

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7326319号

(P7326319)

(45)発行日 令和5年8月15日(2023.8.15)

(24)登録日 令和5年8月4日(2023.8.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 277/64 (2006.01)

C 0 7 D 277/64

C 0 7 D 333/60 (2006.01)

C 0 7 D 333/60

C S P

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04

1 0 5 A

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/04

1 0 1

請求項の数 39 (全308頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-553626(P2020-553626)

(86)(22)出願日 平成31年4月1日(2019.4.1)

(65)公表番号 特表2021-520345(P2021-520345

A)

(43)公表日 令和3年8月19日(2021.8.19)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/025088

(87)国際公開番号 WO2019/195124

(87)国際公開日 令和1年10月10日(2019.10.10)

審査請求日 令和4年1月20日(2022.1.20)

(31)優先権主張番号 62/652,018

(32)優先日 平成30年4月3日(2018.4.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/809,956

(32)優先日 平成31年2月25日(2019.2.25)

最終頁に続く

(73)特許権者 522242018

メルク・シャープ・アンド・ドーム・エ

ルエルシー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・

0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イ

ースト・リンカーン・アベニュー・1 2

6

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

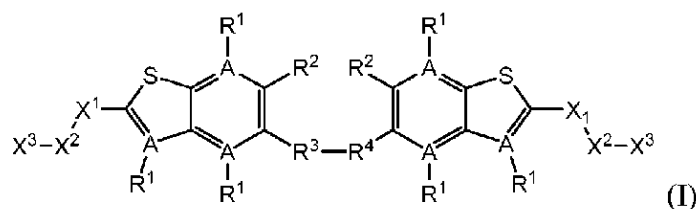
(54)【発明の名称】 S T I N Gアゴニストとしてのベンゾチオフェン類及び関連する化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



10

〔式中、

各 A - R¹ は、独立して、C - R¹ 及び N からなる群から選択され；

ここで、各 R¹ は、独立して、H、ハロゲン、OR⁶、N(R⁶)₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶で置換されているC₁-C₆アルキル、N(R⁶)₂で置換されているC₁-C₆アルキル、COOR⁶及びC(O)N(R⁶)₂からなる群から選択され；

各 R² は、独立して、H、ハロゲン、CN、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、SO₂R⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶で置換されているC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆ハロアルケニル、O

20

R^6 で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル及び3～6員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S及びN(R^6)からなる群から選択される1～2の環員を含む）からなる群から選択され；

R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及びN(R^6)-(C_1-C_4 アルキレン又はハロアルキレン)からなる群から選択され；

場合により、 R^4 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Eを形成することができ、ここで、該環Eは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及びN(R^6)からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環Eから R^3 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環E上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよく；

各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択され；

各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；

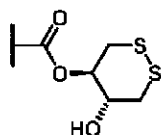
各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、CN、 OR^6 、N(R^6)₂、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及びN(R^6)₂で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；

場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、

場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成することができ；

各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化2】



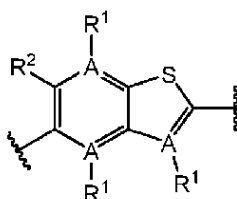
、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択され；そして、

各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

各

【化3】



が、独立して、

10

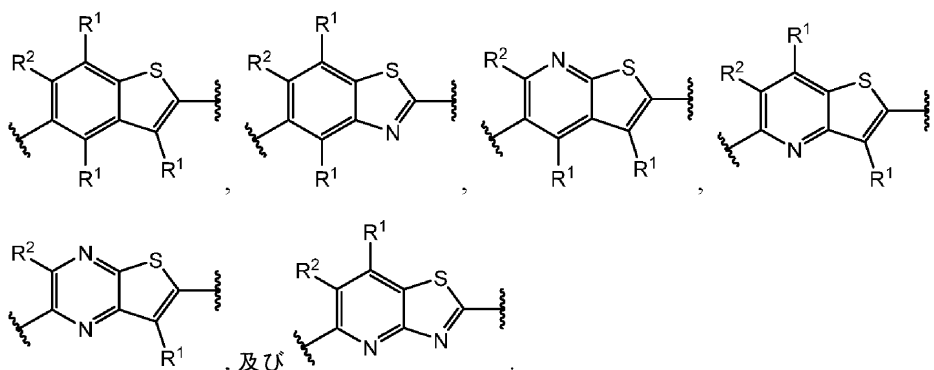
20

30

40

50

【化 4】



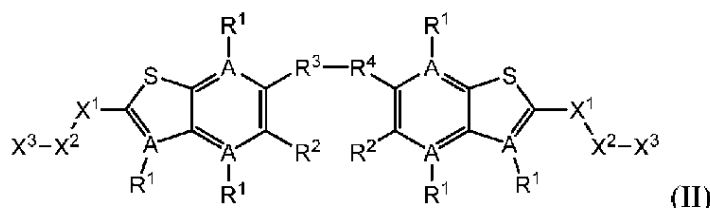
10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

一般式 (I I) :

【化 5】



20

〔式中、

各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択され；

ここで、各 R^1 は、独立して、 H 、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され；

各 R^2 は、独立して、 H 、ハロゲン、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル及び 3～6 員のヘテロ環式環（ここで、該環は、 O 、 S 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1～2 の環員を含む）からなる群から選択され；

30

R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン) からなる群から選択され；

場合により、 R^4 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環 E を形成することができ、ここで、該環 E は、フェニル又は 5 員若しくは 6 員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、 O 、 S 、 N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1～2 の環員を含む）から選択され、ここで、該環 E から R^3 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環 E 上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の 1 以上のメンバーで置換されていてもよく；

40

各 R^6 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択され；

各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；

50

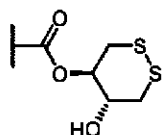
各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；

場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、

場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成することができ；

各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化6】

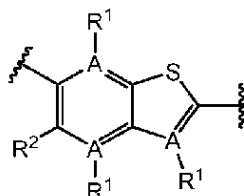


、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択され；そして、
各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される）
で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

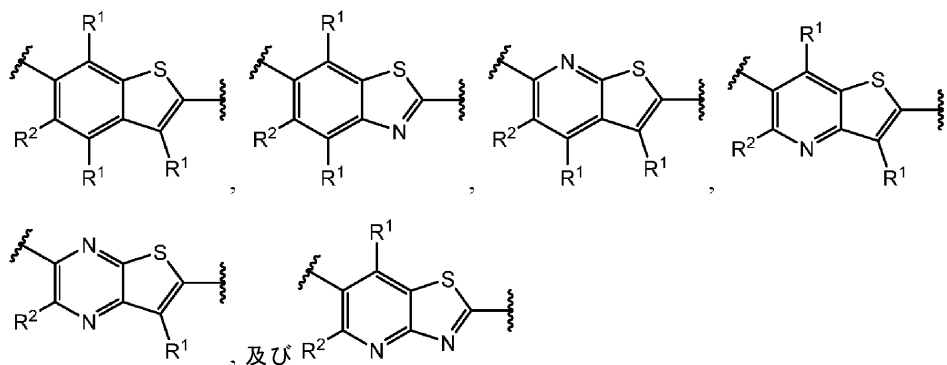
各

【化7】



が、独立して、

【化8】



からなる群から選択される、請求項3に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

一般式 (III) :

10

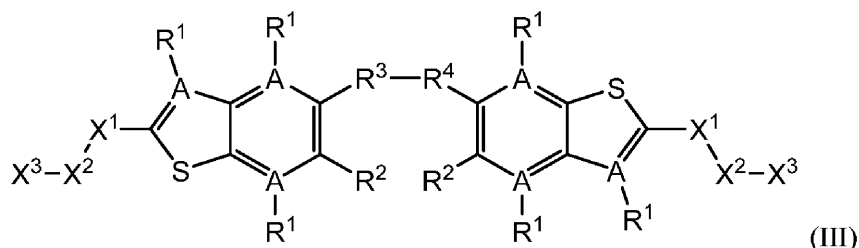
20

30

40

50

【化 9】



〔式中、

各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択され；

ここで、各 R^1 は、独立して、 H 、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され；

各 R^2 は、独立して、 H 、ハロゲン、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル及び 3

～6 員のヘテロ環式環（ここで、該環は、 O 、 S 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1～2 の環員を含む）からなる群から選択され；

R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン) からなる群から選択され；

場合により、 R^3 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環 G を形成することができ、ここで、該環 G は、フェニル又は 5 員若しくは 6 員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、 O 、 S 、 N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1～2 の環員を含む）から選択され、ここで、該環 G から R^4 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環 G 上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の 1 以上のメンバーで置換されていてもよく；

場合により、 R^4 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環 E を形成することができ、ここで、該環 E は、フェニル又は 5 員若しくは 6 員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、 O 、 S 、 N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1～2 の環員を含む）から選択され、ここで、該環 E から R^3 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環 E 上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の 1 以上のメンバーで置換されていてもよく；

各 R^6 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択され；

各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；

各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；

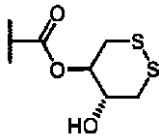
場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員の縮合環を形成することができ；そして、

場合により、単一の炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合してい

る原子と一緒に 3～6 員のスピロ環を形成することができ；

各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化 10】

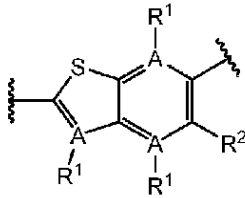


、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択され；そして、

各 R^9 は、独立して、 H 、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される〕
で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

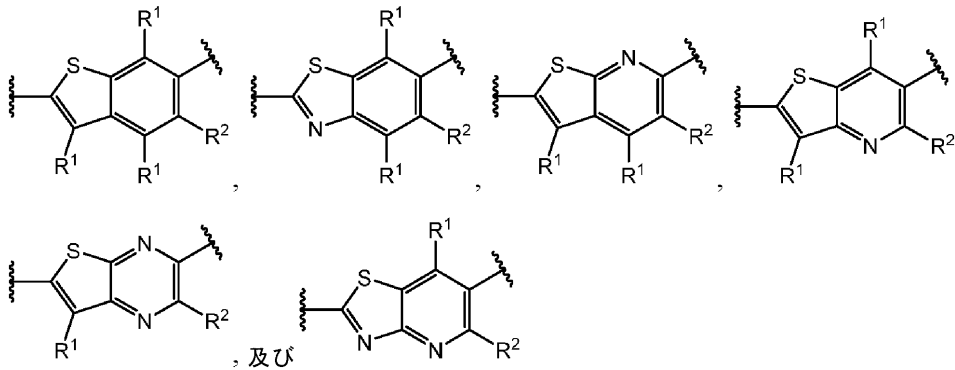
【請求項 6】

【化 11】



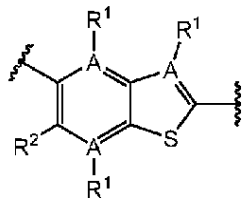
が、独立して、

【化 12】



からなる群から選択され、そして、

【化 13】



が、

10

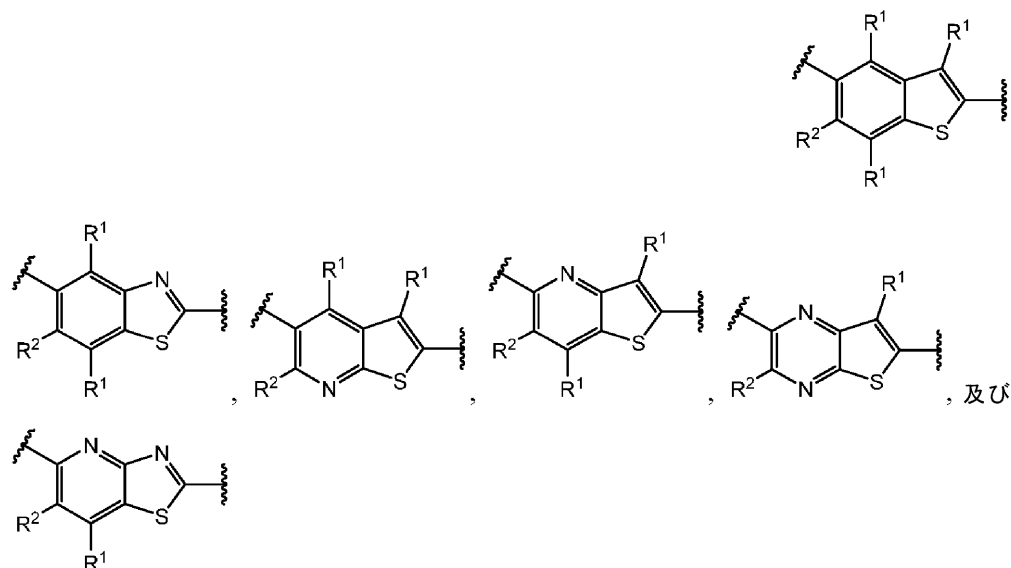
20

30

40

50

【化 14】



10

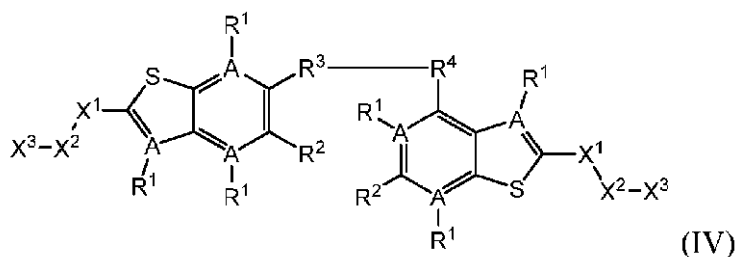
からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

一般式 (I V) :

20

【化 15】



(IV)

〔式中、

30

各 A-R¹ は、独立して、C-R¹ 及び N からなる群から選択され；

ここで、各 R¹ は、独立して、H、ハロゲン、OR⁶、N(R⁶)₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶で置換されているC₁-C₆アルキル、N(R⁶)₂で置換されているC₁-C₆アルキル、COOR⁶及びC(O)N(R⁶)₂からなる群から選択され；

各 R² は、独立して、H、ハロゲン、CN、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、SO₂R⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶で置換されているC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆ハロアルケニル、OR⁶で置換されているC₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₆ハロアルキニル、OR⁶で置換されているC₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル及び3~6員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S及びN(R⁶)からなる群から選択される1~2の環員を含む）からなる群から選択され；

40

R³ 及び R⁴ は、独立して、O-(C₁-C₄アルキレン又はハロアルキレン)、C₁-C₅アルキレン又はハロアルキレン及びN(R⁶)-(C₁-C₄アルキレン又はハロアルキレン)からなる群から選択され；

各 R⁶ は、独立して、H、C₁-C₆アルキル及びC₁-C₆ハロアルキルからなる群から選択され；

各 X¹ は、独立して、C=O、-CH₂-, -CHF-及び-CF₂-からなる群から選択され；

各 X² は、独立して、(C(R⁸))₂ (1-3) から選択され、ここで、各 R⁸ は、独

50

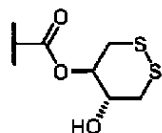
立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；

場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、

場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成することができ；

各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化16】



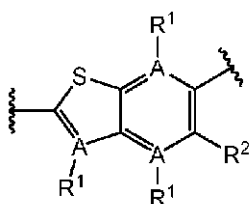
10

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択され；そして、

各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される）で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

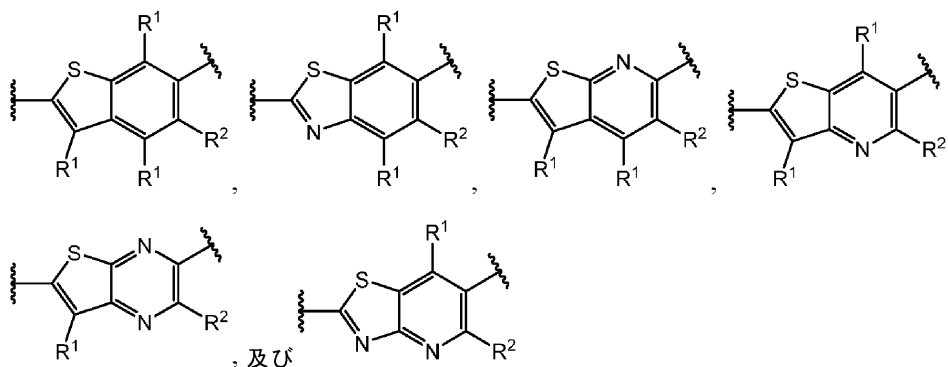
【化17】



20

が、独立して、

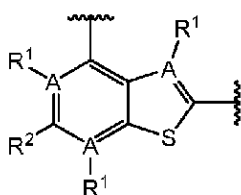
【化18】



30

からなる群から選択され、そして、

【化19】

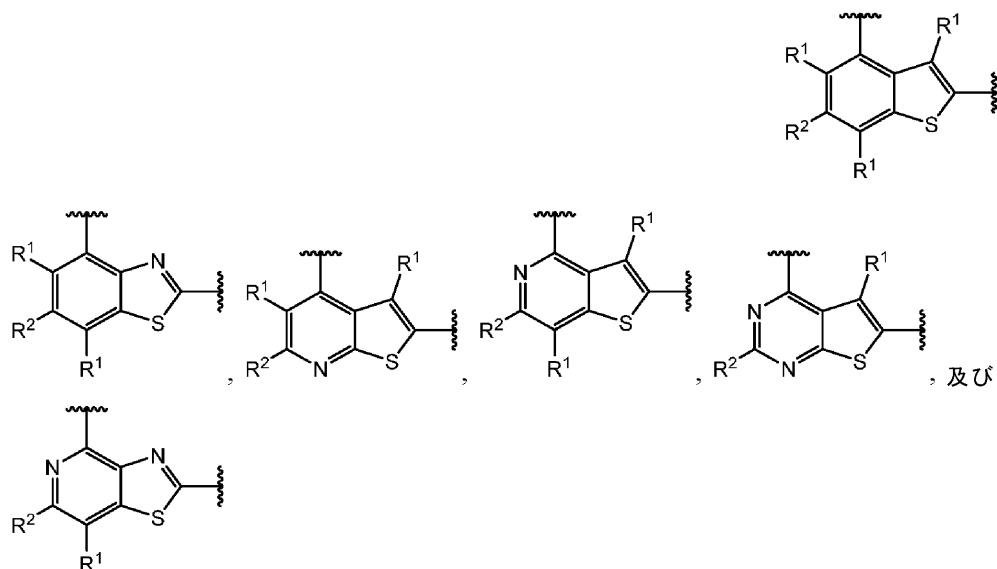


40

が、

50

【化 20】



10

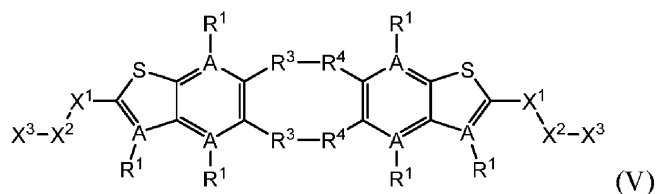
からなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

一般式 (V) :

20

【化 21】



〔式中、

各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択され；

ここで、各 R^1 は、独立して、 H 、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され；

30

R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン) からなる群から選択され；

各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；

各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；

40

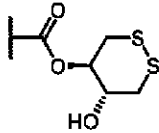
場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員の縮合環を形成することができ；そして、

場合により、単一の炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員のスピロ環を形成することができ；

各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

50

【化 2 2】

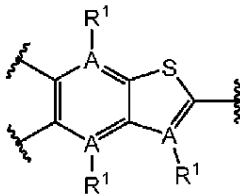


、 SO_2R^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 及び CN からなる群から選択され；そして、
各 R^9 は、独立して、 H 、 COOR^6 及び SO_2R^6 からなる群から選択される〕
で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

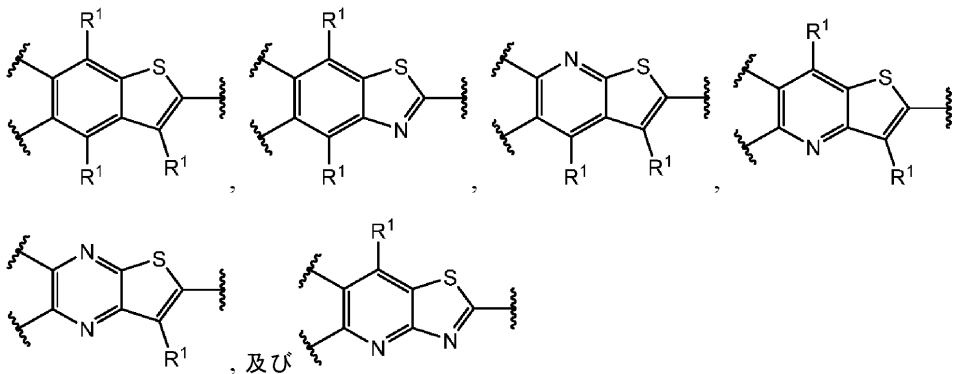
各

【化 2 3】



が、独立して、

【化 2 4】

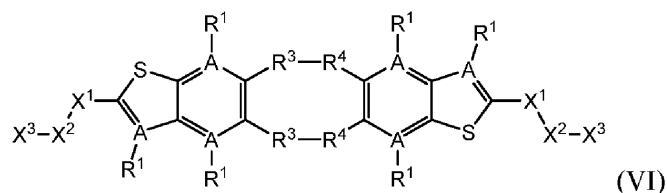


からなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

一般式 (VI) :

【化 2 5】



〔式中、

各 $\text{A}-\text{R}^1$ は、独立して、 $\text{C}-\text{R}^1$ 及び N からなる群から選択され；

ここで、各 R^1 は、独立して、 H 、ハロゲン、 OR^6 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 COOR^6 及び $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され；

R^3 及び R^4 は、独立して、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $\text{N}(\text{R}^6)-(\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキレン又はハロアル

キレン) からなる群から選択され；

各 R^6 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択され；

各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；

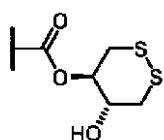
各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；

場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員の縮合環を形成することができ；そして、

場合により、単一の炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員のスピロ環を形成することができ；

各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化 2 6】

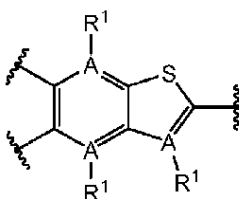


、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択され；そして、
各 R^9 は、独立して、 H 、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される〕
で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

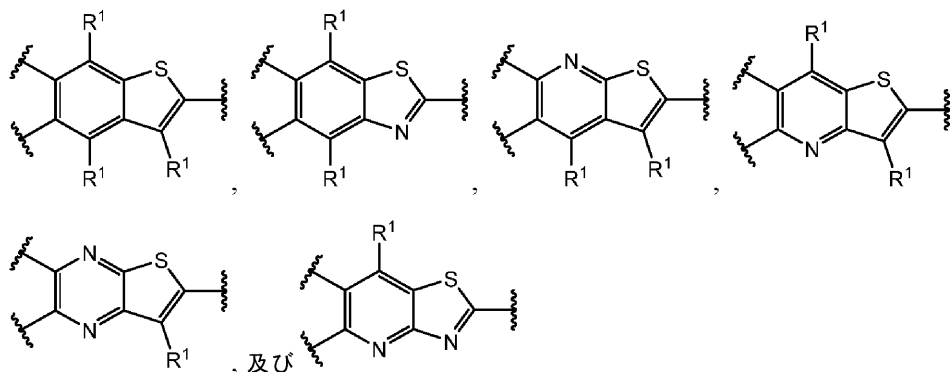
各

【化 2 7】



が、独立して、

【化 2 8】

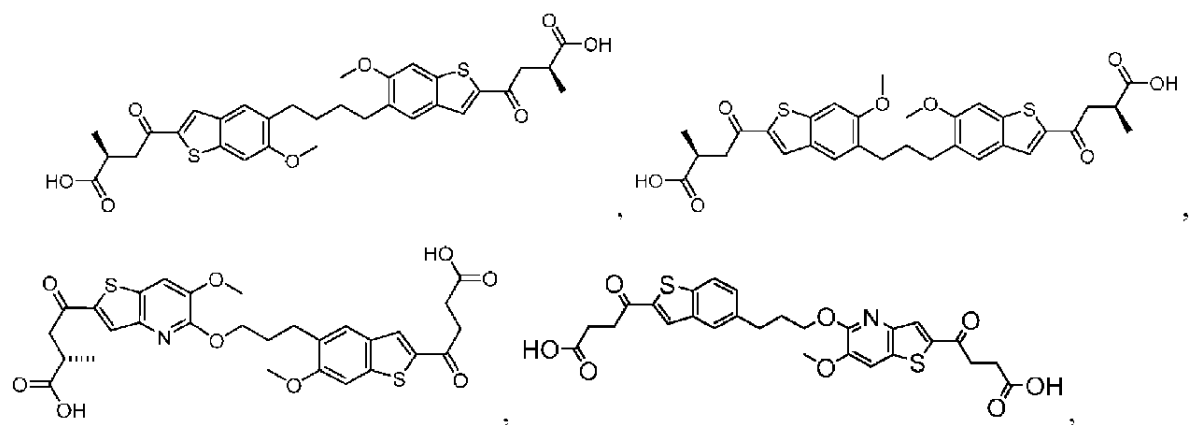


からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

以下の

【化 2 9】



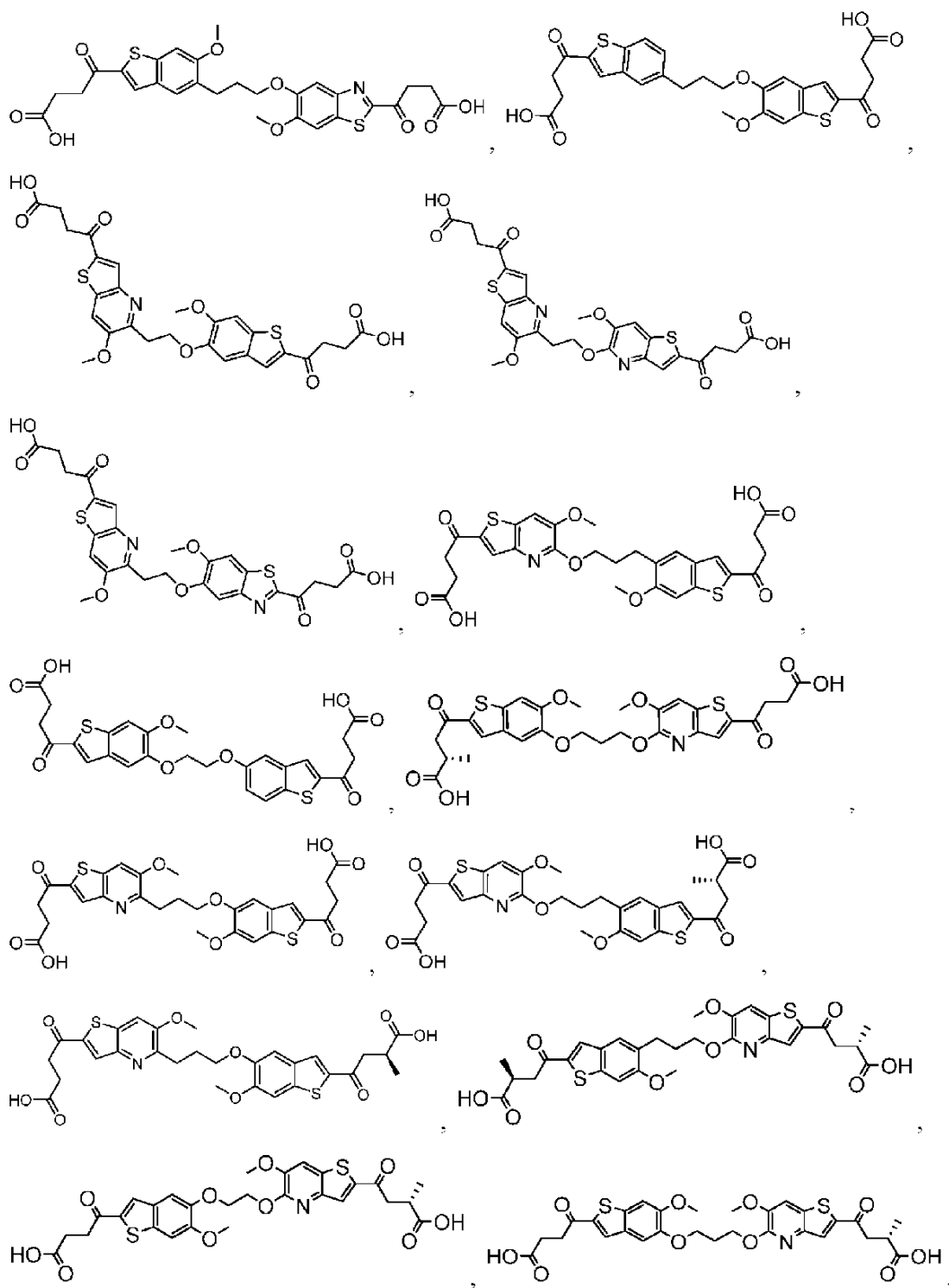
10

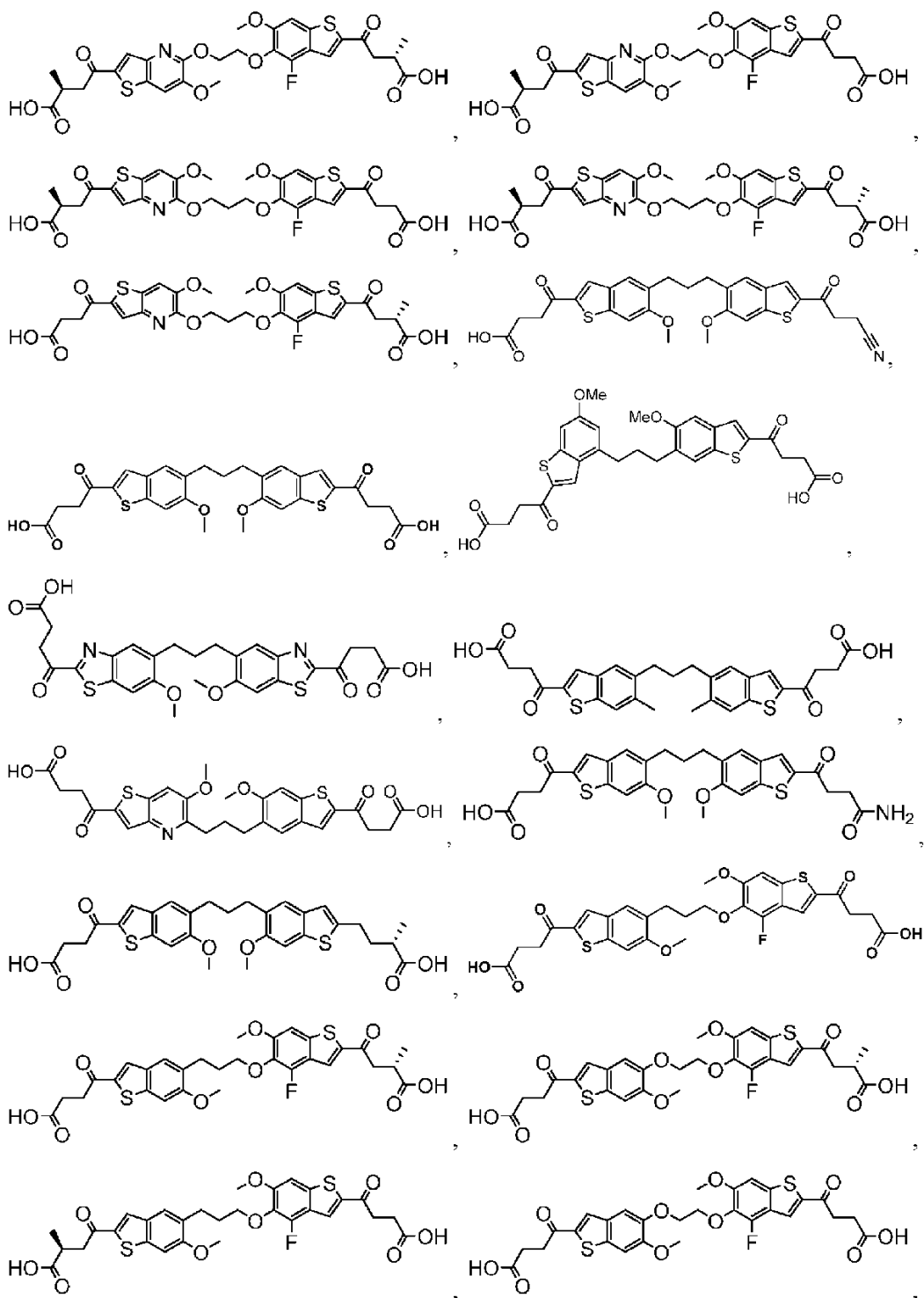
20

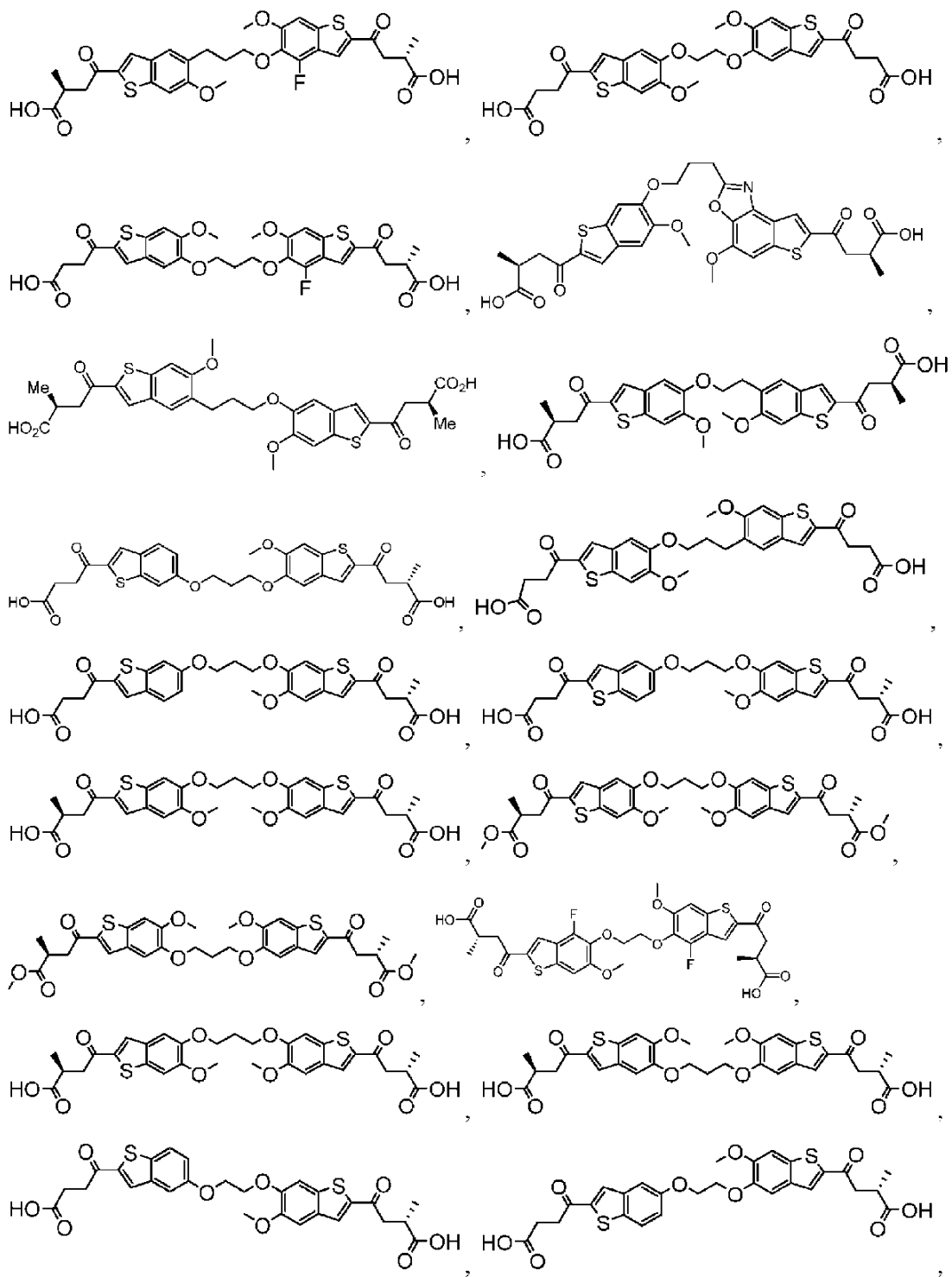
30

40

50







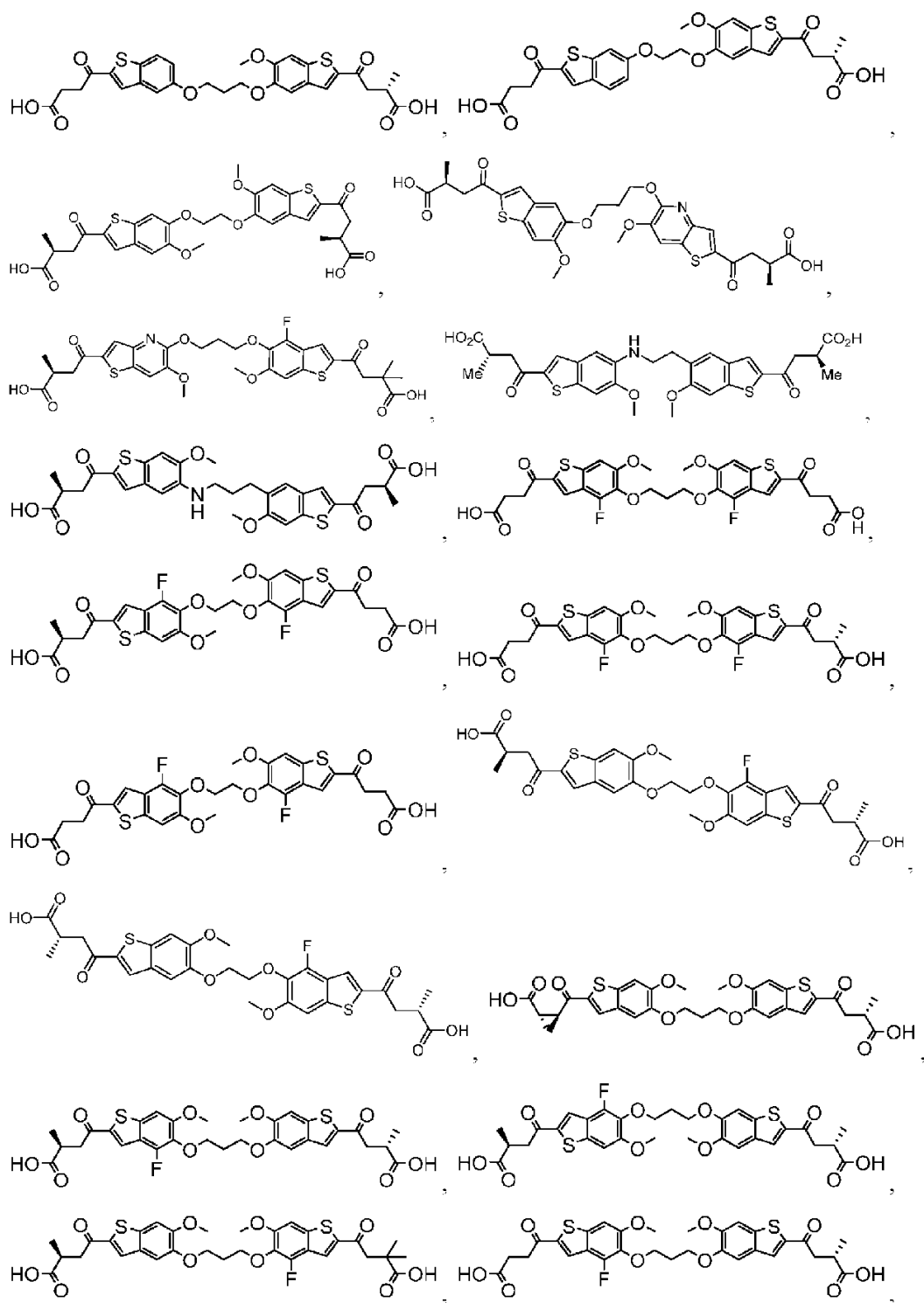
10

20

30

40

50



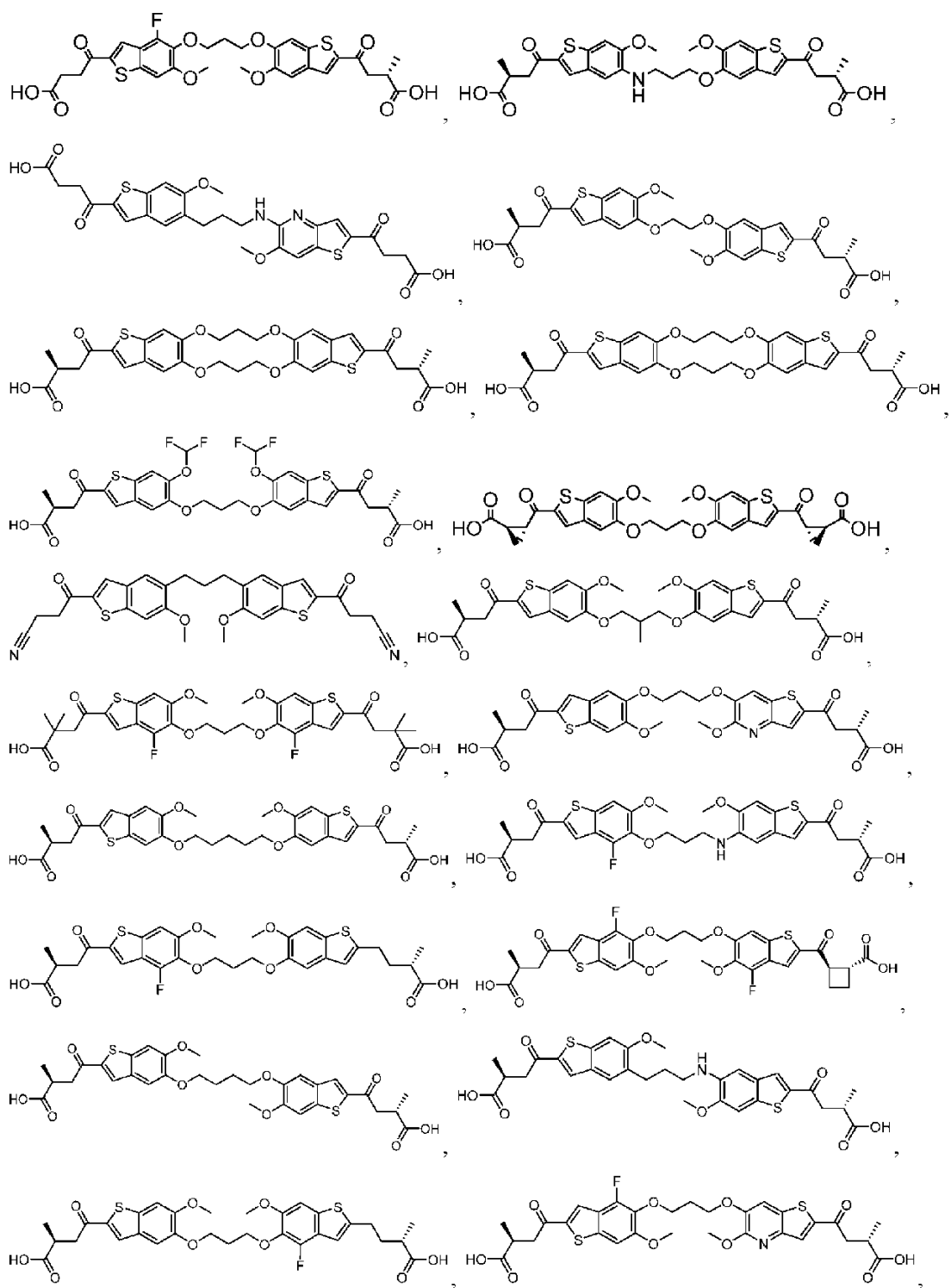
10

20

30

40

50



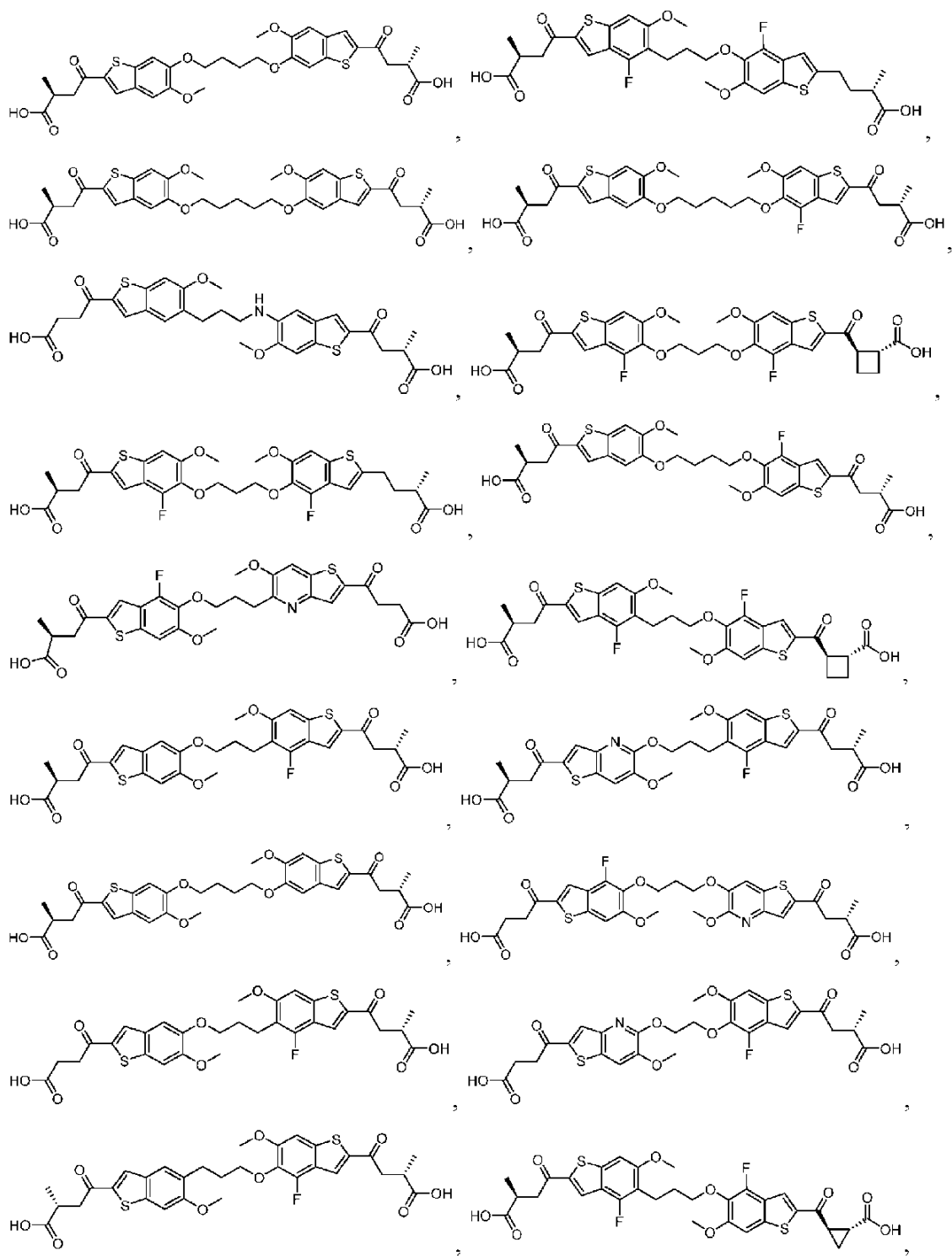
10

20

30

40

50



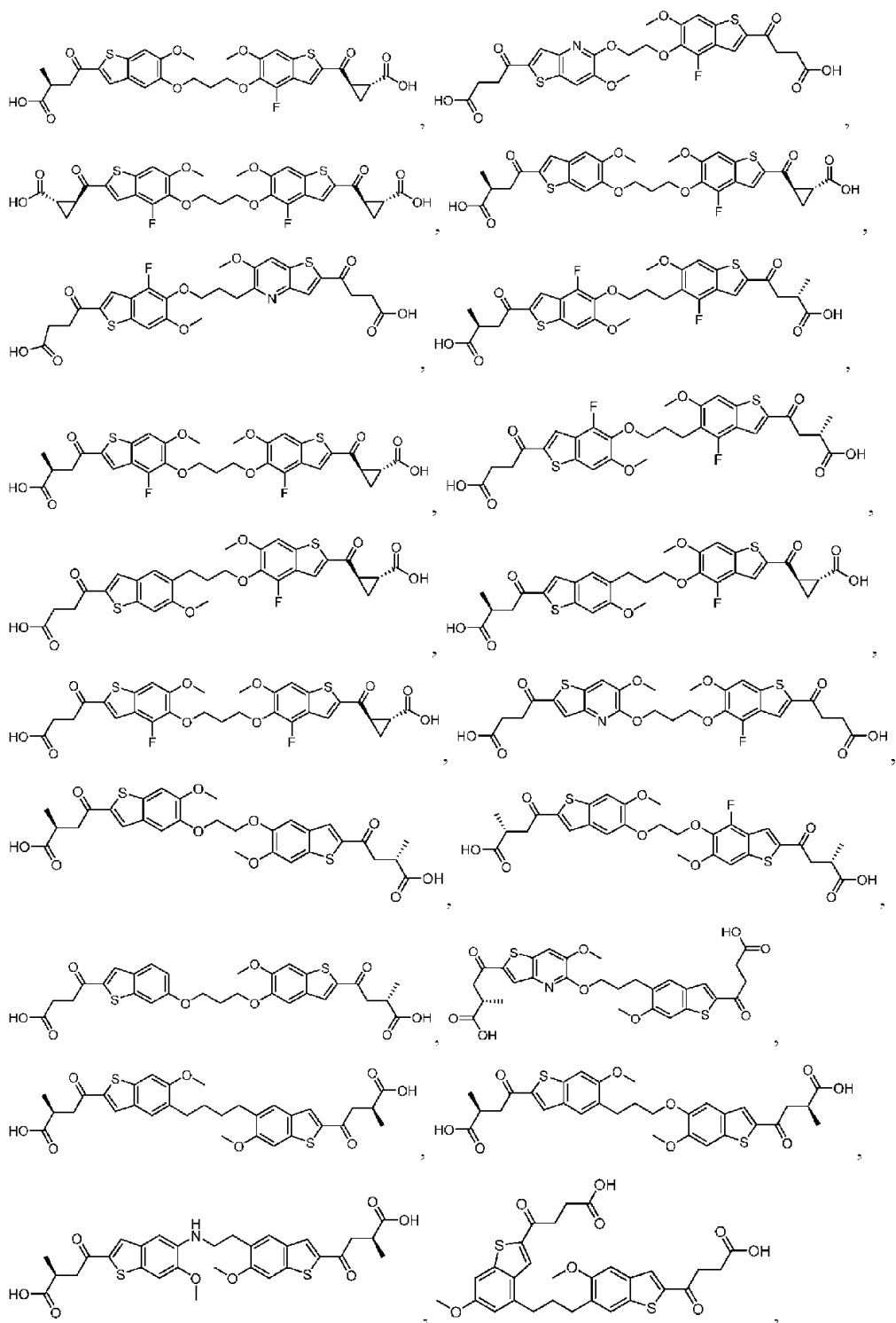
10

20

30

40

50



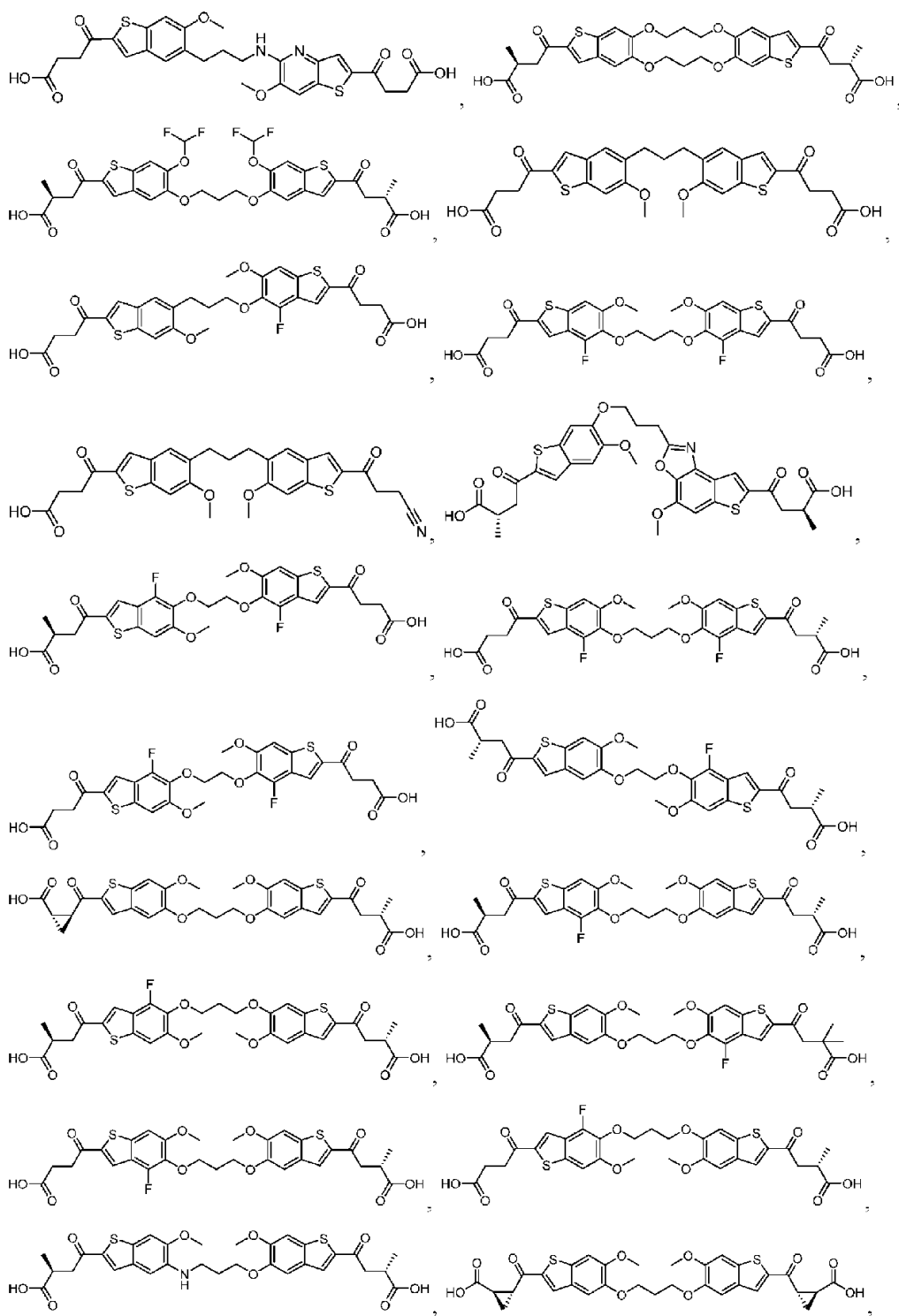
10

20

30

40

50



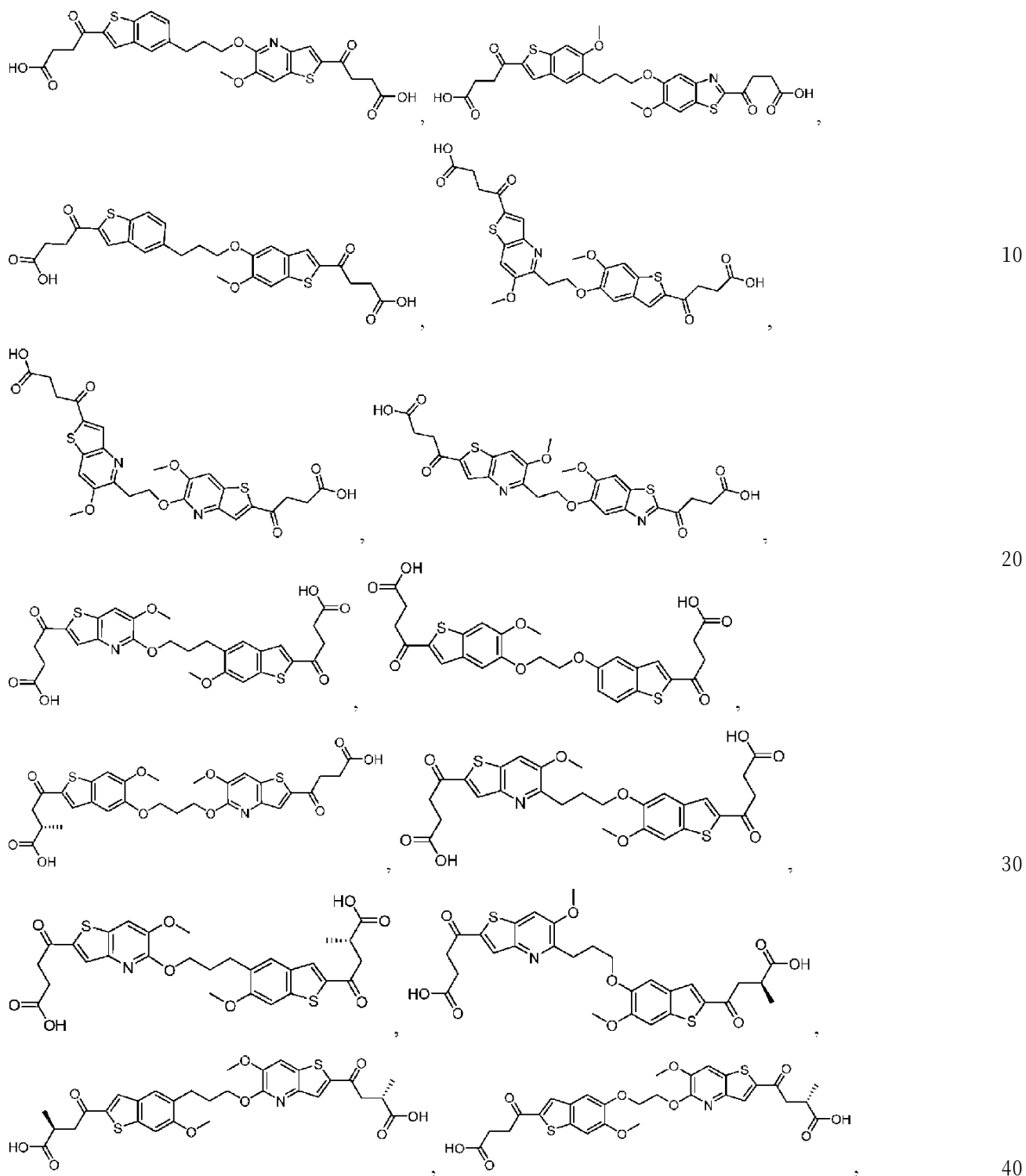
10

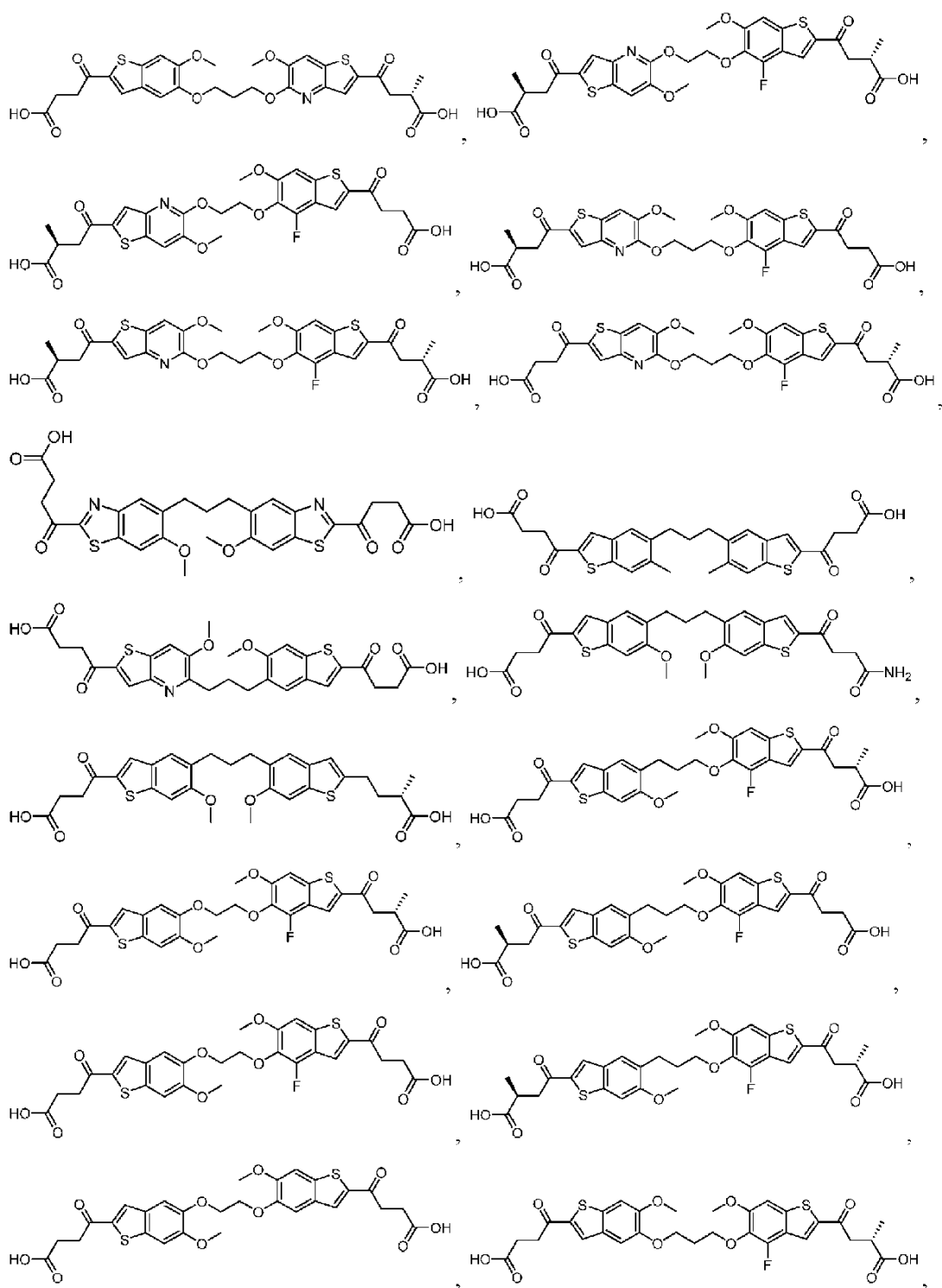
20

30

40

50





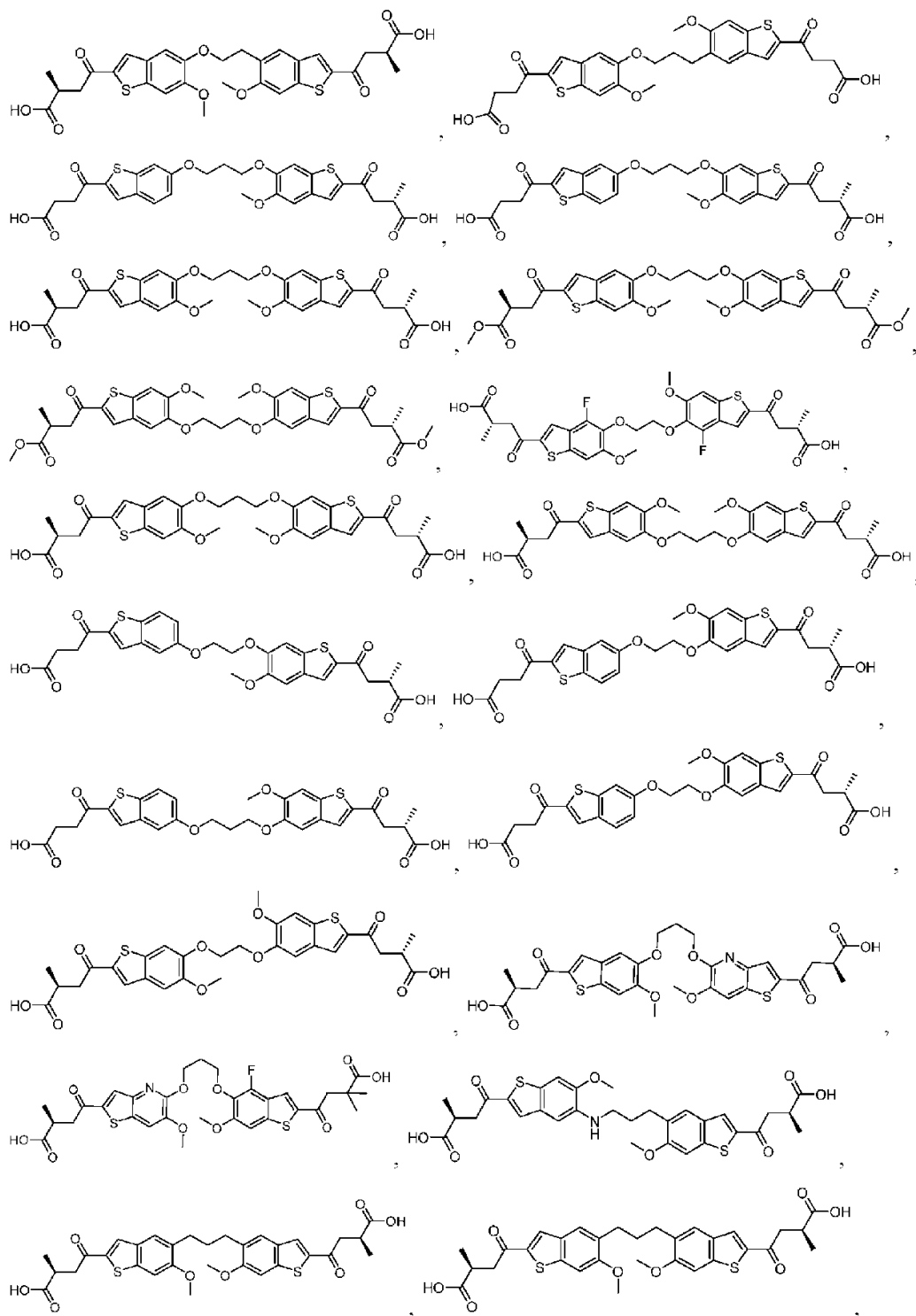
10

20

30

40

50



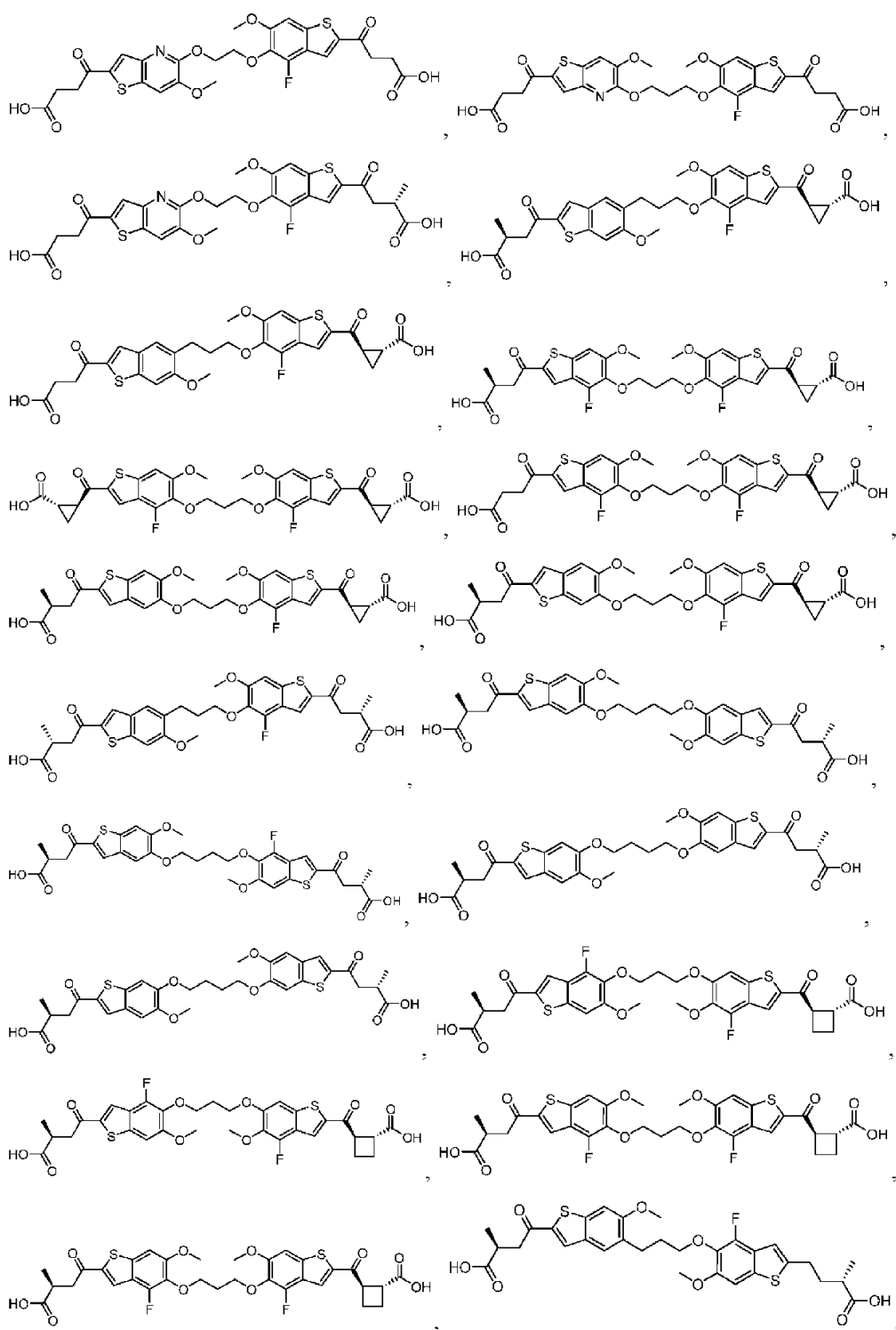
10

20

30

40

50



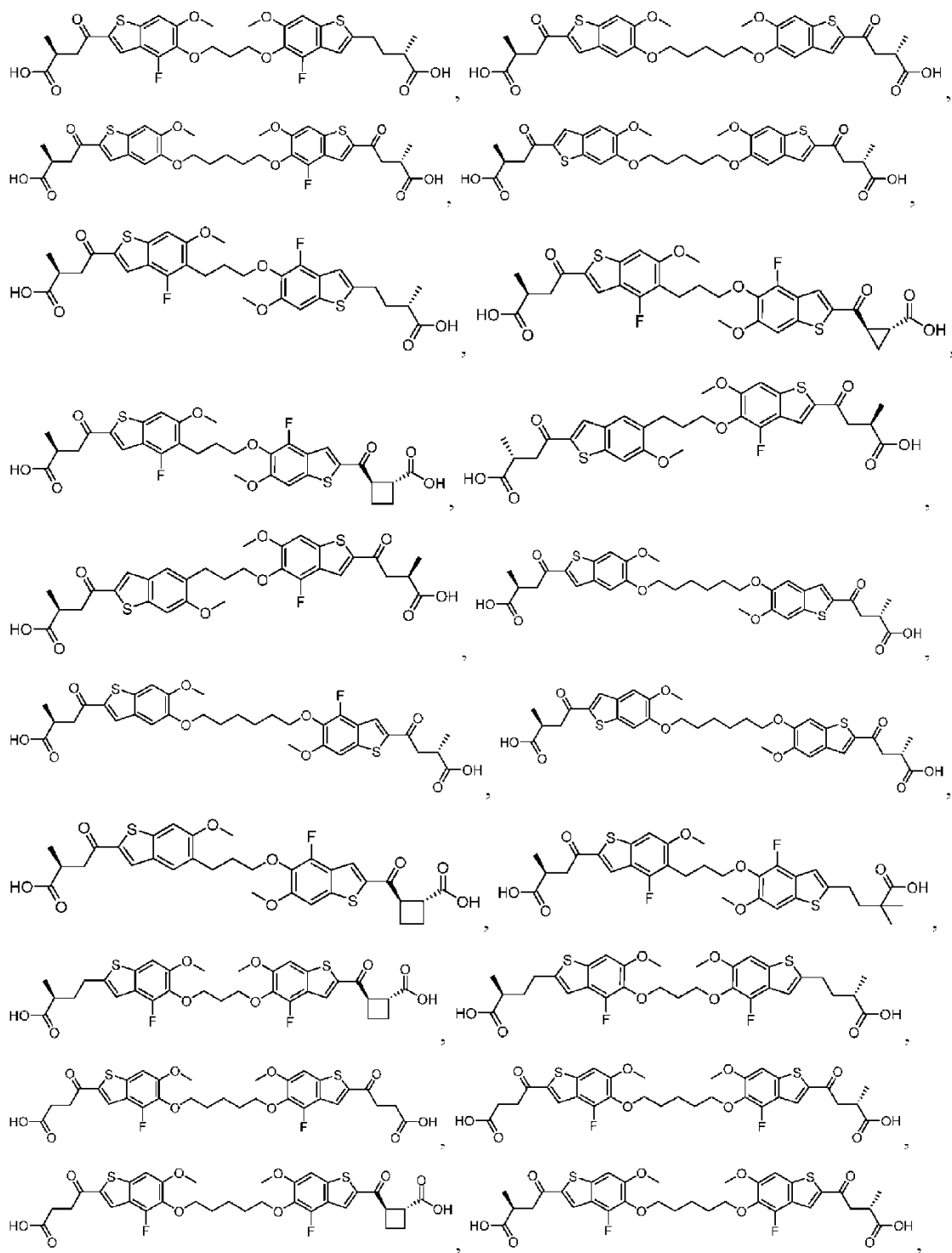
10

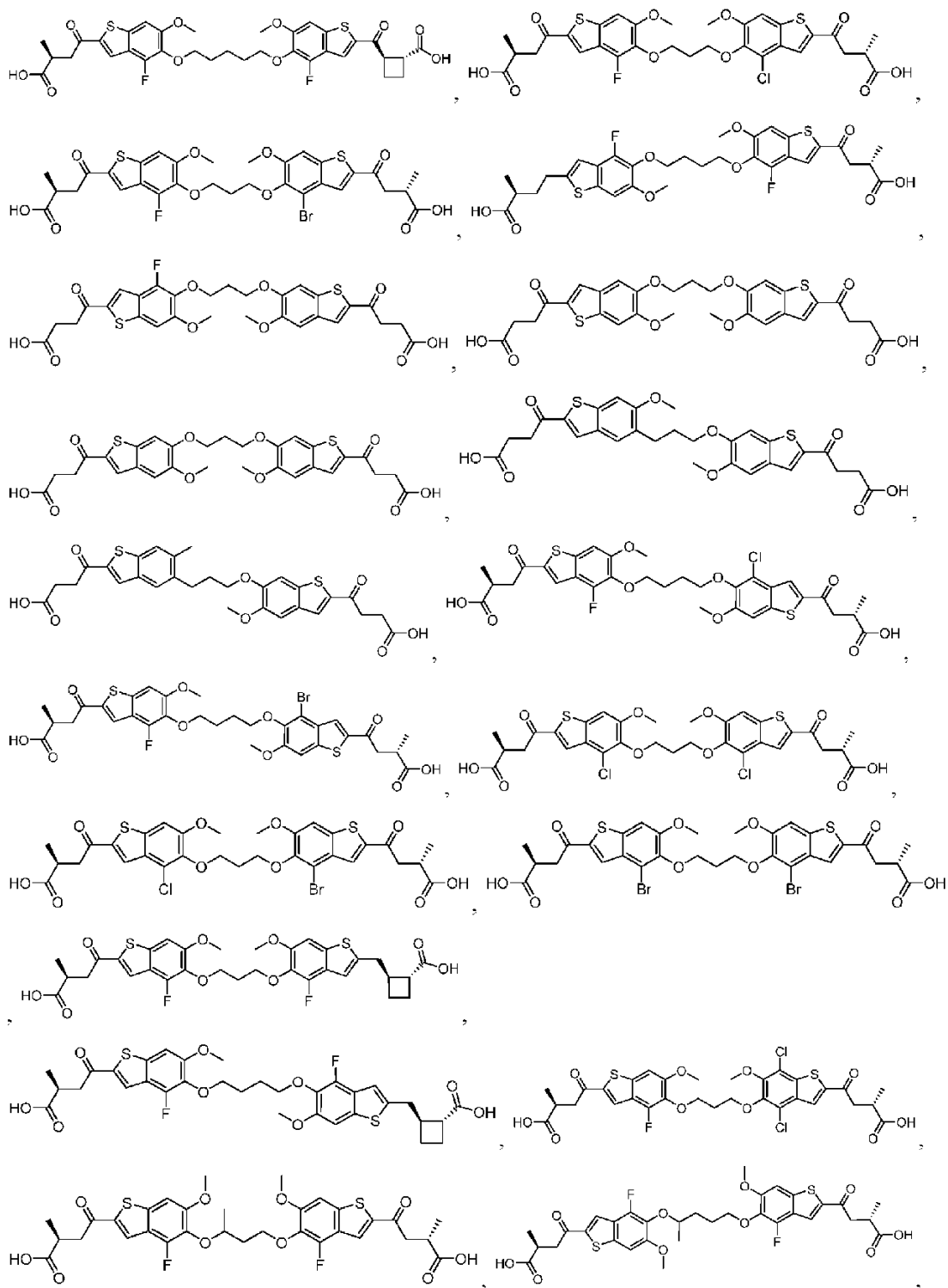
20

30

40

50





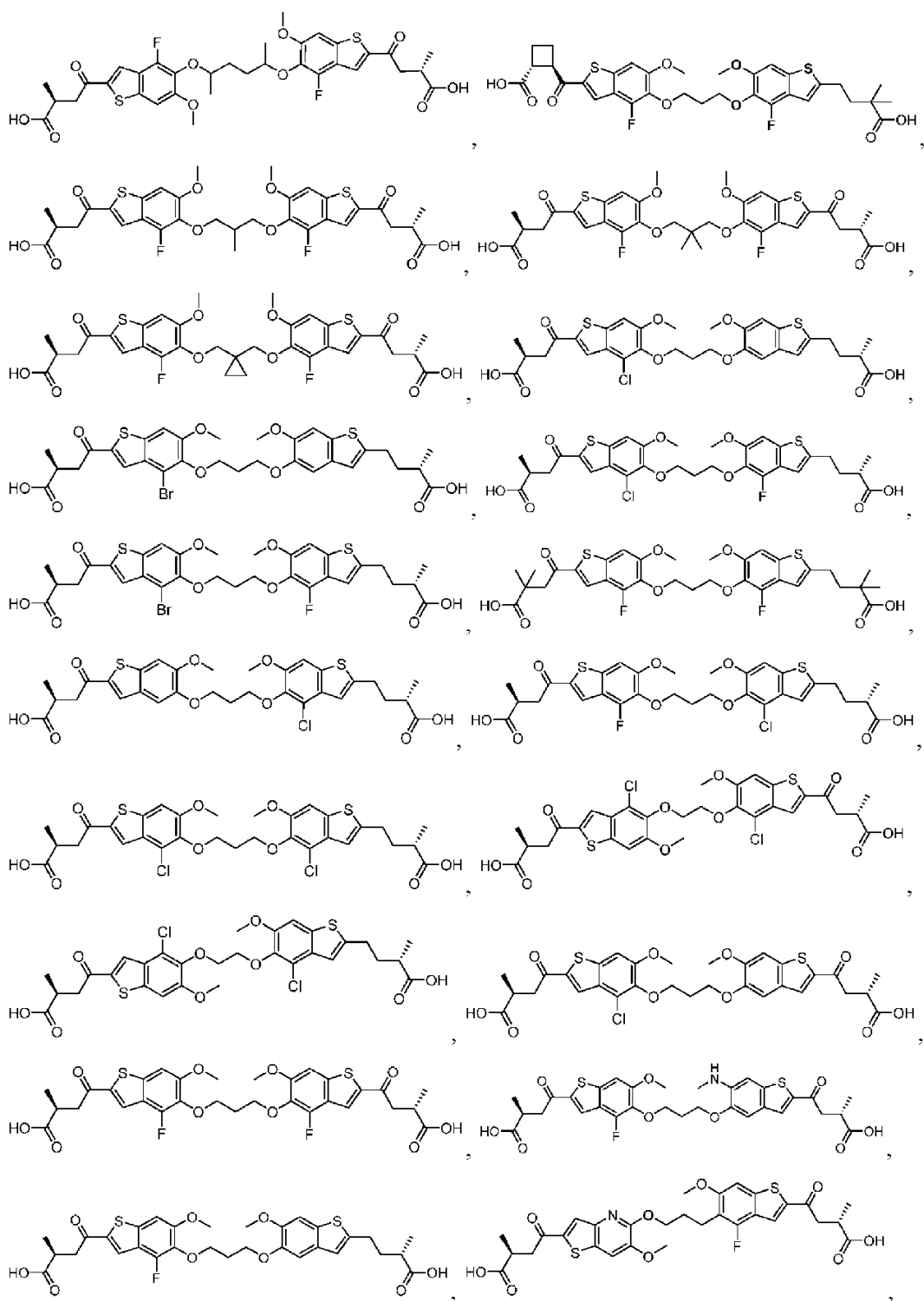
10

20

30

40

50



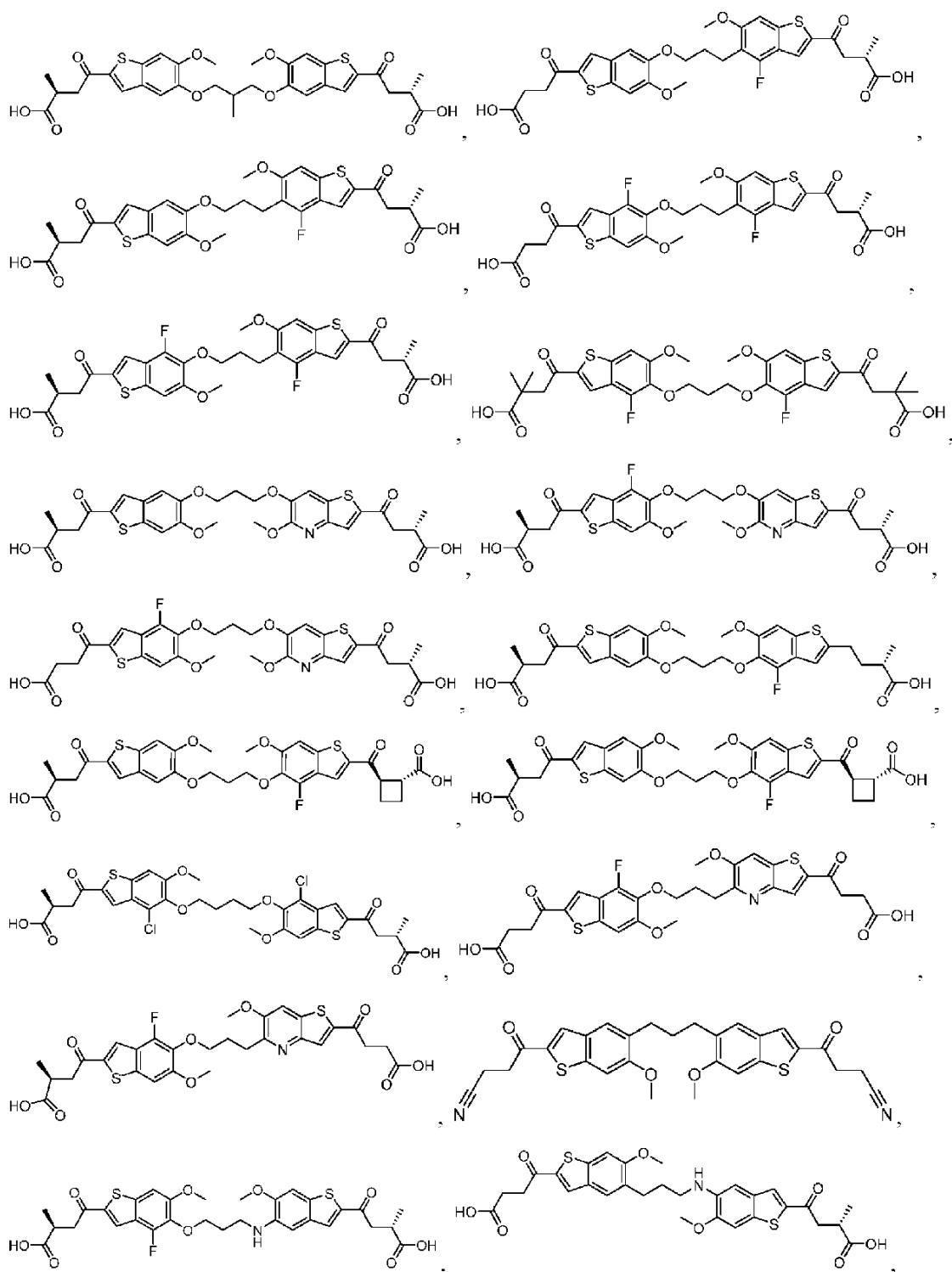
10

20

30

40

50



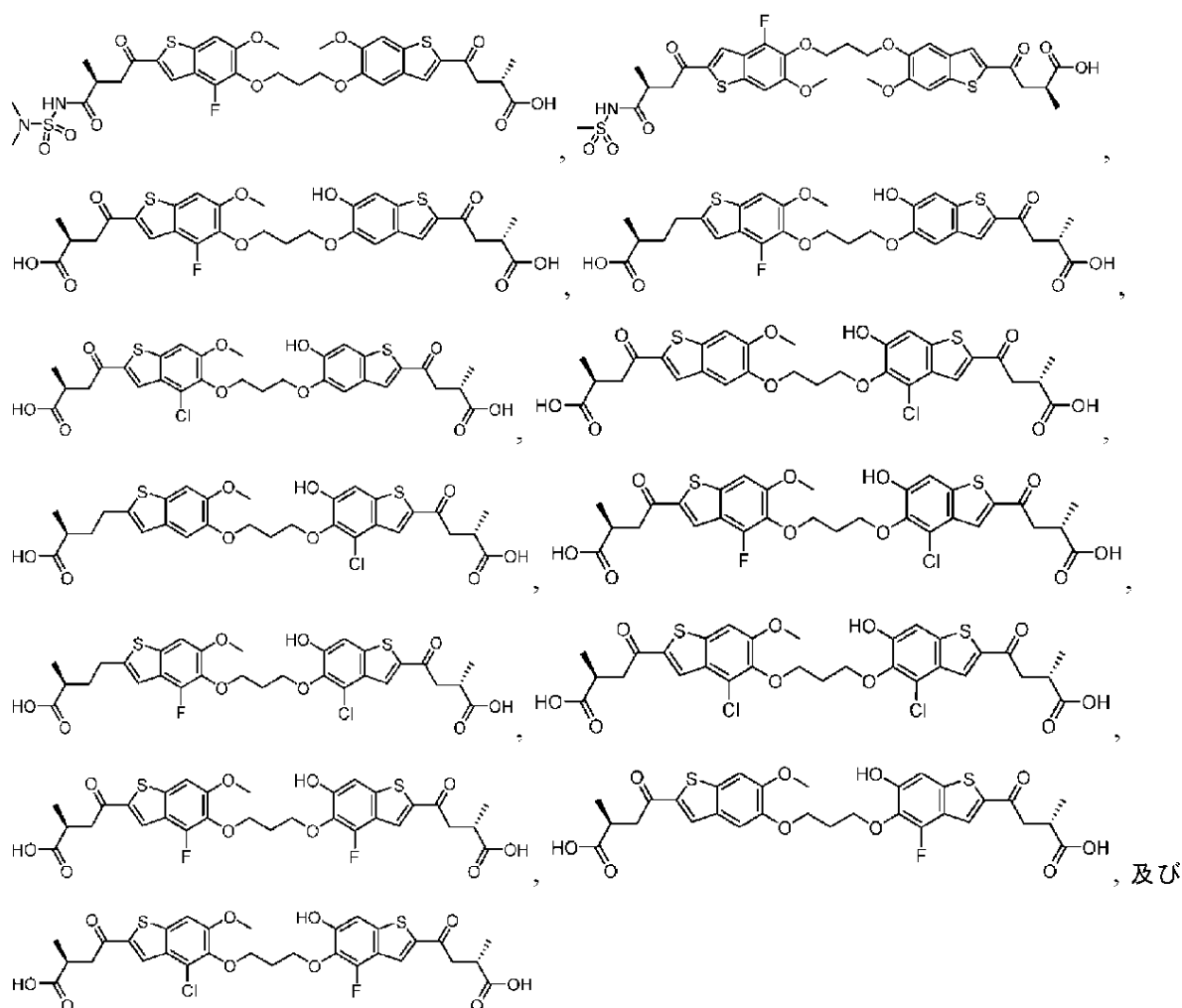
10

20

30

40

50



及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む、前記医薬組成物。

【請求項 1 5】

対象において免疫応答を誘発させるための医薬の調製における、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 6】

対象における免疫応答の誘発用である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

対象において S T I N G 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発させるための医薬の調製における、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 8】

対象における S T I N G 依存性 I 型インターフェロン産生の誘発用である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

対象において細胞増殖性疾患を治療するための医薬の調製における、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2 0】

前記細胞増殖性疾患が癌である、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

10

20

30

40

50

対象における細胞増殖性疾患の治療用である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記細胞増殖性疾患が癌である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

療法に用いるための、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

対象において細胞増殖性疾患の治療における使用のための請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、該使用は、対象に治療有効量の請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、化合物。

10

【請求項 2 5】

請求項 2 4 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容される塩であって、細胞増殖性疾患が癌である、化合物。

【請求項 2 6】

対象において細胞増殖性疾患の治療における使用のための請求項 1 4 に記載の医薬組成物であって、該使用は、対象に治療有効量の請求項 1 4 に記載の医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

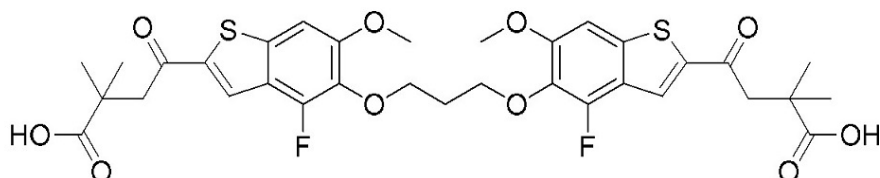
【請求項 2 7】

細胞増殖性疾患が癌である、請求項 2 6 の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 2 8】

【化 3 0】



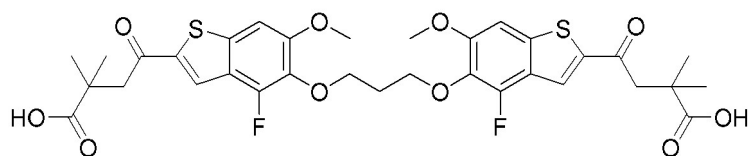
及びその薬学的に許容される塩よりなる群から選択される化合物。

30

【請求項 2 9】

化合物が

【化 3 1】

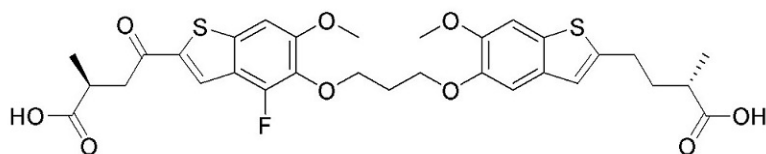


である、請求項 2 8 に記載の化合物。

40

【請求項 3 0】

【化 3 2】

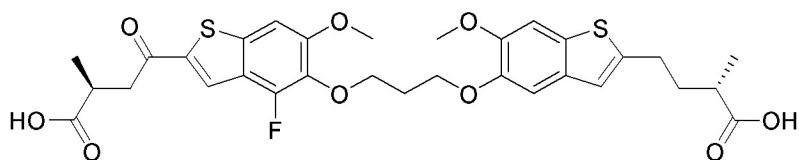


及びその薬学的に許容される塩よりなる群から選択される化合物。

【請求項 3 1】

50

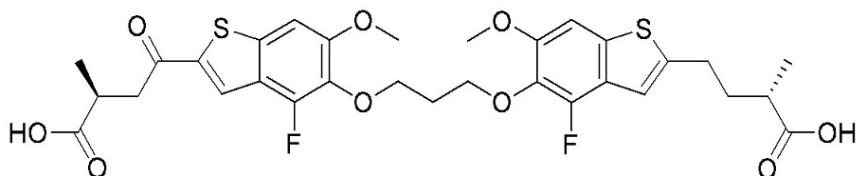
化合物が、
【化 3 3】



である、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

【化 3 4】

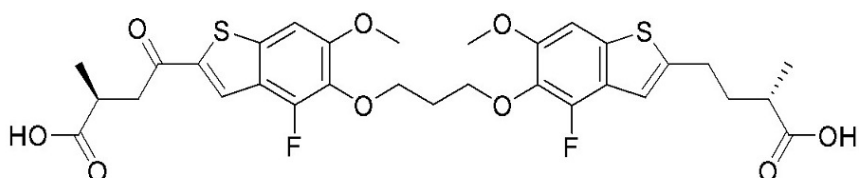


及びその薬学的に許容される塩よりなる群から選択される化合物。

【請求項 3 3】

化合物が、

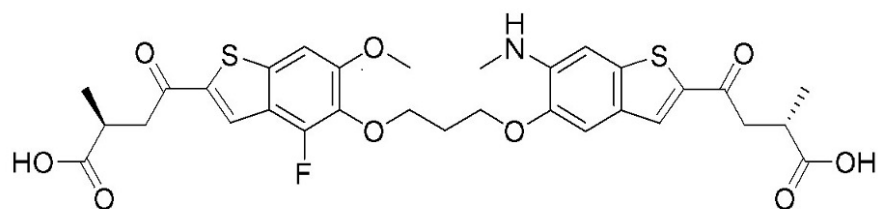
【化 3 5】



である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

【化 3 6】

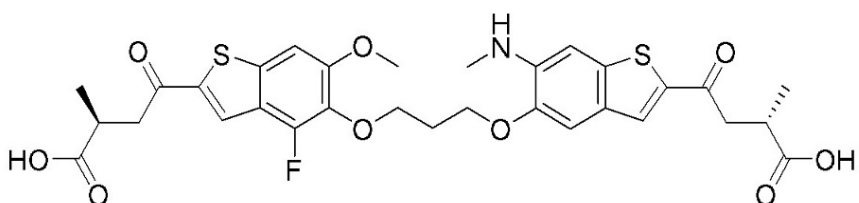


及びその薬学的に許容される塩よりなる群から選択される化合物。

【請求項 3 5】

化合物が、

【化 3 7】



10

20

30

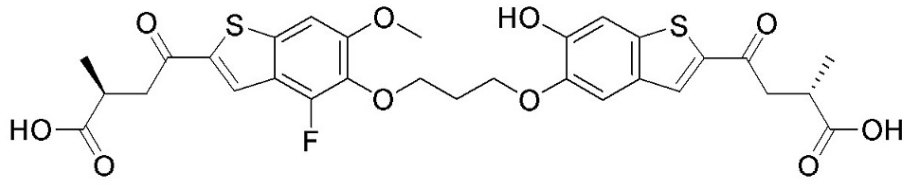
40

50

である、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

【化 3 8】



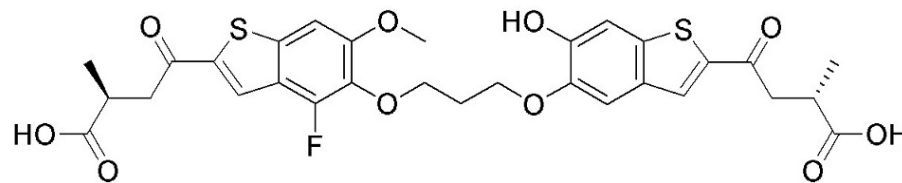
10

及びその薬学的に許容される塩よりなる群から選択される化合物。

【請求項 3 7】

化合物が、

【化 3 9】

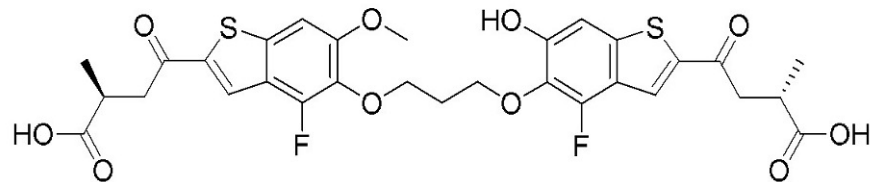


20

である、請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

【化 4 0】



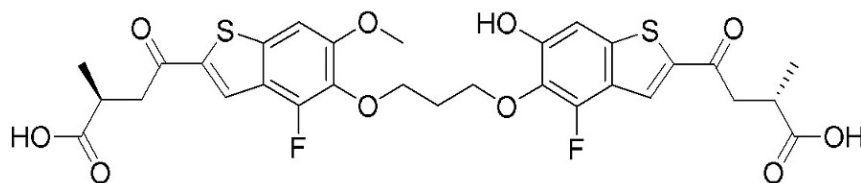
30

及びその薬学的に許容される塩よりなる群から選択される化合物。

【請求項 3 9】

化合物が、

【化 4 1】



40

である、請求項 3 8 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、STING（インターフェロン遺伝子の刺激因子）経路を活性化するSTINGアゴニストとして有用であり得る化合物及びその誘導体に関する。本開示は、そのような化合物を含む組成物、そのような化合物を合成する方法、及び、免疫応答を誘発させ

50

るために、S T I N G 依存性 I 型インターフェロンの産生を誘発させるために、及び／又は、癌などの細胞増殖性疾患を治療するために、そのような化合物を投与することを包含する、そのような化合物の使用にも関する。

【0002】

電子提出配列表への言及

本出願の配列表は、ファイル名「24578 SEQLIST-FEB2019」を有するASCII書式配列表（作成日：2019年3月1日、サイズ：25KB）として、EFS-Webを介して電子的に提出されたものである。EFS-Webを介して提出されたこの配列表は、本明細書の一部であり、そして、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

免疫系は、宿主の恒常性を維持するためにさまざまなタイプの脅威を認識して無力化するように進化しており、一般に、適応型と先天性の2種類の能力に分けられる。適応型免疫系は、宿主体内で自然に発現されることのない抗原を外来物として認識すること、及び、多くの白血球サブセットの協調作用を介して抗抗原応答を開始することに特殊化している。適応型免疫応答の特徴は、遭遇した抗原に対する「記憶」又は長期間持続する免疫を提供する能力である。この特異的で長期間持続する効果は、宿主の健康及び生存にとって重要であるが、適応型免疫応答は、本格的な応答を生じるのに時間を要する。

【0004】

先天性免疫系はこの時間遅延を補い、そして、さまざまな傷害又は危険シグナルに対して迅速に作用することに特殊化している。それは、細菌、ウイルス、寄生生物及び別の感染性脅威に対する防御の第一戦を提供するが、細胞又は組織の損傷に関連した特定の危険シグナルにも強く応答する。先天性免疫系は、抗原特異性を有さないが、種々のエフェクター機構に応答する。オプソニン作用、食作用、補体系の活性化及び可溶性生理活性分子（例えば、サイトカイン又はケモカイン）の産生は、全て、それにより先天性免疫系がその応答に介在する機序である。上記で記載したこれら損傷関連分子パターン（DAMP）又は病原体関連分子パターン（PAMP）に応答することにより、先天性免疫系は、宿主への広範囲の脅威に対する広範な保護を提供することが可能である。

【0005】

遊離サイトゾルDNA及びRNAは、これらPAMP及びDAMPに含まれる。近年、サイトゾルDNAに対する主要なセンサーはcGAS（環状GMP-AMPシンターゼ）であることが示された。サイトゾルDNAを認識すると、cGASは、ER膜貫通アダプタータンパク質STINGに強く結合する異型のセカンドメッセンジャーである環状ジヌクレオチド2'3'-cGAMPの生成を触媒する。cGAMPが結合したSTINGによって構造変化が起き、これは核周辺区画に移行して、必須転写因子IRF-3及びNF-κBの活性化を誘発する。これによって、I型インターフェロンが強力に誘発され、IL-6、TNF-α及びIFN-γのような炎症誘発性サイトカインが産生される。

【0006】

免疫系の各種細胞に対するI型インターフェロン及び炎症誘発性サイトカインの重要性は、十分に確立されている。特に、これらの分子は、抗原を取り込み、プロセッシングし、T細胞に提示及び交差提示する樹状細胞及びマクロファージの能力を増大させることにより、T細胞活性化を強力に助長する。これらの抗原提示細胞のT細胞刺激能は、CD80又はCD86などの重要な共刺激分子を上方制御することによって増大される。最後に、I型インターフェロンは、それらの同族受容体と迅速に関与して、適応型免疫細胞の活性化に大きく寄与することが可能なインターフェロン応答性遺伝子の活性化を引き起こすことができる。

【0007】

治療的観点から、I型インターフェロンは、ヒトB型肝炎ウイルス及びヒトC型肝炎ウイルスの複製を直接阻害することによって、並びに、ウイルスに感染した細胞に対する免

10

20

30

40

50

疫応答を刺激することによって、抗ウィルス活性を示すことが示されている。Ⅰ型インターフェロンの産生を誘発させることが可能な化合物は、ワクチン中で用いられ、ここで、それらは、アジュバントとして作用して、抗原に対する特異的免疫応答を増強し、そして、投与量を低減させること及び免疫応答を広げることによって、副作用を最低限にする。

【０００８】

加えて、インターフェロン、及び、インターフェロンの産生を誘発することが可能な化合物は、ヒト癌の治療において使用できる可能性を有する。そのような分子は、複数の活性経路を有する抗癌剤として潜在的に有用である。インターフェロンは、ヒト腫瘍細胞の増殖を直接阻害することが可能であり、そして、認可されているさまざまな化学療法薬と相乗作用を示し得る。Ⅰ型インターフェロンは、適応型免疫細胞及び先天性免疫細胞の両方の活性化を誘発することによって、抗腫瘍免疫応答を著しく増強することができる。最後に、腫瘍の侵襲性は、インターフェロンにより組織再構築に関連する酵素の発現を調節することによって阻害され得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

抗ウィルス剤及び抗癌剤としてのⅠ型インターフェロン及びⅠ型インターフェロン誘発性化合物の可能性を考慮すると、強力なⅠ型インターフェロン産生を誘発することができる新たな薬剤が依然として求められている。c G A S－S T I N G サイトゾル DNA センサー経路がⅠ型インターフェロンを誘発する際立った能力を有していることを実証するデータの増加に伴い、S T I N G 活性化剤の開発は、今日の抗腫瘍療法の状況において急速に重要な位置を占めつつある。

【課題を解決するための手段】

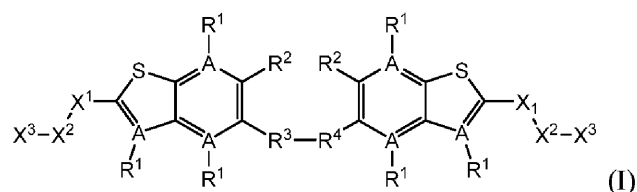
【００１０】

本開示は、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物、及び、それらの薬学的に許容される塩を包含する。これらの化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、免疫応答を誘発させるための、S T I N G 依存性Ⅰ型インターフェロンの産生を誘発させるための、及び／又は、細胞増殖性疾患を治療するための薬剤として有用であり得る。

【００１１】

本開示は、一般式（Ⅰ）で表される新規化合物に関する。特に、本開示は、本明細書中に記載されている、一般構造式（Ⅰ）：

【化１】



【００１２】

で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。一般式（Ⅰ）で表される化合物の使用及び一般式（Ⅰ）で表される化合物を製造する方法も開示されている。

【００１３】

本開示は、一般式（ⅠⅠ）で表される新規化合物にも関する。特に、本開示は、本明細書中に記載されている、一般構造式（ⅠⅠ）：

10

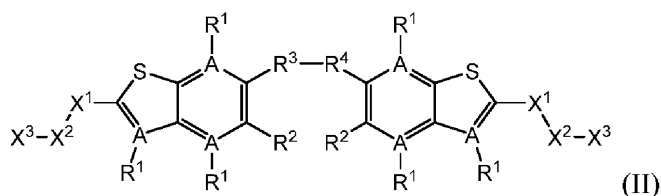
20

30

40

50

【化 2】



【0014】

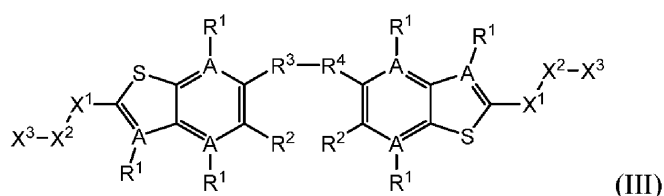
で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。一般式（II）で表される化合物の使用及び一般式（II）で表される化合物を製造する方法も開示されている。

10

【0015】

本開示は、一般式（III）で表される新規化合物にも関する。特に、本開示は、本明細書中に記載されている、一般構造式（III）：

【化 3】



20

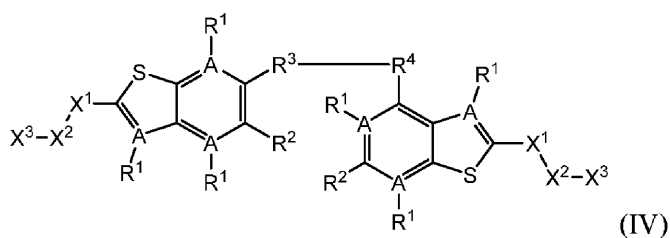
【0016】

で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。一般式（III）で表される化合物の使用及び一般式（III）で表される化合物を製造する方法も開示されている。

【0017】

本開示は、一般式（IV）で表される新規化合物にも関する。特に、本開示は、本明細書中に記載されている、一般構造式（IV）：

【化 4】



30

【0018】

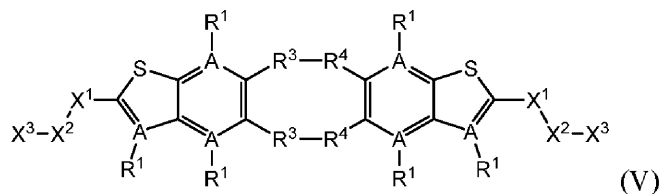
で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。一般式（IV）で表される化合物の使用及び一般式（IV）で表される化合物を製造する方法も開示されている。

【0019】

本開示は、一般式（V）で表される新規化合物にも関する。特に、本開示は、本明細書中に記載されている、一般構造式（V）：

40

【化 5】



【0020】

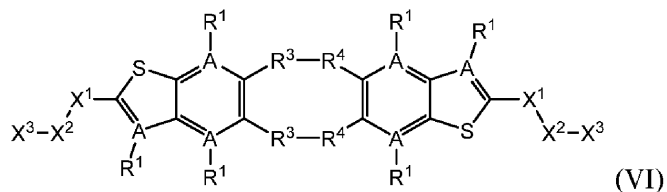
50

で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。一般式（V）で表される化合物の使用及び一般式（V）で表される化合物を製造する方法も開示されている。

【0021】

本開示は、一般式（V）で表される新規化合物にも関する。特に、本開示は、本明細書中に記載されている、一般構造式（VI）：

【化6】



10

【0022】

で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。一般式（VI）で表される化合物の使用及び一般式（VI）で表される化合物を製造する方法も開示されている。

【0023】

本発明の別の実施形態、態様及び特徴は、以下の記載、実施例及び添付されている特許請求の範囲の中にさらに記載されているか又はそれらから明らかになるでなろう。

【発明を実施するための形態】

20

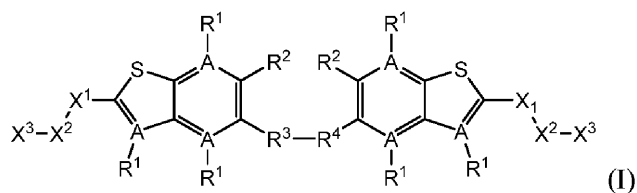
【0024】

本開示は、一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩を包含する。これらの化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、免疫応答を誘発させるための、STING依存性I型インターフェロンの産生を誘発させるための、及び／又は、細胞増殖性疾患を治療するための薬剤として有用であり得る。

【0025】

第1の実施形態は、一般式（I）：

【化7】



30

【0026】

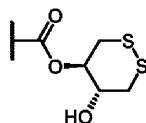
〔式中、各A-R¹は、独立して、C-R¹及びNからなる群から選択され；各R¹は、独立して、H、ハロゲン、OR⁶、N(R⁶)₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶で置換されているC₁-C₆アルキル、N(R⁶)₂で置換されているC₁-C₆アルキル、COOR⁶及びC(O)N(R⁶)₂からなる群から選択され；各R²は、独立して、H、ハロゲン、CN、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、SO₂R⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶で置換されているC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆ハロアルケニル、OR⁶で置換されているC₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₆ハロアルキニル、OR⁶で置換されているC₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル及び3～6員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S及びN(R⁶)からなる群から選択される1～2の環員を含む）からなる群から選択され；R³及びR⁴は、独立して、O-(C₁-C₄アルキレン又はハロアルキレン)、C₁-C₅アルキレン又はハロアルキレン及びN(R⁶)-(C₁-C₄アルキレン又はハロアルキレン)からなる群から選択され；場合により、R⁴は

40

50

、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒に、縮合環 E を形成することができ、ここで、該環 E は、フェニル又は 5 員若しくは 6 員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N 及び N (R^6) からなる群から選択される 1～2 の環員を含む）から選択され、ここで、該環 E から R^3 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環 E 上の原子からのものであり、及び、ここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の 1 以上のメンバーで置換されていてもよく；各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択され；各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；各 X^2 は、独立して、($C(R^8)_2$) ($1-3$) から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に、3～6 員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に、3～6 員のスピロ環を形成することができ；各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化 8】



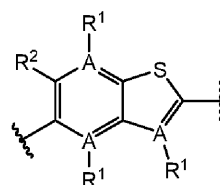
【0027】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択され；そして、各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0028】

第 1 の実施形態の第 1 の態様においては、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各

【化 9】



【0029】

は、独立して、

10

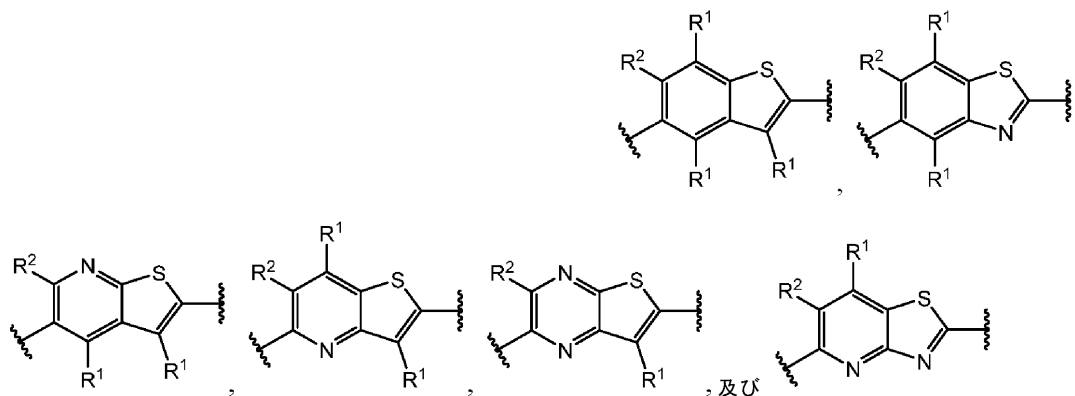
20

30

40

50

【化 10】

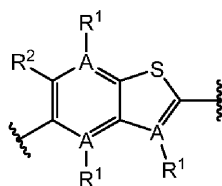


10

【0030】

からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各

【化 11】

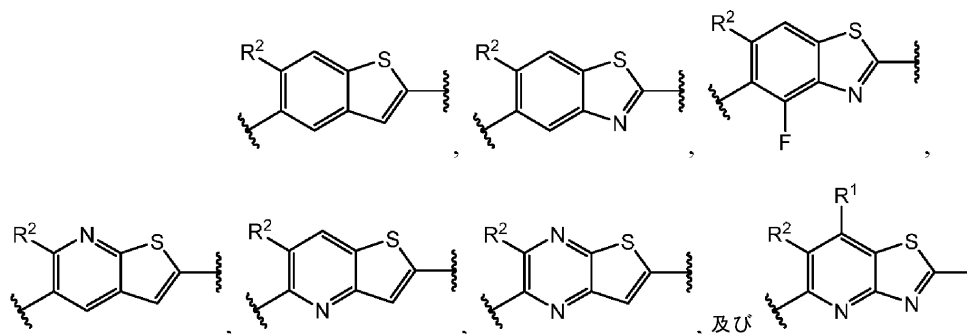


20

【0031】

は、独立して、

【化 12】



30

【0032】

からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第1の実施形態の一般式 (I) において与えられているとおりである。

【0033】

第1の実施形態の第2の態様においては、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びハロゲンからなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びFからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第1の実施形態の一般式 (I) 又は上記第1の態様において与えられているとおりである。

40

【0034】

第1の実施形態の第3の態様においては、各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、CN、

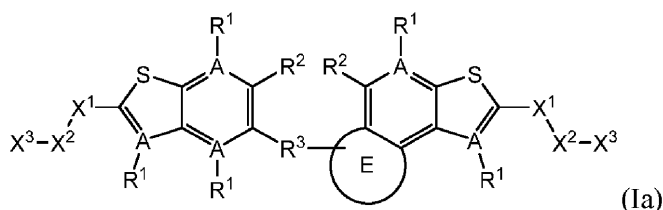
50

OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、SO₂R⁶、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、OR⁶で置換されているC₁–C₆アルキル、C₂–C₆アルケニル、C₂–C₆ハロアルケニル、OR⁶で置換されているC₂–C₆アルケニル、C₂–C₆アルキニル、C₂–C₆ハロアルキニル、OR⁶で置換されているC₂–C₆アルキニル、C₃–C₆シクロアルキル及び3～6員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S及びN(R⁶)からなる群から選択される1～2の環員を含む）からなる群から選択される。この態様の例では、各R²は、独立して、H、ハロゲン、C₁–C₃アルキル、C₁–C₃ハロアルキル、OC₁–C₃アルキル、C₂–C₃アルケニル及びN(R⁶)₂からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各R²は、独立して、H、Br、Cl、CH₃、CH₂CH₃、CH=CH₂、OCH₃、OCFH₂、OCF₂H、OCF₃及びN(R⁶)₂からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各R²は、独立して、H、CH₃、OCH₃及びOCF₂Hからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第1の実施形態の一般式(I)又は上記で記載した第1若しくは第2の態様において与えられているとおりである。

【0035】

第1の実施形態の第4の態様においては、R³及びR⁴は、独立して、O–(C₁–C₄アルキレン又はハロアルキレン)、C₁–C₅アルキレン又はハロアルキレン及びN(R⁶)–(C₁–C₄アルキレン又はハロアルキレン)からなる群から選択され；場合により、R⁴は、隣接するC–R¹及びそれらが結合している原子と一緒に、縮合環Eを形成することができ、ここで、該環Eは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及びN(R⁶)からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環EからR³への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環E上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、C₁–C₃アルキル及びC₁–C₃ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよい。この第4の態様の例では、R³–R⁴は、–(CH₂)₂–8–、–O(CH₂)₁–7–、–O(CH₂)₁–6O–、–NH(CH₂)₁–7–及び–NH(CH₂)₁–6O–からなる群から選択される。この第4の態様の特定の例では、R³–R⁴は、–(CH₂)₂–、–(CH₂)₃–、–(CH₂)₄–、–O(CH₂)₂–、–O(CH₂)₃–、–O(CH₂)₄–、–O(CH₂)₂O–、–O(CH₂)₃O–、–OCH₂CH(CH₃)CH₂O–、–O(CH₂)₄O–、–O(CH₂)₅O–、–NH(CH₂)₂–、–NH(CH₂)₃–及び–NH(CH₂)₃O–からなる群から選択される。この第4の態様の特別な例では、R⁴は、隣接するC–R¹及びそれらが結合している原子と一緒に、縮合環Eを形成することができ、ここで、該環Eは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及びN(R⁶)からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環EからR³への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環E上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、C₁–C₃アルキル及びC₁–C₃ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよい。この例では、一般式(I)の構造は、式(Ia)：

【化13】



【0036】

〔式中、全ての基は、一般式(I)において与えられているとおりである〕
である。この態様では、他の全ての基は、第1の実施形態の一般式(I)又は上記で記載

した第1～3の態様において与えられているとおりである。

【0037】

第1の実施形態の第5の態様においては、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の例では、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^6 は、独立して、H、 CH_3 及び CHF_2 からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第1の実施形態の一般式(I)又は上記で記載した第1～4の態様において与えられているとおりである。

【0038】

第1の実施形態の第6の態様においては、各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択される。この態様の例では、 X^1 は、 $C=O$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択される。この態様の特定の例では、 X^1 は、 $C=O$ である。この実施形態では、他の全ての基は、第1の実施形態の一般式(I)又は上記で記載した第1～5の態様において与えられているとおりである。

【0039】

第1の実施形態の第7の態様においては、各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に、3～6員のスピロ環を形成することができる。この態様の第1の例では、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される。この第1の例の特定の場合には、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様の第2の例では、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になってそれらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この第2の例の特定の場合には、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になってそれらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この態様の第3の例では、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になってそれらが結合している原子と一緒に、3～6員のスピロ環を形成する。この第3の例の特定の場合には、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この態様では、他の全ての基は、第1の実施形態の一般式(I)又は上記で記載した第1～6の態様において与えられているとおりである。

【0040】

第1の実施形態の第8の態様においては、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

10

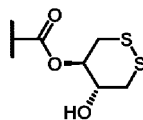
20

30

40

50

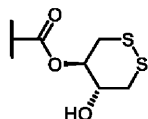
【化 1 4】



【0 0 4 1】

、 SO_2R^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 及び CN からなる群から選択される。この態様の例では、各 X^3 は、独立して、 COOR^6 、

【化 1 5】



【0 0 4 2】

、 SO_2R^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 及び CN からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 X^3 は、独立して、 COOR^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 及び CN からなる群から選択される。この態様の一層さらに特定の例では、各 X^3 は、独立して、 COOH 、 COOCH_3 、 CONH_2 及び CN からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第 1 の実施形態の一般式 (I) 又は上記で記載した第 1 ～ 7 の態様において与えられているとおりである。

【0 0 4 3】

第 1 の実施形態の第 9 の態様においては、各 R^9 は、独立して、 H 、 COOR^6 及び SO_2R^6 からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^9 は、独立して、 H である。この態様では、他の全ての基は、第 1 の実施形態の一般式 (I) 又は上記で記載した第 1 ～ 8 の態様において与えられているとおりである。

【0 0 4 4】

第 1 の実施形態の第 10 の態様は、医薬組成物に関し、ここで、該医薬組成物は、(a) 第 1 の実施形態若しくは上記で記載した第 1 ～ 9 の態様の上記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩；及び、(b) 薬学的に許容される担体を含む。

【0 0 4 5】

第 1 の実施形態の第 11 の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の第 1 の実施形態若しくは上記で記載した第 1 ～ 9 の態様の上記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0 0 4 6】

第 1 の実施形態の第 12 の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第 10 の態様の組成物を投与することを含む。

【0 0 4 7】

第 1 の実施形態の第 13 の態様は、治療を必要とする患者において STING 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第 1 の実施形態若しくは上記で記載した第 1 ～ 9 の態様の一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0 0 4 8】

第 1 の実施形態の第 14 の態様は、治療を必要とする患者において STING 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第 10 の態様の組成物を投与することを含む。

【0 0 4 9】

10

20

30

40

50

第1の実施形態の第15の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第1の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0050】

第1の実施形態の第16の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

【0051】

第1の実施形態の第17の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。第1の実施形態のこの第17の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

10

【0052】

第1の実施形態の第18の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第11の態様の組成物を投与することを含む。第1の実施形態のこの第18の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

【0053】

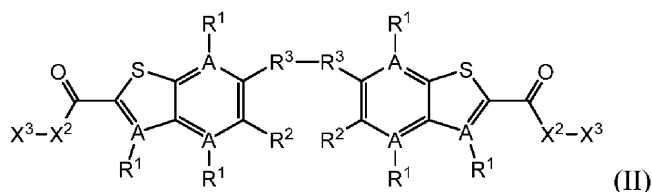
本明細書中に記載されている第1の実施形態の各態様において、第1の実施形態の一般式(I)の可変部分 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、A、 X^1 、 X^2 及び X^3 並びにそれらのさまざまな態様及び例は、それぞれ互いに独立して選択されるが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも1は、Hではない。

20

【0054】

第2の実施形態は、一般式(II)：

【化16】



30

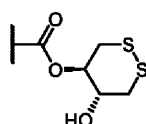
【0055】

〔式中、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及びNからなる群から選択され；各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され；各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル及び3～6員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）からなる群から選択され； R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)）からなる群から選択され；場合により、 R^4 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Eを形成することができ、ここで、該環Eは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環Eから R^3 への結合は、置換のための開いた原子価

40

50

を有する前記環 E 上の原子からのものであり、及び、ここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の 1 以上のメンバーで置換されていてもよく；各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択され；各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)$ (1-3) から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員のスピロ環を形成することができ；各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、
【化 17】

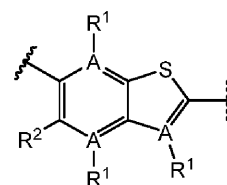


【0056】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択され；そして、各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される）
で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0057】

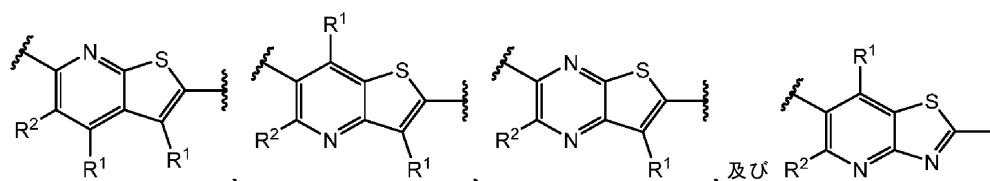
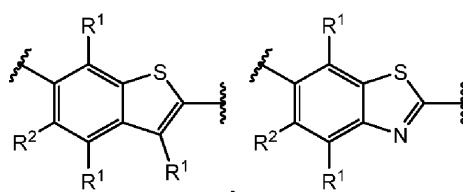
第 2 の実施形態の第 1 の態様においては、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各
【化 18】



【0058】

は、独立して、

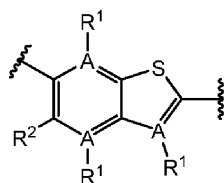
【化 19】



【0059】

からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各

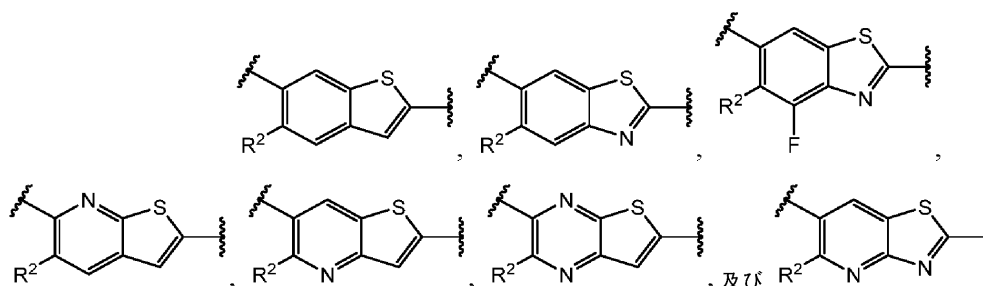
【化 20】



【0060】

は、独立して、

【化 21】



【0061】

からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第2の実施形態の一般式（II）において与えられているとおりである。

【0062】

第2の実施形態の第2の態様においては、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びハロゲンからなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びFからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第2の実施形態の一般式（II）又は上記で記載した第1の態様において与えられているとおりである。

【0063】

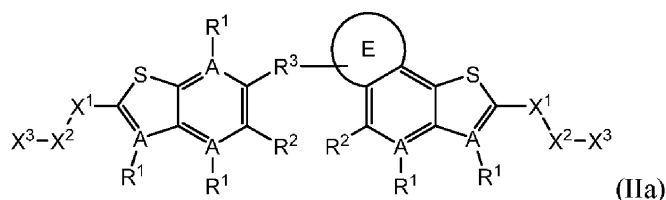
第2の実施形態の第3の態様においては、各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル及び3～6員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S及び $N(R^6)$ からなる群から選択される1～2の環員を含む）からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 OC_1-C_3 アルキル、 C_2-C_3 アルケニル及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^2 は、独立して、H、Br、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH=CH_2$ 、 OCH_3 、 $OCFH_2$ 、 OCF_2H 、 OCF_3 及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各 R^2 は、独立して、H、 CH_3 、 OCH_3 及び OCF_2H からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第2の実施形態の一般式（II）又は上記で記載した第1若しくは第2の態様において与えられているとおりである。

【0064】

第2の実施形態の第4の態様においては、 R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$

アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)$)-(C_1-C_4 アルキレン又はハロアルキレン)からなる群から選択され; 場合により、 R^4 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Eを形成することができ、ここで、該環Eは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環(ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及び $N(R^6)$ からなる群から選択される1~2の環員を含む)から選択され、ここで、該環Eから R^3 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環E上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよい。この第4の態様の例では、 R^3-R^4 は、-(CH_2)₂₋₈-, -O(CH_2)₁₋₇-, -O(CH_2)₁₋₆O-, -NH(CH_2)₁₋₇-及び-NH(CH_2)₁₋₆O-からなる群から選択される。この第4の態様の特定の例では、 R^3-R^4 は、-(CH_2)₂-, -(CH_2)₃-, -(CH_2)₄-, -O(CH_2)₂-, -O(CH_2)₃-, -O(CH_2)₄-, -O(CH_2)₂O-, -O(CH_2)₃O-, -OCH₂CH(CH₃)CH₂O-, -O(CH_2)₄O-, -O(CH_2)₅O-, -NH(CH_2)₂-, -NH(CH_2)₃-及び-NH(CH_2)₃O-からなる群から選択される。この第4の態様の特別な例では、 R^4 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Eを形成することができ、ここで、該環Eは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環(ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及び $N(R^6)$ からなる群から選択される1~2の環員を含む)から選択され、ここで、該環Eから R^3 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環E上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよい。この例では、一般式(II)の構造は、式(IIa):

【化22】



【0065】

〔式中、全ての基は、一般式(II)において与えられているとおりである〕

である。この態様では、他の全ての基は、第2の実施形態の一般式(II)又は上記で記載した第1~3の態様において与えられているとおりである。

【0066】

第2の実施形態の第5の態様においては、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の例では、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^6 は、独立して、H、 CH_3 及び CHF_2 からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第2の実施形態の一般式(II)又は上記で記載した第1~4の態様において与えられているとおりである。

【0067】

第2の実施形態の第6の態様においては、各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択される。この態様の例では、 X^1 は、 $C=O$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択される。この態様の特定の例では、 X^1 は、 $C=O$ である。この実施形態では、他の全ての基は、第2の実施形態の一般式(II)又は上記で記載した第1~5の態様において与えられているとおりである。

【0068】

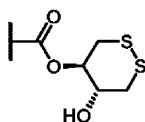
第2の実施形態の第7の態様においては、各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-}$

3) から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成することができる。この態様の第1の例では、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 C_1-C_3 アルキル、OH で置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される。この第1の例の特定の場合には、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様の第2の例では、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OH で置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される、そして、場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この第2の例の特定の場合には、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H 及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この態様の第3の例では、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OH で置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この第3の例の特定の場合には、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H 及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この態様では、他の全ての基は、第2の実施形態の一般式 (I I) 又は上記で記載した第1～6の態様において与えられているとおりである。

【0069】

第2の実施形態の第8の態様においては、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

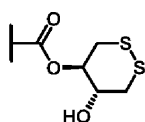
【化23】



【0070】

SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択される。この態様の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、

【化24】



【0071】

SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択される。この態様の特定

の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択される。この態様の一層さらに特定の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $CONH_2$ 及び CN からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第2の実施形態の一般式 (I I) 又は上記で記載した第1～7の態様において与えられているとおりである。

【0072】

第2の実施形態の第9の態様においては、各 R^9 は、独立して、 H 、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^9 は、独立して、 H である。この態様では、他の全ての基は、第2の実施形態の一般式 (I I) 又は上記で記載した第1～8の態様において与えられているとおりである。

10

【0073】

第2の実施形態の第10の態様は、医薬組成物に関し、ここで、該医薬組成物は、(a) 第2の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の上記一般式 (I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩；及び、(b) 薬学的に許容される担体を含む。

【0074】

第2の実施形態の第11の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の第2の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の上記一般式 (I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0075】

20

第2の実施形態の第12の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

【0076】

第2の実施形態の第13の態様は、治療を必要とする患者において $STING$ 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第2の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式 (I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0077】

第2の実施形態の第14の態様は、治療を必要とする患者において $STING$ 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

30

【0078】

第2の実施形態の第15の態様は、治療を必要とする患者において $STING$ 依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第2の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式 (I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0079】

第2の実施形態の第16の態様は、治療を必要とする患者において $STING$ 依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

40

【0080】

第2の実施形態の第17の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の一般式 (I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。第2の実施形態のこの第17の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

【0081】

第2の実施形態の第18の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第11の態様の組成物を投与することを含む。第2の実施形態のこの第18の態様の例においては

50

、該細胞増殖性疾患は、癌である。

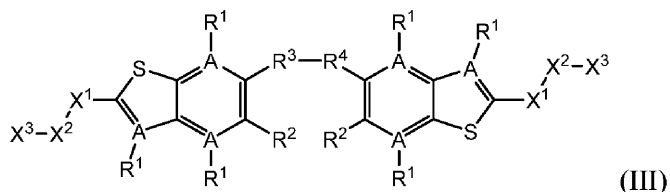
【0082】

本明細書中に記載されている第2の実施形態の各態様において、第2の実施形態の一般式(II)の変換部分 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、A、 X^1 、 X^2 及び X^3 並びにそれらのさまざまな態様及び例は、それぞれ互いに独立して選択されるが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも1は、Hではない。

【0083】

第3の実施形態は、一般式(III)：

【化25】

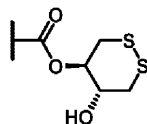


【0084】

〔式中、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及びNからなる群から選択され；各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され；各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル及び3～6員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）からなる群から選択され； R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)からなる群から選択され；場合により、 R^3 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Gを形成することができ、ここで、該環Gは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環Gから R^3 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環G上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよく；場合により、 R^4 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Eを形成することができ、ここで、該環Eは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環Eから R^4 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環E上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよく；各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択され；各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素

原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成することができ；各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化26】



【0085】

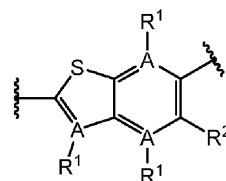
、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択され；そして、各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される）

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0086】

第3の実施形態の第1の態様においては、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及びNからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各

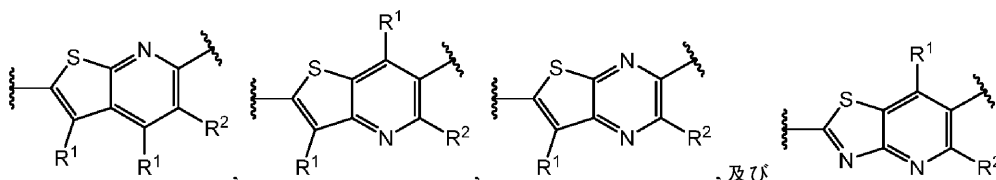
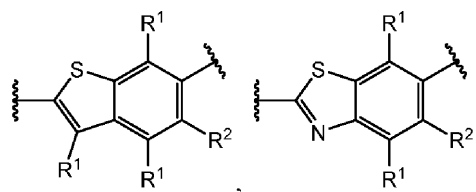
【化27】



【0087】

は、独立して、

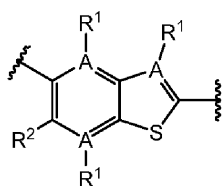
【化28】



【0088】

からなる群から選択され；そして、

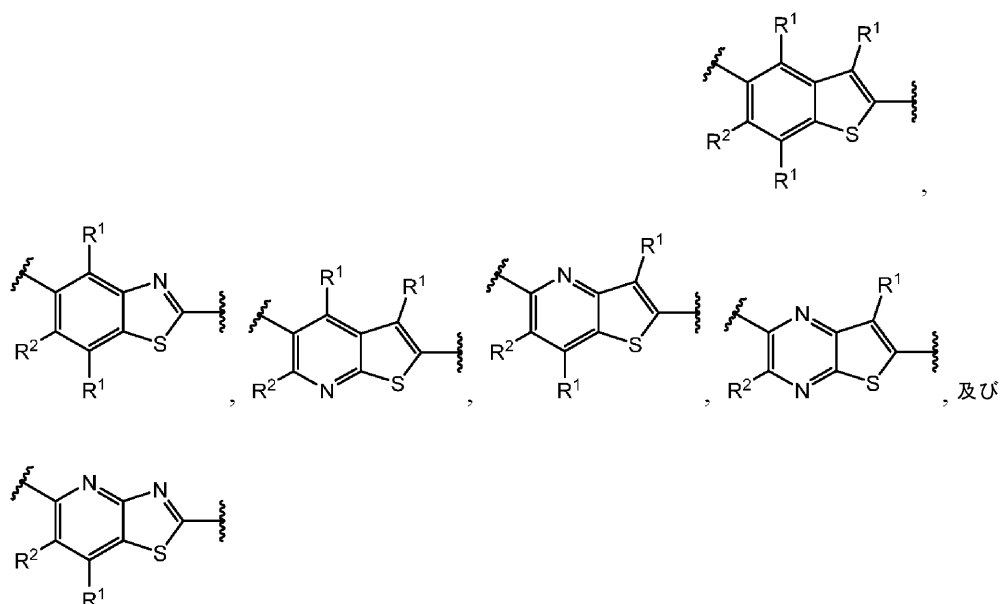
【化29】



【0089】

は、

【化 3 0】



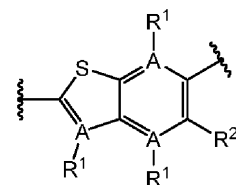
10

【 0 0 9 0】

からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各

20

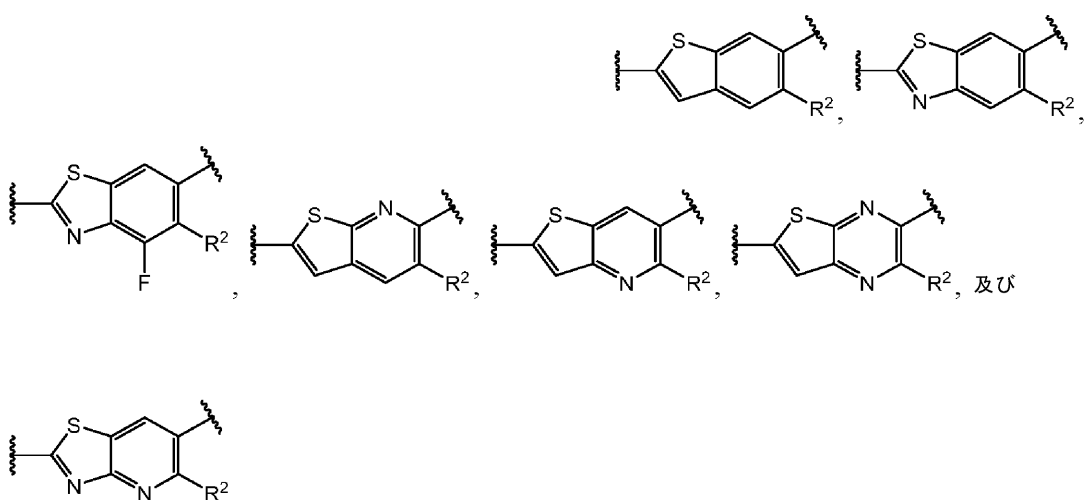
【化 3 1】



【 0 0 9 1】

は、独立して、

【化 3 2】



30

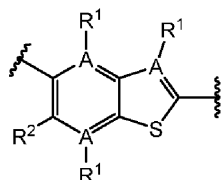
【 0 0 9 2】

からなる群から選択され、そして、各

40

50

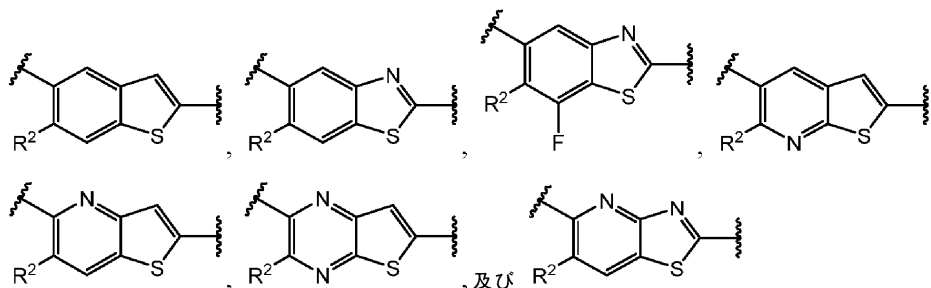
【化 3 3】



【0093】

は、

【化 3 4】



【0094】

からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第3の実施形態の一般式（ⅠⅠⅠ）において与えられているとおりである。

【0095】

第3の実施形態の第2の態様においては、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びハロゲンからなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びFからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第3の実施形態の一般式（ⅠⅠⅠ）又は上記で記載した第1の態様において与えられているとおりである。

【0096】

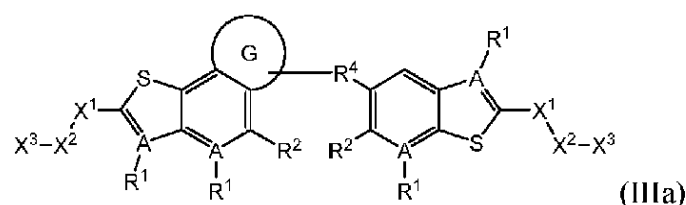
第3の実施形態の第3の態様においては、各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル及び3～6員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S及び $N(R^6)$ からなる群から選択される1～2の環員を含む）からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 OC_1-C_3 アルキル、 C_2-C_3 アルケニル及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^2 は、独立して、H、Br、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH=CH_2$ 、 OCH_3 、 $OCFH_2$ 、 OCF_2H 、 OCF_3 及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各 R^2 は、独立して、H、 CH_3 、 OCH_3 及び OCF_2H からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第3の実施形態の一般式（ⅠⅠⅠ）又は上記で記載した第1若しくは第2の態様において与えられているとおりである。

【0097】

第3の実施形態の第4の態様においては、 R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$

アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)$)-(C_1-C_4 アルキレン又はハロアルキレン)からなる群から選択され；場合により、 R^3 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Gを形成することができ、ここで、該環Gは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環Gから R^4 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環G上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよく；場合により、 R^4 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Eを形成することができ、ここで、該環Eは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環Eから R^3 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環E上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよい。この第4の態様の例では、 R^3-R^4 は、 $-(CH_2)_{2-8}-$ 、 $-O(CH_2)_1-7-$ 、 $-O(CH_2)_1-6O-$ 、 $-NH(CH_2)_1-7-$ 及び $-NH(CH_2)_1-6O-$ からなる群から選択される。この第4の態様の特定の例では、 R^3-R^4 は、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$ 、 $-O(CH_2)_3O-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-O(CH_2)_4O-$ 、 $-O(CH_2)_5O-$ 、 $-NH(CH_2)_2-$ 、 $-NH(CH_2)_3-$ 及び $-NH(CH_2)_3O-$ からなる群から選択される。この第4の態様の特別な例では、 R^3 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Gを形成することができ、ここで、該環Gは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環Gから R^4 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環G上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよい。この例では、一般式(III)の構造は、式(IIIa)：

【化35】



【0098】

〔式中、全ての基は、一般式(III)において与えられているとおりである〕である。この第4の態様の特別なさらなる例では、 R^4 は、隣接する $C-R^1$ 及びそれらが結合している原子と一緒にあって、縮合環Eを形成することができ、ここで、該環Eは、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ環式環は、O、S、N及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）から選択され、ここで、該環Eから R^3 への結合は、置換のための開いた原子価を有する前記環E上の原子からのものであり、そしてここで、該フェニル又はヘテロ環式環は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群の1以上のメンバーで置換されていてもよい。この例では、一般式(III)の構造は、式(IIIb)：

10

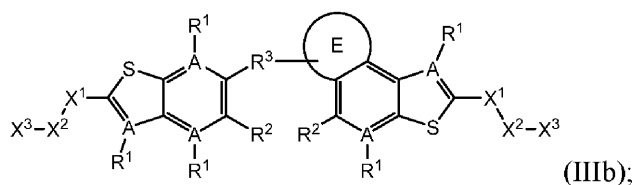
20

30

40

50

【化 3 6】



【0099】

〔式中、全ての基は、一般式（ⅠⅠⅠ）において与えられているとおりである〕
 である。この態様では、他の全ての基は、第1の実施形態の一般式（ⅠⅠⅠ）又は上記で記載した第1～3の態様において与えられているとおりである。

10

【0100】

第3の実施形態の第5の態様においては、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の例では、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^6 は、独立して、H、 CH_3 及び CHF_2 からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第3の実施形態の一般式（ⅠⅠⅠ）又は上記で記載した第1～4の態様において与えられているとおりである。

【0101】

第3の実施形態の第6の態様においては、各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択される。この態様の例では、 X^1 は、 $C=O$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択される。この態様の特定の例では、 X^1 は、 $C=O$ である。この実施形態では、他の全ての基は、第3の実施形態の一般式（ⅠⅠⅠ）又は上記で記載した第1～5の態様において与えられているとおりである。

20

【0102】

第3の実施形態の第7の態様においては、各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成することができる。この態様の第1の例では、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される。この第1の例の特定の例では、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様の第2の例では、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この第2の例の特定の例では、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この態様の第3の例では、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R

30

40

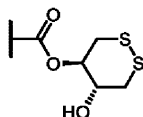
50

⁸は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この第3の例の特定の場合には、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この態様では、他の全ての基は、第3の実施形態の一般式(III)又は上記で記載した第1～6の態様において与えられているとおりである。

【0103】

第3の実施形態の第8の態様においては、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化37】

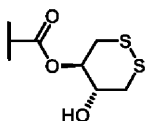


10

【0104】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、

【化38】



20

【0105】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の一層さらに特定の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $CONH_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第3の実施形態の一般式(III)又は上記で記載した第1～7の態様において与えられているとおりである。

30

【0106】

第3の実施形態の第9の態様においては、各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^9 は、独立して、Hである。この態様では、他の全ての基は、第3の実施形態の一般式(III)又は上記で記載した第1～6の態様において与えられているとおりである。

【0107】

第3の実施形態の第10の態様は、医薬組成物に関し、ここで、該医薬組成物は、(a)第3の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式(III)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩；及び、(b)薬学的に許容される担体を含む。

40

【0108】

第3の実施形態の第11の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の第3の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式(III)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0109】

第3の実施形態の第12の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

【0110】

50

第3の実施形態の第13の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第3の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式(III)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0111】

第3の実施形態の第14の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

【0112】

第3の実施形態の第15の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第3の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式(III)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

10

【0113】

第3の実施形態の第16の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

【0114】

第3の実施形態の第17の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の一般式(III)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。第3の実施形態のこの第17の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

20

【0115】

第3の実施形態の第18の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第11の態様の組成物を投与することを含む。第3の実施形態のこの第18の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

【0116】

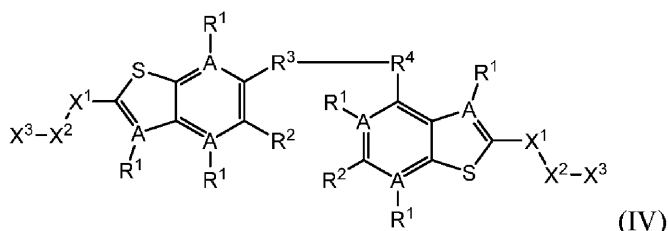
本明細書中に記載されている第3の実施形態の各態様において、第3の実施形態の一般式(III)の可変部分 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、A、 X^1 、 X^2 及び X^3 並びにそれらのさまざまな態様及び例は、それぞれ互いに独立して選択されるが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも1は、Hではない。

30

【0117】

第4の実施形態は、一般式(IV)：

【化39】



40

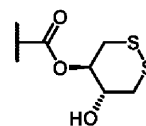
【0118】

〔式中、各A- R^1 は、独立して、C- R^1 及びNからなる群から選択され；各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、OR⁶、N(R⁶)₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶で置換されているC₁-C₆アルキル、N(R⁶)₂で置換されているC₁-C₆アルキル、COOR⁶及びC(O)N(R⁶)₂からなる群から選択され；各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、CN、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、SO₂R⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶で置換されている

50

C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル及び 3～6 員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S 及び N (R^6) からなる群から選択される 1～2 の環員を含む）からなる群から選択され； R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び N (R^6) - (C_1-C_4 アルキレン又はハロアルキレン) からなる群から選択され；各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択され；各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、CN、 OR^6 、N (R^6)₂、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び N (R^6)₂ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員のスピロ環を形成することができ；各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、
 【化 40】

10



20

【0119】

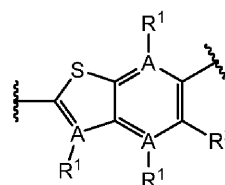
SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択され；そして、各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される〕
 で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0120】

第 4 の実施形態の第 1 の態様においては、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各

30

【化 41】



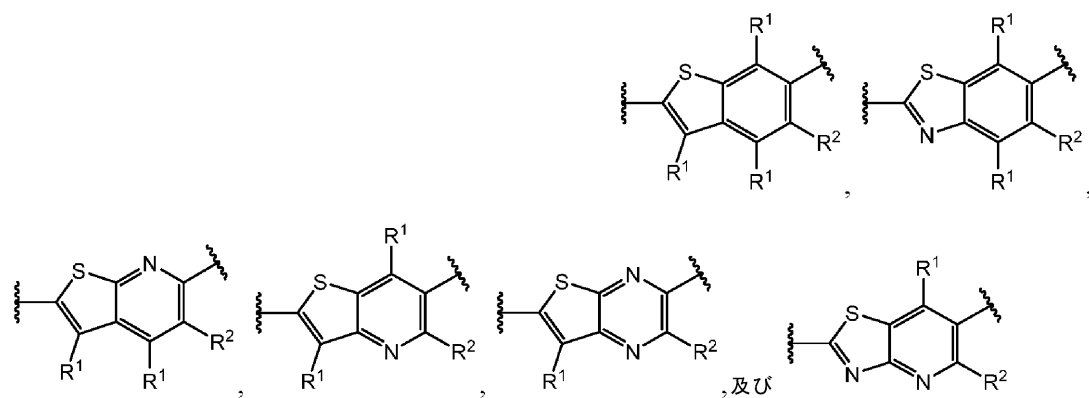
【0121】

は、独立して、

40

50

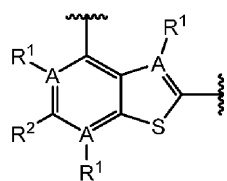
【化 4 2】



【 0 1 2 2】

からなる群から選択され；そして、

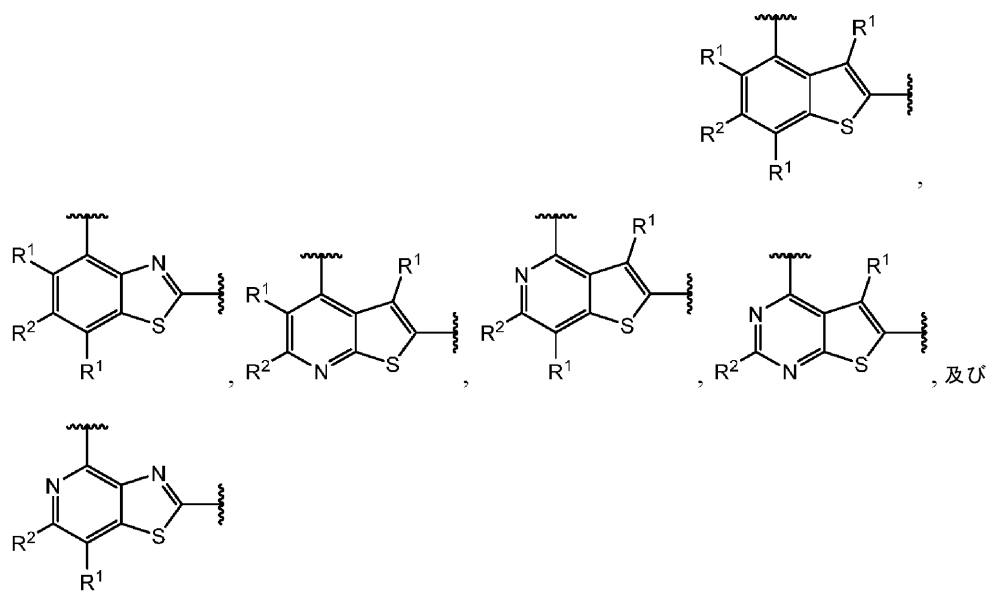
【化 4 3】



【 0 1 2 3】

は、

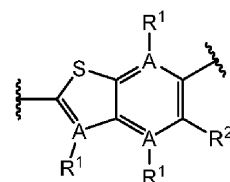
【化 4 4】



【 0 1 2 4】

からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各

【化 4 5】

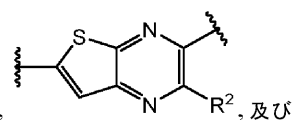
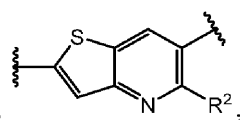
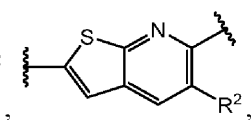
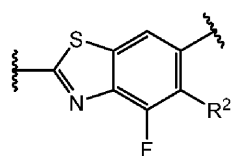
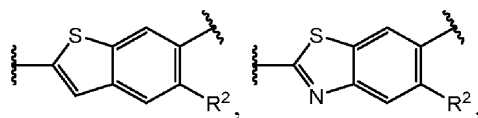


【 0 1 2 5】

は、独立して、

【化 4 6】

10



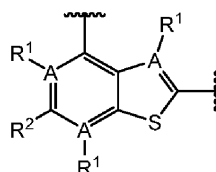
, 及び

20

【 0 1 2 6】

からなる群から選択され；そして、

【化 4 7】

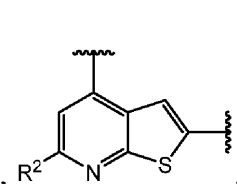
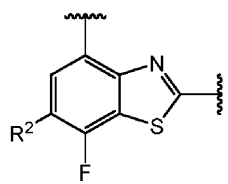
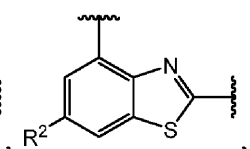
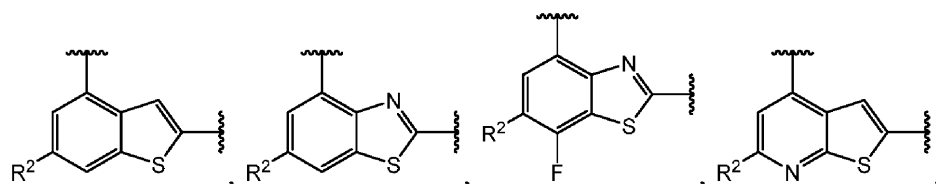


30

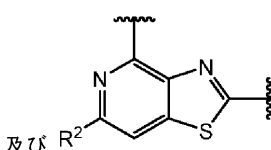
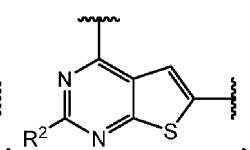
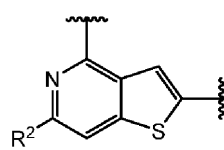
【 0 1 2 7】

は、

【化 4 8】



40



, 及び

【 0 1 2 8】

からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第 4 の実施形態の一般式 (IV) において与えられているとおりである。

【 0 1 2 9】

50

第4の実施形態の第2の態様においては、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びハロゲンからなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びFからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第4の実施形態の一般式(IV)又は上記で記載した第1の態様において与えられているとおりである。

【0130】

第4の実施形態の第3の態様においては、各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 ハロアルケニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 ハロアルキニル、 OR^6 で置換されている C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル及び3～6員のヘテロ環式環（ここで、該環は、O、S及び $N(R^6)$ ）からなる群から選択される1～2の環員を含む）からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 OC_1-C_3 アルキル、 C_2-C_3 アルケニル及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^2 は、独立して、H、Br、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH=CH_2$ 、 OCH_3 、 $OCFH_2$ 、 OCF_2H 、 OCF_3 及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各 R^2 は、独立して、H、 CH_3 、 OCH_3 及び OCF_2H からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第4の実施形態の一般式(IV)又は上記で記載した第1若しくは第2の態様において与えられているとおりである。

【0131】

第4の実施形態の第4の態様においては、 R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)からなる群から選択される。この第4の態様の例では、 R^3-R^4 は、 $-(CH_2)_{2-8}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-7}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-6}O-$ 、 $-NH(CH_2)_{1-7}-$ 及び $-NH(CH_2)_{1-6}O-$ からなる群から選択される。この第4の態様の特定の例では、 R^3-R^4 は、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$ 、 $-O(CH_2)_3O-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-O(CH_2)_4O-$ 、 $-O(CH_2)_5O-$ 、 $-NH(CH_2)_2-$ 、 $-NH(CH_2)_3-$ 及び $-NH(CH_2)_3O-$ からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第4の実施形態の一般式(IV)又は上記で記載した第1～3の態様において与えられているとおりである。

【0132】

第4の実施形態の第5の態様においては、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の例では、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^6 は、独立して、H、 CH_3 及び CHF_2 からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第4の実施形態の一般式(IV)又は上記で記載した第1～4の態様において与えられているとおりである。

【0133】

第4の実施形態の第6の態様においては、各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択される。この態様の例では、 X^1 は、 $C=O$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択される。この態様の特定の例では、 X^1 は、 $C=O$ である。この実施形態では、他の全ての基は、第4の実施形態の一般式(IV)又は上記

10

20

30

40

50

で記載した第1～5の態様において与えられているとおりである。

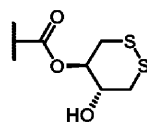
【0134】

第4の実施形態の第7の態様においては、各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成することができる。この態様の第1の例では、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される。この第1の例の特定の場合には、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様の第2の例では、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この第2の例の特定の場合には、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この態様の第3の例では、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この第3の例の特定の場合には、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この態様では、他の全ての基は、第4の実施形態の一般式(IV)又は上記で記載した第1～6の態様において与えられているとおりである。

【0135】

第4の実施形態の第8の態様においては、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

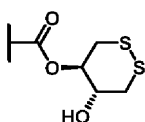
【化49】



【0136】

SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、

【化50】



10

20

30

40

50

【0137】

、 SO_2R^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 及び CN からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 X^3 は、独立して、 COOR^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 及び CN からなる群から選択される。この態様の一層さらに特定の例では、各 X^3 は、独立して、 COOH 、 COOCH_3 、 CONH_2 及び CN からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第4の実施形態の一般式 (IV) 又は上記で記載した第1～7の態様において与えられているとおりである。

【0138】

第4の実施形態の第9の態様においては、各 R^9 は、独立して、 H 、 COOR^6 及び SO_2R^6 からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^9 は、独立して、 H である。この態様では、他の全ての基は、第4の実施形態の一般式 (IV) 又は上記で記載した第1～8の態様において与えられているとおりである。

10

【0139】

第4の実施形態の第10の態様は、医薬組成物に関し、ここで、該医薬組成物は、(a) 第4の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式 (IV) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩；及び、(b) 薬学的に許容される担体を含む。

【0140】

第4の実施形態の第11の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の第4の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式 (IV) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

20

【0141】

第4の実施形態の第12の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

【0142】

第4の実施形態の第13の態様は、治療を必要とする患者において STING 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第4の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式 (IV) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

30

【0143】

第4の実施形態の第14の態様は、治療を必要とする患者において STING 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

【0144】

第4の実施形態の第15の態様は、治療を必要とする患者において STING 依存性 サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第4の実施形態若しくは上記で記載した第1～9の態様の一般式 (IV) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0145】

第4の実施形態の第16の態様は、治療を必要とする患者において STING 依存性 サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第10の態様の組成物を投与することを含む。

40

【0146】

第4の実施形態の第17の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の一般式 (IV) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。第4の実施形態のこの第17の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

【0147】

第4の実施形態の第18の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治

50

療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第 11 の態様の組成物を投与することを含む。第 4 の実施形態のこの第 18 の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

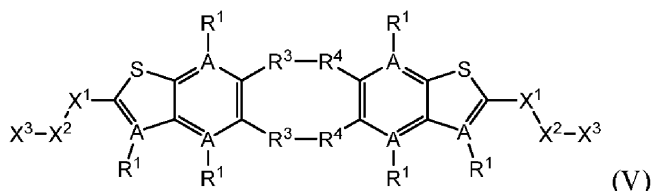
【0148】

本明細書中に記載されている第 4 の実施形態の各態様において、第 4 の実施形態の一般式 (IV) の可変部分 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 A 、 X^1 、 X^2 及び X^3 並びにそれらのさまざまな態様及び例は、それぞれ互いに独立して選択されるが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも 1 は、H ではない。

【0149】

第 5 の実施形態は、一般式 (V) :

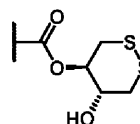
【化 51】



【0150】

〔式中、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択され；各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン) からなる群から選択され；各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3～6 員のスピロ環を形成することができ；各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化 52】



【0151】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択され；並びに、各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0152】

第 5 の実施形態の第 1 の態様においては、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各

10

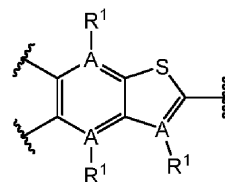
20

30

40

50

【化 5 3】

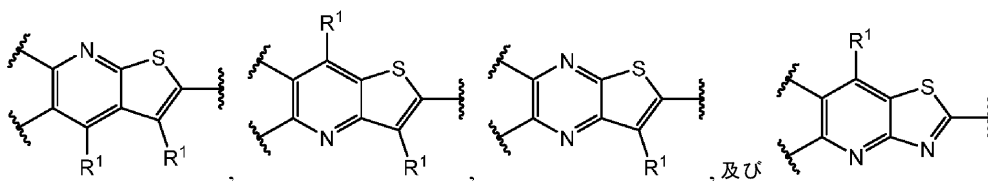
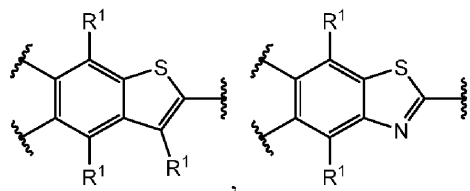


【 0 1 5 3】

は、独立して、

【化 5 4】

10

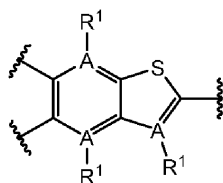


20

【 0 1 5 4】

からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各

【化 5 5】

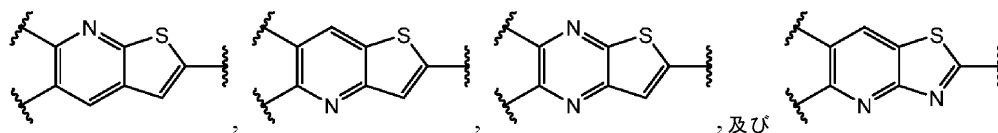
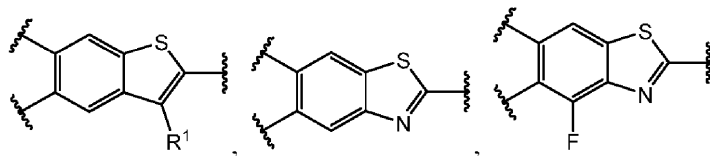


30

【 0 1 5 5】

は、独立して、

【化 5 6】



40

【 0 1 5 6】

からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第 5 の実施形態の一般式 (V) において与えられているとおりである。

【 0 1 5 7】

第 5 の実施形態の第 2 の態様においては、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている

50

C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びハロゲンからなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びFからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第5の実施形態の一般式(V)又は上記で記載した第1の態様においてにおいて与えられているとおりである。

【0158】

第5の実施形態の第3の態様においては、 R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)_2-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)からなる群から選択される。この第4の態様の例では、 R^3-R^4 は、 $-(CH_2)_{2-8}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-7}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-6}O-$ 、 $-NH(CH_2)_{1-7}-$ 及び $-NH(CH_2)_{1-6}O-$ からなる群から選択される。この第4の態様の特定の例では、 R^3-R^4 は、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$ 、 $-O(CH_2)_3O-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-O(CH_2)_4O-$ 、 $-O(CH_2)_5O-$ 、 $-NH(CH_2)_2-$ 、 $-NH(CH_2)_3-$ 及び $-NH(CH_2)_3O-$ からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第5の実施形態の一般式(V)又は上記で記載した第1及び第2の態様において与えられているとおりである。

【0159】

第5の実施形態の第4の態様においては、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の例では、各 R^6 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^6 は、独立して、H、 CH_3 及び CHF_2 からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第5の実施形態の一般式(V)又は上記で記載した第1～3の態様において与えられているとおりである。

【0160】

第5の実施形態の第5の態様においては、各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択される。この態様の例では、 X^1 は、 $C=O$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択される。この態様の特定の例では、 X^1 は、 $C=O$ である。この実施形態では、他の全ての基は、第5の実施形態の一般式(V)又は上記で記載した第1～4の態様において与えられているとおりである。

【0161】

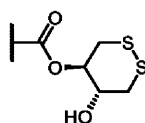
第5の実施形態の第6の態様においては、各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成することができる。この態様の第1の例では、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される。この第1の例の特定の例では、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様の第2の例では、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロ

アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この第2の例の特定の場合には、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成する。この態様の第3の例では、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、OHで置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この第3の例の特定の場合には、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この態様では、他の全ての基は、第5の実施形態の一般式(V)又は上記で記載した第1～5の態様において与えられているとおりである。

【0162】

第5の実施形態の第7の態様においては、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

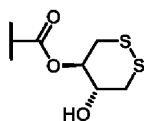
【化57】



【0163】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、

【化58】



【0164】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の一層さらに特定の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $CONH_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第5の実施形態の一般式(V)又は上記で記載した第1～6の態様において与えられているとおりである。

【0165】

第5の実施形態の第8の態様においては、各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^9 は、独立して、Hである。この態様では、他の全ての基は、第5の実施形態の一般式(V)又は上記で記載した第1～7の態様において与えられているとおりである。

【0166】

第5の実施形態の第9の態様は、医薬組成物に関し、ここで、該医薬組成物は、(a)第5の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(V)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩；及び、(b)薬学的に許容される担体を含む。

【0167】

第5の実施形態の第10の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の第5の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(V)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0168】

第5の実施形態の第11の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第9の態様の組成物を投与することを含む。

【0169】

第5の実施形態の第12の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第5の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(V)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

10

【0170】

第5の実施形態の第13の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第9の態様の組成物を投与することを含む。

【0171】

第5の実施形態の第14の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第5の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(V)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

20

【0172】

第5の実施形態の第15の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第9の態様の組成物を投与することを含む。

【0173】

第5の実施形態の第16の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第5の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(V)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。第5の実施形態のこの第16の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

30

【0174】

第5の実施形態の第17の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第9の態様の組成物を投与することを含む。第5の実施形態のこの第17の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

【0175】

本明細書中に記載されている第5の実施形態の各態様において、第5の実施形態の一般式(V)の可変部分 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、A、 X^1 、 X^2 及び X^3 並びにそれらのさまざまな態様及び例は、それぞれ互いに独立して選択されるが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも1は、Hではない。

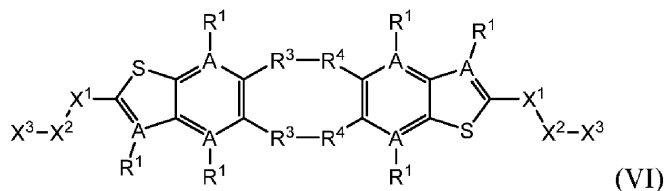
40

【0176】

第6の実施形態は、一般式(VI)：

50

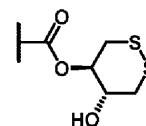
【化59】



【0177】

〔式中、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択され；各 R^1 は、独立して、 H 、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6)-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン) からなる群から選択され；各 R^6 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 ハロアルキルからなる群から選択され；各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択され；各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、 H 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成することができ；各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化60】



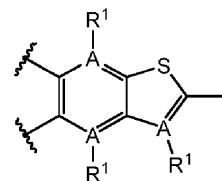
【0178】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及び CN からなる群から選択され；そして、各 R^9 は、独立して、 H 、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される〕
で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0179】

第6の実施形態の第1の態様においては、各 $A-R^1$ は、独立して、 $C-R^1$ 及び N からなる群から選択される。この態様の特定の例では、各

【化61】



【0180】

は、独立して、

10

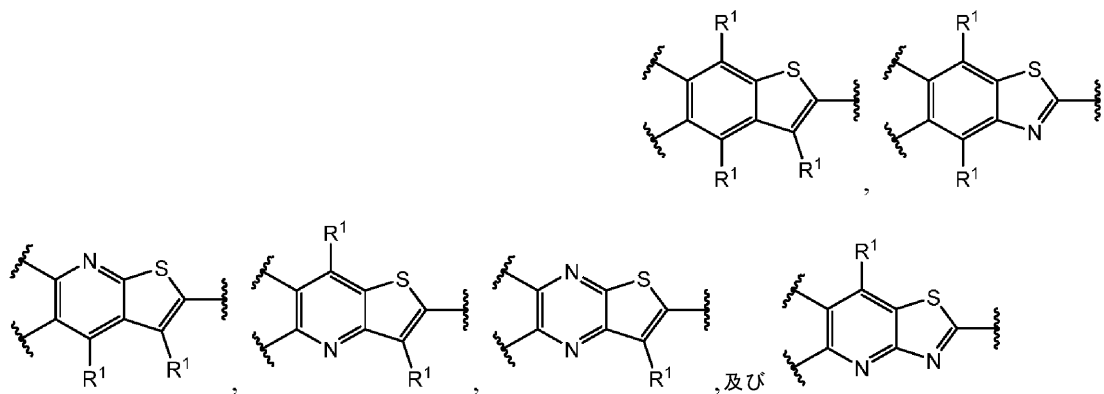
20

30

40

50

【化 6 2】

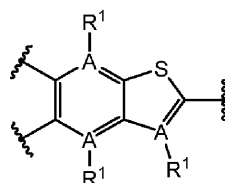


10

【0181】

からなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各

【化 6 3】

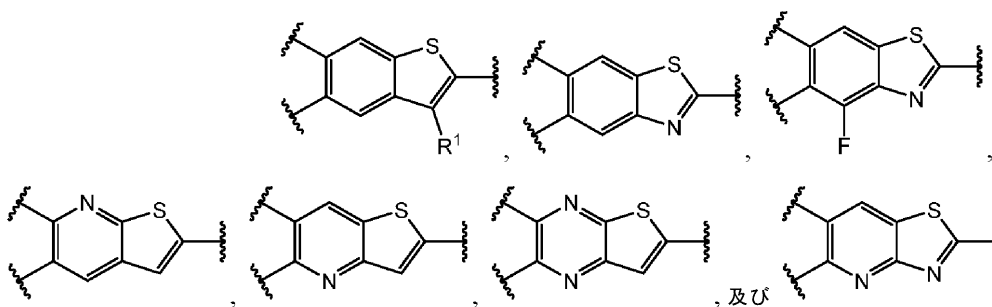


20

【0182】

は、独立して、

【化 6 4】



30

【0183】

からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第6の実施形態の一般式(VI)において与えられているとおりである。

【0184】

第6の実施形態の第2の態様においては、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 OR^6 で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $N(R^6)_2$ で置換されている C_1-C_6 アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びハロゲンからなる群から選択される。この態様のさらに特定の例では、各 R^1 は、独立して、H及びFからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、上記第6の実施形態の一般式(VI)又は上記で記載した第1の態様において与えられているとおりである。

40

【0185】

第6の実施形態の第3の態様においては、 R^3 及び R^4 は、独立して、 $O-(C_1-C_4$ アルキレン又はハロアルキレン)、 C_1-C_5 アルキレン又はハロアルキレン及び $N(R^6$

50

) - ($C_1 - C_4$ アルキレン又はハロアルキレン) からなる群から選択される。この第 4 の態様の例では、 $R^3 - R^4$ は、 $-(CH_2)_{2-8}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-7}-$ 、 $-O(CH_2)_{1-6}O-$ 、 $-NH(CH_2)_{1-7}-$ 及び $-NH(CH_2)_{1-6}O-$ からなる群から選択される。この第 4 の態様の特定の例では、 $R^3 - R^4$ は、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$ 、 $-O(CH_2)_3O-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-O(CH_2)_4O-$ 、 $-O(CH_2)_5O-$ 、 $-NH(CH_2)_2-$ 、 $-NH(CH_2)_3-$ 及び $-NH(CH_2)_3O-$ からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第 6 の実施形態の一般式 (VI) 又は上記で記載した第 1 及び第 2 の態様において与えられているとおりである。

【0186】

第 6 の実施形態の第 4 の態様においては、各 R^6 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の例では、各 R^6 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル及び $C_1 - C_3$ ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 R^6 は、独立して、 H 、 CH_3 及び CHF_2 からなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第 6 の実施形態の一般式 (VI) 又は上記で記載した第 1 ～ 3 の態様において与えられているとおりである。

【0187】

第 6 の実施形態の第 5 の態様においては、各 X^1 は、独立して、 $C=O$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 及び $-CF_2-$ からなる群から選択される。この態様の例では、 X^1 は、 $C=O$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択される。この態様の特定の例では、 X^1 は、 $C=O$ である。この実施形態では、他の全ての基は、第 6 の実施形態の一般式 (VI) 又は上記で記載した第 1 ～ 4 の態様において与えられているとおりである。

【0188】

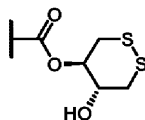
第 6 の実施形態の第 6 の態様においては、各 X^2 は、独立して、 $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ から選択され、ここで、各 R^8 は、独立して、 H 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 OR^6 で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル及び $N(R^6)_2$ で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3 ～ 6 員の縮合環を形成することができ；そして、場合により、単一の炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に、3 ～ 6 員のスピロ環を形成することができる。この態様の第 1 の例では、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 OH で置換されている $C_1 - C_3$ アルキル、 $OC_1 - C_3$ アルキルで置換されている $C_1 - C_3$ アルキル及び $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。この第 1 の例の特定の場場合には、各 X^2 は、 CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、 H 、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様の第 2 の例では、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 OH で置換されている $C_1 - C_3$ アルキル、 $OC_1 - C_3$ アルキルで置換されている $C_1 - C_3$ アルキル及び $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3 ～ 6 員の縮合環を形成する。この第 2 の例の特定の場場合には、各 X^2 は、 CHR^8CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は、独立して、 H 及び $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、異なる炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3 ～ 6 員の縮合環を形成する。この態様の第 3 の例では、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、 OH で置換されている $C_1 - C_3$ アルキル、 $OC_1 - C_3$ アルキルで置換されている $C_1 - C_3$ アルキル及び $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の 2 つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に 3 ～ 6 員のスピロ環を形成す

る。この第3の例の特定の場合には、各 X^2 は、 $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、各 R^8 は、独立して、H及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、場合により、単一の炭素原子上の2つの R^8 は、一緒になって、それらが結合している原子と一緒に3～6員のスピロ環を形成する。この態様では、他の全ての基は、第6の実施形態の一般式(VI)又は上記で記載した第1～5の態様において与えられているとおりである。

【0189】

第6の実施形態の第7の態様においては、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、

【化65】

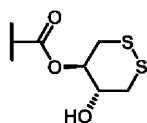


10

【0190】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、

【化66】



20

【0191】

、 SO_2R^6 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の特定の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様の一層さらに特定の例では、各 X^3 は、独立して、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $CONH_2$ 及びCNからなる群から選択される。この態様では、他の全ての基は、第6の実施形態の一般式(VI)又は上記で記載した第1～6の態様において与えられているとおりである。

30

【0192】

第6の実施形態の第8の態様においては、各 R^9 は、独立して、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される。この態様の例では、各 R^9 は、独立して、Hである。この態様では、他の全ての基は、第5の実施形態の一般式(V)又は上記で記載した第1～7の態様において与えられているとおりである。

【0193】

第6の実施形態の第9の態様は、医薬組成物に関し、ここで、該医薬組成物は、(a)第6の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(VI)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩；及び、(b)薬学的に許容される担体を含む。

【0194】

第6の実施形態の第10の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の第6の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(VI)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

40

【0195】

第6の実施形態の第11の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第9の態様の組成物を投与することを含む。

【0196】

第6の実施形態の第12の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I

50

型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第6の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(VI)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0197】

第6の実施形態の第13の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第9の態様の組成物を投与することを含む。

【0198】

第6の実施形態の第14の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第6の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(VI)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0199】

第6の実施形態の第15の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第9の態様の組成物を投与することを含む。

【0200】

第6の実施形態の第16の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第6の実施形態若しくは上記で記載した第1～8の態様の一般式(VI)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。第6の実施形態のこの第16の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

【0201】

第6の実施形態の第17の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記で記載した第9の態様の組成物を投与することを含む。第6の実施形態のこの第17の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

【0202】

本明細書中に記載されている第6の実施形態の各態様において、第6の実施形態の一般式(VI)の変換部分 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、A、 X^1 、 X^2 及び X^3 並びにそれらのさまざまな態様及び例は、それぞれ互いに独立して選択されるが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも1は、Hではない。

【0203】

第7の実施形態は、

10

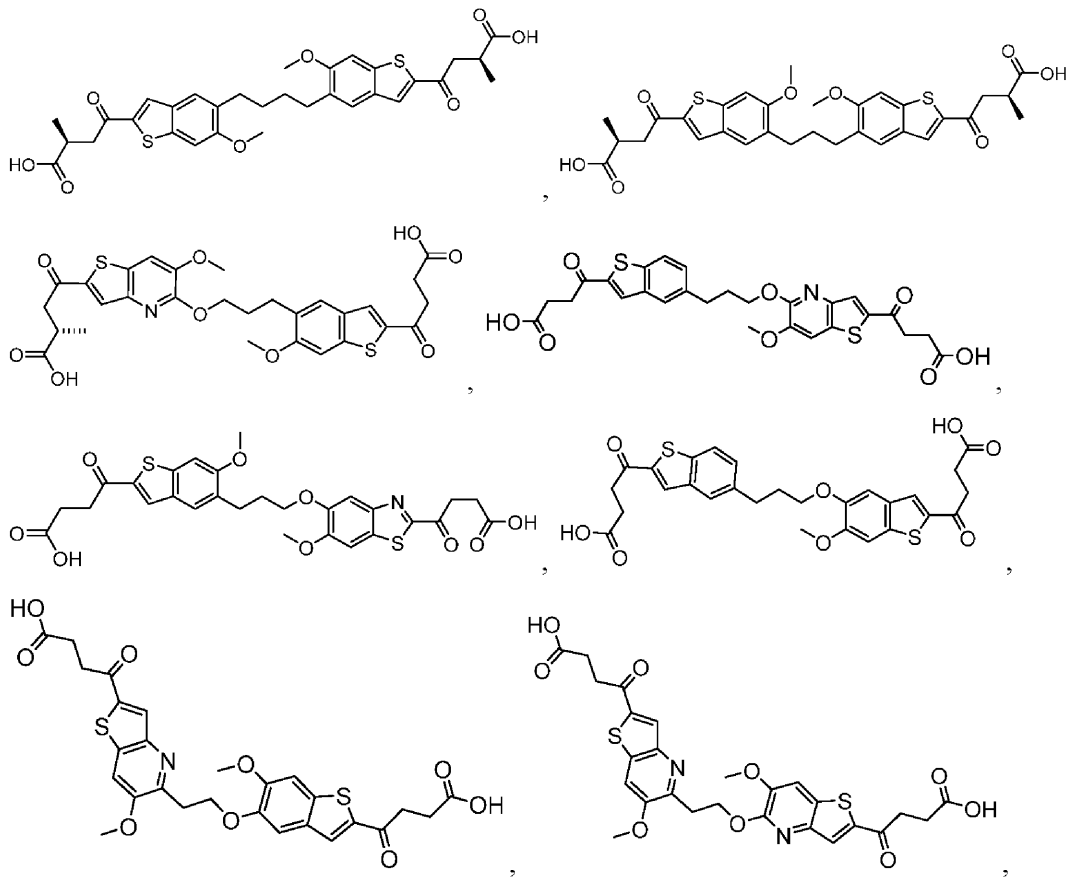
20

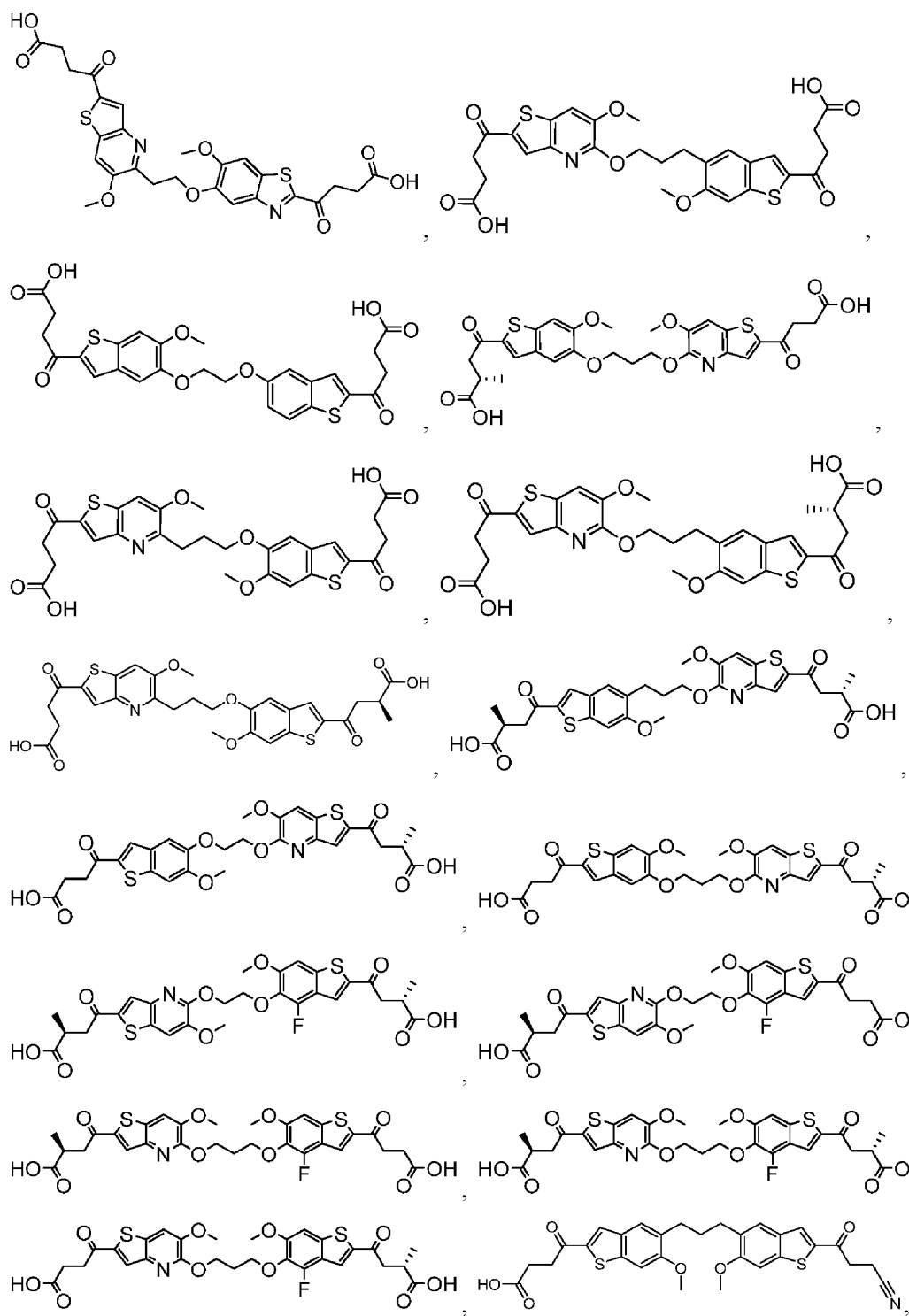
30

40

50

【化 6 7】





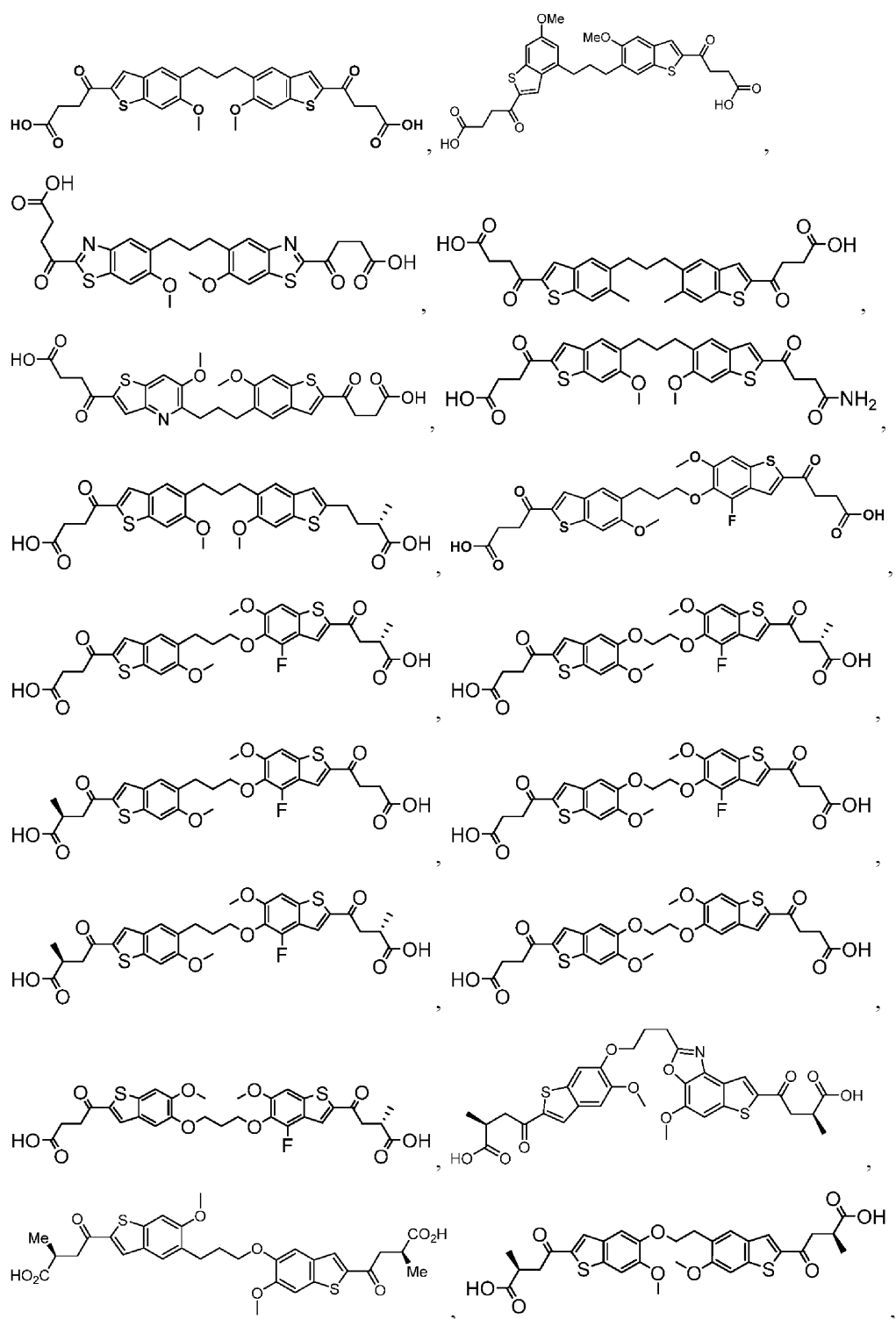
10

20

30

40

50



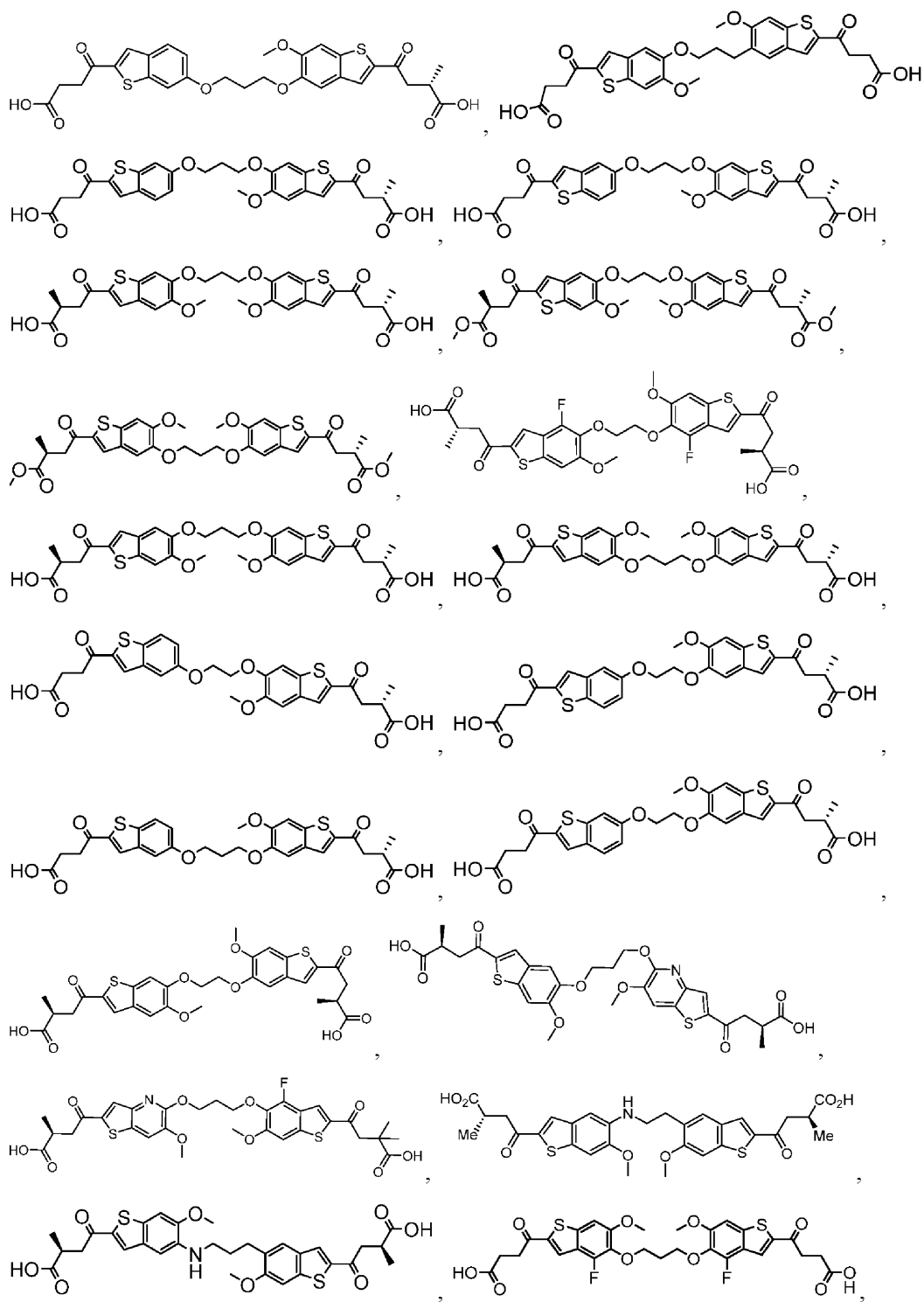
10

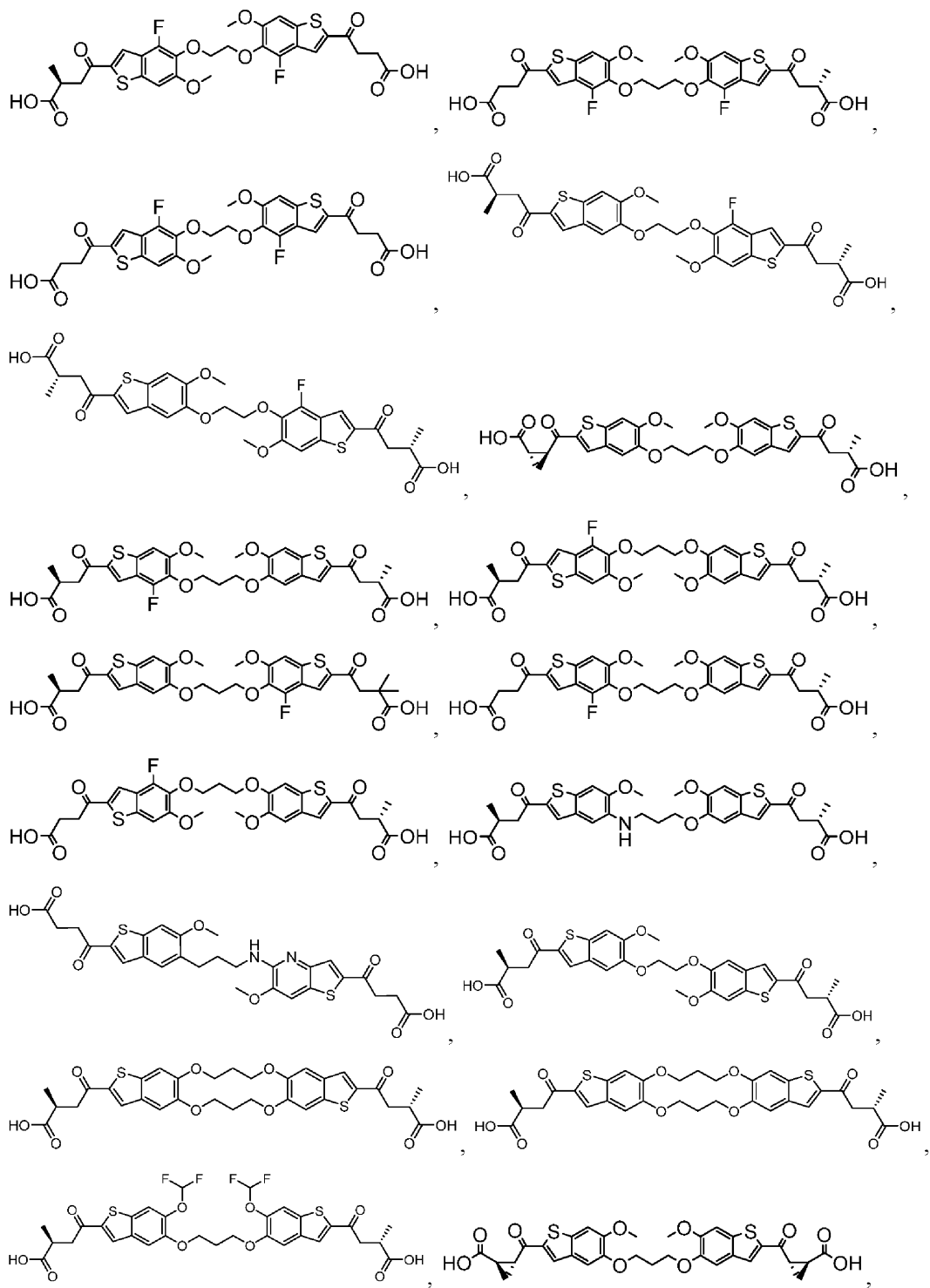
20

30

40

50





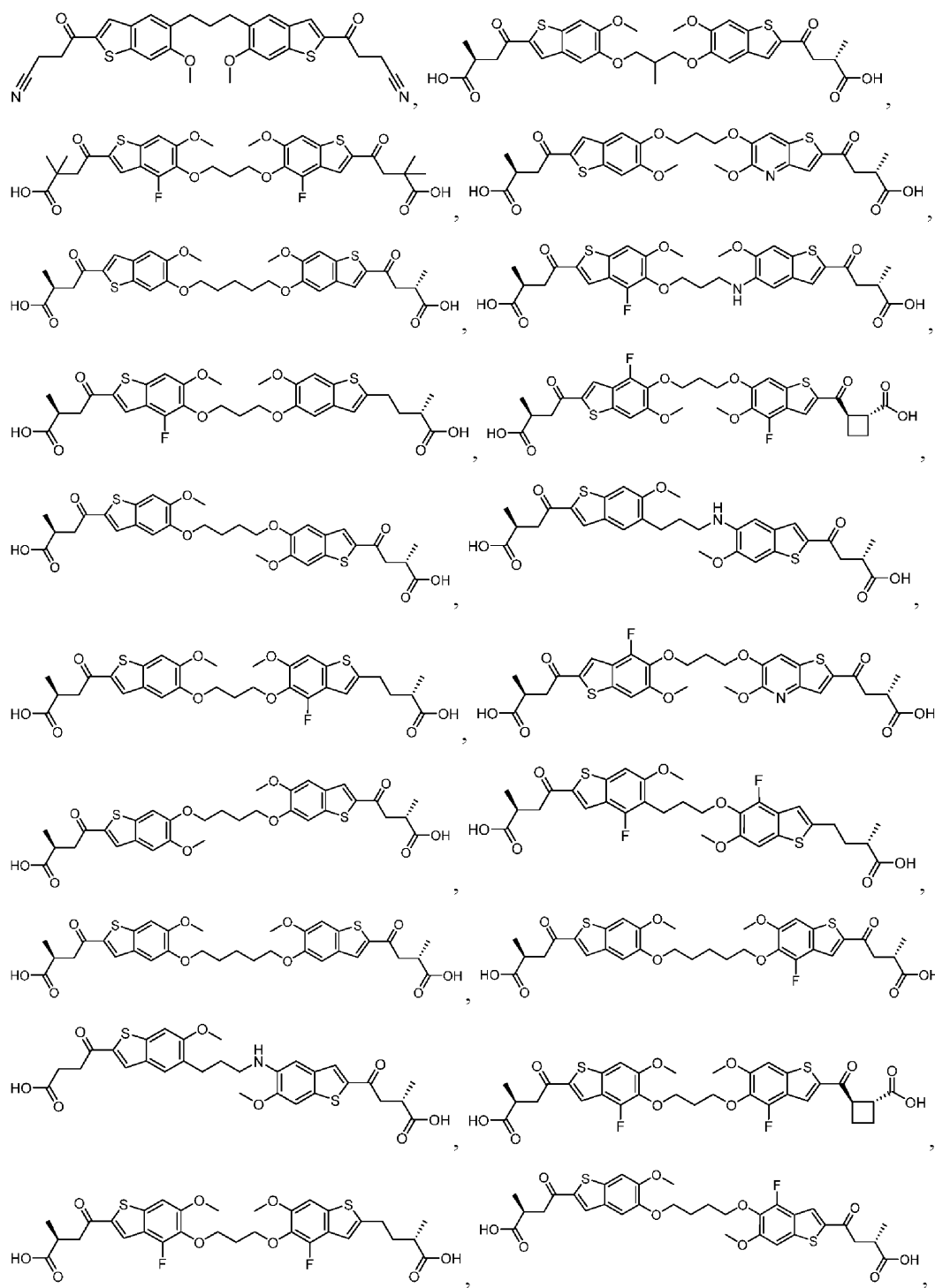
10

20

30

40

50



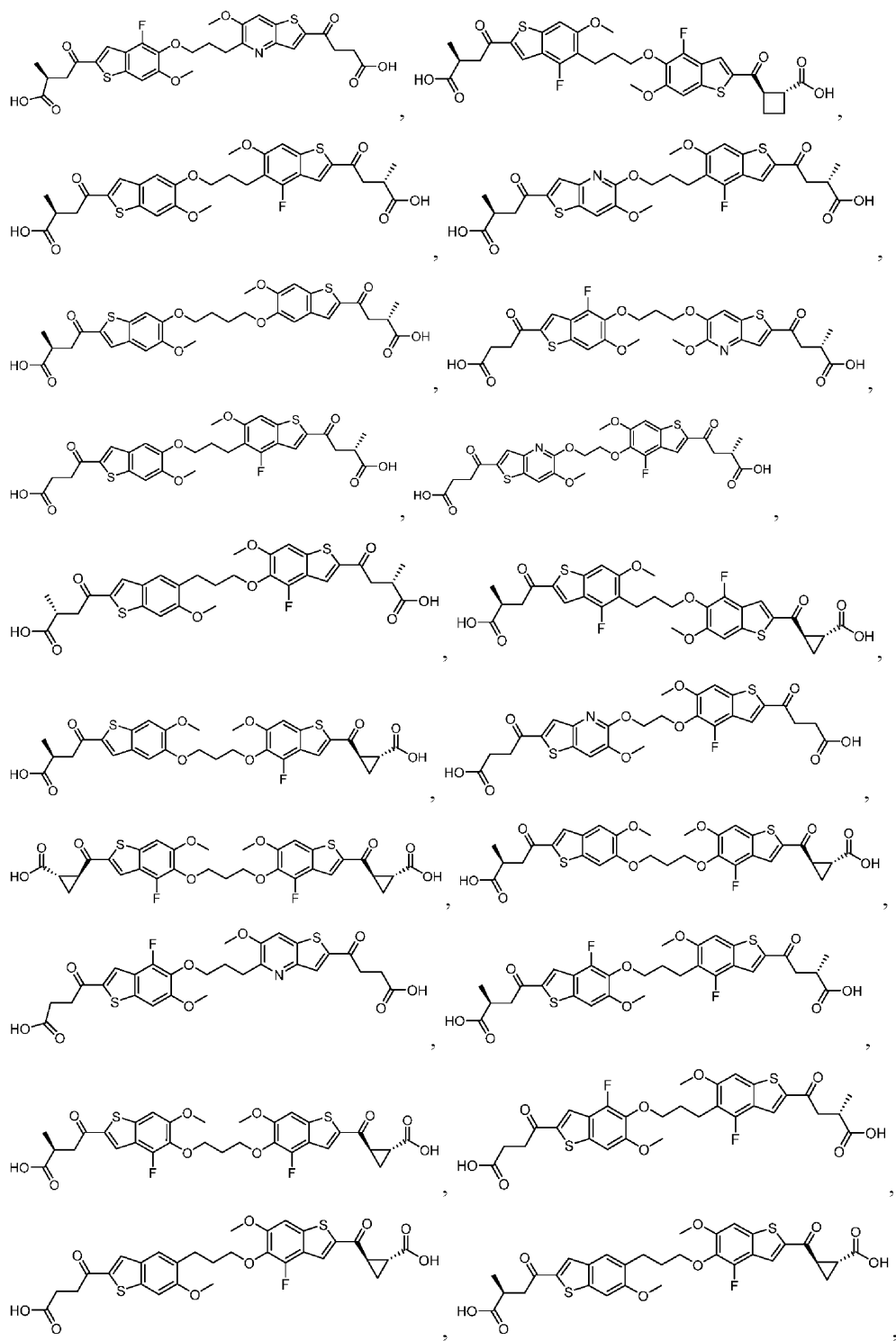
10

20

30

40

50



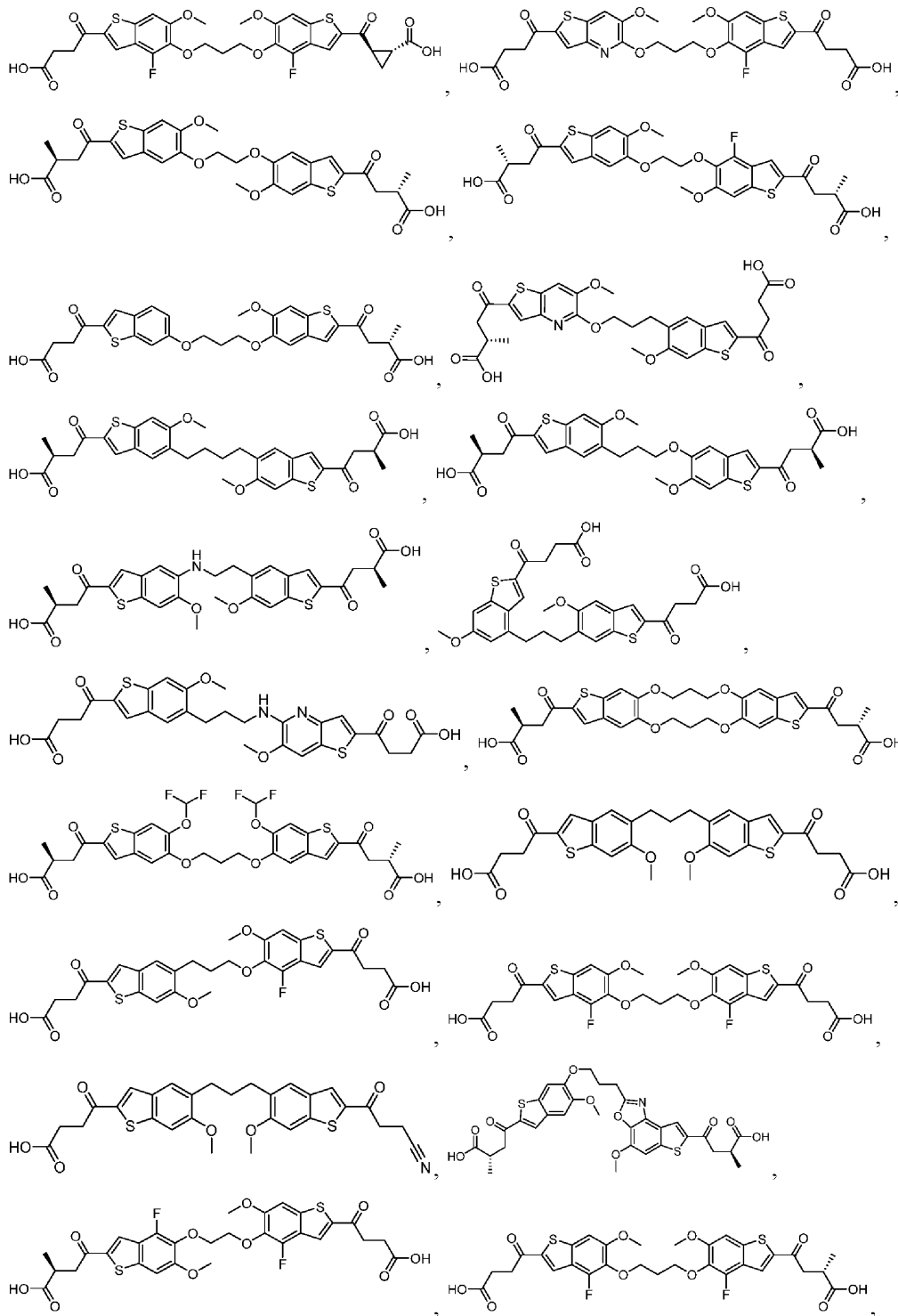
10

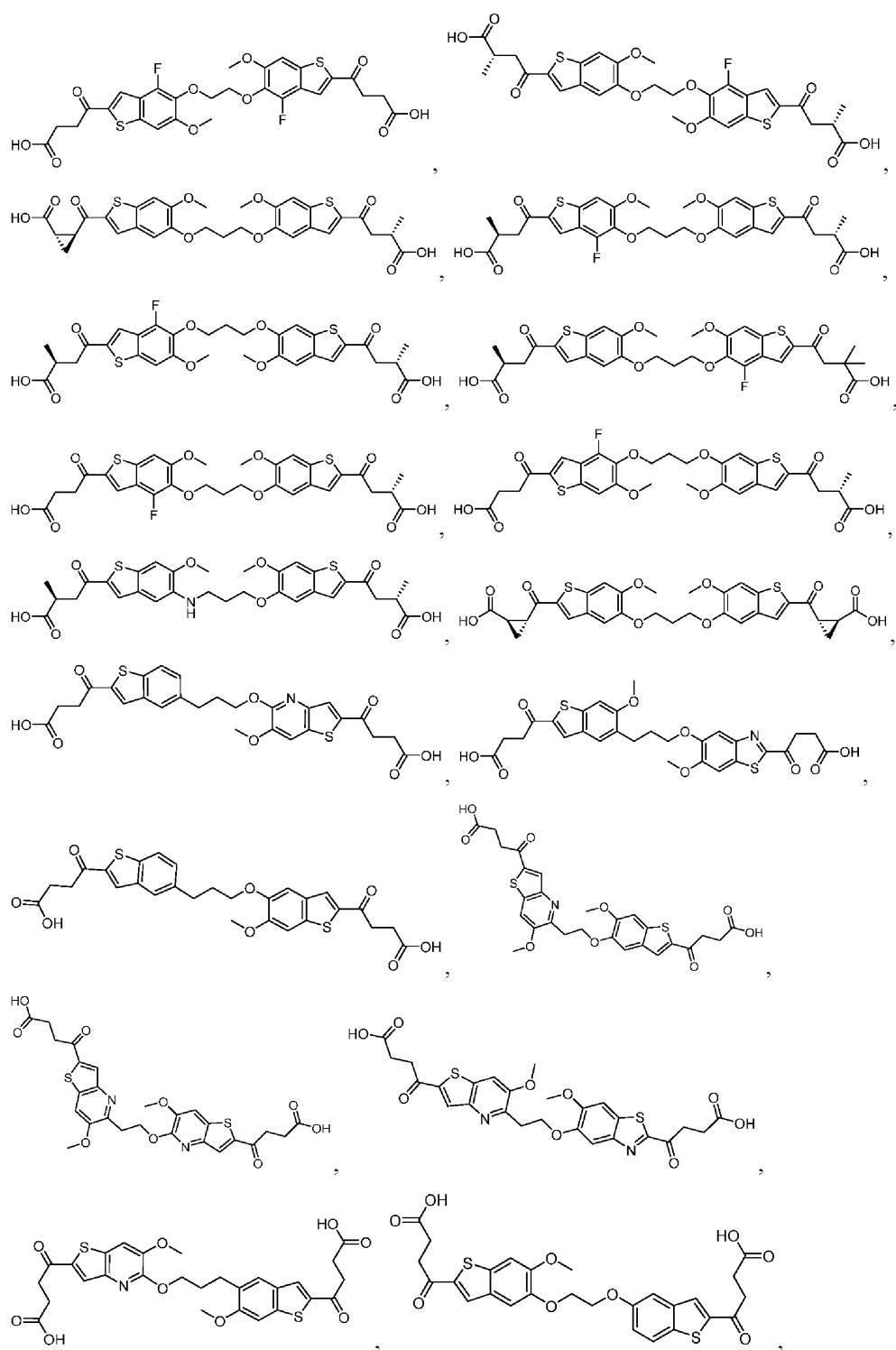
20

30

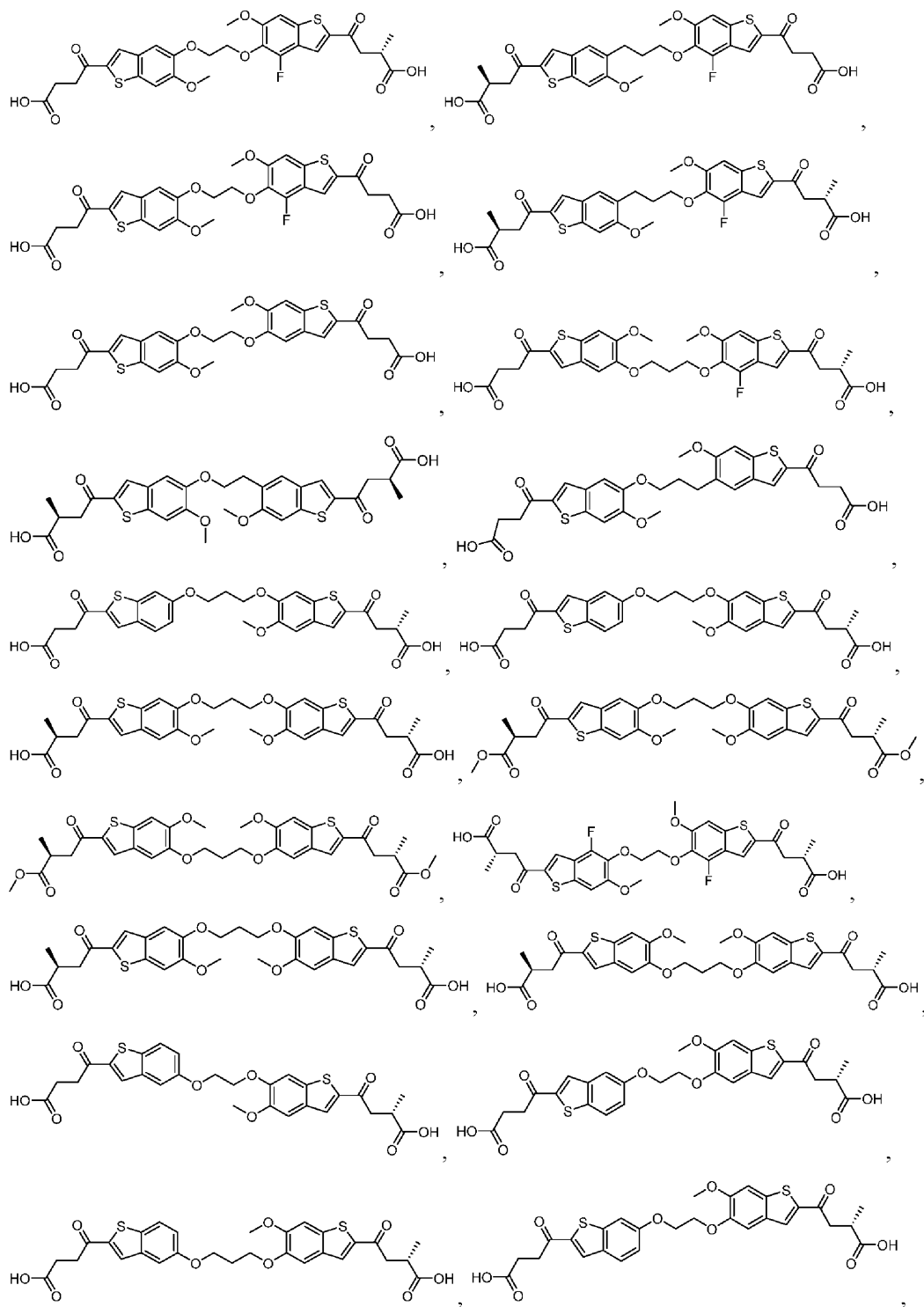
40

50









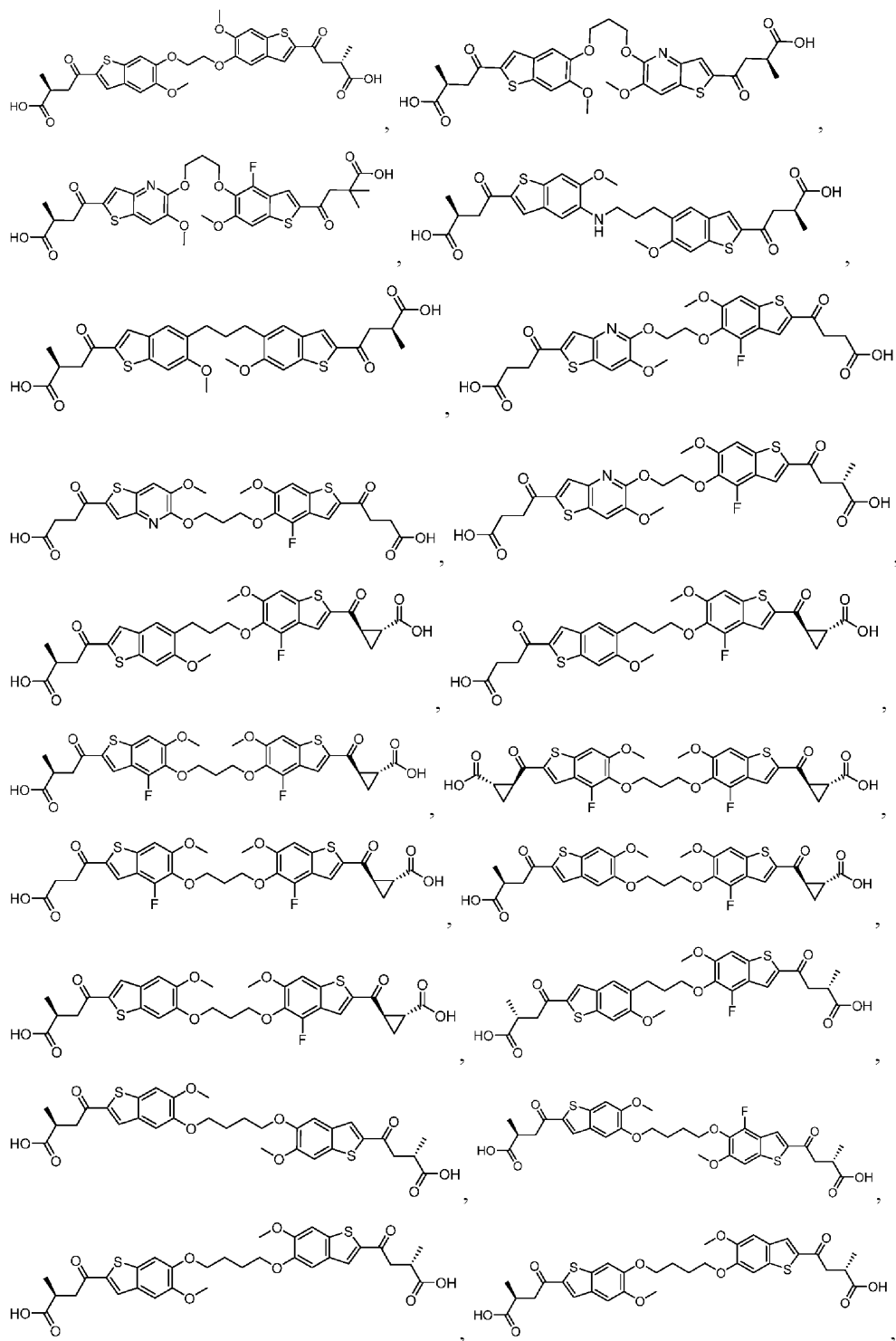
10

20

30

40

50



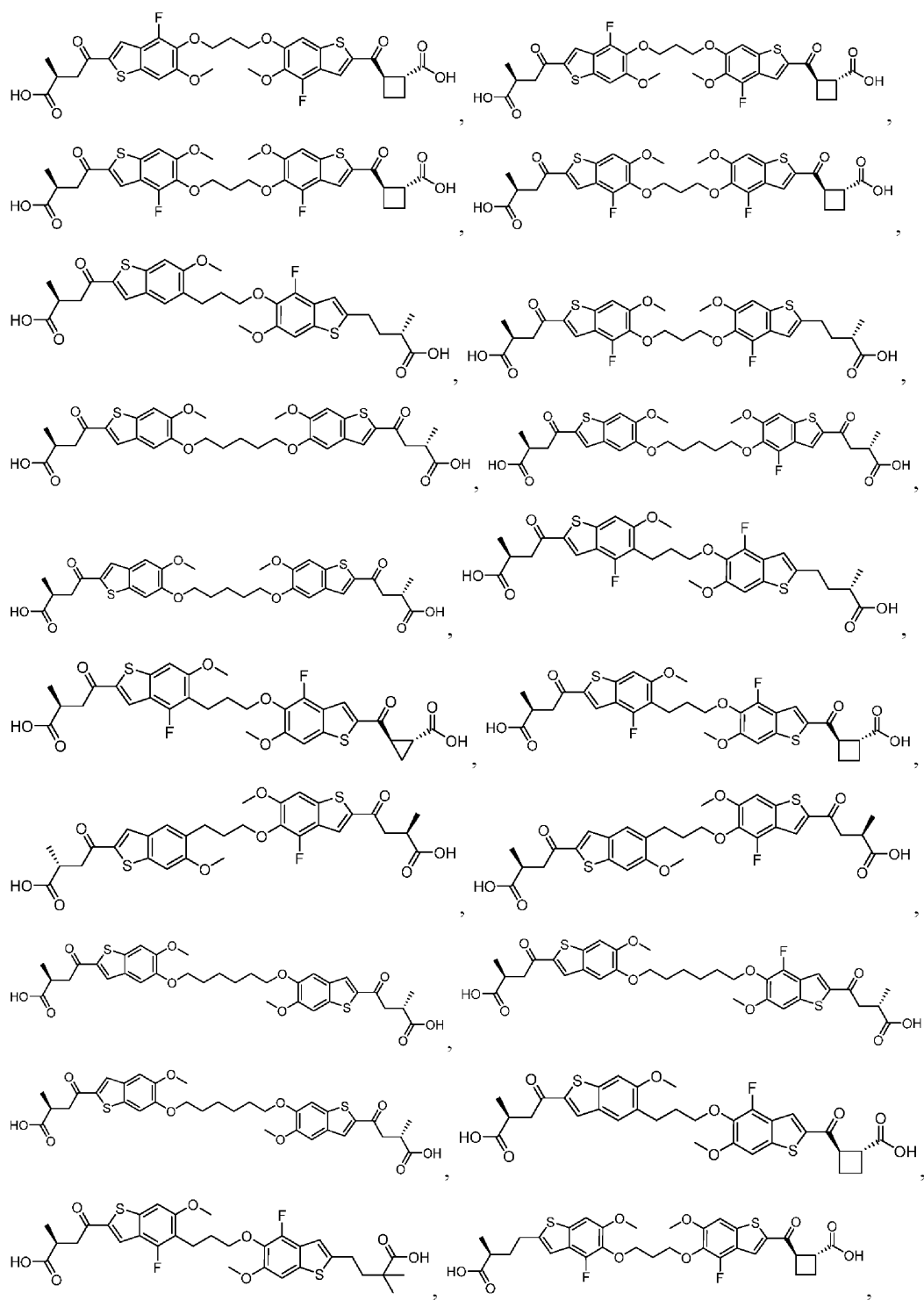
10

20

30

40

50



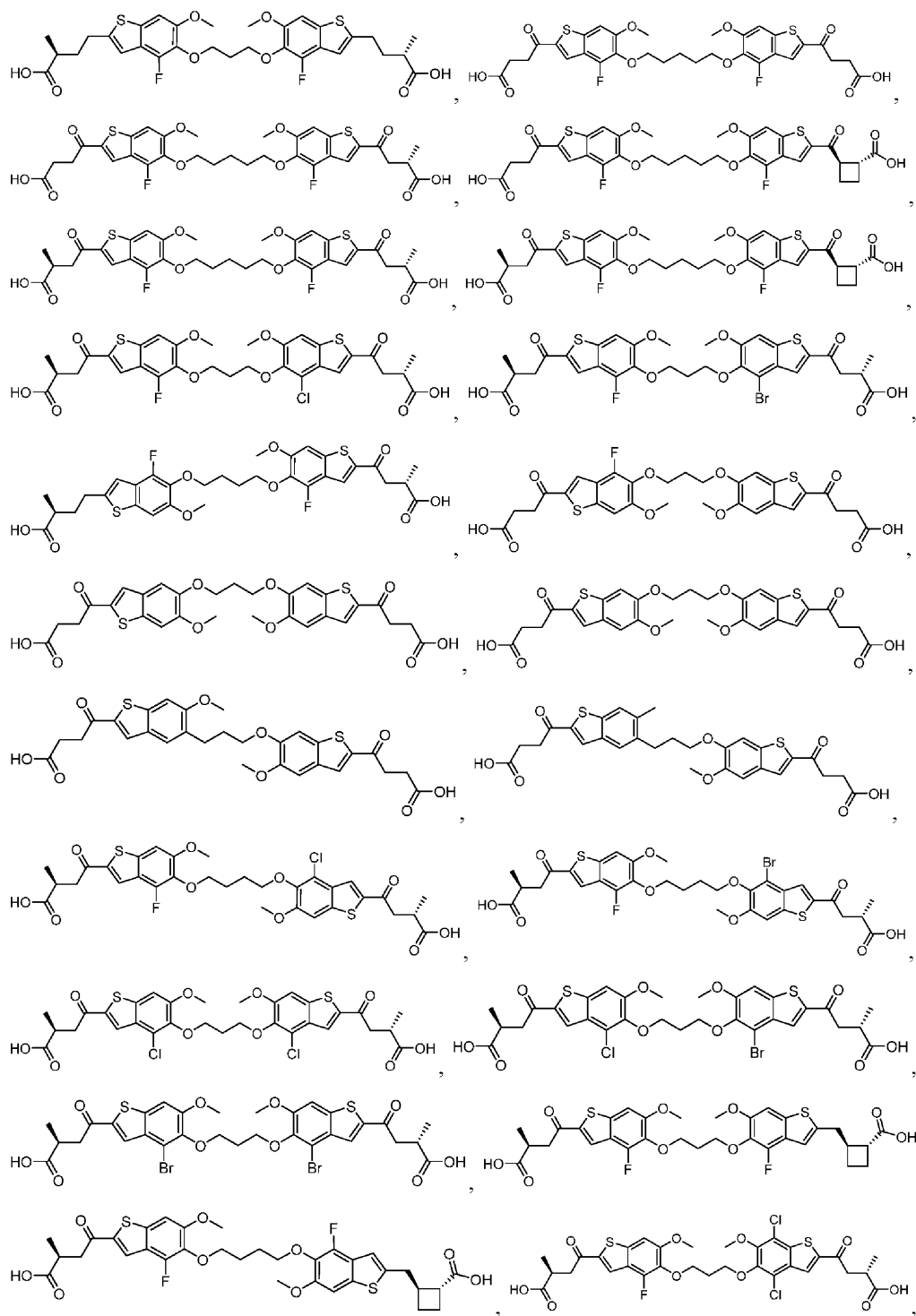
10

20

30

40

50



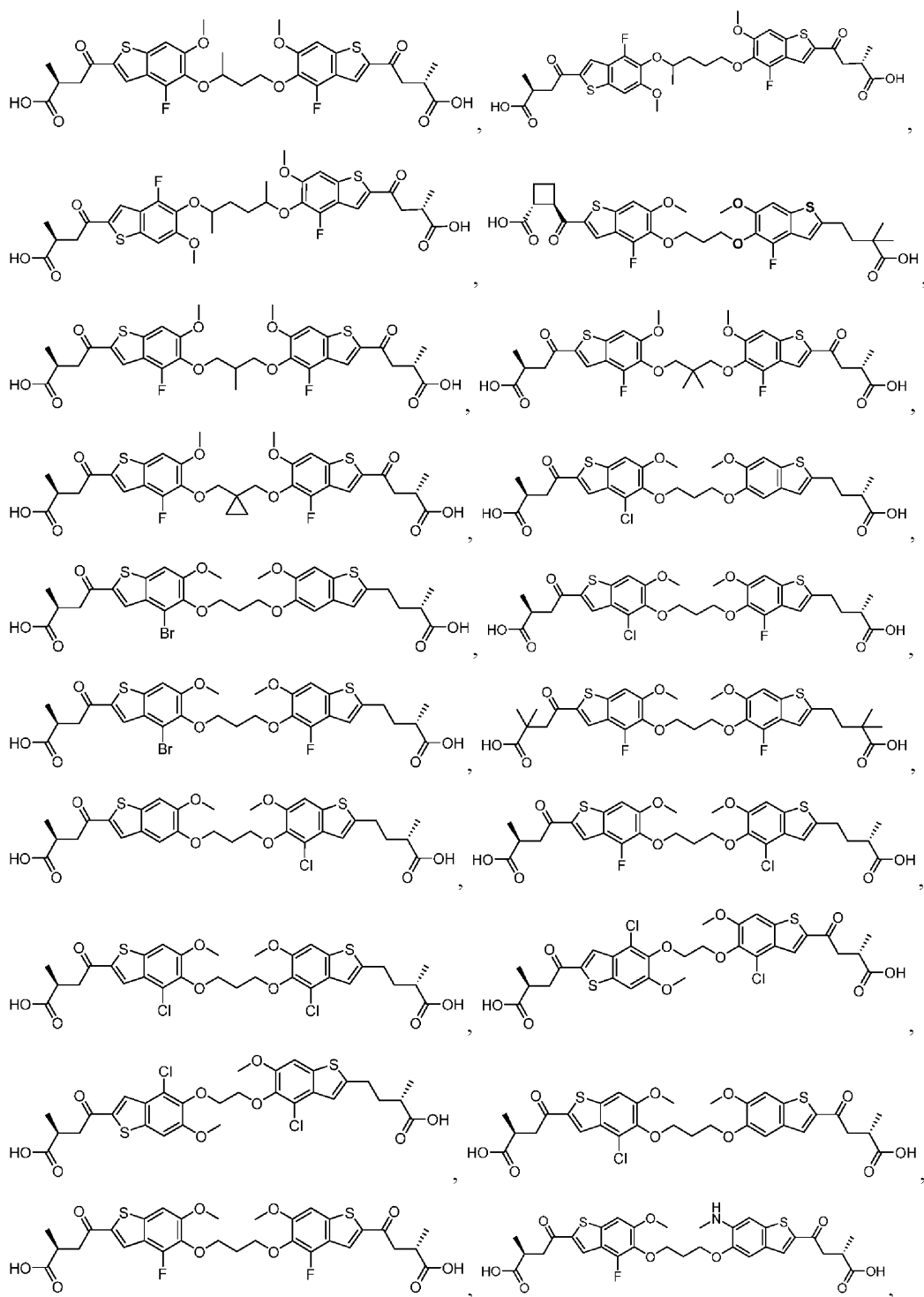
10

20

30

40

50



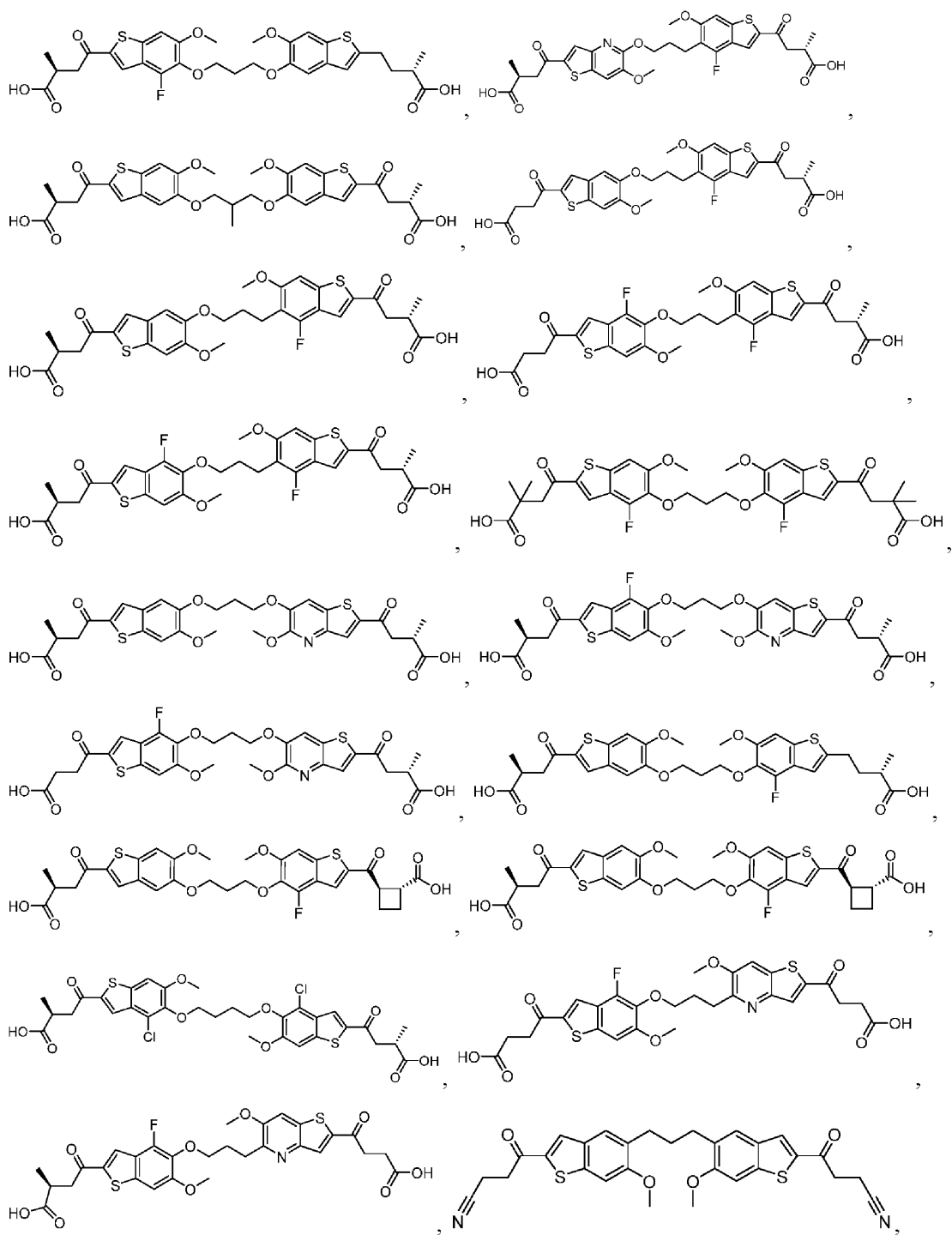
10

20

30

40

50



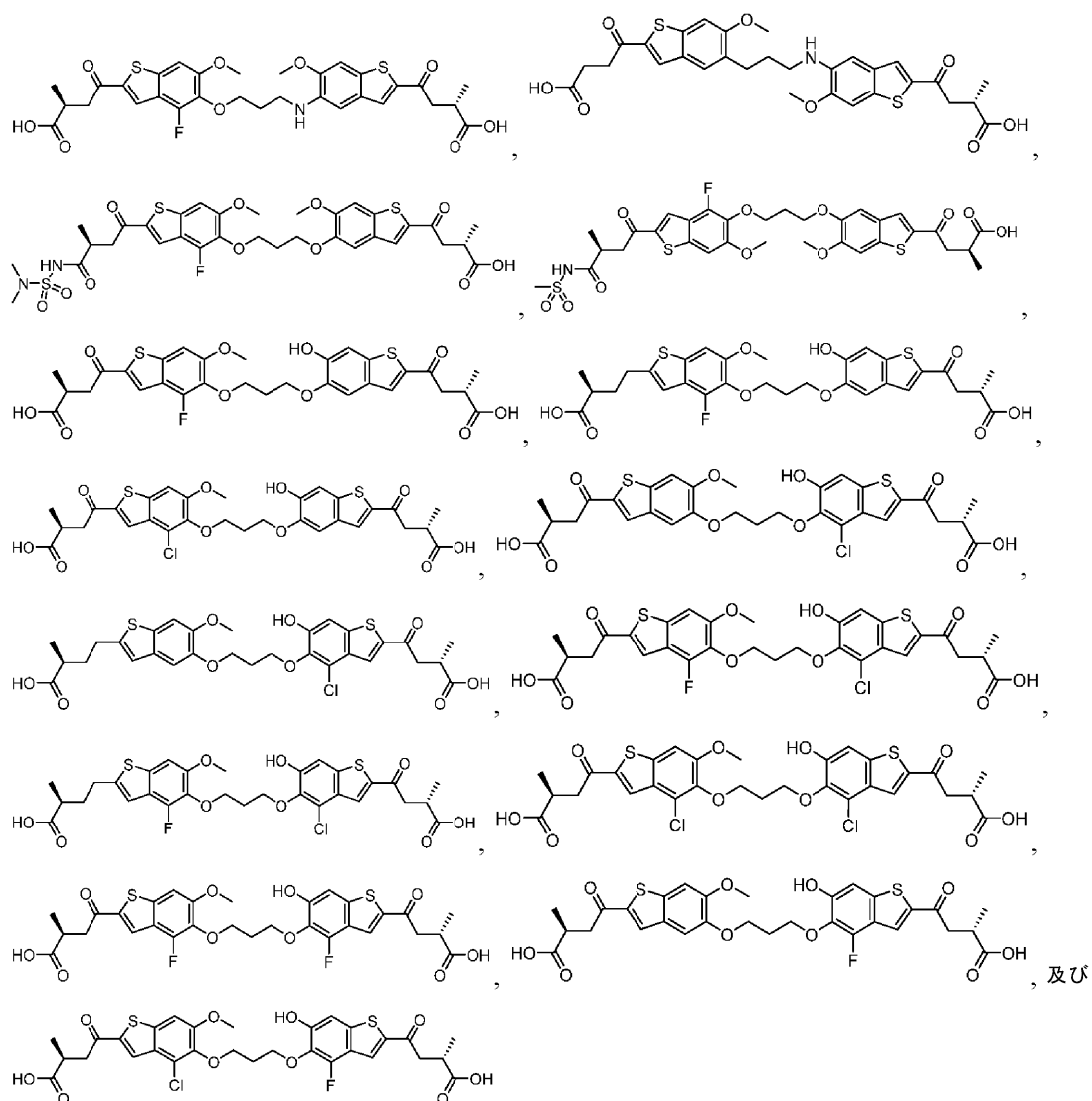
10

20

30

40

50



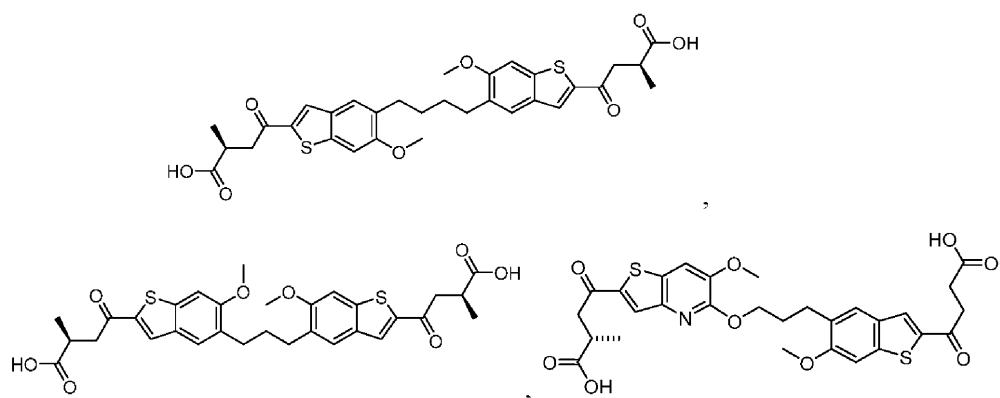
【 0 2 0 4 】

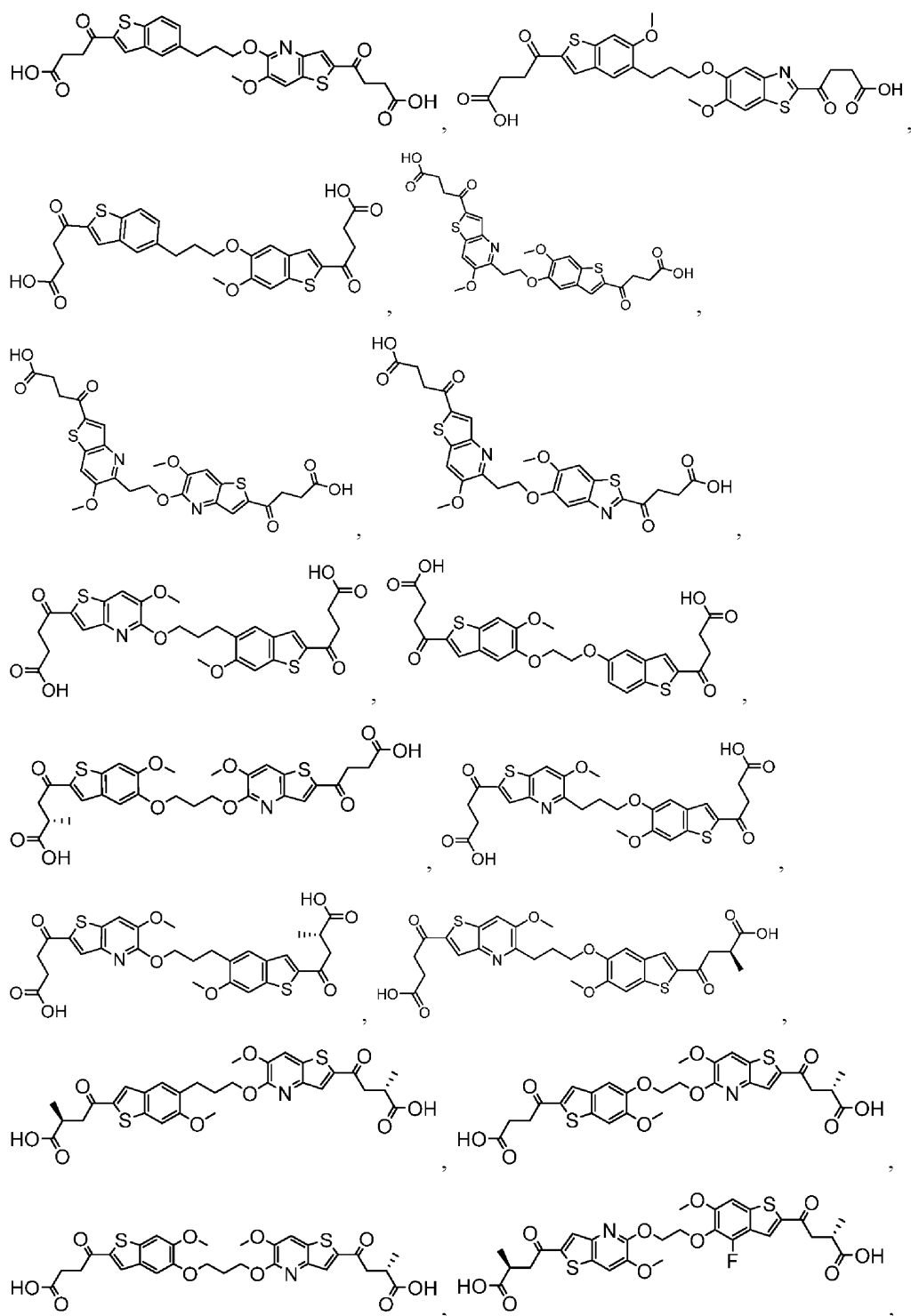
からなる群から選択される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩に関する。

【 0 2 0 5 】

この第7の実施形態の特定の態様は、

【化 6 8 】





10

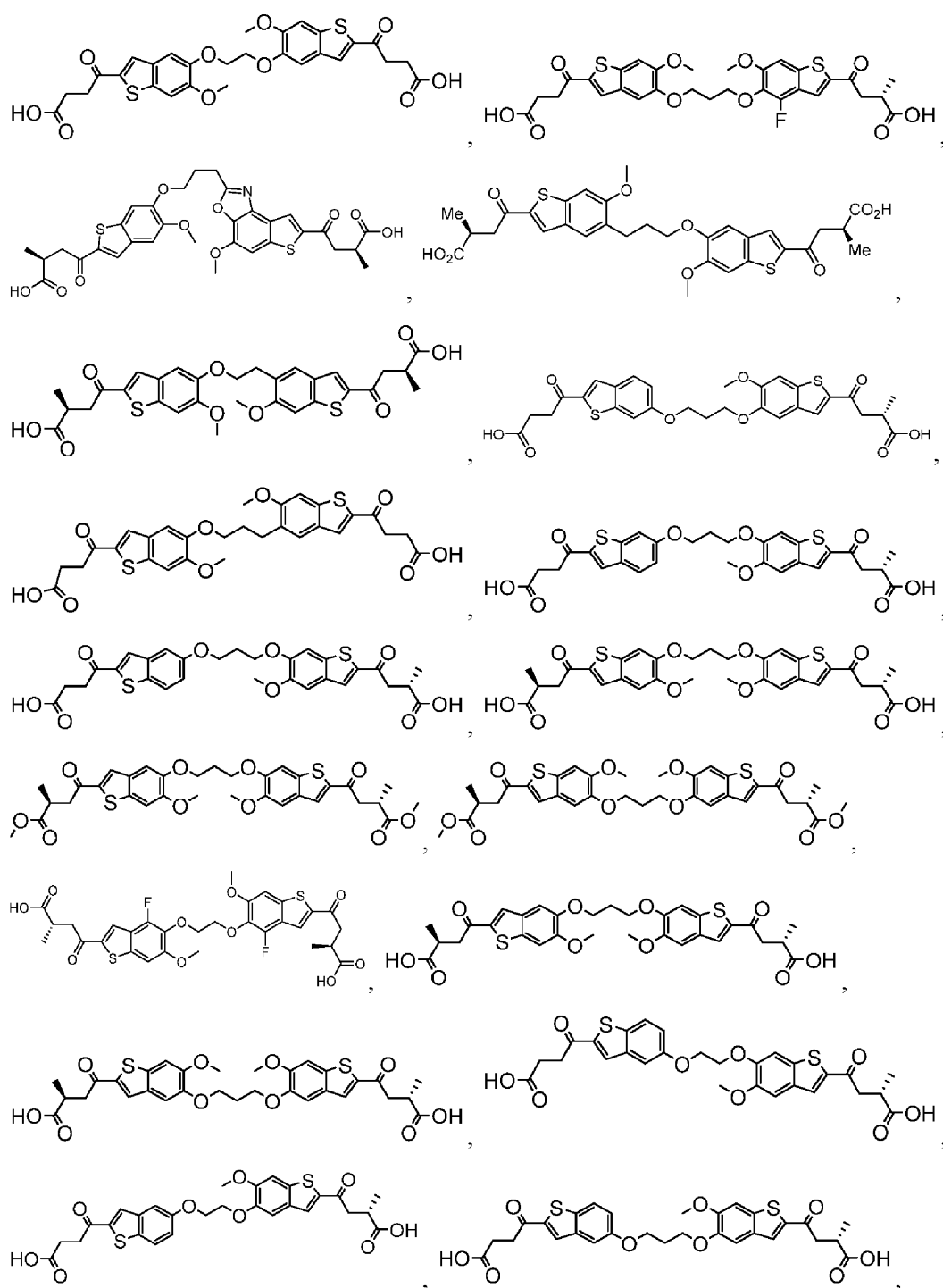
20

30

40

50





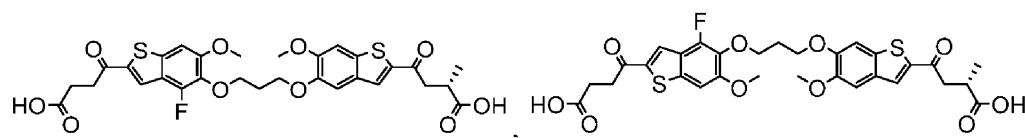
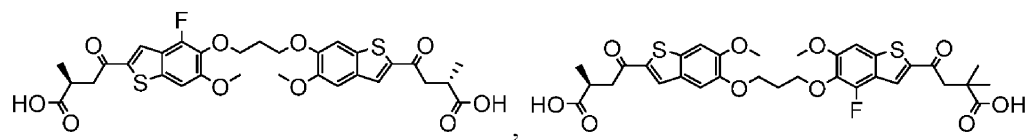
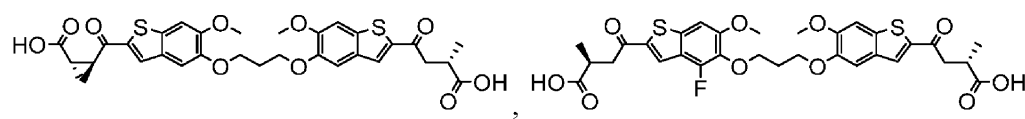
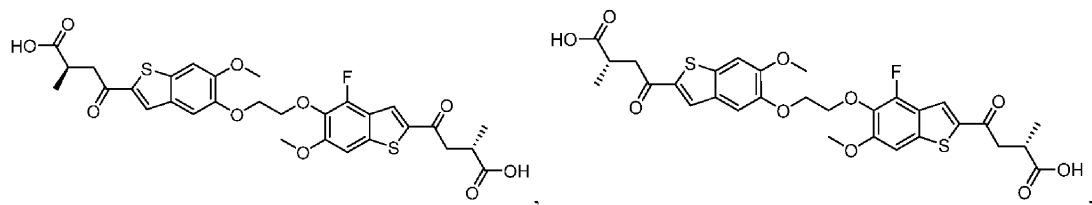
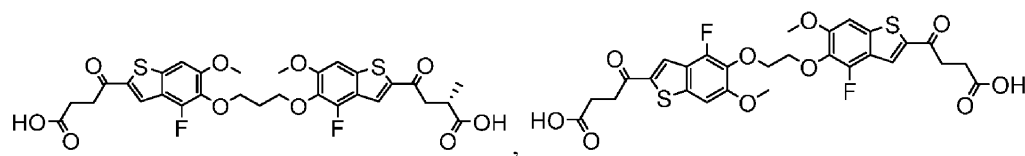
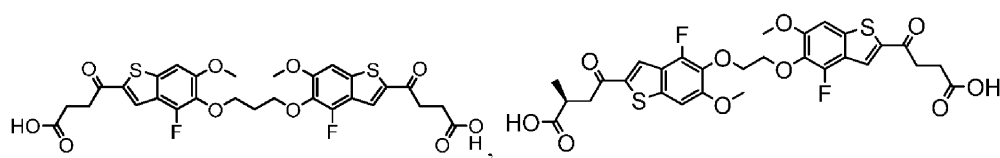
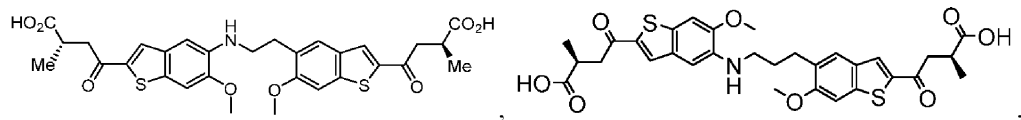
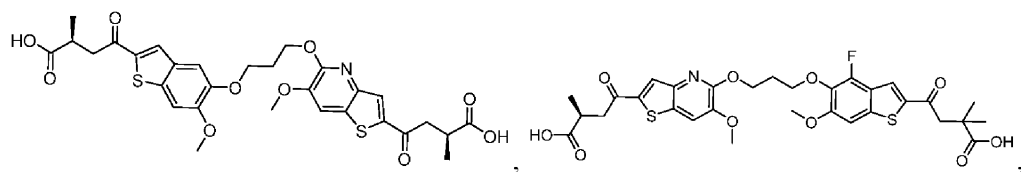
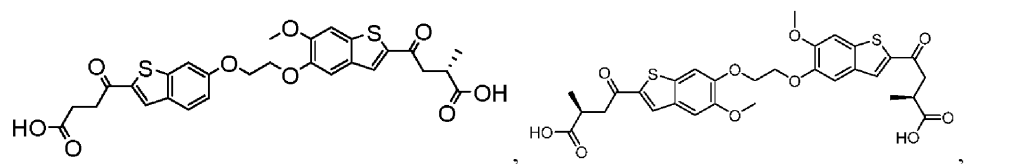
10

20

30

40

50



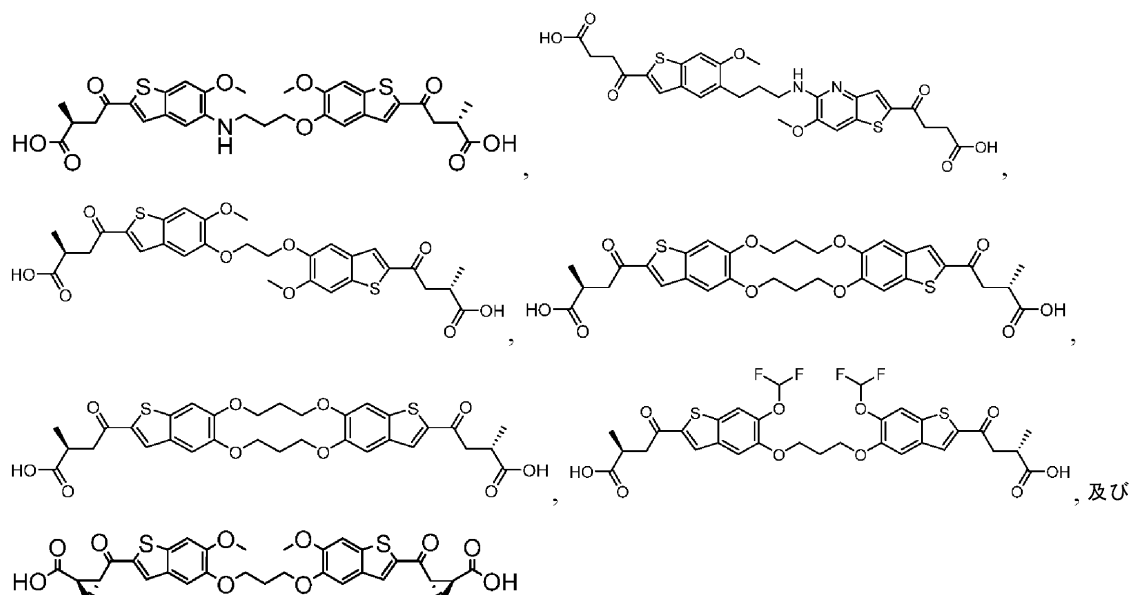
10

20

30

40

50



10

【0206】

からなる群から選択される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩に関する。

20

【0207】

第7の実施形態の第1の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第7の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0208】

第7の実施形態の第2の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に上記第7の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む治療有効量の組成物を投与することを含む。

【0209】

第7の実施形態の第3の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第7の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。第7の実施形態の第4の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に上記第7の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む治療有効量の組成物を投与することを含む。

30

【0210】

第7の実施形態の第5の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第7の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

40

【0211】

第7の実施形態の第6の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に上記第7の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む治療有効量の組成物を投与することを含む。

【0212】

第7の実施形態の第7の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第7の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。第7の実施形態の第7の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

50

【0213】

第7の実施形態の第8の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に上記第7の実施形態の化合物を含む治療有効量の組成物を投与することを含む。第7の実施形態のこの第8の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

【0214】

第8の実施形態は、下記に示されている実施例1～実施例190において示されている代表的な化学種から選択される化合物に関する。

【0215】

第8の実施形態の第1の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第8の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

10

【0216】

第8の実施形態の第2の態様は、治療を必要とする患者において免疫応答を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に上記第8の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む治療有効量の組成物を投与することを含む。

【0217】

第8の実施形態の第3の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第8の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

20

第8の実施形態の第4の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に上記第8の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む治療有効量の組成物を投与することを含む。

【0218】

第8の実施形態の第5の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第8の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0219】

第8の実施形態の第6の態様は、治療を必要とする患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法に関し、ここで、該方法は、その患者に上記第8の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む治療有効量の組成物を投与することを含む。

30

【0220】

第8の実施形態の第7の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に治療有効量の上記第8の実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。第8の実施形態の第7の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

【0221】

第8の実施形態の第8の態様は、治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法に関し、ここで、該方法は、その患者に上記第8の実施形態の化合物を含む治療有効量の組成物を投与することを含む。第8の実施形態のこの第8の態様の例においては、該細胞増殖性疾患は、癌である。

40

【0222】

本開示の別の実施形態は、以下のものを包含する。

【0223】

(a) 有効量の一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

50

【0224】

(b) STINGアゴニスト化合物、抗ウイルス化合物、抗原、アジュバント、CTLA-4及びPD-1経路のアンタゴニスト及び別の免疫調節剤、脂質、リボソーム、ペプチド、抗癌剤及び化学療法薬からなる群から選択される活性薬剤をさらに含む、(a)の医薬組成物。

【0225】

(c) (i) 一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩、及び、(ii) STINGアゴニスト化合物、抗ウイルス化合物、抗原、アジュバント、CTLA-4及びPD-1経路のアンタゴニスト及び別の免疫調節剤、脂質、リボソーム、ペプチド、抗癌剤及び化学療法薬からなる群から選択される活性薬剤の、医薬組み合わせ；ここで、前記一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩及び前記活性薬剤は、それぞれ、その組み合わせが患者において免疫応答を誘発させるのに有効であるような量で使用される。

10

【0226】

(d) 患者において免疫応答を誘発させる方法であって、治療を必要とするその患者に治療有効量の一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

20

【0227】

(e) 患者において免疫応答を誘発させる方法であって、治療を必要とするその患者に治療有効量の(a)の組成物、(b)の組成物又は(c)の組み合わせを投与することを含む、前記方法。

【0228】

(f) 患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法であって、治療を必要とするその患者に治療有効量の一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

30

【0229】

患者においてSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法であって、治療を必要とするその患者に治療有効量の(a)の組成物、(b)の組成物又は(c)の組み合わせを投与することを含む、前記方法。

【0230】

(h) 患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法であって、治療を必要とするその患者に治療有効量の一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

40

【0231】

(i) 患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させる方法であって、治療を必要とするその患者に治療有効量の(a)の組成物、(b)の組成物又は(c)の組み合わせを投与することを含む、前記方法。

【0232】

(j) 治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法であって、その患者に治療有効量の一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一

50

一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

【0233】

（k） 前記細胞増殖性疾患が癌である、（j）の方法。

【0234】

（l） 治療を必要とする患者において細胞増殖性疾患を治療する方法あって、その患者に治療有効量の（a）の組成物、（b）の組成物又は（c）の組み合わせを投与することを含む、前記方法。

【0235】

（m） 前記細胞増殖性疾患が癌である、（l）の方法。

【0236】

本開示は、さらにまた、：（a）患者において免疫応答を誘発させること、又は、（b）患者においてSTING依存性サイトカイン産生を誘発させることにおいて、（i）そのための、（i i）薬物として使用するための、又は、（i i i）薬物の調製において使用するための、化合物を包含する。これらの使用において、本開示の化合物は、場合により、STINGアゴニスト化合物、抗ウイルス化合物、抗原、アジュバント、CTLA-4及びPD-1経路のアンタゴニスト及び別の免疫調節剤、脂質、リポソーム、ペプチド、抗癌剤及び化学療法薬から選択される1種類以上の活性薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0237】

本開示の付加的な実施形態は、上記（a）～（m）に記載されている医薬組成物、組み合わせ及び方法、並びに、先行する段落中に記載されている使用を包含し、ここで、その中で使用されている本開示の化合物は、上記で記載されている化合物の実施形態、態様、例、場合又は特徴のうちの1の化合物である。これらの実施形態の全てにおいて、該化合物は、適切な場合には、薬学的に許容される塩の形態で用いることができる。

【0238】

上記で提供されている化合物の実施形態において、各実施形態は、組み合わせが安定な化合物を提供し且つその実施形態の説明と調和しているかぎり、1以上の別の実施形態と組み合わせることができることは理解されるべきである。さらに、上記で（a）～（m）として提供されている組成物及び方法の実施形態が化合物の全ての実施形態（これは、実施形態の組み合わせから生じる実施形態を包含する）を包含するものと理解されることも理解されるべきである。

【0239】

本明細書中で使用される用語「対象」（あるいは、「患者」）は、処置、観察又は実験の対象となった哺乳動物を示す。その哺乳動物は、雄又は雌であり得る。その哺乳動物は、ヒト、ウシ（例えば、雌ウシ）、豚（例えば、ブタ）、羊（例えば、ヒツジ）、山羊（例えば、ヤギ）、馬（例えば、ウマ）、犬（例えば、飼い犬）、猫（例えば、飼い猫）、兎（ウサギ）、齧歯類（例えば、ラット又はマウス）、アライグマ（例えば、アライグマ）からなる群から選択される1以上であり得る。特定の実施形態において、該対象はヒトである。

【0240】

本明細書中で使用される場合、用語「免疫応答」は、以下のいずれか1以上に関する：特異的免疫応答、非特異的免疫応答、特異的及び非特異的の両方の応答、先天性応答、一次免疫応答、適応型免疫、二次免疫応答、記憶免疫応答、免疫細胞活性化、免疫細胞増殖、免疫細胞分化、及び、サイトカイン発現。特定の実施形態では、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩は、抗ウイルス化合物、1種類以上の所定の抗原への免疫応答を刺激することが意図されるワクチン、アジュバント、

10

20

30

40

50

C T L A - 4 及び P D - 1 経路のアンタゴニスト及び別の免疫調節剤、脂質、リポソーム、ペプチド、抗癌剤及び化学療法薬などを包含する 1 種類以上の付加的な治療薬と一緒に投与される。特定の実施形態では、一般式 (I) で表される化合物、一般式 (I I) で表される化合物、一般式 (I I I) で表される化合物、一般式 (I V) で表される化合物、一般式 (V) で表される化合物、一般式 (V I) で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩は、抗ウィルス化合物、1 種類以上の所定の抗原への免疫応答を刺激することが意図されるワクチン、アジュバント、C T L A - 4 及び P D - 1 経路のアンタゴニスト及び別の免疫調節剤、脂質、リポソーム、ペプチド、抗癌剤及び化学療法薬などを包含する 1 種類以上の付加的な組成物と一緒に投与される。

【0241】

化合物

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」は、指定されている範囲内の数の炭素原子を有する一価の直鎖又は分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基を示す。従って、例えば、「C₁₋₆アルキル」(又は、「C₁-C₆アルキル」)は、ヘキシルアルキル及びペンチルアルキル異性体、並びに、*n*-、イソ-、*sec*-及び*tert*-ブチル、*n*-及びイソ-プロピル、エチル及びメチルを示す。別の例として、「C₁₋₄アルキル」は、*n*-、イソ-、*sec*-及び*tert*-ブチル、*n*-及びイソプロピル、エチル及びメチルを示す。

【0242】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキレン」は、指定されている範囲内の数の炭素原子を有する二価の直鎖飽和脂肪族炭化水素ラジカルを示す。

【0243】

本明細書中で使用される場合、用語「アルケニル」は、指定されている範囲内の数の炭素原子を有し、1 以上の二重結合を包んでいる一価の直鎖又は分枝鎖の不飽和脂肪族炭化水素ラジカルを示す。

【0244】

本明細書中で使用される場合、用語「アルケニレン」は、指定されている範囲内の数の炭素原子を有し、1 以上の二重結合を包んでいる二価の直鎖不飽和脂肪族炭化水素ラジカルを示す。

【0245】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキニル」は、指定されている範囲内の数の炭素原子を有し、1 以上の三重結合を包んでいる一価の直鎖又は分枝鎖の不飽和脂肪族炭化水素ラジカルを示す。

【0246】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキニレン」は、指定されている範囲内の数の炭素原子を有し、1 以上の三重結合を包んでいる二価の直鎖不飽和脂肪族炭化水素ラジカルを示す。

【0247】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロゲン」(又は、「ハロ」)は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を示す(あるいは、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨード、又は、F、Cl、Br 及び I)。

【0248】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルキル」は、水素原子のうちの 1 個以上がハロゲンで置き換えられている、上記で定義したアルキル基を示す。従って、例えば、「C₁₋₆ハロアルキル」(又は、「C₁-C₆ハロアルキル」)は、1 以上のハロゲン置換基を有する、上記で定義した C₁~C₆の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。用語「フルオロアルキル」は、ハロゲン置換基がフルオロに限定される以外は同様の意味を有する。適切なフルオロアルキルとしては、一連の (CH₂)₀₋₄CF₃(即ち、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロ-*n*-プロピルなど) などを含む。

【0249】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルキレン」は、上記で定義したハロアルキルにおけるように、水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、上記で定義したアルキレン基を示す。

【0250】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルケニル」は、水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、上記で定義したアルケニル基を示す。

【0251】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルケニレン」は、水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、上記で定義したアルケニレン基を示す。

【0252】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルキニル」は、水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、上記で定義したアルキニル基を示す。

【0253】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルキニレン」は、水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、上記で定義したアルキニレン基を示す。

【0254】

本明細書中で使用される場合、用語「アルコキシ」は、単独で又は組み合わされて、オキシ連結原子に連結されたアルキル基を包含する。用語「アルコキシ」は、アルキルエーテル基も包含し、ここで、用語「アルキル」は上記で定義されており、及び、「エーテル」は、中間に酸素原子を有する2つのアルキル基を意味する。適切なアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、メトキシメタン（「ジメチルエーテル」とも称される）及びメトキシエタン（「エチルメチルエーテル」とも称される）を含む。

【0255】

本明細書中で使用される場合、用語「シクロアルキル」は、指定されている数の炭素原子を有する1つの環を含む飽和炭化水素を示す。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含む。

【0256】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環式」は、本明細書中で使用される場合、飽和若しくは不飽和であり、そして、炭素原子と、N、O及びSからなる群から選択される1個又は2個のヘテロ原子で構成される安定な3～6員の単環式化合物を表す。ヘテロ環式環は、安定な構造を生じさせるのであれば、いずれのヘテロ原子又は炭素原子で結合していてもよい。該用語は、ヘテロアリアル部分を包含する。そのようなヘテロ環式要素の例としては、限定するものではないが、アゼピニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、1,3-ジオキサラニル、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル（2-oxopiperidiny l）、2-オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニル、トリアゾリル及びチエニルを含む。

【0257】

本明細書中で使用される場合、用語「縮合環」は、直鎖若しくは分枝鎖のアルカンの中

10

20

30

40

50

の離れた原子上の置換基によって形成された環状基、又は、別の環の中の離れた原子上の置換基によって形成された環状基を示す。

【0258】

本明細書中で使用される場合、用語「スピロ環」又は「スピロ環式環」は、単一の原子上の置換基によって形成されたペンダント環状基を示す。

【0259】

相反するように明瞭に示されていない限り、本明細書中で引用されている全ての範囲は、包括的である、即ち、その範囲は、その範囲の上限及び下限の値、並びに、中間にある全ての値を包含する。一例として、本明細書中に記載されている温度範囲、パーセント、当量の範囲などは、その範囲の上限及び下限並びにその中間にある連続した任意の値を包含する。本明細書中で提供されている数値、及び、用語「約」の使用は、±1%、±2%、±3%、±4%、±5%、±10%、±15%及び±20%並びにそれらの数値的等価物の変動を包含し得る。

10

【0260】

本明細書中で使用される場合、用語「1以上の」項目は、リストから選択される単一の項目、並びに、リストから選択される2以上の項目を混合したものを包含する。

【0261】

一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物及び前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩において、当該原子は、それらの天然の同位体存在度を示していてもよく、又は、当該原子のうちの1個以上は、原子番号は同じだが原子質量又は質量数が天然において主に見出される原子質量又は質量数と異なる特定の同位体が人工的に濃縮されていてもよい。本開示は、一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物及び前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩の全ての適切な同位体変異体を包含することが意図されている。例えば、水素(H)の異なる同位体形態としては、プロチウム(^1H)、重水素(^2H)及び三重水素(^3H)を含む。プロチウムは、天然において見出される主要な水素同位体である。重水素の富化は、特定の治療的利点、例えば、インビボ半減期の向上又は必要用量の低減などをもたらし得るか、又は、生物学的サンプルの特性決定のための標準として有用な化合物を提供し得る。同位体富化された一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物及び前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩は、当業者によく知られている慣習的な技術によって、又は、本明細書中の「スキーム」及び「実施例」において記載されている調製方法と類似した調製方法によって、適切な同位体富化された試薬及び／又は中間体を用いて、過度の実験を行うことなく調製することができる。

20

30

【0262】

一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物及び前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩の特定の実施形態においては、当該化合物を重水素で同位体富化させる。これらの実施形態の複数の態様においては、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの1以上に重水素を含ませることができる。

40

【0263】

本明細書中で提供されている一般構造式及び具体的な化合物の構造において示されているように、キラル中心における直線は、(R)と(S)の両方の立体異性体及びそれらの混合物を含む。さらにまた、別途(例えば、100%精製化合物)示されていない限り、ある位置における特定の立体化学への言及は、示されている立体化学を有する化合物を提

50

供するが、これは指示された位置において異なる立体化学を有する立体異性体の存在を排除するものではない。

【0264】

具体的な立体配置が明示されていない又は全てのキラル中心についてそのような明示がされているわけではない特許請求の範囲の中の具体的な化合物（即ち、化学種）の記述又は描写は、そのような明示されていないキラル中心に関して、当該化合物のラセミ化合物、ラセミ混合物、各個別のエナンチオマー、ジアステレオ異性体混合物及び各個別のジアステレオマーを包含することが意図されており、ここで、そのような形態は、1以上の不斉中心が存在することに起因して可能である。立体異性体の混合物の分離は、一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩の合成の際の中間体段階において実施することができるか、又は、それは、最終的なラセミ生成物に対して実施することができる。絶対立体化学は、結晶質生成物又は結晶質中間体（これらは、必要に応じて、立体配置が知られている立体中心を含む試薬で誘導体化される）のX線結晶学によって決定することが可能である。あるいは、絶対立体化学は、振動円二色性（VCD）分光分析により決定されることが可能である。本発明は、そのような全ての異性体、並びに、そのようなラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体の塩、溶媒和物（これは、水和物を包含する）及び溶媒和塩、並びに、それらの混合物を包含する。

【0265】

本発明は、全ての可能なエナンチオマー及びジアステレオマー、並びに、全ての比率における2種類以上の立体異性体の混合物（例えば、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーの混合物）を包含する。従って、エナンチオマーは、左旋性対掌体及び右旋性対掌体の両方としてのエナンチオマー的に純粋な形において、ラセミ化合物の形態において、及び、全ての比率における2種類のエナンチオマーの混合物の形態において、本発明の対象である。シス／トランス異性の場合、本発明は、シス型及びトランス型の両方、並びに、全ての比率におけるこれらの型の混合物を包含する。個々の立体異性体の調製は、必要に応じて、慣習的な方法で混合物を分離させることによって、例えば、クロマトグラフィー又は結晶化によって、当該合成のために立体化学的に均一な出発物質を使用することによって、又は、立体選択的な合成によって実施することができる。場合により、立体異性体を分離させる前に誘導体化を行うことができる。立体異性体の混合物の分離は、一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩の合成の際の中間段階で行うことができるか、又は、それは、最終的なラセミ生成物に対して行うことができる。絶対立体化学は、結晶質生成物又は結晶質中間体（これらは、必要に応じて、立体配置が知られている立体中心を含む試薬で誘導体化される）のX線結晶学によって決定することが可能である。そのようなラセミ化合物、エナンチオマー又はジアステレオマーの特定の異性体、塩、溶媒和物（これは、水和物を包含する）又は溶媒和塩が示されていない限り、本発明は、そのような全ての異性体、並びに、そのようなラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーの塩、溶媒和物（これは、水和物を包含する）及び溶媒和塩、並びに、それらの混合物を包含する。

【0266】

用語「化合物」は、その化合物、及び、特定の実施形態においては、安定である範囲において、任意の水和物又は溶媒和物を示す。水和物は、水と錯体を形成している化合物であり、溶媒和物は、溶媒（これは、有機溶媒又は無機溶媒であり得る）と錯体を形成している化合物である。

【0267】

「安定な」化合物は、調製及び単離することが可能で、且つ、当該化合物を本明細書中に記載されている目的（例えば、患者への治療的投与）に関して使用することを可能とす

るのに十分な期間にわたって、その構造及び特性が本質的に変化しないでいるか又はその構造及び特性を本質的に変化させないでおくことが可能な化合物である。本発明の化合物は、一般式（Ⅰ）、一般式（ⅠⅠ）、一般式（ⅠⅠⅠ）、一般式（ⅠⅤ）、一般式（Ⅴ）、一般式（ⅤⅠ）に包含される安定な化合物又はその薬学的に許容される塩に限定される。
【0268】

塩

上記で示したように、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で 사용할ことができる。当業者は、本発明の化合物が塩を形成し得る場合を理解するであろう。そのような化合物の例は、可能な塩に言及して、本明細書中に記載されている。そのような言及は、例証することのみを目的としている。薬学的に許容される塩は、患者を治療するための化合物とともに用いることができる。しかしながら、非薬学的な塩も、中間体化合物の調製において有用であり得る。

【0269】

用語「薬学的に許容される塩」は、親化合物と同様の有効性を有し、且つ、生物学的にも又は他の点でも望ましくないものではない（例えば、その受容者にとって毒性でなく、他の点でも有害でない）、塩（これは、両性イオンのような内部塩を包含する）を示す。従って、本発明の一実施形態は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩を提供する。用語「塩（類）」は、本明細書中で使用される場合、以下のもののうちのいずれかを示す：無機酸及び／又は有機酸で形成される酸性塩、並びに、無機塩基及び／又は有機塩基で形成される塩基性塩。本発明の化合物の塩は、当業者には既知の方法によって、例えば、本発明の化合物を、媒体（例えば、当該塩がその中で沈殿する媒体）又は水性媒体の中で、ある量（例えば、相当量）の酸又は塩基と反応させ、次いで凍結乾燥させることによって形成させることができる。

【0270】

代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタン
スルホン酸塩（「メシラート」）、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン
酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、
トルエンスルホン酸塩（「トシラート」）などを含む。適切な塩としては、酸付加塩を
含み、これは、例えば、化合物の溶液を薬学的に許容される酸（例えば、塩酸、硫酸、酢
酸、トリフルオロ酢酸又は安息香酸）の溶液と混合させることによって形成され得る。さ
らに、塩基性医薬化合物から医薬的に有用な塩を形成させるのに適していると一般に考え
られる酸については、例えば、「P. Stahl et al, Camille G.
(eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zur
ich: Wiley-VCH」、「S. Berge et al, Journal o
f Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1-
19」、「P. Gould, International J. of Pharma
ceutics (1986) 33 201-217」、「Anderson et a
l, The Practice of Medicinal Chemistry (19
96), Academic Press, New York」及び「The Ora
nge Book (Food & Drug Administration, Washi
ngton, D. C. on their website)」によって論じられている。
これらの開示内容は、それらを参照することによって本明細書に組み込まれる。

【0271】

代表的な塩基性塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩、リチウム塩及びカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩及びマグネシ
ウム塩、有機塩基（例えば、有機アミン）、例えば、ジシクロヘキシルアミン、テーブチ
ルアミン、コリンとの塩、及び、アミノ酸、例えば、アルギニン、リジンとの塩などを含

10

20

30

40

50

む。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化物（例えば、メチル、エチル及びブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル及び硫酸ジブチル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル及びステアリの塩化物、臭化物及びヨウ化物）、アラルキルハロゲン化物（例えば、臭化ベンジル及び臭化フェネチル）などの作用物質で四級化することができる。酸性部分を有している化合物は、適切な薬学的に許容される塩と混合させて、例えば、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩）及び適切な有機配位子と形成された塩（例えば、4級アンモニウム塩）を提供することができる。さらにまた、酸基（ $-COOH$ ）又はアルコール基が存在している場合、当該化合物の溶解性又は加水分解特性を改変するために、薬学的に許容されるエステルを用いることもできる。

10

【0272】

そのような全ての酸塩及び塩基塩は、本発明の範囲内における薬学的に許容される塩であることが意図されており、そして、全ての酸塩及び塩基塩は、本発明に目的に関して相当する化合物の遊離形態と等価であると考えられる。

【0273】

さらに、本発明の化合物が塩基性部分（例えば、限定するものではないが、脂肪族の1級アミン、2級アミン、3級アミン若しくは環状アミン、芳香族アミン又はヘテロアリールアミン、ピリジン又はイミダゾール）及び酸性部分（例えば、限定するものではないが、テトラゾール又はカルボン酸）の両方を含む場合、両性イオン（「内部塩」）が形成される場合があり、そして、その両性イオン（「内部塩」）は、本明細書中で使用される用語「塩」に包含される。本発明の特定の化合物が、同一の化合物内にアニオン性中心とカチオン性中心の両方を有し且つ正味の中性電荷を有する両性イオン形態で存在することができる、ということは理解される。そのような両性イオンは、本発明の範囲内に包含される。

20

【0274】

化合物を調製する方法

一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物及び前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩を調製するための幾つかの方法が、以下の「スキーム」及び「実施例」に記載されている。出発物質及び中間体は、商業的供給元から購入するか、既知方法で製造するか、又は、そうでなければ例証されている。場合により、反応を容易にするために、又は、望ましくない反応生成物を回避するために、反応スキームの段階を実施する順序を変更することができる。

30

【0275】

以下の「方法」及び「スキーム」において、LGは脱離基を表し、この脱離基は、ハロゲン化物基又はトリフラート基であることができる。該「方法」及び「スキーム」に含まれている可変部分は、与えられている当該意味を有する；代表的な触媒は、「略号」（下記）において定義されている。

40

【0276】

方法1

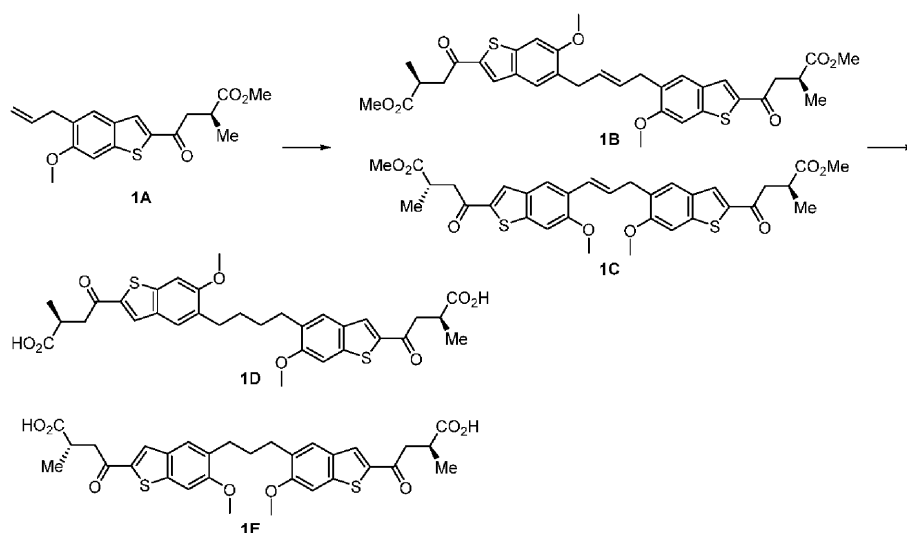
ベンゾチオフェン二量体1D及び1E並びにそれらの薬学的に許容される塩は、複数の方法で調製することができる。1つの方法が、スキーム1に示されている。その反応順序は、アリルベンゾチオフェン1Aで開始する。グラブス触媒2Gを用いた交差メタセシスに付して、オレフィン二量体1B及び1Cが生成される。水素化に付し、次いで、加水分解に付して、結合の長さが異なる二量体1D及び1Eが生成される。

【0277】

スキーム1

50

【化 6 9】



10

【 0 2 7 8】

方法 2

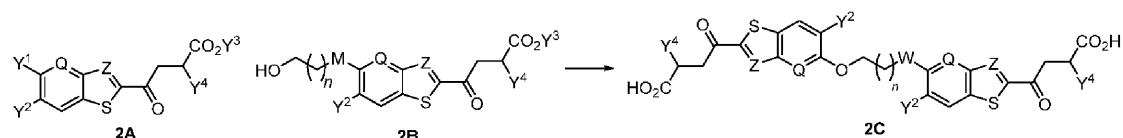
ベンゾチオフェン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 2 において詳述されている。その反応順序は、適切に置換されたハロゲン化アリール 2 A で開始する。Rock Phos Pd G3 を用いたベンゾチオフェン含有第 1 級アルコール (2 B) とのクロスカップリングに付した後、加水分解に付して、二量体 2 C が生成される。

20

【 0 2 7 9】

スキーム 2

【化 7 0】



M = CH₂, O Q = C-H, N, C-F Z = C-H, N

Y¹ = Br, Cl Y² = H, OCH₃ Y³ = CH₃, *t*-Bu Y⁴ = H, CH₃

30

【 0 2 8 0】

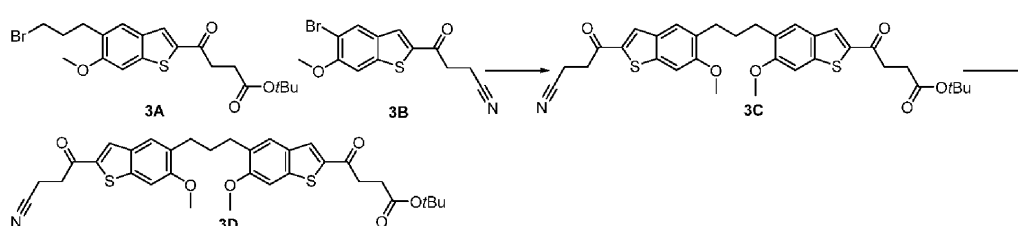
方法 3

ベンゾチオフェン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 3 において詳述されている。アルキルブロミドベンゾチオフェン 3 A と臭化アリール 3 B のクロスカップリングによって、エステルニトリル二量体 3 C が生成される。水性水酸化ナトリウムを用いる加水分解に付して、二量体 3 D が生成される。

【 0 2 8 1】

スキーム 3

【化 7 1】



【 0 2 8 2】

50

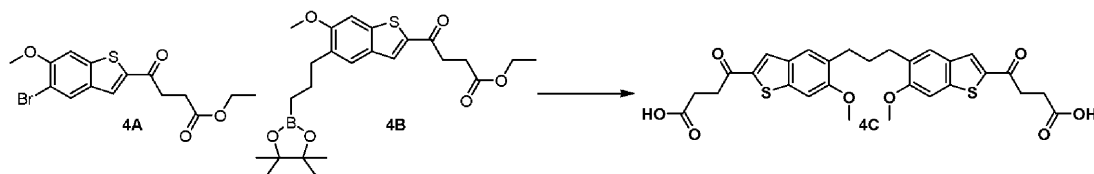
方法 4

ベンゾチオフェン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 4 において詳述されている。パラジウム触媒の存在下における臭化アリール 4 a とアルキルボロン酸エステル 4 B のアルキルスズキ反応に続いて、該エステルを加水分解することによって、二量体 4 C が生成される。

【0283】

スキーム 4

【化 7 2】



10

【0284】

方法 5

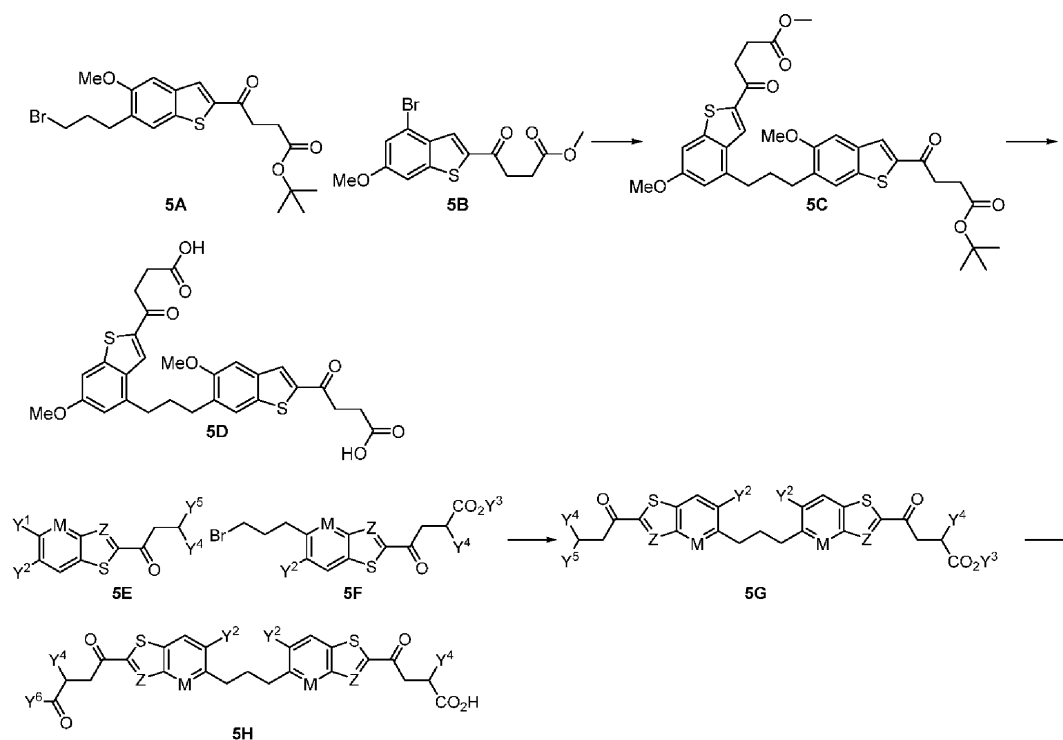
ベンゾチオフェン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 5 において詳述されている。アルキルブロミドベンゾチオフェン 5 A と臭化アリール 5 B のクロスカップリングによって、二量体 5 C が生成される。加水分解に付して、二量体 5 D が生成される。同様に、ハロゲン化アリール 5 E を臭化アルキル 5 F とカップリングさせて、中間体 5 G を製造することができる。加水分解に付して、酸 5 H が生成される。

20

【0285】

スキーム 5

【化 7 3】



30

40

M = C-H, N Z = C-H, N Y¹ = Br, Cl Y² = CH₃, OCH₃

Y³ = CH₃, *t*-Bu Y⁴ = H, CH₃ Y⁵ = CO₂CH₃, CO₂*t*-Bu, CN Y⁶ = NH₂, OH

【0286】

方法 6

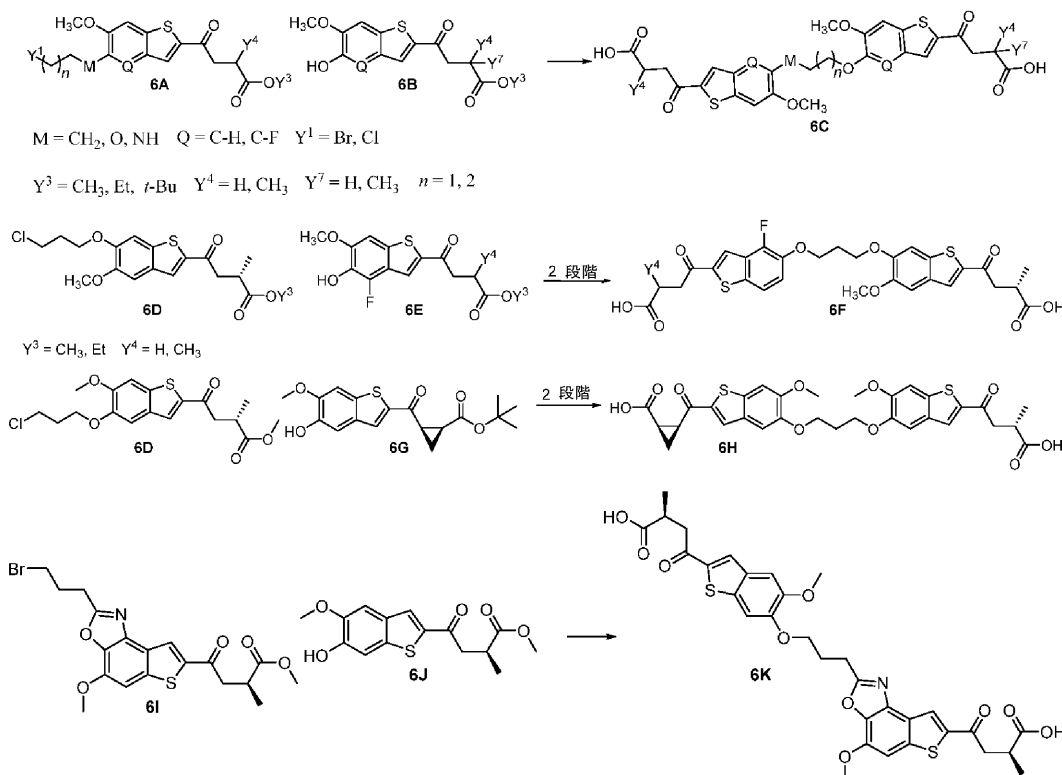
50

ベンゾチオフェン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 6 において詳述されている。その反応順序は、ハロゲン化アルキル 6 A で開始する。そのハライドを塩基性条件下で適切に置換されているフェノール 6 B で置き換え、その後、加水分解に付して、二量体 6 C が生成される。同様に、塩化アルキル 6 D を、塩基性条件下でフェノール 6 E で置き換えることができ、二酸に変換させた後、6 F を生成させることができる。さらにまた、フェノール 6 G を用いて塩化アルキル 6 D を置き換え、二酸に変換させた後、所望の 6 H を生成させることもできる。最後に、臭化アルキル 6 I をフェノール 6 J で置き換え、二酸に変換させた後、6 K を生成させることができる。

【0287】

スキーム 6

【化 7 4】



【0288】

方法 7

ベンゾチオフェン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 7 において詳述されている。その反応順序は、第 1 級アルコール 7 A とフェノール 7 B の間のミツノブ反応で開始して、得られたジエステルを加水分解した後、7 C が生成される。あるいは、フェノール 7 D をミツノブ条件下でアルコール 7 E と反応させることができる。次に鹸化に付して、二酸 7 F が生成される。さらにまた、フェノール 7 G を 7 H とのミツノブ反応に使用して、ジエステルを二酸に変換させた後、7 I を生成させることも可能である。

【0289】

同様に、ビスフェノールベンゾチオフェン 7 J と適切に置換されているジオール (7 K) をミツノブ条件に付して、7 L と 7 M の混合物を生成させることができる。加水分解に付して、二酸 7 N と 7 O の混合物が生成される。

【0290】

スキーム 7

10

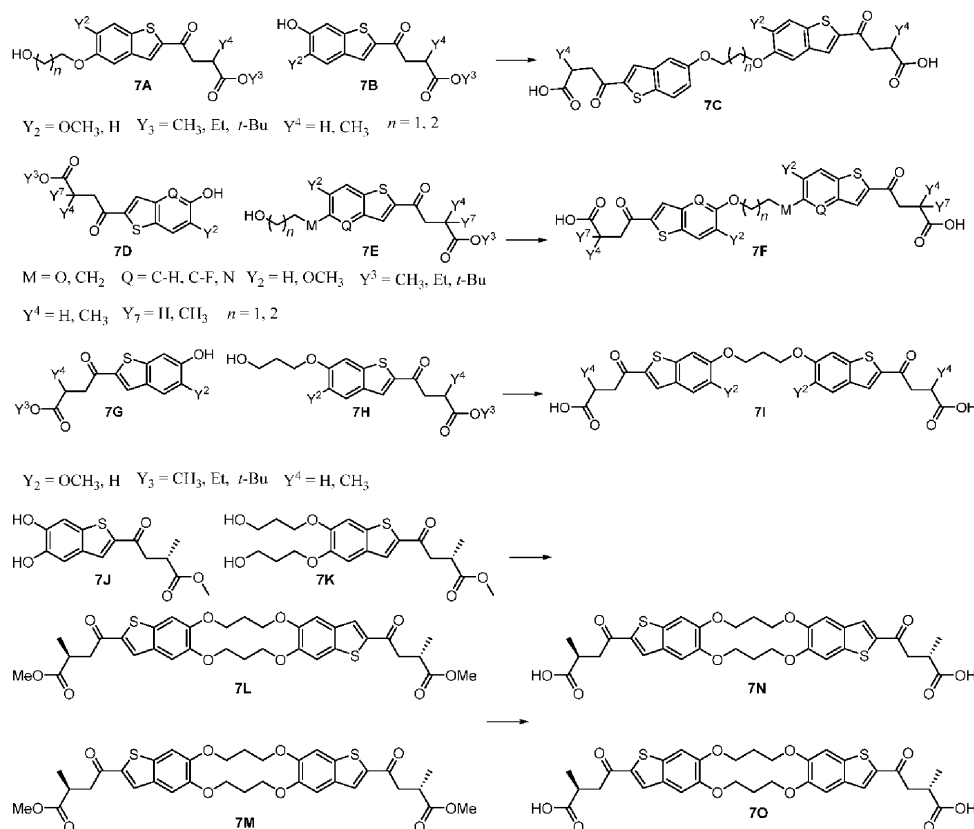
20

30

40

50

【化 7 5】



10

20

【 0 2 9 1】

方法 8

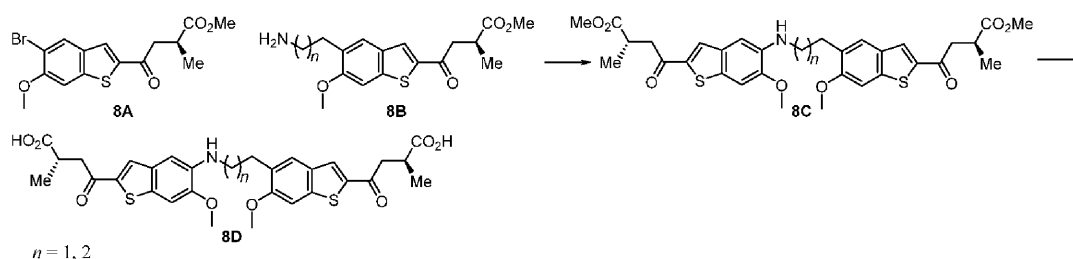
ベンゾチオフエン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 8 において詳述されている。その反応順序は、適切に置換されている臭化アリール 8 A で開始する。パラジウム触媒の存在下でアルキルアミン 8 B と反応させて、アルキルアミノ二量体ジエステル 8 C が生成される。加水分解に付して、所望の二酸 8 D が生成される。

30

【 0 2 9 2】

スキーム 8

【化 7 6】



40

【 0 2 9 3】

方法 9

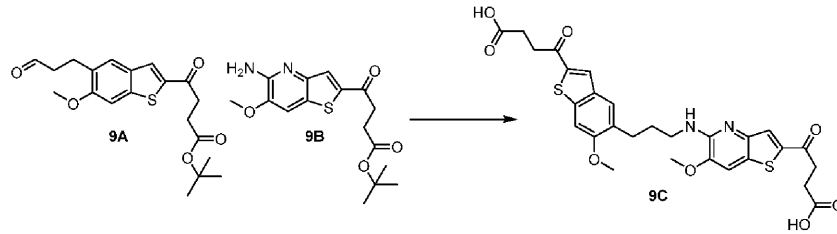
ベンゾチオフエン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 9 において詳述されている。その反応順序は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下におけるアルデヒド 9 A とアミノアザベンゾチオフエン 9 B の間の還元的アミノ化で開始する。その粗製混合物に TFA を添加して、所望の二酸 9 C が生成される。

【 0 2 9 4】

スキーム 9

50

【化 7 7】



【 0 2 9 5 】

10

方法 1 0

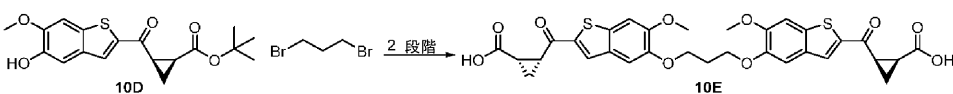
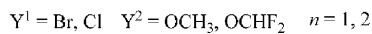
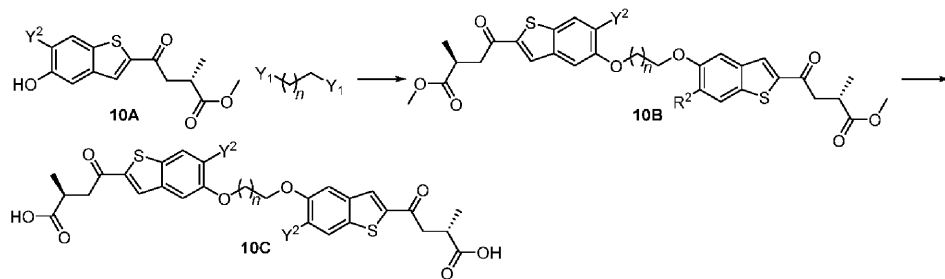
ベンゾチオフエン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 1 0 において詳述されている。その反応順序は、適切に置換されているフェノール性ベンゾチオフエン 1 0 A を用いたアルキルジハライドのビスーアルキル化で開始して、二量体ジエステル 1 0 B が生成される。加水分解に付して、所望の二酸 1 0 C が生成される。同様にして、ジハライドを 1 0 D を用いてビスーアルキル化して、ジエステルを二酸に変換させた後、二酸 1 0 E を生成させることができる。

【 0 2 9 6 】

スキーム 1 0

【化 7 8】

20



30

【 0 2 9 7 】

方法 1 1

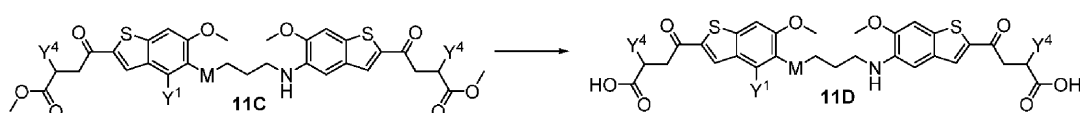
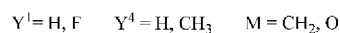
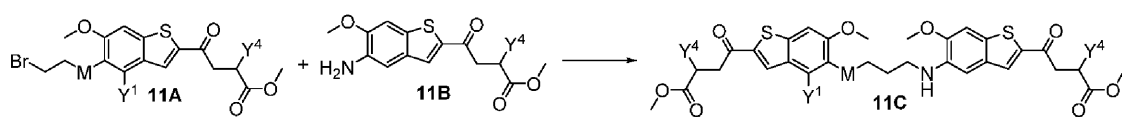
ベンゾチオフエン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 1 1 において詳述されている。その反応順序は、臭化アルキル 1 1 A を用いるアニリン 1 1 B のアルキル化で開始して、1 1 C が生成される。そのジエステルを加水分解して、1 1 D が生成される。

【 0 2 9 8 】

スキーム 1 1

【化 7 9】

40



50

【 0 2 9 9 】

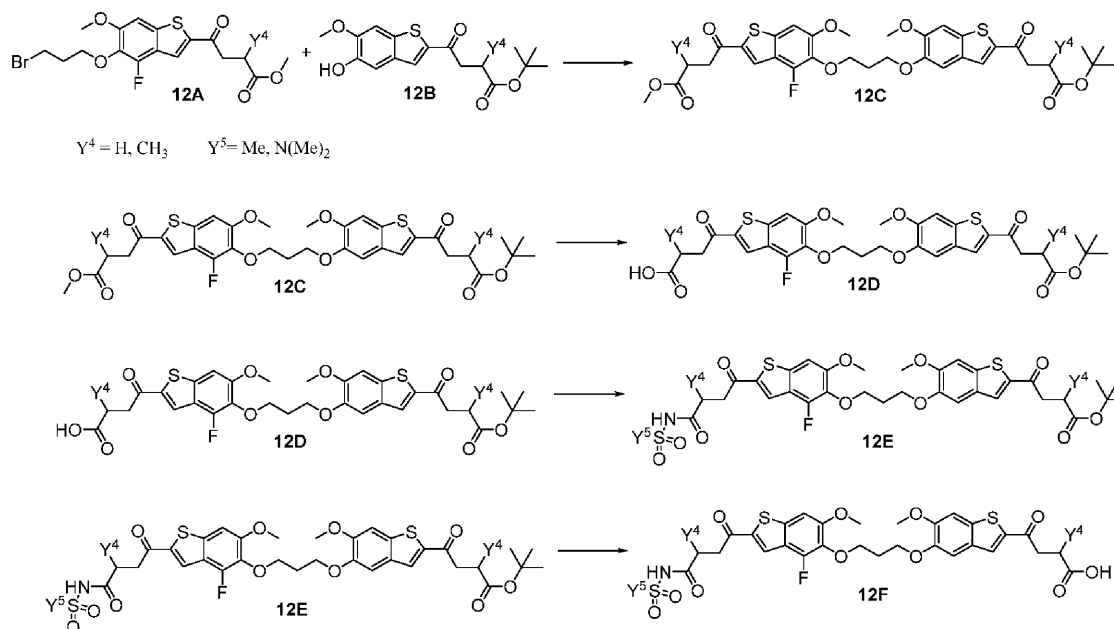
方法 1 2

ベンゾチオフェン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 1 2 において詳述されている。その反応順序は、臭化アルキル 1 2 A を用いるフェノール 1 2 B のアルキル化で開始して、1 2 C が生成される。塩基が介在する選択的加水分解に付して、一酸 1 2 D が生成される。1 2 D をスルホンアミド又はスルファミドとカップリングさせて、1 2 E が生成される。酸が介在する加水分解に付して、1 2 F が生成される。

【 0 3 0 0 】

スキーム 1 2

【化 8 0】



【 0 3 0 1 】

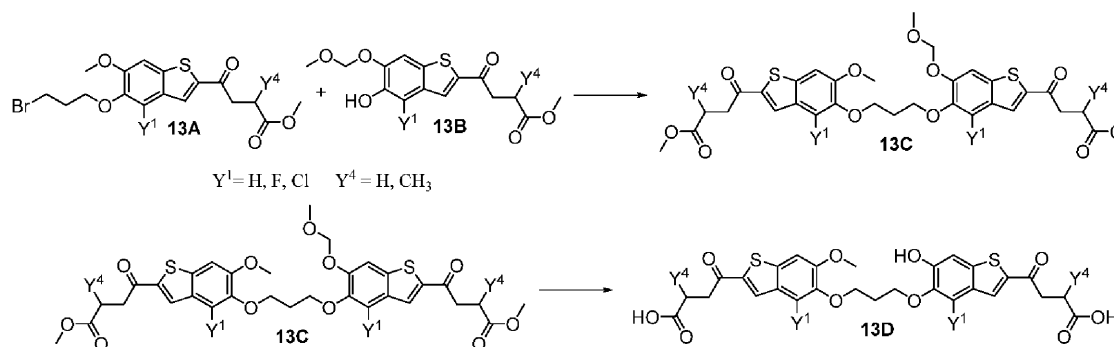
方法 1 3

ベンゾチオフェン二量体及びその薬学的に許容される塩を調製するための別の方法が、スキーム 1 3 において詳述されている。その反応順序は、臭化アルキル 1 3 A を用いるフェノール 1 3 B のアルキル化で開始して、1 3 C が生成される。このジエステルを加水分解に付し、その後、そのメトキシメチルアセタール (MOM) で保護されたフェノールを酸が介在する脱保護に付して、1 3 D が生成される。

【 0 3 0 2 】

スキーム 1 3

【化 8 1】



【 0 3 0 3 】

使用方法

治療用途を有する本明細書中に記載されている化合物、例えば、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物、実施例 1～実施例 190 の化合物、及び、前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩は、免疫応答を誘発させる、S T I N G 依存性サイトカイン産生を誘発させる及び／又は抗腫瘍活性を誘発させるために、患者に投与することができる。用語「投与」及びその変形表現（例えば、化合物を「投与すること」）は、治療の必要がある個体に該化合物を提供することを意味する。化合物を 1 種類以上のさらなる活性薬剤（例えば、H C V 感染の治療に有用な抗ウィルス剤又は癌の治療のための抗腫瘍剤）と組み合わせて提供する場合、「投与」及びその変形表現は、それぞれ、その化合物又は塩と別の薬剤の同時的及び逐次的な提供を包含するものと理解される。

10

【0304】

本明細書中で開示されている化合物は、S T I N G アゴニストであり得る。これらの化合物は、細胞増殖性疾患（これに限定されるものではない）を包含する疾患又は障害の治療において有用であり得る。細胞増殖性疾患としては、限定するものではないが、癌、良性乳頭腫症、妊娠性絨毛性疾患、及び、良性腫瘍性疾患、例えば、皮膚乳頭腫（いぼ）及び性器乳頭腫を含む。

【0305】

具体的な実施形態では、治療されるべき疾患又は障害は、細胞増殖性疾患である。特定の実施形態では、細胞増殖性疾患は癌である。特定の実施形態では、癌は、脳及び脊髄の癌、頭頸部の癌、白血病及び血液の癌、皮膚癌、生殖器系の癌、消化管系の癌、肝臓及び胆管の癌、腎臓及び膀胱の癌、骨の癌、肺癌、悪性中皮腫、肉腫、リンパ腫、腺癌、甲状腺癌、心臓腫瘍、胚細胞腫瘍、悪性神経内分泌（カルチノイド）腫瘍、正中線癌、及び原発未知の癌（即ち、転移癌が認められるが、元の癌部位が不明である癌）から選択される。特定の実施形態では、癌は、成人患者に存在し；別の実施形態では、癌は、小児患者に存在する。特定の実施形態では、癌は、A I D S 関連のものである。

20

【0306】

具体的な実施形態では、癌は、脳及び脊髄の癌から選択される。特定の実施形態では、癌は、未分化星状細胞腫、神経膠芽腫、星細胞腫及び鼻腔神経芽細胞腫（嗅神経芽腫とも称される）からなる群から選択される。特定の実施形態では、脳の癌は、星状細胞腫瘍（例として毛様細胞性星状細胞腫、上衣下巨細胞星状細胞腫、広汎性星状細胞腫、多形性黄色星状膠細胞腫、退形成性星状細胞腫、星状細胞腫、巨細胞神経膠芽腫、神経膠芽腫、二次性神経膠芽腫、原発性成人神経膠芽腫及び原発性小児神経膠芽腫）；乏突起膠細胞腫瘍（例として乏突起膠細胞腫及び退形成性乏突起膠細胞腫）；乏突起星細胞腫瘍（例として乏突起星細胞腫及び退形成性乏突起星細胞腫）；上衣腫（例として粘液乳頭状上衣腫及び退形成性上衣腫）；髓芽腫；原始神経外胚葉性腫瘍、シュワン腫、髄膜腫、非定型髄膜腫、退形成性髄膜腫、脳下垂体腺腫、脳幹グリオーマ、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性グリオーマ、視覚伝導路及び視床下部膠腫、及び原発性中枢神経系リンパ腫からなる群から選択される。これら実施形態の具体的な例において、脳癌は、神経膠腫、多形神経膠芽腫、傍神経節腫又はテント上（s u p r a n t e n t o r i a l）原始神経外胚葉性腫瘍（s P N E T）からなる群から選択される。

30

【0307】

具体的な実施形態では、癌は、頭頸部の癌、例えば上咽頭癌、鼻腔及び副鼻腔癌、下咽頭癌、口腔癌（例えば、扁平上皮癌、リンパ腫、及び肉腫）、口唇癌、口咽頭癌、唾液腺腫瘍、喉頭の癌（例えば、喉頭扁平上皮癌、横紋筋肉腫）、及び、眼の癌又は眼癌から選択される。特定の実施形態では、眼癌は、眼内メラノーマ及び網膜芽細胞腫からなる群から選択される。

40

【0308】

具体的な実施形態では、癌は、白血病及び血液の癌から選択される。特定の実施形態で

50

は、癌は、骨髄増殖性腫瘍、骨髄異形成症候群、脊髄形成異常／骨髄増殖性腫瘍、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄増殖性新生物（MPN）、post-MPNAML、post-MDSAML、del（5q）を伴う高リスクMDS又はAML、急性転化期慢性骨髄性白血病、血管免疫芽細胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、ランゲルハンス細胞組織球増加症、ヘアリー細胞白血病、及び形質細胞腫、例えば形質細胞腫及び多発性骨髄腫からなる群から選択される。本明細書中で言及されている白血病は、急性又は慢性であり得る。

【0309】

具体的な実施形態では、癌は、皮膚癌から選択される。特定の実施形態では、皮膚癌は、メラノーマ、扁平上皮癌及び基底細胞癌からなる群から選択される。

10

【0310】

具体的な実施形態では、癌は、生殖器系の癌から選択される。特定の実施形態では、癌は、乳癌、子宮頸癌、膣癌、卵巣癌、前立腺癌、陰茎癌及び精巣癌からなる群から選択される。これらの実施形態の具体的な例において、癌は、腺管癌及び葉状腫瘍からなる群から選択される乳癌である。これらの実施形態の具体的な例において、前記乳癌は、男性乳癌又は女性乳癌であり得る。これらの実施形態の具体的な例において、癌は、扁平上皮癌及び腺癌からなる群から選択される子宮頸癌である。これらの実施形態の具体的な例において、癌は、上皮癌からなる群から選択される卵巣癌である。

【0311】

具体的な実施形態では、癌は、消化管系の癌から選択される。特定の実施形態では、癌は、食道癌、胃の癌（胃癌とも称される）、消化管カルチノイド腫瘍、膵臓癌、胆嚢癌、結腸直腸癌及び肛門癌からなる群から選択される。これらの実施形態の例では、癌は、食道扁平上皮癌、食道腺癌、胃腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胃リンパ腫、消化管リンパ腫、膵臓の充実性偽乳頭腫瘍、膵芽腫、島細胞腫瘍、腺房細胞癌及び導管腺癌などの膵臓癌種、胆嚢腺癌、結腸直腸腺癌及び肛門扁平上皮癌からなる群から選択される。

20

【0312】

具体的な実施形態では、癌は、肝臓及び胆管の癌から選択される。特定の実施形態では、癌は、肝臓癌（肝細胞癌とも称される）である。特定の実施形態では、癌は、胆管癌（胆管癌とも称される）であり；これらの実施形態の例では、胆管癌は、肝内胆管癌及び肝外胆管癌からなる群から選択される。

30

【0313】

具体的な実施形態では、癌は、腎臓及び膀胱の癌から選択される。特定の実施形態では、癌は、腎細胞癌、ウィルムス腫瘍及び移行細胞癌からなる群から選択される腎臓癌である。特定の実施形態では、癌は、尿路上皮癌（移行細胞癌）、扁平上皮癌及び腺癌からなる群から選択される膀胱癌である。

【0314】

具体的な実施形態では、癌は、骨癌から選択される。特定の実施形態では、前記骨癌は、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、ユーイング肉腫、索腫（脊髄に沿った骨の癌）からなる群から選択される。

40

【0315】

具体的な実施形態では、癌は、肺癌から選択される。特定の実施形態では、前記肺癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、気管支腫瘍及び胸膜肺芽腫からなる群から選択される。

【0316】

具体的な実施形態では、癌は、悪性中皮腫から選択される。特定の実施形態では、癌は、上皮型中皮腫及び肉腫様癌（sarcomatoids）からなる群から選択される。

【0317】

具体的な実施形態では、癌は、肉腫から選択される。特定の実施形態では、前記肉腫は、中央軟骨肉腫、中央及び骨膜性軟骨種、線維肉腫、腱鞘の明細胞肉腫及びカボジ肉腫からなる群から選択される。

50

【0318】

具体的な実施形態では、癌は、リンパ腫から選択される。特定の実施形態では、癌は、ホジキンリンパ腫（例えば、リードスタンバーグ細胞）、非ホジキンリンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、菌状息肉腫、セザリー症候群、原発性中枢神経系リンパ腫）、皮膚T細胞性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫からなる群から選択される。

【0319】

具体的な実施形態では、癌は、腺癌から選択される。特定の実施形態では、癌は、副腎皮質癌（副腎皮質癌又は副腎皮質細胞癌とも称される）、褐色細胞腫、傍神経節腫、下垂体部腫瘍、胸腺腫及び胸腺癌からなる群から選択される。

10

【0320】

具体的な実施形態では、癌は、甲状腺癌から選択される。特定の実施形態では、前記甲状腺癌は、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌及び濾胞性甲状腺癌からなる群から選択される。

【0321】

具体的な実施形態では、癌は、胚細胞腫瘍から選択される。特定の実施形態では、癌は、悪性頭蓋外胚細胞腫瘍及び悪性性腺外胚細胞腫瘍からなる群から選択される。これらの実施形態の具体的な例では、前記悪性性腺外胚細胞腫瘍は、非セミノーマ及びセミノーマからなる群から選択される。

【0322】

具体的な実施形態では、癌は、心臓腫瘍から選択される。特定の実施形態では、前記心臓腫瘍は、悪性奇形腫、リンパ腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、軟骨肉腫、乳児線維肉腫及び滑膜肉腫からなる群から選択される。

20

【0323】

具体的な実施形態では、前記細胞増殖性疾患は、良性乳頭腫症、良性腫瘍性疾患及び妊娠性絨毛性疾患から選択される。特定の実施形態では、前記良性腫瘍性疾患は、皮膚乳頭腫（いぼ）及び性器乳頭腫から選択される。特定の実施形態では、前記妊娠性絨毛性疾患は、胞状奇胎、及び妊娠性絨毛性腫瘍（例えば、侵入奇胎、絨毛腫、胎盤部トロホプラスト腫瘍及び類上皮性トロホプラスト腫瘍）からなる群から選択される。

【0324】

本明細書中で使用される場合、用語「治療」及び「治療すること」は、本明細書に記載されている疾患又は障害の進行の緩徐化、中断、阻止、制御又は停止であり得る全てのプロセスを示す。この用語は、あらゆる疾患又は障害の症候の完全な除去を示すとは限らない。

30

【0325】

用語「化合物の投与」及び又は化合物「を投与すること」は、本明細書中に記載されている化合物又はその薬学的に許容される塩及び前述の組成物を患者に提供することを包含するものと理解されるべきである。

【0326】

患者に投与される化合物の量は、患者において免疫応答を誘発する及び／又はSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発するのに十分な量である。一実施形態では、化合物の量は、「有効量」又は「治療的有效量」であることができ、それによって、対象化合物は、研究者、獣医、医師又は他の臨床関係者が求める組織、系、動物又はヒトのそれぞれ生理的又は医学的（即ち、治療目的の）応答を誘発する量で投与される。有効量は、化合物の投与に関連する毒性及び安全性の考慮を必ずしも包含しない。

40

【0327】

化合物の有効量は、選択される特定の化合物（例えば、化合物の効力、有効性及び／又は半減期を考慮して）；選択される投与経路；治療される症状；治療される症状の重度；治療される患者の年齢、サイズ、体重及び健康状態；治療される患者の病歴；治療の期間；同時治療の性質；所望の治療効果；並びに、同様の要因に応じて変わり、当業者が通常のように決定することができる。

50

【0328】

本明細書中で開示されている化合物は、経口投与及び非経口投与を含む任意の適切な経路により投与され得る。非経口投与は、代表的には注射又は点滴によるものであり、静脈、筋肉及び皮下への注射又は注入を含む。

【0329】

本明細書中で開示されている化合物は、単回で投与され得るか、又は、多数の用量が所定の期間内に各種時間間隔で投与される投与計画に従って投与され得る。例えば、用量は、1日あたり1回、2回、3回又は4回投与され得る。用量は、所望の治療効果が達せられるまで又は所望の治療効果を維持するため制限なく投与され得る。本明細書中で開示されている化合物に適した投与計画は、化合物の薬物動態特性、例えば、吸収、分布及び半減期によって決まり、当業者が決定することができる。加えて、本明細書中で開示されている化合物についての、そのような投与計画が行われる期間を含めた適切な投与計画は、治療される疾患又は症状、疾患又は症状の重度、治療される患者の年齢及び健康状態、治療される患者の病歴、同時治療の性質、所望の治療効果並びに当業者の知識及び専門性の範囲内の同様の要因によって決まる。その投与計画に対する個々の患者の応答を考慮して又は個々の患者のニーズ変化に応じて経時的に、適切な投与計画を調節する必要があることをそのような当業者はさらに理解するであろう。代表的な1日投薬量は、選択される特定の投与経路に応じて変動し得る。

10

【0330】

本開示の一実施形態は、治療的有效量の一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物及び前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩を、治療を必要とする患者に投与することを含む、細胞増殖性疾患の治療方法を提供する。実施形態では、治療される疾患又は障害は、細胞増殖性疾患である。これらの実施形態の態様において、前記細胞増殖性疾患は、癌である。これら実施形態のさらなる態様において、癌は、脳及び脊髄の癌、頭頸部の癌、白血病及び血液の癌、皮膚癌、生殖器系の癌、消化管系の癌、肝臓及び胆管の癌、腎臓及び膀胱の癌、骨癌、肺癌、悪性中皮腫、肉腫、リンパ腫、腺癌、甲状腺癌、心臓腫瘍、胚細胞腫瘍、悪性神経内分泌（カルチノイド）腫瘍、正中線癌及び原発不明の癌から選択される。

20

【0331】

一実施形態では、本明細書中で開示されているのは、一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩の、治療における使用である。その化合物は、有効量の化合物をそのような阻害の必要がある患者（例えば、哺乳動物）に投与することを含む、前記患者において免疫応答を誘発させる及び／又はSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させる方法において有用であり得る。

30

【0332】

一実施形態では、本明細書中で開示されているのは、免疫応答を誘発させる及び／又はSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させるための可能な治療において使用するための、一般式（I）で表される少なくとも一種の化合物、一般式（II）で表される少なくとも一種の化合物、一般式（III）で表される少なくとも一種の化合物、一般式（IV）で表される少なくとも一種の化合物、一般式（V）で表される少なくとも一種の化合物、一般式（VI）で表される少なくとも一種の化合物又は前記で記載した化合物の少なくとも一種の薬学的に許容される塩を含む医薬組成物である。

40

【0333】

本明細書中で開示されている一実施形態は、免疫応答を誘発させる及び／又はSTING依存性I型インターフェロン産生を誘発させるための薬剤の製造における、一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）

50

）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩の使用である。実施形態では、治療される疾患又は障害は、細胞増殖性疾患である。これらの実施形態の態様において、前記細胞増殖性疾患は、癌である。これら実施形態のさらなる態様において、癌は、脳及び脊髄の癌、頭頸部の癌、白血病及び血液の癌、皮膚癌、生殖器系の癌、消化管系の癌、肝臓及び胆管の癌、腎臓及び膀胱の癌、骨癌、肺癌、悪性中皮腫、肉腫、リンパ腫、腺癌、甲状腺癌、心臓腫瘍、胚細胞腫瘍、悪性神経内分泌（カルチノイド）腫瘍、正中線癌及び原発不明の癌から選択される。

【0334】

組成物

本明細書中で使用される用語「組成物」は、指定された化合物を指定量の含む投与形態、及び、指定された化合物の指定量の組み合わせから直接的又は間接的に生じる任意の投与形態を包含することが意図される。そのような用語は、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩及び1種類以上の薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む投与形態を包含することが意図されている。従って、本開示の組成物は、本開示の化合物及び1種類以上の薬学的に許容される担体又は賦形剤を混合させることにより製造される任意の組成物を包含する。「薬学的に許容される」は、当該担体又は賦形剤が、本明細書中で開示されている化合物及び該組成物の他の成分と適合性があることを意味する。

【0335】

免疫応答を誘発させる及び／又はS T I N G依存性Ⅰ型インターフェロン産生を誘発させる目的のため、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩は、活性薬剤とその剤の作用部位との接触を生み出す手段により投与することができる。該化合物は、個々の治療剤として、又は、治療剤と組み合わせて、医薬と合わせた使用のために利用可能な慣習的な手段により投与することができる。当該化合物は、単独で投与することもできるが、典型的には、選択される投与経路及び標準的な薬務に基づいて選択される医薬担体と共に投与することができる。

【0336】

一実施形態では、本明細書中で開示されているのは、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と、1種類以上の薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む組成物である。該組成物は、バルク形態で調製及び包装されることができ、ここでは、治療上有効量の本開示の化合物を取り出し、次いで、例えば粉末又はシロップと共に患者に与えることができる。あるいは、当該組成物は、単位投与形態に調製及び包装されることができ、ここでは、各々の物理的に分離した単位は、治療上有効量の一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩を含む。

【0337】

本明細書中で開示されている化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤（類）は、典型的には、所望の投与経路による患者への投与に適合させた投与形態に製剤される。例えば、投与形態としては、（1）経口投与に適合させた投与形態、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、粉剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、溶液剤、エマルション剤、サシェ剤及びカシェ剤；及び、（2）非経口投与に適合させた投与形態、例えば、滅菌溶液剤、懸濁液剤及び再生用粉剤、を含む。適切な薬学的に許容

される担体又は賦形剤は、選択される特定の投与形態に応じて変わる。加えて、適切な薬学的に許容される担体又は賦形剤は、組成物中で作用し得る特定の機能により選ばれ得る。例えば、特定の薬学的に許容される担体又は賦形剤は、均一な投与形態の生産を容易にする能力により選ぶことができる。特定の薬学的に許容される担体又は賦形剤は、安定な投与形態の生産を容易にする能力により選ぶことができる。特定の薬学的に許容される担体又は賦形剤は、患者に投与された際の身体の一つの臓器又は部分から身体の別の臓器又は別の部分への本明細書中で開示されている化合物の送達又は輸送を容易にする能力により選ぶことができる。特定の薬学的に許容される担体又は賦形剤は、患者コンプライアンスを高める能力によって選ぶことができる。

【0338】

適切な薬学的に許容される賦形剤としては、以下のタイプの賦形剤を含む：希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増量剤、滑沢剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁剤、乳化剤、甘味料、香味剤、香味マスキング剤、着色料、凝固防止剤、保水剤（heme ctant）、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存料、安定剤、界面活性剤及び緩衝剤。

【0339】

当業者は、本開示の組成物における使用のために適切な量の適切な薬学的に許容される担体及び賦形剤を選ぶ上での、当該技術分野における知識及び技能を有する。加えて、当業者に利用可能な多数のリソースがあり、これらは薬学的に許容される担体及び賦形剤を記載していて、適切な薬学的に許容される担体及び賦形剤の選択において有用であり得る。その例としては、「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Company)」、「THE HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ADDITIVES (Gower Publishing Limited)」及び「THE HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)」を含む。

【0340】

本開示の組成物は、当業者に既知の技術及び方法を用いて調製する。当該技術分野において一般に用いられるいくつかの方法は、「REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Company)」に記載されている。

【0341】

一実施形態では、本開示は、治療有効量の一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩及び希釈剤又は増量剤を含む固形経口製剤（例えば、錠剤又はカプセル）を対象にする。適切な希釈剤及び増量剤としては、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン及びアルファ化デンプン）、セルロース及びその誘導体（例えば、微結晶性セルロース）、硫酸カルシウム及びリン酸水素カルシウムを含む。固形経口製剤は、さらに結合剤を含み得る。適切な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン及びアルファ化デンプン）、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカント、グアーガム、ポビドン並びにセルロース及びその誘導体（例えば、微結晶性セルロースを含む。固形経口製剤は、さらに崩壊剤を含み得る。適切な崩壊剤としては、クロスボビドン、グリコール酸デンプンナトリウム、クロスカメロース、アルギン酸及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを含む。固形経口製剤は、さらに滑沢剤を含み得る。適切な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びタルクを含む。

【0342】

適切な場合には、経口投与のための用量単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。該組成物は、さらにまた、例えば、ポリマー、ワックスなどの中で粒子状材料をコーティングする又はこれらに埋め込むことによって、放出を延長する又は持続させるように調製することもできる。

【0343】

本明細書中で開示されている化合物は、さらにまた、標的化可能な薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングさせることができる。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンを挙げることができる。さらに、本開示の化合物は、薬物の制御放出の達成において有用なクラスを生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアンアクリレート、及び、ヒドロゲルの架橋ブロックコポリマー又は両親媒性ブロックコポリマーなどと、カップリングさせることができる。

【0344】

一実施形態では、本開示は、液体経口製剤を対象とする。溶液剤、シロップ剤及びエリキシル剤のような経口液体は、所定の量が所定量の本明細書に開示されている化合物又はその薬学的に許容される塩を含有するように、投与単位形態に調製することができる。シロップ剤は、本開示の化合物を適切に風味を付けた水溶液中に溶解させることによって調製することができる；エリキシル剤は、無毒性のアルコール性ビヒクルを用いて調製する。懸濁液剤は、本明細書中で開示されている化合物を無毒性のビヒクルの中に分散させることによって製剤することができる。可溶化剤及び乳化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビトールエーテル、保存料、香味添加剤、例えば、ペパーミントオイル若しくは他の天然甘味料又はサッカリン若しくは他の人工甘味料なども加えることができる。

【0345】

一実施形態では、本開示は、非経口投与のための組成物を対象とする。非経口投与に適合させた組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び、製剤を意図された患者の血液と等張にする溶質を含有し得る、水性及び非水性の滅菌注射液；並びに、懸濁化剤及び増粘剤を含有し得る水性及び非水性の滅菌懸濁液を含む。該組成物は、単一用量又は複数用量の容器（例えば、密閉されたアンプル及びバイアル）の中に存在させることができ、そして、使用直前に滅菌液体担体（例えば、注射用水）の添加のみを必要とする冷凍乾燥（freeze-dried）（凍結乾燥（lyophilized））状態で保存することができる。即時注射液及び懸濁液は、滅菌粉末、粒剤及び錠剤から調製することができる。

【0346】

組み合わせ

一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物及び／又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩は、1種類以上の付加的な活性薬剤と組み合わせで投与することができる。実施形態では、一般式（I）で表される1種類以上の化合物、一般式（II）で表される1種類以上の化合物、一般式（III）で表される1種類以上の化合物、一般式（IV）で表される1種類以上の化合物、一般式（V）で表される1種類以上の化合物、一般式（VI）で表される1種類以上の化合物又は前記で記載した化合物の1種類以上の薬学的に許容される塩と1種類以上の付加的な活性薬剤は、共投与することができる。前記付加的な活性薬剤（類）は、一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と一緒に単一投与形態で投与ことができ、又は、前記付加的な活性薬剤（類）は

、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩を含む投与形態とは分離した投与形態（類）で投与することもできる。

【0347】

前記付加的な活性薬剤は、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0348】

前記別の活性薬剤（類）は、S T I N Gアゴニスト化合物、抗ウィルス化合物、抗原、アジュバント、抗癌剤、C T L A - 4、L A G - 3及びP D - 1経路のアンタゴニスト、脂質、リポソーム、ペプチド、細胞傷害剤、化学療法剤、免疫調節性細胞株、チェックポイント阻害剤、血管内皮増殖因子（V E G F）受容体阻害剤、トポイソメラーゼⅡ阻害剤、スムーズン（s m o o t h e n）阻害剤、アルキル化剤、抗腫瘍抗生物質、代謝拮抗剤、レチノイド及び免疫調節剤（これは、限定するものではないが、抗癌ワクチンを包含する）からなる群から選択される1種類以上の活性薬剤であり得る。そのような付加的な活性薬剤（類）は、薬学的に許容される塩として提供することができることは理解される。上記の付加的な活性薬剤の説明は重複し得ることは理解される。さらにまた、治療の組み合わせが最適化されることも理解され、そして、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩及び1種類以上の付加的な活性薬剤の使用のための最良の組み合わせが個々の患者のニーズに基づいて決定されることは理解される。

【0349】

本明細書中で開示されている化合物は、1種類以上の他の活性薬剤と組み合わせて用いることができ、ここで、該活性薬剤としては、限定するものではないが、特定の疾患又は症状（例えば、細胞増殖性疾患）の予防、治療、制御、寛解又はリスク低減において用いられる他の抗癌剤を含む。一実施形態では、本明細書中で開示されている化合物は、本明細書中で開示されている化合物が有用な特定の疾患又は症状の予防、治療、制御、寛解又はリスク低減における使用のための1種類以上の他の抗癌剤と組み合わされる。そのような他の活性薬剤は、その活性薬剤に関して通常用いられる経路及び量で、本開示の化合物と同時に又は順次に、投与することができる。

【0350】

本明細書中で開示されている化合物が1種類以上の他の活性薬剤と同時に用いられる場合、本明細書中で開示されている化合物に加えてそのような他の活性薬剤を含有する組成物が意図される。従って、本開示の組成物は、本明細書中で開示されている化合物に加えて1種類以上の他の活性成分も含有する組成物を包含する。本明細書中で開示されている化合物は、1種類以上の他の活性薬剤と同時に、又は、前若しくは後に投与することができる。本明細書中で開示されている化合物は、同一又は異なる投与経路によって、別々に投与することができるか、又は、他の活性薬剤（類）と同じ医薬組成物中で一緒に投与することができる。

【0351】

組み合わせとして提供される製品は、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と1種類以上の他の活性薬剤を同じ医薬組成物中に一緒に含む組成物を包含し得るか、又は、一般式（Ⅰ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物、一般式（ⅠⅤ）で表される化合物、一般式（Ⅴ）で表される化合物、一般式（ⅤⅠ）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と1種類以上の他の活性薬剤含有組成物を、別々の形態で、例えば、キットの形態で、又は、同時若しくは別々の投薬スケジュールで別々に投与で

きるように設計された任意の形態で含む組成物を包含し得る。

【0352】

第2の活性薬剤に対する一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩の重量比は変えることができ、そして、それは、各薬剤の治療有効用量に依存する。一般に、各々の治療上有効な用量が用いられる。本明細書中で開示されている化合物と他の活性薬剤の組み合わせは、一般に、前述の範囲内にあるが、各々の場合において、各活性薬剤の治療上有効な用量が用いられるべきである。そのような組み合わせにおいて、本明細書中で開示されている化合物と他の活性薬剤は、別々に投与することができるか、又は、合わせて投与することができる。加えて、一方の要素の投与は、他方の剤(類)の投与の前、同時又は後であり得る。

10

【0353】

一実施形態では、本開示は、治療において同時、別々又は順次に使用するための組み合わせ調製物としての、一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と少なくとも1種類の他の活性薬剤を含む組成物を提供する。一実施形態では、治療は、癌のような細胞増殖性疾患の治療である。

【0354】

一実施形態では、本開示は、キットを提供し、ここで、該キットは、2以上の別々の医薬組成物を含み、その医薬組成物のうちの少なくとも1は、一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、キットは、前記組成物を別々に保持する手段、例えば、容器、分割されたボトル又は分割されたホイルパックを含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などのパッケージングに典型的に用いられるブリスターパックである。

20

【0355】

本開示のキットは、異なる投与形態(例えば、経口及び非経口の投与形態)の投与のために、別々の組成物の異なる投与間隔での投与のために、又は、別々の組成物の互いに対する用量設定のために用いることができる。服薬順守を支援するため、本開示のキットは、典型的には投与のための指示書を含む。

30

【0356】

本明細書中で開示されているのは、細胞増殖性疾患を治療するための一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩の使用であって、ここで、当該医薬は別の活性薬剤と一緒に投与されるように調製される。本開示は、さらにまた、細胞増殖性疾患を治療するための別の活性薬剤の使用も提供し、ここで、当該医薬は、一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と一緒に投与される。

40

【0357】

本開示は、さらにまた、細胞増殖性疾患を治療するための一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩の使用を提供し、ここで、当該患者は、前もって(例えば、24時間以内に)別の活性薬剤で治療されている。本開示は、さ

50

らにまた、細胞増殖性疾患を治療するための別の活性薬剤の使用を提供し、ここで、当該患者は、前もって（例えば、24時間以内に）一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩で治療されている。第2の薬剤は、本明細書中で開示されている化合物の投与の1週間後、数週間後、1ヶ月又は数ヶ月後に投与することができる。

【0358】

本明細書中で開示されている、一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と組み合わせて用いることができるSTINGアゴニスト化合物としては、限定するものではないが、環状ジヌクレオチド化合物、例えば、国際特許出願公開番号WO2014093936、WO2014189805、WO2014189806、WO2015185565、WO2016120305、WO2016096174、WO2016096577、WO2017027645、WO2017027646、WO2017075477、WO2017093933及びWO2018009466において開示されている環状ジヌクレオチド化合物などがある。

【0359】

本明細書中で開示されている、一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と組み合わせて用いることができる抗ウィルス化合物としては、B型肝炎ウィルス（HBV）阻害剤、C型肝炎ウィルス（HCV）プロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCV NS4A阻害剤、HCV NS5A阻害剤、HCV NS5b阻害剤及びヒト免疫不全ウィルス（HIV）阻害剤を含む。そのような抗ウィルス化合物は、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0360】

一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と組み合わせて用いることができる抗原及びアジュバントとしては、B7補助刺激分子、インターロイキン-2、インターフェロン- γ 、GM-CSF、CTLA-4アンタゴニスト、OX-40/OX-40リガンド、CD40/CD40リガンド、サルグラモスチム、レバミゾール、ワクシニアウィルス、カルメット・ゲラン桿菌（BCG）、リボソーム、ミョウバン、フロイント完全又は不完全アジュバント、無毒化エンドトキシン、ミネラルオイル、界面活性物質、例えば、リポレシチン（*lipolecithin*）、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド及び油又は炭化水素エマルションを含む。アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム又はリン酸アルミニウム）は、免疫応答を引き起こす、増強する又は延長するワクチンの能力を向上させるために加えることができる。上記組成物と別々に又は組み合わせて用いられる付加的な材料、例えば、サイトカイン、ケモカイン及び細菌核酸配列、例えば、CpG、*toll*様受容体（TLR）9アゴニスト、並びに、TLR2、TLR4、TLR5、TLR7、TLR8、TLR9に対する付加的なアゴニスト、例えば、リボタンパク質、LPS、モノホスホリルリピドA、リポテイコ酸、イミキモド、レシキモド、さらに、レンチノイン酸誘発性遺伝子I（*RIG-I*）アゴニスト、例えば、*poly I:C*も、潜在的なアジュバントである。そのような抗原及びアジュバントは、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0361】

CTLA-4経路及びPD-1経路は、免疫応答の重要な負の制御因子である。活性化T細胞はCTLA-4を上昇制御させ、これが抗原提示細胞上に結合して、T細胞刺激、

10

20

30

40

50

IL-2 遺伝子発現及び T 細胞増殖を阻害する；これらの抗腫瘍効果は、結腸癌、転移性前立腺癌及び転移性黒色腫のマウスモデルにおいて観察されている。PD-1 は、活性 T 細胞に結合し、T 細胞活性化を抑制し；PD-1 アンタゴニストは、同様に抗腫瘍効果が実証されている。本明細書中で開示されている、一般式 (I) で表される化合物、一般式 (II) で表される化合物、一般式 (III) で表される化合物、一般式 (IV) で表される化合物、一般式 (V) で表される化合物、一般式 (VI) で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と組み合わせて用いることができる CTLA-4 及び PD-1 経路のアンタゴニストとしては、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、CT-011、AMP-224 及び MDX-1106 を含む。

【0362】

「PD-1 アンタゴニスト」又は「PD-1 経路アンタゴニスト」は、癌細胞上に発現した PD-L1 が免疫細胞 (T 細胞、B 細胞又は NK T 細胞) 上に発現した PD-1 に結合することを遮断し、好ましくは、癌細胞上に発現した PD-L2 が免疫細胞上に発現した PD-1 に結合することをも遮断する任意の化合物又は生物学的分子を意味する。PD-1 及びそのリガンドの別名又は同義語としては、以下のものを含む：PD-1 について、PDCD1、PD1、CD279 及び SLEB2；PD-L1 について、PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274 及び B7-H；並びに、PD-L2 について PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc 及び CD273。ヒト個体を治療する本開示の治療方法、薬剤及び使用のいずれにおいても、PD-1 アンタゴニストは、ヒト PD-L1 のヒト PD-1 への結合を遮断し、好ましくは、ヒト PD-L1 及び PD-L2 の両方のヒト PD-1 への結合を遮断する。ヒト PD-1 アミノ酸配列は、NCBI Locus No. : NP_005009 中に見出すことができる。ヒト PD-L1 及び PD-L2 のアミノ酸配列は、それぞれ、NCBI Locus No. : NP_054862 及び NP_079515 中に見出すことができる。

【0363】

本開示の治療方法、薬剤及び使用のいずれにおいても有用な PD-1 アンタゴニストとしては、PD-1 又は PD-L1 に特異的に結合する、好ましくは、ヒト PD-1 又はヒト PD-L1 に特異的に結合する、モノクローナル抗体 (mAb) 又はその抗原結合断片を含む。mAb は、ヒト抗体、ヒト化抗体又はキメラ抗体であることができ、そして、ヒト定常領域を包含し得る。いくつかの実施形態では、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4 の定常領域からなる群から選択され、好ましい実施形態では、ヒト定常領域は、IgG1 又は IgG4 の定常領域である。いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv 及び Fv 断片からなる群から選択される。

【0364】

ヒト PD-1 に結合し、本開示の治療方法、薬剤及び使用において有用な mAb の例は、米国特許番号 US7488802、US7521051、US8008449、US8354509 及び US8168757、PCT 国際特許出願公開番号 WO2004/004771、WO2004/072286 及び WO2004/056875、並びに、米国特許出願公開番号 US2011/0271358 に記載されている。

【0365】

ヒト PD-L1 に結合し、本開示の治療方法、薬剤及び使用において有用な mAb の例は、PCT 国際特許出願番号 WO2013/019906 及び WO2010/077634A1 並びに米国特許番号 US8383796 に記載されている。本開示の治療方法、薬剤及び使用における PD-1 アンタゴニストとして有用な特異的抗ヒト PD-L1 mAb としては、MPDL3280A、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C、並びに、WO2013/019906 のそれぞれ配列番号 24 及び配列番号 21 の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体を含む。

【0366】

本開示の治療方法、薬剤及び使用のいずれにおいても有用な他の PD-1 アンタゴニス

トとしては、PD-1又はPD-L1に特異的に結合する、好ましくは、ヒトPD-1又はヒトPD-L1に特異的に結合する免疫接着物質、例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン分子のFc領域）と融合したPD-L1又はPD-L2の細胞外又はPD-1結合部分を含有する融合タンパク質を含む。PD-1に特異的に結合する免疫接着分子の例は、PCT国際特許出願公開番号WO2010/027827及びWO2011/066342の中に記載されている。本開示の治療方法、薬剤及び使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特異的融合タンパク質としては、PD-L2-FC融合タンパク質であってヒトPD-1に結合するAMP-224（B7-DCIgとしても知られる）を含む。

【0367】

本開示は、さらに、ヒト患者において癌を治療する方法にも関し、ここで、該方法は、その患者に本明細書中に開示されている化合物（即ち、一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、一般式（III）で表される化合物、一般式（IV）で表される化合物、一般式（V）で表される化合物、一般式（VI）で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩）及びPD-1アンタゴニストを投与することを含む。本開示の化合物及びPD-1アンタゴニストは、同時に又は順次に投与することができる。

【0368】

特定の実施形態では、PD-1アンタゴニストは、抗PD-1抗体又はその抗原結合断片である。代替的な実施形態では、PD-1アンタゴニストは、抗PD-L1抗体又はその抗原結合断片である。一部の実施形態では、PD-1アンタゴニストは、ペムブロリズマブ（KEYTRUDATM、Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA）、ニボルマブ（OPDIVOTM、Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA）、センプリマブ（LIBTAYOTM、Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA）、アテゾリズマブ（TECENTRIQTM、Genentech, San Francisco, CA, USA）、デュルバルマブ（IMFINZITM、AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE）又はアベルマブ（BAVENCIOTM、Merck KGaA, Darmstadt, Germany）である。

【0369】

一部の実施形態では、該PD-1アンタゴニストは、ペムブロリズマブである。特定のサブ実施形態では、該方法は、患者に200mgのペムブロリズマブを約3週間毎に投与することを含む。別のサブ実施形態では、該方法は、患者に400mgのペムブロリズマブを約6週間毎に投与することを含む。

【0370】

さらなるサブ実施形態では、該方法は、患者に2mg/kgのペムブロリズマブを約3週間毎に投与することを含む。特定のサブ実施形態では、患者は、小児患者である。

【0371】

一部の実施形態では、該PD-1アンタゴニストは、ニボルマブである。特定のサブ実施形態では、該方法は、患者に240mgのニボルマブを約2週間毎に投与することを含む。別のサブ実施形態では、該方法は、患者に480mgのニボルマブを約4週間毎に投与することを含む。

【0372】

一部の実施形態では、該PD-1アンタゴニストは、センプリマブである。特定の実施形態では、該方法は、患者に350mgのセンプリマブを約3週間毎に投与することを含む。

【0373】

一部の実施形態では、該PD-1アンタゴニストは、アテゾリズマブである。特定のサブ実施形態では、該方法は、患者に1200mgのアテゾリズマブを約3週間毎に投与す

10

20

30

40

50

ることを含む。

【0374】

一部の実施形態では、該PD-1は、デュルバルマブである。特定のサブ実施形態では、該方法は、患者に10mg/kgのデュルバルマブを約2週間毎に投与することを含む。

【0375】

一部の実施形態では、該PD-1アンタゴニストは、アベルマブである。特定のサブ実施形態では、該方法は、患者に800mgのアベルマブを約2週間毎に投与することを含む。

【0376】

一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と組み合わせて用いることができる細胞傷害剤の例としては、限定するものではないが、三酸化ヒ素(商品名「TRISENOX(登録商標)」で販売されている)、アスパラギナーゼ(L-アスパラギナーゼ及びエルウィニア(Erwinia)L-アスパラギナーゼとしても知られており、商品名「ELSPAR(登録商標)」及び「KIDROLASE(登録商標)」で販売されている)を含む。

【0377】

本明細書中で開示されている、一般式(I)で表される化合物、一般式(II)で表される化合物、一般式(III)で表される化合物、一般式(IV)で表される化合物、一般式(V)で表される化合物、一般式(VI)で表される化合物又は前記で記載した化合物の薬学的に許容される塩と組み合わせて用いることができる化学療法剤としては、酢酸アビラテロン、アルトレタミン、無水ビンブラスチン、オーリスタチン、ベキサロテン、ビカルタミド、BMS184476、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、ブレオマイシン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-1-L-プロリン-tブチルアミド、カケクチン、セマドチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルビン-カロイコブラスチン、ドセタキソール、ドセタキセル、シクロホスファミド、カルボプラチン、カルムスチン、シスプラチン、クリプトフィシン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン(DTIC)、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビンドラスタチン、ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、エトポシド、5-フルオロウラシル、フィナステリド、フルタミド、ヒドロキシウレア及びヒドロキシウレア・アンドタキサン類(hydroxyurea and taxanes)、イホスファミド、リアロゾール、ロニダミン、ロムスチン(CCNu)、MDV3100、メクロレタミン(ナイトロジェンマスタード)、メルファラン、イセチオン酸ミボブリン、リゾキシシン、セルテネフ(sertene)、ストレプトゾシン、マイトマイシン、メトトレキセート、タキサン類、ニルタミド、ニボルマブ、オナプリストン、パクリタキセル、ペンブロリズマブ、プレドニムスチン、プロカルバジン、RPR109881、リン酸ストラムスチン(stramustine phosphate)、タモキシフェン、タソネルミン、タキソール、トレチノイン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシンスルフェート及びピンフルニンを含む。そのような化学療法剤は、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0378】

血管内皮増殖因子(VEGF)受容体阻害剤の例としては、限定するものではないが、ベバシズマブ(商品名「アバスチン」で販売されている)、アキシチニブ(PCT国際特許公開番号WO01/002369の中に記載されている)、プリバニブアラニネート((S)-(R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノエート、BMS-582664としても知られている)、モテサニブ(N-(2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1H-インド

ールー6-イル) - 2 - [(4-ピリジニルメチル) アミノ] - 3-ピリジニカルボキサミド、PCT国際特許出願公開番号WO02/068470の中に記載されている)、パシレオチド(SO230としても知られており、PCT国際特許公開番号WO02/010192の中に記載されている)及びソラフェニブ(商品名「NEXAVAR」で販売されている)を含む。そのような阻害剤は、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0379】

トポイソメラーゼII阻害剤の例としては、限定するものではないが、エトポシド(VP-16及びリン酸エトポシドとしても知られており、商品名「TOPOSAR」、「VEPESID」及び「ETOPOPHOS」で販売されている)及びテニポシド(VM-26としても知られており、商品名「VUMON」で販売されている)などがある。そのような阻害剤は、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0380】

アルキル化剤の例としては、限定するものではないが、5-アザシチジン(商品名「VIDAZA」で販売されている)、デシタビン(商品名「DECOGEN」で販売されている)、テモゾロミド(商品名「TEMCAD」、「TEMODAR」及び「TEMODAL」で販売されている)、ダクチノマイシン(アクチノマイシン-Dとしても知られており、商品名「COSMEGEN」で販売されている)、メルファラン(L-PAM、L-サルコリシン及びフェニルアラニンマスタードとしても知られており、商品名「ALKERAN」で販売されている)、アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン(HMM)としても知られており、商品名「HEXALEN」で販売されている)、カルムスチン(商品名「BCNU」で販売されている)、ベンダムスチン(商品名「TREANDA」で販売されている)、ブスルファン(商品名「BUSULFEX(登録商標)」及び「MYLERAN(登録商標)」で販売されている)、カルボプラチン(商品名「PARAPLATIN(登録商標)」で販売されている)、ロムスチン(CCNUとしても知られており、商品名「CEENU(登録商標)」で販売されている)、シスプラチン(CDDPとしても知られており、商品名「PLATINOL(登録商標)」及び「PLATINOL(登録商標)-AQ」で販売されている)、クロラムブシル(商品名「LEUKERAN(登録商標)」で販売されている)、シクロホスファミド(商品名「CYTOXAN(登録商標)」及び「NEOSAR(登録商標)」で販売されている)、ダカルバジン(DTIC、DIC及びイミダゾールカルボキサミドとしても知られており、商品名「DTIC-DOME(登録商標)」で販売されている)、アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン(HMM)としても知られており、商品名「HEXALEN(登録商標)」で販売されている)、イホスファミド(商品名「IFEX(登録商標)」で販売されている)、プロカルバジン(商品名「MATULANE(登録商標)」で販売されている)、メクロレタミン(ナイトロジェンマスタード、ムスチン及びメクロロエタミン塩酸塩(mechloroethamine hydrochloride)としても知られており、商品名「MUSTARGEN(登録商標)」で販売されている)、ストレプトゾシン(商品名「ZANOSAR(登録商標)」で販売されている)、チオテパ(チオホスホアミド、TESPA及びTSPAとしても知られており、商品名「THIOPLEX(登録商標)」で販売されている)を含む。そのようなアルキル化剤は、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0381】

抗腫瘍抗生物質の例としては、限定するものではないが、ドキソルビシン(商品名「ADRIAMYCIN(登録商標)」及び「RUBEX(登録商標)」で販売されている)、ブレオマイシン(商品名「LENOXANE(登録商標)」で販売されている)、ダウノルビシン(ダウオルビシン塩酸塩(dauorubicin hydrochloride)、ダウノマイシン及びルビドマイシン塩酸塩としても知られており、商品名「CERUBIDINE(登録商標)」で販売されている)、ダウノルビシンリポソーム(dauorubicin liposomal)(クエン酸ダウノルビシンリポソーム、商

10

20

30

40

50

品名「DAUNOXOME（登録商標）」で販売されている）、ミトキサントロン（DHADとしても知られており、商品名「NOVANTRONE（登録商標）」で販売されている）、エビルピシン（商品名「ELLENCETM」で販売されている）、イダルピシン（商品名「IDAMYCIN（登録商標）」、「IDAMYCIN PFS（登録商標）」で販売されている）及びマイトマイシンC（商品名「MUTAMYCIN（登録商標）」で販売されている）を含む。そのような抗腫瘍抗生物質は、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0382】

代謝拮抗剤の例としては、限定するものではないが、クラリビン（claribine）（2-クロロデオキシアデノシン、商品名「LEUSTATIN（登録商標）」で販売されている）、5-フルオロウラシル（商品名「ADRUCIL（登録商標）」で販売されている）、6-チオグアニン（商品名「PURINETHOL（登録商標）」で販売されている）、ペメトレキセド（商品名「ALIMTA（登録商標）」で販売されている）、シタラビン（アラビノシルシトシン（Ara-C）としても知られており、商品名「CYTOSAR-U（登録商標）」で販売されている）、シタラビンリポソーム（cytarabine liposomal）（リポソームAra-Cとしても知られており、商品名「DEPOCYTTM」で販売されている）、デシタビン（商品名「DACOGEN（登録商標）」で販売されている）、ヒドロキシウレア（商品名「HYDREA（登録商標）」、「DROXIATM」及び「MYLOCELTM」で販売されている）、フルダラビン（商品名「FLUDARA（登録商標）」で販売されている）、フロクスウリジン（商品名「FUDR（登録商標）」で販売されている）、クラドリビン（2-クロロデオキシアデノシン（2-CdA）としても知られており、商品名「LEUSTATINTM」で販売されている）、メトトレキセート（アメトプテリン、メトトレキセートナトリウム（MTX）としても知られており、商品名「RHEUMATREX（登録商標）」及び「TREXALL（商標）」で販売されている）及びペントスタチン（商品名「NIPENT（登録商標）」で販売されている）を含む。そのような代謝拮抗剤は、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0383】

レチノイドの例としては、限定するものではないが、アリトレチノイン（商品名「PANRETIN（登録商標）」で販売されている）、トレチノイン（全トランス型レチノイン酸、ATRAとしても知られている、商品名「VESANOID（登録商標）」で販売されている）、イソトレチノイン（13-c/s-レチノイン酸、商品名「ACCU-TANE（登録商標）」、「AMNESTEEM（登録商標）」、「CLARAVIS（登録商標）」、「CLARUS（登録商標）」、「DECUTAN（登録商標）」、「ISOTANE（登録商標）」、「IZOTECH（登録商標）」、「ORATANE（登録商標）」、「ISOTRET（登録商標）」及び「SOTRET（登録商標）」で販売されている）及びベキサロテン（商品名「TARGRETIN（登録商標）」で販売されている）を含む。そのような化合物は、適切な場合には、薬学的に許容される塩として提供することができる。

【0384】

活性： STING生化学的 [3H] cGAMP競合アッセイ

本明細書中の実施例において記載されている個々の化合物は、(i) STINGタンパク質に結合すること（これは、STING生化学的 [3H] cGAMP競合アッセイにおいて、トリチウム化cGAMPリガンドのSTINGタンパク質への結合が20 μM（被験化合物の濃度）で少なくとも20%低減されることによって立証される）、及び/又は、(ii) THP1細胞アッセイ（30 μMのcGAMPによって生じる誘発を100%に設定）において30 μMでIFN-β分泌の6%以上の誘発を伴うインターフェロン産生を示すこと、によって、STINGアゴニストであると定義される。

【0385】

化合物がSTINGに結合する能力は、放射性フィルター結合アッセイを用いて、ヒト

10

20

30

40

50

STING受容体膜についてのトリチウム標識cGAMPリガンドとの競合能によって定量される。該結合アッセイでは、社内で調製した全長HAQ STINGを過剰発現するH i - F i v e細胞膜から得られるSTING受容体、及び、同様に社内で精製したトリチウム標識cGAMPリガンドを使用している。

【0386】

以下の実験手順は、本開示の具体例の調製について詳細に説明している。実施例の化合物は、下記の手順及び表においては中性形態で描かれている。場合により、それらの化合物は、それらの最終的な精製に使用される方法及び／又は固有の分子特性に応じて、塩として単離した。該実施例は、例証することのみを目的としており、決して本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0387】

実施例

10

20

30

40

50

【表 1】

略号

2',3'-cGAMP, cGAMP	2',3'-環状グアノシンーリン酸-アデノシンーリン酸	
18-Crown-6	1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン	
Ac	アセチル	
ACN, MeCN	アセトニトリル	
AcOH, HOAc	酢酸	
AMP	アデノシンーリン酸	10
aq	水性	
ATP	アデノシン 5'-三リン酸	
BIIC	バキュロウィルス感染昆虫細胞	
br	広幅	
Bu	ブチル、C ₄ H ₉	
cat	カタログ番号	
CBZ	クロロ炭酸ベンジル	
CD ₃ OD	重水素富化メチルアルコール、重水素富化メタノール	20
CDCl ₃	重水素化トリクロロメタン、重水素化クロロホルム	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
cGAMP	環状 GMP-AMP シンターゼ	
Ci	キュリー，放射能の非標準的単位；1Ci=3.7×10 ¹⁰ Bq、ここで、Bq は、 ベクレル（1 壊変／秒（dps））に相当する放射能の SI 単位）である	
C-Phos Pd G3	[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ビス (N,N-ジメチルアミノ)- 1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム (II) メタ ンスルホネート	30
C-Phos Pd G4	2-アミノビフェニルパラジウムメタンスルホネートパラジウム CPhos プレ触媒（第 4 世代プレ触媒）；[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ- 2',6'-ビス (N,N-ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-メチルアミ ノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム (II) メタンスルホネート	
Cy	シクロヘキシル	
d	二重線	
DBU	1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン	40

DCE	1,2-ジクロロエタン	
DCM, CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	
ddd	二重線の二重線の二重線	
ddt	三重線の二重線の二重線	
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	ジメチルアセトアミド	10
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	ジメチルエーテル	
DMEA	N,N-ジメチルエチルアミン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMPU	1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMTr	4,4'-ジメトキシトリチル	
DMTrCl	4,4'-ジメトキシトリチルクロリド	20
dq	四重線の二重線	
EC ₅₀	半分最大有効濃度；特定の暴露時間後にベースラインと最大値の中間の応答を誘発する、薬物、抗体又は毒物の濃度	
EDC	エチレンジクロリド	
eq	当量	
ES	電子スプレー	
Et	エチル、C ₂ H ₅	
GMP	グアノシン 5'-リン酸	30
Grubbs catalyst 2G	(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム；ベンジリデン[1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン]ジクロロ(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム；ジクロロ[1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン](ベンジリデン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(II)	
GTP	グアノシン 5'-三リン酸	40

h	時間	
HAQ STING	3種類の突然変異 R71H-G230A-R293Q を含んでいる一般的な STING 変種 (本明細書中で使用されている DNA 構築物 : STING (1-379) R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1)	
HEPES	2-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] エタンスルホン酸、両性イオン性有機化学緩衝剤	10
hept	七重線	
Hex	ヘキサン類	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	
IC ₅₀	半分最大阻害濃度 ; 応答又は結合を 50% 阻害するのに必要な、薬物、抗体又は毒物の濃度	
Inh	阻害	
IPA	イソプロピルアルコール、 $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$	20
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
Lawesson's reagent	2,4-ビス (4-メトキシフェニル) -1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジチオン	
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LDA	リチウムジ-イソプロピルアミド	
m	多重線	
M	モル濃度、1 リットル当たりのモル数	
m/z	質量電荷比	30
M+H	プロトン化質量、質量分析によって得られる質量測定値	
Me	メチル、 CH_3	
min	分 (s)	
MOI	感染多重度	
MOM-Cl	クロロ (Cloro) メチルメチルエーテル	
MP-TsOH	パラートルエンスルホン化マクロ孔質ポリスチレン樹脂	
n-BuLi	n-ブチルリチウム	
NBS	N-ブロモスクシンアミド	40

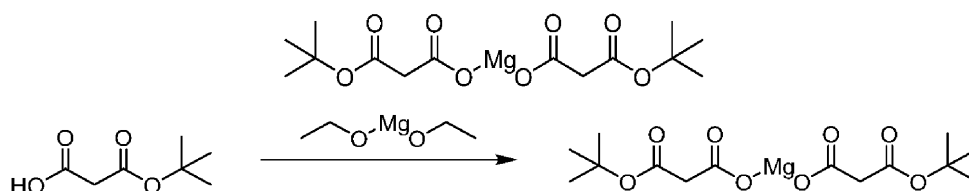
NCS	N-クロロスクシンアミド	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
OXONE®	ペルオキシ-硫酸カリウム、特に、 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$	
Pd/C	炭素担持パラジウム	
$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)、ジクロロメタンとの錯体	
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)	10
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)	
PE	石油エーテル	
pfu	ブランク形成単位	
Ph_3P	トリフェニルホスフィン	
prep-HPLC	分取高性能液体クロマトグラフィー	
prep-TLC	分取薄層液体クロマトグラフィー	
PS-TPP	ポリマー担持トリフェニルホスフィン(phospine)	20
PSI	ポンド/平方インチ	
pTsOH	パラトルエンスルホン酸	
Py, py	ピリジン	
q	四重線	
Rac, rac	ラセミ化合物の	
Rac BINAP Pd G3	2-(2-アミノフェニル)ベンゼン-1-イドメタンスルホン酸{1-[2-(ジフェニル-ホスファニル)ナフタレン-1-イル]ナフタレン-2-イル}ジフェニルホスファンパラジウム	30
RockPhos Pd G3	[(2-ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム (II)メタンスルホネート	
RP-HPLC	逆相高性能液体クロマトグラフィー	
RPM, rpm	毎分回転数	
RT, rt	室温、約 25°C	
s	一重線	
sat	飽和	40

SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
t	三重線	
TBAF, nBu ₄ NF	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド	
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル	
TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート	10
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TMS	トリメチルシリル	
T _R	保持時間	
TrisCl	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩酸塩	20
v/v	体積/体積	
WT STING	ヒトにおける STING の野生型(最も豊富な)変種 (本明細書中で使用されている DNA 構築物: STING(1-379)H232R- gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1)	
X-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル	
Xantphos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン	
λ _{em}	発光波長	30
λ _{ex}	励起波長	

【0388】

調製1: 3-(*tert*-ブトキシ)-3-オキソプロパン酸マグネシウム

【化82】



【0389】

THF (100 mL) 中の 3-(*tert*-ブトキシ)-3-オキソプロパン酸 (10.0 g、62.4 mmol) の混合物に、20℃で、マグネシウムエタノレート (3.57 g、31.2 mmol) を添加した。その反応混合物を、アルゴン下、20℃で18時間攪拌した。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を減圧下で乾燥させて、3-(*tert*-ブトキシ)-3-オキソプロパン酸マグネシウムが得られた。

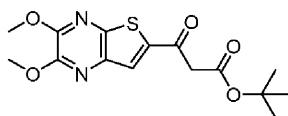
【0390】

¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 2.96 (s, 4H), 1.39 (s, 18H)。

【0391】

調製2： 3-(2,3-ジメトキシチエノ[2,3-b]ピラジン-6-イル)-3-オキソプロパン酸tert-ブチル

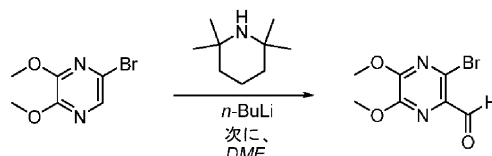
【化83】



【0392】

段階1： 3-ブロモ-5,6-ジメトキシピラジン-2-カルバルデヒド

【化84】



【0393】

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (5.12 mL、30.1 mmol) の THF (40 mL) 中の溶液に、 -78°C で、 $n\text{-BuLi}$ の溶液 (Hex 中 2.5 M、11.5 mL、28.8 mmol) を滴下して加えた。その反応混合物を -78°C で 10 分間攪拌し、次いで、 0°C まで昇温させ、20 分間攪拌した。次いで、その反応混合物を冷却して -78°C に戻し、5-ブロモ-2,3-ジメトキシピラジン (3.00 g、13.7 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を 5 分間かけて添加した。その反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌し、次いで、DMF (1.06 mL、13.7 mmol) でクエンチした。その反応混合物を 0°C まで昇温させ、さらに 20 分間攪拌した。AcOH (3.0 mL) を 0°C で添加し、その反応混合物を室温まで昇温させ、一晩攪拌した。その混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、次いで、 H_2O ($2 \times 150\text{ mL}$) 及び飽和水性 NaCl で洗浄した。その有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中の EtOAc で溶離) で精製して、3-ブロモ-5,6-ジメトキシピラジン-2-カルバルデヒドが得られた。

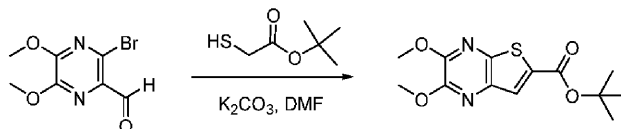
【0394】

LCMS ($\text{C}_7\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}_3$) (ES, m/z): 247, 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.14 (s, 3H)。

【0395】

段階2： 2,3-ジメトキシチエノ[2,3-b]ピラジン-6-カルボン酸tert-ブチル

【化85】



【0396】

2-スルファニル酢酸tert-ブチル (424 μL 、2.92 mmol) 及び DMF (2.9 mL) を、3-ブロモ-5,6-ジメトキシピラジン-2-カルバルデヒド (650 mg、2.63 mmol) に室温で添加した。次いで、その反応混合物に、室温で、 K_2CO_3 (1090 mg、7.89 mmol) を少量ずつ添加した。その反応混合物を 80°C に加熱し、一晩攪拌した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、 Et_2O で希釈し、 H_2O でクエンチした。その反応混合物を Et_2O で抽出し、合わせた有機物を

飽和水性NaClで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（Hex中のEtOAcで溶離）で精製して、2,3-ジメトキシチエノ[2,3-b]ピラジン-6-カルボン酸tert-ブチルが得られた。

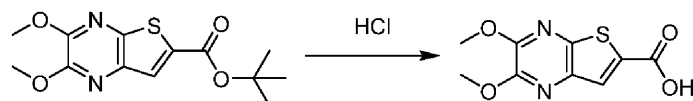
【0397】

LCMS (C₁₃H₁₇N₂O₄S) (ES, m/z): 297 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

【0398】

段階3: 2,3-ジメトキシチエノ[2,3-b]ピラジン-6-カルボン酸

【化86】



【0399】

2,3-ジメトキシチエノ[2,3-b]ピラジン-6-カルボン酸tert-ブチル（400mg、1.35mmol）のDCM（6.0mL）中の攪拌溶液に、HCl（ジオキサン中4.0M、1.7mL、6.8mmol）を室温で添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、Hex（50mL）を滴下して加えることによって希釈し、室温で1時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、収集した物質をHex（2x10mL）で洗浄し、減圧下で濃縮して、2,3-ジメトキシチエノ[2,3-b]ピラジン-6-カルボン酸が得られた。

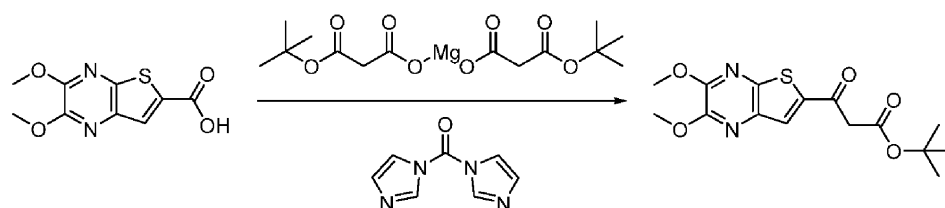
【0400】

LCMS (C₉H₉N₂O₄S) (ES, m/z): 241 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)。

【0401】

段階4: 3-(2,3-ジメトキシチエノ[2,3-b]ピラジン-6-イル)-3-オキソプロパン酸tert-ブチル

【化87】



【0402】

THF（5.5mL）中の2,3-ジメトキシチエノ[2,3-b]ピラジン-6-カルボン酸（80mg、0.33mmol）とCDI（324mg、2.00mmol）の混合物を室温で3時間攪拌した。その混合物にマグネシウムビス（3-tert-ブトキシ-3-オキソプロパノエート）（628mg、1.83mmol）を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（Hex中の（EtOAc中の25% EtOH）で溶離）で精製して、3-(2,3-ジメトキシチエノ[2,3-b]ピラジン-6-イル)-3-オキソプロパン酸tert-ブチルが得られた。

【0403】

LCMS (C₁₅H₁₉N₂O₅S) (ES, m/z): 339 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

【0404】

調製3: 5,6-ジメトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸

10

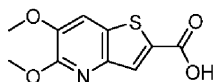
20

30

40

50

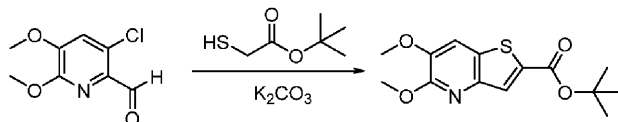
【化 88】



【0405】

段階1： 5, 6-ジメトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸tert-ブチル

【化 89】



10

【0406】

DMF (8.3 mL) 中、3-クロロ-5, 6-ジメトキシピコリンアルデヒド (575 mg、2.86 mmol) と 2-スルファニル酢酸tert-ブチル (0.456 mL、3.14 mmol) の混合物に、室温で、K₂CO₃ (1180 mg、8.56 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、3日間60℃に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、Et₂OとH₂Oで希釈した。その有機層を分離し、飽和水性NaClで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex中のEtOAcで溶離) で精製して、5, 6-ジメトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸tert-ブチルが得られた。

20

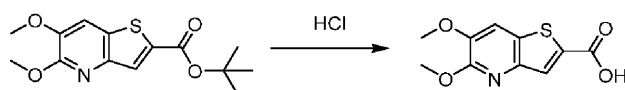
【0407】

¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

【0408】

段階2： 5, 6-ジメトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸

【化 90】



30

【0409】

5, 6-ジメトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸tert-ブチル (493 mg、1.67 mmol) の DCM (7.4 mL) 中の溶液に、室温で、HCl (H₂O中の4.0 M、2.1 mL、8.4 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、Hex (50 mL) を滴下して加えることによって希釈した。その混合物を1時間攪拌し、次いで、濾過した。収集した物質をHex (2×10 mL) で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥させて、5, 6-ジメトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸が得られた。

40

【0410】

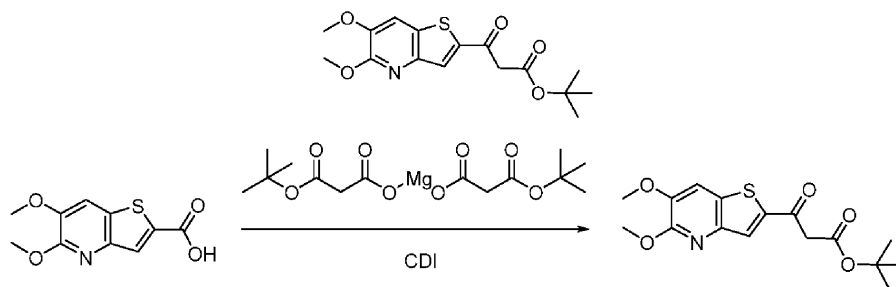
LCMS (C₁₀H₁₀NO₄S) (ES, m/z): 240 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

【0411】

調製4： 3-(5, 6-ジメトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-3-オキソプロパン酸tert-ブチル

50

【化 9 1】



10

【0 4 1 2】

THF (5 mL) 中の 5, 6-ジメトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボン酸 (500 mg、2.09 mmol) の混合物に、CDI (508 mg、3.13 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。その反応混合物を 3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパン酸マグネシウム (1220 mg、3.55 mmol) を含む別のフラスコに加えた。その反応混合物を追加の THF (4 mL) で希釈し、室温で一晩攪拌した。次いで、その反応混合物を 1 時間 50℃ に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、H₂O (20 mL) で希釈した。クエン酸ナトリウム三塩基二水和物 (2 g) 及び EtOAc (50 mL) を添加した。その有機層を分離し、その水層を EtOAc で抽出した。その有機層を合し、飽和水性 NaCl で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中の EtOAc で溶離) で精製して、3-(5, 6-ジメトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-3-オキソプロパン酸 tert-ブチル が得られた。

20

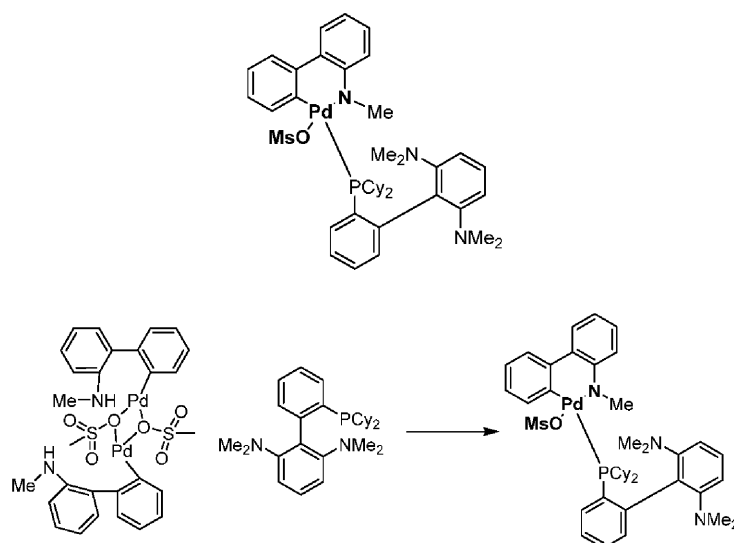
【0 4 1 3】

LCMS (C₁₆H₂₀NO₅S) (ES, m/z): 338 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0 4 1 4】

調製 5: C-Phos Pd G4

【化 9 2】



30

40

【0 4 1 5】

DCM (6 mL) 中の (2'-メチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) メタン スルホナトパラジウム (II) 二量体 (439 mg、0.573 mmol) と 2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N₂, N₂, N₆, N₆-テトラメチル-[1, 1'-ビフェニル]-2, 6-ジアミン (500 mg、1.15 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪

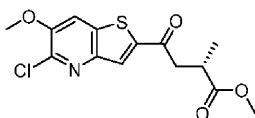
50

拌した。次いで、その溶液をEt₂O (30 mL) で希釈した。その溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、その残渣をペンタン中でスラリー化し、再度減圧下で濃縮して、C-Phos Pd G4が得られた。「Bruno, N. C.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2014, 79, 4161」を参照されたい。

【0416】

中間体1: (S)-4-(5-クロロ-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化93】



10

【0417】

段階1: 5-クロロ-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニルクロリド

【化94】



20

【0418】

DMF (10.45 mL) 中の5,6-ジメトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸 (1.00 g, 4.1 mmol) の攪拌混合物に、N₂下、0℃で、POCl₃ (1.17 mL, 12.5 mmol) を添加した。10分後、その反応混合物を室温まで昇温させた。次いで、その反応混合物を100℃に加熱し、45分間攪拌した。その反応混合物を氷水 (100 mL) に添加し、攪拌した。その混合物を濾過し、その収集した物質を水 (2×30 mL) 及びHex (50 mL) で洗浄した。その収集した物質をEt₂O (50 mL) で希釈し、濾過した。その収集した物質をCH₂Cl₂ (60 mL) に溶解させ、その混合物を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、5-クロロ-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニルクロリドが得られた。

30

【0419】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.06 (s, 3H)。

【0420】

段階2: (S)-4-(5-クロロ-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化95】



40

【0421】

CuI (0.073 g, 0.38 mmol) を減圧下に置き、ヒートガンを用いて1分間加熱した。そのフラスコを室温まで冷却し、次いで、N₂に開放した。さらに2回、そのフラスコを排気し、次いで、N₂を再充填した。そのフラスコは、ゴム製隔膜とN₂注入口を用いて正のN₂圧下に維持した。そのフラスコにTHF (2 mL) を添加し、その反応混合物を氷水浴内で冷却した。その反応混合物に、(R)-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)亜鉛(II)プロミドのTHF (0.50 M, 1.68 mL, 0.84 mmol) 中の溶液を5分間かけて滴下して加えた。その反応混合物を0℃で105分間攪拌した。次いで、NMP (3 mL) 中の5-クロロ-6-メトキシチエノ[

50

3, 2-b] ピリジン-2-カルボニルクロリド (0.200 g、0.763 mmol) の混合物を5分間かけて滴下して加えた。次いで、その反応混合物を0℃で3時間撹拌した。次いで、その反応混合物を、酢酸イソプロピル (50 mL) とクエン酸ナトリウム (水中20% (w/v)、50 mL) の撹拌混合物に添加した。20分間撹拌した後、層を分離し、その水層を酢酸イソプロピル (30 mL) で抽出した。その有機層を合し、飽和水性NaCl (2×50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex中のEtOAcで溶離) で精製して、(S)-メチル4-(5-クロロ-6-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。

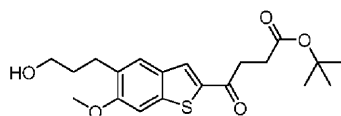
【0422】

LCMS (C₁₄H₁₅ClNO₄S) (ES, m/z): 328 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (dd, J=17.2, 7.9 Hz, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.06 (dd, J=17.2, 5.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J=7.1 Hz, 3H).

【0423】

中間体2: 4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

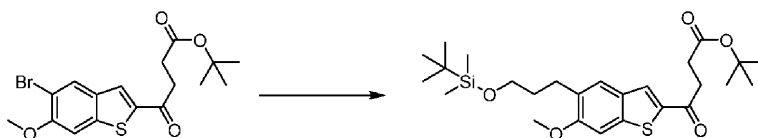
【化96】



【0424】

段階1: 4-(5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化97】



【0425】

4-(5-ブromo-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル (1.75 g、4.38 mmol; 純度81%) 及びC-Phos Pd G3 (0.177 g、0.219 mmol) を、隔膜を含むねじ蓋を有する40 mL 容バイアルに添加した。そのバイアルを排気及びN₂の再充填に3回付した。N₂下で撹拌しながら、そのバイアルにTHF (15.7 mL) を添加した。得られた懸濁液を室温で撹拌しながら、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル) 亜鉛(II) プロミド (THF中0.50 M、17.5 mL、8.75 mmol) を撹拌しながら滴下して加えた。その混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、その反応物をEtOAc (75 mL) と10%水性クエン酸ナトリウム (75 mL) の間で分配させ、5分間強く撹拌した。層を分離し、その水層をEtOAc (20 mL) で抽出した。その有機層を合し、飽和水性NaCl (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex中の0→40% EtOAcの勾配) で精製して、4-(5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

【0426】

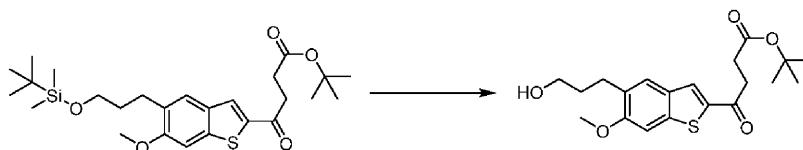
LCMS (C₂₆H₄₀NaO₅SSi) (ES, m/z): 515 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.72 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.85 (p, J=6.5Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

【0427】

段階2： 4-（5-（3-ヒドロキシプロピル）-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化98】



10

【0428】

MeOH (5.0 mL) 中の4-（5-（3-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル (1.45 g、2.94 mmol) の混合物に、水 (5.0 mL) 及びHOAc (5.0 mL) を添加した。得られた懸濁液を室温で18時間攪拌した。その反応物をEtOAcと水性NaClの間で分配させた。層を分離し、その水層をEtOAcで抽出した。その有機層を合し、飽和水性NaClで2回洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製残渣が得られた。その得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中0→100% EtOAcの勾配) で精製して、4-（5-（3-ヒドロキシプロピル）-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

20

【0429】

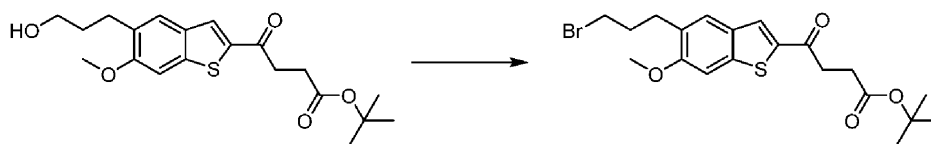
LCMS (C₂₀H₂₆NaO₅S) (ES, m/z): 401 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0430】

中間体3： 4-（5-（3-ブロモプロピル）-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル

30

【化99】



【0431】

THF (2.8 mL) 中の4-（5-（3-ヒドロキシプロピル）-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル (0.22 g、0.57 mmol) の混合物に、トリフェニルホスフィン (0.24 g、0.91 mmol) を添加した。得られた混合物を0℃まで冷却し、NBS (0.15 g、0.85 mmol) を一度に添加した。0℃で30分間攪拌した後、その反応物を飽和水性AlCl₃及びEtOAcで希釈した、その有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、得られた生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4-（5-（3-ブロモプロピル）-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

40

【0432】

LCMS (C₁₆H₁₈BrO₄S) (ES, m/z): 385, 387 [M-C₄H₈]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.49 (m,

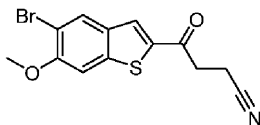
50

2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0433】

中間体4： 4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタンニトリル

【化100】

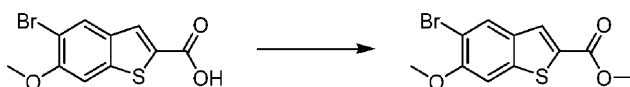


10

【0434】

段階1： 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル

【化101】



【0435】

5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 (5.0 g、17 mmol) の MeOH (60 mL) 中の懸濁液に、濃 H₂SO₄ (3.0 mL、56 mmol) を添加した。その反応混合物を 4.5 日間 70℃ に加熱した。次いで、その混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。その混合物に CHCl₃ 中の 30% IPA を添加した。その有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルが得られた。

20

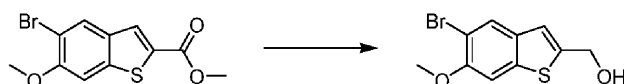
【0436】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

【0437】

段階2： (5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メタノール

【化102】



30

【0438】

THF (9.0 mL) 中の 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル (0.78 g、2.3 mmol) の混合物に、0℃で、LAH (THF 中 1.0 M、2.8 mL、2.8 mmol) をゆっくりと添加した。40 分間経過した後、その反応混合物を飽和水性 AlCl₃ で希釈した。EtOAc を添加し、その有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた物質をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メタノールが得られた。

40

【0439】

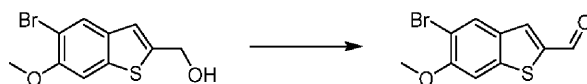
LCMS (C₁₀H₈BrOS) (ES, m/z): 255, 257 [M-OH]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.69-5.59 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。

【0440】

段階3： 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルバルデヒド

50

【化103】



【0441】

DCM (97 mL) 中の (5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メタノール (4.0 g、15 mmol) の混合物に、二酸化マンガン (6.3 g、73 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で20時間攪拌し、次いで、CELT E のプラグで濾過した。その濾液を減圧下で濃縮した。得られた生成物を MeOH 中で摩砕し、その混合物をガラスフリットに通して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルバルデヒドを収集した。

10

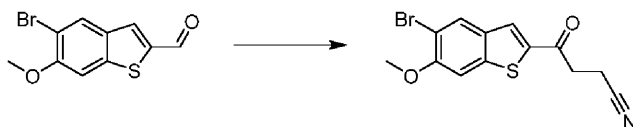
【0442】

LCMS ($C_{10}H_8BrO_2S$) (ES, m/z): 271, 273 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0443】

段階4: 4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタンニトリル

【化104】



20

【0444】

5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルバルデヒド (0.30 g、1.1 mmol)、2-メシチル-2, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアゾール-4-イウムクロリド (0.029 g、0.11 mmol) 及び K_3PO_4 (0.24 g、1.1 mmol) のトルエン (2.2 mL) 中の懸濁液に、ACN (0.15 mL、2.2 mmol) を添加した。その反応混合物をアルゴン下に置き、室温で18時間攪拌した。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタンニトリルが得られた。

30

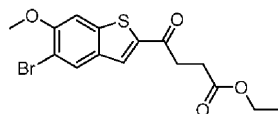
【0445】

LCMS ($C_{13}H_{11}BrNO_2S$) (ES, m/z): 324, 326 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33-8.22 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.59-3.44 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H)。

【0446】

中間体5: 4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル

【化105】



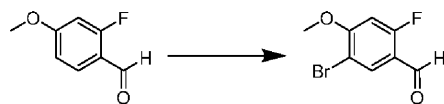
40

【0447】

段階1: 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド

50

【化106】



【0448】

Br₂ (6.0 mL、120 mmol) の MeOH (40 mL) 中の溶液に、0℃で、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (9.0 g、58 mmol) をゆっくりと (少量ずつ) 添加した。その反応混合物を 0℃で2時間攪拌した。その反応混合物に、0℃で、NaHSO₃ (24.3 g、234 mmol) の H₂O (300 mL) 中の溶液をゆっくりと添加した。次いで、得られた懸濁液を 0℃で30分間攪拌した。その反応混合物を濾過し、その濾液をさらなる H₂O (3×25 mL) で洗浄した。次いで、その濾液を減圧下で乾燥させて、5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒドが得られた。その生成物は、精製することなく使用した。

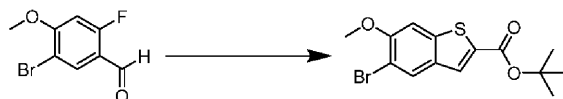
【0449】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.02 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0450】

段階2: 5-ブロモ-6-メトキシ (methoxy) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチル

【化107】



【0451】

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (10.7 g、45.8 mmol) と 2-メルカプト酢酸 tert-ブチル (6.65 mL、45.8 mmol) の DMF (50 mL) 中の溶液に、アルゴン下、20℃で、K₂CO₃ (19.0 g、137 mmol) をゆっくりと (少量ずつ) 添加した。その反応混合物を攪拌し、16時間 100℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、Et₂O (1000 mL) で希釈した。次いで、その混合物を H₂O (500 mL、次いで、2×250 mL) で洗浄し、合わせた水層を Et₂O (2×200 mL) で抽出した。次いで、その有機層を合し、飽和水性 NaCl (50 mL) で洗浄した。その有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチルが得られた。その生成物は、精製することなく使用した。

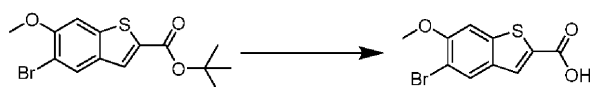
【0452】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

【0453】

段階3: 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸

【化108】



【0454】

5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチル (15.5 g、45.0 mmol) の DCM (200 mL) 中の溶液に、20℃で、HCl (56 mL、1,4-ジオキサン中 4.0 M、230 mmol) を添加した。その反応

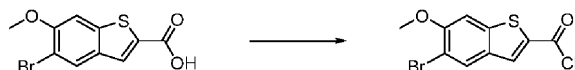
混合物を20℃で3日間攪拌した。次いで、その反応混合物を、Hex (500 mL) を滴下して加えることによって希釈した。室温での添加後、得られた懸濁液をさらに2時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、収集した物質をHex (2×50 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸が得られた。これは、精製することなく使用した。

【0455】

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 13.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.93 (s, 3H)。

【0456】

段階4: 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリド
【化109】



【0457】

5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (6.0 g、21 mmol) と (COCl) $_2$ (5.5 mL、63 mmol) のTHF (100 mL) 中の溶液に、アルゴン下、0℃で、DMF (0.049 mL、0.63 mmol) をゆっくりと (滴下して) 加えた。その反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させた。その反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリドが得られた。その生成物は、精製することなく使用した。

【0458】

段階5: 4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル
【化110】



【0459】

オーブンで乾燥させた、((チオフェン-2-カルボニル) オキシ) 銅 (1.31 g、6.87 mmol) を含むフラスコに、アルゴン下、0℃で、(3-エトキシ-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) ブロミドの溶液 (13.8 mL、THF中0.50 M、6.9 mmol) を添加した。その反応混合物を、アルゴン下、0℃で20分間攪拌した。次いで、その反応混合物に、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリド (1.52 g、4.98 mmol) のTHF (25.0 mL) 中のAr脱ガス溶液を0℃でカニューレを介して添加した；得られた懸濁液を室温まで昇温させ、3時間攪拌した。その反応混合物を0℃まで冷却し、飽和水性NH $_4$ Cl (50 mL) でクエンチした。その混合物を室温まで昇温させ、10分間攪拌した。その混合物を濾過し、その濾液をEtOAc (500 mL) と飽和水性NaCl (50 mL) で希釈した。その有機層を分離し、飽和水性NaCl (25 mL) で洗浄し、MgSO $_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中のEtOAc) で精製して、4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルが得られた。

【0460】

LCMS (C $_{15}$ H $_{16}$ BrO $_4$ S) (ES, m/z): 371, 373 [M+H] $^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 3H)。

【0461】

10

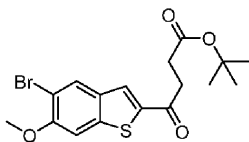
20

30

40

50

中間体 6 : 4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-
オキソブタン酸 tert-ブチル
【化 1 1 1】



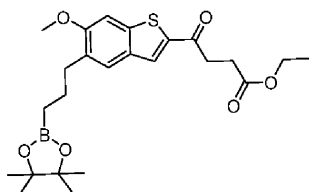
【0 4 6 2】

中間体 6 は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記で中間体 5 に関して略述した手順と同様の手順に従って調製することができる。

10

【0 4 6 3】

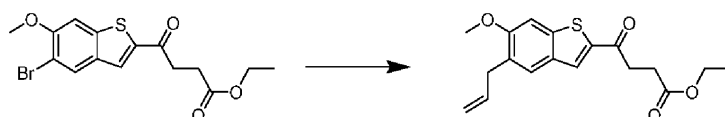
中間体 7 : 4-(6-メトキシ-5-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)プロピル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-
オキソブタン酸エチル
【化 1 1 2】



20

【0 4 6 4】

段階 1 : 4-(5-アリル-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-
オキソブタン酸エチル
【化 1 1 3】



30

【0 4 6 5】

4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル (5.0 g、13 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.6 g、1.3 mmol) 及びジオキサン (15 mL) を含むバイアルに、アリルトリー n-ブチルスズ (5.4 mL、18 mmol) を添加した。その反応物を 18 時間 90 °C に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を DCM で希釈し、CELITE で濾過し、水性 KF (0.5 M、200 mL) を含むフラスコに添加した。その混合物を攪拌し、次いで、その有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex 中 0→30% EtOAc の勾配) で精製して、4-(5-アリル-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルが得られた。

40

【0 4 6 6】

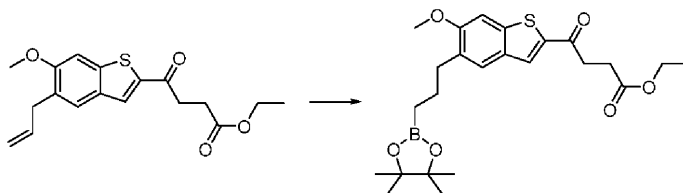
LCMS (C₁₈H₂₁O₄S) (ES, m/z): 333 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.96 (dq, J=15.9, 6.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.01 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.27 (dd, J=11.0, 4.3 Hz, 2H), 2.62 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0 4 6 7】

段階 2 : 4-(6-メトキシ-5-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)プロピル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-
オキソブタン酸エチル

50

2-ジオキサボロラン-2-イル)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル
 【化114】



【0468】

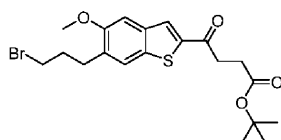
1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(0.45g、1.1mmol)、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(i)二量体(0.35g、0.53mmol)、4-(5-アリル-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル(3.5g、11mmol)及びTHF(20mL)の混合物に、ピナコールボラン(THF中1.0M、15.8mL、15.8mmol)を添加した。その反応物を室温で4時間攪拌した。次いで、その溶媒を減圧下で除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex中0→20%EtOAcの勾配)で精製して、4-(6-メトキシ-5-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルが得られた。

【0469】

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.02 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.58 (p, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.16-1.11 (m, 15H), 0.67 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。

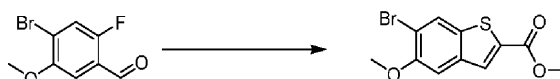
【0470】

中間体8: 4-(6-(3-ブロモプロピル)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル
 【化115】



【0471】

段階1: 6-ブロモ-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル
 【化116】



【0472】

4-ブロモ-2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド(5.00g、21.5mmol)のDMF(100mL)中の攪拌溶液に、2-メルカプト酢酸メチル(2.51g、23.6mmol)及び K_2CO_3 (8.90g、64.4mmol)を添加した。その反応混合物を N_2 を用いて3回脱ガスした。次いで、得られた混合物を室温で15時間攪拌した。その反応混合物に、EtOAc(500mL)及び H_2O (1200mL)を添加した。その有機層を分離し、飽和水性NaCl(2×200mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE中EtOAc)で精製し、6-ブロモ-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルが得られた。

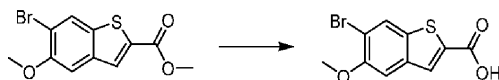
【0473】

LCMS ($C_{11}H_{10}BrO_3S$) (ES, m/z): 301, 303 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ =8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。

【0474】

段階2： 6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸

【化117】



【0475】

6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチル (1.45 g、4.81 mmol) の MeOH (20 mL) と THF (20 mL) と H₂O (20 mL) 中の懸濁液に、NaOH (1.93 g、48.1 mmol) を添加した。得られた懸濁液を 0.5 時間 50℃ に加熱した。その反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。その残渣に H₂O (200 mL) を添加し、そして、クエン酸を添加してその溶液を pH=6 に調節した。残った水性懸濁液を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸が得られた。これは、それ以上精製することなく使用した。

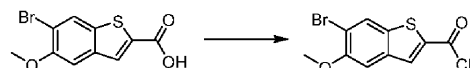
【0476】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =13.52 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

【0477】

段階3： 6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリド

【化118】



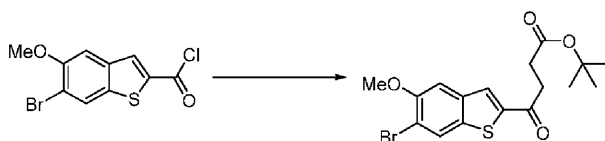
【0478】

6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (800 mg、2.79 mmol) の無水 THF (6 mL) 中の攪拌溶液に、(COCl)₂ (1.06 g、8.36 mmol) を 0℃ で滴下して加えた。次いで、その混合物を 75℃ で 15 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。その溶媒を減圧下で除去して、粗製 6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリドが得られた。これは、それ以上精製することなく使用した。

【0479】

段階4： 4-(6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化119】



【0480】

丸底フラスコに CuI (0.24 g、2.4 mmol) を添加した。そのフラスコを排気し、次いで、N₂ に開放した。これを、3 回繰り返した。THF (4.0 mL) を添加し、その混合物を 0℃ まで冷却した。(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) ブロミドの混合物 (THF 中 0.50 M、9.6 mL、4.8 mmol) を 0℃ で 10 分間かけて滴下して加えた。得られた混合物を 30 分間攪拌した。6-ブ

10

20

30

40

50

ロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリド (0.73 g、2.4 mmol) を添加した。その混合物を氷浴から取り出し、室温まで昇温させた。その混合物を2時間攪拌した。次いで、その混合物を0℃まで冷却し、濃NH₄OH (4.5 mL) を添加した。得られた懸濁液に、水 (240 mL) 及びMeOH (60 mL) を添加した。その混合物を5分間攪拌し、バスソニケーター内で超音波処理した。次いで、その混合物をEtOAcで希釈し、その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4-(6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

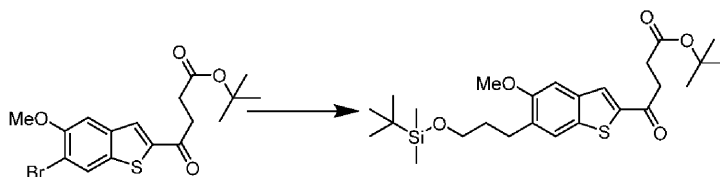
【0481】

LCMS (C₁₇H₁₉BrO₄S) (ES, m/z): 421, 423 [M+Na]⁺。

【0482】

段階5: 4-(6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化120】



【0483】

4-(6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル (0.16 g、0.40 mmol) とTHF (2.0 mL) を含むフラスコに、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ビス(N,N-ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(C-Phos Pd G3、16 mg、0.020 mmol) を添加した。そのフラスコを排気し、3回、N₂を再充填した。(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)亜鉛(II)ブロミド(THF中0.50 M、2.4 mL、1.2 mmol) を添加し、その混合物を室温で2.5時間攪拌した。次いで、その混合物をEtOAcと10%水性クエン酸ナトリウムの混合物でクエンチした。その有機層を分離し、飽和水性NaClで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4-(6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

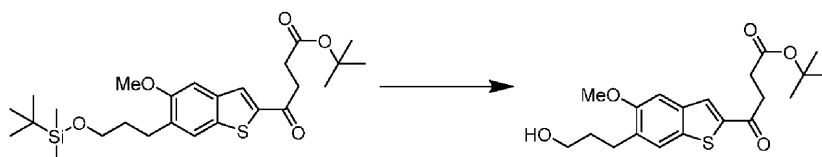
【0484】

LCMS (C₂₆H₄₁O₅SSi-C₄H₈) (ES, m/z): 437 [M-C₄H₈]⁺。

【0485】

段階6: 4-(6-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化121】



【0486】

4-(6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル (0

・ 11 g、0.23 mmol) を含むフラスコに、MeOH (1.5 mL)、水 (1.5 mL) 及び HOAc (1.5 mL) を添加した。その混合物を 4 時間攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、次いで、水 (3 × 50 mL) で洗浄した。その有機層を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(6-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル が得られた。

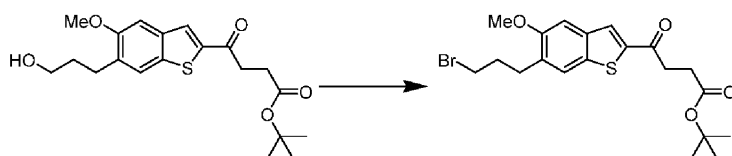
【0487】

LCMS (C₂₀H₂₇O₅S-C₄H₈) (ES, m/z): 323 [M-C₄H₈]⁺。

【0488】

段階 7: 4-(6-(3-ブロモプロピル)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化 122】



【0489】

THF (1.0 mL) 中の 4-(6-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル (74 mg、0.20 mmol) とトリフェニルホスフィン (82 mg、0.31 mmol) の混合物に、0℃で、NBS (52 mg、0.29 mmol) を添加した。0℃で 15 分間経過した後、その混合物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(6-(3-ブロモプロピル)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル が得られた。

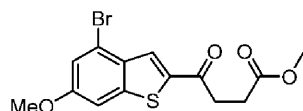
【0490】

LCMS (C₂₀H₂₆BrO₄S-C₄H₈) (ES, m/z): 385, 387 [M-C₄H₈]。

【0491】

中間体 9: 4-(4-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル

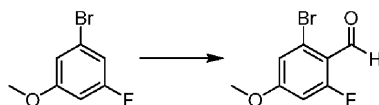
【化 123】



【0492】

段階 1: 2-ブロモ-6-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド

【化 124】



【0493】

THF (120 mL) 中の 1-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン (7.5 g、37 mmol) の混合物に、-78℃で、LDA (THF 中 2.0 M、22 mL、44 mmol) を添加し、その混合物を -78℃で 30 分間攪拌した。30 分間経過した後、DMF (3.4 mL、44 mmol) を滴下して加え、次いで、その混合物を 30 分間攪拌した。次いで、その混合物を水でクエンチし、室温まで昇温させ、次いで、EtOAc

10

20

30

40

50

cを添加した。層を分離し、その水層をEtOAcでさらに2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2-ブロモ-6-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒドが得られた。

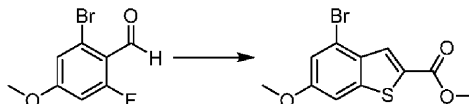
【0494】

LCMS (C₈H₇BrFO₂) (ES, m/z): 233, 235 [M+H]⁺。

【0495】

段階2: 4-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチル

【化125】



10

【0496】

DMSO (54 mL) 中の2-ブロモ-6-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (2.5 g、11 mmol) の混合物に、TEA (3.0 mL、21 mmol) を添加した。10分間経過した後、チオグリコール酸メチル (3.1 mL、32 mmol) を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌した。30分間経過した後、その混合物を1時間60℃に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を飽和水性NaHCO₃とEtOAcで希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中0→15% EtOAc の勾配) で精製して、4-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチルが得られた。

20

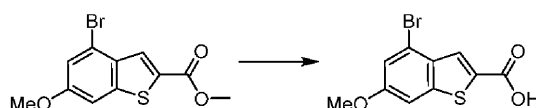
【0497】

LCMS (C₁₁H₁₀BrO₃S) (ES, m/z): 301, 303 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

【0498】

段階3: 4-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸

【化126】



30

【0499】

THF (14 mL) 中の4-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチル (1.7 g、5.5 mmol) とMeOH (7.0 mL) と水 (7.0 mL) の混合物に、LiOH (0.66 g、28 mmol) を添加し、その混合物を2時間40℃に加熱した。2時間経過した後、その混合物を室温まで冷却した。その混合物を水性HCl (水中2.0 M、14 mL、28 mmol) でクエンチした。その混合物を濾過し、その残渣をEtOAcで洗浄した。次いで、その残渣を減圧下で乾燥させ、それ以上精製することなく使用した。

40

【0500】

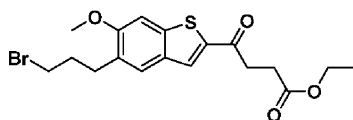
LCMS (C₁₀H₈BrO₃S) (ES, m/z): 287, 289 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.57 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。

【0501】

中間体10: 4-(5-(3-ブロモプロピル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル

50

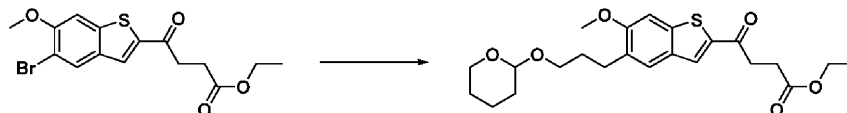
【化 1 2 7】



【0 5 0 2】

段階 1： 4-（6-メトキシ-5-（3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）プロピル）ベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸エチル

【化 1 2 8】



【0 5 0 3】

4-（5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸エチル（13 g、35 mmol）と C-Phos Pd G4（1.4 g、1.7 mmol）の混合物に、（3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）プロピル）亜鉛（II）ブロミド（THF 中 0.50 M、100 mL、50 mmol）を一度に添加した。その反応物を 2 時間 40℃ に加熱した。次いで、その混合物を室温まで冷却し、CELITE で濾過した。その濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex 中 0→30% EtOAc の勾配）で精製して、4-（6-メトキシ-5-（3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）プロピル）ベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸エチルが得られた。

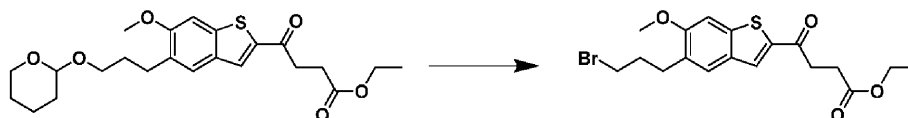
【0 5 0 4】

LCMS (C₂₃H₃₁O₆S) (ES, m/z): 435 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.02 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 3H), 2.73-2.59 (m, 4H), 1.79 (p, J=6.7 Hz, 2H), 1.69 (d, J=8.7 Hz, 1H), 1.58 (t, J=7.9 Hz, 1H), 1.48-1.34 (m, 4H), 1.14 (t, J=7.1 Hz, 3H).

【0 5 0 5】

段階 2： 4-（5-（3-ブロモプロピル）-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸エチル

【化 1 2 9】



【0 5 0 6】

4-（6-メトキシ-5-（3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）プロピル）ベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタノエート（6.2 g、14 mmol）と DCM（100 mL）の混合物に、0℃ で、トリフェニルホスフィンジブロミド（9.03 g、21.4 mmol）を少量ずつ添加した。その混合物を室温まで昇温させ、次いで、1 時間攪拌した。次いで、その混合物を水でクエンチし、DCM で希釈した。その有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex 中 0→30% EtOAc の勾配）で精製して、4-（5-（3-ブロモプロピル）-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸エチルが得られた。

【0 5 0 7】

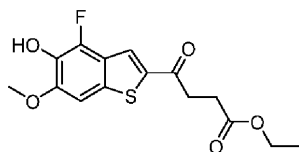
LCMS (C₁₈H₂₂BrO₄S) (ES, m/z): 413, 415 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)

6) δ 8.23 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.02 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.27 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.75 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.07 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.14 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

【0508】

中間体 11： 4-（4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸エチル

【化130】



10

【0509】

段階 1： 4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチル

【化131】



20

【0510】

ACN (1 mL) 中の 5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチル (50 mg、0.20 mmol) の混合物に、室温で、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンビス (テトラフルオロボレート) (SELECTFLUOR™、77 mg、0.22 mmol) を添加した。得られた混合物を 45℃ で 15 時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、飽和水性 NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を分取 TLC (SiO₂、PE 中の EtOAc) で精製して、4-フル

30

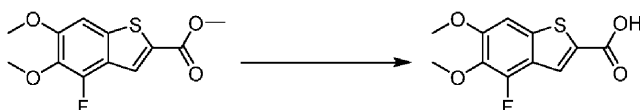
【0511】

LCMS (C₁₂H₁₂FO₄S) (ES, m/z): 293 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。

【0512】

段階 2： 4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸

【化132】



40

【0513】

THF (3 mL) 中の 4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチル (46 mg、0.170 mmol) と MeOH (1 mL) と H₂O (1 mL) の混合物に、室温で、LiOH·H₂O (71.4 mg、1.70 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、その混合物を 15 時間攪拌した。その混合物を、1 N HCl を用いて pH = 5 に調節し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を分取 HPLC (ACN/H₂O (0.1% TFA 含有)) で精製して、4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸が得

50

られた。

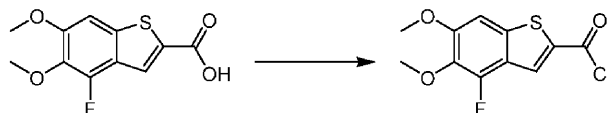
【0514】

LCMS ($C_{11}H_9FO_4S$) (ES, m/z): 257 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)。

【0515】

段階3: 4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド

【化133】



10

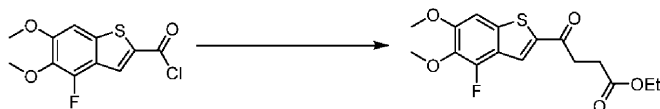
【0516】

4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 (153 mg、0.60 mmol) の無水THF (5 mL) 中の攪拌溶液に、 $(COCl)_2$ (0.21 mL、2.40 mmol) を0℃で滴下して加えた。その混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、室温で1時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去して、4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリドが得られ、これは、それ以上精製することなく使用した。

【0517】

段階4: 4-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル

【化134】



【0518】

チオフェン-2-カルボン酸銅(I) (125 mg、0.65 mmol) の懸濁液に5分間 N_2 をスパージし、次いで、0℃まで冷却した。(3-エトキシ-3-オキソプロピル)亜鉛(II)ブロミドの溶液 (17.7 mL、THF中0.5 M、8.83 mmol) を、 N_2 下、0℃で添加し、その反応混合物を0℃で20分間攪拌した。次いで、4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド (130 mg、0.47 mmol) の N_2 ガスをスパージしたTHF (3 mL) 溶液を0℃で添加した。得られた懸濁液を室温まで昇温させ、8時間攪拌した。その混合物を、飽和水性 NH_4Cl (20 mL) を攪拌しながら、その中に添加した。その混合物をEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O と飽和水性 $NaCl$ で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex中EtOAc) で精製して、4-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルが得られた。

【0519】

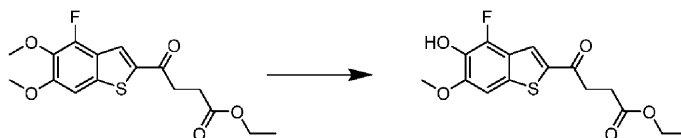
LCMS ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.05-3.97 (m, 6H), 3.36 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0520】

段階5: 4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル

50

【化 1 3 5】



【0 5 2 1】

4- (4-フルオロ-5, 6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸エチル (3.6 g、11 mmol) と DCM (50 mL) の混合物に、 AlCl_3 (5.64 g、42.3 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。次いで、その反応容器に添加漏斗を連結し、その混合物を強く攪拌しながら、それに水 (50 mL) をゆっくりと添加し、その後、水性 HCl (1 N、50 mL) を添加した。次いで、その混合物を 20% IPA / DCM で希釈した。その有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% DCM) で精製して、4- (4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸エチルが得られた。

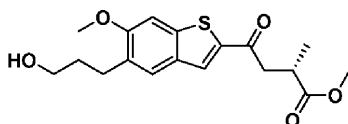
【0 5 2 2】

LCMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.06 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H).

【0 5 2 3】

中間体 12 : (S) -メチル 4- (5- (3-ヒドロキシプロピル) -6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-メチル-4-オキソブタノエート

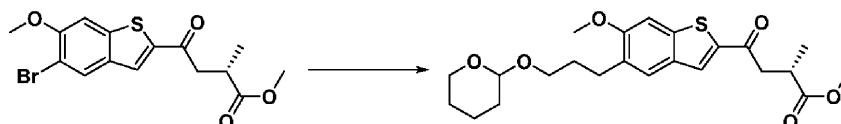
【化 1 3 6】



【0 5 2 4】

段階 1 : (2S) -メチル-4- (6-メトキシ-5- (3- ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) オキシ) プロピル) ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-メチル-4-オキソブタノエート

【化 1 3 7】



【0 5 2 5】

(S) -メチル-4- (5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-メチル-4-オキソブタノエート (7.0 g、19 mmol) と C-Phos Pd G4 (0.76 g、0.94 mmol) の混合物に、(3- ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) オキシ) プロピル) 亜鉛 (II) プロミド (THF 中 0.50 M、100 mL、50 mmol) を添加した。その混合物を 2 時間 40 °C に加熱した。次いで、その混合物を室温まで冷却し、CELITE で濾過した。その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex 中 0 → 30% EtOAc の勾配) で精製して、(2S) -メチル-4- (6-メトキシ-5- (3- ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) オキシ) プロピル) ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)

－２－メチル－４－オキソブタン酸エチルが得られた。

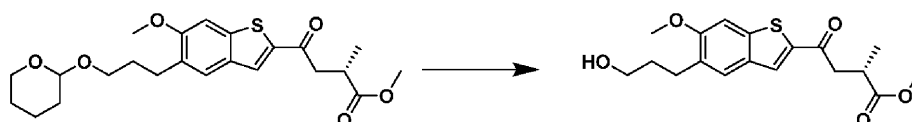
【０５２６】

LCMS ($C_{23}H_{31}O_6S$) (ES, m/z): 435 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (dd, $J=13.2, 5.3$ Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.15 (dd, $J=17.4, 4.9$ Hz, 1H), 2.94 (dt, $J=12.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.67 (hept, $J=7.6, 7.1$ Hz, 2H), 1.79 (p, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 1.58 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 1.48-1.35 (m, 4H), 1.18-1.11 (m, 3H)。

【０５２７】

段階２： (S)－メチル４－（５－（３－ヒドロキシプロピル）－６－メトキシベンゾ
〔b〕チオフエン－２－イル）－２－メチル－４－オキソブタノエート

【化１３８】



【０５２８】

(2S)－メチル４－（６－メトキシ－５－（３－（（テトラヒドロ－２H－ピラン－２－イル）オキシ）プロピル）ベンゾ〔b〕チオフエン－２－イル）－２－メチル－４－オキソブタノエート（2.62 g、6.03 mmol）とMeOH（50 mL）の混合物に、pTsOH（1.72 g、9.04 mmol）を添加した。その混合物を室温で１時間攪拌した。次いで、その混合物を水でクエンチし、DCMで希釈した。その有機層を分離し、次いで、水性飽和NaHCO₃で洗浄した。次いで、その有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)－メチル４－（５－（３－ヒドロキシプロピル）－６－メトキシベンゾ〔b〕チオフエン－２－イル）－２メチル－４－オキソブタノエートが得られた。

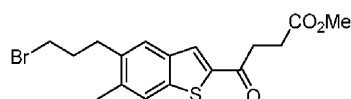
【０５２９】

LCMS ($C_{18}H_{23}O_5S$) (ES, m/z): 351 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.44 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.15 (dd, $J=17.4, 4.9$ Hz, 1H), 2.93 (h, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.68 (p, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)。

【０５３０】

中間体１３： ４－（５－（３－ブロモプロピル）－６－メチルベンゾ〔b〕チオフエン
－２－イル）－４－オキソブタン酸メチル

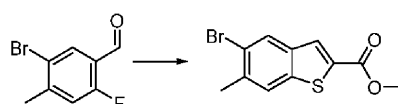
【化１３９】



【０５３１】

段階１： ５－ブロモ－６－メチルベンゾ〔b〕チオフエン－２－カルボン酸メチル

【化１４０】



【０５３２】

DMSO（120 mL）中の５－ブロモ－２－フルオロ－４－メチルベンズアルデヒド（5.0 g、23 mmol）の混合物に、TEA（6.4 mL、46 mmol）を添加し

10

20

30

40

50

た。10分間経過した後、チオグリコール酸メチル（6.7 mL、69 mmol）を添加し、次いで、その混合物を18時間60℃に加熱した。18時間経過した後、その混合物を室温まで冷却し、その混合物をEtOAcと水で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その混合物をDCMで希釈した。その混合物を濾過し、その残渣を減圧下で乾燥させた。その母液にシリカゲル（50 g）を添加し、その混合物を濃縮した。次いで、その混合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、5-ブロモ-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルが得られた。

【0533】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

【0534】

段階2： 5-ブロモ-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

【化141】



【0535】

5-ブロモ-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル（2.76 g、9.68 mmol）の、THF（24 mL）、水（12 mL）、MeOH（12 mL）の混合物に、LiOH（1.16 g、48.4 mmol）を添加し、その混合物を室温で30分間撹拌した。次いで、その混合物をHCl（水中1.0 M、48 mL、48 mmol）を用いて酸性化してほぼ中性とした。次いで、その混合物をEtOAcと水で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、5-ブロモ-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸が得られた。その生成物は、精製することなく使用した。

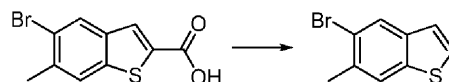
【0536】

LCMS (C₁₀H₈BrO₂S) (ES, m/z): 271, 273 [M+H]⁺. ¹H NMR (499MHz, DMSO-d₆) δ 13.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)。

【0537】

段階3： 5-ブロモ-6-メチルベンゾ[b]チオフェン

【化142】



【0538】

5-ブロモ-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸（5.7 g、21 mmol）にDMA（100 mL）を添加した。次いで、その混合物を5つのバイアルに均等に分けた。DBU（1.6 mL）を各バイアルに添加し、次いで、マイクロ波オーブンの中で各バイアルを2時間照射して200℃とした。完了後、その5つのバイアルを合し、次いで、EtOAcと飽和水性NaHCO₃で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、5-ブロモ-6-メチルベンゾ[b]チオフェンが得られた。

【0539】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H)。

【0540】

段階4： 4-(5-ブロモ-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸

10

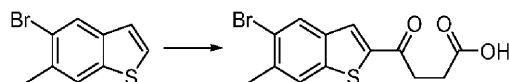
20

30

40

50

【化143】



【0541】

DCM (88 mL) 中の5-ブロモ-6-メチルベンゾ [b] チオフェン (2.0 g、8.8 mmol) の混合物に、0℃で、無水コハク酸 (1.1 g、11 mmol) を添加し、次いで、 AlCl_3 (2.3 g、18 mmol) を添加した。その混合物を室温まで昇温させ、18時間攪拌した。次いで、その混合物をEtOAcとHCl (水中1.0 N) で希釈した。その有機層を分離し、 MgSO_4 で脱水し、濾過した。その濾液にシリカゲル (10 g) を添加し、その混合物を減圧下で濃縮した。その混合物を減圧下に18時間置き、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中0→50% EtOAc の勾配) で精製して、4-(5-ブロモ-6-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸が得られた。

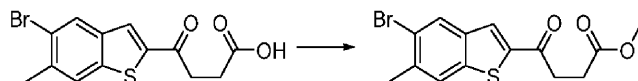
【0542】

LCMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrO}_3\text{S}$) (ES, m/z): 327, 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0543】

段階5: 4-(5-ブロモ-6-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸メチル

【化144】



【0544】

DMF (20 mL) 中の4-(5-ブロモ-6-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸 (0.99 g、3.0 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (1.0 g、7.6 mmol) を添加した。10分間経過した後、 CH_3I (0.95 mL、15 mmol) を添加し、その混合物を、LCMSによって完結するまで攪拌した。次いで、その混合物をEtOAcと水で希釈した。その有機層を分離し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4-(5-ブロモ-6-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸メチルが得られた。

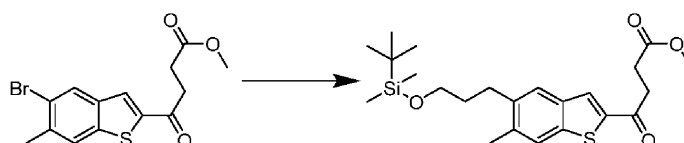
【0545】

LCMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrO}_3\text{S}$) (ES, m/z): 341, 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.70 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.48 (s, 3H)。

【0546】

段階6: 4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸メチル

【化145】



【0547】

4-(5-ブロモ-6-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸メチル (0.40 g、1.2 mmol) とTHF (5.9 mL) を含むフラスコにC

—Phos Pd G3 (47 mg、0.059 mmol) を添加し、その混合物を排気及びN₂の再充填に3回付した。(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)亜鉛(II)ブロミド(THF中0.50 M、7.0 mL、3.5 mmol)を添加し、その混合物を室温で2.5時間攪拌した。次いで、その混合物をEtOAcと10%水性クエン酸ナトリウムの混合物でクエンチした。その有機層を分離し、飽和水性NaClで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

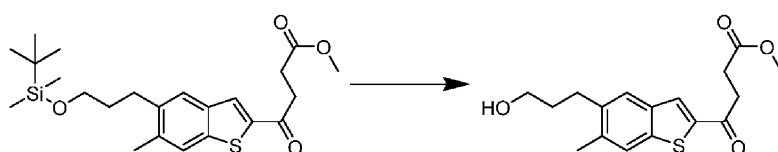
【0548】

LCMS (C₂₃H₃₅O₄SSi) (ES, m/z): 435 [M+H]⁺.

【0549】

段階7: 4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル

【化146】



【0550】

THF (2.7 mL) 中の4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル (0.23 g、0.54 mmol) の混合物に、TBAF (THF 1.0 M、1.0 mL、1.0 mmol) を添加した。1.5時間経過した後、その混合物をEtOAcと飽和水性NH₄Clで希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中0→70% EtOAcの勾配) で精製して、4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

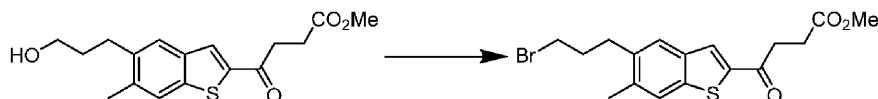
【0551】

LCMS (C₁₇H₂₁O₄S) (ES, m/z): 321 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.55 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.79-1.67 (m, 2H).

【0552】

段階8: 4-(5-(3-ブロモプロピル)-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル

【化147】



【0553】

THF (1.5 mL) 中、4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル (97 mg、0.30 mmol) とPh₃P (130 mg、0.48 mmol) の攪拌混合物に、0℃で、NBS (81 mg、0.45 mmol) を一度に添加した。30分間経過した後、その反応物を飽和水性NH₄ClとEtOAcでクエンチした。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中0→25% EtOAcの勾配) で精製して、4-(5-(3-ブロモプロピル)-6-メチル

10

20

30

40

50

ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 4-オキソブタン酸メチルが得られた。

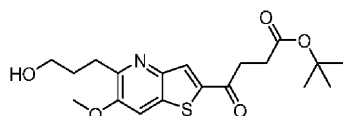
【0554】

LCMS ($C_{17}H_{20}BrO_3S$) (ES, m/z): 383, 385 $[M+H]^+$ 。

【0555】

中間体 14: 4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) - 4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化148】

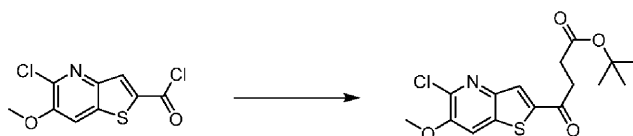


10

【0556】

段階 1: 4-(5-クロロ-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) - 4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化149】



20

【0557】

攪拌棒を備えた 250 mL 容丸底フラスコに、CuCl (0.721 g、7.29 mmol) を添加した。そのフラスコを、排気及びその後の N_2 によるパージに 3 回付した。そのフラスコに THF (14.6 mL) を添加し、次いで、攪拌し、氷水浴で 0℃ に冷却した。次いで、0℃ で攪拌しながら、(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) (0.50 M THF、30 mL、15 mmol) を 10 分間かけて滴下して加えた。得られた混合物を 0℃ で 35 分間攪拌した。5-クロロ-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボニルクロリド (1.91 g、7.29 mmol) を添加し、その後、NMP (14.6 mL) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 7 時間攪拌した。その反応物を高速攪拌しながら、それに、0℃ で濃 NH_4OH (4 mL) を添加した。この懸濁液に、水: MeOH (4:1 140 mL) を約 20 g のクエン酸ナトリウム三塩基二水和物と一緒に添加した。その混合物を 20 分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、その濾過ケーキを水で洗浄した。次いで、そのケーキを Hex の中に懸濁させ、2 回濾過した。該ケーキを 72 時間にわたって N_2 で掃引して減圧にすることによって、4-(5-クロロ-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) - 4-オキソブタン酸 tert-ブチルが得られた。

30

【0558】

LCMS ($C_{16}H_{19}ClNO_4S$) (ES, m/z): 356 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.30 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.87-2.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

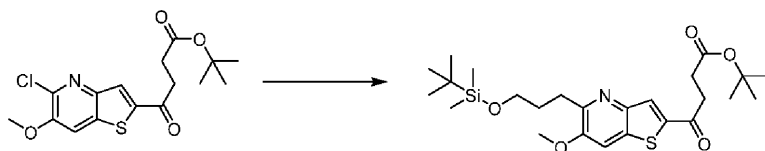
40

【0559】

段階 2: 4-(5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) - 4-オキソブタン酸 tert-ブチル

50

【化150】



【0560】

4-(5-クロロ-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(1.00g、2.81mmol)及びCPhos Pd G3(0.113g、0.141mmol)を、隔膜を含むねじ蓋を有する40mL容バイアルに添加した。そのバイアルを、排気及びN₂の再充填に3回付した。そのバイアルに、N₂下、撹拌しながらTHF(10.0mL)を添加した。得られた懸濁液を室温で撹拌しながら、(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)亜鉛(II)プロミド(THF中0.50M、11.2mL、5.60mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。その混合物をEtOAc(75mL)と10%水性クエン酸ナトリウム(75mL)の間で分配させ、5分間強く撹拌した。層を分離し、その水層をEtOAc(20mL)で抽出した。その有機層を合し、飽和水性NaCl(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、粗製残渣が得られた。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex中0→40%EtOAcの勾配)で精製して、4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

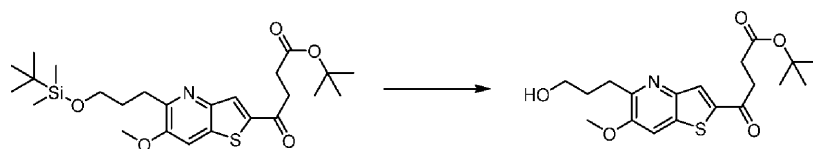
【0561】

LCMS(C₂₅H₄₀NO₅SSi)(ES, m/z): 494 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.08(s, 1H), 7.48(s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.75(t, J=6.5Hz, 2H), 3.30(t, J=6.6Hz, 2H), 3.02-2.95(m, 2H), 2.73(t, J=6.6Hz, 2H), 2.03-1.96(m, 2H), 1.46(s, 9H), 0.92(s, 9H), 0.07(s, 6H)。

【0562】

段階3: 4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化151】



【0563】

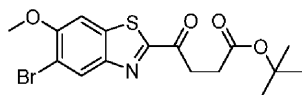
MeOH(3.0mL)中の4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(0.735g、1.49mmol)の混合物に、水(3.0mL)を添加し、次いで、HOAc(3.0mL)を添加した。得られた混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、その混合物を、EtOAc(50mL)と水(25mL)と飽和水性NaCl(25mL)の間で分配させた。層を分離し、その水層をEtOAc(50mL)で抽出した。その有機層を合し、飽和水性NaCl(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex中0→100%EtOAcの勾配、その後、100%EtOAcで定組成)で精製して、4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

【0564】

LCMS(C₁₉H₂₆NO₅S)(ES, m/z): 380 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.06

(s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.10 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.06 (p, J=6.5Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

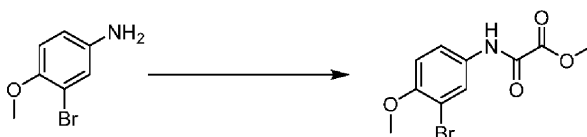
中間体 15： 4-（5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-4-オキソブタン酸 tert-ブチル
【化 152】



【0565】

10

段階 1： 2-（（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）アミノ）-2-オキソ酢酸メチル
【化 153】



【0566】

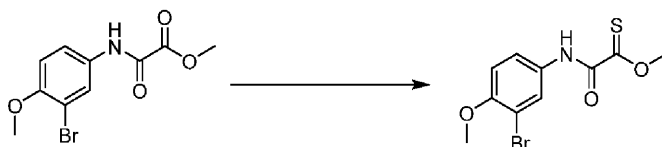
N₂でパージし、N₂の不活性雰囲気中に維持した5 L容4つ首丸底フラスコ中に、DCM（3.0 L）中の3-ブロモ-4-メトキシアニリン（232 g、1.15 mol）とDIPEA（171 g、1.32 mol）と2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル（148 g、1.21 mol）の混合物を入れた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、その混合物を、水／氷（2 L）を添加することによってクエンチした。得られた混合物をDCM（3×1 L）で抽出した。その有機層を合し、減圧下で濃縮して、2-（（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）アミノ）-2-オキソ酢酸メチルが得られた。これは、精製又は特徴付けを行うことなく使用した。

20

【0567】

段階 2： O-メチル 2-（（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）アミノ）-2-オキソエタンチオエート
【化 154】

30



【0568】

N₂でパージし、N₂の不活性雰囲気中に維持した3 L容4つ首丸底フラスコ中に、トルエン（1.5 L）中の2-（（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）アミノ）-2-オキソ酢酸メチル（111 g、386 mmol）とローソン試薬（86.4 g、214 mmol）の混合物を入れた。得られた混合物を16時間85℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却した。生じた物質を濾過によって取り除き、DCM（3×500 mL）で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc／PE（1：20））で精製して、O-メチル 2-（（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）アミノ）-2-オキソエタンチオエートが得られ、これは、特徴付けすることなく使用した。

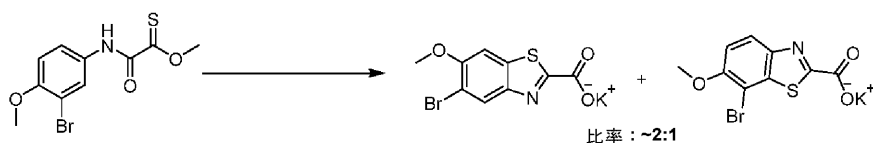
40

【0569】

段階 3： 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸カリウム塩及び7-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸カリウム塩（2：1 異性体の混合物）

50

【化 1 5 5】



【0 5 7 0】

N₂でパージし、N₂の不活性雰囲気維持した2 L容4つ首丸底フラスコ中に、メチルO-メチル2-((3-ブロモ-4-メトキシフェニル)アミノ)-2-オキソエタンチオエート(84.5 g、278 mmol)を入れた。その反応混合物に、H₂O(500 mL)中のKOH(50 g、90 mmol)の混合物を10分間かけて加えた。次いで、その反応混合物に、H₂O(2 L)中のフェリシアン化カリウム(III)水和物(242 g、735 mmol)の混合物を10分間かけて加えた。得られた混合物のpHを、水性HCl(2.0 M)を用いて2に調節した。次いで、水(500 mL)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、生じた生成物を濾過によって収集し、DCM(1 L)で洗浄した。そのケーキを水性KOH(2.0 M、500 mL、1 mol)中に0.5時間懸濁させた。次いで、生じた生成物を濾過によって収集し、H₂O(2×500 mL)で洗浄して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸カリウム塩と7-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸カリウム塩の(2:1)混合物が得られた。

【0 5 7 1】

5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸カリウム塩(主要な異性体)に関する特徴付けデータ：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)。

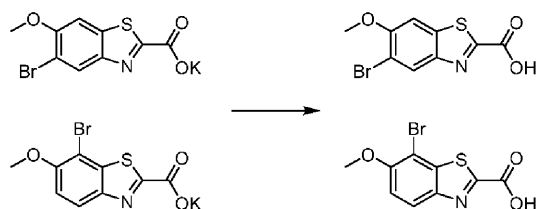
【0 5 7 2】

7-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸カリウム塩(少量の異性体)に関する特徴付けデータ：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm) 7.90 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

【0 5 7 3】

段階4： 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸及び7-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸(2:1 異性体の混合物)

【化 1 5 6】



【0 5 7 4】

1 L容フラスコに、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸カリウム塩及び7-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸カリウム塩(2:1 異性体の混合物)(22.4 g、49.4 mmol)、水(300 mL)、ACN(180 mL)、MeOH(120 mL)及びTFA(11.4 mL、148 mmol)を添加した。その混合物を室温で15分間強く攪拌した。生じた生成物を濾過によって収集し、水(2×20 mL)、MeOH(2×5 mL)及びEt₂O(2×10 mL)で洗浄して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸と7-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸の(2:1)混合物が得られた。

【0575】

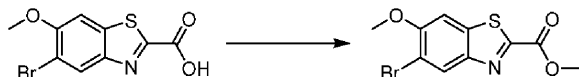
5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸(主要な異性体)に関する特徴付けデータ:¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)

7-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸(少量の異性体)に関する特徴付けデータ:¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

【0576】

段階5: 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸メチル

【化157】



【0577】

250mL容フラスコに、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸及び7-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸(2:1 異性体の混合物)(17.2g、41.8mmol)及びMeOH(150mL)を添加した。その混合物を強く攪拌し、0℃まで冷却した。その攪拌混合物に、SOCl₂(6.1mL、84mmol)を10分間かけて滴下して加えた。次いで、その混合物を18時間加熱環流した。室温まで冷却した後、生じた生成物を濾過によって収集し、MeOH(2×20mL)で洗浄した。その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0→30%EtOAcの勾配)で精製して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸メチルが単一の異性体として得られた。

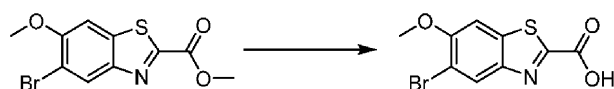
【0578】

LCMS (C₁₀H₉BrNO₃S) (ES, m/z): 302, 304 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H)。

【0579】

段階6: 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸

【化158】



【0580】

500mL容丸底フラスコに、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸メチル(7.3g、24mmol)及びMeOH(150mL)を添加した。その混合物を強く攪拌しながら、それに、水性NaOH(2.0M、37mL、74mmol)を添加した。その混合物を30分間加熱環流した。室温まで冷却した後、水性HCl(2.0M、37mL、74mmol)を滴下して加えた。その混合物を室温で18時間強く攪拌した。生じた生成物を濾過によって収集し、水(2×50mL)及びMeOH(2×20mL)で洗浄して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸が得られた。

【0581】

LCMS (C₉H₇BrNO₃S) (ES, m/z): 288, 290 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)。

【0582】

段階7: 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボニルクロリド

10

20

30

40

50

【化159】



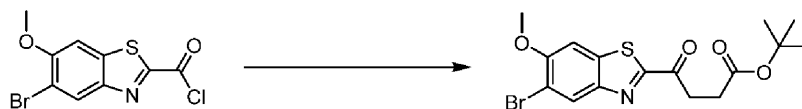
【0583】

100 mL 容丸底フラスコに、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸 (1.46 g、5.07 mmol)、DCM (25 mL) 及び DMF (0.080 mL、1.0 mmol) を添加した。その混合物に (COCl)₂ (5.32 mL、10.6 mmol) を1分間かけて滴下して加え、その混合物を室温で15分間強く攪拌した。次いで、その混合物を CELITE で濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボニルクロリドが得られ、これは、それ以上精製又は特徴付けを行うことなく使用した。

【0584】

段階8: 4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化160】



【0585】

250 mL 容丸底フラスコに CuCl (0.45 g、4.6 mmol) を添加した。そのフラスコを、排気及び N₂ の再充填に3回付した。THF (10 mL) を添加し、その混合物を攪拌し、0℃まで冷却した。その混合物に (3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) プロミド (THF 中 0.50 M、18 mL、9.0 mmol) を添加した。10分間経過した後、NMP (30 mL) 中の 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-カルボニルクロリド (1.4 g、4.6 mmol) の混合物を5分間かけて滴下して加えた。5分後、その混合物を室温まで昇温させ、次いで、1時間攪拌した。その混合物に水 (30 mL) 及び濃 NH₄OH (15 mL) を添加した。その混合物を EtOAc (125 mL) で抽出し、その有機層を水 (2×75 mL) で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中 0→75% EtOAc の勾配) で精製して、4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル が得られた。

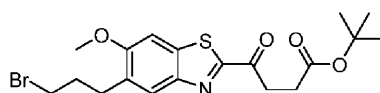
【0586】

LCMS (C₁₆H₁₈BrNO₄S + Na) (ES, m/z): 422, 424 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.51 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0587】

中間体16: 4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化161】

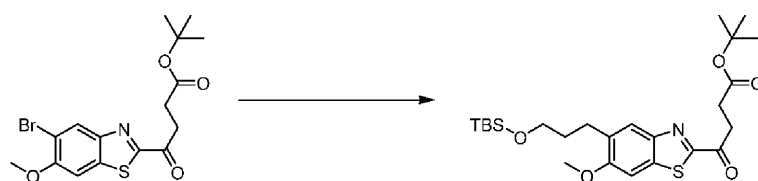


【0588】

段階1: 4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

チル

【化162】



【0589】

4 mL 容バイアルに 4-(5-ブromo-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(233 mg、0.581 mmol)及びC-Phos Pd G3(14 mg、0.018 mmol)を添加した。そのバイアルを、排気及びN₂の再充填に3回付した。そのバイアルにTHF(0.60 mL)を添加し、その後、(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)亜鉛(II)ブロミド(THF中0.50 M、2.90 mL、1.45 mmol)を添加した。その混合物を室温で20分間攪拌した。その混合物に追加の(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-プロピル)亜鉛(II)ブロミド(THF中0.50 M、1.4 mL、0.73 mmol)を添加した。30分間経過した後、その混合物をEtOAc(30 mL)で希釈し、10%水性三塩基性クエン酸ナトリウム(30 mL)で洗浄した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex中0→40% EtOAcの勾配)で精製して、4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

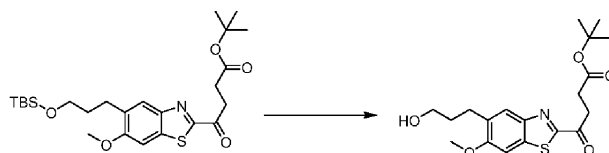
【0590】

LCMS (C₂₅H₄₀NO₅SSi) (ES, m/z): 494 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.53 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.74 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.93 (s, 9H).

【0591】

段階2: 4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化163】



【0592】

100 mL 容フラスコに、4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(229 mg、0.464 mmol)、MeOH(5.0 mL)、水(5.0 mL)及びAcOH(5.0 mL)を添加した。その混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、その混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(3×50 mL)で洗浄した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

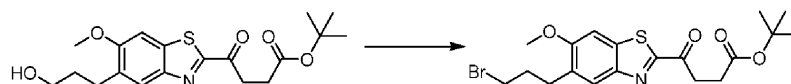
【0593】

LCMS (C₁₉H₂₆NO₅S) (ES, m/z): 380 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.52 (t, J=6.7 Hz, 2H)

), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。
【0594】

段階3： 4-（5-（3-ブロモプロピル）-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化164】



【0595】

4mL容バイアルに、 CBr_4 (72mg、0.22mmol)、トリフェニルホスフィン (62mg、0.24mmol) 及び4-（5-（3-ヒドロキシプロピル）-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル (69mg、0.18mmol) を添加した。そのバイアルを0℃まで冷却し、DCM (1.0mL) を添加した。その混合物を90分間室温まで昇温させた。次いで、その混合物を、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (Hex中0→30% EtOAcの勾配) で精製して、4-（5-（3-ブロモプロピル）-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

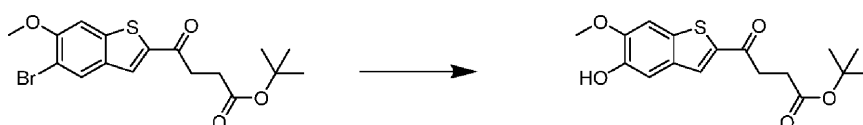
【0596】

LCMS ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrNO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 442, 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (499MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.52 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0597】

中間体17： 4-（5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化165】



【0598】

RockPhos Pd G3 (0.105g、0.125mmol) とベンズアルドキシム (3.03g、25.0mmol) と4-（5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル (5.0g、13mmol) と Cs_2CO_3 (12.2g、37.6mmol) の混合物に、DMF (40mL) を添加した。その反応物を18時間80℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、水性HCl (0.5M、100mL) を含むフラスコの中に注ぎ入れた。得られた混合物をDCMで抽出した。次いで、その有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex中0→50% EtOAcの勾配) で精製して、4-（5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

【0599】

LCMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{SNa}$) (ES, m/z): 359 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.52 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。

【0600】

中間体18： 4-（5-（3-ヒドロキシプロピル）-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸エチル

10

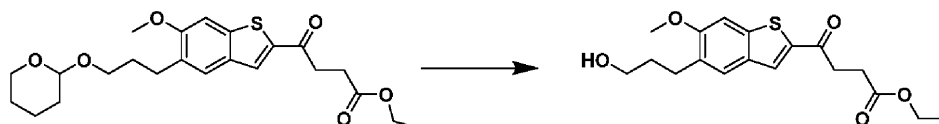
20

30

40

50

【化 1 6 6】



【0 6 0 1】

4- (6-メトキシ-5- (3- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) プロピル) ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸エチル (5.0 g、12 mmol) と EtOH (100 mL) の混合物に、pTsoH (4.4 g、23 mmol) を添加した。その反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、その反応物を水でクエンチし、DCMで希釈した。その有機層を分離し、次いで、水性飽和NaHCO₃で洗浄した。次いで、その有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4- (5- (3-ヒドロキシプロピル) -6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸エチルが得られた。

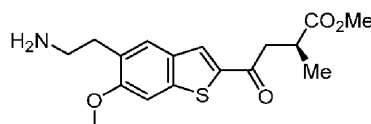
【0 6 0 2】

LCMS (C₁₈H₂₃O₅S) (ES, m/z): 351 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.44 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.27 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.63 (q, J=7.0, 5.9 Hz, 4H), 1.68 (p, J=6.6 Hz, 2H), 1.14 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0 6 0 3】

中間体 19: (2S) -4- [5- (2-アミノエチル) -6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル] -2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

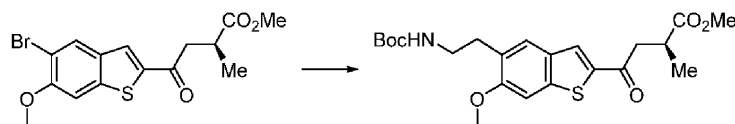
【化 1 6 7】



【0 6 0 4】

段階 1: (2S) -4- (5- {2- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} -6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル) -2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 1 6 8】



【0 6 0 5】

脱ガスしたDME (1.7 mL) 中の (2S) -4- (5-ブromo-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル) -2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (124 mg、0.334 mmol) とトリス (トリメチルシリル) シラン (103 μL、0.334 mmol) と無水Na₂CO₃ (71 mg、0.67 mmol) の攪拌混合物に、N₂下、脱ガスしたDME (1.2 mL) 中のIr (2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン) ₂ (4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン) PF₆ (3.8 mg、3.3 μmol) の混合物を添加した。塩化ニッケル (II) エチレングリコールジメチルエーテル錯体 (0.37 mg、1.7 μmol) と4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン (0.45 mg、1.7 μmol) の脱ガスしたDME (445 μL) 懸濁液を添加し、得られた混合物を、N₂下、室温で15分

間攪拌した。N₂下、N-(2-ブロモエチル)カルバミン酸tert-ブチル(150 mg、0.67 mmol)を一度に添加し、その反応混合物を、室温で18時間攪拌し、2つの34W青色LEDランプ(両側に7 cm離れている)で照射した。次いで、その混合物を、直接、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中EtOAc)で精製して、(2S)-4-(5-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

【0606】

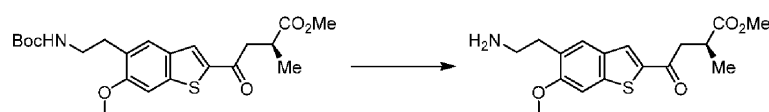
LCMS (C₂₂H₃₀NO₆S) (ES, m/z): 436 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.86 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (dd, J=17.5, 8.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=17.5, 5.0 Hz, 1H), 3.15 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.77 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.19 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

10

【0607】

段階2: (2S)-4-[5-(2-アミノエチル)-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化169】



20

【0608】

(2S)-4-(5-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル(54 mg、0.12 mmol)のCH₂Cl₂(2.8 mL)中の攪拌溶液に、TFA(476 μL、6.18 mmol)を室温で一度に添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を濃縮し、その残渣をCH₃CNと水に溶解させ、一晚凍結乾燥させて、(2S)-4-[5-(2-アミノエチル)-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

【0609】

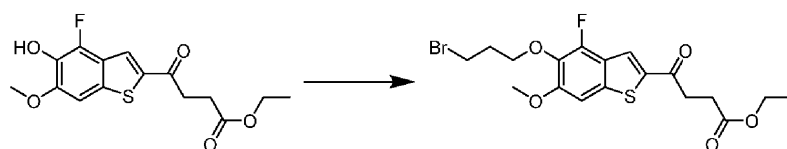
30

LCMS (C₁₇H₂₂NO₄S) (ES, m/z): 336 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (s, 1H), 7.80 (br, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.20 (dd, J=17.5, 5.0 Hz, 1H), 3.10-3.01 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.95 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.20 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

【0610】

中間体20: 4-(5-(3-ブロモプロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル

【化170】



40

【0611】

4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル(0.065 g、0.2 mmol)とCs₂CO₃(0.326 g、1.00 mmol)とACN(2 mL)の混合物に、1,3-ジブロモプロパン(1.0 mL、9.9 mmol)を添加した。その混合物を2時間65℃に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を濾過し、その濾過された物質をTHFで洗浄した。その濾液をHexで希釈し、次いで、その混合物を減圧下で濃縮して、4-(6-メトキ

50

シー 5 - (3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ベンゾ
[b] チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソブタン酸エチルが得られた。

【0612】

LCMS (C₁₈H₂₁BrFO₅S) (ES, m/z): 447, 449 [M+H]⁺。

【0613】

下記表 1 に示されている中間体 21 ~ 中間体 23 及び中間体 62 ~ 中間体 86 は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体 20 において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表 2】

表 1

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
21		エチル 4-(5-(2-ブ [°] ロモエトキシ)- 4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [°] [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブ [°] タノ エート	433, 435
22		<i>tert</i> -ブ [°] チル 4-(5-(2-ブ [°] ロモエ トキシ)-6-メトキシベンゾ [°] [b] チオ フェン-2-イル)-4-オキソブ [°] タノエー ト	387, 389 [M-C ₄ H ₈] ⁺
23		メチル (S)-4-(5-(3-ブ [°] ロモブ [°] ロホ [°] キシ)-4-フルオロ-6-メトキシ ベンゾ [°] [b] チオフェン-2-イル)- 2-メチル-4-オキソブ [°] タノエート	447, 449
62		メチル 2-(5-(3-ブ [°] ロモブ [°] ロホ [°] キ シ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [°] [b] チオフェン-2-カルボ [°] ニル)シクロ ブ [°] ロハ [°] ン-1-カルボ [°] キシレート	445, 447
63		メチル (S)-4-(5-(4-ブ [°] ロモブ [°] トキシ)-6-メトキシベンゾ [°] [b] チオ フェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソ ブ [°] タノエート	443, 445
64		メチル (S)-4-(6-(4-ブ [°] ロモブ [°] トキシ)-5-メトキシベンゾ [°] [b] チオ フェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソ ブ [°] タノエート	443, 445
65		(S)-メチル 4-(5-(5-ブ [°] ロモ ヘンチル)オキシ)-6-メトキシベン ゾ [°] [b] チオフェン-2-イル)-2-メチ ル-4-オキソブ [°] タノエート	457, 459
66		(S)-メチル 4-(6-(5-ブ [°] ロモ ヘンチル)オキシ)-5-メトキシベン ゾ [°] [b] チオフェン-2-イル)-2-メチ ル-4-オキソブ [°] タノエート	457, 459

10

20

30

40

50

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
67		メチル (S)-4-(5-((6-ブ ^o ロモヘキシル)オキシ)-6-メトキシヘ ^o ンゾ ^o) [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ ^o タノエート	471, 473
68		メチル (S)-4-(6-((6-ブ ^o ロモヘキシル)オキシ)-5-メトキシヘ ^o ンゾ ^o) [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ ^o タノエート	471, 473
69		トランス-メチル 2-(5-(3-ブ ^o ロモブ ^o ロホ ^o キシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ ^o ンゾ ^o) [b]チオフェン-2-カルボ ^o ニル)シクロブ ^o タン-カルボ ^o キシレート	459, 461
70		(S)-メチル 4-(5-(3-ブ ^o ロモブ ^o ロホ ^o キシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ ^o ンゾ ^o) [b]チオフェン-2-イル)-2-メチルブ ^o タノエート	450, 452 (M+H ₂ O)
71		エチル 4-(5-((5-ブ ^o ロモヘ ^o ンチル)オキシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ ^o ンゾ ^o) [b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブ ^o タノエート	475, 477
72		トランス-メチル 2-(5-((5-ブ ^o ロモヘ ^o ンチル)オキシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ ^o ンゾ ^o) [b]チオフェン-2-カルボ ^o ニル)シクロブ ^o タン-カルボ ^o キシレート	487, 489
73		(S)-メチル 4-(5-((5-ブ ^o ロモヘ ^o ンチル)オキシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ ^o ンゾ ^o) [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ ^o タノエート	475, 477
74		(S)-メチル 4-(5-(4-ブ ^o ロモブ ^o トキシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ ^o ンゾ ^o) [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ ^o タノエート	461, 463

10

20

30

40

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
75		メチル 4-(6-(3-ブ [°] ロモブ [°] ロホ [°] キシ)-5-メトキシヘ [°] ンソ [°] [b]チオフエ [°] ン-2-イル)-4-オキソブ [°] タノエート	415, 417
76		メチル (S)-4-(5-(3-ブ [°] ロモブ [°] ロホ [°] キシ)-4-クロロ-6-メトキシヘ [°] ンソ [°] [b]チオフエ [°] ン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ [°] タノエート	463, 465
77		メチル (S)-4-(4-ブ [°] ロモ-5-(3-ブ [°] ロモブ [°] ロホ [°] キシ)-6-メトキシヘ [°] ンソ [°] [b]チオフエ [°] ン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ [°] タノエート	507, 509, 511
78		メチル (2S)-4-(5-(3-ブ [°] ロモブ [°] トキシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ [°] ンソ [°] [b]チオフエ [°] ン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ [°] タノエート	461, 463
79		メチル (2S)-4-(5-(4-ブ [°] ロモヘ [°] ンチル)オキシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ [°] ンソ [°] [b]チオフエ [°] ン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ [°] タノエート	475, 477
80		メチル (2S)-4-(5-(5-ブ [°] ロモヘキサ [°] ン-2-イル)オキシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ [°] ンソ [°] [b]チオフエ [°] ン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ [°] タノエート	489, 491
81		メチル (2S)-4-(5-(3-ブ [°] ロモ-2-メチルブ [°] ロホ [°] キシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ [°] ンソ [°] [b]チオフエ [°] ン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブ [°] タノエート	461, 463
82		メチル 4-(5-(3-ブ [°] ロモブ [°] ロホ [°] キシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘ [°] ンソ [°] [b]チオフエ [°] ン-2-イル)-2,2-ジ [°] メチルブ [°] タノエート	464, 466 (M+H ₂ O)

10

20

30

40

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
83		メチル (S)-4-(5-(3-ブ ^ロ モ ^フ ロ ^ホ キシ)-4-クロロ-6-メトキシベン ^ソ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル ^ブ タノエート	466, 468 (M+H ₂ O)
84		メチル (S)-4-(5-(2-ブ ^ロ モ ^エ ト ^キ シ)-4-クロロ-6-メトキシベン ^ソ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル ⁴ -オキソ ^ブ タノエート	449, 451
85		メチル (S)-4-(5-(3-ブ ^ロ モ ^フ ロ ^ホ キシ)-6-メトキシベン ^ソ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル ⁴ -オ ^キ ソ ^ブ タノエート	429, 431
86		メチル (S)-4-(5-(3-ブ ^ロ モ ^フ ロ ^ホ キシ)-6-メトキシベン ^ソ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル ^ブ タノ ^エ ート	415, 417

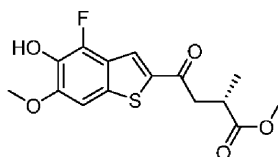
10

20

【0614】

中間体24：(S)-メチル4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベン^ソ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソ^ブタノエート

【化171】

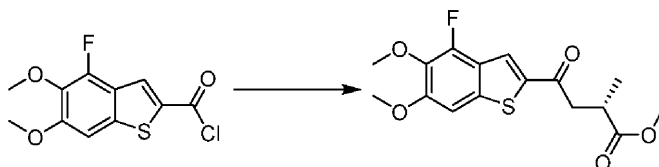


30

【0615】

段階1：(S)-メチル4-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベン^ソ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソ^ブタノエート

【化172】



40

【0616】

4-フルオロ-5,6-ジメトキシベン^ソ [b]チオフェン-2-カルボニルクロリド (4.3 g、16 mmol) と C-Phos Pd G4 (0.26 g、0.31 mmol) と THF (25 mL) の混合物に、(R)-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソ^ブプロピル) 亜鉛 (II) プロミド (THF 中 0.50 M、25.0 mL、12.5 mmol) を添加した。その反応物を室温で2時間攪拌した。次いで、その反応物を水性飽和 N H₄ C l でクエンチし、D C M で希釈した。その有機層を分離し、N a₂ S O₄ で脱水し、

50

濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex 中の 0→50% EtOAc の勾配）で精製して、（S）-メチル 4-（4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。

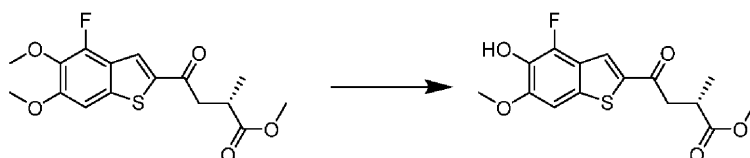
【0617】

LCMS ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (dd, $J=17.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=17.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.20 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

【0618】

段階 2: （S）-メチル 4-（4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタノエート

【化173】



【0619】

（S）-メチル 4-（4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタノエート（4.0 g、12 mmol）と DCM（50 mL）の混合物に、 $AlCl_3$ （6.27 g、47.0 mmol）を添加した。その反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。次いで、その反応に添加漏斗を加え、その混合物を強く攪拌しながら、それに、水（50 mL）をゆっくりと添加し、その後、水性 HCl（1N、50 mL）を添加した。次いで、その混合物を分液漏斗の中に注ぎ入れ、20% IPA/DCM を添加した。その有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（100% DCM）で精製して、（S）-メチル 4-（4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。

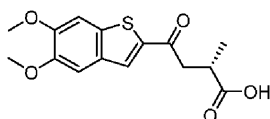
【0620】

LCMS ($C_{15}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 327 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (dd, $J=17.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J=17.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 1.19 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0621】

中間体 25: （R）-4-（5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化174】



【0622】

段階 1: 5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリド

10

20

30

40

50

【化 1 7 5】



【0 6 2 3】

5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (5.0 g、21 mmol) の THF (200 mL) 中の攪拌溶液に、アルゴン下、0℃で、(COCl)₂ (5.5 mL、63 mmol) を添加し、その後、DMF (0.1 mL、1.3 mmol) を添加した。その反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させ、一晩攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた 5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリドは、精製することなく使用した。

10

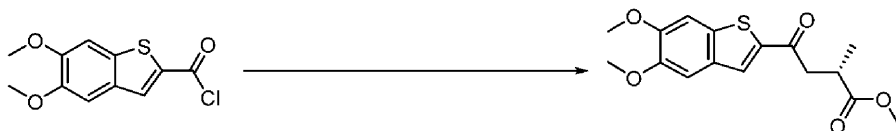
【0 6 2 4】

¹H NMR (600 MHz, CH₃CN-d₃): δ 8.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

【0 6 2 5】

段階 2: (S)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 1 7 6】



20

【0 6 2 6】

チオフェン-2-カルボン酸銅 (I) (797 mg、4.2 mmol) を含む、オーブンで乾燥させて Ar でパージした丸底フラスコに、0℃で、(R)-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) プロミド (7.8 mL、THF 中 0.5 M、3.9 mmol) を滴下して加えた。その反応混合物を 0℃で 20 分間攪拌した。その反応混合物に、5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリド (777 mg、3.0 mmol) の THF (15 mL) 中の懸濁液を滴下して加えた。その反応混合物を室温まで昇温させ、6 時間攪拌した。その反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (15 mL) で希釈し、その後、DCM (30 mL) で希釈した。沈澱物を濾過によって除去し、その後、抽出した。層を分離し、その水層を DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex 中の (EtOAc 中 25% EtOH)) で精製して、(S)-4-(5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

30

【0 6 2 7】

LCMS (C₁₆H₁₉O₅S) (ES, m/z): 323 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (dd, J=16.9, 7.6 Hz, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.05 (dd, J=16.9, 6.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

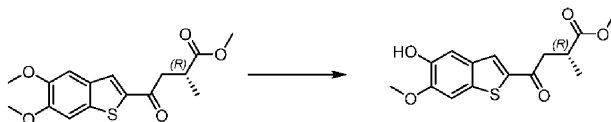
40

【0 6 2 8】

段階 3: (R)-4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

50

【化 1 7 7】



【0 6 2 9】

ALCl₃ (1.0 g、7.5 mmol) を、CH₂Cl₂ (40 mL) 中の (R) - メチル 4 - (5, 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート (1.0 g、3.0 mmol) に 0℃ で添加した。その反応混合物を 18 時間で室温まで昇温させた。次いで、その反応混合物を 0℃ まで冷却し、MeOH (85 mL) を添加した。その混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、その混合物を室温まで昇温させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex 中 EtOAc の勾配) で精製して、不純物を含むメチル (R) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエートが得られた。次いで、その混合物をキラル - SFC (カラム AD - H (21 × 250 mm)、CO₂ 中の 30% MeOH (0.25% DMEA 含有) で精製して、保持時間 4.7 分の (R) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチルが得られた。

【0 6 3 0】

LCMS (C₁₅H₁₇O₅S) (ES, m/z): 309 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (dd, J=17.4, 8.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J=17.5, 5.1 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

【0 6 3 1】

下記表 2 に示されている中間体 26 ~ 中間体 27 は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体 25 において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表 3】

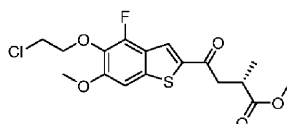
表 2

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
26		メチル (S) - 4 - (5 - ブロモ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート	371, 373
27		メチル (S) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート	309

【0 6 3 2】

中間体 28: (S) - 4 - (5 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

【化 1 7 8】



10

20

30

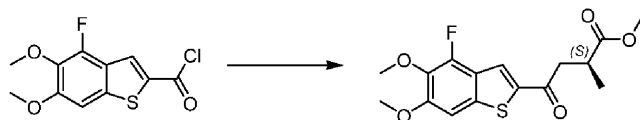
40

50

【0633】

段階1： (S) - 4 - (4 - フルオロ - 5 , 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

【化179】



【0634】

CuCl (2.5 g、25 mmol) を含むフラスコにArをスパージし、次いで、0℃まで冷却した。3-メトキシ - (2R) - (+) - メチル - 3-オキソプロピル亜鉛ブロミド (THF中0.50 M、50 mL、25 mmol) を滴下して加えた。その反応混合物を攪拌しながら、それに、THF (25 mL) とNMP (25 mL) 中の4-フルオロ - 5 , 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニルクロリド (5.0 g、20 mmol) の混合物を滴下して加えた。次いで、その反応混合物を18時間で室温まで昇温させた。次いで、その反応混合物を飽和水性NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を順相シリカカラムクロマトグラフィー (Hex中EtOAc) で精製して、(S) - メチル 4 - (4 - フルオロ - 5 , 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエートが得られた。

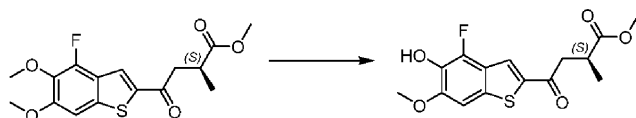
【0635】

LCMS (C₁₆H₁₈FO₅S) (ES, m/z): 341 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.99 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (dd, J=17.0, 7.9 Hz, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.06 (dd, J=17.0, 5.6 Hz, 1H), 1.32 (d, J=7.1 Hz, 3H).

【0636】

段階2： (S) - メチル 4 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート

【化180】



【0637】

(S) - 4 - (4 - フルオロ - 5 , 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル (1.0 g、2.9 mmol) とCH=CCl₂ (40 mL) の混合物に、AlCl₃ (1.0 g、7.5 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、その反応混合物を0℃まで冷却し、MeOH (40 mL) で希釈した。次いで、その混合物を室温まで昇温させ、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex中EtOAc) で精製して、(S) - メチル 4 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエートが得られた。

【0638】

LCMS (C₁₅H₁₆FO₅S) (ES, m/z): 327 [M+H]⁺. ¹H NMR (methanol-d₄) δ: 8.11 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (dd, J=17.5, 8.6 Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 1.28 (d, J=7.2 Hz, 3H).

【0639】

段階3： (S) - 4 - (5 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

10

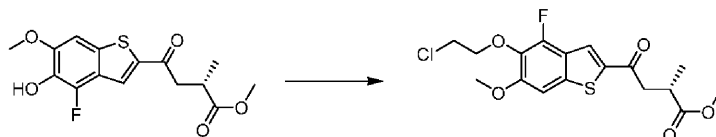
20

30

40

50

【化 1 8 1】



【0 6 4 0】

(S)-メチル 4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (200 mg、0.61 mmol) と DMF (2.7 mL) の攪拌混合物に、 K_2CO_3 (170 mg、1.2 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌しながら、それに、1-ブロモ-2-クロロエタン (50 μ L、0.6 mmol) を添加し、次いで、その反応混合物を 18 時間 80℃ に加熱した。室温まで冷却した後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex 中 EtOAc) で精製して、(S)-4-(5-(2-クロロエトキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

【0 6 4 1】

LCMS ($C_{17}H_{19}ClFO_5S$) (ES, m/z): 389 $[M+H]^+$ 。

【0 6 4 2】

下記表 3 に示されている中間体 29～中間体 31 及び中間体 87 は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体 28 において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表 4】

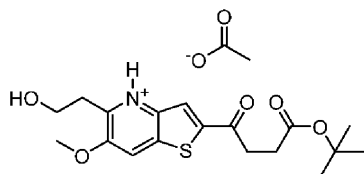
表 3

中間体	構造	名称	質量 $[M+H]^+$
29		メチル (S)-4-(5-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート	385
30		エチル 4-(4-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタノエート	371
31		メチル (S)-4-(6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート	353
87		メチル 4-(5-(3-クロロプロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2,2-ジメチル-4-オキソブタノエート	417

【0 6 4 3】

中間体 32: 4-(5-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル、酢酸塩

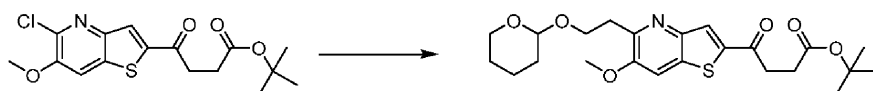
【化182】



【0644】

段階1： 4-(6-メトキシ-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化183】



【0645】

4mL容バイアルに、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(5.0mg、7.0μmol)、Cs₂CO₃(137mg、0.422mmol)、4-(5-クロロ-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(50.0mg、0.141mmol)及びトリフルオロ(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ホウ酸カリウム(39.8mg、0.169mmol)を添加した。そのバイアルにトルエン(0.50mL)及び水(0.10mL)を添加した。そのバイアルをN₂を用いて5分間脱ガスした。その混合物を18時間100℃に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物をCELITEで濾過し、そのCELITEをEtOAcで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex中0→75%EtOAcの勾配)で精製して、4-(6-メトキシ-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

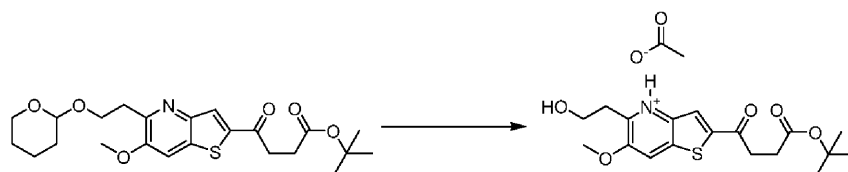
【0646】

LCMS(C₂₃H₃₂NO₆S)(ES, m/z): 450 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.45(s, 1H), 7.80(s, 1H), 4.71(s, 1H), 4.26-4.15(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.78(t, J=8.3Hz, 1H), 3.65-3.42(m, 4H), 3.33(t, J=6.3Hz, 2H), 2.73(t, J=6.3Hz, 2H), 1.64-1.48(m, 6H), 1.46(s, 9H)。

【0647】

段階2： 4-(5-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル、酢酸塩

【化184】



【0648】

4mL容バイアルに、4-(6-メトキシ-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(28mg、0.062mmol)、HOAc(0.50mL)、MeOH(0.50mL)及び水(0.5mL)を添加した。その混合物を75

分間 50℃に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (2×30 mL) で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(5-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル、酢酸塩が得られた。

【0649】

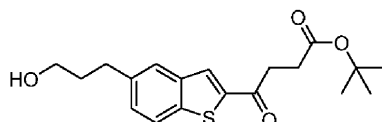
LCMS (C₁₈H₂₄NO₅S) (ES, m/z): 366 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.13 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.39-3.22 (m, 4H), 2.74 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0650】

中間体 33: 4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

10

【化185】

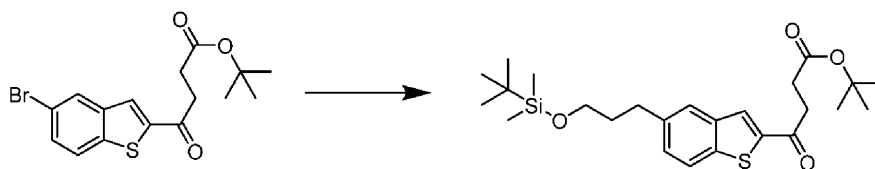


【0651】

段階 1: 4-(5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

20

【化186】



【0652】

磁気攪拌棒を備えた 20 mL 容ねじ蓋バイアル中に、4-(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル (0.207 g、0.561 mmol) 及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (0.022 g、0.028 mmol) を入れた。そのバイアルを、排気及び N₂ の再充填に 3 回付した。そのバイアルを N₂ 注入口で覆い、次いで、THF (2.0 mL) を添加した。攪拌しながら、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)亜鉛 (II) プロミド (THF 中 0.50 M、3.4 mL、1.7 mmol) を滴下して加えた。添加が完了した後、その反応物を、N₂ 下、室温で 1.5 時間攪拌した。次いで、その反応物を EtOAc (50 mL) と 10% 水性クエン酸ナトリウム (10 mL) の間で分配させ、30 分間攪拌した。次いで、層を分離し、その有機層を飽和水性 NaCl で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中 0→55% EtOAc の勾配) で精製して、4-(5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチルが得られた。

30

40

【0653】

LCMS (C₂₅H₃₈NaO₄SSi) (ES, m/z): 485 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.66 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.31 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

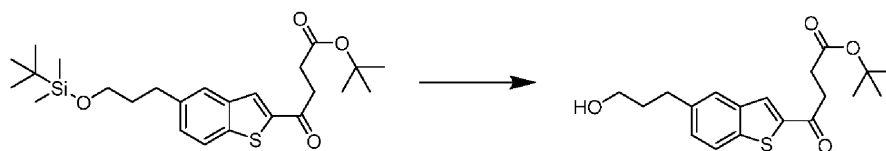
【0654】

段階 2: 4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

50

－４－オキソブタン酸 *tert*-ブチル

【化 1 8 7】



【0 6 5 5】

THF (1.3 mL) 中の 4- (5- (3- (*tert*-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸 *tert*-ブチル (102 mg、0.220 mmol) の攪拌混合物に、N₂ 下、室温で、TBAF (THF 1.0 M、0.44 mL、0.44 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。次いで、その反応物を、Et₂O と飽和水性 NH₄Cl の間で分配させ、室温で 1 時間攪拌した。層を分離し、その有機層を飽和水性 NaCl で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製残渣が得られた。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中 0 → 60% EtOAc の勾配) で精製して、4- (5- (3-ヒドロキシプロピル) ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸 *tert*-ブチルが得られた。

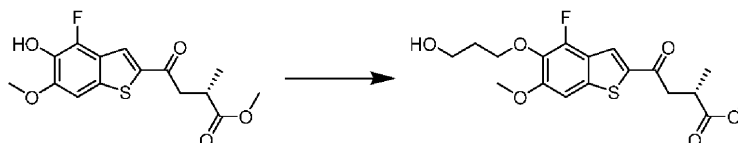
【0 6 5 6】

LCMS (C₁₉H₂₄NaO₄S) (ES, m/z): 371 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.71 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.30 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0 6 5 7】

中間体 34: (S)-メチル 4- (4-フルオロ-5- (3-ヒドロキシプロポキシ) -6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-メチル-4-オキソブタノエート

【化 1 8 8】



【0 6 5 8】

ACN (2.0 mL) 中、(S)-メチル 4- (4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-メチル-4-オキソブタノエート (0.065 g、0.2 mmol) と Cs₂CO₃ (0.33 g、1.0 mmol) の混合物に、(3-プロモプロポキシ) (*tert*-ブチル) ジメチルシラン (0.10 mL、0.20 mmol) を添加した。次いで、その反応物を 2 時間 65 °C に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を濾過し、THF (5 mL) で洗浄した。得られた濾液に水 (2 mL) を添加し、その後、MP-TsOH (4.38 mmol / g ローディング、1.00 g、4.38 mmol) を添加した。次いで、その混合物を 30 分間 60 °C に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を濾過し、THF で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮して、(S)-メチル 4- (4-フルオロ-5- (3-ヒドロキシプロポキシ) -6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。これは、それ以上精製することなく使用した。

【0 6 5 9】

LCMS (C₁₈H₂₂FO₆S) (ES, m/z): 385 [M+H]⁺。

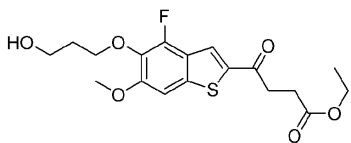
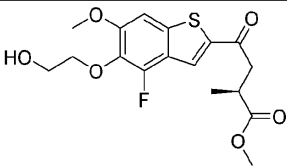
【0 6 6 0】

下記表 4 に示されている中間体 35 ~ 中間体 36 は、「調製」として記載した適切な出

発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体 3 4 において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表 5】

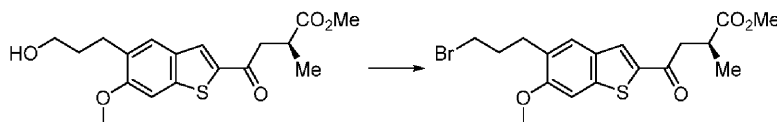
表 4

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
35		エチル 4-(4-フルオロ-5-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル	385
36		メチル (S)-4-(4-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル	371

【0661】

中間体 37: (2S)-4-[5-(3-ブロモプロピル)-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化189】



【0662】

THF (2.7 mL) 中の (2S)-4-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (187 mg、0.534 mmol) と Ph₃P (224 mg、0.854 mmol) の攪拌混合物に、N₂ 下、0℃で、NBS (142 mg、0.800 mmol) を一度に添加した。その反応混合物を 0℃で 20 分間攪拌した。その混合物を、直接、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex 中の EtOAc) で精製して、(2S)-4-[5-(3-ブロモプロピル)-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

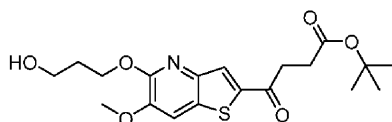
【0663】

LCMS (C₁₈H₂₂BrO₄S) (ES, m/z): 413, 415 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.43 (dd, J=17.5, 8.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=17.5, 5.0 Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.79 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.10 (pentet, J=6.9 Hz, 2H), 1.19 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

【0664】

中間体 38: 4-(5-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化190】



10

20

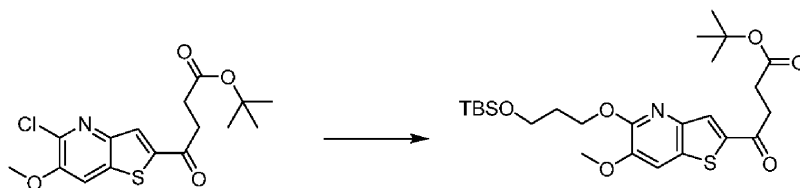
30

40

50

【0665】

段階1： 4-（5-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル
【化191】



10

【0666】

磁気攪拌棒を備えた20mL容ねじ蓋バイアルに、4-（5-クロロ-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル（265mg、0.745mmol）、3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン-1-オール（156mg、0.819mmol）、RockPhosPdG3（31mg、0.037mmol）及びCs₂CO₃（364mg、1.12mmol）を添加した。そのバイアルに蓋をし、N₂注入口ニードルを挿入した。このニードルを介して、そのバイアルを排気及びN₂の再充填に3回付した。N₂下、トルエン（2.5mL）を添加し、そのN₂注入口を取り除き、密閉したそのバイアルを18時間110℃に加熱した。その反応物を室温まで冷却し、MeOH（3.0mL）、水（3.0mL）及びHOAc（3.0mL）を添加した。その反応混合物を室温で7時間攪拌し、次いで、EtOAcと飽和水性NaClの間で分配させた。層を分離し、その水層をEtOAcで抽出した。その有機層を合し、水性NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製残渣が得られた。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（Hex中0→100%（3：1）EtOAc：EtOHの勾配）で精製して、4-（5-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

20

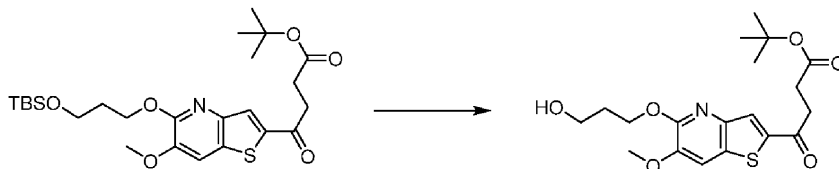
【0667】

LCMS (C₂₅H₄₀NO₆SSi) (ES, m/z): 510 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.56 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.26 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

30

【0668】

段階2： 4-（5-（3-ヒドロキシプロポキシ）-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル
【化192】



40

【0669】

4-（5-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチル（83mg、0.16mmol）を含むバイアルに、MeOH（1.0mL）、水（1.0mL）を添加し、次いで、HOAc（1.0mL）を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。MeOH（1.0mL）を添加し、攪拌を続けた。30分間経

50

過した後、THF（1.0 mL）を添加し、その混合物を室温で18時間攪拌した。その混合物をEtOAc（25 mL）と水性NaCl（25 mL）の間で分配させ、攪拌した。層を分離し、その水層をEtOAcで抽出した。その有機層を合し、飽和水性NaClで2回洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製残渣が得られた。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（Hex中0→100% EtOAcの勾配、次いで、100% EtOAcで定組成）で精製して、4-（5-（3-ヒドロキシプロポキシ）-6-メトキシチエノ〔3,2-b〕ピリジン-2-イル）-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

【0670】

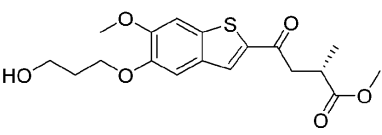
LCMS (C₁₉H₂₆NO₆S) (ES, m/z): 396 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.69 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.71 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0671】

下記表5に示されている中間体39は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体38において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表6】

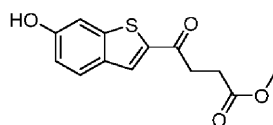
表5

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
39		メチル (S)-4-(5-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシチエノ〔b〕チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸tert-ブチル	367

【0672】

中間体40： 4-（6-ヒドロキシベンゾ〔b〕チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチル

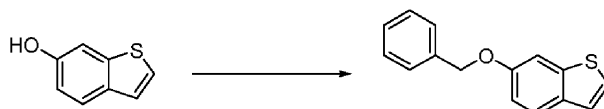
【化193】



【0673】

段階1： 6-（ベンジルオキシ）ベンゾ〔b〕チオフェン

【化194】



【0674】

DMF（10.0 mL）中のベンゾ〔b〕チオフェン-6-オール（1.9 g、13 mmol）と臭化ベンジル（1.51 mL、12.7 mmol）の混合物に、アルゴン下、20℃で、K₂CO₃（2.62 g、19.0 mmol）を添加した。その反応混合物を攪拌し、18時間50℃に加熱した。次いで、室温まで冷却した後、その反応混合物をEtOAc（500 mL）と水（100 mL）で希釈した。その有機層を分離し、水（50 mL）で洗浄し、次いで、飽和水性NaCl（50 mL）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカ

ゲルクロマトグラフィー（Hex 中 0→100% EtOAc の勾配）で精製して、6-（ベンジルオキシ）ベンゾ [b] チオフェンが得られた。

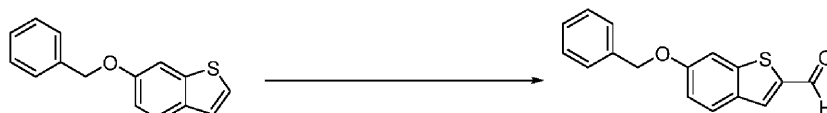
【0675】

LCMS ($C_{15}H_{13}OS$) (ES, m/z): 241 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H)。

【0676】

段階2： 6-（ベンジルオキシ）ベンゾ [b] チオフェン-2-カルバルデヒド

【化195】



【0677】

THF (10.0 mL) 中の 6-（ベンジルオキシ）ベンゾ [b] チオフェン (2.92 g、12.2 mmol) の混合物に、アルゴン下、 $-78^\circ C$ で、LDA (THF 中 2.0 M、7.3 mL、15 mmol) を添加した。その反応混合物を $-78^\circ C$ で 20 分間攪拌した。その反応混合物に $-78^\circ C$ で DMF (2.4 mL、30 mmol) を添加し、次いで、その反応混合物を室温までゆっくりと昇温させた。その反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。その反応混合物を $0^\circ C$ でクエン酸 (水中 1.0 M、24 mL、24 mmol) でクエンチし、次いで、EtOAc (200 mL) で希釈した。その懸濁液を 15 分間攪拌した。その有機層を分離し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製残渣が得られた。その粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（Hex 中の 0→100% EtOAc の勾配）で精製して、6-（ベンジルオキシ）ベンゾ [b] チオフェン-2-カルバルデヒドが得られた。

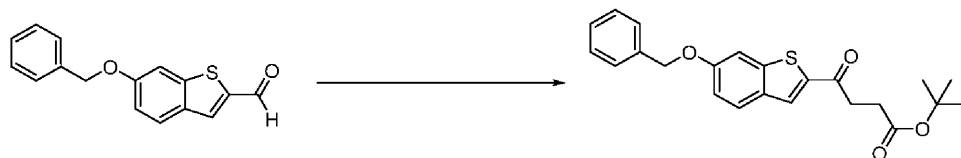
【0678】

LCMS ($C_{16}H_{13}O_2S$) (ES, m/z): 269 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H)。

【0679】

段階3： 4-（6-（ベンジルオキシ）ベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化196】



【0680】

6-（ベンジルオキシ）ベンゾ [b] チオフェン-2-カルバルデヒド (2.02 g、7.53 mmol) と 2-メシチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,1-c] [1,2,4] トリアゾール-2-イウムクロリド (0.099 g、0.38 mmol) と三塩基性リン酸カリウム (1.6 g、7.5 mmol) の混合物に、 $20^\circ C$ で 5 分間 Ar を流した。次いで、トルエン (15 mL) 及びアクリル酸 tert-ブチル (2.2 mL、15 mmol) を $20^\circ C$ で添加した。その反応混合物を $20^\circ C$ で 18 時間攪拌した。次いで、その反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、濾過して無機塩を除去した。その濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（Hex 中の 0→100% EtOAc の勾配）で精製して、4-

(6-(ベンジルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチルが得られた。

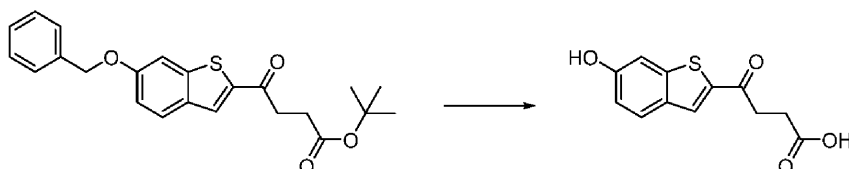
【0681】

LCMS ($C_{23}H_{25}O_4S$) (ES, m/z): 397 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56-7.39 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0682】

段階4: 4-(6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸

【化197】



【0683】

ジオキサン (100 mL) 中の 4-(6-(ベンジルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル (2.36 g、5.96 mmol) の混合物に、HCl (水中 37%、19.6 mL、238 mmol) を添加した。その反応混合物を 2 日間 90℃ に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (500 mL) で希釈した。その有機層を分離し、水 (3×100 mL) で洗浄し、次いで、飽和水性 NaCl (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸が得られ、これは、それ以上精製することなく使用した。

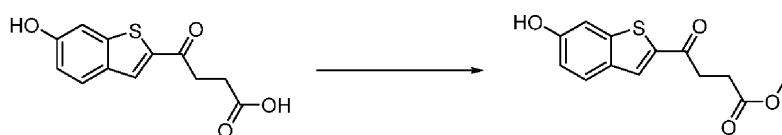
【0684】

LCMS ($C_{12}H_{11}O_4S$) (ES, m/z): 251 $[M+H]^+$ 。

【0685】

段階5: 4-(6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル

【化198】



【0686】

DCM (25 mL) と MeOH (25 mL) 中の 4-(6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 (1.5 g、6.0 mmol) の混合物に、0℃で、TMS-ジアゾメタン (Hex 中 2.0 M、3.0 mL、6.0 mmol) を添加した。その反応混合物を 0℃で 15 分間 (ガスの発生が止むまで) 攪拌した。HOAc (数滴) を添加して、残留している TMS-ジアゾメタンをクエンチした。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中 0→100% EtOAc の勾配) で精製して、4-(6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

【0687】

LCMS ($C_{13}H_{13}O_4S$) (ES, m/z): 265 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.17 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8.2$

10

20

30

40

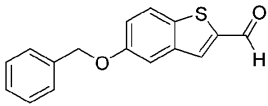
50

Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 2H)。【0688】

下記表6に示されている中間体41は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体40において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表7】

表6

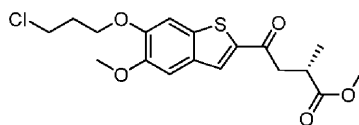
中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
41		5-(ベンジルオキシ)ベンゾ [b] チオフェン-2-カルバルデヒド	269

10

【0689】

中間体42： (S)-4-(6-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化199】

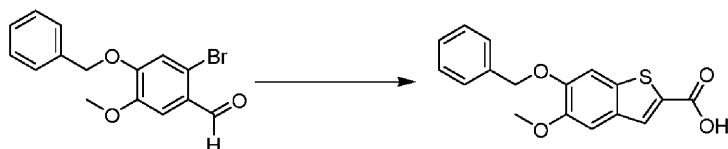


20

【0690】

段階1： 6-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸

【化200】



30

【0691】

DMF (150 mL) 中、4-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド (13 g、41 mmol) と K₂CO₃ (11 g、81 mmol) と 18-クラウン-6 (2.1 g、8.1 mmol) と 2-メルカプト酢酸メチル (6.0 mL、67 mmol) の混合物を、アルゴン下、14時間90℃に加熱した。室温まで冷却した後、その反応混合物を水 (400 mL) でクエンチし、1N HCl で酸性化して約 pH 5 とし、EtOAc (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機層を10%水性 LiCl (3×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を EtOAc/MeOH (50 mL/50 mL) で希釈し、20℃で、水性 LiOH (2.0 M、80 mL、160 mmol) で処理した。その反応混合物を2時間60℃に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を水性 NaOH (1.0 M、50 mL、50 mmol)、水 (300 mL) 及び EtOAc (300 mL) で希釈した。層を分離し、その水層を EtOAc (3×200 mL) で洗浄した。次いで、その水層を 6N HCl で酸性化して約 pH 5 とし、EtOAc (3×300 mL) で抽出した。その有機層を合し、飽和水性 NaCl (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を 1:1 の EtOAc/PE (3×30 mL) と 1:1 の DCM/PE (3×30 mL) を用いて摩砕して、6-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸が得られた。

40

50

【0692】

LCMS ($C_{17}H_{15}O_4S$) (ES, m/z): 315 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.16 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

【0693】

段階2: 6-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド

【化201】



10

【0694】

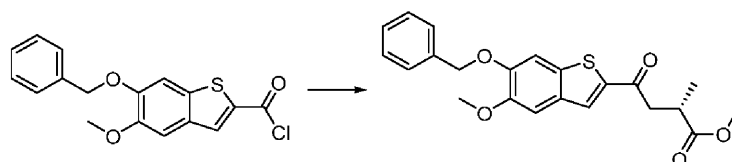
THF (50 mL) 中、6-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 (3.05 g、9.70 mmol) と $(COCl)_2$ (2.55 mL、29.1 mmol) の混合物に、アルゴン下、0℃で、DMF (0.023 mL、0.29 mmol) を添加した。その混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、室温まで昇温させた。次いで、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮して、6-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリドが得られ、これは、精製することなく使用した。

20

【0695】

段階3: (S)-4-(6-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化202】



30

【0696】

((チオフェン-2-カルボニル)オキシ)銅 (2.38 g、12.5 mmol) を含むフラスコに、アルゴン下、0℃で、(R)-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)亜鉛(II)ブロミドの混合物 (THF 中 0.50 M、25 mL、13 mmol) をゆっくりと添加した。その反応混合物を、アルゴン下、0℃で20分間攪拌した。次いで、その混合物に、0℃で、カニユールを介して、THF (50 mL) 中の6-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド (3.2 g、9.6 mmol) のArで脱ガスした混合物をゆっくりと添加した。その混合物を室温まで昇温させ、次いで、室温で16時間攪拌した。その反応混合物を0℃まで冷却し、飽和水性 NH_4Cl (50 mL)、水 (100 mL) 及び EtOAc (500 mL) を添加することによってクエンチした。得られた二相混合物を室温まで昇温させ、室温で1時間攪拌した。次いで、その混合物を CELITE フリットを通して濾過し、その濾液を分液漏斗の中で分配させた。その有機層を分離し、飽和水性 $NaCl$ (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中 0→50% EtOAc の勾配) で精製して、所望の生成物が得られ、これを、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0→50% EtOAc で溶離) で再精製して、(S)-メチル 4-(6-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。

40

【0697】

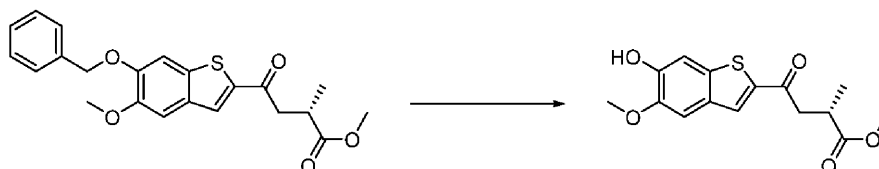
50

LCMS ($C_{22}H_{23}O_5S$) (ES, m/z): 399 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.42 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (dd, $J=17.5, 8.6$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=17.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 1.20 (d, $J=7.1$ Hz, 3H).

【0698】

段階4： (S) - 4 - (6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

【化203】



10

【0699】

(S) - メチル 4 - (6 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート (1.60g、4.02mmol) と Pd/C (1.07g、1.00mmol) の混合物を、Arを用いて脱ガスした。その混合物に、アルゴン流下、EtOAc (50mL)、MeOH (50mL) 及び HCl (水中37%、0.66mL、8.0mmol) をゆっくりと添加した。その反応混合物の上部のヘッドスペースを減圧によって脱ガスし、 H_2 を再充填した。その反応混合物を、 H_2 下、3時間攪拌した。その反応混合物をCELITEを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex中0-100% EtOAcで溶離) で精製して、(S) - メチル 4 - (6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエートが得られた。

20

【0700】

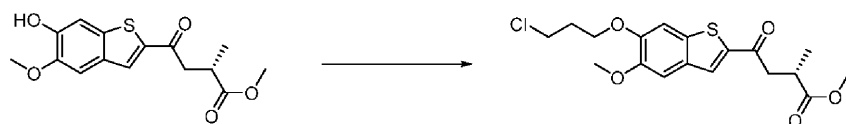
LCMS ($C_{15}H_{17}O_5S$) (ES, m/z): 309 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.93 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=17.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 1.19 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

30

【0701】

段階5： (S) - 4 - (6 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

【化204】



40

【0702】

(S) - メチル 4 - (6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート (141mg、0.457mmol) と 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (360mg、2.3mmol) と K_2CO_3 (379mg、2.74mmol) の混合物を、Arを用いて脱ガスした。その混合物にACN (4.0mL) を添加し、その反応混合物を18時間50℃に加熱した。次いで、室温まで冷却した後、その反応混合物をDCM (25mL) で希釈し、濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中0→100% EtOAcの勾配) で精製して、(S) - メチル 4 - (6 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエートが得られた。

50

【0703】

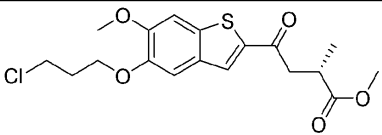
LCMS (C₁₈H₂₂ClO₅S) (ES, m/z): 385 [M+H]⁺.

【0704】

下記表7に示されている中間体43は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体42において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表8】

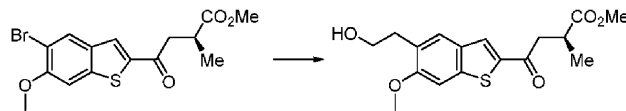
表7

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
43		メチル (S)-4-(5-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル	385

【0705】

中間体44: (2S)-4-[5-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化205】



【0706】

脱ガスしたDME (16.5 mL) 中、(2S)-4-(5-ブロモ-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (1.24 g、3.34 mmol) とトリス(トリメチルシリル) シラン (1.0 mL、3.3 mmol) と無水Na₂CO₃ (708 mg、6.68 mmol) の攪拌混合物に、N₂下、脱ガスしたDME (12 mL) 中のIr(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン)₂ (4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン)PF₆ (38 mg、33 μmol) の混合物を添加した。塩化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル錯体 (3.7 mg、17 μmol) と4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン (4.5 mg、17 μmol) の脱ガスしたDME (4.5 mL) 中の懸濁液を添加し、得られた混合物を、N₂下、室温で15分間攪拌した。N₂下、2-ブロモエタノール (835 mg、6.68 mmol) を一度に添加し、その反応混合物を、20%光強度を有するフォトリアクターの中で、室温で24時間攪拌及び照射した。次いで、その混合物を濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex 中のEtOAc) で精製して、(2S)-4-[5-(2-ヒドロキシエチル)-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

【0707】

LCMS (C₁₇H₂₁O₅S) (ES, m/z): 337 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.64 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.42 (dd, J=17.5, 8.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=17.5, 5.0 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.81 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.19 (d, J=7.1 Hz, 3H).

【0708】

中間体45: 4-(6-メトキシ-5-(3-オキソプロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

10

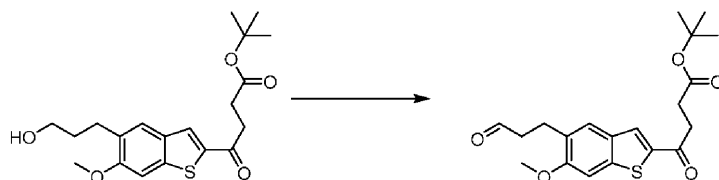
20

30

40

50

【化206】



【0709】

4 mL 容バイアルに、4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル (30 mg、0.079 mmol)、デス・マーチンペルヨージナン (1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3 (1H)-オン; 50 mg、0.1 mmol) 及び DCM (1.0 mL) を添加した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中 0→55% EtOAc の勾配) で精製して、4-(6-メトキシ-5-(3-オキソプロピル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチルが得られた。

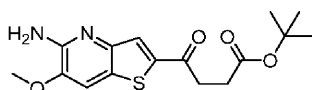
【0710】

LCMS ($C_{20}H_{24}O_5SNa$) (ES, m/z): 399 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.27 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0711】

中間体46: 4-(5-アミノ-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化207】



【0712】

段階1: 4-(5-(ジフェニルメチレン)アミノ)-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化208】



【0713】

4 mL 容バイアルに、 Cs_2CO_3 (252 mg、0.773 mmol)、ジフェニルメタンイミン (129 μ L、0.773 mmol)、4-(5-クロロ-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル (138 mg、0.387 mmol)、Rac BINAP Pd G3 (19 mg、0.019 mmol) 及びトルエン (2.0 mL) を添加した。その混合物を3.5時間120°Cに加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中 0→50% EtOAc の勾配) で精製して、4-(5-(ジフェニルメチレン)アミノ)-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチルが得られた。

【0714】

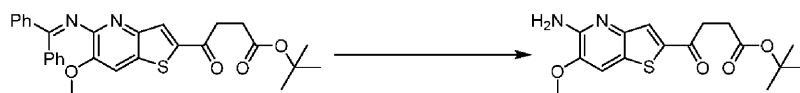
LCMS ($C_{29}H_{29}N_2O_4S$) (ES, m/z): 501 $[M+H]^+$.

【0715】

段階2: 4-(5-アミノ-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-

－４－オキソブタン酸tert-ブチル

【化209】



【0716】

20 mL容バイアルに、4－（5－（（ジフェニルメチレン）アミノ）－6－メトキシチエノ〔3，2－b〕ピリジン－2－イル）－4－オキソブタン酸tert-ブチル（146 mg、0.291 mmol）、AcOH（2.0 mL）、MeOH（2.0 mL）、水（2.0 mL）及びTHF（6.0 mL）を添加した。その混合物を1時間50℃に加熱した。次いで、室温まで冷却した後、その混合物を室温で24時間撹拌した。次いで、その混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、水性飽和NaHCO₃（50 mL）及び水（50 mL）で洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（Hex中0→50% EtOAcの勾配）で精製して、4－（5－アミノ－6－メトキシチエノ〔3，2－b〕ピリジン－2－イル）－4－オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

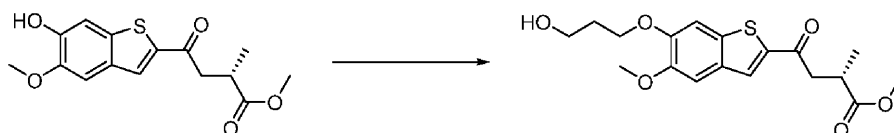
【0717】

LCMS (C₁₆H₂₁N₂O₄S) (ES, m/z): 337 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.24 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0718】

中間体47：（S）－4－（6－（3－ヒドロキシプロポキシ）－5－メトキシベンゾ〔b〕チオフェン－2－イル）－2－メチル－4－オキソブタン酸メチル

【化210】



【0719】

（S）－メチル4－（6－ヒドロキシ－5－メトキシベンゾ〔b〕チオフェン－2－イル）－2－メチル－4－オキソブタノエート（25 mg、0.081 mmol）と3－クロロプロパン－1－オール（10 mg、0.1 mmol）とK₂CO₃（22 mg、0.16 mmol）の混合物を、Arを用いて脱ガスした。その混合物にDMF（0.50 mL）を添加し、その反応混合物をマイクロ波オーブンの中で照射して1時間100℃とした。その反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc（25 mL）及び水（5 mL）で希釈した。その有機層を分離し、追加の水（5 mL）で洗浄し、次いで、飽和水性NaCl（5 mL）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の0－100% [EtOAc中の5% MeOH]で溶離）で精製して、（S）－メチル4－（6－（3－ヒドロキシプロポキシ）－5－メトキシベンゾ〔b〕チオフェン－2－イル）－2－メチル－4－オキソブタノエートが得られた。

【0720】

LCMS (C₁₈H₂₃O₆S) (ES, m/z): 367 [M+H]⁺.

【0721】

下記表8に示されている中間体48は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体47において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 8

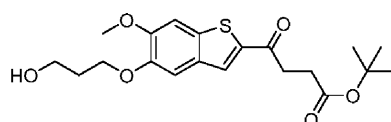
中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
48		メチル (S)-4-(5-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート	453

10

【0722】

中間体 49： 4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

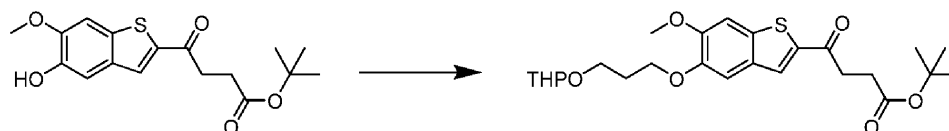
【化 211】



【0723】

段階 1： 4-(6-メトキシ-5-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロポキシ)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化 212】



20

【0724】

4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル (3.0 g、8.9 mmol) と K₂CO₃ (7.4 g、54 mmol) と ACN (20 mL) の混合物に、2-(3-プロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (3.8 mL、22 mmol) を添加した。その反応物を 4 時間 65 °C に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を濾過し、ACN で洗浄し、次いで、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を DCM (10 mL) に溶解させ、Hex (100 mL) をゆっくりと添加した。生じた沈澱物を濾過し、Hex で洗浄し、風乾させて、4-(6-メトキシ-5-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロポキシ)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル が得られた。

30

【0725】

LCMS (C₂₅H₃₄O₇SNa) (ES, m/z): 501 [M+Na]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.06 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (dt, J=9.6, 6.4 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=13.5, 5.5 Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.20 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.58 (t, J=7.8 Hz, 1H), 1.47-1.39 (m, 3H), 1.36-1.33 (m, 10H)。

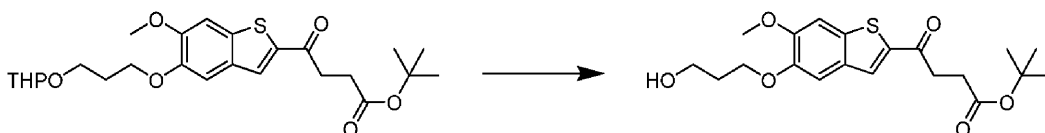
40

【0726】

段階 2： 4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

50

【化 2 1 3】



【0 7 2 7】

4- (6-メトキシ-5- (3- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) プロポキシ) ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸tert-ブチル (3.78 g、7.90 mmol) とEtOH (50 mL) の混合物にpTsoH (2.2 g、12 mmol) を添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、その混合物をDCMで希釈し、水性飽和NaHCO₃でクエンチした。次いで、その有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4- (5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

【0 7 2 8】

LCMS (C₂₀H₂₆O₆SNa) (ES, m/z): 417 [M+Na]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.53 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (q, J=5.4 Hz, 2H), 3.20 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.54 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.88 (p, J=5.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。

【0 7 2 9】

下記表9に示されている中間体50は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体49において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表 1 0】

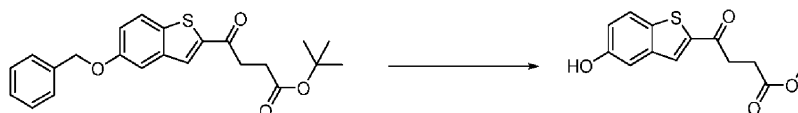
表 9

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
50		tert-ブチル 4- (5- (2-ヒドロキシエトキシ) -6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸tert-ブチル	403 [M+Na] ⁺

【0 7 3 0】

中間体51: 4- (5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸メチル

【化 2 1 4】



【0 7 3 1】

4- (5- (ベンジルオキシ) ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -4-オキソブタン酸tert-ブチル (1.43 g、3.60 mmol) とPd/C (10% w/w、1.5 g、1.4 mmol) の混合物を、Arを用いて脱ガスした。その混合物に、アルゴン流下、MeOH (25 mL)、EtOAc (25 mL) 及びHCl (水中37%、0.59 mL、7.2 mmol) をゆっくりと添加した。その反応混合物の上部のヘッドスペースを減圧によって脱ガスし、H₂を充填した。得られた混合物を、H₂下、24時間攪拌した。次いで、その反応混合物をCELITEを通して濾過し、そのCELITEを

EtOAcで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（Hex中0→100% EtOAcの勾配）で精製して、4-（5-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

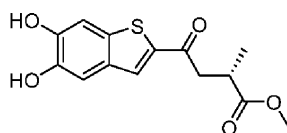
【0732】

LCMS ($C_{13}H_{13}O_4S$) (ES, m/z): 265 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 2H); 2つの脂肪族プロトンが溶媒のピークの下に埋もれていて識別できない。

【0733】

中間体52: (2S)-4-（5,6-ジヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

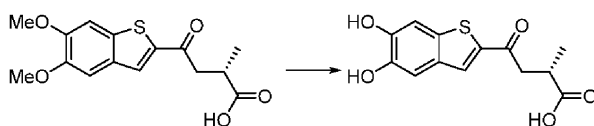
【化215】



【0734】

段階1: (2S)-4-（5,6-ジヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタン酸

【化216】



【0735】

(2S)-4-（5,6-ジメトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタン酸（2.0g、6.5mmol）のDCM（65mL）中の攪拌溶液に、0℃で、 Br_2 （DCM中1M、19.5mL、19.5mmol）を添加した。その反応混合物を2.5時間室温まで昇温させた。次いで、その混合物を0℃まで冷却し、水で処理し、減圧下で濃縮した。その残渣を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、(2S)-4-（5,6-ジヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタン酸が得られ、これは、それ以上精製することなく使用した。

【0736】

LCMS ($C_{13}H_{13}O_5S$) ES, m/z): 281 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 9.78 (brs, 1H), 9.49 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=17.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.16 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)。

【0737】

段階2: (2S)-4-（5,6-ジヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル）-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化217】



【0738】

(2S)-4-（5,6-ジヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル）-2-メ

チル-4-オキソブタン酸 (1.35 g、4.82 mmol) の DCM (24 mL) と MeOH (24 mL) 中の攪拌溶液に、TMS-ジアゾメタン (Hex 中 2 M、3.6 mL、7.2 mmol) を添加した。その混合物を 30 分間攪拌し、HOAc (0.28 mL、4.8 mmol) で処理し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中の 0→10% MeOH の勾配) で精製して、(2S)-4-(5,6-ジヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

【0739】

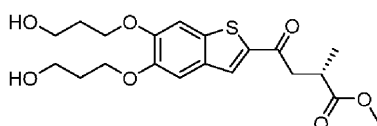
LCMS (C₁₄H₁₅O₅S) (ES, m/z): 295 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 1.17 (d, J=7.1 Hz, 3H).

10

【0740】

中間体 53: (2S)-4-[5,6-ビス(3-ヒドロキシプロポキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化218】



20

【0741】

DMF (7.8 mL) 中、(2S)-4-(5,6-ジヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (230 mg、0.78 mmol) と 3-クロロ-1-プロパノール (196 μL、2.34 mmol) と K₂CO₃ (432 mg、3.13 mmol) の混合物を、マイクロ波オーブンの中で照射して、1 時間 100 °C とした。室温まで冷却した後、その混合物を EtOAc 及び飽和水性 NaCl で希釈した。その有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中の 0→10% MeOH の勾配) で精製して、(2S)-4-[5,6-ビス(3-ヒドロキシプロポキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

30

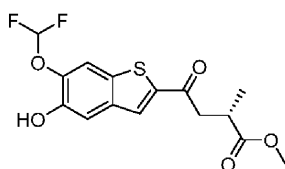
【0742】

LCMS (C₂₀H₂₇O₇S) (ES, m/z): 411 [M+H]⁺.

【0743】

中間体 54: (2S)-4-[6-(ジフルオロメトキシ)-5-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化219】



40

【0744】

ACN (5.5 mL) と水 (0.55 mL) 中の (2S)-4-(5,6-ジヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (177 mg、0.601 mmol) と KOH (水中 1.0 M、120 μL、1.2 mmol) の凍結混合物に、-78 °C で、(ブロモジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (170 μL、0.96 mmol) を添加した。冷却浴を除去し、その反応混合物を 4 時間攪拌した。その混合物を EtOAc 及び水で希釈した。層を分離し、その水層を EtOAc (×3) で再抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、次いで、減圧下で

50

濃縮した。得られた混合物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM中の0–50% EtOAc）で精製して、粗製（2S）–4–[6–（ジフルオロメトキシ）–5–ヒドロキシ–1–ベンゾチオフェン–2–イル]–2–メチル–4–オキソブタン酸メチルが得られた。所望のフラクションをSFC（CO₂中の15% MeOH（+0.25% DMEA））で精製して、（2S）–4–[6–（ジフルオロメトキシ）–5–ヒドロキシ–1–ベンゾチオフェン–2–イル]–2–メチル–4–オキソブタン酸メチルが4.4分の保持時間で得られた。

【0745】

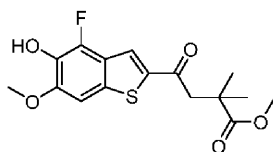
LCMS (C₁₅H₁₅F₂O₅S) (ES, m/z): 345 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.18 (t, J=74.4Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.44 (dd, J=17.6, 8.7Hz, 1H), 3.20 (dd, J=17.6, 4.9Hz, 1H), 3.01–2.94 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.1Hz, 3H)。

10

【0746】

中間体55： 4–（4–フルオロ–5–ヒドロキシ–6–メトキシベンゾ [b] チオフェン–2–イル）–2，2–ジメチル–4–オキソブタン酸メチル

【化220】

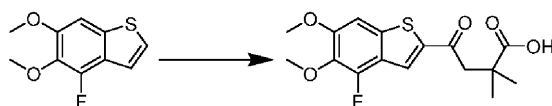


20

【0747】

段階1： 4–（4–フルオロ–5，6–ジメトキシベンゾ [b] チオフェン–2–イル）–2，2–ジメチル–4–オキソブタン酸

【化221】



【0748】

DCM（100mL）中の4–フルオロ–5，6–ジメトキシベンゾ [b] チオフェン（3.8g、18mmol）とAlCl₃（3.1g、23mmol）の混合物に、アルゴン下、0℃で、3，3–ジメチルジヒドロフラン–2，5–ジオン（4.6g、36mmol）を添加した。その反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させ、16時間攪拌した。次いで、その反応混合物を水（200mL）とEtOAc（500mL）の混合物に0℃でゆっくりと添加することによって、その反応混合物をクエンチした。得られた混合物を20℃で1時間攪拌し、次いで、HCl（水中2.0M、36mL、72mmol）で希釈した。その有機層を分離し、飽和水性NaCl（50mL）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、その混合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4–（4–フルオロ–5，6–ジメトキシベンゾ [b] チオフェン–2–イル）–2，2–ジメチル–4–オキソブタン酸が得られた。

30

40

【0749】

LCMS (C₁₆H₁₈FO₅S) (ES, m/z): 341 [M+H]⁺。

【0750】

段階2： 4–（4–フルオロ–5，6–ジメトキシベンゾ [b] チオフェン–2–イル）–2，2–ジメチル–4–オキソブタン酸メチル

50

【化 2 2 2】



【0 7 5 1】

DMF (45 mL) 中の 4-(4-フルオロ-5, 6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2, 2-ジメチル-4-オキソブタン酸 (2.3 g、6.8 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (2.3 g、17 mmol) を添加した。10 分間経過した後、 CH_3I (2.1 mL、34 mmol) を添加し、その混合物を室温で 18 時間撹拌した。次いで、その混合物を水及び Et_2O で希釈した。その有機層を分離し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、その混合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4-(4-フルオロ-5, 6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2, 2-ジメチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

10

【0 7 5 2】

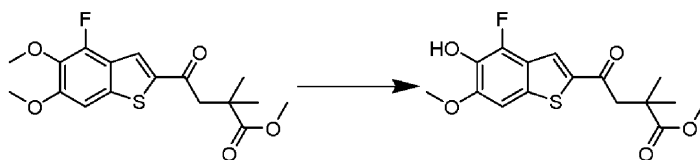
LCMS ($C_{17}H_{20}FO_5S$) (ES, m/z): 355 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

【0 7 5 3】

段階 3: 4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2, 2-ジメチル-4-オキソブタン酸メチル

20

【化 2 2 3】



【0 7 5 4】

4-(4-フルオロ-5, 6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2, 2-ジメチル-4-オキソブタン酸メチル (1.1 g、3.1 mmol) と DCM (20 mL) の混合物に、 $AlCl_3$ (1.7 g、12 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を氷と 1 N HCl を含むフラスコの中に注ぎ入れ、5 分間撹拌した。次いで、 $EtOAc$ を添加した。その有機層を分離し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、その混合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2, 2-ジメチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

30

【0 7 5 5】

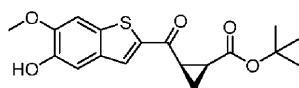
LCMS ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

40

【0 7 5 6】

中間体 56: (1S, 2R 及び 1R, 2S)-2-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化 2 2 4】

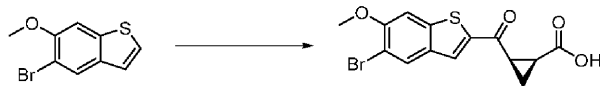


50

【0757】

段階1： (1S, 2R及び1R, 2S) - 2 - (5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパン-1-カルボン酸

【化225】



【0758】

DCM (100 mL) 中の5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン (4.1 g、17 mmol) と AlCl_3 (2.92 g、21.9 mmol) の混合物に、アルゴン下、0℃で、3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 4-ジオン (3.78 g、33.7 mmol) を添加した。その反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させた。その反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、その反応混合物を、水 (200 mL) と EtOAc (500 mL) の混合物に0℃でゆっくりと添加することによって、その反応混合物をクエンチした。得られた混合物を室温まで昇温させ、1時間攪拌した。次いで、その混合物を HCl (水中2.0 M、34 mL、68 mmol) で希釈した。その有機層を分離し、飽和水性 NaCl (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中0-100% [EtOAc 中の5% MeOH]) で溶離) で精製して、(1S, 2R及び1R, 2S) - 2 - (5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパンカルボン酸が得られた。

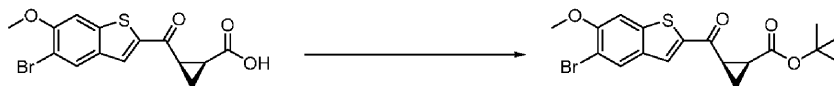
【0759】

LCMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 355, 357 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0760】

段階2： (1S, 2R及び1R, 2S) - 2 - (5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化226】



【0761】

DCE (30 mL) 中のBOC-無水物 (6.3 mL、27 mmol) と DMAP (0.33 g、2.7 mmol) と (1S, 2R及び1R, 2S) - 2 - (5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパンカルボン酸 (4.8 g、14 mmol) の混合物に、アルゴン下、室温で、tert-ブタノール (25.8 mL、270 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、2時間50℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex中0→100% EtOAc の勾配) で精製して、(1S, 2R及び1R, 2S) - tert-ブチル 2 - (5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパンカルボキシレートが得られた。

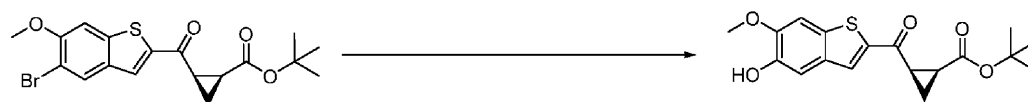
【0762】

LCMS ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrO}_4\text{S}-\text{C}_4\text{H}_8$) (ES, m/z): 355, 357 [$\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$] $^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.14 (s, 9H)。

【0763】

段階3： (1S, 2R及び1R, 2S) - 2 - (5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ

【b】チオフエン-2-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化267】



【0764】

(1S, 2R及び1R, 2S)-tert-ブチル2-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフエン-2-カルボニル)シクロプロパンカルボキシレート (1.64 g、3.99 mmol) と RockPhos Pd G3 (0.100 g、0.120 mmol) と Cs₂CO₃ (3.90 g、12.0 mmol) と (E)-ベンズアルデヒドオキシム (0.725 g、5.98 mmol) の混合物を、Arを用いて5分間脱ガスした。アルゴン下、DMF (10.0 mL) を添加し、次いで、その混合物をArを用いて5分間脱ガスした。その反応混合物を攪拌し、18時間80℃に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、水 (100 mL) 及び EtOAc (250 mL) で希釈した。その有機層を分離し、水 (50 mL) で洗浄し、次いで、飽和水性NaCl (50 mL) で洗浄した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex中0→75% EtOAcの勾配) で精製して、(1S, 2R及び1R, 2S)-tert-ブチル2-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフエン-2-カルボニル)シクロ

10

20

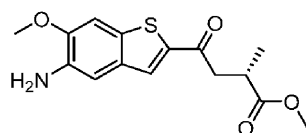
【0765】

LCMS (C₁₈H₂₀O₅SNa) (ES, m/z): 371 [M+Na]⁺。

【0766】

中間体57: (S)-メチル-4-(5-アミノ-6-メトキシベンゾ [b] チオフ
エン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエートキシレート

【化228】

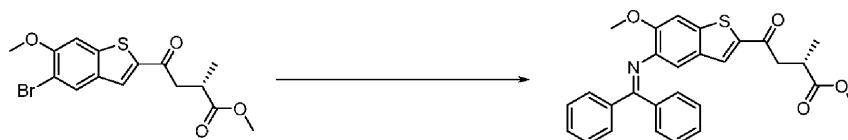


30

【0767】

段階1: (S)-4-(5-(ジフェニルメチレン)アミノ)-6-メトキシベンゾ
[b] チオフエン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化229】



40

【0768】

(S)-メチル4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフエン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (0.50 g、1.4 mmol) とベンゾフェノンイミン (0.45 mL、2.7 mmol) と Rac BINAP Pd G3 (0.067 g、0.067 mmol) と Cs₂CO₃ (0.878 g、2.69 mmol) の混合物を、Arを用いて5分間脱ガスした。アルゴン下、20℃で、トルエン (10.0 mL) を添加し、次いで、その混合物をArを用いて5分間脱ガスした。その反応混合物を、アルゴン下、攪拌し、18時間110℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、DCM (25 mL) で希釈した。その混合物を濾過し、その濾液を減圧下で濃縮

50

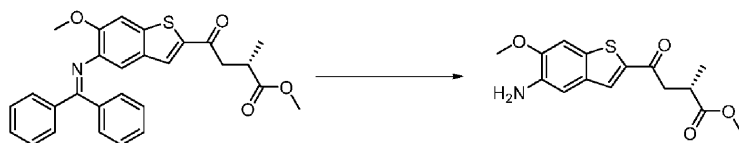
して、(S)-4-(5-((ジフェニルメチレン)アミノ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られ、これは、精製することなく使用した。

【0769】

LCMS ($C_{28}H_{26}NO_4S$) (ES, m/z): 472 [M+H]⁺.

段階2: (S)-メチル4-(5-アミノ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート

【化230】



10

【0770】

DCM (5.0 mL) 中の (S)-メチル4-(5-((ジフェニルメチレン)アミノ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (635 mg, 1.35 mmol) の混合物に、20℃で、TFA (2.1 mL, 27 mmol) を添加した。得られた混合物を20℃で30分間攪拌した。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中0→100% EtOAcの勾配) で精製して、(S)-メチル4-(5-アミノ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。

20

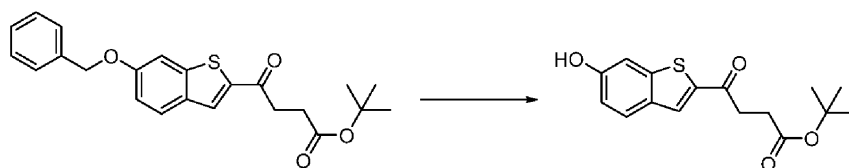
【0771】

LCMS ($C_{15}H_{18}NO_4S$) (ES, m/z): 308 [M+H]⁺.

【0772】

中間体58: 4-(6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化231】



30

【0773】

4-(6-(ベンジルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル (256 mg, 0.646 mmol) とPd/C (172 mg, 0.161 mmol) の混合物を、Arを用いて脱ガスした。その混合物に、アルゴン下、EtOAc (5.0 mL)、MeOH (5.0 mL) 及びHCl (水中37%, 0.053 mL, 0.65 mmol) をゆっくりと添加した。その反応混合物の上部のヘッドスペースを減圧を介して脱ガスし、H₂を再充填した。得られた混合物をH₂下で24時間攪拌した。次いで、その反応混合物をCELITEを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物残渣が得られた。その粗製生成物残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex中0-100% EtOAcで溶離) で精製して、4-(6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

40

【0774】

LCMS ($C_{16}H_{19}O_4S \cdot C_4H_8$) (ES, m/z): 251 [M+H-tBu]⁺.

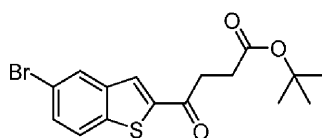
【0775】

中間体59: 4-(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタ

50

ン酸tert-ブチル

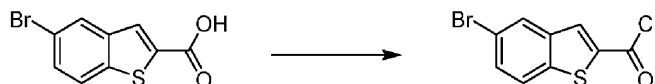
【化232】



【0776】

段階1：5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド

【化233】



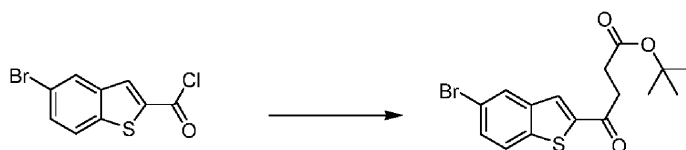
【0777】

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 (0.750 g、2.92 mmol) の混合物に、0℃で攪拌しながら、(COCl)₂ (0.30 mL、3.4 mmol) を3分間かけて滴下して加えた。その反応物にDMF (0.023 mL、0.29 mmol) を添加し、その後、追加の(COCl)₂ (0.20 mL、2.3 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を0℃で1時間攪拌した。その反応フラスコを氷水浴から取り出し、攪拌を室温で1.5時間続けた。その反応物を濃縮して、5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリドが得られ、これは、さらに精製又は特徴付けを行うことなく使用した。

【0778】

段階2：4-(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化234】



【0779】

攪拌棒を備えた100 mL容丸底フラスコに、CuCl (0.269 g、2.72 mmol) を添加した。そのフラスコを、排気及びその後N₂の再充填に3回付した。そのフラスコにTHF (6.0 mL) を添加し、それを、次いで、攪拌し、氷水浴を用いて0℃まで冷却した。そのCuCl混合物に、0℃で攪拌しながら、(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル) 亜鉛(II) プロミド (THF中0.50 M、11 mL、5.5 mmol) を3分間かけて滴下して加えた。得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。その混合物に、0℃で攪拌しながら、NMP (24 mL) 中の5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニルクロリド (0.75 g、2.7 mmol) の混合物を7分間かけて滴下して加えた。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した。その反応混合物を、次いで、酢酸イソプロピル (300 mL) と10%水性クエン酸ナトリウム (300 mL) の間で分配させた。得られた混合物を20分間攪拌した。層を分離し、その水層を酢酸イソプロピル (150 mL) で抽出した。その有機層を合し、水性NaClで洗浄し、次いで、飽和水性NaClで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、その濾液を一晩放置した。次いで、その濾液を濾過し、その濾液を濃縮して、粗製残渣が得られた。その粗製残渣をアセトンと一緒にシリカゲルカラムに装入した。そのカラムを、加圧されたN₂を吹き込むことによって乾燥させた。次いで、その乾燥したカラムをHexでの0→30% EtOAcの勾配に付した。全ての生成物含有フラクションを収集し、濃縮し、シリカ

ゲルクロマトグラフィー（Hex 中 0 → 25% EtOAc の勾配）で精製した。その生成物含有フラクションを濃縮し、キラル SFC（Phenomenex ビフェニル、21 mm × 250 mm カラム、90 : 10 CO₂ : MeOH w/o、0.25% DMEA、70 mL/分、排出口圧力 100 bar、ローディング濃度 18.5 mg/mL（MeOH/MeCN）、注入体積 1.6 mL、検出 215 nm）で精製して、4-（5-ブロモベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸 tert-ブチルが得られた。

【0780】

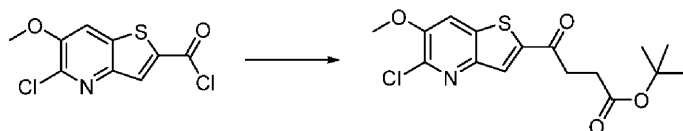
LCMS (C₁₆H₁₇BrNaO₃S) (ES, m/z): 391, 393 [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.31 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

10

【0781】

中間体 60: 4-（5-クロロ-6-メトキシチエノ[3, 2-*b*]ピリジン-2-イル）-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化235】



【0782】

20

CuCl (0.76 g, 7.6 mmol) を含むフラスコを、排気し、次いで、N₂で3回パージした。THF (15 mL) を添加し、その混合物を 0℃まで冷却した。(3-（tert-ブトキシ）-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) プロミド (THF 中 0.50 M、31 mL、16 mmol) を10分間かけて滴下して加えた。30分間経過した後、5-クロロ-6-メトキシチエノ[3, 2-*b*]ピリジン-2-カルボニルクロリド (2.0 g, 7.6 mmol) を添加し、その後、NMP (15 mL) を添加した。次いで、その混合物を室温まで昇温させた。1時間経過した後、その混合物を 0℃まで冷却し、濃水性 NH₄OH (4.5 mL) を添加した。この混合物に、水 (240 mL) 及び MeOH (60 mL) を添加した。その混合物を5分間攪拌し、ウォーターバスソニケーター内で超音波処理に付した。得られた混合物を濾過し、その沈澱物を水で洗浄し、次いで、Hex で洗浄した。その沈澱物を単離し、減圧下で乾燥させた。次いで、その沈澱物を EtOAc と 10% 水性クエン酸ナトリウムの間で分配させた。層を分離し、その水層を EtOAc で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮中に沈澱物が生じ、その沈澱物を濾過によって収集し、EtOAc で洗浄し、減圧下で乾燥させて、4-（5-クロロ-6-メトキシチエノ[3, 2-*b*]ピリジン-2-イル）-4-オキソブタン酸 tert-ブチルが得られた。

30

【0783】

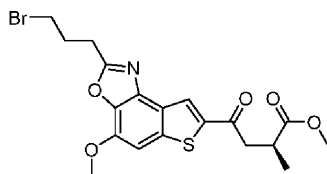
LCMS (C₁₆H₁₉ClNO₄S) (ES, m/z): 356 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.30 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

40

【0784】

中間体 61: (S)-4-（2-（3-ブロモプロピル）-4-メトキシチエノ[2', 3': 5, 6]ベンゾ[1, 2-*d*]オキサゾール-7-イル）-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化236】

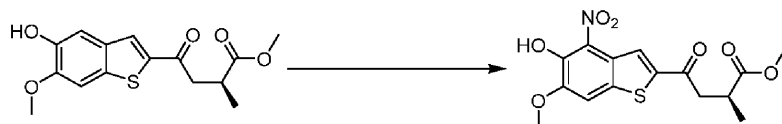


50

【0785】

段階1： (S) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - ニトロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

【化237】



【0786】

20 mL 容バイアルに、(S) - メチル 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート (100 mg、0.21 mmol) 及び EtOAc (3.0 mL) を添加した。HNO₃ (0.017 mL、0.27 mmol) を添加し、その混合物を1時間攪拌した。1時間後、その混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Et₂O (3.0 mL) を用いて摩砕した。生じた物質を濾過によって収集して、(S) - メチル 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - ニトロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエートが得られた。

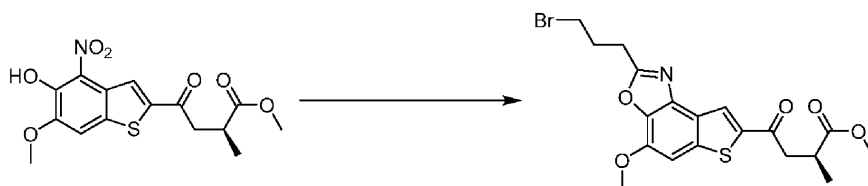
【0787】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (dd, J=17.1, 7.9 Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.35 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

【0788】

段階2： (S) - 4 - (2 - (3 - ブロモプロピル) - 4 - メトキシチエノ [2', 3': 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] オキサゾール - 7 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

【化238】



【0789】

4 mL 容バイアルに、(S) - メチル 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - ニトロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート (45 mg、0.13 mmol)、Pd (0.040 g、0.038 mmol) 及び MeOH (0.60 mL) を添加した。その混合物に、4 - ブロモ - 1, 1, 1 - トリメトキシブタン (0.61 mL、3.8 mmol) を添加した。その混合物を H₂ 下で1時間攪拌した。次いで、その混合物を濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex 中の 0 → 70% EtOAc の勾配) で精製して、(S) - メチル 4 - (2 - (3 - ブロモプロピル) - 4 - メトキシチエノ [2', 3': 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] オキサゾール - 7 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエートが得られた。

【0790】

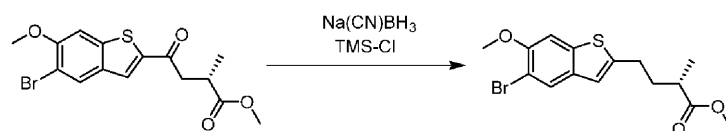
LCMS (C₁₉H₂₁BrNO₅S) (ES, m/z): 454, 456 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.55 (dd, J=16.7, 7.5 Hz, 1H), 3.24 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.18 (dd, J=13.5, 6.8 Hz, 1H), 3.12 (dd, J=16.7, 5.8 Hz, 1H), 2.53 (p, J=6.8 Hz, 2H), 1.32 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【0791】

中間体 88： (S) - 4 - (5 - ブロモ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -

イル) - 2 - メチルブタン酸メチル

【化 2 3 9】



【0 7 9 2】

(S) - 4 - (5 - ブロモ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキシブタン酸メチル (0.637 g, 1.72 mmol) の ACN (15 mL) 中の冷却溶液に、TMS - Cl (1.32 mL, 10.3 mmol) を添加した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.65 g, 10 mmol) を添加し、その反応混合物を 0℃ で 2 時間撹拌した。その反応混合物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、DCM で抽出した。その有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) で精製して、(S) - 4 - (5 - ブロモ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルブタン酸メチルが得られた。

【0 7 9 3】

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.14 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

【0 7 9 4】

下記表 10 に示されている中間体 89 ~ 中間体 93 は、「調製」として記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記中間体 88 において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表 1 1】

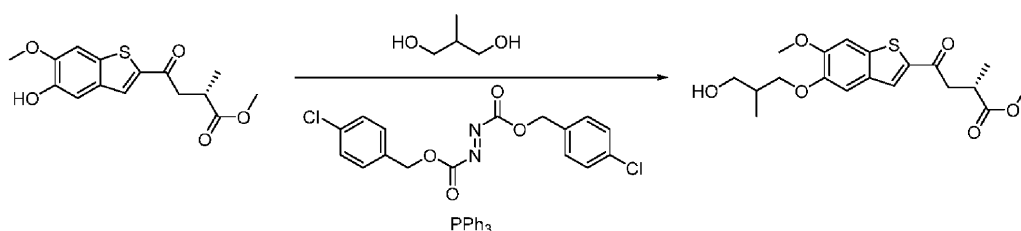
表 1 0

中間体	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
89		(S) - メチル 4 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルブタノエート	330 (M+H ₂ O)
90		メチル 4 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2,2 - ジメチルブタノエート	344 (M+H ₂ O)
91		メチル (1R,2S) - 2 - ((4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル)シクロブタン - 1 - カルボキシレート	342 (M+H ₂ O)
92		メチル (S) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルブタノエート	295
93		メチル (S) - 4 - (4 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチルブタノエート	346 (M+H ₂ O)

【0 7 9 5】

中間体 94 : (2S) - 4 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 6 -

メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 2-メチル-4-オキソブタン酸メチル
【化 2 4 0】



【0 7 9 6】

NMP (0.30 mL) 中の 2-メチルプロパン-1, 3-ジオール (146 mg、1.62 mmol) と (S)-メチル 4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 2-メチル-4-オキソブタノエート (50 mg、0.16 mmol) と (E)-ビス(4-クロロベンジル) ジアゼン-1, 2-ジカルボキシレート (60 mg、0.16 mmol) とトリフェニルホスフィン (43 mg、0.16 mmol) の混合物を Ar を用いて脱ガスし、次いで、攪拌し、3 時間 100℃ に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、直接、逆相 HPLC (ACN/水 (0.1% TFA 含有)) で精製して、(2S)-メチル 4-(5-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。

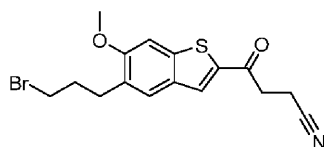
【0 7 9 7】

LCMS (C₁₉H₂₅O₆S) (ES, m/z): 381 [M+H]⁺。

【0 7 9 8】

中間体 95: 4-(5-(3-ブロモプロピル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 4-オキソブタンニトリル

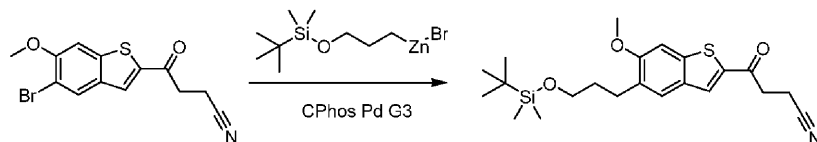
【化 2 4 1】



【0 7 9 9】

段階 1: 4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 4-オキソブタンニトリル

【化 2 4 2】



【0 8 0 0】

4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 4-オキソブタンニトリル (161 mg、0.496 mmol) 及び CPhos Pd G3 (20 mg、0.025 mmol) を THF (2.5 mL) に添加した。その反応混合物を密閉し、その反応混合物の上部のヘッドスペースを排気し、窒素を再充填 (3×) した。その反応混合物に 3-(tert-ブチルジメチルシロキシ) プロピル亜鉛ブロミド (THF 中 0.50 M、3.0 mL、1.5 mmol) を添加し、その反応混合物を室温で 96 時間攪拌した。その反応混合物を EtOAc で希釈し、次いで、水性 NaHCO₃ で抽出した。その水層を分離し、EtOAc (3×) で抽出した。その有機層を合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(5-(3-(tert

ーブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソブタンニトリルが得られた。

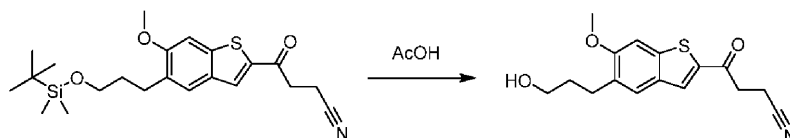
【0801】

LCMS ($C_{22}H_{32}NO_3SSi$) (ES, m/z): 418 $[M+H]^+$ 。

【0802】

段階2: 4 - (5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソブタンニトリル

【化243】



10

【0803】

4 - (5 - (3 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソブタンニトリル (165 mg、0.395 mmol) を MeOH (2.0 mL) と水 (2.0 mL) と HOAc (2.0 mL) の混合物に懸濁させた。得られた懸濁液を室温で19時間攪拌した。その反応混合物を水性 $NaHCO_3$ で希釈し、次いで、EtOAc (3×) で希釈した。その有機層を合し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - (5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソブタンニトリルが得られた。

20

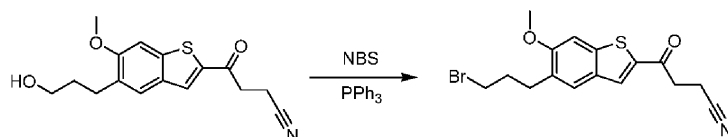
【0804】

LCMS ($C_{16}H_{18}NO_3S$) (ES, m/z): 304 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.40 (m, 4H), 2.79 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H)。

【0805】

段階3: 4 - (5 - (3 - ブロモプロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソブタンニトリル

【化244】



30

【0806】

4 - (5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソブタンニトリル (45 mg、0.15 mmol) の THF (1.0 mL) 中の溶液にトリフェニルホスフィン (39 mg、0.15 mmol) を添加した。その混合物を0℃まで冷却し、次いで、NBS (26 mg、0.15 mmol) を添加した。1時間経過した後、その反応混合物に追加のトリフェニルホスフィン (23 mg、0.089 mmol) 及び NBS (13 mg、0.074 mmol) を添加した。その混合物を0℃でさらに10分間攪拌した。その反応混合物を水性飽和 NH_4Cl でクエンチし、次いで、EtOAc で希釈した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / Hex) で精製して、4 - (5 - (3 - ブロモプロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソブタンニトリルが得られた。

40

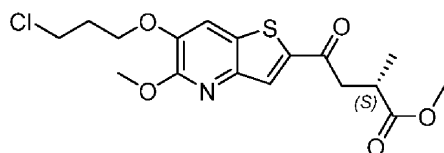
【0807】

LCMS ($C_{16}H_{17}BrNO_2SNa$) (ES, m/z): 388, 390 $[M+Na]^+$ 。

【0808】

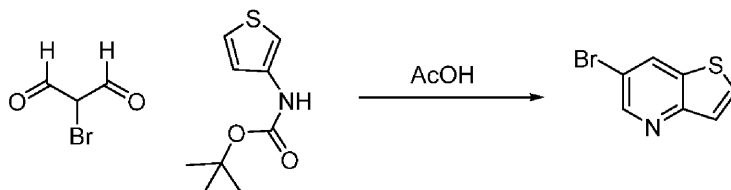
50

中間体 96 : (S)-4-(6-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル
【化245】



【0809】

段階1 : 6-ブロモチエノ[3,2-b]ピリジン
【化246】



【0810】

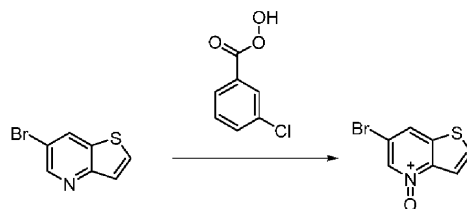
2-ブロモマロンアルデヒド (3.56 g、23.6 mmol) とチオフエン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (4.70 g、23.6 mmol) の混合物に、空気雰囲気下、室温で、AcOH (50 mL) を添加した。その反応混合物を攪拌し、24時間100℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (300 mL) で希釈した。ガスの発生が止むまで、飽和水性NaHCO₃を添加した。その有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex中EtOAcで溶離) で精製して、6-ブロモチエノ[3,2-b]ピリジンが得られた。

【0811】

LCMS (C₇H₅BrNS) (ES, m/z): 214, 216 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.4 Hz, 1H)。

【0812】

段階2 : 6-ブロモチエノ[3,2-b]ピリジン4-オキシド
【化247】



【0813】

DCM (50 mL) 中の6-ブロモチエノ[3,2-b]ピリジン (1.42 g、6.63 mmol) の混合物に、アルゴン下、0℃で、mCPBA (1.49 g、6.63 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を室温まで昇温させ、さらに24時間攪拌した。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中の[EtOAc中の5% MeOH]で溶離) で精製して、6-ブロモチエノ[3,2-b]ピリジン4-オキシドが得られた。

【0814】

LCMS (C₇H₅BrNOS) (ES, m/z): 230, 232 [M+H]⁺。

【0815】

段階3 : 6-ブロモチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イルアセテート

10

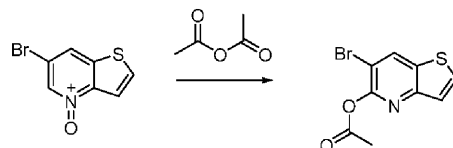
20

30

40

50

【化 2 4 8】



【0 8 1 6】

6-ブロモチエノ〔3, 2-b〕ピリジン4-オキシド（1.38 g、6.00 mmol）に、N₂（g）下、室温で、無水酢酸（20 mL、210 mmol）を添加した。次いで、その反応混合物を140℃に加熱し、4時間攪拌した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc（200 mL）及びH₂O（200 mL）で希釈した。その反応混合物に、ガスの発生が止むまで、NaHCO₃を少量ずつゆっくりと添加した。その有機層を分離し、ブライン（25 mL）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM中の〔EtOAc中5% MeOH〕で溶離）で精製して、6-ブロモチエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5-イルアセテートが得られた。

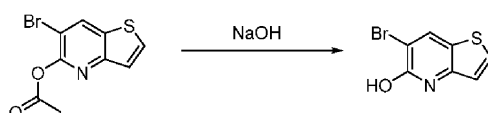
【0 8 1 7】

LCMS (C₉H₇BrNO₂S-C₂H₂O) (ES, m/z): 230, 232 [M+H-acetate]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。

【0 8 1 8】

段階4： 6-ブロモチエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5-オール

【化 2 4 9】



【0 8 1 9】

6-ブロモチエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5-イルアセテート（431 mg、1.58 mmol）のMeOH（5.0 mL）中の溶液に、N₂（g）下、20℃で、NaOH（H₂O中2.0 M、4.0 mL、8.0 mmol）を添加した。次いで、その反応混合物を20℃で1時間攪拌した。その反応混合物をHCl（H₂O中1.0 M、8.0 mL、8.0 mmol）でクエンチし、次いで、H₂O（10 mL）を添加することによって希釈した。その反応混合物を30分間攪拌し、次いで、濾過した。収集した物質を追加のH₂O（10 mL）で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥させて、6-ブロモチエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5-オールが得られた。

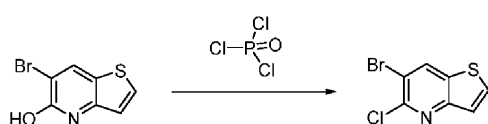
【0 8 2 0】

LCMS (C₇H₅BrNOS) (ES, m/z): 230, 232 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=5.1 Hz, 1H)。

【0 8 2 1】

段階5： 6-ブロモ-5-クロロチエノ〔3, 2-b〕ピリジン

【化 2 5 0】



【0 8 2 2】

6-ブロモチエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5-オール（375 mg、1.63 mmol）に、N₂（g）下、20℃で、オキシ塩化リン（15.2 mL、163 mmol）を

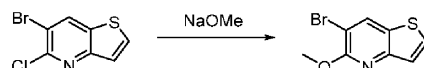
添加した。次いで、その反応混合物を攪拌し、2日間100℃に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、その反応混合物を水性飽和NaHCO₃溶液に滴下して加えることによってクエンチした。その反応混合物をEtOAc(250mL)でさらに希釈し、攪拌した。その有機層を分離し、ブライン(25mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、6-ブロモ-5-クロロチエノ[3,2-b]ピリジンが得られ、これは、精製することなく使用した。

【0823】

LCMS (C₇H₄BrClNS) (ES, m/z): 248, 250 [M+H]⁺.

段階6: 6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン

【化251】



【0824】

MeOH(10mL)中の6-ブロモ-5-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン(352mg、1.42mmol)の混合物に、N₂(g)下、20℃で、NaOMe(MeOH中25%、3.24mL、14mmol)を添加した。その反応混合物を攪拌し、マイクロ波反応器の中で1時間100℃に加熱した。その反応混合物をクエン酸(H₂O中1.0M、28mL、28mmol)でクエンチし、EtOAc(250mL)で希釈した。その有機層を分離し、ブライン(25mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の[EtOAc中の5%MeOH]で溶離)で精製して、6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジンが得られた。

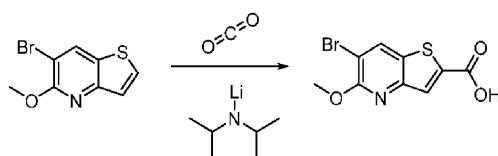
【0825】

LCMS (C₈H₇BrNOS) (ES, m/z): 244, 246 [M+H]⁺. ¹H NMR (499MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

【0826】

段階7: 6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸

【化252】



【0827】

6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン(5.0g、20mmol)のTHF(100mL)中の溶液に、-78℃で、LDA(THF中2.0M、12.3mL、24.6mmol)を添加した。その混合物を15分間熟成させ、次いで、-78℃でCO₂(g)を添加することによってクエンチした。次いで、その反応混合物を10分間かけて0℃まで昇温させた。その反応混合物を0℃でHCl(水中2.0M、12.3mL、24.6mmol)でクエンチし、次いで、EtOAc(500mL)で希釈した。その有機層を分離し、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をDCM(90mL)に懸濁させ、1時間攪拌した。次いで、Hex(250mL)を、添加ポートを介して室温で4時間かけて滴下して加えた。次いで、得られた懸濁液を室温でさらに16時間攪拌した。次いで、その懸濁液を濾過し、その残渣をHex/DCM(50mL)の(4:1)混合物で洗浄した。その残渣を減圧下で乾燥させて、6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸が得られた。

【0828】

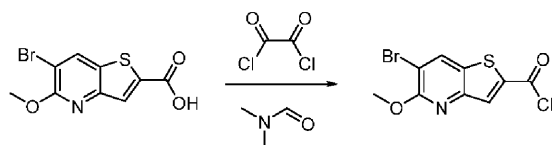
LCMS (C₉H₇BrNO₃S) (ES, m/z): 288, 290 [M+H]⁺. ¹H NMR (499MHz, DMSO-d₆)

) δ 13.79 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【0829】

段階8： 6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボニルクロリド

【化253】



10

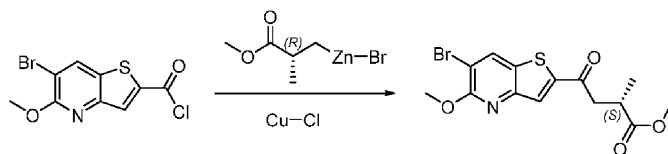
【0830】

6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸 (1.05 g、3.64 mmol) と塩化オキサリル (0.64 mL、7.3 mmol) の THF (40 mL) 中の溶液に、アルゴン下、0℃で、DMF (8 μ L、0.1 mmol) を添加した。その反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮して、6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボニルクロリドが得られ、これは、直接、次の段階で使用した。

【0831】

段階9： (S)-4-(6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化254】



20

【0832】

塩化銅 (I) (0.361 g、3.64 mmol) を含む、オーブンで乾燥させたフラスコに、アルゴン下、0℃で、(R)-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) ブロミドの溶液 (THF 中 0.5 M、14.6 mL、7.29 mmol) をゆっくりと添加した。その反応混合物を、アルゴン下、0℃で、20 分間攪拌した。次いで、その反応混合物に、0℃で、6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボニルクロリド (1.12 g、3.64 mmol) の THF (10 mL) と NMP (5.0 mL) の Ar 脱ガス溶液をカニューレを介してゆっくりと添加し；得られた溶液を室温まで昇温させ、室温でさらに 18 時間攪拌した。その反応混合物を 0℃まで冷却し、飽和水性 NH₄Cl (50 mL) と EtOAc (100 mL) の溶液を添加することによってクエンチした。得られた二相混合物を室温まで昇温させ、さらに 1 時間攪拌した。次いで、その混合物を濾過し、その濾液を追加の EtOAc (250 mL) 及びブライン (50 mL) で希釈した。その有機層を分離し、追加のブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、(S)-メチル 4-(6-ブロモ-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。

30

【0833】

LCMS (C₁₄H₁₅BrNO₄S) (ES, m/z): 372, 374 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (dd, J=17.9, 8.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=18.0, 4.5 Hz, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

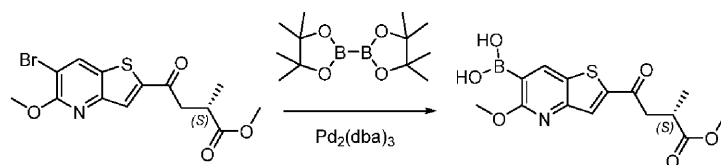
40

【0834】

段階10： (S)-(5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3-メチル-4-オキソブ

50

タノイル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) ボロン酸
【化255】



【0835】

(S)-メチル4-(6-ブromo-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート(700mg、1.88mmol)と4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(597mg、2.351mmol)とPd₂(dba)₃(43mg、0.047mmol)とトリシクロヘキシルホスフィン(53mg、0.19mmol)と酢酸カリウム(オープンで乾燥させたもの)(295mg、3.01mmol)の混合物を、Arを用いて5分間脱ガスした。ジオキサン(15mL)を室温で添加し、得られた混合物をArを用いて5分間脱ガスした。次いで、その反応混合物を80℃まで加熱し、アルゴン下、18時間撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、EtOAc(20mL)で希釈した。その懸濁液を室温で10分間撹拌し、次いで、CELITEを通して濾過し、EtOAc(20mL)で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮して、(S)-
 (5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3-メチル-4-オキソブタノイル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)ボロン酸が得られ、これは、精製することなく次の段階で使用した。

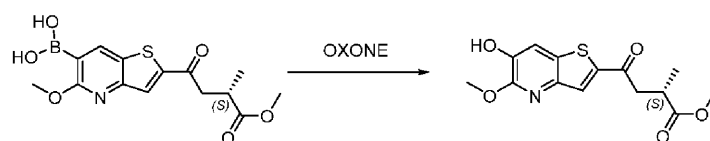
【0836】

LCMS (C₁₄H₁₇BN₂O₆S) (ES, m/z): 338 [M+H]⁺。

【0837】

段階11: (S)-4-(6-ヒドロキシ-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化256】



【0838】

OXONE(登録商標)の溶液(KHSO₅・1/2KHSO₄・1/2K₂SO₄;水中0.2M、14.10mL、2.82mmol)を、アセトン(20mL)中の(S)-
 (5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3-メチル-4-オキソブタノイル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)ボロン酸(634mg、1.88mmol)の混合物に室温で添加した。その反応混合物を室温で30分間撹拌した。その反応混合物を、重亜硫酸ナトリウム(587mg、5.64mmol)の水(5mL)溶液を添加することによってクエンチし、次いで、5分間撹拌した。その反応混合物をDCM(200mL)で希釈した。その有機層を分離し、その水層を追加のDCM(2×50mL)で洗浄した。その有機層を合し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/DCM)で精製して、(S)-メチル4-(6-ヒドロキシ-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。

【0839】

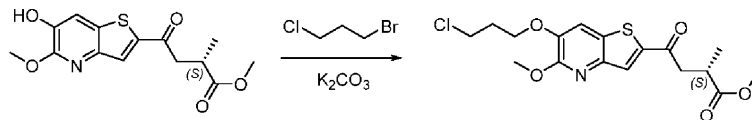
LCMS (C₁₄H₁₆NO₅S) (ES, m/z): 310 [M+H]⁺. ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (dd,

$J=17.5, 8.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.20 (dd, $J=17.5, 5.0\text{Hz}, 1\text{H}$), $3.00\text{--}2.92$ (m, 1H), 1.19 (d, $J=7.2\text{Hz}, 3\text{H}$).

【0840】

段階12: (S)-4-(6-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化257】



10

【0841】

DMF (1.0 mL) 中の (S)-メチル 4-(6-ヒドロキシ-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (96 mg、0.31 mmol) と炭酸カリウム (257 mg、1.86 mmol) の混合物に、室温で、1-ブロモ-3-クロロプロパン (244 mg、1.55 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、4時間 50℃ に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、次いで、その溶媒和物を、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / DCM) で精製して、(S)-メチル 4-(6-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエートが得られた。

20

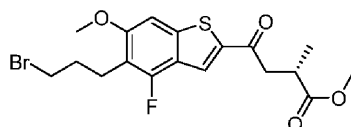
【0842】

LCMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClNO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0843】

中間体97: (S)-4-(5-(3-ブロモプロピル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化258】

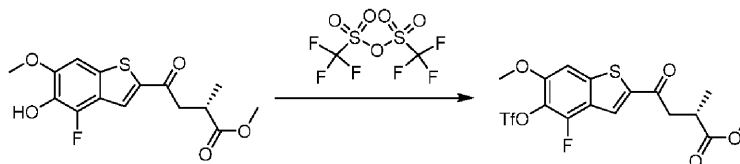


30

【0844】

段階1: (S)-4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化259】



40

【0845】

(S)-4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (750 mg、2.30 mmol)、DCM (10 mL)、ヒューニツヒ塩基 (2.0 mL、11 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (DCM 中 1.0 M、3.5 mL、3.5 mmol) を合した。その反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。次いで、その反応混合物を水でクエンチし、DCM で希釈した。その有機層を分離し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で

50

脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc／Hex）で精製して、（S）－メチル4－（4－フルオロ－6－メトキシ－5－（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ベンゾ[b]チオフェン－2－イル）－2－メチル－4－オキソブタノエートが得られた。

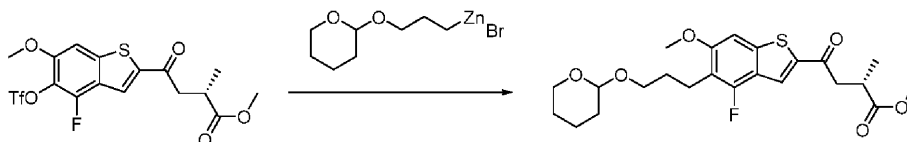
【0846】

LCMS (C₁₆H₁₅F₄O₇S₂) (ES, m/z): 459 [M+H]⁺. ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (dd, J=17.8, 8.7Hz, 1H), 3.27 (dd, J=17.8, 5.0Hz, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 1.21 (d, J=7.2Hz, 3H)。

【0847】

段階2：（2S）－4－（4－フルオロ－6－メトキシ－5－（3－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）オキシ）プロピル）ベンゾ[b]チオフェン－2－イル）－2－メチル－4－オキソブタン酸メチル

【化260】



【0848】

（S）－メチル4－（4－フルオロ－6－メトキシ－5－（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ベンゾ－[b]チオフェン－2－イル）－2－メチル－4－オキソブタノエート（1.00g、2.18mmol）、CPhos Pd G4（0.088g、0.11mmol）及び（3－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）オキシ）プロピル）亜鉛（II）プロミド（THF中0.50M、8.7mL、4.4mmol）をバイアルの中で合した。その反応混合物を40℃で2時間加熱した。その反応混合物をCELITEを通して濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc／Hex）で精製して、（2S）－4－（4－フルオロ－6－メトキシ－5－（3－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）オキシ）プロピル）ベンゾ[b]チオフェン－2－イル）－2－メチル－4－オキソブタン酸メチルが得られた。

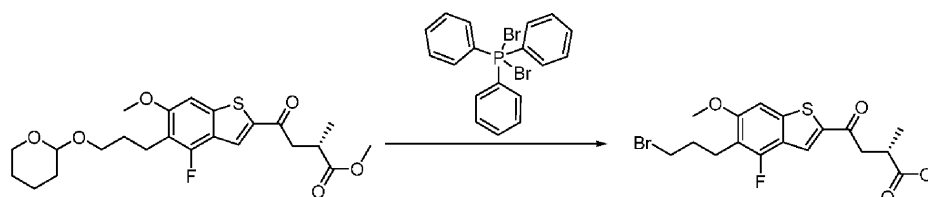
【0849】

LCMS (C₂₃H₃₀FO₆S) (ES, m/z): 453 [M+H]⁺. ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.54 (t, J=3.4Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49 (dd, J=17.7, 8.7Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.25 (dd, J=17.6, 5.0Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 4H), 1.20-1.17 (m, 3H)。

【0850】

段階3：（S）－4－（5－（3－ブロモプロピル）－4－フルオロ－6－メトキシベンゾ[b]チオフェン－2－イル）－2－メチル－4－オキソブタン酸メチル

【化261】



【0851】

（2S）－4－（4－フルオロ－6－メトキシ－5－（3－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）オキシ）プロピル）ベンゾ[b]チオフェン－2－イル）－2－メチ

ル-4-オキソブタン酸メチル (350 mg、0.773 mmol) 及び DCM (5 mL) をバイアル中で合した。その反応混合物にトリフェニルホスフィンジブロミド (653 mg、1.55 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。その反応混合物を水でクエンチした。その有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、(S)-4-(5-(3-ブロモプロピル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

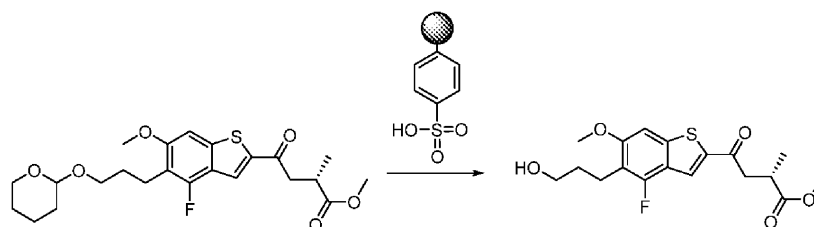
【0852】

LCMS ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrFO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 431, 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0853】

中間体 98: (S)-4-(4-フルオロ-5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化262】



【0854】

(2S)-4-(4-フルオロ-6-メトキシ-5-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロピル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (350 mg、0.773 mmol)、MeOH (5 mL) 及び Mp-TsOH (1.00 g、4.33 mmol) をバイアルの中で合した。その反応混合物を2時間振盪した。次いで、その反応混合物を濾過し、MeOHで洗浄し、減圧下で濃縮して、(S)-4-(4-フルオロ-5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

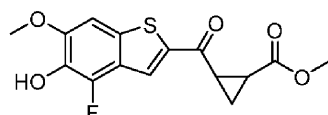
【0855】

LCMS ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (dd, $J=17.7, 8.7\text{ Hz}$, 1H), 3.44 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 3.25 (dd, $J=17.4, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.71 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.20 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)。

【0856】

中間体 99: 2-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパン-1-カルボン酸メチル

【化263】



【0857】

段階 1: 2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパン-1-カルボン酸

10

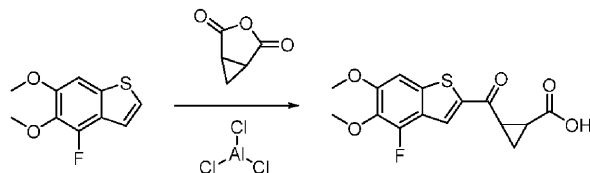
20

30

40

50

【化 2 6 4】



【0 8 5 8】

DCM (20.0 mL) 中、4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン (1.13 g、5.32 mmol) と 3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,4-ジオン (1.19 g、10.7 mmol) の混合物に、0℃で、塩化アルミニウム (0.923 g、6.92 mmol) を添加した。その反応混合物を室温まで昇温させ、次いで、18時間撹拌した。その反応混合物を0℃まで冷却し、水 (50 mL) でクエンチした。次いで、その混合物を EtOAc (500 mL) で希釈した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパン-1-カルボン酸が得られた。これは、精製することなく次の段階で使用した。

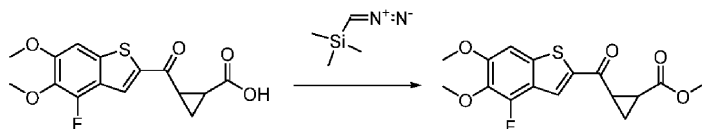
【0 8 5 9】

LCMS (C₁₅H₁₄FO₅S) (ES, m/z): 325 [M+H]⁺。

【0 8 6 0】

段階 2: 2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパン-1-カルボン酸メチル

【化 2 6 5】



【0 8 6 1】

DCM (20 mL) と MeOH (20 mL) 中の 2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパンカルボン酸 (1.40 g、4.32 mmol) の混合物に、0℃で、TMS-ジアゾメタン (ジエチルエーテル中 2.0 M、4.3 mL、8.6 mmol) を滴下して加えた。その反応混合物を0℃で15分間撹拌した。その反応混合物をHOAcでクエンチした。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / DCM) で精製して、2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパンカルボン酸メチルが得られた。

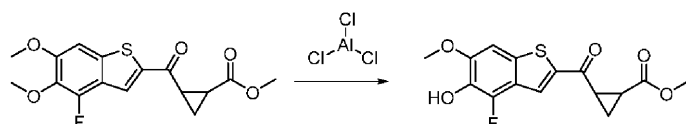
【0 8 6 2】

LCMS (C₁₆H₁₆FO₅S) (ES, m/z): 339 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H)。

【0 8 6 3】

段階 3: 2-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパン-1-カルボン酸メチル

【化 2 6 6】



10

20

30

40

50

【0864】

DCM (40 mL) 中の 2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパンカルボン酸メチル (1.50 g、4.43 mmol) の混合物に、室温で、塩化アルミニウム (2.66 g、20.0 mmol) を少量ずつ添加した。その反応混合物を、アルゴン下、室温で 6 時間攪拌した。その反応混合物を 0℃まで冷却し、次いで、水 (50 mL) でゆっくりとクエンチした。その反応混合物を追加の DCM (250 mL) で希釈した。その有機層を分離し、ブライン (25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/DCM) で精製して、2-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロプロパンカルボン酸メチルが得られた。

10

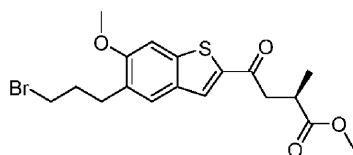
【0865】

LCMS (C₁₅H₁₄FO₅S) (ES, m/z): 325 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H)。

【0866】

中間体 100: (R)-4-(5-(3-ブロモプロピル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化267】

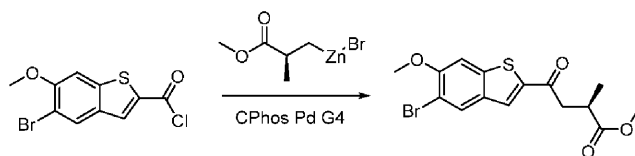


20

【0867】

段階 1: (R)-4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化268】



30

【0868】

5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリド (3.00 g、9.82 mmol) 及び THF (98 mL) を合した。次いで、その反応混合物を Ar を用いて 10 分間脱ガスした。その反応混合物に、CPhos Pd G4 (0.081 g、0.098 mmol) を添加し、その混合物を 0℃まで冷却した。次いで、その反応混合物に、(S)-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) ブロミド (THF 中 0.50 M、21 mL、11 mmol) を添加漏斗を介して添加した。その混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。その反応混合物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/hex) で精製して、(R)-4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

40

【0869】

LCMS (C₁₅H₁₆BrO₄S) (ES, m/z): 371, 373 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.26 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (dd, J=1

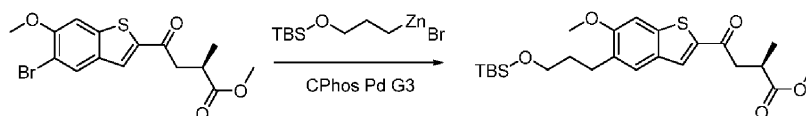
50

7.6, 8.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=17.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 1.20 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0870】

段階2： (R)-4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化269】



10

【0871】

THF (13.5 mL) 中の (R)-メチル 4-(5-ブromo-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (1.00 g、2.69 mmol) の混合物に、CPhos Pd G3 (174 mg、0.215 mmol) を添加し、次いで、(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)亜鉛 (II) プロミド (THF 中 0.50 M、9.7 mL、4.9 mmol) を添加した。その反応混合物を 40℃ で 3 時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、水でクエンチし、EtOAc で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、(R)-4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

20

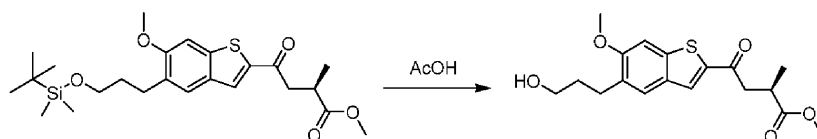
【0872】

LCMS (C₂₄H₃₇O₅SSi) (ES, m/z): 465 [M+H]⁺。

【0873】

段階3： (R)-4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化270】



30

【0874】

MeOH (4 mL) と水 (4 mL) と HOAc (4 mL) の混合物に、(R)-メチル 4-(5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (1.04 g、2.24 mmol) を懸濁させた。その反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。その反応混合物を EtOAc 及び水で希釈した。その水層を分離し、追加の EtOAc (3×) で抽出した。その有機層を合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、(R)-4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

40

【0875】

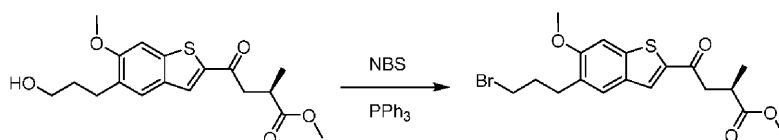
LCMS (C₁₈H₂₃O₅S) (ES, m/z): 351 [M+H]⁺。

【0876】

段階4： (R)-4-(5-(3-ブromoproピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

50

【化 2 7 1】



【0 8 7 7】

THF (9.7 mL) 中の (R) -メチル 4 - (5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート (680 mg、1.94 mmol) とトリフェニルホスフィン (814 mg、3.10 mmol) の混合物に、0℃で、NBS (518 mg、2.91 mmol) を添加した。1.5 時間経過した後、その反応混合物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、次いで、EtOAc で希釈した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / Hex) で精製して、(R) - 4 - (5 - (3 - ブロモプロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチルが得られた。

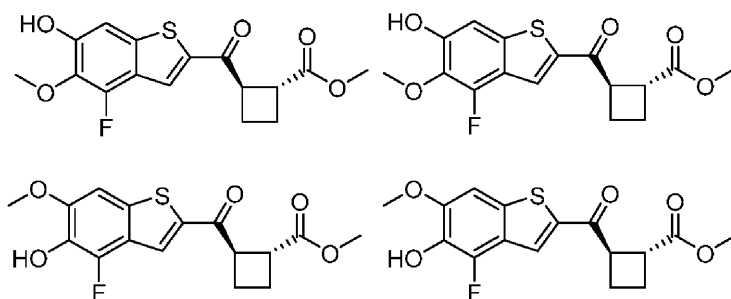
【0 8 7 8】

LCMS (C₁₈H₂₂BrO₄S) (ES, m/z): 413, 415 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.43 (dd, J=17.5, 8.6 Hz, 1H), 3.20 (dd, J=17.5, 5.1 Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

【0 8 7 9】

中間体 101、中間体 102、中間体 103、及び、中間体 104：(1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタン-1-カルボン酸メチル、(1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタン-1-カルボン酸メチル、(1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタン-1-カルボン酸メチル、(1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタン-1-カルボン酸メチル

【化 2 7 2】



【0 8 8 0】

段階 1：(シス) - 2 - (4-フルオロ-5, 6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタン-1-カルボン酸

10

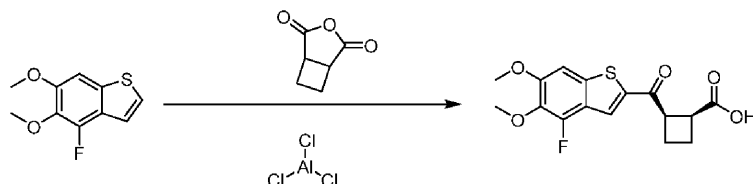
20

30

40

50

【化 2 7 3】



【0 8 8 1】

DCM (20.0 mL) 中の 4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン (950 mg、4.48 mmol) と 3-オキサビシクロ [3.2.0] ヘプタン-2,4-ジオン (1130 mg、8.95 mmol) の混合物に、0℃で、塩化アルミニウム (776 mg、5.82 mmol) を添加した。その反応混合物を室温まで昇温させ、次いで、18 時間攪拌した。その反応混合物を 0℃まで冷却し、次いで、水 (50 mL) を滴下して加えることによってクエンチした。次いで、その混合物を追加の DCM (200 mL) で希釈した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(シス)-2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタン-1-カルボン酸が得られ、これは、精製することなく次の段階で使用した。

10

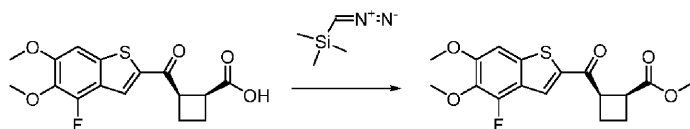
【0 8 8 2】

LCMS (C₁₆H₁₆FO₅S) (ES, m/z): 339 [M+H]⁺.

20

段階 2: (シス)-2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタン-1-カルボン酸メチル

【化 2 7 4】



【0 8 8 3】

DCM (20 mL) と MeOH (20 mL) 中の (シス)-2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタンカルボン酸 (1.35 g、3.99 mmol) の混合物に、0℃で、TMS-ジアゾメタン (ジエチルエーテル中 2.0 M、4.0 mL、8.0 mmol) を滴下して加えた。その反応混合物を 0℃で 15 分間攪拌した。その反応混合物を HOAc でクエンチした。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / DCM) で精製して、(シス)-メチル 2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタンカルボキシレートが得られた。

30

【0 8 8 4】

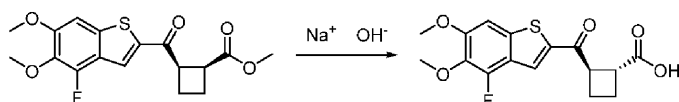
LCMS (C₁₇H₁₈FO₅S) (ES, m/z): 353 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (q, J=8.9, 8.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 4H)。

40

【0 8 8 5】

段階 3: (トランス)-2-(4-フルオロ-5,6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) シクロブタン-1-カルボン酸

【化 2 7 5】



【0 8 8 6】

50

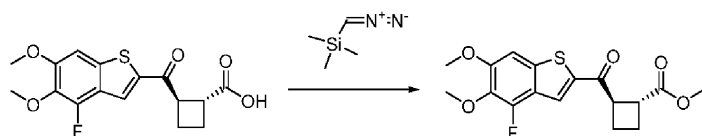
MeOH (25 mL) 中の (シス) - メチル 2 - (4 - フルオロ - 5, 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シクロブタンカルボキシレート (650 mg、1.85 mmol) の混合物に、室温で、NaOH (5.0 M、1.8 mL、9.0 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。その反応混合物を TFA (0.85 mL、11 mmol) でクエンチし、次いで、DCM (250 mL) で希釈した。その有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) で精製して、(トランス) - 2 - (4 - フルオロ - 5, 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シクロブタンカルボン酸が得られた。

【0887】

LCMS (C₁₆H₁₆FO₅S) (ES, m/z): 339 [M+H]⁺.

段階 4: (トランス) - 2 - (4 - フルオロ - 5, 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シクロブタン - 1 - カルボン酸メチル

【化 276】



【0888】

DCM (20 mL) と MeOH (20 mL) 中の (トランス) - 2 - (4 - フルオロ - 5, 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シクロブタンカルボン酸 (570 mg、1.69 mmol) の混合物に、0℃で、TMS-ジアゾメタン (ジエチルエーテル中 2.0 M、1.7 mL、3.4 mmol) を滴下して加えた。その反応混合物を 0℃で 15 分間攪拌した。その反応混合物を HOAc でクエンチした。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/DCM) で精製して、(トランス) - メチル 2 - (4 - フルオロ - 5, 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シクロブタンカルボキシレートが得られた。

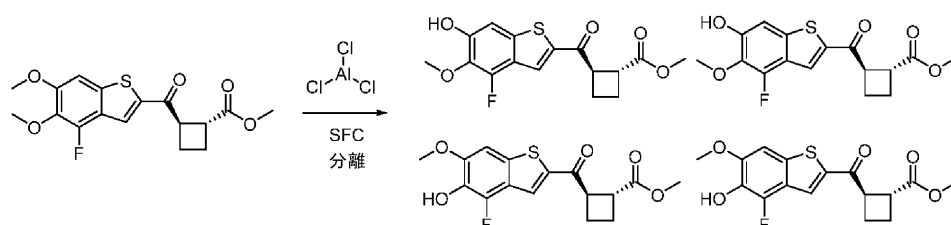
【0889】

LCMS (C₁₇H₁₈FO₅S) (ES, m/z): 353 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.42 (q, J=9.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H).

【0890】

段階 5: (1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シクロブタン - 1 - カルボン酸メチル、(1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シクロブタン - 1 - カルボン酸メチル、(1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シクロブタン - 1 - カルボン酸メチル、(1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) シクロブタン - 1 - カルボン酸メチル

【化 277】



10

20

30

40

50

【0891】

DCM (40 mL) 中の (トランス) -メチル 2 - (4 -フルオロ - 5 , 6 -ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -カルボニル) シクロブタンカルボキシレート (530 mg、1.50 mmol) の混合物に、室温で、 AlCl_3 (1.10 g、8.27 mmol) を添加した。その反応混合物を、アルゴン下、室温で6時間攪拌した。その反応混合物を0℃まで冷却し、次いで、水 (50 mL) でゆっくりとクエンチした。次いで、その反応混合物を追加の DCM (250 mL) で希釈した。その有機層を分離し、ブライン (25 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / DCM) で精製して、(+/-トランス) -メチル 2 - (4 -フルオロ - 5 -ヒドロキシ - 6 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -カルボニル) シクロブタン - 1 -カルボキシレートと (+/-トランス) -メチル 2 - (4 -フルオロ - 6 -ヒドロキシ - 5 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -カルボニル) シクロブタン - 1 -カルボキシレートの混合物が得られた。そのラセミ位置異性体の混合物をキラル SFC (CCA カラム、 CO_2 中の 20% [MeOH (0.25% DMEA 含有)]) で精製して、以下のものが得られた：

ピーク 1 (3.0 分) : (1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4 -フルオロ - 6 -ヒドロキシ - 5 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -カルボニル) シクロブタン - 1 -カルボン酸メチル

LCMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.58 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H).

ピーク 2 (3.5 分) : (1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4 -フルオロ - 6 -ヒドロキシ - 5 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -カルボニル) シクロブタン - 1 -カルボン酸メチル

LCMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ピーク 3 (3.9 分) : (1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4 -フルオロ - 5 -ヒドロキシ - 6 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -カルボニル) シクロブタン - 1 -カルボン酸メチル

LCMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H).

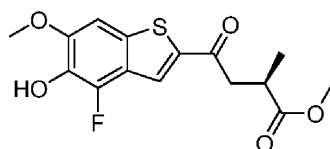
ピーク 4 (5.0 分) : (1R, 2R 又は 1S, 2S) - 2 - (4 -フルオロ - 5 -ヒドロキシ - 6 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -カルボニル) シクロブタン - 1 -カルボン酸メチル

LCMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H).

【0892】

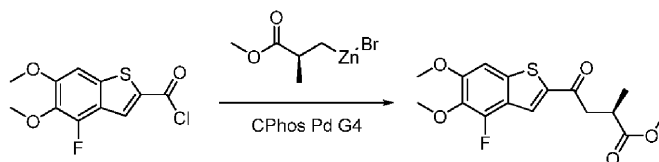
中間体 105 : (R) - 4 - (4 -フルオロ - 5 -ヒドロキシ - 6 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -イル) - 2 -メチル - 4 -オキソブタン酸メチル

【化 278】



【0893】

段階 1 : (R) - 4 - (4 - フルオロ - 5 , 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル
【化 2 7 9】



【0894】

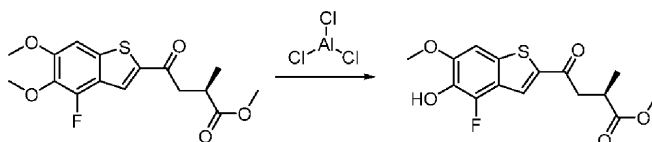
4 - フルオロ - 5 , 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニルクロリド (1.00 g、3.64 mmol) と THF (36.4 mL) の混合物を、Ar を用いて 10 分間脱ガスした。その混合物に CPhos Pd G4 (0.030 g、0.036 mmol) を添加し、その反応混合物を 0℃ まで冷却した。次いで、その反応混合物に、(S) - (3 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) 亜鉛 (II) ブロミド (THF 中 0.50 M、8.0 mL、4.0 mmol) を、添加漏斗を介して添加した。その混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。その反応混合物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、次いで、EtOAc で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / Hex) で精製して、(R) - 4 - (4 - フルオロ - 5 , 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチルが得られた。

【0895】

LCMS (C₁₆H₁₈FO₅S) (ES, m/z): 341 [M+H]⁺。

【0896】

段階 2 : (R) - 4 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル
【化 2 8 0】



【0897】

DCM (22 mL) 中の (R) - メチル 4 - (4 - フルオロ - 5 , 6 - ジメトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート (0.742 g、2.18 mmol) の混合物に、室温で、AlCl₃ (1.16 g、8.72 mmol) を添加した。その反応混合物を 18 時間攪拌した。次いで、その反応混合物を 0℃ まで冷却し、水 (50 mL) 及び HCl (水中 1.0 M、50 mL、50 mmol) を添加することによってクエンチした。次いで、その反応混合物を EtOAc で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(R) - 4 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチルが得られ、これは、精製することなく使用した。

【0898】

LCMS (C₁₅H₁₆FO₅S) (ES, m/z): 327 [M+H]⁺。

【0899】

中間体 106 : (S) - 4 - (4 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

10

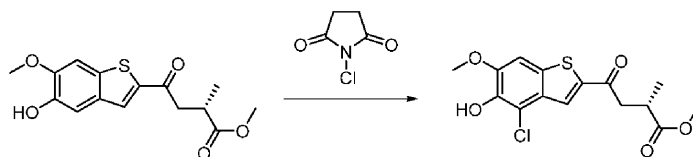
20

30

40

50

【化 2 8 1】



【0 9 0 0】

DMF (0.25 mL) 中の (S) -メチル 4 - (5 -ヒドロキシ - 6 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -イル) - 2 -メチル - 4 -オキソブタノエート (25 mg、0.081 mmol) の混合物に、室温で、NCS (11 mg、0.081 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を 40℃ に加熱し、2 時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、(S) -メチル 4 - (4 -クロロ - 5 -ヒドロキシ - 6 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -イル) - 2 -メチル - 4 -オキソブタノエートが得られた。

10

【0 9 0 1】

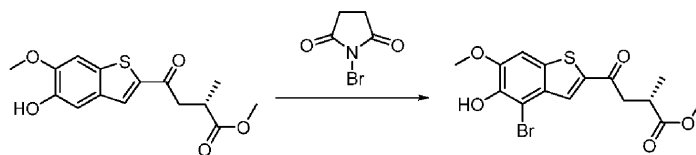
LCMS ($C_{15}H_{16}ClO_5S$) (ES, m/z): 343 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (dd, $J=17.8, 8.7$ Hz, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 1.20 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0 9 0 2】

中間体 107: (S) - 4 - (4 -ブromo - 5 -ヒドロキシ - 6 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -イル) - 2 -メチル - 4 -オキソブタン酸メチル

20

【化 2 8 2】



【0 9 0 3】

DMF (0.25 mL) 中、(S) -メチル 4 - (5 -ヒドロキシ - 6 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -イル) - 2 -メチル - 4 -オキソブタノエート (25 mg、0.081 mmol) の混合物に、室温で NBS (14 mg、0.081 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を 40℃ に加熱し、2 時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/DCM) で精製して、(S) -メチル 4 - (4 -ブromo - 5 -ヒドロキシ - 6 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -イル) - 2 -メチル - 4 -オキソブタノエートが得られた。

30

【0 9 0 4】

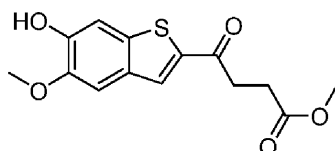
LCMS ($C_{15}H_{16}BrO_5S$) (ES, m/z): 387, 389 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (dd, $J=17.8, 8.7$ Hz, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 1.21 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

40

【0 9 0 5】

中間体 108: 4 - (6 -ヒドロキシ - 5 -メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 -イル) - 4 -オキソブタン酸メチル

【化 2 8 3】

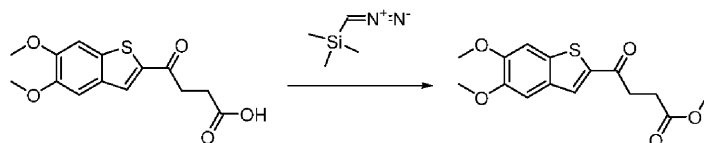


50

【0906】

段階1： 4-（5，6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチル

【化284】



【0907】

DCM（50 mL）とMeOH（50 mL）中の4-（5，6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸（2.15 g、7.30 mmol）の混合物に、0℃で、TMS-ジアゾメタン（ジエチルエーテル中2.0 M、5.5 mL、11 mmol）を滴下して加えた。その反応混合物を0℃で1時間攪拌した。その反応混合物をHOAcでクエンチした。その反応混合物を減圧下で濃縮して、4-（5，6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチルが得られ、これは、精製することなく次の段階で使用した。

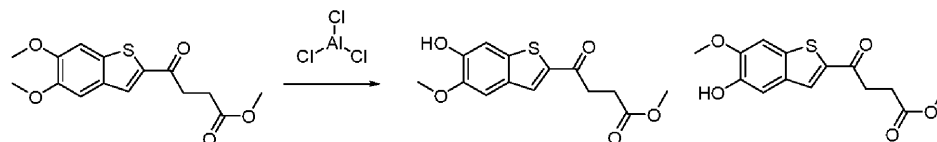
【0908】

LCMS (C₁₅H₁₇O₅S) (ES, m/z): 309 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H).

【0909】

段階2： 4-（6-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチル 及び 4-（5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチル

【化285】



【0910】

DCM（250 mL）中の4-（5，6-ジメトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチル（2.20 g、7.13 mmol）の混合物に、室温で、AlCl₃（5.71 g、42.8 mmol）を添加した。その反応混合物を室温で24時間攪拌した。その反応混合物を0℃まで冷却し、水（50 mL、添加漏斗を介して滴下して加えた）でクエンチした。次いで、その反応混合物を室温まで昇温させ、追加のDCM（250 mL）で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc / DCM）で精製して、4-（6-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチル（77%）と4-（5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチル（23%）の混合物が得られた。

【0911】

LCMS (C₁₄H₁₅O₅S) (ES, m/z): 295 [M+H]⁺.

【0912】

段階3： 4-（5-（（ベンジルオキシ）カルボニル）オキシ）-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチル 及び 4-（6-（（ベンジルオキシ）カルボニル）オキシ）-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）-4-オキソブタン酸メチル

10

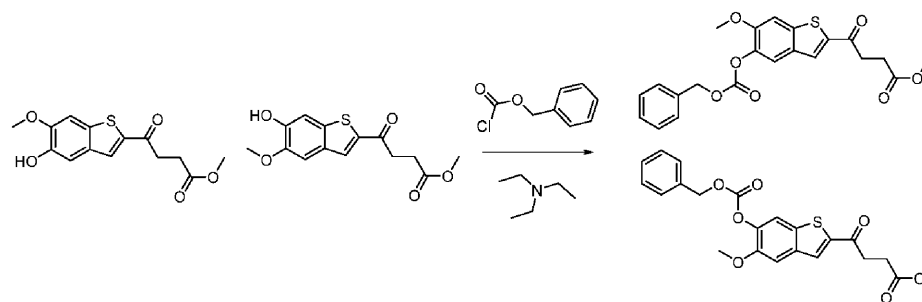
20

30

40

50

【化 2 8 6】



10

【0 9 1 3】

DCM (30 mL) 中の 4-(6-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル (77%) と 4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル (23%) (1.82 g、6.18 mmol) と TEA (1.29 mL、9.28 mmol) の混合物に、0℃で、CBZ-Cl (1.06 mL、7.42 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を室温まで昇温させ、さらに2時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、以下のものが得られた：

20

ピーク1：4-(5-((ベンジルオキシ) カルボニル) オキシ)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル

LCMS (C₂₂H₂₁O₇S) (ES, m/z): 429 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.69 (t, J=6.4 Hz, 2H)。

【0 9 1 4】

ピーク2：4-(6-((ベンジルオキシ) カルボニル) オキシ)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル

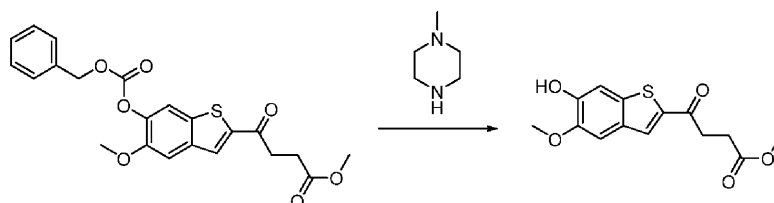
LCMS (C₂₂H₂₁O₇S) (ES, m/z): 429 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H)。

30

【0 9 1 5】

段階4：4-(6-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル

【化 2 8 7】



40

【0 9 1 6】

DMF (5 mL) と MeOH (5 mL) 中の 4-(6-((ベンジルオキシ) カルボニル) オキシ)-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル (1.84 g、4.29 mmol) の混合物に、室温で、1-メチルピペラジン (1.4 mL、13 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を50℃に加熱し、さらに30分間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で部分的に濃縮した。その粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/DCM) で精製して、4-(6-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

50

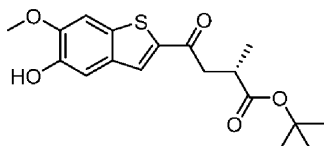
【0917】

LCMS ($C_{14}H_{15}O_5S$) (ES, m/z): 295 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H)。

【0918】

中間体109: (S)-4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化288】

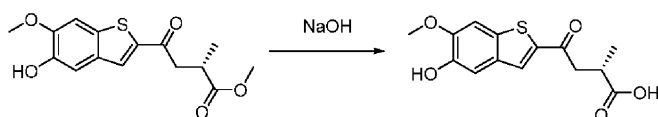


10

【0919】

段階1: (S)-4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸

【化289】



20

【0920】

MeOH (97 mL) と THF (97 mL) 中の (S)-メチル4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (3.00 g、9.73 mmol) の混合物に、NaOH (水中5.0 M、39 mL、200 mmol) を添加した。その混合物を1.5時間50℃に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、HCl (水中2.0 M、100 mL、200 mmol) を用いて酸性化して約pH3とした。その混合物をEtOAc及び水で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸が得られた。

30

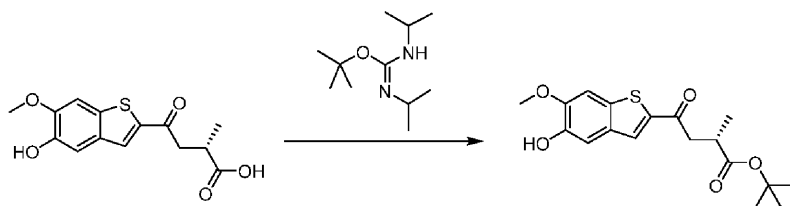
【0921】

LCMS ($C_{14}H_{15}O_5S$) (ES, m/z): 295 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (dd, $J=17.3, 8.5$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J=17.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 1.18 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0922】

段階2: (S)-4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化290】



40

【0923】

DMF (6.8 mL) 中の (S)-4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸 (1.00 g、3.40 mmol)

50

ol)の混合物に、室温で、2-tert-ブチル-1,3-ジイソプロピルイソ尿素(2.3 mL、10 mmol)を添加した。その反応混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物をEtOAc及び水で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/Hex)で精製して、(S)-4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

【0924】

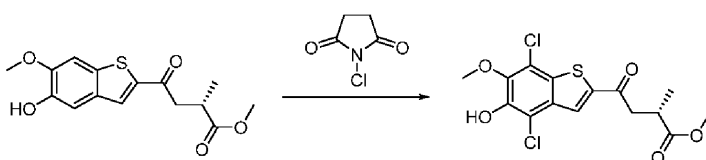
LCMS (C₁₈H₂₃O₅S + Na) (ES, m/z): 373 [M+Na]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.05 (dd, J=17.1, 5.0 Hz, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.16 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

10

【0925】

中間体110: (S)-4-(4,7-ジクロロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化291】



20

【0926】

DMF (4.0 mL) 中の (S)-メチル4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (500 mg、1.62 mmol) の混合物に、20℃で、NCS (433 mg、3.24 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を40℃に加熱し、2時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈した。その混合物を水 (3×25 mL) 及びブライン (1×25 mL) で洗浄した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/Hex)で精製し、その後、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/DCM)でさらに精製して、(S)-4-(4,7-ジクロロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

30

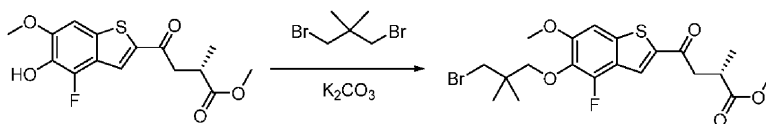
【0927】

LCMS (C₁₅H₁₅Cl₂O₅S) (ES, m/z): 377, 379 [M+H]⁺。

【0928】

中間体111: (S)-4-(5-(3-ブromo-2,2-ジメチルプロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化292】



40

【0929】

DMF (0.5 mL) 中の (S)-メチル4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (25 mg、0.077 mmol) と炭酸カリウム (42 mg、0.31 mmol) の混合物に、室温で、1,3-ジブromo-2,2-ジメチルプロパン (176 mg、0.766 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を攪拌し、24時間100℃に加熱した

50

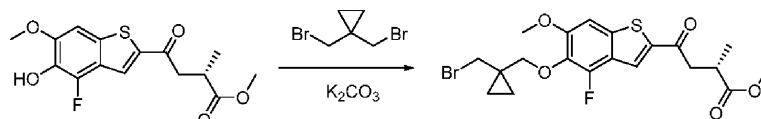
。その反応混合物を室温まで冷却し、DCM (2 mL) で希釈し、濾過した。その濾液を、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / Hex) で精製して、(S) - 4 - (5 - (3 - ブロモ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチルが得られた。
【0930】

LCMS (C₂₀H₂₅BrFO₅S) (ES, m/z): 475, 477 [M+H]⁺。

【0931】

中間体 112: (S) - 4 - (5 - ((1 - (ブロモメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

【化293】



【0932】

DMF (0.5 mL) 中の (S) - メチル 4 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート (25 mg、0.077 mmol) と炭酸カリウム (42 mg、0.31 mmol) の混合物に、室温で、1, 1 - ビス (ブロモメチル) シクロプロパン (175 mg、0.766 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を攪拌し、4 時間 40 °C に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、DCM (2 mL) で希釈し、濾過した。その濾液を、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / Hex) で精製して、(S) - 4 - (5 - ((1 - (ブロモメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチルが得られた。

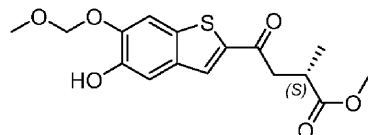
【0933】

LCMS (C₂₀H₂₃BrFO₅S) (ES, m/z): 473, 475 [M+H]⁺。

【0934】

中間体 113: (S) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

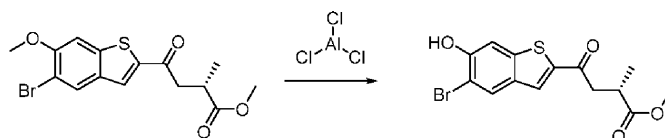
【化294】



【0935】

段階 1: (S) - 4 - (5 - ブロモ - 6 - ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

【化295】



【0936】

DCM (35 mL) 中の (S) - 4 - (5 - ブロモ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル (1.50 g、4.04 mmol)

10

20

30

40

50

ol)の混合物に、室温で、 AlCl_3 (3.23 g、24.2 mmol)を添加した。次いで、その反応混合物を攪拌し、24時間35℃に加熱した。その反応混合物を0℃まで冷却し、次いで、水(10 mL)をゆっくりと添加することによってクエンチした。次いで、その混合物を室温まで昇温させ、さらに15分間攪拌した。その反応混合物をDCM(250 mL)で希釈し、その有機層を分離した。その有機層をブライン(50 mL)で洗浄した。その有機層を分離し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/Hex)で精製して、(S)-4-(5-ブロモ-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

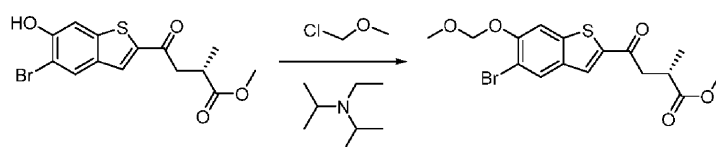
【0937】

LCMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 357, 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0938】

段階2: (S)-4-(5-ブロモ-6-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化296】



【0939】

DCM(25 mL)中の(S)-4-(5-ブロモ-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル(1.42 g、3.98 mmol)とヒューニツヒ塩基(4.2 mL、24 mmol)の混合物に、0℃で、MOM-Cl(0.91 mL、12 mmol)を添加した。その反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させ、さらに24時間攪拌した。その反応混合物を飽和水性NaHCO₃(10 mL)を添加することによってクエンチし、次いで、EtOAc(250 mL)及び水(50 mL)で希釈した。その有機層を分離し、ブライン(25 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/Hex)で精製して、(S)-4-(5-ブロモ-6-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

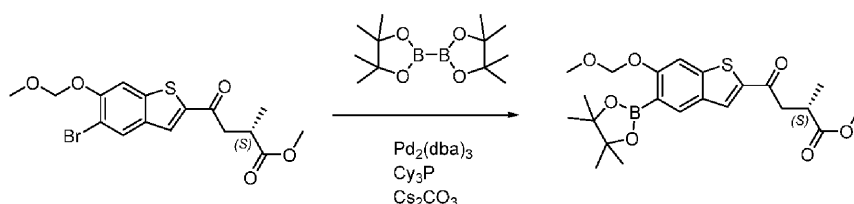
【0940】

LCMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 401, 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.22 (dd, J=17.6, 5.1 Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.4 Hz, 3H).

【0941】

段階3: (S)-4-(6-(メトキシメトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化297】



【0942】

10

20

30

40

50

(S)-4-(5-bromo-6-(methoxymethoxy)benzo[b]thiophen-2-yl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl ester (1.57 g, 3.91 mmol) and 4,4',4'',5,5,5'',5''-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxasporan) (1.19 g, 4.70 mmol) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.179 g, 0.196 mmol) and trisubstituted phosphine (0.219 g, 0.783 mmol) and potassium acetate (0.614 g, 6.26 mmol) mixture, Ar using 5 min degassing. Dioxasporan (20 mL) at room temperature added, the mixture, Ar using 5 min degassing. Next, the reaction mixture was heated to 90°C under argon, stirred for 6 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, next, EtOAc (50 mL) extracted. The suspension was stirred for 10 min at room temperature, next, CELITE through filtration, EtOAc (50 mL) washed. The filtrate was concentrated under reduced pressure, (S)-4-(6-(methoxymethoxy)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl ester was obtained. This is used without further purification.

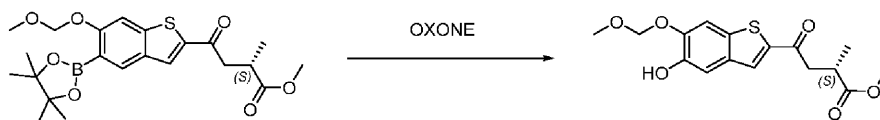
[0943]

LCMS ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BO}_7\text{S}$) (ES, m/z): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0944]

Stage 4: (S)-4-(5-hydroxy-6-(methoxymethoxy)benzo[b]thiophen-2-yl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl ester

[化298]



[0945]

(S)-4-(6-(methoxymethoxy)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)benzo[b]thiophen-2-yl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl ester (1.75 g, 3.90 mmol) in acetone (50 mL) solution, at room temperature, OXONE (registered trademark) solution (aqueous 0.20 M, 21 mL, 4.3 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 60 min at room temperature. The reaction mixture was added to water (5 mL) of sodium bisulfate (0.81 g, 7.8 mmol) solution to quench, next, 5 min stirred. The reaction mixture was EtOAc (250 mL) extracted. The organic layer was separated, the aqueous layer was added to EtOAc (2 x 100 mL) washed. The organic layer was combined, brine (25 mL) washed, MgSO_4 dried, filtered, concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/Hex) to obtain (S)-4-(5-hydroxy-6-(methoxymethoxy)benzo[b]thiophen-2-yl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl ester. The isolated material was further purified by silica gel chromatography (EtOAc/DCM) to obtain (S)-4-(5-hydroxy-6-(methoxymethoxy)benzo[b]thiophen-2-yl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl ester.

[0946]

LCMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{S}$) (ES, m/z): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.18 (dd, $J=17.5, 5.1\text{ Hz}$, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.19 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H).

[0947]

Intermediate 114: (S)-4-(4-chloro-5-hydroxy-6-(methoxymethoxy)benzo[b]thiophen-2-yl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl ester

10

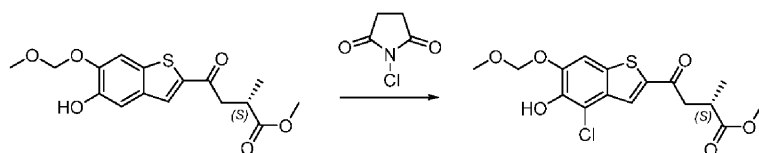
20

30

40

50

【化 2 9 9】



【0 9 4 8】

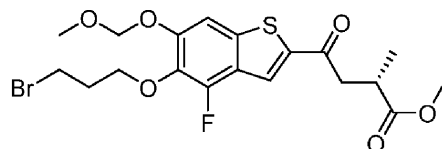
DMF (2.0 mL) 中の (S) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル (250 mg、0.74 mmol) の混合物に、室温で、NCS (99 mg、0.74 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、2 時間 40℃ に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、(S) - 4 - (4 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチルが得られた。

【0 9 4 9】

LCMS (C₁₆H₁₈ClO₆S) (ES, m/z): 373 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51 (dd, J=17.8, 8.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (dd, J=17.8, 5.0 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H).

中間体 115: (S) - 4 - (5 - (3 - ブロモプロポキシ) - 4 - フルオロ - 6 - (メトキシメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

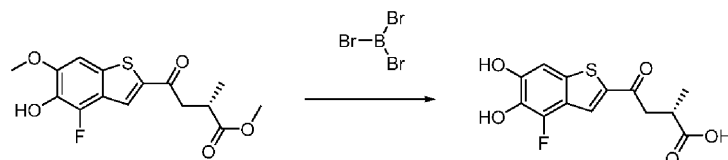
【化 3 0 0】



【0 9 5 0】

段階 1: (S) - 4 - (4 - フルオロ - 5, 6 - ジヒドロキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸

【化 3 0 1】



【0 9 5 1】

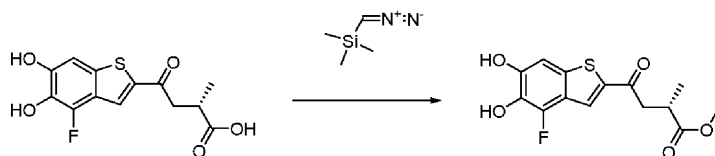
DCM (100 mL) 中の (S) - 4 - (4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル (2.0 g、6.1 mmol) の混合物に、0℃で、三臭化ホウ素 (DCM 中 1.0 M、31 mL、31 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、2 時間 30℃ に加熱した。その反応混合物を 0℃ まで冷却し、次いで、MeOH (10 mL) を滴下して加えることによってクエンチした。その反応混合物をさらに 15 分間攪拌した。次いで、その反応混合物を水 (100 mL) 及び追加の DCM (500 mL) で希釈した。その有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(S) - 4 - (4 - フルオロ - 5, 6 - ジヒドロキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸が得られ、これは、精製することなく次の段階で使用した。

【0952】

LCMS ($C_{13}H_{12}FO_5S$) (ES, m/z): 299 $[M+H]^+$.

段階2: (S)-4-(4-フルオロ-5,6-ジヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化302】



10

【0953】

DCM (10 mL) と MeOH (10 mL) 中の (S)-4-(4-フルオロ-5,6-ジヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸 (1.83 g、6.14 mmol) の混合物に、0℃で、TMS-ジアゾメタン (ジエチルエーテル中 2.0 M、3.1 mL、6.2 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を 0℃で 15 分間攪拌した。その反応混合物を HOAc でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、所望の生成物が得られた。その単離された物質をシリカゲルクロマトグラフィー ([EtOAc 中の 25% EtOH]/Hex) で精製して、(S)-4-(4-フルオロ-5,6-ジヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

20

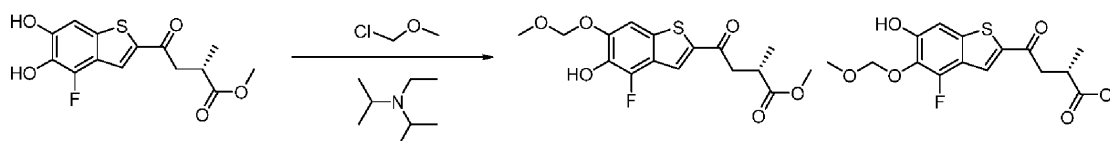
【0954】

LCMS ($C_{14}H_{14}FO_5S$) (ES, m/z): 313 $[M+H]^+$.

【0955】

段階3: (S)-4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル 及び (S)-4-(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化303】



30

【0956】

DCM (25 mL) 中の (S)-4-(4-フルオロ-5,6-ジヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (460 mg、1.47 mmol) とヒューニツヒ塩基 (0.52 mL、3.0 mmol) の混合物に、0℃で、MOM-Cl (0.12 mL、1.6 mmol) を添加した。その反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させ、さらに 24 時間攪拌した。その反応混合物を、飽和水性 NaHCO₃ (10 mL) を添加することによってクエンチし、次いで、EtOAc (250 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。その有機層を分離し、ブライン (25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、(S)-4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルと (S)-4-(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルの分離できない混合物が得られた。その混合物は、それ以上精製することなく次の反応において使用した。

40

【0957】

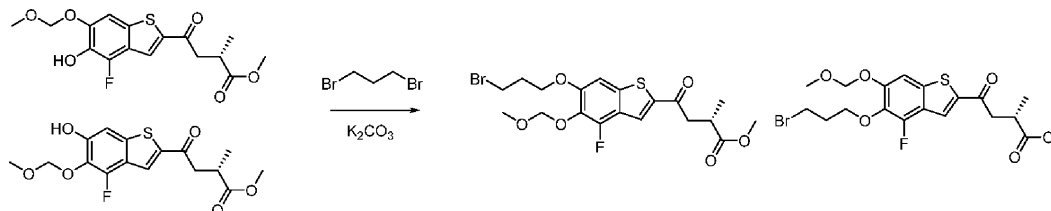
50

LCMS ($C_{18}H_{18}FO_6S$) (ES, m/z): 357 $[M+H]^+$.

【0958】

段階4: (S)-4-(6-(3-ブロモプロポキシ)-4-フルオロ-5-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル 及び (S)-4-(5-(3-ブロモプロポキシ)-4-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化304】



10

【0959】

DMF (2.0 mL) 中の (S)-4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル 及び (S)-4-(4-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (270 mg、0.75 mmol) と炭酸カリウム (260 mg、1.9 mmol) の混合物に、室温で、1,3-ジブロモプロパン (0.58 mL、5.6 mmol) を添加した。その混合物を室温で18時間攪拌した。その反応混合物を EtOAc (250 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。その有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製して、位置異性体の混合物が得られた。その位置異性体の混合物を逆相 HPLC (ACN/水 (0.1% TFA 含有)) で精製して、以下のものが得られた:

20

最初に溶出した HPLC 上のピーク: (S)-4-(6-(3-ブロモプロポキシ)-4-フルオロ-5-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

30

LCMS ($C_{19}H_{23}BrFO_6S$) (ES, m/z): 477, 479 $[M+H]^+$.

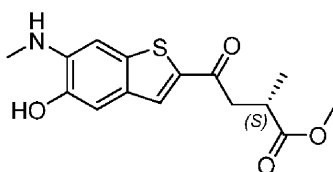
二番目に溶出した HPLC 上のピーク: (S)-4-(5-(3-ブロモプロポキシ)-4-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

LCMS ($C_{19}H_{23}BrFO_6S$) (ES, m/z): 477, 479 $[M+H]^+$.

【0960】

中間体116: (S)-4-(5-ヒドロキシ-6-(メチルアミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化305】



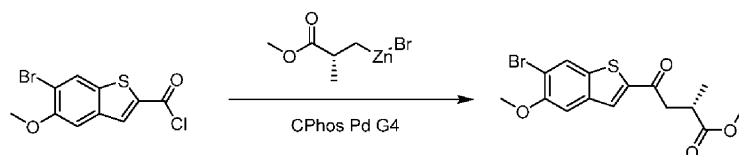
40

【0961】

段階1: (S)-4-(6-ブロモ-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

50

【化 3 0 6】



【0 9 6 2】

6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニルクロリド (5.96 g、19.5 mmol) 及び CPhos Pd G4 (0.160 g、0.195 mmol) をフラスコの中で合し、Ar を用いて5分間脱ガスした。アルゴン流下、THF (75 mL) を添加し、その混合物を0℃まで冷却した。次いで、(R)-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) ブロミド (THF 中 0.50 M、40 mL、20 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させた。その混合物を室温で3日間攪拌した。

10

【0 9 6 3】

その反応混合物を飽和水性 NH₄Cl (25 mL) でクエンチし、次いで、EtOAc (500 mL) で希釈した。その有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) で精製して、(S)-4-(6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

20

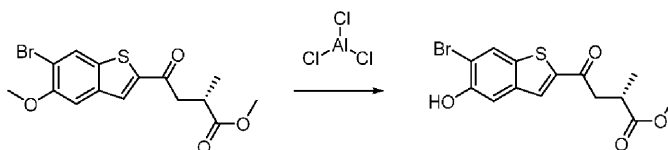
【0 9 6 4】

LCMS (C₁₅H₁₆BrO₄S) (ES, m/z): 371, 373 [M+H]⁺. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 3H).

【0 9 6 5】

段階 2: (S)-4-(6-ブロモ-5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 3 0 7】



30

【0 9 6 6】

DCM (35 mL) 中の (S)-4-(6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (170 mg、0.458 mmol) の混合物に、室温で AlCl₃ (366 mg、2.75 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、3日間45℃に加熱した。その反応混合物を0℃まで冷却し、次いで、水 (10 mL) をゆっくりと添加することによってクエンチした。次いで、その混合物を室温まで昇温させ、さらに15分間攪拌した。その反応混合物をDCM (250 mL) で希釈し、その有機層を分離した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄した。その有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / Hex) で精製して、(S)-4-(6-ブロモ-5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

40

【0 9 6 7】

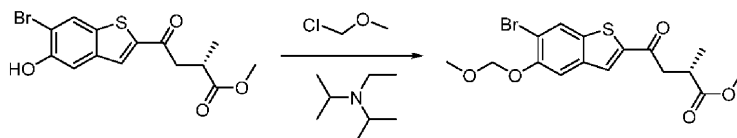
LCMS (C₁₄H₁₄BrO₄S) (ES, m/z): 357, 359 [M+H]⁺.

【0 9 6 8】

段階 3: (S)-4-(6-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

50

【化308】



【0969】

DCM (5.0 mL) 中の (S)-4-(6-ブロモ-5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (150 mg、0.42 mmol) と MOM-Cl (0.096 mL、1.3 mmol) の混合物に、0℃でヒューニツヒ塩基 (0.44 mL、2.5 mmol) を添加した。その反応混合物を 0℃で1時間攪拌した。その反応混合物を、直接、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、(S)-4-(6-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

10

【0970】

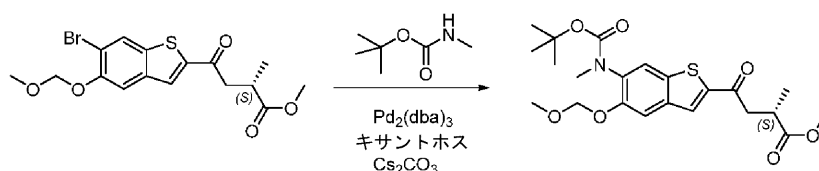
LCMS ($C_{16}H_{18}BrO_5S$) (ES, m/z): 401, 403 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 4H), 3.23 (dd, J=17.7, 3.0 Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 1.21 (d, J=5.0 Hz, 3H)。

【0971】

段階4: (S)-4-(6-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-5-(メトキシメトキシ)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

20

【化309】



30

【0972】

(S)-4-(6-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (144 mg、0.359 mmol) とメチルカルバミン酸tert-ブチル (71 mg、0.54 mmol) と $Pd_2(dba)_3$ (16 mg、0.018 mmol) と XANTPHOS (31 mg、0.054 mmol) と炭酸セシウム (234 mg、0.718 mmol) のAr脱ガス混合物に、室温でArを用いて脱ガスしながらジオキサン (4.0 mL) を添加した。その混合物を、Arを用いて脱ガスしながら5分間攪拌し、その後、その混合物を90℃に加熱し、アルゴン下で18時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈した。得られた懸濁液をCELITEを通して濾過した。その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、当該生成物が得られた。

40

【0973】

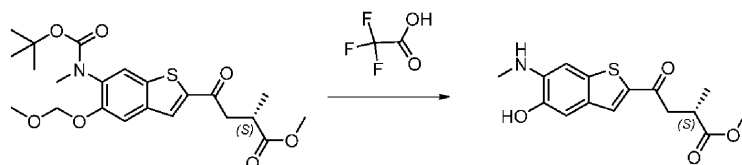
LCMS ($C_{22}H_{30}NO_7S$) (ES, m/z): 452 $[M+H]^+$ 。

【0974】

段階5: (S)-4-(5-ヒドロキシ-6-(メチルアミノ)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

50

【化 3 1 0】



【0 9 7 5】

DCM (2.0 mL) 中の (S) - 4 - (6 - (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 5 - (メトキシメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル (18 mg, 0.040 mmol) の混合物に、室温で、TFA (1.0 mL, 13 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。その反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) をゆっくりと添加することによってクエンチした。得られた混合物を 10 分間攪拌した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し (5 mL)、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / Hex) で精製して、(S) - 4 - (5 - ヒドロキシ - 6 - (メチルアミノ) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチルが得られた。

【0 9 7 6】

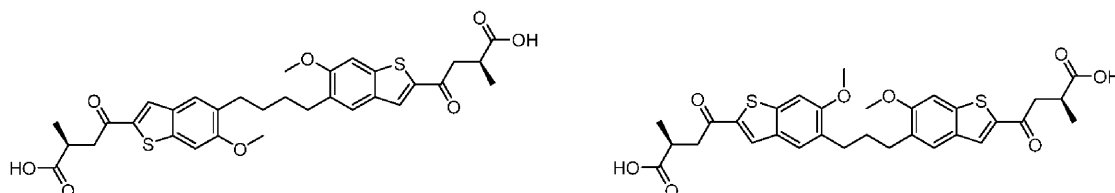
LCMS (C₁₅H₁₈NO₄S) (ES, m/z): 308 [M+H]⁺。

【0 9 7 7】

実施例 1: (2S, 2'S) - 4, 4' - [ブタン - 1, 4 - ジイルビス (6 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 5, 2 - ジイル)] ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタン酸) 及び

実施例 2: (2S, 2'S) - 4, 4' - [プロパン - 1, 3 - ジイルビス (6 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 5, 2 - ジイル)] ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタン酸)

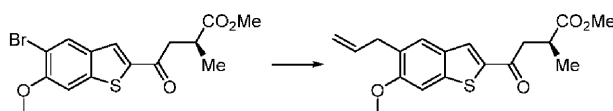
【化 3 1 1】



【0 9 7 8】

段階 1: (2S) - 4 - [6 - メトキシ - 5 - (プロパー - 2 - エン - 1 - イル) - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル] - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル

【化 3 1 2】



【0 9 7 9】

トルエン (0.49 mL) 中の (2S) - 4 - (5 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル (120 mg, 0.32 mmol) とビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (7.1 mg, 12 μmol) とアリルトリブチルスタナン (120 μL, 0.39 mmol) の攪拌混合物に、N₂ 下、トリ-tert-ブチルホスフィン (トルエン中 1.0 M, 26 μL, 26 μmol) を添加した。その反応混合物を 18 時間 65 °C に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を Et₂O で希釈し、次いで、CsF を添加した。その粗製混合物を室温で 5 分間攪拌した。次いで、その混合物を濾過し、その濾液を、直接、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex 中の EtOAc) で精製して、(2S) - 4 - [6 - メトキシ -

5 - (プロパー-2-エン-1-イル) - 1-ベンゾチオフェン-2-イル] - 2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

【0980】

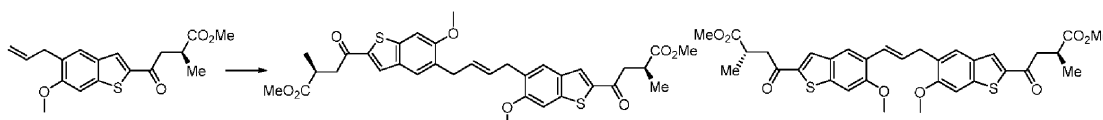
LCMS ($C_{18}H_{21}O_4S$) (ES, m/z): 333 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.27 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.06-5.94 (m, 1H), 5.07 (d, $J=12.5$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 3H), 3.19 (dd, $J=17.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 1.19 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)。

【0981】

段階2: ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [ブター-2-エン-1, 4-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) 及び ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [プロパー-1-エン-1, 3-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート)

10

【化313】



【0982】

20

CH_2Cl_2 (1.3 mL) 中の (2S) - 4 - [6-メトキシ-5 - (プロパー-2-エン-1-イル) - 1-ベンゾチオフェン-2-イル] - 2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (44 mg, 0.13 mmol) の混合物に、 N_2 下、 CH_2Cl_2 (1.3 mL) 中のグラブス触媒 2G (11 mg, 0.013 mmol) を一度に添加した。その反応混合物を 18 時間 65 °C に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を、直接、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex 中の EtOAc) で精製して、ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [ブター-2-エン-1, 4-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) とジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [プロパー-1-エン-1, 3-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) の混合物が得られた。

30

【0983】

ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [ブター-2-エン-1, 4-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) の特徴付け:

LCMS ($C_{34}H_{37}O_8S_2$) (ES, m/z): 637 $[M+H]^+$ 。

【0984】

ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [プロパー-1-エン-1, 3-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) の特徴付け:

40

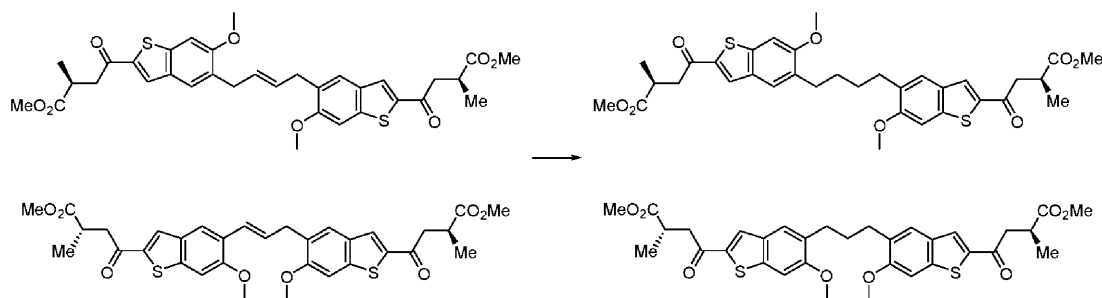
LCMS ($C_{33}H_{35}O_8S_2$) (ES, m/z): 623 $[M+H]^+$ 。

【0985】

段階3: ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [ブタン-1, 4-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) 及び ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [プロパン-1, 3-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート)

50

【化 3 1 4】



10

【0 9 8 6】

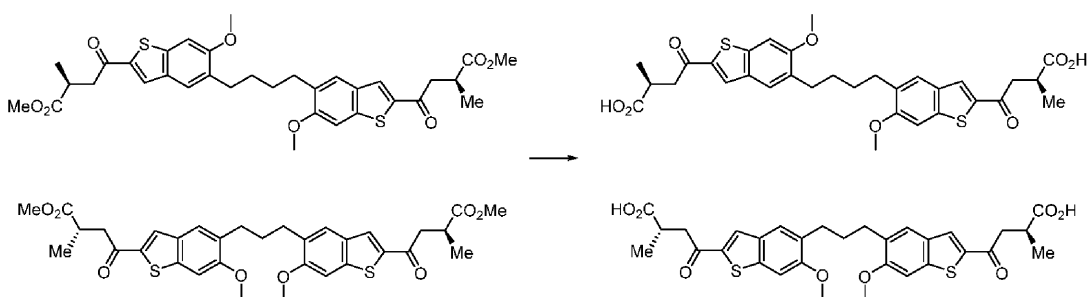
EtOAc (0.5 mL) 中のジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [ブタン-1, 4-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) とジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [プロパン-1-エン-1, 3-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) の混合物 (57.0 mg、¹H-NMR による約 3/2 の混合物) に、N₂ 下、室温で、10% Pd/C (6.0 mg、5.4 μmol) を一度に添加した。その反応混合物を脱ガス及び H₂ の再充填に付し (3 回)、H₂ (バルーン) 下、室温で 18 時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮して、ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [ブタン-1, 4-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) とジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [プロパン-1, 3-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) の粗製混合物が得られた。その混合物は、それ以上精製又は特徴付けをすることなく使用した。

20

【0 9 8 7】

段階 4: (2S, 2'S) - 4, 4' - [ブタン-1, 4-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタン酸) 及び (2S, 2'S) - 4, 4' - [プロパン-1, 3-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタン酸)

【化 3 1 5】



30

【0 9 8 8】

THF (1.0 mL) と MeOH (1.0 mL) と水 (0.20 mL) 中、ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [ブタン-1, 4-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) とジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - [プロパン-1, 3-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル)] ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) (57 mg) の混合物に、室温で、LiOH (26 mg、1.1 mmol) を一度に添加した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、水性 HCl (2N、0.52 mL) でクエンチした。その混合物を DMSO で希釈し、得られた混合物を濾過した。その濾液を RP-HPLC [C18 カラム、水 (0.1% TFA) - CH₃CN] で精製して、(2S, 2'S) - 4, 4' - [ブタン-1, 4-ジイルビス (6-メトキシ-1-ベンゾチエン-5, 2-

40

50

ジイル)] ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタン酸) 及び (2 S , 2 ' S) - 4 , 4 ' - [プロパン - 1 , 3 - ジイルビス (6 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 5 , 2 - ジイル)] ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタン酸) が得られた。

【 0 9 8 9 】

(2 S , 2 ' S) - 4 , 4 ' - [ブタン - 1 , 4 - ジイルビス (6 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 5 , 2 - ジイル)] ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタン酸) に関する特徴付けデータ :

LCMS (C₃₂H₃₄O₈S₂Na) (ES , m/z) : 633 [M + Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) : δ 12.20 (br , 2H) , 8.21 (s , 2H) , 7.72 (s , 2H) , 7.57 (s , 2H) , 3.87 (s , 6H) , 3.39 (dd , J = 17.5 , 8.6 Hz , 2H) , 3.07 (dd , J = 17.5 , 5.0 Hz , 2H) , 2.94 - 2.84 (m , 2H) , 2.69 (br , 4H) , 1.62 (br , 4H) , 1.18 (d , J = 7.1 Hz , 6H) .

10

【 0 9 9 0 】

(2 S , 2 ' S) - 4 , 4 ' - [プロパン - 1 , 3 - ジイルビス (6 - メトキシ - 1 - ベンゾチエン - 5 , 2 - ジイル)] ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタン酸) に関する特徴付けデータ :

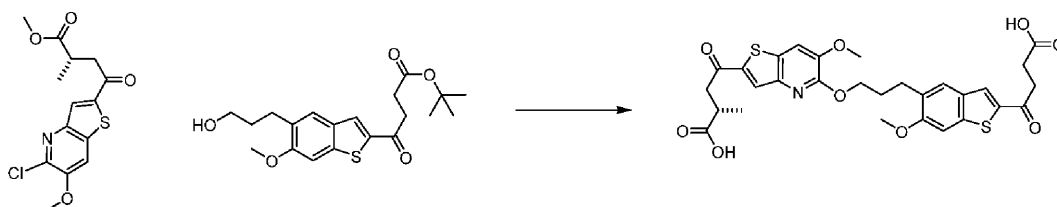
LCMS (C₃₁H₃₂O₈S₂Na) (ES , m/z) : 619 [M + Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) : δ 12.21 (br , 2H) , 8.23 (s , 2H) , 7.76 (s , 2H) , 7.59 (s , 2H) , 3.88 (s , 6H) , 3.40 (dd , J = 17.5 , 8.6 Hz , 2H) , 3.08 (dd , J = 17.5 , 5.0 Hz , 2H) , 2.94 - 2.85 (m , 2H) , 2.71 (t , J = 7.1 Hz , 4H) , 1.91 (pentet , J = 7.1 Hz , 2H) , 1.18 (d , J = 7.1 Hz , 6H) .

20

【 0 9 9 1 】

実施例 3 : (S) - 4 - (5 - (3 - (2 - (3 - カルボキシプロパノイル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) プロポキシ) - 6 - メトキシチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸

【 化 3 1 6 】



30

【 0 9 9 2 】

磁気攪拌棒を備えた 1 ドラムねじ蓋バイアルに、(S) - メチル 4 - (5 - クロロ - 6 - メトキシチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタノエート (60 mg 、 0 . 18 mmol) 、 4 - (5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソブタン酸 tert - ブチル (76 mg 、 0 . 20 mmol) 、 Rock Phos Pd G3 (7 . 7 mg 、 9 . 2 μmol) 及び Cs₂CO₃ (89 mg 、 0 . 28 mmol) を装入し、隔膜含有蓋で密閉した。そのバイアルを排気し、N₂を 3 回再充填した。トルエン (0 . 61 mL) を添加し、その懸濁液を渦攪拌し (vortexed) 、超音波処理し、次いで、攪拌しながら 2 . 25 時間 110 °C に加熱した。次いで、その反応物を室温まで冷却した。TFA (0 . 60 mL 、 7 . 8 mmol) を添加し、その混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣に THF (1 . 0 mL) 及び MeOH (0 . 50 mL) を添加した。水性 NaOH (2 . 0 M 、 0 . 50 mL 、 1 . 0 mmol) を添加し、得られた混合物を 5 時間 40 °C に加熱した。室温まで冷却した後、追加の水性 NaOH (2 . 0 M 、 0 . 50 mL 、 1 . 0 mmol) を添加し、その混合物をさらに 2 . 5 時間 40 °C に加熱した。次いで、その反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。DMSO (1 . 0 mL) を添加し、得られた混合物をシリンジフィルターを通して濾過した。次いで、その濾液を RP - HPLC (C18 、 MeCN / 水の勾配、調節剤 NH₄OH) で精製した。その生成物含有フラクションを減圧下で濃縮し、次いで、RP - HPL

40

50

C (C 18、MeCN／水の勾配、調節剤TFA) でさらに精製して、(S) - 4 - (5 - (3 - (2 - (3 - カルボキシプロパノイル) - 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) プロポキシ) - 6 - メトキシチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸が得られた。

【0993】

LCMS (C₂₉H₃₀NO₉S₂) (ES, m/z): 600 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.39 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (dd, J=17.5, 8.6Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.17 (d, J=7.2Hz, 3H)。

10

【0994】

下記表 11 に示されている実施例 4 ～実施例 23 及び実施例 81 - 実施例 83 は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例 3 において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

20

30

40

50

【表 1 2】

表 1 1

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
4		4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸	556
5		4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)オキシ)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸	586
6		4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸	555
7		4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エチル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸	572
8		4-(5-(2-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)エトキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸	573
9		4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-5-イル)オキシ)エチル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸	573

10

20

30

40

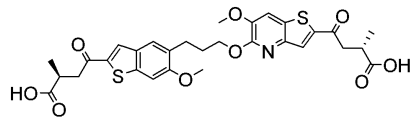
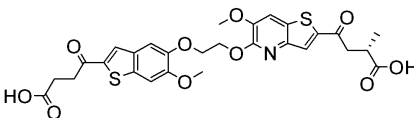
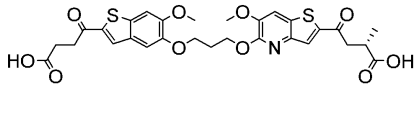
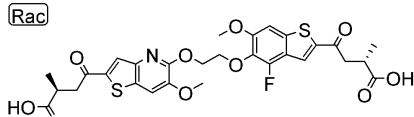
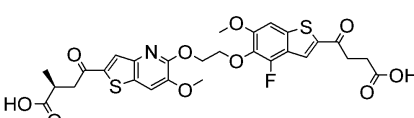
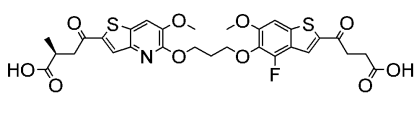
実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
10		4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロボキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸	586
11		4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸	557
12		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)プロボキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	616
13		4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸	586
14		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	600
15		(S)-4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)プロボキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	600

10

20

30

40

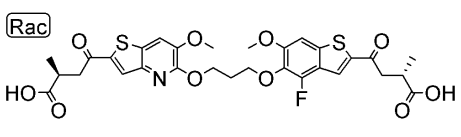
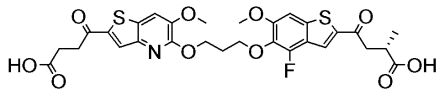
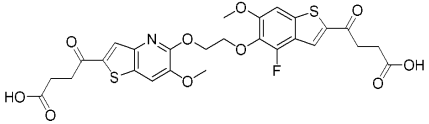
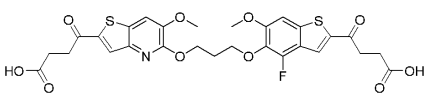
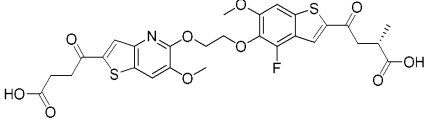
実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
16		(S)-4-(5-(3-(2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジシン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	614
17		(S)-4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジシン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	602
18		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジシン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	616
19		rac-(R)-4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジシン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	634
20		(S)-4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジシン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	620
21		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジシン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	634

10

20

30

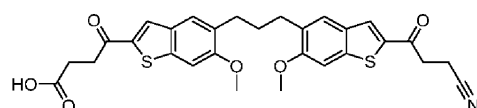
40

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
22		rac-(R)-4-(5-(3-((2-((R)-3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキサブタン酸	648
23		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキサブタン酸	634
81		4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキサブタン酸	606
82		4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキサブタン酸	620
83		(S)-4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)エトキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキサブタン酸	620

【0995】

実施例24： 4-(5-(3-(2-(3-シアノプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキサブタン酸

【化317】

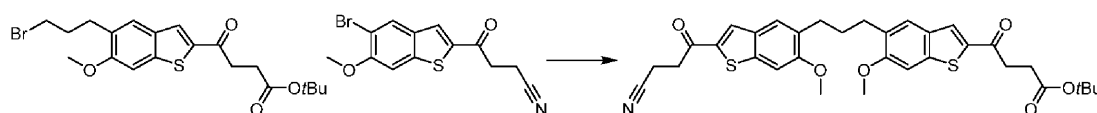


【0996】

段階1： 4-(5-(3-(2-(3-シアノプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イ

ル) - 4-オキソブタン酸tert-ブチル

【化318】



【0997】

バイアルに、4-(5-(3-ブロモプロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(45mg、0.10mmol)、4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタンニトリル(33mg、0.10mmol)、NaI(7.6mg、0.051mmol)、ニッケル(II)プロミドエチレングリコールジメチルエーテル錯体(9.4mg、0.031mmol)、Mn(22mg、0.41mmol)及び4,4'-ジメトキシ-2,2'-ビピリジン(6.6mg、0.031mmol)を添加した。そのバイアルにDMPU(1.0mL)を添加し、その後、Py(82μL、0.051mmol)とTMS-Cl(78μL、0.031mmol)のDMPU中の5%v/v溶液を添加した。そのバイアルを、Arを用いて5分間脱ガスした。その混合物を2時間90℃に加熱した。2時間経過した後、その混合物を室温まで冷却し、直接、分取HPLC(ACN/H₂O(0.1%TFA)含有)で精製して、4-(5-(3-(2-(3-シアノプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチルが得られた。

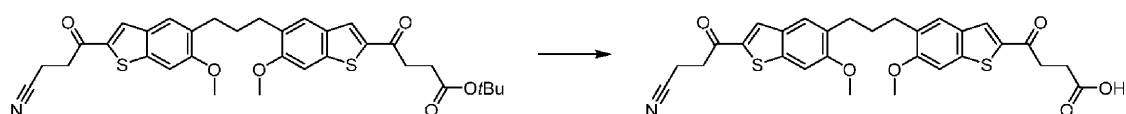
【0998】

LCMS(C₃₃H₃₅NO₆S₂Na)(ES, m/z): 628 [M+Na]⁺。

【0999】

段階2: 4-(5-(3-(2-(3-シアノプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸

【化319】



【1000】

4-(5-(3-(2-(3-シアノプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(8.5mg、0.014mmol)とMeOH(500μL)とACN(500μL)の混合物に、NaOH(水中5.0M、0.56μL、0.28mmol)を添加した。その混合物を4時間40℃に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を分取HPLC(ACN/H₂O(0.1%TFA含有))で精製して、4-(5-(3-(2-(3-シアノプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸が得られた。

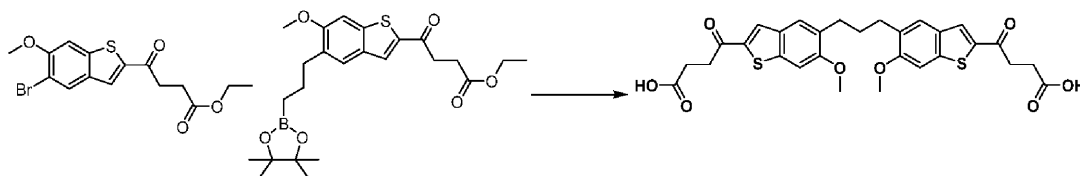
【1001】

LCMS(C₂₉H₂₈NO₆S₂)(ES, m/z): 550 [M+H]⁺。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.20(s, 1H), 8.30-8.20(m, 2H), 7.82-7.75(m, 2H), 7.65-7.56(m, 2H), 3.89(s, 6H), 3.54-3.46(m, 2H), 2.82-2.76(m, 2H), 2.76-2.58(m, 8H), 1.99-1.86(m, 2H)。

【1002】

実施例25: 4,4'-(5,5'-(プロパン-1,3-ジイル)ビス(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(4-オキソブタン酸)

【化 3 2 0】



【1 0 0 3】

4-(6-メトキシ-5-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル (69 mg、0.15 mmol) と 4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル (84 mg、0.23 mmol) と PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (25 mg、0.030 mmol) と Cs₂CO₃ (195 mg、0.600 mmol) の混合物に、ジオキサン (0.80 mL) 及び水 (0.2 mL) を添加した。その反応物を 18 時間 100℃ に加熱した。次いで、室温まで冷却した後、その混合物を濾過し、その残留物をジオキサンで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮した。次いで、得られた残渣を分取 HPLC (ACN/H₂O (0.1% NH₄OH 含有)) で精製して、4,4'-(5,5'-(プロパン-1,3-ジイル)ビス(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(4-オキソブタン酸) が得られた。

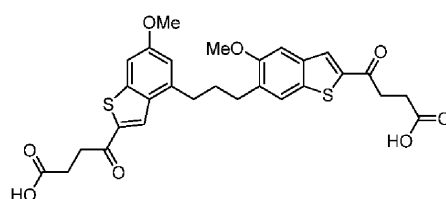
【1 0 0 4】

LCMS (C₂₉H₂₇O₈S₂) (ES, m/z): 566 [M-H]⁻. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.16-3.09 (m, 4H), 2.66 (t, J=6.6 Hz, 4H), 2.40 (s, 4H), 1.93-1.83 (m, 2H)。

【1 0 0 5】

実施例 26: 4-(4-(3-(2-(3-(4-カルボキシプロパノイル)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-6-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸

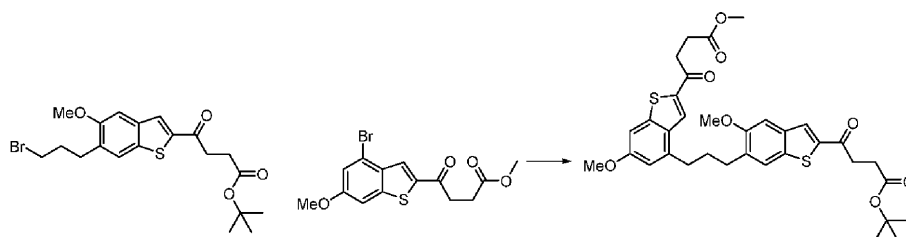
【化 3 2 1】



【1 0 0 6】

段階 1: 4-(5-メトキシ-6-(3-(6-メトキシ-2-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化 3 2 2】



【1 0 0 7】

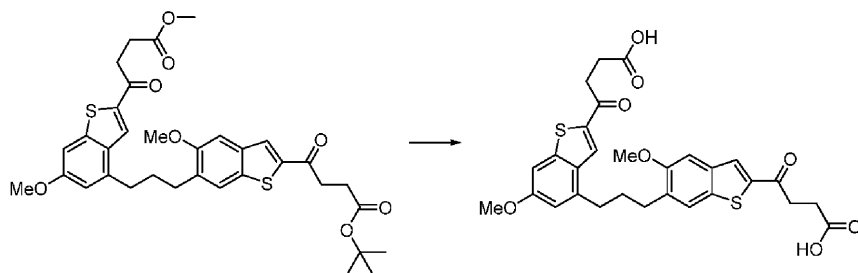
バイアルに、4-(6-(3-ブロモプロピル)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(72mg、0.16mmol)、4-(4-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル(58mg、0.16mmol)、NaI(12mg、0.082mmol)、ニッケル(II)プロミドエチレングリコールジメチルエーテル錯体(15mg、0.049mmol)、Mn(36mg、0.65mmol)及び4,4'-ジメトキシ-2,2'-ビピリジン(11mg、0.049mmol)を添加した。そのバイアルにDMPU(1.6mL)を添加し、その後、Py(130μL、0.082mmol)とTMS-Cl(130μL、0.049mmol)のDMPUの中の5%v/v溶液を添加した。そのバイアルを、Arを用いて5分間脱ガスした。その混合物を1時間90℃に加熱した。1時間経過した後、その混合物を室温まで冷却し、次いで、EtOAc及び水で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた混合物は、それ以上精製又は特徴付けを行うことなく使用した。

10

【1008】

段階2: 4-(4-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-6-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸

【化323】



20

【1009】

4-(5-メトキシ-6-(3-(6-メトキシ-2-(4-メトキシ-4-オキソブタンイル)ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸tert-ブチル(100mg、0.16mmol)とMeOH(1.6mL)の混合物に、NaOH(水中5M、0.65mL、3.3mmol)を添加し、その混合物を1時間50℃に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を分取HPLC(ACN/H₂O(0.1%TFA含有))で精製して、4-(4-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-6-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸が得られた。

30

【1010】

LCMS(C₂₉H₂₉O₈S₂)(ES, m/z): 569 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.23(s, 2H), 8.27(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.93(s, 1H), 3.89-3.79(m, 6H), 3.34-3.19(m, 4H), 3.03(t, J=7.3Hz, 2H), 2.82-2.74(m, 2H), 2.66-2.55(m, 4H), 2.06-1.96(m, 2H).

40

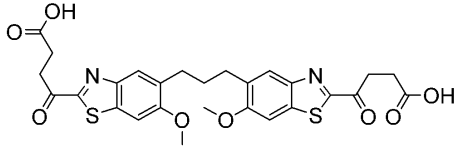
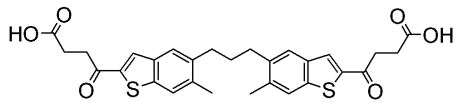
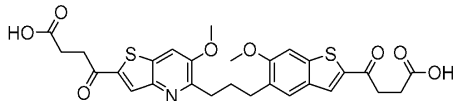
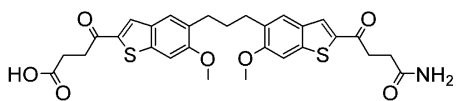
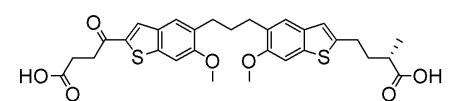
【1011】

下記表12に示されている実施例27～実施例31は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例26において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

50

【表 1 3】

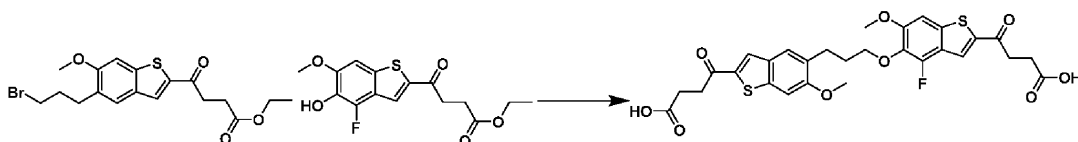
表 1 2

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
27		4,4'-(プロパノ-1,3-ジイルビス(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-5,2-ジイル))ビス(4-オキソブタン酸)	571
28		4,4'-(プロパノ-1,3-ジイルビス(6-メチルベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(4-オキソブタン酸)	537
29		4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸	570
30		4-(5-(3-(2-(4-アミノ-4-オキソブタノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸	568
31		(S)-4-(5-(3-(2-(3-カルボキシブチル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸	569

【1012】

実施例 32: 4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸

【化 3 2 4】



【1013】

4-(5-(3-ブromoproピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル (83 mg、0.20 mmol) と 4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル (78 mg、0.24 mmol) と K₂CO₃ (28 mg、0.20 mmol) の混合物に、ACN (1 mL) を添加した。その反応物を 18 時間 65 °C に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を ACN (4 mL) で希釈し、濾過した。次いで、その濾液を減圧下で濃縮した。次いで、THF (2.0 mL)、MeOH (0.50 mL)、水

(1.0 mL) 及び LiOH (48 mg、2.0 mmol) を添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、その混合物を AcOH (0.40 mL) でクエンチし、その混合物を減圧下で濃縮した。次いで、得られた残渣を分取 HPLC (ACN/H₂O (0.1% TFA 含有)) で精製して、4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル) オキシ) プロピル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸が得られた。

【1014】

LCMS (C₂₉H₂₈FO₉S₂) (ES, m/z): 603 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (d, J=13.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J=11.4 Hz, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 6H), 3.28 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.23 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.58-2.56 (m, 4H), 1.95-1.93 (m, 2H)。

【1015】

下記表13に示されている実施例33～実施例40及び実施例84～実施例157は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例32において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 1 3

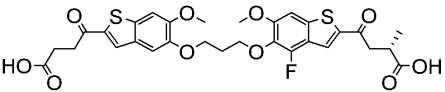
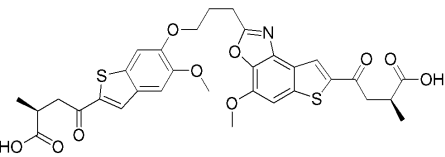
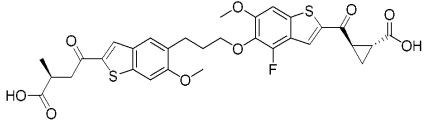
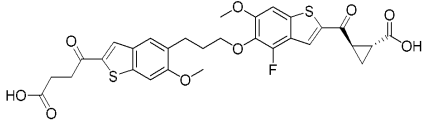
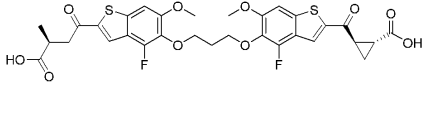
実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
33		(S)-4-(5-(3-(2-(3-カルボキシルプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	617
34		(S)-4-(5-(2-(2-(3-カルボキシルプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	619
35		(S)-4-(5-(3-(2-(3-カルボキシルプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	617
36		4-(5-(2-(2-(3-カルボキシルプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソプロパノ酸	605
37		(S)-4-(5-(3-(2-(2-(S)-3-カルボキシルプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパノ酸	613
38		4,4'-((エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ビス(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(4-オキソプロパノ酸)	587

10

20

30

40

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
39		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキ シプロパノイル)-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロパ シ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソ ブタン酸	633
40		(S)-4-(6-(3-(7-((S)-3-カル ボキシブタノイル)-4-メトキシチエノ [2',3':5,6]ベンゾ [1,2-d]オキサ ゾール-2-イル)プロパキシ)-5-メトキ シベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2-メ チル-4-オキソブタン酸	654
84		トランス-2-(5-(3-(2-((S)-3-カル ボキシブタノイル)-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)プロパキシ)- 4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオ フェン-2-カルボニル)-シクロプロパ ンカルボン酸	629
85		トランス-2-(5-(3-(2-(3-カルボキ シプロパノイル)-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)プロパキシ)- 4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオ フェン-2-カルボニル)シクロプロパ ンカルボン酸	615
86		トランス-2-(5-(3-((2-((S)-3- カルボキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メ トキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキ シ)プロパキシ)-4-フルオロ-6-メトキシ ベンゾ [b]チオフェン-2-カルボニル)シ クロプロパンカルボン酸	663

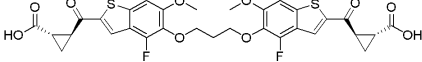
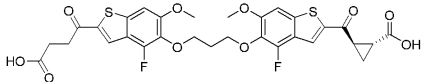
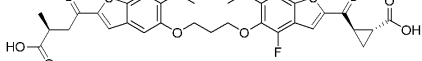
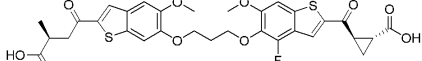
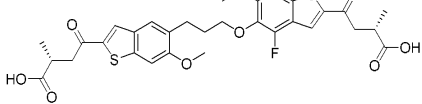
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
87		トランス-2-(5-(3-((2- ((1R,2R)-2-カルボキシシクロプロ パンカルボニル)-4-フルオロ-6-メトキシ ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ) プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベン ゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロ プロパンカルボン酸	661
88		トランス-2-(5-(3-((2-(3-カルボ キシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキ シベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ) プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベン ゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロ プロパンカルボン酸	649
89		トランス-2-(5-(3-((2-((S)-3- カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベン ゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロ ポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-カルボニル)シクロプロ パンカルボン酸	645
90		トランス-2-(5-(3-((2-((S)-3- カルボキシプロパノイル)-5-メトキシベン ゾ[b]チオフェン-6-イル)オキシ)プロ ポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-カルボニル)シクロプロ パンカルボン酸	645
91		(R)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カル ボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メト キシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキ シ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキシ ブタン酸	631

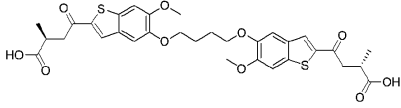
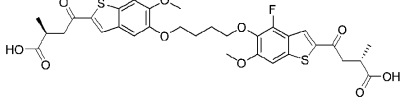
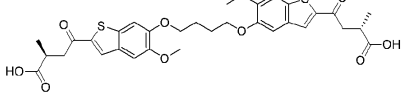
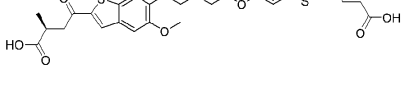
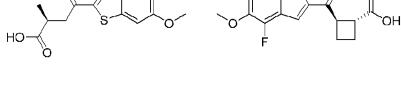
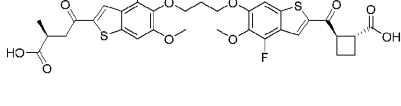
10

20

30

40

50

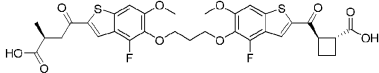
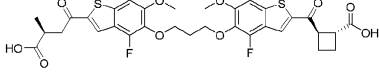
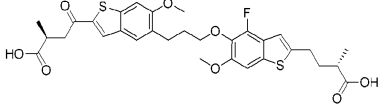
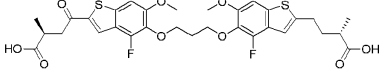
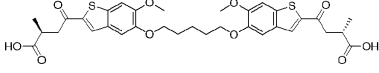
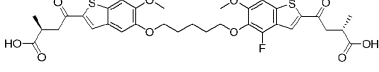
実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
92		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(フタノン-1,4-ジイルビス(オキシ))ビス(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソフタノン酸)	643
93		(S)-4-(5-(4-(2-(S)-3-カルボキシフタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)フタキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソフタノン酸	661
94		(S)-4-(5-(4-(2-(S)-3-カルボキシフタノイル)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-6-イル)オキシ)フタキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソフタノン酸	643
95		(2S,2'S)-4,4'-(6,6'-(フタノン-1,4-ジイルビス(オキシ))ビス(5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-6,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソフタノン酸)	643
96		トランス-2-(6-(3-(2-(S)-3-カルボキシフタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)フタロキシ-4-フルオロ-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロブタンカルボン酸	677
97		トランス-2-(6-(3-(2-(S)-3-カルボキシフタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)フタロキシ-4-フルオロ-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロブタンカルボン酸	677

10

20

30

40

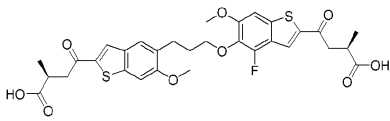
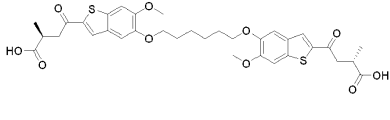
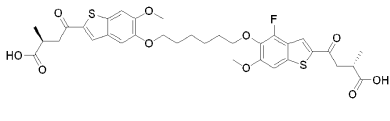
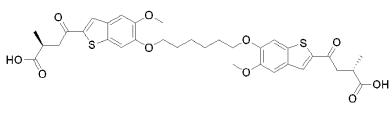
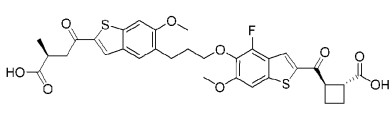
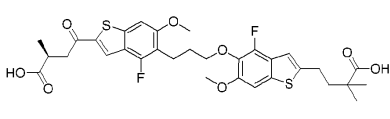
実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
98		トランス-2-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチオニル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロブタンカルボン酸	677
99		トランス-2-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチオニル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロブタンカルボン酸	677
100		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	617
101		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	651
102		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(ヘンタン-1,5-ジイルビス(オキシ))ビス(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	657
103		(S)-4-(5-(5-((2-((S)-3-カルボキシルチノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)ヘンチル)オキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	675

10

20

30

40

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
109		(S)-4-(5-(3-((2-((R)-3-カルボキシルチオニル)-4-フルオロ-6-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	631
110		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(ヘキサソ-1,6-ジイルビス(オキシ))ビス(6-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	671
111		(S)-4-(5-((6-((2-((S)-3-カルボキシルチオニル)-4-フルオロ-6-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)ヘキシル)オキシ)-6-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	689
112		(2S,2'S)-4,4'-(6,6'-(ヘキサソ-1,6-ジイルビス(オキシ))ビス(5-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-6,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	671
113		トランス-2-(5-(3-(2-((S)-3-カルボキシルチオニル)-6-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロブタンカルボン酸	643
114		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシル-3-メチルブチル)-4-フルオロ-6-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-6-メトキシヘンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	649

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
115		トランス-2-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシル)チル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-カルボニル)シクロブタンカルボン酸	663
116		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(プロパン-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチルブタン酸)	654 (M+H ₂ O)
117		4,4'-(5,5'-(ペンタン-1,5-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(4-オキソブタン酸)	665
118		(S)-4-(5-((5-((2-(3-カルボキシル)プロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	679
119		2-(5-((5-((2-(3-カルボキシル)プロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-カルボニル)シクロブタンカルボン酸	691
120		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(ペンタン-1,5-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	693

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
121		トランス-2-(5-((5-((2-((S)-3-カルボキシルチオピラン-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロブタンカルボン酸	705
122		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチオピラン-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキシブタン酸	663 (M-H ₂ O+H ⁺)
123		(S)-4-(5-(3-((4-プロモ-2-((S)-3-カルボキシルチオピラン-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキシブタン酸	707, 709 (M-H ₂ O+H ⁺)
124		(S)-4-(5-(4-((2-((S)-3-カルボキシルチオピラン-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロトキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキシブタン酸	665
125		4-(6-(3-((2-(3-カルボキシルプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキシブタン酸	619
126		4-(5-(3-((2-(3-カルボキシルプロパノイル)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-6-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキシブタン酸	601

10

20

30

40

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
133		(S)-4-(5-(3-((4-ブロモ-2-((S)-3-カルボキシルチオピラン-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5-イル)オキシ)ブロモキシ)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	723, 725 (M-H ₂ O+H ⁺)
134		(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-4,4'-(5,5'-(ブロモ-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(4-ブロモ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	767, 769, 771 (M-H ₂ O+H ⁺)
135		2-((5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチオピラン-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5-イル)オキシ)ブロモキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル)メチル)シクロブタンカルボン酸	663
136		2-((5-(4-((2-((S)-3-カルボキシルチオピラン-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5-イル)オキシ)ブトキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル)メチル)シクロブタンカルボン酸	677
137		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチオピラン-4,7-ジクロロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5-イル)オキシ)ブロモキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	715, 717
138		(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-4,4'-(ブタン-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	679

10

20

30

40

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
139		(2S,2'S)-4,4'-((ペンタン-1,4-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソプタン酸)	693
140		(2S,2'S)-4,4'-((ヘキサソ-2,5-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソプタン酸)	707
141		トランス-2-(5-(3-((2-(3-カルボキシ-3-メチルプロピル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-カルボニル)シクロブタン-1-カルボン酸	705
142		(2S,2'S)-4,4'-(((2-メチルプロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソプタン酸)	661 (M-H ₂ O+H ⁺)
143		(2S,2'S)-4,4'-(((2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソプタン酸)	675 (M-H ₂ O+H ⁺)
144		(2S,2'S)-4,4'-(((シクロプロパン-1,1-ジイルビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソプタン酸)	691

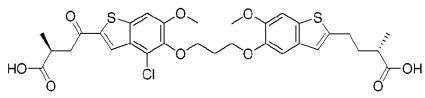
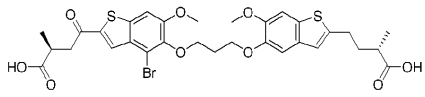
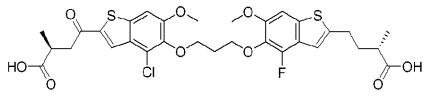
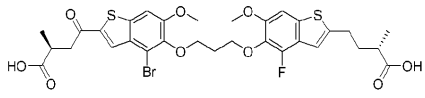
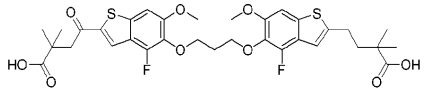
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
145		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロタン酸	649
146		(S)-4-(4-プロモ-5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロタン酸	693, 695
147		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロピル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロタン酸	667
148		(S)-4-(4-プロモ-5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロピル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロタン酸	711, 713
149		4-(5-(3-((2-(3-カルボキシ-3-メチルプロピル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2,2-ジメチル-4-オキソプロタン酸	679

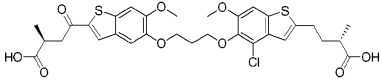
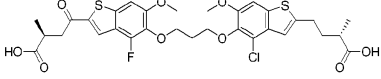
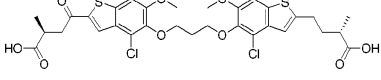
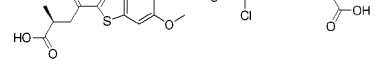
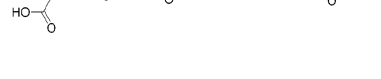
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
150		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	649
151		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	667
152		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	683, 685
153		(2S,2'S)-4,4'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル)ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	683, 685
154		(S)-4-(5-(2-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	669, 671
155		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	663

10

20

30

40

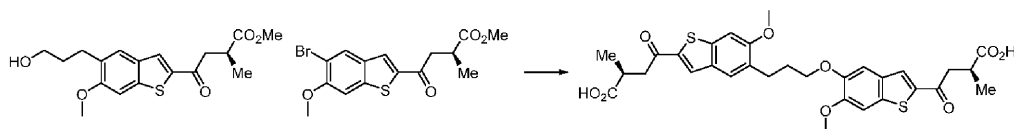
50

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
156		(2S,2'S)-4,4'-((7'プロパノ-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	647 (M-H ₂ O+H ⁺)
157		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-(メチルアミノ)ベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	646

【1016】

実施例41: (2S)-4-{5-[3-({2-[(3S)-3-カルボキシブタノイル]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-5-イル}オキシ)プロピル]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル}-2-メチル-4-オキソブタン酸

【化325】



【1017】

(2S)-4-(5-ブromo-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル(107mg、0.287mmol)とRockPhosPdG3(11mg、0.013mmol)とCs₂CO₃(128mg、0.392mmol)の混合物に、N₂下、トルエン(870μL)中の(2S)-4-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル(92mg、0.26mmol)の混合物を添加した。その反応混合物にN₂を5分間スパージし、次いで、2時間110℃に加熱した。室温まで冷却した後、THF(1.0mL)、MeOH(1.0mL)及び水(0.25mL)を添加し、その後、LiOH・H₂O(157mg、3.75mmol)を室温で一度に添加した。その反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、水性HCl(2.0N、1.35mL)でクエンチした。DMSOを添加し、得られた混合物を濾過した。その濾液をRP-HPLC[C18カラム、水(0.1%TFA)-CH₃CN]で精製して、(2S)-4-{5-[3-({2-[(3S)-3-カルボキシブタノイル]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-5-イル}オキシ)プロピル]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル}-2-メチル-4-オキソブタン酸が得られた。

【1018】

LCMS(C₃₁H₃₂O₉S₂Na)(ES, m/z): 635 [M+Na]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 12.19(br, 2H), 8.23(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.44(s, 1H), 4.05(d, J=6.2Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.06(dt, J=17.5, 4.3Hz, 2H), 2.94-2.80(m, 4H), 2.10(pentet, J=6.9Hz, 2H), 1.17(d, J=7.1Hz, 6H)。

【1019】

下記表 1 4 に示されている実施例 4 2、実施例 1 5 8 及び実施例 1 5 9 は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例 4 1 において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表 1 5】

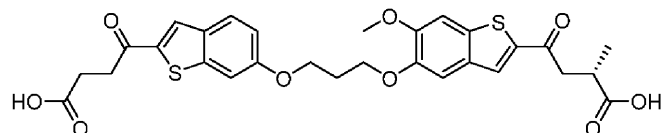
表 1 4

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
42		(S)-4-(5-(2-(2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	599
158		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	633
159		(S)-4-(5-(3-(2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	632

【1 0 2 0】

実施例 4 3：(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸

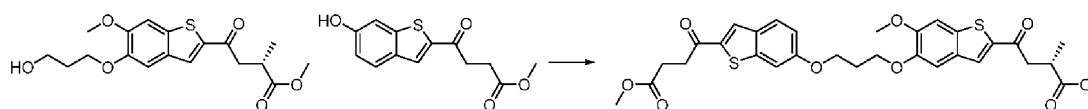
【化 3 2 6】



【1 0 2 1】

段階 1：(S)-4-(6-メトキシ-5-(3-((2-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)オキシ)プロポキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化 3 2 7】



【1 0 2 2】

THF (1.0 mL) 中の (S)-メチル 4-(5-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエー

ト (16 mg、0.044 mmol) と 4-(6-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸メチル (14 mg、0.052 mmol) と (E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス (ピペリジン-1-イルメタノン) (28 mg、0.11 mmol) と Ph_3P (29 mg、0.11 mmol) の混合物を Ar を用いて脱ガスし、次いで、20℃で18時間攪拌した。次いで、その反応混合物を DMSO (1.0 mL) で希釈し、濾過した。次いで、その混合物を、直接、逆相 HPLC (水中 ACN、調節剤 0.1% TFA、C-18 固定相) で精製して、(S)-4-(6-メトキシ-5-(3-(2-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)オキシ)プロポキシ)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチルが得られた。

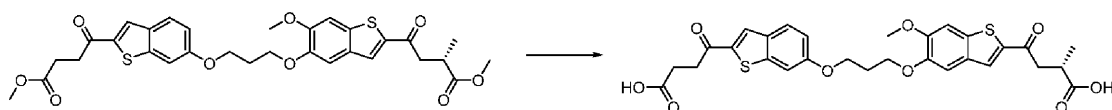
【1023】

LCMS ($\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_9\text{S}_2$) (ES, m/z): 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1024】

段階2: (S)-4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸

【化328】



【1025】

MeOH (1.0 mL) 中の (S)-4-(6-メトキシ-5-(3-(2-(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)オキシ)プロポキシ)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (6.3 mg、10 μmol) の混合物に、室温で、NaOH (水中 5.0 M、21 μL 、0.11 mmol) を添加した。その反応混合物を攪拌し、2時間50℃に加熱した。その粗製反応混合物を室温まで冷却し、TFA (16 μL 、0.21 mmol) でクエンチし、DMSO (1.0 mL) で希釈し、次いで、濾過した。次いで、その濾液を直接、逆相 HPLC (水中 ACN、調節剤 0.1% TFA、C-18 固定相) で精製して、(S)-4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸が得られた。

【1026】

LCMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{S}_2$) (ES, m/z): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.18 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.25 (m, 3H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 3H)。

【1027】

下記表15に示されている実施例44～実施例59及び実施例160は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例43において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

10

20

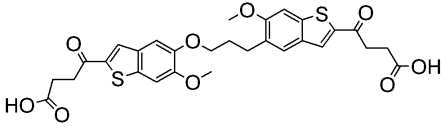
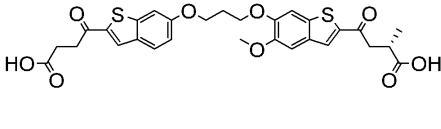
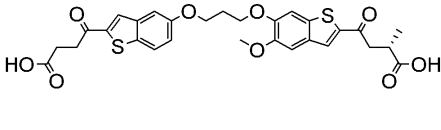
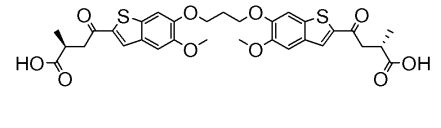
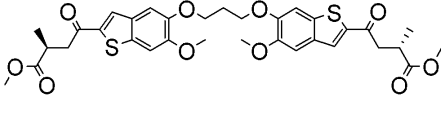
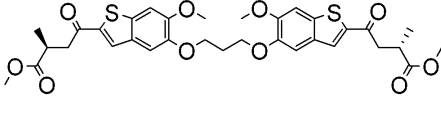
30

40

50

【表 16】

表 15

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
44		4-(5-(3-((2-(3-カルボキシルプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸	585
45		(S)-4-(6-(3-((2-(3-カルボキシルプロパノイル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)オキシ)プロピル)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	585
46		(S)-4-(6-(3-((2-(3-カルボキシルプロパノイル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	585
47		(2S,2'S)-4,4'-((プロパノ-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-6,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	629
48		メチル (S)-4-(6-メトキシ-5-(3-((5-メトキシ-2-((S)-4-メトキシ-3-メチル-4-オキソブタノイル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)オキシ)プロピル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート	657
49		ジメチル 4,4'-((プロパノ-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル)) (2S,2'S)-ビス(2-メチル-4-オキソブタノエート)	657

10

20

30

40

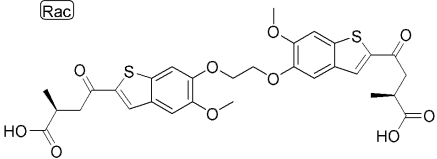
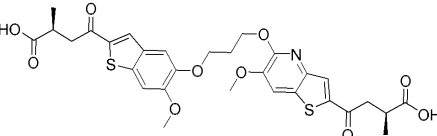
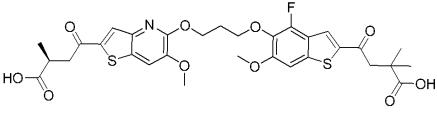
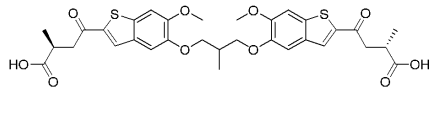
実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
50		(2S,2'S)-4,4'-((エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソプタン酸)	673 [M+Na]
51		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)ヘンゾ [b]チオフェン-6-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプタン酸	629
52		(2S,2'S)-4,4'-((プロパノ-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソプタン酸)	629
53		(S)-4-(6-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)ヘンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-5-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプタン酸	571
54		(S)-4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)ヘンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプタン酸	571
55		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)ヘンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプタン酸	585
56		(S)-4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)ヘンゾ [b]チオフェン-6-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプタン酸	571

10

20

30

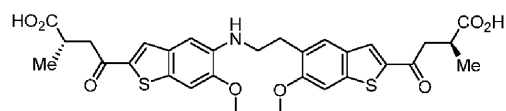
40

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
57		rac-(R)-4-(5-(2-((2-((R)-3-カルボキシブタノイル)-5-メトキシベンゾ [b]チオフェン-6-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	637 [M+Na]
58		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシブタノイル)-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシチエノ [3,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	630
59		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシブタノイル)-6-メトキシチエノ [3,2-b]ピリジン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-2-イル)-2,2-ジメチル-4-オキソブタン酸	662
160		(2S,2'S)-4,4'-(((2-メチルプロパノ-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(6-メトキシベンゾ [b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	643

【1028】

実施例60： (2S)-4-{5-[2-({2-[(3S)-3-カルボキシブタノイル]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-5-イル}アミノ)エチル]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル}-2-メチル-4-オキソブタン酸

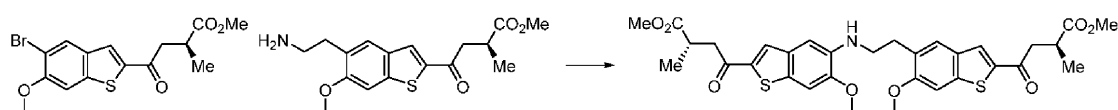
【化329】



【1029】

段階1： (2S)-4-{6-メトキシ-5-[2-({6-メトキシ-2-[(3S)-4-メトキシ-3-メチル-4-オキソブタノイル]-1-ベンゾチオフェン-5-イル}アミノ)エチル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル}-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル

【化330】



【1030】

(2S)-4-(5-bromo-6-methoxy-1-phenylthio-2-yl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl (54 mg, 0.14 mmol) と Rac BINAP Pd G3 (12 mg, 0.012 mmol) と Cs₂CO₃ (117 mg, 0.360 mmol) の混合物に、N₂下、(2S)-4-[5-(2-aminoethyl)-6-methoxy-1-phenylthio-2-yl]-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl (54 mg, 0.120 mmol) のトルエン (1.6 mL) 中の懸濁液を添加した。その反応混合物に N₂ を 45 分間スパージし、次いで、12 時間 110 °C に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex 中の EtOAc) で精製して、(2S)-4-{6-methoxy-5-[2-({6-methoxy-2-[(3S)-4-methoxy-3-methyl-4-oxobutanoil]-1-phenylthio-5-yl} amino) ethyl]-1-phenylthio-2-yl}-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl が得られた。

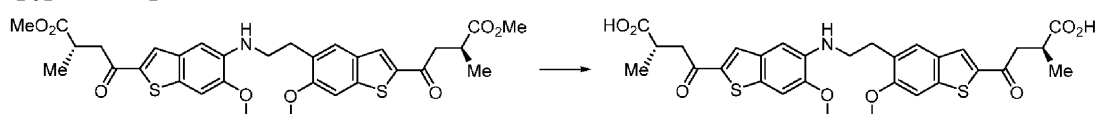
【1031】

LCMS (C₃₂H₃₅NO₈S₂Na) (ES, m/z): 648 [M+Na]⁺。

【1032】

段階 2: (2S)-4-{5-[2-({2-[(3S)-3-carboxybutanoil]-6-methoxy-1-phenylthio-5-yl} amino) ethyl]-6-methoxy-1-phenylthio-2-yl}-2-methyl-4-oxobutanoic acid

【化 331】



【1033】

THF (280 μL) と MeOH (280 μL) と水 (70 μL) 中の (2S)-4-{6-methoxy-5-[2-({6-methoxy-2-[(3S)-4-methoxy-3-methyl-4-oxobutanoil]-1-phenylthio-5-yl} amino) ethyl]-1-phenylthio-2-yl}-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl (20 mg, 0.03 mmol) の混合物に、室温で、LiOH · H₂O (13 mg, 0.32 mmol) を一度に添加した。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、水性 HCl (2 N, 170 μL) でクエンチした。その混合物を DMSO で希釈し、得られた混合物を濾過した。その濾液を RP-HPLC [C18 カラム、水 (0.1% TFA) - CH₃CN] で精製して、(2S)-4-{5-[2-({2-[(3S)-3-carboxybutanoil]-6-methoxy-1-phenylthio-5-yl} amino) ethyl]-6-methoxy-1-phenylthio-2-yl}-2-methyl-4-oxobutanoic acid が得られた。

【1034】

LCMS (C₃₀H₃₂NO₈S₂) (ES, m/z): 598 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.12 (br, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (dd, J=17.5, 8.6 Hz, 2H), 3.36 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.14-2.96 (m, 4H), 2.94-2.84 (m, 2H), 1.18 (d, J=7.1 Hz, 6H)。

【1035】

下記表 16 に示されている実施例 61 は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例 60 において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

10

20

30

40

50

【表 17】

表 16

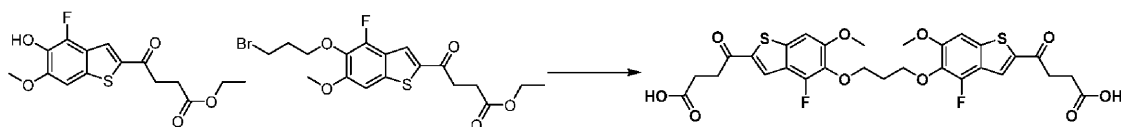
実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
61		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルプロパニル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)アミノ)プロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	612

10

【1036】

実施例 62: 4, 4'-((プロパン-1, 3-ジイルビス(オキシ)) ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5, 2-ジイル)) ビス(4-オキソブタン酸)

【化 332】



20

【1037】

4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル(0.024g、0.073mmol)と4-(5-(3-ブロモプロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル(0.025g、0.056mmol)とCs₂CO₃(0.091g、0.28mmol)の混合物にACN(1.0mL)を添加した。次いで、その反応混合物を1時間65℃に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物をTHFで希釈し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に、THF(1.0mL)、MeOH(0.20mL)、水(0.5mL)及びLiOH(0.013g、0.56mmol)を添加した。その混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、その混合物をAcOHでクエンチし、その混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(ACN/H₂O(0.1%TFA含有))で精製して、4, 4'-((プロパン-1, 3-ジイルビス(オキシ)) ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5, 2-ジイル)) ビス(4-オキソブタン酸)が得られた。

30

【1038】

LCMS(C₂₉H₂₇F₂O₁₀S₂)(ES, m/z): 637 [M+H]⁺. ¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(s, 2H), 7.55(s, 2H), 4.31-4.24(m, 4H), 3.99-3.80(m, 6H), 3.34-3.32(m, 4H), 2.60(q, J=6.4Hz, 4H), 2.09(dt, J=11.5, 5.8Hz, 2H)。

40

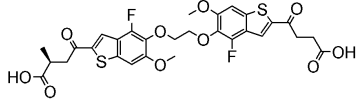
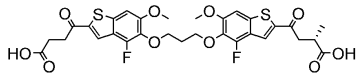
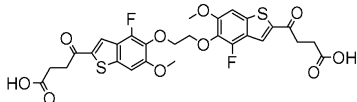
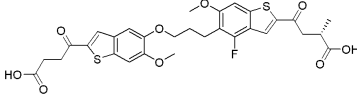
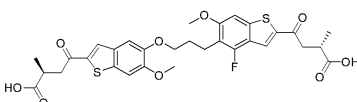
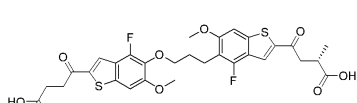
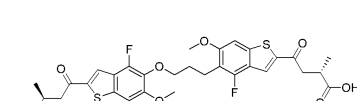
【1039】

下記表17に示されている実施例63～実施例65及び実施例161～実施例164は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例62において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

50

【表 18】

表 17

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
63		(S)-4-(5-(2-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	637
64		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	650
65		4,4'-(エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル)ビス(4-オキソブタン酸)	623
161		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	617
162		(S)-4-(5-(3-(2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	631
163		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	635
164		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	649

【1040】

実施例 66: (R)-4-(5-(2-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸

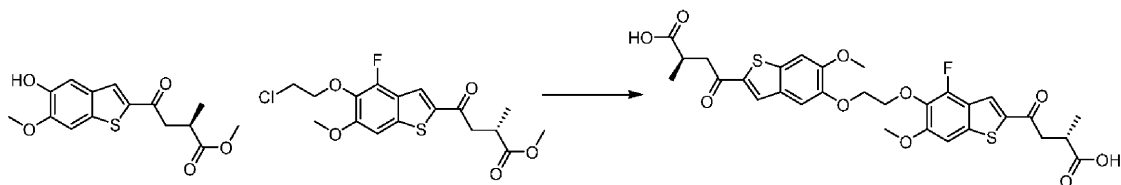
10

20

30

40

【化 3 3 3】



【1041】

(S)-4-(5-(2-chloroethoxy)-4-fluoro-6-methoxyphenyl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl ester (DMF中0.20 M、500 μ L、0.11 mmol)と K_2CO_3 (30 mg、0.2 mmol)の攪拌懸濁液に、(R)-4-(5-(2-chloroethoxy)-4-fluoro-6-methoxyphenyl)-2-methyl-4-oxobutanoic acid methyl ester (DMF中0.20 M、500 μ L、0.11 mmol)を添加した。その反応混合物を18時間100℃に加熱した。室温まで冷却した後、DMSO (500 μ L)を添加し、その反応混合物を濾過した。水 (500 μ L)を添加し、その後、 $LiOH \cdot H_2O$ (30 mg、0.7 mmol)を添加し、その反応混合物を室温で18時間攪拌した。その混合物を濾過し、その生成物を質量指向性 (mass-directed) 逆相C-18カラムクロマトグラフィー (ACN/水+0.1% TFA)で精製して、(R)-4-(5-(2-(2-(S)-3-carboxybutyryl)-4-fluoro-6-methoxyphenyl)-2-methoxyphenyl)-2-methyl-4-oxobutanoic acidが得られた。

【1042】

LCMS ($C_{30}H_{29}FO_{10}S_2Na$) (ES, m/z): 655 [$M+Na$]⁺. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.18 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (dd, J=18, 9Hz, 1H), 3.40 (dd, J=17, 9Hz, 1H), 3.10 (ddd, J=22, 18, 5Hz, 2H), 2.95-2.81 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 6H)。

【1043】

下記表18に示されている実施例67～実施例74及び実施例165～実施例171は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例66において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

10

20

30

40

50

【表 19】

表 18

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
67		(S)-4-(5-(2-((2-((S)-3-カルボキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)エトキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	633
68		rac-(1R,2R)-2-(5-(3-((2-((R)-3-カルボキシブタノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボニル酸	627
69		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	647
70		(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-カルボキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	647
71		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシブタノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2,2-ジメチル-4-オキソブタン酸	683 [M+Na] ⁺
72		(S)-4-(5-(3-((2-(3-カルボキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	633

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
73		(S)-4-(6-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパン酸	633
74		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)アミノ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパン酸	628
165		4,4'-((プロパノ-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2,2-ジメチル-4-オキソプロパン酸)	693
166		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-5-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-6-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパン酸	630
167		(S)-4-(6-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-5-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパン酸	648
168		(S)-4-(6-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-5-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパン酸	634
169		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソプロパン酸	633

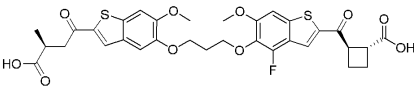
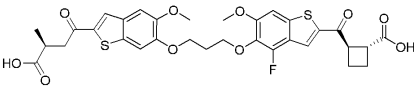
10

20

30

40

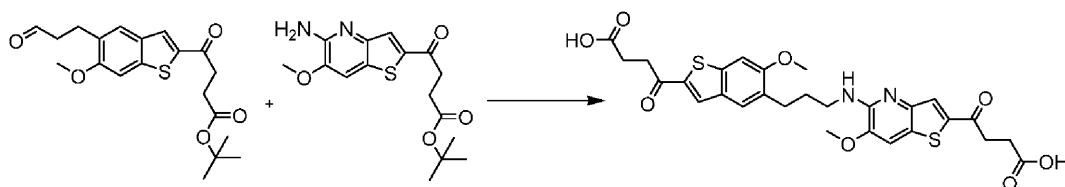
50

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
170		トランス-2-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸	659
171		トランス-2-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-6-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸	659

【1044】

実施例 75: 4-(5-((3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル)プロピル)アミノ)-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸

【化334】



【1045】

4 mL 容バイアルに、4-(6-メトキシ-5-(3-オキソプロピル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル (10 mg、0.03 mmol)、4-(5-アミノ-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル (8.9 mg、0.027 mmol) 及び THF (0.50 mL) を添加した。そのスラリーに、AcOH (0.015 mL、0.27 mmol) を添加した。その混合物を 10 分間 55℃ に加熱した。室温まで冷却した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (17 mg、0.080 mmol) を添加した。次いで、その混合物を 3 時間 55℃ に加熱した。室温まで冷却した後、TFA (1 mL) を添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、その混合物減圧下で濃縮し、次いで、DMSO (1 mL) で希釈した。その混合物を分取 HPLC (ACN/H₂O w/ 0.1% TFA) で精製して、4-(5-((3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル)プロピル)アミノ)-6-メトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸が得られた。

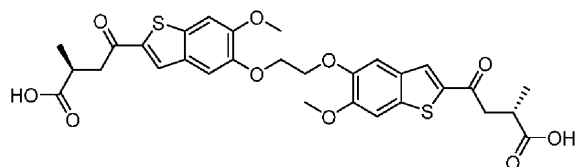
【1046】

LCMS (C₂₈H₂₉N₂O₈S₂) (ES, m/z): 585 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (br, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 4H), 2.73 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.61-2.56 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H)。

【1047】

実施例 76: (2S, 2'S)-4, 4'-((エタン-1, 2-ジイルビス(オキシ))ビス(6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5, 2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)

【化 3 3 5】

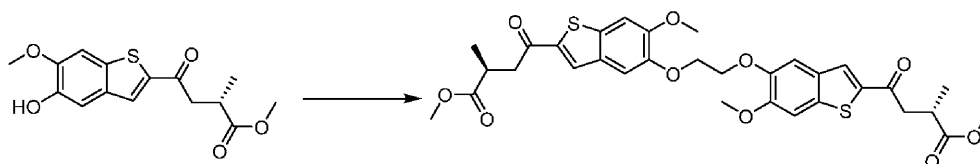


【1048】

段階1： ジメチル 4, 4' - ((エタン-1, 2-ジイルビス (オキシ)) ビス (6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5, 2-ジイル)) (2S, 2'S) -ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート)

10

【化 3 3 6】



【1049】

(S) - 4 - (5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 2-メチル-4-オキソブタン酸メチル (50 mg、0.17 mmol) と K_2CO_3 (47 mg、0.34 mmol) の混合物を、DMF (750 μ L) で希釈した。1-ブロモ-2-クロロエタン (18 μ L、0.22 mmol) を添加し、その反応混合物を18時間100℃に加熱した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、それ以上精製又は特徴付けを行うことなく使用した。

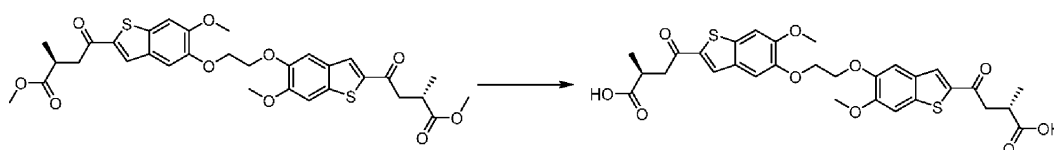
20

【1050】

段階2： (2S, 2'S) - 4, 4' - ((エタン-1, 2-ジイルビス (オキシ)) ビス (6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5, 2-ジイル)) ビス (2-メチル-4-オキソブタン酸)

【化 3 3 7】

30



【1051】

ジメチル 4, 4' - ((エタン-1, 2-ジイルビス (オキシ)) ビス (6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5, 2-ジイル)) (2S, 2'S) -ビス (2-メチル-4-オキソブタノエート) (50 mg、0.08 mmol) の THF (340 μ L) / 水 (80 μ L) の攪拌溶液に、LiOH (16 mg、0.67 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で4時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を DMSO (4 mL) に溶解させ、濾過した。その生成物を質量指向性 (mass directed) 逆相 C18 カラムクロマトグラフィー (ACN / 水 (0.1% TFA 含有)) で精製して、(2S, 2'S) - 4, 4' - (5, 5' - (エタン-1, 2-ジイルビス (オキシ)) ビス (6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5, 2-ジイル)) ビス (2-メチル-4-オキソブタン酸) が得られた。

40

【1052】

LCMS ($C_{30}H_{30}O_{10}S_2Na$) (ES, m/z): 637 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.21 (br s, 2H), 8.20 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.41 (dd, J=17, 9 Hz, 2H), 3.09 (dd, J=17, 5 Hz, 2H), 3.05-2.58 (m, 2

50

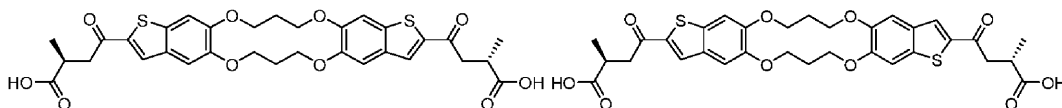
H), 1.19 (d, J=7Hz, 6H)。

【1053】

実施例77: (2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18 - テトラヒドロ - 6H, 16H - ビス [1] ベンゾチエノ [5, 6 - b : 6', 5' - i] [1, 4, 8, 11] テトラオキサシクロテトラデシン - 2, 12 - ジイル) ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタン酸) 及び

実施例78: (2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18 - テトラヒドロ - 6H, 16H - ビス [1] ベンゾチエノ [5, 6 - b : 5', 6' - i] [1, 4, 8, 11] テトラオキサシクロテトラデシン - 2, 12 - ジイル) ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタン酸)

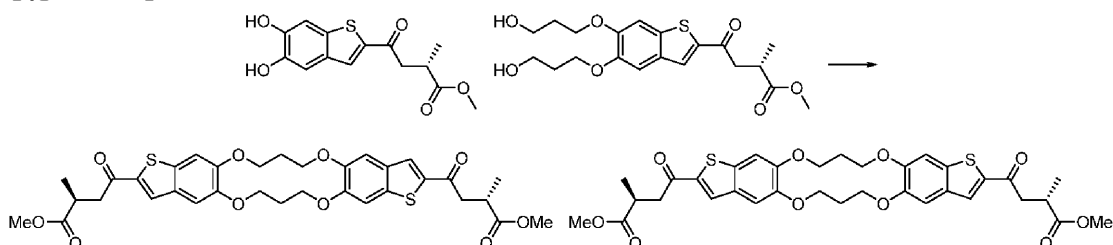
【化338】



【1054】

段階1: ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18 - テトラヒドロ - 6H, 16H - ビス [1] ベンゾチエノ [5, 6 - b : 5', 6' - i] [1, 4, 8, 11] テトラオキサシクロテトラデシン - 2, 12 - ジイル) ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタノエート) 及び ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18 - テトラヒドロ - 6H, 16H - ビス [1] ベンゾチエノ [5, 6 - b : 6', 5' - i] [1, 4, 8, 11] テトラオキサシクロテトラデシン - 2, 12 - ジイル) ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタノエート)

【化339】



【1055】

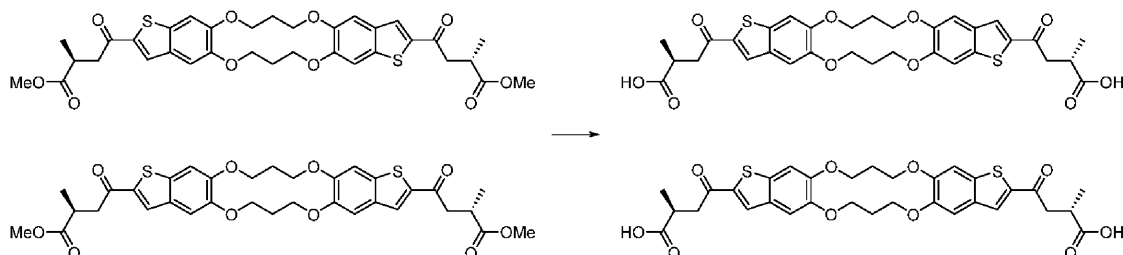
THF (2.0 mL) 中の (2S) - 4 - (5, 6 - ジヒドロキシー - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル (60 mg、0.20 mmol) と (2S) - 4 - [5, 6 - ビス (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル] - 2 - メチル - 4 - オキソブタン酸メチル (120 mg、0.20 mmol) と Ph_3P (193 mg、0.737 mmol) と 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (186 mg、0.737 mmol) の混合物を、室温で18時間攪拌した。次いで、その混合物を濾過し、逆相HPLC (MeCN/水 (0.1% TFA 含有) の勾配) で精製して、ジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18 - テトラヒドロ - 6H, 16H - ビス [1] ベンゾチエノ [5, 6 - b : 5', 6' - i] [1, 4, 8, 11] テトラオキサシクロテトラデシン - 2, 12 - ジイル) ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタノエート) とジメチル (2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18 - テトラヒドロ - 6H, 16H - ビス [1] ベンゾチエノ [5, 6 - b : 6', 5' - i] [1, 4, 8, 11] テトラオキサシクロテトラデシン - 2, 12 - ジイル) ビス (2 - メチル - 4 - オキソブタノエート) の (1 : 1) 混合物が得られた。

【1056】

LCMS ($\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$) (ES, m/z): 691 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【1057】

段階2: (2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18-テトラヒドロ-6H, 16H-ビス[1]ベンゾチエノ[5, 6-b:5', 6'-i][1, 4, 8, 11]テトラオキサシクロテトラデシン-2, 12-ジイル)ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸) 及び (2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18-テトラヒドロ-6H, 16H-ビス[1]ベンゾチエノ[5, 6-b:6', 5'-i][1, 4, 8, 11]テトラオキサシクロテトラデシン-2, 12-ジイル)ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)
【化340】



10

【1058】

ジメチル(2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18-テトラヒドロ-6H, 16H-ビス[1]ベンゾチエノ[5, 6-b:5', 6'-i][1, 4, 8, 11]テトラオキサシクロテトラデシン-2, 12-ジイル)ビス(2-メチル-4-オキソブタノエート)とジメチル(2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18-テトラヒドロ-6H, 16H-ビス[1]ベンゾチエノ[5, 6-b:6', 5'-i][1, 4, 8, 11]テトラオキサシクロテトラデシン-2, 12-ジイル)ビス(2-メチル-4-オキソブタノエート)の(1:1)混合物(67mg、0.10mmol)のMeOH(1.0mL)とTHF(1.0mL)と水(0.2mL)の攪拌溶液に、LiOH(24mg、1.0mmol)を添加した。その反応混合物を4時間攪拌し、次いで、逆相HPLC(MeCN/水(0.1%TFA含有)の勾配)で精製して、(2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18-テトラヒドロ-6H, 16H-ビス[1]ベンゾチエノ[5, 6-b:5', 6'-i][1, 4, 8, 11]テトラオキサシクロテトラデシン-2, 12-ジイル)ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)と(2S, 2'S) - 4, 4' - (7, 8, 17, 18-テトラヒドロ-6H, 16H-ビス[1]ベンゾチエノ[5, 6-b:6', 5'-i][1, 4, 8, 11]テトラオキサシクロテトラデシン-2, 12-ジイル)ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)の(1:1)混合物が得られた。

20

30

【1059】

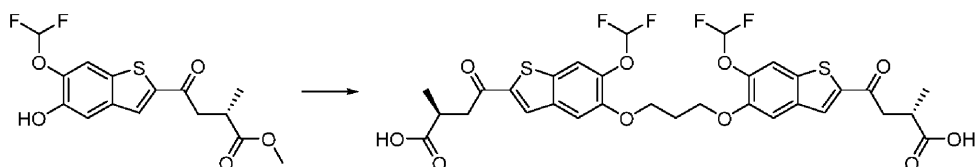
LCMS(C₃₂H₃₃O₁₀S₂)(ES, m/z): 641 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (brs, 2H), 8.18 (s, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 8H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.29 (brs, 4H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 6H)。

【1060】

実施例79: (2S, 2'S) - 4, 4' - (1, 3-プロパンジイルビス{オキシ[6-(ジフルオロメトキシ)-1-ベンゾチエン-5, 2-ジイル]})ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)

40

【化341】



【1061】

(2S) - 4 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - ベンゾチオフェ

50

ン-2-イル]-2-メチル-4-オキソブタン酸メチル(54mg、0.16mmol)と K_2CO_3 (109mg、0.788mmol)のDMF(0.8mL)中の攪拌溶液に、1,3-ジブロモプロパン(8 μ L、0.08mmol)を添加した。その混合物を4時間50℃に加熱した。室温まで冷却した後、その混合物をLiOH(水中2M、790 μ L、1.58mmol)で処理し、室温で4時間攪拌した。次いで、その混合物を減圧下で濃縮し、RP-HPLC(MeCN/水(0.1%TFA含有)の勾配)で精製して、(2S,2'S)-4,4'-(1,3-プロパンジイルビス{オキシ[6-(ジフルオロメトキシ)-1-ベンゾチエン-5,2-ジイル]})ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)が得られた。

【1062】

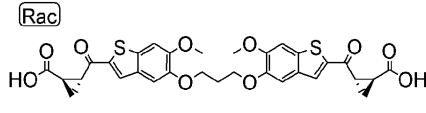
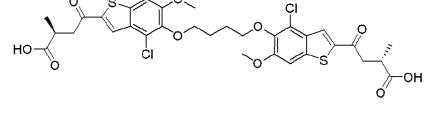
LCMS($C_{31}H_{28}F_4O_{10}S_2Na$)(ES, m/z): 723 [M+23]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.25(s, 2H), 8.27(s, 2H), 7.94(s, 2H), 7.73(s, 2H), 7.20(t, J=74.0Hz, 2H), 4.33-4.29(m, 4H), 3.46-3.40(m, 2H), 3.12(dd, J=17.5, 4.9Hz, 2H), 2.94-2.87(m, 2H), 2.37-2.32(m, 2H), 1.19(d, J=7.1Hz, 6H)。

【1063】

下記表19に示されている実施例80及び実施例172は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例79において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表20】

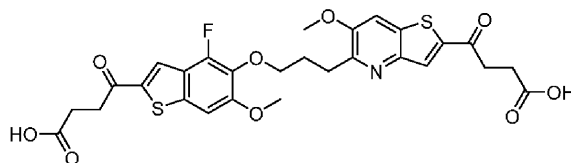
表 19

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
80		rac-(1S,2S)-2-(5-(3-((2-((1R,2R)-2-カルボキシシクロプロパノン-1-カルボニル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)シクロプロパノン-1-カルボン酸	625
172		(2S,2'S)-4,4'-(5,5'-(p-タン-1,4-ジイルビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(2-メチル-4-オキソブタン酸)	711, 713

【1064】

実施例173: (4-(5-(3-((2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸

【化342】



【1065】

4-(4-フルオロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イ

ル) - 4-オキソブタン酸エチル (250 mg、0.77 mmol)、PS-TPP (319 mg、0.600 mmol)、DIAD (0.117 mL、0.600 mmol) 及び THF (3 mL) を含むバイアルに、4-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル (76 mg、0.20 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、THF (5 mL) で洗浄した。MeOH (2 mL)、水 (3 mL) 及び LiOH (48 mg、2.0 mmol) を添加し、その反応混合物をさらに2時間攪拌した。次いで、その反応混合物を HOAc でクエンチし、減圧下で濃縮した。その残渣を DCM (5 mL) に懸濁させ、TFA (1 mL) を添加した。その反応混合物を1時間攪拌した。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル/水の勾配 (0.1% TFA 含有)) で精製して、(4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)-6-メトキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸が得られた。

【1066】

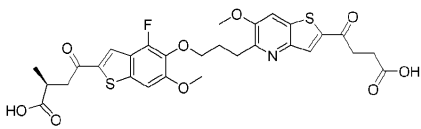
LCMS (C₂₈H₂₇FN₂O₉S₂) (ES, m/z): 604 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 4H), 2.18-2.13 (m, 2H)。

【1067】

下記表20に示されている実施例174は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例173において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表21】

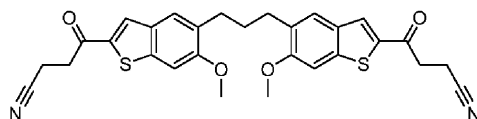
表20

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
174		(S)-4-(5-(3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)プロピル)-6-メトキシチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-4-オキソブタン酸	618

【1068】

実施例175: 4, 4'-(プロパン-1, 3-ジイルビス(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5, 2-ジイル))ビス(4-オキソブタンニトリル)

【化343】



【1069】

4-(5-ブロモ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタンニトリル (35 mg、0.11 mmol)、ニッケル(II)ブロミドエチレングリコールジメチルエーテル錯体 (10 mg、0.033 mmol)、マンガン (24 mg、0.44 mmol)、NaI (8 mg、0.06 mmol) 及び 4, 4'-ジメトキシ-2, 2'-ビピリジン (7 mg、0.03 mmol) をバイアルの中で合した。そのバイアル

に、4-(5-(3-ブロモプロピル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-オキソブタンニトリル(40mg、0.11mmol)のDMPU(1.1mL)中の溶液を添加した。その反応混合物に、Py(88μL、0.055mmol)とTMS-Cl(84μL、0.033mmol)のDMPUの中の5%v/v溶液を添加した。その反応混合物を、Arを用いて5分間脱ガスし、次いで、攪拌し、2時間90℃に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、DMSO(2mL)で希釈し、濾過した。その濾液を逆相HPLC(ACN/水(調節剤TFA含有))で精製して、4,4'-(プロパン-1,3-ジイルビス(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5,2-ジイル))ビス(4-オキソブタンニトリル)が得られた。

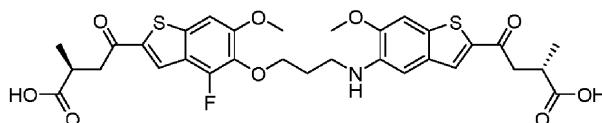
【1070】

LCMS(C₂₉H₂₇N₂O₄S₂)(ES, m/z): 531 [M+H]⁺. ¹H NMR(499MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(s, 2H), 7.78(s, 2H), 7.61(s, 2H), 3.89(s, 6H), 3.55-3.45(m, 4H), 2.81-2.76(m, 4H), 2.74-2.69(m, 4H), 1.95-1.90(m, 2H)。

【1071】

実施例176: (S)-4-(5-(3-(2-(S)-3-カルボキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸

【化344】



【1072】

(S)-メチル4-(5-アミノ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート(37mg、0.12mmol)と(S)-メチル4-(5-(3-ブロモプロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート(54mg、0.12mmol)と炭酸カリウム(67mg、0.48mmol)の混合物を、Arを用いて脱ガスした。その混合物にDMF(1.0mL)を添加し、その反応混合物を攪拌し、60℃で2日間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、その反応混合物にNaOH(水中1.0M、0.48mL、0.48mmol)を添加した。その混合物をさらにDMSO(1.5mL)で希釈し、次いで、室温で1時間攪拌した。その反応混合物をTFA(0.056mL、0.72mmol)でクエンチし、濾過した。その濾液を逆相HPLC(ACN/水(0.1%TFA含有))で精製して、(S)-4-(5-(3-(2-(S)-3-カルボキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸が得られた。

【1073】

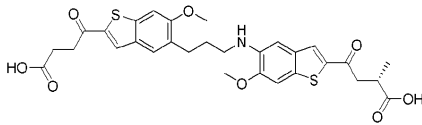
LCMS(C₃₁H₃₃FN₂O₉S₂)(ES, m/z): 646 [M+H]⁺. ¹H NMR(499MHz, DMSO-d₆) δ 8.32(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.04(s, 1H), 4.17(t, J=5.9Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.47(dd, J=17.6, 8.6Hz, 1H), 3.43-3.34(m, 3H), 3.17-3.05(m, 2H), 2.94-2.95(m, 2H), 2.09-2.02(m, 2H), 1.20-1.15(m, 6H)。

【1074】

下記表21に示されている実施例177は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例176において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表 2 2】

表 2 1

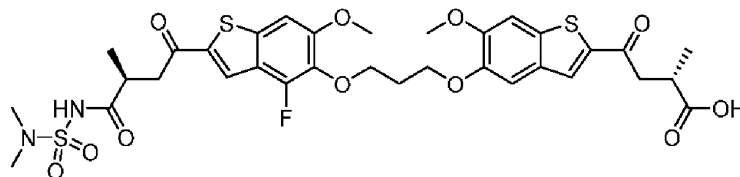
実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
177		(S)-4-(5-((3-(2-(3-カルボキシプロパノイル)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル) プロピル) アミノ)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	598

10

【1075】

実施例 178: (S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-3-メチル-4-オキソブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸

【化 3 4 5】

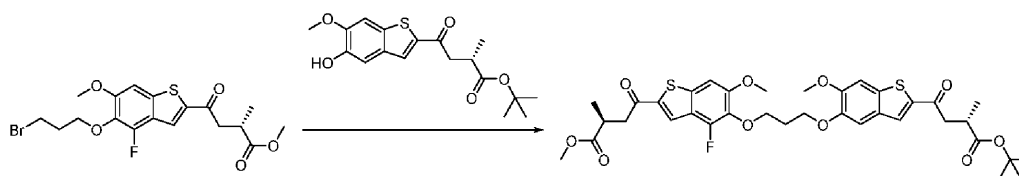


20

【1076】

段階 1: (S)-4-(5-(3-((4-フルオロ-6-メトキシ-2-((S)-4-メトキシ-3-メチル-4-オキソブタノイル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

【化 3 4 6】



30

【1077】

(S)-メチル 4-(5-(3-ブロモプロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (111 mg、0.248 mmol) と (S)-tert-ブチル 4-(5-ヒドロキシ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタノエート (87 mg、0.25 mmol) と炭酸カリウム (137 mg、0.993 mmol) の混合物を、Ar を用いて脱ガスした。その混合物に DMF (1. Ar) を添加し、その反応混合物を攪拌し、40℃で18時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、EtOAc 及び水で希釈した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) で精製して、(S)-4-(5-(3-((4-フルオロ-6-メトキシ-2-((S)-4-メトキシ-3-メチル-4-オキソブタノイル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-

40

50

オキシブタン酸 *tert*-ブチルが得られた。

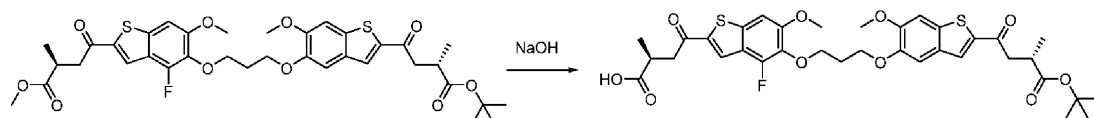
【1078】

LCMS ($C_{36}H_{42}FO_{10}S_2$) (ES, m/z): 739 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.26 (q, $J=5.9$ Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (dd, $J=17.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.23 (dd, $J=17.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J=17.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.20-1.15 (m, 6H)。

【1079】

段階2: (S)-4-(5-(3-(2-(S)-4-(*tert*-ブトキシ)-3-メチル-4-オキシブタノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキシブタン酸

【化347】



【1080】

THF (0.94 mL) と MeOH (0.94 mL) 中の (S)-*tert*-ブチル 4-(5-(3-(4-フルオロ-6-メトキシ-2-(S)-4-メトキシ-3-メチル-4-オキシブタノイル)-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキシブタノエート (135 mg, 0.188 mmol) の混合物に、NaOH (水中 1.0 M、0.94 mL、0.94 mmol) を添加した。その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を HCl (水中 2.0 M、0.47 mL、0.94 mmol) でクエンチし、EtOAc 及び水で希釈した。その有機層を分離し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-4-(5-(3-(2-(S)-4-(*tert*-ブトキシ)-3-メチル-4-オキシブタノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキシブタン酸が得られた。

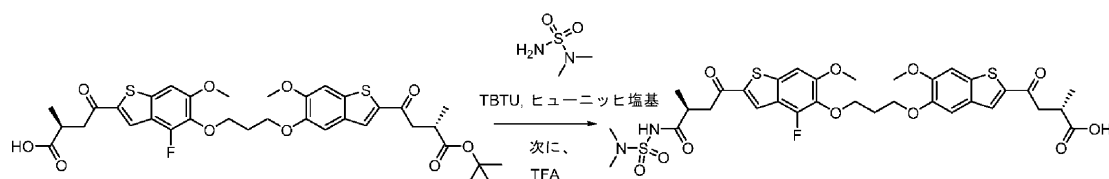
【1081】

LCMS ($C_{35}H_{40}FO_{10}S_2$) (ES, m/z): 725 $[M+Na]^+$ 。

【1082】

段階3: (S)-4-(5-(3-(2-(S)-4-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-3-メチル-4-オキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキシブタン酸

【化348】



【1083】

DCM (0.7 mL) 中の (S)-4-(5-(3-(2-(S)-4-(*tert*-ブトキシ)-3-メチル-4-オキシブタノイル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]

チオフエン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸(50mg、0.071mmol)の混合物に、ヒューニツヒ塩基(0.062mL、0.36mmol)及びTBTU(23mg、0.071mmol)を添加した。その混合物を室温で30分間攪拌した。N,N-ジメチルスルファミド(11mg、0.085mmol)を添加し、その混合物をさらに4時間攪拌した。次いで、TFA(0.055mL、0.71mmol)を添加し、その混合物を攪拌し、2時間45℃に加熱した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。その残渣を逆相HPLC(ACN/水(0.1%TFA含有))で精製して、(S)-4-(5-(3-((2-((S)-4-((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)-3-メチル-4-オキソブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフエン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフエン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸が得られた。

10

【1084】

LCMS(C₃₃H₃₈FN₂O₁₁S₃)(ES, m/z): 775 [M+Na]⁺. ¹H NMR(499MHz, DMSO-d₆) δ 11.50(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.52(s, 1H), 4.26(q, J=5.9Hz, 4H), 3.87(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.48(dd, J=17.8, 9.8Hz, 1H), 3.40(dd, J=17.3, 8.4Hz, 1H), 3.16(dd, J=17.8, 4.4Hz, 1H), 3.09(dd, J=17.3, 5.3Hz, 1H), 3.00-2.94(m, 1H), 2.94-2.87(m, 1H), 2.79(s, 6H), 2.23-2.17(m, 2H), 1.21-1.15(m, 6H)。

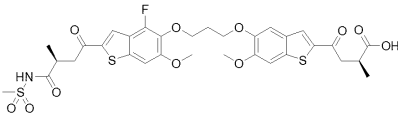
【1085】

下記表22に示されている実施例179は、上記で「調製」若しくは「中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例178において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

20

【表23】

表22

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
179		(S)-4-(5-(3-((4-フルオロ-6-メトキシ-2-((S)-3-メチル-4-(メチルスルホンアミト)-4-オキソブタノイル)-ベンゾ[b]チオフエン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフエン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	724

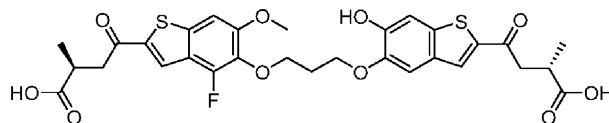
30

【1086】

実施例180: (S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシブタノイル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフエン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフエン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸

40

【化349】

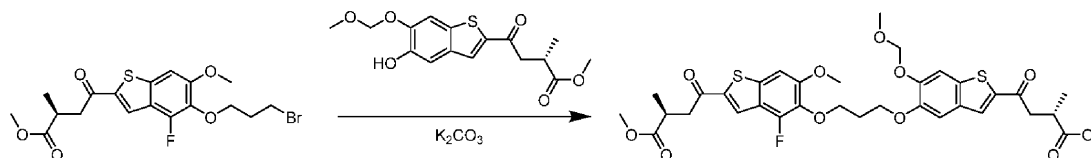


【1087】

段階1: (S)-4-(5-(3-((4-フルオロ-6-メトキシ-2-((S)-4-メトキシ-3-メチル-4-オキソブタノイル)ベンゾ[b]チオフエン-5-イル

50

）オキシ）プロポキシ）－６－（メトキシメトキシ）ベンゾ〔b〕チオフェン－２－イル）－２－メチル－４－オキソブタン酸メチル
 【化３５０】



【１０８８】

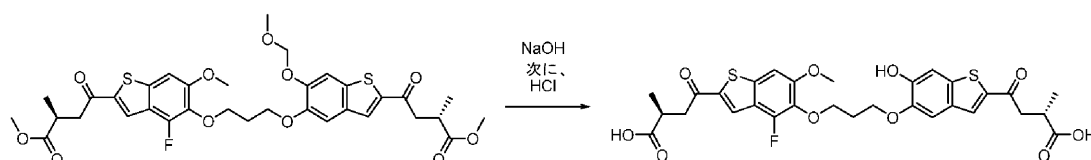
（S）－４－（５－（３－プロモプロポキシ）－４－フルオロ－６－メトキシベンゾ〔b〕チオフェン－２－イル）－２－メチル－４－オキソブタン酸メチル（３０mg、０．０６８mmol）と（S）－４－（５－ヒドロキシ－６－（メトキシメトキシ）ベンゾ〔b〕チオフェン－２－イル）－２－メチル－４－オキソブタン酸メチル（２３mg、０．０６８mmol）と炭酸カリウム（３８mg、０．２７mmol）の混合物を、Arを用いて脱ガスした。その混合物にDMF（０．５mL）を添加し、その反応混合物を攪拌し、２４時間４０℃に加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、後処理又は精製に付することなく次の段階で使用した。

【１０８９】

LCMS ($C_{34}H_{38}FO_{11}S_2$) (ES, m/z): 705 [M+H]⁺。

【１０９０】

段階２：（S）－４－（５－（３－（（２－（（S）－３－カルボキシブタノイル）－４－フルオロ－６－メトキシベンゾ〔b〕チオフェン－５－イル）オキシ）プロポキシ）－６－ヒドロキシベンゾ〔b〕チオフェン－２－イル）－２－メチル－４－オキソブタン酸
 【化３５１】



【１０９１】

（S）－４－（５－（３－（（４－フルオロ－６－メトキシ－２－（（S）－４－メトキシ－３－メチル－４－オキソブタノイル）ベンゾ〔b〕チオフェン－５－イル）オキシ）プロポキシ）－６－（メトキシメトキシ）ベンゾ〔b〕チオフェン－２－イル）－２－メチル－４－オキソブタン酸メチル（４８mg、０．０６８mmol）のDMSO（２．５mL）中の溶液に、２０℃で、NaOH（０．５５mL、水中１．０M、０．５５mmol）を添加した。次いで、その反応混合物を２０℃で１５分間攪拌した。その反応混合物をHCl（０．２８０mL、水中３７％、３．４１mmol）でクエンチした。その反応混合物を２０℃で２０時間攪拌した。その反応混合物を濾過した。その残渣を逆相HPLC（ACN／水（０．１％TFA含有））で精製して、（S）－４－（５－（３－（（２－（（S）－３－カルボキシブタノイル）－４－フルオロ－６－メトキシベンゾ〔b〕チオフェン－５－イル）オキシ）プロポキシ）－６－ヒドロキシベンゾ〔b〕チオフェン－２－イル）－２－メチル－４－オキソブタン酸が得られた。

【１０９２】

LCMS ($C_{30}H_{30}FO_{10}S_2$) (ES, m/z): 633 [M+H]⁺. ¹H NMR (499MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (dd, J=17.6, 8.6Hz, 1H), 3.38 (dd, J=17.2, 8.4Hz, 1H), 3.13 (dd, J=17.6, 5.1Hz, 1H), 3.06 (dd, J=17.2, 5.3Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 6H)。

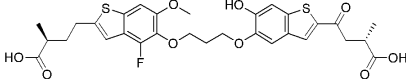
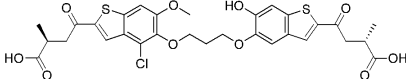
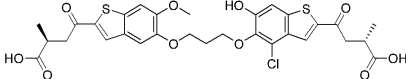
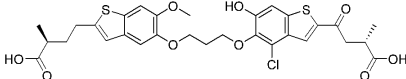
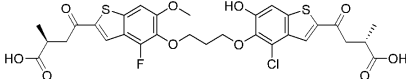
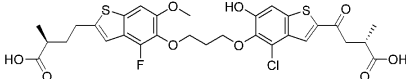
【１０９３】

下記表２３に示されている実施例１８１～実施例１９０は、上記で「調製」若しくは「

中間体」において記載した適切な出発物質又は商用の供給元から入手した適切な出発物質を使用して、上記実施例 180 において略述した手順と同様の手順に従って調製したか又は調製することができる。

【表 24】

表 23

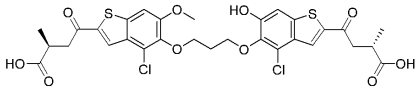
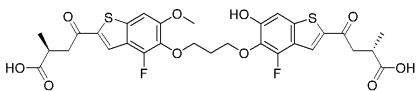
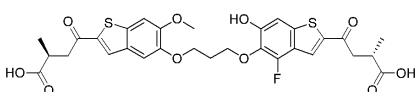
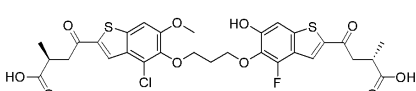
実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
181		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	619
182		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	649
183		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-クロロ-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	649
184		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	635
185		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-クロロ-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	649 (M-H ₂ O+H ⁺)
186		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシルチル)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	653

10

20

30

40

実施例	構造	名称	質量 [M+H] ⁺
187		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-クロロ-6-ヒドロキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	683, 685
188		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	651
189		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	633
190		(S)-4-(5-(3-((2-((S)-3-カルボキシプロパノイル)-4-クロロ-6-メトキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-5-イル)オキシ)プロポキシ)-4-フルオロ-6-ヒドロキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル)-2-メチル-4-オキソブタン酸	667

10

20

【1094】

生物学的評価

本明細書中の実施例において記載されている個々の化合物は、i) STING 生化学 [3H] cGAMP 競合アッセイにおいて、トリチウム化 cGAMP リガンドの STING タンパク質への結合が 20 μM (被験化合物の濃度) で少なくとも 20% 低減されることによって立証される STING タンパク質に結合すること、および、(ii) THP1 細胞アッセイ (30 μM の cGAMP によって生じる誘発を 100% に設定) において 30 μM で IFN-β 分泌の 6% 以上の誘発を伴うインターフェロン産生を示すこと、によって、STING アゴニストであると定義される。

【1095】

[³H] - cGAMP 合成

プラスチック製 50 mL 容 AMICON 管に、2.3 mL の緩衝液 (これは、80 mM TrisCl、200 mM MgCl₂ 及び 20 mM NaCl を含む) を添加し、その後、0.32 mL の 10 mM GTP 水溶液を添加した。次いで、[³H] ATP (21 Ci/mmole、45 mCi) の 0.5 mL の H₂O の溶液を添加し、その後、1 mL の 1 mg/mL DNA 溶液 (ニシン精巢アクティベーター DNA、Sigma、#D6898) 及び 53 μL の 47 mM cGAS 酵素溶液を添加した。追加の H₂O を加えて、総体積を 10 mL にした。

【1096】

その反応物を 37 °C で 2 時間攪拌し、次いで、Amicon Ultra-15 10K 遠心管に直接添加し、4,000 g で 1 時間回転させた。次いで、その収集した溶液を、半分取 Mono Q カラムで、以下の移動相を用いて精製した：

30

40

50

A: 0.05M TrisCl pH8.5 (1M NaOHを用いて調節) ;
B: 0.05M TrisCl、0.5M NaCl pH8.5 (1M NaOHを用いて調節) ;
勾配: 5分間100%A、その後、25分間かけて50:50 (A:B) への直線勾配、3mL/分、254nm。

【1097】

その収集した生成物画分をプールし、緩衝液Aを用いて総体積を30mLに調節した。総収量15.5mCiの $[^3\text{H}]$ cGAMPを、21.5Ci/mmolの比放射能で、98.0%の放射化学的純度で、単離した。

【1098】

cGAS酵素

組換えDNAベクターを化学的に合成して、切断ヒトcGAS酵素(残基161-522)を発現させた。発現及び精製を促進するために、そのアミノ末端はヘキサヒスチジンタグ、SUMOタグ及びTEV開裂部位を含む。その組換え酵素をROSETTATM2 (DE3) Single Competent Cells (Novagen)で過剰発現させた。His-Select HF Nickel Affinity Gel (Sigma)を用いてアフィニティー精製を行い、その後、Hi-Load 26/60 SUPERDEX 200分取グレードカラム (GE Healthcare)を用いてサイズ排除クロマトグラフィーを行った。画分をプールし、濃縮し、液体窒素中で急速冷凍し、必要になるまで-80℃で保存した。

【1099】

^3H -cGAMP濾過結合アッセイ (HAQ STING)

化合物がSTINGに結合する能力は、放射性フィルター結合アッセイを用いて、ヒトSTING受容体膜に対してトリチウム化cGAMPリガンドと競合する能力によって定量する。該結合アッセイは、全長HAQ STINGを過剰発現するイラクサギンウワバ (*Trichoplusia ni*) 細胞膜 (T. ni; Expression Systems, cat #94-002F、www.expressionsystems.com) から得られるSTING受容体、及び、トリチウム化cGAMPリガンドを使用する。

【1100】

基本的なHAQ STING濾過アッセイのプロトコルは、以下のとおりである。

【1101】

該化合物について、1:3 10点用量応答フォーマットを用いて、96ウェルプレート (Greiner、#651201) 内でHamilton STARplus COREによって連続的に力価測定 (titrate) した。化合物を調製した後、濃厚な膜をアッセイ緩衝液 (1×PBS; Invitrogen #SH30028.02) で希釈し、手動組織ホモジナイザー (Wheaton、#357546) を用いて7回ダウンシング (douncing) することによって、2.2µg/mLの作業濃度のSTING膜 (配列番号1) を調製した。次いで、調製した148µLの膜を、手作業で、96ウェルディープウェルポリプロピレンプレート (Fisher Scientific、#12-566-121) の各ウェルに添加した。膜を添加した後、2µLの力価測定した試験化合物、DMSO対照 (Sigma #276855) 又はコールドcGAMP対照のいずれかを、BIOMEK FXを用いて適切なウェルに加えた。次いで、化合物及び膜を室温で60分間ブレインキュベートして、化合物の結合を平衡化させた。平衡化後、8nMの $[^3\text{H}]$ cGAMPリガンドをアッセイ緩衝液で希釈することによって調製し、次いで、この作業用原液の50µLをアッセイプレートの各ウェルに手作業で加えた。次いで、プレートを室温で60分間インキュベートし、次いで、各アッセイプレートの内容物を、20mM HEPES緩衝液を備えたTOMTEC MACH III Cell Harvester (Fisher Scientific、#BP299500) を用いて、96ウェル GF/Bフィルタープレート (PerkinElmer、#6005

10

20

30

40

50

250) で濾過した。次いで、該フィルタープレート、加圧されたオープンを用いて55℃で30分間乾燥させた後、各ウェルに、30μLのULTIMA GOLD Fシンチレーターを加えた。次いで、各反応ウェルについてのトリチウムレベルを、PerkinElmer TopCountプレートリーダーを用いて、測定した。

【1102】

対照に対して正規化した後、残存放射能の量を測定することによって、各化合物濃度に関する活性(%)を計算した。化合物濃度の対数に対する活性(%)のプロットに4パラメータ用量反応式を適合させて、EC₅₀値を計算した。

【1103】

最終的な反応条件は、以下のとおりであった：

【表25】

成分	体積(μL)	最終濃度
STING 膜	148	1.5ug/mL
³ H-cGAMP	50	2.0nM
低対照 (コールド cGAMP)	2	10uM
試験化合物 / DMSO	2	10uM

【1104】

試験した化合物の濃度は、20.000、637.00、2.200、0.740、0.247、0.082、0.027、0.009、0.003、及び、0.001μMであり、これらは、1.0%の残留DMSOを含んでいた。

【1105】

全長STING (HAQ) ウィルスの生成

STINGウィルスを、昆虫細胞バキュロウィルス系を用いて生成させた。ツマジロクサヨトウ (*Spodoptera frugiperda*) Sf21細胞 (Kempbio, Inc.) を、抗生物質を含まないSf-900II SFM培地 (Life Technologies #10902088) で希釈して、5e5細胞/mLとした。その細胞懸濁液を、処理した6ウェルプレートの各ウェルに加え(2mL/ウェル、合計1e6細胞)、該細胞を少なくとも30分間付着させた。その間に、500ngのHAQ STING [STING (1-379) R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1] DNA (Genewiz 委託合成) を1mLのSf-900II SFM培地 (これは、10μLのCellfectin (登録商標) II Reagent (Invitrogen #1036210) 及び100ngのウィルス骨格BestBac 2.0、v-cath/chia Deleted Linearized Baculovirus DNA (Expression Systems #91-002) を含む) と合することによって、1mLの共トランスフェクションミックスを構築した。そのトランスフェクション混合物を30分間インキュベートした。インキュベート後、6ウェルプレートの中の付着細胞から培地を穏やかに除去し、1mLのトランスフェクション混合物を加え(1mL/ウェル)、そのプレートを27℃の加湿インキュベーターの中に入れた。翌日、1mLのSf-900II SFM培地 (抗生物質非含有) を該6ウェルプレートの各ウェルに添加した。培地を添加した後、その細胞を、27℃で5~7日間、DNA (配列番号2) と一緒にインキュベートして、P0ウィルスストックを生成させた。P1ウィルスストックを生成させるために、0.5mLのP0ウィルス上清を、5μg/mLのゲンタマイシン (Invitrogen #15710072) を含むSf-900II SFM培地の中の50mLの感染していないSf21細胞 (感染前日に5×10⁵細胞/mLの密度で播種して、一晚倍増さ

せたもの)に加えた。次いで、感染した細胞を110rpmで振盪しながら(ATR Biotech Multitron Infors HT #AJ118)、27℃で3日間インキュベートした。第3日に、P1培養物を、ViCell XR(Beckman Coulter Life Sciences #383556)を用いてカウントして、感染が起きていることを確認した(細胞サイズが感染していない細胞より $\geq 3\mu\text{m}$ 大きく、生存率は約85~95%)。培養物を50mL容円錐管の中に回収し、4℃で、2000×gで10分間遠心分離した。P1ウィルス上清をきれいな50mL容遠心管の中に注ぎ入れ、残ったP1細胞ペレットを用いて、バキュロウィルス感染昆虫細胞(BIIC)を生成させた。10%熱不活化FBS、10%DMSO(Sigma #D2650)及び5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のゲンタマイシンを含有するSf-900II SFM培地を含む凍結保存培地を調製し、使用直前に0.22 μM フィルターを通して滅菌した。P1細胞ペレットを2e7細胞/mLの密度に再懸濁させ、クライオバイアル内に等分した(1mL/バイアル)。クライオバイアルをMR.FROSTYTM細胞凍結機内に-80℃で一晩置き、翌日、長期保存のために液体窒素に移した。P2ウィルスストックを生成させるために、0.5mLのP1ウィルス上清を、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のゲンタマイシンを含むSf-900II SFM培地の中の50mLの感染していないSf21細胞(感染前日に5×10⁵細胞/mLの密度で播種し、一晩増殖させたもの)に加えた。これらの細胞を110rpmで振盪しながら27℃で3日間インキュベートし、その後、4℃で、2000×gで10分間遠心分離に付して、P2ストックを回収した。P2ウィルス上清を注ぎ出して廃棄し、P2細胞ペレットを用いて、上記で記載したのと同じプロトコルに従って、P2 BIICを生成させた。該バキュロウィルス生成プロトコルは、2e9pfu/mL(2e7細胞/mL×100pfu/細胞)の力価を有するP1/P2 BIICを一貫して生成することが実証されている。

【1106】

全長STING(HAQ)の発現

STING膜を生成させるために、1.0×10⁶細胞/mLの密度で播種したSf21細胞に解凍させたBIICを加えることによって、P1/P2 BIICを一晩増幅させた。該培養物を感染させるに用いたBIICの体積は、2e9pfu/mLの推定BIIC力価を用いて、一晩の増幅で10のMOIを達成するように計算した。一晩培養した後、細胞をViCell XR上でカウントして、感染が起きていることを確認した(細胞サイズが感染していない細胞より $\geq 3\mu\text{m}$ 大きく、生存率は約80~90%)。MOI=2.0における、細胞培地(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のゲンタマイシンを含むESF921 SFM)の中に1.0×10⁶の密度で播種したイラクサギンウワバ(Trichoplusia ni)(T.ni; Expression Systems, cat #94-002F、www.expressionsystems.com)の大規模発現の感染に用いた一晩増幅からの感染Sf21細胞の体積は、(100pfu/感染Sf21細胞)に基づいて算出した。細胞を27℃で48時間発現させた後、4℃で3,400×gで10分間遠心分離することによって、細胞ペレットを回収した。回収前に、イラクサギンウワバ(T.ni)細胞をViCell XR上でカウントして、感染が起きていることを確認した(細胞サイズが感染していない細胞より $\geq 3\mu\text{m}$ 大きく、生存率は約80~90%)。

【1107】

全長STING(HAQ)膜作成

緩衝液原液試薬:

- (1) 1M HEPES pH7.5、Teknova、Cat#H1035;
- (2) 5M NaCl、Sigma Aldrich、Cat#S5150-1L;
- (3) KCl、Sigma Aldrich、Cat#319309-500ML;
- (4) 完全EDTAフリープロテアーゼ阻害薬錠剤、Roche Diagnostics、Cat#11873580001;
- (5) Benzonase、Universal Nuclease、Pierce、

Cat # 88702。

【1108】

溶解緩衝液 [25mM HEPES pH7.5、10mM MgCl₂、20mM KCl、(Benzonase 1:5000、完全プロテアーゼ阻害薬錠剤/50mL)] を、上記で調製した全長STING (HAQ) を発現する細胞のペレットに、細胞ペレット1g当たり5mLの溶解緩衝液/gで添加した。そのペレットを再懸濁させ、Wheaton Dounce Homogenizerを用いて20回ダウンス (dounce) させて、細胞膜を破壊した。次いで、ホモジナイズした溶解物を、5000PSIに近い圧力でEMULSIFLEX-C5マイクロフルイダイザーに通した。再懸濁させたペレットを、45Tiローター超高速遠心機の中で36,000rpm (100,000×g) で、4℃で45分間遠心分離した。上清を除去した。次いで、そのペレットを、50mLペレット/遠心管の体積の洗浄緩衝液 [(25mM HEPES pH7.5、1mM MgCl₂、20mM KCl、1M NaCl (完全プロテアーゼ阻害薬錠剤/50mL))] の中に再懸濁させた。次いで、そのペレット/洗浄緩衝液混合物を氷上でガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズし (20ストローク)、その後、4℃で、36,000rpmで45分間遠心分離した。上清を除去した。洗浄段階をもう1回繰り返した。得られた膜を、20mM HEPES pH7.5、500mM NaCl、10%グリセロール、EDTAフリープロテアーゼ阻害薬 (1錠/50mL) の中に再懸濁させた。そのタンパク質濃度を、Bradfordアッセイ (Bio-Rad Protein Assay、Cat # 500-0006) によって測定し、タンパク質濃縮をSDS-PAGEによって測定し、ウエスタンブロットによって確認した。再懸濁させた膜を-80℃で保存した。

【1109】

全長HAQ STING [STING (1-379) R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8] アミノ酸配列:
MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVT LWGLGEPP
EHTLRYLV LHLASLQLGLLLNGVCSLAEELHHIHSRYRGS
YWRTVRA CLGCP LRRGALLLLSIYFYSLPNAVGP PFTWM
LALLGLSQA LNI LLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLA
WSYYIGYLR LILPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYI
LLPLDCGV PDNLSMADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVY
SNSIYE LLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFS
REDRLEQA KLF CQTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADD
SSFSLSQEVL RHLRQEEKEEVT VGS LKTS AVPSTSTMSQE
PELLISGM EKPLPLRTDFSGGGLNDIFEAQKIEWHEGSLE
VLFQGP HHHHHHHH (配列番号1)。

【1110】

全長HAQ [STING (1-379) R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1] プラスミドDNA配列:

GGAACGGCTCCGCCCACTATTAAATGAAATTAAAAATTCCA
ATTTTAAAAAACGCAGCAAGAGAAACATTTGTATGAAAGA
ATGCGTAGAAGGAAAGAAAAATGTCGTCGACATGCTGAAC
AACAAAGATTAAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAAATATTGA
ACGATTTGAAAGAAACAATGTACCGCGCGGCGGTATGTA
CAGGAAGAGGTTTATACTAAACTGTTACATTGCAAACGTG
GTTTCGTGTGCCAAGTGTGAAAACCGATGTTTAAATCAAGG
CTCTGACGCATTTCTACAACCACTGCTCCAAGTGTGTGGG
TGAAGTCATGCATCTTTTAAATCAAATCCCAAGATGTGTAT
AAACCACCAAACTGCCAAAAAATGAAAACTGTCGACAAGC

TCTGTCCGTTTGGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTAT
TTGTAATTATTGAATAATAAACAATTATAAATGCTAAAT
TTGTTTTTTATTAAACGATACAAACCAAACGCAACAAGAAC
ATTTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAA
TCGCTGAGGTAATATTTAAAATCATTTTCAAATGATTACAC
AGTTAATTTGCGACAATAATAATTTTATTTTTCACATAAACT
AGACGCCCTTGTCGTCTTCTTCTTTCGTATTCTTCTCTTTT
TCATTTTTTCTCTTCATAAAAAATTAAACATAGTTATTATCGT
ATCCATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTTTGTT
GTCATAAATATATATGTCTTTTTTTAATGGGGTGTATAGTA
CCGCTGCGCATAGTTTTTCTGTAAATTTACAACAGTGCTAT
TTTTCTGGTAGTTCTTCGGAGTGTTGCTTTAATTATTAA
ATTTATATAATCAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTGTAC
AATATGTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAGTTCAA
TTACACCATTTTTTTTAGCAGCACCGGATTAACATAACTTTC
CAAAATGTTGTACGAACCGTTAAACAACAAACAGTTTACCT
CCCTTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTTTGTTGT
TAAAAATAACAGCCATTGTAAATGAGACGCACAACTAATA
TCACAAACTGGAAATGTCTATCAATATATAGTTGCTGATC
AGATCTGATCATGGAGATAATTAATAATGATAACCATCTCG
CAAATAAATAAGTATTTTACTGTTTTTCGTAAACAGTTTTGT
AATAAAAAAACCTATAAATATAGGATCCATGCCCCACTCC
AGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCCAGGGGTACGGGG
CCCAGAAGGCAGCCTTGGTTCTGCTGAGTGCCCTGCCCTGGT
GACCCTTTGGGGGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTC
CGGTACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCCTGCAGCTGGGAC
TGCTGTTAAACGGGGTCTGCAGCCTGGCTGAGGAGCTGCA
CCACATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTACTGGAGGACT
GTGCGGGCCTGCCCTGGGCTGCCCCCTCCGCCGTGGGGCCC
TGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTCCCAA
TGCGGTGCGGCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTGCCCTCCTG
GGCCTCTCGCAGGCACTGAACATCCTCCTGGGCCTCAAGG
GCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTTGTGAAAAAGG
GAATTTCAACGTGGCCCATGGGCTGGCATGGTTCATATTAC
ATCGGATATCTGCGGCTGATCCTGCCAGAGCTCCAGGCC
GGATTGGAACCTTACAATCAGCATTAACAACAACCTGCTACG
GGGTGCAGTGAGCCAGCGGCTGTATATTCTCCTCCCATTG
GACTGTGGGGTGCCCTGATAAACCCTGAGTATGGCTGACCCCA
ACATTCGCTTCTCTGGATAAACTGCCCCAGCAGACCGCTGA
CCGTGCTGGCATCAAGGATCGGGTTTACAGCAACAGCATC
TATGAGCTTCTGGAGAACGGGCGAGCGGGCGGGCACCTGTG
TCCTGGAGTACGCCACCCCTTGCCAGACTTTGTTTGGCCAT
GTCACAATACAGTCAAGCTGGCTTTAGCCGGGAGGATAGG
CTTGAGCAGGCCAAACTCTTCTGCCAGACACTTGAGGACA
TCCTGGCAGATGCCCTGAGTCTCAGAACAACCTGCCGCCCT
CATTGCCCTACCAGGAACCTGCAGATGACAGCAGCTTCTCG
CTGTCCCAGGAGGTTCTCCGGGCACCTGCGGCAGGAGGAAA
AGGAAGAGGTTACTGTGGGCAGCTTGAAGACCTCAGCGGT
GCCCAGTACCTCCACGATGTCCCAAGAGCCTGAGCTCCTC
ATCAGTGGAATGGAAAAGCCCCCTCCCTCTCCGCACGGATT

10

20

30

40

50

TCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCTTCGAAGCCCCAGAA
AATCGAATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGCTGTTCCAG
GGCCACACACCACCATCATCACCATCACCATTAATGAGCGG
CCGCACTCGAGCACCAACCACCACTAACCTAGGTA
GCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTATTAGTACATTT
ATTAAGCGCTAGATTCTGTGCGTTGTTGATTTACAGACAA
TTGTTGTACGTATTTTAATAATTCAATTAATTTATAATCT
TTAGGGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTTCAG
CGTCTTTATATCTGAATTTAAATATTAATCCTCAATAGA
TTTGTA AAAATAGGTTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGT
TTTTTCCGAACCGATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTTCGC
TCAACGCCACAAAACCTTGCCAAATCTTGTAGCAGCAATCT
AGCTTTGTGCGATATTCGTTTGTGTTTTGTTTTGTAATAAA
GGTTCGACGTCGTTCAAAAATATTATGCGCTTTTGTATTTTC
TTTCATCACTGTCGTTAGTGTAACAATTGACTCGACGTAAA
CACGTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTG
TTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCGTCGTCCCAACCCCT
CGTCGTTAGAAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGGCCATAGC
CACACGACGCCTATTAATTGTGTGCGGCTAACACGTCCGCG
ATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTTGGAAATTATTTCTGATT
GCGGGCGTTTTTTGGGCGGGTTTTCAATCTAACTGTGCCCGA
TTTTTAATTCAGACAACACGTTAGAAAGCGATGGTGCAAGGC
GGTGGTAACATTTTCAGACGGGCAAATCTACTAATGGCGGGCG
GTGGTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGC
AGGCGGGGCTGGCGGCGGAGGCGGAGGCGGAGGTGGTGGC
GGTGATGCAGACGGCGGTTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAG
GCAACACAGTCGGCACCTCAACTATTGTACTGGTTTTCGGG
CGCCGTTTTTTGGTTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGCGATTT
TTTTTCGTTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTCTGT
CTAAAGGTGTCAGCGGGTTGAGGTTCCGTCGGCATTTGGTGG
AGCGGGCGGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGT
GGAGGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAAGGTGGTGGCG
GCGGTGCCCGCCGGTATAAATTTGTTCTGGTTTTAGTTTTGTTC
GCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGC
ACAACGGAAGGTCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGGTG
GTGGCAATTCAATATTATAAATTGGAATACAAATCGTAAAA
ATCTGCTATAAGCATTGTAATTTTCGCTATCGTTTTACCGTG
CCGATATTTAACAACCGCTCAATGTAAGCAATTGTATTGT
AAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGA
TAACAAGCCTTTTTCATTTTTTACTACAGCATTGTAGTGGCG
AGACACTTCGCTGTCTGTCGAGGTTTTAAACGCTTCCCTCGCT
CACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTGTTCTGGCTGCGGGCGAGCG
GTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATAACGGTTATCCACAG
AATCAGGGGATAACGCAGGAAGAACAATGTGAGCAAAAGG
CCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTA AAAAAGGCCGCGTTGCTG
GCGTTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACA
AAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGG
ACTATAAAGATAACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTC
GTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCCTGCCGCTTACCGGATACC
TGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTTCTCA

10

20

30

40

50

TAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTTCGGTGTAGGTTCGTT
CGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGC
CCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTC
CAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGGCAGCAGCC
ACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGGTG
CTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACAC
TAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCA
GTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCA
AACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTTGTGTTGCAA
GCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGAT
CCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACG
AAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGAGATTATCAAA
AAGGATCTTACCTAGATCCTTTTTAAATTAAAAAATGAAGT
TTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTTGGTCTG
ACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGC
GATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCC
GTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTG
GCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCG
GCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCCAGCCAGCCGGAAGGG
CCGAGCGCAGAAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCGCTCCAT
CCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGT
TCGCCAGTTAATAGTTTTCGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTA
CAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCTGTTTGGTATGGCTTC
ATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGA
TCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTC
CTCCGATCGTTGTGAGAAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGTTATC
ACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTC
ATGCCATCCGTAAGATGCTTTTTCTGTGACTGGTGAGTACT
CAACCAAGTCAATTCTGAGAATAGTGATGCGGCGACCCGAG
TTGCTCTTGCCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCA
CATAGCAGAACTTTAAAGAGTGCTCATCATTTGGAAAAACGTT
CTTCGGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAG
ATCCAGTTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCT
TCAGCATCTTTTACTTTTCAACCAGCGTTTCTGGGGTGAGCAA
AAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGGAATAAGGGC
GACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAA
TATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCG
GATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGG
GGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAAGTGCCACCTGACGCG
CCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGGCGGGTGTGGTGGTTA
CGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGGCAGCGCCCTAGCGCC
CGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCTCTTCGCCACGTTT
GCCGGCTTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTT
TAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAA
AAAACCTTGATTAGGGTGATGGTTTACGTAGTGGGCCATCG
CCCTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCA
CGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAAC
ACTCAACCCTATCTCGGTCTATTTCTTTTGATTTATAAGGG
ATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGA
TTTAACAATAAATTTAACGCGAATTTTAACAATAAATTAAC

10

20

30

40

50

G T T T A C A A T T T C C C A T T C G C C A T T C A G G C T G C G C A A C T G T
T G G G A A G G G C G A T C G G T G C G G G C C T C T T C G C T A T T A C G C C
A（配列番号２）。

【１１１１】

本開示の特定の化合物について、上記で記載したHAQ STINGインビトロ結合アッセイにおいて評価した。下記表は、これらの化合物に関する生物学的データをEC₅₀値として表にしたものである。

【表２６】

表２４： HAQ STINGに関する³H-cGAMP 濾過結合アッセイ

実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)
1	6	64	2	128	1082
2	7	65	1	129	3496
3	114	66	4	130	3
4	6	67	40	131	25
5	84	68	50	132	3
6	53	69	1	133	15
7	17	70	1	134	22
8	12	71	3	135	1
9	116	72	1	136	314
10	123	73	1	137	40
11	1762	74	4	138	2
12	2	75	139	139	3
13	158	76	22	140	2146
14	3	77/78 (混合物)	44	141	24
15	107	79	5	142	1
16	22	80	1305	143	75
17	52	81	2	144	15
18	2	82	1	145	143
19	2	83	2	146	2,000nMで 55%阻害
20	7	84	50	147	18
21	1	85	360	148	395
22	1	86	1	149	4
23	1	87	167	150	213
24	17760	88	3	151	77
25	6	89	2	152	2,000nMで 35%阻害
26	9	90	58	153	3
27	89	91	7	154	694
28	46	92	3	155	3
29	8	93	1	156	1
30	1001	94	6	157	1
31	3319	95	237	158	2
32	4	96	18	159	3
33	1	97	20	160	1
34	3	98	1	161	1

10

20

30

40

50

実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)
35	2	99	1	162	1
36	4	100	277	163	1
37	1	101	1	164	1
38	695	102	15	165	2
39	1	103	22	166	8
40	86	104	467	167	4
41	16	105	39	168	13
42	6	106	10	169	1
43	49	107	1	170	1
44	14	108	35	171	9
45	4328	109	10	172	454
46	133	110	18580	173	1
47	14	111	861	174	1
48	12790	112	15540	175	4016
49	20,000nM で 44%阻害	113	2	176	1
50	1	114	21	177	68
51	3	115	20	178	4
52	2	116	623	179	1
53	146	117	340	180	1
54	804	118	60	181	5
55	14	119	1796	182	1
56	1068	120	38	183	1
57	92	121	1551	184	353
58	1	122	1	185	1
59	1	123	1	186	133
60	19	124	263	187	4
61	33	125	1	188	1
62	2	126	2	189	1
63	1	127	16	190	1

【1112】

³H-cGAMP 濾過結合アッセイ (WT STING)

化合物が STING に結合する能力は、放射性フィルター結合アッセイを用いて、ヒト STING 受容体膜に対してトリチウム化 cGAMP リガンドと競合する能力によって定量する。該結合アッセイは、全長 WT STING を過剰発現するイラクサギンウワバ (*Trichoplusia ni*) 細胞膜 (T. ni; Expression Systems, cat # 94-002F、www.expressionsystems.com) から得られる STING 受容体、及び、トリチウム化 cGAMP リガンドを使用する。

【1113】

基本的な WT STING 濾過アッセイのプロトコルは、以下のとおりである。

【1114】

アッセイ緩衝液で希釈することによって、16 nM の [³H] cGAMP リガンドを調製し、この作業用原液の 50 µL を、アッセイプレートの各ウェルに手動で加えた。リガンドを添加した後、2 µL の力価測定した試験化合物、DMSO 対照 (Sigma # 2

76855)又はコールドcGAMP対照のいずれかを、BIOMEK FXを用いて適切なウェルに加えた。連続的に力価測定した化合物を、1:3 10点用量応答フォーマットを用いて、96ウェルプレート(Greiner、#651201)内でHamilton STARplus COREで調製した。化合物を添加した後、濃厚な膜をアッセイ緩衝液(1×PBS; Invitrogen #SH30028.02)で希釈し、手動組織ホモジナイザー(Wheaton、#357546)を用いて7回ダウニング(douncing)することによって、2.2 µg/mLの作業濃度のSTING膜(配列番号3)を調製した。次いで、調製した148 µLの膜を、手作業で、96ウェルディープウェルポリプロピレンプレート(Fisher Scientific、#12-566-121)の各ウェルに添加した。次いで、化合物、リガンド及び膜を室温で60分間インキュベートした後、各アッセイプレートの内容物を、20mM HEPES緩衝液を備えたTOMTEC MACH III Cell Harvester(Fisher Scientific、#BP299500)を用いて、96ウェル GF/Bフィルタープレート(PerkinElmer、#6005250)で濾過した。次いで、該フィルタープレートを、加圧されたVWRオープンを用いて55℃で30分間乾燥させた後、各ウェルに、30 µLのULTIMA GOLD Fシンチレーターを加えた。次いで、各反応ウェルについてのトリチウムレベルを、PerkinElmer TopCountプレートリーダーを用いて測定した。

【1115】

対照に対して正規化した後、残存放射能の量を測定することによって、各化合物濃度に関する活性(%)を計算した。化合物濃度の対数に対する活性(%)のプロットに4パラメータ用量反応式を適合させて、EC₅₀値を計算した。

【1116】

最終的な反応条件は、以下のとおりであった：

【表27】

成分	体積(µL)	最終濃度
STING 膜	148	1.5ug/mL
³ H-cGAMP	50	4.0nM
低対照 (コールド cGAMP)	2	10uM
試験化合物 / DMSO	2	10uM

【1117】

試験した化合物の濃度は、20.000、637.00、2.200、0.740、0.247、0.082、0.027、0.009、0.003、及び、0.001 µMであり、これらは、1.0%の残留DMSOを含んでいた。

【1118】

全長STING(WT) ウィルスの生成

STINGウィルスを、昆虫細胞バキュロウィルス系を用いて生成させた。ツマジロクサヨトウ(Spodoptera frugiperda) Sf21細胞(Kempbio, Inc.)を、抗生物質を含まないSf-900II SFM培地(Life Technologies #10902088)で希釈して、5e5細胞/mLとした。その細胞懸濁液を、処理した6ウェルプレートの各ウェルに加え(2mL/ウェル、合計1e6細胞)、該細胞を少なくとも30分間付着させた。その間に、500 ngのWT STING [STING (1-379) H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1] (Genewiz 委託合成)を1mLのSf-900II S

FM培地（これは、10 μ LのCellfectin（登録商標）II Reagent（Invitrogen #10362100）及び100 ngのウイルス骨格Best Bac 2.0、v-cath/chia Deleted Linearized Baculovirus DNA（Expression Systems #91-002）を含む）と合することによって、1 mLの共トランスフェクションミックスを構築した。そのトランスフェクション混合物を30分間インキュベートした。インキュベート後、6ウェルプレートの中の付着細胞から培地を穏やかに除去し、1 mLのトランスフェクション混合物を加え（1 mL／ウェル）、そのプレートを27℃の加湿インキュベーターの中に入れた。翌日、1 mLのSf-900II SFM培地（抗生物質非含有）を該6ウェルプレートの各ウェルに添加した。培地を添加した後、その細胞を、27℃で5～7日間、DNA〔（配列番号4）及び線形化ウイルス骨格Best Bac 2.0〕と一緒にインキュベートして、P0ウィルスストックを生成させた。P1ウィルスストックを生成させるために、0.5 mLのP0ウィルス上清を、5 μ g/mLのゲンタマイシン（Invitrogen #15710072）を含むSf-900II SFM培地の中の50 mLの感染していないSf21細胞（感染前日に5 $\times$ 10⁵細胞/mLの密度で播種して、一晚倍増させたもの）に加えた。次いで、感染した細胞を110 rpmで振盪しながら（ATR Biotech Multitron Infors HT #AJ118）、27℃で3日間インキュベートした。第3日に、P1培養物を、ViCell XR（Beckman Coulter Life Sciences #383556）を用いてカウントして、感染が起きていることを確認した（細胞サイズが感染していない細胞より $\geq$ 3 μ m大きく、生存率は約85～95%）。培養物を50 mL容円錐管の中に回収し、4℃で、2000 $\times$ gで10分間遠心分離した。P1ウィルス上清をきれいな50 mL容遠心管の中に注ぎ入れ、残ったP1細胞ペレットを用いて、バキュロウイルス感染昆虫細胞（BIIIC）を生成させた。10%熱不活化FBS、10%DMSO（Sigma #D2650）及び5 μ g/mLのゲンタマイシンを含有するSf-900II SFM培地を含む凍結保存培地を調製し、使用直前に0.22 μ Mフィルターを通して滅菌した。P1細胞ペレットを2 $\times$ 10⁷細胞/mLの密度に再懸濁させ、クライオバイアル内に等分した（1 mL／バイアル）。クライオバイアルをMR. FROSTYTM細胞凍結機内に-80℃で一晩置き、翌日、長期保存のために液体窒素に移した。P2ウィルスストックを生成させるために、0.5 mLのP1ウィルス上清を、5 μ g/mLのゲンタマイシンを含むSf-900II SFM培地の中の50 mLの感染していないSf21細胞（感染前日に5 $\times$ 10⁵細胞/mLの密度で播種し、一晚倍増させたもの）に加えた。これらの細胞を110 rpmで振盪しながら27℃で3日間インキュベートし、その後、4℃で、2000 $\times$ gで10分間遠心分離に付して、P2ストックを回収した。P2ウィルス上清を注ぎ出して廃棄し、P2細胞ペレットを用いて、上記で記載したのと同じプロトコルに従って、P2 BIIICを生成させた。該バキュロウイルス生成プロトコルは、2 $\times$ 10⁹ pfu/mL（2 $\times$ 10⁷細胞/mL $\times$ 100 pfu／細胞）の力価を有するP1／P2 BIIICを一貫して生成することが実証されている。

【1119】

全長STING（WT）の発現

STING膜を生成させるために、1.0 $\times$ 10⁶細胞/mLの密度で播種したSf21細胞に解凍させたBIIICを加えることによって、P1／P2 BIIICを一晩増幅させた。該培養物を感染させるに用いたBIIICの体積は、2 $\times$ 10⁹ pfu/mLの推定BIIIC力価を用いて、一晚の増幅で10のMOIを達成するように計算した。一晚培養した後、細胞をViCell XR上でカウントして、感染が起きていることを確認した（細胞サイズが感染していない細胞より $\geq$ 3 μ m大きく、生存率は約80～90%）。MOI = 2.0における、細胞培地（5 μ g/mLのゲンタマイシンを含むESF921 SFM）の中に1.0 $\times$ 10⁶の密度で播種したイラクサギンウワバ（Trichoplusia ni）（T.ni; Expression Systems, cat #94-002 F、www.expressionsystems.com）の大規模発現の感染に用

10

20

30

40

50

いた一晚増幅からの感染Sf21細胞の体積は、(100pfu/感染Sf21細胞)に基づいて算出した。細胞を27℃で48時間発現させた後、4℃で、3,400×gで10分間遠心分離することによって、細胞ペレットを回収した。回収前に、イラクサギンウバ(T.ni)細胞をViCell XR上でカウントして、感染が起きていることを確認した(細胞サイズが感染していない細胞より $\geq 3 \mu\text{m}$ 大きく、生存率は約80~90%)。

【1120】

全長STING (WT) 膜作成

緩衝液原液試薬：

- (1) 1M HEPES pH7.5、Teknova、Cat#H1035；
- (2) 5M NaCl、Sigma Aldrich、Cat#S5150-1L；
- (3) KCl、Sigma Aldrich、Cat#319309-500ML；
- (4) 完全EDTAフリープロテアーゼ阻害薬錠剤、Roche Diagnostics、Cat#11873580001；
- (5) Benzonase、Universal Nuclease、Pierce、Cat#88702。

【1121】

溶解緩衝液 [25mM HEPES pH7.5、10mM MgCl₂、20mM KCl、(Benzonase 1:5000、完全プロテアーゼ阻害薬錠剤/50mL)] を、上記で調製した全長STING (WT) を発現する細胞のペレットに、細胞ペレット1g当たり5mLの溶解緩衝液/gで添加した。そのペレットを再懸濁させ、Wheaton Dounce Homogenizerを用いて20回ダウンス(dounce)させて、細胞膜を破壊した。次いで、ホモジナイズした溶解物を、5000PSIに近い圧力でEMULSIFLEX-C5マイクロフルイダイザーに通した。再懸濁させたペレットを、45Tiローター超高速遠心機の中で36,000rpm(100,000×g)で、4℃で、45分間遠心分離した。上清を除去した。次いで、そのペレットを、50mLペレット/遠心管の体積の洗浄緩衝液 [(25mM HEPES pH7.5、1mM MgCl₂、20mM KCl、1M NaCl (完全プロテアーゼ阻害薬錠剤/50mL))] の中に再懸濁させた。次いで、そのペレット/洗浄緩衝液混合物を氷上でガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズし(20ストローク)、その後、4℃で、36,000rpmで45分間遠心分離した。上清を除去した。洗浄段階をもう1回繰り返した。得られた膜を、20mM HEPES pH7.5、500mM NaCl、10%グリセロール、EDTAフリープロテアーゼ阻害薬(1錠/50mL)の中に再懸濁させた。そのタンパク質濃度を、Bradfordアッセイ(Bio-Rad Protein Assay、Cat#500-0006)によって測定し、タンパク質濃縮をSDS-PAGEによって測定し、ウエスタンブロットによって確認した。再懸濁させた膜を-80℃で保存した。

【1122】

全長STING WT [STING (1-379) H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8] アミノ酸配列：

MPHSSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTTLWGLGEPPEHTLRYLVHLASLQLGLLLNGVCSLAEELRHIHSRYRGSYWR TVRACLGCP LRRGALLLSIYFYSLPNAVGP PFTWMLALLGLSQA LNI LLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLR LILPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYLILLPLDCGVPDNL SMADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEVTVGSLKTS AVPSTSTMSQPELLISGMEKPLPLRTDFSGGGLNDIFEAQKIEWHEGSLE

V L F Q G P H H H H H H H H (配列番号3)。

【1123】

全長WT STING [STING (1-379) H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1] プラスミド配列：

GGAACGGCTCCGCCCACTATTAAATGAAATTAAAAATTCCA
ATTTTAAAAAACGCAGCAAGAGAAACATTTGTATGAAAGA
ATGCGTAGAAGGAAAGAAAAAATGTCGTCGACATGCTGAAC
AACAAAGATTAAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTGA
ACGATTTGAAAGAAAAACAATGTACCGCGCGGCGGTATGTA
CAGGAAGAGGTTTATACTAAACTGTTACATTGCAAACGTG
GTTTCGTGTGCCAAGTGTGAAAACCGATGTTTAAATCAAGG
CTCTGACGCATTTCTACAACCAACGACTCCAAGTGTGTGGG
TGAAGTCATGCATCTTTTAAATCAAATCCCAAGATGTGTAT
AAACCACCAAACCTGCCAAAAAATGAAAACCTGTCGACAAGC
TCTGTCCGTTTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTAT
TTGTAATTATTGAATAATAAAACAATTATAAATGTCAAAT
TTGTTTTTTTATTAAACGATACAAACCAAACGCAACAAGAAC
ATTTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAA
TCGCTGAGGTAATATTTAAATCATTTTCAAATGATTACAC
AGTTAATTTGCGACAATAATAATTTTATTTTTCACATAAACT
AGACGCCCTTGTCGTCTTCTTCTTCGTATTCCTTCTCTTTT
TCATTTTTTCTCTTCATAAAAAATTAACATAGTTATTATCGT
ATCCATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTTTGTT
GTCATAAATATATATGTCTTTTTTTAATGGGGTGTATAGTA
CCGCTGCGCATAGTTTTTCTGTAAATTTACAACAGTGCTAT
TTTTCTGGTAGTTCTTCGGAGTGTGTTGCTTTAATTATTAA
ATTTATATAATCAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTTGTAC
AATATGTTTGCCGGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAGTTCAA
TTACACCATTTTTTTAGCAGCACCGGATTAAACATAACTTTC
CAAAATGTTGTACGAACCGTTAAACAAAAACAGTTTCACCT
CCCTTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCAGTTGTTTGTGT
TAAAAATAACAGCCATTGTAATGAGACGCACAAACTAATA
TCACAAACTGGAAATGTCTATCAATATATAGTTGCTGATC
AGATCTGATCATGGAGATAATTAAAAATGATAACCATCTCG
CAAATAAATAAGTATTTTACTGTTTTTCGTAAACAGTTTTGT
AATAAAAAAACCTATAAATATAGGATCCATGCCCCACTCC
AGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCCAGGGGTACAGGGG
CCCAGAAGGCAGCCTTGGTTCTGCTGAGTGCCCTGCCCTGGT
GACCCTTTGGGGGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACACTCTC
CGGTACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCCTGCAGCTGGGAC
TGCTGTTAAACGGGGTCTGCAAGCCTGGCTGAGGAGCTGCG
CCACATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTACTGGAGGACT
GTGCGGGCCTGCCCTGGGCTGCCCCCTCCGCCCGTGGGGCCC
TGTTGCTGCTGTCCATCTATTTCTACTACTCCCTCCCAA
TGCGGTGCGGCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTGCCCTCCTG
GGCCTCTCGCAGGCACTGAACATCCTCCTGGGCCTCAAGG
GCCTGGCCCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGTGAAAAAGG
GAATTTCAACGTGGCCCATGGGCTGGCATGGTCAATTTAC
ATCGGATATCTGCGGCTGATCCTGCCAGAGCTCCAGGCC
GGATTCGAACCTTACAATCAGCATTACAACAACCTGCTACG

10

20

30

40

50

GGGTGCAGTGAGCCAGCGGGCTGTATATTCTCCTCCCATTTG
GACTGTGGGGTGCCTGATAACCTGAGTATGGCTGACCCCA
ACATTCGCTTCTCTGGATAAACTGCCCCAGCAGACCGGTGA
CCGTGCTGGCATCAAGGATCGGGGTTTACAGCAACAGCATC
TATGAGCTTCTCTGGAGAACGGGGCAGCGGGCGGGGCACCTGTG
TCCTGGAGTACGCCACCCCTTGCAGACTTTGTTTGGCCAT
GTCACAATACAGTCAAGCTGGCTTTAGCCGGGAGGATAGG
CTTGAGCAGGCCAAACTCTTCTGCCGGACACTTGAGGACA
TCCTGGCAGATGCCCTGAGTCTCAGAACAACTGCCGCTCT
CATTGCCCTACCAGGAACCTGCAGATGACAGCAGCTTCTCG
CTGTCCCAGGAGGTTCTCCGGGCACCTGCGGCAGGAGGAAA
AGGAAGAGGTTACTGTGGGCAGCTTGAAGACCTCAGCGGT
GCCCAGTACCTCCACGATGTCCCAAGAGCCTGAGCTCCTC
ATCAGTGGAAATGGAAAAGCCCCCTCCCTCTCCGCACGGATT
TCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCTTCGAAGCCCAGAA
AATCGAATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGTGCTGTTCCAG
GGCCACACACCACCATCATCACCATCACCATTAATGAGCGG
CCGCACCTCGAGCACCAACCACCACTAACCTAGGTA
GCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTATTAGTACATTT
ATTAAGCGCTAGATTCTGTGCGTTGTTGATTTACAGACAA
TTGTTGTACGTATTTTAATAATTCAATTAATTTATAATCT
TTAGGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTTCAG
CGTCTTTATATCTGAATTTAAATATTAATCCTCAATAGA
TTTGTAATAATAGGTTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGT
TTTTTCCGAACCGATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTTCGC
TCAACGCCACAAAACCTTGCCAAATCTTGTAGCAGCAATCT
AGCTTTGTGCGATATTCGTTTTGTGTTTTGTGTTTGTAAATAA
GGTTCGACGTCGTTCAAAAATATTATGCGCTTTTGTATTTTC
TTTCATCACTGTCGTTAGTGTAACAATTGACTCGACGTAAA
CACGTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTG
TTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCTGTCGTCCCAACCT
CGTCTGTTAGAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGGCCATAGC
CACACGACGCCTATTAATTGTGTCTGGCTAACACGTCCGCG
ATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTTGGAATTAATTTCTGATT
GCGGGCGTTTTTTGGGCGGGGTTTCAATCTAACTGTGCCCGA
TTTTTAATTCAGACAACACGTTAGAAAGCGATGGTGAGGC
GGTGGTAACATTTTCAGACGGGCAAATCTACTAATGGCGGCG
GTGGTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGC
AGGCGGGGCTGGCGGCGGAGGCGGAGGCGGAGGTGGTGGC
GGTGATGCAGACGGCGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAG
GCAACACAGTCGGCACCTCAACTATTGTACTGGTTTTCGGG
CGCCGTTTTTTGGTTTTGACCGGTCTGAGACGAGTGCGATTT
TTTTTCGTTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTCTGT
CTAAAGGTGTCAGCGGGTTGAGGTTCCGTCTGGCATTTGGTGG
AGCGGGCGGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGT
GGAGGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAAGGTGGTGGCG
GCGGTGCCCGCGGTATAATTTGTTCTGGTTTAGTTTGTTC
GCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGC
ACAACGGAAGGTCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTG
GTGGCAATTCAATATTATAATTGGAATACAAATCGTAAAA

10

20

30

40

50

ATCTGCTATAAGCATTGTAAATTTTCGCTATCGTTTACCGTG
CCGATATTTAACAACCGCTCAATGTAAGCAATTGTATTGT
AAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGA
TAACAAGCCTTTTTCATTTTACTACAGCATTGTAGTGGCG
AGACACTTTCGCTGTCGTGAGGTTTAAACGCTTTCCTCGCT
CACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCG
GTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAG
AATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGG
CCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTG
GCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCCTGACGAGCATCACA
AAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGG
ACTATAAAGATAACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTC
GTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCCTGCCGCTTACCGGATACC
TGTCCGCTTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCA
TAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCTGTT
CGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGC
CCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTC
CAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCC
ACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGGTG
CTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACAC
TAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCA
GTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCA
AACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAA
GCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGAT
CCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACG
AAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTTCATGAGATTATCAA
AAGGATCTTACCTAGATCCTTTTTAAATTAAAAATGAAGT
TTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAACTTTGGTCTG
ACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGC
GATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCC
GTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTG
GCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCG
GCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCCAGCCAGCCGGAAGGG
CCGAGCGCAGAAAGTGGTCCCTGCAACTTTATCCGCTCCAT
CCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGT
TCGCCAGTTAATAGTTTGGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTA
CAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTC
ATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGA
TCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTC
CTCCGATCGTTGTCAGAAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGTTATC
ACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTC
ATGCCATCCGTAAGATGCTTTTTCTGTGACTGGTGAGTACT
CAACCAAGTCAATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAG
TTGCTCTTGCCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCA
CATAGCAGAACTTTAAAAAGTGCTCATCATTTGGAAAACGTT
CTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAG
ATCCAGTTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCT
TCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTTCTGGGTGAGCAA
AAACAGGAAGGCCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGC
GACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTCAA

10

20

30

40

50

T A T T A T T G A A G C A T T T A T C A G G G T T A T T G T C T C A T G A G C G
G A T A C A T A T T T G A A T G T A T T T A G A A A A T A A A C A A A T A G G
G G T T C C G C G C A C A T T T C C C C G A A A A G T G C C A C C T G A C G C G
C C C T G T A G C G G C G C A T T A A G C G C G G C G G G T G T G G T G G T T A
C G C G C A G C G T G A C C G C T A C A C T T G C C A G C G C C C T A G C G C C
C G C T C C T T T C G C T T T C T T C C C T T C C T T T C T C G C C A C G T T C
G C C G G C T T T C C C C G T C A A G C T C T A A A T C G G G G G C T C C C T T
T A G G G T T C C G A T T T A G T G C T T T A C G G C A C C T C G A C C C C A A
A A A A C T T G A T T A G G G T G A T G G T T C A C G T A G T G G G C C A T C G
C C C T G A T A G A C G G T T T T T C G C C C T T T G A C G T T G G A G T C C A
C G T T C T T T A A T A G T G G A C T C T T G T T C C A A A C T G G A A C A A C
A C T C A A C C C T A T C T C G G T C T A T T C T T T T G A T T T A T A A G G G
A T T T T G C C G A T T T C G G C C T A T T G G T T A A A A A A T G A G C T G A
T T T A A C A A A A A T T T A A C G C G A A T T T T A A C A A A A T A T T A A C
G T T T A C A A T T T C C C A T T C G C C A T T C A G G C T G C G C A A C T G T
T G G G A A G G G C G A T C G G T G C G G G C C T C T T C G C T A T T A C G C C
A（配列番号4）。

【1124】

本開示の特定の化合物について、上記で記載したWT STINGインビトロ結合アッセイにおいて評価した。下記表は、これらの化合物に関する生物学的データをEC₅₀値として表にしたものである。

10

20

30

40

50

【表 28】

表 25 : WT STING に関する ^3H -cGAMP 濾過結合アッセイ

実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)
1	117	64	4	128	6314
2	14	65	1	129	17080
3	273	66	20	130	25
4	33	67	45	131	242
5	381	68	443	132	10
6	206	69	2	133	147
7	71	70	1	134	233
8	76	71	2	135	5
9	322	72	2	136	10310
10	421	73	4	137	319
11	4560	74	6	138	2
12	3	75	691	139	12
13	625	76	56	140	7,000nM で 28%阻害
14	21	77/78 (混合物)	224	141	219
15	615	79	12	142	1
16	51	80	12650	143	1452
17	299	81	23	144	93
18	8	82	2	145	2,000nM で 47%阻害
19	9	83	9	146	2,000nM で 18%阻害
20	24	84	1058	147	207
21	5	85	9008	148	411
22	1	86	9	149	46
23	2	87	1921	150	1035
24	20,000nM で 39%阻害	88	109	151	1039
25	23	89	94	152	2,000nM で 3%阻害
26	19	90	978	153	10
27	362	91	30	154	2,000nM で 30%阻害
28	112	92	7	155	5
29	44	93	3	156	1
30	7520	94	131	157	1
31	9482	95	813	158	32

10

20

30

40

50

実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)	実施例	EC ₅₀ (nM)
32	9	96	628	159	3
33	4	97	69	160	6
34	4	98	1	161	4
35	4	99	3	162	4
36	10	100	2240	163	1
37	2	101	2	164	1
38	1039	102	213	165	3
39	2	103	371	166	117
40	1365	104	8900	167	19
41	50	105	311	168	199
42	12	106	251	169	18
43	151	107	2	170	3
44	64	108	244	171	59
45	14760	109	39	172	15060
46	394	110	20,000nM で 15%阻害	173	3
47	81	111	20,000nM で 50%阻害	174	1
48	20,000nM で 43%阻害	112	20,000nM で 11%阻害	175	20,000nM で 46%阻害
49	20,000nM で 34%阻害	113	23	176	2
50	1	114	264	177	720
51	8	115	295	178	31
52	4	116	4241	179	1
53	713	117	2640	180	1
54	3084	118	4996	181	177
55	48	119	20,000nM で 32%阻害	182	2
56	3127	120	698	183	3
57	398	121	20,000nM で 43%阻害	184	2,000nM で 29%阻害
58	1	122	1	185	1
59	2	123	2	186	756
60	67	124	3060	187	46
61	327	125	5	188	1
62	2	126	19	189	2
63	4	127	270	190	2

【1125】

THP1細胞培養（5時間）におけるIFN-β分泌

化合物がTHP1細胞からのインターフェロン-βの分泌を刺激する能力は、ヒトIFN-β AlphaLISAキット（Perkin Elmer、Cat. No. AL265F）を用いて測定した。基本的なプロトコルは、以下とおりである。

【1126】

Labcyte Echo 550アコースティックディスペンサーを用いて、DMSOに溶解させた化合物120nLを、空の滅菌384ウェルマイクロプレート（Corning、Cat. No. 3712）のウェルに移した。Recovery Medium（

Life Technologies、Cat. No. 12648-010)の中で予め凍結させたTHP1細胞(American Type Culture Collection、Cat. No. TIB202)を解凍し、直ちに、37℃アッセイ培地(RPMI 1640+L-グルタミン&フェノールレッド、Life Technologies、Cat. No. 11875-085; 0.5%熱不活化ウシ胎仔血清、Sigma Aldrich、Cat. No. F4135; 1mM ビルビン酸ナトリウム、Life Technologies、Cat. No. 11360-070; 1×非必須アミノ酸; Life Technologies、Cat. No. 11140-050)で10倍希釈した。細胞生存度及びカウントを、Beckman Coulter V-Cell XR細胞カウンターを用いて確認した。細胞懸濁液を、室温で、200×gで5分間遠心分離した。細胞を37℃アッセイ培地の中に再懸濁させて、 $0.8 \times 10^6 / \text{mL}$ の密度とした。次いで、液体の移動を、Matrix電子的マルチチャネルピペット又はAgilent Bravo Automated Liquid Handling Platformのいずれかを用いて行った。

【1127】

該アッセイは、先に調製した細胞懸濁液の40μLを、化合物を含有しているプレートのウェルに分配することにより開始させた。加湿された雰囲気の中、37℃、5%CO₂で5時間のインキュベートした後、細胞及び化合物のプレートを、室温で、200×gで5分間遠心分離した。各ウェルから、5μLの上清を白色384ウェルプレート(Perkin Elmer、Cat. No. 6005620)の対応するウェルに移した。これらの上清含有ウェルに、10μLの5×Anti-Analyte Acceptorビーズ(50μg/mLのAlphaLISA HiBlock Buffer)を加え、オービタルプレートシェーカー上で振盪しながら、室温で30分間インキュベートした。各ウェルに、10μLの5×Biotinylated Antibody Anti-Analyte(AlphaLISA HiBlock Bufferの中5nM)を加え、室温で60分間又は4℃で一晩、オービタルプレートシェーカー上でインキュベートした。各ウェルに、25μLの2×SA-Donorビーズ(AlphaLISA HiBlock Bufferの中80μg/mL)を加え、オービタルプレートシェーカー上で振盪しながら、暗所で、室温で30~45分間インキュベートした。次いで、そのプレートを、Perkin Elmer Envision($\lambda_{\text{ex}}=680\text{nm}$ 、 $\lambda_{\text{em}}=570\text{nm}$)で読み取った。各化合物濃度におけるAlphaLISAシグナルの効果(%)を、30μM cGAMP陽性対照及び0.3%DMSO陰性対照に基づいて計算した。化合物濃度の対数に対する効果(%)のプロットに4パラメータ濃度反応式を適合させて、EC₅₀値を計算した。試験化合物は、濃度30000、10000、3333、1111、370.4、123.4、41.2、13.7、4.6及び1.5nM(0.3%の残留DMSO含有)で試験した。対照化合物、cGAMPは、濃度100000、33333、11111、3704、1235、412、137、46及び15nM(0.3%の残留DMSO含有)で試験した。

【1128】

本開示の化合物を、上記で記載したTHP1細胞培養におけるIFN-β分泌について評価した。下記表は、これらの化合物に関する生物学的データを、30μM濃度における2'3'-cGAMPと比較した活性化(%)として表にしたものである。

10

20

30

40

50

【表 29】

表 26 : THP1 細胞培養 (5 時間) における IFN- β 分泌

実施例	2'3'-cGAMP と比較した 30 μ M での 効果 (%)	実施例	2'3'-cGAMP と比較した 30 μ M での 効果 (%)	実施例	2'3'-cGAMP と比較した 30 μ M での 効果 (%)
1	26	64	58	128	83
2	192	65	105	129	50
3	151	66	103	130	61
4	93	67	92	131	38 (@ 3uM)
5	96	68	24	132	131
6	106	69	46	133	80
7	97	70	47	134	89
8	99	71	15	135	100
9	48	72	77	136	37
10	134	73	67	137	155
11	7	74	16	138	89
12	74	75	63	139	57
13	67	76	44	140	31 (@ 3uM)
14	77	77/78 混合物	43	141	143
15	114	79	49	142	81
16	70	80	12	143	26 (@ 3uM)
17	38	81	120	144	8
18	62	82	158	145	59 (@ 3uM)
19	30	83	107	146	27 (@ 3uM)
20	63	84	148	147	71 (@ 3uM)
21	59	85	145	148	41 (@ 3uM)
22	48	86	131	149	70 (@ 3uM)
23	83	87	120	150	52 (@ 3uM)
24	150	88	152	151	63 (@ 3uM)
25	136	89	112	152	7 (@ 3uM)
26	129	90	125	153	137 (@ 3uM)
27	113	91	109	154	76 (@ 3uM)
28	116	92	62	155	129 (@ 3uM)
29	107	93	87	156	118 (@ 3uM)
30	103	94	100	157	63% @ 3uM
31	117	95	72	158	43
32	117	96	43	159	99

10

20

30

40

50

実施例	2'3'-cGAMP と比較した 30μMでの 効果 (%)	実施例	2'3'-cGAMP と比較した 30μMでの 効果 (%)	実施例	2'3'-cGAMP と比較した 30μMでの 効果 (%)
33	104	97	54	160	18
34	72	98	92	161	106
35	80	99	82	162	98
36	102	100	33 (@ 3uM)	163	135
37	76	101	85	164	131
38	17	102	69	165	21
39	75	103	79	166	34
40	27	104	35	167	66
41	117	105	130	168	102
42	67	106	74	169	64
43	69	107	108	170	86
44	108	108	86	171	97
45	8	109	96	172	16 (@ 3uM)
46	60	110	6	173	127
47	62	111	45 (@ 3uM)	174	88
48	22	112	23	175	13
49	17	113	93	176	44
50	44	114	57	177	80
51	43	115	110	178	107
52	53	116	8	179	79
53	23	117	123	180	121 (@ 3uM)
54	9	118	117	181	104 (@ 3uM)
55	53	119	13	182	147 (@ 3uM)
56	30	120	45 (@ 3uM)	183	127 (@ 3uM)
57	15	121	26	184	10 (@ 3uM)
58	46	122	79	185	122 (@ 3uM)
59	18	123	105	186	56 (@ 3uM)
60	106	124	45 (@ 3uM)	187	128 (@ 3uM)
61	62	125	156	188	104 (@ 3uM)
62	106	126	91	189	111 (@ 3uM)
63	62	127	120	190	126 (@ 3uM)

【 1 1 2 9 】

さまざまな上記で記載した特徴及び機能並びに他の特徴及び機能又はその代替態様を、所望のように組み合わせることで他の多くの異なる系又は応用形態とすることが可能であることは理解される。さらにまた、現在はまだ予期も予想もされていないそれらにおけるさまざまな代替態様、改変態様、変形態様又は改善態様が、今後、当業者によってなされ得ること、及び、それらの態様も下記特許請求の範囲に包含されることが意図されているということは理解される。

10

20

30

40

50

【配列表】
0007326319000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 519/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4365 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 519/00
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/4365
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(74)代理人 100172683

弁理士 綾 聡平

(74)代理人 100219265

弁理士 鈴木 崇大

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(74)代理人 100203035

弁理士 五味淵 琢也

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(72)発明者 アルトマン, マイケル, ディー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5-5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 キャッシュ, ブランドン, ディー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5-5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 チルダース, マシュー, ロイド

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5-5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 カミング, ジャレド・エヌ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5-5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 デモング, デュアン・イー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5-5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パ

-
- スツール・３３
- (72)発明者 ヘイドル, アンドリュー・マーク
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パ
スツール・３３
- (72)発明者 ヘンダーソン, ティモシー・ジェイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パ
スツール・３３
- (72)発明者 ジュエル, ジェームズ・ピー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パ
スツール・３３
- (72)発明者 ラーセン, マシュー・エー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パ
スツール・３３
- (72)発明者 リム, ジョンウォン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パ
スツール・３３
- (72)発明者 リウ, ミン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パ
スツール・３３
- (72)発明者 オッテ, ライアン・ディー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パ
スツール・３３
- (72)発明者 トロッター, ベンジャミン・ウェスレー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニュー・ルイス・パ
スツール・３３
- 審査官 神谷 昌克
- (56)参考文献 特表２０１６－５３８３４４（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５２５１４８（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－０８５２８１（ＪＰ，Ａ）
- (58)調査した分野 (Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）