

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7185681号
(P7185681)

(45)発行日 令和4年12月7日(2022.12.7)

(24)登録日 令和4年11月29日(2022.11.29)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 205/04 (2006.01)

C 0 7 D 205/04

C 0 7 D 207/12 (2006.01)

C 0 7 D 207/12

C S P

C 0 7 D 211/76 (2006.01)

C 0 7 D 211/76

C 0 7 D 211/46 (2006.01)

C 0 7 D 211/46

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

請求項の数 38 (全134頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-503970(P2020-503970)

(86)(22)出願日 平成30年7月27日(2018.7.27)

(65)公表番号 特表2020-528905(P2020-528905
A)

(43)公表日 令和2年10月1日(2020.10.1)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/044088

(87)国際公開番号 WO2019/023575

(87)国際公開日 平成31年1月31日(2019.1.31)

審査請求日 令和3年7月13日(2021.7.13)

(31)優先権主張番号 62/538,123

(32)優先日 平成29年7月28日(2017.7.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 507416218

ケモセントリックス, インコーポレイテ
ィドアメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4
0 7 0, サン カルロス, インダストリ
アル ロード 8 3 5, スイート 6 0 0

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

最終頁に続く

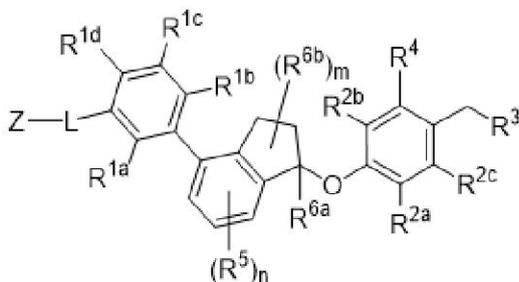
(54)【発明の名称】 免疫調節化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩；

【化1】

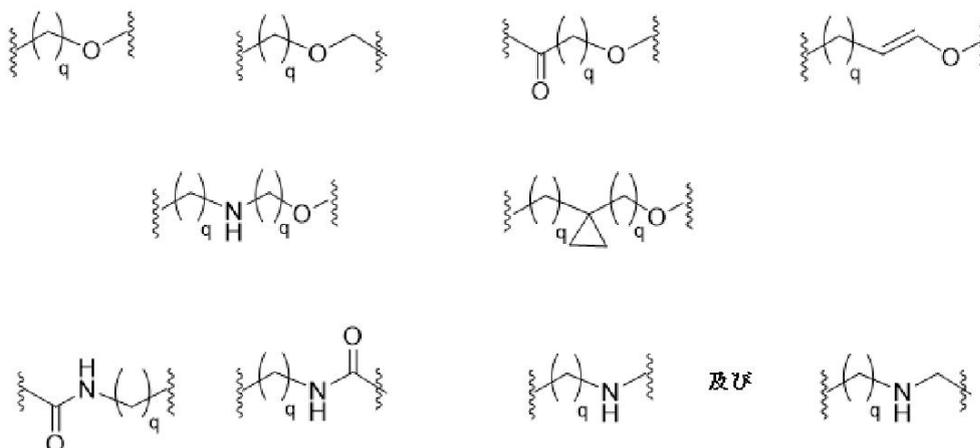


(I)

(式中：

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及びR^{1d}の各々は、独立して、H、ハロゲン、CF₃、CN、C₁₋₄アルキル及び-O-C₁₋₄アルキルからなる群から選択され、ここでC₁₋₄アルキル及び-O-C₁₋₄アルキルは任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ又はエトキシにより更に置換され；

L は：
【化 2】



10

からなる群から選択される連結基であり、ここで各下付文字 q は、独立して 1、2、3 又は 4 であり、並びに L は任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} ハロアルキル及び $-CO_2H$ からなる群から選択される 1 又は 2 個のメンバーにより更に置換され；

20

Z は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、グアニジニル、キヌクリジン、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン及び 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンからなる群から選択され、その各々は任意に、ハロゲン、CN、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)及び $-CO_2H$ から独立して選択された 1 ~ 4 個の基により置換されるか；

あるいは

Z は、 $-CO_2R^a$ 及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択され；ここで R^a は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル及び C_{1-8} ヒドロキシアルキルからなる群から選択され；並びに、 R^b は、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルキル $-COOH$ 、 C_{1-8} アルキル $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル $-CONH_2$ 、 C_{1-8} アルキル $-SO_2NH_2$ 、 C_{1-8} アルキル $-PO_3H_2$ 、 C_{1-8} アルキル $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)-C_{1-8}$ アルキル $-OH$ 、 $-C(O)-C_{1-8}$ アルキル $-COOH$ 、 C_3-10 シクロアルキル、 $-C_3-10$ シクロアルキル $-COOH$ 、 $-C_3-10$ シクロアルキル $-OH$ 、 C_4-8 ヘテロシクリル、 $-C_4-8$ ヘテロシクリル $-COOH$ 、 $-C_4-8$ ヘテロシクリル $-OH$ 、 $-C_{1-8}$ アルキル $-C_4-8$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル $-C_3-10$ シクロアルキル、 C_5-10 ヘテロアリール及び $-C_{1-8}$ アルキル $-C_5-10$ ヘテロアリールから選択され；

30

R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{2c} の各々は独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^d$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CONR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^e$ 、 $-NR^fC(O)_2R^d$ 、 $-NR^e-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-OR^e$ 、 $-X^2-OR^e$ 、 $-X^2-NR^eR^f$ 、 $-X^2-CO_2R^e$ 、 $-SF_5$ 、及び $-S(O)_2NR^eR^f$ からなる群から選択され、ここで各 X^2 は、 C_{1-4} アルキレンであり； R^e 及び R^f の各々は独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、及び C_{1-8} ハロアルキルから選択されるか、あるいは同じ窒素原子に結合された場合、その窒素原子と一緒に、環員としてN、O又はSから選択された 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5 又は 6 - 員環を形成することができ；各 R^d は独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_2-8 アルケニル、及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群から選択され；

40

50

R^3 は、 $-NR^gR^h$ 及び C_{4-12} ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで C_{4-12} ヘテロシクリルは任意に、1 ~ 6 個の R^{3a} により置換され；

各 R^{3a} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-R^i$ 、 $-CO_2R^j$ 、 $-CONR^jR^k$ 、 $-CONHC_{1-6}$ アルキル $-OH$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-OC(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、 $-NR^jC(O)_2R^k$ 、 $-CONHOH$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-NR^j-X^3-C(O)_2R^k$ 、 $-NR^jC(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-OR^j$ 、 $-S(O)_2NR^jR^k$ 、 $-O-X^3-OR^j$ 、 $-O-X^3-NR^jR^k$ 、 $-O-X^3-CO_2R^j$ 、 $-O-X^3-CONR^jR^k$ 、 $-X^3-OR^j$ 、 $-X^3-NR^jR^k$ 、 $-X^3-CO_2R^j$ 、 $-X^3-CONR^jR^k$ 、 $-X^3-CONHSO_2R^j$ 及び SF_5 からなる群から選択され；ここで、 X^3 は、 C_{1-6} アルキレンであり、並びに任意に、 OH 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル又は CO_2H により更に置換され、ここで R^j 及び R^k の各々は独立して、水素、 OH 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキルもしくは CO_2H から選択された 1 ~ 2 個の置換基により任意に置換された C_{1-8} アルキル、及び OH 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキルもしくは CO_2H から選択された 1 ~ 2 個の置換基により任意に置換された C_{1-8} ハロアルキルから選択されるか、あるいは、同じ窒素原子に結合された場合、 R^j 及び R^k は、その窒素原子と一緒に、環員として N 、 O 又は S から選択された 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5 又は 6 - 員環を形成することができ；各 R^i は独立して、その各々は任意に、 OH 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル又は CO_2H により置換されてよい、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群から選択され；

R^g は、 H 、 C_{1-8} ハロアルキル及び C_{1-8} アルキルからなる群から選択され；

R^h は、 $-C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} ヒドロキシアルキル、 C_{1-8} アルキル $-CO_2R^j$ 、 C_{1-8} アルキル $-CONR^jR^k$ 、及び C_{1-8} アルキル $-CONHSO_2R^j$ 、 C_{1-8} アルキル $-SO_2NR^jR^k$ 、 C_{1-8} アルキル $-SO_3R^j$ 、 C_{1-8} アルキル $-B(OH)_2$ 、 C_{1-8} アルキル $-PO_3H_2$ 、 C_{1-8} アルキル $-C(O)NHOH$ 、 C_{1-8} アルキル $-NR^{h1}R^{h2}$ 、 $-C(O)R^j$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル $-COOR^j$ 、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル $-OR^j$ 、 C_{4-8} ヘテロシクリル、 $-C_{4-8}$ ヘテロシクリル $-COOR^j$ 、 $-C_{4-8}$ ヘテロシクリル $-OR^j$ 、 $-C_{1-8}$ アルキル $-C_{4-8}$ ヘテロシクリル、 $-C(=O)OC_{1-8}$ アルキル $-C_{4-8}$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{5-10} ヘテロアリアル、 $-C_{1-8}$ アルキル $-C_{5-10}$ ヘテロアリアル、 $-C_{1-8}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリアル、 $-C_{1-8}$ アルキル $-(C=O)-C_{6-10}$ アリアル、 $-CO_2-C_{1-8}$ アルキル $-O_2C-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル $-NH(C=O)-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{1-8}$ アルキル $-NH(C=O)-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル $-NH(C=O)-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{1-8}$ アルキル $-(C=O)-NH-C_{1-8}$ アルキル $-COOR^j$ 、及び任意に CO_2H により置換された $-C_{1-8}$ アルキル $-(C=O)-NH-C_{1-8}$ アルキル $-OR^j$ から選択されるか；あるいは

R^h は、それが結合した N と一緒に、1 ~ 3 個の天然のアミノ酸及び 0 ~ 2 個の非天然のアミノ酸を含む、モノ -、ジ - 又はトリ - ペプチドであり、ここで

非 - 天然のアミノ酸は、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルキル $-グアニジニル$ 、及び C_{1-4} アルキル $-ヘテロアリアル$ からなる群から選択されるアルファ炭素置換基を有し、

各天然又は非 - 天然のアミノ酸のアルファ炭素は任意に、メチル基により更に置換され、並びに

モノ -、ジ -、又はトリ - ペプチドの末端部分は、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、及び PO_3H_2 からなる群から選択され、ここで

R^{h1} 及び R^{h2} は各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-4} ヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R^h の C_{1-8} アルキル部位は任意に、OH、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、C(O)NHOH、COO-C₁₋₈アルキル、PO₃H₂、及び1~2個の C_{1-3} アルキル置換基により任意に置換された C_{5-6} ヘテロアリアルから独立して選択された1~3個の置換基により更に置換され、

R^h の C_{5-10} ヘテロアリアル及び C_{6-10} アリアル部位は任意に、OH、B(OH)₂、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、C(O)NHOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル-OH、 C_{1-4} アルキル-SO₂NH₂、 C_{1-4} アルキルCONH₂、 C_{1-4} アルキル-C(O)NHOH、 C_{1-4} アルキル-PO₃H₂、 C_{1-4} アルキル-COOH、及びフェニルから独立して選択された1~3個の置換基により置換され、並びに R^h の C_{4-8} ヘテロシクリル及び C_{3-10} シクロアルキル部位は任意に、1~4個の R^w 置換基により置換され；

10

各 R^w 置換基は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル-OH、 C_{1-4} アルキル-COOH、 C_{1-4} アルキル-SO₂NH₂、 C_{1-4} アルキルCONH₂、 C_{1-4} アルキル-C(O)NHOH、 C_{1-4} アルキル-PO₃H₂、OH、COO-C₁₋₈アルキル、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、C(O)NHOH、PO₃H₂及びオキソから独立して選択され；

R^4 は、O-C₁₋₈アルキル、O-C₁₋₈ハロアルキル、 C_{6-10} アリアル、 C_{5-10} ヘテロアリアル、-O-C₁₋₄アルキル- C_{4-7} ヘテロシクロアルキル、-O-C₁₋₄アルキル- C_{6-10} アリアル及び-O-C₁₋₄アルキル- C_{5-10} ヘテロアリアルからなる群から選択され、その各々は任意に、1~5個の R^{4a} により置換され；

20

各 R^{4a} は、ハロゲン、-CN、-R^m、-CO₂Rⁿ、-CONRⁿR^p、-C(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^p、-NRⁿC(O)R^p、-NRⁿC(O)₂R^m、-NRⁿ-C(O)NRⁿR^p、-NRⁿR^p、-ORⁿ、-O-X⁴-ORⁿ、-O-X⁴-NRⁿR^p、-O-X⁴-CO₂Rⁿ、-O-X⁴-CONRⁿR^p、-X⁴-ORⁿ、-X⁴-NRⁿR^p、-X⁴-CO₂Rⁿ、-X⁴-CONRⁿR^p、-SF₅、-S(O)₂RⁿR^p、-S(O)₂NRⁿR^p、 C_{3-7} シクロアルキル及び C_{4-7} ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、ここでシクロアルキル環及びヘテロシクロアルキル環は任意に、1~5個の R^t により置換され、ここで各 R^t は、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、-CO₂Rⁿ、-CONRⁿR^p、-C(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^p、-NRⁿC(O)R^p、-NRⁿC(O)₂R^m、-NRⁿ-C(O)NRⁿR^p、-NRⁿR^p、-ORⁿ、-O-X⁴-ORⁿ、-O-X⁴-NRⁿR^p、-O-X⁴-CO₂Rⁿ、-O-X⁴-CONRⁿR^p、-X⁴-ORⁿ、-X⁴-NRⁿR^p、-X⁴-CO₂Rⁿ、-X⁴-CONRⁿR^p、-SF₅、及び-S(O)₂NRⁿR^pからなる群から独立して選択され；

30

ここで各X⁴は、 C_{1-6} アルキレンであり；Rⁿ及びR^pの各々は、水素、 C_{1-8} アルキル、及び C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子に結合された場合、その窒素原子と一緒に、環員としてN、O又はSから選択された0~2個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5又は6-員環を形成することができ；各R^mは、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択され；並びに、任意に、2個の R^{4a} 置換基が隣接原子上にある場合は、これらは一緒に、任意にオキソにより置換された、縮合した5又は6-員の炭素環又は複素環を形成し；

40

nは、0、1、2又は3であり；

各R⁵は、ハロゲン、-CN、-R^q、-CO₂R^r、-CONR^rR^s、-C(O)R^r、-OC(O)NR^rR^s、-NR^rC(O)R^s、-NR^rC(O)₂R^q、-NR^r-C(O)NR^rR^s、-NR^rR^s、-OR^r、-O-X⁵-OR^r、-O-X⁵-NR^rR^s、-O-X⁵-CO₂R^r、-O-X⁵-CONR^rR^s、-X⁵-OR^r、-X⁵-NR^rR^s、-X⁵-CO₂R^r、-X⁵-CONR^rR^s、-SF₅、-S(O)₂NR^rR^sからなる群から独立して選択され、ここで各X⁵は、 C_{1-4} アルキレンであり；R^r及びR^sの各々は、水素、 C_{1-8} アルキル、及び C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択

50

されるか、あるいは同じ窒素原子に結合された場合、その窒素原子と一緒に、環員として N、O 又は S から選択された 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5 又は 6 - 員環を形成することができ；各 R⁹ は、C₁ - 8 アルキル、及び C₁ - 8 ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a} は、H、C₁ - 4 アルキル及び C₁ - 4 ハロアルキルからなる群から選択され；

m は、0、1、2、3 又は 4 であり；

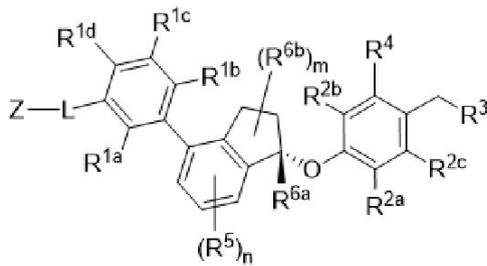
各 R^{6b} は、F、C₁ - 4 アルキル、O - R^u、C₁ - 4 ハロアルキル、N R^u R^v からなる群から独立して選択され、ここで R^u 及び R^v の各々は、水素、C₁ - 8 アルキル、及び C₁ - 8 ハロアルキルから独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子に結合された場合、その窒素原子と一緒に、環員として N、O 又は S から選択された 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5 又は 6 - 員環を形成することができる。

10

【請求項 2】

式 (I a) を有する、請求項 1 記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化 3】



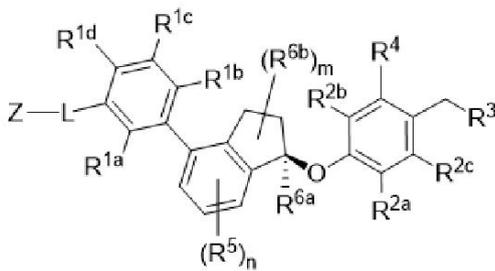
(I a)

20

【請求項 3】

式 (I b) を有する、請求項 1 記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化 4】



(I b)

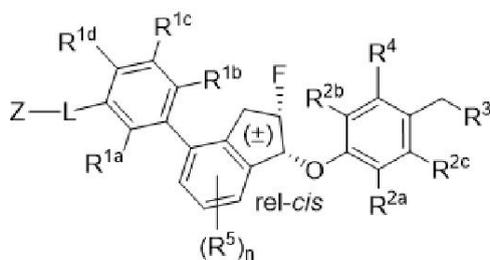
30

【請求項 4】

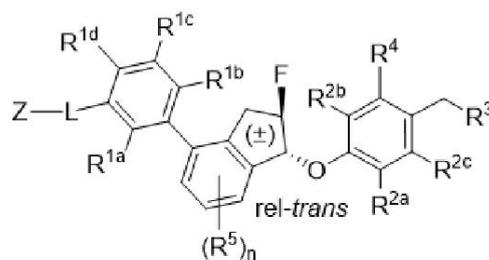
式 (I a 1) 又は (I a 2) を有する、請求項 1 記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

40

【化5】



(I a 1)



(I a 2)

10

。

【請求項5】

前記 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{2c} の各々が、水素、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルからなる群から独立して選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項6】

前記 R^3 が、 $-NR^gR^h$ である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

20

【請求項7】

前記 R^3 が、 C_{4-12} ヘテロシクリルであり、ここで C_{4-12} ヘテロシクリルが任意に、1～6個の R^{3a} により置換されている、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項8】

前記 C_{4-12} ヘテロシクリルが、 C_{7-11} スピロヘテロシクリルであり、そして任意に、1～6個の R^{3a} により置換されている、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

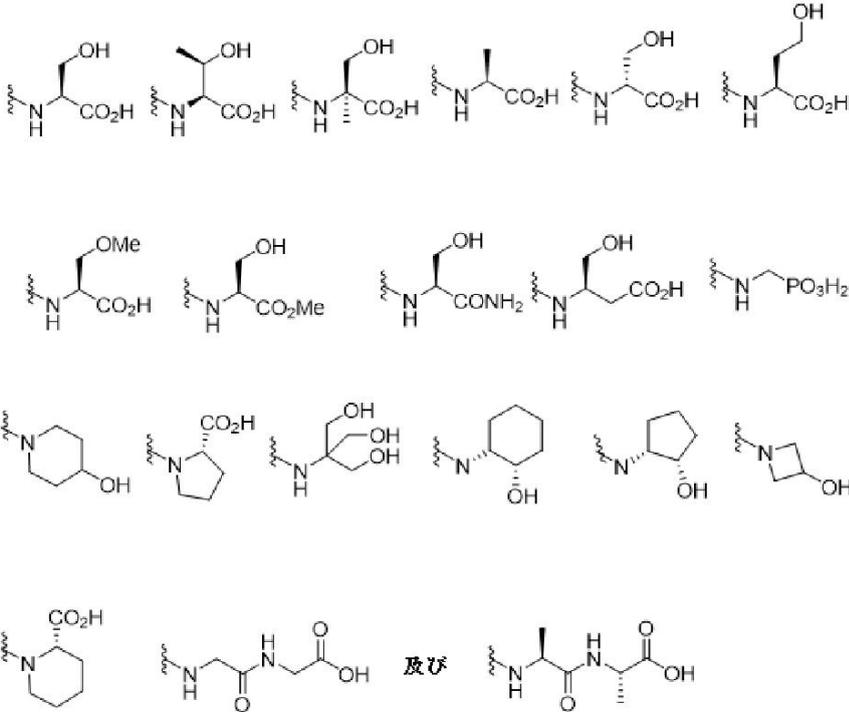
前記 R^3 が、以下からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

30

40

50

【化6】



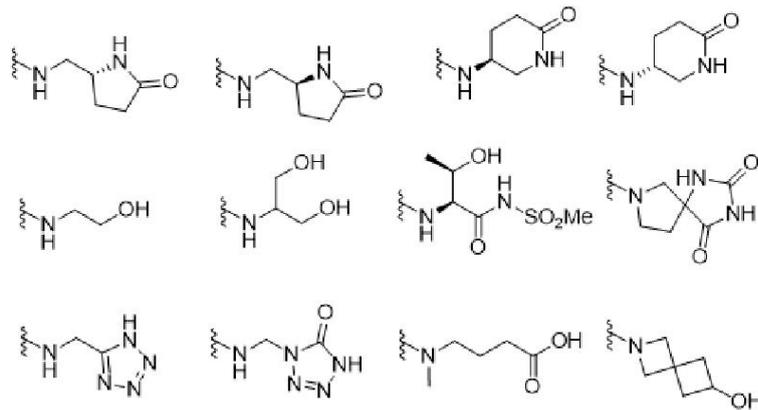
10

20

【請求項10】

前記 R³ が、以下からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化7】



30

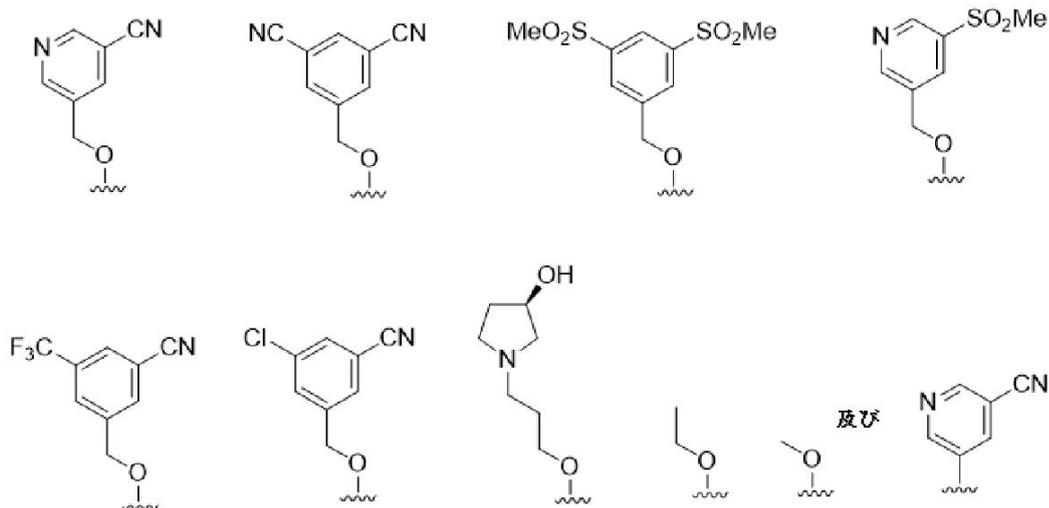
40

【請求項11】

前記 R⁴ が、以下からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

50

【化 8】



10

【請求項 1 2】

前記 n が、0 である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

20

【請求項 1 3】

前記 R^{6a} 及び R^{6b} が、水素、ハロゲン、C₁-4 アルキル及び C₁-4 ハロアルキルからなる群から各々独立して選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 1 4】

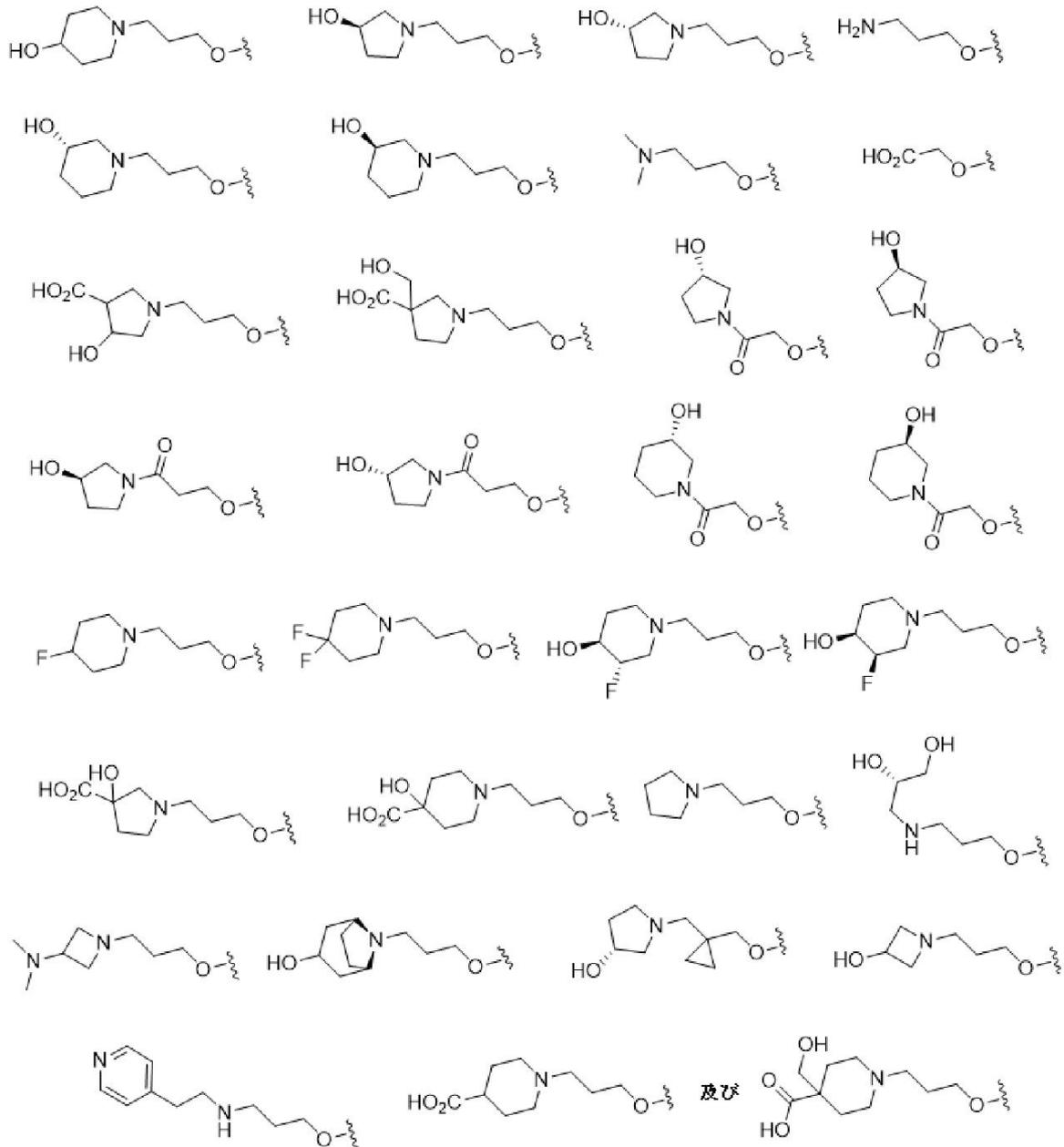
前記基 Z - L - が、以下からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

30

40

50

【化 9】



10

20

30

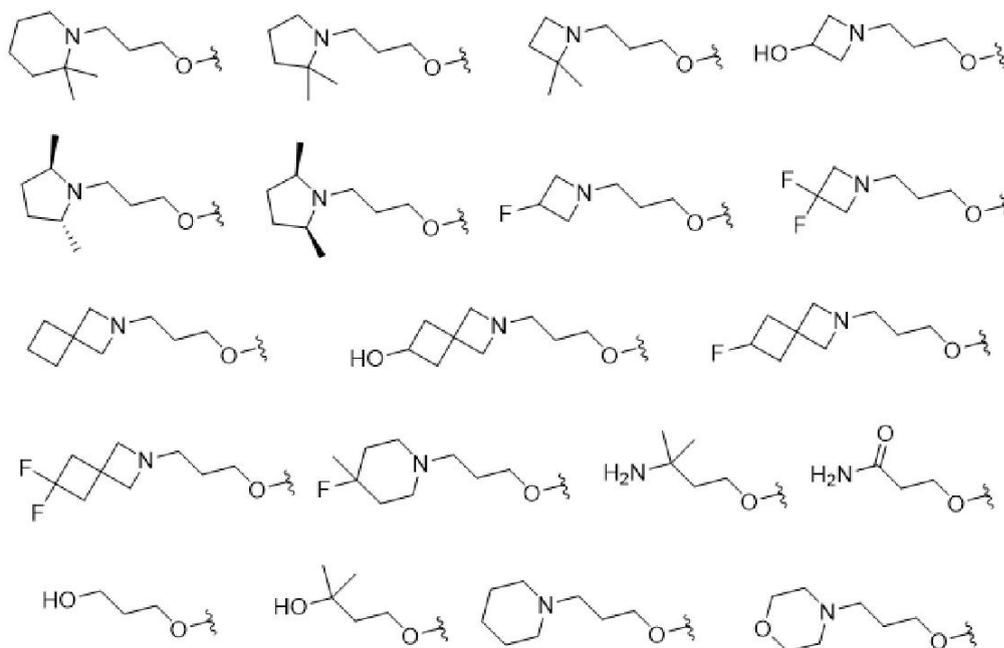
【請求項 15】

前記基 Z - L - が、以下からなる群から選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

40

50

【化 1 0】



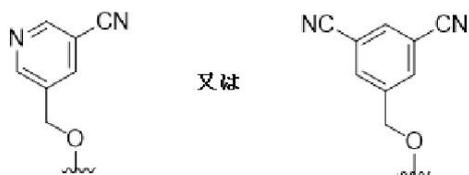
10

20

【請求項 1 6】

前記 R⁴ が、以下からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化 1 1】



30

【請求項 1 7】

前記 R^{2b} 及び R^{2c} が両方共、H であり、並びに R^{2a} が、ハロゲン、C₁-4 アルキル、C₂-4 アルケニル、C₁-3 ハロアルキル、-CN、-OMe 及び OEt からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 1 8】

前記 R^{2b} 及び R^{2c} が、両方共 H であり、並びに R^{2a} がハロゲンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

40

【請求項 1 9】

前記 R^{2b} 及び R^{2c} が、両方共 H であり、並びに R^{2a} が C₁ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2 0】

前記 R^{6a} が H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2 1】

前記 m が 0 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

50

【請求項 2 2】

前記mが1であり、並びにR^{6b}が、F、C₁-4アルキル、O-R^u、C₁-4ハロアルキル及びNR^uR^vからなる群から選択され、ここでR^u及びR^vの各々は、水素、C₁-8アルキル、及びC₁-8ハロアルキルから独立して選択される、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2 3】

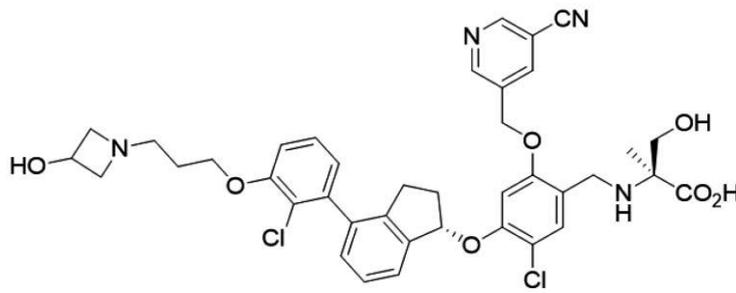
前記mが1であり、並びにR^{6b}がFである、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2 4】

下式を有する、請求項1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

10

【化 1 2】



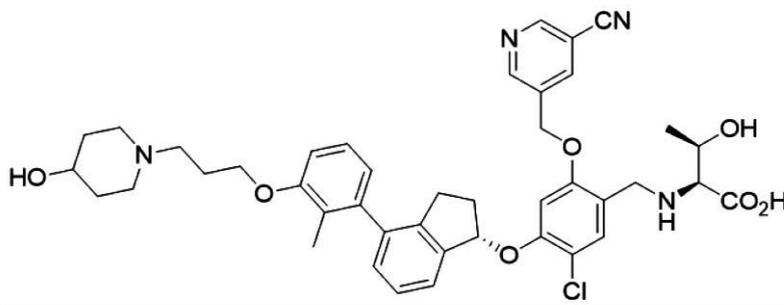
20

。

【請求項 2 5】

下式を有する、請求項1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化 1 3】



30

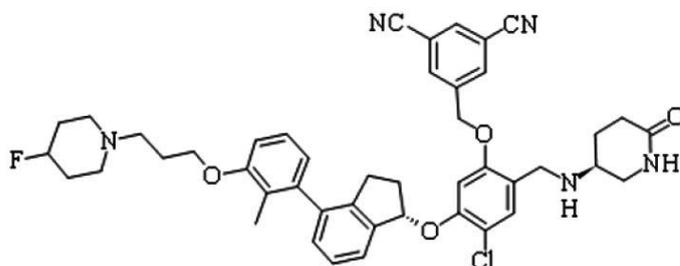
。

【請求項 2 6】

下式を有する、請求項1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化 1 4】

40

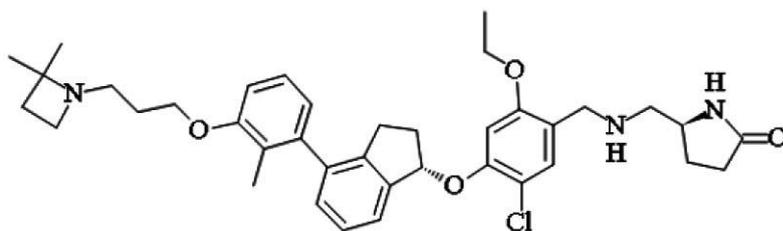


50

【請求項 27】

下式を有する、請求項 1 記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化 15】



10

【請求項 28】

請求項 1 ~ 27 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、並びに医薬として許容し得る賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 29】

更に 1 又は複数の追加の治療薬を含有する、請求項 28 記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記 1 又は複数の追加の治療薬が、抗微生物薬、抗ウイルス薬、細胞毒性物質、遺伝子発現モジュレーター、化学療法薬、抗癌剤、血管新生阻害剤、免疫療法薬、抗ホルモン剤、抗線維化物質、放射線治療、放射性治療薬、抗悪性腫瘍薬、及び抗増殖性物質からなる群から選択される、請求項 29 記載の医薬組成物。

20

【請求項 31】

対象における PD - 1 シグナル伝達経路により媒介された免疫応答を調節する方法における使用のための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項記載の化合物若しくはその医薬として許容し得る塩を含有する組成物、又は請求項 28 ~ 30 のいずれか一項記載の組成物であって、前記方法が前記組成物の治療的有効量を、対象へ投与することを含む、組成物。

【請求項 32】

免疫応答を増強、刺激、調節及び/又は増大することを必要とする対象において免疫応答を増強、刺激、調節及び/又は増大する方法における使用のための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項記載の化合物若しくはその医薬として許容し得る塩を含有する組成物、又は請求項 28 ~ 30 のいずれか一項記載の組成物であって、前記方法が前記組成物の治療的有効量を、対象へ投与することを含む、組成物。

30

【請求項 33】

癌細胞の成長、増殖、又は転移を阻害することを必要とする対象において癌細胞の成長、増殖、又は転移を阻害する方法における使用のための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項記載の化合物若しくはその医薬として許容し得る塩を含有する組成物、又は請求項 28 ~ 30 のいずれか一項記載の組成物であって、前記方法が前記組成物の治療的有効量を、対象へ投与することを含む、組成物。

40

【請求項 34】

PD - 1 シグナル伝達経路により媒介される疾患又は障害に罹患した又は易罹患性である対象を治療する方法における使用のための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項記載の化合物若しくはその医薬として許容し得る塩を含有する組成物、又は請求項 28 ~ 30 のいずれか一項記載の組成物であって、前記方法が前記組成物の治療的有効量を、対象へ投与することを含む、組成物。

【請求項 35】

前記対象が、感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、固形癌、悪性血液疾患、免疫障害、炎症疾患、及び癌からなる群から選択される疾患又は障害に罹患している

50

、請求項 3 1 ~ 3 4 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記疾患又は障害が、メラノーマ、膠芽細胞腫、食道腫瘍、鼻咽頭癌、ブドウ膜メラノーマ、リンパ腫、リンパ球性リンパ腫、原発性 CNS リンパ腫、T 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫、前立腺癌、去勢療法 - 抵抗性前立腺癌、慢性骨髄性白血病、カポジ肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、滑液腫、髄膜腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、軟組織の肉腫、肉腫、敗血症、胆管腫瘍、基底細胞癌、胸腺腫瘍、甲状腺癌、副甲状腺癌、子宮癌、副腎癌、肝臓感染症、メルケル細胞癌、神経腫瘍、濾胞中心リンパ腫、結腸癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、白血病、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又は急性白血病、多発性骨髄腫、卵巣腫瘍、骨髄異形成症候群、皮膚又は眼球内の悪性黒色腫、腎細胞癌、小細胞肺癌、肺癌、中皮腫、乳癌、扁平上皮非小細胞肺癌 (S C L C)、非扁平上皮 N S C L C、結腸直腸癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓の癌腫、膵臓癌、膵管腺癌、頭頸部の扁平上皮癌、頭頸部癌、消化管癌、胃癌、H I V、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、D 型肝炎、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、インフルエンザ、骨癌、皮膚癌、直腸癌、肛門領域の癌、精巣癌、ファローピウス管の癌腫、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、陰門癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、尿道癌、陰茎癌、膀胱癌、腎臓癌、尿管癌、腎盂癌、中枢神経系 (C N S) の腫瘍、腫瘍血管新生、脊髄軸の腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮癌、石綿症、癌腫、腺癌、乳頭状癌、嚢胞腺癌、気管支癌、腎細胞癌腫、移行上皮癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、多形腺腫、肝細胞乳頭腫、腎尿細管腺腫、嚢胞腺腫、乳頭腫、腺腫、平滑筋腫、横紋筋腫、血管腫、リンパ管腫、骨腫、軟骨腫、脂肪腫及び線維腫からなる群から選択される、請求項 3 4 記載の組成物。

10

20

【請求項 3 7】

前記方法が更に 1 又は複数の追加の治療薬の治療的有効量を対象へ投与することを含む、請求項 3 1 ~ 3 6 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記 1 又は複数の追加の治療薬が、抗微生物薬、抗ウイルス薬、細胞毒性物質、遺伝子発現モジュレーター、化学療法薬、抗癌剤、血管新生阻害剤、免疫療法薬、抗ホルモン剤、抗線維化物質、放射線治療、放射性治療薬、抗悪性腫瘍薬、及び抗増殖性物質からなる群から選択される、請求項 3 7 記載の組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年7月28日に提出された米国特許仮出願第62/538,123号の優先権を主張するものであり、この仮出願の内容は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

【0002】

連邦政府による資金提供を受けた研究開発の記載

40

該当なし

【0003】

コンパクトディスクで提出された添付の「配列リスト」、表又はコンピュータプログラムの参照

該当なし

【背景技術】

【0004】

開示の背景

プログラムされた細胞死タンパク質 - 1 (P D - 1) は、その2つのリガンドである P D - L 1 又は P D - L 2 との相互作用時に、負のシグナルを送達する、C D 2 8 スーパー

50

ファミリーの一員である。PD-1とそのリガンドは、広範に発現され、且つT細胞活性化及び耐性において広い範囲の免疫調節の役割を發揮する。PD-1とそのリガンドは、感染性免疫及び腫瘍性免疫の減弱化、並びに慢性感染症及び腫瘍の進行の促進に關与している。

【0005】

PD-1経路の調節は、様々なヒト疾患における治療可能性を有する(Hyun-Tak Jinら、Curr Top Microbiol Immunol. (2011); 350:17-37)。PD-1経路の遮断は、癌療法における魅力的標的となり始めている。プログラムされた細胞死タンパク質-1(PD-1)免疫チェックポイント経路を遮断する治療的抗体は、T細胞ダウンレギュレーションを妨害し、且つ癌に対する免疫応答を促進する。いくつかのPD-1経路のインヒビターは、臨床試験の様々な相において堅固な活性を有することが示された(RD Harvey、Clinical Pharmacology and Therapeutics (2014); 96(2), 214-223)。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、PD-L1のPD-1又はCD80のいずれかとの相互作用をブロックする物質は、望ましいものである。いくつかの抗体が開発され、且つ市販されている(FDA承認の抗-PD-1抗体:Pembrolizumab及びNivolumab; FDA承認の抗-PD-L1抗体:Atezolizumab、Avelumab及びDurvalumab)。非ペプチド性小型分子を開示している特許出願が、数種公開されている(BMS社からのWO 2015/160641、WO 2015/034820、WO 2017/066227、WO 2018/00905、WO 2018/044963、及びWO 2018/118848; Aurigene社からの、WO 2015/033299、WO 2015/033301、WO 2016/142886、WO 2016/142894、WO 2018/051254、及びWO 2018/051255; Incyte社からの、WO 2017/070089、US 2017/0145025、WO 2017/106634、US 2017/0174679、US 2017/0107216、WO 2017/112730、WO 2017/192961、WO 2017/205464、WO 2017/222976、WO 2018/013789、WO 2018/044783、WO 2018/119221、WO 2018/119224、WO 2018/119236、WO 2018/119263、WO 2018/119266、及びWO 2018/119286)。しかし、経口投与、安定性、生物学的利用能、治療係数、及び毒性に関して有利な特徴を有し得るPD-L1のインヒビターとしての小型分子などの代替化合物の必要性は、依然存在している。

20

30

【課題を解決するための手段】

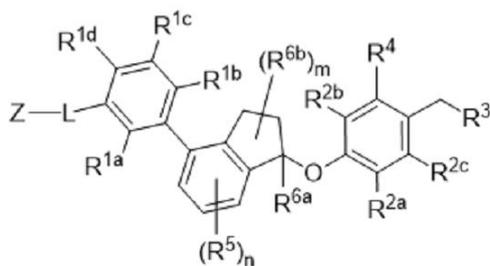
【0007】

開示の簡単な要約

一態様において、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩が、本明細書に提供される：

40

【化 1】



(I)

10

(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6a 、 R^6b 、 m 、 n 、 L 及び Z は、本明細書に規定されている)。

【0008】

本開示は、本明細書に提供される化合物に加え、1又は複数のこれらの化合物を含有する医薬組成物、並びにそのような化合物の調製及び使用に関連した方法を更に提供する。一部の実施態様において、本化合物は、PD-1/PD-L1経路に関連した疾患を治療するための、治療的方法において使用される。

【0009】

20

図面の簡単な説明

該当なし。

【発明を実施するための形態】

【0010】

開示の詳細な説明

略語及び定義

本明細書において使用される用語「ある(“a”、“an”)又はその(“the”)」は、一つのメンバーによる態様を含むのみではなく、2以上のメンバーによる態様も含む。例えば、単数形(“a”、“an”及び“the”)は、文脈が明確にそうでないことを指示しない限りは、複数の言及を含む。従って、例えば「ある細胞(“a cell”)」の言及は、複数のそのような細胞を含み、「その物質(“the agent”)」の言及は、当業者に公知の1又は複数の物質の言及を含むなどである。

30

【0011】

用語「約」及び「およそ」は、一般に計測の性質又は精度を考慮し、測定した量に関して許容し得る程度の誤差を意味するものとする。典型的には、誤差の程度の例は、所与の値又は値の範囲の20パーセント(%)以内、好ましくは10%以内、より好ましくは5%以内である。あるいは、及び特に生物学的システムにおいては、用語「約」及び「およそ」は、所与の値のその桁以内、好ましくは5倍以内、より好ましくは2倍以内の値を意味してよい。本明細書において与えられる数値の量は、別に言及しない限りは、概算であり、用語「約」又は「およそ」は、明確に言及されない場合は、推定され得ることを意味する。

40

【0012】

用語「アルキル」は、それ自体又は別の置換基の一部として、特に言及しない限りは、指定された炭素原子の数を有する(すなわち、 C_{1-8} は、1~8個の炭素を意味する)、直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチルなどが挙げられる。用語「アルケニル」は、1又は複数の二重結合を有する不飽和アルキル基を指す。同様に、用語「アルキニル」は、1又は複数の三重結合を有する不飽和アルキル基を指す。アルケニル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエ

50

ニル)、2,4-ペンタジエニル及び3-(1,4-ペンタジエニル)が挙げられる。アルキニル基の例としては、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、及び高級ホモログ及び異性体が挙げられる。用語「シクロアルキル」は、指定された数の環原子を有し(例えば、C₃₋₆シクロアルキル)、且つ、完全に飽和されるか又は環の頂点(ring vertices)の間に1以下の二重結合を有する、炭化水素環を指す。「シクロアルキル」はまた、二環式及び多環式炭化水素環、例えば、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタンなどを指すことも意味する。二環式又は多環式環は、縮合され、架橋され、スピロ又はそれらの組合せであってよい。用語「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」は、N、O、及びSから選択された1~5個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指し、ここで窒素原子及び硫黄原子は任意に酸化され、且つ窒素原子(複数可)は任意に四級化される。ヘテロシクロアルキルは、単環式、二環式又は多環式の環系であってよい。二環式又は多環式の環は、縮合され、架橋され、スピロ又はそれらの組合せであってよい。C₄₋₁₂ヘテロシクリルの記述は、少なくとも1個の環員がヘテロ原子である、4~12個の環員を有する基を指すことが理解される。ヘテロシクロアルキル基の非限定的例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、テトラゾロン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ペペリジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S,S-オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジンなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基は、環炭素又はヘテロ原子を介して、その分子の残り部分に結合され得る。

10

20

【0013】

用語「アルキレン」は、それ自体又は別の置換基の一部として、-CH₂CH₂CH₂CH₂-により例証されるような、アルカンから誘導された二価の基を意味する。典型的には、アルキル(又はアルキレン)基は、1~12個の炭素原子を有し、本開示においては8個以下の炭素原子を有するそのような基が好ましい。同様に「アルケニレン」及び「アルキニレン」は、各々、二重結合及び三重結合を有する「アルキレン」の不飽和型を指す。

【0014】

用語「ヘテロアルキル」は、それ自体又は別の置換基の一部として、特に言及しない限りは、言及された数の炭素原子、並びにO、N、Si及びSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子からなる、安定した直鎖もしくは分岐鎖、又は環状の炭化水素基、又はそれらの組合せを意味し、ここで窒素原子及び硫黄原子は任意に酸化されてよく、且つ窒素ヘテロ原子は任意に四級化されてよい。ヘテロ原子O、N及びSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されてよい。ヘテロ原子Siは、アルキル基がその分子の残りの部分に結合されている位置を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置されてよい。例としては、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、及び-CH=CH-N(CH₃)-CH₃が挙げられる。例えば、-CH₂-NH-OCH₃及び-CH₂-O-Si(CH₃)₃のように、最大2個のヘテロ原子が連続してよい。同様に、用語「ヘテロアルケニル」及び「ヘテロアルキニル」は、それ自体又は他の用語と組合せて、特に言及しない限りは、各々、言及された数の炭素を含み且つO、N、Si及びSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を有する、アルケニル基又はアルキニル基を意味し、ここで窒素原子及び硫黄原子は任意に酸化されてよく、且つ窒素ヘテロ原子は任意に四級化されてよい。ヘテロ原子O、N及びSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されてよい。

30

40

【0015】

用語「ヘテロアルキレン」は、それ自体又は別の置換基の一部として、ヘテロアルキルから誘導された、飽和又は不飽和又はポリ不飽和の、二価の基を意味し、例としては、-CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂-及び-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-

50

、 $-O-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-$ 及び $-S-CH_2-C-C-$ がある。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子はまた、いずれか一方又は両方の鎖末端を占拠することができる(例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど)。

【0016】

用語「アルコキシ」、「アルキルアミノ」及び「アルキルチオ」(又はチオアルコキシ)は、それらの通常の意味で使用され、且つ各々、酸素原子、アミノ基、又は硫黄原子を介して、その分子の残りの部分に結合されたそれらのアルキル基を指す。加えて、ジアルキルアミノ基に関して、アルキル部位は、同じ又は異なることができ、且つまた各々結合した窒素原子と一緒に3~7員環を形成することもできる。従って、 $-NR^aR^b$ として

10

【0017】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、それら自身又は別の置換基の一部として、特に言及しない限りは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、用語「 C_{1-4} ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピルなどを含むことを意味する。

【0018】

用語「ヒドロキシアルキル」又は「アルキル-OH」は、少なくとも1個(及び最大3個)の水素原子が、ヒドロキシ基により置換されている、先に定義したようなアルキル基を意味する。アルキル基のように、ヒドロキシアルキル基は、 C_{1-6} など、適切な数の炭素原子を有することができる。ヒドロキシアルキル基の例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル(ここでヒドロキシは、1-又は2-位にある)、ヒドロキシプロピル(ここでヒドロキシは、1-、2-又は3-位にある)、及び2,3-ジヒドロキシプロピルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0019】

用語「 C_{1-3} アルキル-グアニジニル」は、少なくとも1個の水素原子は、グアニジニル基($-NHC(NH)NH_2$)により置換されている、先に定義したような、 C_{1-3} アルキル基を指す。

30

【0020】

用語「アリール」は、特に指定しない限りは、一緒に縮合されるか又は共有的に連結されている、単環又は多環(最大3個の環)であることができる、ポリ不飽和の、典型的には芳香族、炭化水素基を意味する。用語「ヘテロアリール」は、N、O、及びSから選択された、1~5個のヘテロ原子を含む、アリール基(又は環)を指し、ここで窒素原子及び硫黄原子は任意に酸化されてよく、且つ窒素ヘテロ原子は任意に四級化されてよい。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介してその分子の残りの部分へ結合されることができる。 C_{5-10} ヘテロアリールの記述は、環員の少なくとも1個はヘテロ原子である、5~10の環員を有するヘテロアリール部分を指すことは理解される。アリール基の非限定的例としては、フェニル、ナフチル及びビフェニルが挙げられるのに対し、ヘテロアリール基の非限定的例としては、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル(thioxolyl)、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどが挙げられる。先に注記したアリール及びヘテロアリール環系の各々に関する置換基は、以下に説明した許容

40

50

し得る置換基の群から選択される。

【0021】

用語「炭素環」、「炭素環式」又は「カルボシクリル」は、環頂点として炭素原子のみを持つ環式部分を指す。炭素環部分は、飽和又は不飽和であり、且つ芳香族であることができる。一般に、炭素環式部分は、3～10の環員を有する。複数の環構造（例えば二環式）を持つ炭素環式部分は、芳香環に縮合されたシクロアルキル環を含むことができる（例えば1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン）。従って、炭素環としては、シクロペンチル、シクロヘキセニル、ナフチル、及び1,2,3,4-テトラヒドロナフチルが挙げられる。用語「複素環」は、「ヘテロシクロアルキル」及び「ヘテロアリアル」の両方の部分を指す。従って、複素環は、飽和又は不飽和であり、且つ芳香族であることができる。一般に、複素環は、4～10環員であり、且つピペリジニル、テトラジニル、ピラゾリル及びインドリルを含む。

10

【0022】

先の用語のいずれか（例えば、「アルキル」、「アリアル」及び「ヘテロアリアル」）が置換基に関する更なる表記を伴わずに「置換されている」と称される場合、指定された基の置換された形は、以下に提供されるようなものである。

【0023】

アルキル基（アルキレン、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルと称されることが多いそのような基を含む）に関する置換基は、以下から選択される様々な基であることができる：-ハロゲン、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-C₂OR'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''C(O)R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)R''、-CN、及び-NO₂であり、数は、0から(2m'+1)までの範囲であり、ここでm'は、そのような基内の炭素原子の総数である。R'、R''及びR'''は、各々独立して、水素、非置換のC₁-₈アルキル、非置換のヘテロアルキル、非置換のアリアル、1～3個のハロゲンで置換されたアリアル、非置換のC₁-₈アルキル、C₁-₈アルコキシもしくはC₁-₈チオアルコキシ基、又は非置換のアリアル-C₁-₄アルキル基である。R'及びR''が同じ窒素原子に結合している場合、これらは、その窒素原子と一緒に、3-、4-、5-、6-、又は7-員環を形成することができる。例えば、-NR'R''は、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルを含むことを意味する。用語「アシル」は、それ自体又は別の基の一部として、この基の結合点に対し最も近い炭素上の2個の置換基は、置換基=Oにより置き換えられる、アルキル基を指す（例えば、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₂OR'など）。

30

【0024】

同様に、アリアル基及びヘテロアリアル基の置換基は、変動され、且つ一般に以下から選択される：-ハロゲン、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR'R''、-C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)R''、-N₃、ペルフルオロ(C₁-C₄)アルコキシ、及びペルフルオロ(C₁-C₄)アルキルであり、数は、0から芳香族環系上のオープン価数(open valences)の総数までの範囲であり；並びに、ここでR'、R''及びR'''は、水素、C₁-₈アルキル、C₃-₆シクロアルキル、C₂-₈アルケニル、C₂-₈アルキニル、非置換のアリアル及びヘテロアリアル、（非置換のアリアル）-C₁-₄アルキル、並びに非置換のアリアルオキシ-C₁-₄アルキルから独立して選択される。他の好適な置換基は、1～4個の炭素原子のアルキレンテザーにより環原子に結合された先のアリアル置換基の各々を含む。

40

【0025】

アリアル又はヘテロアリアル環の隣接原子上の2個の置換基は、任意に式-T-C(O)

50

) - (CH₂)_q - U - の置換基により置き換えられ、ここで、T 及び U は独立して、-NH-、-O-、-CH₂- 又は単結合であり、並びに q は、0 ~ 2 の整数である。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接原子上の 2 個の置換基は、式 - A - (CH₂)_r - B - の置換基により置き換えられ、ここで、A 及び B は独立して、-CH₂-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR' - 又は単結合であり、並びに r は、1 ~ 3 の整数である。そのように形成された新たな環の単結合の一つは、任意に二重結合により置き換えられてよい。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接原子上の 2 個の置換基は、式 - (CH₂)_s - X - (CH₂)_t - の置換基により置き換えられてよく、ここで、s 及び t は独立して 0 ~ 3 の整数であり、並びに X は、-O-、-NR' -、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、又は -S(O)₂NR' - である。-NR' - 及び -S(O)₂NR' - 中の置換基 R' は、水素又は非置換の C₆ アルキルから選択される。

10

【0026】

本明細書において使用される用語「ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)及びケイ素(Si)を含むことを意味する。

【0027】

本明細書の開示は更に、プロドラッグ及びその生物学的等価物に関する。好適な生物学的等価物は、例えば、カルボキシラート置換体(ホスホン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸、及びテトラゾールなどの酸ヘテロシクリル基)を含むであろう。好適なプロドラッグは、生理的条件下で、加水分解及び/又は酸化し、式 I の化合物を提供するために公知のこれらの通常の基を含むであろう。

20

【0028】

用語「患者」及び「対象」は、霊長類(特にヒト)、飼育された伴侶動物(イヌ、ネコ、ウマなど)及び家畜(畜牛、ブタ、ヒツジなど)を含む。

【0029】

本明細書において使用される用語「治療する」又は「治療」は、予防的(すなわち、重度の症状を防止、遅延もしくは軽減するために、症状が発症する前に)、あるいは治療的(すなわち、症状の重度及び/又は期間を軽減するために、症状の発症後に)のいずれかで、疾患を変更する治療及び症候性治療の両方を包含している。

【0030】

用語「医薬として許容し得る塩」は、本明細書記載の化合物上に認められる特定の置換基に応じて、比較的無毒の酸又は塩基により調製される、活性化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が、比較的酸性の官能基を含む場合、そのような化合物の中和型を、無希釈で(neat)又は好適な不活性溶媒中のいずれかで、十分量の所望の塩基と接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。医薬として許容し得る無機塩基から誘導された塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。医薬として許容し得る有機塩基から誘導された塩の例としては、置換アミン、環状アミン、天然のアミンを含む、第一級、第二級及び第三級アミンなどの塩を含み、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメ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 - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペラジン(piperadine)、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩を含む。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合、そのような化合物の中和型を、無希釈で又は好適な不活性溶媒中のいずれかで、十分量の所望の酸と接触することにより、酸付加塩を得ることができる。医薬として許容し得る酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素(monohydrogencarbonic)、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、硫酸一水素、ヨウ化水

30

40

50

素酸、又は亜リン酸などのような無機酸から誘導されたもの、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような、比較的無毒の有機酸から誘導された塩が挙げられる。アルギネートなどのようなアミノ酸の塩、並びにグルクロン酸もしくはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる(例えば、Berge, S.M.ら、“Pharmaceutical Salts”、Journal of Pharmaceutical Science、1977、66、1-19参照)。本開示のある種の特定の化合物は、その化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに転換することができる塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含む。

【0031】

本化合物の中性型は、この塩を塩基又は酸と接触させ、且つ通常の様式で親化合物を単離することにより、再生成される。本化合物の親型は、極性溶媒中の溶解度などの特定の物理特性が、様々な塩型とは異なるが、他方でこれらの塩は、本開示の目的に関して、本化合物の親型と同等である。

【0032】

本開示の特定の化合物は、非溶媒和型、並びに水和型を含む、溶媒和型で存在することができる。概して、溶媒和型は、非溶媒和型と同等であり、且つ本開示の範囲内に包含されることが意図される。本開示の特定の化合物は、複数の結晶型又は非晶質型で存在してよい。概して、全ての物理的形狀は、本開示により企図された使用に関して同等であり、且つ本開示の範囲内であることが意図される。

【0033】

本発明の特定の化合物は、不斉炭素原子(光学中心)又は二重結合を有し;ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体及び個別の異性体(例えば、別のエナンチオマー)は全て、本発明の範囲内に包含されることが意図される。立体化学表記が示される場合、その異性体の一方が存在し、他の異性体は実質的に存在しない化合物を指すことを意味する。別の異性体が「実質的に存在しない」とは、2種の異性体の比が少なくとも80/20、より好ましくは90/10、又は95/5もしくはそれ以上であることを指示する。一部の実施態様において、一方の異性体は、少なくとも99%の量で存在する。

【0034】

本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子の1又は複数で、原子同位体を非天然の割合で含んでもよい。例えば本化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)又は炭素-14(^{14}C)などの、放射性同位元素により放射標識されてよい。本開示の化合物の全ての同位体変動は、放射性であるかどうかにかかわらず、本開示の範囲内に包含されることが意図される。例えば本化合物は、任意の数の水素原子が、重水素(^2H)同位体により置き換えられるように、調製されてよい。本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子の1又は複数で、原子同位体を非天然の割合で含んでもよい。同位体の非天然の割合は、天然において認められる量から問題の原子の100%を構成する量までの範囲として定義される。例えば本化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)もしくは炭素-14(^{14}C)などの放射性同位元素、又は重水素(^2H)もしくは炭素-13(^{13}C)などの非放射性同位元素を組み込んでよい。そのような同位体変動は、本出願内で別所記載のものに対する追加の有用性を提供することができる。例えば、本開示の化合物の同位体変種は、非限定的に、診断剤及び/もしくは造影剤として、又は細胞毒性/放射線毒性治療薬としてを含む、追加の有用性を認めることができる。加えて、本開示の化合物の同位体変種は、治療時の増強された安全性、忍容性又は有効性に寄与し得る、変更された薬物動態及び薬力学の特徴を有することができる。本開示の化合物の全ての同位体変動は、放射性であるかどうかにかかわらず、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

【0035】

化合物

一態様において、本開示は、式(I)を有する化合物、又はその医薬として許容し得る

10

20

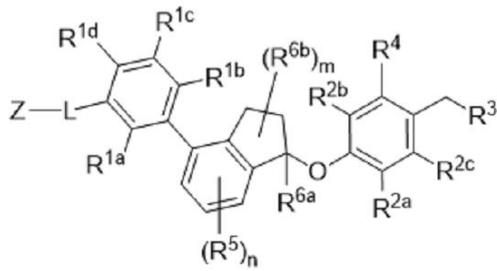
30

40

50

塩、又はそのプロドラッグもしくは生物学的等価物を提供する：

【化 2】



(I)

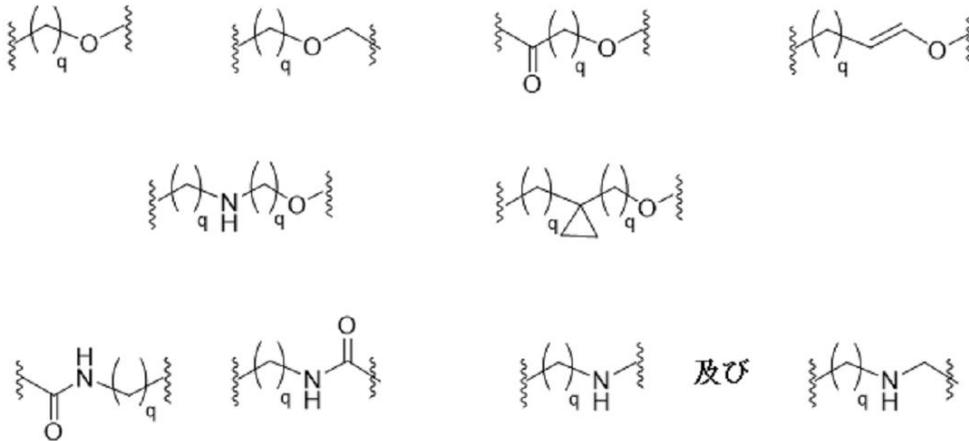
10

(式中：

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{1d} の各々は、独立して、H、ハロゲン、 CF_3 、 CN 、 C_{1-4} アルキル及び $-O-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択され、ここで C_{1-4} アルキル及び $-O-C_{1-4}$ アルキルは任意に、ハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ又はエトキシにより更に置換され；

Lは：

【化 3】



20

30

からなる群から選択される連結基であり、ここで各下付文字 q は、独立して 1、2、3 又は 4 であり、並びに L は任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} ハロアルキル及び $-CO_2H$ からなる群から選択される 1 又は 2 個のメンバーにより更に置換され；

Z は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリミジニル、グアニジニル、キヌクリジン、及び 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンからなる群から選択され、その各々は任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、及び $-CO_2H$ から独立して選択された 1 ~ 3 個の基により置換されるか；

40

あるいは

Z は、 $-CO_2R^a$ 及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択され；ここで R^a は、 H 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル及び C_{1-8} ヒドロキシアルキルからなる群から選択され；並びに、 R^b は、 $-C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルキル - $COOH$ 、 C_{1-8} アルキル - OH 、 C_{1-8} アルキル - $CONH_2$ 、 C_{1-8} アルキル - SO_2NH_2 、 C_{1-8} アルキル - PO_3H_2 、 C_{1-8} アルキル - $C(O)NHOH$ 、-

50

C(O) - C₁₋₈アルキル - OH、 - C(O) - C₁₋₈アルキル - COOH、 C₃₋₁₀シクロアルキル、 - C₃₋₁₀シクロアルキル - COOH、 - C₃₋₁₀シクロアルキル - OH、 C₄₋₈ヘテロシクリル、 - C₄₋₈ヘテロシクリル - COOH、 - C₄₋₈ヘテロシクリル - OH、 - C₁₋₈アルキル - C₄₋₈ヘテロシクリル、 - C₁₋₈アルキル - C₃₋₁₀シクロアルキル、 C₅₋₁₀ヘテロアリール及び - C₁₋₈アルキル - C₅₋₁₀ヘテロアリールから選択され；

R^{2a}、R^{2b}及びR^{2c}の各々は独立して、H、ハロゲン、 - CN、 - R^d、 - CO₂R^e、 - CONR^eR^f、 - OC(O)NR^eR^f、 - NR^fC(O)R^e、 - NR^fC(O)₂R^d、 - NR^e-C(O)NR^eR^f、 - NR^eR^f、 - OR^e、 - X²-OR^e、 - X²-NR^eR^f、 - X²-CO₂R^e、 - SF₅、及び - S(O)₂NR^eR^fからなる群から選択され、ここで各X²は、C₁₋₄アルキレンであり；R^e及びR^fの各々は独立して、水素、C₁₋₈アルキル、及びC₁₋₈ハロアルキルから選択されるか、あるいは同じ窒素原子に結合された場合、その窒素原子と一緒に、環員としてN、O及びSから選択された0~2個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5又は6-員環を形成することができ；各R^dは独立して、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、及びC₁₋₈ハロアルキルからなる群から選択され；

10

R³は、-NR^gR^h及びC₄₋₁₂ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここでC₄₋₁₂ヘテロシクリルは任意に、1~6個のR^{3a}により置換され；

各R^{3a}は独立して、ハロゲン、 - CN、 - Rⁱ、 - CONR^jR^k、 - CONHC₁₋₆アルキル - OH、 - C(O)R^j、 - OC(O)NR^jR^k、 - NR^jC(O)R^k、 - NR^jC(O)₂R^k、 - CONHOH、 - PO₃H₂、 - NR^j-X³-C(O)₂R^k、 - NR^jC(O)NR^jR^k、 - NR^jR^k、 - OR^j、 - S(O)₂NR^jR^k、 - O-X³-OR^j、 - O-X³-NR^jR^k、 - O-X³-CO₂R^j、 - O-X³-CONR^jR^k、 - X³-OR^j、 - X³-NR^jR^k、 - X³-CO₂R^j、 - X³-CONR^jR^k、及びSF₅からなる群から選択され；ここで、X³は、C₁₋₆アルキレンであり、並びに任意に、OH、SO₂NH₂、CONH₂、C(O)NHOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈アルキル又はCO₂Hにより更に置換され、ここでR^j及びR^kの各々は独立して、水素；OH、SO₂NH₂、CONH₂、C(O)NHOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈アルキルもしくはCO₂Hから選択された1~2個の置換基により任意に置換されたC₁₋₈アルキル；及びOH、SO₂NH₂、CONH₂、C(O)NHOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈アルキルもしくはCO₂Hから選択された1~2個の置換基により任意に置換されたC₁₋₈ハロアルキルから選択されるか、あるいは、同じ窒素原子に結合された場合、R^j及びR^kは、その窒素原子と一緒に、環員としてN、O及びSから選択された0~2個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5又は6-員環を形成することができ；各Rⁱは独立して、その各々は任意に、OH、SO₂NH₂、CONH₂、C(O)NHOH、PO₃H₂、COO-C₁₋₈アルキル又はCO₂Hにより置換されてよい、-OH、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、及びC₁₋₈ハロアルキルからなる群から選択され；

20

30

R^gは、H、C₁₋₈ハロアルキル及びC₁₋₈アルキルからなる群から選択され；

R^hは、-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、C₁₋₈ヒドロキシアルキル、C₁₋₈アルキル - CO₂R^j、C₁₋₈アルキル - CONR^jR^k、及びC₁₋₈アルキル - CONHSO₂R^j、C₁₋₈アルキル - SO₂NR^jR^k、C₁₋₈アルキル - PO₃H₂、C₁₋₈アルキル - C(O)NHOH、C₁₋₈アルキル - NR^{h1}R^{h2}、-C(O)R^j、C₃₋₁₀シクロアルキル、-C₃₋₁₀シクロアルキル - COOR^j、-C₃₋₁₀シクロアルキル - OR^j、C₄₋₈ヘテロシクリル、-C₄₋₈ヘテロシクリル - COOR^j、-C₄₋₈ヘテロシクリル - OR^j、-C₁₋₈アルキル - C₄₋₈ヘテロシクリル、-C(=O)OC₁₋₈アルキル - C₄₋₈ヘテロシクリル、-C₁₋₈アルキル - C₃₋₁₀シクロアルキル、C₅₋₁₀ヘテロアリール、-C₁₋₈アルキル - C₅₋₁₀ヘテロアリール、-C₁₋₈アルキル - C₆₋₁₀アリール、-C₁₋₈アルキル - (C=O) - C₆₋₁₀アリール、-CO₂-C₁₋₈アルキル - O₂C - C₁₋₈アルキル、-C₁₋₈アルキ

40

50

ル - NH (C = O) - C₂₋₈アルケニル、 - C₁₋₈アルキル - NH (C = O) - C₁₋₈アルキル、 - C₁₋₈アルキル - NH (C = O) - C₂₋₈アルキニル、 - C₁₋₈アルキル - (C = O) - NH - C₁₋₈アルキル - COOR^j、及び任意にCO₂Hにより置換された - C₁₋₈アルキル - (C = O) - NH - C₁₋₈アルキル - OR^jから選択されるか；あるいは

R^hは、それが結合したNと一緒に、1～3個の天然のアミノ酸及び0～2個の非天然のアミノ酸を含む、モノ - 、ジ - 又はトリ - ペプチドであり、ここで

非 - 天然のアミノ酸は、C₂₋₄ヒドロキシアルキル、C₁₋₃アルキル - グアニジニル、及びC₁₋₄アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択されるアルファ炭素置換基を有し、

各天然又は非 - 天然のアミノ酸のアルファ炭素は任意に、メチル基により更に置換され、並びに

モノ - 、ジ - 、又はトリ - ペプチドの末端部分は、C (O) OH、C (O) O - C₁₋₆アルキル、及びPO₃H₂からなる群から選択され、ここで

R^{h1}及びR^{h2}は各々独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₄ヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R^hのC₁₋₈アルキル部位は任意に、OH、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、C (O) NHOH、COO - C₁₋₈アルキル、PO₃H₂、及び1～2個のC₁₋₃アルキル置換基により任意に置換されたC₅₋₆ヘテロアリールから独立して選択された1～3個の置換基により更に置換され、

R^hのC₅₋₁₀ヘテロアリール及びC₆₋₁₀アリール部位は任意に、OH、B (O H)₂、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、C (O) NHOH、PO₃H₂、COO - C₁₋₈アルキル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル - OH、C₁₋₄アルキル - SO₂NH₂、C₁₋₄アルキルCONH₂、C₁₋₄アルキル - C (O) NHOH、C₁₋₄アルキル - PO₃H₂、C₁₋₄アルキル - COOH、及びフェニルから独立して選択された1～3個の置換基により置換され、並びにR^hのC₄₋₈ヘテロシクリル及びC₃₋₁₀シクロアルキル部位は任意に、1～4個のR^w置換基により置換され；

各R^w置換基は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル - OH、C₁₋₄アルキル - COOH、C₁₋₄アルキル - SO₂NH₂、C₁₋₄アルキルCONH₂、C₁₋₄アルキル - C (O) NHOH、C₁₋₄アルキル - PO₃H、OH、COO - C₁₋₈アルキル、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、C (O) NHOH、PO₃H₂及びオキソから独立して選択され；

R⁴は、O - C₁₋₈アルキル、O - C₁₋₈ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロアリール、- O - C₁₋₄アルキル - C₄₋₇ヘテロシクロアルキル、- O - C₁₋₄アルキル - C₆₋₁₀アリール及び- O - C₁₋₄アルキル - C₅₋₁₀ヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は任意に、1～5個のR^{4a}により置換され；

各R^{4a}は、ハロゲン、- CN、- R^m、- CO₂Rⁿ、- CONRⁿR^p、- C (O) Rⁿ、- OC (O) NRⁿR^p、- NRⁿC (O) R^p、- NRⁿC (O)₂R^m、- NRⁿ- C (O) NRⁿR^p、- NRⁿR^p、- ORⁿ、- O - X⁴ - ORⁿ、- O - X⁴ - NRⁿR^p、- O - X⁴ - CO₂Rⁿ、- O - X⁴ - CONRⁿR^p、- X⁴ - ORⁿ、- X⁴ - NRⁿR^p、- X⁴ - CO₂Rⁿ、- X⁴ - CONRⁿR^p、- SF₅、- S (O)₂RⁿR^p、- S (O)₂NRⁿR^p、C₃₋₇シクロアルキル及びC₄₋₇ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、ここでシクロアルキル環及びヘテロシクロアルキル環は任意に、1～5個のR^tにより置換され、ここで各R^tは、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、- CO₂Rⁿ、- CONRⁿR^p、- C (O) Rⁿ、- OC (O) NRⁿR^p、- NRⁿC (O) R^p、- NRⁿC (O)₂R^m、- NRⁿ- C (O) NRⁿR^p、- NRⁿR^p、- ORⁿ、- O - X⁴ - ORⁿ、- O - X⁴ - NRⁿR^p、- O - X⁴ - CO₂Rⁿ、- O - X⁴ - CONRⁿR^p、- X⁴ - ORⁿ、- X⁴ - NRⁿR^p、- X⁴ - CO₂Rⁿ、- X⁴ - CONRⁿR^p、- SF₅、及び- S (O)₂NRⁿR^pからなる群から独立して選択され；

10

20

30

40

50

ここで各 X^4 は、 C_{1-6} アルキレンであり； R^n 及び R^p の各々は、水素、 C_{1-8} アルキル、及び C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子に結合された場合、その窒素原子と一緒に、環員としてN、O及びSから選択された0~2個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5又は6-員環を形成することができ；各 R^m は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択され；並びに、任意に、2個の R^{4a} 置換基が隣接原子上にある場合は、これらは一緒に、任意にオキソにより置換された、縮合した5又は6-員の炭素環又は複素環を形成し；

n は、0、1、2又は3であり；

各 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^q$ 、 $-CO_2R^r$ 、 $-CONR^rR^s$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-OC(O)NR^rR^s$ 、 $-NR^rC(O)R^s$ 、 $-NR^rC(O)_2R^q$ 、 $-NR^rC(O)NR^rR^s$ 、 $-NR^rR^s$ 、 $-OR^r$ 、 $-O-X^5-OR^r$ 、 $-O-X^5-NR^rR^s$ 、 $-O-X^5-CO_2R^r$ 、 $-O-X^5-CONR^rR^s$ 、 $-X^5-OR^r$ 、 $-X^5-NR^rR^s$ 、 $-X^5-CO_2R^r$ 、 $-X^5-CONR^rR^s$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)_2NR^rR^s$ からなる群から独立して選択され、ここで各 X^5 は、 C_{1-4} アルキレンであり； R^r 及び R^s の各々は、水素、 C_{1-8} アルキル、及び C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子に結合された場合、その窒素原子と一緒に、環員としてN、O及びSから選択された0~2個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5又は6-員環を形成することができ；各 R^q は、 C_{1-8} アルキル、及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a} は、H、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択され；

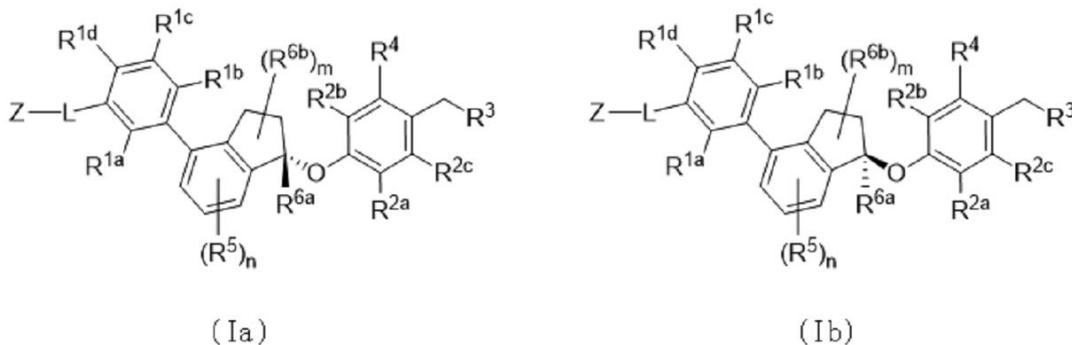
m は、0、1、2、3又は4であり；

各 R^{6b} は、F、 C_{1-4} アルキル、 $O-R^u$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、 NR^uR^v からなる群から独立して選択され、ここで R^u 及び R^v の各々は、水素、 C_{1-8} アルキル、及び C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子に結合された場合、その窒素原子と一緒に、環員としてN、O及びSから選択された0~2個の追加のヘテロ原子を有し、並びに任意にオキソにより置換された、5又は6-員環を形成することができる。

【0036】

一部の実施態様において、本開示は、式(Ia)又は(Ib)を有する化合物を提供する；

【化4】



【0037】

一部の実施態様において、本開示は、式(Ia1)又は(Ia2)を有する化合物を提供する；

10

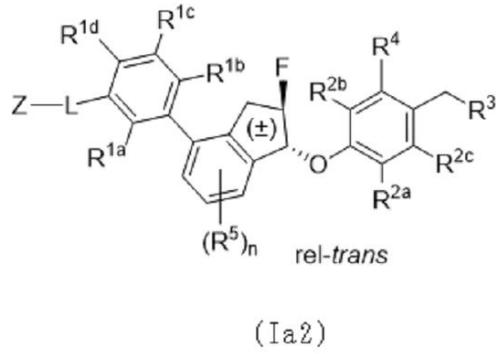
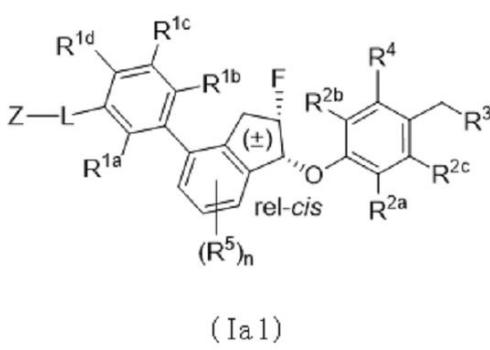
20

30

40

50

【化5】



10

【0038】

式(I)、(Ia)、(Ia1)、(Ia2)及び(Ib)の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^{2c} の各々は、水素、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルからなる群から独立して選択される。

【0039】

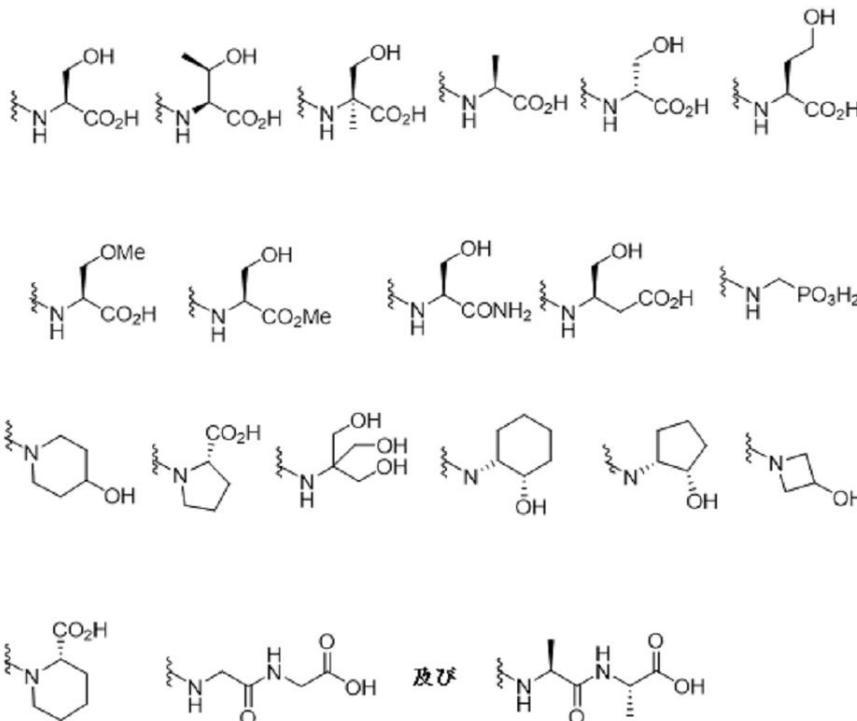
式(I)、(Ia)、(Ia1)、(Ia2)及び(Ib)の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、 R^{2b} 及び R^{2c} は、両方共Hであり、並びに R^{2a} は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-3} ハロアルキル、-CN、-OMe及びOEtからなる群から選択される。一部の実施態様において、 R^{2b} 及び R^{2c} は、両方共Hであり、並びに R^{2a} はハロゲンである。一部の実施態様において、 R^{2b} 及び R^{2c} は、両方共Hであり、並びに R^{2a} はC1である。

20

【0040】

式(I)、(Ia)、(Ia1)、(Ia2)及び(Ib)の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、 R^3 は NR^gR^h である。一部の実施態様において、 R^3 は、以下からなる群から選択される：

【化6】



30

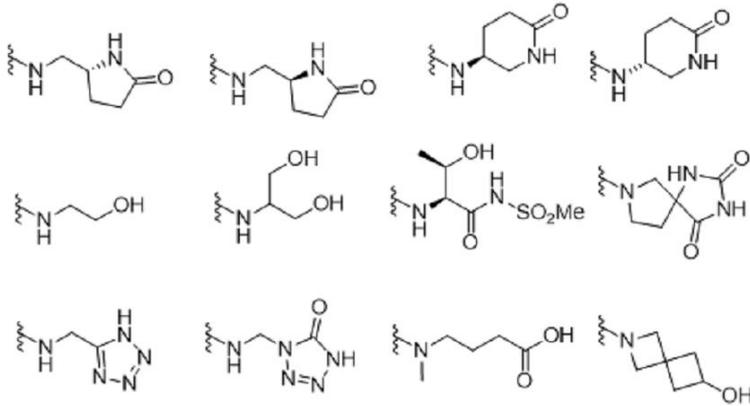
40

50

【0041】

式(I)、(Ia)、(Ia1)、(Ia2)及び(Ib)の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、 R^3 は $-NR^gR^h$ であり、且つ以下からなる群から選択される：

【化7】



10

【0042】

式(I)、(Ia)、(Ia1)、(Ia2)及び(Ib)の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、 R^3 は $-NR^gR^h$ であり、並びにそれに結合したNと組み合わせられた R^h は、1~3個の天然のアミノ酸及び0~2個の非天然のアミノ酸を含む、モノ-、ジ-又はトリ-ペプチドであり、ここで

非天然のアミノ酸は、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルキル-グアニジニル、及び C_{1-4} アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択されるアルファ炭素置換基を有し、

各天然又は非天然のアミノ酸のアルファ炭素は任意に、メチル基により更に置換され、並びに

モノ-、ジ-、又はトリ-ペプチドの末端部分は、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、及び PO_3H_2 からなる群から選択される。

【0043】

式(I)、(Ia)、(Ia1)、(Ia2)及び(Ib)の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、 R^h の各天然のアミノ酸は独立して、セリン、アラニン、グリシン、リジン、アルギニン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、及びロイシンからなる群から選択される。

【0044】

式(I)、(Ia)、(Ia1)、(Ia2)及び(Ib)の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、 R^4 は、以下からなる群から選択される：

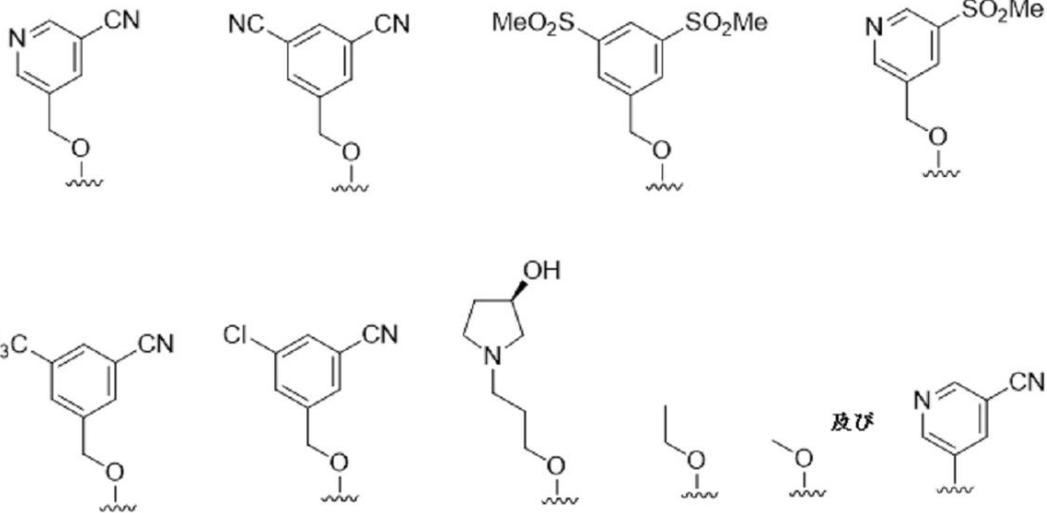
20

30

40

50

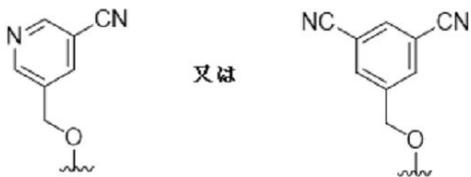
【化 8】



10

選択された実施態様において、 R^4 は、以下からなる群から選択される：

【化 9】



20

【0045】

式 (I)、(I a)、(I a 1)、(I a 2) 及び (I b) の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、 n は 0 である。

30

【0046】

式 (I)、(I a)、(I a 1)、(I a 2) 及び (I b) の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、 R^{6a} 及び R^{6b} は、各々独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される。

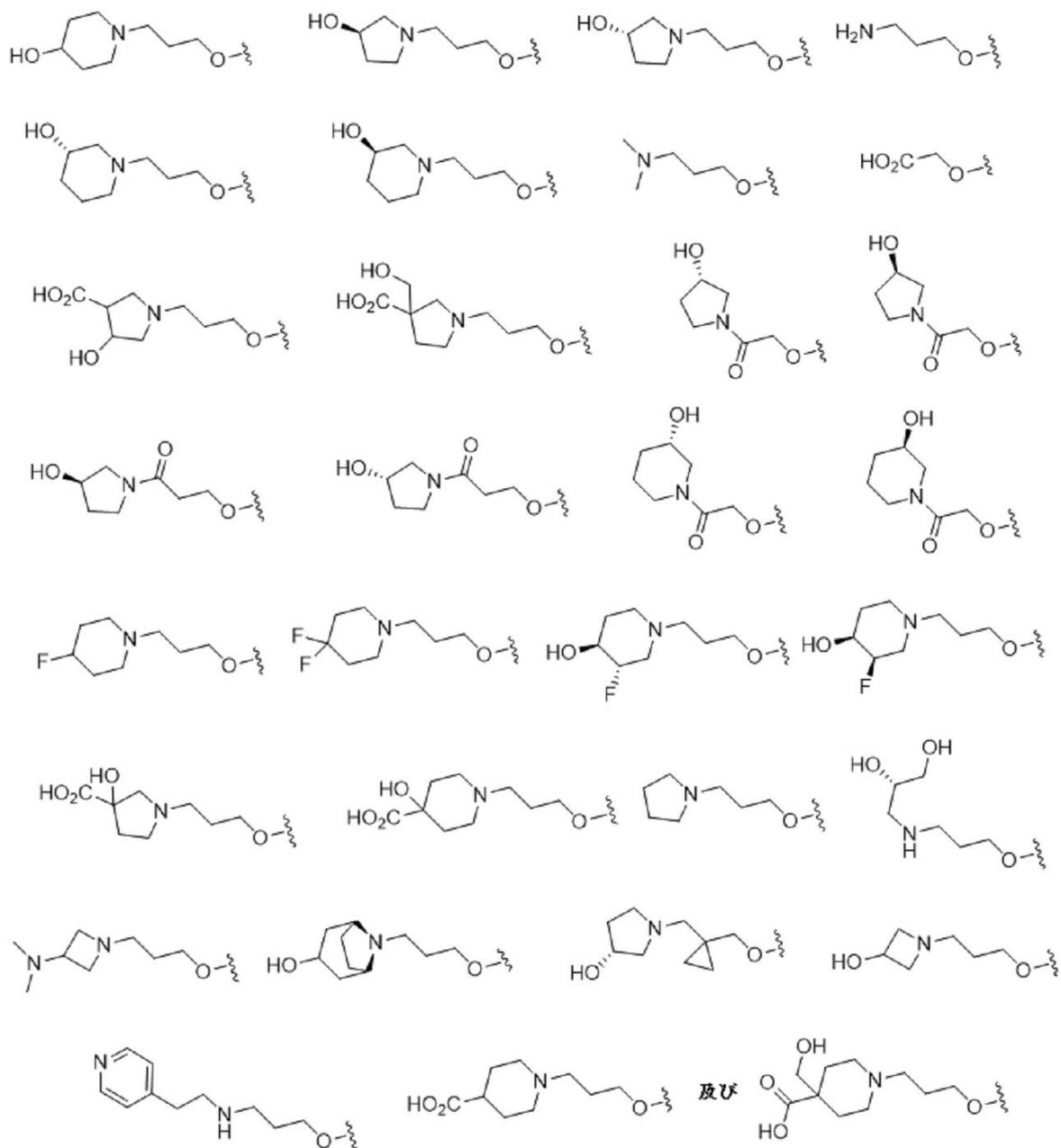
【0047】

式 (I)、(I a)、(I a 1)、(I a 2) 及び (I b) の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、基 Z-L- は、以下からなる群から選択される：

40

50

【化 1 0】



10

20

30

【 0 0 4 8】

式 (I)、(I a)、(I a 1)、(I a 2) 及び (I b) の各々、又はその医薬として許容し得る塩に関する一部の実施態様において、基 Z - L - は、以下からなる群から選択される：

40

50

酸、リン酸一水素、リン酸二水素、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンズルホン酸、アルギネート、グルクロン酸及びガラクトロン酸から選択される。一部の実施態様において、医薬として許容し得る塩は、ナトリウム又は塩酸である。

【0054】

本開示は、塩型に加え、プロドラッグ型である化合物を提供する。本明細書記載の化合物のプロドラッグは、生理的条件下で、化学変化を容易に受け、本開示の化合物を提供する、それらの化合物である。加えて、プロドラッグは、エクスピボ環境において、化学的又は生化学的方法により、本開示の化合物へ転換され得る。例えばプロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に経皮貼付剤リザーバー内に配置された場合に、本開示の化合物へ、ゆっくり変換されることができ

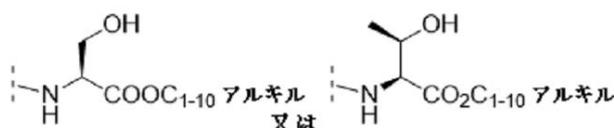
10

【0055】

エステルは、対応するカルボン酸のプロドラッグとして使用されてよい。C₁-10アルキルエステル又はC₁-10ハロアルキルエステルは、対応するカルボン酸のプロドラッグとして使用されてよい。以下のエステルが使用されてよい：ter-ブチルエステル、メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル。より詳細には、エステルプロドラッグは、それらの窒素を介して、その分子の残りの部分に連結されているトレオニン又はセリンプロドラッグエステルなどのR³基として使用されてよい。より詳細には、以下のプロドラッグが、R³に使用されてよい：

20

【化12】

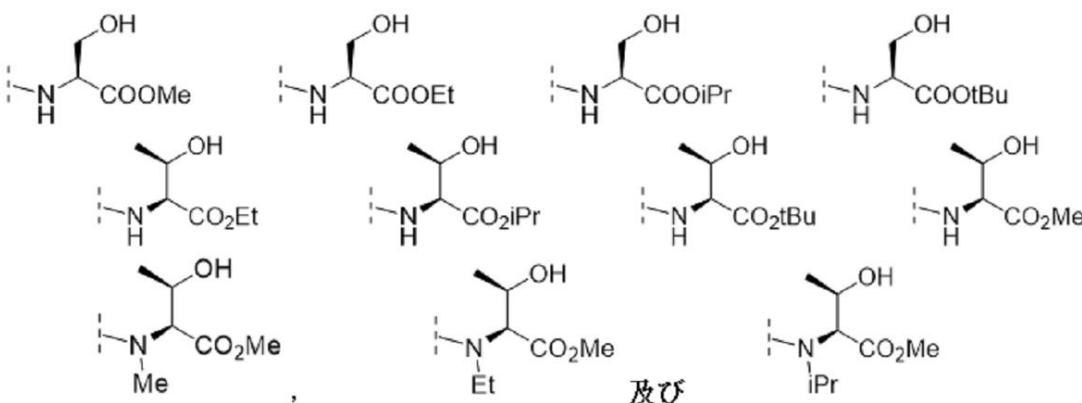


【0056】

より詳細には、以下のプロドラッグが、R³に使用されてよい：

30

【化13】



40

【0057】

医薬組成物

本明細書に提供される化合物に加え、それらの化合物の組成物は、典型的には医薬担体又は希釈剤を含むであろう。

【0058】

50

本明細書において使用される用語「組成物」は、特定量の特定の成分を含有する生成物、並びに特定量の特定の成分の組合せから直接又は間接に生じる任意の生成物を包含することが意図されている。「医薬として許容し得る」とは、担体、希釈剤又は賦形剤が、製剤の他の成分と適合性があり、且つそのレシピエントに対し有害ではないことを意味する。

【 0 0 5 9 】

別の実施態様において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I)、(I a) もしくは (I b) の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩を含む、本開示の化合物、並びに医薬として許容し得る賦形剤を含有する医薬組成物が、提供される。

【 0 0 6 0 】

一部の実施態様において、本医薬組成物は更に、1又は複数の追加の治療薬を含有する。一部の実施態様において、1又は複数の追加の治療薬は、抗微生物薬、抗ウイルス薬、細胞毒物質、遺伝子発現モジュレーター、化学療法薬、抗癌剤、血管新生阻害剤、免疫療法薬、抗ホルモン剤、抗線維化物質、放射線治療、放射性治療薬、抗悪性腫瘍薬、及び抗増殖性物質からなる群から選択される。一部の実施態様において、1又は複数の追加の治療薬は、1又は複数の C C X 3 5 4、C C X 9 5 8 8、C C X 1 4 0、C C X 8 7 2、C C X 5 9 8、C C X 6 2 3 9、C C X 9 6 6 4、C C X 2 5 5 3、C C X 2 9 9 1、C C X 2 8 2、C C X 0 2 5、C C X 5 0 7、C C X 4 3 0、C C X 7 6 5、C C X 2 2 4、C C X 6 6 2、C C X 6 5 0、C C X 8 3 2、C C X 1 6 8、及び C C X 1 6 8 - M 1 からなる群から選択される。

【 0 0 6 1 】

本開示の化合物の投与のための医薬組成物は、好都合なことに単位剤形で提示され、且つ調剤及び薬物送達の技術分野において周知の任意の方法により調製されてよい。全ての方法は、活性成分を、1又は複数のアクセサリー成分を構成する担体と会合させる工程を含む。概して、本医薬組成物は、均質且つ緊密に活性成分を、液体担体又は微粉碎された固形担体又はその両方と会合させ、その後必要ならば、この製品を、所望の製剤に造形することにより調製される。本医薬組成物において、活性のある目的の化合物は、疾患の過程又は状態において所望の効果を生じるのに十分な量で含まれる。

【 0 0 6 2 】

活性成分を含有する医薬組成物は、経口使用に適した形状、例えば、錠剤、トローチ剤、舐剤、水性又は油性懸濁剤、分散性散剤又は顆粒剤、乳剤及び米国特許出願第 2 0 0 2 - 0 0 1 2 6 8 0 号に説明されたような自己乳化剤(self-emulsifications)、硬又は軟カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、液剤、口腔内貼付剤、経口ゲル、チューインガム、咀嚼錠剤、発泡散剤及び発泡錠であってよい。経口使用が意図された組成物は、医薬組成物の製造に関する技術分野において公知の任意の方法に従い調製されてよく、且つそのような組成物は、医薬として洗練され且つ口当たりのよい調製品を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、抗酸化剤及び保存剤からなる群から選択される1又は複数の物質を含んでよい。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適している無毒の医薬として許容し得る賦形剤と混合して含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えばセルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなど；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、又はアルギン酸など；結合剤、例えば、P V P、セルロース、P E G、デンプン、ゼラチン又はアカシアゴムなど、並びに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどであってよい。錠剤は、コーティングされないか、又はこれらは、腸溶性に、もしくはそうでなければ、消化管における崩壊及び吸収を遅延し、それにより長期間にわたる持続活性を提供する公知の技術により、コーティングされてよい。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートなどの時間遅延物質が利用され得る。これらはまた、制御放出のための浸透圧性治療用錠剤を形成するために、米国特許第 4, 2 5 6, 1 0 8 号；第 4, 1 6 6, 4 5 2 号；及び、第 4, 2 6 5, 8 7 4 号に説明された技術によりコーティングされてもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が、不活性固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリン、様々な平均サイズのポリエチレングリコール（PEG）（例えば、PEG 400、PEG 4000）、及びクレモフォールもしくはソルトールなどの特定の界面活性剤と混合された、硬ゼラチンカプセル剤として、又は活性成分が、水又は油性媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合された、軟ゼラチンカプセル剤として提示されてよい。加えて、乳剤は、油分などの非-水混和性成分と共に調製され、並びにモノ-もしくはジ-グリセリド、PEGエステルなどの界面活性剤により安定化することができる。

【 0 0 6 4 】

水性懸濁剤は、活性物質を、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合して含む。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントガム及びアカシアゴムなどであり；分散剤又は湿潤剤は、例えばレシチンなどの天然のホスファチド、又は例えばポリオキシ-エチレンステアレートなどの、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、又はヘプタデカエチレンオキシセタノールなどの、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、又はポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどの、エチレンオキシドの脂肪酸とヘキシトール由来の部分エステルの縮合生成物、又はポリエチレンソルビタンモノオレエートなどの、エチレンオキシドの脂肪酸と無水ヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物である。水性懸濁剤もまた、1又は複数の保存剤、例えば、エチルもしくはn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、1又は複数の着色剤、1又は複数の香味剤、及びショ糖もしくはサッカリンなどの1又は複数の甘味剤を含んでよい。

【 0 0 6 5 】

油性懸濁剤は、活性成分を、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油などの植物油中に、又は流動パラフィンなどの鉱油中に懸濁することにより、製剤化されてよい。油性懸濁剤は、増粘剤、例えば、蜜ろう、固形パラフィン又はセチルアルコールなどを含んでよい。前述のものなどの甘味剤、及び香味剤を添加し、口当たりのよい経口調製品を提供してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化物質の添加により保存されてよい。

【 0 0 6 6 】

水の添加による水性懸濁液の調製に適している分散性分散剤及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1又は複数の保存剤と混合した、活性成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、既に先に言及したものにより例示される。追加の賦形剤、例えば甘味剤、香味剤及び着色剤も存在してよい。

【 0 0 6 7 】

本開示の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形状であってもよい。油相は、オリーブ油もしくは落花生油などの植物油、又は流動パラフィンなどの鉱油、又はこれらの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、天然ゴム、例えば、アカシアゴム又はトラガカントガム、天然のホスファチド、例えば、大豆レシチン、及び脂肪酸と無水ヘキシトール由来のエステルもしくは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、並びに該部分エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。乳剤は、甘味剤及び香味剤も含んでよい。

【 0 0 6 8 】

シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はショ糖と共に、製剤化されてよい。そのような製剤はまた、粘滑剤(d emulcent)、保存剤及び香味剤及び着色剤も含んでよい。経口液剤は、例えばシクロデキストリン、PEG及び界面活性剤と組合せて調製することができる。

【 0 0 6 9 】

本医薬組成物は、無菌の注射用水性又は油性懸濁剤の形状であってもよい。この懸濁剤は

10

20

30

40

50

、先に言及しているそれらの好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用し、公知の技術に従い製剤化され得る。無菌の注射用調製品はまた、無毒の非経口的に許容し得る希釈剤又は溶媒中の、無菌の注射用液剤又は懸濁剤、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の液剤としてであってもよい。中でも利用することができる許容し得るビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液である。加えて無菌の不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として通常利用される。この目的のために、合成モノ - 又はジグリセリドを含む、任意の無味無臭の(bland)不揮発性油が利用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸の、注射可能な調製品中での使用を認める。

【 0 0 7 0 】

本開示の化合物はまた、薬物の直腸投与のための坐剤の形状で投与されてもよい。これらの組成物は、薬物を、通常温度では固形物であるが、直腸温度では液体であり、その結果直腸内で溶融し薬物を放出する、好適な非刺激性の賦形剤と混合することにより、調製することができる。このような物質は、カカオバター及びポリエチレングリコールが挙げられる。加えて、本化合物は、液剤又は軟膏により、眼球送達を介して投与され得る。また更に、問題の化合物の経皮送達は、イオントフォーゼ貼付剤などにより達成され得る。局所使用に関して、本開示の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、液剤又は懸濁剤などが利用される。本明細書において使用される局所適用はまた、口腔洗浄剤及び含嗽剤の使用を含むことも意味する。

10

【 0 0 7 1 】

本開示の化合物はまた、標的化可能な薬物担体としての好適なポリマーである担体と組合せてもよい。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシ - プロピル - メタクリルアミド - フェノール、ポリヒドロキシエチル - アスパルタミド - フェノール、又はポリエチレンオキシド - パルミトイル残基で置換されたポリリジンを含むことができる。更に、本開示の化合物は、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋したもしくは両親媒性ブロックコポリマーなどの、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーの種類である担体と組合せてもよい。ポリマー及び半透過性ポリマーマトリクスは、バルブ、ステント、チューブ、プロテーゼなどの、造形された製品に形成されてよい。本開示の一実施態様において、本開示の化合物は、ステント又はステント - グラフト装具として造形される、ポリマー又は半透過性ポリマーマトリクスと組合せられる。

20

30

【 0 0 7 2 】

疾患及び障害の治療方法

本開示の化合物は、免疫調節物質として使用され得る。本開示の化合物は、インビトロ及びインビボの両方において、様々な状況で、PD - 1 及び / 又は PD - L 1 のアゴニスト、アンタゴニスト、部分アゴニスト、インバーサアゴニスト、インヒビターとして使用され得る。一部の実施態様において、本開示の化合物は、PD - 1 / PD - L 1 タンパク質 - タンパク質相互作用のインヒビターとして使用され得る。一部の実施態様において、本開示の化合物は、PD - L 1 のインヒビターとして使用され得る。一部の実施態様において、本開示の化合物は、CD 8 0 / PD - L 1 タンパク質 - タンパク質相互作用のインヒビターとして使用され得る。一部の実施態様において、本開示の化合物は、インビトロ及びインビボにおいて、PD - 1 と PD - L 1 及び / 又は PD - 1 と CD 8 0 及び / 又は PD - 1 と PD - L 2 の間の相互作用を阻害するために使用され得る。一部の実施態様において、本開示の化合物は、V I S T A 及び / 又は T I M - 3 を阻害するために使用され得る。一部の実施態様において、本開示の化合物は、PD - 1 / PD - L 1 タンパク質 - タンパク質相互作用のインヒビター、並びに V I S T A 及び / 又は T I M - 3 のインヒビターであり得る。一部の実施態様において、本開示の化合物は、PD - 1 / PD - L 1 タンパク質 - タンパク質相互作用のインヒビターであることに加え、C T L A - 4 及び / 又は B T L A 及び / 又は L A G - 3 及び / 又は K L R G - 1 及び / 又は 2 B 4 及び / 又は C

40

50

D 1 6 0 及び / 又は H V E M 及び / 又は C D 4 8 及び / 又は E - カドヘリン 及び / 又は M H C - I I 及び / 又は ガレクチン - 9 及び / 又は C D 8 6 及び / 又は P D - L 2 及び / 又は V I S T A 及び / 又は T I M - 3 及び / 又は C D 8 0 の インヒビター であり得る。

【 0 0 7 3 】

本開示の化合物は、水溶液中及びそうでなければリガンドの受容体への結合に適している条件下で、それらが相互作用する受容体と接触され得る。この受容体は、懸濁液（例えば、単離された膜又は細胞調製品）中、培養もしくは単離された細胞中、又は組織もしくは臓器中に存在してよい。

【 0 0 7 4 】

好ましくは、その受容体と接触される本開示の化合物の量は、例えば E L I S A を用いて測定した際に、インビトロにおいて P D - 1 / P D - L 1 結合を阻害するのに十分でなければならない。受容体は、溶液もしくは懸濁液中、培養もしくは単離された細胞調製品中、又は患者内に存在してよい。

10

【 0 0 7 5 】

一部の実施態様において、本開示の化合物は、T細胞活性化の回復及び増大に有用である。一部の実施態様において、本開示の化合物は、患者における免疫応答の増強に有用である。一部の実施態様において、本開示の化合物は、癌及び感染症などの様々な治療分野において、疾患もしくは障害の、治療、予防、又は進行の遅延に有用である。

【 0 0 7 6 】

一部の実施態様において、本開示の化合物は、P D - 1 / P D - L 1 タンパク質 - タンパク質相互作用の調節に反応する状態に罹患した患者を治療するために使用することができる。

20

【 0 0 7 7 】

一部の実施態様において、式 (I)、(I a)、もしくは (I b) の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を含む本開示の化合物、又は式 (I)、(I a)、もしくは (I b) の化合物、もしくはそれらの医薬として許容し得る塩を含有する組成物の治療的有効量を、対象へ投与することを含む、対象において P D - 1 シグナル伝達経路により媒介された免疫応答を調節する方法が、提供される。

【 0 0 7 8 】

一部の実施態様において、式 (I)、(I a)、もしくは (I b) の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を含む本開示の化合物、又は式 (I)、(I a)、もしくは (I b) の化合物、もしくはそれらの医薬として許容し得る塩を含む本開示の化合物の組成物の治療的有効量を、対象へ投与することを含む、それを必要とする対象において免疫応答を増強、刺激、調節及び / 又は増大する方法が、提供される。

30

【 0 0 7 9 】

一部の実施態様において、式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I)、(I a)、もしくは (I b) の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を含む本開示の化合物、又は式 (I I)、(I I a)、(I I b)、(I)、(I a)、もしくは (I b) の化合物、もしくはそれらの医薬として許容し得る塩を含む本開示の化合物の組成物の治療的有効量を、対象へ投与することを含む、それを必要とする対象において癌細胞の成長、増殖、又は転移を阻害する方法が、提供される。

40

【 0 0 8 0 】

一部の実施態様において、式 (I)、(I a)、もしくは (I b) の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を含む本開示の化合物、又は式 (I)、(I a)、もしくは (I b) の化合物、もしくはそれらの医薬として許容し得る塩を含む本開示の化合物の組成物の治療的有効量を、対象へ投与することを含む、それを必要とする対象を治療する方法が、提供される。

【 0 0 8 1 】

一部の実施態様において、対象は、感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、固形癌、悪性血液疾患、免疫障害、炎症疾患、及び癌からなる群から選択される疾患又

50

は障害に罹患している。一部の実施態様において、この疾患又は障害は、メラノーマ、膠芽細胞腫、食道腫瘍、鼻咽頭癌、ブドウ膜メラノーマ、リンパ腫、リンパ球性リンパ腫、原発性 CNS リンパ腫、T 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫、前立腺癌、去勢療法 - 抵抗性前立腺癌、慢性骨髄性白血病、カポジ肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、滑液腫、髄膜腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、軟組織の肉腫、肉腫、敗血症、胆管腫瘍、基底細胞癌、胸腺腫瘍、甲状腺癌、副甲状腺癌、子宮癌、副腎癌、肝臓感染症、メルケル細胞癌、神経腫瘍、濾胞中心リンパ腫、結腸癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、白血病、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又は急性白血病、多発性骨髄腫、卵巣腫瘍、骨髄異形成症候群、皮膚又は眼球内の悪性黒色腫、腎細胞癌、小細胞肺癌、肺癌、中皮腫、乳癌、扁平上皮非小細胞肺癌 (S C L C)、非扁平上皮 N S C L C、結腸直腸癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓の癌腫、膵臓癌、膵管腺癌、頭頸部の扁平上皮癌、頭頸部癌、消化管癌、胃癌、H I V、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、D 型肝炎、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、インフルエンザ、骨癌、皮膚癌、直腸癌、肛門領域の癌、精巣癌、ファローピウス管の癌腫、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、陰門癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、尿道癌、陰茎癌、膀胱癌、腎臓癌、尿管癌、腎盂癌、中枢神経系 (C N S) の腫瘍、腫瘍血管新生、脊髄軸の腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮癌、石棉症 (abestosis)、癌腫、腺癌、乳頭状癌、嚢胞腺癌、気管支癌、腎細胞癌腫、移行上皮癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、多形腺腫、肝細胞乳頭腫、腎尿細管腺腫、嚢胞腺腫、乳頭腫、腺腫、平滑筋腫、横紋筋腫、血管腫、リンパ管腫、骨腫、軟骨腫、脂肪腫及び線維腫からなる群から選択される。

10

20

【 0 0 8 2 】

一部の実施態様において、1 又は複数の追加の治療薬の治療的有効量が更に、対象へ投与される。一部の実施態様において、1 又は複数の追加の治療薬は、抗微生物薬、抗ウイルス薬、細胞毒性物質、遺伝子発現モジュレーター、化学療法薬、抗癌剤、血管新生阻害剤、免疫療法薬、抗ホルモン剤、抗線維化物質、放射線治療、放射性治療薬、抗悪性腫瘍薬、及び抗増殖性物質からなる群から選択される。一部の実施態様において、1 又は複数の追加の治療薬は、1 又は複数の C C X 3 5 4、C C X 9 5 8 8、C C X 1 4 0、C C X 8 7 2、C C X 5 9 8、C C X 6 2 3 9、C C X 9 6 6 4、C C X 2 5 5 3、C C X 2 9 9 1、C C X 2 8 2、C C X 0 2 5、C C X 5 0 7、C C X 4 3 0、C C X 7 6 5、C C X 2 2 4、C C X 6 6 2、C C X 6 5 0、C C X 8 3 2、C C X 1 6 8、及び C C X 1 6 8 - M 1 からなる群から選択される。

30

【 0 0 8 3 】

一部の実施態様において、本開示の化合物は、感染症を阻害するために使用されてよい。この感染症は、H I V、インフルエンザ、ヘルペス、ランブル鞭毛虫、マラリア、リーシュマニア；肝炎ウイルス (A、B、及び 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、及び 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、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、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、デング熱ウイルス、パピローマウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、J C ウイルス及びアルポウイルス性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、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌及び淋菌 (conococci)、クレブシエラ菌、プロテウス菌、セラチア菌、シュードモナス菌、大腸菌、レジオネラ菌、ジフテリア菌、サルモネラ菌、バシラス菌、コレラ菌、破傷風菌、ボツリヌス菌、炭疽菌、ペスト菌、レプトスピラ菌、及びライム病菌による病原性感染；真菌カンジダ (アルピカンス、クルセイ、グラブラータ、トロピカリスなど)、クリプトコッカス・ネオフォルマス、アスペルギルス (フミガーツス、ニジェールなど)、ムコラーレス属 (ムコール、アブシディア、リゾフス)、スポロト

40

50

リクス・シェンキー、プラストミセス・デルマチチジス、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス、コクシジオイデス・イミチス及びヒストプラスマ・カプスラーツムによる病原性感染；並びに寄生生物エントアメーバ・ヒストリチカ、大腸バランチジウム、フォーラーネグレリア、アカントアメーバ種、ジアルジア・ラムピア、クリプトスポリジウム種、ニューモシスティス・カリニ、プラスモジウム・ピバックス、バベシア・ミクロチ、トリパノソーマ・ブルース、トリパノソーマ・クルージ、リーシュマニア・ドノバニ、トキソプラズマ・ゴンジ、ブラジル鉤虫による病原性感染を含むが、これらに限定されるものではない。

【0084】

一部の実施態様において、本開示の化合物は、H I V感染症を阻害するか、A I D S 進行を遅延するか、H I V ウイルスリザーバを枯渇するか、又はH I V 感染症及びA I D S の症状の重症度を軽減するために使用されてよい。

10

【0085】

本開示の化合物は、対象における癌及び前癌状態の治療に使用し得る。

【0086】

本明細書に提供される治療方法は、概して、本明細書に提供される1又は複数の化合物の有効量の患者への投与を含む。好適な患者は、本明細書に定義した障害又は疾患に罹患した又は易罹患性の(すなわち、予防的治療)そのような患者を含む。本明細書記載の治療に関する典型的な患者は、哺乳動物、特に霊長類、特別にはヒトを含む。他の好適な患者は、飼い馴らされた伴侶動物、例えばイヌ、ネコ、ウマなど、又は家畜動物、例えば畜牛、ブタ、ヒツジなどを含む。

20

【0087】

概して、本明細書に提供される治療方法は、本明細書に提供される1又は複数の化合物の有効量を、患者へ投与することを含む。好ましい実施態様において、本開示の化合物は、好ましくは、患者(例えばヒト)へ、静脈内、経口又は局所的に投与される。その有効量は、P D - 1 / P D - L 1 相互作用を調節するのに十分な量及び/又は患者により示された症状を軽減もしくは緩和するのに十分な量である。好ましくは、投与される量は、P D - 1 / P D - L 1 相互作用を調節するのに十分に高い化合物(又は化合物がプロドラッグである場合は、その活性代謝産物)の血漿濃度を得るのに十分なものである。治療レジメンは、使用される化合物及び治療されるべき特定の状態に応じて変動してよく；ほとんどの障害の治療に関して、投与頻度は1日4回以下が好ましい。概して、1日2回の投薬レジメンがより好ましく、1日1回投薬が特に好ましい。しかし、いずれか特定の患者に関する特定の投与量レベル及び治療レジメンは、利用される具体的化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時刻、排泄率、薬物の組合せ(すなわち、その患者へ投与される他の薬物)及び治療下にある特定の疾患の重症度を含む様々な要因、並びに処方する医療実施者の判断によって決まることは理解されるであろう。概して、効果的治療を提供するのに十分な最少投与量の使用が、好ましい。患者は一般に、治療又は予防される状態に関して適した医学又は獣医学の基準を用い、治療効果について経過観察されてよい。

30

【0088】

組合せ

本開示の化合物及び他の薬物を含有する併用薬は、両方の成分が単独の製剤中に含まれる組合せ調製品として投与されるか、又は個別の製剤として投与されてよい。個別の製剤による投与は、同時投与及びある時間間隔を伴う投与を含む。ある時間間隔を伴う投与の場合、本開示の化合物を最初に、引き続き別の薬物を投与するか、又は別の薬物を最初に、引き続き本開示の化合物を投与することができる。それぞれの薬物の投与方法は、同じでも異なってもよい。

40

【0089】

その他の薬物の用量は、臨床使用されている用量を基に、適切に選択することができる。本開示の化合物及び他の薬物の配合比は、投与される対象の年齢及び体重、投与方法、

50

投与時間、治療される障害、症状及びそれらの組合せに従い適切に選択され得る。例えば、他の薬物は、本開示の化合物の1質量部を基に、0.01～100質量部の量で使用されてよい。他の薬物は、適切な比の2種以上の任意の薬物の組合せであってよい。

【0090】

本明細書記載の化合物は、抗微生物薬、抗ウイルス薬、細胞毒性物質、遺伝子発現モジュレーター、化学療法薬、抗癌剤、血管新生阻害剤、免疫療法薬、抗ホルモン剤、抗線維化物質、放射線治療、放射性治療薬、抗悪性腫瘍薬、及び抗増殖性物質などの1又は複数の治療薬と共に使用されるか又はこれと組合せられてよい。これらの治療薬は、化合物、抗体、ポリペプチド、又はポリヌクレオチドの形状であってよい。

【0091】

本明細書記載の化合物は、治療用抗体、二重特異性抗体及び「抗体-様」治療用タンパク質(DARTs(登録商標)、Duobodies(登録商標)、Bites(登録商標)、XmAbs(登録商標)、TandAbs(登録商標)、Fab誘導体など)、抗体-薬物複合体(ADC)、ウイルス、腫瘍崩壊性ウイルス、CRISPR(CRISPR-Cas9を含む)などの遺伝子モディファイア又はエディター、ジンクフィンガーヌクレアーゼ又は合成ヌクレアーゼ(TALENs)、CAR(キメラ抗原受容体)T細胞免疫療法薬、又はそれらの組合せの1又は複数と共に使用されるか又はこれと組合せられてよい。

【0092】

化学療法薬の例としては、アルキル化剤、ニトロソウレア剤、代謝拮抗薬、抗癌性抗生物質、植物起源のアルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、ホルモン薬、ホルモンアンタゴニスト、アロマトラーゼ阻害剤、P-糖タンパク質阻害剤、白金錯体誘導体、他の免疫治療薬及び他の抗癌剤が挙げられる。

【0093】

本明細書記載の化合物は、併用又は混合物の形で、癌治療補助物、例えば白血球減少症(好中球減少症)治療薬、血小板減少症治療薬、制吐薬及び癌性疼痛介入薬などと共に使用されるか又はこれと組合せられてよい。

【0094】

本明細書記載の化合物は、キナーゼ阻害剤と共に使用されるか又はこれと組合せられてよい。

【0095】

一実施態様において、本開示の化合物は、併用又は混合物の形で、他の免疫調節物質及び/又は賦活剤と共に使用されるか又はこれと組合せられてよい。免疫調節物質の例としては、様々なサイトカイン、ワクチン及びアジュバントが挙げられる。免疫応答を刺激するこれらのサイトカイン、ワクチン及びアジュバントの例は、GM-CSF、M-CSF、G-CSF、インターフェロン-アルファ、ベータ、もしくはガンマ、IL-1、IL-2、IL-3、IL-12、ポリ(I:C)及びCPGを含むが、これらに限定されるものではない。賦活剤は、シクロホスファミド及びシクロホスファミドアナログ、抗-TGF及びイマチニブ(Gleevec)、有糸分裂阻害薬、例えばパクリタキセル、スニチニブ(Sunitinib)など、又は他の血管新生阻害剤、アロマトラーゼ阻害薬、例えばレトロゾールなど、A2aアデノシン受容体(A2AR)アンタゴニスト、血管新生阻害薬、アントラサイクリン、オキサリプラチン、ドキシソルピシン、TLR4アンタゴニスト、及びIL-18アンタゴニストを含む。

【0096】

一実施態様において、本明細書記載の化合物は、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、ChemR23、C5aR、C5a、及びC5の1又は複数のモジュレーターと共に使用されるか又はこれと組合せられてよい。一実施態様において、このモジュレーターはアンタゴニストである。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 7 】

一部の実施態様において、本明細書記載の化合物は、CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168、及びCCX168-M1の1又は複数と共に使用されるか又はこれと組合せられてよい。

【 0 0 9 8 】

用量

用量レベル1日あたり体重1kgあたり約0.1mg～約140mgの桁が、PD-1 / PD-L1相互作用に關与した状態の治療又は予防に有用である(約0.5mg～約7g / ヒト患者 / 日)。単独剤形を製造するために担体物質と組合せてよい活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変動するであろう。単位剤形は、一般に、活性成分を約1mg～約500mg含むであろう。経口、経皮、静脈内又は皮下に投与される化合物に關して、血清濃度5ng(ナノグラム) / mL～10µg(マイクログラム) / mL血清を達成するために投与される化合物の十分量が好ましく、より好ましくは血清濃度20ng～1µg / mL血清を達成するのに十分な化合物が投与されるべきであり、最も好ましくは血清濃度50ng / mL～200ng / mL血清を達成するのに十分な化合物が投与されるべきである。滑膜への直接注入(關節炎の治療のため)に關して、局所濃度およそ1マイクロモルを達成するのに十分な化合物が、投与されるべきである。

【 0 0 9 9 】

投薬頻度はまた、使用される化合物及び治療される特定疾患に応じて変動し得る。しかし、ほとんどの障害の治療に關して、1日4回、1日3回又はそれ以下の投薬計画が好ましく、1日1回又は1日2回の投薬計画が特に好ましい。しかしいずれか特定の患者に關する具体的な投与量レベルは、利用される具体的化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、及び排泄率、薬物の組合せ(すなわち、その患者へ投与される他の薬物)、及び治療下にある特定の疾患の重症度を含む様々な要因、並びに処方する医療実施者の判断を含む他の要因に応じて変動することは理解されるであろう。

【 0 1 0 0 】

本開示の別の態様において、本開示の化合物は、インビトロ及びインビボ適用において、様々な非医薬において使用されることができる。本開示の化合物はまた、PD-1 / PD-L1相互作用活性のアッセイにおける陽性対照として、すなわち候補物質のPD-1及び/もしくはPD-L1へ結合する能力を決定するための標準として、又はポジトロン放出断層撮影(PET)造影もしくは単光子放出型コンピュータ断層撮影(SPECT)のための放射性追跡子として、使用されてよい。

【 0 1 0 1 】

また本開示の化合物又はその医薬として許容し得る塩、及び使用説明書を含むキットも、本開示の範囲内である。キットは更に、少なくとも1種の追加の試薬を含むことができる。キットは典型的には、キットの内容物の意図された用途を示すラベルを含む。用語ラベルとは、キット上に又はキットと共に供給されたか、又はそうでなければキットに付随する、任意の書面又は記録媒体を含む。

【 0 1 0 2 】

全般的合成手順

本実施態様はまた、対象化合物又はその医薬として許容し得る塩の調製に有用な、プロセス及び中間体にも關する。

【 0 1 0 3 】

ここで実施態様の方法において有用な例証的化學実体を、本明細書のそれらの全般的調製のための合成スキーム及びそれに続く具体的実施例を例示することを参照し説明する。技術者は、本明細書の様々な化合物を得るために、出発材料を、適切に選択し、その結果

10

20

30

40

50

最終的な所望の置換基は、所望の生成物を生じるのに適しているよう保護を伴う又は伴わずに反応スキームを通じて実行されることを認めるであろう。あるいは、最終的な所望の置換基の代わりに、反応スキームを通じて実行し得る好適な基を利用し、且つ所望の置換基と適宜置き換えることは必要であるか又は望ましい。更に当業者は、下記スキームに示された変換は、特定のペンダント基の官能性と適合し得るいずれかの順で実行され得ることを認識するであろう。

【 0 1 0 4 】

本開示の化合物の代表的合成を、下記スキーム、及びそれに続く特定の実施例において説明する。スキーム 1 及び 2 は、式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物を含む本開示の化合物を調製するために使用され、且つ式 (I)、(I a)、又は (I b) を有する追加の化合物を調製するために使用することができる、開示されかつ例証的な全般的方法の更なる実施態様として提供される。この方法は、広範な官能基と適合可能である。

10

【 0 1 0 5 】

スキーム 1

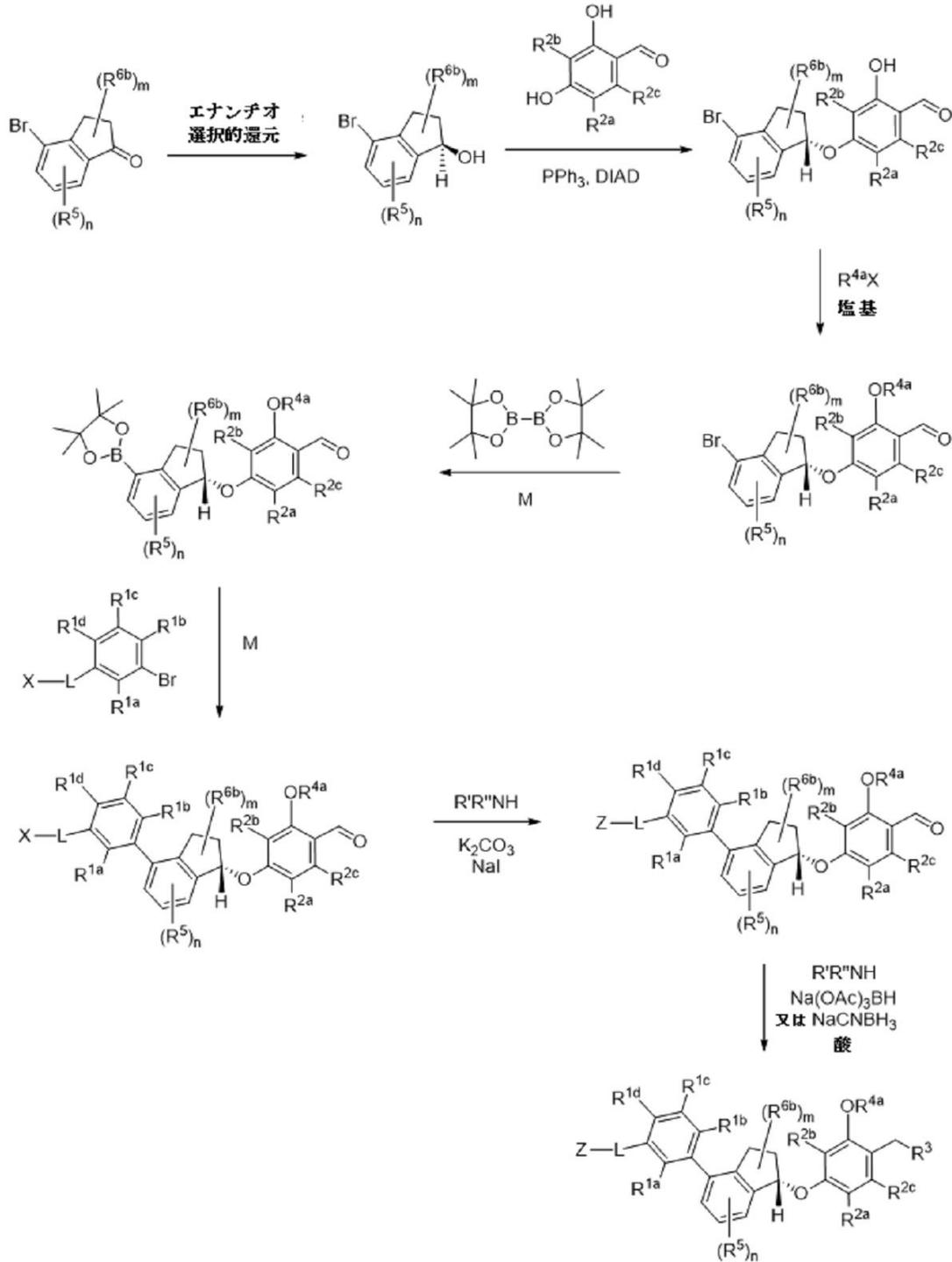
20

30

40

50

【化 1 4】



10

20

30

40

4 - プロモインダノン化合物を、その光学的に純粋な 4 - プロモインダノール誘導体へ、ホウ素を含むキラル還元剤を使用し、エナンチオ選択的に還元することができる。後続工程において、トリフェニルホスフィン及びジイソプロピル又はジエチルアゾジカルボキシラートなどの試薬を使用し、エーテル結合を形成することができる（この場合、この反応は、立体配置の反転に繋がるが、一部ラセミ化が認められた）。このフェノール中間体のアルキル化は、好適なハロゲン化アルキル又はメシラート試薬を用いて達成することができる。インダン環の 4 - 位でのホウ素の導入は、ビス（ピナコラト）ジボロンを使用する、遷移金属が媒介するカップリングにより、達成することができる。インダン環の 4 - 位でのカップリングは、好適なハロゲン化アリアルを使用する遷移金属が媒介したカップリングを介して達成することができる。好適なアミンによるハロゲン化物 X の置換は、金

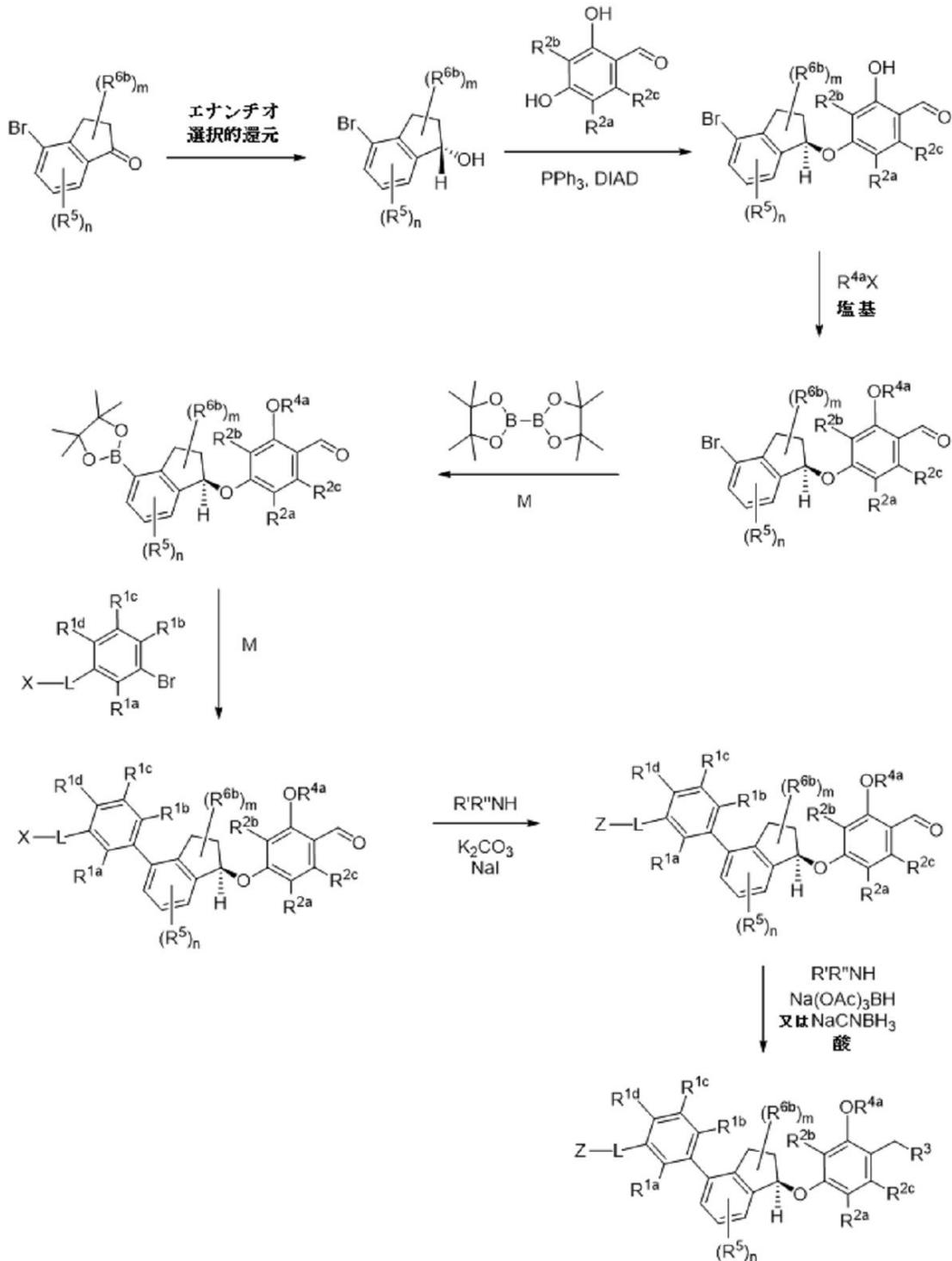
50

属臭化物又は金属ヨウ化物の存在下で、炭酸カリウム又は炭酸セシウムを用いて達成することができる。還元的アミノ化は、酢酸などの弱酸の存在下で、好適な第一級又は第二級アミン、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を使用し、達成することができる。還元的アミノ化で付加されたアミン基は、先の図においては R^3 として示されている。スキーム1において示された変換は、特定のペンダント基の官能性と適合し得るいずれかの順で実行してよい。

【0106】

スキーム2

【化15】



4 - プロモインダノン化合物を、その光学的に純粋な4 - プロモインダノール誘導体へ

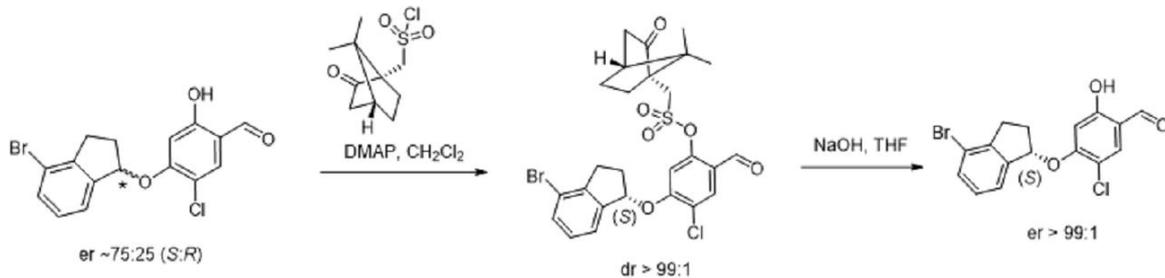
、ホウ素を含むキラル還元剤を使用し、エナンチオ選択的に還元することができる。後続工程において、トリフェニルホスフィン及びジイソプロピル又はジエチルアゾジカルボキシラートなどの試薬を使用し、エーテル結合を形成することができる（この場合、この反応は、立体配置の反転に繋がるが、一部ラセミ化が認められた）。このフェノール中間体のアルキル化は、好適なハロゲン化アルキル又はメシラート試薬を用いて達成することができる。インダン環の4 - 位でのホウ素の導入は、ビス（ピナコラト）ジボロンを使用する、遷移金属が媒介するカップリングにより、達成することができる。インダン環の4 - 位でのカップリングは、好適なハロゲン化アールを使用する遷移金属が媒介したカップリングを介して達成することができる。好適なアミンによるハロゲン化物Xの置換は、金属臭化物又は金属ヨウ化物の存在下で、炭酸カリウム又は炭酸セシウムを用いて達成することができる。還元的アミノ化は、酢酸などの弱酸の存在下で、好適な第一級又は第二級アミン、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を使用し、達成することができる。還元的アミノ化で付加されたアミン基は、先の図においてはR³として示されている。スキーム2において示された変換は、特定のペンダント基の官能性と適合し得るいずれかの順で実行してよい。

10

【0107】

スキーム3

【化16】



20

例として、キラル中間体の光学純度のエンリッチメントを、スキーム3に説明したように達成することができる。

【実施例】

30

【0108】

実施例

下記実施例は、式(I)、(Ia)、又は(Ib)の化合物を含む本開示の化合物を製造する様々な方法を例示している。下記実施例は、請求された開示を例証するために提示され、限定するものではない。

【0109】

以下の使用した試薬及び溶媒は、Aldrich Chemical社（ミルウォーキー、ウイスコンシン州、USA）などの商業的業者から入手することができる。¹H-NMRスペクトルは、Varian Mercury 400MHz NMR分光計で記録した。著しいピークは、TMSに対して提供され、且つ以下の順で表す：多重度（s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線）及びプロトン数。質量分析の結果は、質量対電荷比として報告している。例として、単独のm/z値を、最も一般的な原子同位体を含む、M+H（又は、注記のようにM-H）イオンについて報告する。同位体パターンは、全ての場合において予想された式に対応している。エレクトロスプレーイオン化（ESI）質量分析は、試料送達のためのHP1100 HPLCを使用し、Hewlett-Packard MSDエレクトロスプレー質量分析計において行った。通常、被検体は、メタノール又はCH₃CN中に0.1mg/mLで溶解し、1マイクロリットルを、送出溶媒と共に質量分析計へ注入し、これを100~1000ダルトンで走査した。全ての化合物は、送出溶媒として1%ギ酸を含むアセトニトリル/水を使用し、正又は負ESIモードで分析することができた。

40

50

【0110】

以下の略語を、実施例及び本開示の説明を通じて使用する：TLCは、薄層クロマトグラフィーを意味する。

【0111】

本開示の範囲内の化合物は、当業者に公知の様々な反応を使用し、以下の説明のように合成することができる。当業者はまた、本開示の目的の化合物を合成するために代替法を利用することができること、並びに本文書の本文内に記載のアプローチは、排他的ではないが、関心対象の化合物の広範に適用可能で実践的な経路を提供していることを認めるであろう。

【0112】

本特許において請求される特定の分子は、異なるエナンチオマー型及びジアステロマー型で存在することができ、且つ具体的エナンチオマーが特定されない限りは、これらの化合物の全てのそのような変種が、請求される。

【0113】

本文における重要な化合物の合成に使用される実験の手順の詳細な説明は、それらを同定する物理的データにより、並びにそれに関連した構造描写により説明される分子につながる。

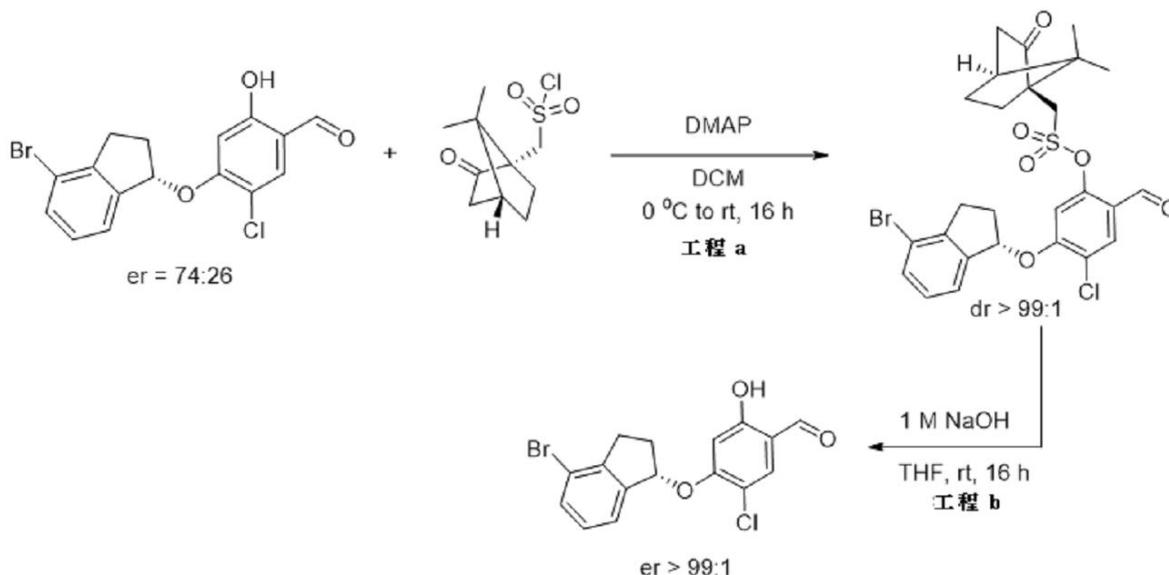
【0114】

当業者はまた、有機化学の標準の後処理手順において、酸及び塩基が頻繁に使用されることを認めるであろう。本特許において説明された実験の手順時に、それらが必要な固有の酸性度又は塩基性を有する場合、時には親化合物の塩が、生成される。

【0115】

(S)-4-(4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ
-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの合成

【化17】



工程 a：(S)-4-(4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(40.0 g、109 mmol、er = 74:26)のキラルエンリッチした試料を、ジクロロメタン(500 mL)中に、0 で溶解し、(1S)-(+)-10-カンファースルホンニルクロリド(54.6 g、218 mmol)及び4-ジメチルピリジン(19.9 g、163 mmol)を添加した。この反応物を、室温まで温め、16時間撹拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(500 mL)を、この溶液へ添加し、これを、ジクロロメタン(3×250 mL)により抽出した。一緒にした有機層を、水性塩化水素(1 M、500 mL)及び飽和水性

塩化ナトリウム (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、シリカゲル上減圧下で濃縮した。所望のジアステレオマー (14.7 g) を、加圧したシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO 330 G カラム) を使用し、酢酸エチル中の 0% ~ 100% ヘキサンで溶離した。このカラムを引き続き、ジクロロメタン中の 20% メタノールで洗浄し、ジアステレオマーの粗混合物 (32 g) を得、これをアセトニトリル (350 mL) 中に溶解した。この溶液から固形物を一晚沈殿させた。この固形物を濾過し、所望のジアステレオマーを含む濾液を、減圧下で濃縮し、追加の所望のジアステレオマー (7.3 g) の 5 - (((S) - 4 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 4 - クロロ - 2 - ホルミルフェニル ((1 S , 4 R) - 7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル) メタンスルホネートを得た。10

プロトン ^1H NMR により $d_r > 99 : 1$ 。MS: (ES) m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrClO}_6\text{SNa}$ [M+Na] $^+$ の計算値 603.0、実測値 602.9。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 15.1, 1.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 1H), 2.99 (dt, J = 17.6, 7.1 Hz, 1H), 2.74 (dq, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 2.57 - 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【 0 1 1 6 】

工程 b : 5 - (((S) - 4 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 4 - クロロ - 2 - ホルミルフェニル ((1 R , 4 R) - 7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル) メタンスルホネート (7 . 3 , 12 . 5 mmol、 $d_r > 99 : 1$) を、テトラヒドロフラン (100 mL) 中に溶解し、水性水酸化ナトリウム (1 M、25 . 1 mmol) を滴加した。生じた溶液を、外界温度で 16 時間攪拌した。次にジクロロメタン (500 mL) 及び水 (500 mL) を、この攪拌溶液へ添加した。2つの層を分離し、有機層を、飽和水性塩化アンモニウム (250 mL) 及び飽和水性塩化ナトリウム (250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、白色固形物を得た (4 . 3 g、11 . 7 mmol、流量 1 . 0 mL / 分で Regi s Cell、250 x 4 . 6 mm カラム及び 1 : 1 ヘキサン / イソプロパノールのアイソクラチック相を使用して決定した、キラル HPLC により $e_r > 99 : 1$ 、保持時間 : 6 . 0 分)。MS: (ES) m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClO}_3$ [M-H] $^-$ の計算値 365.0、実測値 365.0。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.44 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (s, J = 1.9 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 2.98 (dt, J = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 2.70 (dq, J = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H)。

【 0 1 1 7 】

実施例 1 : (5 - クロロ - 2 - エトキシ - 4 - (((S) - 4 - (3 - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロボキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) ベンジル) - L - セリンの合成

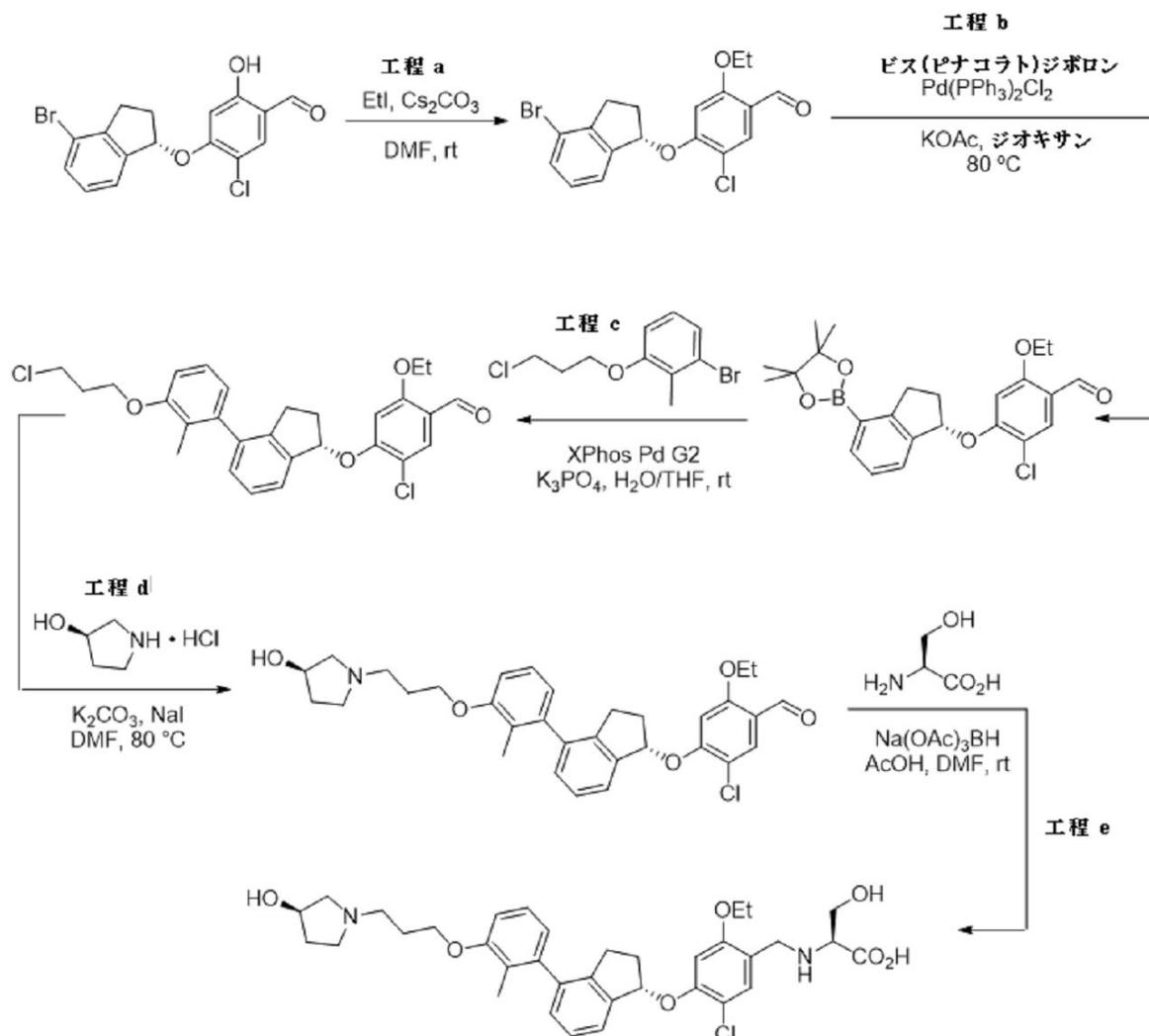
10

20

30

40

【化 1 8】



10

20

30

工程 a : DMF (5 mL) 中の (S) - 4 - ((4 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (4 0 0 mg 、 1 . 1 mmol) の溶液へ、ヨードエタン (1 7 6 μ L 、 2 . 1 8 6 mmol) 、引き続き Cs₂CO₃ (1 . 0 7 g 、 3 . 3 mmol) を添加した。生じた懸濁液をその後、室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を、EtOAc (2 0 mL) で希釈し、水 (2 0 mL) 、飽和 NH₄Cl 溶液 (2 0 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、真空において濃縮し、(S) - 4 - ((4 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - エトキシベンズアルデヒドを得、これをそのまま次工程で使用した。

40

【 0 1 1 8 】

工程 b : 1 , 4 - ジオキサン (1 0 mL) 中の (S) - 4 - ((4 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - エトキシベンズアルデヒド (4 1 7 mg 、 1 . 0 6 mmol) 、ビス (ピナコラト) ジボロン (3 2 3 mg 、 1 . 2 7 mmol) 及び酢酸カリウム (3 1 2 mg 、 3 . 1 8 mmol) の溶液を、窒素で 2 分間脱気し、その後ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (7 5 mg 、 0 . 1 0 6 mmol) を添加した。この混合物を、更に 2 分間脱気し、その後 8 0 $^{\circ}$ に過熱した。1 1 時間後、この溶液を室温まで冷却し、水を添加した (5 0 mL) 。この反応混合物を、EtOAc (3 0 mL \times 3) で抽出し、一緒にした有機物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗物質のフラッシュクロマト

50

グラフィー (SiO₂、100%ヘキサンからヘキサン中20%EtOAcまで)による精製は、(S)-5-クロロ-2-エトキシ-4-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル))-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンズアルデヒドを生じた。

【0119】

工程c: THF (5 mL)中の(S)-5-クロロ-2-エトキシ-4-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル))-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンズアルデヒド(310 mg、0.7 mmol)、1-ブromo-3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルベンゼン(226 mg、0.91 mmol)、及び水性0.5 M K₃PO₄ (5 mL)の溶液を、窒素で2分間脱気し、その後XPhos Pd G2 (17 mg、0.021 mmol)を添加した。更に1分間脱気した後、この溶液を、室温で12時間攪拌させた。その後水(20 mL)を、この反応混合物へ添加し、混合物をEtOAc (20 mL × 2)により抽出した。一緒にした有機物を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗物質のフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100%ヘキサンからヘキサン中50%EtOAcまで)の精製は、(S)-5-クロロ-4-((4-(3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル))-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-エトキシベンズアルデヒドを生じた。

10

【0120】

工程d: DMF (6 mL)中の(S)-5-クロロ-4-((4-(3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル))-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-エトキシベンズアルデヒド(200 mg、0.4 mmol)及び炭酸カリウム(166 mg、1.2 mmol)のスラリーへ、NaI (90 mg、0.6 mmol)及び(R)-ピロリジン-3-オール塩酸塩(105 mg、1.2 mmol)を添加し、生じた反応混合物を、80 °Cで一晩攪拌した。EtOAc (20 mL)及び0.2 N水性HCl溶液(20 mL)を、この反応混合物へ添加し、その後室温まで冷却し、水層を、2:1のCHCl₃/IPA (20 mL)により抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空において濃縮し、5-クロロ-2-エトキシ-4-((S)-4-(3-(3-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンズアルデヒドを得、これをそのまま次工程で使用した。

20

30

【0121】

工程e: 5-クロロ-2-エトキシ-4-((S)-4-(3-(3-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンズアルデヒド(60 mg、0.11 mmol)、AcOH (100 µL)及びL-セリン(100 mg、0.95 mmol)の懸濁液を、DMF (1.5 mL)中で10分間攪拌し、その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(100 mg、0.47 mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌させた。反応混合物を、シリンジフィルターを通して濾過し、粗物質を、逆相分取HPLC (0.1% TFAを含むCH₃CN-H₂O)により精製し、(5-クロロ-2-エトキシ-4-((S)-4-(3-(3-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンジル)-L-セリンを得た。MS: (ES) m/z C₃₅H₄₄CIN₂O₇ [M+H]⁺の計算値639.2、実測値639.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.44 - 7.15 (m, 4H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.94 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 24.3, 7.7 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.34 - 4.08 (m, 6H), 4.02 (dd, J = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 2H), 3.43 (dd, J = 18.2, 10.9 Hz, 4H), 3.27 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 3H), 2.69 - 2.47 (m, 3H), 2.28 (qq, J = 9.2, 5.0, 4.0 Hz, 3H), 2.19 - 1.94 (m, 5H), 1.55 - 1.43 (m, 3H)。

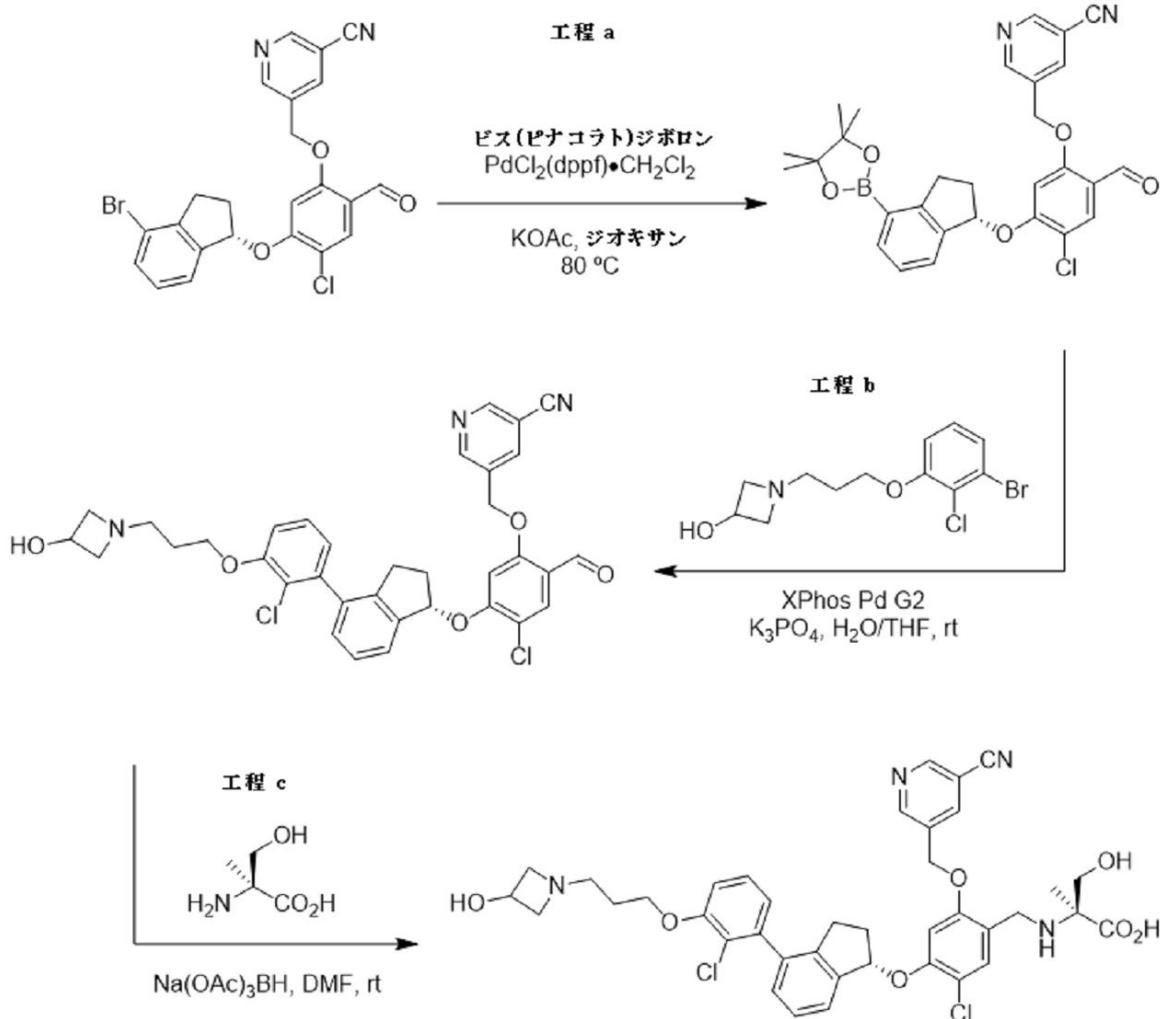
40

50

【 0 1 2 2 】

実施例 2 : (S) - 2 - ((5 - クロロ - 4 - (((S) - 4 - (2 - クロロ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸の合成

【 化 1 9 】



工程 a : ジオキサソラン (1 0 0 m L) 中の 5 - [[5 - [(1 S) - 4 - プロモインダン - 1 - イル] オキシ - 4 - クロロ - 2 - ホルミル - フェノキシ] メチル] ピリジン - 3 - カルボニトリル (3 . 0 g , 6 . 2 m m o l) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (2 . 3 7 g , 9 . 3 m m o l) 、 及び酢酸カリウム (1 . 8 3 g , 1 8 . 6 m m o l) の溶液を、窒素により 1 5 分間脱気し、その後ジクロロメタンと複合した 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (I I) を添加した。この混合物を、更に 5 分間脱気し、その後 8 0 に加熱した。1 1 時間後、この溶液を室温まで冷却し、水を添加した (5 0 m L) 。反応混合物を、E t O A c (3 0 m L x 3) により抽出し、一緒にした有機物を、M g S O 4 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗物質のフラッシュクロマトグラフィー (S i O 2 、 1 0 0 % ヘキサンからヘキサン中 5 0 % E t O A c まで) による精製は、(S) - 5 - ((4 - クロロ - 2 - ホルミル - 5 - ((4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリルをもたらした。

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

工程 b : THF (30 mL) 中の (S) - 5 - ((4 - クロロ - 2 - ホルミル - 5 - ((4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (2.5 g , 4.68 mmol) 、 1 - (3 - (3 - プロモ - 2 - クロロフェノキシ) プロピル) アゼチジン - 3 - オール (1.5 g , 4.68 mmol) 、 及び水性 0.5 M K_3PO_4 (28 mL , 14 mmol) の溶液を、窒素により 25 分間脱気し、その後 X Phos Pd G2 (0.74 g , 0.94 mmol) を添加した。更に 10 分間脱気した後、この溶液を室温で 20 時間攪拌させた。その後水 (30 mL) を、反応混合物へ添加し、混合物を 2 : 1 のクロロホルム : イソプロパノール (40 mL x 3) で抽出した。一緒にした有機物を、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗物質のフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 100% DCM から DCM 中 15% MeOH まで) による精製は、(S) - 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリルをもたらした。

10

【 0 1 2 4 】

工程 c : DMF (36 mL) 中で、(S) - 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (0.73 g , 1.1 mmol) 及び 2 - Me - L - セリン (0.40 g , 3.4 mmol) の溶液を、1 時間攪拌し、その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.72 g , 3.4 mmol) を 1 時間かけて少しずつ添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌放置した。大部分の DMF を真空で除去し、粗物質を、逆相分取 HPLC (0.1% NH_4HCO_3 を含む $CH_3CN - H_2O$) により精製し、(S) - 2 - ((5 - クロロ - 4 - (((S) - 4 - (2 - クロロ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸を得た。MS: (ES) m/z $C_{39}H_{40}Cl_2N_4O_7$ [M+H]⁺ の計算値 747.2、実測値 747.2。¹H NMR (400 MHz , メタノール- d_4) 8.98 (s , 1H) , 8.87 (d , J = 1.9 Hz , 1H) , 8.43 (s , 1H) , 7.45 (s , 1H) , 7.39 - 7.21 (m , 3H) , 7.16 (d , J = 7.4 Hz , 1H) , 7.08 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 7.02 - 6.79 (m , 2H) , 6.04 - 5.81 (m , 1H) , 5.32 (s , 2H) , 4.34 (q , J = 6.4 Hz , 1H) , 4.12 (t , J = 6.0 Hz , 2H) , 3.84 (s , 2H) , 3.69 (td , J = 6.3 , 2.3 Hz , 3H) , 3.62 (d , J = 11.2 Hz , 1H) , 3.01 - 2.79 (m , 1H) , 2.92 (td , J = 6.5 , 2.1 Hz , 2H) , 2.75 (t , J = 7.4 Hz , 2H) , 2.70 - 2.54 (m , 1H) , 2.53 - 2.39 (m , 1H) , 2.18 - 2.01 (m , 1H) , 1.91 (q , J = 6.5 Hz , 2H) , 1.29 (s , 3H) 。

20

30

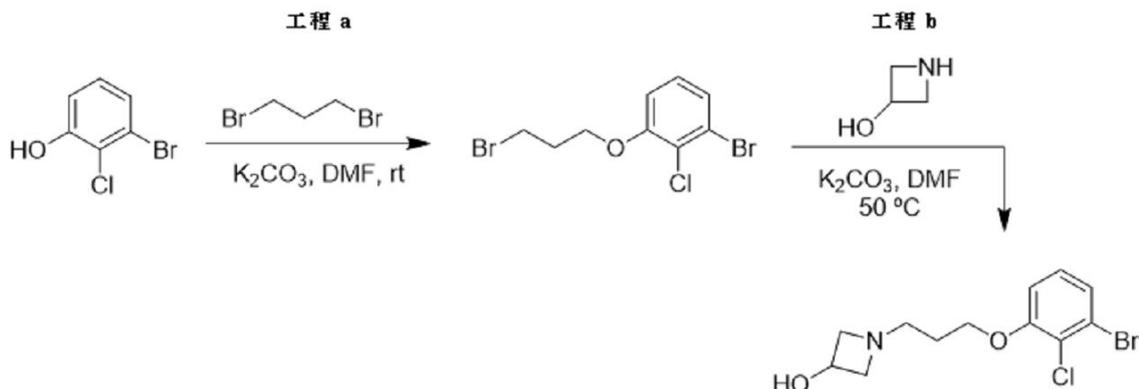
【 0 1 2 5 】

1 - (3 - (3 - プロモ - 2 - クロロフェノキシ) プロピル) アゼチジン - 3 - オールの合成

40

50

【化 2 0】



10

工程 a : DMF (2 0 m L) 中の 3 - ブロモ - 2 - クロロフェノール (9 . 8 2 g 、 4 7 . 3 m m o l) 及び炭酸カリウム (1 3 . 7 g 、 9 4 . 6 m m o l) のスラリーへ、1 , 3 - ジブロモプロパン (2 8 . 7 g 、 1 4 2 m m o l) を添加し、この混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。水 (3 0 m L) 及び D C M (5 0 m L) を、反応混合物へ添加し、数分間攪拌した後、二相溶液を分液漏斗へ注いだ。有機層を分離し、水層を、D C M (2 × 5 0 m L) により再抽出した。一緒にした有機物を、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 1 0 0 %

20

【 0 1 2 6 】

工程 b : DMF (1 0 m L) 中の 1 - ブロモ - 3 - (3 - ブロモプロポキシ) - 2 - クロロベンゼン (3 . 7 g 、 1 1 . 3 m m o l) 及び炭酸カリウム (3 . 1 2 g 、 2 2 . 6 m m o l) のスラリーへ、5 0 で、DMF (2 5 m L) 中の細かい懸濁した 3 - ヒドロキシアゼチジン (1 . 0 7 g 、 1 4 . 6 m m o l) の予め加熱した (5 0) 溶液を添加した。1 時間後、反応混合物を室温まで冷却させ、セライトを通して濾過した。濾液を真空において濃縮し、粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 ヘキサン中の 1 0 % から 2 0 % までの E t ₂ O 、 その後 D C M 中の 1 0 % M e O H) により精製し、1 - (3 - (3 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) プロピル) アゼチジン - 3 - オールを得た。

30

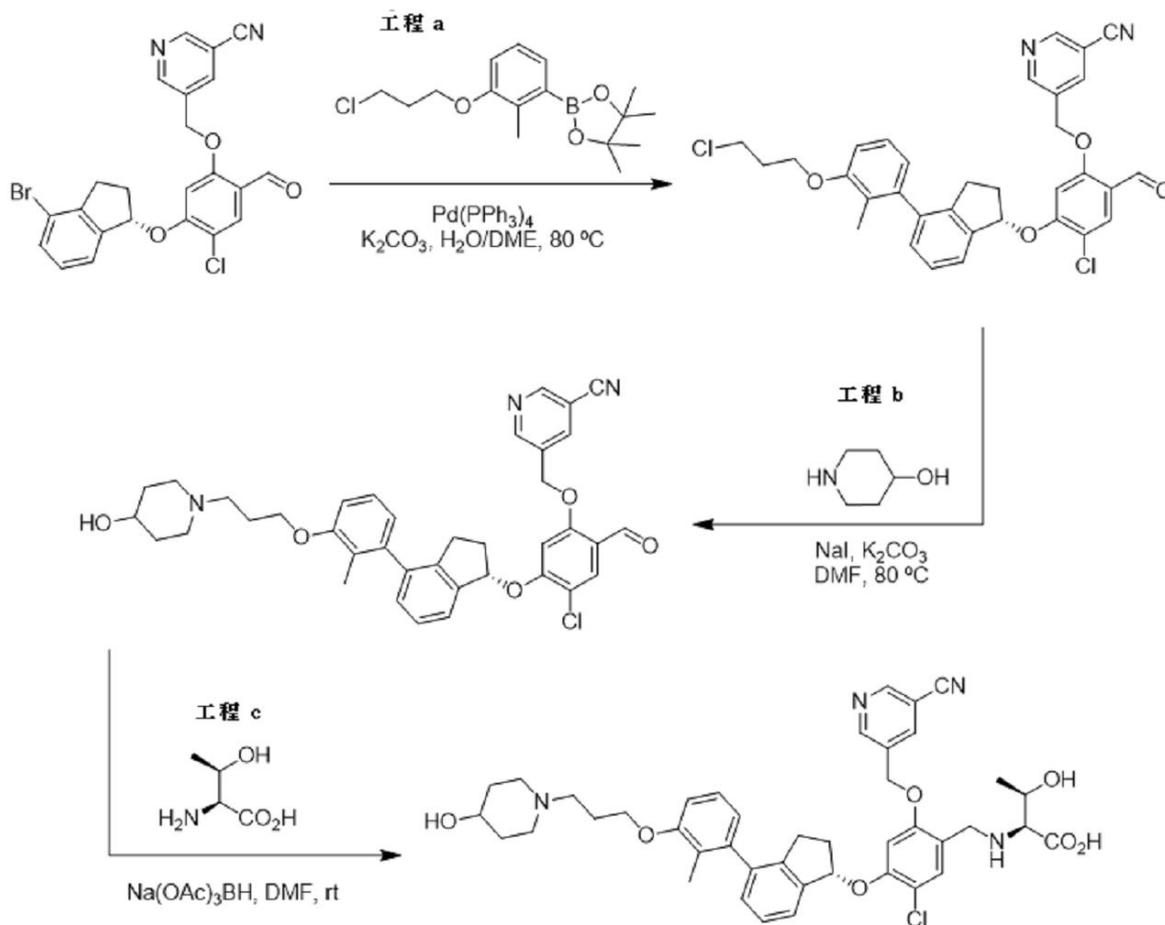
【 0 1 2 7 】

実施例 3 : (5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - (((S) - 4 - (3 - (3 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) ベンジル) - L - トレオニンの合成

40

50

【化 2 1】



10

20

工程 a : 水性 2 M K_2CO_3 (2 4 m L 、 4 8 m m o l) 及び 1 , 2 - ジメトキシエタン (2 4 0 m L) 中の 5 - [[5 - [(1 S) - 4 - プロモインダン - 1 - イル] オキシ - 4 - クロロ - 2 - ホルミル - フェノキシ] メチル] ピリジン - 3 - カルボニトリル (7 . 7 g 、 1 6 m m o l) 、 2 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (6 . 0 g 、 1 9 m m o l) 、 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 . 7 g 、 3 2 m m o l) の二相溶液を、窒素により 2 0 分間脱気した。その後この混合物を、 80°C で 8 時間加熱し、その後室温まで冷却し、水 (1 5 0 m L) を添加した。有機層を分離し、水層を、 EtOAc (7 5 m L \times 2) により再抽出した。有機物を一緒にし、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗物質のフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、 1 0 0 % ヘキサンからヘキサン中 5 0 % EtOAc まで) による精製は、(S) - 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリルをもたらした。

30

40

【 0 1 2 8 】

工程 b : (S) - 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (7 . 3 g 、 1 2 . 4 m m o l) 、 4 - ヒドロキシピペリジン (1 . 9 g 、 1 8 . 6 m m o l) 、 ヨウ化ナトリウム (0 . 5 6 g 、 3 . 7 2 m m o l) 、 及び K_2CO_3 (3 . 4 g 、 2 4 . 8 m m o l) のスラリーを、 80°C に加熱し、この温度で 8 時間撹拌させた。室温に冷却した後、この反応混合物を、水 (1 0 0 m L) を含む分液漏斗へ注いだ。混合物を、2 : 1 の CHCl_3 : イソプロ

50

パノール (60 mL × 3) により抽出した。有機物を一緒にし、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100% DCMからDCM中15% MeOHまで) による粗物質の精製は、(S)-5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(4-(3-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルをもたらした。

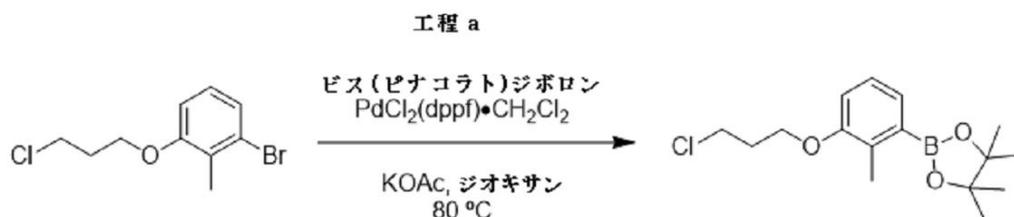
【0129】

工程c: (S)-5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(4-(3-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (3.2 g、4.9 mmol) 及びL-トレオニン (1.5 g、12.2 mmol) の溶液を、DMF (48 mL) 中で3時間攪拌し、その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.1 g、14.6 mmol) を10分間かけて少量ずつ添加した。この反応混合物を、一晩室温で攪拌放置した。大部分のDMFを真空において除去し、粗物質を、MeOH中に再希釈し、濾過した。濾液を、逆相分取HPLC (0.1% NH₄HCO₃を含むCH₃CN-H₂O) により精製し、(5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-(S)-4-(3-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンジル)-L-トレオニンを得た。MS: (ES) m/z C₄₂H₄₇ClN₄O₇ [M+H]⁺ の計算値755.3、実測値755.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 2H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 24.8, 7.5 Hz, 1H), 5.97 - 5.80 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.55 (m, 3H), 2.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 3H), 2.55 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 1.99 (m, 4H), 1.96 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.28 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0130】

2-(3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの合成

【化22】



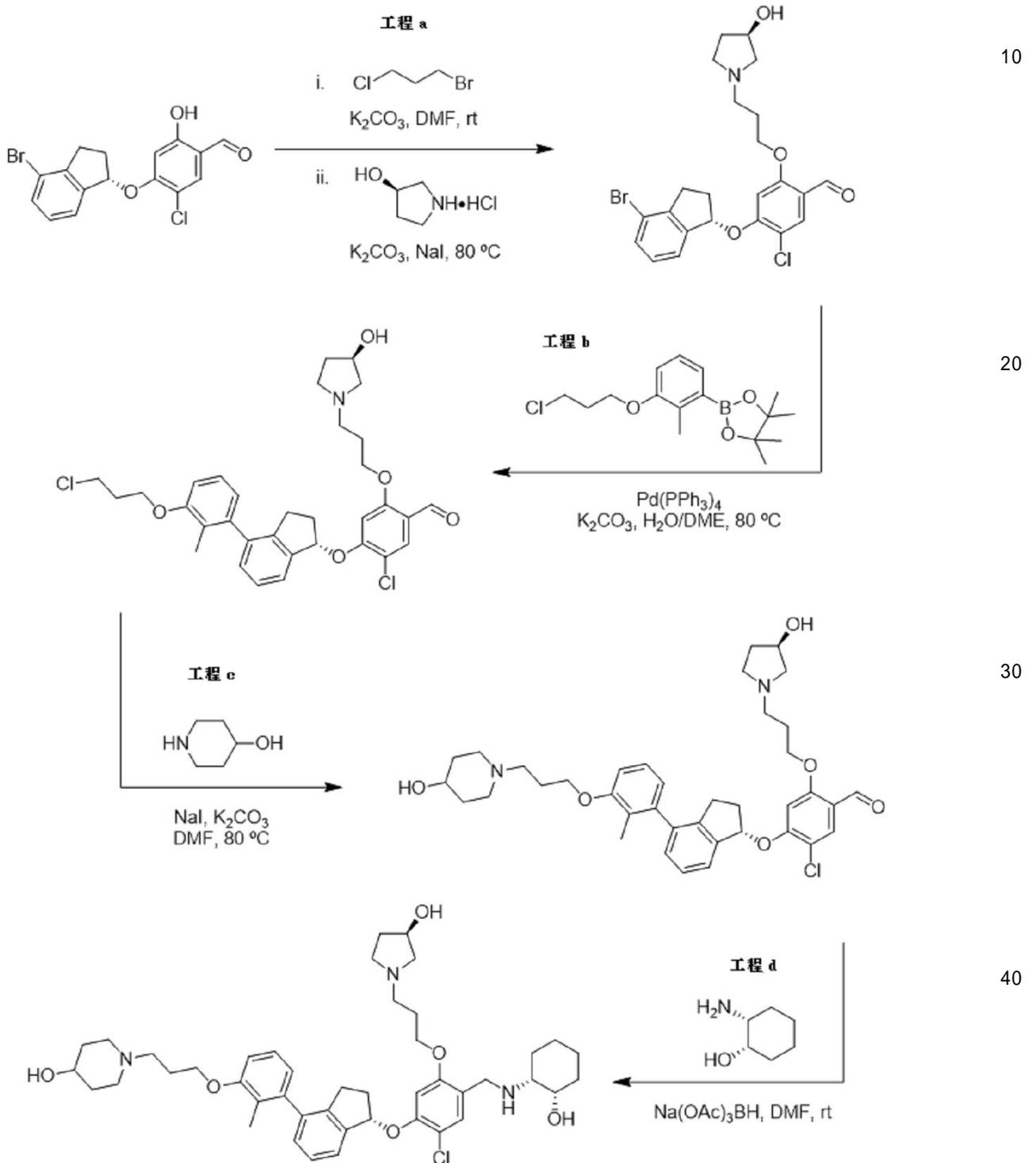
工程 a: ジオキササン (20 mL) 中の1-プロモ-3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルベンゼン (5.0 g、19 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (4.8 g、19 mmol) の溶液へ、酢酸カリウム (5.6 g、57 mmol) を添加し、この混合物を窒素により10分間脱気した。ジクロロメタン (1.5 g、1.9 mmol) と複合した触媒1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) を添加し、混合物を更に10分間脱気し、その後これを80 °Cまで加熱し、その温度で18時間攪拌放置した。室温まで冷却した後、水 (30 mL) を反応混合物へ添加した。水層を、EtOAc (2 × 20 mL) により再抽出し、一緒にした有機物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100%ヘキサンからヘキサン中10% EtOAcまで) により精製し、2-(3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラ

メチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランを得た。

【 0 1 3 1 】

実施例 4 : 1 - (3 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (((1 R , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) メチル) - 5 - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロボキシ) フェノキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - オールの合成

【 化 2 3 】



工程 a : DMF (5 mL) 中の 4 - [(1 S) - 4 - プロモインダン - 1 - イル] オキシ - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (5 4 5 mg 、 1 . 4 8 mmol) の溶液へ、 K_2CO_3 (6 1 4 mg 、 4 . 4 4 mmol) 及び 1 - プロモ - 3 - クロロプロ

ロパン (257 mg、1.63 mmol) を添加し、生じる懸濁液を室温で18時間攪拌放置した。(R)-()-3-ピロリジノール塩酸塩 (275 mg、2.22 mmol)、ヨウ化ナトリウム (45 mg、0.30 mmol) 及び追加の K_2CO_3 (204 mg、1.48 mmol) を添加し、反応混合物を、80 に加熱し、18時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応を水によりクエンチさせ、混合物を、EtOAc (20 mL) 及び2:1の $CHCl_3$:IPA (2×20 mL) により抽出した。一緒にした有機層を、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM中10% MeOH) により精製し、4-((S)-4-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-2-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)ベンズアルデヒドを得た。

10

【0132】

工程b: 水性2M K_2CO_3 (0.70 mL、1.3 mmol) 及び1,2-ジメトキシエタン (6 mL) 中の4-((S)-4-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-2-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)ベンズアルデヒド (217 mg、0.438 mmol)、2-(3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (219 mg、0.658 mmol)、及びPd(PPh₃)₄ (76 mg、0.066 mmol) の二相溶液を、10分間脱気し、その後この混合物を、90 で加熱した。2時間後、混合物を室温に冷却し、EtOAc (2×20 mL) により抽出した。一緒にした有機層を、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM中10% MeOH) により精製し、5-クロロ-4-((S)-4-(3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)ベンズアルデヒドを得た。

20

【0133】

工程c: DMF (23 mL) 中の5-クロロ-4-((S)-4-(3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)ベンズアルデヒド (70 mg、0.12 mmol)、4-ヒドロキシピペリジン (18 mg、0.18 mmol)、ヨウ化ナトリウム (6 mg、0.036 mmol)、及び K_2CO_3 (33 mg、0.24 mmol) のスラリーを、80 に加熱し、この温度で一晩攪拌させた。室温まで冷却した後、反応混合物を、真空において濃縮し、粗残渣を、MeOH中に再度希釈し、0.45 µMシリンジフィルターを通して濾過した。粗濾液を、逆相分取HPLC (0.1% TFAを含む CH_3CN-H_2O) により精製し、5-クロロ-4-((S)-4-(3-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)ベンズアルデヒドをトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

40

【0134】

工程d: DMF (2 mL) 中の5-クロロ-4-((S)-4-(3-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)ベンズアルデヒド (20 mg、0.023 mmol) 及び(1S,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール (11 mg、0.093 mmol) の溶液へ、酢酸2滴を添加し、この反応混合物を室温で攪拌放置した。2時間後、 $Na(OAc)_3BH$ (20 mg、0.093 mmol) を添加し、反応物を一晩攪拌した。反応混合物を真空において濃縮し、粗残渣を、MeOH中に再度希釈し、0.45 µMシリンジフィルターを通過させた。粗濾液を、逆相分取HPLC (0.1% TFAを含

50

む $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$) により精製し、1 - (3 - (3 - ((S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (((1R, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) メチル) - 5 - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェノキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 2 - メチルフェノキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - オールをトリフルオロ酢酸塩として得た。MS: (ES) m/z $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{ClN}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値762.4、実測値762.3。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.83 - 6.70 (m, 1H), 6.06 - 5.97 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 2H), 4.39 - 4.19 (m, 5H), 4.19 - 3.99 (m, 5H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 3H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.23 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.48 (m, 2H), 2.44 - 2.21 (m, 5H), 2.21 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 8H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.54 (m, 3H), 1.53 - 1.28 (m, 2H)。

【 0 1 3 5 】

実施例 5 : (S) - 2 - ((5 - クロロ - 4 - ((S) - 4 - (2 - クロロ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) ベンジル) アミノ) 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸の合成

10

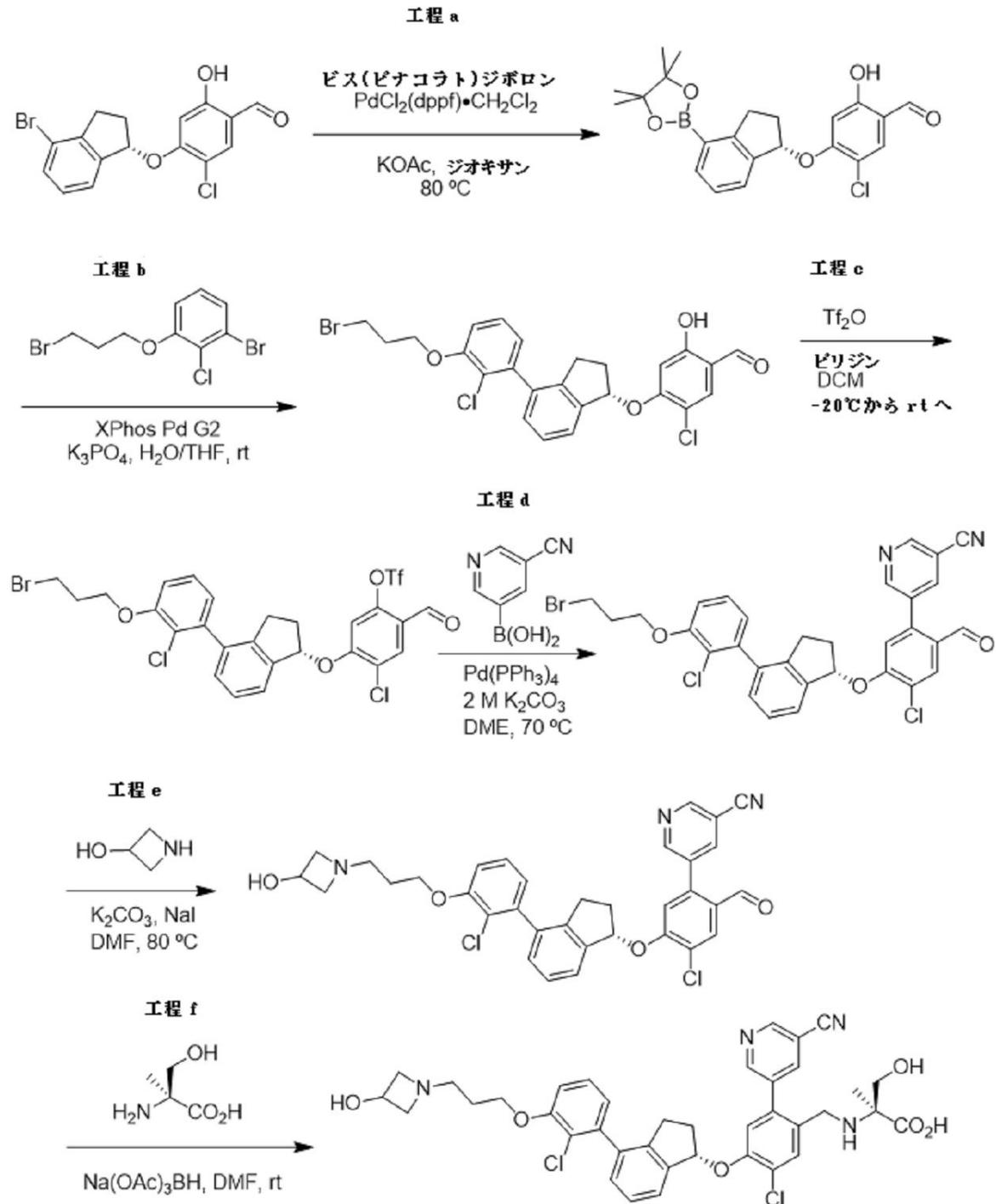
20

30

40

50

【化 2 4】



10

20

30

40

工程 a : ジオキサン (1 5 m L) 中の (S) - 4 - ((4 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (6 0 0 . 0 m g , 1 . 6 3 m m o l) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (6 2 1 . 0 m g 、 2 . 4 5 m m o l) 、 及び酢酸カリウム (4 8 0 . 0 m g , 4 . 8 9 m m o l) の溶液を、窒素により 1 5 分間脱気し、その後ジクロロメタンとの 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) 複合体を添加した。この混合物を更に 5 分間脱気し、反応混合物を、 8 0 で加熱した。 1 1 時間後、溶液を室温まで冷却し、水を添加した (1 0 m L) 。反応混合物を、 E t O A c (1 0 m L × 3) により抽出した。一緒にした有機物を、 M g S O 4 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗

50

生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、100%ヘキサンからヘキサン中10%EtOAcまで）により精製し、白色固形物の（S）-5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-（（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）ベンズアルデヒドを得た。

【0136】

工程b：THF（20mL）中の（S）-5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-（（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）ベンズアルデヒド（664.0mg、1.60mmol）、1-ブromo-3-（3-ブromoプロポキシ）-2-クロロベンゼン（525.0mg、1.60mmol）、及び水性0.5Mリン酸三カリウム（9.6mL、4.8mmol）の溶液を、窒素で25分間脱気し、その後G2 X Phos Pd（0.74g、0.94mmol）を添加した。更に10分間脱気した後、溶液を室温で20時間攪拌した。水（20mL）をこの反応混合物へ添加し、反応混合物を、EtOAc（20mL×3）により抽出した。一緒にした有機物を、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、100%ヘキサンからヘキサン中15%EtOAcまで）により精製し、（S）-4-（（4-（3-（3-ブromoプロポキシ）-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを得た。

【0137】

工程c：無水DCM（15mL）中の（S）-4-（（4-（3-（3-ブromoプロポキシ）-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（520.0mg、0.97mmol）及びピリジン（1.0mL、19.4mmol）の溶液を、-20℃まで冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（0.25mL、1.46mmol）を滴加した。この反応混合物を、室温までゆっくり温め、2時間攪拌した。Et₂O（20mL）をこの反応混合物へ添加し、反応混合物を1N HCl（10mL）で、その後飽和NaHCO₃溶液で、次にブラインで洗浄した。一緒にした有機物を、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、100%ヘキサンからヘキサン中20%EtOAcまで）により精製し、白色固形物の（S）-5-（（4-（3-（3-ブromoプロポキシ）-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-4-クロロ-2-ホルミルフェニルトリフルオロメタンスルホネートを得た。

【0138】

工程d：DME（3mL）中の（S）-5-（（4-（3-（3-ブromoプロポキシ）-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-4-クロロ-2-ホルミルフェニルトリフルオロメタンスルホネート（100.0mg、0.15mmol）及び（5-シアノピリジン-3-イル）ボロン酸（27.0mg、0.18mmol）及び2M炭酸カリウム（0.23mL、0.45mmol）の溶液を、窒素で15分間脱気し、その後テトラ（トリフェニルホスフィノ）パラジウム（120.0mg、0.10mmol）を添加した。この混合物を更に5分間脱気し、反応混合物を70℃まで温め、12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を添加した（10mL）。反応混合物を、DCM（10mL×3）により抽出した。一緒にした有機物を、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、100%ヘキサンからヘキサン中50%EtOAcまで）により精製し、白色固形物の（S）-5-（5-（（4-（3-（3-ブromoプロポキシ）-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-4-クロロ-2-ホルミルフェニル）ニコチノニトリルを得た。

【0139】

工程e：DMF（2mL）中の（S）-5-（5-（（4-（3-（3-ブromoプロポ

キシ) - 2 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 4 - クロロ - 2 - ホルミルフェニル) ニコチノニトリル (54.0 mg、0.087 mmol)、アゼチジン - 3 - オール (9.5 mg、0.13 mmol)、炭酸カリウム (30.0 mg、0.22 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (13.0 mg、0.087 mmol) のスラリーを、80 °C まで温め、12時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を添加した (2 mL)。この反応混合物を、EtOAc (5 mL x 3) により抽出した。一緒にした有機物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100% ジクロロメタンからジクロロメタン中 20% メタノールまで) により精製し、白色固形物の (S) - 5 - (4 - クロロ - 5 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェニル) ニコチノニトリルを得た。

10

【0140】

工程 f : (S) - 5 - (4 - クロロ - 5 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェニル) ニコチノニトリル (10.0 mg、0.016 mmol) 及び Me-L-セリン (10.1 mg、0.081 mmol) の混合物を、DMF (2 mL) 中で1時間撹拌し、その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (13.0 mg、0.064 mmol) を添加した。この反応混合物を、室温で一晩撹拌放置した。大部分の DMF を真空において除去し、粗物質を、逆相分取 HPLC (0.1% TFA を含む CH₃CN - H₂O) により精製し、(S) - 2 - ((5 - クロロ - 4 - ((S) - 4 - (2 - クロロ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸を TFA 塩型として得、その後トリフルオロアンモニウム塩に変換した。MS: 717.2 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 7.15 (dd, J = 23.3, 7.8 Hz, 2H), 6.02 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.38 - 4.01 (m, 6H), 3.99 - 3.78 (m, 1H), 3.68 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.20 - 2.48 (m, 2H), 2.16 (s, 4H), 1.49 (s, 3H)。

20

30

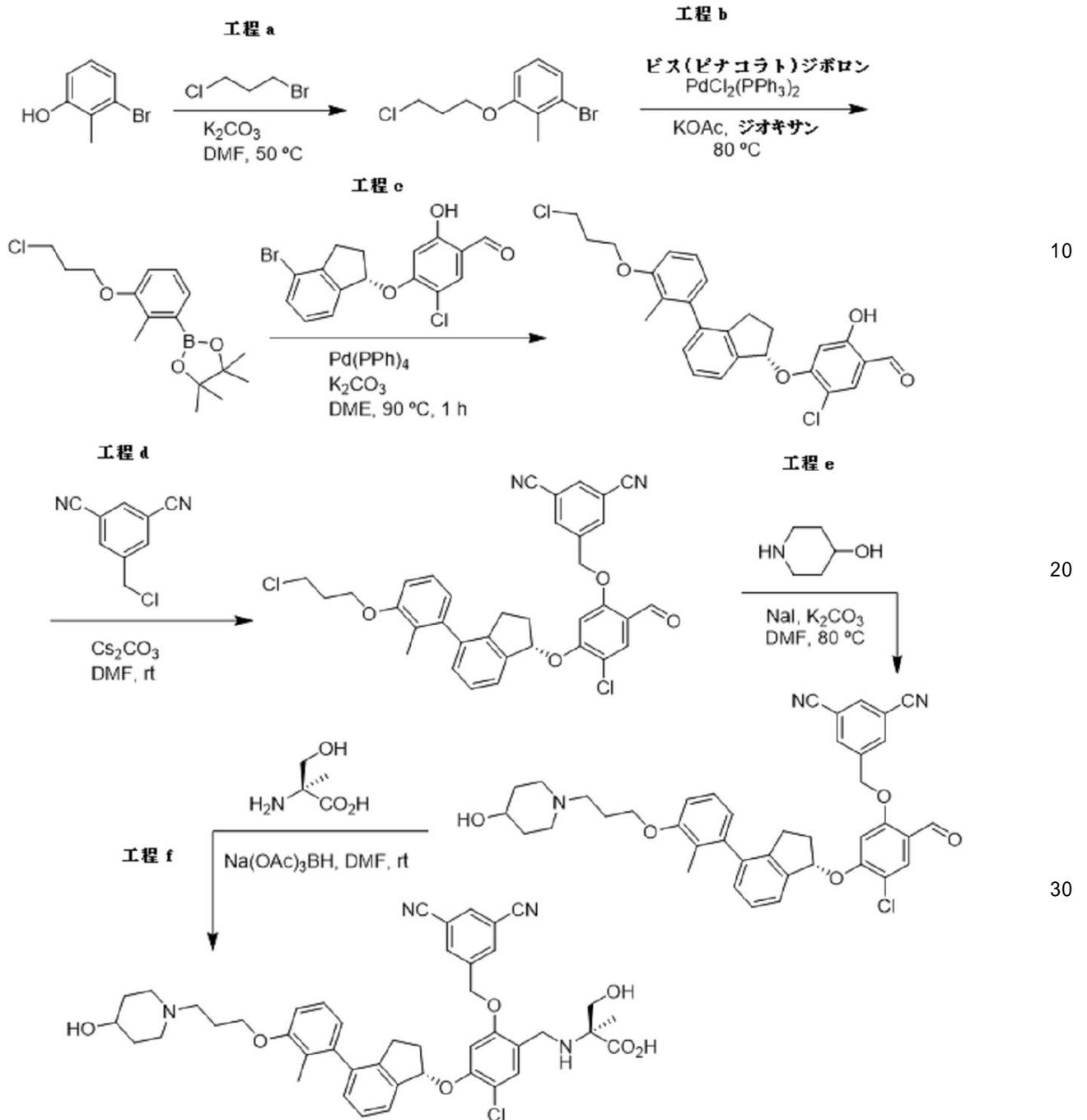
【0141】

実施例 6 : (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((3, 5 - ジシアノベンジル) オキシ) - 4 - ((S) - 4 - (3 - (3 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸の合成

40

50

【化 2 5】



工程 a : DMF (5 0 m L) 中の 3 - ブロモ - 2 - メチルフェノール (1 0 . 0 g 、 5 3 . 5 m m o l) の溶液へ、1 ' - ブロモ - 3 - クロロプロパン (8 . 4 2 g 、 5 3 . 5 m m o l) 及び炭酸カリウム (8 . 8 7 g 、 6 4 . 2 m m o l) を添加した。この反応混合物を、5 0 °C まで加熱し、5 0 °C で 1 6 時間攪拌した。その後室温にまで冷却した。水 (5 0 m L) 及び D C M (1 0 0 m L) を反応混合物へ添加し、数分間攪拌した後、二相溶液を分液漏斗へ注いだ。水層を、D C M (2 × 5 0 m L) により抽出した。一緒にした有機物を、M g S O 4 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O 2 、 1 0 0 % ヘキサンからヘキサン中 2 0 % E t O A c まで) により精製し、1 - ブロモ - 3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルベンゼンを得た。

【 0 1 4 2 】

40

50

工程 b : ジオキサソ (40 mL) 中の 1 - ブロモ - 3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルベンゼン (2.40 g、9.10 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (3.00 g、11.83 mmol)、及び酢酸カリウム (2.68 g、27.30 mmol) のスラリーを、窒素で 15 分間脱気し、その後ビス (トリフェニルホスフィノ) ジクロロパラジウムを添加した。この混合物を更に 5 分間脱気し、反応混合物を 80 で加熱した。11 時間後、溶液を室温まで冷却し、水を添加した (20 mL)。反応混合物を、EtOAc (30 mL x 3) により抽出した。一緒にした有機物を、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100%ヘキサンからヘキサン中 10% EtOAc まで) により精製し、無色油状物の 2 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを得た。

10

【 0 1 4 3 】

工程 c : DME (10 mL) 中の (S) - 4 - ((4 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (370.0 mg、1.0 mmol)、2 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (370.0 mg、1.20 mmol)、及び 2 M 炭酸カリウム (1.50 mL、3.0 mmol) のスラリーを、窒素により 15 分間脱気し、その後テトラ (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (120.0 mg、0.10 mmol) を添加した。この混合物を更に 5 分間脱気し、反応混合物を 90 に加熱した。1 時間後、溶液を室温に冷却し、水を添加した (10 mL)。反応混合物を、EtOAc (10 mL x 3) により抽出した。一緒にした有機物を、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100%ヘキサンからヘキサン中 5% EtOAc まで) により精製し、茶色油状物の (S) - 5 - クロロ - 4 - ((4 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドのスラリーを得た。

20

【 0 1 4 4 】

工程 d : DMF (3 mL) 中の (S) - 4 - ((4 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (S) - 5 - クロロ - 4 - ((4 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (410.0 mg、0.88 mmol) 及び炭酸セシウム (860.0 mg、2.64 mmol) のスラリーへ、5 - (クロロメチル) イソフタロニトリル (310.0 mg、1.75 mmol) を添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、水を添加した (3 mL)。反応混合物を、EtOAc (10 mL x 3) により抽出した。一緒にした有機物を、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100%ヘキサンからヘキサン中 30% EtOAc まで) により精製し、白色固形物の (S) - 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) イソフタロニトリルを得た。

30

40

【 0 1 4 5 】

工程 e : DMF (2 mL) 中の (S) - 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) イソフタロニトリル (259.0 mg、0.42 mmol)、ピペリジン - 4 - オール (51.4 mg、0.50 mmol)、炭酸カリウム (70.0 mg、0.50 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (63.0 mg、0.42 mmol) のスラリーを、80 まで温め、12 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加した (2 mL)。この反応混合物を、EtOAc (5 mL x 3) で抽出した。一緒にした有機物を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100%ジクロ

50

ロメタンからジクロロメタン中の20%メタノールまで)により精製し、白色固形物の(S)-5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(4-(3-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)フェノキシ)メチル)イソフタロニトリルを得た。

【0146】

工程 f: (S)-5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(4-(3-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)フェノキシ)メチル)イソフタロニトリル(100mg、0.15mmol)及び Me-L-セリン(119.1mg、0.74mmol)の混合物を、DMF(2mL)中で1時間攪拌し、その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(127.0mg、0.6mmol)を、1時間かけて少量ずつ添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌放置した。大部分のDMFを真空において除去し、粗物質を、逆相分取HPLC(0.1%TFAを含むCH₃CN-H₂O)により精製し、(S)-2-(5-クロロ-2-(3,5-ジシアノベンジル)オキシ)-4-(4-(3-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸をTFA塩型として得、これをその後トリフルオロアンモニウム塩へ変換した。MS: 779.3 [M+H]; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 8.26(d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.17(t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.26(s, 2H), 7.20(s, 1H), 7.14-7.07(m, 1H), 6.96(t, J = 9.9 Hz, 2H), 6.78(dd, J = 20.6, 7.6 Hz, 1H), 5.98(s, 1H), 5.37(d, J = 16.3 Hz, 2H), 4.33-4.23(m, 2H), 4.15(s, 3H), 3.96(d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.76(d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.37(s, 1H), 3.23(s, 5H), 2.59(s, 1H), 2.46(s, 1H), 2.29(s, 2H), 2.13(s, 2H), 1.98(d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.48(s, 3H)。

【0147】

実施例7: 5-(4-クロロ-5-(4-(3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(4-(3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸をTFA塩型として得、これをその後トリフルオロアンモニウム塩へ変換した。

10

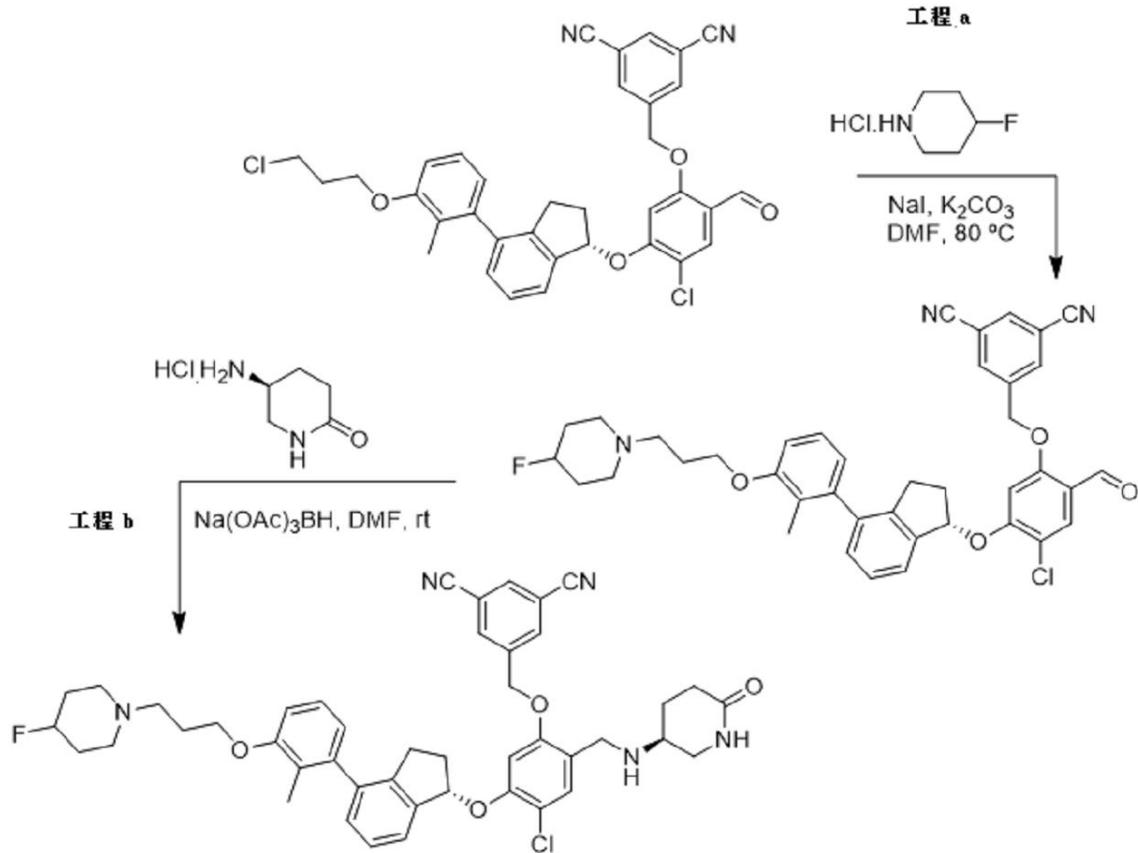
20

30

40

50

【化 2 6】



工程 a : DMF (5 mL) 中の (S) - 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4 - (3 - (3 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) イソフタロニトリル (728.0 mg、1.19 mmol)、4 - フルオロピペリジン塩酸塩 (200.0 mg、1.43 mmol)、炭酸カリウム (411.0 mg、2.98 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (179.0 mg、1.19 mmol) のスラリーを、 80°C まで温め、12 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加した (2 mL)。この反応混合物を、 EtOAc (5 mL \times 3) により抽出した。一緒にした有機物を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、100%ジクロロメタンからジクロロメタン中20%メタノールまで) により精製し、黄色油状物の (S) - 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4 - (3 - (3 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) イソフタロニトリルを得た。

【 0 1 4 8】

工程 b : (S) - 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4 - (3 - (3 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) イソフタロニトリル (50.0 mg、0.074 mmol) 及び (S) - 5 - アミノピペリジン - 2 - オン塩酸塩 (33.0 mg、0.22 mmol) の混合物を、DMF (2 mL) 中で1 時間撹拌し、その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (47.0 mg、0.22 mmol) を添加した。この反応混合物を、室温で一晩撹拌放置した。大部分の DMF を真空において除去し、粗物質を、逆相分取 HPLC (0.1% TFA を含む $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$) により精製し、5 - ((4 - クロロ - 5 - (((S) - 4 - (3 - (3 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2 - メチルフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イ

ンデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - ((((S) - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) イソフタロニトリルを TFA 塩型として得、これを次に塩基性カートリッジを通過させ、これを遊離型に変換した。MS: 776.2 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.23 - 8.15 (m, 2H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 17.7, 8.6 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 19.1, 7.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 17.5, 8.9 Hz, 1H), 3.30 (dt, J = 3.3, 1.7 Hz, 6H), 3.05 (s, 6H), 2.83 (m, 1H), 2.43 (dt, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 15.5, 8.6 Hz, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.97 (d, J = 16.2 Hz, 3H)。【0149】

10

表1の化合物は、これらの実施例において記載した方法により調製し、以下のアッセイに従い評価した。これらの化合物の IC₅₀ は、以下のように、表1において表した：

- +、20000 nM IC₅₀ 500 nM；
- ++、500 nM > IC₅₀ 5 nM；
- +++、5 nM > IC₅₀。

【0150】

特徴決定条件：

表1の保持時間を決定するために使用した逆相HPLC条件：

カラム：ZORBAX (SB - C18、2.1 × 50 mm、5 μm)

移動相A：95% H₂O、5% MeCN (0.1% ギ酸を含む)

移動相B：5% H₂O、95% MeCN (0.1% ギ酸を含む)

流量：1.0 mL / 分

勾配：3.5分間で20%から100%のBまで (R_tに関して*なし)、又は5.5分間で20%から100%のBまで (R_tに関して*あり)。

20

【0151】

生物学の実施例：酵素結合免疫吸着アッセイ - ELISA

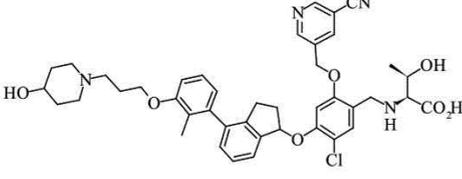
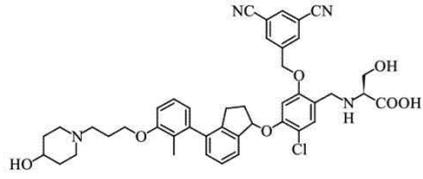
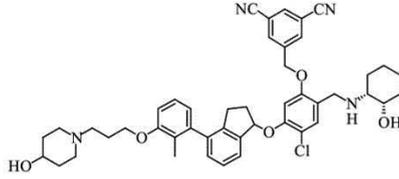
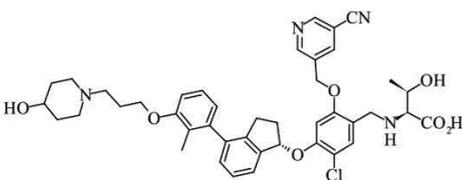
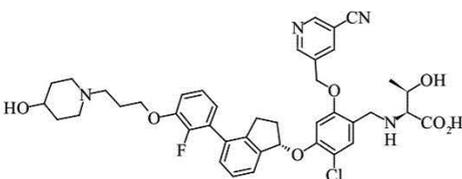
96ウェルプレート、PBS中の1 μg/mL ヒトPD-L1 (R&D社から入手) により、4 で、一晚コーティングした。その後ウェルを、0.05% TWEEN-20を含むPBS中の2% BSA (W/V) により、37 で1時間ブロックした。プレートを、PBS / 0.05% TWEEN-20により、3回洗浄し、当該化合物を希釈媒体中で連続希釈し (1:5)、且つ、ELISAプレートに加えた。ヒトPD-1及びピオチン0.3 μg/mL (ACRO Biosystems社) を添加し、37 で1時間インキュベーションし、PBS / 0.05% TWEEN-20により3回洗浄した。二次ブロックを、PBS中の2% BSA (W/V) / 0.05% TWEEN-20により、37 で10分間実行し、且つPBS / 0.05% TWEEN-20により3回洗浄した。ストレプトアビジン - HRPを、37 で1時間添加し、その後PBS / 0.05% TWEEN-20により3回洗浄した。TMB基質を添加し、37 で20分間反応させた。停止溶液 (2N水性H₂SO₄) を添加した。吸光度を、マイクロプレート分光計を用い、450 nmで測定した。結果を、表1に示している。

30

40

【表 1 - 1】

表 1

化合物構造	ELISA IC ₅₀ (nM)	MS: (ES) m/z (M+H)	逆相HPLC 保持時間 (R _t) (分)
	+++	755.30	1.76
	+++	765.20	1.73
	+++	775.30	1.99
	+++	755.20	2.00
	+++	759.20	1.55

10

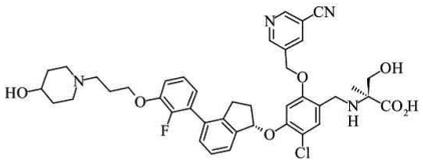
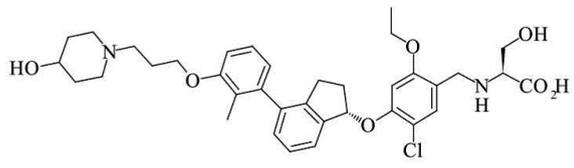
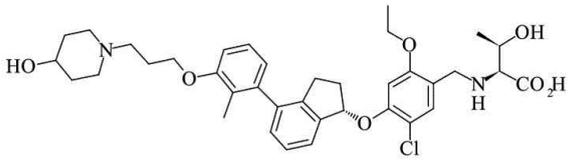
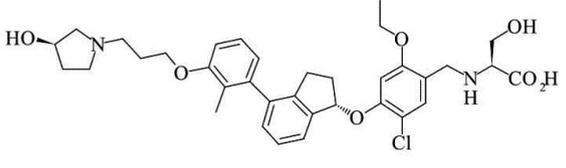
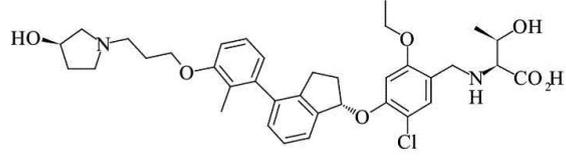
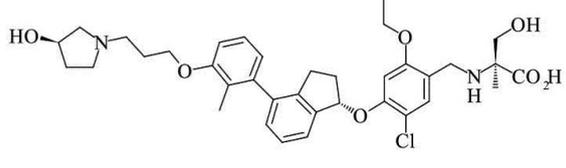
20

30

40

50

【表 1 - 2】

	+++	759.20	1.57
	+++	653.30	1.82
	+++	667.20	1.5*
	+++	639.20	1.75
	+++	653.30	1.91
	+++	653.30	1.52

10

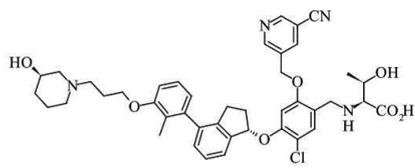
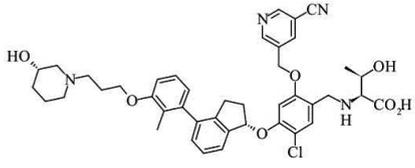
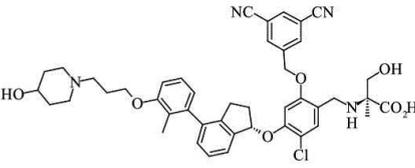
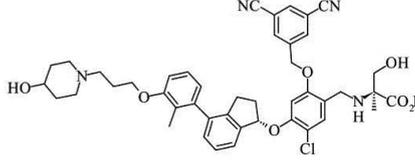
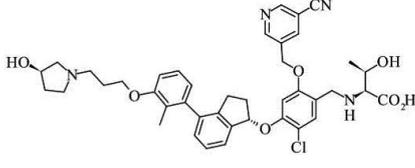
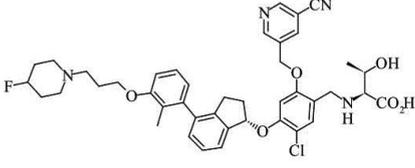
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	+++	755.20	1.73
	+++	755.20	1.71
	+++	779.30	1.98
	+++	779.30	2.10
	+++	741.30	1.77
	+++	757.20	1.90

10

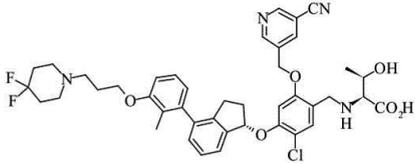
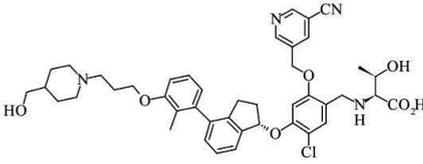
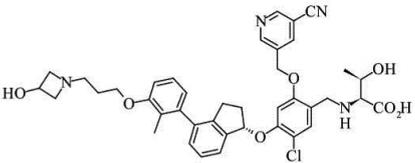
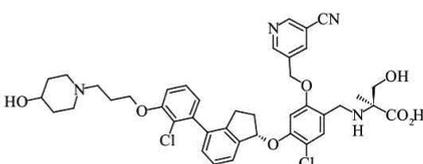
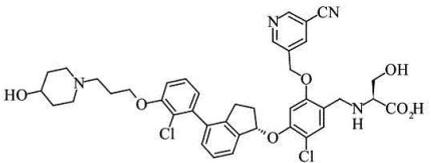
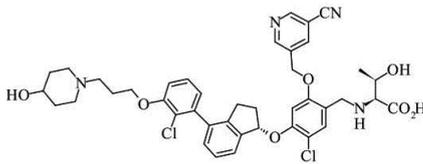
20

30

40

50

【表 1 - 4】

	++	776.30	1.90
	+++	769.20	2.00
	+++	727.20	2.01
	+++	775.20	1.75
	+++	761.10	1.67
	+++	775.20	1.68

10

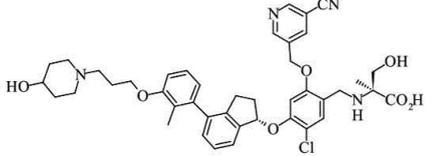
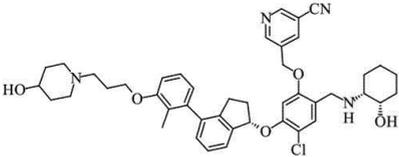
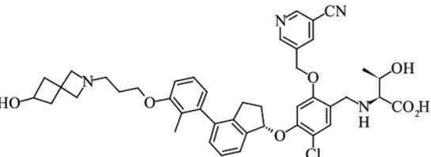
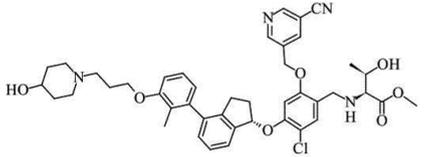
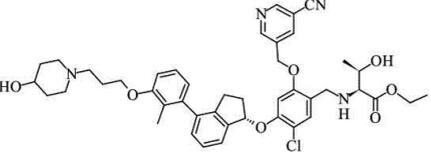
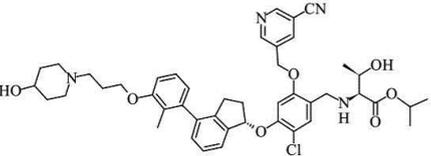
20

30

40

50

【表 1 - 5】

	+++	755.20	1.80
	+++	751.20	2.07
	+++	767.20	1.84
	++	769.30	3.26*
	++	783.20	3.58*
	++	783.30	2.24

10

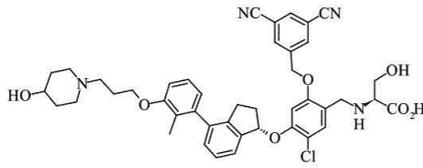
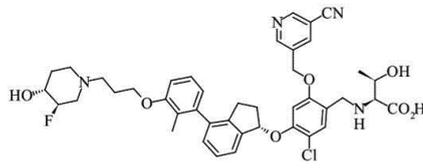
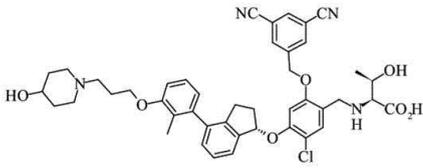
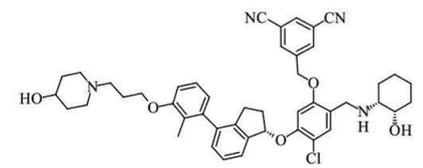
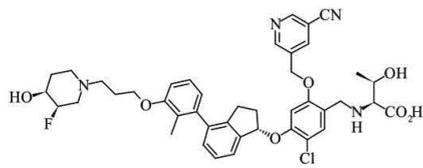
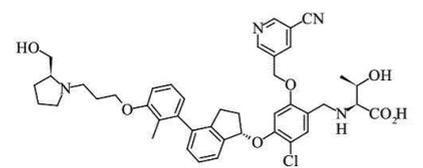
20

30

40

50

【表 1 - 6】

	+++	765.20	1.96
	++	774.30	1.70
	+++	779.30	2.02
	+++	775.30	2.30
	+++	774.30	1.70
	+++	755.20	1.90

10

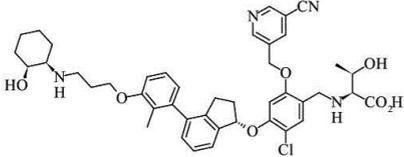
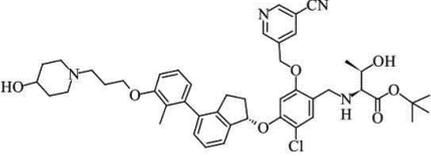
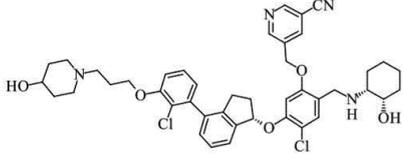
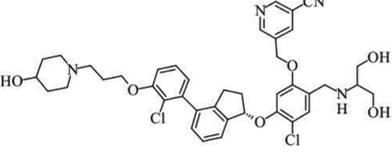
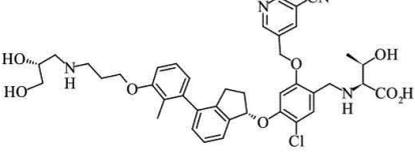
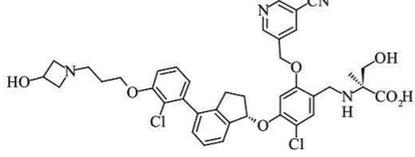
20

30

40

50

【表 1 - 7】

	+++	769.20	2.07
	++	811.30	2.32
	+++	771.20	1.99
	+++	747.20	1.74
	+++	745.30	1.70
	+++	747.20	1.90

10

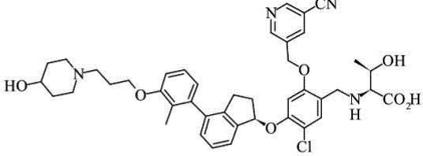
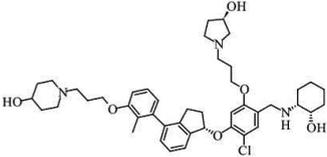
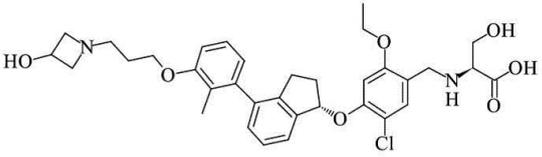
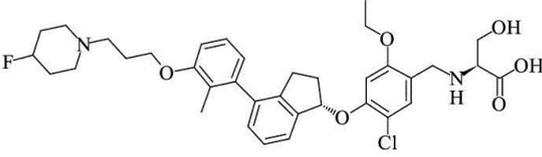
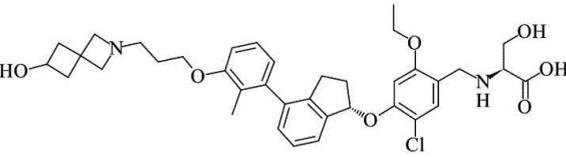
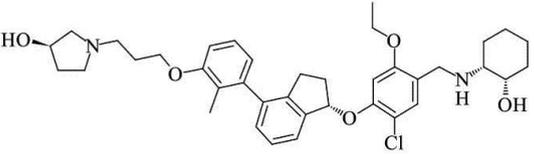
20

30

40

50

【表 1 - 8】

	+++	755.20	1.68
	+++	762.30	1.20
	+++	625.20	1.88
	+++	655.20	1.76
	+++	665.20	1.76
	++	649.20	1.76

10

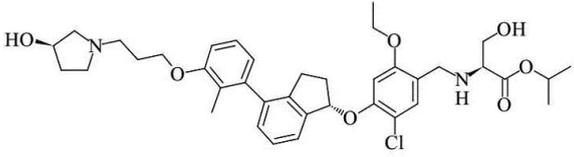
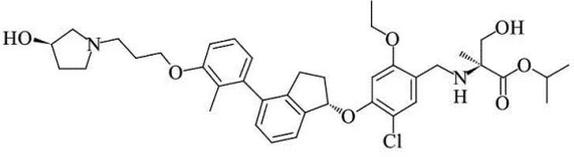
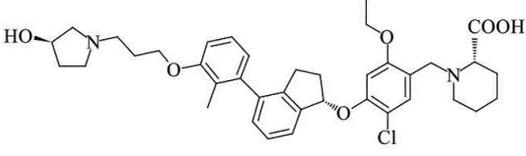
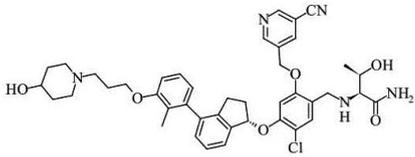
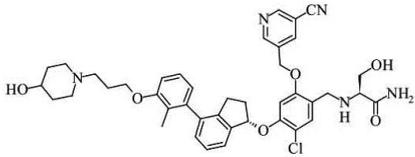
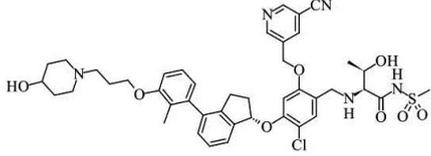
20

30

40

50

【表 1 - 9】

	++	681.30	2.31
	++	695.30	2.05
	++	663.30	1.86
	+++	754.20	1.69
	+++	740.30	1.55
	+++	832.70	2.03

10

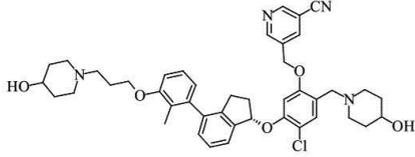
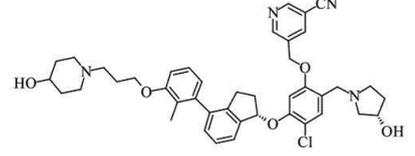
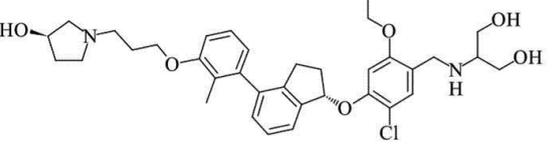
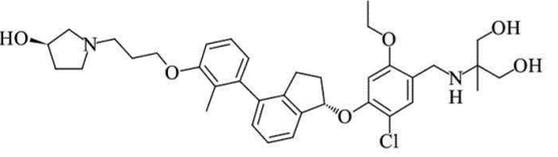
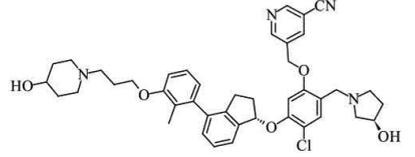
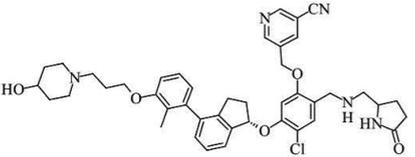
20

30

40

50

【表 1 - 10】

	+++	737.20	1.70
	+++	723.20	1.56
	+++	625.20	1.64
	+++	639.30	1.85
	+++	723.20	1.77
	+++	750.30	1.55

10

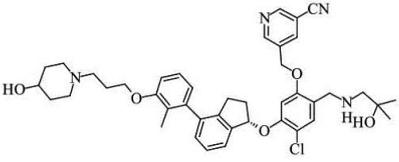
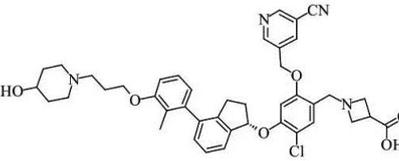
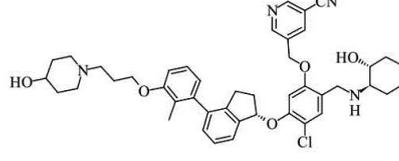
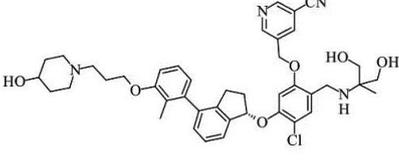
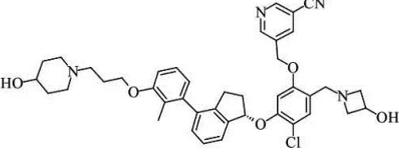
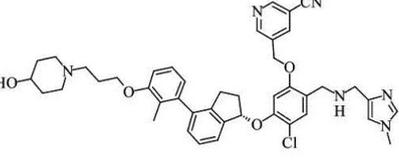
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

	+++	725.30	1.79
	+++	737.20	2.51
	+++	751.20	1.91
	++	741.30	1.54
	+++	709.20	2.06
	+++	747.20	1.65

10

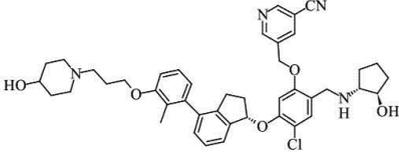
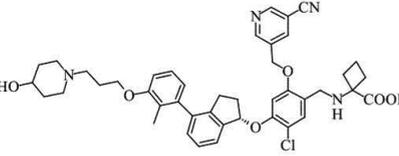
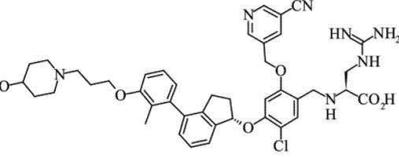
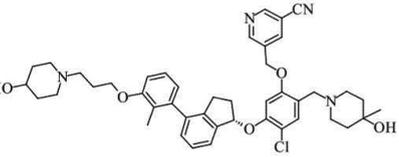
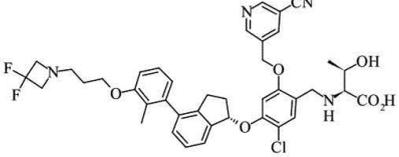
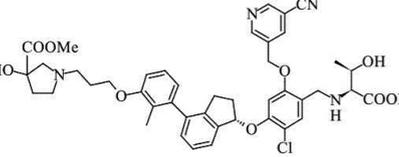
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

	+++	737.20	1.83
	+++	751.20	1.88
	+++	782.30	1.76
	+++	751.20	1.64
	+++	755.20	1.70
	+++	799.70	1.89

10

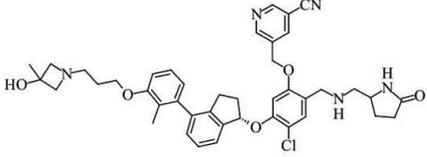
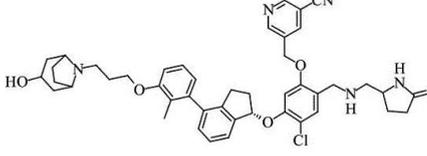
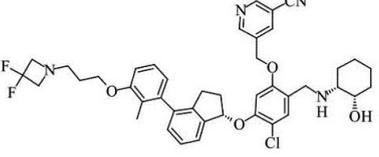
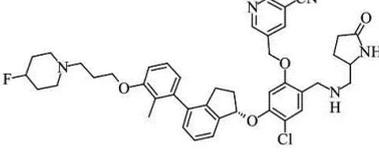
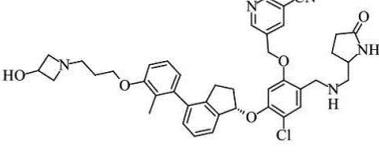
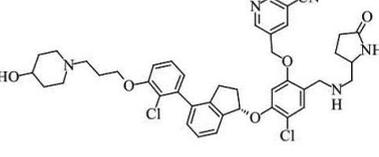
20

30

40

50

【表 1 - 13】

	+++	736.20	1.65
	+++	776.20	1.63
	+++	751.20	2.20
	+++	752.20	1.66
	+++	722.20	1.56
	+++	770.30	1.62

10

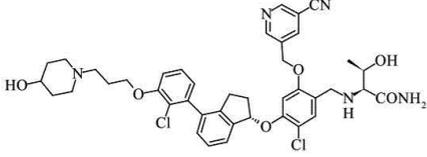
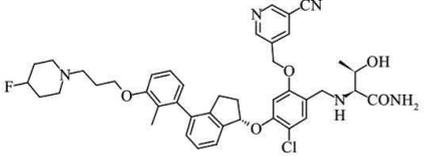
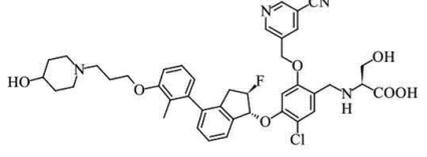
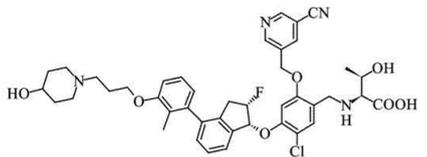
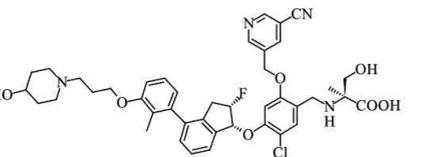
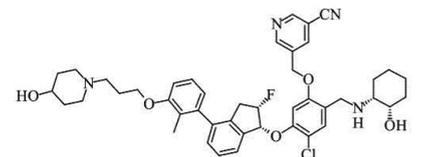
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

	+++	774.20	1.62
	++	756.20	1.68
	+++	759.20	1.83
	+++	773.20	1.74 [#]
	+++	773.20	1.76 [#]
	+++	769.20	1.61 [#]

10

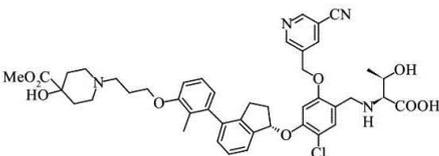
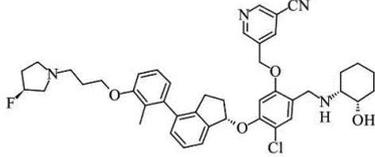
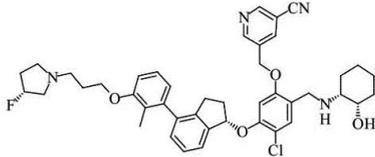
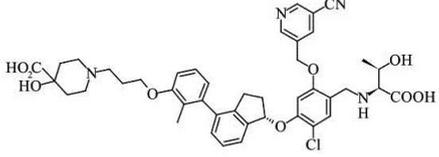
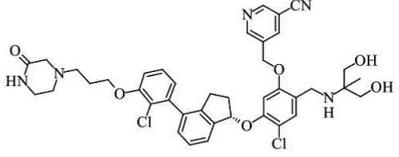
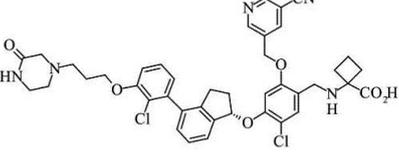
20

30

40

50

【表 1 - 15】

	+++	713.20	1.62
	+++	739.20	2.20
	+++	739.20	2.10
	+++	799.20	1.79
	+++	760.70	2.26
	+++	770.70	2.35*

10

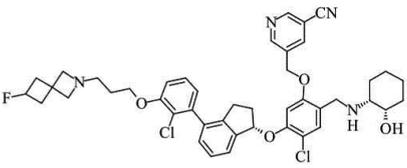
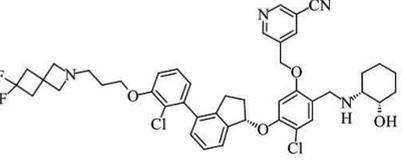
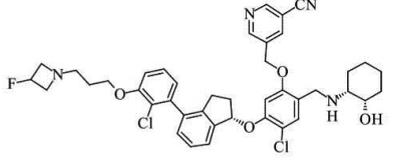
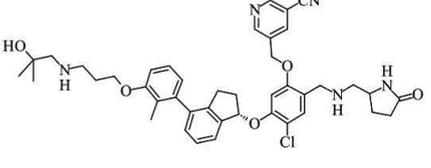
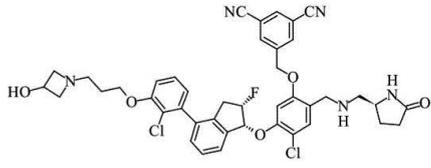
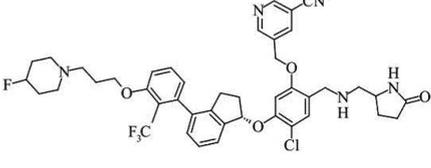
20

30

40

50

【表 1 - 16】

	+++	785.30	2.20
	+++	803.20	2.70
	+++	746.80	2.30
	+++	738.60	1.86
	++	784.70	1.73 [#]
	++	806.70	1.93

10

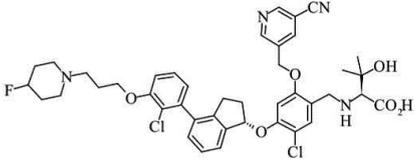
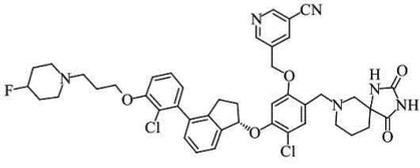
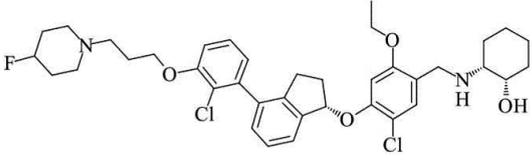
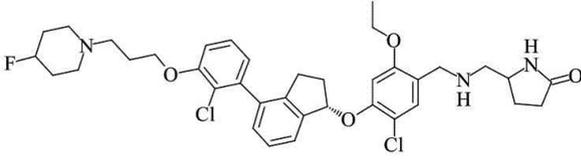
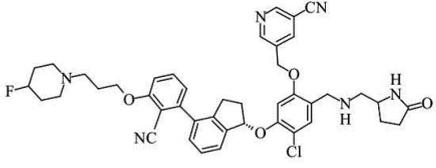
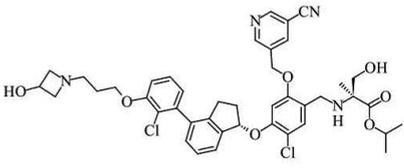
20

30

40

50

【表 1 - 17】

	+++	791.50	1.70
	++	827.50	1.80
	++	685.50	1.93
	++	684.50	1.79
	++	763.50	1.51
	+++	789.50	2.02

10

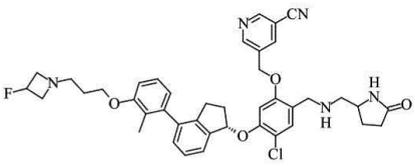
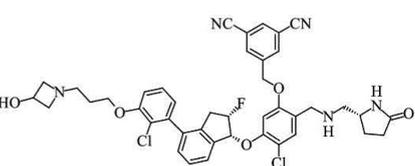
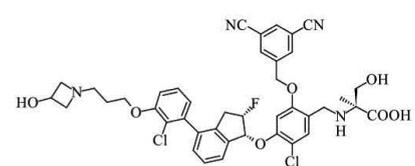
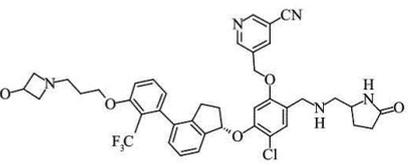
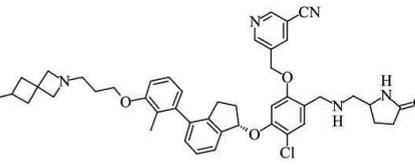
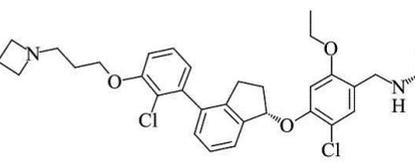
20

30

40

50

【表 1 - 18】

	+++	724.80	3.19
	+++	784.50	1.84 [#]
	+++	789.50	1.78 [#]
	++	776.50	1.67
	++	764.80	3.83
	++	655.20	1.30

10

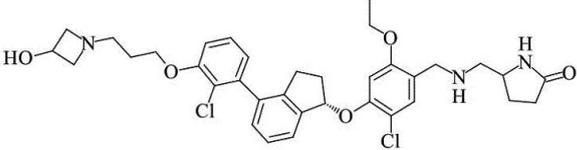
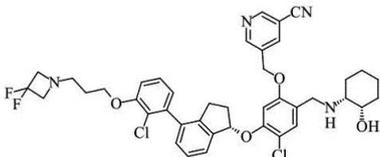
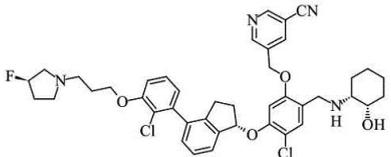
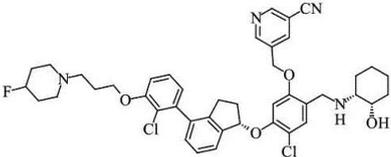
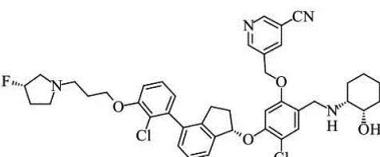
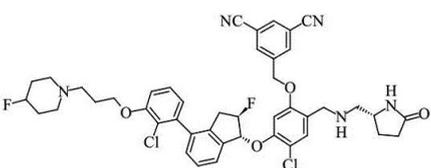
20

30

40

50

【表 1 - 19】

	++	654.20	1.14
	++	763.50	2.07
	+++	759.50	1.70
	+++	773.20	3.05*
	+++	759.50	1.90
	++	814.50	1.83

10

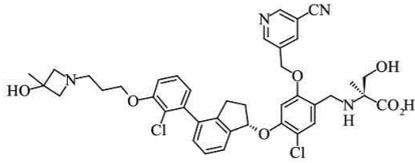
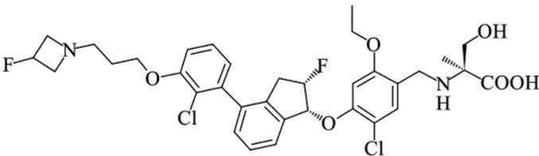
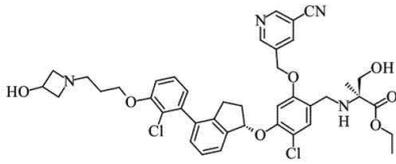
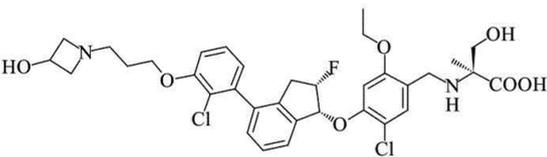
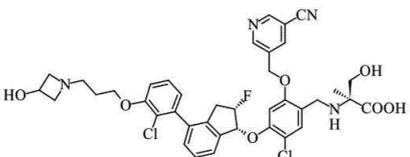
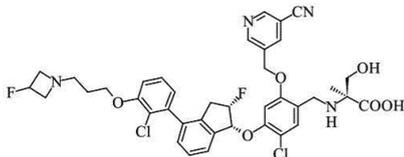
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

	+++	761.70	3.45
	++	679.20	1.66 [#]
	+++	775.20	1.76
	++	677.10	1.56 [#]
	+++	765.20	1.83 [#]
	+++	767.10	1.76 [#]

10

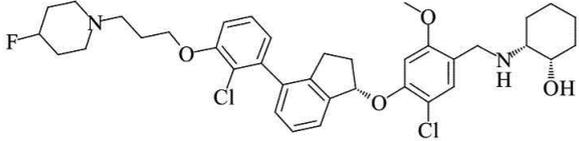
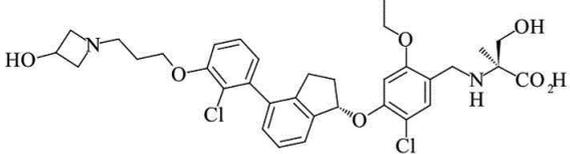
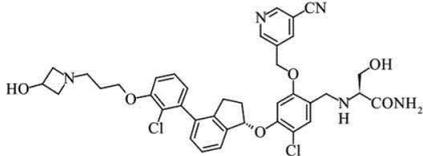
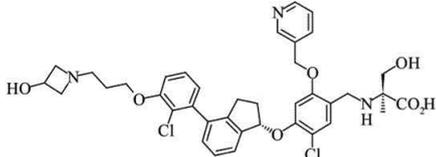
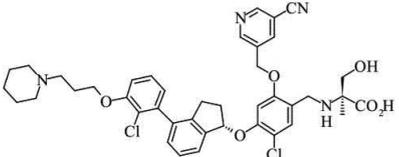
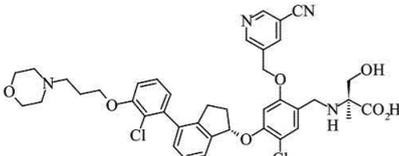
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

	++	671.30	1.90
	+++	659.20	1.83
	+++	746.20	0.40
	+++	722.20	0.47
	+++	757.20	1.95
	+++	761.20	1.41

10

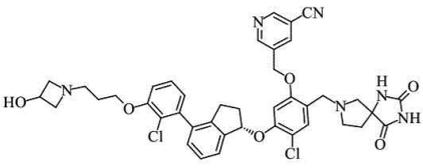
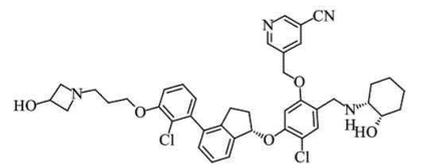
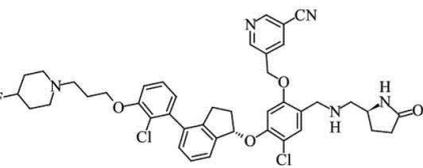
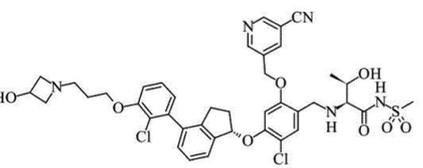
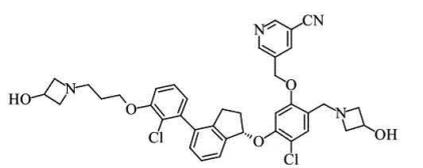
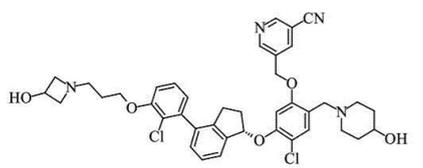
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

	++	783.20	1.60
	+++	743.20	1.80
	+++	772.20	1.81
	+++	824.10	1.85
	+++	701.10	1.95
	+++	729.20	0.53

10

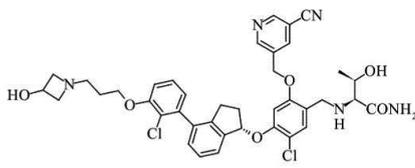
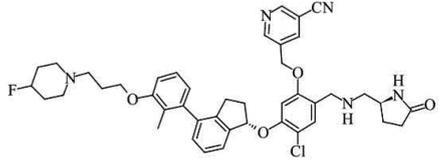
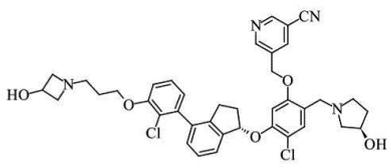
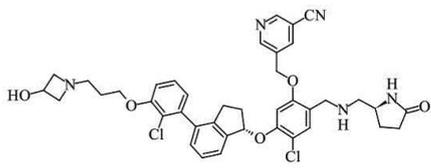
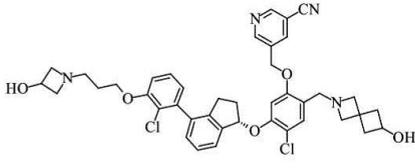
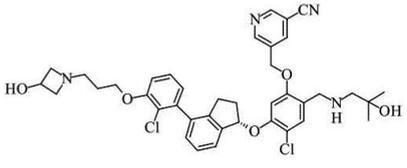
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

	+++	746.20	0.40
	+++	752.20	1.90
	+++	715.10	1.94
	+++	742.00	1.79
	+++	741.00	2.03
	+++	717.00	2.03

10

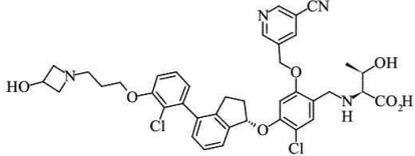
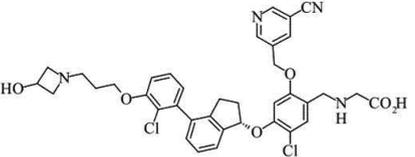
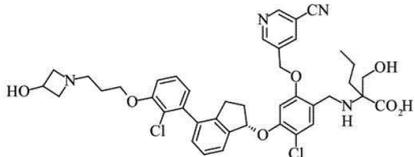
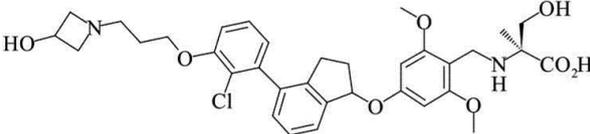
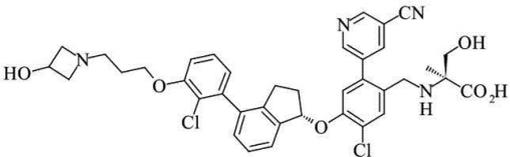
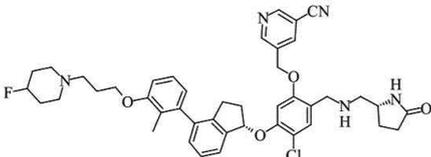
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

	+++	747.20	1.82
	+++	703.20	1.87
	+++	775.20	1.64
	++	641.20	2.68*
	+++	717.20	1.80
	+++	752.20	1.90

10

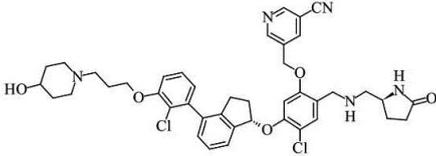
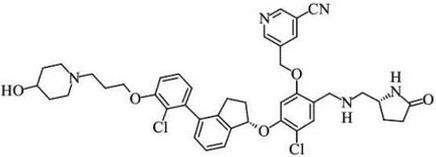
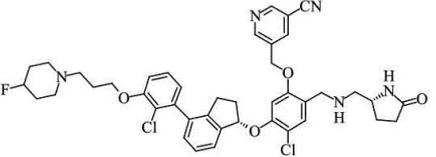
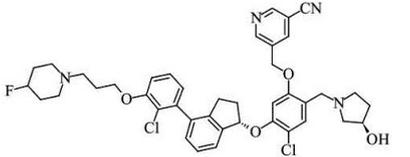
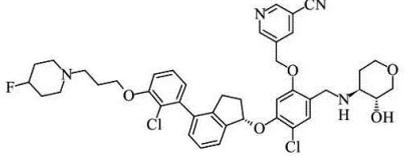
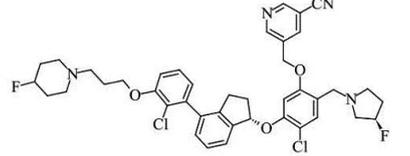
20

30

40

50

【表 1 - 27】

	+++	772.20	1.45
	+++	770.20	1.45
	+++	774.20	1.52
	+++	745.20	1.57
	+++	775.20	1.53
	+++	747.10	2.27

10

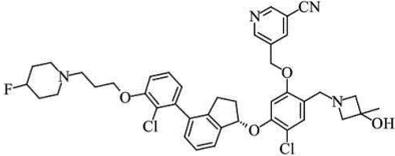
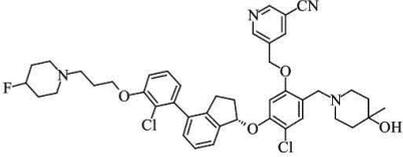
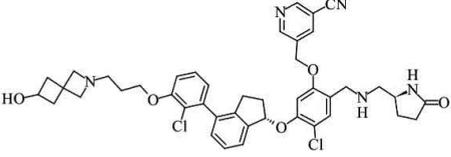
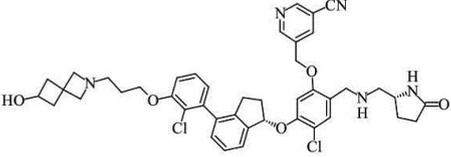
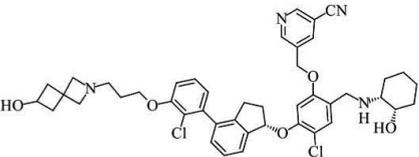
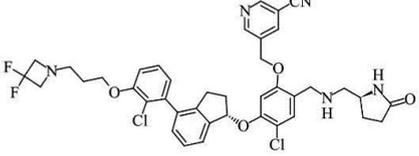
20

30

40

50

【表 1 - 28】

	+++	745.20	1.95
	+++	773.20	1.87
	+++	783.20	1.70
	+++	783.20	1.70
	+++	783.20	1.90
	++	762.20	1.70

10

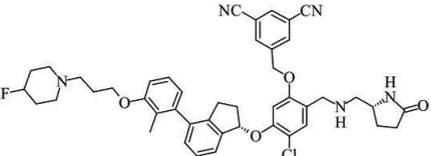
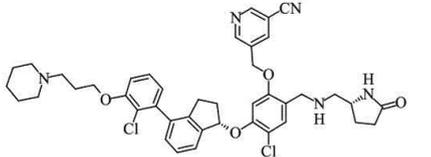
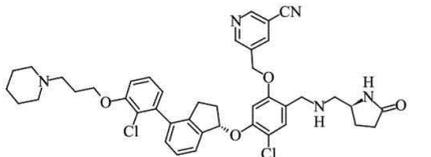
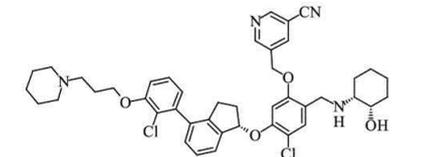
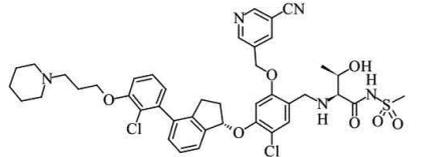
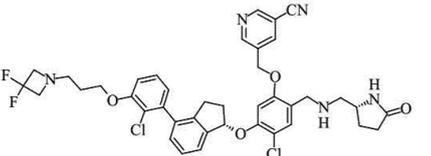
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

	++	776.10	2.17
	+++	754.10	1.87
	+++	754.10	1.90
	+++	755.10	2.33
	+++	836.00	2.05
	++	762.20	1.70

10

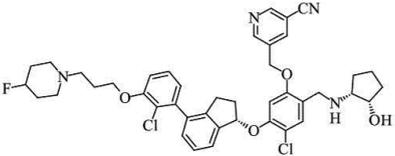
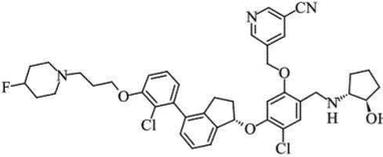
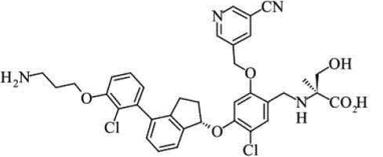
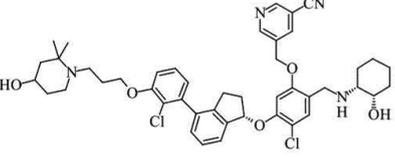
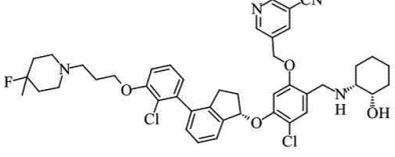
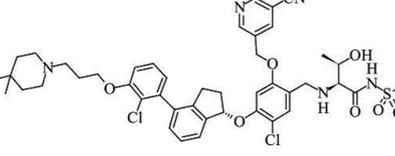
20

30

40

50

【表 1 - 30】

	+++	759.20	1.80
	+++	759.20	1.80
	+++	691.00	1.60
	+++	799.10	2.17
	+++	787.20	2.08
	+++	868.20	1.97

10

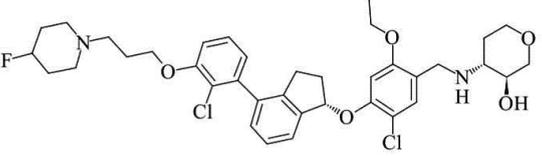
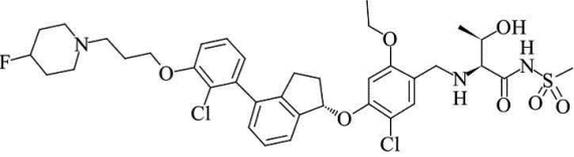
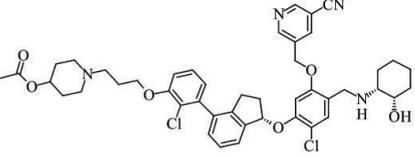
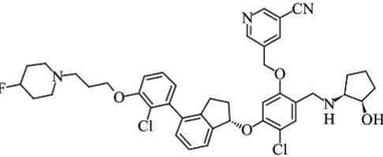
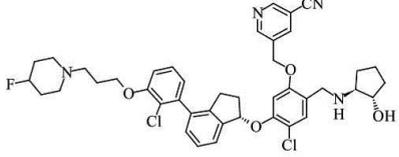
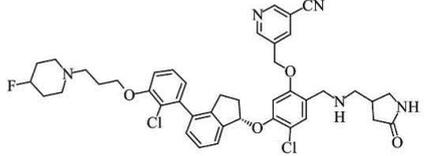
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

	++	687.20	1.69
	++	766.20	1.88
	+++	813.10	2.74
	+++	759.20	1.80
	+++	759.20	1.70
	+++	774.20	1.70

10

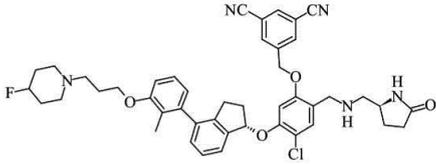
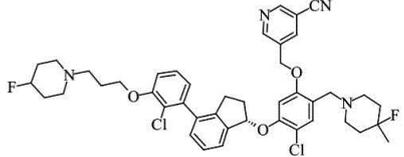
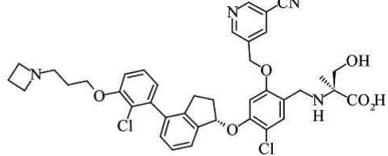
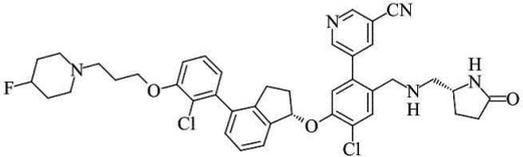
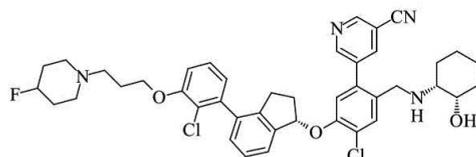
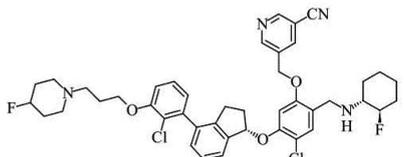
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

	+++	776.20	1.92
	++	775.20	1.80
	+++	731.20	1.36
	+	742.20	1.66
	++	743.20	2.02
	++	775.20	3.26*

10

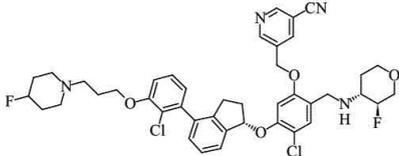
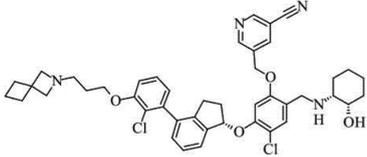
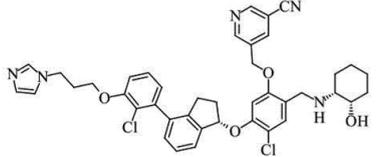
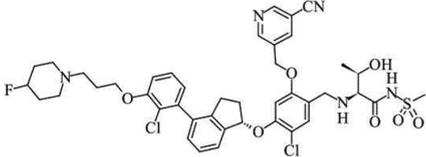
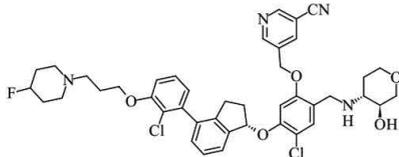
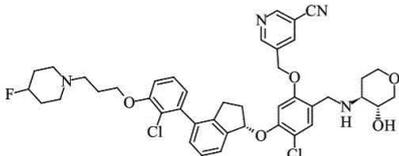
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

	++	777.20	3.06*
	+++	652.20	2.51
	++	738.20	2.27
	+++	854.10	2.09
	+++	775.20	2.06
	+++	775.20	2.23

10

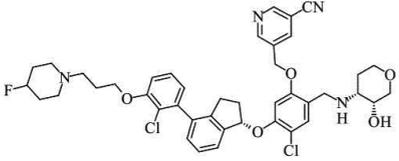
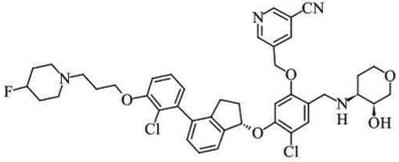
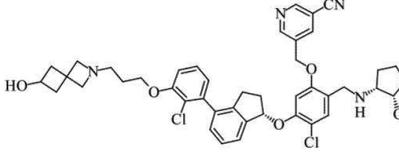
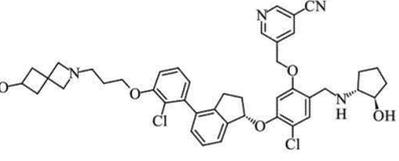
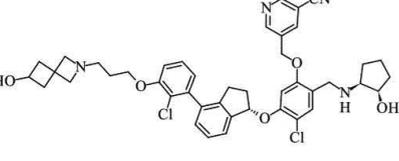
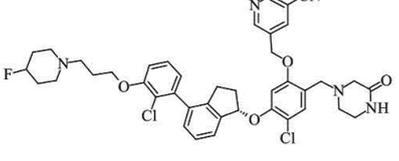
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

	+++	775.20	2.27
	+++	775.20	2.15
	+++	769.20	1.90
	+++	769.20	1.90
	+++	769.20	1.80
	++	758.20	2.30

10

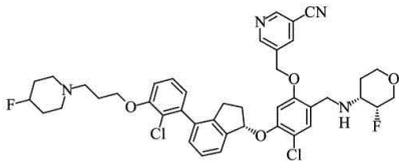
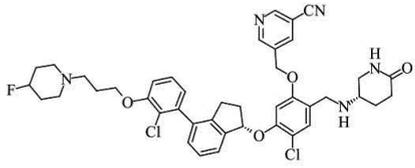
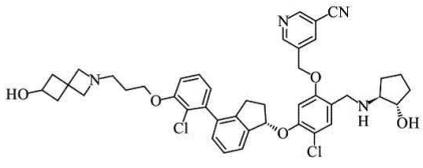
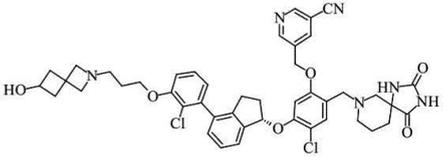
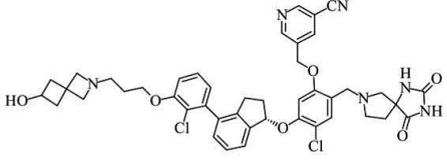
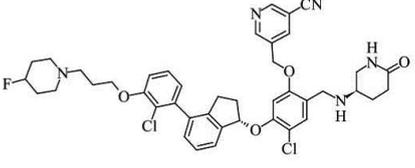
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

	++	777.20	2.95*
	+++	772.20	1.89
	+++	769.20	1.90
	++	837.20	1.90
	++	823.20	1.80
	+++	772.20	2.12

10

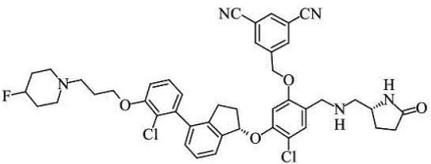
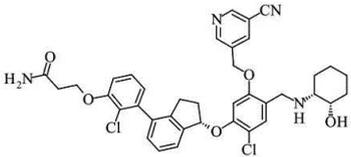
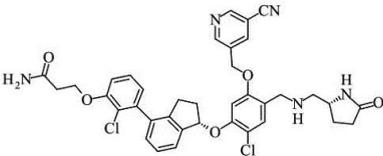
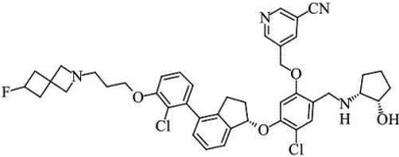
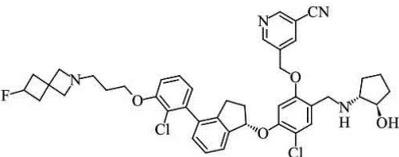
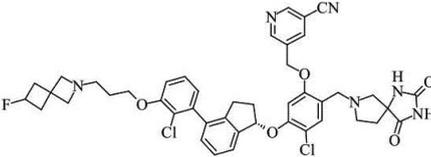
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

	+++	796.20	2.27
	++	701.20	1.53
	++	700.20	1.34
	+++	771.20	2.00
	+++	771.20	2.20
	++	825.20	2.10

10

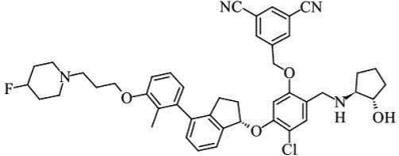
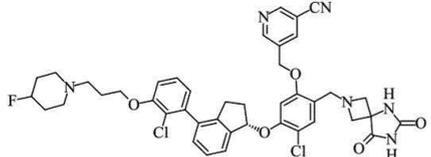
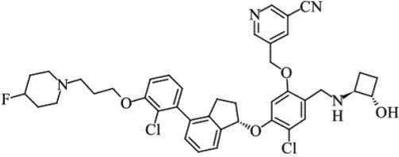
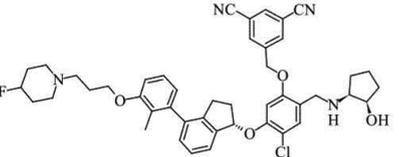
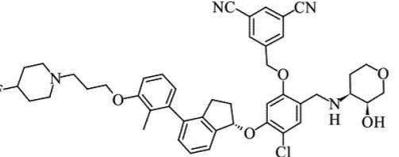
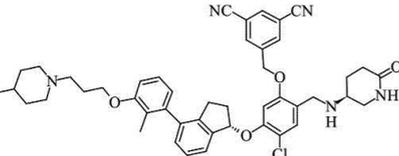
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

	+++	763.20	1.99
	+++	799.20	2.00
	+++	745.20	2.10
	+++	763.20	2.42
	+++	779.30	2.07
	++	776.20	2.29

10

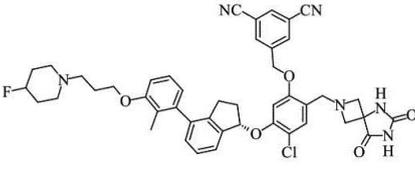
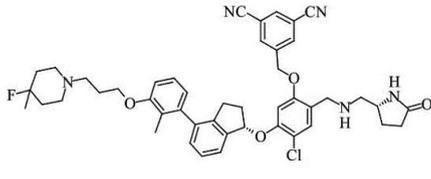
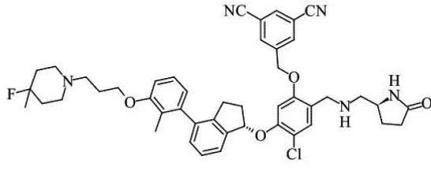
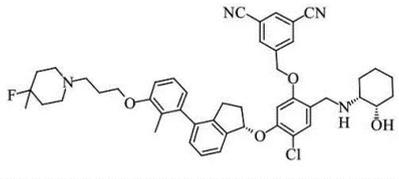
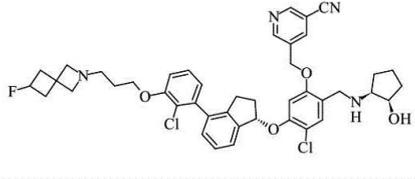
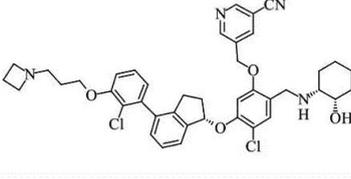
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

	++	803.20	2.20
	++	790.20	2.38
	++	790.30	1.98
	++	757.30	2.20
	+++	771.20	2.20
	+++	727.20	2.15

10

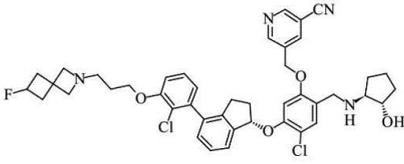
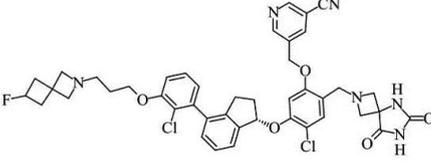
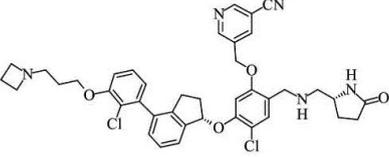
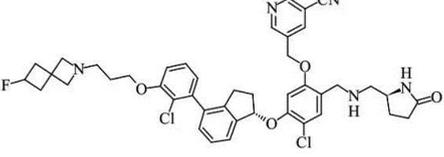
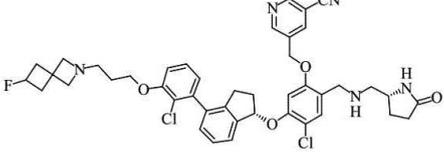
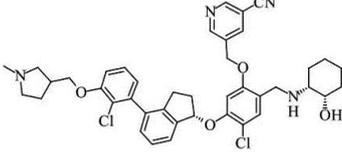
20

30

40

50

【表 1 - 40】

	+++	771.20	1.70
	++	811.20	1.70
	+++	726.20	1.95
	+++	784.20	2.00
	+++	784.20	2.00
	+++	727.20	2.45

10

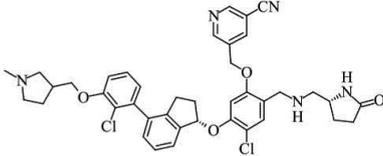
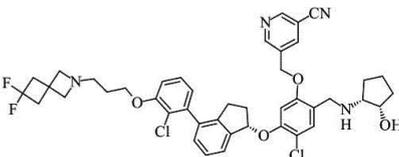
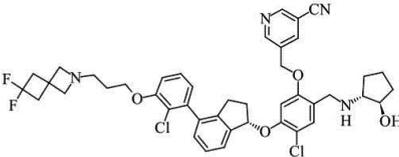
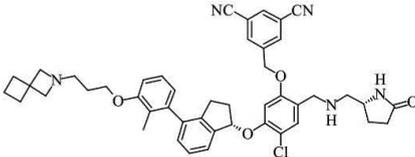
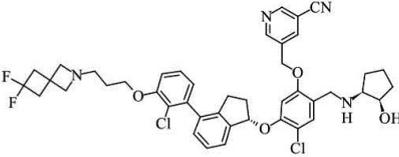
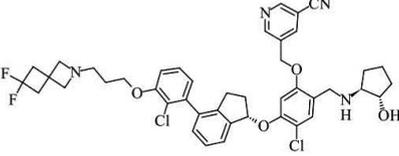
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

	+++	726.20	2.01
	+++	789.20	2.00
	+++	789.20	1.90
	++	770.20	2.58
	+++	789.20	2.30
	+++	789.20	1.80

10

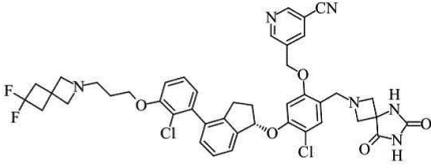
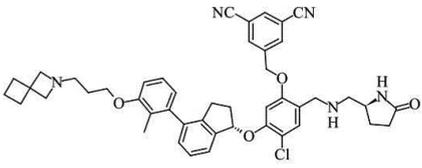
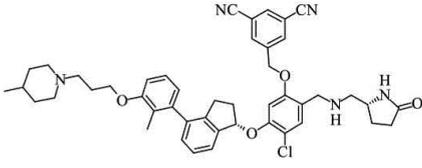
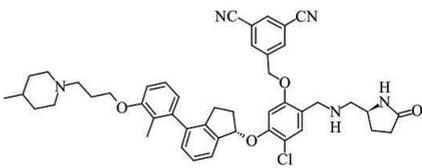
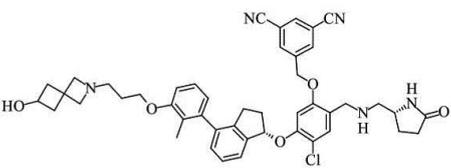
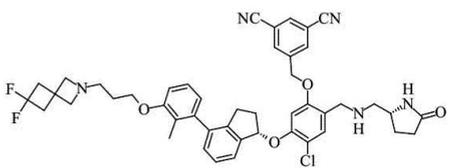
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

	++	829.00	2.00
	+++	770.10	2.62
	+++	772.20	2.51
	+++	772.20	2.50
	+++	786.20	2.08
	++	806.30	1.84

10

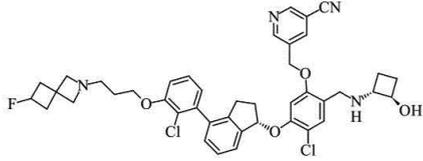
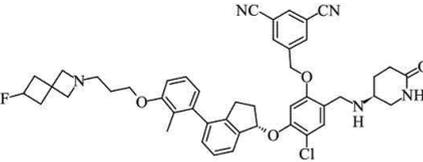
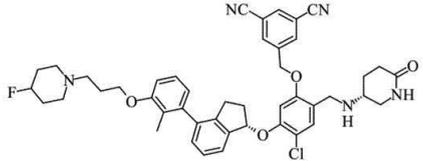
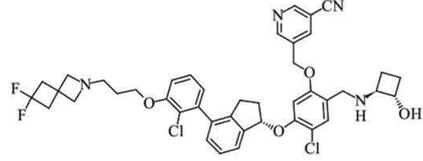
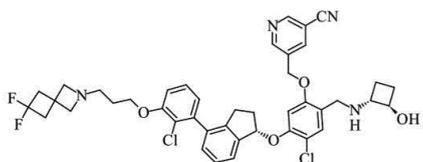
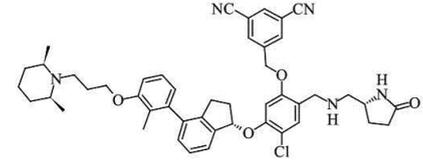
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

	+++	757.20	1.80
	+++	788.20	2.44
	+++	776.20	1.88
	++	775.10	2.10
	+++	775.20	2.00
	++	786.30	2.43

10

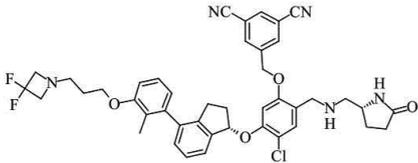
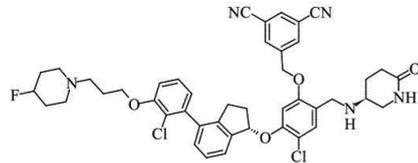
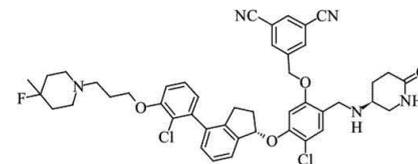
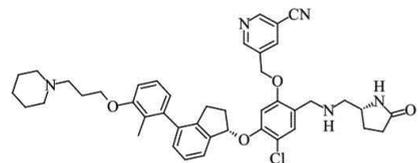
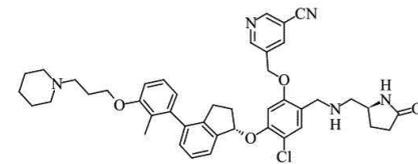
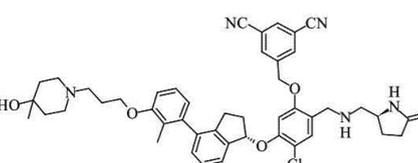
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

	++	766.20	2.19
	++	796.20	1.86
	++	810.20	2.10
	+++	734.20	3.12*
	+++	734.20	3.26*
	+++	788.30	1.92*

10

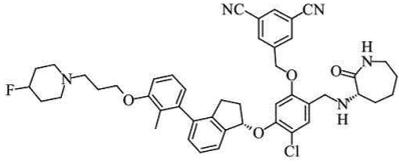
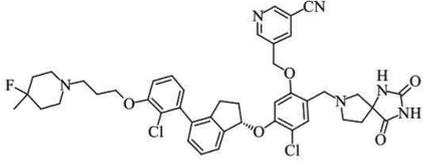
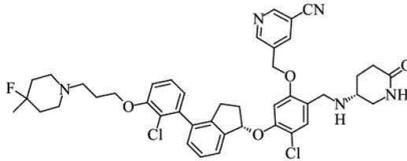
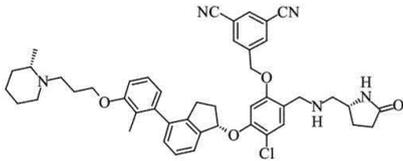
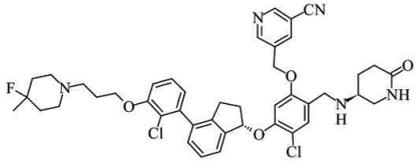
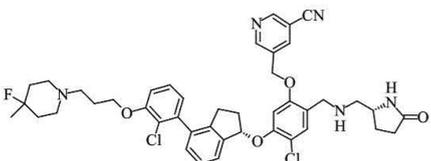
20

30

40

50

【表 1 - 47】

	++	790.20	2.21
	++	827.20	2.00
	++	786.20	1.70
	++	772.20	2.38
	++	787.20	1.90
	++	786.20	1.90

10

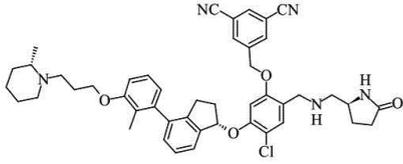
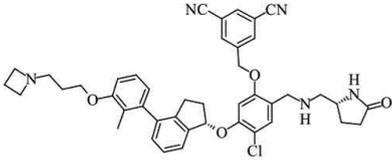
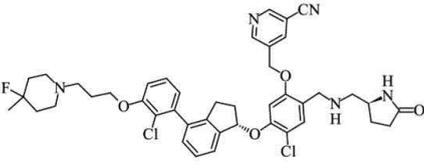
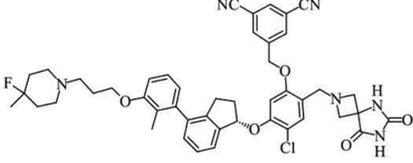
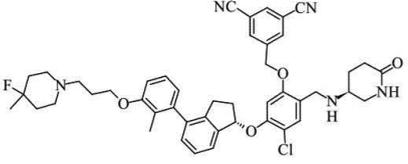
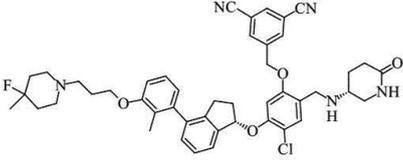
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

	+++	772.30	2.58
	+++	730.20	2.15
	+++	786.10	2.20
	+	817.20	2.00
	++	790.20	2.00
	++	790.30	2.00

10

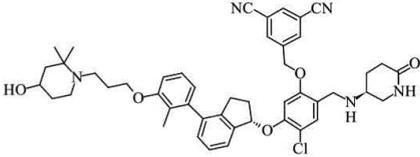
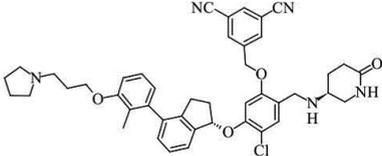
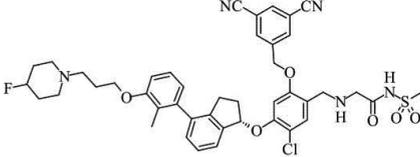
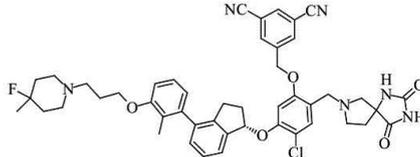
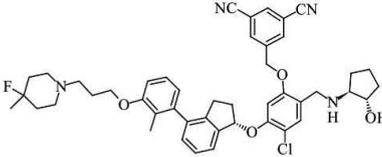
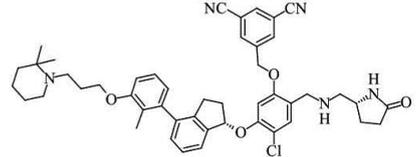
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

	+++	802.20	1.96
	+++	744.30	2.02
	+++	814.20	2.20
	++	831.30	2.20
	++	777.30	2.00
	++	786.30	2.25

10

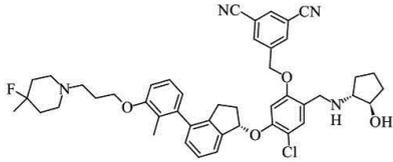
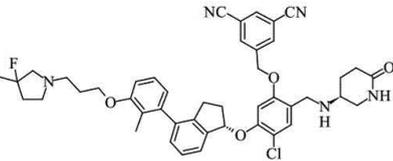
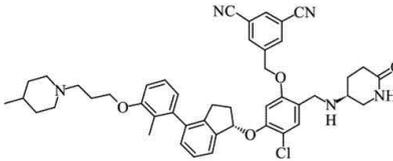
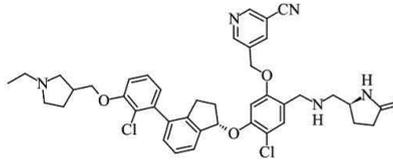
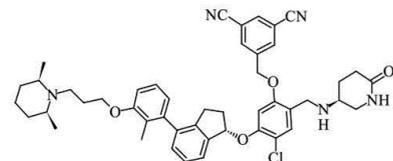
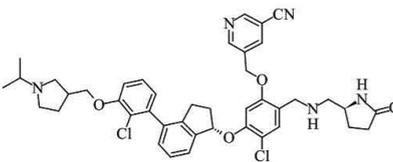
20

30

40

50

【表 1 - 50】

	++	778.40	2.40
	++	776.20	2.00
	++	773.90	1.80
	+++	739.80	1.77
	++	787.90	1.80
	+++	753.80	0.45

10

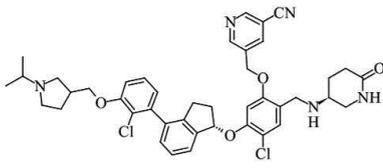
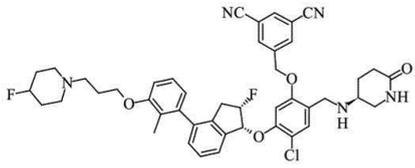
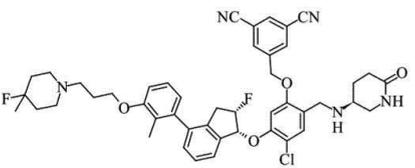
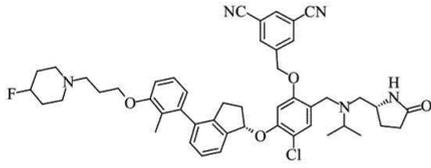
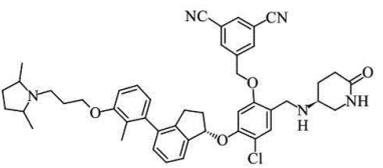
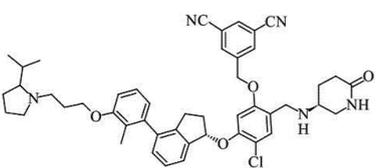
20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

	+++	754.20	2.15
	++	794.20	1.92 [#]
	++	808.20	1.99 [#]
	++	878.20	2.95*
	+++	773.90	2.00
	++	787.90	1.70

10

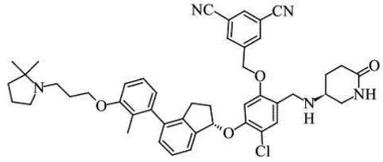
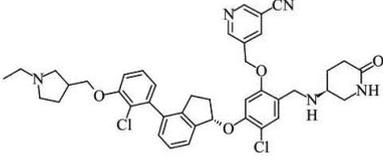
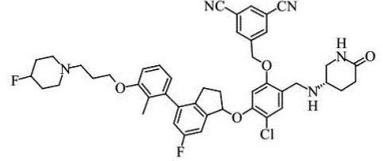
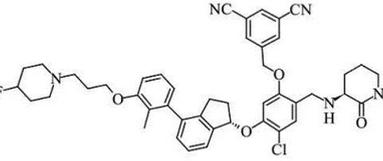
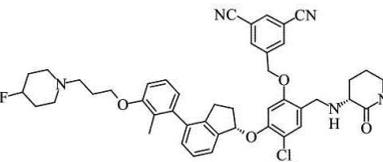
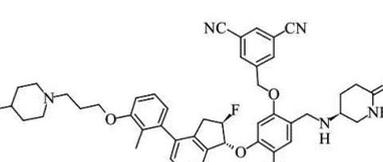
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

	+++	771.90	1.80
	+++	740.10	1.86
	++	794.20	1.93
	++	776.20	1.86
	++	776.20	1.88
	++	793.80	1.88 ^s

10

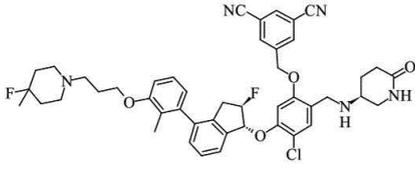
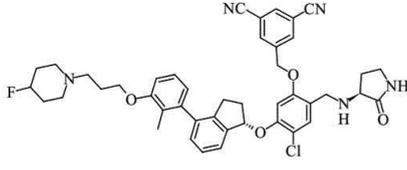
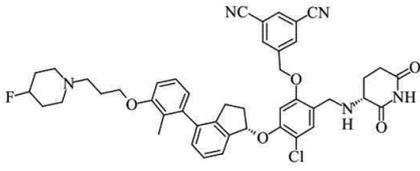
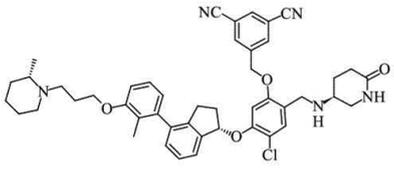
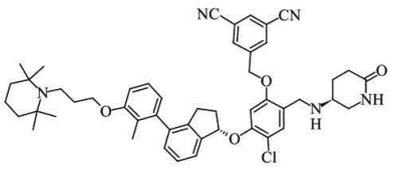
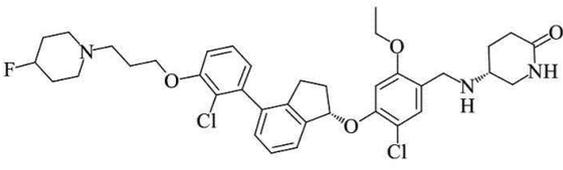
20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

	++	807.80	1.91 [§]
	++	762.20	1.75
	++	790.20	1.76
	+++	773.90	1.90
	++	813.90	2.10
	++	684.20	1.71

10

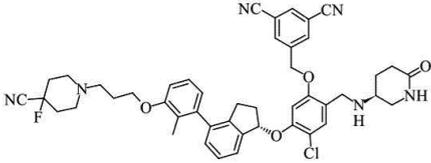
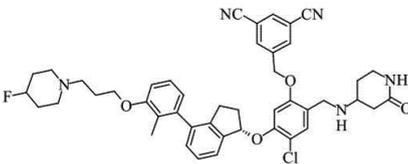
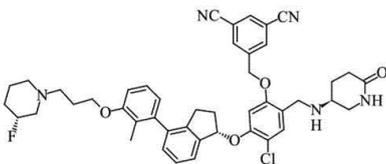
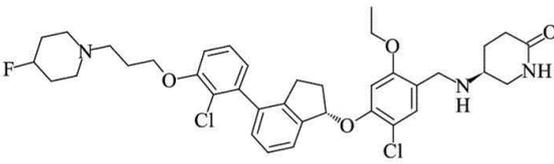
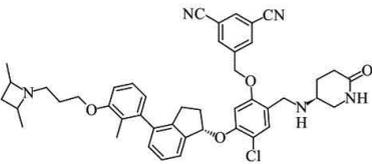
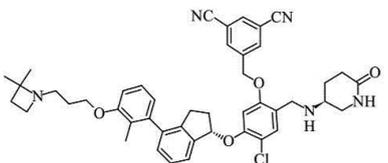
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

	++	800.80	1.90
	+++	775.90	1.77
	++	775.90	1.70
	++	684.20	1.77
	+++	757.90	2.00
	+++	759.90	1.90

10

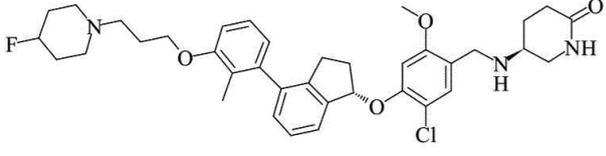
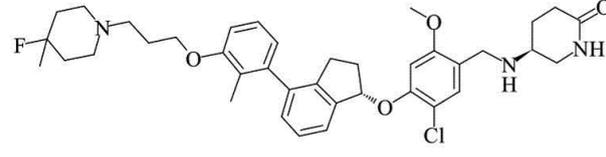
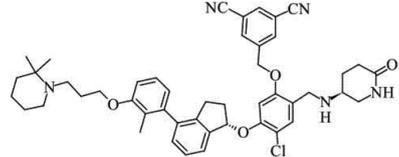
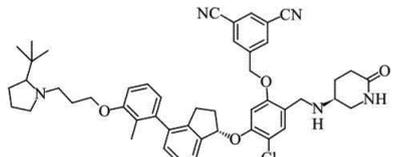
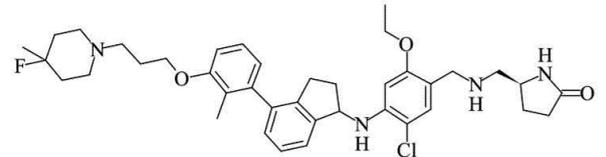
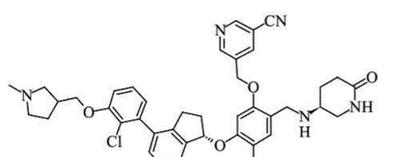
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

	++	650.30	1.71
	++	664.20	1.74
	++	785.90	1.90
	++	800.90	2.00
	++	677.20	1.79
	++	726.20	1.75

10

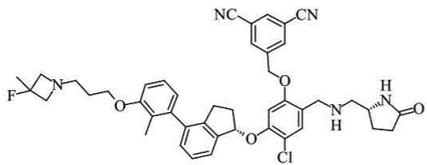
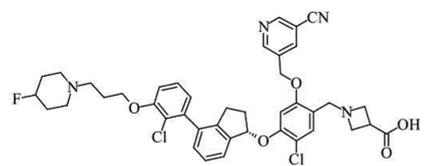
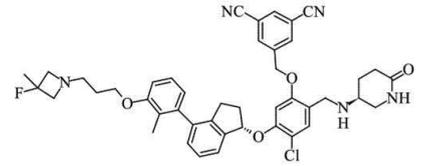
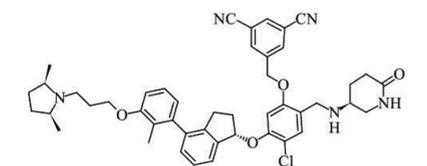
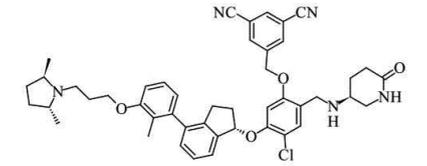
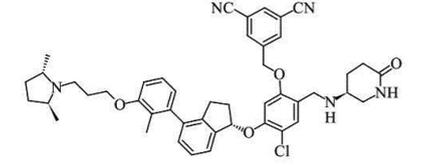
20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

	++	762.20	1.90
	+++	759.10	2.33
	++	762.20	1.91
	+++	773.90	2.00
	+++	773.90	2.00
	+++	773.90	2.00

10

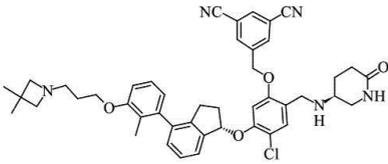
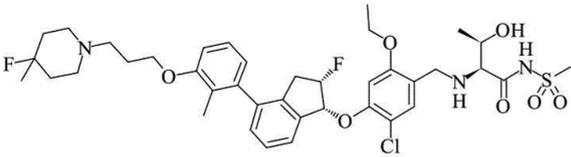
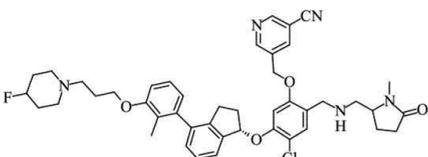
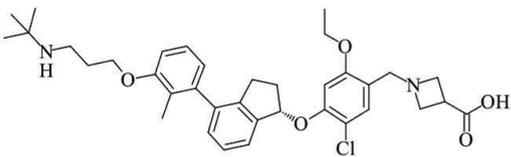
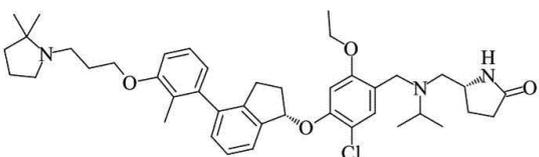
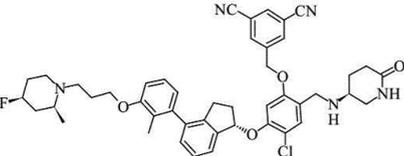
20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

	+++	757.90	1.90
	++	778.20	1.94 [#]
	++	766.20	1.87*
	++	621.30	1.74*
	+	706.20	1.93
	++	789.80	1.90

10

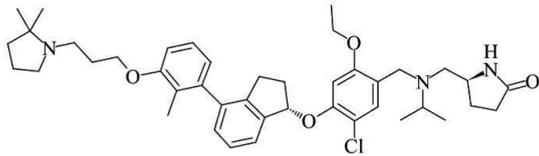
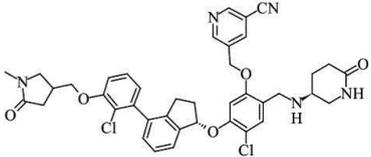
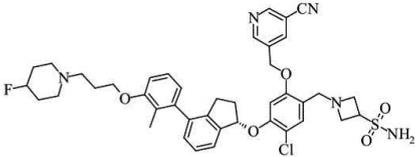
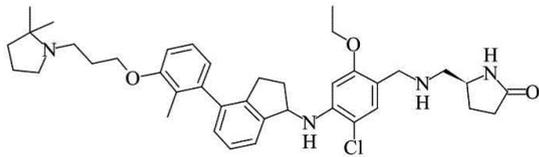
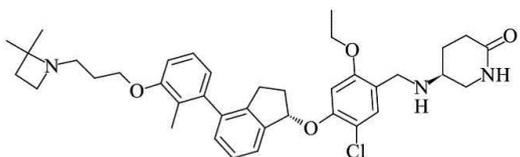
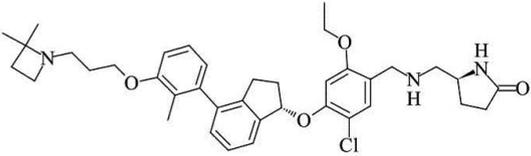
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

	++	702.30	1.68
	++	740.10	2.05
	++	774.20	2.13
	++	659.20	1.91
	++	646.00	1.90
	+++	646.00	1.80

10

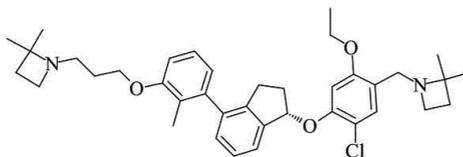
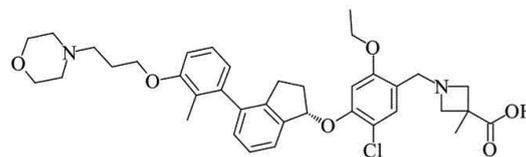
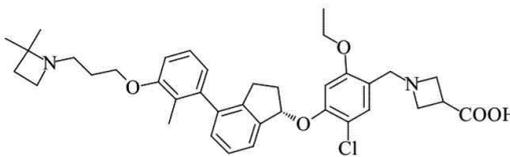
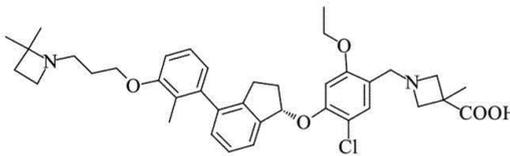
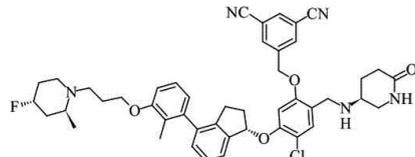
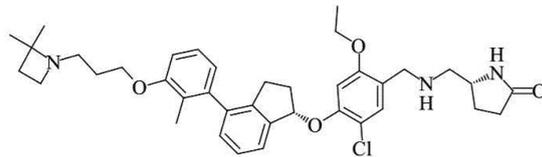
20

30

40

50

【表 1 - 5 9】

	++	617.00	2.10
	++	649.20	1.71
	++	633.20	1.82
	++	647.20	1.83
	++	790.80	1.90
	++	646.00	1.90

10

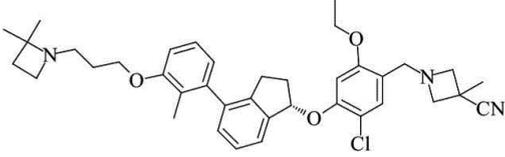
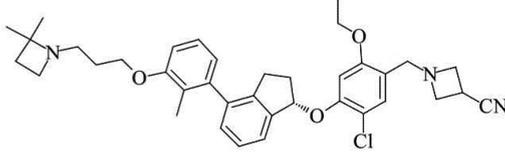
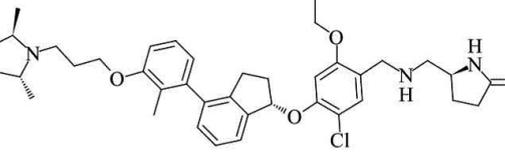
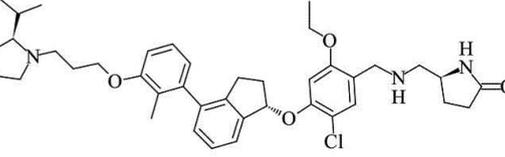
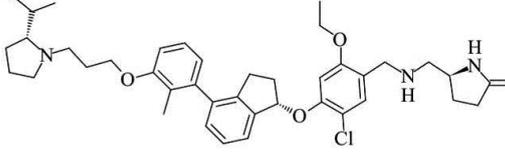
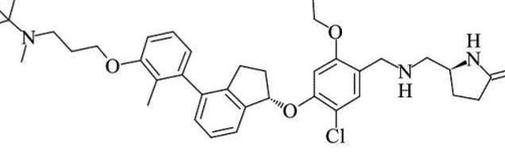
20

30

40

50

【表 1 - 60】

	++	628.20	1.97
	++	614.20	1.92
	+++	660.00	1.90
	++	674.00	1.90
	+++	674.00	2.00
	+++	648.30	1.82

10

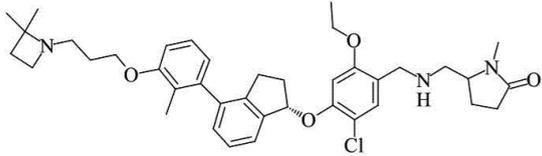
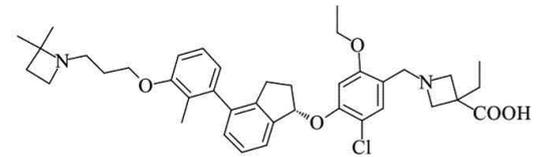
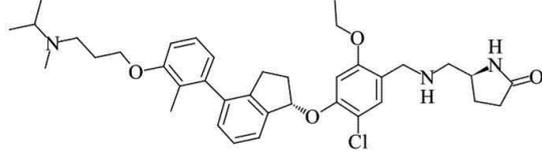
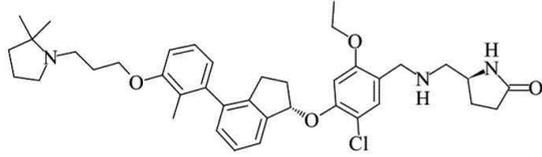
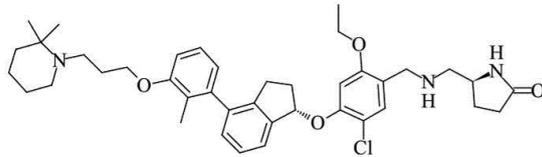
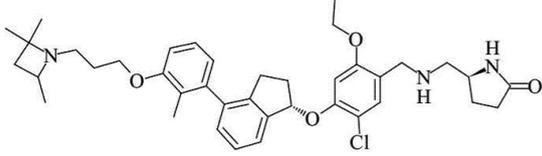
20

30

40

50

【表 1 - 6 1】

	++	660.30	1.89
	++	661.20	1.95
	+++	634.20	1.81
	+++	660.00	1.80
	++	674.00	1.90
	+++	660.00	1.70

10

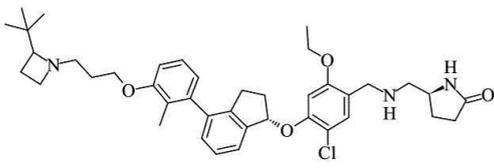
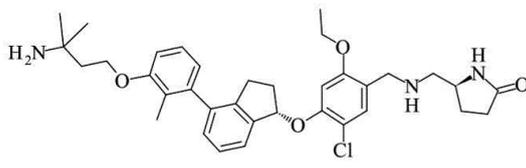
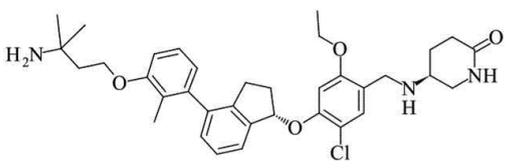
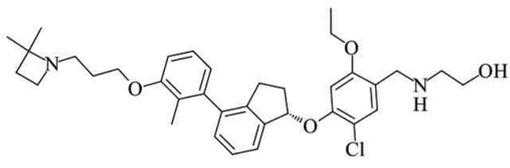
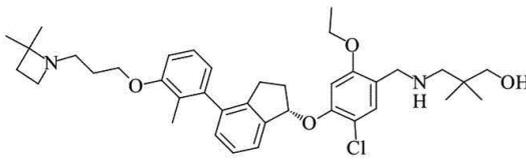
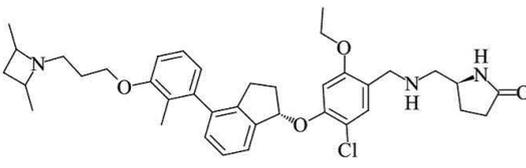
20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

	++	674.30	2.01
	++	606.20	1.56
	++	606.20	1.66
	+++	593.00	1.90
	++	635.00	2.00
	+++	646.00	1.90

10

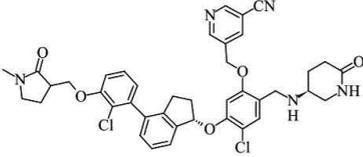
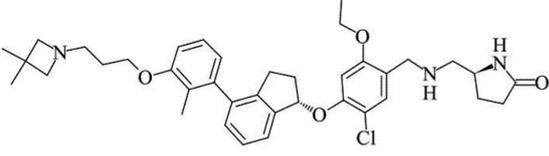
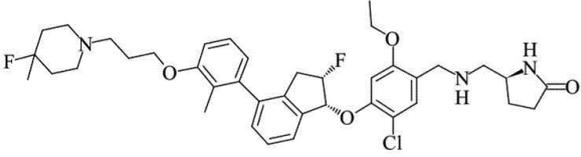
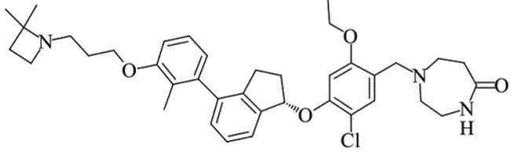
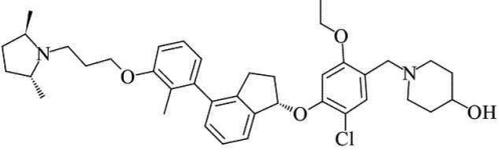
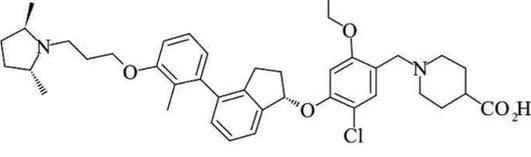
20

30

40

50

【表 1 - 6 3】

	++	740.10	2.13
	++	646.00	1.80
	++	696.20	2.04 [#]
	++	646.20	2.00
	++	647.00	1.90
	++	675.00	2.20

10

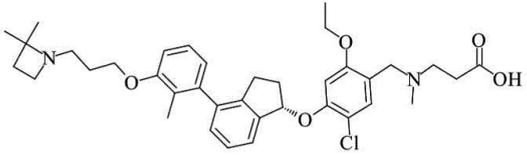
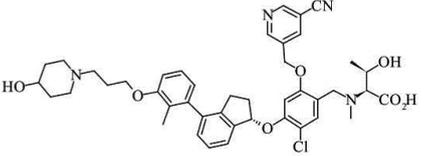
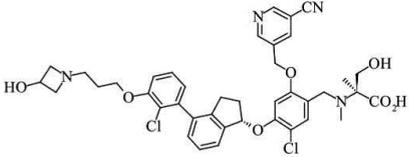
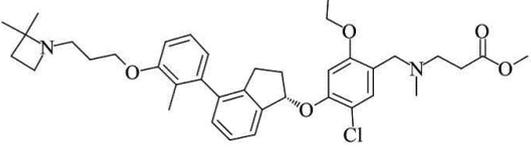
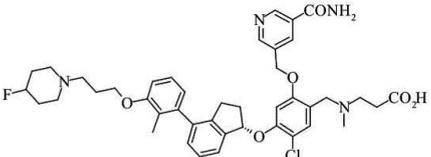
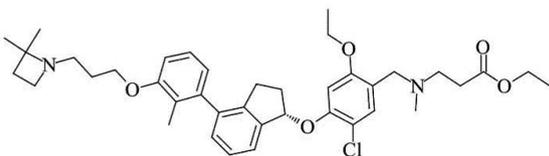
20

30

40

50

【表 1 - 6 5】

	++	635.30	1.70
	+++	769.20	2.17
	+++	761.10	2.08
	++	651.40	1.70
	+++	759.30	2.15
	++	665.40	1.90

10

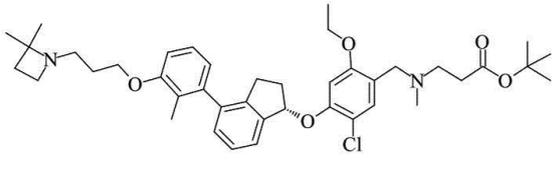
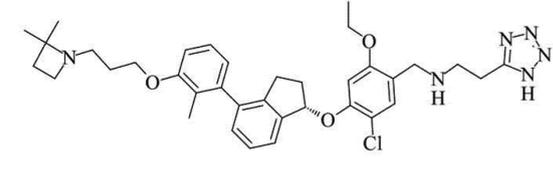
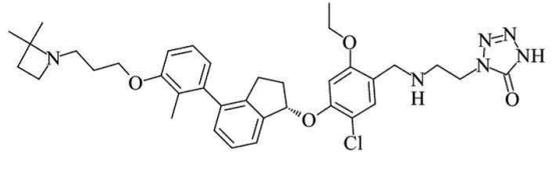
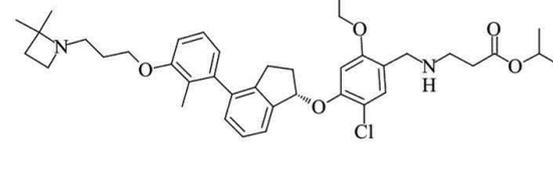
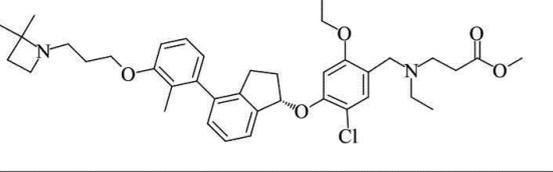
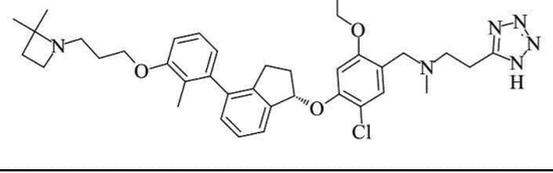
20

30

40

50

【表 1 - 6 6】

	+	693.40	2.00
	++	645.40	2.37
	++	661.40	2.35*
	++	664.50	2.10
	++	663.40	1.90
	++	659.20	1.70

10

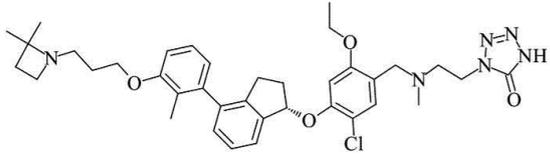
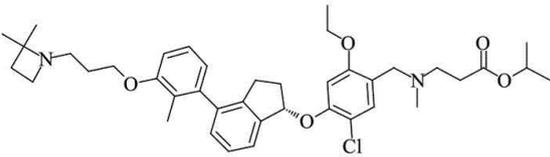
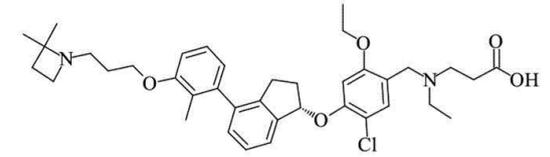
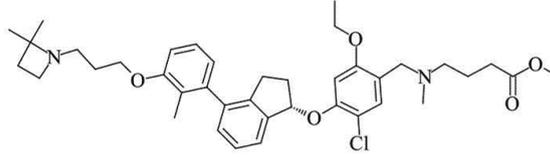
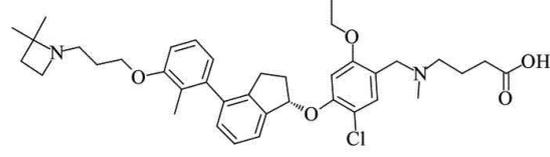
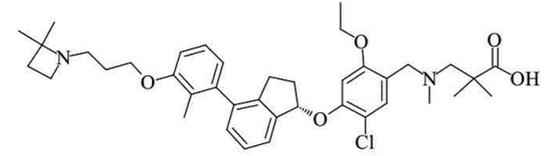
20

30

40

50

【表 1 - 6 7】

	++	675.30	1.70
	++	677.50	1.70
	++	649.50	1.80
	++	663.40	1.70
	+++	651.40	1.80
	++	665.50	1.80

10

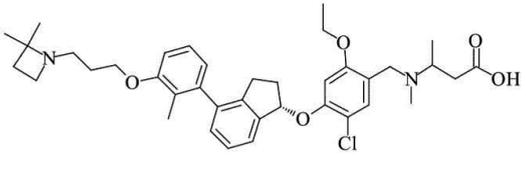
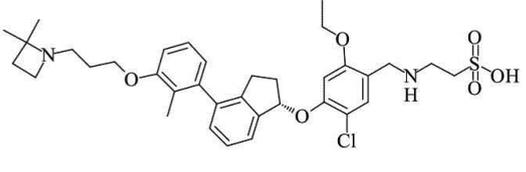
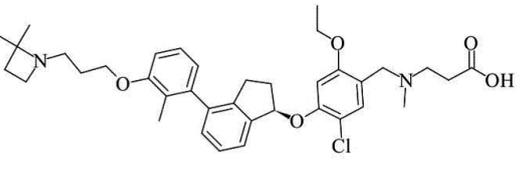
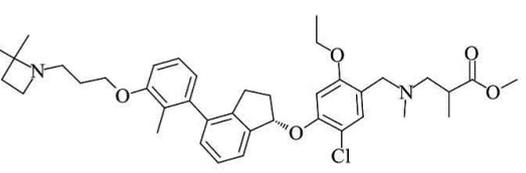
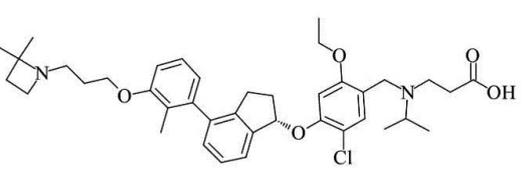
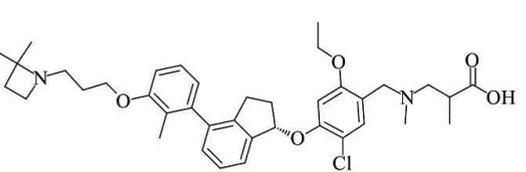
20

30

40

50

【表 1 - 6 8】

	++	649.40	1.80
	++	657.30	2.45*
	+	635.40	1.70
	+	663.40	1.80
	++	663.30	1.80
	++	649.40	1.80

10

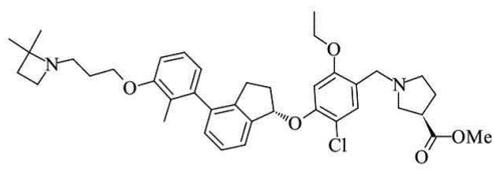
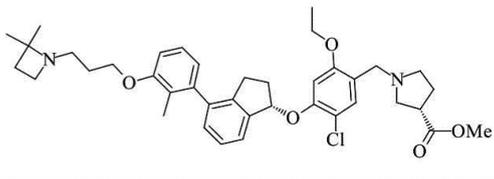
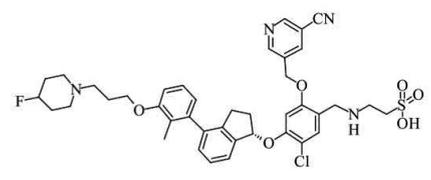
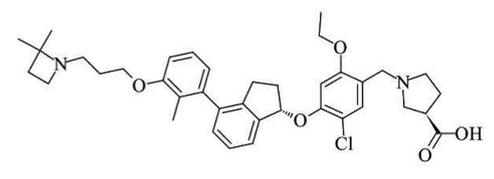
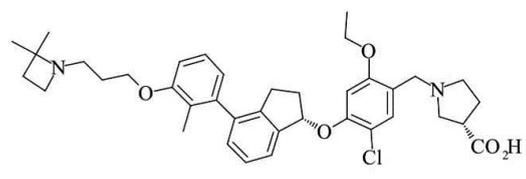
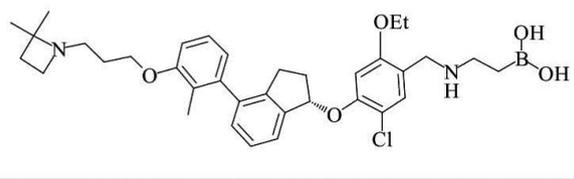
20

30

40

50

【表 1 - 6 9】

	++	661.40	1.70
	++	661.40	1.60
	+++	763.20	2.46*
	++	647.50	1.70
	++	648.40	1.80
	++	621.30	2.36*

10

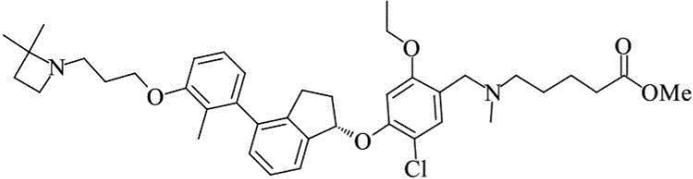
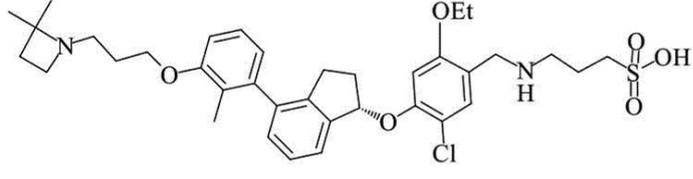
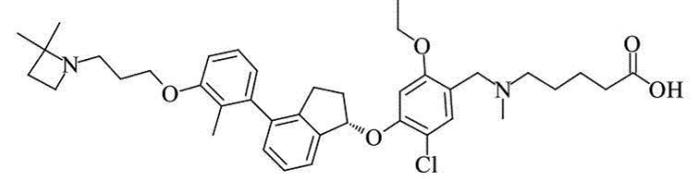
20

30

40

50

【表 1 - 70】

	++	677.20	1.70
	++	671.30	2.49*
	++	663.30	1.80

F-インダンエーテルに対応する相対 *c i s* 異性体

\$ F-インダンエーテルに対応する相対 *t r a n s* 異性体。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 207/26 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/10 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)
 A 6 1 P 31/22 (2006.01)
 A 6 1 P 31/16 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4427(2006.01)
 A 6 1 K 31/4545(2006.01)
 A 6 1 K 31/454(2006.01)
 A 6 1 K 31/445(2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 213/85 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 A 6 1 K 31/397(2006.01)
 C 0 7 D 211/38 (2006.01)
 C 0 7 D 205/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 451/06 (2006.01)
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 295/088 (2006.01)
 C 0 7 D 211/48 (2006.01)
 C 0 7 D 487/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444(2006.01)
 A 6 1 K 31/496(2006.01)
 A 6 1 K 31/4025(2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)
 A 6 1 K 31/453(2006.01)
 A 6 1 K 31/41 (2006.01)

F I

C 0 7 D 207/26
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/10
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 31/22
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/4427
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/445
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 213/85
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/397
 C 0 7 D 211/38
 C 0 7 D 205/12
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 451/06
 C 0 7 D 471/10 1 0 3
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 295/088
 C 0 7 D 211/48
 C 0 7 D 487/10
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/453
 A 6 1 K 31/41

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100170852

弁理士 白樫 依子

(72)発明者 クリストファー ランジ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 3 0 , エル セリート , カッティング プールバード 6
8 1 8

(72)発明者 ビエンカム マラソン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 4 3 , マウンテン ビュー , サン ルイス アベニュー 1 2
1 9 8 8 , # 3

- (72)発明者 ベンカット レッディ マリ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 5 0 1 4 , クバチーノ , ルシール アベニュー 2 0 2 0 0 , ア
パートメント 4
- (72)発明者 ジェフリー マクマホン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 1 2 1 , サンフランシスコ , アルタ マー ウェイ 1 5
- (72)発明者 ダレン ジェイ . マクマツリー
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 5 , サニーベール , レイクウッド ドライブ 8 8 6
- (72)発明者 スリーニバス パナ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 5 , サニーベール , フォンタナ テラス 9 3 8
- (72)発明者 ハワード エス . ロス
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 9 , サニーベール , タスマン ドライブ 6 7 5 , アバ
ートメント 2 3 2 0
- (72)発明者 ラジンダー シング
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 0 2 , ベルモント , ヒルマン アベニュー 1 8 3 2
- (72)発明者 ユイ ワン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 6 , パロ アルト , チマルス ドライブ 5 5 0
- (72)発明者 ヤン チュイ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 3 , パロ アルト , クララ ドライブ 9 6 6
- (72)発明者 ペングリー ジャーン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 4 0 4 , フォスター シティ , ジャマイカ ストリート 1
0 3 6
- 審査官 水島 英一郎
- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 0 6 6 2 2 7 (WO , A 1)
Expert Opinion on Therapeutic Patents , 2016年 , 26(9) , 973-977
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 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)