

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7592689号
(P7592689)

(45)発行日 令和6年12月2日(2024.12.2)

(24)登録日 令和6年11月22日(2024.11.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 498/16 (2006.01)

C 0 7 D 498/16

C S P

A 6 1 K 31/4188(2006.01)

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/4245(2006.01)

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 20 (全145頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-504707(P2022-504707)

(86)(22)出願日 令和2年7月22日(2020.7.22)

(65)公表番号 特表2022-541330(P2022-541330
A)

(43)公表日 令和4年9月22日(2022.9.22)

(86)国際出願番号 PCT/IB2020/056875

(87)国際公開番号 WO2021/014365

(87)国際公開日 令和3年1月28日(2021.1.28)

審査請求日 令和5年7月6日(2023.7.6)

(31)優先権主張番号 201921029556

(32)優先日 令和1年7月22日(2019.7.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

インド(IN)

(31)優先権主張番号 201921051086

(32)優先日 令和1年12月10日(2019.12.10)

最終頁に続く

(73)特許権者 504265031

ルピン・リミテッド

インド マハーラーシュトラ ムンバイ
400055 サンタクルツ (イースト
) オフ ウエスターン エクスプレス ハ
イウェイ カルパタルー インスパイア
サード フロアーKalpataru Inspire,
3rd Floor, Off Weste
rn Express Highway,
Santacruz (East), Mu
mbai 400055, Mahara
shtra India

(74)代理人 100103034

弁理士 野河 信久

最終頁に続く

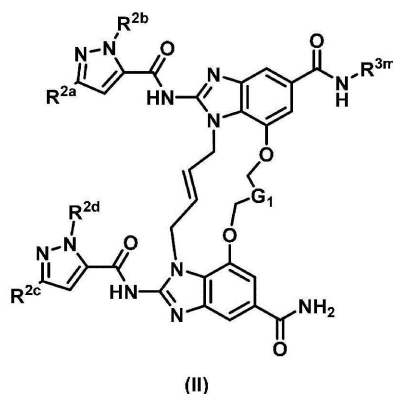
(54)【発明の名称】 S T I N Gアゴニストとしての大環状化合物並びにその方法及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)の化合物、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、その水和物、又はそれらの溶媒和物

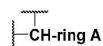
【化6】



式中、

R^{3m} は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル及び置換されていてもよいアリールアルキルから選択され；

G₁は独立して-CH₂-又は
【化 7】



から選択され；

環A(ring A)は、置換されていてもよいヘテロシクリル及び置換されていてもよいヘテロアリールから選択され；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}及びR^{2d}は、各々独立して、水素、置換されていてもよいC₁-C₆アルキル及び置換されていてもよいC₃-C₅単環シクロアルキルから選択され；「アルキル」基は、置換されているとき、ハロゲン、オキソ(=O)、アルキル、パーハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-N(R⁴)₂、-C(=O)OH、-N(H)-SO₂-アルキル及び-OR⁴から独立して選択される1～4の置換基で置換され；

「炭素環」又は「シクロアルキル」基は、置換されている場合、ハロゲン、アルキル、パーハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-N(R⁴)₂、-C(=O)OH及び-OR⁴から独立して選択される1～4の置換基で置換され；

「ヘテロ環」又は「ヘテロシクリル」基は、置換されている場合、オキソ(=O)、ハロゲン、シアノ、アルキル、パーハロアルキル、ヘテロシクリル、-OR⁴、-OP(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)R^{4a}、-SO₂R^{4a}、-C(=O)OH、-C(=O)N(H)R⁴、-C(=O)N(アルキル)R⁴、-N(H)C(=O)R^{4a}、-N(H)-SO₂-アルキル、-N(H)R⁴及び-N(アルキル)R⁴から独立して選択される1～4の置換基で置換され；

「アリール」基は、置換されている場合、ハロゲン、シアノ、アルキル、パーハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-O-アルキル、-O-パーハロアルキル、-N(アルキル)アルキル、-N(H)アルキル、-SO₂-アルキル、-N(アルキル)C(=O)アルキル、-N(H)C(=O)アルキル、-C(=O)N(アルキル)アルキル、-C(=O)N(H)アルキル、-C(=O)NH₂、-SO₂N(アルキル)アルキル、-SO₂N(H)アルキル、-SO₂NH₂、-OP(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)R^{4a}及び-C(=O)OHから選択される1～4の置換基で置換され；

「ヘテロアリール」基は、置換されている場合、ハロゲン、シアノ、アルキル、パーハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-O-アルキル、-O-パーハロアルキル、-N(アルキル)アルキル、-N(H)アルキル、-SO₂-アルキル、-N(アルキル)C(=O)アルキル、-N(H)C(=O)アルキル、-C(=O)N(アルキル)アルキル、-C(=O)N(H)アルキル、-C(=O)NH₂、-SO₂N(アルキル)アルキル、-SO₂N(H)アルキル、-SO₂NH₂、-OP(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)R^{4a}及び-C(=O)OHから選択される1～4の置換基で置換され；

各R⁴は、独立して、水素、アルキル及びシクロアルキルから選択され；

各R^{4a}は、独立して、アルキル及びシクロアルキルから選択される。

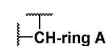
【請求項 2】

G₁が-CH₂である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

G₁が

【化 8】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

環Aが置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

環Aが置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

環Aが

10

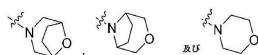
20

30

40

50

【化 9】

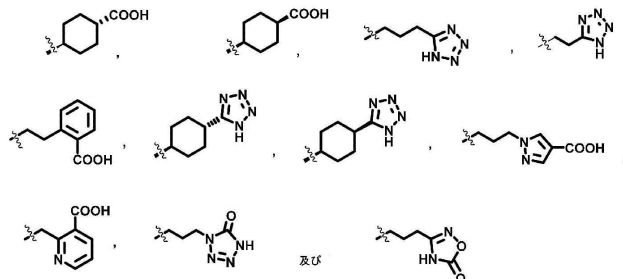


から選択されるものである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{3m}が下記から選択されるものである、請求項 1 に記載の化合物。

【化 10】



10

【請求項 8】

(1S,4S)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物 1)；

20

(1R,4R)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物 2)；

(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 3)；

(E)-N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 4)；

30

(E)-2-(2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)エチル)安息香酸(化合物 5)；

(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 6)；

40

(E)-N-((1S,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 7)；

(E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物 8)；

(E)-2-((12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミ

50

ド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd'] ジンデン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチン酸(化合物9) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物10) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物11) ;

10

(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物12) ;

(8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物13) ;

20

(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4-カルボキサミド)シクロヘヘキサン-1-カルボン酸(化合物14) ;

(1R,4R)-4-((8R,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4-カルボキサミド)シクロヘヘキサン-1-カルボン酸(化合物15) ;

(8S,E)-N4-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物16) ;

30

(8R,E)-N4-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物17) ;

1-(3-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物18) ;

1-(3-((8R,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物19) ;

40

(1R,4R)-4-((E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4-カルボキサミド)シクロヘヘキサン-1-カルボン酸(化合物20) ;

(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1

50

-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物21) ;

(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物22) ;

(E)-1-(3-(8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物23) ;

(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物24) ;

(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物25) ;

(1R,4R)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物26) ;

(E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物27) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(2-モルホリノエチル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物28) ;

(E)-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボニル)グリシン(化合物29) ;

(E)-N-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物30) ;

(E)-3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロパン酸(化合物31) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-モルホリノプロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物32) ;

(E)-N-(3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物33) ;

(E)-N-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ブチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物34) ;

(E)-(2-(4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミ

10

20

30

40

50

ド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド)エチル)-L-プロリン(化合物35) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd'] ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物36) ;

(E)-N-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物37) ;

10

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(4-モルホリノブチル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物38) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物39) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(メチルスルホニル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物40) ;

20

(R,E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物41) ;

(S,E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物42) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd'] ジインデン-4,12ジカルボキサミド(化合物43) ;

30

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd'] ジインデン-4,12ジカルボキサミド(化合物44) ;

E)-N-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物45) ;

40

(E)-N-(3-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物46) ;

(E)-N-(3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd'] ジインデン-4,12ジカルボキサミド(化合物47) ;

(E)-N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾ

50

ール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物48) ;

(S,E)-2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd'] ジインデン-4-カルボキサミド)-3-(ジメチルアミノ)プロパン酸(化合物49) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(ピリジン-2-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物50) ;

10

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd'] ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物51) ;

(E)-N-(3-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物52) ;

(E)-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボニル)グリシル-L-バリン(化合物53) ;

20

(E)-N,N'-(12-カルバモイル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-1,15-diyl)ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物54) ;

(1S,3S)-3-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロブタン-1-カルボン酸(化合物55) ;

30

(1R,3R)-3-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロブタン-1-カルボン酸(化合物56) ;

(E)-1-((12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd'] ジインデン-4-カルボキサミド)メチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(化合物57) ;

(E)-2-(2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)エチル)ニコチン酸(化合物58) ;

40

(E)-2-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)安息香酸(化合物59) ;

(E)-N-(3-(4-エトキシ-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物60)

50

から選択される化合物。

【請求項 9】

(1S,4S)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,1,1-cd : 8,9,10-c'd']) ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサノン-1-カルボン酸(化合物 1) ;

(1R,4R)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd']) ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサノン-1-カルボン酸(化合物 2) ;

(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 3) ;

(E)-N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 4) ;

(E)-2-(2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)エチル)安息香酸(化合物 5) ;

(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 6) ;

(E)-N-((1S,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 7) ;

(E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物 8) ;

(E)-2-((12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd']) ジインデン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチン酸(化合物 9) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 10) ;

(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 11) ;

(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 12) ;

10

20

30

40

50

(8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物13) ;

(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサ-1-カルボン酸(化合物14) ;

(1R,4R)-4-((8R,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサ-1-カルボン酸(化合物15) ;

(8S,E)-N4-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物16) ;

(8R,E)-N4-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物17) ;

1-(3-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物18) ;

1-(3-((8R,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物19) ;

(1R,4R)-4-((E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサ-1-カルボン酸(化合物20) ;

(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物21) ;

(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物22) ;

(E)-1-(3-(8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物23) ;

(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物24) ;

(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,1

10

20

30

40

50

4,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物25)；

(1R,4R)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物26)；

(E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物27)；

から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

(1R,4R)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物2)；

(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物6)；

(E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物8)；

(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物12)；

(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-c(化合物14)

から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩と、1又は2以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項12】

STINGの活性化が有益である疾患又は病的状態の治療用医薬の製造のための、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の使用。

【請求項13】

対象において、STINGの活性化が有益である疾患又は病的状態を治療する方法に使用するための、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

疾患又は病的状態が癌又は1若しくは2以上の感染性疾患である、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

疾患又は病的状態が癌であり、癌が1又は2以上の固形腫瘍、白血病、リンパ腫又はそれらの組合せである、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項16】

疾患又は病的状態が1又は2以上の感染性疾患であり、感染性疾患がウイルス感染、細菌

10

20

30

40

50

感染又はそれらの組合せである、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

癌が、脳腫瘍、腎臓癌、精巣癌、尿道の癌、直腸癌、卵管の癌、陰茎癌、膣癌、胃癌、皮膚癌、肝臓癌、胃腸管間質腫瘍、尿路上皮癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、骨癌、口腔癌、卵巣癌、子宮癌、頭頸部扁平上皮癌、子宮内膜癌、胆のう癌、腎臓癌、膀胱癌、鼠径部癌、リンパ節癌、膠芽腫、星細胞腫、多形膠芽腫又は軟部組織の肉腫、線維肉腫、軟骨肉腫、血管腫、奇形腫、脂肪腫、粘液腫、線維腫、横紋筋腫、奇形腫、胆管癌、骨髓腫、ユーイング肉腫、骨髄腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性 T 細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、CNS リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、リンパ球形質細胞性リンパ腫、びまん性大細胞リンパ腫(DLBCL)、末梢性 T 細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、原発縦隔リンパ腫、菌状息肉症、小型非切れ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、原発性胸水リンパ腫、HIV 関連(又は AIDS 関連)リンパ腫、リンパ芽球性 T 細胞白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性 T 細胞白血病、リンパ芽球性 T 細胞白血病、急性骨髄性白血病、ヘアリーセル型白血病、慢性好中球性白血病、マントル細胞白血病、急性巨核球性白血病、多発性骨髄腫、巨核球性白血病、赤色白血病、形質細胞腫、前骨髄球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、真性多血症、血小板減少症、慢性リンパ性白血病、前リンパ球性白血病、毛状細胞白血病、ワルデンストーム・マクログロブリン血症、キャッスルマン病、慢性好中球性白血病、免疫芽球性大細胞白血病及び形質細胞腫から選択される、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の医薬組成物。

10

20

【請求項 1 8】

疾患又は病的状態が、HIV、HPV、HCV、HBV、アルファウイルス、ロタウイルス又はインフルエンザ感染症である、請求項 1 4 又は 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記方法が、対象に、1 又は 2 以上の追加の治療を施術することを更に含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

追加の治療が、化学療法、免疫療法、放射線療法又はそれらの組合せである、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

【0001】本PCT出願は、2019年7月22日に出願されたインド仮特許出願第201921029556号、2019年12月10日に出願された同第201921051086号及び2020年1月29日に出願された同第202021003961号の利益を主張し、これらの各々の開示は、すべての目的のために参照によりその全体を本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

発明の技術分野

40

【0002】本発明は、一般式(I)を有する大環状化合物並びにその互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、及びそれらの適切な医薬との組合せ、対応する合成方法、及び本発明の化合物を含む医薬組成物、及び該化合物の使用に関する。

参照による組込み

【0003】本明細書において挙げた米国特許、米国特許出願公開、外国特許、公開された外国及びPCT出願、論文及び並びにその他の文書、参考文献及び出版物、並びにこれらから発行された特許において引用文献として記載されたものはすべて、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。組み込まれた情報は、あたかもすべてのテキストその他の内容が本出願に記載されているかのように、本出願の一部であり、提出された本出願のテキスト及び内容の一部として扱われる。

50

【背景技術】

【0003】

発明の背景

【0004】 以下は、本発明の理解に有用であり得る情報を含む。本明細書で明示的又は黙示的に参照した情報、出版物又は文書は、本願に記載され特許請求される発明の先行技術であることも該発明にとって必須であることも認めるものではない。

【0005】 Stimulator of interferon genes(STING、別名 膜貫通タンパク質173/TMEM173/MPYS/MTA/ERISとしても知られる)は、ヒトではTMEM173遺伝子によりコードされるシグナル伝達性分子である。STINGは、379アミノ酸を有するタンパク質であり、幾つかの膜貫通領域からなる。STINGタンパク質は、幾つかの内皮細胞及び上皮細胞並びに造血細胞系統で発現され、これには、次のものが含まれるが除外することもできる：T細胞、形質細胞様樹状細胞(pDC)を含む樹状細胞(DC)及びマクロファージ。STINGは、細胞内で小胞体(ER)と結合しており、I型インターフェロン(IFN)及び炎症促進性サイトカインを含む多くの宿主防御遺伝子の転写の制御において主要な役割を有する。

【0004】

【0006】 細胞質内で異常なDNA種又は環状ジヌクレオチド(CDN)が認識されると、STINGが活性化される。細胞質DNA種は、環状GMP-AMPシンターゼ(cGAS)への結合後にSTINGシグナル伝達を活性化することができる。細胞質DNAとcGASの結合は、cGAMP(環状GMP-AMP)として知られるCDNの1つのタイプの生成を触媒し、このタイプのCDNは1つの2',5'-ホスホジエステル結合と、正規の3',5'結合を含む(c[G(2',5')pA(3',5')p])。cGAMPその他の細菌性CDNの結合は、STINGタンパク質のコンフォメーションの変化を誘導し、TANK-結合性キナーゼ1(TBK1)の結合を促進する。STING-TBK1複合体はさらに、細胞の核周辺領域に転置して、TBK1をエンドリソソーム区画に運搬し、そこで、インターフェロン制御因子3(IRF3)などの転写因子をリン酸化する。同様に、STAT6及び核因子κB(NF-κB)もまたSTING活性化の下流で活性化される。その後、これら転写因子は、核内に移動して先天性免疫遺伝子の転写及び、I型IFNその他のサイトカインを産生を開始する。その後、STINGは速やかに分解されるが、これは、持続的なサイトカイン産生に関連する問題を回避し得る事象である(Nature Reviews Immunol, 2015, 15:760-770 ; Cell Reports, 2015, 11:1018-1030)。

【0005】

【0007】 マウスにおける研究により、I型IFNシグナル伝達は腫瘍により開始されるT細胞のプライミング及び腫瘍制御に重要な役割を果たすことが示されている(J. Exp. Med. 2011, 208, 1989-2003)。DC中のIFN-α/β受容体を欠くマウスは免疫原性腫瘍を拒絶せず、これらマウスのCD8α+DCはCD8+T細胞への抗原交差提示に欠陥がある。さらに、メラノーマ患者の転写プロファイリング解析により、浸潤性活性化T細胞を含む腫瘍がI型IFNの転写シグネチャーによって特徴づけられることが発表された(Cancer Res.2009, 69:3077-3085)。よって、STINGの活性化は腫瘍制御において或る役割を演じている可能性がある。

【0008】 PCT国際出願公開第WO2017/011920号、同第WO2017/175147号、同第WO2017/175156号、同第WO2018/234805号、同第WO2018/234807号、同第WO2018/234808号、同第WO2019/023635号、同第WO2019/027857号、同第WO2019/027858号、Nature(2018), 564(7736):439~443はSTINGモジュレータを開示している。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の概要

【0009】 本明細書で説明され、特許請求される発明は、多くの属性及び実施形態を有し、この概要に記載され、説明され又は参照された発明を含むが、これらに限定されない。すべてを網羅することは意図しておらず、本明細書で説明され、特許請求される発明は、

この導入部分で特定される特徴又は実施形態に限定されず、前記特徴又は実施形態は例示のために含まれているにすぎず、それらに制限されるものではない。

【0007】

【0010】 本発明の目的は、STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体のモジュレーションのため、及び/又はSTINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体のモジュレーションが有益である障害の治療のための、化合物、組成物、製剤、キット及び方法を提供することである。いくつかの実施形態において、STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体のモジュレーションは、前記STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体の活性化である。したがって、1つの観点において、本発明は、STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体のモジュレーションのための化合物及び方法に関し、特に(排他的ではないが)、STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体のモジュレーションが有益であり得る障害の治療のための方法に関し、該方法は、STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体のモジュレーター、例えば、式I又は式IIの化合物、及び/又は前記化合物の1若しくは2以上のアナログ若しくはプロドラッグを投与することを含む。

10

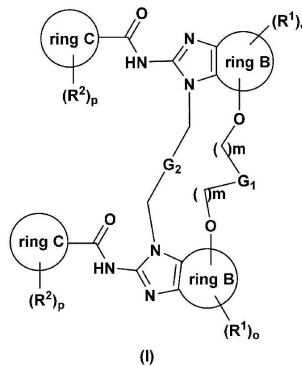
【0011】 STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体のモジュレーター活性を有する本発明の化合物は、本明細書に記載される。

【0008】

【0012】 本発明は、一般式(I)の化合物、及びその互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物又はプロドラッグに関する。

20

【化1】

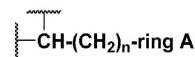


30

式中、

G₁は独立して-CH₂-又は

【化2】



から選択され；

G₂は-CH=CH-であり、

環A(ring A)は、置換されていてもよいヘテロシクリル及び置換されていてもよいヘテロアリールであり；

40

環B(ring B)は芳香環であり；

環C(ring C)は置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

R¹は、独立して、置換されていてもよいヘテロアリール、-CONHSO₂R^{3a}及び-CON(R³)₂から選択され；

R²は、独立して、水素、置換されていてもよいC₁-C₆アルキル及び置換されていてもよいC₃-C₅単環式シクロアルキルから選択され；

R³は独立して、水素、置換アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル及び

50

【化3】



から選択され；ここで、両方の環B上のR¹置換基がCON(R³)₂であるとき、少なくとも、1つのR¹置換について、両方のR³置換基は同時に水素ではなく；

R^{3a}は、独立して、置換されていてもよいアルキル及び置換されていてもよいシクロアルキルから選択され；

R^{3b}は、独立して、水素又は置換されていてもよいアルキルから選択され；

mは1であり；

nは0であり；

oは1であり；

pは0、1又は2より選択され；

「アルキル」基は、置換されている場合、ハロゲン、オキソ(=O)、アルキル、パーハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-N(R⁴)₂、-C(=O)OH、-N(H)-SO₂-アルキル及び-OR⁴から独立して選択される1～4の置換基で置換され；

「炭素環」又は「シクロアルキル」基は、置換されている場合、ハロゲン、アルキル、パーハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-N(R⁴)₂、-C(=O)OH及び-OR⁴から独立して選択される1～4の置換基で置換され；

「ヘテロ環」又は「ヘテロシクリル」基は、置換されている場合、オキソ(=O)、ハロゲン、シアノ、アルキル、パーハロアルキル、ヘテロシクリル、-OR⁴、-OP(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)R^{4a}、-SO₂R^{4a}、-C(=O)OH、-C(=O)N(H)R⁴、-C(=O)N(アルキル)R⁴、-N(H)C(=O)R^{4a}、-N(H)-SO₂-アルキル、-N(H)R⁴及び-N(アルキル)R⁴から独立して選択される1～4の置換基で置換され；

「アリール」基は、置換されている場合、ハロゲン、シアノ、アルキル、パーハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-O-アルキル、-O-パーハロアルキル、-N(アルキル)アルキル、-N(H)アルキル、-SO₂-アルキル、-N(アルキル)C(=O)アルキル、-N(H)C(=O)アルキル、-C(=O)N(アルキル)アルキル、-C(=O)N(H)アルキル、-C(=O)NH₂、-SO₂N(アルキル)アルキル、-SO₂N(H)アルキル、-SO₂NH₂、-OP(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)R^{4a}及び-C(=O)OHから選択される1～4の置換基で置換され；

「ヘテロアリール」基は、置換されている場合、ハロゲン、シアノ、アルキル、パーハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-O-アルキル、-O-パーハロアルキル、-N(アルキル)アルキル、-N(H)アルキル、-SO₂-アルキル、-N(アルキル)C(=O)アルキル、-N(H)C(=O)アルキル、-C(=O)N(アルキル)アルキル、-C(=O)N(H)アルキル、-C(=O)NH₂、-SO₂N(アルキル)アルキル、-SO₂N(H)アルキル、-SO₂NH₂、-OP(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)R^{4a}及び-C(=O)OHから選択される1～4の置換基で置換され；

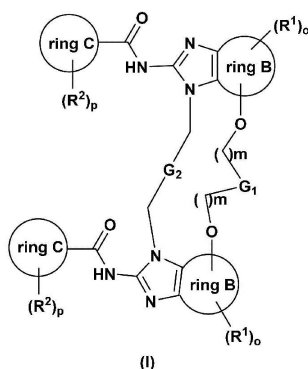
各R⁴は、独立して、水素、アルキル及びシクロアルキルから選択され；

各R^{4a}は、独立して、アルキル及びシクロアルキルから選択される。

【0009】

【0013】本発明は、一般式(I)の化合物、及びその互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物又はプロドラッグに関する。

【化 4】

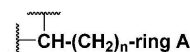


10

式中、

G_1 は独立して-CH₂-又は

【化 5】



から選択され；

G_2 は-CH=CH-であり、

環A(ring A)は、置換されていてもよいヘテロシクリル及び置換されていてもよいヘテロアリールであり；

20

環B(ring B)は芳香環であり；

環C(ring C)は置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

R^1 は-CON(R^3)₂であり；

R^2 は、独立して、水素、置換されていてもよいC₁-C₆アルキル及び置換されていてもよいC₃-C₅単環式シクロアルキルから選択され；

R^3 は、独立して、水素、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル及び置換されていてもよいアリールアルキルから選択され、少なくとも、1つの R^1 置換について、両方の R^3 置換基は同時に水素ではなく；

30

m は1であり；

n は0であり；

o は1であり；

p は0、1又は2より選択され；

「アルキル」基は、置換されている場合、ハロゲン、オキソ(=O)、アルキル、パーハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-N(R^4)₂、-C(=O)OH、-N(H)-SO₂-アルキル及び-OR⁴から独立して選択される1～4の置換基で置換され；

「炭素環」又は「シクロアルキル」基は、置換されている場合、ハロゲン、アルキル、パーハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-N(R^4)₂、-C(=O)OH及び-OR⁴から独立して選択される1～4の置換基で置換され；

40

「ヘテロ環」又は「ヘテロシクリル」基は、置換されている場合、オキソ(=O)、ハロゲン、シアノ、アルキル、パーハロアルキル、ヘテロシクリル、-OR⁴、-OP(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(OR⁴)R^{4a}、-SO₂R^{4a}、-C(=O)OH、-C(=O)N(H)R⁴、-C(=O)N(アルキル)R⁴、-N(H)C(=O)R^{4a}、-N(H)-SO₂-アルキル、-N(H)R⁴及び-N(アルキル)R⁴から独立して選択される1～4の置換基で置換され；

「アリール」基は、置換されている場合、ハロゲン、シアノ、アルキル、パーハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-O-アルキル、-O-パーハロアルキル、-N(アルキル)アルキル、-N(H)アルキル、-SO₂-アルキル、-N(アルキル)C(=O)アルキル、-N(H)C(=O)アルキル、-C(=O)N(アルキル)アルキル、-C(=O)N(H)アルキル、-C(=O)NH₂、-S

50

O_2N (アルキル)アルキル、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^{4a}$ 及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ から選択される1～4の置換基で置換され；

「ヘテロアリアル」基は、置換されている場合、ハロゲン、シアノ、アルキル、パーハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{O}$ -パーハロアルキル、 $-\text{N}$ (アルキル)アルキル、 $-\text{N}(\text{H})$ アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{アルキル})$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{アルキル})$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)\text{R}^{4a}$ 及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ から選択される1～4の置換基で置換され；

各 R^4 は、独立して、水素、アルキル及びシクロアルキルから選択され；

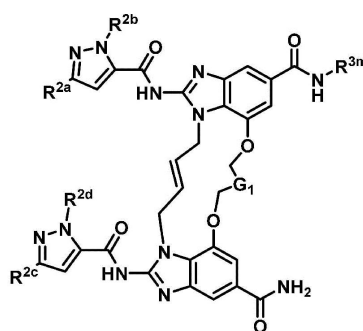
各 R^{4a} は、独立して、アルキル及びシクロアルキルから選択される。

10

【0010】

【0014】いくつかの実施形態において、本発明は、一般式(II)の化合物、及びそれらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物又はプロドラッグを提供する。

【化6】



(II)

20

式中、

R^{3m} は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリアルアルキル及び置換されていてもよいアリアルアルキルであり；

G_1 は独立して $-\text{CH}_2-$ 又は

30

【化7】



から選択され；

環A(ring A)は、置換されていてもよいヘテロシクリル及び置換されていてもよいヘテロアリアルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} は、独立して、水素、置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキル及び置換されていてもよい C_3 - C_5 単環式シクロアルキルから選択され；

【0011】

【0015】いくつかの実施形態によれば、本発明は、 G_1 が $-\text{CH}_2-$ 又は

40

【化8】



である式(I)の化合物、式(II)の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【0016】いくつかの実施形態によれば、本発明は、 G_1 が $-\text{CH}_2-$ である式(I)の化合物、式(I)の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【0017】いくつかの実施形態によれば、本発明は、 G_1 が

50

【化 9】



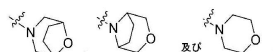
である式(I)の化合物、式(II)の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【0018】いくつかの実施形態によれば、本発明は、環Aが置換されていてもよいヘテロシクリル又は置換されていてもよいヘテロアリルである式(I)化合物、式(II)化合物、その互変異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【0012】

【0019】いくつかの実施形態によれば、本発明は、環Aが以下の群から選択される式(I)の化合物、式(II)の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【化 10】



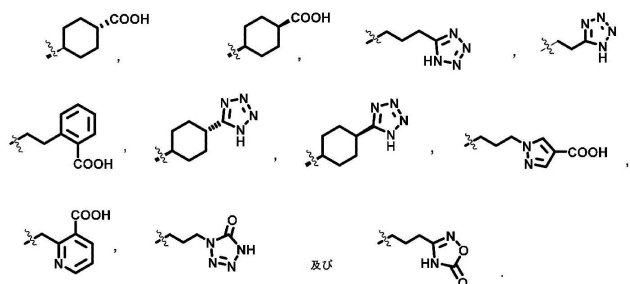
【0020】いくつかの実施形態によれば、本発明は、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} が独立してメチル又はエチルから選択される式(I)の化合物、式(II)の化合物、その互変異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【0021】いくつかの実施形態によれば、本発明は、 R^1 が $-\text{CON}(R^3)_2$ であり、 R^3 が、水素、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル及び置換されていてもよいアリールアルキルから独立して選択され、少なくとも、1つの R^1 置換基について、両方の R^3 置換基は同時に水素でない式(I)の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【0013】

【0022】いくつかの実施形態によれば、本発明は、 R^{3m} が、以下からなる群より選択される式(II)の化合物、その互変異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

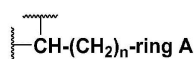
【化 11】



【0014】

【0023】いくつかの実施形態によれば、本発明は、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} が置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキルから独立して選択され； G_2 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；環Cがピラゾールであり；環Bが芳香環であり；nが0であり；mが1であり；pが1又は2であり；oが1であり、 G_1 は $-\text{CH}_2-$ 又は

【化 12】



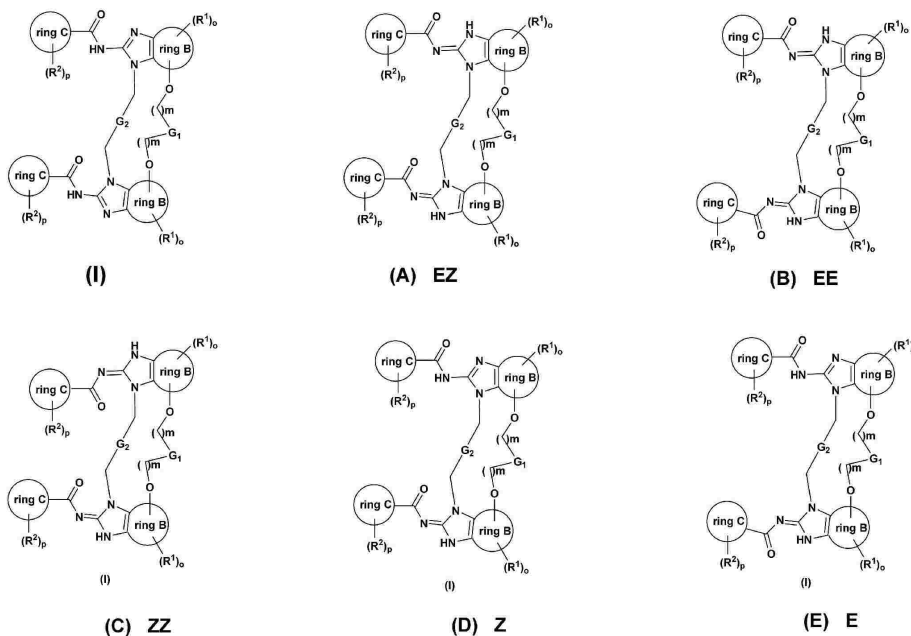
であり、ここで、環Aは置換されていてもよいヘテロシクリル又は置換されていてもよい

ヘテロアールであり、 R^1 は $-\text{CON}(R^3)_2$ であり、ここで R^3 は水素、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいヘテロアールアルキル及び置換されていてもよいアールアルキルであり、ここで少なくとも、1つの R^1 置換基について、両方の R^3 置換基は同時に水素でない式(I)の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグに関する。

【0015】

【0024】いくつかの実施形態において、本発明は、以下に表される式(A)、式(B)、式(C)、式(D)及び式(E)を含むがこれらに限定されない、式(I)の化合物、それらの互変異性体及びそれらのすべての可能な幾何学的異性体を提供する。

【化13】



【0016】

【0025】いくつかの観点において、本明細書に記載される任意のR基は、言及された選択肢(オプション)を含むことも、含まないこともできる。

【0017】

【0026】いくつかの実施形態において、本発明は、式(I)の化合物、式(II)の化合物及びそれらの互変異性体、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物又はそのプロドラッグであって、下記表1に示される化合物から選択される化合物を提供する。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 本発明の例示化合物

実施例 番号	構造	IUPAC名
1		(1S,4S)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸
2		(1R,4R)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸
3		(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
4		(E)-N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
5		(E)-2-(2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)エチル)安息香酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

6		(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
7		(E)-N-((1S,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
8		(E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
9		(E)-2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチン酸
10		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド

10

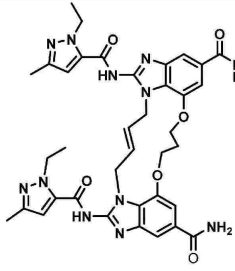
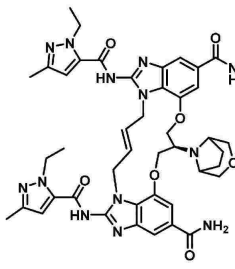
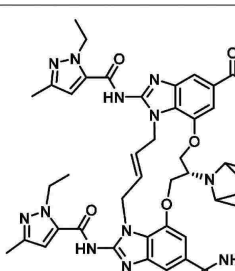
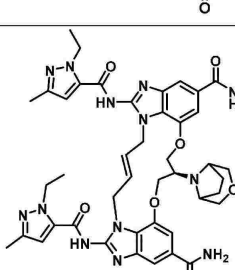
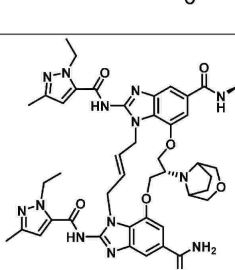
20

30

40

50

【表 1 - 3】

11		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
12		(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
13		(8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
14		(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸
15		(1R,4R)-4-((8R,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

16		(8S,E)-N4-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
17		(8R,E)-N4-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
18		1-(3-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
19		1-(3-((8R,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
20		(1R,4R)-4-((E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサ-1-カルボン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

21		(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
22		(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
23		(E)-1-(3-(8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
24		(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
25		(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1-6】

26		(1R,4R)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸
27		(E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
28		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(2-モルホリノエチル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
29		(E)-N-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボニル)グリシン
30		(E)-N-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド

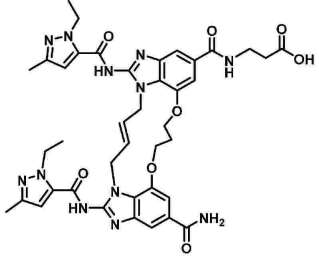
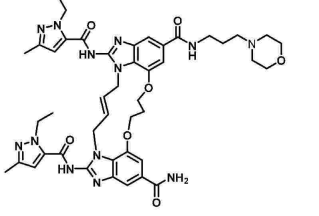
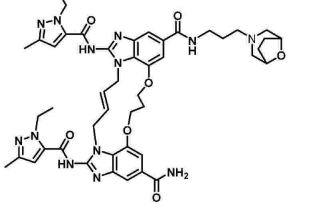
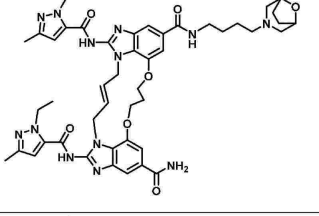
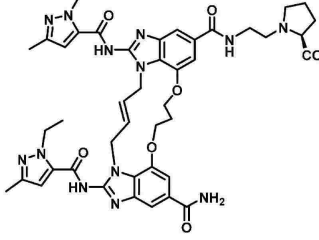
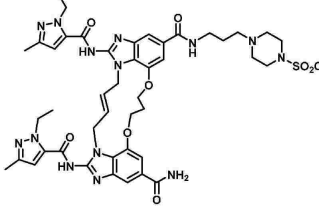
10

20

30

40

【表 1 - 7】

31		(E)-3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロパン酸
32		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-モルホリノプロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
33		(E)-N-(3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
34		(E)-N-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ブチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
35		(E)-2-(4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド)エチル-L-プロリン
36		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12ジカルボキサミド

10

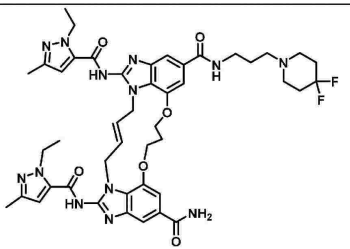
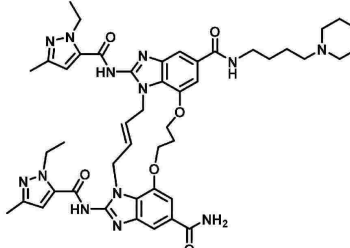
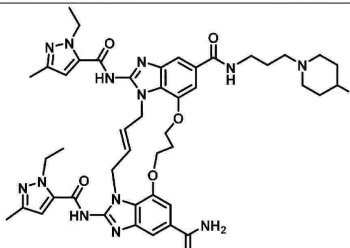
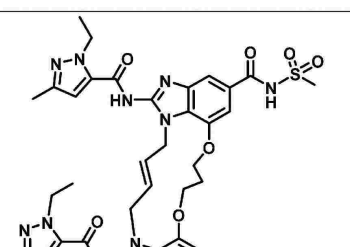
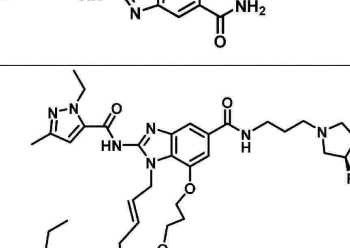
20

30

40

50

【表 1 - 8】

37		(E)-N-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
38		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(4-モルホリノブチル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
39		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
40		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(メチルスルホニル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
41	 (R-立体異性体)	(R,E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド

10

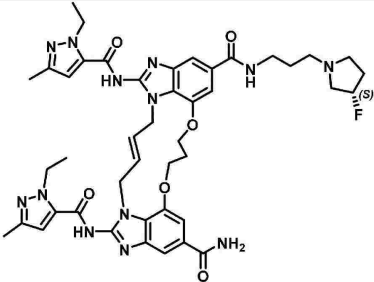
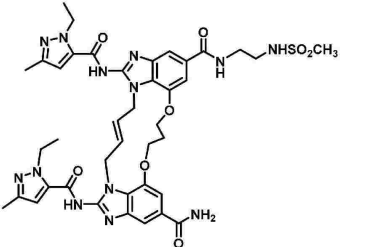
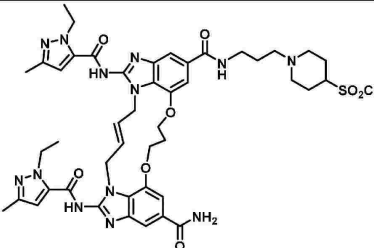
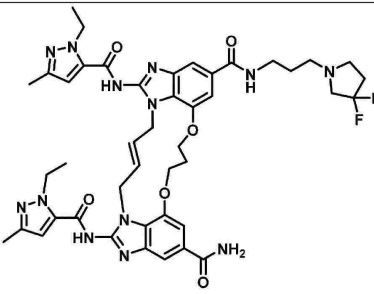
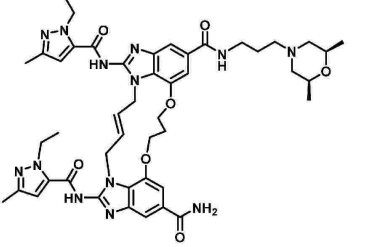
20

30

40

50

【表 1 - 9】

42	 (S-立体異性体)	(R,E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(3-フルオロプロピル)-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
43		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(2-(メチルスルホニアミド)エチル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12ジカルボキサミド
44		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12ジカルボキサミド
45		E)-N-(3-(3,3-ジフルオロプロピル)-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
46		(E)-N-(3-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド

10

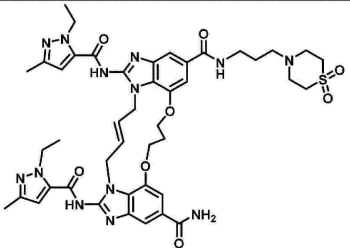
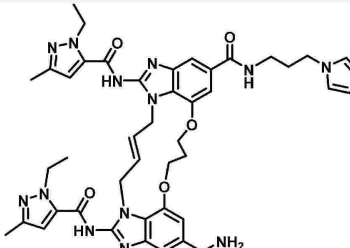
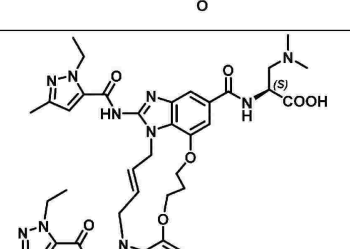
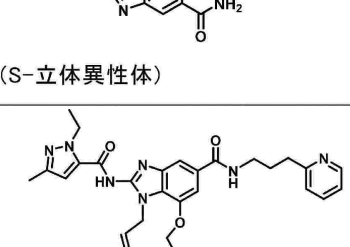
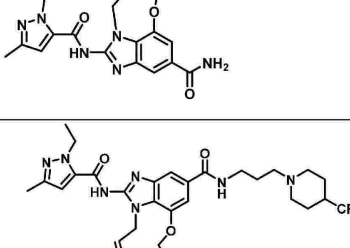
20

30

40

50

【表 1 - 10】

47		(E)-N-(3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12ジカルボキサミド
48		(E)-N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
49	 (S-立体異性体)	(S,E)-2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)-3-(ジメチルアミノ)プロパン酸
50		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(ピリジン-2-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
51		(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド

10

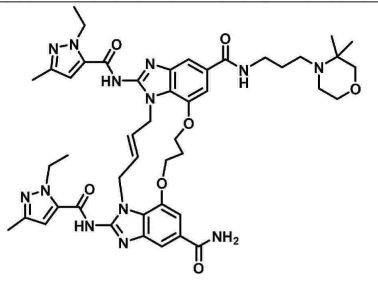
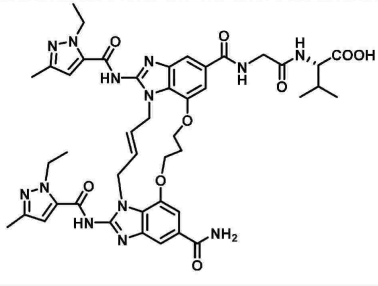
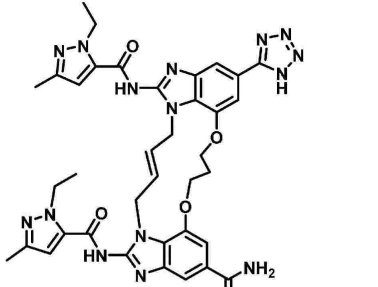
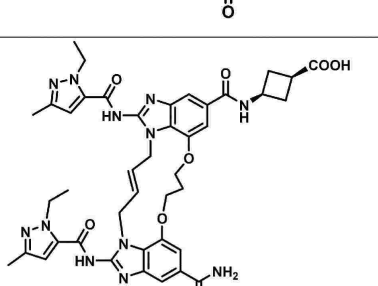
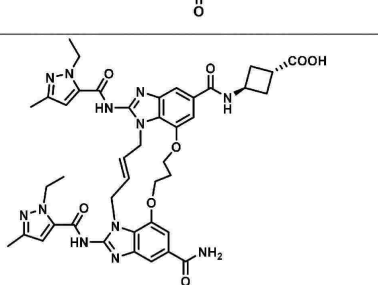
20

30

40

50

【表 1 - 11】

52		(E)-N-(3-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
53		(E)-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボニル)グリシル-L-バリン
54		(E)-N,N'-(12-カルバモイル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-1,15-diyl)ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)
55		(1S,3S)-3-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロブタン-1-カルボン酸
56		(1R,3R)-3-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロブタン-1-カルボン酸

10

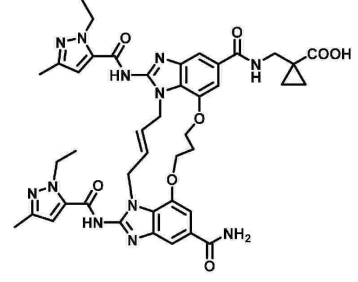
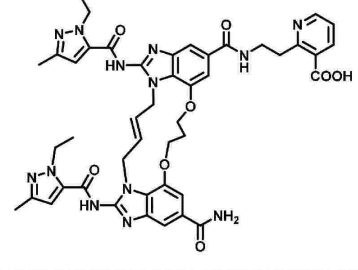
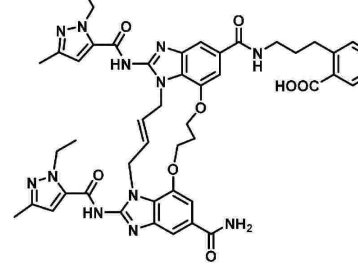
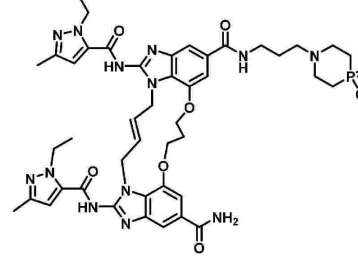
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

57		(E)-1-((12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)メチル)シクロプロパン-1カルボン酸(化合物57)。
58		(E)-2-(2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)エチル)ニコチン酸
59		(E)-2-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)安息香酸
60		(E)-N-(3-(4-エトキシ-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド

10

20

30

【0018】

【0027】いくつかの実施形態では、本発明は、下記から選択される、式(I)の化合物、式(II)の化合物及びそれらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物又はプロドラッグを提供する。

(1R,4R)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボキシル酸(化合物2)；

40

(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物6)；

(E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物8)；

(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザ

50

ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物12) ; 及び

(1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1- c (化合物14)。

【0019】

【0028】 いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、式(II)の化合物、又はそのプロドラッグ若しくはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1若しくは2以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

10

【0029】 いくつかの実施形態では、本発明は、STINGの活性化が有益である疾患又は病的状態の治療における使用のための、式(I)の化合物、式(II)の化合物、又はそのプロドラッグ若しくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0030】 いくつかの実施形態では、本発明は、STINGの活性化が有益である疾患又は病的状態の治療用医薬の製造における、式(I)の化合物、式(II)の化合物、又はそのプロドラッグ若しくは医薬組成物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0020】

【0031】 いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、式(II)の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与することを含む、対象において、STINGの活性化が有益である疾患又は病的状態を治療する方法を提供する。

20

【0032】 いくつかの実施形態では、本発明は、治療有効量の式(I)の化合物、式(II)の化合物、又はそのプロドラッグ若しくはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、対象における癌又は1若しくは2以上の感染性疾患を治療する方法を提供する。

【0033】 いくつかの実施形態では、本発明は、1若しくは2以上の固形腫瘍、1若しくは2以上の白血病、1若しくは2以上のリンパ腫又はそれらの組合せであり得る癌を治療する方法を提供する。

【0021】

【0034】 いくつかの実施形態において、本発明は、次のウイルス感染、細菌感染又はそれらの組合せを含むことができ又は含まないことができる1又は2以上の感染性疾患を治療する方法を提供する。

30

【0035】 いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、式(II)の化合物又はそのプロドラッグ若しくはその薬学的に許容される塩と、1又は2以上の追加の治療薬を含む組成物を提供する。

【0036】 いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、式(II)の化合物又はそのプロドラッグ若しくはその薬学的に許容される塩と、化学療法剤、免疫療法剤、放射線療法剤又はそれらの組合せを含むことができ又は含まないことができる1若しくは2以上の追加の治療剤とを含む組成物を提供する。

【0022】

【0037】 いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、式(II)の化合物、又はそのプロドラッグ若しくはその薬学的に許容される塩を含むワクチンアジュバントを提供する。

40

【0038】 いくつかの実施形態では、本発明は、(i)式(I)の化合物、式(II)の化合物又はそのプロドラッグ若しくはその薬学的に許容される塩と、(ii)1若しくは2以上の抗原、1若しくは2以上の抗原組成物又はそれらの組合せを含む組成物を提供する。

【0039】 いくつかの実施形態では、本発明は、(i)式(I)の化合物、式(II)の化合物又はそのプロドラッグ若しくはその薬学的に許容される塩と、(ii)1若しくは2以上の抗原、1若しくは2以上の抗原組成物又はそれらの組合せを含むワクチン組成物を提供する。

【0023】

図面の簡単な説明

50

【0040】本明細書に組み込まれ、本明細書の一部を構成する添付図面は、本開示の態様を例示し、発明の説明とともに、当該態様の原理を解説し、当業者が当該態様をつくり、使用することを可能にするためにさらに役立つ。図面は説明のためのものであり、例示的な非限定的実施形態を示すものであり、必ずしも正しい比率で作図されていない。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】 【0041】 図1Aは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける、本発明の代表的化合物である化合物2の腫瘍体積縮小に対する効果を示し、化合物2が腫瘍体積を縮小し、9人中7人の対象が完全な腫瘍退縮を示したことを示す。化合物2を対象(n=9)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。【0042】 図1Bは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける化合物2の、図1Aと同じ対象の体重変化に対する効果を示す。

10

【図2】 【0043】 図2Aは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける、本発明の代表的化合物である化合物6の腫瘍体積縮小に対する効果を示し、化合物6が腫瘍体積を縮小し、9人中7人の対象が完全な腫瘍退縮を示したことを示す。化合物6を対象(n=9)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。【0044】 図2Bは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける化合物6の、図2Aと同じ対象の体重変化に対する効果を示す。

【図3】 【0045】 図3Aは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける、本発明の代表的化合物である化合物8の腫瘍体積縮小に対する効果を示し、化合物8が腫瘍体積を縮小し、9人中5人の対象が完全な腫瘍退縮を示したことを示す。化合物8を対象(n=9)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。【0046】 図3Bは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける化合物8の、図3Aと同じ対象の体重変化に対する効果を示す。

20

【図4】 【0047】 図4Aは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける、本発明の代表的化合物である化合物12の腫瘍体積縮小に対する効果を示し、化合物12が腫瘍体積を縮小し、10人中8人の対象が完全な腫瘍退縮を示したことを示す。化合物12を対象(n=10)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。【0048】 図4Bは、CT26異所性移植BALB/cマウスモデルにおける化合物12の、図4Aと同じ対象の体重変化に対する効果を示す。

30

【図5】 【0049】 図5Aは、CT26異所性移植BALB/cマウスモデルにおける本発明の代表的化合物である化合物14の腫瘍体積減少効果を示し、化合物14が腫瘍体積を減少させ、9人中6人の対象が完全な腫瘍退縮を示したことを示す。化合物14を対象(n=9)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。【0050】 図5Bは、CT26異所性移植BALB/cマウスモデルにおける化合物14の、図5Aと同じ対象の体重変化に対する効果を示す。

【図6】 【0051】 図6は、CT26異所性移植BALB/cマウスモデルにおける化合物2の高用量での効果を示し、化合物2のは異なる2用量で腫瘍体積を減少させる(化合物2の2用量のプロット線は重なっている)。化合物2を対象(n=10)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。

【図7】 【0052】 図7Aは、ビヒクルでの処置の96時間後の腫瘍におけるCD3+CD8+T細胞浸潤の割合のフローサイトメトリープロットを示す。【0053】 図7Bは、本発明の代表的化合物である化合物2での処置の96時間後の腫瘍におけるCD3+CD8+T細胞浸潤の割合のフローサイトメトリープロットの代表的データであり、ビヒクルコントロールより高いT細胞浸潤率を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0025】

発明の詳細な説明

【0054】ここでの例示的实施形態の説明は、添付図面とともに読まれることを意図されており、当該添付図面は、明細書の説明全体の一部とみなされるべきである。さらに、本明細書で用いられるセクションの見出しは、構成目的にも付されており、記載された主

50

題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0055】数式で用いられる一般用語は、次のとおり定義され得るが、記載された意味は、用語それ自体の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【0056】本明細書で使用する用語「アルキル」は、骨格に炭素原子及び水素原子のみを含み、不飽和結合を含まず、1～6の炭素原子を有し、当該分子の残部に単結合により付着している、アルカン由来炭化水素基をいい、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)などである。そうでないと明記されない限り、本明細書及び特許請求の範囲に記載されるすべてのアルキル基は、直鎖又は分岐鎖であり得、置換又は非置換であり得る。

【0026】

【0057】本明細書で使用される用語「パーハロアルキル」は、すべての水素原子がハロゲンで置換されている、上記で定義されるアルキル基をいう。パーハロアルキル基としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどが例示される。

【0058】本明細書で使用される用語「複素芳香環」は、O、N又はSから選択される1～2の環ヘテロ原子を有する、5～6員の単環式芳香環系をいう

【0059】本明細書で使用される用語「シクロアルキル」又は「炭素環」は、3～12の炭素原子を有する、非芳香族の単環式又は多環式環系をいい、これには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含むこともでき、含まないこともできる。そうでないと明記されない限り、本明細書及び特許請求の範囲に記載されるすべてのシクロアルキル基は、置換又は非置換であり得る。

【0027】

【0060】本明細書で使用される用語「C₃-C₅単環シクロアルキル」は、3～5の炭素原子を有する置換又は非置換の非芳香族単環式環系をいい、これには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなどを含むこともでき、含まないこともできる。

【0061】本明細書で使用する用語「芳香環」は、芳香族炭化水素環系をいう。例として、ベンゼン環などが挙げられる。

【0062】本明細書で使用される用語「アリール」は、一価の単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素環系をいう。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルなどが挙げられる。

【0028】

【0063】用語「アラルキル」は、特に指定しない限り、アルキル部分(ここで、アルキルは上記定義のとおりである)により連結されるアルキル-アリールをいい、ここで、アルキル部分は1～6の炭素原子を含み、アリールは上記定義のとおりである。アラルキル基の例として、ベンジル、エチルフェニル、プロピルフェニル、ナフチルメチルなどが挙げられる。

【0067】本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、O、N又はSから選択される1～4の環ヘテロ原子を有し、残る環原子が炭素(他に示されない限り、適切な水素原子を有する)であり、当該環系内の少なくとも1つの環が芳香族である、5～14員の単環式、二環式又は三環式環系をいう。

【0065】用語「複素環」または「ヘテロシクリル」は、特に断らない限り、炭素原子とN、O、S、P(O)(OR⁴)、P(O)(R^{4a})又はS(O)₂から独立して選ばれる1又は2以上(例えば、2又は3)のヘテロ原子とからなる3～15員環を有する置換又は非置換の非芳香族の単環式、二環式、三環式又は橋架環/縮合環/スピロ環系をいう。付着点は、任意の適切な炭素又は窒素にあり得る。

【0029】

【0066】本明細書で使用される用語「ヘテロアリールアルキル」は、アルキル部分により連結されるヘテロアリール基をいい、ここで、1～6の炭素原子を有するアルキル及びヘテロアリールは、本明細書の定義と同じである。

【0067】本明細書で使用される用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル部分を介して連結されるヘテロシクリル基をいい、ここで、1～6の炭素原子を有するアルキル及

10

20

30

40

50

びヘテロシクリルは、本明細書の定義と同じである。

【0068】本明細書で使用する用語「オキソ」は、親の基に付着した二価酸素(=O)をいう。例えば、炭素に付着したオキソはカルボニルを形成し、シクロヘキサン上で置換されたオキソはシクロヘキサノンを形成する。

【0030】

【0069】本明細書で使用する用語「プロドラッグ」は、アミノ、カルボン酸又はヒドロキシ官能基がプロモイエティにさらに連結されている、式(I)又は式(II)の改変/修飾化合物をいう。いくつかの実施形態において、「プロモイエティ」は、活性物質内の官能基をマスクすることにより当該活性物質をプロドラッグに変換する保護基として作用する種をいう。代表的には、プロモイエティは、インビボで酵素的又は非酵素的手段により切断される結合を介して薬物に付着しており、当該結合の切断によってプロドラッグは活性型に変換される。いくつかの実施形態では、プロモイエティはまた、活性物質であり得る。いくつかの実施形態において、プロモイエティは、式Iの化合物に結合していてもよい。いくつかの実施形態において、プロモイエティは、式IIの化合物に結合していてもよい。

【0031】

【0070】いくつかの実施形態では、プロモイエティは、C1～C4カルボン酸、C1～C4アルコール、C1～C4アルデヒド、C1～C4ケトン、単一アミノ酸又はペプチドを含んでも、除外されていてもよい。いくつかの実施形態では、プロモイエティは、その官能基が保護されていてもよい単一アミノ酸である。前記プロモイエティを式(I)又は式(II)の化合物に結合させてプロドラッグを形成する方法は、当該分野で十分に理解されている従来のエステル、アミド又はアセタール形成法を用いて行うことができる。非限定的な例として、式(I)又は式(II)の化合物上のカルボン酸官能基は、EDCの存在下でエタノールと反応させてエステルを形成させることができる。

【0032】

【0071】いくつかの実施形態では、プロモイエティは、標的する種である。いくつかの態様において、プロモイエティは、細胞膜上の流入又は流出トランスポーター(例えば、Gaudana, R.らに記載される)の基質である。AAPS Journal, 12(3):348-360 (2012)、本明細書にその全体が参照により組み込まれる。プロモイエティは、例えば、化学的に連結されたピオチン又は化学的に連結されたD-セリンであり得る。

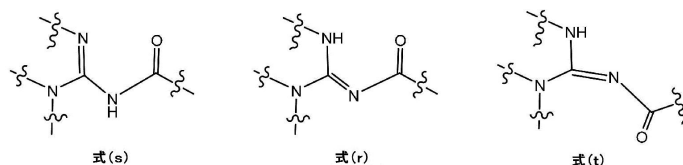
【0072】本明細書で使用する用語「互変異性体」又は「互変異性体形態」は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピック互変異性体としても知られる)には、プロトンの移動を介した相互変換が含まれ、これはケト-エノール異性化を含むことも含まないこともできる。価数互変異性体には、結合電子の一部が再編成されることによる相互変換が含まれる。

【0033】

【0073】本明細書で使用する用語「幾何異性体」は、二重結合のE又はZ幾何異性体(例えば、シス又はトランス)をいう。

【0074】本明細書に記載の式及び化合物のすべての互変異性体及びそれらの可能な幾何異性体((s)体、(r)体及び(t)体を含むがこれらに限定されない)が本発明の範囲に包含されると意図される。

【化14】



【0034】

【0075】本発明の化合物は、1又は2以上のキラル中心を有し得る。各キラル中心における絶対立体化学は、「R」又は「S」であり得る。本発明の化合物は、すべてのジアステ

レオマー及びエナンチオマー並びにそれらの混合物を含む。特に言及しない限り、1つの立体異性体への言及は、可能な立体異性体のいずれにも適用される。立体異性体の組成が特定されていない場合、すべての可能な立体異性体が含まれると理解されるべきである。

【0077】本明細書で使用する用語「立体異性体」は、同じ結合で結合した同じ原子から作製されるが、互いに代替できない異なる三次元構造を有する化合物を意味する。この3次元構造は立体配置(configuration)と呼ばれる。本明細書で使用する用語「エナンチオマー」とは、分子が互いに重ね合わせることでできない鏡像である2つの立体異性体をいう。用語「キラル中心」とは、4つの異なる基が付着した炭素原子をいう。本明細書で使用する用語「ジアステレオマー」は、エナンチオマーでない立体異性体をいう。用語「ラセミ体」又は「ラセミ混合物」は、エナンチオマーの等量の混合物をいう。

10

【0035】

【0077】本明細書で使用される場合、状態、疾患、障害、病的状態又は症候群に関して用語「治療」又は「処置」は、以下を含む。(a)状態、疾患、障害、病的状態又は症候群に罹患している可能性があるか又はその素因を有する対象であって、未だ当該状態、疾患、障害、病的状態又は症候群の臨床的又は亜臨床的症状を経験も提示もしていない対象においてその状態、疾患、障害、病的状態又は症候群の臨床症状の出現を予防し又は遅延させること、(b)状態、疾患、障害、病的状態又は症候群を抑止すること、すなわち、疾患又はその少なくとも1つの臨床的又は亜臨床的症状の発生を停止又は低減すること；(c)疾患、障害若しくは状態又はその少なくとも1つの臨床的若しくは亜臨床的症状の重篤度を軽減すること；及び/又は(d)疾患を緩和すること、すなわち、状態、疾患若しくは病的状態又はその少なくとも1つの臨床的若しくは亜臨床的症状の退行を引き起こすこと。

20

【0078】本明細書で使用される用語「対象」は、哺乳類をいい、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、げっ歯類、霊長類その他の動物(例えば、家畜又は非家畜動物)を含むが、これらに限定されない。対象は、好ましくはヒトであり、男性又は女性であり得る。対象はまた、成人又は未成年をいうこともできる。

【0036】

【0079】本明細書で使用する「治療有効量」は、必要とする対象に投与されたとき、所望の効果を引き起こすに十分である化合物の量をいう。「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重篤度、治療すべき対象の年齢、体重、体調及び応答性に依存して変化する。治療有効量は、好ましくは、物質/分子、アゴニスト又はアンタゴニストの任意の毒性又は有害な影響を、治療上有益な効果が上回り得る量でもある。

30

【0080】本明細書で使用する用語「医薬製剤」は、含まれる有効成分の生物学的活性を可能にする形態にある調製物であって、該製剤を投与する対象に対して許容できないほどに毒性である追加成分を含まない調製物をいう。

【0037】

【0081】本明細書で使用する「薬学的に許容される担体」は、医薬製剤中の有効成分以外の成分であって、対象者に安全に投与することができる成分をいう。薬学的に許容される担体としては、緩衝剤、賦形剤、安定剤又は保存剤が挙げられるが、これらに限定されない。適切な担体及び希釈剤には、緩衝化した水溶液、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、等張食塩水、例えばリン酸緩衝化生理食塩水、等張水など及びそれらの組合せが含まれる。いくつかの実施形態では、担体は、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビド及び水を含み得、さらにより具体的には、リン酸緩衝化生理食塩水、等張水、脱イオン化水、単官能アルコール及び対称型アルコールを含み得る。

40

【0082】本明細書で使用される用語「STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体のモジュレーションが有益であり得る障害」は、STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体の機能又は活性が、疾患、障害又は病的状態の治療に関与し得る任意の当該疾患、障害又は状態を包含する。1つの実施形態では、疾患、障害又は状態は、癌又は感染性疾患を含むことも除外することもできる。

【0038】

【0083】「含む(including)」、「含む(containing)」又は「により特徴づけられる(ch

50

aracterized by)」と同義である用語「含む(comprising)」は、包摂的又はオープンエンド(非限定的)であり、医薬品(方法の場合にはステップ)から、記載されていない追加の要素又は成分を除外するものではない。句「からなる」は、医薬品(方法の場合にはステップ)において、明記されていない要素も、ステップも、成分も除外する。句「から本質的になる」は、特定された材料と、医薬品(方法の場合にはステップ)の基本的な特性及び新規な特性に実質的に影響しない材料とをいう。

【0084】本明細書で使用する用語「腫瘍」は、悪性か良性かを問わず、すべての新生物の細胞成長及び増殖、並びにすべての前癌性及び癌性細胞及び組織をいう。本明細書で言及する用語「癌」、「癌性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」及び「腫瘍」は、本明細書に言及されているように相互に排他的なものではない。

10

【0039】

【0085】本明細書で使用する用語「癌」及び「癌性」は、代表的には無制御の細胞成長及び／又は増殖により特徴づけられる、対象における生理学的状態をいうか、又は該生理学的状態を説明する。癌には、迅速に分裂中の細胞で構成されるものもあれば、通常より遅く分裂する細胞で構成されるものもある。癌のタイプの例は、例えば、癌腫、リンパ腫(例えば、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫)、芽腫、肉腫及び白血病を含むことも除外することもできる。このような癌のより具体的な例は、例えば、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、肺の扁平上皮癌、腹膜の癌、肝細胞癌、胃腸癌、すい臓癌、グリオブラストーマ、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜又は子宮癌、唾腺癌、腎癌、肝癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝細胞癌、白血病及びその他のリンパ増殖性疾患並びに種々のタイプの頭頸部癌を含むことも除外することもできる。

20

【0040】

【0086】本明細書で使用される句「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の1又は2以上の薬学的に許容される有機塩又は無機塩をいう。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸「メシレート」、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸及びパモエート(すなわち、1,1'-メチレン-ビス(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))塩を挙げることができるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩として、酢酸イオン、コハク酸イオン又は他の対イオンのような他の分子を含むものを挙げることができる。いくつかの実施形態では、対イオンは、親化合物の電荷を安定化させる任意の有機又は無機部分である。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造に2以上の荷電原子を有していてもよい。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である例は、複数の対イオンを有することができる。したがって、薬学的に許容される塩は、1若しくは2以上の荷電原子及び/又は1若しくは2以上の対イオンを有することができる。

30

【0041】

【0087】いくつかの実施形態では、本発明の化合物が塩基である場合、所望の薬学的に許容される塩は、当該分野で利用可能な任意の適切な方法により製造される。例えば、遊離塩基を、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸など、又は有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸、例えば、グルクロン酸又はガラクトン酸、 α -ヒドロキシ酸、例えば、クエン酸又は酒石酸、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸又はグルタミン酸、芳香族酸、例えば安息香酸又はケイ皮酸、スルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸などで処理することにより製造される。

40

【0042】

50

【0088】いくつかの実施形態において、本発明の化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容される塩は、任意の適切な方法により製造される。例えば、遊離酸を無機又は有機塩基、例えば、アミン(一級、二級又は三級)、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物などで処理することにより製造される。好適な塩の例示として、アミノ酸、例えばグリシン及びアルギニン、アンモニア、一級、二級及び三級アミン、並びに環状アミン、例えばピペリジン、モルホリン及びピペラジンなどに由来する有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムに由来する無機塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0089】本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、1又は2以上の溶媒分子と本発明の化合物との会合体又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例として、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

化合物

【0090】数多くの研究により、腫瘍常在宿主APCにおけるSTING経路の活性化が、インビボでの腫瘍由来抗原に対する自発的CD8⁺T細胞応答の誘導に必要であることが示されている(Immunity, 2014, 41:830-842)。多くの証拠により、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)が多様な悪性腫瘍において良好な予測と相関していることが導かれており(J. Transl. Med. 2012, 10:205)、いくつかの免疫療法ストラテジに対する良好な臨床転帰が予測されている(Cancer J. 2012, 18:153-159)。STING活性化は、化学療法剤及び放射線治療の抗腫瘍活性に部分的に寄与する(Immunity, 2014, 41:843-852)。さらに、STINGの活性化及びシグナル伝達は、抗腫瘍免疫応答を促進することにより、癌発症からの保護に必須であることが見出されている。したがって、STINGの活性化は、癌治療のための、可能性のある免疫療法アプローチである。

【0091】研究により、樹立されたB16F10メラノーマ、CT26結腸癌及び4T1乳癌への改変CDNの直接腫瘍内注入(I.Tu.)が、迅速で顕著な腫瘍退縮及び全身性の長期抗腫瘍免疫をもたらすことが示されている。したがって、特定のアゴニストによるTMEにおけるSTING経路の活性化は、広範な腫瘍開始T細胞プライミングを促進することにより、癌を治療する有効な治療ストラテジであり得る。(J. Immunol. 2013, 190:5216-5225; Cell Rep. 2015, 19, 11(7):1018-30). CDNの他に、他のクラスの化合物もSTINGを活性化することができる。

【0044】

【0092】STINGの抗癌機序と並行して、STINGの活性化は、その下流で、IFN- β 及びいくつかのインターフェロン刺激遺伝子(ISG)を含むいくつかの抗ウイルス遺伝子の誘導をもたらす。マウス胚性線維芽細胞におけるSTINGのアブレーションにより、当該細胞は水疱性口内炎ウイルスを含むマイナス鎖ウイルスの感染に対する感受性となった。第一世代のマウスSTINGアゴニストDMXAAは、HBV(B型肝炎ウイルス)DNAハイδροダイナミックマウスモデル、チクングニアウイルス、H1N1 PR8インフルエンザ株のような複数のインビボウイルスモデルにおいて有効であることが示され、複数のウイルス感染に対する抗ウイルス剤としてのSTINGアゴニストの有用性が示された。(Nature, 2008, 455:674-678; PLoS Pathog. 2015, 11:12; Antimicrob. Agents Chemother. 2015, 59(2):1273-1281; J. Leukocyte Biol. 2011, 89(3):351-357).

【0093】本発明者らは、リンクした化合物の1又は2以上のサブユニットの改変により、非対称的にリンクした化合物の投与がSTINGタンパク質活性化における顕著な進歩を提示するように、バイオアベイラビリティ及び薬物動態が顕著に増大することを認識した。さらに、本発明者らは、リンクした化合物の1又は2以上のサブユニットに親水性部位(例えば、イオン化可能な及び/又は高度に極性であるもの)を含めることにより、感染症及び/又は癌の治療に用いることができるSTINGタンパク質を効率的に活性化するための製剤化の容易さ及び溶解度が増大することを認識した。

【0045】

【0094】本明細書に開示された化合物及びその互変異性体、立体異性体、プロドラッグは、例えば、有機合成で周知であり、本発明の技術分野における当業者になじみ深い技術によって製造することができる。さらに、本明細書に記載されたプロセスにより、本発明の化合物の合成が可能となり得る。しかし、本発明の化合物を合成し得る手段がこれらのみであるとは限らない。さらに、本明細書に記載された種々の合成工程は、所望の化合物を得るために順序を入れ替えて行い得る。

【0095】いくつかの実施形態では、本発明は、STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体の活性化が有益である疾患又は病的状態の治療における使用のための、式(I)の化合物、式(II)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0046】

方法

【0096】いくつかの実施形態では、本発明は、STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体の活性化が有益である疾患又は病的状態の治療に用いる医薬の製造のための、式(I)の化合物、式(II)の化合物若しくはその薬学的に許容できる塩又は医薬組成物の使用を提供する。

【0097】いくつかの実施形態において、本発明は、必要とする対象において、STINGタンパク質及び/又はSTINGタンパク質複合体の活性化が有益である疾患又は病的状態を治療する方法であって、式(I)の化合物、式(II)の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0098】いくつかの実施形態では、本発明は、必要とする対象における癌又は1若しくは2以上の感染症の治療方法であって、式(I)の化合物、式(II)の化合物若しくはそのプロドラッグ又はその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0047】

【0099】いくつかの実施形態では、本発明は、癌を治療する方法を提供し、ここで、癌は、1若しくは2以上の固形腫瘍、1若しくは2以上の白血病、1若しくは2以上のリンパ腫又はそれらの組合せを含むことも含まないこともできる。

【0100】いくつかの実施形態では、本発明の化合物で治療され得る固形腫瘍は、乳癌、膵臓癌、肺癌、結腸癌、結腸大腸癌、脳癌、腎臓癌、精巣癌、尿道癌、直腸癌、卵管癌、陰茎癌、膣癌、胃癌、皮膚癌、黒色腫、肝臓癌、胃腸間質腫瘍、尿路上皮癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、骨癌、口腔癌、卵巢癌、子宮癌、頭頸部扁平上皮癌、子宮内膜癌、胆嚢癌、膀胱癌、中咽頭癌、リンパ節癌、グリオブラストーマ、星細胞腫、多形膠芽腫又は軟部組織の肉腫、線維肉腫、軟骨肉腫、血管腫、奇形腫、脂肪腫、粘液腫、線維腫、横紋筋腫、奇形腫、胆管癌、ユーイングス肉腫を含むことも含まないこともできる。本発明の化合物で治療され得る白血病の例は、以下を含むことも含まないこともできる。リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、急性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、慢性好中球性白血病、マンツル細胞白血病、急性巨核球性白血病、多発性骨髄腫、巨核球性白血病、赤芽球性白血病、形質細胞腫、前骨髄球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、真性多血症、血小板減少症、慢性リンパ性白血病、前リンパ球性白血病、毛状細胞白血病、ワルデンストーム・マクログロブリン血症、キャッスルマン病、慢性好中球性白血病、免疫芽球性大細胞白血病、形質細胞腫その他の身体部位の白血病。本発明の化合物で治療され得るリンパ腫の例は、以下を含むことも含まないこともできる。ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、限界域リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、CNSリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、リンパ球形質性リンパ腫、びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、末梢性T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、原発性縦隔リンパ腫、菌状息肉腫、小型非切れ込み細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、原発性胸水リンパ腫及びHIV関連(又はAIDS関連)リンパ腫。前記固形腫瘍は、実施例に記載した方法及び細胞株を用いてモデル化することができる。

10

20

30

40

50

【0048】

【0101】いくつかの実施形態において、本発明は、次のウイルス感染、細菌感染又はそれらの組合せを含むことができ又は含まないことができる1又は2以上の感染性疾患を治療する方法を提供する。本発明の化合物で治療され得るウイルス感染症の例は、次のものを含むことも含まないこともできる：ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、インフルエンザ(オルトミクソウイルス科-これは、アルファインフルエンザウイルス(インフルエンザA-すべてのサブタイプ又は血清型)及びインフルエンザB)を含むことも含まないこともできる)、コロナウイルス(SARS-CoV-1及びSARS-CoV-2を含むことも含まないこともできる)、アルファウイルス、ロタウイルス、センダイ、ワクシニア、呼吸器合胞体ウイルス、ラッサウイルス(アライナウイルス科)、狂犬病ウイルス(ラブドビル科)、西ナイルウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルスその他フラビウイルス科、RNAウイルス、DNAウイルス、アルファフレキシウイルス科、アストロウイルス科、アルファテトラウイルス科、アルベルナウイルス科、アスファルウイルス科、アンブラウイルス科、アデノウイルス科、アスコウイルス科、ベータフレキシウイルス科、プロモウイルス科、バルナウイルス科、ピカウダウイルス科、バキュロウイルス科、クロスターウイルス科、カリシウイルス科、カルモテトラウイルス科、クラボウウイルス科、コルチコウイルス科、ジシストロウイルス科、エンドルナウイルス科、フィロウイルス科、グローブロウイルス科、グッタウイルス科、ジェミニウイルス科、ハイトロスウイルス科、レビウイルス科、ルテオウイルス科、リポトリックスウイルス科、メソニウイルス科、マルナウイルス科、メタウイルス科、マラコヘルペスウイルス科、ノダウイルス科、ニャミウイルス科、ニムウイルス科、ナノウイルス科、ピコナウイルス科、パルチウイルス科、ピコビルナウイルス科、パラミクソウイルス科、ポックスウイルス科、パンドラウイルス科、ポリマウイルス科、フィコドナウイルス科、パピローマウイルス科、ポリドナウイルス科、ポリマウイルス科、ペルミットテトラウイルス科、ポティウイルス科、レトロウイルス科、シホウイルス科、スフェロリポウイルス科、ビルガウイルス科、トガウイルス科、ツーリウイルス科、テクティビル科に属するウイルス。

10

20

【0049】

【0102】本発明の化合物で治療され得る細菌感染症の例は、ブルセラ、クロストリジウム、クロストロジウム、カンピロバクター、エンテロコッカス、フランシセラ、リステリア、レジオネラ、マイコバクテリア、シュードモナス、サルモネラ、スタフィルコッカス、エルシニア属に属する細菌により引き起こされる感染症を含むことも含まないこともできる。

30

【0103】いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、式(II)の化合物又はその薬学的に許容される塩と、1又は2以上の追加の治療剤とを含む組成物を提供する。

【0104】いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、式(II)の化合物又はそのプロドラッグ又はその薬学的に許容される塩と、化学療法、免疫療法、放射線療法又はそれらの組合せを含むことも含まないこともできる1又は2以上の追加の治療剤を含む組成物を提供する。

【0050】

40

【0105】化学療法は、式(I)の化合物、式(II)の化合物又はそのプロドラッグ又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて用い得る1又は2以上の追加の化学療法剤を投与することを含む。併用し得る化学療法剤は、次のものを含むことも含まないこともできる。トポイソメラーゼII阻害剤、抗腫瘍性抗生物質、代謝拮抗剤、レチノイド、抗ウイルス剤、酢酸アビラテロン、アルトレタミン、アンヒドロビンブラスチン、オーリスタチン、ベキサロテン、ピカルタミド、BMS184476、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、ブレオマイシン、N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-tブチルアミド、カケクチン、セマドチン、クロラムブシル、シクロフォスファミド、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ルビンカロイコブラスチン、ドセタキソール、ドキシセタキセル、シクロフォスファミド、カルボプラチン、カルム

50

スチン、シスプラチン、クリプトフィシン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン(DTIC)、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、ドラスタチン、ドキシソルビシン(アドリアマイシン)、エトポシド、5-フルオロウラシル、フィナステリド、フルタミド、ヒドロキシウレア及びヒドロキシウレアタキサン、イホスファミド、リアロゾール、ロニダミン、ロムスチン(CCNU)、MDV3100、メクロレスタミン(ナイトロジェンマスタード)、メルファラン、イセチオン酸ミボプリン、リゾキシシン、セルテネフ、ストレプトゾシン、マイトマイシン、メトトレキサート、タキサン、ニルタミド、オナプリストン、パクリタキセル、プレドニムスチン、プロカルバジン、RPR109881、リン酸ストラムスチン、タモキシフェン、タソネルミン、タキソール、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン硫酸塩及びビンフルニン。

10

【0051】

【0106】化学療法剤のさらなる例として、トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標)、Genentech)、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標)、Genentech/OSI Pharm.)、ドセタキセル(TAXOTERE(登録商標)、Sanofi-Aventis)、5-FU(フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、CAS No.51-21-8)、ゲムシタビン(GEMZAR(登録商標)、Lilly)、PD-0325901(CAS番号391210-10-9、Pfizer)、シスプラチン(シス-ジアミン、ジクロロプラチナ(II)、CAS番号15663-27-1)、カルボプラチン(CAS番号、41575-94-4)、パクリタキセル(TAXOL(登録商標)、Bristol-Myers Squibb Oncology、プリンストン、N.J.)、ペメトレキセド(ALIMTA(登録商標)、Eli Lilly)、テモゾロミド(4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペントアザビシクロ [4・3・0] ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキサミド、CAS番号：85622-93-1、TEMODAR(登録商標)、TEMODAL(登録商標)、Schering Plough)、タモキシフェン((Z)-2-[4-(1,2-ジフェニルブト-1-エニル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミン、NOLVADEX(登録商標)、ISTUBAL(登録商標)、VALODEX(登録商標))及びドキシソルビシン(ADRIAMYCIN(登録商標))、アクチ1/2、HPPD及びラパマイシンが挙げられる。

20

【0052】

【0107】化学療法剤のさらなる例として、オキサリプラチン(ELOXATIN(登録商標)、Sanofi)、ボルテゾミブ(VELCADE(登録商標)、Millennium Pharm.)、スーテント(SUNITINI B(登録商標)、SU11248、ファイザー)、レトロゾール(FEMARA(登録商標)、ノバルティス)、イマチニブメシレート(GLEEVEC(登録商標)、ノバルティス)、XL-518(Mek阻害剤、Exelixis、WO 2007/044515)、ARRY-886(Mek阻害剤、AZD6244、Array BioPharma、Astra Zeneca)、SF-1126(PI3K阻害剤、Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235(PI3K阻害剤、Novartis)、XL-147(PI3K阻害剤、Exelixis)、PTK787/ZK 222584(Novartis)、フルベストラント(FASLODEX(登録商標)、AstraZeneca)、ロイコボリン(フォリン酸)、ラパマイシン(シロリムス、RAPAMUNE(登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ(TYKERB(登録商標)、GSK572016、Glaxo Smith Kline)、ロナファルニブ(SARASAR™、SCH 66336、Schering Plough)、ソラフェニブ(NEXAVAR(登録商標)、BAY43-9006、Bayer Labs)、ゲフィチニブ(IRESSA(登録商標)、AstraZeneca)、イリノテカン(CAMPTOSAR(登録商標)、CPT-11、Pfizer)、チピファルニブ(ZARNESTRA™、Johnson & Johnson)、ABRAXANE™(Cremophor-free)、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤(American Pharmaceutical Partners、Schaumberg、II)、バンデタニブ(rINN、ZD6474、ZACTIMA(登録商標)、AstraZeneca)、クロラムブシル、AG1478、AG1571(SU 5271; Sugen)、テムシロリムス(TORISEL(登録商標)、Wyeth)、パゾパニブ(GlaxoSmithKline)、カンフォスファミド(TELCYTA(登録商標)、Telik)、チオテパ及びシクロホスファミド(CYTOXAN(登録商標)、NEOSAR(登録商標))；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンなどのアルキルスルホン酸塩；ベンゾドーパ、カルボクオン、メツレドーパ及びウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン；アセトジェニン(特に、プラタシン及びプラタシノン)；カンプトテシン(合成アナログトポテカンを含む)；ブリオスタチン；カリースタチン；CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼルシン合成アナログを含む)；クリプトフ

30

40

50

イシン(特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8)、ドラスタチン;デュオカル
 マイシン(合成アナログ、KW-2189及びCB1-TM1を含む);エレウテロビン;パンクラチ
 スタチン;サルコジクチン;スポンジスタチン、クロラムブシル、クロルナファジン、ク
 ロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミ
 ンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、
 トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロゲンマスタード;カルムスチン、
 クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン及びラニムスチンなどのニト
 ロソウレア;エネディン系抗生物質などの抗生物質(例えば、カリケアミシン、カリケア
 ミシンγ1I、カリケアミシンω1I(Angew Chem.国際版Engl.(1994) 33:183-186);ダイ
 ネミシン、ダイネミシンA;ビスホスホネート、例えばクロドロネート;エスペラミシ
 ン;並びにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連するクロモプロテインエンジイン
 抗生物質クロモフォア)、アクラシノミシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザ
 セリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カージノフ
 ィリン、クロモリシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-
 オキソ-L-ノルロイシン、モルフォリノ-ドキシソルビシン、シアノモルフォリノ-ドキシソルビ
 シン、2-ピロリノ-ドキシソルビシン及びデオキシドキシソルビシン)、エピルビシン、エソル
 ビシン、イダルビシン、ネモルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイ
 トマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、
 ポルフィロマイシン、プロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン
 、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビジン;メト
 トレキサート及び5-フルオロウラシル(5-FU)などの代謝拮抗薬;デノプテリン、メトトレ
 キサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸アナログ;フルダラビン、6-
 メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリンアナログ;アンシタビン、
 アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキ
 シフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジンアナログ;カルステロ
 ン、ドロモスタノン プロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラク
 トンなどのアンドロゲン;アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗アドレ
 ナル;フロリン酸などの葉酸補充剤;アセグラトン;アルドホスファミド グリコシド;ア
 ミノレブリン酸、エニルウラシル;アムサクリン;ベストラブシル;ビスアントレン;エダ
 トラキサート;デフォファミン;デメコルシン;ダイアジコン;エルフォルミチン;酢酸
 エリプチニウム;エポチロン;エトグルシド;硝酸ガリウム;ヒドロキシウレア;レンチ
 ナン;ロニダイニン;メイタンシン及びアンサミトシンなどのメイタンシノイド;ミトグ
 アゾン;ミトキサントロン;モピダンモール;ニトラエリン;ペントスタチン;フェナメ
 ット;ピラルビシン;ロソキサントロン;ポドフィリン酸;2-エチルヒドラジド;プロカ
 ルバジン;PSK(登録商標)多糖複合体(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.);ラゾキ
 サン;リゾキシシン;シゾフィラン;スピロゲルマニウム;テヌアゾン酸;トリアジクオン
 ;2,2',2"-トリクロロトリエチルアミン;トリコテセン(特に、T-2トキシシン、ベラクリン
 A、ロリジンA及びアングイジン);ウレタン(urthan);ビンデシン;ダカルバジン;マン
 ノムスチン;ミトブロニトール;ミトラクトール;ピポブロマン;ガシトシン;アラビノ
 シド(「Ara-C」);シクロホスファミド;チオテパ;6-チオグアニン;メルカプトプリン
 ;メトトレキサート;シスプラチン及びカルボプラチンなどのプラチナアナログ、ビンブ
 ラスチン;エトポシド(VP-16);イホスファミド;ミトキサントロン;ピンクリスチン;
 ビノレルビン(NAVELBINE(登録商標));ノバントロン;テニポシド;エダトレキサート;
 ダウノマイシン;アミノプテリン;カペシタビン(XELODA(登録商標)、Roche);イバンド
 ロネート;CPT-11;トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000;ジフルオロメチルオルニチン(D
 MFO);レチノイン酸などのレチノイド;並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩
 、酸及び誘導体が挙げられる。

【0053】

[0108] また、次のものも「化学療法剤」の定義に含まれる:(i)腫瘍に対するホルモン
 作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば抗エストロゲン剤及び選択

10

20

30

40

50

的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)。これらには、例えば、タモキシフェン(NOLVADEX(登録商標)；クエン酸タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン及びFARESTON(登録商標)(クエン酸トレミフィン)が含まれる；(ii)副腎においてエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE(登録商標)(酢酸メゲストロール)、AROMASIN(登録商標)(エキセメスタン；Pfizer)、フォルメスタニー、ファドロゾール、RIVISOR(登録商標)(ボロゾール)、FEMARA(登録商標)(レトロゾール；Novartis)及びARIMIDEX(登録商標)(アナストロゾール；AstraZeneca)；(iii)フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン剤並びにトロキサシタビン(1,3-ジオキサランヌクレオシドシチンアナログ)；(iv)MEK阻害剤(WO 2007/044515)などのプロテインキナーゼ阻害剤；(v)脂質キナーゼ阻害剤；(vi)アンチセンスオリゴヌクレオチド核酸、特に、異常細胞増殖に関係するシグナル伝達経路中の遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC- α 、Raf及びH-Ras、例えばオブリメルセン(GENASENSE(登録商標)、Genta Inc)；(vii)VEGF発現阻害剤(例えば、ANGIOZYME(登録商標))及びHER2発現阻害剤などのリボザイム；(viii)遺伝子療法ワクチンなどのワクチン、例えば、ALLOVECTIN(登録商標)、LEUVECTIN(登録商標)及びVAXID(登録商標)；PROLEUKIN(登録商標)rIL-2；LURTOTECAN(登録商標)などのトポイソメラーゼ1阻害剤；ABARELIX(登録商標)rmRH；(ix)ペバシズマブ(AVASTIN(登録商標)、Genentech)などの抗血管形成剤；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体。

【0054】

[0109] また、「化学療法剤」の定義には、アテムツズマブ(Campath)、ペバシズマブ(AVASTIN(登録商標)、Genentech)、セツキシマブ(ERBITUX(登録商標)、Imclone)；パニツムマブ(VECTIBIX(登録商標)、Amgen)、リツキシマブ(RITUXAN(登録商標)、Genentech/Biogen Idec)、ペルツズマブ(OMNITARGTM、2C4、Genentech)、トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標)、Genentech)、トシツモマブ(Bexxar, Corixa)及び抗体医薬複合体ゲムツズマブ オゾガマイシン(MYLOTARG(登録商標)、Wyeth)などの治療用抗体が含まれる。

[0110] 免疫療法は、式(I)の化合物、式(II)の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせ用い得る1又は2以上の追加の免疫刺激剤を投与することを含む。本明細書において組み合わせ用い得る免疫刺激剤には、ワクチンアジュバントが含まれ、ワクチンアジュバントは、次のものを含むことも含まないこともできる：Toll様受容体アゴニスト、T細胞チェックポイント遮断剤、CTLA4、PD-1、PD-L1、TIM3、OX40、LAG3、B7-H3、GITR、4-1BB、ICOS、CD40及びKIR抗体。CTLA-4及びPD-1アンタゴニストの例は、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、CT-011、AMP-224及びMDX-1106を含むことも含まないこともできる。

【0055】

投与

[0111] いくつかの実施形態では、例示化合物1～60を含む式(I)又は式(II)の化合物は、治療されるべき病的状態に適切な任意の経路で投与される。適切な経路は、経口、非経口(皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外を含む)、腹腔内(IP)、経皮、直腸、鼻、局所(頬及び舌下を含む)、膣、肺内及び鼻腔内を含むことも含まないこともできる。いくつかの実施形態では、局所治療のために、本化合物は、腫瘍を阻害剤で灌流するか、さもなければ腫瘍に阻害剤を接触させることを含む、腫瘍内投与によって投与される。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態により変化し得ることが理解される。いくつかの実施形態において、本化合物は、経口投与される場合、薬学的に許容される担体又は賦形剤とともに、丸剤、カプセル剤、錠剤などとして製剤化される。いくつかの実施形態では、本化合物は、非経口的に投与される場合、本明細書に記載されるように、薬学的に許容される非経口ビヒクルと共に、単位投与量の注射可能形態で製剤化される。

【0056】

【0112】いくつかの実施形態では、式(I)又は式(II)の化合物、例えば例示化合物1～60及び前記化合物のいずれかのアナログ若しくはプロドラッグは、最終循環濃度が約0.001マイクロモルから、約150マイクロモルまで、又はより高く200、300、400、500、600、700、800、900若しくは1000マイクロモルまでになるように、例えば静脈内、動脈内又は腹腔内投与により、全身投与される。最終的循環濃度は、0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140若しくは150マイクロモル又は前記の任意の2つの数値間若しくは上記のより高い数値との間の任意の濃度、前記範囲内の任意の濃度であり得る。当業者は、当該物質の性質及び本明細書中上記で議論した原理を考慮して、1又は2以上の活性物質の望ましい投与量を理解する。

【0057】

【0113】いくつかの実施形態では、式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグは、特定の障害の治療に、単独で、又は1若しくは2以上の追加の薬剤若しくは組成物との併用で使用し得る。共投与により、1又は2以上の症状の向上した緩和又は改善、疾患の長さ又は程度の縮減、疾患進行の遅延又は減速、疾患状態の改善、緩和又は安定化、部分的又は完全な寛解、生存期間の延長、及び/又は他の有益な治療結果が可能になり得る。このような処置は、同時に、又は任意の順序で投与間に期間をおいて逐次に投与し得る。当業者は、薬剤又は治療法を同時又は逐次に投与する方法、及び投与(施術)間の可能な期間を容易に理解する。治療薬は、同じ経路で投与されてもよいし、異なる経路で投与されてもよい。

【0114】いくつかの実施形態において、本発明による治療は、対象への1又は2以上の他の薬剤の投与を含み得る。例えば、対象の全身的健康の促進又は治療の1若しくは2以上の副作用の軽減に使用する1又は2以上の薬剤を投与し得る。当業者は、例えば、処置すべき疾患を考慮して、投与が有益であり得る種々の薬剤を容易に理解する。式(I)又は式(II)の化合物が化学療法剤と最初に共投与されるいくつかの実施形態では、化学療法剤の投与が継続されている間、式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグの投与は停止し又は漸減させ得る。

【0058】

【0115】式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグ、例えば例示化合物1～60、及び任意成分である1又は2以上の他の活性剤(化学療法剤を含むことも含まないこともできる)の投与は、疾患若しくは障害の進行中、又は疾患若しくは障害の1若しくは2以上の症状の発症若しくは発症後の任意の時点で行われ得る。1つの実施形態では、式(I)又は式(II)の化合物、例えば例示化合物1～60は、継続中の症状管理を支援するために、長期間にわたって毎日投与される。別の1つの実施形態では、式(I)又は式(II)の化合物、例えば例示化合物1～60は、長期間にわたって毎日投与され、又は疾患若しくは障害の発症を予防若しくは遅延させるために投与される。

【0059】

用量、製剤及びキット

[0116] 本明細書で使用する用語「組合せ調製物」は、上記の組合せパートナーが独立して、又は組合せパートナー(a)及び(b)の量が異なる固定組合せの使用によって、すなわち同時、別々又は逐次に、医薬形態若しくはドレッシング/マトリックス形態又はその両方で投薬され得るという意味で、「キット」又は「製品」を含む。よって、キットの各部は、例えば、同時に又は時系列的にずらして、すなわち、各部について等間隔若しくは異なる間隔の異なる時点に投与され得る。

[0117] 組合せ調製物が投与される1つの実施形態では、(i)式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグ又はその薬学的に許容される塩と、(2)本明細書に記載の化学療法剤とが対象に投与され、第1の組成物が治療有効量の式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学的に許容される塩を含み、第2の組成物が治療有効量の本明細書に記載の化学療法剤を含む。

10

【0060】

[0118] 医薬組成物は、単回投与、組合せ投与、同時投与、別々の投与、逐次投与又は持続投与のために提供される。1つの実施形態では、式(I)若しくは式(II)の1つ以上の化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容される塩を含む組成物は、1回または複数回の所望の用量で投与される。別の実施形態では、1又は2以上の式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学的に許容される塩を含む組成物は、化学療法剤とほぼ同時に投与される。2つの組成物は、異なる時間に投与される場合、例えば30分以内、1時間以内、1日以内、1週間以内若しくは1月以内の間隔で又は前記の任意の2つの時間間隔の間の任意の間隔で投与されてもよい。投薬は、1日1回(QD)、1日2回(BID)、1日3回(TID)、1日4回(QID)又は週単位の投与、例えば週4回(QIW)、週3回(TIW)、週2回(BIW)、週1回(QWK)で行われてもよい。また、投薬は必要に応じて(PRN)又は毎就寝前(hora somni)に行われてもよい。

20

[0119] 投与に関する全ての説明は、特に明示しない限り、式(I)又は式(II)の化合物を含む本発明の化合物に適用される。

【0061】

[0120] 本発明の式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグ又はその薬学的に許容される塩は、本明細書に記載されるように投薬、施術又は製剤化され得る。

[0121] 理解されるように、投与される式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学的に許容される塩の用量、投与期間及び一般的投与レジメンは、送達されるべき標的部位、治療されるべき対象の任意の症状の重篤度、治療すべき障害のタイプ、単位投与量のサイズ、選択される投与様式並びに対象の年齢、性別及び/又は全身的健康状態のような変数並びに当業者に公知の他の因子によって対象間で異なり得る。

30

[0122] 細胞培養アッセイ及び動物実験から得られるデータは、ヒトに使用する投薬範囲の処方に利用することができる。投与量は、用いる剤形及び利用する投与経路に依存してこの範囲内で異なり得る。本発明の方法に使用される任意の薬剤について、治療有効投与量は、最初に細胞培養アッセイから推定することができる。用量は、細胞培養又は動物モデルにおいて、細胞培養で決定されるIC50(すなわち、症状の半値阻害を達成する被験化合物の濃度)を含む細胞濃度範囲を達成するように処方され得る。このような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定するために利用することができる。正確な処方、投与経路及び投与量は、患者の状態を考慮して、個々の医師が選択することができる。(例えば、Finglら、1975年、The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch.1, p.1)。投薬量は、投与量の濃度、試験動物モデルの予想質量(成体Wistarラットについてラットあたり200~300g)から、投与濃度(マイクロモル)又は投与量(mg)に基づいてmg/kg単位の用量を決定することができる。

40

【0062】

[0123] 本明細書に記載される、必要とする対象における癌又は1若しくは2以上の感染性疾患又は他の疾患若しくは障害の治療に使用され得る有効用量の例は、本願において特許請求される。いくつかの実施形態では、癌の治療に有効である式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグ又は薬学的に許容される塩の治療有効量は、約0.001~約1.

50

0マイクログラム/mlの濃度、又は約0.001～約0.01mg/mlの濃度、又は約0.1mg/mL～約100mg/mLの濃度、又はそれ以上の濃度、又は前記の任意の2つの投与量間の任意の範囲、又は前記の任意の2つの数値間の任意の投与量である。投与量は、0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99若しくは100mg/ml、または任意の2つの記載の投与量の間の範囲、又は前記の任意の2つの投与量間の任意の範囲、又は前記の任意の2つの数値間の任意の投与量であり得る。いくつかの実施形態では、治療有効量の式(I)若しくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩は、約0.5～約50mg/mLの範囲の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩は、約0.3～約30mg/mLの範囲の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩は、約0.1または1.0～約10mg/mLの範囲の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩は、約0.1または1.0～約0.3または3.0mg/mLの範囲の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩は、約3.0mg/mLの濃度で存在する。本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、担体(ビヒクル)は、薬学的に許容される担体であり得る。

【0063】

[0124] いくつかの実施形態では、式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグ若しくは薬学的に許容される塩は、約0.001～約100mg/kg、約0.001～約0.01mg/kg、約0.01～約0.1mg/kg、0.1～約1mg/kg、約1～約10mg/kg、若しくは約10～約100mg/kg、又は前記の任意の2つの投与量間の任意の範囲、又は前記の任意の2つの数値間の任意の投与量で投与され得る。いくつかの態様において、用量は、0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99若しくは100mg/ml、又は前記の任意の2つの投与量間の任意

の範囲、又は前記の任意の2つの数値間の任意の投与量であり得る。いくつかの実施形態では、有効投与量は、0.093mg/kg～0.375mg/kgの範囲である。

【0064】

【0125】 上記に例示した本発明で使用するための治療上有効な濃度、量または用量の各々は、式(I)または式(II)の化合物に有用であり得るが、本発明のいくつかの態様では、上記の治療上有効な濃度、量または用量の各々について、式(I)または式(II)の化合物のプロドラッグの用量は、言及した濃度、量または用量のいずれかの1/10～1/100、または1/100、～1/1000であり得る。さらに、プロドラッグの治療上有効な濃度、量または用量は、いくつかの態様において、言及された濃度、量または用量の1/10～1/100の間、または1/100～1/1000の間、又は前記の任意の2つの投与量間の任意の範囲、又は前記の任意の2つの数値間の任意の投与量であり得る。

10

【0126】 投与は、適切な場合には、1日1回の投与、或る数の個別に分割された用量の投与、または連続投与を含み得ることが理解される。例として、単位用量は、所望の1日用量を達成するために、1日に1回または2回以上、例えば1、2、3、4、5または6回投与され得る。例として、式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくははその薬学的に許容される塩の単位用量は、約0.1～10mg、10～100mg、100～1000mg、1000～2000mgまたは2000mg～5000mg、0.1～約2000mg、約0.1～約1000mg、約1～約500mg、約1～約200mg、約1～約100mg、約1～約50mg、または約1～約25mg、又は前記の任意の2つの投与量間の任意の範囲、又は前記の任意の2つの数値間の任意の投与量の1日用量を達成するように、1日1回または或る数の個別用量で投与され得るか、又は連続投与され得る。

20

【0065】

【0127】 1つの実施形態では、式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはは薬学的に許容される塩の用量は、作用部位で約0.001マイクロモル～0.1マイクロモル、0.1マイクロモル～約200マイクロモルまで、又は作用部位で前記濃度を達成する循環内の該濃度以上の量である。投与量は、約0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490若しくは500マイクロモル、又は前記の任意の2つの濃度間の任意の範囲、又は前記の任意の2つの数値間の任意の濃度の最終循環濃度であり得る(がこれらに限定されない)。

30

40

【0066】

【0128】 式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくははその薬学的に許容される塩は、実質的に単離された形態で医薬製剤中に存在し得る。生成物は、当該生成物の意図する目的を妨げない担体又は希釈剤と混合し得、依然として実質的に単離されたものと見なすことができることが理解される。本発明の生成物はまた、実質的に精製された形態であってもよく、この場合、一般に、約80%、85%、または90%、例えば少なくとも

50

も約88%、少なくとも約90%、95または98%、または少なくとも約99%の式(I)または式(II)もしくはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容できる塩または調製物の乾燥質量を含む。

【0129】 薬学的に許容される希釈剤、担体及び/又は賦形剤には、ヒトの医薬用途だけでなく、獣医用途に適したものも含まれる。適切な担体及び/又は賦形剤は、式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩の性質を考慮すれば、当業者には容易に理解される。しかしながら、一例として、希釈剤、担体及び/又は賦形剤には、溶液、溶媒、分散媒体、遅延剤、ポリマーおよび脂質剤、エマルジョンなどが含まれる。さらなる例として、(特に注射液に)適切な液体担体としては、水、生理食塩水、デキストロース水溶液などが挙げられ、静脈内、脊髄内及び膀胱内投与には等張液が好ましく、リボソームなどのビヒクルも薬剤の投与に特に適している。

10

【0067】

【0130】 さらに、所望により、湿潤剤または乳化剤、安定化剤またはpH緩衝剤、または防腐剤などの物質も本発明の医薬組成物中に存在することができる。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液及びそれらの混合物などの適切な薬学的に許容される緩衝剤を含む。いくつかの実施形態において、本発明に有用な緩衝剤は、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(例えば、リン酸ナトリウム一塩基一水和物およびリン酸ナトリウム二塩基七水和物などの一塩基、二塩基および三塩基リン酸塩)並びにこれらの混合物を含む。いくつかの実施形態では、防腐剤は安定化二酸化塩素、カチオン性ポリマーまたは第4級アンモニウム化合物であってよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、湿潤剤、栄養剤、粘性構築剤、酸化防止剤などを含んでもよく、例えば、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、アルカリ金属ヘキサメタリン酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、N-アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ポリビニルアルコール、ポリオキサマー、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースおよびこれらの混合物を含み得る。いくつかの実施形態では、本発明の医薬製剤は防腐剤を含まない。

20

【0068】

【0131】 いくつかの実施形態では、例示化合物1~60を含む式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグの医薬組成物は、無菌注射用水性または油性懸濁液などの無菌注射用製剤の形態である。いくつかの実施形態では、懸濁液は、上述した適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いる方法に従って処方される。無菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば、凍結乾燥粉末として調製される1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。いくつかの実施形態において、用いられる許容可能なビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液(乳酸リンゲル液を含む)、ハルトマン液、タイロード液、及び等張塩化ナトリウム溶液を含むことも含まないこともできる。いくつかの実施形態では、無菌固定油が溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のため、合成モノ又はジ-グリセリドを含むブランド固定油が用いられる。いくつかの実施形態では、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に使用される。

30

40

【0132】 本発明の組成物は、剤形および投与様式を考慮して、式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩を任意の適切なレベルで含有し得る。しかしながら、一例として、本発明に用いる組成物は、投与方法に応じて、式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩を約0.1重量%~約99重量%、好ましくは約1重量%~約60重量%含有してもよい。

【0069】

【0133】 標準的な希釈剤、担体及び/又は賦形剤に加えて、本発明による組成物は、例えば、式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグ若しくはその薬学的に許容される塩の活性若しくはバイオアベイラビリティを高めるように、又はその完全性の保護又は半減期若しくは貯蔵寿命の増大を助けるように、又は対象への投与の際に徐放を可能にす

50

るように、又は他の望ましい利益を提供するように、1若しくはは2以上の追加成分と共に又はそのを可能にする様式で製剤化され得る。例えば、徐放性ビヒクルとしては、マクロマー、ポリ(エチレングリコール)、ヒアルロン酸、ポリ(ビニルピロリドン)、またはハイドロゲルが挙げられる。さらなる例として、本組成物は、保存剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、コーティング剤、緩衝剤などを含んでもよい。本発明が関連する技術分野の当業者は、特定の目的に望ましくあり得る更なる添加剤を容易に特定する。

【0134】 本明細書に記載された医薬組成物は、例えばGennaro ARのような標準的な文献に見られる標準的技術に従って製剤化することができる。レミントンThe Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2000。

10

【0070】

感染性疾患の治療

【0135】 いくつかの実施形態において、本発明は、式(I)、式(II)の化合物若しくはそのプロドラッグ、又はその薬学的に許容される塩を含むワクチンアジュバントを提供する。

【0136】 いくつかの実施形態では、本発明は、(i)式(I)、式(II)の化合物もしくはそのプロドラッグの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、(ii) 1又は2以上の抗原、1又は2以上の抗原組成物、またはそれらの組合せとを含むワクチン組成物を提供する。

【0071】

【0137】 本明細書に開示された式(I)、式(II)の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて用い得る抗原およびアジュバントとして、B7共刺激分子、C-34、インターロイキン-2、インターフェロン- α 、インターフェロン- γ 、GM-CSF、CTLA-4アンタゴニスト、OX-40アゴニスト、CD40アゴニスト、サルグラモストム、レバミゾール、ワクシニアウイルス、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)、リポソーム、ミョウバン、無毒化エンドトキシン、鉱油、表面活性物質(リポレシチン、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド及びオイルまたは炭化水素エマルジョンを含むことも含まないこともできる)が挙げられる。アジュバント(水酸化アルミニウム又はリン酸アルミニウムを含むことも含まないこともできる)は、免疫応答を誘発し、増強し、または延長するワクチンの能力を増大させるために添加することができる。上記の組成物と別に又は組合せで用いる追加材料も潜在的なアジュバントであり、前記追加材料は、サイトカイン、ケモカイン、およびCpGのような細菌性核酸配列、toll様受容体(TLR)9アゴニスト、ならびにTLR2、TLR4、TLR5、TLR7、TLR8、TLR9の追加のアゴニスト、リポタンパク質、LPS、モノホスホリルリピドA、リポテイコ酸、イミキモド、レジキモド、さらにレンチノイン酸-誘導性遺伝子I(RIG-I)アゴニスト(ポリI:Cを含むことも含まないこともできる)を含むことも含まないこともできる。

20

30

【0072】

【0138】 いくつかの実施形態では、本発明は、感染性疾患の治療方法を提供する。本明細書に記載されるように、実施例のインビトロデータは、STINGアゴニストに応答したサイトカイン分泌(特にIFN β)によって証明されるように、STINGシグナル伝達が式(I)または式(II)の化合物を用いて活性化されることを実証する。STING活性化は、IFN- β を含むいくつかの抗ウイルス遺伝子の誘導を導くことが知られており、STINGアゴニストは、複数のウイルス感染タイプに対する抗ウイルス剤として使用できることが示されている。前述のように、STINGアゴニストによるSTING活性化は、感染性疾患の治療に用いることができる((Nature, 2008, 455:674-678; PLoS Pathog. 2015, 11:12; Antimicrob. Agents Chemother. 2015, 59(2):1273-1281; J Leukocyte Bio. 2011, 89(3):351-357)。本発明者らは、式(I)もしくは式(II)の化合物、またはそのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩が、ウイルス感染または細菌感染の治療に使用され得ることを認識した。本発明の化合物で治療され得るウイルス感染症の例は、次のものを含むことも含まないこともできる：ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、インフルエンザ(オルトミクソウイルス科-これは、アルファインフルエンザウイルス(インフルエンザA-すべてのサブタイプ又は

40

50

血清型)及びインフルエンザB)を含むことも含まないこともできる)、コロナウイルス(SARS-CoV-1及びSARS-CoV-2を含むことも含まないこともできる)、アルファウイルス、ロタウイルス、センダイ、ワクシニア、呼吸器合胞体ウイルス、ラッサウイルス(アライナウイルス科)、狂犬病ウイルス(ラブドビル科)、西ナイルウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルスその他フラビウイルス科、RNAウイルス、DNAウイルス、アルファフレキシウイルス科、アストロウイルス科、アルファテトラウイルス科、アルベルナウイルス科、アスファルウイルス科、アンブラウイルス科、アデノウイルス科、アスコウイルス科、ベータフレキシウイルス科、プロモウイルス科、バルナウイルス科、ピカウダウイルス科、バキュロウイルス科、クロスターウイルス科、カリシウイルス科、カルモテトラウイルス科、クラボウウイルス科、コルチコウイルス科、ジシストロウイルス科、エンドルナウイルス科、フィロウイルス科、グロブロウイルス科、グッタウイルス科、ジェミニウイルス科、ハイトロスウイルス科、レビウイルス科、ルテオウイルス科、リポトリックスウイルス科、メソニウイルス科、マルナウイルス科、メタウイルス科、マラコヘルペスウイルス科、ノダウイルス科、ニャミウイルス科、ニムウイルス科、ナノウイルス科、ピコナウイルス科、パルチウイルス科、ピコビルナウイルス科、パラミクソウイルス科、ボックスウイルス科、パンドラウイルス科、ポリマウイルス科、フィコドナウイルス科、パピローマウイルス科、ポリドナウイルス科、ポリマウイルス科、ペルミットテトラウイルス科、ポティウイルス科、レトロウイルス科、シホウイルス科、スフェロリポウイルス科、ビルガウイルス科、トガウイルス科、ツーリウイルス科、テクティビル科に属するウイルス。

【0073】

【0139】 式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩で治療され得る細菌感染の例は、ブルセラ属、クロストリジウム属、クロストロジウム属、カンピロバクター属、エンテロコックス属、フランシセラ属、リステリア属、レジオネラ属、マイコバクテリア属、シュードモナス属、サルモネラ属、スタフィロコックス属、エルシニア属に属する細菌により引き起こされる感染を含むことも含まないこともできる。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、式(II)の化合物、又はそのプロドラッグ、若しくはその薬学的に許容される塩と、1又は2以上の追加の治療薬とを含む組成物を提供する。

【0074】

製造及び安定性

【0140】 いくつかの実施形態では、本発明の製剤は実質的に純粋である。実質的に純粋とは、製剤が約10%、5%、または1%未満、好ましくは約0.1%未満の任意の不純物を含むことを意味する。いくつかの実施形態では、式(I)または式(II)の化合物の代謝物を含む総不純物は、15%以下である。いくつかの実施形態では、式(I)または式(II)の化合物の代謝物を含む総不純物は、12%以下である。いくつかの実施形態では、式(I)または式(II)の化合物の代謝物を含む総不純物は、11%以下である。他の実施形態では、式(I)または式(II)の化合物の代謝物を含む総不純物は、10%以下である。

【0141】 いくつかの実施形態において、本発明の製剤の純度は、アニオン交換HPLC(AEX-HPLC)又は質量分析から選択される方法を用いて測定することができる。質量分析は、LC/MS、またはLC/MS/MSを含み得る。いくつかの実施形態では、不純物の測定に使用される方法は、AEX-HPLC及びLC/MSの両方を含み得る。

【0142】 本発明の式(I)もしくは式(II)の化合物またはそのプロドラッグを含有する無菌組成物は、当該化合物を製剤用ビヒクルに溶解することにより無菌プロセスで製造され得る。1つの実施形態では、製剤は、濾過により滅菌することもできる。本発明の製剤の製造に使用される賦形剤は、医薬品に広く使用され、薬局方規格に収載されているものである。

【0075】

一般的製造方法

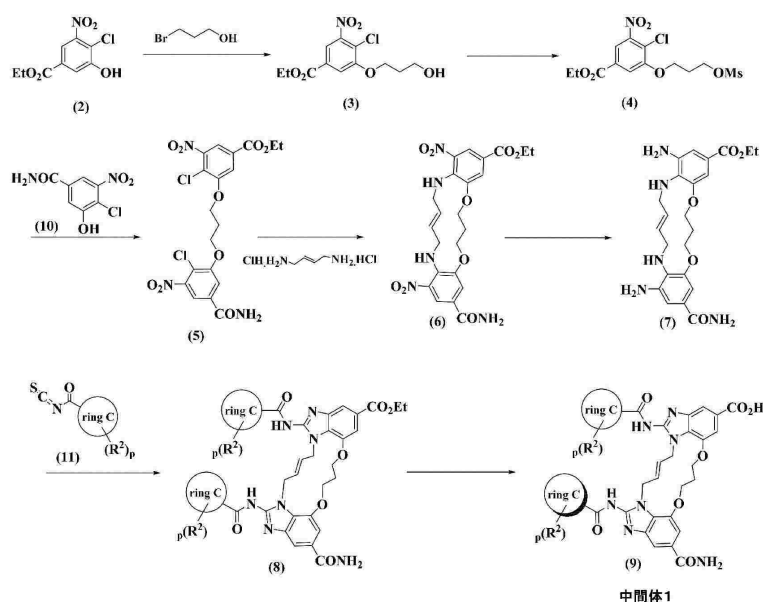
【0143】 本明細書に記載される式(I)および(II)の化合物は、当技術分野で既知の技術によって製造することができる。さらに、本明細書に記載の式(I)および(II)の化合物は、以下のスキームに示す反応シーケンスに従って製造することができる。さらに、以下のスキーマ

ムにおいて、特定の塩基、酸、試薬、溶媒、カップリング剤などが言及されているが、当該技術分野で知られている他の塩基、酸、試薬、溶媒、カップリング剤なども使用することができ、したがって、本発明の範囲に含まれると理解される。反応条件(例えば、反応の温度及び/又は時間)のバリエーションは、当該技術分野で知られているように使用することができ、これも本発明の範囲内である。これらのスキームに記載された式(I)および(II)の化合物の異性体も、特に断らない限り、すべて本発明の範囲に包含される。

【0076】

【0144】 本明細書に記載されたプロセスにより、本発明の化合物の合成が可能となり得る。しかし、本発明の化合物を合成し得る手段がこれらのみであるとは限らない。さらに、本明細書に記載された様々な合成工程は、所望の化合物を得るために入れ替えた順序で行い得る。

【化15】



スキーム1

【0077】

【0145】 スキーム1は、式(2)の化合物から中間体1〔式中、環Bはフェニルであり、環C、pおよびR²は式Iについて前記の定義のとおりであり、mは1であり、G₁は-CH₂-であり、G₂は-CH=CH-である〕としての化合物(9)を製造する方法を示す。

【0146】 式(2)の化合物を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、THF、アセトンなどの溶媒中で、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、3-ブロモプロパン-1-オールと反応させて、式(3)の化合物を得る。

【0147】 前工程で得られた式(3)の化合物を、DCM、THFのような溶媒中、TEA、DIPEAのような塩基の存在下、メタンスルホニルクロライドと反応させて、式(4)の化合物を得る。

【0148】 式(4)の化合物を、DMF、アセトニトリルなどの溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、式(10)の化合物と反応させて、式(5)の化合物を得る。式(5)の化合物を、エタノール、テトラヒドロフランのような溶媒中、トリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基を用いて(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩で環化して、式(6)の化合物を得る。

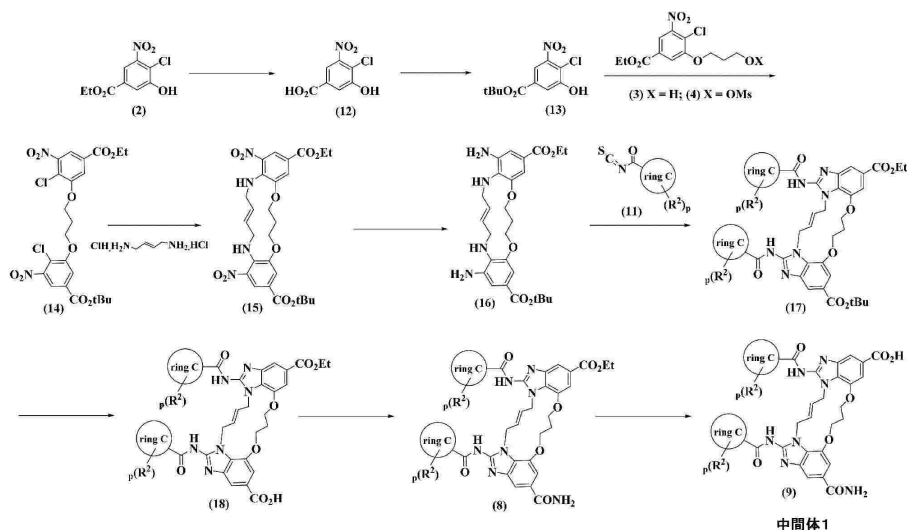
【0149】 式(6)の化合物を、亜鉛及び酢酸と反応させて、式(7)の化合物を得る。式(7)の化合物と式(11)の化合物とのカップリングを、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの溶媒中、EDCとトリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基とを用いて行い、式(8)の化合物を得ることができる。

【0078】

【0150】 前工程で得られた式(8)の化合物を、加水分解のために水酸化リチウム又は水酸

化ナトリウムのような塩基で処理して、中間体 1 として式(9)の化合物を得る。

【化 16】



10

【0079】

【0151】 スキーム 2 は、式(2)の化合物から中間体 1 [式中、環 B はフェニルであり、環 C、p および R² は式 I について前記の定義のとおりであり、m は 1 であり、G₁ は -CH₂- であり、G₂ は -CH=CH- である] としての化合物(9)の代替製造方法を示す。

20

【0152】 式(2)の化合物を、メタノール、THF 及び水の異なる組合せの混合物中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基の存在下で加水分解して、式(12)の化合物を得る。

【0153】 式(12)の化合物を、無水硫酸マグネシウムと硫酸または五酸化リンと硫酸または t-ブチルアセトアセテートと触媒の存在下で t-ブタノールと反応させる。DCM 又はクロロホルムのような溶媒中の硫酸で、式(13)の t-ブチルエステル化合物を得る。式(14)の化合物は、THF 中でトリフェニルホスフィンと、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)又はアゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)などのアゾジカルボキシレートを用いる光延プロトコル下での式(3)の化合物との反応によるか、或いは DMF または アセトニトリルなどの溶媒中、炭酸セシウムまたは炭酸カリウムの存在下で、式(4)のメシレートでのフェノール(13)の塩基媒介アルキル化により得た。

30

【0080】

【0154】 式(14)の化合物を、エタノール、テトラヒドロフランのような溶媒中、トリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基を用いて(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩で大環状化して、式(15)の化合物を得た。式(15)の化合物を、THF、エタノールおよび水の混合溶媒中、亜ジチオン酸ナトリウムおよび水酸化アンモニウムの存在下、アミン化合物(16)に還元した。式(16)の化合物と式(11)の化合物とのカップリングは、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランなどの溶媒中、EDC と トリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基を用いて行い、式(17)の化合物を得ることができる。化合物(17)の t-ブチルエステルを、トリフルオロ酢酸または塩酸の存在下、酸性条件下で脱保護して、化合物(18)を得ることができる。

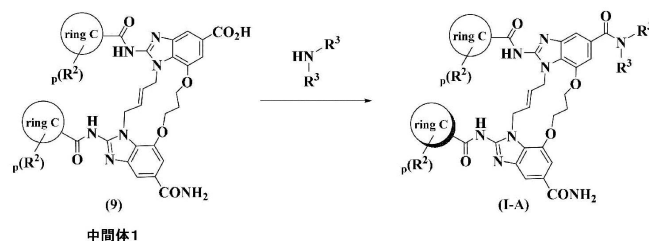
40

【0081】

【0155】 式(8)の化合物は、化合物(18)から、EDCI、TBTU、HATU のようなカップリング試薬の存在下、塩化アンモニウム及びトリエチルアミン又は DIPEA のような塩基などの条件を用いて、酸官能基をアミドに変換することにより、又は酸と CDI との錯体を形成してアンモニアと反応させることにより得ることができる。式(8)の化合物は、スキーム 1 に概略を示す条件を用いて、式(9)の化合物または中間体 1 に変換することができる。

50

【化 17】



スキーム3

【0082】

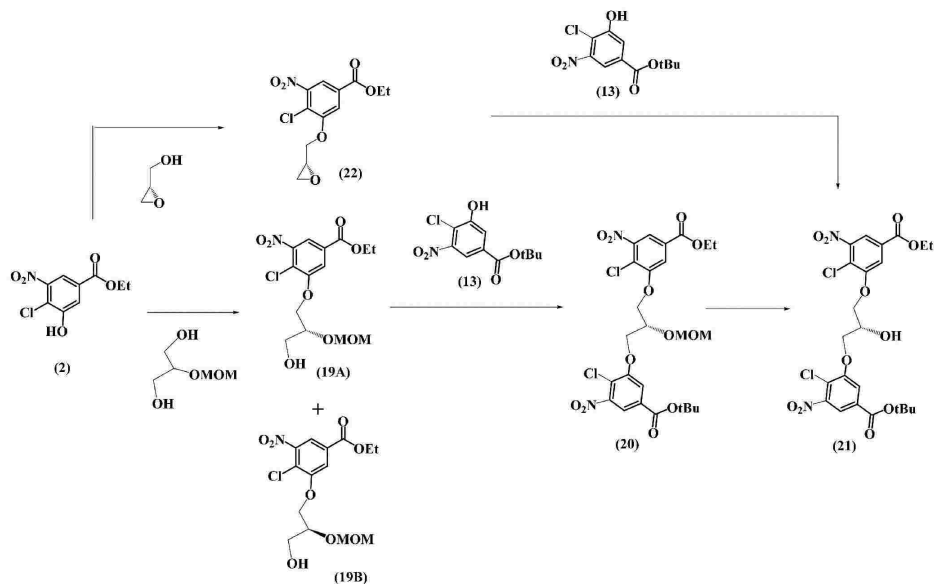
【0156】スキーム3は、式(9)の化合物である中間体1から、式(I-A)〔式中、環Bはフェニルであり、環C、pおよびR²は式Iについて前記の定義のとおりであり、mは1であり、G₁は-CH₂-であり、G₂は-CH=CH-であり、R¹は-CON(R³)₂である〕の化合物を製造する方法を示す。

【0157】式(9)の化合物と1級または2級アミンとのカップリングは、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中、TBTU、EDCなどのカップリング試薬と、トリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基とを用いて行い、式(I-A)の化合物を得ることができる。

【0083】

【0158】R³上に-COOMe、-COOEtまたは-COOtBuのような置換基を有する場合の式(I-A)の化合物は、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムのような塩基で処理することにより当技術分野で知られているプロセスによって、更に加水分解されて対応する酸を得ることができるか、或いは加水分解のためのトリフルオロ酢酸または塩酸のような酸で処理することができる。

【化 18】



スキーム4

【0084】

【0159】スキーム4は、化合物(2)から化合物(21)を製造する方法を示す。

【0160】化合物(2)を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、THFなどの溶媒中、DIADまたはDEADなどの試薬とTPPの存在下、光延条件下、2-(メトキシメトキシ)プロパン-1,3-ジオールと反応させて、式(19A及び19B)の化合物としてエナンチオマーの混合物を得る。化合物19Aおよび19Bをキラル分取HPLCで分離して、純粋なエナンチオマーを得た。

【0161】化合物(19A)を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、THFなどの溶媒中、

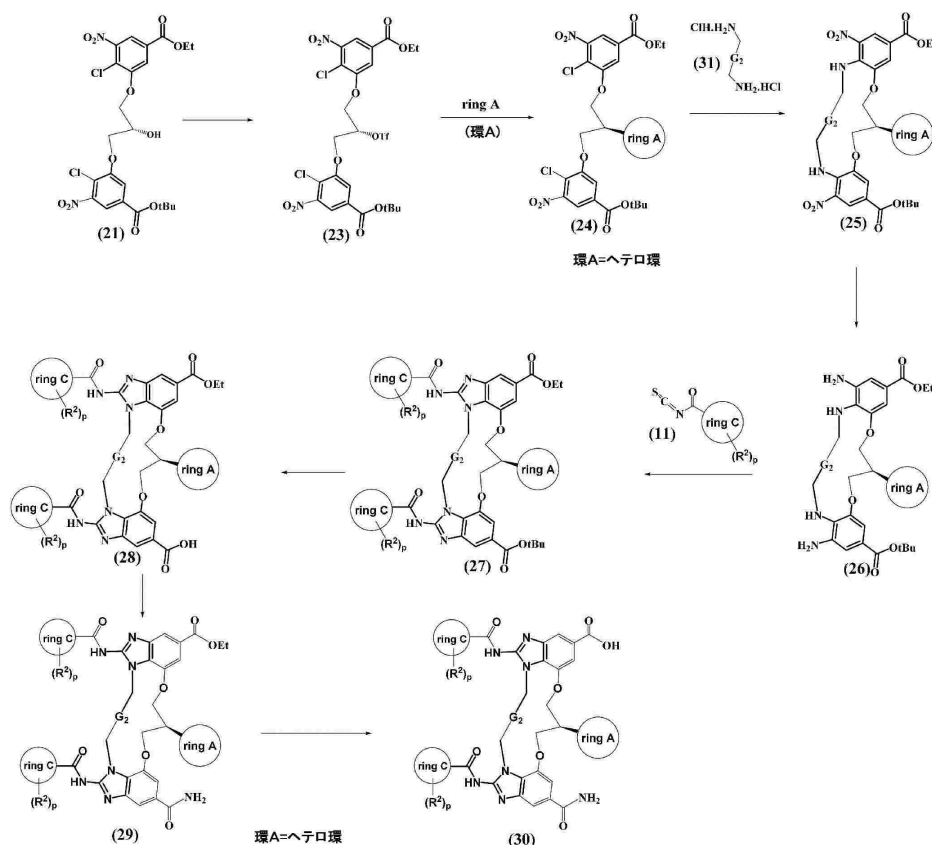
DIADまたはDEADなどの試薬とTPPの存在下、光延条件下で化合物(13)と反応させて、化合物(20)を得る。

【0162】 化合物(20)を、DCM中で四臭化炭素およびTPPと反応させて、メトキシメチル(MOM)基の脱保護により化合物(21)を得る。同様の反応を行い、化合物(19B)から化合物(21)のエナンチオマーを製造した。

【0085】

【0163】 あるいは、化合物(2)を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、THFなどの溶媒中、DIADまたはDEADなどの試薬とTPPの存在下、光延条件下で(S)-オキシラン-2-イルメタノールと反応させて、化合物(22)を得る。前工程で得られた化合物(22)を、エタノール、メタノールのような溶媒中、2,6ルチジン、DIPEAなどの塩基の存在下、化合物(13)と反応させて、化合物(21)を得る。

【化19】



【0086】

【0164】 スキーム5は、化合物(21)から、式(30)の化合物〔式中、環Bはフェニルであり、環Aは複素環であり、環C、m、G₂、pおよびR²は式1について前記の定義のとおりである〕を製造する方法を示す。

【0165】 化合物(21)を2,6-ルチジンなどの塩基の存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理して、式(23)の化合物を得る。

【0166】 式(23)の化合物は、テトラヒドロフランのような溶媒又は塩素系溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下に環Aと反応させて、式(24)の化合物を得ることができる。

【0087】

【0167】 前工程で得られた式(24)の化合物を、エタノール、メタノールのような溶媒中、DIPEAなどの塩基の存在下、式(31)の化合物と反応させて、式(25)の化合物を得ることができる。

【0168】 式(25)の化合物を、メタノールなどの溶媒中で亜ジチオン酸ナトリウムと反応

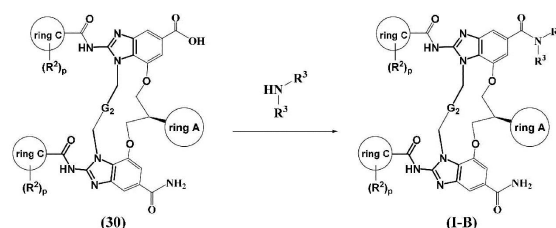
させて、式(26)の化合物を得ることができる。式(26)の化合物と式(11)の化合物とのカップリングは、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランのような溶媒中、EDCとトリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基を用いて行い、式(27)の化合物を得ることができる。

〔0169〕 前工程で得られた式(27)の化合物を、加水分解のためにTFA又はHClのような酸で処理して、式(28)の化合物を得ることができる。

〔0088〕

〔0170〕 式(28)の化合物を、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドのような溶媒中、TBTUおよび塩化アンモニウムと反応させて、式(29)の化合物を得ることができ、さらに加水分解して、式(30)の化合物を得ることができる。同様の反応により、化合物(21)のエナンチオマーから化合物(30)のエナンチオマーを製造することができる。

〔化20〕



スキーム6

〔0089〕

〔0171〕 スキーム6は、式(30)の化合物から式(I-B)〔式中、環Bはフェニル、環Aは複素環であり、環C、p及びR²は式Iについて前記の定義のとおりであり、mは1であり、G₂は-CH=CH-であり、R¹は-CON(R³)₂である〕の化合物を製造する方法を示す。

〔0172〕 式(30)の化合物と第1級または第2級アミンとのカップリングは、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような溶媒中、TBTU、EDCなどのカップリング試薬とトリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基を用いて行い、式(I-B)の化合物を得ることができる。

〔0090〕

〔0173〕 R³上に-COOMe、-COOEtまたは-COOtBuのような置換基を有する場合の式(I-B)の化合物は、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムのような塩基で処理するか、あるいは加水分解のためのトリフルオロ酢酸または塩酸のような酸で処理することによって当該技術分野で公知のプロセスにより更に加水分解して対応する酸を得ることができる。同様の反応を行うことにより、化合物(30)のエナンチオマーから化合物(I-B)のエナンチオマーを製造することができる。

10

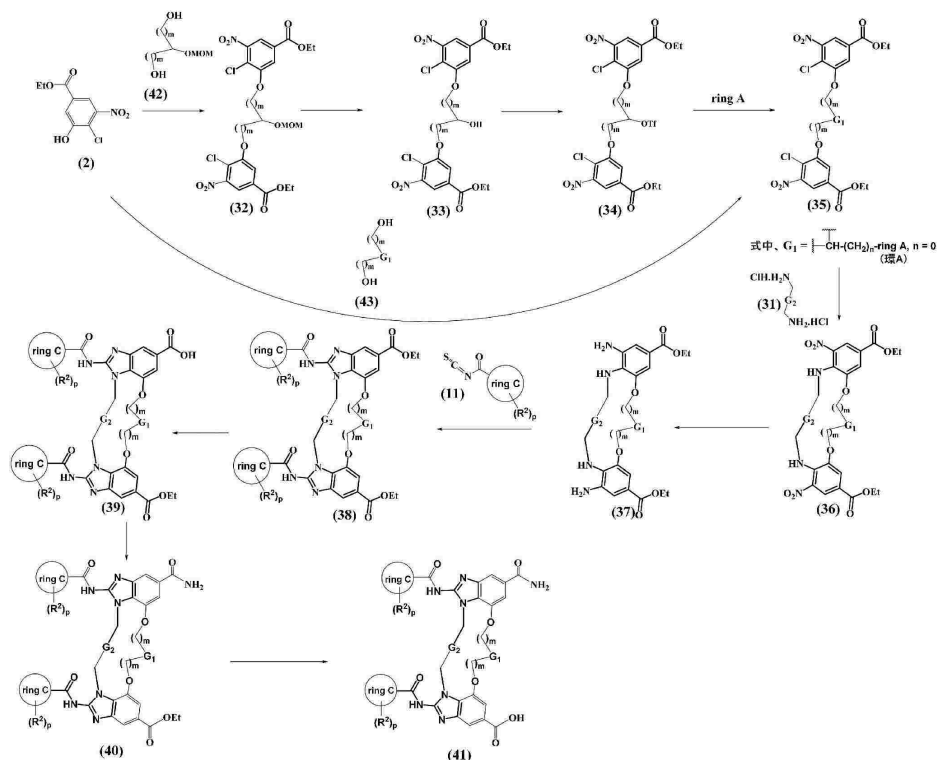
20

30

40

50

【化 2 1】

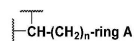


スキーム7

【0091】

【0174】スキーム7は、化合物(2)から式(41)の化合物〔式中、環Bはフェニル、G₁は

【化 2 2】



であり、n=0であり、環Aは複素環であり、環C、m、G₂、p及びR²は式1について前記の定義のとおりである〕を製造する方法を示す。

【0175】式(2)の化合物は、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、THFなどの溶媒中、DIADまたはDEADのような試薬およびTPPの存在下、光延条件下で式(42)の化合物と反応させて、式(32)の化合物を得ることができる。

【0176】式(32)の化合物を、塩素系溶媒又はテトラヒドロフランなどの溶媒において、ジオキサン中のHClと反応させて、メトキシメチル(MOM)基を脱保護し、さらに2,6-ルチジンなどの塩基の存在下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理して、式(34)の化合物を得ることができる。

【0092】

【0177】式(34)の化合物は、テトラヒドロフラン又は塩素系溶媒などの溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下に環Aと反応させて、式(35)の化合物を得ることができる。或いは、式(2)の化合物を、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、THFなどの溶媒中、DIADまたはDEADなどの試薬およびTPPの存在下に光延条件下で式(43)の化合物と反応させて、式(35)の化合物を得ることができる。

【0178】前工程で得られた式(35)の化合物を、エタノール、メタノールのような溶媒中、DIPEAなどの塩基の存在下、式(31)の化合物と反応させて、式(36)の化合物を得ることができる。

【0179】式(36)の化合物を、メタノールなどの溶媒中で亜ジチオン酸ナトリウムと反応させて、式(37)の化合物を得ることができる。式(11)の化合物と式(37)の化合物とのカップリングは、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランのような溶媒中、EDCとトリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基を用いて行い、式(38)の化合物を得るこ

【 0 0 9 3 】

[0181] 式(39)の化合物を、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドのような溶媒中でTBTUおよび塩化アンモニウムと反応させて、式(40)の化合物を得て、さらに加水分解して式(41)の化合物を得ることができる。

【化 2 3】



スキーム8

【 0 0 9 4 】

10

20

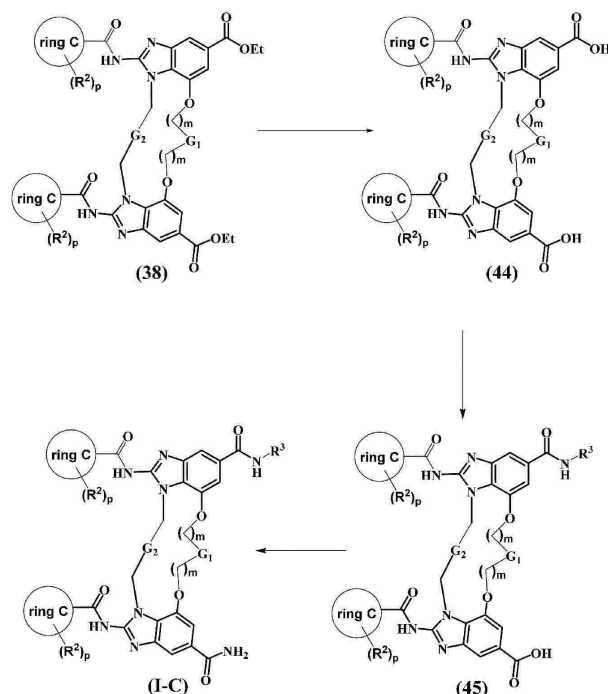
【 0 0 9 5 】

30

40

50

【化 2 4】



スキーム9

【0096】

【0185】スキーム9は、式(38)の化合物から式(I-C)の化合物〔式中、 m は1であり、 G_1 は $>CH$ -環Aであり、 G_2 は $-CH=CH-$ であり、 R^1 は $-CON(R^3)_2$ であり、 R^3 の1つは水素であり、環C、 p 及び R^2 は前記の定義のとおりである〕を製造する方法を示す。

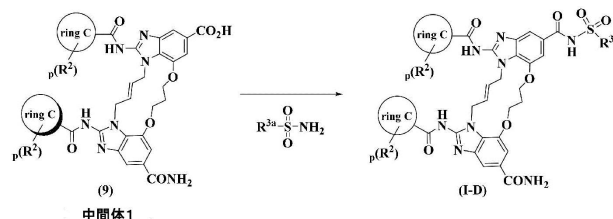
【0186】式(38)の化合物を、加水分解のための水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムのような塩基で処理して、式(44)の化合物を得ることができる。

【0187】式(44)の化合物と一級アミンとのカップリングは、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランのような溶媒中、TBTU、EDCなどのカップリング試薬とトリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基とを用いて行うことができ、式(45)の化合物を得ることができる。式(45)の化合物は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドのような溶媒中、TBTUおよび塩化アンモニウムと反応させて、式(I-C)の化合物を得ることができる。

【0097】

【0188】 R^3 上に $-COOMe$ 、 $-COOEt$ または $-COOtBu$ のような置換基を有する場合の式(I-C)の化合物は、加水分解のための水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムのような塩基で処理するか、あるいは加水分解のためのトリフルオロ酢酸または塩酸のような酸で処理することによって当技術分野で既知のプロセスにより更に加水分解して、対応する酸を得ることができる。

【化 2 5】



スキーム10

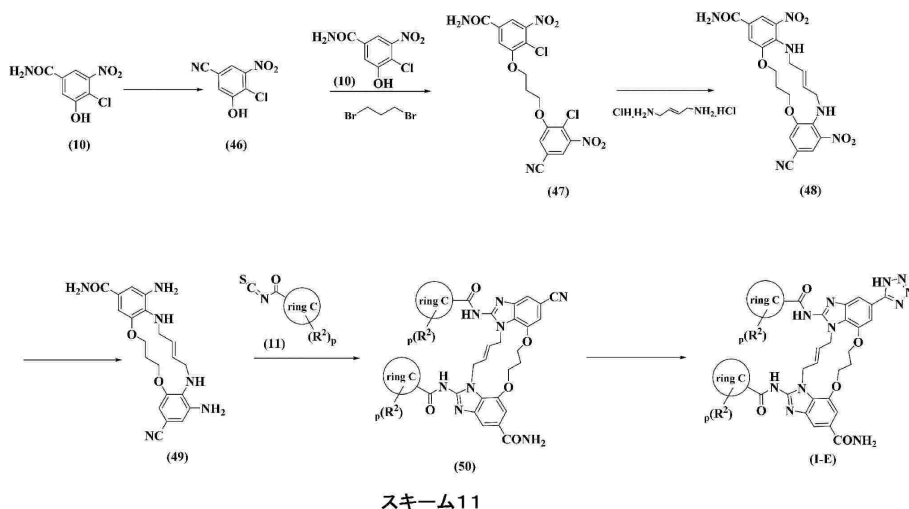
【0098】

【0189】スキーム10は、中間体1としての式(9)の化合物から、式(I-D)の化合物〔式中

、 m は1であり、 G_1 は $-\text{CH}_2-$ であり、 G_2 は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 R^1 は $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{3a}$ であり、環C、 p 及び R^2 は前記の定義のとおりである]を製造する方法を示す。

[0190] 式(9)の化合物とアルキル/シクロアルキルスルホンアミドとのカップリングは、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランのような溶媒中、TBTU、EDCなどのカップリング試薬とトリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基とを用いて行い、式(I-D)の化合物を得ることができる。

【化26】



【0099】

[0191] スキーム11は、式(10)の化合物から、式(I-E)の化合物[式中、 m は1であり、 G_1 は $-\text{CH}_2-$ であり、 G_2 は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 R^1 はヘテロアリアル(テトラゾール)であり、環C、 p および R^2 は前記の定義のとおりである]を製造する方法を示す。

[0192] 式(10)の化合物を、アセトニトリル、THFなどの溶媒中、トリクロロメチルカルボノクロリデートと反応させて、式(46)の化合物を得ることができる。

[0193] 式(46)の化合物を、NMP、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、TEA、DIPEAなどの塩基の存在下、式(10)の化合物及び1,3-ジブロモプロパンと反応させて、式(47)の化合物を得ることができる。

【0100】

[0194] 式(47)の化合物を、エタノール、テトラヒドロフランのような溶媒中、トリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基を用いて(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩で環化して、式(48)の化合物を得る。

[0195] 式(48)の化合物を、亜鉛及び酢酸と反応させて、式(49)の化合物を得ることができる。式(49)の化合物と式(11)の化合物とのカップリングは、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランのような溶媒中、EDCとトリエチルアミン又はジイソプロピルアミンなどの塩基とを用いて行い、式(50)の化合物を得ることができる。

[0196] 前工程で得られた式(50)の化合物を、溶媒としてのDMF中、アジ化ナトリウムおよび塩化アンモニウムで処理して、式(I-E)の化合物を得ることができる。

【0101】

[0197] 略称：

DMF：ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

THF：テトラヒドロフラン

CDI：1,1'-カルボニルジイミダゾール

EDC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

TBTU：2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニ

ウム3-オキシド ヘキサフルオロフォスフェート

DIPEA：ジイソプロピルアミン

NMP：N-メチル-2-ピロリドン

TEA：トリエチルアミン

KI：ヨウ化カリウム

DCM：ジクロロメタン

Ms：メタンスルホニル

Ts：4-メチルベンゼンスルホニル

PMB：4-メトキシベンジル

DEAD：アゾジカルボン酸ジエチル

DIAD：アゾジカルボン酸ジイソプロピル

TPP：トリフェニルホスフィン

Int.：中間体

【0102】

【0198】 本発明の代表的な実施例のいくつかは、上記のような1又は2以上の反応スキームに従って製造された。

【0199】 本発明は、以下の実施例によってさらに説明されるが、これらは単に本発明を例示するために提供されるものであって、本発明の範囲を限定するものではない。以下に示す実施例は、関連する化合物の製造のための合成手順を示す。特定の改変体および等価物は、当業者には明らかであり、本発明の範囲に含まれるものとする。

【0200】 本発明の化合物の命名法は、ChemDraw Professional 18.0による。中間体および最終化合物の構造は、スペクトルデータにより確認した。

【実施例】

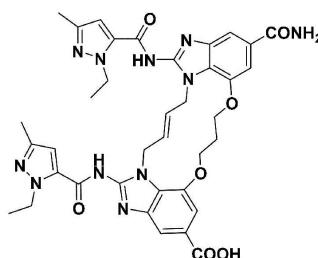
【0103】

実験

中間体の合成

中間体1：(E)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボン酸の合成

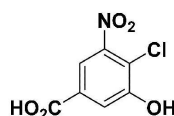
【化27】



【0104】

【0201】 ステップ1：4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸：

【化28】



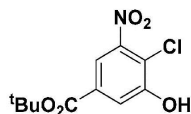
【0202】 1Lのメタノールと1LのTHFと1LのH₂Oとの混合溶媒中の4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸エチル(320g, 1303mmol)の攪拌溶液に、室温で水酸化リチウム水和物(164g, 3909mmol)を添加して2時間攪拌した。反応をTLCによりモニターして、完了後に反応混合物を減圧下で濃縮して水を添加した。この溶液のpHを、6N HClを用いてを酸性に調整し、粗製品を酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で

乾燥させ、濃縮して生成物をオフホワイト固体として得た(収量=255g, 90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.9Hz, 1H). LCMS: m/z 216.39 (M+H)⁺.

【0105】

【0203】 ステップ2：4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸tert-ブチル：

【化29】



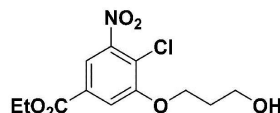
10

【0204】 3LのDCM中の4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸(255g、1172mmol)溶液に、無水MgSO₄(635g、5274mmol)を加え、RBフラスコを密閉してガス漏れを防止した。H₂SO₄(75ml, 1407mmol)を加え、続いてt-ブタノール(729ml, 7619mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過してMgSO₄残渣を除去し、濾液をDCMで希釈した。DCM層を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、次いで塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して生成物をオフホワイト固体として得た(収量=200g、62%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.9Hz, 1H), 1.62 (s, 9H). LCMSm/z 272.33 (M-H)⁻.

【0106】

【0205】 ステップ3：4-クロロ-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロ安息香酸エチル：

【化30】



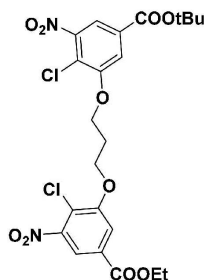
20

【0206】 2LのDMF中の4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸エチル(200g, 814mmol)の攪拌溶液に、3-ブロモプロパン-1-オール(147g, 1059mmol)およびK₂CO₃(225g, 1629mmol)を加え、反応混合物を80℃で1.5時間攪拌した。出発物質が完了後、反応塊を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を5% EtOAc/ヘキサンで洗浄して精製し、淡黄色固体を得た(収量=230g、93%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.17 (p, J = 5.9Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.1Hz, 3H).

【0107】

【0207】 ステップ4：4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)プロポキシ)-5-ニトロ安息香酸tert-ブチル：

【化31】



40

【0208】 3LのTHF中の4-クロロ-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロ安息香酸エチル(200g、659mmol)の攪拌溶液に、4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸tert-ブチル(198g、724mmol)及びトリフェニルホスフィン(242g、922mmol)を添加した。この溶液に、DIAD(192ml, 988mmol)を滴下して加え、添加後に反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応完了後、混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをエタノールで滴定した。

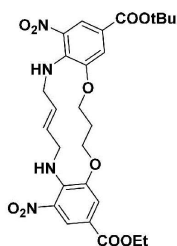
50

析出した固体を濾過し乾燥して、純粋製品を淡黄色固体として得た(収量=320g、87%)。
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.47 (td, J = 6.0, 3.3Hz, 4H), 4.37 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.35 (p, J = 6.1Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.34 (t, J = 7.1Hz, 3H).

【0108】

[0209] ステップ5：3-(tert-ブチル)11-エチル (E)-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート:

【化32】

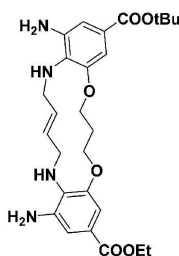


[0210] 9Lエタノールと3L THFの溶媒混合物中のtert-ブチル 4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)プロポキシ)-5-ニトロ安息香酸(310g, 554mmol)の攪拌溶液に(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩(127.7g, 802mmol)及びDIPEA(798mL, 4567mmol)を添加した。反応混合物をステンレス鋼製オートクレーブ中で105℃にて36時間加熱した。反応終了後、混合物を蒸発乾燥させて、水を加えた。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させた。粗生成物を、メタノール中5%酢酸エチルを用いるトリチュレーションに付し、濾過した。固体を収集し、真空下で乾燥させ、所望の生成物を得た(収量=285g、90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (dt, J = 14.5, 6.3Hz, 2H), 8.25 (d, J = 1.9Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0Hz, 1H), 5.73 (d, J = 1.9Hz, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 8H), 2.23 (t, J = 5.9Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.1Hz, 3H). LCMS: m/z 572.95(M+H)⁺.

【0109】

[0211] ステップ6：3-(tert-ブチル)11-エチル (E)-1,13-ジアミノ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート:

【化33】



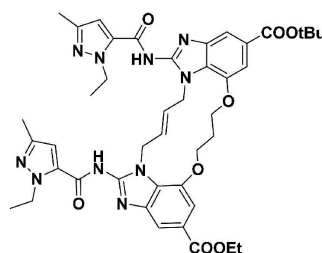
[0212] 3-(tert-ブチル)11-エチル (E)-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート(280g, 489mmol)を1.2L THF及び0.8L EtOHの溶媒混合物に溶解させた。この溶液を0℃に冷却し、これに800mLの水中の亜ジチオン酸ナトリウム(851g、4890mmol)の溶液を加え、続いて28%水酸化アンモニウム(1020ml、7335mmol)水溶液を加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。その後、TLCが反応完了を示した。次いで、揮発分をロータリーエバポレーターrotavaporで濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して生成物を得た収量=22

0g、88%)。LCMS：m/z 512.44(M+H)⁺。

【0110】

【0213】 ステップ7：12-(tert-ブチル)4-エチル(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキシレート：

【化34】



10

【0214】 2.5LのDMF中3-(tert-ブチル)11-エチル(E)-1,13-ジアミノ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート(200g, 351mmol)の攪拌溶液に、200mLのDMF中の1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート(137g, 702mmol)の溶液を0℃にて滴下して加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、該反応混合物に3-(エチルイミノメチリデンアミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン；塩酸塩(269g、1405mmol)を加え、続いてDIPEA(368ml、2107mmol)を添加した。反応混合物をRTまで温めて一晩攪拌した。反応の進行をLCMSでモニターし、完了したら反応混合物を減圧下で濃縮し、水を加えた。得られた固体沈殿物を濾過して粗生成物を得、これを5%DCM-MeOHを溶離液とするカラムクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。さらに精製するため、固体をMeOHで洗浄し、純粋な生成物を得た(収量=170g、58%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.83 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.4Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.87 (s, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.40 (q, J = 5.0Hz, 4H), 4.34 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.57 (s, 9H), 1.34 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H)。LCMS：m/z 835.05(M+H)⁺。

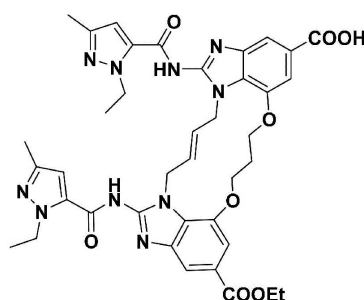
20

30

【0111】

【0215】 ステップ8：(E)-4-(エトキシカルボニル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボン酸：

【化35】



40

【0216】 2-(tert-ブチル)4-エチル(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキシレート(160g, 192mmol)を、1.5L DCMに溶解し、TFA(517ml, 6707mmol)を加え、この溶液をRTで12時間攪拌した。反応をLCMSでモニターし、完了後、揮発分を濃縮してジエチルエ

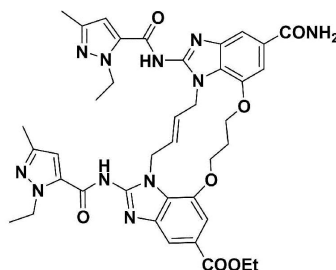
50

ーテルを加えると、淡黄色固体の沈殿を生じた。固体を濾過して生成物を得、これを50% EtOAc：エーテルで洗浄して純粋な生成物を得た(収量=143g、96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.88 (s, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.40 (t, J = 5.4Hz, 4H), 4.34 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.27 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). LCMS: m/z 779.16(M+H)⁺.

【0112】

[0217] ステップ9：(E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキシレート：
【化36】

10



[0218] (E)-4-(エトキシカルボニルボニル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボン酸(140g, 180mmol)を、1:1のDMF及びTHFの2L溶媒混合物に懸濁し、CDI(117g, 719mmol)を少量ずつ添加した。CDI複合体形成が進むにつれ、反応混合物は均質になった。60℃で1時間後、反応物を室温まで冷却し、28%水酸化アンモニウム水溶液(250ml, 1798mmol)を加え、反応混合物を室温で攪拌した。濃オフホワイトの固体沈殿物が形成し始め、3時間の攪拌後、揮発分を濃縮し、水を加え、得られた粗生成物を濾過し、乾燥させた。粗生成物を、1:1 MeOH:THFで2時間還流加熱し、濾過し、続いて再びDMFに懸濁させて90℃に2時間加熱し、濾過して純粋な生成物を得た(収量=125g、89%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (s, 1H), 12.87 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.7Hz, 2H), 7.37 (brs, 1H), 6.54 (d, J = 5.6Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.88 (brs, 4H), 4.53 (d, J = 7.3Hz, 4H), 4.42 (q, J = 5.9Hz, 4H), 4.34 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 7H). LCMS: m/z 778.16(M+H)⁺.

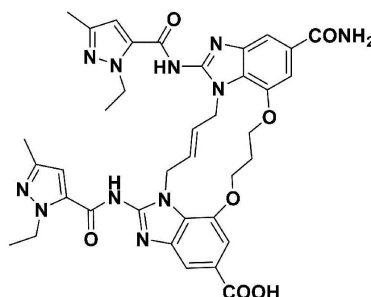
20

30

【0113】

[0219] ステップ10：(E)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボン酸(中間体1)：
【化37】

40



[0220] 1:1 MeOH及びTHFの2L溶媒混合中のエチル (E)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,

50

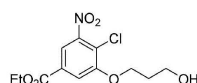
10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキシレート(105g, 135mmol)の攪拌懸濁物に、300mL水中の水酸化リチウム水和物溶液(56.6g, 1350mmol)を加えた。塩基の添加後、混合物は均質になった。混合物を45℃にて24時間加熱した。反応をLCMSによりモニターした。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水を加え、3N HClを用いてpHを6に調整した。得られた固体を濾過し、アセトニトリル、続いてジエチルエーテルで洗浄して、(E)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボン酸を得た(収量=100g, 99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (brs, 2H), 8.01 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.37 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.42 (q, J = 6.3Hz, 4H), 2.29 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). LCMS: m/z 750.28(M+H)⁺.

【0114】

【0221】 中間体1の代替製造法

【0222】 ステップ1：エチル 4-クロロ-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロベンゾエート：

【化38】

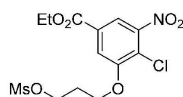


【0223】 150mL DMF中4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸エチル(15g, 61.1mmol)の溶液に、炭酸カリウム(16.88g, 122mmol)を加え、懸濁液を室温で攪拌させた。15分後に3-ブromopropan-1-オール(11.03g, 79mmol)を加え、100℃に昇温して、TLCで反応の進行をモニターした。反応完了後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。これをカラムで精製し、純粋な生成物を淡黄色固体として得た(13g, 70%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.1Hz, 3H).

【0115】

【0224】 ステップ2：エチル 4-クロロ-3-(3-((メチルスルホニル)オキシ)プロポキシ)-5-ニトロベンゾエート：

【化39】



【0225】 4-クロロ-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロ安息香酸エチル(13g, 42.8mmol)を120mL THFに溶解し、溶液を0℃に冷却した。メタンスルホニルクロリド(6.67ml, 86mmol)を加え、続いてトリエチルアミン(23.87ml, 171mmol)を加え、反応混合物をRTに2時間にわたって加温し、水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これは次工程に十分な純度を有しており、そのまま使用した(13g, 80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.9Hz, 2H), 4.45 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.32 (t, J = 5.8Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 1.44 (t, J = 7.1Hz, 3H). ; LCMS: m/z = 404.1 (M+Na)⁺

【0116】

【0226】 ステップ3：エチル 3-(3-(5-カルバモイル-2-クロロ-3-ニトロフェノキシ)プロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンゾエート：

10

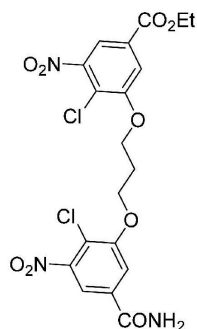
20

30

40

50

【化 4 0】



10

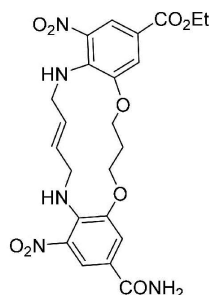
【0227】 150mL DMF中4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(7.2g, 33.2mmol)の溶液に、炭酸カリウム(11.49g, 83mmol)を加え、懸濁液を室温で攪拌させた。4-クロロ-3-(3-((メチルスルホニル)オキシ)プロポキシ)-5-ニトロ安息香酸エチル(12.69g, 33.2mmol)を15分後に加え、100℃に昇温し、TLCにより反応の進行をモニターした。反応完了後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをジエチルエーテルで洗浄し、生成物を淡褐色固体として得た(12.5g, 75%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 4H), 4.37 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.1Hz, 3H). ; LCMS: m/z = 502.2 (M+H)⁺

20

【0117】

【0228】 ステップ4：エチル (E)-11-カルバモイル-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3-カルボキシレート：

【化 4 1】



30

【0229】 300mLのエタノール及び100mLのTHFの混合物中エチル 3-(3-(5-カルバモイル-2-クロロ-3-ニトロフェノキシ)プロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンゾエート(20g, 39.8mmol)の攪拌溶液に、(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩(8.23g, 51.8mmol)及びDIPEA(41.7ml, 239mmol)を加え、反応混合物をオートクレーブ中で120℃にて30時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた暗赤色固体を最小容量のエタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄して生成物を得た(15g, 73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (t, J = 6.7Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 8.07 (t, J = 6.8Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.74 (t, J = 2.2Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 8H), 2.23 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1Hz, 3H). ; LCMS: m/z = 515.57 (M+H)⁺

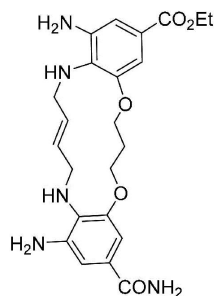
40

【0118】

【0230】 ステップ5：エチル (E)-1,13-ジアミノ-11-カルバモイル-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3-ジカルボキシレート：

50

【化 4 2】



10

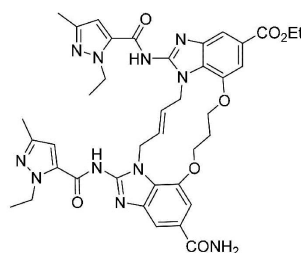
[0231] 酢酸(52.8ml, 921mmol)中エチル (E)-11-カルバモイル-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3-カルボキシレート(9.5g, 18.43mmol)の攪拌懸濁液に、亜鉛(7.2g, 111mmol)粉末を室温で少量ずつ加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応の進行をLCMSでモニターし、出発材料が完全に生成物に変換した後、反応混合物をセライトパッドにより濾過した。酢酸中ジアミンを含む濾液を留去し、粗生成物をジエチルエーテルで、続いて10% NaHCO₃水溶液で洗浄した。次いで、このアミンを、次反応のために、トルエンとの共沸により乾燥させた(7.2g, 86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.8Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.9Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.9Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.8Hz, 1H), 5.53 - 5.36 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.23 - 4.08 (m, 6H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.1Hz, 3H). ; LCMS: m/z = 456.23 (M+H)⁺

20

【 0 1 1 9】

[0232] ステップ6：エチル (E)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキシレート：

【化 4 3】



30

[0233] 0℃に冷却した100mL DMF中エチル (E)-1,13-ジアミノ-11-カルバモイル-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3-ジカルボキシレート(7.2g, 15.81mmol)の攪拌溶液に、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル イソチオシアナート(6.17g, 31.6mmol)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、反応混合物に3-(エチルイミノメチリデンアミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン；塩酸塩(10.61g, 55.3mmol)、続いてDIPEA(16.56ml, 95mmol)を添加した。添加後、反応混合物をRTに加温して一晩攪拌した。その後、DMFを減圧下で濃縮し、これに水を加えると、生成物の沈殿を生じた。沈殿物を濾過し、水で洗浄して粗生成物を得た。次いで、これをアセトニトリルを用いるトリチュレーションにより精製して生成物を得た。これを次工程でそのまま使用した(8.5g, 69%)。LCMS: m/z = 778.16 (M+H)⁺.

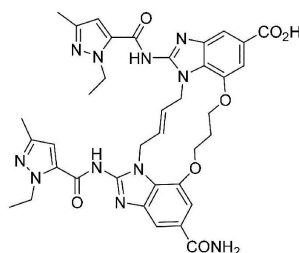
40

【 0 1 2 0】

[0234] ステップ7：(E)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テト

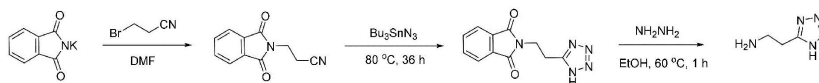
50

ラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボン酸(中間体 1) :
【化 4 4】



【0235】 エチル (E)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキシレート(11.5g, 14.78mmol)を、200mL MeOH及びTHFの1:1混合液中に懸濁し、40mL水中の水酸化リチウム水和物(3.10g, 73.9mmol)の溶液を加えると、明澄な溶液が形成された。反応混合物を室温で攪拌し、加水分解の進行をLCMSでモニターした。反応完了後、揮発物質を濃縮して100mLの水を加えた。水相をジエチルエーテルで洗浄した後、3N HCl溶液を加えて酸性化すると、酸の沈殿を生じた。沈殿物を濾過し、水で洗浄して粗生成物を得た。これをアセトニトリルでのトリチュレーションにより精製した(8g, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.47 - 4.35 (m, 4H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 750.16 (M+H)⁺

【0236】 2-(1H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-アミン(中間体 2)の合成
【化 4 5】



【0121】

【0237】 ステップ 1 : 3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパンニトリルの合成 :

【0238】 50mL DMF中カリウムフタルイミド(7g, 37.8mmol)の攪拌溶液に、3-ブロモプロパンニトリル(2.02g, 15.12mmol)を加え、混合物を80℃で3時間加熱した。完了後、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをカラムで精製して純粋な生成物を得た(収量=3.15g、96%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.9Hz, 2H).

【0122】

【0239】 ステップ 2 : 2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成 :

【0240】 50mLジオキサン中3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロパンニトリル(3.04g, 15.22mmol)の溶液に、アジドトリブチルスズ(10.35ml, 37.8mmol)を加え、密閉管内で80℃にて36時間加熱した。完了後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、有機層を塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、粗生成物をカラムで精製した(収量=2.0g、54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 - 7.82 (m, 4H), 3.92 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.8Hz, 2H); LCMS: m/z = 244.2 (M+H)⁺

【0241】 ステップ 3 : 2-(1H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-アミンの合成 :

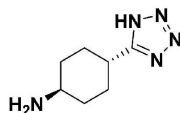
【0242】 2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(0.8g, 3.29mmol)を30mL EtOHに溶解し、これに水和ヒドラジン(823mg, 16.45mmol)を加え、反応混合物を60℃で1時間加熱した。白色の沈殿物が形成され始め、反応の進行とともに

その量は増加した。その後、反応混合物をRTまで冷却し、濾過した。濾液を濃縮して粗製アミンを得た。これは次工程に十分な純度であり、そのまま使用した(収量=0.25g、67%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.04 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8.0Hz, 2H); LCMS: m/z = 114.07 (M+H)⁺

【0123】

【0243】 (1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミントリフルオロ酢酸(中間体3a)の合成

【化46】



10

【0244】 ステップ1: tert-ブチル((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)カルバメートの合成

【0245】 tert-ブチル ((1R,4R)-4-シアノシクロヘキシル)カルバメート(3g, 13.37mmol)(Journal of Medicinal Chemistry, 55(15):6866-6880; 2012のように合成)を40 mL DMFに溶解し、アジ化ナトリウム(3.48g, 53.5mmol)及び塩化アンモニウム(7.15g, 134mmol)を添加し、混合物を密閉チューブ中で36時間加熱した。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して生成物を得た(収量=2.3g、63%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.83 (d, J = 7.9Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.37 - 1.22 (m, 2H); LCMS: m/z = 268.46 (M+H)⁺

20

【0124】

【0246】 ステップ2: (1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミントリフルオロ酢酸(中間体3a)の合成:

【0247】 tert-ブチル ((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)カルバメート(2g, 7.48mmol)を、40mL CH₂Cl₂に溶解し、トリフルオロ酢酸(8.65ml, 112mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。TLCによりモニターしながら脱保護を完了した後、反応混合物を蒸発により乾燥させ、固体をジエチルエーテルでのトリチュレーションに2回付した。固体のトリフルオロ酢酸塩を濾過し、エーテルで洗浄した(収量=1.1g, 88%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 - 7.76 (m, 3H), 3.18 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 4H), 1.64 - 1.39 (m, 4H); LCMS: m/z = 168.13 (M+H)⁺

30

【0125】

【0248】 (1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミン塩酸塩(中間体3b)の合成

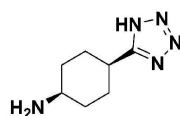
【0249】 tert-ブチル ((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)カルバメートから、ステップ2の脱保護について記載された類似手順に従い、トリフルオロ酢酸をジオキサン中4N塩酸に置換して合成した(収率=93%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (brs, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.09 (m, 4H), 1.67 - 1.45 (m, 4H); LCMS: m/z = 168.13 (M+H)⁺

40

【0126】

【0250】 (1S,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミン(中間体4)の合成

【化47】



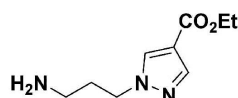
50

[0251] tert-ブチル ((1S,4S)-4-シアノシクロヘキシル)カルバメート(PCT国際出願公開WO 2009145719のように合成)から、中間体3aについて記載された類似手順に従って、トリフルオロ酢酸塩として合成した(収率=51%)。LCMS: $m/z = 168.13 (M+H)^+$ 。

【0127】

[0252] エチル 1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(中間体5)の合成

【化48】



10

[0253] ステップ1: エチル 1-(3-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート:

[0254] 2-(3-ヒドロキシプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(600mg, 2.92mmol)(Angewandte Chemie, International Edition, 57(1):292-295; 2018のように合成)及びエチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(451mg, 3.22mmol)を20mL THFに溶解し、続いてトリフェニルフォスフィン(997mg, 3.80mmol)を添加した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.853ml, 4.39mmol)を滴下して添加した後、反応混合物をRTで4時間攪拌した。完了後、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをカラムで精製して純粋な生成物を得た(収量=400mg、42%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.77 - 7.74 (m, 2H), 4.30 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.5Hz, 2H), 2.33 (p, J = 6.7Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1Hz, 3H); LCMS: $m/z = 328.3 (M+H)^+$

20

【0128】

[0255] ステップ2: エチル 1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート:

[0256] ステップ1で得られたエチル 1-(3-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートから、中間体2のステップ3に記載の類似手順に従って合成した(収率=83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 4H), 2.47 (t, J = 6.6Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H); LCMS: $m/z = 198.2 (M+H)^+$

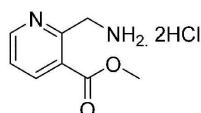
30

【0129】

[0257] メチル 2-(アミノメチル)ニコチネート塩酸塩(中間体6)の合成

[0258] J. of Heterocyclic Chemistry, 1993, 30(2):473-476に報告されている手順に従って、2-シアノニコチン酸メチルから合成した。

【化49】

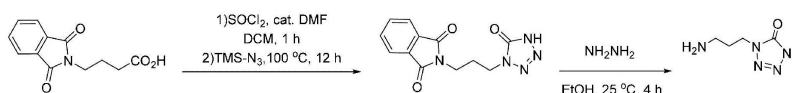


40

[0259] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (dd, J = 4.8, 1.7Hz, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.38 (dd, J = 7.9, 1.7Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 4.8Hz, 2H), 4.52 (q, J = 5.8Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

【0130】

[0260] 1-(3-アミノプロピル)-1,4-ジヒドロ-5H-テトラゾール-5-オン(中間体7)の合成【化50】



50

[0261] ステップ1：2-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン：

[0262] 4-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)ブタン酸(1g、4.29mmol)(European Journal of Medicinal Chemistry, 158:184-200 ; 2018のように合成)を50mL DCMに懸濁し、これにDMFを数滴添加した。塩化チオニル(0.47ml, 6.43mmol)を0℃で滴下により添加し、反応混合物を酸塩化物が完全に生成するまで1時間RTで攪拌した。その後、揮発物質を濃縮し、粘着性残留物をトルエンと共沸させて、過剰な塩化チオニルを除去した。次に、粗製酸塩化物をトリメチルシリルアジド(4.55ml, 34.3mmol)に溶解し、密閉管内で100℃にて12時間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、メタノールを加えると、生成物が白色固体として沈殿した(収量=400mg、34%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.33 (brs, 1H), 7.94 - 7.71 (m, 4H), 3.91 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.09 (m, 2H) ; LCMS: m/z = 274.2 (M+H)⁺

10

【0131】

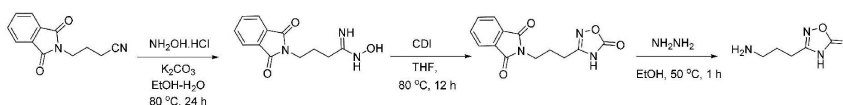
[0263] ステップ2：1-(3-アミノプロピル)-1,4-ジヒドロ-5H-テトラゾール-5-オン：

[0264] ステップ1で得られた2-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体2のステップ3に記載の類似手順に従って合成した(収率=66%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.89 - 3.83 (m, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H)。

【0132】

[0265] 3-(3-アミノプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(中間体8)の合成【化51】

20



[0266] ステップ1：4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-N-ヒドロキシブタンイミダミドの合成：

[0267] 4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ブタンニトリル(J. of Organometallic Chemistry, 620(1-2):94-105 ; 2001のように合成)(4.5g, 21.01mmol)を50mL EtOH及び10mL水の混合物に溶解させた。ヒドロキシシルアミン塩酸塩(3.65g, 52.5mmol)及びK₂CO₃(4.35g, 31.5mmol)を加え、反応物を80℃で24時間加熱した後、反応混合物を濃縮してカラムで精製した(収量=600mg, 12%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 4H), 5.36 (brs, 2H), 3.58 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H) ; LCMS: m/z = 248.33 (M+H)⁺

30

【0133】

[0268] ステップ2：2-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン：

[0269] 20ml THF中4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-N-ヒドロキシブタンイミダミド(520mg, 2.10mmol)の溶液に、CDI(443mg, 2.73mmol)を加え、反応混合物を80℃で12時間加熱した。反応完了後、揮発性物質を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。これは次工程に十分な純度であった。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 - 7.81 (m, 4H), 7.78 (brs, 1H), 3.63 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.91 (t, J = 7.4Hz, 2H) ; LCMS: m/z = 274.21 (M+H)⁺

40

【0134】

[0270] ステップ3：3-(3-アミノプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン：

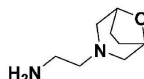
[0271] ステップ2で得られた2-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体2のステップ3に記載の類似手順に従って合成した(収率=40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 6.9Hz, 2H), 1.75 (t, J = 6.8Hz, 2H)。

50

【0135】

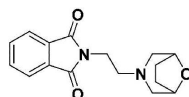
【0272】 2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エタン-1-アミン(中間体9)の合成

【化52】



【0273】 ステップ1：2-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン：

【化53】

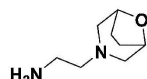


【0274】 2-(2-ブロモエチル)イソインドリン-1,3-ジオン(3g, 11.81mmol)(Org.Biomol.Chem., 9(12):4498-4506; 2011)、KI(0.39g, 2.36mmol)及びK₂CO₃(3.26g, 23.61mmol)を、30mL DMF中(1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(1.77g, 11.81mmol)の溶液に室温で添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した後、水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィーで精製した(収量=2.5g、74%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 3.79 (t, J = 6.1Hz, 2H), 2.71 - 2.54 (m, 4H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 4H).; LCMS: m/z = 287.34 (M+H)⁺

【0136】

【0275】 ステップ2：2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エタン-1-アミン：

【化54】

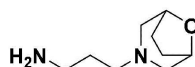


【0276】 30mLエタノール中2-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(1.5g, 5.24mmol)の溶液にヒドラジン(1.64ml, 52.4mmol)を加え、混合物を還流下で1時間攪拌した。沈殿した白色固体を濾別し、エタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、酢酸エチルに再懸濁し、再度濾過してフタルイミド副生成物を除去した。濾液の濃縮により、粘性黄色油として生成物を得た(収量=0.82g、73%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.37 - 4.18 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 6.5, 5.2Hz, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H).; GCMS: m/z = 156.18 (M⁺)

【0137】

【0277】 3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパン-1-アミン(中間体10)の合成

【化55】



【0278】 ステップ1：2-(3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン：(1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(Chem.Eur.J., 2014, 20(6): 1530-1538)から、中間体9のステップ1に記載された類似手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 4.38 - 4.22

(m, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 6H).; LCMS: m/z = 301.34 (M+H)⁺

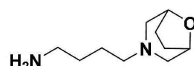
【0138】

【0279】 ステップ2：3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパン-1-アミン：ステップ1で得られた2-(3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ2に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.33 - 4.23 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 5H), 1.59 (p, J = 6.8 Hz, 2H).; GCMS: m/z = 170.22 (M⁺)

【0139】

【0280】 4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ブタン-1-アミン(中間体11)の合成

【化56】



【0281】 ステップ1：2-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン：(1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩及び2-(4-プロモブチル)イソインドリン-1,3-ジオン(ACS Med. Chem. Lett., 2016, 7(3):245-249)から、中間体9のステップ1に記載した類似手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 4.39 - 4.21 (m, 2H), 3.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.21 (m, 3H), 2.00 - 1.80 (m, 3H), 1.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 4H), 1.58 - 1.40 (m, 2H).; LCMS: m/z = 315.40 (M+H)⁺

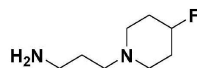
【0140】

【0282】 ステップ2：4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ブタン-1-アミン：ステップ1で得られた2-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ2に記載の類似手順により合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (dd, J = 4.6, 2.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 6H), 1.90 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 4H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H).; LCMS: m/z = 185.51 (M+H)⁺

【0141】

【0283】 3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体12)の合成

【化57】



【0284】 ステップ1：2-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン：4-フルオロピペリジン塩酸塩及び2-(3-プロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ1に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 4.69 - 4.44 (m, 1H), 3.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 1.89 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H). LCMS: m/z = 290.59 (M+H)⁺

【0142】

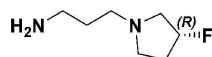
【0285】 ステップ2：3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン：ステップ1で得られた2-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ2に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (dt, J = 50.5, 4.4 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.47 - 2.29 (m, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 4H), 1.73 - 1.59 (m, 4H). LCMS

: $m/z = 160.28$ ($M+H$)⁺

【0143】

【0286】 (R)-3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体13)の合成

【化58】



【0287】 ステップ1: (R)-2-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン: (R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ1に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 3.78 (d, J = 7.1Hz, 2H), 2.89 - 2.64 (m, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.40 (t, J = 8.4, 6.2Hz, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.90 (t, J = 6.8Hz, 2H).; LCMS: $m/z = 277.2$ ($M+H$)⁺

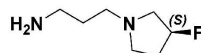
【0144】

【0288】 ステップ2: (R)-3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン: ステップ1で得られた(R)-2-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ2に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15 - 5.06 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.80 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.69 (dq, J = 8.1, 6.8Hz, 2H).; LCMS: $m/z = 147.3$ ($M+H$)⁺

【0145】

【0289】 (S)-3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体14)の合成

【化59】



【0290】 ステップ1: (S)-2-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン: (S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ1に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 3.78 (d, J = 7.1Hz, 2H), 2.89 - 2.64 (m, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.37 (m, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.90 (t, J = 6.8Hz, 2H).; LCMS: $m/z = 277.2$ ($M+H$)⁺

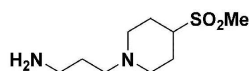
【0146】

【0291】 ステップ2: (S)-3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン: ステップ1で得られた(S)-2-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ2に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15 - 5.06 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.80 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 2H).; LCMS: $m/z = 147.3$ ($M+H$)⁺

【0147】

【0292】 3-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体15)の合成

【化60】



10

20

30

40

50

【0293】 ステップ1：2-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン：4-(メチルスルホニル)ピペリジン塩酸塩及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ1に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 - 7.82 (m, 4H), 4.11 - 3.95 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 5H), 2.32 (t, J = 6.6Hz, 2H), 1.93 - 1.66 (m, 6H), 1.36 - 1.07 (m, 2H). ; LCMS: m/z = 351.34 (M+H)⁺

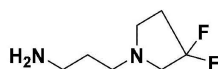
【0148】

【0294】 ステップ2：3-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン：ステップ1で得られた2-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ2に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.05 - 2.86 (m, 6H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.31 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.09 - 1.82 (m, 4H), 1.63 - 1.44 (m, 4H). ; LCMS: m/z = 221.45 (M+H)⁺

10

【0149】

【0295】 3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体16)の合成
【化61】



【0296】 ステップ1：2-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン：3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ1に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 3.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 13.3Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.16 (dq, J = 14.7, 7.2Hz, 2H), 1.88 (p, J = 6.9Hz, 2H). ; LCMS: m/z = 295.21 (M+H)⁺

20

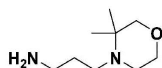
【0150】

【0297】 ステップ2：3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン：ステップ1で得られた2-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ2に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.91 (t, J = 13.3Hz, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 4H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H).

30

【0151】

【0298】 3-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-1-アミン(中間体17)の合成
【化62】



【0299】 ステップ1：2-(3-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン：3,3-ジメチルモルホリン(Eur.J.Org.Chem., 2011, 17:3156-3164)及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ1に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.77 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.41 (t, J = 6.8Hz, 2H), 1.57 (p, J = 6.8Hz, 2H), 1.01 (s, 6H). ; LCMS: m/z = 303.1 (M+H)⁺

40

【0152】

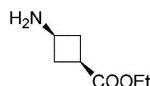
【0300】 ステップ2：3-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-1-アミン：ステップ1で得られた2-(3-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンから、中間体9のステップ2に記載の類似手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.77 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H),

50

2.41 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.57 (p, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.01 (s, 6H). ; LCMS: $m/z = 172.95$ ($M+H$)⁺

【0153】

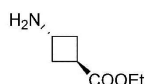
【0301】 エチル (1S,3S)-3-アミノシクロブタン-1-カルボキシレート(中間体18)の合成
【化63】



【0302】 エチル(1R,3R)-3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキシレートから、W02016/115090A1に報告されている手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.47 - 3.29 (m, 1H), 2.67 (tdd, $J = 9.4, 8.5, 7.1\text{Hz}$, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 4H).

【0154】

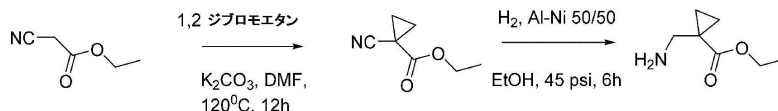
【0303】 エチル (1R,3R)-3-アミノシクロブタン-1-カルボキシレート(中間体19)の合成
【化64】



【0304】 エチル(1S,3S)-3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキシレートから、W02016/115090A1に報告されている手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.08 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.58 (dtd, $J = 7.9, 6.9, 5.8\text{Hz}$, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.10 (tdd, $J = 9.8, 6.9, 2.7\text{Hz}$, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

【0155】

【0305】 エチル 1-シアノシクロプロパン-1-カルボキシレート(中間体20)の合成
【化65】



【0306】 ステップ1：エチル 1-シアノシクロプロパン-1-カルボキシレートの合成：

【0307】 1,2-ジブロモエタン(19.93g, 106mmol)をDMF(30ml)に溶解し、0℃に冷却した。2-シアノ酢酸エチル(10g, 88mmol)、K₂CO₃(61.1g, 442mmol)を加え、得られた黄色スラリを120℃で12時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機抽出物を水及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して粗原料を得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 4.27 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.68 (dd, $J = 3.8, 3.1\text{Hz}$, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

【0156】

【0308】 ステップ2：エチル 1-(アミノメチル)シクロプロパン-1-カルボキシレートの合成：

【0309】 エタノール(体積：50ml)中1-シアノシクロプロパン-1-カルボン酸エチル(1.0g、7.19mmol)の溶液に、アルミニウム-ニッケル触媒、レーニー型合金、粉末Al-Ni 50/50 (0.630g, 7.19mmol)(エタノールで数回洗浄)を加え、Parr振盪器でH₂圧力(45psi)下にて6時間攪拌した。反応混合物をセライト床で濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これをそのまま使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.06 (dq, $J = 12.1, 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 1.18 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.09 (h, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.04 (q, $J = 3.8\text{Hz}$, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 1H), 0.81 (q, $J = 3.8\text{Hz}$, 1H). ; LCMS: $m/z = 144.2$ ($M+H$)⁺

【0157】

【0310】 2-(2-アミノエチル)ニコチン酸メチル二塩酸塩(中間体21)の合成

10

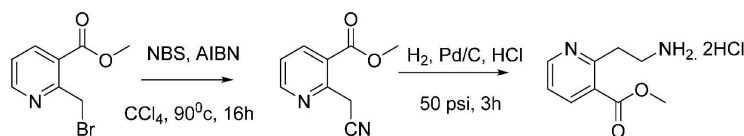
20

30

40

50

【化 6 6】



【0311】 ステップ1：2-(ブロモメチル)ニコチン酸メチル

【0312】 50mL四塩化炭素中2-メチルニコチン酸メチル(4.5g, 29.8mmol)、NBS(6.36g, 35.7mmol)、AIBN(0.49g, 2.98mmol)の攪拌溶液に対して、窒素下で90℃にて16時間攪拌を行った。冷却後、反応混合物を25mLの水で希釈し、水性層をジクロロメタン(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、得られた残渣をヘキサン中18～20%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を2-(ブロモメチル)ニコチン酸メチルとして得た(収量=3.2g、47%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.73 (dd, J = 4.8, 1.8Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

【0158】

【0313】 ステップ2：2-(シアノメチル)ニコチン酸メチル：

【0314】 0～5℃に冷却した50mLアセトニトリル中2-(ブロモメチル)ニコチン酸メチル(3.0g, 13.04mmol)の攪拌溶液に、TBAF(5.11g, 19.56mmol)及びTMS-CN(2.59g, 26.1mmol)を加え、窒素下で25～30℃にて16時間攪拌した。反応の進行はTLCでモニターした。完了後、反応混合物を25mLの水で希釈し、水性層を酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、得られた残渣をヘキサン中20～40%の酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の2-(シアノメチル)ニコチン酸メチルを得た(収量=1.6g、70%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.78 (dd, J = 4.8, 1.8Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 4.8Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

【0159】

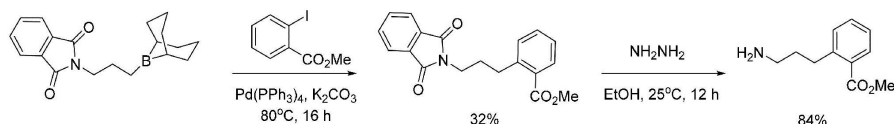
【0315】 ステップ3：2-(2-アミノエチル)ニコチン酸メチル二塩酸塩：

【0316】 parr振盪反応器において、メタノール：DCM(体積：30ml, 比：3:1)中2-(シアノメチル)ニコチン酸メチル(0.50g, 2.84mmol)の攪拌溶液に、Pd/C(0.302g, 0.284mmol)及びHCl(0.35ml, 4.26mmol)を加え、反応物をparr振盪器で水素圧50psiにて3時間攪拌した。反応物をセライト床で濾過し、セライト床を過剰のMeOHで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、2-(2-アミノエチル)ニコチン酸メチル塩酸塩を得た(収量=0.5g、81%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 - 8.71 (m, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 3H).

【0160】

【0317】 2-(3-アミノプロピル)安息香酸メチル(中間体22)の合成

【化 6 7】



【0318】 ステップ1：2-(3-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)プロピル)安息香酸メチルの合成：

【0319】 2-ヨード安息香酸メチル(3.00g, 11.45mmol)を20mL DMFに溶解し、溶液に窒素を通過させて脱気した。これに、30mL THF中2-(3-(9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン-9-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(3.54g, 11.45mmol)(Angewandte Chemie, International Edition, 46(40), 7671-7673; 2007のように合成)の溶液を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.66g, 0.57mmol)及び15mL水中3M K₂CO₃の脱気溶液を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱した後、酢

酸エチルで希釈し、有機層を塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、粗生成物をカラムで精製した(収量=1.2g、32%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.42 (td, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H).; LCMS: $m/z = 323.84$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0161】

【0320】 ステップ2：2-(3-アミノプロピル)メチル 2-(3-アミノプロピル)ベンゾエートの合成：

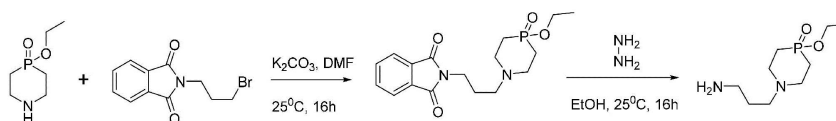
【0321】 ステップ1で得られた2-(3-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)プロピル)安息香酸メチルから、中間体9のステップ2に記載の類似手順に従って合成(収量=150mg、84%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H).; GCMS: $m/z = 193.14$ (M)⁺

10

【0162】

【0322】 2-(3-(4-エトキシ-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(中間体23)の合成

【化68】



20

【0323】 ステップ1：2-(3-(4-エトキシ-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成：

【0324】 25mL DMF中4-エトキシ-1,4-アザホスフィナン4-オキシド(1.50g, 9.19mmol)(WO 2008090570に報告されている手順に従って製造)の溶液に、炭酸カリウム(3.18g, 22.98mmol)及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(3.20g, 11.95mmol)を加え、反応混合物を25°Cで16時間攪拌した。反応をTLCによりモニターした。完全転化後、反応混合物を濃縮してDMFを除去し、DCM中0~5%メタノールを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-(4-エトキシ-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを得た(収量=2.1g、65%)。LCMS: 351.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

【0163】

【0325】 ステップ2：1-(3-アミノプロピル)-4-エトキシ-1,4-アザホスフィナン 4-オキシドの合成：

【0326】 30mLエタノール中2-(3-(4-エトキシ-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(2.100g, 5.99mmol)の溶液に、ヒドラジン-水合物(1.78ml, 36.0mmol)を滴下して加え、反応混合物を25°Cで16時間攪拌した。得られた固体をブチナー漏斗でろ過し、ろ液を濃縮して1-(3-アミノプロピル)-4-エトキシ-1,4-アザホスフィナン 4-オキシドを得た(1.1g, 4.99mmol, 83%収率)。LCMS: 221.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

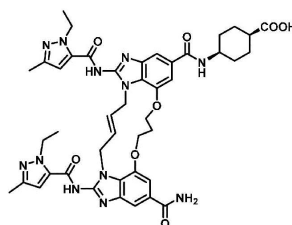
40

【0164】

【0327】 実施例1：(1S,4S)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物1)

50

【化 6 9】



【0328】 (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(中間体 1)(0.25g, 0.33mmol)及びメチル(1*s*,4*s*)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩(0.08g, 0.42mmol)を、10mL DMFに溶解した。TBTU(0.17g, 0.53mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.35mL, 2.00mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、DMFを減圧下で濃縮し、これに水を加えると、生成物の沈殿を生じた。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、粗生成物をそのまま次工程に使用した。LCMS: $m/z = 889.19 (M+H)^+$.

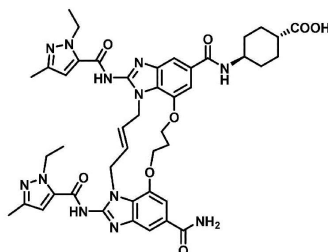
【0165】

【0329】 次に、メチルエステル(0.12g, 0.14mmol)を、25mLのTHF-MeOH-H₂O(2:2:1)混合物に溶解し、続いてLiOH(34mg, 0.81mmol)を加えることにより、エステル加水分解に供した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、揮発性物質を濃縮した後、2N HClを加えて生成物の酸を沈殿させた。沈殿物を濾過し、水で洗浄した後、逆相分取クロマトグラフィーで精製し、最終生成物を白色固体として得た。(収量=30mg、25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.29 - 8.16 (m, 2H), 8.01 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 - 5.46 (m, 2H), 4.88 (brs, 4H), 4.53 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 4H), 4.48 - 4.37 (m, 4H), 4.21 - 4.00 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 8H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 4H), 1.26 (m, 6H). ; LCMS: $m/z = 875.06 (M+H)^+$; HPLC純度: 98.19%

【0166】

【0330】 実施例 2 : (1*R*,4*R*)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd'] ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸ナトリウム塩(化合物 2)

【化 7 0】



【0331】 中間体 1 及びメチル(1*R*,4*R*)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩から、実施例 1 の合成について記載した類似手順に従って合成した。

【0332】 或いは、カップリングを、異なるカップリング剤を下記手順で用いて行った。

【0167】

【0333】 (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd : 8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(中間体 1)(19g, 25.3mmol)及びメチル(1*R*,4*R*)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩(6.38g,

32.9mmol)を、150mL DMSOに溶解した。混合物にHOBt(11.64g, 76mmol)及びEDC(19.43g, 101mmol)を加え、続いてDIPEA(31.0ml, 177mmol)を加えてRTで18時間撹拌した。LCMSでモニターしながら反応完了後、混合物を、撹拌しながら水に注ぐと、固体として粗生成物の沈殿を生じた。これをアセトニトリルで、続いてジエチルエーテルで洗浄して乾燥させた。粗生成物をカラム精製して極性不純物を除去し、続いて1LのTHF-MeOH(1:1)に懸濁して溶媒処理し、70℃にて1時間加熱した。室温に冷却後、固体をろ過して精製物を得た(収量=15g, 67%)。

[0334] 次に、メチルエステル(15g, 16.87mmol)を、325mLのTHF-MeOH-H₂O(2:2:1)混合液に溶解し、続いてLiOH(5.67g, 135mmol)を加えることによりエステル加水分解に付した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、揮発性物質を濃縮した後、2N HClを加えて生成物の酸を沈殿させた。沈殿物を濾過し、水で洗浄して、最終生成物を白色固体として得た。(収量=13g、88%)。

【0168】

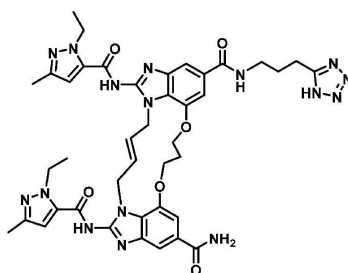
[0335] 次に、酸(11.7g, 13.37mmol)を300mLのメタノールに懸濁させ、60mLの水に溶解した炭酸水素ナトリウム(1.11g, 13.24mmol)を加えてナトリウム塩に変換した。この不均質混合物をRTで1時間撹拌し、その間に懸濁液が澄んで乳白色の溶液になった。揮発性物質を濃縮し、残渣を凍結乾燥して表題化合物のナトリウム塩を得た(収量=11g, 92%)。

[0336] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (brs, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (brs, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.56 - 5.38 (m, 2H), 4.88 (brs, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 - 4.36 (m, 4H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 1.43 - 1.32 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.1Hz, 6H); LCMS: m/z = 875.18 (M+H)⁺; HPLC純度: 99.02%

【0169】

[0337] 実施例3: (E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミドナトリウム塩(化合物3)

【化71】



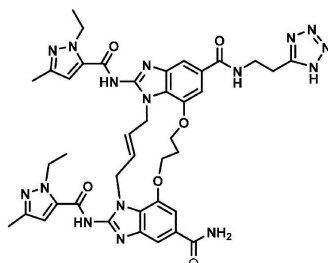
[0338] (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(中間体1)(0.35g, 0.47mmol)及び3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミン(Synth. Commun., 2000, 30(9), 1587-1591のように合成)(0.16g, 1.35mmol)を10mL DMFに溶解させた。TBTU(0.22g, 0.7mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.33ml, 1.86mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。その後、DMFを減圧下で濃縮し、これに水を加えると、生成物の沈殿を生じた。沈殿物を濾過し、水で洗浄した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物をオフホワイト固体として得た。次に、単離された化合物を実施例2で概説したようにそのナトリウム塩に変換した(収量=72mg、19%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (brs, 1H), 9.04 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.36 (brs, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.

5.8 - 5.34 (m, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.57 - 4.50 (m, 6H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 6H); LCMS: $m/z = 858.93 (M+H)^+$; HPLC純度: 99.74%

【0170】

【0339】 実施例4: (E)-N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物4)

【化72】

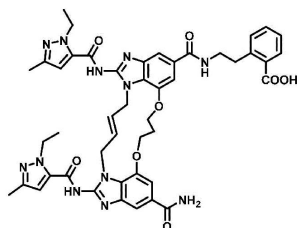


【0340】 (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(中間体1)(0.35g, 0.47 mmol)及び2-(1H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-アミン(0.16g, 1.4 mmol)(中間体2)を10 mL DMFに溶解させた。TBTU(0.22g, 0.7 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.33 mL, 1.86 mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、DMFを減圧下で濃縮し、これに水を加えると、生成物の沈殿を生じた。沈殿物をろ過し、水で洗浄した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーで精製し、純生成物をオフホワイト固体として得た(収量=35 mg、9%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.90 (brs, 2H), 8.67 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.88 (s, 4H), 4.53 (m, 4H), 4.42 (q, $J = 6.0\text{Hz}$, 4H), 3.65 (q, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.29 - 1.23 (m, 6H); LCMS: $m/z = 845.05 (M+H)^+$; HPLC純度: 99.78%

【0171】

【0341】 実施例5: (E)-2-(2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)エチル)安息香酸ナトリウム塩(化合物5)

【化73】



【0342】 (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(中間体1)(4.2g, 5.60 mmol)及び2-(2-アミノエチル)安息香酸メチル塩酸塩(Angewandte Chemie, International Edition, 56(43), 13351-13355; 2017の報告のように合成)(1.81g, 8.40 mmol)

を20mL DMFに溶解した。TBTU(5.40g, 16.80mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(3.91ml, 22.41mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、DMFを減圧下で濃縮し、これに水を加えると、生成物の沈殿を生じた。沈殿物をろ過し、水で洗浄した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーで精製し、メチルエステル中間体を得た(収量=1.1g、22%)。LCMS: $m/z = 911.06 (M+H)^+$ 。

【0343】次に、メチルエステル(1.05g, 1.15mmol)を、45mLのTHF-MeOH-H₂O(3:3:1)混合液に溶解し、続いてLiOH(0.193g, 8.07mmol)を加えることによりエステル加水分解に供した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、揮発性物質を濃縮した後、2N HClを加えて生成物の酸を沈殿させた。沈殿物を濾過し、水で洗浄して最終生成物を白色固体として得(0.99g, 96%)、実施例2に概説した手順に従うことによりそのナトリウム塩に変換した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (brs, 2H), 11.45 (brs, 1H), 8.32 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.31 (brs, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.50 (brs, 2H), 4.87 (brs, 4H), 4.56 - 4.42 (m, 8H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.36 - 2.33 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.26 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 6H); LCMS: $m/z = 897.06 (M+H)^+$; HPLC純度: 99.04%

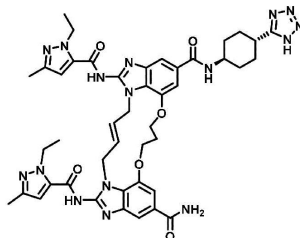
10

【0172】

【0344】実施例6: (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミドナトリウム塩(化合物6)

20

【化74】



【0345】中間体1及び(1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミノトリフルオロ酢酸(中間体3a)から、実施例1の合成について記載した類似手順に従って合成し、実施例2で概説した手順に従って、そのナトリウム塩に変換した(収量=60mg、14%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (brs, 2H), 8.31 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.54 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.53 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 4H), 4.44 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 4H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 11.8\text{Hz}$, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.70 - 1.52 (m, 4H), 1.27 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 6H); LCMS: $m/z = 899.9 (M+H)^+$; HPLC純度: 99.22%

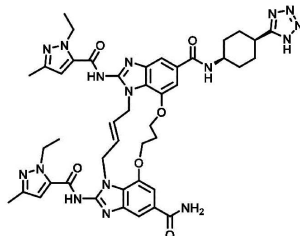
30

【0173】

【0346】実施例7: (E)-N-((1S,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物7)

40

【化 7 5】

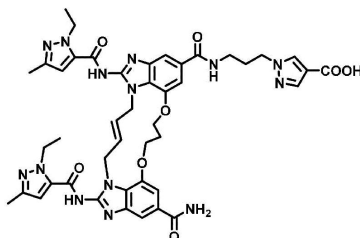


【0347】 中間体 1 及び (1*S*,4*S*)-4-(1*H*-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミン トリフルオロ酢酸(中間体 4)から、実施例 1 の合成について記載した類似手順により合成(収量=15mg、8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (brs, 2H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.4Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.4Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.47 (d, *J* = 1.9Hz, 2H), 4.88 (s, 4H), 4.52 (d, *J* = 7.4Hz, 4H), 4.41 (dt, *J* = 11.5, 5.5Hz, 4H), 4.05 - 3.88 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 6H); LCMS: *m/z* = 899.19 (*M*+*H*)⁺; HPLC純度: 98.38%

【0174】

【0348】 実施例 8: (E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸ナトリウム塩(化合物 8)

【化 7 6】



【0349】 中間体 1 及びエチル 1-(3-アミノプロピル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシレート(中間体 5)から、実施例 1 の合成について記載した類似手順に従って合成し、実施例 2 で概説した手順に従って、そのナトリウム塩に変換した(収量=650mg、11%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (brs, 2H), 8.55 (t, *J* = 5.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.2Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.2Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.4Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (d, *J* = 1.8Hz, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.53 (q, *J* = 7.1Hz, 4H), 4.43 (q, *J* = 4.9Hz, 4H), 4.22 (t, *J* = 6.7Hz, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.1Hz, 6H).; LCMS: *m/z* = 901.19 (*M*+*H*)⁺; HPLC純度: 99.36%

【0175】

【0350】 実施例 9: (E)-2-((4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]ジインデン-12-カルボキサミド)メチル)ニコチン酸(化合物 9)

10

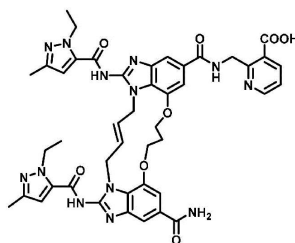
20

30

40

50

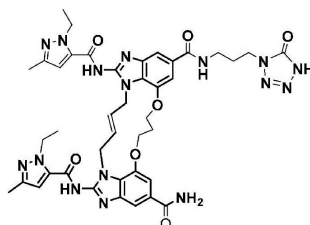
【化 7 7】



【0351】 中間体 1 及びメチル 2-(アミノメチル)ニコチネート塩酸塩(中間体 6)から、実施例 1 の合成について記載した類似手順に従って合成(収量=12mg, 5.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.21 (d, J = 7.8, 1.8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.56 (d, J = 13.1Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.92 (d, J = 18.5Hz, 6H), 4.54 (d, J = 7.4Hz, 4H), 4.44 (s, 4H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.28 - 1.20 (m, 6H). LCMS: m/z = 883.93 (M+H)⁺; HPLC 純度: 99.04%
【0176】

【0352】 実施例 10:(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 10)

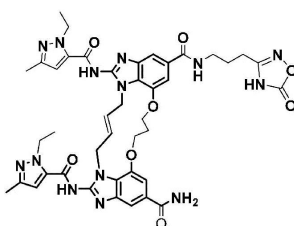
【化 7 8】



【0353】 中間体 1 及び 1-(3-アミノプロピル)-1,4-ジヒドロ-5H-テトラゾール-5-オン(中間体 7)から、実施例 1 の合成について記載した類似手順に従って合成(収量=16mg、8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (brs, 2H), 8.62 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 (t, J = 5.2Hz, 4H), 3.94 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.99 (q, J = 7.0Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H).; LCMS: m/z = 875.06 (M+H)⁺; HPLC 純度: 99.70%
【0177】

【0354】 実施例 11:(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 11)

【化 7 9】

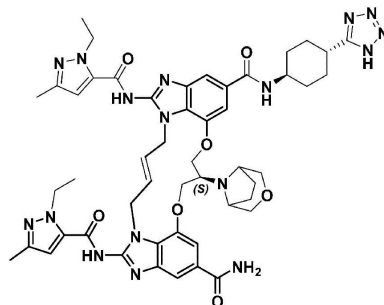


【0354】 中間体 1 及び 3-(3-アミノプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(中間

体8)から、実施例1の合成について記載した類似手順に従って合成(収量=12mg、7%)。
 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.90 (brs, 2H), 8.63 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.54 (t, J = 7.3Hz, 4H), 4.44 (brs, 4H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.87 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 875.06 ($M+H$) $^+$; HPLC純度: 97.09%
 【0178】

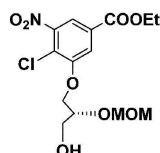
【0355】 実施例12: (8*S*,*E*)-*N*4-((1*R*,4*S*)-4-(1*H*-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]ジインデン-4,12-ジカルボキサミドナトリウム塩(化合物12)

【化80】



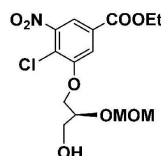
【0356】 ステップ1: 4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-2-(メトキシメトキシ)プロポキシ)-5-ニトロ安息香酸エチルの合成

【化81】



と

【化82】



【0357】 THF(400ml)中の4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸エチル(50g, 204mmol)、2-(メトキシメトキシ)プロパン-1,3-ジオール(55.4g, 407mmol)、トリフェニルホスフィン(107g, 407mmol)の冷溶液にDIAD(79ml, 407mmol)を滴下して加え、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターし、完了後、減圧下で濃縮して粗原料を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、エナンチオマーの混合物として所望の生成物を得た。さらに、エナンチオマーを、Chiral Pak IG 30X250mm 5 μ を用いるキラル分取HPLCによりPeak1(RT: 6.47)及びPeak2(RT: 7.22)として分離した。

【0179】

【0358】 ピーク1: 4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-2-(メトキシメトキシ)プロポキシ)-5-ニトロ安息香酸エチル(エナンチオマー1、15.5gm、36.9%)。

【0359】 ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 8.06 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 2H), 4.44 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.30 (d, J = 5.4H

z, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 12.0, 3.7Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.0, 5.4Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.1Hz, 3H); LCMS: m/z 362 [M+H]⁺

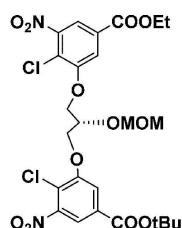
[0360] ピーク2: 4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-2-(メトキシメトキシ)プロポキシ)-5-ニトロ安息香酸エチル(エナンチオマー2、12.6 gm、29.5%)。

[0361] ¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.06 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 2H), 4.44 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.30 (d, J = 5.4Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 12.0, 3.7Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.0, 5.4Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.1Hz, 3H).; LCMS: m/z 362 [M+H]⁺

[0180]

[0362] ステップ2: 4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-(メトキシメトキシ)プロポキシ)-5-ニトロ安息香酸tert-ブチルの合成

[化83]



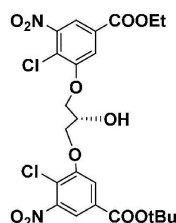
[0363] THF(200ml)中4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸tert-ブチル(7.52g, 27.5mmol)、4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-2-(メトキシメトキシ)プロポキシ)-5-ニトロ安息香酸エチル(ステップ1のエナンチオマー1、10.0g, 27.5mmol)、トリフェニルホスフィン(10.82g, 41.2mmol)の冷溶液に、DIAD(10.69ml, 55.0mmol)を滴下して加え、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターし、完了後に減圧下で濃縮して粗原料を得た。これをカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た(8.89gm、収率: 70.2%)。

[0364] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 10.4, 5.6Hz, 2H), 4.43 (q, J = 4.4Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H).

[0181]

[0365] ステップ3: tert-ブチル (S)-4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロ安息香酸の合成

[化84]



[0366] ジクロロエタン(200ml)中tert-ブチル-4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-(メトキシメトキシ)プロポキシ)-5-ニトロベンゾエート(ステップ2、12g、19.37mmol)、四臭化炭素(1.285g, 3.87mmol)、トリフェニルホスフィン(1.016g, 3.87mmol)の冷溶液にを加え、反応混合物を60℃で4時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターし、完了後に濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を得た(7.99gm、収量: 72.4%)。

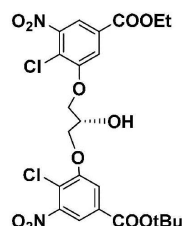
[0367] ¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.10 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.60 (q, J = 5.1Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 6H), 1.63 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.2Hz, 3H).

【0182】

[0368] (S)-オキシラン-2-イルメタノールからの合成によるtert-ブチル (S)-4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロ安息香酸の絶対立体化学の確認

[0369] tert-ブチル (S)-4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロ安息香酸の合成

【化85】



10

[0370] THF(150ml)中4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸エチル(2.0g, 8.14mmol)、(S)-オキシラン-2-イルメタノール(0.603g, 8.14mmol)、トリフェニルホスフィン(4.27g, 16.29mmol)の冷溶液にDIAD(3.17ml, 16.29mmol)を滴下して加え、25℃で2時間攪拌した。反応の進行をTLCで確認し、反応終了後に濃縮して粗原料を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-4-クロロ-3-ニトロ-5-(オキシラン-2-イルメトキシ)安息香酸エチル(1.4gm、収率：57%)を得た。

20

[0371] ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.07 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 11.2, 2.6Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 11.2, 5.6Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 2.99 (t, J = 4.5Hz, 1H), 2.89 (d, J = 4.8, 2.6Hz, 1H), 1.44 (t, J = 7.1Hz, 3H).

【0183】

[0372] IPA 100ml中4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸tert-ブチル(1.524g, 5.57mmol)、(R)-4-クロロ-3-ニトロ-5-(オキシラン-2-イルメトキシ)安息香酸エチル(1.4g, 4.64mmol)、2,6-ルチジン(1.622ml, 13.92mmol)の溶液にを加え、反応混合物を密封管中で100℃にて12時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターし、完了後に減圧下で濃縮して粗原料を得、これをカラムクロマトグラフィーで精製して、(S)-4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロ安息香酸tert-ブチル(2.2gm、収率：75%)を得た。

30

[0373] ステップ3の生成物の絶対的立体化学を、この生成物(tert-ブチル(S)-4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロベンゾエート)でキラルHPLCを行うことにより確認し、両生成物についてキラルHPLC(Chiral Pak IG 30X250mm 5 μ)におけるRTは同じ(RT9.99)であったのに対し、その(R)エナンチオマーのRTは11.13であった。

[0374] ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.10 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.60 (q, J = 5.1Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 6H), 1.63 (s, 9H), 1.45 (t, J = 7.1Hz, 3H).

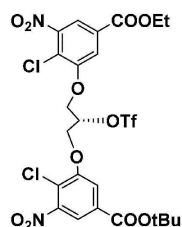
40

【0184】

[0375] ステップ4：tert-ブチル (S)-4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)プロポキシ)-5-ニトロベンゾエートの合成

50

【化 8 6】



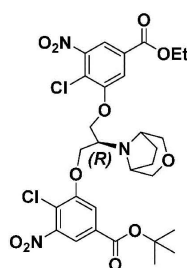
【0376】 ジクロロメタン(100ml)中tert-ブチル (S)-4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-5-ニトロベンゾエート(ステップ3, 8.0g, 13.90mmol)、2,6-ルチジン(5.96g, 55.6mmol)の冷溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(7.85g, 27.8mmol)を加え、反応混合物を0℃で4時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターし、完了後にジクロロメタンで希釈し、1N HClでクエンチし、両層を分離し、有機層を水で洗浄し、濃縮してカラムクロマトグラフィーで精製した(9.8gm, 収率：98%)。

【0377】 ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.15 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 5.63 (q, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.67 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 4H), 4.47 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.45 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

【0185】

【0378】 ステップ5：tert-ブチル3-((2R)-2-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)プロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンゾエートの合成

【化 8 7】



【0379】 THF(100ml)中(1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン塩酸塩(4.15g, 27.7mmol)の冷溶液にトリエチルアミン(7.72ml, 55.4mmol)を加え、0℃で30分間攪拌した後、tert-ブチル (S)-4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)-2-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)プロポキシ)-5-ニトロベンゾエート(ステップ4、9.8g, 13.85mmol)を加え、同温度で12時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターし、完了後に濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して所望の化合物を得た(6.5gm, 収率：70.6%)。

【0380】 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.44 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 2H), 3.40-3.20 (m, 3H), 2.06 (s, 4H), 1.62 (s, 9H), 1.44 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H) ; LCMS: m/z 669.97[M+H] $^+$

【0186】

【0381】 ステップ6：3-(tert-ブチル)11-エチル (7R,E)-1,13-ジアミノ-7-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート

10

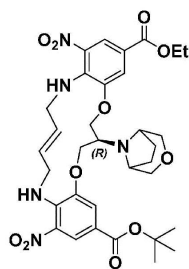
20

30

40

50

【化 8 8】



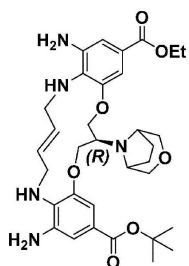
【0382】 密閉管において、エタノール(80ml)中tert-ブチル 3-((2R)-2-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-3-(2-クロロ-5-(エトキシカルボニル)-3-ニトロフェノキシ)プロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンゾエート(ステップ5, 6.5g, 9.69mmol)の溶液に、(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩(2.159g, 13.57mmol)及びDIPEA(13.55ml, 78mmol)を加え、反応混合物を105℃で24時間撹拌した。反応の進行をTLCでモニターし、完了後に室温まで冷却し、得られた固体をろ過し、乾燥して所望生成物としての粗物質を得た(5.96gm, 収率：89.8%)。

【0383】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, J = 2.0Hz, 2H), 7.55 (d, J = 1.9Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.37 (q, J = 6.1, 5.5Hz, 4H), 4.29 (q, J = 7.1Hz, 5H), 4.18 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 9.8, 5.5Hz, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 1.95 (d, J = 7.0Hz, 2H), 1.82 (t, J = 6.4Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.1Hz, 3H); LCMS: m/z 684.27[M+H] $^+$

【0187】

【0384】 ステップ7：3-(tert-ブチル)11-エチル(7R,E)-1,13-ジアミノ-7-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレートの合成

【化 8 9】

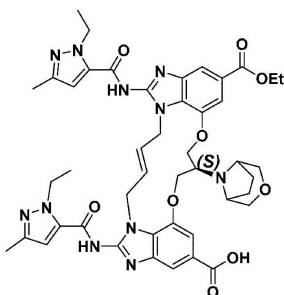
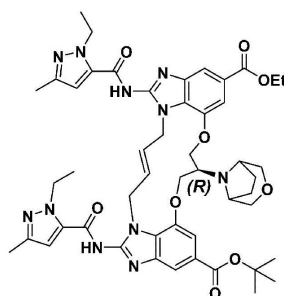


【0385】 THF(75ml)及びエタノール(75ml)中3-(tert-ブチル)11-エチル(7R,E)-1,13-ジアミノ-7-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート(ステップ6, 6.0g, 8.78mmol)の撹拌懸濁物に、亜ジチオン酸ナトリウム(15.28g, 88mmol)(50mlの水中の溶液)を0℃にて添加した。同じ温度で水酸化アンモニウム(27.3ml, 176mmol)を加えた。反応混合物を25℃に温め、3時間撹拌した。反応の進行をLCMSでモニターした。固体を濾別し、有機溶媒を真空下で母液から除去した。水(20ml)を加え、酢酸エチル中10%メタノールで抽出した(3回)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗残渣を得た。固体をエーテルで洗浄し、表題化合物を得た(5.1gm, 収率：93.2%)。

【0386】 LCMS: m/z 624.09 [M+H] $^+$

【0188】

【0387】 ステップ8：12-(tert-ブチル)4-エチル (8R,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペン



[0392] DCM(40ml)中12-(tert-ブチル)4-エチル(8R,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキシレート(ステップ8, 4.0g, 4.23mmol)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(13.03ml, 169mmol)を25℃で加え、4時間攪拌した。反応の進行をLCMSによってモニターした。完了後、混合物を減圧下で濃

縮し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して粗物質を得た。これをさらなる変換に付した(3.75gm, 収率：99%)。

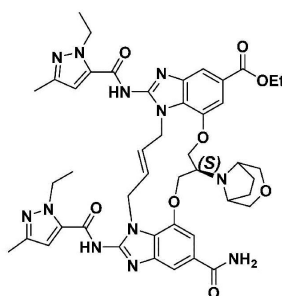
[0393] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.00 (s, 2H), 10.40-10.25 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.02 - 4.92 (m, 4H), 4.88-4.76 (m, 2H), 4.51 (q, J = 7.6Hz, 6H), 4.35 (q, J = 7.0Hz, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.18 (q, J = 7.5, 7.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 6H).

[0394] LCMS: m/z 890.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0190]

[0395] ステップ10：エチル (8*S*,*E*)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-(カルバモイル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]ジインデン-4-カルボキシレート

[化92]



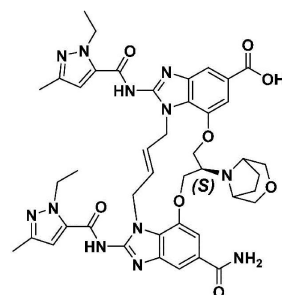
[0396] (8*S*,*E*)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-(エトキシカルボニル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]ジインデン-12-カルボン酸(ステップ9, 3.75g, 4.21mmol)をDMF(10ml)に溶解し、これにTBTU(1.764g, 5.48mmol)及びDIPEA(3.68ml, 21.07mmol)を添加した。塩化アンモニウム(7.89g, 147mmol)を加え、反応混合物を25℃で2時間攪拌させた。反応の進行をLCMSによってモニターした。反応混合物を濃縮して乾燥した後、水を加え、得られた固体を濾過し、乾燥して所望生成物を得た(3.70gm, 収率：98%)。

[0397] LCMS: m/z 889.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0191]

[0398] ステップ11：(8*S*,*E*)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-(カルバモイル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]ジインデン-4-カルボン酸の合成

[化93]



[0399] エタノール(40ml)及びTHF(40ml)中エチル (8*S*,*E*)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-(カルバモイル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラ

ゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキシレート(ステップ10, 3.70g, 4.16mmol)の攪拌溶液に、水(10ml)中の水酸化リチウム水和物(1.746g, 41.6mmol)溶液を室温に加え、50℃で16時間攪拌した。反応の進行をLCMSでモニターし、減圧下で反応物を濃縮し、水を加え、1N HClを用いてpHを酸性に調整して、固体を析出させた。これをろ過し、乾燥させて表題化合物を得た(3.4gm, 収率：94.8%)。

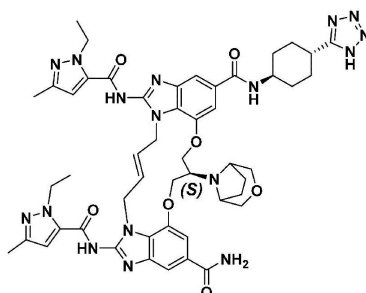
[0400] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 - 12.81 (m, 2H), 11.73 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.12 - 4.77 (m, 6H), 4.50 (m, 7H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 3.85 - 3.55 (m, 5H), 2.33 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 6H).

[0401] LCMS: m/z 861.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0192]

[0402] ステップ12：(8S,E)-N4-((1R,4S)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミドナトリウム塩(化合物12)の合成

【化94】



[0403] (8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-(カルバモイル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(ステップ11, 600mg, 0.697mmol)をDMSO(10ml)に溶解し、EDC(401mg, 2.091mmol)及びDIPEA(0.609ml, 3.48mmol)、(1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミン塩酸塩(中間体3b)(284mg, 1.394mmol)を添加した。HOBT(320mg, 2.091mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応をLCMSでモニターした。反応混合物を濃縮してDIPEAを除去した後、水を加え、得られた固体を濾過し、乾燥させて粗生成物を得た。逆相分取HPLCで精製した。次いで、単離した生成物を実施例2で概説したようにそのナトリウム塩に変換した(0.14gm, 収率：19.8%)。

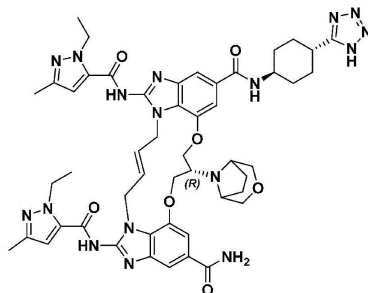
[0404] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.99 (d, J = 16.9Hz, 2H), 4.80 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.50 (d, J = 7.5Hz, 4H), 3.94 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.69 (d, J = 10.2Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (d, J = 9.9Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.97 (m, 5H), 1.82 (d, J = 7.2Hz, 2H), 1.60 (m, 5H), 1.25 (m, 6H); LCMS: m/z 1010.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC純度：99.89%

[0193]

[0405] 実施例13：(8R,E)-N4-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15

a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミドナトリウム塩(化合物13)

【化 9 5】



10

【0406】 実施例12のステップ1生成物(エナンチオマー2)及び(1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミン塩酸塩(中間体3b)から、実施例12の合成について記載した類似手順に従って合成した。

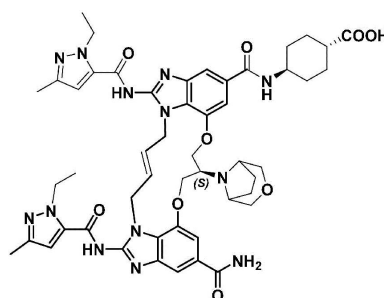
【0407】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.99 (d, J = 16.9Hz, 2H), 4.80 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.50 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 3.94 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.69 (d, J = 10.2Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (d, J = 9.9Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.97 (m, 5H), 1.82 (d, J = 7.2Hz, 2H), 1.60 (m, 5H), 1.25 (m, 6H); LCMS: m/z 1010.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC純度: 99.81%

20

【0194】

【0408】 実施例14: (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物14)

【化 9 6】



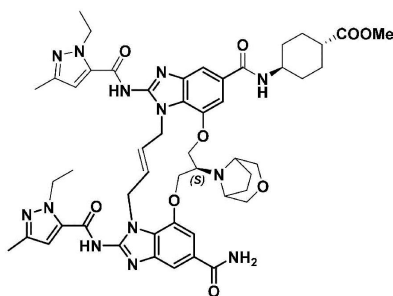
30

【0409】 ステップ1: メチル (1S,4R)-4-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

40

50

【化 9 7】



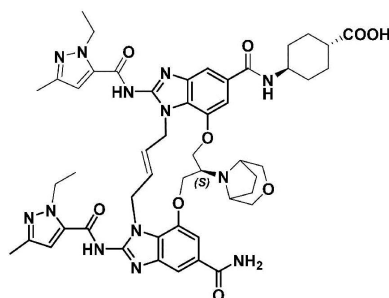
[0410] (8*S*,*E*)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*] ジインデン-4-カルボン酸(実施例12のステップ11生成物、600mg、0.697mmol)をDMSO(10ml)に溶解し、EDC(401mg、2.091mmol)及びDIPEA(0.609ml、3.48mmol)、メチル(1*R*,4*R*)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩(284mg、1.394mmol)を添加した。HOBT(320mg、2.091mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応をLCMSでモニターした。反応混合物を濃縮してDIPEAを除去した後、水を加え、得られた固体をろ過、乾燥して粗物質を得た。これを逆相分取HPLCで精製して所望化合物を得た(0.23gm、収率：49.4%)。

[0411] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (bs, 2H), 8.21 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.2Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.2Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.5Hz, 2H), 5.40 (d, *J* = 4.9Hz, 2H), 4.99 (m, 2H), 4.79 (m, 2H), 4.60 (dt, *J* = 9.8, 4.4Hz, 2H), 4.50 (m, 4H), 3.94 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 10.1Hz, 2H), 3.61 (m, 5H), 3.53 (d, *J* = 10.7Hz, 2H), 2.93 (q, *J* = 5.3Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.99-1.90 (m, 6H), 1.81 (d, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.51 - 1.36 (m, 4H), 1.25 (m, 6H); LCMS: *m/z* 1000.21 [M+H]⁺

【0195】

[0412] ステップ2：(1*S*,4*R*)-4-((8*S*,*E*)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物14)

【化 9 8】



[0413] メチル (1*S*,4*R*)-4-((8*S*,*E*)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-*cd*:8,9,10-*c'd'*]ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(ステップ1、210mg、0.210mmol)をTHF(10ml)、メタノール(10ml)及び水(5ml)に溶解させた。水酸化リチウム水和物(88mg、2.100mmol)を加え、反応混合物を室温で

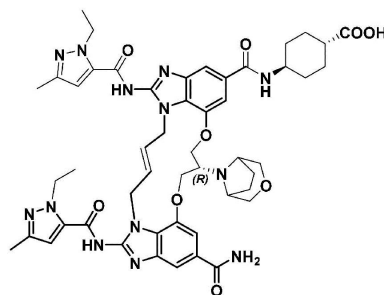
一晚攪拌させた。反応をLCMSでモニターした。反応混合物を濃縮して乾燥させた後、水を加え、希HClで中和し、固体を濾過し、乾燥させて表題化合物を得た。次に、単離された酸を実施例2で概説したようにそのナトリウム塩に変換した(0.15gm, 収率：72.4%)。

【0414】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 2H), 12.11 (s, 1H), 11.3 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 4H), 7.46 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.99 (m, 4H), 4.81 (m, 2H), 4.50 (m, 6H), 4.25 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.69-3.51 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.25 (m, 6H); LCMS: m/z 986.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC純度：99.80%

【0196】

【0415】 実施例15：(1R,4R)-4-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物15)

【化99】



【0416】 実施例12のステップ1生成物(エナンチオマー2)及びメチル(1R,4R)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩から、実施例12及び14の合成について記載した類似手順に従って合成した。

【0417】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 2H), 12.11 (s, 1H), 11.3 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 4H), 7.46 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.99 (m, 4H), 4.81 (m, 2H), 4.50 (m, 6H), 4.25 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.69-3.51 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.25 (m, 6H); LCMS: m/z 986.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC純度：99.75%

【0197】

【0418】 実施例16：(8S,E)-N4-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミドナトリウム塩(化合物16)

【0419】 実施例12のステップ11生成物及び3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミンから、実施例12の合成について記載した類似の手順に従って合成した。

10

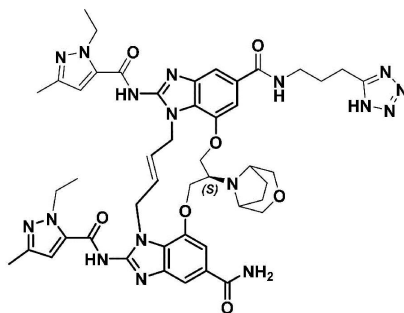
20

30

40

50

【化100】



10

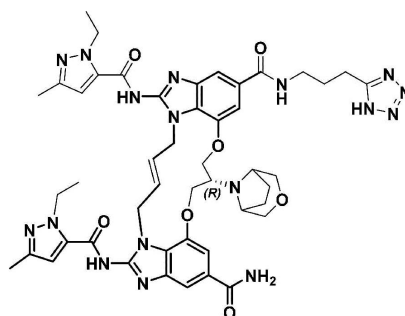
[0420] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.88 (s, 2H), 8.57 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.99 (m, 2H), 4.85 - 4.75 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 10.7\text{Hz}$, 2H), 4.51 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 4H), 3.94 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.98 (dd, $J = 15.1, 7.7\text{Hz}$, 4H), 1.81 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 6H); LCMS: m/z 970.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC純度: 99.61%

【0198】

[0421] 実施例17: (8R,E)-N4-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミドナトリウム塩(化合物17)

20

【化101】



30

[0422] 実施例12のステップ1生成物(エナンチオマー2)及び3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミンから、実施例12の合成について記載した類似手順に従って合成した。

[0423] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.88 (s, 2H), 8.57 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.99 (m, 2H), 4.85 - 4.75 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 10.7\text{Hz}$, 2H), 4.51 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 4H), 3.94 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.98 (dd, $J = 15.1, 7.7\text{Hz}$, 4H), 1.81 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 6H); LCMS: m/z 970.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC純度: 99.90%

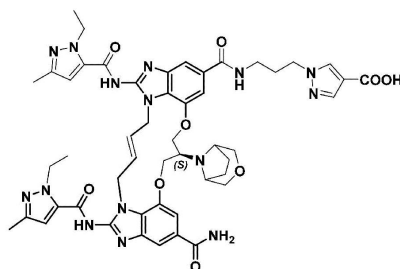
40

【0199】

[0424] 実施例18: 1-(3-((8S,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ナトリウム塩(化合物18):

50

【化 1 0 2】



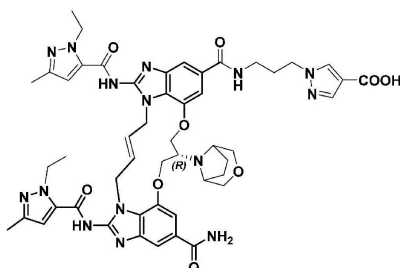
【0425】 実施例12のステップ11生成物(エナンチオマー1)及びエチル1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートから、実施例12及び14の合成について記載した類似手順に従って合成した。

【0426】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (bs, 2H), 12.32 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.11 - 4.75 (m, 6H), 4.50 (m, 6H), 4.23 (m, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.74 - 3.49 (m, 3H), 3.27 (d, J = 7.8Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.30 (d, J = 9.6Hz, 1H), 2.22 - 1.75 (m, 11H), 1.24 (m, 6H); LCMS: m/z 1012.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC純度: 98.43%

【0 2 0 0】

【0427】 実施例19: 1-(3-((8R,E)-8-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ナトリウム塩(化合物19)

【化 1 0 3】



【0428】 実施例12のステップ1生成物(エナンチオマー2)及びエチル1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートから、実施例12及び14の合成に記載した類似手順に従って合成した。

【0429】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (bs, 2H), 12.32 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.11 - 4.75 (m, 6H), 4.50 (m, 6H), 4.23 (m, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.74 - 3.49 (m, 3H), 3.27 (d, J = 7.8Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.30 (d, J = 9.6Hz, 1H), 2.22 - 1.75 (m, 11H), 1.24 (m, 6H); LCMS: m/z 1012.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC純度: 99.78%

【0 2 0 1】

【0430】 実施例20: (1R,4R)-4-((E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサ-1-カルボン酸(化合物20)

10

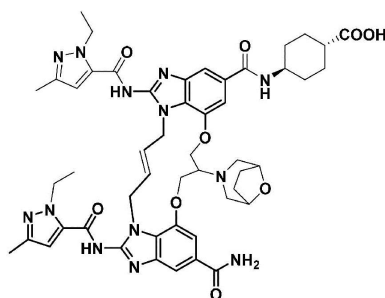
20

30

40

50

【化 1 0 4】



10

[0431] ステップ 1：ジエチル 2-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)マロネート

[0432] クロロホルム(50ml)中2-ブロマロン酸ジエチル(5.0g, 20.91mmol)の攪拌溶液に、室温で8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(4.69g, 31.4mmol)及びTEA(14.58ml, 105mmol)を加え、反応混合物を60℃で12時間加熱した。反応をTLCを用いてモニタした。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。これをヘキサン中15～20%酢酸エチルを用いたコンビフラッシュにより精製して表題化合物を得た(3.5g, 61.7%収率)。

[0433] LCMS (ESI): m/z 272.08 ($M+H$)⁺

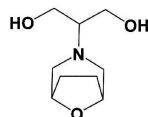
[0434] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.20 (d, J = 2.6Hz, 3H), 4.15 (m, 4H), 2.70 (dd, J = 11.0, 2.1Hz, 2H), 2.61 (dt, J = 10.8, 1.3Hz, 2H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1Hz, 6H).

20

【 0 2 0 2】

[0435] ステップ 2：2-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)プロパン-1,3-ジオール

【化 1 0 5】



[0436] THF(20ml)中ジエチル2-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)マロネート(3.50g, 12.90mmol)を、0℃のTHF(20ml)中水素化リチウムアルミニウム(2.448g, 64.5mmol)溶液に添加した。得られた溶液を25℃で5時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル25ml及び飽和NaCl水溶液を滴下して加えることによりクエンチした。得られた固体をセライトパッドでろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。これをジクロロメタン中10%メタノールを用いたカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た(1.5g, 62.1%収率)。

30

[0437] LCMS (ESI): m/z 188.14 ($M+H$)⁺

[0438] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.16 (dq, J = 4.5, 2.2Hz, 2H), 3.44 (qd, J = 10.9, 6.1Hz, 4H), 2.69 (dd, J = 11.2, 2.0Hz, 2H), 2.44 (dt, J = 11.2, 1.3Hz, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H).

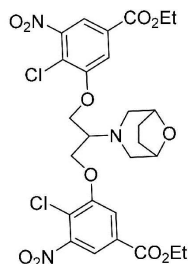
40

【 0 2 0 3】

[0439] ステップ 3：ジエチル 5,5'-((2-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)

50

【化106】



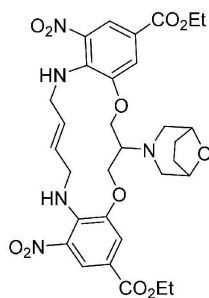
[0440] 4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸エチル(514g、2094mmol)、2-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)プロパン-1,3-ジオール(196g、1047mmol)及びトリフェニルホスフィン(1098g、4187mmol)を6LのTHFに溶解し、DIAD(0.814L、4187mmol)を滴下により添加した。添加後、反応混合物を55℃で16時間加熱した。反応の進行をTLCでモニターし、完了後に、反応混合物を濃縮して粗物質を得た。この粗物質を酢酸エチルに懸濁し、-78℃で30分間攪拌した後、析出したトリフェニルホスフィンオキsidを濾過し、濾液を濃縮した。残渣をエタノールでトリチュレーション処理し、-78℃で30分間攪拌した後、析出した純粋生成物を濾過し、冷エタノールで洗浄し、乾燥して標題化合物を得た(収量：400g、60%)。

[0441] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, J = 1.8Hz, 2H), 7.90 (d, J = 1.8Hz, 2H), 4.57 - 4.46 (m, 4H), 4.38 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.20 (t, J = 3.4Hz, 2H), 3.37 (t, J = 5.8Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 11.0, 2.0Hz, 2H), 2.64 (d, J = 10.6Hz, 2H), 1.80 (t, J = 5.9Hz, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.1Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 642.3 ($M+H$) $^+$

【0204】

[0442] ステップ4：ジエチル (E)-7-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート

【化107】



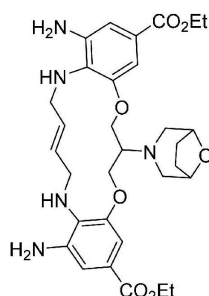
[0443] 10リットルオートクレーブにおいて、エタノール(3700ml)及びTHF(500mL)の溶剤混合物中ジエチル 5,5'-((2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))4-クロロ-3-ニトロベンゾエート(ステップ3、400g、623mmol)の溶液に、(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩(139g、872mmol)及びDIPEA(1087ml、6226mmol)を加え、反応混合物を110℃で24時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。反応混合物を室温まで冷却し、得られた固体を濾過し、乾燥して生成物を赤色固体として得た(収量：360g、88%)。

[0444] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (t, J = 6.7Hz, 2H), 8.26 (d, J = 1.9Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.0Hz, 2H), 5.66 (d, J = 1.8Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 9.8, 5.0Hz, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 8H), 4.05 (dd, J = 15.5, 6.7Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 9.8, 6.0Hz, 2H), 3.22 (t, J = 5.5Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 10.9, 2.1Hz, 2H), 2.63 (d, J = 10.6Hz, 2H), 1.93 (t, J = 6.0Hz, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 656.10 ($M+H$) $^+$

【0205】

【0445】 ステップ5：ジエチル (E)-1,13-ジアミノ-7-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート

【化108】



10

【0446】 THF(1500ml)及びエタノール(500ml)中ジエチル(E)-7-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート(ステップ4、200g、305mmol)の攪拌懸濁液に、0℃で亜ジチオン酸ナトリウム(531g、3050mmol)(750mlの水中の溶液)を添加した。水酸化アンモニウム(713ml、4576mmol)を同温度で添加した。。反応混合物を25℃に温め、3時間攪拌した。反応の進行をLCMSでモニターした。固体を濾別し、真空中で有機溶媒を除去した。反応混合物に水を加え、DCM(4×250ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗残渣を得た。固体をエーテルで洗浄して粗ジアミンを得た。これを次工程でそのまま使用した(収量：167g, 92%)。

20

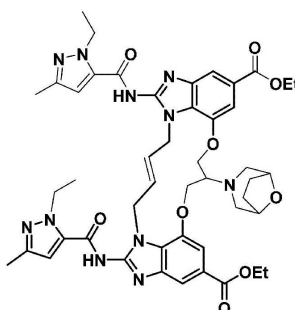
【0447】 LCMS (ESI): m/z 596.4 ($M+H$)⁺

【0206】

【0448】 ステップ6：ジエチル (E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキシレートの合成

30

【化109】



40

【0449】 DMF(1200ml)中ジエチル (E)-1,13-ジアミノ-7-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート(ステップ5、143g、240mmol)の攪拌溶液に、100mlのDMF中1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート(89g、456mmol)を0℃に加え、30分間攪拌した。EDC(138g、720mmol)及びTEA(201ml、1440mmol)を0℃で添加した後、反応混合物を室温に温め、18時間攪拌した。反応をLCMSでモニターした。完了後に、混合物を減圧下で濃縮し、水を加え、得られた固体を濾過し、乾燥させて粗物質を得た。次いで、これを、ヘキサン中50%EAで洗浄して非極性不純物を除去し、次にアセトニトリル中10%THFで洗浄して極性不純物を除去して純生成物を得た(収量：100g, 45%)。

50

[0450] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 2H), 7.84 (d, J = 1.2Hz, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.44 (brs, 2H), 4.87 (brs, 4H), 4.61 - 4.48 (m, 10H), 4.41 - 4.23 (m, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.87 (d, J = 10.5Hz, 2H), 2.67 (m, 4H), 1.99 (s, 6H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H), 1.18 (t, J = 7.1Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 917.94 ($M+H$) $^+$

【0207】

[0451] ステップ7: (E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボン酸

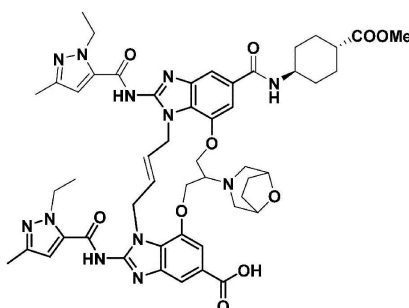
[0452] メタノール(1000ml)及びTHF(1000ml)の溶媒混合物中(E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキシレート(ステップ6、100g、109mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物(36.6g、871mmol)を300mL H_2O に溶解することにより添加した。反応混合物を50℃で加熱し、16時間攪拌した。反応の進行をLCMSでモニターし、完了後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、水を添加した。1N HClを用いてpHを6に調整し、析出した固体を濾過した。固体の二酸を酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を得た(収量: 92g, 98%)。

[0453] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.98 - 4.76 (m, 4H), 4.52 (q, J = 7.0Hz, 6H), 4.27 (d, J = 4.6Hz, 2H), 4.15 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.87 (d, J = 10.4Hz, 2H), 2.68 (d, J = 9.9Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.04 - 2.01 (m, 2H), 1.74 (dd, J = 7.9, 3.9Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 862.05 ($M+H$) $^+$

【0208】

[0454] ステップ8: (E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-12-(((1R,4R)-4-メトキシカルボニル)シクロヘキシル)カルバモイル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸

【化110】



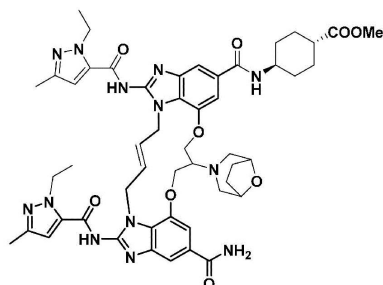
[0455] 6 mL DMF中(E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボン酸(ステップ7、0.6g、0.70mmol)の攪拌溶液に、順次、メチル(1R,4R)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩(0.17g、0.87mmol)、[ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(ジメチルアミノ)メチリデン]-ジメチルアザニウム; テトラフルオロボレート(0.34g、1.04mmol)及びDIPEA(0.24mL、1.39mmol)を加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応の進行をLCMSでモニターし、完了後に、反応混合物を濃縮し、水を加えて固体を生成させ、これを濾過して次工程でそのまま使用した。

[0456] LCMS (ESI): m/z 1001.21 ($M+H$)⁺

[0209]

[0457] ステップ9：メチル (1R,4R)-4-((E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

[化111]



10

[0458] 5 mL DMF中に溶解した(E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-12-(((1R,4R)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル)カルバモイル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(ステップ8、0.6 g, 0.60 mmol)の攪拌溶液に、塩化アンモニウム(0.16 g, 3.00 mmol)、[ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(ジメチルアミノ)メチリデン]-ジメチルアザニウム；テトラフルオロボレート(0.29 g, 0.90 mmol)及びDIPEA(0.155 g, 1.199 mmol)を加え、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応の進行をLCMSでモニターし、完了後に、反応混合物を濃縮し、水を加えて固体を生成し、これを濾過して粗生成物から逆相分取クロマトグラフィーで必要な生成物を精製した。

20

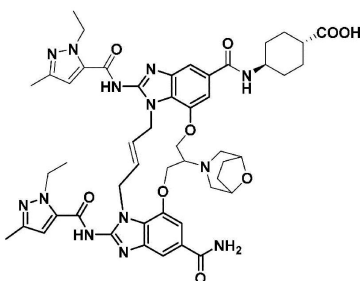
[0459] LCMS (ESI): m/z 1000.33 ($M+H$)⁺

[0210]

[0460] ステップ10：(1R,4R)-4-((E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物20)

30

[化112]



40

[0461] 精製後に得られたメチル (1R,4R)-4-((E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(ステップ9、0.12 g, 0.12 mmol)を、6 mLメタノール:THF:H₂O(1:1:1)の溶媒混合物に懸濁した。LiOH(0.03 g, 1.20 mmol)を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。加水分解の完了後、揮発物質を濃縮し、水を加えて反応混合物を希釈した

50

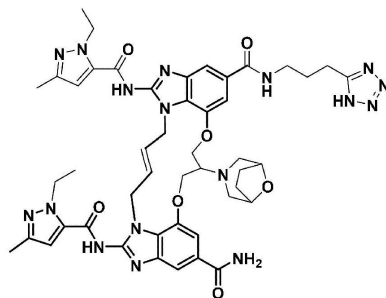
。その後、溶液を1N HClで注意深く中和した。得られた懸濁物を遠心分離し、固体を集め、乾燥させて(1R,4R)-4-((E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサ-1-カルボン酸を得た(0.09g, 76%収率)。

[0462] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.84 (s, 2H), 8.22 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.53 (m, 2H), 5.46 (m, 2H), 4.87 (m, 4H), 4.65 - 4.44 (m, 6H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 12H), 1.77 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.27 - 1.23 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 986.21 ($M+H$) $^+$; HPLC Purity: 99.19%

【0211】

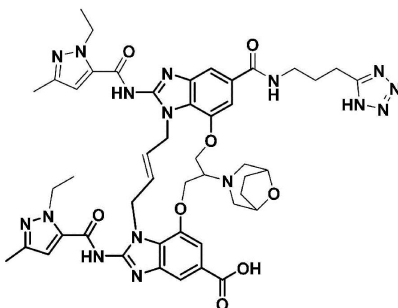
[0463] 実施例21：(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物21)

【化113】



[0464] ステップ1：(E)-12-((3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)カルバモイル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸

【化114】



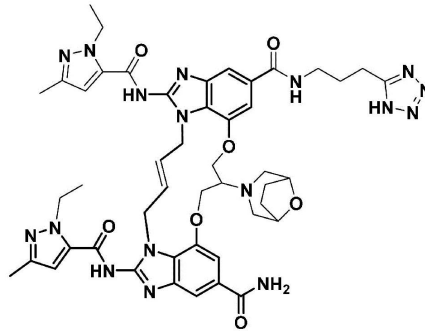
[0465] (E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボン酸及び3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミン塩酸塩を用いて、実施例20のステップ8に詳述した手順に従って同様に合成した。

[0466] LCMS (ESI): m/z 971.33 ($M+H$) $^+$

【0212】

[0467] ステップ2：(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カ

ルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド
【化115】



10

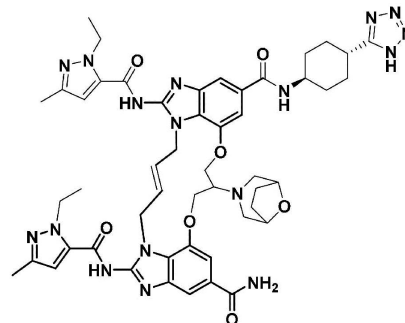
【0468】 ステップ1からの生成物及び塩化アンモニウムを用いて、実施例20のステップ9に詳述した手順に従って同様に合成し、逆相分取クロマトグラフィーで精製した。

【0469】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.88 (d, J = 3.9Hz, 2H), 8.58 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.53 (m, 2H), 5.49 (m, 2H), 4.88 (m, 4H), 4.63 - 4.44 (m, 6H), 4.29 (d, J = 4.9Hz, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.96 (t, J = 7.7Hz, 2H), 2.88 (d, J = 10.4Hz, 2H), 2.81 - 2.62 (m, 2H), 2.20 - 1.92 (m, 10H), 1.75 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 1.30 - 1.23 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 970.20 ($M+H$) $^+$; HPLC純度: 96.27%
【0213】

20

【0470】 実施例22: (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物22)

【化116】

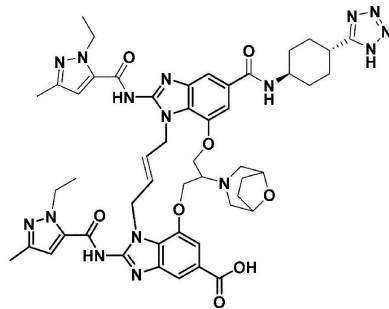


30

【0471】 ステップ1: (E)-12-(((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)カルバモイル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸

40

【化 1 1 7】



10

[0472] (E)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボン酸及び(1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミン塩酸塩(中間体3b)を用い、実施例20のステップ8に詳述した手順に従い同様に合成した。

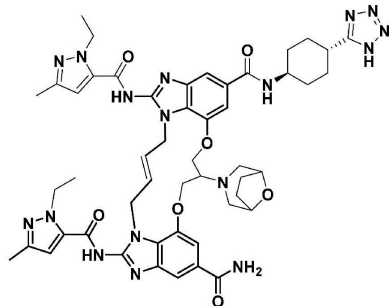
[0473] LCMS (ESI): m/z 1011.21 ($M+H$)⁺

【0 2 1 4】

[0474] ステップ2: (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド

20

【化 1 1 8】



30

[0475] ステップ1からの生成物及び塩化アンモニウムを用いて、実施例20のステップ9に詳述した手順に従って同様に合成し、逆相分取クロマトグラフィーで精製した。

[0476] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.53 (m, 2H), 5.47 (m, 2H), 4.88 (m, 4H), 4.71 - 4.48 (m, 6H), 4.30 (s, 2H), 4.20 (q, J = 10.5Hz, 2H), 3.98 - 3.75 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.12 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 11H), 1.76 (s, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.29 - 1.23 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 1010.21 ($M+H$)⁺; HPLC純度: 97.05%

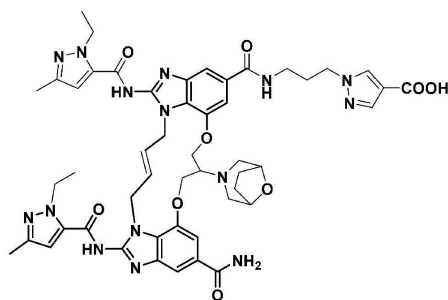
40

【0 2 1 5】

[0477] 実施例23: (E)-1-(3-(8-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物23)

50

【化 1 1 9】



10

【0478】 実施例20のステップ7生成物及びエチル1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(中間体5)から、実施例20のステップ8、9及び10に記載の類似手順に従って合成した(収率：22.0%)

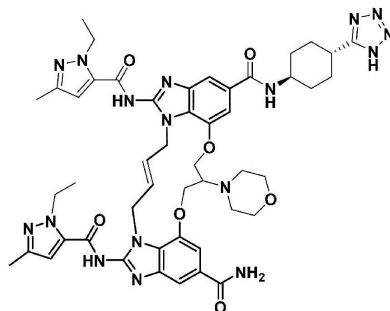
【0479】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (brs, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.54 - 5.31 (m, 2H), 4.88 (m, 4H), 4.63 - 4.46 (m, 6H), 4.28 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.8Hz, 4H), 3.27 (d, J = 6.7Hz, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.88 (d, J = 10.5Hz, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 10H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.24 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 1012.21 ($M+H$) $^+$; HPLC純度：99.29%

【0 2 1 6】

20

【0480】 実施例24：(E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物24)

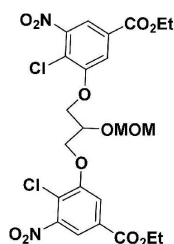
【化 1 2 0】



30

【0481】 ステップ1：ジエチル 5,5'-((2-(メトキシメトキシ)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)の合成

【化 1 2 1】



40

【0482】 THF(2L)中4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸エチル(325g, 1323mmol)、2-(メトキシメトキシ)プロパン-1,3-ジオール(90g, 662mmol)、トリフェニルホスフィン(694g, 2646mmol)の冷溶液にDIAD(0.515L, 2646mmol)を滴下して加え、反応混合物を60℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。反応混合物を濃縮して粗物質を得、これにIPA(200ml)を加え、室温で30分間、次いで-78℃で30分間攪拌し、固体をろ過し、よく乾燥して純粋なジエチル5,5'-((2-(メトキシメトキシ)プロパン-

50

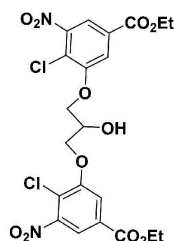
1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)を得た(収量=230g、59%)。

[0483] ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J = 1.7Hz, 2H), 7.84 (d, J = 1.8Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.58 - 4.40 (m, 10H), 3.48 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.1Hz, 6H).

【0217】

[0484] ステップ2：ジエチル 5,5'-((2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)の合成

【化122】



10

[0485] DCM(150ml)及びエタノール(150ml)中ジエチル 5,5'-((2-(メトキシメトキシ)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)(ステップ1, 23.0g, 38.9mmol)の冷溶液に、ジオキサン中HCl(97.2ml, 388.9mmol)を加え、反応混合物を25℃で12時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。反応混合物を濃縮し、DCM(200ml)に溶解し、8%炭酸水素ナトリウム溶液及び水で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸留してジエチル5,5'-((2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)を得た(収量=21.0g 97%)。

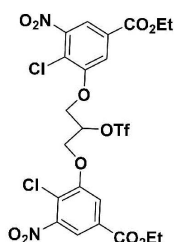
20

[0486] ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.10 (d, J = 1.7Hz, 2H), 7.85 (d, J = 1.8Hz, 2H), 4.61 (p, J = 5.1Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 7H), 3.72 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.1Hz, 5H).

【0218】

[0487] ステップ3：ジエチル 5,5'-((2-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)の合成

【化123】



30

[0488] DCM(200ml)中のジエチル 5,5'-((2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)(ステップ2, 21.0g, 38.4mmol)の冷溶液に、2,6-ルチジン(17.9ml, 153.5mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(16.2g, 57.6mmol)を滴下して加え、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。反応混合物を2N HCl水溶液でクエンチし、DCMで抽出し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮してジエチル 5,5'-((2-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)を得た(収量=24.0g, 92%)。

40

[0489] ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.15 (d, J = 1.7Hz, 2H), 7.83 (d, J = 1.7Hz, 2H), 5.64 (p, J = 4.8Hz, 1H), 4.70 - 4.66 (m, 4H), 4.47 (q, J = 7.1Hz, 4H), 3.73 (s, 1H), 1.45 (t, J = 7.1Hz, 6H).

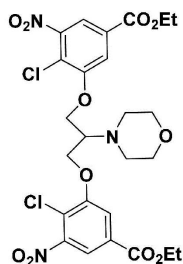
【0219】

[0490] ステップ4：ジエチル 5,5'-((2-モルホリノプロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))

50

ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)の合成

【化124】



10

[0491] THF (300ml)中モルホリン(1.924g, 22.08mmol)の冷溶液に、TEA(1.847ml, 13.25mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、次にTHF(30ml)中ジエチル 5,5'-((2-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)(ステップ3, 7.5g, 11.04mmol)の溶液を加え、25℃で12時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た(収量=2.8g, 41.1%)。

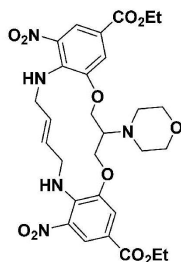
[0492] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, J = 1.8Hz, 2H), 7.93 (d, J = 1.8Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.7Hz, 4H), 4.38 (q, J = 7.1Hz, 4H), 3.53 (t, J = 4.5Hz, 4H), 3.44 (m, 1H), 2.79 (t, J = 4.6Hz, 4H), 1.35 (t, J = 7.1Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 615.84 ($M+H$) $^+$

20

【0220】

[0493] ステップ5：ジエチル(E)-7-モルホリノ-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3, 11-ジカルボキシレート

【化125】



30

[0494] 1リットルオートクレーブにおいて、エタノール(350ml)及びTHF(50mL)の溶媒混合物中ジエチル 5,5'-((2-モルホリノプロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-3-ニトロベンゾエート)(ステップ4, 40.0g, 62.6mmol)の溶液に、(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩(13.9g, 87.2mmol)及びDIPEA(108ml, 622.6mmol)を加え、反応混合物を110℃で24時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。反応混合物を室温まで冷却し、得られた固体を濾過し、乾燥して生成物を赤色固体として得た(収量：36.0g, 88%)。

40

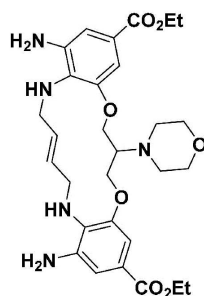
[0495] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (m, 2H), 8.26 (d, J = 1.9Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.0Hz, 2H), 5.73 - 5.63 (m, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 6H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.64 (t, J = 4.4Hz, 4H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 2.74 (t, J = 4.6Hz, 4H), 1.31 (t, J = 7.1Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 629.96 ($M+H$) $^+$

【0221】

[0496] ステップ6：ジエチル (E)-1,13-ジアミノ-7-モルホリノ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3, 11-ジカルボキシレート

50

【化 1 2 6】



10

[0497] THF(150ml)及びエタノール(50ml)中ジエチル(E)-7-モルホリノ-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート(ステップ5、20.0g, 30.8mmol)の攪拌溶液に、亜ジチオン酸ナトリウム(53.1g, 305.0mmol)(水750ml中の溶液)を0℃にて添加した。同温度で水酸化アンモニウム(71.3ml, 457.6mmol)を添加した。反応混合物を25℃に加温し、3時間攪拌した。反応の進行をTLCでモニターした。固体を濾別し、真空下で有機溶媒を除去した。反応混合物に水を加え、DCM(2×250ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗残渣を得た。固体をエーテルで洗浄して粗ジアミンを得た。これを次工程でそのまま使用した(収量：16.7g, 92%)。

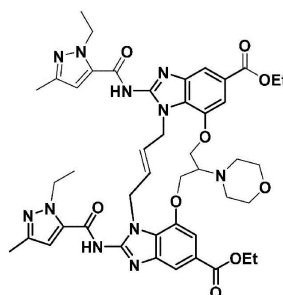
20

[0498] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 - 7.08 (m, 4H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 5.52 - 5.39 (m, 2H), 4.34 - 4.20 (m, 8H), 3.71 - 3.61 (m, 4H), 3.57 - 3.46 (m, 4H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.87 - 2.67 (m, 4H), 1.31 - 1.27 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 570.20 ($M+H$) $^+$

【0 2 2 2】

[0499] ステップ7：ジエチル(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキシレート

【化 1 2 7】



30

[0500] DMF(120ml)中ジエチルジエチル(E)-1,13-ジアミノ-7-モルホリノ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキシレート(ステップ6、14.3g, 24.5mmol)の攪拌溶液に、DMF20ml中の1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート(8.9g, 45.6mmol)を0℃で加え、30分間攪拌した。その後0℃でEDC(13.8g, 72.0mmol)及びTEA(20.1ml, 144.0mmol)を加え、反応混合物を18時間攪拌した。反応をLCMSでモニターした。完了後に、混合物を減圧下で濃縮し、水を加え、得られた固体を濾過し、乾燥させて粗物質を得た。次いで、これを、ヘキサン中50%EAで洗浄して非極性不純物を除去し、次にアセトニトリル中10%THFで洗浄して極性不純物を除去して純生成物を得た(収量：10.0g, 45%)。

40

[0501] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 2H), 7.84 (d, J = 1.3Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.4Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.62 - 5.49 (m, 2H), 4.97 - 4.82 (m, 4

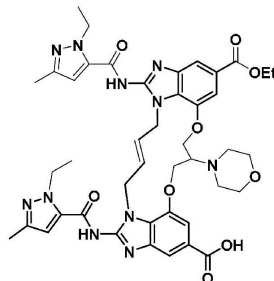
50

H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.59 - 4.48 (m, 4H), 4.38 - 4.24 (m, 6H), 3.76 - 3.62 (m, 4H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 892.06 ($M+H$)⁺

【0223】

【0502】 ステップ8：(E)-4-(エトキシカルボニル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボン酸

【化128】



10

【0503】 エタノール(20ml)及びTHF(20ml)中ジエチル(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキシレート(ステップ7, 1.0g, 1.089mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物(0.183g, 4.36mmol)をH₂O(体積: 5ml)に室温で溶解して添加し、50℃で16時間攪拌した。反応をLCMSでモニターし、反応物を減圧下で濃縮し、水を加え、1N HClを用いてpHを酸性に調整し、固体を析出させた。これを濾過し、乾燥させて、(E)-4-(エトキシカルボニル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボン酸を得た(600mg、61.9%収率)。

20

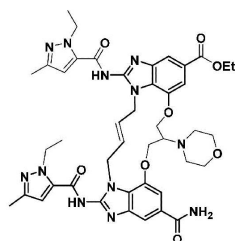
【0504】 LCMS (ESI): m/z 864.06 ($M+H$)⁺

30

【0224】

【0505】 ステップ9：エチル (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキシレート

【化129】



40

【0506】 (E)-4-(エトキシカルボニル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボン酸(ステップ8, 1.0g, 1.124mmol)をDMF(10ml)に溶解し、これにEDC(0.470g, 1.461mmol)及びDIPEA(0.981ml, 5.62mmol)を添加した。塩化アンモニウム(2.104g, 39.3mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応をLCMSでモニターした。反応混合物を濃縮し、乾燥した後、水を加え、得られた固体を濾過し、乾燥して生成物を得た(600m

50

g, 0.674mmol, 60.9%収率)。

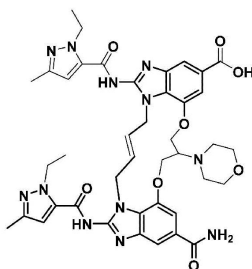
【0507】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 - 12.84 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.08 - 4.73 (m, 4H), 4.70 - 4.47 (m, 6H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 3.79 - 3.60 (m, 4H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 4H), 2.09 - 2.04 (m, 6H), 1.35 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.31 - 1.25 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 863.18 ($M+H$) $^+$

【0225】

【0508】 ステップ10: (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸

10

【化130】



20

【0509】 MeOH(10ml)及びTHF(10ml)中エチルエチル(E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルフォリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd'] ジインデン-4-カルボキシレート(ステップ9、900mg、1.012mmol)の攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物(425mg, 10.12mmol)をH₂O(体積: 5ml)に室温で溶解して添加し、50℃で16時間攪拌した。LCMSで反応をモニターし、反応物を減圧下で濃縮し、水を加え、pHを1N HClを用いて酸性に調整し、固体を析出させた。これをろ過して乾燥し、所望の生成物を得た(840mg, 収率: 86%)。

【0510】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.89 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.44 - 5.29 (m, 2H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 5.03 - 4.84 (m, 4H), 4.57 - 4.37 (m, 6H), 4.08 - 4.01 (m, 4H), 3.70 - 3.47 (m, 5H), 2.05 - 2.03 (m, 6H), 1.27 - 1.23 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 835.26 ($M+H$) $^+$

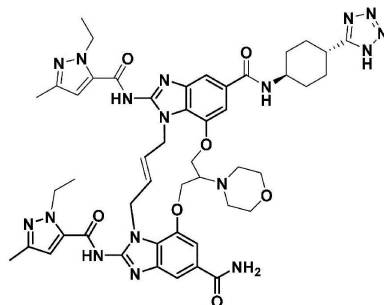
30

【0226】

【0511】 ステップ11: (E)-N-((1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキシル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物24)

【化131】

40



【0512】 (E)-12-(カルバモイル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カル

50

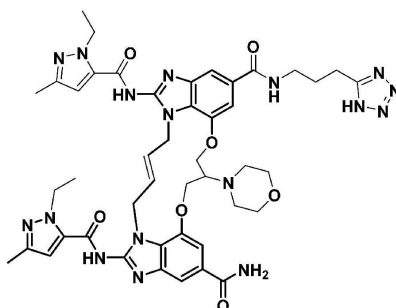
ボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(ステップ10, 600mg, 0.697mmol)をDMSO(10ml)に溶解し、EDC(401mg, 2.091mmol)及びDIPEA(0.609ml, 3.48mmol)、(1R,4R)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1-アミン塩酸塩(284mg, 1.394mmol)(中間体3b)を添加した。HOBT(320mg, 2.091mmol)を加え、反応混合物をRTで一晩攪拌した。反応をLCMSでモニターした。反応混合物を濃縮してDIPEAを除去した後、水を加え、得られた固体を濾過し、乾燥させて粗生成物を得た。逆相分取HPLCで精製した。(収率：21.0%)

【0513】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.88 (s, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.54 (m, 2H), 5.61 - 5.46 (m, 2H), 4.98 - 4.81 (m, 4H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 3H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 4H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 4H), 2.22 - 1.88 (m, 10H), 1.71 - 1.48 (m, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 984.08 ($M+H$) $^+$; HPLC純度：99.36%

【0227】

【0514】 実施例25：(E)-N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物25)

【化132】



【0515】 実施例24のステップ10生成物及び3-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-アミンから、実施例24のステップ11に記載の類似手順に従って合成した(収率：26.0%)。

【0516】 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 - 12.81 (m, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.60 - 5.42 (m, 2H), 5.04 - 4.81 (m, 4H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.58 - 4.46 (m, 4H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 4H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 2.04 - 1.93 (m, 4H), 1.33 - 1.25 (m, 6H); LCMS (ESI): m/z 944.20 ($M+H$) $^+$; HPLC純度：99.22%

【0228】

【0517】 実施例26：(1R,4R)-4-((E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸(化合物26)

10

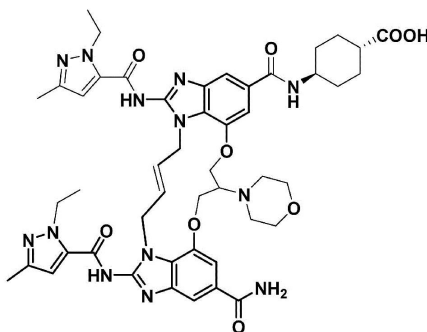
20

30

40

50

【化 1 3 3】



10

実施例24のステップ10生成物及びメチル(1R,4R)-4-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩から、実施例14のステップ1及び2に記載の類似手順により合成した(収率：24.0%)。

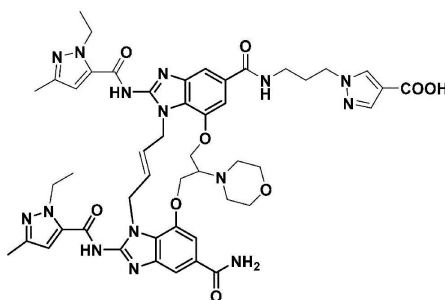
[0518] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.28 - 8.08 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.70 - 5.34 (m, 2H), 5.05 - 4.78 (m, 4H), 4.65 (t, J = 11.6Hz, 2H), 4.56 - 4.37 (m, 4H), 4.30 - 4.09 (m, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 4H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 4H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 2.09 (m, 6H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.53 - 1.32 (m, 4H), 1.31 - 1.24 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z 960.20 ($M+H$) $^+$; HPLC純度：99.02%

20

【0 2 2 9】

[0519] 実施例27：(E)-1-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8-モルホリノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物27)

【化 1 3 4】



30

[0520] 実施例24のステップ10生成物及びエチル1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(中間体5)から、実施例14のステップ1及び2に記載の類似手順に従って合成した(収率：28.0%)。

[0521] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.52 (d, J = 4.1Hz, 2H), 5.00 - 4.77 (m, 4H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.59 - 4.44 (m, 4H), 4.30 - 4.14 (m, 6H), 3.75 - 3.61 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 4H), 2.06 (s, 8H), 1.29 - 1.25 (m, 8H); LCMS (ESI): m/z 986.21 ($M+H$) $^+$; HPLC純度：99.26%

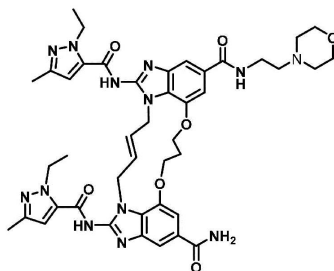
40

【0 2 3 0】

[0522] 実施例28：(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(2-モルホリノエチル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物28)

50

【化 1 3 5】

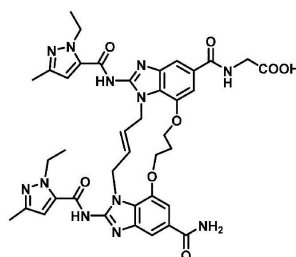


【0523】 (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(中間体1)(0.2g, 0.27mmol)及び2-モルホリノエタン-1-アミン(0.17g, 1.33mmol)を5mL DMFに溶解させた。TBTU(0.17g, 0.54mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.28ml, 1.60mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、DMFを減圧下で濃縮し、これに水を加えると、生成物の沈殿を生じた。沈殿物を濾過し、水で洗浄した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物を得た。次いで、これを3Nメタノール性塩酸と15分間攪拌して塩酸塩に変換し、混合物を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルでのトリチュレーションに付して、オフホワイトの固体として塩を得た(15mg, 6.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (brs, 2H), 10.67 (brs, 1H), 8.95 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.56 - 5.42 (m, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.55 - 4.42 (m, 8H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.83 (t, J = 12.1Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.59 (d, J = 12.2Hz, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.30 - 1.25 (m, 6H).; LCMS: m/z = 862.18 (M+H)⁺; HPLC純度: 98.18%

【0 2 3 1】

【0524】 実施例29: (E)-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボニル)グリシン(化合物29)

【化 1 3 6】



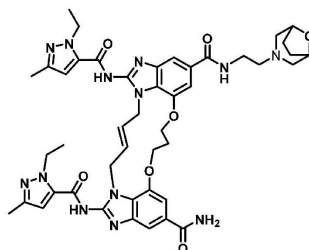
【0525】 (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(中間体1)(0.3g, 0.40mmol)及びtert-ブチルグリシネート(0.17g, 0.80mmol)を5mL DMFに溶解させた。TBTU(0.19g, 0.60mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.28ml, 1.60mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、DMFを減圧下で濃縮し、これに水を加えると、生成物の沈殿を生じた。沈殿物を濾過し、水で洗浄した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーで精製し、tert-ブチルエステル中間体を得た(70mg, 20%)。LCMS: m/z = 877.06 (M+H)⁺

【0526】 10mL DCM中tert-ブチル (E)-3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-

メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd'] ジインデン-4-カルボキサミド)プロパノエート(70mg, 0.08mmol)の攪拌溶液に、TFA(0.13ml, 1.60mmol)を加え、1時間攪拌した。LCMSでモニターしながらtert-ブチル基の脱保護後、反応混合物を蒸発により乾燥させ、得られた固体をエーテルで洗浄し、乾燥して最終生成物を得た(39mg, 61%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.93 (brs, 2H), 8.86 (t, J = 5.9Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.38 (brs, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.54 - 5.48 (m, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.47 - 4.41 (m, 4H), 3.96 (d, J = 5.8Hz, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.30 - 1.24 (m, 6H). ; LCMS: m/z = 807.04 (M+H)⁺; HPLC純度: 100.0%
【0232】

10

【0527】 実施例30: (E)-N-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物30)
【化137】

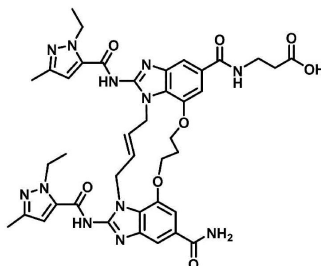


20

【0528】 中間体1及び2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エタン-1-アミン(中間体9)から、実施例28の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=80mg、19%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (bs, 1H), 9.07 (t, J = 5.3Hz, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.57 - 5.43 (m, 2H), 4.89 (bs, 4H), 4.56 - 4.43 (m, 10H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.16 (t, J = 10.7Hz, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.27 (m, 6H). ; LCMS: m/z = 888.19 (M+H)⁺; HPLC純度: 99.79%
【0233】

30

【0529】 実施例31: (E)-3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロパン酸(化合物31)
【化138】



40

【0530】 中間体1及びtert-ブチル3-アミノプロパノエートから、実施例29の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=40mg、61%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (brs, 2H), 8.56 (t, J = 5.5Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.51 - 5.

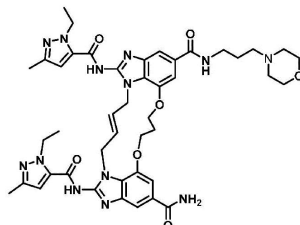
50

48 (m, 2H), 4.88 (brs, 4H), 4.53 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 4H), 4.46 - 4.40 (m, 4H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 2.56 - 2.55 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.29 - 1.25 (m, 6H). ; LCMS: $m/z = 821.05 (M+H)^+$; HPLC純度 : 99.18%

【0234】

【0531】 実施例32 : (E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-モルホリノプロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物32)

【化139】



10

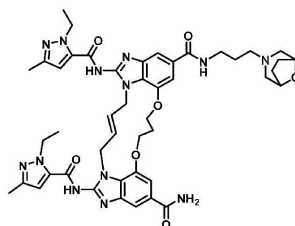
【0532】 中間体1及び3-モルホリノプロパン-1-アミンから、実施例28の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=61mg、14%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (brs, 2H), 10.79 (s, 1H), 8.80 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.59 - 5.35 (m, 2H), 4.89 (bs, 4H), 4.60 - 4.46 (m, 8H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 12.1\text{Hz}$, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 4H), 3.21 - 3.01 (m, 4H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1, 1.4\text{Hz}$, 6H). ; LCMS: $m/z = 876.18 (M+H)^+$; HPLC純度 : 99.25%

20

【0235】

【0533】 実施例33 : (E)-N-(3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物33)

【化140】



30

【0534】 中間体1及び3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパン-1-アミン(中間体10)から、実施例28の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=60mg、14%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (brs, 1H), 8.80 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.63 - 5.35 (m, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.61 - 4.39 (m, 10H), 3.40 - 3.25 (m, 4H), 3.09 (t, $J = 10.2\text{Hz}$, 4H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.27 (t, $J = 7.1, 1.5\text{Hz}$, 6H). ; LCMS: $m/z = 902.19 (M+H)^+$; HPLC純度 : 99.17%

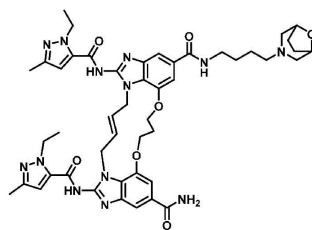
40

【0236】

【0535】 実施例34 : (E)-N-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ブチル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物34)

50

【化 1 4 1】

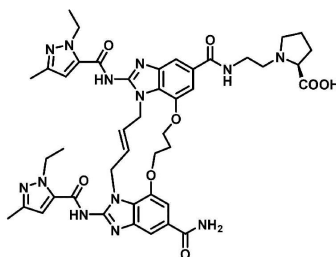


【0536】 中間体 1 及び 4-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)ブタン-1-アミン(中間体 11)から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=20mg, 7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (brs, 2H), 10.11 (brs, 1H), 8.65 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.59 - 5.39 (m, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.56 - 4.44 (m, 10H), 3.35 - 3.27 (m, 4H), 3.11 - 3.02 (m, 4H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 915.57 (M+H)⁺; HPLC 純度: 98.36%

【0 2 3 7】

【0537】 実施例 35: (E)-(2-(4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド)エチル)-L-プロリン塩酸塩(化合物 35)

【化 1 4 2】



【0538】 (E)-12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボン酸(中間体 1)(0.25g, 0.33 mmol)及び(2-アミノエチル)-L-プロリン酸メチル(WO2017202390と同様に合成)(0.11 g, 0.66mmol)を 5 mL DMF に溶解させた。TBTU(0.22g, 0.70mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.23ml, 1.33mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、DMF を減圧下で濃縮し、これに水を加えると、生成物の沈殿を生じた。沈殿物を濾過し、水で洗浄した後、粗生成物を逆相分取クロマトグラフィーで精製し、メチルエステル中間体を得ました。LCMS: m/z = 904.19 (M+H)⁺

【0539】 次に、メチルエステル(0.015g, 0.017mmol)を、2.5mL の THF-MeOH-H₂O (2:2:1) 混合物に溶解し、続いて LiOH(4mg, 0.083mmol)を加えることにより、エステル加水分解に供した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、揮発性物質を濃縮した後、2N HCl を加えて生成物の酸を沈殿させた。沈殿物を濾過し、水で洗浄して、最終生成物を白色固体として得た(10mg, 65%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (brs, 2H), 9.08 (brs, 1H), 8.06 (brs, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.57 - 5.40 (m, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.64 - 4.32 (m, 10H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.76 - 3.54 (m, 4H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 10H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 890.06 (M+H)⁺; HPLC 純度: 95.03%

【0 2 3 8】

10

20

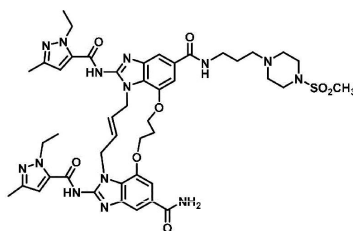
30

40

50

【0540】 実施例36：(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd'] ジンデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物36)

【化143】



10

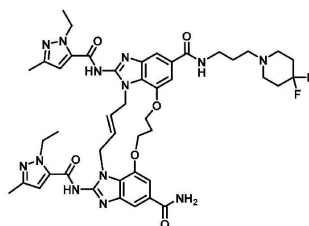
【0541】 中間体1及び3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミン(US 20070293494のように合成)から、実施例28の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=60mg、13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (brs, 2H) 10.84 (brs, 1H), 8.78 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.57 - 5.41 (m, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.56 - 4.51 (m, 4H), 4.46 - 4.43 (m, 4H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.31 - 3.11 (m, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 953.20 (M+H)⁺; HPLC純度: 99.88%

20

【0239】

【0542】 実施例37：(E)-N-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd'] ジンデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物37)

【化144】



30

【0543】 中間体1及び3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(US 20050256153のように合成)から、実施例28の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=65mg、15%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (brs, 2H), 10.66 (s, 1H), 8.74 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.39 (brs, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.57 - 5.40 (m, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.52 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 (q, J = 5.8Hz, 4H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 4H), 3.26 - 3.10 (m, 4H), 2.41 - 2.28 (m, 4H), 2.10 - 2.06 (m, 6H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.27 (td, J = 7.1, 1.7Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 910.19 (M+H)⁺; HPLC純度: 99.03%

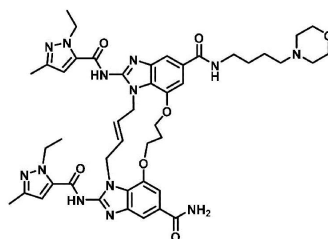
40

【0240】

【0544】 実施例38：(E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(4-モルホリノブチル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd'] ジンデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物38)

50

【化 1 4 5】

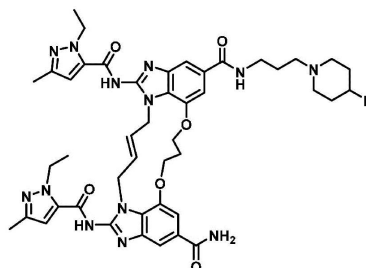


【0545】 中間体 1 及び 4-モルホリノブタン-1-アミン(Eur.J.Med.Chem., 2014, 84:200-205のように合成)から、実施例28の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=20mg、8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (brs, 1H), 8.65 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.39 (brs, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.58 - 5.39 (m, 2H), 4.89 (m, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.46 - 4.43 (m, 4H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 4H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.76 (s, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 890.19 (M+H)⁺; HPLC純度: 96.77%

【0 2 4 1】

【0546】 実施例39: (E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物39)

【化 1 4 6】



【0547】 中間体 1 及び 3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体12)から、実施例28の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=15mg、5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (brs, 2H), 10.42 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.2Hz, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.55 (s, 1H) 5.61 - 5.40 (m, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.48 - 4.41 (m, 4H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 4H), 3.19 - 3.00 (m, 4H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 6H). ; LCMS: m/z = 892.19 (M+H)⁺; HPLC純度: 99.79%

【0 2 4 2】

【0548】 実施例40: (E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(メチルスルホニル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物40)

10

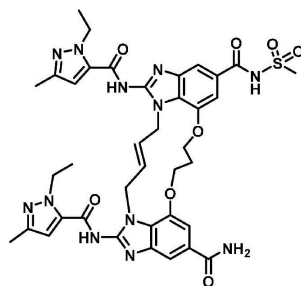
20

30

40

50

【化 1 4 7】



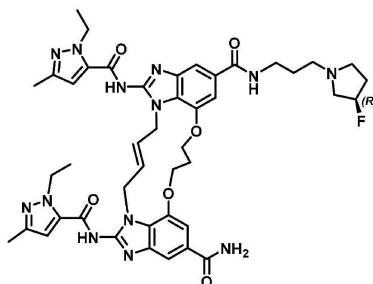
10

【0549】 中間体 1 及びメタンスルホンアミドから、実施例 28 の合成に記載した類似手順に従って合成した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 - 12.88 (m, 2H), 12.18 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.54 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 (t, J = 5.3Hz, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 6H), 1.27 (t, J = 7.2Hz, 6H); LCMS: m/z = 826.92 (M+H)⁺

【0550】 実施例 41: (R,E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 41)

20

【化 1 4 8】



30

【0551】 中間体 1 及び(R)-3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体 13)から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量 = 20mg、7%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (s, 2H), 8.51 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.32 - 5.07 (m, 1H), 4.89 (brs, 4H), 4.54 (t, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 (d, J = 5.2Hz, 4H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.98 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.3Hz, 6H).; LCMS: m/z = 878.19 (M+H)⁺; HPLC 純度: 97.69%

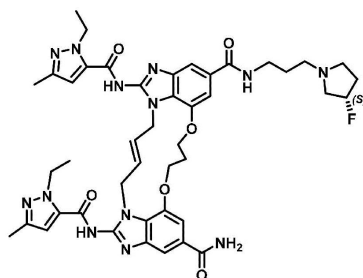
【0 2 4 3】

40

【0552】 実施例 42: (S,E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 42)

50

【化 1 4 9】

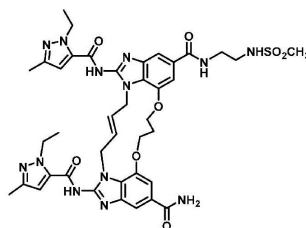


【0553】 中間体 1 及び (S)-3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体 14)から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=18mg、6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 -8.40 (m, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.30 -5.20 (m, 1H), 4.89 (s, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 (d, J = 5.2Hz, 4H), 3.34 - 3.31 (m, 2H), 2.90 -2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). LCMS: m/z = 878.19 (M+H)⁺; HPLC 純度: 95.28%

【0 2 4 4】

【0554】 実施例 43: (E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(2-(メチルスルホンアミド)エチル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd: 8,9,10-c'd'] ジインデン-4,12ジカルボキサミド(化合物 43)

【化 1 5 0】



【0555】 中間体 1 及び N-(2-アミノエチル)メタンスルホンアミド(Organometallics, 2012, 31(16):5958-5967 のように合成)から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=18mg, 5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (brs, 2H), 8.57 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.19 (t, J = 6.0Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.66 - 4.31 (m, 8H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.35 - 1.20 (m, 6H).; LCMS: m/z = 870.18 (M+H)⁺; HPLC 純度: 96.74%

【0 2 4 5】

【0556】 実施例 44: (E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd: 8,9,10-c'd'] ジインデン-4,12ジカルボキサミド(化合物 44)

10

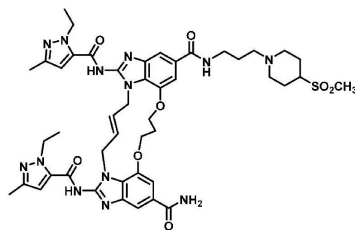
20

30

40

50

【化 1 5 1】



【0557】 中間体 1 及び 3-(4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体 15)から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量 = 9 mg、3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (brs, 2H), 8.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.66 - 4.19 (m, 8H), 3.26 - 3.15 (m, 3H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 2.02 - 1.89 (m, 4H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.31 - 1.18 (m, 6H). ; LCMS: m/z = 952.20 (M+H)⁺; HPLC 純度: 98.13%

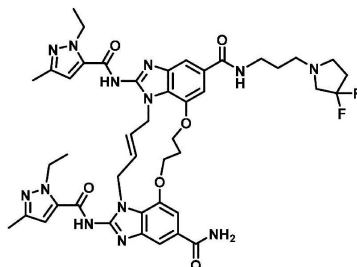
10

【0 2 4 6】

【0558】 実施例 45: (E)-N-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 45)

20

【化 1 5 2】



【0559】 中間体 1 及び 3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(中間体 16)から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量 = 18 mg、5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (brs, 2H), 8.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.69 - 4.21 (m, 8H), 2.89 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.48 - 2.15 (m, 8H), 2.07 (s, 6H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 6H). ; LCMS: m/z = 896.19 (M+H)⁺; HPLC 純度: 96.30%

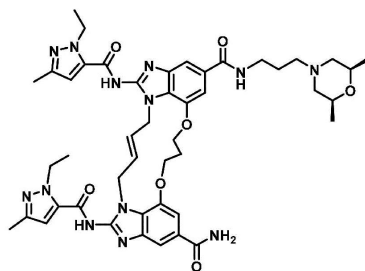
30

【0 2 4 7】

【0560】 実施例 46: (E)-N-(3-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物 46)

40

【化 1 5 3】

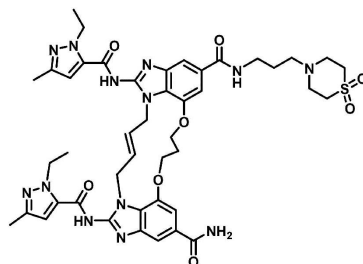


【0561】 中間体 1 及び 3-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)プロパン-1-アミン(WO2005058871のように合成)から、実施例28の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=50mg、11%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (brs, 2H), 8.48 (t, J = 5.5Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.52 (t, J = 7.2Hz, 4H), 4.43 (d, J = 5.6Hz, 4H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.57 (t, J = 10.6Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.2Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 904.31 (M+H)⁺; HPLC純度: 99.10%

【0 2 4 8】

【0562】 実施例47: (E)-N-(3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd'] ジンデン-4,12-ジカルボキサミド塩酸塩(化合物47)

【化 1 5 4】



【0563】 中間体 1 及び 4-(3-アミノプロピル)チオモルホリン1,1-ジオキシド(WO2014104272のように合成)から、実施例28の合成について記載された類似手順に従って合成した(収量=60mg、13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (brs, 2H), 8.48 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 (q, J = 5.4Hz, 4H), 3.12 - 3.06 (m, 4H), 2.93 - 2.88 (m, 4H), 2.57 - 2.54 (m, 4H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.71 - 1.69 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 925.19 (M+H)⁺; HPLC純度: 99.03%

【0 2 4 9】

【0564】 実施例48: (E)-N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジンデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物48)

10

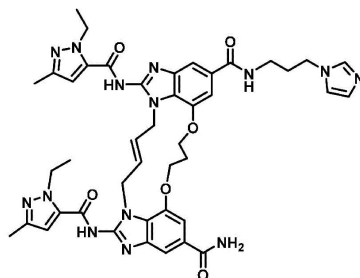
20

30

40

50

【化 1 5 5】

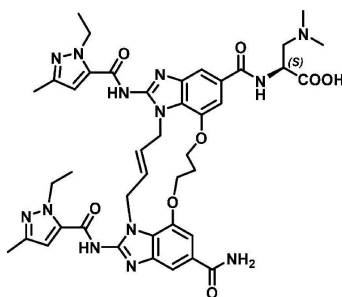


【0565】 中間体 1 及び 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=18mg、5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (brs, 2H), 8.53 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (brs, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 (q, J = 5.2Hz, 4H), 4.05 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.98 (q, J = 6.9Hz, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 6H). ; LCMS: m/z = 856.93 (M+H)⁺ ; HPLC純度: 95.10%

【0 2 5 0】

【0566】 実施例 49: (S,E)-2-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd: 8,9,10-c'd'] ジインデン-4-カルボキサミド)-3-(ジメチルアミノ)プロパン酸(化合物 49)

【化 1 5 6】



【0567】 中間体 1 及びメチル(S)-2-アミノ-3-(ジメチルアミノ)プロパノエート 2,2,2-トリフルオロアセテート(EP1366018, 2016のように合成)から、実施例 35 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=10mg、38%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 4.0, 1.2Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 4.7, 1.3Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.49 (d, J = 1.7Hz, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.52 - 4.40 (m, 9H), 3.07 - 2.85 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 6H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 864.06 (M+H)⁺ ; HPLC純度: 96.40%

【0 2 5 1】

【0568】 実施例 50: (E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(ピリジン-2-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(化合物 50)

10

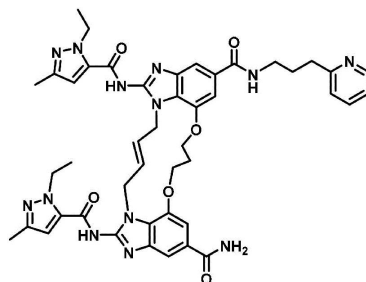
20

30

40

50

【化 1 5 7】

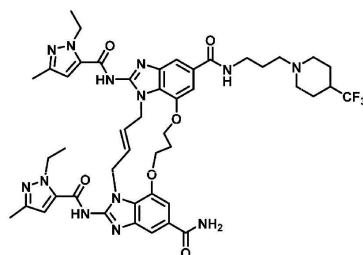


【0569】 中間体 1 及び 3-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-アミン (MedChemComm, 2014, 5(1):72-81 のように合成) から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した (収量 = 80 mg、19%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (brs, 2H), 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 3H), 7.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.53 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 4.47 - 4.40 (m, 4H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 6H). ; LCMS: m/z = 868.06 (M+H)⁺; HPLC 純度: 99.49%

【0 2 5 2】

【0570】 実施例 51: (E)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-N-(3-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロピル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd'] ジンデン-4,12-ジカルボキサミドホルメート (化合物 51)

【化 1 5 8】



【0571】 中間体 1 及び 3-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン (US2005/256153 のように合成) から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した (収量 = 60 mg、13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (s, 2H), 8.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.54 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 4.43 (q, J = 5.2 Hz, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 4H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 942.20 (M+H)⁺; HPLC 純度: 99.43%

【0 2 5 3】

【0572】 実施例 52: (E)-N-(3-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ [3,2,1-cd:8,9,10-c'd'] ジンデン-4,12-ジカルボキサミド (化合物 52)

10

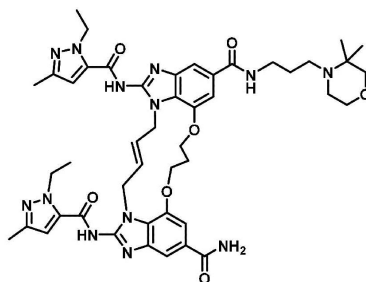
20

30

40

50

【化 1 5 9】

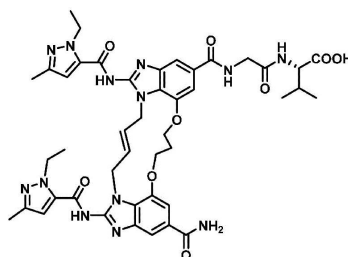


【0573】 中間体 1 及び 3-(3,3-ジメチルモルホリノ)プロパン-1-アミン(中間体 17)から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=6mg, 2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (brs, 2H), 8.43 (t, J = 5.5Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.71 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 (q, J = 5.5Hz, 4H), 3.60 (t, J = 4.9Hz, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.51 - 2.45 (m, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.65 (p, J = 7.0Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H), 0.94 (s, 6H). ; LCMS: m/z = 904.19 (M+H)⁺; HPLC 純度: 96.54%

【0 2 5 4】

【0574】 実施例 53: (E)-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボニル)グリシル-L-バリン(化合物 53)

【化 1 6 0】



【0575】 中間体 1 及び tert-ブチルグリシル-L-バリネート(Eur. J.Org.Chem., 2017, 37:5592-5596 のように合成)から、実施例 29 の合成について記載した類似手順に従い合成した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(brs, 2H), 8.75 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.02 (brs, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.54 (brs, 2H), 7.38(brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (brs, 4H), 4.53 (d, J = 7.4Hz, 4H), 4.43 (d, J = 5.2Hz, 4H), 4.16 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 2.42 - 2.40 (m, 1H), 2.30 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.2Hz, 6H), 0.89 (dd, J = 6.9, 1.6Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 906.19 (M+H)⁺

【0 2 5 5】

【0576】 実施例 54: (E)-N,N'-(12-カルバモイル-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-1,15-ジイル)ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)(化合物 54)

10

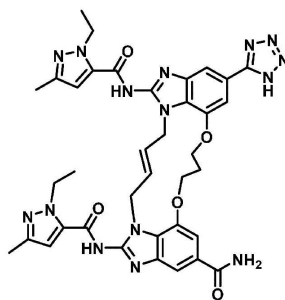
20

30

40

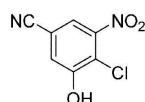
50

【化 1 6 1】



10

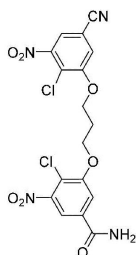
【0577】 ステップ 1：4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾニトリルの合成
【化 1 6 2】



【0578】 4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(2.0g, 9.23mmol)を25mLアセトニトリル中のトリクロロメチルカルボノクリレート(7.31g, 36.9mmol)に加え、反応混合物を12時間還流した。反応の進行をTLCによりモニターした。完了後に、反応を水の添加によりクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機溶液を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H).
【0256】

20

【0579】 ステップ 2：4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-シアノ-3-ニトロフェノキシ)プロポキシ)-5-ニトロベンズアミドの合成
【化 1 6 3】



30

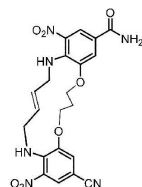
【0580】 20mlマイクロ波バイアルにおいて、4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(500mg, 2.31mmol)を6ml NMPに溶解し、1,3-ジブロモプロパン(1.4g, 6.93mmol)に続いてDIPEA(1.21ml, 6.93mmol)を加えて、反応混合物を、マイクロ波中130℃で3時間加熱した。次に、この混合物を100mlの水に注ぎ、水相をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機溶液を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、3-(3-ブロモプロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンズアミドを中間体として得た。これを20mlマイクロ波バイアル中で6ml NMPに溶解し、4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンゾニトリル(458mg, 2.31mmol)に続いてDIPEA(1.21ml, 6.93mmol)を加え、反応混合物を、マイクロ波中130℃で3時間加熱した。その後、混合物を100mlの水に注ぎ、析出した生成物を濾過し乾燥させた。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 - 8.23 (m, 1H), 8.08 (dd, $J = 10.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 2.20 - 2.18 (m, 2H).
【0257】

40

【0581】 ステップ 3：(E)-11-シアノ-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3-カルボキサミドの合成

50

【化 1 6 4】

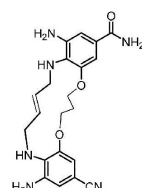


【0582】 4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-5-シアノ-3-ニトロフェノキシ)プロポキシ)-5-ニトロベンズアミド(1.1g, 2.42mmol)を10mL DMSOに溶解し、(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩(0.38g, 2.42mmol)に続いてDIPEA(3.38ml, 19.33mmol)を加え、反応混合物を100°Cで12時間加熱した。その後、反応混合物を100mlの水に注ぎ、生成物を固体として析出させ、これをろ過して乾燥させた。LCMS: $m/z = 469.09$ ($M+H$)⁺

【0 2 5 8】

【0583】 ステップ4：(E)-1,13-ジアミノ-11-シアノ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3-カルボキサミドの合成

【化 1 6 5】

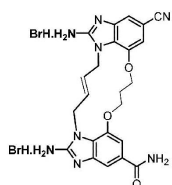


【0584】 (E)-11-シアノ-1,13-ジニトロ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ[b,j][1,12]ジオキサ[4,9]ジアザシクロペンタデシン-3-カルボキサミド(1g, 4.27mmol)を、25THF及び10mL MeOHの混合物に溶解し、50mL水中の亜硫酸水素ナトリウム(7.43g, 42.7mmol)溶液を0°Cで加え、続いてアンモニア水溶液(9.24ml, 107mmol)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、LCMSから判断して反応完了後、揮発物質を濃縮し、残渣をTHF及び酢酸エチルの1:1混合液で繰り返し抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これを次工程でそのまま使用した。LCMS: $m/z = 409.29$ ($M+H$)⁺

【0 2 5 9】

【0585】 ステップ5：(E)-1,15-ジアミノ-4-シアノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド二臭化水素酸塩の合成

【化 1 6 6】



(E)-1,13-ジアミノ-11-シアノ-7,8,14,15,18,19-ヘキサヒドロ-6H-ジベンゾ [b,j] [1,12] ジオキサ [4,9] ジアザシクロペンタデシン-3-カルボキサミド(700mg, 1.714mmol)を、50mL DMFに懸濁し、臭化シアン(1.8g, 17.14mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌させた。懸濁液はゆっくりと均質な緑色溶液になった。反応の進行をLCMSでモニターした。完了後に、DMFを減圧下で濃縮し、得られた固体をMeCN-MeOH(7:3)の混合液で洗浄後、ろ過して、生成物を二臭化水素酸塩として得た。LCMS: $m/z = 459.29$ ($M+H$)⁺

【0 2 6 0】

10

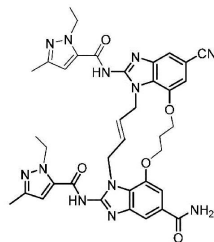
20

30

40

50

【0586】 ステップ6：(E)-N,N'-(12-カルバモイル-4-シアノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-1,15-ジイル)ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)
【化167】



10

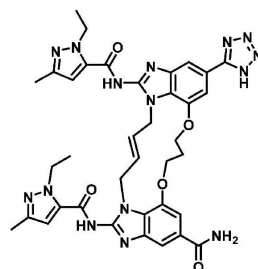
【0587】 (E)-1,15-ジアミノ-4-シアノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド二臭化水素酸塩(150mg, 0.24mmol)及び1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(112mg, 0.72mmol)を、5 ml NMPに溶解し、DIPEA(0.34ml, 1.93mmol)を加え、続いてHATU(276mg, 0.725mmol)を加え、反応混合物をRTで30分間攪拌し、続いてマイクロ波中で130℃で1時間加熱した。反応完了後、反応混合物を冷飽和塩水に注ぎ、析出した茶色固体を濾過した。固体をアセトニトリルで数回洗浄し、分取HPLCで精製し、純粋な生成物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.31 (m, 4H), 6.56 (d, J = 14.8Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.88 (s, 4H), 4.62 - 4.32 (m, 9H), 2.29 (d, J = 10.0Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.32 - 1.22 (m, 6H). ; LCMS: m/z = 731.65 (M+H)⁺

20

【0261】

【0588】 ステップ7：(E)-N,N'-(12-カルバモイル-4-(1H-ピラゾール-5-イル)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-1,15-ジイル)ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)

【化168】



30

【0589】 (E)-N,N'-(12-カルバモイル-4-シアノ-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-1,15-ジイル)ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)(170mg, 0.233mmol)を、密封管中で10mL DMFに溶解した。アジ化ナトリウム(378mg, 5.82mmol)及び塩化アンモニウム(311mg, 5.82mmol)を加え、反応混合物を120℃で4時間加熱した。反応完了後、DMFを留去し、水を加えると、粗生成物の析出が生じた。固体を濾過し、逆相分取クロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 - 12.85 (m, 2H), 8.01 (brs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.61 - 5.45 (m, 2H), 4.90 (brs, 4H), 4.60 - 4.50 (m, 4H), 4.50 - 4.32 (m, 4H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.31 - 1.25 (m, 6H). ; LCMS: m/z = 774.16 (M+H)⁺

40

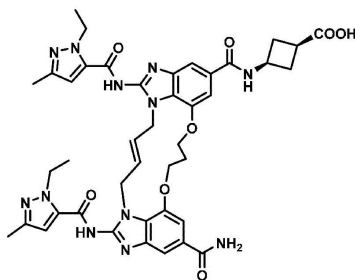
【0262】

【0590】 実施例55：(1S,3S)-3-((E)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,

50

19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド)
シクロブタン-1-カルボン酸(化合物55)

【化169】



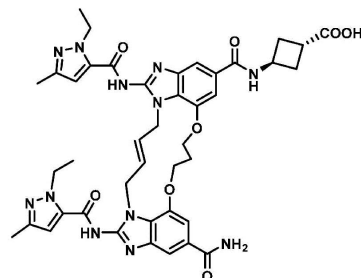
10

【0591】 中間体1及びエチル(1*S*,3*S*)-3-アミノシクロブタン-1-カルボキシレート(中間体18)から、実施例35の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=25mg, 54%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.90 (s, 2H), 8.68 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.9, 1.2Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 11.0Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.53 (q, *J* = 7.1Hz, 4H), 4.43 (d, *J* = 8.0Hz, 4H), 2.46 (t, *J* = 4.8Hz, 5H), 2.27 (dd, *J* = 20.0, 9.5Hz, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.34 - 1.20 (m, 6H). LCMS: *m/z* = 847.05 (*M*+*H*)⁺; HPLC純度: 91.42%

【0592】 実施例56: (1*R*,3*R*)-3-((*E*)-4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド)シクロブタン-1-カルボン酸(化合物56)

20

【化170】



30

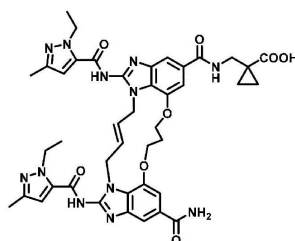
【0593】 中間体1及びエチル(1*R*,3*R*)-3-アミノシクロブタン-1-カルボキシレート(中間体19)から、実施例35の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=18mg, 7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (s, 3H), 8.69 (d, *J* = 7.4Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 12.9, 1.2Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 18.8, 1.4Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.56 (dq, *J* = 21.0, 7.5Hz, 5H), 4.44 (s, 4H), 2.42 - 2.22 (m, 5H), 2.08 (d, *J* = 6.1Hz, 5H), 1.31 - 1.16 (m, 8H). LCMS: *m/z* = 847.05 (*M*+*H*)⁺; HPLC純度: 91.06%

【0263】

【0594】 実施例57: (*E*)-1-((12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7*H*-6,10-ジオキサ-2,14,15*a*,19*a*-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)メチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(化合物57)の合成

40

【化 1 7 1】



【0595】 中間体 1 及びエチル 1-シアノシクロプロパン-1-カルボキシレート(中間体20)から、実施例35の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=22mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (d, J = 13.6Hz, 2H), 7.52 (d, J = 14.0Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.88 (s, 4H), 4.52 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.43 (q, J = 4.5Hz, 4H), 3.59 (d, J = 5.7Hz, 2H), 2.30 (q, J = 5.8Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 7H), 1.07 (q, J = 3.8, 3.3Hz, 2H), 0.96 (q, J = 4.3, 3.9Hz, 2H). LCMS: m/z = 847.05 [M+H]⁺; HPLC純度: 99.57%

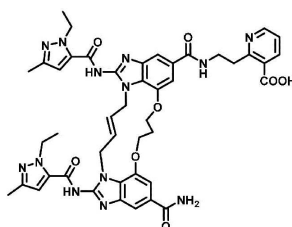
10

【0 2 6 4】

【0596】 実施例58: (E)-2-(2-(4-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-12-カルボキサミド)エチル)ニコチン酸(化合物58)

20

【化 1 7 2】



【0597】 中間体 1 及びメチル 2-(2-アミノエチル)ニコチネート二塩酸塩(中間体21)から、実施例35の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=14mg、8.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 28.5, 1.3Hz, 3H), 7.47 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.50 (d, J = 1.8Hz, 2H), 4.89 (s, 3H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.44 (d, J = 5.4Hz, 4H), 3.72 (q, J = 6.6Hz, 3H), 3.49 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 11H), 2.29 (d, J = 6.2Hz, 2H), 2.08 (s, 5H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). LCMS: m/z = 898.90 (M+H)⁺; HPLC純度: 99.20%

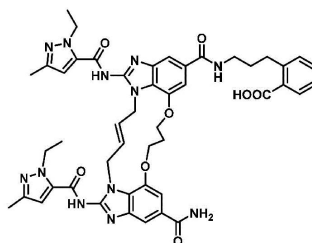
30

【0 2 6 5】

【0598】 実施例59: (E)-2-(3-(12-カルバモイル-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4-カルボキサミド)プロピル)安息香酸(化合物59)

40

【化 1 7 3】

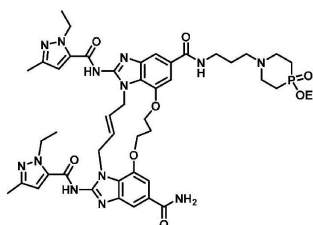


【0599】 中間体 1 及び 2-(3-アミノプロピル)安息香酸メチル(中間体 22)から、実施例 35 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=25mg、16%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (brs, 3H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 6.54 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.42 (brs, 4H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 3.00 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 6H). ; LCMS: m/z = 911.06 (M+H)⁺; HPLC 純度: 98.37%

【0 2 6 6】

【0600】 実施例 60: (E)-N-(3-(4-エトキシ-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)プロピル)-1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,19-テトラヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']ジインデン-4,12-ジカルボキサミド塩化水素塩(化合物 60)

【化 1 7 4】



【0601】 中間体 1 及び 2-(3-(4-エトキシ-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(中間体 23)から、実施例 28 の合成について記載した類似手順に従って合成した(収量=12mg、15.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H), 6.57 (d, J = 1.7Hz, 2H), 5.57 - 5.43 (m, 2H), 4.89 (bs, 4H), 4.53 (q, J = 7.1Hz, 4H), 4.45 (q, J = 5.3Hz, 4H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.83 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.37 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.28 - 3.11 (m, 4H), 2.34 - 2.21 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 9H). ; LCMS: m/z = 92.50 (M+H)⁺; HPLC 純度: 98.37%

【0 2 6 7】

【0602】 生物学的アッセイ-UHPLCによる見かけの溶解度/拡張した動力学的溶解度の測定

【0603】 試験サンプルの調製約 0.5mg の試験サンプルを秤量し、96ウェルプレートの 1 mL ガラスインサートへ 2 連で移した。5 μL の DMSO 及び 1 mL のリン酸緩衝液を加えた。37°C のオービタル振盪器で 24 時間平衡させた。その後、室温まで冷却し、96ウェルプレートを遠心分離(240×10RPM、20 分間)して上清を回収プレートに取り、耐熱アルミシートで覆うか、又は上清を直接 HPLC サンプルバイアルに採取した。

【0604】 ブランクとしての希釈液及び直線性溶液を 2 連で注入した。クロマトグラムを記録し、濃度(X 軸)対面積(Y 軸)の検量線をプロットした。検量線の相関係数は 0.95 以上であるべきである。上記の基準に合格した場合、試験サンプルを注入し、クロマトグラムを記録した。飽和ピークが観測された場合、適宜希釈液で試験サンプルを希釈した。

【0605】 検量線の傾き及び切片を算出した。この標準曲線から、サンプルの溶解度を μM (マイクロモル) で求めた。

【0268】

【0606】 下記表2に示すように、化合物は可溶性であった。これは、STINGアゴニストの投与(例えば、静脈内投与)に必須の特性である。

【表2】

表2. 溶解度データ

化合物番号	溶解度(マイクロモル)
2(ナトリウム塩)	3569
3(ナトリウム塩)	928
4	149
5(ナトリウム塩)	1120
6(ナトリウム塩)	3499
8(ナトリウム塩)	5229
9	100
10	631
11	98
12(ナトリウム塩)	14227
14(ナトリウム塩)	6799
16(ナトリウム塩)	243
18(ナトリウム塩)	250

【0269】

【0607】 生物学的アッセイ-THP1細胞株におけるヒトSTINGシグナルの刺激

【0608】 ヒトTHP1-BlueTM ISG SEAPベースのレポーター細胞株(Invivogen)を用いて、化合物をSTING活性化能について試験した。簡潔には、96ウェルプレート中のTHP1-Blue ISG細胞(100,000細胞/ウェル)を、異なる濃度の試験化合物及び参照化合物で処理し、37℃、5%CO₂で18~20時間インキュベートした。コントロールの無処理細胞も設定した。インキュベーション後、細胞上清を、QuantiBlueTM 基質試薬(Invivogen)を用いてSEAP(Secreted Embryonic Alkaline Phosphatase; 分泌胚性アルカリホスファターゼ)活性について試験した。青色生成物の形成を、PheraStar/Tecanリーダーを用いて波長620nmの吸光度を測定することにより定量した。各データ点について2つの読取値の平均を、GraphPad prism 6において試験化合物又は参照化合物の濃度に対してプロットして、EC50値を算出した。異なるデータ点におけるSEAP誘導又は発光増加の倍率を、非刺激細胞コントロールセットに対して推定した。

【0609】 化合物2、3、4、5、6、8、11、12、14、16及び18は、1~10nMの範囲のEC50値を示した。

【0610】 化合物1、7、9、10、17、19、20及び22は、11~100nMの範囲のEC50

値を示した。

【0611】化合物13、15、21、23、24、25、26及び27は、101nM～2.5マイクロモルのEC50値を示した。

【0270】

【0612】STINGアゴニストに対するマウス又はヒト全血中のサイトカイン分泌の定量

【0613】化合物を、マウス又はヒト全血においてサイトカイン分泌、特にIFN β を誘導する能力について試験した。マウス血液は、抗凝固剤としてヘパリンを使用してC57マウスから採取した。ヒト血液はヘパリンナトリウム含有バキュテナーに採取した。マウス又はヒト血液を、2×ペニシリン-ストレプトマイシン溶液含む無血清RPMI培地で1：3の比(4倍)に希釈した。希釈した全血(150 μ L)をU底プレートに播種し、RPMI培地中に調製した50 μ lの試験化合物を加え、ピペットで2回混合し、続いて37℃で4時間(マウス)又は5時間(ヒト)インキュベートした。試験化合物は最終濃度3 μ Mで添加した。インキュベーション期間後、サンプルを、2500rpmで5分間遠心分離し、上清を回収してV底プレートに移し、直ちに-80℃で保存した。サンプルを、マウスIFN β 又はヒトIFN β を測定する市販キットを用いるELISA(それぞれ、VeriKine Mouse IFN Beta ELISA, PBL assay science, Catalog No 42400-2又はVeriKine Human IFN Beta ELISA, PBL assay science, Catalog No 41410-2)によるIFN β の定量のために処理した。IFN β レベルはpg/mLで表した。

【0271】

【0614】マウス全血アッセイでは、化合物2、3、4、5、6、8、9、10、11、12、14、16及び18は、4時間の時点にて1 μ M濃度で200～1000pg/mLの範囲のIFN β 分泌を示した。

【0615】ヒト全血アッセイでは、化合物2、3、4、5、6、8、9、10、11、12、14、16及び18は、5時間の時点にて3 μ M濃度で200～600pg/mLの範囲のIFN β 分泌を示した。

【0272】

【0616】CT26同種移植BALB/cマウスモデル中の腫瘍体積に対する、静脈内投与による化合物の効果投与

【0617】5～88週齢の健常雌性BALB/cマウスを研究用動物施設(RAF)から持ち込んだ。マウスを、実験動物室の個別換気ケージ(IVC)に収容し、細胞接種の前に5日間以上慣馴れさせた。すべての実験活動は、無菌状態を確保するためにバイオセーフティキャビネット内で行った。無菌条件下、BALB/cマウスに、26G 1/2インチの滅菌ニードルを装着した1mL使い捨てシリンジを用いて0.1百万のCT26単一細胞懸濁液を接種することにより、同種移植腫瘍モデル(結腸大腸癌モデル)を作製した。各マウスの右脇腹部に、リン酸緩衝化生理食塩水(PBS)培地中のCT26細胞懸濁液100 μ Lを皮下接種した。細胞接種後、マウスを、ビヒクルコントロール群を含む種々の治療群において、腫瘍体積の平均値及び変動(S.E.M.)が等しくなるように、異なる群に無作為に割り当てた。

【0618】腫瘍サイズは、腫瘍が触知可能となったときに、ノギスを用いて測定した。腫瘍体積(T.V.)は、次の計算式を用いて算出した。

腫瘍体積(mm³)= (L × W²)/2

式中、L-腫瘍の長さ、W-腫瘍の幅。

【0273】

【0619】腫瘍細胞接種後の処置1日目に、マウスを必要数の群に、腫瘍体積に基づいて平均値及びバラツキがほぼ等しくなるように、選択して無作為に割り当てた。投与スケジュールの1日目、4日目及び8日目に、すべての試験群に5mL/kgの用量で外側尾静脈からの静脈内経路により処置した。

【0620】腫瘍サイズは週2回ノギスで測定し、マウス体重は毎日記録した。

【0621】腫瘍増殖阻害率(% TGI)は、次式を用いて算出した。

%TGI = [1 - (Tf - Ti)/(Cf - Ci)] × 100

式中、Tf及びTiはそれぞれ最終及び初期の試験腫瘍体積であり、Cf及びCiはそれぞれ最

10

20

30

40

50

終及び初期のコントロール平均腫瘍体積である。

〔0622〕腫瘍退縮率(%TR)は、次式を用いて算出した。

$$\%TR = [(初期T.V. - 最終T.V.) / (初期T.V.)] \times 100$$

式中、T.V.=腫瘍体積

〔0623〕体重変化(%)は、次式を用いて算出した。

$$体重変化(\%) = [(最終B.Wt.) - (初期B.Wt.) / 初期B.Wt.] \times 100$$

式中、B.Wt.=体重

〔0274〕

〔0624〕図1A及び図1Bは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける本発明の代表的化合物である化合物2の腫瘍体積減少及び体重変化に対する効果をそれぞれ示し、化合物2が腫瘍体積を減少させることを示す。9匹の被験動物中7匹で完全な腫瘍退縮を示した。化合物2を対象(n=9)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。

10

〔0625〕図2A及び図2Bは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける本発明の代表的化合物である化合物6の腫瘍体積減少及び体重変化に対する効果をそれぞれ示し、化合物6が腫瘍体積を減少させることを示す。9匹の被験動物中7匹で完全な腫瘍退縮を示した。化合物6を対象(n=9)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。

〔0626〕図3A及び図3Bは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける本発明の代表的化合物である化合物8の腫瘍体積減少及び体重変化に対する効果をそれぞれ示し、化合物8が腫瘍体積を減少させることを示す。9匹の被験動物中5匹で完全な腫瘍退縮を示した。化合物8を対象(n=9)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。

20

〔0275〕

〔0627〕図4A及び図4Bは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける本発明の代表的化合物である化合物12の腫瘍体積減少及び体重変化に対する効果をそれぞれ示し、化合物12が腫瘍体積を減少させることを示す。10匹の被験動物中8匹で完全な腫瘍退縮を示した。化合物12を対象(n=10)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。

〔0628〕図5A及び図5Bは、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける本発明の代表的化合物である化合物14の腫瘍体積減少及び体重変化に対する効果を示し、化合物14が腫瘍体積を減少させることを示す。9匹の被験動物中6匹で完全な腫瘍退縮を示した。化合物14を対象(n=9)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。

〔0629〕図6は、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおける化合物2の高用量での効果を示し、化合物2は異なる2用量で腫瘍体積を減少させる(化合物2の2用量のプロット線は重なる)。化合物2を対象(n=10)に1日目、4日目及び8日目に指示用量で投与した。

30

〔0276〕

〔0630〕加えて、CT26異所性同種移植BALB/cマウスモデルにおいて、化合物2、6、8、12又は14を0.375mpk(mg/kg)で投与した場合、又は化合物2を1.5mpk(mg/kg)若しくは3mpk(mg/kg)で投与した場合、75%以上のマウスが21日目に70%を超える腫瘍退縮を示した。また、化合物2は3mpk(mg/kg)でも体重に顕著な影響を与えることなく(<10%)、高い有効性を維持した。

〔0631〕化合物2、6、8、12及び14の投与後の薬物動態及び薬力学的プロファイリングと腫瘍における免疫細胞浸潤の評価

40

〔0632〕CT26腫瘍(マウス結腸大腸癌)担持マウスにおいて、単回静脈内投与後に、血清及び腫瘍のサイトカインレベル並びにマウス血漿中の対応する化合物濃度を測定した。簡潔には、6～8週齢のナイーブBALB/cマウスに、リン酸緩衝化生理食塩水(PBS)中の0.1百万CT-26細胞/動物を皮下接種した。腫瘍体積が150～300mm³に達したとき、動物に、単回i.v.用量のビヒクル、被験物質である化合物2、化合物6、化合物8、化合物12及び化合物14を5mL/kgの投薬体積中0.375mg/kgで投与した。投与後24時間までの種々の時点で血液及び腫瘍サンプルを採取した。腫瘍サンプルをサイトカイン推定(ELISA)用にホモジナイズして調製し、化合物濃度をLC-MS/MSにより測定した。血清アリコート及び腫瘍サンプルを瞬間凍結し、さらなる分析まで-80℃で保存した。血清及び腫瘍サンプル

50

は、R & D systemsのキット(Quantikine mouse IL-6 and TNF α kit)及びPBL biosciencesのキット(Verikine mouse IFN β kit)を用いる酵素免疫吸着法(ELISA)により、インターフェロン β (IFN β)、インターロイキン-6 (IL-6)及び腫瘍壊死因子 α (TNF α)について評価した。

【0277】

【0633】 マウス血清サンプルからのサイトカイン分析：IL-6及びTNF α の推定には、50 μ Lの試験サンプル又は内部標準若しくはコントロールを二連でウェルに適用し、室温で2時間インキュベートした後、吸引して400 μ Lの洗浄緩衝液で4回洗浄した。100 μ LのマウスIL-6又はTNF α 接合溶液を加え、室温でさらに2時間インキュベートし、その後4回の洗浄サイクルを行った。100 μ Lの基質溶液を各ウェルに加え、30分後に停止液を添加した。光学密度は450nmで測定して平均し、それぞれのブランクコントロールを減算後に更なる計算のために用いた。サイトカイン濃度は、4パラメータ・ロジスティック(4-PL)曲線フィットを用いて、サンプルの光学密度を参照標準曲線に内挿することにより決定した。サイトカイン濃度はそれぞれの希釈ファクターで規格化し、pg/mLで表示した。IFN β の推定には、100 μ Lの試験サンプル又は内部標準若しくはコントロールを二連でウェルに適用し、室温で1時間インキュベートした後、3回洗浄し、抗マウスIFN β 抗体溶液を加えてさらに1時間インキュベートした。その後、西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP)溶液を加えて3回洗浄し、その後TMB基質を加えて450nmの光学密度を読み取った。光学密度はブランクを減算し、4パラメータ・ロジスティック(4-PL)曲線フィットを用いて参照標準曲線に内挿した。サイトカイン濃度はそれぞれの希釈ファクターで規格化し、pg/mLで表示した。表4及び表5は、異なる投与用量における化合物2、6、8、12及び14の血清及び腫瘍中のサイトカインレベルを示す。

【0278】

【0634】 腫瘍サンプルからのサイトカイン分析：腫瘍サンプルはビーズベースのホモジナイザー内でホモジナイズし、溶解物を、1% Triton X-100及びプロテアーゼ阻害剤を補充した緩衝液を用いて調製した。サイトカインレベルはELISAにより推定し、pg/g腫瘍として表した。

【0635】 血漿及び腫瘍サンプルのバイオアナリシス：試験化合物の血漿及び腫瘍濃度をLC-MS/MS法により測定した。腫瘍サンプルは、ビーズベースのホモジナイザーを用いてホモジナイズした。血漿及び腫瘍ホモジネートは、それぞれの内部標準を含む有機溶液と共にタンパク質沈殿法を用いて抽出した。血漿及び腫瘍濃度は、それぞれの検量線に対して決定した。表3は、異なる投与用量における血漿及び腫瘍中の化合物2の濃度を示す。表4は、異なる投与用量における血漿及び腫瘍中の化合物6、8、12及び14の濃度を示す。表5は、異なる投与用量の化合物2について血清及び腫瘍中のサイトカインレベルを示す。表6は、0.375mpkの化合物6、8、12及び14について血清及び腫瘍中のサイトカインレベルを示す。

【0279】

【0636】 化合物は、腫瘍中で血漿中より遅いクリアランスを示し、このことはまた、血清と比較して腫瘍中でより高いサイトカインレベルに反映されている。加えて、腫瘍では24時間後でさえも有意なサイトカインレベルが観察された。化合物2は腫瘍内レベルの持続を示し、これはサイトカインレベルの持続とも相関しているため、より高い忍容性が提供される。

10

20

30

40

50

【表 3】

表3. 異なる投与量における血漿及び腫瘍中の化合物2の濃度

化合物2 (mg/kg)	時間 (h)	血漿濃度 (μ M)	腫瘍濃度 (μ M)
0.093	3.5	0.11 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.02
	8	0.03 $\pm$ 0.00	0.06 $\pm$ 0.03
0.187	3.5	0.22 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.02
	8	0.04 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.08
0.375	3.5	0.47 $\pm$ 0.06	0.23 $\pm$ 0.12
	8	0.08 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.05
	12	0.05 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.06

【 0 2 8 0 】

【表 4】

表4. 0.375mpkにおける血漿及び腫瘍中の化合物6、8、12及び14の濃度

化合物	投与量 (mg/kg)	時間 (h)	血漿濃度 (μ M)	腫瘍濃度 (μ M)
化合物6	0.375	3.5	0.44 $\pm$ 0.14	0.29 $\pm$ 0.12
		8	0.13 $\pm$ 0.06	0.25 $\pm$ 0.04
		12	0.05 $\pm$ 0.01	0.20 $\pm$ 0.05
		24	0.01, BLQ, BLQ	0.26 $\pm$ 0.03
化合物8	0.375	3.5	0.04 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.01
		8	0.02 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01
		12	0.02 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.00
		24	BLQ	BLQ
化合物 12	0.375	3.5	0.44 $\pm$ 0.05	0.36 $\pm$ 0.13
		8	0.18 $\pm$ 0.05	0.19 $\pm$ 0.08
		12	0.09 $\pm$ 0.02	0.30 $\pm$ 0.12
		24	0.02 $\pm$ 0.00	0.13 $\pm$ 0.04
化合物 14	0.375	3.5	0.45 $\pm$ 0.07	0.17 $\pm$ 0.02
		8	0.09 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.02
		12	0.07 $\pm$ 0.06	0.16 $\pm$ 0.06
		24	BLQ	0.18 $\pm$ 0.06

【 0 2 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表5. 異なる投与量の化合物2についての血清及び腫瘍中サイトカインレベル

化合物2 (mg/kg)	時間 (h)	血清サイトカイン(pg/ml)			腫瘍サイトカイン(pg/g)		
		IFN β	IL-6	TNF α	IFN β	IL-6	TNF α
0.093	3.5	446	1323	261	4000	4580	2460
	8	64	662	210	955	1100	637
0.187	3.5	1920	3139	574	4169	4798	3201
	8	127	738	136	962	2244	531
0.375	3.5	8540	6014	1242	8044	8103	6074
	8	263	1201	160	1723	2715	617
	12	14	372	50	323	2794	298

【 0 2 8 2 】

【表 6】

表6. 0.375mpkの化合物6、8、12及び14についての血清及び腫瘍中サイトカインレベル

化合物	投与量 (mg/kg)	時間 (h)	血清 IFN β	腫瘍 IFN β
化合物6	0.375	3.5	3375 $\pm$ 528.4	6931 $\pm$ 1236.8
		8	215 $\pm$ 39.9	1814 $\pm$ 369.3
		12	BLQ	1916 $\pm$ 842.7
		24	BLQ	506 $\pm$ 239.1
化合物8	0.375	3.5	20553 $\pm$ 3011.24	7975 $\pm$ 1164.2
		8	307 $\pm$ 64.6	1182 $\pm$ 321.2
		12	43 $\pm$ 33.5	284 $\pm$ 84.2
		24	BLQ	197 $\pm$ 84.7
化合物 12	0.375	3.5	4248 $\pm$ 706	6190 $\pm$ 687.0
		8	568 $\pm$ 48.6	1144 $\pm$ 128.9
		12	16 $\pm$ 15.7	789 $\pm$ 378.2
		24	BLQ	94 $\pm$ 48.3
化合物 14	0.375	3.5	768 $\pm$ 330.8	2433 $\pm$ 653.8
		8	415 $\pm$ 8.7	2137 $\pm$ 261.8
		12	5 $\pm$ 5	752 $\pm$ 126.6
		24	BLQ	380 $\pm$ 239

【0283】

【0637】 腫瘍における免疫細胞浸潤の推定：CT-26腫瘍担持Balb/cマウスに、0.375mg/kgの試験化合物を静脈内処置し、血液及び腫瘍を、投与開始後24時間及び96時間でCD8+、CD3+及びCD45+T細胞の解析のために加工処理した。血液サンプルはRBC溶解に付し、細胞を遠心分離により回収した。PBSで洗浄後、細胞を、TruStain FcX™ブロッキング抗体を用いてブロックし、蛍光体タグ化抗CD45、抗CD3及び抗CD8抗体で染色した。腫瘍サンプルはミンチにして、DNase(0.05mg/ml)を含む新たに調製したコラゲナーゼ-I V溶液(1mg/ml)を用いる組織消化に、1～1.5時間37℃にて150～200rpmで供した。単一細胞懸濁液を100 μ mメッシュでろ過して調製し、細胞の生存について確認した。細胞を上記のように種々の抗体で染色した。別個のT細胞サブセットをFACS Canto II(BD)で分析し、各集団のパーセンテージを、CD45+リンパ球集団の最初のゲート通過後に算出した。

【0638】 0.375mg/kgの単回i.v.用量での化合物2(図7Aおよび7B)、6、8又は12の処

置により、治療開始96時間後に、ビヒクル処置群と比較して、腫瘍に浸潤するCD3+CD8+T細胞のパーセンテージが増加した(表7)。

【0639】例えば、図7Aは、ビヒクル(DMA(10%):CrEL(10%):PEG300(20%):N. Saline(60%))での処置の96時間後における腫瘍へのCD3+CD8+T細胞浸潤のパーセンテージのフローサイトメトリープロットを示す。図7Bは、本発明の代表的化合物である化合物2での処置の96時間後における腫瘍へのCD3+CD8+T細胞浸潤のパーセンテージのフローサイトメトリープロットの代表的データを示す。化合物2は、ビヒクルコントロールより高いT細胞浸潤パーセンテージを示す。

【0284】

【表7】

表7. 治療後96時間後における腫瘍へのCD3+CD8+T細胞浸潤のパーセンテージ

処置	%CD3+CD8+ T細胞
ビヒクル	5.3 ± 0.8
化合物2 (0.375 mg/kg)	11.2 ± 0.2
ビヒクル	8.8 ± 1.6
化合物8 (0.375 mg/kg)	15.5 ± 2.2
化合物6 (0.375 mg/kg)	13.9 ± 1.3
ビヒクル	4.4 ± 0.6
化合物12 (0.375 mg/kg)	12.2 ± 0.5

【0285】

【0640】 癌モデルタイプの治療

種々の癌腫モデルを、ある範囲の癌タイプ用に改変した上記段落【0608】に記載の方法を用いて作製する。癌細胞株を、公知の方法を用いてマウスに同種移植する。式(I)若しくは式(II)の化合物又はそのプロドラッグの投与後にマウス中の腫瘍サイズは、ビヒクルコントロールと比較して減少すると予想される。以下の細胞タイプは、種々の癌タイプのモデルとして利用することができる：4-T1及びEMT-6(乳癌)、B16BL6及びB16F10(メラノーマ)、H22(肝臓癌)、RM1(前立腺癌)及びPan02(膵臓癌)。

【0286】

【0641】 本明細書において説明し、特許請求される発明は、本詳細な開示に記載または説明または言及されているものを含むが、これらに限定されない多くの属性及び実施形態を有する。すべてを網羅することを意図しておらず、本明細書において説明し、特許請求される発明は、本詳細な開示で特定された特徴にも実施形態にも限定されず、特定された特徴によっても実施形態によっても限定されず、これらは例示のみを目的として含まれるものであって制限を目的とされるものではない。当業者は、本発明の範囲を逸脱することなく、多くの構成要素及びパラメータをある程度変化させ若しくは改変し、又は既知の等価物に置換し得ることを容易に認識する。このような改変体及び等価物は、あたかも個々に記載されているかのように本明細書に組み込まれることを理解すべきである。また、本発明は、本明細書に言及又は示されたすべてのステップ、特徴、組成物及び化合物を、個別に又は集合的に含み、前記ステップ又は特徴の任意の2以上のいかなる組合せをも含む。

【0642】 本明細書で参照または言及されるすべての特許、出版物、科学論文、ウェブサイト、およびその他の文書および資料は、本発明が属する技術分野の当業者の技術レベルを示すものであり、かかる参照文書および資料はそれぞれ、個別に参照により組み込まれ

るかまたは全体としてここに記載された場合と同じ程度に、参照によりここに組み込まれるものである。出願人は、このような特許、出版物、科学論文、ウェブサイト、電子的に利用可能な情報、およびその他の参照された資料または文書からのすべての資料および情報を本明細書に物理的に組み込む権利を留保する。本明細書における出願、特許および刊行物への言及は、それらが有効な先行技術であること、または世界のいかなる国においても一般的な一般知識の一部を形成していることを認めるものではなく、またそのような示唆を与えるものでもなく、そのように解釈してはならない。

【0287】

【0643】本明細書に記載された特定の方法および組成物は、好ましい実施形態の代表であり、例示であって、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。他の目的、態様、および実施形態は、本明細書を考慮することにより当業者に想起され、特許請求の範囲によって定義される本発明の思想に包含される。本発明の範囲および思想から逸脱することなく、本明細書に開示された発明に対して様々な置換および改変がなされ得ることは、当業者には容易に理解される。本明細書に例示的に記載された発明は、好適には、本明細書に必須であるとして具体的に開示されていない如何なる要素も限定もなく実施され得る。したがって、例えば、本明細書の各例、および本発明の実施形態または実施例において、用語「を含む」、「から本質的になる」及び「からなる」のいずれも、本明細書の他の2つの用語のいずれにも置き換え得る。本明細書に例示的に記載された方法およびプロセスは、好適には、異なる順序のステップで実施され得、本明細書または特許請求の範囲に示された順序に必ずしも制限されない。また、本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形(「a」、「an」および「the」)は、文脈から明らかにそうでないと判断されない限り、複数への言及を含む。いかなる場合においても、本特許は、本明細書に具体的に開示された特定の実施例または実施形態又は方法に限定して解釈されてはならない。いかなる場合においても、審査官その他の特許商標庁職員がなした声明が、出願人により応答書面において具体的にかつ制限も留保もなく明示的に採用されない限り、特許はその声明によって制限されると解釈されない。また、タイトルや見出しなどは、読者による本明細書の理解を深めるために設けられたものであり、本発明の範囲を限定するものとして読むではない。本明細書で言及される本発明の態様、実施形態または構成要素のいかなる例も、非限定的であるとみなされるべきである。

【0288】

【0644】使用された用語および表現は、説明の用語として使用され、限定のものではなく、当該用語および表現の使用には、示され、説明された特徴または部分の同等物を排除する意図はなく、特許請求された本発明の範囲内で種々の改変が可能であることが認識される。したがって、本発明は、好ましい実施形態および任意選択の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書に開示された概念の改変および変形は、当業者によって理解され得、そのような修正および変形は、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲内にあるとみなされることが理解される。

【0645】本明細書では、本発明を広範で一般的に説明した。一般開示内に含まれるより狭義の種および概念群の各々も、本発明の一部を構成する。これには、削除されるものが本明細書に具体的に記載されているか否かにかかわらず、包括的記載から任意の主題を排除する但書または否定的限定を伴う包括的記載が含まれる。

【0646】他の実施形態も以下の特許請求の範囲内にある。さらに、本発明の特徴または態様がマーカッシュ方式で説明されている場合、当業者は、本発明がマーカッシュ群の任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループについても説明されていることを認識する。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

Figure 1A

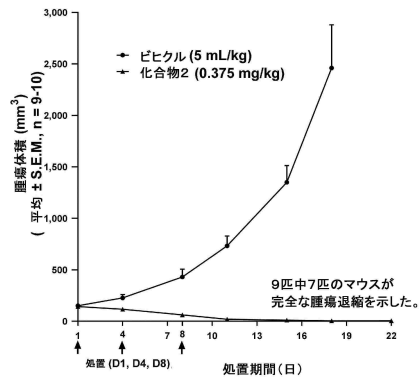
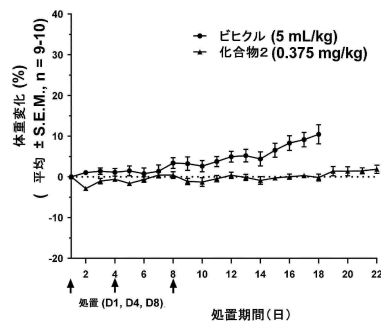


Figure 1B



【図 2】

Figure 2A

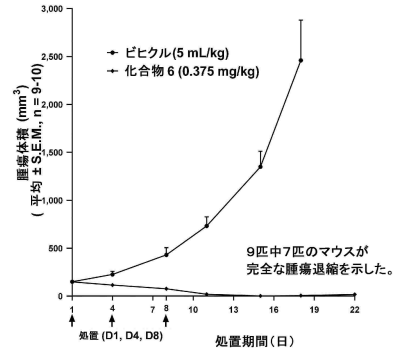
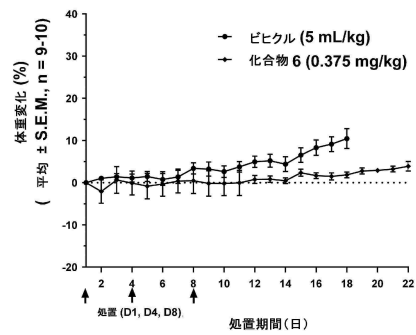


Figure 2B



【図 3】

Figure 3A

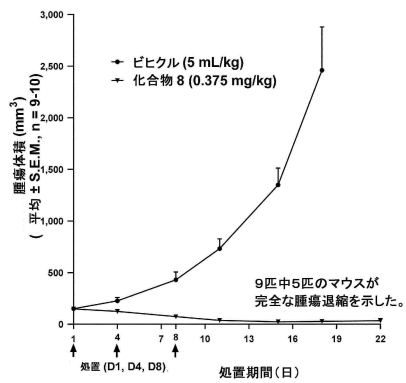
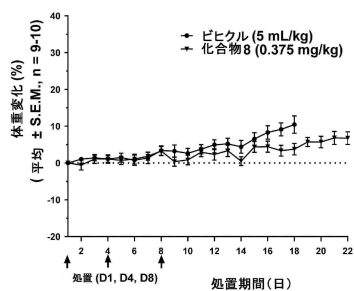


Figure 3B



【図 4】

Figure 4A

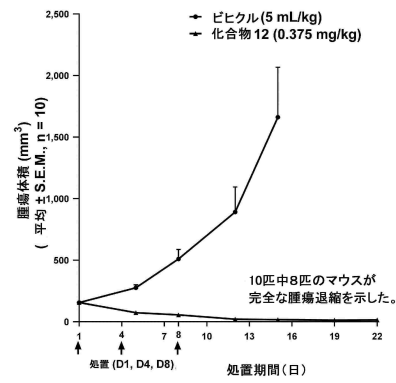
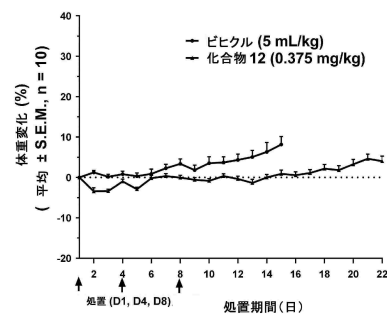


Figure 4B



10

20

30

40

50

【図 5】

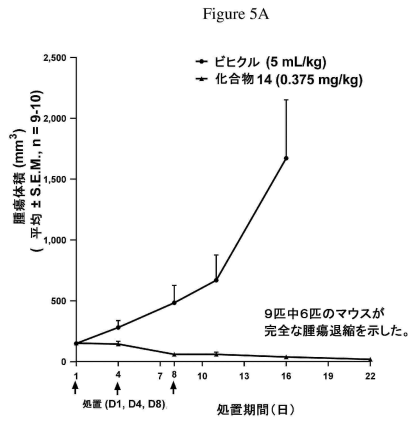
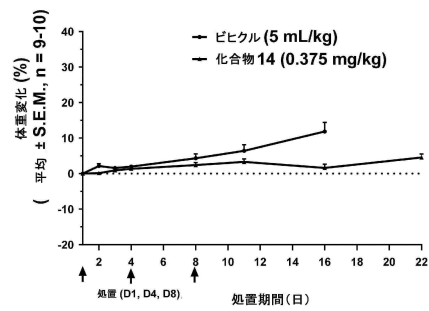


Figure 5B



【図 7】

Figure 7A

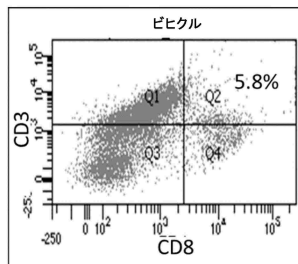
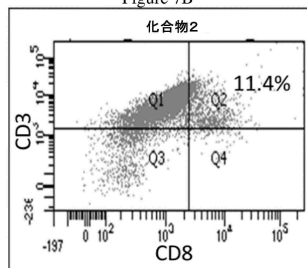
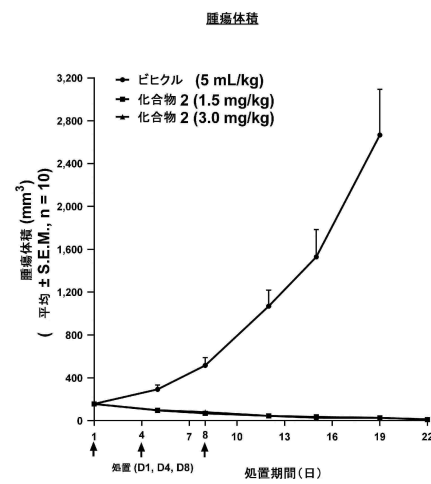


Figure 7B



【図 6】

FIGURE 6



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/54 (2006.01)	A 6 1 K	31/54
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675
A 6 1 K	39/39 (2006.01)	A 6 1 K	39/39
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/16
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00
C 0 7 F	9/6584 (2006.01)	C 0 7 F	9/6584

(33)優先権主張国・地域又は機関

インド(IN)

(31)優先権主張番号 202021003961

(32)優先日 令和2年1月29日(2020.1.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

インド(IN)

(74)代理人 100159385

弁理士 甲斐 伸二

(74)代理人 100163407

弁理士 金子 裕輔

(74)代理人 100166936

弁理士 稲本 潔

(74)代理人 100174883

弁理士 富田 雅己

(74)代理人 100189429

弁理士 保田 英樹

(74)代理人 100213849

弁理士 澄川 広司

(72)発明者 カルチェ, ナバナト ポパット

インド、プネ 4 1 2 1 1 5、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 4 6 エー / 4 7 エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク

(72)発明者 バナルジー, モロイ

インド、プネ 4 1 2 1 1 5、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 4 6 エー / 4 7 エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク

(72)発明者 グプタ, ニシャント ラームニヴァスジ

インド、プネ 4 1 2 1 1 5、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 4 6 エー / 4 7 エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク

(72)発明者 ジャダブ, ガネーシュ ラジャラム

インド、プネ 4 1 2 1 1 5、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 4 6 エー / 4 7 エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク

(72)発明者 ビヤワヘア, ビノード ポパトラオ

インド、プネ 4 1 2 1 1 5、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 4 6 エー / 4 7 エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク

- (72)発明者 ダス, アミット クマール
インド、プネ 412115、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 46エー/47エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク
- (72)発明者 バルケ, ディパック サヘブラーオ
インド、プネ 412115、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 46エー/47エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク
- (72)発明者 カラブレ, ヴァイバブ マドゥカル
インド、プネ 412115、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 46エー/47エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク
- (72)発明者 ボスカル, スミタ アディティア
インド、プネ 412115、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 46エー/47エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク
- (72)発明者 ラムダス, ヴィディヤ
インド、プネ 412115、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 46エー/47エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク
- (72)発明者 パレ, ヴェンカタ ピー.
インド、プネ 412115、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 46エー/47エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク
- (72)発明者 カンボジ, ラジェンダー クマール
インド、プネ 412115、マハーラーシュトラ、タルーカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーヴ
エイ ナンバー 46エー/47エー、ルピン リミテッド、ルピン リサーチ パーク
- 審査官 阿久津 江梨子
- (56)参考文献 国際公開第2019/069269 (WO, A1)
特表2019-510796 (JP, A)
国際公開第2019/069270 (WO, A1)
特表2022-527306 (JP, A)
国際公開第2020/132582 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY (STN)