

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2025-507308  
(P2025-507308A)

(43)公表日 令和7年3月18日(2025.3.18)

|                          |                                                                                                                                                                                            |                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| (51)国際特許分類               |                                                                                                                                                                                            | F I             |                             | テーマコード (参考)                                                                                                                                                                                                                                       |        |
| C 0 7 D 471/04 (2006.01) |                                                                                                                                                                                            | C 0 7 D 471/04  | 1 0 5 C                     | 4 C 0 8 6                                                                                                                                                                                                                                         |        |
| C 0 7 D 491/22 (2006.01) |                                                                                                                                                                                            | C 0 7 D 491/22  |                             | C S P 4 H 0 0 6                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| A 6 1 K 31/4745(2006.01) |                                                                                                                                                                                            | A 6 1 K 31/4745 |                             | 4 H 0 4 8                                                                                                                                                                                                                                         |        |
| A 6 1 K 31/69 (2006.01)  |                                                                                                                                                                                            | A 6 1 K 31/69   |                             | 4 H 0 5 0                                                                                                                                                                                                                                         |        |
| A 6 1 K 31/662(2006.01)  |                                                                                                                                                                                            | A 6 1 K 31/662  |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
|                          |                                                                                                                                                                                            | 審査請求 未請求        | 予備審査請求 未請求                  | (全97頁)                                                                                                                                                                                                                                            | 最終頁に続く |
| (21)出願番号                 | 特願2024-546251(P2024-546251)                                                                                                                                                                | (71)出願人         | 521317391                   | キャンウェル バイオテック リミテッド<br>中華人民共和国 5 1 0 6 6 3 カントン<br>カンチョウ ホワンプー・ディストリクト<br>ケフェン・ロード 3 1 ビルディング<br>ジー2 4 2 1<br>4 2 1, Building G2, 3 1<br>Kefeng Road, Huangpu<br>District, Guangzhou<br>, Guangdong 5 1 0 6 6 3,<br>PEOPLE'S REPUBLIC OF<br>CHINA |        |
| (86)(22)出願日              | 令和5年2月3日(2023.2.3)                                                                                                                                                                         |                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| (85)翻訳文提出日               | 令和6年9月30日(2024.9.30)                                                                                                                                                                       |                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| (86)国際出願番号               | PCT/CN2023/074329                                                                                                                                                                          |                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| (87)国際公開番号               | WO2023/151513                                                                                                                                                                              |                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| (87)国際公開日                | 令和5年8月17日(2023.8.17)                                                                                                                                                                       |                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| (31)優先権主張番号              | PCT/CN2022/075427                                                                                                                                                                          |                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| (32)優先日                  | 令和4年2月8日(2022.2.8)                                                                                                                                                                         |                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        | 中国(CN)                                                                                                                                                                                     |                 |                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| (81)指定国・地域               | AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ<br>,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),<br>EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(<br>AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,<br>FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV<br>最終頁に続く | (74)代理人         | 110003797<br>弁理士法人清原国際特許事務所 |                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
|                          |                                                                                                                                                                                            | (72)発明者         | ユー, ニンファイ                   | 最終頁に続く                                                                                                                                                                                                                                            |        |

(54)【発明の名称】 化学療法剤および組織結合小分子のコンジュゲート、組成物、ならびにその方法

(57)【要約】

本発明は、組織結合小分子と治療剤との新規コンジュゲートおよびその医薬組成物、ならびに特定の疾患または疾病（例えば癌）の処置におけるそれらの使用および処置方法とを提供する。

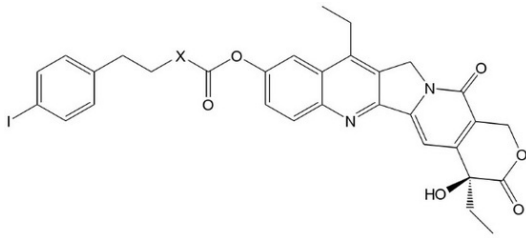
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

構造式 (I) :

## 【化 1】



(I)

10

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体であって、  
式中、

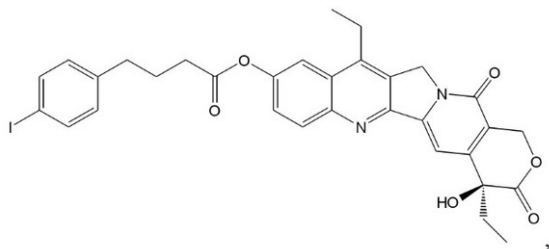
X は C H R または N R であり、

R は H またはアルキルである、

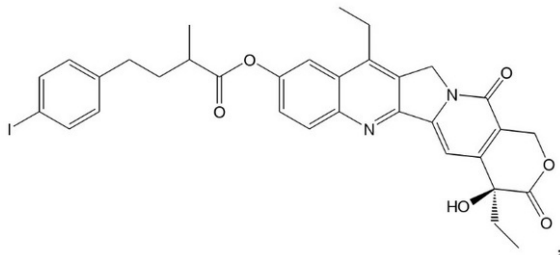
化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 2】

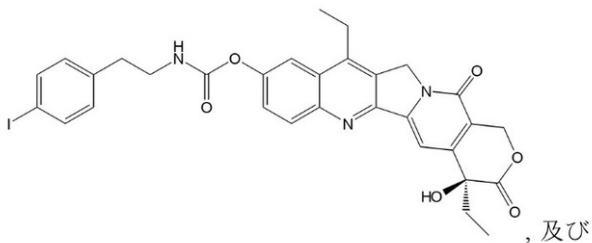
## 【化 2】



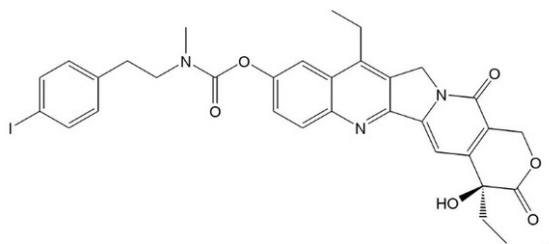
20



30



40



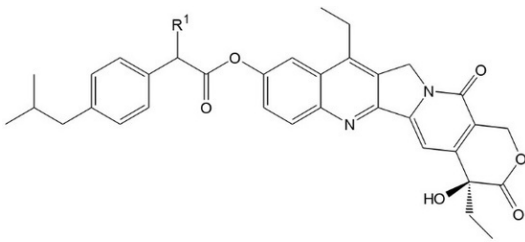
から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 3】

50

構造式 (I I) :

【化 3】



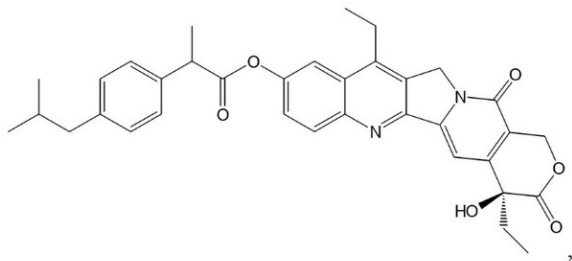
(II)

10

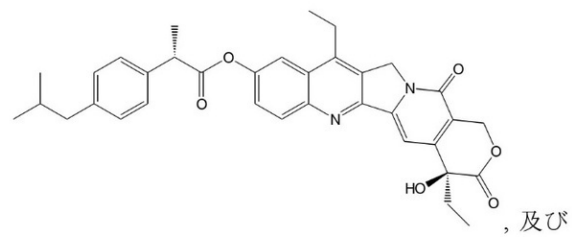
を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

【請求項 4】

【化 4】

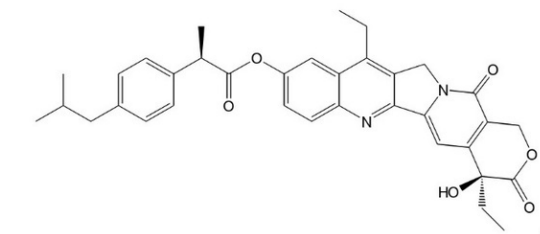


20



, 及び

30



から選択される、請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

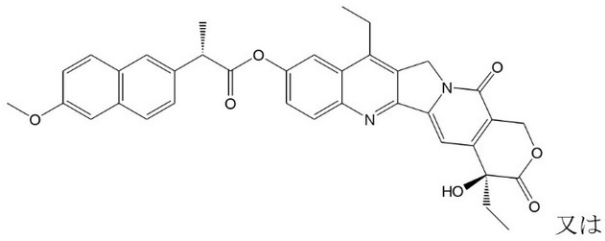
【請求項 5】

構造式 :

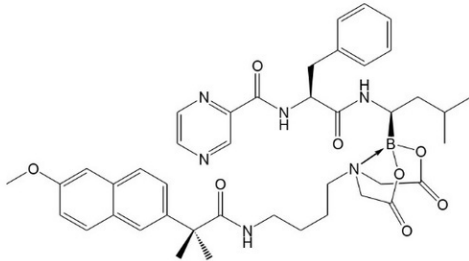
40

50

## 【化 5】



10



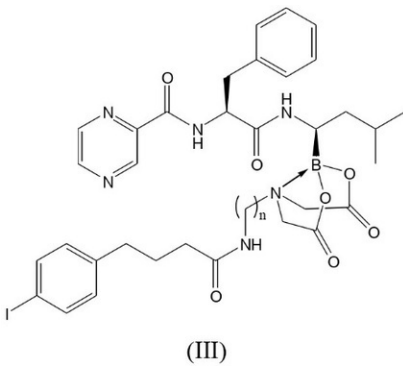
を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 6】

構造式 (I I I) :

## 【化 6】

20



30

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体であって、

式中、 $n$  は 2 ~ 8 から選択される整数である、

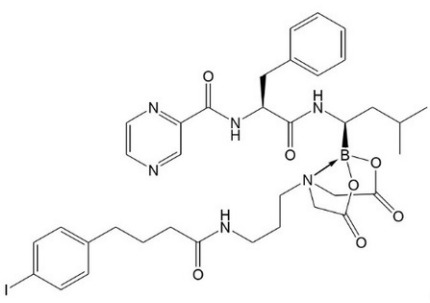
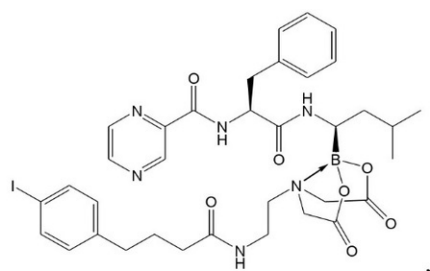
化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 7】

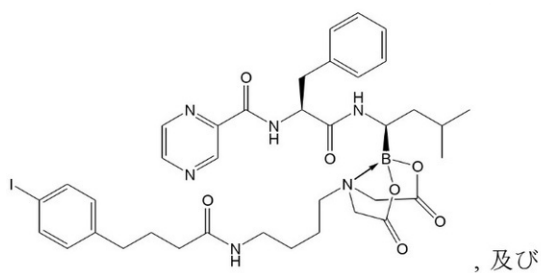
40

50

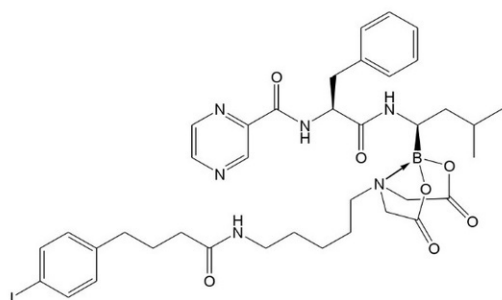
## 【化 7】



10



20



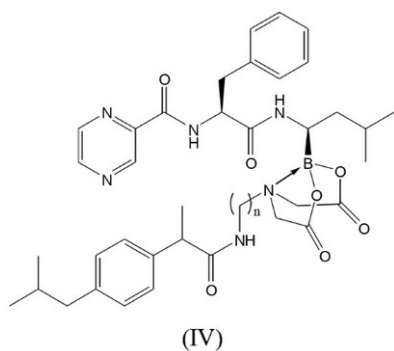
30

から選択される、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 8】

構造式 (I V) :

## 【化 8】



40

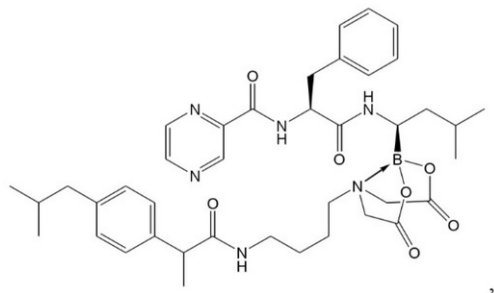
を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体であって、  
式中、 $n$  は 2 ~ 10 から選択される整数である、

50

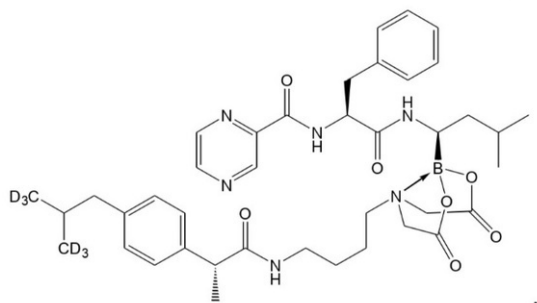
化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

【請求項 9】

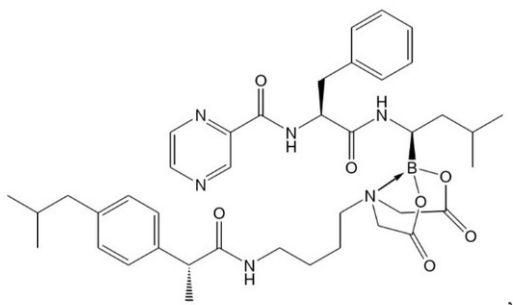
【化 9 - 1】



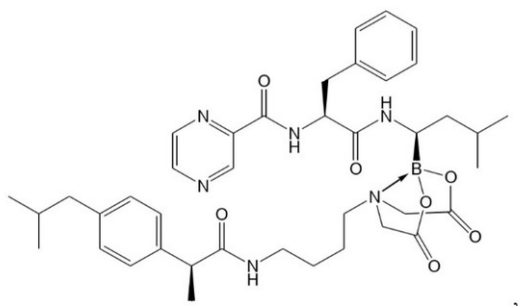
10



20



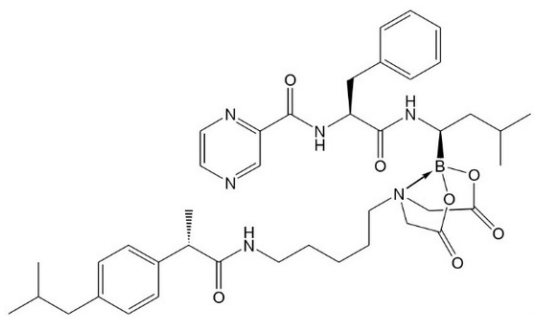
30



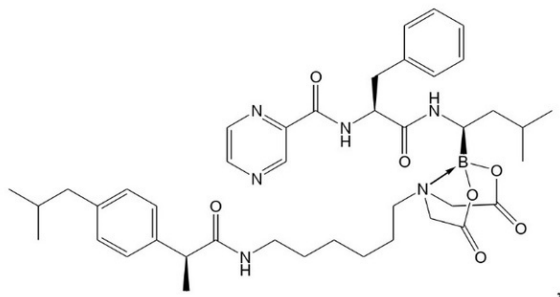
40

50

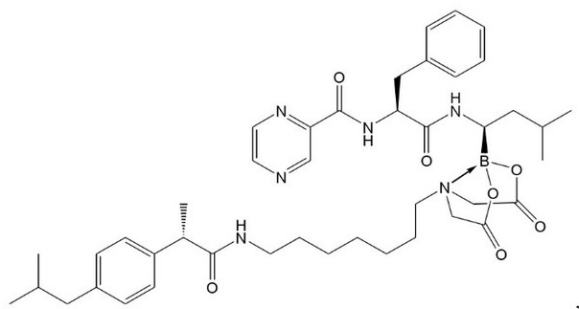
## 【化 9 - 2】



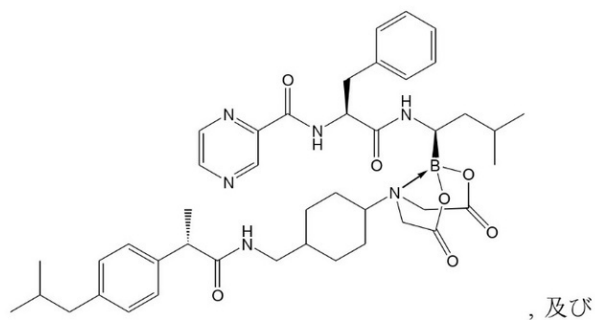
10



20

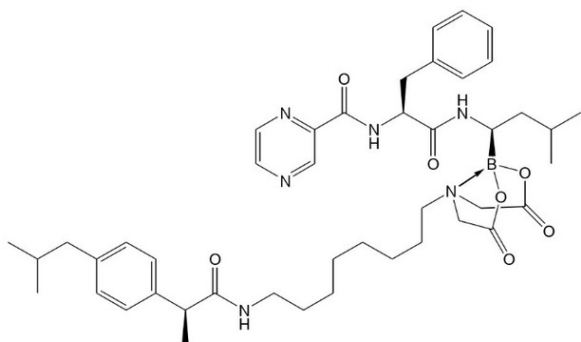


30



, 及び

## 【化 9 - 3】



40

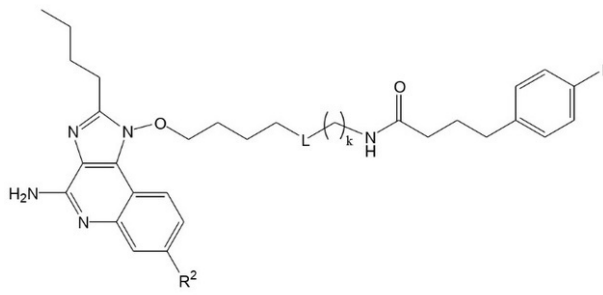
から選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 10】

50

構造式 (V) :

【化 1 0】



(V)

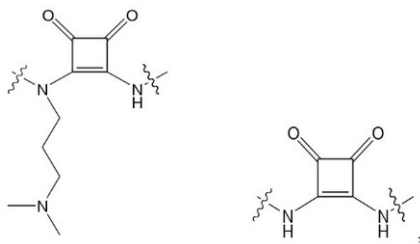
10

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体であって、  
式中、

$R^2$  は H または  $P(=O)R_2$  であり、 $R$  はアルキルであり、

$L$  は単結合であるか、または

【化 1 1】



20

から選択される基であり、

$k$  は 0 ~ 4 から選択される整数である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

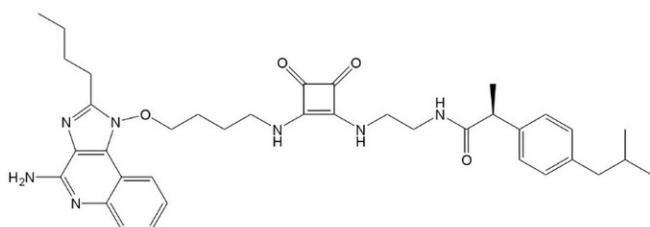
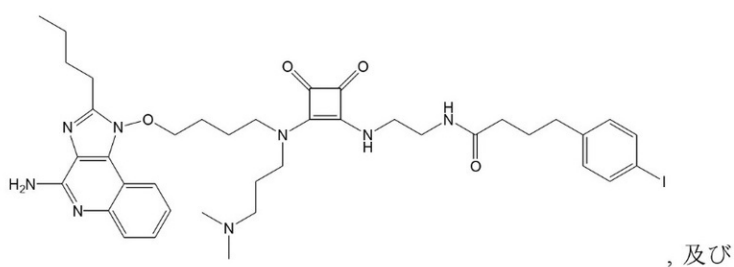
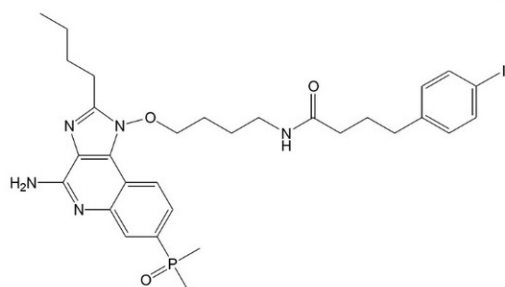
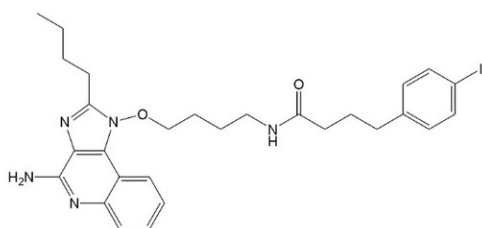
【請求項 1 1】

30

40

50

## 【化 1 2】



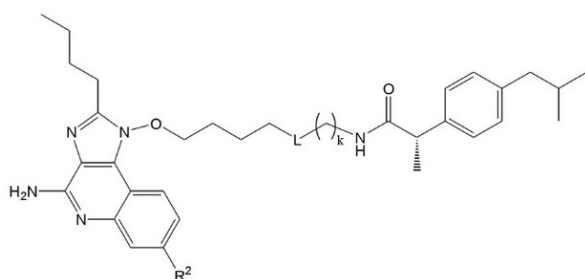
から選択される、請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

30

## 【請求項 1 2】

構造式 (V I) :

## 【化 1 3】



(VI)

40

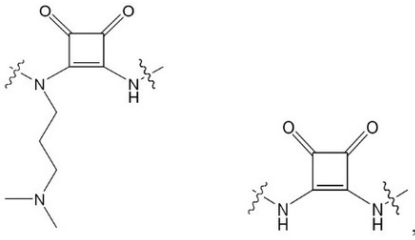
を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体であって、式中、

$R^2$  は H または  $P(=O)R_2$  であり、R はアルキルであり、

L は単結合であるか、または

50

## 【化 1 4】



から選択される基であり、

k は 0 ～ 4 から選択される整数である、

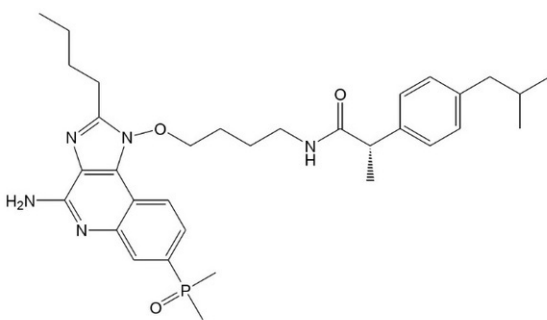
10

化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 1 3】

以下の構造：

## 【化 1 5】



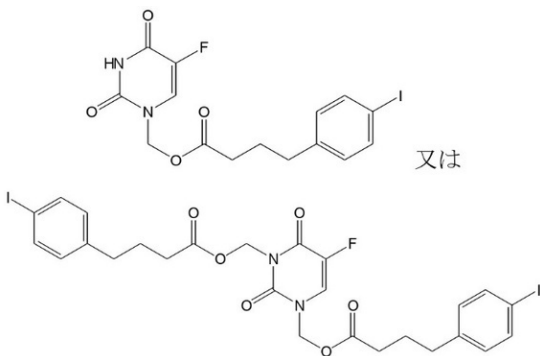
20

を有する、請求項 1 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 1 4】

構造式：

## 【化 1 6】



30

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

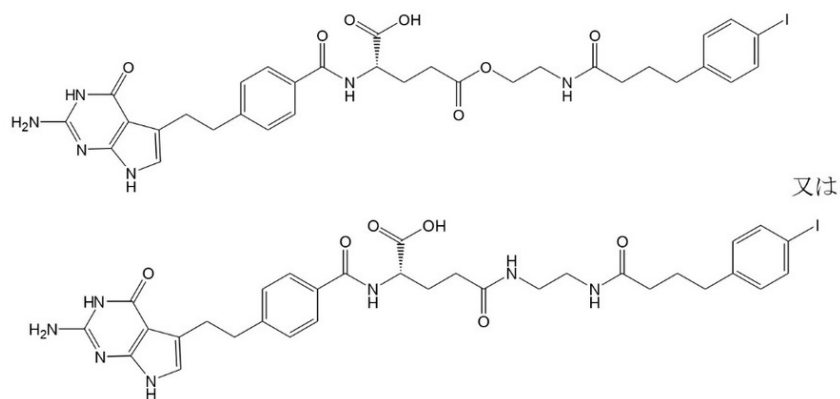
40

## 【請求項 1 5】

構造式：

50

## 【化 1 7】



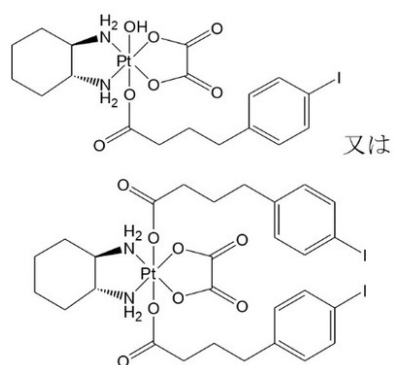
10

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 1 6】

構造式：

## 【化 1 8】



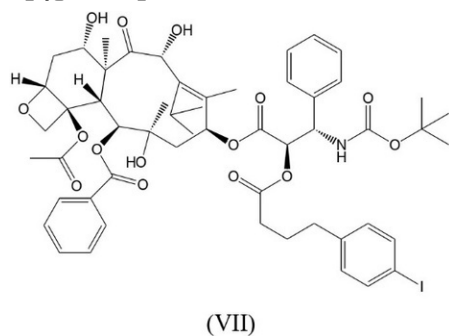
20

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 1 7】

構造式：

## 【化 1 9】



30

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

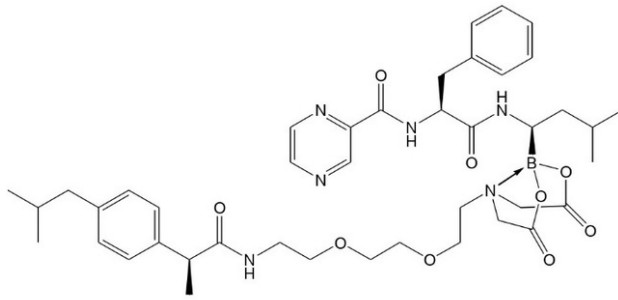
## 【請求項 1 8】

構造式：

40

50

## 【化 2 0】



(VIII)

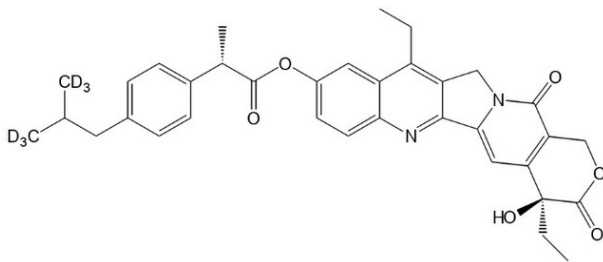
10

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 1 9】

構造式：

## 【化 2 1】



(IX)

20

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体。

## 【請求項 2 0】

請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 2 1】

癌または関連する疾患もしくは疾病を処置または低減するのに有効である、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 2 2】

請求項 2 0 または 2 1 に記載の医薬組成物を含む単位剤形。

## 【請求項 2 3】

疾患または疾病を処置または軽減する方法であって、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤とを含む医薬組成物を、疾患または疾病の処置または軽減を必要とする対象に投与する工程を含む、方法。

## 【請求項 2 4】

前記疾患または疾病が、癌またはその関連する疾患もしくは疾病である、請求項 2 3 に記載の方法。

40

## 【請求項 2 5】

疾患または疾病を処置または軽減するための、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 2 6】

疾患または疾病を処置または軽減するための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤との使用。

## 【請求項 2 7】

前記疾患または疾病が、癌またはその関連する疾患もしくは疾病である、請求項 2 5 または 2 6 に記載の使用。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、概して新規の化合物およびその治療的使用に関する。より具体的には、本発明は組織結合小分子および治療剤（例えば、抗癌剤）のコンジュゲートおよびその医薬組成物、ならびに特定の疾患または疾病（例えば、癌）の処置におけるその使用および処置方法を提供する。

## 【0002】

免疫療法は、患者の免疫系を活性化または抑制することによって疾患の処置に取り組む。免疫療法は、特に様々な形態の癌を処置するその将来性により、過去10年にわたり研究者や臨床医から大きな関心を得ている。（Syn, et al. 2017 The Lancet Oncol. 18 (12): e731\*e741; Conforti L 2012 Clin. Immunol. 142 (2): 105\*106; Nishino, et al. 2017 Nat. Rev. Clin. Oncol. 14 (11): 655-668。）処置結果を改善するために、免疫療法的な処置を、化学療法剤、キナーゼ阻害剤、インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ1 (IDO-1)、およびアデノシン受容体阻害剤 (A2a) 阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、Toll様受容体 (TLR)、およびインターフェロン遺伝子の刺激因子 (STING) モジュレーターなどの小分子薬と組み合わせる必要がある。（Huck, et al. 2018 Angew Chem. Int. Ed. 57, 4412-4428。）

## 【0003】

小分子化学療法薬は、従来の癌処置の重要な部分であり、臨床的転帰を改善するために外科手術、放射線療法、および免疫療法と組み合わせられることがある。従来の化学療法の課題は、全身の曝露から生じる副作用および毒性を低減または回避しながら、効能を維持することである。加えて、いくつかの薬物は、何時間もの静脈内 (IV) 注射または注入によって頻繁に投薬しなければならない。患者のコンプライアンスおよび関連する病院の費用も課題となり得る。

## 【0004】

したがって、特に、良い有効性および安全性プロファイルを提供する新たな癌治療が現在も必要とされている。

## 【発明の概要】

## 【0005】

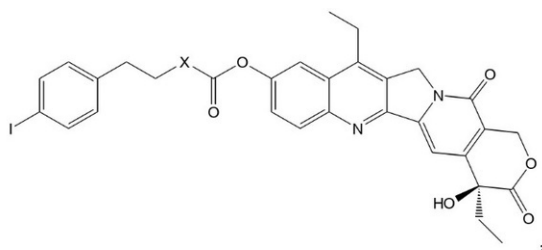
本発明は、新規小分子化合物の予期せぬ発見、その合成方法、および医薬組成物、ならびに様々な疾患または疾病を処置または低減するためのその方法に部分的に基づいている。

## 【0006】

一態様では、本発明は、概して以下の式：

## 【0007】

## 【化1】

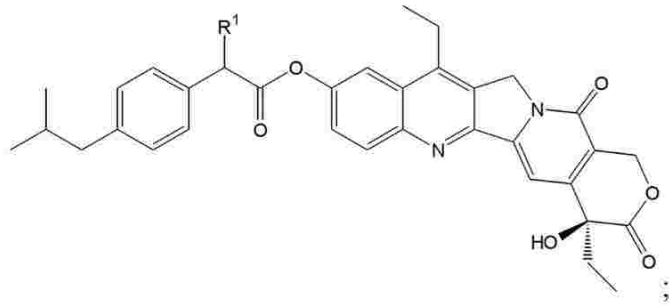


(I)

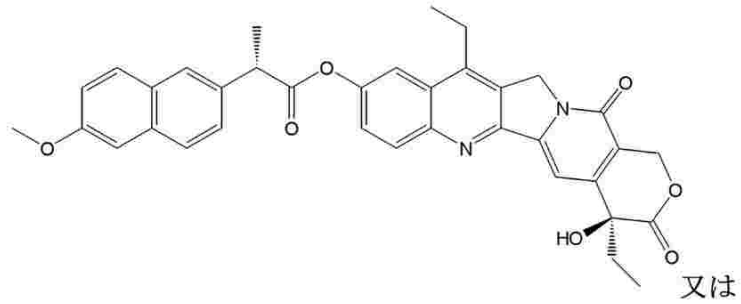
（式中、XはCHRまたはNRであり、RはHまたはアルキルである）、

## 【0008】

## 【化 2】

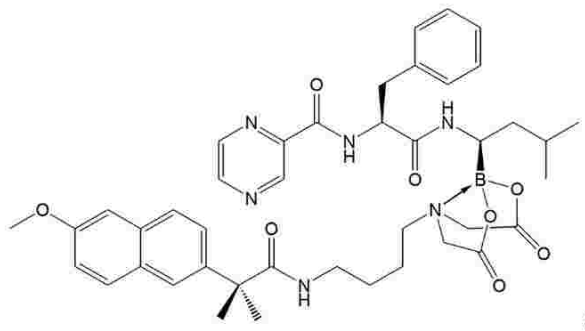


10

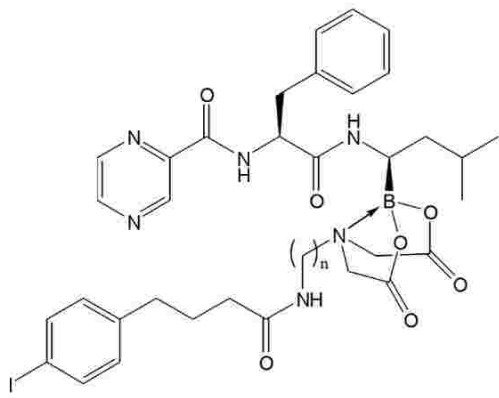


又は

20



30



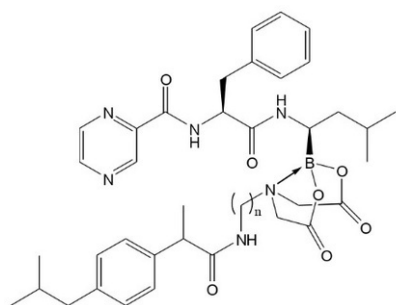
(III)

40

(式中、 $n$ は2～8から選択される整数(すなわち、2、3、4、5、6、7、または8)である)、  
【0009】

50

## 【化 3】



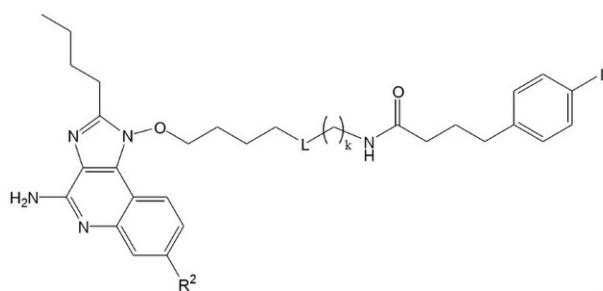
(IV)

10

(式中、 $n$ は2～10から選択される整数(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、または10)である)、

【0010】

## 【化 4】



(V)

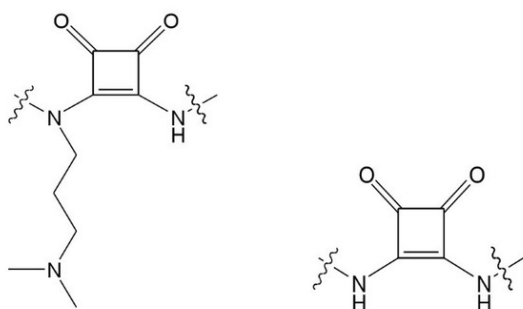
20

(式中、 $R^2$ はHまたは $P(=O)(R^3)_2$ であり、 $R^3$ はアルキルであり、 $L$ は単結合であるか、または

【0011】

## 【化 5】

30



から選択される基であり、

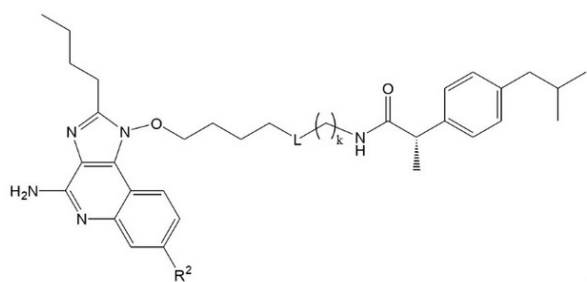
40

$k$ は0～4から選択される整数(例えば、0、1、2、3、または4)である)、

【0012】

50

## 【化 6】



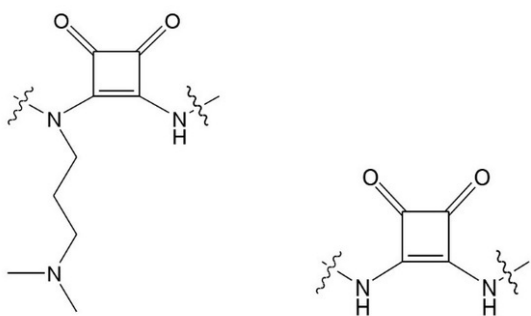
(VI)

10

(式中、 $R^2$  は H または  $(=O)$   $(R^3)_2$  であり、 $R^3$  はアルキルであり、 $L$  は単結合であるか、または

【0013】

## 【化 7】



20

から選択される基であり、

$k$  は 0 ～ 4 から選択される整数（例えば、0、1、2、3、または 4）である）、

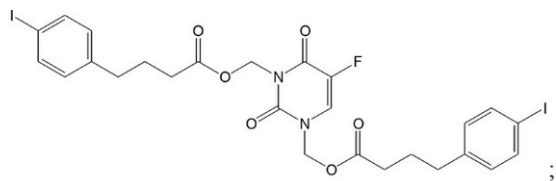
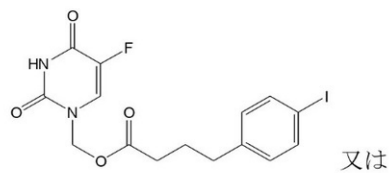
【0014】

30

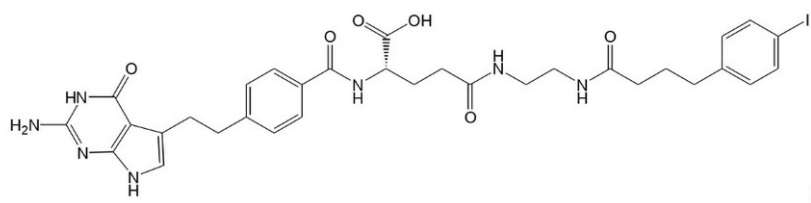
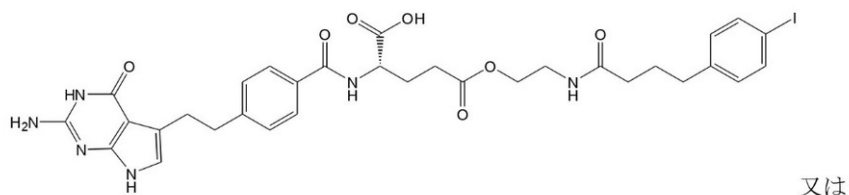
40

50

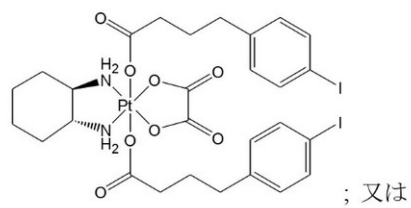
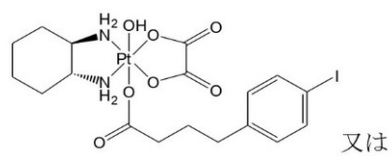
## 【化 8 - 1】



10



20



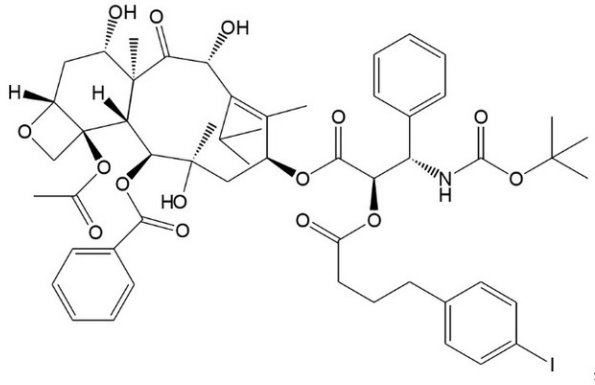
30

## 【 0 0 1 5】

40

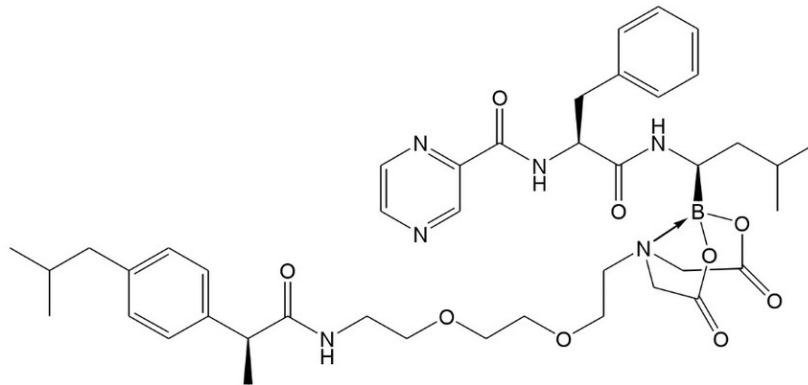
50

## 【化 8 - 2】



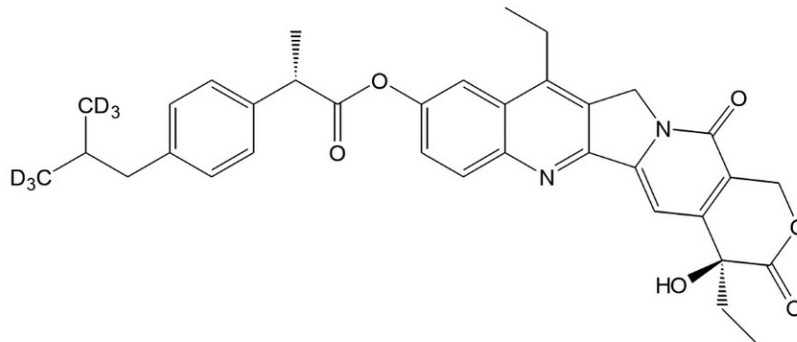
(VII)

10



(VIII)

20



(IX)

30

のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関する。

40

## 【0016】

さらなる別の態様では、本発明は概して、本明細書に開示される化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤とを含む医薬組成物に関する。

## 【0017】

さらなる別の態様では、本発明は概して、本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を含む、単位剤形に関する。

## 【0018】

さらなる別の態様では、本発明は概して、疾患または疾病を処置または低減する方法であって、本明細書に開示される化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤とを含む医薬組成物を、疾患または疾病の処置または低減を必要とする対象に投与する工程を含む、方法に関する。

50

## 【0019】

さらなる別の態様では、本発明は概して、疾患または疾病、例えば癌の処置または低減のための、本明細書に開示される化合物の使用に関する。

## 【0020】

さらなる別の態様では、本発明は概して、疾患または疾病、例えば癌の処置または低減のための薬剤の調製における、本明細書に開示される化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤の使用に関する。

## 【0021】

## 定義

他に定義されない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語はすべて、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有している。有機化学の一般的な原理、ならびに特定の機能的部分および反応性は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、および“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、これらの全体的な内容は参照によって本明細書に援用される。

10

## 【0022】

本発明の特定の化合物は、特定の幾何学的または立体異性的な形態で存在し得る。本発明は、シスーおよびトランスー異性体、RーおよびSーエナンチオマー、ジアステレオマー、(D)ー異性体、(L)ー異性体、それらのラセミ混合物、およびそれらの他の混合物を含む、そのような化合物がすべて本発明の範囲内にあるように企図する。さらなる不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在してもよい。そのような異性体はすべて、それらの混合物と同様に、本発明に含まれることが意図される。

20

## 【0023】

様々な異性体比のいずれかを含有する異性体混合物を、本発明に従って利用してもよい。例えば、2つの異性体のみが組み合わせられる場合、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、または100:0の異性体比を含む混合物が、本発明によって企図される。当業者は、より複雑な異性体混合物について類似の比が企図されることを容易に理解するであろう。

30

## 【0024】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、それは、不斉合成によって、またはキラル補助剤を用いた誘導によって調製されてもよく、ここで、得られたジアステレオマー混合物は分離され、補助基が切断され、純粋な所望のエナンチオマーが得られる。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、適切な光学活性酸または塩基でジアステレオマー塩が形成され、続いて、このように形成されたジアステレオマーを当技術分野で周知の分別晶析またはクロマトグラフィー法によって分割し、その後純粋なエナンチオマーを回収する。

## 【0025】

本発明の化合物の溶媒和物および多形体も本明細書に企図される。本発明の化合物の溶媒和物は、例えば、水和物を含む。

40

## 【0026】

本明細書で使用されるとき、「阻害する」という用語は、生物学的活性の任意の測定可能な減少を指す。したがって、本明細書に使用されるとき、「阻害する」または「阻害」は、正常レベルの活性の割合と呼ばれ得る。

## 【0027】

本明細書で使用されるとき、「有効量」という活性薬剤の用語は、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。当業者によって理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置される疾患、投与様式

50

、および患者などの因子に応じて変動し得る。

【0028】

本明細書で使用されるとき、疾患または障害の「処置」またはこれらを「処置すること」という用語は、そのような状態が起こる前または後に、そのような状態を低減、遅延、または改善する方法を指す。処置は、疾患および／または基礎病理の1つ以上の影響または症状を対象とし得る。処置は、任意の低減であり得、疾患または疾患の症状の完全な除去であり得るが、これらに限定されない。同等の未処置対照と比較して、そのような低減または予防の程度は、任意の標準的技術によって測定して、少なくとも5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%、または100%である。

【0029】

本明細書で使用されるとき、開示される化合物の「薬学的に許容可能な形態」は、その薬学的に許容可能な塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形体、異性体、プロドラッグ、および同位体標識された誘導体を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、「薬学的に許容可能な形態」は、その薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、および同位体標識された誘導体を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、「薬学的に許容可能な形態」は、その薬学的に許容可能な異性体および立体異性体、プロドラッグ、ならびに同位体標識された誘導体を含むが、これらに限定されない。

【0030】

特定の実施形態では、薬学的に許容可能な形態は薬学的に許容可能な塩である。本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容可能な塩」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、アレルギー反応などを伴わずに、対象の組織との接触使用に適していて、合理的なベネフィット・リスク比と釣り合っている、こうした塩を指す。薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Berge et al. が、薬学的に許容可能な塩を J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19 に詳細に記載している。本明細書で提供される化合物の薬学的に許容可能な塩は、適切な無機および有機の酸および塩基に由来するものを含む。薬学的に許容可能で無毒な酸付加塩の例は、塩化水素、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸か、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸か、またはイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容可能な塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコビル酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。いくつかの実施形態では、塩が由来し得る有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。

【0031】

塩は、開示される化合物の単離および精製中にインサイチュで、または別々に、例えば親化合物の遊離塩基または遊離酸をそれぞれ好適な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。適切な塩基に由来する薬学的に許容可能な塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および  $N^+$  ( $C_{1-4}$  アルキル)<sub>4</sub> 塩を含む。代表

10

20

30

40

50

的なアルカリまたはアルカリ土類金属の塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどを含む。さらなる薬学的に許容可能な塩は、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成された、無毒なアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンのカチオンを含む。塩が由来し得る有機塩基は、例えば、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基イオン交換樹脂など、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩から選択され得る。

10

#### 【0032】

特定の実施形態では、薬学的に許容可能な形態は「溶媒和物」（例えば、水和物）である。本明細書で使用されるとき、「溶媒和物」という用語は、非共有分子間力によって結合された化学量論的または非化学量論的な量の溶媒をさらに含む化合物を指す。溶媒化合物は開示された化合物またはその薬学的に許容可能な塩のものであり得る。溶媒が水である場合、溶媒和物は「水和物」である。薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物は、例えば、1～約100、1～約10、1～約2、約3、もしくは約4個の溶媒または水分子を含むことができる複合体である。本明細書で使用されるような「化合物」という用語は、化合物および化合物の溶媒和物、ならびにそれらの混合物を包含することが理解されるであろう。

20

#### 【0033】

特定の実施形態では、薬学的に許容可能な形態はプロドラッグである。本明細書中使用されるとき、「プロドラッグ (prodrug)」(または「プロドラッグ (pro-drug)」) という用語は、インビボで形質転換されて、開示される化合物またはその化合物の薬学的に許容可能な形態をもたらす化合物を指す。プロドラッグは、対象に投与される時は不活性な場合もあるが、例えば加水分解（血液中での加水分解）により、活性化合物へとインビボで変換される。特定の場合では、プロドラッグは、親化合物よりも物理的特性および／または送達特性が改善されている。プロドラッグは、対象に投与した場合に化合物のバイオアベイラビリティを増加させることができ（例えば、経口投与後の血液中への吸収の増強を可能にすることによって）、または親化合物と比較して関心対象の生物学的コンパートメント（例えば、脳またはリンパ系）への送達を増強する。例示的なプロドラッグは、親化合物と比較して、水溶解性または腸膜を通る能動輸送が増強された、開示される化合物の誘導体を含む。

30

#### 【0034】

プロドラッグ化合物は、しばしば、哺乳動物における溶解性、組織適合性、または遅延放出の利点を提供する（例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照。プロドラッグの議論は、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A. C. S. Symposium Series, Vol. 14、および Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 において提供され、その両方は、参照により十分に本明細書に援用される。プロドラッグの例示的な利点としては、その物理的特性、例えば、親化合物と比較して生理学的 pH での非経口投与に対する水溶性の増強、または消化管からの吸収を増強できること、または長期保存のための薬物安定性を増強できることを挙げることができるが、これらに限定されない。

40

#### 【0035】

当該技術分野で一般に知られているプロドラッグは、周知の酸誘導体、例えば、親酸と

50

好適なアルコールとの反応によって調製されるエステル、親酸化合物とアミンとの反応によって調製されるアミド、反応してアシル化塩基誘導体を形成する塩基性基などを含む。当然ながら、他のプロドラッグ誘導体を本明細書に開示される他の特徴と組み合わせて、バイオアベイラビリティを増強することができる。したがって、当業者は、遊離アミノ、アミド、ヒドロキシ、またはカルボン酸基を有する本開示の化合物の特定のをプロドラッグに変換することができることを理解するであろう。プロドラッグは、本開示の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ、またはカルボン酸基にペプチド結合を介して共有結合しているアミノ酸残基または2つ以上（例えば、2つ、3つ、または4つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖を有する化合物を含む。アミノ酸残基は、一般に3文字の記号で指定される20個の天然に存在するアミノ酸を含み、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、 $\beta$ -アラニン、 $\gamma$ -アミノ酪酸、シトルリンホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、およびメチオニンスルホンも含む。プロドラッグはまた、本明細書に開示される上記の置換基のいずれかに共有結合したカルボネート、カルバメート、アミド、またはアルキルエステル部分を有する化合物を含む。

10

#### 【0036】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容可能な」賦形剤、担体、または希釈剤という用語は、ある器官または身体の部分から別の器官または身体の部分への対象の医薬剤の運搬または輸送に関与する、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを指す。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、以下が挙げられる：ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖類、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのセルロースならびにその誘導体、トラガント粉末、麦芽、ゼラチン、タルク、カカオ脂および坐薬用ワックスなどの賦形剤、落花生油、綿実油、サフラワー油、胡麻油、オリーブオイル、トウモロコシ油、および大豆油などの油、プロピレングリコールなどのグリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール、オレイン酸エチル、およびラウリン酸エチルなどのエステル、寒天、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張の食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、および医薬製剤で利用される他の無毒な適合性のある物質。湿潤剤、乳化剤、および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシド共重合体、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

20

30

#### 【0037】

本明細書で使用されるとき、「単離された」または「精製された」という用語は、その天然状態でそれに通常付随する成分を実質的にまたは本質的に含まない材料を指す。純度および均質性は、典型的には、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高速液体クロマトグラフィーなどの分析化学技術を用いて決定される。

40

#### 【0038】

本明細書で使用されるとき、「対象」という用語は、特定の処置のレシピエントとなるヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類などを含むがこれらに限定されない任意の動物（例えば、哺乳動物）を指す。典型的には、「対象」および「患者」という用語は、ヒト対象に関して本明細書において互換的に使用される。

#### 【0039】

本明細書で使用されるとき、「低投与量」という用語は、任意のヒトの疾患または疾病の処置のための所与の投与経路のために製剤化された特定の化合物の最低標準推奨投与量よりも少なくとも5%少ない（例えば、少なくとも10%、20%、50%、80%、9

50

0 %、またはさらには95 %である) ことを指す。例えば、吸入による投与のために製剤化される薬剤の低投与量は、経口投与のために製剤化される同じ薬剤の低投与量とは異なる。

#### 【0040】

本明細書中で使用されるとき、「高投与量」という用語は、任意のヒトの疾患または疾病の処置のための特定の化合物の最高標準推奨投与量よりも少なくとも5 % (例えば、少なくとも10 %、20 %、50 %、100 %、200 %、またはさらには300 %である) 多いことを意味する。

#### 【0041】

同位体標識された化合物も本開示の範囲内である。本明細書で使用されるとき、「同位体標識された化合物」または「同位体誘導体」は、1つ以上の原子が、天然に通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されている、それぞれ本明細書に記載される、その薬学的な塩およびプロドラッグを含む、本開示の化合物を指す。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および $^{36}\text{Cl}$ が挙げられる。

#### 【0042】

本開示の化合物を同位体標識することによって、化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用であり得る。トリチウム化( $^3\text{H}$ )および炭素-14( $^{14}\text{C}$ )標識化合物は、それらの調製の容易さおよび検出可能性のために特に好ましい。さらに、重水素( $^2\text{H}$ )などのより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少をもたらすことができ、したがって、いくつかの状況において好ましい場合がある。本開示の同位体標識化合物は、その薬学的な塩、エステル、およびプロドラッグを含めて、当該技術分野で既知の任意の手段によって調製することができる。利益は、通常豊富な $^{12}\text{C}$ を $^{13}\text{C}$ で置き換えることによって得ることができる。(WO2007/005643、WO2007/005644、WO2007/016361、およびWO2007/016431を参照)。

#### 【0043】

例えば、重水素( $^2\text{H}$ )は、主要な速度論的同位体効果によって化合物の酸化的代謝を操作する目的で、本明細書に開示される化合物に組み込まれ得る。主要な速度論的同位体効果は、同位体核の交換から生じる化学反応の速度の変化であり、これは次に、この同位体交換後の共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換は、通常、化学結合の基底状態エネルギーの低下をもたらす、したがって律速結合破壊の速度の低下を引き起こす。結合破壊が多生成物反応の座標に沿った鞍点領域またはその近傍で起こる場合、生成物分布比を実質的に変えることができる。例えば、重水素が交換不可能な位置で炭素原子に結合している場合、 $k_M/k_D = 2 \sim 7$ の速度差が典型的である。この速度差が、酸化を受けやすい本明細書に開示される化合物にうまく適用される場合、インビボでのこの化合物のプロファイルは、劇的に改変され得、改善された薬物動態特性をもたらす得る。

#### 【0044】

治療剤を発見および開発するとき、当業者は、望ましいインビトロ特性を保持しながら薬物動態パラメータを最適化することができる。乏しい薬物動態プロファイルを持つ多くの化合物が酸化的代謝を受けやすいと仮定することは合理的である。現在利用可能なインビトロ肝ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過に関する貴重な情報を提供し、これは、次いで、そのような酸化的代謝に対する耐性を通して改善された安定性を有する本明細書に開示されるものの重水素化合物の合理的な設計を可能にする。本明細書に開示される化合物の薬物動態プロファイルにおける有意な改善は、それによって得られ、インビボ半減期( $t_{1/2}$ )、最大治療効果における濃度( $C_{max}$ )、用量反応

10

20

30

40

50

曲線下面積（AUC）、およびFの増加に関して、また、クリアランス、用量、および材料費の低減の点に関して定量的に表すことができる。

【0045】

以下は、上記を説明することを意図する：酸化的代謝のための複数の潜在的な攻撃部位、例えばベンジル水素原子および窒素原子に結合した水素原子を有する化合物は、水素原子の様々な組み合わせが重水素原子によって置換されている一連の類似体として調製され、その結果、これらの水素原子のいくつか、大部分、または全ては重水素原子によって置換されている。半減期の決定は、酸化的代謝に対する耐性の改善が改善された程度の好都合かつ正確な決定を可能にする。このようにして、親化合物の半減期は、このタイプの重水素－水素交換の結果として100%まで延長され得ることが決定される。

10

【0046】

本明細書に開示される化合物における重水素－水素交換はまた、望ましくない毒性代謝産物を減少または排除するために、出発化合物の代謝産物スペクトルの好ましい改変を達成するために使用され得る。例えば、毒性代謝産物が酸化的炭素－水素（C－H）結合切断によって生じる場合、たとえ特定の酸化が律速段階でなくとも、重水素化類似体が望ましくない代謝産物の生成を大きく減少させるかまたは排除すると合理的に仮定することができる。重水素－水素交換に関する最新技術に関するさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994、およびJarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993で見出すことができる。

20

【0047】

本発明の化合物は、それらの調製に続いて、好ましくは単離および精製されて、95重量%以上の量（「実質的に純粋な」）を含有する組成物が得られ、次いで、本明細書に記載されるように使用または製剤化される。特定の実施形態では、本発明の化合物は、99%超純粋である。

【0048】

本発明によって想定される置換基および変数の組合せは、安定な化合物の形成をもたらすもののみである。「安定な」という用語は、本明細書で使用されるとき、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、本明細書で詳述される目的（例えば、対象への治療的または予防的投与）に有用であるのに十分な期間にわたって化合物の完全性を維持する化合物を指す。

30

【0049】

本明細書における変数の任意の定義における化学基の列举の記述は、任意の単一の基または列举された基の組合せとしてのその変数の定義を含む。本明細書における変数に対する実施形態の記述は、その実施形態を任意の単一の実施形態として、または任意の他の実施形態もしくはその部分と組み合わせて含む。

【発明を実施するための形態】

40

【0050】

本発明は、新規小分子化合物、それらの合成方法および医薬組成物、ならびに様々な疾患または疾病を処置または低減するためのその方法を提供する。

【0051】

本発明の中心的な特徴は、本発明の化合物が癌標的化および緩徐放出治療剤であり、標的化および持続送達をもたらすことである。本発明のコンジュゲートは、組織タンパク質結合剤、切断可能なリンカーおよび小分子薬物から構成される。コンジュゲートの局所注射後、「分子接着剤」として作用する組織タンパク質結合剤は、固形腫瘍中の組織タンパク質に結合し、それによって全身循環に漏出することなく固形腫瘍中にコンジュゲートを保持する。次いで、小分子薬物は、切断可能なリンカーの切断によってコンジュゲートか

50

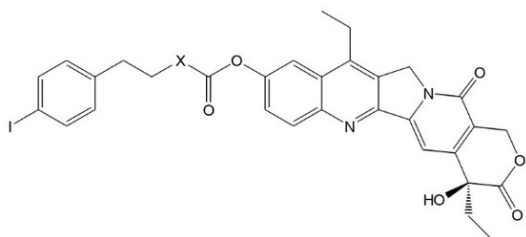
らゆっくりと放出される。固形腫瘍内部での薬物の緩徐であるが持続的な放出は、最小量の薬物が全身循環中に漏出されるので、有害反応を最小限にしながら腫瘍死滅効果を増幅する。投薬スケジュールは、コンジュゲートの半減期に応じて変えることができる。

【0052】

一態様では、本発明は概して、構造式（I）：

【0053】

【化9】



10

(I)

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関し、式中、

XはCHRまたはNRであり、

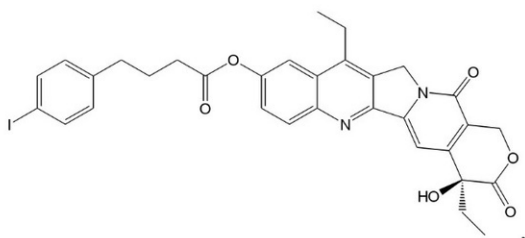
RはHまたはアルキルである。

【0054】

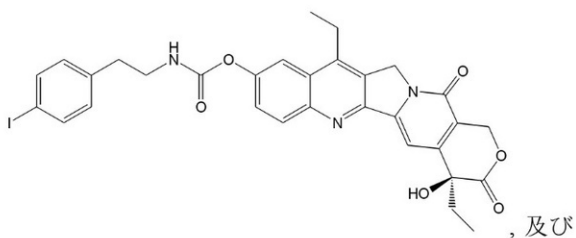
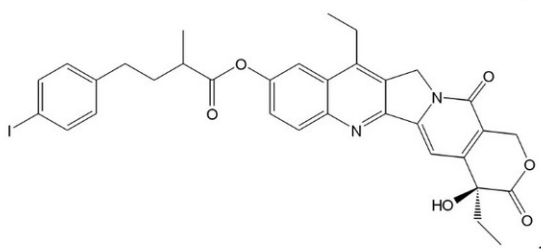
特定の実施形態では、式（I）の化合物は、

【0055】

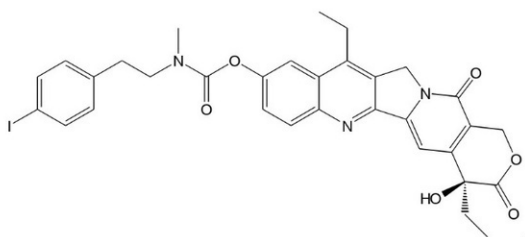
【化10】



30



40



50

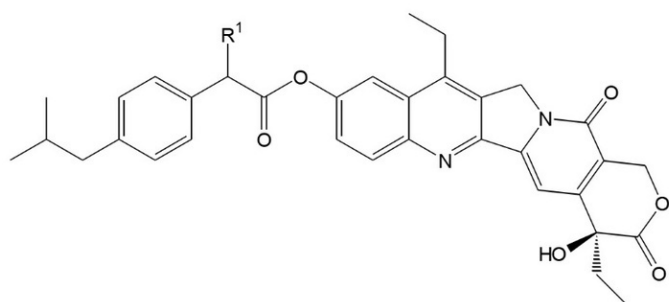
から選択される。

【 0 0 5 6 】

別の態様では、本発明は概して、構造式（ⅠⅠ）：

【 0 0 5 7 】

【化 1 1】



(II)

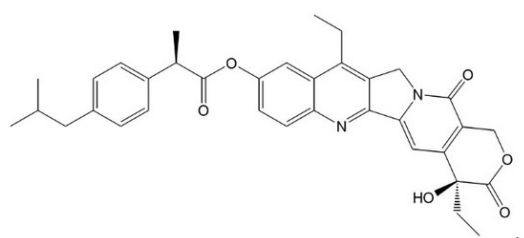
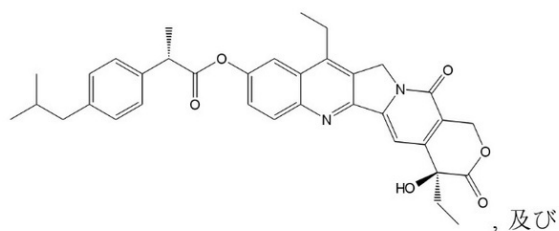
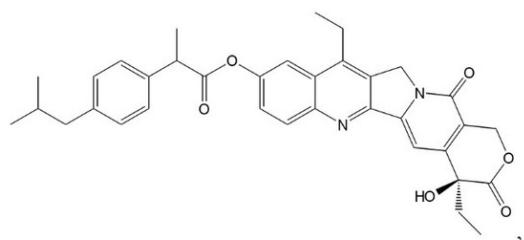
を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関する。

【 0 0 5 8 】

特定の実施形態では、式（ⅠⅠ）の化合物は、

【 0 0 5 9 】

【化 1 2】



から選択される。

【 0 0 6 0 】

さらなる別の態様では、本発明は概して、構造式：

【 0 0 6 1 】

10

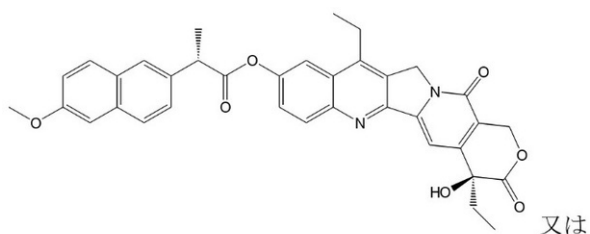
20

30

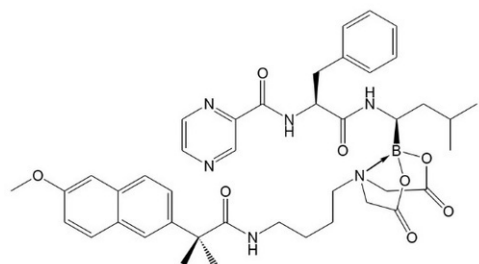
40

50

## 【化 1 3】



10



を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関する。

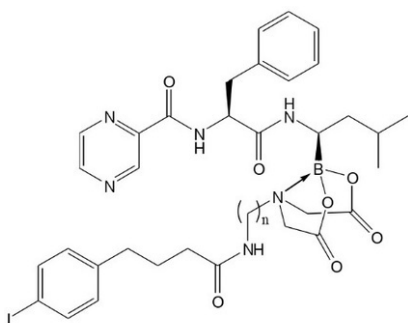
## 【0062】

さらなる別の態様では、本発明は概して、構造式（III）：

## 【0063】

## 【化 1 4】

20



(III)

30

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関し、

式中、 $n$  は 2 ～ 8 から選択される整数（すなわち、2、3、4、5、6、7、または 8）である。

## 【0064】

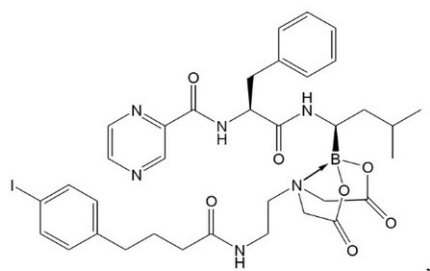
特定の実施形態では、式（III）の化合物は、

## 【0065】

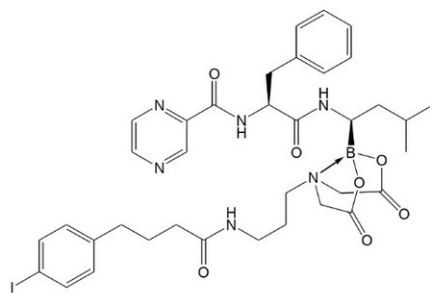
40

50

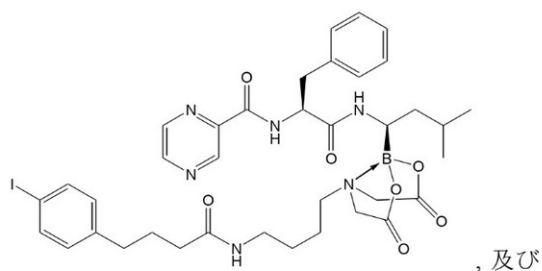
## 【化 1 5】



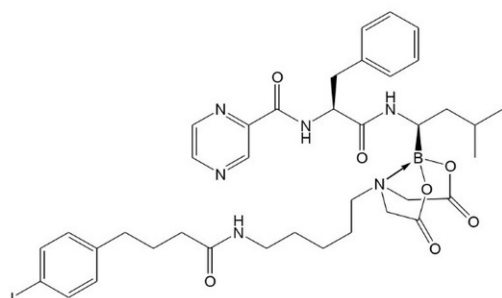
10



20



30



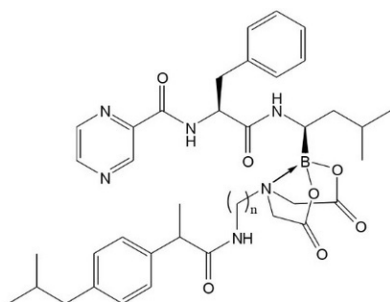
から選択される。

## 【0066】

さらなる別の態様では、本発明は概して、構造式（I V）：

## 【0067】

## 【化 1 6】



40

(IV)

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関し、

式中、 $n$  は 2 ～ 10 から選択される整数（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10）である。

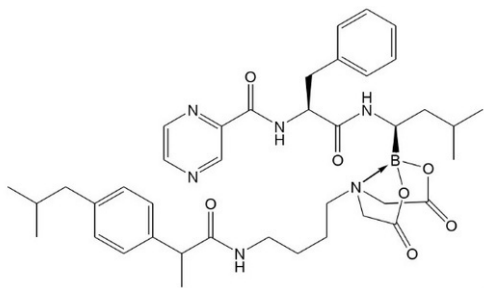
50

【 0 0 6 8 】

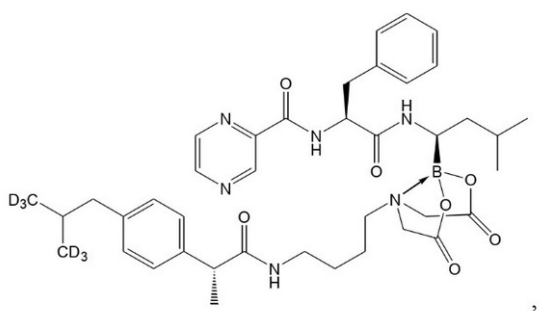
特定の実施形態では、式（ I V ）の化合物は、

【 0 0 6 9 】

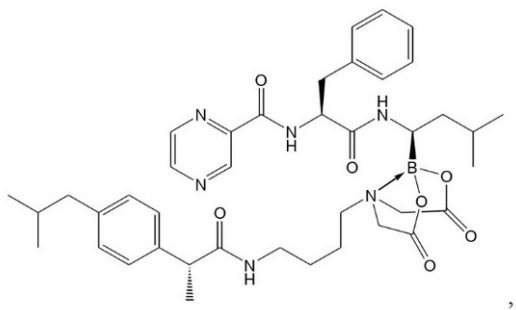
【 化 1 7 - 1 】



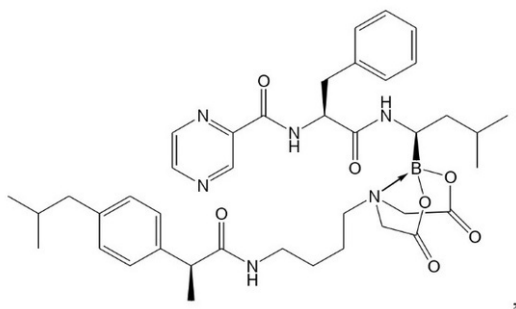
10



20



30

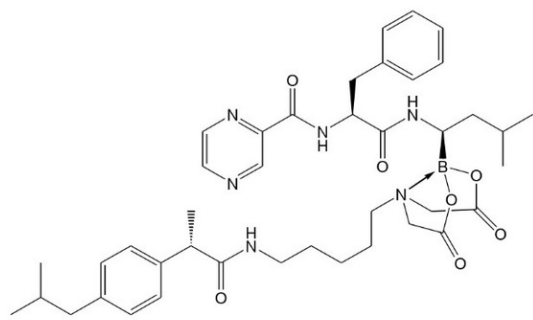


40

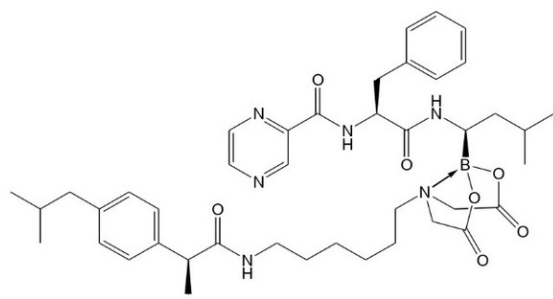
【 0 0 7 0 】

50

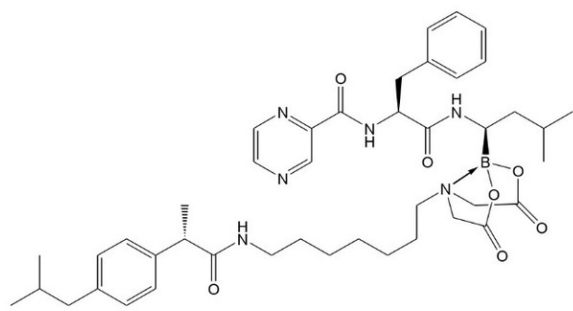
【化 1 7 - 2】



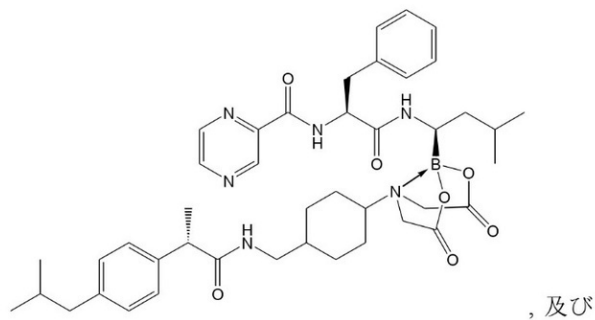
10



20



30

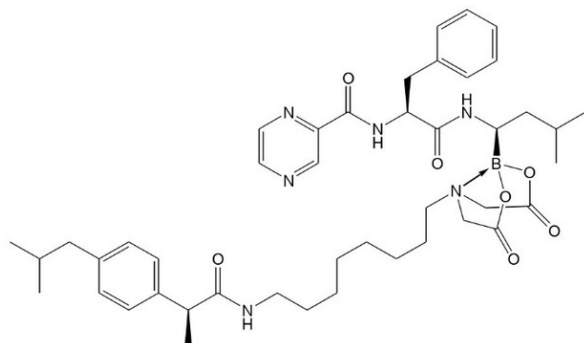


, 及び

【 0 0 7 1】

【化 1 7 - 3】

40



から選択される。

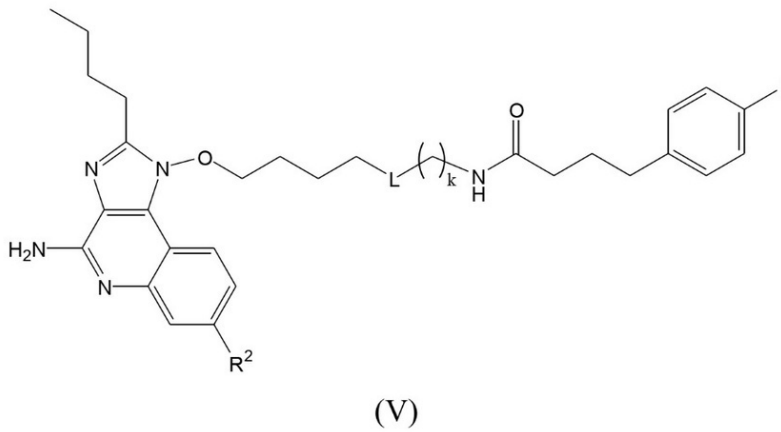
【 0 0 7 2】

50

さらなる別の態様では、本発明は概して、構造式（V）：

【0073】

【化18】



10

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関し、  
式中、

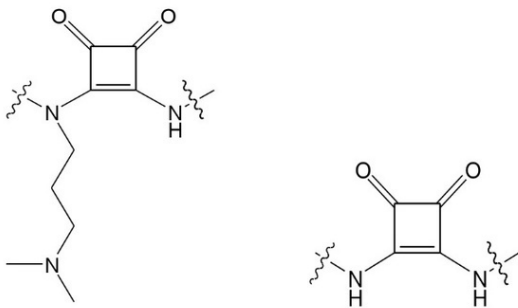
$R^2$  は H または  $(=O)(R^3)_2$  であり、 $R^3$  はアルキルであり、

L は単結合であるか、または

20

【0074】

【化19】



30

から選択される基であり、

k は 0 ～ 4 から選択される整数（例えば、0、1、2、3、または 4）である。

【0075】

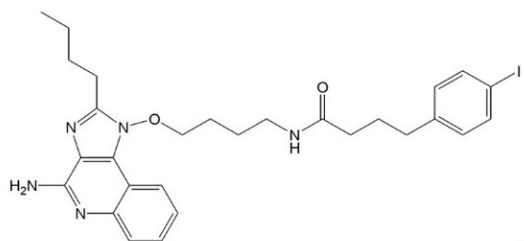
特定の実施形態では、式（V）の化合物は、

【0076】

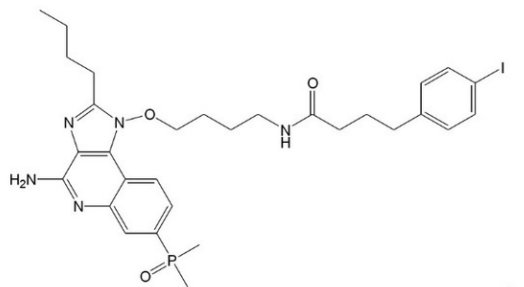
40

50

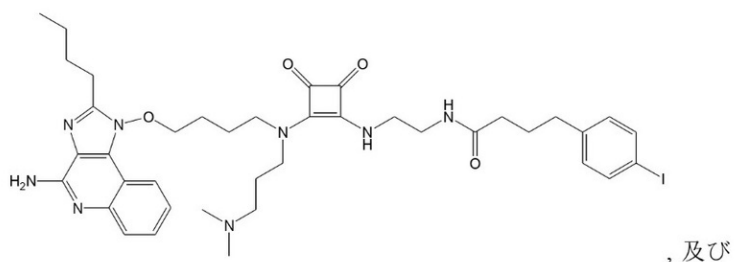
## 【化 2 0】



10



20



30

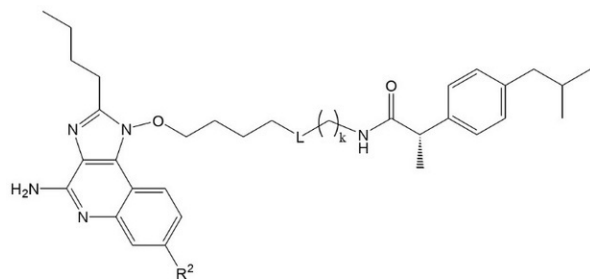
から選択される。

## 【0077】

さらなる別の態様では、本発明は概して、構造式（VI）：

## 【0078】

## 【化 2 1】



40

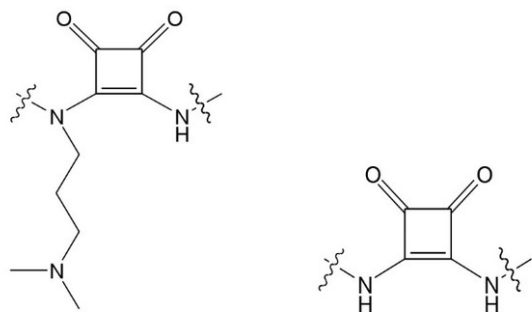
(VI)

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関し、  
式中、 $R^2$  は H または  $(=O)(R^3)_2$  であり、 $R^3$  はアルキルであり、 $L$  は単結合であるか、または

## 【0079】

50

## 【化 2 2】



10

から選択される基であり、

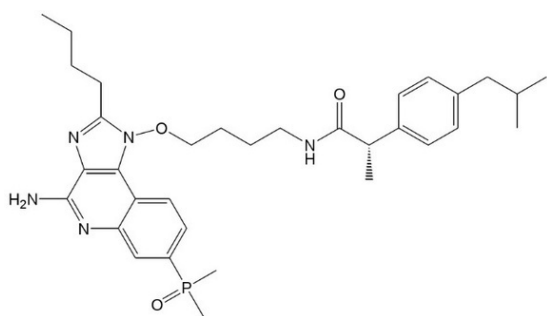
k は 0 ～ 4 から選択される整数（例えば、0、1、2、3、または 4）である。

## 【0080】

特定の実施形態では、式（VI）の化合物は、以下の構造：

## 【0081】

## 【化 2 3】



20

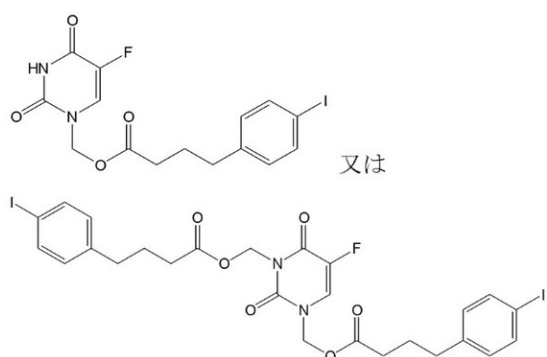
を有する。

## 【0082】

さらなる別の態様では、本発明は概して、以下の構造式：

## 【0083】

## 【化 2 4】



40

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関する。

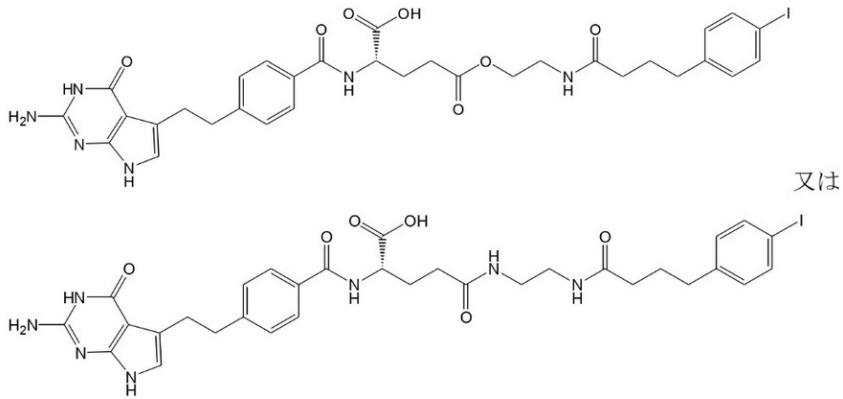
## 【0084】

さらなる別の態様では、本発明は概して、以下の構造式：

## 【0085】

50

## 【化 2 5】



10

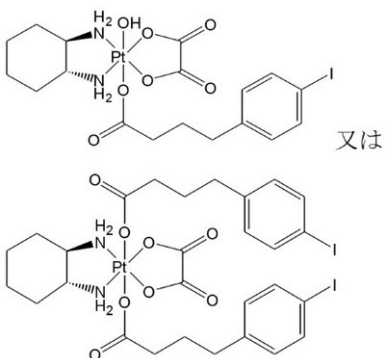
を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関する。

## 【0086】

さらなる別の態様では、本発明は概して、以下の構造式：

## 【0087】

## 【化 2 6】



20

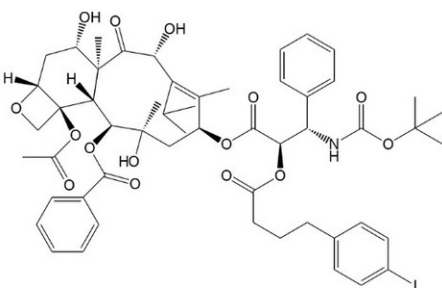
を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関する。

## 【0088】

さらなる別の態様では、本発明は概して、以下の構造式：

## 【0089】

## 【化 2 7】



40

(VII)

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関する。

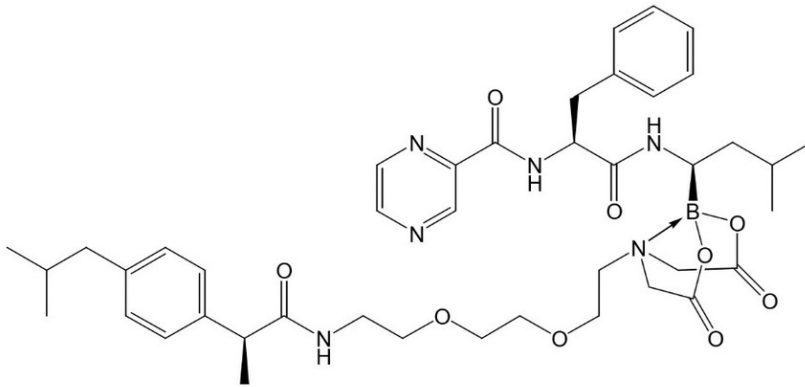
## 【0090】

さらなる別の態様では、本発明は概して、以下の構造式：

## 【0091】

50

【化 2 8】



10

(VIII)

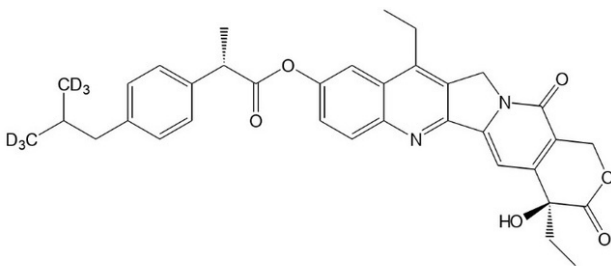
を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関する。

【0092】

さらなる別の態様では、本発明は概して、以下の構造式：

【0093】

【化 2 9】



20

(IX)

を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な形態もしくは同位体誘導体に関する。

【0094】

さらなる別の態様では、本発明は概して、本明細書に開示される化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤とを含む医薬組成物に関する。

【0095】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、癌または関連する疾患もしくは疾病を処置または低減するのに有効である。

【0096】

さらなる別の態様では、本発明は概して、本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を含む、単位剤形に関する。

【0097】

さらなる別の態様では、本発明は概して、疾患または疾病を処置または低減する方法であって、本明細書に開示される化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤とを含む医薬組成物を、疾患または疾病の処置または低減を必要とする対象に投与する工程を含む、方法に関する。

40

【0098】

特定の実施形態では、疾患または疾病は、癌またはその関連する疾患もしくは疾病である。

【0099】

さらなる別の態様では、本発明は概して、疾患または疾病、例えば癌の処置または低減のための、本明細書に開示される化合物の使用に関する。

【0100】

50

さらなる別の態様では、本発明は概して、疾患または疾病、例えば癌の処置または低減のための薬剤の調製における、本明細書に開示される化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤、担体、または希釈剤の使用に関する。

#### 【0101】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入噴霧によって、局所的、経直腸、経鼻、頬側、経膈、または移植リザーバーを介して投与される。本明細書で使用されるような「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、および頭蓋内の注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内、または静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射用形態には、水性または油性の懸濁液が含まれる。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、当該技術分野で既知の技術に従って製剤化される。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液である。使用される許容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。

10

#### 【0102】

この目的のために、使用される任意の無刺激性不揮発性油は、合成モノーまたはジグliceridを含む。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容可能な油、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンと同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、またはエマルジョンおよび懸濁液を含む薬学的に許容可能な剤形の製剤化において通常使用される類似の分散剤を含有する。薬学的に許容可能な固体、液体、または他の剤形の製造において通常使用される Tween、Span、および他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤などの他の通常使用される界面活性剤もまた、製剤化の目的のために使用される。

20

#### 【0103】

本発明の薬学的に許容可能な組成物は、任意の経口的に許容可能な剤形で経口投与される。例示的な経口剤形は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤、または液剤である。経口使用のための錠剤の場合、通常使用される担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムも典型的に添加される。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤にはラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。経口使用のために水性懸濁液が必要とされる場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と組み合わせられる。所望であれば、特定の甘味剤、香味剤、または着色剤も任意選択で添加される。

30

#### 【0104】

あるいは、本発明の薬学的に許容可能な組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与される。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製することができる。このような材料には、カカオ脂、蜜ろう、およびポリエチレングリコールが含まれる。

40

#### 【0105】

本発明の薬学的に許容可能な組成物はまた、特に、処置の標的が、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合、局所的に投与される。適切な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれに対して容易に調製される。

#### 【0106】

下部腸管の局所適用は、直腸坐剤製剤（上記参照）または適切な浣腸製剤で行うことができる。局所的経皮パッチも使用される。

#### 【0107】

局所適用については、提供される薬学的に許容可能な組成物は、1つ以上の担体中に懸

50

濁または溶解された活性成分を含有する適切な軟膏に製剤化される。この化合物の局所投与のための例示的な担体は、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、および水である。あるいは、提供される薬学的に許容可能な組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切なローションまたはクリームに製剤化することができる。適切な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0108】

本発明の薬学的に許容可能な組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入によって任意選択で投与される。このような組成物は、医薬製剤の技術分野において周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製される。

#### 【0109】

最も好ましくは、本発明の薬学的に許容可能な組成物は、経口投与用に製剤化される。このような製剤は、食物と共にまたは食物なしで投与され得る。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的に許容可能な組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態では、本発明の薬学的に許容可能な組成物は、食物と共に投与される。

#### 【0110】

担体材料と任意選択で組み合わせて単回投与形態の組成物をもたらす本発明の化合物の量は、処置される宿主、特定の投与様式に応じて変化する。好ましくは、提供される組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の投与量の化合物が、これらの組成物を受ける患者に投与され得るように製剤化されるべきである。

#### 【0111】

任意の特定の患者に対する具体的な投与量および処置レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、ならびに処置する医師の判断および処置される特定の疾患の重症度を含む様々な因子に依存することも理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物中の特定の化合物にも依存する。

#### 【実施例】

#### 【0112】

以下の実施例で描写されるように、特定の例示的な実施形態では、化合物は以下の基本手順に従って調製される。この一般的方法は本発明の特定の化合物の合成を描写するが、以下の一般的方法および当業者に既知の他の方法が、本明細書に記載されるようなあらゆる化合物、ならびにこれらの化合物のそれぞれのサブクラスおよび種に適用可能であることが理解されるであろう。

#### 【0113】

以下の実施例で利用される化合物の番号は、上記の化合物の番号に対応する。

#### 【0114】

<sup>1</sup>Hを、Varian Mercury 400分光計上で400MHzで記録した。<sup>13</sup>C NMRは100MHzで記録した。プロトン化学シフトは、CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm) における残留プロトン共鳴を内部参照とした。炭素化学シフトは、CDCl<sub>3</sub> (77.20 ppm) における重水素化溶媒シグナルを内部参照とした。

#### 【0115】

LC-MSスペクトルは、1mL/分の流速でAgilent C18カラム (Eclipse XDB-C18、5μm、2.1×50mm) を使用してShimadzu LC-MS2020上で記録した。移動相A：水中0.1%の蟻酸、移動相B：アセトニトリル中0.1%の蟻酸。一般的な勾配法を使用した。

#### 【0116】

【表 1】

| 時間(分) | A  | B   |
|-------|----|-----|
| 0     | 95 | 5   |
| 3     | 0  | 100 |
| 4     | 0  | 100 |
| 4.05  | 95 | 5   |

10

## 【0117】

分析的HPLCを、1mL／分の流速でZorbax Eclipse XDB C18カラム（2.1×150mm）を用いてAgilent 1200 HPLC上で実行した。移動相A：水中0.1%のTFA、移動相B：アセトニトリル中0.1%のTFA。以下の勾配を用いた一般的な方法を使用した。

## 【0118】

【表 2】

| 時間(分) | 移動相 A | 移動相 B |
|-------|-------|-------|
| 0     | 95    | 5     |
| 15    | 0     | 100   |
| 16    | 0     | 100   |
| 16.5  | 95    | 5     |
| 16.5  |       | 停止    |

20

## 【0119】

分取HPLCを、20mL／minの流速でHamilton C18 PRP-1カラム（15×250mm）を使用してVarian ProStar上で実行した。移動相A：水中0.1%のTFA、移動相B：アセトニトリル中0.1%のTFA。典型的な勾配法を使用した。

30

## 【0120】

【表 3】

| 時間(分) | 移動相 A | 移動相 B |
|-------|-------|-------|
| 0     | 90    | 10    |
| 30    | 30    | 70    |
| 35    | 10    | 100   |
| 40    | 90    | 10    |
| 45    |       | 停止    |

40

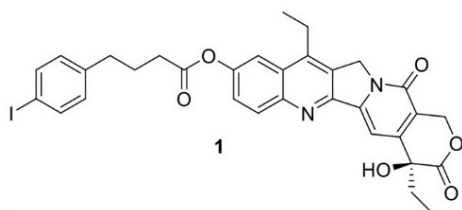
## 【0121】

実施例1. (R)-4,11-ジエチル-4-メチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-ヨードフェニル)ブタノアート(1)

50

【 0 1 2 2 】

【 化 3 0 】

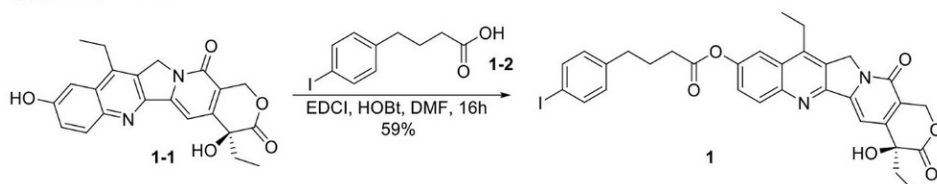


【 0 1 2 3 】

10

【 化 3 1 】

合成スキーム 1



【 0 1 2 4 】

工程 1：DMF（10 mL）中の化合物 1-2（600 mg、2.06 mmol）の溶液に、EDCI（800 mg、4.18 mmol）および HOBT（190 mg、1.40 mmol）を添加した。5 分間攪拌した後に、化合物 1-1（SN-38、500 mg、1.27 mmol）を添加して、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、水（100 mL）を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。白色沈殿物を完全に形成させた。得られた混合物を濾過して、水で洗浄することでオフホワイト固形物を得た。次いで、粗生成物をアセトニトリルによって 1 時間トリチュレートして、濾過した。濾過ケーキをアセトニトリルで洗浄し、乾燥することで表題化合物 1（505 mg、収率 59%）をオフホワイト固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.19（d，J = 9.1 Hz，1H），8.04-7.94（m，1H），7.66（td，J = 10.1，9.2，4.6 Hz，3H），7.32（s，1H），7.10（d，J = 7.8 Hz，2H），6.53（s，1H），5.44（s，2H），5.32（s，2H），3.17（q，J = 7.6 Hz，2H），2.76-2.62（m，4H），1.98（p，J = 7.4 Hz，2H），1.87（hept，J = 7.0 Hz，2H），1.28（t，J = 7.5 Hz，3H），0.88（t，J = 7.3 Hz，3H）。LCMS：C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> について計算した m/z：664.50、実測値：665.2 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

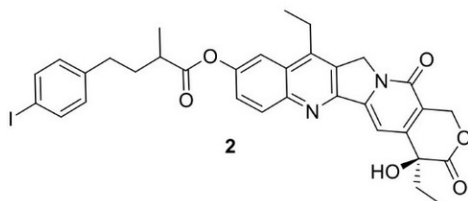
【 0 1 2 5 】

実施例 2. (R)-4,11-ジエチル-4-メチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル 2-メチル-4-(4-ヨードフェニル)ブタノアート (2)

40

【 0 1 2 6 】

【 化 3 2 】

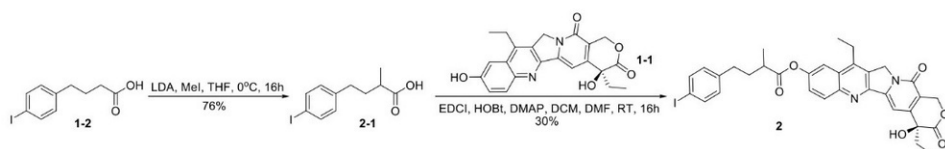


【 0 1 2 7 】

50

## 【化 3 3】

## 合成スキーム 2



## 【0128】

工程 1：LDA (2 M、2.5 mL、5 mmol) を、無水 THF (10 mL) 中の化合物 1-2 (500 mg、1.72 mmol) の攪拌溶液に窒素雰囲気下、0℃で滴加した。添加後、混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。MeI (538 mg、3.79 mmol) を滴加し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) 溶液でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 30% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 2-1 (400 mg、収率 76%) を得た。

10

## 【0129】

工程 2：DMF (5 mL) および DCM (5 mL) 中の化合物 2-1 (390 mg、1.24 mmol) と、化合物 1-1 (194 mg、0.496 mmol) と、HOBT (335 mg、2.48 mmol) と、DMAP (30 mg、0.248 mmol) と、EDCI (950 mg、4.97 mmol) との混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM 中 5% MeOH により溶出) によって精製することで、表題化合物 2 (265 mg、収率 30%) を得た。

20

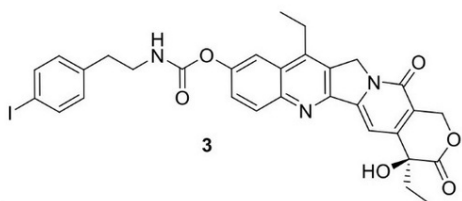
## 【0130】

実施例 3. (S)-4, 11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3, 14-ジオキソ-3, 4, 12, 14-テトラヒドロ-1H-ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-9-イル (4-ヨードフェネチル) カルバメート (3)

## 【0131】

30

## 【化 3 4】

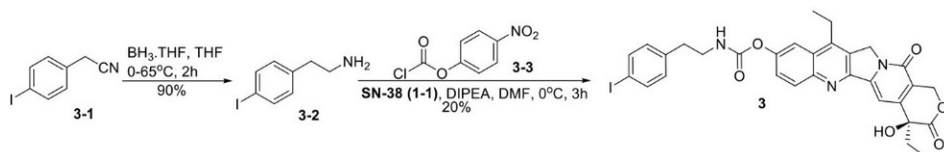


## 【0132】

## 【化 3 5】

40

## 合成スキーム 3



## 【0133】

工程 1：0℃の無水 THF (10 mL) 中の化合物 3-1 (1.0 g、4.11 mmol) の溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン複合体 (THF 中 1 M、18.5 mL) の溶液を窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を 65℃で 2 時間攪拌した。反応の完了後、混

50

合物を 0℃ に冷却し、6 N HCl (2 mL) の添加によってクエンチした。次いで得られた混合物を 1 N NaOH 溶液で塩基化し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 3-2 (1.0 g、収率 90%) を無色の油状物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で直接使用した。

#### 【0134】

工程 2：化合物 3-3 (345 mg、1.71 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、0℃ に冷却した。これに、DMSO (2 mL) 中の化合物 3-2 (210 mg、0.85 mmol) と TEA (257 mg、2.55 mmol) との溶液をゆっくりと添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。SN-38 (1-1、330 mg、0.84 mmol) および TEA (100 mg、0.99 mmol) を添加した。次いで混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM 中 5% MeOH により溶出) によって精製することで、表題化合物 3 (120 mg、収率 20%) を得た。

10

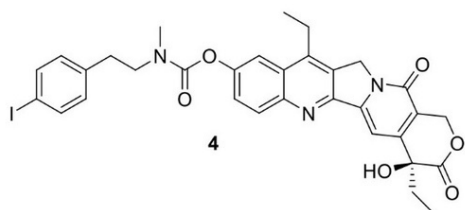
#### 【0135】

実施例 4. (S)-4, 11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3, 14-ジオキソ-3, 4, 12, 14-テトラヒドロ-1H-ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-9-イル (4-ヨードフェネチル) (メチル) カルバメート (4)

#### 【0136】

20

#### 【化 36】

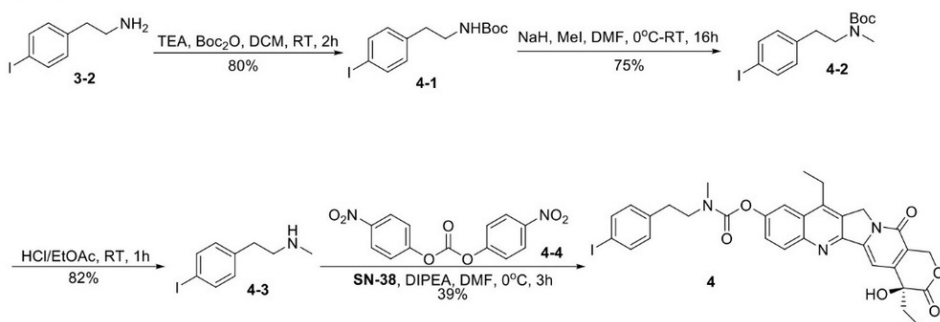


#### 【0137】

#### 【化 37】

30

#### 合成スキーム 4



40

#### 【0138】

工程 1：DCM (10 mL) 中の化合物 3-2 (1.0 g、4.04 mmol) と、Boc<sub>2</sub>O (1.7 g、7.79 mmol) と、TEA (830 mg、8.20 mmol) との混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル中 10% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 4-1 (1.1 g、収率 80%) を白色固形物として得た。LCMS: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>2</sub> について計算した m/z: 347.20、実測値: 348.21 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0139】

50

工程 2 : NaH (鉱油中 60%、450 mg、11.25 mmol) を、無水 DMF (5 mL) 中の化合物 4-1 (1.3 g、3.74 mmol) の溶液に 0℃ で数回に分けて添加した。1 時間攪拌した後、MeI (1.6 g、11.27 mmol) を混合物に一度に添加した。次いで混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、氷水の添加によって混合物をクエンチし、EtOAc (100 mL) と水 (50 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 5% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 4-2 (1.02 g、収率 75%) を白色固形物として得た。LCMS : C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> について計算した m/z : 361.22、実測値 : 306.04 [M - tBu + H]<sup>+</sup>。

10

【0140】

工程 3 : EtOAc (5 mL) 中の化合物 4-2 (1.02 g、2.82 mmol) の混合物、および EtOAc (4 N、5 mL) 中の HCl の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、白色沈殿物を完全に形成させた。白色沈殿物を濾過し、EtOAc で洗浄することで、表題化合物 4-3 (610 mg、収率 82%) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で直接使用した。

【0141】

工程 4 : 無水 DMF (5 mL) 中の SN-38 (1-1、250 mg、0.637 mmol) と、DIPEA (170 mg、1.31 mmol) と、化合物 4-4 (215 mg、0.706 mmol) との懸濁液を窒素雰囲気下、0℃ で 1 時間攪拌した。次いで混合物を化合物 4-3 (227 mg、0.763 mmol) と、DIPEA (200 mg、1.55 mmol) との溶液で処理した。さらに 2 時間攪拌した後。得られた混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM 中 2% MeOH により溶出) によって精製することで、4 (170 mg、収率 39%) を淡黄色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.37-8.16 (m, 1H), 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 3H), 7.61-7.48 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.16-6.97 (m, 2H), 5.79 (dd, J = 16.3, 2.8 Hz, 1H), 5.49-5.26 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.80 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 1.93 (ddd, J = 15.0, 7.4, 4.0 Hz, 2H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.13-1.02 (m, 3H)。LCMS : C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> について計算した m/z : 679.51、実測値 : 680.31 [M + H]<sup>+</sup>。

20

30

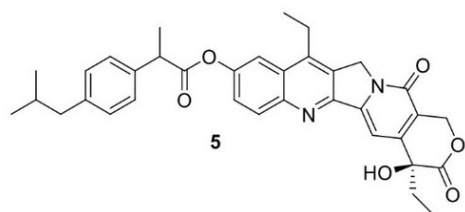
【0142】

実施例 5. (S)-4, 11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3, 14-ジオキソ-3, 4, 12, 14-テトラヒドロ-1H-ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-9-イル 2-(4-イソブチルフェニル) プロパノアート (5)

40

【0143】

【化 38】

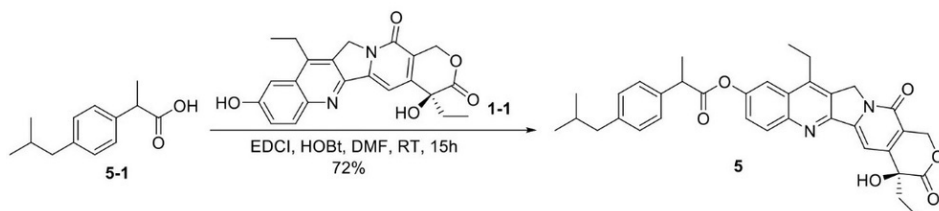


【0144】

50

## 【化 3 9】

## 合成スキーム 5



## 【0145】

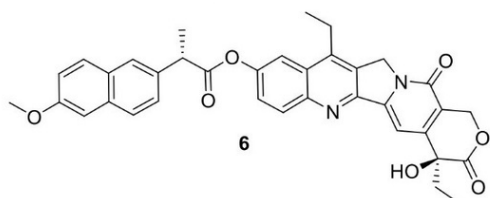
工程 1：DMF（3 mL）中の化合物 5-1（236.6 mg、1.15 mmol）と、EDCI（438.1 mg、2.29 mmol）と、HOBT（103.2 mg、0.76 mmol）との混合物を、室温で 5 分間攪拌した。化合物 1-1（300 mg、0.76 mmol）を添加し、混合物を室温で 15 時間攪拌した。混合物を EtOAc（30 mL）と水（30 mL）に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（DCM 中 2% MeOH により溶出）によって精製することで、表題化合物 5（324 mg、収率 72%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.18（d，J = 9.1 Hz，1H），7.89（d，J = 2.4 Hz，1H），7.50（dd，J = 9.2，2.5 Hz，1H），7.39-7.36（m，2H），7.32（s，1H），7.22-7.19（m，2H），6.53（s，1H），5.43（s，2H），5.31（s，2H），4.15（q，J = 7.1 Hz，1H），3.15（q，J = 7.6 Hz，2H），2.46（d，J = 7.2 Hz，2H），1.92-1.81（m，3H），1.57（d，J = 7.1 Hz，3H），1.27（t，J = 7.6 Hz，3H），0.88（dd，J = 7.1，2.3 Hz，9H）。LCMS：C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> について計算した m/z：580.68、実測値：581.47 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0146】

実施例 6. (S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル (S)-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパノアート (6)

## 【0147】

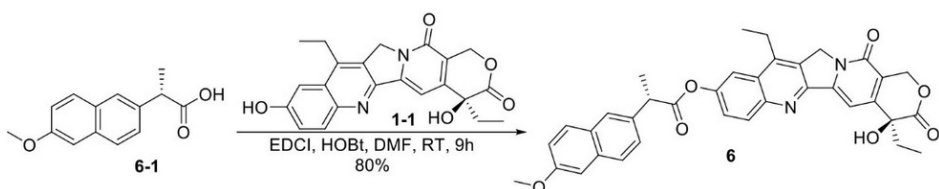
## 【化 4 0】



## 【0148】

## 【化 4 1】

## 合成スキーム 6



## 【0149】

工程 1 : DMF (3 mL) 中の化合物 6-1 (176.0 mg、0.76 mmol) と、SN-38 (1-1) (150 mg、0.38 mmol) と、HOBt (51.6 mg、0.38 mmol) と、EDCI (219.0 mg、1.15 mmol) との混合物を、室温で 9 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラム (ジクロロメタン中 2% MeOH により溶出) によって精製することで、6 (185 mg、収率 80%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 4.4, 2.1 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS : C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> について計算した m/z : 604.66、実測値 : 605.36。[M+H]<sup>+</sup>。TLC (DCM : MeOH / 40 : 1) : R<sub>f</sub> (化合物 6-1) = 0.5、R<sub>f</sub> (化合物 1-1) = 0.3、R<sub>f</sub> (6) = 0.37。

10

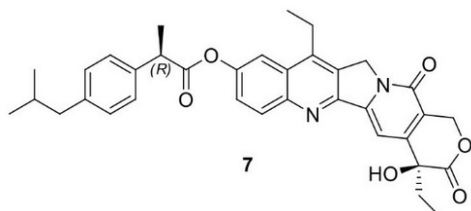
20

【0150】

実施例 7. (S)-4, 11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3, 14-ジオキソ-3, 4, 12, 14-テトラヒドロ-1H-ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-9-イル (R)-2-(4-イソブチルフェニル) プロパノアート (7)

【0151】

【化 4 2】

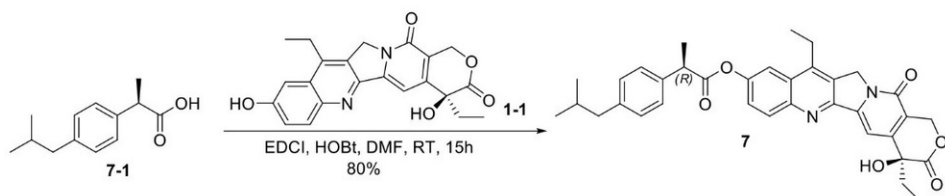


30

【0152】

【化 4 3】

合成スキーム 7



40

【0153】

工程 1 : DMF (3 mL) 中の化合物 7-1 (107 mg、0.51 mmol) と、EDCI (198.2 mg、1.04 mmol) と、HOBt (46.7 mg、0.35 mmol) との混合物を、室温で 5 時間攪拌した。化合物 1-1 (135.7 mg、0.35 mmol) を添加し、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL) と水 (20 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM 中 2% MeOH により溶出) によって精製することで、表題化合物 7 (161 mg、収率 80%) を白色固形物

50

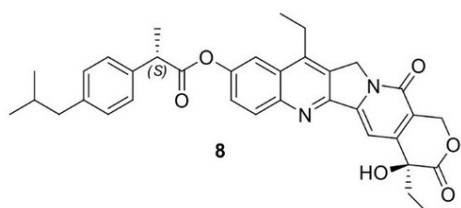
として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22–8.11 (m, 1H), 7.93–7.86 (m, 1H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.16 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.16 (p,  $J=6.6$ , 6.1 Hz, 2H), 2.47 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.93–1.80 (m, 3H), 1.57 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J=6.3$  Hz, 9H)。LCMS:  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$  について計算した  $m/z$ : 580.68、実測値: 581.47  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0154】

実施例 8. (S)-4, 11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3, 14-ジオキソ-3, 4, 12, 14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3', 4': 6, 7]インドリジノ[1, 2-b]キノリン-9-イル (S)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパノアート (8)

【0155】

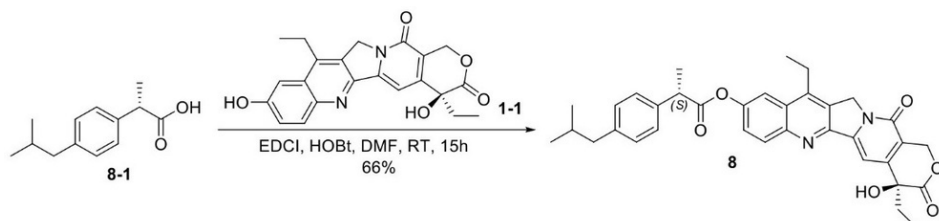
【化 4 4】



【0156】

【化 4 5】

合成スキーム 8



【0157】

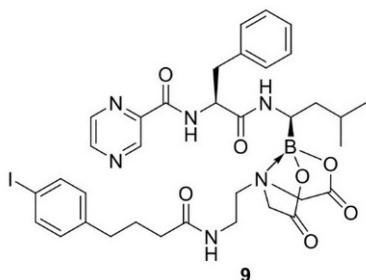
工程 1: DMF (2 mL) 中の化合物 8-1 (157.7 mg、0.76 mmol) と、EDCI (292.0 mg、1.53 mmol) と、HOBT (68.8 mg、0.51 mmol) との混合物を、室温で 5 分間攪拌した。化合物 1-1 (200 mg、0.51 mmol) を添加し、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL) と水 (30 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM 中 2% MeOH により溶出) によって精製することで、表題化合物 8 (197 mg、収率 66%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.89 (t,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J=9.1$ , 2.5 Hz, 1H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22–7.19 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.15 (q,  $J=7.1$  Hz, 1H), 3.15 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.46 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.92–1.80 (m, 3H), 1.57 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 0.87 (dd,  $J=7.0$ , 2.8 Hz, 9H)。LCMS:  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$  について計算した  $m/z$ : 580.68、実測値: 581.47  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0158】

実施例 9. N-((S)-1-((R)-1-(6-(2-(4-(4-ヨードフェニル)ブタンアミド)エチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(9)

【0159】

【化46】

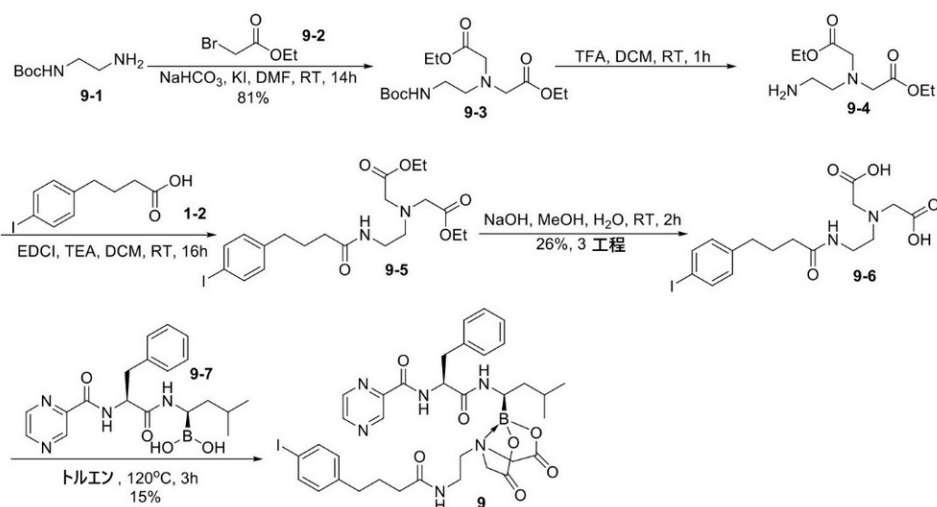


10

【0160】

【化47】

合成スキーム 9



20

30

【0161】

工程 1: DMF (25 mL) 中の化合物 9-1 (1.0 g、6.24 mmol) の溶液に、臭化酢酸エチル (9-2、9.9 g、59.2 mmol)、KI (1.04 g、6.26 mmol)、および NaHCO<sub>3</sub> (5.0 g、59.5 mmol) を添加した。混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応の完了後、得られた混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (200 mL × 2) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> によって乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 20% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 9-3 (1.7 g、81% 収率) を無色の油状物として得た。

40

【0162】

工程 2: DCM (4 mL) 中の化合物 9-3 (500 mg、1.50 mmol) と TFA (1 mL) との混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、得られた混合物を濃縮することで表題化合物 9-4 (600 mg) を無色の油状物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

【0163】

工程 3: 化合物 9-4 (600 mg、工程 2 の粗製物) を DCM (5 mL) に溶解し、Et<sub>3</sub>N の添加によって pH = 8 に調整した。次いで溶液を、DCM (10 mL) 中の化

50

合物 1-2 (360 mg、1.24 mmol) と EDCI (431 mg、2.25 mL) との攪拌混合物に添加した。16 時間攪拌した後、得られた混合物を DCM (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) および 1 M HCl (50 mL × 2) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> によって乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 9-5 (600 mg、) を無色の油状物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で利用した。

【0164】

工程 4: MeOH (10 mL) 中の化合物 9-5 (600 mg、工程 3 の粗製物) の混合物を、NaOH 水溶液 (1 M、3.67 mL、3.67 mmol) で処理し、室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮して有機溶媒を取り除いた。水溶液を EtOAc (50 mL × 3) で洗浄し、1 M HCl で pH = 2 に酸性化して、白色沈殿物を形成させた。沈殿物を濾過して、水で洗浄することで、表題化合物 9-6 (180 mg、3 工程で 26% 収率) を白色固形物として得た。LCMS: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> について計算した m/z: 448.26、実測値: 449.03 [M+H]<sup>+</sup>。

【0165】

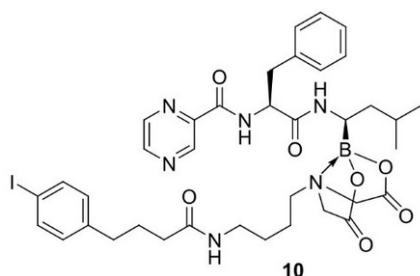
工程 5: トルエン (18 mL) 中の化合物 9-6 (180 mg、0.40 mmol) と、化合物 9-7 (155 mg、0.40 mmol) との混合物を、120°C で 3 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。残渣を MTBE によって洗浄し、濾過することで固形物を得た。粗生成物をアセトニトリルに再溶解し、pre-TLC (SiO<sub>2</sub>、DCM/アセトニトリル = 2/1) によって精製することで、表題化合物 9 (50.1 mg、15% 収率) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.28 (q, J = 8.1, 7.4 Hz, 4H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.74 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.42 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 14.1 Hz, 4H), 0.86 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 6H)。LCMS: C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>BI<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> について計算した m/z: 796.47、実測値: 797.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0166】

実施例 10. N-((S)-1-(((R)-1-(6-(4-(4-(4-ヨードフェニル)ブタンアミド)ブチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (10)

【0167】

【化 48】



【0168】

10

20

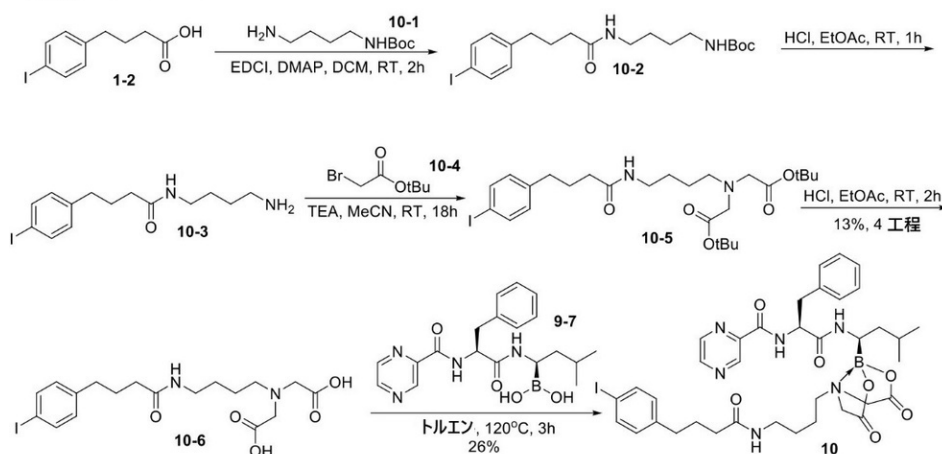
30

40

50

## 【化 4 9】

## 合成スキーム 10



10

## 【0169】

工程 1 : DCM (20 mL) 中の化合物 1-2 (400 mg、1.38 mmol) と、化合物 10-1 (312 mg、1.66 mmol) と、DMAP (17 mg、0.14 mmol) と、EDCI (397 mg、2.07 mmol) との溶液を、室温で 2 時間撹拌した。反応の完了後、混合物を DCM (100 mL) で希釈し、1 N HCl およびブラインで洗浄した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 10-2 (500 mg) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

20

## 【0170】

工程 2 : 化合物 10-2 (500 mg、工程 1 の粗製物) を EtOAc (5 mL) 中の 4 N HCl に溶解し、溶液を 1 時間撹拌した。反応の完了後、混合物を濃縮することで表題化合物 10-3 (450 mg) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

## 【0171】

工程 3 : アセトニトリル (10 mL) 中の化合物 10-3 (450 mg、工程 2 の粗製物) と、化合物 10-4 (600  $\mu\text{L}$ 、4.14 mmol) と、トリエチルアミン (1.0 mL、6.90 mmol) との混合物を、室温で 18 時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 10-5 (300 mg) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

30

## 【0172】

工程 4 : 化合物 10-5 (300 mg、工程 3 の粗製物) を EtOAc (5 mL) 中の 4 N HCl に溶解し、2 時間撹拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (C18 カラム、アセトニトリルおよび  $\text{H}_2\text{O}$  により溶出、TFA 条件) によって精製することで、表題化合物 10-6 (110 mg、収率 : 4 工程で 13.4%) を淡黄色の油状物として得た。

40

## 【0173】

工程 5 : トルエン (5 mL) 中の化合物 10-6 (112 mg、0.235 mmol) と、化合物 9-7 (90 mg、0.234 mmol) との混合物を、 $120^\circ\text{C}$  で 3 時間撹拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。残渣を MTBE によって洗浄し、濾過することで固形物を得た。粗生成物をアセトニトリルに再溶解し、pre-TLC ( $\text{SiO}_2$ 、DCM / アセトニトリル = 3 / 1) によって精製することで、表題化合物 10 (51 mg、26% 収率) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.86 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.

50

5.9 (dd,  $J=8.2, 1.9$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 4H), 7.19–7.12 (m, 1H), 7.03–6.95 (m, 2H), 4.67 (q,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J=17.4$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 3.63–3.45 (m, 2H), 3.07 (d,  $J=7.3$  Hz, 6H), 2.09–2.03 (m, 2H), 1.77 (p,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (t,  $J=12.6$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J=17.2$  Hz, 2H), 0.85 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H)。LCMS:  $C_{37}H_{46}BIN_6O_7$  について計算した  $m/z$ : 824。

52、実測値: 825.9。[M+H]<sup>+</sup>。

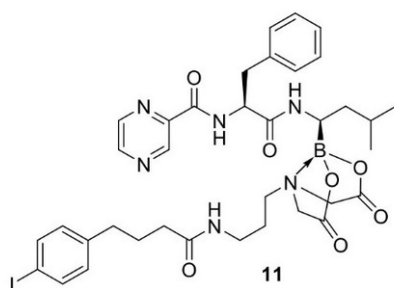
10

【0174】

実施例 11. N-( (S)-1-( (R)-1-(6-(3-(4-(4-ヨードフェニル)ブタンアミド)プロピル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (11)

【0175】

【化50】

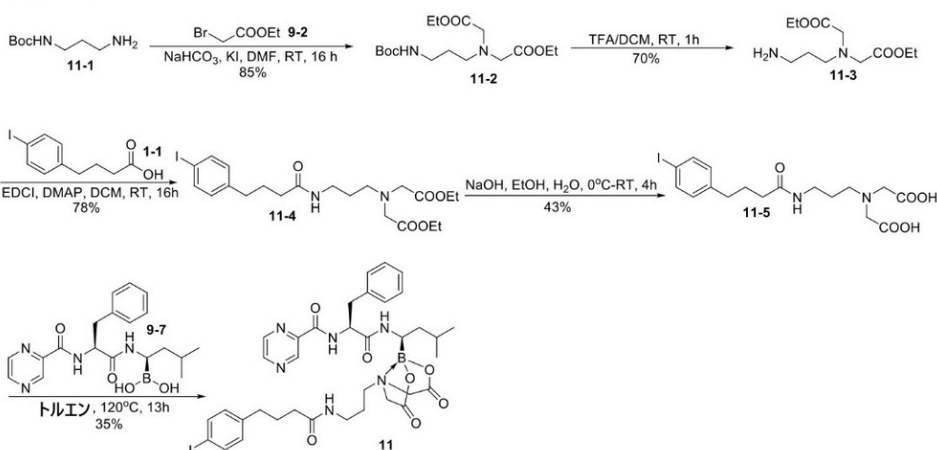


20

【0176】

【化51】

合成スキーム 11



30

40

【0177】

工程 1: DMF (20 mL) 中の化合物 11-1 (1.0 g、6.79 mmol) と、 $NaHCO_3$  (4.8 g、57.07 mmol) と、KI (950 mg、5.72 mmol) と、化合物 9-2 (9.5 g、56.89 mmol) との混合物を、室温で 16 時間撹拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) に分配した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 15% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 11-2 (1.7 g、収率 85%) を無色の油状物として得

50

た。TLC (DCM:MeOH/10:1): $R_f$  (化合物11-1)=0.2、TLC (石油エーテル:EtOAc/2:1): $R_f$  (化合物11-2)=0.45。

【0178】

工程2:DCM (4mL)中の化合物11-2 (700mg、2.02mmol)とTFA (4mL)との溶液を、室温で1時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮することで表題化合物11-3 (680mg、収率70%)を無色の油状物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。TLC (石油エーテル:EtOAc/2:1): $R_f$  (化合物11-2)=0.45、TLC (DCM:MeOH/5:1): $R_f$  (化合物11-3)=0.15。

【0179】

工程3:DCM (10mL)中の粗化合物11-3 (680mg、1.43mmol)と、化合物1-1 (527mg、1.82mmol)と、EDCI (580mg、3.04mmol)と、DMAP (25mg、0.205mmol)との混合物を、室温で16時間攪拌した。反応の完了後、混合物をEtOAc (50mL)と水 (20mL)に分配した。有機層を1N HCl (50mL×2)、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液、およびブライン (50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮することで、表題化合物11-4 (580mg、収率78%)を無色の油状物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で直接使用した。LCMS:C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>について計算したm/z:518.39、実測値:519.09 [M+H]<sup>+</sup>。

【0180】

工程4:EtOH (10mL)およびH<sub>2</sub>O (5mL)中の化合物11-4 (580mg、1.12mmol)と、NaOH (290mg、7.25mmol)との混合物を、室温で4時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮して有機溶媒を取り除いた。残りの水溶液をpH=2に調整し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18カラム、アセトニトリルおよび水により溶出、TFA条件)によって精製することで、表題化合物11-5 (220mg、収率43%)を白色固形物として得た。LCMS:C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>について計算したm/z:462.28、実測値:463.51 [M+H]<sup>+</sup>。

【0181】

工程5:トルエン (5mL)中の化合物11-5 (120mg、0.259mmol)と、化合物9-7 (83mg、0.216mmol)との混合物を、120℃で13時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。残渣をpre-TLC (DCM:アセトニトリル=3:1)によって精製することで、11 (63mg、収率35%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.07 (s, 1H), 8.92-8.83 (m, 2H), 8.77-8.70 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.27 (dd, J=13.3, 7.8Hz, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.98 (d, J=7.7Hz, 2H), 4.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.98 (d, J=16.6Hz, 1H), 3.53 (d, J=22.0Hz, 2H), 3.07 (d, J=11.9Hz, 6H), 2.08 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.42 (t, J=13.1Hz, 2H), 1.21 (d, J=18.3Hz, 2H), 0.82 (dd, J=22.8, 6.3Hz, 6H)。LCMS:C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>BIN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>について計算したm/z:810.50、実測値:811.63 [M+H]<sup>+</sup>。

【0182】

実施例12.N-((S)-1-(((R)-1-(6-(5-(4-(4-ヨードフェニル)ブタンアミド)ペンチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (12)

【0183】

10

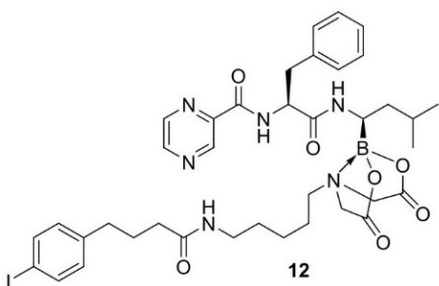
20

30

40

50

## 【化 5 2】

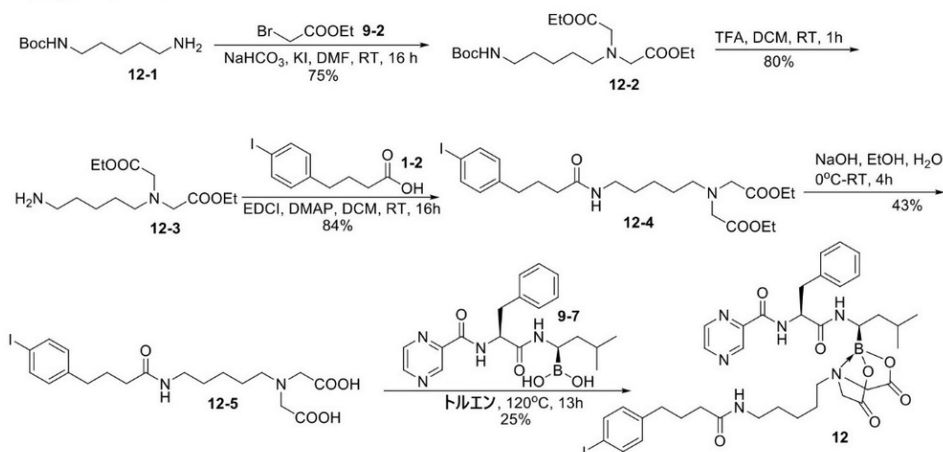


10

## 【0184】

## 【化 5 3】

## 合成スキーム 12



20

## 【0185】

工程 1：DMF（10 mL）中の化合物 12-1（500 g、2.47 mmol）と、NaHCO<sub>3</sub>（2.1 g、24.9 mmol）と、KI（410 mg、2.47 mmol）と、化合物 9-2（4.1 mg、24.5 mmol）との混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc（50 mL）と水（50 mL）に分配した。有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（石油エーテル中 15% EtOAc により溶出）によって精製することで、表題化合物 12-2（700 mg、収率 75%）を無色の油状物として得た。TLC（DCM：MeOH／10：1）：R<sub>f</sub>（化合物 12-1）= 0.2、TLC（石油エーテル：EtOAc／2：1）：R<sub>f</sub>（化合物 12-2）= 0.55。

30

## 【0186】

工程 2：DCM（4 mL）中の化合物 12-2（700 mg、1.87 mmol）と TFA（4 mL）との溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮することで表題化合物 12-3（760 mg、収率 80%）を無色の油状物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。TLC（石油エーテル：EtOAc／2：1）：R<sub>f</sub>（化合物 12-2）= 0.55、TLC（DCM：MeOH／5：1）：R<sub>f</sub>（化合物 12-3）= 0.18。

40

## 【0187】

工程 3：DCM（10 mL）中の粗化合物 12-3（660 mg、1.51 mmol）と、化合物 1-2（488 mg、1.68 mmol）と、EDCI（540 mg、2.82 mmol）と、DMAP（23 mg、0.189 mmol）との混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc（50 mL）と水（20 mL）に分配した。有機層を 1N HCl（50 mL × 2）、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液、およびブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮することで、表題化合物 12-

50

4 (700 mg、収率84%)を無色の油状物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。TLC (石油エーテル：EtOAc / 2 : 1) :  $R_f$  (化合物12-3) = 0.5、 $R_f$  (化合物12-4) = 0.2。

【0188】

工程4：EtOH (10 mL) およびH<sub>2</sub>O (5 mL) 中の化合物12-4 (700 mg、1.28 mmol) と、NaOH (270 mg、6.75 mmol) との混合物を、室温で4時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮して有機溶媒を取り除いた。残りの水溶液をpH=2に調整し、逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18カラム、アセトニトリルおよび水により溶出、TFA条件) によって直接精製することで、表題化合物12-5 (270 mg、収率43%)を白色固形物として得た。LCMS : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>について計算した $m/z$  : 490.34、実測値 : 491.30 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0189】

工程5：トルエン (5 mL) 中の化合物12-5 (153 mg、0.312 mmol) と、化合物9-7 (100 mg、0.260 mmol) との混合物を、120℃で13時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。残渣をpre-TLC (DCM：アセトニトリル=3 : 1) によって精製することで、12 (67 mg、収率25%)を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.94-8.82 (m, 2H), 8.71 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.1, 2.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J=10.1 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.15 (dd, J=17.5, 3.0 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.93 (dd, J=16.8, 3.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J=8.4 Hz, 6H), 2.03 (d, J=8.1 Hz, 2H), 1.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.41 (d, J=9.9 Hz, 3H), 1.15 (s, 4H), 0.83 (dd, J=6.6, 3.1 Hz, 3H), 0.79 (dd, J=6.6, 3.1 Hz, 3H)。LCMS : C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>BI<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>について計算した $m/z$  : 838.55、実測値 : 839.50 [M+H]<sup>+</sup>。

20

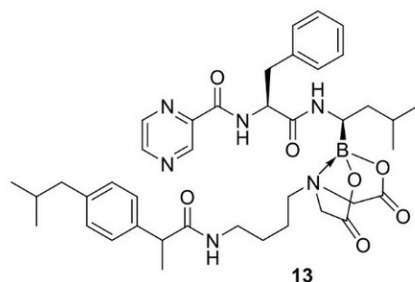
【0190】

実施例13. N-((2S)-1-(((1R)-1-(6-(4-(2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド)ブチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (13)

30

【0191】

【化54】



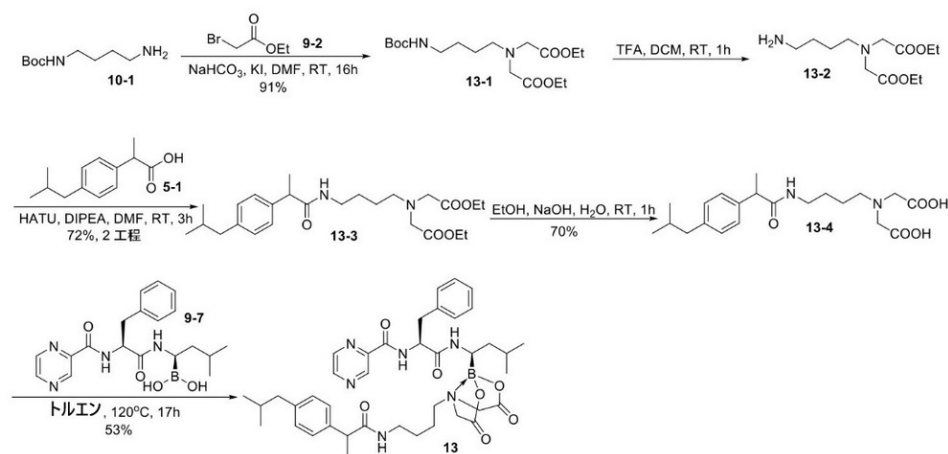
40

【0192】

50

## 【化 5 5】

## 合成スキーム 13



10

## 【0193】

工程 1：DMF（20 mL）中の化合物 10-1（2 g、10.62 mmol）と、化合物 9-2（17.7 g、106.23 mmol）と、NaHCO<sub>3</sub>（8.92 g、106.23 mmol）と、KI（1.76 g、10.62 mmol）との混合物を、室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc（100 mL）で希釈し、水（100 mL）で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（石油エーテル中 30% EtOAc により溶出）によって精製することで、表題化合物 13-1（3.5 g、収率 91%）を黄色の油状物として得た。

20

## 【0194】

工程 2：DCM（16 mL）中の化合物 13-1（2 g、5.55 mmol）の溶液に、TFA（4 mL）を室温で添加し、混合物を 1 時間撹拌した。反応の完了後、混合物を濃縮することで粗化合物 13-2（3 g）を得て、これを次の工程で直接使用した。

## 【0195】

工程 3：DMF（2 mL）中の化合物 5-1（1.14 g、5.53 mmol）と、HATU（3.15 g、8.29 mmol）と、DIPEA（1.37 mL、8.29 mmol）との混合物を、室温で 10 分間撹拌した。化合物 13-2（3 g、工程 2 の粗製物）を添加して、混合物を 3 時間撹拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc（50 mL）で希釈して、水（50 mL）で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18 カラム、アセトニトリルおよび H<sub>2</sub>O により溶出、HCl 条件）によって精製することで、表題化合物 13-3（1.8 g、収率 72%、2 工程）を得た。LCMS：C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> について計算した m/z：448.29、実測値：473.32 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0196】

工程 4：EtOH（8 mL）および H<sub>2</sub>O（4 mL）中の化合物 13-3（1.8 g、4.01 mmol）の混合物に、LiOH（336.7 mg、20.06 mmol）を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応の完了後、混合物を 1 N HCl で pH = 3 に調整し、濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18 カラム、アセトニトリルおよび H<sub>2</sub>O により溶出、HCl 条件）によって精製することで、表題化合物 13-4（1.1 g、収率 70%）を得た。LCMS：C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> について計算した m/z：392.50、実測値：393.33 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0197】

工程 5：トルエン（15 mL）中の化合物 13-4（1 g、0.36 mmol）と、化合物 9-7（115 mg、0.30 mmol）との混合物を、120°C で 17 時間撹拌

50

した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（DCM中30%アセトニトリルにより溶出）によって精製することで、表題化合物13（1g、収率53%）を黄白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（500MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.09（dd，J=3.8，1.5Hz，1H），8.92-8.85（m，2H），8.73（ddd，J=5.1，2.5，1.5Hz，1H），7.97（td，J=5.8，2.1Hz，1H），7.35（dd，J=9.9，6.0Hz，1H），7.31-7.15（m，7H），7.06（d，J=7.9Hz，2H），4.73-4.63（m，1H），4.12（dd，J=17.4，3.6Hz，1H），4.03（dd，J=17.3，1.7Hz，1H），3.98-3.89（m，1H），3.56（qd，J=8.1，7.0，3.5Hz，2H），3.48（dd，J=16.7，8.7Hz，1H），3.15-2.97（m，6H），2.38（d，J=7.2Hz，2H），1.78（dp，J=13.5，6.7Hz，1H），1.62-1.50（m，2H），1.50-1.40（m，2H），1.40-1.33（m，2H），1.32（dd，J=7.0，1.4Hz，3H），1.21（ddt，J=13.7，10.2，4.5Hz，1H），0.92-0.74（m，12H）。LCMS：C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>BN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>について計算したm/z：740.41、実測値：742.01 [M+H]<sup>+</sup>。

10

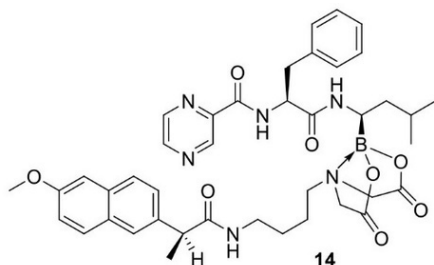
【0198】

実施例14. N-((S)-1-((R)-1-(6-(4-((S)-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパンアミド)ブチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(14)

20

【0199】

【化56】

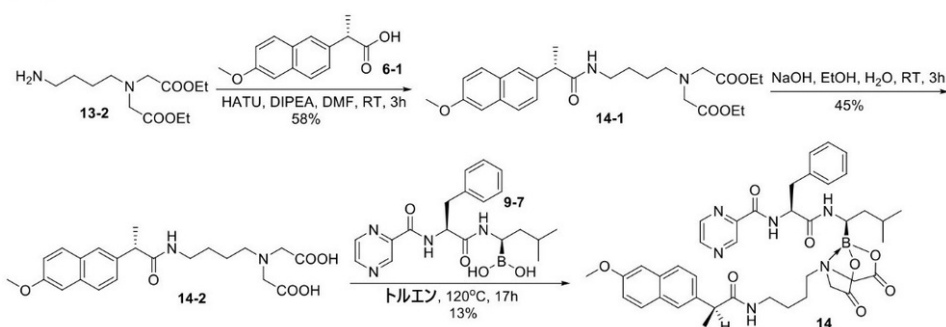


30

【0200】

【化57】

合成スキーム14



40

【0201】

工程1：DMF（3mL）中の化合物6-1（254mg、1.11mmol）と、DIPEA（445mg、3.45mmol）と、化合物13-2（415mg、粗製、約70%の純度、1.12mmol）と、HATU（787mg、2.07mmol）との混合物を、室温で3時間攪拌した。反応の完了後、混合物をEtOAc（50mL）と水（50mL）に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮

50

した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18カラム、アセトニトリルおよび水により溶出、HCl条件）によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物14-1（380mg、収率58%）を得た。LCMS： $C_{26}H_{36}N_2O_6$ について計算した $m/z$ ：472.3、実測値：473.32  $[M+H]^+$ 。

#### 【0202】

工程2：EtOH（5mL）およびH<sub>2</sub>O（5mL）中の化合物14-1（380mg、0.80mmol）と、NaOH（160mg、4.01mmol）との混合物を、室温で3時間攪拌した。反応の完了後、混合物を1N HClでpH=7に調整した。得られた混合物を濃縮して、逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18カラム、アセトニトリルおよび水により溶出、HCl条件）によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物14-2（150mg、収率45%）を得た。LCMS： $C_{26}H_{36}N_2O_6$ について計算した $m/z$ ：416.19、実測値：417.13。  $[M+H]^+$ 。

10

#### 【0203】

工程3：トルエン（3mL）中の化合物14-2（150mg、0.36mmol）と、化合物9-7（115mg、0.30mmol）との混合物を、120℃で17時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮して有機溶媒を取り除いた。粗生成物をpre-HPLC（C18カラム、アセトニトリルおよびH<sub>2</sub>Oにより溶出、中性条件）によって精製することで、表題化合物14（30mg、収率13%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  9.05（d，J=4.0Hz，1H），8.86（d，J=13.7Hz，2H），8.68（s，1H），8.05（d，J=6.4Hz，1H），7.72（dt，J=13.6，6.0Hz，3H），7.47-7.40（m，1H），7.34（d，J=9.1Hz，1H），7.28-7.19（m，5H），7.18-7.08（m，2H），4.66（s，1H），4.09（d，J=17.7Hz，1H），3.98（d，J=17.5Hz，1H），3.88（d，J=14.9Hz，1H），3.83（d，J=4.3Hz，3H），3.71（s，2H），3.06（s，6H），1.53（s，2H），1.39（q，J=13.4，9.6Hz，6H），1.28-1.12（m，4H），0.83（t，J=5.2Hz，3H），0.79（t，J=5.5Hz，3H）。LCMS： $C_{41}H_{49}BN_6O_8$ について計算した $m/z$ ：764.37、実測値：765.43。  $[M+H]^+$ 。

20

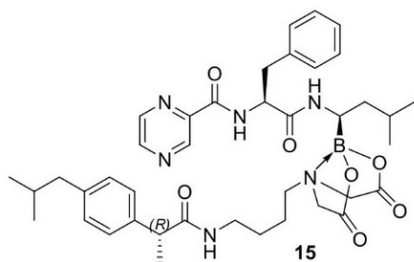
30

#### 【0204】

実施例15。N-((S)-1-(((R)-1-(6-(4-((R)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド)ブチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド（15）

#### 【0205】

#### 【化58】



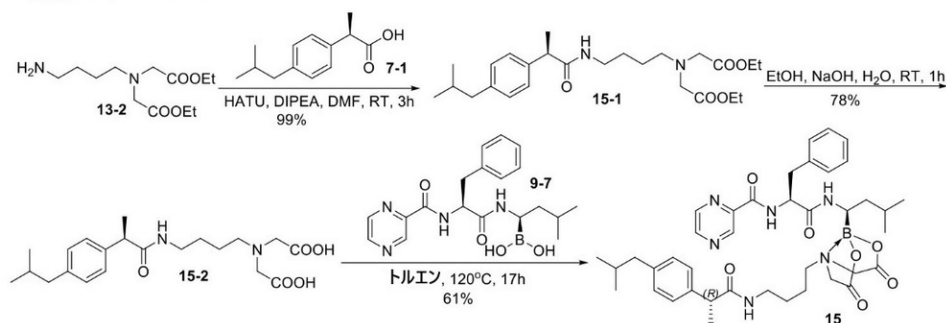
40

#### 【0206】

50

## 【化 5 9】

## 合成スキーム 15



10

## 【0207】

工程 1：DMF（2 mL）中の化合物 7-1（143 mg、0.69 mmol）と、HATU（396 mg、1.04 mmol）と、DIPEA（224 mg、1.73 mmol）との混合物を、室温で 10 分間攪拌して、化合物 13-2（300 mg、粗製、約 70% の純度、0.81 mmol）を添加した。室温で 3 時間攪拌した後、混合物を EtOAc（20 mL）で希釈して、水（20 mL）で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18 カラム、アセトニトリルおよび H<sub>2</sub>O により溶出、HCl 条件）によって精製することで、表題化合物 15-1（307 mg、収率 99%）を得た。LCMS：C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> について計算した m/z：448.60、実測値：449.62 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0208】

工程 2：EtOH（2 mL）および H<sub>2</sub>O（2 mL）中の化合物 15-1（337 mg、0.75 mmol）の混合物に、LiOH・H<sub>2</sub>O（157.6 mg、3.76 mmol）を添加した。次いで混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を 1 N HCl で pH = 7 に調整し、濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18 カラム、アセトニトリルおよび H<sub>2</sub>O により溶出、HCl 条件）によって精製することで、表題化合物 15-2（231 mg、収率 78%）を得た。LCMS：C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> について計算した m/z：392.23、実測値：393.33 [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0209】

工程 3：トルエン（5 mL）中の化合物 15-2（100 mg、0.25 mmol）と、化合物 9-7（81.6 mg、0.21 mmol）との混合物を、120°C で 17 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を pre-TLC（SiO<sub>2</sub>、アセトニトリル / DCM = 1 / 3）によって精製することで、表題化合物 15（97 mg、収率 61%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.09（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 8.92–8.86（m, 2H）, 8.74（dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H）, 7.97（t, J = 5.8 Hz, 1H）, 7.34（d, J = 9.8 Hz, 1H）, 7.31–7.27（m, 2H）, 7.27–7.23（m, 2H）, 7.22–7.19（m, 2H）, 7.19–7.15（m, 1H）, 7.08–7.03（m, 2H）, 4.68（q, J = 7.7 Hz, 1H）, 4.11（d, J = 17.4 Hz, 1H）, 4.03（d, J = 17.3 Hz, 1H）, 3.92（d, J = 16.7 Hz, 1H）, 3.56（qd, J = 6.9, 3.1 Hz, 2H）, 3.49（d, J = 16.8 Hz, 1H）, 3.13–2.98（m, 6H）, 2.38（d, J = 7.1 Hz, 2H）, 1.78（hept, J = 6.8 Hz, 1H）, 1.57（ddt, J = 13.7, 6.7, 3.6 Hz, 2H）, 1.49–1.34（m, 4H）, 1.32（d, J = 7.1 Hz, 3H）, 1.20（ddd, J = 17.2, 10.2, 5.0 Hz, 1H）, 0.83（dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 12H）。LCMS：C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>BN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> について計算した m/z：740.41、実測値：7

40

50

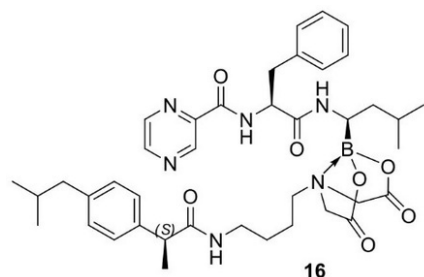
41.94 [M+H]<sup>+</sup>.

【0210】

実施例16. N-((S)-1-((R)-1-(6-(4-((S)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド)ブチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(16)

【0211】

【化60】

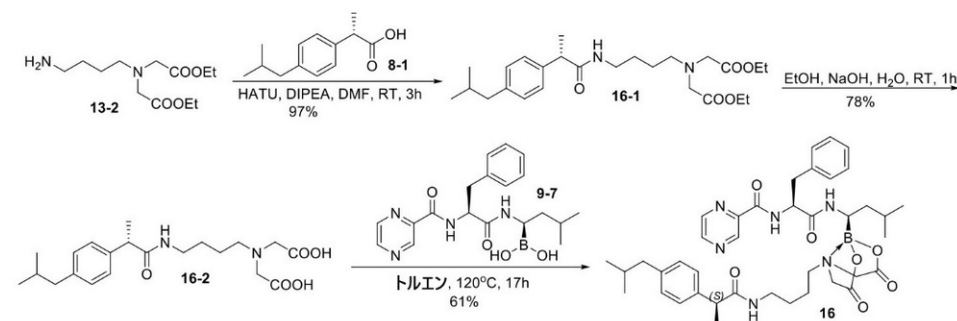


10

【0212】

【化61】

合成スキーム16



20

【0213】

工程1: DMF(5mL)中の化合物8-1(334mg、1.62mmol)と、HATU(924mg、2.42mmol)と、DIPEA(716.8μL、4.04mmol)との混合物を、室温で10分間攪拌して、化合物13-2(800mg、粗製、70%の純度、2.15mmol)を添加した。室温で3時間攪拌した後、混合物をEtOAc(50mL)で希釈して、水(50mL)で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18カラム、アセトニトリルおよびH<sub>2</sub>Oにより溶出、HCl条件)によって精製することで、表題化合物16-1(706mg、収率97%)を得た。LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>について計算したm/z: 448.60、実測値: 449.62 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0214】

工程2: EtOH(5mL)およびH<sub>2</sub>O(5mL)中の化合物16-1(806mg、1.80mmol)の混合物に、LiOH・H<sub>2</sub>O(376.9mg、8.98mmol)を添加して、混合物を室温で1時間攪拌した。反応の完了後、混合物を1N HClでpH=7に調整し、濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(C18カラム、アセトニトリルおよびH<sub>2</sub>Oにより溶出、HCl条件)によって精製することで、表題化合物16-2(549mg、収率78%)を得た。LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>について計算したm/z: 392.23、実測値: 393.33 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0215】

工程3: トルエン(5mL)中の化合物16-2(100mg、0.25mmol)と

50

、化合物 9-7 (81.6 mg、0.21 mmol) との混合物を、120℃で17時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を *pre*-TLC (アセトニトリル/DCM=1/3) によって精製することで、化合物 16 (98 mg、収率 62%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.09 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.90–8.85 (m, 2H), 8.74–8.71 (m, 1H), 7.97 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.27–7.23 (m, 2H), 7.23–7.20 (m, 2H), 7.19–7.15 (m, 1H), 7.08–7.04 (m, 2H), 4.75–4.64 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 3.92 (d, *J*=16.7 Hz, 1H), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.47 (d, *J*=16.7 Hz, 1H), 3.14–2.98 (m, 6H), 2.38 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.79 (d, *J*=13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.62–1.50 (m, 2H), 1.50–1.34 (m, 4H), 1.32 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.21 (ddd, *J*=17.2, 9.5, 4.3 Hz, 1H), 0.84 (td, *J*=10.4, 9.7, 6.5 Hz, 12H)。LCMS: C<sub>40</sub>H<sub>53</sub>BN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> について計算した *m/z*: 740.41、実測値: 741.73 [M+H]<sup>+</sup>。

10

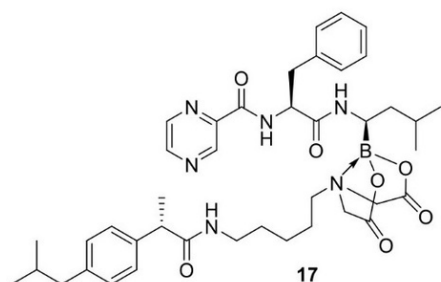
【0216】

実施例 17. N-((S)-1-((R)-1-(6-(5-((S)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド)ペンチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (17)

20

【0217】

【化62】

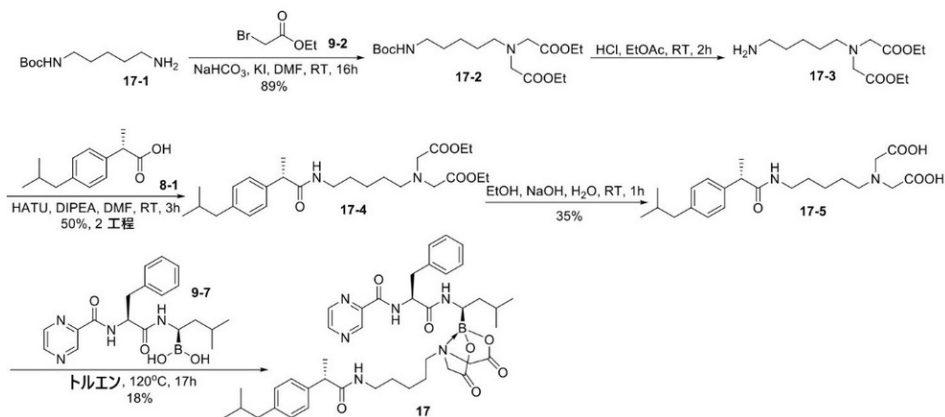


30

【0218】

【化63】

合成スキーム 17



40

【0219】

工程 1: DMF (10 mL) 中の化合物 17-1 (1.0 g、4.94 mmol) の溶

50

液に、 $\text{NaHCO}_3$  (4.15 g、49.39 mmol)、 $\text{KI}$  (820 mg、4.93 mmol)、および化合物 9-2 (4.13 g、24.73 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を  $\text{EtOAc}$  (100 mL) と水 (100 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル中 30%  $\text{EtOAc}$  により溶出) によって精製することで、表題化合物 17-2 (1.66 g、収率 89%) を得た。

【0220】

工程 2: 4 N  $\text{HCl}$  ( $\text{EtOAc}$  溶液、10 mL) および  $\text{MeOH}$  (0.5 mL) 中の化合物 17-2 (1 g、2.67 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮することで表題化合物 17-3 (1 g、粗製) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

10

【0221】

工程 3:  $\text{DMF}$  (5 mL) 中の化合物 17-3 (200 mg、0.673 mmol) と、化合物 8-1 (660 mg、3.20 mmol) と、 $\text{DIPEA}$  (862 mg、6.68 mmol) と、 $\text{HATU}$  (1.52 g、3.99 mmol) との溶液を、室温で 3 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を  $\text{EtOAc}$  (50 mL) で希釈し、水 (50 mL  $\times$  2) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  によって乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 30%  $\text{EtOAc}$  により溶出) によって精製することで、表題化合物 17-4 (623 mg、2 工程で収率 50%) を得た。LCMS:  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$  について計算した  $m/z$ : 462.63、実測値: 463.95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0222】

工程 4:  $\text{EtOH}$  (6 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) 中の化合物 17-4 (620 mg、1.34 mmol) の溶液に、 $\text{NaOH}$  (214 mg、5.36 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で添加して、反応物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、1 N  $\text{HCl}$  を用いて  $0^\circ\text{C}$  で  $\text{pH}=2$  に調整した。水性混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{C18}$  カラム、水中 55% アセトニトリルにより溶出、 $\text{HCl}$  条件) によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物 17-5 (209 mg、収率 35%) を白色固形物として得た。LCMS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$  について計算した  $m/z$ : 406.52、実測値: 407.83  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0223】

工程 5: トルエン (3 mL) 中の化合物 17-5 (172 mg、0.388 mmol) と、化合物 9-7 (149 mg、0.388 mmol) との混合物を、 $120^\circ\text{C}$  で 17 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を  $\text{pre-TLC}$  (アセトニトリル: ジクロロメタン = 1:3) によって精製することで、17 (55 mg、収率 18%) を白色固形物として得た。LCMS:  $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{BN}_6\text{O}_7$  について計算した  $m/z$ : 754.74、実測値: 755.93  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

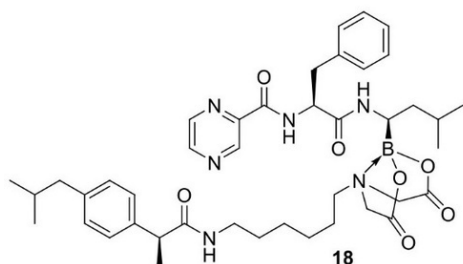
【0224】

実施例 18.  $\text{N}-((\text{S})-1-((\text{R})-1-(6-(6-((\text{S})-2-(4\text{-イソブチルフェニル})\text{プロパンアミド})\text{ヘキシル})-4, 8\text{-ジオキソ}-1, 3, 6, 2\text{-ジオキサザボロカン}-2\text{-イル})-3\text{-メチルブチル})\text{アミノ})-1\text{-オキソ}-3\text{-フェニルプロパン}-2\text{-イル})\text{ピラジン}-2\text{-カルボキサミド}$  (18)

40

【0225】

## 【化 6 4】

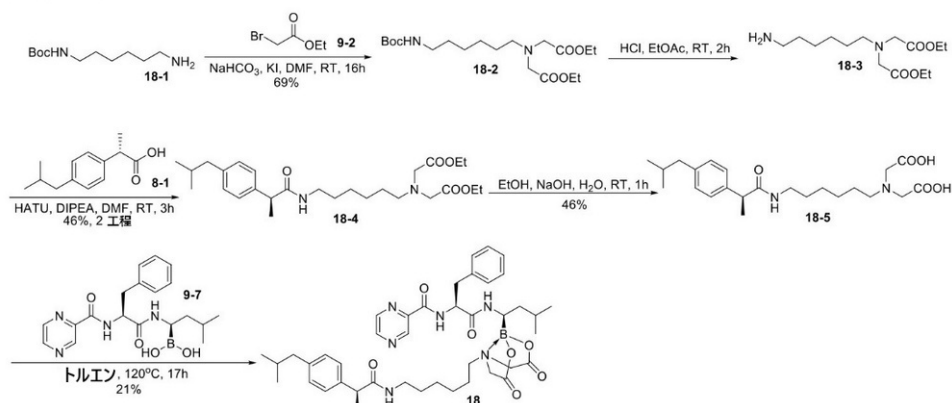


## 【 0 2 2 6】

10

## 【化 6 5】

## 合成スキーム 18



20

## 【 0 2 2 7】

工程 1：DMF（10 mL）中の化合物 18-1（1.0 g、4.62 mmol）の溶液に、NaHCO<sub>3</sub>（3.88 g、46.18 mmol）、KI（767 mg、4.59 mmol）、および化合物 9-2（3.86 g、23.11 mmol）を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc（100 mL）と水（100 mL）に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル中 30% EtOAc により溶出）によって精製することで、表題化合物 18-2（1.24 g、収率 69%）を得た。

30

## 【 0 2 2 8】

工程 2：4 N HCl（EtOAc 溶液、7 mL）および MeOH（0.5 mL）中の化合物 18-2（700 mg、1.80 mmol）の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮することで表題化合物 18-3（622 mg、粗製）を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

## 【 0 2 2 9】

工程 3：DMF（5 mL）中の化合物 18-3（622 mg、粗製）と、化合物 8-1（371 mg、1.79 mmol）と、DIPEA（581 mg、4.50 mmol）と、HATU（1.03 g、2.70 mmol）との溶液を、室温で 3 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc（50 mL）で希釈し、水（50 mL × 2）およびブライン（50 mL）で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> によって乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（石油エーテル中 30% EtOAc により溶出）によって精製することで、表題化合物 18-4（403 mg、2 工程で収率 46%）を得た。LCMS：C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> について計算した m/z：476.66、実測値：478.01 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【 0 2 3 0】

工程 4：EtOH（4 mL）および H<sub>2</sub>O（2 mL）中の化合物 18-4（403 mg、0.845 mmol）の溶液に、NaOH（135 mg、3.37 mmol）を 0℃

50

で添加して、反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、1N HClを用いて0℃でpH=2に調整した。水性混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18カラム、水中50%アセトニトリルにより溶出、HCl条件）によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物18-5（181mg、収率46%）を白色固形物として得た。LCMS： $C_{23}H_{36}N_2O_5$ について計算した $m/z$ ：420.55、実測値：421.76  $[M+H]^+$ 。

#### 【0231】

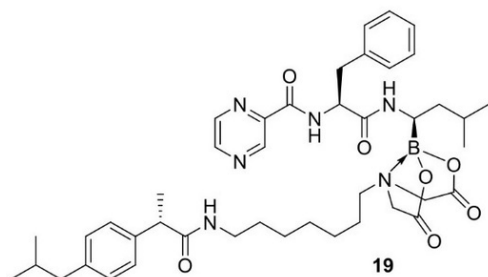
工程5：トルエン（3mL）中の化合物18-5（178mg、0.389mmol）と、化合物9-7（149mg、0.388mmol）との混合物を、120℃で16時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物をpre-TLC（アセトニトリル：ジクロロメタン=1：3）によって精製することで、18（65mg、収率21%）を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR（400MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  9.07（d， $J=1.4$ Hz，1H），8.90（d， $J=8.4$ Hz，1H），8.86（d， $J=2.5$ Hz，1H），8.72（dd， $J=2.5$ ，1.5Hz，1H），7.87（t， $J=5.5$ Hz，1H），7.32（d， $J=9.8$ Hz，1H），7.29-7.22（m，4H），7.21-7.13（m，3H），7.05（d， $J=8.0$ Hz，2H），4.67（td， $J=8.4$ ，6.4Hz，1H），4.16（d， $J=17.4$ Hz，1H），4.04（d， $J=17.4$ Hz，1H），3.94（d， $J=16.7$ Hz，1H），3.60-3.50（m，2H），3.46（d， $J=16.7$ Hz，1H），3.09-2.95（m，6H），2.38（d， $J=7.1$ Hz，2H），1.77（dt， $J=13.5$ ，6.7Hz，1H），1.61-1.51（m，2H），1.42-1.33（m，3H），1.29（d， $J=7.1$ Hz，4H），1.26-1.15（m，5H），0.83（td， $J=8.3$ ，6.4Hz，12H）。LCMS： $C_{42}H_{57}BN_6O_7$ について計算した $m/z$ ：768.76、実測値：769.93  $[M+H]^+$ 。

#### 【0232】

実施例19。N-((S)-1-(((R)-1-(6-(7-((S)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド)ヘプチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(19)

#### 【0233】

#### 【化66】



#### 【0234】

10

20

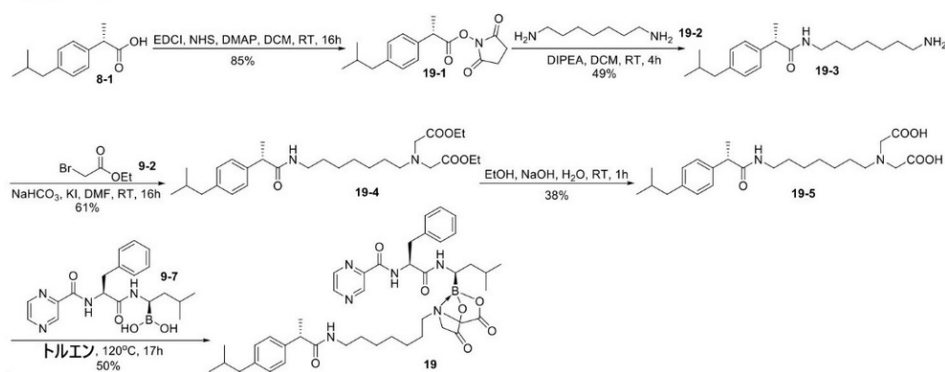
30

40

50

## 【化 6 7】

## 合成スキーム 19



10

## 【0235】

工程 1：DCM（10 mL）中の化合物 8-1（1 g、4.84 mmol）と、NHS（7.27 mmol）と、DMAP（60 mg、0.491 mmol）と、EDCI（1.86 g、9.73 mmol）との混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を DCM（50 mL）で希釈し、1 N HCl（50 mL）および水（50 mL）で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 19-1（1.26 g、収率 85%）を白色固形物として得た。

20

## 【0236】

工程 2：DCM（5 mL）中の化合物 19-2（996 mg、7.66 mmol）と DIPEA（987 mg、7.65 mmol）との溶液に、DCM（6 mL）中の化合物 19-1（1.16 g、3.82 mmol）の溶液を 1 時間かけて添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌した後、混合物を濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18 カラム、水中の 80% MeOH により溶出、HCl 条件）によって精製した。所望の成分を濃縮することで、表題化合物 19-3（HCl 塩、667 mg、収率 49%）を無色の油状物として得た。LCMS：C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O について計算した m/z：318.51、実測値：319.88 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0237】

工程 3：DMF（8 mL）中の化合物 19-3（665 mg、2.08 mmol）の溶液に、NaHCO<sub>3</sub>（1.75 g、20.83 mmol）、KI（346 mg、2.08 mmol）、および化合物 9-2（1.74 g、10.41 mmol）を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc（50 mL）と水（50 mL）に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル中 50% EtOAc により溶出）によって精製することで、表題化合物 19-4（629 mg、収率 61%）を得た。LCMS：C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> について計算した m/z：490.69、実測値：491.94 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0238】

工程 4：EtOH（6 mL）および H<sub>2</sub>O（3 mL）の中の化合物 19-4（627 mg、1.27 mmol）の溶液に、NaOH（204 mg、5.1 mmol）を 0℃で添加して、反応物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、1 N HCl を用いて 0℃で pH = 2 に調整した。水性混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18 カラム、水中 55% アセトニトリルにより溶出、HCl 条件）によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物 19-5（229 mg、収率 38%）を白色固形物として得た。LCMS：C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> について計算した m/z：434.58、実測値：435.75 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0239】

工程 5：トルエン（5 mL）中の化合物 9-5（195 mg、0.414 mmol）と

50

、化合物 9-7 (159 mg、0.414 mmol) との混合物を、120℃で17時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を *pre*-TLC (アセトニトリル：ジクロロメタン=1：3) によって精製することで、19 (170 mg、収率52%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.07 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.86 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.72 (q, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.86 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=10.7 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 2H), 4.68 (td, *J*=8.3, 5.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=17.4 Hz, 1H), 3.95 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.47 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 3.10-2.97 (m, 6H), 2.37 (dd, *J*=7.2, 2.5 Hz, 2H), 1.78 (ddd, *J*=13.2, 6.6, 2.2 Hz, 1H), 1.56 (dp, *J*=10.3, 3.4 Hz, 2H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.31-1.11 (m, 11H), 0.86-0.80 (m, 12H)。LCMS: C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>BN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> について計算した *m/z*: 782.79、実測値: 783.86 [M+H]<sup>+</sup>。

10

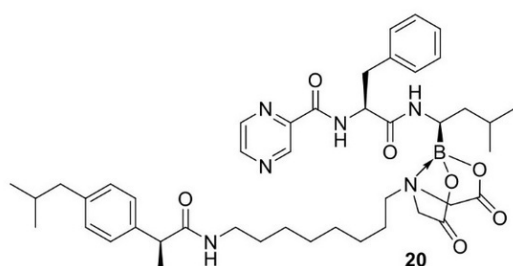
【0240】

実施例 20. N-((S)-1-(((R)-1-(6-(8-((S)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド)オクチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (20)

20

【0241】

【化68】

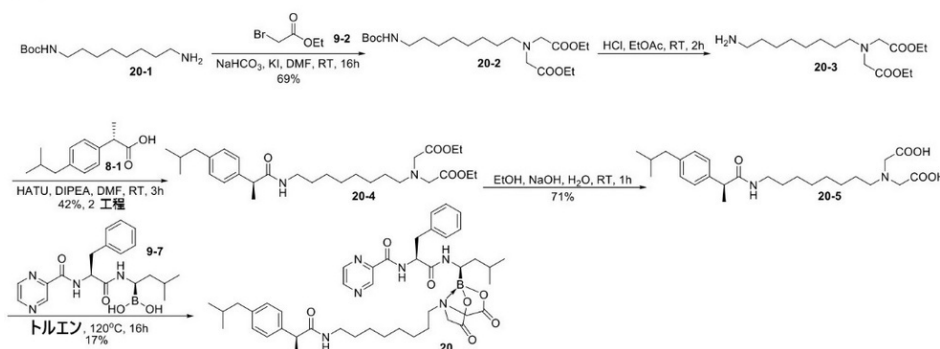


30

【0242】

【化69】

合成スキーム 20



40

【0243】

工程 1: DMF (10 mL) 中の化合物 20-1 (1.0 g、4.09 mmol) の溶液に、NaHCO<sub>3</sub> (3.44 g、40.94 mmol)、KI (679 mg、4.09 mmol)、および化合物 9-2 (3.42 g、20.47 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc (100 mL) と水 (

50

100 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル中 30% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 20-2 (1.25 g、収率 69%) を得た。

#### 【0244】

工程 2: 4N HCl (EtOAc 溶液、7 mL) および MeOH (0.5 mL) 中の化合物 20-2 (700 mg、1.68 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮することで表題化合物 20-3 (637 mg、粗製) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

#### 【0245】

工程 3: DMF (5 mL) 中の化合物 20-3 (637 mg、工程 2 の粗製物) と、化合物 8-1 (346 mg、1.67 mmol) と、DIPEA (542 mg、4.20 mmol) と、HATU (958 mg、2.52 mmol) との溶液を、室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (50 mL × 2) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  によって乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 30% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 20-4 (362 mg、2 工程で収率 42%) を得た。LCMS:  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5$  について計算した  $m/z$ : 504.71、実測値: 506.07  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

#### 【0246】

工程 4: EtOH (4 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 中の化合物 20-4 (360 mg、0.713 mmol) の溶液に、NaOH (114 mg、2.85 mmol) を 0°C で添加して、反応物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、1N HCl を用いて 0°C で pH = 2 に調整した。水性混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18 カラム、水中 50% アセトニトリルにより溶出、HCl 条件) によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物 20-5 (247 mg、収率 71%) を白色固形物として得た。LCMS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$  について計算した  $m/z$ : 448.60、実測値: 449.95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

#### 【0247】

工程 5: トルエン (3 mL) 中の化合物 20-5 (178 mg、0.367 mmol) と、化合物 9-7 (141 mg、0.366 mmol) との混合物を、120°C で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を pre-TLC (アセトニトリル: ジクロロメタン = 1:3) によって精製することで、20 (50 mg、収率 17%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 8.90 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.86 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.73 (t,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.85 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J=9.7$  Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.05 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 4.68 (td,  $J=8.7, 5.8$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J=17.4$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J=17.4$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.48 (d,  $J=16.6$  Hz, 1H), 3.08-2.97 (m, 6H), 2.38 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.78 (dt,  $J=13.5, 6.7$  Hz, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.37 (dd,  $J=21.4, 4.9$  Hz, 3H), 1.28 (d,  $J=7.1$  Hz, 4H), 1.26-1.17 (m, 9H), 0.83 (q,  $J=8.5, 7.5$  Hz, 12H)。LCMS:  $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{BN}_6\text{O}_7$  について計算した  $m/z$ : 796.82、実測値: 797.99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

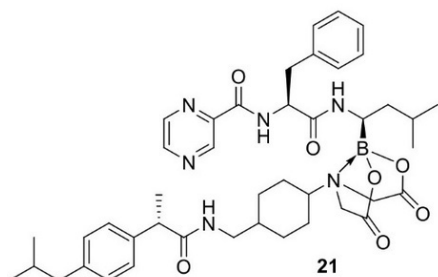
40

#### 【0248】

実施例 21. N-((S)-1-(((R)-1-(6-(4-((S)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド)メチル)シクロヘキシル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-

50

オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(21)  
 【0249】  
 【化70】

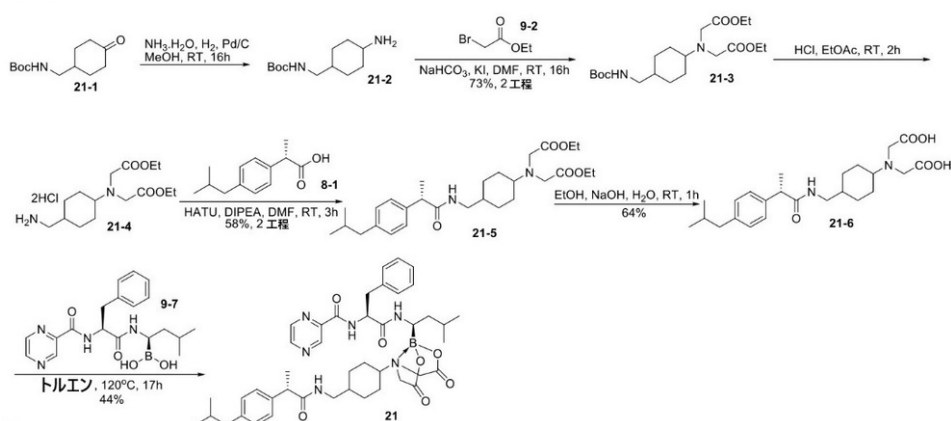


10

【0250】

【化71】

合成スキーム21



20

【0251】

工程1: MeOH (10 mL) 中の化合物 21-1 (700 mg、3.07 mmol) と、10 wt % Pd/C (350 mg) と、水酸化アンモニウム (28%、9.5 mL) との混合物を、水素で3回パージして、水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮することで表題化合物 21-2 (746 mg、粗製) を無色の油状物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

30

【0252】

工程2: DMF (5 mL) 中の化合物 21-2 (380 mg、1.66 mmol) の溶液に、NaHCO<sub>3</sub> (1.39 g、16.54 mmol)、KI (275 mg、1.65 mmol)、および化合物 9-2 (1.38 g、8.26 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル中 20% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 21-3 (490 mg、2工程で収率 73%) を得た。

40

【0253】

工程3: 4N HCl (EtOAc 溶液、5 mL) 中の化合物 21-3 (480 mg、1.19 mmol) の混合物を、室温で2時間撹拌した。反応の完了後、混合物を濃縮することで表題化合物 21-4 (450 mg、粗製) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

【0254】

工程4: DMF (5 mL) 中の化合物 21-4 (450 mg) と、化合物 8-1 (297 mg、1.43 mmol) と、DIPEA (390 mg、3.02 mmol) と、HATU (684 mg、1.79 mmol) との溶液を、室温で16時間撹拌した。反応の完

50

了後、混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、水 (50 mL × 2) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル中30% EtOAcにより溶出) によって精製することで、表題化合物21-5 (339 mg、収率58%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.17 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 4H), 3.52 (s, 4H), 3.49 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.99 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.45 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.83 (d, J=8.2 Hz, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.60 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.50 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 8H), 1.11 (q, J=12.0 Hz, 2H), 0.91-0.87 (m, 6H)。LCMS: C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> について計算した m/z: 488.67、実測値: 489.75 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0255】

工程5: EtOH (3 mL) およびH<sub>2</sub>O (1.5 mL) 中の化合物21-5 (337 mg、0.689 mmol) の溶液に、NaOH (110 mg、2.75 mmol) を0℃で添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、1N HClを用いて0℃でpH=2に調整した。水性混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18カラム、水中55%アセトニトリルにより溶出、HCl条件) によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物21-6 (207 mg、収率64%) を白色固形物として得た。

20

【0256】

工程6: トルエン (3 mL) 中の化合物21-6 (155 mg、0.33 mmol) と、化合物9-7 (127 mg、0.33 mmol) との混合物を、120℃で16時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物をpre-TLC (アセトニトリル: ジクロロメタン=1:3) によって精製することで、21 (115 mg、収率44%) をオフホワイト固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.08 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.89-8.85 (m, 2H), 8.73 (dd, J=2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.31 (d, J=17.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, J=17.0, 6.7 Hz, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.25 (d, J=16.4 Hz, 2H), 3.07 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.39 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.77 (dt, J=13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.61-1.36 (m, 6H), 1.31 (d, J=7.1 Hz, 4H), 1.16 (ddd, J=13.7, 10.4, 2.9 Hz, 1H), 1.09-0.97 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.78 (d, J=6.4 Hz, 3H)。LCMS: C<sub>43</sub>H<sub>57</sub>BN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> について計算した m/z: 780.77、実測値: 782.00 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

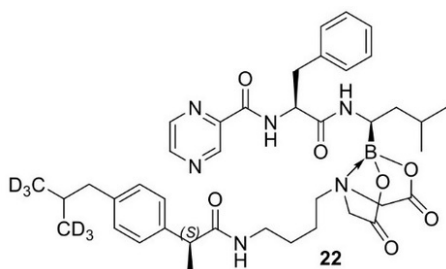
【0257】

実施例22. N-((S)-1-(((R)-3-メチル-1-(6-(4-((S)-2-(4-(2-(メチル-d<sub>3</sub>)プロピル-3,3,3-d<sub>3</sub>)フェニル)プロパンアミド)ブチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)ブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド (22)

【0258】

50

## 【化 7 2】

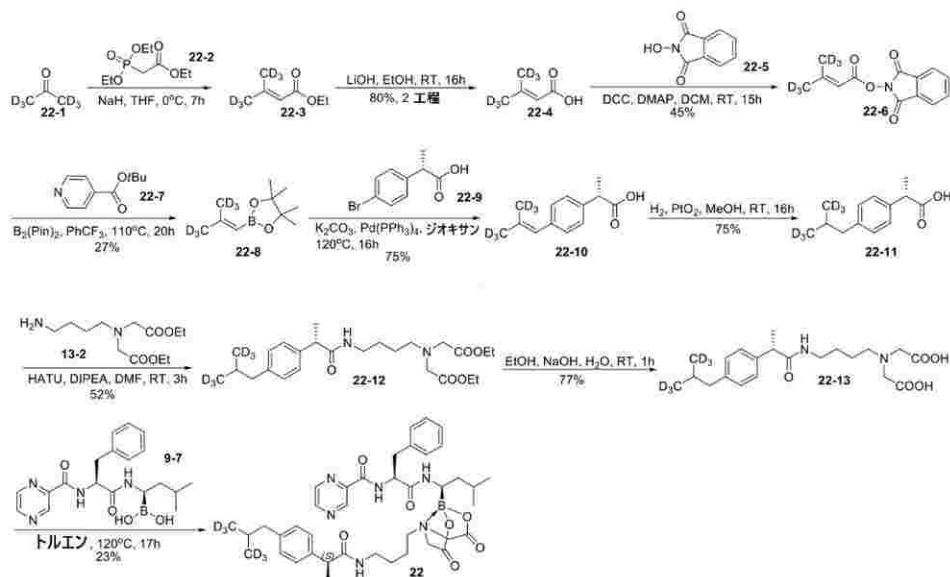


## 【 0 2 5 9】

10

## 【化 7 3】

## 合成スキーム 22



20

## 【 0 2 6 0】

工程 1：NaH（鉱油中 60%、9.35 g、233 mmol）を、無水 THF（250 mL）中の化合物 22-2（63 g、281 mmol）の溶液に窒素雰囲気下、0℃で 10 分かけて少しずつ添加した。0℃で 1 時間攪拌した後、これに重水素化アセトン 22-1（10 g、156 mmol）を 15 分かけてゆっくりと添加した。次いで反応物を室温に加温し、さらに 6 時間攪拌した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液（300 mL）によりクエンチし、イソプロピルエーテル（300 mL × 2）で抽出した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 22-3（22 g、粗製）を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

30

## 【 0 2 6 1】

工程 2：2 N LiOH（270 mL、540 mmol）を、EtOH（150 mL）中の化合物 22-3（22 g、工程 1 の粗製物）の混合物に 0℃で添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を 0℃に冷却し、6 N HCl 水溶液で pH = 2 に調整した。混合物をイソプロピルエーテル（200 mL × 2）で抽出した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 22-4（13.4 g、2 工程で 80%）を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

40

## 【 0 2 6 2】

工程 3：DCM（50 mL）中の化合物 22-4（3 g、28.2 mmol）と、化合物 22-5（6.92 g、42.4 mmol）と、DMAP（170 mg、1.39 mmol）との溶液に、DCC（8.75 g、42.4 mmol）を 0℃で添加した。反応物を室温で 15 時間攪拌した。混合物を濃縮して、シリカゲルカラム（石油エーテル中 20% EtOAc により溶出）によって精製することで、表題化合物 22-6（3.2 g、収

50

率 45%) を白色固形物として得た。

【0263】

工程 4: 無水  $\text{PhCF}_3$  (23 mL) 中の化合物 22-6 (2.3 g、9.15 mmol) と、化合物 22-7 (330 mg、1.84 mmol) と、 $\text{B}_2(\text{Pin})_2$  (4.65 g、18.3 mmol) との混合物を窒素で 3 回パージして、110℃で 20 時間攪拌した。混合物を濃縮して、シリカゲルカラム (石油エーテル中 3% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 22-8 (470 mg、収率 27%) を無色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.98 (s, 1H), 1.19 (s, 12H)。

【0264】

工程 5: 窒素下、ジオキサン (6 mL) 中の化合物 22-8 (550 mg、2.92 mmol) と、化合物 22-9 (736 mg、3.21 mmol) と、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (168 mg、0.145 mmol) と、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.2 g、8.68 mmol) との混合物を、120℃で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18 カラム、水中 50% アセトニトリルにより溶出、TFA 条件) によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物 22-10 (460 mg、収率 75%) を無色のスラリーとして得た。

【0265】

工程 6:  $\text{MeOH}$  (5 mL) 中の化合物 22-10 (460 mg、2.18 mmol) と、 $\text{PtO}_2$  (50 mg、0.22 mmol) との混合物を、水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物をセライト (celite) 上で濾過し、濃縮することで表題化合物 22-11 (350 mg、収率 75%) を無色のスラリーとして得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.18 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.60 (q,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H), 2.40 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 1.76 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H), 1.32 (d,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H)。

【0266】

工程 7:  $\text{DMF}$  (3 mL) 中の化合物 13-2 (200 mg、0.673 mmol) と、化合物 22-11 (95 mg、0.447 mmol) と、 $\text{DIPEA}$  (260 mg、2.01 mmol) と、 $\text{HATU}$  (300 mg、0.789 mmol) との溶液を、室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (30 mL  $\times$  2) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  によって乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 20% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 22-12 (106 mg、収率 52%) を得た。LCMS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{D}_6\text{N}_2\text{O}_5$  について計算した  $m/z$ : 454.64、実測値: 455.99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0267】

工程 8:  $\text{EtOH}$  (および 2 mL) 中の化合物 22-12 (100 mg、0.220 mmol) の溶液に、2N  $\text{NaOH}$  (0.44 mL、0.88 mmol) を 0℃で添加して、反応物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、1N  $\text{HCl}$  を用いて 0℃で pH=2 に調整した。水性混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18 カラム、水中 35% アセトニトリルにより溶出、 $\text{HCl}$  条件) によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物 22-13 (68 mg、収率 75%) を白色固形物として得た。

【0268】

工程 9: トルエン (3 mL) 中の化合物 22-13 (60 mg、0.151 mmol) と、化合物 9-7 (60 mg、0.156 mmol) との混合物を、120℃で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を  $\text{pre-TLC}$  (アセトニトリル: ジクロロメタン=1:3) によって精製することで、22 (26 mg、収率 23%) をオフホワイト固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9

10

20

30

40

50

． 12 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.27 (ddt, J=24.5, 17.1, 7.2 Hz, 7H), 7.09 (d, J=7.7 Hz, 2H), 4.72 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.10 (q, J=17.3 Hz, 2H), 3.95 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.50 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.17-3.01 (m, 6H), 2.41 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.43 (d, J=12.5 Hz, 4H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 1H), 0.87 (dd, J=16.0, 6.7 Hz, 6H)。LCMS: C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>D<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>について計算したm/z: 746.75、実測値: 747.5 [M+H]<sup>+</sup>。

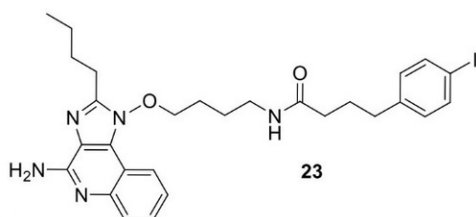
10

【0269】

実施例23. N-(4-((4-アミノ-2-ブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)オキシ)ブチル)-4-(4-ヨードフェニル)ブタンアミド(23)

【0270】

【化74】

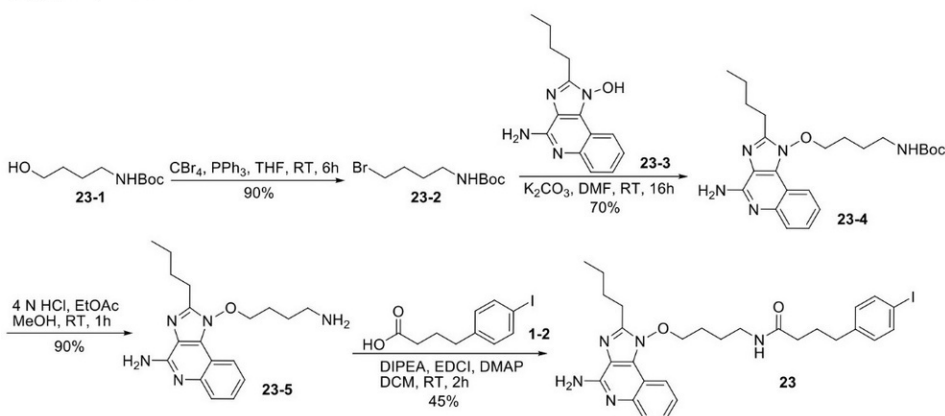


20

【0271】

【化75】

合成スキーム23



30

【0272】

工程1: 無水THF (200 mL) 中の化合物23-1 (10.0 g、52.8 mmol) の氷冷溶液に、PPh<sub>3</sub> (20.8 g、79.3 mmol)、続いてTHF (100 mL) 中のCBr<sub>4</sub> (26.3 g、79.3 mmol) の溶液を添加した。反応物を室温に加熱させ、2時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル中20% EtOAcにより溶出) によって精製することで、表題化合物23-2 (12 g、90%) を無色の油状物として得た。

40

【0273】

工程2: DMF (5 mL) 中の化合物23-3 (500 mg、1.95 mmol) と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (540 mg、3.90 mmol) と、化合物23-2 (590 mg、2.34 mmol) との混合物を、室温で16時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、ケーキ

50

を EtOAc (50 mL) で洗浄した。有機相を冷水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (ジクロロメタン中 5% MeOH により溶出) によって精製することで、表題化合物 23-4 (585 mg、収率 70%) を黄白色固形物として得た。

【0274】

工程 3: 4N HCl (EtOAc 溶液、2.5 mL) を、EtOAc (2 mL) および MeOH (0.5 mL) 中の化合物 23-4 (585 mg、1.36 mmol) の溶液に添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した後、混合物を濃縮することで表題化合物 23-5 (450 mg、収率 90%) を白色固形物として得た。

【0275】

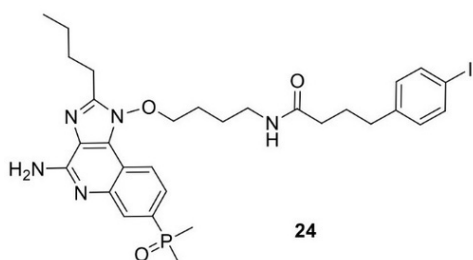
工程 4: DCM (5 mL) 中の化合物 23-5 (80 mg、0.275 mmol) と、DIPEA (56 mg、0.434 mmol) と、DMAP (3 mg、0.024 mmol) と、EDCI (65 mg、0.340 mmol) と、化合物 1-2 (80 mg、0.220 mmol) との混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を pre-HPLC (水中 60% アセトニトリルにより溶出、HCl 条件) によって精製することで、23 (60 mg、収率 45%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.42 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS: C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> について計算した m/z: 599.52、実測値: 600.82 [M+H]<sup>+</sup>。

【0276】

実施例 24. N-(4-((4-アミノ-2-ブチル-7-(ジメチルホスホリル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)オキシ)ブチル)-4-(4-ヨードフェニル)ブタンアミド (24)

【0277】

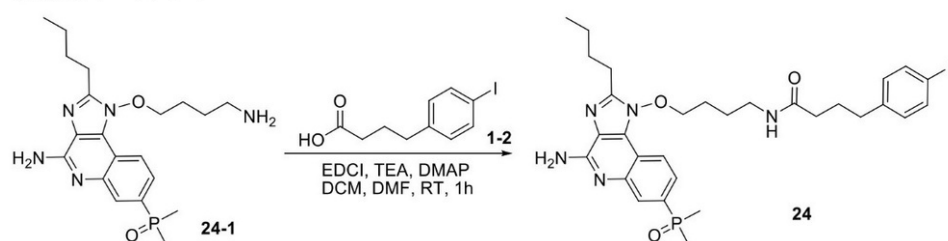
【化 76】



【0278】

【化 77】

合成スキーム 24



## 【0279】

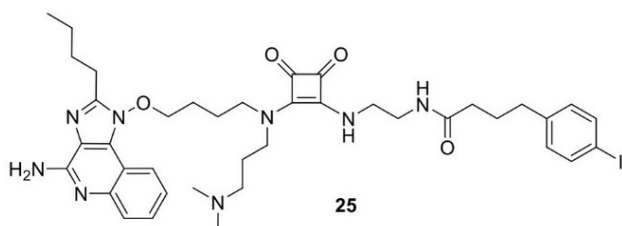
工程1：DCM（0.5mL）およびDMF（0.5mL）中の化合物24-1（19mg、0.048mmol）と、化合物1-2（28mg、0.0965mmol）と、EDCI（36mg、0.188mmol）と、DMAP（1mg、0.008mmol）と、TEA（10mg、0.099）との混合物を、室温で1時間攪拌した。反応の完了後、得られた混合物を濾過し、pre-HPLC（水中70%アセトニトリルにより溶出、HCl条件）によって精製した。成分を凍結乾燥することで、24（11.2mg、35.8%収率）を黄色の油状物として得た。LCMS： $C_{30}H_{39}IN_5O_3P$ について計算した $m/z$ ：675.55、実測値：676.2  $[M+H]^+$ 。

## 【0280】

実施例25．N-（2-（（2-（（4-（（4-アミノ-2-ブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル）オキシ）ブチル（3-（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）-3,4-ジオキソシクロブト-1-エン-1-イル）アミノ）エチル）-4-（4-ヨードフェニル）ブタンアミド（25）

## 【0281】

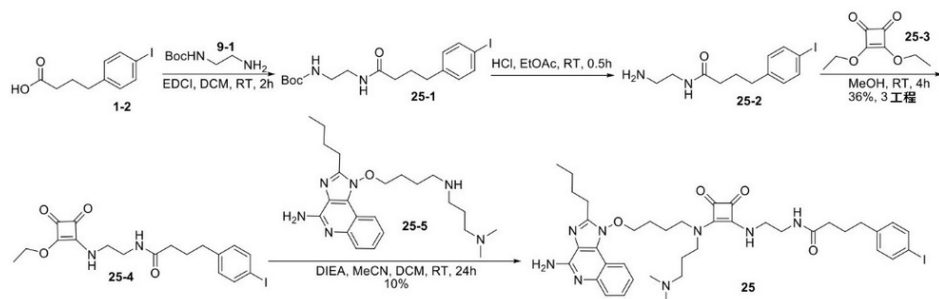
## 【化78】



## 【0282】

## 【化79】

## 合成スキーム25



## 【0283】

工程1：DCM（8mL）中の化合物1-2（400mg、1.37mmol）の溶液に、EDCI（395mg、2.06mmol）および化合物9-1（243mg、1.51mmol）を添加した。室温で2時間攪拌した後、TLCにより化合物1-2が消費されたことが示された。反応混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl、飽和 $Na_2CO_3$ 溶液、およびブラインで洗浄した。有機層を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで、表題化合物25-1（330mg）を無色の油状物として得て、これを次の工程で直接使用した。TLC（石油エーテル：EtOAc／1：1）： $R_f$ （化合物9-1）=0.55、 $R_f$ （化合物25-1）=0.37。

## 【0284】

工程2：HCl／EtOAc（4M、10mL）中の粗化合物25-1（330mg）の混合物を、室温で30分間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。残渣をEtOAcに再溶解し、飽和 $Na_2CO_3$ 溶液で洗浄した。有機層を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで、表題化合物25-2（225mg）を無色の油状物として得て、これを次の工程で直接使用した。TLC（石油エーテル：EtOAc／1：

1)  $R_f$  (化合物 25-1) = 0.37、TLC (DCM:MeOH/10:1) :  $R_f$  (化合物 25-2) = 0.46。

【0285】

工程 3: MeOH (5 mL) 中の化合物 25-3 (154 mg、0.905 mmol) の溶液に、MeOH (2 mL) 中の化合物 25-2 (225 mg、粗製) の溶液を 0℃で滴加した。室温で 4 時間攪拌した後、TLC により化合物 25-2 が消費され、低い極性で新たなスポットが形成されたことが示された。反応混合物を真空下で蒸発させ、シリカゲルカラム (DCM 中 5% MeOH により溶出) によって精製することで、表題化合物 25-4 (230 mg、3 工程で収率 36%) を白色固形物として得た。TLC (DCM: MeOH/10:1) :  $R_f$  (化合物 25-2) = 0.46、 $R_f$  (化合物 25-4) = 0.58。

10

【0286】

工程 4: アセトニトリル (2 mL) および DCM (2 mL) 中の化合物 25-4 (67 mg、0.145 mmol) と、化合物 25-5 (40 mg、0.970 mmol) と、DIPEA (40 mg、0.396 mmol) との混合物を、室温で 24 時間攪拌した。LC-MS により、化合物 25-5 が消費され、所望の  $m/z$  を有する 1 つの新たなピークが LC-MS によって検出されたことが示された。反応混合物を濃縮し、アセトニトリルおよび水に再溶解し、HPLC (C18 カラム、アセトニトリル/H<sub>2</sub>O により溶出、HCL 条件) によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、25 (8 mg、収率 10%) を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.75 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.35 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 2.99 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.16 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 1.98 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 2H), 1.85 (dq,  $J$  = 23.9, 7.5 Hz, 8H), 1.49 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.30–1.26 (m, 2H), 1.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H)。LCMS : C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>IN<sub>8</sub>O<sub>4</sub> について計算した  $m/z$  : 822.79、実測値 : 823.4 [M+H]<sup>+</sup>。

20

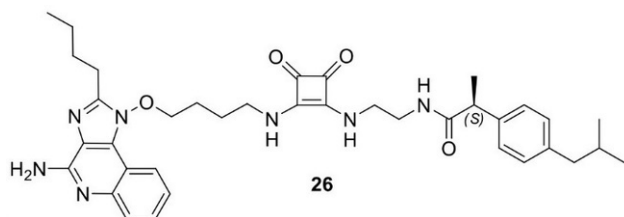
30

【0287】

実施例 26. (S)-N-(2-((2-((4-((4-アミノ-2-ブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)オキシ)ブチル)アミノ)-3,4-ジオキソシクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド (26)

【0288】

【化 80】



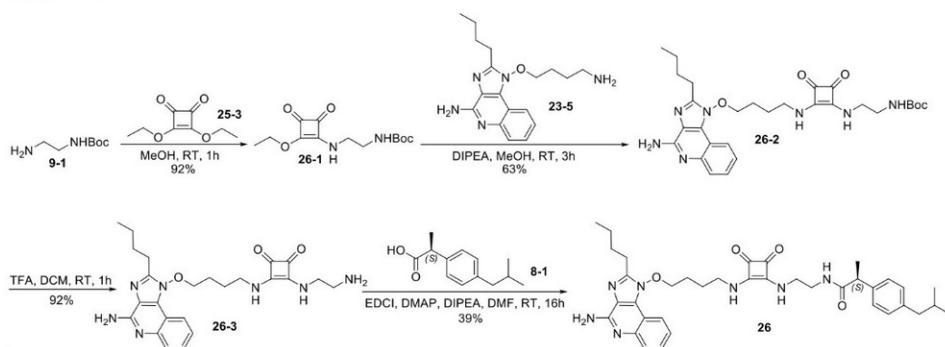
40

【0289】

50

## 【化 8 1】

## 合成スキーム 26



10

## 【0290】

工程 1：無水 MeOH (10 mL) 中の化合物 25-3 (1.06 g、6.23 mmol) の溶液に、無水 MeOH (10 mL) 中の化合物 9-1 (1 g、6.24 mmol) の溶液を滴加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラム (石油エーテル中 40% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 26-1 (1.63 g、収率 97%) を無色の油状物として得た。

20

## 【0291】

工程 2：無水 MeOH (4 mL) 中の化合物 23-5 (339 mg、1.03 mmol) と DIPEA (333 mg 2.58 mmol) との溶液に、無水 MeOH (3 mL) 中の化合物 26-1 (440 mg、1.55 mmol) の溶液を滴加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18 カラム、水中 60% アセトニトリルにより溶出、TFA 条件) によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物 26-2 (TFA 塩、445 mg、収率 63%) を黄色固形物として得た。

## 【0292】

工程 3：DCM (3 mL) 中の 20% TFA の溶液中の化合物 26-2 (445 mg、0.65 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮して有機溶媒を取り除くことで、表題化合物 26-3 (420 mg、収率 92%) を黄白色のスラリーとして得た。

30

## 【0293】

工程 4：DMF (2 mL) 中の化合物 26-3 (100 mg、0.148 mmol) と、化合物 8-1 (46 mg、0.222 mmol) と、DMAP (2 mg、0.016 mmol) と、DIPEA (57 mg、0.442 mmol) と、EDCI (42 mg、0.220 mmol) との混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濾過し、pre-HPLC (水中 50% アセトニトリルにより溶出、HCl 条件) によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、26 (40 mg、39% 収率) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57-3.43 (m, 5H), 3.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.82 (td, J = 14.1, 13.2, 6.6 Hz, 4H), 1.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.43 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz

40

50

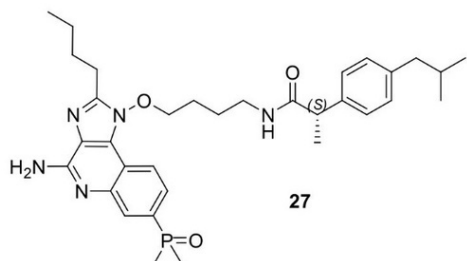
z, 6H)。LCMS: C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>について計算したm/z: 653.83、  
実測値: 654.88 [M+H]<sup>+</sup>。

【0294】

実施例27. (S)-N-(4-((4-アミノ-2-ブチル-7-(ジメチルホスホリル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)オキシ)ブチル)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド(27)

【0295】

【化82】

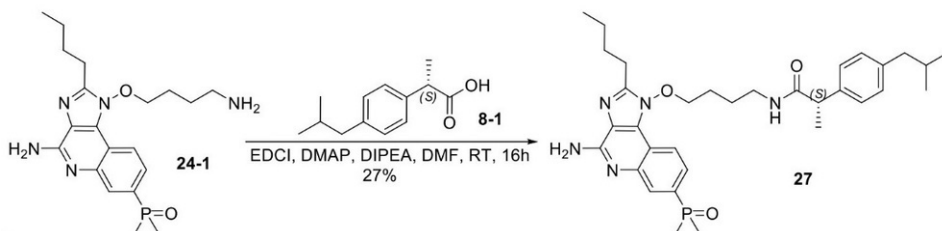


10

【0296】

【化83】

合成スキーム27



20

【0297】

工程1: DMF (2 mL) 中の化合物24-1 (60 mg、0.148 mmol) と、  
化合物8-1 (46 mg、0.223 mmol) と、DMAP (2 mg、0.016 mmol) と、DIPEA (57 mg、0.442 mmol) と、EDCI (45 mg、0.235 mmol) との混合物を、室温で16時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濾過し、pre-HPLC (水中45%アセトニトリルにより溶出、HCl条件) によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、27 (24 mg、27%収率) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29–8.24 (m, 2H), 8.09 (t, J=5.7 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=10.0, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.39 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.16 (q, J=6.6 Hz, 2H), 3.04–3.00 (m, 2H), 2.37 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.91–1.82 (m, 4H), 1.77 (d, J=13.5 Hz, 7H), 1.68–1.63 (m, 2H), 1.49–1.41 (m, 2H), 1.32 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.82 (s, 6H)。LCMS: C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Pについて計算したm/z: 591.74、実測値: 592.93 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

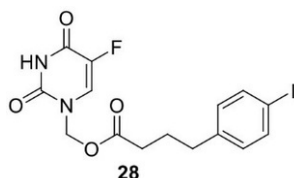
【0298】

実施例28. (5-フルオロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル4-(4-ヨードフェニル)ブタノアート(28)

【0299】

50

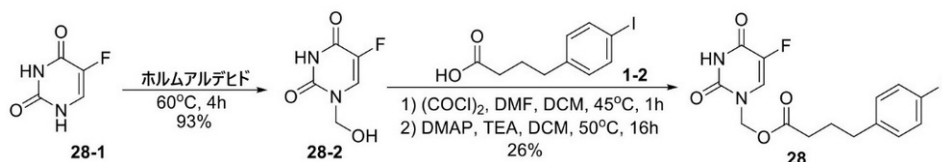
## 【化 8 4】



## 【0300】

## 【化 8 5】

## 合成スキーム 28



## 【0301】

工程 1：化合物 28-1（1.3 g、10.0 mmol）を 37%ホルムアルデヒド水溶液（1.8 g、22.2 mmol）に溶解し、混合物を 60℃で 4 時間攪拌しながら還流した。混合物を濃縮することで表題化合物 28-2（1.5 g、収率 93%）を無色の油状物として得て、これを精製を行わずに次の工程で直接使用した。

## 【0302】

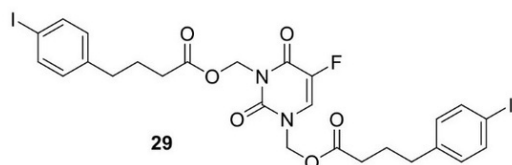
工程 2：塩化オキサリル（0.50 mL、5.82 mmol）および触媒量の DMF を、ジクロロメタン（20 mL）中の化合物 1-2（200 mg、0.69 mmol）の溶液に添加した。得られた混合物を 45℃で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下でジクロロメタン 3 で共沸させることで、粗製の塩化物中間体を得た。塩化物を、無水ジクロロメタン（5 mL）に再溶解し、無水ジクロロメタン（10 mL）中の化合物 28-2（220 mg、1.38 mmol）と、DMAP（8 mg、0.07 mmol）と、TEA（100  $\mu$ L、0.69 mmol）との溶液に室温で添加した。得られた混合物を 10 時間攪拌しながら 50℃で還流させた。混合物を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル中 50% EtOAc により溶出）によって精製することで、28（72 mg、26% 収率）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  12.00（s, 1H），8.14（d, J = 6.4 Hz, 1H），7.68–7.56（m, 2H），7.01（d, J = 7.8 Hz, 2H），5.56（s, 2H），2.54（d, J = 7.6 Hz, 2H），2.33（t, J = 7.3 Hz, 2H），1.78（t, J = 7.5 Hz, 2H）。

## 【0303】

実施例 29.（5-フルオロ-2,4-ジオキソピリミジン-1,3（2H,4H）-ジイル）ビス（メチレン）ビス（4-（4-ヨードフェニル）ブタノアート（29）

## 【0304】

## 【化 8 6】



## 【0305】

10

20

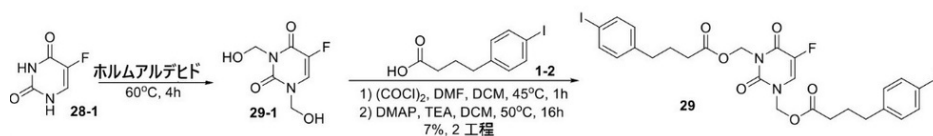
30

40

50

## 【化 8 7】

## 合成スキーム 2 9



## 【0306】

工程 1：37%ホルムアルデヒド溶液（2 mL）中の化合物 28-1（1.0 g、7.69 mmol）の懸濁液を、60℃で 4 時間撹拌した。反応混合物を濃縮することで表題化合物 29-1（1.5 g）を無色の油状物として得て、これを精製を行わずに次の工程で直接使用した。

## 【0307】

工程 2：DCM（5 mL）中の化合物 1-2（500 mg、1.73 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（2.18 g、17.21 mmol）および触媒量の DMF を室温で添加した。得られた混合物を 45℃で 1 時間撹拌した。化合物 1-2 が消費された後、混合物を濃縮した。残渣を DCM（10 mL）に再溶解し、この溶液に、化合物 29-1（250 mg、1.32 mmol）、DMAP（16 mg、0.131 mmol）、および TEA（650 mg、6.44 mmol）を室温で添加した。得られた混合物を 50℃で 16 時間撹拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル中 2% EtOAc により溶出）によって精製し、逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18 カラム、アセトニトリルおよび水により溶出、TFA 条件）によってさらに精製することで、29（70 mg、2 工程で 7% 収率）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.29（dq, J = 6.3, 3.8, 3.1 Hz, 1H）, 7.61（ddq, J = 6.4, 4.1, 2.4 Hz, 4H）, 6.99（dt, J = 8.1, 3.4 Hz, 4H）, 5.82–5.75（m, 2H）, 5.67–5.58（m, 2H）, 2.52（d, J = 5.9 Hz, 4H）, 2.35–2.23（m, 4H）, 1.76（dq, J = 12.2, 7.2 Hz, 4H）。LCMS：C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> について計算した m/z：734.30、実測値：757.33。

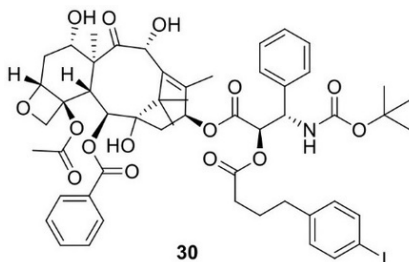
[M + Na]<sup>+</sup>。

## 【0308】

実施例 30.（2aR, 4S, 4aS, 6R, 9S, 11S, 12S, 12aR, 12bS）-12b-アセトキシ-9-（（（2R, 3S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-（（4-（4-ヨードフェニル）ブタノイル）オキシ）-3-フェニルプロパノイル）オキシ）-4, 6, 11-トリヒドロキシ-4a, 8, 13, 13-テトラメチル-5-オキソ-2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b-ドデカヒドロ-1H-7, 11-メタノシクロデカ[3, 4]ベンゾ[1, 2-b]オキセト-12-イル ベンゾエート（30）

## 【0309】

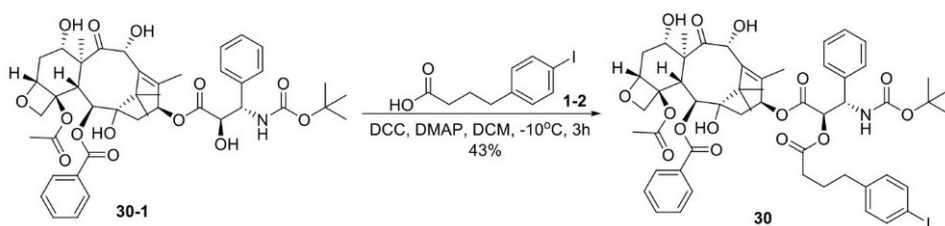
## 【化 8 8】



## 【0310】

## 【化 8 9】

## 合成スキーム 30



## 【0311】

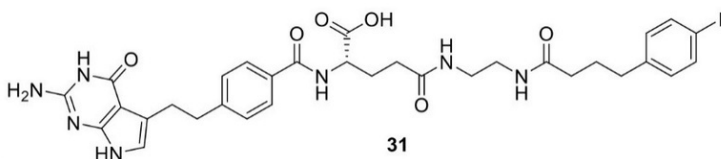
工程 1：DCC (77 mg、0.37 mmol) および DMAP (45 mg、0.37 mmol) を、ジクロロメタン (16 mL) 中の化合物 30-1 (200 mg、0.25 mmol) と 4-(p-ヨードフェニル) 酪酸 1-2 (79 mg、0.27 mmol) との溶液に -10°C で添加した。-10°C で 3 時間攪拌した後、混合物を濾過し、EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル中 40% EtOAc により溶出) によって精製することで、30 (115 mg、収率：43%) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.45-5.34 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 15.4, 8.1 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (dp, J = 23.3, 8.3 Hz, 4H), 2.22 (s, 1H), 2.09 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (q, J = 8.4, 7.7 Hz, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.63 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.38 (s, 11H), 1.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 1.28 (s, 4H), 1.17 (s, 4H)。LCMS: C<sub>53</sub>H<sub>62</sub>INO<sub>15</sub> について計算した m/z: 1079.98、実測値: 1102.7 [M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0312】

実施例 31. N<sup>2</sup>-(4-(2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル)ベンゾイル)-N<sup>5</sup>-(2-(4-(4-ヨードフェニル)ブタンアミド)エチル)-L-グルタミン (31)

## 【0313】

## 【化 9 0】



## 【0314】

10

20

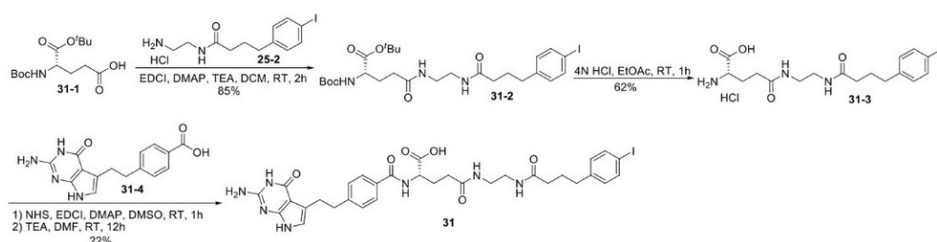
30

40

50

## 【化 9 1】

## 合成スキーム 3 1



10

## 【0 3 1 5】

工程 1：EDCI (362 mg、1.89 mmol)、トリエチルアミン (0.74 mL、5.16 mmol)、および DMAP (20 mg、0.17 mmol) を、ジクロロメタン (20 mL) 中の化合物 31-1 (520 mg、1.41 mmol) と、化合物 25-2 (574 mg、1.89 mmol) との溶液に 0℃で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌し、混合物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、1N HCl (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 31-2 (740 mg、収率：85%) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

20

## 【0 3 1 6】

工程 2：4N HCl (EtOAc 溶液、5 mL) 中の化合物 31-2 (400 mg、0.65 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。白色沈殿物を形成させ、濾過した。固形物を真空下で乾燥することで、表題化合物 31-3 (HCl 塩、200 mg、収率 62%) を得た。

30

## 【0 3 1 7】

工程 3：無水 DMSO (3 mL) 中の化合物 31-4 (200 mg、0.67 mmol) と、DMAP (8 mg、0.07 mmol) と、NHS (115 mg、1.00 mmol) と、EDCI (128 mg、0.67 mmol) との溶液を、室温で 1 時間攪拌した。化合物 31-3 (200 mg、0.40 mmol) および Et<sub>3</sub>N (483 μL、3.35 mmol) を添加した。室温で 12 時間攪拌した後、混合物を分取 HPLC (水中 60% アセトニトリルにより溶出、HCl 条件) によって精製することで、31 (67 mg、収率：22%) を紅褐色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.71 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.32 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.12–2.80 (m, 12H), 2.11 (dt, J = 6.9, 7.7 Hz, 7H), 1.79–1.67 (m, 2H)。LCMS: C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>IN<sub>7</sub>O<sub>6</sub> について計算した m/z: 741.59、実測値: 742.4. [M+H]<sup>+</sup>。

40

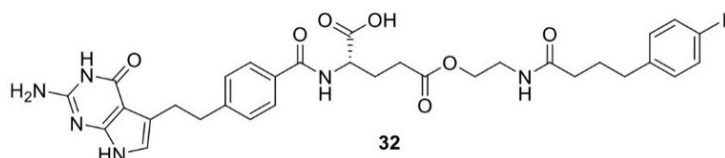
## 【0 3 1 8】

実施例 32. (S)-2-(4-(2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル)ベンズアミド)-5-(2-(4-(4-ヨードフェニル)ブタンアミド)エトキシ)-5-オキソペンタン酸 (32)

## 【0 3 1 9】

50

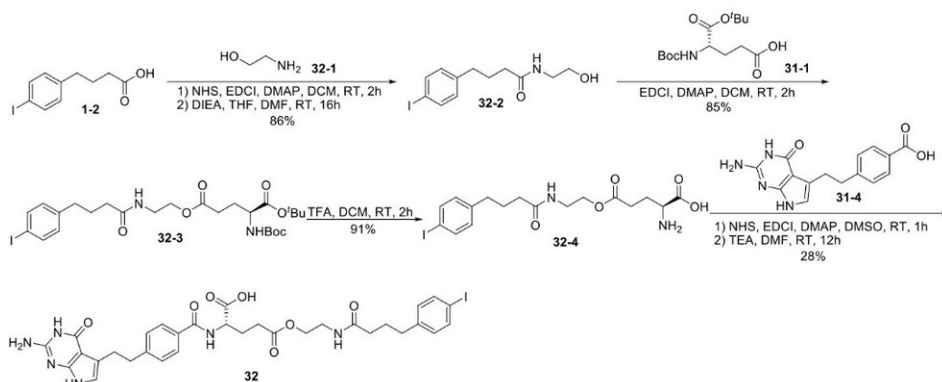
## 【化 9 2】



## 【0 3 2 0】

## 【化 9 3】

## 合成スキーム 3 2



10

20

## 【0 3 2 1】

工程 1：DCM (10 mL) 中の酸 1-2 (500 mg、1.72 mmol) と NHS (295 mg、2.56 mmol) との混合物に、EDCI (658 mg、3.44 mmol) および DMAP (21 mg、0.172 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮することで、粗活性化 NHS エステルを白色固形物として得た。DMF (5 mL) 中の化合物 32-1 (126 mg、2.06 mmol) と DIEA (340  $\mu$ L、2.06 mmol) との溶液に、THF (5 mL) 中の活性化 NHS エステルの溶液を滴加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 32-2 (495 mg、86% 収率) を白色固形物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

30

## 【0 3 2 2】

工程 2：EDCI (218 mg、1.14 mmol) を、DCM (10 mL) 中の DMAP (7 mg、0.06 mmol) と、化合物 32-2 (190 mg、0.57 mmol) と、化合物 31-1 (260 mg、0.86 mmol) との溶液に 0℃ で添加した。室温で 2 時間攪拌した後、混合物を DCM (100 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 32-3 (845 mg、85% 収率) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

40

## 【0 3 2 3】

工程 3：化合物 32-3 (400 mg、0.65 mmol) を DCM (3 mL) および TFA (3 mL) に溶解し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮することで、表題化合物 32-4 (240 mg、91% 収率) を黄白色の油状物として得た。

## 【0 3 2 4】

工程 4：無水 DMSO (3 mL) 中の化合物 31-4 (200 mg、0.67 mmol) と、DMAP (8 mg、0.07 mmol) と、NHS (115 mg、1.00 mmol) と、EDCI (128 mg、0.67 mmol) との混合物を、室温で 1 時間攪拌した。この混合物に、化合物 32-4 (120 mg、0.26 mmol) および Et<sub>3</sub>N (

50

0.483 mL、3.35 mmol) を添加した。混合物を室温で12時間攪拌して、分取HPLC (水中60%アセトニトリルにより溶出、HCl条件) によって精製することで、32 (55 mg、28%収率) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.01–7.90 (m, 1H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.67–7.58 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.45 (dd, J=9.3, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (q, J=5.7 Hz, 2H), 3.28 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.46 (dd, J=19.7, 7.7 Hz, 4H), 2.22–2.11 (m, 1H), 2.07 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.04–1.94 (m, 1H), 1.77 (q, J=7.4 Hz, 2H)。LCMS: C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> について計算したm/z: 742.57、実測値: 743.3。[M+H]<sup>+</sup>。

10

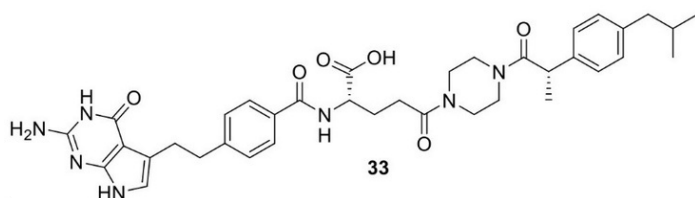
【0325】

実施例33. (S)-2-(4-(2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル)ベンズアミド)-5-(4-( (S)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタン酸 (33)

【0326】

【化94】

20

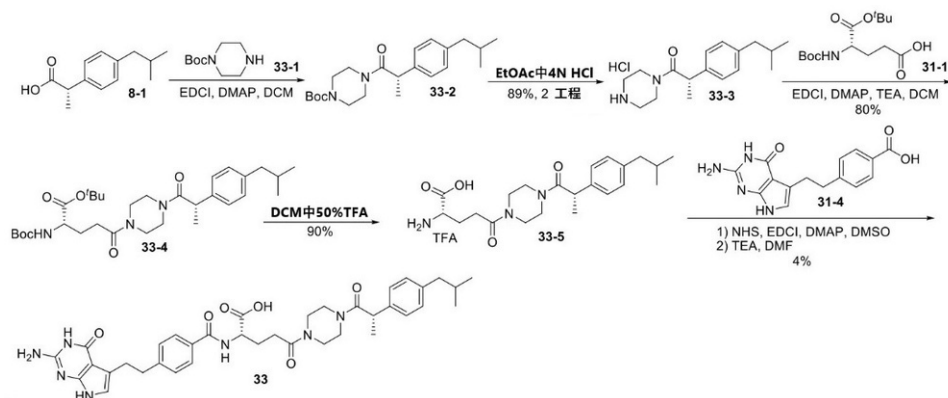


【0327】

【化95】

合成スキーム33

30



40

【0328】

工程1: EDCI (3.7 g、19.37 mmol) を、DCM (20 mL) 中の酸8-1 (2.00 g、9.69 mmol) と、アミン33-1 (2.70 g、14.49 mmol) と、DMAP (118 mg、0.967 mmol) との混合物に添加して、混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をDCM (50 mL) で希釈し、1N HCl (50 mL×2) およびブライン (50 mL×2) で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物33-2 (3.62 g、粗製) を白色固形物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> について計算したm/z: 374.53、実測値: 397.47。[M+

50

$\text{Na}]^+$ 。

【0329】

工程2: EtOAc (30 mL) 中の化合物 33-2 (3.62 g、粗製) の溶液に、EtOAc (30 mL) 中の 4N HCl を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、濾過した。沈殿物を EtOAc で洗浄し、乾燥することで、表題化合物 33-3 (2.7 g、2工程で収率 89%) を白色固形物として得た。LCMS:  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$  について計算した  $m/z$ : 274.41、実測値: 275.90。[M+H]<sup>+</sup>。

【0330】

工程3: EDCI (3.12 g、16.33 mmol) を、DCM (40 mL) 中の DMAP (200 mg、1.64 mmol) と、TEA (1.75 g、17.32 mmol) と、化合物 33-3 (2.70 g、8.68 mmol) と、化合物 31-1 (2.48 g、8.17 mmol) との溶液に 0°C で添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物を DCM (100 mL) で希釈し、1N HCl (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 50% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 33-4 (3.66 g、80% 収率) を白色固形物として得た。LCMS:  $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6$  について計算した  $m/z$ : 559.75、実測値: 582.98。[M+Na]<sup>+</sup>。

【0331】

工程4: 化合物 33-4 (2.88 g、5.00 mmol) を DCM (10 mL) および TFA (10 mL) に溶解し、反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮することで、表題化合物 33-5 (2.6 g、90% 収率) を黄白色の油状物として得た。LCMS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$  について計算した  $m/z$ : 403.52、実測値: 404.95。[M+H]<sup>+</sup>。

【0332】

工程5: 無水 DMSO (3 mL) 中の化合物 31-4 (300 mg、1.00 mmol) と、DMAP (12 mg、0.098 mmol) と、NHS (174 mg、1.51 mmol) と、EDCI (383 mg、2.00 mmol) との混合物を、室温で2時間攪拌した。活性化 NHS エステルが完全に形成された後、化合物 33-5 (560 mg、1.08 mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (508 mg、5.02 mmol) を添加した。混合物を 30°C で12時間攪拌して、分取 HPLC (水中 60% アセトニトリルにより溶出、TFA 条件) によって精製することで、33 (43 mg、4% 収率) を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$  および  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.75 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.05 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.48-3.34 (m, 4H), 2.97 (dd, J = 9.3, 6.2 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 9.6, 5.9 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 1.99 (dt, J = 40.0, 6.8 Hz, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 6.1 Hz, 6H)。LCMS:  $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_6$  について計算した  $m/z$ : 683.81、実測値: 684.65。[M+H]<sup>+</sup>。

【0333】

実施例 34. N2- (4- (2- (2-アミノ-4-オキソ-4, 7-ジヒドロ-3H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) エチル) ベンゾイル) -N5- (2- ((S)-2- (4-イソブチルフェニル) プロパンアミド) エチル) -L-グルタミン (34)

【0334】

10

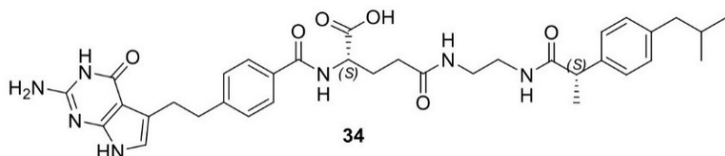
20

30

40

50

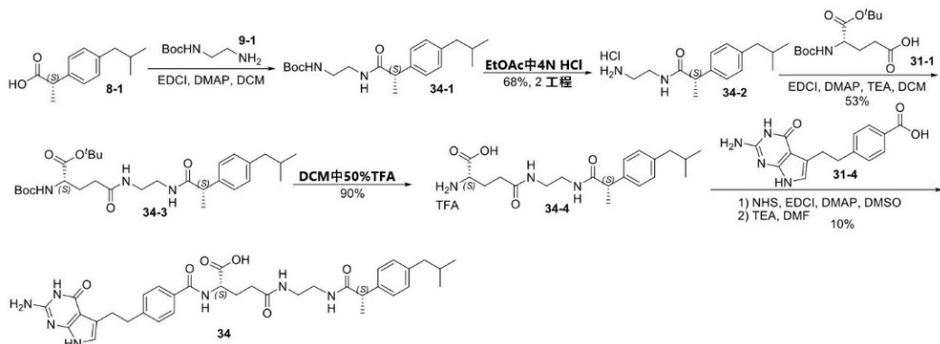
## 【化 9 6】



## 【0 3 3 5】

## 【化 9 7】

## 合成スキーム 3 4



10

## 【0 3 3 6】

工程 1：EDCI (3.71 g、19.42 mmol) を、DCM (20 mL) 中の酸 8-1 (2.00 g、9.69 mmol) と、アミン 9-1 (2.33 g、14.54 mmol) と、DMAP (238 mg、1.95 mmol) との混合物に添加して、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mL × 2) およびブライン (50 mL × 2) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮することで、表題化合物 34-1 (3.2 g、粗製) を白色固形物として得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用了。LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> について計算した m/z: 348.49、実測値: 397.47. [M+Na]<sup>+</sup>。

20

## 【0 3 3 7】

工程 2：EtOAc (30 mL) 中の化合物 34-1 (3.2 g、粗製) の溶液に、EtOAc (30 mL) 中の 4 N HCl を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌して白色沈殿物を完全に形成させた。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、濾過した。沈殿物を EtOAc で洗浄し、乾燥することで、表題化合物 34-2 (1.9 g、2 工程で収率 68%) を白色固形物として得た。LCMS: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O について計算した m/z: 248.37、実測値: 249.90. [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0 3 3 8】

工程 3：EDCI (1.28 g、6.70 mmol) を、DCM (20 mL) 中の DMAP (82 mg、0.672 mmol) と、TEA (680 mg、6.73 mmol) と、化合物 34-2 (1.0 g、3.51 mmol) と、化合物 31-1 (1.01 g、3.32 mmol) との溶液に 0℃ で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌し、混合物を DCM (50 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (石油エーテル中 50% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 34-3 (953 mg、53% 収率) を白色固形物として得た。LCMS: C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> について計算した m/z: 533.71、実測値: 556.98. [M+Na]<sup>+</sup>。

40

## 【0 3 3 9】

工程 4：化合物 34-3 (700 mg、1.31 mmol) を DCM (7 mL) および TFA (7 mL) に溶解し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮することで、

50

表題化合物 34-4 (700 mg、90% 収率) を黄白色の油状物として得た。LCMS :  $C_{20}H_{31}N_3O_4$  について計算した  $m/z$  : 377.49、実測値 : 378.88.  $[M+H]^+$ 。

【0340】

工程 5 : 無水 DMSO (3 mL) 中の化合物 31-4 (135 mg、0.452 mmol) と、DMAP (5 mg、0.0409 mmol) と、NHS (78 mg、0.678 mmol) と、EDCI (172 mg、0.900 mmol) との混合物を、室温で 2 時間攪拌した。NHS 活性化エステルが完全に形成された後、化合物 34-4 (310 mg、0.630 mmol) および  $Et_3N$  (230 mg、2.27 mmol) を添加した。混合物を 30℃ で 12 時間攪拌して、分取 HPLC (水中の 60% アセトニトリルにより溶出、TFA 条件) によって精製することで、34 (26 mg、6% 収率) を白色固形物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$  および  $D_2O$ )  $\delta$  7.81 (dd,  $J=18.1$ , 7.9 Hz, 2H), 7.30 (dd,  $J=11.5$ , 7.9 Hz, 2H), 7.19–7.15 (m, 2H), 7.06–7.02 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.33 (dd,  $J=10.2$ , 4.6 Hz, 1H), 3.14–3.00 (m, 4H), 2.99–2.94 (m, 2H), 2.86 (dd,  $J=9.3$ , 5.8 Hz, 2H), 2.37 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.18 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 2.14–1.86 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.28 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 0.84–0.79 (m, 6H)。LCMS :  $C_{35}H_{43}N_7O_6$  について計算した  $m/z$  : 657.77、実測値 : 658.86.  $[M+H]^+$ 。

10

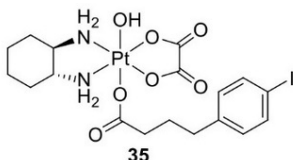
20

【0341】

実施例 35. トランス-[Pt(DACH)(ox)(OH)(IPBA)] (35, IPBA = 4-(4-ヨードフェニル)酪酸) (35)

【0342】

【化 98】

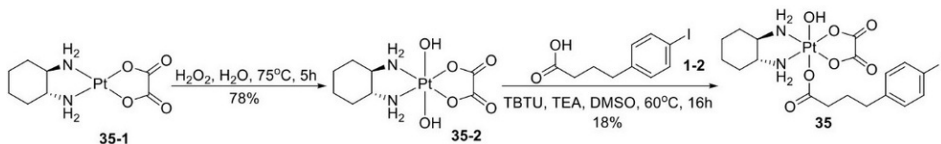


30

【0343】

【化 99】

合成スキーム 35



【0344】

工程 1 : 過酸化水素 (30%、15 mL) を、水 (5 mL) 中のオキサリプラチン 35-1 (200 mg、0.50 mmol) の懸濁液に滴加した。添加後、反応混合物を 75℃ に加熱し、5 時間攪拌した。透明な溶液を形成させ、室温に冷却した。得られた溶液を濃縮した。残渣を  $EtOH$  および MTBE で洗浄することで、表題化合物 35-2 (170 mg、収率 78%) を黄色固形物として得た。

40

【0345】

工程 2 : 無水 DMSO (5 mL) 中の酸 1-2 (114 mg、0.39 mmol) と TBTU (127 mg、0.39 mmol) との溶液に、TEA (55  $\mu$ L、0.39 mmol) を添加した。混合物を室温で 15 分間激しく攪拌した。化合物 35-2 (170 mg、0.39 mmol) を添加し、反応混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。得られた反

50

応混合物を濾過して、未反応の固形物を除去した。透明な溶液を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18カラム、水中50%アセトニトリルにより溶出、中性条件）によって精製した。所望の成分を一晩凍結乾燥することで、35（50.8mg、収率18%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.59（d，J=7.8Hz，2H），6.97（d，J=7.8Hz，2H），2.44（d，J=7.6Hz，2H），2.15（d，J=7.5Hz，2H），2.06（t，J=17.4Hz，2H），1.68（t，J=7.5Hz，2H），1.56–0.99（m，8H）。

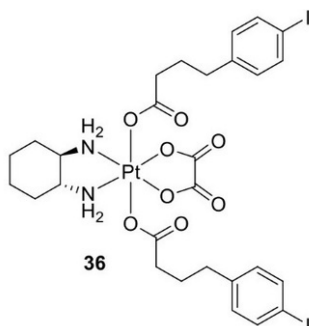
【0346】

実施例36．トランスー[Pt(DACH)(ox)(IPBA)<sub>2</sub>]（36，IPBA = 4-（4-ヨードフェニル酪酸）（36）

10

【0347】

【化100】

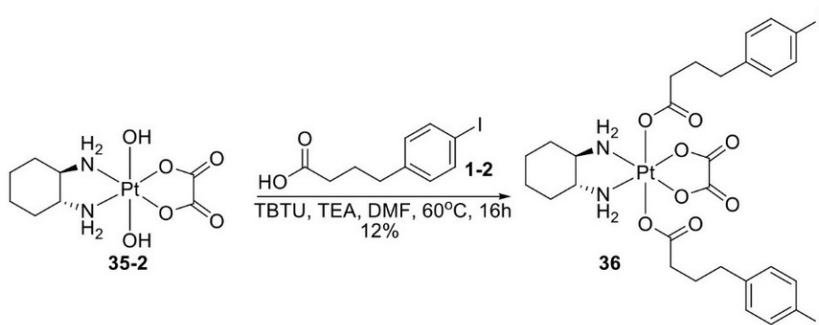


20

【0348】

【化101】

合成スキーム36



30

【0349】

工程1：DMF（5mL）中の化合物1-2（587mg、2.03mmol）と、TBTU（650mg、2.02mmol）と、TEA（205mg、2.02mmol）との混合物を窒素下、室温で15分間攪拌した。この混合物に、化合物35-2（218mg、0.506mmol）を一度に添加した。得られた反応物を60℃で16時間攪拌し、混合物を濾過して未反応の固形物を除去した。透明な溶液を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18カラム、アセトニトリルおよび水、中性条件）によって直接精製することで、36（60mg、収率12%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.60（dd，J=8.0，3.8Hz，4H），6.97（dd，J=8.2，3.8Hz，4H），2.47（s，4H），2.23（q，J=6.6Hz，4H），2.10（d，J=12.9Hz，2H），1.77–1.62（m，4H），1.53–1.03（m，8H）。LCMS：C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> Ptについて計算したm/z：975.48、実測値：976.57 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0350】

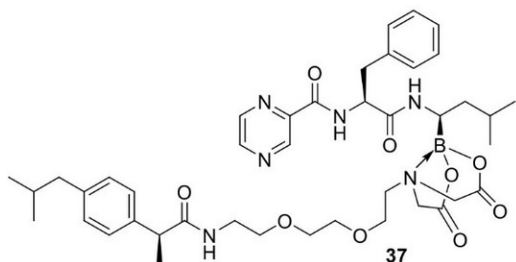
実施例37．N-（（S）-1-（（（R）-1-（6-（2-（2-（2-（（S）-

50

2-(4-イソブチルフェニル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)-4,8-ジオキソ-1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(37)

【0351】

【化102】

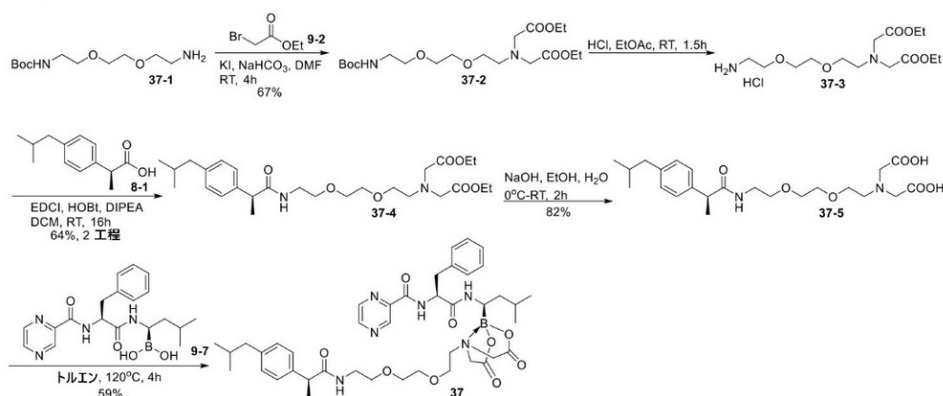


10

【0352】

【化103】

合成スキーム37



20

【0353】

工程1: DMF (10 mL) 中の化合物 37-1 (1.0 g、4.02 mmol) の溶液に、 $\text{NaHCO}_3$  (3.38 g、40.23 mmol)、KI (669 mg、4.03 mmol)、および化合物 9-2 (3.36 g、20.11 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応の完了後、混合物を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル中50% EtOAc により溶出) によって精製することで、表題化合物 37-2 (1.14 g、収率67%) を得た。LCMS:  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$  について計算した  $m/z$ : 420.50、実測値: 443.85  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

30

【0354】

工程2: 4N HCl (EtOAc 溶液、10 mL) 中の化合物 37-2 (1.14 g、2.71 mmol) の混合物を、室温で1.5時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮することで表題化合物 37-3 (1.36 g、粗製) を得て、これをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

40

【0355】

工程3: DCM (10 mL) 中の化合物 37-3 (1.36 g、粗製) と、化合物 8-1 (670 mg、3.24 mmol) と、DIPEA (525 mg、4.06 mmol) と、HOBt (360 mg、2.66 mmol) と、EDCI (520 mg、2.71 mmol) との溶液を、室温で16時間攪拌した。反応の完了後、混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水 (100 mL  $\times$  2) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマト

50

グラフィー（C18カラム、水中65%アセトニトリルにより溶出、HCl条件）によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物37-4（948mg、TFA塩、2工程で収率64%）を白色固形物として得た。LCMS：C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>について計算したm/z：508.66、実測値：531.73 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0356】

工程4：EtOH（9.5mL）およびH<sub>2</sub>O（3mL）の中の化合物37-4（945mg、1.73mmol）の溶液に、NaOH（297mg、7.45mmol）を0℃で添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、1N HClを用いて0℃でpH=2に調整した。水性混合物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（C18カラム、水中45%アセトニトリルにより溶出、HCl条件）によって精製した。所望の成分を凍結乾燥することで、表題化合物37-5（694mg、収率82%）を白色固形物として得た。LCMS：C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>について計算したm/z：452.55、実測値：453.52 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0357】

工程5：トルエン（3mL）中の化合物37-5（100mg、0.204mmol）と、化合物9-7（85mg、0.22mmol）との混合物を、120℃で4時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物をpre-TLC（アセトニトリル：ジクロロメタン=1：3）によって精製することで、37（97mg、収率59%）を白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.05（s，1H），8.92（d，J=7.8Hz，1H），8.84（s，1H），8.71（s，1H），7.95（s，1H），7.37（d，J=9.3Hz，1H），7.29-7.12（m，7H），7.03（d，J=6.9Hz，2H），4.66（d，J=6.2Hz，1H），4.28（d，J=17.6Hz，1H），4.02（dd，J=32.9，17.2Hz，2H），3.68（t，J=18.8Hz，3H），3.46（s，3H），3.39-3.25（m，4H），3.16（s，2H），3.09-3.00（m，2H），2.37（s，2H），1.76（s，1H），1.55（s，1H），1.41（t，J=12.4Hz，1H），1.27（d，J=6.3Hz，3H），1.23-1.16（m，1H），0.82（d，J=6.5Hz，12H）。LCMS：C<sub>42</sub>H<sub>57</sub>BN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>について計算したm/z：800.76、実測値：801.76 [M+H]<sup>+</sup>。

20

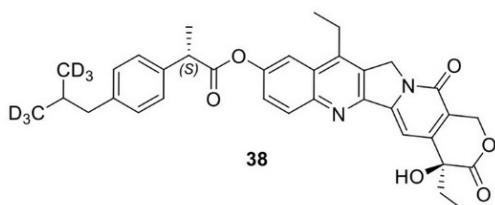
30

【0358】

実施例38. (S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(S)-2-(4-(2-(メチル-d3)プロピル-3,3,3-d3)フェニル)プロパノアート(38)

【0359】

【化104】



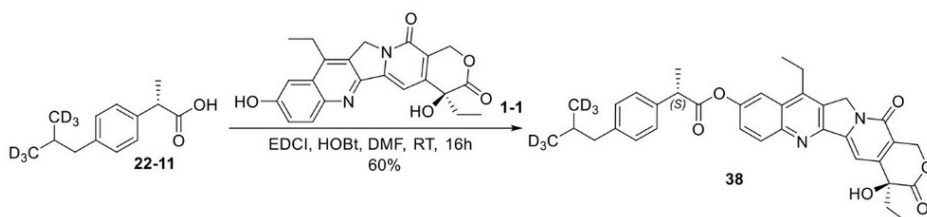
40

【0360】

50

## 【化 1 0 5】

## 合成スキーム 3 8



## 【0 3 6 1】

10

工程 1：無水 DMF (2 mL) 中の化合物 22-11 (30.0 mg、0.141 mmol) と、EDCI (80.0 mg、0.419 mmol) と、HOBT (20.0 mg、0.148 mmol) との混合物を、室温で 5 分間攪拌した。化合物 1-1 (85 mg、0.216 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL) と水 (20 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を pre-TLC (DCM 中の 5% MeOH) によって精製することで、表題化合物 38 (50 mg、収率 60%) をオフホワイト固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (ddt, J = 28.9, 14.6, 7.2 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS: C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>D<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> について計算した m/z : 586.72、実測値 : 588.13 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 3 6 2】

実施例 39. 3つの腫瘍細胞株中の細胞の IC<sub>50</sub>

30

細胞阻害を、U87MG、A549、および MC38 の 3つのアッセイで決定した。細胞を、10% ウシ胎児血清および 100 U/mL ペニシリン G ナトリウムを補充した適切な培地中で回復培養し、細胞インキュベーター (37°C、5% CO<sub>2</sub>) 中で維持した。試験の前に、培養皿中の細胞をリン酸緩衝液ですすぎ、トリプシンで剥離した。培養培地で細胞数を希釈および調整して、96 ウェル細胞プレートに細胞懸濁液を添加する。細胞をインキュベーター中で一晩維持した。T0 対照プレートにおいて、細胞に 100 μL の CellTiter-Glo 試薬を添加して、室温で 10 分間バランスをとり、化学発光値を想定して読み取った。

## 【0 3 6 3】

試験プレートにおいて、化合物を対応する溶媒に溶解し、勾配的に希釈した。希釈した化合物溶液を、細胞を有する 96 ウェルプレートに添加した。72 時間のインキュベーションの後、細胞に 100 μL の CellTiter-Glo 試薬を添加し、室温で 10 分間バランスをとり、化学発光値を想定して読み取った。IC<sub>50</sub> は、GraphPad Prism ソフトウェア・パッケージ (Windows 用 Prism 6、バージョン 6.0、GraphPad Software Inc.、サンディエゴ、カリフォルニア) を使用して計算した。3つの細胞アッセイについての IC<sub>50</sub> を表 1 に示す。

40

## 【0 3 6 4】

50

【表 4】

表 1. IC50

| 化合物            | U87MG (IC50, nM) | A549 (IC50, nM) | MC38 (IC50, nM) |
|----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 8              | 13.37693         | 207.81632       | 22.74152        |
| 16             | 7.266483         | 10.68657        | 15.94872        |
| 9-7 (Valcade ) | 6.890381         | 9.36019         | 16.29071        |
| 1-1 (SN-38)    | 13.58112         | 99.519661       | 21.24506        |
| 5-1            | NA               | NA              | NA              |
| 8-1            | #Intersect       | #Intersect      | >10000          |
| 16-2           | #Intersect       | #Intersect      | #Intersect      |

A: < 1  $\mu$ M; B: 1 – 10  $\mu$ M. C: > 10  $\mu$ M

## 【0365】

実施例 40. PBS (pH 7.4) における化学的安定性

以下の手順に従って化学的安定性アッセイを実施した。

1. 試験化合物スパイク溶液: 1 mM の試験化合物スパイク溶液 A: 10  $\mu$ L の 10 mM 試験化合物ストック溶液に、90  $\mu$ L の DMSO を添加する。

2. 異なる時点用に指定された管の中に、396  $\mu$ L の緩衝液を添加する。試料を 37  $^{\circ}$ C で 10 分間予熱する。

3. 396  $\mu$ L の緩衝液を含有し、0 分（または 15、45、90、120 分）に指定されたウェルに、4  $\mu$ L のスパイク溶液 A を添加して、次いでタイミングのカウントダウンを開始する。

4. 各時点で、IS を含有する 1200  $\mu$ L の ACN を管に添加する。

5. 試料を 10,000 rpm で 5 分間遠心分離し、次いで 100  $\mu$ L の上清を LC-MS/MS の分析のために準備する。

## 【0366】

10

20

30

40

50

## 【表 5】

表 2. 安定性

| 化合物番号 | 安定性(PBS, pH 7.4) T1/2 (分) |
|-------|---------------------------|
| 16    | ∞                         |
| 8     | ∞                         |
| 4     | 215                       |
| 30    | 806                       |
| 31    | ∞                         |
| 1     | 1182                      |
| 2     | 1387                      |
| 3     | 51                        |
| 28    | 504                       |

10

20

## 【0367】

## 実施例 41. 薬物動態

薬物動態パラメータを、雄 CD-1 マウス (Shanghai Jihui Laboratory Animal Care Co., Ltd., 6~8 週齢) で決定した。動物を 12 時間の明/暗サイクル下で維持した。試験の間、動物は食物および水を自由に利用できるものとした。

## 【0368】

静脈内では、化合物を 5 mL/kg の投薬容量で溶液 (5% DMSO + 10% Solurol HS15 + 85% (水中 20% HP-β-CD)) として製剤化し、尾の静脈を介して投与した。皮下では、化合物を 10 mL/kg の投薬容量で溶液 (5% DMSO + 10% Solurol HS15 + 85% (水中 20% HP-β-CD)) として、または 50 μL/マウスの投薬容量で溶液 (水中 0.5% MC + 1% Pluronic F68) として製剤化し、皮下穿刺を介して投与した。

30

## 【0369】

半経時的血液試料 (約 110 μL) を、IV 基については 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、および 24 時間、ならびに SC 群については 0.5、2、4、8、24、48 および 96 時間で、動物から採取した。試料採取後 15 分以内に、試料を氷上で 15 分以下保持した後、遠心分離 (2000 g、5 分、4℃) した。血漿をドライアイス中で瞬間凍結して、次いで LC-MS/MS 分析まで長期保存するために -70℃ の冷凍庫に移した。

40

## 【0370】

0.5、2、4、8、24、48、および 96 時間で SC 群の組織を回収した。動物に麻酔をかけて放血した後、組織試料 (筋肉および皮膚を含む) を回収および秤量し、次いで液体窒素中で瞬間凍結して、LC-MS/MS 分析まで長期保存するために -70℃ でさらに保存した。組織試料を凍結条件下でホモジナイズした。

## 【0371】

Phoenix WinNonlin 8.2 ソフトウェアを使用して、PK パラメータを LC-MS/MS データから生成した。

## 【0372】

50

【表 6】

表 3. 薬物動態データ

| 投薬<br>化合物 | 用量<br>(mg/kg<br>) | 測定された<br>化合物  | T1/2 (時間) | AUClast<br>(hr*ng/mL<br>) | AUClast<br>(hr*ng/mL<br>) | 組織/血漿<br>比  |
|-----------|-------------------|---------------|-----------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| 1         | 3                 | 1 活性薬物<br>1-1 | 10.3      | 24402                     | 142                       | 171.8450704 |
| 8         | 5                 | 8             | 44.1      | 11834033                  | NA                        | #VALUE!     |
| 8         | 5                 | 8 活性薬物<br>1-1 | >96       | 255830                    | 201                       | 1272.78607  |
| 28        | 10                | 28            | 11.3      | 37582                     | NA                        | #VALUE!     |
| 28        | 10                | 活性薬物<br>28-1  | >48       | 4094                      | NA                        | #VALUE!     |
| 30        | 10                | 活性薬物<br>30-1  | 25.4      | 144212                    | 5274                      | 27.34395146 |
| 31        | 10                | 活性薬物<br>31-4  | 34.2      | 979                       | 203                       | 4.822660099 |
| 33        | 10                | 活性薬物<br>33-1  | NA        | 9139                      | 504                       | 18.13293651 |
| 16        | 1                 | 16            | 93.2      | 60283                     | 165                       | 365.3515152 |
| 16        | 1                 | 活性薬物 9-<br>7  | >96       | 5776                      | 13.5                      | 427.8518519 |
| 10        | 1                 | 活性薬物 9-<br>7  | 22.4      | 5919                      | 10.2                      | 580.2941176 |
| 13        | 1                 | 活性薬物 9-<br>7  | 22        | 11243                     | 284                       | 39.58802817 |

## 【0373】

出願人の開示は、図面を参照しながら好ましい実施形態で本明細書に記載され、同様の番号は、同じまたは同様の要素を表す。本明細書全体を通して、「一実施形態 (one embodiment)」、「一実施形態 (an embodiment)」、または同様の言語への言及は、実施形態に関連して記載される特定の特徵、構造、または特性が、本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体を通して「一実施形態では (in one embodiment)」、「一実施形態では (in an embodiment)」という語句、および同様の言語の出現は、必ずしもそうではないが、すべて同じ実施形態を指し得る。

## 【0374】

出願人の開示の記載された特徴、構造、または特性は、1つまたは複数の実施形態において任意の適切な方法で組み合わせることができる。本明細書における説明では、本発明の実施形態の完全な理解を提供するために、多数の具体的な詳細が列挙されている。しかしながら、当業者であれば、出願人の組成物および／または方法は、1つ以上の具体的詳細を伴わずに、または他の方法、構成要素、材料などを用いて実践され得ることを認識するであろう。他の例では、周知の構造、材料、または動作は、本開示の態様を不明瞭にすることを回避するために、詳細に図示または説明されない。

## 【0375】

本明細書と添付の特許請求の範囲では、単数形「a」、「an」、および「the」は、内容が他に明確に指示しない限り、複数の参照を含む。

10

## 【0376】

他に定義されない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語はすべて、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有している。本明細書に記載されるものと類似または同等の任意の方法および材料もまた、本開示の実施または試験において使用され得るが、好ましい方法および材料が、ここで記載される。本明細書に記載される方法は、開示される特定の順序に加えて、論理的に可能な任意の順序で実行され得る。

## 【0377】

参照による援用

本開示では、特許、特許出願、特許公報、雑誌、書籍、論文、ウェブコンテンツなどの他の文書に対する参照および引用が行われている。そのような文書はすべて、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に援用される。参照により本明細書に援用されるものとするが、既存の定義、記載、または本明細書に明示的に示される他の開示資料と矛盾する任意の資料またはその部分は、援用される資料と本開示資料との間に矛盾が生じない範囲においてのみ援用される。矛盾が生じた場合、矛盾は、好ましい開示として本開示に有利に解決されるべきである。

20

## 【0378】

等価物

代表的な実施例は、本発明の説明を助けることを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図しておらず、そのように解釈されるべきではない。実際、本明細書に示され、記載されるものに加えて、本発明の種々の改変およびその多くのさらなる実施形態は、実施例ならびに本明細書に含まれる科学文献および特許文献に対する参照を含む、本文書の全内容から当業者に明白となるであろう。実施例は、その様々な実施形態およびその等価物における本発明の実施に適合させることができる重要な追加の情報、例示および指針を含む。

30

40

50

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                               | International application No.<br><b>PCT/CN2023/074329</b>                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>C07D 491/22(2006.01)i; C07D239/52(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; C07F5/02(2006.01)i; C07F15/00(2006.01)i; A61K31/4745(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/69(2006.01)i; A61K 31/282(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P43/00(2006.01)i<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC: C07D, C07F, A61K, A61P<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, DWPI, VEN, CJFD, CNKI, PUBMED, REGISTRY, CAPLUS: camptothecin, SN-38, cancer, tumor, STN structure search.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No.                                                              |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | KR 101990214 B1 (UNIV KOREA RES & BUS FOUND) 17 June 2019 (2019-06-17) the description paragraphs [0031]-[0046] and [0136], the embodiments 5 and 9                                                                                                                           | 3, 4, 5 (part), 19 and 20-27 (part)                                                |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Yang, Xue-Yan et al. "Synthesis and Biological Evaluation of 10-Substituted Camptothecin Derivatives with Improved Water Solubility and Activity." <i>Chem Med Chem.</i> , Vol. 16, No. 6, 23 December 2020 (2020-12-23), 1000-1010 ISSN: 1860-7179, Figures 2 and 3, Table 1 | 1-4, 5 (part), 19 and 20-27 (part)                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 02056885 A1 (CALIFORNIA PACIFIC MED CENTER) 25 July 2002 (2002-07-25) the abstract, claims 1-52                                                                                                                                                                            | 1-4, 5 (part), 19 and 20-27 (part)                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Lv Jian et al. "Synthesis and antitumor activity evaluation of a novel series of camptothecin analogs." <i>Journal of Asian Natural Products Research</i> , Vol. 15, No. 8, 25 June 2013 (2013-06-25), 867-874 the abstract, section 2                                        | 1-4, 5 (part), 19 and 20-27 (part)                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>22 May 2023</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                               | Date of mailing of the international search report<br><b>02 June 2023</b>          |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br><b>CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION<br/>6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing<br/>100088, China</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                               | Authorized officer<br><br><b>XIAO,Ying</b><br><br>Telephone No. (+86) 010-62089320 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

## International application No.

**PCT/CN2023/074329**

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                     | Relevant to claim No.                 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| A         | CN 109675050 A (ZHEJIANG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 26 April 2019 (2019-04-26)<br>the abstract, claim 1 | 1-4, 5 (part), 19<br>and 20-27 (part) |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/074329

**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.: **23-25 and 27(part)**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject-matter of claims 23-25 and 27 (part) is directed to a method for a treatment of the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). The search has been carried out and based on the subject matter of the claims when redrafted into 'use of the compound in the manufacture of medicaments for the treatment of the corresponding diseases'.
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.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

**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:

Group 1: claims 1-4 and 19, and claims 5 and 20-27 (part) drawn to a compound having the structural formula of (I), (II), (IX), or the first structural formula in claim 5, the pharmaceutical composition, the unit dosage form, the method and the use thereof.

Group 2: claims 6-9 and 18, and claims 5 and 20-27 (part) drawn to a compound having the structural formula of (III), (IV), (VIII), or the second structural formula in claim 5, the pharmaceutical composition, the unit dosage form, the method and the use thereof.

Group 3: claims 10-13 and claims 20-27 (part) drawn to a compound having the structural formula of (V) or (VI), the pharmaceutical composition, the unit dosage form, the method and the use thereof.

Group 4: claim 14 and claims 20-27 (part) drawn to a compound having the structural formula, the pharmaceutical composition, the unit dosage form, the method and the use thereof.

Group 5: claim 15 and claims 20-27 (part) drawn to a compound having the structural formula, the pharmaceutical composition, the unit dosage form, the method and the use thereof.

Group 6: claim 16 and claims 20-27 (part) drawn to a compound having the structural formula, the pharmaceutical composition, the unit dosage form, the method and the use thereof.

Group 7: claim 17 and claims 20-27 (part) drawn to a compound having the structural formula of (VII), the pharmaceutical composition, the unit dosage form, the method and the use thereof.

The compounds of above seven groups do not have a common structure, and do not belong to the same class of compounds recognized in the technical field. The groups 1-7 lack same or corresponding special technical features. Therefore, claims 1-27 do not comply with the requirement of unity of invention under PCT Rule 13.1, 13.2 and 13.3.

30

40

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/074329

**Box No. III** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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.: **1-4, 5 (part), 19 and 20-27 (part)**

**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.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/074329**

| Patent document<br>cited in search report |           |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |             | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-----------|----|--------------------------------------|-------------------------|-------------|--------------------------------------|
| KR                                        | 101990214 | B1 | 17 June 2019                         | None                    |             |                                      |
| WO                                        | 02056885  | A1 | 25 July 2002                         | US                      | 6350756     | B1                                   |
|                                           |           |    |                                      | MXPA                    | 03006405    | A                                    |
|                                           |           |    |                                      | CA                      | 2434747     | A1                                   |
|                                           |           |    |                                      | CA                      | 2434747     | C                                    |
|                                           |           |    |                                      | AU                      | 2002243367  | B2                                   |
|                                           |           |    |                                      | NZ                      | 527078      | A                                    |
|                                           |           |    |                                      | AT                      | 359786      | T                                    |
|                                           |           |    |                                      | KR                      | 20040035588 | A                                    |
|                                           |           |    |                                      | KR                      | 100879489   | B1                                   |
|                                           |           |    |                                      | JP                      | 2004521105  | A                                    |
|                                           |           |    |                                      | JP                      | 4243484     | B2                                   |
|                                           |           |    |                                      | IL                      | 156967      | A                                    |
|                                           |           |    |                                      | EP                      | 1353673     | A1                                   |
|                                           |           |    |                                      | EP                      | 1353673     | B1                                   |
|                                           |           |    |                                      | ES                      | 2284716     | T3                                   |
|                                           |           |    |                                      | IL                      | 156967      | A0                                   |
|                                           |           |    |                                      | USRE                    | 39707       | E                                    |
|                                           |           |    |                                      | DE                      | 60128003    | D1                                   |
|                                           |           |    |                                      | DE                      | 60128003    | T2                                   |
| CN                                        | 109675050 | A  | 26 April 2019                        | None                    |             |                                      |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

## フロントページの続き

| (51)国際特許分類               | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/513 (2006.01) | A 6 1 K 31/513 |             |
| C 0 7 D 239/36 (2006.01) | C 0 7 D 239/36 |             |
| C 0 7 D 305/14 (2006.01) | C 0 7 D 305/14 |             |
| A 6 1 K 31/337 (2006.01) | A 6 1 K 31/337 |             |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | A 6 1 K 31/519 |             |
| A 6 1 K 31/664 (2006.01) | A 6 1 K 31/664 |             |
| C 0 7 F 5/02 (2006.01)   | C 0 7 F 5/02   | C           |
| C 0 7 F 9/6561 (2006.01) | C 0 7 F 9/6561 | Z           |
| C 0 7 C 55/07 (2006.01)  | C 0 7 C 55/07  |             |
| C 0 7 C 211/18 (2006.01) | C 0 7 C 211/18 |             |
| C 0 7 F 15/00 (2006.01)  | C 0 7 F 15/00  | F           |

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N
2. P L U R O N I C
3. S P A N

中華人民共和国 5 1 0 6 6 3 カントン カンチョウ ホワンプー・ディストリクト ケフェン・ロ  
ード 3 1 ビルディング ジー 2 4 2 1

(72)発明者 ロウ, ロンリャン

中華人民共和国 5 1 0 6 6 3 カントン カンチョウ ホワンプー・ディストリクト ケフェン・ロ  
ード 3 1 ビルディング ジー 2 4 2 1

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC42 CB05 CB22 DA35 DA43 MA01  
MA04 NA14 ZB26  
4H006 AA01 AA03 AB20 AB28  
4H048 AA01 AA03 AB20 AB28 VA22 VA32 VA77  
4H050 AA01 AA03 AB20 AB28