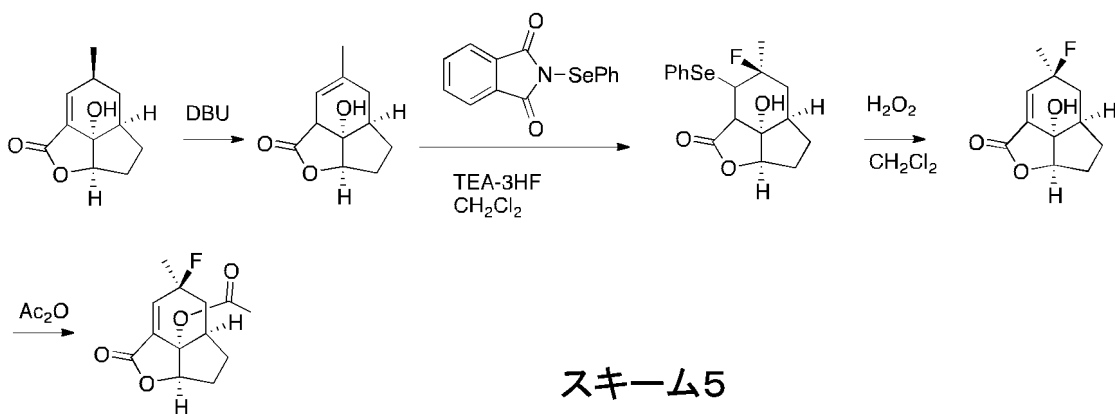
¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.19 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.14 (m, 1H), 0.94 (m, 1H)。

20

【0196】

ガリエラクトンからの4α-フルオロ-ガリエラクトンアセテートの合成 (スキーム5)

【化51】



スキーム5

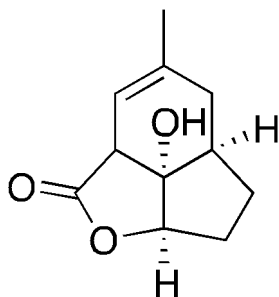
30

【0197】

イソガリエラクトン

40

【化 5 2】



10

1.6 g (10.30 mmol) の 1,8-ジアザビスクロ [5.4.0] ウンデカー 7-エン (DBU) を、 CH_2Cl_2 中の 500 mg (2.57 mmol) のガリエララクトンの溶液に加え、室温にて一晩攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc 7 : 3) により精製して、450 mg のイソガリエララクトン (90%) を得た。

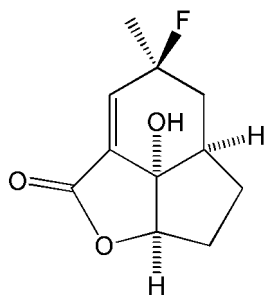
^1H NMR (CDCl_3) δ 5.05 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)。

【0198】

20

4 α -フルオローガリエララクトン

【化 5 3】



30

イソガリエララクトンを CH_2Cl_2 に溶解し、1.5 mmol (1.5 eq) の N-フェニルセレンルフタルイミド、続いて 6 mmol (6 eq) の TEA-3HF を加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌し、ジエチルエーテルで希釈し、 NaHCO_3 (aq) で洗浄した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。

【0199】

得られた 2 ml の CH_2Cl_2 中の粗セレンル化生成物 (38 mg, 0.1 mmol) の溶液に N_2 下で 0°C にて H_2O_2 (12 μL) を加え、3 時間攪拌した。反応物を 0°C にて 2 ml の飽和 NaHCO_3 によりクエンチし、 CH_2Cl_2 (5 ml $\times$ 3) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc 7 : 3) で精製し、16 mg の 4 α -フルオローガリエララクトン (65%) を得た。

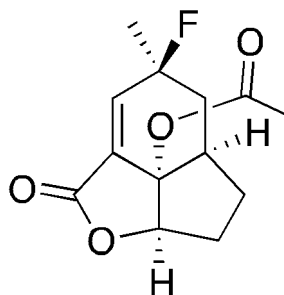
40

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.91 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.60 (m, 1H)。

【0200】

4 α -フルオローガリエララクトンアセテート

【化 5 4】



10

4α-フルオロ-ガリエララクトンアセテートを、「Biosynthetic and Synthetic Studies of the Fungal Metabolite Galiallactone」、Martin Johansson、Doctoral Thesis、Lund University 2002および「The High-Intrinsic Diels-Alder Reactivity of (–)-Galiallactone; Generating Four Quaternary Carbon Centers under Mild Conditions」 Franz von Nussbaum、Roman Hanke、Thomas Fahrig、Jordi Benet-Buchholz、Eur. J. Org. Chem. 13、2783–2790 (2004)に記載されているアセチル

20

化手順を使用して4α-フルオロ-ガリエララクトンから調製した。

【0201】

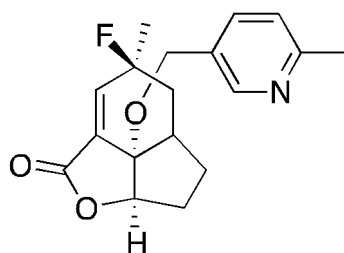
実施例26を、上記のスキーム4に記載されるガリエララクトンエーテル7bの合成についての一般的手順後に4α-フルオロ-ガリエララクトンアセテートおよび対応するアルコール(III)から調製した。

【0202】

実施例26 (4R, 5aS, 7aS, 7bR)-5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[(6-メチル-3-ピリジニル) メトキシ] -4-フルオロ-4-メチル-インドノ [1, 7-bc] フラン-2 (4H) -オン

【化 5 5】

30



100% EtOAc。収率70%

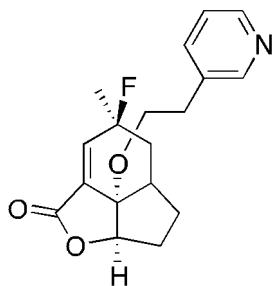
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.56 (m, 1H)。

40

【0203】

実施例27 (4R, 5aS, 7aS, 7bR)-5, 5a, 6, 7, 7a, 7b-ヘキサヒドロ-7b-[2-(3-ピリジニル)-エトキシ]-4-フルオロ-4-メチル-インドノ [1, 7-bc] フラン-2 (4H) -オン

【化 5 6】



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.32 (s, 3H)。

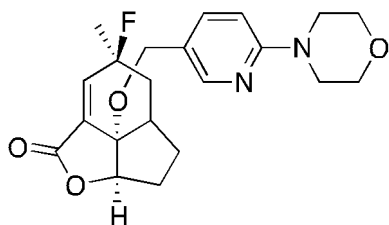
10

【0204】

実施例 28 (4R, 5aS, 7aS, 7bR) - 5, 5a, 6, 7, 7a, 7b - ヘキサヒドロ - 7b - [(6 - (N - モルホリノ) - 3 - ピリジニル) メトキシ] - 4 - フルオロメチル - インデノ [1, 7 - bc] フラン - 2 (4H) - オン

【化 5 7】

20



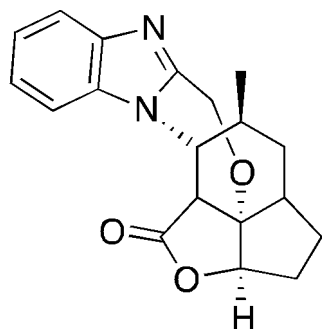
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (m, 1H)。

30

【0205】

ガリエララクトンおよび実施例 20 の比較薬物動態研究

【化 5 8】



40

実施例 20

薬物動態研究を CD1 マウスにおいて実施して、ガリエララクトンおよび実施例 20 の単回経口用量の投与後の血漿曝露を定めた。試料分析は LC-MS/MS により行った。

【0206】

50

用量溶液を、50 mMのクエン酸塩緩衝液（クエン酸／クエン酸ナトリウム pH 4.0）中の5% DMSO中の0.5 mg/mLの薬物濃度にて調製し、20 mL/kgの強制経口投与（10 mg/kg）にて投与した。

【0207】

ガリエラクトンおよび実施例20の測定した濃度を表1に示す。AUCは経時的に測定した化合物の血漿曝露を示す。より具体的には、AUC_{0-t}は、0分から最後の定量化データポイントまでの血漿薬物濃度／時間曲線下面積である。AUC_{0-∞}は、推定される0分から無限大までの血漿薬物濃度／時間曲線下面積である。

【0208】

【表1】

10

表1ー測定した薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	ガリエラクトン	実施例20
C _{max} (ng/mL)	52	530
T _{max} (h)	0.5	0.25
見かけの半減期(h)	1.2	1.5
AUC _{0-t} (ng/mL·h)	82	622
AUC _{0-∞} (ng/mL·h)	87	634

20

【0209】

薬物動態研究は、10 mg/kgの定量化濃度での経口投与後、各時点から最後の8時間の採取まで少なくとも1匹の動物において検出したことを示す。T_{max}は、全ての場合において、胃からの迅速な吸収を示唆する最初の時点であった。AUC_{0-t}およびAUC_{0-∞}の値によって示され得るように、より高い曝露を、ガリエラクトンと比較して実施例20について測定し、実施例20のより低いクリアランス、より少ない体積および改善されたバイオアベイラビリティを示唆している。

【0210】

30

生物学的実施例

選択した実施例の化合物を細胞アッセイにおいてインビトロで評価した。

【0211】

実施例化合物の抗増殖活性

WST-1細胞増殖アッセイ

ガリエラクトンと比較した実施例化合物の機能活性を、DU145、LNCaPまたはIL-6で刺激したLNCaPに対してWST-1増殖アッセイを使用して評価した（J. Biol. Chem. 2014、289：15969-15978）。

【0212】

【表2】

40

細胞種類	pSTAT3 発現
DU145	+
LNCaP	-
LNCaP-IL6	+

【0213】

細胞を96ウェルプレート（200 μlの培地中に2000細胞／ウェル）中で培養し

50

、24時間配置した。細胞を10 μ Mの実施例化合物またはガリエラクトンで72時間処理した。試料は3連で行った。20 μ lのWST-1溶液(Roche Applied Science)をウェルごとに加え、37℃にて4時間インキュベートした。各ウェルの吸光度を、450nmの波長および690nmの参照波長にてスキャニングマルチウェル分光光度計、ELISAリーダーを使用して測定した。以下の表2および3において示す結果は未処理の対照細胞のパーセントとして示す。

【0214】

【表3】

表2—10 μ mでのガリエラクトンおよび選択した実施例の存在下でのpSTAT3細胞株の増殖

実施例番号	残存細胞増殖(%)			10 μ mにおける細胞増殖の差	
	DU145	LNCaP	LNCaP—IL6	Δ LNCaP—DU145	Δ LNCaP—LNCaPIL6
ガリエラクトン	10.8	43.6	4.7	32.8	38.9
1	12.9	63.2	8.6	50.3	54.6
2	36.1	86.0	18.0	49.9	68
3	18.7	68.6	8.0	49.9	60.6
4	11.4	55.5	10.7	44.1	44.8
5	19.0	86.0	15.0	67	71
6	16.6	65.6	15.9	49	49.7
7	16.7	59.3	7.0	42.6	52.3
8	10.0	54.5	3.0	44.5	51.5
9	9.7	67.6	2.8	57.9	64.8
15	9.6	76.1	6.5	66.6	69.6

【0215】

DU145およびLNCaPIL6はSTAT3駆動細胞株であるのに対して、LNCaPは非STAT3駆動細胞株である。表2において見られ得るように、全ての試験したエーテル類似体は抗増殖剤であった。STAT3駆動細胞株に対するエーテル類似体の抗増殖作用はガリエラクトンで見られたものと同様であるのに対して、エーテル類似体は全て、非STAT3駆動細胞株に対する抗増殖作用を提供するのにほとんど効果がなかった。したがって、エーテル類似体はSTAT3に対する、より高い選択性を示すことを示唆している。

【0216】

ガリエラクトンのエーテル類似体の特性をさらに評価するために、STAT1活性を新規類似体のいくつかについて決定した。

【0217】

【表 4】

表3 レポーター遺伝子アッセイにおいて測定した場合のSTAT1の阻害。簡潔に述べると、HeLa細胞を100ngのルシフェラーゼレポータープラスミドでトランスフェクトし、IFN γ で一晩刺激した。

実施例番号	10 μ mにおけるSTAT1 阻害
ガリエララクトン	62%
1	14%
2	1%
3	38%
4	12%
5	16%
15	53%

10

【0218】

全ての試験した実施例（表3を参照のこと）は、ガリエララクトンと比較してSTAT1を阻害する能力が減少したことが見出された。この見解は表2のデータと一致し、さらに、ガリエララクトンよりSTAT3に対して選択的である新規エーテル類似体を支持する。

20

【0219】

したがって、実施形態は、STAT1受容体の活性を阻害する化合物または組成物より大きな程度でSTAT3受容体の活性を阻害するための、本明細書に開示される化合物および医薬組成物、例えば、式(I)もしくは式(II)による化合物またはその好ましい選択に関する。

【0220】

R₁がフッ素である化合物は、一見したところフッ素の存在が活性を増加させるので、特に興味深いことが見出された。以下の表4に見られ得るように、実施例26（R₁=フッ素；R₁'=水素）は、親化合物ガリエララクトンより低いIC₅₀値を有する化合物を提供した。したがってR₁がフッ素である化合物はいくつかの実施形態によれば好ましい。このような実施形態において、R₁'は典型的にメチルである。

30

【0221】

【表 5】

表4—前立腺がん細胞株DU145およびLNCaPIL6を使用して用量反応研究を実施することによって決定した細胞増殖IC₅₀値

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	
	DU145	LNCaP—IL6
ガリエララクトン	2.52	1.16
26	1.53	1.06

40

【0222】

図1Aおよび1Bは、DU145、LNCaP—IL6およびLNCaP細胞の増殖を阻害するためのガリエララクトンおよび実施例26についての用量反応曲線を示す。図1Bに見られ得るように、実施例26は、それぞれのIC₉₀値にて、LNCaP増殖よりDU145およびLNCaP—IL6細胞増殖に対する非常に良好な選択性を示す。選択性は図1Aに見られるようにガリエララクトンと比較して改善する。細胞増殖のほぼ完全な阻害が望まれるのでIC₉₀(μ M)における選択性を測定する。図1Aおよび1Bは

50

また、STAT3 駆動細胞株 (DU145 および LNCaP-IL6) および非 STAT3 駆動細胞株 (LNCaP) において測定したときの STAT3 を阻害する際のガリエラクトンと比較した実施例 26 の有効性を実証している。

【0223】

前立腺がん細胞における pSTAT3 のウェスタンブロット分析

試料を 7.5% のプレキャストゲル (Mini-PROTEAN TGX; Bio-Rad) または 8% の Tris Bis セルフキャストゲル上で分離した。ゲルを PVDF 膜上にブロットし、5% ミルクまたは 5% BSA で遮断した。膜を、室温にて 1 時間、5% ミルクもしくは 5% BSA 中で希釈した一次抗体、または 4℃ にて一晩、STAT3 および pSTAT3 tyr-705 (Cell Signaling Technology) に対して産生させた抗体とインキュベートした。西洋ワサビペルオキシダーゼ (GE Healthcare Life Sciences) と結合した二次抗マウスまたは抗ウサギ抗体とのインキュベーション後、膜を改良された化学発光試薬 (Santa Cruz Biotechnology または Millipore) で処理し、続いて X 線フィルムに曝露したか、または Chemidoc XRS システム (Bio-Rad) を使用して可視化した。

【0224】

図 2 は、DU145、LNCaP-IL6、LNCaP および PC-3 前立腺がん細胞株における p-STAT3 (tyr705) および全 STAT3 のウェスタンブロット分析の画像を示す。

【0225】

図 2 に示されるように、DU145 および LNCaP-IL6 細胞のみが活性 pSTAT3 を発現する。このことにより、DU145 および LNCaP-IL6 が STAT3 駆動細胞株であるのに対して、pSTAT3 は増殖の駆動因子であるので、LNCaP が非 STAT3 駆動細胞株であることが示される。

【図 1】

【図 2】

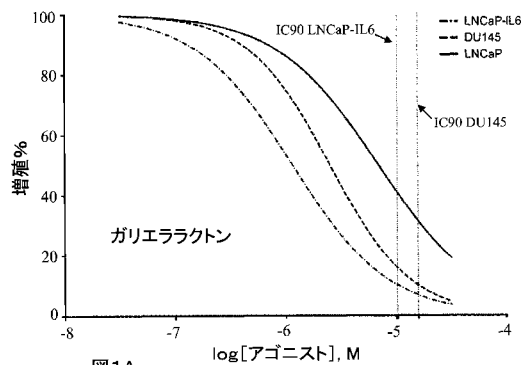


図1A

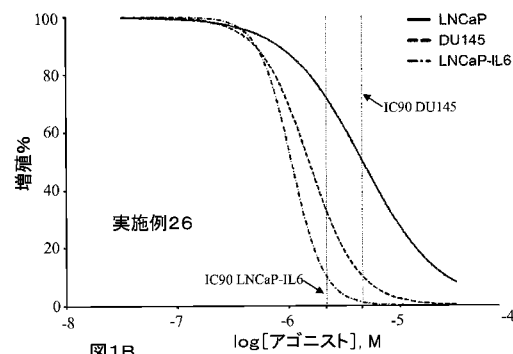


図1B

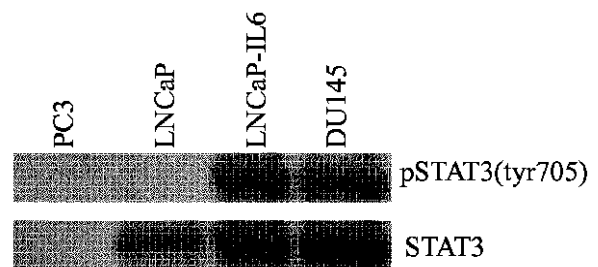


Figure 2

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/062437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D307/937 A61K31/365 A61P35/00
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)
C07D 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, WPI Data, 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.
A	WO 2012/010555 A1 (PARTNERS FOER UTVECKLING SIN VESTERINGAR INOM LIFE SCIENCES P U L S AB [] 26 January 2012 (2012-01-26) cited in the application the whole document	1-27
A, P	WO 2015/132396 A1 (GLACTONE PHARMA DEVELOPMENT AB) 11 September 2015 (2015-09-11) the whole document ----- -/-	1-27

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2016

Date of mailing of the international search report

08/08/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Elliott, Adrian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/062437

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VON NUSSBAUM F ET AL: "The High-Intrinsic Diels-Alder Reactivity of (-)-Galiellalactone; Generating Four Quaternary Carbon Centers under Mild Conditions", EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 2004, July 2004 (2004-07), pages 2783-2790, XP002659343, ISSN: 1434-193X, DOI: 10.1002/EJOC.200400137 [retrieved on 2004-05-26] cited in the application compound 7a	1-27
A	----- DON-DONCOW N ET AL: "Galiellalactone Is a Direct Inhibitor of the Transcription Factor STAT3 in Prostate Cancer Cells", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 289, no. 23, 6 June 2014 (2014-06-06), pages 15969-15978, XP055178524, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M114.564252 cited in the application figure 1 -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/062437

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012010555 A1	26-01-2012	CN 103097368 A EP 2595972 A1 ES 2553248 T3 JP 5855098 B2 JP 2013531051 A US 2013310451 A1 WO 2012010555 A1	08-05-2013 29-05-2013 07-12-2015 09-02-2016 01-08-2013 21-11-2013 26-01-2012
WO 2015132396 A1	11-09-2015	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ステルナー オロフ
スウェーデン国 2 1 2 4 2 マルメ ギグガタン 2 4
(72)発明者 ビャーテル アンデルス
スウェーデン国 2 1 7 7 3 マルメ エリングガタン 1 2
(72)発明者 ヘルステン レベッカ
スウェーデン国 2 1 6 2 2 リムハムン アンゲルトフタガタン 1 5
(72)発明者 エスコバー ジルマ
スウェーデン国 2 2 2 4 1 ルンド システルヴェーゲン 7 エルジーエイチ 1 1 0 3

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC76 DD06 DD12 DD34 DD62
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 DD10 EE07 FF07 GG01 HH05 JJ03
UU01
4C084 AA19 NA05
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC17 BC47 BC73 CB22 GA05 GA07
GA08 GA12 MA01 MA02 MA04 ZA15 ZB08 ZB11 ZB26 ZB27
ZB33 ZC41