

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7438955号

(P7438955)

(45)発行日 令和6年2月27日(2024.2.27)

(24)登録日 令和6年2月16日(2024.2.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/12

C S P

A 6 1 K 31/4245(2006.01)

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

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

請求項の数 6 (全87頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-538785(P2020-538785)

(86)(22)出願日 平成31年1月11日(2019.1.11)

(65)公表番号 特表2021-514345(P2021-514345  
A)

(43)公表日 令和3年6月10日(2021.6.10)

(86)国際出願番号 PCT/IB2019/050219

(87)国際公開番号 WO2019/138367

(87)国際公開日 令和1年7月18日(2019.7.18)

審査請求日 令和4年1月7日(2022.1.7)

(31)優先権主張番号 201841001438

(32)優先日 平成30年1月12日(2018.1.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
インド(IN)

前置審査

(73)特許権者 512332149

オーリジーン オンコロジー リミテッド  
インド国, カルナータカ, バンガロー  
ル 5 6 0 1 0 0, ホスール ロード,  
エレクトロニック シティ フェース I  
I, ケーアイエーディーピー インダス  
トリアル エリア, 3 9 - 4 0 番

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

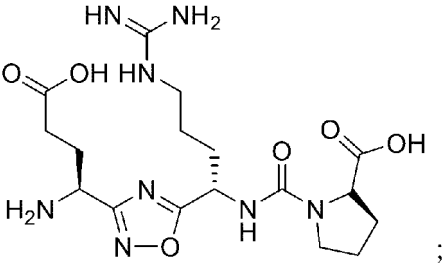
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 C D 4 7 シグナル伝達経路の阻害剤としての1, 2, 4 - オキサジアゾール化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

【表1】

化合物	構造
3	

の式で表される化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくは立体異性体。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物と、医薬的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項3】

癌細胞または腫瘍細胞に対するマクロファージ食作用活性を調整することにおける使用

のための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、請求項 1 に記載の化合物を含み、

前記癌細胞が、メラノーマ、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌および肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚性または眼内悪性メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、急性骨髄性白血病（A M L）、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系（C N S）の新生物、非小細胞肺癌（N S C L C）、原発性 C N S リンパ腫、腫瘍の血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、脳下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、アスベストによって誘導されるものを含む環境的に誘導される癌（例えば、中皮腫）、および前記癌の組み合わせから選択される癌の細胞である、

医薬組成物。

#### 【請求項 4】

C D 4 7 により介在される疾患または障害を処置するまたはそれらの進行を遅延させることにおける使用のための医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、請求項 1 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 5】

C D 4 7 により介在される前記疾患または障害が、

( i ) メラノーマ、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌および肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚性または眼内悪性メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系（C N S）の新生物、非小細胞肺癌（N S C L C）、原発性 C N S リンパ腫、腫瘍の血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、脳下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、アスベストによって誘導されるものを含む環境的に誘導される癌（例えば、中皮腫）、および前記癌の組み合わせから選択される癌、または

( i i ) H I V、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、肝炎ウイルス（A、B、& C）、ヘルペスウイルス（例えば、V Z V、H S V - I、H A V - 6、H S V - I I、および C M V、エプスタイン・バー・ウイルス）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコウイルス、リノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス（c o r o n o v i r u s）、呼吸器合抱体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、H T L V ウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、J C ウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスによる病原性感染、クラミジア菌、リケッチア菌、マイコバクテリア、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、ニューモノコッカス、髄膜炎菌および淋菌（c o n o c c i）、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、大腸菌、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バチルス、コレラ、破傷風菌、ボツリヌス菌、炭疽菌、ペスト菌、レプトスピラ、およびライム病菌による病原性感染、カンジダ真菌（アルビカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリスなど）、クリプトコッカス・ネオフォルマンس、アスペルギルス（フミガーツス、ニゲルなど）、ムコラレス属（ムコル、アブシディア、リゾファス）、スポロシリックス・シェンキ、プラストマイセス・デルマチチディス、パラコッキジオイデス・ブラシリエンシス、コッキジオイデス・イミチスおよびヒストプラ

10

20

30

40

50

ズマ・カプスラツムによる病原性感染、ならびに赤痢アメーバ寄生体、大腸バランチジウム、ナエグレリアファウレリ、アカンテャモエーバ種、ジアルジア・ランピア、クリプトスポリジウム種、ニューモシスチス・カリニ、プラスモディウム・ピバックス、バベシア・ミクロチ、トリパノソーマ・ブルーセイ、トリパノソーマ・クルジ、リーシュマニア・ドノバン、トキソプラズマ・ゴンジ、またはブラジル鉤虫による病原性感染から選択される、細菌の、ウイルスのおよび真菌の感染性疾患である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

CD47により介在されるアテローム性硬化症及び多発性硬化症を処置する、またはそれらの進行を遅延させることにおける使用のための医薬組成物であって、

10

前記医薬組成物が、請求項1に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、内容が全体として参照により本明細書に組み入れられる、2018年1月12日出願のインド特許仮出願番号201841001438号の利益を主張するものである。

【0002】

技術分野

20

本発明は、CD47シグナル伝達経路阻害剤としての治療上有用な式(I)の1, 2, 4-オキサジアゾール化合物に関する。本発明はまた、前記化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

CTLA-4、PD-1およびPD-L1を標的とするアンタゴニスト抗体は、適応免疫系、主にT細胞に影響を及ぼし、広範囲の癌で印象的な臨床有効性を示した。患者の亜集団では、これらのT細胞を基にしたチェックポイント阻害剤は成功したが、大部分の患者は、依然として十分な臨床応答を示さない。自然免疫系の細胞上のチェックポイントタンパク質はまた、免疫応答を調節することが知られている。自然免疫チェックポイントタンパク質のうち、CD47は、マクロファージ介在性食作用を負に調節する広範囲の悪性腫瘍において上方制御される。CD47介在性食作用は、マクロファージ上で発現されるSIRP1との相互作用を主に介する。SIRP1/CD47の遮断は、より良好な抗原提示のための腫瘍細胞食作用および樹状細胞成熟を劇的に増進し、癌の前臨床モデルにおいて実質的に改善された抗腫瘍応答を導くことが示された(M. P. Chao et al. Curr Opin Immunol. 2012 (2): 225 - 232)。

30

【0004】

腫瘍細胞を排除するための標的としてのCD-47

40

インテグリン関連タンパク質(IAP)、卵巣癌抗原OA3、Rh関連抗原およびMER6としても知られるCD47は、膜貫通タンパク質であり、ヒトにおいて、CD47遺伝子によりコードされる。CD47は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、膜インテグリンと提携し、リガンドトロンボスポンジン-1(TSP-1)およびシグナル調節タンパク質アルファ(SIRP)も結合する。CD47は、食細胞に発現されたシグナル調節タンパク質アルファ(SIRP)への結合により健常な細胞の食作用性除去を予防する上でのその中枢的役割について最もよく知られる。マクロファージ上で発現される阻害性タンパク質であるSIRPは、惹起されると、CD47発現細胞の食作用を抑制する。このCD47/SIRPの軸は、CD47を発現する健常な正常細胞の除去を予防する重要な恒常性機構である。反対に、損傷細胞、加齢細胞および過剰細胞上でのC

50

D 4 7 の下方制御は、それらの時宜を得た除去を確実にする。

【 0 0 0 5 】

C D 4 7 は、事実上全ての非悪性腫瘍細胞上で発現され、C D 4 7 の遮断またはC D 4 7 発現の損失または膜分布における変化は、特に赤血球細胞 ( R B C ) について、加齢細胞または損傷細胞のマーカーとして働き得る。あるいはS I R P の遮断はまた、食作用前 ( p r e - p h a g o c y t i c ) シグナルがまた存在する細胞で、通常は食作用されない標的の貪食を可能にする。C D 4 7 は、単一のI g 様ドメインと5つの膜を貫通する領域を有する、広範囲に発現される膜貫通糖タンパク質であり、S I R P のN H <sub>2</sub> - 末端V様ドメインに介在される結合によりS I R P に対する細胞内リガンドとして機能する。S I R P は、主として、マクロファージ、顆粒球、骨髄樹状細胞 ( D C ) 、肥満細胞を含む骨髄細胞、および造血幹細胞を含むそれらの前駆体の表面で発現される。

10

【 0 0 0 6 】

C D 4 7 はまた、非ホジキンリンパ腫 ( N H L ) 、急性骨髄性白血病 ( A M L ) 、乳癌、結腸癌、膠芽腫、膠腫、卵巣癌、膀胱癌および前立腺癌などの多数の癌で構成的に上方制御される。腫瘍細胞によるC D 4 7 の過剰発現は、腫瘍細胞が免疫監視および自然免疫細胞による殺傷を回避するのを効率的に支援する。

【 0 0 0 7 】

C D 4 7 がアテローム性硬化症の処置のための潜在的ターゲットと見なされ得ることが、示された。なぜなら、アテローム発生の過程、即ち、動脈壁でのアテロームの形成は、悪性腫瘍細胞をプログラム細胞除去または「エフェロサイトーシス」に耐性にする、C D 4 7 の上方制御に関連するためである。エフェロサイトーシスのこの影響は、C D 4 7 遮断抗体の投与により回復され、それは罹患した血管組織のクリアランスを正常にし、複数のマウスモデルにおいてアテローム性硬化症を改善する ( K o j i m a Y , e t a l . , N a t u r e . 2 0 1 6 A u g 4 ; 5 3 6 ( 7 6 1 4 ) : 8 6 - 9 0 ) 。さらに、C D 4 7 - F c 融合タンパク質でのC D 4 7 の遮断が、多発性硬化症 ( M S ) の病理のための動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 ( E A E ) を調節するのに効果的であり、M S を予防および処置する上での潜在的治療ターゲットを提供することが、報告された ( G a o Q e t a l . , J A u t o i m m u n . 2 0 1 6 M a y ; 6 9 : 7 4 - 8 5 ) 。

20

【 0 0 0 8 】

C D 4 7 を調整する化合物 ( 即ち、抗体およびペプチド ) を開示する、U S 2 0 1 6 0 3 0 4 6 0 9 、W O 2 0 1 6 1 8 8 4 4 9 、U S 2 0 1 7 0 0 8 1 4 0 7 、W O 2 0 1 7 1 9 4 6 2 7 およびW O 2 0 1 7 1 9 4 6 3 4 などの複数の発行物が、発表された。

30

【 0 0 0 9 】

近年になり複数の発展がなされたにもかかわらず、C D 4 7 発現のレベル上昇により介在される癌の処置のためのS I R P 1 - C D 4 7 シグナル伝達経路を遮断する効果的なC D 4 7 阻害剤に対するアンメットニーズが、依然として存在する。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

発明の概要

40

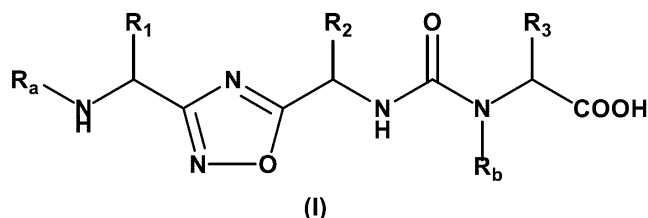
本発明は、化合物およびそれらの医薬的に許容できる塩を提供する。これらの化合物は、C D 4 7 シグナル伝達経路を抑制および / または阻害することが可能である。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

一態様において、本発明は、式 ( I ) :

## 【化 1】



(式中、

$R_a$  は、水素もしくはアシルであり；かつ  $R_1$  は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2$ -アリール、もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であるか；または  $R_a$  と  $R_1$  は、それらが結合される原子と一緒に、オキソ基で場合により置換されたピロリジン環を形成しており；

$R_2$  は、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -アリール、または $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であり；

$R_b$  は、水素であり；かつ  $R_3$  は、水素、 $-CH_2$ -アリール、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であるか；または  $R_b$  と  $R_3$  は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を提供する。

## 【0012】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を含む医薬組成物、およびそのような組成物を調製するための工程に関する。

## 【0013】

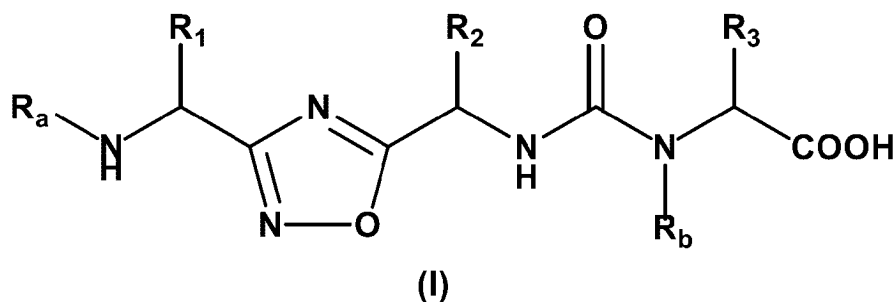
本発明のさらに別の態様は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を投与することを含む、CD47により介在される疾患または障害を処置する方法を提供する。

本発明は一態様において、以下を提供する。

## [項目 1]

式(I)：

## 【化 1】



(式中、

$R_a$  は、水素もしくはアシルであり；かつ  $R_1$  は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2$ -

アリール、もしくは  $-\text{CH}_2-$  ヘテロアリールを表し；前記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であり；または  $R_a$  と  $R_1$  は、それらが結合される原子と一緒にオキソ基で場合により置換されたピロリジン環を形成し；

$R_2$  は、水素、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-$  アリール、または  $-\text{CH}_2-$  ヘテロアリールを表し；前記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であり；

$R_b$  は、水素であり；かつ  $R_3$  は、水素、 $-\text{CH}_2-$  アリール、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  もしくは  $-\text{CH}_2-$  ヘテロアリールを表し；前記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であり；または  $R_b$  と  $R_3$  は、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する）の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステル、もしくは立体異性体。

10

#### [項目 2]

$R_a$  が、水素であり；かつ  $R_1$  が、水素、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-$  アリール、もしくは  $-\text{CH}_2-$  ヘテロアリールを表し；前記アリールおよびヘテロアリールが、非置換であり；または  $R_a$  と  $R_1$  が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成し；

$R_2$  が、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-$  アリール、または  $-\text{CH}_2-$  ヘテロアリールを表し；前記アリールおよびヘテロアリールが、非置換であり；

20

$R_b$  が、水素であり；かつ  $R_3$  が、水素、 $-\text{CH}_2-$  アリール、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  もしくは  $-\text{CH}_2-$  ヘテロアリールを表し；前記アリールおよびヘテロアリールが、非置換であり；または  $R_b$  と  $R_3$  が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、

項目 1 に記載の化合物。

#### [項目 3]

$R_1$  が、水素、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$  フェニル、 $-\text{CH}_2-$  インドリル、または  $-\text{CH}_2-$  イミダゾリルを表す、項目 1 に記載の化合物。

30

#### [項目 4]

$R_1$  が、水素、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-$  フェニル、または  $-\text{CH}_2-$  イミダゾリルを表す、項目 1 に記載の化合物。

#### [項目 5]

$R_1$  が、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-$  フェニル、または  $-\text{CH}_2-$  イミダゾリルを表す、項目 1 に記載の化合物。

40

#### [項目 6]

$R_2$  が、水素、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-$  フェニル、 $-\text{CH}_2-$  インドリルまたは  $-\text{CH}_2-$  イミダゾリルを表す、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### [項目 7]

$R_2$  が、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-$  フェニル、または  $-\text{CH}_2-$  イミダゾリルを表す、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### [項目 8]

50

$R_2$  が、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または  $-CH_2-$  フェニルを表す、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項目 9]

$R_3$  が、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2-$  フェニル、 $-CH_2-$  インドリル、または  $-CH_2-$  イミダゾリルを表す、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項目 10]

$R_3$  が、水素、 $-CH_2-$  フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、または  $-CH_2-$  イミダゾリルを表す、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

[項目 11]

$R_3$  が、水素、 $-CH_2-$  フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$  または  $-CH_2-$  イミダゾリルを表す、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項目 12]

$R_b$  と  $R_3$  が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 1 に記載の化合物。

20

[項目 13]

$R_a$  が、水素もしくはアシルであり；かつ  $R_1$  が、水素、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、もしくは  $-CH_2-$  ヘテロアリールを表し；または  $R_a$  と  $R_1$  が、それらが結合される原子と一緒にオキソ基で場合により置換されたピロリジン環を形成し；

$R_2$  が、水素、 $-CH_2-OH$  または  $-CH_2-$  ヘテロアリールを表し；

$R_b$  が、水素であり； $R_3$  が、 $-CH_2-$  アリール、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または  $-(CH_2)_4NH_2$  を表す、式 (I) の化合物により表される項目 1 に記載の化合物。

[項目 14]

30

$R_a$  が、水素であり； $R_1$  が、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、または  $-CH_2-$  ヘテロアリールを表し；

$R_2$  が、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または  $-CH_2-$  アリールを表し；

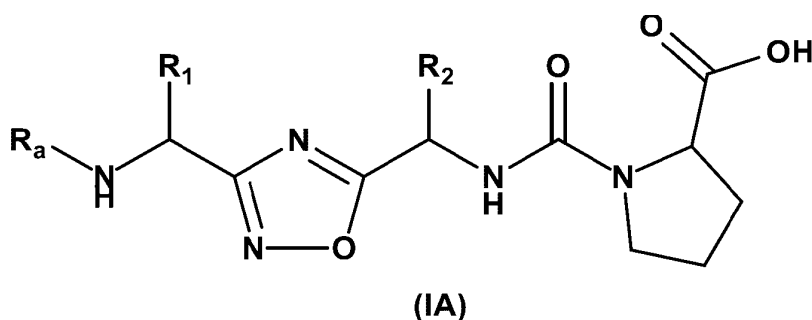
$R_b$  が、水素であり； $R_3$  が、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、もしくは  $-CH_2-$  ヘテロアリールを表し；または  $R_b$  と  $R_3$  が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、式 (I) の化合物により表される項目 1 に記載の化合物。

[項目 15]

式 (IA)：

【化 2】

40



50

(式中、 $R_1$ 、 $R_a$ および $R_2$ は、項目1に定義された通りである)の化合物により表される項目1に記載の化合物またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステル、もしくは立体異性体。

[項目16]

$R_1$ が、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -インドリルまたは $-CH_2$ -イミダゾリルを表す、項目15に記載の化合物。

[項目17]

$R_1$ が、 $-(CH_2)_2CONH_2$ または $-(CH_2)_2COOH$ を表す、項目15に記載の化合物。

10

[項目18]

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -フェニル、または $-CH_2$ -イミダゾリルを表す、項目15に記載の化合物。

[項目19]

$R_a$ が、水素であり；かつ $R_1$ が、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -インドリルまたは $-CH_2$ -イミダゾリルを表し；

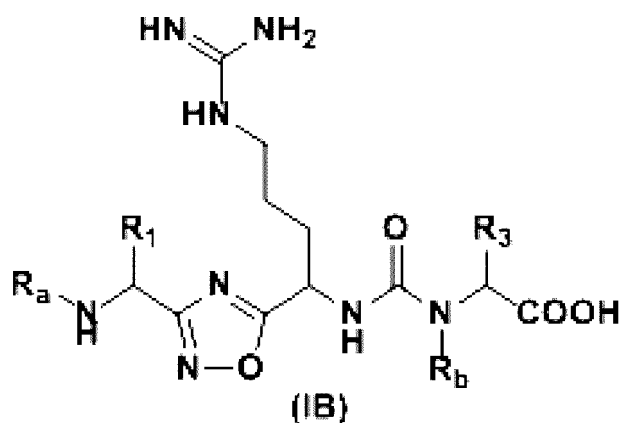
20

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または $-CH_2$ -フェニルを表す、項目15に記載の化合物。

[項目20]

式(1B)：

【化3】



30

(式中、 $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_3$ は、項目1に定義された通りである)の化合物により表される項目1に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステル、もしくは立体異性体。

40

[項目21]

$R_1$ が、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -インドリル、 $-CH_2$ -イミダゾリルまたは $-CH_2$ -フェニルを表す、項目20に記載の化合物。

[項目22]

$R_1$ が、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、または $-CH_2$ -フェニルを表す、項目2

50



0 に記載の化合物。

[項目 2 3]

$R_b$  が、水素であり； $R_3$  が、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $CH_2$ -インドリルもしくは $CH_2$ -イミダゾリルを表し；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 2 0 に記載の化合物。

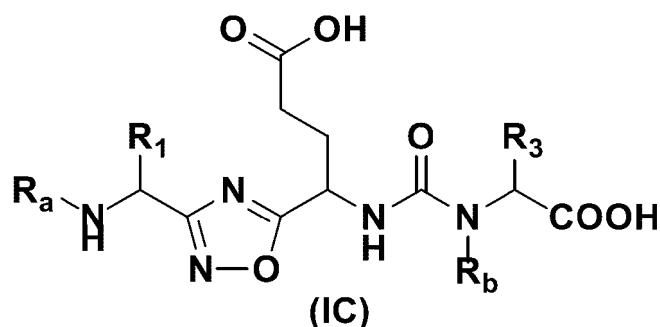
[項目 2 4]

$R_1$  が、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -インドリル、 $-CH_2$ -イミダゾリルまたは $-CH_2$ -フェニルを表し； $R_b$  が、水素であり； $R_3$  が、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $CH_2$ -インドリルもしくは $CH_2$ -イミダゾリルを表し；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 2 0 に記載の化合物。

[項目 2 5]

式 (I C) :

【化 4】



(式中、 $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_3$ および $R_b$ は、項目 1 に定義された通りである) の化合物により表される項目 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステル、もしくは立体異性体。

$R_a$  が、水素であり； $R_1$  が、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_4NH_2$ を表し；または $R_a$ と $R_1$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 2 5 に記載の化合物。

[項目 2 7]

$R_b$  が、水素であり； $R_3$  が、水素、 $-CH_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_2COOH$ を表し；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 2 5 に記載の化合物。

[項目 2 8]

$R_a$  が、水素であり； $R_1$  が、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_4NH_2$ を表し；または $R_a$ と $R_1$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成し； $R_b$  が、水素であり； $R_3$  が、水素、 $-CH_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_2COOH$ を表し；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 2 5 に記載の化合物。

[項目 2 9]

式 (I D) :

10

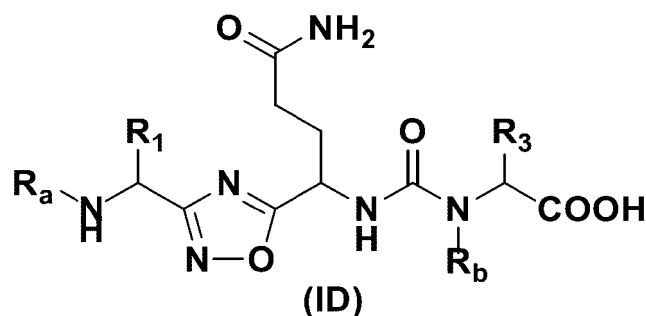
20

30

40

50

## 【化 5】



10

(式中、 $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_3$ および $R_b$ は、項目 1 に定義された通りである)の化合物により表される項目 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステル、もしくは立体異性体。

## [項目 3 0]

$R_1$ が、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、または $-CH_2CONH_2$ を表す、項目 2 9 に記載の化合物。

## [項目 3 1]

$R_b$ が、水素であり； $R_3$ が、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_4NH_2$ を表し；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 2 9 に記載の化合物。

20

## [項目 3 2]

$R_1$ が、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、または $-CH_2CONH_2$ を表し； $R_b$ が、水素であり； $R_3$ が、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_4NH_2$ を表し；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 2 9 に記載の化合物。

(式中、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_b$ は、項目 1 に定義された通りである)の化合物により表される項目 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステル、もしくは立体異性体。

## [項目 3 4]

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-CH_2$ -インドリルを表す、項目 3 3 に記載の化合物。

30

## [項目 3 5]

$R_3$ が、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -インドリル、もしくは $-CH_2$ -イミダゾリルを表し；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 3 3 に記載の化合物。

## [項目 3 6]

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-CH_2$ -インドリルを表し；

40

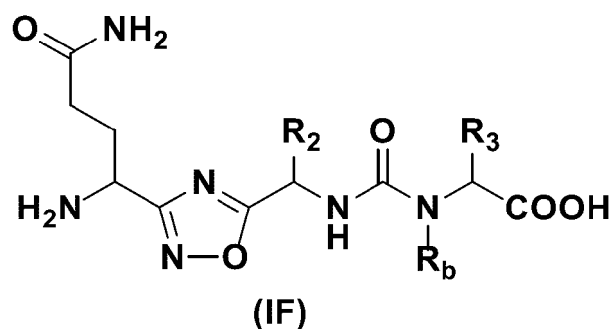
$R_3$ が、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -インドリル、もしくは $-CH_2$ -イミダゾリルを表し；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、項目 3 3 に記載の化合物。

## [項目 3 7]

式 (IF)：

50

## 【化 7】



10

(式中、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_b$ は、項目1に定義された通りである)の化合物により表される項目1に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステル、もしくは立体異性体。

## [項目38]

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2COOH$ を表す、項目37に記載の化合物。

## [項目39]

$R_3$ が、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または $-(CH_2)_4NH_2$ を表す、項目37に記載の化合物。

20

## [項目40]

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2COOH$ を表し；

$R_3$ が、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または $-(CH_2)_4NH_2$ を表す、項目37に記載の化合物。

## [項目41]

## 【表1】

化合物	構造
1	
2	

30

40

50



化合物	構造
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

10

20

30

40

50

化合物	構造
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

10

20

30

40

50

化合物	構造
23	
24	
25	
26	
27	

10

20

30

40

50

化合物	構造
28	
29	
30	
31	
32	

10

20

30

40

50



化合物	構造
33	
34	
35	
36	
37	
38	

10

20

30

40

50

化合物	構造
39	
40	
41	
42	
43	
44	

10

20

30

40

50

化合物	構造
45	
46	
47	
48	
49	
50	

10

20

30

40

50

化合物	構造
51	
52	
53	
54	

10

20

30

またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステル、もしくは立体異性体から選択される化合物。

[項目 4 2]

項目 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物と、医薬的に許容できる担体を含む医薬組成物。

[項目 4 3]

医薬としての使用のための、項目 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

[項目 4 4]

個体における癌細胞または腫瘍細胞に対するマクロファージ食作用活性を調整する方法であって、項目 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物の有効量を前記個体に投与することを含む、方法。

[項目 4 5]

前記癌細胞が、メラノーマ、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌および肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚性または眼内悪性メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、急性骨髄性白血病 ( A M L )、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性または急性白血病

40

50

、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、非小細胞肺癌（NSCLC）、原発性CNSリンパ腫、腫瘍の血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、脳下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、アスベストによって誘導されるものを含む環境的に誘導される癌（例えば、中皮腫）、および前記癌の組み合わせから選択される癌の細胞である、項目44に記載の方法。

[項目46]

前記癌細胞が、AML細胞である、項目44に記載の方法。

[項目47]

個体においてCD47により介在される疾患または障害を処置するまたはそれらの進行を遅延させるための方法であって、項目1～41のいずれか1項に記載の式（I）の化合物の有効量を前記個体に投与することを含む、方法。

[項目48]

CD47により介在される前記疾患または障害が、癌である、項目47に記載の方法。

[項目49]

前記癌が、メラノーマ、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌および肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚性または眼内悪性メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、非小細胞肺癌（NSCLC）、原発性CNSリンパ腫、腫瘍の血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、脳下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、アスベストによって誘導されるものを含む環境的に誘導される癌（例えば、中皮腫）、および前記癌の組み合わせから選択される、項目48に記載の方法。

[項目50]

CD47により介在される前記疾患または障害が、細菌の、ウイルスのおよび真菌の感染である、項目47に記載の方法。

[項目51]

感染性疾患が、HIV、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、肝炎ウイルス（A、B、&C）、ヘルペスウイルス（例えば、VZV、HSV-I、HAV-6、HSV-II、およびCMV、エプスタイン・バー・ウイルス）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコウイルス、リノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス（coronavirus）、呼吸器合抱体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスによる病原性感染、クラミジア菌、リケッチア菌、マイコバクテリア、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、ニューモノコッカス、髄膜炎菌および淋菌（gonococci）、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュドモナス、大腸菌、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バチルス、コレラ、破傷風菌、ボツリヌス菌、炭疽菌、ペスト菌、レプトスピラ、およびライム病菌による病原性感染、カンジダ真菌（アルビカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリスなど）、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、アスペルギルス（フミガーツス、ニゲルなど）、ムコラレス属（ムコル、アブシディア、リゾファス）、スポスリックス・シェンキ、プラストマイセス・デルマチチディス、パラコッキジオイデス・ブラシリエンシス、コッキジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラツムによる病原性感染、ならびに赤痢アメーバ寄生体、大腸バランチジウム、ナエグレリアファウレリ、アカンテアモエバ種、ジアルジア・ランビア、クリ

10

20

30

40

50

プトスポリジウム種、ニューモシスチス・カリニ、プラスモディウム・ビバックス、バベシア・ミクロチ、トリパノソーマ・ブルーセイ、トリパノソーマ・クルジ、リーシュマニア・ドノバン、トキソプラズマ・ゴンジ、またはブラジル鉤虫による病原性感染である、項目 50 に記載の方法。

[項目 52]

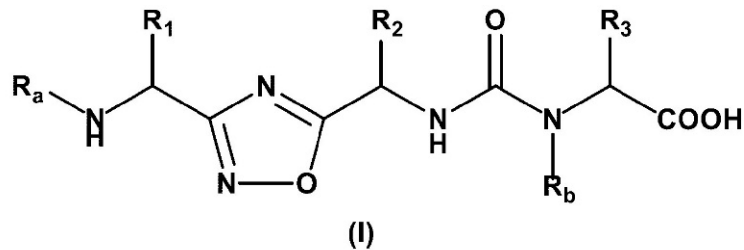
個体における CD 47 により介在されるアテローム性硬化症及び多発性硬化症を処置する、またはそれらの進行を遅延させるための方法であって、項目 1 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の有効量を前記個体に投与することを含む、方法。

[項目 53]

癌の処置のための、項目 1 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の式 (I) :

10

【化 8】



20

(式中、

$R_a$  は、水素もしくはアシルであり；かつ  $R_1$  は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2$ -アリール、もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；前記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であり；または  $R_a$  と  $R_1$  は、それらが結合される原子と一緒にオキソ基で場合により置換されたピロリジン環を形成し；

$R_2$  は、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -アリール、または $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；前記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であり；

30

$R_b$  は、水素であり；かつ  $R_3$  は、水素、 $-CH_2$ -アリール、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$  もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；前記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であり；または  $R_b$  と  $R_3$  は、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステル、もしくは立体異性体。

【発明を実施するための形態】

【0014】

発明の詳細な記載

40

本発明は、CD-47 に介在される障害の処置に有用な治療薬としての、1, 2, 4-オキサジアゾール化合物およびそれらの誘導体を提供する。

【0015】

各実施形態は、本発明の説明により提供されるが、本発明の限定ではない。事実、本発明の範囲および主旨を逸脱することなく、様々な改良および変更が本明細書に記載された化合物、組成物および方法に施し得ることは、当業者に明白であろう。例えば、一実施形態の一部として図示または記載された特色を別の実施形態に適用して、さらなる実施形態を生成することができる。したがって、本発明は、そのような改良および変更、ならびにそれらの均等物を含むものとする。本発明の他の目的、特色および態様は、以下の詳細な記載に開示される、またはそれから自明である。本議論が例示的实施形態の記載に過ぎず

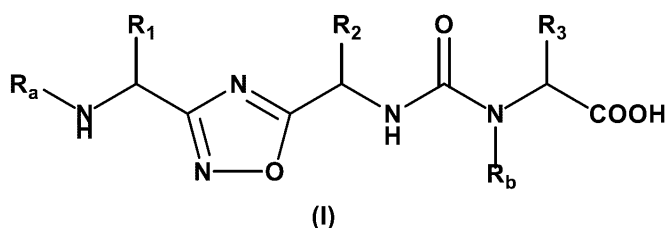
50

、本発明のより広範囲の態様を限定するものと解釈されるべきでないことは、当業者に理解されなければならない。

【 0 0 1 6 】

特定の実施形態において、本発明は、式 ( I ) :

【 化 2 】



10

( 式中、

$R_a$  は、水素もしくはアシルであり；かつ  $R_1$  は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2$ -アリール、もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であるか；または  $R_a$  と  $R_1$  は、それらが結合される原子と一緒に、オキソ基で場合により置換されたピロリジン環を形成しており；

$R_2$  は、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -アリール、または $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であり；

20

$R_b$  は、水素であり；かつ  $R_3$  は、水素、 $-CH_2$ -アリール、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$  もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であるか；または  $R_b$  と  $R_3$  は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を提供する。

【 0 0 1 7 】

30

特定の実施形態において、本発明は、

$R_a$  が、水素であり；かつ  $R_1$  が、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2$ -アリール、もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表すか；または  $R_a$  と  $R_1$  が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成しており；

$R_2$  が、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -アリール、または $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；

$R_b$  が、水素であり；かつ  $R_3$  が、水素、 $-CH_2$ -アリール、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$  もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表すか；または  $R_b$  と  $R_3$  が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、

40

式 ( I ) の化合物を提供する。

【 0 0 1 8 】

特定の実施形態において、本発明は、

$R_a$  が、水素もしくはアシルであり；かつ  $R_1$  が、水素、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールが、非置換であるか；または  $R_a$  と  $R_1$  が、それらが結合される原子と一緒に、オキソ基で場合により置換されたピロリジン環を形成しており；

$R_2$  が、水素、 $-CH_2-OH$  または $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記ヘテロアリ

50

ールが、非置換であり；

$R_b$  が、水素であり； $R_3$  が、 $-CH_2-$  アリール、 $-CH(CH_3)_2-CH_2COOH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または  $-(CH_2)_4NH_2$  を表し；上記アリールが、非置換である、式 (I) の化合物を提供する。

#### 【0019】

特定の実施形態において、本発明は、

$R_a$  が、水素またはアシルであり； $R_1$  が、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または  $-CH_2-$  ヘテロアリールを表し；上記ヘテロアリールが、非置換であり；

$R_2$  が、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$  または  $-CH_2-$  アリールを表し；上記アリールが、非置換であり；

$R_b$  が、水素であり；かつ  $R_3$  が、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、もしくは  $-CH_2-$  ヘテロアリールを表し；上記ヘテロアリールが、非置換であるか；または  $R_b$  と  $R_3$  が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、式 (I) の化合物を提供する。

#### 【0020】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-$  アリール、または  $-CH_2-$  ヘテロアリールを表し；上記ヘテロアリールは、非置換である。

#### 【0021】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-$  フェニル、 $-CH_2-$  インドリルまたは  $-CH_2-$  イミダゾリルを表す。

#### 【0022】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2-$  フェニル、または  $-CH_2-$  イミダゾリルを表す。

#### 【0023】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2-$  フェニル、または  $-CH_2-$  イミダゾリルを表す。

#### 【0024】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、または  $-CH_2-$  イミダゾリルを表す。

#### 【0025】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、または  $-CH_2-$  フェニルを表す。

#### 【0026】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または  $-(CH_2)_4NH_2$  を表す。

#### 【0027】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、または  $-(CH_2)_2COOH$  を表す。

#### 【0028】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH$

10

20

30

40

50



$2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、または $-\text{CH}_2$ -アリールを表し；上記アリールは、非置換である。

【0029】

特定の実施形態において、 $\text{R}_1$ は、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、または $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ を表す。

【0030】

特定の実施形態において、 $\text{R}_a$ は、水素である。特定の実施形態において、 $\text{R}_a$ は、アシルである。特定の実施形態において、 $\text{R}_a$ は、アセチルである。

【0031】

別の実施形態において、式(I)において、 $\text{R}_a$ と $\text{R}_1$ は、それらが結合する原子と一緒に、オキソ基で場合により置換されたピロリジン環を形成している。

10

【0032】

特定の実施形態において、 $\text{R}_2$ は、水素、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、 $-\text{CH}_2$ -インドリルまたは $-\text{CH}_2$ -イミダゾリルを表す。

【0033】

特定の実施形態において、 $\text{R}_2$ は、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、または $-\text{CH}_2$ -イミダゾリルを表す。

【0034】

特定の実施形態において、 $\text{R}_2$ は、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、または $-\text{CH}_2$ -フェニルを表す。

20

【0035】

特定の実施形態において、 $\text{R}_2$ は、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、または $-\text{CH}_2$ -フェニルを表す。

【0036】

特定の実施形態において、 $\text{R}_2$ は、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、または $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ を表す。

【0037】

特定の実施形態において、 $\text{R}_2$ は、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、または $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ を表す。

30

【0038】

特定の実施形態において、 $\text{R}_2$ は、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、または $-\text{CH}_2$ -フェニルを表す。

【0039】

特定の実施形態において、 $\text{R}_2$ は、水素、または $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を表す。

【0040】

特定の実施形態において、 $\text{R}_3$ は、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、 $-\text{CH}_2$ -インドリルまたは $-\text{CH}_2$ -イミダゾリルを表す。

40

【0041】

特定の実施形態において、 $\text{R}_3$ は、水素、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、または $-\text{CH}_2$ -イミダゾリルを表す。

【0042】

特定の実施形態において、 $\text{R}_3$ は、水素、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$

50

-  $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$ 、-  $\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、または -  $\text{CH}_2$  - イミダゾリルを表す。

【0043】

特定の実施形態において、 $R_3$  は、水素、-  $\text{CH}_2$  - フェニル、-  $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、-  $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、または -  $\text{CH}_2$  - ヘテロアリールを表し；上記ヘテロアリールは、非置換である。

【0044】

特定の実施形態において、 $R_3$  は、水素、-  $\text{CH}_2$  - フェニル、-  $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、-  $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  または -  $\text{CH}_2$  - イミダゾリルを表す。

10

【0045】

特定の実施形態において、 $R_3$  は、水素、-  $\text{CH}_2$  - フェニル、-  $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、または -  $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  を表す。

【0046】

特定の実施形態において、 $R_3$  は、水素、-  $\text{CH}_2$  - フェニル、-  $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、または -  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  を表す。

【0047】

特定の実施形態において、 $R_3$  は、水素、-  $\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$ 、-  $\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、または -  $\text{CH}_2$  - ヘテロアリールを表し；上記ヘテロアリールは、非置換である。

20

【0048】

特定の実施形態において、 $R_3$  は、-  $\text{CH}_2$  - フェニル、-  $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、または -  $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  を表す。

【0049】

特定の実施形態において、 $R_b$  と  $R_3$  は、それらが結合する原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

【0050】

別の実施形態において、本発明は、

$R_a$  が、水素もしくはアシルであり；かつ  $R_1$  が、水素、-  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、-  $(\text{CH}_2)_3\text{NH}(C=\text{NH})\text{NH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、-  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、-  $\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$ 、-  $\text{CH}_2$  - フェニル、-  $\text{CH}_2$  - インドリル、もしくは -  $\text{CH}_2$  - イミダゾリルを表し；上記フェニル、インドリルおよびイミダゾリルが、非置換であるか；または  $R_a$  と  $R_1$  が、それら結合される原子と一緒に、オキソ基で場合により置換されたピロリジン環を形成しており；

30

$R_2$  が、水素、-  $\text{CH}_2 - \text{OH}$ 、-  $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、-  $\text{CH}_2$  - フェニル、-  $\text{CH}_2$  - インドリル、または -  $\text{CH}_2$  - イミダゾリルを表し；上記イミダゾリルが、非置換であり；

$R_b$  が、水素であり；かつ  $R_3$  が、水素、-  $\text{CH}_2$  - フェニル、-  $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、-  $\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、-  $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、-  $\text{CH}_2$  - インドリル、もしくは -  $\text{CH}_2$  - イミダゾリルを表し；上記フェニル、インドリルおよびイミダゾリルが、非置換であるか；または  $R_b$  と  $R_3$  が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、

40

式 (I) の化合物を提供する。

【0051】

特定の実施形態において、本発明は、

$R_a$  が、水素であり；かつ  $R_1$  が、水素、-  $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、-  $(\text{CH}_2)_3\text{NH}(C=\text{NH})\text{NH}_2$ 、-  $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、-  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、-  $\text{CH}_2$  - フェニルもしくは -  $\text{CH}_2$  - イミダゾリルを表すか；または  $R_a$  と  $R_1$  が

50

、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成しており；

$R_2$  が、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -フェニル、または $-CH_2$ -イミダゾリルを表し；

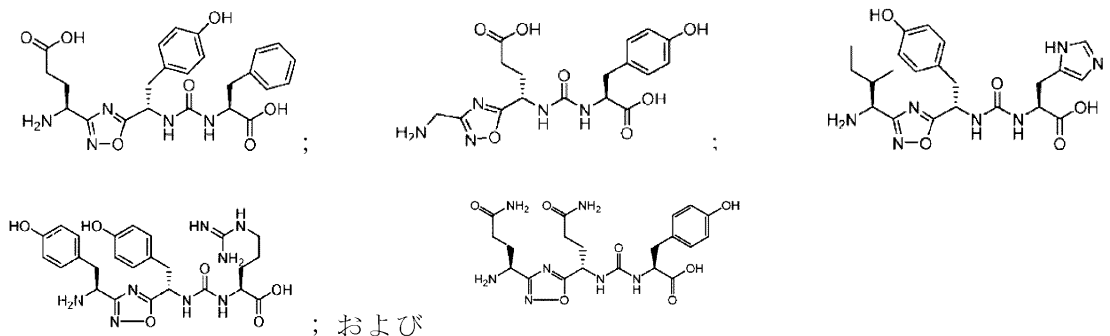
$R_b$  が、水素であり； $R_3$  が、水素、 $-CH_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、もしくは $-CH_2$ -イミダゾリルを表すか；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、  
式(I)の化合物を提供する。

【0052】

特定の実施形態において、化合物は、

10

【化3】



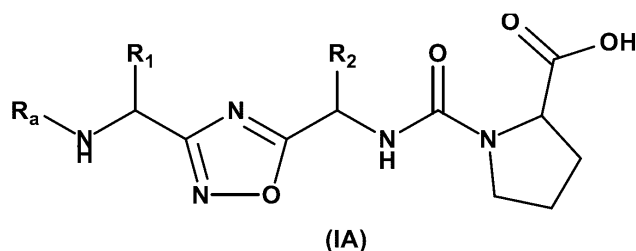
20

のうちの1つではない。

【0053】

特定の実施形態において、本発明は、式(IA)

【化4】



30

(式中、 $R_1$ 、 $R_a$ および $R_2$ は、式(I)の化合物で定義された通りである)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を提供する。

【0054】

特定の実施形態において、 $R_1$ は、水素、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -インドリルまたは $-CH_2$ -イミダゾリルを表す。

40

【0055】

特定の実施形態において、 $R_1$ は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、または $-CH_2$ -イミダゾリルを表す。

【0056】

特定の実施形態において、 $R_1$ は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_4NH_2$ を表す。

【0057】

特定の実施形態において、 $R_1$ は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、または $-(CH_2)_2C$

50

OOHを表す。

【0058】

特定の実施形態において、 $R_2$ は、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または $-CH_2$ -フェニルを表す。

【0059】

特定の実施形態において、 $R_2$ は、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2COOH$ を表す。

【0060】

特定の実施形態において、 $R_2$ は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、または $-(CH_2)_2COOH$ を表す。

10

【0061】

別の実施形態において、本発明は、

$R_a$ が、水素であり； $R_1$ が、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-CH_2$ -イミダゾリルを表し；

$R_2$ が、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -フェニル、または $-CH_2$ -イミダゾリルを表す、式(IA)の化合物を提供する。

【0062】

20

特定の実施形態において、本発明は、

$R_a$ が、水素であり； $R_1$ が、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -インドリルまたは $-CH_2$ -イミダゾリルを表し；上記フェニル、インドリルおよびイミダゾリルが、非置換であり；

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または $-CH_2$ -フェニルを表し；上記フェニルが、非置換である、式(IA)の化合物を提供する。

30

【0063】

別の実施形態において、本発明は、

$R_a$ が、水素であり； $R_1$ が、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -インドリルまたは $-CH_2$ -イミダゾリルを表し；

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-CH_2$ -イミダゾリルを表す、式(IA)の化合物を提供する。

【0064】

40

別の実施形態において、本発明は、

$R_a$ が、水素であり； $R_1$ が、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2$ -フェニル、または $-CH_2$ -イミダゾリルを表し；

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-CH_2$ -イミダゾリルを表す、式(IA)の化合物を提供する。

【0065】

別の実施形態において、本発明は、

$R_a$ が、水素であり； $R_1$ が、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、-

50

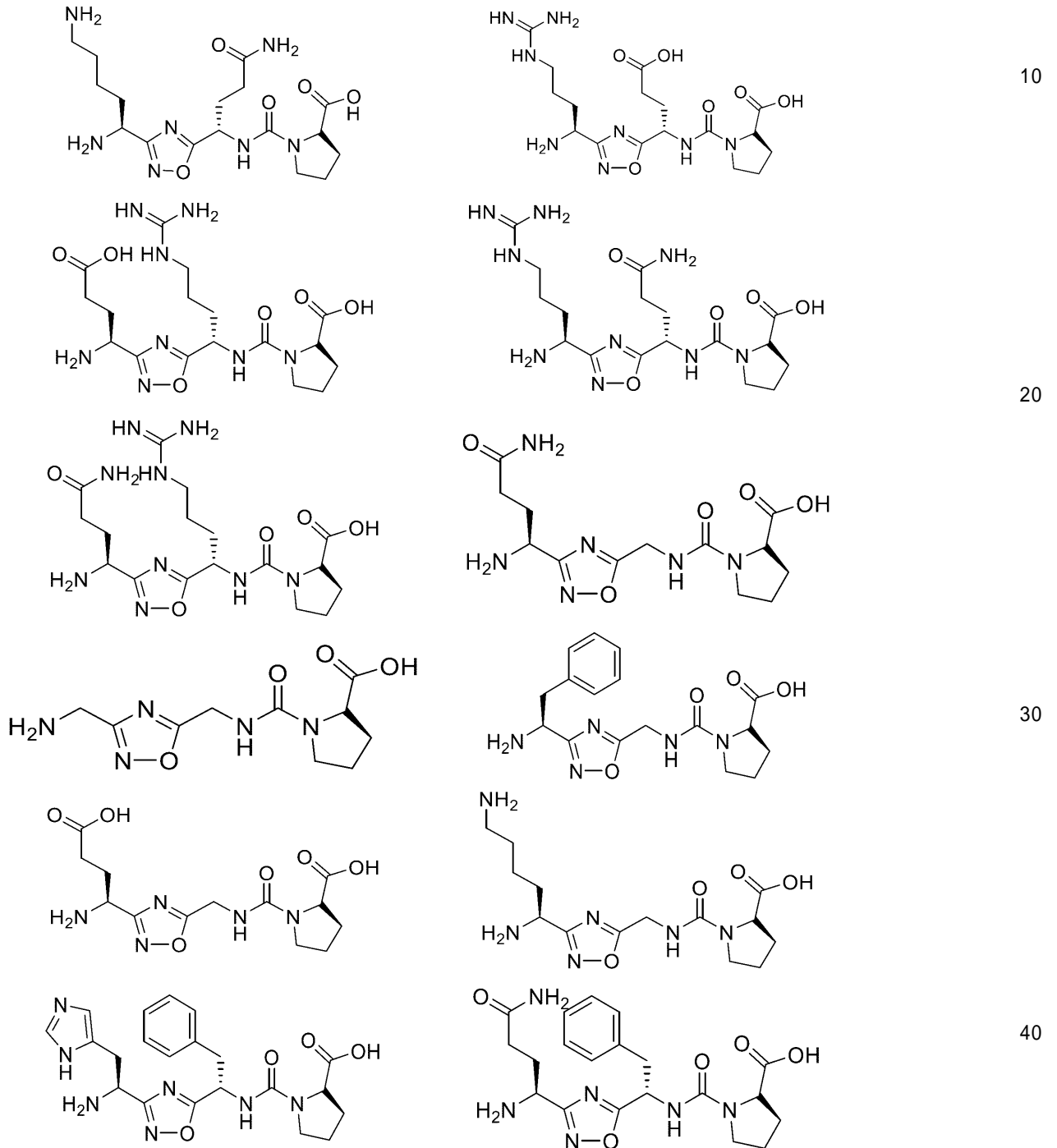
$(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、または  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$  を表し；

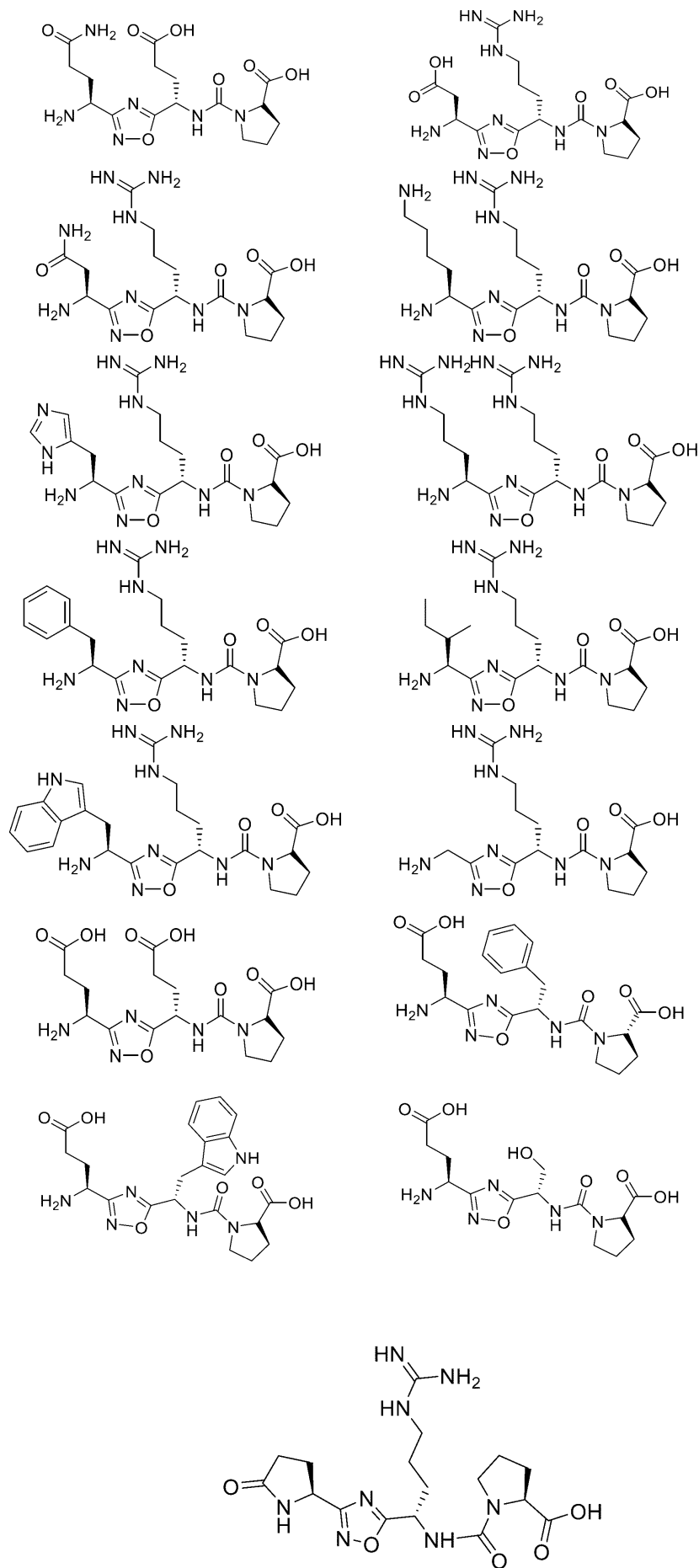
$\text{R}_2$  が、水素、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2$ -フェニルまたは  $-\text{CH}_2$ -イミダゾリルを表す、式 (IA) の化合物を提供する。

【0066】

特定の実施形態において、式 (IA) の化合物は、

【化5】



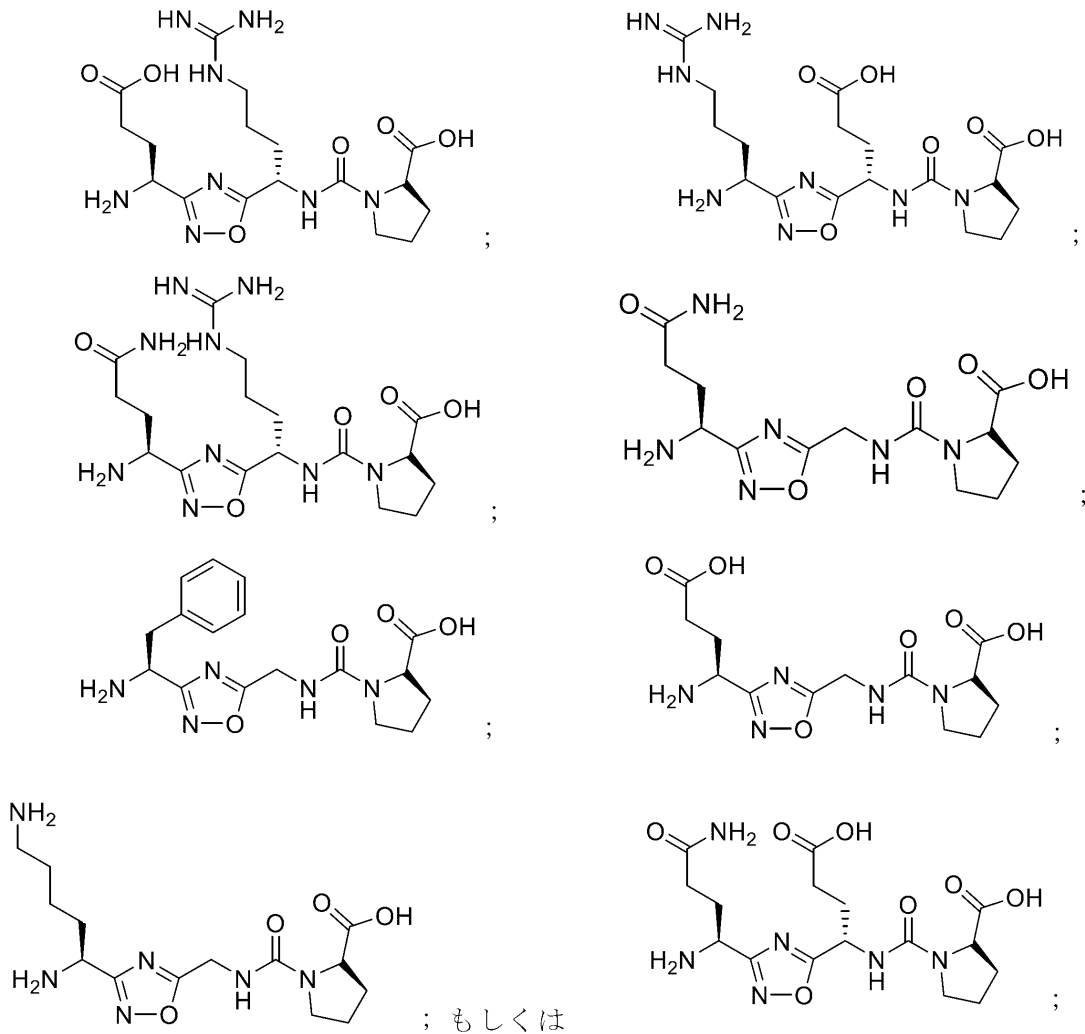


またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体から選択される。

【 0 0 6 7 】

特定の実施形態において、式 ( I ) の化合物は、

【 化 6 】

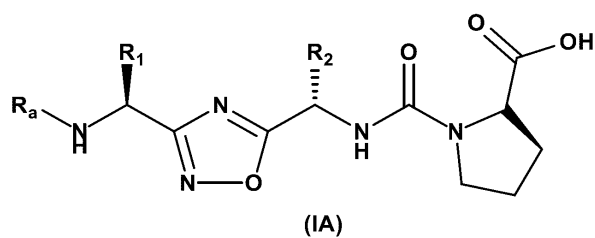


またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体から選択される。

【 0 0 6 8 】

本発明の特定の実施形態において、式 ( I A ) の化合物は、絶対立体化学を

【 化 7 】



として示すことにより記載することもできる。

【 0 0 6 9 】

特定の実施形態において、本発明は、式 ( I B ) :

10

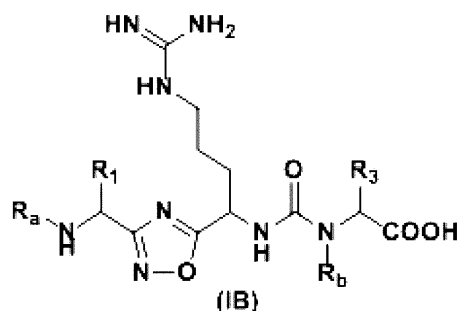
20

30

40

50

## 【化 8】



10

(式中、 $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ および $R_3$ は、式(I)の化合物で定義された通りである)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を提供する。

## 【0070】

別の実施形態において、本発明は、

$R_1$ が、水素、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -インドリル、 $-\text{CH}_2$ -イミダゾリルまたは $-\text{CH}_2$ -フェニルを表し；

20

$R_b$ が、水素であり； $R_3$ が、水素、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、 $\text{CH}_2$ -イミダゾリルもしくは $\text{CH}_2$ -イミダゾリルを表すか；または $R_b$ が、水素である、式(IA)の化合物を提供する。特定の実施形態において、式(IB)において、 $R_b$ と $R_3$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

## 【0071】

特定の実施形態において、 $R_1$ は、水素、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -インドリル、 $-\text{CH}_2$ -イミダゾリルまたは $-\text{CH}_2$ -フェニルを表す。

30

## 【0072】

特定の実施形態において、 $R_1$ は、水素、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、または $-\text{CH}_2$ -フェニルを表す。

## 【0073】

特定の実施形態において、 $R_1$ は、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ または $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ を表す。

## 【0074】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、水素、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、または $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ を表す。

40

## 【0075】

特定の実施形態において、 $R_b$ は、水素であり； $R_3$ は、水素、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、 $\text{CH}_2$ -イミダゾリルもしくは $\text{CH}_2$ -イミダゾリルを表すか；または $R_b$ は、水素である。特定の実施形態において、式(IB)において、 $R_b$ と $R_3$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

## 【0076】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、水素または $-\text{CH}_2$ -フェニルを表す。

50



## 【 0 0 7 7 】

特定の実施形態において、式 ( I B ) において、 $R_b$  は、水素である。特定の実施形態において、式 ( I B ) において、 $R_b$  と  $R_3$  は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

## 【 0 0 7 8 】

特定の実施形態において、本発明は、

$R_1$  が、 $-(CH_2)_2CONH_2$  または  $-(CH_2)_2COOH$  を表し；

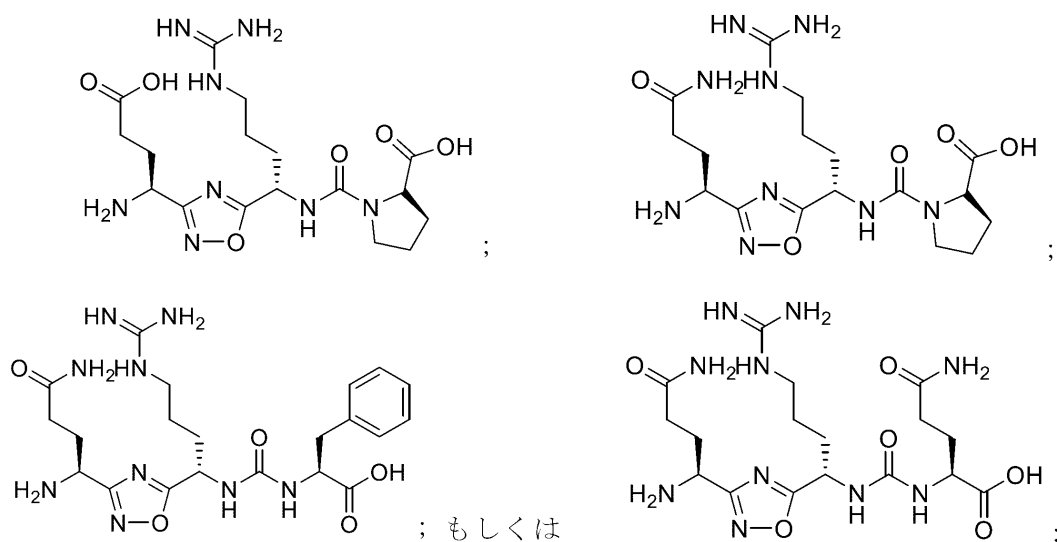
$R_b$  が、水素であり；かつ  $R_3$  が、水素もしくは  $-CH_2-$  フェニルを表すか；または  $R_b$  と  $R_3$  が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、式 ( I B ) の化合物を提供する。

10

## 【 0 0 7 9 】

特定の実施形態において、式 ( I ) の化合物は、

## 【 化 9 】



20

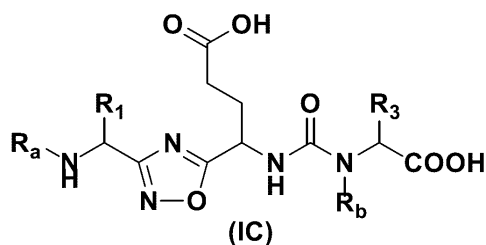
またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体から選択される。

30

## 【 0 0 8 0 】

特定の実施形態において、本発明は、式 ( I C ) :

## 【 化 1 0 】



40

(式中、 $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_3$  および  $R_b$  は、式 ( I ) の化合物で定義された通りである) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を提供する。

## 【 0 0 8 1 】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または  $-(CH_2)_4NH_2$  を表す。

## 【 0 0 8 2 】

特定の実施形態において、 $R_1$  は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または  $-(CH_2)_4NH_2$  を表す。

50

## 【0083】

特定の実施形態において、 $R_1$ は、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、または $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ を表す。

## 【0084】

特定の実施形態において、式(ⅠC)において、 $R_a$ は、水素である。特定の実施形態において、式(ⅠC)において、 $R_a$ と $R_1$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

## 【0085】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、水素、 $-CH_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2$ -イミダゾリルを表すか；または $R_b$ と $R_3$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

10

## 【0086】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、水素、 $-CH_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、または $-CH_2$ -イミダゾリルを表す。

## 【0087】

特定の実施形態において、式(ⅠC)において、 $R_b$ は、水素である。特定の実施形態において、式(ⅠC)において、 $R_b$ と $R_3$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

## 【0088】

別の実施形態において、本発明は、

20

$R_1$ が、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_4NH_2$ を表し；

$R_3$ が、水素、 $-CH_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、または $-(CH_2)_2COOH$ を表す、  
式(ⅠC)の化合物を提供する。

## 【0089】

別の実施形態において、本発明は、

$R_a$ が、水素であり；かつ $R_1$ が、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_4NH_2$ を表すか；または $R_a$ と $R_1$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成しており；

30

$R_b$ が、水素であり；かつ $R_3$ が、 $-CH_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、もしくは $-CH_2$ -イミダゾリルを表すか；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、  
式(ⅠC)の化合物を提供する。

## 【0090】

別の実施形態において、本発明は、

$R_a$ が、水素であり；かつ $R_1$ が、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ を表すか；または $R_a$ と $R_1$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成しており；

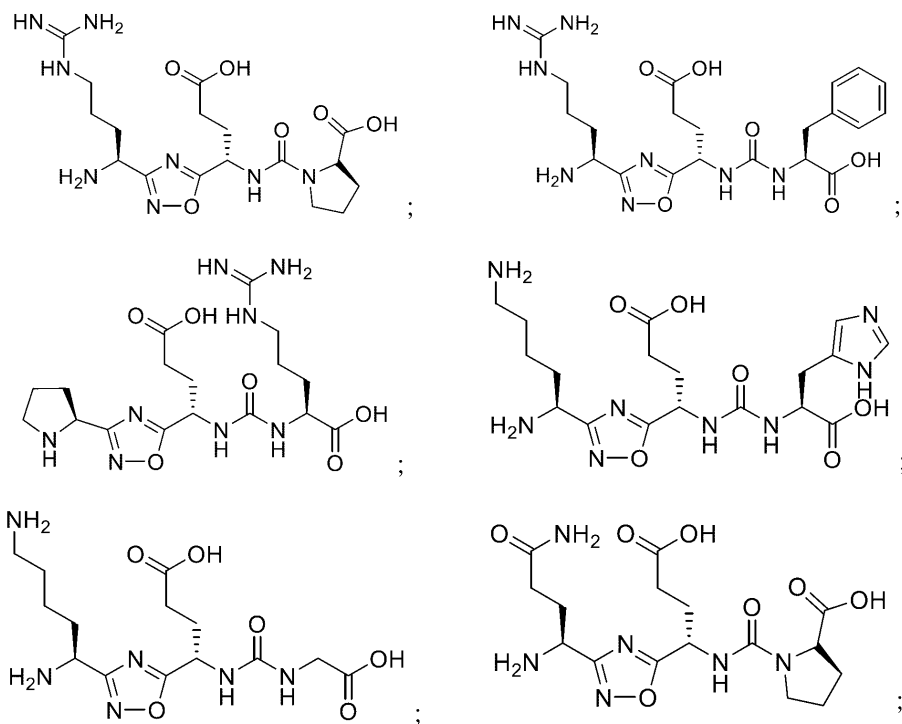
$R_b$ が、水素であり；かつ $R_3$ が、水素、 $-CH_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、もしくは $-CH_2$ -イミダゾリルを表すか；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、  
式(ⅠC)の化合物を提供する。

40

## 【0091】

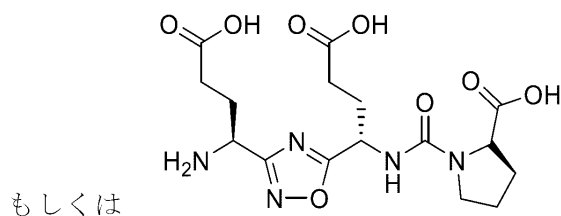
特定の実施形態において、式(Ⅰ)の化合物は、

## 【化 1 1】



10

20



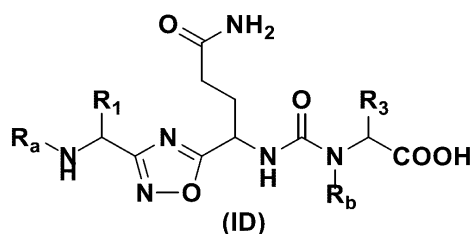
またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体から選択される。

30

## 【 0 0 9 2】

特定の実施形態において、本発明は、式 ( I D ) :

## 【化 1 2】



40

( 式中、 $R_1$ 、 $R_a$ 、 $R_3$ および $R_b$ は、式 ( I ) の化合物で定義された通りである ) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を提供する。

## 【 0 0 9 3】

特定の実施形態において、 $R_1$ は、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、または $-CH_2CONH_2$ を表す。

## 【 0 0 9 4】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、水素、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、また

50

は  $-(CH_2)_4NH_2$  を表す。

【0095】

特定の実施形態において、式(I D)において、 $R_b$ は、水素である。特定の実施形態において、式(I D)において、 $R_b$ と $R_3$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

【0096】

特定の実施形態において、 $R_b$ は、水素であり；かつ $R_3$ は、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_4NH_2$ を表すか；または $R_b$ と $R_3$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

【0097】

別の実施形態において、本発明は、

$R_1$ が、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、または $-CH_2CONH_2$ を表し；

$R_b$ が、水素であり；かつ $R_3$ が、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_4NH_2$ を表すか；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、式(I D)の化合物を提供する。

【0098】

別の実施形態において、本発明は、

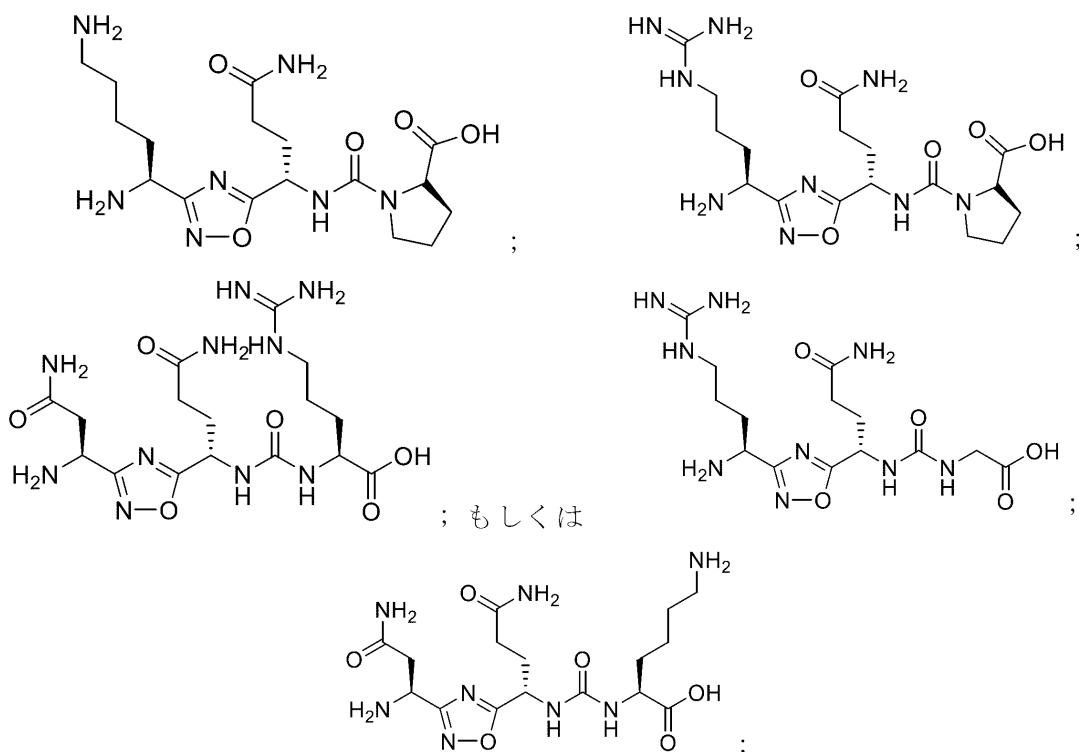
$R_1$ が、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、または $-CH_2CONH_2$ を表し；

$R_b$ が、水素であり；かつ $R_3$ が、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_4NH_2$ を表すか；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、式(I D)の化合物を提供する。

【0099】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、

【化13】



またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体が

10

20

30

40

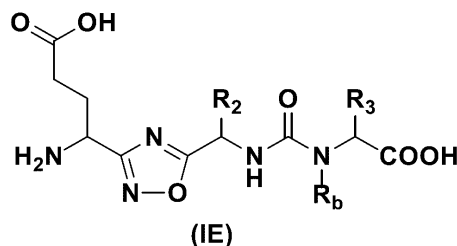
50

ら選択される。

【 0 1 0 0 】

特定の実施形態において、本発明は、式 ( I E ) :

【 化 1 4 】



10

(式中、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_b$ は、式 ( I ) の化合物で定義された通りである) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を提供する。

【 0 1 0 1 】

特定の実施形態において、 $R_2$ は、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-CH_2$ -インドリルを表す。

【 0 1 0 2 】

特定の実施形態において、 $R_2$ は、水素、または $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ を表す。

20

【 0 1 0 3 】

別の実施形態において、本発明は、

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-CH_2$ -インドリルを表し；

$R_3$ が、水素、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -インドリルもしくは $-CH_2$ -イミダゾリルを表すか；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、

30

式 ( I D ) の化合物を提供する。

【 0 1 0 4 】

特定の実施形態において、式 ( I E ) において、 $R_b$ と $R_3$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

【 0 1 0 5 】

特定の実施形態において、 $R_2$ は、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-CH_2$ -インドリルを表す。

【 0 1 0 6 】

別の実施形態において、本発明は、

$R_2$ が、水素、または $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ を表し； $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、

40

式 ( I E ) の化合物を提供する。

【 0 1 0 7 】

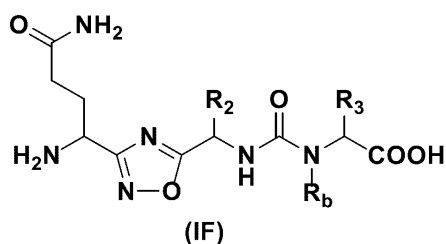
特定の実施形態において、 $R_3$ は、水素、 $-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_2-COOH$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -インドリルもしくは $-CH_2$ -イミダゾリルを表すか；または $R_b$ と $R_3$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

【 0 1 0 8 】

50

特定の実施形態において、本発明は、式 ( I F ) :

【化 1 5】



10

(式中、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_b$ は、式 ( I ) の化合物で定義された通りである) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を提供する。

【0109】

特定の実施形態において、 $R_2$ は、水素、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2COOH$ を表す。

【0110】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または $-(CH_2)_4NH_2$ を表す。

【0111】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、または $-(CH_2)_2COOH$ を表す。

20

【0112】

特定の実施形態において、式 ( I F ) において、 $R_b$ は、水素である。特定の実施形態において、式 ( I F ) において、 $R_b$ と $R_3$ は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

【0113】

特定の実施形態において、本発明は、

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2COOH$ を表し；

30

$R_3$ が、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、または $-(CH_2)_4NH_2$ を表す、式 ( I F ) の化合物を提供する。

【0114】

特定の実施形態において、本発明は、

$R_2$ が、水素、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2COOH$ を表し；

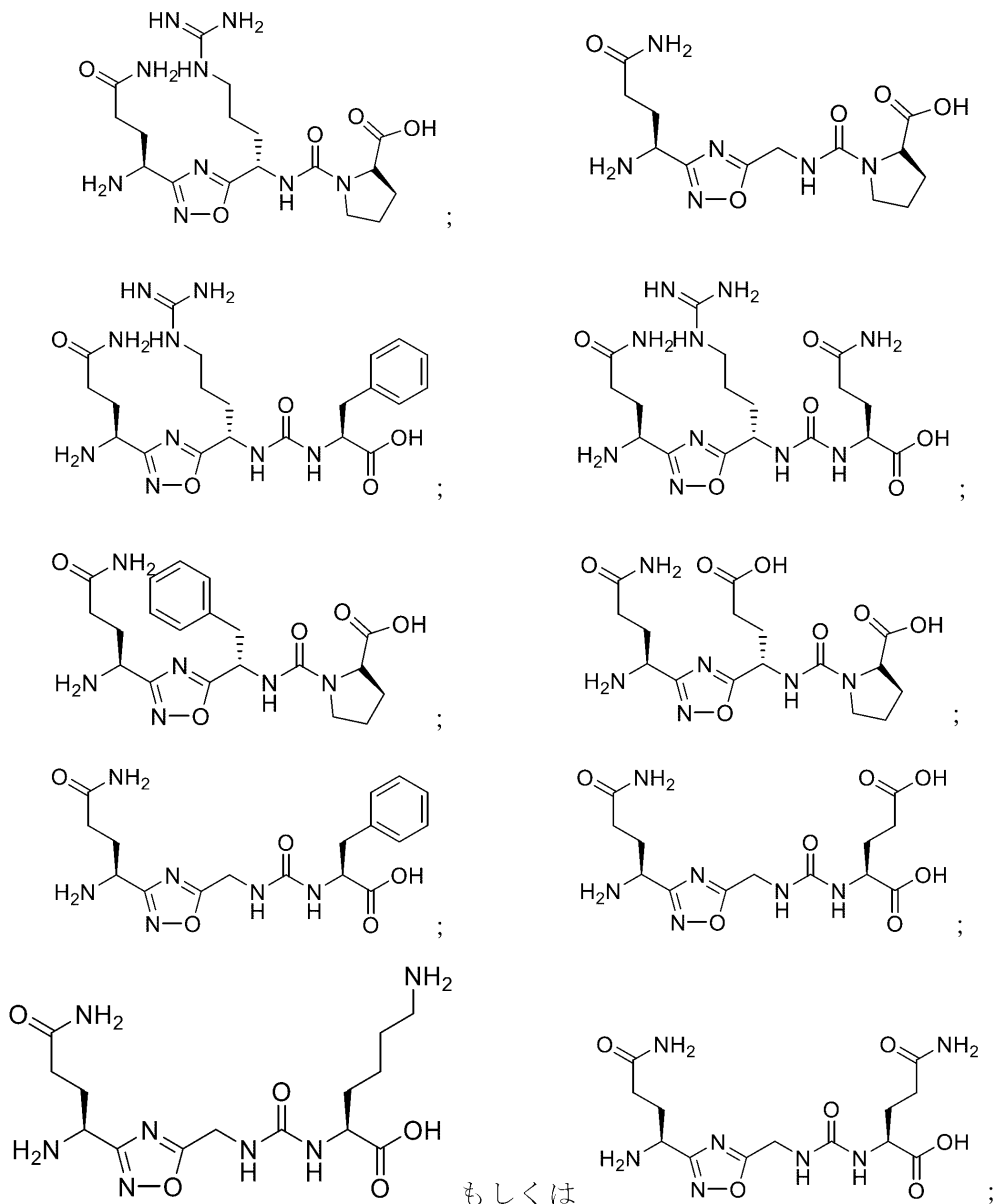
$R_b$ が、水素であり、かつ $R_3$ が、 $-CH_2-$ フェニル、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、もしくは $-(CH_2)_2COOH$ を表すか；または $R_b$ と $R_3$ が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、式 ( I F ) の化合物を提供する。

40

【0115】

特定の実施形態において、式 ( I ) の化合物は、

## 【化 1 6】



またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体から選択される。

## 【0116】

特定の実施形態において、 $R_a$  は、水素であり；かつ  $R_1$  は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2$ -アリール、もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表すか；または  $R_a$  と  $R_1$  は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成しており；

$R_2$  は、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -アリール、または $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；

$R_b$  は、水素であり；かつ  $R_3$  は、水素、 $-CH_2$ -アリール、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$  もしくは $-CH_2$ -ヘテロアリールを表すか；または  $R_b$  と  $R_3$  は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

## 【0117】

特定の実施形態において、 $R_a$  は、水素であり：かつ  $R_1$  は、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2$ -フェニル、もしくは  $-CH_2$ -イミダゾリルを表すか；または  $R_a$  と  $R_1$  は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成しており；

$R_2$  は、水素、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -フェニル、または  $-CH_2$ -イミダゾリルを表し；

$R_b$  は、水素であり；かつ  $R_3$  は、水素、 $-CH_2$ -フェニル、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$  もしくは  $-CH_2$ -イミダゾリルを表すか；または  $R_b$  と  $R_3$  は、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している。

10

【0118】

特定の実施形態において、本発明は、

20

30

40

50



【表 1】

化合物	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	

10

20

30

40

50

化合物	構造
7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

20

30

40

50

化合物	構造
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

10

20

30

40

50

化合物	構造
20	
21	
22	
23	
24	
25	

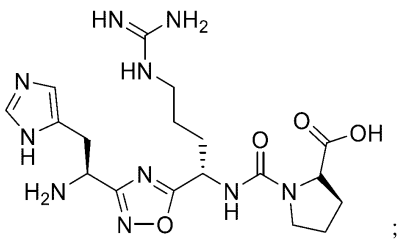
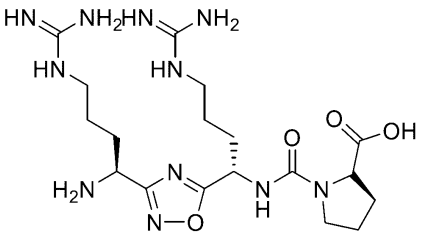
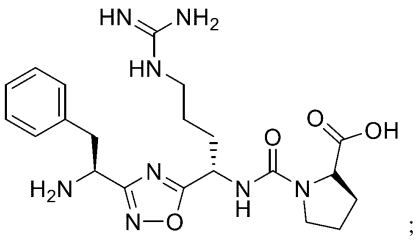
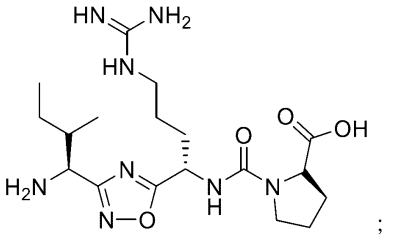
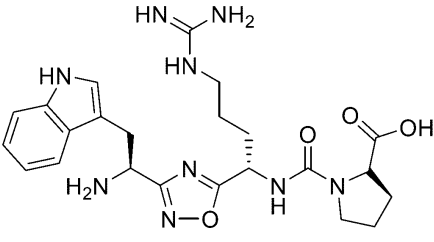
10

20

30

40

50

化合物	構造
26	
27	
28	
29	
30	

10

20

30

40

50

化合物	構造
31	
32	
33	
34	
35	
36	

10

20

30

40

50

化合物	構造
37	
38	
39	
40	
41	
42	

10

20

30

40

50

化合物	構造
43	
44	
45	
46	
47	
48	

10

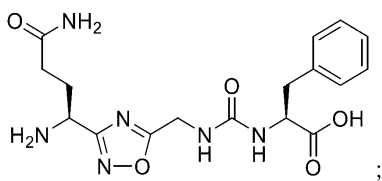
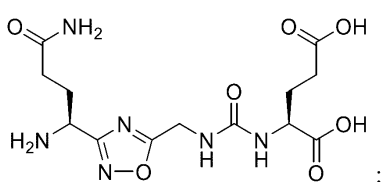
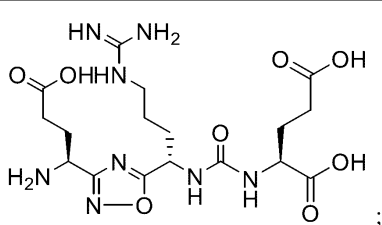
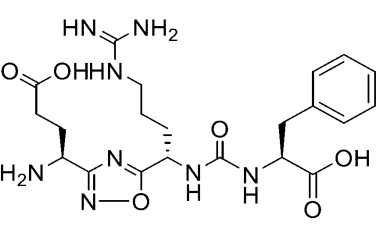
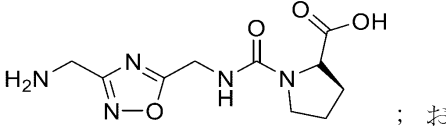
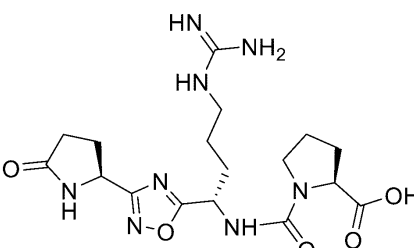
20

30

40

50



化合物	構造
49	
50	
51	
52	
53	
54	

またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体から選択される化合物を提供する。

【 0 1 1 9 】

特定の実施形態において、本発明は、

10

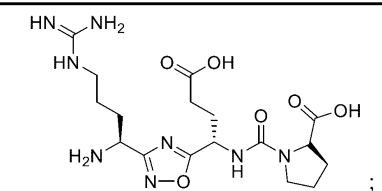
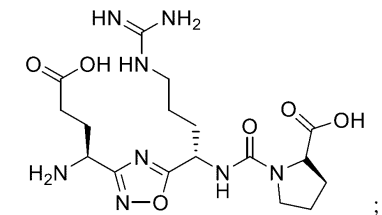
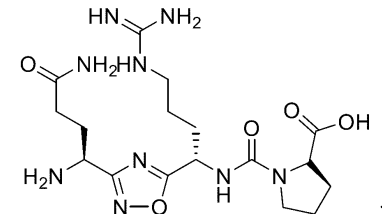
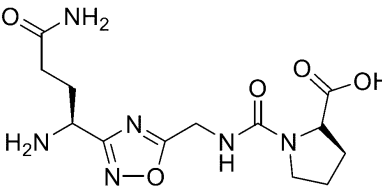
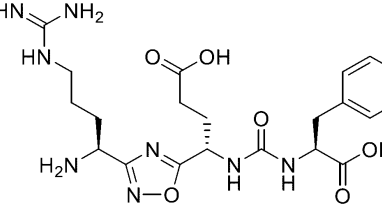
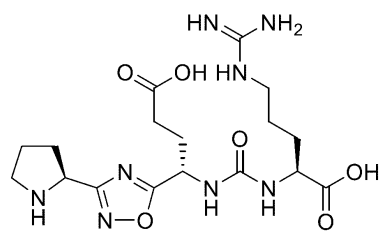
20

30

40

50

【表 2】

化合物	構造
2	
3	
5	
6	
7	
8	

10

20

30

40

50

10	
12	
14	
16	
17	
18	
21	

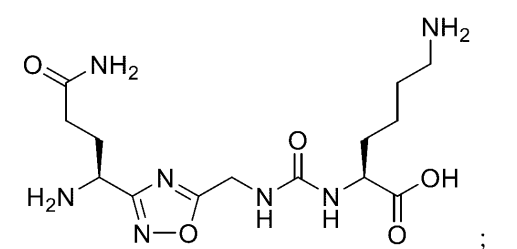
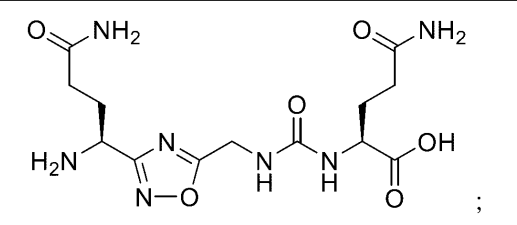
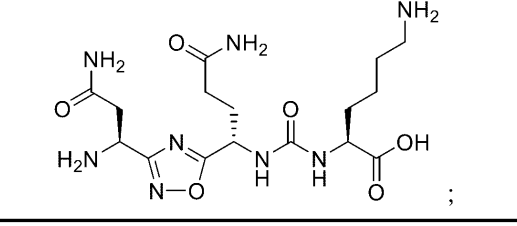
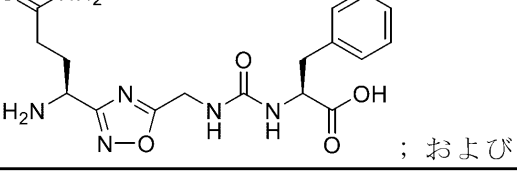
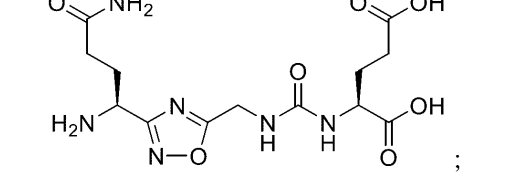
10

20

30

40

50

41	
42	
43	
49	
50	

10

20

30

またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体から選択される化合物を提供する。

【 0 1 2 0 】

特定の実施形態において、本発明は、場合により医薬的に許容できる担体または希釈剤と混和された、本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 1 】

本発明はまた、医薬投与のために開示された化合物を配合するための方法を提供する。

40

【 0 1 2 2 】

本発明の組成物および方法は、それを必要とする個体を処置するために用いられてもよい。特定の実施形態において、個体は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物などの哺乳動物である。ヒトなどの動物に投与される場合、組成物または化合物は好ましくは、例えば本発明の化合物および医薬的に許容できる担体を含む、医薬組成物として投与される。好ましい実施形態において、そのような医薬組成物が、ヒトへの投与用、特に侵襲性投与経路（即ち、上皮バリアを通した輸送または拡散を回避する、注射または埋込みなどの経路）用であれば、水性溶液は、パイロジェンフリーまたは実質的にパイロジェンフリーである。賦形剤を、例えば薬剤の遅延放出を実行するように、または1種もしくは複数の細胞、組織もしくは臓器を選択的に標的にするように、選択することができる。医薬組成物は、錠剤、

50

カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、顆粒、再構成される凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射などの単位投与剤型であり得る。組成物はまた、経皮送達システム、例えば皮膚パッチ中に存在し得る。組成物はまた、点眼薬などの外用投与（topical administration）に適した溶液中に存在し得る。

#### 【0123】

医薬的に許容できる担体は、例えば本発明の化合物を安定化させるように、本発明の化合物の溶解度を上昇させるように、または吸収を増加させるように働く生理学的に許容できる薬剤を含有し得る。そのような生理学的に許容できる薬剤としては、例えばグルコース、スクロースもしくはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸もしくはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質、または他の安定化剤もしくは賦形剤が挙げられる。生理学的に許容できる薬剤を含む、医薬的に許容できる担体の選択は、例えば組成物の投与経路に依存する。医薬組成物の調製物は、自己乳化薬物送達システムまたは自己微小乳化薬物送達システムであり得る。医薬組成物（調製物）はまた、例えば本発明の化合物、を内部に取り込み得るリボソームまたは他のポリマーマトリックスであり得る。例えばリン脂質または他の脂質を含む、リボソームは、作製および投与することが比較的簡単である、非毒性で生理学的に許容でき代謝可能な担体である。

10

#### 【0124】

語句「医薬的に許容できる」は、サウンドメディカルジャッジメントの範囲内で、人類および動物の組織との接触における使用に適し、過剰な毒性、過敏症、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を生じず、合理的な利益／リスク比に見合う、化合物、材料、組成物および／または投与剤型を指すために本明細書で用いられる。

20

#### 【0125】

本明細書で用いられる語句「医薬的に許容できる担体」は、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル封入材料などの医薬的に許容できる材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、配合剤の他の成分と適合性があり、患者に有害でないという意味で「許容でき」なければならない。医薬的に許容できる担体として働き得る材料の幾つかの例としては、（１）ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；（２）コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；（３）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；（４）粉末トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）ココアバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；（９）ピーナッツオイル、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；（１０）プロピレングリコールなどのグリコール；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；（１２）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；（１３）寒天；（１４）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンフリー水；（１７）等張性生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝溶液；ならびに（２１）医薬配合剤中で用いられる他の非毒性の適合性物質、が挙げられる。

30

40

#### 【0126】

医薬組成物（調製物）は、例えば経口（例えば、水性または非水性溶液または懸濁液での飲薬、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、ポーラス、粉末、顆粒、舌へ塗布されるペースト）；口腔粘膜を通した吸収（例えば、舌下）；経肛門、経直腸または経腔（例えば、ペッサリー、クリームまたはフォームとして）；非経口（例えば滅菌溶液または懸濁液として筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内を含む）；鼻内；腹腔内；皮下；経皮（例えば、皮膚へ塗布されるパッチとして）；および外用（例えば、皮膚に塗布されるクリーム、軟膏もしくはスプレーとして、または点眼薬として）などの多数の投与経路のいずれかによって対象に投与され得る。化合物はまた、吸入用に配合されてもよい。特定の実施形態において、化合物は、滅菌水に単に溶解または懸濁

50

されてもよい。

【0127】

配合剤は、簡便に単位投与剤型中で提供されてよく、薬局の技術分野で周知の任意方法によって調製されてよい。単一投与剤型を製造するために担体材料と混和され得る有効成分の量は、処置される宿主、個々の投与様式に応じて変動するであろう。単一投与剤型を製造するために担体材料と混和され得る有効成分の量は一般に、治療効果を生じる化合物の量であろう。一般に、100%のうち、この量は、有効成分の約1%～約99%、好ましくは約5%～約70%、最も好ましくは約10%～約30%の範囲であろう。

【0128】

これらの配合剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物などの活性化化合物を担体、および場合により1種または複数の補助成分と会合させるステップを含む。一般に配合剤は、本発明の化合物を液状担体もしくは微細固体担体またはそれらの両方と均一かつ密接に会合させること、その後、必要に応じて生成物を成形すること、によって調製される。

【0129】

経口投与に適した本発明の配合剤は、それぞれが所定量の本発明の化合物を有効成分として含有する、カプセル（スプリングルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、カシエ、丸薬、錠剤、トローチ錠（香味ベース、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントを用いる）、凍結乾燥物、粉末、顆粒の形態であってよく、または水性もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油もしくは油中水液体エマルジョンとして、またはエリキシルもしくはシロップとして、または香剤（ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの不活性ベースを用いる）および/もしくは洗口液としてなどであってもよい。組成物または化合物はまた、ポーラス、舐剤またはペーストとしてもよい。

【0130】

経口投与のための固体投与剤型（カプセル（スプリングルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、錠剤、丸薬、糖剤、粉末、顆粒など）を調製するために、有効成分が、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムおよび/または以下のもののいずれかなどの、1種または複数の医薬的に許容できる担体と混和される：（1）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸などの充填剤または増量剤；（2）例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および/またはアカシアなどの結合剤；（3）グリセロールなどの保湿剤；（4）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；（5）パラフィンなどの溶解遅延剤；（6）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；（7）例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤；（8）カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤；（9）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物などの滑沢剤；（10）修飾および非修飾シクロデキストリンなどの錯化剤；ならびに（11）着色剤。カプセル（スプリングルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、錠剤および丸薬の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤を含んでいてもよい。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いる軟および硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。

【0131】

錠剤は、場合により1種または複数の補助成分と共に、圧縮または成形することによって作製されてよい。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、または架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を用いて調製されてよい。成形錠は、不活性液体希釈剤で加湿された粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製されてもよい。

## 【 0 1 3 2 】

糖剤、カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、丸薬および顆粒などの医薬組成物の錠剤および他の固体投与剤型は、場合により刻み目が付けられる、またはコーティングおよびシェル、例えば腸溶性コーティングおよび医薬配合の技術分野で周知の他のコーティングと共に調製されてよい。それらはまた、所望の放出プロファイル、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび／またはミクロスフェアを提供するために、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な割合で用いて、有効成分の徐放または制御放出を提供するように配合されてもよい。それらは、例えば細菌保持フィルターを通す濾過により、または使用直前に滅菌水もしくは何らかの他の滅菌注射可能媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより、滅菌されてよい。これらの組成物はまた、場合により乳白剤を含有してもよく、かつ場合により、遅延される様式で、胃腸管の特定部位でのみ、またはそこで優先的に、有効成分（複数可）を放出する組成物であってよい。用いられ得る埋入組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。有効成分はまた、適宜、上記賦形剤の１種または複数との、マイクロカプセル化形態であり得る。

10

## 【 0 1 3 3 】

経口投与に有用な液体投与剤型としては、医薬的に許容できるエマルジョン、再構成される凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。液体投与剤型は、有効成分に加えて、当該技術分野で一般に用いられる不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、シクロデキストリンおよびそれらの誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ピーナッツ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有してよい。

20

## 【 0 1 3 4 】

経口組成物はまた、不活性希釈剤の他に、湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤および防腐剤などのアジュバントを含み得る。

## 【 0 1 3 5 】

懸濁物は、活性化合物に加えて、懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカント、ならびにそれらの混合物を含有してよい。

30

## 【 0 1 3 6 】

経直腸、経膣または尿道投与のための医薬組成物の配合剤は、坐剤として提供されてよく、それは、１種または複数の活性化合物を、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む１種または複数の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製されてよく、かつそれは、室温では固体であるが体温では液体であり、それにより直腸または膣腔で融解し活性化合物を放出するであろう。

## 【 0 1 3 7 】

口への投与のための医薬組成物の配合剤は、洗口液または経口スプレーまたは経口軟膏として提供されてよい。

40

## 【 0 1 3 8 】

代わりにまたは追加として、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤーまたは他の管腔内デバイスを介した送達のために配合され得る。そのようなデバイスを介した送達は、膀胱、尿道、尿管、直腸または腸への送達に特に有用であり得る。

## 【 0 1 3 9 】

経膣投与に適した配合剤としては、当該技術分野において適切であることが知られた担体含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー配合剤も挙げられる。

50

## 【 0 1 4 0 】

外用または経皮投与用の投与剤型としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。活性化合物は、滅菌条件下で医薬的に許容できる担体と、および必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤または噴射剤と、混合されてよい。

## 【 0 1 4 1 】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有してよい。

10

## 【 0 1 4 2 】

粉末およびスプレーは、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有し得る。加えてスプレーは、クロロフルオロヒドロカーボンなどの慣用される噴射剤、ならびにブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を含有し得る。

## 【 0 1 4 3 】

経皮パッチは、身体へ本発明の化合物の制御送達を提供する追加の利点を有する。そのような投与剤型は、活性化合物を適当な媒体に溶解または分散させることにより作製され得る。吸収促進剤を用いて、皮膚を通した化合物の透過を増加させることもできる。そのような透過の速度は、速度制御膜を提供すること、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させること、のいずれかによって制御され得る。

20

## 【 0 1 4 4 】

本明細書で用いられる語句「非経口投与」および「非経口的に投与される」は、通常は注射による、腸内および外用投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内および胸骨内の注射および輸液を包含するが、これらに限定されない。

## 【 0 1 4 5 】

非経口投与に適した医薬組成物は、1種または複数の活性化合物を、1種または複数の医薬的に許容できる滅菌等張水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または使用直前に滅菌注射可能溶液もしくは分散液に再構成される滅菌粉末との組み合わせで含み、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、配合剤を予定のレシピエントの血液と等張性にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含有してよい。

30

## 【 0 1 4 6 】

本発明の医薬組成物中で用いられ得る適切な水性および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）およびそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適度な流動性が、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散物の場合には必要とされる粒子サイズを維持することにより、および界面活性剤の使用により、維持され得る。

## 【 0 1 4 7 】

これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含有してよい。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの含有によって確実にされてよい。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物中に含めることが望ましい場合もある。加えて、注射可能な医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤の含有によってもたらされてよい。

40

## 【 0 1 4 8 】

幾つかの例において、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を緩徐にすることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶または非晶質材料の液体懸濁物の使用によって完遂されてよい。その場合、薬物の吸収速度は、溶解速度に依

50



存し、溶解速度はまた、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは非経口投与された薬物形態の吸収遅延は、油性ビヒクルに薬物を溶解または懸濁させることによって完遂される。

【 0 1 4 9 】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生体分解性ポリマー中で表題化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることによって作製される。ポリマーに対する薬物の比率、および用いられる個々のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度が制御され得る。他の生体分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。デポー注射可能配合剤は、身体組織と適合性があるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによっても調製される。

10

【 0 1 5 0 】

本発明の方法での使用のために、活性化合物は、そのまま、または例えば医薬的に許容できる担体と組み合わせて 0 . 1 ~ 9 9 . 5 %（より好ましくは 0 . 5 ~ 9 0 %）の有効成分を含有する医薬組成物として、与えられ得る。

【 0 1 5 1 】

導入の方法はまた、再充填性または生体分解性デバイスによって提供されてもよい。タンパク質性生物製剤を含む、様々な徐放性ポリマーデバイスが、近年になり薬物の制御送達用に関与され、インビボでテストされた。生分解性および非分解性ポリマーの両方を含む、種々の生体適合性ポリマー（ヒドロゲルなど）を用いて、個々の標的部位での化合物の持続放出のためのインプラントを形成できる。

20

【 0 1 5 2 】

医薬組成物中の有効成分の実際の投与レベルは、患者に対し毒性でなく、個々の患者、組成および投与様式に関する所望の治療応答を実現するのに効果的である有効成分量を得るように変動させてよい。

【 0 1 5 3 】

選択される投与レベルは、用いられる特定の化合物または化合物の組み合わせ、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いられる個々の化合物（複数可）の排泄速度、処置期間、用いられる特定の化合物（複数可）と併用される他の薬物、化合物および/または材料、処置される患者の年齢、性別、体重、病気、一般的健康状態および過去の医療歴、ならびに医療の技術分野で周知の類似因子などを含む種々の因子に依存するであろう。

30

【 0 1 5 4 】

一般に、本発明の組成物および方法で用いられる活性化合物の適切な日用量は、治療効果を生じるのに効果的な最小用量である、化合物の量であろう。そのような有効用量は一般に、先に記載された因子に依存する。

【 0 1 5 5 】

所望なら、活性化合物の有効日用量が、場合により単位投与剤型で、一日を通して適度な間隔をおいて別個に投与される 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、またはそれよりも多くの分割用量として、投与され得る。本発明の特定の実施形態において、活性化合物は、一日に 2 または 3 回投与されてよい。好ましい実施形態において、活性化合物は、1 日 1 回投与される。

40

【 0 1 5 6 】

この処置を受ける患者は、必要とする任意の動物であり、霊長類、特にヒト、およびウマ、ウシ、ブタおよびヒツジなどの他の哺乳動物、および一般には家禽およびペットを含む。

【 0 1 5 7 】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

50

## 【 0 1 5 8 】

医薬的に許容できる抗酸化剤の例としては、( 1 ) アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤；( 2 ) パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール( B H A )、ブチル化ヒドロキシトルエン( B H T )、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ - トコフェロールなどの脂溶性抗酸化剤；および( 3 ) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸( E D T A )、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤、が挙げられる。

## 【 0 1 5 9 】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、癌細胞、例えば A M L 細胞に向けられるマクロファージの食作用活性を増大する。他の実施形態において、食作用活性は、本明細書に記載される化合物の非存在下でのマクロファージに比較して、例えば 1 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、または 9 0 % 増大される。

10

## 【 0 1 6 0 】

特定の実施形態において、本発明は、医薬の調製のための本発明の化合物の使用を提供する。

## 【 0 1 6 1 】

特定の実施形態において、本発明は、例えば癌の処置のための、医薬の調製のための本発明の化合物の使用を提供する。

## 【 0 1 6 2 】

特定の実施形態において、本発明は、癌を処置するための方法を提供し、方法は、必要とする対象への、例えば治療有効量での、本発明の化合物の投与を含む。

20

## 【 0 1 6 3 】

特定の実施形態において、本発明は、必要とする対象へ、例えば治療有効量で、本発明の化合物を投与することにより腫瘍細胞の成長および / または転移を阻害するための方法を提供する。

## 【 0 1 6 4 】

特定の実施形態において、本発明は、癌の処置のための、  
 $R_a$  が、水素であり；かつ  $R_1$  が、水素、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2$ -アリール、もしくは  $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であるか；または  $R_a$  と  $R_1$  は、それらが結合される原子と一緒に、オキソ基で場合により置換されたピロリジン環を形成しており；

30

$R_2$  が、水素、 $-CH_2-OH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2$ -アリール、または  $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であり；

$R_b$  が、水素であり；かつ  $R_3$  が、水素、 $-CH_2$ -アリール、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、もしくは  $-CH_2$ -ヘテロアリールを表し；上記アリールおよびヘテロアリールは、非置換であるか；または  $R_b$  と  $R_3$  が、それらが結合される原子と一緒に、ピロリジン環を形成している、

40

式( I )の化合物、またはその医薬的に許容できる塩もしくはアミドもしくはエステルもしくは立体異性体を提供する。

## 【 0 1 6 5 】

代表的な腫瘍細胞としては、非限定的に、メラノーマ、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌および肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚性または眼内悪性メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲

50

状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病などの慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍の血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、脳下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、Ｔ細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、アスベストによって誘導されるものを含む環境的に誘導された癌（例えば、中皮腫）、および上記癌の組み合わせなどの癌の細胞が挙げられる。

#### 【 0 1 6 6 】

特定の実施形態において、本発明は、細菌、ウイルスおよび真菌感染の処置のための薬剤を調製するための本発明の化合物の使用、ならびに細菌、ウイルスまたは真菌感染の処置のために、例えば治療有効量で、本発明の化合物を投与する方法を提供する。

10

#### 【 0 1 6 7 】

本発明の更に別の実施形態は、例えば治療有効量で、それを必要とする対象に本発明の化合物を投与することを含む、ＣＤ - ４ ７ 経路の遮断による感染の処置の方法を提供する。

#### 【 0 1 6 8 】

特定の実施形態において、本発明は、ＣＤ - ４ ７ 経路を阻害する上での本発明の化合物の使用を提供する。

#### 【 0 1 6 9 】

特定の実施形態において、本発明は、感染性疾患の処置のために、例えば治療有効量で、本発明の化合物を投与することを含む、対象における感染性疾患を処置するための方法を提供する。

20

#### 【 0 1 7 0 】

代表的な感染性疾患としては、ＨＩＶ、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、肝炎ウイルス（Ａ、Ｂ、＆Ｃ）、ヘルペスウイルス（例えば、ＶＺＶ、ＨＳＶ - Ｉ、ＨＡＶ - ６、ＨＳＶ - ＩＩおよびＣＭＶ、エプスタイン・バー・ウイルス）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコウイルス、リノウイルス、コクサッキーウイルス、呼吸器合抱体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、ＨＴＬＶウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ＪＣウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスによる病原性感染、クラミジア菌、リケッチア菌、マイコバクテリア、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、ニューモノコッカス、髄膜炎菌および淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*）、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュエドモナス、大腸菌、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バチルス、コレラ、破傷風菌、ボツリヌス菌、炭疽菌、ペスト菌、レプトスピラおよびライム病菌による病原性感染、カンジダ真菌（アルビカンズ、クルセイ、グラブラタ、トロピカリスなど）、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、アスペルギルス（フミガーツス、ニゲルなど）、ムコラレス属（ムコル、アブシディア、リゾファス）、スポロシリックス・シェンキ、プラストマイセス・デルマチチディス、パラコッキジオイデス・ブラシリエンシス、コッキジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラツムによる病原性感染、ならびに赤痢アメーバ寄生体、大腸バランチジウム、ナエグレリアファウレリ、アカンテアモエバ種、ジアルジア・ランビア、クリプトスポリジウム種、ニューモシスチス・カリニ、プラスモディウム・ビバックス、バベシア・ミクロチ、トリパノソーマ・ブルーセイ、トリパノソーマ・クルジ、リーシュマニア・ドノバン、トキソプラズマ・ゴンジ、ブラジル鉤虫による病原性感染が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

#### 【 0 1 7 1 】

特定の実施形態において、本発明は、個体においてＣＤ ４ ７ により介在されるアテローム性硬化症および多発性硬化症を処置するための、またはそれらの進行を遅延させるための方法であって、式（Ｉ）の化合物の有効量を上記個体に投与することを含む、方法を提供する。

50

## 【 0 1 7 2 】

特定の実施形態において、本発明は、式 ( I ) の化合物の治療有効量を投与することを  
含む、対象におけるアテローム性硬化症および多発性硬化症の処置のための方法を提供す  
る。

## 【 0 1 7 3 】

化合物は、単独で、または好ましくは化合物が 1 種もしくは複数の医薬的に許容できる  
材料と混合される医薬組成物中で、使用されてよい。

## 【 0 1 7 4 】

用語「処置すること」は、防御的および/または治療的処置を包含する。用語「防御的  
または治療的」処置は、当該技術分野で認識されており、宿主への表題組成物の 1 種また  
は複数の投与を包含する。それが、望ましくない病気（例えば、宿主動物の疾患または他  
の望ましくない状況）の臨床発現前に投与される場合、処置は防御であり（即ち、それは  
宿主が望まない病気を発症するのを防護する）、一方でそれが、望ましくない病気の発現  
後に投与される場合、処置は治療である（即ち、それは既存の望ましくない病気またはそ  
の副作用を排除、改善または安定化することを意図する）。

## 【 0 1 7 5 】

本発明で用いられる用語「化合物（複数可）」は、式 ( I )、( I A )、( I B )、( I C )、( I D )、( I E )、( I F ) の化合物、およびそれらの医薬的に許容できる塩  
または立体異性体を含む。

## 【 0 1 7 6 】

本明細書で用いられる用語「アリール」は、他に明記されなければ、環の各原子が炭素  
である置換または非置換単環式芳香族基を包含する。好ましくは環は、5 ~ 7 員環、より  
好ましくは 6 員環である。用語「アリール」はまた、2 つ以上の炭素が 2 つの隣接する環  
に共通しており、環の少なくとも 1 つが芳香族であり、例えば他の環式化合物が、シクロ  
アルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/ま  
たはヘテロシクリルであり得る、2 つ以上の環式化合物を有する多環系を包含する。アリ  
ール基は、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレンなどが挙げられる。好ましくは用語「  
アリール」は、フェニルを包含する。

## 【 0 1 7 7 】

用語「ヘテロアリール」は、他に明記されなければ、置換または非置換芳香族単環構造  
、好ましくは 5 ~ 7 員環、より好ましくは 5 ~ 6 員環を包含し、その環構造は、少なくと  
も 1 つのヘテロ原子、好ましくは 1 つ ~ 4 つのヘテロ原子、より好ましくは 1 つまたは 2  
つのヘテロ原子を含む。用語「ヘテロアリール」および「ヘタリール」はまた、2 つ以上  
の炭素が 2 つの隣接する環に共通しており、環の少なくとも 1 つがヘテロ芳香族であり、  
例えば他の環式化合物が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリ  
ール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルであり得る、2 つ以上の環式化合物  
を有する多環系を包含する。ヘテロアリール基としては、例えばピロール、フラン、チオ  
フェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、  
ピリダジン、インドール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾー  
ル、1, 3, 4 - チアジアゾール、ベンゾイミダゾール、ピリミジンなどが挙げられる。  
ヘテロアリール基は、原子価により許容される通り、1 つまたは複数の位置で本明細書に  
記載されたいずれかの任意選択による置換基で置換されていてもよい。

## 【 0 1 7 8 】

用語「アシル」は、当該技術分野で認識されており、一般式アルキル - C ( O ) - によ  
って表される基を指す。「アシル」基の例は、アセチル、プロピオニルおよびブチリルで  
あるが、これらに限定されない。

## 【 0 1 7 9 】

本明細書で用いられる、障害または病気を「予防する」治療薬は、統計標本において、  
非処置対照試料に比較して処置試料における障害もしくは病気の発生率を低減する化合物  
、または非処置対照試料に比較して障害もしくは病気の 1 つもしくは複数の症状の開始を

10

20

30

40

50

遅延させる、もしくは重症度を低下させる化合物を指す。

【0180】

用語「処置すること」は、防御的および／または治療的処置を包含する。用語「防御的または治療的」処置は、当該技術分野で認識されており、宿主への表題組成物の1種または複数の投与を包含する。それが、望ましくない病気（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状況）の臨床発現前に投与される場合、処置は防御であり（即ち、それは宿主が望ましくない病気を発症するのを防護する）、一方でそれが、望まない病気の発現後に投与される場合には、処置は治療である（即ち、それは既存の望ましくない病気またはその副作用を排除、改善または安定化することを意図する）。

【0181】

本明細書で用いられる語句「進行を遅延させる」は、疾患または疾患の症状の発症時間を遅延させること（個々の疾患の少なくとも1つの症状の出現時間または発生時間を遅延させることを含む）を意図した手順または適用を指す。

【0182】

用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で、本発明の治療活性剤に変換される化合物（例えば、式（I）の化合物）を包含するものとする。プロドラッグを作製するための一般的方法は、生理学的条件下で加水分解されて所望の分子を露呈する、1つまたは複数の選択された部分を含めることである。他の実施例において、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。例えば、エステルまたはカルボナート（例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステルまたはカルボナート）が、本発明の好ましいプロドラッグである。特定の実施形態において、先に表された配合剤中の式（I）の化合物の幾つかまたは全てが、対応する適切なプロドラッグで置き換えられてよく、例えば親化合物中のヒドロキシルがエステルとして示され、または親化合物中に存在するカルボン酸塩もしくはカルボン酸がエステルとして示される。

【0183】

本明細書で用いられる用語「含む」または「含むこと」は一般に、1つまたは複数の追加の（特定されない）特色または成分を含む、言い換えれば特色または成分の存在を許容する、という意味で用いられる。

【0184】

本明細書で用いられる用語「包含すること」および他の形態、例えば「包含する（include）」、「包含する（includes）」、および「包含される（included）」などは、限定的ではない。

【0185】

本明細書で用いられる用語「疾患」または「障害」は、非限定的に感染、獲得された病気、遺伝子病を含む原因または病気から生じ、同定可能な症状を特徴とする、生物体における病理学的状態を指す。疾患および障害はまた、TIGITモジュレータなどの化合物の不在により誘発されるものを包含する。

【0186】

本明細書で用いられる、処置されるべき「患者」または「対象」または「個体」は、ヒトおよび哺乳動物を含む非ヒト動物を包含する。哺乳動物としては、ヒト、チンパンジー、ゴリラおよびサルなどの霊長類；イヌ、ウマ、ネコ、ブタ、ヤギ、ウシなどの家畜；ならびにマウス、ラット、ハムスターおよびアレチネズミなどのげっ歯類が挙げられる。

【0187】

本発明は、本発明の化合物の医薬的に許容できる塩、ならびに本発明の組成物および方法におけるそれらの使用を包含する。特定の実施形態において、企図される本発明の塩としては、アルキル、ジアルキル、トリアルキルまたはテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、企図される本発明の塩としては、L-アルギニン、ベネンタミン（benenthamine）、ベンザチン、ペタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-（ジエチルアミノ）エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチ

10

20

30

40

50

ルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リジン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、企図される本発明の塩としては、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属の塩が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0188】

医薬的に許容できる酸付加塩もまた、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどでの様々な溶媒和物として存在し得る。そのような溶媒和物の混合物もまた、調製され得る。そのような溶媒和物の供給源は、結晶化の溶媒由来であり、調製もしくは結晶化の溶媒中に本来備わり、またはそのような溶媒にとって外来的であり得る。

#### 【0189】

本明細書で用いられる用語「医薬的に許容できる塩」は、医薬品の技術分野において公知で用いられる全ての塩を包含するものとする。医薬的に許容できる塩としては、非限定的にクロロブロカイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、アンモニア、ジエタノールアミンおよび他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラクロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチルベンゾイミダゾール、ジエチルアミンおよび他のアルキルアミン、ピペラジンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどのアミン塩；非限定的にリチウム、カリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属塩；非限定的にバリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩；非限定的に亜鉛などの遷移金属塩；非限定的にリン酸水素ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムなどの他の金属塩；ならびに非限定的に塩酸塩および硫酸塩などの鉱酸の塩；ならびに非限定的に酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩およびフマル酸塩などの有機酸の塩が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な医薬的に許容できる塩としては、溶解度もしくは加水分解特性を改良するための投与剤型として用いられ得る、または持続的放出もしくはプロドラッグ配合剤中で用いられ得る、酢酸塩、ラクチン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、炭酸水素塩、マレイン酸塩、硫酸水素塩、マンデル酸塩、酒石酸水素塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、メチルプロミド、メチル硝酸塩、エデト酸カルシウム、メチル硫酸塩、カンシル酸塩、ムチン酸塩、炭酸塩、ナブシル酸塩、臭化物、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N-メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、二塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エジシル酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、エストル酸塩、パルミチン酸、エシル酸塩、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクトロン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、硫酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエ酸、テオクル酸、ヨウ化物、トシル酸塩、トリエチオジド、乳酸塩、パノアート(panoate)および吉草酸塩が挙げられる。上記の医薬的に許容できる塩および他の典型的な医薬的に許容できる塩の調製は、Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 66:1-19(1977)によってより完全に記載される。

#### 【0190】

特定の好ましい実施形態において、本発明は、本発明の化合物の医薬的に許容できる塩、ならびに本発明の組成物および方法におけるそれらの使用を包含する。特定の実施形態において、企図される本発明の塩としては、アルキル、ジアルキル、トリアルキルまたはテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、企図される本発明の塩としては、L-アルギニン、ベネンタミン、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-

メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リジン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、企図される本発明の塩としては、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属の塩が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0191】

医薬的に許容できる酸付加塩はまた、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどでの様々な溶媒和物として存在し得る。そのような溶媒和物の混合物もまた、調製され得る。そのような溶媒和物の供給源は、結晶化の溶媒由来であり、調製もしくは結晶化の溶媒中に本来備わり、またはそのような溶媒にとって外来的であり得る。

10

#### 【0192】

用語「立体異性体」は、本発明の化合物などの任意の鏡像異性体、ジアステレオ異性体または幾何異性体を指す。本発明の化合物が、キラルである場合、それらは、ラセミ体または光学活性形態で存在し得る。本発明による化合物のラセミ体または立体異性体の医薬活性は異なり得るため、鏡像異性体の1種が富化された化合物を使用することが望ましいかもしれない。これらの場合、最終生成物またはさらに中間体が、当業者に知られる、または合成などで用いられる化学的または物理的手順によって、鏡像異性体化合物へ分離され得る。ラセミ体アミンの場合、ジアステレオマーが、光学活性分割剤との反応によって混合物から形成される。適切な分割剤の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、適切なN-保護アミノ酸（例えば、N-ベンゾイルプロリンまたはN-ベンゼンスルホニルプロリン）または様々な光学活性カンファースルホン酸のRおよびS形態などの光学活性酸である。また有利なのは、光学活性分割剤（例えば、シリカゲル上に固定された、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン、三酢酸セルロースもしくは他の炭水化物誘導体、またはキラル誘導体化メタクリル酸塩ポリマー）の補助によるクロマトグラフィーでの鏡像異性体分割である。

20

#### 【0193】

本明細書で用いられる用語「エステル」は、基-C(O)OR<sub>11</sub>（式中、R<sub>11</sub>は、ヒドロカルビル基を表す）を指す。

#### 【0194】

本明細書で用いられる用語「アミド」は、基-C(O)NH<sub>2</sub>を指す。

30

#### 【0195】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、ラセミ体であってよい。特定の実施形態において、本発明の化合物は、1種の鏡像異性体が富化されてよい。例えば本発明の化合物は、30%のee、40%のee、50%のee、60%のee、70%のee、80%のee、90%のeeもしくはさらに95%以上のeeを有してよい。特定の実施形態において、本発明の化合物は、1つよりも多くの立体中心を有してよい。特定のそのような実施形態において、本発明の化合物は、1種または複数のジアステレオマーが富化されてよい。例えば本発明の化合物は、30%のde、40%のde、50%のde、60%のde、70%のde、80%のde、90%のdeもしくはさらに95%以上のdeを有してよい。

40

#### 【0196】

用語「対象」は、哺乳動物（特にヒト）および他の動物、例えば家畜（例えば、ネコおよびイヌを含む家庭用ペット）および非家畜動物（野生動物など）を包含する。

#### 【0197】

明細書全体で用いられる略語を、個々の意味と共に本明細書の以下に要約できる。

(摂氏度)；%(パーセント値)；ACN(アセトニトリル)、ブライン(NaCl溶液)；CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DCM(ジクロロメタン)；BOC(tert-ブチルオキシカルボニル)；DIC:N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド；DMF(ジメチルホルムアミド)；EtOH(エタノール)；Et<sub>2</sub>NH(ジエチルアミン)；ECF(クロロギ酸

50

エチル)、Fmoc:(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル);gまたはgr(グラム);hまたはhr(時間);HPLC(高速液体クロマトグラフィー);K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(炭酸カリウム);LCMS(液体クロマトグラフィー・質量分析);nmol(ミリモル);M(モラー);μl(マイクロリットル);mL(ミリリットル);mg(ミリグラム);min(分);NaHCO<sub>3</sub>(炭酸水素ナトリウム);NMM(N-メチルモルホリン);Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(硫酸ナトリウム);NH<sub>3</sub>(アンモニア);NH<sub>2</sub>OH·HCl(ヒドロキシルアミン塩酸塩);prep-HPLC/分取HOBt(ヒドロキシベンゾトリアゾール);HPLC(分取高速液体クロマトグラフィー);TEA/Et<sub>3</sub>N(トリエチルアミン);THF(テトラヒドロフラン);TFA(トリフルオロ酢酸);TFAA(無水トリフルオロ酢酸)、TIPS(トリイソプロピルシラン);t<sub>R</sub>(保持時間)。

10

【0198】

## 実験

本発明は、適当な材料を用いて以下の実施例の手順に従い式(I)の化合物を調製するための方法を提供する。以下の調製手順の条件および工程の既知の変更を利用して、これらの化合物を調製し得ることは、当業者に理解されよう。その上、詳細に記載された手順を利用することによって、当業者は、本発明の追加的化合物を調製することができる。

【0199】

合成に必要とされる中間体または出発原料は、市販されるか(Sigma-Aldrich(米国またはドイツ);Chem-Impex(米国);G.L.Biochem(中国)、およびSpectrochem(インド)などの商業的供給業者)、あるいはこれらの中間体または出発原料は、公知の文献の方法を利用して調製できる。本発明は、具体的実施例によってより詳細に記載される。

20

【0200】

分析用HPLC法:

方法-1:

カラム:ZIC-HILIC(Sequant)、C18(4.6×250mm、5μm)200A°

流速:1.0mL/分;カラム温度:25.0

移動相:A=5mM酢酸アンモニウムPH-4.0(酢酸)、IACN

30

勾配(Time/%b):0/85、2/85、20/40、20.1/85、30/85。

【0201】

方法2:

カラム:Phenomenex Aeris peptide C18(2) 100A(250×4.6mm、3.6μ)

流速:1.0mL/分;カラム温度:25.0

移動相:A=0.1%TFA(Aq)、B=ACN

勾配(Time/%b):0/2、2/2、15/70、20/95、25/100、30/100、32/2、42/2

【0202】

40

分取HPLC法:

分取HPLCを、Phenomenex Luna 5μ 100A°カラム(250mm×21.2mm、5μm)、流速:15.0mL/分で実施した。用いられた溶出条件:緩衝液A:水中の0.1%ギ酸、緩衝液B:アセトニトリル、0%緩衝液Bでのカラムの平衡化、30分間で0%から10%への緩衝液Bの勾配による溶出。

【0203】

LCMSを、Mercury MSカラムを用いてAP1 2000 LC/MS/MSトリプル四重極とAgilent 1100シリーズHPLCとG1315 B DADにより、またはMercury MSカラムを用いてAgilent LC/MSD VLシングル四重極とAgilent 1100シリーズHPLCとG1315 B DADを利用し

50



て、または Shimadzu LCMS 2020 シングル四重極と Prominence UFLC システムと SPD-20 A DAD を利用して、実施した。

【0204】

LCMS を、Mercury MS カラムを用いて AP1 2000 LC/MS/MS トリプル四重極 (Applied biosystems) と Agilent 1100 シリーズ HPLC と G1315 B DAD により、または Mercury MS カラムを用いて Agilent LC/MSD VL シングル四重極と Agilent 1100 シリーズ HPLC と G1315 B DAD を利用して、または Shimadzu LCMS 2020 シングル四重極と Prominence UFLC システムと SPD-20 A DAD を利用して、実施した。

10

【0205】

本発明の実施形態は、適当な材料を用いて以下の実施例 (複数可) の手順に従って式 (I) の化合物の調製を提供する。以下の調製手順の条件および工程の既知の変更を利用して、これらの化合物を調製し得ることは、当業者に理解されよう。その上、詳細に記載された手順を利用することによって、当業者は、本発明の追加的化合物を調製することができる。

【0206】

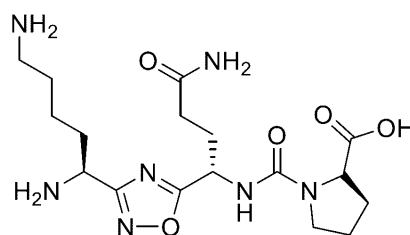
出発原料は一般に、Sigma-Aldrich (インドまたはドイツ); Combi-Blocks (米国)、Ark Pharm (米国)、Chem-Impex (米国); G.L.Biochem (中国)、および Spectrochem (インド) などの商業的供給業者から入手できる。

20

【0207】

実施例 1: ((S)-4-アミノ-1-(3-((S)-1,5-ジアミノペンチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-オキソブチル)カルバモイル)-L-プロリン (化合物 1)

【化 17】

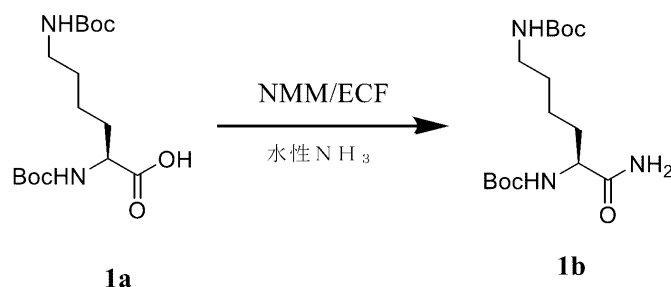


30

【0208】

化合物 1b の合成

【化 18】



40

クロロギ酸エチル (2.47 mL、25.9 mmol) および NMM (2.9 mL、25.9 mmol) を、THF (60 mL) 中の化合物 1a (6.0 g、17.3 mmol) の溶液に添加し、-20 で 20 分間攪拌した。20 分後に、25% 水性アンモニア (24 mL) を、反応から得られた活性混合酸無水物に添加し、反応生成物を 0 ~ 5 で 3

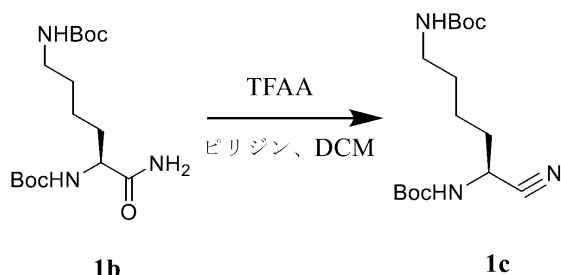
50

0 分間撈拌した。反応の完了を、T L C 分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させ、水と酢酸エチルに分配させた。有機層を  $\text{NaHCO}_3$  溶液で洗浄し、続いてクエン酸溶液およびブライン溶液で洗浄した。分離された有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し減圧蒸発させて、5 . 6 g の化合物 1 b を生じた。LCMS: 346.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 2 0 9 】

化合物 1 c の合成

【 化 1 9 】



10

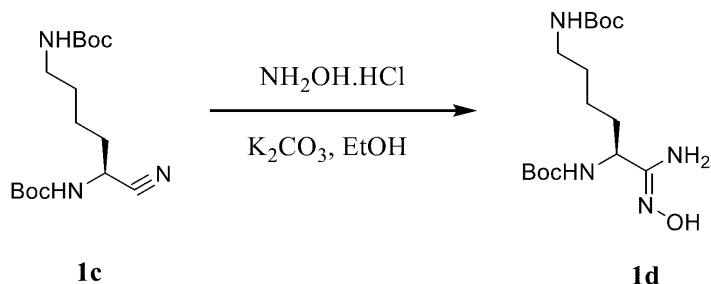
無水トリフルオロ酢酸 ( 6 . 8 5 m L 、 4 8 . 6 m m o l ) を、0 で D C M ( 6 0 m L ) 中の化合物 1 b ( 5 . 6 g 、 1 6 . 2 m m o l ) 、ピリジン ( 7 . 8 4 m L 、 9 7 . 2 m m o l ) の溶液に添加し、室温で 1 時間撈拌した。反応の完了を、T L C 分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させ、水と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に分配させた。有機相を  $\text{NaHCO}_3$  溶液で洗浄し、続いてクエン酸およびブライン溶液で洗浄した。分離された有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し減圧蒸発させて、5 . 4 2 g の化合物 1 c を生じ、これを直接次のステップに使用した。

20

【 0 2 1 0 】

化合物 1 d の合成

【 化 2 0 】



30

塩酸ヒドロキシルアミン ( 3 . 4 3 g 、 4 9 . 5 m m o l ) 、水 ( 1 0 m L ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 4 . 5 4 g 、 3 2 . 9 m m o l ) を、E t O H ( 6 0 m L ) 中の化合物 1 c ( 5 . 4 g 、 1 6 . 5 m m o l ) の溶液に添加し、室温で一晩撈拌した。反応の完了を、T L C 分析により確認した。反応の完了後に、水からの化合物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を用いることにより抽出し、その後、有機層を水、ブラインで洗浄し、減圧濃縮して、5 . 8 g の化合物 1 d を生じた。LCMS: 361.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

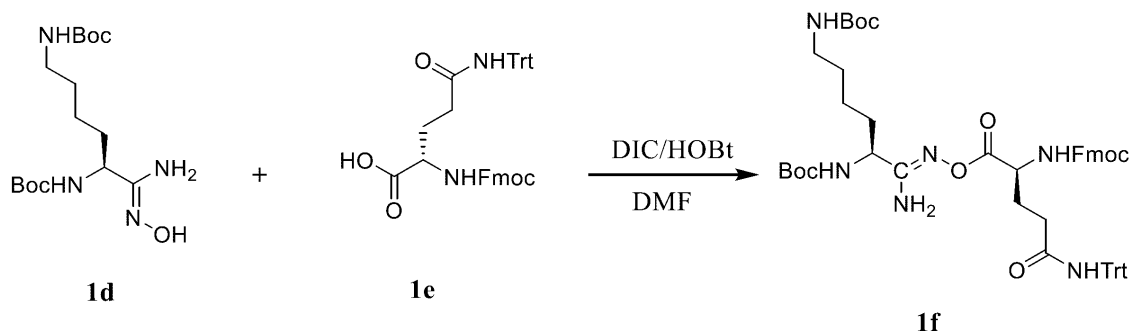
40

【 0 2 1 1 】

化合物 1 f の合成

50

## 【化 2 1】



10

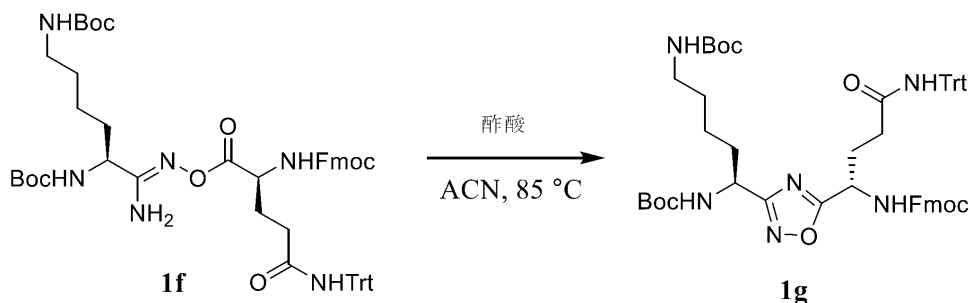
HOBt (3.24 g, 24.0 mmol) および DIC (3.36 mL, 24.0 mmol) を、0 で DMF (100 mL) 中の Fmoc-Gln(Trt)-OH (化合物 **1e**) (9.83 g, 16.1 mmol) の溶液に添加し、15 分間撹拌した。化合物 **1d** (5.8 g, 16.1 mmol) を同じ温度で反応生成物に添加し、得られた混合物を同温度で 1 時間撹拌し、その後、室温でさらに 2 時間撹拌した。反応の完了を、TLC 分析により確認した。反応混合物を氷水でクエンチし、沈殿した白色固体を濾過し、水 (150 mL) で洗浄し、高減圧下で乾燥させて、8.62 g の化合物 **1f** を生じた。LCMS: 953.7 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 1 2】

20

化合物 **1g** の合成

## 【化 2 2】



30

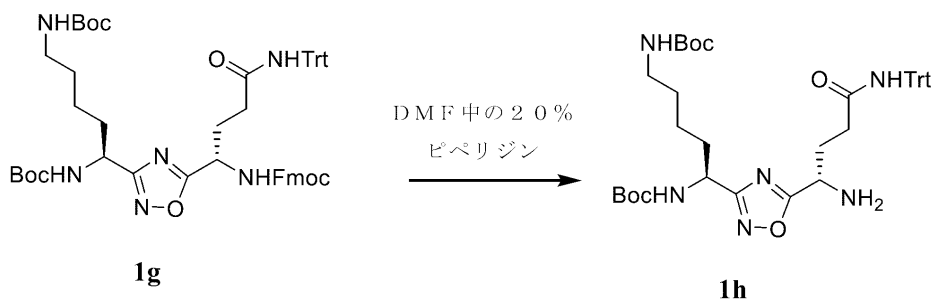
酢酸 (5 mL) を、室温でアセトニトリル (50 mL) 中の化合物 **1f** (5.0 g, 5.0 mmol) の溶液に添加し、反応生成物を 85 で 12 時間還流した。反応の完了を、TLC 分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させて、粗製の半固形を得て、これを水および酢酸エチルで希釈した。有機層を NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄し、その後、クエン酸およびブライン溶液で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し減圧蒸発させて、粗製の固体を得た。化合物を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製して、4.3 g の表題化合物を生じた。LCMS: 935.6 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 1 3】

40

化合物 **1h** の合成

## 【化 2 3】



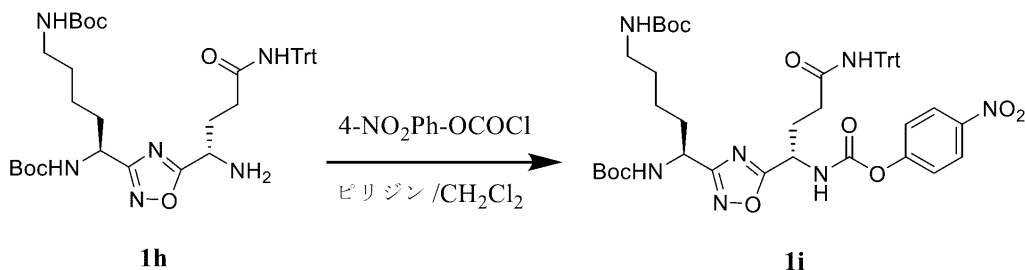
50

化合物 1 g ( 4 . 3 g、4 . 5 m m o l ) を、0 で D M F ( 2 0 m L ) 中の 2 0 % ピペリジンの溶液に添加し、反応生成物を、同じ温度で 1 時間撹拌した。反応の完了を、T L C 分析により確認した。完了後に、反応混合物を氷冷水でクエンチし、得られた白色沈殿物を濾過し、真空乾燥させた。得られた粗生成物をヘキサンで希釈し、撹拌し濾過して、3 . 0 g の化合物 1 h を生成させた。LCMS: 713.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 2 1 4 】

化合物 1 i の合成

【 化 2 4 】



10

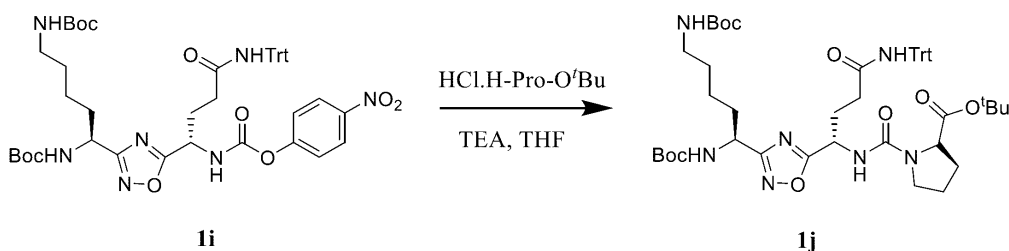
ピリジン ( 0 . 3 3 m L、4 . 2 m m o l ) を、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 5 m L ) 中の化合物 1 h ( 1 . 5 g、2 . 1 m m o l ) の溶液に添加し、得られた溶液を室温で 1 0 分間撹拌した。C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 5 m L ) 中のクロロギ酸 4 - ニトロフェニル ( 0 . 8 4 g、4 . 2 m m o l ) を、上記混合物に添加して、得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応の完了後に ( T L C により確認 )、それを C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 5 0 m L ) で希釈し、水 ( 1 0 0 m L × 2 )、1 N H C l ( 1 0 0 m L × 2 )、水、続いてブライン溶液 ( 1 0 0 m L × 2 ) で洗浄した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し減圧蒸発させて、0 . 7 2 g の化合物 1 i を生じ、これを、さらに精製せずに次のステップに取り入れた。LCMS: 878 . 9 [M-100]。

20

【 0 2 1 5 】

化合物 1 j の合成

【 化 2 5 】



30

T E A ( 0 . 3 4 m L、2 . 4 6 m m ) を、室温で T H F ( 1 0 m L ) 中の H - P r o - O <sup>t</sup> B u . H C l ( 0 . 2 1 g、1 . 2 3 m m o l ) および化合物 1 i ( 0 . 7 2 g、0 . 8 2 m m o l ) の溶液に添加し、1 2 時間撹拌した。揮発物を蒸発させ、酢酸エチルと水に分配させた。反応混合物を氷冷水で希釈し、E t O A c で抽出した。有機層を分離し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、減圧濃縮した。得られた粗製の化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物をヘキサン中の 5 0 % 酢酸エチルで溶出した。収量 : 0 . 5 g の化合物 1 j 。LCMS: 910.6 [M+H]<sup>+</sup>。

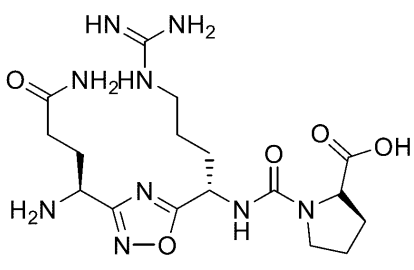
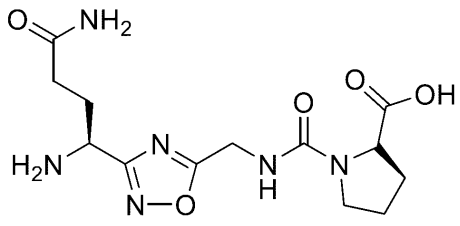
40

【 0 2 1 6 】

化合物 1 の合成

50



化合物	構造	観察された量 $[M+H]^+$
5.		440.5
6.		341.4

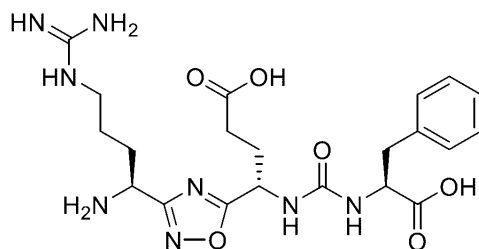
10

## 【 0 2 1 8 】

実施例 2 : ( S ) - 4 - ( 3 - ( ( S ) - 1 - アミノ - 4 - グアニジノブチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - ( ( S ) - 1 - カルボキシ - 2 - フェニルエチル ) ウレイド ) ブタン酸 ( 化合物 7 )

20

## 【 化 2 7 】

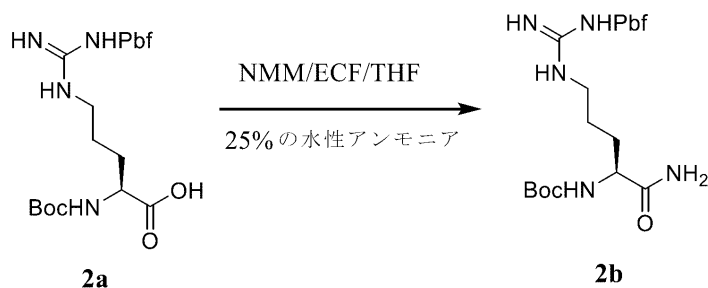


30

## 【 0 2 1 9 】

化合物 2 b の合成

## 【 化 2 8 】



40

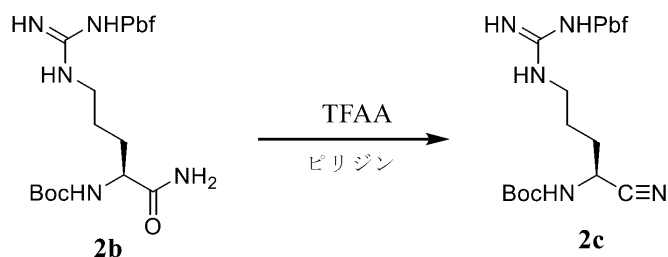
クロロギ酸エチル ( 1 . 7 5 m L 、 1 8 . 2 3 m m o l ) および N M M ( 2 . 0 m L 、 1 8 . 2 3 m m o l ) を、 T H F ( 4 5 m L ) 中の化合物 2 a ( 8 . 0 g 、 1 5 . 1 8 m m o l ) の溶液に添加し、得られた混合物を - 2 0 で 2 0 分間撹拌した。 2 0 分後に、 2 5 % の水性アンモニア ( 2 5 m L ) を生成された活性混合酸無水物に添加し、 0 ~ 5 で 3 0 分間撹拌した。反応の完了を、 T L C 分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させ、水と酢酸エチルに分配させた。有機層を N a H C O <sub>3</sub> 溶液で洗浄した後、クエン酸溶液およびブライン溶液で洗浄した。分離された有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し減圧蒸発させて、 7 . 1 g の化合物 2 b を生じた。 LCMS: 526.3  $[M+H]^+$ 。

50

【 0 2 2 0 】

化合物 2 c の合成

【 化 2 9 】



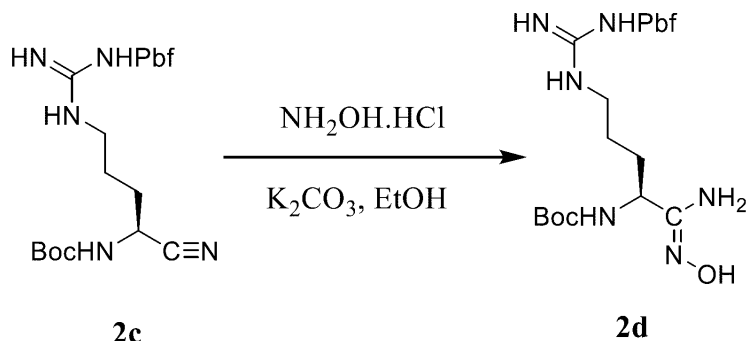
10

無水トリフルオロ酢酸 (TFAA) (2.83 mL、20.26 mmol) を、ピリジン (7.08 g、87.80 mmol) 中の化合物 2b (7.1 g、13.51 mmol) の溶液に添加し、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応の完了を、TLC分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させ、水と酢酸エチルに分配させた。有機層をクエン酸およびブライン溶液で洗浄した。分離された有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し減圧蒸発させた。粗製の固体をカラムクロマトグラフィー (60~120シリカゲル) を介して精製して、5.8 gの化合物 2cを生じた。LCMS: 508.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 2 2 1 】

化合物 2 d の合成

【 化 3 0 】



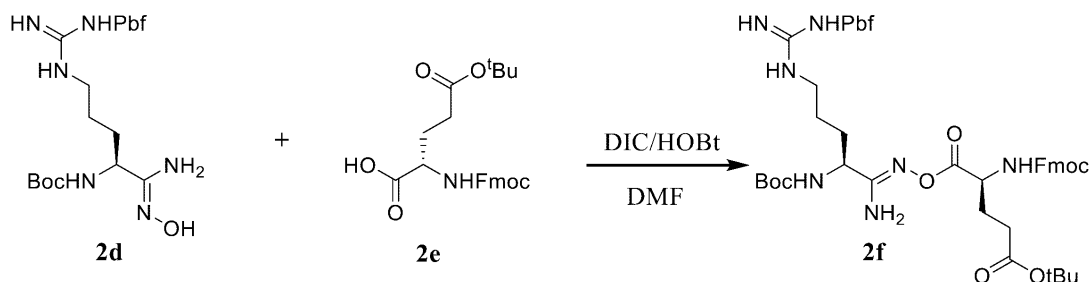
30

塩酸ヒドロキシルアミン (1.56 g、22.50 mmol)、水 (30 mL) および炭酸カリウム (3.11 g、11.25 mmol) を、EtOH (60 mL) 中の化合物 2c (5.8 g、11.25 mmol) の溶液に添加し、90℃で3時間撹拌した。反応の完了を、TLC分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させ、水と酢酸エチルに分配させた。有機層をブライン溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、その後、濾過して減圧蒸発させ、得られた固体を20%酢酸エチルで洗浄して、6.1 gの化合物 2dを生じた。LCMS: 541.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 2 2 2 】

化合物 1 e の合成

【 化 3 1 】



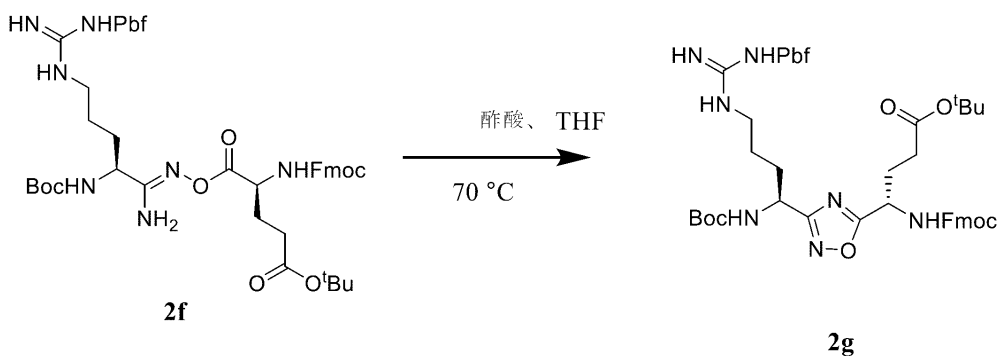
50

HOBt (2.28 g、16.9 mmol) および DIC (2.62 mL、16.9 mmol) を、0 で DMF (60 mL) 中の Fmoc-Glu(O<sup>t</sup>Bu)-OH (化合物 2e) (4.0 g、9.02 mmol) の溶液に添加し、得られた混合物を 15 分間撹拌した。その後、化合物 2d (6.1 g、11.28 mmol) を同じ温度で上記混合物に添加し、反応混合物を継続して 1 時間撹拌し、その後、室温で 2 時間撹拌した。反応の完了を、TLC 分析により確認した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、沈殿した白色固体を濾過して水 (150 mL) で洗浄し、高減圧下で乾燥させた。固体を DCM 中の 10 % MeOH に取り出し、有機層を 10 % NaHCO<sub>3</sub>、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、減圧濃縮して、8.0 g の化合物 2f を生じた。LCMS: 948.7 [M+H]<sup>+</sup>。

【0223】

化合物 2g の合成

【化32】

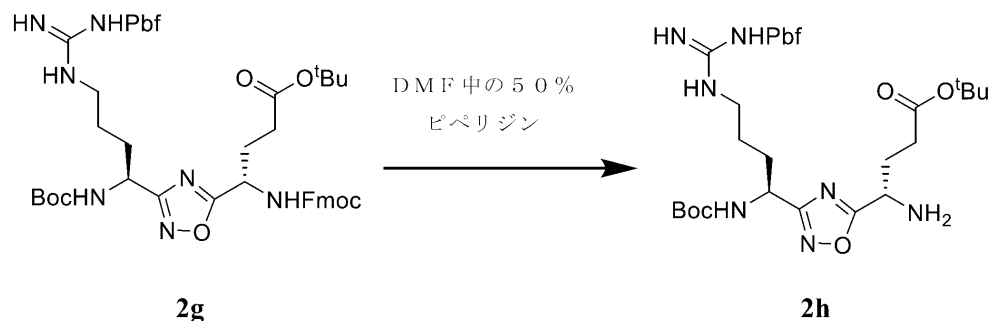


酢酸 (7 mL) を、室温で THF (70 mL) 中の化合物 2f (7.0 g、7.38 mmol) の溶液に添加し、得られた混合物を 70 で 12 時間還流した。反応の完了を、TLC 分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させて、粗製の半固形物を得て、これを水および酢酸エチルで希釈した。有機層を NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄し、その後、ブライン溶液で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧蒸発させて、粗製の固体を得た。化合物をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル) により精製して、5.4 g の化合物 2g を生じた。LCMS: 930.5 [M+H]<sup>+</sup>。

【0224】

化合物 2h の合成

【化33】



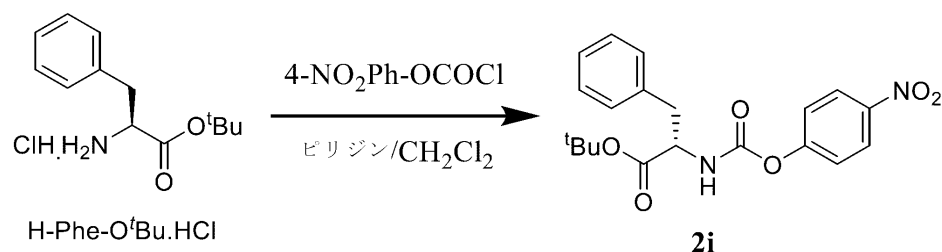
化合物 2g (5.4 g、5.80 mmol) を、0 で DMF (20 mL) 中の 50 % ピペリジンの溶液に添加し、同じ温度で 2 時間撹拌した。反応の完了を、TLC 分析により確認した。反応生成物を水 (100 mL) でクエンチし、得られた沈殿物を濾過した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、有機層を 10 % NaHCO<sub>3</sub>、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をヘキサンで希釈し、得られた沈殿物を濾過した後、ヘキサンで洗浄して、3.0 g の化合物 2h を得た。LCMS 708.6 [M+H]<sup>+</sup>。



【 0 2 2 5 】

化合物 2 i の合成

【 化 3 4 】



10

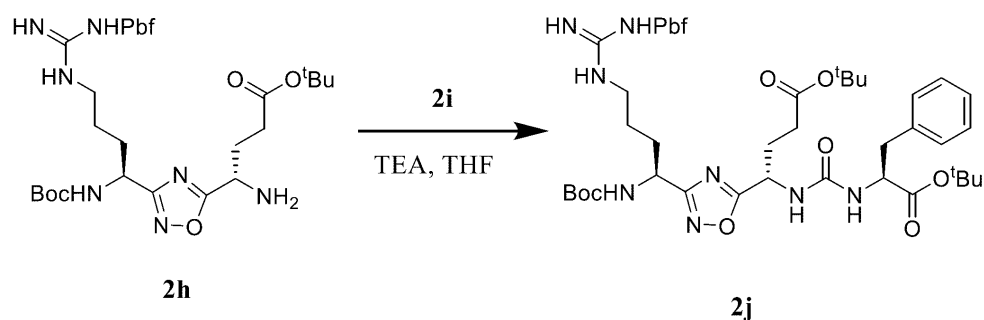
ピリジン ( 0 . 7 5 m L 、 9 . 3 m m o l ) を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 m L ) 中の  $\text{H-Phe-O}^t\text{Bu} \cdot \text{HCl}$  ( 2 . 0 g 、 7 . 7 5 m m o l ) の溶液に添加し、ピリジンを添加し、得られた溶液を室温で 1 0 分間撹拌した。この反応混合物に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 m L ) 中のクロロギ酸 4 - ニトロフェニル ( 1 . 8 7 g 、 9 . 3 0 m m o l ) の溶液を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応の完了後に ( T L C により確認 ) 、それを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 0 m L ) で希釈し、水 ( 1 0 0 m L  $\times$  2 ) 、1 0 % クエン酸 ( 1 0 0 m L  $\times$  2 ) 、水 ( 1 0 0 m L ) 、その後、ブライン溶液 ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧蒸発させて、1 . 7 g の化合物 2 i を生じ、これを、さらに精製せずに次のステップに取り入れた。

20

【 0 2 2 6 】

化合物 2 j の合成

【 化 3 5 】



30

T E A ( 0 . 2 9 m L 、 2 . 1 m m o l ) を、室温の T H F ( 1 0 m L ) 中の化合物 2 h ( 1 . 0 g 、 1 . 4 1 m m o l ) および化合物 2 i ( 0 . 5 4 g 、 1 . 4 1 m m o l ) の溶液に添加し、3 時間撹拌した。揮発物を蒸発させ、E t O A c と水に分配させた。反応混合物を氷冷水で希釈し、E t O A c で抽出した後、1 0 %  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 1 0 0 m L  $\times$  4 ) 、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をヘキサンで希釈し、得られた沈殿物を濾過した後、ヘキサンで洗浄して、0 . 9 8 g の化合物 2 j を生じた。LCMS: 955.6 [M+H]<sup>+</sup>。

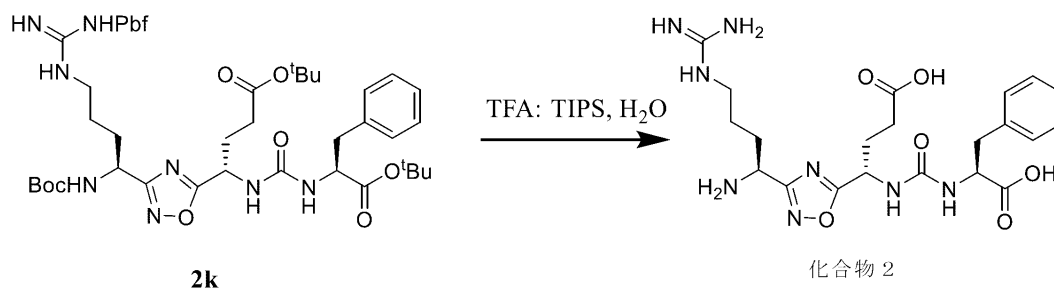
40

【 0 2 2 7 】

化合物 7 の合成

50

## 【化 3 6】



10

化合物 2 j ( 0 . 5 g 、 5 . 2 m m o l ) を、トリフルオロ酢酸 : T I P S : 水 ( 9 5 : 2 . 5 : 2 . 5 ) のカクテル混合物 ( 5 m L ) に添加した。この開裂溶液を室温で 3 時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧蒸発させて、ジエチルエーテルで希釈して濾過して、0 . 3 4 g の粗製の化合物 2 を生じた。粗製の固体材料を、実験条件に記載された分取 H P L C 法により精製した。LCMS: 491.1 [M+H]<sup>+</sup>。HPLC t<sub>R</sub>: (min): 11.1

## 【 0 2 2 8】

以下の化合物を、反応体、試薬量、溶媒および反応条件を適度に変更して、実施例 2 ( 化合物 7 ) に記載されたものと類似の手順により調製した。化合物の特徴づけデータを、本明細書の以下の表に要約する。

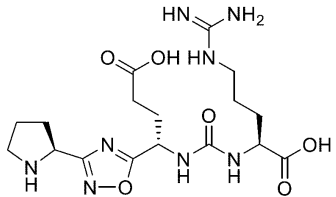
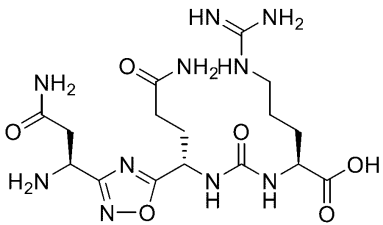
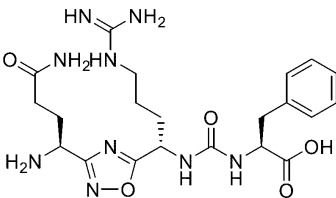
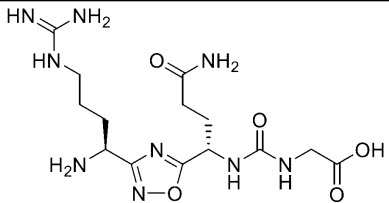
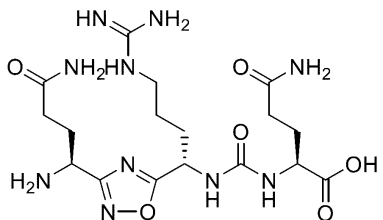
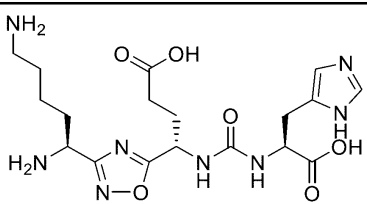
20

30

40

50

【表 4】

化合物	構造	観察された量 [M+H] <sup>+</sup>
8.		441.25
9.		457.2
10.		490.6
11.		400.3
12.		471.7
13.		453.8

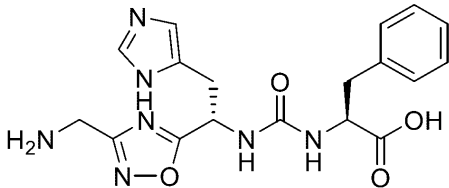
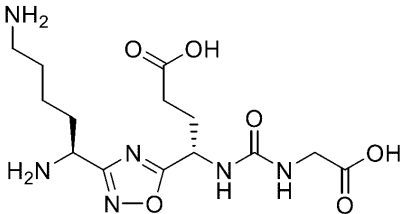
10

20

30

40

50

化合物	構造	観察された量 [M+H] <sup>+</sup>
14.		400.2
15.		373.0

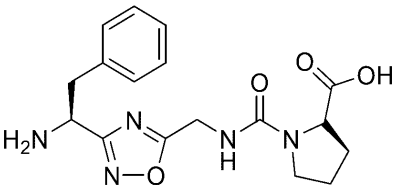
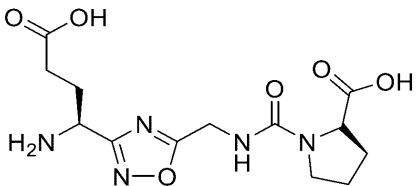
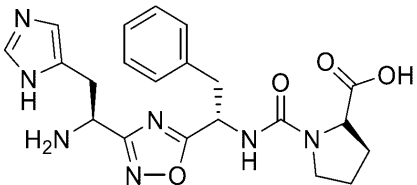
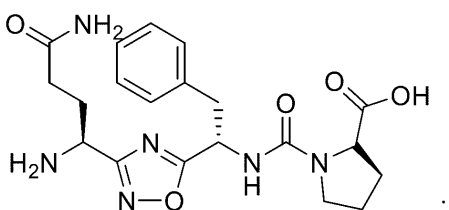
10

## 【 0 2 2 9 】

以下の化合物もまた、反応体、試薬量、溶媒および反応条件を適度に変更して、実施例 1（化合物 1）に記載されたものと類似の手順により調製した。化合物の特徴づけデータを、本明細書の以下の表に要約する。

20

【表 5】

化合物	構造	観察された量
16		360.1 (M+1)
17		342.3 (M+1)
19		439.9 (M+1)
20	 ;	431.0 (M+1)

30

40

50

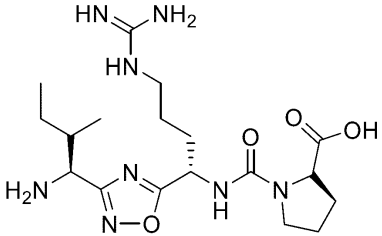
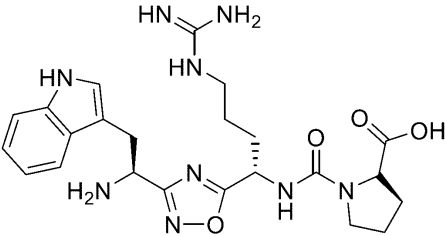
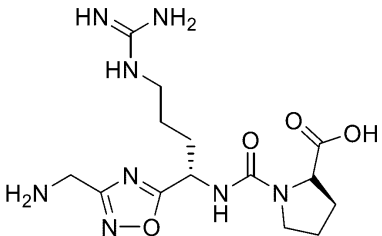
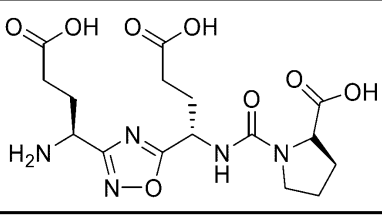
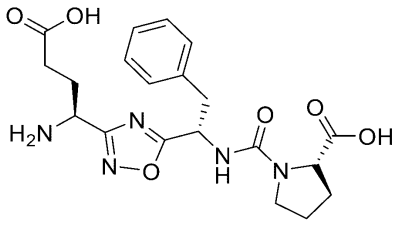
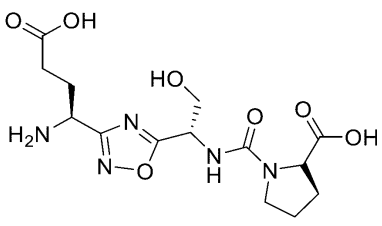
化合物	構造	観察された量
21		413.1 (M+1)
22		382.0 (M+1)
23		427.0 (M+1)
24		473.4 (M+1)
25		440.5 (M+1)
27		468.5 (M+1)
28		459.5 (M+1)

10

20

30

40

化合物	構造	観察された量
29		425.4 (M+1)
30		498.4 (M+1)
31		369.4 (M+1)
32		414.3 (M+1)
33		432.3 (M+1)
35		372.0 (M+1)

10

20

30

40

50

化合物	構造	観察された量
36		480.8 (M+1)
37		457.4 (M+1)
38		483.4 (M+1)
39		469.3 (M+1)
40		455.3 (M+1)

## 【 0 2 3 0 】

以下の化合物もまた、反応体、試薬量、溶媒および反応条件を適度に変更して、実施例 2 (化合物 7) に記載されたものと類似の手順により調製した。化合物の特徴づけデータを、本明細書の以下の表に要約する。

10

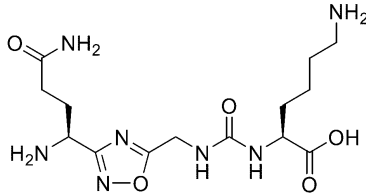
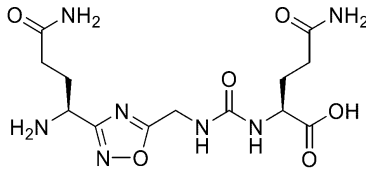
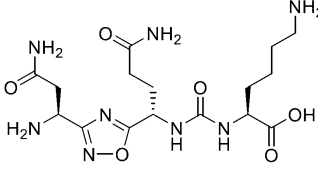
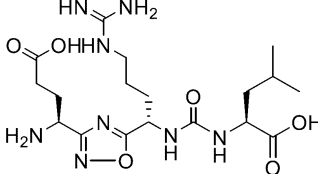
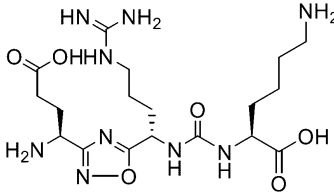
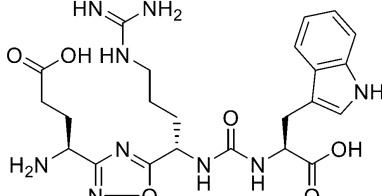
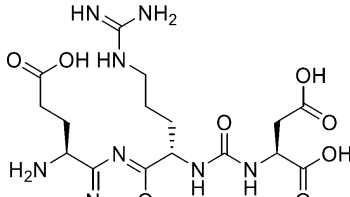
20

30

40

50

【表 6】

化合物	構造	観察された量
41		372.3 (M+1)
42		372.3 (M+1)
43		429.3 (M+1)
44		457.3 (M+1)
45		472.3 (M+1)
46		530.3 (M+1)
47		459.1 (M+1)

10

20

30

40

50



化合物	構造	観察された量
48		401.0 (M+1)
49		491.3 (M+1)
50		373.2 (M+1)
51		473.4 (M+1)
52		473.4 (M+1)

## 【 0 2 3 1 】

実施例 - 3 : 食作用の救済率 ( % )

## 試薬

DPBS ( Gibco )、HEPESおよびL - GLN含有RPMI 1640 ( 500 mL ) ( Lonza )、組換えヒトM - CSF ( R & D systems )、CD47モノクローナル抗体 ( B6H12 )、機能グレード抗体 ( Ebioscience )、マウスIgG1カッパアイソタイプ対照、機能グレード ( Ebioscience )、Vacutainer ( マルチサンプルルアーアダプター ) ( BD )、Vacutainer ( ヘパリンナトリウム ( NH ) 158 USP 単位、採血管 ( BD )、Histopaque ( 比重 - 1.077 gm / ml ) ( SIGMA 1077 )、トリパンブルー溶液 ( SIGMA A - T8154 )、ヘマサイトメータ ( Bright line - SIGMA Z359629 )、頭皮静脈輸液セット ( JMS )、細胞解離緩衝液 ( Gibco )、48ウェル滅菌平底プレート ( Corning )、ルシフェラーゼ発現Raji細胞 ( Raji細胞内のルシフェラーゼ遺伝子のトランスフェクションにより施設内で作製 ) ルミノメータ、ハイグロマイシンB ( Invitrogen )、Bright Gloルシフェラーゼアッセイシステム ( Promega )、96ウェルプレート、ポリスチレン、ハイバンド、白色平底ウェル ( Sigma C L S 3912 )、APC抗マウス / ヒトCD11b抗体 ( Bi

olegend)、H929細胞、CFSE(Ebioscience)、ウシ胎児血清(Gibco Cat#:10437028)、丸底FACSチューブ(BD)、フローサイトメータBD FACS Verse、96ウェルプレート、超低接着(Corning)。

#### 【0232】

プロトコル - 1: ルシフェラーゼに基づく食作用アッセイ

インビトロ食作用アッセイを実施して、マクロファージの食作用活性を増進するテスト項目の能力を評価した。単球を健常なドナーの血液から単離し、10%RPMI(Roswell Park Memorial Institute)培地および組換えヒトM-CSFを用いて6~8日間培養して、マクロファージに分化させた。培地を1日おきに交換した。分化の後、接着したマクロファージを、穏やかなスクレーピングにより収集し、10%RPMI中で、48ウェル組織培養プレートのウェルあたり10万個の密度で一晩培養した。同時に、ルシフェラーゼ発現Raji細胞を、組織培養フラスコにおいて、100μg/mLハイグロマイシンBを含む10%RPMI培地中で培養した。食作用の当日に、マクロファージを2時間、無血清にした。ウェルあたり40万個のルシフェラーゼ発現Raji細胞を、無血清培地中で、抗ヒトCD47精製B6H12またはマウスIgG1 Kアイソタイプ対照抗体または様々な濃度のテスト項目と共に37℃で30分間インキュベートし、マクロファージを播種された48ウェルプレートの各ウェルに添加した。2時間後に、細胞をPBSで2回洗浄し、100μLの無血清RPMIを各ウェルに添加した。加えて、50μLBright Glow試薬を各ウェルに添加した後、細胞を混合し、暗所で5分間インキュベートした。各ウェルの内容物を白色プレートに移した後、ルシフェラーゼの読み取りを、プレートリーダーを用いて行った。ルミネッセンスの強度は、食作用の度合いを示した。各実験条件を、二重測定で実施した。選択された本発明の化合物の結果を、以下の表に与える。

【表7】

化合物	正規化された食作用率% (10μMにて)
1	39
3	42
6	66
7	58
8	20
9	38
12	44
13	49
14	47

#### 【0233】

プロトコル - 2: FACSに基づく食作用アッセイ

単球を健常なドナーの血液から単離し、10%RPMI(Roswell Park Memorial Institute)培地および組換えヒトM-CSFを用いて6~8日間培養して、マクロファージに分化させた。培地を1日おきに交換した。同時に、H929細胞を、組織培養フラスコにおいて、50μg/mLベータメルカプトエタノールを含む10%RPMI培地中で培養した。食作用の当日に、接着したマクロファージをRPMI培地中で2時間、無血清にした。同時にH929細胞を、0.3μM CFSE染料で

染色した。洗浄後に、20万個のCFSE染色H929細胞を、無血清培地中で、抗ヒトCD47またはマウスIgG1 Kアイソタイプ対照抗体または様々な濃度のテスト項目と共に、37℃で30分間インキュベートした。無血清の2時間後に、マクロファージを細胞解離緩衝液で解離し、穏やかなスクレーピングにより収集し、H929細胞を播種された超低接着96ウェルプレートの各ウェルに、ウェルあたり5万個の濃度で添加した。食作用を2時間行わせた。2時間後に、細胞をPBSで洗浄し、100μL PBS中で調製された1μL 抗ヒトCD11b-APC抗体により暗所において4℃で30分間染色した。細胞をさらに洗浄し、フローサイトメトリーにより捕捉されるまで、100μL 固体緩衝液で固定した。ヒトマクロファージによるH929細胞の食作用の度合いを、フローサイトメトリーにより試料を捕捉することにより測定した。フローサイトメトリーにより捕捉された試料を、FlowJoソフトウェアを用いることにより分析した。各実験条件を、二重測定で実施した。FITC(CFSE)およびCD11b-APCについて陽性の細胞を、食作用されたマクロファージと見なした。マクロファージによる食作用率%の生データを、FlowJoからのExcelシートの形態で得た。アイソタイプ対照の食作用率%(バックグラウンド食作用)を、化合物および他の対照で処置されたマクロファージの食作用率%から差し引いて、補正された食作用値を得た。化合物で処置された試料の補正された食作用値を、式：

正規化された食作用率% = [ (補正された化合物の食作用率%) / (補正されたB6H12の食作用率%) × 100 ]

を用いて陽性対照(B6H12)の食作用で正規化した。

【表8】

化合物	正規化された食作用率% (10μMにて)
1	45
2	37
3	73
5	56
6	74
7	38
8	40
10	28
12	20
13	29
14	26
15	62
16	27
17	33
19	52

10

20

30

40

50

化合物	正規化された食作用率% (10 $\mu$ Mにて)
21	13
22	33
23	60
24	37
29	26
30	23
31	58
32	46
33	31
35	35
37	17
39	23
40	27
41	31
43	43
44	20
46	30
47	18
48	29
49	35
50	26
51	24
52	77

10

20

30

## 【0234】

実施例 - 4 : A20シンジェニックリンパ腫モデルにおける化合物6の有効性

施設内で育成された雌BALB/c (BALB/c ANNTac) マウス (6 ~ 8 週齢) を、A20シンジェニックリンパ腫モデルにおけるこの有効性試験に用いた。動物を、尾の標識により個別に標識し、試験コード、実験日、性別および動物数を示したケージカードにより同定されたケージ中で飼育した。実験の間、動物を毎日計量した。A20細胞株 (老齢BALB/c ANNマウスに見出される自然な細網細胞新生物に由来するB細胞リンパ腫株) を、ATCCから取得した。平均腫瘍体積が、およそ75 mm<sup>3</sup>に達したら、動物を、腫瘍体積に基づいて各群12匹の4群に無作為化した。様々な処置群への無作為化に続いて、ビヒクルおよび化合物6の投与を開始した。全ての処置は、3 mg / kg、10 mg / kgおよび30 mg / kgの用量を利用して、1日2回の投与回数で経口投与された。処置を21日間継続した後、全有効性および耐容性を、処置期間に観察された腫瘍体積および体重変化に基づいて評価した。処置21日目に、全ての処置群からの動物を、最終用量の投与後1時間目で順番に殺処分した。

40

## 【0235】

個々の動物の体重を、実験期間を通してテスト項目の投与前に毎日記録した。動物を、死亡率 / 罹患率について実験期間を通して1日1回観察し、臨床兆候についても実験期間

50

を通して1日1回観察した。腫瘍体積を、全処置群の動物において、デジタルノギスを用いて週3回(2~3日ごとに1回)測定した。倫理的観点から、動物体重の10%より多くの平均腫瘍重量を有する任意の処置/対照群は、人道的に殺処分した。有効性の尺度として、 $\%T(\text{処置})/C(\text{対照})$ および $\%TGI(\% \text{腫瘍成長阻害})$ 値を、計算した。グラフおよび統計解析を、GraphPad Prism(登録商標)、Version 7.0を用いて実施した。腫瘍体積データの解析では、統計比較を、一元配置分散分析およびダネット多重比較検定を用いて全群で21日目に実施した。全ての解析および比較を、5%( $p < 0.05$ )レベルで評価した。0.05未満の「p」値を、有意と見なした。

#### 【0236】

化合物6は、体重減少の任意の兆候および/または毒性の臨床兆候がなく、耐受性が良好であった。抗腫瘍有効性に関して、化合物6は、全てのテストされた用量レベルで統計学的に有意な腫瘍成長阻害(TGI)を示した。化合物6の処置は、3mg/kg、10mg/kgおよび30mg/kgの用量でそれぞれ53%、64%および67%の腫瘍成長阻害値をもたらした。

#### 【表9】

A20モデルにおける化合物6による腫瘍成長の阻害

群	化合物	用量	TGI (%)
1	ビヒクル 対照	0 mg/kg (bid)	—
2	化合物6	3 mg/kg (bid)	53*
3	化合物6	10 mg/kg (bid)	64**
4	化合物6	30 mg/kg (bid)	67**

統計：一元配置分散分析、ダネット多重比較検定：

\* -  $p < 0.05$  ; \*\* -  $p < 0.01$

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/16
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/00
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/06
A 6 1 P	33/02	(2006.01)	A 6 1 P	33/02
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	33/04	(2006.01)	A 6 1 P	33/04
A 6 1 P	33/08	(2006.01)	A 6 1 P	33/08
A 6 1 P	33/10	(2006.01)	A 6 1 P	33/10
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04

(74)代理人 100137213  
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100183519  
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483  
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100160749  
弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255  
弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100219265  
弁理士 鈴木 崇大

(74)代理人 100203208  
弁理士 小笠原 洋平

(74)代理人 100146318  
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812  
弁理士 城山 康文

(72)発明者 サシクマール, ポッタイル ゴヴィンダン ナイル  
インド国, バンガロール 5 6 0 1 0 0, エレクトロニック シティ ポスト, I I, アナンス ナ  
ガール フェイズ, デカン パームス, 5

(72)発明者 ラマチャンドラ, ムラリドハラ  
インド国, バンガロール 5 6 0 1 0 3, ベランダー ポスト, ロード, アウター リング, アダー  
シュ パーム リトリート, プイ 1 7 3

(72)発明者 ナレマッデバリ, シーサラマイア セッティ スダーシャン  
インド国, バンガロール 5 6 0 0 9 2, コディゲハリ, タタ ナガール, ラマンジニ フォート  
ハウス アpartment, エスワイ. ナンバー 3 4 / 1, 2 2 0

(72)発明者 チェンナリシュナレディ, ガンダーラ  
インド国, バンガロール 5 6 0 1 0 0, エレクトロニック シティ, アナンス ナガール I I フ  
ェイズ, 4 番 クロス, シャシュワサ, 6

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 2 8 3 3 (WO, A 1)  
国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 2 8 8 6 (WO, A 1)  
特表 2 0 1 6 - 5 3 2 7 1 0 (JP, A)  
国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 2 8 5 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

---

C 0 7 D  
C A p l u s ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )