

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-538266
(P2018-538266A)

(43) 公表日 平成30年12月27日(2018.12.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/46 (2006.01)	C O 7 D 209/46	C S P 4 C O 6 3
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1 4 C O 8 4
A61P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C O 8 6
A61P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 2 0 4
A61P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 156 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-526119 (P2018-526119)
 (86) (22) 出願日 平成28年11月17日 (2016.11.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年7月12日 (2018.7.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/062417
 (87) 国際公開番号 W02017/087607
 (87) 国際公開日 平成29年5月26日 (2017.5.26)
 (31) 優先権主張番号 62/277,711
 (32) 優先日 平成28年1月12日 (2016.1.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/257,389
 (32) 優先日 平成27年11月19日 (2015.11.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

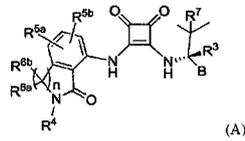
(71) 出願人 507416218
 ケモセントリックス、インコーポレイティド
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 94043、マウンテンビュー、モードアベニュー 850
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74) 代理人 100141977
 弁理士 中島 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケモカイン受容体のモジュレーター

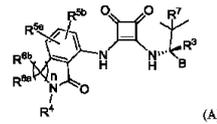
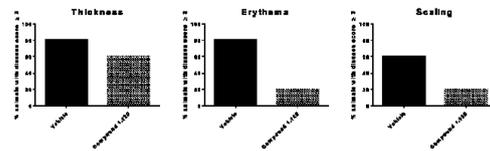
(57) 【要約】

ケモカイン阻害剤阻害剤として、式(A)の化学構造を有する化合物を提供する。



【選択図】 図4

FIGURE 4
 Thickness, erythema and scaling scores ≥ 3 in mice treated with Compound 1.129 compared to vehicle treated mice in the imiquimod induced psoriasis model

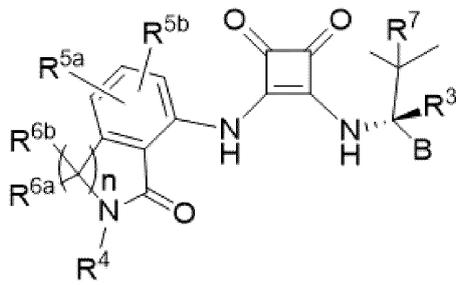


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) を有する化合物：

【化 1】



(A)

10

[ここで

B は、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、及びピラジニルからなる群から選択され、その各々は、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、及び C_{1-4} ハロアルキル成る群から独立して選択される R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^2 により場合により置換され；

R^3 は、H 及び D からなる群から選択されるメンバーであり；

R^4 は、H、 C_{1-8} アルキル、OH、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、及び Y からなる群から選択されるメンバーであり；ここで、 C_{1-8} アルキルは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)_2R^c$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、及び Y で場合により置換され、ここで Y は、4 ~ 8 員のシクロヘテロアルキル基、又は 3 ~ 8 員のシクロアルキル基、又は 5 員若しくは 6 員のアリール又はヘテロアリール基であり、そのいずれも、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキル- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキル- CO_2R^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $CONR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $OC(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^aC(O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^aC(O)_2R^c$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)_2R^c$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換され；各 R^a 及び R^b は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルから独立して選択され、 R^c は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルから選択され。ここで 4 ~ 8 員のシクロヘテロアルキル基及び 3 ~ 8 員のシクロアルキル基は、さらにオキソで場合により置換されていてもよく；

20

30

40

R^{5a} 及び R^{5b} はそれぞれ、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $O-C_{1-4}$ ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CO_2H 、及び CN からなる群から独立して選択されるメンバーであり；

R^{6a} 及び R^{6b} はそれぞれ、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、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メンバーであり；又は、場合により R^{6a} 及び R^{6b} は、一緒になってオキソ (=O)、又は 4 ~ 6 員のシクロヘテロアルキル基、又は 3 ~ 6 員のシクロアルキル基を形成し；

R^7 は、メチル、エチル、及び C_{1-2} ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり；そして

下付き文字 n は 1 又は 2 である]、

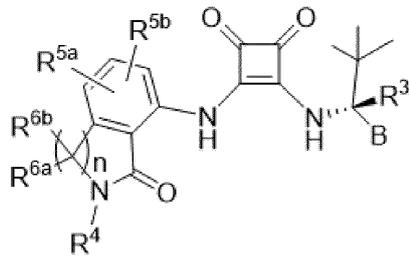
50

又はその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項2】

式(I)を有する請求項1に記載の化合物：

【化2】



(I)

[ここで、

Bは、フランイル、オキサゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、及びピラジニルからなる群から選択され、その各々は、ハロゲン、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、及びC₁₋₄ハロアルキルからなる群から独立して選択されるR^{1a}、R^{1b}、及びR²で場合により置換され；

R³は、H及びDから成る群から選択されるメンバーであり；

R⁴は、H、C₁₋₈アルキル、及びYから成る群から選択されるメンバーであり；ここで、C₁₋₈アルキルは、ハロゲン、-CN、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-C(O)R^a、OC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)₂R^c、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-OR^a、-S(O)₂NR^aR^b、-NR^aS(O)₂R^b、及びYで場合により置換され、ここで、Yは、ハロゲン、-CN、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄アルコキシ、-C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、OCF₃、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-C(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-CH₂CO₂R^aから選択される1~4個の置換基を有する5員若しくは6員のアリール又はヘテロアリール基であり；各R^a及びR^bは、水素、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、及びC₁₋₄ハロアルキルから独立して選択され、R^cは、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、及びC₁₋₄ハロアルキルから選択され；

R^{5a}及びR^{5b}は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、CO₂H、及びCNから選択されるメンバーであり；

R^{6a}及びR^{6b}は、それぞれ独立して、H、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、及びC₁₋₄ハロアルキルから選択されるメンバーであり；又は、場合によりR^{6a}及びR^{6b}は一緒になってオキソ(=O)を形成し；そして

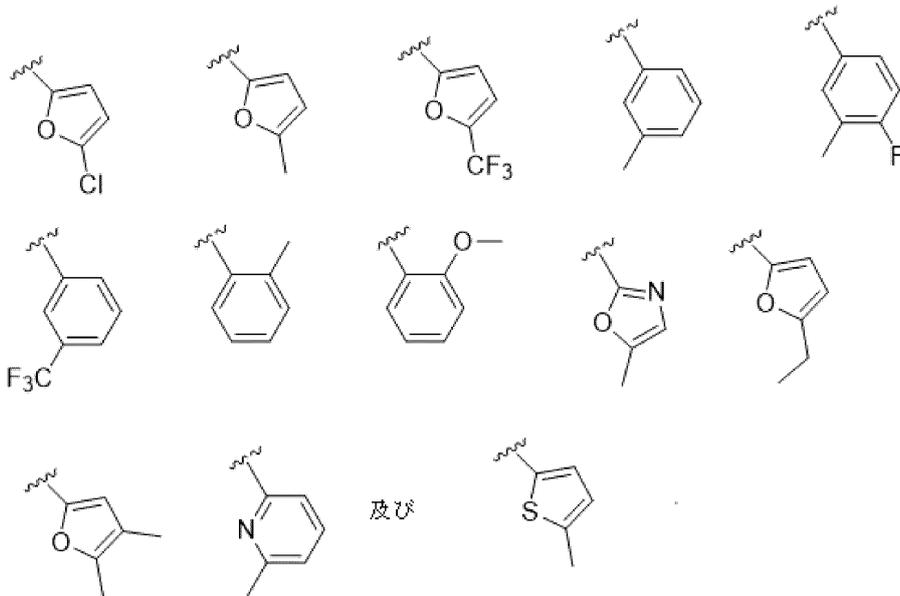
添字nは1又は2である]、

又はその任意の塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項3】

Bが、

【化 3】



10

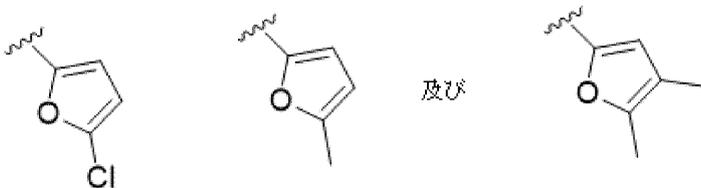
から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

20

【請求項 4】

B が、

【化 4】



から成る群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

30

【請求項 5】

B が、フラニル又はオキサゾリルであり、その各々は、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、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 R^{1a} 及び R^{1b} で場合により置換される、請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項 6】

B が、 CH_3 又はClである R^{1a} で置換され、 CH_3 である R^{1b} で場合により置換されたフラニルである、請求項 5 に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

40

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

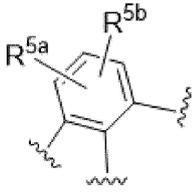
【請求項 8】

R^{5a} 及び R^{5b} のそれぞれが、H、 CH_3 、Cl、及びFからなる群から独立して選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項 9】

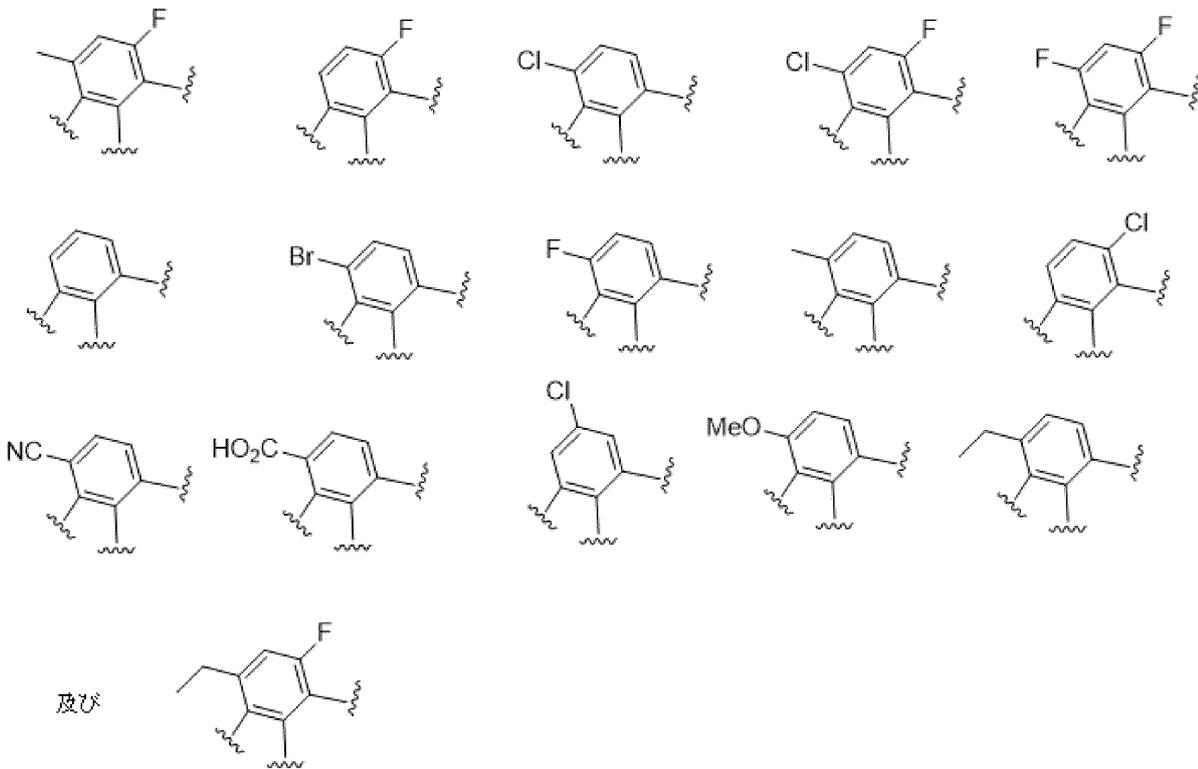
50

【化5】



が、

【化6】



10

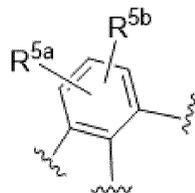
20

30

から成る群から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N-オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項10】

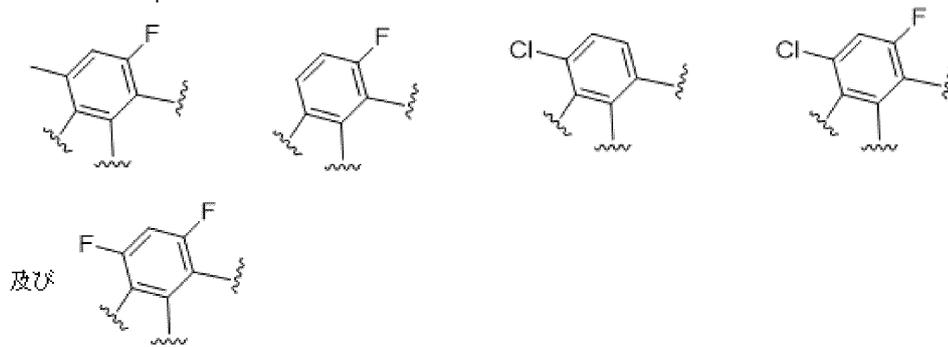
【化7】



40

が、

【化 8】



10

から成る群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

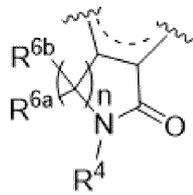
【請求項 1 1】

R^{6a} 及び R^{6b} のそれぞれが、H 及び C_{1-2} アルキルからなる群から独立して選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項 1 2】

【化 9】

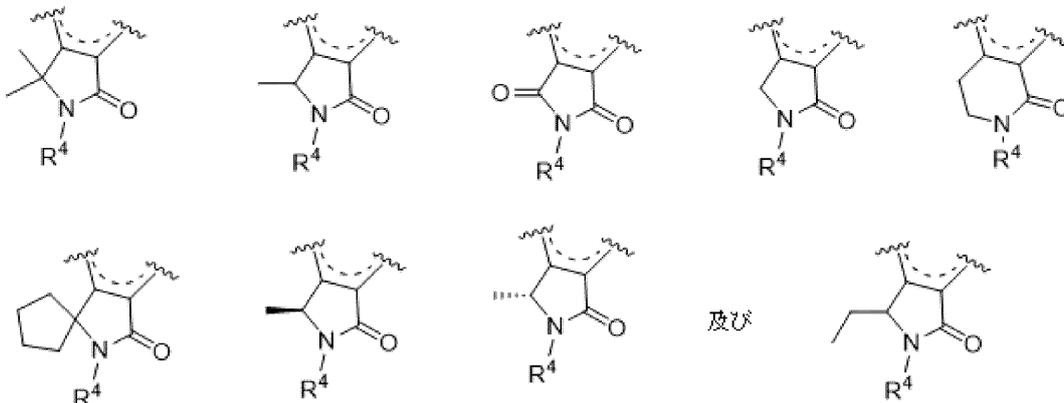
20



が

【化 10】

30

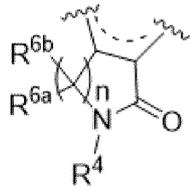


から成る群から独立して選択される、請求項 1 又は請求項 3 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

40

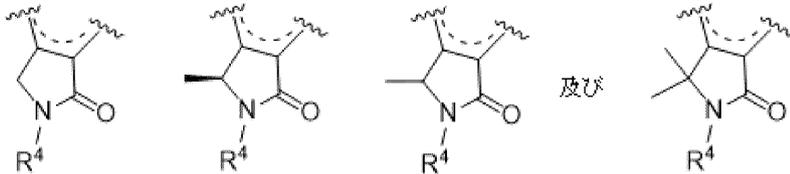
【請求項 1 3】

【化 1 1】



が

【化 1 2】



から成る群から独立して選択される、請求項 1 ~ 10 又は請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

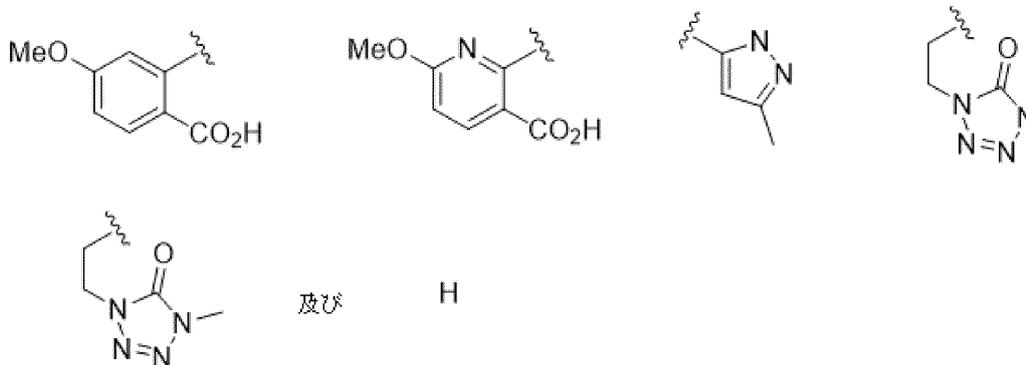
【請求項 1 4】

R⁴が、H、C₁₋₃アルキル、又はYであり、ここで、C₁₋₃アルキルはテトラゾリル又はテトラゾロニルで置換されており、テトラゾリル又はテトラゾロニルは、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、又はC₁₋₄アルキル - O - C₁₋₄アルキルで場合により置換されており、Yは、ピリジニル、ピラゾリル、及びフェニルからなる群から選択され、ピリジニル、ピラゾリル、及びフェニルは、その各々が - C₁₋₄アルキル、- C₁₋₄アルコキシ、及び - CO₂Hから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を有する、請求項 1 又は請求項 3 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項 1 5】

R⁴が、

【化 1 3】



からなる群から選択される、請求項 1 又は請求項 3 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項 1 6】

R⁷が、メチル、エチル、及びCF₃からなる群から選択される、請求項 1 又は請求項 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項 1 7】

式 (A 1) を有する請求項 1 に記載の化合物：

10

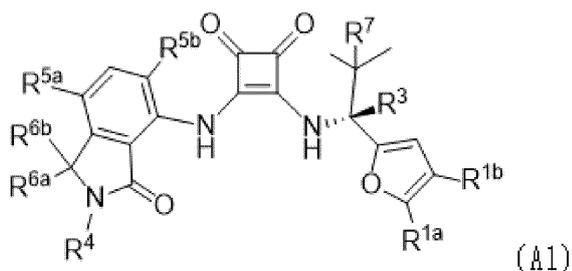
20

30

40

50

【化 1 4】



[ここで、 R^{1a} は CH_3 及び Cl から選択され； R^{1b} は存在しないか又は CH_3 であり； R^3 は H 又は D であり； R^4 は H 又は Y であり； R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、及び CH_3 から選択され； R^{6a} 及び R^{6b} は、それぞれ独立して H 及び CH_3 から選択され； R^7 はメチル又はエチルである]、

10

又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、又は水和物。

【請求項 1 8】

R^{1a} は CH_3 であり； R^{1b} は存在しないか又は CH_3 であり； R^3 は H 又は D であり； R^4 は H であり； R^{5b} は H 、 F 、 Me 、又は Cl 、又は Br であり； R^{5a} は H 又は F であり； R^{6a} 及び R^{6b} はそれぞれ H であり； R^7 はメチル又はエチルである、請求項 1 7 に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、又は水和物。

20

【請求項 1 9】

R^3 を有する炭素原子において他の異性体を実質的に含まない、請求項 1 7 に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、 N -オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

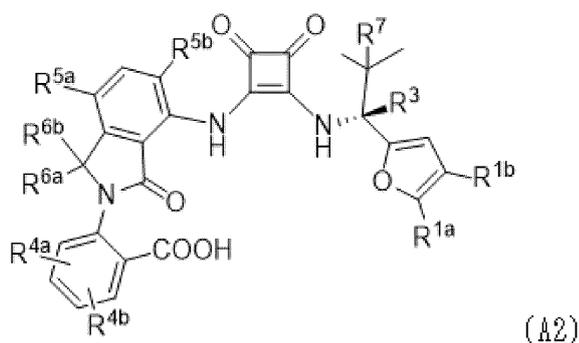
【請求項 2 0】

R^4 が Y である、請求項 1 7 に記載の化合物、又はその任意の医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、 N -オキシド、互変異性体、又は回転異性体。

【請求項 2 1】

式 (A 2) を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 5】



30

[ここで、 R^{1a} は、 CH_3 及び Cl から選択され； R^{1b} は H 又は CH_3 であり； R^3 は H 又は D であり； R^{4a} 及び R^{4b} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 $-C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 OCF_3 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ から独立して選択され； R^a 及び R^b は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルから独立して選択され； R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ独立して H 、 F 、 Cl 、 Br 、及び CH_3 から選択され； R^{6a} 及び R^{6b} は、それぞれ独立して、 H 及び CH_3 から選択され； R^7 は、メチル、エチル、及び C_{1-2} ハロアルキルからなる群から選択される]、

40

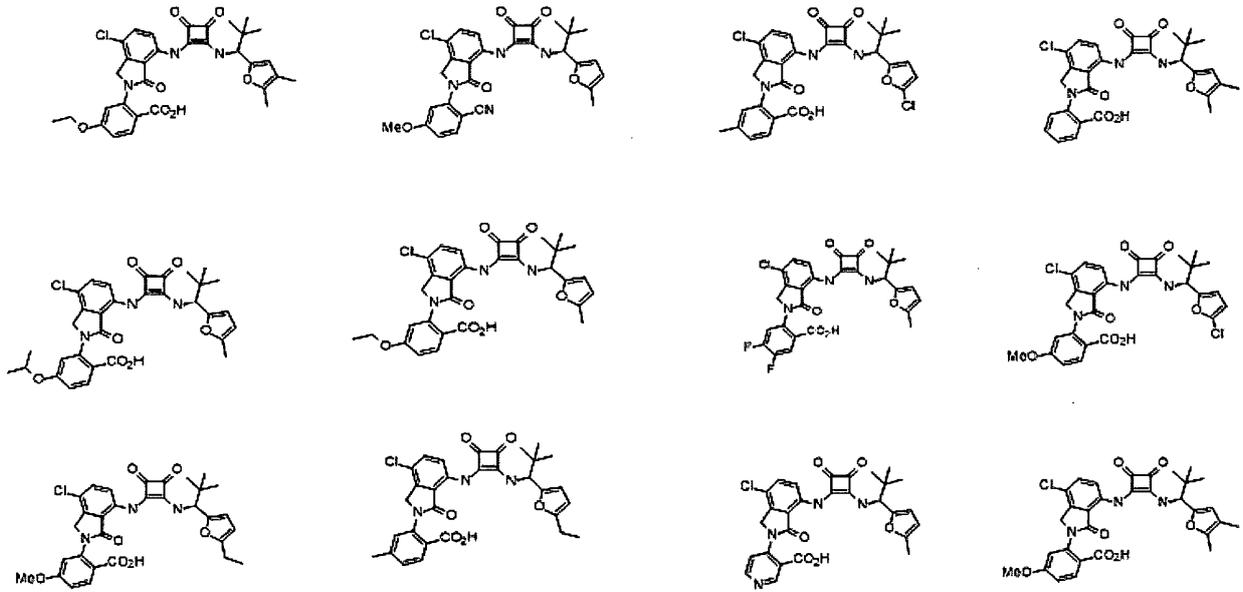
又はその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、又は水和物。

【請求項 2 2】

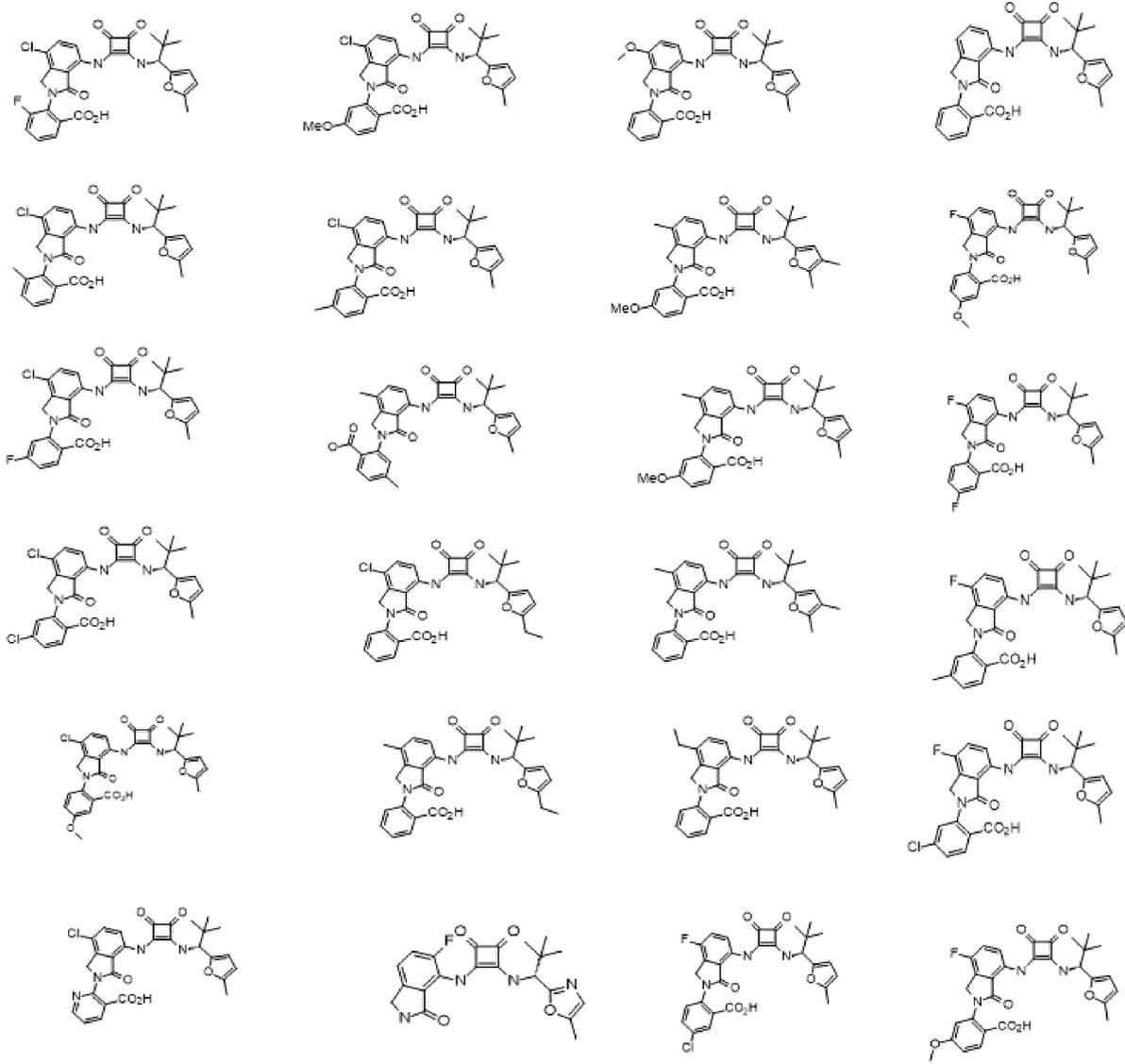
50

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容し得る塩：

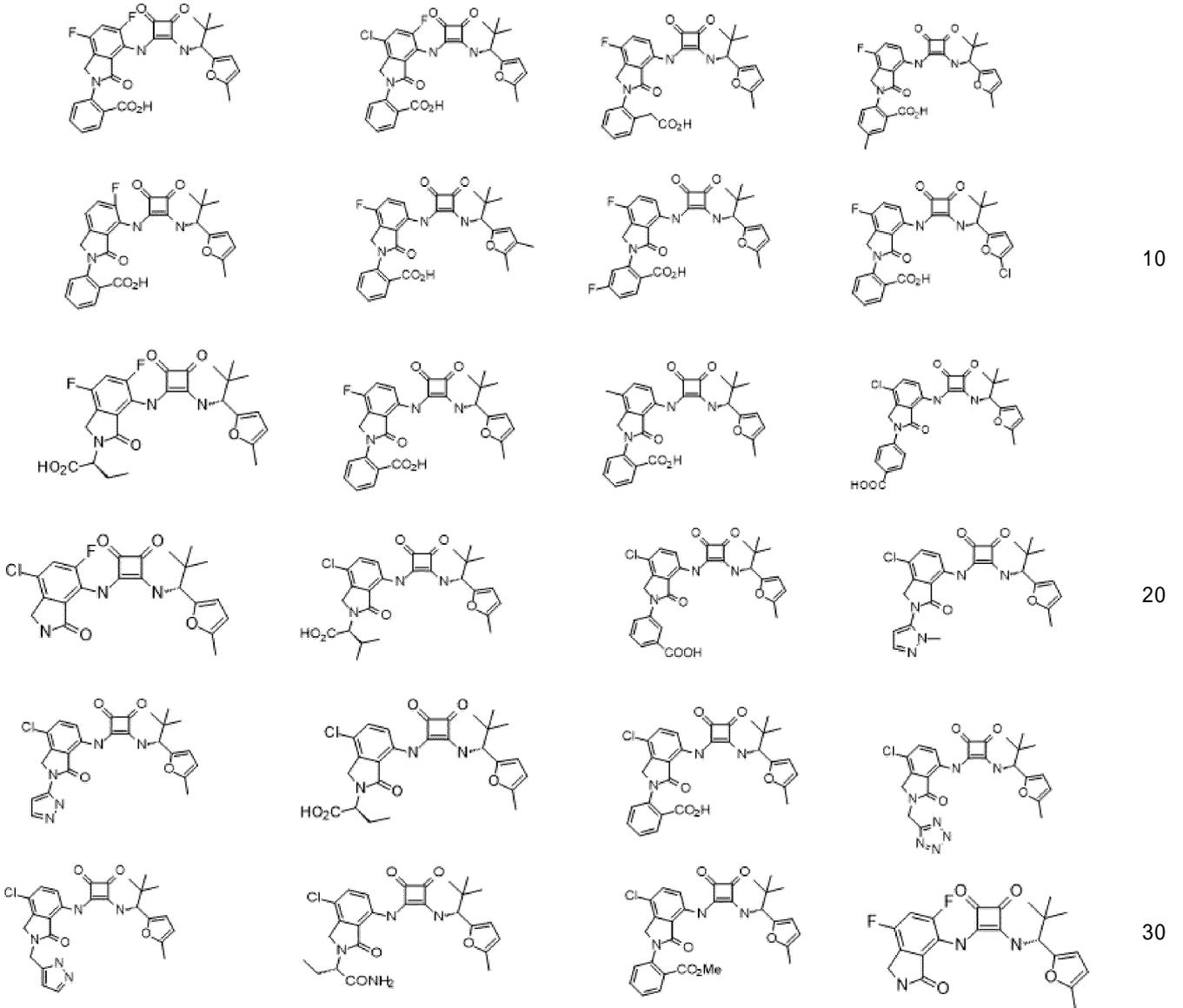
【化 16 - 1】



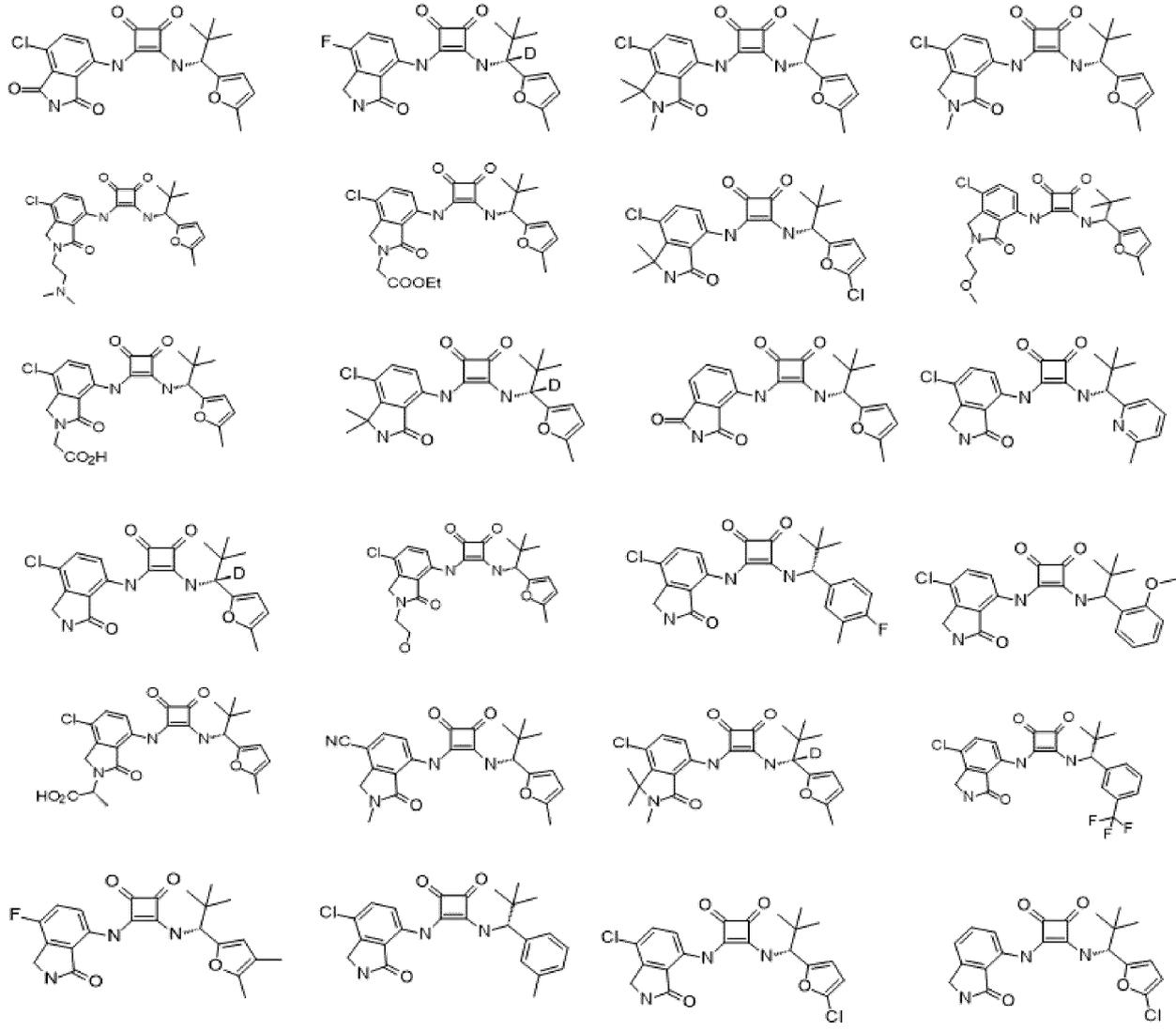
【化 16 - 2】



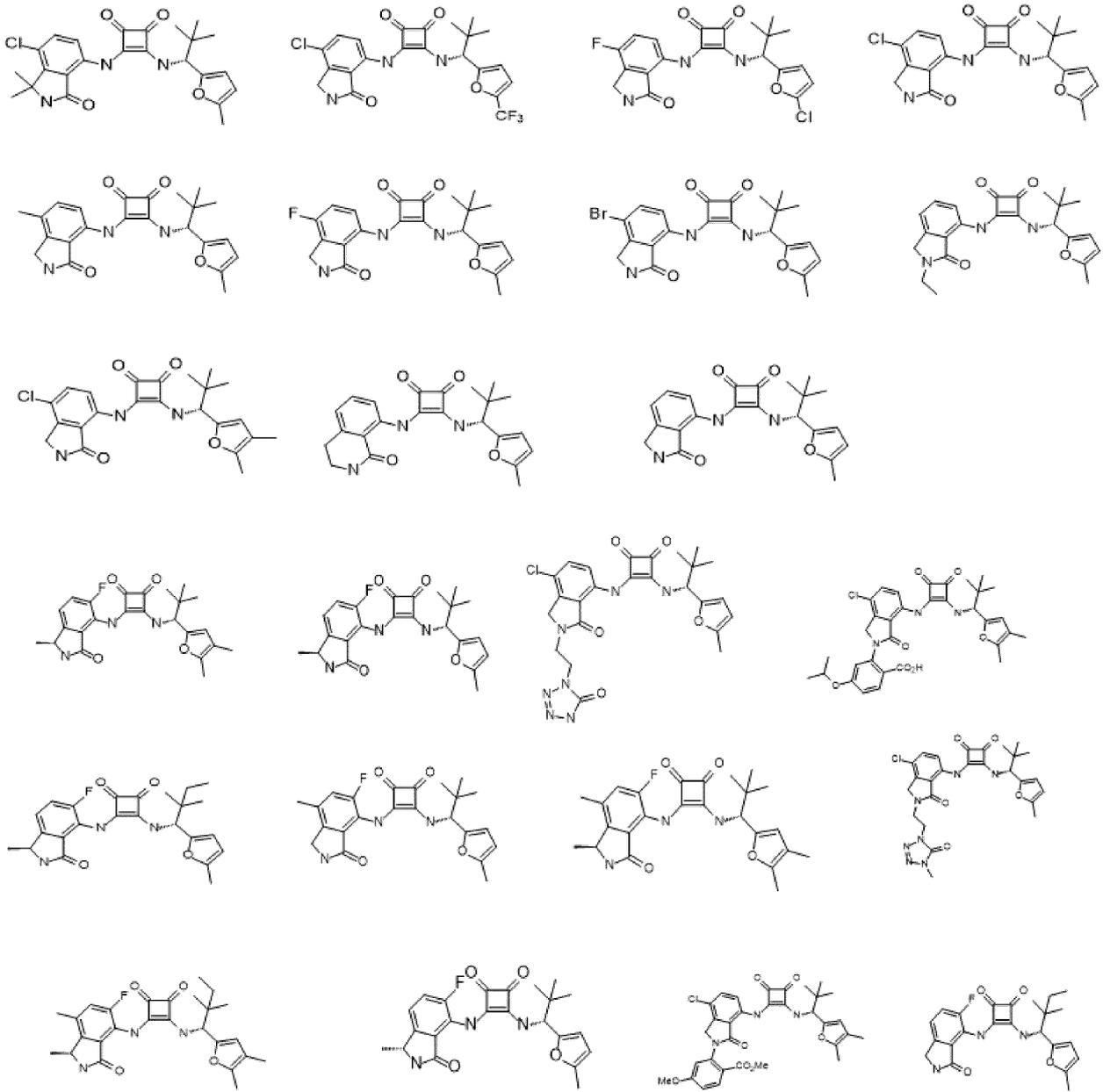
【化 16 - 3】



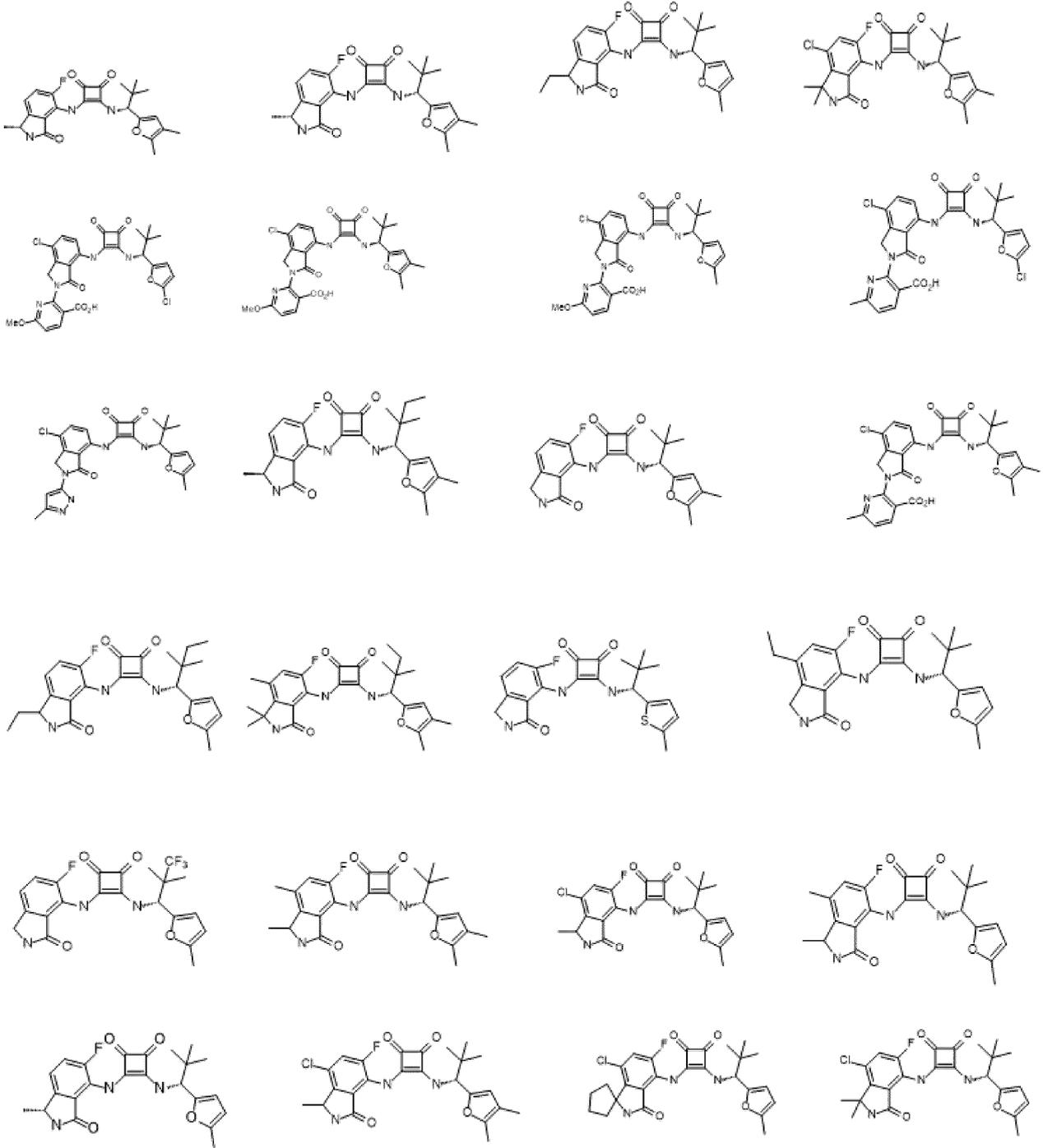
【化 16 - 5】



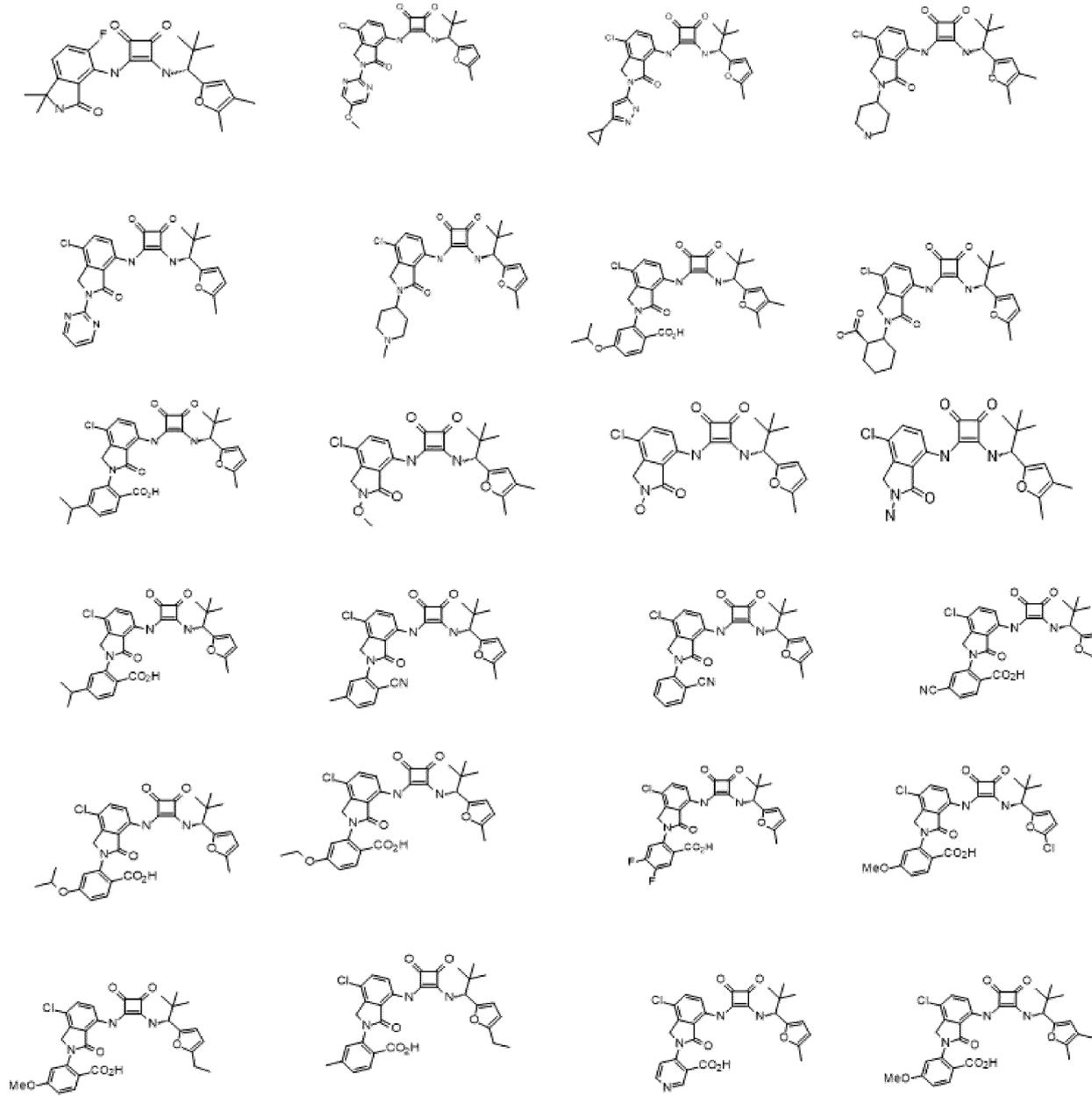
【化 16 - 6】



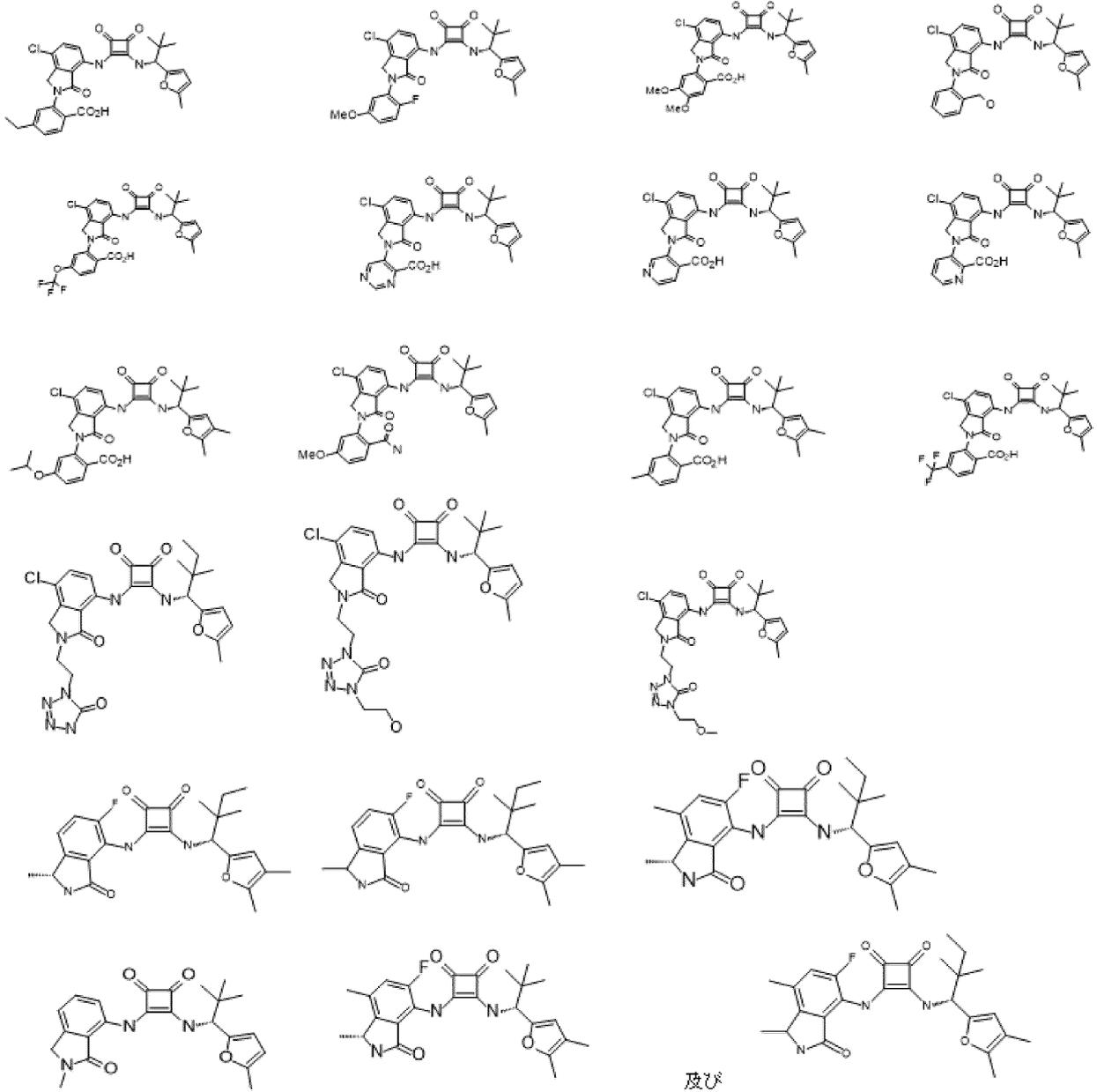
【化 16 - 7】



【化 16 - 8】



【化 16 - 9】



10

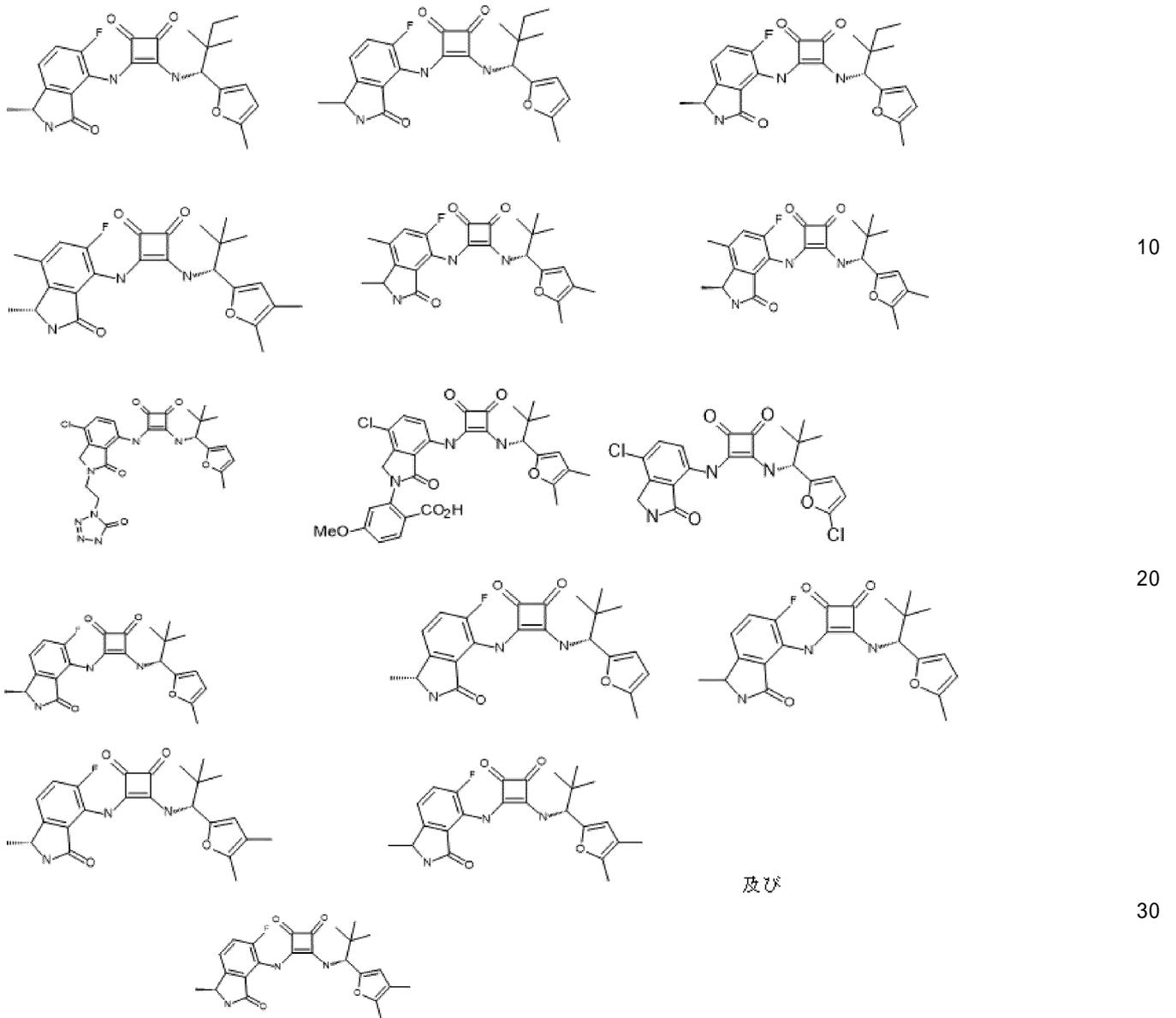
20

30

【請求項 2 3】

以下から成る群から選択される請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩：

【化 17】



【請求項 24】

請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 25】

1 種以上の追加の治療薬をさらに含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記 1 種以上の追加の治療薬が、細胞傷害性化学療法、抗癌若しくは抗腫瘍ワクチン、抗免疫サイトカイン療法、免疫サイトカイン療法、キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞受容体、遺伝子導入療法、チェックポイント阻害剤、コルチコステロイド、レチノイド様薬剤、抗新生物剤、及びインターフェロン類似体から成る群から選択される、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

請求項 25 に記載の医薬組成物であって、前記 1 種以上の追加の治療薬が、TNF アルファリガンド阻害剤、TNF 結合剤、IL-1 リガンド阻害剤、IL-6 リガンド阻害剤、IL-8 リガンド阻害剤、IL-17 アンタゴニスト、TNF アンタゴニスト、レチノイン酸受容体ガンマアンタゴニスト、IL-17A リガンド阻害剤、IL-17F リガンド阻害剤、スフィンゴシン-1-リン酸受容体-1 アンタゴニスト、スフィンゴシン-1

10

20

30

40

50

- リン酸受容体 - 1 モジュレーター、 I L - 1 2 アンタゴニスト、 I L - 2 3 アンタゴニスト、 I I 型 T N F 受容体モジュレーター、 I L - 2 3 A 阻害剤、 P D E 4 阻害剤、 J A K チロシンキナーゼ阻害剤、 J a k 1 チロシンキナーゼ阻害剤、 J a k 3 チロシンキナーゼ阻害剤、 t、レチノン酸受容体アゴニスト、スフィンゴシン - 1 - リン酸受容体 - 1 モジュレーター、又は T L R - 7 アンタゴニスト、 T L R - 8 アンタゴニスト、 T L R - 9 アンタゴニスト、 I L - 8 アンタゴニスト、又は C T L A - 4 (C D 1 5 2)、 P D - 1 (C D 2 7 9)、 P D L - 1 (C D 2 7 4)、 T I M - 3、 L A G - 3 (C D 2 2 3)、 V I S T A、 K I R、 N K G 2 A、 B T L A、 P D - 1 H、 T I G I T、 C D 9 6、 4 - 1 B B (C D 1 3 7)、 4 - I B B L (C D 1 3 7 L)、 G A R P、 C S F - 1 R、 A 2 A R、 C D 7 3、 C D 4 7、トリプトファン 2、3 - ジオキシゲナーゼ (I D O)、又はインドールアミン 2、3 - ジオキシゲナーゼ (I D O) の活性を阻害する薬剤、及び O X 4 0、 G I T R、 4 - 1 B B、 I C O S、 S T I N G、又は C D 4 0 のアゴニストから成る群から選択される、上記医薬組成物。

【請求項 2 8】

治療を必要とする被験体の C X C R 2 及び / 又は C C R 6 媒介性疾患若しくは症状を治療する方法であって、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容し得る塩、又は標準誤差 2 4 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の有効量を、前記被験体に投与すること含む、上記方法。

【請求項 2 9】

前記疾患又は症状は急性又は慢性の炎症性障害である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記急性又は慢性の炎症性障害が、乾癬、ドライアイ疾患、アテローム性動脈硬化症、円板状エリテマトーデス、関節リウマチ、狼瘡、放射線誘発線維性肺疾患、自己免疫性水疱性皮膚症 (A I B D)、慢性閉塞性肺疾患、又はオゾン誘導性気道炎症である、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

請求項 2 8 に記載の方法であって、前記疾患が、皮膚 T 細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、パジェット様細網症、セザリー症候群、肉芽腫様弛緩皮膚、リンパ腫様丘疹症、慢性苔癬状靴糠疹、急性痘瘡状苔癬状靴糠疹、 C D 3 0 + 皮膚 T 細胞リンパ腫、続発性皮膚 C D 3 0 + 大細胞リンパ腫、非菌状息肉腫 C D 3 0 皮膚大 T 細胞リンパ腫、多形性 T 細胞リンパ腫、レナートリンパ腫、皮下 T 細胞リンパ腫、血管中心リンパ腫、芽球形 N K 細胞リンパ腫、 B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫 (H L)、頭頸部腫瘍；扁平上皮癌、横紋筋肉腫、ルイス肺癌 (L L C)、非小細胞肺癌、食道扁平上皮癌、食道腺癌、腎細胞癌 (R C C)、結腸直腸癌 (C R C)、急性骨髄性白血病 (A M L)、乳癌、胃癌、前立腺小細胞神経内分泌癌 (S C N C)、肝臓癌、膠芽細胞腫、肝臓癌、口腔扁平上皮癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、肝内胆管癌、肝細胞癌、骨癌、転移、及び鼻咽頭癌から成る群から選択される癌である、上記方法。

【請求項 3 2】

前記化合物が、単独で又は 1 種以上の他の抗癌療法と組合せて使用される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

請求項 3 2 に記載の方法であって、前記化合物が、細胞傷害性化学療法、抗癌ワクチン、抗腫瘍ワクチン、抗免疫サイトカイン療法、免疫サイトカイン療法、チェックポイント阻害剤、キメラ抗原受容体 (C A R) T 細胞受容体、遺伝子導入療法の 1 種以上と組合せて使用される、上記方法。

【請求項 3 4】

請求項 3 2 に記載の方法であって、前記 1 種以上の他の抗癌療法が、 C T L A - 4 (C D 1 5 2)、 P D - 1 (C D 2 7 9)、 P D L - 1 (C D 2 7 4)、 T I M - 3、 L A G - 3 (C D 2 2 3)、 V I S T A、 K I R、 N K G 2 A、 B T L A、 P D - 1 H、 T I G I T、 C D 9 6、 4 - 1 B B (C D 1 3 7)、 4 - 1 B B L (C D 1 3 7 L)、 G A R P

、CSF-1R、A2AR、CD73、CD47、トリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ(TDO)、又はインドールアミン2,3ジオキシゲナーゼ(IDO)の活性をブロックする薬剤、及びOX40、GITR、4-1BB、ICOS、STING、又はCD40のアゴニストから成る群から選択される、上記方法。

【請求項35】

前記化合物が、単独で又は1種以上の他の治療薬と組合せて使用される、請求項30に記載の方法。

【請求項36】

請求項35に記載の方法であって、前記化合物が、コルチコステロイド、レチノイド様薬剤、抗新生物薬、及びインターフェロン類縁体、TNFアルファリガンド阻害剤、TNF結合剤、IL-1リガンド阻害剤；IL-6リガンド阻害剤、IL-8リガンド阻害剤、IL-17アンタゴニスト、TNFアンタゴニスト、レチノイン酸受容体ガンマアンタゴニスト、IL-17Aリガンド阻害剤、IL-17Fリガンド阻害剤、スフィンゴシン-1-リン酸受容体-1アンタゴニスト、スフィンゴシン-1-リン酸受容体-1モジュレーター、IL-12アンタゴニスト；IL-23アンタゴニスト、II型TNF受容体モジュレーター、IL-23A阻害剤、PDE4阻害剤、JAKチロシンキナーゼ阻害剤、Jak1チロシンキナーゼ阻害剤；Jak3チロシンキナーゼ阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、スフィンゴシン-1-リン酸受容体-1モジュレーター、TLR-7アンタゴニスト、TLR-8アンタゴニスト、TLR-9アンタゴニスト、又はIL-8アンタゴニストの1種以上と組合せて使用された、上記方法。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

【0002】

本出願は、35 U.S.C.第119条(e)のもとに、2015年11月19日に出願された米国仮出願第62/257,389号、及び2016年1月12日に出願された米国仮出願第62/277,711号(これらのそれぞれは、参照のためその全体が本明細書に組み込まれる)の利益を主張する。

連邦政府の支援による研究及び開発によりなされた発明の権利に関する声明

30

【0003】

適用なし。

コンパクトディスクにより提出された「配列リスト」、表、又はコンピュータプログラムのリストなどの参照

【0004】

適用なし。

【背景技術】

【0005】

(発明の背景)

【0006】

ケモカインは、マクロファージ、リンパ球、好酸球、好塩基球、及び好中球を炎症部位に誘引するために、多種多様な細胞により放出される走化性サイトカインである(Schall, Cytokine, 3:165-183 (1991), Schall, et al., Curr Opin. Immunol. 6:865-873 (1994)及びMurphy, Rev. Immun., 12:593-633 (1994)の総説)。走化性刺激に加えて、他の変化[細胞形状の変化、細胞内遊離カルシウムイオン濃度(「Ca²⁺」)の一時的上昇、顆粒球エクソサイトーシス、インテグリンアップレギュレーション、生物活性脂質(例えば、ロイコトリエン)の生成、及び白血球活性化に関連する呼吸バーストを含む]が、応答細胞のケモカインにより選択的に誘導される。すなわちケモカインは、炎症メディエーター放出、走化性、及び感染部位又は炎症部位への溢出を引き起こす炎症反応の初期の誘発物質である。

40

50

【0007】

最初の2つのシステインが、単一のアミノ酸により分離されている(C-X-C)か、又は隣接している(C-C)かに依存して、ケモカインの2つの主要なクラスであるCX₂C(アルファ)とCC(ベータ)が存在する。CXCL1(GRO)及びCXCL8(インターロイキン-8、IL-8)などのアルファ-ケモカインは主に好中球に走化性であるが、CCL5(RANTES)及びCCL20(LARC、MIP-3)などのケモカインはT細胞、B細胞、マクロファージ、好酸球、及び好塩基球に対して走化性である(Deng, et al., Nature, 381:661-666 (1996))。ケモカインは、「ケモカイン受容体」と呼ばれるGタンパク質共役型7回膜貫通ドメインタンパク質のファミリーに属する特異的細胞表面受容体に結合する(Horuk, Trends Pharm. Sci., 15:159-165 (1994)の総説)。

10

【0008】

これらの同族リガンドに結合すると、ケモカイン受容体は関連する三量体Gタンパク質を介して細胞内シグナルを伝達し、細胞内カルシウム濃度の急速な増加をもたらす。ベータケモカインに結合又は応答する少なくとも11種のヒトケモカイン受容体と、アルファケモカインに結合する少なくとも7種のヒトケモカイン受容体が存在する。さらにCX₃CR1(フラクタルカイン受容体)はフラクタルカインケモカインに結合することができ、これは最初の2つのシステインの間の一連の3つのアミノ酸により区別される。ケモカイン受容体は、喘息及びアレルギー疾患、並びに関節リウマチ及びアテローム性動脈硬化症などの自己免疫性病理を含む、炎症性及び免疫調節性障害及び疾患の重要なメディエーターとしてされている。

20

【0009】

ケモカイン受容体CCR6は、記憶(しかしナイーブではない)CD4⁺T細胞、IL17分泌T細胞、IL17分泌T細胞、調節性T細胞、B細胞、及び樹状細胞により発現されることが知られている。その唯一の既知のリガンドはCCL20(MIP-3、LARC)であり、これに対して強い結合を示す。これは、成人末梢血エフェクタ/記憶CD4⁺T細胞の約30~60%で発現されている。CCR6は、炎症を起こした組織、特に皮膚、肺、及び腸への白血球ホーミングに関与しており、皮膚ホーミング表現型を有するT細胞(すなわち、皮膚リンパ球抗原(CLA)及びCCR4を発現するT細胞)のサブセット上に共発現される。従って、CCR6は、白血球が関与する皮膚病変において重要な役割を果たす可能性がある。

30

【0010】

CCR6発現は乾癬に関連している。ヒトでは、末梢血中のIL17発現皮膚由来CD4⁺T細胞の大多数はCCR6を発現する(Homey et al., JI, 2000)。IL17分泌細胞は、いくつかの炎症性疾患において中心的な作用物質である。T細胞(例えば、T細胞及びTH17⁺T細胞)は、活性化後にIL17を産生する。IL17の病理的作用は、関節リウマチ(Patel DD et. al., Ann Rheum Dis 2013)、多発性硬化症(Zepp J, Wu L, and X Li Trends Immunol 2011)及び乾癬(Martin DA et. al., J Invest Dermatol 2012)に関連している。IL17と乾癬とを強く結びつける証拠には、乾癬とIL17シグナル伝達経路上流の遺伝子(IL-23)又は下流遺伝子(NF- κ B)との強力な関連性、並びに臨床の場のIL17をターゲティングする有効性を示す遺伝子全体の関連研究がある(Martin DA et. al., J. Invest Dermatol. 2012; Papp et. al., NEJM, 2012; Papp et. al., NEJM, 2012)。CCL20媒介性走化性増強に加えて、乾癬患者から単離されたCCR6⁺T細胞は、健常対照と比較してIL-17A、IL22、及びTNF- α を優先的に分泌する(Kagami, et. al., J. Invest. Dermatol., 2010)。最後に、ccl20 mRNAは、病変乾癬皮膚試料においてアップレギュレートされた(Homey, et. al., JI, 2000; Dieu-Nosjean, et. al., JEM, 2000)。マウスでは、CCR6ノックアウトマウスがIL-23による乾癬から防御された(Hedrick M.N. et. al. JCI, 2009)。従って、マウス及びヒトの両方における多くの証拠が、乾癬及び乾癬様モデルにおけるCCR6遮断の防御的役割を示唆している。

40

50

【 0 0 1 1 】

C C R 6 はまた、樹状細胞の成長中の重要な段階で樹状細胞により発現され、組織を通るそれらの遊走に重要である (Sozzani et al, J Leuk Biol, 66:1, 1999)。樹状細胞は、抗原をリンパ節内の T 細胞に提示する役割を果たし、従って、樹状細胞トラフィッキングの阻害は、T 細胞媒介性炎症応答に対して減衰効果を有し得る (Banchereau and Steinman, Nature, 392:245, 1998)。

【 0 0 1 2 】

C C R 6 は B 細胞により発現され、最近、C C R 6 媒介 B 細胞遊走が、可溶性抗原に対する B 細胞の記憶応答に必要であることが証明された (Elgueta et al., J Immunol, 194:505, 2015)。従って、C C R 6 遮断を介したこのような B 細胞遊走の阻害は、狼瘡、関節リウマチ、及び天疱瘡などの障害における B 細胞媒介性 (従って抗体性) 炎症応答を潜在的に弱める可能性がある。

10

【 0 0 1 3 】

C C R 6 は、しばしば結腸直腸癌 (C R C) 細胞により発現される。この受容体の高発現は、C R C 患者の不良転帰と関連しており、C C R 6 自体は、転移を導く C R C 細胞の遊走に寄与することが提唱されている (Liu J. et. al. PLOSone 20149 (6):e101137)。

【 0 0 1 4 】

別の受容体である C X C R 2 に結合するケモカインは、好中球の蓄積及び活性化を促進する。これらのケモカインは、乾癬、関節リウマチ、放射線誘発性線維性肺疾患、自己免疫性水疱性皮膚炎 (A I B D)、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、及びオゾン誘導性気道炎症などの広範な急性及び慢性炎症性疾患に関与する (Baggiolini et al., FEBS Lett. 307:97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12:17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9: 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87: 463 (1991); Miller et al., Ann. Rev. Respir. Dis. 146:427 (1992); 及び Donnelly et al., Lancet 341: 643 (1993), Fox & Haston, Radiation Oncology, 85:215 (2013), Hirose et al., J. Genet. Syndr. Genet. Ther. S3:005 (2013), Miller et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 39:173 (2014), Lazaar et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 72:282 (2011) 参照)。

20

【 0 0 1 5 】

炎症性疾患に加えて、C X C L 1、C X C L 2、C X C L 3、及び C X C L 5 を含む C X C R 2 リガンドケモカインのいくつかは、腫瘍血管新生の誘導に関与している (Strieter et al. JBC 270: 27348-27357 (1995))。C X C R 2 リガンドケモカインのいくつかは、虚血性脳卒中の悪化性因子である (Connell et al., Neurosci. Lett., 15:30111 (2015))。これらの血管新生作用はおそらく、ケモカインによる周囲の血管中の血管内皮細胞 (E C) の表面に発現される C X C R 2 の活性化に起因するのであろう。

30

【 0 0 1 6 】

多くのタイプの腫瘍が、C X C R 2 リガンドケモカインを産生することが知られている。これらのケモカインの産生は、より積極的な表現型 (Inoue et al. Clin Cancer Res 6:2104-2119 (2000)) 及び予後不良 (Yoneda et. al. J Nat Cancer Inst 90:447-454 (1998)) と関連している。ケモカインは、E C 走化性のための強力な走化性因子であるため、これらはおそらく、内皮細胞の腫瘍内の産生部位への走化性を誘導する。これは、腫瘍血管新生の誘導における重要な段階であり得る。C X C R 2 のインヒビターは、E L R - C X C ケモカインの血管形成活性を阻害し、従って腫瘍増殖を阻止する。この抗腫瘍活性は、C X C L 8 (Arenberg et al. J Clin Invest 97:2792-2802 (1996))、E N A - 7 8 (Arenberg et al. J Clin Invest 102:465-72 (1998))、及び C X C L 1 (Haghnegahdar et al. J. Leukoc Biology 67:53-62 (2000)) に対する抗体において証明されている。

40

【 0 0 1 7 】

多くの腫瘍細胞が C X C R 2 を発現し、腫瘍細胞は E L R - C X C ケモカインを分泌することにより、それ自体の増殖を刺激し得る。すなわち腫瘍内の血管新生を低下させる以

50

外に、CXCR2阻害剤は、腫瘍細胞の増殖を直接阻害し得る。

【0018】

CXCR2は、腫瘍の微小環境内で骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)により発現されることが多い。MDSCは、腫瘍免疫応答の抑制に関与しており、CXCR2リガンドケモカインに応答するMDSCの遊走は、これらの細胞を腫瘍内に引き付けるのに最も有望である(Marvel and Gabrilovich, J. Clin. Invest. 13:1 (2015) 及び Mackall et al., Sci. Trans. Med. 6:237 (2014))。すなわちCXCR2阻害剤は、抑制プロセスを逆転させ、それにより免疫細胞が腫瘍をより効果的に拒絶することを可能にする。実際にCXCR2-ケモカイン受容体の活性化を阻止することは、腫瘍増殖を抑制する際のチェックポイント阻害剤との併用療法として有用であることが証明されており、これは、CXCR2遮断が、ワクチンを含むがこれに限定されない他の抗腫瘍療法(特に限定されるものではないが、ワクチン又は伝統的な細胞障害性化学療法を含む)との併用で、腫瘍拒絶を増強し得ることも示唆している(Highfill et al., Science Translational Medicine, 6:237 (2014) 参照)。

10

【0019】

CCR6及びCXCR2の活性は、CRCを含むある種の癌タイプでは不良転帰と関連づけられているが、それぞれ異なる潜在的に相補的なメカニズムを介して作用する可能性がある(Nandi et al., PLoS One, 9:e97566, 2014; Liu et al, PLoS One, 9:e101137, 2014; Cheluvappa, Int J Colorectal Dis, 29:1181, 2014; Zhang, Biomed Pharmacother. 69:242, 2014; Lee et al, Int J Cancer, 135:232, 2014; Wang and DuBois, Oncoimmunology, 29:e28581, 2014; Wu et al, Int J Clin Exp Med, 8:5883, 2015)。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

CCR6及びCXCR2の臨床的重要性を考慮すると、これらの2つの受容体の一方又は両方の機能を調節する化合物の同定は、新しい治療薬の開発への魅力的な道を示す。このような化合物及びその使用方法が、本明細書に提供される。

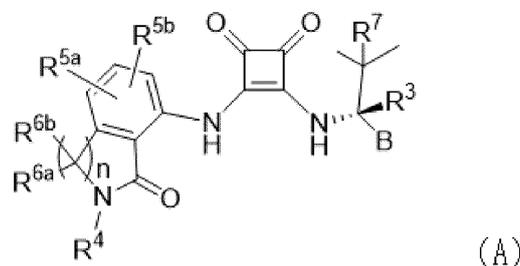
【課題を解決するための手段】

【0021】

式(A)を有する化合物が本明細書に記載される：

30

【化1】



40

ここで、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R⁷、B、及び下付き文字nは、以下の詳細な説明において提供される意味を有する。前記化合物は、少なくとも部分的にCCR6により調節される疾患又は症状の治療に有用であり、少なくとも部分的にCXCR2により調節される疾患又は症状の治療に使用することもできる。

【0022】

式(A)の化合物の医薬組成物もまた提供される。

【0023】

本開示において、式(A)の化合物の合成のための調製方法、並びにその調製に有用な選択された中間体がさらに提供される。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 2 4 】

【 図 1 A - 1 A J 】本明細書に記載の化合物の構造及び生物学的活性を提供する。

【 0 0 2 5 】

【 図 2 】 I L - 2 3 誘発耳腫脹モデルにおける化合物 1 . 0 2 3 を提供する。

【 0 0 2 6 】

【 図 3 】 イミキモド (imiquimod) 誘発乾癬モデルにおける化合物 1 . 1 2 9 で処置されたマウスの P A S I スコアを提供する。

【 0 0 2 7 】

【 図 4 】 イミキモド誘発性乾癬モデルにおけるビヒクル処置マウスと比較して、化合物 1 . 1 2 9 で処置したマウスの、肥厚、紅斑、及び鱗屑のスコア 3 を提供する。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 8 】

(発明の詳細な説明)

【 0 0 2 9 】

本発明をさらに説明する前に、本発明は本明細書に記載の特定の実施態様に限定されないこと、そして本明細書で使用される用語は、特定の実施態様を説明するためのものであって本発明を限定するものではないことも理解すべきである。

【 0 0 3 0 】

ある範囲の値が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の、下限の単位の 1 0 分の 1 まで (特に別の指定がなければ) の各媒介値、及びその記載された範囲内の媒介値は、本発明に包含される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、そのより小さい範囲に独立して含まれ、また本発明にも包含されるが、記載された範囲内で任意の特定の除外される限界もある。記載された範囲が限界の一方又は両方を含む場合、含まれる限界の一方又は両方を除く範囲も本発明に含まれる。特に別の指定がなければ、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

20

【 0 0 3 1 】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「 a 」、 「 a n 」、及び「 t h e 」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。請求項は任意の要素を排除するように作成されてもよいことにさらに留意されたい。従って、この記述は、請求項要素の列挙又は「否定的」制限の使用に関連して、「専ら」、「唯一の」などのような排他的な用語の使用のための前提として機能することを意図している。

30

【 0 0 3 2 】

本明細書で論じられる刊行物は、本特許出願の出願日前のそれらの開示のためにのみ提供される。さらに、提供される公開日は、実際に公開された日付とは異なる場合があり、それは独立して確認する必要があるかもしれない。

【 0 0 3 3 】

総論

本発明は、式 (A)、 (A 1)、 (A 2)、 (I)、及び (I a 1) の化合物が、 C C R 6 受容体及び / 又は C X C R 2 受容体の強力なアンタゴニストとして作用するという発見に由来する。これらの化合物はインビボの抗炎症活性を有し、優れた薬物動態特性を有する。従って本明細書で提供される化合物は、 C C R 6 媒介疾患及び / 又は C X C R 2 媒介疾患の治療のための医薬組成物として、方法として、及び C C R 6 及び / 又は C X C R 2 アンタゴニストの同定のためのアッセイにおける対照として有用である。

40

【 0 0 3 4 】

略語と定義

特に別の指定がなければ、以下の用語は以下に示す意味を有することが意図される。他の用語は、本明細書の別のところで定義される。

【 0 0 3 5 】

50

「アルキル」という用語は、それ自体又は他の置換基の一部として、特に別の指定がなければ、指定された炭素原子数（すなわち、 C_{1-8} は1～8個の炭素を意味する）を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素基を意味する。アルキル基の例には、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*-オクチルなどが含まれる。

【0036】

「シクロアルキル」という用語は、示された数の環原子（例えば、 C_{3-6} シクロアルキル）を有し、完全に飽和しているか、又は環の頂点間に1個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、例えばピシクロ[2.2.1]ヘプタン、ピシクロ[2.2.2]オクタンなどの二環式及び多環式炭化水素環も指す。

10

【0037】

「シクロヘテロアルキル」という用語は、指示された数の環頂点（又はメンバー）を有し、N、O、及びSから選択される1～5個のヘテロ原子（これらは1～5個の炭素頂点を置換する）を有するシクロアルキル環を指し、ここで窒素及び硫黄原子は場合により酸化され、窒素原子は場合により四級化される。シクロヘテロアルキルは、単環式、二環式、又は多環式環系であってもよい。シクロヘテロアルキル基の非限定的な例には、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、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-ジオキサソ、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。シクロヘテロアルキル基は、環炭素又はヘテロ原子を介して、分子の残りに結合することができる。

20

【0038】

本明細書中で使用される場合、本明細書に示された任意の化学構造における単結合、二重結合、又は三重結合と交差する波線

「

【化2】

~~~~~

」は、分子の残りの部分への単結合、二重結合、又は三重結合の結合点を表す。さらに、環（例えばフェニル環）の中心まで延びる結合は、利用可能な環の頂点のいずれかでの結合を示すことを意味する。当業者は、環に結合しているとして示された複数の置換基が、安定な化合物を提供するか、そうでなければ立体的に適合する環頂点を占めることを理解するであろう。2価成分の場合、表現はいずれかの配向（順方向又は逆方向）を含むことを意味する。例えば、基「-C(O)NH-」は、-C(O)NH-又は-NHC(O)-のどちらかの配向の結合を含むことを意味し、同様に「-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-」は、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-及び-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-の両方を含むことを意味する。

30

【0039】

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、それぞれ酸素原子、アミノ基、又は硫黄原子を介して、分子の残りに結合したアルキル基を指す。さらにジアルキルアミノ基については、アルキル部分は同じであっても異なってもよく、それぞれが結合している窒素原子と共に3～7員環を形成することもできる。従って、ジアルキルアミノ又は-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>として表される基は、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼチジニルなどを含むことを意味する。

40

【0040】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に別の指定がなければ、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。さらに、「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

50

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。

【0041】

「アリール」という用語は、特に別の指定がなければ、縮合したか又は共有結合した単環又は多環（最大3環）であり得る多価不飽和の、典型的には芳香族の炭化水素基を意味する。アリール基の非限定的な例には、フェニル、ナフチル、及びビフェニルが含まれる。

【0042】

用語「ヘテロアリール」は、N、O、及びSから選択される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場合により酸化され、窒素原子は任意に4級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残りに結合することができる。ヘテロアリール基の非限定例には、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、ベンゾイミダゾリル、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、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアニル、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。ヘテロアリール環の置換基は、以下に記載する許容し得る置換基の群から選択することができる。

【0043】

いくつかの実施態様において、上記用語（例えば、「アルキル」、「アリール」、及び「ヘテロアリール」）は、場合により置換される。各タイプの基のための選択された置換基は、以下に提供される。

【0044】

アルキル基（しばしば、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呼ばれる基を含む）のための任意の置換基は、 $0 \sim (2m' + 1)$  の数（この場合  $m'$  は、基中の炭素原子の総数である）の、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR' - C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NH - C(NH_2) = NH$ 、 $-NR'C(NH_2) = NH$ 、 $-NH - C(NH_2) = NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-CN$ 、及び  $-NO_2$  から選択される種々の基であり得る。 $R'$ 、 $R''$ 、及び  $R'''$  は、それぞれ独立して、水素、非置換  $C_{1-8}$  アルキル、非置換アリール、1～3個のハロゲンで置換されたアリール、非置換  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、又は  $C_{1-8}$  チオアルコキシ基、非置換アリール -  $C_{1-4}$  アルキル基を指す。 $R'$  及び  $R''$  が同じ窒素原子に結合している場合、それらは窒素原子と組合せて、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。

【0045】

同様に、アリール基及びヘテロアリール基のための任意の置換基は変化し、一般に、 $-$ ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR' - C(O)NR''R'''$ 、 $-NH - C(NH_2) = NH$ 、 $-NR'C(NH_2) = NH$ 、 $-NH - C(NH_2) = NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-N_3$ 、ペルフルオロ ( $C_1 - C_4$ ) アルコキシ、及びペルフルオロ ( $C_1 - C_4$ ) アルキルから選択され（0から、芳香環系上の開かれた原子価の総数までの範囲の数で）；及び  $R'$ 、 $R''$ 、及び  $R'''$  は、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、及び  $C_2 -$

10

20

30

40

50

8 アルキニルから独立して選択される。他の適切な置換基には、炭素原子 1 ~ 4 個のアルキレンテザーにより環原子に結合した前記アリール置換基のそれぞれが含まれる。

【0046】

アリール又はヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の 2 つは、場合により式 - TC(O) - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> - U - の置換基で置換されていてもよく、ここで T 及び U は独立して - NH -、- O -、- CH<sub>2</sub> -、又は単結合であり、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置換基の 2 つは、式 - A - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - B - の置換基で場合により置換され、ここで A 及び B は独立して - CH<sub>2</sub> -、- O -、- NH -、- S -、- S(O) -、- S(O)<sub>2</sub> -、- S(O)<sub>2</sub>NR' -、又は単結合であり、r は 1 ~ 3 の整数である。このようにして形成される新しい環の単結合の 1 つは、場合により二重結合で置換されていてもよい。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置換基の 2 つは、式 - (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - X - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - の置換基で場合により置換され、ここで s 及び t は独立して 0 ~ 3 の整数であり、X は - O -、- NR' -、- S -、- S(O) -、- S(O)<sub>2</sub> -、又は - S(O)<sub>2</sub>NR' - である。- NR' - 及び - S(O)<sub>2</sub>NR' - 中の置換基 R' は、水素又は非置換の C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される。

10

【0047】

本明細書で使用される用語「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。

【0048】

いずれかの化合物又は置換基において変数(例えば、R<sup>1</sup>又はR<sup>a</sup>; )が 2 回以上現れる場合、各存在におけるその定義は、他のすべての存在におけるその定義とは無関係である。さらに、置換基及び/又は変数の組み合わせは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容し得る。

20

【0049】

「医薬的に許容し得る塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較酸性の官能基を含む場合、塩基付加塩は、このような化合物の中性形態に、純粋な又は適切な不活性溶媒中の十分量の所望の塩基と接触させることにより、得ることができる。医薬的に許容し得る無機塩基から誘導される塩の例には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第 2 鉄、第 1 鉄、リチウム、マグネシウム、第 2 マンガン、第 1 マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが含まれる。医薬的に許容し得る有機塩基から誘導される塩には、置換アミン、環状アミン、天然アミンなど、例えばアルギニン、ペタイン、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、ピペリジン、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、トロメタミンなどが含まれる。本発明の化合物が比較塩基性の官能基を含む場合、酸付加塩は、このような化合物の中性形態に、純粋な又は適切な不活性溶媒中の十分量の所望の酸を接触させることにより得ることができる。医薬的に許容し得る酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などの無機酸から誘導されるもの、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比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が含まれる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる(例えば、Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 参照)。本発明のいくつかの特定の化合物は、化合物が塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする塩基性官能

30

40

50

基及び酸性官能基の両方を含む。

【0050】

中性形態の化合物は、塩に塩基又は酸を接触させ、親化合物を従来の方法で単離することにより再生することができる。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解性などの特定の物理的性質において種々の塩形態とは異なるが、その他の点では塩は本発明の目的のための化合物の親形態と同等である。

【0051】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて本発明の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、生体外環境において化学的又は生化学的方法により本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、適切な酵素又は化学試薬とともに経皮パッチリザーバーに入れたとき、本発明の化合物にゆっくり変換することができる。

10

【0052】

本発明のいくつかの化合物は、非溶媒和形態並びに水和形態を含む溶媒和形態で存在することができる。一般に溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に含まれることが意図される。本発明のいくつかの化合物は、多結晶又は非晶質形態で存在し得る。一般にすべての物理的形態は、本発明により企図される用途についてのもものと同等であり、本発明の範囲内にあるものとする。

【0053】

本発明のいくつかの化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有する。ラセミ体、ジアステレオ異性体、幾何異性体、位置異性体、及び個々の異性体（例えば、別々の鏡像異性体）は、すべて本発明の範囲内に含まれることが意図される。立体化学的描写が示されている場合、異性体の1つが存在し、他の異性体を実質的に存在しない化合物を指すことを意味する。「実質的に他の異性体を含まない」とは、2つの異性体の少なくとも80/20の比、より好ましくは90/10、又は95/5、又はそれ以上の比を示す。いくつかの実施態様において、異性体の1つは、少なくとも99%の量で存在する。

20

【0054】

本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子の1つ以上に、天然のものとは異なる割合の原子同位体を含むことができる。同位体の天然のものとは異なる割合は、自然界に見出される量から問題の原子の100%を構成する量までの範囲と定義することができる。例えば化合物は、例えばトリチウム ( $^3\text{H}$ )、ヨウ素125 ( $^{125}\text{I}$ )、又は炭素14 ( $^{14}\text{C}$ )などの放射性同位体、又は重水素 ( $^2\text{H}$ )又は炭素13 ( $^{13}\text{C}$ )などの非放射性同位体を取り込むことができる。このような同位体の変化は、本出願内の他の箇所に記載されたものに追加の有用性を提供することができる。例えば本発明の化合物の同位体変異体は、特に限定されるものではないが、診断及び/又は画像化試薬として、又は細胞傷害性/放射性毒性治療薬としての追加の有用性を見出すことができる。さらに、本発明の化合物の同位体変異体は、治療中の安全性、忍容性、又は有効性の向上に寄与する薬物動態特性及び薬力学特性の変化を有することができる。本発明の化合物の全ての同位体変化は、放射性であっても非放射性であっても、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

30

40

【0055】

用語「患者」又は「被験体」は、ヒト又は非ヒト動物（例えば哺乳動物）を指すために同意義で使用される。

【0056】

用語「投与」、「投与する」などは、それらが例えば被験体、細胞、組織、器官、又は生物学的液体に適用されるとき、例えば、CCR6及び/又はCXCR2のアンタゴニスト、それを含む医薬組成物、又は診断薬の、被験体、細胞、組織、器官、若しくは生物学的液体への接触を指す。細胞との関連で投与は、細胞に対する試薬の接触（例えばインビトロ又はエクスピボ）、並びに、流体が細胞と接触している場合、流体への試薬の接触を

50

含む。

【0057】

用語「治療する」、「治療している」、「治療」などは、被験体を悩ます疾患、障害、又は症状の根本原因の少なくとも1つを、又は被験体を悩ます疾患、障害、又は症状に関連する症状の少なくとも1つを、一時的又は永久的に排除、低減、抑制、緩和、又は改善するために、疾患、障害、又はその症状が、診断、観察などがなされた後に開始される一連の行動（例えば、CCR6及び/又はCXCR2のアンタゴニスト又はそれを含む医薬組成物の投与）を指す。従って治療には、活性疾患を阻害すること（例えば、疾患、障害、又は症状、又はこれらの関連する臨床症状の進行又は更なる進行を阻止すること）が含まれる。

10

【0058】

本明細書で使用される「治療を必要とする」という用語は、医師又は他の治療担当者により行われる、被験者が治療を必要とするか又は治療から恩恵を受けるという判断を指す。この判断は、医師又は治療担当者の専門知識の領域にある種々の要因に基づいて行われる。

【0059】

「予防する」、「予防している」、「予防」などの用語は、特定の疾患、障害、又は症状に罹患しやすい被験体に関連して、疾患、障害、症状などを発症する被験者のリスク（臨床症状の非存在により決定される）を一時的に又は永久的に予防、抑制、阻止、又は低減するために、又はその発症を遅延させるような方法で（例えば、疾患、障害、症状又はその症状の発症前に）開始される一連の行動（例えば、CCR6及び/又はCXCR2のアンタゴニスト又はそれを含む医薬組成物の投与）を指す。いくつかの場合には、この用語はまた、疾患、障害、又は症状の進行を遅らせること、又は有害な症状又は望ましくない症状へのその進行を抑制することを指す。

20

【0060】

本明細書で使用される「予防を必要とする」という用語は、医師又は他の治療担当者により行われる、被験者が予防を必要とするか又は予防から恩恵を受けるという判断を指す。この判断は、医師又は治療担当者の専門知識の領域にある種々の要因に基づいて行われる。

【0061】

「治療有効量」という語句は、被験体に投与されたときに疾患、障害、又は症状の任意の徴候、局面、又は特徴に対して、任意の検出可能なプラスの効果をもつことができる量で、単独で又は医薬組成物の一部として、そして単回用量で又は一連の用量の一部として、薬剤を被験体に投与することを指す。治療有効量は、関連する生理学的効果を測定することにより確認することができ、投与処方及び被験者の症状の診断分析などに関連して調整することができる。例として、投与後の特定の時間におけるCCR6及び/又はCXCR2（又はその代謝産物など）のアンタゴニストの血清レベルの測定は、治療有効量を使用されたかどうかを示すことができる。

30

【0062】

「変化を引き起こすのに十分な量で」という用語は、特定の療法の実施前（例えばベースラインレベル）と投与後に測定された指標のレベルの間に、検出可能な差があることを意味する。指標は、任意の客観的パラメータ（例えば血清濃度）又は主観的パラメータ（例えば被験者の健康感）を含む。

40

【0063】

「小分子」という用語は、約10kDa未満、約2kDa未満、又は約1kDa未満の分子量を有する化合物を指す。小分子は、特に限定されるものではないが、無機分子、有機分子、無機成分を含む有機分子、放射性原子を含む分子、及び合成分子を含む。治療上、小分子は大きな分子よりも、細胞に対してより透過性であり、分解しにくく、免疫応答を誘発しにくい可能性がある。

【0064】

50

「阻害剤」及び「アンタゴニスト」又は「アクチベーター」及び「アゴニスト」という用語は、それぞれ、例えばリガンド、受容体、補助因子、遺伝子、細胞、組織、又は器官の活性化のための、阻害性分子又は活性化分子を指す。インヒビターは、例えば遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、又は細胞を、低減、阻止、防止、活性化、遅延、不活性化、脱感作、又はダウンレギュレートする分子である。アクチベーターは、例えば遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、又は細胞を、増加、活性化、促進、活性化の増強、感作、又はアップレギュレートする分子である。インヒビターはまた、構成的活性を低下、阻止、又は不活性化する分子として定義することもできる。「アゴニスト」は、標的と相互作用して、標的の活性化の上昇を引き起こすか又は促進する分子である。「アンタゴニスト」は、アゴニストの作用に対抗する分子である。アンタゴニストは、アゴニストの活性を防止、低減、阻害、又は中和し、アンタゴニストはまた、同定されたアゴニストが存在しない場合でさえ、標的（例えば、標的受容体）の構成的活性を防止、阻害、又は低減することができる。

10

## 【0065】

用語「調節する」、「調節」などは、CCR6及び/又はCXCR2の機能又は活性を、直接又は間接に上昇又は低下させる分子（例えば、アクチベーター又はインヒビター）の能力を指す。モジュレーターは単独で作用してもよく、又は補助因子、例えばタンパク質、金属イオン、又は小分子を使用してもよい。

## 【0066】

分子の「活性」は、受容体への分子の結合；触媒活性；遺伝子発現、又は細胞シグナル伝達、分化又は成熟を刺激する能力；抗原性活性；他の分子の活性の調節などを記載するか又はこれらを指す。

20

## 【0067】

本明細書で使用される「同等の」、「同等の活性」、「に同等の活性」、「同等の効果」、「に同等の効果」などは、定量的及び/又は定性的に見ることができる相対的な用語である。これらの用語の意味はしばしば、これらが使用される文脈に依存する。一例として、受容体を活性化する2つの薬剤は、質的観点から匹敵する効果を有すると見なすことができるが、当技術分野で認められているアッセイ（例えば、用量反応アッセイ）で又は当技術分野で認められている動物モデルで測定したとき、一方の薬剤が他の薬剤の活性の20%を達成できるのみである場合、2つの薬剤は定量的な観点から同等の効果はないと見ることができる。1つの結果と別の結果とを比較（例えば、1つの結果を参照標準と比較）したとき、「同等の」とはしばしば（いつもではないが）、1つの結果が参照標準から、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、7%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満はずれていることを意味する。具体的な実施態様において、1つの結果が、参照標準から15%未満、10%未満、又は5%未満はずれている場合は、参照標準と同等である。例えば、特に限定されるものではないが、活性又は効果は、有効性、安定性、溶解性、又は免疫原性を意味し得る。

30

## 【0068】

「実質的に純粋」は、ある成分が組成物の全含有量の約50%より多くを構成し、典型的には組成物の全含有量の約60%より多くを構成することを示す。より典型的には「実質的に純粋」とは、全組成物の少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%、又はそれ以上が、目的の成分である組成物を指す。ある場合には、目的の成分は、組成物の全含有量の約90%よりも多くを構成し、又は約95%よりも多くを構成するであろう。

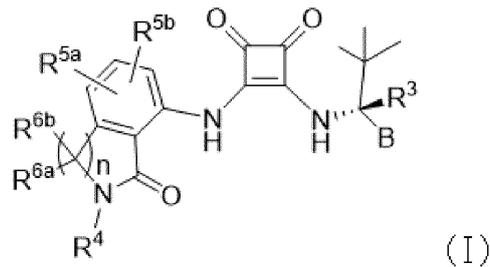
40

## 【0069】

化合物

式(I)を有する化合物：

## 【化3】



10

又はその任意の塩、溶媒和物、水和物、N - オキシド、互変異性体、又は回転異性体が本明細書に提供され、ここで、

B は、フラニル、オキサゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、及びピラジニルからなる群から選択され、その各々は、ハロゲン、CN、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から独立して選択されるR<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、及びR<sup>2</sup>で場合により置換され；

R<sup>3</sup>は、H及びDから選択されるメンバーであり；

R<sup>4</sup>は、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、及びYから選択されるメンバーであり；ここで、C<sub>1-8</sub>アルキルは、ハロゲン、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、及びYで場合により置換され、ここで、各R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、水素、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルから独立して選択され、R<sup>c</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルから選択され、Yは、ハロゲン、-CN、-C<sub>1-4</sub>アルキル、-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、-C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、-C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、OCF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>から選択される1~4個の置換基で場合により置換される5員若しくは6員のアリアル又はヘテロアリアル基であり；

20

R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、及びCNから選択されるメンバーであり；

30

R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルから選択されるメンバーであり；又は、場合によりR<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>は一緒になってオキソ(=O)を形成し；そして

添字nは1又は2である。

## 【0070】

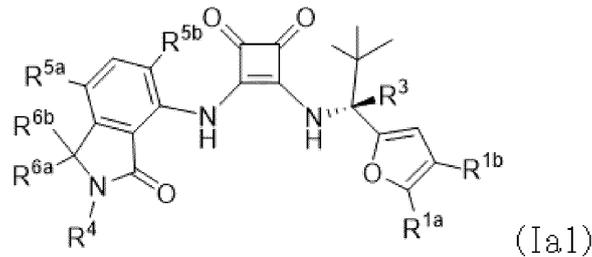
いくつかの実施態様において、式Iの化合物は、Bが、ハロゲン、CN、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルから成る群から独立して選択されるR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>で場合により置換されたフラニル又はオキサゾリルである化合物である。この群の実施態様内で、特定の選択された実施態様は、R<sup>1a</sup>がCH<sub>3</sub>であるものである。別の選択された実施態様において、R<sup>3</sup>はHである。さらに別の選択された実施態様において、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>の各々は、独立してH、Cl、及びFから選択される。さらに別の選択された実施態様において、R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>の各々は、独立してH及びC<sub>1-4</sub>アルキルから選択される。別の選択された実施態様において、R<sup>4</sup>はYである。さらに別の選択された実施態様において、R<sup>4</sup>は、Hから選択され、場合によりアリアル又はヘテロアリアル基から選択される。具体的な実施態様において、R<sup>1a</sup>は、CH<sub>3</sub>及びClから選択され；R<sup>1b</sup>は存在しないか又はCH<sub>3</sub>である。

40

## 【0071】

1つの群の選択された実施態様において、式(Ia1)を有する化合物：

## 【化4】



又はその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物が提供され、ここで、 $R^{1a}$  は、 $CH_3$ 及びClから選択され； $R^{1b}$ は、存在しない（Hで置き換えられている）か又は $CH_3$ であり； $R^3$ はH又はDであり； $R^4$ は、H又は場合により置換されたアリール又はヘテロアリール基であり； $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それぞれ独立して、H、F、Cl、Br、及び $CH_3$ から選択され； $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ は、それぞれ独立して、H及び $CH_3$ から選択される。

## 【0072】

特定の実施態様において、式(Ia1)の化合物[ここで、 $R^{1a}$ は $CH_3$ であり； $R^{1b}$ は存在しない（Hで置き換えられている）か又は $CH_3$ であり； $R^3$ はH又はDであり； $R^4$ は、H又は場合により置換されたアリール又はヘテロアリール基であり； $R^{5b}$ はH又はCl又はBrであり； $R^{5a}$ はH又はFであり；そして $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ はそれぞれHである]、又はその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物が提供される。

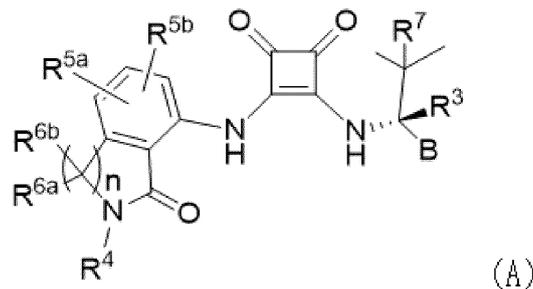
## 【0073】

いくつかの選択された実施態様において、図1の化合物から選択される式(I)の化合物が提供される。

## 【0074】

また本明細書には、式(A)を有する化合物：

## 【化5】



[ここで

Bは、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、及びピラジニルからなる群から選択され、その各々は、ハロゲン、CN、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、及び $C_{1-4}$ ハロアルキルから成る群から独立して選択される、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及び $R^2$ により場合により置換され；

$R^3$ は、H及びDからなる群から選択されるメンバーであり；

$R^4$ は、H、 $C_{1-8}$ アルキル、OH、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、及びYからなる群から選択されるメンバーであり；ここで、 $C_{1-8}$ アルキルは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)_2R^c$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、及びYで場合により置換され、ここでYは、4～8員のシクロヘテロアルキル基、又は3～8員のシクロアルキル基、又は5員若しくは6員のアリール又はヘテロアリール基であり、そのいずれも、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-C_{1-}$

$6$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルコキシ、 $-C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $O$   
 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-4}$  アルキル $-O-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル $-NR^a$   
 $R^b$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル $-CO_2H$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル $-CO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル $-CO$   
 $NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-$   
 $C_{1-6}$  アルキル $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル $-NR^aC(O)_2R^c$ 、 $-C_{1-6}$  アル  
 キル $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル $-S(O)_2$   
 $NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $C(O)$   
 $R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)_2R^c$ 、 $-NR^aC$   
 $(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、  
 $-CH_2CO_2R^a$  から選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換され；各  $R^a$  及び  $R^b$

10

$R^{5a}$  及び  $R^{5b}$  はそれぞれ、 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  ハロアルキル、 $O$   
 $-C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CO_2H$ 、及び  $CN$  からなる群から独立して選択  
 されるメンバーであり；

$R^{6a}$  及び  $R^{6b}$  はそれぞれ、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、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メンバーであり；又は、場合により  $R^{6a}$   
 及び  $R^{6b}$  は、一緒になってオキソ(=O)、又は 4 ~ 6 員のシクロヘテロアルキル基、又は

20

$R^7$  は、メチル、エチル、及び  $C_{1-2}$  ハロアルキルからなる群から選択されるメンバーで  
 あり；そして

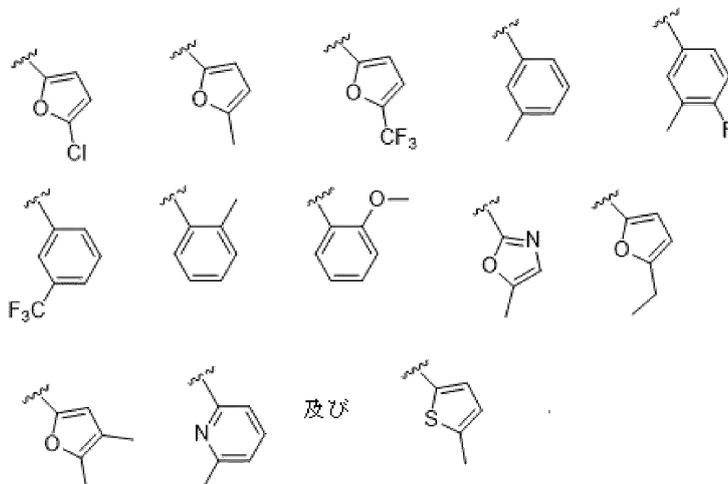
下付き文字  $n$  は 1 又は 2 である ]、

又はその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、 $N$ -オキッド、互変異性体、又は  
 回転異性体が提供される。

#### 【0075】

いくつかの実施態様において、 $B$  は以下から成る群から選択される：

#### 【化6】



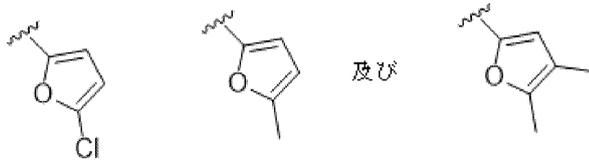
30

40

#### 【0076】

いくつかの実施態様において、 $B$  は以下から成る群から選択される：

【化7】



【0077】

いくつかの実施態様において、Bは、フラニル又はオキサゾリルであり、その各々は、ハロゲン、CN、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から独立して選択されるR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>で場合により置換される。

10

【0078】

いくつかの実施態様において、Bは、CH<sub>3</sub>又はClであるR<sup>1a</sup>で置換され、CH<sub>3</sub>であるR<sup>1b</sup>で場合により置換される、フラニルである。

【0079】

いくつかの実施態様において、R<sup>3</sup>はHである。

【0080】

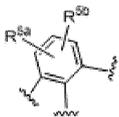
いくつかの実施態様において、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>の各々は、H、CH<sub>3</sub>、Cl、及びFからなる群から独立して選択される。

【0081】

いくつかの実施態様において、

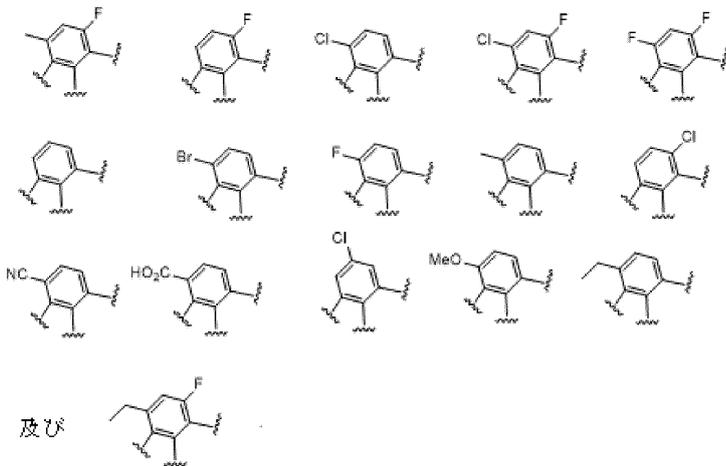
20

【化8】



は以下からなる群から選択される：

【化9】



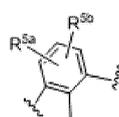
30

40

【0082】

いくつかの実施態様において、

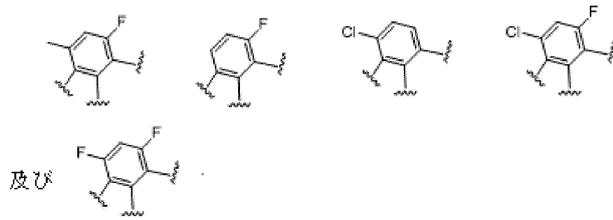
【化10】



50

は以下からなる群から選択される：

【化 1 1】



。

10

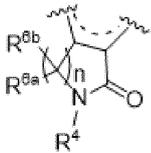
【 0 0 8 3】

いくつかの実施態様において、 $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ の各々は、H及び $C_{1-2}$ アルキルからなる群から独立して選択される。

【 0 0 8 4】

いくつかの実施態様において、

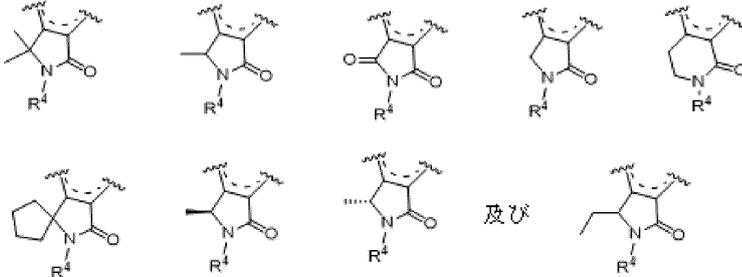
【化 1 2】



20

は以下からなる群から独立して選択される：

【化 1 3】



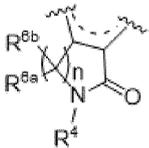
30

。

【 0 0 8 5】

いくつかの実施態様において、

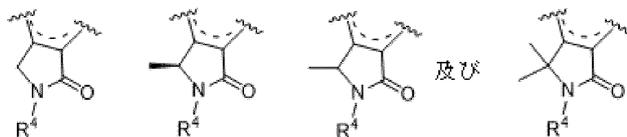
【化 1 4】



40

は以下からなる群から独立して選択される：

【化 1 5】



。

【 0 0 8 6】

いくつかの実施態様において、 $R^4$ はH、 $C_{1-3}$ アルキル、又はYであり、ここで、 $C_{1-3}$ アルキルはテトラゾリル又はテトラゾロニルで置換されており、テトラゾリル又はテト

50

ラゾロニルは、場合により  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、又は  $C_{1-4}$ アルキル - O -  $C_{1-4}$ アルキルで場合により置換されて、Y は、ピリジニル、ピラゾリル、及びフェニルからなる群から選択され、ピリジニル、ピラゾリル、及びフェニルは、その各々が、独立して -  $C_{1-4}$ アルキル、-  $C_{1-4}$ アルコキシ、及び -  $CO_2H$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基を有する。

## 【0087】

いくつかの実施態様において、 $R^4$  は H である。

## 【0088】

いくつかの実施態様において、 $R^4$  は  $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-6}$ アルキルはテトラゾリル又はテトラゾロニルで置換されており、テトラゾリル又はテトラゾロニルは、場合により -  $C_{1-6}$ アルキル、-  $C_{1-6}$ アルコキシ、-  $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、-  $C_{1-6}$ ハロアルキル、O -  $C_{1-6}$ ハロアルキル、-  $C_{1-4}$ アルキル - O -  $C_{1-4}$ アルキル、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $NR^aR^b$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $CO_2H$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $CO_2R^a$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $CONR^aR^b$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $C(O)R^a$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $OC(O)NR^aR^b$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $NR^aC(O)R^b$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $NR^aC(O)_2R^c$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $NR^aC(O)NR^aR^b$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $OR^a$ 、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $S(O)_2R^aR^b$ 、又は -  $C_{1-6}$ アルキル -  $NR^aS(O)_2R^b$  で置換される。

10

## 【0089】

いくつかの実施態様において、 $R^4$  は  $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-3}$ アルキルはテトラゾリル又はテトラゾロニルで置換されており、テトラゾリル又はテトラゾロニルは、場合により -  $C_{1-6}$ アルキル、-  $C_{1-6}$ アルコキシ、-  $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、-  $C_{1-6}$ ハロアルキル、-  $C_{1-4}$ アルキル - O -  $C_{1-4}$ アルキル、-  $C_{1-6}$ アルキル -  $NR^aR^b$ 、又は -  $C_{1-6}$ アルキル -  $CO_2H$  で置換される。

20

## 【0090】

いくつかの実施態様において、 $R^4$  は  $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-3}$ アルキルはテトラゾリル又はテトラゾロニルで置換されており、テトラゾリル又はテトラゾロニルは、場合により  $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ ヒドロキシアルキル、又は  $C_{1-3}$ アルキル - O -  $C_{1-3}$ アルキルで置換される。

## 【0091】

いくつかの実施態様において、 $R^4$  は、ピリジニル、ピラゾリル、及びフェニルからなる群から選択され、ここで、ピリジニル、ピラゾリル、及びフェニルは、その各々が、-  $C_{1-4}$ アルキル、-  $C_{1-4}$ アルコキシ、及び -  $CO_2H$  から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基を有する。

30

## 【0092】

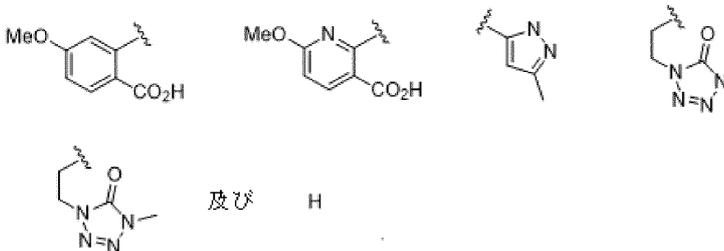
いくつかの実施態様において、 $R^4$  は、テトラゾリル又はテトラゾロニルで置換された  $C_{1-3}$ アルキルであり、ここでテトラゾリル又はテトラゾロニルは、場合により  $C_{1-3}$ アルキルで置換される。

## 【0093】

いくつかの実施態様において、 $R^4$  は以下から成る群から選択される：

## 【化16】

40



## 【0094】

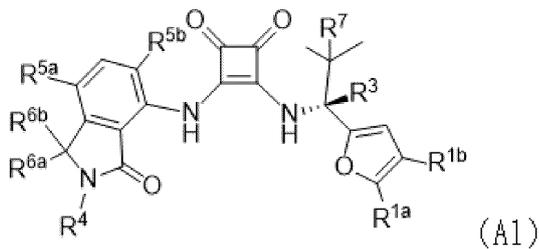
50

いくつかの実施態様において、 $R^7$ は、メチル、エチル、及び $CF_3$ からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、 $R^7$ はメチルである。

【0095】

いくつかの実施態様において、式(A1)の化合物：

【化17】



10

[ここで、 $R^{1a}$ は $CH_3$ 及び $Cl$ から選択され； $R^{1b}$ は存在しないか又は $CH_3$ であり； $R^3$ は $H$ 又は $D$ であり； $R^4$ は $H$ 又は $Y$ であり； $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それぞれ独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、及び $CH_3$ から選択され； $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ は、それぞれ独立して $H$ 及び $CH_3$ から選択され； $R^7$ はメチル又はエチルである]、

又はその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、又は水和物が提供される。

【0096】

いくつかの実施態様において、 $R^{1a}$ は $CH_3$ であり； $R^{1b}$ は存在しないか又は $CH_3$ であり； $R^3$ は $H$ 又は $D$ であり； $R^4$ は $H$ であり； $R^{5b}$ は $H$ 、 $F$ 、 $Me$ 、又は $Cl$ 、又は $Br$ であり； $R^{5a}$ は $H$ 又は $F$ であり； $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ はそれぞれ $H$ であり； $R^7$ はメチル又はエチルであり；又はその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、もしくは水和物。

20

【0097】

いくつかの実施態様において、化合物は、 $R^3$ を有する炭素原子において他の異性体を実質的に含まない。

【0098】

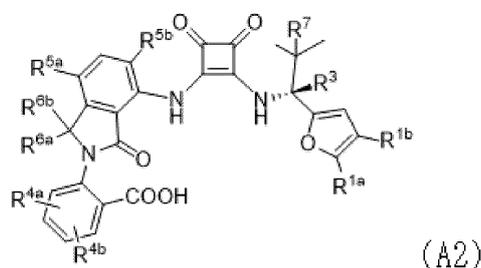
いくつかの実施態様において、 $R^4$ は $Y$ である。

【0099】

いくつかの実施態様において、式(A2)の化合物：

30

【化18】



[ここで、 $R^{1a}$ は、 $CH_3$ 及び $Cl$ から選択され； $R^{1b}$ は $H$ 又は $CH_3$ であり； $R^3$ は $H$ 又は $D$ であり； $R^{4a}$ 及び $R^{4b}$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、 $-C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $OCF_3$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ から独立して選択され； $R^a$ 及び $R^b$ は、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、及び $C_{1-4}$ ハロアルキルから独立して選択され； $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それぞれ独立して $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、及び $CH_3$ から選択され； $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ は、それぞれ独立して、 $H$ 及び $CH_3$ から選択され； $R^7$ は、メチル、エチル、及び $C_{1-2}$ ハロアルキルからなる群から選択される]、又はその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、又は水和物が提供される。

40

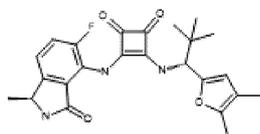
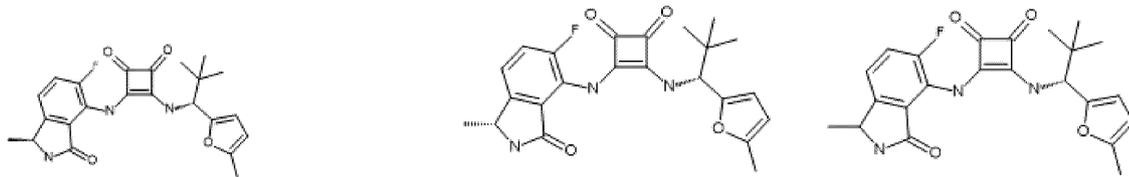
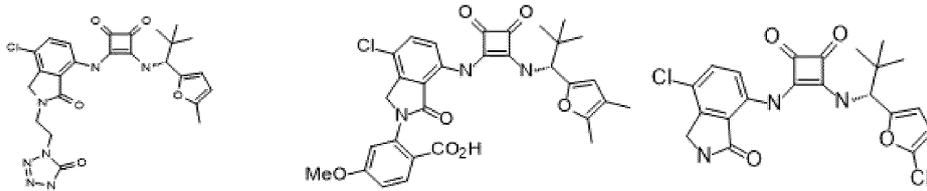
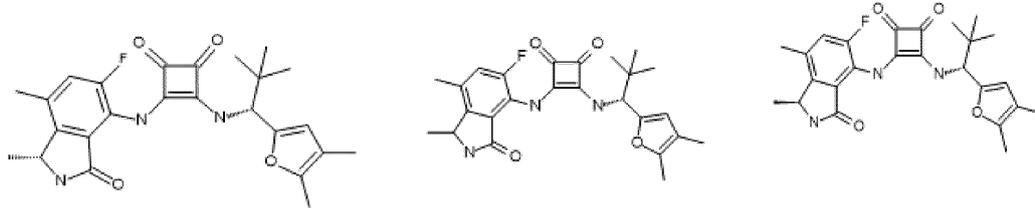
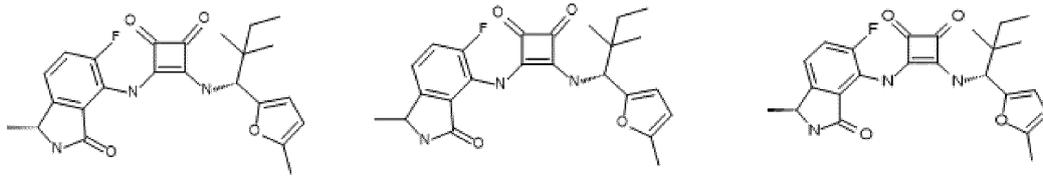
【0100】

いくつかの実施態様において、以下から成る群から選択される化合物、又はその医薬的

50

に許容し得る塩が提供される：

【化19】



及び

【0101】

いくつかの実施態様において、以下から成る群から選択される化合物、又はその医薬的に許容し得る塩が提供される：

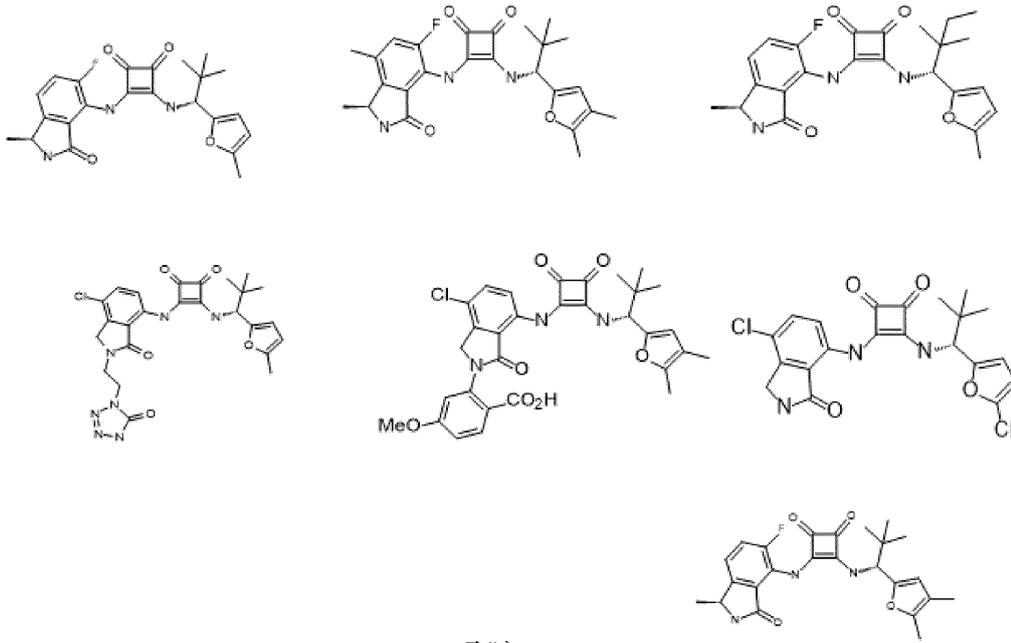
10

20

30

40

【化20】



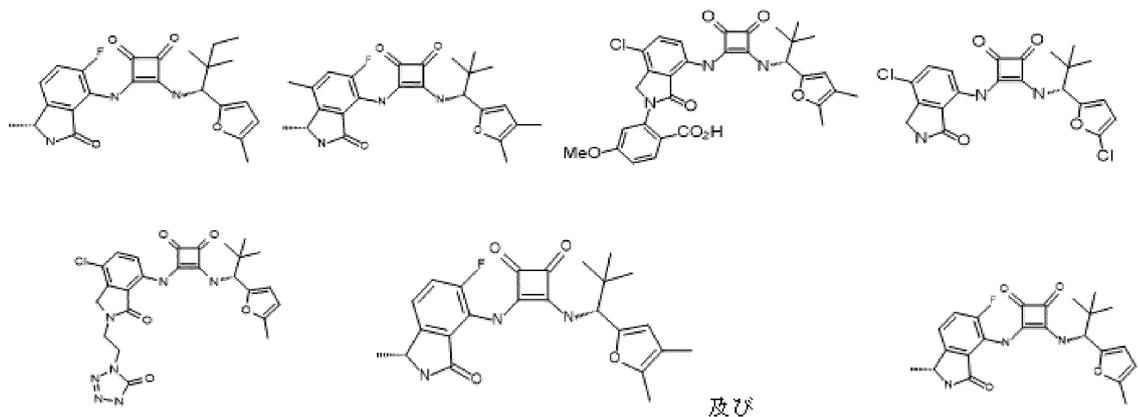
10

20

【0102】

いくつかの実施態様において、以下から成る群から選択される化合物、又はその医薬的に許容し得る塩が提供される：

【化21】



30

【0103】

化合物の調製

40

以下の実施例におけるスキームは、本発明のいくつかの化合物にアクセスするために従うことができる特定の合成経路を提供する。他の経路又は以下に示す経路の改変は、当業者には容易に明らかであり、本発明の範囲内である。

【0104】

医薬組成物

さらに、上記で提供される化合物に加えて、ヒト及び動物におけるCCR6及び/又はCXCR2活性を調節するための組成物は、典型的には、薬学的担体又は希釈剤を含有する。

【0105】

本明細書で使用される「組成物」という用語は、特定成分を特定量で含む生成物、及び

50

特定成分の特定量での組み合わせから直接又は間接に得られる任意の生成物を包含することを意図する。「医薬的に許容し得る」とは、担体、希釈剤、又は賦形剤が、製剤の他の成分と適合しなければならず、その受容者に有害であってはならないことを意味する。

**【0106】**

本発明の化合物の投与のための医薬組成物は、単位剤形で提供することが便利であり、薬学及び薬物送達分野で周知の任意の方法により調製することができる。全ての方法は、活性成分を1種以上の補助成分を構成する担体と組合せる工程を含む。一般に医薬組成物は、有効成分を、液体担体又は微粉化した固体担体又はその両方と均一かつ密接に組合せ、次に必要に応じて生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。医薬組成物において、活性な対象化合物は、疾患のプロセス又は状態に所望の効果を生じるのに十分な量で含まれる。

10

**【0107】**

活性成分を含有する医薬組成物は、経口使用に適した形態、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性懸濁液、分散性粉末又は顆粒、エマルション、及び米国特許第6,451,339号に記載のような自己乳化物、硬カプセル若しくは軟カプセル、シロップ剤、エリキシル剤、液剤、口腔パッチ、経口ゲル、チューインガム、チュアブル錠、発泡性粉末及び発泡性錠剤でもよい。経口使用のための組成物は、医薬組成物の製造のための当該分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、薬学的にエレガントで口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、酸化防止剤、及び保存剤からなる群から選択される1種以上の薬剤を含むことができる。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の医薬的に許容し得る賦形剤との混合物中に活性成分を含有する。これらの賦形剤は、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、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；コーンスターチ又はアルギン酸などの顆粒化剤及び崩壊剤；PVP、セルロース、PEG、デンプン、ゼラチン、又はアカシアなどの結合剤、及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクなどの潤滑剤を含み得る。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、又は胃腸管における崩壊及び吸収を遅延させ、それにより長期間にわたって持続的な作用を提供するための既知の技術により、腸溶コーティング又は他の方法でコーティングされてもよい。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材料を使用することができる。それらはまた、米国特許第4,256,108号、4,166,452号、及び第4,265,874号に記載の方法によりコーティングして、制御放出のための浸透圧治療用錠剤を形成することもできる。

20

30

**【0108】**

経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は油媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィン、又はオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして、提供されてもよい。さらにエマルションは、油などの非水混和性成分で調製し、モノ-ジグリセリド、PEGエステルなどの界面活性剤で安定化させることができる。

40

**【0109】**

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した活性物質を含有する。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、トラガカントゴム、及びアラビアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然のフォスファチド、例えばレシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと、脂肪酸とポリオキシエチレンソルビトールモノオレートなどのヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部

50

分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレートでもよい。水性懸濁液はまた、1種以上の保存剤、例えばエチル、又はn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸、1種以上の着色剤、1種以上の香味剤、及びスクロース又はサッカリンなどの1種以上の甘味剤を含み得る。

【0110】

油性懸濁液は、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油又はヤシ油、又は流動パラフィンなどの鉱油中に活性成分を懸濁させることにより製剤化することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋、硬質パラフィン、又はセチルアルコールを含有してもよい。口当たりの良い経口製剤を提供するために、上記のような甘味剤、及び香味剤を添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存されてもよい。

10

【0111】

水を添加することにより水性懸濁液を調製するのに適した分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤、及び1種以上の保存剤との混合物中で活性成分を提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、既に上で言及したものにより例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、香味剤、及び着色剤もまた存在してもよい。

【0112】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油性相は、植物油、例えばオリーブ油又はラッカセイ油、又は鉱油、例えば流動パラフィン又はこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然ゴム、例えばアラビアゴム又はトラガカントゴム、天然リン脂質、例えば大豆、レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導されるエステル又は部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、及び前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。エマルジョンはまた、甘味剤及び香味剤を含有してもよい。

20

【0113】

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、又はスクロースを用いて配合することができる。そのような配合物はまた、粘滑剤、保存剤、着香剤、及び/又は着色剤を含み得る。経口溶液は、例えば、シクロデキストリン、PEG、及び界面活性剤と組み合わせて調製することができる。

【0114】

医薬組成物は、滅菌注射用水性又は油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、上記の適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて、公知の技術に従って調製することができる。滅菌した注射用調製物は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液のような非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。使用可能な許容し得るビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー溶液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、従来から溶媒又は懸濁媒体として使用されている。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の低刺激性固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は注射剤の調製に使用される。

30

【0115】

本発明の化合物は、薬物の直腸投与のための坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、常温で固体であるが直腸温度で液体である適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができ、従って直腸内で溶解して薬物を放出する。このような物質には、ココア脂及びポリエチレングリコールが含まれる。さらに化合物は、液剤又は軟膏を用いて眼内送達により投与することができる。さらに対象化合物の経皮送達は、イオン導入パッチなどにより達成することができる。局所使用のために、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液、又は懸濁液などが使用される。本明細書で使用される局所適用は、口腔洗浄剤及びうがい薬の使用も含むことを意味する。

40

【0116】

本発明の化合物は、ステントグラフト、カテーテル、バルーン、バスケット、又は体腔

50

内に配置若しくは永久的に埋め込むことができる他のデバイスを含む、様々な従来のグラフト、ステントのいずれかを含み得る医療デバイスへに入れるように調製することができる。具体的な例として、処置される身体の領域に、介入技術により本発明の化合物を送達することができるデバイス及び方法を有することが望ましいであろう。

【0117】

例示的な実施態様において本発明の阻害剤は、ステントのような医療デバイス内に入れ、身体の一部の治療のために処置部位に送達され得る。

【0118】

ステントは、治療薬（すなわち薬物）の送達媒体として使用されている。血管内ステントは、一般に冠状動脈又は末梢血管に永続的に埋め込まれる。ステントのデザインには、  
 10 米国特許第4,733,655号(Palmaz)、第4,800,882号(Gianturco)、  
 又は第4,886,062号(Wiktor)のものが含まれる。このようなデザインには、金属及びポリマーの両方のステント、並びに自己拡張及びバルーン拡張可能なステントが含まれる。また、ステントは、例えば米国特許第5,102,417号(Palmaz)、国際特許出願WO91/12779号(Medtronic, Inc.)及びWO90/13332(Cedars-Sanai Medical Center)、米国特許第5,419,760号明細書(Narciso, Jr.)、及び米国特許第5,429,634号(Narciso, Jr.)に開示されているように、脈管構造との接触部位に薬物を送達するために使用され得る。ステントはまた、米国特許第5,833,651号(Donovan et al.)に開示されているように、遺伝子送達のために内腔の壁にウイルスを送達するために使用されている。  
 20

【0119】

1つの実施態様において、阻害剤は、ステントのような医療機器用の生体適合性コーティングの形成中に、ポリマー組成物に組み込むことができる。これらの成分から製造されたコーティングは、典型的には均質であり、移植用に設計された多数のデバイスをコーティングするのに有用である。

【0120】

ポリマーは、所望の放出速度又は所望のポリマー安定性の程度に依存して、生体安定性ポリマー又は生体吸収性ポリマーのいずれかであり得るが、生体安定性ポリマーとは異なり、生体吸収性ポリマーは、移植後長時間存在して有害な慢性的な局所反応を引き起こすことが無いため、好ましい。使用可能な生体吸収性ポリマーには、特に限定されるものではないが、ポリ(L-乳酸)、ポリカプロラクトン、ポリグリコリド(PGA)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLLA/PGA)、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート-コ-バレレート)、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ(グリコール酸)、ポリ(D-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(D、L-乳酸)、ポリ(D、L-乳酸)(PLA)、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)、ポリグリコール酸-コ-トリメチレンカーボネート(PGA/PTMC)、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリジオキサノン(PDS)、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ(アミノ酸)、シアノアクリレート、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、コポリ(エーテル-エステル)(例えばPEO/PLA)、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、及び生体分子、例えば  
 30 フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、及びヒアルロン酸、  
 ポリイプ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、ヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロック共重合体、及び当技術分野で公知の他の適切な生体吸収性ポリマーが挙げられる。また、ポリウレタン、シリコーン、及びポリエステルのような比較的低い慢性組織応答を有する生体安定性ポリマーを使用することができ、また、他のポリマーが医療装置上で溶解及び硬化又は重合できる場合は、他のポリマー、例えばポリオレフィン、ポリイソブチレン、及びエチレン-アルファオレフィン共重合体；アクリルポリマー及び共重合体、ハロゲン化ビニルポリマー及び共重合体、例えばポリ塩化ビニル；ポリビニルピロリドン；  
 40 ；ポリビニルエーテル、例えばポリビニルメチルエーテル；ハロゲン化ポリビニリデン、  
 50

例えばポリフッ化ビニリデン及びポリ塩化ビニリデン；ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン；ポリビニル芳香族、例えばポリスチレン；ポリビニルエステル、例えばポリ酢酸ビニル；ビニル単量体の互いの共重合体とオレフィンとの共重合体、例えばエチレン-メタクリル酸メチル共重合体、アクリロニトリル-スチレン共重合体、ABS樹脂、エチレン-酢酸ビニル共重合体；ピラン共重合体；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-アスパルトアミド-フェノール；パルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジン；ポリアミド、例えばナイロン66及びポリカプロラクタム；アルキド樹脂、ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂、ポリウレタン；レーヨン；レーヨン-トリアセテート；セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース；酢酸酪酸セルロース；セロハン（登録商標）；硝酸セルロース；プロピオン酸セルロース；セルロースエーテル；及びカルボキシメチルセルロースも使用し得る。

10

**【0121】**

ポリマー及び半透過性ポリマーマトリックスは、バルブ、ステント、チューブ、プロテーゼなどの成形品に形成されてもよい。

**【0122】**

本発明の1つの実施態様において、本発明の阻害剤は、ステント又はステントグラフト装置として形成されるポリマー又は半透過性ポリマーマトリックスに結合される。

**【0123】**

典型的にはポリマーは、スピンコーティング、浸漬、又は噴霧により、埋め込み可能な装置の表面に適用される。当技術分野で公知の追加の方法もこの目的のために利用することができる。噴霧の方法には、インクジェット方式のディスペンサーによる伝統的な方法、及びマイクロデポジション技術が含まれる。さらに、光パターン化を使用してポリマーを埋め込み型装置上に堆積させて、装置の特定部分のみにポリマーを配置させることができる。この装置のコーティングは、装置の周囲に均一な層を提供し、これが、装置のコーティングを通じた様々な分析物の拡散を改善することを可能にする。

20

**【0124】**

本発明の好適な実施態様において、阻害剤は、医療機器が置かれる環境へのポリマーコーティングからの放出用に配合される。好ましくは阻害剤は、溶出を制御するポリマー担体又は層を含むいくつかの周知の技術のうち少なくとも1つを用いて、延長された時間枠（例えば数ヶ月）にわたって制御された方法で放出される。これらの技術のいくつかは、既に米国特許出願第20040243225A1号に記載されている。

30

**【0125】**

さらに、例えば米国特許第6,770,729号に記載されているように、ポリマー組成物の試薬及び反応条件を操作して、ポリマーコーティングからの阻害剤の放出を制御することができる。例えば1つ以上のポリマーコーティングの拡散係数を調節して、ポリマーコーティングからの阻害剤の放出を制御することができる。この主題の変更態様では、1種以上のポリマーコーティングの拡散係数を制御して、医療装置が配置される環境内に存在する分析物（例えば、ポリマーの一部の分解又は加水分解を促進する分析物）が、ポリマー組成物内の1種以上の成分にアクセスする（及び、例えば、それによりポリマーコーティングからの阻害剤の放出を調節する）能力を調節することができる。本発明のさらに別の実施態様は、各々が複数の拡散係数を有する複数のポリマーコーティングを有する装置を含む。本発明のこのような実施態様において、ポリマーコーティングからの阻害剤の放出は、複数のポリマーコーティングにより調節することができる。

40

**【0126】**

本発明のさらに別の実施態様において、ポリマーコーティングからの阻害剤の放出は、ポリマー組成物の1つ以上の特性、例えば1つ以上の内因性又は外因性化合物の存在を、又は代替的にポリマー組成物のpHを、調節することにより制御される。例えば、特定のポリマー組成物は、ポリマー組成物のpHの低下に反応して阻害剤を放出するように設計することができる。あるいは、特定のポリマー組成物は、過酸化水素の存在に反応して阻

50

害剤を放出するように設計することができる。

【0127】

いくつかの実施態様において、本開示の化合物を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施態様において医薬組成物は、1種以上の追加の治療薬をさらに含む。いくつかの実施態様において、1種以上の追加の治療薬は、細胞傷害性化学療法、抗癌又は抗腫瘍ワクチン、抗免疫サイトカイン療法、免疫サイトカイン療法、キメラ抗原受容体(CAR) T細胞受容体、遺伝子導入療法、チェックポイント阻害剤、コルチコステロイド、レチノイド様薬剤、抗新生物剤、及びインターフェロン類似体から成る群から選択される。いくつかの実施態様において、1種以上の追加の治療薬は、TNFアルファリガンド阻害剤、TNF結合剤、IL-1リガンド阻害剤、IL-6リガンド阻害剤、IL-8リガンド阻害剤、IL-17アンタゴニスト、カルシニューリン阻害剤、TNFアンタゴニスト、レチノイン酸受容体ガンマアンタゴニスト、IL-17Aリガンド阻害剤、IL-17Fリガンド阻害剤、RIP-1キナーゼ阻害剤、スフィンゴシン-1-リン酸受容体-1アンタゴニスト、スフィンゴシン-1-リン酸受容体-1モジュレーター、Rho関連タンパク質キナーゼ2阻害剤、IL-12アンタゴニスト、IL-23アンタゴニスト、II型TNF受容体モジュレーター、IL-23A阻害剤、PDE4阻害剤、JAKチロシンキナーゼ阻害剤、Jak1チロシンキナーゼ阻害剤、Jak3チロシンキナーゼ阻害剤、ヒスタミンH1受容体アンタゴニスト、レチノイン酸受容体アゴニスト、膜銅アミノキシダーゼ阻害剤、PI3Kモジュレーター、ホスホイノシチド-3キナーゼデルタ阻害剤、ミトコンドリア10kDa熱ショックタンパク質刺激因子、アデノシンA3受容体アゴニスト、ガレクチン-3阻害剤、FIFO ATPシターゼモジュレーター、GM-CSFリガンド阻害剤、ビタミンD3受容体アゴニスト、グルココルチコイドアゴニスト、ヒスタミンH4受容体アンタゴニスト、CCR3ケモカインアンタゴニスト、エオタキシリンリガンド阻害剤、スフィンゴシン-1-リン酸受容体-1モジュレーター、ホスホリパーゼA2阻害剤、PDE4阻害剤、アルブミンモジュレーター、TLR-7アンタゴニスト、TLR-8アンタゴニスト、TLR-9アンタゴニスト、CD40リガンド受容体アンタゴニスト、Srcチロシンキナーゼ阻害剤、チューブリン結合剤、インターロイキン-1アルファリガンド阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ-1阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ-2阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ-3阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ-6阻害剤、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、核因子カッパB阻害剤、STAT-3阻害剤、副甲状腺ホルモンリガンド阻害剤、ビタミンD3受容体アゴニスト、T細胞表面糖タンパク質CD28刺激因子、ヒスタミンH4受容体アンタゴニスト、TGFベータアゴニスト、P-セレクチン糖タンパク質リガンド-1刺激因子、DHFR阻害剤、レチノイン酸受容体ガンマモジュレーター、サイトゾルホスホリパーゼA2阻害剤、レチノイドX受容体モジュレーター、ベータカテニン阻害剤、CREB結合タンパク質阻害剤、TrkA受容体アンタゴニスト、T細胞分化抗原CD6阻害剤、ADPリボシルシクラーゼ-1阻害剤、インターロイキン-1ベータリガンドモジュレーター、インスリン受容体基質-1阻害剤、DHFR阻害剤、IL-8アンタゴニスト、CTLA-4(CD152)、PD-1(CD279)、PDL-1(CD274)、TIM-3、LAG-3(CD223)、VISTA、KIR、NKG2A、BTLA、PD-1H、TIGIT、CD96、4-1BB(CD137)、4-1BBL(CD137L)、GARP、CSF-1R、A2AR、CD73、CD47、トリプトファン2,3ジオキシゲナーゼ(IDO)、又はインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)の活性を阻害する薬剤、及びOX40、GITR、4-1BB、ICOS、STING、又はCD40のアゴニストから成る群から選択される。

【0128】

CCR6及び/又はCXCR2により調節される疾患の治療方法

1つの態様において本発明は、CCR6媒介性症状若しくは疾患及び/又はCXCR2媒介性症状若しくは疾患を治療又は予防する方法であって、そのような症状又は疾患を有する被験体に、本発明のいずれかの化合物の治療有効量を投与することにより治療する方

10

20

30

40

50

法を提供する。本方法で使用するのに好ましい化合物は、好適な実施態様として上に提供された化合物、並びに以下の実施例で具体的に例示され、本明細書において特定の構造を有する化合物である。本明細書において「被験体」は、特に限定されるものではないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含む哺乳類のような動物を含むと定義される。好適な実施態様において、対象はヒトである。

【0129】

本明細書中で使用される成句「CCR6 媒介症状又は疾患」及び関連する成句及び用語は、不適切な、例えば通常のCCR6 機能活性よりも低い又は高い活性を特徴とする症状又は疾患を指す。不適切なCCR6 機能活性は、通常CCR6 を発現しない細胞においてCCR6 発現 [発現の増加（例えば炎症性及び免疫調節性障害及び疾患を引き起こす）又はCCR6 発現の低下]の結果として生じ得る。不適切なCCR6 機能活性はまた、通常はCCL20 を分泌しない細胞によるCCL20 分泌 [CCL20 発現の増加（例えば炎症性及び免疫調節性障害及び疾患を引き起こす）又はCCL20 発現の低下]の結果としても生じ得る。CCR6 媒介症状又は疾患は、不適切なCCR6 機能活性により完全に又は部分的に媒介され得る。しかしながら、CCR6 媒介症状又は疾患は、根底にある症状又は疾患にCCR6 の調節がある程度の影響を及ぼすものである（例えば、CCR6 アンタゴニストは、少なくとも一部の患者において、患者の健康状態をある程度改善する）。

10

【0130】

同様に「CXCR2 媒介症状又は疾患」という成句及び関連する用語は、不適切な、例えば通常のCXCR2 機能活性よりも低い又は高い活性を特徴とする症状又は疾患を指す。不適切なCXCR2 機能活性は、通常CXCR2 を発現しない細胞においてCXCR2 発現 [発現の増加（例えば炎症性及び免疫調節性障害及び疾患を引き起こす）又はCXCR2 発現の低下]の結果として生じ得る。CXCR2 媒介症状又は疾患は、不適切なCXCR2 機能活性により完全に又は部分的に媒介され得る。しかしながら、CXCR2 媒介症状又は疾患は、根底にある症状又は疾患にCXCR2 の調節がある程度の影響を及ぼすものである（例えば、CXCR2 アンタゴニストは、少なくとも一部の患者において、患者の健康状態をある程度改善する）。

20

【0131】

「治療有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師、又は他の臨床医が求める、組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発する対象化合物の量を意味する。

30

【0132】

炎症、感染、及び癌に関連する疾患及び症状は、本発明の化合物及び組成物で治療又は予防することができる。1つの群の実施態様において、ヒト又は他の種の慢性疾患を含む疾患又は症状は、CCR6 機能の阻害剤で治療することができる。これらの疾患又は症状には、(1) アレルギー疾患、例えば全身性アナフィラキシー又は過敏応答、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー、及び食物アレルギー、(2) 炎症性腸疾患、例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎、及び腸炎、(3) 膣炎、(4) 乾癬及び炎症性皮膚疾患、例えば皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、蕁麻疹、及びかゆみ、(5) 脈管炎、(6) 脊椎関節症、(7) 強皮症、(8) 喘息及び呼吸アレルギー疾患、例えばアレルギー喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患など、(9) 自己免疫疾患、例えば関節炎（関節リウマチ及び乾癬を含む）、並びに、例えば橋本甲状腺炎及びグレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、糸球体腎炎など、(10) 移植片拒絶（同種移植拒絶及び移植片対宿主病を含む）、及び(11) 望ましくない炎症反応が阻害すべき他の疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、筋炎、神経変性疾患（例えばアルツハイマー病）、脳炎、髄膜炎、肝炎、腎炎、敗血症、サルコイドーシス、アレルギー性結膜炎、耳炎、慢性閉塞性肺疾患、副鼻腔炎、ベーチェット症候群、及び痛風が含まれる。

40

【0133】

好ましくは本発明の方法は、アレルギー性疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎などの皮膚症

50

状、喘息、及び強皮症から選択される疾患又は症状の治療に関する。

【0134】

他の群の実施態様において、癌、感染症（ウイルス感染、例えばHIV感染、及び細菌感染）、及び臓器移植症状や皮膚移植症状などの免疫抑制性疾患を含む、疾患又は症状を治療するために、CCR6依存性調節性T細胞輸送が調節される。「臓器移植症状」という用語は、骨髄移植症状及び固形臓器（例えば、腎臓、肝臓、肺、心臓、膵臓、又はそれらの組み合わせ）移植症状を含むことを意味する。

【0135】

CXCR2の結合の阻害に関して、本発明の化合物は、CXCR2により媒介される症状又は疾患〔例えば、炎症性又はアレルギー性の症状又は疾患、特に慢性閉塞性肺気道又は肺疾患（COPD、COAD、又はCOLD）、それに関連した慢性気管支炎又は呼吸困難、気腫、閉塞性細気管支炎症候群、及び重度喘息を含む〕の治療に有用である。

10

【0136】

本発明の化合物は、様々な疾患〔癌、例えば結腸直腸癌、卵巣癌、前立腺癌、転移性メラノーマを含むメラノーマ、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌；腫瘍血管新生；虚血/再灌流傷害、移植片機能の遅延、変形性関節症、骨髄線維化を伴う骨髄異形成、腺筋症、接触過敏症（皮膚）〕、及び創傷治癒の治療においてさらに有用である。本発明による治療は、対症的又は予防的であり得る。

【0137】

慢性気管支炎又はCOPDの治療における予防効力は、頻度又は重症度の低下により証明され、症状緩和をもたらし、疾患の進行を低減し、肺機能の改善をもたらす。これはさらに、他の対症療法、すなわち症候発作が起こるときそれを制限又は停止させるための治療、例えば抗炎症療法（例えばコルチコステロイド）又は気管支拡張療法の必要性の減少により証明され得る。

20

【0138】

本発明が適用される他の炎症性又は閉塞性気道疾患及び症状としては、急性肺傷害（ALI）、急性/成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、特発性肺線維症、線維性肺、気道過敏症、呼吸困難、肺線維症、アレルギー性気道炎症、小気道疾患、肺癌、鎌状赤血球症及び肺高血圧症の患者における急性胸部症候群、並びに他の薬物療法、特に他の吸入薬物療法に起因する気道過敏症の悪化が含まれる。本発明は、例えば急性、アラキドン性、カタル性、クループス性、慢性、又はフチノイド性の気管支炎を含むあらゆるタイプ又は起源の気管支炎の治療にも適用できる。本発明が適用可能なさらなる炎症性又は閉塞性気道疾患には、アルモシス、炭疽、アスベスト症、胆石症、肥満、シデロシス、珪肺症、タバコ症、及び枯草症を含む、あらゆるタイプ又は起源の塵肺（炎症性の一般に職業性の肺疾患、頻りに慢性又は急性の気道閉塞を伴い、塵埃の繰り返し吸入により起こる）が含まれる。

30

【0139】

本発明の化合物はまた、喘息、慢性気管支炎、COPD、中耳炎、及び副鼻腔炎のような根本的な慢性症状を悪化させる呼吸器ウイルス感染の治療にも有用である。治療される呼吸器ウイルス感染症は、中耳炎、副鼻腔炎、又は肺炎などの二次的な細菌感染と関連している可能性がある。

40

【0140】

本発明の化合物はまた、皮膚の炎症症状、例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、エリテマトーデス、及び皮膚の他の炎症性又はアレルギー症状の治療にも有用である。

【0141】

本発明の化合物はまた、他の疾患又は症状、特に炎症性成分を有する疾患又は症状、例えばアレルギー性鼻炎を含む鼻に影響を与える疾患、例えばアトピー性、慢性、又は季節性鼻炎、胃腸管の炎症症状、例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病などの炎症性腸疾患、関節リウマチを含む骨及び関節の疾患、乾癬性関節炎及びアテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、及び急性及び慢性同種移植片拒絶、例えば心臓、腎臓、肝臓、肺、又は骨髄の

50

移植に続いて起こるものの治療に使用することもできる。

【0142】

本発明の化合物はまた、内毒素性ショック、糸球体腎炎、脳及び心虚血、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス感染症、及びそれらに伴う悪化、後天性免疫不全症候群（AIDS）、多発性硬化症（MS）、ヘリコバクターピロリ関連胃炎、及び癌、特に卵巣癌の増殖の治療にも有用である。

【0143】

本発明の化合物はまた、ヒトライノウイルス、他のエンテロウイルス、コロナウイルス、ヘルペスウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、又はアデノウイルスにより引き起こされる、ヒトのウイルス感染により引き起こされる症状の治療に有用である。本発明の化合物はまた、膵炎の治療にも有用である。

10

【0144】

炎症症状、例えば炎症性気道疾患の阻害における本発明の化合物の有効性は、動物モデル、例えばマウス、ラット、又はウサギモデルなどの、気道炎症又は他の炎症性症状の動物モデルにおいて証明することもでき、これは、例えば、Wada et al, J. Exp. Med 180: 1135-40 (1994); Sekido et al, Nature 365:654-57 (1993); Modelska et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med 160:1450-56 (1999); 及び Laffon et al Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160:1443-49 (1999) に記載されている。

20

【0145】

いくつかの実施態様において、C X C R 2 により媒介される症状又は疾患、例えば炎症性又はアレルギー性症状、特に炎症性又は閉塞性気道疾患の治療方法であって、治療の必要な被験体、特にヒト被験体に、治療有効量の式（A）、（A1）、（A2）、（I）、又は（I a 1）の化合物を、本明細書で上述の医薬的に許容し得る塩の形態で投与することを含む方法が、本明細書で提供される。別の態様において本発明は、例えば炎症性又はアレルギー性症状又は疾患、特に炎症性又は閉塞性気道疾患などのC X C R 2 により媒介される症状又は疾患の治療のための薬剤の製造のための、本明細書で上述の医薬的に許容し得る塩の形態の式（A）、（A1）、（A2）、（I）、又は（I a 1）の化合物の使用を提供する。

30

【0146】

本明細書に記載の式（A）、（A1）、（A2）、（I）、及び（I a 1）の化合物はまた、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、又は抗鎮咳薬物質などの他の薬物と組合せて、特に閉塞性又は炎症性気道疾患、例えば上記の疾患の治療において、例えばそのような薬剤の治療活性の増強剤として、又はそのような薬剤の必要な投与量又は潜在的な副作用を減少させる手段として、使用される共治療薬としても有用である。本発明の化合物は、固定医薬組成物中で他の原薬と混合してもよく、又は他の原薬の前、同時、又は後に別々に投与してもよい。

40

【0147】

治療すべき疾患及び被験体の症状に応じて、本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、嚢内注射、又は注入、皮下注射、又は移植）、吸入、鼻内、腔内、直腸内、舌下、又は他の投与経路により投与することができ、それぞれの投与経路に適した通常の高非毒性の医薬的に許容し得る担体、アジュバント、及びビヒクルを含有する適切な投与単位製剤で配合することができる。本発明はまた、デポー製剤中の本発明の化合物の投与を企図する。

50

【0148】

当業者は、CCR6 活性を調節する薬剤が、他の治療薬及び/又は化学療法剤又は放射線との治療処方において組み合わせ得ることを理解するであろう。ある場合には、化学療法剤又は放射線の量は、本発明の組成物との組合せなしに提供される場合には治療的ではない量である。当業者であれば、「組み合わせ」は、治療における組み合わせを含むことができることを理解するであろう（すなわち、2つ以上の薬物を混合物として投与される

50

か、少なくとも同時に、又は異なる時間であるが、両方の薬物が同じ時間に被験者の血流中に存在するように、被験体に導入される)。さらに本発明の組成物は、第2の治療処方の前又は後に、例えば化学療法又は放射線照射の前又は後に投与することができる。

【0149】

従って、本発明の化合物は、広範囲の炎症性及び免疫調節性障害及び疾患の予防及び治療に有用である。

【0150】

ケモカイン受容体調節を必要とする症状の治療又は予防において、適切な投与量レベルは、一般に患者体重1kgあたり約0.001~100mg/日であり、これは単回又は複数回の用量で投与することができる。好ましくは、投与量レベルは約0.01~約25mg/kg/日であり、より好ましくは約0.05~約10mg/kg/日である。適切な投与量レベルは、約0.01~25mg/kg/日、約0.05~10mg/kg/日、又は約0.1~5mg/kg/日であり得る。この範囲内で、投与量は、0.005~0.05、0.05~0.5、又は0.5~5.0mg/kg/日であり得る。経口投与の場合、組成物は、好ましくは1.0~1000ミリグラムの活性成分、特に1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及び1000.0ミリグラムの活性成分を含む錠剤の形態で、治療される患者への投与量の対症的調整のために提供される。化合物は、1日当たり1~4回、好ましくは1日に1~2回の処方投与することができる。

10

20

【0151】

しかしながら、特定の患者に対する特定の用量レベル及び投与頻度は変化することができ、使用される特定の化合物の活性、化合物の代謝安定性及び作用の長さ、被験体の年齢、体重、遺伝的特徴、全身の健康状態、性別、及び食事、並びに投与の様式及び時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、並びに治療を受けている被験体の具体的な症状の重篤度を含む様々な要因に依存することを理解されたい。

【0152】

炎症、免疫障害、感染、及び癌に関連する疾患及び症状は、本化合物、組成物、及び方法を用いて、治療又は予防することができる。

【0153】

本発明の化合物及び組成物は、炎症性腸疾患、リウマチ様関節炎、変形性関節炎、乾癬性関節炎、多関節性関節炎、多発性硬化症、アレルギー性疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎及び喘息、及び上記の病状を含む、炎症性又は自己免疫性障害、症状、及び疾患などの、目的の症状又は疾患を予防及び治療するための、関連する有用性を有する他の化合物及び組成物と組み合わせることができる。

30

【0154】

例えば、炎症又は自己免疫又は例えば関節炎に関連する骨損失の治療又は予防において、本発明の化合物及び組成物は、抗炎症剤又は鎮痛剤、例えば、アヘン剤アゴニスト、リポキシゲナーゼ阻害剤、例えば5-リポキシゲナーゼの阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えばシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、インターロイキン1阻害剤などのインターロイキン阻害剤、NMDAアンタゴニスト、酸化窒素の阻害剤又は酸化窒素の合成の阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、又はサイトカイン抑制抗炎症剤と、例えばアセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、モルヒネ、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、ステロイド鎮痛薬、スフェンタニル、サンリンダク、テニダップなどの化合物と、組合せて使用することができる。同様に、本化合物及び組成物は、上に列挙した鎮痛剤；カフェイン、H2アンタゴニスト（例えば、ラニチジン）、シメチコン、水酸化アルミニウム又は水酸化マグネシウムなどの増強剤；フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ブソイドエフェドリン、オキシメタゾリン、エフネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、又はレボデソキシエフェドリンなどの充血除去剤；コデイン、ヒドロコドン、カ

40

50

ラミフェン、カルベタペンタン、又はデキストロメトルファンなどの鎮咳薬；利尿薬、鎮静剤又は非鎮静剤の抗ヒスタミン薬、と共に投与することができる。

【 0 1 5 5 】

同様に、本発明の化合物及び組成物は、本発明の化合物及び組成物が有用である疾患又は症状の治療、予防、抑制、又は改善において使用される他の薬物と組み合わせて使用することができる。そのような他の薬物は、そのために一般的に使用される経路及び量で、本発明の化合物又は組成物と同時に又は連続して投与することができる。本発明の化合物又は組成物を1種以上の他の薬物と同時に使用する場合、本発明の化合物又は組成物に加えて、このような他の薬物を含む医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物又は組成物に加えて、1種以上の他の有効成分又は治療薬を含むものも  
10  
含む。別個に又は同じ医薬組成物中で投与される本発明の化合物又は組成物と組み合わされる他の治療薬の例には、特に限定されるものではないが、(a) V L A - 4 アンタゴニスト、(b) コルチコステロイド、例えばベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、プレドニゾン、プレニソロン、デキサメタゾン、フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、ブデソニド、トリアムシノロン、サルメテロール、サルメテロール、サルブタモール、ホルメテロール；(c) 免疫抑制剤、例えばシクロスポリン(シクロスポリン A、Sandimmune (登録商標)、Neoral (登録商標))、タクロリヌス(F K 5 0 6、Prograf (登録商標))、ラパマイシン(シロリムス、Rapamune (登録商標))、トファシチニブ(Xeljanz (登録商標))、及び他の F K 5 0 6 タイプの免疫抑制剤、及びミコフェノレー  
20  
ト、例えば、ミコフェノール酸モフェチル(CellCept (登録商標))；(d) 抗ヒスタミン剤(H 1 - ヒスタミンアンタゴニスト)、例えばプロモフェニラミン、クロルフェニラミン、デスクロルフェニラミン、トリブチリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメブラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミンピラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジンなど；(e) 非ステロイド性抗喘息薬(例えば、テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、ビトルテロール、及びピルブテロール)、テオフィリン、クロモリンナトリウム、アトロピン、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエンアンタゴニスト(例えば、ザフルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、イラカルカスト、ポビルカスト、及び S K B 1 0 6 , 2  
30  
0 3)、ロイコトリエン生合成阻害剤(ジロートン、B A Y - 1 0 0 5)；(f) 非ステロイド抗炎症剤(N S A I D)、例えばプロピオン酸誘導体(例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルピプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ニトロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、及びチオキサプロフェン)、酢酸誘導体(例えば、インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロザン酸、フェンチアザック、フロフェナク、イブフェナク、イソキサパク、オキピナク、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、及びゾメピラック)、フェナミン酸誘導体(例えば、フルフェナム酸、メク  
40  
ロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸、及びトルフェナミン酸)、ピフェニルカルボン酸誘導体(例えば、ジフルニサル及びフルフェニサル)、オキシカム(例えば、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、及びテノキシカン)、サリチル酸塩(例えば、アセチルサリチル酸及びスフファサラジン)、及びピラゾロン(例えば、アパゾン、ベズピベリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、及びフェニルブタゾン)；(g) シクロオキシゲナーゼ 2 (C O X - 2) 阻害剤、例えばセレコキシブ(Celebrex (登録商標))及びロフェコキシブ(Vioxx (登録商標))；(h) ホスホジエステラーゼ I V 型の阻害剤(P D E I V)；、(i) 金化合物、例えばオラノフェン及びアウロチオグルコース、(j) エタネルセプト(Enbrel (登録商標))、(k) 抗体療法、  
50  
例えばオルトクローン(O K T 3)、ダクリズマブ(Zenapax (登録商標))、バシリキ

シマブ (Simulect (登録商標))、及びインフリキシマブ (Remicade (登録商標))、アダリムマブ (Humira (登録商標))、ゴリムマブ (Simponi (登録商標))、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、トシリズマブ (Actemra (登録商標))、(l) ケモカイン受容体の他のアンタゴニスト、特にCCR5、CXCR2、CXCR3、CCR2、CCR3、CCR4、CCR7、CX<sub>3</sub>CR1、及びCXCR6、(m) 潤滑剤又は皮膚軟化剤、例えばワセリン及びラノリン、(n) 角質溶解剤 (例えば、タザロテン)、(o) ビタミンD<sub>3</sub>誘導体、例えばカルシポトリエン又はカルシポトリオール (Dovonex (登録商標))、(p) P U V A、(q) アントラリン (Drithrocreme (登録商標))、(r) エトレチネート (Tegison (登録商標)) 及びイソトレチノイン、及び(s) 多発性硬化症治療薬、例えばインターフェロン - 1 (Betaseron (登録商標))、インターフェロン ( - 1 (Avonex (登録商標))、アザチオプリン (Imurek (登録商標))、Imuran (登録商標))、酢酸グラチラマー (Capoxone (登録商標))、グルココルチコイド (例えば、プレドニゾロン) 及びシクロホスファミド、(t) D M A R D S、例えばメトトレキセート及びレフルノミド、(u) 他の化合物、例えば5 - アミノサリチル酸及びそのプロドラッグ; ヒドロキシクロロキン; D - ペニシラミン; 代謝拮抗剤、例えばアザチオプリン、6 - メルカプトプリン、及びメトトレキセート; D N A 合成阻害剤、例えばヒドロキシ尿素、及び微小管破壊剤、例えばコルヒチン、及びプロテアソーム阻害剤、例えばボルテゾミブ (Velcade (登録商標))、(v) C T L A - 4、P D 1、又はP D - L 1 に対する抗体、が含まれる。本発明の化合物と第2の活性成分との重量比は変化してもよく、各成分の有効用量に依存する。一般に、それぞれの有効量が使用される。従って例えば、本発明の化合物がN S A I D と組み合わせられる場合、本発明の化合物とN S A I D との重量比は、一般に、約1000 : 1 ~ 約1 : 1000、好ましくは約200 : 1 ~ 約1 : 200である。本発明の化合物と他の活性成分との組み合わせは、一般に上記の範囲内であるが、いずれの場合も、各有効成分の有効量を使用すべきである。

10

20

30

40

50

#### 【0156】

いくつかの実施態様において、CXCR2及び/又はCCR6が媒介する疾患又は症状の治療を必要とする被験体においてそれらを治療する方法が提供され、この方法は、本開示の化合物又は医薬的に許容し得るその塩の有効量を、又は本開示の化合物を含む医薬組成物を、前記被験体に投与することを含む。いくつかの実施態様において、疾患又は症状は、急性又は慢性の炎症性障害である。いくつかの実施態様において、疾患又は症状は、乾癬、ドライアイ疾患、アテローム性動脈硬化症、円板状エリテマトーデス、関節リウマチ、狼瘡、放射線誘発線維性肺疾患、自己免疫性水疱性皮膚症 (A I B D)、慢性閉塞性肺疾患、又はオゾン誘導性気道炎症である。いくつかの実施態様において、急性又は慢性の炎症性障害は乾癬である。

#### 【0157】

いくつかの実施態様において、疾患は癌である。いくつかの実施態様において、癌は、皮膚T細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、パジェット様細網症、セザリー症候群、肉芽腫様弛緩皮膚、リンパ腫様丘疹症、慢性苔癬状靴糠疹、急性痘瘡状苔癬状靴糠疹、CD30+皮膚T細胞リンパ腫、続発性皮膚CD30+大細胞リンパ腫、非菌状息肉腫CD30皮膚大T細胞リンパ腫、多形性T細胞リンパ腫、レナートリンパ腫、皮下T細胞リンパ腫、血管中心リンパ腫、芽球性NK細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫 (H L)、頭頸部腫瘍; 扁平上皮癌、横紋筋肉腫、ルイス肺癌 (L L C)、非小細胞肺癌、食道扁平上皮癌、食道腺癌、腎細胞癌 (R C C)、結腸直腸癌 (C R C)、急性骨髄性白血病 (A M L)、乳癌、胃癌、前立腺小細胞神経内分泌癌 (S C N C)、肝臓癌、膠芽細胞腫、肝臓癌、口腔扁平上皮癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、肝内胆管癌、肝細胞癌、骨癌、転移、及び鼻咽頭癌から成る群から選択される。いくつかの実施態様において、疾患は結腸直腸癌である。いくつかの実施態様において、疾患は皮膚T細胞リンパ腫である。

#### 【0158】

いくつかの実施態様において、化合物は、単独で、又は1つ以上の他の抗癌療法と組み

合わせて使用される。いくつかの実施態様において、化合物は、細胞傷害性化学療法、抗癌ワクチン、抗腫瘍ワクチン、抗免疫サイトカイン療法、免疫サイトカイン療法、チェックポイント阻害剤、及びキメラ抗原受容体（CAR）T細胞受容体、遺伝子導入療法の1つ以上と組み合わせて使用される。いくつかの実施態様において、化合物は、少なくともチェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施態様において、化合物は、CTLA-4（CD152）、PD-1（CD279）、PDL-1（CD274）、TIM-3、LAG-3（CD223）、VISTA、KIR、NKG2A、BTLA、PD-1H、TIGIT、CD96、4-1BB（CD137）、4-1BBL（CD137L）、GARP、CSF-1R、A2AR、CD73、CD47、トリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ（TDO）、又はインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）の活性をブロックする化合物の1種以上と組み合わせて使用される。いくつかの実施態様において、化合物は、OX40、GITR、4-1BB、ICOS、STING、又はCD40のアゴニストの1つ以上と組み合わせて使用される。

10

【0159】

いくつかの実施態様において、本開示の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩及び/又はプロドラッグ、又は本開示の組成物は、結腸直腸癌、転移、進行性皮膚T細胞リンパ腫、膵臓癌、非ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、バジェット様細網症、セザリー症候群、肉芽腫様弛緩皮膚、リンパ腫様丘疹症、慢性苔癬状靴擦れ、急性痘瘡状苔癬状靴擦れ、CD30+皮膚T細胞リンパ腫、続発性皮膚CD30+大細胞リンパ腫、非菌状息肉腫CD30皮膚大T細胞リンパ腫、多形性T細胞リンパ腫、レナートリンパ腫、皮下T細胞リンパ腫、血管中心リンパ腫、芽球性NK細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫（HL）、ドライアイ疾患、アテローム性動脈硬化症、又は円板状エリテマトーデスを治療するために投与される。

20

【0160】

いくつかの実施態様において、本開示の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩及び/又はプロドラッグ、又は本開示の組成物は、インスリン依存性糖尿病、膀胱炎、膵島細胞移植拒絶反応、腎臓移植拒絶反応、肝臓移植拒絶反応、肺移植拒絶、COPD、又はインフルエンザを治療するために投与される。

【0161】

いくつかの実施態様において、本開示の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩及び/もしくはプロドラッグ、又は本開示の組成物は、メラノーマ、膠芽細胞腫、食道腫瘍、鼻咽頭癌、ブドウ黒色腫、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、原発性縦隔大B細胞リンパ腫、前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌、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、骨肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、滑膜腫、髄膜腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、軟部肉腫、肉腫、敗血症、胆道腫瘍、基底細胞癌、胸腺新生物、甲状腺癌、副甲状腺癌、子宮癌、副腎癌、肝臓感染、メルケル細胞癌、神経腫瘍、濾胞中心部リンパ腫、結腸癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、白血病、慢性又は急性白血病、例えば急性骨髄性白血病、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、多発性骨髄腫、卵巣腫瘍、骨髄異形成症候群、皮膚又は眼内悪性黒色腫、腎細胞癌、小細胞肺癌、肺癌、中皮腫、乳癌、扁平上皮性非小細胞肺癌（SCLC）、非扁平NSCLC、結腸直腸癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、膵管癌、頭頸部扁平上皮癌、頭頸部癌、胃腸管、胃癌、骨癌、皮膚癌、直腸癌、肛門領域の癌、精巣癌、ファロピオ管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰癌、外陰部癌、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、尿道癌、陰茎癌、膀胱癌、腎臓癌、尿管癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）新生物、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹腺腫、下垂体腺腫、類表皮癌、アベストーシス、癌腫、腺癌、乳頭状癌腫、嚢胞腺癌、気管支癌、腎細胞癌、転移性細胞癌、絨毛癌、セミノーマ、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、多形腺腫、肝細胞乳頭腫、腎臓管状腺腫、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/又は線維腫を治療するために投与される。

30

40

50

## 【0162】

## 併用療法

本開示の化合物は、単独で、又は1つ以上の他の薬物と一緒に供給することができる。可能性のある組み合わせパートナーは、追加の抗血管新生因子、及び/又は化学療法剤（例えば、細胞傷害剤）、又は放射線、癌ワクチン、免疫調節剤、チェックポイント阻害剤、抗血管剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、アポトーシス誘導物質、アルキル化剤、ニトロソ尿素剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、ホルモン剤、ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤、P-糖タンパク質阻害剤、白金錯体誘導体、抗線維剤、放射線療法、放射線治療薬、及び遺伝子発現調節剤を含む。

## 【0163】

別個に又は同じ医薬組成物中で投与される、本開示の化合物又は組成物と組み合わせることができる他の治療薬の例には、特に限定されるものではないが、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、CX3CR1、ChemR23、C5aR、C5a、及びC5のモジュレーター、又はそれらの任意の組合せが含まれる、いくつかの実施態様において、モジュレーターはアンタゴニストである。

## 【0164】

別個に又は同じ医薬組成物中で投与される、本開示の化合物又は組成物と組み合わせることができる他の治療薬の例には、特に限定されるものではないが、治療用抗体、二重特異性抗体、及び「抗体様」治療タンパク質（例えば、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）、抗体-薬物複合体（ADC）、ウイルス、腫瘍溶解性ウイルス、遺伝子改変体又はCRISPRなどのエディター（CRISPR Cas9を含む）、ジンクフィンガーヌクレアーゼ又は合成ヌクレアーゼ（TALEN）、CAR（キメラ抗原受容体）、T細胞免疫療法剤、サイトカイン、ワクチン、ワクチンアジュバント、GM-CSF、M-CSF、G-CSF、インターフェロン-a、ベータ、又はガンマ、IL-1、IL-2、IL-3、IL-12、ポリ（I:C）、CPG、シクロホスファミド、シクロホスファミドの類似体、抗TGF及びイマチニブ（Gleevec）、有糸分裂阻害剤、キナーゼ阻害剤、パクリタキセル、スニチニブ（Sutent）、抗血管新生剤、アロマターゼ阻害剤、レトロゾール、A2aアデノシン受容体（A2AR）アンタゴニスト、アデノシン受容体モジュレーター、A3アデノシン受容体モジュレーター、血管新生阻害剤、アントラサイクリン、オキサリプラチン、ドキシルピシン、TLR4アンタゴニスト、IL-18アンタゴニスト、Btkチロシンキナーゼ阻害剤、Erbb2チロシンキナーゼ受容体阻害剤；Erbb4チロシンキナーゼ受容体阻害剤、mTOR阻害剤、チミジル酸シターゼ阻害剤、EGFRチロシンキナーゼ受容体阻害剤、上皮細胞増殖因子アンタゴニスト、Fynチロシンキナーゼ阻害剤、Kitチロシンキナーゼ阻害剤、Lynチロシンキナーゼ阻害剤、NK細胞受容体モジュレーター、PDGF受容体アンタゴニスト、PART阻害剤、ポリADPリボースポリメラーゼ1阻害剤、ポリADPリボースポリメラーゼ2阻害剤、ポリADPリボースポリメラーゼ3阻害剤、ガラクトシルトランスフェラーゼモジュレーター、ジヒドロピリミジン脱水素酵素阻害剤、オロチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ阻害剤、テロメラーゼモジュレーター、ムチン1阻害剤、ムチン阻害剤、セクレチンアゴニスト、TNF関連アポトーシス誘導リガンドモジュレーター、IL17遺伝子刺激因子、インターロイキン17Eリガンド、ニューロキニン受容体アゴニスト、サイクリンG1阻害剤、チェックポイント阻害剤、チェックポイント阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、CTLA4阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤、Alk-5タンパク質キナーゼ阻害剤、結合組織成長因子リガンド阻害剤、Notch-2受容体アンタゴニスト、Notch-3受容体アンタゴニスト、ヒアルロニダーゼ刺激因子、MEK-1タンパク質キナーゼ阻害剤、ホスホイノシチド-3キナーゼ阻害剤、MEK-2タンパク質キナーゼ阻害剤、GM-CSF受容体モジュレーター；TNFアル

10

20

30

40

50

ファリガンドモジュレーター、メソテリンモジュレーター、アスパラギナーゼ刺激因子、  
 C S F 2 遺伝子刺激因子、カスパーゼ - 3 刺激因子；カスパーゼ - 9 刺激因子、P K N 3  
 遺伝子阻害剤、ヘッジホッグタンパク質阻害剤；平滑化受容体アンタゴニスト、A K T 1  
 遺伝子阻害剤、D H F R 阻害剤、チミジンキナーゼ刺激因子、C D 2 9 モジュレーター、  
 フィブロネクチンモジュレーター、インターロイキン - 2 リガンド、セリンプロテアーゼ  
 阻害剤、D 4 0 L G 遺伝子刺激因子；T N F S F 9 遺伝子刺激因子、2 オキシグルタル酸  
 デヒドロゲナーゼ阻害剤、T G F - ベータ I I 型受容体アンタゴニスト、E r b b 3 チロ  
 シンキナーゼ受容体阻害剤、コレシストキニン C C K 2 受容体アンタゴニスト、ウィルム  
 ス腫瘍タンパク質モジュレーター、R a s G T P a s e モジュレーター、ヒストンデアセ  
 チラーゼ阻害剤、R a f B タンパク質キナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ 4 阻害  
 剤 A モジュレーター、エストロゲン受容体ベータモジュレーター、4 - 1 B B 阻害剤、4  
 - 1 B B L 阻害剤、P D - L 2 阻害剤、B 7 - H 3 阻害剤、B 7 - H 4 阻害剤、B T L A  
 阻害剤、H V E M 阻害剤、T I M 3 阻害剤、T I G I T 阻害剤、N K G 2 A 阻害剤、G A  
 L 9 阻害剤、L A G 3 阻害剤、P D - 1 H 阻害剤、P D 9 6 阻害剤、V I S T A 阻害剤、  
 K I R 阻害剤、2 B 4 阻害剤、C D 1 6 0 阻害剤、C D 6 6 e モジュレーター、アンジオ  
 テンシン I I 受容体アンタゴニスト、結合組織成長因子リガンド阻害剤、J a k 1 チロシ  
 ンキナーゼ阻害剤、J a k 2 チロシンキナーゼ阻害剤、デュアル J a k 1 / J a k 2 チロ  
 シンキナーゼ阻害剤、アンジオテンシン変換酵素 2 刺激因子、成長ホルモン受容体アン  
 タゴニスト、ガレクチン - 3 阻害剤、チェックポイントキナーゼ 2 モジュレーター、ナトリ  
 ウムグルコーストランスポーター - 2 阻害剤、エンドセリン E T - A アンタゴニスト、ミ  
 ネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、エンドセリン E T - B アンタゴニスト、アド  
 バンスドグリコシル化生成物受容体アンタゴニスト、副腎皮質刺激ホルモンリガンド、フ  
 アルネソイド X 受容体アゴニスト、G タンパク質共役胆汁酸受容体 1 アゴニスト、アルド  
 ースレダクターゼ阻害剤、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、P P A R ガンマアゴニスト、  
 プロスタノイド受容体アンタゴニスト、F G F 受容体アンタゴニスト、P D G F 受容体ア  
 ンタゴニスト、T G F ベータアンタゴニスト、P 3 タンパク質モジュレーター、p 3 8 M  
 A P キナーゼ阻害剤、V E G F - 1 受容体アンタゴニスト、プロテインチロシンホスファ  
 ターゼベータ阻害剤、T e k チロシンキナーゼ受容体刺激因子、P D E 5 阻害剤、ミネラ  
 ルコルチコイド受容体アンタゴニスト、A C E 阻害剤、I - カッパ B キナーゼ阻害剤、N  
 F E 2 L 2 遺伝子刺激因子、核因子カッパ B 阻害剤、S T A T 3 遺伝子阻害剤、N A D P  
 H オキシダーゼ 1 阻害剤、N A D P H オキシダーゼ 4 阻害剤、P D E 4 阻害剤、レニン阻  
 害剤、F U R I N 遺伝子阻害剤、M E K K - 5 タンパク質キナーゼ阻害剤、膜銅アミンオ  
 キシダーゼ阻害剤、インテグリンアルファ - V / ベータ - 3 アンタゴニスト、インスリン  
 増感剤、カリクレイン 1 モジュレーター、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、補体 C 3 モジュ  
 レーター、チューブリン結合剤、マクロファージマンノース受容体 1 モジュレーター、フ  
 ェニルアラニンヒドロキシラーゼ刺激因子、デニロイキンジフチトックス、ベキサロテン  
 、ポリノスタット、ロミデプシン、プララトレキセート、プレドニゾン、プレドニゾロン  
 、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、C C X 1 6 8 - M 1、バビツキシマブ、I M M  
 - 1 0 1、C A P 1 - 6 D、レキシシン - G、ゲニステイン、C V a c、M M - D 3 7 K、  
 P C I - 2 7 4 8 3、T G - 0 1、モセチニスタット、L O A d - 7 0 3、C P I - 6 1  
 3、アブモスタット、C R S - 2 0 7、N o v a C a p s、トラメチニブ、A t u - 0 2  
 7、ソニデギブ、G R A S P A、トラベルセン、ナストラゼピド、V a c c e l l、オレ  
 ゴボマブ、イスチラツマブ、レファメチニブ、レゴラフェニブ、ラパチニブ、セルメチ  
 ニブ、ルカパリブ、ペラレオレブ、タレクスマブ、ペグ化ヒアルロニダーゼ、バリチニブ、  
 アグラチマジエンベサノヴェク、G B S - 0 1、G I - 4 0 0 0、W F - 1 0、ガルニセ  
 ルチブ、アフアチニブ、R X - 0 2 0 1、F G - 3 0 1 9、ベルツズマブ、D C V a x -  
 D i r e c t、セリネクソー、グルホスファミド、ビルリジン、イリジウム ( 9 0 Y ) ク

10

20

30

40

50

リバツズマブテトラキセタン、プリブジン、ニモツズマブ、アルゲンパントセル-L、テ  
 ガフル+ギメラシル+オテラシルカリウム+フォリナ酸カルシウム、オラバリブ、イブ  
 ルチニブ、ピラルピシン、Rh-Apo2L、テルトモチド、テガフル+ギメラシル+  
 オテラシルカリウム、テガフル+ギメラシル+オテラシルカリウム、マシチニブ、レキ  
 シン-G、マイトマイシン、エルロチニブ、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ピンク  
 リスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インター  
 フェロン、白金誘導体、タキサン、パクリタキセル、ピンカアルカロイド、ピンブラスチ  
 ン、アントラサイクリン、ドキシソルピシン、エピポドフィロトキシシン、エトポシド、シス  
 プラチン、ラパマイシン、メトトレキセート、アクチノマイシンD、ドラスタチン10、  
 コルヒチン、エメチン、トリメトレキセート、メトプリン、シクロスポリン、ダウノルビ  
 シン、テニポシド、アムホテリシン、アルキル化剤、クロラムブシル、5-フルオロウラ  
 シル、カンプトテシン、シスプラチン、メトロニダゾール、グリベック、アバスチン、ベ  
 クチピックス、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、  
 アロプリノール、アルトレタミン、アムホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アス  
 パラギナーゼ、アザシチジン、AZD9291、BCGライブ、ベバクジマブ、フルオロ  
 ウラシル、ベキサロテン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン  
 、カペシタピン、カンプトテシン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツ  
 キシマブ、クロラムブシル、クラドリピン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタ  
 ラビン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダウノルピシン、デニロイキン、  
 デキサゾキサン、ドセタキセル、ドキシソルピシン(中性)、塩酸ドキシソルピシン、プロピ  
 オン酸ドロモスタノオン、エピルピシン、エポエチンアルファ、エストラムスチン、リン  
 酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジンフル  
 ダラビン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、酢酸ゴセレ  
 リン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イダルピシン、イホスファ  
 ミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルフ  
 ザ-2b、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロ  
 リド、レバミゾール、ロムスチン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリ  
 ン、6-MP、メスナ、メトトレキセート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン  
 、ミトキサントロン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、オ  
 キサリプラチン。ナブ-パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマー  
 ゼ、ペガスパルラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペント  
 スタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、  
 キナクリン、ラスプリカーゼ、リツキシマブ、ロシレチニブ、サルグラモスチブ、ソラフ  
 ェニブ、ストレプトゾシン、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロ  
 ミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、チオグアニン、6-TG、チオテバ、  
 トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ATRA、  
 ウラシルマスタード、バルルピシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、  
 ゴレドロネート、ゴレドロネ酸、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、IBI-308、mD  
 X-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-0680  
 1591、PDR-001、GB-226、STI-1110、ドルバルマブ、アテゾリ  
 ズマブ、アベルマブ、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-  
 033、CA-170、STI-1014、FOLFIRINOX、KY-1003、オ  
 ルメサルタンメドキシミル、カンデサルタン、PBI-4050、バリシチニブ、GSK  
 -2586881、ロサルタン、ダパグリフロジンプロバンジオール、ペグピソマント、  
 GR-MD-02、カナグリフロジン、イルベサルタン、FG-3019、アトラセンタ  
 ン、フィネレノン、スパルセンタン、ボセンタン、デフィプロチド、フィマサルタン、ア  
 ゼリ  
 ラゴン、ピリドキサミン、コルチコトロピン、INT-767、エバルレスタット、トピ  
 ロスタット、SER-150-DN、ピルフェニドン、VEGFR-1 mAb、AKB  
 -9778、PF-489791、SHP-627、CS-3150、イミダプリル、ペ

10

20

30

40

50

リンドプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、ゾフェノプリル、リシノプリル、キナプリル、ベナゼプリル、トランドラプリル、シラザプリル、フォシノプリル、ラミプリル、バルドキシロンメチル、イルベサルタン+プロバゲマニウム、GKT-831、MT-3995、TAK-648、TAK-272、GS-4997、DW-1029M、ASP-8232、VPI-2690B、DM-199、レイン、PHN-033、GLY-230、及びサブロブテリン、スロデキシド、リリルマブ、IPH-4102、IPH-2101、IMP-321、BMS-986016、MGD-013、LAG-525、ツルバルマブ、モナリズマブ、MCLA-134、MBG-453、CA-170、AUPM-170、AUPM-170、AUPM-327、レスミノスタット、イピリムマブ、BGB-A317、トレメリムマブ、REGN-2810、AZD-5069、マシチニブ、ピニメチニブ、トラメチニブ、ルキソリチニブ、ダブルフェニブ、リナクロチド、イピリムマブ、アパチニブ、ニンテダニブ、カボザニブ、バゾパニブ、ベリノスタット、パニツムマブ、グアデシタピン、ビスモードジブ、ベムラフェニブ、ダサチニブ、トレメリムマブ、ベバシズマブ、オキサリプラチン、アフリベルセプト、バンデタニブ、エベロリムス、サリドマイド、ベリパリブ、エンコラフェニブ、ナパブカシン、アルペリジブ、アキチニブ、セジラニブ、ネチツムマブ、ラムシルマブ、イロフルベン、トリフルリジン+チピラシル、ドナフェニブ、バクリチニブ、ベキサスチモジン、デバシレブベク、チパンチニブ、GNR-011、タラポルフィン、ピクリデノソン、デシタピン、ガニトマブ、パノビノスタット、リントトリモド、ボルマコキシブ、レボフォリネート、ファミチニブ、ボツムマブ、チボザニブ、エンチノスタット、プリチデブシン、レフイトリモド、OSE-2101、ピテスペン、TroVax、プロモクリブチン、ミドスタウイン、フォスブレプリン、フルキンチニブ、ガネテスピブ、プリバニブ、アンロチニブ、L19-TNF-アルファ、ラコツモマブ、ノパフェロン、ラルチトレキセド、エンザスタウリン、GM-CT-01、アルシツモマブ、デニロイキンジフチトクス、ベキサロテン、ポリノスタット、ロミデブシン、プララトレキサート、プレドニゾン、プレドニゾロン、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0165】

別個に又は同じ医薬組成物中で投与される、本開示の化合物又は組成物と組み合わせることができる他の治療薬の例には、特に限定されるものではないが、MP-1032、セクキヌマブ、ベタメタゾン、シクロスポリン、セルトリズマブ、セルトリズマブベゴル、VT-43742、ビメキズマブ、GSK-2982772、アミセリモド、KD-025、ウステキヌマブ、エタネルセプト、グセルクマブ、アプレミラスト、フマル酸ジメチル+エチル水素フマレートカルシウム+エチル水素フマレートマグネシウム+エチルフマレート水素亜鉛、インフリキシマブ、リサンキズマブ、イクゼキズマブ、モメタゾン、プロダルマブ、アダリムマブ、トファシチニブ、オロパタジン、タザロテン、フマル酸ジメチル、豚鞭虫 (*Trichuris suis ova*)、BTT-1023、ボクロスポリン、セレレジシブ、INV-103、ピクリデノソン、GR-MD-02、PRX-167700、LYC-30937EC、ナミルマブ、LY-3074828、LEO-32731、アシトレチン、カルシポトリオール、WBI-1001、プロピオン酸クロベタゾール、ベタメタゾン、ZPL-389、ベルチリムマブ、AKP-11、ZPL-521、クリサボロール、CLS-008、IMO-8400、プレセルマブ、カルシポトリオール、ティルドラキスマブ、KX-01、18C3、DSXS-1411、DLX-105、レメチノスタット、ブルリゾル、S-414114、GLG-801、イネカルシトール、マキサカルシトール+ベタメタゾン、TAB-08、アレファセプト、ウロベタゾール、トレフォラント、カルシポトリオール、ジプロピオン酸ベタメタゾン、トレガリツマブ、CJM-112、ネイフリズマブ、吉草酸ベタメタゾン、P-3072、P-3073、メトトレキサート、GSK2981278A、カルシポトリオール+ジプロピオン酸ベタメタゾン、LEO-124249、AVX-001、カルシポトリオール+ジプロピオン酸ベタメタゾン、フマル酸ジメチル、プロピオン酸ハロベタゾール+タザロテン、カルシポトリオール、カルシポトリオール+ベタメタゾン、アリトレチノイン、DFD-06、ロー

10

20

30

40

50

ズベンガルナトリウム、C - 8 2、TU - 2 1 0 0、CT - 3 2 7、ペフカルシトール、フルオシノニド、プロピオン酸クロベタゾール+トレチノイン、GK - 6 6 4 - S、タザロテン+ベタメタゾン、イトリズマブ、吉草酸ベタメタゾン、IMO - 3 1 0 0、PUR - 0 1 1 0、LEO - 2 9 1 0 2、オリロチモド、マキサカルシトール、IR - 5 0 2、ニコチン酸ミリスチル、アガニルセン、メトトレキセート、モメタゾンフロエート、BCGポリサッカライド+核酸注射、コハク酸リチウム、オリロチモド、LAS - 4 1 0 0 4、カルシトリオール、GMDP、モメタゾンフロエート、MOL - 4 2 4 9、アミノプテリン、タカルシトール、ジスラノール、ハロメタゾン、アナブソス、オシメルチニブ、及びAGEN - 1 8 8 4が挙げられる。

【0166】

キットとパッケージ

用語「キット」及び「医薬キット」は、1つ以上の適切な容器に、1つ以上の医薬組成物、及びそれらの使用説明書を含む市販のキット又はパッケージを指す。1つの実施態様において、式(A)、(A1)、(A2)、(I)、又は(Ia1)の化合物又はその医薬的に許容し得る塩と、その投与のための説明書を含むキットが提供される。1つの実施態様において、式(A)、(A1)、(A2)、(I)、又は(Ia1)の化合物又はその医薬的に許容し得る塩を、1つ以上(例えば、1、2、3、1若しくは2、又は1~3)の追加の治療薬、及びそれらの投与のための説明書と、組み合わせて含むキットが提供される。

【0167】

1つの実施態様において、本開示の化合物は複数の投与単位に配合され、これらは単一パッケージに包装される。単一パッケージは、特に限定されるものではないが、瓶、小児用安全瓶、アンプル、及びチューブを包含する。1つの実施態様において、本開示の化合物及び任意に追加される治療薬は投与単位に配合され、すべての単一の投与単位が単一パッケージに個別に包装される。このような個々に包装された単位は、特に限定されるものではないが、液体形態、固体形態、粉末形態、顆粒形態、発泡性粉末若しくは錠剤、硬質若しくは軟質カプセル、エマルジョン、懸濁液、シロップ、座薬、錠剤、トローチ、ロゼンジ、溶液、口腔パッチ、薄膜、経口ゲル、チュアブル錠、チューインガム、及び使い捨て注射器を含む任意の形態の医薬組成物を含み得る。このような個々に包装された単位は、紙、ボール紙、板紙、金属箔、及びプラスチック箔、例えばプリスターパックのうちの1つ以上からなるパッケージ内で組み合わせることができる。1つ以上の投与単位は1日に1回又は数回投与することができる。1つ以上の投与単位は1日に3回投与することができる。1つ以上の投与単位を1日に2回投与することができる。1つ以上の投与単位を1日目に投与し、1つ以上の投与単位を翌日以降に投与することができる。

【0168】

一般的な合成手順

本実施態様はまた、本発明の化合物又はその医薬的に許容し得る塩の調製に有用なプロセス及び中間体に関する。

【0169】

実施態様の方法において有用な例示的な化学物質が、本明細書に記載の一般的調製のための例示的合成スキーム及びそれに続く具体例を参照して説明される。本明細書中の種々の化合物を得るために、所望の生成物を得るために適宜保護が有るか無いかにかかわらず、最終的に所望される置換基が反応スキームを通じて運ばれるように、出発物質を適切に選択することができることを、当業者は認識するであろう。あるいは、最終的に所望される置換基の代わりに、反応スキームを介して使用され、所望の置換基で適宜置換され得る適切な基を使用することが、必要であるか又は望ましいことがあり得る。さらに当業者は、以下のスキームに示される変換が、特定のペンダント基の官能基と適合する任意の順序で実施され得ることを認識するであろう。

【0170】

本開示の化合物の代表的な合成法は、以下のスキーム及び以下の特定の実施例に記載さ

10

20

30

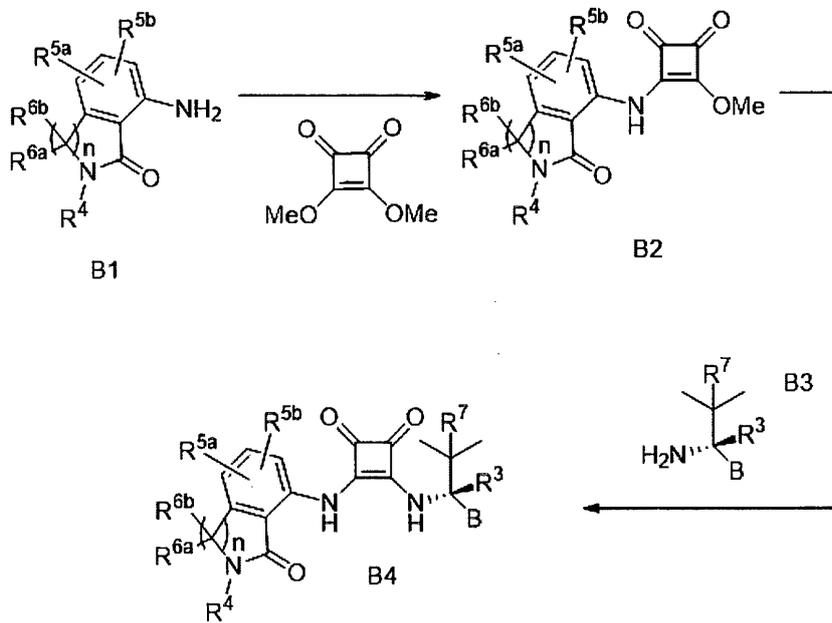
40

50

れる。スキーム 1 及び 2 は、本開示のさらなる実施態様として提供され、式 (A)、(A 1)、(A 2)、(I)、及び (I a 1) の化合物を含む本開示の化合物を調製するために、及び式 (A)、(A 1)、(A 2)、(I)、及び (I a 1) を有する追加の化合物を調製するために使用される一般的な方法を例示する。この方法は、多種多様な官能基に適合する。

【化 2 2】

### スキーム 1



10

20

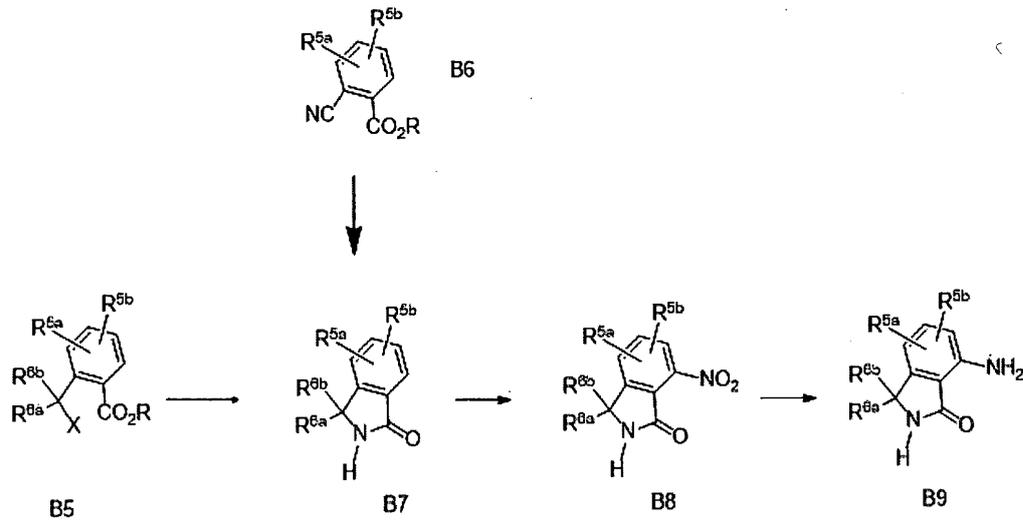
【0171】

B 1 のアミノ基を 3, 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンと反応させて B 2 を得ることができる。次に B 2 を B 3 のアミノ基と反応させて B 4 を得ることができる。

30

## 【化 2 3】

## スキーム 2



10

## 【 0 1 7 2】

20

B 7 は、B 6 中のシアノ基の還元により、例えば水素化により、続いて環化により得ることができる。あるいは、B 5 (X はハロゲン又はトシレートのような脱離基を表し、R はアルキル基である) を  $\text{NH}_3$  と反応させて、環化生成物 B 7 を形成することができる。B 7 を  $\text{HNO}_3$  と反応させて、硫酸などの酸の存在下でニトロ基を導入して、B 8 を得ることができる。次に、例えば水素化による B 8 中のニトロ基の還元は、B 9 を提供することができる。

## 【実施例】

## 【 0 1 7 3】

以下の実施例は、請求項に係る発明を説明するために提供されるが、これを限定するものではない。

30

## 【 0 1 7 4】

以下で使用される試薬及び溶媒は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA) などの商業的供給業者から得ることができる。 $^1\text{H-NMR}$  は、Varian Mercury 400MHz NMR 分光計で記録された。重要なピークが TMS に対して示され、多重度の順 (s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；m、多重項) 及びプロトン数で表に示される。質量分析結果は、質量対電荷の比率、それに続く各イオンの相対量 (カッコ内) として報告される。表では、最も一般的な原子同位体を含む  $\text{M} + \text{H}$  (又は、記載のように  $\text{M} - \text{H}$ ) イオンについて、単一の  $m/e$  値が報告される。同位体パターンは、すべての場合で、予測される式に対応する。電子噴霧イオン化 (ESI) 質量分析は、Hewlett-Packard MSD 電子噴霧質量分析計で、試料供給のための Agilent Zorbax SB-C18,  $2.1 \times 5$  0 mm、 $5 \mu\text{m}$  カラムを備えた HP 1100 HPLC を用いて行った。通常、分析物をメタノールに  $0.1 \text{ mg/mL}$  で溶解し、供給溶媒を用いて 1 マイクロリットルを質量分析計に注入し、 $100 \sim 1500$  ダルトンでスキャンした。すべての化合物は、供給溶媒としてアセトニトリル / 1% 酢酸を含む水を使用して、陽性 ESI モードで分析することができた。以下に示す化合物は、供給系としてアセトニトリル / 水中の  $2 \text{ mM}$  の  $\text{NH}_4\text{OAc}$  を用いて、負の ESI モードで分析することもできる。

40

## 【 0 1 7 5】

以下の略語が、実施例及び本明細書を通して使用される：

HPLC、高圧液体クロマトグラフィー；DMF、ジメチルホルムアミド；TFA、トリフルオロ酢酸；THF、テトラヒドロフラン；EtOAc、酢酸エチル； $\text{BOC}_2\text{O}$ 、

50

ジ - t e r t プチルジカーボネート又は B O C 無水物 ; H P L C、高圧液体クロマトグラフィー ; D I P E A、ジイソプロピルエチルアミン ; H B T U、O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸 ; d p p f、1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ; P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub>、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ; D I P E A、ジイソプロピルエチルアミン ; D M P、フタル酸ジメチル ; M e、メチル ; E t、エチル ; D C M、ジクロロメタン。

【 0 1 7 6 】

本発明の範囲内の化合物は、当業者に公知の様々な反応を用いて、以下に記載するように合成することができる。当業者であれば、本発明の標的化合物を合成するために別の方法を用いることができ、そしてこの文献の本文に記載されているアプローチは網羅的ではないが、目的の化合物に広く適用可能で実用的な経路を提供することを認識するであろう。

10

【 0 1 7 7 】

この特許で請求された特定の分子は、異なる鏡像異性体及びジアステレオ異性体の形態で存在することができ、これらの化合物のそのような変異体の全てが特許請求される。

【 0 1 7 8 】

本明細書において重要な化合物を合成するために使用される実験手順の詳細な説明は、それらを同定する物理的データ並びにそれらに関連する構造的描写により記載される分子をもたらす。

20

【 0 1 7 9 】

当業者はまた、有機化学における標準的な処理操作中に、酸及び塩基が頻繁に使用されることを認識するであろう。親化合物の塩が必要な固有の酸性度又は塩基性を有する場合、そのような化合物が、この特許に記載されている実験操作中に生成されることがある。

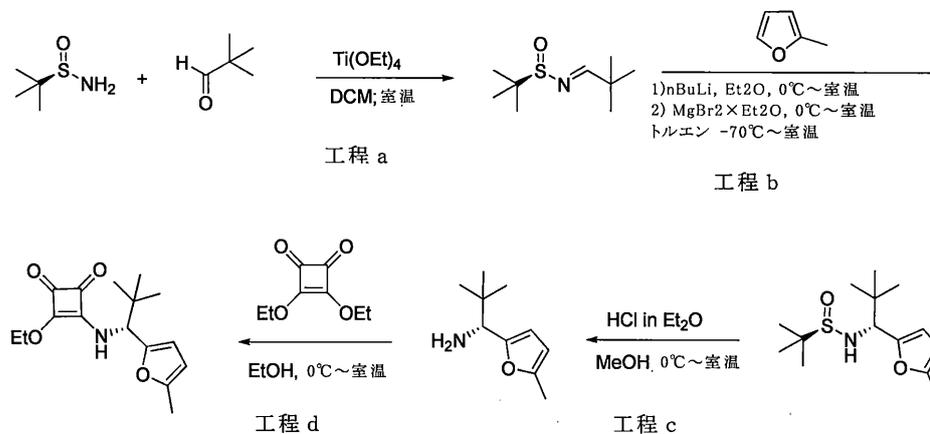
実施例 1

【 0 1 8 0 】

3 - [ [ ( 1 R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリル ) プロピル ] アミノ ] - 4 - エトキシ - シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成

【 化 2 4 】

30



40

【 0 1 8 1 】

工程 a : 機械的攪拌器を備えた 5 L の 3 口丸底フラスコに、( R ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 1 0 0 g、0 . 8 2 5 モル)、2 , 2 - ジメチルプロパナール ( 7 8 . 2 g、0 . 9 0 7 モル)、及びチタンテトラエトキシド ( 4 1 4 . 1 g、1 . 8 1 5 モル) のジクロロメタン ( 1 . 5 L ) 溶液を加えた。反応混合液を室温で 1 2 時間攪拌し、次に硫酸ナトリウム十水和物 ( 2 6 0 g )、次にセライト ( 5 0 0 g ) を加えた

50

。混合物を室温で5時間攪拌し、セライトで濾過して、ジクロロメタン(1L)で濯いだ。濾液を真空下で濃縮し、真空下で一晩乾燥して[N(E)、S(R)]-N-(2,2-ジメチルプロピリデン)-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド(150g、96%)を褐色の油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.80 (s, 1 H), 1.10 (s, 9H), 1.08 (s, 9 H); MS: (ES) m/z, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NOSの計算値 [M+H]<sup>+</sup> 190.1, 実測値 190.1。

【0182】

工程b: 添加ポートを備えた1Lの3口フラスコに、2-メチルフラン(31.1mL、345.1ミリモル、1.5当量)及び無水Et<sub>2</sub>O(300mL)を添加し、次に氷浴中で冷却した。ヘキサン中のn-BuLi(2.5M、120mL、299ミリモル、1.3当量)を約35分間かけて滴下して加えた。混合液を0℃で30分間、次に室温で40分間攪拌し、次に再び0℃に冷却した。固体臭化マグネシウム×Et<sub>2</sub>O(77.2g、299.1ミリモル、1.3当量)を加え、混合液を0℃で30分間、次に室温で20分間攪拌した。

10

【0183】

機械的攪拌器及び内部温度計を備えた5Lの3口フラスコ中で、工程aからのイミン(43.5g、230.1ミリモル)を無水トルエン(1.2L)に溶解し、これを-70℃の内部温度に冷却した。上の段落からのリチウム塩溶液を、内部温度を-70~-67.8℃に保ちながら56分間かけて加えた。添加後、反応混合液を-70℃で1時間、次に室温で一晩攪拌した。反応混合液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(400mL)及び水(400mL)でゆっくり反応を停止させ、次に室温で15分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水(200mL)で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を留去してオレンジ色の油状物を得た。この粗生成物をヘキサン(500mL)に溶解し、-20℃で一晩結晶化させて、黄色の固体を得た。この固体を濾過し、母液から溶媒を留去し、ヘキサン(50mL)から再度結晶化させて、生成物(51.9g、83%)を純粋なジアステレオ異性体として得た。MS: (ES) m/z, C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>Sの計算値 [M+H]<sup>+</sup> 272.2, 実測値 272.2。

20

【0184】

工程c: 前工程からのN-[(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロピル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド(51.9g、191.5ミリモル)をメタノール(100mL)に溶解し、氷浴で冷却し、次にエーテル中の2M HCl(191.5mL、383.0ミリモル、2当量)を加えた。冷却浴を除去し、反応混合液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物に無水エーテル(300mL)を加えた。得られた混合液を濾過した。固体に、水(100mL)及び1M NaOH(200mL)を加えた。生成物をジクロロメタン(3×100mL)で抽出し、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を留去して黄色の油状物(27.2g、85%)を得た。MS: (ES) m/z, C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Oの計算値 [(M-NH<sub>3</sub>)+H]<sup>+</sup> 151.1, 実測値 151.1。

30

【0185】

工程d: 3,4-ジエトキシシクロブタ-3-エン-1,2-ジオン(15.9g、93.5ミリモル、1.05当量)を無水エタノール(150mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。次に、無水エタノール(50mL)中の(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロパン-1-アミン(14.9g、89.0ミリモル)の溶液を滴下して加え、反応混合液を室温で一晩攪拌した。過剰の溶媒を留去し、固体が沈殿するまでヘキサン(500mL)と共に残留物を攪拌した。固体を濾過し、ヘキサン(100mL)で洗浄し、高真空下で乾燥して、標題化合物(24.4g、94%)を得た。MS: (ES) m/z, C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 292.1, 実測値 292.1。

40

実施例2

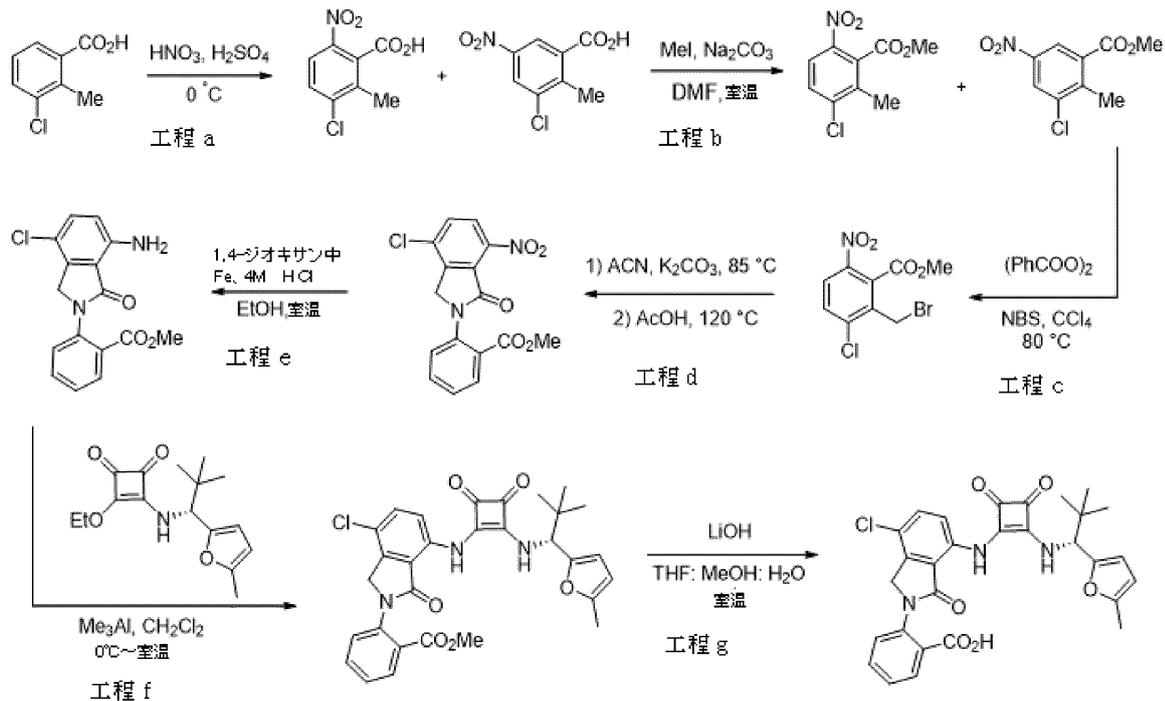
【0186】

2-[4-クロロ-7-[2-[[(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-

50

2 - フリル) プロピル] アミノ] - 3 , 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル] アミノ  
] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] 安息香酸の合成

【化 2 5】



10

20

【 0 1 8 7】

工程 a : 濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( 5 0 0 m L ) 中の 3 - クロロ - 2 - メチル - 安息香酸 ( 1 0 0 . 0 g 、 0 . 5 8 6 モル ) を含有する 4 L の三角フラスコを氷浴で冷却した。70%  $\text{HNO}_3$  ( 4 5 . 2 m L 、 0 . 7 0 3 モル、1 . 2 当量 ) を滴下して加え、反応混合液を 0 で 2 時間攪拌し、次に慎重に氷で急冷し、冷水で 4 L に希釈した。白色の固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥 ( 1 2 7 g 、 定量的 ) して、3 - クロロ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 安息香酸と 3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸を 3 : 1 の比で得た。MS: (ES) m/z、 $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClINO}_4$  の計算値  $[\text{M}-\text{H}]^-$  214.0, 実測値 214.0。

30

【 0 1 8 8】

工程 b : 前の工程からの異性体酸の混合液 ( 5 0 g 、 2 3 2 . 0 ミリモル ) を無水 DMF ( 2 0 0 m L ) に溶解し、無水炭酸ナトリウム ( 2 7 . 0 g 、 2 5 5 . 2 ミリモル、1 . 1 当量 ) を加え、反応液を室温で 3 0 分間攪拌した。ヨウ化メチル ( 1 5 . 9 m L 、 2 5 5 . 2 ミリモル、1 . 1 当量 ) を加え、室温で 3 時間攪拌を続けた。反応混合液を水 ( 1 . 2 L ) で希釈し、生成物を  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 3 × 2 5 0 m L ) を用いて抽出した。合わせた有機層を食塩水 ( 4 × 1 0 0 m L ) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、黄色の油状物 ( 4 9 . 7 g 、 9 3 % ) を得た。

【 0 1 8 9】

工程 c : 前の工程からの異性体エステルの混合液 ( 4 9 . 7 g 、 2 1 6 . 5 ミリモル ) を  $\text{CCl}_4$  ( 4 0 0 m L ) に溶解し、N - プロモスクシンイミド ( 5 7 . 8 g 、 3 2 4 . 7 ミリモル、1 . 5 当量 ) を添加し、続いて過酸化ベンゾイル ( 1 0 . 4 g 、 4 3 . 2 ミリモル、0 . 2 0 当量 ) を加えた。反応混合液を還流下で一晩攪拌し、次に室温に冷却し、濾過した。濾液から溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 1 0 0 : 0 ~ 9 : 1 の  $\text{Hex} : \text{EtOAc}$  ) で精製して、黄色の固体を単一異性体として得た ( 4 4 . 1 g 、 6 6 % ) 。 $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 8.07 ( d,  $J = 9.2$  Hz, 1H ), 7.65 ( d,  $J = 9.2$  Hz, 1H ), 4.63 ( s, 2H ), 4.01 ( s, 3H ) 。

40

【 0 1 9 0】

工程 d : 無水アセトニトリル中の前の工程からの生成物 ( 6 1 6 m g 、 2 ミリモル ) 、アントラニル酸メチル ( 3 0 2 m g 、 2 ミリモル ) 、及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 5 5 3 m g 、 4 ミリ

50

モル)の懸濁液を、密閉した40 mLの反応バイアル中で85 °Cで一晩加熱した。次に反応液を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を濃縮して、未環化粗生成物(800 mg)を得た。この粗生成物を酢酸(5 mL)に溶解し、120 °Cで一晩加熱して、環化生成物を得た。これを酢酸エチルで希釈し、水及び飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、次に乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%酢酸エチル)により精製して、所望の生成物(350 mg、50%)を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 347.0, 実測値 347.0。

## 【0191】

工程 e: 室温のエタノール中の2-(4-クロロ-7-ニトロ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)安息香酸メチル(347 mg、1ミリモル)の攪拌混合液に、鉄粉末(224 mg、4ミリモル)、次にジオキサン中の4 M HCl(2 mL、8ミリモル)を加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル(2×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%酢酸エチル)により精製して、2-(7-アミノ-4-クロロ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)安息香酸メチルを黄色粉末として得た(200 mg、0.63ミリモル、63%)を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 317.0, 実測値 317.0。

10

## 【0192】

工程 f: ジクロロメタン中の2-(7-アミノ-4-クロロ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)安息香酸メチル(109 mg、0.34ミリモル)と3-[[[(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロピル]アミノ]-4-エトキシシクロブタ-3-エン-1,2-ジオン(100 mg、0.34ミリモル)の混合液を0 °Cで攪拌し、トルエン中の2 M トリメチルアルミニウム溶液(0.68 mL、1.36ミリモル)を加えた。溶液を0 °Cで1時間攪拌し、次に室温に加温し、さらに1時間攪拌した。反応混合液を0 °Cに冷却し、5%塩酸溶液で反応を停止させ、水で希釈し、次に酢酸エチル(2×5 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をHPLCにより精製して、2-[4-クロロ-7-[[2-[[[(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソシクロブテン-1-イル]アミノ]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]安息香酸メチルを黄色の固体として得た(65 mg、0.12ミリモル、34%)。MS: (ES) m/z、C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>の計算値 [M-H]<sup>+</sup> 560.0, 実測値 560.0。

20

30

## 【0193】

工程 g: テトラヒドロフラン(1 mL)中の2-[4-クロロ-7-[[2-[[[(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソシクロブテン-1-イル]アミノ]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]安息香酸メチル(56 mg、0.1ミリモル)、メタノール(0.1 mL)、及び水(0.1 mL)の溶液に、過剰の水酸化リチウムを加えた。得られた混合液を室温で1時間攪拌した。反応液を5%塩酸溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をHPLCにより精製して、2-[4-クロロ-7-[[2-[[[(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソシクロブテン-1-イル]アミノ]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]安息香酸を黄色の固体として得た(30 mg、0.05ミリモル、50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.89 (s, 1 H), 9.06 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.65-7.41 (m, 5 H), 6.10 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.95 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.80 (dd, J = 20, 10 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H)。MS: (ES) m/z、C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>の計算値 [M-H]<sup>-</sup> 546.0, 実測値 546.0。

40

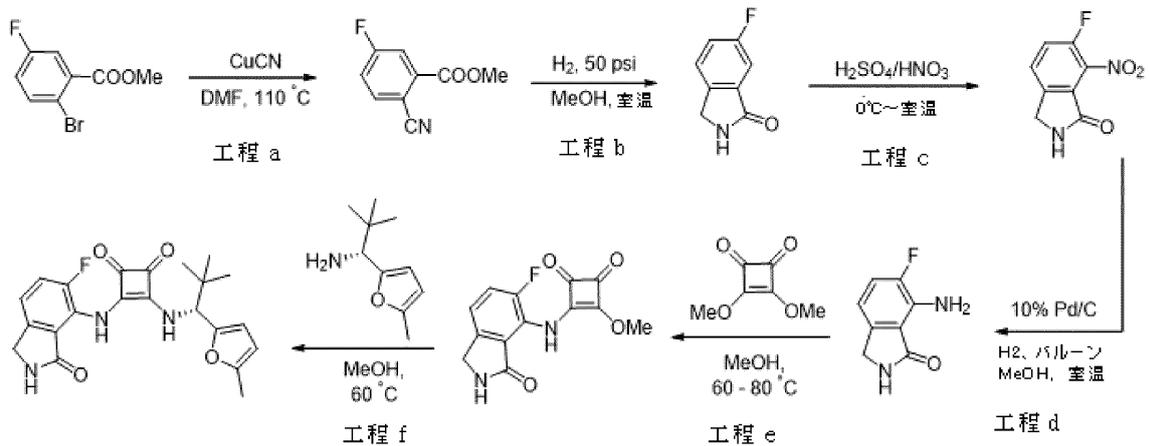
実施例 3

50

## 【0194】

3 - [ [ ( 1 R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリル ) プロピル ] アミノ ] - 4 - [ ( 5 - フルオロ - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ) アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン

## 【化26】



10

## 【0195】

工程 a : 500 mL の丸底フラスコに、2 - ブロモ - 5 - フルオロ安息香酸メチル ( 48 g、206 ミリモル )、シアン化銅 ( 37 g、412 ミリモル )、及び DMF ( 200 mL ) を入れた。混合液を 110 で一晩加熱し、次に室温に冷却した。エーテル ( 1.5 L ) とセライト ( 100 g ) を加え、混合液を室温で 30 分間攪拌した。固体を濾過し、濾液を食塩水 ( 3 × 200 mL ) で洗浄し、次に  $MgSO_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して、所望の生成物を無色の固体として得た ( 31 g、84% )。MS: (ES) m/z、 $C_9H_7FNO_2$  の計算値  $[M+H]^+$  180.1, 実測値 180.1。

20

## 【0196】

工程 b : メタノール ( 200 mL ) 中の 2 - シアノ - 5 - フルオロ安息香酸メチル ( 10 g、56 ミリモル ) の溶液に、室温で 10% Pd - C ( 1.0 g ) を加えた。得られた混合液を水素 ( 50 psi ) 雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合液をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮して、所望の生成物を無色の固体として得た ( 8.0 g、90% )。MS: (ES) m/z、 $C_8H_7FNO$  の計算値  $[M+H]^+$  152, 実測値 152。

30

## 【0197】

工程 c : 濃  $H_2SO_4$  中の 6 - フルオロイソインドリン - 1 - オン ( 8.0 g、5.3 ミリモル ) の 0 の懸濁液に、濃  $H_2SO_4$  ( 26 mL ) 及び硝酸 ( 6 mL ) の予め冷却した混合液を、反応混合液を 5 未満に保ちながら滴下して加えた、添加後、反応混合液を一晩ゆっくりと室温まで加温した。氷 ( 50 g ) を混合液に加え、固体を集め、乾燥し、次に MTBE ( 50 mL ) と酢酸エチル ( 50 mL ) で洗浄して、所望の生成物を淡黄色の固体として得た ( 5.1 g、50% )。MS: (ES) m/z、 $C_8H_6FN_2O_3$  の計算値  $[M+H]^+$  197.2, 実測値 197.2。

40

## 【0198】

工程 d : THF ( 300 mL ) 中の 6 - フルオロ - 7 - ニトロイソインドリン - 1 - オン ( 11.3 g、57 ミリモル ) 及び 10% Pd / C ( 50% 湿潤、6.2 g、2.9 ミリモル、0.05 当量 ) の溶液を、水素雰囲気下 ( バルーン ) で一晩攪拌した。固体をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮して無色の固体を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー ( 100% 酢酸エチル ) で精製して、所望の生成物を白色の固体 ( 6.4 g、67% ) として得た。MS: (ES) m/z、 $C_8H_9FN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  168.1, 実測値 168.1。

## 【0199】

工程 e : 無水メタノール ( 30 mL ) 中の 7 - アミノ - 6 - ジフルオロ - イソインドリン - 1 - オン ( 4.4 g、26 ミリモル ) と 3 , 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン -

50

1, 2 - ジオン (7.4 g、52 ミリモル) の混合液、60 で一晩、次に80 で5時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル (200 mL) 中で50 で30分間攪拌し、次に室温に冷却した。混合液を濾過し、乾燥して淡黄色の固体 (5.0 g、70%) を得た。MS: (ES) m/z、 $C_{13}H_{10}FN_2O_4$  の計算値  $[M+H]^+$  277.2, 実測値 277.2。

#### 【0200】

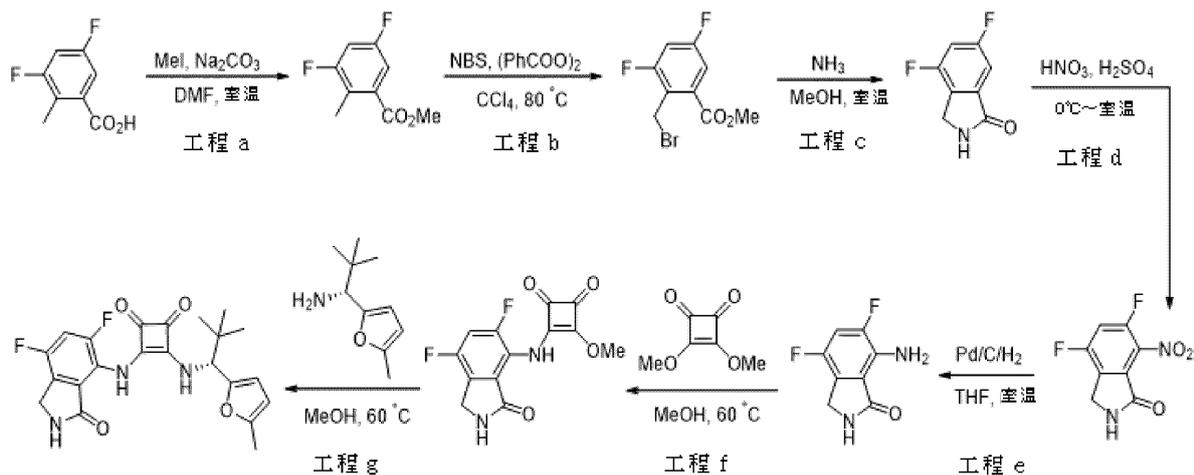
工程 f: 無水エタノール (10 mL) を、3 - [(7 - フルオロ - 3 - オキシ - イソインドリン - 4 - イル) アミノ] - 4 - メトキシ - シクロプタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (1.5 g、5.4 ミリモル) と (1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - フリル) プロパン - 1 - アミン (1.1 g、6.5 ミリモル) の混合液を加え、60 で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却し、最少量のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルに吸着させた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中40%酢酸エチル) により精製して、白色の固体 (800 mg、45%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.59 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 11.6, 8.4 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.12 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 4.10 Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H). MS: (ES) m/z、 $C_{22}H_{22}FN_3O_4$  の計算値  $[M-H]^-$  410.0, 実測値 410.0。

#### 実施例 4

#### 【0201】

3 - [(5, 7 - ジフルオロ - 3 - オキシ - イソインドリン - 4 - イル) アミノ] - 4 - [[(1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - フリル) プロピル] アミノ] シクロプタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンの合成

#### 【化27】



#### 【0202】

工程 a: 3, 5 - ジフルオロ - 2 - メチル - 安息香酸 (5.2 g、30.2 ミリモル) を無水 DMF (30 mL) に溶解した。無水  $Na_2CO_3$  (3.5 g、33.2 ミリモル、1.1 当量) を加え、反応液を室温で30分間攪拌した。ヨウ化メチル (2.1 mL、33.2 ミリモル、1.1 当量) を加え、混合液を室温で4時間攪拌した後、反応液を水 (200 mL) で希釈し、生成物を  $Et_2O$  (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (4 x 30 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、溶媒を留去して、黄色の油状物 (5.4 g、96%) を得た。

#### 【0203】

工程 b: 工程 a からの生成物 (5.4 g、29.0 ミリモル) を四塩化炭素 (60 mL) に溶解し、N - プロモスクシンイミド (7.7 g、43.5 ミリモル、1.5 当量)、次に過酸化ベンゾイル (1.4 g、5.8 ミリモル、0.20 当量) を加えた。反応混合液を還流して一晩攪拌し、次に室温に冷却し、濾過した。濾液から溶媒を留去し、残留物

をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100%ヘキサン～9：1のヘキサン：酢酸エチル）で精製して、生成物を黄色の油状物として得た（7.4 g、96%）。

【0204】

工程c：メタノール（7 M、45 mL、6.4ミリモル）中のNH<sub>3</sub>を0 に冷却し、工程bからの生成物（6 g、22.6ミリモル）を加えた。反応混合液を0 で10分間、次に室温で一晩攪拌した。過剰の溶媒を留去し、残留物を水（50 mL）で希釈した。得られた固体を濾過し、水（2×20 mL）、次にヘキサン（20 mL）で洗浄して、生成物（3.4 g、89%）を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>NO の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 170.0, 実測値 170.3。

【0205】

工程d：工程cからの4,6-ジフルオロイソインドリン-1-オン（3.4 g、20.1ミリモル）を濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（40 mL）に溶解し、0 に冷却した。70%硝酸（1.5 mL、24.1ミリモル、1.2当量）を滴下して加え、反応混合液を0 で10分間攪拌し、次に1時間かけて室温に加温し、一晩攪拌した。氷を加え、混合液を冷水（100 mL）で希釈した。得られた黄色の固体を濾過し、水（2×50 mL）、次にヘキサン（50 mL）で洗浄し、真空下で乾燥した（3.4 g、79%）。MS: (ES) m/z、C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 215.0, 実測値 215.2。

【0206】

工程e：工程dからの4,6-ジフルオロ-7-ニトロ-イソインドリン-1-オン（3.4 g、15.9ミリモル）をTHF（50 mL）で希釈し、10%Pd/Cの50%湿潤物（1.7 g、0.8ミリモル、5%ミリモル）を窒素雰囲気下に加えた。反応混合液を水素（バルーン）下で室温で1日間激しく攪拌し、次にセライトで濾過し、溶媒を留去して固体生成物（2.7 g、92%）を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 185.1, 実測値 185.3。

【0207】

工程f：無水MeOH（15 mL）中の工程eからの7-アミノ-4,6-ジフルオロ-イソインドリン-1-オン（2.3 g、12.5ミリモル）及び3,4-ジメトキシシクロブタ-3-エン-1,2-ジオン（3.5 g、25.0ミリモル、2.0当量）の混合液を60 で一晩攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、残留物をMTBE:EtOAc（1:1, 200 mL）で希釈し、50 で30分間攪拌し、次に室温まで冷却した。固体生成物を濾過し、MTBEで洗浄し、次にMeOH:DCM（1:1, 200 mL）に溶解し、セライトで濾過した。濾液から溶媒を留去して灰色の固体（2.0 g、54%）を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 295.1, 実測値 295.2。

【0208】

工程g：無水メタノール（30 mL）を、工程fからの3-[（5,7-ジフルオロ-3-オキソ-イソインドリン-4-イル）アミノ]-4-メトキシ-シクロブト-3-エン-1,2-ジオン（1.5 g、5.1ミリモル）と（1R）-2,2-ジメチル-1-（5-メチル-2-フリル）プロパン-1-アミン（852 mg、5.1ミリモル）の混合物に加え、この混合液を60 で1日間攪拌した。反応液を室温に冷却し、最少量のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルに吸着させた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（100:0～50:50のジクロロメタン：酢酸エチル）で精製して、褐色の固体（1.4 g、64%）を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 10.9, 8.6 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.04 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H)。MS: (ES) m/z、C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M-H]<sup>-</sup> 428.1, 実測値 428.1。

実施例5

【0209】

2-[4-クロロ-7-[ [2-[ [（1R）-2,2-ジメチル-1-（5-メチル-2-フリル）プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソ-シクロブテン-1-イル]アミノ

10

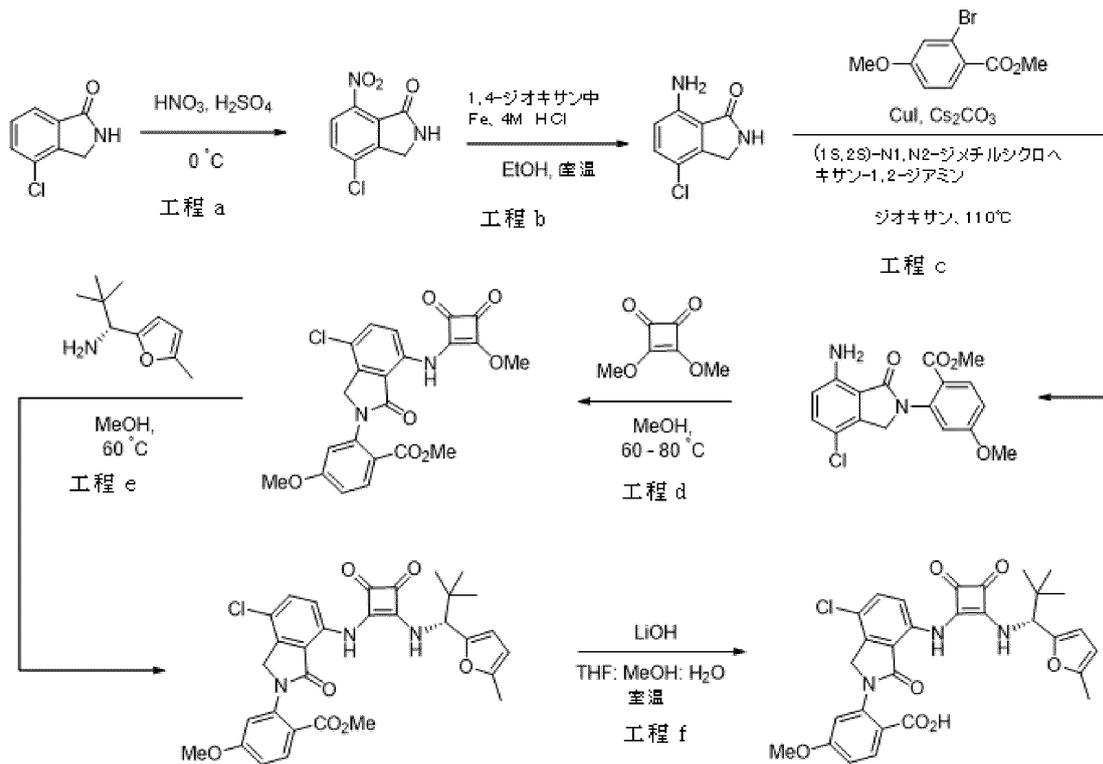
20

30

40

50

]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-4-メトキシ-安息香酸  
【化28】



10

20

## 【0210】

工程 a : 濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50 mL) 中の 4-クロロイソインドリン-1-オン (25.0 g、0.149 モル) を含有する 1 L の丸底フラスコを氷浴中で冷却した。濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50 mL) と 70% 硝酸 (10 mL、0.16 モル、1.05 当量) との混合液を滴下して加え、反応混合液を 0 で 2 時間攪拌し、氷で注意深く反応を停止させ、冷水で 1 L に希釈した。固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥して、4-クロロ-7-ニトロ-イソインドリン-1-オン (23 g、73%) を得た。MS: (ES)  $m/z$ 、 $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_3$  の計算値  $[\text{M}-\text{H}]^-$  212.0, 実測値 212.0。

30

## 【0211】

工程 b : 室温のエタノール中の 4-クロロ-7-ニトロ-イソインドリン-1-オン (23 g、108 ミリモル) の攪拌混合液に、鉄粉末 (18.2 g、324 ミリモル) を加え、続いてジオキサンの 4 M  $\text{HCl}$  (162 mL、648 ミリモル) を加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮して、7-アミノ-4-クロロ-イソインドリン-1-オン (16.5 g、72%) を得た。MS: (ES)  $m/z$ 、 $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$  の計算値  $[\text{M}+\text{H}]^+$  183.2, 実測値 183.2。

40

## 【0212】

工程 c : ジオキサン (10 mL) 中の 7-アミノ-4-クロロ-イソインドリン-1-オン (250 mg、1.37 ミリモル) を含有する反応バイアルに、2-プロモ-5-メトキシ-安息香酸メチル (502 mg、2.05 ミリモル)、炭酸セシウム (893 mg、2.74 ミリモル)、ヨウ化銅 (104 mg、0.55 ミリモル) 及び (1S, 2S)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (156 mg、1.1 ミリモル) を加えた。混合液を窒素でパージし、次に 110 に加温した。反応液を 110 で 1 時間攪拌し、反応を LC-MS でモニターした。完了後、反応液を冷却し、次にセライトで濾過し、酢酸エチルで濯いだ。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~

50

50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、2-(7-アミノ-4-クロロ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-5-メトキシ-安息香酸メチルを白色の固体(284 mg、60%)として得た。MS: (ES) m/z、 $C_{17}H_{15}ClN_2O_4$ の計算値  $[M+H]^+$  347.1, 実測値 347.1。

#### 【0213】

工程d:無水メタノール(5 mL)中の2-(7-アミノ-4-クロロ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-5-メトキシ-安息香酸メチル(160 mg、0.46ミリモル)と3,4-ジメトキシシクロブタン-1,2-ジオン(131 mg、0.92ミリモル)の混合液を、60°Cで一晩攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル(5 mL)中で50°Cで30分間攪拌し、次に室温に冷却した。混合液を濾過し乾燥させて、生成物である2-[4-クロロ-7-[(2-メトキシ-3,4-ジオキソ-シクロブチル)アミノ]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-5-メトキシ-安息香酸メチルを、淡黄色の固体(170 mg、81%)として得た。MS: (ES) m/z、 $C_{22}H_{17}ClN_2O_7$ の計算値  $[M+H]^+$  457.1, 実測値 457.1。

10

#### 【0214】

工程e:無水メタノール(10 mL)を、2-[4-クロロ-7-[(2-メトキシ-3,4-ジオキソ-シクロブチル)アミノ]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-5-メトキシ安息香酸メチル(170 mg、0.37ミリモル)と(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロパン-1-アミン(62 mg、0.37ミリモル)の混合液に加え、この混合液を60°Cで一晩攪拌した。次に反応液を濃縮し、粗2-[4-クロロ-7-[[2-[[[(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソ-シクロブテン-1-イル]アミノ]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-4-メトキシ-安息香酸メチル(218 mg、0.37ミリモル)を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

#### 【0215】

工程f:テトラヒドロフラン(4.0 mL)中の2-[4-クロロ-7-[[2-[[[(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソ-シクロブテン-1-イル]アミノ]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-4-メトキシ-安息香酸メチル(218 mg、0.37ミリモル)の溶液、メタノール(0.5 mL)、及び水(0.5 mL)の混合液に、水酸化リチウム(78 mg、1.85ミリモル)を加えた。得られた混合液を60°Cで6時間攪拌した。反応液を5%塩酸溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-[4-クロロ-7-[[2-[[[(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソ-シクロブテン-1-イル]アミノ]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-4-メトキシ-安息香酸を黄色の固体(37 mg、17%)として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.94 (s, 1 H), 9.12 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 9.2, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8, 1 H), 7.49 (d, J = 9.2, 1 H), 7.19 (d, J = 2.4, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.4, 1 H), 6.16 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 5.09 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.78 (dd, J = 23, 5.6 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H)。MS: (ES) m/z、 $C_{30}H_{28}ClN_3O_7$ の計算値  $[M-H]^-$  576.0, 実測値 576.0。

30

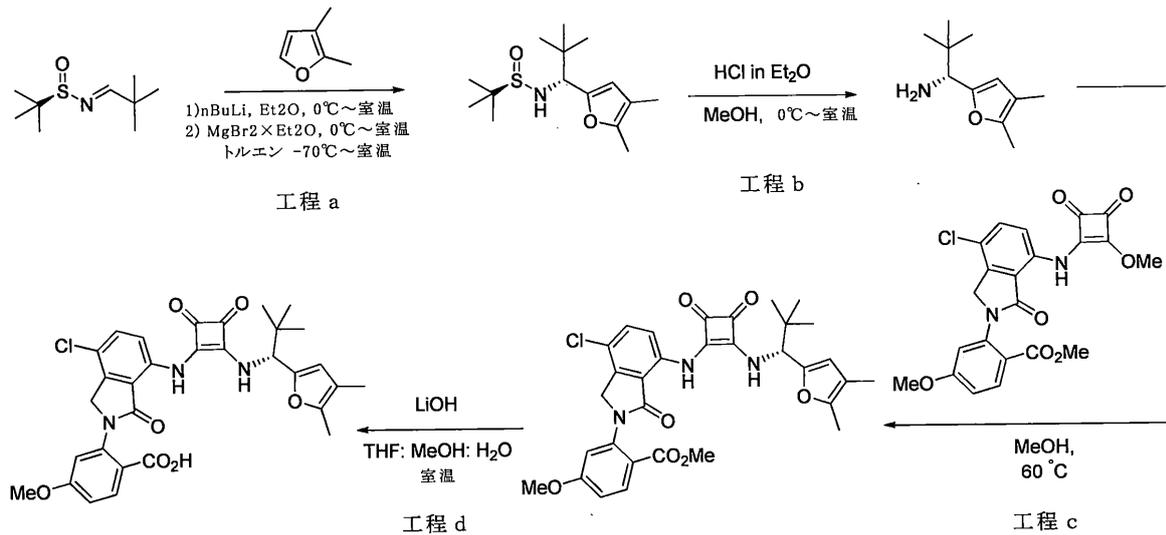
40

#### 実施例6

#### 【0216】

2-[4-クロロ-7-[[2-[[[(1R)-1-(4,5-ジメチル-2-フリル)-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソ-シクロブテン-1-イル]アミノ]-1-オキソ-イソインドリン-2-イル]-4-メトキシ-安息香酸

## 【化 2 9】



10

## 【 0 2 1 7】

工程 a : 添加ポートを備えた 1 L の 3 口フラスコに 2, 3 - ジメチルフラン ( 3 0 . 0 g、3 1 2 . 5 ミリモル、1 . 3 当量 ) 及び無水 Et<sub>2</sub>O ( 3 0 0 mL ) を入れ、次に氷浴に入れた。ヘキサン中の n - BuLi ( 2 . 5 M、1 2 5 mL、3 1 2 . 5 ミリモル、1 . 3 当量 ) を約 3 5 分間かけて滴下して加えた。混合液を 0 °C で 3 0 分間、次に室温で 4 0 分間攪拌し、次にこれを再び 0 °C に冷却した。固体 MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O ( 8 0 . 6 g、3 1 2 . 5 ミリモル、1 . 3 当量 ) を加え、混合液を 0 °C で 3 0 分間、次に室温で 2 0 分間攪拌した。

20

## 【 0 2 1 8】

機械的攪拌器及び内部温度計を備えた 5 L の 3 口フラスコ中で、イミン ( 4 5 . 4 g、2 4 0 . 4 ミリモル ) を無水トルエン ( 1 . 2 L ) に溶解し、これを - 7 0 °C の内部温度に冷却した。上の段落からのリチウム塩溶液を、内部温度を - 7 0 °C ~ - 6 7 . 8 °C に保ちながら 5 6 分かけて加えた。添加後、反応混合液を - 7 0 °C で 1 時間、次に室温で一晩攪拌した。反応混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 4 0 0 mL ) 及び水 ( 4 0 0 mL ) でゆっくり反応を停止させ、次に室温で 1 5 分間攪拌した。次に有機層を分離し、食塩水 ( 2 0 0 mL ) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル ( 3 0 0 mL ) で抽出した。有機物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の油状物を得た。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 1 0 % MTBE / DCM ) により精製して、生成物 ( 1 8 . 0 g、2 6 % ) を単一ジアステレオ異性体として得た。MS: (ES) m/z、C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>S の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 286.1, 実測値 286.1。

30

## 【 0 2 1 9】

工程 b : 前工程からの N - [ ( 1 R ) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ( 4, 5 - ジメチル - 2 - フリル ) プロピル ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド ( 1 8 g、6 3 . 1 ミリモル ) をメタノール ( 2 0 0 mL ) に溶解し、氷浴中で冷却し、次にエーテル中の 2 M HCl ( 3 1 . 5 mL、1 2 6 . 2 ミリモル、2 当量 ) を加えた。冷却浴を除去し、反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、無水エーテル ( 1 0 0 mL ) を残留物に加えた。得られた混合液を濾過した。固体に、水 ( 1 0 0 mL ) 及び 1 M NaOH ( 1 0 0 mL ) を加えた。生成物をジクロロメタン ( 3 × 1 0 0 mL ) で抽出し、合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を留去して、( 1 R ) - 1 - ( 4, 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミンを黄色の油状物として得た ( 9 . 7 g、8 5 % )。MS: (ES) m/z、C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O [(M-NH<sub>3</sub>)+H]<sup>+</sup> 165.1, 実測値 165.1。

40

## 【 0 2 2 0】

50

工程 c : 無水メタノール ( 1 m L ) を、 2 - [ 4 - クロロ - 7 - [ ( 2 - メトキシ - 3 , 4 - ジオキソ - シクロブチル ) アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] - 5 - メトキシ - 安息香酸メチル ( 6 0 m g 、 0 . 1 3 ミリモル ) と ( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミン ( 2 4 m g 、 0 . 1 3 ミリモル ) の混合液に加えた。この混合液を 6 0 で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、粗 2 - [ 4 - クロロ - 7 - [ [ 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ] - 3 , 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル ] アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - 安息香酸メチル ( 7 8 m g 、 0 . 1 3 ミリモル ) を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

10

## 【 0 2 2 1 】

工程 d : テトラヒドロフラン ( 1 . 0 m L ) 中の 2 - [ 4 - クロロ - 7 - [ [ 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] - 3 , 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル ] アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - 安息香酸メチル ( 7 8 m g 、 0 . 1 3 ミリモル ) 、 メタノール ( 0 . 1 m L ) 、 及び水 ( 0 . 1 m L ) の混合液に、水酸化リチウム ( 2 7 m g 、 0 . 6 5 ミリモル ) を加えた。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を 5 % 塩酸溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、 2 - [ 4 - クロロ - 7 - [ [ 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] - 3 , 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル ] アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] - 4 - メトキシ - 安息香酸を黄色の固体として得た ( 1 2 m g 、 1 5 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) 9.93 ( s, 1 H ) , 9.09 ( d,  $J = 10$  Hz, 1 H ) , 7.90 ( d,  $J = 9.2$ , 1 H ) , 7.66 ( d,  $J = 8.8$ , 1 H ) , 7.49 ( d,  $J = 9.2$ , 1 H ) , 7.19 ( d,  $J = 2.4$ , 1 H ) , 7.04 ( dd,  $J = 8.8$ , 2.4, 1 H ) , 6.06 ( d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H ) , 5.04 ( d,  $J = 10$  Hz, 1 H ) , 4.83 ( dd,  $J = 23$ , 5.6 Hz, 2 H ) , 3.83 ( s, 3 H ) , 2.15 ( s, 3 H ) , 1.85 ( s, 3 H ) , 0.87 ( s, 9 H ) . MS: ( ES )  $m/z$ 、 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_7$  の計算値  $[\text{M-H}]^-$  590.2, 実測値 590.2。

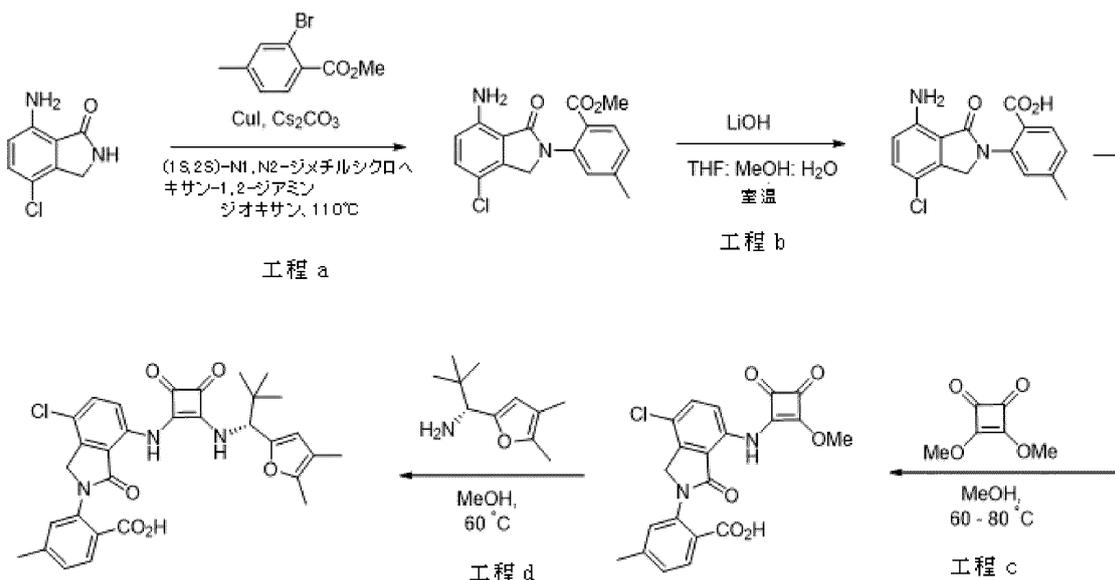
20

## 実施例 7

## 【 0 2 2 2 】

2 - [ 4 - クロロ - 7 - [ [ 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] - 3 , 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル ] アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] - 4 - メチル - 安息香酸  
【 化 3 0 】

30



40

50

## 【0223】

工程 a : ジオキサン ( 10 mL ) 中の 7 - アミノ - 4 - クロロ - イソインドリン - 1 - オン ( 305 mg、1.67 ミリモル ) を含有する反応バイアルに、2 - ブロモ - 5 - メチル - 安息香酸メチル ( 575 mg、2.51 ミリモル )、炭酸セシウム ( 1.63 g、5 ミリモル )、ヨウ化銅 ( 190 mg、1.0 ミリモル )、及び ( 1 S、2 S ) - N 1、N 2 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン ( 285 mg、2.0 ミリモル ) を加えた。混合液を窒素でパージし、次に 110 に加温した。反応液を 110 で 1 時間攪拌し、LC - MS でモニターした。完了後、反応液を冷却し、次にセライトで濾過し、EtOAc で濯いだ。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン ) により精製して、2 - ( 7 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 安息香酸メチルを白色の固体 ( 345 mg、62 % ) を得た。MS: (ES) m/z、 $C_{17}H_{15}ClN_2O_3$  の計算値  $[M+H]^+$  331.1、実測値 331.1。

10

## 【0224】

工程 b : テトラヒドロフラン ( 10 mL ) 中の 2 - ( 7 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 安息香酸メチル ( 689 mg、2.08 ミリモル )、メタノール ( 1 mL )、及び水 ( 1 mL ) の溶液に、水酸化リチウム ( 874 mg、20.83 ミリモル ) を加えた。得られた混合液を 60 で一晩攪拌した。次に反応液を冷却し、次に 1 N 塩酸溶液で pH = 5 に酸性化し、酢酸エチル / MeOH ( 10 : 1 ) で抽出した。有機層を乾燥させ (  $Na_2SO_4$  )、濾過し、真空下で濃縮した。ヘキサンを粗生成物に加え、得られた固体を濾過し、ヘキサンで濯いで、2 - ( 7 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ) - 4 - メチル - 安息香酸を黄色の固体として得た ( 572 mg、87 % )。

20

## 【0225】

工程 c : 無水メタノール ( 5 mL ) 中の 2 - ( 7 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ) - 4 - メチル - 安息香酸 ( 570 mg、1.80 ミリモル ) と 3, 4 - ジメトキシシクロブタン - 1, 2 - ジオン ( 307 mg、2.16 ミリモル ) の溶液を、60 で一晩攪拌した。次に反応混合液を室温に冷却し、濾過した。次に、固体を EtOAc で洗浄し、乾燥して、2 - [ 4 - クロロ - 7 - [ ( 2 - メトキシ - 3, 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル ) アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] - 4 - メチル - 安息香酸を黄色の固体 ( 565 mg、71 % ) として得た。MS: (ES) m/z、 $C_{21}H_{15}ClN_2O_6$  の計算値  $[M+H]^+$  427.1、実測値 427.1。

30

## 【0226】

工程 d : 無水メタノール ( 2 mL ) を、2 - [ 4 - クロロ - 7 - [ ( 2 - メトキシ - 3, 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル ) アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] - 4 - メチル - 安息香酸 ( 60 mg、0.14 ミリモル ) と ( 1 R ) - 1 - ( 4, 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミン ( 27 mg、0.15 ミリモル ) の混合液に加え、この混合液を 60 で一晩攪拌した。次に反応液を濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2 - [ 4 - クロロ - 7 - [ [ 2 - [ [ ( 1 R ) - 1 - ( 4, 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2, 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] - 3, 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル ] アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] - 4 - メチル - 安息香酸 ( 30 mg、37 % ) を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) 9.94 ( s, 1 H ), 9.09 ( d, J = 10 Hz, 1 H ), 7.81 ( d, J = 9.2, 1 H ), 7.66 ( d, J = 8.8, 1 H ), 7.49 ( d, J = 9.2, 1 H ), 7.42 ( d, J = 2.4, 1 H ), 7.30 ( dd, J = 8.8, 2.4, 1 H ), 6.07 ( d, J = 3.2 Hz, 1 H ), 5.04 ( d, J = 10 Hz, 1 H ), 4.83 ( dd, J = 23, 5.6 Hz, 2 H ), 2.38 ( s, 3 H ), 2.15 ( s, 3 H ), 1.85 ( s, 3 H ), 0.87 ( s, 9 H )。MS: (ES) m/z、 $C_{31}H_{30}ClN_3O_6$  の計算値  $[M-H]^-$  574.0、実測値 574.0。

40

## 実施例 8

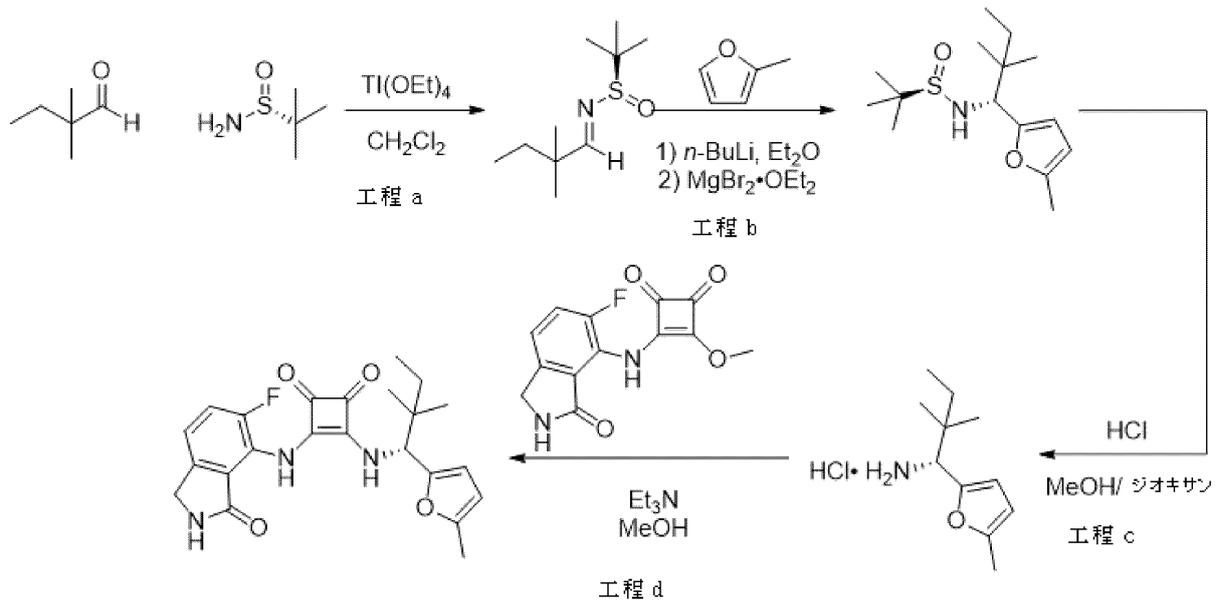
## 【0227】

3 - [ [ ( 1 R ) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリル ) プチル ] アミノ

50

] - 4 - [ ( 5 - フルオロ - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ) アミノ ] シクロブ  
 タ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成

【化 3 1】



10

【 0 2 2 8】

20

工程 a : 2 , 2 - ジメチルブタナール ( 5 . 0 g 、 5 0 ミリモル ) と ( R ) - t e r t -  
 ブタン sulfonamide ( 6 . 3 6 g 、 5 2 . 5 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 0 mL ) に溶解し、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  ( 8 5 ~ 9 5 % 、 2 2 . 8 1 g 、 約 9 0 ミリモル ) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。次に反応液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 0 mL ) で希釈し、次に激しく攪拌しながらセライト及び  $\text{H}_2\text{O}$  ( 9 0 mL ) を加えた。混合液を 5 時間攪拌し、次にセライトで濾過し、フィルターケーキを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で濯いだ。濾液を濃縮し、シリカ ( ヘキサン中 1 % ~ 3 0 %  $\text{EtOAc}$  ) で精製して、生成物を得た。

【 0 2 2 9】

工程 b :  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 5 2 mL ) 中の 2 - メチルフラン ( 5 . 0 6 mL 、 5 6 . 2 ミリモル ) を氷上で冷却した。N - B u L i ( 2 . 5 M 、 2 2 . 5 mL 、 5 6 . 3 ミリモル ) を滴下して加え、反応液を氷上で 1 5 分間攪拌し、次に浴を除去し、攪拌を室温で 1 時間続けた。次に反応液を再び氷上で冷却し、 $\text{MgBr}_2$  ( 1 4 . 5 g 、 5 6 . 2 ミリモル ) を一度に加えた。反応液を氷上で 2 0 分間攪拌し、次に浴を除去し、RT で 5 0 分間攪拌を続けた。次に反応液を - 7 8 の浴中で冷却し、 $\text{Et}_2\text{O}$  ( 5 2 mL ) 中の ( R , E ) - N - ( 2 , 2 - ジメチルブチリデン ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド ( 7 . 6 g 、 3 7 . 4 ミリモル ) を滴下して加えた。反応液を室温までゆっくりと温めた。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を加えて反応を停止させ、混合液を激しく攪拌した後、 $\text{H}_2\text{O}$  で希釈し、 $\text{EtOAc}$  ( 3 x 1 5 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。次にこれをシリカ ( ヘキサン中 5 % ~ 4 0 %  $\text{EtOAc}$  ) で精製して、異性体的に純粋な生成物を得た。

30

40

【 0 2 3 0】

工程 c : N - [ ( 1 R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリル ) ブチル ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド ( 6 . 0 g 、 2 1 ミリモル ) に、 $\text{MeOH}$  ( 6 0 mL ) とジオキサン中の  $\text{HCl}$  ( 4 M 、 2 1 mL 、 8 4 ミリモル ) を加えた。これを室温で 4 5 分間攪拌した。次に反応液を濃縮し、真空下で乾燥して、生成物を得た。

【 0 2 3 1】

工程 d :  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0 . 0 7 2 mL 、 0 . 5 2 ミリモル ) を、 $\text{MeOH}$  ( 1 . 3 mL ) 中のスクワラート ( 7 2 mg 、 0 . 2 6 ミリモル ) と ( 1 R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリル ) ブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 5 7 mg 、 0 . 2 6 ミリモル )

50

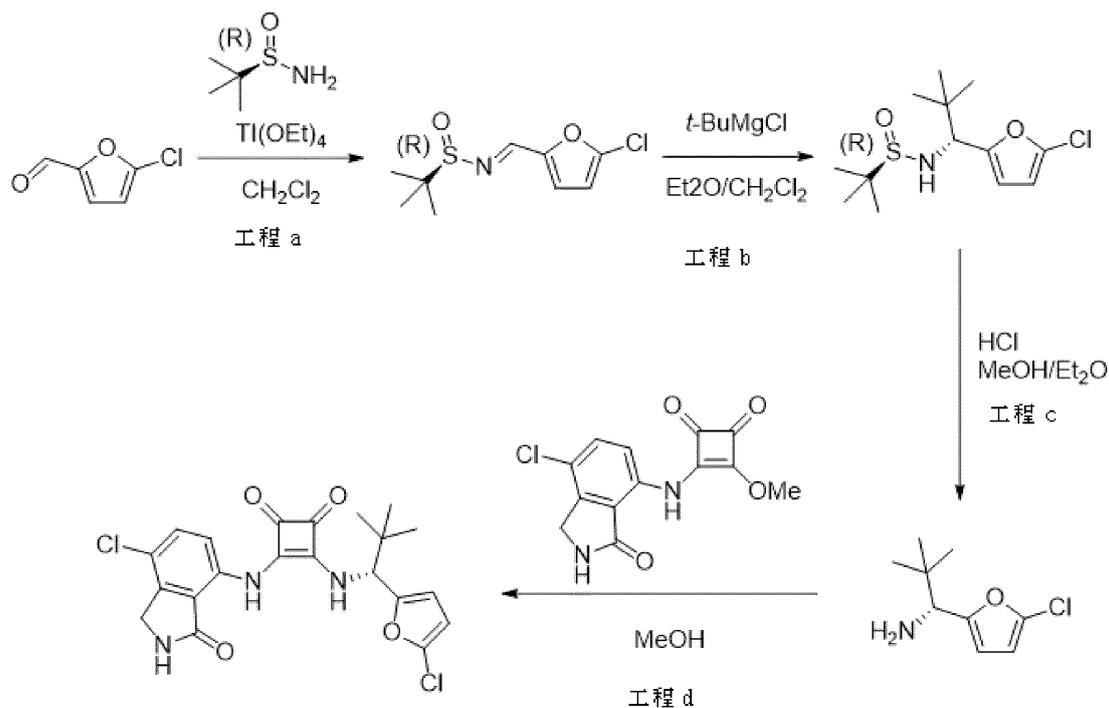
の混合液に加えた。反応液を 60 で 4 時間、次に室温で一晩攪拌した。シリカゲルを反応液に加え、混合液を濃縮し、これをシリカゲルクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の 1% ~ 10% MeOH) で精製して生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.65 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.06 - 6.02 (m, 1H), 5.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.36-1.21(m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS: (ES) m/z、C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 426.2, 実測値 426.0。

実施例 9

【0232】

3 - [ [ (1R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - フリル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] - 4 - [ (7 - クロロ - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル) アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成

【化32】



【0233】

工程 a : 5 - クロロフラン - 2 - カルバルデヒド ( 5 . 0 g 、 38 ミリモル ) と ( R ) - tert - ブタン sulfi n アミド ( 4 . 2 g 、 35 ミリモル ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 75 mL ) に溶解し、Ti ( OEt )<sub>4</sub> ( 85 ~ 95 % 、 17 . 6 g 、 77 ミリモル ) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。次に反応液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 150 mL ) で希釈し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 10H<sub>2</sub>O ( 100 g ) を加え、混合液を 90 分間攪拌した。次にこれをセライトで濾過し、フィルターケーキを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 200 mL ) で濯いだ。濾液を濃縮して生成物を得た。

【0234】

工程 b : ( R , E ) - N - [ ( 5 - クロロ - 2 - フリル ) メチレン ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィ n アミド ( 7 . 65 g 、 32 . 7 ミリモル ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 131 mL ) に溶解し、窒素雰囲気下で - 78 の浴中で冷却した。t - BuMgCl ( Et<sub>2</sub>O 中 2 M 、 33 mL 、 66 ミリモル ) を添加口ートを介して 30 分間かけて添加し、次に反応液を 4 時間攪拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え、混合液を室温まで温めた。次に H<sub>2</sub>O ( 50 mL ) を添加し、混合液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 x ) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ジアステレオ異性体の混合液を得た。この粗生成物をシリカに

10

20

30

40

50

吸着させ、カラムクロマトグラフィー（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の10%メチルtert-ブチルエーテル）により精製した。初期に溶出するジアステレオ異性体を集め、濃縮して生成物を得た。

## 【0235】

工程c：N-[(1R)-1-(5-クロロ-2-フリル)-2,2-ジメチル-プロピル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィアミド（0.98g、3.4ミリモル）をMeOH（3.4mL）に溶解し、HCl（Et<sub>2</sub>O中2M、3.4mL、6.8ミリモル）を加えた。反応液を一晩攪拌し、次に濃縮した。Et<sub>2</sub>O（25mL）を加え、混合液を30分間攪拌し、次に濾過した。固体をEt<sub>2</sub>O（2x）で洗浄し、次にKOH水溶液（3M、5mL）を加え、生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （3x）で抽出した。合わせた有機層をKOH水溶液（1.5M）で2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を得た。

10

## 【0236】

工程d：3-[(7-クロロ-3-オキソ-イソインドリン-4-イル)アミノ]-4-メトキシ-シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン（59mg、0.2ミリモル）と(1R)-1-(5-クロロ-2-フリル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-アミン（38mg、0.2ミリモル）をMeOH（0.2mL）中で混合し、混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、次に逆相クロマトグラフィー（溶離液としてMeCN：0.1% TFAを含むH<sub>2</sub>O）で精製して生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 9.96 (s, 1H), 9.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 2H), 5.17 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 0.99 (s, 9H). MS: (ES) m/z, C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 448.1, 実測値 448.1。

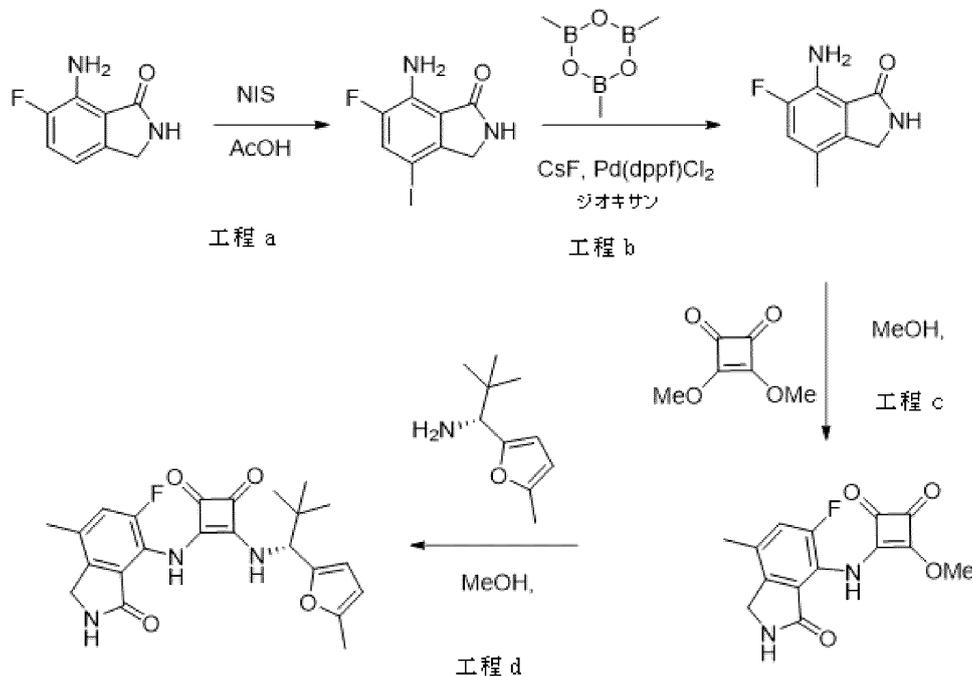
20

## 実施例10

## 【0237】

(R)-3-((2,2-ジメチル-1-(5-メチルフラン-2-イル)プロピル)アミノ)-4-((5-フルオロ-7-メチル-3-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン

## 【化33】



30

40

## 【0238】

工程a：水浴中でAcOH（30mL）中の7-アミノ-6-フルオロイソインドリン

50

- 1 - オン ( 2 . 4 g、14 . 4 ミリモル ) の溶液に、N - ヨードスクシンイミド ( 4 . 55 g、20 . 2 ミリモル ) を室温で少しずつ加えた。得られた混合液を水浴中で30分間攪拌し、水 ( 20 mL ) で反応を停止させ、酢酸エチル ( 100 mL ) で抽出した。有機層を食塩水 ( 100 mL ) で洗浄し、次に  $MgSO_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して褐色の固体を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 ~ 60 % 酢酸エチル ) で精製して生成物を得た。MS: (ES) m/z、 $C_8H_6FIN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  293.0, 実測値 293.0。

【 0 2 3 9 】

工程 b : ジオキサソ ( 44 mL ) 中の 7 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - ヨードイソインドリン - 1 - オン ( 2 . 2 g、7 . 53 ミリモル ) の溶液に、 $CsF$  ( 4 . 57 g、30 . 1 ミリモル )、2, 4, 6 - トリメチル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリボリナン ( 1 . 35 g、22 . 6 ミリモル ) と [ 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 ) ( 551 mg、0 . 753 ミリモル ) を加えた。得られた混合液を 80 で一晩攪拌した。次に反応液を水 ( 100 mL ) と酢酸エチル ( 100 mL ) に分配し、有機層を食塩水 ( 80 mL ) で洗浄し、次に  $MgSO_4$  で乾燥した。溶媒を減圧下で留去して褐色の固体を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 ~ 80 % 酢酸エチル ) で精製して生成物を得た。MS: (ES) m/z、 $C_9H_9FN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  181.1, 実測値 181.1。

10

【 0 2 4 0 】

工程 C : 無水メタノール ( 3 mL ) 中の 7 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - メチルイソインドリン - 1 - オン ( 200 mg、1 . 11 ミリモル ) と 3, 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン ( 189 . 3 mg、1 . 33 ミリモル ) の混合液を 60 で一晩攪拌し、次に 80 で 5 時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル ) により精製して、生成物を得た。MS: (ES) m/z、 $C_{14}H_{11}FN_2O_4$  の計算値  $[M+H]^+$  291.1, 実測値 291.1。

20

【 0 2 4 1 】

工程 d : 無水メタノール ( 2 mL ) を、3 - ( ( 5 - フルオロ - 7 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - メトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン ( 95 mg、0 . 327 ミリモル ) と ( R ) - 2, 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) プロパン - 1 - アミン ( 55 mg、0 . 329 ミリモル ) の混合液に加え、この混合液を 60 で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却し、最少量のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルに吸着させた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ジクロロメタン中の 40 % 酢酸エチル ) により精製して、生成物を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $DMSO-d_6$  ) 9.46 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.94 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H). MS: (ES) m/z、 $C_{23}H_{24}FN_3O_4$  の計算値  $[M+H]^+$  426.2, 実測値 426.2。

30

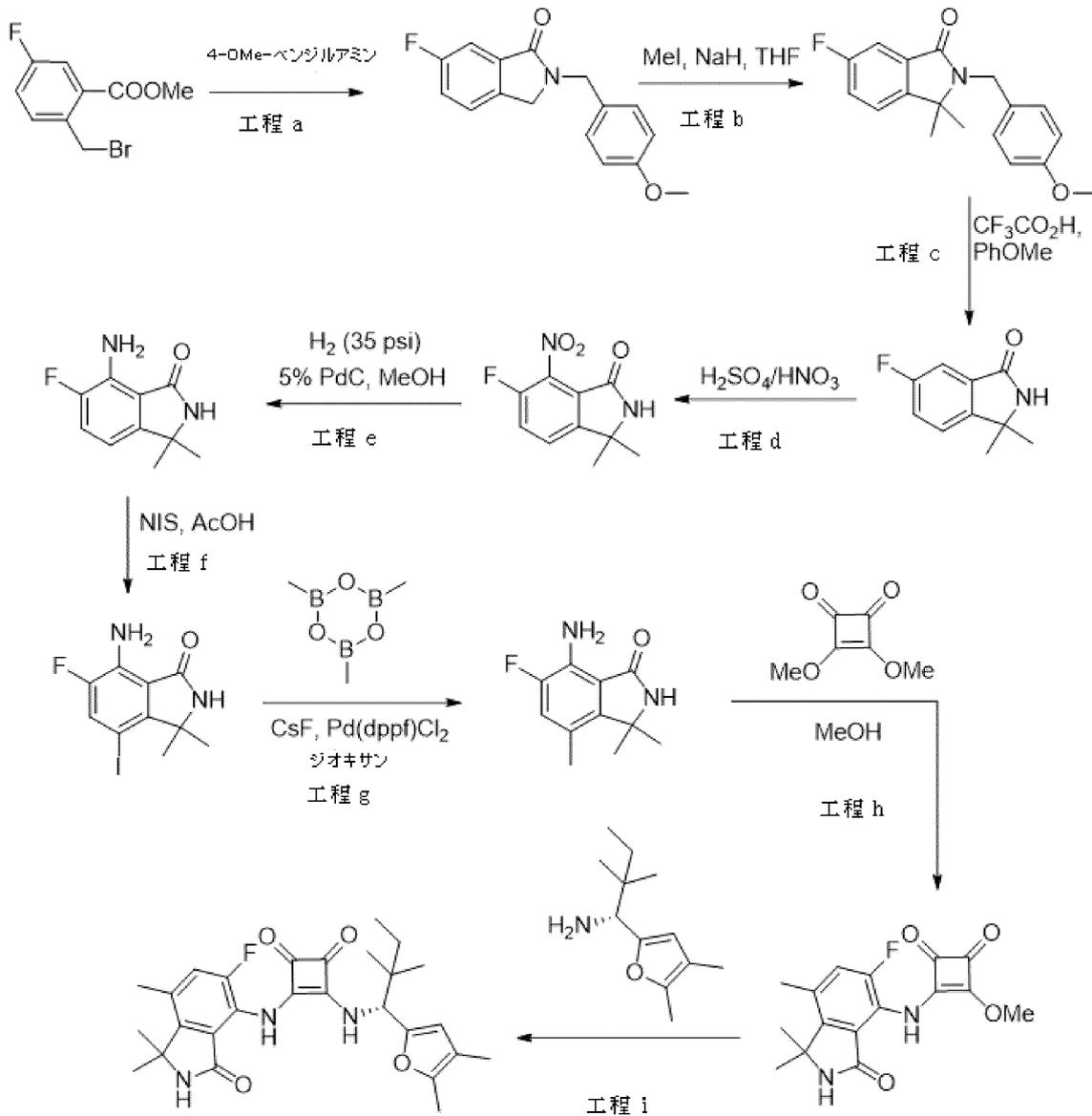
実施例 1 1

【 0 2 4 2 】

( R ) - 3 - ( ( 1 - ( 4, 5 - ジメチルフラン - 2 - イル - 2, 2 - ジメチルブチル ) アミノ ) - 4 - ( ( 5 - フルオロ - 1, 1, 7 - トリメチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン

40

## 【化 3 4】



10

20

30

## 【0243】

工程 a : 2 - (プロモメチル) - 5 - フルオロ安息香酸メチル (25 g、101ミリモル) と THF (300 mL) を充填した 0 の 500 mL 丸底フラスコに、4 - メトキシベンジルアミン (34.7 g、253ミリモル) をゆっくり加えた。混合液を一晩室温に温めた。反応液を、酢酸エチル (300 mL) と HCl (1 N 水溶液、200 mL) を含む 2 L の分液ロートに注いだ。有機層を食塩水 (2 × 200 mL) で洗浄し、次に MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 30 % 酢酸エチル) により精製して、6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) イソインドリン - 1 - オンを得た。MS: (ES) m/z、C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 272.1, 実測値 272.1。

40

## 【0244】

工程 b : THF (50 mL) 中の 6 - フルオロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) イソインドリン - 1 - オン (10 g、36.9ミリモル) の溶液に、NaH (7.4 g、184.5ミリモル) を 0 で加えた。得られた混合液を窒素下で 30 分間攪拌した。この反応混合液に、0 でヨウ化メチル (31.4 g、221.2ミリモル) を添加し、次にこれを 70 で一晩加熱し、室温に冷却し、水 (40 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥さ

50

せた。溶媒を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～80%酢酸エチル）により精製して、6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オンを得た。MS: (ES) m/z、 $C_{18}H_{18}FNO_2$  の計算値  $[M+H]^+$  300.1, 実測値 300.1。

## 【0245】

工程c: TFA (25 mL) 中の6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オン (5 g、16.7ミリモル) とアニソール (5 mL) の溶液を、100 で一晩加熱した。反応混合液を氷 (20 g) に注ぎ、飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (50 mL) で中和し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、次に  $MgSO_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～100%酢酸エチル）により精製して、6-フルオロ-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オンを得た。MS: (ES) m/z、 $C_{10}H_{10}FNO$  の計算値  $[M+H]^+$  180.1, 実測値 180.1。

10

## 【0246】

工程d: 濃  $H_2SO_4$  (12 mL) 中の6-フルオロ-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オン (3.1 g、17.3ミリモル) の0の懸濁液に、硝酸 (1.34 mL) を滴下して加えながら、反応混合液を5未満に保った。添加後、反応混合液をゆっくり室温まで一晩温めた。氷 (20 g) を混合液に添加し、固体を濾過し、次にMTBE (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) で洗浄して、6-フルオロ-3,3-ジメチル-7-ニトロイソインドリン-1-オンを得た。MS: (ES) m/z、 $C_{10}H_9FN_2O_3$  の計算値  $[M+H]^+$  225.1, 実測値 225.1。

20

## 【0247】

工程e: MeOH (50 mL) 中の6-フルオロ-3,3-ジメチル-7-ニトロイソインドリン-1-オン (2.0 g、8.93ミリモル) と10% Pd/C (50% 湿潤、0.89 g、0.45ミリモル、0.05当量) の溶液を、水素雰囲気下 (35 psi) で2時間振盪した。固体をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (100% 酢酸エチル) により精製して、7-アミノ-6-フルオロ-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オンを得た。MS: (ES) m/z、 $C_{10}H_{11}FN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  195.1, 実測値 195.1。

## 【0248】

工程f: 室温の水浴中でAcOH (2 mL) 中の7-アミノ-6-フルオロ-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オン (150 mg、0.77ミリモル) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (244 mg、1.08ミリモル) を室温で少しずつ加えた。得られた混合液を水浴中で30分間攪拌し、水 (1 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、次に  $MgSO_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～60%酢酸エチル）により精製して、7-アミノ-6-フルオロ-4-ヨード-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オンを得た。MS: (ES) m/z、 $C_{10}H_{10}FIN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  321.0, 実測値 321.0。

30

## 【0249】

工程g: ジオキサン (12 mL) 中の7-アミノ-6-フルオロ-4-ヨード-3,3-ジメチルイソインドリン-1-オン (370 mg、1.16ミリモル) の溶液に、CsF (705 mg、4.64ミリモル)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボラン (435 mg、3.47ミリモル) と [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) (95 mg、0.116ミリモル) を加えた。得られた混合液を80で一晩攪拌し、次に室温に冷却した。反応液を水 (20 mL) と酢酸エチル (30 mL) に分配した。有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、次に  $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～80%酢酸エチル）により精製して、7-アミノ-6-フルオロ-3,3,4-トリメチルイソインドリン-1-オンを得た。MS: (ES) m

40

50

$m/z$ 、 $C_{11}H_{13}FN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  209.1, 実測値 209.1。

【0250】

工程 h : 無水メタノール (2.5 mL) 中の 7 - アミノ - 6 - フルオロ - 3, 3, 4 - トリメチルイソインドリン - 1 - オン (129 mg、0.62 ミリモル) と 3, 4 - ジメトキシシクロプタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (176.3 mg、1.24 ミリモル) の混合液を 60 で一晩攪拌し、次に 80 で 5 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル) により精製して、3 - ( (5 - フルオロ - 1, 1, 7 - トリメチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メトキシシクロプタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンを得た。MS: (ES)  $m/z$ 、 $C_{16}H_{15}FN_2O_4$  の計算値  $[M+H]^+$  319.1, 実測値 319.1。

10

【0251】

工程 i : 無水メタノール (2 mL) を、3 - ( (5 - フルオロ - 1, 1, 7 - トリメチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メトキシシクロプタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (22 mg、0.07 ミリモル) と (R) - 1 - (4, 5 - ジメチルフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチルブタン - 1 - アミン (15 mg、0.077 ミリモル) の混合液に加え、この混合液を 60 で一晩攪拌した。反応液を室温に冷却し、最少量のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルに吸着させた。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 40 % 酢酸エチル) により精製して、標題化合物を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $Cd_3OD$ ) 7.21 (d,  $J = 12$  Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 5.16 (d,  $J = 4.10$  Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H), 1.40 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H)。MS: (ES)  $m/z$ 、 $C_{27}H_{32}FN_3O_4$  の計算値  $[M-H]^-$  482.2, 実測値 482.2。

20

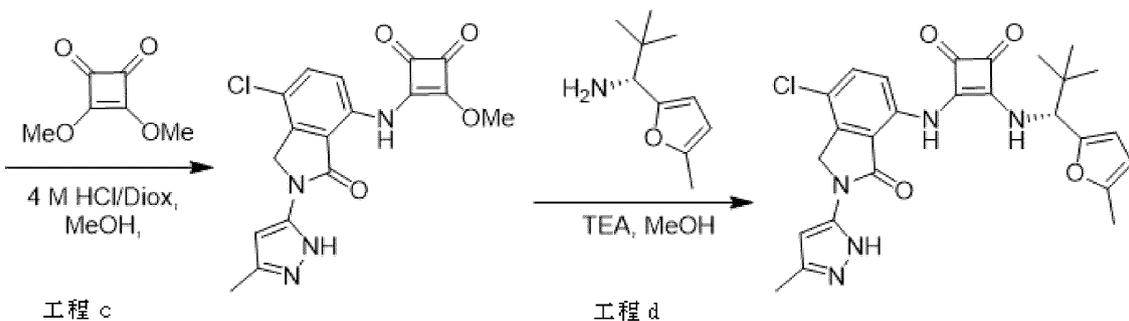
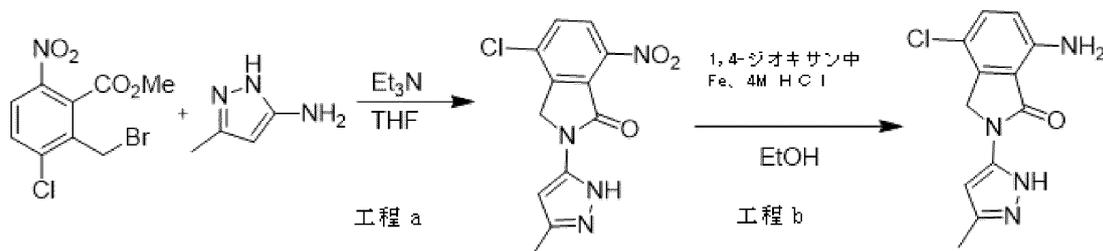
実施例 1 2

【0252】

(R) - 3 - ( (7 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ( (2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) プロピル) アミノ) シクロプタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンの合成

【化 3 5】

30



40

【0253】

工程 a : 無水テトラヒドロフラン (3 mL) 中の 2 - (プロモメチル) - 3 - クロロ -

50

6 - ニトロ安息香酸メチル (500 mg、1.62ミリモル) と 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (158 mg、1.62ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン (0.5 ml、3.56ミリモル) を加えた。得られた反応溶液を密閉した 40 mL 反応バイアル中で 60 に 1 時間加熱した。反応中に固体が沈殿した。次に、反応物を室温に冷却し、濾過した。固体をジクロロメタンで濯いで生成物を得た。MS: (ES) m/z、 $C_{12}H_9ClN_4O_3$  の計算値  $[M+H]^+$  293.0, 実測値 293.0。

【0254】

工程 b : 室温でエタノール中の 4 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - ニトロイソインドリン - 1 - オン (266 mg、0.91ミリモル) の攪拌混合液に、鉄粉末 (203 mg、3.60ミリモル)、続いてジオキサンの 4 M HCl (0.91 ml、3.64ミリモル) を加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌し、次に濃縮乾固した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル (2 x 5 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 100% 酢酸エチル) により精製して、生成物を得た。MS: (ES) m/z、 $C_{12}H_{11}ClN_4O$  の計算値  $[M+H]^+$  263.0, 実測値 263.0。

10

【0255】

工程 c : メタノール (1 ml) 中の 7 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) イソインドリン - 1 - オン (200 mg、0.76ミリモル) と 3, 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (130 mg、0.91ミリモル) のスラリーに、ジオキサン中の 4 M HCl (0.19 ml、0.76ミリモル) を加えた。反応混合液を 60 に加温し、1 時間攪拌した。次にこれを室温に冷却し、濾過し、メタノールで濯ぎて生成物を得た。MS: (ES) m/z、 $C_{17}H_{13}ClN_4O_4$  の計算値  $[M+H]^+$  373.0, 実測値 373.0。

20

【0256】

工程 d : メタノール (1 ml) 中の 3 - ((7 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (100 mg、0.27ミリモル) のスラリーに、(R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) プロパン - 1 - アミン (45 mg、0.27ミリモル) と トリエチルアミン (0.04 ml、0.27ミリモル) を加えた。得られた混合液を室温で一晩攪拌し、次にジクロロメタンで希釈した。固形物を濾過して除去し、濾液を濃縮乾固した。これを逆相クロマトグラフィーで精製して生成物を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.33 (s, 1H), 10.00 (s, 1 H), 9.13 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.20 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.04 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.97 (s, 9 H). MS: (ES) m/z、 $C_{26}H_{26}ClN_5O_4$  の計算値  $[M-H]^-$  506.1, 実測値 506.1。

30

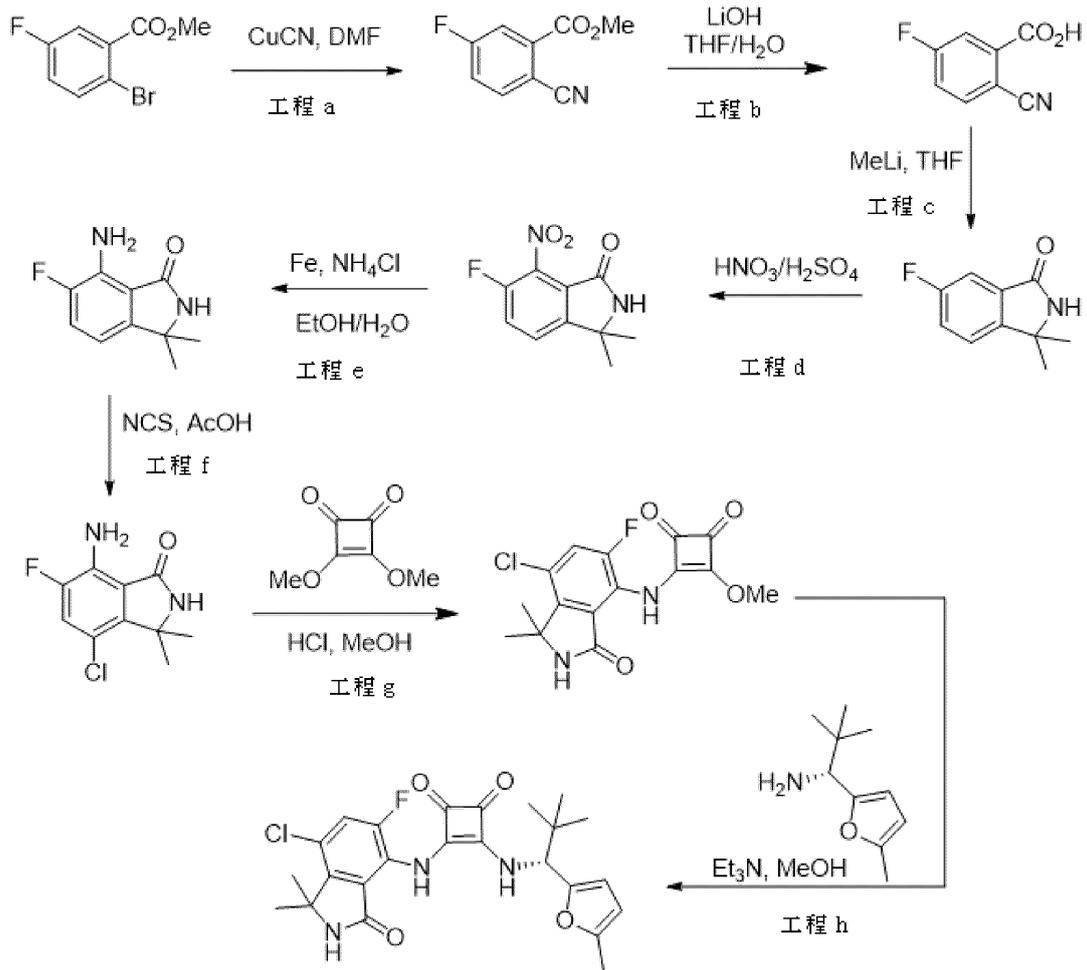
実施例 13

【0257】

(R) - 3 - ((7 - クロロ - 5 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) プロピル) アミノ) シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンの合成

40

## 【化 3 6】



10

20

## 【0258】

工程 a : DMF 中の 2 - ブロモ - 5 - フルオロ安息香酸メチル ( 5 . 0 0 g 、 2 1 . 5 ミリモル ) とシアン化銅 ( 2 . 1 2 g 、 2 3 . 6 ミリモル ) の混合液を 9 0 ° で 1 日 間 加 熱 し、次に室温に冷却し、酢酸エチル ( 3 0 0 m L ) で希釈し、濾過した。濾液を食塩水 ( 5 × 5 0 m L ) 、次に飽和 Na H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 5 0 m L ) で洗浄した。有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。この生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。MS: (ES) m/z、C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>2</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 180.0, 実測値 180.0。

30

## 【0259】

工程 b : 0 ° でテトラヒドロフラン ( 3 0 m L ) 中の 2 - シアノ - 5 - フルオロ安息香酸メチル ( 3 . 8 5 g 、 2 1 . 5 ミリモル ) と水 ( 3 m L ) の攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物 ( 1 . 1 1 g 、 2 6 . 5 ミリモル ) を加えた。反応液を室温まで加温し、1 時間攪拌した。次に溶媒を留去し、残留物を水 ( 1 0 0 m L ) と 2 M H C l 水溶液 ( 2 0 m L ) で希釈した。固体を濾過して集め、真空下で乾燥させて所望の生成物を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>FNO<sub>2</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 166.0, 実測値 166.0。

40

## 【0260】

工程 c : - 7 8 ° の無水テトラヒドロフラン ( 1 0 5 m L ) 中の 2 - シアノ - 5 - フルオロ安息香酸 ( 1 . 7 0 g 、 1 0 . 3 ミリモル ) の攪拌溶液に、エーテル中のメチルリチウムの 1 . 6 M 溶液 ( 2 5 . 7 4 m L 、 4 1 . 2 ミリモル ) を滴下して加えた。混合液を - 7 8 ° で 1 時間攪拌し、次にゆっくりと室温に加温し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル ) により精製して、6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルイソインドリン - 1 - オンを得た。MS: (ES) m/z、C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FNO の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 180.0, 実測値 180.0。

50

## 【0261】

工程 d : 濃  $H_2SO_4$  (1 mL) 中の 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルイソインドリン - 1 - オン (620 mg、3.46 ミリモル) を含有する反応バイアルを、氷浴で冷却した。濃  $H_2SO_4$  (1 mL) と 70%  $HNO_3$  (0.25 mL、3.8 ミリモル) との混合液を滴下して加え、反応混合液を 0 で 2 時間攪拌し、次に氷で注意深く反応を停止させ、水で 10 mL に希釈した。固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 7 - ニトロイソインドリン - 1 - オンを得た。MS: (ES) m/z、 $C_{10}H_9FN_2O_3$  の計算値  $[M+H]^+$  225.0, 実測値 225.0。

## 【0262】

工程 e : 室温のエタノール (10 mL) と水 (1 mL) 中の 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 7 - ニトロイソインドリン - 1 - オン (0.56 g、2.50 ミリモル) の溶液に、鉄粉末 (0.58 g、10.38 ミリモル) と塩化アンモニウム (1.90 g、34.6 ミリモル) を加えた。反応混合液を 90 に加温し、1 時間攪拌した。次に反応液を室温に冷却し、セライトで濾過し、メタノール (20 mL) で濯いだ。濾液を濃縮乾固し、残留物を酢酸エチルで希釈し、次に水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 100% 酢酸エチル) により精製して、7 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルイソインドリン - 1 - オンを得た。MS: (ES) m/z、 $C_{10}H_{11}FN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  195.0, 実測値 195.0。

10

## 【0263】

工程 f : 室温の酢酸 (1 mL) 中の 7 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルイソインドリン - 1 - オン (116 mg、0.59 ミリモル) の溶液に、N - クロロスクシンイミド (80 mg、0.59 ミリモル) を加えた。反応混合液を 45 に加温し、一晚攪拌した。次にこれを室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 30% 酢酸エチル) により精製して、7 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルイソインドリン - 1 - オンを得た。MS: (ES) m/z、 $C_{10}H_{10}ClFN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  229.0, 実測値 229.0。

20

## 【0264】

工程 g : メタノール (3 mL) 中の 7 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルイソインドリン - 1 - オン (73 mg、0.32 ミリモル) と 3 , 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン (54 mg、0.38 ミリモル) の溶液に、ジオキサンの 4 M  $HCl$  (0.08 mL、0.32 ミリモル) を加えた。反応混合液を 60 に加温し、1 時間攪拌した。次にこれを室温に冷却し、ジクロロメタン (2 mL) で希釈して、透明な溶液を作成した。この溶液を真空下で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 ~ 10% メタノール) により精製して、所望の生成物を得た。MS: (ES) m/z、 $C_{15}H_{12}ClFN_2O_4$  の計算値  $[M+H]^+$  338.0, 実測値 338.0。

30

## 【0265】

工程 h : メタノール (2 mL) 中の 3 - ((7 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 ジオン (71 mg、0.21 ミリモル) のスラリーに、(R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) プロパン - 1 - アミン (35 mg、0.21 ミリモル) を加え、トリエチルアミン (0.03 mL、0.21 ミリモル) を加えた。得られた混合液を室温で一晩攪拌し、次にジクロロメタンで希釈した。次にこれをシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 ~ 10% メタノール) により精製して、標題化合物を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.61 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.10 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.95 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 4.92 (d, J = 10 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.46 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H)。MS: (ES) m/z、 $C_{24}H_{25}ClFN_3O_4$  の計算値  $[M-H]^-$  472.0, 実測値 472.0。

40

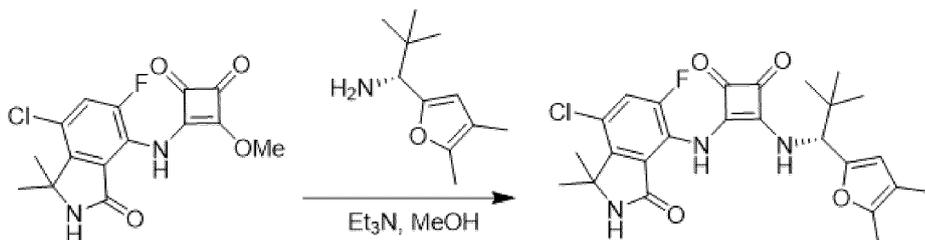
50

## 実施例 1 4

## 【 0 2 6 6 】

3 - [ ( 7 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - [ [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成

## 【 化 3 7 】



10

## 【 0 2 6 7 】

メタノール ( 2 m l ) 中の 3 - ( ( 7 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 , 1 - ジメチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - メトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 1 5 m g 、 0 . 0 4 ミリモル ) のスラリーに、( R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチルフラン - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン ( 1 1 m g 、 0 . 0 5 ミリモル ) とトリエチルアミン ( 0 . 0 1 m l 、 0 . 0 5 ミリモル ) を加えた。得られた混合液を室温で一晩攪拌し、濃縮乾固させた。この粗生成物を逆相クロマトグラフィーで精製して生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 9.68 ( s, 1 H ), 9.06 ( s, 1 H ), 8.44 ( d, J = 10 Hz, 1 H ), 7.70 ( d, J = 10 Hz, 1 H ), 6.08 ( s, 1 H ), 4.94 ( d, J = 10 Hz, 1 H ), 2.17 ( s, 3 H ), 1.87 ( s, 3 H ), 1.54 ( s, 6 H ), 0.94 ( s, 9 H ). MS: ( ES ) m/z、C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [ M - H ]<sup>-</sup> 486.0, 実測値 486.0。

20

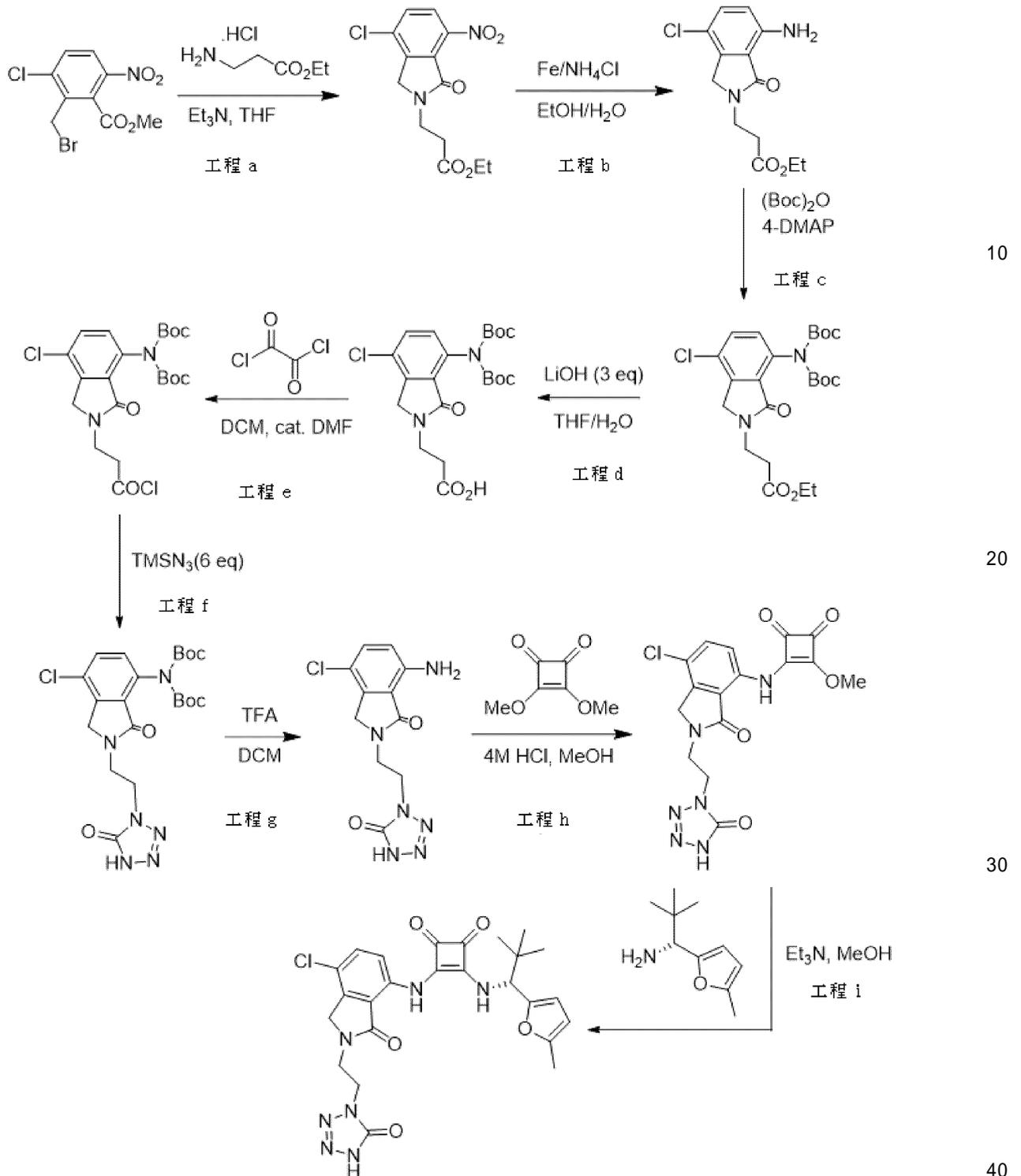
## 実施例 1 5

## 【 0 2 6 8 】

3 - [ [ 7 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - [ 2 - ( 5 - オキソ - 1 H - テトラゾール - 4 - イル ) エチル ] イソインドリン - 4 - イル ] アミノ ] - 4 - [ [ ( 1 R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリル ) プロピル ] アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成

30

## 【化 3 8】



10

20

30

40

## 【0269】

工程 a : テトラヒドロフラン ( 1 2 0 m l ) 中の 2 - ( プロモメチル ) - 3 - クロロ - 6 - ニトロ安息香酸メチル ( 1 0 . 0 g 、 3 2 . 4 ミリモル ) と 3 - アミノプロパン酸エチル塩酸塩 ( 5 . 5 g 、 3 5 . 6 ミリモル ) の混合液に、トリエチルアミン ( 1 0 m l 、 7 1 . 3 ミリモル ) を加えた。反応混合液を室温で一晩攪拌した。次に、反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、真空下で濃縮して生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS: ( ES ) m/z、C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 313.0, 実測値 313.0。

## 【0270】

工程 b : 室温でエタノール ( 9 0 m l ) 中の 3 - ( 4 - クロロ - 7 - ニトロ - 1 - オキ

50

ソイソインドリン - 2 - イル) プロパン酸エチル (10.1 g、32.4 ミリモル) と水 (10 ml) の溶液に、鉄粉末 (6.0 g、97.2 ミリモル) と塩化アンモニウム (9.0 g、162 ミリモル) を加えた。反応混合液を 90 に加温し、1 時間攪拌した。次にこれを室温に冷却し、セライトで濾過し、メタノール (120 ml) で濯いだ。濾液を濃縮乾固し、残留物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、次に食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮して生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS: (ES) m/z、C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 283.0, 実測値 283.0。

## 【0271】

工程 c: 室温でテトラヒドロフラン (40 ml) 中の 3 - (7 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) プロパン酸エチル (6.60 g、23.2 ミリモル) の溶液に、ジ tert - ブチルジカーボネート (12.67 g、58.0 ミリモル) と 4 - ジ (メチルアミノ) ピリジン (142 mg、1.16 ミリモル) を加えた。反応混合液を 100 に加温し、一晚攪拌した。次にこれを室温に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 ml) で希釈し、20 分間攪拌した。次に反応混合液を酢酸エチルで希釈し、水、次に食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 40 % 酢酸エチル) により精製して、生成物を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> の計算値 [M+Na]<sup>+</sup> 505.0, 実測値 505.0。

10

## 【0272】

工程 d: 室温でテトラヒドロフラン (40 ml) 中の 3 - [7 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - クロロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] プロパン酸エチル (7.43 g、15.4 ミリモル)、メタノール (4 ml)、及び水 (4 ml) の混合液に、水酸化リチウム一水和物 (1.9 g、46.2 ミリモル) を加えた。反応混合液を一晚攪拌し、次に濃縮乾固し、残留物を 1 M HCl で pH = 4 に酸性化した。次に混合液を酢酸エチルで抽出し、水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮して生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS: (ES) m/z、C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 455.0, 実測値 455.0。

20

## 【0273】

工程 e: 0 でジクロロメタン (40 ml) 中の 3 - [7 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - クロロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] プロパン酸 (4.66 g、10.2 ミリモル) のスラリーに、塩化オキサリル (1.3 ml、15.4 ミリモル) を滴下して加えた。添加後、2 滴の DMF を加えた。反応混合液を 0 で 10 分間攪拌し、次に室温に 3 時間温めた。得られた溶液を濃縮乾固した。残留物をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、再び濃縮乾固して、過剰の塩化オキサリルを除去した。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

30

## 【0274】

工程 f: 窒素雰囲気下、室温で、アジドトリメチルシランを上記酸塩化物に一度で加えた。混合液を 100 に 2 時間加熱し、次に室温に冷却した。次に混合液を濃縮乾固して過剰のアジドトリメチルシランを除去した。粗製物を酢酸エチルで希釈し、1 M HCl 水溶液で pH = 3 に酸性化した。有機層を水、次に食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル) により精製して、生成物を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> の計算値 [M+Na]<sup>+</sup> 517.0, 実測値 517.0。

40

## 【0275】

工程 g: ジクロロメタン (1 ml) 中の N - tert - ブトキシカルボニル - N - [7 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - [2 - (5 - オキソ - 1 H - テトラゾール - 4 - イル) エチル] イソインドリン - 4 - イル] カルボン酸 tert - ブチル (135 mg、0.27 ミリモル) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.25 ml) を室温で加えた。反応混合液を室

50

温で1時間攪拌し、次に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和した。混合液をジクロロメタンで抽出し、次に有機層を水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%酢酸エチル)により精製して、生成物を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 295.0, 実測値 295.0。

## 【0276】

工程h:メタノール(1ml)中の7-アミノ-4-クロロ-2-(2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-1-オン(60mg、0.21ミリモル)と3,4-ジメトキシシクロブタ-3-エン-1,2-ジオン(44mg、0.31ミリモル)のスラリーに、ジオキサン中の4M HCl(0.05ml、0.21ミリモル)を加えた。得られた透明な溶液を60℃に加熱し、1時間攪拌すると、この間に固体が沈殿した。反応混合物を室温に冷却し、固体を濾過し、酢酸エチル(2ml)で濯ぎ、生成物を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> の計算値 [M-H]<sup>-</sup> 403.0, 実測値 403.0。

10

## 【0277】

工程i:メタノール(2ml)中の3-(7-クロロ-3-オキソ-2-(2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル)イソインドリン-4-イル)アミノ)-4-メトキシシクロブタ-3-エン-1,2-ジオン(40mg、0.10ミリモル)のスラリーに、(R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチルフラン-2-イル)プロパン-1-アミン(20mg、0.12ミリモル)とトリエチルアミン1滴を加えた。得られた混合液を室温で一晩攪拌し、次に濃縮乾固した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%酢酸エチル)により精製して、生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.84 (s, 1 H), 9.11 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.03 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.22 (t, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 3.85 (t, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z、C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> の計算値 [M-H]<sup>-</sup> 538.0, 実測値 538.0。

20

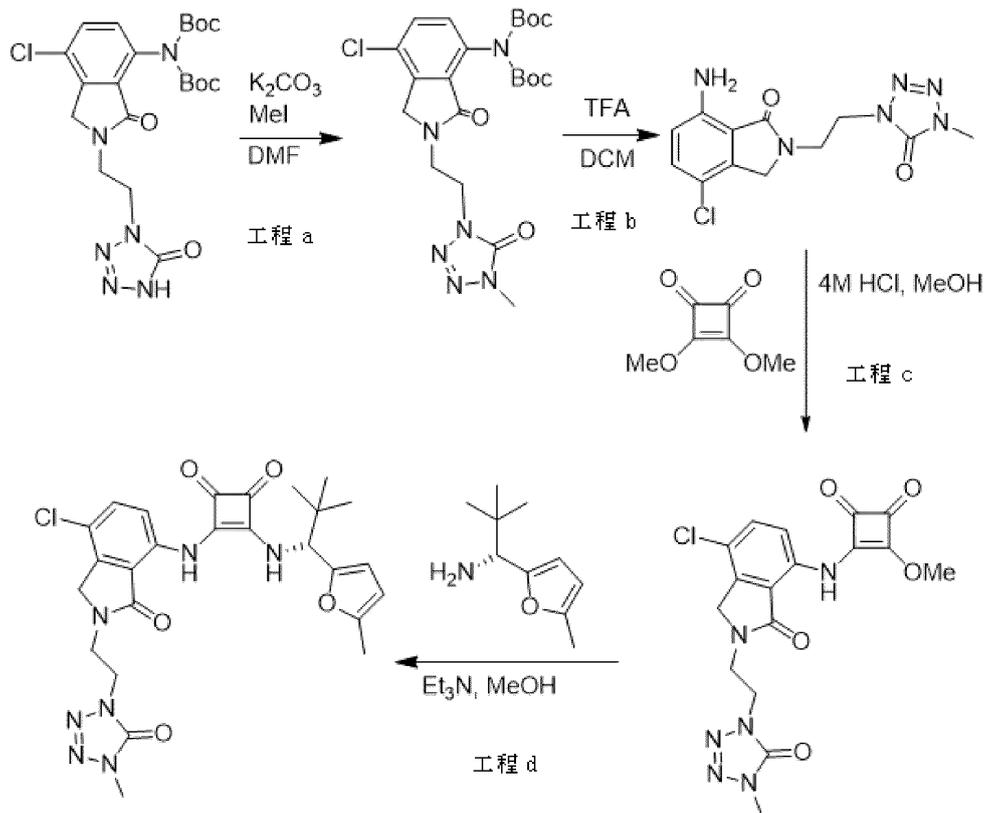
実施例16

## 【0278】

(R)-3-(7-クロロ-2-(2-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル)-3-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-4-(2,2-ジメチル-1-(5-メチルフラン-2-イル)プロピル)アミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオンの合成

30

## 【化 3 9】



## 【 0 2 7 9 】

工程 a : DMF ( 1 m l ) 中の *tert* - ブチル *N* - *tert* - ブトキシカルボニル - *N* - [ 7 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - [ 2 - ( 5 - オキソ - 1 H - テトラゾール - 4 - イル ) エチル ] イソインドリン - 4 - イル ] ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 0 ミリモル ) の溶液に、炭酸カリウム ( 7 0 m g 、 0 . 5 1 ミリモル ) とヨードメタンを室温で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌し、次に水で反応を停止させた。固体を沈殿させ、濾過し、次に水及びヘキサンで濯いだ。集めた固体を真空下で乾燥して生成物を得た。MS: (ES) *m/z*、 $C_{22}H_{29}ClN_6O_6$  の計算値  $[M+H]^+$  509.0, 実測値 509.0。

30

## 【 0 2 8 0 】

工程 b : ジクロロメタン ( 1 m l ) 中の *N* - *tert* - ブトキシカルボニル - *N* - [ 7 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - メチル - 5 - オキソ - テトラゾール - 1 - イル ) エチル ] - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ] カルバミン酸 *tert* - ブチル ( 8 0 m g 、 0 . 1 6 ミリモル ) の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 0 . 2 5 m l ) を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌し、次に飽和  $NaHCO_3$  水溶液で中和した。混合液をジクロロメタンで抽出し、有機層を水、次に食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル) で精製して生成物を得た。MS: (ES) *m/z*、 $C_{12}H_{13}ClN_6O_2$  の計算値  $[M+H]^+$  309.0, 実測値 309.0。

40

## 【 0 2 8 1 】

工程 c : メタノール ( 1 m l ) 中の 7 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - ( 2 - ( 4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) エチル ) イソインドリン - 1 - オン ( 3 1 m g 、 0 . 1 0 ミリモル ) と 3 , 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 2 1 m g 、 0 . 1 5 ミリモル ) のスラリーに、ジオキサン中の 4 M  $HCl$  ( 0 . 0 2 5 m l 、 0 . 1 0 ミリモル ) を加えた。得られた透明な溶液を 6 0 に加温し、1 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、固体沈殿物を濾過し、次に酢酸エチル ( 2 m l ) で濯いで生成物を得た。MS: (ES) *m/z*、 $C_{17}H_{15}ClN_6O_5$  の計算値  $[M-H$

50

J<sup>-</sup> 417.0, 実測値 417.0。

【 0 2 8 2 】

工程 d : メタノール ( 2 m l ) 中の 3 - ( ( 7 - クロロ - 2 - ( 2 - ( 4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) エチル ) - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - メトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 3 2 m g , 0 . 0 7 6 ミリモル ) のスラリーに、( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) プロパン - 1 - アミン ( 1 5 m g , 0 . 0 9 ミリモル ) とトリエチルアミン 1 滴を加えた。得られた混合液を室温で一晩攪拌し、濃縮乾固した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル ) により精製して、生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 9.85 ( s, 1 H ), 9.10 ( d, J = 10 Hz, 1 H ), 7.59 ( d, J = 8.8 Hz, 1 H ), 7.44 ( d, J = 8.8 Hz, 1 H ), 6.18 ( d, J = 2.8 Hz, 1 H ), 6.03 ( d, J = 2.8 Hz, 1 H ), 5.10 ( d, J = 10.4 Hz, 1 H ), 4.54 ( s, 2 H ), 4.22 ( t, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H ), 3.86 ( t, J = 5.6, 5.6 Hz, 2 H ), 2.27 ( s, 3 H ), 0.95 ( s, 9 H ). MS: ( ES ) m/z、C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> の計算値 [ M-H ]<sup>-</sup> 552.0, 実測値 52.0。

10

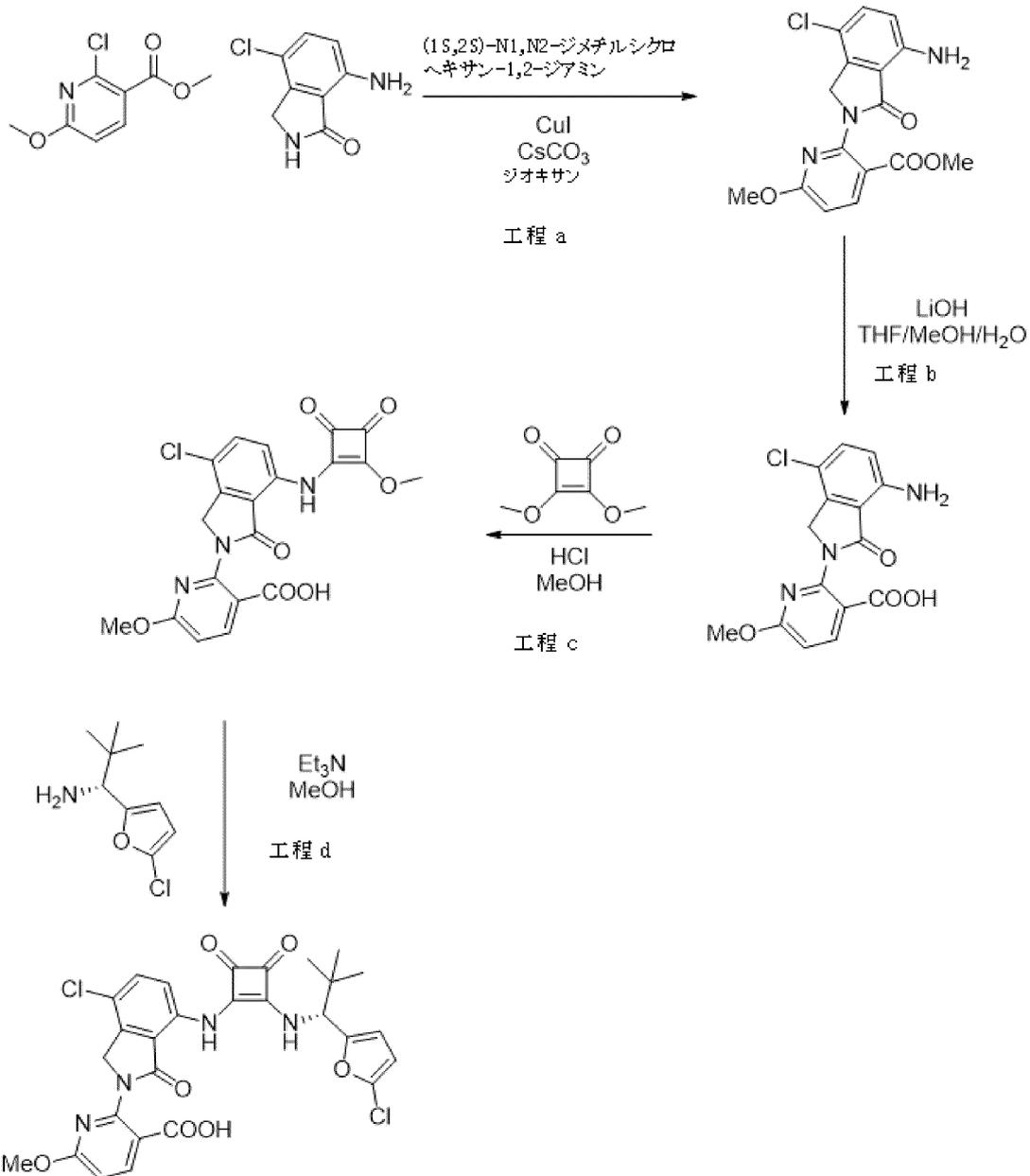
実施例 1 7

【 0 2 8 3 】

2 - [ 4 - クロロ - 7 - [ [ 2 - [ [ ( 1 R ) - 1 - ( 5 - クロロ - 2 - フリル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] - 3 , 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル ] アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボン酸の合成

20

## 【化 4 0】



10

20

30

50

## 【0284】

工程 a : ジオキサソ ( 2 . 0 m L ) 中に 7 - アミノ - 4 - クロロ - イソインドリン - 1 - オン ( 3 6 5 m g 、 2 . 0 ミリモル ) を含有する反応バイアルに、2 - クロロ - 6 - メトキシニコチン酸メチル ( 6 0 3 m g 、 3 . 0 ミリモル ) 、炭酸セシウム ( 1 . 3 g 、 4 . 0 ミリモル ) 、ヨウ化銅 ( 1 5 2 m g 、 8 0 ミリモル ) 、及び ( 1 S , 2 S ) - N 1 , N 2 - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン ( 2 2 7 m g 、 1 . 6 ミリモル ) を加えた。混合液を窒素でパージし、次に 1 1 0 に加温した。反応液を 1 1 0 で攪拌し、LC - MS でモニターした。完了後、反応液を冷却し、次にセライトで濾過し、酢酸エチルで濯いだ。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製して、生成物を得た。

40

## 【0285】

工程 b : テトラヒドロフラン ( 5 . 0 m L ) 中の 2 - ( 7 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ) - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボン酸メチル ( 4 4 0 m g 、 1 . 2 7 ミリモル ) 、メタノール ( 0 . 5 m L ) 、及び水 ( 0 . 5 m L ) の混合液に、水酸化リチウム ( 5 3 3 m g 、 1 2 . 7 ミリモル ) を加えた。得られた混合液を室温で攪拌した。完了後、反応液を 1 N H C l 水溶液を用いて pH 5 ~ 7 に酸性化

し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空下で濃縮して生成物を得た。

【0286】

工程 c : 無水メタノール (5 mL) 中の 2 - (7 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (334 mg、1.00 ミリモル) と 3, 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (156 mg、1.10 ミリモル) の混合液を、60 で 3 時間攪拌した。次に、反応混合液を濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄し、次に乾燥して生成物を得た。

【0287】

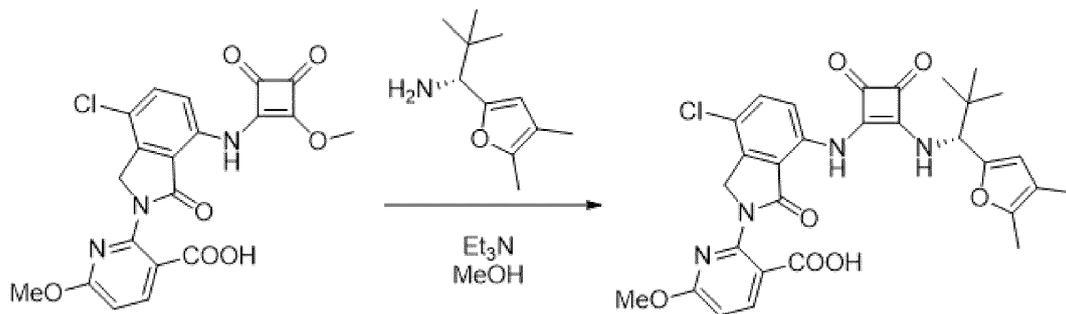
工程 d :  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.08 mL、0.6 ミリモル) を、 $\text{MeOH}$  (3.0 mL) 中の 2 - [4 - クロロ - 7 - [(2 - メトキシ - 3, 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル) アミノ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (97 mg、0.22 ミリモル) と (1R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - フリル) - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミン (45 mg、0.24 ミリモル) の溶液に加えた。反応液を 60 で 4 時間攪拌し、次に濃縮した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー (溶離液として  $\text{MeCN}$  : 0.1% TFA を含む  $\text{H}_2\text{O}$ ) で精製して、生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ ) 8.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.8$ , 1H), 6.81 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.25 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). MS: (ES)  $m/z$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7$  の計算値  $[\text{M}-\text{H}]^-$  597.1, 実測値 597.1.

実施例 18

【0288】

2 - [4 - クロロ - 7 - [[2 - [(1R) - 1 - (4, 5 - ジメチル - 2 - フリル) - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 3, 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル] アミノ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボン酸の合成

【化 41】



【0289】

$\text{Et}_3\text{N}$  (0.08 mL、0.6 ミリモル) を、 $\text{MeOH}$  (3.0 mL) 中の 2 - [4 - クロロ - 7 - [(2 - メトキシ - 3, 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル) アミノ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (90 mg、0.15 ミリモル) と (1R) - 1 - (4, 5 - ジメチル - 2 - フリル) - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (45 mg、0.23 ミリモル) の混合液に加えた。反応液を 60 で 4 時間攪拌し、次に濃縮した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー (溶離液として  $\text{MeCN}$  : 0.1% TFA を含む  $\text{H}_2\text{O}$ ) で精製して、生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ ) 8.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.24 - 5.09 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.04 (s, 9H). MS: (ES)  $m/z$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_7$  の計算値  $[\text{M}-\text{H}]^-$  591.2, 実測値 591.1.

実施例 19

【0290】

10

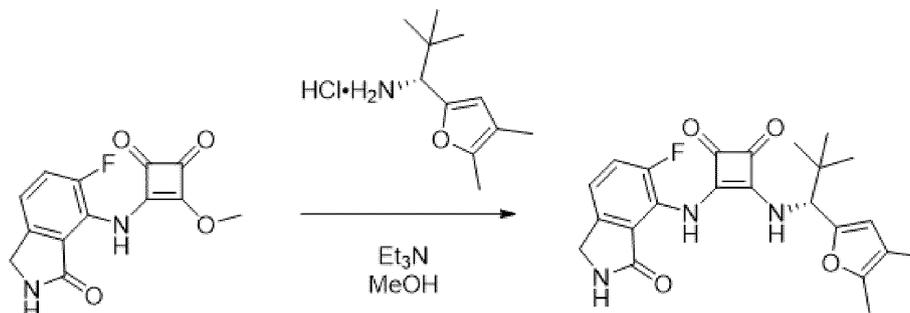
20

30

40

50

3 - [ [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] - 4 - [ ( 5 - フルオロ - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ) アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成  
【化 4 2】



10

## 【 0 2 9 1 】

Et<sub>3</sub>N ( 0 . 0 8 m L 、 0 . 6 ミリモル ) を、MeOH ( 3 . 0 m L ) 中の 3 - [ ( 5 - フルオロ - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - メトキシ - シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 8 1 m g 、 0 . 3 0 ミリモル ) と ( 1 R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリル ) ブタン - 1 - アミン塩酸塩 ( 7 2 m g 、 0 . 3 3 ミリモル ) の混合液に加えた。反応液を 6 0 ° で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー ( 溶離液として MeCN : 0 . 1 % TFA を含む H<sub>2</sub>O ) で精製して生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.39 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.97 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)。

20

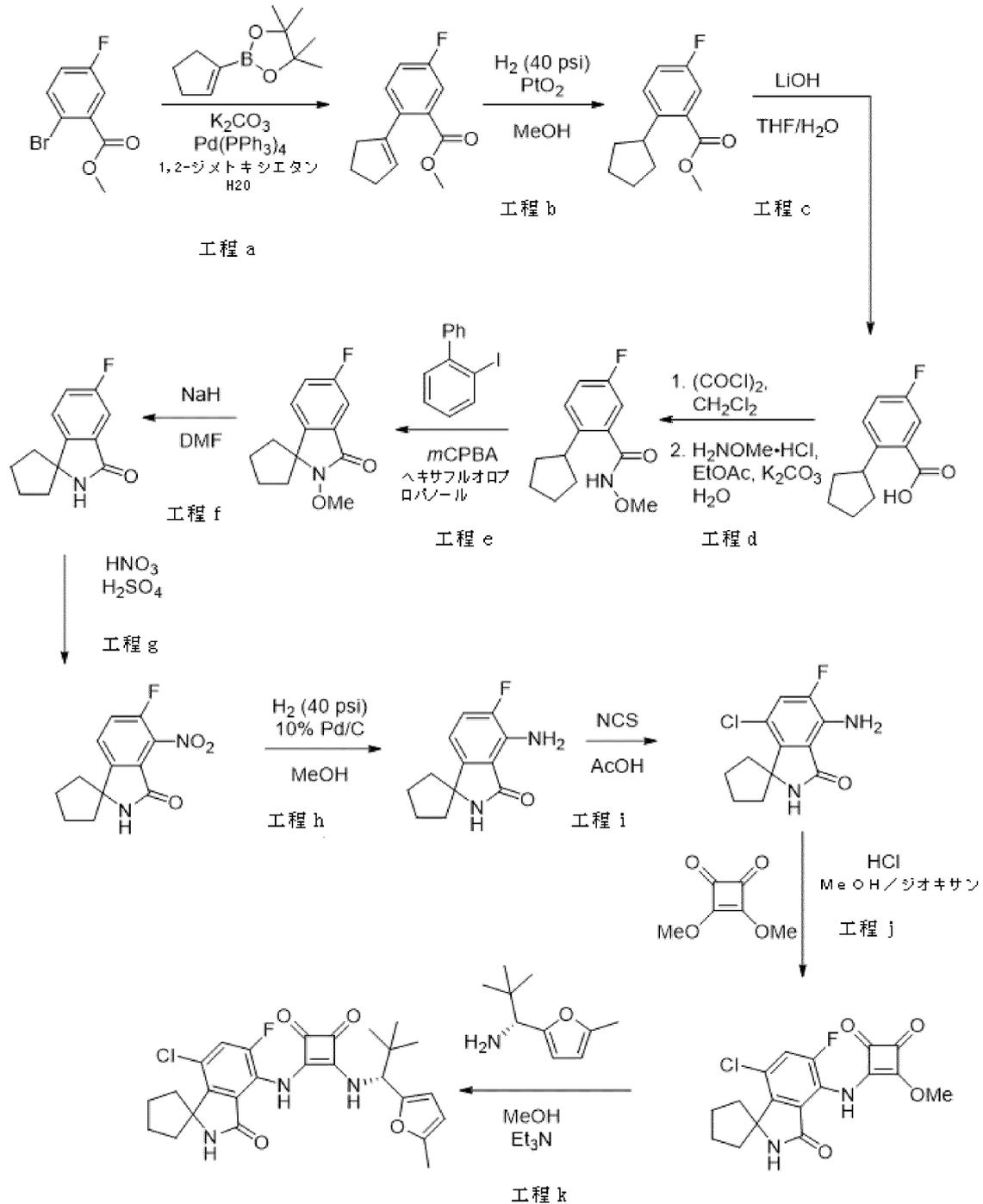
実施例 2 0

## 【 0 2 9 2 】

3 - [ ( 7 ' - クロロ - 5 ' - フルオロ - 3 ' - オキソ - スピロ [ シクロペンタン - 1 , 1 ' - イソインドリン ] - 4 ' - イル ) アミノ ] - 4 - [ [ ( 1 R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリル ) プロピル ] アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成

30

## 【化 4 3】



10

20

30

40

50

## 【 0 2 9 3】

工程 a : 1, 2 - ジメトキシエタン ( 27 mL ) と  $H_2O$  ( 3.0 mL ) 中の 2 - ブロモ - 5 - フルオロ安息香酸メチル ( 2.5 g, 10.8 ミリモル )、2 - シクロペンテニル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ( 2.3 g, 11.9 ミリモル )、及び  $K_2CO_3$  ( 3.7 g, 27.0 ミリモル ) の混合液を、 $N_2$  で 2 分間パージした。次に  $Pd(PPh_3)_4$  ( 0.62 g, 0.54 ミリモル ) を室温で加えた。得られた混合液を 95 で 14 時間加熱し、反応の完了後、混合液を室温に冷却した。反応混合液を EtOAc ( 100 mL ) で希釈し、有機層を  $H_2O$ 、続いて食塩水で洗浄し、次に  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィ ( ヘキサン中 0 ~ 20 % 酢酸エチル ) により精製して、2 - シクロペンテニル - 5 - フルオロ安息香酸メチルを得た。

## 【0294】

工程 b : MeOH ( 25 mL ) 中の 2 - シクロペンチル - 5 - フルオロ安息香酸メチル ( 2.2 g、10.0 ミリモル ) の溶液に、PtO<sub>2</sub> ( 448 mg、2.0 ミリモル ) を加えた。これを H<sub>2</sub> ( 40 psi ) 下で 3 時間振盪した。混合液をセライトで濾過し、MeOH ( 40 mL ) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

## 【0295】

工程 c : 室温で THF / H<sub>2</sub>O ( 20 : 6 mL ) 中の 2 - シクロペンチル - 5 - フルオロ安息香酸メチル ( 2.0 g、14.9 ミリモル ) の攪拌溶液に、LiOH · 2 H<sub>2</sub>O ( 1.89 g、61.0 ミリモル ) を加えた。反応混合液を 16 時間攪拌した。完了後、2 N HCl 水溶液 ( 4 mL ) で反応を停止させて、pH = 7 に調整した。水溶液を酢酸エチル ( 2 × 75 mL ) で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。MS: (ES) m/z、C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>2</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 209.1, 実測値 209.1。

10

## 【0296】

工程 d : 0 のジクロロメタン ( 30 mL ) 中の 2 - シクロペンチル - 5 - フルオロ安息香酸 ( 3.0 g、14.4 ミリモル ) の攪拌溶液に、DMF ( 2 滴 ) を加えた。次に塩化オキサリル ( 2.27 g、18.0 ミリモル ) を 5 分かけて滴下して加え、反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を真空下で 2 時間乾燥して、2 - シクロペンチル - 5 - フルオロベンゾイルクロリドを得た。

20

## 【0297】

5 mL の EtOAc 中の上記で得られた 2 - シクロペンチル - 5 - フルオロベンゾイルクロリド ( 3.0 g、13.2 ミリモル ) を、0 の EtOAc と H<sub>2</sub>O ( 32 : 10 mL ) 中の塩酸 O - メチルヒドロキシルアミン ( 1.32 g、15.8 ミリモル ) と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 3.6 g、26.4 ミリモル ) の溶液に加えた。次に反応混合液を室温で 14 時間攪拌した。反応の完了後、混合液を酢酸エチル ( 2 × 50 mL ) で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィ ( ヘキサン中 10 ~ 40 % 酢酸エチル ) により精製して、2 - シクロペンチル - 5 - フルオロ - N - メトキシベンズアミドを得た。MS: (ES) m/z、C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 238.2, 実測値 238.1。

30

## 【0298】

工程 e : ヘキサフルオロプロパノール ( 3.5 mL ) 中の 2 - シクロペンチル - 5 - フルオロ - N - メトキシベンズアミド ( 2.0 g、8.4 ミリモル ) と mCPBA ( 2.16 g、12.6 ミリモル ) の混合液に、2 - ヨードピフェニル ( 468 mg、1.68 ミリモル ) を室温に加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。完了後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で反応を停止させ、酢酸エチル ( 100 mL ) で希釈した。有機層を H<sub>2</sub>O で、次に食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィ ( ヘキサン中 10 ~ 60 % 酢酸エチル ) により精製して、5' - フルオロ - 2' - メトキシスピロ [ シクロペンタン - 1, 1' - イソインドリン ] - 3' - オンを得た。MS: (ES) m/z、C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 236.1, 実測値 236.0。

40

## 【0299】

工程 f : DMF ( 3.5 mL ) 中の 5' - フルオロ - 2' - メトキシスピロ - [ シクロペンタン - 1, 1' - イソインドリン ] - 3' - オン ( 0.95 g、4.04 ミリモル ) の攪拌溶液に、60 % NaH ( 185 mg、8.08 ミリモル ) を室温に加えた。得られた混合液を 95 で 3 時間加熱し、次に混合液を室温に冷却した。反応混合液を EtOAc ( 75 mL ) で希釈し、有機層を H<sub>2</sub>O で、次に食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

## 【0300】

工程 g : 工程 f からの 5' - フルオロスピロ [ シクロペンタン - 1, 1' - イソインド

50

リン] - 3' - オン (0.75 g、3.65 ミリモル) を濃  $H_2SO_4$  (5 mL) に溶解し、0 に冷却した。70%  $HNO_3$  (0.46 g、7.31 ミリモル、2.0 当量) を滴下して加え、反応混合液を 0 で 10 分間攪拌し、次に室温に加温し、一晚攪拌した。氷を加え、次に混合液を冷水 (10 mL) で希釈した。反応混合液を EtOAc (2 x 25 mL) で抽出し、 $H_2O$  で、次に食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗製物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した (0.55 g)。MS: (ES) m/z、 $C_{12}H_{11}FN_2O_3$  の計算値  $[M+H]^+$  251.1, 実測値 251.0。

【0301】

工程 h: MeOH (20 mL) 中の 5' - フルオロ - 4' - ニトロスピロ [シクロペンタン - 1, 1' - イソインドリン] - 3' - オン (0.55 g、1.32 ミリモル) と 10% Pd/C (50% 湿潤、200 mg) を、水素雰囲気下 (40 psi) で 1 時間攪拌した。混合液をセライトで濾過し、MeOH (40 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 ~ 100% 酢酸エチル) により精製して、4' - アミノ - 5' - フルオロスピロ [シクロペンタン - 1, 1' - イソインドリン] - 3' - オン (0.45 g、56%) を得た。MS: (ES) m/z、 $C_{12}H_{13}FN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  221.1, 実測値 221.0。

10

【0302】

工程 i: AcOH (1.5 mL) 中の 7' - アミノ - 6' - フルオロ - スピロ [シクロペンタン - 1, 3' - イソインドリン] - 1' - オン (135 mg、0.61 ミリモル) の攪拌溶液に、N - クロロスクシンイミド (89 mg、0.67 ミリモル) を室温に加えた。得られた混合液を 45 で 16 時間加熱し、次に室温に冷却した。反応混合液を EtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を  $H_2O$  で、次に食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

20

【0303】

工程 j: 無水メタノール (2 mL) 中の 4' - アミノ - 7' - クロロ - 5' - フルオロスピロ [シクロペンタン - 1, 1' - イソインドリン] - 3' - オン (125 mg、0.490 ミリモル) と 3, 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (104 mg、0.735 ミリモル) の混合液に、ジオキサン中の 4N HCl (0.122  $\mu$ l、0.490 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 60 で 3 時間攪拌し、次に濃縮した。残留物に酢酸エチル (5 mL) を加え、これを 50 で 10 分間攪拌し、次に室温に冷却した。混合液を濾過し、乾燥して、3 - ((7' - クロロ - 5' - フルオロ - 3' - オキソスピロ [シクロペンタン - 1, 1' - イソインドリン - 4' - イル) アミノ] - 4 - メトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン) を得た。MS: (ES) m/z、 $C_{17}H_{14}ClFN_2O_4$  の計算値  $[M+H]^+$  365.1, 実測値 365.0。

30

【0304】

工程 k: メタノール (2.0 mL) 中の工程 i からの 3 - ((7' - クロロ - 5' - フルオロ - 3' - オキソスピロ [シクロペンタン - 1, 1' - イソインドリン] - 4' - イル) アミノ) - 4 - メトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (70 mg、0.205 ミリモル) と (1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - フリル) プロパン - 1 - アミン (32 mg、0.205 ミリモル) の混合液に、トリエチルアミン (114 mg、0.41 ミリモル、2.0 当量) を室温に加えた。混合液を 60 で 3 時間攪拌し、次に室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 ~ 100% 酢酸エチル) により精製して、(R) - 3 - ((7' - クロロ - 5' - フルオロ - 3' - オキソスピロ (シクロペンタン - 1, 1' - イソインドリン] - 4' - イル) アミノ) - 4 - ((2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) プロピル) アミノ) シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.71 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.19 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 6.03 - 6.01 (m, 1 H), 5.02 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.95 - 1.80 (m, 6 H), 1.70 - 1.80 (m, 2 H

40

50

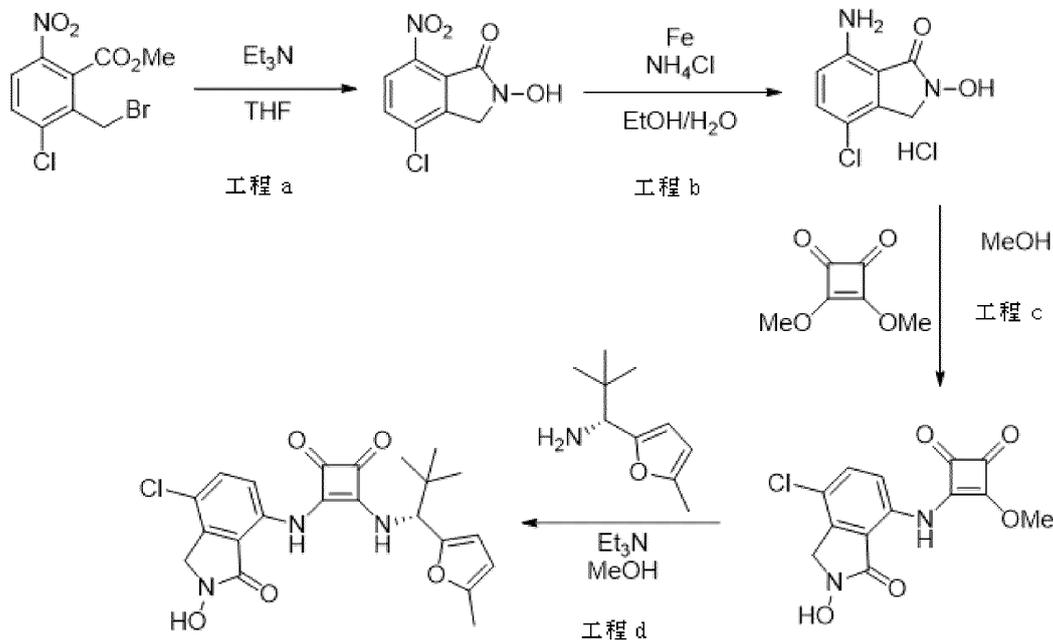
), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z,  $C_{26}H_{27}ClFN_3O_4$  の計算値  $[M+H]^+$  500.2, 実測値 500.2。

### 実施例 2 1

#### 【0305】

3 - [ ( 7 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - [ [ ( 1 R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリル ) プロピル ] アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成

#### 【化 4 4】



10

20

30

40

50

#### 【0306】

工程 a : トリエチルアミン ( 9 8 3 m g 、 9 . 7 1 ミリモル ) を、 T H F ( 1 0 m L ) 中の 2 - ( プロモメチル ) - 3 - クロロ - 6 - ニトロ - 安息香酸メチル ( 1 . 5 g 、 4 . 8 7 ミリモル ) と N - ヒドロキシカルバミン酸 t e r t - ブチル ( 7 1 0 m g 、 5 . 3 5 ミリモル ) の混合液に加え、この混合液を 6 5 で 1 6 時間加熱した。完了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、 $H_2O$  ( 3 x ) で洗浄した。有機層を  $N a_2 S O_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を得て、これを次の工程で直ちに使用した。

#### 【0307】

工程 b : 8 : 2 の E t O H :  $H_2O$  ( 2 4 m L ) の混合液を、前の工程からの粗 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 7 - ニトロ - イソインドリン - 1 - オンに加えた。この溶液に、 $N H_4 C l$  ( 2 . 6 7 g 、 4 9 . 9 ミリモル ) と鉄粉末 ( 8 0 0 m g 、 1 4 . 3 ミリモル ) を加えた。反応液を 8 5 に加熱した。完了後、反応液を濃縮して E t O H を除去し、E t O A c 及び  $H_2O$  を加えた。混合液を濾過して鉄を除去し、次に  $H_2O$  で洗浄し、 $N a_2 S O_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。M e O H 中の H C l ( 4 M 、 2 . 0 m L ) を粗製物に加え、濾過して固体を集めて生成物を得た。

#### 【0308】

工程 c : 無水メタノール ( 2 . 5 m L ) 中の ( 7 5 m g 、 0 . 3 8 ミリモル ) と 3 , 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 8 0 m g 、 0 . 5 6 ミリモル ) の混合液を 6 0 で一晩撹拌した。反応混合液を濾過し、固体を M e O H で濯ぎ、次に真空下で乾燥させて粗生成物を得た。

#### 【0309】

工程 d : 前の工程からの粗 3 - [ ( 7 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - メトキシ - シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン

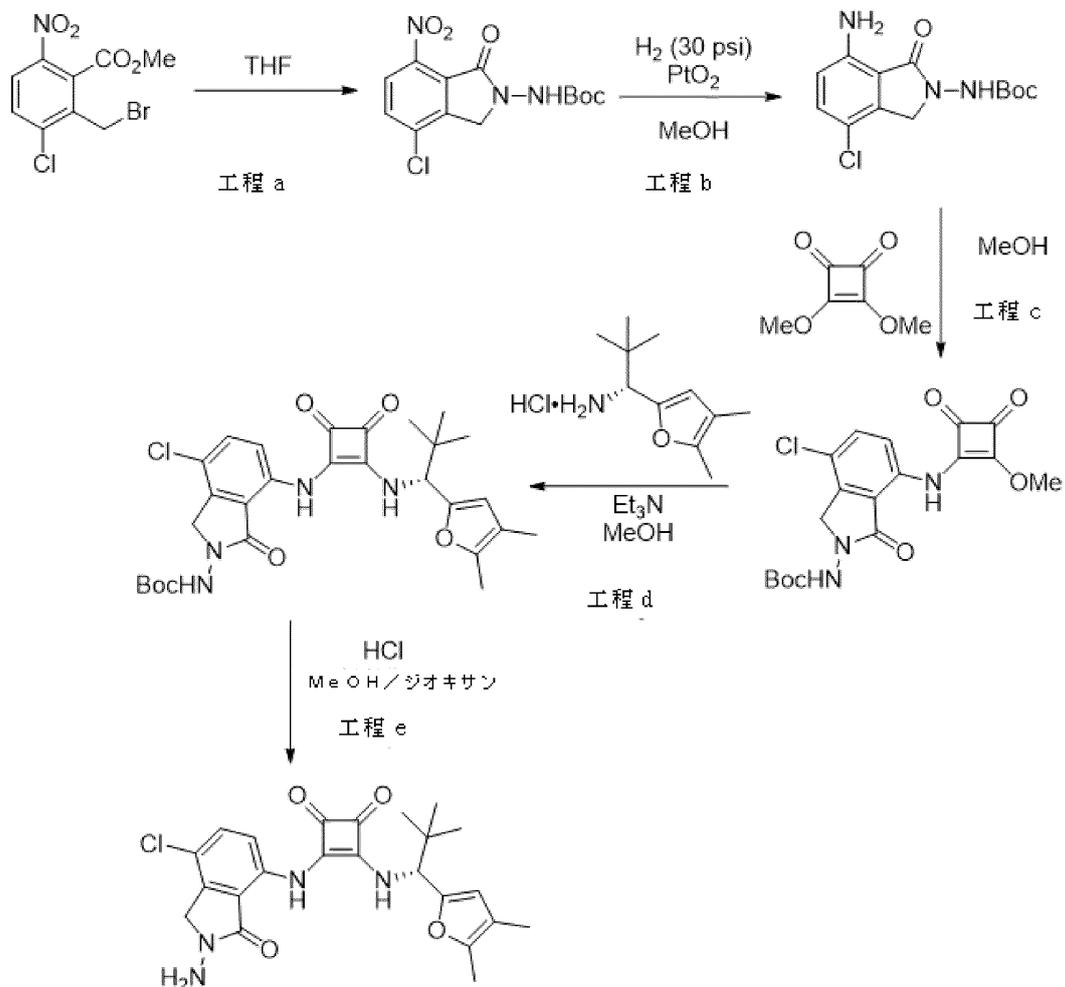
と、(1R)-2,2-ジメチル-1-(5-メチル-2-フリル)プロパン-1-アミン塩酸塩(66mg、0.40ミリモル)をMeOH(2.0mL)中で合わせ、トリエチルアミン(76mg、0.76ミリモル)を加えた。混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー、続いて逆相クロマトグラフィー(溶離液としてMeCN:0.1%TFAを含むH<sub>2</sub>O)で精製して生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.76(s, 1H), 10.42(s, 1H), 9.19(d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.65(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.22 - 6.18(m, 1H), 6.05 - 6.03(m, 1H), 5.09-5.15(m, 3H), 2.26(s, 3H), 0.95(s, 9H). MS: (ES) m/z、C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> の計算値 [M+Na]<sup>+</sup> 464.1, 実測値 464.0.

### 実施例 2 2

#### 【0310】

3-[(2-アミノ-7-クロロ-3-オキソ-イソインドリン-4-イル)アミノ]-4-[[[(1R)-1-(4,5-ジメチル-2-フリル)-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]シクロブタ-3-エン-1,2-ジオンの合成

#### 【化45】



#### 【0311】

工程 a : THF(10mL)中の2-(プロモメチル)-3-クロロ-6-ニトロ-安息香酸メチル(1.5g、4.87ミリモル)とN-アミノカルバミン酸tert-ブチル(670mg、5.11ミリモル)の混合液を、65℃で3時間加熱した。完了後、反応液をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O(3×)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して生

10

20

30

40

50

成物を得た。

【0312】

工程 b : MeOH ( 15 mL ) を、前の工程からの N - ( 4 - クロロ - 7 - ニトロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチル ( 1.6 g、4.9 ミリモル ) に加えた。この溶液に PtO<sub>2</sub> ( 221 mg、0.97 ミリモル ) を添加し、この混合液を H<sub>2</sub> ( 30 psi ) 下で水素化装置中で振盪した。反応の完了後、混合液を濾過し、真空下で乾燥させて生成物を得た。

【0313】

工程 c : 無水メタノール ( 5.0 mL ) 中の N - ( 7 - アミノ - 4 - クロロ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ) カルバミン酸 tert - ブチル ( 420 mg、1.84 ミリモル ) と 3, 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン ( 392 mg、2.7 ミリモル ) の混合液を、60 で 12 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、固体をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。

10

【0314】

工程 d : N - [ 4 - クロロ - 7 - [ ( 2 - メトキシ - 3, 4 - ジオキソ - シクロブテン - 1 - イル ) アミノ ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 50 mg、0.12 ミリモル ) と ( 1R ) - 1 - ( 4, 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミン塩酸塩 ( 27 mg、0.13 ミリモル ) を MeOH ( 4.0 mL ) 中で合わせ、トリエチルアミン ( 24 mg、0.244 ミリモル ) を加えた。混合液を 65 で一晩攪拌した。次に反応液を濃縮して粗生成物を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0315】

工程 e : 前の工程からの粗生成物を MeOH ( 2.0 mL ) に溶解し、ジオキサン中の HCl ( 4 M、10 滴 ) を加え、反応液を室温で攪拌した。完了後、反応液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー ( 溶離液として MeCN : 0.1% TFA を含む H<sub>2</sub>O ) で精製して生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 9.87 (s, 1 H), 9.01 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.1 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H). MS: (ES) m/z、C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>CIN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 457.2, 実測値 457.0。

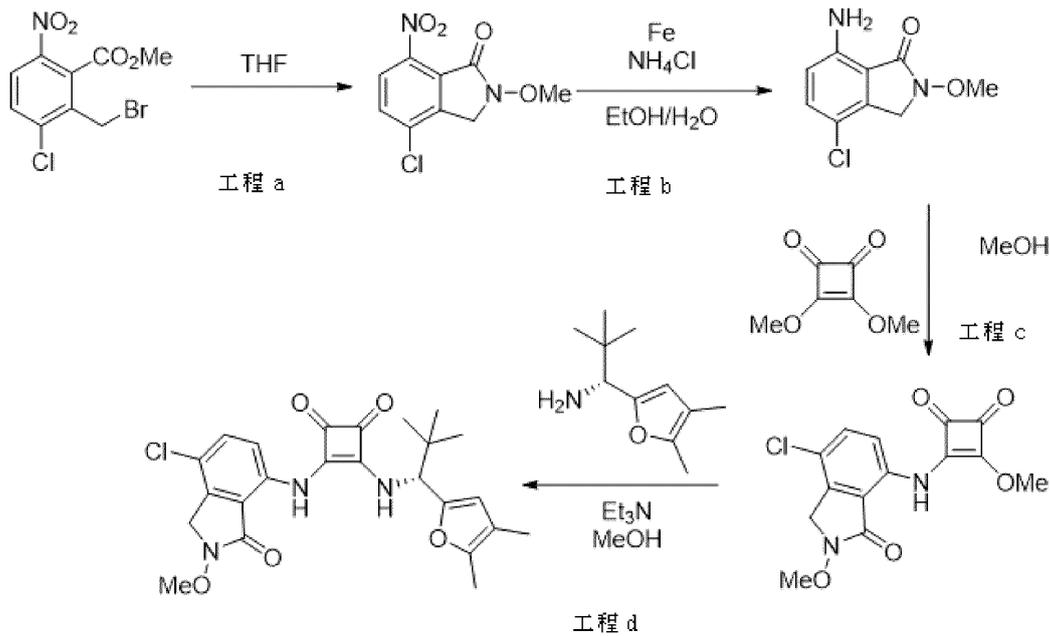
30

実施例 23

【0316】

3 - [ ( 7 - クロロ - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - [ [ ( 1R ) - 1 - ( 4, 5 - ジメチル - 2 - フリル ) - 2, 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンの合成

## 【化 4 6】



10

## 【0317】

20

工程 a : THF (30 mL) 中の 2 - (プロモメチル) - 3 - クロロ - 6 - ニトロ - 安息香酸メチル (5.0 g、16.2 ミリモル) と塩酸 O - メチルヒドロキシルアミン (2.12 g、17.9 ミリモル) の混合液を、65 で 2 時間加熱した。完了後、反応液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O (3 x) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

## 【0318】

工程 b : 8 : 2 の EtOH : H<sub>2</sub>O (26 mL) の混合液を、前の工程からの生成物に加えた。この溶液に NH<sub>4</sub>Cl (9.0 g、170 ミリモル) と鉄粉末 (2.27 g、40.6 ミリモル) を加え、混合液を 85 に加熱した。完了後、反応液を濃縮して EtOH を除去し、次に EtOAc と H<sub>2</sub>O を加えた。混合液を濾過して鉄を除去し、次に H<sub>2</sub>O

30

## 【0319】

工程 c : 無水メタノール (10 mL) 中の 7 - アミノ - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - イソインドリン - 1 - オン (1.0 g、4.1 ミリモル) と 3,4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1,2 - ジオン (0.88 g、6.2 ミリモル) の混合液を、60 で一晩攪拌した。次にこれを濾過し、固体を MeOH で濯ぎ、真空下で乾燥して生成物を得た。

## 【0320】

工程 d : 3 - [ (7 - クロロ - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル) アミノ ] - 4 - メトキシ - シクロブタ - 3 - エン - 1,2 - ジオン (125 mg、0.39 ミリモル) と (1R) - 1 - (4,5 - ジメチル - 2 - フリル) - 2,2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (87 mg、0.41 ミリモル) を MeOH (4.0 mL) 中で合わせ、トリエチルアミン (117 mg、1.15 ミリモル) を加えた。混合液を 60 で一晩攪拌した。次に反応液を濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH) で精製して生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.87 (s, 1 H), 9.01 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.04 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z、C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> の計算値 [M - H]<sup>-</sup> 470.2, 実測値 470.1。

40

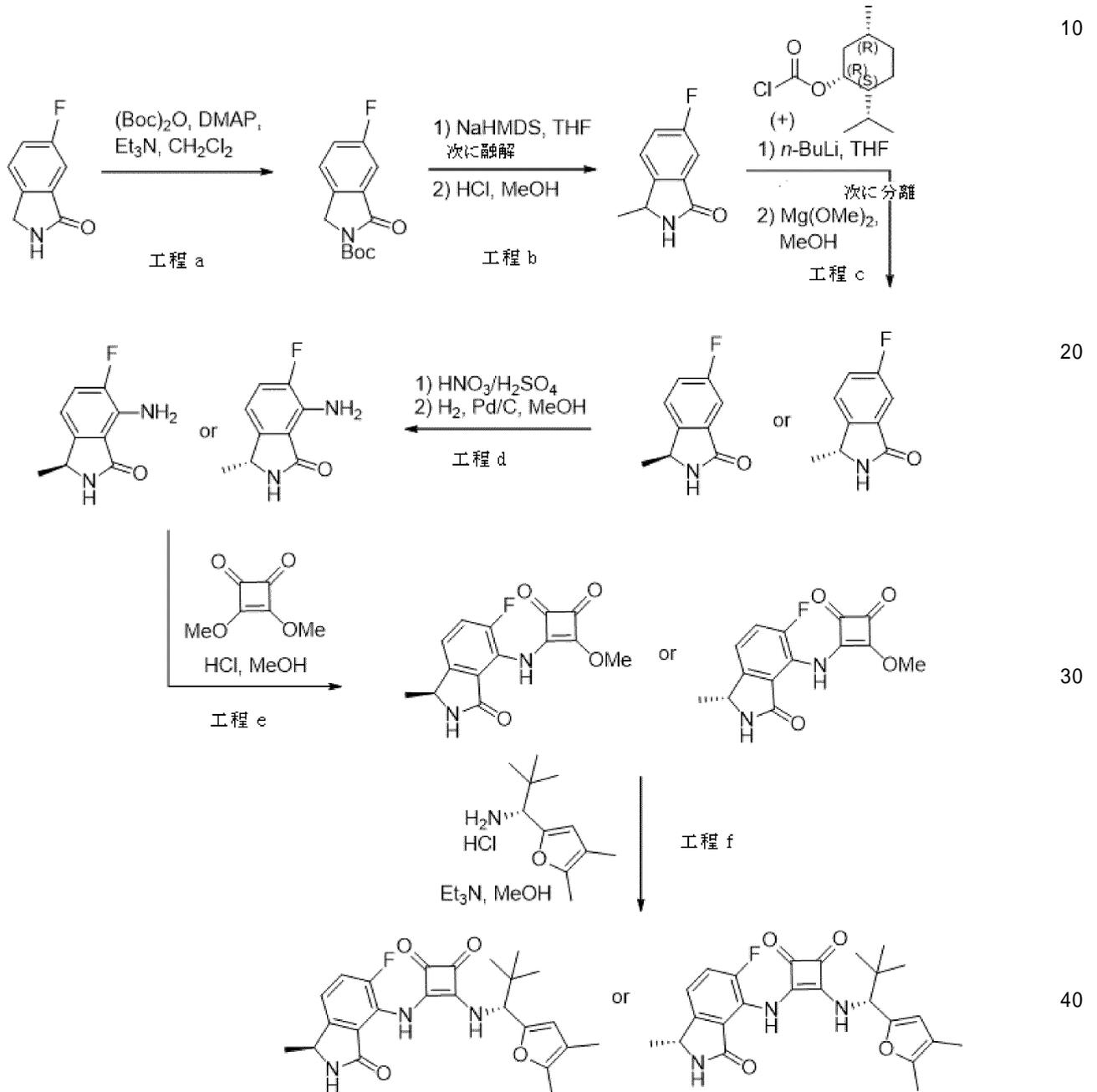
実施例 24

50

## 【0321】

3 - ( ( R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチルフラン - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) アミノ ) - 4 - ( ( S ) - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンと 3 - ( ( R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチルフラン - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) アミノ ) - 4 - ( ( R ) - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成

## 【化47】



## 【0322】

工程 a : 無水ジクロロメタン ( 100 mL ) 中の 6 - フルオロイソインドリン - 1 - オン ( 10 g 、 66.2 ミリモル ) の攪拌溶液に、トリエチルアミン ( 16.72 g 、 165.5 ミリモル、21.8 mL )、ジ - tert - ブチルジカーボネート ( 17.3 g、79.4 ミリモル)、及び触媒性 DMAP ( 100 mg ) を室温で加えた。反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。完了後、これを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、 $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、次に飽

和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗化合物をシリカゲル、クロマトグラフィー（ヘキサン中 0 ~ 30 % 酢酸エチル）で精製して生成物を得た。MS: (ES)  $m/z$ 、 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$  の計算値  $[\text{M}+\text{H}]^+$  252.3, 実測値 252.3。

#### 【0323】

工程 b : 1) - 78、 $\text{N}_2$  雰囲気下で、無水 THF (40 mL) 中の tert - ブチル - 6 - フルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - カルボキシレート (5.0 g、19.9 ミリモル) の攪拌溶液に、LiHMDS (21.89 mL、21.89 ミリモル) を滴下して加えた。30 分間攪拌した後、THF (5 mL) 中のヨウ化メチル (2.82 g、19.92 ミリモル) の溶液を混合液に加えた。反応混合液を - 78 で 1 時間攪拌し、次に室温まで加温し、2 時間攪拌した。完了後、反応混合液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で反応を停止させ、EtOAc (100 mL) で希釈し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  で、次に食塩水で洗浄した。次に、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。2) MeOH (60 mL) 中の tert - ブチル - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 2 - カルボキシレート (6.2 g、66.2 ミリモル) の攪拌溶液に、ジオキサン中の 4N HCl (79.6 ミリモル、20 mL) を加えた。これを室温で 3 時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を除去し、反応混合液を EtOAc (3 x 50 mL) で希釈した。これを  $\text{H}_2\text{O}$ 、次に飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。次に、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 10 ~ 80 % 酢酸エチル）で精製して、生成物を得た。MS: (ES)  $m/z$ 、 $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}$  の計算値  $[\text{M}+\text{H}]^+$  166.2, 実測値 166.2。

10

20

#### 【0324】

工程 c : 1) - 78、 $\text{N}_2$  雰囲気下で、無水 THF (25 mL) 中の 6 - フルオロ - 3 - メチルイソインドリン - 1 - オン (2.5 g、15.1 ミリモル) の攪拌溶液に、n - BuLi (6.64 mL、16.61 ミリモル、ヘキサン中 2.5 M) を滴下して加え、反応混合液を - 78 で 30 分間攪拌した。次に、THF (5 mL) 中の (1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシルクロロホルメート (3.96 g、18.18 ミリモル) の溶液を混合液に加え、これを - 78 で 30 分間攪拌した。次に、反応混合液を室温に加温し、3 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合液の反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で停止させ、EtOAc (2 x 75 mL) で抽出し、次に合わせた有機層を  $\text{H}_2\text{O}$ 、次に食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(1S) - (1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 2 - カルボキシレート、及び (1R) - (1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 2 - カルボキシレートを別々に得た。2) MeOH (10 mL) 中の上記で得られた 1 つのジアステレオ異性体 (1.2 g、3.45 ミリモル) の攪拌溶液に、MeOH (17.2 ミリモル、10 mL) 中の  $\text{Mg}(\text{OMe})_2$  (10 ~ 12 重量%) を室温で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応の完了後、溶媒を除去し、反応混合液の反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で停止させ、EtOAc (2 x 75 mL) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  で、次に食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 20 ~ 60 % 酢酸エチル）により精製して、所望の生成物を得た。MS: (ES)  $m/z$ 、 $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}$  の計算値  $[\text{M}+\text{H}]^+$  166.2, 実測値 166.2。他のジアステレオ異性体を同様に処理して、他の所望の生成物を得た。

30

40

#### 【0325】

工程 d : 1) 工程 c から得られた化合物の 1 つ (0.45 g、2.72 ミリモル) を濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 mL) に溶解し、0 に冷却した。70 %  $\text{HNO}_3$  (0.34 g、24.1 ミリモル、2.0 当量) を滴下して加え、反応混合液を 0 で 10 分間攪拌し、次に室温

50

に加温し、一晚攪拌した。氷を加え、混合液を冷水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>Oで、次に食塩水で洗浄し、次にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。MS: (ES) m/z、C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 211.0, 実測値 211.2。他の鏡像異性体を同様に処理して、他の所望の生成物を得た。2) MeOH (25 mL) 中の上記で得られた化合物 (0.35 g、1.32 ミリモル) と 10% Pd/C (50% 湿潤、100 mg) の一つを、水素雰囲気 (40 psi) 下で 1 時間攪拌した。混合液をセライトで濾過し、MeOH (40 mL) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (20 ~ 100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 181.1, 実測値 181.2。他の鏡像異性体を同様に処理して、他の所望の生成物を得た。

10

## 【0326】

工程 e: 無水メタノール (4 mL) 中の工程 d で得られた化合物の一つ (170 mg、0.939 ミリモル) と 3, 4 - ジメトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (200 mg、1.40 ミリモル) の混合液を、60 で 3 時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル (10 mL) 中で 50 で 30 分間攪拌し、次に室温に冷却した。混合液を濾過し、乾燥して、所望の生成物を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 291.1, 実測値 291.2。他の鏡像異性体を同様に処理して、他の所望の生成物を得た。

20

## 【0327】

工程 f: メタノール (2.5 mL) 中の (1R) - 1 - (4, 5 - ジメチル - 2 - フリル) - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - アミンの塩酸塩 (62 mg、0.288 ミリモル、1.05 当量) の溶液に、トリエチルアミン (75 mg、0.687 ミリモル、2.5 当量) を加えた。この混合液を室温で 10 分間攪拌して透明な溶液とし、次に上記で得られた化合物の一つを室温に加えた。得られた溶液を 60 で 3 時間攪拌した。完了後、反応液を室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取 HPLC (アセトニトリル - 0.1% TFA を含む水) で精製して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.64 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 11.4, 8.2 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.58 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H)。MS: (ES) m/z、C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M - H]<sup>-</sup> 438.2, 実測値 438.0。他のジアステレオ異性体も同様に得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.64 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 3.9, 8.8 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.56 (q, J = 6.3 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H)。MS: (ES) m/z、C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M - H] 438.2, 実測値 438.0。

30

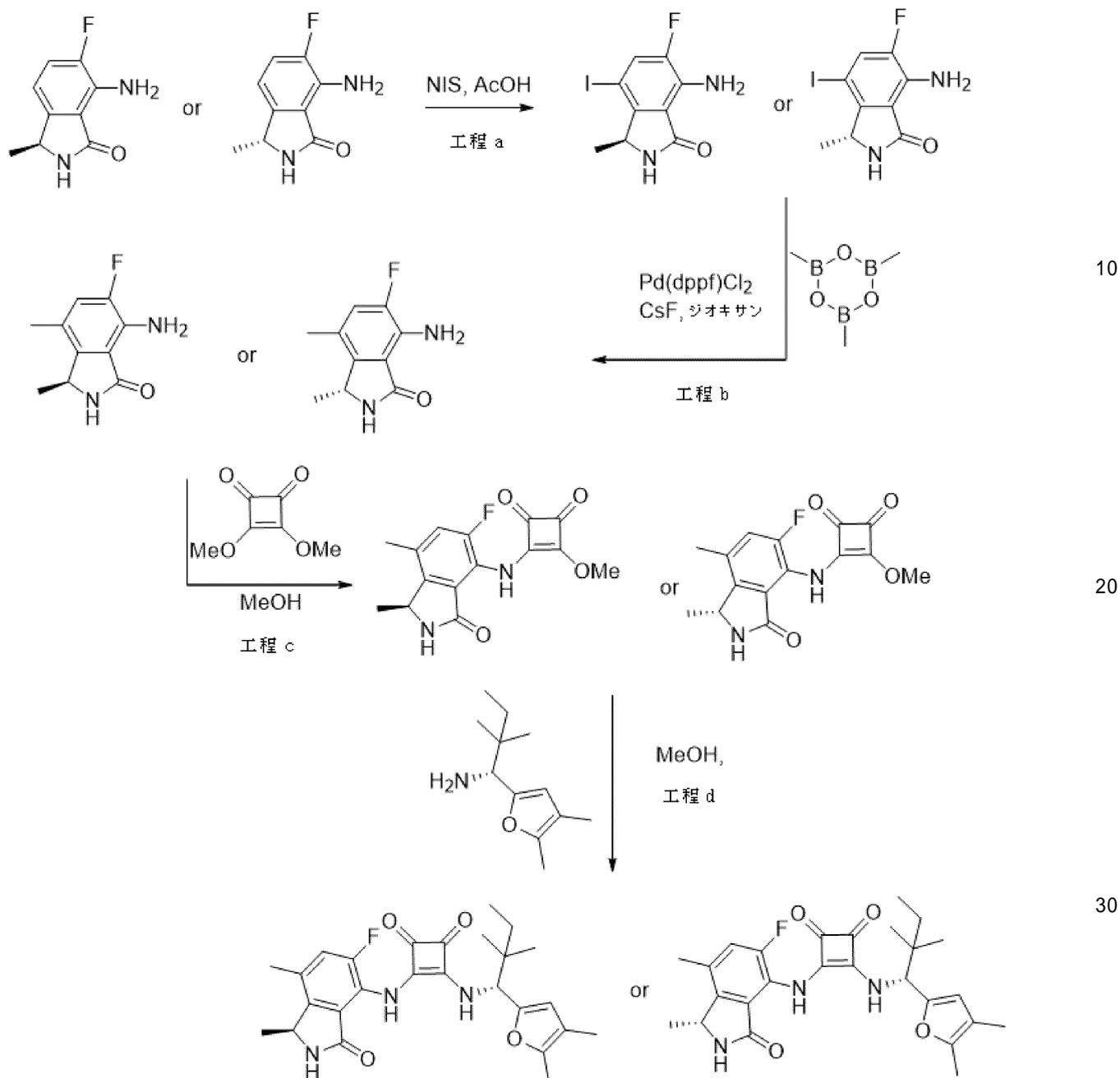
## 実施例 25

## 【0328】

3 - ( ( (R) - 1 - (4, 5 - ジメチルフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチルブチル) アミノ) - 4 - ( ( (S) - 5 - フルオロ - 1, 7 - ジメチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン、及び 3 - ( ( (R) - 1 - (4, 5 - ジメチルフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチルブチル) アミノ) - 4 - ( ( (R) - 5 - フルオロ - 1, 7 - ジメチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン

40

## 【化 4 8】



## 【0329】

工程 a : 室温の水浴中で AcOH ( 2 . 2 mL ) 中の 7 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - メチルイソインドリン - 1 - オン ( 200 mg、1 . 11 ミリモル ) の鏡像異性体の 1 つの溶液に、N - ヨードスクシンイミド ( 350 mg、1 . 56 ミリモル ) を室温で少しずつ加えた。得られた混合液を水浴中で 30 分間攪拌し、水 ( 1 mL ) で反応を停止させ、次に酢酸エチル ( 10 mL ) で抽出した。有機層を食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、次に  $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 ~ 60 % 酢酸エチル ) により精製して、所望の生成物を得た。MS: (ES)  $m/z$ 、 $C_9H_8FIN_2O$  の計算値  $[M+H]^+$  307.0, 実測値 307.0。他の鏡像異性体を同様に処理して、他の所望の生成物を得た。

40

## 【0330】

工程 b : ジオキサソ ( 8 . 1 mL ) 中の工程 a で得られた化合物の 1 つ ( 248 mg、0 . 81 ミリモル ) の溶液に、CsF ( 493 mg、3 . 24 ミリモル )、2, 4, 6 - トリメチル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリボリナン ( 305 mg、2 . 43

50

ミリモル)と[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)(66mg、0.08ミリモル)を加えた。得られた混合液を80で一晚攪拌した。反応液を水(20mL)と酢酸エチル(30mL)に分配した。有機層を食塩水(20mL)で洗浄し、次にMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~80%酢酸エチル)により精製して、所望の生成物を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>Oの計算値 [M+H]<sup>+</sup> 195.1, 実測値 195.1。他の鏡像異性体を同様に処理して、他の所望の生成物を得た。

【0331】

工程c: 無水メタノール(3mL)中の工程bで得られた化合物の1つ(127mg、0.65ミリモル)と3, 4-ジメトキシシクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン(186mg、1.3ミリモル)の混合液を、60で一晚、次に80で5時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%酢酸エチル)により精製して、所望の生成物を得た。MS: (ES) m/z、C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 305.1, 実測値 305.1。他の鏡像異性体を同様に処理して、他の所望の生成物を得た。

10

【0332】

工程d: 無水メタノール(2mL)を、工程cで得られた化合物の1つ(40mg、0.13ミリモル)と(R)-1-(4, 5-ジメチルフラン-2-イル)-2, 2-ジメチルブタン-1-アミン(33.6mg、0.145ミリモル)の混合液に加え、この混合液を60で一晚攪拌した。反応液を室温に冷却し、最少量のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルに吸着させた。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の40%酢酸エチル)により精製して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.55 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 5.05 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.63 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.93 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). MS: (ES) m/z、C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>の計算値 [M-H]<sup>-</sup> 468.2, 実測値 468.2。他のジアステレオ異性体も同様に得られた。

20

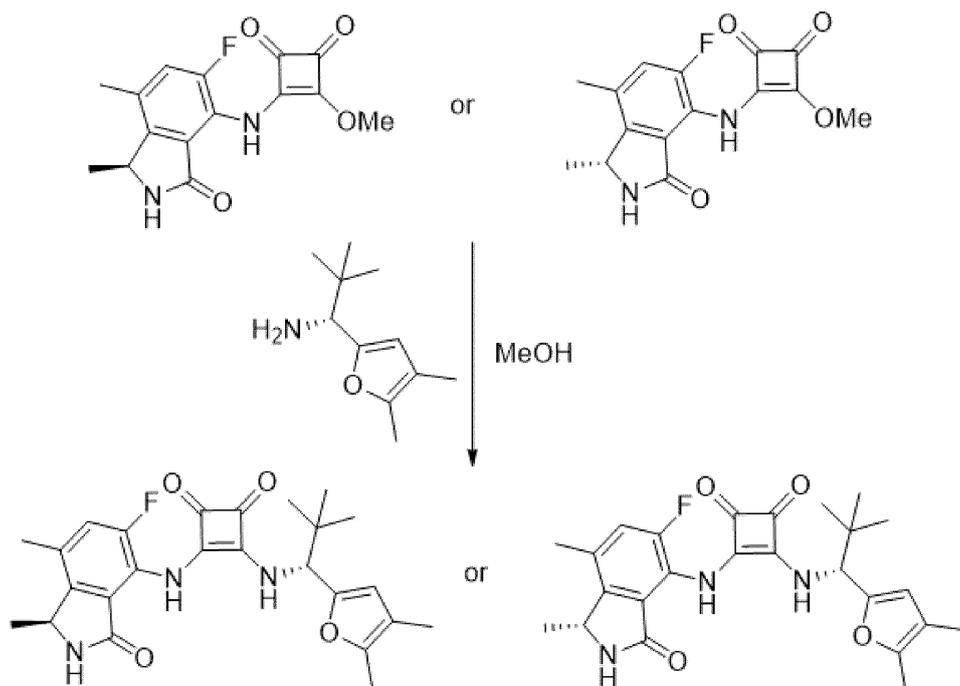
実施例26

【0333】

3-( (R)-1-(4, 5-ジメチルフラン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピル)アミノ)-4-( (S)-5-フルオロ-1, 7-ジメチル-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)シクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン、及び3-( (R)-1-(4, 5-ジメチルフラン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピル)アミノ)-4-( (R)-5-フルオロ-1, 7-ジメチル-3-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)シクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン

30

## 【化 4 9】



10

20

## 【 0 3 3 4】

無水メタノール (2 mL) を、3 - ( ( 5 - フルオロ - 1 , 7 - ジメチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) - 4 - メトキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ( 40 mg、0 . 13 ミリモル ) と ( R ) - 1 - ( 4 , 5 - ジメチルフラン - 2 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルブタン - 1 - アミン ( 31 . 6 mg、0 . 145 ミリモル ) の混合液に加え、この混合液を 60 で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却し、最少量のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルに吸着させた。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 40 % 酢酸エチル) により精製して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.55 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.61 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.94 (s, 9 H). MS: (ES) m/z、C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M-H]<sup>-</sup> 454.2, 実測値 454.2。他のジアステレオ異性体も同様に得られた。

30

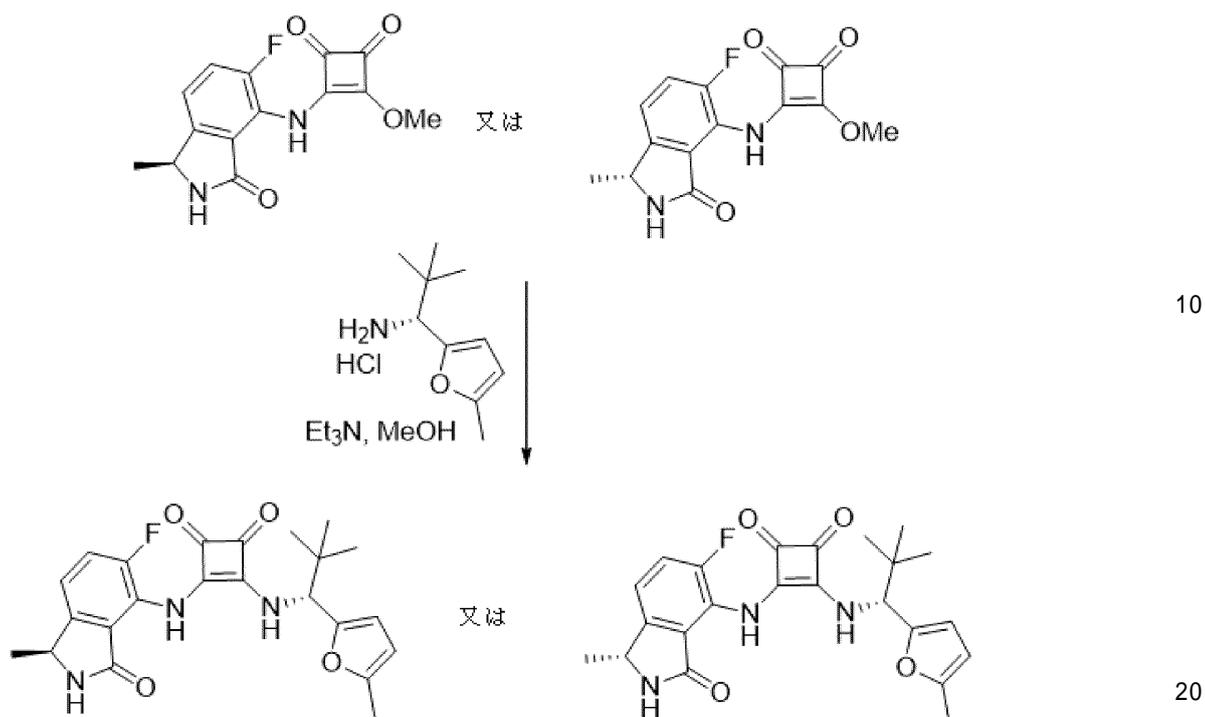
## 実施例 27

## 【 0 3 3 5】

3 - ( ( ( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) プロピル ) アミノ ) - 4 - ( ( ( S ) - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン、及び 3 - ( ( ( R ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) プロピル ) アミノ ) - 4 - ( ( ( R ) - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ) アミノ ) シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオンの合成

40

## 【化50】



## 【0336】

メタノール (3.0 mL) 中の、3 - ( (5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 4 - メトキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンの鏡像異性体の一つ (50 mg、0.171ミリモル) と (1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - フリル) プロパン - 1 - アミン (30 mg、0.180ミリモル) の混合液に、トリエチルアミン (43 mg、0.42ミリモル、2.5当量) を室温で加えた。混合液を 60 で 3 時間攪拌し、次に室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取 HPLC (アセトニトリル : 0.1% TFA を含む水) で精製して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.65 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 3.1, 8.4 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 3.2, Hz, 1 H), 6.03 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z、C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M - H]<sup>-</sup> 424.2, 実測値 424.0。他のジアステレオ異性体を同様に得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.64 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 11.3, 8.6 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 3.2, Hz, 1 H), 6.04 - 6.03 (m, 1 H), 5.00 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.56 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H). MS: (ES) m/z、C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値 [M+H]<sup>+</sup> 426.2, 実測値 426.0。

30

40

## 実施例 28

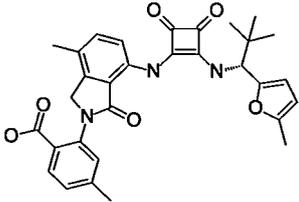
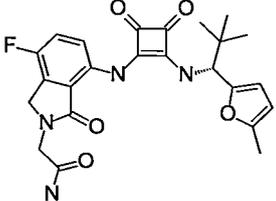
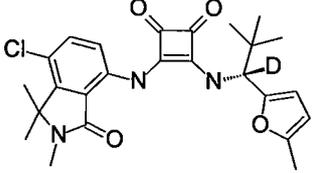
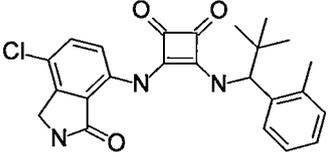
## 【0337】

3 - [ [ (1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - フリル) プロパン ] アミノ ] - 4 - [ [ (1S) - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソ - イソインドリン - 4 - イル ] アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン、及び 3 - [ [ (1R) - 2, 2 - ジメチル - 1 - (5 - メチル - 2 - フリル) プロパン ] アミノ ] - 4 - [ [ (1R) - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル ] アミノ ] シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンの合成



【表 1 - 1】

## 化合物の特徴付け

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | MS                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.88 (s, 1 H), 9.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.37 (m, 3 H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H). | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ の計算値 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$ 542.2, 実測値 542.2.    |
|    | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.86 (s, 1 H), 9.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H).                                    | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$ の計算値 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$ 469.2, 実測値 469.2.   |
|  | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>10.00 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H).                                                                                 | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{DCIN}_3\text{O}_4$ の計算値 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$ 471.2, 実測値 471.2. |
|  | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.84 (s, 1 H), 8.98 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.25 (m, 1 H), 7.19 - 7.17 (m, 2 H), 5.52 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H).                      | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$ の計算値 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$ 438.2, 実測値 438.2.  |

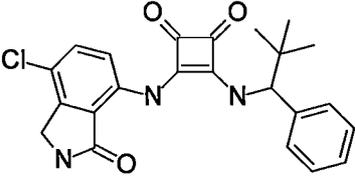
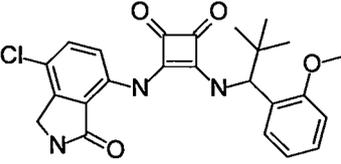
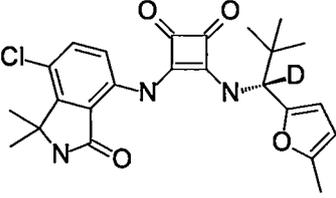
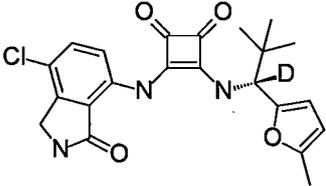
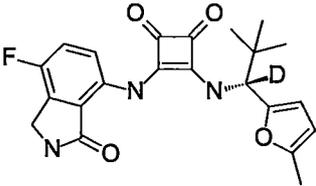
10

20

30

40

【表 1 - 2】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$<br>9.87 (s, 1 H), 9.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.42 - 7.36 (m, 3 H), 7.31 - 7.29 (m, 3 H), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 0.93 (s, 9 H).                                             | $\text{MS: (ES) m/z, C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ の計算値<br>$[\text{M-H}]^-$ 424.1, 実測値 424.1.  |
|    | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$<br>9.86 (s, 1 H), 8.93 (m, 1 H), 8.87 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.25 (m, 2 H), 7.03 - 7.00 (m, 2 H), 5.52 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H). | $\text{MS: (ES) m/z, C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4$ の計算値<br>$[\text{M-H}]^-$ 454.2, 実測値 454.2.  |
|   | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$<br>10.02 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H), 1.01 (s, 9 H).                               | $\text{MS: (ES) m/z, C}_{24}\text{H}_{25}\text{DClN}_3\text{O}_4$ の計算値<br>$[\text{M-H}]^-$ 457.2, 実測値 457.2. |
|  | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$<br>9.99 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.01 (s, 9 H).                                | $\text{MS: (ES) m/z, C}_{22}\text{H}_{21}\text{DClN}_3\text{O}_4$ の計算値<br>$[\text{M-H}]^-$ 429.1, 実測値 429.1. |
|  | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$<br>9.93 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.02 (s, 9 H).                                                             | $\text{MS: (ES) m/z, C}_{22}\text{H}_{21}\text{DFN}_3\text{O}_4$ の計算値<br>$[\text{M-H}]^-$ 413.2, 実測値 413.2.  |

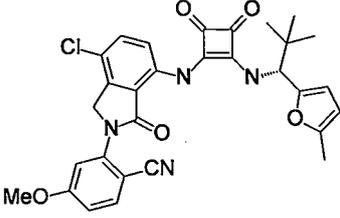
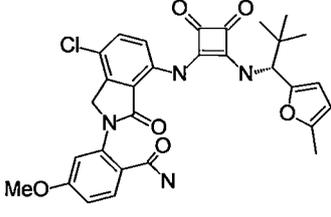
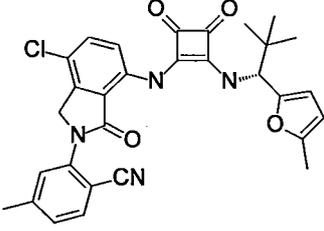
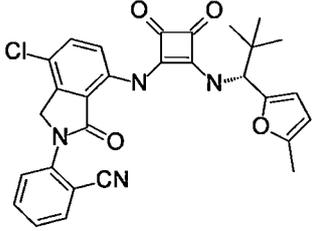
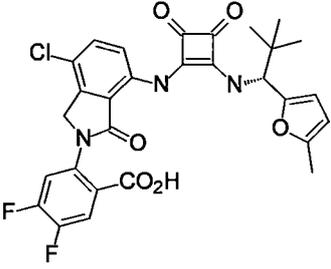
10

20

30

40

【表 1 - 3】

| 構造                                                                                  | NMR | MS                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|
|    |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{30}H_{27}ClN_4O_6$ の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 581.2, 実測値 581.5.     |
|    |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{30}H_{29}ClN_4O_6$ の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 575.2, 実測値 575.2.    |
|   |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{30}H_{27}ClN_4O_4$ の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 565.2, 実測値 565.4.     |
|  |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{25}ClN_4O_4$ の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 527.2, 実測値 527.1.    |
|  |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{24}ClF_2N_3O_6$ の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 582.1, 実測値 582.3. |

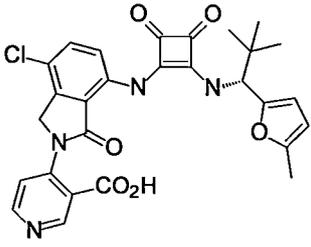
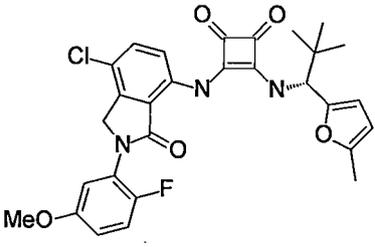
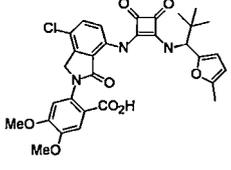
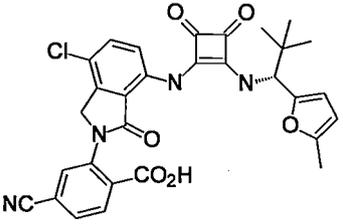
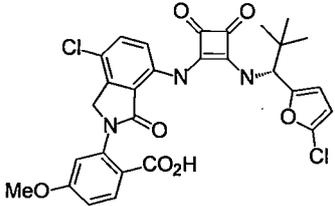
10

20

30

40

【表 1 - 4】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MS                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) $m/z$ , $C_{28}H_{25}ClN_4O_6$ の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 549.2, 実測値 549.5.     |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{27}ClFN_3O_5$ の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 550.2, 実測値 550.2.  |
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) $m/z$ , $C_{31}H_{30}ClN_3O_8$ の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 606.2, 実測値 606.2.   |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) $m/z$ , $C_{30}H_{25}ClN_4O_6$ の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 573.2, 実測値 573.2.     |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>9.95 (s, 1 H), 9.14 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1 H), 6.50 - 6.44 (m, 2 H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.84 (d, J = 4.7 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H). | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{25}Cl_2N_3O_7$ の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 596.1, 実測値 596.4. |

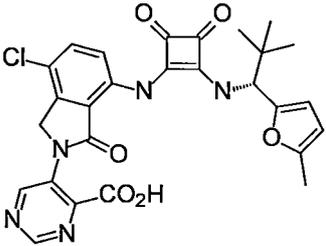
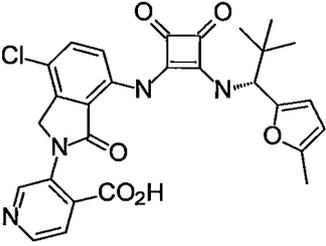
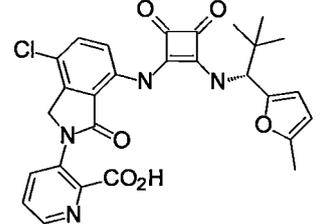
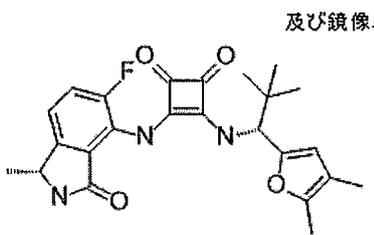
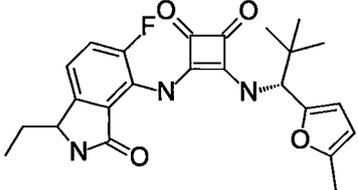
10

20

30

40

【表 1 - 5】

| 構造                                                                                                                               | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MS                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS: (ES) $m/z$ , $C_{27}H_{24}ClN_5O_6$ の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 550.1, 実測値 550.5.    |
|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS: (ES) $m/z$ , $C_{28}H_{25}ClN_4O_6$ の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 549.2, 実測値 549.5.    |
|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS: (ES) $m/z$ , $C_{28}H_{25}ClN_4O_6$ の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 549.2, 実測値 549.5.    |
|  <p data-bbox="459 1084 619 1115">及び鏡像異性体</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.64 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.37 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 11.0, 8.2 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 3.9, 8.8 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.95 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1 H), 4.56 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H).                                                          | MS: (ES) $m/z$ , $C_{24}H_{26}FN_3O_4$ の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 438.2, 実測値 438.0.   |
|                                               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.2, 10.9 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 3.9, 8.6 Hz, 1 H), 6.17 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 6.03 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 5.00 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1 H), 4.50 - 4.40 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.95 - 1.80 (m, 1 H), 1.60 - 1.50 (m, 1 H), 0.90 (s, 9 H) 0.82 - 0.79 (m, 3 H). | MS: (ES) $m/z$ , $C_{24}H_{26}ClFN_3O_4$ の計算値 [M + H] <sup>+</sup> 440.2, 実測値 440.1. |

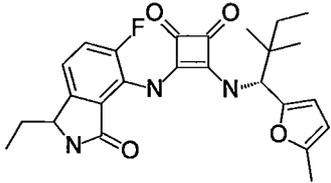
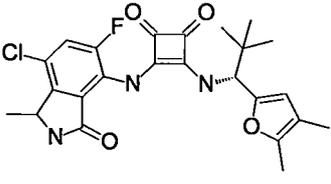
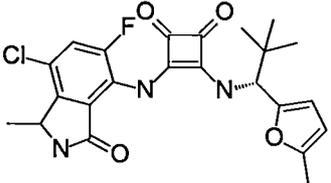
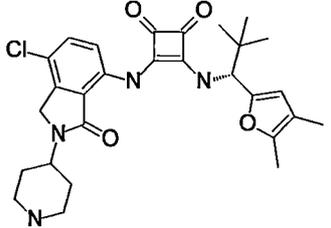
10

20

30

40

【表 1 - 6】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | MS                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.64 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H),<br>8.36 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H),<br>7.45 (dd, $J = 8.6, 11.3$ Hz, 1 H),<br>7.33 (dd, $J = 3.9, 8.6$ ,<br>Hz, 1 H), 6.16 (d, $J = 3.2$ Hz<br>, 1 H), 6.04 - 6.03 (m, 1 H),<br>5.09 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H),<br>4.55 - 4.45 (m, 1 H), 2.27 (s<br>, 3 H), 1.98 - 1.85 (m, 1 H),<br>1.60 - 1.50 (m, 1 H), 1.35 -<br>1.25 (m, 2 H), 0.94 (s, 3 H)<br>, 0.88 (s, 3 H), 0.85 - 0.79<br>(m, 6 H). | MS: (ES) $m/z$ , $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ の計算値<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ 454.2, 実<br>測値 454.0. |
|    | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.67 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H),<br>8.40 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H),<br>7.72 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 6<br>.07 (s, 1 H), 4.94 (d, $J = 10$<br>.2 Hz, 1 H), 4.65 (q, $J = 6.2$<br>Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.8<br>7 (s, 3 H), 1.42 (d, $J = 6.6$<br>Hz, 3 H), 0.95 (s, 9 H).                                                                                                                                                   | MS: (ES) $m/z$ , $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ の計算値<br>$[\text{M} - \text{H}]^-$ 472.1, 実<br>測値 471.9  |
|  | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.68 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H),<br>8.43 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H),<br>7.72 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 6<br>.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.0<br>3 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 5.00<br>(d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.65 (<br>q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 2.22 (s,<br>3 H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3<br>H), 0.95 (s, 9 H).                                                                                                                    | MS: (ES) $m/z$ , $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ の計算値<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ 460.1, 実<br>測値 460.0. |
|  | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.91 (s, 1 H), 9.0 (d, $J = 10$<br>.2 Hz, 1 H), 8.59 (d, $J = 10.$<br>2 Hz, 1 H), 8.40 - 8.18 (m, 1<br>H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H<br>), 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H),<br>6.09 (s, 1 H), 5.04 (d, $J =$<br>10.1 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H),<br>4.35 - 4.20 (m, 1 H), 3.20 -<br>3.0 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H),<br>2.25 - 1.85 (m, 4 H), 1.87 (<br>s, 3 H), 0.95 (s, 9 H).                                                   | MS: (ES) $m/z$ , $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$ の計算値<br>$[\text{M} + \text{H}]^+$ 525.2, 実測<br>値 525.2.  |

10

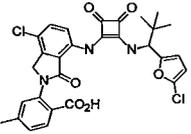
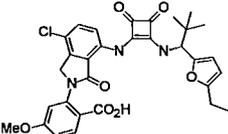
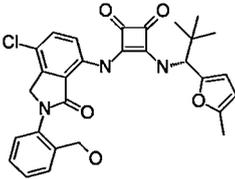
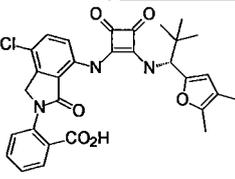
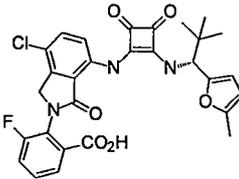
20

30

40



【表 1 - 8】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MS                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{25}Cl_2N_3O_6$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 580.1, 実測値 580.3. |
|    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.94 (s, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.17 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 6.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 5.11 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4.90 - 4.78 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (s, 9 H). | MS: (ES) $m/z$ , $C_{31}H_{30}ClN_3O_7$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 590.0, 実測値 590.0.   |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{28}ClN_3O_5$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 532.1, 実測値 532.4.   |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.94 (s, 1 H), 9.09 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8 Hz, 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 2 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 - 7.48 (m, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 5.04 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4.94 - 4.81 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H).                                                                                                                                                                                                       | MS: (ES) $m/z$ , $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 560.1, 実測値 560.1.   |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{25}ClFN_3O_6$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 564.1, 実測値 564.3.  |

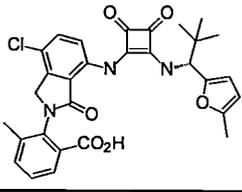
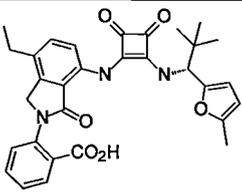
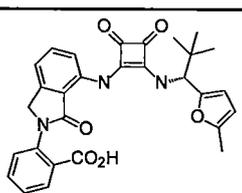
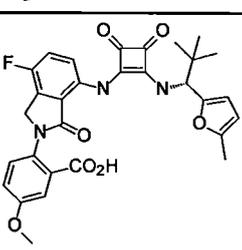
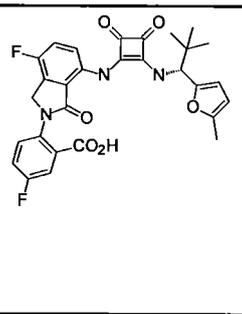
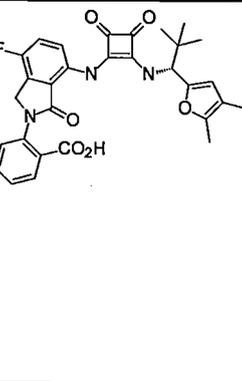
10

20

30

40

【表 1 - 9】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | MS                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MS: (ES) $m/z$ , $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 560.1, 実測値 560.4.  |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MS: (ES) $m/z$ , $C_{31}H_{31}N_3O_6$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 540.2, 実測値 540.2.    |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{27}N_3O_6$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 513.2, 実測値 513.2.    |
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MS: (ES) $m/z$ , $C_{30}H_{28}FN_3O_7$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 560.2, 実測値 560.2.   |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>9.81 (s, 1 H), 8.97 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.64 - 7.38 (m, 5 H), 6.09 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 5.94 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 5.02 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 4.92 - 4.81 (m, 2 H), 2.17 (s, 3H), 0.87 (s, 9 H).                                                                            | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{25}F_2N_3O_6$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 548.1, 実測値 548.1. |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>9.83 (s, 1 H), 8.95 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (dt, <i>J</i> = 1.6, 8 Hz, 1 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.41 (m, 3 H), 6.00 (s, 1 H), 4.98 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 4.97 - 4.84 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H). | MS: (ES) $m/z$ , $C_{30}H_{28}FN_3O_6$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 544.1, 実測値 544.1.   |

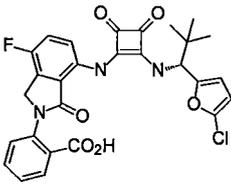
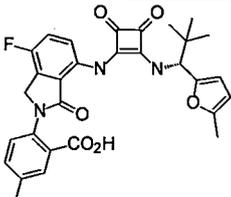
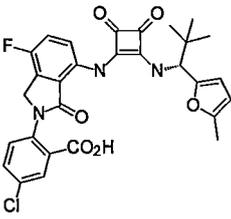
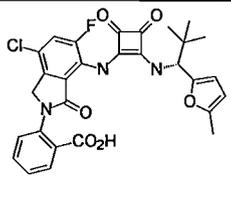
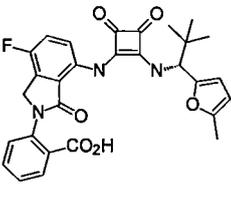
10

20

30

40

【表 1 - 10】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MS                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.84 (s, 1 H), 9.01 (d, $J = 1$<br>0 Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J = 1.6$<br>, 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (dt, $J =$<br>1.6, 10 Hz, 1 H), 7.51 (d, $J$<br>= 6.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.43<br>(m, 2 H), 6.39 (s, 2 H), 5.06<br>(d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4.97 -<br>4.85 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H).                                                                 | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_6$ の計算値<br>$[\text{M}-\text{H}]^-$ 550.1, 実<br>測値 550.1. |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6$ の計算値<br>$[\text{M}-\text{H}]^-$ 544.2, 実測<br>値 544.2.   |
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_6$ の計算値<br>$[\text{M}-\text{H}]^-$ 564.1, 実<br>測値 564.1. |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_6$ の計算値<br>$[\text{M}-\text{H}]^-$ 564.1, 実<br>測値 564.1. |
|  | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.83 (s, 1 H), 8.99 (d, $J = 1$<br>0 Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J = 1.6$<br>, 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (dt, $J =$<br>1.6, 8 Hz, 1 H), 7.51 (d, $J$<br>= 6.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.42 (m,<br>3 H), 6.10 (d, $J = 3.2$ Hz,<br>1 H), 5.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 1<br>H), 5.04 (d, $J = 10$ Hz, 1 H)<br>, 4.97 - 4.85 (m, 2 H), 2.18<br>(s, 3 H), 0.88 (s, 9 H). | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$ の計算値<br>$[\text{M}-\text{H}]^-$ 530.1, 実測<br>値 530.1.   |

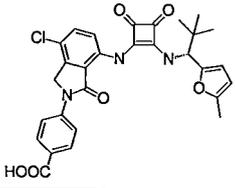
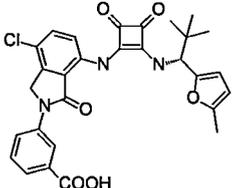
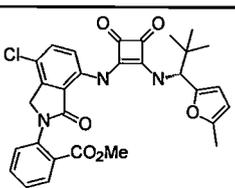
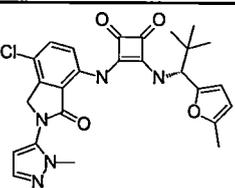
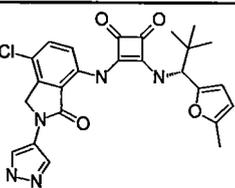
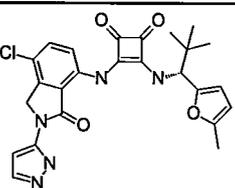
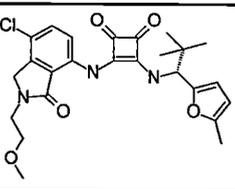
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

| 構造                                                                                  | NMR | MS                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------|
|    |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{26}ClN_3O_6$ の計算値<br>$[M-H]^-$ 546.1, 実測値 546.1. |
|    |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{29}H_{26}ClN_3O_6$ の計算値<br>$[M-H]^-$ 546.1, 実測値 546.1. |
|    |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{30}H_{28}ClN_3O_6$ の計算値<br>$[M-H]^-$ 560.2, 実測値 560.2. |
|   |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{26}H_{26}ClN_5O_4$ の計算値<br>$[M-H]^-$ 506.2, 実測値 506.2. |
|  |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$ の計算値<br>$[M-H]^-$ 492.1, 実測値 492.1. |
|  |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$ の計算値<br>$[M-H]^-$ 492.1, 実測値 492.1. |
|  |     | MS: (ES) $m/z$ , $C_{25}H_{28}ClN_3O_5$ の計算値<br>$[M-H]^-$ 484.2, 実測値 484.2. |

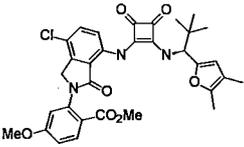
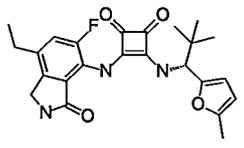
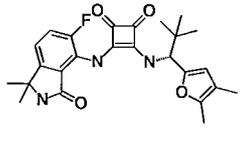
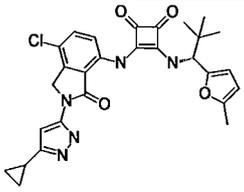
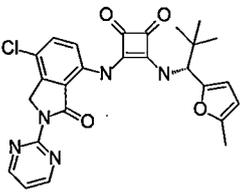
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | MS: (ES) $m/z$ , $C_{32}H_{32}ClN_3O_7$ の計算値<br>[M-H] <sup>-</sup> 604.2, 実測値 604.2.     |
|    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>9.57 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H),<br>8.37 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 7.<br>32 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 6.17<br>(d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.03 (d<br>, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 5.00 (d,<br><i>J</i> = 12 Hz, 1 H), 4.31 (s, 1 H<br>) , 2.56 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H),<br>2.27 (s, 3H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.<br>2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9 H).                         | MS: (ES) $m/z$ , $C_{24}H_{26}ClN_3O_4$ の計算値<br>[M-H] <sup>-</sup> 438.1, 実測<br>値 438.1. |
|    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>9.52 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H),<br>8.26 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H),<br>7.38-7.28 (m, 2 H), 5.96 (s,<br>1 H), 4.85 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1<br>H), 2.07 (s, 3H), 1.77 (s, 3<br>H), 1.31 (s, 6H), 0.84 (s, 9<br>H).                                                                                                                                                      | MS: (ES) $m/z$ , $C_{25}H_{28}FN_3O_4$ の計算値 [M-H] <sup>-</sup> 452.2, 実測<br>値 452.2.     |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | MS: (ES) $m/z$ , $C_{28}H_{28}ClN_5O_4$ の計算値<br>[M-H] <sup>-</sup> 533.2, 実測<br>値 533.2. |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>10.07 (s, 1 H), 9.20 (d, <i>J</i> =<br>10 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> = 4.8<br>Hz, 2 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz,<br>1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz,<br>1 H), 7.29 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1<br>H), 6.20 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H<br>) , 6.04 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H),<br>5.12 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 5.<br>04 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.9<br>7 (s, 9 H). | MS: (ES) $m/z$ , $C_{26}H_{24}ClN_5O_4$ の計算値<br>[M-H] <sup>-</sup> 504.1, 実測<br>値 504.1. |

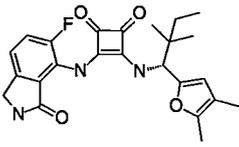
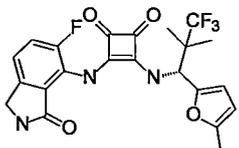
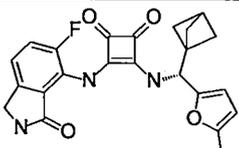
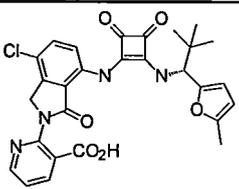
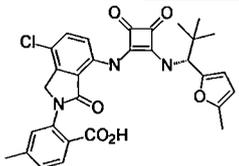
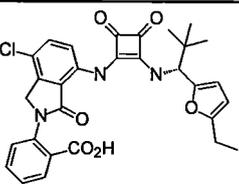
10

20

30

40

【表 1 - 13】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | MS                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS: (ES) m/z、C24H26FN3NaO4 の計算値 [M+Na] <sup>-</sup> 462.2, 実測値 462.5. |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS: (ES) m/z、C22H20F4N3O4 の計算値 [M+H] <sup>-</sup> 466.2, 実測値 466.4.   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS: (ES) m/z、C23H21F2N3O4 の計算値 [M+H] <sup>-</sup> 422.2, 実測値 422.0.   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS: (ES) m/z、C28H26ClN4O6 の計算値 [M+H] <sup>-</sup> 549.2, 実測値 549.4.   |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS: (ES) m/z、C30H27ClN4O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 560.2, 実測値 560.3. |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>9.97 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 6.20 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 2.61 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H). | MS: (ES) m/z、C30H27ClN4O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 560.2, 実測値 560.0. |

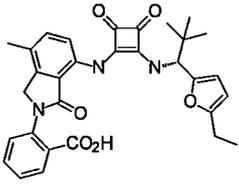
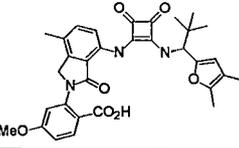
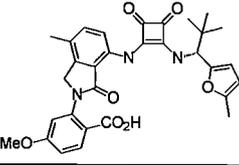
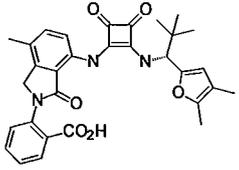
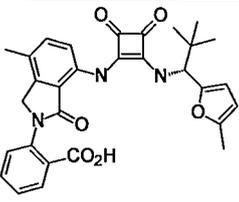
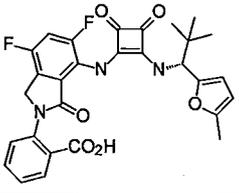
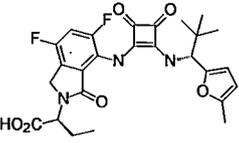
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

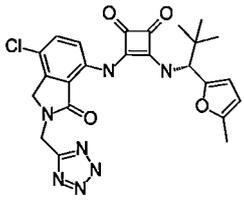
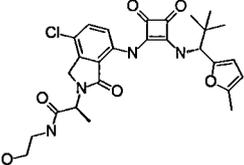
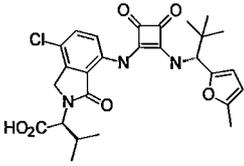
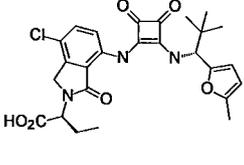
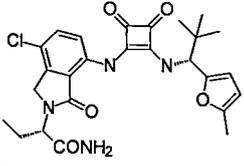
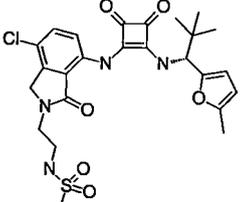
| 構造                                                                                  | NMR | MS                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------|
|    |     | MS: (ES) m/z、C31H30N3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 540.2, 実測値 540.3.   |
|    |     | MS: (ES) m/z、C32H33N3NaO7 の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 594.2, 実測値 594.3.  |
|    |     | MS: (ES) m/z、C31H30N3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 556.2, 実測値 556.2.   |
|   |     | MS: (ES) m/z、C31H30N3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 540.2, 実測値 540.2.   |
|  |     | MS: (ES) m/z、C30H28N3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 526.2, 実測値 526.2.   |
|  |     | MS: (ES) m/z、C29H24F2N3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 548.2, 実測値 548.4. |
|  |     | MS: (ES) m/z、C26H28F2N3O6 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 516.2, 実測値 516.1.   |

10

20

30

【表 1 - 15】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS: (ES) m/z、C24H24ClN7NaO4 の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 532.2, 実測値 532.2. |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS: (ES) m/z、C27H30ClN4O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 541.2, 実測値 541.2.  |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS: (ES) m/z、C27H29ClN4O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 526.2, 実測値 526.3.  |
|   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>13.12 (s, 1H), 9.95 (s, 1H),<br>9.13 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.<br>66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.49<br>(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (d,<br><i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i><br>= 3.1, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (d,<br><i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.65 (dd,<br><i>J</i> = 10.9, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (<br>s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 -<br>1.87 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0<br>.90 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). | MS: (ES) m/z、C26H29ClN4O6 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 514.2, 実測値 514.0.    |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS: (ES) m/z、C26H28ClN4O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 511.2, 実測値 511.1.  |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS: (ES) m/z、C25H28ClN4O6S の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 547.1, 実測値 547.1. |

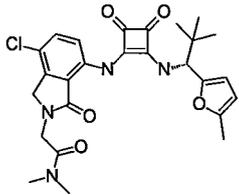
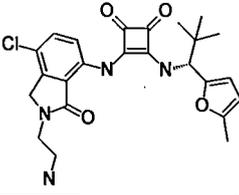
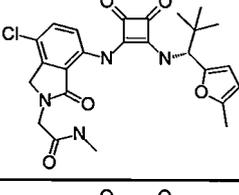
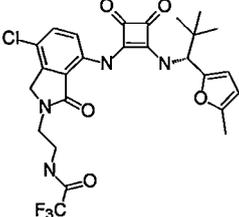
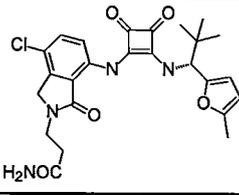
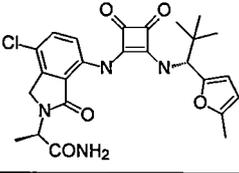
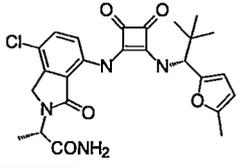
10

20

30

40

【表 1 - 16】

| 構造                                                                                  | NMR | MS                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------|
|    |     | MS: (ES) m/z、C26H29ClN4NaO5 の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 535.2, 実測値 535.2. |
|    |     | MS: (ES) m/z、C24H28ClN4O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 471.2, 実測値 471.1.    |
|    |     | MS: (ES) m/z、C25H26ClN4O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 497.2, 実測値 497.1.  |
|   |     | MS: (ES) m/z、C26H27ClF3N4O5 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 567.2, 実測値 567.0.  |
|  |     | MS: (ES) m/z、C25H26ClN4O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 497.2, 実測値 497.1.  |
|  |     | MS: (ES) m/z、C25H26ClN4O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 497.2, 実測値 497.1.  |
|  |     | MS: (ES) m/z、C25H26ClN4O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 497.2, 実測値 497.1.  |

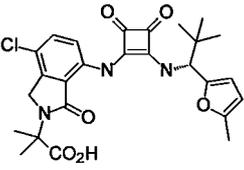
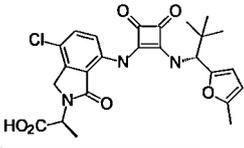
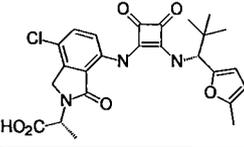
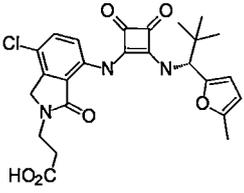
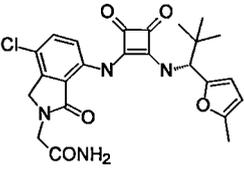
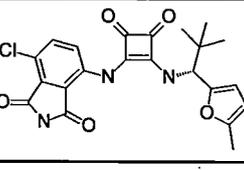
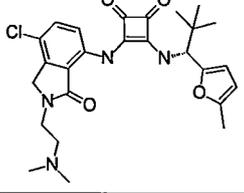
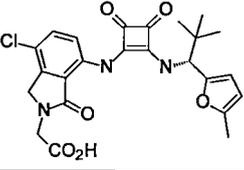
10

20

30

40

【表 1 - 17】

| 構造                                                                                  | NMR | MS                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------|
|    |     | MS: (ES) m/z、C26H27ClN3O4 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 512.2, 実測値 512.1. |
|    |     | MS: (ES) m/z、C25H27ClN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 500.2, 実測値 500.1.   |
|    |     | MS: (ES) m/z、C25H27ClN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 500.2, 実測値 500.1.   |
|    |     | MS: (ES) m/z、C25H25ClN3O4 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 498.1, 実測値 498.1. |
|  |     | MS: (ES) m/z、C24H26ClN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 485.2, 実測値 485.1.   |
|  |     | MS: (ES) m/z、C22H19ClN3O4 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 440.1, 実測値 440.1. |
|  |     | MS: (ES) m/z、C26H29ClN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 499.2, 実測値 499.2.   |
|  |     | MS: (ES) m/z、C24H25ClN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 486.1, 実測値 486.1.   |

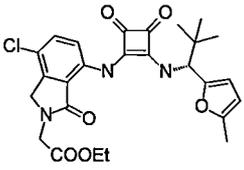
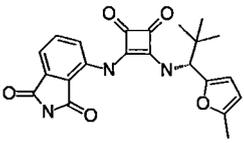
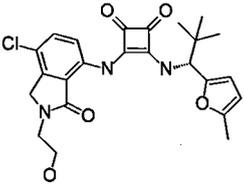
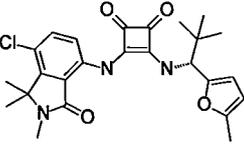
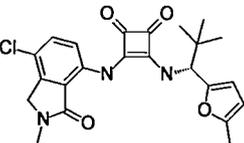
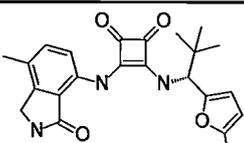
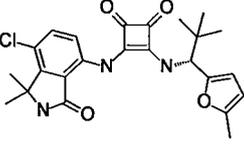
10

20

30

40

【表 1 - 18】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MS                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS: (ES) m/z、C26H29ClN3O5 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 514.2, 実測値 514.1.   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS: (ES) m/z、C22H22ClN3O5 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 408.2, 実測値 408.1.   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS: (ES) m/z、C24H25ClN3O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 470.1, 実測値 470.1. |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS: (ES) m/z、C25H27ClN3O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 468.2, 実測値 468.1. |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS: (ES) m/z、C23H25ClN3O5 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 442.2, 実測値 442.1.   |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.88 (s, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 6.20 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).                                | MS: (ES) m/z、C23H24N3O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 406.2, 実測値 406.1.   |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.97 (s, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 0.96 (s, 9H). | MS: (ES) m/z、C24H25ClN3O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 454.2, 実測値 454.2. |

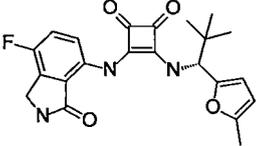
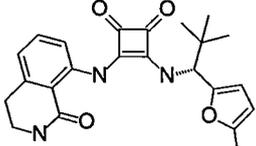
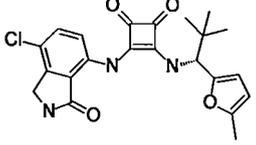
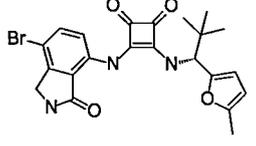
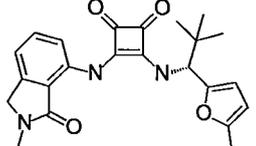
10

20

30

40

【表 1 - 19】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | MS                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.87 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 6.19 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).                                                                                     | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , C22H23FN3O4 の計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 412.2, 実測値 412.2.  |
|    | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>11.04 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 2H), 2.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , C23H26N4O4 の計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408.2, 実測値 408.1.   |
|  | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$<br>9.95 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).                                                  | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , C22H23ClN3O4 の計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 428.1, 実測値 428.1. |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , C22H23BrN3O4 の計算値 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 470.1, 実測値 470.0. |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | $\text{MS}$ : (ES) $m/z$ , C24H28N4O4 の計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 422.2, 実測値 422.1.   |

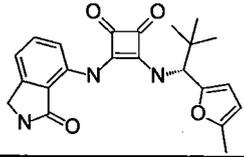
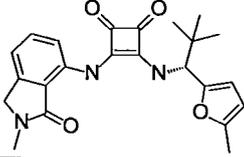
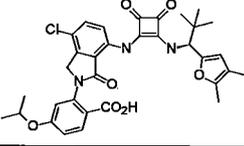
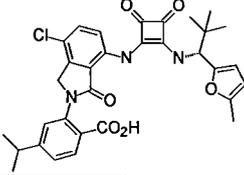
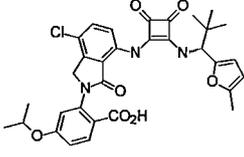
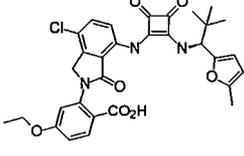
10

20

30

40

【表 1 - 20】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS: (ES) m/z、G22H 24N304 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 394.2, 実測値 394.1.     |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS: (ES) m/z、G23H 26N304 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 408.2, 実測値 408.2.     |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS: (ES) m/z、G33H 33CIN307 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 618.2, 実測値 618.1. |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS: (ES) m/z、G32H 31CIN306 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 588.2, 実測値 588.4. |
|   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.96 (s, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.74 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 0.96 (s, 9H). | MS: (ES) m/z、G32H 31CIN307 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 604.2, 実測値 604.1  |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.96 (s, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 4.13 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H).       | MS: (ES) m/z、G31H 31CIN307 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 592.2, 実測値 592.1    |

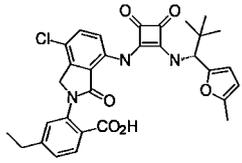
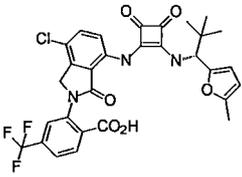
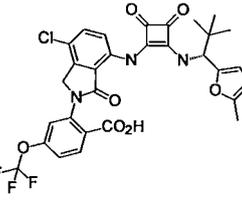
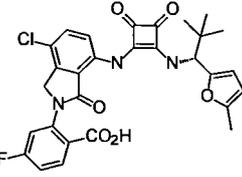
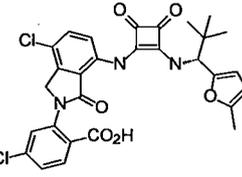
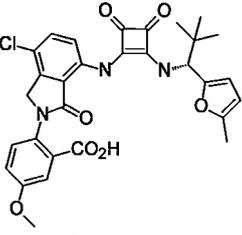
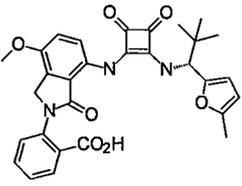
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

| 構造                                                                                  | NMR | MS                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------|
|    |     | MS: (ES) m/z、C31H30ClN3NaO6 の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 598.2, 実測値 598.1   |
|    |     | MS: (ES) m/z、C30H24ClF3N3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 614.1, 実測値 614.4. |
|    |     | MS: (ES) m/z、C30H24ClF3N3O7 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 630.1, 実測値 630.4  |
|   |     | MS: (ES) m/z、C29H24ClF3N3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 564.1, 実測値 564.3  |
|  |     | MS: (ES) m/z、C29H24Cl2N3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 580.1, 実測値 580.3   |
|  |     | MS: (ES) m/z、C30H27ClN3O7 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 576.2, 実測値 576.4    |
|  |     | MS: (ES) m/z、C30H28N3O7 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 542.2, 実測値 542.4      |

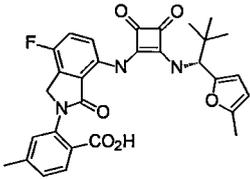
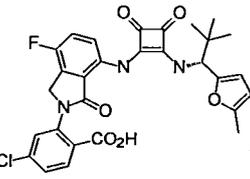
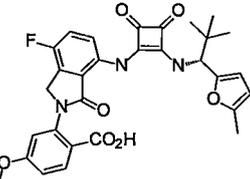
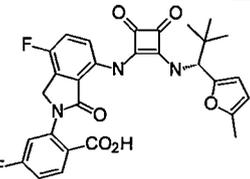
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

| 構造                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | MS                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Chemical structure of compound C30H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. It features a central indole-like ring system with a fluorine atom at the 5-position, a carboxylic acid group at the 2-position, and a 2,2,4,4-tetramethyl-5-oxoimidazolidin-3-ylidene group at the 3-position. The nitrogen at the 3-position is substituted with a 2-methyl-5-oxoimidazolidin-3-ylidene group.</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>9.91 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).                                | MS: (ES) <i>m/z</i> , C30H29FN3O6 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 546.2, 実測値 546.6    |
|  <p>Chemical structure of compound C29H<sub>26</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. It is similar to C30H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> but with a chlorine atom at the 4-position of the indole-like ring system.</p>                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | MS: (ES) <i>m/z</i> , C29H26ClFN3O6 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 566.1, 実測値 566.5  |
|  <p>Chemical structure of compound C30H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. It is similar to C30H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> but with a methoxy group at the 4-position of the indole-like ring system.</p>                                                                                                                                                                        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>9.91 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.04 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 4.97 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.96 (s, 9H). | MS: (ES) <i>m/z</i> , C30H28FN3NaO7 の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 584.2, 実測値 584.2 |
|  <p>Chemical structure of compound C29H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. It is similar to C30H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> but with a fluorine atom at the 4-position of the indole-like ring system.</p>                                                                                                                                                           | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ<br>9.91 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.44 (m, 3H), 7.38 (td, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).                                                | MS: (ES) <i>m/z</i> , C29H27F2N3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 548.2, 実測値 548.5 |

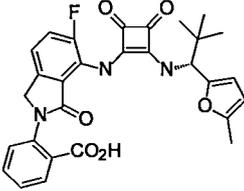
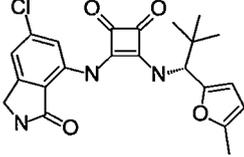
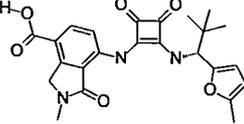
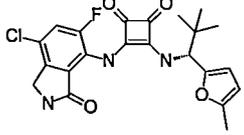
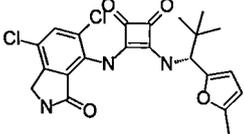
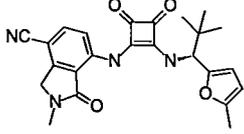
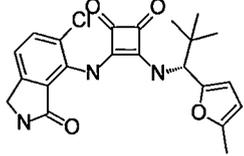
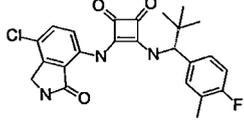
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                     | MS                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                         | MS: (ES) m/z、C29H25FN3O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 530.2, 実測値 530.2    |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                         | MS: (ES) m/z、C22H21ClN3O4 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 426.1, 実測値 426.1   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                         | MS: (ES) m/z、C24H26N3O6 の計算値 [M + H] <sup>+</sup> 452.2, 実測値 452.5     |
|    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> )<br>$\delta$ 7.54 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.97 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). | MS: (ES) m/z、C22H22ClFN3O4 の計算値 [M + H] <sup>+</sup> 446.1, 実測値 446.4. |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                         | MS: (ES) m/z、C22H22Cl2N3O4 の計算値 [M + H] <sup>+</sup> 462.1, 実測値 462.0. |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                         | MS: (ES) m/z、C24H23N3O4 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 431.2, 実測値 431.1.    |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                         | MS: (ES) m/z、C22H21ClN3O4 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 426.1, 実測値 426.1   |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                         | MS: (ES) m/z、C24H22FN3O3 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 454.1, 実測値 454.1    |

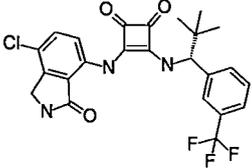
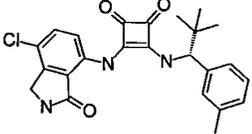
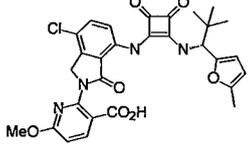
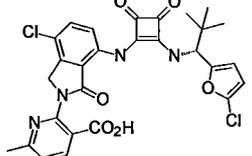
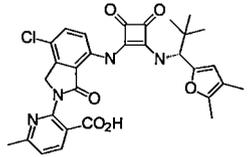
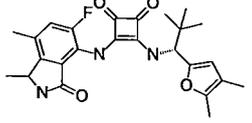
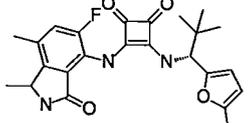
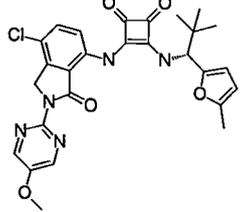
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

| 構造                                                                                  | NMR | MS                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------|
|    |     | MS: (ES) m/z、C24H20ClF3N3O3 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 490.1, 実測値 490.0 |
|    |     | MS: (ES) m/z、C24H23ClN3O3 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 436.1, 実測値 436.1   |
|    |     | MS: (ES) m/z、C29H26ClN4O7 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 577.2, 実測値 577.1   |
|    |     | MS: (ES) m/z、C28H23Cl2N4O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 581.1, 実測値 581.1. |
|  |     | MS: (ES) m/z、C30H28ClN4O6 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 575.2, 実測値 575.2.  |
|  |     | MS: (ES) m/z、C25H27FN3O4 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 452.2, 実測値 452.0.   |
|  |     | MS: (ES) m/z、C24H27FN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 440.2, 実測値 440.0.     |
|  |     | MS: (ES) m/z、C27H25ClN5O5 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 534.2, 実測値 534.1   |

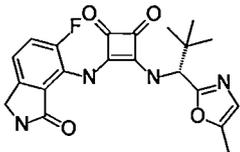
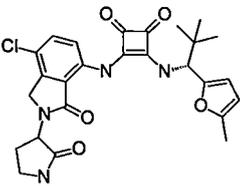
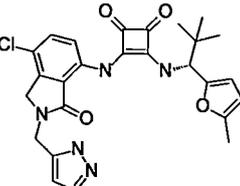
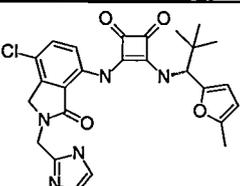
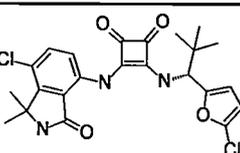
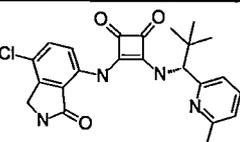
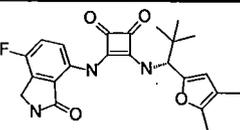
10

20

30

40

【表 1 - 25】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                  | MS                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) m/z、C21H22FN4O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 413.2, 実測値 413.5.    |
|    |                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) m/z、C26H26ClN4O4 の計算値 [M - H] <sup>-</sup> 509.2, 実測値 509.2. |
|    |                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) m/z、C26H26ClN4O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 508.2, 実測値 508.1.   |
|   |                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) m/z、C26H26ClN4O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 508.2, 実測値 508.1.   |
|  |                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) m/z、C23H24Cl2N4O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 476.1, 実測値 476.0.  |
|  |                                                                                                                                                                                                                                      | MS: (ES) m/z、C23H24ClN4O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 439.2, 実測値 439.1.   |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>9.88 (s, 1H), 9.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). | MS: (ES) m/z、C23H26F2N4O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 426.2, 実測値 426.1.   |

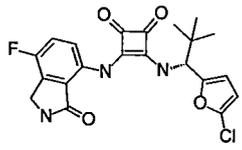
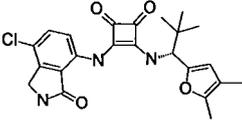
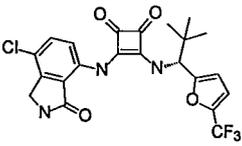
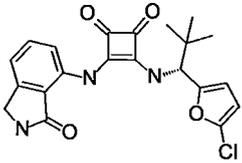
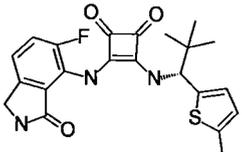
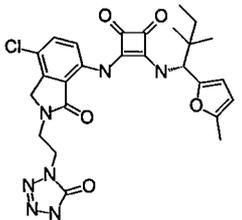
10

20

30

40

【表 1 - 26】

| 構造                                                                                  | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                       | MS                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MS: (ES) m/z、C21H20ClFN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 432.1, 実測値 432.1.  |
|    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.94 (s, 1H), 9.11 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.09 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).                           | MS: (ES) m/z、C23H25ClN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 442.2, 実測値 442.1.   |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MS: (ES) m/z、C22H20ClF3N3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 482.1, 実測値 482.1. |
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MS: (ES) m/z、C21H21ClN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 414.1, 実測値 414.1.   |
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.25 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.01 (s, 9H). | MS: (ES) m/z、C22H22F2N3O3S の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 428.1, 実測値 428.4.  |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MS: (ES) m/z、C26H29ClN7O5 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 554.2, 実測値 554.3.   |

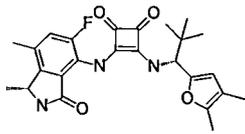
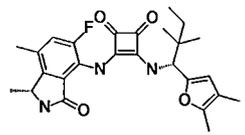
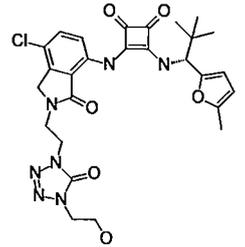
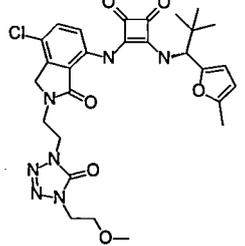
10

20

30

40

【表 1 - 27】

| 構造                                                                                 | NMR | MS                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------|
|   |     | MS: (ES) m/z, C25H29FN3O4 の計算値 [M+H] <sup>+</sup> 454.2, 実測値 554.0.     |
|   |     | MS: (ES) m/z, C26H30FN3NaO4 の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 490.2, 実測値 490.0.  |
|   |     | MS: (ES) m/z, C27H30ClN7NaO6 の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 606.2, 実測値 606.4. |
|  |     | MS: (ES) m/z, C28H32ClN7NaO6 の計算値 [M+Na] <sup>+</sup> 620.2, 実測値 620.4. |

10

20

## 生物学的活性

## 生物学的実施例 1

## CXCR2 活性のリガンド結合アッセイ

## 【0340】

リガンド結合アッセイを用いて、潜在的な CXCR2 アンタゴニストが、CXCR2 とそのリガンドのいずれかとの相互作用を阻止する能力を調べた。CXCR2 を安定的に発現する HEK-293 細胞又は CXCR2 を発現するヒト好中球を遠心分離し、アッセイ緩衝液 (20 mM ヘプス pH 7.1, 140 mM NaCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% アジ化ナトリウム、及び 0.1% ウシ血清アルブミン) に、 $5 \times 10^5$  細胞/mL の濃度で再懸濁した。結合アッセイを以下のように構成した: スクリーニング用の化合物を、最大 20  $\mu$ M から連続希釈し、 $5 \times 10^4$  個の細胞 (HEK-293 細胞) 又は  $3 \times 10^4$  個の細胞 (ヒト好中球) を含有する 0.1 mL の細胞を、化合物を含有する各ウェルに添加した。次にアッセイ緩衝液で約 50 pM の最終濃度に希釈した 0.1 mL の <sup>125</sup>I 標識 CXCL8 (PerkinElmer; Waltham, MA から入手) (1 ウェル当たり約 1  $\mu$ Ci を与える) を添加し、プレート を密封し、シェーカープラットフォーム上で 25 °C で約 3 時間インキュベートした。真空セルハーベスター (Packard Instruments; Meriden, CT) 上で、0.3% ポリエチレンイミン (PEI) 溶液に予め浸した GF/B ガラスフィルター上に、反応液を吸引させた。各ウェルにシンチレーション液 (50  $\mu$ L; Microscint 20, Packard Instruments) を添加し、プレート を密封し、放射能を TopCount シンチレーションカウンター (Packard Instruments) で測定した。希釈液のみ (総カウント用) 又は 20  $\mu$ M 化合物のいずれかを含む対照ウェルを使用して、化合物の総阻害パーセントを計算した。GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) のコンピュータープログラム Prism を用いて、IC<sub>50</sub> 値を計算した。IC<sub>50</sub> 値は、標識された CXCR8 の受容

30

40

50

体への結合を50%低下させるのに必要な濃度である。結合アッセイにおいて $IC_{50}$ 値が100nM未満である図1の化合物は(+++)、100~1000nMは(++)、20 $\mu$ M以下であるが1000nMを超えるものは(+)と表示される。

#### 生物学の実施例2

##### CXCR2 活性の遊走 / 走化性アッセイ

###### 【0341】

血清走化性アッセイを使用して、ケモカイン受容体(例えばCXCR2)を介して遊走を阻止する潜在的受容体アンタゴニストの有効性を調べることができる。このアッセイは、5 $\mu$ mの孔サイズのポリカーボネート膜を有するChemoTX(登録商標)マイクロチャンパーシステムを用いて、日常的に実施される。このようなアッセイを開始するために、ケモカイン受容体発現細胞(この場合、ヒト全血から単離される好中球)を室温で400 $\times$ gで遠心分離して集め、次にヒト血清中に400万個/mlで懸濁する。試験される化合物は、10 $\mu$ Mの最大最終濃度(又はその等量の溶媒(DMSO))から連続希釈され、次に細胞/血清混合液に添加される。これとは別に、その $EC_{50}$ 濃度(10nM)で組換えヒトCXCL5(ENA-78)をChemoTX(登録商標)プレート下部ウェルに入れる。5 $\mu$ m(孔サイズ)ポリカーボネート膜をプレート上に置き、20 $\mu$ Lの細胞/化合物混合液を膜の各ウェルに移す。プレートを37 $^{\circ}$ Cで45分間インキュベートした後、ポリカーボネート膜を除去し、DNAインターカレート剤であるCyQUANT(Invitrogen, Carlsbad, CA)5 $\mu$ lを下部ウェルに添加する。遊走した細胞の数に対応する蛍光の量を、Spectrafluor Plusプレートリーダー(TECAN, San Jose, CA)を用いて測定する。

#### 生物学の実施例3

##### CCR6 活性の遊走 / 走化性アッセイ

###### 【0342】

血清走化性アッセイを使用して、ケモカイン受容体(例えばCCR6)を介して遊走を阻止する潜在的受容体アンタゴニストの有効性を調べた。このアッセイは、5 $\mu$ mの孔サイズのポリカーボネート膜を有するChemoTX(登録商標)マイクロチャンパーシステムを用いて、日常的に実施された。このようなアッセイを開始するために、ケモカイン受容体発現細胞(この場合、KHYG-1細胞、Yagita et al., Leukemia, 14:922, 2000)を室温で400 $\times$ gで遠心分離して集め、次にヒト血清中に400万個/mlで懸濁した。試験される化合物は、10 $\mu$ Mの最大最終濃度(又はその等量の溶媒(DMSO))から連続希釈され、次に細胞/血清混合液に添加された。これとは別に、その $EC_{50}$ 濃度(10nM)で組換えヒトCCL20(MIP-3/LARC)をChemoTX(登録商標)プレート下部ウェルに入れた。5 $\mu$ m(孔サイズ)ポリカーボネート膜をプレート上に置き、20 $\mu$ Lの細胞/化合物混合液を膜の各ウェルに移した。プレートを37 $^{\circ}$ Cで45分間インキュベートした後、ポリカーボネート膜を除去し、DNAインターカレート剤であるCyQUANT(Invitrogen, Carlsbad, CA)5 $\mu$ lを下部ウェルに添加した。遊走した細胞の数に対応する蛍光の量を、Spectrafluor Plusプレートリーダー(TECAN, San Jose, CA)を用いて測定した。走化性アッセイにおいて $IC_{50}$ 値が100nM未満である図1の化合物は(+++)、100~1000nMは(++)、20 $\mu$ M以下であるが1000nMを超えるものは(+)と表示される。

#### 生物学の実施例4

##### 乾癬のIL-23誘発耳腫脹モデルにおけるインビボ有効性

###### 【0343】

マウスの耳へのIL-23の皮内注射は、CCR6依存性である耳の腫脹を引き起こす可能性がある(Hedrick M.N et. al. J. Clinical Investigation. 2009. 119:2317-2329)。C57BL/6マウスの右耳にIL-23を皮内注射した。対照として、左耳に皮内注射によりPBSを与えた。化合物1.023(実施例6で合成)を皮下経路で投与した。この化合物を、IL-23の3回の皮内注射の後、及び中程度の耳の腫脹の開始時に、治療的に投与した。腫脹の程度は、ノギスを用いて測定した。化合物1.023はIL-23誘発性の耳腫脹を完全に阻害することができ、腫脹をベースラインレベルまで戻すこ

とができた（図2）。

生物学の実施例5

イミキモド（imiquimod）誘発乾癬様モデルにおけるインビボ有効性

【0344】

マウスの剃毛した背中にイミキモドクリームを局所適用すると、ヒトの乾癬の特徴、すなわち皮膚の紅斑、皮膚の肥厚、及び鱗屑と同様の特徴を有する病変のような乾癬の発症が引き起こされる（Van Der Fits L. et. al. 2009. J Immunology 182: 5836-5845）。B a l b / c マウスを、剃毛した背中の皮膚に局所的に塗布したイミキモドクリームで処置した。化合物1.129は、試験を通して、適切な血漿濃度を達成するために経口経路により予防的に投与された。乾癬様病変の発症は、皮膚疾患の3つの局面（すなわち紅斑の程度、鱗屑の影響を受けた皮膚の割合、及びノギスで測定した皮膚の肥厚）を測定することにより、盲検的に決定された。各測定には、0（疾患なし）と4（最大疾患）の間の疾患スコアが割り当てて、累積P A S I（乾癬活性重症度指数（Psoriasis Activity Severity Index））スコアを計算し、最大値はスコア12であった。化合物1.129は、紅斑、鱗屑、及び皮膚の肥厚を抑制することにより、累積P A S Iスコアの重症度を低下させることができた。重症症状（各読み出しについて3以上のスコア）を示すマウスの割合は、ビヒクル処置マウスと比較して、化合物1.129を投与した群で減少した（図3）。

10

【0345】

本発明を実施するために本発明者らに知られている最良の形態を含む本発明の特定の実施態様が、本明細書に記載されている。上記説明を読むと、開示された実施態様の変更態様は、当業者であれば明らかになる可能性があり、当業者はそのような変更態様を適切に用いることができると予想される。従って本発明は、本明細書に具体的に記載されているものとは別の方法で実施されることは意図されており、本発明は、該当する法律により許容し得る通り、添付の特許請求の範囲に記載された主題のすべての改変及び均等物を含むことが意図されている。さらに、本明細書中で他に指示されない限り、あるいは文脈により明らかに否定されない限り、それらのすべての可能な変更態様における上記要素の任意の組合せは本発明に包含される。

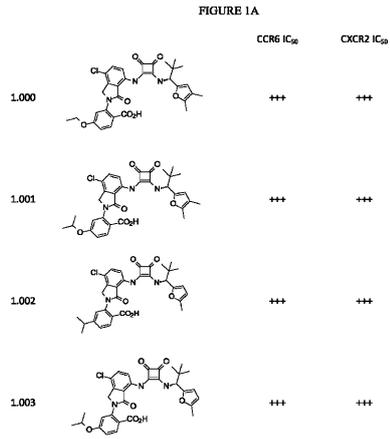
20

【0346】

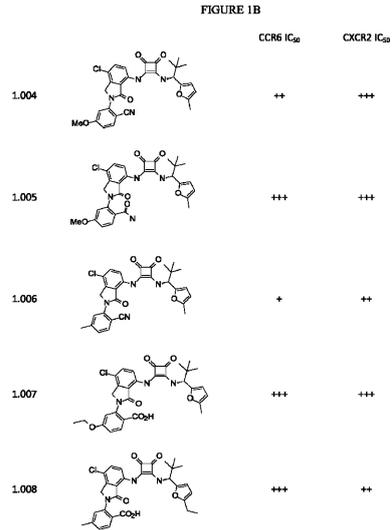
本明細書中に引用された全ての刊行物、特許出願、受け入れ番号、及び他の参考文献は、個々の刊行物又は特許出願があたかも具体的かつ個別に参照により組み込まれるように、参照により本明細書に組み込まれる。

30

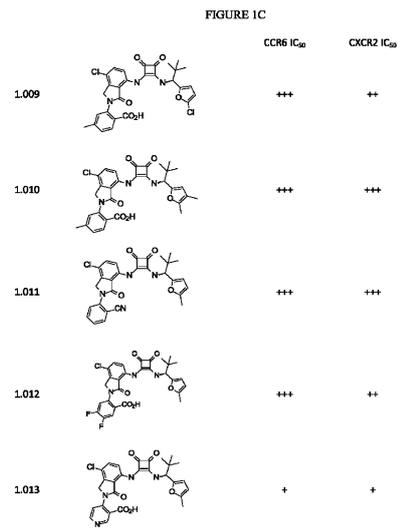
【 図 1 A 】



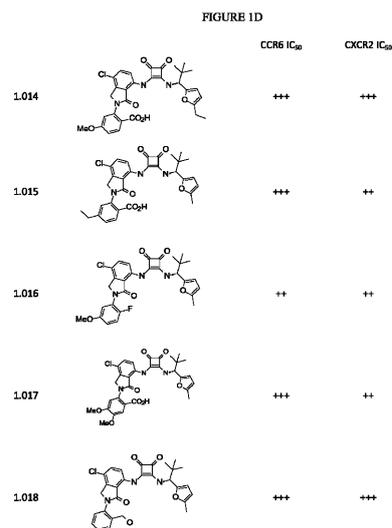
【 図 1 B 】



【 図 1 C 】



【 図 1 D 】



【 図 1 E 】

FIGURE 1E

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.019 | +++                   | +++                    |
| 1.020 | +++                   | ++                     |
| 1.021 | +                     | +                      |
| 1.022 | +++                   | +++                    |
| 1.023 | +++                   | +++                    |

【 図 1 F 】

FIGURE 1F

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.024 | +++                   | ++                     |
| 1.025 | +                     | +                      |
| 1.026 | +++                   | +                      |
| 1.027 | +++                   | +                      |
| 1.028 | +++                   | ++                     |

【 図 1 G 】

FIGURE 1G

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.029 | +++                   | ++                     |
| 1.030 | +++                   | ++                     |
| 1.031 | +++                   | ++                     |
| 1.032 | +++                   | ++                     |
| 1.033 | +++                   | ++                     |

【 図 1 H 】

FIGURE 1H

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.034 | +++                   | ++                     |
| 1.035 | +++                   | ++                     |
| 1.036 | ++                    | ++                     |
| 1.037 | +++                   | ++                     |
| 1.038 | +++                   | ++                     |

【 図 1 I 】

FIGURE 1I

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.039 | +                     | +                      |
| 1.040 | +++                   | ++                     |
| 1.041 | +++                   | ++                     |
| 1.042 | +++                   | ++                     |
| 1.043 | +++                   | ++                     |

【 図 1 J 】

FIGURE 1J

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.044 | +++                   | ++                     |
| 1.045 | +++                   | +                      |
| 1.046 | +++                   | +                      |
| 1.047 | +++                   | ++                     |
| 1.048 | +++                   | +                      |

【 図 1 K 】

FIGURE 1K

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.049 | +++                   | ++                     |
| 1.050 | +++                   | ++                     |
| 1.051 | +++                   | ++                     |
| 1.052 | +++                   | ++                     |
| 1.053 | +++                   | ++                     |

【 図 1 L 】

FIGURE 1L

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.054 | +++                   | +                      |
| 1.055 | +++                   | ++                     |
| 1.056 | +++                   | ++                     |
| 1.057 | +                     | +++                    |
| 1.058 | +++                   | +                      |

【 図 1 M 】

FIGURE 1M

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.059 | +++                   | +                      |
| 1.060 | ++                    | +                      |
| 1.061 | +++                   | +                      |
| 1.062 | +++                   | ++                     |
| 1.063 | +++                   | +++                    |

【 図 1 N 】

FIGURE 1N

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.064 | +++                   | ++                     |
| 1.065 | +++                   | ++                     |
| 1.066 | +++                   | ++                     |
| 1.067 | ++                    | +++                    |
| 1.068 | +++                   | +++                    |

【 図 1 O 】

FIGURE 1O

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.069 | ++                    | +++                    |
| 1.070 | ++                    | +                      |
| 1.071 | +++                   | +++                    |
| 1.072 | +                     | +                      |
| 1.073 | +++                   | +++                    |

【 図 1 P 】

FIGURE 1P

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.074 | +++                   | +++                    |
| 1.075 | +++                   | +++                    |
| 1.076 | +++                   | +++                    |
| 1.077 | +++                   | +++                    |
| 1.078 | ++                    | +++                    |

【 図 1 Q 】

FIGURE 1Q

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.079 | +++                   | +++                    |
| 1.080 | +++                   | ++                     |
| 1.081 | +++                   | +++                    |
| 1.082 | +++                   | +++                    |
| 1.083 | +++                   | +++                    |

【 図 1 R 】

FIGURE 1R

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.084 | +++                   | +++                    |
| 1.085 | +++                   | +++                    |
| 1.086 | ++                    | +++                    |
| 1.087 | +++                   | +++                    |
| 1.088 | +++                   | +++                    |

【 図 1 S 】

FIGURE 1S

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.089 | ++                    | +++                    |
| 1.090 | ++                    | +++                    |
| 1.091 | ++                    | +++                    |
| 1.092 | +++                   | +++                    |
| 1.093 | ++                    | +                      |

【 図 1 T 】

FIGURE 1T

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.094 | ++                    | ++                     |
| 1.095 | +++                   | ++                     |
| 1.096 | +++                   | ++                     |
| 1.097 | +++                   | ++                     |
| 1.098 | +++                   | +++                    |

【 図 1 U 】

FIGURE 1U

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.099 | ++                    | +                      |
| 1.100 | +                     | +++                    |
| 1.101 | ++                    | +++                    |
| 1.102 | ++                    | +++                    |
| 1.103 | ++                    | +                      |

【 図 1 V 】

FIGURE 1V

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.104 | +++                   | +++                    |
| 1.105 | ++                    | ++                     |
| 1.106 | +++                   | ++                     |
| 1.107 | +++                   | +++                    |
| 1.108 | +++                   | +++                    |

【 図 1 W 】

FIGURE 1W

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.109 | +++                   | +++                    |
| 1.110 | ++                    | +++                    |
| 1.111 | +++                   | +++                    |
| 1.112 | +++                   | +++                    |
| 1.113 | +++                   | +++                    |

【 図 1 X 】

FIGURE 1X

|       | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------------------|------------------------|
| 1.114 | +++                   | +++                    |
| 1.115 | +++                   | +++                    |
| 1.116 | +++                   | ++                     |
| 1.117 | +++                   | +++                    |
| 1.118 | ++                    | ++                     |

【 図 1 Y 】

|       | FIGURE 1Y | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------|-----------------------|------------------------|
| 1.119 |           | ++                    | +                      |
| 1.120 |           | +++                   | +++                    |
| 1.121 |           | +++                   | +++                    |
| 1.122 |           | +++                   | +++                    |
| 1.123 |           | +++                   | +++                    |

【 図 1 Z 】

|       | FIGURE 1Z | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------|-----------------------|------------------------|
| 1.124 |           | +++                   | +++                    |
| 1.125 |           | +++                   | +++                    |
| 1.126 |           | +++                   | ++                     |
| 1.127 |           | +++                   | +++                    |
| 1.128 |           | +++                   | +++                    |

【 図 1 A A 】

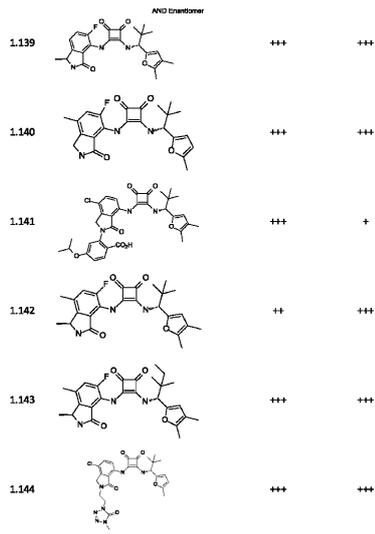
|       | FIGURE 1AA | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------|-----------------------|------------------------|
| 1.129 |            | +++                   | +++                    |
| 1.130 |            | +++                   | +++                    |
| 1.131 |            | +++                   | +++                    |
| 1.132 |            | +++                   | +++                    |
| 1.133 |            | +++                   | +++                    |

【 図 1 A B 】

|       | FIGURE 1AB | CCR6 IC <sub>50</sub> | CXCR2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------|-----------------------|------------------------|
| 1.134 |            | +++                   | +++                    |
| 1.135 |            | +++                   | +++                    |
| 1.136 |            | +++                   | +++                    |
| 1.137 |            | +++                   | +++                    |
| 1.138 |            | +++                   | +++                    |

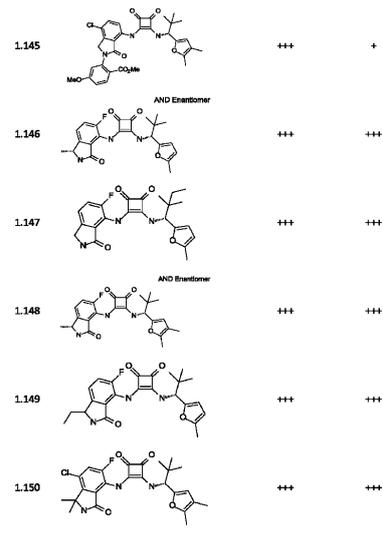
【 図 1 A C 】

FIGURE 1AC



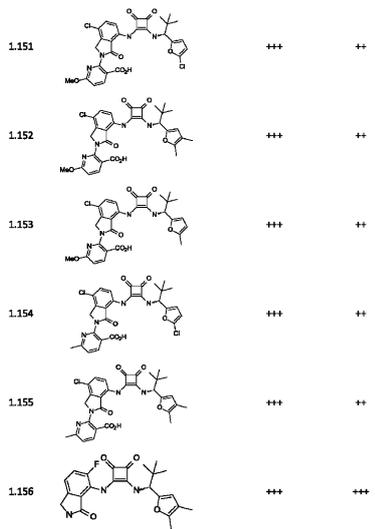
【 図 1 A D 】

FIGURE 1AD



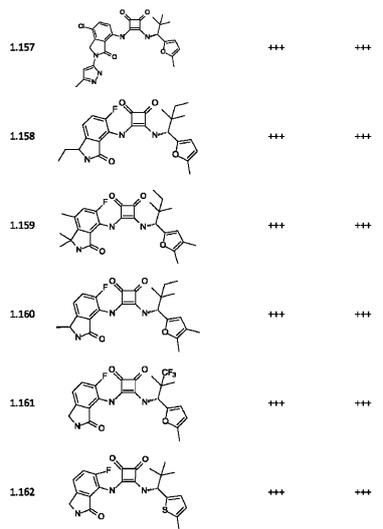
【 図 1 A E 】

FIGURE 1AE



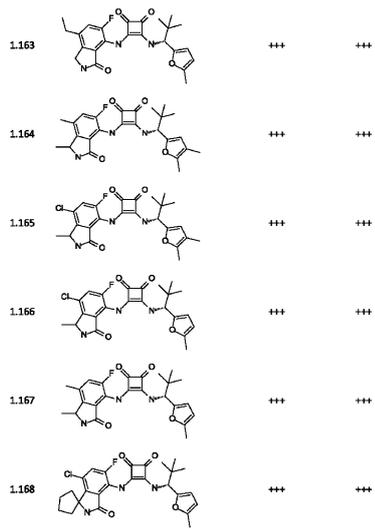
【 図 1 A F 】

FIGURE 1AF



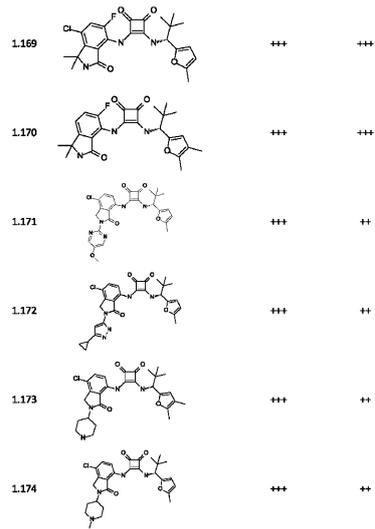
【 図 1 A G 】

FIGURE 1AG



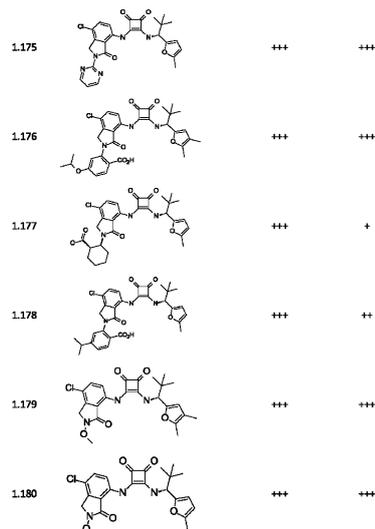
【 図 1 A H 】

FIGURE 1AH



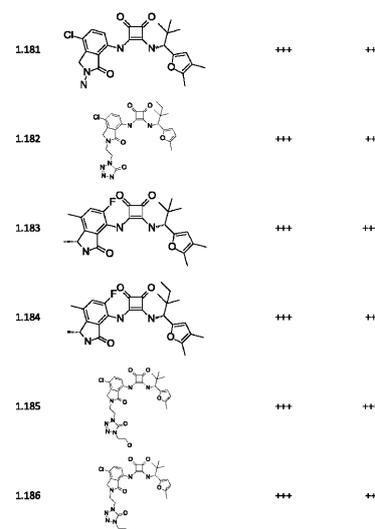
【 図 1 A I 】

FIGURE 1AI



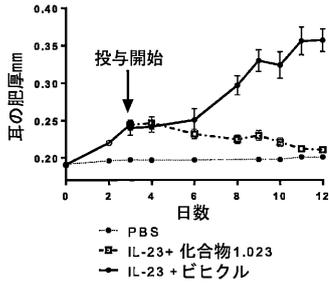
【 図 1 A J 】

FIGURE 1AJ



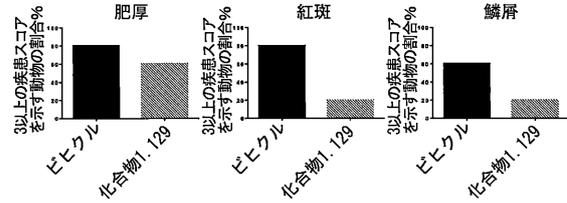
【 図 2 】

FIGURE 2  
IL-23誘発耳腫脹モデルにおける化合物1.023



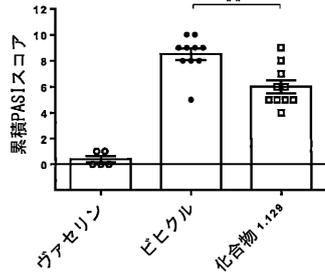
【 図 4 】

FIGURE 4  
イミキモド(imiquimod)誘発乾癬様モデルにおける、肥厚、紅斑および鱗屑スコア3以上を示す割合についての、化合物1.129で処置したマウスの場合と、ビヒクル処置したマウスの場合と比較



【 図 3 】

FIGURE 3  
イミキモド(imiquimod)誘発乾癬様モデルにおける、化合物1.129で処置したマウスのPASIスコア



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成30年7月19日 (2018.7.19)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 請求項 2 2

【 補正方法 】 変更

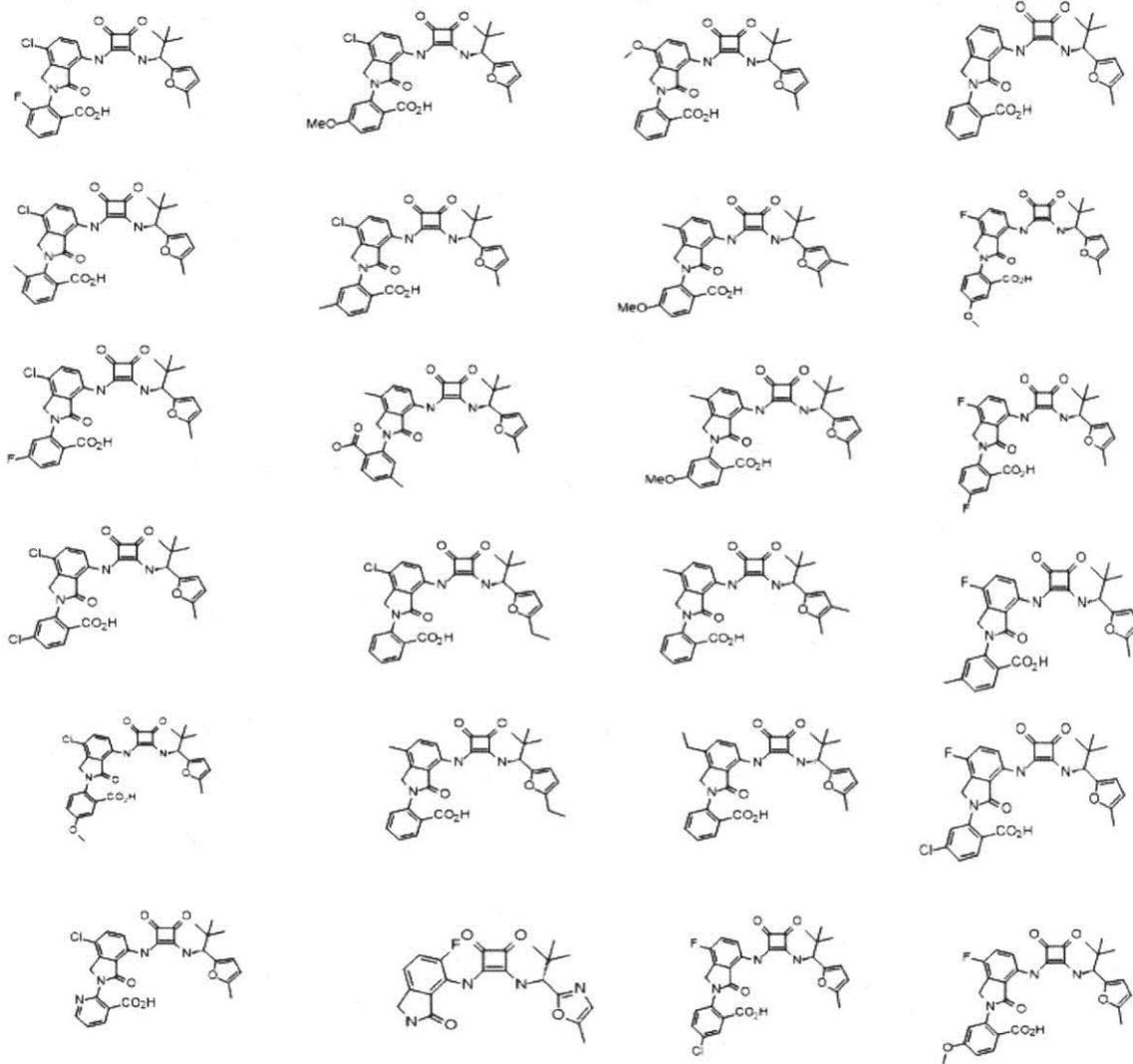
【 補正の内容 】

【 請求項 2 2 】

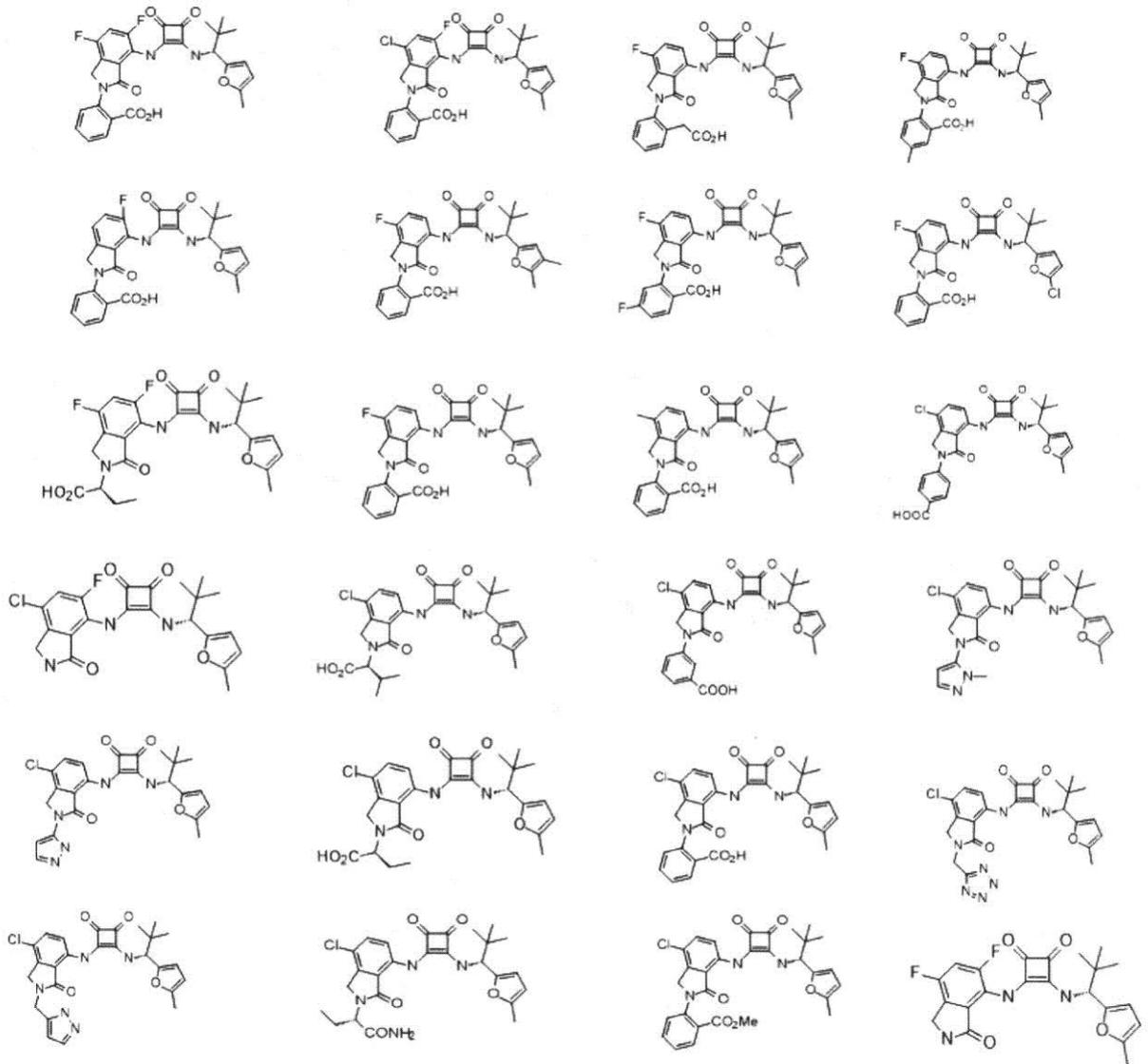
以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容し得る塩：



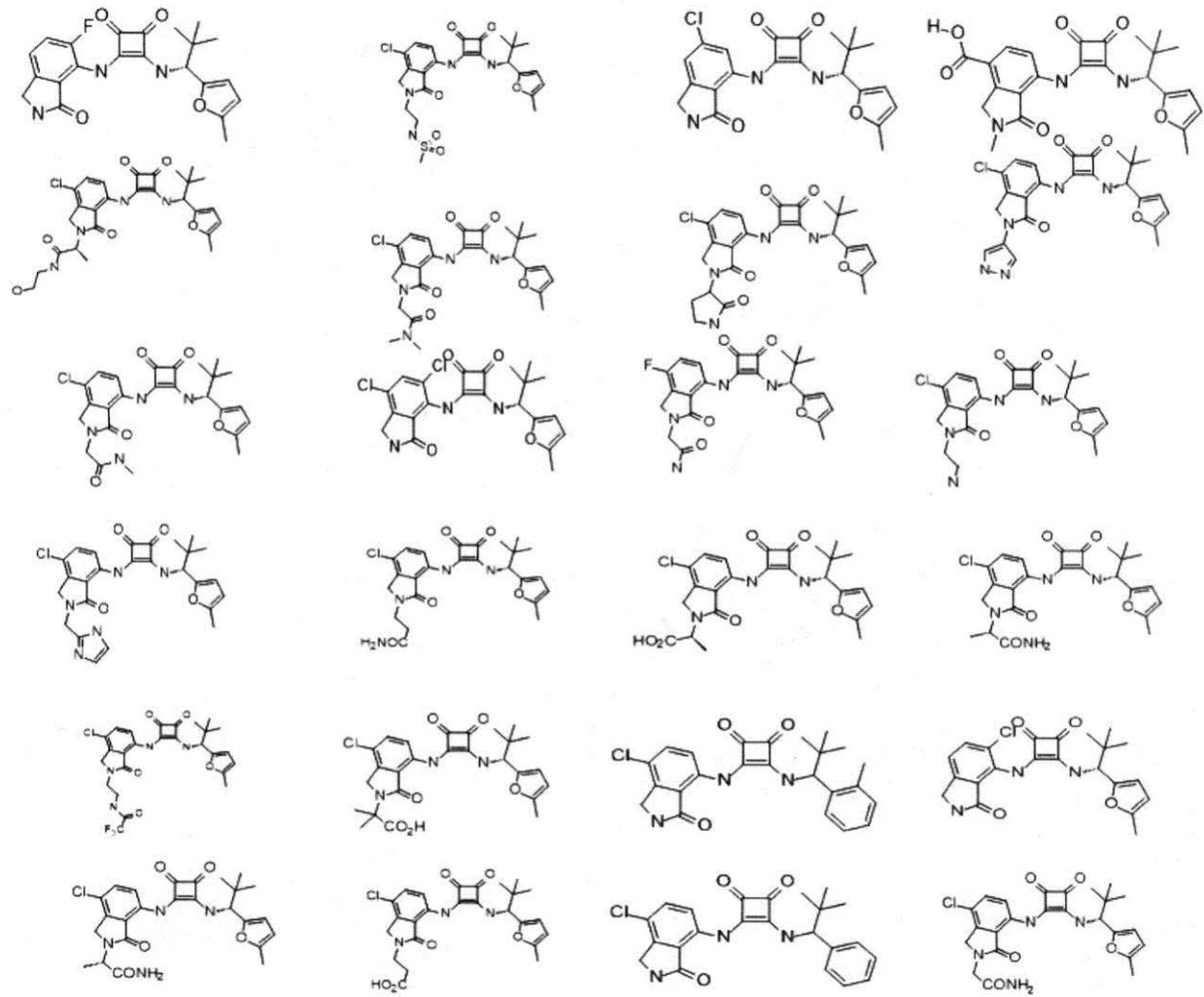
【化 16 - 2】



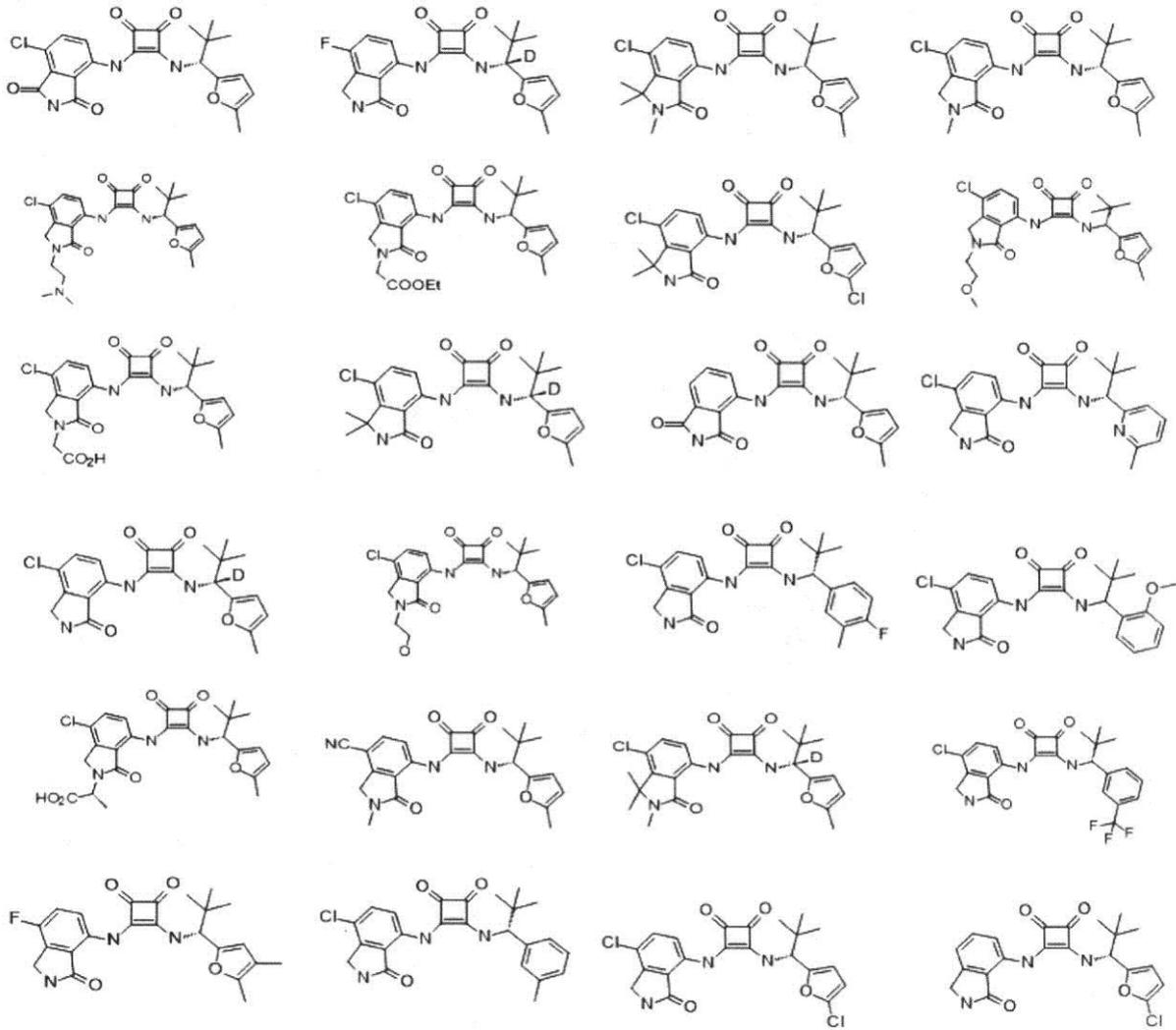
【化 16 - 3】



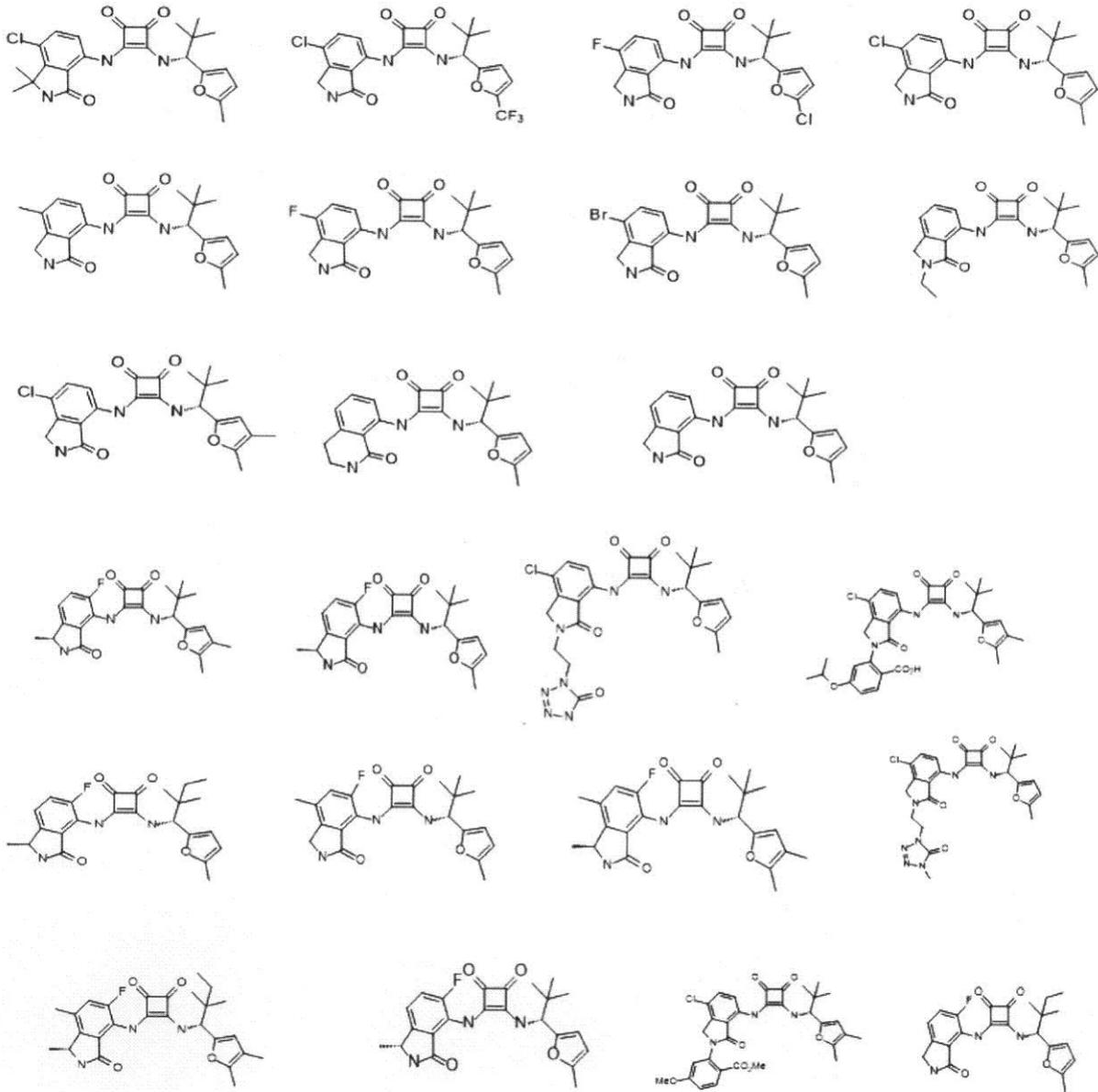
## 【化 16 - 4】



【化 16 - 5】

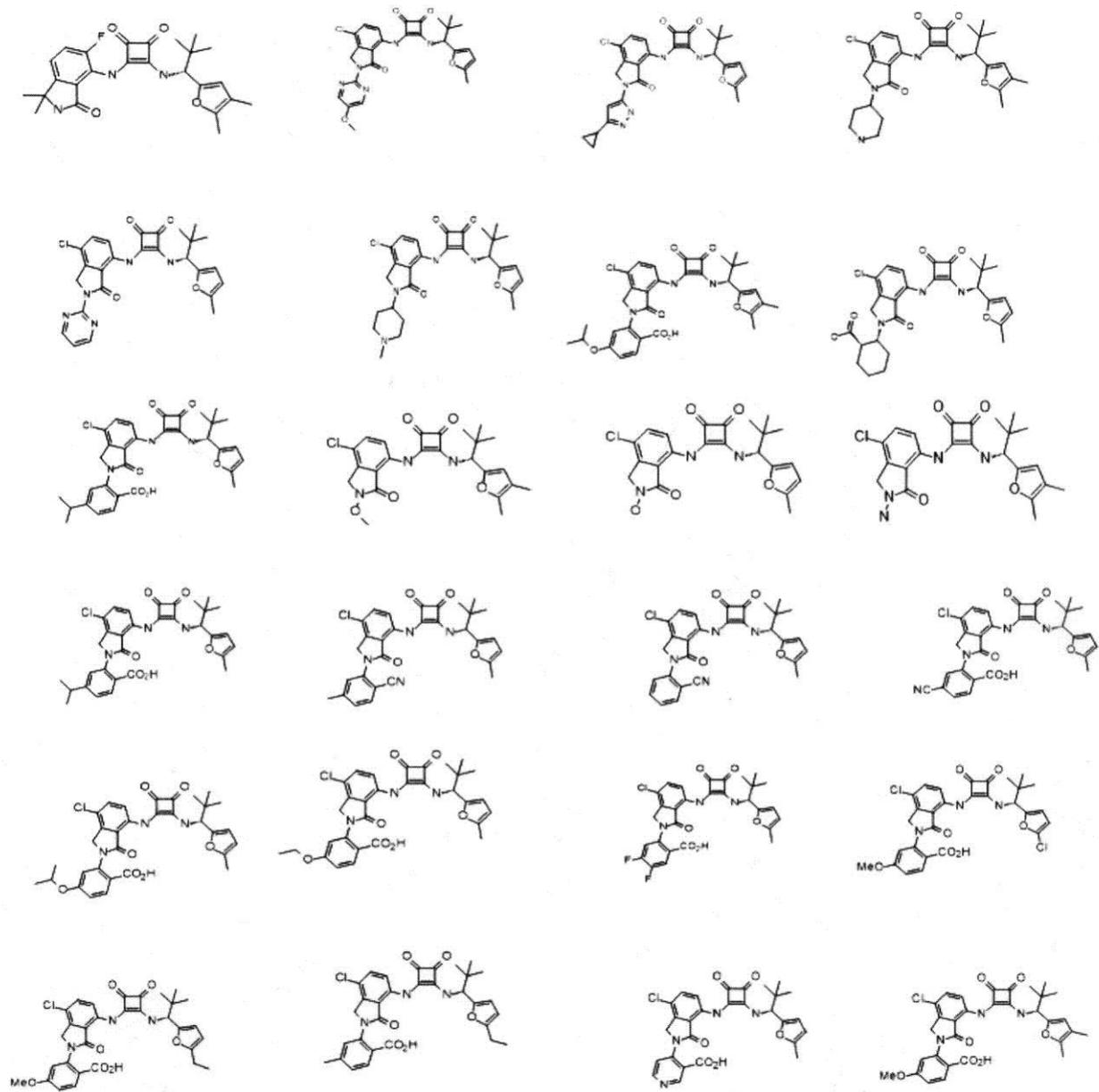


【化 16 - 6】

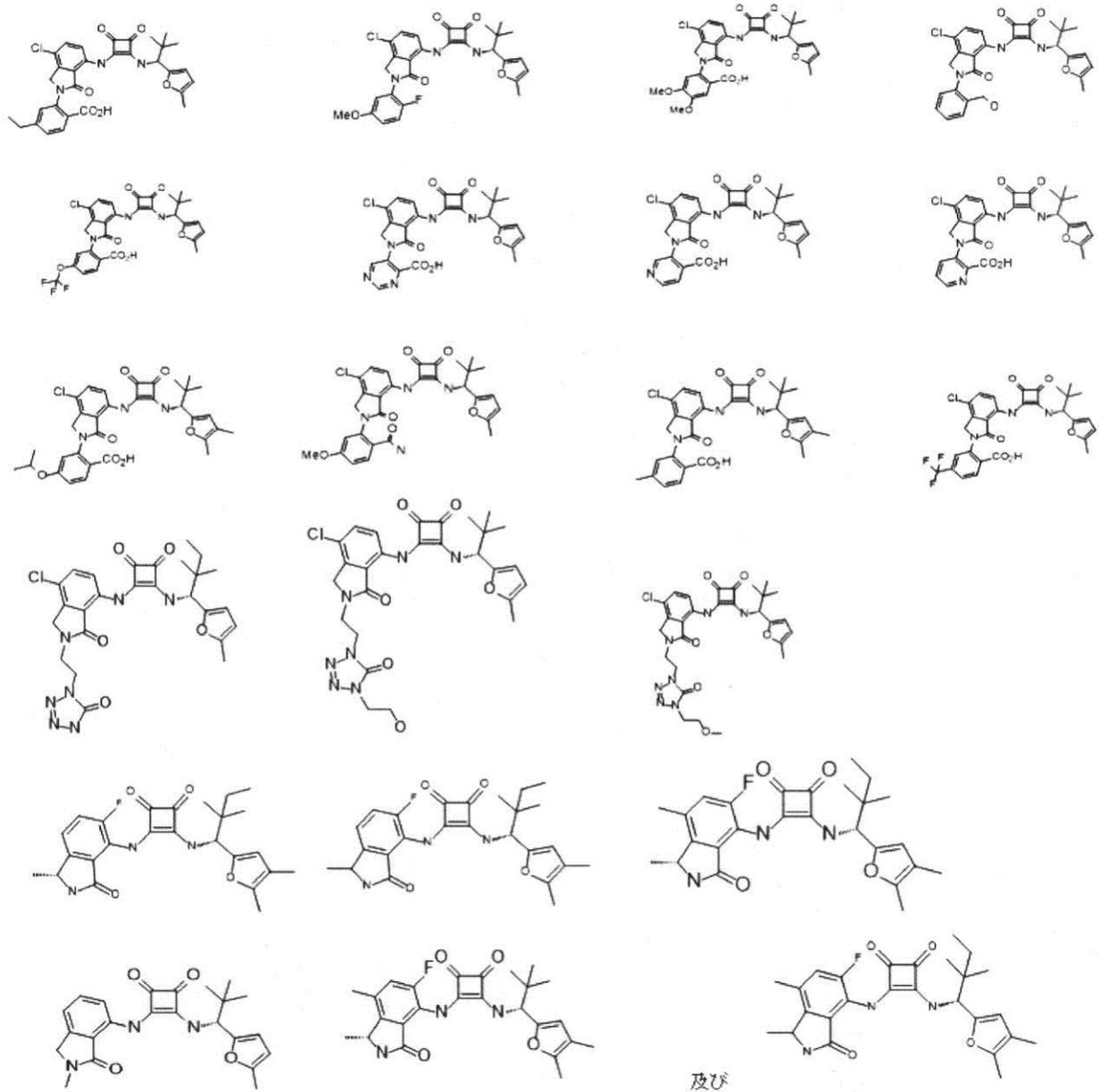




【化 16 - 8】



【化 16 - 9】



【 国際調査報告 】

PCT/US2016/062417 12.01.2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US16/62417

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
- 3.  Claims Nos.: 7-16 and 24-36  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**PCT/US2016/062417 12.01.2017****INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US16/62417

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC - A61K 31/341; C07C 225/20 (2016.01)<br>CPC - A61K 31/403; C07C 225/20; C07D 209/46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>See Search History document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>See Search History document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>See Search History document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                | Relevant to claim No.                                                                     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 2011/0213029 A1 (TAVERAS, AG et al.) 01 September 2011; paragraphs [0009], [0011], [0041], [0053]-[0054], [0063], [0084]-[0085], [0104], [0127], [0148], [0169], [0180], [0186]-[0187], [0227] | 1-3, 4/1-3, 5/1-2, 6/5/1-2, 17-23                                                         |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 2010/0267712 A1 (HEEMSKERK, JE et al.) 21 October 2010; paragraphs [0010]-[0014], [0016], [0017], [0029], [0100], [0137]-[0138], [0390]; claim 33                                              | 1-3, 4/1-3, 5/1-2, 6/5/1-2, 17-23                                                         |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 2008/0281917 A1 (WILLEMS, HMG et al.) 23 October 2008; paragraphs [0001], [0009], [0011], [0013]-[0014], [0016]-[0017], [0036]                                                                 | 18, 23                                                                                    |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                           |
| Date of the actual completion of the international search<br>28 December 2016 (28.12.2016)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                   | Date of mailing of the international search report<br><b>12 JAN 2017</b>                  |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   | Authorized officer<br>Shane Thomas<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               | F I             | テーマコード(参考) |
|---------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 P 9/10 (2006.01)    | A 6 1 P 17/06   |            |
| A 6 1 P 37/02 (2006.01)   | A 6 1 P 9/10    | 1 0 1      |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01)   | A 6 1 P 37/02   |            |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01)   | A 6 1 P 29/00   | 1 0 1      |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01)   | A 6 1 P 19/02   |            |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01)   | A 6 1 P 17/00   |            |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)   | A 6 1 P 11/00   |            |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01)   | A 6 1 P 37/06   |            |
| A 6 1 P 35/04 (2006.01)   | A 6 1 P 35/00   |            |
| C 0 7 D 405/12 (2006.01)  | A 6 1 P 35/02   |            |
| C 0 7 D 405/14 (2006.01)  | A 6 1 P 35/04   |            |
| C 0 7 D 413/12 (2006.01)  | C 0 7 D 405/12  |            |
| C 0 7 D 401/12 (2006.01)  | C 0 7 D 405/14  |            |
| C 0 7 D 409/12 (2006.01)  | C 0 7 D 413/12  |            |
| A 6 1 K 31/4035 (2006.01) | C 0 7 D 401/12  |            |
| A 6 1 K 31/4155 (2006.01) | C 0 7 D 409/12  |            |
| A 6 1 K 31/41 (2006.01)   | A 6 1 K 31/4035 |            |
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4155 |            |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K 31/41   |            |
| A 6 1 K 31/454 (2006.01)  | A 6 1 K 31/4439 |            |
| A 6 1 K 31/422 (2006.01)  | A 6 1 K 31/506  |            |
| A 6 1 K 31/4025 (2006.01) | A 6 1 K 31/454  |            |
| A 6 1 K 31/4178 (2006.01) | A 6 1 K 31/422  |            |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)   | A 6 1 K 31/4025 |            |
|                           | A 6 1 K 31/4178 |            |
|                           | A 6 1 K 45/00   |            |

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

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100192201

弁理士 岡部 佐知子

(72)発明者 シー チェン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 3, イースト パロ アルト, ビーチ ストリート  
1 1 9 8

(72)発明者 ディーン アール・ドラゴリ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 2 4, ロス アルトス, サマーヒル アベニュー 2 4 6  
4 5

(72)発明者 ジュンファ ファン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 6, パロ アルト, ウィルキー ウェイ 2 4 9 2,

エイチ

- (72)発明者 ヤロスラフ カリシアク  
アメリカ合衆国, カリフォルニア, マウンテン ビュー, クレストビュー ドライブ 1031,  
アパートメント 104
- (72)発明者 アントニ クラシンスキ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94087, サニーベール, ウエスト ニッカボッカ ドライ  
ブ 746
- (72)発明者 マンモハン レディ レレティ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 95129, サンノゼ, ベンタナ ドライブ 7269
- (72)発明者 ベンカット マリ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 95014, クパチーノ, バレー グリーン ドライブ 20  
800, #427
- (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 94121, サンフランシスコ, アルタ マー ウェイ 15
- (72)発明者 ラジンダー シン  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94002, ベルモント, ヒルマン アベニュー 1832
- (72)発明者 田中 裕子  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94041, マウンテン ビュー, レインボー ドライブ 6  
00, #148
- (72)発明者 チュ ヤン  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94303, パロ アルト, クララ ドライブ 966
- (72)発明者 チャオ ユイ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94086, サニーベール, イースト ワシントン アベニュー  
555, アpartment 1105
- (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 94404, フォスター シティ, ジャマイカ ストリート  
1036

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC12 CC52 CC75 CC92 DD07 EE01  
4C084 AA19 NA05 ZA451 ZA452 ZA591 ZA592 ZA891 ZA892 ZA961 ZA962  
ZB051 ZB052 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB151 ZB152 ZB261 ZB262  
ZB271 ZB272 ZC411 ZC412 ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC17 BC36 BC38 BC62 BC69 GA02  
GA04 GA07 GA08 GA09 GA16 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14  
ZA45 ZA59 ZA89 ZA96 ZB05 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27  
ZC41 ZC75  
4C204 BB01 BB09 CB04 DB30 EB02 FB01 GB24 GB32