

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-511540

(P2022-511540A)

(43)公表日 令和4年1月31日(2022.1.31)

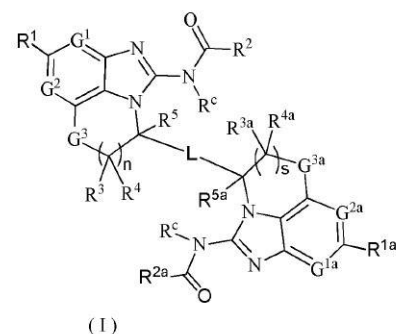
(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D	491/06 (2006.01)	C 0 7 D	491/06	C S P 4 C 0 5 0
A 6 1 K	31/4162(2006.01)	A 6 1 K	31/4162	4 C 0 8 6
C 0 7 D	487/06 (2006.01)	C 0 7 D	487/06	
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全166頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-532155(P2021-532155)	(71)出願人	510166892	
(86)(22)出願日	令和1年12月14日(2019.12.14)		ジェンス ヘンルイ メディシンカンパニ	
(85)翻訳文提出日	令和3年7月29日(2021.7.29)		ー リミテッド	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/066413		J I A N G S U H E N G R U I M E D	
(87)国際公開番号	WO2020/124059		I C I N E C O . , L T D .	
(87)国際公開日	令和2年6月18日(2020.6.18)		中華人民共和国 ジェンス 2 2 2 0 0 2	
(31)優先権主張番号	62/779,907		リエンユンガン エコノミック・アンド	
(32)優先日	平成30年12月14日(2018.12.14)		・テクノロジカル・ディベロップメント	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		・ゾーン クルンランシャン ロード ナン	
			バー 7	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(71)出願人	508209602	
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		シャンハイ ヘンルイ ファーマスーティ	
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		カル カンパニー リミテッド	
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		S H A N G H A I H E N G R U I P H	
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		A R M A C E U T I C A L C O . , L	
	最終頁に続く		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三環式化合物、ならびにその調製方法および医薬用途

(57)【要約】

Stimulator of interferon genes (S T I N G) のアゴニストとして有用な式 (I) の化合物、その調製方法、該化合物を含む医薬組成物、および S T I N G 媒介性疾患または障害の治療のための医薬用途が開示される。

【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】

[化1]

式(1)の化合物はまたは互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ(ここで、 g^1 , g^2 , g^{1a} と g^{2a} は同一または異なっており、各が独立してNまたは CR^6 であると、 g^3 と g^{3a} は同一でも異なっていて、それぞれ独立してO、 NR^6 、または CR^7R^8 と、アルキレン、アルキレン-NH-アルキレン、アルキレンアルキレン-OBalkylene、アルキレン-NH-アルキレン、アルキレン-OBalkylene、アルキレン-c(O)-アルキレン、アルキレン-NH-アルキレン、アルキレン-NHC(O)-アルキレン、アルキレン-HNC(O)NH-アルキレンからなる群から選択され、それぞれの発生におけるアルキレン、アルケニレン、アルキレンおよびアルキレンはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ基、ニトロ基、アミノ、ニロ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシチル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で独立に置換または置換されると、 R^C は水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から選択されると、 R^G はそれぞれ同一または異なり、水素、アルキル、シクロアルキルおよびアルケニルからなる群から選択されると、ここで、アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルは非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、水酸基、水酸基アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個以上の置換基で置換されていると、 R^1 および R^{1a} は同一または異なっており、-c(O)NR⁹R¹⁰, -c(O)OR^m, 水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換または置換されていると、 R^2 および R^{2a} は同一または異なり、それぞれ独立してアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されると、式中、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、水酸基アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されていると、 R^3 , R^4 , R^{3a} および R^{4a} は同一または異なっており、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されると、 R^5 および R^{5a} は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキルおよびシアノからなる群より選択されると、 R^6 は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択されると、 R^7 および R^8 は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択されると、 R^9 および R^{10} は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、水酸基、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択されると、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、水酸基アル

10

20

30

40

50

キル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個以上の置換基で置換されていると、 R^m は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択されると、 Q はシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択されると、 m は0、1または2であると、 N は0、1、2または3であると、 s は0、1、2または3であると、)と、である。

[化2]

【請求項2】

式(1M)の化合物で請求項1に記載の化合物または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ G^{3a} 、 L 、 n 、および s に G^3 、 G^{1a} する R^{5a} 、 R^c 、 G^1 への R^5 、 R^{1a} への R^1 は、それぞれ請求項1で定義されているとおりである。

10

【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物、または互変異性体、シス-またはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、 G^1 、 G^2 、 G^{1a} および G^{2a} が同一または異なり、それぞれ独立して CR^6 であり;ここで、それぞれの出現時の R^6 は、独立して請求項1に定義されるとおりで化合物。

20

【請求項4】

R^2 および R^{2a} が同一または異なり、それぞれ独立してアリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールが、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、水酸基アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されている、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-またはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ。

【請求項5】

R^5 および R^{5a} がそれぞれ水素で請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-またはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ。

30

[化3]

【請求項6】

式(11)または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ(ここで、環Aはアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されると、 R^{11} はそれぞれ同一または異なり、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択されると、 t は0、1、2、3または4であると、 R^1 、 R^{1a} 、 R^c 、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 G^3 、 G^{3a} 、 L 、 n 、および s はそれぞれ請求項1に定義されるとおりであると、)と、の化合物で請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項7】

R^1 および R^{1a} が同一または異なり、それぞれ独立して $-C(O)NR^9$ R^{10} および $-C(O)OR^m$ 、 R^9 、 R^{10} および R^m からなる群から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-またはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ。

50

【請求項 8】

R^Cが水素で請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-またはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ。

[化 4]

【請求項 9】

式(IG)の化合物で請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグR^{4a}, R⁹, R¹⁰, G³, G^{3a}, L、nおよびsへのR⁴, R^{2a}へのR²は、それぞれ請求項1で定義されているとおりである。

10

[化 5]

【請求項 10】

式(IK)または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ(ここで、R^mは水素またはアルキルであると、R^{4a}, G³, G^{3a}, L、nおよびsへのR⁴, R^{2a}へのR²はそれぞれ請求項1で定義されているとおりであると、)と、の化合物で請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

[化 6]

【請求項 11】

式(III)または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ(ここで、環Aはアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されると、R⁹およびR¹⁰は同一であるか異なり、各が個別に、HとBからなる群から選択されると、R¹¹はそれぞれ同一または異なり、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択されると、tは0、1、2、3または4であると、R³, R⁴, R^{3a}, R^{4a}, G³, G^{3a}, L、n、およびsはそれぞれ請求項1に定義されるとおりであると、)と、の化合物で請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

20

30

【請求項 12】

R³, R⁴, R^{3a}およびR^{4a}が水素で請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-またはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ。

【請求項 13】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-またはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、G³およびG^{3a}が同一または異なり、それぞれが独立してOまたはNR^g; R^gが同一または異なり、それぞれが水素またはアルキルであり、アルキルが非置換または1つ以上のアルコキシ基で置換されている、化合物。

40

【請求項 14】

R⁹およびR¹⁰がそれぞれ水素で請求項7～9および11～13のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-またはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ。

【請求項 15】

Aがピラゾールで請求項11～14のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、も

50

しくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物。

[化 7]

【請求項 16】

式(IV)または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ(ここで、 g^3 と g^{3a} は同一または異なっており、各が独立して0またはNRGであると、 R^{12} と R^{13} は同一であるか異なっており、各が個別に、アルファとアルキから選択されていると、 R^G 、 L 、 n 、および s は、それぞれ請求項1に定義されるとおりであると、)と、の化合物で請求項1～9および11～15のいずれか1項に記載の化合物。

10

[化 8]

【請求項 17】

式(IVM)または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ(ここで、 R^{12} と R^{13} は同一であるか異なっており、各が個別に、アルファとアルキから選択されていると、 L 、 n および s は、それぞれ、請求項1に定義されるとおりであると、)と、の化合物で請求項1～9および11～16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-またはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、 G^3 および G^{3a} が同一または異なり、それぞれ独立してNRG; RGで化合物。

20

【請求項 19】

L がアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレン-Q-アルキレン、およびアルキレン-O-アルキレンからなる群から選択され、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレンが各非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ; Q はシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される。

30

【請求項 20】

請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、または薬学的に許容される塩、 $-(CH_2)_{p^2}-$ 、 $-(CH_2)_{p^1}-(CH_2)_{p^2}-(^1)pCH_2-$ 、 $-(CH_2)_{p^1}-(CH_2)_{p^2}-$ 、 $-(CH_2)_{p^1}CH_2-(^1)pCH_2-$ 、および $-(^2)p^1-(OH)t-(CH_2)_{p^2}-$; p^1 は0、1、2または3であり; p^2 は0、1または3である。1または2; t は0、1、2または3である。

40

【請求項 21】

L が $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-cyclopropylCH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ 、フェニル- CH_2- 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2CH_2-$ 、および $-CH_2-O-O-A-$ からなる群から選択される、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物、または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ。

[化 9]

【請求項 22】

50

請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグであって、以下からなる群より
選択される化合物と、

[化10]

【請求項23】

式(IA)または(IB)あるいはと、または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ(ここで、 R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^e$ R^f と、 R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$ と、 R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、Hとbからなる群から選択されると、 $p1$ は0、1、2、または3と、 $p2$ は0、1、2、または3と、 G^{3a} 、 n 及び s に G^3 、 G^{1a} する R^{5a} 、 R^c 、 G^1 への R^5 、 R^{1a} への R^1 は、請求項1に定義されているとおりであると、)と、の化合物。

10

【請求項24】

請求項23に記載の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ:

[化11]

【請求項25】

式(IA)の化合物を式(IB)の化合物と反応させて、式(I)の化合物を得ることと、工程を含む、請求項1に記載の式(I)の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを調製する方法。

20

[化12]

【請求項26】

式(IK)の化合物を NHR^9 R^{10} の化合物と反応させて、式(IG)の化合物を得ることと、工程を含む、請求項9に記載の式(IG)の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを調製する方法。

30

【請求項27】

請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物の治療有効量、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩溶媒和物、またはプロドラッグ、および薬学的に許容可能な担体含む医薬組成物。

【請求項28】

STINGアゴニストとして使用するための、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または請求項27に記載の医薬組成物。

40

【請求項29】

STING媒介性疾患または障害の治療のための医薬の調製における、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または請求項27に記載の医薬組成物の使用。

【請求項30】

疾患または障害が、癌、前癌症候群およびウイルス感染、好ましくは癌および前癌症候群から選択される、請求項29に記載の使用。

50

【請求項 3 1】

STINGを刺激するための方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、または請求項1～22のいずれか一項に記載の互変異性体、シスもしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、または薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを、それを必要とする被検者に投与する工程を含む、方法、または請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

それを必要とする被検者に、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または請求項27に記載の医薬組成物の治療有効量を投与する工程を含む、STING媒介性疾患または障害の治療法。

【請求項 3 3】

疾患または障害が、癌、前癌症候群およびウイルス感染、好ましくは癌および前癌症候群から選択される、請求項32に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、平成30年12月14日に出願された米国仮特許出願第62/779,907号(その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる)に対する35 U.S.C. § 119(e)に基づく優先権を主張する。

【技術分野】

【0002】

本発明は医薬品の分野に属し、特に、STING媒介性疾患または障害の治療に有用なインターフェロン遺伝子(STING)の刺激因子のアゴニストとしての新規三環式化合物、およびその調製方法に関する。

【背景技術】

【0003】

脊椎動物は微生物に対して防御したり、自然免疫や適応免疫による細胞や組織の損傷からの信号に応答する。自然免疫は抗原特異性をもたず、抗原が体内に出現した直後に防御機構を実行する。適応免疫は完全な応答を生み出すのに時間を要するが、抗原特異的で長く持続する。一旦、抗原が処理され、そして認識されると、適応免疫系は、その抗原を攻撃するように特異的に設計された免疫細胞のセットを利用する。適応免疫応答の過程で、記憶的な免疫細胞が生成され、抗原に再びさらされると、より迅速で効果的な応答が可能になる。自然免疫系は、われわれの適応免疫系を活性化するために必要である。自然免疫と適応免疫に関与する多数の分子・電池が協調的に機能する(Shanker A. and Marincola F., Cancer Immunol.Immunother., 2011, 60: 1061-1074)。

【0004】

自然免疫は、病原体に存在する病原体関連分子パターン(PAMP)がパターン認識受容体(PRR)によって認識されると開始される(Medzhitov, R. J. Immunol. 2013, 191, 4473-4474)。各種腫瘍由来抗原を含むいくつかの内因性損傷関連分子パターン(DAMP)もまた、これらのPRRによって認識され得る(Matzinger, P., Science 2002, 296: 301-305)。病原体や異常細胞由来の遊離細胞質DNAは、DNAセンサ部によって認識することができる。cGAS (環状GMP-AMP合成酵素)は重大なDNAセンサ部であることが示されており、遊離細胞質ゾルDNAを環状ジヌクレオチド(CDN)2'3'-GAMPに触媒する(Ng KWら、Trends in Immunology, 2018, 39: 44-54)。

【0005】

インターフェロン遺伝子の刺激因子(STING;MITAおよびMPYSとしても知られ、TME M173によりコードされる)は、小胞体(ER)に関連するシグナル伝達分子である。cGASならびにバクテリアの環状di-AMP(c-di-AMP)あるいはc-di-GMPが細胞質ゾルで生成

した環状dinucleotide(CDN)に結合すると、STINGはコンホメーション変化を起こし、TBK1と錯体を形成する。この複合体は小胞体から核周囲ゴルジに移行した後、IRF3をリン酸化し、二量体化して核に入り、I型インターフェロン(IFN)の転写を開始する。また、TBK1はタンパク質I B上の残渣をリン酸化し、その劣化によりNFBの活性化及び核への移行、並びにTNF α 、IL-6及びIL-1 β 等の炎症誘発性サイトカインの転写が引き起こされること(Ahn J. and Barber G、Current Opinion in Immunology 2014, 31: 121-126)から、抗腫瘍免疫の促進にはSTING依存性の信号が重要であることが示されている。STING欠損マウスは野生型マウスと比較した場合に観察される減少した腫瘍拒絶を有する(Woo S.ら、Immunity, 2014, 41: 830-842)。STINGの活性化は、複数のタイプのマウス腫瘍の成長を有意に抑制した(Corrales et al., Cell Reports, 2015, 11: 1018-1030)。

10

【0006】

STINGによって媒介される抗腫瘍活性は、少なくとも部分的にI型IFN(IFN α / β)を介する(Corrales L.およびGajewski F., Clin.Cancer Res., 2015, 21: 4774-4779)。I型IFNの免疫細胞に対する効果は十分に確立されている。IFN α / β に結合すると、IFN α / β 受容体は事象のカスケードを活性化し、IFN刺激応答要素(ISRE)によって調節される多種多様な遺伝子の転写を誘導し、その結果、複数種類の免疫細胞を調節する。特に、I型IFNは断面プライミング、昇圧エフェクタT細胞機能および増殖を促進し、記憶部発生を媒介し、それによって、自然免疫を適応免疫と結合させる(Zitvogel L.ら、Nature Reviews Immunology, 2015, 15: 405-414)。I型IFNは種々の型の癌における抗腫瘍免疫に寄与する(Parker B.ら、Nat Rev Cancer, 2016, 16: 131-144)。TNF α はSTINGの活性化で観察される治療効果に対する別の重要な寄与因子であり得る(Francica B.ら、Cancer Immunol Res., 2018, 6: 1-12)。

20

【0007】

要約すると、STING信号の抗腫瘍機能は十分に確立されている。本発明の化合物はSTINGの機能を刺激し、従って、癌治療に有益な影響を有し得る。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、一態様では互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、およびそれらの混合物を含む、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する：

30

[化1]

記：

G¹, G², G^{1a}とG^{2a}は同一または異なっており、各が独立してNまたはCR⁶である；
G³とG^{3a}は同一または異なっており、それぞれ独立してO、NR^g、またはCR⁷ R⁸；
アルキレン、アルケニレン、アルキレン-O-アルキレン、アルキレンアルキレン-NH-アルキレン、アルキレンアルキレン-O-S(O)_m -, アルキレン-C(O)-アルキレン、C(O)NH-アルキレン、アルキレン-NHC(O)-アルキレン、およびアルキニレンからなる群より選択され、アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、水酸基、水酸基、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の置換基で置換または置換される；

40

R^cは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から選択される；

R^g は水素、アルキル、シクロアルキル、およびアルケニルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルは置換されていないか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、水酸基、水酸基アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1個以上、時には5個、時には1個から3個の置換基で置換されている；

R¹及びR^{1a}は同一又は異なって、-C(O)NR⁹ R¹⁰, -C(O)OR^m, 、ハロゲン、アル

50

キル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、水酸基、アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上、時に好ましくは1~5つ、時に好ましくは1~3つの置換基で置換又は置換されている；

R² および R^{2a} は同一または異なり、それぞれ独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個以上、時には5個以上、時にはより好ましくは1~3個の置換基で置換されている；

R³, R⁴, R^{3a} および R^{4a} は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される；

R⁵ および R^{5a} は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキルおよびシアノからなる群より選択される；

R⁶ は、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される；

R⁷ および R⁸ は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される；

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、置換されていないか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個以上、時には5個以上、時にはより好ましくは1個から3個の置換基で置換されている；

R^m は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される；

Q は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される；

m は、0、1または2である；

n は0、1、2または3であり、s は0、1、2または3である。

【0009】

別の局面において、本発明は、式(1)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容可能な担体を含む、薬学的組成物を提供する。

【0010】

別の態様では、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または式(1)の化合物を含む医薬組成物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを、それを必要とする被検者に投与することを含む、STING媒介性疾患または障害を治療するための方法を提供する。

【0011】

10

20

30

40

50

別の局面において、本発明は式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグの、STING媒介性疾患または障害の処理のための医薬の製造における使用に関し、ここで、疾患または障害は、癌、前癌症候群、およびウイルス感染、好ましくは癌および前癌症候群から選択される。

【0012】

別の局面において、本発明は、式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを調製するための方法であって、式(IA)の化合物を式(1B)の化合物と反応させて式(1)の化合物を得る工程を含む方法を提供する：

[化2]

記：

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$ ；

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$ ；

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ ；

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される；

$p1$ は0、1、2、または3；

$p2$ は0、1、2、3で、 R^{5a} 、 R^c 、 $G1$ から $G3a$ に $G3$ 、 $G1a$ するまでの $R1$ は(1)式で定義されている n と s である。

【0013】

別の態様では、式(1K)の化合物を NHR^9R^{10} の化合物と反応させて式(1)の化合物を得る工程を含む、式(1G)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを調製するための方法を提供する：

[化3]

式(1K)の化合物を NHR^9R^{10} の化合物と反応させて、式(1G)の化合物を得る；

記：

R^m は、水素またはアルキルである；

R^{4a} 、 $G3$ 、 $G3a$ 、 R^9 、 R^{10} 、 n 、 s に R^4 、 R^{2a} する R^2 は、数式(1G)で定義されておりである。

【0014】

別の局面において、本発明は、式(1)の化合物を調製するための中間体として使用される、式(IA)または(1B)の化合物を提供する：

[化4]

記：

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$ ；

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$ ；

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される；

$p1$ は0、1、2、または3；

$p2$ は0、1、2、または3；

$G3a$ に $G3$ 、 $G1a$ する R^{5a} 、 R^c 、 $G1$ への R^5 、 $R1a$ への $R1$ 、 n 、 s は数式(1)で定義されている通りである。

【0015】

本発明の他の態様および利点は、以下の詳細な説明、実験の詳細、および特許請求の範囲を考慮すると、よりよく理解されるのであろう。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、STINGアゴニストとして有用な新しいクラスの三環式化合物、その調製方法、およびSTING媒介性疾患または障害の治療のための治療剤としてのそれらの使用に関する。

【0017】

一態様では、本発明が互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、およびそれらの混合物を含む、式(1)の化合物、ま

10

20

30

40

50

たはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する：

[化5]

記：

G¹, G², G^{1a}とG^{2a}は同一または異っており、各が独立してNまたはCR⁶である；

G³とG^{3a}は同一または異っており、それぞれ独立してO、NR^g、またはCR⁷ R⁸；

アルキレン、アルキニレン、アルキレン-O-アルキレン、アルキレン-Q-アルキレン、アルキレン-O-アルキレン、アルキレン-NH-アルキレン、アルキレン-Q-アルキレン、アルキレン-NH-アルキレン、アルキレン-C(O)-アルキレン、アルキレン-C(O)-アルキレン、NH-アルキレン、アルキレン-NHC(O)-アルキレン、およびアルキレン-HNC(O)NH-アルキレンからなる群から選択され、アルキレン、アルケニレン、アルケニレン、およびアルキニレンは、それぞれ、ハロゲン、アルキル、アルキル、アルコキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル；

R^cは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から選択される；

R^g は水素、アルキル、シクロアルキル、およびアルケニルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルは置換されていないか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、水酸基、水酸基アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1個以上、時には5個、時には1個から3個の置換基で置換されている；

R¹及びR^{1a}は同一又は異なって、-C(O)NR⁹ R¹⁰, -C(O)OR^m, 、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、水酸基、アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上、時に好ましくは1~5つ、時に好ましくは1~3つの置換基で置換又は置換されている；

R²およびR^{2a}は同一または異なり、それぞれ独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個以上、時には5個以上、時にはより好ましくは1~3個の置換基で置換されている；

R³, R⁴, R^{3a}およびR^{4a} は同一または異っており、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される；

R⁵ およびR^{5a} は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキルおよびシアノからなる群より選択される；

R⁶は、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される；

R⁷ およびR⁸ は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される；

R⁹およびR¹⁰ は同一または異なり、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから

なる群より選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、置換されていないか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される1個以上、時には5個以上、時にはより好ましくは1個から3個の置換基で置換されている；
 R^m は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される；
 Q は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される；
 m は、0、1または2である；
 n は0、1、2または3であり、 s は0、1、2または3である。

10

【0018】

本発明のいくつかの実施形態において、互変異性体、シス-またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物を含む式(I)の化合物において、 L は水酸基、アルキニレン-O-水酸基、水酸基-O-水酸基、 $C(O)$ -水酸基、 NH -水酸基、水酸基- $NHC(O)$ -水酸基、および水酸基- $HNC(O)NH$ -水酸基からなる群から選択され、ここで、水酸基またはアルケニレンはそれぞれ、置換されていないか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシアルキル、シアノからなる群から選択される1つ以上、時には5つ、より好ましくは1つから3つの置換基で置換されている。シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール。

20

【0019】

本発明のいくつかの実施形態では互変異性体、シス-またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、または薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 R^1 および R^{1a} はそれぞれ独立して、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^m$ 、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは置換されていないか、または1つ以上、時には5つ以上、時にはより好ましくは1~3つの、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、ヘテロシクリル、アリールからなる群より選択される置換基で置換されている。およびヘテロアリール； R^9 および R^{10} は式(I)で定義される通りである。

30

【0020】

本発明の一実施形態では、式(I)の化合物が式(IM)の化合物である

[化6]

互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む：

G^{3a} 、 L 、 n 、 s に G^3 、 G^{1a} する R^{5a} 、 R^c 、 G^1 への R^5 、 R^{1a} への R^1 は、数式(I)で定義されているとおりである。

40

【0021】

別の実施形態では、式(I)の化合物が R^c が水素である場合、式(I')の化合物である

[化7]

互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む：

G^{3a} 、 L 、 n 、 s に G^3 、 G^{1a} する R^{5a} 、 G^1 への R^5 、 R^{1a} への R^1 は、数式(I)で定義されているとおりである。

【0022】

別の実施形態では、式(I)の化合物が R^c が水素である場合、式(I'')の化合物から選択され

50

る

[化8]

互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む:

G^{3a} 、 L 、 n 、 s に G^3 、 G^{1a} する R^{5a} 、 G^1 への R^5 、 R^{1a} への R^1 は、数式(I)で定義されているとおりである。

【0023】

別の実施形態では、互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 G^1 、 G^2 、 G^{1a} および G^{2a} は同一または異なり、それぞれが CR^6 であり、ここで R^6 は式(I)で定義される

10

【0024】

本発明の別の実施形態において、互変異性体、シス-またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 R^2 および R^{2a} は同一または異なり、それぞれ独立して、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され;ここで、アリールまたはヘテロアリールは、置換されていないか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、水

20

【0025】

別の実施形態では、互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 R^5 および R^{5a} はそれぞれ水素である。

【0026】

本発明の別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)の化合物である

30

[化9]

互変異性体、シスおよびトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む:

環Aは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される;

R^{11} はそれぞれ同一または異なり、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される;

40

t は0、1、2、3または4であり、 R^1 、 R^{1a} 、 R^c 、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 G^3 、 G^{3a} 、 L 、 n および s はそれぞれ公式(I)で定義されている通りである。

別の実施形態では互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 R^1 および R^{1a} は同一または異なり、それぞれ独立して $-C(O)NR^9$ R^{10} であり、ここで、 R^9 および R^{10} はそれぞれ式(I)で定義されるとおりである。

【0027】

別の実施形態では互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 R^1 および R^{1a} は同一または異なり、それぞれ独立して、 $-C(O)NR^9$ R^{10} および $-C(O)ORM$ 、 R^9 、 R^{10} か

50

らなる群から選択され、 R^m はそれぞれ、請求項1に定義されるとおりである。

【0028】

別の実施形態では、互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 R^c は水素である。

【0029】

本発明の別の実施形態では、式(I)の化合物が式(IG)の化合物である：

[化10]

互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む：

R^{4a} , R^9 , R^{10} , G^3 , G^{3a} , L , n , s への R^4 , R^{2a} への R^2 は、それぞれ数式(I)で定義されているとおりである。

10

【0030】

本発明の別の実施形態では、式(I)の化合物が式(IG)の化合物である：

[化11]

または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ：

R^m は、水素またはアルキルである；

R^{4a} , G^3 , G^{3a} , L , n , s への R^4 , R^{2a} への R^2 は、それぞれ数式(I)で定義されているとおりである。

20

【0031】

本発明の別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III)の化合物である：

[化12]

互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む：

環Aは、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択される；

R^{11} はそれぞれ同一または異なり、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ基、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択される；
 t は0、1、2、3または4であり、 R^3 , R^4 , R^{3a} , R^{4a} , R^9 , R^{10} , G^3 , G^{3a} , L , n および s はそれぞれ式(I)で定義されている通りである。

30

【0032】

別の実施形態では、互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 R^3 , R^4 , R^{3a} および R^{4a} はそれぞれ水素である。

40

【0033】

別の実施形態では、互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 G^3 および G^{3a} は同一または異なり、それぞれ独立してOまたはNHである。

【0034】

本発明の別の実施形態では互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、 G^3 および G^{3a} は同一または異なり、それぞれ独立して、OまたはNR g , R^g は同一または異なり

50

、それぞれ、水素またはアルキルであり、ここで、アルキルは置換されていないか、または1つ以上のアルコキシ基で置換されている。

【0035】

別の実施形態では、互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ水素である。

【0036】

本発明の別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV)の化合物である：

[化13]

互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む：

G³とG^{3a}は同一または異なっており、各が独立してOまたはNR^gである；

R¹²とR¹³は同一でも異なっていて、それぞれは式(I)で定義されているように、それぞれが、個別に、Hと、Hから選択されている。そして、R^g、L、nと、sはそれぞれである。

【0037】

本発明の別の実施形態では、式(IV)の化合物が式(IV')の化合物である：

[化14]

互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む：

G³、G^{3a}、R¹²、R¹³、L、n、sは公式(IV)で定義されている。

【0038】

本発明の別の実施形態では、式(IV)の化合物が式(IV")の化合物である：

[化15]

互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む：

G³、G^{3a}、R¹²、R¹³、L、n、sは公式(IV)で定義されている。

【0039】

本発明の別の実施形態では、式(III)の化合物が式(IVM)の化合物である

[化16]

互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む：

R¹²とR¹³は同一であるか異なっており、各が個別に、アルファとアルキから選択されている；

L、nおよびsは、それぞれ式(I)で定義される通りである。

【0040】

本発明の別の実施形態では互変異性体、シス-またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、Lはアルキレン、アルケニレン、およびアルキレン-O-アルキレンからなる群から選択され、ここで、アルキレンまたはアルケニレンはそれぞれ、置換されていないか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上、時には1~5個、時にはより好ましくは1~3個の置換基で置換されている。

10

20

30

40

50

【0041】

本発明の別の実施形態において、互変異性体、シス-またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、Lはアルキレン、アルケニレン、アルキニレン-Q-アルキレン、およびアルキレン-O-アルキレンからなる群より選択され、ここで、アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、水酸基、水酸基アルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1つ以上の置換基で置換されていないか、または置換されている; Qはシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される。

10

【0042】

別の実施形態において、互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む、式(I)の化合物において、Lは $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_{p1}-(CH=CH)_q-(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}-O-(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}-(CH(OH))_t-(CH_2)_{p2}-$ からなる群から選択され; pが1~6の整数であり; $p1$ が0、1、2または3であり; $p2$ は0、1、2または3であり; qは0、1または2であり; tは0、1、2または3である。

20

【0043】

別の実施形態では互変異性体、シス異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの混合物を含む式(I)の化合物において、Lは $-(CH_2)_p-(CH_2)_{p1}-(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}$ -シクロプロピル- $-(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}-(CH_2)_{pCH_2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}-(CH_2)_{p2}-$ 、および $-(CH_2)_{p1}-(OH)_t-(CH_2)_{p2}-$ からなる群より選択され、 $p2$ は0、1、2または3であり、 pCH_2 は0である。1または2; tは0、1、2または3である。

【0044】

別の実施形態では互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、Lは $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ および $-CH_2-O-O-O-A-$ からなる群から選択される。

30

【0045】

別の実施形態では互変異性体、シス異性体またはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、Lは $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-cyclopropylCH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ -フェニル- $-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2CH_2-$ 、および $-CH_2-O-O-O-A-$ からなる群から選択される。

40

【0046】

本発明の代表的な化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはそれらの混合物は以下の表1に列挙される化合物を含むが、これらに限定されない。

【0047】

表1. 特定の例示化合物。

[表1]

【0048】

別の局面において、本発明は、式(I)の化合物を調製するための中間体として使用される、式(IA)もしくは(IB)の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス異性体、メ

50

ソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物を提供する：
[化17]

あるいは

記：

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$ ；

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$ ；

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される；

$p1$ は0、1、2、または3；

$p2$ は0、1、2、または3；

G^{3a} に G^3 、 G^{1a} する R^{5a} 、 R^c 、 G^1 への R^5 、 R^{1a} への R^1 、 n 、 s は数式(1)で定義されている通りである。

10

【0049】

本発明の代表的な中間体としては以下の表2に列挙される化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0050】

表2. 特定の例示された中間体化合物。

[表2]

【0051】

または互変異性体、シスまたはトランス異性体、ラセミ体、鏡像異性体、またはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩。

20

【0052】

別の局面において、本発明は、式(1)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法を提供する：

[化18]

式(IA)の化合物を式(1B)の化合物と反応させて式(1)の化合物を得る：

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$ ；

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$ ；

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ ；

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される；

30

$p1$ は0、1、2、または3；

$p2$ は0、1、2、3で、 R^{5a} 、 R^c 、 G^1 から G^{3a} に G^3 、 G^{1a} するまでの R^1 は(1)式で定義されている n と s である。

【0053】

別の局面において、本発明は、式(1M)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法を提供する：

[化19]

式(1AM)の化合物を式(1BM)の化合物と反応させて式(1M)の化合物を得る：

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$ ；

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$ ；

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ ；

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される；

40

$p1$ は0、1、2、または3；

$p2$ は0、1、2、3であり、 G^{3a} に G^3 、 G^{1a} するために R^{5a} 、 R^c 、 G^1 から R^5 、 R^{1a} に R^1 する。 n と s はそれぞれ公式(1M)で定義されている。

【0054】

別の局面において、本発明は、式(11)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法を提供する：

50

[化 2 0]

式(IIA)の化合物を式(II B)の化合物と反応させて式(II)の化合物を得る:

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^e R^f$;

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^e R^f$;

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異っており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

$p1$ は0、1、2、または3;

$p2$ は0、1、2、または3;

リングA、 R^1 , R^{1a} , R^c , R^3 , R^4 , R^{3a} , R^{4a} , R^{11} , G^3 , G^{3a} , t , n , s は公式(II)で定義されている。

10

【0055】

別の局面において、本発明は、式(III)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法を提供する:

[化 2 1]

式(IIIA)の化合物を式(II B)の化合物と反応させて式(III)の化合物を得る:

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^e R^f$;

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^e R^f$;

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異っており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

20

$p1$ は0、1、2、または3;

$p2$ は0、1、2、3であり、リングA、 R^{11} , G^3 , G^{3a} への R^3 , R^4 , R^{3a} , R^{4a} , R^9 , t , n , s は公式(III)で定義されている。

【0056】

別の局面において、本発明は、式(IG)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法を提供する:

[化 2 2]

式(IK)の化合物を $NHR^9 R^{10}$ の化合物と反応させて式(IG)の化合物を得る:

R^m は、水素またはアルキルである;

R^{4a} , G^3 , G^{3a} , R^9 , R^{10} , n , s に R^4 , R^{2a} する R^2 は、数式(IG)で定義されているとありである。

30

【0057】

別の局面において、本発明は、式(III)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法を提供する:

[化 2 3]

式(IIIK)の化合物を $NHR^9 R^{10}$ の化合物と反応させて式(III)の化合物を得る:

R^m は、水素またはアルキルである;

環A、 R^3 , R^4 , R^{3a} , R^{4a} , G^3 , G^{3a} , $R^9 \sim R^{11}$, t , n , s は公式(III)で定義されている。

40

【0058】

別の局面において、本発明は、式(IV)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法を提供する:

[化 2 4]

式(IVA)の化合物を式(IV B)の化合物と反応させて式(IV)の化合物を得る:

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^e R^f$;

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^e R^f$;

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異っており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

50

p^1 は0、1、2、または3;

p^2 は0、1、2、3であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 G^3 、 G^{3a} 、 n 、 s はそれぞれ公式(IV)で定義されている。

【0059】

別の局面において、本発明は、式(IVM)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法を提供する:

[化25]

式(IVAM)の化合物を式(IVBM)の化合物と反応させて式(IVM)の化合物を得る:

R^b は $-(CH_2)_{p^1}-CH=CR^eR^f$;

R^d は $-(CH_2)_{p^2}-CH=CR^eR^f$;

L は $-(CH_2)_{p^1}-CH=CH-(CH_2)_{p^2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

p^1 は0、1、2、または3;

p^2 は0、1、2、3であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 G^3 、 G^{3a} 、 n 、 s はそれぞれ公式(IVM)で定義されている。

【0060】

本発明はまた、治療有効量の式(I)の化合物を、本明細書中に開示される任意の実施形態において、または互変異性体、シスまたはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、および/または他の賦形剤とともに含む、医薬組成物を提供する。

【0061】

本発明はまた、STINGアゴニストとして使用するための医薬の調製における、本明細書中に開示される任意の実施形態における式(I)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用に関する。

【0062】

本発明はまた、STING媒介性疾患または障害の治療のための医薬の調製における、本明細書中に開示される任意の実施形態における式(I)の化合物、または互変異性体、シス-もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、またはそれらを含む医薬組成物の使用に関する。

【0063】

換言すれば、本発明は、治療有効量の式(I)の化合物、本明細書中に開示される任意の実施形態における、またはその互変異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、またはそれらを含む薬学的組成物を、それを必要とする被検者に投与する工程を含む、STINGを刺激するための方法に関する。

【0064】

治療有効量の式(I)の化合物、または互変異性体、シス異性体もしくはトランス異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、またはそれらを含む医薬組成物を、それを必要とする被検者に投与する工程を含む、STING媒介性疾患または障害を治療するための方法に関する。

【0065】

一実施形態では、疾患または障害が癌、前癌症候群およびウイルス感染、好ましくは癌および前癌症候群から選択される。

【0066】

1つの実施形態において、疾患または障害は脳癌、白血病、皮膚癌(例えば、メラノーマ)

10

20

30

40

50

、前立腺癌、甲状腺癌、結腸がん、肺がん、乳癌、または肉腫である。別の実施形態では、がんは神経膠腫、多形性神経膠芽腫、傍神経節腫、腹膜原始神経外胚葉性腫瘍、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)、血管免疫芽球性リンパ腫、黒色腫、乳房、前立腺、甲状腺、結腸、肺、中心性軟骨肉腫、中心性および骨膜軟骨腫腫瘍、線維肉腫、および胆管がんからなる群より選択される。

【0067】

本明細書中に開示される任意の実施形態において、一般式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグの、1つ以上のさらなる活性剤(例えば、STINGアゴニスト化合物、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗原、補助剤、CTLA-4、LAG-3およびPD-1経路アンタゴニスト、細胞傷害性剤、化学療法剤、チェックポイントインヒビター、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体インヒビター、アルキル化剤、抗腫瘍抗生物質、レチノイド、および免疫調節剤)の投与と組み合わせた、ウイルス感染または細胞増殖障害(例えば、癌)を処置するための使用もまた、本明細書中に開示される。

10

【0068】

本発明の組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体を使用して、従来の方法によって処方され得る。従って、本発明の活性化合物は経口、口腔、鼻腔内、非経口(例えば、静脈内、筋肉内または皮下)、直腸投与、吸入または通気投与のための種々の剤形として処方され得る。本発明の化合物は、徐放性剤形として製剤化することもできる。

【0069】

経口組成物には、タブレット端末、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、ハードもしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシルが含まれる。経口組成物は、医薬組成物の調製のための当技術分野で公知の任意の方法に従って調製することができる。このような組成物は快適で美味しい医薬製剤を提供するために、甘味料、香味料、着色剤および防腐剤からなる群から選択される1種以上の添加剤を含有することができる。タブレット端末は、タブレット端末の製造に適した活性成分および無毒性の薬学的に許容される賦形剤を含有する。これらの賦形剤は、不活性賦形剤、造粒剤、崩壊剤、および潤滑剤であり得る。タブレット端末はコーティングされていなくてもよく、または薬物の味覚を遮蔽するために、または胃腸管における薬物の崩壊および吸着を遅延させ、それによって長期間にわたる徐放性を提供するために、周知技術の手段によってコーティングされていてもよい。例えば、水溶性の味マスキング材料を使用することができる。

20

30

【0070】

経口製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤と混合されるか、または活性成分が水溶性の担体と混合される軟質ゼラチンカプセルとして提供され得る。

【0071】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した活性成分を含有する。このような賦形剤は懸濁剤、分散剤または保湿剤であり、天然に存在するリン脂質であり得る。水性懸濁液はまた、1つ以上の防腐剤、1つ以上の着色剤、1つ以上の香料、および1つ以上の甘味料を含有することができる。

40

【0072】

油懸濁液は、活性成分を植物油または鉱油に懸濁することによって製剤化することができる。油懸濁液は増粘剤を含有することができる。上記甘味料および香味料を添加して、美味しい調製物を提供することができる。これらの組成物は、酸化防止剤を添加することによって保存することができる。

【0073】

活性成分および分散剤または湿潤剤、懸濁剤または1種以上の防腐剤は、水を添加することによる水性懸濁液の調製に適した分散性粉末または顆粒として調製することができる。適切な分散剤または濡れ剤および懸濁化剤は、既に上述したものによって例示される。甘味料、香味料および着色剤などの追加の賦形剤も添加することができる。上記組成物は、

50

アスコルビン酸などの酸化防止剤を添加することによって保存することができる。

【0074】

本医薬組成物はまた、水中油型乳化の形成であり得る。油相は、植物油、鉱油、またはそれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然に存在するリン脂質であり得る。甘味料を使用することができる。このような製剤はまた、減速剤、防腐剤、着色剤および酸化防止剤を含有することができる。

【0075】

医薬組成物は、無菌の注射可能な水溶液の形成であり得る。使用することができる許容できる車両および溶媒は、水、リンガー溶液および生理食塩水である。無菌注射用製剤は、有効成分が油相に溶解されている無菌注射用水中油型マイクロエマルジョンであってもよい。注射用溶液またはマイクロエマルジョンは、局所ボーラス注射によって個々の血流中に導入することができる。あるいは、本化合物の一定の循環濃度を維持するような方法で溶液またはマイクロエマルジョンを投与することが有利であり得る。このような一定の濃度を維持するために、連続的な静脈内送達デバイスが利用され得る。そのような装置の実施例は、Deltec CADD-PLUSである。TM.5400静脈内注射ポンプ。

10

【0076】

医薬組成物は、腫瘍内、筋肉内および皮下投与のための無菌の注射可能な水性または油性懸濁液の形成であり得る。このような懸濁液は、周知技術に従って、上記のような適切な分散剤または濡れ剤および懸濁剤と共に製剤化することができる。無菌の注射可能な調製物は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中に調製された無菌の注射可能な溶液または懸濁液であってもよい。さらに、滅菌固定油を溶媒または懸濁媒体として容易に使用することができ、脂肪酸を使用して注射剤を調製することもできる。

20

【0077】

本発明の化合物は、直腸投与のための坐剤の形成で投与することができる。これらの医薬組成物は薬物を、通常の方法では固体であるが直腸内では液体である適切な非刺激性賦形剤と混合し、それによって直腸内で溶融して薬物を放出することによって調製することができる。

口腔内投与のために、組成物は、従来の方法によってタブレット端末または錠剤として製剤化することができる。

【0078】

鼻腔内投与または吸入による投与のために、本発明の活性化合物は患者によって圧搾またはポンプ送りされるポンプスプレー容器から放出される溶液または懸濁液の形成で、または加圧容器またはネブライザーから放出されるエアロゾルスプレーとして、適切な噴射剤(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガス)を使用して、都合よく送達される。加圧エアロゾルの場合、用量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。加圧容器またはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を含有することができる。吸入器または注入器で使用するためのカプセルまたはカートリッジ(例えば、ゼラチンから作製される)は本発明の粉末混合物および適切な粉末基剤(例えば、ラクトースまたはデンプン)を含むように処方され得る。

30

40

【0079】

薬物の投薬量が以下の因子:特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康、行動、患者の食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせなどを含むがこれらに限定されない、種々の因子に依存することは、当業者に周知である。加えて、治療モード、式(I)の化合物の1日用量、またはその薬学的に許容される塩の型などの最良の治療は、伝統的な治療レジメンによって検証することができる。

【0080】

本出願における任意の用語は特に定義されない限り、当業者によって理解されるような通常の意味をとる。

【0081】

50

特に断らない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される用語は、以下に記載される意味を有する。

【0082】

「アルキル」は、 C_1 - C_{20} 直鎖および分岐側鎖基を含む飽和脂肪族炭化水素基を指す。好ましくは、アルキル基が1~12個、時には好ましくは1~6個、時にはより好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキルである。代表的な例としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、1,2-トリメチルプロピル、1,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチル、*n*-ヘキシル、3-メチルヘキシル、5-メチルヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-エチルペンチル、*n*-オクチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、3-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、*n*-ノニル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、*n*-デシル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル及びその分岐鎖異性体。より好ましくは、アルキル基が1~6個の炭素原子を有する低級アルキルである。代表的な例としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,1,2-ジメチルブチル、1,2,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換されている場合、置換基群は任意の利用可能な連結点で置換することができ、好ましくは、置換基群がアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホ、アルキルアミノ、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、アミノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシクロ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオおよびオキソ基からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基である。

【0083】

「アルケニル」は少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合、例えば、ビニル、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-、2-、または3-ブテニルなど、好ましくは C_2 - C_{20} アルケニル、より好ましくは C_2 - C_{12} アルケニル、最も好ましくは C_2 - C_6 アルケニルを有する、上記で定義したアルキルを指す。アルケニル基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基は、好ましくはアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホ、アルキルアミノ、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、アミノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシル、シクロアルキルチオ、ヘテロシルアルキルチオおよびオキソ基からなる群から独立して選択される1個以上、時には1~5個、より好ましくは1~3個の基である。

【0084】

「アルキニル」とは、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合、例えば、エチニル、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-、2-または3-ブチニルなどを有する上記で定義したアルキルを指し、好ましくは C_2 - C_{20} アルキニル、より好ましくは C_2 - C_{12} アルキニル、最も好ましくは C_2 - C_6 アルキニルである。アルキニル基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換された場合、置換基は好ましくは1つ以上、時には好ましくは1~5つ、時にはより好ましくは1~3つの基であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシルアルコキシル、シクロアルキルチオおよびヘテロ

シルアルキルチオからなる群より独立に選択される。

【0085】

「アルキレン」は飽和直鎖または分岐脂肪族炭化水素基をいい、ここで、親アルカンの同じ炭素原子または2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去することによって誘導される2つの残渣を有する。炭素原子1～20の直鎖又は分岐鎖の基としては、炭素原子1～12であることが好ましく、炭素原子1～6であることがより好ましい。アルキレングループの非限定的な例としてはメチレン(-CH₂-)、1,1-エチレン(-CH(CH₃)-)、1,2-エチレン(-CH₂CH₂-)、1,1-プロピレン(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-プロピレン(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-ブチリデン(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)などが挙げられるが、これらに限定されない。アルキレン基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基基基は、好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシクリルアルコキシル、シクロアルキルチオ及びヘテロシクリルアルキルチオから選択される群から独立して、1つ以上、時に好ましくは1～5つ、時にはさらに好ましくは1～3つの基である。

10

【0086】

「アルケニレン」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合、好ましくはC₂-20アルケニレン、より好ましくはC₂-12アルケニレン、最も好ましくはC₂-6アルケニレンを有する、上記で定義したアルキレンを指す。アルケニレン基の非限定的な例としては、-CH=CH-、-CH=CHCH₂-、-CH=CHCH₂CH₂-、-CH₂CH=CHCH₂-等が挙げられるが、これらに限定されない。アルケニレン基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基基基は、好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシクリルアルコキシル、シクロアルキルチオ及びヘテロシクリルアルキルチオから選択される群から独立して、1つ以上、時に好ましくは1～5つ、時にはさらに好ましくは1～3つの基である。

20

【0087】

「アルキニレン」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合、好ましくはC₂-20アルキニレン、より好ましくはC₂-12アルキニレン、最も好ましくはC₂-6アルキニレンを有する、上記で定義したアルキニルを指す。アルケニレン基の非限定的な例としては-CH-CH-、-CH「CHCH₂」、-CH「CHCH₂CH₂」、-CH₂CH「CHCH₂」などが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニレン基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基基基は、好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシクリルアルコキシル、シクロアルキルチオ及びヘテロシクリルアルキルチオから選択される群から独立して、1つ以上、時に好ましくは1～5つ、時にはさらに好ましくは1～3つの基である。

30

40

【0088】

「シクロアルキル」は、3～20個の炭素原子、好ましくは3～12個の炭素原子、より好ましくは3～10個の炭素原子、最も好ましくは3～8個の炭素原子又は3～6個の炭素原子を有する飽和及び/又は部分不飽和の単環式又は多環式炭化水素基を指す。単環式シクロアルキルの代表的な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、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルは、スピロ環、縮合環または架橋環を有するシクロアルキルを含む。

【0089】

50

「スピロシクロアルキル」は1つの共通の炭素原子(スピロ原子と呼ばれる)を介して連結された環を有する5～20員の多環式基を指し、ここで、1つ以上の環は1つ以上の二重結合を含み得るが、いずれの環も、完全に共役した π 電子系を有さない。好ましくは、スピロシクロアルキルは6～14員であり、より好ましくは7～10員である。一般的なスピロ原子の数によれば、スピロシクロアルキルはモノスピロシクロアルキル、ジスピロシクロアルキル、またはポリスピロシクロアルキルに分割され、好ましくはモノスピロシクロアルキルまたはジスピロシクロアルキル、より好ましくは4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員、または5員/6員モノスピロシクロアルキルを指す。スピロシクロアルキルの代表的な例としては以下の置換基が挙げられるが、これらに限定されない:

[化26]

10

【0090】

「縮合シクロアルキル」は5～20員の多環式炭化水素基を指し、ここで、系中の各環は別の環と隣接する炭素原子対を共有し、ここで、1つ以上の環は1つ以上の二重結合を含み得るが、いずれの環も、完全に共役した π 電子系を有さない。縮合シクロアルキル基は、6～14員であることが好ましく、7～10員であることがより好ましい。員環の数に応じて、縮合シクロアルキルは二環式、三環式、四環式または多環式縮合シクロアルキルに分割され、好ましくは二環式または三環式縮合シクロアルキル、より好ましくは5員/5員、または5員/6員の二環式縮合シクロアルキルを指す。縮合シクロアルキルの代表的な例としては以下の置換基が挙げられるが、これらに限定されない:

[化27]

20

【0091】

「架橋シクロアルキル」は5～20員の多環式炭化水素基を指し、ここで、システム中の2つの環はそれぞれ、2つの切断された炭素原子を共有する。環は1つ以上の二重結合を有することができるが、完全に共役した π 電子系を有さない。好ましくは、架橋シクロアルキルは6～14員であり、より好ましくは7～10員である。員環の数によれば、架橋シクロアルキルは、二環式、三環式、四環式または多環式の架橋シクロアルキルに分割され、好ましくは二環式、三環式または四環式の架橋シクロアルキル、より好ましくは二環式または三環式の架橋シクロアルキルを指す。架橋シクロアルキルの代表的な例としては以下の置換基が挙げられるが、これらに限定されない:

[化28]

30

【0092】

シクロアルキルはアリール、ヘテロアリールまたは複素環式アルキルの環に縮合することができ、ここで、親構造に結合した環はシクロアルキルである。代表的な例としてはインダニル酢酸、テトラヒドロナフタレン、ベンゾシクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルは、置換されていても置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基は好ましくは1つ以上、時には好ましくは1つから5つ、時にはより好ましくは1つから3つの置換基であり、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホ、アルキルアミノ、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、アミノ、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシルアルキルチオ、ヘテロシルアルキルチオおよびオキソ基からなる群より独立に選択される置換基である。

40

【0093】

「複素環」とは環原子としてN、OおよびS(O)(m)(式中、mは0,1または2であるが、-O-O-, -O-S-または-S-Sinを除く)からなる群より選択される1個以上、時には1個から5個、時にはより好ましくは1個から3個のヘテロ原子を有する3～20員の飽和および/または部分不飽和単環または多環炭化水素基をいい、残りの環原子はCである。好ましくはヘテロ環は1～4個のヘテロ原子を有する3～12員であり、より好ましくは1～3個のヘテロ原子を有する3～10員であり、最も好ましくは1～2個のヘテロ原子を有する5～6員である。単環式ヘテロシクリルの代表的な例としてはピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、スルホモルホリニル、ホモピペラジニルなどが挙げられるが、これらに

50

限定されない。多環式ヘテロシクリルは、スピロ環、縮合環または架橋環を有するヘテロシクリルを含む。

【0094】

「スピロヘテロシクリル」は1つの一般的な炭素原子(スピロ原子と呼ばれる)を介して連結された環を有する5～20員の多環式ヘテロシクリルを指し、前記環は環原子としてN、O、およびS(0)_m(式中、mは0,1または2)からなる群から選択される1つ以上、時には1～5個、時にはより好ましくは1～3個のヘテロ原子を有し、残りの環原子はCであり、1つ以上の環は1つ以上の二重結合を含有することができるが、環のいずれも完全に共役したπ電子系を有さない。好ましくは、スピロヘテロシクリルは6～14員であり、より好ましくは7～10員である。一般的なスピロ原子の数によれば、スピロヘテロシクリルはモノスピロヘテロシクリル、ジスピロヘテロシクリル、またはポリスピロヘテロシクリルに分割され、好ましくはモノスピロヘテロシクリルまたはジスピロヘテロシクリル、より好ましくは4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員、または5員/6員モノスピロヘテロシクリルを指す。スピロヘテロシクリルの代表的な例としては以下の置換基が挙げられるが、これらに限定されない:

10

[化29]

【0095】

「縮合複素環」は5～20員の多環式ヘテロシクリル基を指し、ここで、系中の各環は他の環と隣接する炭素原子対を共有し、ここで、1つ以上の環は1つ以上の二重結合を含み得るが、環のいずれも完全に共役したπ電子系を有さず、そしてここで、前記環は環原子として、N、O、およびS(0)_p(pは0、1、または2)からなる群より選択される1つ以上、時には1～5個、時には1～3個のヘテロ原子を有し、残りの環原子はCである。好ましくは縮合ヘテロシクリルが6～14員であり、より好ましくは7～10員である。員環の数に応じて、縮合ヘテロシクリルは、二環式、三環式、四環式または多環式縮合ヘテロシクリルに分割され、好ましくは二環式または三環式縮合ヘテロシクリル、より好ましくは5員/5員、または5員/6員の二環式縮合ヘテロシクリルを指す。縮合ヘテロシクリルの代表的な例としては以下の置換基が挙げられるが、これらに限定されない:

20

[化30]

【0096】

「架橋複素環」とは5～14員の多環式複素環式アルキル基をいい、ここで、系中の2つの環がそれぞれ2つの切断された原子を共有し、環は1つ以上の二重結合を有することができるが、完全に共役したπ電子系を有さず、環は環原子としてN、O、およびS(0)_m(式中、mは0、1、または2)からなる群より選択される1つ以上のヘテロ原子を有し、残りの環原子はCである。好ましくは架橋ヘテロシクリルは6～14員、より好ましくは7～10員である。員環の数に応じて、架橋ヘテロシクリルは、二環式、三環式、四環式または多環式の架橋ヘテロシクリルに分割され、好ましくは二環式、三環式または四環式の架橋ヘテロシクリル、より好ましくは二環式または三環式の架橋ヘテロシクリルを指す。架橋ヘテロシクリルの代表的な例としては以下の置換基が挙げられるが、これらに限定されない:

30

[化31]

【0097】

該ヘテロシクリルの環はアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルの環に縮合することができ、ここで、親構造に結合した環はヘテロシクリルである。代表的な例としては以下の置換基が挙げられるが、これらに限定されない:

40

[化32]

【0098】

ヘテロシクリルは、置換されていても置換されていなくてもよい。置換された場合、置換基は好ましくは1つ以上、時には好ましくは1～5個、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシルアルコキシル、シクロアルキルチオ、ヘテロシルアルキルチオおよ

50

び-NR⁹R¹⁰からなる群から独立に選択される1～3つの基である。

【0099】

「アリール」は、6～14員の全炭素単環または多環縮合環(系中のそれぞれの環が系中の別の環と隣り合う炭素原子対を共有し、完全に共役したπ電子系を有することを手段する「縮合」環系)基を指す。好ましくは、アリールは6～10員、例えばフェニル基およびナフチル、最も好ましくはフェニル基である。アリールはヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルの環に縮合することができ、ここで、親構造に結合した環はアリールである。代表的な例としては以下の置換基が挙げられるが、これらに限定されない:

[化33]

【0100】

アリール基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基は、好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシルアルコキシル、シクロアルキルチオ、ヘテロシルアルキルチオおよび-NR⁹R¹⁰からなる群から独立して選択される、1個以上、時には1～5個、時には1～3個の置換基である。

【0101】

「ヘテロアリール」は環原子としてO、SおよびNからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を有し、5～14個の環原子を有するアリールシステムを指す。好ましくはヘテロアリールが5～10員であり、より好ましくは5員または6員であり、例えば、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル基、フリル、チエニル基、ピリジル、ピロリル、N-アルキルピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、テトラゾリルなどである。ヘテロアリールはアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルの環と縮合することができ、ここで、親構造に結合した環はヘテロアリールである。代表的な例としては以下の置換基が挙げられるが、これらに限定されない:

[化34]

【0102】

ヘテロアリール基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基は、好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシルアルコキシル、シクロアルキルチオ、ヘテロシルアルキルチオおよび-NR⁹R¹⁰からなる群から独立して選択される、1個以上、時には1～5個、時には1～3個の置換基である。

【0103】

「アルコキシ」は-O-(アルキル)および-O-(非置換シクロアルキル)基の両方を指し、ここでアルキルは上記のように定義される。代表的な例としてはメトキシ基、エトキシ、プロポキシ基、ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシルは置換されていても置換されていなくてもよい。置換される場合、置換基は、好ましくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、水酸基、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、ヘテロシクリルアルコキシル、シクロアルキルチオおよびヘテロシクリルアルキルチオからなる群から独立して選択される1つ以上、時には好ましくは1～5つ、時にはより好ましくは1～3つ。

「結合」は、「-」の符号を使用する共有結合を指す。

【0104】

「ヒドロキシアルキル」はヒドロキシ基によって置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキルは、上記で定義されるとおりである。

【0105】

10

20

30

40

50

「水酸基」は-OH基を指す。

【0106】

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード原子を指す。

【0107】

「アミノ」とは-NH₂群を指す。

【0108】

「シアノ」は-CN基を指す。

【0109】

-NO₂群を「ニトロ」と呼ぶ。

【0110】

「オキソ基」は、a = O基を指す。

【0111】

「カルボキシル」は、-C(O)OH基を指す。

【0112】

「アルコキシカルボニル」は-C(O)O(アルキル)または(シクロアルキル)基を指し、アルキルおよびシクロアルキルは上記のように定義される。

【0113】

「任意の」または「任意に」は後に記載される事象または状況が起こることができるが、必ずしも起こる必要はないことを手段し、記載は事象または状況が起こっても起こらなくてもよい場合を含む。例えば、「アルキル基によって任意に置換された複素環式基」はアルキル基が存在することができるが、存在する必要はないことを手段し、記載は複素環式基がアルキルで置換され、複素環式基がアルキルで置換されていないケースを含む。

【0114】

「置換された」とは、群中の1個以上の水素原子、好ましくは5個まで、より好ましくは1~3個の水素原子をいい、独立して対応する数の置換基で置換されている。置換基は、それらの唯一の可能な化学位置に存在することは言うまでもない。当業者は、実験または理論による過度の努力を払うことなく、置換が可能であるか、または不可能であるかを決定することができる。例えば、遊離水素を有するアミノ基または水酸基と、不飽和結合を有する炭素原子(例えば、オレフィン)との組み合わせは、不安定であり得る。

【0115】

「医薬組成物」は、本発明に記載される化合物の1つ以上、またはその生理学的/薬学的に許容可能な担体される塩もしくはプロドラッグ、および生理学的/薬学的に許容可能な担体される担体および賦形剤などの他の化学成分の混合物を指す。適切な薬学的に許容される賦形剤としては希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、充填剤、滑沢剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、香味マスキング剤、着色剤、粘結防止剤、ヘメクタント、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、防腐剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0116】

医薬組成物の目的は生物への化合物の投与を容易にすることであり、これは、活性成分の吸収を助け、したがって生物学的活性を示す。

【0117】

「薬学的に許容可能な塩」は本発明の化合物の塩を指し、このような塩は哺乳動物において使用される場合、安全かつ有効であり、そして対応する生物学的活性を有する。塩は化合物の最終的な単離および精製の間に、または適切な窒素原子を適切な酸と反応させることによって別々に調製され得る。薬学的に許容される塩を形成するために一般に使用される酸には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫化水素、ならびに有機酸、例えば、パラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、ピタルビン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、な

10

20

30

40

50

らびに関連する無機および有機酸が含まれる。

【0118】

基本付加塩は、カルボキシ基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩などの適切な塩基と、またはアンモニアもしくは有機第一級、第二級、または第三級アミンと反応させることによって、化合物の最終単離および精製の間に調製することができる。薬学的に許容される塩のカチオンとしてはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルピペリジン、およびN-メチルモルホリンなどの無毒性の第四級アミンカチオンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0119】

当業者が理解するように、本明細書中に開示される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、プロドラッグ形態または溶媒和物形態で存在し得、これらはすべて本発明によって包含される。

【0120】

本明細書で使用される「溶媒和物」という語は、本化合物と、有機であろうと無機であろうと、1つ以上、好ましくは1~3つの溶剤分子との物理的な会合を手段とする。この物理的な会合は水素結合を含む。特定の例において、溶媒和物は例えば、1つ以上、好ましくは1~3つの溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合、単離することができる。例示的な溶媒和物としては水和物、エタノレート、メタノレート、およびイソプロパノレートが挙げられるが、これらに限定されない。溶媒和の方法は、当技術分野で一般に知られている。「プロドラッグ」は、生体内で形質転換されて、血液中での加水分解などの生理学的条件下で活性親化合物を生じることができる化合物を指す。一般的な例としてはカルボン酸部分を有する活性形態を有する化合物のエステルおよびアミド形態が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物のアミドおよびエステルは、常法に従って調製することができる。特に、本発明において、プロドラッグはまた、ヘテロシクリル環構造中のアミノ基または窒素原子のアシル化によって形成され得、このアシル基は、インビボで加水分解され得る。このようなアセル基は限定されるものではないが、C₁-C₆アセル、好ましくはC₁-C₄アセル、より好ましくはC₁-C₂(フォルミルまたはアセチル)基、またはベンゾイルを含む。

20

30

【0121】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または合理的な利益/リスク比に相応する他の問題もしくは合併症を伴わずに患者の組織と接触して使用するのに適しており、それらの意図された使用に有効である化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。

【0122】

用語「治療有効量」は本明細書中で使用される場合、意味のある患者の利益(例えば、ウイルス負荷の持続的な低下)を示すために十分である各活性成分の総量をいう。単独で投与した個々の活性成分についていう場合は、この語は該成分のみをさす。組み合わせに適用される場合、この用語は、組み合わせ、連続して、または同時に投与されるかどうかにかかわらず、治療効果を生じる活性成分の組み合わせ量をいう。

40

【0123】

「被検者」または「患者」という語はヒトおよび他の哺乳動物の両方、とりわけ家畜、例えば、イヌ、ネコ、ウマなど、時には好ましくはヒトを含む。

【0124】

本明細書で使用する場合、単数形の「一つの」、「一つの」、および「その」は、文脈が特に明瞭に指図しない限り複数形も含む。

【0125】

用語「約」がpH、濃度などのパラメータに適用される場合、それは、パラメータが±10

50

%だけ、そしていくつかの場合、より好ましくは±5%以内で変化上記することを示す。当業者には理解されるように、パラメータが重要でない場合、数字は、限定するのではなく、説明の目的のためにのみ与えられることが多い。

【0126】

「治療する」という用語は(i)疾患、障害、または条件を阻害すること、すなわち、その発達を停止させること;および(ii)疾患、障害、または条件を軽減すること、すなわち、疾患、障害、および/または条件の退行を引き起こすことを指す。さらに、本発明の化合物は疾患、障害、および/または条件にかかりやすいかもしれないが、まだそれを有すると診断されていない被検者において、疾患、障害、または条件が生じるのを予防する際のそれらの予防効果のために使用され得る。

10

【0127】

合成方法

【0128】

本発明の目的を達成するために、本発明は以下の技術的解決策を適用するが、これに限定されるものではない:

(A)式(I)の化合物、または互変異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法であって、以下の工程を含む調製方法:

[化35]

スキーム1

20

式(IA)の化合物を式(IB)の化合物および触媒と反応させて式(I)の化合物を得る:

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$;

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$;

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

$p1$ は0、1、2、または3;

$p2$ は0、1、2、3で、 R^{5a} 、 R^c 、 $G1$ から G^{3a} に G^3 、 G^{1a} するまでの R^1 は(I)式で定義されているnとsである。

【0129】

カタリストにはHoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst、Grubbs Catalyst(1st gen、2nd gen、3rd genなど)が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0130】

反応は好ましくは溶媒中であり、ここで使用される溶媒は酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0131】

(B)式(IM)の化合物、または互変異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法であって、以下の工程を含む調製方法:

40

[化36]

スキーム2

式(IAM)の化合物を式(IBM)の化合物および触媒と反応させて式(IM)の化合物を得る:

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$;

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$;

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

$p1$ は0、1、2、または3;

$p2$ は0、1、2、3であり、 G^{3a} に G^3 、 G^{1a} するために R^{5a} 、 R^c 、 $G1$ から R^5 、 R^{1a} に R^1 する。nとsはそれぞれ公式(IM)で定義されている。

50

【0132】

カタリストにはHoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst、Grubbs Catalyst(1st gen、2nd gen、3rd genなど)が含まれるが、これらに限定されない。

【0133】

反応は好ましくは溶媒中であり、ここで使用される溶媒は酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0134】

(C)式(II)の化合物、または互変異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法であって、以下の工程を含む調製方法:

10

[化37]

スキーム3

式(IIA)の化合物を式(IIB)の化合物および触媒と反応させて式(II)の化合物を得る:

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-R^e$ R^f ;

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-R^e$ R^f ;

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

$p1$ は0、1、2、または3;

20

$p2$ は0、1、2、3であり、リングA、 R^1 、 R^{1a} 、 R^c 、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{11} 、 G^3 、 G^{3a} 、 t 、 n 、 s は公式(II)で定義されている。

【0135】

カタリストにはHoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst、Grubbs Catalyst(1st gen、2nd gen、3rd genなど)が含まれるが、これらに限定されない。

【0136】

反応は好ましくは溶媒中であり、ここで使用される溶媒は酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

30

【0137】

(D)式(IG)の化合物、または互変異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法であって、以下の工程を含む調製方法:

[化38]

式(IK)の化合物をアルカリ性条件下で NHR^9 R^{10} の化合物と反応させて、式(IG)の化合物を得る:

R^m は R^{4a} 、 G^3 、 G^{3a} 、 R^9 、 R^{10} への R^4 、 R^{2a} への R^2 であり、 n と s は公式(IG)で定義されているものである。

【0138】

40

アルカリ性条件を提供する試薬には、有機塩基および無機塩基が含まれる。有機塩基としてはトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、酢酸カリウム、ナトリウムtert-ブチルおよびカリウムtert-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。無機塩基としては水素化ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0139】

(E)式(III)の化合物、または互変異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法であ

50

って、以下の工程を含む調製方法:

[化39]

スキーム4

式(IIIA)の化合物を式(IIIB)の化合物および触媒と反応させて、式(III)の化合物を得る工程:

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$;

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$;

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

$p1$ は0、1、2、または3;

$p2$ は0、1、2、または3;

環A、 R^{11} 、 G^3 、 G^{3a} への R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^9 、 t 、 n 、 s は公式(III)で定義されている。

【0140】

カタリストにはHoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst、Grubbs Catalyst(1st gen、2nd gen、3rd genなど)が含まれるが、これらに限定されない。

【0141】

反応は好ましくは溶媒中であり、ここで使用される溶媒は酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0142】

(F)式(III)の化合物、または互変異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法であって、以下の工程を含む調製方法:

[化40]

式(IIIK)の化合物をアルカリ性条件下で NHR^9R^{10} の化合物と反応させて式(III)の化合物を得る:

R^m は(III)式で定義されているように、Ring A、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 G^3 、 G^{3a} 、 R^9 〜 R^{11} 、 t 、 n 、 s である。

【0143】

アルカリ性条件を提供する試薬には、有機塩基および無機塩基が含まれる。有機塩基としてはトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、酢酸カリウム、ナトリウムtert-ブチルおよびカリウムtert-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。無機塩基としては水素化ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0144】

(H)式(IV)の化合物、または互変異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法であって、以下の工程を含む調製方法:

[化41]

スキーム5

式(IVA)の化合物を式(IVB)の化合物および触媒と反応させて式(IV)の化合物を得る:

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$;

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$;

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

$p1$ は0、1、2、または3;

10

20

30

40

50

p^2 は0、1、2、または3;

R^{12} , R^{13} , G^{3a} , n , s は公式(IV)で定義されている通りである。

【0145】

カタリストにはHoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst、Grubbs Catalyst(1st gen、2nd gen、3rd genなど)が含まれるが、これらに限定されない。

【0146】

反応は好ましくは溶媒中であり、ここで使用される溶媒は酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

10

【0147】

(I)式(IVM)の化合物、または互変異性体、メソマー、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはそれらの混合物、またはそれらの薬学的に許容される塩の調製方法であって、以下の工程を含む調製方法:

[化42]

スキーム6

式(IVAM)の化合物を式(IVBM)の化合物および触媒と反応させて式(IVM)の化合物を得る:

R^b は $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$;

R^d は $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$;

L は $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$;

R^e および R^f は同一であるか異なっており、各が個別に、HとBからなる群から選択される;

p^1 は0、1、2、または3;

p^2 は0、1、2、3であり、 R^{12} , R^{13} , G^{3a} , n , s はそれぞれ公式(IVM)で定義されている。

20

【0148】

カタリストにはHoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst、Grubbs Catalyst(1st gen、2nd gen、3rd genなど)が含まれるが、これらに限定されない。

【0149】

反応は好ましくは溶媒中であり、ここで使用される溶媒は酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

30

【実施例】

【0150】

以下の実施例は本発明を説明するのに役立つが、実施例は本発明の範囲を限定するものとはみなされるべきではない。実験方法の具体的な条件が本発明の実施例において特定されない場合、それらは、一般に、原料および製品製造業者の従来条件または推奨される条件に従う。特定の供給源が示されていない試薬は、商業的に入手可能な従来条件の試薬である。

【0151】

各化合物の構造を、核磁気共鳴(NMR)および/または質量分析(MS)によって確認した。NMR化学シフト(δ)を 10^{-6} (ppm)で示した。NMRは、Bruker AVANCE-300、AVANCE-400、またはAVANCE-500マシンによって決定された。溶媒は重水素化ジメチルスルホキシド($DMSO-d_6$)、重水素化クロロホルム($CDCl_3$)および重水素化メタノール(CD_3OD)であった。

40

【0152】

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を、アジレント 1200DAD高圧液体クロマトグラフィー分光計(Sunfire C18 150×4.6mmクロマトグラフィーカラム)およびWaters 2695~2996年高圧液体クロマトグラフィー分光計(Gimini C18 150×4.6mmクロマトグラフィーカラム)で測定した。

【0153】

50

キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を、LC-10A vp(Shimadzu)またはSFC分析(Berger Instruments Inc.)で測定する。

【0154】

MSは、SHIMADZU(ESI)液体クロマトグラフィー-質量分析計(製造業者: Shimadzu、型: LC-20AD、LCMS-2020)によって測定する。

【0155】

Microplate reader (BMG会社、ドイツ)により、キナーゼ阻害率およびIC₅₀値を測定した。

【0156】

さらさら層クロマトグラフィーに使用したさらさら層シリカゲルプレートは、ヤンタイヒューンハイHSGF254またはQingdao GF254シリカゲルプレートであった。TLCで使用した板の寸法は0.15mm~0.2mmであり、生成物精製のためのさらさら層クロマトグラフィーで使用した板の寸法は0.4mm~0.5mmであった。

10

【0157】

カラムクロマトグラフィーは一般に、担体としてYantai Huanghai 200~300メッシュシリカゲルを使用した。

【0158】

本発明の既知の出発物質は従来技術における従来の合成方法によって調製することができ、またはABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、Accela ChemBio Inc、またはDari chemical Companyなどから購入することができる。

20

【0159】

実施例において特に明記しない限り、以下の反応をアルゴン雰囲気または窒素雰囲気下に置いた。

【0160】

「アルゴン雰囲気」又は「窒素雰囲気」とは、1Lのアルゴン又は窒素を有する風船を備えていることを手段する。

【0161】

「水素雰囲気」とは、水素1Lのバルーンを備えていることを手段する。

【0162】

高圧水素化反応を、Parr 3916EKX水素化装置および透明な青色QL-500水素生成部またはHC2-SS水素化装置を用いて行った。

30

【0163】

水素化反応では、通常、反応系を真空にして水素を充填し、上記操作を3回繰り返した。

【0164】

マイクロ波反応は、CEM Discover-S 908860マイクロ波反応器を用いて行った。

【0165】

実施例において特に明記しない限り、以下の反応において使用される溶液は水溶液を指す。

【0166】

なお、実施例において特に断らない限り、以下の反応における反応温度は室温であった。

40

【0167】

室温が最も適切な反応温度であり、20℃~30℃であった。

【0168】

反応工程はさらさら層クロマトグラフィー(TLC)によりモニターされ、現像溶剤系はA:ジクロロメタンとメタノール、B:ヘキサンと酢酸エチルを含む。溶媒の体積比は、化合物の極性に応じて調整することができる。カラムクロマトグラフィー、さらさら層クロマトグラフィーおよびCombiFlash flash rapid preparation instrumentによる化合物の精製のための溶出系は、A:ジクロロメタンおよびメタノール、B:ヘキサンおよび酢酸エチルを含む。溶媒の体積比は化合物の極性に応じて調整することができ、アンモニア

50

等の基本試薬や酢酸等の酸性試薬を少量添加することもできる。

【0169】

最終化合物を、HCOOH、TFAなどの任意の添加剤を含む水/MeOHまたは水/CH₃CN溶出系を用いて、Shimadzu(LC-20AD、SPD20A)プレパティブHPLC(Phenomenex Gemini-NX 5uM C18 21.2×100mmカラム)によって精製する。

【0170】

以下の略語を使用する：

Hoveyda-Grubbs 2nd Gen触媒は、(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(o-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム(Sigma-Aldrich)である

グラブ(II)触媒は、(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)ルテニウムである

茶はトリエチルアミンであり、

HATUは1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートである

HBTUはO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸、DCMはジクロロメート、DMFはN,N-ジメチルホルムアミド、DMSOはジメチルスルフォキシド、DEADはジエチルアゾジオキシラート、ダイアッドはジイソプロピルアジオキシラート、EDCIはN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩化物、EtOAcはエチルアセテート、Prep HPLCはプレパティブ高速液体クロマトグラフィーである。

NMRはプロトン核磁気共鳴であり、MSは、一般にM=分子質量であるM+1(またはM+H)吸収を与えるポジティブモードを指す(+)質量分析である。

【0171】

(実施例1、2)

(3S,3"S)-3,3"-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)1)

(3S,3"S)-3,3"-((Z)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)2

【0172】

方法A:

[化43]

【0173】

ステップ1(S)-メチル3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロ安息香酸塩1c

【0174】

4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸メチル1a(205mg、0.885mmol、1.0当量)および(S)-tert-ブチル(1-ヒドロキシペント-4-エン-2-イル)カルバメート1b(250mg、1.24mmol、1.4当量)の塩化メチレン溶液(~15mL)に、PPh₃(350mg、1.33mmol、1.5当量)を加え、続いてDEAD(210 uL、1.33mmol、1.5当量)を加え、室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラム(ヘキサン中20% EtOAcを含む40gのISCOカートリッジ)によって精製して、表題化合物1c(S)-メチル3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンゾエート(280mg、76%)を得た。

【0175】

ステップ2(S)-メチル3-((2-アミノペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロ安息香酸塩1d

【0176】

10

20

30

40

50

(S)-メチル3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンゾエート1c(280mg、0.675mmol、1当量)の塩化メチレン溶液(～10mL)に、ジオキサン中4N HCl(6mL、24mmol、35.6当量)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、表題化合物1d(S)-メチル3-((2-アミノペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンゾエート(230mg、97%)を得た。MS m/z (ESI):315[M+1]。

【0177】

ステップ3(S)-メチル3-アリル-5-ニトロ基-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシル化1e

【0178】

(S)-メチル3-((2-アミノペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンゾエート1d(230mg、0.655mmol、1当量)のDMSO液(～7mL)に、トリエチルアミン(140μL、0.98mmol、1.5当量)、続いてK₂CO₃(270mg、1.96mmol、3当量)を加え、100℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水(～30mL)を加えた。析出物を濾取して標題化合物1e(S)-メチル-3-アリル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート(120mg、66%)を得た。MS m/z (ESI):279[M+1]。

【0179】

ステップ4(S)-メチル-3-アリル-5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシル化1f

【0180】

(S)-メチル-3-アリル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシル化1e(120mg、0.431mmol、1 eq)のMeOH溶液(～15mL)に、5mLの水中のNa₂S₂O₄(751mg、4.31mmol、10 eq)を加え、続いて濃厚液を加えた。水酸化NH₄(0.78mL、10.8ミリモル、25当量)を室温で1時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、粗表題化合物1f(S)-メチル-3-アリル-5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート(118mg)を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z (ESI):249[M+1]。

【0181】

ステップ5(S)-メチル-3-アリル-2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸1g

【0182】

(S)-メチル-3-アリル-5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシル化1f(120mg、0.475mmol、1当量)のMeOH溶液(～20mL)に、BrCN(76mg、0.713mmol、1.5当量)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗表題化合物1g(S)-メチル-3-アリル-2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート(160mg)を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z (ESI):274[M+1]。

【0183】

ステップ6(S)-メチル-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化1i

【0184】

(S)-メチル-3-アリル-2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化1g(160mg、0.463mmol、1 eq)のDCM(～15mL)およびDMF(～3mL)溶液に、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸1h(107mg、0.694mmol、1.5 eq)、HATU(264mg、0.694mmol、1.5 eq)および茶(325μL、2.32mmol、5 eq)の溶液を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。LC-MSは約25%の発物質1gが存在することを示し、別の0.5当量(36mg、0.232mmol)の1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸1hおよびHATU(88mg、0.232mmol、0.5当量)を添加し

10

20

30

40

50

、混合物を室温で一晩攪拌した。DCM (30 mL)で希釈し、水(10 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン中10% エタノールおよび30% EtOAcを含む24gのISCOカートリッジ)によって精製して、表題化合物1i(S)-メチル-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート(150 mg、80%)を得た。MS m/z (ESI):410[M+1]。

【0185】

工程7(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸1j

【0186】

(S)-メチル-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化1i(10 mg、0.024 mmol、1当量)のMeOH溶液(1.5 mL)に、5N KOH水溶液(1.5 mL)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を6N HClでpH <5に酸性化し、水(10 mL)で希釈し、EtOAc(10 mL × 3)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10 mL × 1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そしてろ液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物1j(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸(12 mg、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z(ESI):396[M+1])を得た。

【0187】

工程8(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド1k

【0188】

(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸1j(12 mg、0.03 mmol、1当量)のDMF(~1 mL)溶液に、メタノール(50 μ L、0.35 mmol、12当量)、HATU(17.3 mg、0.046 mmol、1.5当量)および茶(12.6 μ L、0.09 mmol、3当量)中の7Nアンモニアを加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。逆相HPLCで精製し、AcCN/H₂O/HCOOHで溶出し、標題化合物1k(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド(2.2 mg、23%)を得た。MS m/z (ESI):395[M+1]。

【0189】

ステップ9

【0190】

DCM (1.5 mL)/メタノール(1.5 mL)中の1k(42 mg、0.11 mmol、1当量)の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.5 mLのメタノール中27 mg、0.14 mmol、1.27当量)を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、溶媒を除去した。残渣をDCM(2 mL)に溶解し、シールチューブに移した。Hoveyda-Grubbs 2nd Gen触媒(15.5 mg、0.025 mmol、0.23当量)を添加した。密封チューブをN₂で脱気し、80°Cで18時間攪拌した。少量のMeOHを添加し、5分後、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相HPLCによって精製し、AcCN/H₂O/TFAで溶出して、表題化合物1(7 mg)および2(11 mg)を得た。

【0191】

実施例1(逆相HPLC)(3S,3''-(E)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)MS m/z(ESI):761[m+1];¹H NMR(300 MHz、メタノール-d₄) δ 7.60(d、2H)、7.31(d、2H)、6.62(s、2H)、5.63-5.69(m、2H)、4.73-4.49(m、6H)、4.44(d、2H)、4.24-4.13(m、2H)、2.54-2.64(m、4H 35(t、6H))。

【0192】

実施例2(逆相HPLC)(3S,3''-(Z)-but-2-ジイル-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-3-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレ

10

20

30

40

50

ン-7-カルボキサミド) MS m/z (ESI): 761 [M+1]; ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.52 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.85-5.91 (m, 2H), 4.67-4.52 (m, 6H), 4.21 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 2.6H), 1.31 (s, 2H)。

【0193】

(実施例3)

(3S, 3"S)-3, 3"-((E)-but-2-ene-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸)3

[化44]

【0194】

ステップ1 (2S, 7S, E)-ジメチル2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エンジオエート3b

【0195】

ジクロロメタン(500 mL)中の(S)-メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-エノエート3a(25 g、109 mmol)の溶液に、Grubb's(II)触媒(1 g)を添加した。添加後、反応物を16時間還流し、TLCはモノマーが完全に変換されたことを示した。これを濃縮し、ヘキサン中40%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、(2S, 7S, E)-ジメチル2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エンジオエート3b(22.1 g、収率94%)を得た。MS m/z (ESI): 431 [M+1] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.43 (bs, 2 H), 5.12 (bs, 2 H), 4.37 (m, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 2.49, m, 4 H), 1.47 (s, 18 H)。少量の異性体(cis)も単離した(より極性)(2.1 g、収率5%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.48 (m, 2 H), 5.18 (m, 2 H), 4.38 (m, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 2.49 (m, 4 H), 1.47 (s, 18 H)。

【0196】

ステップ2 ジ-tert-ブチル(((2S, 7S, E)-1, 8-ジヒドロキシオクト-4-エン-2, 7-ジイル)ジカルバメート3c

【0197】

無水MeOH(300 mL)反応(2S, 7S, E)-ジメチル-2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エンジオエート3b(24 g、55.74ミリモル)の溶液に、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(8.4 g、223ミリモル)をゆっくり加え、加えた後、周囲温度で16時間攪拌した。酢酸を添加してpH値を約5に調整した。それを濃縮し、残渣をDCM(200 mL)に溶解した。それを濾過した。ろ液を濃縮し、ヘキサン中60%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物ジ-tert-ブチル(((2S, 7S, E)-1, 8-ジヒドロキシオクト-4-エン-2, 7-ジイル)ジカルバメート3c(20.1 g、96.3%収率)を得た。MS m/z (ESI): 375 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.53 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 3.49 (m, 4 H), 2.32-2.11 (m, 4 H), 1.46 (s, 18 H)。

【0198】

ステップ3 ジメチル5, 5'-(((2S, 7S, E)-2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)3d

【0199】

ダイアッド(10.8 g、53.4ミリモル)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液に、0°Cでトリフェニルホスフェン(14.0 g、53.4ミリモル)を加え、0°Cで10分間攪拌した後、メチル4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸1a(3.1 g、13.4ミリモル)を加え、次いでジ-tert-ブチル(((2S, 7S, E)-1, 8-ジヒドロキシオクト-4-エン-2, 7-ジイル)ジカルバメート3c(5.0 g、13.4ミリモル)を加えた。添加後、反応物を周囲温度で10時間攪拌した。それを濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中60%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物であるジメチル5, 5'-(((2S, 7S, E)-2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)3d(9.0 g, 84.1%)を得た。MS m/z (ESI): 801 [M+1]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, 0.5 Hz, 2 H), 7.84 (d, 0.5 Hz, 2 H), 5.67 (m, 2 H)

10

20

30

40

50

, 4.20(m, 4 H), 4.13(m, 4 H), 3.98(m, 2 H), 3.96(s, 6 H), 2.50(m, 2 H), 1.45(s, 18 H).

【0200】

ステップ4 ジメチル5,5'-((((2S,7S,E)-2,7-ジアミノオクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)3e

【0201】

ジメチル5,5'-((((2S,7S,E)-2,7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸)3d(9.0g、11.2mmol)のジクロロメタン(100mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸(25mL)を加えた。次いで、反応物を周囲温度で14時間撹拌した。それを濃縮し、ジクロロメタンおよびエーテルで洗浄して、標題化合物ジメチル5,5'-((((2S,7S,E)-2,7-ジアミノオクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(oxy))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)3e(5.9g,88%)を得た。これをさらに精製することなく次の工程に使用した。MS m/z (ESI):601[M+1]。

10

【0202】

ステップ5(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ基-3,4-ジヒドロ-2Hベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)3f

【0203】

N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中のジメチル5,5'-((((2S,7S,E)-2,7-ジアミノオクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))3eの前工程からの溶液に、トリエチルアミン(4.6g、45mmol)および炭酸カリウム(9.3g、67.4mmol)を加えた。滴下後、100°Cで2時間撹拌した。LCMSは、出発物質が完全に変換されたことを示した。それを濃縮し、シリカゲルに吸収させた。これをジクロロメタン中20%酢酸エチルで溶出して、標題化合物(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)3f(7.00g、収率98%)を得た。MS m/z (ESI):529[M+1]

20

【0204】

ステップ6(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2Hベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)3g

【0205】

メタノール(150mL)中の(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((E)-but-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ基-3,4-ジヒドロ-2Hベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)3f(3.7g,6.2mmol)の溶液に、水(40mL)中の亜硫酸水素ナトリウム(30.5g,175mmol)、続いて濃水酸化アンモニウム(40mL)を加えた。反応物を周囲温度で4時間撹拌した。LCMSは、反応が行われたことを示した。それを酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムに乾燥負荷し、ジクロロメタン中の20%酢酸エチルで溶出して、標題化合物(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)3g(2.0g、69%)を得た。MS m/z (ESI):469[m+1]; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.89(s, 2 H), 6.69(s, 2 H), 5.64(m, 2 H), 5.43(m, 2 H), 4.81(m, 4 H), 4.10(m, 2 H), 3.75(s, 4 H), 3.72(s, 6 H)。

30

40

【0206】

ステップ7(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)3h

【0207】

(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)3g(2.0g,4.27mmol)の無水メタノール(100mL)懸濁液に臭化シアン(1.81g,17.1mmol)を加えた。添加後、反応物を周囲温度で16時間撹拌して、透明な溶液を得た。LCMSは、反応が完了したことを示した。それを濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン中の20%メタノール(7Nアンモニアを含有する)で溶出するシリカゲルカラムで精製して、(3S,3'S)-ジメチル3

50

, 3'-((E)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2アジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)3時間(1.95g、88.1%収率)を得た。MS m/z (ESI): 519[M+1]。¹H NMR (400MHzメタノール-d₄): δ 7.59(s、2H)、7.22(s、2H)、5.55(s、2H)、4.61(s、2H)、4.45(s、2H)、4.31(d、J=12Hz、2H)、4.07(d、12Hz、2H)、3.90(s、6H)、3.37(s、2H)、2.44(広いs、4H)¹³C NMR(400MHz、メタノール-d₄): δ 168.3、154.3、140.9、140.7、129.2、124.7、123.6、110.1、106.2、68.0、51.6、51.1、34.5。

【0208】

ステップ8 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸無水物ピバル酸3j

【0209】

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸3i(4.7g、30.5mmol)およびトリエチルアミン(3.5g、34.8mmol)のTHF(50ml)溶液に、0°Cで、ピバロイルクロリド(3.5g、29mmol)を加えた。添加後、反応物を周囲温度で1時間攪拌した。これを濾過し、ろ液を濃縮して、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸無水ピバル酸3j(6.9g、収率100%)を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0210】

ステップ9(3S,3'S)-ジメチル3,3''-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1Hピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化)3k;

【0211】

(S)2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-((E)-4-((S)-7(メトキシカルボニル)-2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)but-2-en-1-イル)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化3l;

(3S,3"S)-ジメチル3,3"-((E)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)3m

【0212】

(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((E)-but-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化)3h(1.62g、3.12mmol)およびDIPEA(4.0g、31.2mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液に、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸無水ピバル酸3j(6.0g、25mmol)を0°Cで加え、0°Cから20分間攪拌した後、室温まで加温し、16時間攪拌した。これを濃縮し、シリカゲルカラムで精製して生成物を得た。最も極性の高い生成物は、(3S,3"S)-ジメチル3,3"-((E)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)3k(0.58g、24%収率)として¹H NMR、¹³C NMRおよびLCMSにより同定された。MS m/z (ESI): 791[m+1]; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 7.69(s、2H)、7.51(s、2H)、6.73(s、2H)、5.67(s、2H)、4.67(m、6H)、4.42(d、11.2 Hz、2H)、4.17(d、11.2 Hz、2H)、3.97(s、6H)、2.65(m、4H)、2.31(s、6H)、1.27(m、6H); ¹³C NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 182.5; 166.4; 146.4; 141.5; 129.0; 127.3; 126.8; 120.2; 110.8; 110.2; 106.8; 68.8; 53.4; 52.5; 46.7; 38.4; 34.9; 27.1; 16.2; 13.2。

【0213】

第2の極性生成物は、¹H NMR、¹³C NMRおよびLCMSにより(S)-メチル2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-((E)-4-((S)-7(メトキシカルボニル)-2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)but-2-en-1-イル)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化3l(1.01g、44%収率)として同定された。MS m/z (ESI): 739[m+1]; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD: δ 7.85(s、1H)、7.73(s、1H)、7.58(s、1H)、7.52(s、1H)、7.28(s、1H)、6.67(s、1H)、6.45(s、1H)、

10

20

30

40

50

5.64-5.46(m, 6 H), 4.90(m, 2 H), 4.73-4.44(m, 10 H), 3.98(s, 3 H), 2.30(m, 2 H), 1.54(m, 3 H), 1.25(s, 9 H).

【0214】

最小極性生成物は¹H NMR、¹³C NMRおよびLCMSにより、(3S,3"S)-ジメチル3,3"-((E)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)3m(0.56g,37%収率)と同一と定された。MS m/z (ESI):687[m+1];NMR(400MHz、メタノール-d₄):δ 7.76(s,2H),7.50(s,2H),5.72(broad s,2H),5.54(s,2H),4.40(d,11.2Hz,2H),4.23(d,11.2Hz,2H),3.96(s,6H),2.53(m,4H),1.25(s,18 H)。

【0215】

ステップ10(3S,3"S)-3,3"-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸)3

【0216】

(3S,3"S)-ジメチル-3,3"-((E)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化)3k(570mg、0.72mmol)のジオキサン(8mL)溶液および水(2mL)に、0°Cで水酸化リチウム一水和物(182mg、4.3mmol)を加え、その後、周囲温度で16時間撹拌した。これを濃縮し、濃塩酸を加えてpH値を4とし、再び濃縮した。次に、水酸化アンモニウムを添加してpHを9に変化させた。粗混合物を濃縮し、逆相カラムで精製して(3S,3"S)-3,3"-((E)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸)3(534mg,97.2%収率)を得た。MS m/z (ESI):763[m+1];¹H NMR(400 MHz, CD₃OD):δ 7.72(s, 2 H), 7.61(s, 2 H), 6.71(s, 2 H), 5.55(s, 2 H), 4.60(m, 6 H), 4.32(d, 11.2 Hz, 2 H), 4.25(d, 11.2 Hz, 2 H), 2.65(m, 4 H), 2.31(s, 6 H), 1.17(m, 6 H)。

【0217】

(実施例4)

(S)-3-((E)-4-((S)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)but-2-en-1-イル)-2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド4

[化45]

【0218】

工程1(S)-3-((E)-4-((S)-7-カルボキシ-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)but-2-en-1-イル)-2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸4a

【0219】

(S)-メチル2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-((E)-4-((S)-7-(メトキシカルボニル)-2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)-but-2-en-1-イル)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化3l(0.85g,1.15mmol)のジオキサン(15mL)及び水(3mL)溶液に、0°Cで水酸化リチウム一水和物(145mg,43.45mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。これを濃縮し、濃塩酸を加えてpH値を4とし、再び濃縮した。次に、水酸化アンモニウムを添加してpHを9に変化させた。粗混合物を濃縮し、逆相カラムで精製して(S)-3-((E)-4-((S)-7-カルボキシ-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)but-2-en-1-イル)-2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸4a(801mg,97.8%収率)を得た。MS m/z (ESI):711[M+1]。

10

20

30

40

50

【0220】

工程2(S)-3-((E)-4-((S)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)but-2-en-1-イル)-2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド4

【0221】

(S)-3-((E)-4-((S)-7-カルボキシ-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)-2-エン-1-イル)-2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中混合物に、HATU(1.75g, 4.6mmol)およびEDCI(0.88g, 4.6mmol)を加えた。添加後、周囲温度で30分間攪拌し、アンモニアガスを1分間バブリングした。次に、シリカゲルに吸収させ、ジクロロメタン中の20%メタノール(7Nアンモニアを含む)で溶出し、標題化合物(S)-3-((E)-4-((S)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)but-2-en-1-イル)-2-ピバラミド-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド4(693mg, 85%収率2段階)を得た。MS m/z (ESI): 709[m+1]; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 7.77(s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.40(s, 1H), 7.35(d, 1H), 6.64(s, 1H), 5.60-5.50(m, 2H), 5.01-4.90(m, 7H), 4.71(m, 2H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 2H), 4.26(m, 2H), 2.66(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.46(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.39(t, 3H), 1.28(s, 9H).

【0222】

(実施例1(方法B))

(3S,3"S)-3,3"-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)1)

[化46]

【0223】

表題化合物は、実施例4の工程2と同じ方法によって調製することができる。

【0224】

(実施例2(方法C))

(3S,3"S)-3,3"-((Z)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)2)

[化47]

【0225】

方法C:

【0226】

工程1(Z)-1,4-ビス((2S,5R)-5-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-2,5-ジヒドロピラジン-2-イル)ただし-2-エン2b

【0227】

(R)-2-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-2,5-ジヒドロピラジン2a(26.5g, 144mmol)のTHF(300mL)溶液に、-78°Cで、n-ブチルリチウム(THF中1.6M、252mL、403mmol)を加えた。-78°Cで30分間攪拌し、シス-1,4-ジクロロ-2-ブテン(6.0g、48mmol)のTHF(20ml)溶液を滴下した。添加後、反応物を室温までゆっくりと温め、10時間攪拌した。反応物を飽和状態で後処理した。エーテルでNaHCO₃、抽出。有機相を濃縮し、ジクロロメタン中の40%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物(Z)-1,4-ビス((2S,5R)-5-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-2,5-ジヒドロピラジン-2-イル)but-2-エン2b(21.2g、収率97.5%)を得た。MS m/z (ESI): 421[m+1]; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.40(t, 4.68 Hz, 2H), 4.11(m, 2H), 3.

93(t, 3.36 Hz, 2 H), 3.70(s, 6 H), 3.68(s, 6 H), 2.58(m, 4 H), 2.27(m, 2 H), 1.05(d, 6.88 Hz, 6 H), 0.69(d, 6.88 Hz, 6 H).¹³C NMR(CDCl₃, 400 MHz): 164.3520, 155.5372, 155.2789, 149.3704, 133.4904, 129.8941, 121.0590, 118.8352, 117.8400, 116.0490, 79.9376, 70.9526, 53.0272, 49.1954, 35.9561, 28.3666

【0228】

工程2(2S,7S,Z)-ジメチル2,7-ジアミノオクト-4-エンジオエート2c

【0229】

1,4-ジオキサン(200mL)中の(Z)-1,4-ビス(((2S,5R)-5-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-2,5-ジヒドロピラジン-2-イル)しかし-2-エン2b(10g,19.21mmol)の溶液に、室温で、0.3M塩酸(200mL)を加えた。反応物を周囲温度で16時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に変換されたことを示した。それを圧縮空気で20分間フラッシュし、室温で濃縮して、そのpH値を約7にした。次に、メタノール中の7Nアンモニア溶液を添加して、そのpH値を約9にした。それを再び濃縮して、過剰のメタノールを除去した。残渣を凍結乾燥して(2S,7S,Z)-ジメチル2,7-ジアミノオクト-4-エンジオエート2c(4.2g、収率95%)を得た。MS m/z (ESI):231[m+1];¹H NMR(400MHz、CDCl₃):δ 5.56(m、2H)、3.72(s、6H)、3.56(dd、5.20Hz、7.28Hz、2H)、2.58~2.39(m、2H)、1.64(広いs、4H);¹³C NMR(400MHz、CDCl₃):175.7336、128.0116、54.1739、52.1016、32.5440。

【0230】

ステップ3(2S,7S,Z)-ジメチル2,7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エンジオエート2d

【0231】

ジクロロメタン(300mL)中の(2S,7S,Z)-ジメチル2,7-ジアミノオクト-4-エンジオエート2c(6.9g、30mmol)の溶液に、周囲温度で、DMAP(3.7g、30mmol)を添加した。0°Cに冷却し、無水物ボク(19.7g、90ミリモル)を添加した。反応物を0°Cで一晩攪拌し、次いで、室温まで徐々に加温した。Hunig塩基(3.9g、30mmol)を加え、1時間攪拌した。それを濃縮し、ヘキサン中50%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物(2S,7S,Z)-ジメチル2,7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エンジオエート2d(7.8g、収率60%)を得た。MS m/z (ESI): 431[m+1];¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.49(dd, 5.2 Hz, 4.8 Hz, 2 H), 5.19(d, 7.8 Hz, 2 H), 4.43(m, 2 H), 3.76(s, 6 H), 2.62-2.57(m, 2 H), 2.49-2.44(m, 2 H), 1.50(s, 18 H);¹³C NMR(400 MHz, CDCl₃): 172.4101, 155.1458, 127.3543, 80.1546, 52.8811, 52.4108, 30.4195, 28.2974。

【0232】

ステップ4 ジ-tert-ブチル(((2S,7S,Z)-1,8-ジヒドロキシオクト-4-エン-2,7-ジイル)ジカルバメート2e

【0233】

無水メタノール(100mL)中の(2S,7S,Z)-ジメチル2,7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エンジオ酸2d(5.6g、13ミリモル)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(2.0g、54ミリモル)を0°Cで部分的に加え、加えた後、反応物を加温し、室温で16時間攪拌した。酢酸を添加してpH値を約5に調整し、それを濃縮した。残渣をジクロロメタン(100mL)に溶解した。それを濾過した。ろ液を濃縮し、ヘキサン中60%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、ジ-tert-ブチル((2S,7S,Z)-1,8-ジヒドロキシオクト-4-エン-2,7-ジイル)ジカルバメート2e(3.1g、収率63.7%)を得た。MS m/z (ESI):375[m+1];¹H NMR(400MHz、CDCl₃):δ 5.51(m、2H)、5.32(幅広いs、2H)、3.65(m、6H)、2.37~2.42(m、4H)、1.46(s、18 H);¹³C NMR(400 MHz、CDCl₃):156.1859; 156.0863、128.1596、128.1019、79.7261、63.8966、52.1977、29.0973、。

【0234】

ステップ5 ジメチル5,5'-(((2S,7S,Z)-2,7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)2f

【0235】

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(9.73g、48.1ミリモル)およびトリフェニルホスフェンのTHF(100ml)溶液を0 °Cで10分間攪拌して、白色蠟状析出物を形成した。次に、4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸メチル1a(11.14g、48.1mmol)を加え、続いてジ-tert-ブチル(((2S,7S,Z)-1,8-ジヒドロキシオクト-4-エン-2,7-ジイル)ジカルバメート2e(6.0g、16.02mmol)を加えた。反応物を0 °Cで10時間攪拌し、室温まで徐々に加温し、2時間攪拌した。それを濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中60%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、ジメチル5,5'-(((2S,7S,Z)-2,7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)2f(8.1g、収率21%)を得た。MS m/z (ESI): 823[M+Na].

10

【0236】

ステップ6 ジメチル5,5'-(((2S,7S,Z)-2,7-ジアミノオクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3ニトロ安息香酸)2g

【0237】

ジメチル5,5'-(((2S,7S,Z)-2,7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸)2f(8.1g,10.1mmol)のジクロロメタン(200mL)溶液にトリフルオロ酢酸(40mL)を加えた。添加後、反応物を周囲温度で12時間攪拌した。LCMSは、反応が行われたことを示した。それを濃縮した。粗残渣をメタノール(100mL)に溶解し、重曹を加えて塩基性にした(pH 8)。これを再び濃縮し、シリカゲルに吸収させ、ヘキサン中60%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、ジメチル5,5'-(((2S,7S,Z)-2,7-ジアミノオクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(oxy))ビス(4-クロロ-3ニトロ安息香酸)2g(5.83g、収率96%)を得た。1 H NMR (400 MHz, CD₃ OD): δ 8.11(d, 1.72 Hz, 2 H), 7.88(d, 1.72 Hz, 2 H), 5.82(t, 4.96 Hz, 2 H), 4.47-4.33(m, 4 H), 3.98(s, 6 H), 3.73(m, 2 H), 2.88-2.66(m, 4 H).

20

【0238】

ステップ7(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ基-3,4-ジヒドロ-2hベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)2h

30

【0239】

DMF (60mL)中のジメチル5,5'-(((2S,7S,Z)-2,7-ジアミノオクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4クロロ-3-ニトロベンゾエート)2g(5.8g、9.62mmol)の溶液に、トリエチルアミン(6.1g、60mmol)および炭酸カリウム(12.5g、90mmol)を添加した。滴下後、100 °Cで2時間攪拌した。LCMSは、反応が行われたことを示した。それを濃縮し、シリカゲルに吸収させた。これをジクロロメタン中の20%酢酸エチルで溶出し、標題化合物(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ-3,4-ジヒドロ2h-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)2時間(3.00g,59%収率)を得た。MS m/z (ESI): 529[m+1]; 1 H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.77(d, 3.32 Hz, 2 H), 8.22(d, 3.32 Hz, 2 H), 5.67(m, 2 H), 4.07(m, 4 H), 3.78(s, 6 H), 3.70(m, 2 H), 2.32(m, 4 H).

40

【0240】

ステップ8(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)2i

【0241】

(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ基-3,4-ジヒドロ-2Hベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)2g(2.7g,4.5mmol)の無水メタノール(40mL)溶液に、水(40mL)中のNa₂S₂O₄(19.5g,112mmol)、続いて濃硫酸化アンモニウム溶液(40mL)を加えた。添加後、反応物を周囲温度で4時間攪拌した。

50

LCMSは、反応が行われたことを示した。それを酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、DCM中20%酢酸エチルで溶出し、標題化合物(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-en-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)2i(2.0g,69%)を得た。MS m/z (ESI):469[M+1]。

【0242】

ステップ9(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)2j

【0243】

(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-en-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)2i(2.0g,4.27mmol)のDMF(100mL)懸濁液に臭化シアン(4.8g,45mmol)を加えた。添加後、反応物を周囲温度で16時間攪拌して、透明な溶液を得た。LCMSは、出発物質が完全に変換されたことを示した。それを濃縮した。粗残渣を、ジクロロメタン中の20%メタノール(7Nアンモニアを含む)で溶出するシリカゲルカラムで精製して、(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-en-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)2j(2.0g、90%収率); MS m/z(ESI):519[M+1]を得た。

10

【0244】

ステップ10(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1Hピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)2k

20

【0245】

DMF(50mL)中の1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸1h(2.4g、15.4mmol)の溶液に、EDCI(3.7g、19.3mmol)およびHATU(7.3g、19.3mmol)およびDMAP(1.9g、15.4mmol)を加えた。反応物を周囲温度で20分間攪拌して、酸がHATU錯体に変換されることを確認した(MW=272)。次に、(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-en-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザacenaphthylene-7-カルボキシレート)2j(2.0g,3.85mmol)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が行われたことを示した。これをシリカゲルに吸収させ、シリカゲルカラムで精製し、ジクロロメタン中100%酢酸エチルで溶出して、(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-but-2-but-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)2k(1.3g、収率43%)を得た。MS m/z (ESI):791[M+1]

30

【0246】

ステップ11(3S,3'S)-3,3'-((Z)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸)2l

【0247】

1,4-ジオキサン(10mL)及び水(2mL)中の(3S,3'S)-ジメチル3,3'-((Z)-添加-2-en-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシル化)2k(1.2g、1.52mmol)に、0°Cで水酸化リチウム水和物(320mg、7.6mmol)を加え、その後、周囲温度で16。これを濃縮し、濃塩酸を添加してpH値を約4にした。次に、水酸化アンモニウムを添加してpH値を9にした。粗混合物を濃縮し、粗(3S,3'S)-3,3'-((Z)-but-2-en-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸)2lをさらに精製せずに次の工程で使用した。少量を逆相カラムで精製した。MS m/z (ESI):763[M+1]。

40

【0248】

50

ステップ12(3S,3'S)-3,3'-((Z)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)2

DMF (20 mL)中の(3S,3'S)-3,3'-((Z)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシ酸)2(前の段階から直接)の溶液に、EDC I(1.02 g, 5.32 mmol)およびHATU(2.01 g, 5.32 mmol)を加えた。添加後、反応物を周囲温度で1時間攪拌して、HATU錯体の形成を見た。この時点で、アンモニアガスを1分間バブリングして、LCMSによる完全な変換を確認した。これを濃縮し、シリカゲル上に吸収させ、ジクロロメタン中の15%メタノール(7Nアンモニアを含む)で溶出して、(3S,3'S)-3,3'-((Z)-but-2-but-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)2(470 mg、2ステップにわたって40.5%収率)を得た。

10

【0249】

(実施例5)

(3S,3'S)-3,3'-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)5 [化48]

【0250】

化合物(3S,3'S)-3,3'-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)1(7 mg, 0.0092 mmol)のメタノール(0.4 mL)/THF(0.4 mL)溶液に10 wt% Pd/C(8 mg)を加えた。H₂風船で4時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりMeOH/DCMの溶出系で精製し、標題化合物5(3S,3'S)-3,3'-((E)-but-2-but-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)(3 mg)を得た。MS m/z (ESI): 763[m+1]; ¹H NMR(500 MHz, Methanol-d₄) δ 7.45-7.40(m, 2H), 7.18(d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.35(s, 2H), 4.65(dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 2H), 4.52(t, J = 9.2 Hz, 4H), 4.43(dq, J = 14.1, 7.2 Hz, 2H), 4.09(dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 2H), 2.12-1.97(m, 2H), 1.81(s, 8H), 1.67-1.47(m, 4H), 1.28(t, J = 7.1 Hz, 6H).

20

30

【0251】

(実施例6)

(3S,3'S)-3,3'-((but-2-yne-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)6

[化49]

【0252】

ステップ1(S)-メチル5-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-イノエート6b

40

【0253】

N-ブロモスクシンイミド(1.2 g、7 mmol)およびAgNO₃(100 mg、0.60 mmol)を、(S)-メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-イノエート6a(2.2 g、4 mmol)のアセトン(15 mL)中攪拌溶液に加えた。反応混合物を室温で7時間攪拌した。この後、水(50 mL)を加え、懸濁液を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。次いで、合わせた有機層を水(50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、(S)-メチル5-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-イノエート6b(670 mg)を得た。

【0254】

50

ステップ2 (2*S*,7*S*)-ジメチル2,7-ビス((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-インジオエート6c

【0255】

亜鉛ダスト(662mg、10.1mmol)を丸底フラスコに秤量した。ヨウ素(24mg、0.1mmol)を添加し、フラスコをヒートガンで真空下で10分間加熱し、次いでアルゴンでフラッシュした。フラスコを真空にし、アルゴンでさらに3回フラッシュし、0℃に冷却した。(5*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルプロパノエート(1.1g、3mmol、Combi-Blocksから購入)を無水DMF(1.5mL)に溶解し、シリンジを介して0℃で活性化亜鉛に滴下した。次いで、反応混合物を室温まで加温し、90分間攪拌して、対応する有機亜鉛中間体を得た(TLC分析を使用して、出発物質の完全な消費を確認した)。別のフラスコ中で、CuCN(236mg、2.6mmol)およびLiCl(224mg、5.2mmol)をアルゴン下で2時間150℃に加熱し、次いで室温に冷却した。DMF(4mL)を添加し、溶液を5分間攪拌して、水溶性CuCN₂LiCl錯体を形成した。次に、銅錯体を-15℃に冷却した。亜鉛挿入プロセスが終了に達したと判断されたら、攪拌を停止して、亜鉛粉末をフラスコの底部に沈降させた。上清をアルゴン下でシリンジで除去し(亜鉛の移動を避けるように注意しながら)、-15℃で銅錯体に滴下した。(5*S*)次に、5-ブロモ-2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-イノエート6b(0.67g、2.01mmol)をDMF(1.5mL)に溶解し、-15℃で銅錯体に滴下した。冷却浴を除去し、反応混合物をアルゴン下、室温で16時間攪拌した。この後、水(50mL)を加え、懸濁液をジエチルエーテル(3×100mL)で抽出し、ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(5:1ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、(2*S*,7*S*)-ジメチル2,7-ビス((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-インジオエート6c(670mg、53%)を得た。

10

20

【0256】

ステップ3 ジ-*tert*-ブチル(((2*S*,7*S*)-1,8-ジヒドロキシオクト-4-イン-2,7-ジイル)ジカルバメート6d

【0257】

0℃の(2*S*,7*S*)-ジメチル2,7-ビス((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ハイパースペクトルイメージング-4-インジオエート6c(670mg、2.55ミリモル)のTHF(15mL)溶液に、2mLのメタノール中NaBH₄(290mg、7.66ミリモル、3当量)を加え、0℃で30分間攪拌し、1MのHClを加えてpHを～5に調整し、濃縮した。残渣をDCMに溶解し、濾過し、真空下で濃縮して、粗化合物を得、これをカラム(ヘキサン:EA=40%:60%)によって精製して、所望の生成物ジ-*tert*-ブチル(((2*S*,7*S*)-1,8-ジヒドロキシオクト-4-イン-2,7-ジイル)ジカルバメート6d(540mg)を得た。

30

【0258】

ステップ4 ジメチル5,5'-(((2*S*,7*S*)-2,7-ビス((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ハイパースペクトルイメージング-4-イン-1,8ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸)6e

【0259】

THF溶液(～10mL)にPPh₃(428mg、3当量)、次いでDEAD(257 μL、3当量)を加え、反応混合物を0℃で10分間攪拌した。次に、2mLのTHF中の4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸メチル(379mg、3当量)を反応に加え、続いてジ-*tert*-ブチル(((2*S*,7*S*)-1,8-ジヒドロキシオクト-4-イン-2,7-ジイル)ジカルバミン酸6d(540mg)を加える。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で溶媒を除去し、シリカゲルカラム(ヘキサン中40% EtOAcを含む24gのISCOカートリッジ)によって精製して、標題化合物ジメチル5,5'-(((2*S*,7*S*)-2,7-ビス((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-イン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)6e(498mg、52%)を得た。

40

【0260】

ステップ5 ジメチル5,5'-(((2*S*,7*S*)-2,7-ジアミノオクト-4-イン-1,8-ジイル)ビス(オ

50

キシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸)6f

【0261】

ジメチル5,5'-((((2S,7S)-2,7-ジアミノオクト-4-イン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)6e(180mg)の塩化メチレン溶液(～10mL)に、ジオキサン中4N HCl(3mL、15mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、標題化合物ジメチル5,5'-((((2S,7S)-2,7-ジアミノオクト-4-イン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)6f(125mg、96%)を得た。MS m/z (ESI):600[M+1]

【0262】

ステップ6(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(ただし-2-イン-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ基-3,4-ジヒドロ-2Hベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)6g

10

【0263】

ジメチル5,5'-((((2S,7S)-2,7-ジアミノオクト-4-イン-1,8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)6f(125mg)のDMF液(～4ml)に、トリエチルアミン(150 μ L、1.0mmol)、続いてK₂CO₃(280mg、2.0mmol)を加え、100℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水(50mL)を加え、懸濁液を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。次いで、合わせた有機層を水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(9:1 DCM:メタノール)により精製して、(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(but-2-yne-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ基-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)6g(80mg)を得た。MS m/z (ESI):527[M+1]

20

【0264】

ステップ7(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(ただし-2-イン-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)6h

【0265】

(3S,3'S)-ジメチル-3,3'-(ただし-2-イン-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ基-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシル化)6gのMeOH溶液(～15mL)に、水中(5mL)でNa₂S₂O₄(630mg、3.62ミリモル、10当量)を加え、次いで濃縮した。水酸化NH₄(0.78ml、10.8ミリモル)を室温で1時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20mL×1)で洗浄し、Na₂S₂O₄上で乾燥させ、濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(DCM中10%メタノールを含む12gカートリッジ)によって精製して、標題化合物(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(ただし-2-イン-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)6時間(60mg)を得た。MS m/z (ESI):467[M+1]

30

【0266】

ステップ8(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(ただし-2-イン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)6i

【0267】

(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(but-2-イン-1,4ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート)6h(62mg)のMeOH溶液(～20mL)に、BrCN(140mg、1.5mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗ジメチル(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(ただし-2-イン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2アジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)6i(65mg、80%)を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z (ESI):517[M+1]

40

【0268】

ステップ9(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(ただし-2-イン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキシレート)6j

50

【0269】

6i(65mg)のDCM(～15mL)およびDMF(～3mL)溶液に、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸3i(44mg、0.28mmol)、HATU(136mg、3当量)および茶(155 uL、5当量)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をDCM(30mL)で希釈し、水(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取により精製した。HPLC(10-100%水:ACN(1%TFA))によりジメチル(3*S*,3'*S*)-ジメチル3,3'-(but-2-yn-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2*a*-ジアザセナフチレン-7-カルボキシ化)6j(20mg,40%)を得た。MS *m/z* (ESI):789[M+1]。

【0270】

ステップ10(3*S*,3"*S*)-3,3"-(but-2-yn-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2*a*-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸)6k

【0271】

6jのMeOH溶液(～1.5mL)に5*N* KOH水溶液(1.5mL、7.5mmol、30当量)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を6*N* HClでpH <5に酸性化し、濾過物を真空中で濃縮して粗化合物を得、次いでPrep-HPLC(10～100%水:ACN(1%TFA))で精製して、(3*S*,3"*S*)-3,3"-(but-2-yn-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2*a*-ジアザセナフチレン-7-カルボン酸)6k(7mg)を得た。MS *m/z* (ESI):761[M+1]

【0272】

ステップ11(3*S*,3"*S*)-3,3"-(but-2-yn-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2*a*-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)6

【0273】

6k(9mg、0.022mmol)のDMF(～1mL)溶液に、塩化アンモニウム(17.49mg、0.33mmol、15当量)、HATU(12.67mg、0.033mmol、1.5当量)および茶(9.24 uL、0.066mmol、3当量)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。逆相HPLCで精製し、AcCN/H₂O/HCOOHで溶出し、(3*S*,3"*S*)-3,3"-(but-2-yn-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2*a*-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)6(2.5mg)を得た。MS *m/z* (ESI):759[M+1]。

【0274】

(実施例7)

10,10"-(ただし-2-エン-1,4-ジイル)ビス(1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6-オキサ-2,10*a*-ジアザシクロオクタ[cd]インデン-4-カルボキサミド)7

【0275】

(実施例8)

【0276】

10-((4-(*S*)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2*a*-ジアザセナフチレン-3-イル)but-2-en-1-イル)-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6-オキサ-2,10*a*-ジアザシクロオクタ[cd]インデン-4-カルボキサミド8

[化50]

【0277】

工程14-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-1-オール7b

【0278】

tert-ブチルブタン-1,4-ジオール7a(10g、111mmol)およびDIPEA(21.3mL、122mmol、1.1当量)のジクロロメタン溶液(600mL)に、室温でTBDPSCl(31.6mL、122

10

20

30

40

50

mmol、1.1当量)を加えた。得られた溶液を室温で72時間攪拌した。真空中で濃縮し、silicaシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~40%酢酸エチルを含む330gのISCOカートリッジ)で精製して、表題化合物4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-1-オール7b(36g、98%)を得た。

【0279】

ステップ2 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタナール7c

【0280】

窒素雰囲気下、室温で、4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-1-オール7b(23.5g、71.6mmol)のジクロロメタン溶液(300mL)に、DMP(45.6g、107mmol、1.5当量)を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、飽和NaCl溶液で処理した。EtOAc(500mL×3)で抽出した後、有機層を結合し、Na₂SO₄上で乾燥させ、フィルタリングした。溶媒を真空下で濃縮して、表題化合物4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタナール7cを得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

10

【0281】

ステップ3 N-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド7d

【0282】

4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタナール7c(粗、71.6mmol)および2-メチル-2-プロパンスルフィナムド(9.5g、78.8mmol、1.1当量)のTHF溶液(500mL)に、室温で窒素雰囲気下で、Ti(OEt)₄(27mL、128mmol、1.8当量)を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、飽和NaHCO₃溶液で処理した。EtOAc(500mL×3)で抽出した後、有機層を結合し、Na₂SO₄上で乾燥させ、フィルタリングした。溶媒を真空下で濃縮して、標題化合物N-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド7dを得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0283】

ステップ4 N-(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド7e

【0284】

-78℃の窒素雰囲気下で、THF溶液(600mL)のN-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド7d(粗、71.6mmol)に、臭化アリルマグネシウム(143mL、143mmol、2当量)を加えた。得られた溶液を-78℃で1時間攪拌した後、飽和NH₄Cl溶液で処理した。EtOAc(500mL×3)で抽出した後、有機層を結合し、Na₂SO₄上で乾燥させ、フィルタリングした。溶媒を真空下で濃縮した。得られた混合物をsilicaシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50% EtOAcを含む2×330gのISCOカートリッジ)により精製して、標題化合物N-(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)hept-1-en-4-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド7e(8.2g、24%3工程)を得た。

30

【0285】

ステップ5 7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-アミン 7f

【0286】

DCM溶液(600mL)のN-(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)hept-1-en-4-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド7e(8.2g、17.4mmol)に、室温で4N HClのジオキシナール溶液(13mL、52.2mmol、3当量)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で濃縮して、標題化合物7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)hept-1-en-4-アミン7fを得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

40

【0287】

ステップ6 tert-ブチル(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-イル)アザンカルボキシレート7g

50

【0288】

DCM:THF溶液(1:1、300mL)に、7-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)hept-1-en-4-アミン7f(粗、17.4mmol)を室温に加え、NEt₃(8.23mL、87mmol、5当量)およびBoc₂O(7.59g、34.8mmol、2当量)を加えた。得られた溶液を室温で48時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮した。得られた混合物をsilicaシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~25% EtOAcを含む120gのISCOカートリッジ)により精製して、標題化合物tert-ブチル(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-en-4-イル)-アザンカルボキシレート7g(8.14g、98%2工程)を得た。

【0289】

ステップ7 tert-ブチル(7-ヒドロキシヘプト-1-エン-4-イル)アザンカルボキシレート7h 10

【0290】

7tert-ブチル(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-イル)アザンカルボキシレート7g(8.14g、17.5mmol)のTHF溶液(300mL)に、室温でTBAF(18.34mL、18.3mmol、1.05当量)を添加した。得られた溶液を室温で6時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮した。得られた混合物をsilicaシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100% EtOAcを含む80gのISCOカートリッジ)により精製して、表題化合物tert-ブチル(7-ヒドロキシヘプト-1-エン-4-イル)アザンカルボキシレート7時間(1.8g、45%)を得た。

【0291】

実施例7の工程8~15を、実施例1と同様の手順で調製した 20

分取HPLCで精製し、ACN/H₂O/TFAで溶出し、標題化合物10-アリル-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6-オキサ-2,10a-ジアザシクロオクタ[cd]インデン-4-カルボキサミド7pを得た。MS m/z (ESI):423[M+1]。¹H核磁気共鳴(400MHz、メタノール-d₄):δ 7.82(s、1H)、7.57(s、1H)、6.78(s、1H)、5.71-5.61(m、2H)、4.83-4.64(m、3H)、3.78(m、1H)、3.01-2.72(m、3H)、2.34-2.09(m、7H)、1.74(m、1H)、1.48(t、J = 6.4Hz、3H)。

【0292】

ステップ16

【0293】

ジクロロメタン/メタノール溶液(1:1,2mL)に、10-アリル-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6-オキサ-2,10a-ジアザシクロアクタ[cd]インデン-4-カルボキサミド7p(10mg)及び(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド1k(7mg)を室温で、メタノール(0.5mL)中にTsOH・H₂O(15mg)を添加した。得られた溶液を室温で15分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。N₂しながら残渣をDCM(2ml)に再溶解するために、Hoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst(15mg)を添加した。得られた液を80°Cで3時間攪拌した後、分取HPLCで精製し、ACN/H₂O/NH₄HCO₃で溶出し、標記化合物を得た: 40

【0294】

(実施例7)

(逆相HPLCでのより短い保持時間)、MS M/z(ESI):817[M+1]、815[M-1]を有する10,10''-(but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6-オキサ-2,10a-ジアザシクロオクタ[cd]インデン-4-カルボキサミド)7(1.8mg,。

【0295】

(実施例8)

(逆相HPLC上のより長い保持時間)、10-(4-(S)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-

1、2a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル)、しかし - 2 - en - 1 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7、8、9、10 - テトラヒドロ - 6 - オキサ - 2、10a - ジアザシクロアクタ[cd]インデン - 4 - カルボキサミド 8 (1.4 mg, 10%)、M S・M/z (ESI): 789 [M+1], 787 [M-1]。

【0296】

(実施例 9)

(4S, 4'S)-4, 4'-((E)-but-but-2-ene-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1, 5, 4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド) 9

【0297】

(実施例 10)

(4S, 4'S)-4, 4'-((Z)-but-but-2-ene-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1, 5, 4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド) 10

[化51]

【0298】

ステップ1(S)-2-アミノペント-4-en-1-ol 9b

【0299】

(S)-2-アミノペント-4-エノイン酸 9a (10 g、86.7 ミリモル) の THF 溶液、室温で窒素雰囲気下で LiAlH₄ した (108 mL、THF 中 1 M)。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、メタノールを 0℃ で添加することによってクエンチした。混合物をブライン (500 mL) で希釈し、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。有機層を結合し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、フィルタリングした。溶媒を真空下で濃縮して (S)-2-アミノペント-4-エン-1-オール 9b を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0300】

ステップ2(S)-4-((1-ヒドロキシペント-4-エン-2-イル)アミノ)-3, 5-ジニトロ安息香酸 9d

【0301】

メチル(S)-2-アミノペント-4-en-1-ol 9b (上記粗製、86.9 mmol) 及び Na₂CO₃ (13.6 g、129 mmol) の水溶液 (100 mL) に、75℃ で 4-クロロ-3, 5-ジニトロ安息香酸 9c (21 g、86.9 mmol) を加えた。得られた溶液を 75℃ で 2 時間攪拌した。冷却後、混合物を濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラム (DCM 中 0 ~ 100% メタノールを含む 2 × 330 g の ISCO カートリッジ) で精製して、表題化合物 (S)-4-((1-ヒドロキシペント-4-エン-2-イル)アミノ)-3, 5-ジニトロ安息香酸 9d (> 100%、シリカゲル含有) を得た。

【0302】

ステップ3(S)-メチル 4-((1-ヒドロキシペント-4-エン-2-イル)アミノ)-3, 5-ジニトロ安息香酸 9e

【0303】

化合物 9d (粗、86.7 ミリモル、1 当量) を 0℃ で MeOH 溶液 (800 mL) に SOCl₂ (10 mL、触媒量) を加えた。得られた溶液を 75℃ までゆっくり温め、2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、減圧濃縮し、Silica シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% ヘキサン: EtOAc を含む 2 × 330 g の ISCO カートリッジ) で精製して、表題化合物 (S)-メチル 4-((1-ヒドロキシペント-4-エン-2-イル)アミノ)-3, 5-ジニトロベンゾエート 9e (9.2 g、32% 3 工程) を得た。

【0304】

実施例 9 の工程 4 を、実施例 1 と同様の手順で調製した。

【0305】

ステップ5およびステップ6(S)-メチル-2-アリル-8-ニトロ基-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシル化 9 時間

【0306】

10

20

30

40

50

メチル(S)-3-アミノ-4-((1-ヒドロキシペンチン-2-イル)アミノ)-5-ニトロベンゾエート9f(1.2g、4.06mmol)およびPPh₃(2.34g、8.95mmol、2.2 eq)のMeCN溶液(40mL)に、室温の窒素雰囲気下で、MeCN(10mL)中のCBr₄(3g、8.95mmol、2.2 eq)を加えた。得られた溶液を室温で15分間攪拌した後、NEt₃(1.7ml、17.8ミリモル、4.4当量)を加えた。室温で30分間攪拌した後、混合物を濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラム(ヘキサン中0~100% EtOAcを含む0~100%のISCOカートリッジ40g)によって精製して、表題化合物(S)-メチル-2-アリル-8-ニトロ基-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシル化9時間(872mg、77%)を得た。

【0307】

ステップ7(S)-メチル-2-アリル-4-メチル-8-ニトロ基-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシル化9i

10

【0308】

(S)-メチル-2-アリル-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシル化9h(340mg、1.23mmol)とK₂CO₃(338mg、2.45mmol、2当量)のDMF液(10mL)に、60℃の窒素雰囲気下でMeI(1.5mL)を加えた。得られた溶液を60℃で45分間攪拌した後、さらなるMeI(1mL)を添加した。混合物をさらに30分間攪拌した後、冷却し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(DCM中0~100% EtOAcを含む20gのISCOカートリッジ)により精製して、表題化合物(S)-メチル-2-アリル-4-メチル-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシル化9iおよびその異性体(300mg、84%)を得た。

20

【0309】

実施例9の工程8~12を、実施例1と同様の手順で調製した。

【0310】

工程12において、混合物を分取HPLCによって精製し、ACN/H₂O/ギ酸で溶出して、標題化合物(S)-4-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド9nを得た。MS m/z (ESI):408[M+1]。1H NMR (400MHz、メタノール-d₄):δ 7.42(s、1H)、7.12(s、1H)、6.71(s、1H)、6.05~5.96(m、1H)、5.15~5.12(m、2H)、4.76~4.68(m、3H)、3.56~3.37(m、1H)、3.36~3.33(m、1H)、3.33(s、3H)、2.70~2.61(m、2H)、2.27(s、3H)、1.45(t、J = 7.2Hz、3H)。

30

【0311】

実施例9および10の工程13を、実施例7および8と同様の手順で調製した。

【0312】

(S)-4-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド9n(15mg)のジクロロメタン/メタノール溶液(1:1,2mL)に、室温で、メタノール(0.5mL)中のTsOH・H₂O(12mg)を加えた。得られた溶液を室温で15分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。N₂しながら残渣をDCM(2ml)に再溶解するために、Hoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst(15mg)を添加した。得られた液を80℃で1時間攪拌し、反応混合物、濃縮し、プレップHPLCで精製し、ACN/H₂O/TFAで溶出した。最初の溶出液は標題化合物(4S,4'S)-4,4'-((E)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド)9(1.8mg、12%)であった。MS m/z (ESI):787[M+1]。1H NMR(400MHz、メタノール-d₄):δ 7.31(m、2H)、6.98(m、2H)、6.48(m、2H)、6.60~5.48(m、2H)、5.15~5.12(m、4H)、4.67~4.64(m、2H)、4.54~4.47(m、2H)、4.41~4.33(m、2H)、2.89(s、6H)、2.45~2.37(m、4H)、2.18(s、6H)、1.21(t、J = 7.2Hz、6H)。

40

【0313】

第2の溶出液は標題化合物(4S,4'S)-4,4'-((Z)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6

50

- ジヒドロ - 4H - イミダゾ[1,5,4 - de]キノキサリン - 8 - カルボキサミド)10(2.5 mg, 17%)であった。MS M/z(ESI):787[M+1]785[M-1]。¹NMR(400MHz、メタノール - d₄): δ 7.20(m、2H)、6.92(m、2H)、6.33(m、2H)、5.73~5.71(m、2H)、5.15~5.12(m、4H)、4.74~4.67(m、2H)、4.49~4.39(m、4H)、2.61(s、6H)、2.58~2.38(m、2H)、2.19~2.16(m、2H)、1.69(s、6H)、1.30(t、J = 7.1Hz、6H)。

【0314】

(実施例11)

(4S,4'S)-4,4'-((E)-but-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド)11

10

【0315】

(実施例12)

(4S,4'S)-4,4'-((Z)-but-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド)12

[化52]

【0316】

ステップ1(S)-メチル2-アリル-4-(3-メトキシプロピル)-8-ニトロ基-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6カルボキシレート11a

20

【0317】

メチル(S)-2-アリル-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシル化9h(97mg、0.35mmol)とK₂CO₃(97mg、0.70mmol、2当量)のDMF液(5mL)に、100°Cの窒素雰囲気下で、1-ブromo-3-メトキシプロパン(2mL)を加えた。得られた溶液を100°Cで一晩攪拌した。この混合物を減圧濃縮し、Silicaシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100% EtOAcを含む20gのISCOカートリッジ)で精製して、標題化合物(S)-2-アリル-4-(3-メトキシプロピル)-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6カルボキシレート11aおよびその位置異性体(100mg、81%)を得た。

【0318】

実施例11および12の工程2~6を、実施例1と同様の手順で調製した。

30

【0319】

ステップ7(4S,4'S)-4,4'-((E)-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド)11

【0320】

(4S,4'S)-4,4'-((Z)-but-but-2-ene-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド)12

【0321】

(S)-4-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド11f(15mg、室温)のジクロロメタン/MeOH溶液(1mL)にTsOH・H₂O(17mg)を加えた。得られた溶液を室温で20分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。N₂しながら残渣をDCM(2ml)に再溶解するために、Hoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst(15mg)を添加した。得られた液を80°Cで2時間攪拌した後、濃縮し、分取HPLCで精製し、ACN/H₂O/ギ酸で溶出した。最初の溶出液は標題化合物(4S,4'S)-4,4'-((E)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド)11(1.3mg、収率9%)であった。MS M/z(ESI):903[M+1]901[M-1]。

40

50

【0322】

第2の溶出液は標題化合物(4*S*,4'*S*)-4,4'-((*Z*)-but-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-8-カルボキサミド)12(2.1mg、収率15%)であった。MS M/z (ESI):903[M+1]901[M-1]。

【0323】

(実施例13)

(*S*)-4-((*E*)-4-((*S*)-8-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-4-イル)but-2-en-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-8

10

【0324】

(実施例14)

(*S*)-4-((*Z*)-4-((*S*)-8-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-4-イル)but-2-en-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-8-カルボキサミド
[化53]

【0325】

実施例13および14の工程1を、実施例7および8と同様の手順で調製した

20

(*S*)-4-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-8-カルボキサミド9n(25mg)および(*S*)-4-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-8-カルボキサミド11f(29mg)のジクロロメタン/MeOH溶液(1:1,4mL)に、室温でTsOH・H₂O(60mg)を加えた。得られた溶液を室温で20分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。N₂しながら残渣をDCM(4ml)に再溶解するために、Hoveyda-Grubbs 2nd Gen Catalyst(25mg)を添加した。反応終了後、濃縮した後、分取HPLCで精製し、ACN/H₂O/ギ酸で溶出した。最初の溶出液は標題化合物(*S*)-4-((*E*)-4-((*S*)-8-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-4-イル)but-2-en-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-8-カルボキサミド13(1。MS M/z (ESI):845[M+1]843[M-1]。

30

【0326】

2番目の溶出液は標題化合物(*S*)-4-((*Z*)-4-((*S*)-8-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-4-イル)but-2-en-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4*H*-イミダゾ[1,5,4-*de*]キノキサリン-8-カルボキサミド14(4.4。MS M/z (ESI):845[M+1]843[M-1]。

40

コンボッド15~20は、実施例1~14に例示したのと同様の手順で調製することができる。

【0327】

(実施例15)

(3*S*,3'*S*)-3,3'-((シクロプロパン-1,2-ジイルビス(メチレン))ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2*a*-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)15

[化54]

【0328】

50

(実施例 16)

(3S,3"S)-3,3"-(2,3-ジヒドロキシブタン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)16

[化55]

【0329】

(実施例 17)

3,3-(プロペン-1-エン-1,3-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)17

[化56]

【0330】

(実施例 18)

3,3-(プロパン-1,3-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)18

[化57]

【0331】

(実施例 19)

(3S,3"S)-3,3"-(ペン-2-エン-1,5-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)19

[化58]

【0332】

(実施例 20)

(3S,3"S)-3,3"-(1,2-フェニレンビス(メチレン))ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド)20

[化59]

【0333】

生物学的検定

【0334】

試験例1。hSTING R232c-端子領域に対する結合親和性を測定するためのサーマルシフトアッセイ。

【0335】

材料・試薬

- ・SYPROオレンジ汚染(サーモフィッシャーサイエンティフィック)
- ・緩衝液-20mM HEPES pH 7.2、150mM NaCl(Sigma)
- ・DMSO (Thermo Fisher Scientific)
- ・精製hSTING R232(aa154-342)
- ・化合物-DMSO中の10mMストック
- ・cGAMP-DMSO(Sigma)中の10mMストック
- ・Light Cycler 480 II (Roche)
- ・Light Cycler 480 Multi-well Plates, 384-well white (Roche)

【0336】

実験手順

【0337】

DMSO中の化合物の10mMストック溶液の各々から、希釈を行い、3つの濃度10mM、5mM、および2.5mMを有する試料を作製する。これらの希釈物から、最終的な50倍希釈物をアッセイ緩衝液中に作製し、200μM、100μM、および50μMの濃度を得る。緩衝液の希薄化の各々から、384油井アクセスプレーに5μLを加える。配位子と同じ希釈

10

20

30

40

50

スキームを用いて、cGAMPを用いて陽性対照を設定する。陰性対照についてのベースライン熱シフトを、緩衝液および2% DMSOを使用して決定する。

【0338】

タンパク質のアリコート氷上で解凍し、SYPROオレンジ試薬を室温にする。5000×SYPROオレンジストックをアッセイ緩衝液中で10×の濃度に希釈する。タンパク質を、調製した緩衝液/色素溶液中で10 μMの濃度に希釈する。5マイクロリットルのタンパク質/緩衝液/色素溶液を、試料ウェルおよびコントロールウェルの各々に添加し、そしてプレート、提供されたフィルムで密封する。プレートを20℃、1000rpmで5分間遠心分離する。

【0339】

Light Cycler装置では、0.07℃/sで20℃～99℃の温度勾配にわたって測定を行い、8℃/℃の速度で収集したデータ取得を使用して、温度の関数として蛍光の変化を測定する。Roche Light Cycler Softwareを用いてデータ解析を行い、各サンプルの融解温度(Tm℃)を決定する。陰性対照の平均Tm℃を計算し、各試料から差し引いて、各配位子についてΔTm℃値を生成する。

【0340】

本発明の化合物のhSTING c-端子領域に対する相対的結合親和性を上記アッセイにより決定し、ΔTm℃を下記表3に示す。

【0341】

表3. 本発明の化合物の熱シフトΔTm℃値。

[表3]

【0342】

結論:本発明の化合物は、ヒトSTINGタンパク質に対する結合親和性を示した。

【0343】

試験例2. ヒトTHP1レポーター細胞アッセイ

【0344】

材料・試薬

- ・ ヒトTHP1-Dual KI-hSTING-R232細胞(InvivoGen, Cat. # thpd-r232)
- ・ QUANTI-LUC (InvivoGen, Cat. # rep-qlc2)
- ・ 細胞培養および化合物希釈のための培地:高グルコースおよびグルタミンを含むRPMI(Genesee、カタログ番号25~506)、10%ウシ胎仔血清(Life Technologies、カタログ番号10082147)、25mM HEPES(Genesee、カタログ番号25~534)、100 μg/mlノルモシン(InvivoGen、カタログ番号ant-nr-2)、10 μg/mlプラスチジン(InvivoGen、カタログ番号ant-bl-05)、100 μg/mlゼオシン(InvivoGen、カタログ番号ant-zn-5p)、およびペニシリンストレプトマイシン(100X)(Life Technologies、カタログ番号15140122)
- ・ 無限大M1000プレートリーダー(TECAN)

【0345】

実験手順

【0346】

THP1-デュアルKI-hSTING-R232細胞におけるSTINGの活性化を、IRFルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現から生じる発光シグナルを測定することによって決定した。全ての試薬調製およびアッセイ手順は、InvivoGenによって提供されるプロトコルに従って行った。簡単に述べると、試験化合物および細胞(ウェルあたり1×10⁵細胞)を96ウェルプレートに分配し、ウェルあたり最終容量を150 μLとした。プレートを、加湿した5% CO₂インキュベーター中、37℃で24時間インキュベートした。レポーター遺伝子の発現レベルを、20 μlの上澄みを、50 μlのQUANTI-LUCを各ウェルに分配した非透明96ウェルプレートに移すことによって測定した。得られたルミネセンス信号は、直ちにTECANプレートリーダーを用いて読み取った。媒体からのバックグラウンドルミネセンスシグナルを差し引いた。各化合物濃度での発光シグナルの誘導効果の倍数を、化合物処

10

20

30

40

50

理を欠く制御と比較して決定した。化合物濃度の対数に対する誘導作用倍数のグラフを、4パラメータ濃度反応式を用いてグラフパッドプリズムに当てはめ、EC₅₀およびE_{max}を計算した。

【0347】

本化合物のTHP1における活性化は上記アッセイにより測定し、EC₅₀値を下記表4に示す。

【0348】

表4. ヒトTHP1レポーター細胞アッセイ

[表4]

【0349】

結論:本発明の化合物は、ヒトSTINGに対して有意な刺激活性を有した。

【0350】

試験例3. ヒトPBMCからのIFN β 分泌

【0351】

材料・試薬

- ・ ヒトPBMC細胞(STEMCELL Technologies)
- ・ リンパ球媒体(Zenbio)
- ・ 媒体および化合物希釈培地:高グルコースおよびグルタミン(Genesee、カタログ番号25~506)、10%ウシ胎仔血清(Life Technologies、カタログ番号10082147)、100 μ g/mlノルモシン(InvivoGen、カタログ番号ant-nr-2)およびペニシリン-ストربتマイシン(100X)(Life Technologies、カタログ番号15140122)を含むRPMI
- ・ ヒトIFN β Quantikine ELISAキット(R&Dシステム)
- ・ 無限大M1000プレートリーダー(TECAN)

【0352】

実験手順

【0353】

凍結保存した末梢血ヒト単核細胞(PBMC)を急速に解凍し、リンパ球培地に再懸濁し、500 $\times$ gで5分間遠心分離した。上清を除去し、細胞ペレットを細胞培養物および化合物希釈媒体に穏やかに再懸濁した。次いで、電池をウェル当たり 1.5×10^5 の濃度で96ウェルフォーマットでプレーティングした。様々な濃度の試験化合物、または車両対照(<0.3% DMSO)を細胞と混合して、ウェル当たり150 μ lの最終容量を得た。プレートを、加湿した5%CO₂インキュベーター中、37 $^{\circ}$ Cで5時間インキュベートした。インキュベーション後、上清中のヒトIFN β およびIFN β 標準対照を、製造業者のプロトコールに従ってヒトIFN β Quantikine ELISAキットを用いて測定した。450nmでの吸光度を無限大M1000プレートリーダーで測定し、各ウェルの540nmでの背景技術読み取りにより補正した。分泌されたIFN β の濃度を、標準曲線に基づいて計算した。化合物濃度の対数に対するIFN β 濃度のグラフを、4パラメータ濃度反応式を用いてグラフパッドプリズムに適合させて、EC₅₀およびE_{max}を計算した(表5参照)。

【0354】

表5. ヒトPBMCにおけるIFN β 分泌。

[表5]

【0355】

結論:本発明の化合物は、STING特異的IFN β 生成において有意な活性を示した。

【0356】

前述の実施形態および実施例は、説明のみのために提供され、本発明の範囲を限定することを意図しない。開示された実施形態に対する様々な変更および修正は本開示に基づいて当業者には明らかであり、そのような変更および修正は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく行われ得る。引用された全ての文献は、それらを先行技術として容認することなく、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【誤訳訂正書】

【提出日】令和3年9月28日(2021.9.28)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

10

本出願は、米国特許法第119条の下で、2018年12月14日に出願された米国仮特許出願第62/779,907号（その開示全体が参照により本明細書に援用される）に基づく優先権を主張する。

【技術分野】

【0002】

本発明は医学の分野に属し、特に、STING媒介性疾患または障害の処置に有用な、stimulator of interferon genes (STING) のアゴニストとしての新規三環式化合物、およびその調製方法に関する。

【背景技術】

【0003】

20

脊椎動物は微生物に対して防御するか、自然免疫および獲得免疫によって細胞または組織の損傷からのシグナルに応答する。自然免疫には抗原特異性がなく、抗原が体内に出現した直後に防御メカニズムを実行する。獲得免疫は完全な応答を生成するのに時間を要するが、抗原特異的で長く持続する。一旦、抗原が処理および認識されると、獲得免疫系は、その抗原を攻撃するように特異的に設計された免疫細胞のセットを利用する。獲得免疫応答の過程で、記憶免疫細胞が生成され、抗原への再曝露に対してより迅速で効果的な応答が可能になる。自然免疫系は、獲得免疫系を活性化するために必要である。自然免疫および獲得免疫に関与する多数の分子および細胞が協調して機能する(Shanker A. and Marincola F., Cancer Immunol. Immunother., 2011年, 60:1061-1074頁)。

30

【0004】

自然免疫は、病原体に存在する病原体関連分子パターン(PAMP)がパターン認識受容体(PRR)によって認識されると開始される(Medzhitov, R. J. Immunol. 2013年, 191, 4473-4474頁)。さまざまな腫瘍由来抗原を含むいくつかの内因性ダメージ関連分子パターン(DAMP)も、これらのPRRによって認識され得る(Matzinger, P., Science 2002年, 296:301-305頁)。病原体および異常細胞由来の遊離のサイトゾルDNA(cytosolic DNA)は、DNAセンサーによって認識され得る。cGAS(環状GMP-AMPシンターゼ)は重要なDNAセンサーであることが示されており、遊離のサイトゾルDNAを環状ジヌクレオチド(CDN) 2'3'-GAMPに触媒する(Ng

40

【0005】

Stimulator of interferon genes (STING; MITA および MPYS としても知られ、TMEM173 によりコードされる)は、小胞体(ER)に関連するシグナル伝達分子である。cGAS によって生成された環状ジヌクレオチド(CDN)、ならびにサイトゾル内の細菌の環状di-AMP(c-di-AMP)またはc-di-GMPに結合すると、STINGはコンホメーション変化を起こし、TBK1と複合体を形成する。この複合体は小胞体から核周囲のゴルジ体に移行した後、IRF3をリン酸化し、IRF3は二量体化して核に入り、I型インターフェロン(IFN)

50

の転写を開始する。TBK1はまた、タンパク質I κ Bの残基をリン酸化して、その分解を引き起こす。これにより、NF- κ Bの活性化および核への移行、ならびにTNF α 、IL-6、IL-1 β などの炎症性サイトカインの転写が引き起こされる（Ahn J. and Barber G., *Current Opinion in Immunology* 2014年, 31:121-126頁）。蓄積された証拠は、STING依存性シグナル伝達が抗腫瘍免疫の促進に重要であることを示している。STING欠損マウスは、野生型マウスと比較して、腫瘍拒絶反応が減少している（Woo S. et al., *Immunity*, 2014年, 41:830-842頁）。STINGの活性化は、複数のタイプのマウス腫瘍の成長を大幅に抑制した（Corrales et al., *Cell Reports*, 2015年, 11:1018-1030頁）。

10

【0006】

STINGによって媒介される抗腫瘍活性は、少なくとも部分的にI型IFN（IFN α / β ）を介する（Corrales L. and Gajewski F., *Clin. Cancer Res.*, 2015年, 21:4774-4779頁）。免疫細胞に対するI型IFNの効果は十分に確立されている。IFN α / β に結合すると、IFN α / β 受容体は一連のイベントを活性化し、IFN刺激応答エレメント（ISRE）によって調節される多種多様な遺伝子の転写を誘導し、その結果、複数のタイプの免疫細胞を調節する。特に、I型IFNはクロスプライミング（cross-priming）を促進し、エフェクターT細胞の機能および増殖を促進し、記憶の発達を仲介し、それによって自然免疫と獲得免疫を結びつける（Zitvogel L. et al., *Nature Reviews Immunology*, 2015年, 15:405-414頁）。I型IFNは、さまざまな種類の癌における抗腫瘍免疫に寄与する（Parker B. et al., *Nat Rev Cancer*, 2016年, 16:131-144頁）。TNF α は、STINGの活性化で観察される治療効果に対するもう1つの重要な寄与因子であり得る（Francica B. et al., *Cancer Immunol Res.*, 2018年, 6:1-12頁）。

20

【0007】

要約すると、STINGシグナル伝達の抗腫瘍機能は十分に確立されている。本発明の化合物は、STINGの機能を刺激し、従って、癌治療に有益な影響を及ぼし得る。

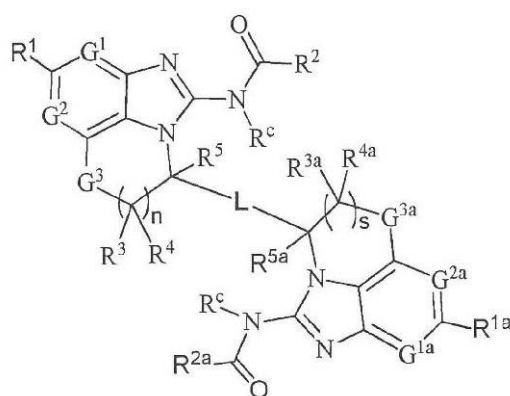
【発明の概要】

30

【0008】

本発明は、一態様において、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ（その互変異性体、シス-もしくははトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、および混合物を含む）：

【化1】



(I)

40

を提供する。

50

(式中：

G 1、G 2、G 1 a および G 2 a は同一または異なり、それぞれが独立して N または C R 6 であり；

G 3 および G 3 a は同一または異なり、それぞれが独立して O、N R g、または C R 7 R 8 であり；

L は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレン-Q-アルキレン、アルキレン-O-アルキレン、アルキレン-NH-アルキレン、アルキレン-S(O)_m-アルキレン、アルキレン-C(O)-アルキレン、アルキレン-C(O)NH-アルキレン、アルキレン-NHC(O)-アルキレン、およびアルキレン-HNC(O)NH-アルキレンからなる群から選択され、当該アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレンはそれぞれ、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；R^c は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から選択され；

R g は、水素、アルキル、シクロアルキル、およびアルケニルからなる群から選択され、当該アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上、時には好ましくは 1 ~ 5 つ、時にはより好ましくは 1 ~ 3 つの置換基で置換され；

R 1 および R 1 a は同一または異なり、それぞれが-C(O)N R 9 R 1 0、-C(O)O R m、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上、時には好ましくは 1 ~ 5 つ、時にはより好ましくは 1 ~ 3 つの置換基で置換され；

R 2 および R 2 a は同一または異なり、それぞれがアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上、時には好ましくは 1 ~ 5 つ、時にはより好ましくは 1 ~ 3 つの置換基で置換され；

R 3、R 4、R 3 a および R 4 a は同一または異なり、それぞれが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R 5 および R 5 a は同一または異なり、それぞれが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびシアノからなる群から独立して選択され；

R 6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R 7 および R 8 は同一または異なり、それぞれが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択

され；

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なり、それぞれが水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上、時には好ましくは1～5つ、時にはより好ましくは1～3つの置換基で置換され；

R^m は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

Q は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

m は、0、1 または 2 であり；

n は、0、1、2 または 3 であり；および

s は、0、1、2 または 3 である。）

【0009】

別の態様において、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

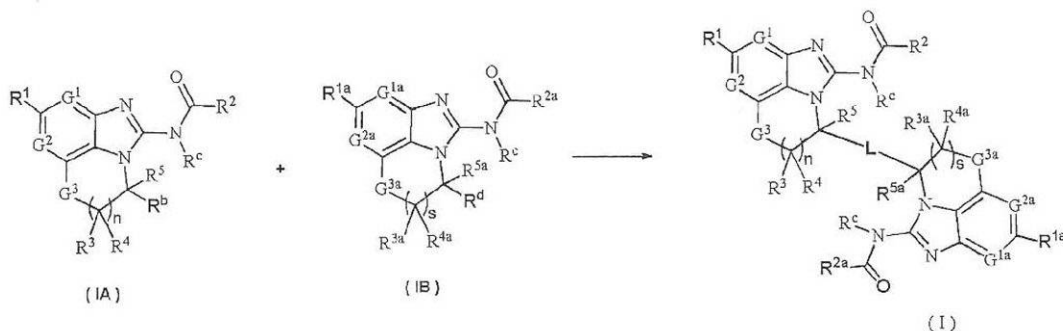
別の態様において、本発明は、STING 媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいは式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。

別の態様において、本発明は、STING 媒介性疾患または障害の処置のための薬剤の製造における、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用であって、前記疾患または障害は、癌、前癌性症候群およびウイルス感染症、好ましくは癌および前癌性症候群から選択される、使用に関する。

【0010】

別の態様において、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを調製するための方法であって、式（IA）の化合物を式（IB）の化合物と反応させて、前記式（I）の化合物を得るステップ：

【化2】



（式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-R^e-R^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-R^e-R^f$ であり；

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

p¹ は、0、1、2 または 3 であり；

10

20

30

40

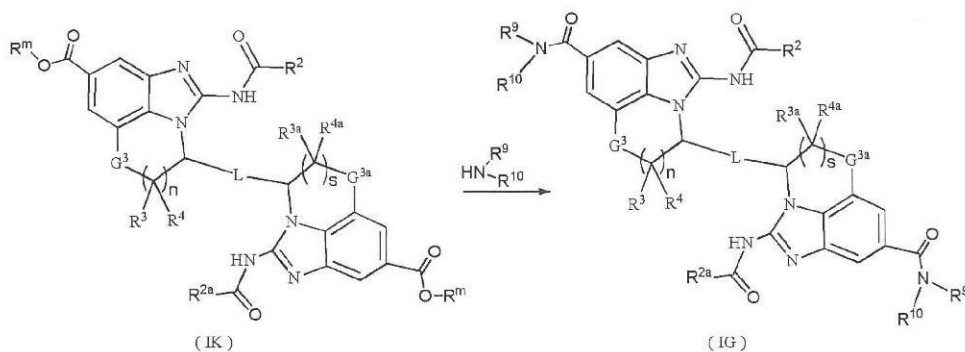
50

p^2 は、0、1、2 または 3 であり；および
 $R^1 \sim R^5$ 、 $R^{1a} \sim R^{5a}$ 、 R^c 、 $G^1 \sim G^3$ 、 $G^{1a} \sim G^{3a}$ 、 n および s は、それぞれ、式 (I) で定義されているとおりである)
 を含む、方法を提供する。

【0011】

別の態様において、本発明は、式 (IG) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを調製するための方法であって、式 (IK) の化合物を NHR^9R^{10} の化合物と反応させて、前記式 (IG) の化合物を得るステップ：

【化3】



10

20

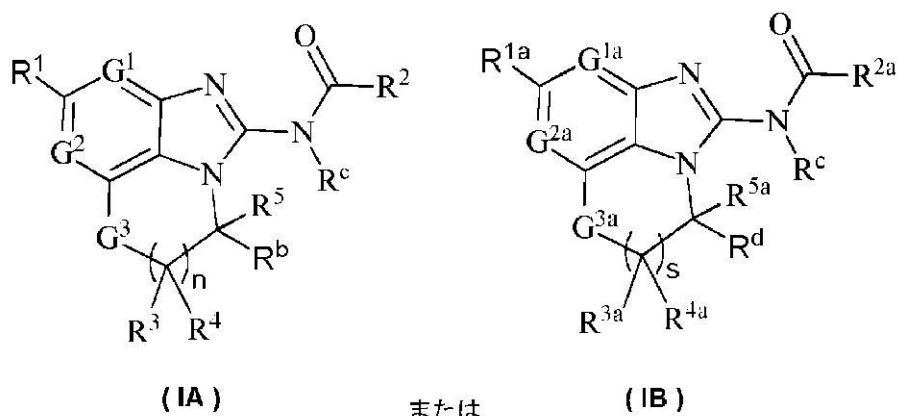
(式中：

R^m は、水素またはアルキルであり；
 $R^2 \sim R^4$ 、 $R^{2a} \sim R^{4a}$ 、 G^3 、 G^{3a} 、 R^9 、 R^{10} 、 n および s は、それぞれ、式 (IG) で定義されているとおりである)
 を含む、方法を提供する。

【0012】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物を調製するための中間体として使用される式 (IA) または (IB) の化合物を提供する：

【化4】



30

40

(式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$ であり、；
 R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$ であり；
 R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；
 p^1 は、0、1、2 または 3 であり；

50

p^2 は、0、1、2 または 3 であり；

$R^1 \sim R^5$ 、 $R^{1a} \sim R^{5a}$ 、 R^c 、 $G^1 \sim G^3$ 、 $G^{1a} \sim G^{3a}$ は、 n および s は、それぞれ、式 (I) で定義されているとおりである。）

【0013】

本発明の他の態様および利点は、以下の詳細な説明、実験の詳細、および特許請求の範囲を考慮すると、よりよく理解されるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0014】

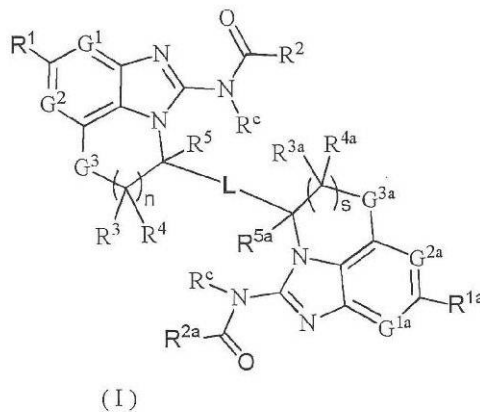
本発明は、STING アゴニストとして有用な新規なクラスの三環式化合物、その調製方法、および STING 媒介性疾患または障害の処置のための治療剤としてのその使用に関する。

10

【0015】

一態様において、本発明は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ（その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、および混合物を含む）：

【化5】



20

を提供する。

（式中：

30

G^1 、 G^2 、 G^{1a} および G^{2a} は同一または異なり、それぞれが独立して N または C R 6 であり；

G^3 および G^{3a} は同一または異なり、それぞれが独立して O、N R g、または C R 7 R 8 であり；

L は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレン-Q-アルキレン、アルキレン-O-アルキレン、アルキレン-NH-アルキレン、アルキレン-S(O)_m-アルキレン、アルキレン-C(O)-アルキレン、アルキレン-C(O)NH-アルキレン、アルキレン-NHC(O)-アルキレン、およびアルキレン-HNC(O)NH-アルキレンからなる群から選択され、当該アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレンはそれぞれ、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上、時には好ましくは 1 ~ 5 つ、時にはより好ましくは 1 ~ 3 つの置換基で置換され；

40

R^c は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から選択され；

R^g は、水素、アルキル、シクロアルキル、およびアルケニルからなる群から選択され、当該アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上、時には好ましくは 1 ~ 5 つ、時にはより好ましくは 1 ~ 3 つの置換基で置

50

換され；

R¹ および R^{1a} は同一または異なり、それぞれが -C(O)NR⁹R¹⁰、-C(O)OR^m、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上、時には好ましくは1～5つ、時にはより好ましくは1～3つの置換基で置換され；

10

R² および R^{2a} は同一または異なり、それぞれがアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上、時には好ましくは1～5つ、時にはより好ましくは1～3つの置換基で置換され；

R³、R⁴、R^{3a} および R^{4a} は同一または異なり、それぞれが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

20

R⁵ および R^{5a} は同一または異なり、それぞれが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびシアノからなる群から独立して選択され；

R⁶ は、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R⁷ および R⁸ は同一または異なり、それぞれが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

30

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なり、それぞれが水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上、時には好ましくは1～5つ、時にはより好ましくは1～3つの置換基で置換され；

R^m は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

40

Q は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

m は、0、1 または 2 であり；

n は、0、1、2 または 3 であり；および

s は、0、1、2 または 3 である。）

【0016】

本発明のいくつかの実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、L は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレンーOーアルキレン、ア

50

ルキレン-NH-アルキレン、アルキレン-S(O)_m-アルキレン、アルキレン-C(O)-アルキレン、アルキレン-C(O)NH-アルキレン、アルキレン-NHC(O)-アルキレン、およびアルキレン-HNC(O)NH-アルキレンからなる群から選択され、当該アルキレンまたはアルケニレンはそれぞれ、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上、時には好ましくは1~5つ、時にはより好ましくは1~3つの置換基で置換されている。

【0017】

本発明のいくつかの実施形態では、その互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、R¹およびR^{1a}は同一または異なり、それぞれが-C(O)NR⁹R¹⁰、-C(O)OR^m、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上、時には好ましくは1~5つ、時にはより好ましくは1~3つの置換基で置換され；R⁹およびR¹⁰は、式(I)で定義されているとおりである。

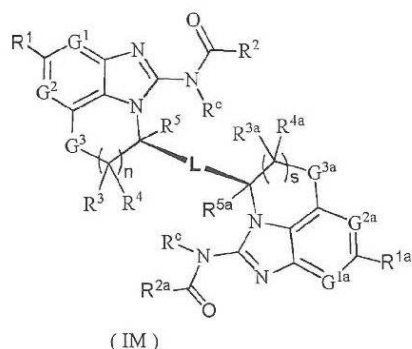
10

20

【0018】

本発明の一実施形態では、前記式(I)の化合物は、式(IM)の化合物：

【化6】



30

(その互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む)であり、

式中：

R¹~R⁵、R^{1a}~R^{5a}、R^c、G¹~G³、G^{1a}~G^{3a}、L、nおよびsは、それぞれ、式(I)で定義されているとおりである。

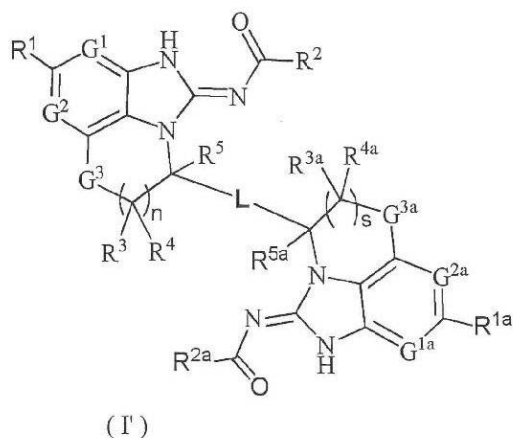
40

【0019】

本発明の別の実施形態では、前記式(I)の化合物は、R^cが水素である場合、式(I')の化合物：

50

【化 7】



10

(その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む) であり、

式中：

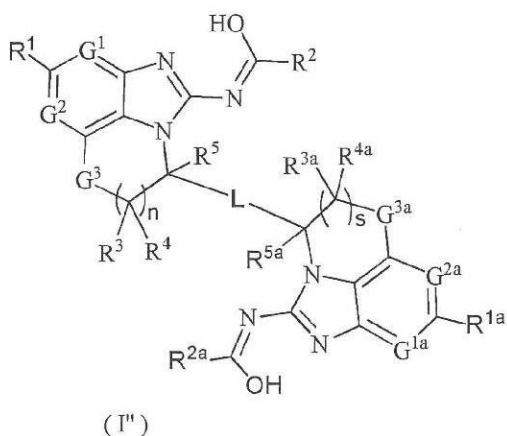
$R^1 \sim R^5$ 、 $R^{1a} \sim R^{5a}$ 、 $G^1 \sim G^3$ 、 $G^{1a} \sim G^{3a}$ 、 L 、 n および s は、それぞれ、式 (I) で定義されているとおりである。

20

【0020】

本発明の別の実施形態では、前記式 (I) の化合物は、 R^c が水素である場合、式 (I') の化合物：

【化 8】



30

(その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む) から選択され、

40

式中：

$R^1 \sim R^5$ 、 $R^{1a} \sim R^{5a}$ 、 $G^1 \sim G^3$ 、 $G^{1a} \sim G^{3a}$ 、 L 、 n および s は、それぞれ、式 (I) で定義されているとおりである。

【0021】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式 (I) の化合物において、 G^1 、 G^2 、 G^{1a} および G^{2a} は同一または異なり、それぞれが CR^6 であり、 R^6 は式 (I) で定義されているとおりである。

【0022】

50

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式（Ⅰ）の化合物において、 R^2 および R^{2a} は同一または異なり、それぞれがアリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；当該アリールまたはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上、時には好ましくは1～5つ、時にはより好ましくは1～3つの置換基で置換されている。

10

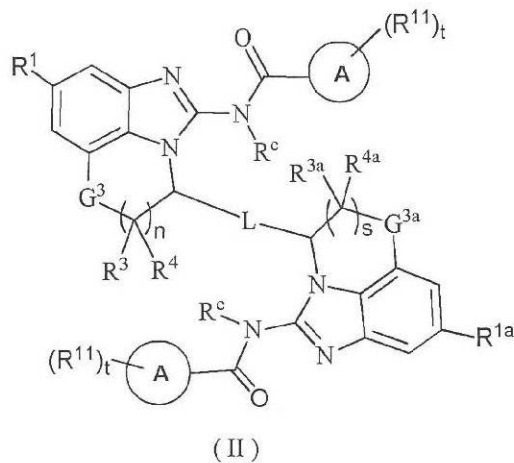
【0023】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式（Ⅰ）の化合物において、 R^5 および R^{5a} はそれぞれ水素である。

【0024】

本発明の別の実施形態では、前記式（Ⅰ）の化合物は、式（Ⅱ）の化合物：

【化9】



20

30

（その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む）であり、

式中：

環 A は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{11} はそれぞれ同一または異なり、それぞれがハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

40

t は、0、1、2、3 または 4 であり；および

R^1 、 R^{1a} 、 R^c 、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 G^3 、 G^{3a} 、L、n および s は、それぞれ、式（Ⅰ）で定義されているとおりである。

【0025】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式（Ⅰ）の化合物において、 R^1 および R^{1a} は同一または異なり、それぞれが独立して $-C(O)NR^9R^{10}$ であり、 R^9 および R^{10} はそれぞれ式（Ⅰ）で定義されているとおりである。

【0026】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマ

50

一、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式 (I) の化合物において、 R^1 および R^{1a} は同一または異なり、それぞれが $-C(O)NR^9R^{10}$ および $-C(O)ORM$ からなる群から独立して選択され、 R^9 、 R^{10} および R^m は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである。

【0027】

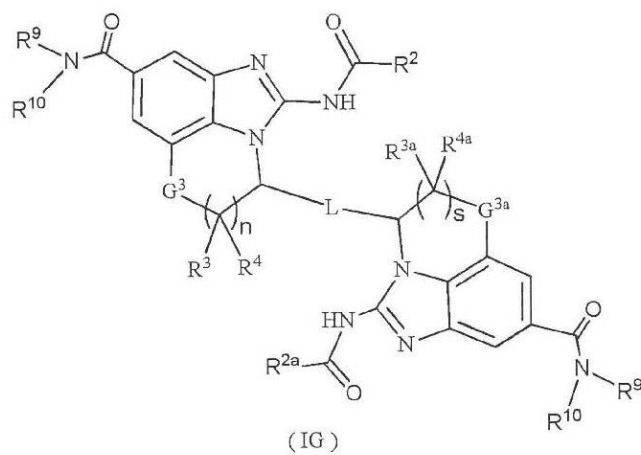
本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式 (I) の化合物において、 R^c は水素である。

10

【0028】

本発明の別の実施形態では、前記式 (I) の化合物は、式 (IG) の化合物：

【化 10】



20

(その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む) であり、

式中：

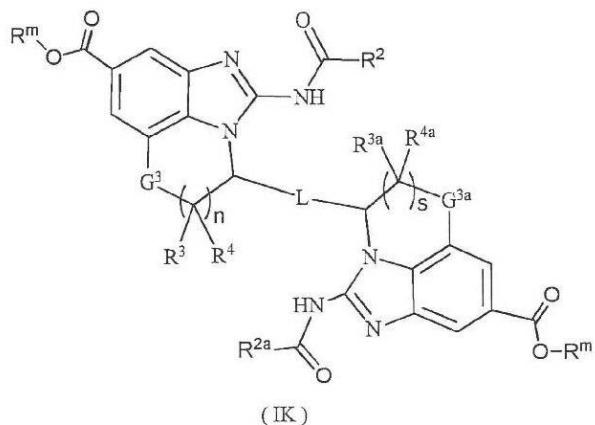
$R^2 \sim R^4$ 、 $R^{2a} \sim R^{4a}$ 、 R^9 、 R^{10} 、 G^3 、 G^{3a} 、 L 、 n および s は、それぞれ、式 (I) で定義されているとおりである。

30

【0029】

本発明の別の実施形態では、前記式 (I) の化合物は、式 (IK) の化合物：

【化 11】



40

(その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物

50

、もしくはプロドラッグを含む)であり、
式中：

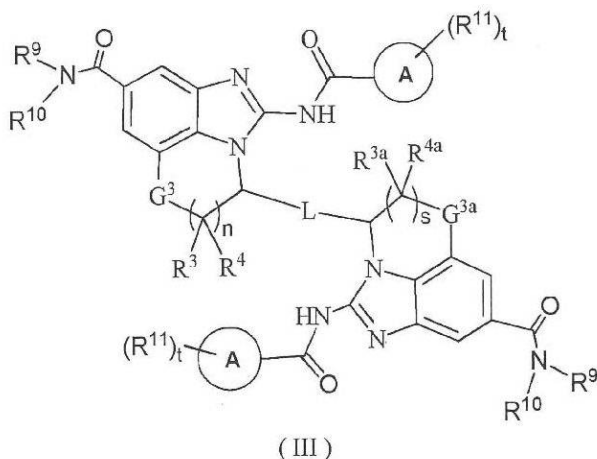
R^mは、水素またはアルキルであり；

R²～R⁴、R^{2a}～R^{4a}、G³、G^{3a}、L、nおよびsは、それぞれ、式(I)で定義されているとおりである。

【0030】

本発明の別の実施形態では、前記式(I)の化合物は、式(III)の化合物：

【化12】



(その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む)であり、

式中：

環Aは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R¹¹はそれぞれ同一または異なり、それぞれがハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

tは、0、1、2、3または4であり；および

R³、R⁴、R^{3a}、R^{4a}、R⁹、R¹⁰、G³、G^{3a}、L、nおよびsは、それぞれ、式(I)で定義されているとおりである。

【0031】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、R³、R⁴、R^{3a}およびR^{4a}はそれぞれ水素である。

【0032】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、G³およびG^{3a}は同一または異なり、それぞれが独立してOまたはNHである。

【0033】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、G³およびG^{3a}は同一または異なり、それぞれが独立してOまたはNR^gであり；R^gはそれぞれ同一または異なり、それぞれが水素またはアルキルであり、ここで、アルキルは無置換であるか、1つ以上のアルコキシで置換されている。

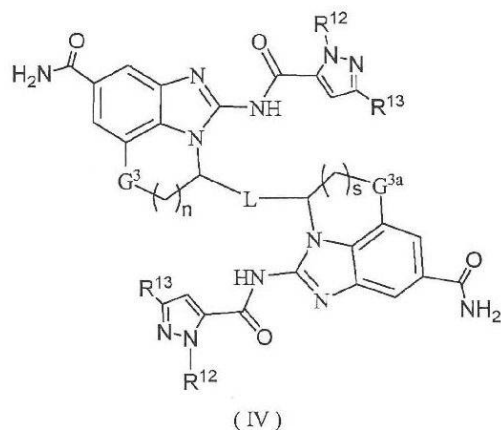
【0034】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式 (I) の化合物において、R⁹ および R¹⁰ はそれぞれ水素である。

【0035】

本発明の別の実施形態では、前記式 (I) の化合物は、式 (IV) の化合物：

【化13】



10

(その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む) であり、

式中：

G³ および G^{3a} は同一または異なり、それぞれが独立してOまたはNR^gであり；

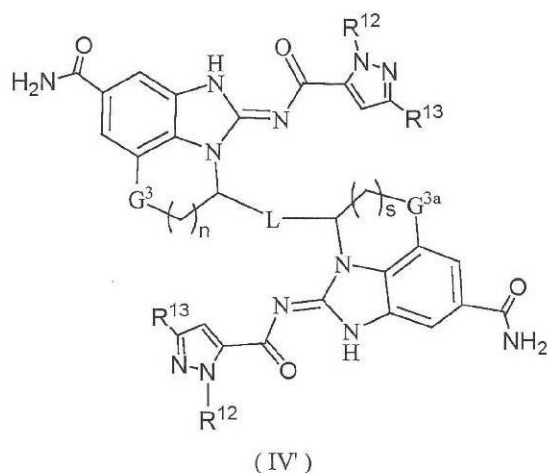
R¹² および R¹³ は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルから独立して選択され；

R^g、L、n および s は、それぞれ、式 (I) で定義されているとおりである。

【0036】

本発明の別の実施形態では、前記式 (IV) の化合物は、式 (IV') の化合物：

【化14】



20

30

40

(その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む) であり、

式中：

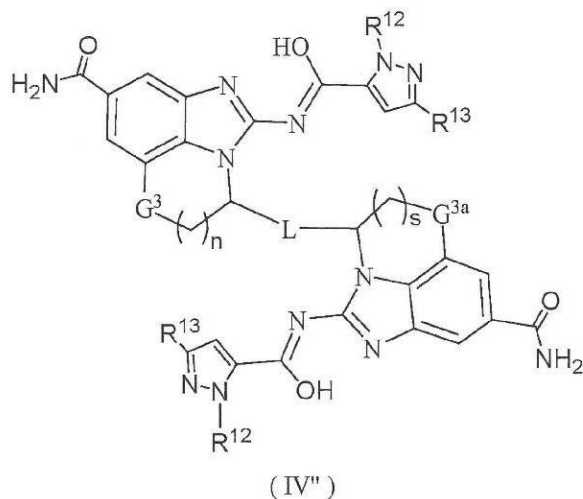
50

G³、G^{3a}、R¹²、R¹³、L、nおよびsは、それぞれ、式（IV）で定義されているとおりである。

【0037】

本発明の別の実施形態では、前記式（IV）の化合物は、式（IV'）の化合物：

【化15】



10

20

（その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む）であり、

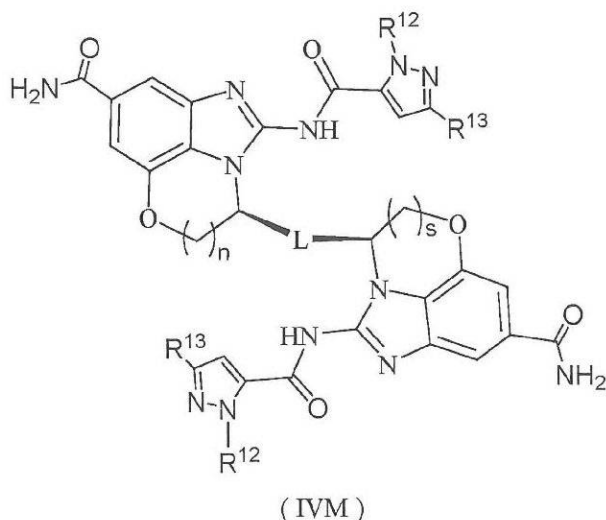
式中：

G³、G^{3a}、R¹²、R¹³、L、nおよびsは、それぞれ、式（IV）で定義されているとおりである。

【0038】

本発明の別の実施形態では、前記式（III）の化合物は、式（IVM）の化合物：

【化16】



30

40

（その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む）であり、

式中：

R¹²およびR¹³は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルから独立して選択され；

50

L、nおよびsは、それぞれ、式(I)で定義されているとおりである。

【0039】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、Lは、アルキレン、アルケニレン、およびアルキレンーOーアルキレンからなる群から選択され、当該アルキレンまたはアルケニレンはそれぞれ、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上、時には好ましくは1~5つ、時にはより好ましくは1~3つの置換基で置換されている。

10

【0040】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、Lは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレンーQーアルキレン、およびアルキレンーOーアルキレンからなる群から選択され、当該アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンはそれぞれ、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され；Qは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される。

20

【0041】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-1-(CH=CH)_q-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-O-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-(CH(OH))_t-(CH_2)_p-2-$ からなる群から選択され；pは、1~6の整数であり；p¹は、0、1、2または3であり；p²は、0、1、2または3であり；qは、0、1または2であり；tは、0、1、2または3である。

30

【0042】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-1-(CH=CH)_q-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-C\equiv C-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-$ シクロプロピル $-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-$ フェニル $-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-O-(CH_2)_p-2-$ 、および $-(CH_2)_p-1-(CH(OH))_t-(CH_2)_p-2-$ からなる群から選択され；pは、1~6の整数であり；p¹は、0、1、2または3であり；p²は、0、1、2または3であり；qは、0、1または2であり；tは、0、1、2または3である。

40

【0043】

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式(I)の化合物において、Lは、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ および $-CH_2-O-CH_2-$ からなる群から選択される。

【0044】

50

本発明の別の実施形態では、その互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式 (I) の化合物において、L は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{シクロプロピル}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{フェニル}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ からなる群から選択される。

【0045】

本発明の代表的な化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物には、限定されるものではないが、以下の表1に記載されている化合物が含まれる。

10

【0046】

表1. 特定の例示された化合物

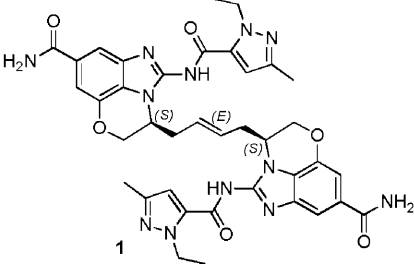
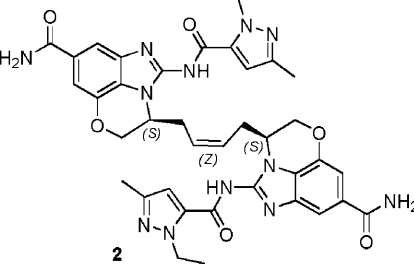
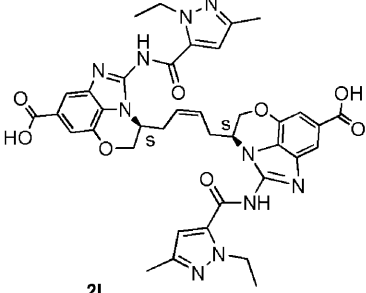
20

30

40

50

【表 1 - 1】

実施例番号	構造および名称
1	 (3S, 3'S) - 3, 3' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド) 1
	 (3S, 3'S) - 3, 3' - ((Z) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド) 2
2I	 (3S, 3'S) - 3, 3' - ((Z) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボン酸) 2I

10

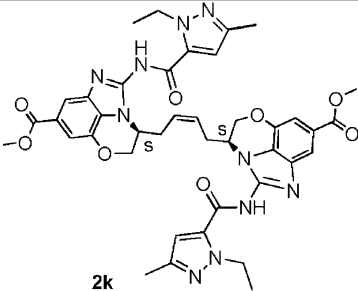
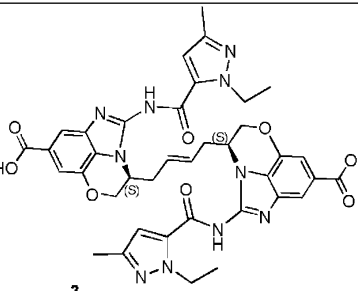
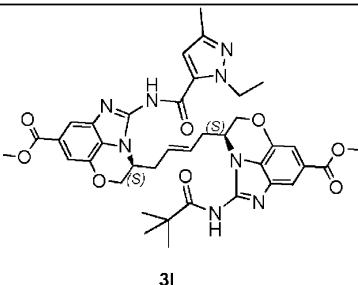
20

30

40

50

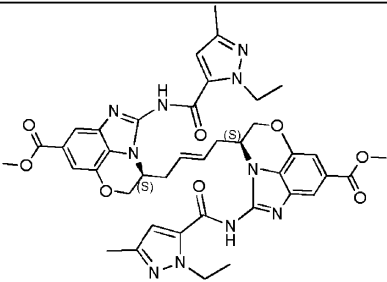
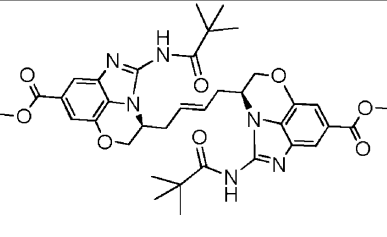
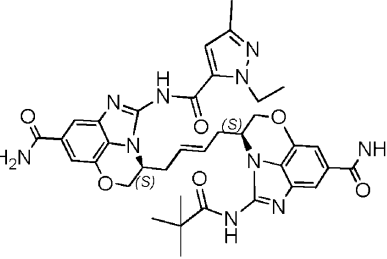
【表 1 - 2】

2k	 2k	10
	(3S, 3' S) -ジメチル3, 3' - (Z) -ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 2k	
3	 3	20
	(3S, 3' ' S) -3, 3' ' - (E) -ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸) 3	
3l	 3l	30
	(S) -メチル2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-(E)-4-(S)-7-(メトキシカルボニル)-2-ピパミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート 3l	

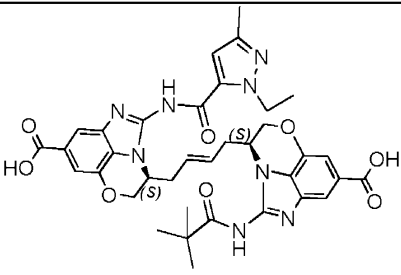
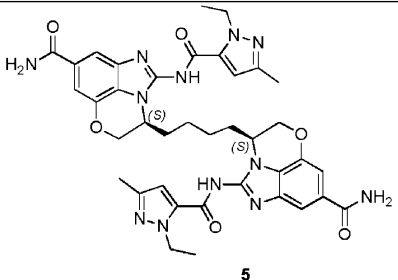
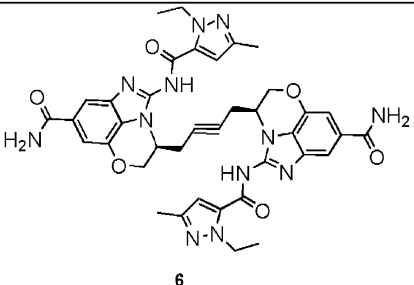
40

50

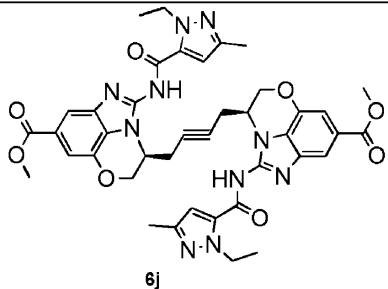
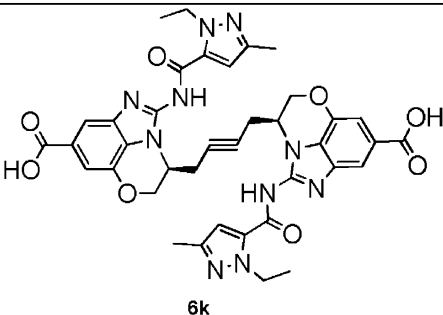
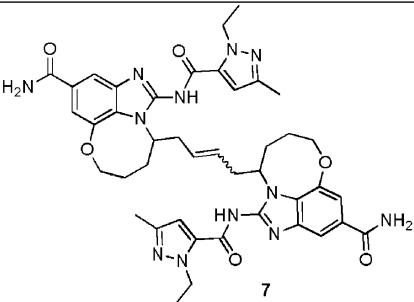
【表 1 - 3】

3k	 3k	10
	(3S, 3' 'S) -ジメチル3, 3' ' - ((E) -ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 3k	
3m	 3m	20
4	 4	30
	(S) -3- ((E) -4- ((S) -7-カルバモイル-2- (1-エチル-3-メチル-1H- ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a- ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル) -2-ピバミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド 4	

【表 1 - 4】

4a	 4a	10
	(S)-3-(4-(3-(7-carboxy-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-3,4-dihydro-5-oxa-1,2a-giazasenaftalen-3-yl)but-2-en-1-yl)-2-pyrimidin-3,4-dihydro-5-oxa-1,2a-giazasenaftalen-7-carboxylic acid 4a	
5	 5	20
6	 6	30
	(3S, 3' 'S)-3, 3' '-(butan-1, 4-diyol) bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-3, 4-dihydro-5-oxa-1, 2a-giazasenaftalen-7-carboxamido) 5	
	(3S, 3' 'S)-3, 3' '-(butan-2-yn-1, 4-diyol) bis(2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-3, 4-dihydro-5-oxa-1, 2a-giazasenaftalen-7-carboxamido) 6	

【表 1 - 5】

6j	 6j	10
	(3S, 3' S) -ジメチル3, 3' - (プト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス (2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 6j	
6k	 6k	20
	(3S, 3' ' S) -3, 3' ' - (プト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス (2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸) 6k	
7	 7	30
	10, 10' ' - (プト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (1 - (1-エチル-3- メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -7, 8, 9, 10-テトラヒドロ- 6-オキサ-2, 10a-ジアザシクロオクタ [c d] インデン-4-カルボキサミド 7	

10

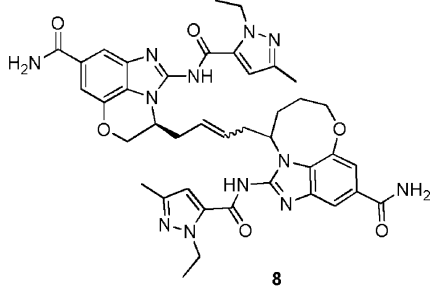
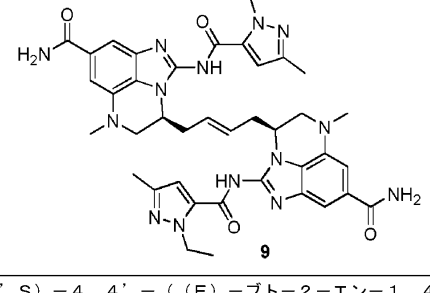
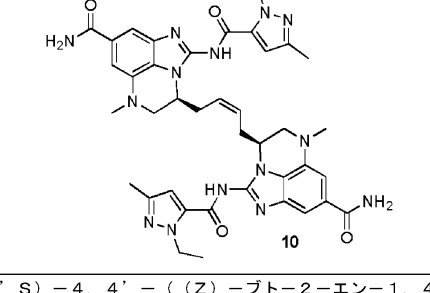
20

30

40

50

【表 1 - 6】

8	 10-(4-((S)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)プロト-2-エン-1-イル)-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7,8,9,10-テトラヒドロ-6-オキサ-2,10a-ジアザシクロオクタ[c,d]インデン-4-カルボキサミド 8	10
9	 (4S,4'S)-4,4'-((E)-プロト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5-d]キノキサリン-8-カルボキサミド) 9	20
10	 (4S,4'S)-4,4'-((Z)-プロト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5-d]キノキサリン-8-カルボキサミド) 10	30

10

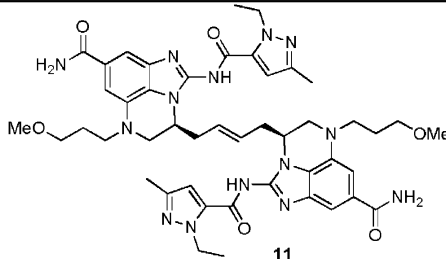
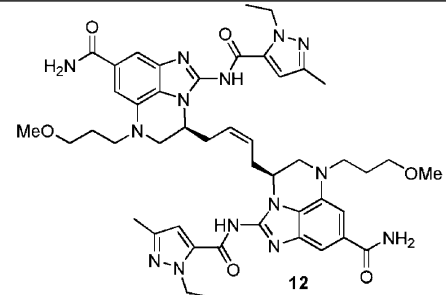
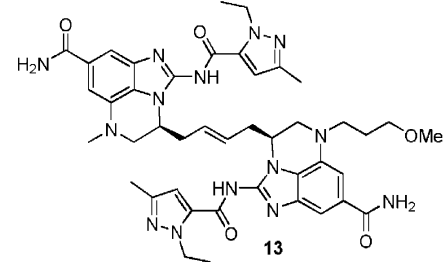
20

30

40

50

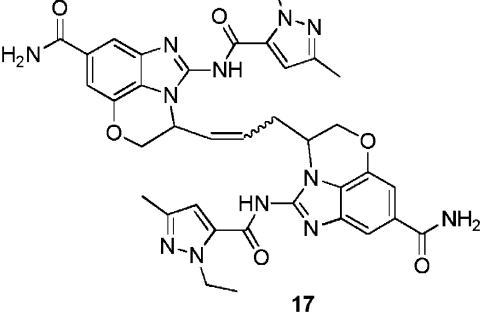
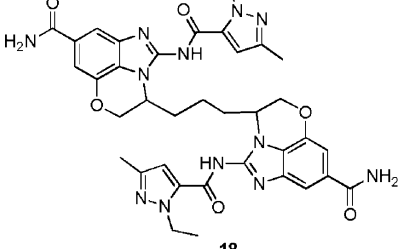
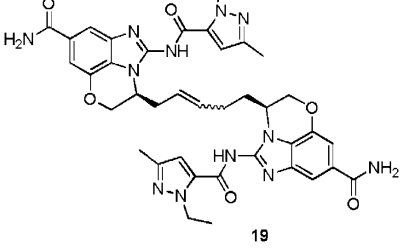
【表 1 - 7】

11	 (4S, 4' S) - 4, 4' - ((E) - ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 6- (3-メトキシプロピル) - 5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド) 11	10
12	 (4S, 4' S) - 4, 4' - ((Z) - ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 6- (3-メトキシプロピル) - 5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド) 12	20
13	 (S) - 4- ((E) - 4- ((S) - 8-カルバモイル-2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 6- (3-メトキシプロピル) - 5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-4-イル) ブト-2-エン-1-イル) - 2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 6-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド 13	30

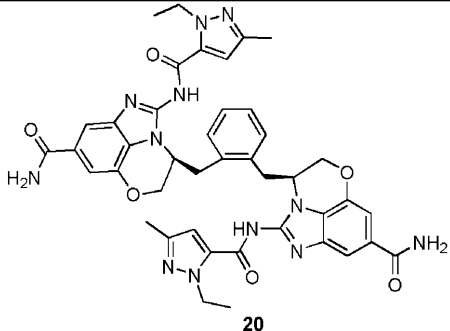
10

30

【表 1 - 9】

17	 17	10
	3, 3' - (プロパン-1-エン-1, 3-ジイル) ビス (2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 17	
18	 18	20
19	 19	30
	(3S, 3' - S) - 3, 3' - (ペント-2-エン-1, 5-ジイル) ビス (2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 19	

【表 1 - 1 0】

20	 20
	(3S, 3' 'S) - 3, 3' ' - (1, 2-フェニレンビス (メチレン)) ビス (2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 20

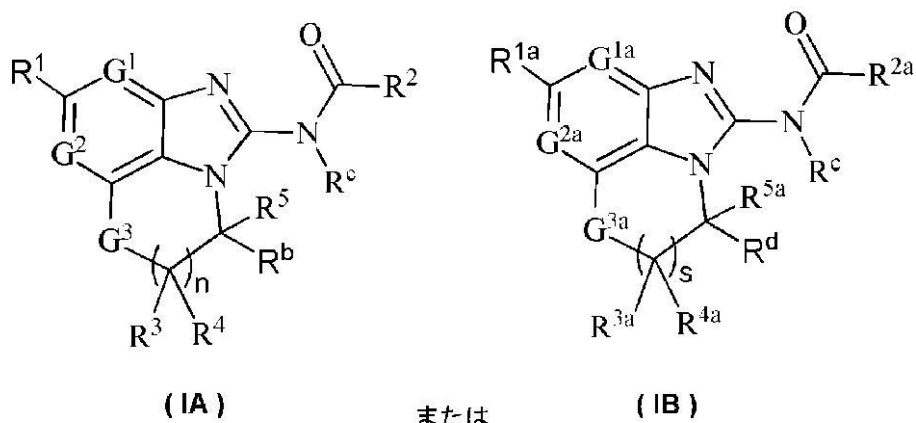
10

20

【0047】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物を調製するための中間体として使用される、式 (IA) もしくは (IB) の化合物、またはその互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物を提供する。

【化 1 7】



30

40

(式中：

R^bは、- (CH₂)_{p1} - CH = CR^eR^fであり；R^dは、- (CH₂)_{p2} - CH = CR^eR^fであり；R^eおよびR^fは同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；p₁は、0、1、2または3であり；p₂は、0、1、2または3であり；R¹ ~ R⁵、R^{1a} ~ R^{5a}、R^c、G¹ ~ G³、G^{1a} ~ G^{3a}、nおよびsは、それぞれ、式 (I) で定義されているとおりである。)

50

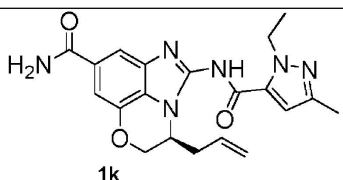
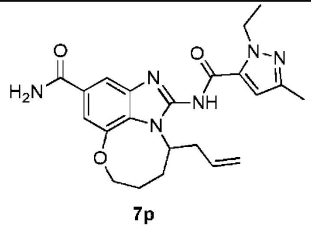
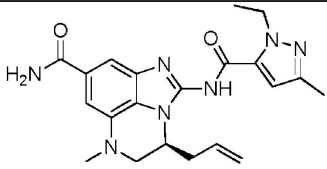
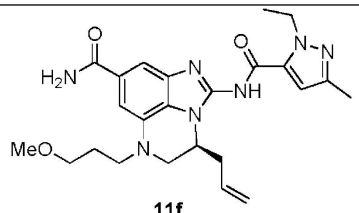
【 0 0 4 8 】

本発明の代表的な中間体には、限定されるものではないが、以下の表 2 に記載されている化合物が含まれる。

【 0 0 4 9 】

表 2 . 特定の例示された中間体化合物

【 表 2 】

実施例番号	構造および名称	
1k	 1k	10
	(S) - 3 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザセナフチレン - 7 - カルボキサミド 1k	
7p	 7p	20
	10 - アリル - 1 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 - オキサ - 2, 10 a - ジアザシクロオクタ [c d] インデン - 4 - カルボキサミド 7p	
9n	 9n	30
	(S) - 4 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [1, 5, 4 - d e] キノキサリン - 8 - カルボキサミド 9n	
11f	 11f	40
	(S) - 4 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - (3 - メトキシプロピル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [1, 5, 4 - d e] キノキサリン - 8 - カルボキサミド 11f	

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、ラセミ体、エナンチオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 5 0 】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくは

10

20

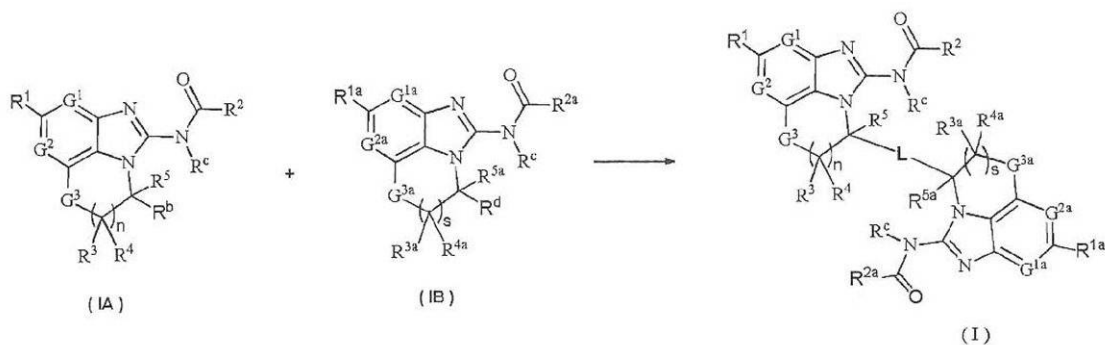
30

40

50

はトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセスであって、式 (IA) の化合物を式 (IB) の化合物と反応させて、前記式 (I) の化合物を得るステップ：

【化 18】



10

(式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

$p1$ は、0、1、2 または 3 であり；

$p2$ は、0、1、2 または 3 であり；および

$R1 \sim R5$ 、 $R1a \sim R5a$ 、 Rc 、 $G1 \sim G3$ 、 $G1a \sim G3a$ 、 n および s は、それぞれ、式 (I) で定義されているとおりである)

を含む、調製プロセスを提供する。

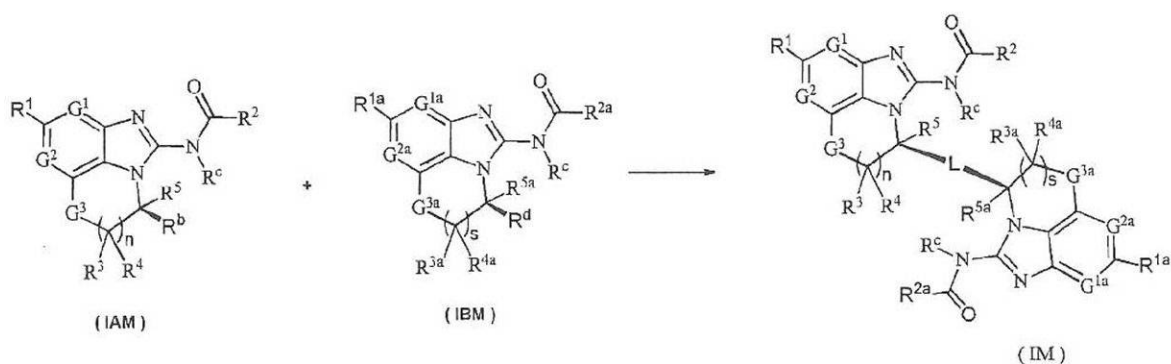
20

【0051】

別の態様において、本発明は、式 (IM) の化合物、またはその互変異性体、シス-もしくはトランス-異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセスであって、式 (IAM) の化合物を式 (IBM) の化合物と反応させて、前記式 (IM) の化合物を得るステップ：

30

【化 19】



40

(式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

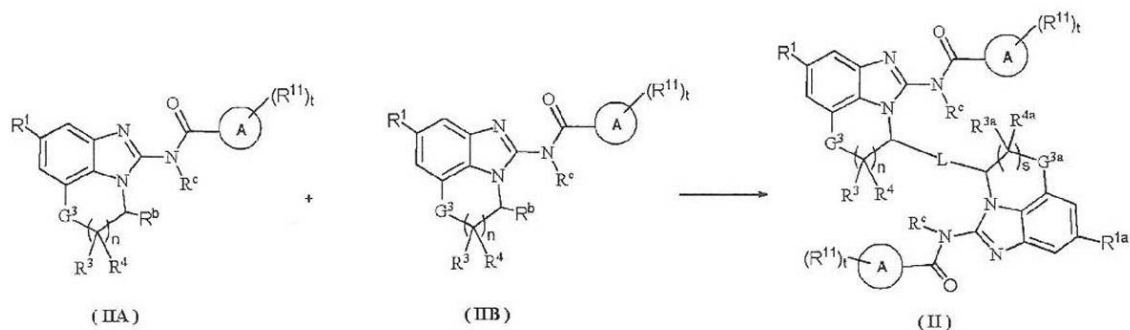
$p1$ は、0、1、2 または 3 であり；

50

p_2 は、0、1、2 または 3 であり；および
 $R_1 \sim R_5$ 、 $R_{1a} \sim R_{5a}$ 、 R_c 、 $G_1 \sim G_3$ 、 $G_{1a} \sim G_{3a}$ 、 n および s は、それぞれ、式 (I M) で定義されているとおりである)
 を含む、調製プロセスを提供する。

【0052】

別の態様において、本発明は、式 (I I) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセスであって、式 (I I A) の化合物を式 (I I B) の化合物と反応させて、前記式 (I I) の化合物を得るステップ：
 【化 20】



10

20

(式中：

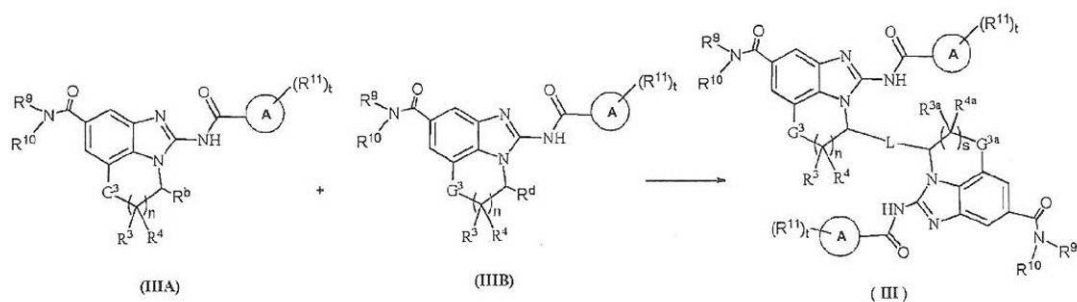
R_b は、 $-(CH_2)_{p_1}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；
 R_d は、 $-(CH_2)_{p_2}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；
 L は、 $-(CH_2)_{p_1}-CH=CH-(CH_2)_{p_2}-$ であり；
 R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；
 p_1 は、0、1、2 または 3 であり；
 p_2 は、0、1、2 または 3 であり；
 環 A、 R_1 、 R_{1a} 、 R_c 、 R_3 、 R_4 、 R_{3a} 、 R_{4a} 、 R_{11} 、 G_3 、 G_{3a} 、 t 、 n および s は、それぞれ、式 (I I) で定義されているとおりである)
 を含む、調製プロセスを提供する。

30

【0053】

別の態様において、本発明は、式 (I I I) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセスであって、式 (I I I A) の化合物を式 (I I I B) の化合物と反応させて、前記式 (I I I) の化合物を得るステップ：

【化 21】



40

(式中：

R_b は、 $-(CH_2)_{p_1}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；
 R_d は、 $-(CH_2)_{p_2}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

50

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^eおよびR^fは同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

p₁は、0、1、2または3であり；

p₂は、0、1、2または3であり；および

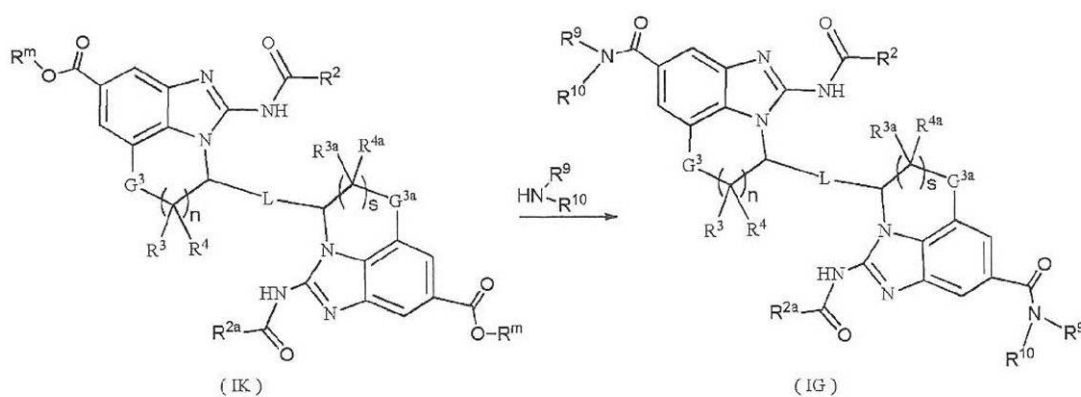
環A、R³、R⁴、R^{3a}、R^{4a}、R⁹～R¹¹、G³、G^{3a}、t、nおよびsは、それぞれ、式（III）で定義されているとおりである）

を含む、調製プロセスを提供する。

【0054】

別の態様において、本発明は、式（IG）の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセスであって、式（IK）の化合物をNHR⁹R¹⁰の化合物と反応させて、前記式（IG）の化合物を得るステップ：

【化22】



（式中：

R^mは、水素またはアルキルであり；

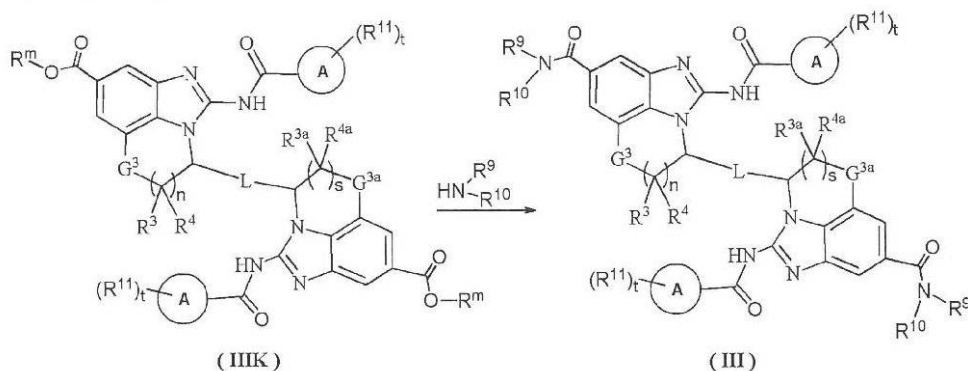
R²～R⁴、R^{2a}～R^{4a}、G³、G^{3a}、R⁹、R¹⁰、nおよびsは、それぞれ、式（IG）で定義されているとおりである）

を含む、調製プロセスを提供する。

【0055】

別の態様において、本発明は、式（III）の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセスであって、式（IIIK）の化合物をNHR⁹R¹⁰の化合物と反応させて、前記式（III）の化合物を得るステップ：

【化23】



（式中：

10

20

30

40

50

R^m は、水素またはアルキルであり；

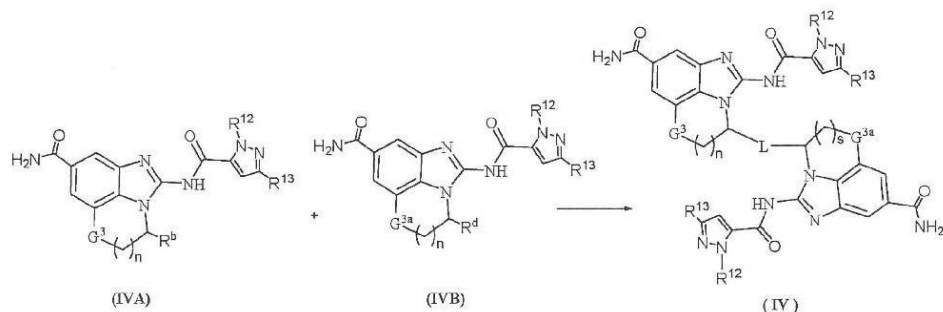
環A、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 G^3 、 G^{3a} 、 $R^9 \sim R^{11}$ 、 t 、 n および s は、それぞれ、式(III)で定義されているとおりである)

を含む、調製プロセスを提供する。

【0056】

別の態様において、本発明は、式(IV)の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセスであって、式(IVA)の化合物を式(IVB)の化合物と反応させて、前記式(IV)の化合物を得るステップ：

【化24】



(式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$ であり；

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

p_1 は、0、1、2または3であり；

p_2 は、0、1、2または3であり；および

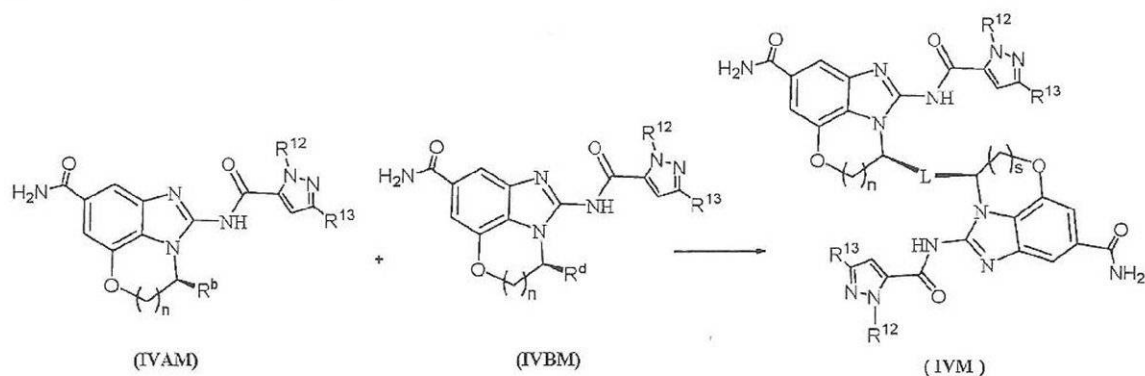
R^{12} 、 R^{13} 、 G^3 、 G^{3a} 、 n および s は、それぞれ、式(IV)で定義されているとおりである)

を含む、調製プロセスを提供する。

【0057】

別の態様において、本発明は、式(IVM)の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセスであって、式(IVAM)の化合物を式(IVBM)の化合物と反応させて、前記式(IVM)の化合物を得るステップ：

【化25】



10

20

30

40

50

(式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CR^eR^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CR^eR^f$ であり；

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

$p1$ は、0、1、2 または 3 であり；

$p2$ は、0、1、2 または 3 であり；および

$R12$ 、 $R13$ 、 $G3a$ 、 n および s は、それぞれ、式 (IVM) で定義されているとおりである)

を含む、調製プロセスを提供する。

【0058】

本発明はまた、本明細書に開示される任意の実施形態における治療有効量の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤および／または他の賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。

【0059】

本発明はまた、STINGアゴニストとして使用するための薬剤の調製における、本明細書に開示される任意の実施形態における式 (I) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用に関する。

【0060】

本発明はまた、STING媒介性疾患または障害の処置のための薬剤の調製における、本明細書に開示される任意の実施形態における式 (I) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、またはそれらを含む医薬組成物の使用に関する。

【0061】

換言すれば、本発明は、STINGを刺激するための方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に開示される任意の実施形態における治療有効量の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、またはそれらを含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法に関する。

【0062】

本発明は、STING媒介性疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、またはそれらを含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法に関する。

【0063】

一実施形態では、前記疾患または障害は、癌、前癌性症候群およびウイルス感染症、好ましくは癌および前癌性症候群から選択される。

【0064】

一実施形態では、前記疾患または障害は、脳癌、白血病、皮膚癌（例えば、黒色腫）、前立腺癌、甲状腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、または肉腫である。別の実施形態では、前記障害は、神経膠腫、多形性膠芽腫、傍神経節腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、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)、骨髄増殖性腫瘍 (MPN)、血管免疫芽球性リンパ腫、黒色腫、乳房、前立腺、甲状腺、結腸、

10

20

30

40

50

肺、中枢軟骨肉腫、中枢および骨膜軟骨腫腫瘍、線維肉腫、および胆管癌からなる群から選択される。

【0065】

ウイルス感染症または細胞増殖障害（例えば、癌）を処置するための、1つ以上の追加の活性剤（例えば、STINGアゴニスト化合物、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗原、アジュバント、CTL A-4、LAG-3およびPD-1経路アンタゴニスト、細胞毒性剤、化学療法剤、チェックポイント阻害剤、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤、アルキル化剤、抗腫瘍抗生物質、レチノイド、および免疫調節剤）の投与と組み合わせた、本明細書に開示される任意の実施形態における一般式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用も本明細書において開示される。

10

【0066】

本発明の組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体を使用して、従来の方法によって処方され得る。従って、本発明の活性化合物は、経口、口腔内、鼻腔内、非経口（例えば、静脈内、筋肉内または皮下）、直腸投与、吸入または吹送投与用のさまざまな剤形として処方され得る。本発明の化合物は、徐放性剤形として処方することもできる。

【0067】

経口組成物には、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬質もしくは軟質カプセル、またはシロップもしくはエリキシルが含まれる。経口組成物は、医薬組成物を調製するための当技術分野の任意の既知の方法に従って調製することができる。そのような組成物は、心地よくて口当たりの良い医薬製剤を提供するために、甘味料、香味料、着色剤および防腐剤からなる群から選択される1つ以上の添加物を含むことができる。錠剤は、活性成分と、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤とを含む。これらの賦形剤は、不活性賦形剤、造粒剤、崩壊剤、および潤滑剤であり得る。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、または薬物の味をマスキングするか、もしくは胃腸管における薬物の崩壊および吸収を遅らせ、それにより長期間にわたる徐放を提供するために、既知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、水溶性の味覚マスキング材料を使用することができる。

20

【0068】

経口製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤と混合されるか、または活性成分が水溶性担体と混合される、軟質ゼラチンカプセルとして提供され得る。

30

【0069】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した活性成分を含む。そのような賦形剤は、懸濁剤、分散剤または保湿剤であり、天然に存在するリン脂質であり得る。水性懸濁液は、1つ以上の防腐剤、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味料、および1つ以上の甘味料を含むこともできる。

【0070】

油懸濁液は、活性成分を植物油または鉱油に懸濁することによって処方され得る。油懸濁液は、増粘剤を含むことができる。前述の甘味料および香味料を添加して、口当たりの良い製剤を提供することができる。これらの組成物は、酸化防止剤を添加することによって保存することができる。

40

【0071】

活性成分および分散剤または湿潤剤、懸濁剤または1つ以上の防腐剤は、水を添加することによる水性懸濁液の調製に適した分散性粉末または顆粒として調製することができる。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、既に上で述べたものによって例示される。甘味料、香味料、着色剤などの追加の賦形剤も添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を添加することによって保存することができる。

【0072】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であり得る。油相は、植物油、または鉱油、またはそれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然に存在するリン脂質であり得る。甘味料を使用することができる。このような製剤はまた、モデレーター（

50

moderator)、防腐剤、着色剤および酸化防止剤を含有することができる。

【0073】

前記医薬組成物は、無菌の注射可能な水溶液の形態であり得る。使用可能な許容されるピヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。無菌の注射可能な製剤はまた、活性成分が油相に溶解している無菌の注射可能な水中油型マイクロエマルジョンであり得る。注射可能な溶液またはマイクロエマルジョンは、局所ボーラス注入によって個人の血流に導入され得る。あるいは、本化合物の一定の循環濃度を維持するような方法で溶液またはマイクロエマルジョンを投与することが有利であり得る。そのような一定の濃度を維持するために、連続的静脈内送達デバイスを利用することができる。そのようなデバイスの例は、Deltac CADD-PLUS, TM, 5400 静脈内注入ポンプである。

10

【0074】

前記医薬組成物は、腫瘍内、筋肉内および皮下投与用の無菌の注射可能な水性または油性懸濁液の形態であり得る。そのような懸濁液は、既知の技術に従って、上記のような適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤と共に処方することができる。無菌の注射可能な製剤はまた、非毒性で非経口的に許容される希釈剤または溶媒中で調製された無菌の注射可能な溶液または懸濁液であり得る。さらに、滅菌固定油を溶媒または懸濁媒体として容易に使用することができ、脂肪酸を使用して注射剤を調製することもできる。

【0075】

本発明の化合物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与することができる。これらの医薬組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸内では液体であり、それにより直腸内で融解して該薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。

20

【0076】

口腔内投与の場合、前記組成物は、従来手段によって錠剤またはロゼンジとして処方され得る。

【0077】

鼻腔内投与または吸入による投与の場合、本発明の活性化合物は、患者によって圧搾または圧送されるポンプスプレー容器から放出される溶液または懸濁液の形態で、または加圧容器またはネブライザーから放出されるエアロゾルスプレーとして、適切な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガス）を使用して、都合よく供給される。加圧エアロゾルの場合、投与量の単位は、計量された量を供給するためのバルブを提供することによって決定され得る。加圧容器またはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を含有することができる。吸入器または吹送器で使用するためのカプセルまたはカートリッジ（例えば、ゼラチンから作製される）は、本発明の粉末混合物と、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末ベースとを含むように処方され得る。

30

【0078】

薬物の投与量が、限定されるものではないが以下の因子：特定の化合物の活性、患者の年齢、体重、一般的な健康、行動、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせなど、を含むさまざまな因子に依存することは、当業者に周知である。さらに、最良の処置（処置モード、式（I）の化合物の1日用量、またはその薬学的に許容される塩のタイプなど）は、従来の治療レジメンによって検証することができる。

40

【0079】

本出願における任意の用語は、特に定義されない限り、当業者によって理解されるような通常の意味をとる。

【0080】

特に明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される用語は、以下に記載される意味を有する。

【0081】

50

「アルキル」は、 $C_1 - C_{20}$ 直鎖および分岐側鎖基を含む飽和脂肪族炭化水素基を指す。好ましくは、アルキル基は、1～12個、時には好ましくは1～6個、時にはより好ましくは1～4個の炭素原子を有するアルキルである。代表的な例には、限定されるものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2, 3-ジメチルブチル、*n*-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2, 3-ジメチルペンチル、2, 4-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、*n*-オクチル、2, 3-ジメチルヘキシル、2, 4-ジメチルヘキシル、2, 5-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、*n*-ノニル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2, 2-ジエチルペンチル、*n*-デシル、3, 3-ジエチルヘキシル、2, 2-ジエチルヘキシル、およびそれらの分岐鎖の異性体が含まれる。より好ましくは、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する低級アルキルである。代表的な例には、限定されるものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2, 3-ジメチルブチルなどが含まれる。アルキル基は、置換されていても無置換でもよい。置換されている場合、置換基は、任意の利用可能な接続点で置換され得、好ましくは、置換基は、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホ、アルキルアミノ、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式、シクロアルキルチオ、複素環式アルキルチオおよびオキソ基からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基である。

【0082】

「アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する上記で定義したアルキル、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-, 2-または3-ブテニルなど、好ましくは $C_2 - C_{20}$ アルケニル、より好ましくは $C_2 - C_{12}$ アルケニル、最も好ましくは $C_2 - C_6$ アルケニルを指す。アルケニル基は、置換されていても無置換でもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホ、アルキルアミノ、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式、シクロアルキルチオ、複素環式アルキルチオおよびオキソ基からなる群から独立して選択される、好ましくは1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個の基である。

【0083】

「アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する上記で定義したアルキル、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-, 2-または3-ブチニルなど、好ましくは $C_2 - C_{20}$ アルキニル、より好ましくは $C_2 - C_{12}$ アルキニル、最も好ましくは $C_2 - C_6$ アルキニルを指す。アルキニル基は、置換されていても無置換でもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケ

10

20

30

40

50

ニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式アルコキシル、シクロアルキルチオおよび複素環式アルキルチオからなる群から独立して選択される、好ましくは1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個の基である。

【0084】

「アルキレン」は、親アルカンの同じ炭素原子または2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって誘導される2つの残基を有する飽和直鎖または分岐脂肪族炭化水素基を指す。1～20個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖基は、好ましくは1～12個の炭素原子を有し、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する。アルキレン基の非限定的な例には、限定されるものではないが、メチレン($-\text{CH}_2-$)、1,1-エチレン($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-エチレン($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-プロピレン($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、1,2-プロピレン($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,3-プロピレン($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-ブチリデン($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)などが含まれる。アルキレン基は、置換されていても無置換でもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式アルコキシル、シクロアルキルチオおよび複素環式アルキルチオからなる群から独立して選択される、好ましくは1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個の基である。

【0085】

「アルケニレン」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する上記で定義したアルキレンを指し、好ましくは C_{2-20} アルケニレン、より好ましくは C_{2-12} アルケニレン、最も好ましくは C_{2-6} アルケニレンを指す。アルケニレン基の非限定的な例には、限定されるものではないが、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ などが含まれる。アルケニレン基は、置換されていても無置換でもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式アルコキシル、シクロアルキルチオおよび複素環式アルキルチオからなる群から独立して選択される、好ましくは1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個の基である。

【0086】

「アルキニレン」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する上記で定義したアルキニルを指し、好ましくは C_{2-20} アルキニレン、より好ましくは C_{2-12} アルキニレン、最も好ましくは C_{2-6} アルキニレンを指す。アルケニレン基の非限定的な例には、限定されるものではないが、 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}\equiv\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}\equiv\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CHCH}_2-$ などが含まれる。アルキニレン基は、置換されていても無置換でもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式アルコキシル、シクロアルキルチオおよび複素環式アルキルチオからなる群から独立して選択される、好ましくは1個以上、時に好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個の基である。

【0087】

「シクロアルキル」は、3～20個の炭素原子、好ましくは3～12個の炭素原子、より好ましくは3～10個の炭素原子、最も好ましくは3～8個の炭素原子または3～6個の炭素原子を有する飽和または部分的に非飽和の単環式または多環式の炭化水素基を指す。単環式シクロアルキルの代表的な例には、限定されるものではないが、シクロプロピル、

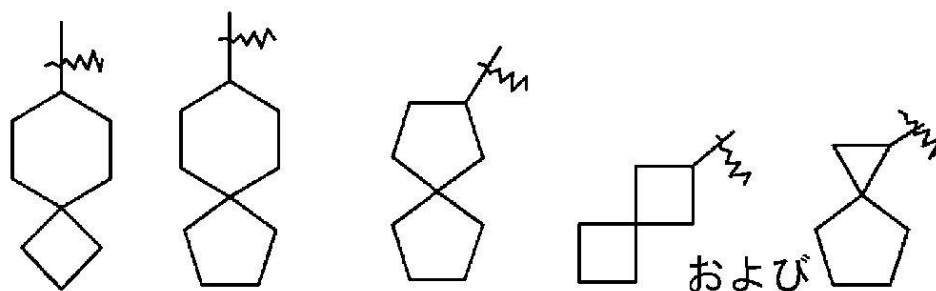
シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクチル等が含まれる。多環式シクロアルキルには、スピロ環、縮合環または架橋環を有するシクロアルキルが含まれる。

【0088】

「スピロシクロアルキル」は、1つの共通の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を介して結合した環を有する5～20員の多環式基であって、1つ以上の環は1つ以上の二重結合を含むことができるが、いずれの環も完全に共役した π 電子系を有しないものを指す。好ましくは、スピロシクロアルキルは6～14員であり、より好ましくは7～10員である。共通のスピロ原子の数に応じて、スピロシクロアルキルは、モノスピロシクロアルキル、ジスピロシクロアルキル、またはポリスピロシクロアルキルに分けられ、好ましくはモノスピロシクロアルキルまたはジスピロシクロアルキル、より好ましくは4員／4員、4員／5員、4員／6員、5員／5員、または5員／6員のモノスピロシクロアルキルを指す。スピロシクロアルキルの代表的な例には、限定されるものではないが、以下の置換基が含まれる：

10

【化26】



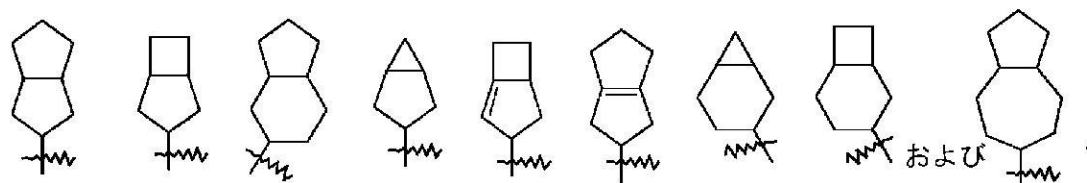
20

【0089】

「縮合シクロアルキル」は、5～20員の多環式炭化水素基であって、系内の各環が隣接する炭素原子の対を別の環と共有しており、1つ以上の環は1つ以上の二重結合を含むことができるが、いずれの環も完全に共役した π 電子系を有しないものを指す。好ましくは、縮合シクロアルキルは6～14員であり、より好ましくは7～10員である。員環の数に応じて、縮合シクロアルキルは、二環式、三環式、四環式、または多環式縮合シクロアルキルに分けられ、好ましくは二環式または三環式縮合シクロアルキル、より好ましくは5員／5員または5員／6員の二環式縮合シクロアルキルを指す。縮合シクロアルキルの代表的な例には、限定されるものではないが、以下の置換基が含まれる：

30

【化27】



40

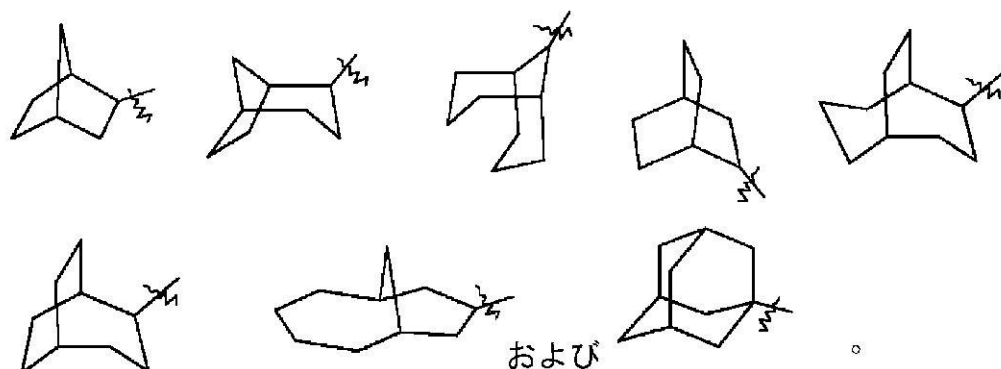
【0090】

「架橋シクロアルキル」は、5～20員の多環式炭化水素基であって、系内のどの2つの環も2つの連結していない（disconnected）炭素原子を共有しているものを指す。環は1つ以上の二重結合を有し得るが、完全に共役した π 電子系を有さない。好ましくは、架橋シクロアルキルは6～14員であり、より好ましくは7～10員である。員

50

環の数に応じて、架橋シクロアルキルは、二環式、三環式、四環式、または多環式架橋シクロアルキルに分けられ、好ましくは二環式、三環式、または四環式架橋シクロアルキル、より好ましくは二環式または三環式架橋シクロアルキルを指す。架橋シクロアルキルの代表的な例には、限定されるものではないが、以下の置換基が含まれる：

【化 2 8】



10

20

【0091】

シクロアルキルは、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式アルキルの環に縮合され得、親構造に結合した環はシクロアルキルである。代表的な例には、限定されるものではないが、インダニル酢酸、テトラヒドロナフタレン、ベンゾシクロヘプチルなどが含まれる。シクロアルキルは、任意に置換されているか無置換である。置換されている場合、置換基は、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホ、アルキルアミノ、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、複素環式、シクロアルキルチオ、複素環式アルキルチオおよびオキソ基からなる群から独立して選択される、好ましくは1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個の置換基である。

30

【0092】

「ヘテロシクリル」は、1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個のヘテロ原子を環原子として有する3～20員の飽和および／または部分不飽和の単環式または多環式炭化水素置換基であって、当該ヘテロ原子は、N、O、およびS（O）_m（ここで、mは0、1、または2である）、ただし、環中の-O-O-、-O-S-または-S-S-を除く、からなる群から選択され、残りの環原子はCであるものを指す。好ましくは、ヘテロシクリルは、1～4個のヘテロ原子を有する3～12員であり、より好ましくは1～3個ヘテロ原子を有する3～10員であり、最も好ましくは1～2個のヘテロ原子を有する5～6員である。単環式ヘテロシクリルの代表的な例には、限定されるものではないが、ピロリジル、ペリリジル、ペラジニル、モルホリニル、スルホモルホリニル、ホモペラジニルなどが含まれる。多環式ヘテロシクリルには、スピロ環、縮合環または架橋環を有するヘテロシクリルが含まれる。

40

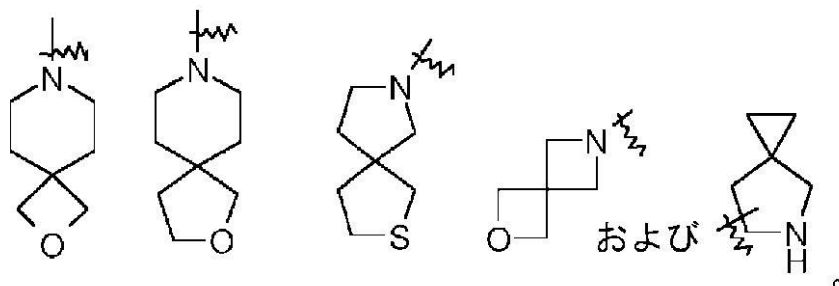
【0093】

「スピロヘテロシクリル」は、1つの共通の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を介して結合した環を有する5～20員の多環式ヘテロシクリルであって、当該環は、N、O、およびS（O）_m（式中、mは0、1または2である）からなる群から選択される1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個のヘテロ原子を環原子として有し、残りの環原子はCであり、1つ以上の環は1つ以上の二重結合を含むことができ

50

るが、いずれの環も完全に共役した π 電子系を有しないものを指す。好ましくは、スピロヘテロシクリルは6～14員であり、より好ましくは7～10員である。共通のスピロ原子の数に応じて、スピロヘテロシクリルは、モノスピロヘテロシクリル、ジスピロヘテロシクリル、またはポリスピロヘテロシクリルに分けられ、好ましくはモノスピロヘテロシクリルまたはジスピロヘテロシクリル、より好ましくは4員／4員、4員／5員、4員／6員、5員／5員、または5員／6員のモノスピロヘテロシクリルを指す。スピロヘテロシクリルの代表的な例には、限定されるものではないが、以下の置換基が含まれる：

【化29】



10

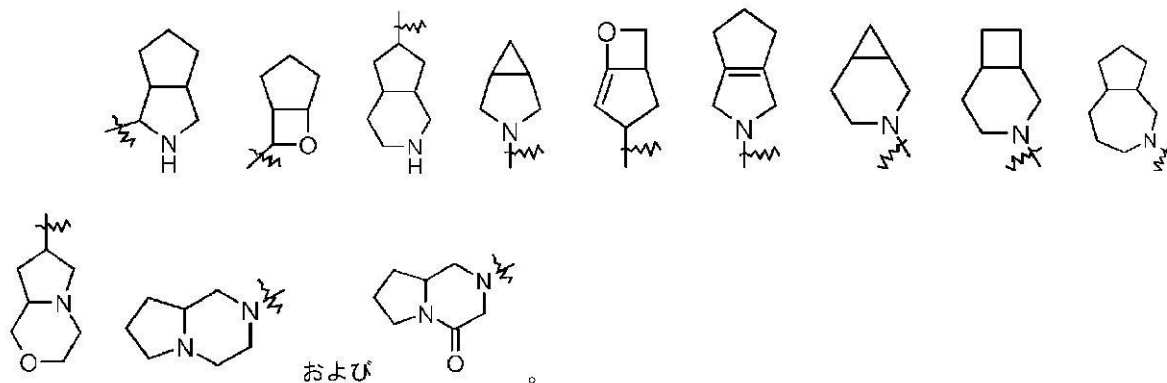
20

【0094】

「縮合ヘテロシクリル」は、5～20員の多環式ヘテロシクリル基であって、系内の各環は隣接する炭素原子の対を他の環と共有していて、1つ以上の環は1つ以上の二重結合を含むことができるが、いずれの環も完全に共役した π 電子系を有さず、当該環は、N、O、およびS（O）_p（式中、pは0、1、または2である）からなる群から選択される1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個のヘテロ原子を環原子として有し、残りの環原子はCであるものを指す。好ましくは、縮合ヘテロシクリルは6～14員であり、より好ましくは7～10員である。員環の数に応じて、縮合ヘテロシクリルは、二環式、三環式、四環式または多環式縮合ヘテロシクリルに分けられ、好ましくは二環式または三環式縮合ヘテロシクリル、より好ましくは5員／5員または5員／6員

30

【化30】



40

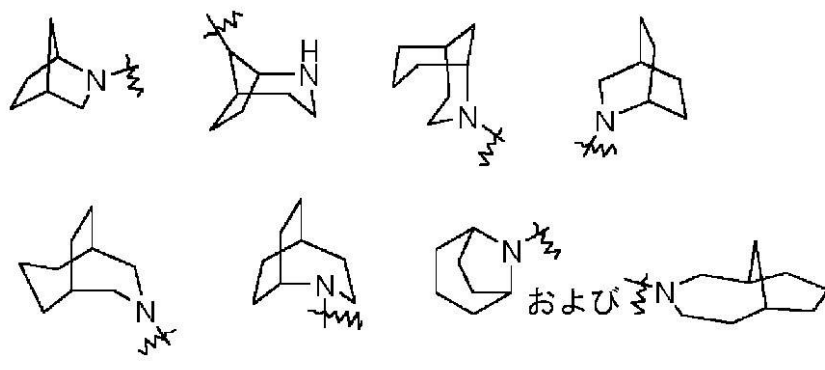
【0095】

「架橋ヘテロシクリル」は、5～14員の多環式複素環式アルキル基であって、系内のどの2つの環も2つの連結していない（disconnected）原子を共有しており、

50

当該環は1つ以上の二重結合を有し得るが、完全に共役した π 電子系を有さず、当該環は、N、O、およびS（O） $_m$ （式中、 m は0、1、または2である）からなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を環原子として有し、残りの環原子はCであるものを指す。好ましくは、架橋ヘテロシクリルは6～14員であり、より好ましくは7～10員である。員環の数に応じて、架橋ヘテロシクリルは、二環式、三環式、四環式または多環式架橋ヘテロシクリルに分けられ、好ましくは二環式、三環式または四環式架橋ヘテロシクリル、より好ましくは二環式または三環式架橋ヘテロシクリルを指す。架橋ヘテロシクリルの代表的な例には、限定されるものではないが、以下の置換基が含まれる：

【化31】



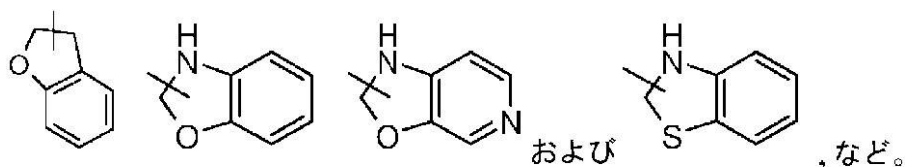
10

20

【0096】

該ヘテロシクリルの環は、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルの環に縮合され得、ここで、親構造に結合した環がヘテロシクリルである。代表的な例には、限定されるものではないが、以下の置換基が含まれる：

【化32】



30

【0097】

ヘテロシクリルは、任意に置換されているか無置換である。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式アルコキシル、シクロアルキルチオ、複素環式アルキルチオおよび $-NR^9R^{10}$ からなる群から独立して選択される、好ましくは1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個の基である。

40

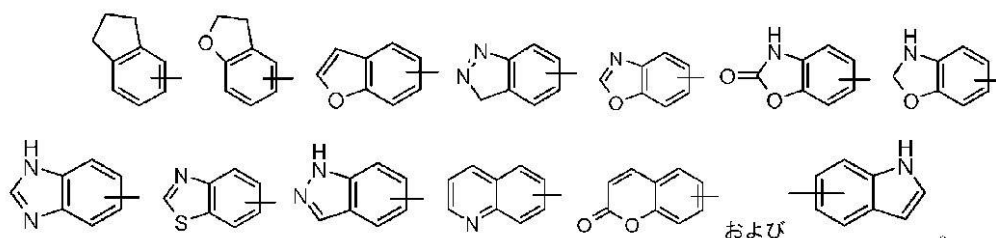
【0098】

「アリール」は、6～14員の全炭素単環式環または多環式縮合環（「縮合」環系とは、系内の各環が隣接する炭素原子の対を系内の別の環と共有することを意味する）基を指し、完全に共役した π 電子系を有する。好ましくは、アリールは6～10員、例えばフェニルおよびナフチルであり、最も好ましくはフェニルである。アリールは、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルの環に縮合され得、ここで、親構造に結合した環

50

がアリールである。代表的な例には、限定されるものではないが、以下の置換基が含まれる：

【化 3 3】



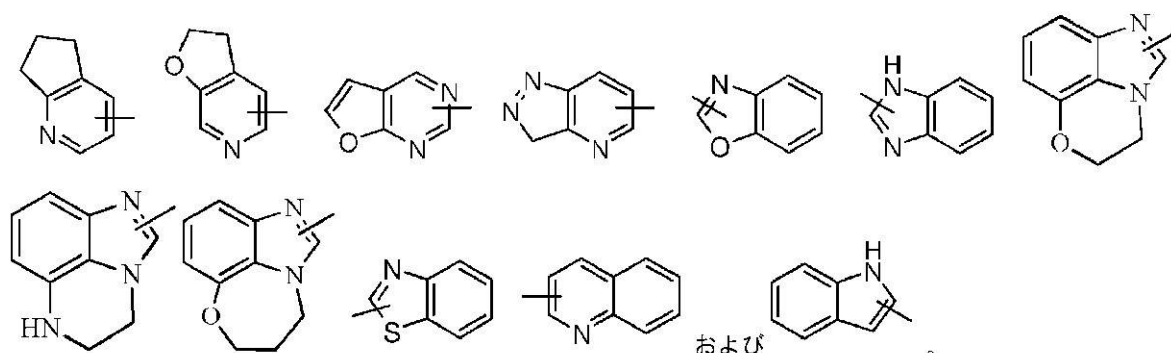
【 0 0 9 9 】

アリール基は、置換されていても無置換でもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式アルコキシル、シクロアルキルチオ、複素環式アルキルチオおよび $-NR^9R^{10}$ からなる群から独立して選択される、好ましくは 1 個以上、時には好ましくは 1 ~ 5 個、時にはより好ましくは 1 ~ 3 個の置換基である。

【 0 1 0 0 】

「ヘテロアリール」は、環原子としてO、SおよびNからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を有し、5～14個の環原子を有するアリール系を指す。好ましくは、ヘテロアリールは5～10員であり、より好ましくは5員または6員であり、例えば、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N-アルキルピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、テトラゾリルなどである。ヘテロアリールは、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルの環に縮合され得、ここで、親構造に結合した環がヘテロアリールである。代表的な例には、限定されるものではないが、以下の置換基が含まれる：

【化 3 4】



【 0 1 0 1 】

ヘテロアリール基は、置換されていても無置換でもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式アルコキシル、シクロアルキルチオ、複素環式アルキルチオおよび $-NR^9R^{10}$ からなる群から独立して選択され

る、好ましくは1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個の置換基である。

【0102】

「アルコキシ」は、 $-O-$ （アルキル）および $-O-$ （無置換シクロアルキル）基の両方を指し、ここで、アルキルは上記のように定義される。代表的な例には、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが含まれる。アルコキシルは、置換されていても無置換でもよい。置換されている場合、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、複素環式アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシル、複素環式アルコキシル、シクロアルキルチオおよび複素環式アルキルチオからなる群から独立して選択される、好ましくは1個以上、時には好ましくは1～5個、時にはより好ましくは1～3個の置換基である。

10

【0103】

「結合」とは、「 $-$ 」の符号を使用した共有結合を指す。

【0104】

「ヒドロキシアルキル」とは、ヒドロキシ基によって置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキルは上記で定義されるとおりである。

【0105】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ 基を指す。

20

【0106】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨード原子を指す。

【0107】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ 基を指す。

【0108】

「シアノ」とは、 $-CN$ 基を指す。

【0109】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ 基を指す。

【0110】

「オキソ基」とは、 $=O$ 基を指す。

30

【0111】

「カルボキシル」とは、 $-C(O)OH$ 基を指す。

【0112】

「アルコキシカルボニル」とは、 $-C(O)O$ （アルキル）または（シクロアルキル）基を指し、ここで、アルキルおよびシクロアルキルは上記のように定義される。

【0113】

「任意の」または「任意に」とは、その後に記載されるイベントまたは状況が発生する可能性があるが、発生する必要はないことを意味し、当該記載には、イベントまたは状況が発生する場合と発生しない場合が含まれる。例えば、「任意にアルキルで置換された複素環式基」は、アルキル基が存在し得るが、存在する必要はないことを意味し、当該記載には、複素環式基がアルキルで置換されている場合と、複素環式基がアルキルで置換されていない場合が含まれる。

40

【0114】

「置換された」とは、対応する数の置換基で独立して置換された、基中の1つ以上の水素原子、好ましくは最大5つ、より好ましくは1～3つの水素原子を指す。置換基がそれらの唯一の可能な化学的位置に存在することは言うまでもない。当業者は、実験または理論による過度の努力を払うことなく、置換が可能であるか不可能であるかを決定することができる。例えば、遊離水素を有するアミノ基またはヒドロキシル基と、不飽和結合を有する炭素原子（例えば、オレフィン）との組み合わせは不安定である可能性がある。

【0115】

50

「医薬組成物」は、本発明に記載の1つ以上の化合物またはその生理学的／薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグと、生理学的／薬学的に許容される担体および賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。適切な薬学的に許容される賦形剤には、限定されるものではないが、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、充填剤、滑剤 (glidant)、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、香味料、香味マスキング剤、着色剤、固結防止剤、ヘメクタント、キレート剤、可塑剤、増粘剤、酸化防止剤、防腐剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤が含まれる。

【0116】

医薬組成物の目的は、生物への化合物の投与を容易にすることであり、これは、活性成分の吸収を助け、したがって生物学的活性を示す。

10

【0117】

「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の塩を指し、そのような塩は、哺乳動物において使用される場合に安全かつ有効であり、対応する生物学的活性を有する。塩は、化合物の最終的な単離および精製中に、または適切な窒素原子を適切な酸と反応させることによって別々に、調製され得る。薬学的に許容される塩を形成するために一般に使用される酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、二硫化水素などの無機酸、ならびにパラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、重酒石酸 (bitartaric acid)、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸、ならびに関連する無機酸および有機酸が含まれる。

20

【0118】

塩基性付加塩は、カルボキシ基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩などの適切な塩基と、あるいはアンモニアまたは有機第一級、第二級もしくは第三級アミンと反応させることによって、化合物の最終的な単離および精製中に調製され得る。薬学的に許容される塩のカチオンには、限定されるものではないが、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルピペリジン、およびN-メチルモルホリンなどの非毒性の第四級アミンカチオンが含まれる。

30

【0119】

当業者が理解するように、本明細書に開示される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、プロドラッグまたは溶媒和物の形態で存在し得、これらはすべて本発明に包含される。

【0120】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と、有機または無機を問わず、1つ以上、好ましくは1~3つの溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を含む。特定の例において、溶媒和物は、例えば、1つ以上、好ましくは1~3つの溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合に、単離することができるであろう。例示的な溶媒和物には、限定されるものではないが、水和物、エタノレート、メタノレート、およびイソプロパノレートが含まれる。溶媒和の方法は、当技術分野で一般に知られている。「プロドラッグ」は、in vivoで変換されて、血液中での加水分解などの生理学的条件下で活性な親化合物を生成することができる化合物を指す。一般的な例には、限定されるものではないが、カルボン酸部分を有する活性型を有する化合物のエステル型およびアミド型が含まれる。本発明の化合物のアミドおよびエステルの、従来の方法に従って調製することができる。特に、本発明において、プロドラッグはまた、ヘテロシクリル環構造中のアミノ基または窒素原子のアシル化によって形成され得、このアシル基は、in vivoで加水分解され得る。このようなアシル基には、限定されるものではないが、C₁-C₆アシル、好ましくはC₁-C₄アシル、より好ましくは

40

50

C₁ - C₂ (ホルミルまたはアセチル) 基、またはベンゾイルが含まれる。

【0121】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または合理的な利益／リスク比に相応する他の問題もしくは合併症を伴わずに患者の組織と接触して使用するのに適しており、それらの意図された使用に有効である化合物、材料、組成物、および／または剤形を指す。

【0122】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、有意義な患者の利益、例えば、ウイルス量の持続的な低下を示すのに十分な各活性成分の総量を指す。単独で投与される個々の活性成分に適用される場合、この用語はその成分のみを指す。組み合わせに適用される場合、この用語は、組み合わせで、連続して、または同時に投与されるかどうかにかかわらず、治療効果をもたらす活性成分の組み合わせ量を指す。

10

【0123】

「対象」または「患者」という用語は、ヒトおよび他の哺乳動物の両方、特に家畜、例えば、イヌ、ネコ、ウマなど、時には好ましくはヒトを含む。

【0124】

本明細書で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈が明らかにそうでないことを指示しない限り、複数形の参照を含む。

【0125】

「約」という用語がpH、濃度などのパラメータに適用される場合、それは、そのパラメータが±10%だけ、時にはより好ましくは±5%以内で変化し得ることを示す。当業者には理解されるように、パラメータが重要でない場合、数字は、限定するのではなく、説明の目的のためにのみ与えられることが多い。

20

【0126】

「処置する」という用語は、(i) 疾患、障害、または状態を阻害すること、すなわち、その発症を阻止すること；および(ii) 疾患、障害、または状態を緩和すること、すなわち、疾患、障害、および／または状態の退行を引き起こすこと、を指す。さらに、本発明の化合物は、疾患、障害、および／または状態にかかりやすいかもしれないが、まだそれを有すると診断されていない対象において、疾患、障害、または状態が発生するのを予防することにおける、それらの予防効果のために使用され得る。

30

【0127】

合成方法

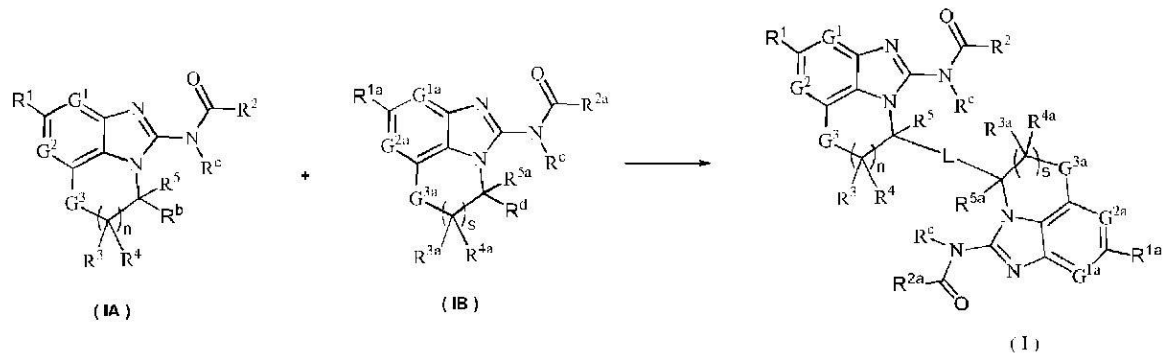
本発明の目的を達成するために、本発明は、以下の技術的解決策を適用するが、これらに限定されるものではない：

【0128】

(A) 式(IA)の化合物を式(IB)の化合物および触媒と反応させて、式(I)の化合物を得るステップを含む、式(I)の化合物、またはその互変異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセス：

40

【化 3 5】



10

スキーム 1

式中：

 R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-R^e-R^f$ であり； R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-R^e-R^f$ であり； L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり； R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され； $p1$ は、0、1、2 または 3 であり； $p2$ は、0、1、2 または 3 であり；および $R1 \sim R5$ 、 $R1a \sim R5a$ 、 R^c 、 $G1 \sim G3$ 、 $G1a \sim G3a$ 、 n および s は、それぞれ式 (I) で定義されているとおりである。

【0129】

触媒には、限定されるものではないが、ホバイダーグラブス第二世代触媒、グラブス触媒 (第一世代、第二世代、第三世代など) が含まれる。

【0130】

反応は好ましくは溶媒中で行われ、ここで使用される溶媒には、限定されるものではないが、酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物が含まれる。

【0131】

(B) 式 (IAM) の化合物を式 (IBM) の化合物および触媒と反応させて、式 (IM) の化合物を得るステップを含む、式 (IM) の化合物、またはその互変異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセス：

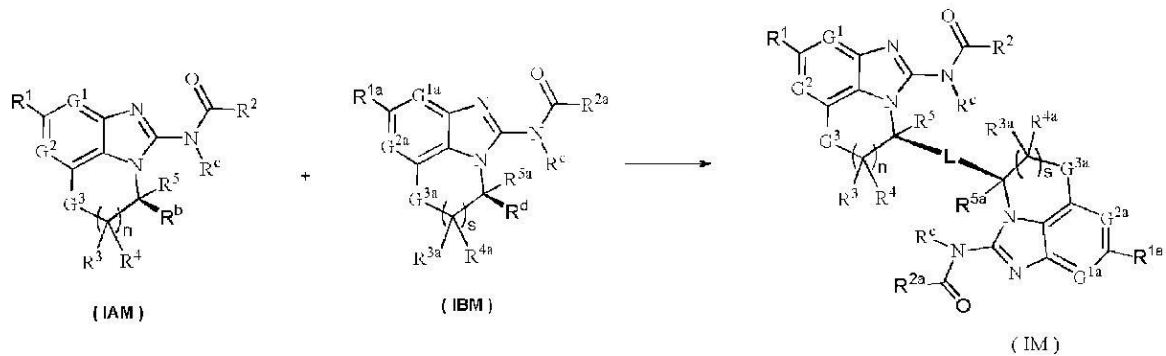
20

30

40

50

【化 3 6】



スキーム 2

式中：

R^b は、- (CH₂)_{p1} - CH = CR^eR^f であり；

R^d は、- (CH₂)_{p2} - CH = CR^eR^f であり；

L は、- (CH₂)_{p1} - CH = CH - (CH₂)_{p2} - であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

p₁ は、0、1、2 または 3 であり；

p₂ は、0、1、2 または 3 であり；および

R¹ ~ R⁵、R^{1a} ~ R^{5a}、R^c、G¹ ~ G³、G^{1a} ~ G^{3a}、n および s は、それぞれ式 (IM) で定義されているとおりである。

【0132】

触媒には、限定されるものではないが、ホベイダーグラブス第二世代触媒、グラブス触媒 (第一世代、第二世代、第三世代など) が含まれる。

【0133】

反応は好ましくは溶媒中で行われ、ここで使用される溶媒には、限定されるものではないが、酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1, 4 - ジオキサン、水、N, N - ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物が含まれる。

【0134】

(C) 式 (IIA) の化合物を式 (IIB) の化合物および触媒と反応させて、式 (II) の化合物を得るステップを含む、式 (II) の化合物、またはその互変異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセス：

10

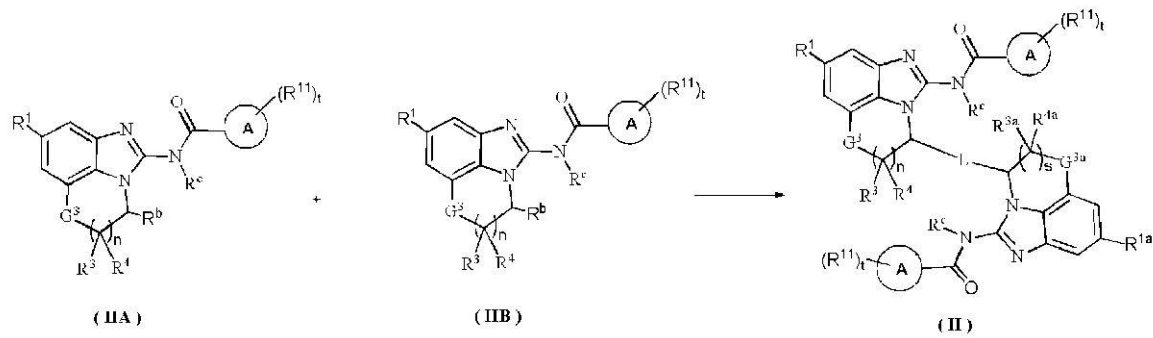
20

30

40

50

【化 3 7】



スキーム 3

式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

$p1$ は、0、1、2 または 3 であり；

$p2$ は、0、1、2 または 3 であり；および

環 A 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^c 、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{11} 、 G^3 、 G^{3a} 、 t 、 n および s は、それぞれ式 (II) で定義されているとおりである。

【0135】

触媒には、限定されるものではないが、ホバイダーグラブス第二世代触媒、グラブス触媒 (第一世代、第二世代、第三世代など) が含まれる。

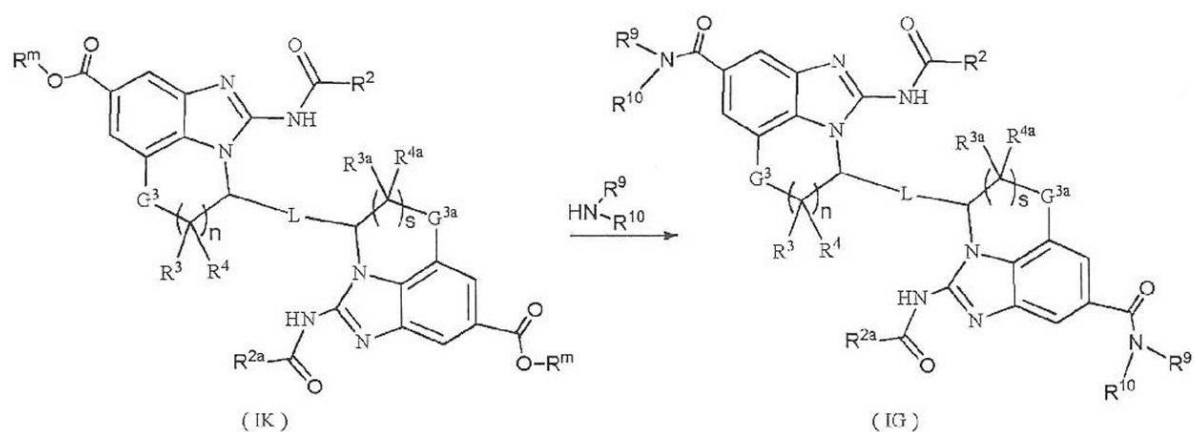
【0136】

反応は好ましくは溶媒中で行われ、ここで使用される溶媒には、限定されるものではないが、酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物が含まれる。

【0137】

(D) 式 (IK) の化合物をアルカリ性条件下で NHR^9R^{10} の化合物と反応させて、式 (IG) の化合物を得るステップを含む、式 (IG) の化合物、またはその互変異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセス：

【化 3 8】



式中：

R^m は、水素またはアルキルであり；および

$R^2 \sim R^4$ 、 $R^{2a} \sim R^{4a}$ 、 G^3 、 G^{3a} 、 R^9 、 R^{10} 、 n および s は、それぞれ式（I G）で定義されているとおりである。

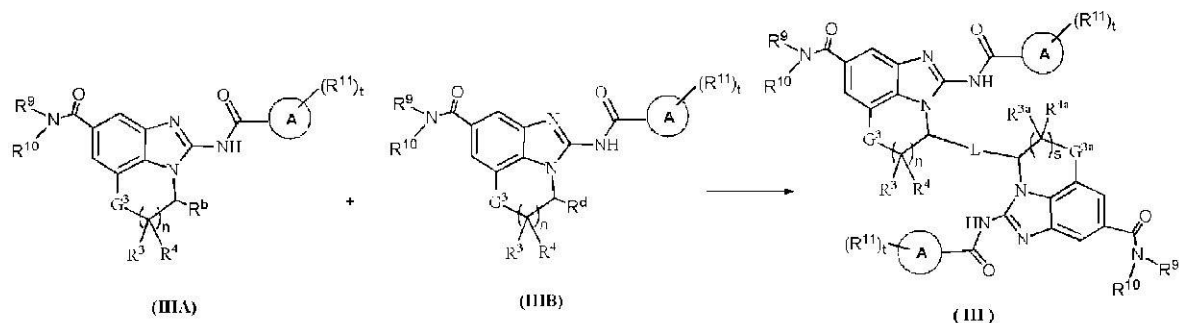
【0138】

アルカリ性条件をもたらす試薬には、有機塩基および無機塩基が含まれる。有機塩基には、限定されるものではないが、トリエチルアミン、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン、 n -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、酢酸カリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシドおよびカリウム *tert*-ブトキシドが含まれる。無機塩基には、限定されるものではないが、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムが含まれる。

【0139】

（E） 式（I I I A）の化合物を式（I I I B）の化合物および触媒と反応させて、式（I I I）の化合物を得るステップを含む、式（I I I）の化合物、またはその互変異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセス：

【化39】



スキーム4

式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

p_1 は、0、1、2または3であり；

p_2 は、0、1、2または3であり；

環A、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 $R^9 \sim R^{11}$ 、 G^3 、 G^{3a} 、 t 、 n および s は、それぞれ式（I I I）で定義されているとおりである。

【0140】

触媒には、限定されるものではないが、ホバイダーグラブス第二世代触媒、グラブス触媒（第一世代、第二世代、第三世代など）が含まれる。

【0141】

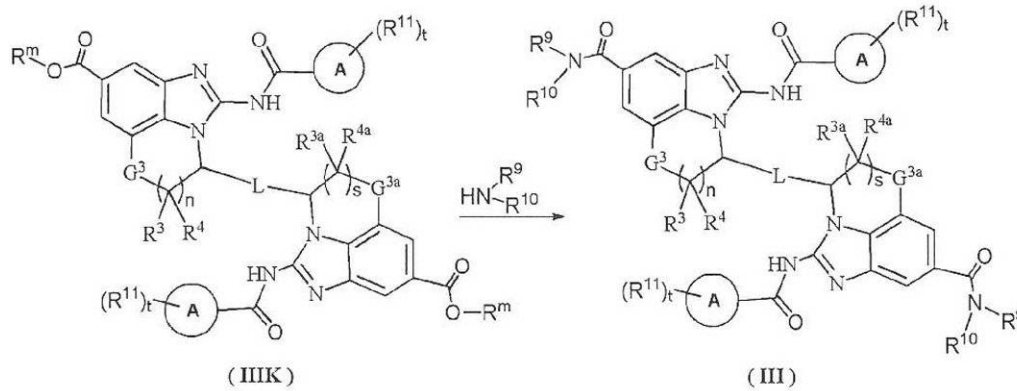
反応は好ましくは溶媒中で行われ、ここで使用される溶媒には、限定されるものではないが、酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、

ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物が含まれる。

【0142】

(F) 式(IIIK)の化合物をアルカリ性条件下でNHR⁹R¹⁰の化合物と反応させて、式(III)の化合物を得るステップを含む、式(III)の化合物、またはその互変異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセス：

【化40】



10

20

式中：

R^mは、水素またはアルキルであり；および

環A、R³、R⁴、R^{3a}、R^{4a}、G³、G^{3a}、R⁹～R¹¹、t、nおよびsは、それぞれ式(III)で定義されているとおりである。

【0143】

アルカリ性条件をもたらす試薬には、有機塩基および無機塩基が含まれる。有機塩基には、限定されるものではないが、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、酢酸カリウム、ナトリウムtert-ブトキシドおよびカリウムtert-ブトキシドが含まれる。無機塩基には、限定されるものではないが、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムが含まれる。

30

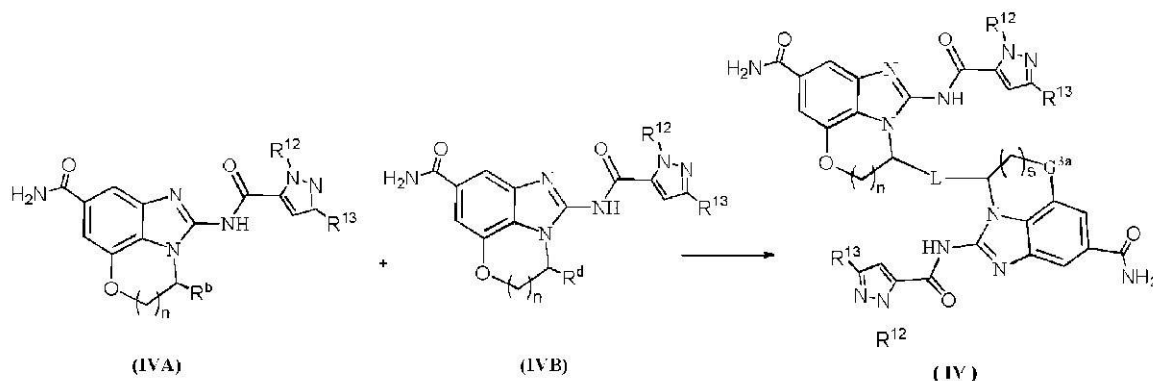
【0144】

(H) 式(IVA)の化合物を式(IVB)の化合物および触媒と反応させて、式(IV)の化合物を得るステップを含む、式(IV)の化合物、またはその互変異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセス：

40

50

【化 4 1】



スキーム 5

式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

$p1$ は、0、1、2 または 3 であり；

$p2$ は、0、1、2 または 3 であり；

R^{12} 、 R^{13} 、 G^{3a} 、 n および s は、それぞれ式 (IV) で定義されているとおりである。

【0145】

触媒には、限定されるものではないが、ホバイダーグラブス第二世代触媒、グラブス触媒 (第一世代、第二世代、第三世代など) が含まれる。

【0146】

反応は好ましくは溶媒中で行われ、ここで使用される溶媒には、限定されるものではないが、酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、水、N,N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物が含まれる。

【0147】

(I) 式 (IVAM) の化合物を式 (IVBM) の化合物および触媒と反応させて、式 (IVM) の化合物を得るステップを含む、式 (IVM) の化合物、またはその互変異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩の調製プロセス；

10

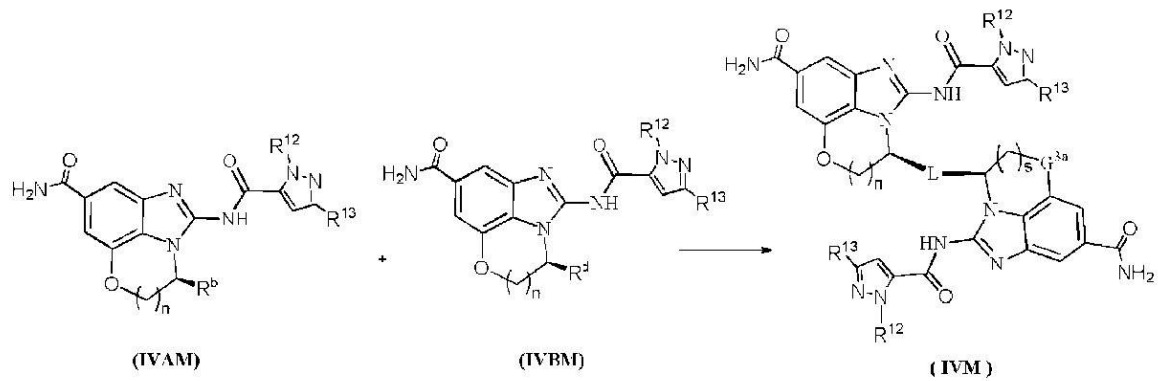
20

30

40

50

【化 4 2】



10

スキーム 6

式中：

R^bは、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-R^e-R^f$ であり；

R^dは、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-R^e-R^f$ であり；

Lは、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^eおよびR^fは同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

p₁は、0、1、2または3であり；

p₂は、0、1、2または3であり；および

R¹²、R¹³、G^{3a}、nおよびsは、それぞれ式 (IVM) で定義されているとおりである。

【0148】

触媒には、限定されるものではないが、ホバイダーグラブス第二世代触媒、グラブス触媒 (第一世代、第二世代、第三世代など) が含まれる。

【0149】

反応は好ましくは溶媒中で行われ、ここで使用される溶媒には、限定されるものではないが、酢酸、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1, 4-ジオキサン、水、N, N-ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合物が含まれる。

【実施例】

【0150】

以下の実施例は本発明を説明するのに役立つが、これらの実施例は本発明の範囲を限定するものと見なされるべきではない。本発明の実施例において実験方法の具体的な条件が特定されない場合、それらは一般に、原材料および製品製造業者の従来条件または推奨条件に従う。特定の供給源が示されていない試薬は、市販の従来試薬である。

【0151】

各化合物の構造は、核磁気共鳴 (NMR) および／または質量分析 (MS) によって同定された。NMR化学シフト (δ) は10⁻⁶ (ppm) で与えられた。NMRは、Bruker社製AVANCE-300、AVANCE-400またはAVANCE-500マシンによって決定された。溶媒は、重水素化ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆)、重水素化クロロホルム (CDCl₃) および重水素化メタノール (CD₃OD) であった。

【0152】

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、Agilent 1200DAD 高圧液体

20

30

40

50

クロマトグラフィー分光計 (Sunfire C18 150×4.6 mmクロマトグラフィーカラム) およびWaters 2695-2996 高圧液体クロマトグラフィー分光計 (Gimmini C18 150×4.6 mmクロマトグラフィーカラム) で測定された。

【0153】

キラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、LC-10A vp (Shimadzu) またはSFC-analytical (Berger Instruments Inc.) で測定される。

【0154】

MSは、SHIMADZU (ESI) 液体クロマトグラフィー-質量分析計 (製造元: 島津製作所、タイプ: LC-20AD、LCMS-2020) で測定される。

10

【0155】

平均キナーゼ阻害率およびIC₅₀値は、マイクロプレートリーダー (Microplate reader) (BMG社、ドイツ) で測定された。

【0156】

薄層クロマトグラフィーで使用した薄層シリカゲルプレートは、Yantai Huanghai HSGF254またはQingdao GF254シリカゲルプレートであった。TLCで使用したプレートの寸法は0.15 mm~0.2 mmであり、生成物精製のための薄層クロマトグラフィーで使用したプレートの寸法は0.4 mm~0.5 mmであった。

20

【0157】

カラムクロマトグラフィーは、一般に、Yantai Huanghaiの200~300メッシュのシリカゲルを担体として使用した。

【0158】

本発明の既知の出発物質は、従来技術における従来の合成方法によって調製することができるか、またはABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、Accela ChemBio IncまたはDarichemical Companyなどから購入することができる。

【0159】

実施例に別段の記載がない限り、以下の反応は、アルゴン雰囲気または窒素雰囲気下に置かれた。

30

【0160】

「アルゴン雰囲気」または「窒素雰囲気」という用語は、反応フラスコが1 Lのアルゴンまたは窒素を有するバルーンを備えていたことを意味する。

【0161】

「水素雰囲気」という用語は、反応フラスコが1 Lの水素を有するバルーンを備えていたことを意味する。

【0162】

高圧水素化反応は、Parr 3916 EKX水素化装置およびクリアブルーのQL-500水素発生器またはHC2-SS水素化装置を用いて行われた。

40

【0163】

水素化反応では、通常、反応系を真空にして水素を充填し、上記操作を3回繰り返した。

【0164】

マイクロ波反応は、CEM Discover-S 908860マイクロ波反応器を用いて行われた。

【0165】

実施例に別段の記載がない限り、以下の反応で使用される溶液は水溶液を指す。

【0166】

実施例に別段の記載がない限り、以下の反応における反応温度は室温であった。

50

【0167】

室温が最も適切な反応温度であり、20℃～30℃であった。

【0168】

反応プロセスは薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニターされ、展開溶媒システムにはA：ジクロロメタンとメタノール、B：ヘキサンと酢酸エチルが含まれる。溶媒の体積比は、化合物の極性に応じて調整することができる。カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーおよびCombiflashフラッシュ高速調製装置による化合物の精製のための溶出システムには、A：ジクロロメタンとメタノール、B：ヘキサンと酢酸エチルが含まれる。溶媒の体積比は化合物の極性に応じて調整することができ、アンモニアなどの塩基性試薬または酢酸などの酸性試薬を少量添加することもできる。

10

【0169】

最終化合物は、HCOOHやTFAなどの任意の添加剤を含む水／MeOHまたは水／CH₃CN溶出システムを用いて、Shimadzu（LC-20AD、SPD20A）分取HPLC（Phenomenex Gemini-NX 5μM C18 21.2×100mmカラム）で精製される。

【0170】

以下の略語が使用される：

ホバイダーグラブス第二世代触媒は、（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（o-イソプロポキシフェニルメチレン）ルテニウム（Sigma-Aldrich）であり、

20

グラブス（II）触媒は、（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）ルテニウムであり、

TEAは、トリエチルアミンであり、

HATUは、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1，2，3-トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートであり、

HBTUは、O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり、

DCMは、ジクロロメタンであり、

DMFは、N，N-ジメチルホルムアミドであり、

30

DMSOは、ジメチルスルホキシドであり、

DEADは、アゾジギ酸ジエチルであり、

DIADは、アゾジカルボン酸ジイソプロピルであり、

EDCIは、N-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩であり、

EtOAcは、酢酸エチルであり、

Prep HPLCは、分取高速液体クロマトグラフィーである。

NMRは、プロトン核磁気共鳴であり、

MSは質量分析法であり、（+）は、一般にM+1（またはM+H）吸収を与えるポジティブモードを指す。なお、M＝分子量である。

40

【0171】

・実施例1および2

（3S，3'，'S）-3，3'，'-（（E）-ブト-2-エン-1，4-ジイル）ビス（2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-3，4-ジヒドロ-5-オキサ-1，2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド） 1

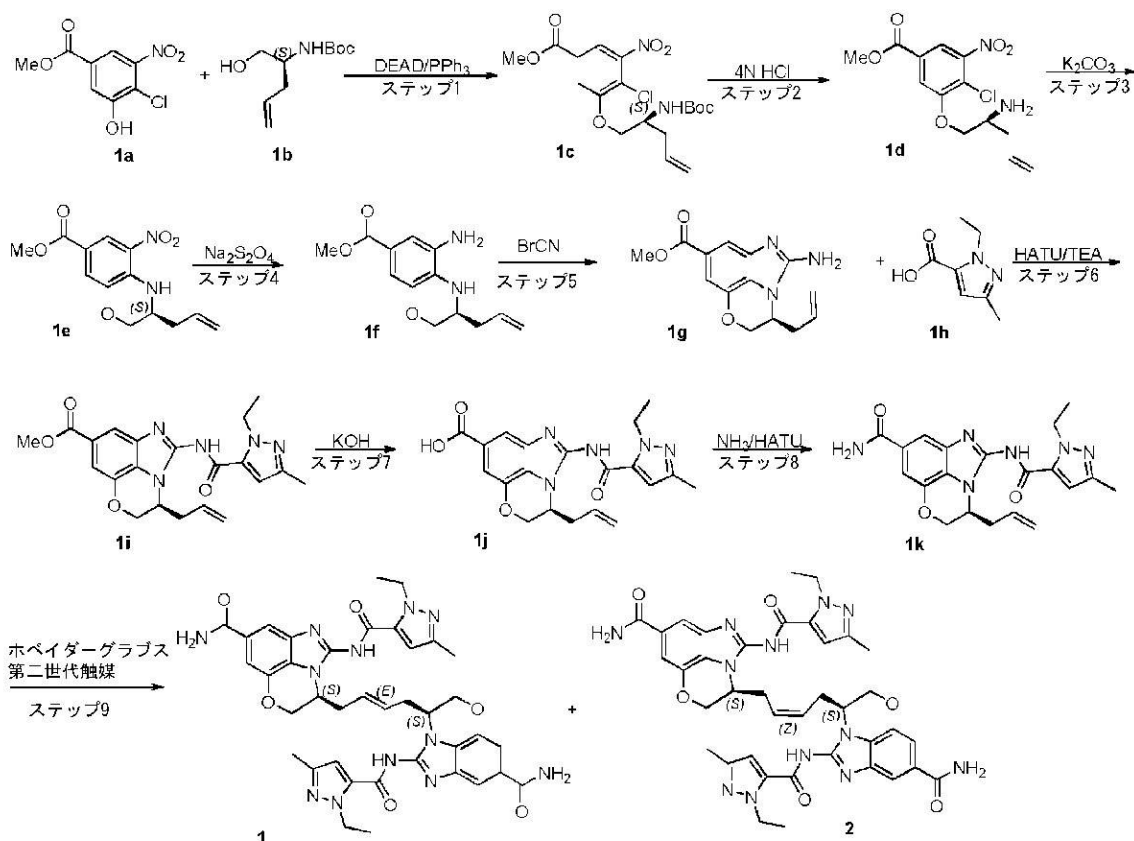
（3S，3'，'S）-3，3'，'-（（Z）-ブト-2-エン-1，4-ジイル）ビス（2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-3，4-ジヒドロ-5-オキサ-1，2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド） 2

【0172】

方法A：

50

【化 4 3】



10

20

【0173】

ステップ1 (S)-メチル3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロ安息香酸 1c

30

【0174】

4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸メチル 1a (205 mg、0.885 mmol、1.0 当量) および (S)-tert-ブチル (1-ヒドロキシペント-4-エン-2-イル) カルバメート 1b (250 mg、1.24 mmol、1.4 当量) の塩化メチレン溶液 (~15 mL) に、PPh₃ (350 mg、1.33 mmol、1.5 当量) を加え、続いて DEAD (210 μ L、1.33 mmol、1.5 当量) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン中の 20% EtOAc を含む 40 g の ISCO カートリッジ) によって精製して、表題化合物 (S)-メチル3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロ安息香酸 1c (280 mg、76%) を得た。

40

【0175】

ステップ2 (S)-メチル3-((2-アミノペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロ安息香酸 1d

【0176】

(S)-メチル3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-エン-1-イル)オキシ)-4-クロロ-5-ニトロ安息香酸 1c (280 mg、0.675 mmol、1 当量) の塩化メチレン溶液 (~10 mL) に、ジオキサン中の 4N HCl (6 mL、24 mmol、35.6 当量) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、表題化合物 (S)-メチル3-((2-アミノ

50

ペント-4-エン-1-イル) オキシ) -4-クロロ-5-ニトロ安息香酸 1 d (230 mg、97%) を得た。MS m/z (ESI): 315 [M+1]。

【0177】

ステップ3 (S)-メチル3-アリル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-カルボキシレート 1 e

【0178】

(S)-メチル3-((2-アミノペント-4-エン-1-イル) オキシ) -4-クロロ-5-ニトロ安息香酸 1 d (230 mg、0.655 mmol、1当量) のDMSO溶液 (~7 mL) に、トリエチルアミン (140 μ L、0.98 mmol、1.5当量) を加え、続いてK₂CO₃ (270 mg、1.96 mmol、3当量) を加え、反応混合物を100℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (~30 mL) を加えた。沈殿物を濾過により収集して、表題化合物 (S)-メチル3-アリル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-カルボキシレート 1 e (120 mg、66%) を得た。MS m/z (ESI): 279 [M+1]。

10

【0179】

ステップ4 (S)-メチル3-アリル-5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-カルボキシレート 1 f

【0180】

(S)-メチル3-アリル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-カルボキシレート 1 e (120 mg、0.431 mmol、1当量) のMeOH溶液 (~15 mL) に、5 mLの水中のNa₂S₂O₄ (751 mg、4.31 mmol、10当量) を加え、続いて濃NH₄OH (0.78 mL、10.8 mmol、25当量) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL $\times$ 1) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾過したものを真空下で濃縮して、粗表題化合物 (S)-メチル3-アリル-5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-カルボキシレート 1 f (118 mg) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。MS m/z (ESI): 249 [M+1]。

20

【0181】

ステップ5 (S)-メチル3-アリル-2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサー1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート 1 g

30

【0182】

(S)-メチル3-アリル-5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-7-カルボキシレート 1 f (120 mg、0.475 mmol、1当量) のMeOH溶液 (~20 mL) に、BrCN (76 mg、0.713 mmol、1.5当量) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗表題化合物 (S)-メチル3-アリル-2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサー1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート 1 g (160 mg) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。MS m/z (ESI): 274 [M+1]。

【0183】

40

ステップ6 (S)-メチル3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサー1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート 1 i

【0184】

(S)-メチル3-アリル-2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサー1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート 1 g (160 mg、0.463 mmol、1当量) のDCM (~15 mL) およびDMF (~3 mL) 溶液に、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 1 h (107 mg、0.694 mmol、1.5当量)、HATU (264 mg、0.694 mmol、1.5当量) およびTEA (325 μ L、2.32 mmol、5当量) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。L

50

C-M Sは、約25%の出発物質1gが存在することを示した。別の0.5当量(36mg、0.232mmol)の1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸1hおよびHATU(88mg、0.232mmol、0.5当量)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をDCM(30mL)で希釈し、水(10mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾過したものを真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(ヘキサン中の10%EtOHおよび30%EtOAcを含む24gのISCOカートリッジ)によって精製して、表題化合物(S)-メチル3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート1i(150mg、80%)を得た。MS m/z (ESI): 410 [M+1]。

10

【0185】

ステップ7 (S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸1j

【0186】

(S)-メチル3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート1i(10mg、0.024mmol、1当量)のMeOH溶液(1.5mL)に、5N KOH水溶液(1.5mL)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を6N HClでpH<5に酸性化し、水(10mL)で希釈し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、粗表題化合物(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸1j(12mg)を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。MS m/z (ESI): 396 [M+1]。

20

【0187】

ステップ8 (S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド1k

30

【0188】

(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸1j(12mg、0.03mmol、1当量)のDMF(～1mL)溶液に、MeOH中の7Nアンモニア(50μL、0.35mmol、12当量)、HATU(17.3mg、0.046mmol、1.5当量)およびTEA(12.6μL、0.09mmol、3当量)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を逆相HPLCで精製し、AcCN/H₂O/HCOOHで溶出して、表題化合物(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド1k(2.2mg、23%)を得た。MS m/z (ESI): 395 [M+1]。

40

【0189】

ステップ9

【0190】

DCM(1.5mL)/MeOH(1.5mL)中の1k(42mg、0.11mmol、1当量)の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.5mLのメタノール中の27mg、0.14mmol、1.27当量)を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、溶媒を除去した。残留物をDCM(2mL)に溶解し、シールチューブに移した。ホベイダーグラブス第二世代触媒(15.5mg、0.025mmol、0.23当量)を添加した。シールチューブをN₂で脱気し、80℃で18時間攪拌した。少量のM

50

e OHを加え、5分後、溶媒を真空下で除去し、残留物を逆相HPLCによって精製し、AcCN/H₂O/TFAで溶出して、表題化合物1（7mg）および2（11mg）を得た。

【0191】

実施例1（逆相HPLCでのより短い保持時間）、(3S, 3', 'S) - 3, 3', ' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド)、MS m/z (ESI): 761 [M+1]; ¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.60 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.63-5.69 (m, 2H), 4.73-4.49 (m, 6H), 4.44 (d, 2H), 4.24-4.13 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 4H), 2.21 (s, 6H), 1.35 (t, 6H)。 10

【0192】

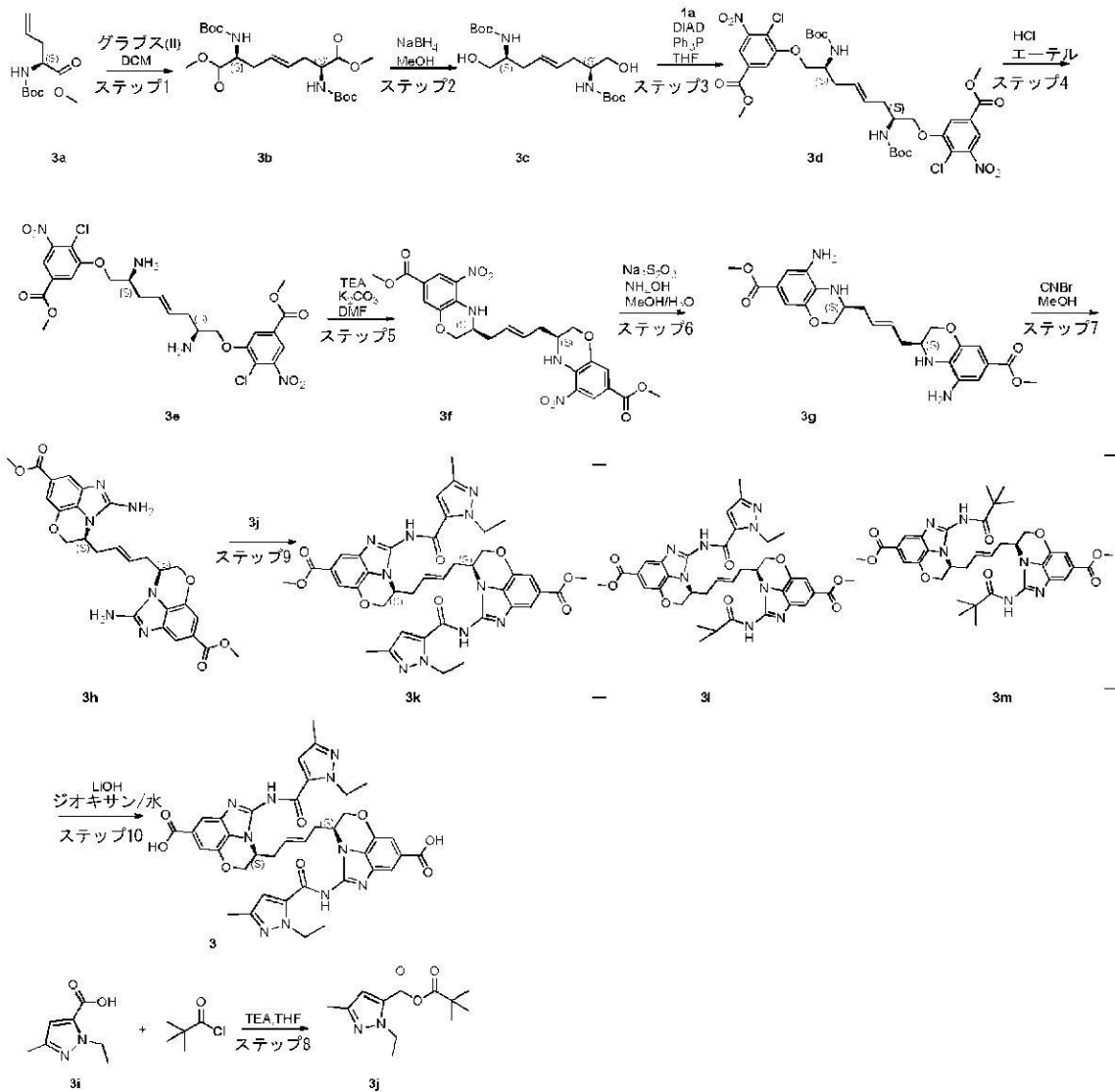
実施例2（逆相HPLCでのより長い保持時間）、(3S, 3', 'S) - 3, 3', ' - ((Z) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド)、MS m/z (ESI): 761 [M+1]; ¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.52 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.85-5.91 (m, 2H), 4.67-4.52 (m, 6H), 4.21 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.43 (t, 6H), 1.31 (s, 2H)。 20

【0193】

・実施例3

(3S, 3', 'S) - 3, 3', ' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボン酸) 3

【化 4 4】



10

20

30

40

50

【0194】

ステップ1 (2S, 7S, E) -ジメチル 2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エンジオエート 3b

【0195】

ジクロロメタン(500 mL)中の(S)-メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-エノエート 3a(25 g、109 mmol)の溶液に、グラブス(II)触媒(1 g)を添加した。添加後、反応物を16時間還流し、TLCはモノマーが完全に変換されたことを示した。これを濃縮し、ヘキサン中の40%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、(2S, 7S, E) -ジメチル 2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エンジオエート 3b(22.1 g、収率94%)を得た。MS m/z (ESI): 431[M+1]。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.43(bs, 2H), 5.12(bs, 2H), 4.37(m, 2H), 3.77(s, 6H), 2.49, m, 4H), 1.47(s, 18H)。マイナーな異性体(シス)も単離された(より極性が高い)(2.1 g、収率5%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.48(m, 2H), 5.18(m, 2H), 4.38(m, 2H), 3.77(s, 6H), 2.49(m, 4H), 1.47(s, 18H)。

【0196】

ステップ2 ジーtert-ブチル((2S, 7S, E)-1, 8-ジヒドロキシオクト-4-エン-2, 7-ジイル)ジカルバメート 3c

【0197】

無水MeOH(300mL)中の(2S, 7S, E)-ジメチル2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エンジオエート 3b(24g、55.74mmol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(8.4g、223mmol)を0℃でゆっくりと添加した。添加後、反応物を周囲温度で16時間撹拌した。酢酸を添加してpH値を約5に調整した。これを濃縮し、残留物をDCM(200mL)に溶解した。これを濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサン中の60%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物ジーtert-ブチル((2S, 7S, E)-1, 8-ジヒドロキシオクト-4-エン-2, 7-ジイル)ジカルバメート 3c(20.1g、収率96.3%)を得た。MS m/z (ESI): 375 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.53 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 3.49 (m, 4 H), 2.32-2.11 (m, 4 H), 1.46 (s, 18 H)。

10

【0198】

ステップ3 ジメチル5, 5'-((2S, 7S, E)-2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 3d

【0199】

テトラヒドロフラン(50mL)中のDIAD(10.8g、53.4mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(14.0g、53.4mmol)を0℃で加えた。これを0℃で10分間撹拌した後、4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸メチル 1a(3.1g、13.4mmol)を添加し、次いでジーtert-ブチル((2S, 7S, E)-1, 8-ジヒドロキシオクト-4-エン-2, 7-ジイル)ジカルバメート 3c(5.0g、13.4mmol)を添加した。添加後、反応物を周囲温度で10時間撹拌した。これを濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の60%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、表題化合物であるジメチル5, 5'-((2S, 7S, E)-2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 3d(9.0g、84.1%)を得た。MS m/z (ESI): 801 [M+1]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, 0.5 Hz, 2 H), 7.84 (d, 0.5 Hz, 2 H), 5.67 (m, 2 H), 4.20 (m, 4 H), 4.13 (m, 4 H), 3.98 (m, 2 H), 3.96 (s, 6 H), 2.50 (m, 2 H), 1.45 (s, 18 H)。

20

30

【0200】

ステップ4 ジメチル5, 5'-((2S, 7S, E)-2, 7-ジアミノオクト-4-エン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 3e

【0201】

ジクロロメタン(100mL)中のジメチル5, 5'-((2S, 7S, E)-2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-エン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 3d(9.0g、11.2mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(25mL)を室温で加えた。次いで、反応物を周囲温度で14時間撹拌した。これを濃縮し、ジクロロメタンおよびエーテルで洗浄して、標題化合物ジメチル5, 5'-((2S, 7S, E)-2, 7-ジアミノオクト-4-エン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 3e(5.9g、88%)を得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS m/z (ESI): 601 [M+1]。

40

【0202】

ステップ5 (3S, 3'S)-ジメチル3, 3'-((E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(5-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-7-カルボキシレート) 3f

50

【0203】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の前のステップからのジメチル 5, 5'-(((2S, 7S, E)-2, 7-ジアミノオクト-4-エン-1, 8-ジイル) ビス(オキシ)) ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 3e の溶液に、トリエチルアミン (4.6 g、45 mmol) および炭酸カリウム (9.3 g、67.4 mmol) を添加した。添加後、反応物を 100 °C で 2 時間撹拌した。LCMS は、出発物質が完全に変換されたことを示した。これを濃縮し、シリカゲルに吸着させた。これをジクロロメタン中の 20 % 酢酸エチルで溶出して、表題化合物 (3S, 3'S)-(E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス(5-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 3f (7.00 g、収率 98 %) を得た。MS m/z (ESI): 529 [M+1]。

10

【0204】

ステップ 6 (3S, 3'S)-(E)-ジメチル 3, 3'-(E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス(5-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 3g

【0205】

メタノール (150 mL) 中の (3S, 3'S)-(E)-ジメチル 3, 3'-(E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス(5-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 3f (3.7 g、6.2 mmol) の溶液に、水 (40 mL) 中の亜硫酸水素ナトリウム (30.5 g、175 mmol) を加え、続いて濃水酸化アンモニウム (40 mL) を加えた。反応物を周囲温度で 4 時間撹拌した。LCMS は、反応が行われたことを示した。これを酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムにドライロードし、ジクロロメタン中の 20 % 酢酸エチルで溶出して、表題化合物 (3S, 3'S)-(E)-ジメチル 3, 3'-(E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス(5-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 3g (2.0 g、69 %) を得た。MS m/z (ESI): 469 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.89 (s, 2 H), 6.69 (s, 2 H), 5.64 (m, 2 H), 5.43 (m, 2 H), 4.81 (m, 4 H), 4.10 (m, 2 H), 3.75 (s, 4 H), 3.72 (s, 6 H)。

20

【0206】

ステップ 7 (3S, 3'S)-(E)-ジメチル 3, 3'-(E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス(2-アミノ-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 3h

30

【0207】

無水メタノール (100 mL) 中の (3S, 3'S)-(E)-ジメチル 3, 3'-(E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス(5-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 3g (2.0 g、4.27 mmol) の懸濁液に、臭化シアン (1.81 g、17.1 mmol) を添加した。添加後、反応物を周囲温度で 16 時間撹拌して、透明な溶液を得た。LCMS は、反応が完了したことを示した。これを濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン中の 20 % メタノール (7 N アンモニアを含有する) で溶出するシリカゲルカラムで精製して、(3S, 3'S)-(E)-ジメチル 3, 3'-(E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス(2-アミノ-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 3h (1.95 g、収率 88.1 %) を得た。MS m/z (ESI): 519 [M+1]。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): δ 7.59 (s, 2 H), 7.22 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.31 (d, J=12 Hz, 2 H), 4.07 (d, 12 Hz, 2 H), 3.90 (s, 6 H), 3.37 (s, 2 H), 2.44 (broad s, 4 H)。 ¹³C NMR (400 MHz, メタノール-d₄): δ 168.3, 154.3, 140.9, 140.7, 129.2, 124.7, 123.6, 110.1, 106.2, 68.0, 51.6, 51.1, 34.5。

40

【0208】

50

ステップ 8 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ピバル酸無水物 3j

【0209】

THF (50 mL) 中の 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 3i (4.7 g、30.5 mmol) およびトリエチルアミン (3.5 g、34.8 mmol) の溶液に、塩化ピバロイル (3.5 g、29 mmol) を 0℃ で添加した。添加後、反応物を周囲温度で 1 時間攪拌した。これを濾過し、濾液を濃縮して、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ピバル酸無水物 3j (6.9 g、収率 100%) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0210】

ステップ 9 (3S, 3', 'S) -ジメチル 3, 3' - ((E) -ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 3k ;

(S) -メチル 2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3- ((E) -4- ((S) -7- (メトキシカルボニル) -2-ピバラミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート 3l ;

(3S, 3', 'S) -ジメチル 3, 3' - ((E) -ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2-ピバラミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 3m

【0211】

無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (3S, 3', 'S) -ジメチル 3, 3' - ((E) -ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2-アミノ-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 3h (1.62 g, 3.12 mmol) および DIPEA (4.0 g、31.2 mmol) の溶液に、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ピバル酸無水物 3j (6.0 g, 25 mmol) を 0℃ で添加した。添加後、反応物を 0℃ から 20 分間攪拌し、周囲温度に温め、16 時間攪拌した。これを濃縮し、シリカゲルカラムで精製して生成物を得た。最も極性の高い生成物は、¹H NMR、¹³C NMR および LCMS によって、(3S, 3', 'S) -ジメチル 3, 3' - ((E) -ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 3k (0.58 g、収率 24%) と同定された。MS m/z (ESI): 791 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (s, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 5.67 (s, 2 H), 4.67 (m, 6 H), 4.42 (d, 11.2 Hz, 2 H), 4.17 (d, 11.2 Hz, 2 H), 3.97 (s, 6 H), 2.65 (m, 4 H), 2.31 (s, 6 H), 1.27 (m, 6 H); ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 182.5; 166.4; 146.4; 141.5; 129.0; 127.3; 126.8; 120.2; 110.8; 110.2; 106.8; 68.8; 53.4; 52.5; 46.7; 38.4; 34.9; 27.1; 16.2; 13.2。

【0212】

2 番目に極性の高い生成物は、¹H NMR、¹³C NMR および LCMS によって、(S) -メチル 2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3- ((E) -4- ((S) -7- (メトキシカルボニル) -2-ピバラミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート 3l (1.01 g、収率 44%) と同定された。MS m/z (ESI): 739 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.85 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 5.64-5.46 (m, 6 H), 4.90 (m, 2 H), 4.73-4.44 (m, 10 H), 3.98 (s, 3 H), 2.3

10

20

30

40

50

0 (m, 2 H), 1.54 (m, 3 H), 1.25 (s, 9 H)。

【0213】

最も極性の低い生成物は、 ^1H NMR、 ^{13}C NMRおよびLCMSによって、(3S, 3', 'S) - ジメチル3, 3', ' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - ピバラミド - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキシレート) 3m (0.56 g、収率37%) と同定された。MS m/z (ESI): 687[M+1]; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4): δ 7.76 (s, 2 H), 7.50 (s, 2 H), 5.72 (broad s, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 4.40 (d, 11.2 Hz, 2 H), 4.23 (d, 11.2 Hz, 2 H), 3.96 (s, 6 H), 2.53 (m, 4 H), 1.25 (s, 18 H)。

【0214】

ステップ10 (3S, 3', 'S) - 3, 3', ' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボン酸) 3

【0215】

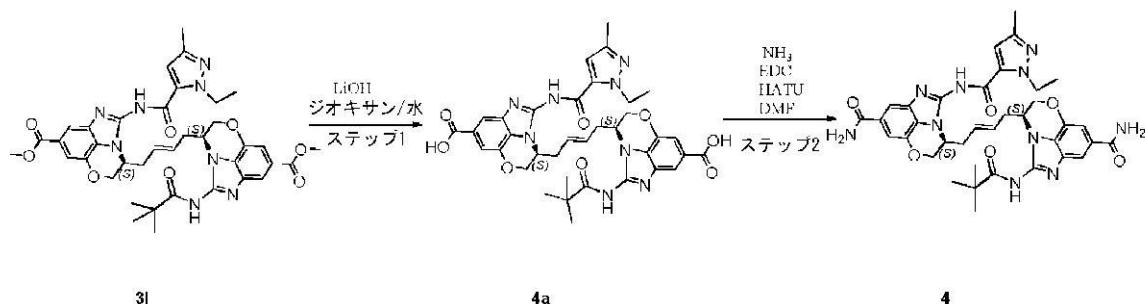
ジオキサン (8 mL) および水 (2 mL) 中の (3S, 3', 'S) - ジメチル3, 3', ' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキシレート) 3k (570 mg、0.72 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (182 mg、4.3 mmol) を0℃で添加した。添加後、反応物を周囲温度で16時間攪拌した。これを濃縮し、濃塩酸を加えてpH値を4にし、再び濃縮した。次に、水酸化アンモニウムを加えて、pHを9に変化させた。粗混合物を濃縮し、逆相カラムで精製して、(3S, 3', 'S) - 3, 3', ' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボン酸) 3 (534 mg、収率97.2%) を得た。MS m/z (ESI): 763[M+1]; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (s, 2 H), 7.61 (s, 2 H), 6.71 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 4.60 (m, 6 H), 4.32 (d, 11.2 Hz, 2 H), 4.25 (d, 11.2 Hz, 2 H), 2.65 (m, 4 H), 2.31 (s, 6 H), 1.17 (m, 6 H)。

【0216】

・実施例4

(S) - 3 - ((E) - 4 - ((S) - 7 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ピバラミド - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド 4

【化45】



【0217】

ステップ1 (S) - 3 - ((E) - 4 - ((S) - 7 - カルボキシ - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド) 3

サー 1, 2 a-ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-ピ
 バラミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-7-カル
 ボン酸 4 a

【0218】

ジオキサン (15 mL) および水 (3 mL) 中の (S)-メチル 2-(1-エチル-3-
 メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-((E)-4-((S)-7-
 (メトキシカルボニル)-2-ピバラミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-
 ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-5-
 オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート 3 l (0.85 g
 , 1.15 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (145 mg, 43.45 mmol) を 0℃で添加した。添加後、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。これを濃縮し、濃塩酸を加えて pH 値を 4 とし、再び濃縮した。次に、水酸化アンモニウムを添加して pH を 9 に変化させた。粗混合物を濃縮し、逆相カラムで精製して、(S)-3-((E)-4-((S)-7-カルボキシ-2-(1-エチル-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-ピバラミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸 4 a (801 mg、収率 97.8%) を得た。MS m/z (ESI): 711[M+1]。

10

【0219】

ステップ 2 (S)-3-((E)-4-((S)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-ピバラミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド 4

20

【0220】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の (S)-3-((E)-4-((S)-7-カルボキシ-2-(1-エチル-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-ピバラミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸の混合物に、HATU (1.75 g, 4.6 mmol) および EDCI (0.88 g, 4.6 mmol) を添加した。添加後、周囲温度で 30 分間攪拌し、アンモニアガスを 1 分間バブリングした。次に、これをシリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン中の 20% メタノール (7 N アンモニアを含む) で溶出して、表題化合物 (S)-3-((E)-4-((S)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-3-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-ピバラミド-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド 4 (693 mg、2 ステップで収率 85%) を得た。MS m/z (ESI): 709 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.77 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.60-5.50 (m, 2 H), 5.01-4.90 (m, 7 H), 4.71 (m, 2 H), 4.60 (m, 1 H), 4.50 (m, 2 H), 4.26 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.46 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H), 1.28 (s, 9 H)。

30

40

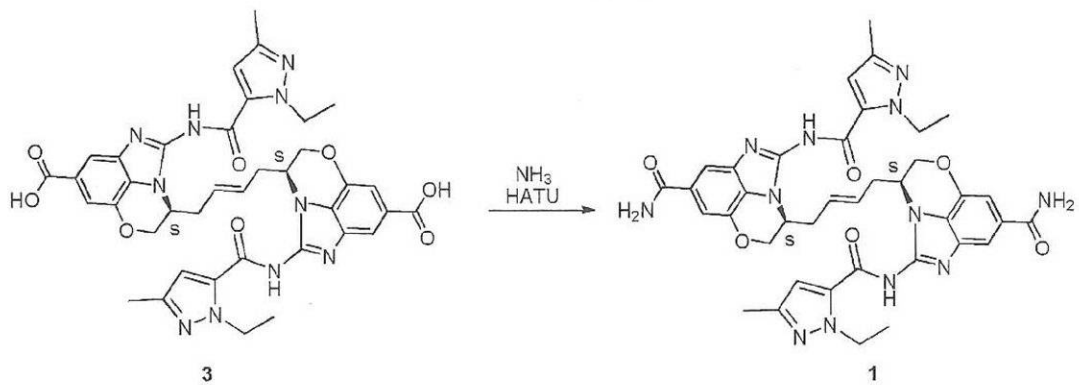
【0221】

・実施例 1 (方法 B)

(3 S, 3' ' S)-3, 3' '-((E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2-(1-エチル-3-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2 a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 1

50

【化 4 6】



10

【0222】

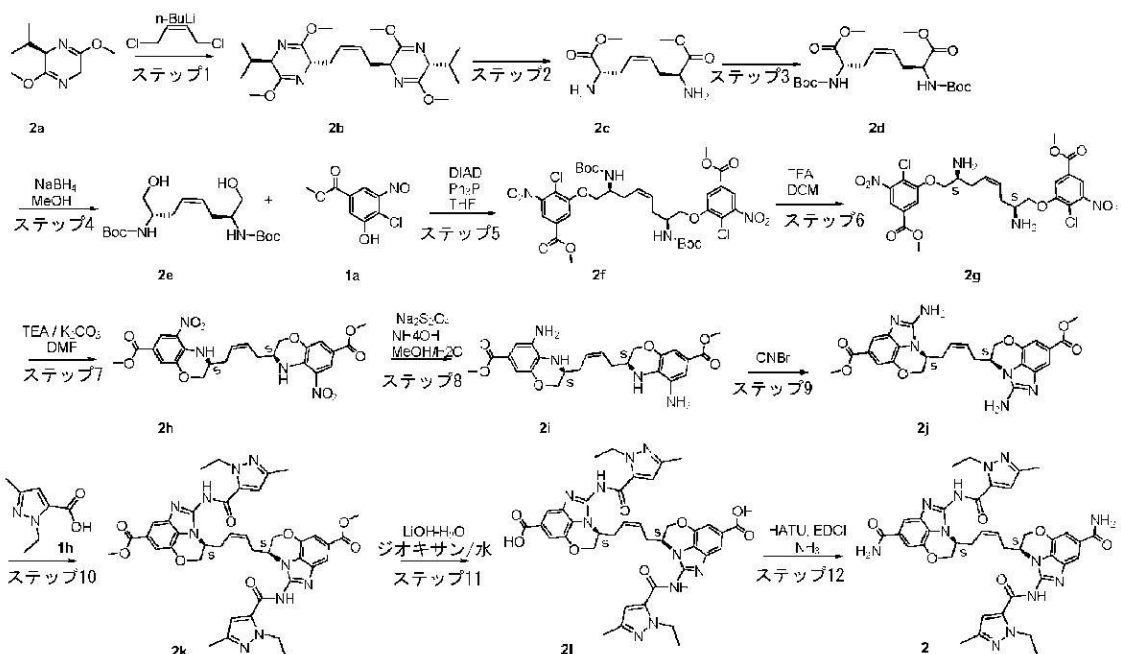
表題化合物は、実施例 4 のステップ 2 と同じ方法で調製することができる。

【0223】

・実施例 2 (方法 C)

(3S, 3'', S) - 3, 3'' - ((Z) - ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 2

【化 4 7】



30

40

【0224】

方法 C:

【0225】

ステップ 1 (Z) - 1, 4-ビス ((2S, 5R) - 5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシ-2, 5-ジヒドロピラジン-2-イル) ブト-2-エン 2b

【0226】

THF (300 mL) 中の (R) - 2-イソプロピル-3, 6-ジメトキシ-2, 5-ジ 50

ヒドロピラジン 2a (26.5 g、144 mmol) の溶液に、*n*-ブチルリチウム (THF 中 1.6 M、252 mL、403 mmol) を -78 °C で加えた。反応物を -78 °C で 30 分間攪拌し、THF (20 mL) 中のシス-1, 4-ジクロロ-2-ブテン (6.0 g、48 mmol) の溶液を滴下して加えた。添加後、反応物を周囲温度までゆっくりと温め、10 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ で処理し、エーテルで抽出した。有機相を濃縮し、ジクロロメタン中の 40 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物 (Z)-1, 4-ビス ((2S, 5R)-5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシ-2, 5-ジヒドロピラジン-2-イル) ブト-2-エン 2b (21.2 g、収率 97.5 %) を得た。MS *m/z* (ESI): 421 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.40 (t, 4.68 Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.93 (t, 3.36 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.68 (s, 6H), 2.58 (m, 4H), 2.27 (m, 2H), 1.05 (d, 6.88 Hz, 6H), 0.69 (d, 6.88 Hz, 6H)。C¹³NMR (CDCl₃, 400 MHz): 164.3520, 155.5372, 155.2789, 149.3704, 133.4904, 129.8941, 121.0590, 118.8352, 117.8400, 116.0490, 79.9376, 70.9526, 53.0272, 49.1954, 35.9561, 28.3666。

10

【0227】

ステップ2 (2S, 7S, Z)-ジメチル 2, 7-ジアミノオクト-4-エンジオエート 2c

【0228】

1, 4-ジオキサン (200 mL) 中の (Z)-1, 4-ビス ((2S, 5R)-5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシ-2, 5-ジヒドロピラジン-2-イル) ブト-2-エン 2b (10 g、19.21 mmol) の溶液に、0.3 M 塩酸 (200 mL) を周囲温度で加えた。反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。TLC は、出発物質が完全に変換されたことを示した。これを圧縮空気で 20 分間フラッシュし、室温で濃縮して、pH 値を約 7 にした。次に、メタノール中の 7 N アンモニア溶液を添加して、pH 値を約 9 にした。これを再び濃縮して、過剰のメタノールを除去した。残留物を凍結乾燥して、(2S, 7S, Z)-ジメチル 2, 7-ジアミノオクト-4-エンジオエート 2c (4.2 g、収率 95 %) を得た。MS *m/z* (ESI): 231 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.56 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.56 (dd, 5.20 Hz, 7.28 Hz, 2H), 2.58-2.39 (m, 2H), 1.64 (broad s, 4H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): 175.7336, 128.0116, 54.1739, 52.1016, 32.5440。

20

30

【0229】

ステップ3 (2S, 7S, Z)-ジメチル 2, 7-ビス ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクト-4-エンジオエート 2d

【0230】

ジクロロメタン (300 mL) 中の (2S, 7S, Z)-ジメチル 2, 7-ジアミノオクト-4-エンジオエート 2c (6.9 g、30 mmol) の溶液に、DMAP (3.7 g、30 mmol) を周囲温度で添加した。これを 0 °C に冷却し、無水 Boc (19.7 g、90 mmol) を添加した。反応物を 0 °C で一晩攪拌し、次にゆっくりと周囲温度に温めた。ヒューニッヒ塩基 (3.9 g、30 mmol) を加え、1 時間攪拌した。これを濃縮し、ヘキサン中の 50 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物 (2S, 7S, Z)-ジメチル 2, 7-ビス ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) オクト-4-エンジオエート 2d (7.8 g、収率 60 %) を得た。MS *m/z* (ESI): 431 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.49 (dd, 5.2 Hz, 4.8 Hz, 2H), 5.19 (d, 7.8 Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.50 (s, 18H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): 172.4101, 155.1458, 127.3543, 80.1546, 52.8811, 52.4108, 30.4195, 28.2974。

40

【0231】

ステップ4 ジ-tert-ブチル ((2S, 7S, Z)-1, 8-ジヒドロキシオクト

50

ー４－エン－２，７－ジイル）ジカルバメート ２e

【０２３２】

無水メタノール（１００mL）中の（２S，７S，Z）－ジメチル２，７－ビス（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）オクトー４－エンジオエート ２d（５．６g、１３mmol）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２．０g、５４mmol）を０℃で少しずつ添加した。添加後、反応物を温め、周囲温度で１６時間撹拌した。酢酸を加えてpH値を約５に調整し、濃縮した。残留物をジクロロメタン（１００mL）に溶解した。これを濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサン中の６０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、ジ－tert－ブチル（（２S，７S，Z）－１，８－ジヒドロキシオクトー４－エン－２，７－ジイル）ジカルバメート ２e（３．１g、収率６３．７％）を得た。MS m/z (ESI): 375[M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.51 (m, 2 H), 5.32 (broad s, 2 H), 3.65 (m, 6 H), 2.37-2.42 (m, 4 H), 1.46 (s, 18 H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): 156.1859; 156.0863, 128.1596, 128.1019, 79.7261, 63.8966, 52.1977, 29.0973, 28.4069。

10

【０２３３】

ステップ５ ジメチル５，５’－（（（２S，７S，Z）－２，７－ビス（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）オクトー４－エン－１，８－ジイル）ビス（オキシ））ビス（４－クロロ－３－ニトロ安息香酸） ２f

【０２３４】

THF（１００mL）中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル（９．７３g、４８．１mmol）およびトリフェニルホスフィンの溶液を０℃で１０分間撹拌して、白色ワックス上の沈殿物を形成した。次に、４－クロロ－３－ヒドロキシ－５－ニトロ安息香酸メチル １a（１１．１４g、４８．１mmol）を加え、続いてジ－tert－ブチル（（２S，７S，Z）－１，８－ジヒドロキシオクトー４－エン－２，７－ジイル）ジカルバメート ２e（６．０g、１６．０２mmol）を加えた。反応物を０℃で１０時間撹拌し、ゆっくりと周囲温度に温め、２時間撹拌した。これを濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の６０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、ジメチル５，５’－（（（２S，７S，Z）－２，７－ビス（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）オクトー４－エン－１，８－ジイル）ビス（オキシ））ビス（４－クロロ－３－ニトロ安息香酸） ２f（８．１g、収率２１％）を得た。MS m/z (ESI): 823[M+Na]。

20

30

【０２３５】

ステップ６ ジメチル５，５’－（（（２S，７S，Z）－２，７－ジアミノオクトー４－エン－１，８－ジイル）ビス（オキシ））ビス（４－クロロ－３－ニトロ安息香酸） ２g

【０２３６】

ジクロロメタン（２００mL）中のジメチル５，５’－（（（２S，７S，Z）－２，７－ビス（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）オクトー４－エン－１，８－ジイル）ビス（オキシ））ビス（４－クロロ－３－ニトロ安息香酸） ２f（８．１g、１０．１mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（４０mL）を添加した。添加後、反応物を周囲温度で１２時間撹拌した。LCMSは、反応が行われたことを示した。これを濃縮した。粗残留物をMeOH（１００mL）に溶解し、重炭酸ナトリウムを加えて塩基性（pH 8）にした。これを再び濃縮し、シリカゲルに吸着させ、ヘキサン中の６０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、ジメチル５，５’－（（（２S，７S，Z）－２，７－ジアミノオクトー４－エン－１，８－ジイル）ビス（オキシ））ビス（４－クロロ－３－ニトロ安息香酸） ２g（５．８３g、収率９６％）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.11 (d, 1.72 Hz, 2 H), 7.88 (d, 1.72 Hz, 2 H), 5.82 (t, 4.96 Hz, 2 H), 4.47-4.33 (m, 4 H), 3.98 (s, 6 H), 3.73 (m, 2 H), 2.88-2.66 (m, 4 H)。

40

【０２３７】

ステップ７ （３S，３’S）－ジメチル３，３’－（（Z）－ブト－２－エン－１，４－

50

ジイル)ビス(5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート) 2h

【0238】

DMF(60mL)中のジメチル5,5'-(2S,7S,Z)-2,7-ジアミノオクト-4-エン-1,8-ジイル)ビス(オキシ)ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 2g(5.8g、9.62mmol)の溶液に、トリエチルアミン(6.1g、60mmol)および炭酸カリウム(12.5g、90mmol)を添加した。添加後、反応物を100℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が行われたことを示した。これを濃縮し、シリカゲルに吸着させた。これをジクロロメタン中の20%酢酸エチルで溶出し、表題化合物(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(Z)-ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート) 2h(3.00g、収率59%)を得た。MS m/z (ESI): 529 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.77 (d, 3.32 Hz, 2H), 8.22 (d, 3.32 Hz, 2H), 5.67 (m, 2H), 4.07 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.70 (m, 2H), 2.32 (m, 4H)。

【0239】

ステップ8 (3S,3'S)-ジメチル3,3'-(Z)-ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート) 2i

【0240】

無水メタノール(40mL)中の(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(Z)-ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート) 2g(2.7g、4.5mmol)の溶液に、水(40mL)中のNa₂S₂O₄(19.5g、112mmol)を添加し、続いて濃水酸化アンモニウム溶液(40mL)を添加した。添加後、反応物を周囲温度で4時間攪拌した。LCMSは、反応が行われたことを示した。これを酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、DCM中の20%酢酸エチルで溶出して、表題化合物(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(Z)-ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート) 2i(2.0g、69%)を得た。MS m/z (ESI): 469 [M+1]。

【0241】

ステップ9 (3S,3'S)-ジメチル3,3'-(Z)-ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 2j

【0242】

DMF(100mL)中の(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(Z)-ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボキシレート) 2i(2.0g、4.27mmol)の懸濁液に、臭化シアン(4.8g、45mmol)を添加した。添加後、反応物を周囲温度で16時間攪拌して、透明な溶液を得た。LCMSは、出発物質が完全に変換されたことを示した。これを濃縮した。粗残留物を、ジクロロメタン中の20%メタノール(7Nアンモニアを含む)で溶出するシリカゲルカラムで精製して、(3S,3'S)-ジメチル3,3'-(Z)-ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 2j(2.0g、収率90%)を得た; MS m/z (ESI): 519 [M+1]。

【0243】

ステップ10 (3S,3'S)-ジメチル3,3'-(Z)-ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキ

シレート) 2 k

【0244】

DMF (50 mL) 中の1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 1 h (2.4 g、15.4 mmol) の溶液に、EDCI (3.7 g、19.3 mmol) と HATU (7.3 g、19.3 mmol) と DMAP (1.9 g、15.4 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で20分間攪拌して、酸がHATU複合体 (HATU complex) (MW=272) に変換されたことを確認した。次に、(3S, 3'-S)-ジメチル3, 3'-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-アミノ-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 2 j (2.0 g、3.85 mmol) を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が行われたことを示した。これをシリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン中の100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、(3S, 3'-S)-ジメチル3, 3'-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 2 k (1.3 g、収率43%)を得た。MS m/z (ESI): 791[M+1]。

10

【0245】

ステップ11 (3S, 3'-S)-3, 3'-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸) 2 l

20

【0246】

1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) 中の(3S, 3'-S)-ジメチル3, 3'-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 2 k (1.2 g、1.52 mmol) に、水酸化リチウム水和物 (320 mg、7.6 mmol) を0℃で添加した。添加後、反応物を周囲温度で16時間攪拌した。これを濃縮し、濃塩酸を添加して、pH値を約4にした。次に、水酸化アンモニウムを添加して、pH値を9にした。粗混合物を濃縮し、粗(3S, 3'-S)-3, 3'-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸) 2 l をさらに精製することなく次のステップで使用した。少量を逆相カラムで精製した。MS m/z (ESI): 763[M+1]。

30

【0247】

ステップ12 (3S, 3''-S)-3, 3''-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 2

【0248】

DMF (20 mL) 中の(3S, 3'-S)-3, 3'-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸) 2 l (前のステップから直接) の溶液に、EDCI (1.02 g、5.32 mmol) およびHATU (2.01 g、5.32 mmol) を添加した。添加後、反応物を周囲温度で1時間攪拌して、HATU複合体 (HATU complex) の形成を確認した。この時点で、アンモニアガスを1分間バブリングして、LCMSによって完全な変換を確認した。これを濃縮し、シリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン中の15%メタノール (7 Nアンモニアを含む) で溶出して、(3S, 3''-S)-3, 3''-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチ

50

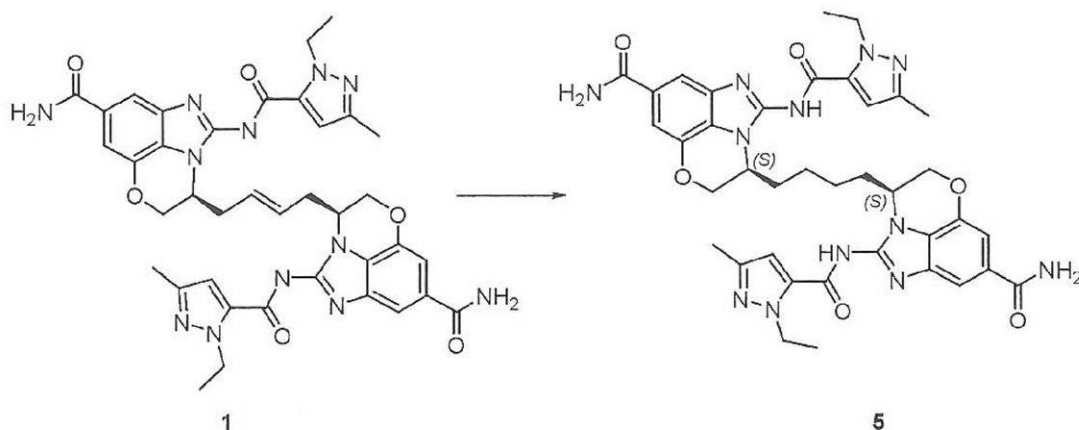
レン-7-カルボキサミド) 2 (470 mg、2ステップで収率40.5%)を得た。

【0249】

・実施例5

(3S, 3'', S)-3, 3''-(ブタン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 5

【化48】



10

20

【0250】

メタノール(0.4 mL) / THF(0.4 mL)中の化合物(3S, 3'', S)-3, 3''-(E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 1 (7 mg、0.0092 mmol)の溶液に、10重量%のPd/C(8 mg)を入れた。混合物をH₂バルーン下で4時間攪拌した。粗生成物を、MeOH/DCMの溶出システムを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(3S, 3'', S)-3, 3''-(ブタン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 5 (3 mg)を得た。MS m/z (ESI): 763 [M+1]; ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.18 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.65 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 9.2 Hz, 4H), 4.43 (dq, J = 14.1, 7.2 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.81 (s, 8H), 1.67 - 1.47 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。

130

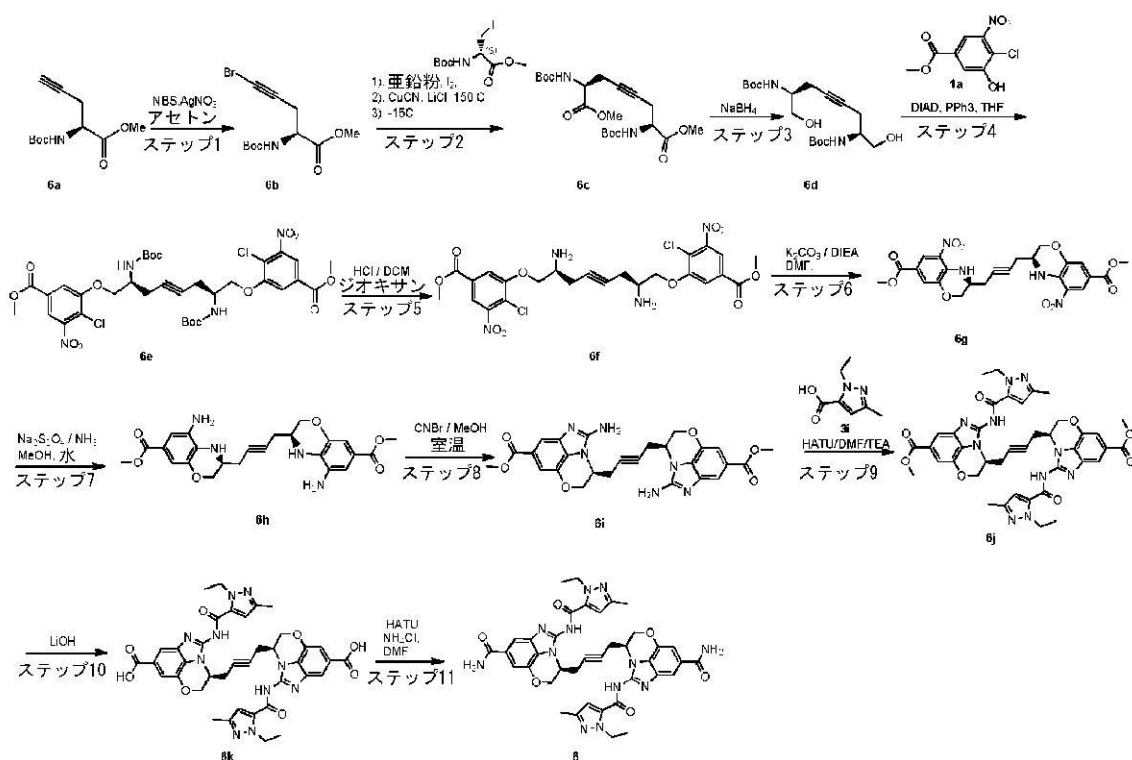
【0251】

・実施例6

(3S, 3'', S)-3, 3''-(ブト-2-イン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 6

50

【化 4 9】



10

20

【0252】

ステップ1 (S) -メチル5-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-イノエート 6b

【0253】

N-ブロモスクシンイミド (1.2 g、7 mmol) および AgNO_3 (100 mg、0.60 mmol) を、アルゴン下で、アセトン (15 mL) 中の (S) -メチル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-イノエート 6a (2.2 g、4 mmol) の攪拌溶液に加えた。反応混合物を室温で7時間攪拌した。この後、水 (50 mL) を加え、懸濁液を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。次に、合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) により精製して、(S) -メチル5-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-イノエート 6b (670 mg) を得た。

30

【0254】

ステップ2 (2S, 7S) -ジメチル2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-インジオエート 6c

40

【0255】

亜鉛粉 (662 mg、10.1 mmol) を丸底フラスコに秤量した。ヨウ素 (24 mg、0.1 mmol) を添加し、フラスコをヒートガンで10分間真空下で加熱し、次にアルゴンでフラッシュした。フラスコを真空にし、アルゴンでさらに3回フラッシュし、0 °Cに冷却した。(S) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヨードプロパノエート (1.1 g、3 mmol、Combi-Blocksから購入) を無水DMF (1.5 mL) に溶解し、シリンジを介して0 °Cで活性化亜鉛に滴下した。次に、反応混合物を室温まで温め、90分間攪拌して、対応する有機亜鉛中間体を得た (TLC分析を使用して、出発物質の完全な消費を確認した)。別のフラスコで、 CuCN (236 mg、2.6 mmol) および LiCl (224 mg、5.2 mmol) をアルゴン下で2時間

50

150℃に加熱し、次に室温に冷却した。DMF (4 mL) を添加し、溶液を5分間攪拌して、可溶性CuCN 2LiCl錯体を形成した。次に、銅錯体を-15℃に冷却した。亜鉛挿入プロセスが完了したと判断されたら、攪拌を停止して、亜鉛粉末をフラスコの底部に沈降させた。アルゴン下でシリンジを介して上清を除去し（亜鉛の移動を避けるように注意しながら）、-15℃で銅錯体に滴下した。次に、(S)-メチル5-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペント-4-イノエート 6b (0.67 g、2.01 mmol) をDMF (1.5 mL) に溶解し、銅錯体に-15℃で滴下した。冷却浴を取り外し、反応混合物をアルゴン下、室温で16時間攪拌した。この後、水 (50 mL) を加え、懸濁液をジエチルエーテル (3×100 mL) で抽出し、ブライン (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）により精製して、(2S, 7S)-ジメチル2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-インジオエート 6c (670 mg、53%) を得た。

10

【0256】

ステップ3 ジ-tert-ブチル((2S, 7S)-1, 8-ジヒドロキシオクト-4-イン-2, 7-ジイル)ジカルバメート 6d

【0257】

0℃の(2S, 7S)-ジメチル2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-インジオエート 6c (670 mg、2.55 mmol) のTHF (15 mL) 溶液に、2 mL のMeOH中のNaBH₄ (290 mg、7.66 mmol、3当量) を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌した。1M HClを加えてpH値を約5に調整し、濃縮した。残留物をDCMに溶解し、濾過し、真空下で濃縮して粗化合物を得、これをカラム（ヘキサン：EA=40%：60%）によって精製して、所望の生成物ジ-tert-ブチル((2S, 7S)-1, 8-ジヒドロキシオクト-4-イン-2, 7-ジイル)ジカルバメート 6d (540 mg) を得た。

20

【0258】

ステップ4 ジメチル5, 5'-((2S, 7S)-2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-イン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 6e

【0259】

THF溶液(～10 mL)にPPh₃ (428 mg、3当量)を加え、続いてDEAD (257 μL、3当量)を加え、反応混合物を0℃で10分間攪拌した。次に、2 mL のTHF中の4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸メチル (379 mg、3当量) を反応に加え、続いてジ-tert-ブチル((2S, 7S)-1, 8-ジヒドロキシオクト-4-イン-2, 7-ジイル)ジカルバメート 6d (540 mg)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で溶媒を除去し、シリカゲルカラム（ヘキサン中の40% EtOAcを含む24 gのISCOカートリッジ）によって精製して、表題化合物ジメチル5, 5'-((2S, 7S)-2, 7-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)オクト-4-イン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 6e (498 mg、52%) を得た。

30

40

【0260】

ステップ5 ジメチル5, 5'-((2S, 7S)-2, 7-ジアミノオクト-4-イン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 6f

【0261】

ジメチル5, 5'-((2S, 7S)-2, 7-ジアミノオクト-4-イン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 6e (180 mg) の塩化メチレン溶液(～10 mL)に、ジオキサン中の4N HCl (3 mL、15 mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させて、表題化合物ジメチル5, 5'-((2S, 7S)-2, 7-ジアミノオクト-4-イン-1, 8-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 6f

50

(125 mg、96%)を得た。MS m/z (ESI): 600 [M+1]。

【0262】

ステップ6 (3S, 3'S) - ジメチル3, 3' - (ブト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス(5-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 6g

【0263】

ジメチル5, 5' - ((2S, 7S) - 2, 7-ジアミノオクト-4-イン-1, 8-ジイル) ビス(オキシ) ビス(4-クロロ-3-ニトロ安息香酸) 6f (125 mg) のDMF溶液 (~4 mL) に、トリエチルアミン (150 μ L、1.0 mmol) を加え、続いてK₂CO₃ (280 mg、2.0 mmol) を加え、反応混合物を100°Cで3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (50 mL) を加え、懸濁液を酢酸エチル (3 $\times$ 100 mL) で抽出した。次に、合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM: メタノール = 9:1) により精製して、(3S, 3'S) - ジメチル3, 3' - (ブト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス(5-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 6g (80 mg) を得た。MS m/z (ESI): 527 [M+1]。

10

【0264】

ステップ7 (3S, 3'S) - ジメチル3, 3' - (ブト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス(5-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 6h

20

【0265】

(3S, 3'S) - ジメチル3, 3' - (ブト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス(5-ニトロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 6g のMeOH溶液 (~15 mL) に、水中 (5 mL) のNa₂S₂O₄ (630 mg、3.62 mmol、10当量) を加え、続いて濃NH₄OH (0.78 mL、10.8 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL $\times$ 1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濾過したものを真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラム (DCM中の10%メタノールを含む12 gのカートリッジ) によって精製して、表題化合物 (3S, 3'S) - ジメチル3, 3' - (ブト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス(5-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 6h (60 mg) を得た。MS m/z (ESI): 467 [M+1]。

30

【0266】

ステップ8 (3S, 3'S) - ジメチル3, 3' - (ブト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス(2-アミノ-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 6i

【0267】

(3S, 3'S) - ジメチル3, 3' - (ブト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス(5-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-7-カルボキシレート) 6h (62 mg) のMeOH溶液 (~20 mL) に、BrCN (140 mg、1.5 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗ジメチル(3S, 3'S) - ジメチル3, 3' - (ブト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス(2-アミノ-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 6i (65 mg、80%) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。MS m/z (ESI): 517 [M+1]。

40

【0268】

ステップ9 (3S, 3'S) - ジメチル3, 3' - (ブト-2-イン-1, 4-ジイル) ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,

50

4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 6j

【0269】

6i (65 mg) の DCM (~15 mL) および DMF (~3 mL) 溶液に、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 3i (44 mg、0.28 mmol)、HATU (136 mg、3 当量) および TEA (155 μ L、5 当量) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を DCM (30 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾過したものを真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (10~100% 水: ACN (1% TFA)) によって精製して、(3S, 3'S)-ジメチル-3, 3'-(ブト-2-イン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキシレート) 6j (20 mg、40%) を得た。MS m/z (ESI): 789 [M+1]。

【0270】

ステップ10 (3S, 3''S)-3, 3''-(ブト-2-イン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸) 6k

【0271】

6j の MeOH 溶液 (~1.5 mL) に 5N KOH 水溶液 (1.5 mL、7.5 mmol、30 当量) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を 6N HCl で pH < 5 に酸性化し、濾過したものを真空下で濃縮して粗化合物を得、次に分取 HPLC (10~100% 水: ACN (1% TFA)) で精製して、(3S, 3''S)-3, 3''-(ブト-2-イン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボン酸) 6k (7 mg) を得た。MS m/z (ESI): 761 [M+1]。

【0272】

ステップ11 (3S, 3''S)-3, 3''-(ブト-2-イン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 6

【0273】

6k (9 mg、0.022 mmol) の DMF (~1 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (17.49 mg、0.33 mmol、15 当量)、HATU (12.67 mg、0.033 mmol、1.5 当量) および TEA (9.24 μ L、0.066 mmol、3 当量) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を逆相 HPLC で精製し、AcCN/H₂O/HCOOH で溶出して、(3S, 3''S)-3, 3''-(ブト-2-イン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 6 (2.5 mg) を得た。MS m/z (ESI): 759 [M+1]。

【0274】

・実施例7

10, 10''-(ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6-オキサー-2, 10a-ジアザシクロオクタ [cd] インデン-4-カルボキサミド) 7

・実施例8

10-(4-(S)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサー-1, 2a-ジアザアセナフチレン-3-イル)ブト-2-エン-1-イル)-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6-オキサー-2, 10a-ジアザシクロオクタ [cd] インデン-4-カルボキサミド 8

10

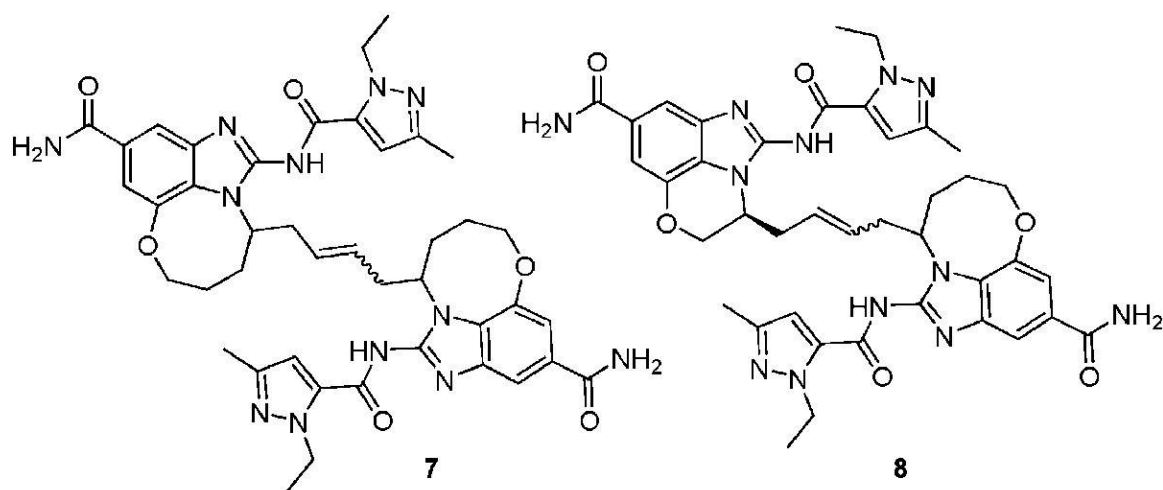
20

30

40

50

【化 5 0 - 1】



10

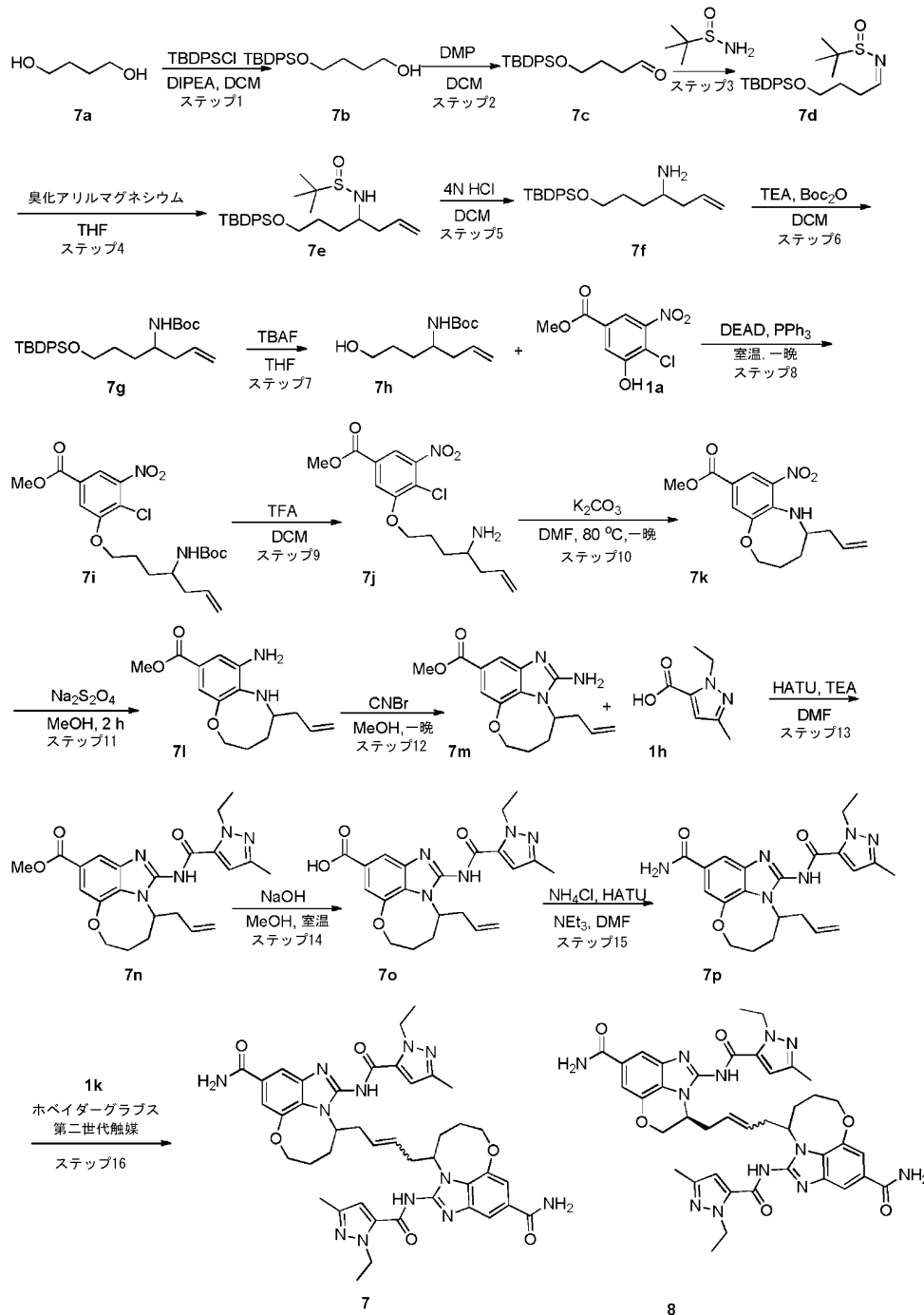
20

30

40

50

【化 5 0 - 2】



10

20

30

40

【0275】

ステップ1 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-1-オール 7b

【0276】

室温のtert-ブチルブタン-1,4-ジオール 7a (10g、111mmol) およびDIPEA (21.3mL、122mmol、1.1当量) のジクロロメタン溶液 (600mL) に、TBDPSCl (31.6mL、122mmol、1.1当量) を加えた。得られた溶液を室温で72時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン中の0~40%酢酸エチルを含む330gのISCOカートリッジ) によっ

50

て精製して、表題化合物 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-1-オール 7b (36g、98%)を得た。

【0277】

ステップ2 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタナール 7c

【0278】

室温で窒素雰囲気下の 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタン-1-オール 7b (23.5g、71.6mmol) のジクロロメタン溶液 (300mL) に、DMP (45.6g、107mmol、1.5当量) を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、飽和 NaCl 溶液で処理した。EtOAc (500mL×3) で抽出した後、有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で濃縮して、表題化合物 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタナール 7c を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【0279】

ステップ3 N-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 7d

【0280】

室温で窒素雰囲気下の 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタナール 7c (粗製、71.6mmol) および 2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (9.5g、78.8mmol、1.1当量) の THF 溶液 (500mL) に、Ti(OEt)₄ (27mL、128mmol、1.8当量) を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 溶液で処理した。EtOAc (500mL×3) で抽出した後、有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で濃縮して、表題化合物 N-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 7d を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0281】

ステップ4 N-(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 7e

【0282】

-78℃で窒素雰囲気下の N-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 7d (粗製、71.6mmol) の THF 溶液 (600mL) に、臭化アリルマグネシウム (143mL、143mmol、2当量) を加えた。得られた溶液を -78℃で1時間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 溶液で処理した。EtOAc (500mL×3) で抽出した後、有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラム (ヘキサン中の 0~50% EtOAc を含む 2×330g の ISCO カートリッジ) により精製して、表題化合物 N-(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 7e (8.2g、3ステップで24%)を得た。

30

【0283】

ステップ5 7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-アミン 7f

【0284】

室温の N-(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 7e (8.2g、17.4mmol) の DCM 溶液 (600mL) に、ジオキサン中の 4N HCl 溶液 (13mL、52.2mmol、3当量) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で濃縮して、表題化合物 7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-アミン 7f を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

40

50

【0285】

ステップ6 tert-ブチル(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-イル)アザンカルボキシレート 7 g

【0286】

室温の7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-アミン 7 f (粗製、17.4 mmol)のDCM:THF溶液(1:1、300 mL)に、NEt₃ (8.23 mL、87 mmol、5当量)およびBoc₂O (7.59 g、34.8 mmol、2当量)を加えた。得られた溶液を室温で48時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラム(ヘキサン中の0~25% EtOAcを含む120 gのISCOカートリッジ)により精製して、表題化合物tert-ブチル(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-イル)アザンカルボキシレート 7 g (8.14 g、2ステップで98%)を得た。

10

【0287】

ステップ7 tert-ブチル(7-ヒドロキシヘプト-1-エン-4-イル)アザンカルボキシレート 7 h

【0288】

室温のtert-ブチル(7-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ヘプト-1-エン-4-イル)アザンカルボキシレート 7 g (8.14 g、17.5 mmol)のTHF溶液(300 mL)に、TBAF (18.34 mL、18.3 mmol、1.05当量)を添加した。得られた溶液を室温で6時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラム(ヘキサン中の0~100% EtOAcを含む80 gのISCOカートリッジ)により精製して、表題化合物tert-ブチル(7-ヒドロキシヘプト-1-エン-4-イル)アザンカルボキシレート 7 h (1.8 g、45%)を得た。

20

【0289】

実施例7のステップ8~15は、実施例1と同様の手順で調製された。

【0290】

混合物を分取HPLCで精製し、ACN/H₂O/TFAで溶出して、表題化合物10-アリル-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6-オキサ-2, 10a-ジアザシクロオクタ [cd]インデン-4-カルボキサミド 7 pを得た。MS m/z (ESI): 423 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): δ 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.71-5.61 (m, 2H), 4.83-4.64 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.01-2.72 (m, 3H), 2.34-2.09 (m, 7H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。

30

【0291】

ステップ16

【0292】

室温の10-アリル-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6-オキサ-2, 10a-ジアザシクロオクタ [cd]インデン-4-カルボキサミド 7 p (10 mg)および(S)-3-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド 1 k (7 mg)のジクロロメタン/MeOH溶液(1:1、2 mL)に、MeOH (0.5 mL)中のTsOH・H₂O (15 mg)を加えた。得られた溶液を室温で15分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。N₂下で残留物をDCM (2 mL)に再溶解するために、ホベイダーグラブス第二世代触媒 (15 mg)を添加した。得られた溶液を80℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮した後、分取HPLCによって精製し、ACN/H₂O/NH₄HCO₃で溶出して、表題化合物を得た：

40

【0293】

実施例7 (逆相HPLCでのより短い保持時間)、10, 10''-(ブト-2-エン-1 50

， 4-ジイル)ビス(1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6-オキサ-2, 10a-ジアザシクロオクタ[c d]インデン-4-カルボキサミド) 7 (1.8 mg、12%)、MS m/z (ESI): 817 [M+1], 815 [M-1]。

【0294】

実施例8 (逆相HPLCでのより長い保持時間)、10-(4-((S)-7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-3-イル)ブト-2-エン-1-イル)-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6-オキサ-2, 10a-ジアザシクロオクタ[c d]インデン-4-カルボキサミド 8 (1.4 mg、10%)、MS m/z (ESI): 789 [M+1], 787 [M-1]。

10

【0295】

・実施例9

(4S, 4'S)-4, 4'-((E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1, 5, 4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド) 9

・実施例10

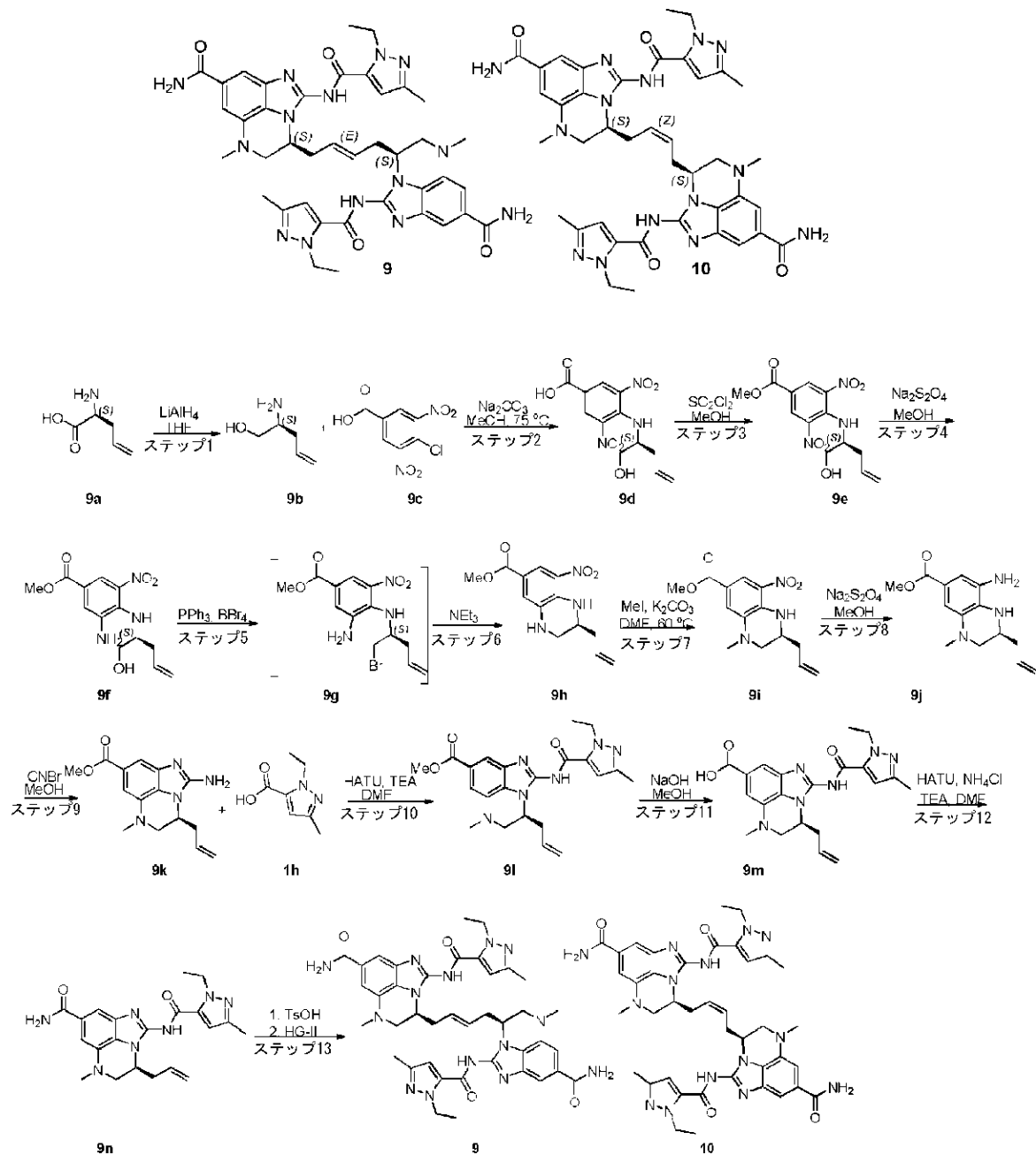
(4S, 4'S)-4, 4'-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1, 5, 4-de]キノキサリン-8-カルボキサミド) 10

30

40

50

【化 5 1】



10

20

30

【0296】

ステップ1 (S)-2-アミノペント-4-エン-1-オール 9b

40

【0297】

室温で窒素雰囲気下の (S)-2-アミノペント-4-エン酸 9a (10g、86.7 mmol) の THF 溶液 (300 mL) に、 LiAlH_4 (108 mL、THF 中の 1 M) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、メタノールを 0°C で添加することによってクエンチした。混合物をブライン (500 mL) で希釈し、EtOAc (500 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空下で濃縮して、(S)-2-アミノペント-4-エン-1-オール 9b を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0298】

ステップ2 (S)-4-((1-ヒドロキシペント-4-エン-2-イル)アミノ)-

50

3, 5-ジニトロ安息香酸 9 d

【0299】

75℃のメチル(S)-2-アミノペンタ-4-エン-1-オール 9 b (上記粗製、86.9 mmol) および Na_2CO_3 (13.6 g、129 mmol) の水溶液 (100 mL) に、4-クロロ-3, 5-ジニトロ安息香酸 9 c (21 g、86.9 mmol) を加えた。得られた溶液を75℃で2時間攪拌した。冷却後、混合物を濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラム (DCM中の0~100%メタノールを含む2×330 gのISCOカートリッジ) で精製して、表題化合物(S)-4-((1-ヒドロキシペンタ-4-エン-2-イル)アミノ)-3, 5-ジニトロ安息香酸 9 d (>100%、シリカゲル含有) を得た。

10

【0300】

ステップ3 (S)-メチル4-((1-ヒドロキシペンタ-4-エン-2-イル)アミノ)-3, 5-ジニトロ安息香酸 9 e

【0301】

0℃の化合物9 d (粗製、86.7 mmol、1当量) のMeOH溶液 (800 mL) に、 SOCl_2 (10 mL、触媒量) を加えた。得られた溶液をゆっくりと75℃まで温め、2時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、真空下で濃縮し、シリカゲルカラム (0~100%ヘキサン: EtOAcを含む2×330 gのISCOカートリッジ) で精製して、表題化合物(S)-メチル4-((1-ヒドロキシペンタ-4-エン-2-イル)アミノ)-3, 5-ジニトロ安息香酸 9 e (9.2 g、3ステップで32%) を得た。

20

【0302】

実施例9のステップ4は、実施例1と同様の手順で調製された。

【0303】

ステップ5およびステップ6 (S)-メチル2-アリル-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシレート 9 h

【0304】

室温で窒素雰囲気下の(S)-3-アミノ-4-((1-ヒドロキシペンタ-4-エン-2-イル)アミノ)-5-ニトロ安息香酸メチル 9 f (1.2 g、4.06 mmol) および PPh_3 (2.34 g、8.95 mmol、2.2当量) のMeCN溶液 (40 mL) に、MeCN (10 mL) 中の CBr_4 (3 g、8.95 mmol、2.2当量) を加えた。得られた溶液を室温で15分間攪拌した後、 NEt_3 (1.7 mL、17.8 mmol、4.4当量) を加えた。室温で30分間攪拌した後、混合物を濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラム (ヘキサン中の0~100% EtOAcを含む40 gのISCOカートリッジ) によって精製して、表題化合物(S)-メチル2-アリル-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシレート 9 h (872 mg、77%) を得た。

30

【0305】

ステップ7 (S)-メチル2-アリル-4-メチル-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシレート 9 i

【0306】

60℃で窒素雰囲気下の(S)-メチル2-アリル-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシレート 9 h (340 mg、1.23 mmol) および K_2CO_3 (338 mg、2.45 mmol、2当量) のDMF溶液 (10 mL) に、MeI (1.5 mL) を加えた。得られた溶液を60℃で45分間攪拌した後、さらなるMeI (1 mL) を添加した。混合物をさらに30分間攪拌した後、冷却し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (DCM中の0~100% EtOAcを含む20 gのISCOカートリッジ) により精製して、表題化合物(S)-メチル2-アリル-4-メチル-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキシレート 9 i およびその異性体 (300 mg、84%) を得た。

40

【0307】

50

実施例 9 のステップ 8 ～ 12 は、実施例 1 と同様の手順で調製された。

【0308】

ステップ 12 において、混合物を分取 HPLC によって精製し、ACN/H₂O/ギ酸で溶出して、表題化合物 (S) - 4 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [1, 5, 4 - de] キノキサリン - 8 - カルボキサミド 9 n を得た。MS m/z (ESI): 408 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): δ 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.05-5.96 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.76-4.68 (m, 3H), 3.56-3.37 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

【0309】

実施例 9 および 10 のステップ 13 は、実施例 7 および 8 と同様の手順で調製された。

【0310】

室温の (S) - 4 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [1, 5, 4 - de] キノキサリン - 8 - カルボキサミド 9 n (15 mg) のジクロロメタン/MeOH 溶液 (1:1, 2 mL) に、MeOH (0.5 mL) 中の TsOH・H₂O (12 mg) を加えた。得られた溶液を室温で 15 分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。N₂ 下で残留物を DCM (2 mL) に再溶解するために、ホベイダーグラブス第二世代触媒 (15 mg) を添加した。得られた溶液を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応後、混合物を濃縮した後、分取 HPLC で精製し、ACN/H₂O/TFA で溶出した。最初の溶出物は、表題化合物 (4S, 4' S) - 4, 4' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [1, 5, 4 - de] キノキサリン - 8 - カルボキサミド) 9 (1.8 mg, 12%) であった。MS m/z (ESI): 787 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): δ 7.31 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.48 (m, 2H), 6.60-5.48 (m, 2H), 5.15-5.12 (m, 4H), 4.67-4.64 (m, 2H), 4.54-4.47 (m, 2H), 4.41-4.33 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.45-2.37 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

20

【0311】

2 番目の溶出物は、表題化合物 (4S, 4' S) - 4, 4' - ((Z) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [1, 5, 4 - de] キノキサリン - 8 - カルボキサミド) 10 (2.5 mg, 17%) であった。MS m/z (ESI): 787 [M+1] 785 [M-1]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): δ 7.20 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.33 (m, 2H), 5.73-5.71 (m, 2H), 5.15-5.12 (m, 4H), 4.74-4.67 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 4H), 2.61 (s, 6H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。

30

【0312】

・実施例 11

(4S, 4' S) - 4, 4' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - (3 - メトキシプロピル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [1, 5, 4 - de] キノキサリン - 8 - カルボキサミド) 11

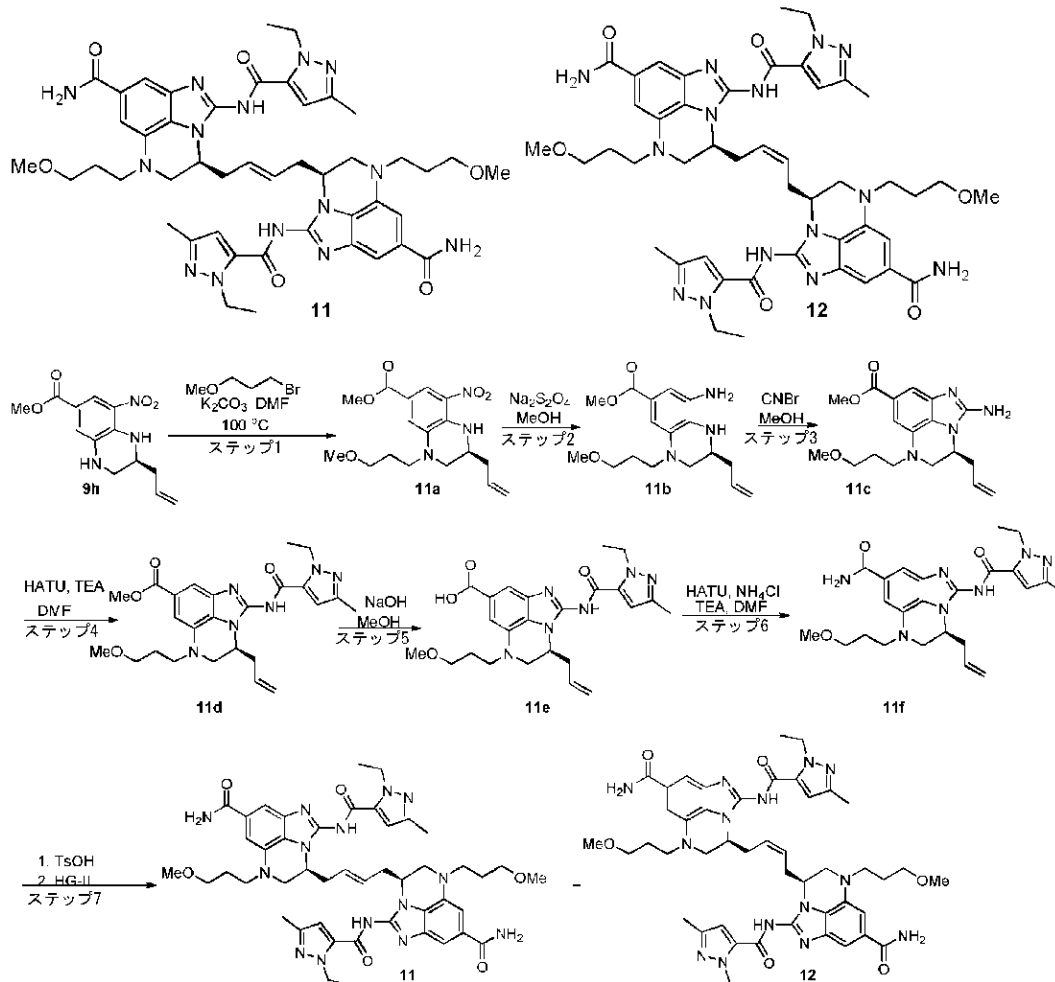
40

・実施例 12

(4S, 4' S) - 4, 4' - ((Z) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - (3 - メトキシプロピル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [1, 5, 4 - de] キノキサリン - 8 - カルボキサミド) 12

50

【化 5 2】



【0313】

ステップ 1 (S) - メチル 2 - アリル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 8 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - カルボキシレート 11a

【0314】

100 °C、窒素雰囲気下のメチル (S) - 2 - アリル - 8 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - カルボキシレート 9h (97 mg、0.35 mmol) および K₂CO₃ (97 mg、0.70 mmol、2 当量) の DMF 溶液 (5 mL) に、1 - ブロモ - 3 - メトキシプロパン (2 mL) を加えた。得られた溶液を 100 °C で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン中の 0 ~ 100 % EtOAc を含む 20 g の ISCO カートリッジ) で精製して、表題化合物 (S) - 2 - アリル - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 8 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - カルボキシレート 11a およびその位置異性体 (100 mg、81 %) を得た。

【0315】

実施例 11 および 12 のステップ 2 ~ 6 は、実施例 1 と同様の手順で調製された。

【0316】

ステップ 7 (4S, 4' S) - 4, 4' - ((E) - ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 -

(3-メトキシプロピル)-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド) 11

(4S, 4'S)-4, 4'-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド) 12

【0317】

室温の (S)-4-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド 11f (15mg) のジクロロメタン/MeOH 溶液 (1:1, 2mL) に、MeOH (1mL) 中の TsOH・H₂O (17mg) を加えた。得られた溶液を室温で20分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。N₂ 下で残留物を DCM (2mL) に再溶解するために、ホベイダーグラブス第二世代触媒 (15mg) を添加した。得られた溶液を80℃で2時間攪拌した。反応後、混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製し、ACN/H₂O/ギ酸で溶出した。最初の溶出物は、表題化合物 (4S, 4'S)-4, 4'-((E)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド) 11 (1.3mg、収率9%) であった。MS m/z (ESI): 903 [M+1] 901 [M-1]。

10

20

【0318】

2番目の溶出物は、表題化合物 (4S, 4'S)-4, 4'-((Z)-ブト-2-エン-1, 4-ジイル) ビス (2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド) 12 (2.1mg、収率15%) であった。MS m/z (ESI): 903 [M+1] 901 [M-1]。

【0319】

・実施例13

(S)-4-((E)-4-((S)-8-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-4-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド 13

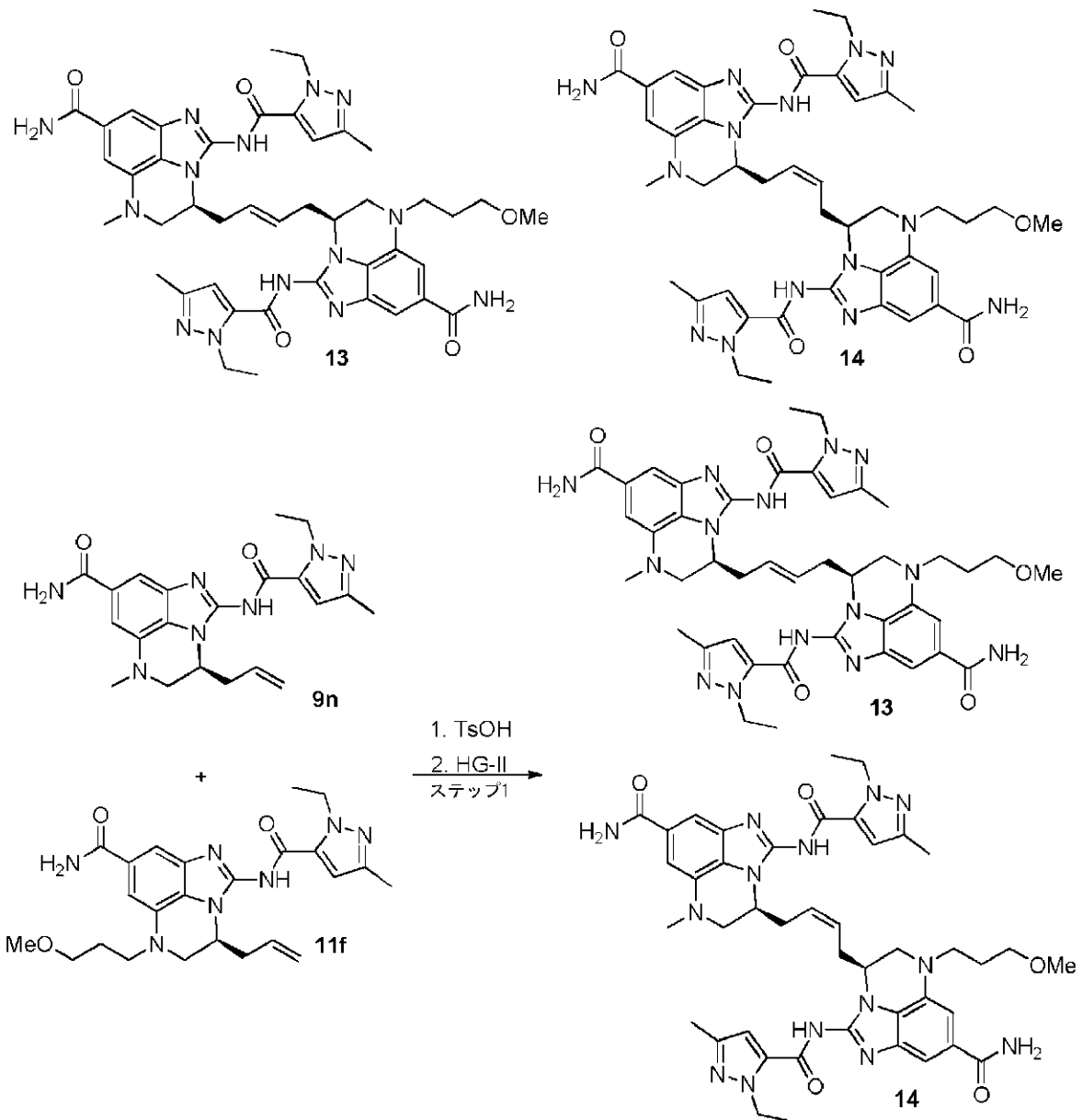
30

・実施例14

(S)-4-((Z)-4-((S)-8-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-4-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-d e] キノキサリン-8-カルボキサミド 14

40

【化 5 3】



10

20

30

【0320】

実施例 13 および 14 のステップ 1 は、実施例 7 および 8 と同様の手順で調製された。

【0321】

室温の (S) - 4 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ [1, 5, 4 - de] キノキサリン - 8 - カルボキサミド 9n (25 mg) および (S) - 4 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6 - (3 - メトキシプロピル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ [1, 5, 4 - de] キノキサリン - 8 - カルボキサミド 11f (29 mg) のジクロロメタン / MeOH 溶液 (1 : 1、4 mL) に、MeOH (2 mL) 中の TsOH・H₂O (60 mg) を加えた。得られた溶液を室温で 20 分間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。N₂ 下で残留物を DCM (4 mL) に再溶解するために、ホバイダーグラブス第二世代触媒 (25 mg) を添加した。反応後、混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製し、ACN / H₂O / ギ酸で溶出した。最初の溶出物は、表題化合物 (S) - 4 - ((E) - 4 - ((S) - 8 - カルバモイル -

40

50

2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6- (3-メトキシプロピル)-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-de] キノキサリン-4-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-de] キノキサリン-8-カルボキサミド 13 (1.9 mg、4%) であった。MS m/z (ESI): 845 [M+1] 843 [M-1]。

【0322】

2番目の溶出物は、表題化合物 (S)-4- ((Z)-4- ((S)-8-カルバモイル-2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6- (3-メトキシプロピル)-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-de] キノキサリン-4-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [1, 5, 4-de] キノキサリン-8-カルボキサミド 14 (4.4 mg、8%) であった。MS m/z (ESI): 845 [M+1] 843 [M-1]。

10

【0323】

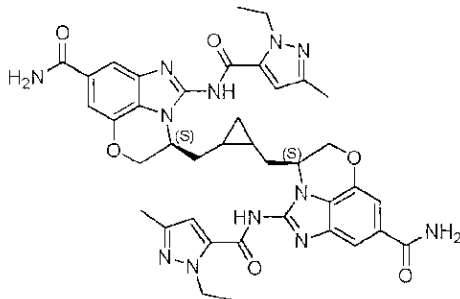
化合物15~20は、実施例1~14に例示したのと同様の手順で調製することができる。

【0324】

・実施例15

(3S, 3'', S)-3, 3''-(シクロプロパン-1, 2-ジイルビス(メチレン))ビス(2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 15

【化54】



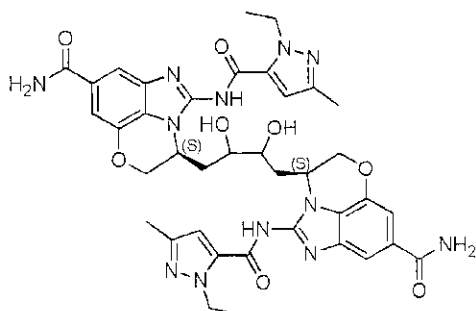
30

【0325】

・実施例16

(3S, 3'', S)-3, 3''-(2,3-ジヒドロキシブタン-1,4-ジイル)ビス(2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 16

【化55】



40

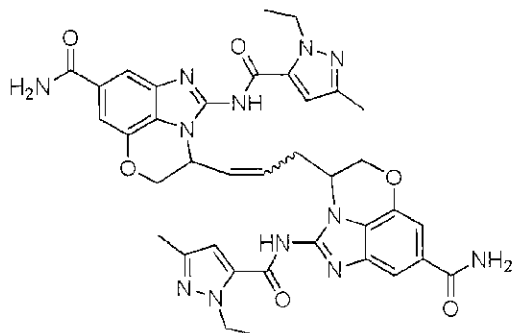
50

【0326】

・実施例 17

3, 3' '- (プロパン-1-エン-1, 3-ジイル) ビス (2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 17

【化56】



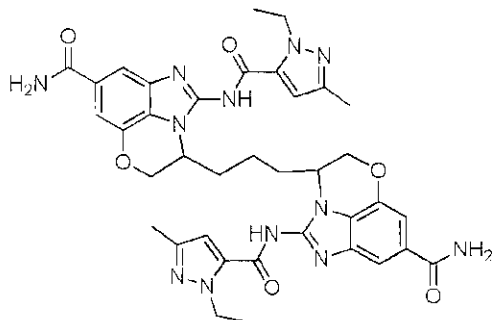
10

【0327】

・実施例 18

3, 3' '- (プロパン-1, 3-ジイル) ビス (2- (1-エチル-3-メチル-1H- 20
ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザ
アセナフチレン-7-カルボキサミド) 18

【化57】



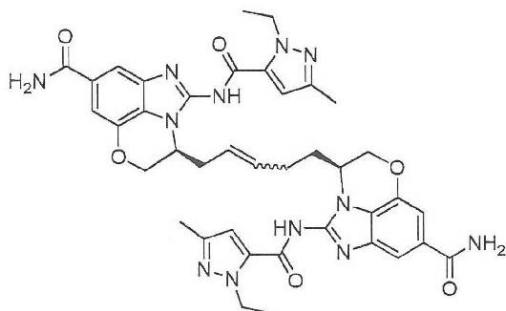
30

【0328】

・実施例 19

(3S, 3' 'S) - 3, 3' '- (ペント-2-エン-1, 5-ジイル) ビス (2- (1-
エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -3, 4-ジヒドロ-5
-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 19

【化58】



40

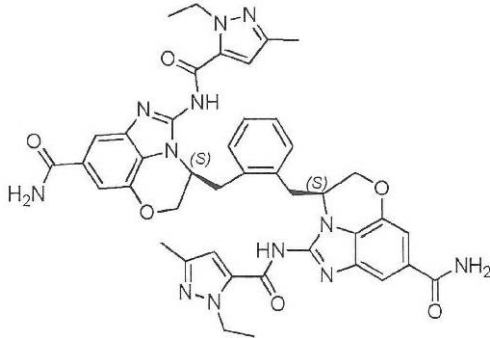
50

【0329】

・実施例20

(3S, 3'', S) - 3, 3'' - (1, 2-フェニレンビス(メチレン))ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3, 4-ジヒドロ-5-オキサ-1, 2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド) 20

【化59】



10

【0330】

生物学的アッセイ

【0331】

試験例1. hSTING R232のc末端ドメインに対する相対的結合親和性を測定するためのサーマルシフトアッセイ

【0332】

材料および試薬

1. SYPRO Orange Stain (Thermo Fisher Scientific)
2. 緩衝液 - 20mM HEPES (pH 7.2)、150mM NaCl (Sigma)
3. DMSO (Thermo Fisher Scientific)
4. 精製hSTING R232 (aa154-342)
5. 化合物 - DMSO中の10mMストック
6. cGAMP - DMSO中の10mMストック (Sigma)
7. Light Cycler 480 II (Roche)
8. Light Cycler 480 マルチウェルプレート、384ウェルホワイト (Roche)

30

【0333】

実験手順

【0334】

DMSO中の化合物の10mMストック溶液のそれぞれから、希釈を行って、3つの濃度10mM、5mM、および2.5mMのサンプルを作製する。これらの希釈物から、最終的な50倍希釈をアッセイ緩衝液中に行い、200μM、100μM、および50μMの濃度を得る。各緩衝液希釈物から、5μLを384ウェルアッセイプレートに加える。リガンドと同じ希釈スキームを使用して、cGAMPでポジティブコントロールを設定する。緩衝液および2%DMSOを使用して、ネガティブコントロールについてのベースラインサーマルシフトを決定する。

40

【0335】

タンパク質のアリコートを上で解凍し、SYPROオレンジ試薬を室温に戻す。5000×SYPROオレンジストックをアッセイ緩衝液で10×の濃度に希釈する。タンパク質を、調製した緩衝液/色素溶液で10μMの濃度に希釈する。5マイクロリットルのタンパク質/緩衝液/色素溶液を、サンプルウェルおよびコントロールウェルの各々に添加し、プレートを提供されたフィルムで密封する。プレートを20℃、1000rpmで5

50

分間遠心分離する。

【0336】

Light Cycler装置において、 $0.07^{\circ}\text{C}/\text{s}$ で $20^{\circ}\text{C}\sim 99^{\circ}\text{C}$ の温度勾配にわたって測定を行い、 $8^{\circ}\text{C}/^{\circ}\text{C}$ の速度で収集されたデータ取得を使用して、温度の関数として蛍光の変化を測定する。Roche Light Cycler Softwareを用いてデータ解析を行い、各サンプルの融解温度($T_m^{\circ}\text{C}$)を決定する。ネガティブコントロールの平均 $T_m^{\circ}\text{C}$ を計算し、各サンプルから差し引いて、各リガンドについての $\Delta T_m^{\circ}\text{C}$ 値を生成する。

【0337】

本発明の化合物のhSTINGのc末端ドメインに対する相対的結合親和性を上記のアッセイによって決定し、 $\Delta T_m^{\circ}\text{C}$ の値を以下の表3に示す。

【0338】

表3．本発明の化合物の熱シフト $\Delta T_m^{\circ}\text{C}$ の値

【表3】

実施例番号	100 μM での熱シフト ΔT_m ($^{\circ}\text{C}$)
1	14.6
2	12.2
3	5.9
4	7.5
5	9.1
7	6.2

【0339】

結論：本発明の化合物は、ヒトSTINGタンパク質に対する結合親和性を示した。

【0340】

試験例2．ヒトTHP1レポーター細胞アッセイ

【0341】

材料および試薬

1. ヒトTHP1-Dual KI-hSTING-R232細胞 (InvivoGen、カタログ番号thpd-r232)
2. QUANTI-LUC (InvivoGen、カタログ番号rep-qlc2)
3. 細胞培養および化合物希釈のための培地：高グルコースおよびグルタミンを含むRPMI (Genesee、カタログ番号25-506)、10%ウシ胎児血清 (Life Technologies、カタログ番号10082147)、25mM HEPES (Genesee、カタログ番号25-534)、 $100\mu\text{g}/\text{mL}$ ノルモシン (InvivoGen、カタログ番号ant-nr-2)、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ プラスチジン (InvivoGen、カタログ番号ant-bl-05)、 $100\mu\text{g}/\text{mL}$ ゼオシン (InvivoGen、カタログ番号ant-zn-5p) およびペニシリン-ストレプトマイシン (100 $\times$) (Life Technologies、カタログ番号15140122)
4. Infinite M1000プレートリーダー (TECAN)

【0342】

実験手順

【0343】

THP1-Dual K1-hSTING-R232細胞におけるSTINGの活性化を、IRFlシフェラーゼレポーター遺伝子の発現に起因する発光シグナルを測定することによって決定した。すべての試薬調製およびアッセイ手順は、InvivoGenによって提供されるプロトコルに従って行った。簡単に説明すると、試験化合物および細胞（ウェルあたり 1×10^5 細胞）を96ウェルプレートに分注し、ウェルあたりの最終容量を150 μ Lとした。プレートを加湿した5%CO₂インキュベーター内で、37℃で24時間インキュベートした。レポーター遺伝子の発現レベルは、20 μ Lの上清を、50 μ LのQUANTIFIER-LUCを各ウェルに分注した不透明な96ウェルプレートに移すことによって測定した。得られた発光シグナルは、TECANプレートリーダーを用いて直ちに読み取られた。培地からのバックグラウンド発光シグナルを差し引いた。各化合物濃度での発光シグナルの誘導倍率効果（fold induction effect）を、化合物処置（処理）を欠くコントロールと比較して決定した。化合物濃度の対数に対する誘導倍率効果（fold induction effect）のプロットを、4パラメータ濃度反応式（4-parameter concentration response equation）を用いてGraphPad Prismでフィッティングして、EC₅₀およびE_{max}を算出した。

10

【0344】

本発明における化合物のTHP1におけるSTING活性化を上記のアッセイにより測定し、EC₅₀値を以下の表4に示す。

20

【0345】

表4．ヒトTHP1レポーター細胞アッセイ

【表4】

実施例番号	EC ₅₀ (THP1 R232, μ M)
1	0.2
2	0.006
4	11.5
5	0.43
8	6.4
9	0.054
10	0.012
11	0.15
12	0.14
13	0.18
14	0.06

30

40

【0346】

結論：本発明の化合物は、ヒトSTINGに対して有意な刺激活性を有していた。

【0347】

試験例3．ヒトPBMCからのIFN β 分泌

【0348】

材料および試薬

50

1. ヒトPBMC細胞 (STEMCELL Technologies)
2. リンパ球培地 (Zenbio)
3. 培養および化合物希釈培地：高グルコースおよびグルタミンを含むRPMI (Genssee、カタログ番号25-506)、10%ウシ胎児血清 (Life Technologies、カタログ番号10082147)、100μg/mlノルモシン (InvivoGen、カタログ番号ant-nr-2) およびペニシリン-ストربتマイシン (100×) (Life Technologies、カタログ番号15140122)
4. ヒトIFNβ Quantikine ELISAキット (R&D systems)
5. Infinite M1000プレートリーダー (TECAN)

【0349】

実験手順

【0350】

凍結保存した末梢血ヒト単核細胞 (PBMC) を急速に解凍し、リンパ球培地に再懸濁し、500×gで5分間遠心分離した。上清を除去し、細胞ペレットを細胞培養および化合物希釈培地に穏やかに再懸濁した。次に、細胞をウェルあたり 1.5×10^5 の濃度で96ウェルフォーマットに播種した。さまざまな濃度の試験化合物、またはビヒクルコントロール (<0.3% DMSO) を細胞と混合して、ウェルあたり150μlの最終容量を得た。プレートを加湿した5%CO₂インキュベーター内で37℃で5時間インキュベートした。インキュベーション後、上清中のヒトIFNβおよびIFNβ標準コントロールを、製造元のプロトコルに従ってヒトIFNβ Quantikine ELISAキットを用いて測定した。450nmでの吸光度をInfinite M1000プレートリーダーで測定し、各ウェルの540nmでのバックグラウンド読み取りにより補正した。分泌されたIFNβの濃度を、標準曲線に基づいて計算した。化合物濃度の対数に対するIFNβ濃度のプロットを、4パラメータ濃度反応式 (4-parameter concentration response equation) を用いてGraphPad Prismでフィッティングして、EC₅₀およびE_{max}を算出した (表5を参照)。

【0351】

表5. ヒトPBMCにおけるIFNβ分泌

【表5】

実施例番号	EC ₅₀ (μM)
1	0.22
2	0.026
9	0.14
10	0.05
11	0.19
12	0.058

【0352】

結論：本発明の化合物は、STING特異的IFNβ生成において有意な活性を示した。

【0353】

前述の実施形態および例は、例示のみを目的として提供されており、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。開示された実施形態に対する様々な変更および修正は、本開示に基づいて当業者には明らかであり、そのような変更および修正は、本発明の精

神および範囲から逸脱することなく行われ得る。引用されたすべての文献は、それらを先行技術として認めることなく、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】 特許請求の範囲

【訂正対象項目名】 全文

【訂正方法】 変更

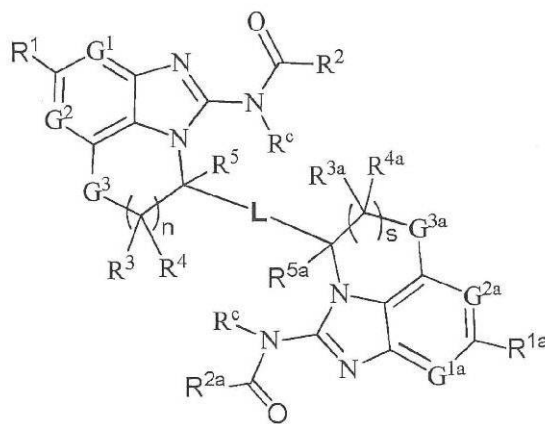
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

(式中：

G 1、G 2、G 1 a および G 2 a は同一または異なり、それぞれが独立して N または C R 6 であり；

G 3 および G 3 a は同一または異なり、それぞれが独立して O、N R g または C R 7 R 8 であり；

L は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレンーQーアルキレン、アルキレンーOーアルキレン、アルキレンーNHーアルキレン、アルキレンーS(O)_mーアルキレン、アルキレンーC(O)ーアルキレン、アルキレンーC(O)NHーアルキレン、アルキレンーNHC(O)ーアルキレン、およびアルキレンーHNHC(O)NHーアルキレンからなる群から選択され、各出現時の当該アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンは、独立して、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R c は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から選択され；

R g はそれぞれ同一または異なり、それぞれが水素、アルキル、シクロアルキル、およびアルケニルからなる群から選択され、当該アルキル、シクロアルキルまたはアルケニルは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R¹ および R^{1a} は同一または異なり、それぞれが -C(O)NR⁹R¹⁰、-C(O)OR^m、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R² および R^{2a} は同一または異なり、それぞれがアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

10

R³、R⁴、R^{3a} および R^{4a} は同一または異なり、それぞれが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R⁵ および R^{5a} は同一または異なり、それぞれが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、およびシアノからなる群から独立して選択され；

20

R⁶ は、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R⁷ および R⁸ は同一または異なり、それぞれが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R⁹ および R¹⁰ は同一または異なり、それぞれが水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、当該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

30

R^m は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

Q は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

40

m は、0、1 または 2 であり；

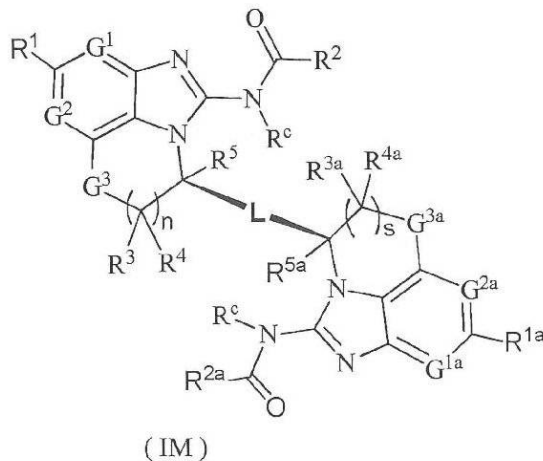
n は、0、1、2 または 3 であり；および

s は、0、1、2 または 3 である。）

【請求項 2】

式 (IM) の化合物：

【化 2】



10

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1 に記載の化合物。

20

(式中：

R 1 ～ R 5、R 1 a ～ R 5 a、R c、G 1 ～ G 3、G 1 a ～ G 3 a、L、n および s は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである。)

【請求項 3】

G 1、G 2、G 1 a および G 2 a は同一または異なり、それぞれが独立して C R 6 であり；各出現時の R 6 は、独立して、請求項 1 で定義されているとおりである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 4】

R 2 および R 2 a は同一または異なり、それぞれが独立してアリールまたはヘテロアリールであり；当該アリールまたはヘテロアリールは、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されている、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

30

【請求項 5】

R 5 および R 5 a はそれぞれ水素である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

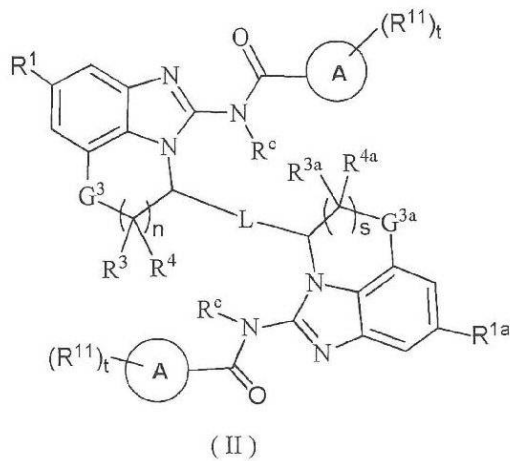
40

【請求項 6】

式 (I I) の化合物：

50

【化 3】



10

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【式中】

環 A は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

20

R 1 1 はそれぞれ同一または異なり、それぞれがハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；
t は、0、1、2、3 または 4 であり；および

R 1、R 1 a、R c、R 3、R 4、R 3 a、R 4 a、G 3、G 3 a、L、n および s は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである。）

【請求項 7】

R 1 および R 1 a は同一または異なり、それぞれが $-C(O)NR^9R^{10}$ および $-C(O)OR^m$ からなる群から独立して選択され、R 9、R 1 0 および R m は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

30

【請求項 8】

R c は水素である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

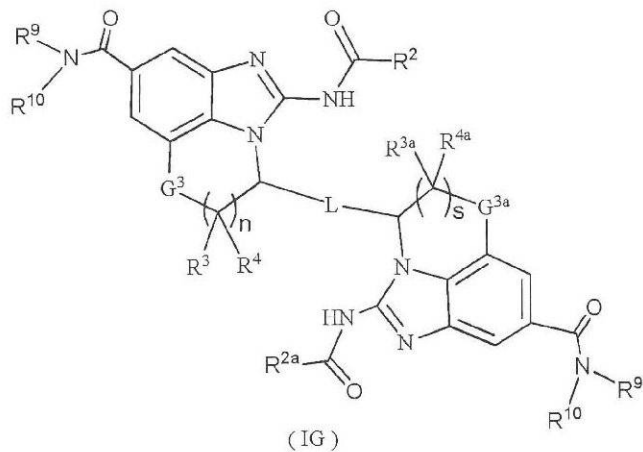
【請求項 9】

式 (I G) の化合物：

40

50

【化 4】



10

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

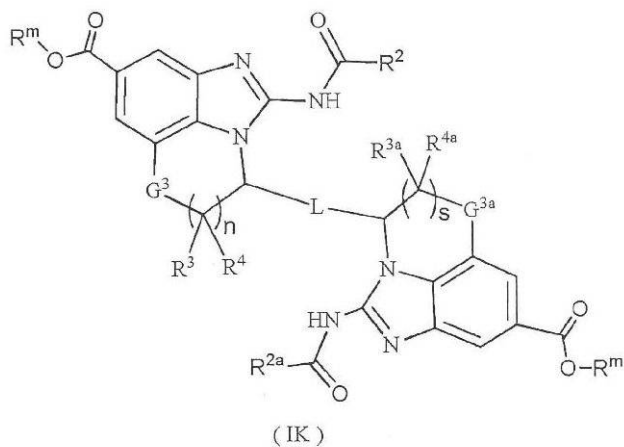
(式中：

R 2～R 4、R 2 a～R 4 a、R 9、R 1 0、G 3、G 3 a、L、n および s は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである。)

【請求項 1 0】

式 (I K) の化合物：

【化 5】



30

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(式中：

R m は、水素またはアルキルであり；

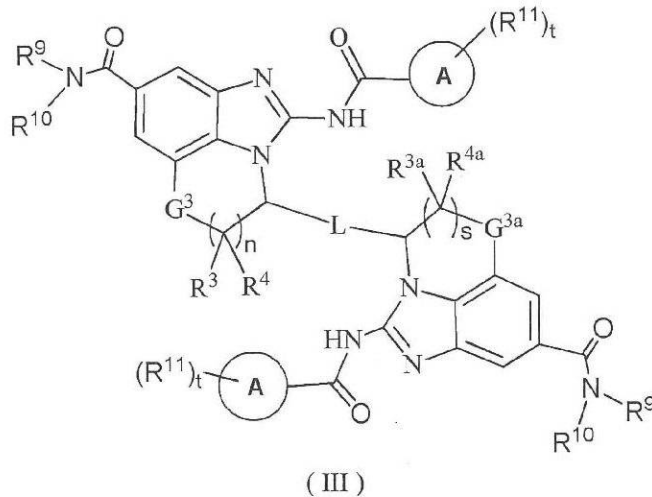
R 2～R 4、R 2 a～R 4 a、G 3、G 3 a、L、n および s は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである。)

【請求項 1 1】

式 (I I I) の化合物：

50

【化 6】



10

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(式中：

環 A は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R 9 および R 10 は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

R 11 はそれぞれ同一または異なり、それぞれがハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

t は、0、1、2、3 または 4 であり；

R 3、R 4、R 3a、R 4a、G 3、G 3a、L、n および s は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである。)

30

【請求項 12】

R 3、R 4、R 3a および R 4a は水素である、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 13】

G 3 および G 3a は同一または異なり、それぞれが独立して O または N R g であり；R g はそれぞれ同一または異なり、それぞれが水素またはアルキルであり、ここで、アルキルは無置換であるか、1 つ以上のアルコキシで置換されている、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

40

【請求項 14】

R 9 および R 10 はそれぞれ水素である、請求項 7～9 および 11～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 15】

A はピラゾールである、請求項 11～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互

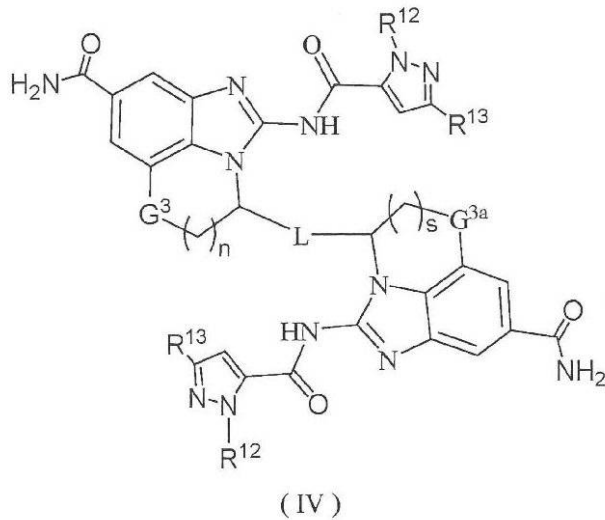
50

変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物。

【請求項 16】

式 (IV) の化合物：

【化 7】



10

20

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1～9 および 11～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(式中：

G3 および G3a は同一または異なり、それぞれが独立して O または NRg であり；

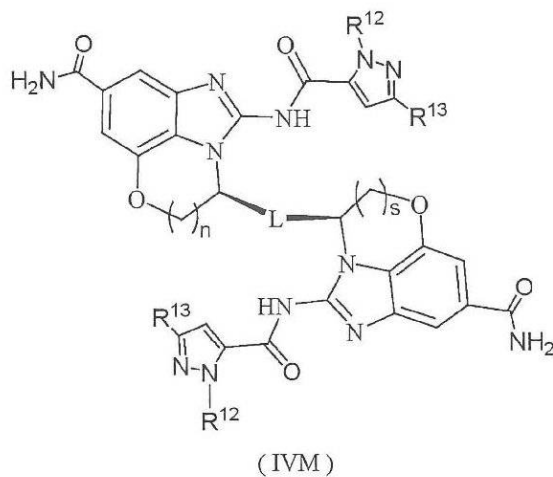
R12 および R13 は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルから独立して選択され；

Rg、L、n および s は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである。)

【請求項 17】

式 (IVM) の化合物：

【化 8】



30

40

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1～9 および 11～16 のいずれか 1 項に記載

50

載の化合物。

(式中：

R 1 2 および R 1 3 は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルから独立して選択され；

L、n および s は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである。)

【請求項 1 8】

G 3 および G 3 a は同一または異なり、それぞれが独立して N R g であり；R g は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

10

【請求項 1 9】

L は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキレンーQーアルキレン、およびアルキレンーOーアルキレンからなる群から選択され、当該アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンはそれぞれ、無置換であるか、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；Q は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

20

【請求項 2 0】

L は、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-1-(CH=CH)_q-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-C\equiv C-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-$ シクロプロピル $-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-$ フェニル $-(CH_2)_p-2-$ 、 $-(CH_2)_p-1-O-(CH_2)_p-2-$ 、および $-(CH_2)_p-1-(CH(OH))_t-(CH_2)_p-2-$ からなる群から選択され；p は、1 ～ 6 の整数であり；p 1 は、0、1、2 または 3 であり；p 2 は、0、1、2 または 3 であり；q は、0、1 または 2 であり；t は、0、1、2 または 3 である、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

30

【請求項 2 1】

L は、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ シクロプロピル $-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ フェニル $-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2CH_2-$ 、および $-CH_2-O-CH_2-$ からなる群から選択される、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

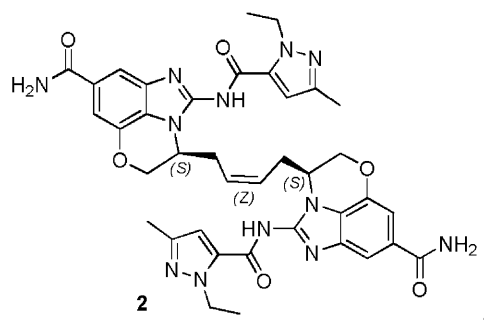
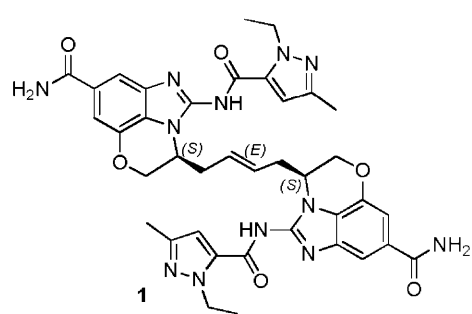
40

【請求項 2 2】

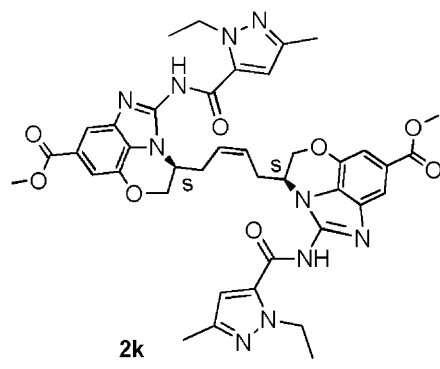
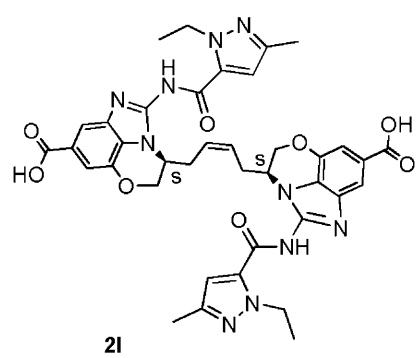
前記化合物は、以下：

50

【化 9 - 1】



10



20

30

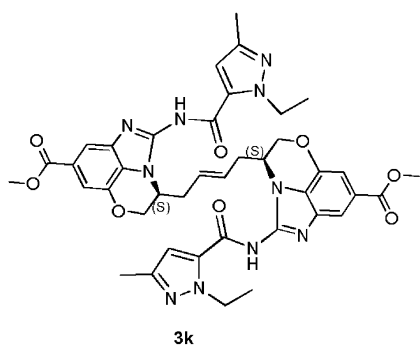
40

50

3

3

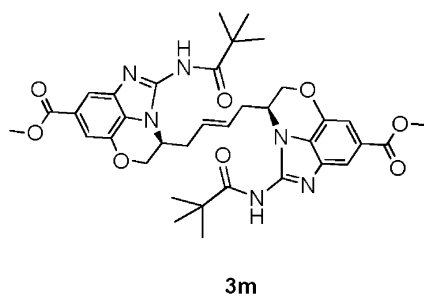
10



3k



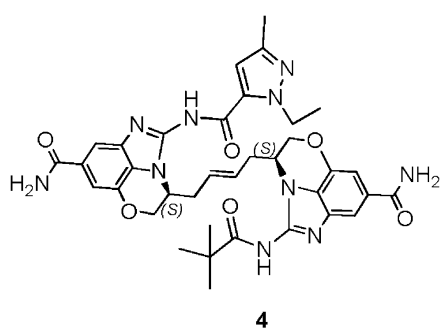
20



3m



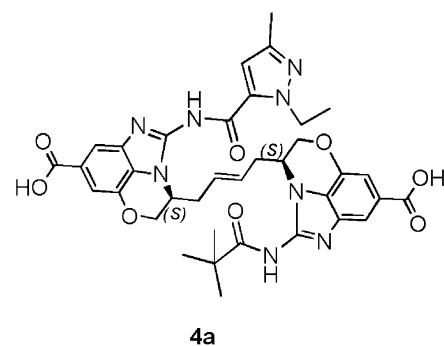
30



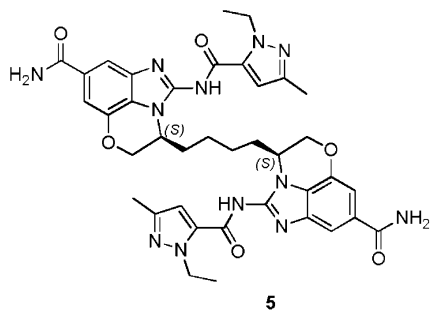
4



40



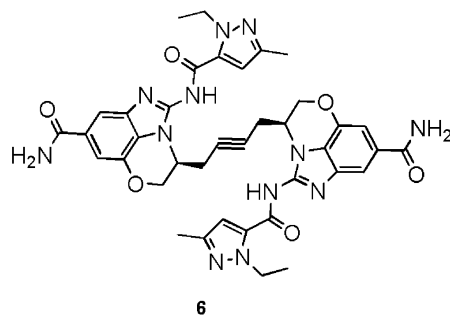
4a



5



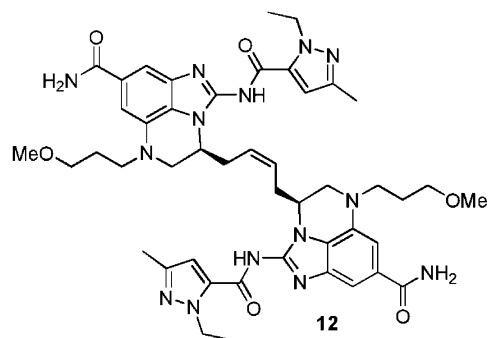
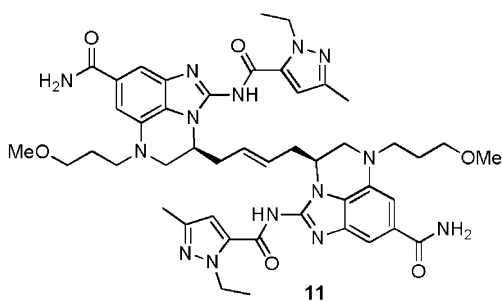
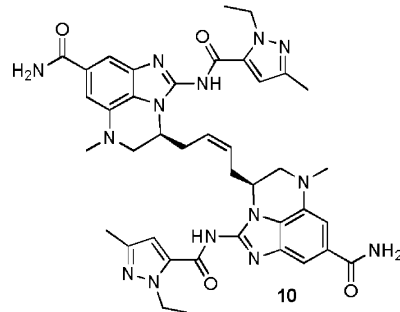
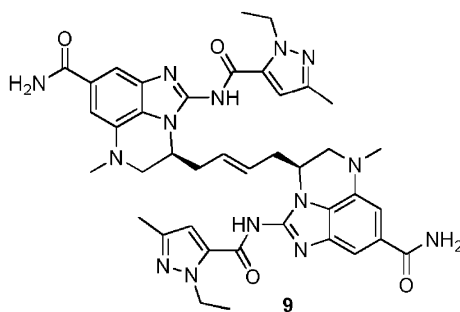
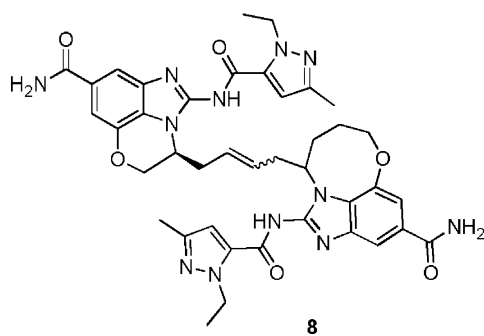
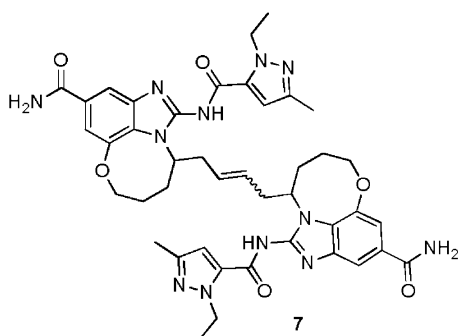
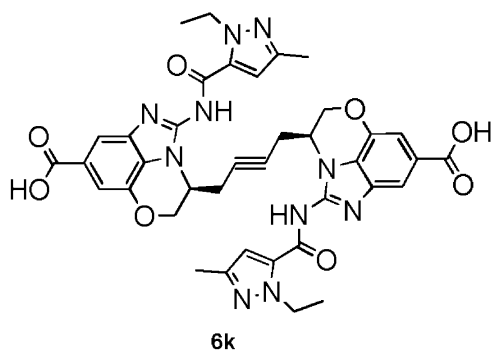
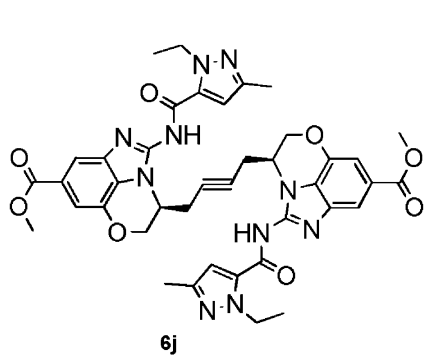
50



6



【化 9 - 3】



10

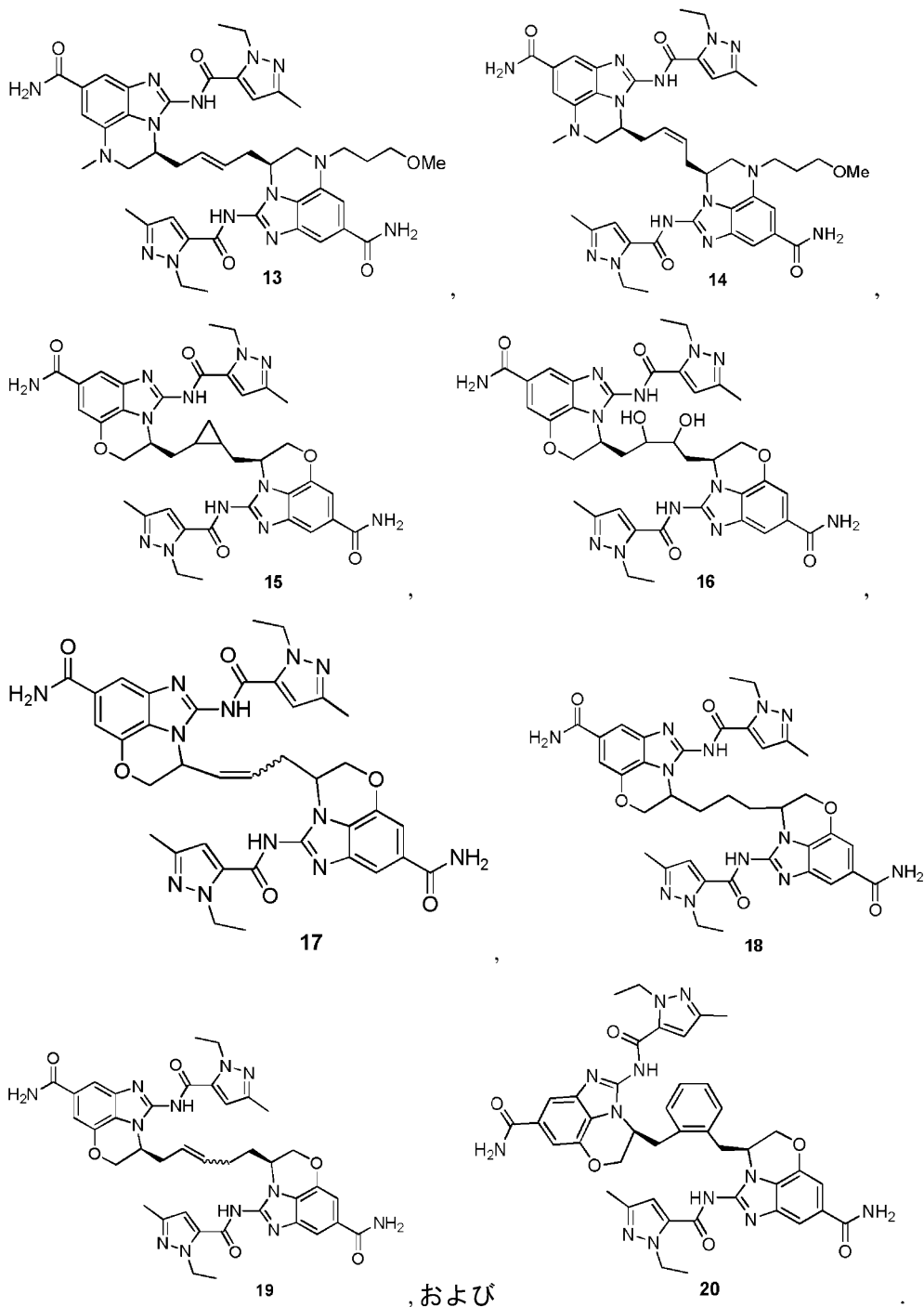
20

30

40

50

【化 9 - 4】

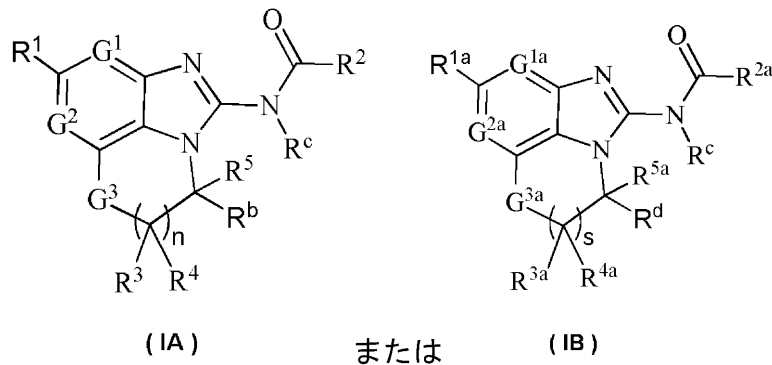


からなる群から選択される、請求項 1 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 23】

式 (I A) または (I B) の化合物：

【化 10】



10

またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

(式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-R^e-R^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-R^e-R^f$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

$p1$ は、0、1、2 または 3 であり；

$p2$ は、0、1、2 または 3 であり；

$R1 \sim R5$ 、 $R1a \sim R5a$ 、 R^c 、 $G1 \sim G3$ 、 $G1a \sim G3a$ 、 n および s は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである。)

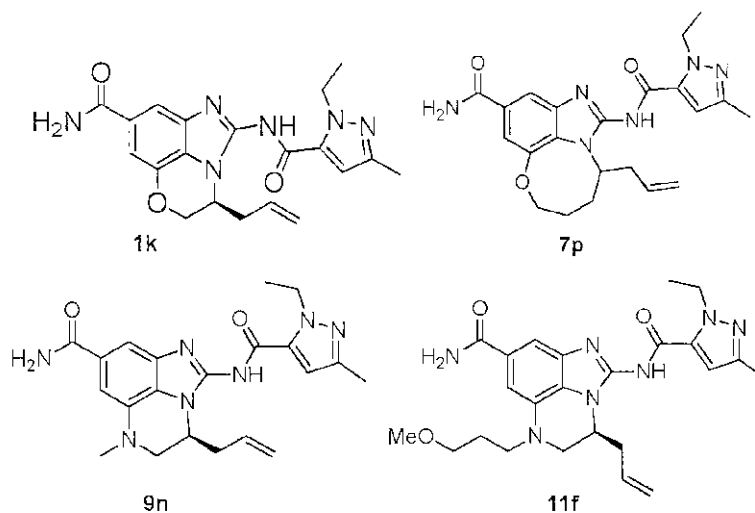
20

【請求項 24】

前記化合物は、

【化 11】

30



40

である、請求項 23 に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

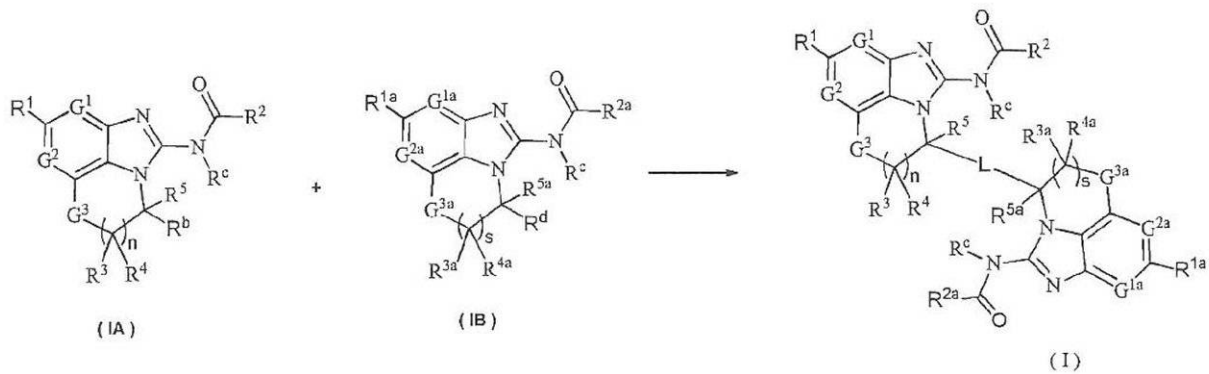
【請求項 25】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、ま

50

たはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの調製プロセスであって、式 (I A) の化合物を式 (I B) の化合物と反応させて、前記式 (I) の化合物を得るステップ：

【化 1 2】



10

(式中：

R^b は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

R^d は、 $-(CH_2)_{p2}-CH=CH-CR^eR^f$ であり；

L は、 $-(CH_2)_{p1}-CH=CH-(CH_2)_{p2}-$ であり；

R^e および R^f は同一または異なり、それぞれが水素およびアルキルからなる群から独立して選択され；

20

$p1$ は、0、1、2 または 3 であり；

$p2$ は、0、1、2 または 3 であり；

$R1 \sim R5$ 、 $R1a \sim R5a$ 、 R^c 、 $G1 \sim G3$ 、 $G1a \sim G3a$ 、 n および s は、それぞれ、請求項 1 で定義されているとおりである)

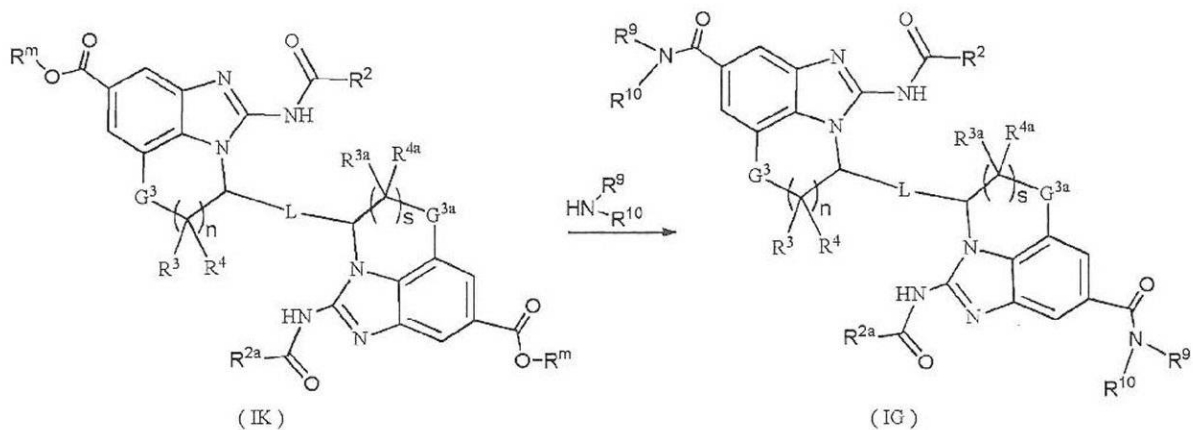
を含む、調製プロセス。

【請求項 26】

請求項 9 に記載の式 (I G) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの調製プロセスであって、式 (I K) の化合物を NHR^9R^{10} の化合物と反応させて、前記式 (I G) の化合物を得るステップ：

30

【化 1 3】



40

(式中：

R^m は、水素またはアルキルであり；

$R2 \sim R4$ 、 $R2a \sim R4a$ 、 $G3$ 、 $G3a$ 、 $R9$ 、 R^{10} 、 n および s は、それぞれ、請求項 9 で定義されているとおりである)

50

を含む、調製プロセス。

【請求項 27】

治療有効量の請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 28】

STING アゴニストとして使用するための、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または請求項 27 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 29】

STING 媒介性疾患または障害の処置のための薬剤の調製における、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または請求項 27 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 30】

前記疾患または障害は、癌、前癌性症候群およびウイルス感染症、好ましくは癌および前癌性症候群から選択される、請求項 29 に記載の使用。

20

【請求項 31】

STING を刺激するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または請求項 27 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 32】

STING 媒介性疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその互変異性体、シスーもしくはトランスー異性体、メソマー、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、または請求項 27 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

30

【請求項 33】

前記疾患または障害は、癌、前癌性症候群およびウイルス感染症、好ましくは癌および前癌性症候群から選択される、請求項 32 に記載の方法。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2019/068413
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07D 403/14; A61K 31/4188; C07D 487/16; C07D 498/16 (2020.01) CPC - C07D 403/14; A61K 31/4188; C07D 487/16; C07D 498/16 (2020.02)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 544/99; 544/101 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 747 678 A1 (SYNTHELABO SOCIETE ANONYME) 24 October 1997 (24.10.1997) See original document and machine translation	1-3, 23-25
A	US 2018/0346481 A1 (INCYTE CORPORATION et al) 06 December 2018 (06.12.2018) entire document	1-3, 23-25
A	US 2008/0318999 A1 (ISAAC et al) 25 December 2008 (25.12.2008) entire document	1-3, 23-25
A	US 6,548,494 B1 (WEBBER et al) 15 April 2003 (15.04.2003) entire document	1-3, 23-25
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 February 2020		Date of mailing of the international search report 02 MAR 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copanheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/066413

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-22, 26-33
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

F I

A 6 1 P 31/12

テーマコード (参考)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. C o m b i F l a s h

T D.

中華人民共和国 シャンハイ、ミンシン・ディストリクト、ウェンジン・ロード No. 279

(74)代理人 100147485

弁理士 杉村 憲司

(74)代理人 230118913

弁理士 杉村 光嗣

(74)代理人 100175477

弁理士 高橋 林太郎

(72)発明者 リウ ドン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07920 バスキング リッジ オルダー レーン 78

(72)発明者 リ プーフウィ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08536 プレインズボロ フェザント ホロウ ドライブ
114

(72)発明者 チュアン リンハン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 18914 チャルフォント フォックス ドライブ 3135

(72)発明者 チャン フェンキ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 エディソン オーガスタ アベニュー 10

(72)発明者 チェン レイ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07920 バスキング リッジ バタリオン ドライブ 49

(72)発明者 チャン シンチュー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08823 フランクリン パーク サファイア レーン 186

(72)発明者 ソン チュンイン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 18940 ニュータウン グラント ストリート 560

(72)発明者 リウ スーシン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08820 エディソン マッキンリー アベニュー 301

(72)発明者 マシュー ミラー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08876 ブランチバーグ オタワ トレイル 18

(72)発明者 フ キユウ

中華人民共和国 201210 シャンハイ シャンハイ ホンヤ ルー 150 ノン 6-103

(72)発明者 ヤン ユナ

中華人民共和国 201100 シャンハイ シャンハイ フェンチン ルー 58 ノン 15-602

(72)発明者 リ ジン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08558 スキルマン タングルウッド コート 1

(72)発明者 ヘ フェン

中華人民共和国 201315 シャンハイ カンキャオ ロード 1118 ビルディング 29

(72)発明者 タオ ウェイカン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08902 ノース ブランズウィック ノース オークス
ブルヴァード 3202

F ターム (参考) 4C050 AA02 BB05 CC08 CC18 EE02 FF03 GG01 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 CB05 CB22 MA03 MA04 ZB26 ZB33

【要約の続き】

