

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6861307号
(P6861307)

(45) 発行日 令和3年4月21日(2021.4.21)

(24) 登録日 令和3年3月31日(2021.3.31)

(51) Int.Cl.	F I
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 413/14
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377
A61P 31/18 (2006.01)	A61P 31/18
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111
A61P 37/02 (2006.01)	A61P 37/02

請求項の数 9 外国語出願 (全 418 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-30908 (P2020-30908)	(73) 特許権者	513032275
(22) 出願日	令和2年2月26日(2020.2.26)		グラクソスミスクライン、インテレクト アル、プロパティー、ディベロップメント 、リミテッド
(62) 分割の表示	特願2018-552758 (P2018-552758) の分割		GLAXOSMITHKLINE INT ELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED
原出願日	平成29年4月5日(2017.4.5)		イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ ード、グレート、ウエスト、ロード、98 0
(65) 公開番号	特開2020-100646 (P2020-100646A)	(74) 代理人	100091487
(43) 公開日	令和2年7月2日(2020.7.2)		弁理士 中村 行孝
審査請求日	令和2年2月28日(2020.2.28)	(74) 代理人	100105153
(31) 優先権主張番号	62/319, 358		弁理士 朝倉 悟
(32) 優先日	平成28年4月7日(2016.4.7)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/461, 301		
(32) 優先日	平成29年2月21日(2017.2.21)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

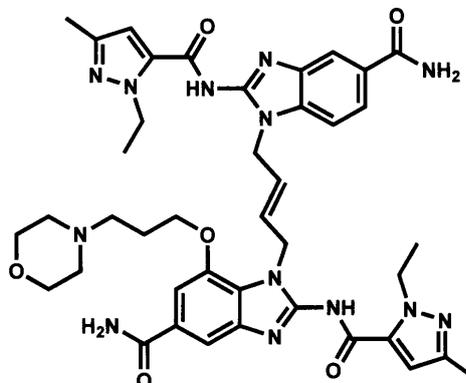
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質調節因子として有用な複素環式アミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

【化1】



の構造を有する(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドである化合物、もしくはその互変異性体、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいはその水和物。

【請求項 2】

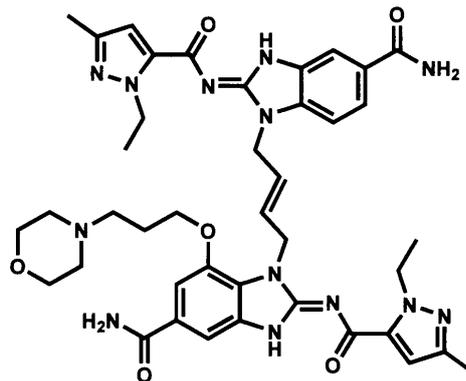
(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミドの薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体。

【請求項 3】

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体。

【請求項 4】

【化 2】



の構造を有する (E) - 1 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミドで表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、その互変異性体、その薬学的に許容可能な塩、またはその水和物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 6】

STING により媒介される疾患の治療のための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

療法に使用するための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記疾患が感染性疾患である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記疾患が HIV である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年4月7日出願の米国仮出願第62/319358号、2017年2月21日出願の米国仮出願第62/461301号、および2017年2月22日出願の米国仮出願第62/461975号の優先権を主張するものであり、これらの全内容は

10

20

30

40

50

引用することにより本明細書の一部とされる。

【0002】

技術分野

本発明は、S T I N G (インターフェロン遺伝子刺激因子(Stimulator of Interferon Genes))としても知られる膜貫通タンパク質173(transmembrane protein 173)(T M E M 1 7 3)の調節因子として有用な複素環式アミドならびにそれらの製造方法および使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

脊椎動物は絶えず微生物の侵入に脅かされており、感染性病原体を排除するための免疫防御の機構を進化させてきた。哺乳動物において、この免疫系は、2つの分岐、すなわち、自然免疫と適応免疫を含んでなる。自然免疫系は病原体由来のリガンドならびに損傷関連分子パターンを検出するパターン認識受容体(Pattern Recognition Receptor)(P R R)により誘導される防御の最前線である(Takeuchi O. et al, Cell, 2010: 140, 805-820)。T o l l 様受容体(Toll-like receptor)(T L R)、C型レクチン受容体、レチノイン酸誘導遺伝子I(retinoic acid inducible gene I)(R I G - I)様受容体およびN O D 様受容体(NOD-like receptor)(N L R)ならびにまた二本鎖DNAセンサーをはじめ、ますます多くのこれらの受容体が同定されている。P R Rの活性化は、1型インターフェロン、炎症性サイトカインおよびケモカインをはじめ、病原体複製を抑制し適応免疫を促進する炎症性応答に關与する遺伝子のアップレギュレーションをもたらす。

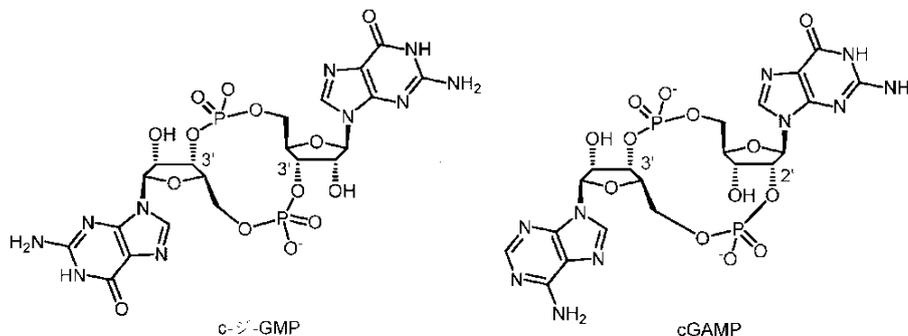
【0004】

アダプタータンパク質S T I N G (インターフェロン遺伝子刺激因子)は、T M E M 1 7 3、M P Y S、M I T A およびE R I S としても知られ、サイトゾル核酸に対する自然免疫応答における中枢的シグナル伝達分子として同定されている(Ishikawa H and Barber G N, Nature, 2008: 455, 674-678; WO2013/1666000)。S T I N Gの活性化は、I R F 3 経路およびN F κ B 経路のアップレギュレーションをもたらし、インターフェロン- α およびその他のサイトカインの誘導に至る。S T I N Gは、病原体または宿主起源の、および環状ジヌクレオチド(Cyclic Dinucleotide)(C D N)と呼ばれる非通常核酸の、サイトゾルDNAに対する応答に重要である。

【0005】

C D Nは、初めて、原核細胞における多くの応答の制御を担う細菌のセカンドメッセンジャーとして同定された。c - d i - G M P などの細菌C D Nは、2つの3', 5'ホスホジエステル結合を特徴とする対称分子である。

【化1】



【0006】

最近、細菌C D NによるS T I N Gの直接的活性化がX線結晶学により確認された(Burdette D L and Vance R E, Nature Immunology, 2013: 14, 19-26)。結果として、細菌C D Nおよびそれらの類似体は、潜在的ワクチンアジュバントとしての関心が寄せられている(Libanova R. et al, Microbial Biotechnology 2012: 5, 168-176; WO2007/054279, WO2005/087238)。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

さらに最近になって、サイトゾルDNAに対する応答は、環状GMP - AMPシターゼ(cGAS、これまでにC6orf150またはMB21D1として知られていた)と呼ばれる酵素による、cGAMPとして同定された新規な哺乳動物CDNシグナル伝達分子(これが次にSTINGを活性化する)の生成を必要とすることが解明され示されている。細菌CDNとは異なり、cGAMPは、その2', 5'および3', 5'混合型のホスホジエステル結合を特徴とする非対称分子である(Gao P et al, Cell, 2013: 153, 1-14)。cGAMP(II)とSTINGの相互作用はまたX線結晶学によっても証明されている(Cai X et al, Molecular Cell, 2014: 54, 289-296)。

【 0 0 0 8 】

インターフェロンは、初めて、ウイルス感染から細胞を保護することができる物質として同定された(Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267)。ヒトでは、I型インターフェロンは、9番染色体上の遺伝子によりコードされ、インターフェロン(IFN)の少なくとも13のアイソフォームおよびインターフェロン(IFN)の1つのアイソフォームをコードする関連タンパク質のファミリーである。組換えIFNは、初めて承認された生物学的治療薬であり、ウイルス感染および癌において重要な療法となっている。細胞に対する直接的抗ウイルス活性だけでなく、インターフェロンは免疫系の細胞に作用する免疫応答の強力な調節因子であることが知られている。

【 0 0 0 9 】

I型インターフェロンの生産およびその他のサイトカインの活性化または阻害を含む自然免疫応答を刺激し得る小分子化合物の投与は、ウイルス感染および自己免疫疾患を含むヒト疾患の治療または予防のための重要な戦略となり得る。このタイプの免疫調節戦略は、感染性疾患自然免疫だけでなく癌(Zitvogel, L., et al., Nature Reviews Immunology, 2015 15(7), p405-414)、アレルギー性疾患(Moisan J. et al, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995)、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症などの神経変性疾患(Lemos, H. et al., J. Immunol., 2014: 192(12), 5571-8; Cirulli, E. et al., Science, 2015: 347(6229), 1436-41; Freischmidt, A., et al., Nat. Neurosci., 18(5), 631-6)、過敏性腸疾患などの他の炎症性病態(Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41)においても、また、ワクチンアジュバント(Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Suppl), S32-7 and Dubensky et al., Therapeutic Advances in Vaccines, published on line Sept. 5, 2013)としても有用であり得る化合物を同定できる可能性を持つ。

【 0 0 1 0 】

STINGは、ある範囲のDNAウイルスおよびRNAウイルスならびに細菌に対する保護をはじめ、抗微生物性の宿主防御に不可欠である(Barber et al. Nat. Rev. Immunol. 2015: 15(2): 87-103, Ma and Damania, Cell Host & Microbe, 2016: 19(2) 150-158に総説)。ヘルペスウイルス科(Herpesviridae)、フラビウイルス科(Flaviviridae)、コロナウイルス科(Coronaviridae)、パピローマウイルス科(Papillomaviridae)、アデノウイルス科(Adenoviridae)、ヘパドナウイルス科(Hepadnaviridae)、オルトおよびパラミクソウイルス科(ortho- and paramyxoviridae)ならびにラブドウイルス科(Rhabdoviridae)は、STINGにより媒介されるI型インターフェロン生産を阻害し宿主の免疫制御を逃れるよう進化した機構を有する(Holm et al., Nat Comm. 2016: 7:10680; Ma et al, PNAS 2015: 112(31) E4306-E4315; Wu et al, Cell Host Microbe 2015: 18(3) 333-44; Liu et al, J Virol 2016: 90(20) 9406-19; Chen et al., Protein Cell 2014: 5(5) 369-81; Lau et al, Science 2013: 350(6260) 568-71; Ding et al, J Hepatol 2013: 59(1) 52-8; Nitta et al, Hepatology 2013 57(1) 46-58; Sun et al, PloS One 2012: 7(2) e30802; Aguirre et al, PloS Pathog 2012: 8(10) e1002934; Ishikawa et al, Nature 2009: 461(7265) 788-92)。よって、STINGの小分子活性化は、これらの感染性疾患の治療のために有益であり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

対照的に、I型IFN生産の増大および延長は、マイコバクテリア(Collins et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 820-8); Wassermann et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 799-810; Watson et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 811-9)、フランシセラ属(Franciscella) (Storek et al., J Immunol. 2015: 194(7) 3236-45; Jin et al., J Immunol. 2011: 187(5) 2595-601)、クラミジア属(Chlamydia)(Prantner et al., J Immunol 2010: 184(5) 2551-60)、プラスモジウム属(Plasmodium) (Sharma et al., Immunity 2011: 35(2) 194-207)およびHIV(Herzner et al., Nat Immunol 2015 16(10) 1025-33; Gao et al., Science 2013: 341(6148) 903-6)含む種々の慢性感染に関連する。同様に、過剰なI型インターフェロン生産は、複合型の自己免疫疾患を有する患者に見られる。ヒトにおける遺伝学的証拠および動物モデルにおける試験からの裏付けは、STINGの阻害が自己免疫疾患を駆動するI型インターフェロンの低減をもたらすという仮説を支持する(Crow YJ, et al., Nat. Genet. 2006; 38(8) 38917-920, Stetson DB, et al., Cell 2008; 134 587-598)。よって、STINGの阻害剤は、感染または複合型自己免疫疾患に関連する慢性I型インターフェロンおよび炎症性サイトカイン生産を伴う患者に対して治療を提供する。アレルギー性疾患は、アレルゲンに対するTh2優位免疫応答と関連する。Th2応答はIgEのレベルの上昇に関連し、これは肥満細胞に対するその効果を介してアレルゲンに対する過敏性を促進し、例えばアレルギー性鼻炎および喘息に見られる症状をもたらす。健全な個体では、アレルゲンに対する免疫応答は、混合型Th2/Th1および制御性T細胞応答とよりバランスがとれている。1型インターフェロンの誘導は、局部環境においてTh2型サイトカインの低下をもたらし、Th1/Treg応答を促進することが示されている。これに関して、例えばSTINGの活性化による1型インターフェロンの誘導は、喘息およびアレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患の治療に利益をもたらし得る(Huber J.P. et al J Immunol 2010: 185, 813-817)。

10

20

【 0 0 1 2 】

STINGと結合し、アゴニストとして作用する化合物は、ヒトPBMCとともにインキュベートした際に1型インターフェロンおよびその他のサイトカインを誘導することが示されている。ヒトインターフェロンを誘導する化合物は、種々の疾患の治療、例えば、アレルギー性疾患およびその他の炎症性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎および喘息の治療、感染性疾患、神経変性疾患、前癌症候群および癌の治療において有用であり得、また、免疫原性組成物(immunogenic composition)またはワクチンアジュバントとしても有用であり得る。STINGと結合する化合物はアンタゴニストとして作用する可能性があり、例えば自己免疫疾患の治療に有用であり得る。STINGを活性化剤または阻害剤で標的化することは、炎症性、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患、癌、前癌症候群を含む1型IFN経路の調節が有益である疾患および病態を治療するための、ならびに免疫原性組成物(immunogenic composition) またはワクチンアジュバントとしての、有望なアプローチとなり得ることが想定される。

30

【 0 0 1 3 】

皮膚癌および種々の皮膚ウイルス感染は免疫特権環境を伴い、病巣に対する局所的免疫応答の活性化は局所的治療アプローチとなり得る。STINGアゴニストは、ウイルス性疣贅、表在性皮膚癌および前悪性光線性角化症を治療するために使用され得る。二重の作用機序により、STINGの活性化(例えば、マイクロニードルパッチ送達または局所用処方物による)は、直接的には抗ウイルス性I型インターフェロン生産を介して、また間接的には自然免疫の活性化の下流で適応免疫応答を増強することによってHPVを制御するために使用され得る。STINGアゴニストは、病巣において自然免疫応答を活性化し、抗HPV T細胞応答を誘発することができる。

40

【 0 0 1 4 】

最近の証拠では、腫瘍耐性樹状細胞内でのSTING経路の自発的活性化がI型IFNの生産および腫瘍に対する適応免疫応答をもたらすことが示されている。さらに、腫瘍微小環境内での抗原提示細胞(antigen presenting cell)(APC)におけるこの経路の活

50

性は、腫瘍関連抗原に対してプライムされた二次的なT細胞を駆動する。Corrales and Gajewski, Clin Cancer Res; 21(21); 4774-9, 2015。

【0015】

国際特許出願WO2014/093936、WO2014/189805、WO2013/185052、U.S.2014/0341976、WO2015/077354、PCT/EP2015/062281およびGB1501462.4は、特定の環状ジヌクレオチドおよびSTINGの活性化を介した免疫応答の誘導におけるそれらの使用を開示している。

【0016】

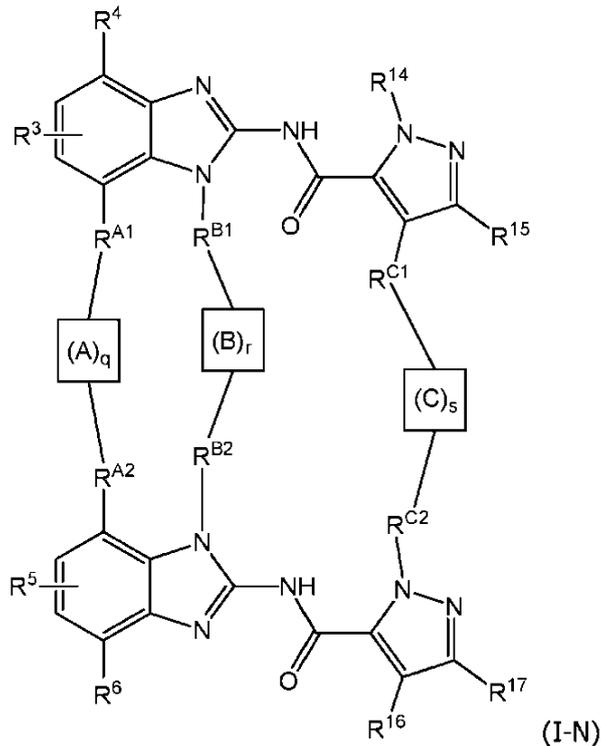
本発明の化合物は、STINGの活性を調節し、従って、例えば、炎症性、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患、癌、前癌症候群のために、およびワクチンアジュバントとして、STING（インターフェロン遺伝子刺激因子）の調節が有益な疾患、障害および/または病態の治療において有益な治療インパクトを提供し得る。

【発明の概要】

【0017】

本発明は、式(I-N)に従う化合物：

【化2】



[式中、

qは、0または1であり；

rは、0または1であり；

sは、0または1であり；

ここで、 $q + r + s = 1$ または2であり；

qが0である場合、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立にH、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2 R^f$ 、 $-N(R^f)COR^b$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4$ アルキル) $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1-C_4$ アルキル) $-N(R^h)(R^f)$ 、置換されていてもよい(optionally substituted)(C_1-C_6 アルキル)、置換されていてもよい(C_1-C_6 アルキル)オキシ-、置換されていてもよい(C_1-C_6 アルキル)アミノ-、および置換されていてもよい(C_1-C_6 アルキル)(C_1-C_4 アルキル)アミノ-であり、

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ - および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - の ($C_1 - C_6$ アルキル) は、それぞれ独立にヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、 $-CON(R^e)(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール基から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、アミノ、($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、 $-(C_1 - C_6$ アルキル) - NH_2 、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$ アルキル) -、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_2 - C_4$ アルコキシ) -、 $-(C_2 - C_4$ アルコキシ) - $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_2 - C_4$ アルコキシ) - $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) または $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

r が 0 である場合、 R^{B1} および R^{B2} は、それぞれ独立に H、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、または置換されていてもよい 9 ~ 10 員ヘテロアリールであり、

ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、または置換されていてもよい 9 ~ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ニトロ、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2 R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2 R^c$ 、および $-NR^d SO_2 R^c$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

s が 0 である場合、 R^{C1} は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、かつ、 R^{C2} は、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基は、 $-OR^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、および $-OCONR^c R^d$ から選択される置換基により置換されていてもよく；

q が 1 である場合、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 、または $-O-$ であり、かつ、 A は、 R^{A1} および R^{A2} と一緒に連結基 (linking group) を形成し、ここで、 A は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_{12}$ アルキル) -、置換されていてもよい $-C_1 - C_{12}$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルケニル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルキニル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (4 ~ 6 員

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - であり、ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C₁₂ アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₂ アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₂ アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、-OH、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、-OR^c、-NH₂、-NR^cR^d、-OCOR^c、-CO₂H、-CO₂R^c、-SOR^c、-SO₂R^c、-CONH₂、-CONR^cR^d、-SO₂NH₂、-SO₂NR^cR^d、-OCONH₂、-OCONR^cR^d、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-NR^dCO₂R^c、および -NR^dSO₂R^c から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、前記の置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - の C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) -、-(C₁ - C₄ アルコキシ) - O - P(O)(OH)₂、-(C₁ - C₄ アルコキシ) - O - P(O)(R^IR^I)₂ および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく； r が 1 である場合、R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に -CH₂ - であり、かつ、B は、R^{B1} および R^{B2} と一緒に連結基を形成し、ここで、B は結合であるか、または B は、-ハロ(C₁ - C₁₀ アルキル) -、置換されていてもよい - C₁ - C₁₀ アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - フェニル - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、もしくは置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₄ アルキル - であり、ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C₁₀ アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - フェニル - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、または置換されてい

10

20

30

40

50

てもよい - C₁ - C₄ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール - C₁ - C₄ アルキル) - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、 - OH、 - O - P (O) (OH)₂、 - O - P (O) (R^I R^{II})₂、 - OR^c、 - NH₂、 - NR^c R^d、 - OCOR^c、 - CO₂ H、 - CO₂ R^c、 - SOR^c、 - SO₂ R^c、 - CONH₂、 - CONR^c R^d、 - SO₂ NH₂、 - SO₂ NR^c R^d、 - OCONH₂、 - OCONR^c R^d、 - NR^d COR^c、 - NR^d SOR^c、 - NR^d CO₂ R^c、および - NR^d SO₂ R^c から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、

前記の置換されていてもよい C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - フェニル - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₄ アルキル - の C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 - O - P (O) (OH)₂、 - O - P (O) (R^I R^{II})₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) O - P (O) (OH)₂、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (R^I R^{II})₂、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく； s が 1 である場合、R^c 1 および R^c 2 はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、C は、R^c 1 および R^c 2 と一緒に連結基を形成し、ここで、C は、 - ハロ (C₁ - C_{1,2} アルキル) -、置換されていてもよい - C₁ - C_{1,2} アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C_{1,2} アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、 - OH、 - O - P (O) (OH)₂、 - O - P (O) (R^I R^{II})₂、 - OR^c、 - NH₂、 - NR^c R^d、 - OCOR^c、 - CO₂ H、 - CO₂ R^c、 - SOR^c、 - SO₂ R^c、 - CONH₂、 - CONR^c R^d、 - SO₂ NH₂、 - SO₂ NR^c R^d、 - OCONH₂、 - OCONR^c R^d、 - NR^d COR^c、 - NR^d SOR^c、 - NR^d CO₂ R^c、および - NR^d SO₂ R^c から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

10

20

30

40

50

前記の置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリアル) - C₁ - C₆ アルキル - のC₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、または5 ~ 6員ヘテロアリアル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ - 、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ - 、C₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ) - 、C₁ - C₄ アルコキシ - 、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) - 、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P(O)(OH)₂、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P(O)(R^IR^I)₂、およびC₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく；

10

R³ およびR⁵ はそれぞれ独立に - CON(R^d)(R^f) であるか、またはR³ およびR⁵ の一方は - CON(R^d)(R^f) であって、R³ およびR⁵ の他方はH、COOHまたは - CO₂(R^c) であり；

R⁴ およびR⁶ は、それぞれ独立にH、ハロゲン、ハロ(C₁ - C₆ アルキル)、ハロ(C₁ - C₆ アルコキシ) - 、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、-NH₂、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-COR^c、-CO₂R^c、-N(R^d)COR^c、-N(R^d)SO₂R^c、-N(R^g)SO₂(C₁ - C₂ アルキル) - N(R^h)(R^f)、-N(R^g)CO(C₁ - C₂ アルキル) - N(R^h)(R^f)、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)オキシ - 、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)アミノ - 、および置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ - から選択され、

20

ここで、前記の置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)オキシ - 、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)アミノ - および置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ - の(C₁ - C₆ アルキル)は、それぞれ独立に - OH、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、-OR^c、-NH₂、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-CO₂H、-CO₂R^c、-OCOR^c、-CO₂H、-CO₂R^c、-SOR^c、-SO₂R^c、-CONH₂、-CONR^cR^d、-SO₂NH₂、-SO₂NR^cR^d、-OCONH₂、-OCONR^cR^d、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-NR^dCO₂R^c、-NR^dSO₂R^c、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル基から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5 ~ 6員ヘテロシクロアルキルまたは5 ~ 6員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ - 、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ - 、C₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ヒドロキシ - (C₁ - C₄ アルキル) - 、 - (C₁ - C₄ アルキル) - O - P(O)(OH)₂、 - (C₁ - C₄ アルキル) - O - P(O)(R^IR^I)₂、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ) - 、C₁ - C₄ アルコキシ - 、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) - 、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P(O)(OH)₂、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P(O)(R^IR^I)₂、C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - 、 - COR^d、-CON(R^d)(R^f)、および - CO₂R^d から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく；

30

40

R^{1 4} は、置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキルは、-OR^c、-NR^cR^d、-CO₂R^c、-CONR^cR^d、-SO₂NR^cR^d、および - OCONR^cR^d から選択される置換基により

50

置換されていてもよく；

R^{16} は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり； R^{15} および R^{17} は、それぞれ独立にH、シクロプロピル、または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^a は、H、 $-R^c$ 、 $-COR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、または $-SO_2NR^cR^d$ であり；

各 R^b は、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - OH、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - O - P(O)(OH)₂、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - N(R^e)(R^f)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - O - CO(C₁ - C₄ アルキル)、または $-(C_1 - C_4$ アルキル) - CO - O - (C₁ - C₄ アルキル) であり；

各 R^c は、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - OH、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - O - P(O)(OH)₂、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - N(R^e)(R^f)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - O - CO(C₁ - C₄ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - CO - O - (C₁ - C₄ アルキル)、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール、置換されていてもよい9～10員ヘテロアリール、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - フェニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - 4～6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - 5～6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - 9～10員ヘテロアリールであり、

ここで、前記の置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール、置換されていてもよい9～10員ヘテロアリール、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - フェニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - 4～6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - 5～6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - 9～10員ヘテロアリールの $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリールまたは9～10員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O - P(O)(OH)_2$ 、 $-O - P(O)(R^iR^i)_2$ 、アミノ、 $-(C_1 - C_4$ アルキル)NH₂、 $(C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $(C_1 - C_4$ アルキル)($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ)、 $-(C_2 - C_4$ アルコキシ)、 $-(C_2 - C_4$ アルコキシ) - O - P(O)(OH)₂、 $-(C_2 - C_4$ アルコキシ) - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、 $C_1 - C_4$ アルコキシ - $(C_1 - C_4$ アルコキシ)、 $-COR^d$ 、 $-CON(R^d)(R^f)$ 、および $-CO_2R^d$ から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく；

各 R^d は、独立にHまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり； 各 R^e は、独立にH、 $(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OCO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル)NH₂、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-CO -$ (置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキル)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル) - (置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキル)、 $-CO$ (置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル) - (置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール) であり、

ここで、前記の置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルまたは置換されて

10

20

30

40

50

いてもよい5～6員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、アミノ、 $(C_1-C_4$ アルキル)アミノ、 $(C_1-C_4$ アルキル) $(C_1-C_4$ アルキル)アミノ、 C_1-C_4 アルキル、ハロ $(C_1-C_4$ アルキル)、ハロ $(C_1-C_4$ アルコキシ)、 C_1-C_4 アルコキシ、ヒドロキシ $(C_2-C_4$ アルコキシ)、 $(C_2-C_4$ アルコキシ)O-P(O)(OH) $_2$ 、 $(C_2-C_4$ アルコキシ)O-P(O)(R^IR^{II}) $_2$ 、 C_1-C_4 アルコキシ $(C_1-C_4$ アルコキシ)、 $-COR^d$ 、 $-CON(R^d)(R^f)$ 、および $-CO_2R^d$ から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく；

各R^fは、独立にHまたは $(C_1-C_4$ アルキル)であり；R^gおよびR^hは、それぞれ独立にHもしくは $(C_1-C_4$ アルキル)であるか、またはR^gおよびR^hは、1または複数の原子と一緒にそれらが接続している、5～6員環を形成し；

かつ、R^IおよびR^{II}の各存在は、独立に $(C_1-C_6$ アルキル)オキシ-である]またはその互変異性体；

またはその塩、特に、その薬学的に許容可能な塩を対象とする。

【0018】

本明細書で式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物、およびそれらの塩という場合には、遊離塩基、またはそれらの塩、例えば、それらの薬学的に許容可能な塩としての式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物を包含すると理解されるべきである。よって、一つの実施態様では、本発明は、遊離塩基としての式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物を対象とする。別の実施態様では、本発明は、式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物、およびそれらの塩を対象とする。さらなる実施態様では、本発明は、式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物、およびそれらの薬学的に許容可能な塩を対象とする。

【0019】

式(I-N)、(I-P)もしくは(I)に従う化合物、またはそれらの塩、特に、薬学的に許容可能な塩は、STINGの調節因子である。よって、本発明は、療法に使用するための式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩を提供する。本発明は具体的には、具体的には、STINGの促進作用または拮抗作用により媒介される疾患の治療において使用するための、STINGにより媒介される疾患または障害の治療における活性治療物質としての式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。本発明はまた、STINGにより媒介される疾患または障害の治療のための薬剤の製造において使用するための、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0020】

本発明はまた、STINGを調節する方法を対象とし、その方法は、細胞を式(I-N)、(I-P)もしくは(I)に従う化合物、またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩と接触させることを含んでなる。本発明はさらに、STINGにより媒介される疾患または障害を治療する方法を対象とし、その方法は、治療上有効な量の式(I-N)、(I-P)もしくは(I)に従う化合物、またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者(ヒトまたはその他の哺乳動物、特にヒト)に投与することを含んでなる。このようなSTINGにより媒介される疾患または障害には、炎症性、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患、癌、および前癌症候群が含まれる。加えて、STINGの調節因子は、免疫原性組成物(immunogenic composition)またはワクチンアジュバントとして有用であり得る。

【0021】

本発明はさらに、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)に従う化合物、またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を対象とする。特に、本発明は、STINGにより媒介される疾患または障害の治療のための医薬組成物を対象とし、その組成物は、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)

10

20

30

40

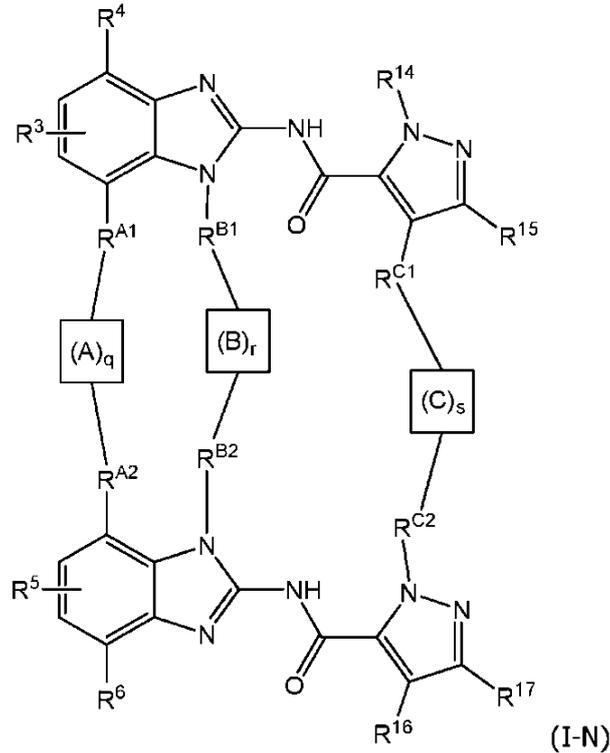
50

に従う化合物、またはその塩、特に、薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる。

【発明の具体的説明】

【0022】

本発明の一つの面によれば、本発明は、式(I-N)の化合物
【化3】



【0023】

[式中、

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

s は、0 または 1 であり；

ここで、 $q + r + s = 1$ または 2 であり；

q が 0 である場合、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に H、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2 R^f$ 、 $-N(R^f)COR^b$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^e)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^h)(R^f)$ 、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル)、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) オキシ -、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) アミノ -、および置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) (C_1-C_4 アルキル) アミノ - であり、ここで、前記の置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル)、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) オキシ -、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) アミノ - および置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) (C_1-C_4 アルキル) アミノ - の (C_1-C_6 アルキル) は、それぞれ独立にヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 C_1-C_4 アルコキシ -、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、 $-CON(R^e)(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5~6 員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5~6 員ヘテロアリール基から選択される 1~4 個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5~6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5~6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、アミノ、(C_1-C_6 アルキル) アミノ -、(C_1-C_6 アルキル

10

20

30

40

50

) (C₁ - C₆ アルキル) アミノ -、 - (C₁ - C₆ アルキル) - NH₂、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、ヒドロキシ - (C₁ - C₄ アルキル) -、 - (C₁ - C₄ アルキル) - O - P (O) (OH)₂、 - (C₁ - C₄ アルキル) - O - P (O) (R^I R^I I)₂、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (OH)₂、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (R^I R^I I)₂、 - C₁ - C₄ アルキル - (C₁ - C₄ アルコキシ) および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく;

r が 0 である場合、R^B 1 および R^B 2 は、それぞれ独立に H、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、置換されていてもよい C₂ - C₆ アルケニル、置換されていてもよい C₂ - C₆ アルキニル、置換されていてもよい C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、または置換されていてもよい 9 ~ 10 員ヘテロアリールであり、

ここで、前記の置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、置換されていてもよい C₂ - C₆ アルケニル、置換されていてもよい C₂ - C₆ アルキニル、置換されていてもよい C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、または置換されていてもよい 9 ~ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ニトロ、- R^c、- OH、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I I)₂、- OR^c、- NH₂、- NR^c R^c、- NR^c R^d、- OCOR^c、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- SOR^c、- SO₂ R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂ NH₂、- SO₂ NR^c R^d、- OCONH₂、- OCONR^c R^d、- NR^d COR^c、- NR^d SOR^c、- NR^d CO₂ R^c、および - NR^d SO₂ R^c から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく;

s が 0 である場合、R^c 1 は、H、ハロゲン、または C₁ - C₄ アルキルであり、かつ、R^c 2 は、置換されていてもよい C₁ - C₄ アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよい C₁ - C₄ アルキル基は、- OR^c、- NR^c R^d、- CO₂ R^c、- CONR^c R^d、- SO₂ NR^c R^d、および - OCONR^c R^d から選択される置換基により置換されていてもよく;

q が 1 である場合、R^A 1 および R^A 2 は、それぞれ独立に - CH₂ -、- NR^e -、または - O - であり、かつ、A は、R^A 1 および R^A 2 と一緒に連結基を形成し、ここで、A は、- ハロ (C₁ - C_{1,2} アルキル) -、置換されていてもよい - C₁ - C_{1,2} アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C_{1,2} アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ (C₁ - C₄ アル

10

20

30

40

50

キル)、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2R^c$ 、および $-NR^d SO_2R^c$ から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル)-
 C_1-C_6 アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル-フェニル-
 C_1-C_6 アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- ($4\sim 6$ 員ヘテロシクロ
 アルキル)- C_1-C_6 アルキル-、または置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル
 - ($5\sim 6$ 員ヘテロアリール)- C_1-C_6 アルキル-の C_3-C_6 シクロアルキル、フェ
 ニル、 $4\sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、または $5\sim 6$ 員ヘテロアリール部分は、それぞ
 れ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、アミノ、(C_1-C_4 アルキル)アミノ-、(C_1-C_4 アルキル)(C_1-C_4 アルキル)アミノ-、 C_1-C_4 アルキル、ハロ(C_1-C_4 アルキル)、ハロ(C_1-C_4 アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ-、ヒドロキシ- (C_1-C_4 アルコキシ)-、-(C_1-C_4 アルコキシル)- $O-P(O)(OH)_2$ 、-(C_1-C_4 アルコキシル)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ および C_1-C_4 アルコキシ- (C_1-C_4 アルコキシ)-から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく；

r が1である場合、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 B は、 R^{B1} および R^{B2} と一緒に連結基を形成し、ここで、 B は結合であるか、または B は、 $-$ ハロ(C_1-C_{10} アルキル)-、置換されていてもよい $-C_1-C_{10}$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_2-C_{10}$ アルケニル-、置換されていてもよい $-C_2-C_{10}$ アルキニル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- $NR^a-C_1-C_6$ アルキル-、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい $4\sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル)- C_1-C_4 アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル-フェニル- C_1-C_4 アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- ($4\sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)- C_1-C_4 アルキル-、もしくは置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- ($5\sim 6$ 員ヘテロアリール)- C_1-C_4 アルキル-であり、ここで、前記の置換されていてもよい $-C_1-C_{10}$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_2-C_{10}$ アルケニル-、置換されていてもよい $-C_2-C_{10}$ アルキニル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- $NR^a-C_1-C_6$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル)- C_1-C_4 アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル-フェニル- C_1-C_4 アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- ($4\sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル)- C_1-C_4 アルキル-、または置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- ($5\sim 6$ 員ヘテロアリール)- C_1-C_4 アルキル)-のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ(C_1-C_4 アルキル)、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2R^c$ 、および $-NR^d SO_2R^c$ から選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、置換されていてもよいフェニ

10

20

30

40

50

ル、置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール、置換されていてもよい-C₁-C₄アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₄アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₄アルキル-フェニル-C₁-C₄アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₄アルキル-(4～6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₄アルキル-、または置換されていてもよい-C₁-C₄アルキル-(5～6員ヘテロアリール)-C₁-C₄アルキル-のC₃-C₆シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁-C₄アルキル)アミノ-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-、C₁-C₄アルキル、ハロ(C₁-C₄アルキル)、
 10 ハロ(C₁-C₄アルコキシ)-、C₁-C₄アルコキシ-、ヒドロキシ-(C₂-C₄アルコキシ)-、-(C₂-C₄アルコキシ)O-P(O)(OH)₂、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(R^IR^I)₂、およびC₁-C₄アルコキシ-(C₁-C₄アルコキシ)-から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく；sが1である場合、R^C₁およびR^C₂はそれぞれ独立に-CH₂-であり、かつ、Cは、R^C₁およびR^C₂と一緒に連結基を形成し、ここで、Cは、-ハロ(C₁-C₁₂アルキル)-、置換されていてもよい-C₁-C₁₂アルキル-、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルケニル-、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルキニル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-NR^a-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-フェニル-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(4～6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、または置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(5～6員ヘテロアリール)-C₁-C₆アルキル-であり、

ここで、前記の置換されていてもよい-C₁-C₁₂アルキル-、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルケニル-、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルキニル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-NR^a-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-フェニル-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(4～6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、または置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(5～6員ヘテロアリール)-C₁-C₆アルキル-のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ(C₁-C₄アルキル)、-OH、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、-OR^c、-NH₂、-NR^cR^d、-OCOR^c、-CO₂H、-CO₂R^c、-SOR^c、-SO₂R^c、-CONH₂、-CONR^cR^d、-SO₂NH₂、-SO₂NR^cR^d、-OCONH₂、-OCONR^cR^d、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-NR^dCO₂R^c、および-NR^dSO₂R^cから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-フェニル-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(4～6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、または置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(5～6員ヘテロアリール)-C₁-C₆アルキル-のC₃-C₆シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁-C₄アルキル)アミノ-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-、C₁-C₄アルキル、ハロ(C₁-C₄アルキル)、ハロ(C₁-C₄アルコキシ)-、C₁-C₄アルコキシ-、ヒドロキシ-(C₂-C₄アルコキシ)-、-(C₂-C₄アルコキシ)O-P(O)(OH)₂、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(R^IR^I)₂、およびC₁-C₄アルコキシ-(C₁-C₄アルコキシ)-から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく；sが1である場合、R^C₁およびR^C₂はそれぞれ独立に-CH₂-であり、かつ、Cは、R^C₁およびR^C₂と一緒に連結基を形成し、ここで、Cは、-ハロ(C₁-C₁₂アルキル)-、置換されていてもよい-C₁-C₁₂アルキル-、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルケニル-、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルキニル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-NR^a-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-フェニル-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(4～6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、または置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(5～6員ヘテロアリール)-C₁-C₆アルキル-のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ(C₁-C₄アルキル)、-OH、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、-OR^c、-NH₂、-NR^cR^d、-OCOR^c、-CO₂H、-CO₂R^c、-SOR^c、-SO₂R^c、-CONH₂、-CONR^cR^d、-SO₂NH₂、-SO₂NR^cR^d、-OCONH₂、-OCONR^cR^d、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-NR^dCO₂R^c、および-NR^dSO₂R^cから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

- C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (OH)₂、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (R^I R^I I)₂、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

R³ および R⁵ はそれぞれ独立に - CON (R^d) (R^f) であるか、または R³ および R⁵ の一方は - CON (R^d) (R^f) であって、R³ および R⁵ の他方は H、COOH または - CO₂ (R^c) であり；

R⁴ および R⁶ は、それぞれ独立に H、ハロゲン、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、ハロ (C₁ - C₆ アルコキシ) -、ヒドロキシ、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I I)₂、- NH₂、- NR^c R^c、- NR^c R^d、- COR^c、- CO₂ R^c、- N (R^d) COR^c、- N (R^d) SO₂ R^c、- N (R^g) SO₂ (C₁ - C₂ アルキル) - N (R^h) (R^f)、- N (R^g) CO (C₁ - C₂ アルキル) - N (R^h) (R^f)、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル)、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) アミノ -、および置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ - から選択され、

ここで、前記の置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル)、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) アミノ - および置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ - の (C₁ - C₆ アルキル) は、それぞれ独立に - OH、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I I)₂、- OR^c、- NH₂、- NR^c R^c、- NR^c R^d、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- OCOR^c、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- SOR^c、- SO₂ R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂ NH₂、- SO₂ NR^c R^d、- OCONH₂、- OCONR^c R^d、- NR^d COR^c、- NR^d SOR^c、- NR^d CO₂ R^c、- NR^d SO₂ R^c、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、

ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ヒドロキシ - (C₁ - C₄ アルキル) -、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - P (O) (OH)₂、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - P (O) (R^I R^I I)₂、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (OH)₂、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (R^I R^I I)₂、C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) -、- COR^d、- CON (R^d) (R^f)、および - CO₂ R^d から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

R¹⁴ は、置換されていてもよい C₁ - C₄ アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよい C₁ - C₄ アルキルは、- OR^c、- NR^c R^d、- CO₂ R^c、- CONR^c R^d、- SO₂ NR^c R^d、および - OCONR^c R^d から選択される置換基により置換されていてもよく；

R¹⁶ は、H、ハロゲン、または C₁ - C₄ アルキルであり； R¹⁵ および R¹⁷ は、それぞれ独立に H、シクロプロピル、または C₁ - C₄ アルキルであり；

R^a は、H、- R^c、- COR^c、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- SOR^c、- SO₂ R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂ NH₂、または - SO₂ NR^c R^d であり；

各 R^b は、独立に C₁ - C₄ アルキル、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ アルキル) - OH、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - P (O) (OH)₂、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - P (O) (R^I R^I I)₂、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - (C₁

10

20

30

40

50

- C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - N(R^e)(R^f)、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - CO(C₁ - C₄アルキル)、または - (C₁ - C₄アルキル) - CO - O - (C₁ - C₄アルキル)であり;

各R^cは、独立にC₁ - C₄アルキル、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - OH、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - P(O)(OH)₂、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - (C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - N(R^e)(R^f)、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - CO(C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - CO - O - (C₁ - C₄アルキル)、置換されていてもよいC₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル、置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリアル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - C₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - フェニル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 5 ~ 6員ヘテロアリアル、または置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 9 ~ 10員ヘテロアリアルであり、

10

ここで、前記の置換されていてもよいC₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル、置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリアル 置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - C₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - フェニル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 5 ~ 6員ヘテロアリアル、または置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 9 ~ 10員ヘテロアリアル部分のC₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6員ヘテロアリアルまたは9 ~ 10員ヘテロアリアル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 - O - P(O)(OH)₂、 - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、アミノ、 - (C₁ - C₄アルキル)NH₂、(C₁ - C₄アルキル)アミノ、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ、C₁ - C₄アルキル、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ)、 - C₁ - C₄アルコキシ、 - ヒドロキシ - (C₂ - C₄アルコキシ)、 - (C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(OH)₂、 - (C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、C₁ - C₄アルコキシ - (C₁ - C₄アルコキシ)、 - COR^d、 - CON(R^d)(R^f)、および - CO₂R^dから選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく;

20

30

各R^dは、独立にHまたはC₁ - C₄アルキルであり; 各R^eは、独立にH、(C₁ - C₄アルキル)、 - CO(C₁ - C₄アルキル)、 - OCO(C₁ - C₄アルキル)、 - CO₂(C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル)NH₂、 - (C₁ - C₄アルキル)C₁ - C₄アルコキシ、 - CO - (置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル)、 - CO(C₁ - C₄アルキル) - (置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル)、 - CO(置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル)、 - CO(C₁ - C₄アルキル) - (置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル)であり、

40

ここで、前記の置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 - O - P(O)(OH)₂、 - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ、C₁ - C₄アルキル、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ)、 - C₁ - C₄アルコキシ、 - ヒドロキシ - (C₂ - C₄アルコキシ)、 - (C₂ - C₄アルコキシ)O - P(O)(OH)₂、 - (C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、C₁ - C₄アルコキシ - (C₁ - C₄アルコキシ)、 - COR^d、 - CON(R^d)(R^f)、および - CO₂R^dから選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく;

各R^fは、独立にHまたは(C₁ - C₄アルキル)であり; R^gおよびR^hは、それ

50

ぞれ独立にHもしくは(C₁ - C₄アルキル)であるか、またはR^gおよびR^hは、それらが接続している1または複数の原子と一緒に5～6員環を形成し；

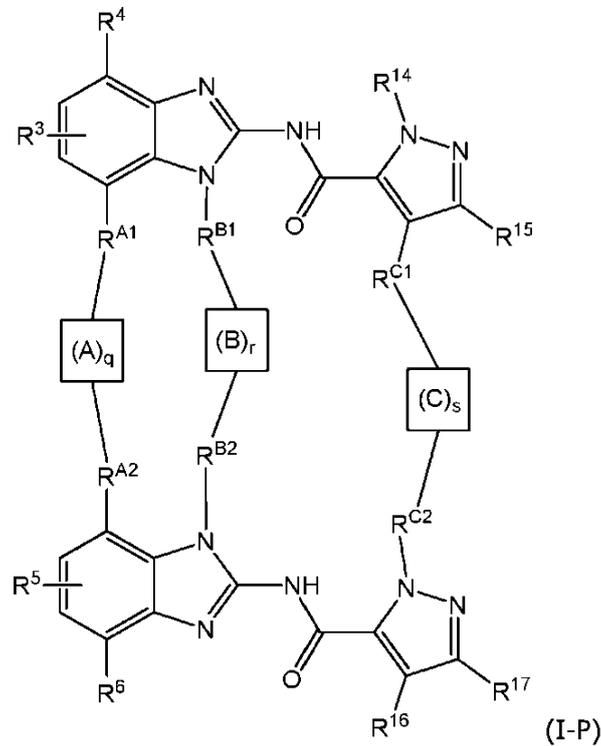
かつ、RⁱおよびRⁱⁱの各存在は、独立に(C₁ - C₆アルキル)オキシ-である] またはその互変異性体；

またはその塩、特に薬学的に許容可能な塩に関する。

【0024】

本発明は、式(I-P)に従う化合物：

【化4】



[式中、

qは、0または1であり；

rは、0または1であり；

sは、0または1であり；

ここで、q + r + s = 1または2であり；

qが0である場合、R^{A1}およびR^{A2}は、それぞれ独立にH、ハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(RⁱRⁱⁱ)₂、-N(R^e)(R^f)、-CO₂R^f、-N(R^f)COR^b、-N(R^g)SO₂(C₁-C₄アルキル)-N(R^e)(R^f)、-N(R^g)CO(C₁-C₄アルキル)-N(R^h)(R^f)、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)オキシ-、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)アミノ-、および置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-であり、ここで、前記の置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)オキシ-、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)アミノ-および置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノの(C₁-C₆アルキル)は、それぞれ独立にヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(RⁱRⁱⁱ)₂、C₁-C₄アルコキシ-、-N(R^e)(R^f)、-CO₂(R^f)、-CON(R^e)(R^f)、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール基から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリール

は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、アミノ、 $(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ アミノ、 $(C_1 - C_6 \text{アルキル})(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ アミノ、 $-(C_1 - C_6 \text{アルキル})-NH_2$ 、ハロ $(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、ヒドロキシ $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{アルキル})-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、ハロ $(C_1 - C_4 \text{アルコキシ})$ 、 $C_1 - C_4 \text{アルコキシ}$ 、ヒドロキシ $-(C_2 - C_4 \text{アルコキシ})$ 、 $-(C_2 - C_4 \text{アルコキシ})-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_2 - C_4 \text{アルコキシ})-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、または $C_1 - C_4 \text{アルコキシ}$ 、 $(C_1 - C_4 \text{アルコキシ})$ から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく；

rが0である場合、 R^{B1} および R^{B2} は、それぞれ独立にH、置換されていてもよい $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、ハロ $(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、置換されていてもよい $C_2 - C_6 \text{アルケニル}$ 、置換されていてもよい $C_2 - C_6 \text{アルキニル}$ 、置換されていてもよい $C_3 - C_6 \text{シクロアルキル}$ 、置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5~6員ヘテロアリーール、または置換されていてもよい9~10員ヘテロアリーールであり、

ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $C_2 - C_6 \text{アルケニル}$ 、置換されていてもよい $C_2 - C_6 \text{アルキニル}$ 、置換されていてもよい $C_3 - C_6 \text{シクロアルキル}$ 、置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5~6員ヘテロアリーール、または置換されていてもよい9~10員ヘテロアリーールは、それぞれ独立にハロゲン、ニトロ、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2 R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2 R^c$ 、および $-NR^d SO_2 R^c$ から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく；

sが0である場合、 R^c1 は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ であり、かつ、 R^c2 は、置換されていてもよい $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ であり、ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_4 \text{アルキル}$ 基は、 $-OR^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、および $-OCONR^c R^d$ から選択される置換基により置換されていてもよく；

qが1である場合、 R^A1 および R^A2 は、それぞれ独立に $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 、または $-O-$ であり、かつ、Aは、 R^A1 および R^A2 と一緒に連結基を形成し、ここで、Aは、 $-ハロ(C_1 - C_{12} \text{アルキル})$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_{12} \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12} \text{アルケニル}$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12} \text{アルキニル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-O-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-NR^a-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-フェニル-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-(4 \sim 6 \text{員ヘテロシクロアルキル})-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-(5 \sim 6 \text{員ヘテロアリーール})-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ であり、

ここで、前記の置換されていてもよい $-C_1 - C_{12} \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12} \text{アルケニル}$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12} \text{アルキニル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-O-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-NR^a-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-(C_3 - C_6 \text{シクロアルキル})-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-フェニル-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-(4 \sim 6 \text{員ヘテロシクロアルキル})-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6 \text{アルキル}-(5 \sim 6 \text{員ヘテロアリーール})-$

10

20

30

40

50

$C_1 - C_6$ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2R^c$ 、および $-NR^d SO_2R^c$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - ($4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - ($5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキル - の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、または $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、($C_1 - C_4$ アルキル)($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $-(C_1 - C_4$ アルコキシ) - $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルコキシ) - $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ および $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、

r が 1 である場合、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 B は、 R^{B1} および R^{B2} と一緒に連結基を形成し、ここで、 B は結合であるか、または B は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_{10}$ アルキル) -、置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル -、置換されていてもよい $C_2 - C_{10}$ アルケニル -、置換されていてもよい $C_2 - C_{10}$ アルキニル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、もしくは置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_4$ アルキル - であり、ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル -、置換されていてもよい $C_2 - C_{10}$ アルケニル -、置換されていてもよい $C_2 - C_{10}$ アルキニル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、または置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($5 \sim 6$ 員ヘテロアリール - $C_1 - C_4$ アルキル) - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2R^c$ 、および $-NR^d SO_2R^c$ から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

10

20

30

40

50

前記の置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_4$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_4$ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、または置換されていてもよい $-C_1 - C_4$ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_4$ アルキル - の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I I)_2$ 、アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_2 - C_4$ アルコキシ) -、 $- (C_2 - C_4$ アルコキシ) $O-P(O)(OH)_2$ 、 $- (C_2 - C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(R^I R^I I)_2$ 、および $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく； s が 1 である場合、 $R^C 1$ および $R^C 2$ はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 C は、 $R^C 1$ および $R^C 2$ と一緒に連結基を形成し、ここで、 C は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_{12}$ アルキル) -、置換されていてもよい $-C_1 - C_{12}$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルケニル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルキニル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキル - であり、

ここで、前記置換されていてもよい $-C_1 - C_{12}$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルケニル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルキニル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I I)_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2 R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2 R^c$ 、および $-NR^d SO_2 R^c$ から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキル - の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I I)_2$ 、アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C$

10

20

30

40

50

C_4 アルキル) アミノ -、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_2 - C_4$ アルコキシ) -、- ($C_2 - C_4$ アルコキシ) - O - P (O) (OH)₂、- ($C_2 - C_4$ アルコキシ) - O - P (O) (R^I R^I)₂、および $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく;

R³ および R⁵ はそれぞれ独立に - CON (R^d) (R^f) であるか、または R³ および R⁵ の一方は - CON (R^d) (R^f) であって、R³ および R⁵ の他方は H、COOH または - CO₂ (R^c) であり;

R⁴ および R⁶ は、それぞれ独立に H、ハロゲン、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ アルコキシ) -、ヒドロキシ、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I)₂、- NH₂、- NR^c R^c、- NR^c R^d、- COR^c、- CO₂ R^c、- N (R^d) COR^c、- N (R^d) SO₂ R^c、- N (R^g) SO₂ ($C_1 - C_2$ アルキル) - N (R^h) (R^f)、- N (R^g) CO ($C_1 - C_2$ アルキル) - N (R^h) (R^f)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - から選択され、

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ - および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - の ($C_1 - C_6$ アルキル) は、それぞれ独立に - OH、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I)₂、- OR^c、- NH₂、- NR^c R^c、- NR^c R^d、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- OCOR^c、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- SOR^c、- SO₂ R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂ NH₂、- SO₂ NR^c R^d、- OCONH₂、- OCONR^c R^d、- NR^d COR^c、- NR^d SOR^c、- NR^d CO₂ R^c、- NR^d SO₂ R^c、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I)₂、アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ -、($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ -、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$ アルキル) -、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - O - P (O) (OH)₂、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - O - P (O) (R^I R^I)₂、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_2 - C_4$ アルコキシ) -、- ($C_2 - C_4$ アルコキシ) - O - P (O) (OH)₂、- ($C_2 - C_4$ アルコキシ) - O - P (O) (R^I R^I)₂、 $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、- COR^d、- CON (R^d) (R^f)、および - CO₂ R^d から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく;

R^{1 4} は、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであり、ここで、前記置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルは、- OR^c、- NR^c R^d、- CO₂ R^c、- CONR^c R^d、- SO₂ NR^c R^d、および - OCONR^c R^d から選択される置換基により置換されていてもよく;

R^{1 6} は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり; R^{1 5} および R^{1 7} は、それぞれ独立に H、シクロプロピル、または $C_1 - C_4$ アルキルであり;

R^a は、H、- R^c、- COR^c、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- SOR^c、- SO₂ R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂ NH₂、または - SO₂ NR^c R^d であり;

各 R^b は、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - OH、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - O - P (O) (OH)₂、- ($C_1 - C$

10

20

30

40

50

₄アルキル) - O - P(O)(R^IR^II)₂、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - (C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - N(R^e)(R^f)、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - CO(C₁ - C₄アルキル)、または - (C₁ - C₄アルキル) - CO - O - (C₁ - C₄アルキル)であり;

各R^cは、独立にC₁ - C₄アルキル、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - OH、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - P(O)(OH)₂、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - P(O)(R^IR^II)₂、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - (C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - N(R^e)(R^f)、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - CO(C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - CO - O - (C₁ - C₄アルキル)、置換されていてもよいC₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル、置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリアル、置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - C₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - フェニル、置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - 5 ~ 6員ヘテロアリアル、または置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - 9 ~ 10員ヘテロアリアルであり、

10

ここで、前記置換されていてもよいC₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル、置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリアル 置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - C₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - フェニル、置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - 5 ~ 6員ヘテロアリアル、または置換されていてもよい - C₁ - C₄アルキル - 9 ~ 10員ヘテロアリアル部分のC₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6員ヘテロアリアルまたは9 ~ 10員ヘテロアリアル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 - O - P(O)(OH)₂、 - O - P(O)(R^IR^II)₂、アミノ、 - (C₁ - C₄アルキル)NH₂、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、C₁ - C₄アルキル、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、C₁ - C₄アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄アルコキシ) -、 - (C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(OH)₂、 - (C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(R^IR^II)₂、C₁ - C₄アルコキシ - (C₁ - C₄アルコキシ) -、 - COR^d、 - CON(R^d)(R^f)、および - CO₂R^dから選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく;

20

30

各R^dは、独立にHまたはC₁ - C₄アルキルであり; 各R^eは、独立にH、(C₁ - C₄アルキル)、 - CO(C₁ - C₄アルキル)、 - OCO(C₁ - C₄アルキル)、 - CO₂(C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル)NH₂、 - (C₁ - C₄アルキル)C₁ - C₄アルコキシ、 - CO - (置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル)、 - CO(C₁ - C₄アルキル) - (置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル)、 - CO(置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル)、 - CO(C₁ - C₄アルキル) - (置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル)であり、

40

ここで、前記置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 - O - P(O)(OH)₂、 - O - P(O)(R^IR^II)₂、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、C₁ - C₄アルキル、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、C₁ - C₄アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄アルコキシ) -、 - (C₂ - C₄アルコキシ)O - P(O)(OH)₂、 - (C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(R^IR^II)₂、C₁ - C₄アルコキシ - (C₁ - C₄アルコキシ) -、 - COR^d、 - CON(R^d)(R^f)、および - CO₂R^dから選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく;

50

各 R^f は、独立にHまたは ($C_1 - C_4$ アルキル) であり； R^g および R^h は、それぞれ独立にHもしくは ($C_1 - C_4$ アルキル) であるか、または R^g および R^h は、それらが接続している1または複数の原子と一緒に5～6員環を形成し；

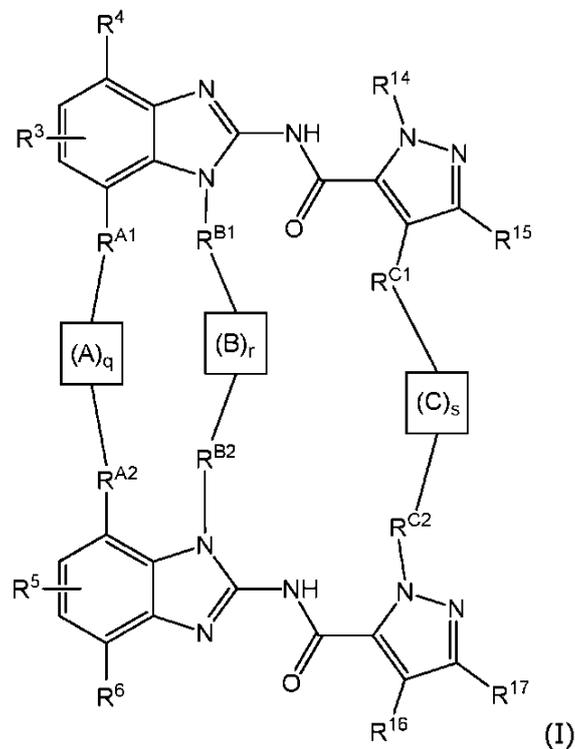
かつ、 R^i および R^{ii} の各存在は、独立に ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - である] またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩を対象とする。

【0025】

本発明野別の面は、式 (I) の化合物

【化5】



【0026】

[式中、

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

s は、0 または 1 であり；

ここで、 $q + r + s = 1$ または 2 であり；

q が 0 である場合、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に H、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-N(R^f)COR^b$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1 - C_4$ アルキル) $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1 - C_4$ アルキル) $-N(R^h)(R^f)$ 、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ - および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - の ($C_1 - C_6$ アルキル) は、それぞれ独立にヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、 $-CON(R^e)(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5～6 員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリール基から選択される 1～4 個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキ

10

20

30

40

50

ルまたは5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₆アルキル)アミノ、(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)アミノ、ハロ(C₁-C₆アルキル)、ヒドロキシ-(C₁-C₄アルキル)、ハロ(C₁-C₄アルコキシ)、C₁-C₄アルコキシ、ヒドロキシ-(C₂-C₄アルコキシ)、およびC₁-C₄アルコキシ-(C₁-C₄アルコキシ)から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく；

rが0である場合、R^{B1}およびR^{B2}は、それぞれ独立にH、置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、ハロ(C₁-C₆アルキル)、置換されていてもよいC₂-C₆アルケニル、置換されていてもよいC₂-C₆アルキニル、置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル、置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい9～10員ヘテロアリールであり、

10

前記の置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、置換されていてもよいC₂-C₆アルケニル、置換されていてもよいC₂-C₆アルキニル、置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル、置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい9～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ニトロ、-R^c、-OH、-OR^c、-NH₂、-NR^cR^c、-NR^cR^d、-OCOR^c、-CO₂H、-CO₂R^c、-SOR^c、-SO₂R^c、-CONH₂、-CONR^cR^d、-SO₂NH₂、-SO₂NR^cR^d、-OCONH₂、-OCONR^cR^d、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-NR^dCO₂R^c、および-NR^dSO₂R^cから選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく；

20

sが0である場合、R^{c1}は、H、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり、かつ、R^{c2}は、置換されていてもよいC₁-C₄アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよいC₁-C₄アルキル基は、-OR^c、-NR^cR^d、-CO₂R^c、-CONR^cR^d、-SO₂NR^cR^d、および-OCONR^cR^dから選択される置換基により置換されていてもよく；

qが1である場合、R^{A1}およびR^{A2}は、それぞれ独立に-CH₂-、-NR^e-、または-O-であり、かつ、Aは、R^{A1}およびR^{A2}と一緒に連結基を形成し、ここで、Aは、-ハロ(C₁-C₁₂アルキル)、置換されていてもよい-C₁-C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルキニル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-NR^a-C₁-C₆アルキル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₆アルキル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-フェニル-C₁-C₆アルキル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(4～6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₆アルキル、または置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(5～6員ヘテロアリール)-C₁-C₆アルキルであり、

30

ここで、前記の置換されていてもよい-C₁-C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂-C₁₂アルキニル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-NR^a-C₁-C₆アルキル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₆アルキル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-フェニル-C₁-C₆アルキル、置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(4～6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₆アルキル、または置換されていてもよい-C₁-C₆アルキル-(5～6員ヘテロアリール)-C₁-C₆アルキルのアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ(C₁-C₄アルキル)、-OH、-OR^c、-NH₂、-NR^cR^d、-OCOR^c、-CO₂H、-CO₂R^c、-SOR^c、-SO₂R^c、-CONH₂、-CONR^cR^d、-SO₂NH₂、-SO₂NR^cR^d、-OCONH₂、-OCONR^cR^d、-NR^dCOR^c、

40

50

- NR^dSOR^c、- NR^dCO₂R^c、および- NR^dSO₂R^cから選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい- C₁-C₆アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₆アルキル-フェニル-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₆アルキル-(4~6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₆アルキル-、または置換されていてもよい- C₁-C₆アルキル-(5~6員ヘテロアリール)-C₁-C₆アルキル-のC₃-C₆シクロアルキル、フェニル、4~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄アルキル)アミノ-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-、C₁-C₄アルキル、ハロ(C₁-C₄アルキル)、ハロ(C₁-C₄アルコキシ)-、C₁-C₄アルコキシ-、ヒドロキシ-(C₂-C₄アルコキシ)-、およびC₁-C₄アルコキシ-(C₁-C₄アルコキシ)-から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく；

rが1である場合、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立に-CH₂-であり、かつ、Bは、R^{B1}およびR^{B2}と一緒に連結基を形成し、ここで、Bは結合であるか、またはBは、-ハロ(C₁-C₁₀アルキル)-、置換されていてもよい- C₁-C₁₀アルキル-、置換されていてもよい- C₂-C₁₀アルケニル-、置換されていてもよい- C₂-C₁₀アルキニル-、置換されていてもよい- C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₆アルキル-NR^a-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5~6員ヘテロアリール、置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₄アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-フェニル-C₁-C₄アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-(4~6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₄アルキル-、もしくは置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-(5~6員ヘテロアリール)-C₁-C₄アルキル-であり、ここで、前記の置換されていてもよい- C₁-C₁₀アルキル-、置換されていてもよい- C₂-C₁₀アルケニル-、置換されていてもよい- C₂-C₁₀アルキニル-、置換されていてもよい- C₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₆アルキル-NR^a-C₁-C₆アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₄アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-フェニル-C₁-C₄アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-(4~6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₄アルキル-、または置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-(5~6員ヘテロアリール-C₁-C₄アルキル)-のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ(C₁-C₄アルキル)、-OH、-OR^c、-NH₂、-NR^cR^d、-OCOR^c、-CO₂H、-CO₂R^c、-SOR^c、-SO₂R^c、-CONH₂、-CONR^cR^d、-SO₂NH₂、-SO₂NR^cR^d、-OCONH₂、-OCONR^cR^d、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-NR^dCO₂R^c、および- NR^dSO₂R^cから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5~6員ヘテロアリール、置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-(C₃-C₆シクロアルキル)-C₁-C₄アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-フェニル-C₁-C₄アルキル-、置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-(4~6員ヘテロシクロアルキル)-C₁-C₄アルキル-、または置換されていてもよい- C₁-C₄アルキル-(5~6員ヘテロアリール)-C₁-C₄アルキル-のC₃-C₆シクロアルキル、フェニル、4~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロアリール部分

10

20

30

40

50

は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、およびC₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく；

sが1である場合、R^{c1}およびR^{c2}はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、Cは、R^{c1}およびR^{c2}と一緒に架橋基を形成し、ここで、Cは、- ハロ(C₁ - C_{1,2} アルキル) -、置換されていてもよい - C₁ - C_{1,2} アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C_{1,2} アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1,2} アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、- OH、- OR^c、- NH₂、- NR^cR^d、- OCOR^c、- CO₂H、- CO₂R^c、- SOR^c、- SO₂R^c、- CONH₂、- CONR^cR^d、- SO₂NH₂、- SO₂NR^cR^d、- OCONH₂、- OCONR^cR^d、- NR^dCOR^c、- NR^dSOR^c、- NR^dCO₂R^c、および - NR^dSO₂R^c から選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - のC₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、または5 ~ 6員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、およびC₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく；

R³およびR⁵はそれぞれ独立に - CON(R^d)(R^f) であるか、またはR³およびR⁵の一方は - CON(R^d)(R^f) であって、R³およびR⁵の他方はHまたは - CO₂(R^c) であり；

R⁴およびR⁶は、それぞれ独立にH、ハロゲン、ハロ(C₁ - C₆ アルキル)、ハロ(C₁ - C₆ アルコキシ) -、ヒドロキシ、- NH₂、- NR^cR^c、- NR^cR^d、- COR^c、- CO₂R^c、- N(R^d)COR^c、- N(R^d)SO₂R^c、- N(R^g)SO₂(C₁ - C₂ アルキル) - N(R^h)(R^f)、- N(R^g)CO(C₁ - C₂ アルキル) - N(R^h)(R^f)、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)、置換

10

20

30

40

50

されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - から選択され、

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ - および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - の ($C_1 - C_6$ アルキル) は、それぞれ独立に - OH、- OR^c、- NH₂、- NR^cR^c、- NR^cR^d、- CO₂H、- CO₂R^c、- OCOR^c、- CO₂H、- CO₂R^c、- SOR^c、- SO₂R^c、- CONH₂、- CONR^cR^d、- SO₂NH₂、- SO₂NR^cR^d、- OCONH₂、- OCONR^cR^d、- NR^dCOR^c、- NR^dSOR^c、- NR^dCO₂R^c、- NR^dSO₂R^c、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5~6員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい5~6員ヘテロアリアル基から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5~6員ヘテロシクロアルキルまたは5~6員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$ アルキル) -、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_2 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、- COR^d、- CON(R^d)(R^f)、および - CO₂R^d から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく；

R^{1 4} は、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルは、- OR^c、- NR^cR^d、- CO₂R^c、- CONR^cR^d、- SO₂NR^cR^d、および - OCONR^cR^d から選択される置換基により置換されていてもよく；

R^{1 6} は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり； R^{1 5} および R^{1 7} は、それぞれ独立に H、シクロプロピル、または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^a は、H、- R^c、- COR^c、- CO₂H、- CO₂R^c、- SOR^c、- SO₂R^c、- CONH₂、- CONR^cR^d、- SO₂NH₂、または - SO₂NR^cR^d であり；

各 R^b は、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - OH、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - O - ($C_1 - C_4$ アルキル)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - N(R^e)(R^f)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - O - CO($C_1 - C_4$ アルキル)、または - ($C_1 - C_4$ アルキル) - CO - O - ($C_1 - C_4$ アルキル) であり；

各 R^c は、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - OH、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - O - ($C_1 - C_4$ アルキル)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - N(R^e)(R^f)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - O - CO($C_1 - C_4$ アルキル)、- ($C_1 - C_4$ アルキル) - CO - O - ($C_1 - C_4$ アルキル)、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5~6員ヘテロアリアル、置換されていてもよい9~10員ヘテロアリアル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - フェニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - 4~6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - 5~6員ヘテロアリアル、または置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - 9~10員ヘテロアリアルであり、ここで、前記の置換 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5~6員ヘテロアリアル、置換されていてもよい9~10員ヘテロアリアル 置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - フェ

10

20

30

40

50

ニル、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - 5 ~ 6 員ヘテロアリアル、または置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - 9 ~ 10 員ヘテロアリアル、または置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - 9 ~ 10 員ヘテロアリアル部分、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、C₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ)、C₁ - C₄ アルコキシ、ヒドロキシ(C₂ - C₄ アルコキシ)、C₁ - C₄ アルコキシ(C₁ - C₄ アルコキシ)、-COR^d、-CON(R^d)(R^f)、および-CO₂R^d から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；各 R^d は、独立に H または C₁ - C₄ アルキルであり；各 R^e は、独立に H、(C₁ - C₄ アルキル)、-CO(C₁ - C₄ アルキル)、-OCO(C₁ - C₄ アルキル)、-CO₂(C₁ - C₄ アルキル)、-CO-(置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、-CO(C₁ - C₄ アルキル)-(置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、-CO(置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアル)、-CO(C₁ - C₄ アルキル)-(置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアル)であり、

ここで、前記の置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ、C₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ)、C₁ - C₄ アルコキシ、ヒドロキシ(C₂ - C₄ アルコキシ)、C₁ - C₄ アルコキシ(C₁ - C₄ アルコキシ)、-COR^d、-CON(R^d)(R^f)、および-CO₂R^d から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；各 R^f は、独立に H または (C₁ - C₄ アルキル)であり；R^g および R^h はそれぞれ独立に H もしくは (C₁ - C₄ アルキル)であるか、または R^g および R^h は、それらが接続している 1 または複数の原子と一緒に 5 ~ 6 員環を形成する]

またはその互変異性体；

またはその塩、特に薬学的に許容可能な塩を対象とする。

【0027】

本明細書中に示された式 (I - N)、(I) または式 (I - P) の種々の基および置換基に関する択一的定義は、本明細書に開示される各化合物種を個々に、ならびに 1 以上の化合物種の群を特に記載することが意図される。本発明の範囲は、これらの基および置換基の定義のいずれの組合せも含む。本発明の化合物は、当業者によって認識されているように、「化学的に安定」であることが企図されるもののみである。

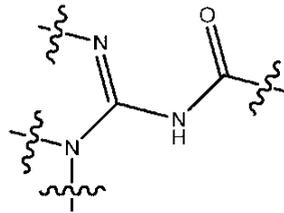
【0028】

本発明の化合物は、両性イオン形態を含む他の互変異性形態、または異性体形態で存在し得ることは、当業者により認識されるであろう。本明細書に記載される式および化合物のあらゆる互変異性体(両性イオン形態を含む)および異性体形態が本発明の範囲内に含まれることが意図される。

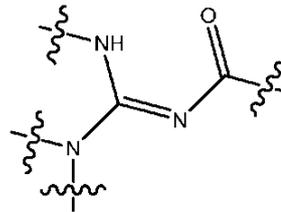
【0029】

また、本発明の化合物は、限定されるものではないが、式 (A)、式 (B) および/または式 (C) を含む互変異性体形態、または限定されるものではないが、式 (D) または式 (E) を含む両性イオン形態で存在し得るといことも当業者により認識されるであろう。

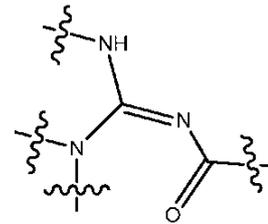
【化6】



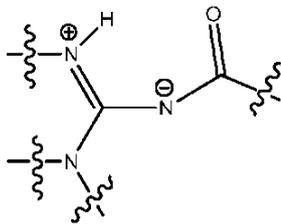
式(A)



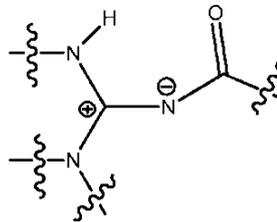
式(B)



式(C)



式(D)



式(E)

10

【0030】

本明細書に記載の中間化合物および/または本発明の化合物に与えられた化学名は、このような化合物の互変異性体描写のうちいずれか一方を指す場合がある（場合によっては、このような択一的名称が実験に基づいて与えられる）。命名された化合物（中間化合物もしくは本発明の化合物）または構造的に示された化合物（中間化合物または本発明の化合物）を指す場合には、このような化合物の両性イオン形態およびそれらのいずれの混合物も含むあらゆる互変異性体形態を包含するものとする理解されるべきである。

20

【0031】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、明示された数の炭素原子を有する飽和、直鎖または分岐炭化水素基を表す。用語「 $C_1 - C_4$ アルキル」は、1～4個の炭素原子を含む直鎖または分岐アルキル部分を意味する。例示的アルキルとしては、限定されるものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。

30

【0032】

例えば、「ヒドロキシ($C_1 - C_4$ アルキル)」のように、「アルキル」などの置換基用語が別の置換基用語と組み合わせて使用される場合、つながっている置換基用語（例えば、アルキル）は、二価部分を包含するものとし、その結合点はそのつながっている置換基を介する。「ヒドロキシ($C_1 - C_4$ アルキル)」基の例としては、限定されるものではないが、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、およびヒドロキシイソプロピルが挙げられる。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ(アルキル)」は、明示された数(*n*)の炭素原子と1以上(最大 $2n + 1$)のハロゲン原子を有する飽和、直鎖または分岐炭化水素基を表す。例えば、用語「ハロ($C_1 - C_4$ アルキル)」は、1～4個の炭素原子を含むアルキル部分の1以上の炭素原子に、同じであっても異なってもよい1以上のハロゲン原子を有する基を表す。「ハロ($C_1 - C_4$ アルキル)」基の例としては、限定されるものではないが、 $-CF_3$ (トリフルオロメチル)、 $-CCl_3$ (トリクロロメチル)、1, 1, 1-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、およびヘキサフルオロイソプロピルが挙げられる。

40

【0034】

「アルケニル」は、明示された数の炭素原子と少なくとも1個、最大3個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐炭化水素基を表す。例としては、エテニルおよびプロペニルが挙げられる。

50

【 0 0 3 5 】

「アルキニル」は、明示された数の炭素原子および少なくとも1個、最大3個の炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖または分岐炭化水素基を指す。例としては、エチニルおよびプロピニルが挙げられる。

【 0 0 3 6 】

「アルコキシ - 」または「(アルキル)オキシ - 」とは、酸素架橋原子を介して結合された、明示された数の炭素原子を有するアルキル部分を含む、「アルキル - オキシ - 」基を指す。例えば、用語「 $C_1 - C_4$ アルコキシ - 」は、酸素架橋原子を介して結合された、少なくとも1個、最大4個の炭素原子を有する飽和、直鎖または分岐炭化水素部分を表す。例示的「 $C_1 - C_4$ アルコキシ - 」または「($C_1 - C_4$ アルキル)オキシ - 」基として 10
は、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、および*t*-ブトキシが挙げられる。

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ(アルコキシ) - 」は、酸素架橋原子を介して結合された、明示された数(*n*)の炭素原子および1以上(最大 $2n + 1$)のハロゲン原子を有する飽和、直鎖または分岐炭化水素基を表す。例えば、用語「ハロ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - 」は、酸素架橋原子を介して結合された、「ハロ($C_1 - C_4$ アルキル)」部分を含む「ハロアルキル - オキシ - 」基を指す。例示的「ハロ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - 」基として 20
は、限定されるものではないが、 $-OCHF_2$ (ジフルオロメトキシ)、 $-OCF_3$ (トリフルオロメトキシ)、 $-OCH_2CF_3$ (トリフルオロエトキシ)、および $-OCH(CF_3)_2$ (ヘキサフルオロイソプロポキシ)が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

炭素環式基または部分は、環員が炭素原子であり、飽和型、部分不飽和型(非芳香族)または完全不飽和型(芳香族)であってよい、環式基または部分である。

【 0 0 3 9 】

「シクロアルキル」は、環内に明示された数の炭素原子を含む非芳香族、飽和、炭化水素環基を指す。例えば、用語「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」は、3~6個の環炭素原子を有する環式基を指す。例示的「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【 0 0 4 0 】

複素環式基または部分は、環員として少なくとも2つの異なる元素の原子を有する環式基または部分であり、この環式基または部分は、飽和、部分的に不飽和(非芳香族)または完全不飽和(芳香族)であり得る。

【 0 0 4 1 】

「ヘテロ原子」は、窒素、硫黄、または酸素原子、例えば、窒素原子または酸素原子を指す。

【 0 0 4 2 】

「ヘテロシクロアルキル」は、3~10個の環原子を含み、酸素、硫黄、および窒素から独立に選択される1以上(一般に1または2個)のヘテロ原子環員を含む非芳香族、単環式または二環式基を指す。ヘテロシクロアルキル基の結合点は、いずれの好適な炭素または窒素原子によるものでもよい。

【 0 0 4 3 】

「ヘテロシクロアルキル」基の例としては、限定されるものではないが、アジリジニル、チラニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、1,3-ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、1,3-ジチアニル、1,4-オキサチオラニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、およびヘキサヒドロ-1*H*-1,4-ジアゼピニルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 4 】

「4員ヘテロシクロアルキル」基の例としては、オキセタニル、チエタニルおよびアゼチジニルが挙げられる。

【 0 0 4 5 】

用語「5～6員ヘテロシクロアルキル」は、酸素、硫黄、および窒素から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含む5または6個の環原子を含む飽和単環式基を表す。5～6員ヘテロシクロアルキル基の実例としては、限定されるものではないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルが挙げられる。

10

【 0 0 4 6 】

「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10個の環原子を含む芳香族単環式または二環式基を指し、この基の少なくとも一部は芳香族である。例えば、この用語は、複素環式部分と縮合したフェニル環かまたは炭素環式部分と縮合したヘテロアリール環部分のいずれかを含む二環式複素環式アリール基を包含する。ヘテロアリール基の結合点は、いずれの好適な炭素または窒素原子によるものでもよい。

【 0 0 4 7 】

用語「5～6員ヘテロアリール」は、少なくとも1個の炭素原子と窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む5または6個の環原子を含む芳香族単環式基を表す。選択される5員ヘテロアリール基は、1個の窒素、酸素、または硫黄環ヘテロ原子と、場合により1、2、または3個の付加的窒素環原子を含む。選択される6員ヘテロアリール基は、1、2、または3個の窒素環ヘテロ原子を含む。5員ヘテロアリール基の例としては、フリル（フラニル）、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、およびオキサジアゾリルが挙げられる。選択される6員ヘテロアリール基としては、ピリジニル（ピリジル）、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアジニルが挙げられる。

20

【 0 0 4 8 】

用語「9～10員ヘテロアリール」は、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む9または10個の環原子を含む芳香族二環式基を指す。9員ヘテロアリール（6, 5-縮合ヘテロアリール）基の例としては、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、インドリニル（ジヒドロインドリル）、イソインドリル、イソインドリニル、インダゾリル、イソベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、トリアゾロピリジニルおよび1, 3-ベンゾジオキサソリルが挙げられる。

30

【 0 0 4 9 】

10員ヘテロアリール（6, 6-縮合ヘテロアリール）基の例としては、キノリニル（キノリル）、イソキノリル、フタラジニル、ナフトリジニル(naphthridinyl)（1, 5-ナフチリジニル、1, 6-ナフチリジニル、1, 7-ナフチリジニル、1, 8-ナフチリジニル）、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル（テトラヒドロキノリニル）、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル（テトラヒドロイソキノリニル）、シンノリニル、プテリジニル、および2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニルが挙げられる。

40

【 0 0 5 0 】

用語「ハロゲン」および「ハロ」は、ハロゲンラジカル、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード置換基を指す。

【 0 0 5 1 】

50

「オキシ」は、二重結合酸素部分を表し；例えば、炭素原子に直接結合していれば、カルボニル部分（ $C=O$ ）を形成する。

【0052】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、ラジカル - OH を意味するものとする。

【0053】

本明細書で使用する場合、用語「シアノ」は、ニトリル基 - $C\equiv N$ を指す。

【0054】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい (optionally substituted)」は、基（例えば、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基）または環または部分が非置換であってもよく、またはその基、環または部分は本明細書に示される置換基定義（ A 、 R^3 など）に定義される 1 以上の置換基で置換されていてもよいことを示す。基がいくつかの選択基から選択され得る場合、選択される基は同じであっても異なってもよい。

10

【0055】

用語「独立に」は、2 個以上の置換基がいくつかの可能性のある置換基から選択される場合に、それらの置換基が同じであっても異なってもよいことを意味する。

【0056】

用語「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合っ、過度な毒性、刺激作用、またはその他の問題もしくは合併症無く、ヒトおよび動物の組織との接触に使用するのに好適な化合物、材料、組成物、および投与形を意味する。

20

【0057】

本明細書で使用する場合、用語「本発明の化合物」は、任意の形態、すなわち、任意の互変異性体形態、任意の異性体形態、任意の塩または非塩形態（例えば、遊離酸または塩基形態として、またはその塩、特に薬学的に許容可能な塩として）およびその任意の物理的形態（例えば、非固体形態（例えば、液体または半固体形態）、および固体形態（例えば、非晶質または結晶形態、特定の多形体形態、水和物形態（例えば、一水和物、二水和物および半水和物）を含む溶媒和物形態を含む）、ならびに種々の形態の混合物の、本明細書で定義されるような式（ $I-N$ ）、式（ I ）または式（ $I-P$ ）の化合物を意味する。

30

【0058】

よって、任意の塩または非塩形態およびその任意の物理的形態、ならびに種々の形態の混合物の、本明細書で定義されるような式（ $I-N$ ）、（ $I-P$ ）または（ I ）の化合物が本発明の範囲に含まれる。このようなものが本発明に含まれるが、塩または非塩形態、およびその任意の物理的形態の、本明細書で定義されるような式（ $I-N$ ）、（ $I-P$ ）または（ I ）の化合物は、種々の活性レベル、異なるバイオアベイラビリティおよび処方目的での異なる取り扱い特性を有し得ると理解される。

【0059】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ独立に $-CON(R^d)(R^f)$ であり、または R^3 および R^5 の一方は $-CON(R^d)(R^f)$ であって、 R^3 および R^5 の他方は H または $-CO_2(R^c)$ である。一つの実施態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ独立に $-CON(R^d)(R^f)$ である。別の実施態様では、 R^3 および R^5 の一方は $-CON(R^d)(R^f)$ であって、 R^3 および R^5 の他方は H である。特定の実施態様では、 R^3 および R^5 はそれぞれ $-CONH_2$ である。

40

【0060】

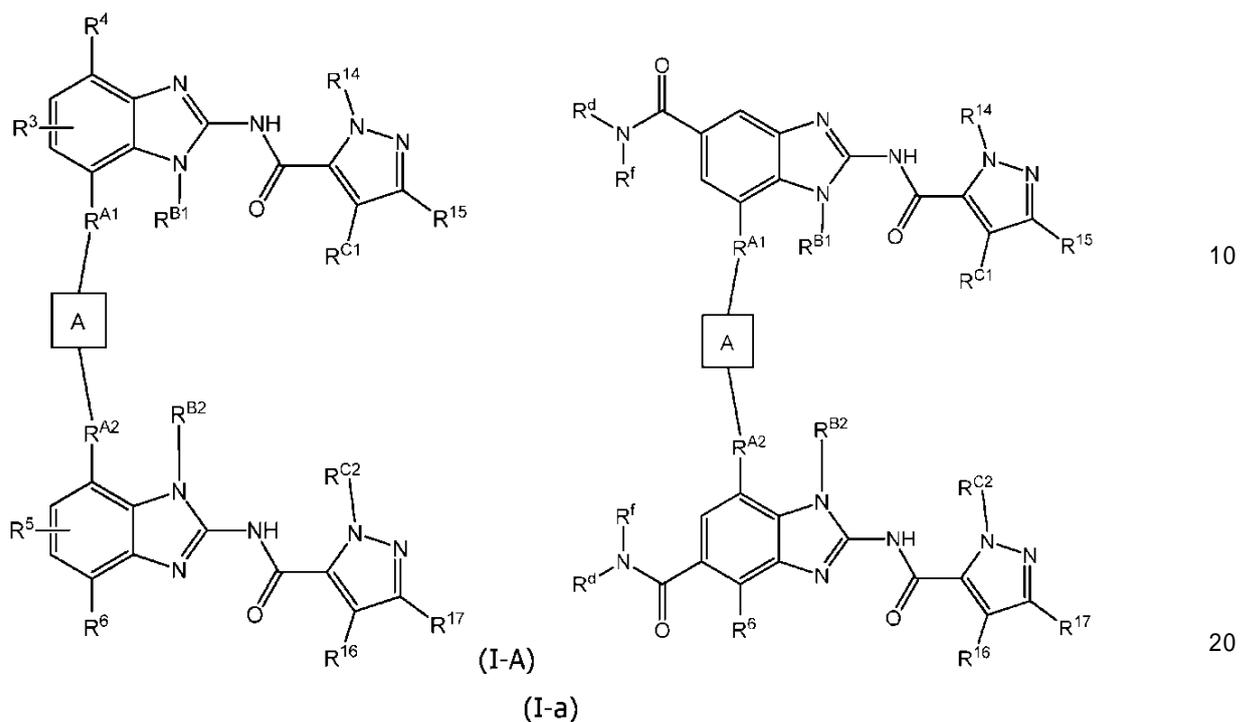
q が 0 である場合、 A は存在せず、かつ、 R^{A1} および R^{A2} は接続されていないと理解されるべきである。同様に、 r が 0 である場合、 B は存在せず、かつ、 R^{B1} および R^{B2} は接続されていない。同様に、 s が 0 である場合、 C は存在せず、かつ、 R^{C1} および R^{C2} は接続されていないと理解されるべきである。

【0061】

50

本発明の化合物の一つの実施態様では、 q は 1 であり、 r は 0 であり、かつ、 s は 0 であり ($q + r + s = 1$)、化合物は式 (I - A) または (I - a) を有する。

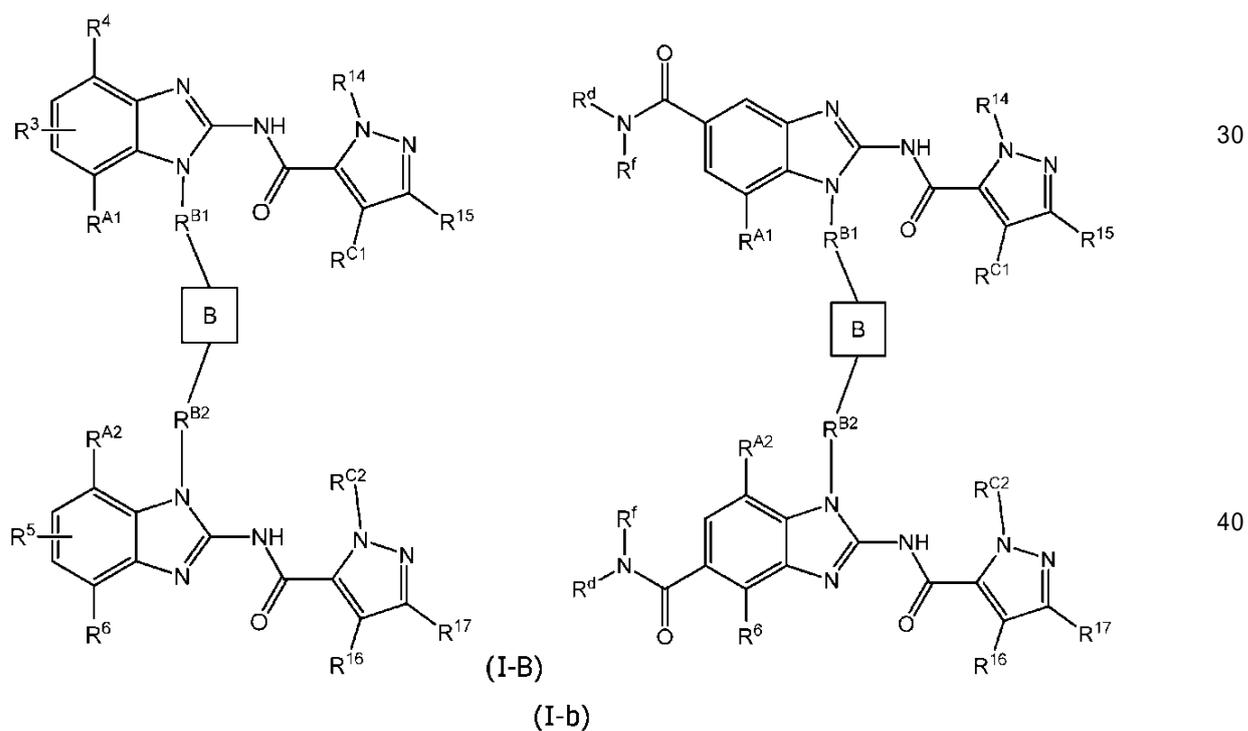
【化 7】



【0062】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 q は 0 であり、 r は 1 であり、かつ、 s は 0 であり ($q + r + s = 1$)、化合物は式 (I - B) または (I - b) を有する。

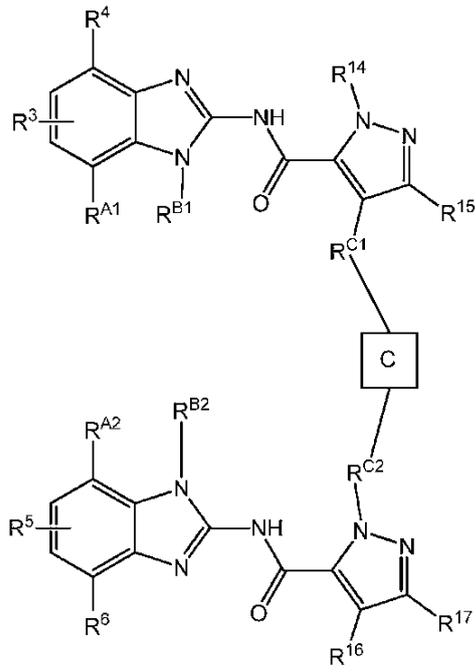
【化 8】



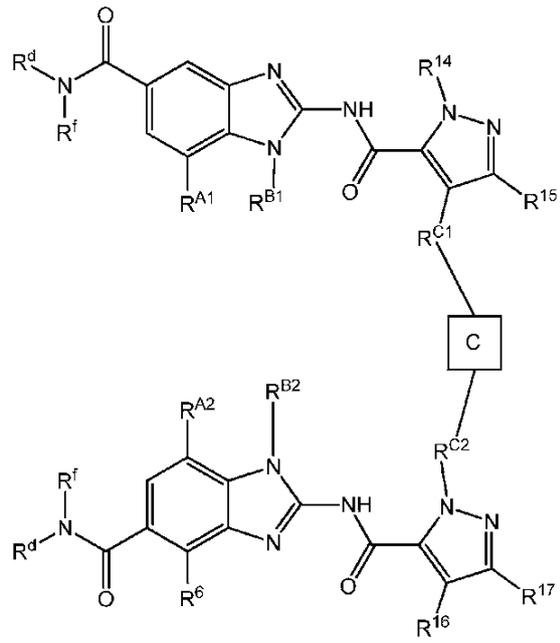
【0063】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 q は 0 であり、 r は 0 であり、かつ、 s は 1 であり ($q + r + s = 1$)、化合物は式 (I - C) または (I - c) を有する。

【化9】



(I-C)



(I-c)

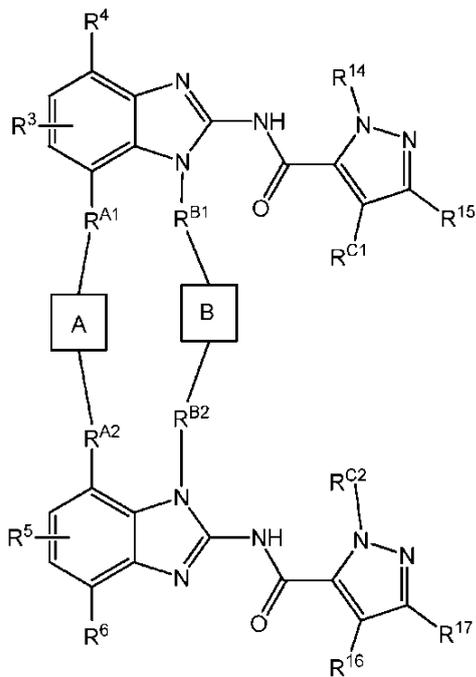
10

20

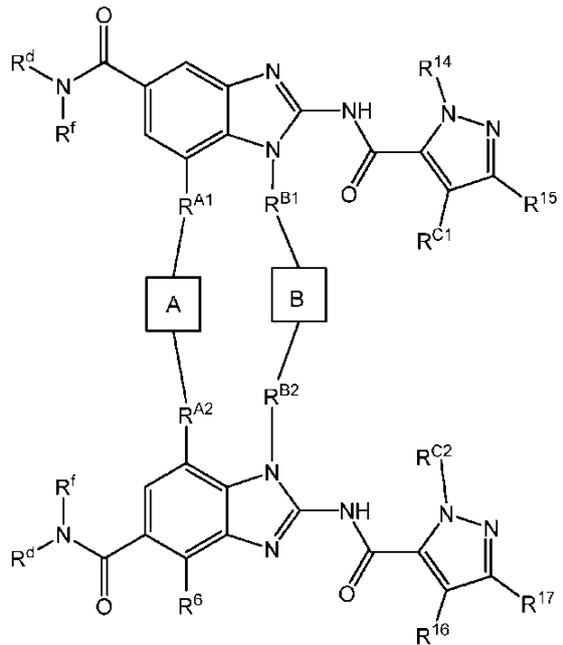
【0064】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 q は 1 であり、 r は 1 であり、かつ、 s は 0 であり ($q + r + s = 2$)、化合物は式 (I - AB) または (I - ab) である。

【化10】



(I-AB)



(I-ab)

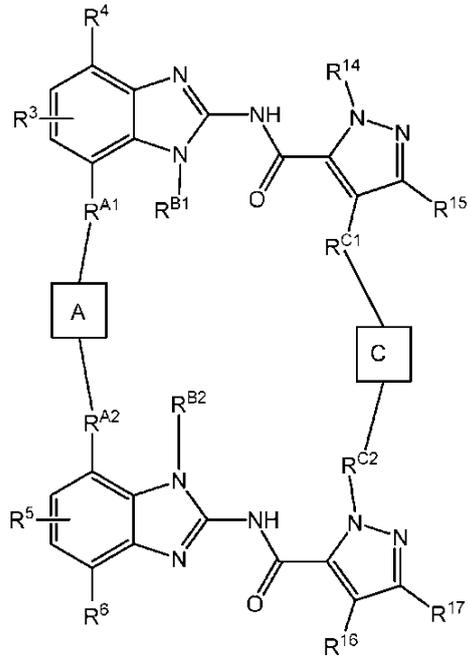
30

40

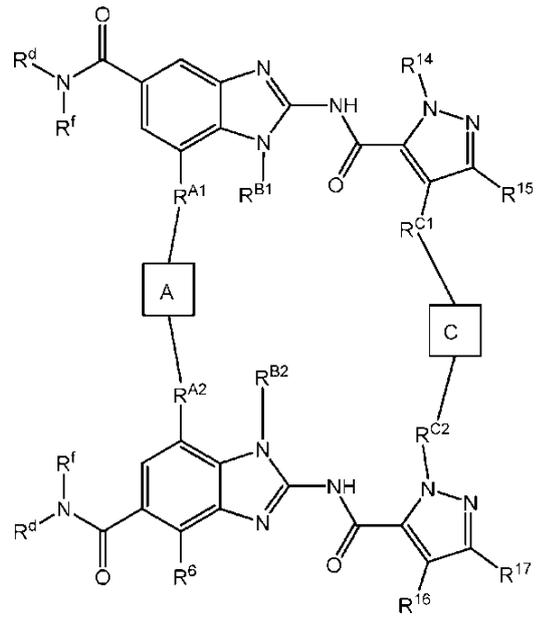
【0065】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 q は 1 であり、 r は 0 であり、かつ、 s は 1 であり ($q + r + s = 2$)、化合物は式 (I - AC) または (I - ac) を有する。

【化 1 1】



(I-AC)



(I-ac)

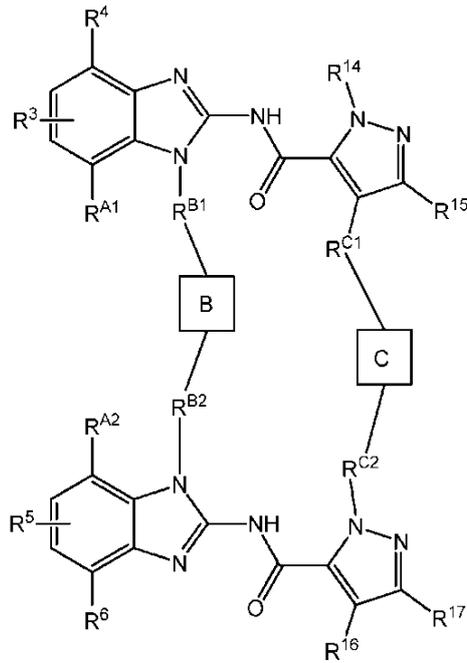
10

20

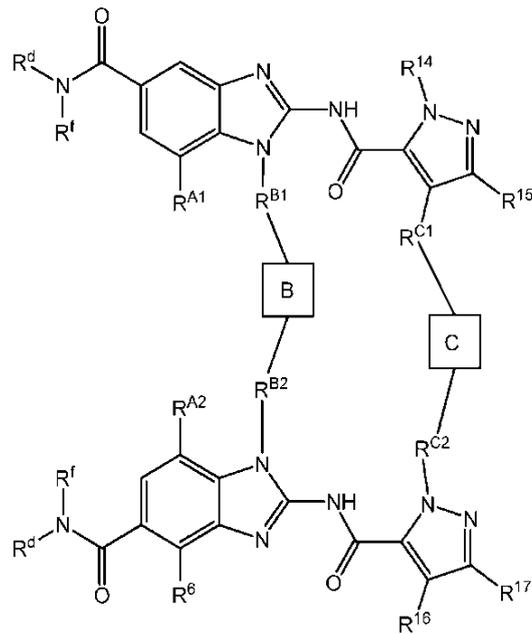
【 0 0 6 6 】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 q は 0 であり、 r は 1 であり、かつ、 s は 1 であり ($q + r + s = 2$)、化合物は式 (I - B C) または (I - b c) を有する。

【化 1 2】



10



20

30

(I-BC)

(I-bc)

【 0 0 6 7】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 q は 0 であり、かつ、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に H、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-N(R^f)COR^b$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^e)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1-C_4 \text{ アルキル})-N(R^h)(R^f)$ 、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル)、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) オキシ -、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) アミノ -、および置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) (C_1-C_4 アルキル) アミノ - であり、ここで、前記の置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル)、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) オキシ -、置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) アミノ - および置換されていてもよい (C_1-C_6 アルキル) (C_1-C_4 アルキル) アミノ - の (C_1-C_6 アルキル) は、それぞれ独立にヒドロキシル、 C_1-C_4 アルコキシ -、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、 $-CON(R^e)(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、置換されて

40

50

いてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール基から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₆アルキル)アミノ-、(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)アミノ-、ハロ(C₁-C₆アルキル)、ヒドロキシ-(C₁-C₄アルキル)-、ハロ(C₁-C₄アルコキシ)-、C₁-C₄アルコキシ-、ヒドロキシ-(C₂-C₄アルコキシ)-、およびC₁-C₄アルコキシ-(C₁-C₄アルコキシ)-から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよい。

【0068】

本発明の化合物の一つの実施態様では、qは0であり、かつ、R^{A1}およびR^{A2}は、それぞれ独立にH、ハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、-N(R^e)(R^f)、-CO₂R^f、-N(R^f)COR^b、-N(R^g)SO₂(C₁-C₄アルキル)-N(R^e)(R^f)、-N(R^g)CO(C₁-C₄アルキル)-N(R^h)(R^f)、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)オキシ-、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)アミノ-、および置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-であり、

ここで、前記の置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)オキシ-、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)アミノ-および置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-の(C₁-C₆アルキル)は、それぞれ独立にヒドロキシル、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、C₁-C₄アルコキシ-、-N(R^e)(R^f)、-CO₂(R^f)、-CON(R^e)(R^f)、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール基から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の場合により置換さは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁-C₆アルキル)アミノ-、(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)アミノ-、-(C₁-C₆アルキル)-NH₂、ハロ(C₁-C₆アルキル)、ヒドロキシ-(C₁-C₄アルキル)-、-(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(OH)₂、-(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(R^IR^I)₂、ハロ(C₁-C₄アルコキシ)-、C₁-C₄アルコキシ-、ヒドロキシ-(C₂-C₄アルコキシ)-、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(OH)₂、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(R^IR^I)₂、およびC₁-C₄アルコキシ-(C₁-C₄アルコキシ)-から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよい。

【0069】

本発明の化合物の一つの実施態様では、qは0であり、かつ、R^{A1}およびR^{A2}は、それぞれ独立にH、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄アルキル)アミノ-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-、(C₁-C₄アルキル)、ヒドロキシ(C₁-C₄アルキル)-、アミノ(C₁-C₄アルキル)-、(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)-、C₁-C₄アルコキシ-、ヒドロキシ(C₂-C₄アルコキシ)-、アミノ(C₂-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₂-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₂-C₄アルコキシ)-、6員ヘテロシクロアルキル-(C₁-C₄アルキル)-、フェニル(C₁-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)OCONH(C₁-C₄アルキル)-、ヒドロキシ(C₁-C₄アルキル)アミノ-、(C₁-C₄アルキル)CONH-、(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₄アルキル)CONH-、(C₁-C₄アルキル)ア

10

20

30

40

50

ミノ(C₁-C₄アルキル)CONH-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)CONH-、アミノ(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、ヒドロキシ(C₁-C₄アルキル)CONH-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、ヒドロキシ(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、HO₂C(C₁-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)OCO(C₁-C₄アルコキシ)-、H₂NCO(C₁-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)HNCO(C₁-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)NCO(C₁-C₄アルコキシ)-、および-NHSO₂(C₁-C₄アルキル)である。

10

【0070】

本発明の化合物の一つの実施態様では、qは0であり、かつ、R^{A1}およびR^{A2}は、それぞれ独立にH、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁-C₄アルキル)アミノ-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-、(C₁-C₄アルキル)、ヒドロキシ(C₁-C₄アルキル)-、アミノ(C₁-C₄アルキル)-、(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)-、C₁-C₄アルコキシ-、ヒドロキシ(C₂-C₄アルコキシ)-、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(OH)₂、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ(C₂-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₂-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₂-C₄アルコキシ)-、6員ヘテロシクロアルキル-(C₁-C₄アルキル)-、フェニル(C₁-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)OCONH(C₁-C₄アルキル)-、ヒドロキシ(C₁-C₄アルキル)アミノ-、-アミノ(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(OH)₂、-アミノ(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(R^IR^I)₂、(C₁-C₄アルキル)CONH-、(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄アルキル)、アミノ(C₁-C₄アルキル)CONH-、(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)CONH-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)CONH-、アミノ(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、ヒドロキシ(C₁-C₄アルキル)CONH-、-NHCO(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(OH)₂、-NHCO(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(R^IR^I)₂、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、ヒドロキシ(C₁-C₄アルキル)CON(C₁-C₄アルキル)-、-(C₁-C₄アルキル)NCO(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(OH)₂、-(C₁-C₄アルキル)NCO(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(R^IR^I)₂、HO₂C(C₁-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)OCO(C₁-C₄アルコキシ)-、H₂NCO(C₁-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)HNCO(C₁-C₄アルコキシ)-、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)NCO(C₁-C₄アルコキシ)-、および-NHSO₂(C₁-C₄アルキル)である。

20

30

40

【0071】

一つの実施態様では、qは0であり、かつ、R^{A1}およびR^{A2}は、それぞれ独立にH、(C₁-C₆アルキル)オキシ-またはヒドロキシ(C₂-C₆アルキル)オキシ-である。一つの実施態様では、qは0であり、かつ、R^{A1}およびR^{A2}は、それぞれ独立にH、(C₁-C₆アルキル)オキシ-、ヒドロキシ(C₂-C₆アルキル)オキシ-、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(OH)₂、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(R^IR^I)₂である。一つの実施態様では、qは0であり、かつ、R^{A1}およびR^{A2}はそれぞれHである。選択された実施態様では、qは0であり、かつ、

50

R^{A1} および R^{A2} は、独立に H、 $-OCH_2CH_2CH_2OH$ および $-OCH_3$ から選択される。

【0072】

一つの実施態様では、 q は 0 であり、かつ、 R^{A2} および R^{A1} は、それぞれ独立に H、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{II}R^{II})_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-COOH$ 、置換されていてもよいフェニル、および置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、各 R^e は、独立に H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OCO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) NH_2 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $-CO_2(C_1 - C_4$ アルキル) から選択される。

10

【0073】

一つの実施態様では、 q は 0 であり、かつ、 R^{A2} および R^{A1} は、それぞれ独立に H、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{II}R^{II})_2$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、フェニル、および環員として少なくとも 1 つの窒素または酸素を含む、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、各 R^e は、それぞれ独立に H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) NH_2 、または $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシから選択される。

20

【0074】

一つの実施態様では、 q は 0 であり、かつ、 R^{A2} または R^{A1} の少なくとも一方は、それぞれ独立に H、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立に $-N(R^e)(R^f)$ 、テトラヒドロピラン、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジルおよびモルホリニルから選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、各 R^e は、それぞれ独立に H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) NH_2 、または $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシから選択される。

30

【0075】

一つの実施態様では、 q は 0 であり、かつ、 R^{A2} または R^{A1} の少なくとも一方は、それぞれ独立に H、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にテトラヒドロピラン、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジルおよびモルホリニルから選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、各 R^e は、それぞれ独立に H または $C_1 - C_4$ アルキルから選択される。

40

【0076】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 r は 0 であり、かつ、 R^{B1} および R^{B2} は、それぞれ独立に H、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、八口 ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、または置換されていてもよい 9 ~ 10 員ヘテロアリールであり、

50

ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、または置換されていてもよい 9 ~ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ニトロ、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 、および $-NR^dSO_2R^c$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよい。

10

【0077】

一つの実施態様では、 r は 0 であり、かつ、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ H である。

【0078】

別の実施態様では、 r は 0 であり、かつ、 R^{B1} および R^{B2} は、それぞれ独立に H、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは置換されていてもよい 9 員ヘテロアリールである。

20

【0079】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 s は 0 であり、かつ、 R^{C1} は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、かつ、 R^{C2} は、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基は、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、および $-OCONR^cR^d$ から選択される置換基により置換されていてもよい。

【0080】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 s が 0 である場合、 R^{C1} および R^{C2} は、それぞれ独立に H または $C_1 - C_4$ アルキルである。別の実施態様では、 s が 0 である場合、 R^{C1} は、 $C_1 - C_3$ アルキル、具体的には、メチルである。別の実施態様では、 s が 0 である場合、 R^{C2} は、 $C_1 - C_3$ アルキル、具体的には、メチルまたはエチルである。選択された実施態様では、 s が 0 である場合、 R^{C2} はエチルである。

30

【0081】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 q は 1 であり、かつ、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 、または $-O-$ であり、かつ、 A は、 R^{A1} および R^{A2} と一緒に連結基を形成し、ここで、 A は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_{12}$ アルキル) $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_{12}$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルケニル $-$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルキニル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-O-$ $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-NR^a-$ $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(C_3 - C_6$ シクロアルキル) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ フェニル $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(4 - 6$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(5 - 6$ 員ヘテロアリール) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ であり、

40

ここで、前記の置換されていてもよい $-C_1 - C_{12}$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルケニル $-$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルキニル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-O-$ $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-NR^a-$ $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(C_3 - C_6$ シクロアルキル) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換され

50

ていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、- OH、- OR^c、- NH₂、- NR^c R^d、- OCOR^c、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- SOR^c、- SO₂ R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂ NH₂、- SO₂ NR^c R^d、- OCONH₂、- OCONR^c R^d、- NR^d COR^c、- NR^d SOR^c、- NR^d CO₂ R^c、および - NR^d SO₂ R^c から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - の C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、C₁ - C₄ アルキル、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) - 、C₁ - C₄ アルコキシ - 、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) - 、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよい。

【 0 0 8 2 】

本発明の化合物の一つの実施態様では、q は 1 であり、かつ、R^{A 1} および R^{A 2} は、それぞれ独立に - CH₂ - 、- NR^e - 、または - O - であり、かつ、A は、R^{A 1} および R^{A 2} と一緒に連結基 (linking group) を形成し、ここで、A は、- ハロ (C₁ - C_{1 2} アルキル) - 、置換されていてもよい - C₁ - C_{1 2} アルキル - 、置換されていてもよい - C₂ - C_{1 2} アルケニル - 、置換されていてもよい - C₂ - C_{1 2} アルキニル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されて

いてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - であり、
ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C_{1 2} アルキル - 、置換されていてもよい - C₂ - C_{1 2} アルケニル - 、置換されていてもよい - C₂ - C_{1 2} アルキニル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、- OH、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R_I R_{I I})₂、- OR^c、- NH₂、- NR^c R^d、- OCOR^c、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- SOR^c、- SO₂ R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂ NH₂、- SO₂ NR^c R^d、- OCONH₂、- OCONR^c R^d、- NR^d COR^c、- NR^d SOR^c、- NR^d CO₂ R^c、および - NR^d SO₂ R^c から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

10

20

30

40

50

前記の置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル - 、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル - 、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリアル) - C₁ - C₆ アルキル - の C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、または5 ~ 6員ヘテロアリアル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、C₁ - C₄ アルキル、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) - 、C₁ - C₄ アルコキシ - 、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) - 、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (OH)₂、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (R^I R^I)₂、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよい。

10

【0083】

一つの実施態様では、q は 1 であり、かつ、A は、R^{A 1} および R^{A 2} と一緒に 4 ~ 8 員連結基を形成する。さらなる実施態様では、q は 1 であり、かつ、A は、R^{A 1} および R^{A 2} と一緒に 4 ~ 6 員連結基を形成する。なおさらなる実施態様では、q は 1 であり、かつ、A は、R^{A 1} および R^{A 2} と一緒に 5 員連結基を形成する。

【0084】

別の実施態様では、q は 1 であり、R^{A 1} および R^{A 2} は、それぞれ独立に - CH₂ - 、- NR^e - 、または - O - であり、かつ、A は、置換 - C₂ - C₁₀ アルキル - 基であるか、または非置換 - C₂ - C₁₀ アルキル - 、- C₂ - C₁₀ アルケニル - 、- C₂ - C₁₀ アルキニル - 、- C₁ - C₄ アルキル - O - C₁ - C₄ アルキル - 、もしくは - C₁ - C₄ アルキル - NR^a - C₁ - C₄ アルキル - 基であり、前記置換 - C₂ - C₁₀ アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) - 、および C₁ - C₄ アルコキシ - から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている。

20

【0085】

別の実施態様では、q は 1 であり、R^{A 1} および R^{A 2} は、それぞれ独立に - CH₂ - 、- NR^e - 、または - O - であり、かつ、A は、置換 - C₂ - C₁₀ アルキル - 基であるか、または非置換 - C₂ - C₁₀ アルキル - 、- C₂ - C₁₀ アルケニル - 、- C₂ - C₁₀ アルキニル - 、- C₁ - C₄ アルキル - O - C₁ - C₄ アルキル - 、もしくは - C₁ - C₄ アルキル - NR^a - C₁ - C₄ アルキル - 基であり、前記置換 - C₂ - C₁₀ アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) - 、および C₁ - C₄ アルコキシ - から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている。

30

【0086】

別の実施態様では、q は 1 であり、R^{A 1} および R^{A 2} は、それぞれ独立に - CH₂ - 、- NR^e - 、または - O - であり、かつ、A は、置換 - C₂ - C₈ アルキル - 基であるか、または非置換 - C₂ - C₈ アルキル - 、- C₂ - C₈ アルケニル - 、- C₂ - C₈ アルキニル - 、- C₁ - C₂ アルキル - O - C₁ - C₂ アルキル - 、もしくは - C₁ - C₂ アルキル - NR^a - C₁ - C₂ アルキル - 基であり、前記置換 - C₂ - C₈ アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ - 、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) - 、および C₁ - C₄ アルコキシ - から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている。

40

【0087】

50

別の実施態様では、 q は1であり、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 、または $-O-$ であり、かつ、 A は、置換 $-C_2-C_8$ アルキル-基であるか、または非置換 $-C_2-C_8$ アルキル-、 $-C_2-C_8$ アルケニル-、 $-C_2-C_8$ アルキニル-、 $-C_1-C_2$ アルキル- $O-C_1-C_2$ アルキル-、もしくは $-C_1-C_2$ アルキル- $NR^a-C_1-C_2$ アルキル-基であり、前記の置換 $-C_2-C_8$ アルキル-基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I R^I)_2$ 、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、 (C_1-C_4) アルキル) (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、ハロ (C_1-C_4) アルキル)、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ)-、および C_1-C_4 アルコキシ-から選択される1~2個の置換基で置換されている。

10

【0088】

別の実施態様では、 q は1であり、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 、または $-O-$ であり、かつ、 A は、置換 $-C_2-C_6$ アルキル-基であるか、または非置換 $-C_2-C_6$ アルキル-、 $-C_2-C_6$ アルケニル-、 $-C_2-C_6$ アルキニル-、 $-C_1-C_2$ アルキル- $O-C_1-C_2$ アルキル-、もしくは $-C_1-C_2$ アルキル- $NR^a-C_1-C_2$ アルキル-基であり、前記置換 $-C_2-C_6$ アルキル-基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、 (C_1-C_4) アルキル) (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、ハロ (C_1-C_4) アルキル)、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ)-、および C_1-C_4 アルコキシ-から選択される1~2個の置換基で置換されている。

20

【0089】

別の実施態様では、 q は1であり、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 、または $-O-$ であり、かつ、 A は、置換 $-C_2-C_6$ アルキル-基であるか、または非置換 $-C_2-C_6$ アルキル-、 $-C_2-C_6$ アルケニル-、 $-C_2-C_6$ アルキニル-、 $-C_1-C_2$ アルキル- $O-C_1-C_2$ アルキル-、もしくは $-C_1-C_2$ アルキル- $NR^a-C_1-C_2$ アルキル-基であり、前記置換 $-C_2-C_6$ アルキル-基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I R^I)_2$ 、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、 (C_1-C_4) アルキル) (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、ハロ (C_1-C_4) アルキル)、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ)-、および C_1-C_4 アルコキシ-から選択される1~2個の置換基で置換されている。

30

【0090】

別の実施態様では、 q は1であり、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に $-CH_2-$ または $-O-$ であり、かつ、 A は、 $-C_2-C_4$ アルキル-、 $-C_2-C_4$ アルケニル-、または $-C_2-C_4$ アルキニル-基である。

【0091】

選択された実施態様では、 q は1であり、 R^{A1} および R^{A2} はそれぞれ $-O-$ であり、かつ、 A は $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、ここで、 A は、 R^{A1} および R^{A2} と一緒に $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 基を形成する。

【0092】

別の実施態様では、 q は1であり、 R^{A1} および R^{A2} はそれぞれ $-O-$ であり、かつ、 A は、 $-CH_2-$ フェニル- CH_2- であり、ここで、 A は、 R^{A1} および R^{A2} と一緒に $-OCH_2-$ フェニル- CH_2O- 基を形成する。特定の実施態様では、 q は1であり、 A は、 R^{A1} および R^{A2} と一緒に $-OCH_2-$ フェニル- CH_2O- 基を形成し、ここで、 $-OCH_2-$ 基は、フェニル環部分の1, 4に存在する。

40

【0093】

本明細書に定義される連結基の長さは、 $-R^{A1}-A-R^{A2}-$ および/または $-R^{B1}-B-R^{B2}-$ および/または $-R^{C1}-C-R^{C2}-$ から構成される直接鎖における原子の最低数を表す。例えば、 B が置換されていてもよいフェニルである場合、連結基 $-R^{B1}-B-R^{B2}-$ は、 $-(CH_2)-$ フェニル- $(CH_2)-$ として表され得る。こ

50

の連結基は、2つの $-(CH_2)-$ 部分がフェニル環の隣接する炭素原子に位置する場合 (1, 2 置換フェニル) に 4 員連結基として特徴づけられる。別の実施態様では、この連結基は、2個の $-(CH_2)-$ 部分がフェニル環のパラ位で置換されている場合 (1, 4 置換フェニル) には、6 員連結基として特徴づけられる。A、B または C のいずれのアルキル、アルケニル、またはアルキニル基または部分も直鎖または分岐アルキル、アルケニル、またはアルキニル基または部分であると理解される。例えば、B が $-C_1-C_{10}$ アルキル- である $-R^{B1}-B-R^{B2}-$ 連結基は、 C_1-C_4 アルキル) 分岐基または 2 ~ 4 個の (C_1-C_3 アルキル) 分岐基、例えば、4 個の分岐メチル基 (2 個の gem-ジメチル基) または 2 個の分岐メチル基を有する 8 員連結基を含み得る。

【0094】

本発明の化合物の一つの実施態様では、r は 1 であり、かつ、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、B は、 R^{B1} および R^{B2} と一緒に連結基を形成し、ここで、B は結合であるか、または B は、 $-$ 八口 (C_1-C_{10} アルキル) $-$ 、置換されていてもよい $-C_1-C_{10}$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_2-C_{10}$ アルケニル-、置換されていてもよい $-C_2-C_{10}$ アルキニル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- $NR^a-C_1-C_6$ アルキル-、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル) $-C_1-C_4$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル-フェニル- C_1-C_4 アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1-C_4$ アルキル-、もしくは置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (5 ~ 6 員ヘテロアリール) $-C_1-C_4$ アルキル- であり、

ここで、前記の置換されていてもよい $-C_1-C_{10}$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_2-C_{10}$ アルケニル-、置換されていてもよい $-C_2-C_{10}$ アルキニル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル- $NR^a-C_1-C_6$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル) $-C_1-C_4$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル-フェニル- C_1-C_4 アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1-C_4$ アルキル-、または置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (5 ~ 6 員ヘテロアリール- C_1-C_4 アルキル) $-$ のアルキル部分は、それぞれ独立に八口ゲン、八口 (C_1-C_4 アルキル)、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 、および $-NR^dSO_2R^c$ から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (C_3-C_6 シクロアルキル) $-C_1-C_4$ アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル-フェニル- C_1-C_4 アルキル-、置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1-C_4$ アルキル-、または置換されていてもよい $-C_1-C_4$ アルキル- (5 ~ 6 員ヘテロアリール) $-C_1-C_4$ アルキル- の C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立に八口ゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C_1-C_4 アルキル) アミノ-、(C_1-C_4 アルキル) (C_1-C_4 アルキル) アミノ-、 C_1-C_4 アルキル、八口 (C_1-C_4 アルキル)、八口 (C_1-C_4 アルコキシ) $-$ 、 C_1-C_4 アルコキシ-、ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよい。

【0095】

本発明の化合物の一つの実施態様では、r は 1 であり、かつ、R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に -CH₂- であり、かつ、B は、R^{B1} および R^{B2} と一緒に連結基を形成し、B は結合であるか、または B は、- 八口 (C₁ - C₁₀ アルキル) -、置換されていてもよい - C₁ - C₁₀ アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - フェニル - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、もしくは置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₄ アルキル - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C₁₀ アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - フェニル - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール - C₁ - C₄ アルキル) - のアルキル部分は、それぞれ独立に八口ゲン、八口 (C₁ - C₄ アルキル)、- OH、- O - P(O)(OH)₂、- O - P(O)(R^IR^I)₂、- OR^c、- NH₂、- NR^cR^d、- OCOR^c、- CO₂H、- CO₂R^c、- SOR^c、- SO₂R^c、- CONH₂、- CONR^cR^d、- SO₂NH₂、- SO₂NR^cR^d、- OCONH₂、- OCONR^cR^d、- NR^dCOR^c、- NR^dSOR^c、- NR^dCO₂R^c、および - NR^dSO₂R^c から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよい、

かつ、

前記の置換されていてもよい C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - フェニル - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₄ アルキル - の C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立に八口ゲン、ヒドロキシ、- O - P(O)(OH)₂、- O - P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、八口 (C₁ - C₄ アルキル)、八口 (C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよい。

【0096】

本発明の化合物の一つの実施態様では、r は 1 であり、R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に -CH₂- であり、かつ、B は、R^{B1} および R^{B2} と一緒に 2 ~ 6 員連結基を形

10

20

30

40

50

成する。さらなる実施態様では、 r は 1 であり、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 B は、 R^{B1} および R^{B2} と一緒に 3 ~ 6 員連結基を形成する。
 なおさらなる実施態様では、 r は 1 であり、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 B は、 R^{B1} および R^{B2} と一緒に 4 ~ 5 員連結基を形成する。

【0097】

一つの実施態様では、 B は結合である。

【0098】

別の実施態様では、 r は 1 であり、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 B は置換 $-C_1-C_{10}$ アルキル-基であるか、または非置換 $-C_1-C_1$ アルキル-、 $-C_2-C_{10}$ アルケニル-、 $-C_2-C_{10}$ アルキニル-、 $-C_1-C_6$ アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル-、もしくは $-C_1-C_6$ アルキル- $NR^a-C_1-C_6$ アルキル-基であり、前記置換 $-C_1-C_{10}$ アルキル-基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_6) アルキル)アミノ-、 (C_1-C_6) アルキル) (C_1-C_6) アルキル)アミノ-、ハロ (C_1-C_6) アルキル)、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ-、ヒドロキシ- (C_2-C_4) アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ- (C_1-C_4) アルコキシ)-、 $-NHCO(C_1-C_4)$ アルキル)、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアルから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換され、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_6) アルキル)アミノ-、 (C_1-C_6) アルキル) (C_1-C_6) アルキル)アミノ-、ハロ (C_1-C_6) アルキル)、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ-、ヒドロキシ- (C_2-C_4) アルコキシ)-、および C_1-C_4 アルコキシ- (C_1-C_4) アルコキシ)- から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよい。

10
20

【0099】

別の実施態様では、 r は 1 であり、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 B は置換 $-C_1-C_{10}$ アルキル-基であるか、または非置換 $-C_1-C_1$ アルキル-、 $-C_2-C_{10}$ アルケニル-、 $-C_2-C_{10}$ アルキニル-、 $-C_1-C_6$ アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル-、もしくは $-C_1-C_6$ アルキル- $NR^a-C_1-C_6$ アルキル-基であり、前記の置換 $-C_1-C_{10}$ アルキル-基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I R^I)_2$ 、アミノ、 (C_1-C_6) アルキル)アミノ-、 (C_1-C_6) アルキル) (C_1-C_6) アルキル)アミノ-、ハロ (C_1-C_6) アルキル)、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ-、ヒドロキシ- (C_2-C_4) アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ- (C_1-C_4) アルコキシ)-、 $-NHCO(C_1-C_4)$ アルキル)、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアルから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換され、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I R^I)_2$ 、アミノ、 (C_1-C_6) アルキル)アミノ-、 (C_1-C_6) アルキル) (C_1-C_6) アルキル)アミノ-、ハロ (C_1-C_6) アルキル)、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ-、ヒドロキシ- (C_2-C_4) アルコキシ)-、および C_1-C_4 アルコキシ- (C_1-C_4) アルコキシ)- から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよい。

30
40

【0100】

別の実施態様では、 r は 1 であり、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 B は置換 $-C_1-C_{10}$ アルキル-基であるか、または非置換 $-C_1-C_1$ アルキル-、 $-C_2-C_{10}$ アルケニル-、 $-C_2-C_{10}$ アルキニル-、 $-C_1-C_6$ アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル-、もしくは $-C_1-C_6$ アルキル- NR^a-C_1

50

- C₆アルキル - 基、前記の置換 - C₁ - C₁₀アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、およびC₁ - C₄アルコキシ - から選択される1 ~ 4個の置換基で置換されている。

【0101】

別の実施態様では、rは1であり、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、Bは置換 - C₁ - C₁₀アルキル - 基であるか、または非置換 - C₁ - C₁₀アルキル -、 - C₂ - C₁₀アルケニル -、 - C₂ - C₁₀アルキニル -、 - C₁ - C₆アルキル - O - C₁ - C₆アルキル -、もしくは - C₁ - C₆アルキル - NR^a - C₁ - C₆アルキル - 基であり、前記の置換 - C₁ - C₁₀アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、- O - P(O)(OH)₂、- O - P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、およびC₁ - C₄アルコキシ - から選択される1 ~ 4個の置換基で置換されている。

10

【0102】

別の実施態様では、rは1であり、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、Bは置換 - C₁ - C₈アルキル - 基であるか、または非置換 - C₁ - C₈アルキル -、 - C₂ - C₈アルケニル -、 - C₂ - C₈アルキニル -、 - C₁ - C₄アルキル - O - C₁ - C₄アルキル -、もしくは - C₁ - C₄アルキル - NR^a - C₁ - C₄アルキル - 基であるか、前記の置換 - C₁ - C₈アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、およびC₁ - C₄アルコキシ - から選択される1 ~ 4個の置換基で置換されている。

20

【0103】

別の実施態様では、rは1であり、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、Bは置換 - C₁ - C₈アルキル - 基であるか、または非置換 - C₁ - C₈アルキル -、 - C₂ - C₈アルケニル -、 - C₂ - C₈アルキニル -、 - C₁ - C₄アルキル - O - C₁ - C₄アルキル -、もしくは - C₁ - C₄アルキル - NR^a - C₁ - C₄アルキル - 基であり、前記の置換 - C₁ - C₈アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、- O - P(O)(OH)₂、- O - P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、およびC₁ - C₄アルコキシ - から選択される1 - 4個の置換基で置換されている。

30

【0104】

別の実施態様では、rは1であり、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、Bは置換 - C₁ - C₆アルキル - 基であるか、または非置換 - C₁ - C₆アルキル -、 - C₂ - C₆アルケニル -、 - C₂ - C₆アルキニル -、 - C₁ - C₂アルキル - O - C₁ - C₂アルキル -、もしくは - C₁ - C₂アルキル - NR^a - C₁ - C₂アルキル - 基であり、前記の置換 - C₁ - C₆アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、およびC₁ - C₄アルコキシ - から選択される1 ~ 2個の置換基で置換されている。

40

【0105】

別の実施態様では、rは1であり、R^{B1}およびR^{B2}はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、Bは置換 - C₁ - C₆アルキル - 基であるか、または非置換 - C₁ - C₆アルキル -、 - C₂ - C₆アルケニル -、 - C₂ - C₆アルキニル -、 - C₁ - C₂アルキル - O - C₁ - C₂アルキル -、もしくは - C₁ - C₂アルキル - NR^a - C₁ - C₂アルキル - 基であるか、前記の置換 - C₁ - C₆アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、およびC₁ - C₄アルコキシ - から選択される1 ~ 2個の置換基で置換されている。

50

ルキル - 基であり、前記の置換 - C₁ - C₆ アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている。

【 0 1 0 6 】

別の実施態様では、r は 1 であり、R^{B 1} および R^{B 2} はそれぞれ独立に - C H₂ - であり、かつ、B は置換 - C₂ - C₄ アルキル - 基であるか、または非置換 - C₂ - C₄ アルキル -、- C₂ - C₄ アルケニル -、- C₂ - C₄ アルキニル -、- C₁ アルキル - O - C₁ アルキル -、もしくは - C₁ アルキル - N R^a - C₁ アルキル - 基であり、前記の置換 - C₂ - C₄ アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている。

10

【 0 1 0 7 】

別の実施態様では、r は 1 であり、R^{B 1} および R^{B 2} はそれぞれ独立に - C H₂ - であり、かつ、B は置換 - C₂ - C₄ アルキル - 基であるか、または非置換 - C₂ - C₄ アルキル -、- C₂ - C₄ アルケニル -、- C₂ - C₄ アルキニル -、- C₁ アルキル - O - C₁ アルキル -、もしくは - C₁ アルキル - N R^a - C₁ アルキル - 基であり、前記の置換 - C₂ - C₄ アルキル - 基は、それぞれ独立に ~ ハロゲン、ヒドロキシ、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている。

20

【 0 1 0 8 】

選択された実施態様では、r は 1 であり、R^{B 1} および R^{B 2} はそれぞれ独立に - C H₂ - であり、かつ、B は、- C H = C H -、- C H₂ C H₂ -、- C H (OH) C H (OH) -、または - C H₂ N (C H₃) C H₂ - である。これらの実施態様では、r は 1 であり、B は、R^{B 1} および R^{B 2} と一緒に - C H₂ C H = C H C H₂ -、- C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ -、- C H₂ C H (OH) C H (OH) C H₂ -、または - C H₂ C H₂ N (C H₃) C H₂ C H₂ - 基を形成する。これらの実施態様では、r は 1 であり、B、R^{B 1} および R^{B 2} と一緒に - C H₂ C H = C H C H₂ - を形成する。

30

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物の一つの実施態様では、s は 1 であり、かつ、R^{C 1} および R^{C 2} はそれぞれ独立に - C H₂ - であり、かつ、C は、R^{C 1} および R^{C 2} と一緒に連結基を形成し、ここで、C は、- ハロ (C₁ - C_{1 2} アルキル) -、置換されていてもよい - C₁ - C_{1 2} アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1 2} アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1 2} アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - N R^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - であり、ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C_{1 2} アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1 2} アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C_{1 2} アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - N R^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C

40

50

₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、-OH、-OR^c、-NH₂、-NR^cR^d、-OCOR^c、-CO₂H、-CO₂R^c、-SOR^c、-SO₂R^c、-CONH₂、-CONR^cR^d、-SO₂NH₂、-SO₂NR^cR^d、-OCONH₂、-OCONR^cR^d、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-NR^dCO₂R^c、および -NR^dSO₂R^c から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - の C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよい。

【0110】

本発明の化合物の一つの実施態様では、s は 1 であり、かつ、R^{c1} および R^{c2} は、それぞれ独立に -CH₂ - であり、かつ、C は、R^{c1} および R^{c2} と一緒に連結基を形成し、ここで、C は、-ハロ (C₁ - C₁₂ アルキル) -、置換されていてもよい - C₁ - C₁₂ アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₂ アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₂ アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - であり、ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C₁₂ アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₂ アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₂ アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、-OH、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(RⁱRⁱ)₂、-OR^c、-NH₂、-NR^cR^d、-OCOR^c、-CO₂H、-CO₂R^c、-SOR^c、-SO₂R^c、-CONH₂、-CONR^cR^d、-SO₂NH₂、-SO₂NR^cR^d、-OCONH₂、-OCONR^cR^d、-NR^dCOR^c、-NR^dSOR^c、-NR^dCO₂R^c、および -NR^dSO₂R^c から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ -

C₆アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール) - C₁ - C₆アルキル - のC₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、または5 ~ 6員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、C₁ - C₄アルキル、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、C₁ - C₄アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄アルコキシ) -、-(C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(OH)₂、-(C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(R^IR^I)₂、およびC₁ - C₄アルコキシ - (C₁ - C₄アルコキシ) - から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよい。

10

【0111】

本発明の化合物の一つの実施態様では、sは1であり、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立に-CH₂-であり、かつ、Cは、R^{C1}およびR^{C2}と一緒に4 ~ 8員連結基を形成する。さらなる実施態様では、sは1であり、かつ、Cは、R^{C1}およびR^{C2}と一緒に4 ~ 6員連結基を形成する。なおさらなる実施態様では、sは1であり、かつ、Cは、R^{C1}およびR^{C2}と一緒に5員連結基を形成する。

【0112】

別の実施態様では、sは1であり、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立に-CH₂-であり、かつ、Cは置換-C₂-C₁₀アルキル-基であるか、または非置換-C₂-C₁₀アルキル-、-C₂-C₁₀アルケニル-、-C₂-C₁₀アルキニル-、-C₁-C₄アルキル-O-C₁-C₄アルキル-、もしくは-C₁-C₄アルキル-NR^a-C₁-C₄アルキル-基であり、前記の置換-C₂-C₁₀アルキル-基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、およびC₁ - C₄アルコキシ - から選択される1 ~ 4個の置換基で置換されている。

20

【0113】

別の実施態様では、sは1であり、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立に-CH₂-であり、かつ、Cは置換-C₂-C₁₀アルキル-基であるか、または非置換-C₂-C₁₀アルキル-、-C₂-C₁₀アルケニル-、-C₂-C₁₀アルキニル-、-C₁-C₄アルキル-O-C₁-C₄アルキル-、もしくは-C₁-C₄アルキル-NR^a-C₁-C₄アルキル-基であり、前記の置換-C₂-C₁₀アルキル-基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、およびC₁ - C₄アルコキシ - から選択される1 ~ 4個の置換基で置換されている。

30

【0114】

別の実施態様では、sは1であり、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立に-CH₂-であり、かつ、Cは置換-C₂-C₈アルキル-基であるか、または非置換-C₂-C₈アルキル-、-C₂-C₈アルケニル-、-C₂-C₈アルキニル-、-C₁-C₂アルキル-O-C₁-C₂アルキル-、もしくは-C₁-C₂アルキル-NR^a-C₁-C₂アルキル-基であり、前記の置換-C₂-C₈アルキル-基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、およびC₁ - C₄アルコキシ - から選択される1 ~ 2個の置換基で置換されている。

40

【0115】

別の実施態様では、sは1であり、R^{C1}およびR^{C2}はそれぞれ独立に-CH₂-であり、かつ、Cは置換-C₂-C₈アルキル-基であるか、または非置換-C₂-C₈ア

50

ルキル -、 - C₂ - C₈ アルケニル -、 - C₂ - C₈ アルキニル -、 - C₁ - C₂ アルキル - O - C₁ - C₂ アルキル -、 もしくは - C₁ - C₂ アルキル - NR^a - C₁ - C₂ アルキル - 基であり、前記の置換 - C₂ - C₈ アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 - O - P(O)(OH)₂、 - O - P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている。

【0116】

別の実施態様では、s は 1 であり、R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、C は置換 - C₂ - C₆ アルキル - 基であるか、または非置換 - C₂ - C₆ アルキル -、 - C₂ - C₆ アルケニル -、 - C₂ - C₆ アルキニル -、 - C₁ - C₂ アルキル - O - C₁ - C₂ アルキル -、 もしくは - C₁ - C₂ アルキル - NR^a - C₁ - C₂ アルキル - 基であり、前記の置換 - C₂ - C₆ アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている。

10

【0117】

別の実施態様では、s は 1 であり、R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、C は置換 - C₂ - C₆ アルキル - 基であるか、または非置換 - C₂ - C₆ アルキル -、 - C₂ - C₆ アルケニル -、 - C₂ - C₆ アルキニル -、 - C₁ - C₂ アルキル - O - C₁ - C₂ アルキル -、 もしくは - C₁ - C₂ アルキル - NR^a - C₁ - C₂ アルキル - 基であり、前記の置換 - C₂ - C₆ アルキル - 基は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 - O - P(O)(OH)₂、 - O - P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ -、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている。

20

【0118】

別の実施態様では、s は 1 であり、R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、C は - C₂ - C₄ アルキル -、 - C₂ - C₄ アルケニル -、または - C₂ - C₄ アルキニル - 基である。

30

【0119】

選択された実施態様では、s は 1 であり、R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、C は - CH₂CH₂CH₂ - であり、ここで、C は、R^{C1} および R^{C2} と一緒に - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ - 基を形成する。

【0120】

本発明の化合物の一つの実施態様では、R⁴ および R⁶ はそれぞれ独立に H、ハロゲン、ハロ(C₁ - C₆ アルキル)、ハロ(C₁ - C₆ アルコキシ) -、ヒドロキシ、 - NH₂、 - NR^cR^c、 - NR^cR^d、 - COR^c、 - CO₂R^c、 - N(R^d)COR^c、 - N(R^d)SO₂R^c、 - N(R^g)SO₂(C₁ - C₂ アルキル) - N(R^h)(R^f)、 - N(R^g)CO(C₁ - C₂ アルキル) - N(R^h)(R^f)、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)オキシ -、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)アミノ -、および置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ - から選択され、ここで、前記の置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)オキシ -、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)アミノ - および置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)アミノ - の(C₁ - C₆ アルキル)は、それぞれ独立に - OH、 - OR^c、 - NH₂、 - NR^cR^c、 - NR^cR^d、 - CO₂H、 - CO₂R^c、 - OCOR^c、 - CO₂H、 - CO₂R^c、 - SOR^c、 - SO₂R^c、 - CONH₂、 - CONR^cR^d、 - SO₂NH₂、 - SO₂NR^cR^d

40

50

^d、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 、 $-NR^dSO_2R^c$ 、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール基から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記置換されていてもよいフェニル、5～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、 (C_1-C_4) アルキル) (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、 C_1-C_4 アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル)、ヒドロキシ- (C_1-C_4) アルキル)-、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ-、ヒドロキシ- (C_2-C_4) アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ- (C_1-C_4) アルコキシ)-、 $-COR^d$ 、 $-CON(R^d)(R^f)$ 、および $-CO_2R^d$ から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよい。

10

【0121】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 R^4 および R^6 は、それぞれ独立にH、ハロゲン、ハロ (C_1-C_6) アルキル)、ハロ (C_1-C_6) アルコキシ)-、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^iR^i)$ ₂、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-COR^c$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-N(R^d)COR^c$ 、 $-N(R^d)SO_2R^c$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1-C_2)$ アルキル)- $N(R^h)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1-C_2)$ アルキル)- $N(R^h)(R^f)$ 、置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル)、置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル)オキシ-、置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル)アミノ-、および置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル) (C_1-C_4) アルキル)アミノ-から選択され、

20

ここで、前記の置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル)、置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル)オキシ-、置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル)アミノ-および置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル) (C_1-C_4) アルキル)アミノ-の (C_1-C_6) アルキル)は、それぞれ独立に $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^iR^i)$ ₂、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 、 $-NR^dSO_2R^c$ 、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール基から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、 (C_1-C_4) アルキル) (C_1-C_4) アルキル)アミノ-、 C_1-C_4 アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル)、ヒドロキシ- (C_1-C_4) アルキル)-、 $-(C_1-C_4)$ アルキル)- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ アルキル)- $O-P(O)(R^iR^i)$ ₂、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ)-、 C_1-C_4 アルコキシ-、ヒドロキシ- (C_2-C_4) アルコキシ)-、 $-(C_2-C_4)$ アルコキシ)- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_2-C_4)$ アルコキシ)- $O-P(O)(R^iR^i)$ ₂、 C_1-C_4 アルコキシ- (C_1-C_4) アルコキシ)-、 $-COR^d$ 、 $-CON(R^d)(R^f)$ 、および $-CO_2R^d$ から選択される1～4個の置換基により置換されていてもよい。

30

40

【0122】

一つの実施態様では、 R^4 および R^6 はそれぞれHである。

【0123】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 R^{14} は、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよい C_1-C_4 アルキルは、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、および $-OCONR^cR^d$ から選択される置換基により置換されていてもよい。

【0124】

50

本発明の化合物の一つの実施態様では、 R^{16} は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0125】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 R^{15} および R^{17} は、それぞれ独立にH、シクロプロピル、または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0126】

本発明の化合物の一つの実施態様では、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} は、それぞれ独立にHまたは $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0127】

本発明の一つの実施態様では、 R^{16} はHである。

10

【0128】

別の実施態様では、 R^{14} 、 R^{15} 、および R^{17} は、それぞれ独立に $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0129】

別の実施態様では、 R^{14} 、 R^{15} 、および R^{17} は、それぞれ独立に $C_1 - C_3$ アルキル、具体的には、メチルまたはエチルである。選択された実施態様では、 R^{14} はエチルである。

【0130】

別の実施態様では、 R^{15} および R^{17} はそれぞれメチルである。

【0131】

20

本発明の化合物の一つの実施態様では、 R^a は、H、 $-R^c$ 、 $-COR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、または $-SO_2NR^cR^d$ である。

【0132】

別の実施態様では、 R^a は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)-OH、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)-O-($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)-NH₂、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)-NH($C_1 - C_4$ アルキル)、または $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)-N($C_1 - C_4$ アルキル)($C_1 - C_4$ アルキル)である。

【0133】

30

本発明の一つの実施態様は、

$q + r + s = 1$ または2であり；

q が0であり、かつ、 R^{A1} および R^{A2} がH、 $-OCH_2CH_2CH_2OH$ および $-OCH_3$ から独立に選択されるか；または

q が1であり、 R^{A1} および R^{A2} がそれぞれ $-O-$ であり、かつ、 A が $-CH_2CH_2CH_2-$ であり；

r が0であり、かつ、 R^{B1} および R^{B2} がそれぞれHであるか；または r が1であり、 R^{B1} および R^{B2} がそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 B が $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH(OH)-$ 、もしくは $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ であり；

40

s が0であり、 R^{C1} がメチルであり、かつ、 R^{C2} がエチルであるか；または s が1であり、 R^{C1} および R^{C2} がそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 C が $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり；

R^3 および R^5 がそれぞれ $-CONH_2$ であり； R^4 および R^6 がそれぞれHであり；

R^{14} がエチルであり；

R^{15} がメチルであり；

R^{16} がHであり；

R^{17} がメチルである、

式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物

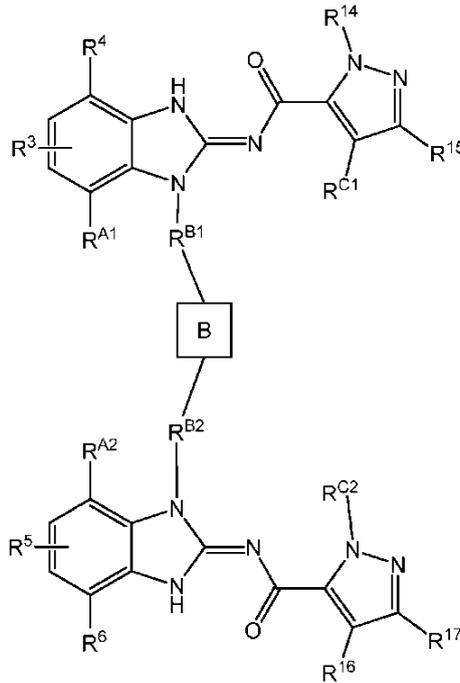
50

またはその塩、特に薬学的に許容可能な塩を対象とする。

【0134】

本発明の一つの実施態様では、本発明の化合物は、式(I-N-B')

【化13】



10

20

【0135】

[式中、

R^3 および R^5 はそれぞれ独立に $-CON(R^d)(R^f)$ であるか、または R^3 および R^5 の一方は $-CON(R^d)(R^f)$ であって、 R^3 および R^5 の他方は H 、 $COOH$ または $-CO_2(R^c)$ であり；

R^c は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり； B は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_5$ アルキル)、非置換 $-C_1 - C_5$ アルキル(alkyl)、または非置換 $-C_2 - C_5$ アルケニル $-$ であり；

30

R^{A2} および R^{A1} はそれぞれ独立に、 H 、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ であり、ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、および置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、アミノ、($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $-$ 、($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $-$ 、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヒドロキシ $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-$ 、 $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) $-$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ $-$ 、ヒドロキシ $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-$ 、 $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $-$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $-NH_2$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-$ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) および $C_1 - C_4$ アルコキシ $-$ ($C_1 - C$

40

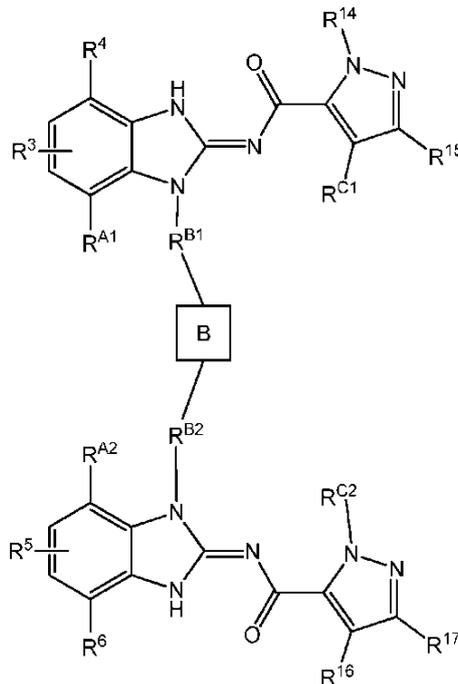
50

R^4 アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく ;
 各 R^d は独立に、H または $C_1 - C_4$ アルキルであり ; R^e は、H、($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OCO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-NH_2$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $-CO_2(C_1 - C_4$ アルキル) から選択され、 R^f の各存在は H または ($C_1 - C_4$ アルキル) であり ; R^4 および R^6 は H であり ;
 R^{14} は $C_1 - C_4$ アルキルであり ;
 R^{C1} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり ;
 R^{C2} は $C_1 - C_4$ アルキルであり ;
 R^{15} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり ;
 R^{16} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり ;
 R^{17} は H または $C_1 - C_4$ アルキル ; かつ
 R^I および R^{II} の各存在は独立に ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - である] を有し、
 またはその互変異性体、
 またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 3 6 】

本発明の一つの実施態様では、本発明の化合物は、式 (I - P - B ')

【 化 1 4 】



[式中、

R^3 および R^5 はそれぞれ独立に $-CON(R^d)(R^f)$ であるか、または R^3 および R^5 の一方は $-CON(R^d)(R^f)$ であって、 R^3 および R^5 の他方は H、COO
 H または $-CO_2(R^c)$ であり ;

R^c は $C_1 - C_4$ アルキルであり ;

R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり ; B は、 $-$ 八口 ($C_1 - C_5$ アルキル)、非置換 $-C_1 - C_5$ アルキル (alkyl)、または非置換 $-C_2 - C_5$ アルケニル - であり ;

R^{A2} および R^{A1} はそれぞれ独立に H、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、

O - P (O) (O H) ₂、 - O - P (O) (R^I R^I) ₂、 C₁ - C₄ アルコキシル、
 - N (R^e) (R^f)、 - C O ₂ (R^f)、置換されていてもよいフェニル、および置換
 されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1 ~ 4個の置
 換基により置換されていてもよく；ここで、前記 置換されていてもよいフェニル、また
 は5 ~ 6員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 - O - P (
 O) (O H) ₂、 - O - P (O) (R^I R^I) ₂、アミノ、 (C₁ - C₆ アルキル) ア
 ミノ -、 (C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₆ アルキル) アミノ -、ハロ (C₁ - C₆ ア
 ルキル)、ヒドロキシ - (C₁ - C₄ アルキル) -、 - (C₁ - C₄ アルキル) - O - P
 (O) (O H) ₂、 - (C₁ - C₄ アルキル) - O - P (O) (R^I R^I) ₂、ハロ (
 C₁ - C₄ アルコキシ) -、 C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコ
 キシ) -、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (O H) ₂、 - (C₂ - C₄ アル
 コキシ) - O - P (O) (R^I R^I) ₂、 - (C₁ - C₆ アルキル) - N H ₂、および
 C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される1 ~ 4個の置換基に
 より置換されていてもよく；

10

各 R^d は独立に、HまたはC₁ - C₄ アルキルであり； R^e は、H、 (C₁ - C₄ ア
 ルキル)、 - C O (C₁ - C₄ アルキル)、 - O C O (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₁
 - C₄ アルキル) - N H ₂、 - (C₁ - C₄ アルキル) C₁ - C₄ アルコキシ、または -
 C O ₂ (C₁ - C₄ アルキル) から選択され、 R^f の各存在は、Hまたは (C₁ - C₄
 アルキル) であり； R⁴ および R⁶ はHであり；

R^{1 4} は C₁ - C₄ アルキルであり；

20

R^{C 1} はHまたはC₁ - C₄ アルキルであり；

R^{C 2} は C₁ - C₄ アルキルであり；

R^{1 5} はHまたはC₁ - C₄ アルキルであり；

R^{1 6} はHまたはC₁ - C₄ アルキルであり；

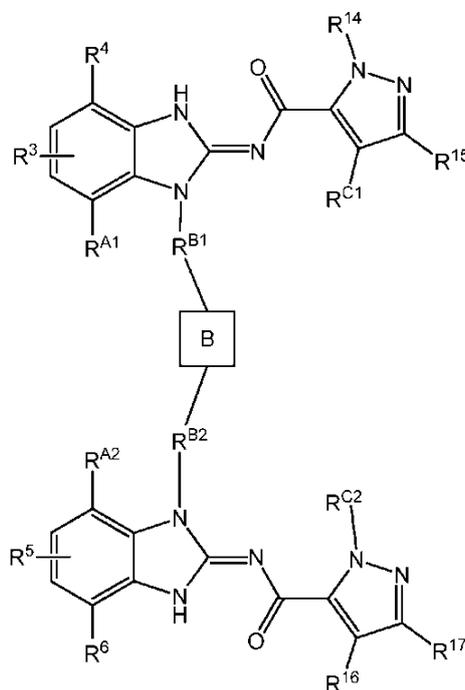
R^{1 7} はHまたはC₁ - C₄ アルキルであり；かつ R^I および R^{I I} の各存在は、独
 立に (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - である] を有し、
 またはその互変異性体、
 またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 3 7 】

本発明の一つの実施態様では、本発明の化合物は、式 (I - B ')

30

【 化 1 5 】



40

50

[式中、

R^3 および R^5 はそれぞれ独立に $-CON(R^d)(R^f)$ であるか、または R^3 および R^5 の一方は $-CON(R^d)(R^f)$ であって、 R^3 および R^5 の他方は H または $-CO_2(R^c)$ であり；

R^c は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり； B は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_5$ アルキル)、非置換 $-C_1 - C_5$ アルキル (alkyl)、または非置換 $-C_2 - C_5$ アルケニル $-$ であり；

R^{A2} および R^{A1} はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ であり、

10

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、および置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、アミノ、($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $-$ 、($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $-$ 、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヒドロキシ $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-$ 、

20

ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) $-$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ $-$ 、ヒドロキシ $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-$ 、および $C_1 - C_4$ アルコキシ $-$ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) $-$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

各 R^d は独立に、H または $C_1 - C_4$ アルキルであり； R^e は、H、($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OCO(C_1 - C_4$ アルキル)、または $-CO_2(C_1 - C_4$ アルキル) から選択され； 各 R^f は H または ($C_1 - C_4$ アルキル) であり； R^4 および R^6 は H であり；

R^{14} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{C1} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{C2} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

30

R^{15} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

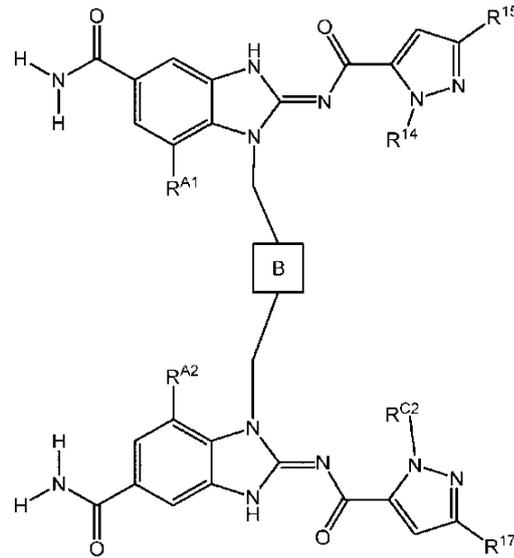
R^{16} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{17} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；かつ R^I および R^{II} の各存在は独立に ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ である] またはその互変異性体、塩、もしくはプロドラッグである。

【 0 1 3 8 】

本発明の一つの実施態様では、本発明の化合物は、式 (I - N - b ')、

【化16】



式 (I-N-b)

[式中、

Bは、- 八員 (C₁ - C₅ アルキル)、非置換 - C₁ - C₅ アルキル(alkyl)、または
非置換 - C₂ - C₅ アルケニル - であり；

R^{A2} および R^{A1} はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシル、- O - P(O)
(OH)₂、- O - P(O)(R^IR^{II})₂、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アル
キル)、または置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - であり、ここで
、前記の置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) または置換されていてもよい (C
1 - C₆ アルキル) オキシ - の C₁ - C₆ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、C
1 - C₄ アルコキシル、- N(R^e)(R^f)、- CO₂(R^f)、置換されていてもよ
いフェニル、および置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から
選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、前記の置換されてい
てもよいフェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒ
ドロキシ、- O - P(O)(OH)₂、- O - P(O)(R^IR^{II})₂、アミノ、(C
1 - C₆ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₆ アルキル)(C₁ - C₆ アルキル) アミノ -
、八員 (C₁ - C₆ アルキル)、ヒドロキシ - (C₁ - C₄ アルキル) -、- (C₁ - C
4 アルキル) - O - P(O)(OH)₂、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - P(O)(R
I R II)₂、八員 (C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ
- (C₂ - C₄ アルコキシ) -、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P(O)(OH)₂
、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P(O)(R^IR^{II})₂、- (C₁ - C₆ アルキ
ル) - NH₂、- C₁ - C₄ アルキル - (C₁ - C₄ アルコキシ) および C₁ - C₄ アル
コキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されて
いてもよく；

R^e は、H、(C₁ - C₄ アルキル)、- CO(C₁ - C₄ アルキル)、- OCO(C
1 - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ アルキル) - NH₂、- (C₁ - C₄ アルキル) C
1 - C₄ アルコキシ、または - CO₂(C₁ - C₄ アルキル) から選択され、各 R^f は
H または (C₁ - C₄ アルキル) であり； R¹⁴ は C₁ - C₄ アルキルであり；

R^{C2} は C₁ - C₄ アルキルであり；

R¹⁵ は C₁ - C₄ アルキルであり；かつ

R¹⁷ は C₁ - C₄ アルキルであり；

R^I および R^{II} の各存在は独立に (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - である] またはそ
の互変異性体、塩、もしくはプロドラッグである。

【0139】

10

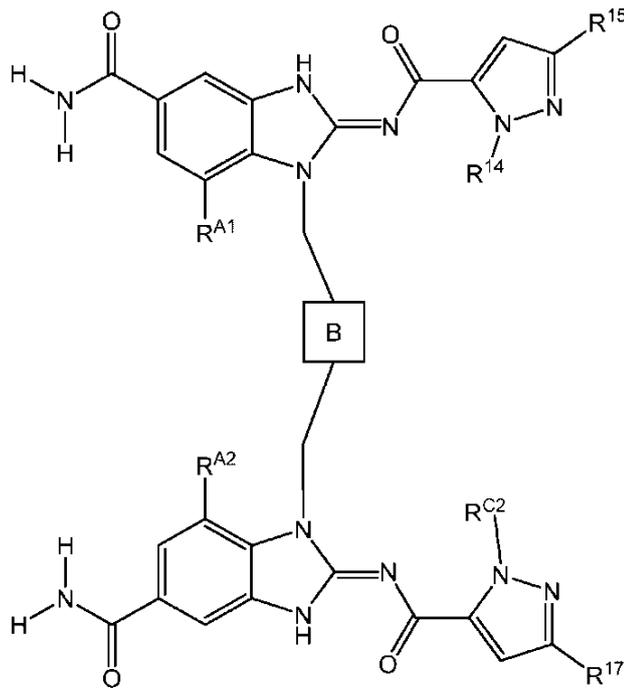
20

30

40

50

本発明の一つの実施態様では、本発明の化合物は、式 (I - P - b')、
【化 17】



式 (I-P-b')

[式中、

B は、- 八員 (C₁ - C₅ アルキル)、非置換 - C₁ - C₅ アルキル(alkyl)、または非置換 - C₂ - C₅ アルケニル - であり；

R^{A2} および R^{A1} は、それぞれ独立に H、ハロゲン、ヒドロキシル、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I)₂、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル)、または置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - であり、ここで、前記の置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル)、または置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - の C₁ - C₆ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、C₁ - C₄ アルコキシル、- N (R^e) (R^f)、- CO₂ (R^f)、置換されていてもよいフェニル、および置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、前記の置換されていてもよいフェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、- O - P (O) (OH)₂、- O - P (O) (R^I R^I)₂、アミノ、(C₁ - C₆ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₆ アルキル) アミノ -、八員 (C₁ - C₆ アルキル)、ヒドロキシ - (C₁ - C₄ アルキル) -、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - P (O) (OH)₂、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - P (O) (R^I R^I)₂、八員 (C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (OH)₂、- (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (R^I R^I)₂、- (C₁ - C₆ アルキル) - NH₂、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

R^e は、H、(C₁ - C₄ アルキル)、- CO (C₁ - C₄ アルキル)、- OCO (C₁ - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ アルキル) - NH₂、- (C₁ - C₄ アルキル) C₁ - C₄ アルコキシ、または - CO₂ (C₁ - C₄ アルキル) から選択され、各 R^f は H または (C₁ - C₄ アルキル) であり； R¹⁴ は C₁ - C₄ アルキルであり；

R^{C2} は C₁ - C₄ アルキルであり；

R¹⁵ は C₁ - C₄ アルキルであり；かつ

10

20

30

40

50

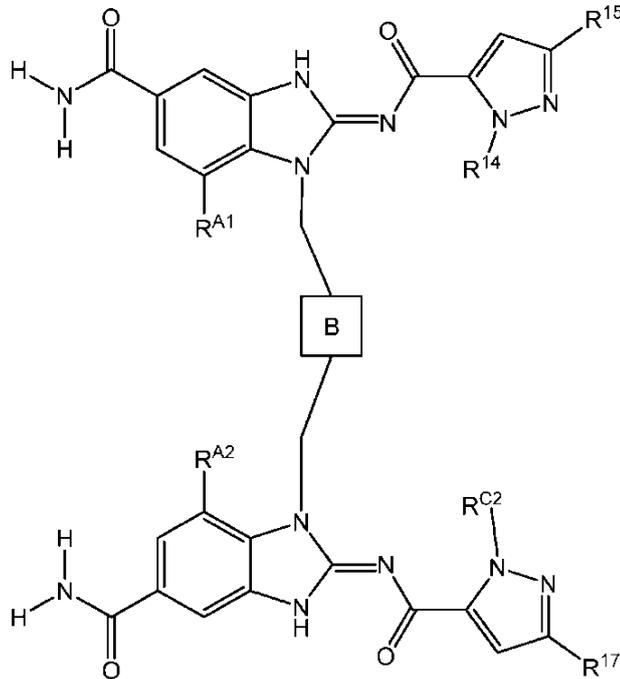
R^{17} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^I および R^{II} の各存在は独立に ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - である] を有するか、またはその互変異性体、塩、もしくはプロドラッグである。

【0140】

本発明の一つの実施態様では、本発明の化合物は、式 (I - b')、

【化18】



10

20

[式中、

B は、- 八口 ($C_1 - C_5$ アルキル)、非置換 - $C_1 - C_5$ アルキル (alkyl)、または非置換 - $C_2 - C_5$ アルケニル - であり；

R^{A2} および R^{A1} は、それぞれ独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、- $N(R^e)(R^f)$ 、- $CO_2(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、および置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、前記の置換されていてもよいフェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、八口 ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$ アルキル) -、八口 ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_2 - C_4$ アルコキシ) -、および $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

R^e は、H、($C_1 - C_4$ アルキル)、- $CO(C_1 - C_4$ アルキル)、- $OCO(C_1 - C_4$ アルキル)、または - $CO_2(C_1 - C_4$ アルキル) であり、 R^f の各存在は H または ($C_1 - C_4$ アルキル) であり； R^{14} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{C2} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{15} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；かつ

R^{17} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^I および R^{II} の各存在は独立に ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - である] を有するか、その互変異性体、塩、またはプロドラッグである。

【0141】

50

一つの実施態様では、式 (I - N - B')、(I - P - B')、(I - N - b')、または (I - P - b') の化合物は、 R^{A2} および R^{A1} がそれぞれ独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、フェニル、環員として少なくとも 1 つの窒素または酸素を含む、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、各 R^e が独立に H、($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - NH_2 、または $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシから選択され、かつ、各 R^f が独立に H または ($C_1 - C_4$ アルキル) である。

10

【0142】

一つの実施態様では、式 (I - N - B')、(I - P - B')、(I - B')、(I - N - b')、(I - P - b') または (I - b') の化合物は、 R^{A2} および R^{A1} がそれぞれ独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、フェニル、環員として少なくとも 1 つの窒素または酸素を含む、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、 R^e および R^f がそれぞれ独立に H または ($C_1 - C_4$ アルキル) である。

20

【0143】

一つの実施態様では、式 (I - N - B')、(I - P - B')、(I - N - b')、または (I - P - b') の化合物は、 R^{A2} または R^{A1} の少なくとも一方が独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立に $-N(R^e)(R^f)$ 、テトラヒドロピラン、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジルおよびモルホリニルから選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、各 R^e が独立に H、($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - NH_2 、または $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシから選択され、かつ、各 R^f が独立に H または ($C_1 - C_4$ アルキル) である。

30

【0144】

一つの実施態様では、式 (I - N - B')、(I - P - B')、(I - B')、(I - N - b')、(I - P - b') または (I - b') の化合物は、 R^{A2} または R^{A1} の少なくとも一方がそれぞれ独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立に $-N(R^e)(R^f)$ 、テトラヒドロピラン、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジルまたはモルホリニルから選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、 R^e および R^f はそれぞれ独立に H または ($C_1 - C_4$ アルキル) である。

40

【0145】

一つの実施態様では、式 (I - N - B')、(I - P - B')、(I - B')、(I - N - b')、(I - P - b') または (I - b') の化合物は、B が非置換 - $C_1 - C_5$ アルキル (alkyl)、または非置換 - $C_2 - C_5$ アルケニル - であり； R^{A2} および R^{A1} がそれぞれ独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、ここで、前記の置換さ

50

れていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、非置換フェニルおよび非置換 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基により置換されていてもよく、 R^e が H、($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OCO(C_1 - C_4$ アルキル)、または $-CO_2(C_1 - C_4$ アルキル) であり、

R^f の各存在が H または ($C_1 - C_4$ アルキル) であり； R^{1-4} が $C_1 - C_4$ アルキル であり；

R^{C2} が $C_1 - C_4$ アルキル であり；

R^{15} が $C_1 - C_4$ アルキル であり；かつ

R^{17} が $C_1 - C_4$ アルキル であり；

R^I および R^{II} の各存在が独立に ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - である、またはその互変異性体、またはその塩、またはそのプロドラッグである。

【0146】

一つの実施態様では、式 (I - b') の化合物は、

B が非置換 $-C_2 - C_5$ アルケニル - であり；

R^{A2} および R^{A1} がそれぞれ独立に H、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、非置換 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 個の置換基により置換されていてもよく、

R^{14} が $C_1 - C_4$ アルキル であり；

R^{C2} が $C_1 - C_4$ アルキル であり；

R^{15} が $C_1 - C_4$ アルキル であり；かつ

R^{17} が $C_1 - C_4$ アルキル であり、

またはその互変異性体、

またはその塩、

またはそのプロドラッグである。

【0147】

一つの実施態様では、式 (I - b') の化合物は、

B が非置換エテニル であり；

R^{A2} および R^{A1} がそれぞれ独立に H または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、ヒドロキシルまたは非置換ホルホルニルから選択される 1 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{14} がメチルまたはエチル であり；

R^{C2} がメチルまたはエチル であり；

R^{15} がメチルまたはエチル であり；かつ

R^{17} がメチルまたはエチル であり；

またはその互変異性体、

またはその塩、

またはそのプロドラッグである。

【0148】

一つの実施態様では、式 A の化合物

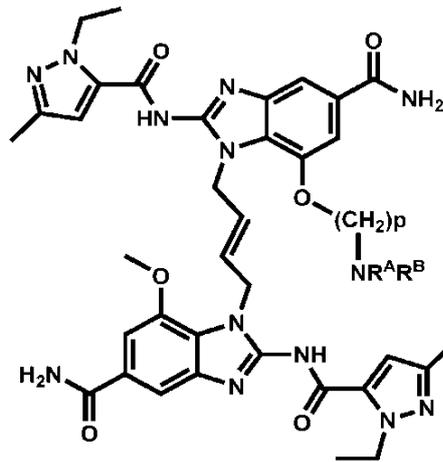
10

20

30

40

【化19】



10

は、

P が 1 ~ 6 の間の整数であり、

R^A および R^B が独立に H、(C₁ - C₄ アルキル) であるか、または N、 R^A および R^B は、置換されていてもよい 5 または 6 員複素環式環を形成し、

ここで、前記複素環式環は、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびピロリジニルからなる群から選択され、かつ

20

前記複素環式環は、独立にヒドロキシル、およびヒドロキシルもしくは C₁ - C₃ アルコキシルの 1 もしくは 2 個の置換基により置換されていてもよい C₁ - C₃ アルキルからなる群から選択される 1 または 2 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

またはその互変異性体、

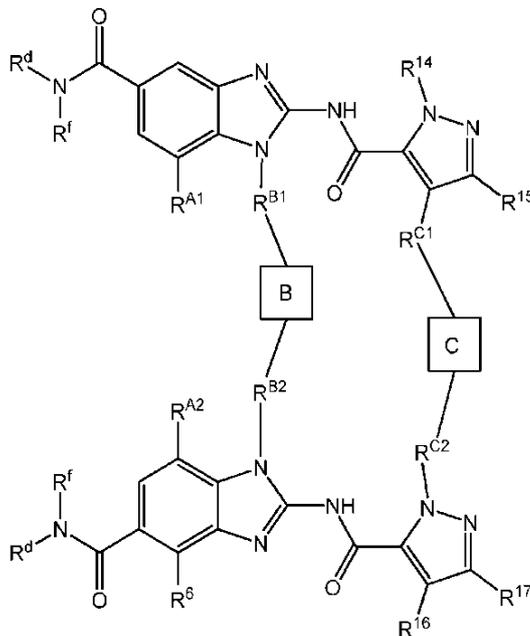
またはその塩、

またはそのプロドラッグである。

【0149】

一つの実施態様では、本発明の化合物は式 (I - P - bc)

【化20】



30

40

[式中、

R^{C1} および R^{C2} は、それぞれ独立に -CH₂- であり、C は、- 八口 (C₁ - C₅ アルキル)、非置換 - C₁ - C₅ アルキル (alkyl)、または非置換 - C₂ - C₅ アルケニル - であり；

50

R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり； B は、 $-$ 八口 ($C_1 - C_5$ アルキル)、非置換 $-C_1 - C_5$ アルキル (alkyl)、または非置換 $-C_2 - C_5$ アルケニル $-$ であり；

R^{A2} および R^{A1} は、それぞれ独立に H 、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ であり、ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、および置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、アミノ、($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $-$ 、($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $-$ 、八口 ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヒドロキシ $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-$ 、 $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、八口 ($C_1 - C_4$ アルコキシ) $-$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ $-$ 、ヒドロキシ $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-$ 、 $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $-NH_2$ 、および $C_1 - C_4$ アルコキシ $-$ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) $-$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

各 R^d は、独立に H または $C_1 - C_4$ アルキルであり； R^e は、 H 、($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OCO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-NH_2$ 、 $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $-CO_2(C_1 - C_4$ アルキル) から選択され、各 R^f は H または ($C_1 - C_4$ アルキル) であり； R^6 は H であり；

R^{14} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{15} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{16} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{17} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；かつ

R^I および R^{II} の各存在は独立に ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ である] を有し、またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

【0150】

一つの実施態様では、本発明の化合物は、式 (I - bc)

10

20

30

【0151】

一つの実施態様では、式 (I - P - bc) の化合物は、 R^{A2} および R^{A1} がそれぞれ独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、および t 前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、フェニル、環員として少なくとも1つの窒素または酸素を含む、置換されていてもよい5~6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく、各 R^e が独立に H、($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - NH_2 、または $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシから選択され、かつ、各 R^f が独立に H または ($C_1 - C_4$ アルキル) である。

10

【0152】

一つの実施態様では、式 (I - P - bc) または (I - bc) の化合物は、 R^{A2} および R^{A1} がそれぞれ独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、フェニル、環員として少なくとも1つの窒素または酸素を含む、置換されていてもよい5~6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく、かつ、 R^e および R^f がそれぞれ独立に H または ($C_1 - C_4$ アルキル) である。

20

【0153】

一つの実施態様では、式 (I - P - bc) の化合物は、 R^{A2} または R^{A1} の少なくとも一方が独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立に $-N(R^e)(R^f)$ 、テトラヒドロピラン、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジルおよびモルホリニルから選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく、各 R^e が独立に H、($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - NH_2 、または $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシから選択され、かつ、各 R^f が独立に H または ($C_1 - C_4$ アルキル) である。

30

【0154】

一つの実施態様では、式 (I - P - bc) または (I - bc) の化合物は、 R^{A2} または R^{A1} の少なくとも一方がそれぞれ独立に H、ハロゲン、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立に $-N(R^e)(R^f)$ 、テトラヒドロピラン、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジルまたはモルホリニルから選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく、かつ、 R^e および R^f がそれぞれ独立に H または ($C_1 - C_4$ アルキル) である。

40

【0155】

本発明の代表的化合物としては、実施例の化合物が含まれる。本発明は離塩基、およびそれらの塩、例えば、それらの薬学的に許容可能な塩としての式 (I - N)、式 (I) および式 (I - P) の化合物を包含することが認識されるであろう。一つの実施態様では、本発明は、遊離塩基の形態の式 (I - N)、式 (I) および式 (I - P) の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、塩、特に薬学的に許容可能な塩の形態の式 (I - N)、式 (I) および式 (I - P) の化合物に関する。さらに、一つの実施態様において、本発明が遊離塩基の形態の実施例の化合物に関することも認識されるであろう。別の実施態様では、本発明は、塩、特に薬学的に許容可能な塩の形態の実施例の化合物に関する。

50

【 0 1 5 6 】

本発明の化合物の特定の実施態様としては、遊離塩基としての

1, 1' - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシブタン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

(E) - 1 , 1' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

1, 1' - ((メチルアザンジイル) ビス (エタン - 2 , 1 - ジイル)) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 , 1' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

8 - エチル - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 29 , 30 , 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4' , 3' - 1] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 , 24 - ジカルボキサミド ;

8 - エチル - 10 , 18 , 30 - トリメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 29 , 30 , 31 , 32 - テトラデカヒドロ - 1 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - b] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - i] ジピラゾロ [5 , 1 - m : 4' , 3' - t] [1 , 3 , 6 , 9 , 11 , 14] ヘキサアザシクロドコシン - 3 , 24 - ジカルボキサミド ; および

1, 15 - ビス (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 8 , 9 , 16 , 17 , 18 , 19 - ヘキサヒドロ - 7 H - 6 , 10 - ジオキサ - 2 , 14 , 15 a , 19 a - テトラアザシクロペンタデカ [1 , 2 , 3 - c d : 11 , 10 , 9 - c' d'] ジインデン - 4 , 12 - ジカルボキサミド ;

またはその互変異性体 ;

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【 0 1 5 7 】

本発明の化合物のさらなる実施態様としては、遊離塩基としての

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 , 1' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラ

10

20

30

40

50

ゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 , 1 ' - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロブタン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

(3 - ((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピル) ジ - t e r t - ブチルホスフェート ;

3 - (((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピル二水素ホスフェート ;

(E) - 7 - プロモ - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 3 - (5 - カルバモイル - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) プロパン酸エチル ;

(E) - 3 - (5 - カルバモイル - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) プロパン酸エチル ;

メチ (methy) 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブチ

10

20

30

40

50

ル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート ;

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ;

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 ;

(E) - 1 , 1 ' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

1 , 1 ' - (ブタン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

(E) - 8 - エチル - 4 , 26 - ビス (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 31 - ドデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - l] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 2 , 24 - ジカルボキサミド ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 , 1 ' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - イソプロポキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

(E) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メチル - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 , 1 ' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (7 - プトキシ - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - イソプロポキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(E) - 1, 1' - (ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル)ビス(2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - イソプロポキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) ;

(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 - (4 - (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (モルホリノメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル)ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

またはその互変異性体 ;

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【 0 1 5 8 】

本発明の化合物の一つの実施態様としては、

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル)ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル)イミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル)ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル)イミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル)イミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル)ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル)イミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル)ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル)イミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル)ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル)イミノ) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル)イミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル)ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル)イミノ) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル)ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 -

10

20

30

40

50

メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド;

(Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド;

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド;

(E) - 1 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド;

(Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド;

3 - (((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピル二水素ホスフェート;

(E) - 3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル二水素ホスフェート;

3 - (((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピル二水素ホスフェート;

またはその互変異性体;

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【 0 1 5 9 】

一つの実施態様では、式 (I - N)、式 (I) または式 (I - P) の化合物は、下記の化合物ではない:

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラ

10

20

30

40

50

ダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

3 - (((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピルニ水素ホスフェート ;

(E) - 3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピルニ水素ホスフェート ;

3 - (((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピルニ水素ホスフェート ;

またはその互変異性体 ;

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩。

【 0 1 6 0 】

一つの実施態様では、式 (I - N)、式 (I) または式 (I - P) の化合物は下記の化合物ではない :

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩。

【0161】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は下記の化合物ではない：

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

10

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

20

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩。

【0162】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は下記の化合物ではない：

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

30

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

40

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩。

【0163】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は下記の化合物ではない：

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチ

50

ル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(E) - 1 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

(Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

またはその互変異性体 ;

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩。

【 0 1 6 4 】

一つの実施態様では、式 (I - N)、式 (I) または式 (I - P) の化合物は下記の化合物ではない :

3 - (((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピル二水素ホスフェート ;

(E) - 3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル二水素ホスフェート ;

3 - (((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピル二水素ホスフェート ;

またはその互変異性体 ;

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩。

【 0 1 6 5 】

一つの実施態様では、式 (I - N)、式 (I) または式 (I - P) の化合物は、

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

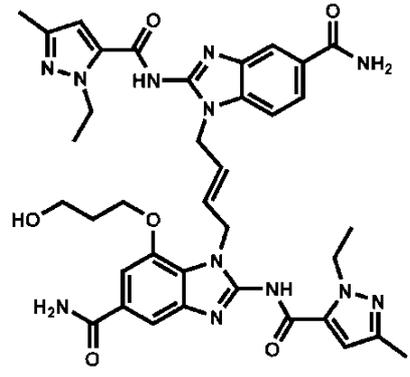
10

20

30

40

【化22】



10

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

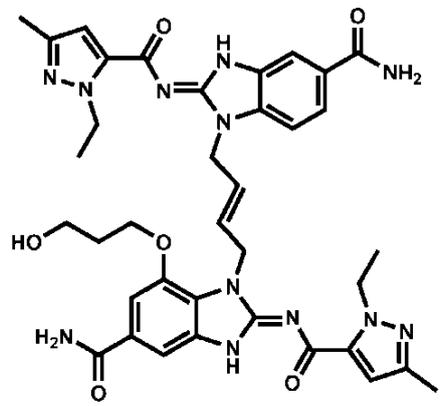
【0166】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

20

【化23】



30

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

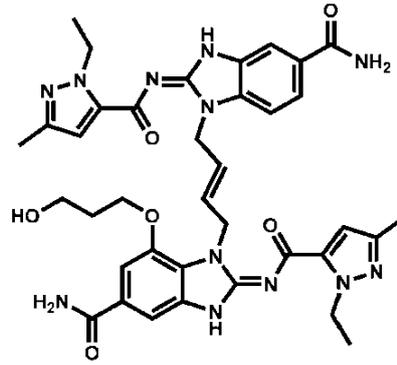
【0167】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

40

【化24】



10

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

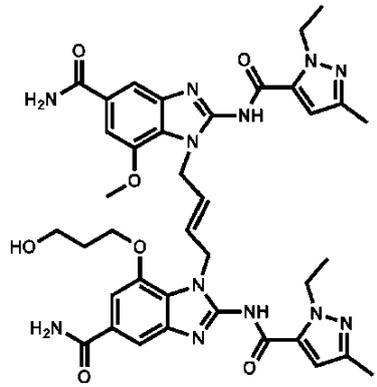
【0168】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミ

20

【化25】



30

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

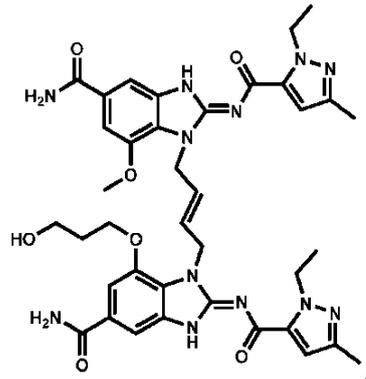
【0169】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

40

【化26】



10

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

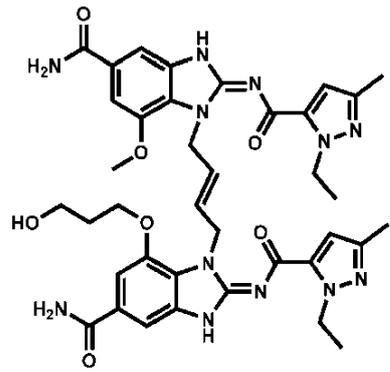
【0170】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

20

【化27】



30

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

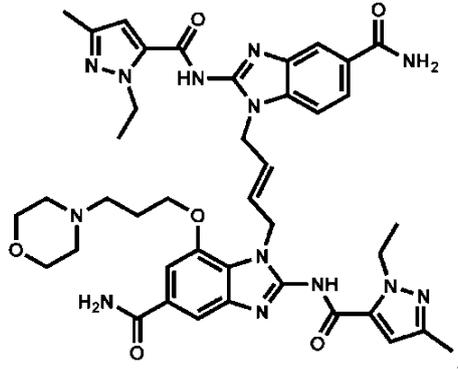
【0171】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

40

【化28】



10

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

【0172】

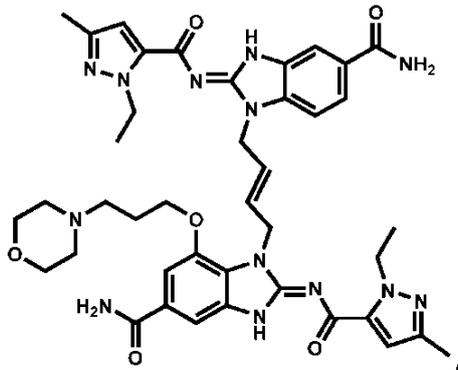
一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-モルホリノプロ

20

ポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化29】



30

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

【0173】

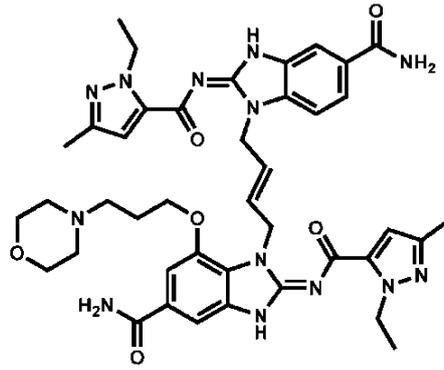
一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-モルホリノプロ

40

ポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化30】



10

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

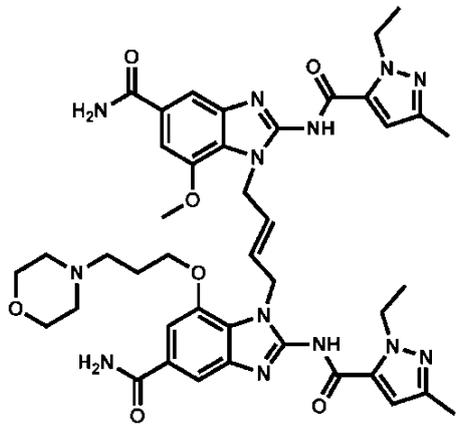
【0174】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミ

20

【化31】



30

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

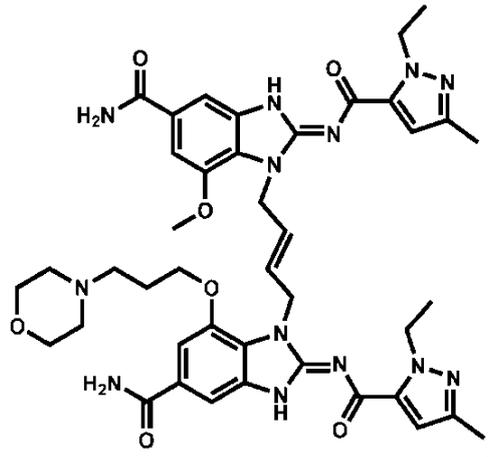
【0175】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

40

【化32】



10

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

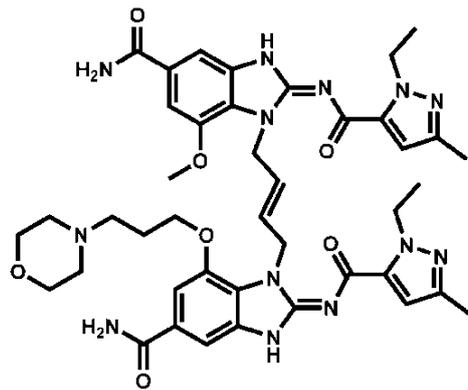
【0176】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

20

【化33】



30

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

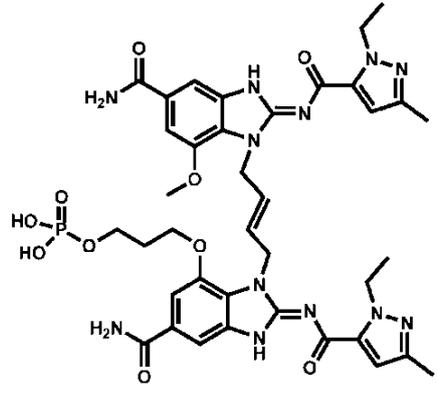
【0177】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

3-((Z)-6-カルバモイル-3-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)オキシ)プロピル二水素ホスフェート

40

【化34】



10

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

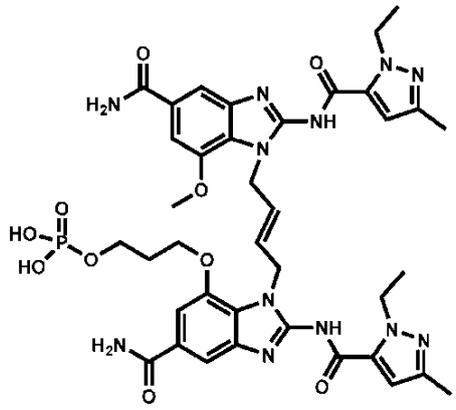
【0178】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

(E)-3-(5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル二水素ホスフェート

20

【化35】



30

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

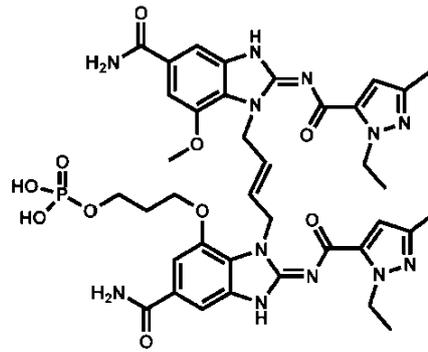
【0179】

一つの実施態様では、式(I-N)、式(I)または式(I-P)の化合物は、

3-(6-カルバモイル-3-(E)-4-(Z)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)オキシ)プロピル二水素ホスフェート

40

【化36】



10

またはその互変異性体；

またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩である。

【0180】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心（キラル中心とも呼ばれる）、例えば、キラル炭素、またはキラル-SO-部分などを含み得る。1以上のキラル中心を含む本発明の化合物は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、鏡像異性体的に濃縮された混合物、ジアステレオマー的に濃縮された混合物、または鏡像異性体的もしくは立体異性体的に純粋な個々の立体異性体として存在し得る。

【0181】

20

本発明の化合物に存在するキラル中心の立体化学は、一般に、本明細書に示される化合物名および/または化学構造で表される。本発明の化合物、または本明細書に示される化学構造に存在するキラル中心の立体化学が明示されない場合、その構造はいずれの立体異性体も、またそれらのあらゆる混合物も包含するものとする。よって、本発明は、単離された、例えば、他の異性体を実質的に含まない（すなわち、純粋な）個々の異性体としてであれ、または混合物（すなわち、ラセミ化合物およびラセミ混合物）としてであれ、式（I-N）、（I-P）または（I）の化合物のあらゆる異性体およびそれらの塩を包含する。単離された、例えば、他の異性体を実質的に含まない（すなわち、純粋な）個々の異性体は、存在する他の異性体が10%未満、特に約1%未満、例えば、約0.1%未満となるように単離され得る。

30

【0182】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、当業に既知の方法を用いて分割され得る（または立体異性体の混合物が濃縮され得る）。例えば、このような分割は、（1）ジアステレオ異性体の塩、複合体または他の誘導体の形成；（2）例えば、酵素的酸化または還元によるなど立体異性体的に特異的試薬との選択的反応；または（3）キラル環境での、例えば、キラルリガンドが結合したシリカなどのキラル支持体上、またはキラル溶媒の存在下でのガス-液体または液体クロマトグラフィーによって行うことができる。所望の立体異性体が、上記の分割手法の一つによって別の化学実体に変換される場合には、所望の形態を遊離させるためにさらなる工程が必要とされることが認識されるであろう。あるいは、特定の立体異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を用いた不斉合成によ

40

【0183】

本発明はまた、本発明の化合物の種々の重水素化形態を含む。炭素原子と結合した利用可能な各水素原子は、独立に重水素原子に置換することができる。当業者ならば、本発明の化合物の重水素化形態の合成方法を知っている。例えば、-重水素化-アミノ酸は市販されており、または従来技術（例えば、Elemes, Y. and Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40参照）によって作製され得る。このような化合物を用いれば、キラル中心の水素原子が重水素原子に置換された化合物の作製が可能となり得る。他の市販の重水素化出発材料も本発明の化合物の重水素化類似体の作製に使用

50

可能であり（例えば、Aldrich Chemical Co., ミルウォーキー、WIから入手可能なメチル-d₃-アミン）、または重水素化試薬を用いた従来技術を使用して合成され得る（例えば、重水素化リチウムアルミニウムもしくは重水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元によるか、または金属-ハロゲン交換の後のD₂Oもしくはメタノール-d₃でのクエンチによる）。

【0184】

式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物の好適な薬学的に許容可能な塩としては、酸付加塩または塩基付加塩を含み得る。好適な薬学的に許容可能な塩の総説としては、Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977)およびP. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA (2002)を参照。

10

【0185】

塩基性アミンまたは他の塩基性官能基を含む式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物の塩は、遊離塩基の好適な無機または有機酸での処理など、当技術分野で公知のいずれの好適な方法によって作製してもよい。このようにして形成される薬学的に許容可能な塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、樟脳酸塩、カンファー-スルホン酸塩(カンシル酸塩)、カプリン酸塩(デカン酸塩)、カプロン酸塩(ヘキサノ酸塩)、カプリル酸塩(オクタノ酸塩)、炭酸塩、重炭酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ドデシル硫酸塩(エストール酸塩)、エタン-1,2-ジスルホン酸塩(エジシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシル酸塩)、ギ酸塩、フマル酸塩(ヘミフマル酸酸など)、ガラクトール酸塩(ムチン酸塩)、ゲンチジン酸塩(2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩)、グルコヘプトン酸塩(グルセプト酸塩)、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩(二塩酸酸など)、ヨウ化水素酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩(ナパジシル酸塩)、ナフタレン-スルホン酸塩(ナプシル酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩(ニリン酸塩など)、プロプリオネート(propionate)、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)、ウンデシレン酸塩、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、2,2-ジクロロ酢酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イセチオン酸塩)、2-オキソグルタル酸塩、4-アセトアミド安息香酸塩、および4-アミノサリチル酸塩が挙げられる。

20

30

【0186】

カルボン酸または他の酸性官能基を含む開示の化合物の塩は、好適な塩基と反応させることによって作製され得る。このような薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な陽イオンを提供する塩基を用いて作製することができ、アルカリ金属塩(特に、ナトリウムおよびカリウム)、アルカリ土類金属塩(特に、カルシウムおよびマグネシウム)、アルミニウム塩およびアンモニウム塩、ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ピリジン、ピペリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリ-(2-ヒドロキシエチル)アミン、プロカイン、ジベンジルピペリジン、デヒドロアビエチルアミン、N,N'-ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン、N-メチルグルカミン、コリジン、コリン、キニーネ、キノリン、ならびに塩基性アミノ酸、例えば、リシンおよびアルギニンなどの生理学的に許容可能な有機塩基から塩が挙げられる。

40

【0187】

本発明は、その範囲内に、式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物の、可能性のある総ての化学量論的および非化学量論的形態の塩(例えば、臭化水素酸塩、二臭化水

50

素酸塩、フマル酸塩(fumarte)、ヘミフマル酸塩など)を含む。

【0188】

開示される化合物またはその塩が命名され、構造により示される場合、その化合物または塩は、その溶媒和物(特に、水和物)を含め、結晶形態、非晶質形態またはその混合物で存在し得ると理解されるべきである。化合物または塩、またはその溶媒和物(特に、水和物)はまた、多形(すなわち、異なる結晶形態で存在する能力)を示し得る。これらの異なる結晶形態は一般に「多形体」として知られる。本発明は本発明の任意の化合物のあらゆる多形体、例えば、そのいずれの塩および/または溶媒和物(特に、水和物)も含め、命名されまたは本明細書で構造により示された任意の化合物のあらゆる多形形態も含むと理解されるべきである。

10

【0189】

多形体は、同じ化学組成物を有するが、充填、幾何学的配置、および結晶性固体状態の他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、異なる物理的特性、例えば、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性を持ち得る。多形体は一般に異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折図形を呈し、これらを同定に使用できる。例えば化合物を結晶化/再結晶化する際に使用する条件を変更または調整することによって異なる多形体が作製できることが認識されるであろう。多形形態は、限定されるものではないが、X線粉末回折(XRPD)図形、赤外線(IR)スペクトル、ラマンスペクトル、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)および固体核磁気共鳴(SSNMR)を含む、いくつかの従来の分析技術を用いて同定および識別することができる。

20

【0190】

当業者は、式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物の薬学的に許容可能な溶媒和物(特に、水和物)は、式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物の薬学的に許容可能な塩の薬学的に許容可能な溶媒和物を含め、結晶化の際に結晶格子に溶媒分子が組み込まれる場合に形成され得ることを認識するであろう。溶媒和物はエタノールなどの非水性溶媒を含んでよく、または溶媒和物は、結晶格子に組み込まれる溶媒として水を含み得る。結晶格子に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は一般に「水和物」と呼ばれる。

【0191】

本発明は、その範囲内に、可能性のある総ての化学量論的および非化学量論的塩および/または水和物形態を含む。

30

【0192】

医療に使用するために本発明の化合物の好適な塩および溶媒和物(例えば、水和物および塩の水和物)は、対イオンまたは付属溶媒が薬学的に許容可能なものである。薬学的に許容可能でない対イオンを有する塩も、例えば本発明の他の化合物の作製において中間体として使用するために、本発明の範囲内にある。

【0193】

一般に、薬学的に許容可能な塩は、適当であれば所望の酸または塩基を使用することによって容易に作製される。結果として生じた塩は、溶液から結晶化もしくは沈澱可能であり、または摩砕により形成可能であり、濾過、または溶媒の蒸発によって回収され得る。

40

【0194】

本発明の化合物は医薬組成物中での使用が意図されるので、本発明の化合物はそれぞれ好ましくは、実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%純度、より好適には少なくとも75%の純度、好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%純度(%は重量に対する重量である)で提供されるということが容易に理解されるであろう。これらの化合物の不純な調製物も、医薬組成物で使用されるより純粋な形態を作製するために使用可能である。

【0195】

本発明は、レシipientの投与した際に本発明の化合物、またはその活性代謝物もしくは

50

は残基を（直接的または間接的に）提供し得る、本発明の化合物の総てのプロドラッグを包含する。このような誘導体は、過度な実験なく当業者に認識され得る。しかしながら、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 第5版, Vol 1: Principles and Practice (このような誘導体を教示する程度に引用することにより本明細書の一部とされる)の教示が参照される。

【0196】

本発明はその範囲内に本発明の化合物の任意の遊離塩基形態のあらゆる互変異性体または異性体形態ならびに可能性のあるあらゆる化学量論および非化学量論的塩形態を含むことがさらに理解されるべきである。本発明の化合物は、S T I N Gの調節が有益である疾患および障害の治療または予防において有用である。このようなS T I N Gにより媒介される疾患および障害としては、炎症性、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患、癌および前癌症候群が含まれる。本発明の化合物はまた、免疫原性組成物(immugenic composition)またはワクチンアジュバントとして有用である。よって、本発明は、細胞を本発明の化合物と接触させることを含んでなる、S T I N Gを調節する方法を対象とする。

10

【0197】

本発明の一つの面は、S T I N Gを促進することが有益なS T I N Gにより媒介される疾患および障害の治療または予防の方法を提供する。例示的疾患/障害としては、限定されるものではないが、癌、感染性疾患（例えば、H I V、H B V、H C V、H P V、およびインフルエンザ）、ワクチンアジュバントが挙げられる。

20

【0198】

一つの実施態様では、本発明は療法に使用するための本発明の化合物を提供する。本発明はまた、療法に使用するための、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。本発明は特に、S T I N Gにより媒介される疾患または障害の治療において使用するための式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0199】

本発明はまた、ワクチンアジュバントとして使用するための式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。従って、また、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる免疫原性組成物(immugenic composition)またはワクチンアジュバントも提供される。

30

【0200】

本発明のさらなる実施態様では、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と1種類以上の免疫刺激薬とを含んでなる組成物が提供される。

【0201】

別の実施態様では、本発明は、S T I N Gにより媒介される疾患または障害の治療において使用するための、および/または免疫原性組成物(immugenic composition)またはワクチンアジュバントとして使用するための本発明の化合物を提供する。別の実施態様では、本発明は、S T I N Gにより媒介される疾患または障害の結果として持続する器官損傷または傷害の改善において使用するための、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

40

【0202】

本発明はさらに、S T I N Gにより媒介される疾患または障害の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。本発明はさらに、S T I N Gにより媒介される疾患または障害、例えば本明細書に列挙される疾患および障害の治療のための薬剤の製造における、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物、またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

【0203】

50

本発明はさらに、ワクチンの製造における、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその塩、特にその薬学的に許容可能な塩を提供する。さらに、疾患の治療または予防のための抗原または抗原組成物を含んでなる免疫原性組成物の製造のための、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用も提供される。さらに、疾患の治療または予防のための抗原または抗原組成物を含んでなるワクチン組成物の製造のための、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用も提供される。

【0204】

別の実施態様では、本発明は、STINGにより媒介される疾患または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の本発明の化合物をそれを必要とするヒトに投与することを含んでなる方法を対象とする。別の実施態様では、本発明は、STINGにより媒介される疾患または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の式(I-N)、(I)もしくは(I-P)の化合物またはその塩、特に薬学的に許容可能な塩をそれを必要とするヒトに投与することを含んでなる方法を対象とする。

10

【0205】

別の実施態様では、本発明は、疾患を治療または予防する方法であって、疾患に罹患しているまたは感受性のあるヒト対象に、抗原または抗原組成物と(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる免疫原性組成物を投与することを含んでなる方法を対象とする。別の実施態様では、本発明は、疾患を治療または予防する方法であって、疾患に罹患しているまたは感受性のある患者ヒト対象に、抗原または抗原組成物と(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなるワクチン組成物を投与することを含んでなる方法を対象とする。

20

【0206】

一つの実施態様では、本発明は、炎症の治療において使用するための、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象とする。さらなる面では、炎症を治療する方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。さらなる面では、炎症の治療のための薬剤の製造において使用するための式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

30

【0207】

一つの実施態様では、本発明は、アレルギー性疾患の治療において使用するための、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を対象とする。さらなる面では、アレルギー性疾患を治療する方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。さらなる面では、アレルギー性疾患の治療のための薬剤の製造において使用するための、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

40

【0208】

一つの実施態様では、本発明は、自己免疫疾患の治療において使用するための、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を対象とする。さらなる面では、自己免疫疾患を治療する方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。さらなる面では、自己免疫疾患の治療のための薬剤の製造において使用するための、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0209】

一つの実施態様では、本発明は、感染性疾患の治療において使用するための式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を対象とする。

50

さらなる面では、感染性疾患を治療する方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。さらなる面では、感染性疾患の治療のための薬剤の製造において使用するための式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0210】

一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、ヒトにおける HIV 感染を治療する方法を対象とする。一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、感染を有するまたは有するリスクのあるヒトにおける HIV 感染を治療する方法を対象とする。別の実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、感染を有するヒトにおいて AIDS 感染を治療する方法を対象とする。

10

【0211】

一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、ヒトにおいて HBV 感染を処置する方法を対象とする。一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、感染を有するまたは有するリスクのあるヒトにおいて HBV 感染を治療する方法を対象とする。一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、ヒトにおいて HCV 感染を治療する方法を対象とする。一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、感染を有するまたは有するリスクのあるヒトにおいて HCV 感染を治療する方法を対象とする。

20

【0212】

一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、ヒトにおいてインフルエンザを治療する方法を対象とする。一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、感染を有するまたは有するリスクのあるヒトにおいてインフルエンザを治療する方法を対象とする。

30

【0213】

一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、ヒトにおいてヒトパピローマウイルス (HPV) 感染を治療する方法を対象とする。一つの実施態様では、本発明は、ヒトに治療上有効な量の式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、感染を有するまたは有するリスクのあるヒトにおいて HPV 感染を治療する方法を対象とする。

40

【0214】

本明細書で使用する場合、用語「癌」、「新生物」、および「腫瘍」は互換的に使用され、単数形または複数形のいずれでも、それらを宿主生物に対して病的とする悪性化を受けた細胞を指す。原発性癌細胞は、十分に確立された技術、特に組織検査によって非癌性細胞から容易に識別することができる。癌細胞の定義は、本明細書で使用される場合、原発性これには転移した癌細胞、ならびに癌細胞に由来する *in vitro* 培養物および細胞株が含まれる。通常、固形腫瘍として発現する癌の一種について、「臨床的に検出可能な」腫瘍は、例えば、診察時のコンピューター断層撮影 (CT) スキャン、磁気共鳴画

50

像法 (MRI)、X線、超音波または触診などの手法によって腫瘍塊に基づいて検出可能なもの、および/または患者から得ることのできるサンプル中の1以上の癌特異的抗原の発現のために検出可能なものである。腫瘍は、造血系(すなわち、血液性または血液学的または血液関連)癌、例えば、血液細胞または免疫細胞に由来する癌であってよく、「液性腫瘍」と呼ばれることもある。血液性腫瘍に基づく臨床病態の具体例としては、慢性骨髄球性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性リンパ球性白血病および急性リンパ球性白血病などの白血病；多発性骨髄腫、MGUSおよびワルデンストロームマクログロブリン血症などの形質細胞悪性腫瘍；非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫などのリンパ腫などが挙げられる。

【0215】

癌は、異常な数の芽細胞もしくは望まれない細胞増殖が存在する、またはリンパ性および骨髄性の両方の悪性腫瘍を含む血液学的癌として診断されるいずれの癌であってもよい。骨髄性悪性腫瘍としては、限定されるものではないが、急性骨髄性(myeloid)(または骨髄球性または骨髄性(myelogenous)または骨髄芽球性)白血病(未分化または分化)、急性前骨髄性(promyeloid)(または前骨髄球性または前骨髄性(promyelogenous)または前骨髄芽球性)白血病、急性骨髄単球性(または骨髄単芽球性)白血病、急性単球性(または単芽球性)白血病、赤白血病および巨核球性(または巨核芽球性)白血病が挙げられる。これらの白血病は、急性骨髄性(myeloid)(または骨髄球性または骨髄性(myelogenous))白血病(AML)と総称されることがある。骨髄性悪性腫瘍にはまた、骨髄増殖性障害(MPD)も含まれ、これには、限定されるものではないが、慢性骨髄(myelogenous)(または骨髄性(myeloid))白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、本態性血小板血症(または血小板増多症)、および真性赤血球増多症(PCV)が含まれる。骨髄性悪性腫瘍にはまた、脊髄形成異常症(または骨髄異形成症候群またはMDS)も含まれ、不応性貧血(RA)、芽細胞増多を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts)(RAEB)、および移行期芽細胞増多を伴う不応性貧血(refractory anemia with excess blasts in transformation)(RAEBT)；ならびに特発性骨髄化生を伴うまたは伴わない骨髄線維症(MFS)と呼ばれることもある。

【0216】

造血系癌にはまた、リンパ節、脾臓、骨髄、末梢血、および/または節外部位を侵し得るリンパ系悪性腫瘍も含まれる。リンパ系癌には、限定されるものではないが、B細胞非ホジキンリンパ腫(B-NHL)を含むB細胞悪性腫瘍が含まれる。B-NHLは、緩徐進行性(もしくは低悪性度)、中悪性度(もしくは急速進行性)または高悪性度(超急速進行性)であり得る。緩徐進行性B細胞リンパ腫としては、濾胞性リンパ腫(FL)；小リンパ球性リンパ腫(SLL)；節性MZL、節外性MZL、脾MZLおよび絨毛リンパ球(villous lymphocytes)を伴う脾MZLを含む辺縁帯リンパ腫(MZL)；リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)；および粘膜随伴リンパ系組織(MALTまたは節外性辺縁帯)リンパ腫が含まれる。中悪性度B-NHLとしては、白血病細胞浸潤を伴うまたは伴わないマンツル細胞リンパ腫(MCL)、びまん性大細胞型リンパ腫(DLBCL)、濾胞性大細胞(またはグレード3またはグレード3B)リンパ腫、および原発性縦隔リンパ腫(PML)が含まれる。高悪性度B-NHLとしては、パーキットリンパ腫(BL)、パーキット様リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫(SNCCCL)およびリンパ芽球性リンパ腫が含まれる。他のB-NHLとしては、免疫芽球性リンパ腫(または免疫細胞腫)、原発性滲出液リンパ腫、HIV随伴(またはAIDS関連)リンパ腫、および移植後リンパ増殖性障害(PTLD)またはリンパ腫が含まれる。B細胞悪性腫瘍にはまた、限定されるものではないが、慢性リンパ球性白血病(CLL)、前リンパ性白血病(PLL)、ワルデンストロームマクログロブリン血症(WM)、有毛細胞白血病(HCL)、大顆粒リンパ球(LGL)白血病、急性リンパ系(またはリンパ性またはリンパ芽球性)白血病、およびキャッスルマン病が含まれる。NHLにはまた、T細胞非ホジキンリンパ腫(T-NHL)が含まれ、これには、限定されるものではないが、非特定型(NOS)T細胞非ホジキンリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)、未分化大細胞リンパ腫

10

20

30

40

50

(ALCL)、血管免疫芽球性リンパ性障害(AILD)、鼻腔ナチュラルキラー(NK)細胞/T細胞リンパ腫、 / リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、菌状息肉腫、およびセザリ-症候群が含まれる。

【0217】

造血系癌としてはまた、古典型ホジキンリンパ腫、結節性硬化型ホジキンリンパ腫、混合細胞型ホジキンリンパ腫、リンパ球優位型(LP)ホジキンリンパ腫、結節性LPホジキンリンパ腫、およびリンパ球減少型ホジキンリンパ腫を含むホジキンリンパ腫(またはホジキン病)が含まれる。造血系癌にはまた、くすぶり型MMを含む多発性骨髄腫(MM)、意義未確定(または未知または不明)(MGUS)の単クローン性免疫グロブリン血症、形質細胞腫(骨、髄外)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)、ワルデンストロームマクログロブリン血症、形質細胞白血病、および原発性アミロイドーシス(AL)などの形質細胞疾患または癌が含まれる。造血系癌にはまた、多形核白血球(または好中球)、好塩基球、好酸球、樹状細胞、血小板、赤血球およびナチュラルキラー細胞を含む付加的造血細胞の他の癌も含み得る。本明細書で「造血細胞組織」と呼ばれる造血細胞を含む組織としては、骨髄;末梢血;胸腺;および脾臓、リンパ節、粘膜に関連するリンパ系組織(例えば、消化管関連リンパ系組織)、扁桃腺、パイエル板および虫垂、および他の粘膜、例えば、気管支内壁に関連するリンパ系組織などの末梢リンパ系組織が挙げられる。

10

【0218】

一つの実施態様では、本発明は、癌および前癌症候群の治療において使用するための式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を対象とする。さらなる面では、癌および前癌症候群を治療する方法であって、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。さらなる面では、癌および前癌症候群の治療のための薬剤の製造において使用するための式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

20

【0219】

関連する自己免疫疾患としては、限定されるものではないが、乳児発症性STING関連血管炎(SAVI)、エカルディ・グティエール症候群(AGS)、小児狼瘡、毛細血管拡張性運動失調症(ataxia telangiectasia)(ルイ-バー症候群とも呼ばれる)、大脳白質ジストロフィーを伴う網膜血管障害(RCVL)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、皮膚狼瘡、狼瘡腎炎、乾癬、インスリン依存性糖尿病(IDDM)を含む糖尿病、皮膚筋炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、AIDS、多発性筋炎、全身性硬化症(硬皮症)、およびシェーグレン症候群(SS)、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性関節炎、重症筋無力症、結節性多発動脈炎、血管炎、皮膚血管炎、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎、ウェグナー肉芽腫、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis)、ベーチェット病、脊椎炎、巨細胞性動脈炎、リウマチ性多発性筋痛症(polymyalgia rheumatic)、レイノー現象、原発性胆汁性肝硬変、中枢神経系顕微鏡的多発性血管炎の原発性血管炎、視神経脊髄炎および混合性結合組織病が挙げられる。

30

40

【0220】

炎症は、外傷に対する一群の血管、細胞および神経系の応答である。炎症は、単球、好中球および顆粒球などの炎症性細胞の組織への移動として特徴づけることができる。これは通常、内皮バリア機能の低下および組織への浮腫と関連付けられる。炎症は急性または慢性のいずれかに分類することができる。急性炎症は、有害な刺激に対する身体の初期応答であり、血液から損傷組織への血漿および白血球の移動の増加によって達成される。生化学的事象のカスケードが、局所の血管系、免疫系、および損傷組織内の種々の細胞を含む炎症性応答を増幅させ、成熟させる。慢性炎症として知られる長期の炎症は、炎症部位に存在する細胞の種類の段階的遷移をもたらし、炎症プロセスからの組織の同時的破壊と治癒を特徴とする。

50

【 0 2 2 1 】

感染に対する免疫応答の一部としてまたは外傷に対する急性応答として起こる場合、炎症は有益であり得、通常は自己限定的である。しかしながら、炎症は様々な状況下で有害であり得る。これには病原体に反応した過度の炎症の生成が含まれ、これは大きな器官の傷害および死（例えば、敗血症の状況）をもたらし得る。さらに、慢性炎症は一般に有害であり、多くの慢性疾患の原因となり、組織に対する重篤かつ不可逆的な傷害を引き起こす。このような状況では、免疫応答はしばしば自己組織に向けられる（自己免疫）が、外来のものに対する慢性応答が自己組織に対してバイスタンダー効果をもたらすこともある。

【 0 2 2 2 】

従って、抗炎症療法の目的は、この炎症を軽減し、存在する場合には自己免疫を阻害し、かつ、生理学的プロセスまたは治癒および組織修復の進行を可能とすることである。

【 0 2 2 3 】

本発明の化合物は、下記に例示するように、筋骨格炎症、血管炎症、神経系炎症、消化系炎症、眼の炎症、生殖系の炎症、およびその他の炎症を含め、身体のいずれの組織および器官の炎症を治療するために使用可能である。

【 0 2 2 4 】

筋骨格炎症は、筋骨格系のいずれの炎症病態も指し、特に、手首、肘、肩、顎、脊椎、首、腰、膝、足首、および足の関節を含む骨格関節を侵す病態、ならびに腱などの、筋肉を骨に接続する組織を侵す病態を指す。本発明の化合物で治療され得る筋骨格炎症の例としては、関節炎（例えば、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、急性および慢性感染性関節炎、痛風および偽痛風関連の関節炎、ならびに若年性特発性関節炎を含む）、腱炎、滑膜炎、腱滑膜炎、滑液包炎、結合組織炎（線維筋痛症）、上顎炎、筋炎、および骨塩（例えば、パジェット病、恥骨骨塩、および嚢胞性線維性骨塩）が挙げられる。

【 0 2 2 5 】

眼の炎症は、眼瞼を含め、眼のいずれの構造の炎症も指す。本発明の化合物で治療され得る眼の炎症の例としては、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、結膜炎、涙腺炎、角膜炎、乾性角結膜炎（ドライアイ）、強膜炎、睫毛乱生症、およびブドウ膜炎が挙げられる。

【 0 2 2 6 】

本発明の化合物で治療され得る神経系の炎症の例としては、脳炎、ギラン - バレー症候群、髄膜炎、ニューロミオトニア、睡眠発作、多発性硬化症、脊髄炎、CNS血管炎、および統合失調症が挙げられる。

【 0 2 2 7 】

本発明の化合物で治療され得る血管系またはリンパ系の炎症の例としては、関節硬化症、関節炎、静脈炎、血管炎、およびリンパ管炎が挙げられる。

【 0 2 2 8 】

本発明の化合物で治療され得る消化系の炎症病態の例としては、胆管炎、胆嚢炎、腸炎、全腸炎、胃炎、胃腸炎、炎症性腸疾患（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）、回腸炎、および直腸炎が挙げられる。

【 0 2 2 9 】

本発明の化合物で治療され得る生殖系の炎症病態の例としては、子宮頸炎、絨毛羊膜炎、子宮内膜炎、精巣上体炎、臍炎、卵巣炎、睾丸炎、卵管炎、卵管卵巣膿腫、尿道炎、膣炎、外陰炎、および外陰痛が挙げられる。

【 0 2 3 0 】

本発明の化合物は、炎症性成分を有する自己免疫性病態を治療するために使用され得る。このような病態としては、急性散在性全身性脱毛症、ベーチェット病、シャーガス病、乳児発症性STING関連血管炎（SAVI）、エカルディ・グティエール症候群（AGS）、小児狼瘡、毛細血管拡張性運動失調症（ルイ - バー症候群とも呼ばれる）、大脳白質ジストロフィーを伴う網膜血管障害（RCVL）、ANCA関連血管炎、慢性疲労症

10

20

30

40

50

候群、自律神経障害、脳脊髄炎、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、セリアック病、クローン病、1型糖尿病、巨細胞性動脈炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン-バレー症候群、橋本病、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、川崎病、紅斑性狼瘡、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発動脈炎、混合性結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群、視神経炎、オード甲状腺炎、天疱瘡、結節性多発動脈炎、多発性筋痛、関節リウマチ、ライター症候群、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫、温式自己免疫性溶血性貧血、間質性膀胱炎、ライム病、限局性強皮症、乾癬、サルコイドーシス、硬皮症、潰瘍性大腸炎、および白斑が挙げられる。

【0231】

本発明の化合物は、炎症性成分を有するT細胞媒介性過敏症を治療するために使用され得る。このような病態としては、接触性過敏症、接触性皮膚炎（ツタウルシによるものを含む）、蕁麻疹、皮膚アレルギー、呼吸器アレルギー（枯草熱、アレルギー性鼻炎）およびグルテン過敏性腸症（セリアック病）が挙げられる。

【0232】

本発明の化合物で治療され得る他の炎症病態としては、例えば、虫垂炎、皮膚炎、皮膚筋炎、心内膜炎、結合組織炎、歯肉炎、舌炎、肝炎、化膿性汗腺炎、虹彩炎、喉頭炎、乳腺炎、心筋炎、腎炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、肺炎、前立腺炎、腎盂腎炎、および口内炎、移植拒絶（腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓（例えば、膵島細胞）、骨髄、角膜、小腸などの器官、皮膚同種異系移植、皮膚同種移植、および心臓弁異種移植、血清病、および移植片対宿主病を含む）、急性膵炎、慢性膵炎、急性呼吸窮迫症候群、セザリー症候群、先天性副腎過形成、非化膿性甲状腺炎、癌に関連する高カルシウム血症、天疱瘡、水疱性疱疹性皮膚炎、重症多形性紅斑、剥脱性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、眼部帯状疱疹、虹彩炎および虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス、劇症または散在性肺結核化学療法、成人特発性血小板減少性紫斑病、成人続発性血小板減少症、後天性（自己免疫性）溶血性貧血、成人白血病およびリンパ腫、小児急性白血病、限局性腸炎、自己免疫性血管炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、固形臓器移植拒絶、敗血症が挙げられる。好ましい治療としては、移植拒絶、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、1型糖尿病、喘息、炎症性腸疾患、全身性紅斑性狼瘡、乾癬、慢性肺疾患、および炎症随伴感染症（例えば、敗血症）の治療が含まれる。一つの実施態様では、本発明の化合物は、喘息を治療するために使用され得る。

【0233】

本発明の化合物が潜在的に有益な抗腫瘍効果を持ち得る癌疾患および病態の例としては、限定されるものではないが、肺、骨、膵臓、皮膚、心臓、頸部、子宮、卵巣、胃、結腸、乳房、食道、小腸、大腸、内分泌系、甲状腺、副甲状腺、副腎、尿道、前立腺、陰茎、精巣、尿管、膀胱、腎臓または肝臓の癌；直腸癌；肛門領域の癌；卵管、子宮内膜、子宮頸、膣、外陰、腎盂、腎細胞の癌腫；軟組織の肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫；奇形腫；胆管癌；肝芽細胞腫；血管肉腫；血管腫；肝細胞腫；線維肉腫；軟骨肉腫；骨髄腫；慢性または急性白血病；リンパ球性リンパ腫；原発性CNSリンパ腫；CNSの新生物；脊髄軸腫瘍；扁平上皮癌；滑膜肉腫；悪性胸膜中皮腫；脳幹膠腫；下垂体腺腫；気管支腺腫；軟骨性過誤腫；中皮腫；ホジキン病または以上の癌の1以上の組合せが挙げられる。

【0234】

好適には、本発明は、脳癌（神経膠腫）、膠芽腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫、バナヤン-ゾナナ症候群、カウデン病、レルミット-デュークロス病、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、脳室上衣細胞腫、髓芽細胞腫、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、腺癌、導管腺癌、腺扁平上皮癌、腺傍細胞癌、グルカゴノーマ、インスリノーマ、前立腺、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫瘍、甲状腺、リンパ芽球性T細胞白血

10

20

30

40

50

病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性好中球性白血、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽腫、膀胱癌、尿路上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽頭癌、頬粘膜癌、口腔癌、GIST（消化管間質腫瘍）および精巣癌からなる群から選択される癌を治療するまたはその重篤度を軽減するための方法に関する。いくつかの実施態様では、本発明の化合物は、固形または液性癌を治療するために使用され得る。いくつかの実施態様では、本発明の化合物は、肉腫、乳癌、結腸直腸癌、胃食道癌、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、明細胞腎細胞癌（RCC）、リンパ腫、頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）、肝細胞癌（HCC）、および/または非ホジキンリンパ腫（NHL）を治療するために使用され得る。好適には、本発明は、前癌症候群が子宮頸上皮内新生物、意義不明単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、子宮頸病変、皮膚母斑（前黒色腫）、前立腺上皮内（管内）新生物（PIN）、非浸潤性乳管癌（DCIS）、結腸ポリープおよび重症性肝炎または肝硬変から選択される、ヒトを含む哺乳動物における前癌症候群を治療するため、またはその重篤度を軽減するための方法に関する。

10

【0235】

一つの面では、ヒトは固形腫瘍を有する。一つの面では、腫瘍は、頭頸部癌、胃癌、黒色腫、腎細胞癌（RCC）、食道癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、結腸直腸癌、卵巣癌および膵臓癌から選択される。一つの面では、ヒトは、以下：結腸直腸癌（CRC）、食道癌、子宮頸癌、膀胱癌、乳癌、頭頸部癌、卵巣癌、黒色腫、腎細胞癌（RCC）、EC扁平上皮細胞癌、非小細胞肺癌、中皮腫、および前立腺癌のうち1以上を有する。他の面では、ヒトは、びまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）、多発性骨髄腫、慢性リンパ芽球性白血病（CLL）、濾胞性リンパ腫、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病などの液性腫瘍を有する。

20

【0236】

一つの実施態様では、本発明の化合物は、皮膚癌（例えば、非黒色腫皮膚癌、扁平上皮癌、基底細胞癌）または光線性角化症の治療に有用であり得る。表在性皮膚癌を排除するのに効果的な分野に加え、本発明の化合物は、治療された患者の続発性皮膚癌および前悪性光線性角化症の発生を予防し得る。

30

【0237】

本発明の化合物はまた、関節炎（関節リウマチ）および再狭窄を含む血管増殖性障害を含む新血管形成および/または血管透過性に関連する障害領域における細胞増殖を特徴とする哺乳動物を侵す1以上の疾患の治療においても有用であり得；線維性疾患は、肝硬変およびアテローム性動脈硬化症を含み；メサンギウム細胞増殖性は、障害系球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微少血管障害症候群、増殖性網膜症、臓器移植拒絶および系球体症を含み；代謝障害は、乾癬、糖尿病、慢性創傷治癒、炎症および神経変性疾患を含む。

40

【0238】

本発明の化合物は、神経変性疾患を治療するために使用され得る。例示的神経変性疾患としては、限定されるものではないが、多発性硬化症、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）が挙げられる。

【0239】

本発明の化合物は、感染性疾患を治療するために使用されてよく、感染性疾患は、病原体の感染により増長される、または病原体の感染と動悸する任意の疾患である。病原体は広義には、ヒト組織環境に対して外来の任意の生物種と定義される。一般的な疾患を引き起こす病原体としては、細菌（TBなど多くのもの）、ウイルス（HBV、HIV、fluなど多くのもの）および寄生虫（マラリアを引き起こす熱帯熱マラリア原虫（*P. falciparum*）

50

rum)など)が挙げられる。本発明の化合物は、T B 感染(結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*))などの細菌に由来する感染性疾患、クラミジア、野兔病感染(野兔病菌(*Francisella tularensis*))、プラスモジウム感染またはDNAもしくはRNAウイルス感染を治療するために使用され得る。本発明の化合物は、DNAウイルス科:ヘルペスウイルス科(単純ヘルペスウイルス-1、カポジ肉腫随伴ウイルスおよびエプスタイン-バーウイルス)、パピローマウイルス科(ヒトパピローマウイルス)、アデノウイルスおよびヘパドナウイルス科(B型肝炎ウイルス)に由来する感染性疾患を治療するために使用され得る。RNAウイルス科の例としては、レトロウイルス科(ヒト免疫不全ウイルス)、フラビウイルス科(デング熱ウイルス、C型肝炎ウイルス)、オルトミクソウイルス科(インフルエンザ)、およびコロナウイルス科(ヒトコロナウイルスおよびSARSコロナウイルス(SARS coronzvirus))が挙げられる。

10

【0240】

本発明の化合物は、単独で使用してもまたは他の治療薬と併用してもよい。免疫応答の調節因子として、本発明の化合物はまた、S T I N Gの調節が有益な疾患および病態の治療において、単剤療法で使用してもまたは別の治療薬と併用してもよい。よって、本発明による併用療法は、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類の他の治療活性薬剤の投与を含んでなる。一つの実施態様では、本発明による併用療法は、少なくとも1種類の式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類の他の治療薬の投与を含んでなる。式(I-N)、(I-P)または(I)およびその薬学的に許容可能な塩の化合物と他の治療薬は、単一の医薬組成物と一緒にまたは別個に投与してもよく、別個に投与される場合には、これは同時であっても、または任意の順序で逐次であってもよい。式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物およびその薬学的に許容可能な塩ならびに他の治療薬の量および相対的投与時機は、所望の組合せ治療効果を達成するように選択される。よって、さらなる面では、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、1種類以上の他の治療薬とともに含んでなる組合せが提供される。

20

【0241】

式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、アレルギー性疾患、炎症性疾患、または自己免疫疾患の予防または治療に有用であり得る1種類以上の他の治療薬、例えば、抗原免疫療法、抗ヒスタミン薬、ステロイド、N S A I D、気管支拡張薬(例えば、2アゴニスト、アドレナリン作動性アゴニスト、抗コリン作用薬、テオフィリン)、メトトレキサート、ロイコトリエン調節剤および類似の薬剤;抗I g E、抗T N F、抗I L - 5、抗I L - 6、抗I L - 12、抗I L - 1および類似の薬剤などのモノクローナル抗体療法;受容体療法、例えば、エタネルセプトおよび類似の薬剤;抗原非特異的免疫療法(例えば、インターフェロンまたは他のサイトカイン/ケモカイン、サイトカイン/ケモカイン受容体調節薬、サイトカインアゴニストまたはアンタゴニスト、T L Rアゴニストおよび類似の薬剤)と併用され得る。

30

【0242】

式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、放射線療法および/または手術および/または癌および前癌症候群の治療において有用であり得る少なくとも1種類の他の治療薬と併用され得る。処置される感受性腫瘍に対して活性を有するいずれの抗新生物薬も併用され得る。有用な典型的抗新生物薬としては、限定されるものではないが、ジテルペノイドおよびピンカアルカロイドなどの微小管阻害剤;白金錯体;ナイトロジェンマスタード、オキシアザホスホリン、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素、およびトリアゼンなどのアルキル化剤;アントラサイクリン、アクチノマイシンおよびプレオマイシンなどの抗生物質薬;エピポドフィロトキシンなどのトポイソメラーゼII阻害剤;プリンおよびピリミジン類似体および葉酸拮抗化合物などの代謝拮抗物質;カンプトテシンなどのトポイソメラーゼI阻害剤;ホルモンおよびホルモン類似体;シグナル伝達経路阻害剤;非受容体型チロシン血管新生阻害剤;免疫治療薬

40

50

; アポトーシス促進薬; 細胞周期シグナル伝達阻害剤; 免疫腫瘍学的薬剤および免疫刺激薬が挙げられる。

【0243】

微小管阻害剤または有糸分裂阻害剤: 微小管阻害剤または有糸分裂阻害剤は、細胞周期のM期、すなわち有糸分裂期の間には腫瘍細胞の微小管に対して活性である細胞周期特異的薬剤である。微小管阻害剤の例としては、限定されるものではないが、ジテルペノイドおよびビンカルカロイドが挙げられる。

【0244】

ジテルペノイドは、天然源に由来し、細胞周期のG₂/M期に作用する細胞周期特異的抗癌剤である。ジテルペノイドは、微小管のα-チューブリンサブユニットと結合することによりこのタンパク質を安定化させると考えられている。その後タンパク質の分解が阻害され、有糸分裂が停止し、細胞死をたどると思われる。ジテルペノイドの例としては、限定されるものではないが、パクリタキセルおよびその類似体であるドセタキセルが挙げられる。

【0245】

パクリタキセル、5, 20-エポキシ-1, 2, 4, 7, 10, 13-ヘキサ-ヒドロキシタクス-11-エン-9-オン4, 10-ジアセテート2-ベンゾエートの(2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリンとの13-エステルは、タイハイヨウイチイ(*Taxus brevifolia*)から単離された天然ジテルペン生成物であり、注射液タキソール(TAXOL)(商標)として市販されている。パクリタキセルは、テルペンのタキサンファミリーのメンバーである。パクリタキセルは、米国における難治性卵巣癌の治療に用(Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273, 1989)および乳癌の治療(Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797, 1991)に承認されている。パクリタキセルは、皮膚における新生物(Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46)および頭頸部癌(Forastire et al., *Semin. Oncol.*, 20:56, 1990)の治療のための潜在的候補である。またこの化合物は、多発性嚢胞腎疾患(Woo et al., *Nature*, 368:750, 1994)、肺癌、およびマラリアの治療にも可能性を示している。パクリタキセルで患者を治療すると、閾値濃度(50 nM)を超える投与期間に関連して(Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995)、骨髄抑制が起こる(複数の細胞系譜、Ignoff, R.J. et al., *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998)。

【0246】

ドセタキセル、(2R, 3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン, N-tert-ブチルエステルの5, 20-エポキシ-1, 2, 4, 7, 10, 13-ヘキサヒドロキシタクス-11-エン-9-オン4-アセテート2-ベンゾエートとの13-エステルの三水和物は、注射液としてタキソテル(TAXOTERE)(商標)として市販されている。ドセタキセルは、乳癌の治療に指示される。ドセタキセルは、ヨーロッパイチイの針葉から抽出した天然の前駆物質10-デアセチル-バッカチンIIIを使用して製造された、パクリタキセル(前項参照)の半合成誘導体である。

【0247】

ビンカルカロイドは、ニチニチソウ由来の細胞周期特異的抗新生物薬である。ビンカルカロイドは、チューブリンと特異的に結合することによって細胞周期のM期(有糸分裂)に作用する。その結果、結合されたチューブリン分子は、重合して微小管になることができない。有糸分裂は中期で停止し、細胞死をたどると考えられている。ビンカルカロイドの例としては、限定されるものではないが、ビンブラスチン、ピンクリスチン、およびビノレルピンが挙げられる。

【0248】

ビンブラスチン、硫酸ビンカロイコブラスチンは、注射液としてベルバン(VELBAN)(商標)として市販されている。ビンブラスチンは、種々の固形腫瘍の第二選択療法として指示される可能性があるが、精巣癌、ならびにホジキン病、リンパ球性および組織球性リン

10

20

30

40

50

パ腫を含む種々のリンパ腫の治療に主として指示される。骨髄抑制がビンブラスチンの用量制限副作用である。

【0249】

ビンクリスチン、ピンカロイコブラスチンの2,2-オキソ-硫酸塩は、注射液としてオンコビン(ONCOVIN)(商標)として市販されている。ビンクリスチンは、急性白血病の治療に指示されており、ホジキンおよび非ホジキン悪性リンパ腫の治療計画の中でも使用されている。脱毛症および神経作用がビンクリスチンの最も一般的な副作用であり、より程度は低い、骨髄抑制および消化管粘膜炎作用が起こる。

【0250】

酒石酸ビノレルピンの注射液(ナベルピン(NAVELBINE)(商標))として市販されているビノレルピン、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-C'-ノルピンカロイコブラスチン[R-(R*,R*)-2,3-ジヒドロキシブタン二酸(1:2)(塩)]は、半合成ピンカアルカロイドである。ビノレルピンは、種々の固形腫瘍、特に、非小細胞肺癌、進行性乳癌、およびホルモン不応性前立腺癌の治療に単剤として、またはシスプラチンなどの他の化学療法薬と組み合わせて使用するために指示される。骨髄抑制がビノレルピンの最も一般的な用量制限副作用である。

10

【0251】

白金錯体は、非細胞周期特異的抗癌剤であり、DNAと相互作用する。白金錯体は、腫瘍細胞に侵入し、アクア化を受け、DNAとの鎖内架橋および鎖間架橋を形成し、腫瘍に対して有害な生物学的作用を引き起こす。白金配位錯体の例としては、限定されるものではないが、オキサリプラチン、シスプラチンおよびカルボプラチンが挙げられる。

20

【0252】

シスプラチン、シス-ジアンミンジクロロ白金は、注射液としてプラチノール(PLATINOL)(商標)として市販されている。シスプラチンは、主として転移性の精巣癌および卵巣癌ならびに進行性膀胱癌の治療に指示される。

【0253】

カルボプラチン、ジアンミン[1,1-シクロブタン-ジカルボキシレート(2-)-O,O']白金は、注射液としてパラプラチン(PARAPLATIN)(商標)として市販されている。カルボプラチンは、主として進行性卵巣癌の第一選択および第二選択治療に指示される。

30

【0254】

アルキル化剤は、非細胞周期特異的抗癌剤(non-phase anti-cancer specific agents)であり、かつ、強力な求電子試薬である。一般に、アルキル化剤は、アルキル化によって、リン酸基、アミノ基、スルフヒドリル基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、およびイミダゾール基などのDNA分子の求核部分を介してDNAと共有結合を形成する。このようなアルキル化によって核酸機能が破壊され細胞死に至る。アルキル化剤の例としては、限定されるものではないが、シクロホスファミド、メルファラン、およびクロラムブシルなどのナイトロジェンマスタード；ブスルファンなどのスルホン酸アルキル；カルムスチンなどのニトロ尿素；ならびにダカルバジンなどのトリアゼンが挙げられる。

【0255】

シクロホスファミド、2-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン2-オキシド-水和物は、注射液または錠剤としてシトキサン(CYTOXAN)(商標)として市販されている。シクロホスファミドは、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、および白血病の治療に単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて使用するために指示される。

40

【0256】

メルファラン、4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-L-フェニルアラニンは、注射液または錠剤としてアルケラン(ALKERAN)(商標)として市販されている。メルファランは、多発性骨髄腫および切除不能な卵巣上皮癌の待期療法に指示される。骨髄抑制がメルファランの最も一般的な用量制限副作用である。

50

【 0 2 5 7 】

クロラムブシル、4 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]ベンゼンブタン酸は、ロイケラン(LEUKERAN) (商標)錠剤として市販されている。クロラムブシルは、慢性リンパ性白血病、ならびにリンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫、およびホジキン病などの悪性リンパ腫の待期療法に指示される。

【 0 2 5 8 】

ブスルファン、ジメタンスルホン酸 1 , 4 - ブタンジオールは、マイレラン(MYLERAN) (商標)錠剤として市販されている。ブスルファンは、慢性骨髄性白血病の待期療法に指示される。

【 0 2 5 9 】

カルムスチン、1 , 3 - [ビス(2 - クロロエチル) - 1 - ニトロソ尿素は、BiCNU (商標)として凍結乾燥物質の単一バイアルとして市販されている。カルムスチンは、脳腫瘍、多発性骨髄腫、ホジキン病、および非ホジキンリンパ腫用に、単剤として、または他の薬剤と組み合わせて、待期療法に指示される。

【 0 2 6 0 】

ダカルバジン、5 - (3 , 3 - ジメチル - 1 - トリアゼノ) - イミダゾール - 4 - カルボキサミドは、材料の単一バイアルとしてDTIC - Dome (商標)として市販されている。ダカルバジンは、転移性悪性黒色腫の治療、およびホジキン病の第二選択治療に他の薬剤と組み合わせて使用するために指示される。

【 0 2 6 1 】

抗生物質系抗新生物薬は、非細胞周期特異的薬剤であり、DNAと結合するかまたはDNAにインターカレートする。一般に、このような作用によって安定なDNA複合体かまたは鎖の切断が生じ、それにより核酸の通常機能が乱れ、細胞死に至る。抗生物質系抗新生物薬の例としては、限定されるものではないが、ダクチノマイシンなどのアクチノマイシン；ダウノルピシンおよびドキソルピシンなどのアントラサイクリン；ならびにプレオマイシンが挙げられる。

【 0 2 6 2 】

ダクチノマイシンは、アクチノマイシンDとしても知られ、注射液の形態でコスメゲン(COSMEGEN) (商標)として市販されている。ダクチノマイシンは、ウィルムス腫瘍および横紋筋肉腫の治療に指示される。

【 0 2 6 3 】

ダウノルピシン、(8S - シス -) - 8 - アセチル - 10 - [(3 - アミノ - 2 , 3 , 6 - トリデオキシ - L - リクソ - ヘキソピラノシル)オキシ] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 , 8 , 11 - トリヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5 , 12ナフトセンジオン塩酸塩は、リポソーム注射形態としてダウノキソーム(DAUNOXOME) (商標)として、または注射液としてセルビジン(CERUBIDINE) (商標)として市販されている。ダウノルピシンは、急性非リンパ球性白血病および進行性HIV関連カポジ肉腫の治療における寛解導入に指示される。

【 0 2 6 4 】

ドキソルピシン、(8S , 10S) - 10 - [(3 - アミノ - 2 , 3 , 6 - トリデオキシ - L - リクソ - ヘキソピラノシル)オキシ] - 8 - グリコロイル , 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 , 8 , 11 - トリヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5 , 12ナフトセンジオン塩酸塩は、注射可能な形態としてルベックス(RUBEX) (商標)またはアドリアマイシンRDF(ADRIAMYCIN RDF) (商標)として市販されている。ドキソルピシンは、主として急性リンパ芽球性白血病および急性骨髄芽球性白血病の治療に指示されるが、いくつかの固形腫瘍およびリンパ腫の治療における有用成分でもある。

【 0 2 6 5 】

プレオマイシン、ストレプトミセス・ヴェルチシルス(*Streptomyces verticillius*)の株から単離された細胞傷害性グリコペプチド系抗生物質の混合物は、ブレノキサネ(BLENOXANE) (商標)として市販されている。プレオマイシンは、単剤として、または他の薬剤と

10

20

30

40

50

組み合わせて、扁平上皮癌、リンパ腫、および精巣癌の待期療法に指示される。

【0266】

トポイソメラーゼⅠ阻害剤としては、限定されるものではないが、エピポドフィロトキシンが挙げられる。

【0267】

エピポドフィロトキシンは、マンドレイク植物由来の細胞周期特異的抗新生物薬である。エピポドフィロトキシンは、一般に、トポイソメラーゼⅠとDNAとの三元複合体を形成してDNA鎖の切断を引き起こすことによって、細胞周期のS期およびG₂期において細胞に影響を及ぼす。この鎖切断が蓄積し、細胞死をたどる。エピポドフィロトキシンの例としては、限定されるものではないが、エトポシドおよびテニポシドが挙げられる。

10

【0268】

エトポシド、4'-デメチル-エピポドフィロトキシン9[4,6-O-(R)-エチリデン-D-グルコピラノシド]は、注射液またはカプセル剤としてベプシド(VEPESID)(商標)として市販されており、一般にVP-16として知られている。エトポシドは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、精巣癌および非小細胞肺癌の治療に指示される。

【0269】

テニポシド、4'-デメチル-エピポドフィロトキシン9[4,6-O-(R)-テニリデン-D-グルコピラノシド]は、注射液としてブモン(VUMON)(商標)として市販されており、一般にVM-26として知られている。テニポシドは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、小児における急性白血病の治療に指示される。

20

【0270】

代謝拮抗性抗新生物薬は、DNA合成を阻害すること、またはプリンもしくはピリミジン塩基の合成を阻害し、それによりDNA合成を制限することによって細胞周期のS期(DNA合成)に作用する、細胞周期特異的抗新生物薬である。その結果、S期は進行せず、細胞死をたどる。代謝拮抗性抗新生物薬の例としては、限定されるものではないが、フルオロウラシル、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、およびゲムシタピンが挙げられる。

【0271】

5-フルオロウラシル、5-フルオロ-2,4-(1H,3H)ピリミジンジオンは、フルオロウラシルとして市販されている。5-フルオロウラシルを投与すると、チミジル酸合成が阻害され、またRNAおよびDNAの両方に組み込まれる。その結果は一般に細胞死である。5-フルオロウラシルは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、乳癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、および膵癌の治療に指示される。他のフルオロピリミジン類似体としては、5-フルオロデオキシウリジン(フロクスウリジン)および5-フルオロデオキシウリジン-リン酸が挙げられる。

30

【0272】

シタラビン、4-アミノ-1-D-アラビノフラノシル-2(1H)-ピリミジンは、シトサル-U(CYTOSAR-U)(商標)として市販されており、一般にAra-Cとして知られている。シタラビンは、成長中のDNA鎖へのシタラビンの末端組み込みによってDNA鎖の伸長を阻害することにより、S期で細胞期特異性を示すと考えられている。シタラビンは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、急性白血病の治療に指示される。他のシチジン類似体としては、5-アザシチジンおよび2',2'-ジフルオロデオキシシチジン(ゲムシタピン)が挙げられる。

40

【0273】

メルカプトプリン、1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオン-水和物は、プリンツール(PURINETHOL)(商標)として市販されている。メルカプトプリンは、現時点でまだ特定されていないメカニズムによってDNA合成を阻害することにより、S期で細胞期特異性を示す。メルカプトプリンは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、

50

急性白血病の治療に指示される。有用なメルカプトプリン類似体はアザチオプリンである。

【0274】

チオグアニン、2-アミノ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオンは、タブロイド(TABLOID)(商標)として市販されている。チオグアニンは、現時点でまだ特定されていないメカニズムによってDNA合成を阻害することにより、S期で細胞期特異性を示す。チオグアニンは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、急性白血病の治療に指示される。他のプリン類似体としては、ペントスタチン、エリスロヒドロキシニルアデニン(EHNA)、リン酸フルダラビン、およびクラドリピンが挙げられる。

【0275】

ゲムシタピン、2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン-塩酸塩(-異性体)は、ジェムザール(GEMZAR)(商標)として市販されている。ゲムシタピンは、S期にて、またG1/S境界を通る細胞の進行を遮断することによって、細胞期特異性を示す。ゲムシタピンは、シスプラチンと組み合わせて局所進行性非小細胞肺癌の治療に指示され、また単独で局所進行性膀胱癌の治療に指示される。

【0276】

メトトレキサート、N-[4[[[(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸は、メトトレキサートナトリウムとして市販されている。メトトレキサートは、プリンヌクレオチドおよびチミジル酸の合成に必要とされるジヒドロ葉酸レダクターゼの阻害を介して、DNAの合成、修復、および/または複製を阻害することによって、特にS期に細胞周期作用を示す。メトトレキサートは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、絨毛癌、髄膜白血病、非ホジキンリンパ腫、ならびに乳癌、頭部癌、頸部癌、卵巣癌、および膀胱癌の治療に指示される。

【0277】

カンプトテシンおよびカンプトテシン誘導体を含むカンプトテシン類は、トポイソメラーゼI阻害剤として入手可能または開発中である。カンプトテシン細胞傷害活性は、そのトポイソメラーゼI阻害活性に関連すると考えられている。カンプトテシンの例としては、限定されるものではないが、イリノテカン、トポテカン、および下記の7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10,11-エチレンジオキシ-20-カンプトテシンの種々の光学形態が挙げられる。

【0278】

イリノテカンHCl、(4S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-9-[(4-ピペリジノピペリジノ)カルボニルオキシ]-1H-ピラノ[3',4',6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン塩酸塩は、注射液カンプトサル(CAMPTOSAR)(商標)として市販されている。イリノテカンは、その活性代謝物SN-38とともにトポイソメラーゼI-DNA複合体と結合する、カンプトテシンの誘導体である。細胞傷害性は、トポイソメラーゼI:DNA:イリノテカンまたはSN-38の三元複合体と複製酵素との相互作用により引き起こされる回復不能な二本鎖切断の結果として生じると考えられている。イリノテカンは、結腸または直腸の転移性癌の治療に指示される。

【0279】

トポテカンHCl、(S)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4',6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14-(4H,12H)-ジオン-塩酸塩は、注射液ハイカムチン(HYCAMTIN)(商標)として市販されている。トポテカンは、トポイソメラーゼI-DNA複合体と結合して、DNA分子のねじれ歪みに応答してトポイソメラーゼIにより引き起こされる一本鎖切断の再連結(relegation)を妨げるカンプトテシンの誘導体である。トポテカンは、転移性の卵巣癌および小細胞肺癌の第二選択治療に指示される。

【0280】

ホルモンおよびホルモン類似体は、ホルモンと癌の増殖および/または増殖の欠如との

10

20

30

40

50

間に関係がある癌を処置するために有用な化合物である。癌処置に有用なホルモンおよびホルモン類似体の例としては、限定されるものではないが、小児の悪性リンパ腫および急性白血病の処置において有用なプレドニゾンおよびプレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイド；副腎皮質癌およびエストロゲン受容体を含むホルモン依存性乳癌の処置において有用な、アミノグルテチミドおよびその他のアロマトラーゼ阻害剤、例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボロゾール、およびエキセメスタン；ホルモン依存性乳癌および子宮内膜癌の処置において有用な酢酸メゲストロールなどのプロゲクチン；前立腺癌および良性前立腺肥大の処置において有用なエストロゲン、および抗エストロゲン作用薬、例えば、フルベストラント、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロンおよび5-レダクターゼ、例えば、フィナステリドおよびデュタステライド；ホルモン依存性乳癌およびその他の感受性癌の処置において有用なタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨードキシフェンなどの抗エストロゲン作用薬、ならびに米国特許第5,681,835号、同第5,877,219号、および同第6,207,716号に記載されているものなどの選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM5)；ならびに前立腺癌の処置のために黄体形成ホルモン(LH)および/または卵胞刺激ホルモン(FSH)の放出を刺激するゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)およびその類似体、例えば、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、例えば、酢酸ゴセレリンおよびルプロリドが挙げられる。

10

【0281】

シグナル伝達経路阻害剤は、細胞内変化を引き起こす化学プロセスを遮断または阻害する阻害剤である。本明細書で使用する場合、この変化は細胞増殖または分化である。本発明において有用なシグナル伝達阻害剤としては、限定されるものではないが、受容体チロシンキナーゼ、非受容体型チロシンキナーゼ、SH2/SH3ドメイン遮断剤、セリン/トレオニンキナーゼ、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ、ミオイノシトールシグナル伝達およびRas癌遺伝子の阻害剤が含まれる。

20

【0282】

いくつかのタンパク質チロシンキナーゼは、細胞増殖の調節に関与する種々のタンパク質の特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する。このようなタンパク質チロシンキナーゼは、大きく受容体または非受容体型キナーゼとして分類することができる。

【0283】

受容体チロシンキナーゼは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、およびチロシンキナーゼドメインを有する膜貫通タンパク質である。受容体チロシンキナーゼは細胞増殖の調節に関与し、一般に、増殖因子受容体と呼ばれる。これらのキナーゼの多くの不適当なまたは制御を欠いた活性化、すなわち、例えば、過剰発現または突然変異による異常なキナーゼ増殖因子受容体活性は、制御を欠いた細胞増殖をもたらすことが示されている。よって、このようなキナーゼの異常な活性は悪性組織増殖に関連付けられている。結果として、このようなキナーゼの阻害剤は癌処置法を提供することができる。増殖因子受容体には、例えば、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)、免疫グロブリン様および上皮細胞増殖因子相同ドメインを有するチロシンキナーゼ(tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor homology domains)(TIE-2)、インスリン増殖因子-I(IGFI)受容体、マクロファージコロニー刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体、Trk受容体(TrkA、TrkB、およびTrkC)、エフリン(eph)受容体、およびRET癌原遺伝子が挙げられる。増殖受容体のいくつかの阻害剤が開発下にあり、リガンドアンタゴニスト、抗体、チロシンキナーゼ阻害剤およびアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれる。増殖因子受容体および増殖因子受容体機能を阻害する薬剤は、例えば、Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997; およびLofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, W

30

40

50

orkman, Paul and Kerr, David編, CRC press 1994, Londonに記載されている。

【0284】

増殖因子受容体キナーゼでないチロシンキナーゼは、非受容体型チロシンキナーゼである。抗癌薬の標的または潜在的標的となる、本発明において有用な非受容体型チロシンキナーゼには、c Src、Lck、Fyn、Yes、Jak、c Abl、FAK（接着斑キナーゼ）、ブルトン型チロシンキナーゼ、およびBcr - Ablが含まれる。このような非受容体型キナーゼおよび非受容体型チロシンキナーゼ機能を阻害する薬剤は、Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465-80; およびBolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404に記載されている。

10

【0285】

SH2 / SH3ドメイン遮断剤は、PI3 - K p85サブユニット、Srcファミリーキナーゼ、アダプター分子 (Shc、Crk、Nck、Grb2) およびRas - GAPをはじめとする、様々な酵素またはアダプタータンパク質においてSH2またはSH3ドメイン結合を混乱させる薬剤である。抗癌薬の標的としてのSH2 / SH3ドメインは、Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32に記載されている。

【0286】

セリン/トレオニンキナーゼの阻害剤、例えば、MAPキナーゼカスケード遮断剤、これには、Rafキナーゼ (rafk)、マイトジェンまたは細胞外調節キナーゼ (Mitogen or Extracellular Regulated Kinase) (MEK)、および細胞外調節キナーゼ (ERK) の遮断剤; およびPKC (、 、 、 μ、 、) の遮断剤を含むタンパク質キナーゼCファミリーメンバー遮断剤が含まれる。IkBキナーゼファミリー (IKKa、IKKb)、PKBファミリーキナーゼ、aktキナーゼファミリーメンバー、およびTGF 受容体キナーゼ。このようなセリン/トレオニンキナーゼおよびそれらの阻害剤は、Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; 米国特許第6,268,391号; およびMartinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52に記載されている。

20

30

【0287】

PI3 - キナーゼ、ATM、DNA - PK、およびKの遮断剤を含むホスファチジルイノシトール (Phosphatidylinositol) - 3キナーゼファミリーメンバーの阻害剤もまた本発明において有用である。このようなキナーゼは、Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; and Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545に記載されている。

40

【0288】

また、ホスホリパーゼC遮断剤およびミオイノシトール類似体などのミオイノシトールシグナル伝達阻害剤も本発明において有用である。このようなシグナル阻害剤は、Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Paul Workman and David Kerr編, CRC press 1994, Londonに記載されている。

【0289】

シグナル伝達経路阻害剤の別の群は、Ras癌遺伝子の阻害剤である。このような阻害剤には、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニル - ゲラニルトランスフェラーゼ、およびCAA Xプロテアーゼの阻害剤、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザ

50

イムおよび免疫療法が含まれる。このような阻害剤は、野生型突然変異 *r a s* を含有する細胞において *r a s* 活性化を遮断し、それにより抗増殖薬として作用することが示されている。*R a s* 癌遺伝子阻害は、Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Mat ar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99-102; および *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30で考察されている。

【 0 2 9 0 】

前述のように、受容体キナーゼリガンド結合に対する抗体アンタゴニストもまたシグナル伝達阻害剤として働き得る。この群のシグナル伝達経路阻害剤には、受容体チロシンキナーゼの細胞外リガンド結合ドメインに対するヒト化抗体の使用が含まれる。例えば、*I m c l o n e C 2 2 5 E G F R* 特異的抗体 (Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286参照) ハーセプチン (商標) *e r b B 2* 抗体 (Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: *e r b B Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183参照) ; および *2 C B V E G F R 2* 特異的抗体 (Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124参照)。

10

【 0 2 9 1 】

非受容体型 *M E K* 血管新生阻害剤を含む抗血管新生治療薬もまた有用であり得る。血管内皮増殖因子の効果を阻害するもの (例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ [アバスタチン (Avastin) (商標)]、および他の機構によって働く化合物 (例えば、リノミド、阻インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の害剤、エンドスタチンおよびアンギオスタチン) などの抗血管新生薬。

20

【 0 2 9 2 】

免疫療法計画に使用される薬剤もまた、式 (I - N)、(I - P) または (I) の化合物との組合せにおいて有用であり得る。例えば、患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるための *e x - v i v o* および *i n - v i v o* アプローチ、例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインでのトランスフェクション、T細胞エネルギーを低下させるためのアプローチ、サイトカイントランスフェクト樹状細胞などのトランスフェクト免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用するアプローチおよび抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む、免疫療法アプローチ。

30

【 0 2 9 3 】

アポトーシス誘導計画に使用される治療薬 (例えば、*b c l - 2* アンチセンスオリゴヌクレオチド) もまた、本発明の組合せにおいて使用され得る。

【 0 2 9 4 】

細胞周期シグナル伝達阻害剤: 細胞周期シグナル伝達阻害剤は、細胞周期の制御に関与する分子を阻害する。サイクリン依存性キナーゼ (*C D K*) と呼ばれるタンパク質キナーゼファミリーおよびそれらとサイクリンと呼ばれるタンパク質ファミリーとの相互作用が、真核細胞周期の進行を制御している。細胞周期の正常な進行には、種々のサイクリン / *C D K* 複合体の協調した活性化および不活化が不可欠である。細胞周期シグナル伝達のいくつかの阻害剤が開発下にある。例えば、*C D K 2*、*C D K 4*、および *C D K 6* をはじめとするサイクリン依存性キナーゼおよびそれらの阻害剤の例は、例えば、Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230に記載されている。

40

【 0 2 9 5 】

一つの実施態様では、本発明の組合せは、式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物、またはその塩、特に、その薬学的に許容可能な塩と、微小管阻害剤、白金錯体、アルキル化剤、抗生物質薬、トポイソメラーゼ II 阻害剤、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ I 阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体型チロシン *M E K* 血管新生阻害剤、免疫治療薬、アポトーシス促進薬、および細胞周期シグナ

50

ル伝達阻害剤から選択される少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。

【0296】

一つの実施態様では、本発明の組合せは、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその塩、特に、その薬学的に許容可能な塩と、ジテルペノイドおよびピнкаアルカロイドから選択される微小管阻害剤である少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。

【0297】

さらなる実施態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、ジテルペノイドである。さらなる実施態様では、少なくとも1種類の抗新生物剤は、ピнкаアルカロイドである。

【0298】

一つの実施態様では、本発明の組合せは、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその塩、特に、その薬学的に許容可能な塩と、白金錯体である少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。

【0299】

さらなる実施態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、パクリタキセル、カルボプラチン、またはピノレルピンである。さらなる実施態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、カルボプラチンである。さらなる実施態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、ピノレルピンである。さらなる実施態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、パクリタキセルである。一つの実施態様では、本発明の組合せは、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその塩、特に、薬学的に許容可能な塩と、シグナル伝達経路阻害剤である少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。

【0300】

さらなる実施態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、増殖因子受容体キナーゼVEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、erbB2、EGFr、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC、またはc-fmsの阻害剤である。さらなる実施態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、セリン/トレオニンキナーゼrafk、akt、またはPKCの阻害剤である。さらなる実施態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、srcファミリーのキナーゼから選択される非受容体型チロシンキナーゼの阻害剤である。さらなる実施態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、c-srcの阻害剤である。さらなる実施態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、ファルネシルトランスフェラーゼおよびゲラニルゲラニルトランスフェラーゼの阻害剤から選択されるRas癌遺伝子の阻害剤である。さらなる実施態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、PI3Kからなる群から選択されるセリン/トレオニンキナーゼの阻害剤である。

【0301】

さらなる実施態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、二重EGFr/erbB2阻害剤、例えば、N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({[2-(メタンシルホニル)エチル]アミノ}メチル)-2-フリル]-4-キナゾリンアミンである。

【0302】

一つの実施態様では、本発明の組合せは、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその塩、特に、薬学的に許容可能な塩と、細胞周期シグナル伝達阻害剤である少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。さらなる実施態様では、細胞周期シグナル伝達阻害剤は、CDK2、CDK4またはCDK6の阻害剤である。

【0303】

式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物と組み合わせて使用するためのまたは前記化合物と併用投与される他の治療薬(例えば、抗新生物薬)のさらなる例は、免疫調節薬である。

【0304】

本明細書で使用する場合、「免疫調節薬」は、モノクローナル抗体を含め、免疫系に影響を与えるいずれの物質も指す。免疫調節薬は、癌の治療のために抗新生物薬として使用

10

20

30

40

50

され得る。例えば、免疫調節薬としては、限定されるものではないが、抗CTLA-4抗体、例えば、イピリムマブ(ヤーボイ(YERVOY))および抗PD-1抗体(オプジーボ(Opdivo)/ニボルマブおよびキートルーダ(Keytruda)/ペンブロリズマブ)が挙げられる。他の免疫調節薬としては、限定されるものではないが、ICOS抗体、OX-40抗体、PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、41BB抗体およびGITR抗体が挙げられる。

【0305】

本発明の化合物と組み合わせて使用するためのまたは本発明の化合物と併用投与される他の治療薬(抗新生物薬)のさらなる例は、抗PD-L1薬剤である。抗PD-L1抗体およびそれを作製する方法は当技術分野で公知である。PD-L1に対するこのような抗体はポリクローナルもしくはモノクローナル、および/または組換えおよび/もしくはヒト化型であり得る。PD-L1抗体の例としては、米国特許第8,217,149号、同第8,383,796号、同第8,552,154号、同第9,212,224号、および同第8,779,108号、および米国特許出願第2011/0280877号、同第2014/0341902号および同第20130045201号に開示されている。PD-L1(CD274またはB7-H1とも呼ばれる)に対するさらなる例示的抗体および使用するための方法は、米国特許第7,943,743号、同第8,168,179号、および同第7,595,048号、WO2014055897、WO2016007235および米国特許出願第20130034559号、同第20130034559号および同第20150274835号に開示されている。PD-L1抗体は、免疫調節薬または癌治療のための免疫調節因子として開発中である。

【0306】

一つの実施態様では、PD-L1に対する抗体は、米国特許第8,217,149号に開示されている抗体である。別の実施態様では、抗PD-L1抗体は、米国特許第8,217,149号に開示されている抗体のCDRを含んでなる。別の実施態様では、PD-L1に対する抗体は、米国特許第8,779,108号に開示されている抗体である。別の実施態様では、抗PD-L1抗体は、米国特許第8,779,108号に開示されている抗体のCDRを含んでなる。別の実施態様では、PD-L1に対する抗体は、米国特許出願第20130045201号に開示されている抗体である。別の実施態様では、抗PD-L1抗体は、米国特許出願第20130045201号に開示されている抗体のCDRを含んでなる。一つの実施態様では、抗PD-L1抗体は、WO2007/005874に記載されているBMS-936559(MDX-1105)である。別の実施態様では、抗PD-L1抗体は、MPDL3280A(RG7446)である。別の実施態様では、抗PD-L1抗体は、WO2011/066389およびUS2013/034559に記載の抗PD-L1モノクローナル抗体であるMEDI4736である。別の実施態様では、抗PD-L1抗体は、特定のタイプの膀胱癌に対して2016年5月に米国で承認された抗PD-L1癌免疫療法であるテセントリク(TECENTRIQ)(商標)(アテゾリズマブ)である。別の実施態様では、抗PD-L1抗体は、WO2010/077634および米国特許第8,217,149号に記載の抗PD-L1であるYW243.55.S70である。本発明の方法に有用な抗PD-L1抗体の例、およびその製造方法は、PCT特許出願WO2010/077634、WO2007/005874、WO2011/066389、米国特許第8,217,149号、およびUS2013/034559に記載されている。

【0307】

ヒトPD-L1と結合し、かつ、本発明の治療方法、薬剤および使用において有用なmAbの他の例は、WO2013/019906、WO2010/077634 A1およびUS8383796に記載されている。本発明の治療方法、薬剤および使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特定の抗ヒトPD-L1 mAbとしては、MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718Cが挙げられる。

【0308】

本発明の化合物と組み合わせるためのまたは本発明の化合物と併用投与される他の治療薬（抗新生物薬）のさらなる例は、PD-1アンタゴニストである。

【0309】

「PD-1アンタゴニスト」は、癌細胞上で発現されるPD-L1と免疫細胞（T細胞、B細胞またはNK細胞）上で発現されるPD-1との結合を遮断する、好ましくはまた癌細胞上で発現されるPD-L2と免疫細胞により発現されるPD-1との結合も遮断するいずれの化学化合物または生体分子も意味する。PD-1およびそのリガンドの別名または異名として、PD-1に対しては、PDCD1、PD1、CD279およびSLEB2；PD-L1に対しては、PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274およびB7-H；およびPD-L2に対しては、PDCD1L2、PDL2、B7-DC、BtdcおよびCD273が含まれる。ヒト個体が処置される本発明の面または実施態様のいずれの実施態様においても、PD-1アンタゴニストは、ヒトPD-L1とヒトPD-1の結合を遮断し、好ましくは、ヒトPD-L1およびPD-L2両方とヒトPD-1の結合を遮断する。ヒトPD-1のアミノ酸配列は、NCBI Locus No. : NP_005009に見出すことができる。ヒトPD-L1およびPD-L2のアミノ酸配列は、それぞれNCBI Locus No. : NP_054862およびNP_079515に見出すことができる。

【0310】

本発明の面のいずれにおいても有用なPD-1アンタゴニストとしては、PD-1またはPD-L1と特異的に結合する、好ましくは、ヒトPD-1またはヒトPD-L1と特異的に結合するモノクローナル抗体（mAb）、またはその抗原結合フラグメントが含まれる。mAbは、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であり得、ヒト定常領域を含み得る。いくつかの実施態様では、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4定常領域からなる群から選択され、好ましい実施態様では、ヒト定常領域は、IgG1またはIgG4定常領域である。いくつかの実施態様では、抗原結合フラグメントは、Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFvおよびFvフラグメントからなる群から選択される。

【0311】

ヒトPD-1と結合し、かつ、本発明の種々の面および実施態様で有用なmAbの例は、US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、WO2004/004771、WO2004/072286、WO2004/056875、およびUS2011/0271358に記載されている。

【0312】

本発明のいずれの面および実施態様においてもPD-1アンタゴニストとして有用な特定の抗ヒトPD-1 mAbとしては、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)に記載の構造を有し、図6に示される重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含んでなるヒト化IgG4 mAbであるMK-3475；WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)に記載の構造を有し、図7に示される重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含んでなるヒトIgG4 mAbであるニボルマブ；Medimmune社により開発中の、WO2008/156712、およびAMP-514に記載されているヒト化抗体h409A11、h409A16およびh409A17が挙げられる。

【0313】

本発明のいずれの面および実施態様においても有用な他のPD-1アンタゴニストは、PD-1と特異的に結合する、好ましくは、ヒトPD-1と特異的に結合するイムノアドヘシン、例えば、免疫グロブリン分子のFc領域などの定常領域と融合されたPD-L1またはPD-L2の細胞外部分またはPD-1結合部分を含有する融合タンパク質が含まれる。PD-1と特異的に結合する免疫接着分子の例は、WO2010/027827およびWO2011/066342に記載されている。本発明の治療方法、薬剤および使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特定の融合タンパク質としては、PD-L

10

20

30

40

50

2 - F C融合タンパク質であり、かつ、ヒトPD - 1と結合するAMP - 224 (B7 - DC Igとしても知られる)が含まれる。

【0314】

キートルダノペンブロリズマブは、Merck社により肺癌治療のために市販されている抗PD - 1抗体である。ペンブロリズマブのアミノ酸配列および使用方法は米国特許第8,168,757号に開示されている。

【0315】

オブジーボ/ニボルマブは、Bristol Myers Squibb社により市販されている、免疫増強活性を有する、負の免疫調節ヒト細胞表面受容体PD - 1 (プログラムされた細胞死 - 1またはプログラムされた細胞死 - 1 / PCD - 1 (programmed death-1 or programmed cell death-1/PCD-1)) に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。ニボルマブは、Igスーパーファミリー膜貫通タンパク質であるPD - 1と結合し、そのリガンドPD - L1およびPD - L2によるその活性化を遮断して、T細胞の活性化および腫瘍細胞または病原体に対する細胞媒介免疫応答をもたらす。活性化されたPD - 1は、PI3K/Akt経路の活性化の抑制を介して、T細胞の活性化およびエフェクター機能に負の調節を行う。ニボルマブの別名としては、BMS - 936558、MDX - 1106、およびONO - 4538が含まれる。ニボルマブのアミノ酸配列ならびに使用および作製方法は、米国特許第8,008,449号に開示されている。

【0316】

式(I - N)、(I - P)または(I)の化合物と組み合わせて使用するためのまたは前記化合物と併用投与される他の治療薬(抗新生物薬)のさらなる例は、ICOSに対する抗体である。

【0317】

ICOSは、CD28/CTLA - 4 - Igスーパーファミリーと構造的および機能的関連を有する補助刺激T細胞受容体である(Hutloff, et al., "ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28", Nature, 397: 263-266 (1999))。ICOSの活性化は、ICOS - L (B7RP - 1/B7 - H2)による結合を介して起こる。B7 - 1もB7 - 2 (CD28およびCTLA4のリガンド)もICOSと結合もしないし、活性化もしない。しかしながら、ICOS - Lは、CD28およびCTLA - 4の両方と弱く結合することが示されている(Yao S et al., "B7-H2 is a costimulatory ligand for CD28 in human", Immunity, 34(5); 729-40 (2011))。ICOSの発現は、T細胞に限定されると見られる。ICOS発現レベルは、異なるT細胞サブセット間で、またT細胞の活性化の状態で異なる。ICOS発現は、休止中のTH17、T濾胞性ヘルパー(TFH)および制御性T(Treg)細胞で示されているが、CD28とは異なり、ナイーブTH1およびTH2エフェクターT細胞集団では発現が高くない(Paulos CM et al., "The inducible costimulator (ICOS) is critical for the development of human Th17 cells", Sci Transl Med, 2(55); 55ra78 (2010))。ICOS発現は、TCR会合を介した活性化の後にCD4+およびCD8+エフェクターT細胞上で高度に誘導される(Wakamatsu E, et al., "Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells", Proc Natl Acad Sci USA, 110(3); 1023-8 (2013))。

【0318】

アゴニスト活性を有するヒトICOSのマウス抗体に対するCDRは、PCT/EP2012/055735 (WO2012/131004)に示されている。ICOSに対する抗体は、WO2008/137915、WO2010/056804、EP1374902、EP1374901、およびEP1125585にも開示されている。

【0319】

ICOSに対するアゴニスト抗体またはICOS結合タンパク質は、WO2012/13004、WO2014/033327、WO2016/120789、US20160215059、およびUS20160304610に開示されている。一つの実施態様で

10

20

30

40

50

は、ICOSに対するアゴニスト抗体は、配列番号1に示されるようなCDRH1；配列番号2に示されるようなCDRH2；配列番号3に示されるようなCDRH3；配列番号4に示されるようなCDRL1；配列番号5に示されるようなCDRL2および/または配列番号6に示されるようなCDRL3または各CDRの直接的等価物（直接的等価物は、引用することによりその全内容が本明細書の一部とされるWO2016/120789に開示されるような前記CDR中のアミノ酸置換が2個以下である）のうち1以上を含んでなるICOS結合タンパク質またはその抗原結合部分を含む。一つの実施態様では、ICOS結合タンパク質またはその抗原結合部分は、WO2016/120789に示されるように、配列番号7に示されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含んでなるV_Hドメインおよび/または配列番号8に示されるようなアミノ酸配列と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含んでなるV_Lドメインを含んでなる、ICOSに対するアゴニスト抗体であり、ここで、前記ICOS結合タンパク質は、ヒトICOSと特異的に結合する。一つの実施態様では、ICOS結合タンパク質は、WO2016/120789に示されるように、配列番号7に示されるアミノ酸配列を含んでなるV_Hドメインと配列番号8に示されるアミノ酸配列を含んでなるV_Lドメインとを含んでなる、ICOSに対するアゴニスト抗体である。

10

【0320】

ヤーボイ（イピリムマブ）は、Bristol Myers Squibb社により市販されている完全ヒトCTLA-4抗体である。イピリムマブのタンパク質構造および使用方法は、米国特許第6,984,720号および同第7,605,238号に記載されている。

20

【0321】

OX40とも呼ばれるCD134は、CD28とは異なり、休止中のナイーブT細胞上で構成的に発現されないTNFRスーパーファミリーの受容体のメンバーである。OX40は、活性化の24~72時間後に発現される二次的補助刺激分子であり；そのリガンドOX40Lも休止中の抗原提示細胞上では発現されないが、それらの活性化後には発現される。OX40の発現は、T細胞の完全な活性化に依存し；CD28が無ければ、OX40の発現は遅延され、4分の1のレベルとなる。OX-40抗体、OX-40融合タンパク質およびそれらの使用方法は、米国特許第7,504,101号；同第7,758,852号；同第7,858,765号；同第7,550,140号；同第7,960,515号；WO2012027328；WO2013028231に開示されている。

30

【0322】

一つの実施態様では、OX40抗原結合タンパク質は、国際出願日2011年8月23日のWO2012/027328（PCT/US2011/048752）に開示されているものである。別の実施態様では、抗原結合タンパク質は、国際出願日2011年8月23日のWO2012/027328（PCT/US2011/048752）に開示されている抗体のCDR、または開示されているCDR配列と90%の同一性を有するCDRを含んでなる。さらなる実施態様では、抗原結合タンパク質は、国際出願日2011年8月23日のWO2012/027328（PCT/US2011/048752）に開示されている抗体のV_H、V_L、もしくは両方、または開示されているV_HもしくはV_L配列と90%の同一性を有するV_HもしくはV_Lを含んでなる。

40

【0323】

別の実施態様では、OX40抗原結合タンパク質は、引用することによりその全内容が本明細書の一部とされる国際出願日2012年2月9日のWO2013/028231（PCT/US2012/024570）に開示されている。別の実施態様では、抗原結合タンパク質は、国際出願日2012年2月9日のWO2013/028231（PCT/US2012/024570）に開示されている抗体のCDR、または開示されているCDR配列と90%の同一性を有するCDRを含んでなる。さらなる実施態様では、抗原結合タンパク質は、国際出願日2012年2月9日のWO2013/028231（PCT/US2012/024570）に開示されている抗体のV_H、V_L、もしくは両方、ま

50

たは開示されているVHもしくはVL配列と90%の同一性を有するVHもしくはVLを含んでなる。一つの実施態様では、OX40抗原結合タンパク質は、WO2013/028231に示されるような配列番号10のアミノ酸配列と少なくとも90%同一の配列を有する軽鎖可変領域と、WO2013/028231に示されるような配列番号4のアミノ酸配列と少なくとも90%同一の配列を有する重鎖可変領域とを含んでなるOX40に対する単離されたアゴニスト抗体である。一つの実施態様では、OX40抗原結合タンパク質は、WO2013/028231に示されるような配列番号10のアミノ酸配列を含んでなる軽鎖可変領域と、WO2013/028231に示されるような配列番号4のアミノ酸配列を含んでなる重鎖可変領域とを含んでなる単離された抗体である。

【0324】

よって、一つの実施態様では、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその塩と少なくとも1種類の免疫調節薬を投与することを含んでなる、それを必要とするヒトを治療する方法が提供される。一つの実施態様では、免疫調節薬は、ICOSアゴニスト抗体、OX-40抗体またはPD-1抗体から選択される。一つの実施態様では、ヒトは癌を有する。また、本明細書では、それを必要とするヒトの治療のための、少なくとも1種類の免疫調節薬と組み合わせた式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその塩の使用も提供される。

【0325】

式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその塩と組み合わせて使用するためのまたはそれらと併用投与される他の治療薬のさらなる例は、免疫刺激薬である。

【0326】

本明細書で使用する場合、「免疫刺激薬」は、免疫系を刺激することができるいずれの薬剤も指す。本明細書で使用する場合、免疫刺激薬は、限定されるものではないが、ワクチンアジュバント、例えば、Toll様受容体アゴニスト、T細胞チェックポイント遮断薬、例えば、PD-1およびCTLA4に対するmAb、ならびにT細胞チェックポイントアゴニスト、例えば、OX-40およびICOSに対するアゴニストmAbが挙げられる。本明細書で使用する場合、「免疫刺激薬」は、免疫系を刺激することができるいずれの薬剤も指す。本明細書で使用する場合、免疫刺激薬としては、限定されるものではないが、ワクチンアジュバントが含まれる。

【0327】

用語「Toll様受容体」(または「TLR」)は、本明細書で使用する場合、微生物産物を感知し、かつ/または適応免疫応答を誘導するToll様受容体ファミリーのタンパク質またはそのフラグメントのメンバーを指す。一つの実施態様では、TLRは、樹状細胞(DC)を活性化する。Toll様受容体(TLR)は、微生物病原体を認識する自然免疫系のセンサーとして最初に同定されたパターン認識受容体のファミリーである。TLRは、しばしば「PAMP」(病原体関連分子パターン)と呼ばれる微生物中の独特な構造を認識する。TLRへのリガンドの結合は、炎症および免疫に関与する因子の生産を誘導する細胞内シグナル伝達経路のカスケードを惹起する。ヒトでは、10種のTLRが同定されている。細胞の表面で発現されるTLRとしては、TLR-1、-2、-4、-5、および-6が含まれ、一方、TLR-3、-7/8、および-9はERコンパートメントで発現される。ヒトDCサブセットは、独特なTLR発現パターンに基づいて同定することができる。例として、DCの骨髄性または「古典的」サブセット(mDC)は、刺激時にTLR1~8を発現し、活性化マーカー(例えば、CD80、CD86、MHCクラスIおよびII、CCR7)、炎症誘発性サイトカイン、およびケモカインのカスケードが生産される。この刺激の結果および結果として生じる発現は、抗原特異的CD4+およびCD8+ T細胞のプライミングである。これらのDCは、高い抗原取り込み能を獲得し、それらを適当な形態でT細胞に提示する。対照的に、DCの形質細胞様サブセット(pDC)は、活性化時にTLR7およびTLR9のみを発現し、NK細胞ならびにT細胞の活性化をもたらす。死につつある腫瘍細胞はDC機能に悪影響を与え得るので、TL

10

20

30

40

50

R アゴニストによる DC の活性化は、癌治療のための免疫療法アプローチにおいて抗腫瘍免疫をプライムするために有益であり得ることが示唆された。また、放射線および化学療法を用いる乳癌の奏効治療には TLR 4 活性化が必要とされることも示唆された。

【0328】

当技術分野で公知であり、本発明で使用を見出す TLR アゴニストとしては、限定されるものではないが、下記：TLR 1 / 2 アゴニストである Pam3Cys ; TLR 2 アゴニストである CFA ; TLR 2 アゴニストである MALP 2 ; TLR 2 アゴニストである Pam2Cys ; TLR - 2 アゴニストである FSL - I ; TLR - 2 アゴニストである Hib - OMPC ; TLR 3 アゴニストであるポリイノシン酸：ポリシチジル酸（ポリ I : C） ; TLR 3 アゴニストであるポリアデノシン - ポリウリジル酸（ポリ AU） ; TLR 3 アゴニストである、ポリ - L - リシンおよびカルボキシメチルセルロースで安定化させたポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ヒルトノール(Hiltonol)） ; TLR 5 アゴニストである細菌フラジェリン ; TLR 7 アゴニストであるイミキモド ; TLR 7 / 8 アゴニストであるレシキモド ; TLR 7 / 8 アゴニストであるロキソリピン ; および TLR 9 アゴニストである非メチル化 CpG ジヌクレオチド（CpG - ODN）が挙げられる。

10

【0329】

当技術分野で公知であり、本発明で使用を見出すさらなる TLR アゴニストとしては、限定されるものではないが、TLR 4 受容体に結合するアミノアルキルグルコサミニドホスフェート（AGP）がさらに挙げられ、これは免疫動物においてサイトカイン生産を刺激し、マクロファージを活性化し、自然免疫応答を促進し、および抗体生産を増強するためのワクチンアジュバントおよび免疫刺激薬として有用であることが知られる。天然 TLR 4 アゴニストの例は、細菌 LPS である。半合成 TLR 4 アゴニストの例は、モノホスホリル脂質 A（MPL）である。AGP およびそれらの TLR 4 を介した免疫調節効果は、WO 2006 / 016997、WO 2001 / 090129、および / または米国特許第 6, 113, 918 号などの特許公報に開示され、また、文献で報告されている。さらなる AGP 誘導体は、米国特許第 7, 129, 219 号、米国特許第 6, 525, 028 号および米国特許第 6, 911, 434 号に開示されている。ある種の AGP は TLR 4 のアゴニストとして作用するが、他のものは TLR 4 アンタゴニストとして認識される。

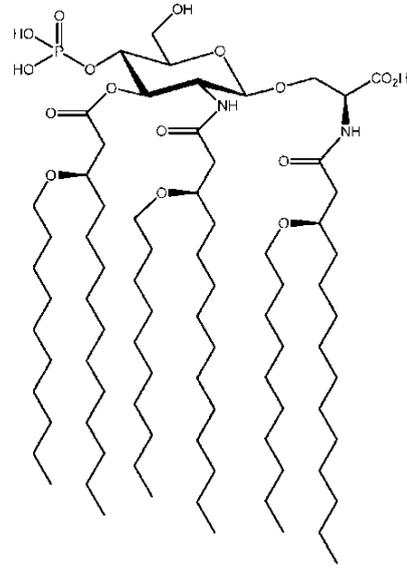
20

【0330】

一つの実施態様では、本発明の化合物と組み合わせて使用するための免疫刺激薬は、TLR 4 アゴニストである。一つの実施態様では、TLR 4 アゴニストは、CRX - 601 および CRX - 527 と呼ばれる。それらの構造は次のように示される。

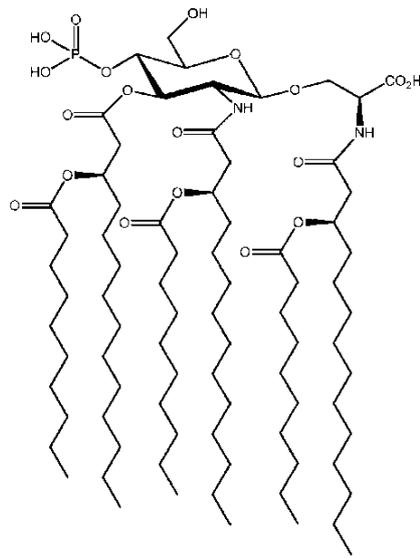
30

【化 3 7】



(CRX-601)

10



(CRX-527)

20

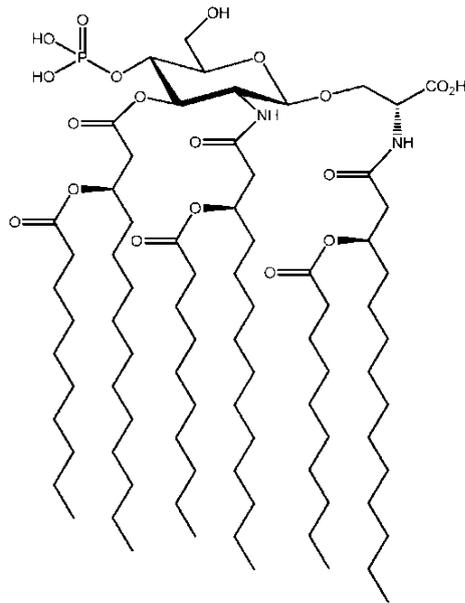
30

【 0 3 3 1】

加えて、別の好ましい実施態様は、示されている構造を有する TLR4 アゴニスト CRX 547 を使用する。

【化 3 8】

CRX 547



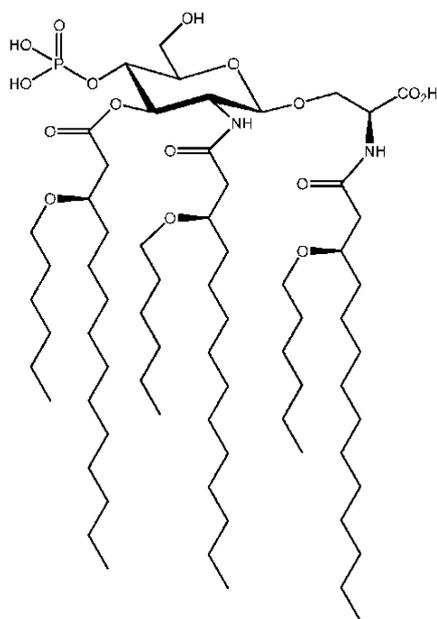
10

20

【 0 3 3 2】

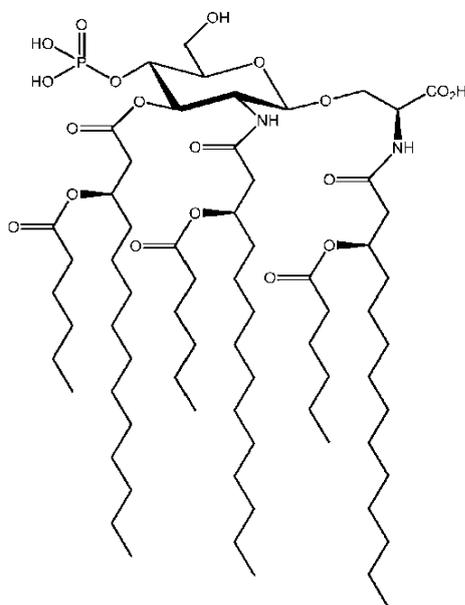
さらに他の実施態様としては、より短い第二級アシルまたはアルキル鎖を有する A G P に対して高い安定性を与える C R X 6 0 2 または C R X 5 2 6 などの A G P が含まれる。

【化39】



CRX 602

10



CRX-526

20

30

【0333】

よって、一つの実施態様では、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその塩および少なくとも一種類の免疫刺激薬を投与することを含んでなる、それを必要とするヒトを治療する方法が提供される。一つの実施態様では、免疫刺激薬はTLR4アゴニストである。一つの実施態様では、免疫刺激薬はAGPである。さらに別の実施態様では、TLR4アゴニストは、式CRX-601、CRX-527、CRX-547、CRX-602またはCRX-526を有する化合物から選択される。一つの実施態様では、ヒトは癌を有する。本明細書ではまた、それを必要とするヒトの治療のための少なくとも一種類の免疫刺激薬と組み合わせた式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物、またはその塩の使用も提供される。

40

【0334】

上記の免疫刺激薬に加え、本発明の組成物は、それらのアジュバント特性のために、不活性化された腫瘍細胞上に存在する癌抗原に応答して免疫系を刺激する働きをし得る他の治療薬をさらに含んでなってもよい。このようなアジュバントとしては、限定されるもの

50

ではないが、脂質、リポソーム、自然免疫を誘導する不活化細菌（例えば、不活化または弱毒化リステリア菌(*Listeria monocytogenes*)）、(NOD)様受容体(NLR)、レチノイン酸誘導遺伝子系(RIG)-I様受容体(MLR)、および/またはC型レクチン受容体(CLR)を介して自然免疫の活性化を媒介する組成物が挙げられる。PAMPの例としては、リポタンパク質、リポポリペプチド、ペプチドグリカン、ザイモサン、リポ多糖類、ナイセリアポーリン、フラジェリン、プロフィリン、ガラクトセラミド、ムラミルジペプチドが挙げられる。ペプチドグリカン、リポタンパク質、およびリポテイコ酸は、グラム陽性の細胞壁成分である。リポ多糖類はほとんどの細菌により発現され、MPLが一例である。フラジェリンは、病原体細菌および共生細菌により分泌される、細菌鞭毛の構造成分を指す。rt. - ガラクトトシルセラミド(rt. - GalCer)は、ナチュラルキラーT(NKT)細胞のアクチベーターである。ムラミルジペプチドは、総ての細菌に共通の生活性ペプチドグリカンモチーフである。

10

【0335】

それらのアジュバント品質のために、TLRアゴニストは好ましくは、他のワクチン、アジュバントおよび/または免疫調節因子と併用され、様々な組合せで組み合わせることができる。よって、特定の実施態様では、STINGと結合し、およびSTING依存性のTBKI活性化を誘導する、本明細書に記載の式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物と、本明細書に記載のようにDCの誘導、動員および/または成熟を刺激する1以上のサイトカインを発現し、分泌する不活化された腫瘍細胞を、治療目的で1以上のTLRアゴニストとともに投与することができる。

20

【0336】

インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1(IDO1)は、制御性T細胞の生成を促進し、エフェクターT細胞の活性化を遮断し、それにより癌細胞が免疫監視を回避可能とすることによって腫瘍増殖を助長することで抗腫瘍免疫応答を調節する重要な免疫抑制酵素である(Lemos H., et al., *Cancer Res.* 2016 Apr 15;76(8):2076-81), (Munn DH, et al., *Trends Immunol.* 2016 Mar;37(3):193-207)。本発明の式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物と組み合わせて使用するためのまたは前記化合物と併用投与されるさらなる有効成分(抗新生物薬)は、IDO阻害剤である。エパカドスタット、((Z)-N-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-N'-ヒドロキシ-4-[2-(スルファモイルアミノ)エチルアミノ]-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミジン)は、腫瘍関連免疫抑制を逆転させ、有効な抗腫瘍免疫応答を回復させるIDO1酵素の極めて極力かつ選択的な経口阻害剤である。エパカドスタットは、米国特許第8,034,953号に開示されている。

30

【0337】

式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物と組み合わせて使用するためのまたは前記化合物と併用投与される他の治療薬(抗新生物薬)のさらなる例は、CD73阻害剤およびA2aおよびA2bアデノシンアンタゴニストである。

【0338】

一つの実施態様では、本発明の化合物は、感染性疾患を治療する他の治療方法と併用可能である。特に、抗ウイルス薬および抗菌薬が想定される。

40

【0339】

式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、細菌およびウイルス感染の予防または治療に有用な少なくとも1種類の他の治療薬と併用可能である。このような薬剤の例としては、限定されるものではないが、WO2004/037818-A1に開示されているもの、ならびにWO2004/037818およびWO2006/045613に開示されているものなどのポリメラーゼ阻害剤; JTK-003、JTK-019、NM-283、HCV-796、R-803、R1728、R1626、ならびにWO2006/018725、WO2004/074270、WO2003/095441、US2005/0176701、WO2006/020082、WO2005/080388、WO2004/064925、WO2004/065

50

367、WO2003/007945、WO02/04425、WO2005/014543、WO2003/000254、EP1065213、WO01/47883、WO2002/057287、WO2002/057245に開示されているものおよび類似の薬剤；アシクロビル、ファミシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、ラミブジンおよび類似の薬剤などの複製阻害剤；HIVプロテアーゼ阻害剤サキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、ブレカナビル、アタザナビル、チプラナビル、パリナビル、ラシナビル、およびHCVプロテアーゼ阻害剤BILN2061、VX-950、SCH503034および類似の薬剤などのプロテアーゼ阻害剤；ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、ザルシタピン、アバカビル、スタブジン、アデホビル、アデホビルジピボキシル、フォジブジン、トドキシル、エムトリシタピン、アロブジン、アムドキシビル、エルブシタピン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(tenofovir disproxil fumarate)、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩/ヘミフマル酸塩、および類似の薬剤などのヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤；非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(イムノカル、オルチプラズなどの抗酸化活性を有する薬剤を含む)、例えば、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、ロビリド、イムノカル、オルチプラズ、カブラピリン、TMC-278、TMC-125、エトラピリン、リルピピリンおよび類似の薬剤；エンフビルチド(T-20)、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、5-ヘリックスおよび類似の薬剤などの侵入阻害剤；ドルテグラビル、エルビテグラビル、ラルテグラビルL-870、180および類似の薬剤などのインテグラーゼ阻害剤；PA-344およびPA-457、および類似の薬剤などの出芽阻害剤；ピクリピロク(Sch-C)、Sch-D、TAK779、マラピロク(UK-427、857)、TAK449、ならびにWO02/74769、WO2004/054974、WO2004/055012、WO2004/055010、WO2004/055016、WO2004/055011、およびWO2004/054581に開示されているもの、および類似の薬剤などのケモカイン受容体阻害剤；コビシタットなどの薬物動態エンハンサー；CS-8958、ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビルおよび類似の薬剤などのノイラミダーゼ阻害剤；アマンタジンまたはリマンタジンおよび類似の薬剤などのイオンチャネル遮断薬；ISIS-14803および類似の薬剤などの干渉RNAおよびアンチセンスオリゴヌクレオチド；不特定作用機序の抗ウイルス薬、例えば、WO2005/105761、WO2003/085375、WO2006/122011に開示されているもの、リバビリン、および類似の薬剤が挙げられる。

【0340】

式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩はまた、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染(KSHVおよびKSHV関連)の治療において有用であり得る他の治療薬とも併用可能であり、限定されるものではないが、プレオマイシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾン、アリトレチノインおよびリボソームアントラサイクリン、例えば、ドキシソルピシン、ダウノルピシンなどの化学療法薬、リツキシマブ、トシリズマブ、シルツキシマブなどの免疫治療薬、ならびにパクリタキセルおよびラパマイシンなどの他のものが挙げられる。

【0341】

本発明の一つの実施態様では、少なくとも1種類の他の治療薬は、抗マイコプラズマ薬または殺菌抗生物質である。式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩はまた、TB感染(*Mycobacterium tuberculosis*)および野兔病(*Francisella tularensis*)の治療において有用であり得る少なくとも1種類の他の治療薬とも併用可能であり、第一選択経口薬に限定されず、イソニアジド、リファンピシン、ピラジニアミド、エタンブトール、ストレプトマイシン、リファブチン；カナマイシン、アミカシン、カプレオマイシン、ストレプトマイシンを含む注射可能薬剤；レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシンを含むフルオロキノロン；経口静菌薬パラアミノサリチル酸、サイクロセリン、テリジドン、チオナミド、プロチオナミド；SQ-10

10

20

30

40

50

9 PNU - 100480、リファペンチン リネゾリド、PA - 824 AZD5847、ガチフロキサシン モキシフロキサシン、サチュロ(ベダキリン) デラマニド(OPC - 67683)および薬剤耐性TBの治療において不特定の作用機序を有する薬剤(クロファジミン、リネゾリド、アモキシシリン/クラブラン酸塩 チオアセタゾン イミペネム/シラスタチン 高用量イソニアジド クラリスロマイシン、シプロフロキサシンを含む)が挙げられる。式(I - N)、(I - P)または(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩はまた、マイコバクテリア薬(例えば、イソニアジド(INH)、エタンブトール(ehambutol)(ミャンブトール(Myambutol)(商標))、リファンピン(リファジン(Rifadin)(商標))、およびピラジニアミド(PZA))、殺菌抗生物質(例えば、リファブチン(ミコブチン(Mycobutin)(商標))またはリファペンチン(プリフチン(Priftin)(商標)))、アミノグリコシド(カプレオマイシン(Capreomycin)(商標))、フルオルキノロン(レボフロキサシン、モキシフロキサシン(moxifloxacin)、オフロキサシン)、チオアミド(エチオアミド(ethionamide))、シクロスポリン(サンディミュン(Sandimmune)(商標))、パラアミノサリチル酸(パーサー(Pase)(商標))、サイクロセリン(セロマイシン(Seromycin)(商標))、カナマイシン(カントレックス(Kantrex)(商標))、ストレプトマイシン、ピオマイシン、カプレオマイシン(カパスタット(Capastat)(商標))、フマル酸ベダキリン(サチュロ(Sirtur)(商標))、オキサゾリジノン(ステゾリド(Sutezolid)(商標))、PNU - 100480、またはデラマニド(OPC - 67683)とも併用可能である。

10

【0342】

20

式(I - N)、(I - P)または(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩はまた、クラミジアの治療において有用であり得る少なくとも1種類の他の治療薬とも併用可能であり、限定されるものではないが、アジスロマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、レボフロキサシン、オフロキサシンが挙げられる。

【0343】

本発明の化合物は、プラストリジウム感染の治療において有用であり得る少なくとも1種類の他の治療薬とも併用可能であり、限定されるものではないが、クロロキン、アトバコン・プログアニル、アーテメータ-ルメファントリン、メフロキン、キニーネ、キニジン、ドキシサイクリン、シンダマイシン(cindamycin)、アルテスネート、プリマキンが挙げられる。

30

【0344】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療において、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、グルタミン酸遮断薬(リルゾール(リルテック(Rilutek)(商標))、キニジン(ニューデクスタ(Nuedexta)(商標))、抗コリン作動薬(アミトリプチリン(amitriptyline)(商標)、アーテン(Artane)(商標)、スコポラミンパッチ(トランスデルム・スコップ(Transderm Scop)(商標))、交感神経作用薬(シュードエフェドリン)、粘液溶解薬(グアイフェネシン)、または鎮痛薬(トラマドール(ウルトラム(Ultram)(商標))；ケトロラク(トラドール(Toradol)(商標))；モルヒネ；フェンタニルパッチ(デュラゲシク(Duragesic)(商標)))と併用可能である。

40

【0345】

多発性硬化症の治療において、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、コルチコステロイド(プレドニゾン、メチルプレドニゾン)、インターフェロン - 1A(アボネックス(Avonex)(商標)、エクストラビア(Extavia)(商標)、レビフ(Rebif)(商標)、ベータセロン(Betaseron)(商標))、ペグインターフェロン - 1A(プレグリディ(Plegridy)(商標))、グラチラマー酢酸塩(コパキソン(Copaxone)(商標))；グラチラマー酢酸塩(グラトパ(Glatopa)(商標) - コパキシンのジェネリック等価物)；フマル酸ジメチル(テクフィデラ(Tecfidera)(商標))；フィンゴリモド(ジレニア(Gilenya)(商標))；テリフルノミド(オーバジオ(Aubagio)(商標))；ダルファムプリジン(アムピラ(Ampyra)(商標))；ダクリズマブ

50

(ジンプリタ) ; アレムツズマブ (レムトラダ(Lemtrada) (商標)) ; ナタリズマブ (タイサブリ(Tysabri) (商標)) ; またはミトキサントロン塩酸塩 (ノバントロン(Novantro ne) (商標)) と併用可能である。

【0346】

本発明の化合物はまた、任意の与えられた抗原に対する免疫応答を改善するため、かつ / またはそれを必要とする患者、特にヒトにおける反応原性 / 毒性を軽減するためのアジュバントとしても使用可能である。従って、本発明の化合物は、例えば、保護のレベルまたは持続期間を増し、かつ / または抗原用量の低減を可能とすることによって、免疫応答を改変する、特に増強するためにワクチン組成物と併用可能である。

【0347】

式 (I - N)、(I - P) または (I) の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、ウイルス感染の予防または治療において有用な 1 以上のワクチンまたは免疫原性抗原と併用可能である。このようなワクチンまたは免疫原性抗原としては、限定されるものではないが、病原体由来タンパク質または粒子、例えば、免疫原性物質として一般に使用される弱毒ウイルス、ウイルス粒子、およびウイルスタンパク質が挙げられる。ウイルスおよびウイルス抗原の例としては、限定されるものではないが、ポリオウイルス、コロナウイルス科 (Coronaviridae) およびコロナウイルス、ライノウイルス (総てのサブタイプ)、アデノウイルス (総てのサブタイプ)、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス (総てのサブタイプを含む)、狂犬病ウイルス、ヒト T 細胞リンパ球向性ウイルス (総てのサブタイプ)、風疹ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、A 型コクサッキーウイルス (総てのサブタイプ)、B 型コクサッキーウイルス (総てのサブタイプ)、ヒトエンテロウイルス、ヘルペスウイルス (サイトメガロウイルス、エプスタイン - バーウイルス、ヒトヘルペスウイルス (総てのサブタイプ)、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) (総てのサブタイプ)、エプスタイン - バーウイルス、レオウイルス (総てのサブタイプ)、フィロウイルス (マールブルグウイルスおよびエボラウイルス (総ての系統) を含む)、アレナウイルス (リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、ラッサ熱ウイルス、フニンウイルス、およびマチュポウイルスを含む)、アルボウイルス (西ナイルウイルス、デング熱ウイルス (総ての血清型)、ジカウイルス、コロラドダニ熱ウイルス、シンドビスウイルス、トガウイルス科、フラビウイルス科、ブニヤウイルス科、レオウイルス科、ラブドウイルス科を含む)、オルトミクソウイルス科、ボックスウイルス (オルソボックスウイルス (パリオラウイルス、サルボックスウイルス、ワクシニアウイルス、牛痘ウイルス)、ヤタボックスウイルス (タナボックスウイルス、ヤバサル腫瘍ウイルス)、パラボックスウイルス、モルシボックスウイルス、黄熱、ハンタウイルス (ハンター、ソウル、ドブラバ、シンノンブル、プーマラ、およびドブラバ様サーレマーを含む) を含む)、ヒトパラインフルエンザウイルスおよびインフルエンザウイルス (総ての型)、H1N1 インフルエンザおよびブタインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス (総てのサブグループ)、ロタウイルス (A ~ E 型ヒトロタウイルス、ウシロタウイルス、アカゲザルロタウイルスを含む)、ポリオーマウイルス (シミアンウイルス 40、JC ウイルス、BK ウイルスを含む)、コルティウイルス、アイアウイルス (eyach virus)、カルシウイルス、ならびにパルボウイルス科 (デペンドウイルス、パルボウイルスおよびエリスロウイルスが挙げられる。

【0348】

よって、本発明は、抗原または抗原組成物と式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる免疫原性組成物を提供する。さらに抗原または抗原組成物と式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなるワクチン組成物も提供される。

【0349】

式 (I - N)、(I - P) または (I) の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、ウイルス感染の予防または治療において有用であり得る少なくとも 1 種類の他の治療

10

20

30

40

50

薬、例えば、免疫療法（例えば、インターフェロンまたは他のサイトカイン/ケモカイン、サイトカイン/ケモカイン受容体調節因子、サイトカインアゴニストまたはアンタゴニストおよび類似の薬剤）；および治療ワクチン、抗線維化薬、抗炎症薬、例えば、コルチコステロイドまたはNSAID（非ステロイド系抗炎症薬）および類似の薬剤とも併用可能である。

【0350】

STINGを調節する化合物、特に、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、経口または局所コルチコステロイド、抗TNF薬、5-アミノサリチル酸およびメサラミン製剤、ヒドロキシクロロキン、チオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、カルシニューリン阻害剤、ミコフェノール酸、mTOR阻害剤、JAK阻害剤、Syk阻害剤、抗炎症性生物薬（抗IL6生物製剤、抗IL1薬、抗IL17生物製剤、抗CD22、抗インテグリン薬、抗IFN α 、抗CD20またはCD4生物製剤および他のサイトカイン阻害剤を含む）またはT細胞もしくはB細胞受容体に対する生物製剤またはインターロイキンを含む他の抗炎症薬と併用投与され得る。

例えば、全身性紅斑性狼瘡および関連の狼瘡障害の治療では、STINGを調節する化合物、特に、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン（デラトソン(Delatsone)（商標））、オラブレド(Orapred)、ミリブレド(Millipred)、オムニブレド(Omnipred)、エコノブレド(Econopred)、フロブレド(Flo-Pred)）、免疫抑制薬（例えば、メトトレキサート（リウマトレックス(Rheumatrex)（商標））、トレキサール(Trexall)（商標））、デキサメタゾン（デカドロン(Decadron)（商標））、ソルレックス(Solurex)（商標））、ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト(Cellcept)（商標））、タクロリムス(Tacrolimus)（商標）、シロリムス(Sirolimus)（商標））、B細胞療法（ベリムマブ（ベンリスタ(Benlysta)（商標）））、B細胞阻害剤（アタシセプト(Atacicep)（商標））、アプラツズマブ(Apratuzumab)（商標）（抗CD22）、SBI-087（抗CD20）、抗BAFF抗体（LY2127399、A623）、ベルケード(Velcade)（商標））、アザチオプリン（アザサン(Azasan)（商標））、イムラン(Imuran)（商標））、トリアムシノロン（クリナコート(Clinacort)（商標））、ケナログ-10(Kenalog-10)（商標））、ヒドロキシクロロキン（プラケニル(Plaquenil)（商標））、サリドマイド（イムノプリン(Immunoprin)（商標））、コンテルガン(Contergan)（商標））、免疫グロブリン療法（HyQiva（商標））、フレボガンマ(Flebogamma)（商標）、ガムネックス(Gamunex)（商標）、プリビジェン(Privigen)（商標）、ガンマガード(Gammagard)（商標））、抗インターフェロン療法（ロンタリズマブ(Rontalizumab)（商標））、シファリムマブ(Sifalimumab)（商標）、AGS-009（商標）、IFNキノイド(IFN Kinoid)、TLR7およびTLR9遮断薬（IMO-3100）、抗サイトカイン療法（抗IL6（CNTO-136）

、抗インターフェロン（AMG811）、免疫調節療法（ルプゾール(Lupuzor)（商標））、アバタセプト(Abatacept)、オレンシア(Orencia)（商標）、AMG557、ラキニモド(Laquinimod)、パキニモド(Paquinimod)、レフルノミド(Leflunomide)、抗ICOS（Medi-570）、抗CD40リガンド抗体（CDP7657）、および/または血小板凝集阻害剤（アスピリン）を含む少なくとも1種類の他の治療薬を併用投与され得る。

【0351】

小または中サイズの血管の炎症を有する血管炎および疾患の治療では、STINGを調節する化合物、特に、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、アルキル化剤（シクロホスファミド、サイトキサン(Cytoxan)（商標））、抗リウマチ抗CD20抗体（リツキサン(Rituxan)（商標））、リツキシマブ(Rituximab)（商標）、および抗TNF阻害剤（エタネルセプト(Etancept)（商標））と併用投与され得る。

10

20

30

40

50

【 0 3 5 2 】

乾癬の治療では、S T I N Gを調節する化合物、特に、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、イキセキズマブ、チルドラキズマブ(M K - 3 2 2 2)、またはセクキヌマブ(A I N 4 5 7)と併用投与され得る。

【 0 3 5 3 】

本発明の一つの実施態様では、少なくとも1種類の他の治療薬は、吸入コルチコステロイド、長時間作用型 アゴニスト、吸入コルチコステロイドと長時間作用型 アゴニストの組合せ、短時間作用型 アゴニスト、ロイコトリエン修飾剤、抗 I g E、メチルキサンチン気管支拡張薬、肥満細胞阻害剤、および長時間作用型ムスカリン性アンタゴニストから選択される。例えば、喘息の治療では、S T I N G、特に、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を阻害する化合物は、吸入コルチコステロイド((I C S)、例えば、プロプリオン酸フルチカゾン(フロベント(Flovent)(商標)、ニプロピオン酸ベクロメタゾン(Q V A R (商標)、ブデソニド(パルミコート(Pulmicort))、トリアムシノロンアセトニド(trimcinolone acetonide)(アズマコート(Azmacort)(商標)、フルニソリド(エーロビッド(Aerobid)(商標)、フロ酸モメタゾン(アズマネックス(Asmane)(商標) ツイストヘラー(Twisthaler)(商標)、またはシクレソニド(アルベスコ(Alvesco)(商標))、長時間作用型 アゴニスト((L A B A)、例えば、フマル酸フォルモテロール(フォラジル(Foradil)(商標)、キシナホ酸サルメテロール(セレベント(Serevent)(商標))、I C SとL A B Aの合剤(例えば、フロ酸フルチカゾンとピランテロール(プレオエリプタ(商標)、フォルモテロール/ブデソニド吸入剤(シムピコート(商標)、ニプロピオン酸ベクロメタゾン/フォルモテロール(イヌベアー(Inuvair)(商標)、およびプロピオン酸フルチカゾン/サルメテロール(アドベアー(Advair)(商標)、短時間作用型 アゴニスト((S A B A)、例えば、アルブテロール硫酸塩(プロエアー(ProAir)(商標)、プロベンティル(Proventil) H F A (商標)、ベントリン(Ventolin) H F A (商標)、アクーネブ(AccuNeb)(商標)吸入溶液)、酒石酸レバルブテロール(ゾベネックス(Xopenex)(商標) H F A)、イプラトロピウム臭化物/アルブテロール(コンビベント(Combivent)(商標) レスピマツト(Respimat)(商標)、イプラトロピウム臭化物(アトロベント(Atrovent)(商標) H F A)、ロイコトリエン修飾剤(例えば、モンテルカストナトリウム(シングレア(Singular)(商標)、ザフィルルカスト(アコレート(Accolate)(商標)、またはジフロトン(ジフロ(Zyflo)(商標)、および抗 I g E (例えば、オマリズマブ(ゾレア(Xolair)(商標))、メチルキサンチン気管支拡張薬(例えば、テオフィリン(アクールブロン(Accurbron)(商標)、エーロレート(Aerolate)(商標)、アクアフィリニン(Aquaphyllin)(商標)、アスブロン(Asbron)(商標)、プロコンコジル(Bronkodyl)(商標)、デュラフィイル(Duraphyl)(商標)、エリキシコン(Elixicon)(商標)、エリキシミン(Elixomin)(商標)、エリキシフィリン(Elixophyllin)(商標)、ラビド(Labid)(商標)、ラノフィリン(Lanophyllin)(商標)、キブロン - T(Quibron-T)(商標)、スロ - ビッド(Slo-Bid)(商標)、スロ - フィリン(Slo-Phyllin)(商標)、ソモフィリン(Somophyllin)(商標)、サステアー(Sustaire)(商標)、シノフィレート(Synophyllate)(商標)、T - フィル(T-Phyll)(商標)、テオ - 2 4(Theo-24)(商標)、テオドール(Theo-Dur)(商標)、テオビッド(Theobid)(商標)、テオクロン(Theochron)(商標)、テオクリア(Theoclear)(商標)、テオレアー(Theolair)(商標)、テオリキシル(Theolixir)(商標)、テオフィル(Theophyl)(商標)、テオベント(Theovent)(商標)、ユニドール(Uni-dur)(商標)、ユニフィル(Uniphyll)(商標)、肥満細胞阻害剤(例えば、クロムリンナトリウム(ナサルクロム(NasalCrom)(商標)およびネドクロミルナトリウム(ティレード(Tilade)(商標))、長時間作用型ムスカリン性アンタゴニスト((L A M A)、例えば、フロ酸モメタゾン/フマル酸フォルモテロール二水和物(デュレラ(Dulera)(商標))と併用投与され得る。

【 0 3 5 4 】

喘息治療の併用療法において使用するのに好適であり得る他の薬剤としては、タンパク

10

20

30

40

50

質チロシンキナーゼ阻害剤(マシチニブ)、C R T H 2 / D - プロスタノイド受容体アン
 タゴニスト(antagonist)(A M G 8 5 3)、インダカテロール(アルカプタ(Arcapta)
 (商標) ネオヘラー(Neohaler)(商標)、エピネフリン吸入エアゾール(E 0 0 4)、
 フロ酸フルチカゾン/プロピオン酸フルチカゾン、ピナントレロール吸入剤/フロ酸フ
 ルチカゾン散剤(レルベア(Relovair)(商標))、プロピオン酸フルチカゾン/フマル酸
 エフォルモテロール脱水物(フルチフォーム(Flutiform)(商標))、レスリズマブ、サル
 ブタモールドライパウダー吸入剤、チオトロピウム臭化物(スピリバ(Spiriva)(商標))

ハンディヘラー(HandiHaler)(商標)、フォルモテロール/ブデソニド(シムビコート
 (Symbicort)(商標) S M A R T (商標)、フロ酸フルチカゾン(ベラミスト(Veramyst
)(商標)、V e c t u r a社のV R 5 0 6、レプリキズマブ(R G 3 6 3 7)、ホスホ
 ジエステラーゼ(P D E) - 3と(P D E) - 4阻害剤の合剤(R P L 5 5 4)が挙げら
 れる。

【0355】

本発明の一つの実施態様では、少なくとも1種類の他の治療薬は、長時間作用型 アゴ
 ニスト、長時間作用型吸入抗コリン作動性またはムスカリン性アンタゴニスト、ホスホ
 ジエステラーゼ阻害剤、吸入コルチコステロイド長時間作用型 アゴニストと短時間作用型

アゴニストと吸入コルチコステロイドの合剤から選択される。例えば、C O P Dの治療

では、S T I N Gを調節する化合物、特に、式(I - N)、(I - P)もしくは(I)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、L A B A (例えば、キシナホ酸サルメテロ
 ール(セレベント(Serevent))、ウメクリジニウム/ピランテロール(アノーロエリプタ

(Anuro Ellipta)(商標)、ウメクリジニウム(エンクラッセ エリプタ(Incruse Ellipt
 a)(商標)、酒石酸フォルモテロール(ブロパナ(Brovana)(商標)、フマル酸フォルモ
 テロール吸入粉末(フォラジル(Foradil)(商標)、マレイン酸インダケテロール(アル
 カプタ(Arcapta)(商標) ネオヘラー(Neohaler)(商標)、またはプロピオン酸フルチ
 カゾン/フマル酸エフォルモテロール脱水物(フルチフォーム(Flutiform)(商標))、

長時間作用型吸入抗コリン作動性(またはムスカリン性アンタゴニスト、例えば、チオト
 ロピウム臭化物(スピリバ(Spiriva)(商標)、およびアクリジニウム臭化物(チュドル
 ザ(Tudorza)(商標) プレッセアー(Pressair)(商標)、ホスホジエステラーゼ(P D
 E - r)阻害剤(例えば、ロフルミラスト、ダリレスブ(Daliresp)(商標)、I C S / L
 A B A合剤(例えば、フロ酸フルチカゾンとピランテロール(ブレオエリプタ(Breo Elli
 pta)(商標)、プロピオン酸フルチカゾン/サルメテロール(アドベアー(Advair)(商標
)、ブデソニド/フォルモテロール(シムビコート(Symbicort)(商標)、モメタゾン/
 フォルモテロール(デュレラ(Dulera)(商標)、イプラトロピウム臭化物/アルブテロ
 ール硫酸塩(デュオネブ(Duoneb)(商標)、アトロベント(Atrovent)(商標)、アルブテロ
 ール/イプラトロピウム(コンビベントレスピマット(商標))、S A B A (例えば、イ
 プラトロピウム臭化物(アトロベント(Atrovent)(商標)、およびアルブテロール硫酸塩
 (プロエア(ProAir)(商標)、プロベンチル(Proventil)(商標))、およびI C S (例
 えば、ブデソニド(プルミコート(Pulmicort)(商標)およびプロピオン酸フルチカゾ
 ン(フロベント(Flovent)(商標)、ニプロピオン酸ベクロメタゾン(Q V A R (商標)
)と併用投与され得る。

【0356】

C O P D治療の併用療法において使用するのに好適であり得る他の薬剤としては、S C
 H 5 2 7 1 2 3 (C X C R 2アンタゴニスト)、グリコプロニウム臭化物((N V A 2 3
 7) シーブリ(Seebri)(商標) ブリーズヘラー(Breezhaler)(商標)、グリコピロニ
 ウム臭化物およびマレイン酸インダカテロール((Q V A 1 4 9) ウルチブロ(Ultibro
)(商標) ブリーズヘラー(Breezhaler)(商標)、グリコピロレートおよびフマル酸フ
 ォルモテロール(P T 0 0 3)、マレイン酸インダカテロール(Q V A 1 4 9)、オロダ
 テオール(ストリバーディ(Striverdi)(商標) レスピマット(Respimat)(商標)、チオ
 トロピウム(スピリバ(Spiriva)(商標)/オロダテロール(olodaterol)(ストリバーデ
 ィ(Striverdi)(商標) レスピマット(Respimat)(商標)、およびクリジニウム/フォ

10

20

30

40

50

ルモテロール吸入剤が挙げられる。

【0357】

本発明の一つの実施態様では、少なくとも1種類の他の治療薬は、経口コルチコステロイド、抗胸腺細胞グロブリン、サリドマイド、クロラムブシル、カルシウムチャンネル遮断薬、局所用皮膚軟化薬、ACE阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、エンドセリン-1受容体阻害剤、抗線維化薬、プロトンポンプ阻害剤またはイマチニブ、ARG201、およびトシリズマブから選択される。例えば、全身性硬皮症の治療では、STINGを調節する化合物、特に、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、経口コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン(デラトソン(Delatsone)(商標)、オラブレド(Orapred)、ミリブレド(Millipred)、オムニブレド(Omnipred)、エコノブレド(Econopred)、フロブレド(Flo-Pred))、免疫抑制薬(例えば、メトトレキサート(リウマトレックス(Rheumatrex)(商標)、トレキサール(Trexall)(商標))、シクロスポリン(サンディミュン(Sandimmune)(商標))、抗胸腺細胞グロブリン(アトガム(Atgam)(商標)、ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト(CellCept)(商標)、シクロホスファミド(サイトキサン(Cytoxan)(商標)、FK506(タクロリムス)、サリドマイド(サロミド(Thalomid)(商標)、クロラムブシル(ロイケラン(Leukeran)(商標)、アザチオプリン(イムラン(Imuran)(商標)、アザサン(Azasan)(商標))、カルシウムチャンネル遮断薬(例えば、ニフェジピン(プロカルジア(Procardia)(商標)、アダラート(Adalat)(商標)またはニカルジピン(カルデン(Cardene)(商標)、局所用皮膚軟化剤(ニトログリセリン軟膏)、ACE阻害剤(例えば、リシノプリル(ゼストリル(Zestril)(商標)、プリニビル(Prinivil)(商標)、ジルチアゼム(diltiazem)(カルディゼム(Cardizem)(商標)、カルディゼムSR(商標)、カルディゼムCD(商標)、カルディア(Cardia)(商標)、ディラコール(Dilacor)(商標)、チアザック(Tiazac)(商標))、セロトニン再取り込み阻害剤(例えば、フルオキセチン(プロザック(Prozac)(商標))、エンドセリン-1受容体阻害剤(例えば、ボセンタン(トラクリア(Tracleer)(商標)またはエボプロステノール(フロラン(Flolan)(商標)、ベレトリ(Veletri)(商標)、プロスタサイクリン(Prostacyclin)(商標))、抗線維化薬(例えば、コルヒチン(コルクリス(商標)、パラ-アミノ安息香酸(PABA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、およびD-ペニシラミン(カプリミン(Cuprimine)(商標)、デペン(Depen)(商標)、インターフェロン およびインターフェロン (INF-g))、プロトンポンプ阻害剤(例えば、オメプラゾール(プリロセック(PriLOSEC)(商標)、メトクロプラミド(レگران(Reglan)(商標)、ランソプラゾール(プレバシド(Prevacid)(商標)、エソメプラゾール(ネキシウム(Nexium)(商標)、パントラゾール(プロトニックス(Protonix)(商標)、ラベプラゾール(アシフェクス(Aciphex)(商標))またはイマチニブ(グリベック(Gleevec)(商標) ARG201 (arGentis Pharma ceu ti ca l)、ベリムマブ(ベンリスタ(Benlysta)(商標)、トシリズマブ(アクテマ(Actema)(商標)と併用投与され得る。

【0358】

シェーグレン症候群の治療では、STINGを調節する化合物、特に、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、抗リウマチ薬(ヒドロキシクロロキンおよびプラケニル(Plaquenil)(商標)、リドーラ(Ridaura)(商標)、キネレット(Kineret)(商標)、コリン作動性アゴニスト(サラジェン(Salagen)(商標)、エボサック(Evoxac)(商標)、JAK阻害剤(ゼルヤンツ(Xeljanz)(商標)、および抗TNF治療薬(レミケード(Remicade)(商標)、ヒュミラ(Humira)(商標)、エンブレル(Enbrel)(商標)、シムジア(Cimzia)(商標)、シンボニー(Simponi)(商標)と併用投与され得る。

【0359】

本発明の一つの実施態様では、少なくとも1種類の他の治療薬は、毛様体神経栄養増殖因子または遺伝子導入剤である。例えば、色素性網膜炎の治療では、STINGを調節する化合物、特に、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその薬学的に

10

20

30

40

50

許容可能な塩は、毛様体神経栄養増殖因子 (NT - 5 0 1 - CNTF) または遺伝子導入剤 U s h S t a t (商標) と併用投与され得る。

【 0 3 6 0 】

本発明の一つの実施態様では、少なくとも 1 種類の他の治療薬は、三価 (I I V 3) 不活化インフルエンザワクチン、四価 (I I V 4) 不活化インフルエンザワクチン、三価組換えインフルエンザワクチン、四価弱毒化生インフルエンザワクチン、抗ウイルス薬、または不活化インフルエンザワクチンから選択される。例えば、インフルエンザの治療では、 S T I N G を調節する化合物、特に、式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、三価 (I I V 3) 不活化インフルエンザワクチン (例えば、アフルリア (Afluria) (商標)、フルアリックス (Fluarix) (商標)、フルセルバックス (Flucelvax) (商標)、フルラバル (FluLaval) (商標)、フルピリン (Fluvirin) (商標)、フルゾン (Fluzone) (商標)、四価 (I I V 4) 不活化インフルエンザワクチン (例えば、フルアリックス (Fluarix) (商標) 四価、フルラバル (FluLaval) (商標) 四価、フルゾン (Fluzone) (商標) 四価)、三価組換えインフルエンザワクチン (例えば、フルブロック (FluBlok) (商標)、四価弱毒化生インフルエンザワクチン (例えば、フルミスト (FluMist) (商標) 四価)、抗ウイルス薬 (例えば、セルタミビル (タミフル (Tamiflu) (商標)、ザナミビル (リレンザ (Relenza) (商標)、リマンタジン (フルマジン (Flumadine) (商標)、またはアマンタジン (シンメトレル (Symmetrel) (商標))、またはフルアド (Fluad) (商標)、フルダゼ (Fludase)、 F l u N h a n c e (商標)、プレフルセル (PreFluCel)、またはバキシグリップ (VaxiGrip) (商標) と併用投与され得る。

【 0 3 6 1 】

ブドウ球菌感染の治療では、 S T I N G を調節する化合物、特に、式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、抗生物質 (例えば、 - ラクタムセファロsporin (デュリセフ (Duricef) (商標)、ケフゾール (Kefzol) (商標)、アンセフ (Ancef) (商標)、(ピオセフ (Biocef) (商標) など)、ナフシリン (ユニペン (Unipen) (商標)、スルホンアミド (スルファメトキサゾールおよびトリメトプリム (バクリム (Bacrim) (商標)、セプトラ (Septra) (商標)、スルファサラジン (アザルフィジン (Azulfidine) (商標)、アセチルスルフィソキサゾール (ガントリシン (Gantrisin) (商標) など)、またはバンコマイシン (バンコシン (Vancocin) (商標)) と併用投与され得る。

【 0 3 6 2 】

本発明の一つの実施態様では、少なくとも 1 種類の他の治療薬は、局所用免疫調節剤またはカルシニューリン阻害剤、局所コルチコステロイド、経口コルチコステロイド、インターフェロン、抗ヒスタミン薬、または抗生物質から選択される。例えば、アトピー性皮膚炎の治療は、 S T I N G を調節する化合物、特に、式 (I - N)、(I - P) もしくは (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、局所用免疫調節剤またはカルシニューリン阻害剤 (例えば、ピメクロリムス (エリデル (Elidel) (商標) またはタクロリムス軟膏 (プロトピック (Protopic) (商標))、局所コルチコステロイド (例えば、ヒドロコルチゾン (シナコート (Synacort) (商標)、ウエストコート (Westcort) (商標)、ベタメタゾン (時プロレン (Diprolene) (商標)、フルランドレノリド (コルダン (Cordan) (商標)、フルチカゾン (クチベート (Cutivate) (商標)、トリアムシノロン (ケナログ (Kenalog) (商標)、フルオシノニド (リデックス (Lidex) (商標)、およびクロベタゾール (テモベート (Temovate) (商標))、経口コルチコステロイド (例えば、ヒドロコルチゾン (コルテフ (Cortef) (商標)、メチルプレドニゾロン (メドロール (Medrol) (商標)、またはプレドニゾロン (ペディアブレド (Pediapred) (商標)、プレロン (Prelone) (商標)、免疫抑制剤 (例えば、シクロスポリン (ネオラル (Neoral) (商標) またはインターフェロン (アルフェロン (Alferon) N (商標)、インファゲン (Infergen) (商標)、イントロン (Intron) A、ロフェロン (Roferon) - A (商標))、抗ヒスタミン薬 (アタラックス (Atarax) (商標)、ピスタリル (Vistaril) (商標)、ベナドリル (Benadryl) (商標) などの掻痒用)、抗生物質 (例えば、ペニシリン誘導体フルクロキサシリン (フロキサベン (Flo

xapen) (商標) またはジクロキサシリン (ダイナペン (Dynapen) (商標)、エリスロマイシン (エリック (Eryc) (商標)、T-スタット (T-Stat) (商標)、エリトラ-ダーム (Erythra-Derm) (商標) など)、非ステロイド系免疫抑制薬 (例えば、アザチオプリン (イムラン (Imuran) (商標)、アザサン (Azasan) (商標)、メトトレキサート (リウマトレックス (Rheumatrex) (商標)、トレキサール (Trexall) 商標)、シクロスポリン (サンディミュン (Sandimmune) (商標)、またはミコフェノール酸モフェチル (セルセプト (CellCept) (商標)) と併用投与され得る。

【0363】

本発明の化合物はまた、それらの活性を調節するためのアジュバントとしてワクチンとともに処方され得る。このような組成物は、抗体または抗体フラグメントまたは抗原性成分 (限定されるものではないが、タンパク質、DNA、生菌もしくは死菌、および/またはウイルスもしくはウイルス様粒子を含む) を、限定されるものではないが、アルミニウム塩、油および水エマルション、熱ショックタンパク質、脂質 A 調製物および誘導體、糖脂質、他の TLR アゴニスト (例えば、CpG DNA または類似の因子、サイトカイン (例えば、GM-CSF または IL-12 または類似の因子) を含む、アジュバント活性を有する 1 以上の成分とともに含有し得る。

10

【0364】

本発明のさらなる面では、式 (I-N)、(I-P) もしくは (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなるワクチンアジュバントが提供される。さらに、式 (I-N)、(I-P) もしくは (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と抗原または抗原組成物とを含んでなるワクチン組成物も提供される。

20

【0365】

治療上「有効な量」は、そのような治療を必要とする患者に投与された際に、本明細書に定義されるように、効果的な治療または予防に十分な化合物の量を意味するものとする。よって、例えば、式 (I-N)、(I-P) もしくは (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療上有効な量は、それを必要とするヒトに投与された際に、STING の活性により媒介される病態が軽減、緩和または予防されるようにその活性を調節するのに十分な発明の薬剤の量である。このような量に相当する所与の化合物の量は、特定の化合物 (例えば、特定の化合物の効力 (pIC₅₀)、有効性 (EC₅₀)、および生体半減期)、病態およびその重篤度、治療を必要とする患者の特性 (例えば、年齢、大きさおよび体重) などの因子によって異なるが、当業者ならば慣例的に決定することができる。同様に、化合物の治療の期間および投与の時間 (投与間の時間および投与のタイミング、例えば、食前/食中/食後) は、治療を必要とする哺乳動物の特性 (例えば、体重)、特定の化合物およびその特性 (例えば、薬物動態特性)、疾患または障害およびその重篤度ならびに使用される特定の組成物および方法によって異なるが、当業者ならば決定することができる。

30

【0366】

「治療 ("Treating" or "treatment")」は、患者における疾患または障害の少なくとも軽減を意味するものとする。疾患または障害の軽減のための治療方法としては、例えば、以上に記載したように、STING により媒介される疾患または障害、遅延、治療または治癒のために従来から許容可能ないずれの様式での、本発明における化合物の使用も含む。一つの実施態様では、癌に関する「治療」は、癌を緩和すること、癌の 1 以上の症状を除去または軽減すること、癌の進行を緩徐化または除去すること、およびそれまでに罹患していたまたは診断済みの患者または対象における病態の再発を遅延させることを指す。

40

【0367】

「予防」は、疾患もしくはその生物学的兆候の発症の尤度を引き下げるため、またはその発症を遅延させるための薬物の予防的投与を指す。予防的療法は、例えば、対象が癌を発症する高いリスクがあると考えられる場合、例えば、対象が癌の強い家族歴を有する場合、または対象が発癌物質に曝されていた場合に適切である。

50

【0368】

本発明の化合物は、全身投与および局所投与の両方を含む、いずれの好適な投与経路によって投与してもよい。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、および吸入による投与が含まれる。非経口投与は、経腸、経皮、または吸入によるもの以外の投与経路を指し、一般に、注射または注入による。非経口投与としては、静脈内、筋肉内、および皮下注射または注入が含まれる。吸入は、口腔を経るものであり鼻道を経るものであり、患者の肺への投与を指す。局所投与としては、皮膚への適用を含む。

【0369】

腫瘍の治療に好適な上記の投与経路に加え、医薬組成物は、腫瘍内または腫瘍周辺注射による投与のためにも採用できる。本発明の化合物の、単一の固形腫瘍への直接的または近傍への腫瘍内または腫瘍周辺注射は、身体中の癌細胞を攻撃および破壊できる免疫応答を惹起し、罹患対象から腫瘍を実質的に減らし、場合によって永久的に排除することができると期待される。この様式における、遠隔部位の腫瘍を死滅させるための免疫系の活性化は一般にアプスコパル効果として知られ、動物において複数の治療モダリティで実証されている(van der Jeught, et al., Oncotarget, 2015, 6(3), 1359-1381)。局所または腫瘍内もしくは腫瘍周辺投与のさらなる利点は、はるかに低用量で同等の有効性を達成できる、従って、はるかに高い全身用量で見られ得る有害事象を最小化または排除できることである(Marabelle, A., et al., Clinical Cancer Research, 2014, 20(7), p1747-1756)。

【0370】

本発明の化合物は、一度の投与であっても、または所与の期間に様々な時間間隔で複数の療養は投与される投与計画に従って投与されてもよい。例えば、用量は、1日に1回、2回、3回、または4回投与してよい。用量は、所望の治療効果が達成されるまで、または所望の治療効果を維持するために無期限に投与してよい。本発明の化合物の好適な投与計画は、当業者により測定可能な吸収、分布、および半減期などのその化合物の薬物動態特性によって異なる。加えて、本発明の化合物に関して、このような投与計画が行われる期間を含む好適な投与計画は、治療される疾患または障害、治療される疾患または障害の重篤度、治療される患者の年齢および健康状態、治療される患者の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果など、当業者の知識および専門技術の範囲内の因子によって異なる。このような当業者には、さらに、好適な投与計画は、その投与計画に対する個々の患者の奏効が得られれば、または個々の患者が変更を必要とする場合には経時的に調節を必要とし得ることが理解されるであろう。総一日用量は1mg ~ 2000mgの範囲であり、好ましくは、総一日用量は1mg ~ 250mgの範囲である。

【0371】

療法において使用するためには、本発明の化合物は、必ずしも必要ではないが通常、患者に投与するために医薬組成物として処方される。よって、本発明はまた、本発明の化合物と少なくとも1種類の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を対象とする。

【0372】

本発明の医薬組成物は、バルク形態で調製および包装されてよく、有効量の本発明の化合物が抽出された後、散剤、シロップ、および注射用溶液などで患者に与えることができる。あるいは、本発明の医薬組成物は、単位投与形で調製および包装してもよい。経口適用には、例えば、1以上の錠剤またはカプセル剤が投与され得る。医薬組成物の用量は、少なくとも治療上有効な量の本発明の化合物(すなわち、式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物またはその塩、特に薬学的に許容可能な塩)を含有する。単位投与形で調製される場合、医薬組成物は、1mg ~ 1000mgの本発明の化合物を含有し得る。

【0373】

本明細書で提供されるように、1mg ~ 1000mgの本発明の化合物を含有する単位投与形(医薬組成物)は、STINGにより媒介される疾患または障害の治療を果たすた

10

20

30

40

50

めに、1日に1回、2回、3回、または4回、好ましくは、1日に1回、2回、または3回、より好ましくは、1日に1回または2回投与され得る。

【0374】

本発明の医薬組成物は一般に、1種類の本発明の化合物を含有する。しかしながら、特定の実施態様では、本発明の医薬組成物は、2種類以上の本発明の化合物を含有する。加えて、本発明の医薬組成物は、場合により、1種類以上の付加的治療薬（例えば、薬学上有効な化合物）をさらに含んでなってもよい。

【0375】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容可能な賦形剤」は、医薬組成物に形状または稠度を与える上で含まれる薬学的に許容可能な材料、組成物またはビヒクルを指す。各賦形剤は、混合された際に、患者に投与された際に本発明の化合物の有効性を実質的に低下させる相互作用および薬学的に許容可能でない医薬組成物をもたらす相互作用が回避されるように、医薬組成物の他の成分と適合しなければならない。加えて、各賦形剤は、当然のことながら、それを薬学的に許容可能とするに十分高い純度でなければならない。

【0376】

本発明の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤または賦形剤は一般に、所望の投与経路により患者への投与に適合した投与形に処方される。従来の投与形としては、(1)経口投与に適合したもの、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁液、溶液、エマルション、サシェ剤、およびカシエ剤；(2)非経口投与に適合したもの、例えば、無菌溶液、懸濁液、および再構成用散剤；(3)経皮投与に適合したもの、例えば、経皮パッチ；(4)直腸投与に適合したもの、例えば、坐剤；(5)吸入に適合したもの、例えば、エアゾールおよび溶液；ならびに(6)局所投与に適合したもの、例えば、クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト、スプレー、フォーム、およびゲルが挙げられる。

【0377】

好適な薬学的に許容可能な賦形剤は、選択される特定の投与形によって異なる。加えて、好適な薬学的に許容可能な賦形剤は、それらが組成物中で果たし得る特定の機能に関して選択されてもよい。例えば、ある種の薬学的に許容可能な賦形剤は、均一な投与形の製造を助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学的に許容可能な賦形剤は、安定な投与形の製造を助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学的に許容可能な賦形剤は、患者に投与された際に本発明の1または複数の化合物をある器官または身体部分から別の器官または身体部分に運搬または輸送するのを助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学的に許容可能な賦形剤は、患者のコンプライアンスを高めるそれらの能力のために選択され得る。

【0378】

好適な薬学的に許容可能な賦形剤としては、下記の種の賦形剤：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、被覆剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、沈殿防止剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、矯味剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤が含まれる。当業者ならば、ある種の薬学的に許容可能な賦形剤が2つ以上の機能を果たす場合があり、どのくらいの賦形剤が処方物中に存在するか、および他にどんな成分が処方物中に存在するかによって別の機能を果たす場合があることを認識するであろう。

【0379】

当業者は、本発明で使用するための適当な量で好適な薬学的に許容可能な賦形剤を選択できるだけの知識と技量を有する。加えて、薬学的に許容可能な賦形剤を記載し、好適な薬学的に許容可能な賦形剤の選択に有用であり得る、当業者に利用可能ないくつかの情報源がある。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、および The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

【0380】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて調製される。当技術分野で慣用される方法のいくつかはRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

【0381】

一つの面では、本発明は、有効量の本発明の化合物と希釈剤または増量剤とを含んでなる、錠剤またはカプセル剤などの固体経口投与形を対象とする。好適な希釈剤および増量剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、セルロースおよびその誘導體（例えば、微晶質セルロース）、硫酸カルシウムおよび第二リン酸カルシウムが含まれる。経口固体投与形は、結合剤をさらに含んでなり得る。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントガム、グアーガム、ポビドン、およびセルロースおよびその誘導體（例えば、微晶質セルロース）が含まれる。経口固体投与形は、崩壊剤をさらに含んでなり得る。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが含まれる。経口固体投与形は、滑沢剤をさらに含んでなり得る。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが含まれる。例えば、錠剤は、来の方法を用いて調製可能であり、下記のように処方される：化合物 5 mg ; 微晶質セルロース 100 mg ; ラクトース 100 mg ; グリコール酸ナトリウムデンプン 30 mg ; ステアリン酸マグネシウム 2 mg ; 総重量 237 mg。カプセル剤は従来の方法を用いて調製可能であり、下記のように処方される：化合物 15 mg ; 乾燥デンプン 178 mg ; ステアリン酸マグネシウム 2 mg ; 総重量 195 mg。

【0382】

本発明の化合物はまた、ワクチンとともに、それらの活性を調節するためのアジュバントとして処方されてもよいと理解される。このような組成物は、限定されるものではないが、タンパク質、DNA、生菌もしくは死菌および/または完全ウイルス、不活化ウイルスもしくはスプリットウイルスまたはウイルス様粒子、組換えタンパク質もしくはその抗原性フラグメントを含む抗体または抗体フラグメントまたは抗原性成分を、場合により、限定されるものではないが、アルミニウム塩、油および水エマルション、熱ショックタンパク質、サポニン、脂質A調製物および誘導體、糖脂質、リポソーム、TLRアゴニスト（例えば、CpG DNAまたは類似の因子）、サイトカイン（例えば、GM-CSFまたはIL-12、または類似の因子）を含む、アジュバント活性を有する1以上の他の成分とともに含有し得る。

【0383】

ある特定の本発明の化合物は、強力な免疫調節剤であり得、従って、それらを取り扱う上で注意を払わなければならない。

【実施例】

【0384】

以下、実施例で本発明を説明する。これらの実施例は本発明範囲を限定すること意図するものではなく、本発明の化合物、組成物、および方法を作製および使用するために当業者に指針を与えることを意図する。本発明の特定の実施態様が記載されるが、当業者ならば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更および修正が行えることを認識するであろう。

【0385】

ある特定の本発明の化合物は、強力な免疫調節剤であり得、従って、それらを取り扱う上で注意を払わなければならないことが理解されるであろう。

【0386】

本明細書に記載の反応は、本明細書に定義されるように多様な異なる置換基（例えば、

R¹、R²など)を有する本発明の化合物を作出ために適用可能である。当業者ならば、特定の置換基が本明細書に記載される合成方法に適合しない場合には、その置換基はそれらの反応条件に安定な好適な保護基で保護すればよいことを認識するであろう。好適な保護基およびそのような好適な保護基を用いて種々の置換基を保護および脱保護するための方法は当業者に周知であり；それらの例は、T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (第4版, J. Wiley and Sons, 2006)に見出すことができる。そうではないことが述べられない限り、総ての出発材料は商業的供給者から入手し、それ以上精製せずに使用した。

【0387】

本明細書に記載のある特定の間接化合物は、本発明のなおさらなる面をなす。

10

【0388】

一般合成法

本発明の化合物は、以下の反応スキームで示される合成手順を用いて作製することができる。これらの手順は熟練の有機化学者の知識をもってすれば、本発明の他の化合物を作製するため容易に適合させることができる。これらのスキームに示される合成は、本明細書で概略を示す反応との適合性を達成するために必要であれば適宜保護された適当な前駆体を用い、多様な異なるR基を有する本発明の化合物を作出するために適用可能である。必要に応じ、続いての脱保護により、一般に開示される性質の化合物が得られる。これらのスキームは式(I-N)、(I-P)または(I)の化合物についてのみ示されているが、それらは、本発明の化合物を作製するために使用され得る方法の例示である。中間体(本発明の化合物の作製において使用される化合物)はまた塩としても存在し得る。

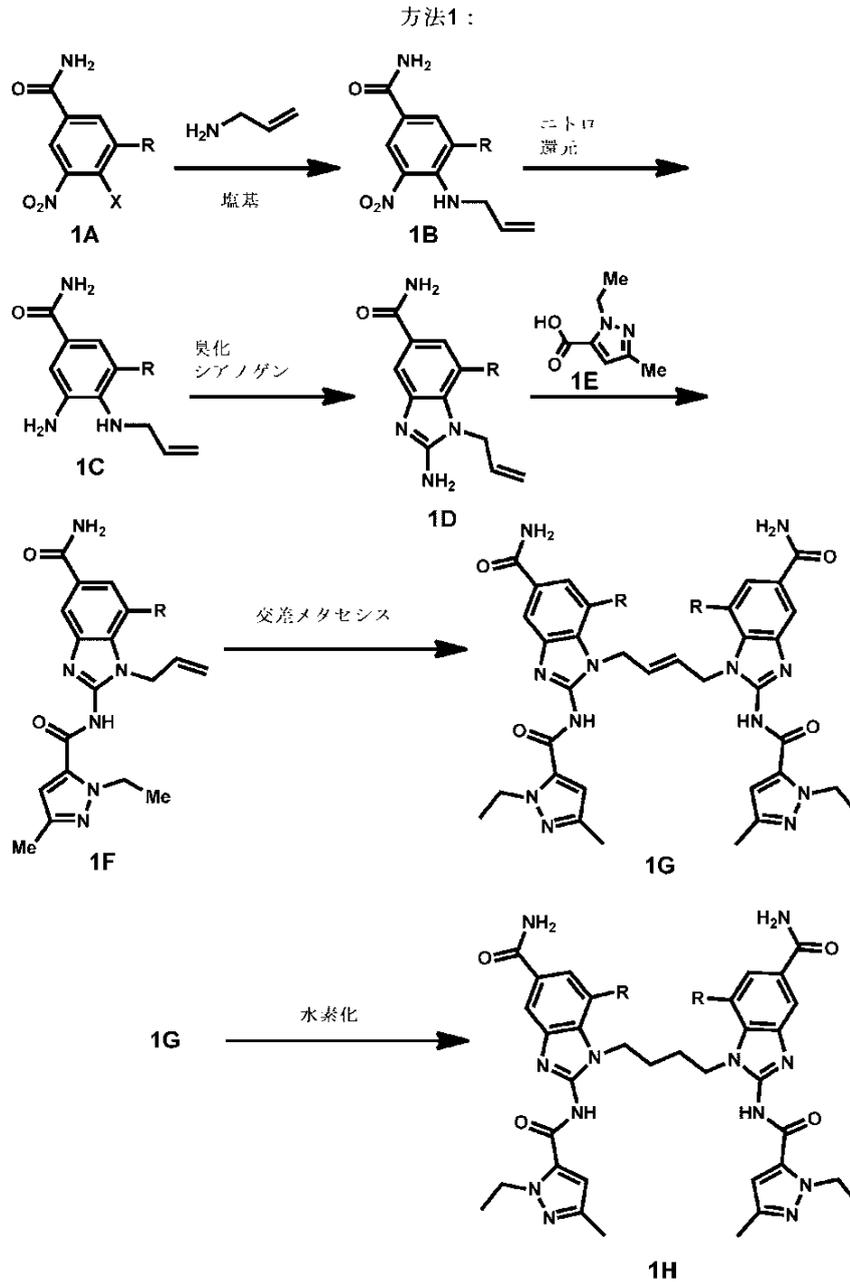
20

【0389】

方法1：適当なニトロ-ハロベンズアミド(1A)を塩基または金属により媒介されるカップリング条件下、アミン(アシルアミンが一例として使用される)で処理すると、アニリン(1B)が得られる。続いての適当な条件によるcニトロ基の還元によりジアニン(1C)が得られる。臭化シアノゲンと反応させると、アミノベンズイミダゾール(1D)が得られる。アミノベンズイミダゾール(aminobenzimidazole)とピラゾール酸(1E)の間のペプチドカップリングにより、アミドベンズイミダゾールモノマー(1F)が生じる。2分子の(1F)間の交差メタセシス反応により不飽和二量体(1G)が得られ、これを水素化すると飽和二量体1Hを得ることができる。

30

【化40】



10

20

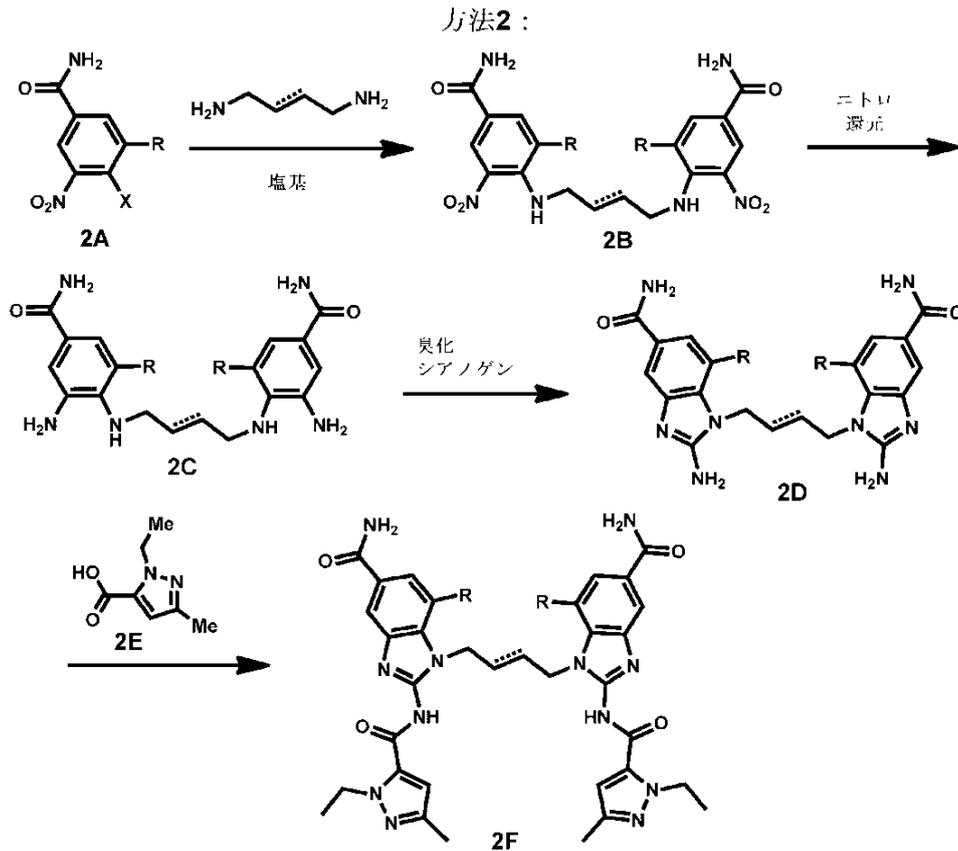
30

【0390】

方法2: 2分子の適当なニトロ - ハロベンズアミド (2A) を塩基または金属により媒介されるカップリング条件下、ジアミンで処理すると、ビスカップリングアニリン (2B) が得られる。続いての適当な条件によるニトロ基のビス還元により、ジアニリン (2C) が得られる。臭化シアノゲンと反応させると、アミノベンズイミダゾール二量体 (2D) が得られる。ビスアミン (2D) と2分子のピラゾール酸 (2E) の間のペプチドカップリングにより、アミドベンズイミダゾール二量体 (2F) が生じる。

40

【化 4 1】

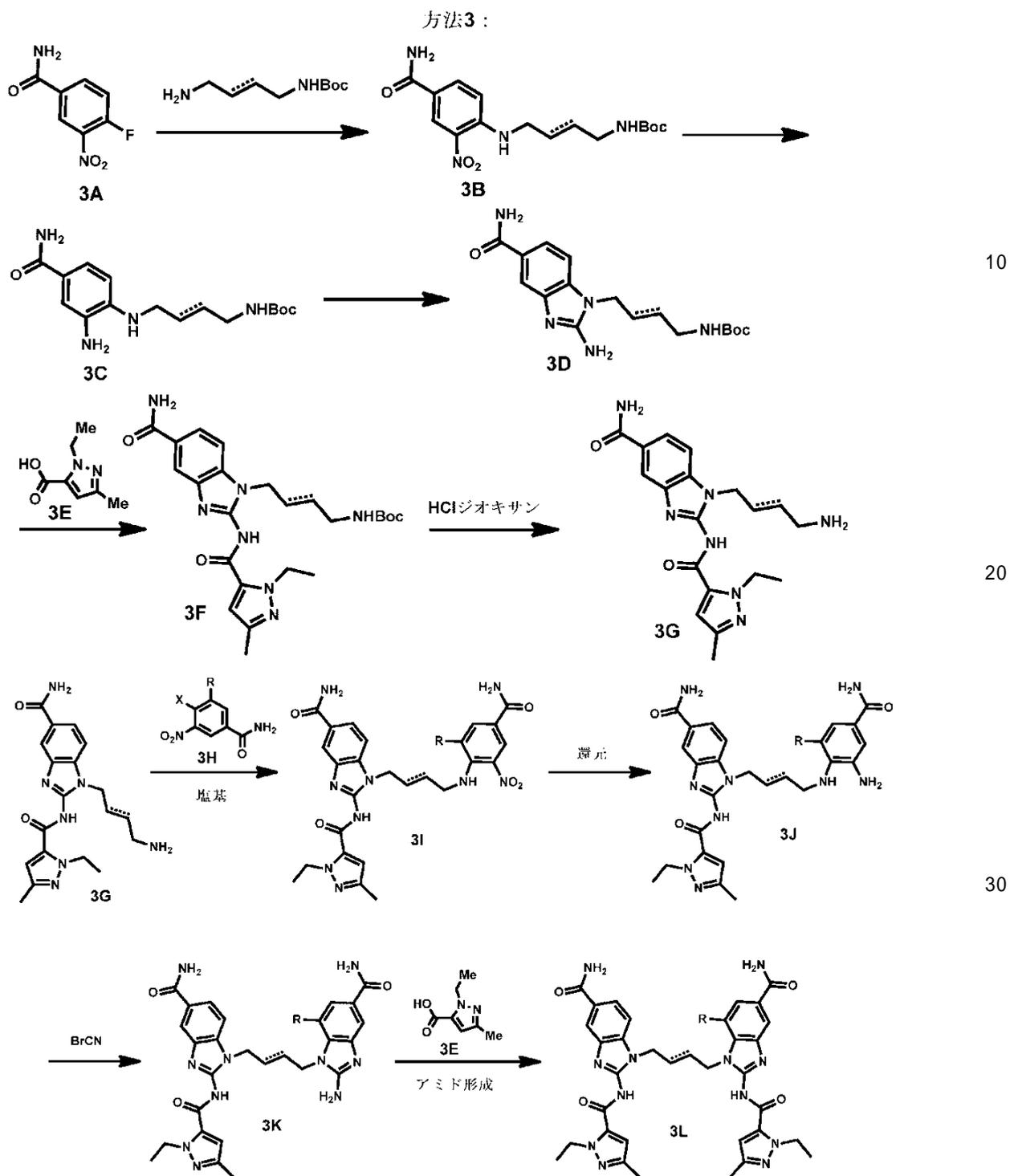


【 0 3 9 1】

方法 3 : フルオロニトロベンズアミド (3 A) を塩基または金属により媒介されるカップリング条件下、一保護ジアミンで処理すると、アニリン (3 B) が得られる。続いての適切な条件によるニトロ基の還元により、ジアニリン (3 C) が得られる。臭化シアノゲンと反応させると、アミノベンズイミダゾール (3 D) が得られる。アミン (3 D) とピラゾール酸 (3 E) の間のペプチドカップリングによりアミドベンズイミダゾール (3 I) が生じ、これをアミン保護基に適切な条件下で脱保護すると、アミン (3 G) が得られる。アミン (3 G) を適切なハロニトロベンズアミド (3 H) とカップリングすると (3 I) が得られ、ニトロ基の還元によりジアニリン (3 J) が得られる。(3 J) を臭化シアノゲンで処理するとアミノベンズイミダゾール (3 K) が生じ、これをアミドカップリング条件下、ピラゾール酸 (3 E) で処理すると、非対称二量体 (3 L) が得られる。

30

【化42】



【0392】

方法4: 適当なニトロ-ハロベンズアミド(4A)を塩基または金属により媒介されるカップリング条件下、一保護ジアミンで処理すると、アリリアニリン(4B)が得られる。続いての適当な条件によるニトロ基の還元により、ジアニリン(4C)が得られる。臭化シアノゲンと反応させると、アミノベンズイミダゾール(4D)が得られる。アミン(4D)とピラゾール酸(4E)の間のペプチドカップリングによりアミドベンズイミダゾール(4F)が生じ、これをアミン保護基に適当な条件下で脱保護すると、アミン(4G)が得られる。アミン(4G)をフルオロニトロベンズアミド(4H)とカップリングさせると(4I)が得られ、次に、ニトロ基を還元するとジアニリン(4J)が得られる。(4J)を臭化シアノゲンで処理するとアミノベンズイミダゾール(4K)が生じ、これ

10

20

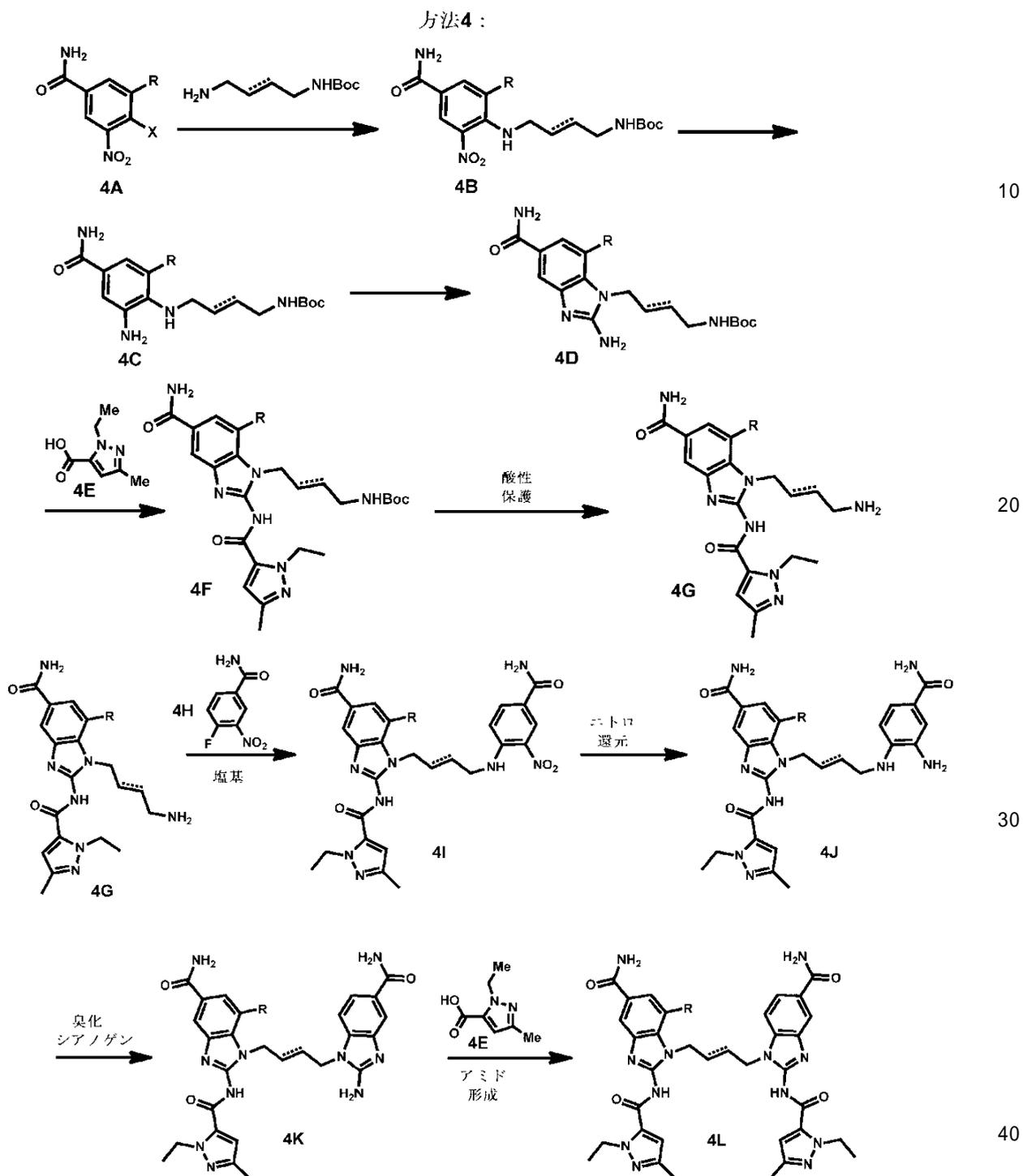
30

40

50

をアミドカップリング条件下、ピラゾール酸(4E)で処理すると、非対称二量体(4L)が得られる。

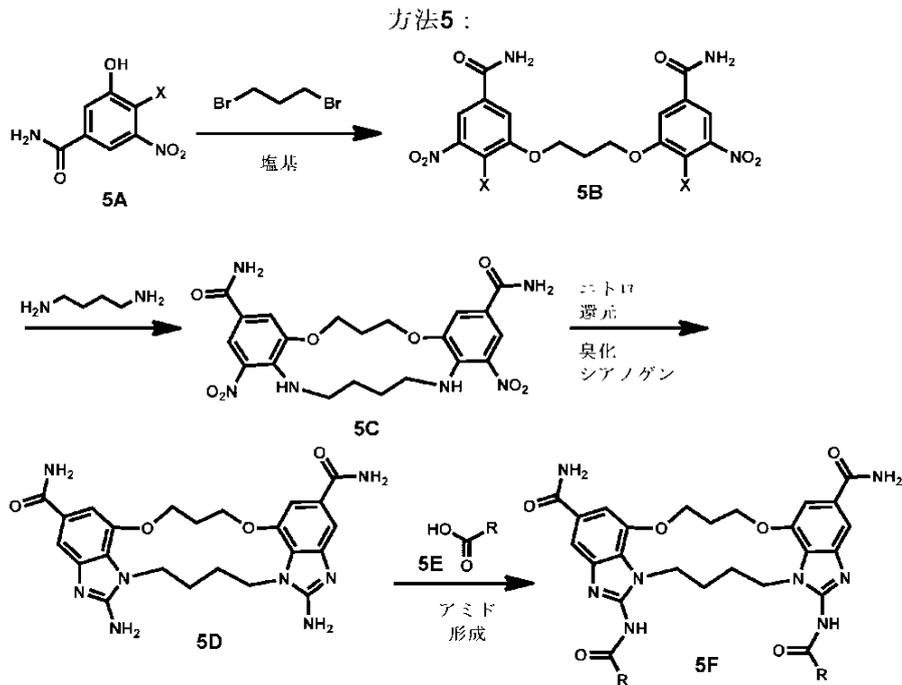
【化43】



【0393】

方法5 2分子の適当なフェノール(5A)をジブロモプロパンなどのビス求電子物質と反応させると、エーテル結合二量体(5B)が得られる。次に、二量体(5B)を好適なジアミンと反応させると、大環(5C)が得られる。ニトロ基の還元とその後の臭化シアノゲンでの処理により、ビスアミノベンズイミダゾール(5D)が得られる。適当な酸(5E)とのアミドカップリングにより、ビスアミドベンズイミダゾール大環(5F)が得られる。

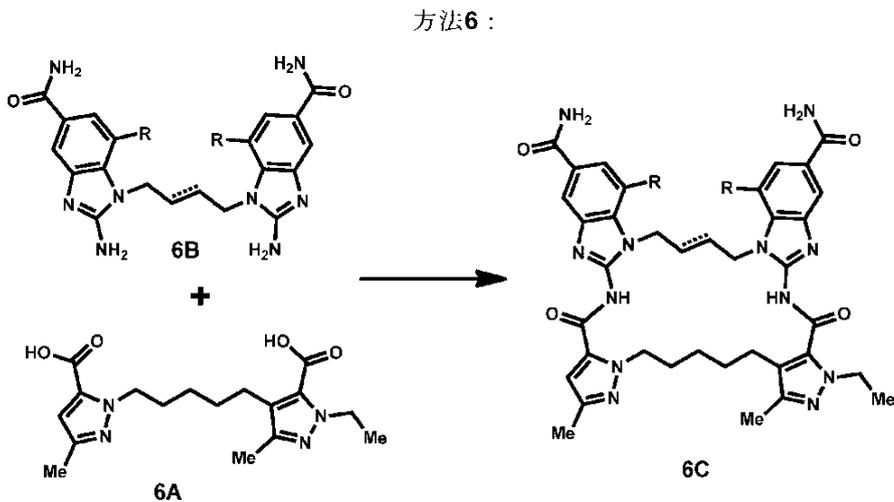
【化44】



【0394】

方法6: ビスピラゾール酸6A(方法8)をアミドカップリング条件下でアミノベンズイミダゾール二量体(6B)と反応させると、アミドベンズイミダゾール大環(6C)が得られる(各Rは同じであっても異なってもよい)。

【化45】

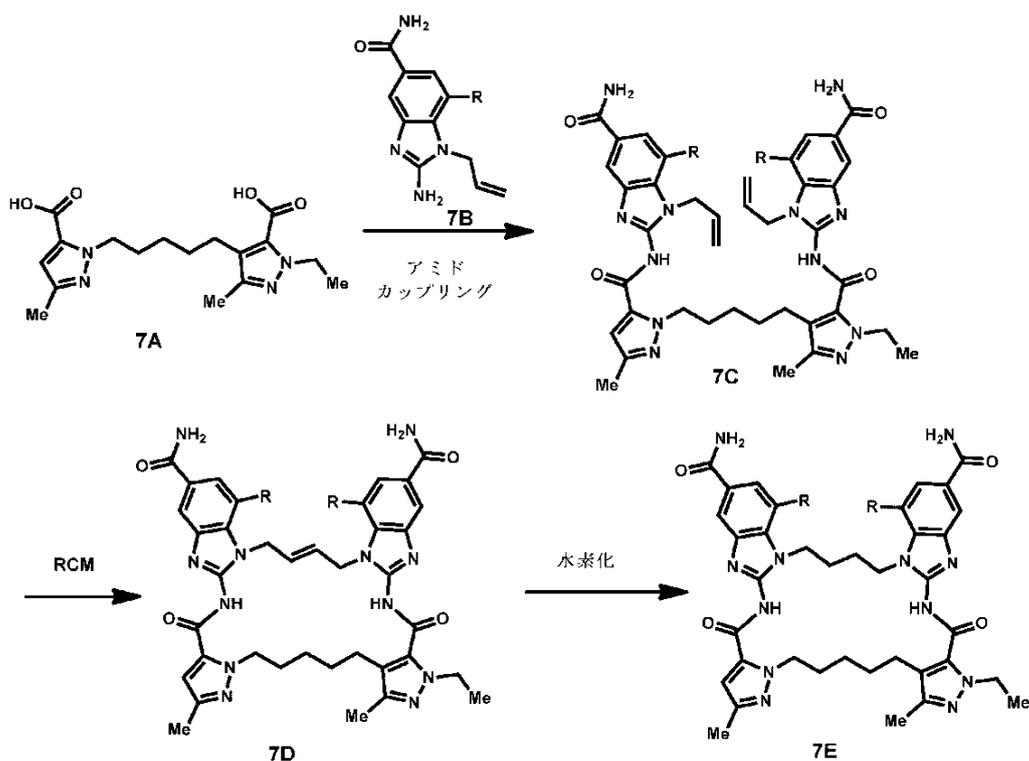


【0395】

方法7: ビスピラゾール酸7A(方法8)をアミドカップリング条件下で2分子のアミノベンズイミダゾール(7B)と反応させると、ピラゾール結合二量体(7C)が得られる。閉環メタセシス反応により不飽和大環(7D)が得られ、これを水素化すると、飽和アミドベンズイミダゾール大環(7E)が得られる。

【化46】

方法7:



10

20

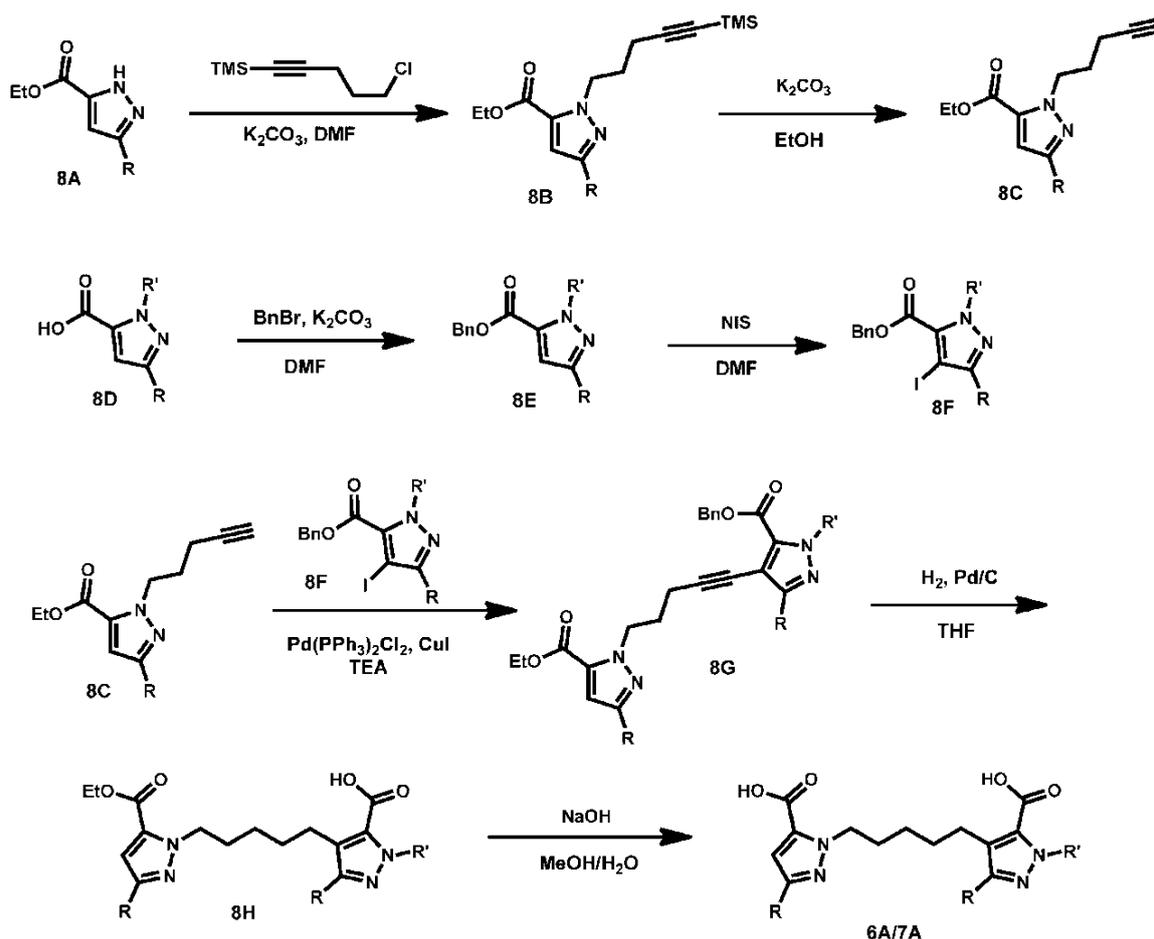
【0396】

方法8: 置換(ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-カルボキシレート(8C)は、(5-クロペン-1-イン-1-イル)トリメチルシランによる置換1H-ピラゾール-カルボキシレート(8A)のN-アルキル化とその後の脱シリル化により形成され得る。4-ヨード-1H-ピラゾール-カルボキシレート(8F)は、対応する1H-ピラゾール-カルボン酸(8D)のエステル化とその後の1-ヨードピロリジン-2,5-ジオンを用いたヨウ素化により形成され得る。置換(ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-カルボキシレート(8C)と4-ヨード-1H-ピラゾール-カルボキシレート(8F)との、パラジウムにより触媒されるカップリングにより、アルキニル結合ビスピラゾール(8G)が形成される。このアルキニル結合ビスピラゾールの水素化とその後の加水分解により、上記の方法6および7で使用されるビスピラゾール酸(6A/7A)が得られる。

30

【化47】

方法8:



10

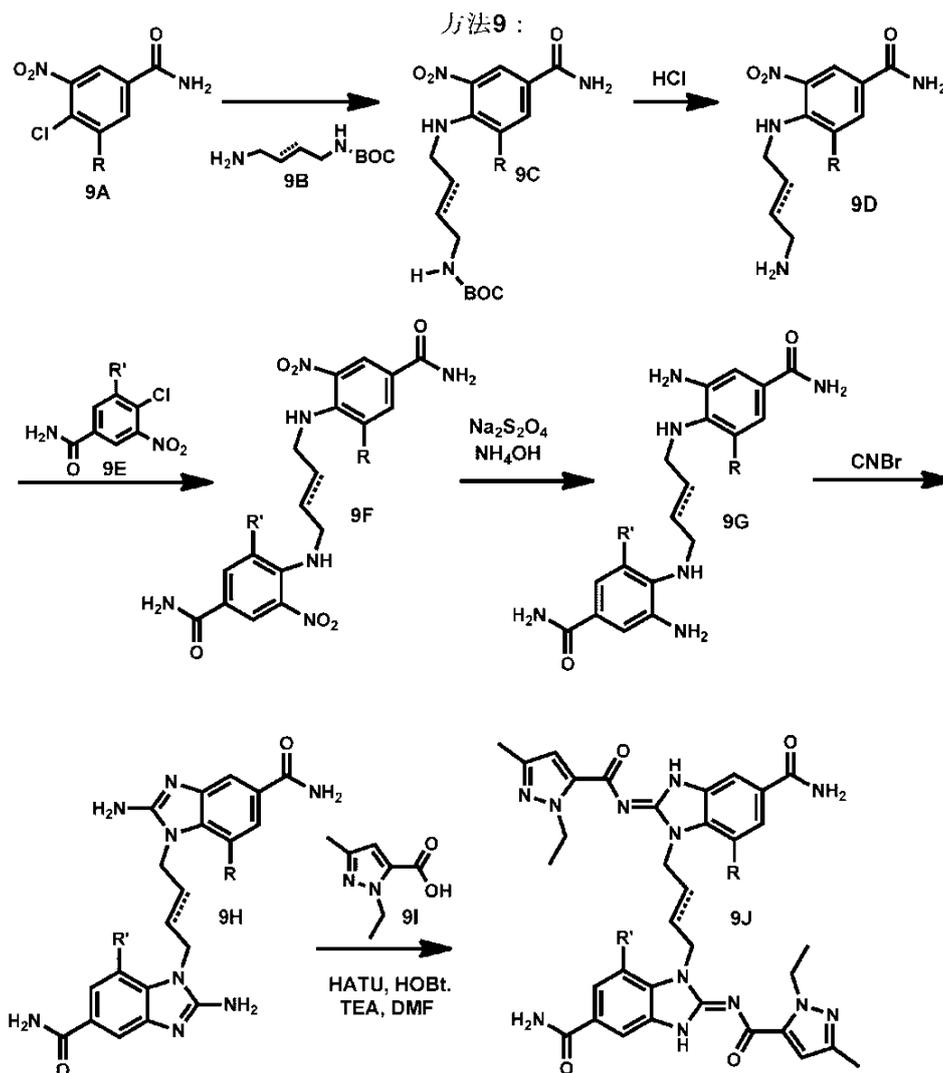
20

【0397】

方法9: 適当なニトロ-ハロベンズアミド(9A)を塩基または金属により媒介されるカップリング条件下、一保護ジアミン(例えば、9B)で処理すると、カップリングアニリン(9C)が得られる。続いての第一級アミンの脱保護により、アミン9Dが得られる。第2級ニトロ-ハロベンズアミド(9E)を塩基または金属により媒介されるカップリング条件下でアミン9Dと反応させると、ビス-ニトロ二量体ベンズアミド(9F)が得られる。適当な条件によるニトロ基の二重還元により、ジアニリン(9G)が得られる。臭化シアノゲンと反応させると、アミノベンズイミダゾール二量体(9H)が得られる。ピスアミン9Hと2分子のピラゾール酸(9I)の間のペプチドカップリングにより、アミドベンズイミダゾール二量体(9J)が生じる。

30

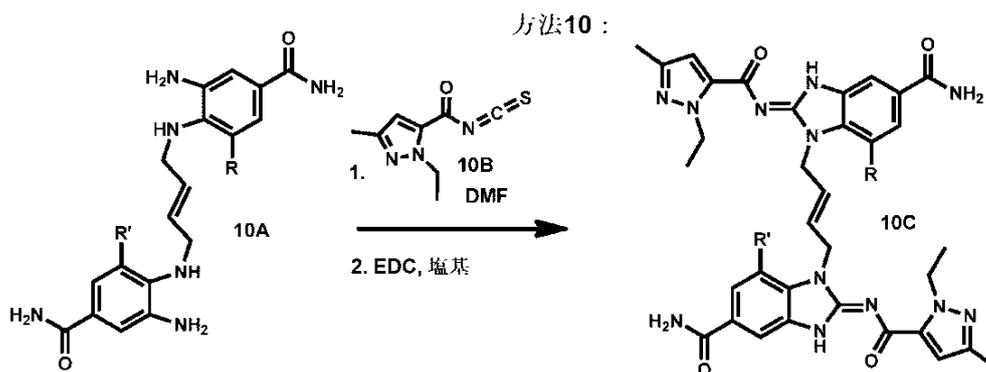
【化48】



【0398】

方法10: テトラアニリン(10A、方法9または別の一般法により作製)を反応が完了するまでイソチオシアネート(10B)で処理することができる。工程1が完了したところで、EDC(または他の好適なカップリング試薬)およびトリエチルアミン(または他の好適な塩基)を加え、その反応物を完了するまで攪拌すると、アミドベンズイミダゾール二量体(10C)が得られる。

【化49】



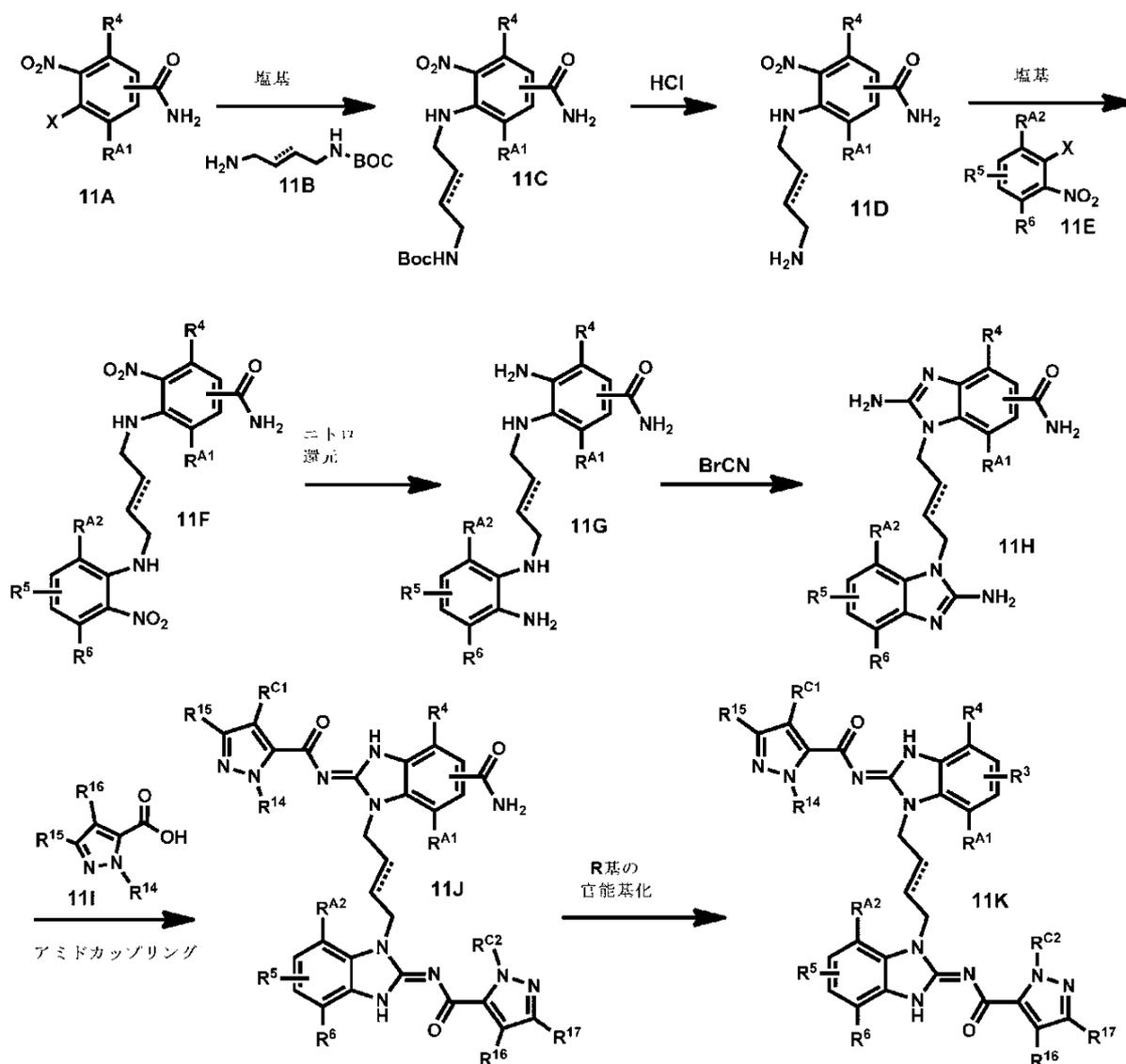
【0399】

方法11: 総ての変数は式(I-N)、(I-P)または式(I)に定義される通りである。適宜置換された八口ニトロベンズアミド(11A)を11Bなどの一保護ジアミン

と反応させると、ニトロアニリン 11C が得られる。アミン保護基の脱保護によりアミン 11D が得られ、これをハロ - ニトロフェニル化合物 11E と反応させると、ビス - ニトロ 11F が得られる。両ニトロ基を還元するとビス - アニリン 11G が得られ、これを臭化シアノゲンで処理すると、ビスアミノベンズイミダゾール 11H が得られる。11I などのピラゾール酸とのアミドカップリングにより、置換アミドベンズイミダゾール二量体 11J が得られる。好適な官能基が 11J に存在する場合、これらの基のさらなる官能基化により 11K などのさらなる化合物を得ることが可能である。

【化 50】

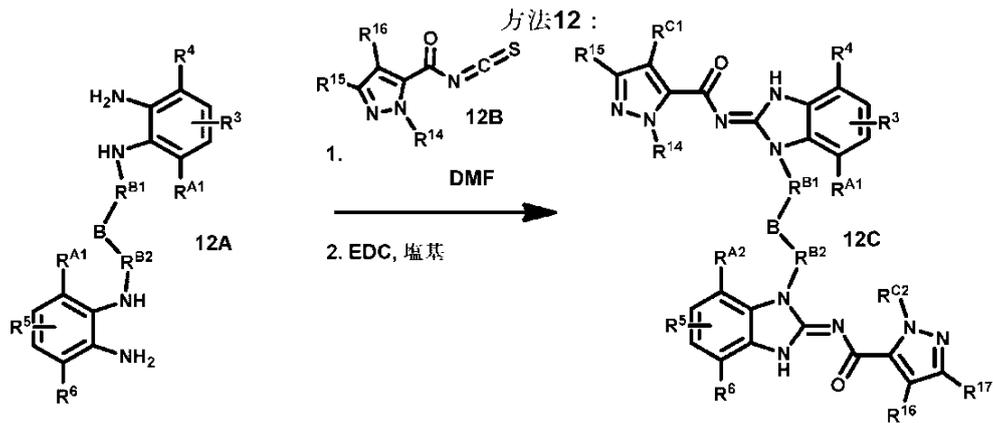
方法 11 :



【0400】

方法 12 : 方法 12 では、 $R^{C2} = R^{14}$ 、 $R^{17} = R^{15}$ および $R^{16} = R^{C1}$ 、他の総ての変数は式 (I - N)、式 (I - P) または式 (I) に定義される通りである。テトラアニリン (12A、方法 11、16 または別の一般法により作製) を、反応の完了まで 12B などのイソチオシアネートで処理することができる。工程 1 が完了したところで、EDC (または他の好適なカップリング試薬) およびトリエチルアミン (または他の好適な塩基) を加え、その反応物を完了するまで攪拌すると、アミドベンズイミダゾール二量体 (12C) が得られる。

【化51】



10

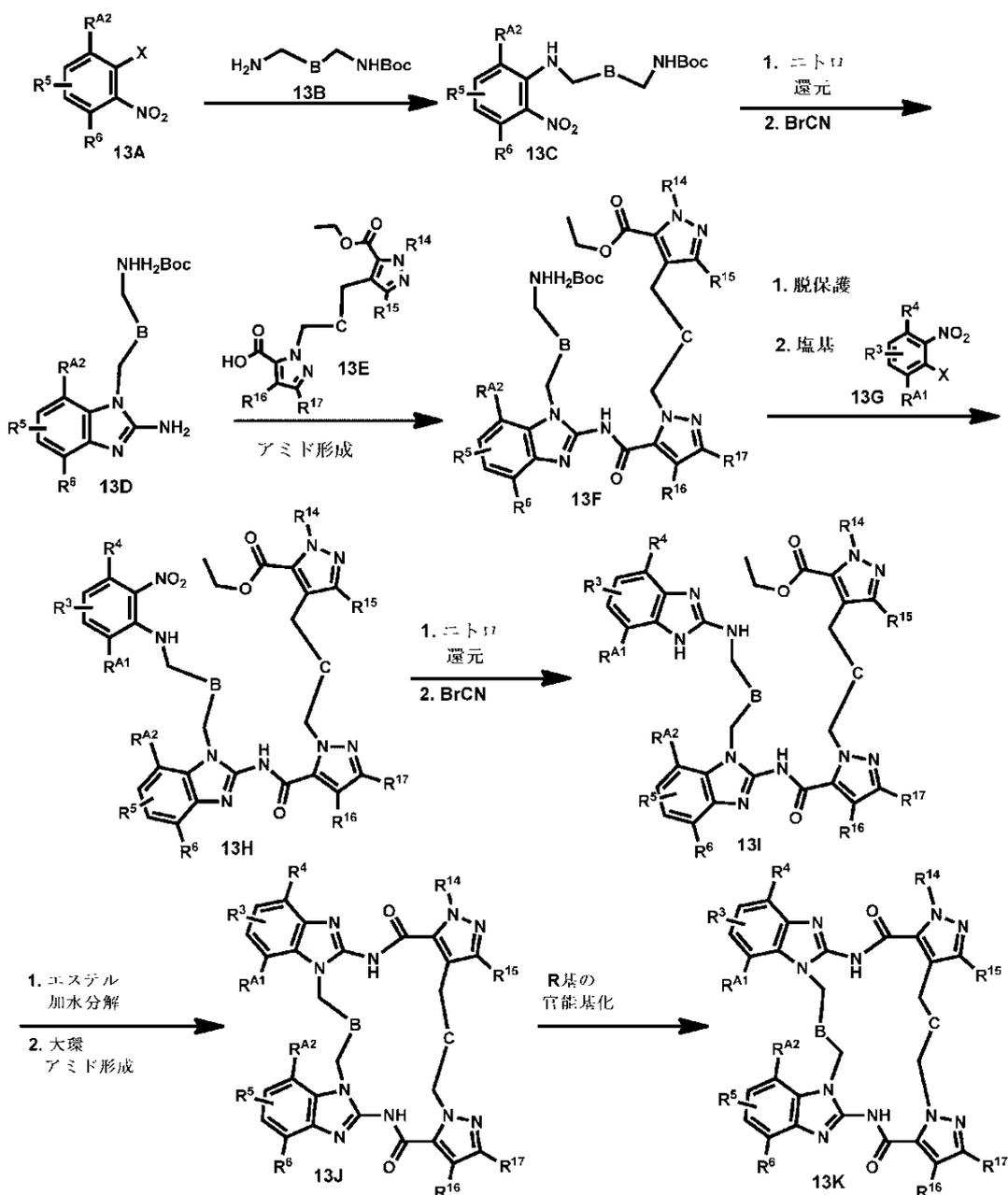
【0401】

方法13: 方法13では、総ての変数は式(I-N)、式(I-P)または式(I)に定義される通りである。置換を有する大環状化合物はこの方法により得ることができる。置換ハロニトロフェニル化合物(13A)を、2つのアミン基の間にリンカー基(B)を含む好適なジアミン(13B)で処理すると、アミン13Cが得られる。ニトロ基の還元とその後の臭化シアノゲンでの処理により、アミノベンズイミダゾール13Dが得られる。13Dと2つのピラゾールの間にリンカー基(C)を含むモノカルボン酸ビス-ピラゾール(例えば、13E)の間のアミドカップリングにより、アミドベンズイミダゾール(13F)が得られる。アミン基の脱保護は第2級置換ハロ-ニトロ-フェニル(13G)への付加によるニトロ-エステル13Hの提供を可能とする。13Hのニトロ基の還元とその後の臭化シアノゲンでの処理により、アミノベンズイミダゾール13Iが得られる。次に、ピラゾールエステルの加水分解は大環状アミドの形成による大環状アミドベンズイミダゾール13Jの提供を可能とする。好適な官能基が13J上に存在すれば、これらの基のさらなる官能基化により13Kなどのさらなる化合物を得ることが可能である。

20

【化52】

方法13:

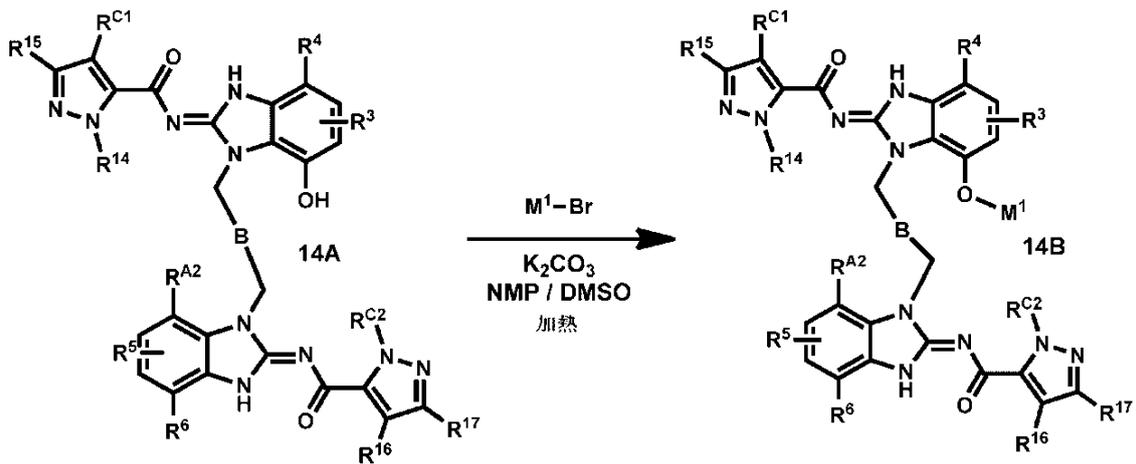


【0402】

方法14: -O-M¹は、式(I)、式(I-N)、または式(I-P)においてqが0である場合のR^{A1}に関して定義されるように、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)オキシとして定義される。総ての他の変数は式(I-N)、式(I-P)または式(I)に定義される通りである。本明細書に記載される一般合成法の1つによって作製される14Aなどの、フェノールを含む二量体アミドベンズイミダゾールを、臭化アルキルなどの好適なアルキル化剤および炭酸カリウムなどの塩基の使用により、フェノール上でアルキル化することができる。好適な官能基が14B上に存在すれば、これらの基のさらなる官能基化によりさらなる化合物を得ることが可能である。

【化53】

方法14:



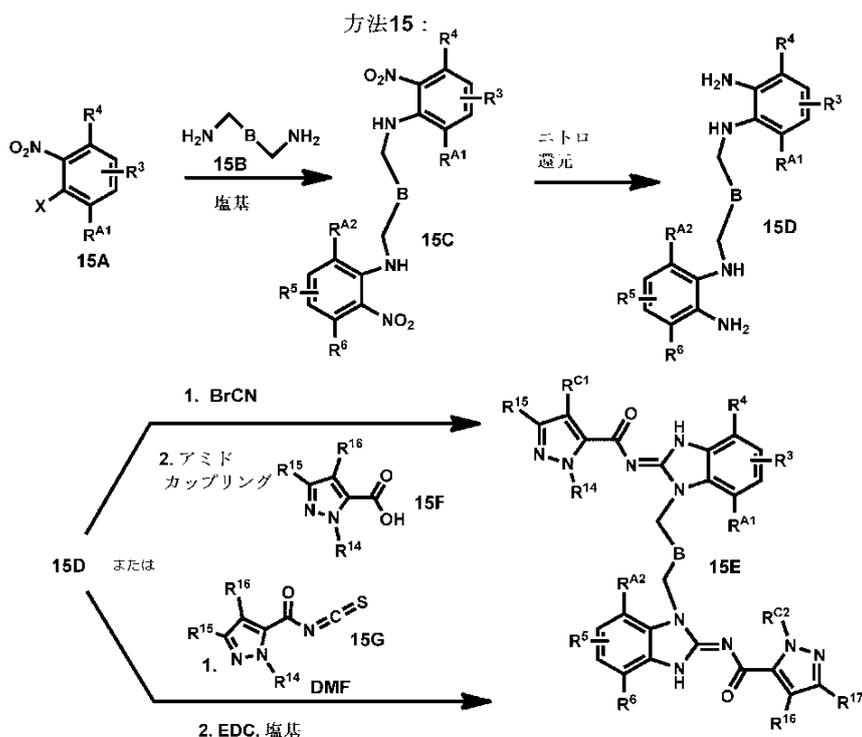
10

【0403】

方法15: 総ての変数は式(I-N)、式(I-P)または式(I)に定義される通りである。適宜置換されたハロ-ニトロフェニル化合物(15A)を、15Bなどのリンカー基(B)を含むジアミンと反応させると、ビス-ニトロ二量体15Cが得られる。両ニトロ基を還元するとテトラアニリン15Dが得られ、これを2つの方法: 1) 臭化シアノゲンで処理してビスアミノベンズイミダゾールを得た後に、15Fなどのピラゾール酸とのアミドカップリングを行うこと; または2) 反応が完了するまでイソチオシアネート(15G)で処理した後に、EDC(または他の好適なカップリング試薬)およびトリエチルアミン(または他の好適な塩基)を添加し、その反応物を完了するまで攪拌することのうち一方によってアミドベンズイミダゾール二量体(15E)へ変換することができる。好適な官能基が15E上に存在すれば、これらの基のさらなる官能基化によりさらなる化合物を得ることが可能である。

20

【化54】



10

20

30

【0404】

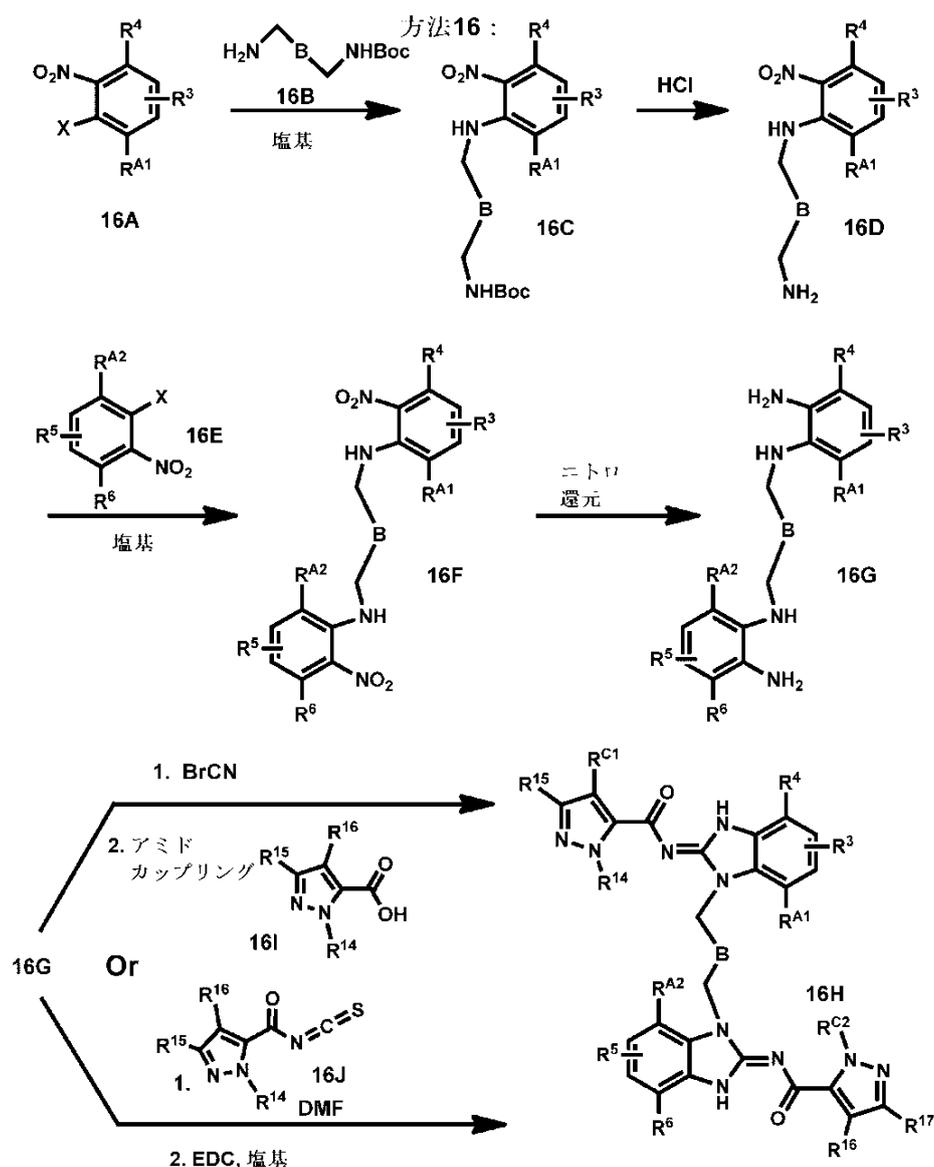
方法16: 総ての変数は式(I-N)、式(I-P)または式(I)に定義される通りである。適宜置換されたハロ-ニトロフェニル化合物(16A)を、16Bなどのリンカー基(B)を含む一保護ジアミンと反応させると、ニトロ-アニリン16Cが得られる。アミン保護基の脱保護によりアミン16Dが得られ、これをハロ-ニトロフェニル化合物16Eと反応させると、ビス-ニトロ二量体16Fが得られる。両ニトロ基の還元によりテトラアニリン16Gが得られ、これを2つの方法: 1) 臭化シアノゲンで処理してビスアミノベンズイミダゾールを得た後に、16Iなどのピラゾール酸とのアミドカップリングを行うこと; または2) 反応が完了するまでイソチオシアネート(16J)で処理した後に、EDC(または他の好適なカップリング試薬)およびトリエチルアミン(または他の好適な塩基)を加え、その反応物を完了するまで攪拌することのうちの一方によってアミドベンズイミダゾール二量体(16H)に変換することができる。好適な官能基が16H

40

50

上に存在すれば、これらの基のさらなる官能基化によりさらなる化合物を得ることが可能である。

【化55】



10

20

30

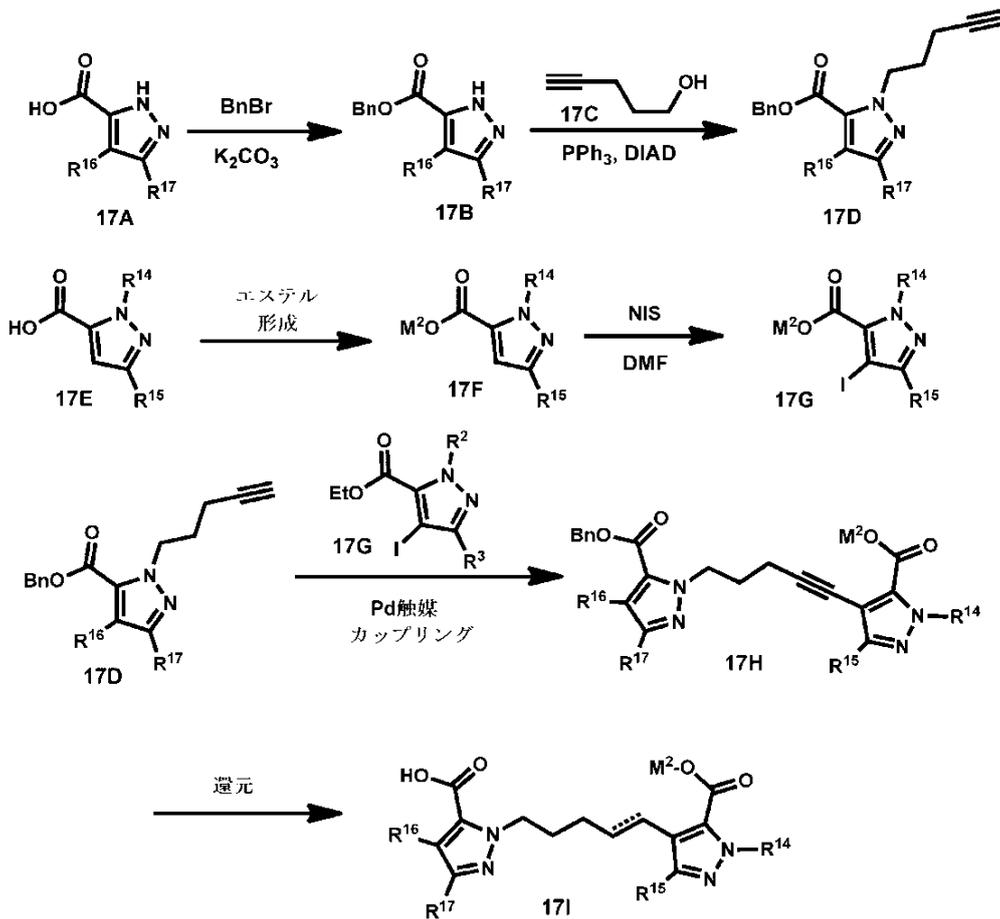
【0405】

方法17: M^2 は $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または $COOM^2$ はベンジルエステルの水素化分解に不活性ないずれのエステルであってもよい。総ての他の変数は式(I-N)、式(I-P)または式(I)に定義される通りである。(ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-カルボキシレート(17D)などの置換ピラゾールエステルは、置換1H-ピラゾール-カルボキシレート(17A)のエステル化によるエステル17Bの形成とその後の光延条件下でのN-アルキル化により形成され得る。4-ヨード-ピラゾール エステル(17G)は、対応するピラゾール-カルボン酸(17E)のエステル化とその後の1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(NIS)を用いたヨウ素化により形成され得る。17Dなどのアルキル化ピラゾールと4-ヨード-ピラゾール-エステル(17G)との、パラジウムにより触媒されるカップリングにより、架橋ビスピラゾール(17H)が形成される。この架橋ビスピラゾールの還元および水素化分解により、ビスピラゾール酸(17I)が得られる。

40

【化56】

方法17:



10

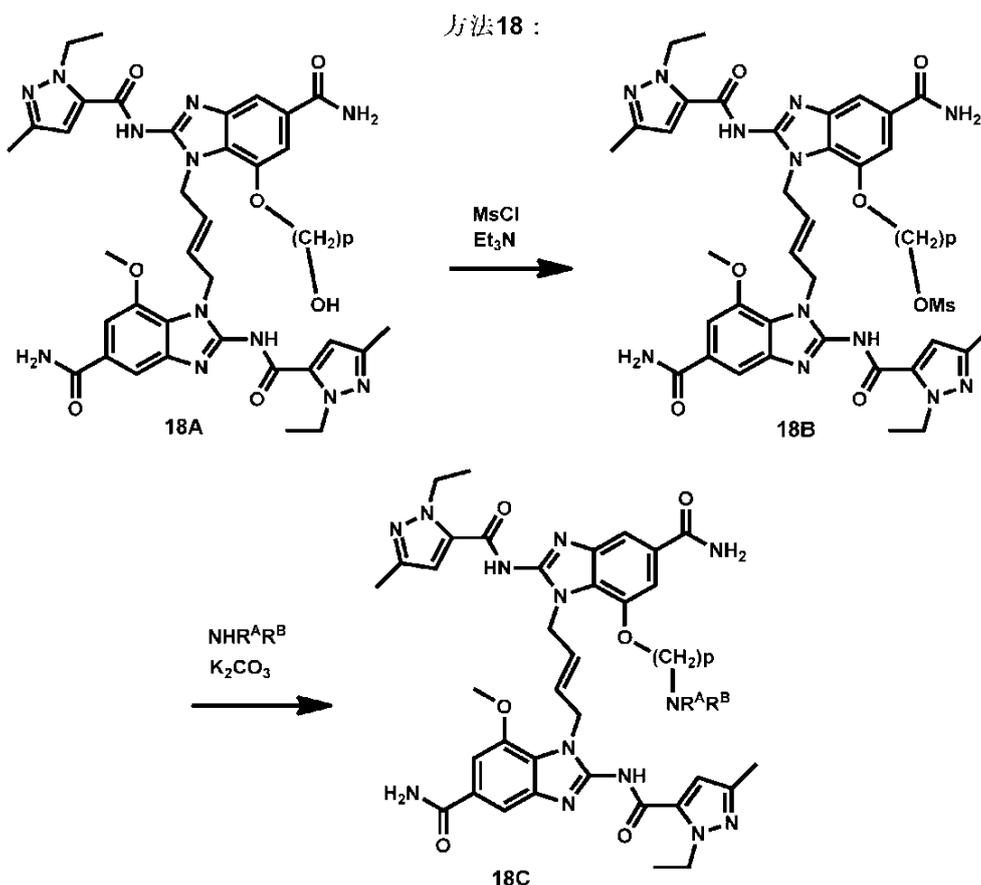
20

【0406】

方法18: 総ての変数は式(A)に定義される通りである。(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(18A)を塩化メタンスルホンおよびトリエチルアミンで処理することができる。工程1が完了したところで、生じたメシル酸塩(18B)をアミン(NHR^AR^B)およびK₂CO₃で処理し、その反応物を完了するまで50~80で加熱すると、所望の化合物(18C)が得られる。

30

【化57】



10

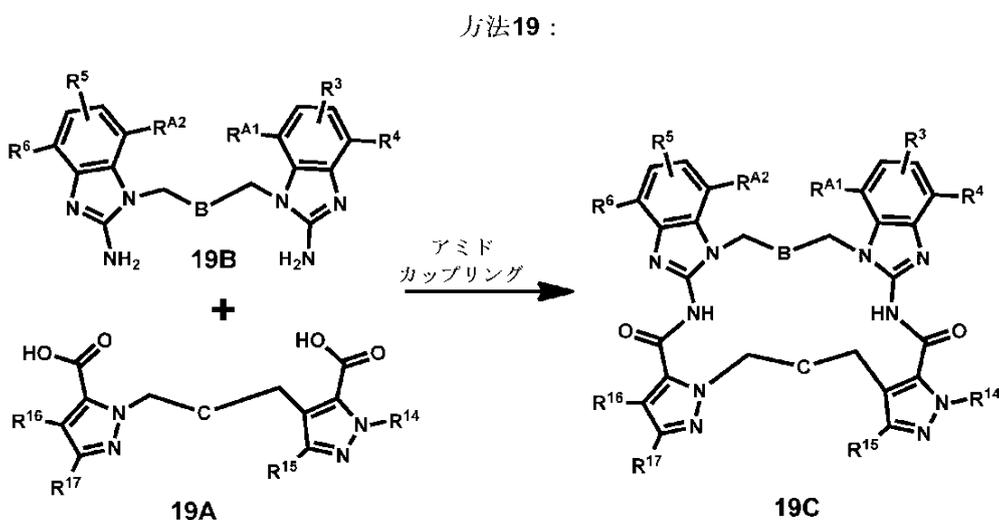
20

【0407】

方法19: 総ての変数は式(I-N)、式(I-P)または式(I)に定義される通りである。本明細書に記載される方法の1つにより作製された、リンカー基(B)を含む、適宜置換されたビス-アミノベンズイミダゾール(19B)を、リンカー基(C)を組み込んだビスピラゾール(19A)およびアミドカップリング試薬と反応させると、大環状ビスアミドベンズイミダゾールが得られる。

30

【化58】



40

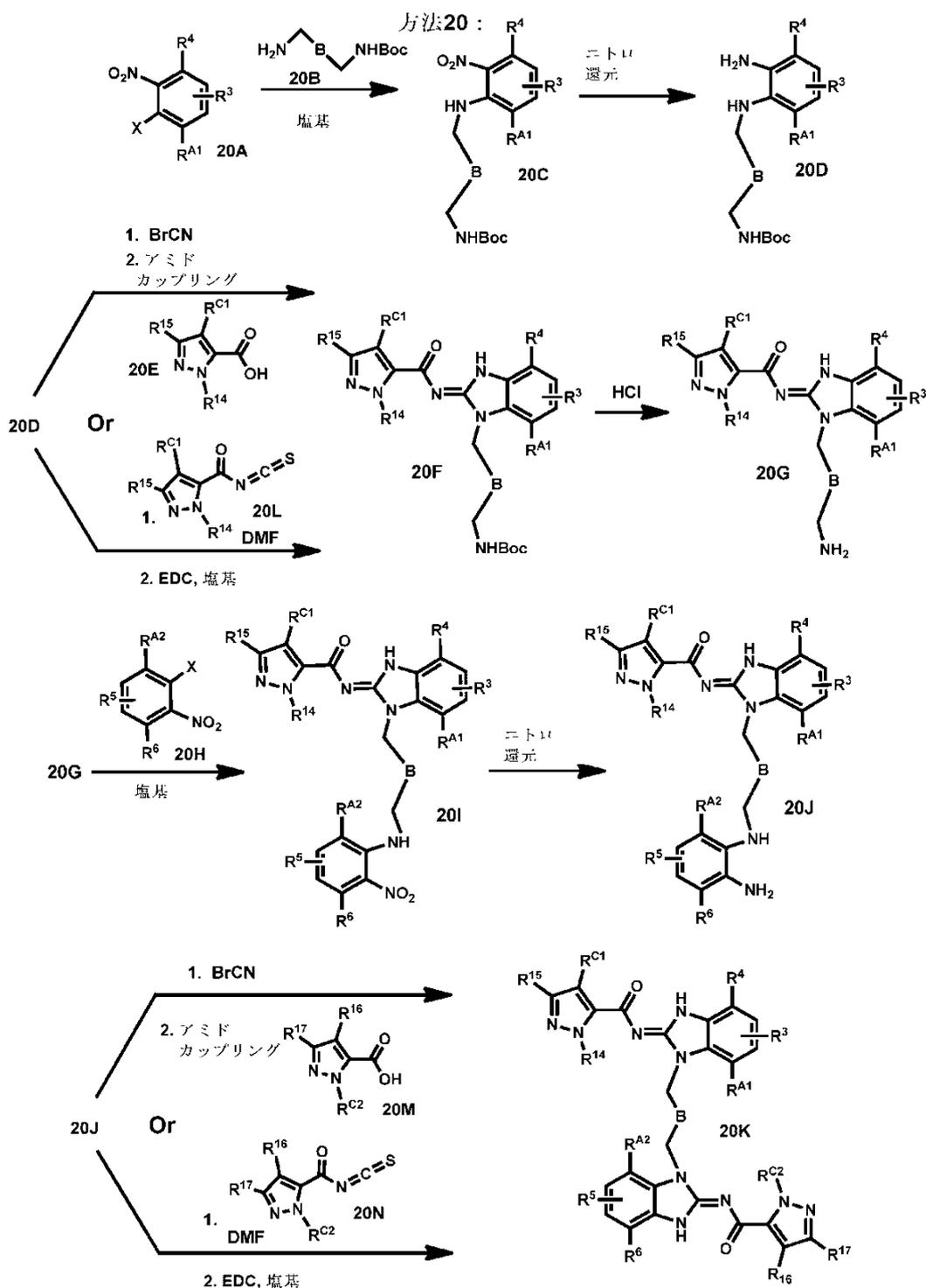
【0408】

方法20: 総ての変数は式(I-N)、式(I-P)または式(I)に定義される通りである。適宜置換されたハロ-ニトロフェニル化合物(20A)を、20Bなどのリンカー基(B)を含む一保護ジアミンと反応させると、ニトロ-アニリン20Cが得られる。適当な条件下でニトロ基を還元するとジアニリン20Dが得られ、これを2つの方法: 1

50

臭化シアノゲンで処理した後に20Eなどのピラゾール酸とのアミドカップリングを行うこと；または2)反応が完了するまでイソチオシアネート(20L)で処理した後にEDC(または他の好適なカップリング試薬)およびトリエチルアミン(または他の好適な塩基)を加え、その反応物を完了するまで攪拌することのうちの一方によってアミドベンズイミダゾール20Fに変換することができる。アミン保護基の脱保護によりアミン20Gが得られ、これをハロ-ニトロフェニル化合物20Hと反応させると、二量体ニトロアニリン20Iが得られる。ニトロ基の還元によりビス-アニリン20Jが得られ、これを2つの方法：1)臭化シアノゲンで処理してビスアミノベンズイミダゾールを得た後に、20Mなどのピラゾール酸とのアミドカップリングを行うこと；または2)反応が完了するまでイソチオシアネート(20N)で処理した後に、EDC(または他の好適なカップリング試薬)およびトリエチルアミン(または他の好適な塩基)を加え、その反応物を完了するまで攪拌することのうちの一方によってアミドベンズイミダゾール二量体(20K)に変換することができる。好適な官能基が20K上に存在すれば、これらの基のさらなる官能基化によりさらなる化合物を得ることが可能である。

【化59】



10

20

30

40

【0409】

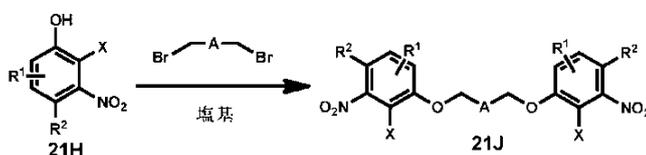
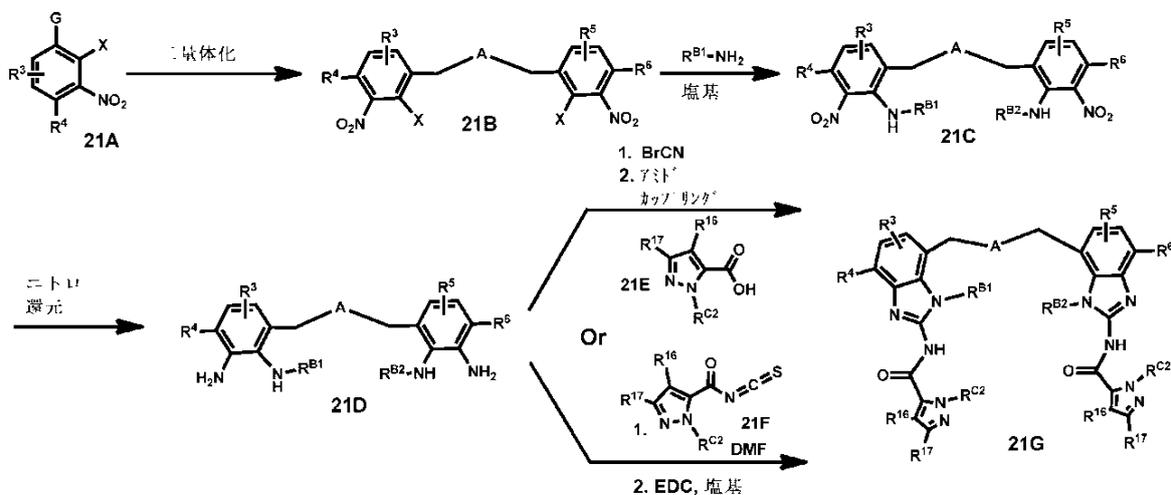
方法21: 総ての変数は式(I-N)、式(I-P)または式(I)に定義される通りである。2分子の適宜官能化されたニトロ-ハロ-フェニル(21A)を二量体化すると、リンカー基(A)を含むビス-ニトロ二量体21Bが得られる。次に、21Bをアミンまたはジアミンと反応させると、ジアニリン21Cが得られる。ニトロ基の還元によりテトラアニリン21Cが得られ、これを2つの方法: 1) 臭化シアノゲンで処理してビスアミノベンズイミダゾールを得た後に、21Eなどのピラゾール酸とのアミドカップリングを行うこと; または2) 反応が完了するまでイソチオシアネート(21F)で処理した後に、EDC(または他の好適なカップリング試薬)およびトリエチルアミン(または他の好適な塩基)を加え、その反応物を完了するまで攪拌することのうちの一方によってアミド

50

ベンズイミダゾール二量体 (21G) が得られる。好適な官能基が 21G 上に存在すれば、これらの基のさらなる官能基化によりさらなる化合物を得ることが可能である。二量形成の一般例は、好適なニトロ - フェノール (21H) とビス - ハリドおよび塩基の反応によるビス - フェノール二量体 21J の取得である。

【化 60】

方法21:



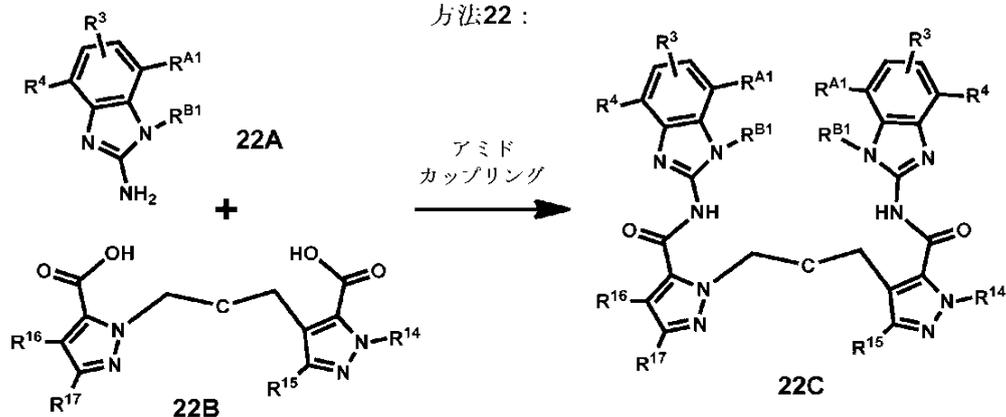
【0410】

方法 22: 総ての変数は式 (I - N)、式 (I - P) または式 (I) に定義される通りである。本明細書に記載の方法の 1 つにより作製された、適宜置換されたアミノベンズイミダゾール (22A) を、リンカー基 (C) を組み込んだビスピラゾール (22B) およびアミドカップリング試薬と反応させると、二量体ビスアミドベンズイミダゾールが得られる。好適な官能基が 22C 上に存在すれば、これらの基のさらなる官能基化によりさらなる化合物を得ることが可能である。

【0411】

【化 61】

方法22:

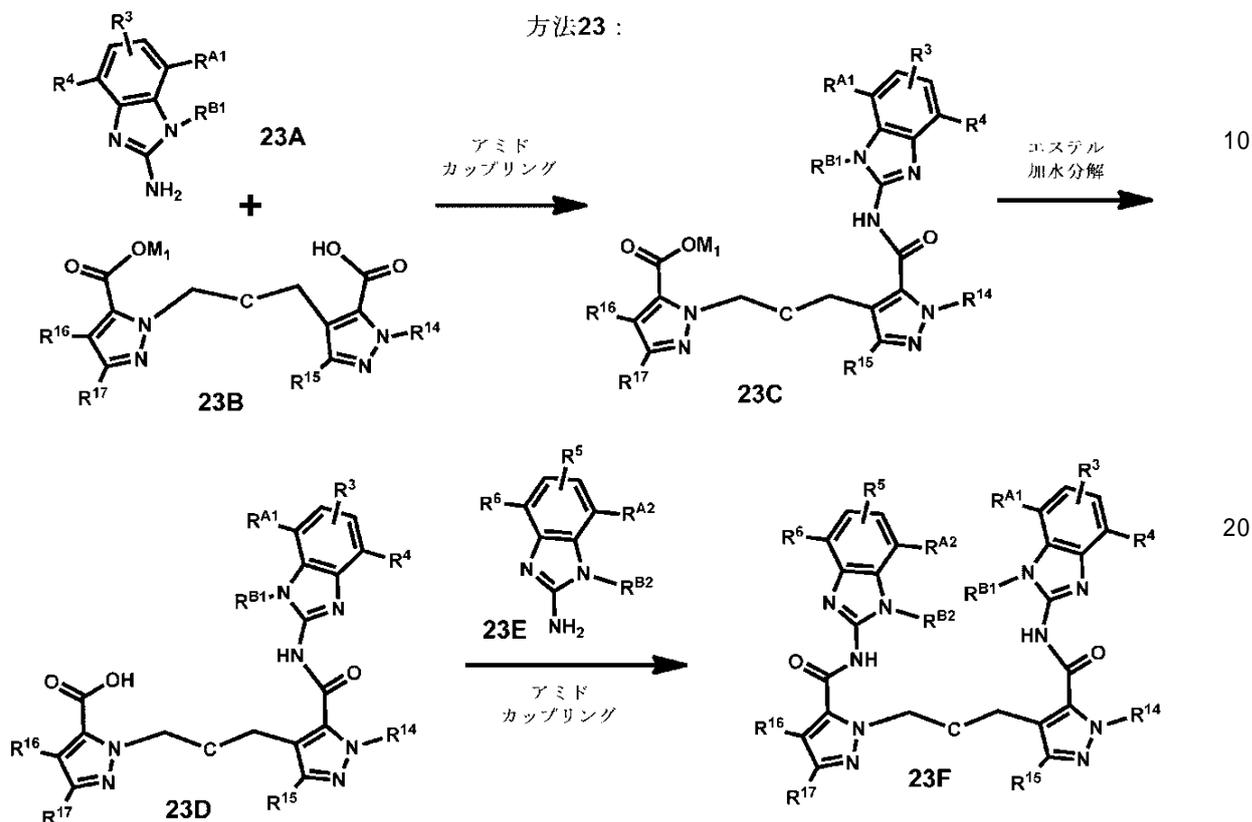


【0412】

方法 23: 総ての変数は式 (I - N)、式 (I - P) または式 (I) に定義される通りである。本明細書に記載の方法の 1 つにより作製された、適宜置換されたアミノベンズイミダゾール (23A) を、リンカー基 (C) を組み込んだモノ - カルボン酸ビスピラゾー

ル(23B)およびアミドカップリング試薬と反応させると、23Cなどのアミドベンズイミダゾールエステルが得られる。ピラゾールエステルの加水分解により酸23Dが得られ、これを第2級アミノベンズイミダゾール(23E)とカップリングさせると、二量体ビスアミドベンズイミダゾール(23F)が得られる。好適な官能基が23F上に存在すれば、これらの基のさらなる官能基化によりさらなる化合物を得ることが可能である。

【化62】



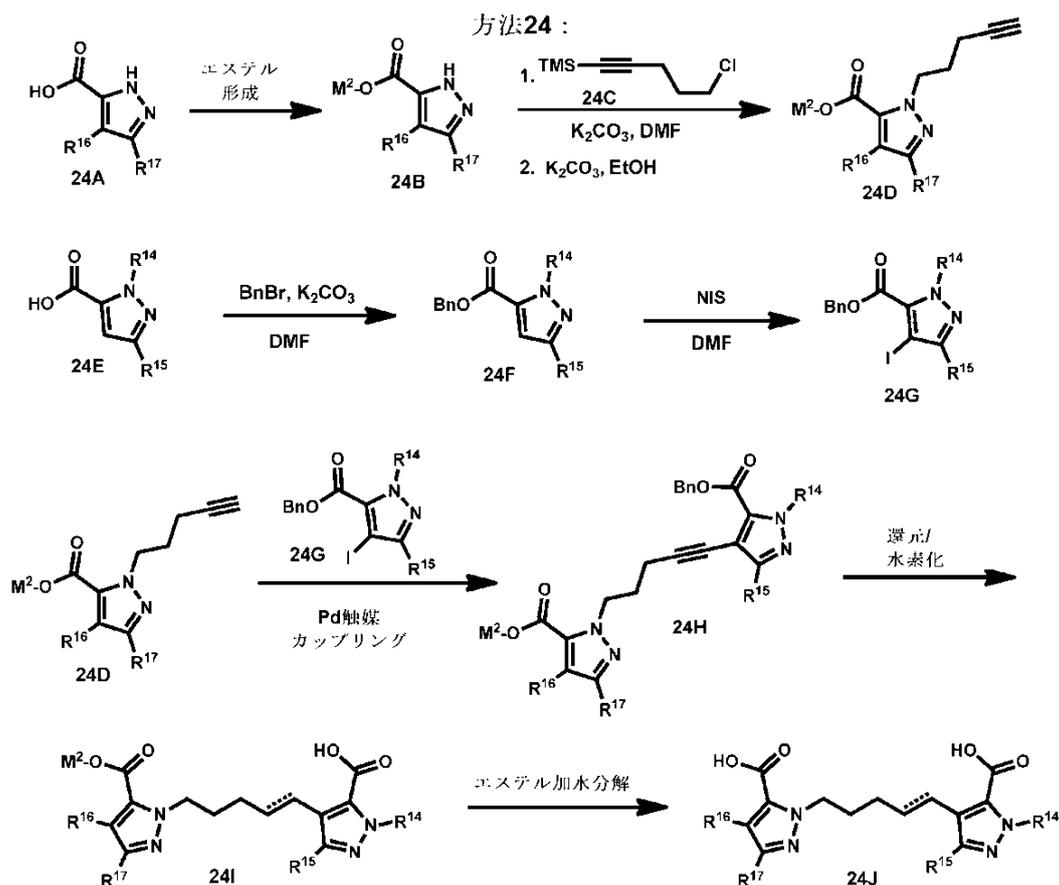
【0413】

方法24: M^2 は $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または $COOM^2$ はベンジルエステルの水素化分解に不活性ないずれのエステルであってもよい。総ての他の変数は式(I-N)、式(I-P)または式(I)に定義される通りである。(ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-カルボキシレート(24D)などの置換ピラゾールエステルは、置換1H-ピラゾール-カルボキシレート(24A)のエステル化によるエステル24Bの取得とその後のアルキルハリドおよび塩基などの好適な条件下でのN-アルキル化により形成され得る。(5-クロロペント-1-イン-1-イル)トリメチルシランとともに使用する場合には、続いての脱シリル化によりピラゾールエステル24Dが得られる。4-ヨード-ピラゾールエステル(24G)は、対応するピラゾール-カルボン酸(24E)のエステル化と、その後の1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(NIS)を用いたヨウ素化により形成され得る。24Dなどのアルキル化ピラゾールと4-ヨード-ピラゾール-エステル(24G)との、パラジウムにより触媒されるカップリングにより、架橋ビスピラゾール(24H)が形成される。この架橋ビスピラゾールの還元および水素化分解によりビスピラゾール酸(24I)が得られ、これをさらに加水分解してビスピラゾール二酸24Jを得ることができる。

30

40

【化63】



10

20

【0414】

上記の経路のいずれにおいても、種々の基および部分が分子に導入される合成工程の厳密な順序は変更可能であることが認識されるであろう。それらの過程の一段階で導入される基または部分が続いての変換および反応によって影響を受けないことを保証すること、および合成工程の順序を相応に選択することは当業者の技量の範囲内にある。

【0415】

本明細書に記載の中間体および最終化合物の名称は、Perkin Elmer E-NotebookまたはMarvinSketch 5.11.4__b82 (Chemaxon)内のソフトウェア命名プログラムChemDraw Pro 12.0.2.1076 Plug-Inを用いて得られたものである。

【0416】

当業者には、ある場合には、これらのプログラムは構造的に示された化合物をその化合物の互変異性体または異性体として命名する場合があることを認識するであろう。命名された化合物または構造的に示された化合物に対するいずれの言及もそのような化合物のあらゆる互変異性体または異性体およびその互変異性体および/または異性体のいずれの混合物も包含することが意図されると理解されるべきである。

40

【0417】

以下に挙げられるLCMS分析条件の定義は総ての化合物に当てはまる。

【0418】

【表 1】

LCMS 方法	LCMS 方法 A		
波長	214 nm および 254 nm		
機器	Agilent 1200-6110		
カラム	Halo C18 4.6×50 μm		
流速	1.8 mL/分		
勾配法			
	時間(分)	ACN (0.05% FA)	H ₂ O (0.05% FA)
	0	5	95
	1	95	5
	2	95	5
	2.5	5	95

10

20

【 0 4 1 9 】

【表 2】

LCMS 方法	LCMS 方法 B		
波長	214 nm および 254 nm		
機器	Shimadzu 2020		
カラム	Halo C18 4.6×50 μm		
流速	1.5 mL/分		
勾配法			
	時間(分)	ACN (0.05% FA)	H ₂ O (0.05% FA)
	0	5	95
	1	95	5
	4	95	5
	4.5	5	95
	5	5	95

30

40

【 0 4 2 0 】

LCMS 方法 : LCMS 方法 C

機器

50

LC: Shimadzu 10Avp (コントローラー、ポンプ、およびUV検出器)
 UV: Shimadzu 10Avp (214nm)
 ELS: Sedere Sedex 75C (45C)
 MS: PE Sciex シングル四重極 150EX
 極性 (ポジティブ); モード (プロフィール); スキャン時間 (0.33秒); ス
 テップ (0.2m/z)
 キャピラリーV (5500); コーンV (25~45)
 または Waters ZQ シングル四重極
 極性 (ポジティブ); モード (連続); スキャン時間 (0.25秒)
 キャピラリーV (3500); コーンV (25~35) 10
 オートサンプラー: CTC Leap; 3uLループ; デフォルト注入容量 = 2uL (デ
 フォルト)
 カラム: Thermo Hypersil Gold (C18、20x2.1mm、粒径
 1.9u)
 ヒーター: Phenomenex 50~55
 溶媒A: H₂O、0.02% TFA
 溶媒B: MeCN、0.02% TFA
 勾配: 時間 (分) 流速 (mL/分) 溶媒B
 0.02 1.4 4.0
 1.90 95.0 20
 1.91 4.0
 2.00 停止

【0421】

LCMS方法: LCMS方法D

機器

LC: Waters Acquity Binary Solvent Manager
 、Column Manager 55C
 オートサンプラー: CTC Leap PAL オートサンプラー
 UV: Waters Acquity PDA (210~360nm)
 ELS: Waters Acquity ELSD (50C) または Sedere Se 30
 dex 75C (45C)
 MS: Waters Acquity SQD
 極性 (ポジティブまたはネガティブ); モード (連続); スキャン時間 (0.15
 秒)
 キャピラリーV (3500); コーンV (25~35);
 カラム: Thermo Hypersil Gold (C18、20x2.1mm、粒径
 1.9u)
 溶媒A: H₂O、0.02% TFA
 溶媒B: MeCN、0.02% TFA
 勾配: 時間 (分) 流速 (mL/分) 溶媒B 40
 0.02 1.6 2.0
 1.90 95.0
 1.91 停止 4.0

【0422】

LCMS方法: LCMS方法E

機器

LC: Waters Acquity I-Class Binary Solvent
 Manager、Column Manager 55C
 オートサンプラー: CTC Leap PAL 3 オートサンプラー
 UV: Waters Acquity PDA (210~360nm) 50

ELS: Waters Acquity ELSD (50C) または Sedere Sedex 85C (45C)

MS: Waters Acquity QDa 質量検出器
極性 (ポジティブまたはネガティブ); モード (連続); スキャン時間 (10 Hz)

キャピラリー kV (0.8); コーン V (12);

カラム: Thermo Hypersil Gold (C18、20 x 2.1 mm、粒径 1.9 μ)

溶媒 A: H₂O、0.02% TFA

溶媒 B: MeCN、0.02% TFA

勾配: 時間 (分)	流速 (mL/分)	溶媒 B %
0.02	1.6	0.5
1.90		90 ~ 95
1.9	停止	0.5

10

【0423】

LCMS 方法: LCMS 方法 F

機器

LC: Waters Acquity Binary Solvent Manager、Column Manager 55C

オートサンプラー: CTC Leap PAL オートサンプラー

UV: Waters Acquity PDA (210 ~ 360 nm)

ELS: Waters Acquity ELSD (50C) または Sedere Sedex 75C (45C)

MS: Waters Acquity SQD

極性 (ポジティブまたはネガティブ); モード (連続); スキャン時間 (0.15 秒)

キャピラリー V (3500); コーン V (25 ~ 35);

カラム: Waters BEH (C18、30 x 2.1 mm、粒径 1.7 μ)

溶媒 A: H₂O、0.02% TFA

溶媒 B: MeCN、0.02% TFA

勾配: 時間 (分)	流速 (mL/分)	溶媒 B
0.02	1.5	1.0
4.90		85.0
4.91	1.0	
5.00	停止	1.0

30

【0424】

LCMS 方法: LCMS 方法 G

UPLC 分析は、Acquity UPLC CSH C18 カラム (50 mm x 2.1 mm 径 充填直径 1.7 μm) にて 40 で行った。

溶媒は以下を使用した。

A = 水中 0.1% v/v ギ酸溶液

B = アセトニトリル中 0.1% v/v ギ酸溶液

勾配は以下を使用した。

40

【表 3】

時間(分)	流速(mL/分)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

10

【0425】

UV検出は、波長210nmから350nmの総和シグナルであった。

注入容量：0.5ul

MS条件

MS：Waters ZQ

イオン化モード：択一スキャンポジティブおよびネガティブエレクトロスプレースキャン

20

【0426】

LCMS方法：LCMS方法H

UPLC分析は、Acquity UPLC CSH C18カラム(50mm×2.1mm径 充填直径1.7μm)にて40で行った。

溶媒は以下を使用した。

A = アンモニア溶液でpH10に調整した水中10mM重炭酸アンモニウム

B = アセトニトリル

勾配は以下を使用した。

【0427】

【表 4】

時間(分)	流速(mL/分)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

40

【0428】

UV検出は、波長210nm～350nmの総和シグナルであった。

50

注入容量：0.3 u l

MS条件

MS：Waters ZQ

イオン化モード：択一スキャンポジティブおよびネガティブエレクトロスプレー

【0429】

LCMS方法：LCMS方法I

UPLC分析は、Acquity UPLC CSH C18カラム(50 mm x 2.1 mm径 充填直径1.7 μm)にて40で行った。

溶媒以下を使用した。

A = 25%水酸化アンモニウム溶液でpH10に調整した水中10 mM重炭酸アンモニウム 10

B = アセトニトリル

勾配は以下を使用した。

【0430】

【表5】

時間(分)	流速 (mL/分)	%A	%B	
0	1	97	3	20
0.05	1	97	3	
1.5	1	5	95	
1.9	1	5	95	
2.0	1	97	3	30

【0431】

UV検出は、波長210 nm ~ 350 nmの総和シグナルであった。

注入容量：0.5 u L

MS条件

MS：Waters Acquity SQDまたはQDa質量検出器

イオン化モード：択一スキャンポジティブおよびネガティブ

【0432】

LCMS方法：LCMS方法J

UPLC分析は、Acquity UPLC CSH C18カラム(50 mm x 2.1 mm径 充填直径1.7 μm)にて40で行った。 40

溶媒は以下を使用した。

A = 水中0.1% v / vギ酸溶液

B = アセトニトリル中0.1% v / vギ酸溶液

勾配は以下を使用した。

【0433】

【表 6】

時間(分)	流速(mL/分)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

10

【0434】

UV検出は、波長210nm～350nmの総和シグナルであった。

注入容量：0.5μL

MS条件

MS：Waters Acquity SQDまたはQDa質量検出器

イオン化モード：択一スキャンポジティブおよびネガティブ

20

【0435】

LCMS方法：LCMS方法K

UPLC分析は、Acquity UPLC CSH C18カラム(50mm×2.1mm径 充填直径1.7μm)にて40で行った。

溶媒は以下を使用した。

A = 水中0.1% v/v TFA 溶液

B = アセトニトリル中0.1% v/v TFA 溶液

勾配は以下を使用した。

【0436】

【表 7】

30

時間(分)	流速(mL/分)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

40

【0437】

UV検出は、波長210nm～350nmの総和シグナルであった。

注入容量：0.5μL

MS条件

MS：Waters Acquity SQDまたはQDa質量検出器

50

イオン化モード：択一スキャンポジティブおよびネガティブエレクトロスプレー

【0438】

LCMS方法：LCMS方法L

機器

LC：Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager、I-Class Column Manager 55C

オートサンプラー：CTC PAL 3オートサンプラー

UV：Waters Acquity PDA (210~360nm)

ELS：Sedere Sedex 85C (45C)

MS：Waters Acquity QDa質量検出器

極性（ポジティブまたはネガティブ）；モード（連続）；スキャン時間（10Hz）

キャピラリーkV（0.8）；コーンV（12）；

カラム：Thermo Hypersil Gold (C18、20×2.1mm、粒径1.9μ)

溶媒A：H₂O、0.02%TFA

溶媒B：MeCN、0.02%TFA

勾配：時間（分） 流速（mL/分） 溶媒B%

0.02 1.6 0.5

1.90 95

1.91 0.5

2.00 停止

【0439】

LCMS方法：LCMS方法M

LCMS分析は、モデル6140 Quad MSを備えたAgilent 1200 HPLCにて、Waters Sunfire C18カラム（50mm×3.0mm径 充填直径5μm）、周囲温度で行った。

溶媒は以下を使用した。

A = 水中0.1%v/vTFA溶液

B = アセトニトリル中0.1%v/vTFA溶液

勾配は以下を使用した。

【0440】

【表8】

時間	流速	%A	%B
0	1mL	90	10
2.5	1mL	0	100
4.2	1mL	0	100

10

20

30

40

50

【0441】

UV検出波長（帯域幅8）：220nmおよび254nm

注入容量：1 μ l

MS条件

MS：Agilent 6140 Quad MS

イオン化モード：ポジティブ

【0442】

LCMS方法：LCMS方法N

LCMS分析は、モデル6140 Quad MSを備えたAgilent 1200 HPLCにて、Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18（150mm \times 4.6mm径 充填直径5 μ m）、周囲温度で行った。 10

溶媒は以下を使用した。

A = 水中0.1% v/v TFA 溶液

B = アセトニトリル中0.1% v/v TFA 溶液

勾配は以下を使用した。

【0443】

【表9】

時間	流速	%A	%B
0	1mL	90	10
12	1mL	0	100
13	1mL	0	100

20

30

【0444】

UV検出波長（帯域幅8）：220nmおよび254nm

注入容量：1 μ l

【0445】

MS条件

MS：Agilent 6140 Quad MS

イオン化モード：ポジティブ

【0446】

本明細書では以下の略号が使用される場合がある。

【0447】

40

【表 10 - 1】

略号	意味
AcOH	酢酸
aq.	水性
BBr ₃	三臭化ホウ素
BOC, tBOC	tert-ブトキシカルボニル
ブライン	飽和塩化ナトリウム水溶液
BuOH	ブタノール
CDCl ₃	重水素化クロロホルム
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール
CH ₂ Cl ₂ または DCM	塩化メチレンまたはジクロロメタン
CH ₃ CN または MeCN	アセトニトリル
CH ₃ NH ₂	メチルアミン
d	日
DAST	二フッ化ジエチルアミノ硫酸
DCE	1,2-ジクロロエタン
DIEA または DIPEA	ジイソプロピル エチルアミン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
equiv	当量
Et	エチル
Et ₃ N または TEA	トリエチルアミン
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
FCC	フラッシュカラムクロマトグラフィー
h, hr	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラ

10

20

30

【表 10 - 2】

	メチリロニウムヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩酸
HOAt	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICI	塩化ヨウ素
IPA	イソプロピルアルコール
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	N,N'-ジイソプロピルエチルアミン
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KHMDS	カリウムビス(トリメチルシリル)アミド
KOt-Bu	カリウム <i>tert</i> -ブトキシド
KOH	水酸化カリウム
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
LiAlH ₄	水素化リチウムアルミニウム
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
LiOH	水酸化リチウム
Me	メチル
MeOH または CH ₃ OH	メタノール
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
min	分
MS	質量スペクトル
μw	マイクロ波
NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
N ₂ H ₂	ヒドラジン
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム

10

20

30

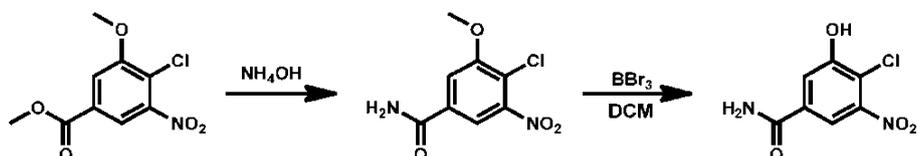
【表 10 - 3】

NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
NiCl ₂ •6H ₂ O	塩化ニッケル(II)六水和物	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
NMR	核磁気共鳴	
Pd/C	パラジウム炭素	10
Ph	フェニル	
POCl ₃	塩化ホスホリル	
PSI	ポンド重毎平方インチ	
RB	丸底	
rm または rxnmixture	反応混合物	
rt/ RT	室温	20
satd.	飽和	
sm	出発材料	
TBAF	テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMEDA	テトラメチルエチレンジアミン	30
TMSI	ヨウ化トリメチルシリル	
TMSN ₃	アジ化トリメチルシリル	
T3P	2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリネート-2,4,6-トリオキシド	
t _R または R _f または R _t	保持時間	
TsOH	p-トルエンスルホン酸	40

【 0 4 4 8 】

中間体 1

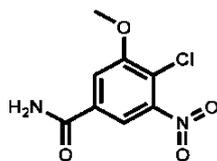
【 化 6 4 】



【 0 4 4 9 】

50

工程 1 : 4 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロベンズアミド
【化 6 5】



【0450】

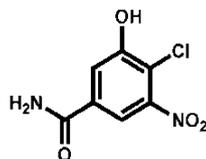
4 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロ安息香酸メチル (1 0 0 0 m g 、 4 . 0 7 m m o l) を NH_4OH (1 0 m L 、 7 7 m m o l) 中、室温で 2 4 時間攪拌した。次に、反応温度を 2 時間、5 0 °C に引き上げた。この容器にさらに 2 m L (約 3 . 7 当量) の NH_4OH を加えた。5 0 °C でさらに 2 時間 (合計 4 時間) 攪拌した後、反応物を室温まで冷却した。固体を濾過し、冷水ですすいだ。この固体を家庭用掃除機下で乾燥させ、凍結乾燥させて 4 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロベンズアミド (7 1 0 m g 、 2 . 9 9 m m o l 、 収率 7 3 %) を黄褐色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.31 (br. s., 1 H), 8.06 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (LCMS方法D): $R_t = 0.71$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230.9$.

10

【0451】

工程 2 : 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 - ニトロベンズアミド
【化 6 6】

20



【0452】

4 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロベンズアミド (1 g 、 4 . 3 4 m m o l) を乾燥 DCM (1 5 m L) に懸濁させ、室温で攪拌した。この反応物に BBr_3 (1 7 . 4 m L 、 DCM 中 1 M) を滴下した。スラリーが急速に形成し、これを窒素下、室温で一晩攪拌した。この反応物を氷水 (3 0 0 m L) に注ぎ、3 0 分間激しく攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体を乾燥させて標題化合物を得た (6 1 0 m g 、 2 . 8 2 m m o l 、 収率 6 5 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 11.53 (br. s., 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.66 (br. s., 1 H)。LC-MS (LCMS方法D) $R_t = 0.60$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217$.

30

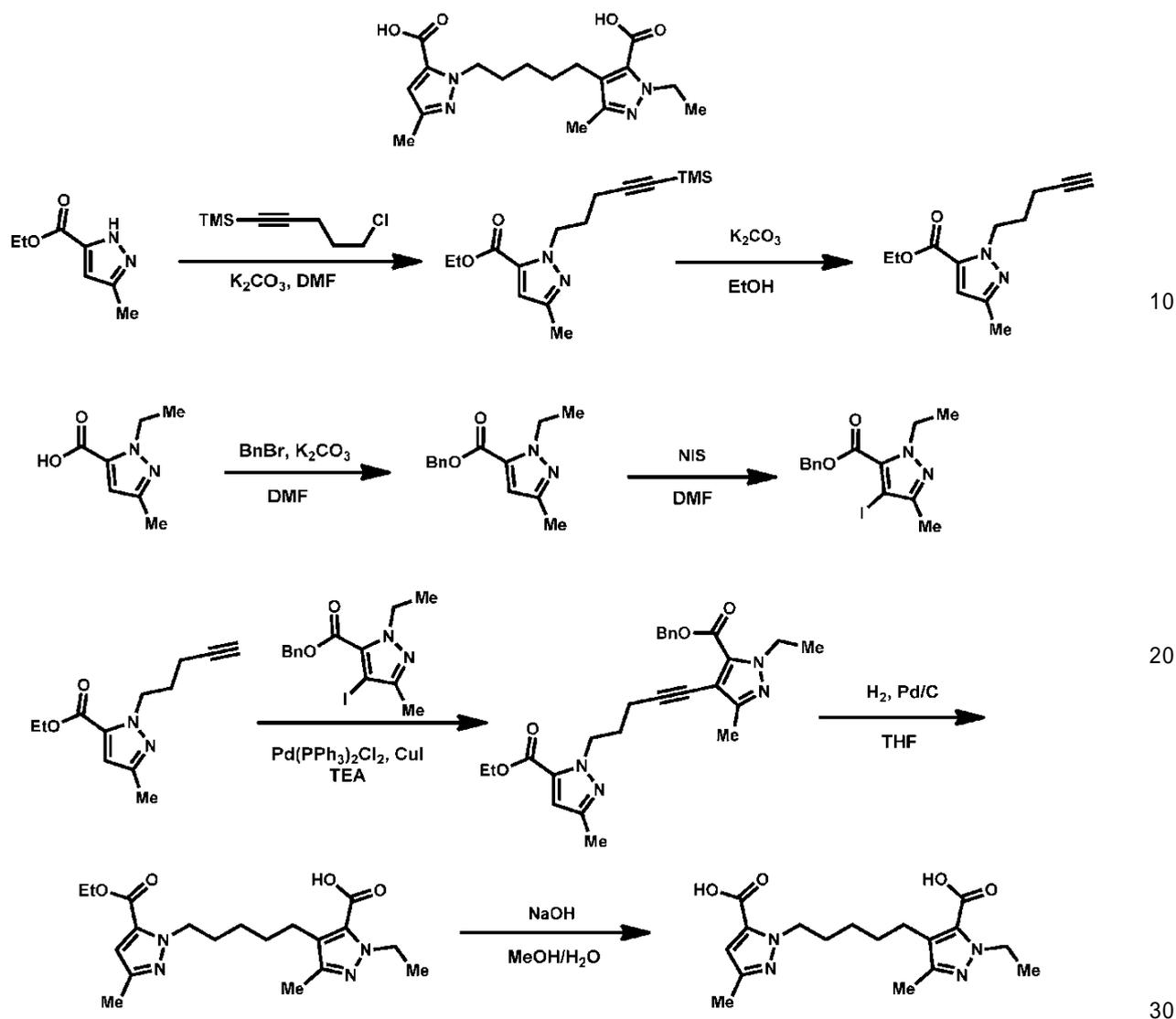
【0453】

中間体 2

4 - (5 - (5 - カルボキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

【0454】

【化67】

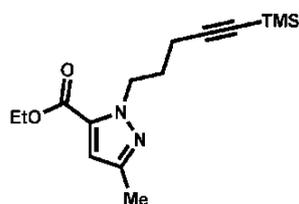


【0455】

工程1:

3-メチル-1-(5-(トリメチルシリル)ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

【化68】



【0456】

3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(22g、143mmol)、(5-クロロペント-1-イン-1-イル)トリメチルシラン(24.94g、143mmol)、 K_2CO_3 (39.4g、285mmol)、およびDMF(4mL)の混合物を窒素ガス雰囲気下で一晩、60で撹拌した。次に、この混合物をDCMに溶かし、水で洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10:1)により精製し、3-メチル-1-(5-(トリメチルシリル)ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(12.5g、42.7mmol、収率30%)を

50

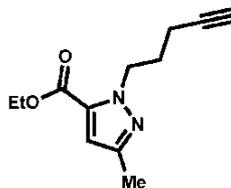
無色の油状物として得た。LCMS (LCMS方法A): $R_t = 2.43$ 分, $[M+H]^+ = 293$ 。

【0457】

工程2:

3-メチル-1-(ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

【化69】



10

【0458】

3-メチル-1-(5-(トリメチルシリル)ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (37.7 g, 129 mmol)、 K_2CO_3 (44.5 g, 322 mmol)、および EtOH (800 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。次に、この混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM に溶かし、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、3-メチル-1-(ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (20 g, 91 mmol, 収率 70.4%) を無色の油状物として得た。LCMS (LCMS方法A): $R_t = 2.08$ 分, $[M+H]^+ = 221$ 。

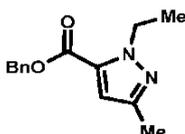
20

【0459】

工程3:

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル

【化70】



30

【0460】

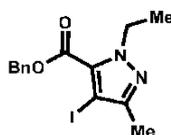
1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (20 g, 130 mmol)、(ブロモメチル)ベンゼン (22.2 g, 130 mmol)、 K_2CO_3 (26.9 g, 195 mmol)、および DMF (200 mL) の混合物を 60 で一晩攪拌した。次に、この混合物を DCM に溶かし、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過、減圧下で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10:1) により精製し、1-エチル-3-メチル-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル (31.4 g, 129 mmol, 収率 99%) を無色の油状物として得た。LCMS (LCMS方法A): $R_t = 2.09$ 分, $[M+H]^+ = 245$ 。

【0461】

工程4:

1-エチル-4-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル

【化71】



40

【0462】

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル (31.6 g, 129 mmol)、1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン (34.9 g, 155 mmol)

50

1) および DMF (400 mL) の混合物を 90 で 2 日間攪拌した。次に、この混合物を室温まで冷却し、DCM に溶かし、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 10 : 1) により精製し、1-エチル-4-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル (42.6 g, 115 mmol、収率 89%) を得た。LCMS (LCMS方法A): $R_t = 2.31$ 分, $[M+H]^+ = 371$ 。

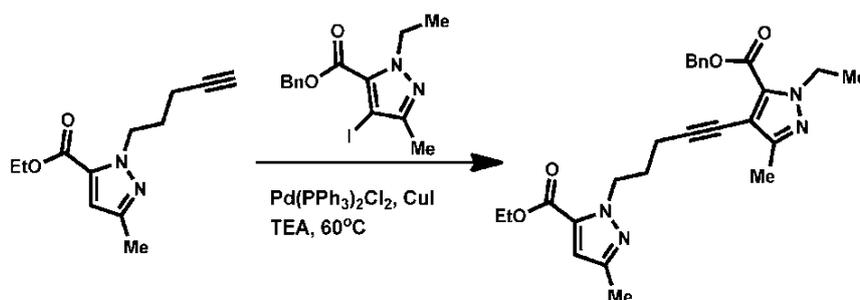
【0463】

工程 5 :

4-(5-(5-(エトキシカルボニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペント-1-イン-1-イル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル

10

【化72】



20

【0464】

3-メチル-1-(ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (10.0 g, 45.4 mmol)、1-エチル-4-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル (16.8 g, 45.4 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.864 g, 4.54 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.319 g, 0.454 mmol)、および Et_3N (200 mL) の混合物を窒素ガス雰囲気下、60 で一晩攪拌した。次に、この混合物を DCM に溶かし、水で洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) により精製し、4-(5-(5-(エトキシカルボニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペント-1-イン-1-イル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル (9.5 g, 20.5 mmol、収率 45.3%) を黄色固体として得た。LCMS (LCMS方法B): $R_t = 2.66$ 分, $[M+H]^+ = 463$ 。

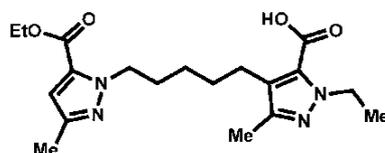
30

【0465】

工程 6 :

4-(5-(5-(エトキシカルボニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

【化73】



40

【0466】

4-(5-(5-(エトキシカルボニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペント-1-イン-1-イル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル (19.0 g, 41.10 mmol)、10% Pd/C (0.22 g, 2.05 mmol)、および THF (500 mL) の混合物を水素ガス雰囲気下 (4 気圧)、室温で 2 日間攪拌した。次に、この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られ

50

た残渣をEtOAc/石油エーテル(1:5、v/v)から再結晶させ、4-(5-(5-(エトキシカルボニル)-3-メチル-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-ピラゾール-5-カルボン酸(10.5g、27.90mmol、収率67.9%)を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) NMR(400 MHz, CDCl, v/v) to afford 4-(5-(5-(エトキシカルボニル)-3-メチル-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-ピラゾール-5-カルボン酸(10.5g、27.90mmol、収率67.9%)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 6.63 (s, 1H), 4.57-4.48 (m, 4H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 8H)。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.59分, [M+H]⁺ = 377。

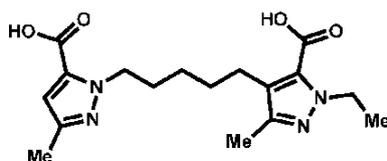
10

【0467】

工程7:

4-(4-(7-(5-カルボキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ヘプチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

【化74】



20

【0468】

室温で撹拌したMeOH(120mL)および水(120mL)中、4-(5-(5-(エトキシカルボニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(9.0g、23.9mmol)の懸濁液に、2M NaOH水溶液(60mL、119.5mmol)を加えた。この反応混合物を室温で30分間撹拌した。次に、この混合物を6M HCl溶液を添加してpH4まで酸性化し、この時、反応混合物から固体が沈殿した。この固体を濾取し、減圧下で乾燥させ、4-(5-(5-カルボキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(6.5g、18.7mmol、収率78.1%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.57 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 4H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 5H)。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.40分, [M+H]⁺ = 349。

30

【0469】

中間体3

(3-ブロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン

【化75】



40

【0470】

DCM(100mL)中の1H-イミダゾール(13.4g、197mmol)に3-ブロモプロパン-1-オール(13.7g、99mmol)、次いで、DCM(20mL)中のtert-ブチルククロジメチルシラン(17.8g、118mmol)をゆっくり加えた。室温で3時間後、この反応物を約100mLに濃縮し、EtOAc(800mL)に注ぎ、5%クエン酸水溶液(2x200mL)およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物(10.0g、39.5mmol、収率40%)を得た。¹H NMR(400 MHz, ククロホルム-d) ppm 3.78 (t, J=5.70 Hz, 2H), 3.56 (t, J=6.46 Hz, 2H), 2.07 (t, J=5.83 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (

50

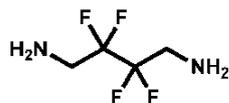
s, 6 H)。

【0471】

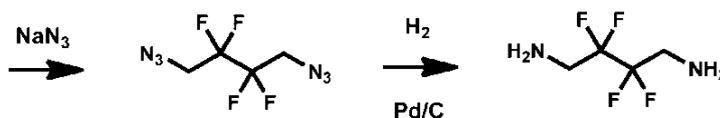
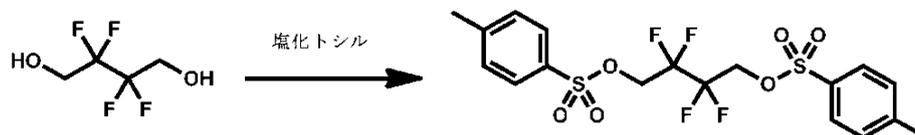
中間体4

2, 2, 3, 3 - テトラフルオロブタン - 1, 4 - ジアミン

【化76】



10

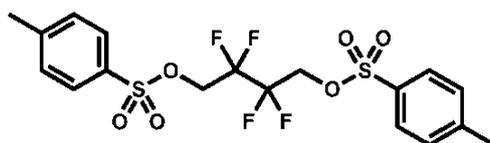


20

【0472】

工程1: 2, 2, 3, 3 - テトラフルオロブタン - 1, 4 - ジイルビス (4 - メチルベンゼンスルホネート)

【化77】



【0473】

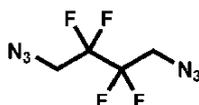
0 で、ピリジン (150 mL) 中の 2, 2, 3, 3 - テトラフルオロブタン - 1, 4 - ジオール (10.0 g, 61.7 mmol) に、5 分かけて 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (29.4 g, 154 mmol) を加えた後、この反応物を 55 に加熱した。1 日後、この反応を氷水で急冷し、生じた固体を濾取し、DCM (200 mL) に溶かし、5% H₂SO₄ 水溶液 (100 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して標題化合物 (27.3 g, 58.0 mmol, 収率 94%) を白色固体として得た。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.750分, [M+H]⁺ = 470.9

30

【0474】

工程2: 1, 4 - ジアジド - 2, 2, 3, 3 - テトラフルオロブタン

【化78】



40

【0475】

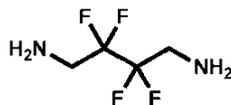
DMF (40 mL) 中、2, 2, 3, 3 - テトラフルオロブタン - 1, 4 - ジイルビス (4 - メチルベンゼンスルホネート) (10.0 g, 21.3 mmol) およびアジ化ナトリウム (5.53 g, 85.0 mmol) を 110 で一晩撹拌した。この反応を NaClO (水溶液) で急冷し、DCM (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して標題化合物 (3.5 g, 16.5 mmol, 収率 78%) を得た。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.520分, [M+H]⁺ = 213.1

50

【0476】

工程3：2, 2, 3, 3 - テトラフルオロブタン - 1, 4 - ジアミン

【化79】



【0477】

MeOH (350 mL) 中、1, 4 - ジアジド - 2, 2, 3, 3 - テトラフルオロブタン (36.0 g、170 mmol) の溶液に、10% Pd / 炭素 (18.1 g、17.0 mmol) を加えた。この反応混合物を水素 (4 気圧) 下、40 °C で16時間攪拌した。この混合物をセライトパッドで濾過し、MeOHで洗浄し、濾液を真空濃縮し、標題化合物 (22.0 g、124 mmol、収率73%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.12 - 3.37 (m, 4 H), 1.43 (br. s., 4 H)。

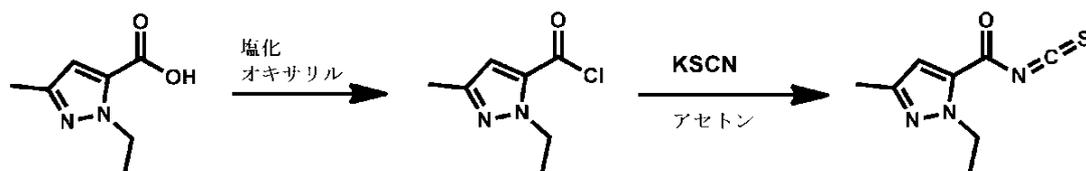
10

【0478】

中間体5

1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルイソチオシアネート

【化80】



20

【0479】

1 L 丸底フラスコに1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (25 g、162 mmol) およびDCM (500 mL) を加えた。この不均一な溶液にDMF (0.1 mL、1.291 mmol) を加えた後塩化オキサリル (15.61 mL、178 mmol) をゆっくり加えた。添加中、発泡が見られた。室温で1時間攪拌した後、揮発性成分を真空下で除去し、粗物質をジクロロメタン (各100 mL) で2回共蒸発させた。収率100%と推定され、粗 (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリド (28.0 g、162 mmol、収率100%)) をそのまま次の反応で使用した。

30

【0480】

乾燥1 L 丸底フラスコに、KSCN (18.92 g、195 mmol) およびアセトン (463 mL) を加えた。この透明な均一溶液を0 °C に冷却した。0 °C で5分間攪拌した後、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリド (28 g、162 mmol) をアセトン (25 mL) 中の溶液として加えた。添加が完了したところで、この反応物を0 °C で攪拌した。1分後、さらなるKSCNを加え (約2 g)、この反応物をさらに20分間攪拌した。この時点で反応混合物にヘキサン (200 mL) を加え、この不均一な粗溶液を3分の1の容量まで真空濃縮した。このヘキサン添加と濃縮の過程を2回繰り返した (ヘキサン各300 mL)。最後の濃縮後にヘキサン (200 mL) を加え、固体を濾別し、ヘキサン (100 mL) ですすいだ。得られた透明淡黄色濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (330 g Goldシリカカラム; 0 ~ 20% EtOAc / ヘキサンで溶出) により精製した。目的生成物は約7% EtOAc / ヘキサンで溶出する。所望の画分を合わせ、濃縮して1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルイソチオシアネート (27.5 g、139 mmol、収率86%) を無色透明の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 6.77 (s, 1 H), 4.54 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.44 (t, J=7.22 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.16分, [M+H]⁺ = 196.1。アシルイソチオシアネート生成物は経時的に分解し、従って約0.4 Mの1, 4 - ジオキササン溶液を調製し、分解を回避 / 緩慢にするために冷凍した

40

50

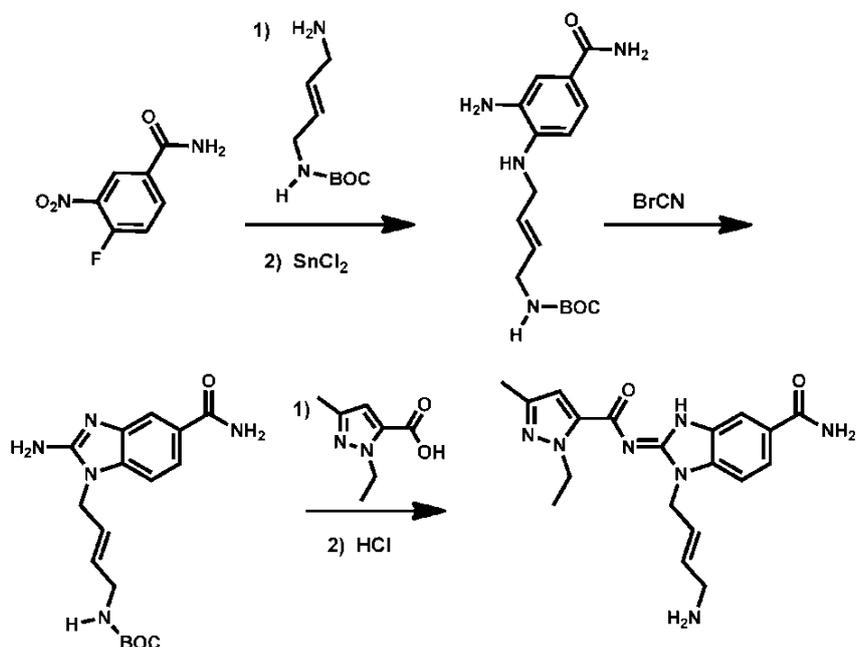
。この溶液を解凍し、そのまま次の反応で使用した。

【0481】

中間体6

(E)-1-(4-アミノブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド塩酸塩

【化81】



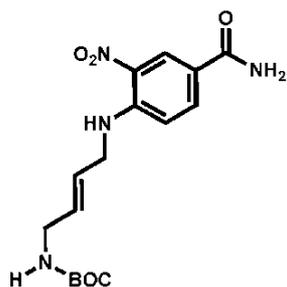
10

20

【0482】

工程1：(4-((4-カルバモイル-2-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル

【化82】



30

【0483】

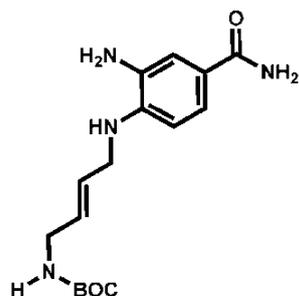
DMSO (200 mL) 中、4-フルオロ-3-ニトロベンズアミド (10.0 g、54.3 mmol)、(4-アミノブト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル (10.62 g、57.0 mmol) および K_2CO_3 (15.01 g、109 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を水 (2000 mL) に注ぎ、30分間攪拌した。生じた固体を濾取し、標題化合物 (18.3 g、52.2 mmol、収率96%) を得た。LCMS (LCMS方法A): $R_t = 1.38$ 分, $[2M+H]^+ = 700.5$

40

【0484】

工程2：(4-((2-アミノ-4-カルバモイルフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル

【化83】



【0485】

10

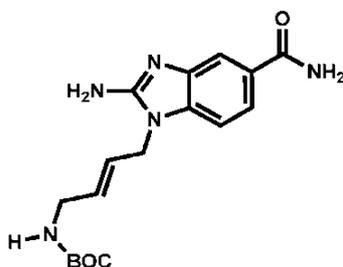
DMF (300 mL) 中の (4 - ((4 - カルバモイル - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 (E) - tert - ブチル (18.3 g、52.2 mmol) に、塩化第一スズ二水和物 (58.9 g、261 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、この反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2000 mL) に滴下し、EtOAc (5 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物 (16.5 g、51.5 mmol、収率 99%) を黄色油状物として得た。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.275分, [M - BOC + H]⁺ = 221.1

【0486】

工程3: (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1Hベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 (E) - tert - ブチル

20

【化84】



30

【0487】

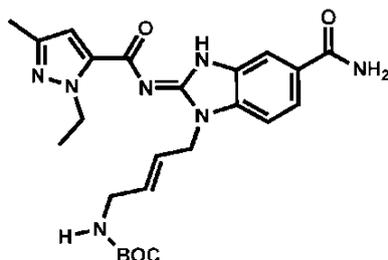
THF (200 mL) 中、(4 - ((2 - アミノ - 4 - カルバモイルフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 (E) - tert - ブチル (16.5 g、51.5 mmol) および臭化シアノゲン (8.18 g、77 mmol) の混合物を一晩加熱還流した。この反応物を室温まで冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (500 mL) で希釈し、EtOAc (5 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を MeOH (+ 3% NH₄OH) 中 50 : 1 から 20 : 1 の DCM で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (13.7 g、39.7 mmol、収率 77%) を灰白色固体として得た。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.150分, [M + H]⁺ = 346.1

40

【0488】

工程4: (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 (E) - tert - ブチル

【化85】



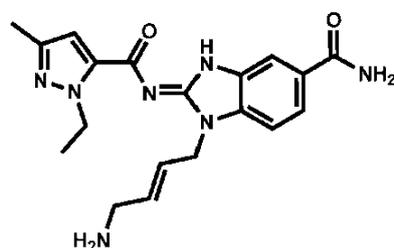
【0489】

0 で、DCM (500 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (9.17 g, 59.5 mmol) に、EDC (20.53 g, 107 mmol) および HOBt (18.22 g, 119 mmol) を加えた。15分後、DMF (50 mL) 中、(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル (13.7 g, 39.7 mmol) の混合物、次いで、TEA (27.6 mL, 198 mmol) を加えた。この反応物を室温まで温め、一晚攪拌し、濃縮した。残渣を水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 300 mL) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を50:1から20:1 DCM:MeOHで溶出するシリカゲルで精製して粗生成物を得、これをDCM (300 mL) で洗浄し、濾取し、標題化合物 (14.0 g, 29.1 mmol, 収率73%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.84 (s, 1 H), 8.00 - 7.97 (m, 2 H), 7.80 - 7.78 (m, 1 H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.95 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.73 - 5.65 (m, 2 H), 4.83 (d, J=4.3 Hz, 2 H), 4.62 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.38 - 1.33 (m, 12 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.409分, [M+H]⁺ = 482.0

【0490】

工程5: (E)-1-(4-アミノブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド塩酸塩

【化86】



【0491】

ジオキサン (60 mL) 中、(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル (3.00 g, 6.23 mmol) の懸濁液に、ジオキサン中4N HCl (15.6 mL, 62.3 mmol)、次いでMeOH (15 mL) を加えて一部残留する固体を溶かした。室温で30分後、この反応混合物は曇り、およそ3日間攪拌した。生じた固体を濾取し、DCMで洗浄し、標題化合物 (2.0 g, 4.8 mmol, 収率77%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.97 - 8.09 (br. s., 1 H), 7.82 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.97 - 6.08 (m, 1 H), 5.68 - 5.80 (m, 1 H), 4.91 (d, J=4.31 Hz, 2 H), 4.60 (q, J=6.67 Hz, 2 H), 3.42 (br. s., 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.36 (t, J=6.97 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法D

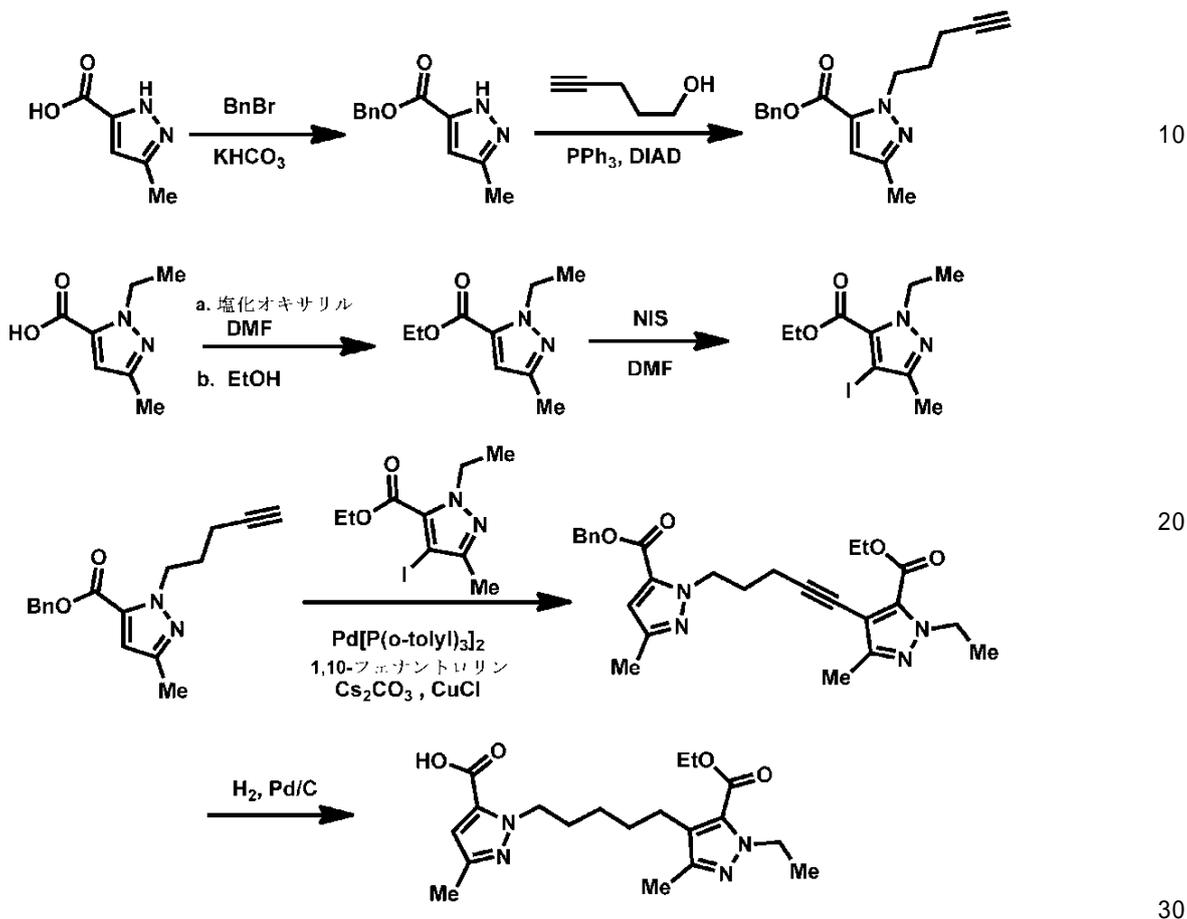
): Rt = 0.53分, [M+H]⁺ = 382.2

【0492】

中間体7

1-(5-(5-(エトキシカルボニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ペンチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

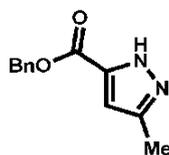
【化87】



【0493】

工程1: 3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル

【化88】



【0494】

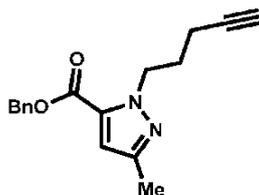
DMSO (2 mL) 中、3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (50 mg、0.396 mmol) および KHCO₃ (47.6 mg、0.476 mmol) の混合物を30分間攪拌し、(プロモメチル)ベンゼン (0.045 mL、0.377 mmol) を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。この混合物を濾過し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CombiFlash、ヘキサン中0~50% EtOAc) により精製し、標題化合物 (66 mg、0.305 mmol、収率77%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.19 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 5 H) 6.52 (s, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 2.27 (s, 3 H)。LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.86分, [M+H]⁺ = 216.9。

【0495】

50

工程 2 : 3 - メチル - 1 - (ペント - 4 - イン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸ベンジル

【化 8 9】



10

【 0 4 9 6 】

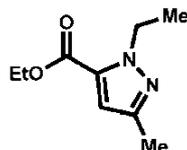
テトラヒドロフラン (THF) (600 mL) 中、DIAD (25.9 mL、133 mmol) およびトリフェニルホスフィン (34.9 g、133 mmol) の混合物を 0 で 30 分間攪拌した後、ペント - 4 - イン - 1 - オール (11.36 mL、122 mmol) を加えた。この混合物を 30 分間攪拌し、3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸ベンジル (24 g、111 mmol) を加えた。これを室温まで温め、一晚攪拌した。この反応物を EtOAc (1000 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この油性残渣をヘキサン中 10% EtOAc (500 mL) で処理したところ白色沈澱が形成した。この沈澱を濾別し、ヘキサン中 10% EtOAc で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (Cmobiflash、ヘキサン中 0 ~ 15% EtOAc) により精製し、標題化合物 (27.5 g、97 mmol、収率 88%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 7.34 - 7.47 (m, 5 H) 6.68 (s, 1 H) 5.33 (s, 2 H) 4.63 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.19 - 2.26 (m, 2 H) 2.09 (quin, J=7.09 Hz, 2 H) 1.97 (br. s., 1 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.21分, [M+H]⁺ = 283.0。

20

【 0 4 9 7 】

工程 3 : 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

【化 9 0】



30

【 0 4 9 8 】

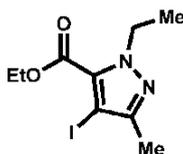
室温、N₂ 下、DCM (40 mL) 中、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (5 g、32.4 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (5.68 mL、64.9 mmol) を加え、2 滴の DMF を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、真空乾燥させた。エタノール (50 mL、856 mmol) を加え、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、真空乾燥させて淡黄色油状物を得、これを EtOAc (100 mL) に取り、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生じた残渣を真空乾燥させ、標題化合物 (5.5 g、30.2 mmol、収率 93%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 6.63 (s, 1 H) 4.56 (q, J=7.11 Hz, 2 H) 4.35 (q, J=7.11 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.44 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.39 (t, J=7.28 Hz, 3 H)。LCMS (LCMS方法E): Rt = 0.81分, [M+H]⁺ = 183.1。

40

【 0 4 9 9 】

工程 4 : 1 - エチル - 4 - ヨード - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル

【化91】



【0500】

DMF (100 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (5.5 g、30.2 mmol) およびNIS (8.15 g、36.2 mmol) の混合物を90 に加熱し、N₂ 下で3日間撹拌した。この反応物を室温まで冷却し、EtOAc (200 mL) で希釈し、飽和Na₂S₂O₃、5% LiCl、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (Combiflash、ヘキサン中0~7% EtOAc) により精製し、標題化合物 (9.1 g、29.5 mmol、収率98%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 4.57 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.43 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 1.45 - 1.50 (m, 3 H) 1.39 - 1.45 (m, 3 H)。LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.12分, [M+H]⁺ = 308.9。

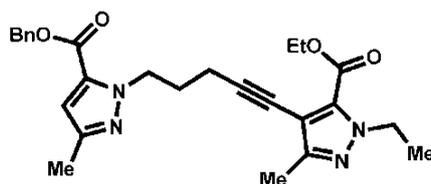
10

【0501】

工程5: 4 - (5 - (5 - (ベンジルオキシ)カルボニル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ペント - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸1エチル

20

【化92】



【0502】

予め窒素でパージしたフラスコにCs₂CO₃ (23.08 g、70.8 mmol)、1,10-フェナントロリン (1.915 g、10.63 mmol)、塩化銅(I) (0.175 g、1.771 mmol)、3-メチル-1-(ペント-4-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル (10 g、35.4 mmol)、1-エチル-4-ヨード-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (13.10 g、42.5 mmol)、Pd[P(o-tolyl)]₃ (0.760 g、1.063 mmol)、および脱気トルエン (100 mL) を装填した。この混合物を15分間脱気し、100 に加熱し、一晚 (18時間) N₂ 下で撹拌した。この反応物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈した。無機固体を濾別し、EtOAc で洗浄した。合わせた有機液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン0~25%) により精製し、標題化合物 (11.38 g、24.60 mmol、収率69.5%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.34 - 7.47 (m, 5 H) 6.68 (s, 1 H) 5.31 (s, 2 H) 4.67 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 4.51 (q, J=7.19 Hz, 2 H) 4.39 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 2.51 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.17 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 1.40 (t, J=7.03 Hz, 6 H)。LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.43分, [M+H]⁺ = 463.3。

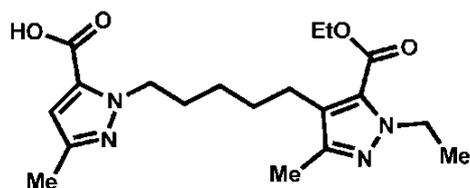
30

40

【0503】

工程6: 1 - (5 - (5 - (エトキシカルボニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ペンチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

【化93】



【0504】

4 - (5 - (5 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペント - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチル (11.3 g、24.43 mmol) および Pd / C (2.60 g、2.443 mmol) を装填したフラスコに、エタノール (200 mL) を加えた。このフラスコを N₂、次いで、水素 (バルーンによる) でパージし、この混合物を H₂ 雰囲気下で一晩 (18 時間) 攪拌した。触媒を濾去し、濾液を真空濃縮し、標題化合物 (8.89 g、23.62 mmol、収率 97%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.14 (br. s., 1 H) 6.57 (s, 1 H) 4.33 - 4.43 (m, 4 H) 4.28 (m, J=7.09 Hz, 2 H) 2.51 - 2.56 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.72 (m, J=7.34 Hz, 2H) 1.41 (m, J=7.58 Hz, 2 H) 1.25 - 1.31 (m, 6 H) 1.16 - 1.24 (m, 2 H)。LCMS (LCMS 方法 D) : Rt = 1.07 分, [M+H]⁺ = 377.2。

10

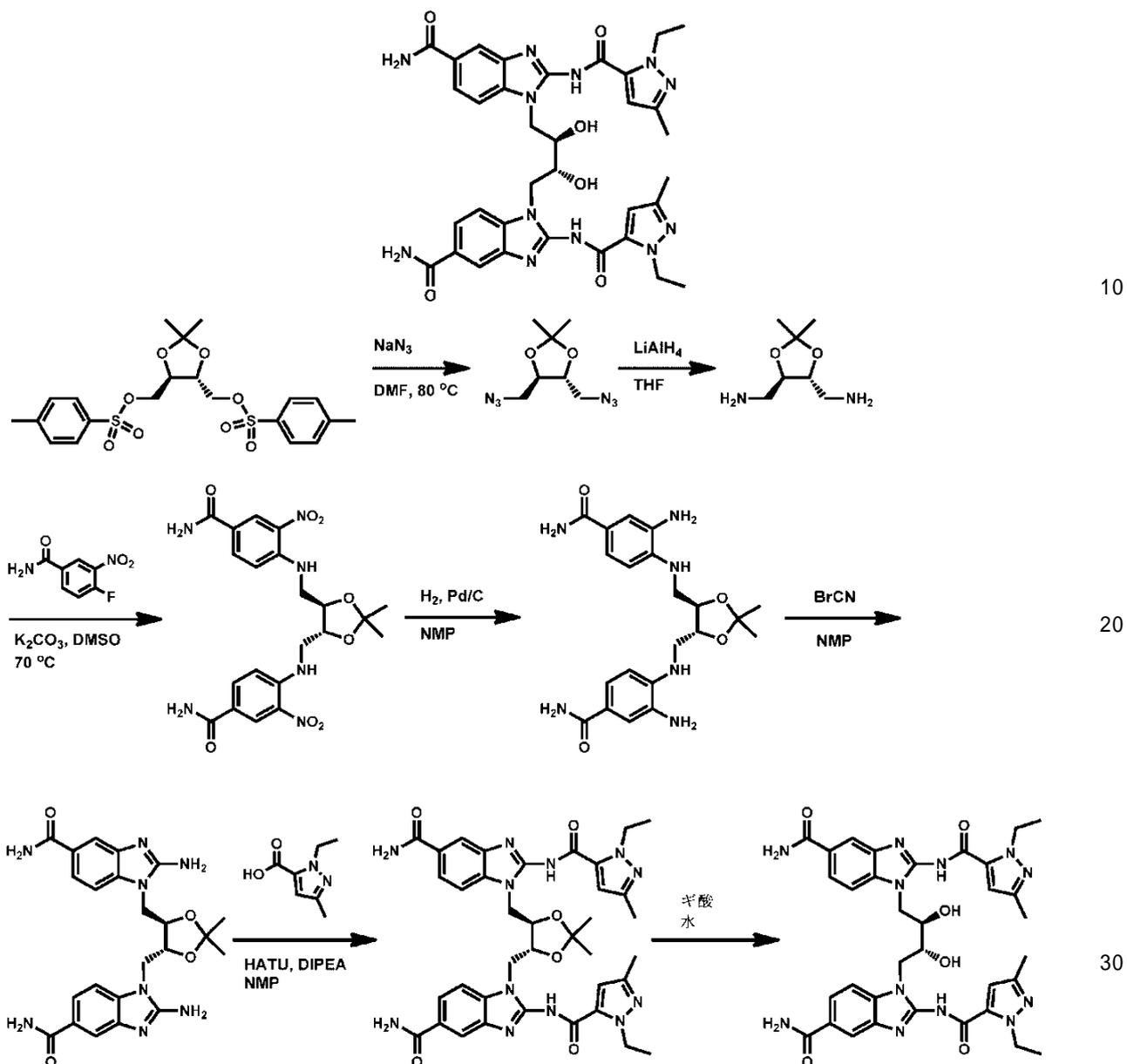
【0505】

実施例 1

1, 1' - ((2R, 3R) - 2, 3 - ジヒドロキシブタン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド)、2 トリフルオロ酢酸塩

20

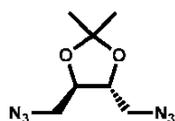
【化94】



【0506】

工程1：(4R, 5R) - 4, 5 - ビス(アジドメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン

【化95】



【0507】

DMF (20 mL) 中、((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル)ビス(メチレン)ビス(4 - メチルベンゼンスルホネート) (3.874 g、8.23 mmol) およびアジ化ナトリウム (1.338 g、20.58 mmol) の混合物を 80 °C で 15 時間加熱した。この反応物を真空濃縮して DMF を除去し、残渣を DCM / 水に溶かした。この二相溶液を分液漏斗に移し、層を分離した。DCM 層を水で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、標題化合物を淡黄色液体として得た (1.564 g; 7.37 mmol、収率 90%)。¹H

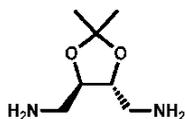
50

NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 4.10 (dd, J=2.78, 1.26 Hz, 2 H) 3.55 - 3.66 (m, 2 H) 3.32 - 3.44 (m, 2 H) 1.51 (s, 6 H)。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.89分, [M+H]⁺ = 214.0

【0508】

工程2: ((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル) ジメタンアミン

【化96】



10

【0509】

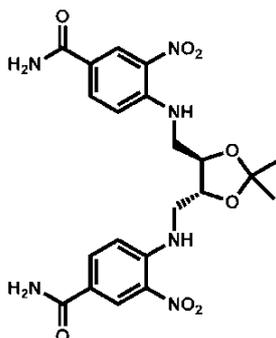
開放250 mL RBフラスコにて、室温で、乾燥THF (30 mL) 中、(4R, 5R) - 4, 5 - ビス(アジドメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (1.561 g、7.36 mmol) の溶液に、THF中2 M LiAlH₄ (3.68 mL、7.36 mmol) を10分かけて滴下した。次に、この反応物をTHF (30 mL) で希釈し、混合物を30分間攪拌した。この反応物を、反応物に1.24 mLの飽和Na₂SO₄水溶液を滴下することにより急冷した。急冷した黄色反応物を10分間攪拌した後、沈降させた。生じた固体を濾別し、濾液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を淡黄色油状物として得た (977 mg、6.1 mmol、収率83%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.72 - 3.91 (m, 2 H) 2.71 - 3.11 (m, 4 H) 1.18 - 1.65 (m, 6 H)。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.11分, [M+H]⁺ = 161.0

20

【0510】

工程3: 4, 4' - (((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル)ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3 - ニトロベンズアミド)

【化97】



30

【0511】

DMSO (20 mL) 中、4 - フルオロ - 3 - ニトロベンズアミド (2.233 g、12.13 mmol)、((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル) ジメタンアミン (0.9713 g、6.06 mmol)、およびK₂CO₃ (1.843 g、13.34 mmol) の混合物を70 °Cで90分間攪拌した。この反応物を軽く冷却し、200 mLの水で希釈した。得られた橙色の懸濁液を60分間激しく攪拌し、濾過により単離し、濾過した固体をブフナー漏斗内で20分間乾燥させた。やや湿った固体を、Et₂Oを含有するビーカーに移し、固体から余分な水を除去するために固体をさらにスパチュラで砕いた。得られた固体を濾過により単離し、250 mL RBフラスコに移し、真空炉にて3日間56 °Cで乾燥させ、標題生成物 (2.31 g、4.73 mmol、収率78%) を黄色粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.66 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 8.50 (t, J=5.56 Hz, 2 H) 7.98 - 8.10 (m, 4 H) 7.34 (br. s., 2 H) 7.19 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 4.22 (br. s., 2 H) 3.64 - 3.86 (m, 4 H) 1.38 (s

40

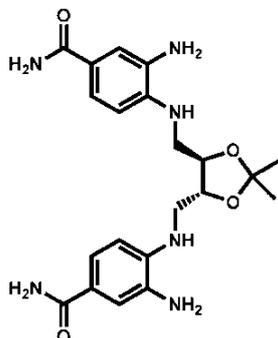
50

, 6 H)。LCMS (LCMS方法C): Rt =0.78分, $[M+H]^+$ = 489.2

【0512】

工程4: 4, 4' - ((((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3 - アミノベンズアミド)

【化98】



10

【0513】

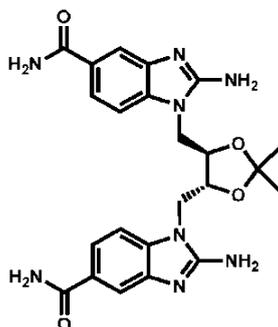
250 mL RBフラスコにて、NMP (25 mL) 中、4, 4' - ((((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3 - ニトロベンズアミド) (2.293 g、4.69 mmol) および 10% 湿潤 Pd/C (230 mg) の混合物を排気し、室温で 18 時間、水素バルーン下に置いた後、80 °C で 20 時間加熱した。次に、この反応物を冷却し、4 mL の NMP で洗浄しつつセライト (商標) で濾過した。生成物を含有する濾液をそのまま次の反応で NMP 溶液として使用した。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.50分, $[M+H]^+$ = 429.2

20

【0514】

工程5: 1, 1' - ((((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル) ビス(メチレン)) ビス(2 - アミノ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド), 2 臭化水素酸塩

【化99】



30

【0515】

NMP (16 mL) 中、4, 4' - ((((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル) ビス(メチレン)) - ビス(アザンジイル)) ビス(3 - アミノベンズアミド) (1.0 g、2.334 mmol) の溶液を臭化シアノゲン (0.618 g、5.83 mmol) で処理し、この均一な反応物を室温で 3 時間攪拌した。さらなる臭化シアノゲン (0.618 g) を加え、この反応物を 18 時間室温で攪拌した。次に、さらなる臭化シアノゲン (1.236 g、5.0 当量) を加え、この反応物を室温で攪拌した。5.5 時間後、この反応物を 72 °C で 55 分加熱し、冷却し、160 mL EtOAc で希釈した。得られた懸濁液を 20 分間攪拌し、固体を EtOAc で洗浄しながら濾過により単離した。得られた暗緑色の吸湿性固体をバイアルに移し、真空炉にて 40 °C で 3 日間乾燥させ、標題生成物 (1.35 g、2.11 mmol、収率 90%)

40

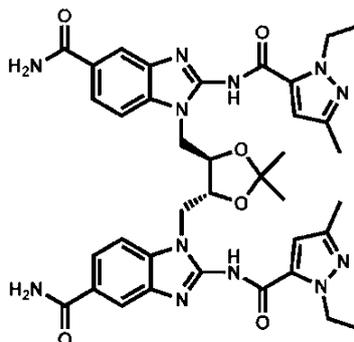
50

)を暗褐色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 12.99 (br. s., 1 H) 8.87 (br. s., 3 H) 8.10 (br. s., 2 H) 7.85 - 7.91 (m, 4 H) 7.68 (d, $J=9.09$ Hz, 2 H) 7.49 (br. s., 2 H) 4.69 - 4.76 (m, 2 H) 4.55 - 4.63 (m, 2 H) 4.36 (br. s., 2 H) 1.25 (s, 6 H)。LCMS (LCMS方法C): $R_t.=0.40$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.2$

【0516】

工程6: 1, 1' - ((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル)ビス(メチレン)ビス(2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド), 2トリフルオロ酢酸塩

【化100】



10

20

【0517】

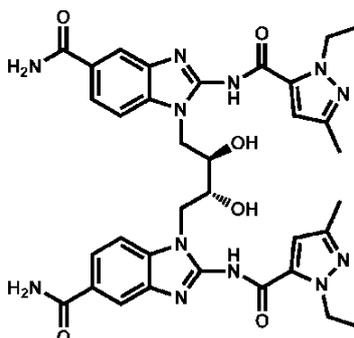
NMP (4 mL) 中、1, 1' - ((4R, 5R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジイル)ビス(メチレン)ビス(2 - アミノ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド), 2臭化水素酸塩 (0.6647 g、1.038 mmol)、1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (0.32 g、2.076 mmol)、HATU (0.868 g、2.284 mmol)、およびDIPEA (1.088 mL、6.23 mmol)の混合物をマイクロ波反応器にて140で30分間加熱した。この反応物をそのまま逆相HPLC (Gilson (商標)、13 - 43% MeCN / 0.1% TFA水、15分勾配、Lunaカラム)により精製した。所望の画分を合わせ、真空濃縮し、15時間高真空下に置き、標題生成物 (140.0 mg、0.143 mmol、収率13.7%)を暗緑色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 12.94 (br. s., 2 H) 7.98 (s, 4 H) 7.66 - 7.76 (m, 2 H) 7.47 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.38 (br. s., 2 H) 6.86 (s, 2 H) 4.75 (d, $J=10.11$ Hz, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 6 H) 4.40 (br. s., 2 H) 2.05 (s, 6 H) 1.37 (t, $J=7.20$ Hz, 6 H) 1.14 (s, 6 H)。LCMS (LCMS方法C): $R_t.=0.84$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 751.6$

30

【0518】

工程7: 1, 1' - ((2R, 3R) - 2, 3 - ジヒドロキシブタン - 1, 4 - ジイル)ビス(2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド), 2トリフルオロ酢酸塩

【化101】



40

50

【0519】

1, 1' - (((4 R , 5 R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 , 5 - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) , 2 トリフルオロ酢酸塩 (113.8 mg、0.116 mmol をギ酸 (3.0 mL) および水 (0.3 mL) に溶かし、室温で4日間攪拌した。この反応物を室温で真空濃縮して緑色固体を得た。粗固体を1.4 mL の DMSO で希釈し、HPLC (Gilson (商標) Autoprep、酸性 Luna カラム、5 ~ 35 % MeCN : 0.1 % TFA 水、7 分勾配) により精製した。所望の画分を真空濃縮し、3 日間高真空下に置き、1, 1' - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシブタン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) , 2 トリフルオロ酢酸塩 (27 mg、0.029 mmol、収率 24.7 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.89 (br. s., 2 H) 8.00 (s, 4 H) 7.79 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.59 (s, 2 H) 5.50 (br. s, 2H), 4.51 - 4.67 (m, 4 H) 4.27 - 4.47 (m, 4 H) 4.09 (br. s., 2 H) 2.09 (s, 6 H) 1.32 (t, J=7.07 Hz, 6 H)。LCMS (LCMS 方法C): rt=0.67分, [M+H]⁺ = 711.6。

10

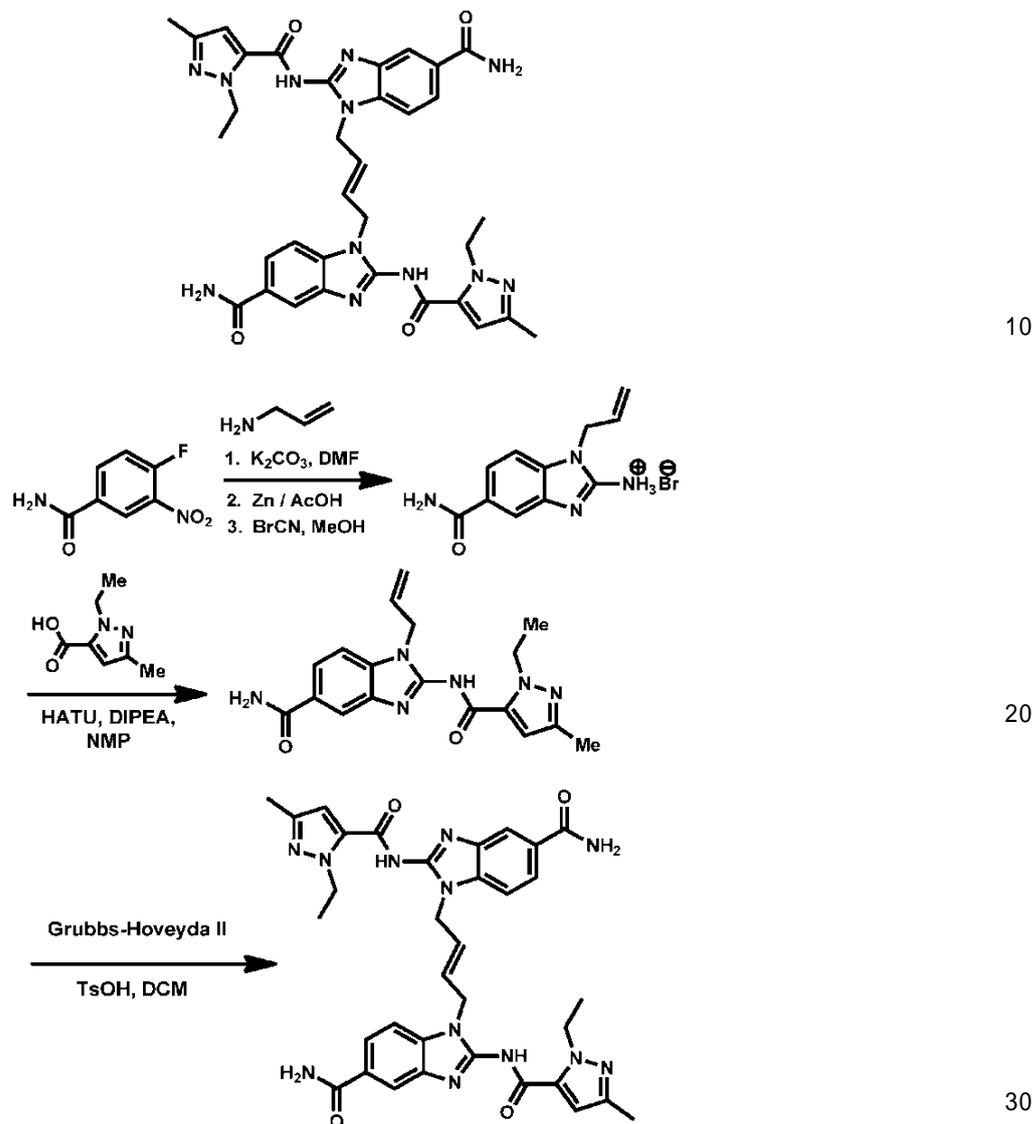
【0520】

実施例 2

(E) - 1 , 1' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド)

20

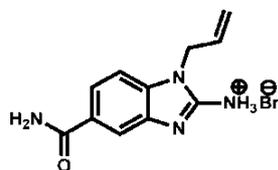
【化102】



【0521】

工程1：1-アリル-2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド，臭化水素酸塩

【化103】



【0522】

DMF (60 mL) 中、4-フルオロ-3-ニトロベンズアミド (10.0 g、54.3 mmol) の溶液に、室温でアリルアミン (36.6 mL、489 mmol) を滴下し、この混合物を5分間攪拌した。この期間の後、 K_2CO_3 (15.01 g、109 mmol) を一度に加え、この混合物を室温で30分間攪拌した。次に、DMFを真空除去し、残渣を500 mLの水に懸濁させ、生じた橙色の沈澱を濾別し、水で洗浄し、真空乾燥させた。

【0523】

上記の沈澱をAcOH (600.0 mL) に溶かし、フラスコを20 ℃の水浴中に置き

、亜鉛（10.65 g、163 mmol）を少量ずつ注意深く加えた。反応をLCMSによりモニタリングし、還元が完了するまで必要に応じてさらなる亜鉛（およそ3当量）を少量ずつ加えた。LCMSにより反応が完了したところで、固体を濾別し、濾液を真空濃縮した。蒸発させた残渣をDCM（500 mL）およびEtOH（150 mL）に取り、15% K₂CO₃水溶液（100 mL）で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。

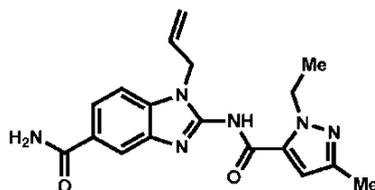
【0524】

上記の蒸発残渣をMeOH（200.0 mL）に溶かし、CH₃CN中5.0 Mの臭化シアノゲン（11.95 mL、59.7 mmol）を一度に素早く加え、この混合物を室温で18時間撹拌した。この期間の後、反応混合物を真空濃縮し、次いで、MeOH（200.0 mL）に再び溶かした。トルエン（100 mL）およびCH₃CN（100 mL）の混合物を加え、得られた混合物を40（0~1 mbar）で濃縮乾固させ、16時間真空乾燥させ、1-アリル-2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、臭化水素酸塩（11.3 g、38.0 mmol、収率70.0%）を暗紫色粉末として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） ppm 8.83 (s, 2 H), 8.07 (br. s., 1 H), 7.88 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=8.41, 1.38 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.43 (br. s., 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 1 H), 5.25 (dd, J=10.42, 0.88 Hz, 1 H), 5.17 (dd, J=17.32, 1.00 Hz, 1 H), 4.84 (d, J=5.02 Hz, 2 H); LCMS (LCMS方法C) : Rt = 0.38分, [M+H]⁺ = 216.9。

【0525】

工程2：1-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化104】



【0526】

100 mL RBフラスコに1-アリル-2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、臭化水素酸塩（2.5 g、8.41 mmol）、HATU（3.52 g、9.25 mmol）、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸（1.427 g、9.25 mmol）、およびNMP（25 mL）を装填した。室温で1分撹拌した後、DIPEA（7.33 mL、42.1 mmol）を加え、この混合物を室温で40時間撹拌した。この期間の後、2.0 mLの水を加え、混合物を30分間室温で撹拌した。次に、それを500 mLの氷冷水に注ぎ、1時間激しく撹拌した。この暗紫色固体を濾別し、ブライン（100 mL）を加え、やや色の薄い沈澱のさらなる生成物を濾別した。得られた透明な桃色の濾液を室温で4日間静置したところ、最も薄い桃色の沈澱が溶液からクラッシュアウトした。この最終的な沈澱を濾別し、水で洗浄し、風乾し、1-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（1.88 g、5.33 mmol、収率63.4%）を淡桃色の粉末として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） ppm 12.84 (br. s., 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.78 (dd, J=8.44, 1.59 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.94 - 6.05 (m, 1 H), 5.21 (dd, J=10.27, 1.22 Hz, 1 H), 5.15 (dd, J=17.12, 1.22 Hz, 1 H), 4.86 (d, J=5.14 Hz, 2 H), 4.61 (q, J=6.93 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.35 (t, J=7.09 Hz, 3 H) LCMS (LCMS方法E) : Rt = 0.75分, [M+H]⁺ = 353.2。

【0527】

工程3：(E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチ

10

20

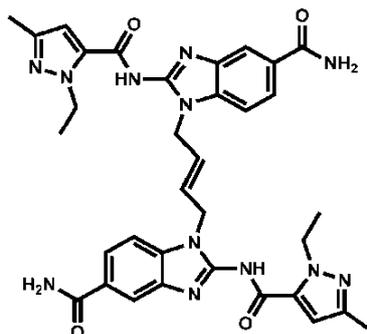
30

40

50

ル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド)

【化 1 0 5】



10

【 0 5 2 8】

DCM (1.0 mL) および MeOH (1.0 mL) 中、1 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (70 mg、0.199 mmol) の溶液を、MeOH (1.0 mL) 中、p - トルエンスルホン酸一水和物 (37.8 mg、0.199 mmol) の溶液に滴下し、得られた透明溶液を真空濃縮した。ガラス質の蒸発残渣を、DCM (4.0 mL) とともに、乳白色懸濁液が得られるまで撹拌した。Hoveyda - Grubbs 第二世代触媒 (18.67 mg、0.030 mmol) を N₂ 気圧下、5 mL Biotage (商標) 密閉管に加えた。次に、上記の乳白色懸濁液を加え、この混合物をマイクロ波反応器にて 80 °C で 4 時間加熱した。この期間の後、5.0 mL の MeOH、次いで、MeOH (1.0 mL) 中、THF 中 1.0 M の KHMDS (0.25 mL) の溶液を加えた。この混合物を室温で 5 分間撹拌し、真空濃縮し、順相シリカゲルクロマトグラフィー (Biotage (商標) Ultra SNAP 25 g シリカゲルカートリッジ; 0 ~ 40 % 勾配 MeOH / DCM) に付し、緑色を帯びた白色固体を得た。次に、この固体を 0.2 mL の MeOH で洗浄して暗緑色のルテニウム残渣を除去し、(E) - 1, 1' - (プト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) (14 mg、0.02 mmol、収率 19.8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.82 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.94 (br. s, 2 H), 7.71 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.55 (s, 2 H), 5.93 (br. s., 2 H), 4.83 (br. s., 4 H), 4.53 (q, J=6.82 Hz, 4 H), 2.12 (s, 6 H), 1.27 (t, J=7.07 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.79分, [M+H]⁺ = 677.

20

30

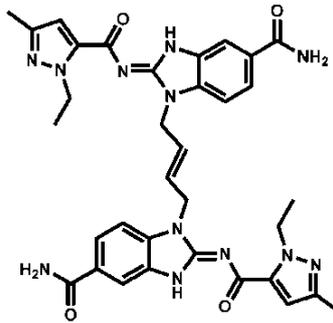
5。

【 0 5 2 9】

上記の手順により作製した化合物は互変異性体形態または異性体形態で、例えば、(2E, 2'E) - 1, 1' - ((E) - プト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) として存在し得る。

40

【化106】



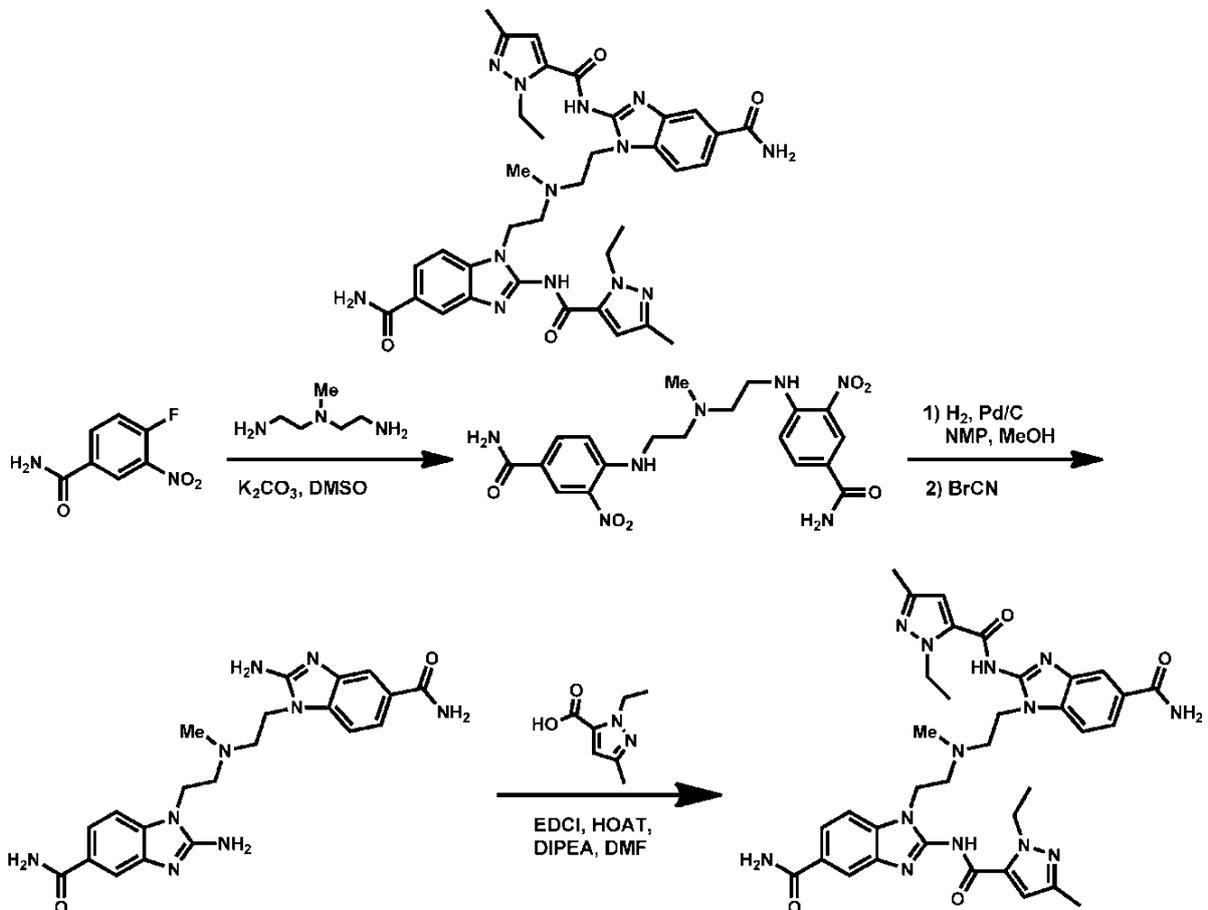
10

【0530】

実施例3

1, 1' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン-2, 1-ジイル))ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド), トリフルオロ酢酸塩

【化107】



20

30

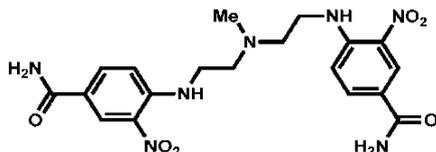
40

【0531】

工程1:

4, 4' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン-2, 1-ジイル))ビス(アザンジイル)ビス(3-ニトロベンズアミド)

【化108】



【0532】

DMSO (20 mL) 中、N¹ - (2 - アミノエチル) - N¹ - メチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.318 g、2.72 mmol)、K₂CO₃ (1.501 g、10.86 mmol) および 4 - フルオロ - 3 - ニトロベンズアミド (1 g、5.43 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、生じた沈澱を濾取し、減圧下で乾燥させ、4, 4' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル)ビス(3 - ニトロベンズアミド) (800 mg、1.62 mmol、収率 59.6%) を黄色固体として得た。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.01分, [M+H]⁺ = 446。

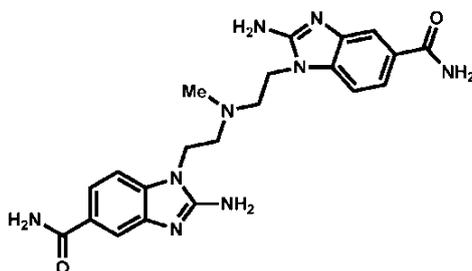
10

【0533】

工程 2 :

1, 1' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(2 - アミノ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド)

【化109】



20

【0534】

NMP (20 mL) および MeOH (30 mL) 中、4, 4' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(アザンジイル)ビス(3 - ニトロベンズアミド) (700 mg、1.572 mmol) および 10% Pd/C (84 mg、0.079 mmol) を水素ガス雰囲気下、室温で一晩攪拌した。触媒を濾去し、MeOHを減圧下で除去した。次に、臭化シアノゲン (416 mg、3.93 mmol) を加え、反応混合物を 60 °C で 4 時間攪拌した。Et₂Oを加え、生じた沈澱を濾取し、減圧下で乾燥させ、1, 1' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(2 - アミノ - ベンゾ - 1H - [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) (500 mg、1.03 mmol、収率 65.8%) を赤色固体として得た。LCMS (LCMS方法A): Rt = 0.94分, [M+H]⁺ = 435.8。

30

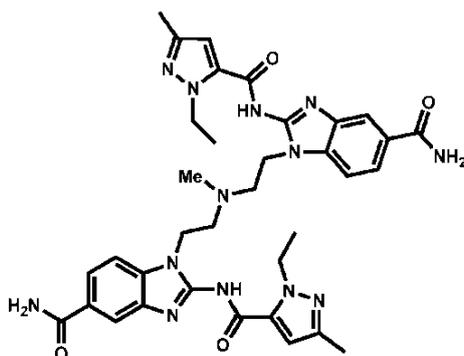
【0535】

工程 3 :

1, 1' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) トリフルオロ酢酸塩

40

【化 1 1 0】



10

【0536】

DMF (25 mL) 中、1, 1' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(2 - アミノ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド) (300 mg、0.689 mmol)、1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (212 mg、1.378 mmol)、HOAt (281 mg、2.067 mmol) および EDC 塩酸塩 (396 mg、2.067 mmol) の混合物に DIPEA (267 mg、2.067 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を水 (30 mL) で急冷し、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (Gilson (商標)、Gemini (商標) C18 カラム、勾配 35 ~ 95 % MeCN : H₂O 0.1 % TFA) により精製し、1, 1' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド)トリフルオロ酢酸塩 (130 mg、0.18 mmol、収率 26%) を灰色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.82 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 4.18 (s, 4H), 3.35 (s, 8H), 2.09 (s, 6H), 1.32 - 1.25 (m, 6H)。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.14分, [M+H]⁺ = 708。

20

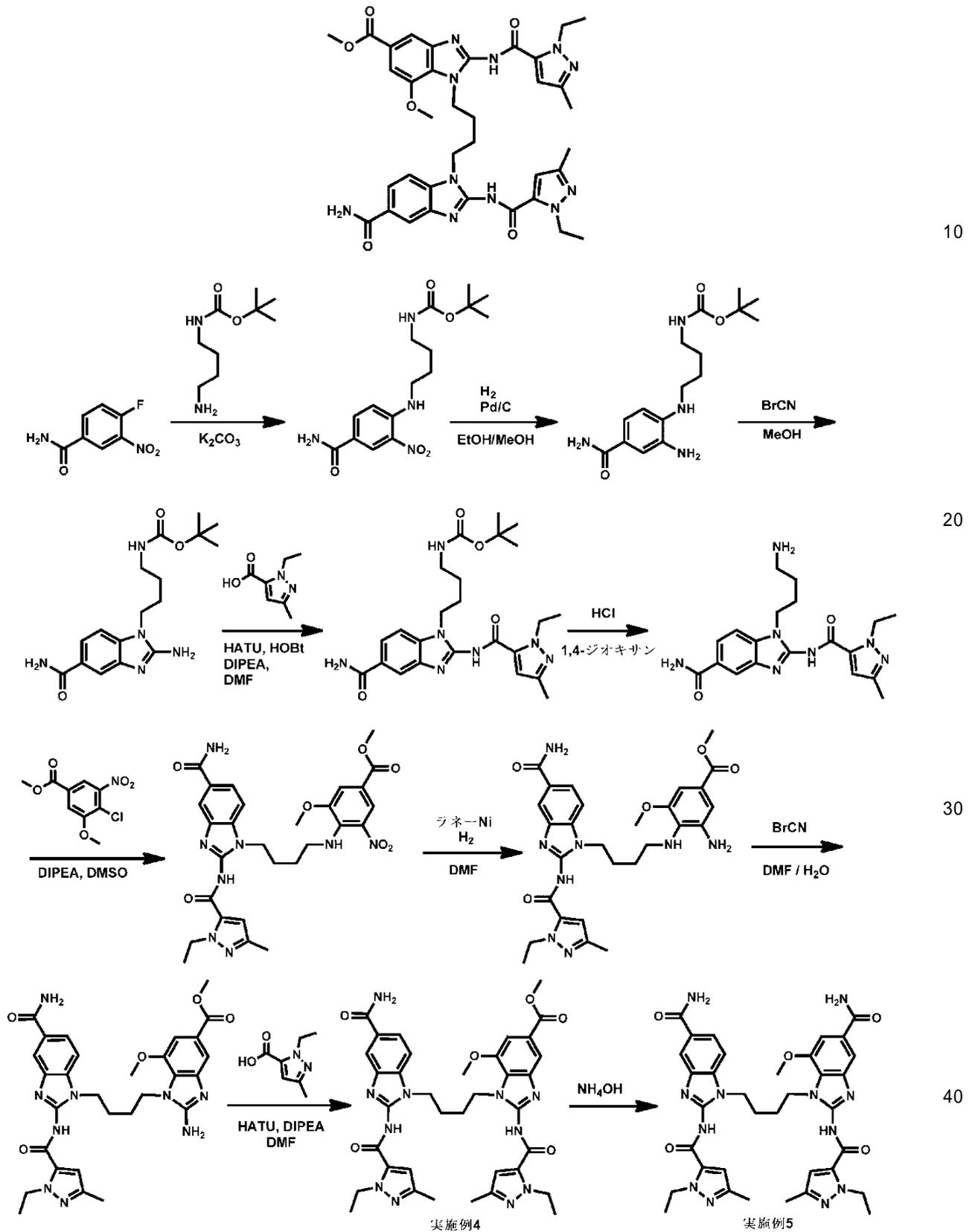
【0537】

実施例 4

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)ブチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

30

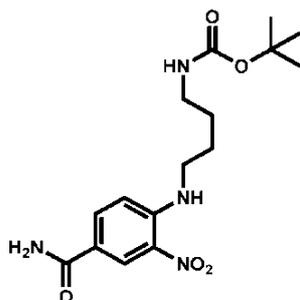
【化 1 1 1】



【0538】

工程 1 : (4 - ((4 - カルバモイル - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ブチル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 1 1 2】



【 0 5 3 9】

DMSO (25 mL) 中、(4-アミノブチル)カルバミン酸 tert-ブチル (5.00 g、26.6 mmol)、4-フルオロ-3-ニトロベンズアミド (4.89 g、26.6 mmol)、および K_2CO_3 (4.04 g、29.2 mmol) の混合物を 70 で 2 時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、添加漏斗を介して 125 mL の水でゆっくり希釈した。生じた固体を濾過により単離し、プフナー漏斗で乾燥させ、真空炉に 56 で 3 日間置き、標題化合物 (9.2 g、26.1 mmol、収率 98%) を黄色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.67 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.40 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.12 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 6.87 (br. s., 1 H) 3.42 (q, $J=6.57$ Hz, 2 H) 2.91 - 3.01 (m, 2 H) 1.60 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 1.38 (s, 9 H)。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.86分,

10

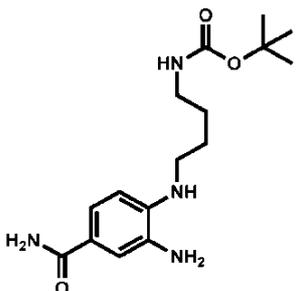
[M+H]⁺ = 353.

20

【 0 5 4 0】

工程 2 : (4-((2-アミノ-4-カルバモイルフェニル)アミノ)ブチル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 1 1 3】



【 0 5 4 1】

500 mL RB フラスコに (4-((4-カルバモイル-2-ニトロフェニル)アミノ)ブチル)カルバミン酸 tert-ブチル (9.2 g、26.1 mmol)、10% Pd/C (0.920 g、8.64 mmol) (Degussa 湿潤型)、EtOH (100 mL) および MeOH (100 mL) を装填した。このフラスコを排気し、攪拌しながら水素バルーン下に置いた。冷却器をフラスコの上部に配置し、水素バルーンをその冷却器の上に配置した。この混合物を室温で 20 時間攪拌した後、フラスコを排気し、懸濁液を、すすぎを補助するために EtOH を用いてセライト (商標) ベッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、高真空下に置き、標題化合物 (8.4 g、26.1 mmol、収率 100%) を黒色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.44 (br. s., 1 H) 7.04 - 7.15 (m, 2 H) 6.85 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H) 6.74 (br. s., 1 H) 6.37 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 4.89 (t, $J=5.18$ Hz, 1 H) 4.60 (br. s., 2 H) 3.07 (q, $J=6.48$ Hz, 2 H) 2.97 (q, $J=6.40$ Hz, 2 H) 1.45 - 1.64 (m, 4 H) 1.39 (s, 9 H)。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.68分, [M+H]⁺ = 323.1

30

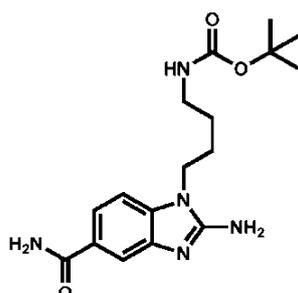
40

【 0 5 4 2】

工程 3 : (4-((2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1

50

-イル)ブチル)カルバミン酸tert-ブチル,臭化水素酸塩
【化114】



10

【0543】

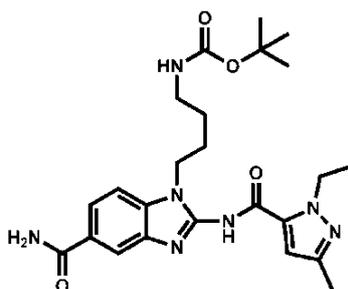
(4-(2-アミノ-5-カルバモイルフェニル)アミノ)ブチル)カルバミン酸tert-ブチル(8.40g、26.1mmol)をMeOH(110mL)に溶かし、CH₃CN中5Mの臭化シアノゲン溶液(5.73mL、28.7mmol)を、シリンジを介して加えた。この暗色反応物に蓋をし、室温で15時間撹拌した。この反応物を真空濃縮し、高真空下に置き、標題化合物(11.17g、26.1mmol、収率100%)を暗色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.85(br. s., 1 H) 8.74(br. s., 2 H) 8.08(br. s., 1 H) 7.80 - 7.90(m, 2 H) 7.64(d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.44(br. s., 1 H) 6.89(t, J=5.56 Hz, 1 H) 4.15(t, J=7.20 Hz, 2 H) 2.96(q, J=6.32 Hz, 2 H) 1.66(d, J=7.07 Hz, 2 H) 1.42 - 1.50(m, 2 H) 1.38(s, 9 H)。LC MS(LCMS方法C): Rt.=0.62分, [M+H]⁺ = 348.1

20

【0544】

工程4:(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)カルバミン酸tert-ブチル

【化115】



30

【0545】

DMF(100mL)中、(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)カルバミン酸tert-ブチル,臭化水素酸塩(11.17g、26.1mmol)、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(4.82g、31.3mmol)、HATU(11.90g、31.3mmol)、DIPEA(18.22mL、104mmol)、およびHOBT(1.997g、13.04mmol)の混合物を室温で21時間撹拌した。この反応物を300mLの水および300mLのEtOAcで希釈し、分液漏斗に移し、層を分離し、水層をEtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせたEtOAc層を飽和NH₄Cl(2×200mL)、水(1×200mL)、およびブライン(2×200mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、高真空下に置いた。固体をシリカゲルでのクロマトグラフィー(Isco(商標)Combiflash、0~20%MeOH:DCM、330gカラム、50mLのDCM中でロード)により精製した。所望の画分を合わせ、真空濃縮し、高真空下に置き、標題化合物を紫色の固体として得た(9.53g、19.71mmol、収率76%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.85

40

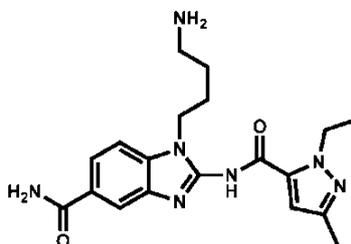
50

(s, 1 H) 8.01 (br. s., 2 H) 7.81 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.36 (br. s., 1 H) 6.80 - 6.86 (m, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.64 (q, J=6.82 Hz, 2 H) 4.23 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 2.98 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 1.76 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 1.40 - 1.48 (m, 2 H) 1.30 - 1.40 (m, 13 H)。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.89分, $[M+H]^+ = 484.3$

【0546】

工程5: 1-(4-アミノブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2塩酸塩

【化116】



10

【0547】

(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)カルバミン酸 tert-ブチル(9.53g、19.71mmol)を含有する氷冷500mL RBフラスコを、1,4-ジオキサン中4MのHCl(42.0mL、168mmol)で処理した。氷浴を外し、紫色のスラリーを室温で2.5時間攪拌した。次に、この反応物を真空濃縮し、高真空下に置き、生じた固体を真空炉に50で15時間置き、高真空下で冷却して不純な標題化合物を灰色固体として得、これはまた1,4-ジオキサンを含有していた(11.89g、推定19.7mmol、収率100%)。材料をそれ以上精製せずにそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.91 (br. s, 1 H) 8.03 (d, J=1.26 Hz, 2 H) 7.77 - 7.87 (m, 4 H) 7.62 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.38 (br. s., 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6-5 ppm (br. s, 1H), 4.63 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.28 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 2.77 - 2.87 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 1.52 - 1.60 (m, 2 H) 1.38 (t, J=7.07 Hz, 3 H)。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.60分, $[M+H]^+ = 384.2$

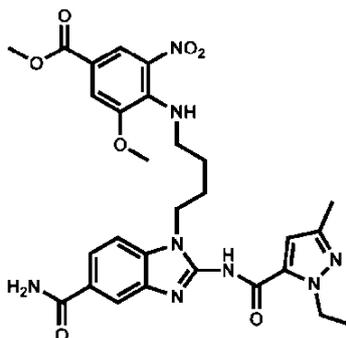
20

30

【0548】

工程6: 4-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)アミノ)-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル

【化117】



40

【0549】

冷却器、大攪拌子、および内部温度計を備えた250mL 3頸RBフラスコに、1-(4-アミノブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボ

50

キサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド, 2 塩酸塩 (9 . 3 8 g、20 . 55 mmol) および 4 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロ安息香酸メチル (5 . 048 g、20 . 55 mmol) を装填した。DMSO (50 mL)、次いで、DIPEA (17 . 95 mL、103 mmol) を加え、この暗色懸濁液を 100 でおよそ 24 時間加熱し、冷却し、500 mL の攪拌水に滴下した。添加が完了した後、得られた橙色の懸濁液を 20 分間攪拌し、濾過した。単離された橙 - 赤色のペーストを水およびヘキサンで洗浄し、ブフナー漏斗で、次いで、真空炉にて 56 で 20 時間乾燥させた。次に、帯赤色固体を Et₂O (60 mL) で摩砕し、濾過により単離した。この摩砕および濾過を繰り返した。生じた固体を真空炉にて 56 で 3 日間置き、標題化合物 (11 . 17 g、18 . 85 mmol、収率 92%) を帯赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.78 (br. s., 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.93 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 6.60 (s, 1 H) 4.60 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.23 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.53 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 1.82 (br. s., 2 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.35 (t, J=7.03 Hz, 3 H)。LCMS (LCMS方法D): Rt.=0.67分, [M+H]⁺ = 711.6

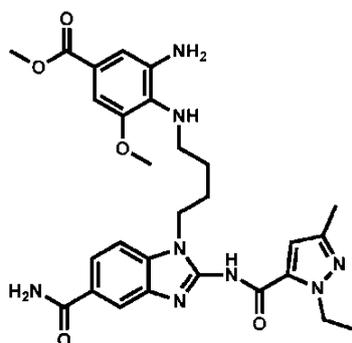
10

【 0 5 5 0 】

工程 7 : 3 - アミノ - 4 - ((4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) アミノ) - 5 - メトキシ安息香酸メチル

20

【 化 1 1 8 】



30

【 0 5 5 1 】

4 - ((4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) アミノ) - 3 - メトキシ - 5 - ニトロ安息香酸メチル (5 . 0 g、8 . 44 mmol) を、250 mL RB フラスコにて室温で攪拌しながら DMF (50 mL) に大部分溶かした。ラネーニッケル (水中 Raney 2800 ニッケル、およそ 10 mL スラリー、Aldrich) を加え、フラスコの上部に冷却器を付けた。水素バルーンを取り付けた 3 方向止栓アダプターを冷却器の上部に配置し、この装備を排気し、水素を充填し、排気し、最後に水素を充填した。反応物を 70 で 7 時間加熱した。さらに 8 mL のラネーニッケルスラリーを加え、反応物を 70 で 14 時間加熱した。この反応物を冷却し、DMF で洗浄しながらセライト (商標) で濾過した。濾液、すなわち、目的生成物を含む、ラネーニッケルスラリーからのおよそ 100 mL の DMF および 20 mL の水の溶液をそのまま次の反応で溶液として使用した。定量的収率を推定した。LCMS (LCMS方法D): Rt.=0.73分, [M+H]⁺ = 563.4

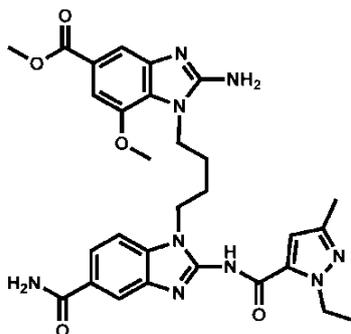
40

【 0 5 5 2 】

工程 8 : 2 - アミノ - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル, 臭化水素酸塩

50

【化 1 1 9】



10

【 0 5 5 3】

3 - アミノ - 4 - ((4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) アミノ) - 5 - メトキシ安息香酸メチル (前工程からの DMF / 水中の溶液) を C H ₃ C 中 5 M の臭化シアノゲン (1 . 8 7 5 m L , 9 . 3 7 m m o l) で処理し、得られた溶液を室温で 2 2 時間攪拌した。この反応物を真空濃縮し、高真空下に置き、褐色の半固体を得た。半固体を E t O A c で摩砕し、30 分間激しく攪拌し、生じた固体を濾過により単離し、プフナー漏斗で乾燥させ、不純な標題生成物を黄褐色固体として得た (5 . 0 8 g) 。この不純な材料を精製せずに使用した。LCMS (LCMS 方法 D) : R t . = 0 . 7 2 分 , [M + H] ⁺ = 588.5。

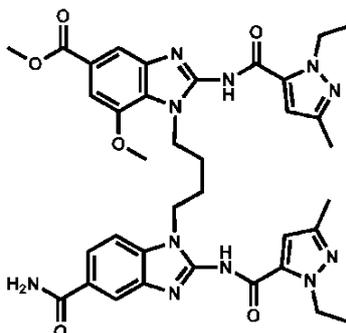
20

【 0 5 5 4】

実施例 4

工程 9 : 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル

【化 1 2 0】



30

【 0 5 5 5】

DMF (3 0 m L) 中、2 - アミノ - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル、臭化水素酸塩 (5 . 0 7 3 g , 7 . 5 9 m m o l) 、 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (1 . 2 8 7 g , 8 . 3 5 m m o l) 、 H A T U (3 . 4 6 g , 9 . 1 1 m m o l) 、 および D I P E A (3 . 9 8 m L , 2 2 . 7 6 m m o l) の混合物を室温で 1 7 時間攪拌した。次に、この反応物を真空濃縮し、得られた残渣を水 (1 0 0 m L) で摩砕し、30 分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、プフナー漏斗で部分的に乾燥させ、暗黄褐色固体を得た。この固体を 1 5 0 m L の 1 0 % I P A : クロロホルムに大部分溶かし、水で希釈し、濾過した。次に、濾液層を分離し、有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下に置き、黄褐色固体を得た。この固体を温 1 0 % I P A : クロロホルム (1 0 0 m L) で摩砕し、濾過した。濾液層を分

40

50

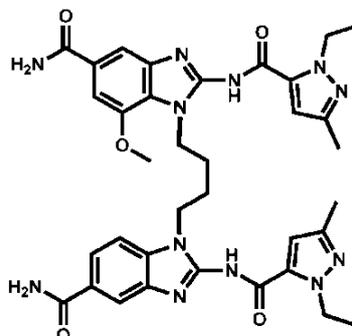
離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、元の黄褐色固体に加え、真空濃縮し、高真空下に置いた。この固体をシリカゲルでのクロマトグラフィー（Biotage（商標）Isolera、120 gm Goldカラム、30分で0~10% MeOH:DCM、DCM/MeOH溶液としてロード）により精製した。目的生成物画分を合わせ、濃縮し、高真空下に置き、淡黄褐色固体を得た。この固体をDCM（50 mL）で摩砕し、濾過により単離し、真空炉に56で30時間置き、1-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブチル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチルを白色固体として得た（1.0 g、1.4 mmol、収率18%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） ppm 12.89 (s, 1 H) 12.82 (s, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 7.70 - 7.81 (m, 2 H) 7.53 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 2 H) 6.59 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 4.50 - 4.64 (m, 4 H) 4.38 (br. s., 2 H) 4.27 (br. s., 2 H) 3.87 (d, J=3.76 Hz, 6 H) 2.10 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.23 - 1.39 (m, 6 H)。LCMS (LCMS方法D): Rt.=1.00分, [M+H]⁺ = 724.5。

【0556】

実施例5

1-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブチル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2トリフルオロ酢酸塩

【化121】



【0557】

1-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブチル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル（0.1624 g、0.224 mmol）を NH_4OH （50 mL、725 mmol）に懸濁させ、この反応物を6日間室温で撹拌した。反応物を真空濃縮し、残渣をHPLC（Gilson（商標）Autoprep、酸性Lunaカラム、DMSO溶液としてロード、20%~50% MeCN:水w/0.1% TFA）により精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して白色固体を得た。この固体を再び精製し（Gilson（商標）Autoprep、酸性Lunaカラム、DMSO溶液としてロード、20~50% MeCN:水w/0.1% TFA）、所望の画分を合わせ、濃縮し、高真空下に置き、次いで、真空炉にて15間56で乾燥させ、1-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブチル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2トリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た（76 mg、0.081 mmol、収率36%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） ppm 12.79 (br. s., 1 H) 7.97 (d, J=1.47 Hz, 3 H) 7.76 (dd, J=8.56, 1.47 Hz, 1 H)

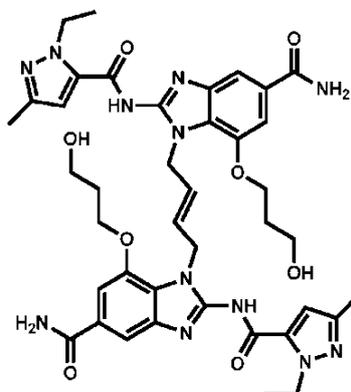
7.64 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 3 H) 6.60 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 4.57 (quin, $J=7.09$ Hz, 4 H) 4.37 (br. s., 2 H) 4.28 (br. s., 2 H) 3.82 (s, 3H) 2.11 (d, $J=4.16$ Hz, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.31 (td, $J=7.03$, 4.52 Hz, 6 H)。LCMS (LCMS方法E): Rt.=0.85分, $[M+H]^+ = 709.5$

【0558】

実施例6

(E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド), 2トリフルオロ酢酸塩

【化122】



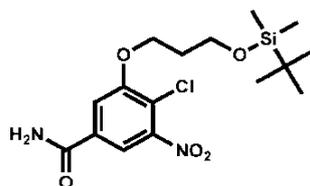
10

20

【0559】

工程1: 3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンズアミド

【化123】



30

【0560】

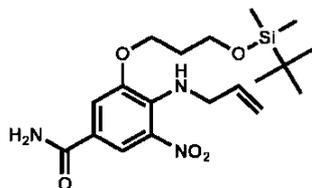
(3-プロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(7.3 g、28.8 mmol)を乾燥DMF(75 mL)に溶かし、4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(4.8 g、22.16 mmol)、次いで、 K_2CO_3 (6.13 g、44.3 mmol)を加え、窒素下、100 で2時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、EtOAc(600 mL)に注ぎ、水(600 mL)、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を、20~80%ヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(7.43 g、19.1 mmol、収率86%)を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.29 (br. s., 1 H), 8.05 (d, $J=1.71$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=1.71$ Hz, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 4.30 (t, $J=5.99$ Hz, 2 H), 3.80 (t, $J=5.99$ Hz, 2 H), 1.98 (quin, $J=5.99$ Hz, 2 H), 0.80 - 0.90 (m, 9 H), 0.02 (s, 6 H)。LCMS (LCMS方法E): Rt = 1.40分, $[M+H]^+ = 389$ 。

40

【0561】

工程2: 4-(アリルアミノ)-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-5-ニトロベンズアミド

【化124】



【0562】

3 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 4 - クロロ - 5 - ニトロベンズアミド (2 . 0 5 g , 5 . 2 7 m m o l) を乾燥 N M P (1 2 m L) に溶かし、アリルアミン (1 . 2 0 4 g , 2 1 . 0 8 m m o l) を加え、この反応物をマイクロ波反応器にて 3 0 分間 1 2 0 に加熱した。この反応物にさらなるアリルアミン (9 0 0 m g , 1 5 . 8 m m o l) を加え、1 2 0 でさらに 2 0 分間加熱した。この反応物を E t O A c (1 5 0 m L) に注ぎ、水 (1 5 0 m L) 、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を、2 0 ~ 8 0 % ヘキサン / E t O A c で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1 . 9 9 g , 4 . 8 6 m m o l 、収率 9 2 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 8.19 (s , 1 H) , 8.02 (b r . s . , 1 H) , 7.74 (t , J = 6.02 H z , 1 H) , 7.57 (s , 1 H) , 7.31 (b r . s . , 1 H) , 5.89 (d d t , J = 16.53 , 10.89 , 5.36 , 5.36 H z , 1 H) , 5.05 - 5.19 (m , 2 H) , 4.09 - 4.22 (m , 4 H) , 3.79 (t , J = 5.90 H z , 2 H) , 1.99 (t , J = 5.77 H z , 2 H) , 0.87 (s , 9 H) , 0.04 (s , 6 H) 。 LC-MS (LCMS 方法 D) : R t = 1.41 分 , [M + H] ⁺ = 410。

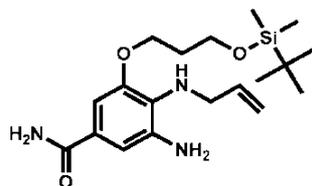
10

20

【0563】

工程 3 : 4 - (アリルアミノ) - 3 - アミノ - 5 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) ベンズアミド

【化125】



【0564】

4 - (アリルアミノ) - 3 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 5 - ニトロベンズアミド (1 . 9 1 g , 4 . 6 6 m m o l) を A c O H (1 3 . 3 m L) に溶かし、亜鉛末 (1 . 2 2 0 g , 1 8 . 6 5 m m o l) を加え (一度に) 、この反応物を窒素下、室温で撹拌した。4 5 分後、さらなる亜鉛を加え (6 1 0 m g , 9 . 3 2 m m o l) 、室温でさらに 2 時間撹拌した。この反応物を濾過し、濾液を E t O A c (1 2 5 m L) に注ぎ、1 0 % N a ₂ C O ₃ 水溶液 (1 2 5 m L) 、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して標題化合物を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 7.60 (b r . s . , 1 H) , 6.93 (d , J = 8.80 H z , 1 H) , 6.85 (d , J = 1.71 H z , 1 H) , 6.78 (d , J = 1.96 H z , 1 H) , 5.82 - 5.95 (m , 1 H) , 5.14 (d d , J = 17.12 , 1.96 H z , 1 H) , 4.95 - 5.08 (m , 1 H) , 4.68 (b r . s . , 1 H) , 3.97 - 4.07 (m , 2 H) , 3.71 - 3.86 (m , 2 H) , 3.60 (d , J = 5.87 H z , 1 H) , 1.84 - 1.96 (m , 4 H) , 0.75 - 0.92 (m , 9 H) , -0.02 - 0.08 (m , 6 H) 。 LC-MS (LCMS 方法 D) : R t = 1.04 分 , [M + H] ⁺ = 380。

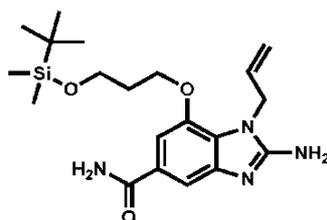
30

40

【0565】

工程 4 : 1 - アリル - 2 - アミノ - 7 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド , 臭化水素酸塩

【化126】



【0566】

4 - (アリルアミノ) - 3 - アミノ - 5 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) ベンズアミド (1.769 g, 4.66 mmol) を乾燥 MeOH (25 mL) に溶かし、臭化シアノゲン (0.543 g, 5.13 mmol) を加え、この反応物を窒素下、室温で一晩攪拌した。この反応物を真空濃縮し、残渣を EtOAc (20 mL) とともに室温で30分間攪拌した。固体を濾過により単離し、乾燥させて標題化合物 (1.56 g, 3.21 mmol、収率69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.94 (br. s., 1 H), 8.60 (br. s., 2 H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.51 (d, J=0.98 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=0.98 Hz, 2 H), 5.92 - 6.08 (m, 1 H), 5.21 (dd, J=10.51, 0.98 Hz, 1 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 4.92 (d, J=4.65 Hz, 1 H), 4.16 - 4.29 (m, 2 H), 3.74 - 3.81 (m, 2 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 0.81 - 0.91 (m, 9 H), -0.04 - 0.07 (m, 6 H)。LC-MS (LCMS方法D): Rt = 1.02分, [M + H]⁺ = 405。

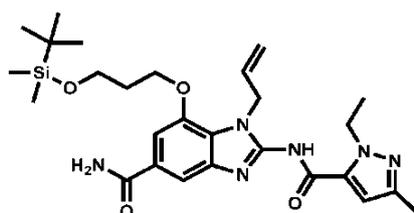
10

【0567】

工程5: 1 - アリル - 7 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

20

【化127】



30

【0568】

1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (0.579 g, 3.76 mmol)、HATU (1.429 g, 3.76 mmol) およびHOBT (0.240 g, 1.565 mmol) を乾燥DMF (12 mL) と合わせた。Et₃N (1.7 mL, 12.52 mmol) を加え、この反応物を室温で5分間攪拌した。この反応物に1 - アリル - 2 - アミノ - 7 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド, 臭化水素酸塩 (1.52 g, 3.13 mmol) を加え、窒素下、室温で一晩攪拌した。この反応物を EtOAc (120 mL) に注ぎ、水 (120 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。残渣を、80 ~ 100% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1.07 g, 1.98 mmol、収率63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.85 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.05 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 6.63 (s, 1 H), 5.96 - 6.13 (m, 1 H), 5.14 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 4.91 - 5.03 (m, 3 H), 4.61 (q, J=7.01 Hz, 2 H), 4.24 (t, J=5.87 Hz, 2 H), 3.81 (t, J=6.11 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 1.34 (t, J=7.09 Hz, 3 H), 0.80 - 0.92 (m, 9 H), 0.04 (s, 6 H)。LC-MS (LCMS方法D): Rt = 1.40分, [M + H]⁺ = 541。

40

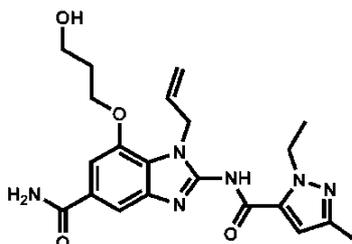
【0569】

工程6: 1 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキ

50

サミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 2 8】



10

【 0 5 7 0】

1 - アリル - 7 - (3 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (700 mg, 1.30 mmol) を乾燥 THF (6 mL) に溶かし、AcOH (0.15 mL, 2.60 mmol)、次いで、TBAF (2.6 mL, THF 中 1 M) を加えた。この反応物を窒素下、室温で一晩攪拌し、EtOAc および水 (各 40 mL) に注ぎ、激しく振盪した。不溶性材料を濾過し、乾燥させ、1 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (460 mg, 1.08 mmol, 83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.84 (br. s., 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.32 (br. s., 1 H), 6.62 (s, 1 H), 5.98 - 6.12 (m, 1 H), 5.15 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 4.92 - 5.04 (m, 3 H), 4.54 - 4.68 (m, 3 H), 4.24 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 3.63 (q, J=6.11 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.97 (quin, J=6.17 Hz, 2 H), 1.35 (t, J=7.09 Hz, 3 H)。LC-MS (LCMS方法D): Rt = 0.79分, [M + H]⁺ = 427。

20

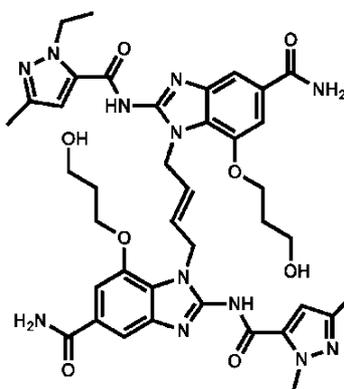
【 0 5 7 1】

実施例 6

工程 7: (E) - 1, 1' - (ブト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド), 2 トリフルオロ酢酸塩

30

【化 1 2 9】



40

【 0 5 7 2】

1 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (100 mg, 0.23 mmol) を 1 : 1 DCM : MeOH (5 mL) に溶かした。この溶液に TsOH - H₂O (45 mg, 0.23 mmol) を MeOH (1.5 mL) 中の溶液として加え、この反応物を真空濃縮した。残渣に DCM (5 mL) を加え、最終懸濁液を、(1, 3 - ジメチルイミダゾリジン - 2 - イリデン) (2 - イソブ

50

ロポキシベンジリデン)ルテニウム(VI)クロリド(22 mg、0.035 mmol)を含有するマイクロ波バイアルに移した。フラスコを脱気し、マイクロ波反応器にて80で3時間加熱した。この反応物をMeOH(3 mL)で処理し、窒素下で蒸発させた。残渣をHPLC(Gilson(商標)、10~60%ACN/水/0.1%TFAで溶出)により精製し、生成物含有画分を回収し、凍結乾燥させ、(E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド), 2トリフルオロ酢酸塩(57 mg、収率23%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.99 (br. s., 2 H) 7.64 (s, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.31 (s, 2 H) 6.52 (s, 2 H) 5.81 (br. s., 2 H) 4.91 (br. s., 4 H) 4.52 (q, J=6.93 Hz, 5 H) 4.02 (t, J=6.36 Hz, 5 H) 3.41 (t, J=5.99 Hz, 4 H) 2.06 - 2.15 (m, 6 H) 1.59 - 1.70 (m, 4 H) 1.27 (t, J=7.09 Hz, 6 H)。LC-MS(LCMS方法D): Rt = 0.81分, [M + H]⁺ = 825。

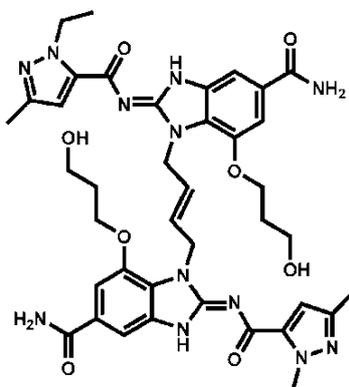
10

【0573】

上記のプロセスにより作製された化合物は、互変異性体形態または異性体形態で、例えば、(2E, 2'E)-1,1'-((E)-ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド), 2トリフルオロ酢酸塩として存在し得る。

【化130】

20



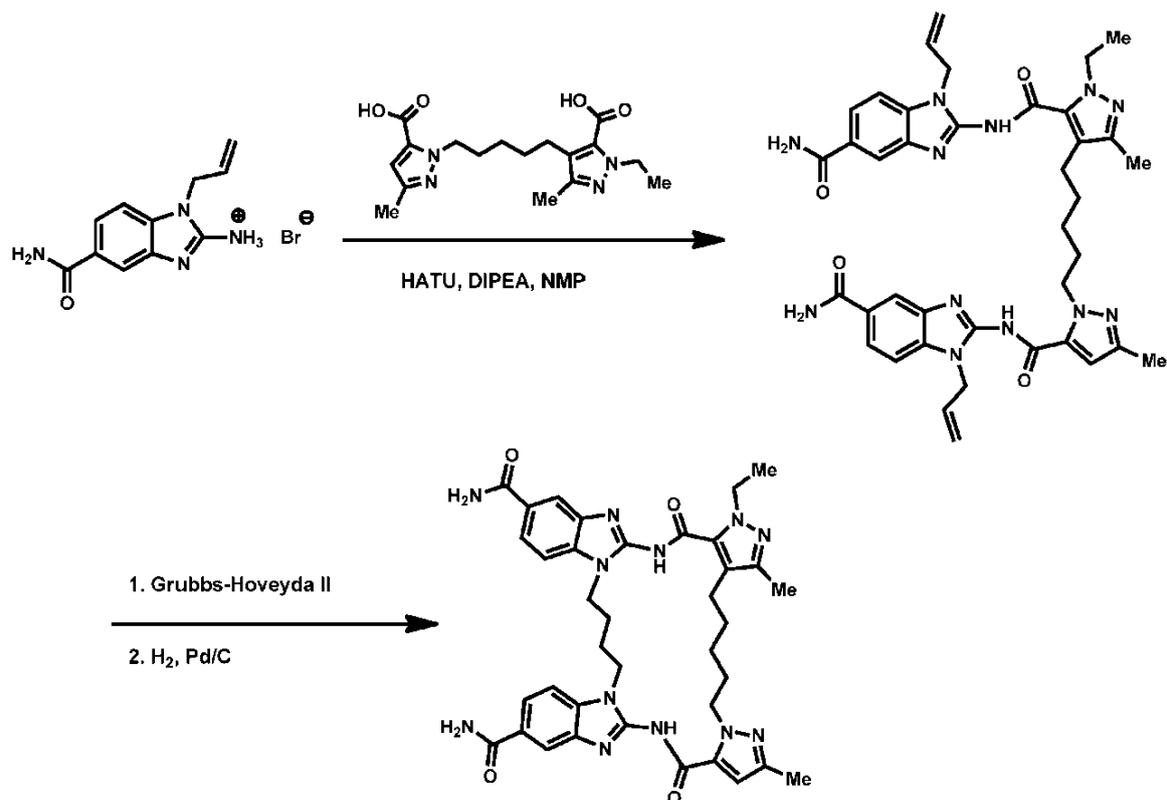
30

【0574】

実施例7

8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン-3,24-ジカルボキサミド

【化131】



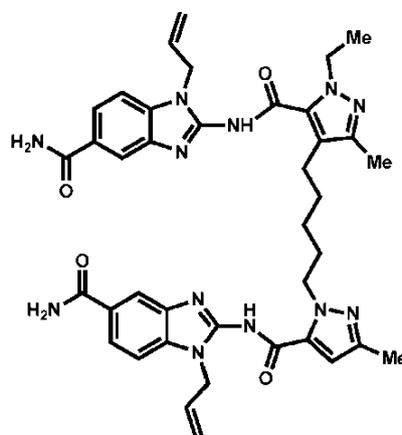
10

20

【0575】

工程1：1-アリル-2-(1-(5-(5-(1-アリル-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ペンチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)

【化132】



30

40

【0576】

5.0 mL Biotage (商標) 密閉管に4-(5-(5-カルボキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(634 mg、1.820 mmol)、1-アリル-2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、臭化水素酸塩(1352 mg、4.55 mmol)、HATU(1730 mg、4.55 mmol)、およびNMP(13 mL)を装填した。室温で1分攪拌した後、DIPEA(3.17 mL、18.20 mmol)を加え、この混合物を室温で5分間攪拌した後、マイクロ波反応器にて140

50

で1時間加熱した。この期間の後、5.0 mLの水を加え、この混合物を室温で5分間攪拌した。次に、それを250 mLの氷冷水に注ぎ、1時間激しく攪拌した。生じた固体を濾別し、水で洗浄し、MeOH/DCMを用いてフィルターから溶かし出し、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(Biotage(商標)Ultra SNAP 100 g SiO₂ カラム: 0~40% MeOH/EtOAc)に付し、1-アリル-2-(1-(5-(5-(1-アリル-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ペンチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(840 mg、1.128 mmol、収率62%)を桃色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.88 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H), 7.99 - 8.02 (m, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.77 (ddd, J=8.34, 3.66, 1.39 Hz, 2 H), 7.41 (dd, J=16.93, 8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.65 (s, 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 2 H), 4.99 - 5.22 (m, 4 H), 4.82 (dd, J=11.62, 4.80 Hz, 4 H), 4.50 - 4.61 (m, 4 H), 2.73 (t, J=7.45 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 1.27 - 1.34 (m, 5 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.93分, [M+H]⁺ = 745.7。

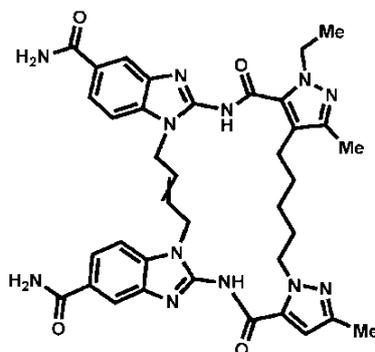
10

【0577】

工程2: 8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-ドデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ペントアザシクロヘンイコシン-3,24-ジカルボキサミド

20

【化133】



30

【0578】

4本の20 mL Biotage(商標)マイクロ波密閉管に、合計1-アリル-2-(1-(5-(5-(1-アリル-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ペンチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(160 mg、0.215 mmol)、Hoveyda-Grubbs II触媒(26.9 mg、0.043 mmol)、および新しく脱気した1,2-ジクロロエタン(DCE)(80 mL)装填した。これらの密閉管をマイクロ波反応器にて100 で4時間加熱した。この混合物を室温まで冷却した後、各管にMeOH(1.0 mL)を加え、得られた透明な溶液を室温で5分間攪拌した。各管に2-イソシアノ酢酸カリウム(1.5 mLのMeOH中15 mg)の溶液を加え、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。これらの管を合わせ、真空濃縮した後、蒸発残渣を最少量のDCM/MeOHに取り、シリカゲルクロマトグラフィー(Biotage(商標)Ultra SNAP 100 g SiO₂ カラム; 0~40% MeOH/EtOAc)により精製し、目的生成物(61 mg)をアルケン異性体の混合物を伴う淡緑色固体として得た。この生成物をさらに精製し(Biotage(商標)Ultra SNAP 25 g SiO₂ カラム; 0~20% MeOH/DCM勾配)、8-エチル-10,18

40

50

- ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 31 - ドデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - 1] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 , 24 - ジカルボキサミドを 7 : 1 トランス : シス混合物として得た (54 mg 、 0 . 075 mmol 、 収率 35 %) 。 トランス異性体の同定 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6) ppm 12.87 (s , 1 H) , 12.84 (s , 1 H) , 7.98 (br. s. , 4 H) , 7.77 (dd , $J=7.71$, 3.16 Hz , 2 H) , 7.33 - 7.48 (m , 4 H) , 6.55 (s , 1 H) , 5.89 - 5.98 (m , 1 H) , 5.66 - 5.75 (m , 1 H) , 4.90 (d , $J=7.83$ Hz , 4 H) , 4.73 (t , $J=6.95$ Hz , 2 H) , 4.47 (q , $J=6.99$ Hz , 2 H) , 2.72 - 2.80 (m , 2 H) , 2.17 (s , 3 H) , 2.10 (s , 3 H) , 1.72 (br. s. , 2 H) , 1.44 (br. s. , 2 H) , 1.30 (t , $J=7.07$ Hz , 5 H) ; LCMS (LCMS 方法 C) : $R_t = 0.82$ 分 , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 717.6$.

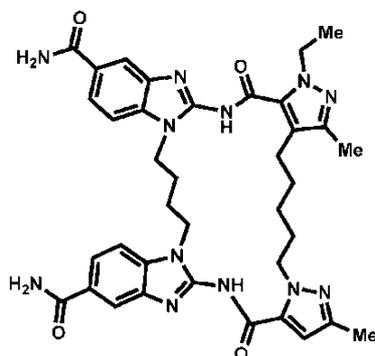
10

【 0579 】

実施例 7

工程 3 : 8 - エチル - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 29 , 30 , 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - 1] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 , 24 - ジカルボキサミド

【 化 134 】



20

【 0580 】

R B フラスコに 10 % Pd / C (200 mg 、 0 . 188 mmol) を装填し、窒素でパージした。MeOH (20 . 0 mL) と THF (20 . 0 mL) の混合物中、8 - エチル - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 31 - ドデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - 1] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 , 24 - ジカルボキサミド (100 mg 、 0 . 140 mmol 、 7 : 1 トランス : シス混合物) の溶液を加え、フラスコを水素でパージし、反応混合物を水素雰囲気 (1 気圧) 下で 23 時間攪拌した。次に、このフラスコを空気中に開放し、15 分間激しく攪拌し、濾過し、Pd / C を MeOH / THF で洗浄し、濾液を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (Biotage (商標) Ultra SNAP 25 g SiO_2 カラム ; 0 ~ 20 % MeOH / DCM) に付し、8 - エチル - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 29 , 30 , 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - 1] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 , 24 - ジカルボキサミド (56 mg 、 0 . 078 mmol 、 収率 55 . 8 %) を淡桃色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6) ppm 12.88 (br. s. , 2 H) , 8.02 (s , 4 H) , 7.79 - 7.87 (m , 2 H) , 7.67 (d , $J=8.34$ Hz , 1 H) , 7.63 (d , $J=8.34$ Hz , 1 H) , 7.37 (br. s. , 2 H) , 6.57 (s , 1 H) , 4.74 (t , $J=6.57$ Hz , 2 H) , 4.48 (q , $J=6.99$ Hz , 2 H) , 4.19 - 4.31 (m , 4 H) , 2.78 - 2.86 (m , 2 H) , 2.16 (s , 3 H) , 2.

30

40

50

08 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 1.44 - 1.54 (m, 2 H), 1.35 - 1.42 (m, 2 H), 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法C): Rt = 0.81分, [M+H]⁺ = 719.7.

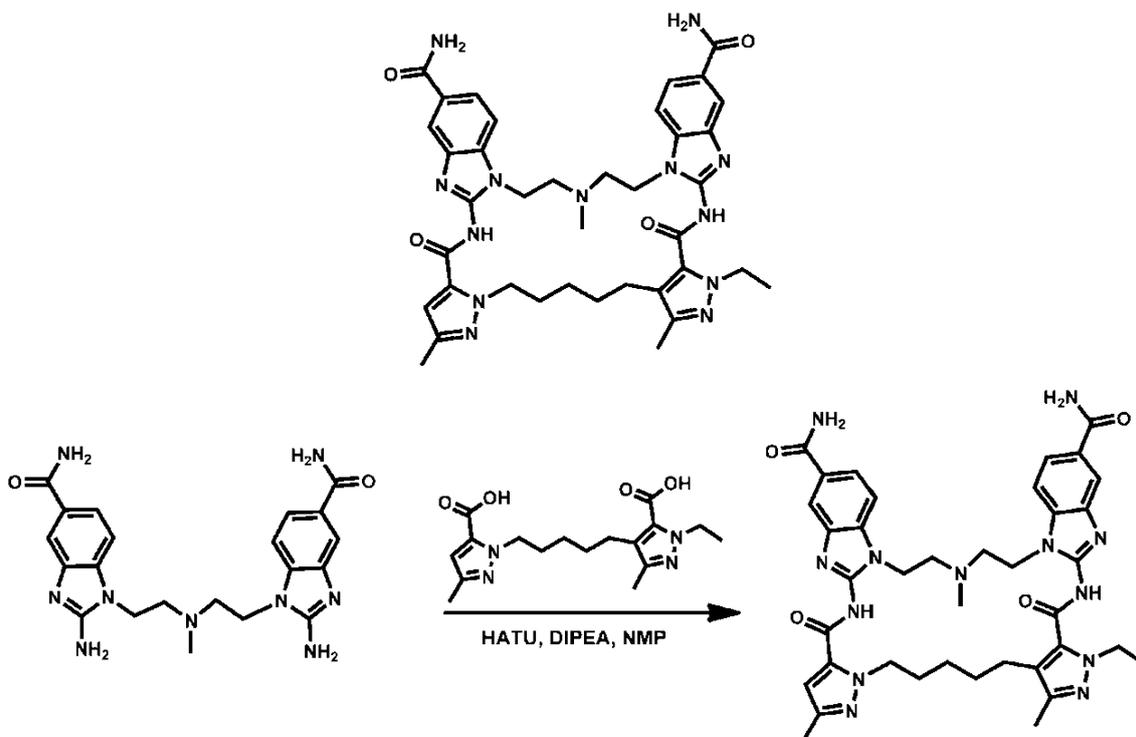
【0581】

実施例 8

8 - エチル - 10, 18, 30 - トリメチル - 7, 20 - ジオキソ - 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31, 32 - テトラデカヒドロ - 1H - ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-i]ジピラゾロ[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]ヘキサザザシクロドコシン - 3, 24 - ジカルボキサミド

【化135】

10



20

30

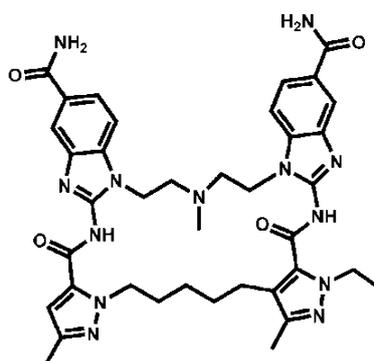
【0582】

実施例 8

8 - エチル - 10, 18, 30 - トリメチル - 7, 20 - ジオキソ - 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31, 32 - テトラデカヒドロ - 1H - ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-i]ジピラゾロ[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]ヘキサザザシクロドコシン - 3, 24 - ジカルボキサミド

【化136】

40



【0583】

50

NMP (10 mL) 中、2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (576 mg、1.516 mmol)、1, 1' - ((メチルアザンジイル)ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(2 - アミノ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド) (300 mg、0.689 mmol、実施例3から) および 4 - (5 - (5 - カルボキシ - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (240 mg、0.689 mmol) の溶液に、DIPEA (267 mg、2.067 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で0.5時間攪拌した後、反応物をマイクロ波反応器にて140 で1時間加熱した(150 W)。この反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、この混合物をDCMで抽出した。有機相を水(2 × 20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (Gilson (商標)、Gemini (商標) C18カラム、勾配2 ~ 95% MeCN : H₂O 0.1% TFA)により精製し、8 - エチル - 10, 18, 30 - トリメチル - 7, 20 - ジオキソ - 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31, 32 - テトラデカヒドロ - ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - b]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - i]ジピラゾロ[5, 1 - m : 4', 3' - t][1, 3, 6, 9, 11, 14]ヘキサアザシクロドコシン - 3, 24 - ジカルボキサミド (25 mg、0.03 mmol、収率4.56%) を褐色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.00 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.79 - 4.77 (m, 2H), 4.70 - 4.67 (m, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.78 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.18 - 2.15 (m, 6H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 6H), 1.17 - 1.07 (s, 2H)。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.26分, [M+H]⁺ = 748。

【0584】

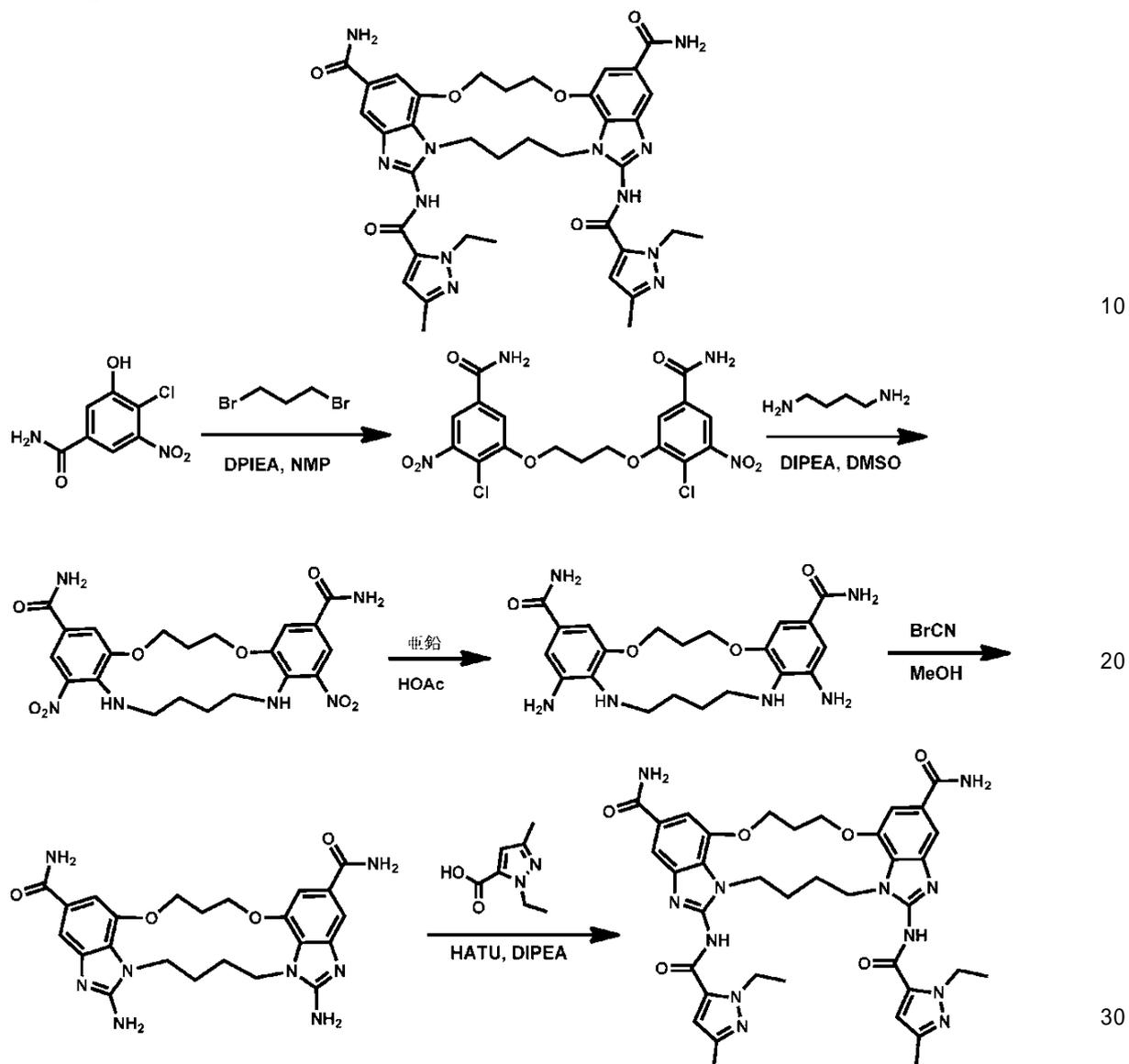
実施例9

1, 15 - ビス(1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 8, 9, 16, 17, 18, 19 - ヘキサヒドロ - 7H - 6, 10 - ジオキサ - 2, 14, 15a, 19a - テトラアザシクロペンタデカ[1, 2, 3 - cd : 11, 10, 9 - c' d']ジインデン - 4, 12 - ジカルボキサミド

10

20

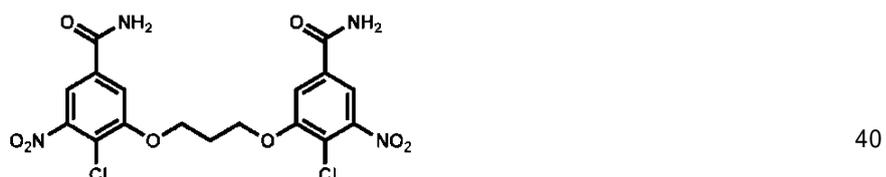
【化137】



【0585】

工程1：5, 5' - (プロパン - 1, 3 - ジイルビス(オキシ))ビス(4 - クロロ - 3 - ニトロベンズアミド)

【化138】



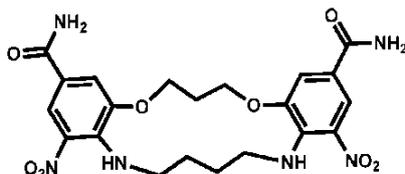
【0586】

4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 - ニトロベンズアミド (2 g、9.23 mmol)、1, 3 - ジプロプロパン (932 mg、4.62 mmol)、DIPEA (3.23 mL、18.47 mmol) を 20 mL マイクロ波バイアルにて NMP (5 mL) 中で攪拌した。次に、この反応物をマイクロ波反応器にて 100 °C で 15 分間加熱した。この反応物に水 (30 mL) を加え、沈澱を濾過により単離し、水で洗浄した。次に、固体を 55 °C で一晩真空乾燥させ、標題化合物 (3 g、5.71 mmol、収率 61.8%) を得た。LCMS (LCMS方法D) Rt = 0.99分s, [M+H]⁺ = 473.1。

【0587】

工程 2 : 1, 13 - ジニトロ - 7, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 19 - オクタヒドロ - 6H - ジベンゾ [b, j] [1, 12, 4, 9] ジオキサジアザシクロペンタデシン - 3, 11 - ジカルボキサミド

【化 139】



【 0 5 8 8 】

5, 5' - (プロパン - 1, 3 - ジイルピス (オキシ)) ビス (4 - クロロ - 3 - ニトロベンズアミド) (2700 mg、5.71 mmol)、ブタン - 1, 4 - ジアミン (503 mg、5.71 mmol)、DIPEA (2.491 mL、14.26 mmol) を 20 mL マイクロ波バイアルにて DMSO (8 mL) 中で攪拌した。次に、それをマイクロ波にて 120 で 15 分間加熱した。この反応物を水で希釈し、濾過し、目的生成物を橙色固体として得た。次に、この固体を 55 で一晩真空乾燥させ、橙色固体 (およそ 2.5 g、5.12 mmol、収率 90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.20 - 8.16 (m, 2 H), 8.05 - 7.95 (m, 4 H), 7.62 (d, J=1.71 Hz, 2 H), 4.32 (t, J=5.26 Hz, 4 H), 3.56 - 3.42 (m, 4 H), 2.47 - 2.38 (m, 2 H), 1.65 (br. s., 4 H)。LCMS (LCMS方法D) Rt = 0.93分, [M+H]⁺ = 489.2。

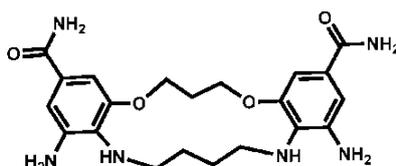
10

20

【 0 5 8 9 】

工程 3 : 1, 13 - ジアミノ - 7, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 19 - オクタヒドロ - 6H - ジベンゾ [b, j] [1, 12, 4, 9] ジオキサジアザシクロペンタデシン - 3, 11 - ジカルボキサミド

【化 140】



30

【 0 5 9 0 】

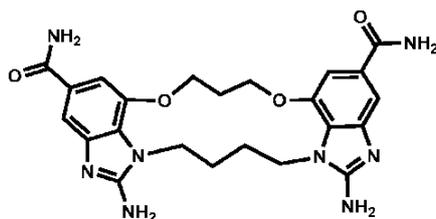
50 mL RB フラスコにて、1, 13 - ジニトロ - 7, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 19 - オクタヒドロ - 6H - ジベンゾ [b, j] [1, 12, 4, 9] ジオキサジアザシクロペンタデシン - 3, 11 - ジカルボキサミド (2.5 g、5.12 mmol) を AcOH (14.7 mL、256 mmol) 中で攪拌した。次に、亜鉛 (1.67 g、25.6 mmol) を少量ずつ加え、この反応物を室温で 1 時間攪拌した。次に、この反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。この材料を HPLC (Gilson (商標)、Gemini (商標) カラム: CH₃CN、0.1% NH₄OH / 水 勾配 2 ~ 20%) により精製し、標題化合物 (90 mg、0.2 mmol、収率 3.9%) を得た。LCMS (LCMS方法D) Rt = 0.39分s, [M+H]⁺ = 429.3。

40

【 0 5 9 1 】

工程 4 : 1, 15 - ジアミノ - 8, 9, 16, 17, 18, 19 - ヘキサヒドロ - 7H - 6, 10 - ジオキサ - 2, 14, 15a, 19a - テトラアザシクロペンタデカ [1, 2, 3 - cd : 11, 10, 9 - c' d'] ジインデン - 4, 12 - ジカルボキサミド

【化141】



【0592】

20 mL 反応バイアルにて、1,13-ジアミノ-7,8,14,15,16,17,18,19-オクタヒドロ-6H-ジベンゾ[*b*,*j*][1,12,4,9]ジオキサアザシクロペンタデシン-3,11-ジカルボキサミド(140 mg、0.327 mmol)をMeOH(5 mL)中で攪拌し、臭化シアノゲン(69.2 mg、0.653 mmol)で処理した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、この反応混合物に水(10 mL)を加え、固体を濾過により単離し、一晩真空乾燥させ、標題化合物(100 mg、0.188 mmol、収率57.6%)を得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-*d*₄) ppm 7.04 (d, *J*=2.01 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J*=1.76 Hz, 2 H), 4.30 (s, 4 H), 3.04 (br. s., 4 H), 2.46 - 2.33 (m, 2 H), 1.45 (br. s., 4 H)。LCMS (LCMS方法D) Rt = 0.47分s, [M+H]⁺ = 479.3。

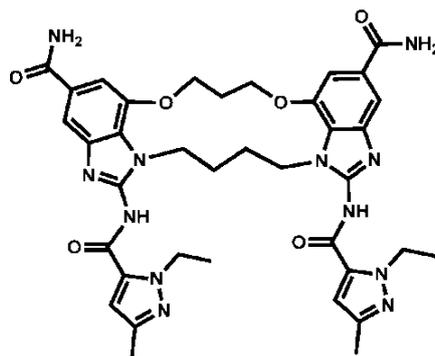
10

【0593】

実施例9

工程5: 1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,17,18,19-ヘキサヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[1,2,3-*cd*:11,10,9-*c'd'*]ジインデン-4,12-ジカルボキサミド

【化142】



30

【0594】

20 mL 反応バイアルに、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(90 mg、0.581 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロ-ホスフェート(V)(221 mg、0.581 mmol)、DIPEA(0.135 mL、0.775 mmol)、DMF(5 mL)を加え、次いで、1,15-ジアミノ-8,9,16,17,18,19-ヘキサヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザシクロペンタデカ[1,2,3-*cd*:11,10,9-*c'd'*]ジインデン-4,12-ジカルボキサミド(90 mg、0.194 mmol)を加えた。この反応バイアルを密閉し、30分間140 °Cに加熱した。この溶液に水(20 mL)を加え、生じた固体を濾過により単離し、風乾して褐色固体を得た。次に、この粗生成物をDMSO(6 mL)に溶かし、水(20 mL)を加えた。生じた固体を濾過により単離し、真空乾燥させ、1,15-ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9,16,17,18,19-ヘキサヒドロ-7H-

40

50

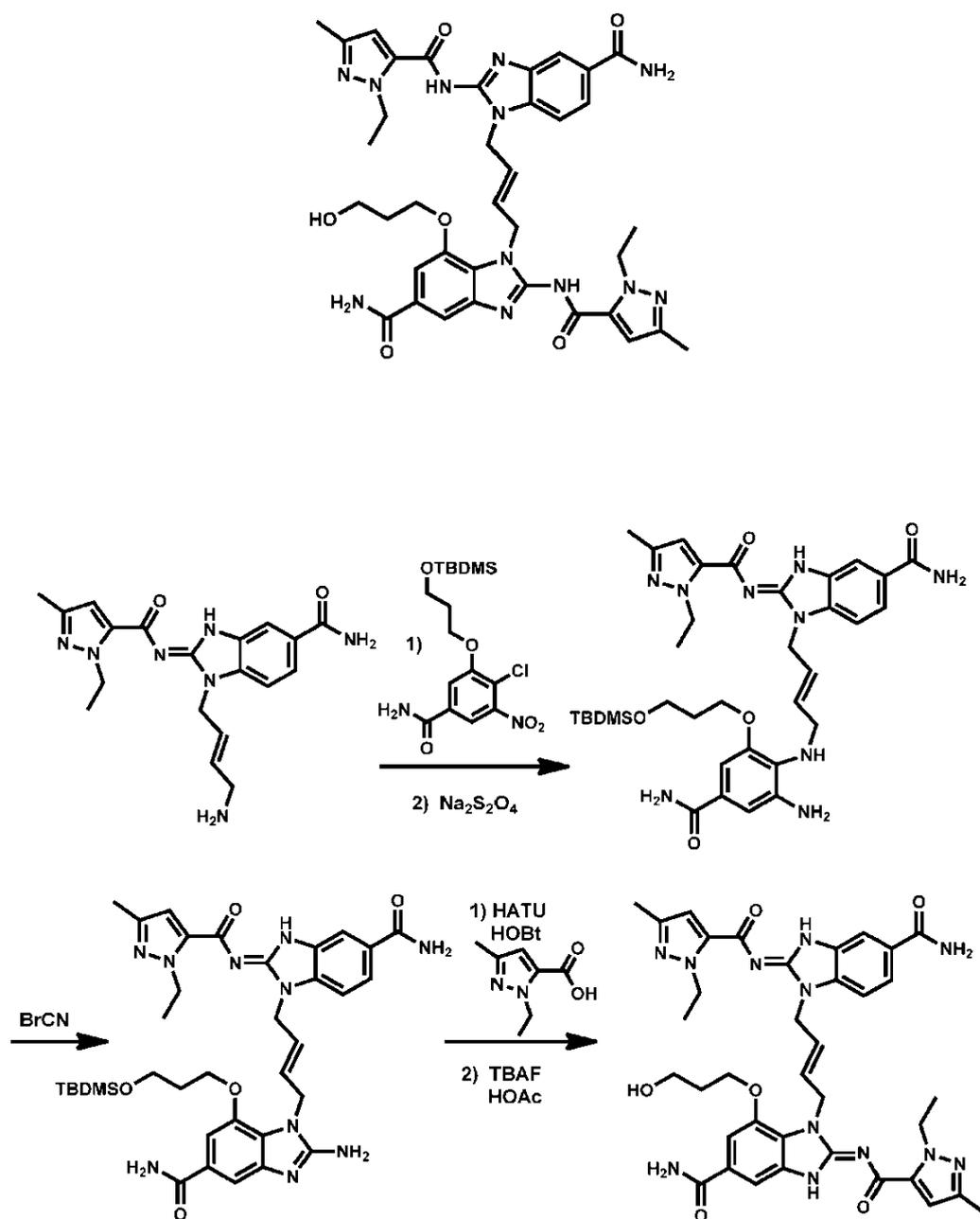
6, 10 - ジオキサ - 2, 14, 15 a, 19 a - テトラアザシクロペンタデカ [1, 2, 3 - cd : 11, 10, 9 - c' d'] ジンデン - 4, 12 - ジカルボキサミド (50 mg、0.063 mmol、収率 32.7%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) ppm 12.84 (br. s., 2 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.67 (s, 2 H), 7.46 (s, 2 H), 7.37 (br. s., 2 H), 6.59 (s, 2 H), 4.60 (d, J=6.78 Hz, 4 H), 4.48 (d, J=4.52 Hz, 4 H), 4.38 (br. s., 4 H), 2.55 (s, 6 H), 2.12 (s, 4 H), 2.06 (d, J=6.02 Hz, 2 H), 1.33 (t, J=7.03 Hz, 6 H) LCMS (LCMS方法D) Rt = 0.92分s, [M+H]⁺ = 751.5。

【 0 5 9 5 】

実施例 10

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 1 4 3 】



10

20

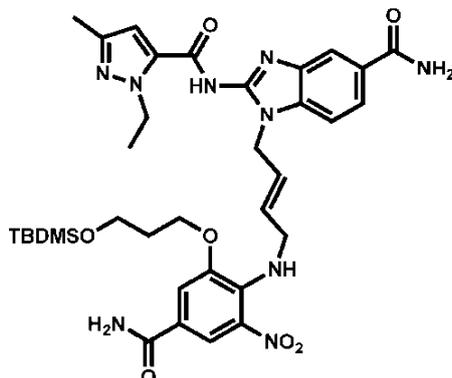
30

40

50

【0596】

工程1：(E)-1-(4-(2-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-4-カルバモイル-6-ニトロフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド
【化144】



10

【0597】

(E)-1-(4-アミノプト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド塩酸塩 (517 mg、1.24 mmol、DMSO (10 mL) 中) を含有するマイクロ波管を TEA (0.28 mL、2.0 mmol)、次いで、K₂CO₃ (274 mg、1.98 mmol) および 3-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンズアミド (385 mg、0.990 mmol) で処理した。この反応物を 75 °C に加熱した。7 時間後、この混合物を濃縮し、残渣を、不純物を除去するために 10 ~ 90 % EtOAc で、次いで、DCM 中 0 ~ 10 % MeOH で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (200 mg、0.273 mmol、収率 28%) を橙色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.16 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.94 - 8.08 (m, 3 H), 7.74 (d, J=8.11 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 3 H), 6.62 (s, 1 H), 5.74 - 5.81 (m, 2 H), 4.80 (br. s., 2 H), 4.59 (d, J=6.84 Hz, 2 H), 4.13 (br. s., 2 H), 4.01 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.63 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 1.33 (t, J=7.10 Hz, 3 H), 0.74 - 0.82 (m, 9 H), -0.06 (s, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.23分, [M+H]⁺ = 734.6

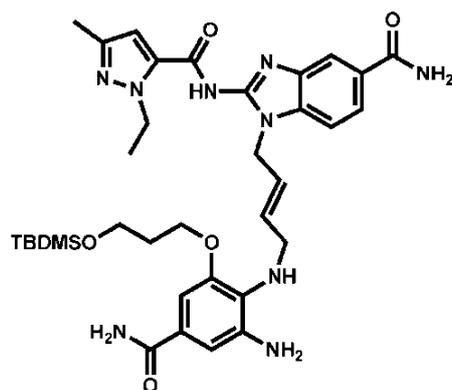
20

30

【0598】

工程2：(E)-1-(4-(2-アミノ-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-4-カルバモイルフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化145】



10

【0599】

(E)-1-(4-(2-(3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)propoxy)butyl)-2-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide (1 g, 1.363 mmol) を MeOH (20 mL) に懸濁させ、水酸化アンモニウム (4.62 mL, 34.1 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。次に、水 (5 mL) 中、ヒドロ亜硫酸ナトリウム (1.675 g, 8.18 mmol) を加えた。60分後、EtOAc (300 mL) を加え、この混合物を水 (50 mL × 3) で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮して標題化合物 (710 mg, 1.009 mmol, 収率 74.0%) を淡黄色固体として得、これをそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.80 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.75 (dd, J=8.49, 1.14 Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 2 H), 7.00 (br. s., 1 H), 6.84 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.79 - 5.96 (m, 1 H), 5.64 - 5.78 (m, 1 H), 4.81 (d, J=4.82 Hz, 2 H), 4.68 (br. s., 2 H), 4.61 (d, J=7.10 Hz, 2 H), 3.92 (t, J=5.83 Hz, 2 H), 3.84 (br. s., 1 H), 3.63 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.57 (br. s., 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 1.34 (t, J=7.10 Hz, 3 H), 0.68 - 0.83 (m, 9 H), -0.06 (s, 6 H); LCMS (LCMS方法J): Rt = 1.05分, [M+H]⁺ = 704.3

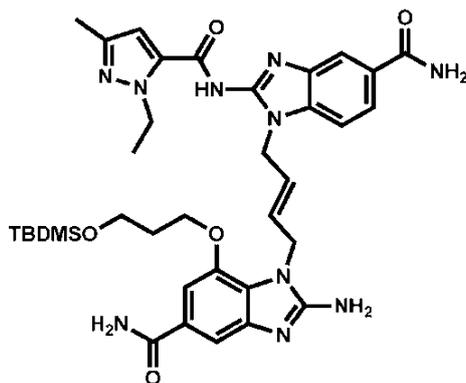
20

30

【0600】

工程3: (E)-2-アミノ-7-(3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)propoxy)プロポキシ)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化146】



40

【0601】

MeOH (5 mL) 中、(E)-1-(4-(2-アミノ-6-(3-(tert

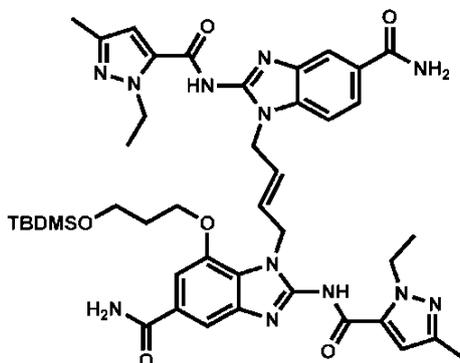
50

- ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 4 - カルバモイルフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (1 2 0 m g 、 0 . 1 7 0 m m o l) の溶液に、室温で臭化シアノゲン (3 6 m g 、 0 . 3 4 m m o l) を加えた。2 時間後、この反応物を濃縮し、E t O A c (1 0 m L) を加えた。3 0 分 10 攪拌した後、固体を濾過により単離し、E t O A c で洗浄し、標題化合物 (1 2 0 m g 、 0 . 1 6 5 m m o l 、 収率 9 7 %) を淡褐色固体として得、これをそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 8.00 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=8.36, 1.77 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.36 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 5.82 - 5.99 (m, 2 H), 4.96 - 5.01 (m, 2 H), 4.56 - 4.65 (m, 2 H), 4.12 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 2 H), 2.18 - 2.29 (m, 3 H), 1.79 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 1.24 - 1.54 (m, 5 H), 0.84 - 0.98 (m, 9 H), -0.01 - 0.11 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.97分, [M+H]⁺ = 729.5

【 0 6 0 2 】

工程 4 : (E) - 7 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 1 4 7 】



【 0 6 0 3 】

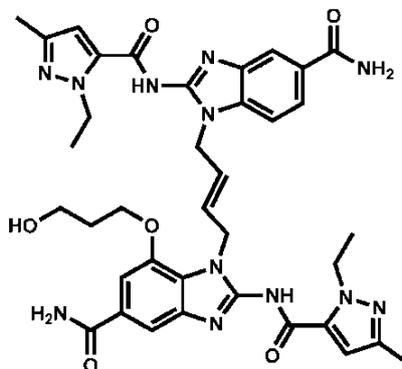
DMF (3 m L) 中、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (3 3 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の溶液に、H A T U (7 5 m g 、 0 . 2 0 m m o l) およ 40 び H O B t (1 2 . 6 m g 、 0 . 0 8 2 m m o l) を加えた。室温で 1 0 分間攪拌した後、トリエチルアミン (0 . 0 9 m L 、 0 . 6 6 m m o l) 、次いで、(E) - 2 - アミノ - 7 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (1 2 0 m g 、 0 . 1 6 5 m m o l) を加え、室温で反応を続けた。3 日後、水の滴下によって固体を反応から沈澱させた。この固体を濾過により単離し、水で洗浄した。次に、この固体を、D C M 中 0 ~ 2 0 % M e O H で溶出するシリカゲル (1 2 g H P G o l d カラム) で精製した。所望の画 50 分を合わせ、濃縮し、標題化合物 (2 9 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l 、 収率 2 0 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, THF-d₄) ppm 12.53 (br. s., 2 H), 8.00 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.36, 1.52 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=6.84 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 6.83 (br. s., 2 H), 6.66 (d, J=2.28 Hz, 2 H), 6.06 (dt, J=15.46, 5.58 Hz, 1 H), 5.87 (dt, J=15.46, 5.83 Hz, 1 H), 5.09 (d, J=5.32 Hz, 2 H), 4.89 (d, J=5.58 Hz, 2 H), 4.59 - 4.72 (m, 4 H), 3.97 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.69 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.20 (s, 6 H), 1.73 - 1.78 (m, 2 H), 1.40 (td, J=7.03, 1.14 Hz, 6 H), 0.82 - 0.94 (m, 9

H), -0.03 - 0.09 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.21分, $[M/2+H]^+ = 433.6$

【0604】

工程5: (E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化148】



10

【0605】

室温で、THF (2 mL) 中、(E)-7-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (25 mg、0.029 mmol) および THF 中 1 M の TBAF (0.058 mL、0.058 mmol) の溶液に、酢酸 (3.3 μL、0.058 mmol) を加えた。12 時間後、この反応物を濃縮し、ジエチルエーテルおよび EtOAc で摩砕し、さらに DCM 中、0~25% メタノールで溶出するシリカゲル (12 g Glod カラム) で精製した。所望の画分を濃縮し、標題化合物 (7 mg、9 μmol、収率 32%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, THF-d₄) ppm 12.51 (br. s., 2 H), 8.01 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 7.33 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 6.00 - 6.15 (m, 2 H), 5.82 - 5.96 (m, 2 H), 5.05 - 5.13 (m, 4 H), 4.04 (t, J=6.59 Hz, 4 H), 3.78 - 3.90 (m, 5 H), 2.19 (d, J=2.03 Hz, 6 H), 1.87 - 2.00 (m, 2 H), 1.36 - 1.44 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.79分, $[M+H]^+ = 751.4$ 。

20

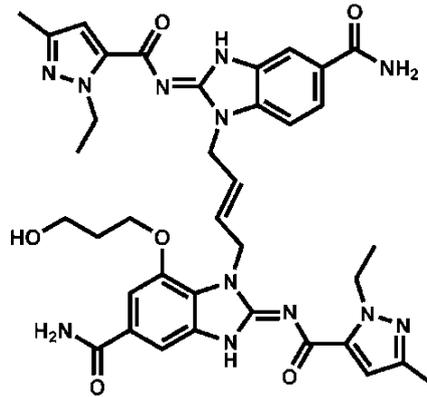
30

【0606】

上記のプロセスにより作製された化合物は、互変異性体形態または異性体形態で、例えば、(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

40

【化149】



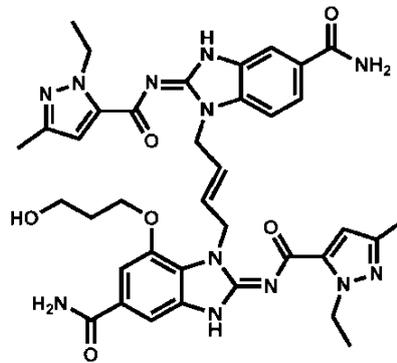
10

【0607】

または (Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

20

【化150】



30

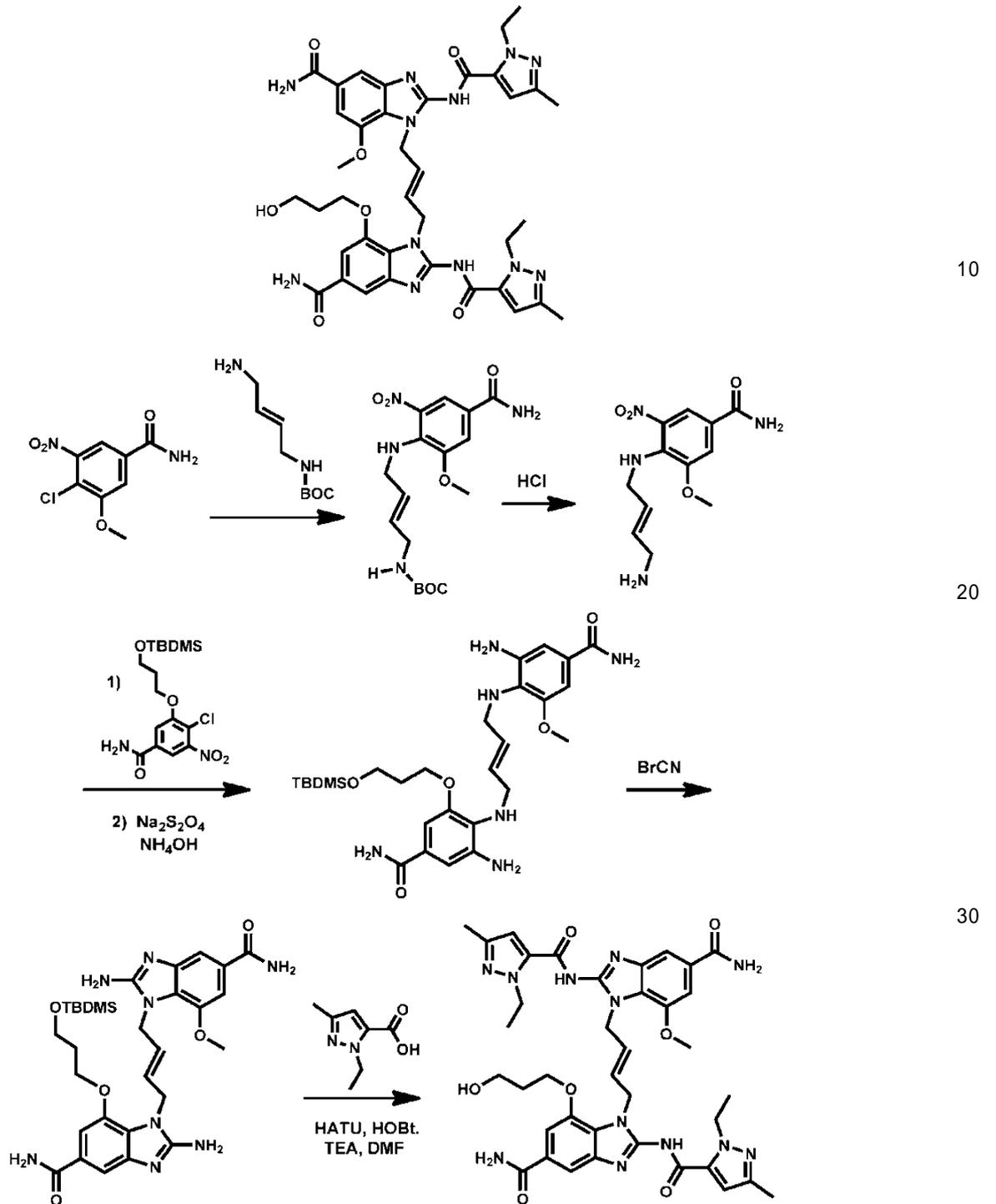
として存在し得る。

【0608】

実施例 11

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化151】

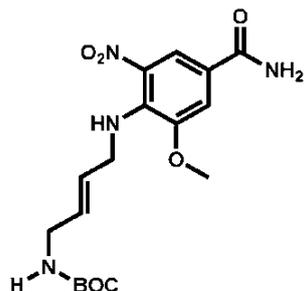


【0609】

工程1：(4-((4-カルバモイル-2-メトキシ-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル

40

【化152】



【0610】

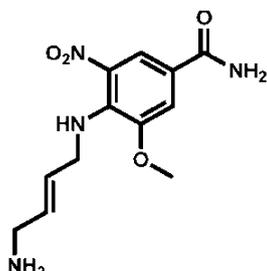
EtOH (25 mL) 中、4-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド (1.50 g、6.50 mmol) の懸濁液に、(4-アミノブト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル (1.454 g、7.81 mmol) および DIEA (3.4 mL、20 mmol) を加えた。この反応物を密閉管にて 120 で一晩撹拌し、室温まで冷却した。生じた橙色固体を濾取し、EtOH で洗浄して標題化合物 (2.10 g、5.52 mmol、収率 85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.19 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.03 (br. s., 1 H) 7.76 (t, J=6.08 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.34 (br. s., 1 H) 6.95 (t, J=5.45 Hz, 1 H) 5.53 (br. s., 2 H) 4.09 (br. s., 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.48 (br. s., 2 H) 1.35 (s, 9 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.89分, [M-t-Bu+H]⁺ = 325.1

10

【0611】

工程2: (E)-4-(4-アミノブト-2-エン-1-イル)アミノ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド, 塩酸塩

【化153】



【0612】

メタノール (50 mL) 中、(E)-(4-(4-カルバモイル-2-メトキシ-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (20 g、47.3 mmol) の懸濁液に、ジオキサン中 4 M の HCl (100 mL、400 mmol) をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で 1 時間撹拌した後、生じた固体を濾過により単離し、Et₂O で 3 回洗浄し (100 mL × 3)、高真空カラム下で乾燥させ、標題化合物 (13.90 g、43.9 mmol、収率 93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.22 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 7.76 - 8.16 (br. m., 5 H), 7.60 (d, J=2.03 Hz, 1 H), 7.37 (br. s., 1 H), 5.87 (dt, J=15.52, 5.80 Hz, 1 H), 5.62 (dt, J=15.65, 6.37 Hz, 1 H), 4.18 (d, J=5.32 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.40 (t, J=5.70 Hz, 2 H); LCMS (LCMS方法K): Rt = 0.41分, [M+H]⁺ = 281.1

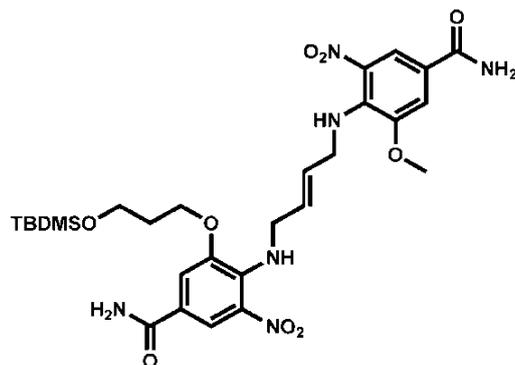
30

40

【0613】

工程3: (E)-3-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ-4-(4-(4-カルバモイル-2-メトキシ-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ-5-ニトロベンズアミド

【化154】



10

【0614】

1-ブタノール(90 mL)中、(E)-4-(4-アミノブト-2-エン-1-イル)アミノ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド、塩酸塩(9.77 g、30.9 mmol)の懸濁液に、重炭酸ナトリウム(5.18 g、61.7 mmol)およびDIEA(22.45 mL、129 mmol)を加えた。この混合物を室温で10分間攪拌した後、3-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ-4-クロロ-5-ニトロベンズアミド(10 g、25.7 mmol)を加え、この反応混合物を120 で一晩攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、生じた暗橙色固体を濾過により単離しEtOH(15 mL)で洗浄した。次に、この粗材料を水(100 mL)中で10分間攪拌し、濾過し、再び水(100 mL)、EtOAc(50 mL)およびEtOH(20 mL)で洗浄した。この材料を真空炉で乾燥させ、標題化合物(10 g、14.54 mmol、収率56.5%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.16 (t, J=1.77 Hz, 2 H), 8.04 (br. s., 2 H), 7.72 (d, J=5.83 Hz, 2 H), 7.53 (s, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 5.53 - 5.68 (m, 2 H), 3.99 - 4.16 (m, 6 H), 3.74 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.43 (br. s., 3 H), 1.92 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 0.74 - 0.88 (m, 9 H), 0.00 (s, 6 H); LCMS(LCMS方法K): Rt = 1.32分, [M+H]⁺ = 633.4

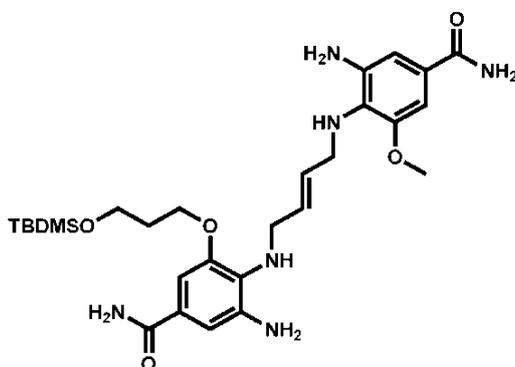
20

【0615】

工程4:(E)-3-アミノ-4-(4-(2-アミノ-4-カルバモイル-6-メトキシフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ-5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)ベンズアミド

30

【化155】



40

【0616】

0 で、メタノール(120 mL)中、(E)-3-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ-4-(4-(4-カルバモイル-2-メトキシ-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ-5-ニトロベンズアミド(5 g、7.90 mmol)の溶液に、水(50 mL)中、ヒドロ亜硫酸ナトリウム(16.19 g、79 mmol)および水酸化アンモニウム(25.6 mL、198 mmol)を加えた。この反応混合物を室温まで温めた。室温で10分後、この混合物をEtOAc(100 x 3)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。この粗材

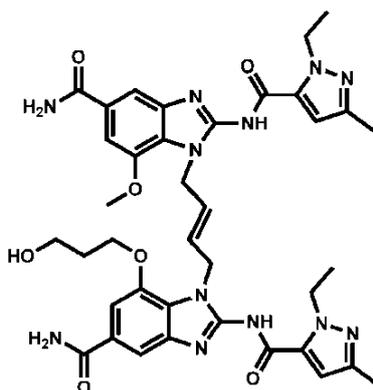
50

料を、2% NH₄OHを添加したヘキサン：(EtOH：EtOAc 3：1) (0～100%勾配)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (Iscoカラム)により精製し、標題化合物 (2.1 g、3.34 mmol、収率42.2%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.63 (br. s., 2 H), 6.99 (d, J=5.58 Hz, 2 H), 6.72 - 6.91 (m, 6 H), 5.62 - 5.73 (m, 2 H), 4.66 (d, J=8.36 Hz, 4 H), 4.00 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 3.69 - 3.84 (m, 4 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 1.90 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 0.79 - 0.91 (m, 9 H), -0.03 - 0.07 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法K): Rt = 0.46分, [M+H]⁺ = 573.3

【0617】

工程5：(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化156】



【0618】

MeOH (15 mL)中、(E)-3-アミノ-4-((4-(2-アミノ-4-カルバモイル-6-メトキシフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)ベンズアミド (1.02 g、1.78 mmol)の溶液に、臭化シアノゲン (943 mg、8.90 mmol)を加えた。室温で20分間攪拌した後、淡黄色固体が沈澱し、これを濾取しEtOAcで洗浄し、LCMSにより、約2/3のTBDMS保護化合物 (E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-7-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドと約1/3の脱保護アルコール (E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドの混合物であること判定された。この混合物 (およそ900 mg)を、TEA (1.07 mL、7.7 mmol)の後、室温で15分間攪拌されているDMF (10 mL)中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.89 g、5.78 mmol)、HATU (2.2 g、5.78 mmol)およびHOBT (443 mg、2.89 mmol)の溶液に加えた。20時間後、5N NaOH水溶液 (3 mL)を加えた。室温で30分後、水 (30 mL)を加え、生じた白色沈澱を濾取し、DCM中0～30% MeOHで溶出するシリカゲル (40 g Iscoカラム)で精製し、標題化合物 (545 mg、0.684 mmol、2工程で収率38%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.64 (d, J=3.04 Hz, 2 H), 7.28 - 7.42 (m, 4 H), 6.52 (s, 2 H), 5.84 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.53 (d, J=6.34 Hz, 4 H), 4.06 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H),

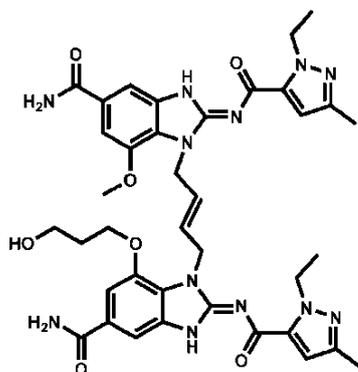
3.45 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.10 (d, J=2.53 Hz, 6 H), 1.71 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 1.27 (td, J=7.03, 1.90 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.85分, [M/2+H]⁺ = 391.3833

【0619】

上記のプロセスにより作製された化合物は、互変異性体形態または異性体形態で、例えば、(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

10

【化157】



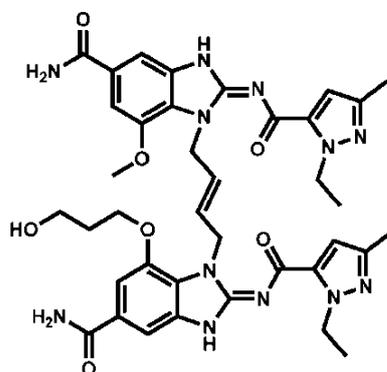
20

【0620】

または(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化158】

30



40

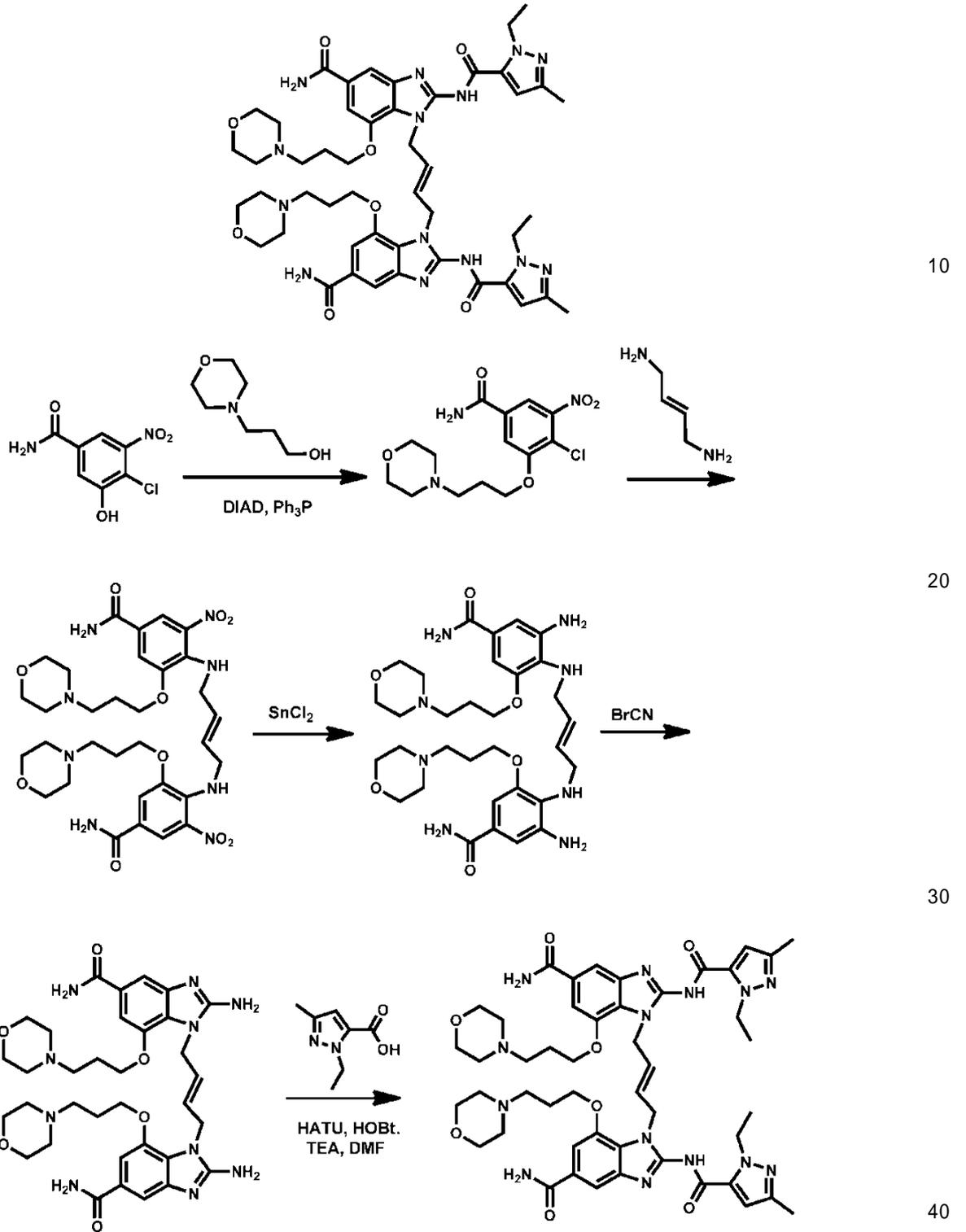
として存在し得る。

【0621】

実施例12

(E)-1,1'-((プト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド))

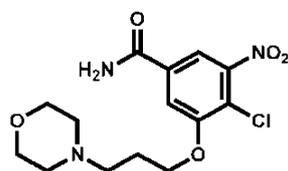
【化159】



【0622】

工程1：4-クロロ-3-(3-モルホリノプロポキシ)-5-ニトロベンズアミド

【化160】



【0623】

50

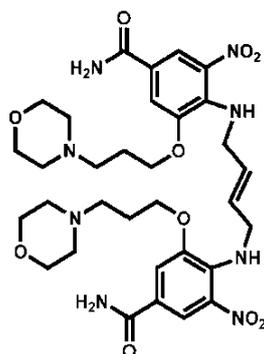
DCM (46 mL) 中、4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (1.00 g、4.62 mmol)、3-モルホリノプロパン-1-オール (1.00 g、6.89 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.82 g、6.93 mmol) の懸濁液に、DIAD (1.35 mL、6.93 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、さらなるトリフェニルホスフィン (480 mg、1.83 mmol) を加え、さらに30分後、DIAD (0.40 mL、2.1 mmol) を加えた。1時間後、この反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液とDCMとで分液した。有機層をドライロードし、ヘキサン中0~100% (3:1 EtOAc:EtOH) で溶出するシリカゲル (ISCO-Rf 4 g カラム) で精製し、標題化合物 (630 mg、1.83 mmol、収率40%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.30 (s, 1 H), 8.05 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.28 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.57 (t, J=4.56 Hz, 4 H), 2.41 - 2.47 (m, 2 H), 2.37 (br. s., 4 H), 1.97 (dd, J=13.94, 7.35 Hz, 2 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.51分, [M+H]⁺ = 344.1

10

【0624】

工程2: (E)-4,4'-(ブト-2-エン-1,4-ジイルビス(アザンジイル))
ビス(3-(3-モルホリノプロポキシ)-5-ニトロベンズアミド)

【化161】



20

【0625】

EtOH (4 mL) 中、(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩 (171 mg、1.07 mmol) および4-クロロ-3-(3-モルホリノプロポキシ)-5-ニトロベンズアミド (630 mg、1.65 mmol) の懸濁液に、DIEA (1.0 mL、5.8 mmol) を加えた。この反応物を加熱ブロックにて120 で加熱し、47時間後、さらなる(E)-ブト-2-エン-1,4-ジアミン二塩酸塩 (30 mg、0.19 mmol) を加えた。加熱を120 でおよそ3日間続けた後、この反応物をドライロードし、DCM中0~40% MeOHで溶出するシリカゲル (ISCO-Rf 120 g カラム) で精製し、標題化合物 (130 mg、0.186 mmol、収率11%) を明橙色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.18 (d, J=1.77 Hz, 2 H), 8.04 (br. s., 2 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 7.51 (d, J=1.52 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 5.63 (br. s., 2 H), 4.13 (br. s., 4 H), 4.01 (t, J=6.34 Hz, 4 H), 3.55 (t, J=4.56 Hz, 8 H), 2.27 - 2.42 (m, 12 H), 1.86 (t, J=6.72 Hz, 4 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.53分, [M+H]⁺ = 701.4623

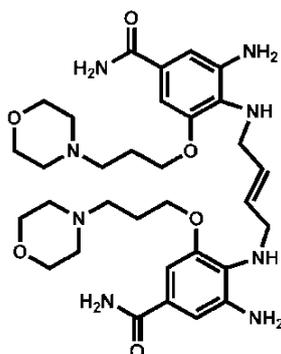
30

40

【0626】

工程3: (E)-4,4'-(ブト-2-エン-1,4-ジイルビス(アザンジイル))
ビス(3-アミノ-5-(3-モルホリノプロポキシ)ベンズアミド)二塩酸塩

【化162】



10

【0627】

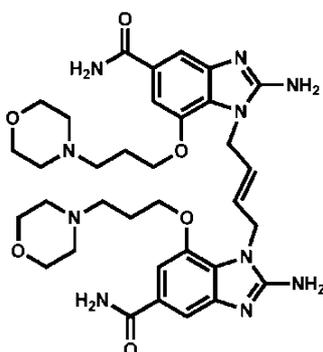
濃HCl水溶液(892 μL、10.7 mmol)中、塩化スズ(II)(40.6 mg、0.214 mmol)に、(E)-4,4'-(ブト-2-エン-1,4-ジイルビス(アザンジイル))ビス(3-(3-モルホリノプロポキシ)-5-ニトロベンズアミド)(15 mg、0.021 mmol)を加えた。20分後、この反応物を冷蔵庫で冷却し、15分後、生じた固体を濾取し、標題化合物(12 mg、0.017 mmol、収率79%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.07 (br. s., 2 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.41 (br. s., 2 H), 7.05 (s, 2 H), 6.91 (br. s., 2 H), 5.94 (br. s., 2 H), 3.97 - 4.08 (m, 8 H), 3.78 - 3.88 (m, 8 H), 3.48 (d, J=12.17 Hz, 4 H), 3.35 - 3.43 (m, 4 H), 3.05 - 3.19 (m, 4 H), 2.21 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.34分, [M/2+H]⁺ = 321.3990

20

【0628】

工程4: (E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)二臭化水素酸塩

【化163】



30

【0629】

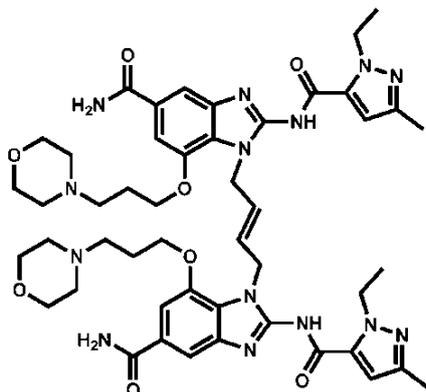
水(1.4 mL)中、(E)-4,4'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(アザンジイル)ビス(3-アミノ-5-(3-モルホリノプロポキシ)ベンズアミド)二塩酸塩(102 mg、0.143 mmol)の溶液に、臭化シアノゲン(136 mg、1.29 mmol)を加えた。室温で2日後、反応物をアセトニトリル(約100 mL)に滴下し、生じた白色固体を濾取し、標題化合物(76 mg、0.09 mmol、収率62%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.21 (br. s., 2 H), 11.16 (br. s., 2 H), 8.88 (br. s., 2 H), 8.13 (br. s., 2 H), 7.55 (s, 2 H), 7.50 (br. s., 2 H), 7.42 (s, 2 H), 5.71 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.13 (br. s., 4 H), 3.97 (br. s., 4 H), 3.82 (br. s., 4 H), 3.29 - 3.40 (m, 4 H), 3.17 (br. s., 4 H), 2.99 - 3.09 (m, 4 H), 2.08 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.28分, [M+H]⁺ = 691.6058

40

【0630】

50

工程 5 : (E) - 1 , 1 ' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミド - アゾール - 5 - カルボキサミド)
【化 1 6 4】



10

【 0 6 3 1】

N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (1 1 5 0 μ L) 中、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (1 3 3 m g 、 0 . 8 6 2 m m o l) 、 H A T U (3 2 8 m g 、 0 . 8 6 2 m m o l) および H O B t (6 6 . 0 m g 、 0 . 4 3 1 m m o l) の溶液に、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (4 5 9 8 μ L) 中、(E) - 1 , 1 ' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - アミノ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) , 二臭化水素酸塩 (2 0 9 m g 、 0 . 2 4 5 m m o l) および T E A (2 4 0 μ L 、 1 . 7 2 4 m m o l) の懸濁液を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応物を窒素流下で濃縮乾固させた。得られた残渣をメタノールに溶かし、I S C O - R f 、 4 0 g 、 0 % ~ 5 0 % メタノール、D C M のよる精製のためにシリカゲルにドライロードした。所望の画分を濃縮乾固させ、(E) - 1 , 1 ' - (ブト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミド - アゾール - 5 - カルボキサミド) (1 1 2 m g 、 0 . 1 1 5 m m o l 、 収率 4 7 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 12.84 (br. s. , 2 H) , 7.98 (br. s. , 2 H) , 7.66 (d , J = 1.01 H z , 2 H) , 7.36 (br. s. , 2 H) , 7.25 (s , 2 H) , 6.58 (s , 2 H) , 5.82 (br. s. , 2 H) , 4.92 (br. s. , 4 H) , 4.57 (q , J = 7.10 H z , 4 H) , 3.85 (t , J = 5.96 H z , 4 H) , 3.45 (t , J = 4.18 H z , 8 H) , 2.09 - 2.24 (m , 18 H) , 1.54 (t , J = 6.72 H z , 4 H) , 1.32 (t , J = 7.10 H z , 6 H) ; LCMS (LCMS 方法 D) : R t = 0.65 分 , [M + H] ⁺ = 963.938

20

30

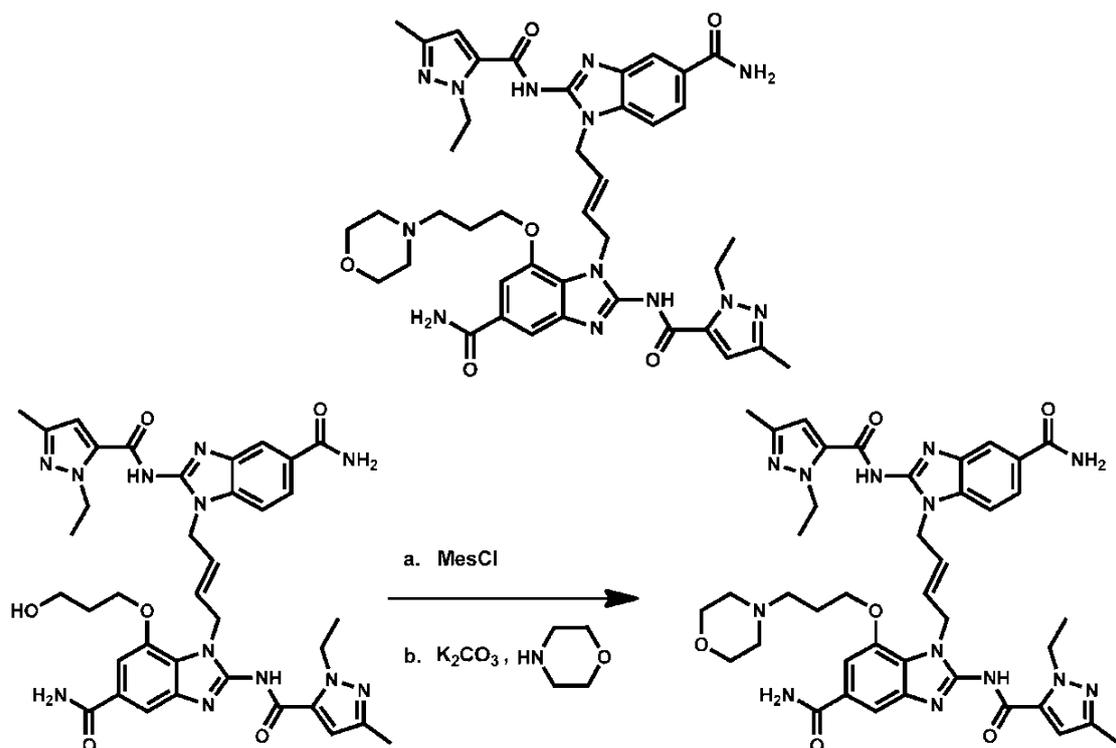
【 0 6 3 2】

実施例 1 3

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

40

【化165】



【0633】

工程1：THF（3 mL）中、（E）-1-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）プト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-（3-ヒドロキシ-プロボキシ）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（17 mg、0.023 mmol）に、トリエチルアミン（9.5 μ L、0.068 mmol）を加えた。室温で10分後、塩化メタンスルホニル（2.1 μ L、0.027 mmol）を加えた。2時間後、LCMSにより、（E）-3-（（5-カルバモイル-1-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）プト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル）オキシ）プロピルメタンスルホネートの存在が示され、この反応混合物をそのまま次の反応で使用した。LCMS（LCMS方法D）：Rt = 0.80分，[M+H]⁺ = 751.6010。

30

【0634】

工程2：THF（5 mL）中、メタンスルホン酸（E）-3-（（5-カルバモイル-1-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）プト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル）オキシ）プロピル（18 mg、0.022 mmol）の溶液に、モルホリン（9.5 μ L、0.11 mmol）およびK₂CO₃（9.0 mg、0.065 mmol）を加えた。室温で5時間後、この反応物を2時間45分に加熱した後、濃縮した。残渣を、DCM中0~20%のMeOHで溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（7 mg、9 μ mol、収率39%）を得た。¹H NMR（400 MHz，MeOH-d₄） ppm 7.99（d，J=1.27 Hz，1 H），7.73（dd，J=8.36，1.52 Hz，1 H），7.59（d，J=1.27 Hz，1 H），7.36（d，J=8.62 Hz，1 H），7.28（d，J=1.27 Hz，1 H），6.64（s，1 H），6.57（s，1 H），5.92 - 6.05（m，1 H），5.73 - 5.88（m，1 H），4.51 - 4.71（m，4 H），4.00（t，J=6.21 Hz，2 H），3.56 - 3.67（m，8 H），2.27 - 2.46（m，6 H），2.22（d，J=10.39 Hz，6 H），1.83（dt，J=14.19，6.84 Hz，2 H），1.26 - 1.44（m，6 H）；LCMS

40

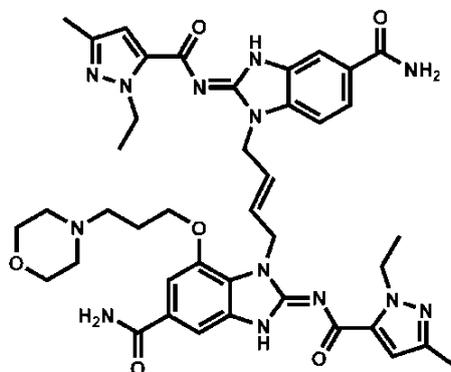
50

(LCMS方法D): Rt = 0.73分, [M/2+H]⁺ = 410.9876

【0635】

上記のプロセスにより作製された化合物は、互変異性体形態または異性体形態で、例えば、(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-モルホリノプロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化166】



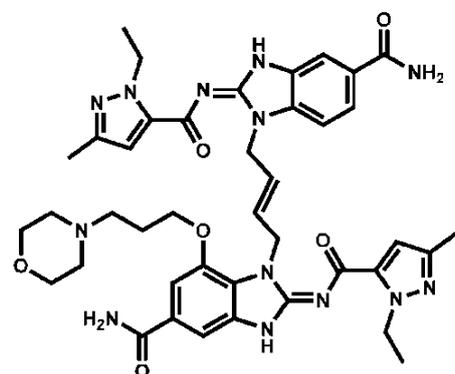
10

20

【0636】

または(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-モルホリノプロキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化167】



30

40

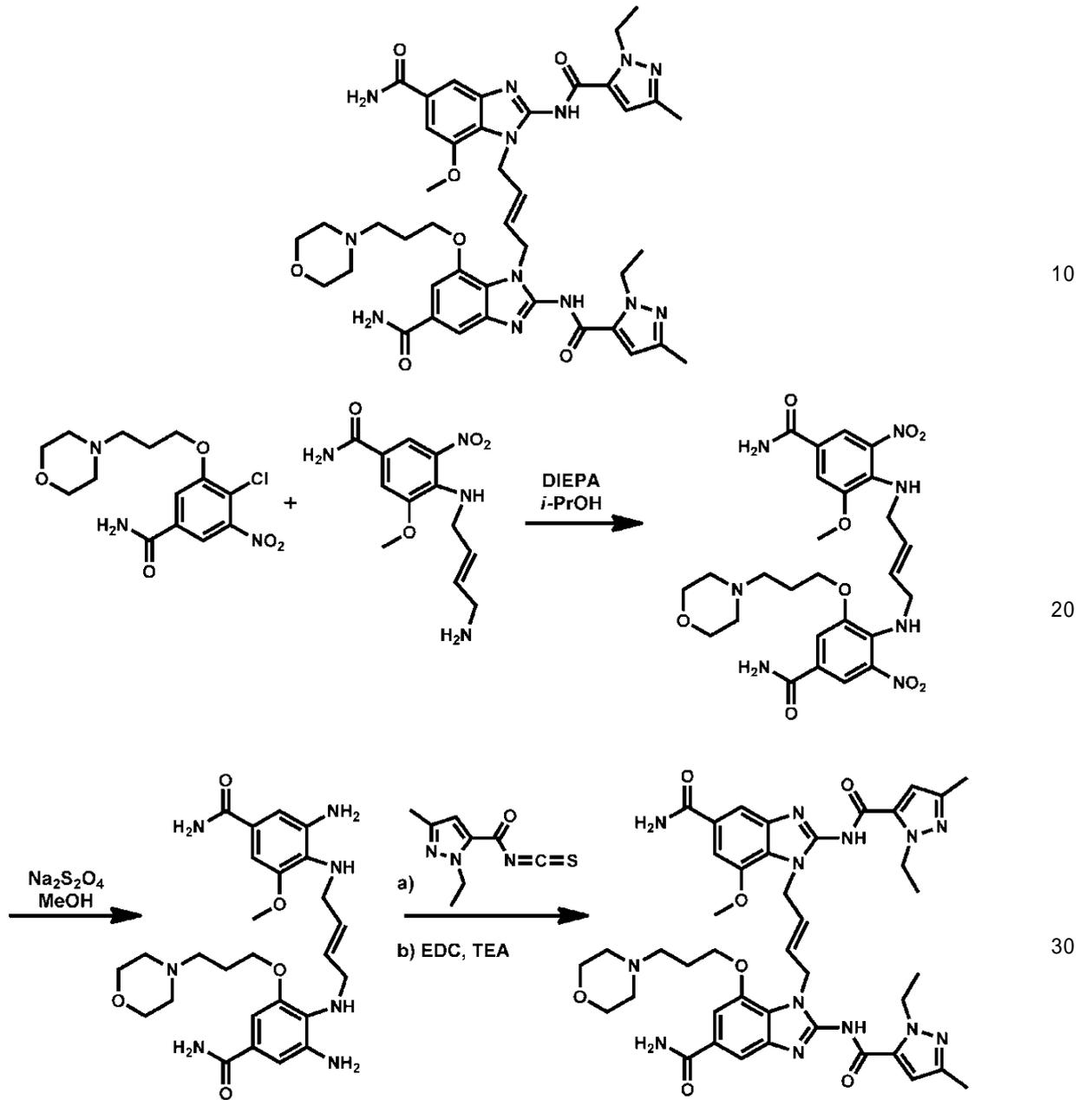
として存在し得る。

【0637】

実施例14

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドトリス塩酸塩

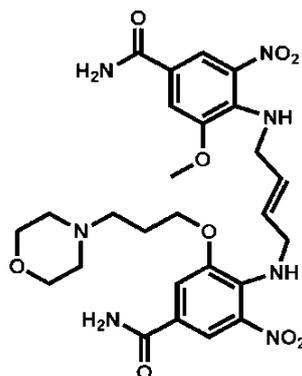
【化168】



【0638】

工程1：(E)-4-((4-((4-カルバモイル-2-(3-モルホリノプロポキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド

【化169】



10

【0639】

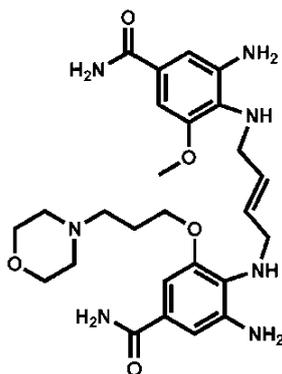
(E)-4-((4-アミノブト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド、塩酸塩(1.7g、5.37mmol)、4-クロロ-3-(3-モルホリノプロポキシ)-5-ニトロベンズアミド(1.655g、4.81mmol) i-PrOH(15ml)およびDIPEA(2.94ml、16.85mmol)を2本の24mLバイアルに分け、次いで、それらのバイアルに蓋をして42時間120に加熱した。この固体を濾過により単離し、i-PrOH(2×3mL)ですすいで(E)-4-((4-((4-カルバモイル-2-(3-モルホリノプロポキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド(1.95g、2.79mmol、収率51.9%)を赤煉瓦色の固体として得た。LCMS(LCMS方法K): Rt = 0.60分, [M+H]⁺ = 588.2

20

【0640】

工程2: (E)-3-アミノ-4-((4-((2-アミノ-4-カルバモイル-6-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-メトキシベンズアミド

【化170】



30

【0641】

室温で、MeOH(83.0mL)中、(E)-4-((4-((4-カルバモイル-2-(3-モルホリノプロポキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド(4.6g、6.65mmol)に、水(70mL)中、ヒドロ亜硫酸ナトリウム(19.08g、93.0mmol)を加えた。15分後、固体重炭酸ナトリウム(24グラム)を加えた。10分後、この反応物を濾過し、固体をMeOH(4×20mL)ですすいだ。合わせた濾液をセライトで濃縮し、DCM中、2~40%(10:1 MeOH:NH₄OH水溶液)で溶出するシリカゲル(80g Goldカラム)へのドライロードにより精製し、標題化合物(1.81g、3.26mmol、収率49%)を暗黄色フィルムとして得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 7.64(br. s., 2H), 6.99(br. s., 2H), 6.85(dd, J=5.07, 1.77 Hz, 2H), 6.78(dd, J=4.31, 1.77 Hz, 2H), 5.63-5.72(m, 2H), 4.66(d, J=8

40

50

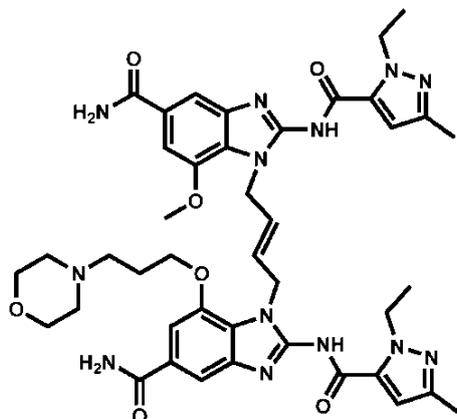
.11 Hz, 4 H), 3.96 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.51 - 3.60 (m, 6 H), 3.17 (br. s., 4 H), 2.43 (t, J=7.10 Hz, 2 H), 2.35 (br. s., 4 H), 1.87 (t, J=6.72 Hz, 2 H); LCMS (LCMS方法K): Rt = 0.37分, [M+H]⁺ = 528.4

【0642】

工程3: (E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドトリス塩酸塩

【化171】

10



20

【0643】

0 で、DMF (6.97 mL) 中、(E)-3-アミノ-4-((4-((2-アミノ-4-カルバモイル-6-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)アミノ)-プト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-メトキシベンズアミド (368 mg, 0.697 mmol) に、ジオキサン中、0.4 M 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (2.0 mL, 0.80 mmol) を加えた。約10分後、ジオキサン中、さらなる0.4 M 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (0.5 mL, 0.20 mmol) を加えた後、約15分後に最終分 (0.5 mL, 0.20 mmol) を加えた。35分の総反応時間の後、EDC (334 mg, 1.74 mmol)、次いで、トリエチルアミン (0.486 mL, 3.49 mmol) を加えた。この混合物を室温まで温め、一晚 (約14時間) 攪拌した。この反応物を3:1 水:飽和NH₄Cl水溶液 (40 mL) で急冷し、3:1 クロロホルム:エタノール (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をDCM中2~40% (10:1 MeOH: NH₄OH水溶液) で溶出するシリカゲル (40 g Goldカラム) で精製し、純粋な材料を遊離塩基として得た。この生成物をMeOHに部分的に溶かし、ジオキサン中4MのHCl (0.35 mL, 1.40 mmol) で処理した後、濃縮した。残渣をMeCN-水に取り、凍結乾燥させ、標題化合物 (403.6 mg, 0.421 mmol、収率60%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.70 (dd, J=2.66, 1.14 Hz, 2 H), 7.42 (d, J=1.27 Hz, 2 H), 6.72 (d, J=3.04 Hz, 2 H), 5.79 - 6.12 (m, 2 H), 5.19 (dd, J=11.03, 5.45 Hz, 4 H), 4.61 - 4.81 (m, 4 H), 4.00 - 4.25 (m, 4 H), 3.79 - 3.96 (m, 5 H), 3.45 (d, J=12.42 Hz, 2 H), 3.28 - 3.36 (m, 2 H), 3.14 (td, J=12.

30

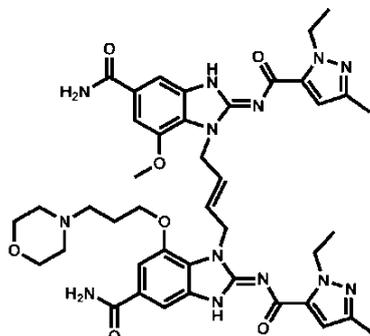
40

23, 3.68 Hz, 2 H), 2.28 (s, 6 H), 2.07 - 2.25 (m, 2 H), 1.46 (td, J=7.10, 3.80 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法K): Rt = 0.68分, [M+H]⁺ = 850.6。上記のプロセスにより作製された化合物は、互変異性体形態または異性体形態で、例えば、(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール

50

ル - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ
 - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ
 - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミドトリス塩酸
 塩

【化 1 7 2】

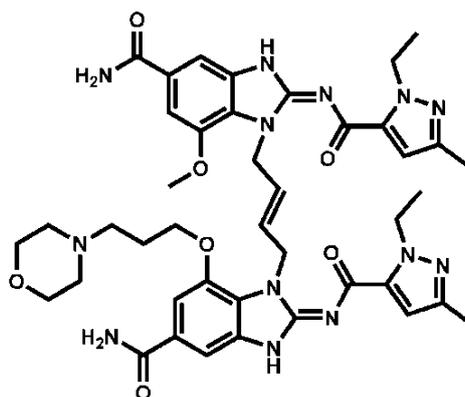


10

【 0 6 4 4】

または (Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - モルホリノプロ
 ポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 -
 エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニ
 ル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5
 - カルボキサミドトリス塩酸塩

【化 1 7 3】



30

として存在し得る。

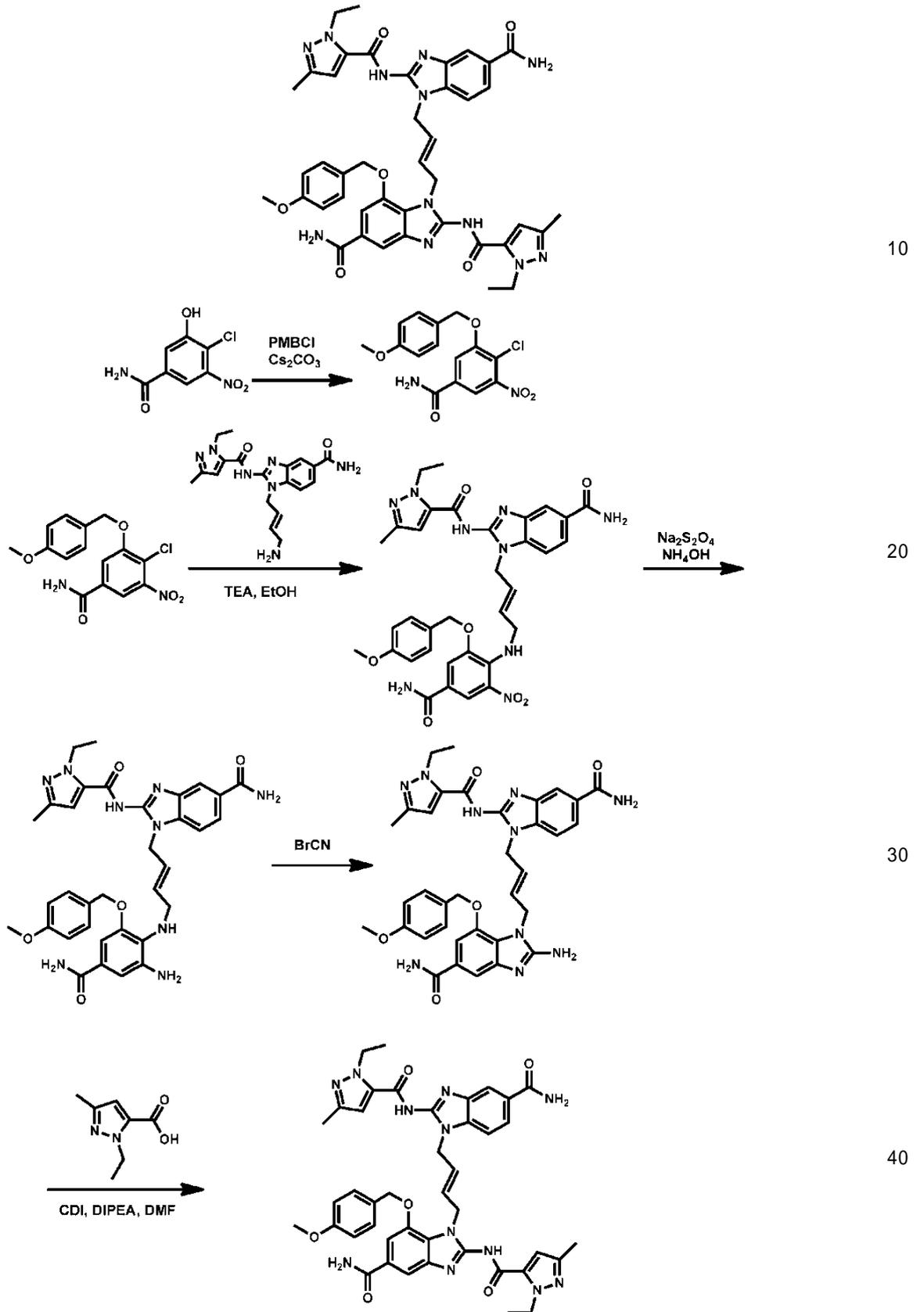
【 0 6 4 5】

実施例 1 5

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 -
 エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサ
 ミド) - 7 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール -
 5 - カルボキサミド

40

【化174】

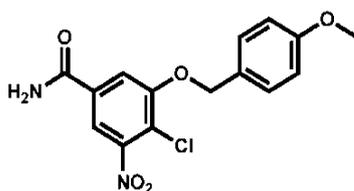


【0646】

工程1: 4-クロロ-3-(4-メトキシベンジル)オキシ-5-ニトロベンズアミド

ド

【化175】



【0647】

4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(942 mg、4.35 mmol)をDMF(7 mL)に溶かし、 Cs_2CO_3 (1.559 g、4.78 mmol)、
次いで、塩化4-メトキシベンジル(0.622 mL、4.57 mmol)を加え、反応
混合物を室温で24時間撹拌した。激しく撹拌しながら、水(15 mL)を滴下し、生じた
固体を5分間撹拌し、濾取し、水ですすぎ、標題化合物(1.26 g、3.74 mmol、
収率82%)を淡橙色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 7.80 (d,
J=1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.6 Hz,
2H), 6.13 (br. s., 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (LCMS方法D):
Rt = 1.03, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.1$ 。

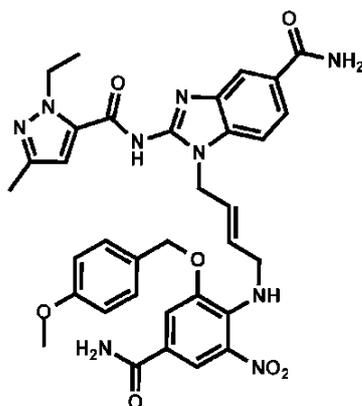
10

【0648】

工程2: (E)-1-(4-(4-カルバモイル-2-(4-メトキシベンジル)オキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

20

【化176】



30

【0649】

EtOH(7 mL)中で5分間撹拌した(E)-1-(4-アミノプト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、塩酸塩(1.543 g、3.69 mmol、中間体6)およびTEA(1.871 mL、13.42 mmol)の混合物に、4-クロロ-3-(4-メトキシベンジル)オキシ)-5-ニトロベンズアミド(1.13 g、3.36 mmol)を加え、この混合物を密閉マイクロ波バイアルにて120で18時間加熱した。室温に冷却した後、この混合物をDCM(50 mL)および水(50 mL)で希釈すると、暗色の残渣が現れた。層を分離し、残渣を有機液と合わせ、濃縮した。粗混合物に、DCM中10%のMeOHを加え、生じた固体を濾取し、DCMですすいだ。濃縮した濾液にDCM中10%のMeOHを再び加え、生じた固体を濾取し、DCMですすいだ。両バッチの固体を合わせ、標題化合物(559 mg、0.82 mmol、収率22%)を橙色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm) 12.86 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.93-8.05 (m, 3H), 7.86 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.49-5.58 (m, 1

40

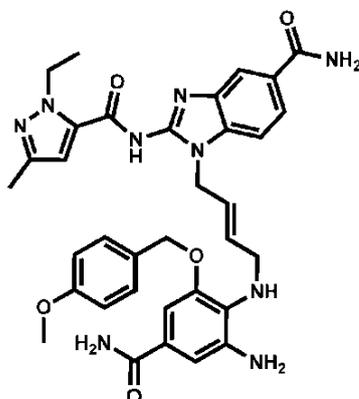
50

H), 4.93 (s, 2H), 4.75 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.58 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.98, [M+H]⁺ = 682.5。

【0650】

工程3: (E)-1-(4-(2-アミノ-4-カルバモイル-6-(4-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化177】



10

20

【0651】

DMF (10 mL) 中、(E)-1-(4-(4-カルバモイル-2-(4-メトキシベンジル)オキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (557 mg, 0.817 mmol) に、水酸化アンモニウム (1.136 mL, 8.17 mmol) を加え、次いで、水 (5 mL) 中、ヒドロ亜硫酸ナトリウム (837 mg, 4.09 mmol) を滴下した。室温で1時間後、この反応物を EtOAc および水で希釈した。この水溶液を EtOAc で抽出し、合わせた有機液を飽和 NH₄Cl およびブラインで洗浄し、濃縮し、標題化合物 (335 mg, 0.51 mmol, 収率 57%) を橙色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 12.85 (br. s., 1H), 8.00 (s, 2H), 7.75 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.03 (br. s., 1H), 6.83-6.91 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 5.75-5.84 (m, 1H), 5.64-5.73 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.78 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.69 (br. s., 2H), 4.59 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (br. m., 2H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.76, [M+H]⁺ = 652.5。

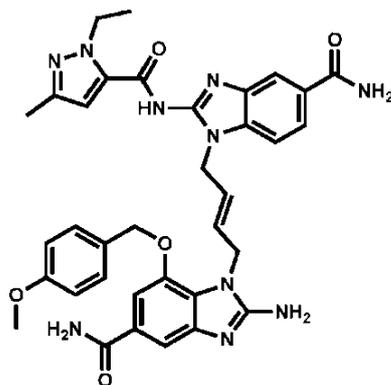
30

【0652】

工程4: (E)-2-アミノ-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-7-(4-メトキシベンジル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド二臭化水素酸塩

40

【化178】



10

【0653】

MeOH (3 mL) 中、(E)-1-(4-((2-アミノ-4-カルバモイル-6-((4-メトキシ-ベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ-[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (333 mg、0.460 mmol) の懸濁液に、臭化シアノゲン (97 mg、0.920 mmol) を加え、この反応物を室温で2時間撹拌した。生じた固体を濾取し、MeOHですすぎ、標題化合物 (235 mg、0.28 mmol、収率58%) を淡橙色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 13.07 (br. s., 1H), 12.90 (s, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.83-5.92 (m, 1H), 5.53-5.62 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.53 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.72, [M+H]⁺ = 677.5。

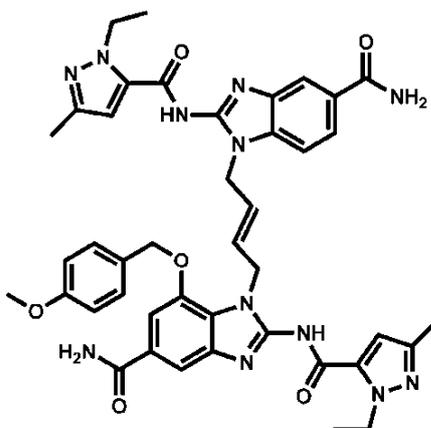
20

【0654】

工程5: (E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-((4-メトキシベンジル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

30

【化179】



40

【0655】

DMF (3 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (51.4 mg、0.333 mmol) およびCDI (63.1 mg、0.389 mmol) の溶液を60℃で10分間撹拌した後、(E)-1-(4-((2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-

50

- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-((4-メトキシベンジル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド二臭化水素酸塩(233mg、0.278mmol)およびDIPEA(0.194mL、1.111mmol)を加えた。90℃で4時間加熱した後、さらなるCDI(20mg)および1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(20mg)を加え、加熱を1.5時間続けた。室温に冷却し、攪拌しながら小さな氷塊を加えた後、水(5mL)を滴下した。生じた固体を濾取し、水ですすぎ、標題化合物(225mg、0.27mmol、収率95%)を淡褐色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 12.88 (br. s., 2H), 8.00 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.94 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.85 (br. s., 2H), 4.78 (br. s., 2H), 4.53 (br. m., 4H), 3.65 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.22-1.33 (m, 6H); LCMS (LCMS方法F): Rt = 2.27分, [M+H]⁺ = 813.9。

10

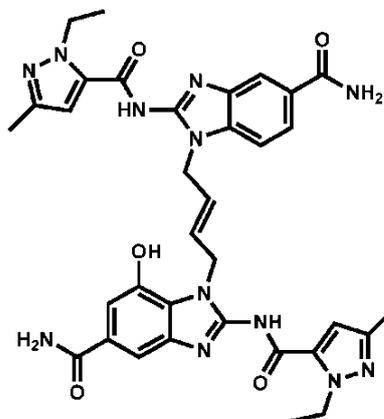
【0656】

実施例16

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド二塩酸塩

20

【化180】



30

【0657】

ジオキサン(2mL)中、(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-((4-メトキシベンジル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(210mg、0.258mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(0.258mL、1.03mmol)を加えた。室温で30分後、この反応物を18時間50℃に加熱した。さらなるジオキサン中4NのHCl(0.2mL)を加え、さらに5時間加熱した後、この反応物を冷却し、生じた固体を濾取し、DCMですすぎ、標題化合物(168mg、0.219mmol、収率81%)を淡黄褐色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) ppm 8.01 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.29 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.08-6.18 (m, 1H), 5.89-5.99 (m, 1H), 5.30 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.98-5.04 (m, 2H), 4.65 (dq, J=14.6, 7.2 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.37-1.46 (m, 6H); LCMS (LCMS方法F): Rt = 1.73分, [M+H]⁺ = 693.4。

40

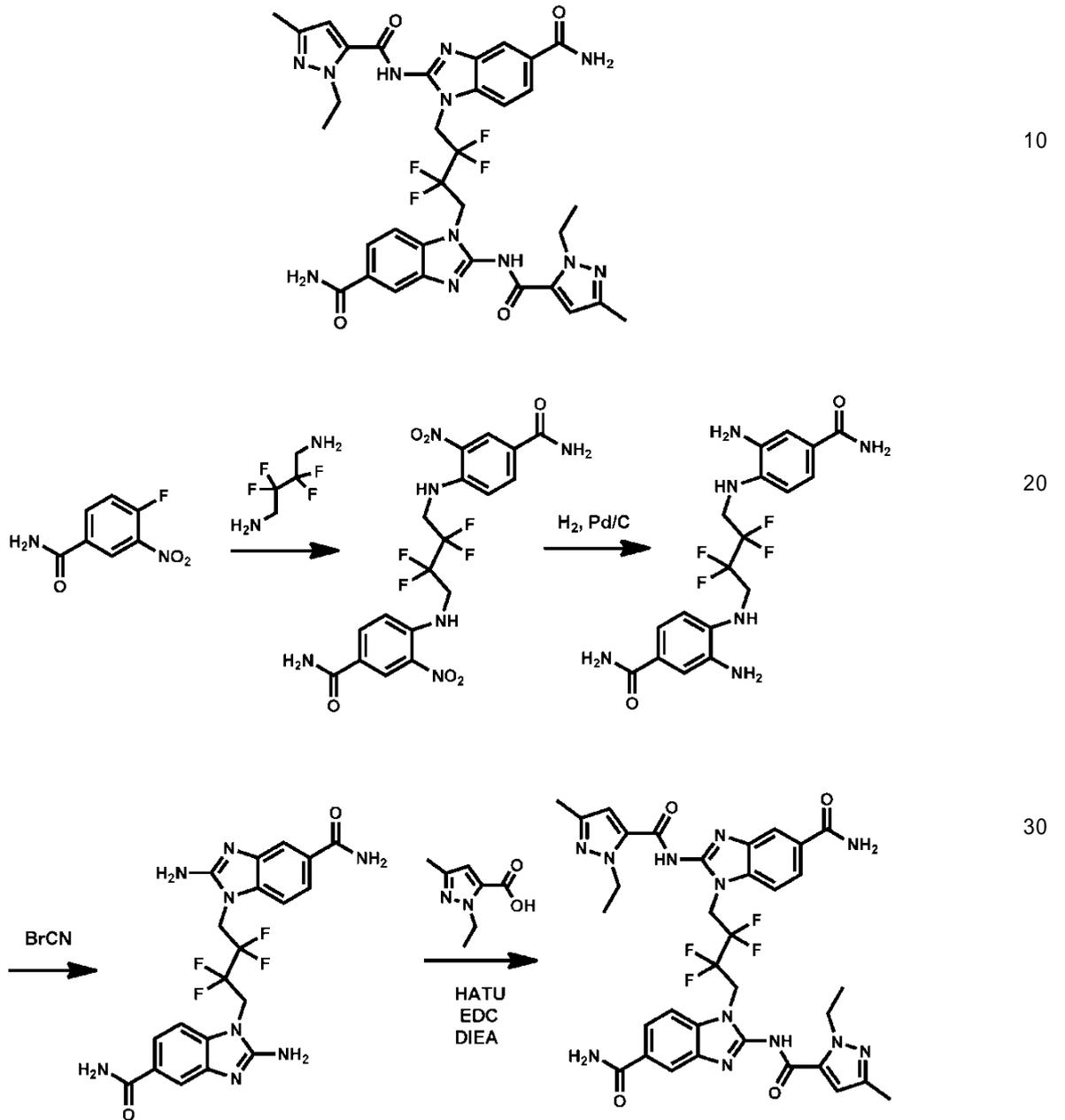
【0658】

50

実施例 17

1, 1' - (2, 2, 3, 3 - テトラフルオロブタン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド)

【化 181】

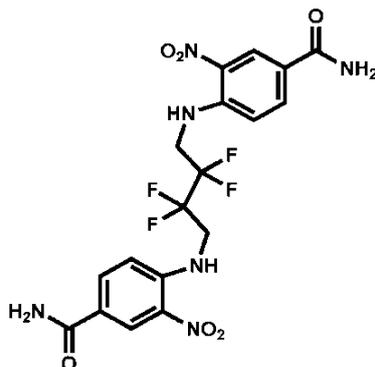


【0659】

工程 1 : 4, 4' - ((2, 2, 3, 3 - テトラフルオロブタン - 1, 4 - ジイル) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ニトロベンズアミド)

40

【化182】



10

【0660】

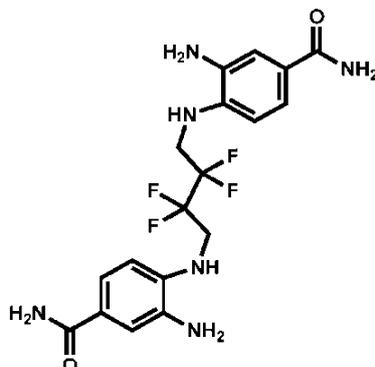
室温で、DMF (50 mL) 中、2,2,3,3-テトラフルオロブタン-1,4-ジアミン (中間体4) (1.25 g、7.81 mmol)、および炭酸カリウム (3.24 g、23.4 mmol) に、5分かけて4-フルオロ-3-ニトロベンズアミド (3.59 g、19.5 mmol) を加え、この反応物を一晩撹拌した。この混合物を水で急冷し、生じた固体を濾取し、MeOHで摩砕し、標題化合物 (600 mg、1.23 mmol、収率16%) を黄色固体として得た。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.367分, [M+H]⁺ = 489.0

【0661】

工程2: 4,4'-(2,2,3,3-テトラフルオロブタン-1,4-ジイル)ビス(アザンジイル)ビス(3-アミノベンズアミド)

20

【化183】



30

【0662】

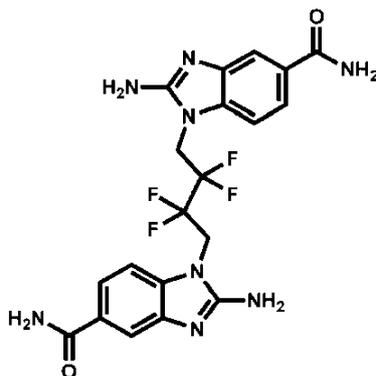
MeOH (100 mL) 中、4,4'-(2,2,3,3-テトラフルオロブタン-1,4-ジイル)ビス(アザンジイル)ビス(3-ニトロベンズアミド) (1.15 g、2.36 mmol) およびPd/炭素 (0.251 g、2.36 mmol) をH₂下、30 で一晩撹拌した。この反応物を濾過し、濾液を濃縮し、標題化合物 (250 mg、0.584 mmol、収率25%) を得た。LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.165分, [M+H]⁺ = 429.1

40

【0663】

工程3: 1,1'-(2,2,3,3-テトラフルオロブタン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)

【化184】



10

【0664】

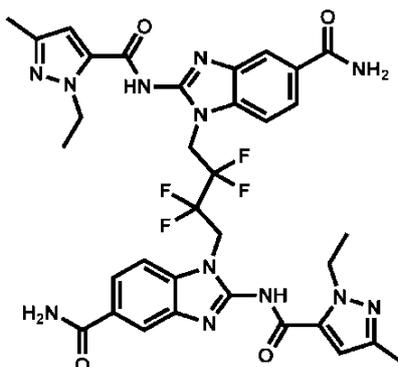
MeOH (1 mL) および水 (2 mL) 中、4,4' - ((2,2,3,3 - テトラフルオロプロパン - 1,4 - ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(3 - アミノベンズアミド) (20 mg、0.047 mmol) に、臭化シアノゲン (29.7 mg、0.280 mmol) を加え、この反応物を 30 で一晩撹拌した。MeOH を真空除去し、生じた固体を濾取し、標題化合物 (15 mg、0.031 mmol、収率 67%) を得た。LCMS (LCMS方法A): Rt = 0.629分, [M+H]⁺ = 479.0

【0665】

工程 4: 1,1' - ((2,2,3,3 - テトラフルオロプロパン - 1,4 - ジイル)ビス(2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド))

20

【化185】



30

【0666】

室温で、DMF (20 mL) 中、HATU (763 mg、2.01 mmol) および 1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (227 mg、1.47 mmol) に、EDC (385 mg、2.01 mmol)、1,1' - ((2,2,3,3 - テトラフルオロプロパン - 1,4 - ジイル)ビス(2 - アミノ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド)) (320 mg、0.667 mmol) および DIEA (0.467 mL、2.68 mmol) を一度に加えた。この反応物を 12 時間 70 に加熱し、濃縮し、精製し、標題化合物 (8 mg、0.01 mmol、収率 2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.05 (s, 2 H), 8.01 (d, J=8.6 Hz, 4 H), 7.81 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.38 (s, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 5.32 (t, J=16.0 Hz, 4 H), 4.59 (dd, J=14.0, 6.9 Hz, 4 H), 2.06 (s, 6 H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.367分, [M+H]⁺ = 751.1

40

【0667】

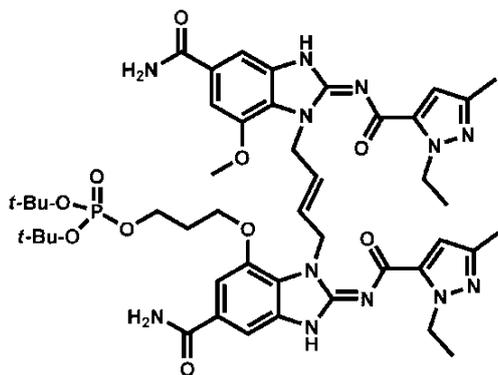
実施例 18

(3 - ((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル

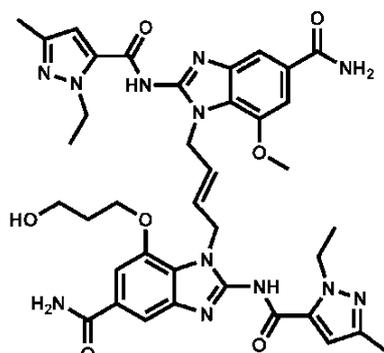
50

- 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 -
 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2
 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボ
 ニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキ
 シ) プロピル) ジ - t e r t - ブチルホスフェート

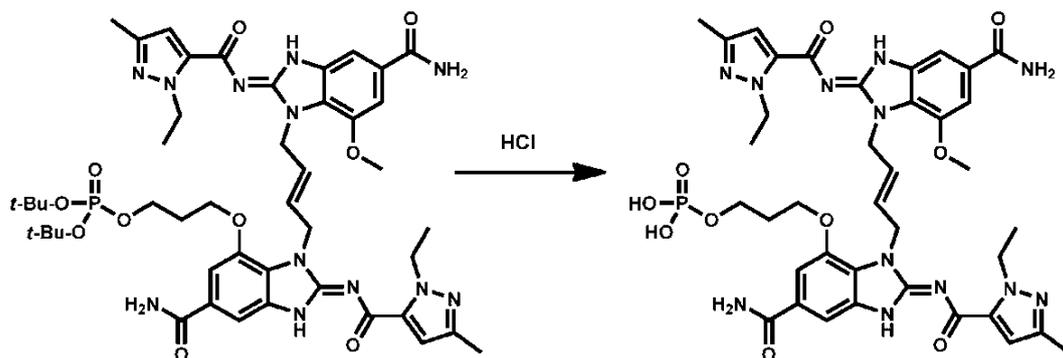
【化 1 8 6】



10



20



30

実施例18

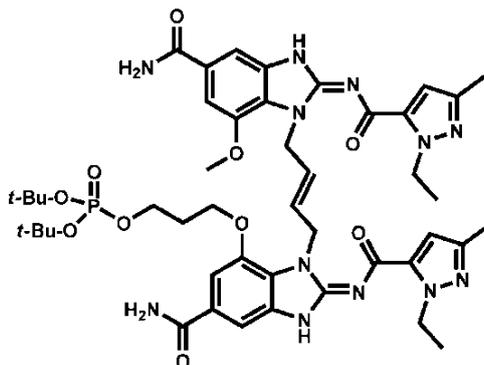
実施例19

【 0 6 6 8】

(3 - ((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル
 - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7
 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2
 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボ
 ニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキ
 シ) プロピル) ジ - t e r t - ブチルホスフェート

40

【化 1 8 7】



10

【 0 6 6 9】

DMF (5 mL) 中、(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (1.00 g、1.28 mmol) およびアセトニトリル中 0.45 M の 2H-テトラゾール (14.2 mL、6.40 mmol) の懸濁液をロータリーエバポレーターで濃縮してアセトニトリルを除去した。得られた DMF 中の不均一な混合物を 0 ° に冷却した後、5 mL DMF 中、ジ-tert-ブチルジイソプロピルホスホラミダイト (1.617 mL、5.12 mmol) の溶液を加えた。添加後間もなく、溶液は均一となったが、反応を室温でさらに 2 時間攪拌すると再び不均一となった。温度を 0 ° に引き下げ、H₂O₂ (水中 30 重量%、2.62 mL、25.6 mmol) を加えた。20 分間攪拌した後、さらに 10 当量の H₂O₂ を加え、この反応物を均一となるまで攪拌した (30 分)。2 mL 部の NaHCO₃ 水溶液および Na₂S₂O₃ 水溶液 (NaHCO₃ では 0.4 M、Na₂S₂O₃ では 2 M) を 200 mL の水に加えた。反応混合物をこの溶液に注いだ際に、沈澱が生じた。次にこの沈澱をフィルター上に回収し、200 mL の THF に溶かし、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を灰白色固体として得た (1.1 g、1.13 mmol、収率 88%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.8 (s, 2H), 10.2 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.65 (d, J=2.5 Hz, 2H), 7.34 (m, 4H), 6.51 (d, J=2.5 Hz, 2H), 5.83 (m, 2H), 4.91 (m, 4H), 4.52 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.4-1.3 (m, 18H), 1.27 (m, 6H); LCMS (LCMS 方法 I) : Rt = 1.09 分, [M+H]⁺ = 973.3。

20

30

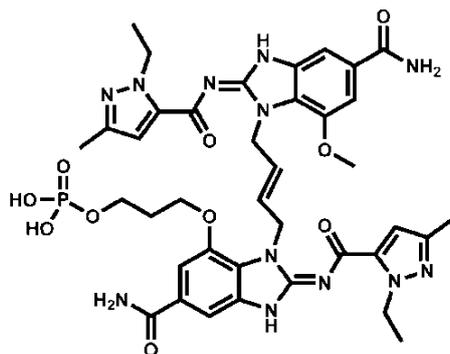
【 0 6 7 0】

実施例 19

3-(((Z)-6-カルバモイル-3-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)オキシ)プロピルニ水素ホスフェート

40

【化188】



10

【0671】

室温で、ジオキサン(1 mL)に懸濁させた(3-((Z)-6-カルバモイル-3-(E)-4-(Z)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)オキシ)-プロピル)ジ-tert-ブチルホスフェート(18 mg、0.018 mmol)に、ジオキサン中4 NのHCl(0.028 mL、0.11 mmol)を加えた。いくらかの沈澱がすぐに生じた。この反応物を2時間攪拌し、さらなるジオキサン中4 NのHCl(0.028 mL、0.11 mmol)を加えた。2時間後、この反応物を冷凍庫に入れ、16時間後、この反応物をジエチルエーテルで希釈した。この混合物を濃水酸化アンモニウムでpH 2~3に調整した。沈澱を濾取し、エーテルで洗浄し、標題化合物(15 mg、0.017 mmol、収率92%)を白色固体として得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.85(br s, 1H), 8.02(br, d, J=6.6 Hz, 2H), 7.65(d, J=5.7 Hz, 2H), 7.35-7.41(m, 2H), 7.34(br. d, J=10.6 Hz, 2H), 6.51(d, J=12.8 Hz, 2H), 5.74-5.89(m, 2H), 4.92(br. dd, J=12.0, 4.9 Hz, 4H), 4.50(quin, J=7.0 Hz, 4H), 4.10(br. t, J=6.1 Hz, 2H), 3.91-3.94(m, 2H), 3.75(s, 3H), 2.10(d, J=3.1 Hz, 6H), 1.84-1.93(m, 2H), 1.22-1.28(m, 6H); LCMS(LCMS方法I): Rt = 0.68分, [M+H]⁺ = 861.2

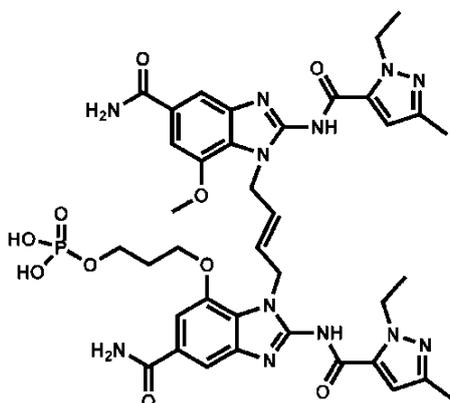
20

30

【0672】

上記のプロセスにより作製された化合物は、互変異性体形態または異性体形態で、例えば、(E)-3-((5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル二水素ホスフェート

【化189】



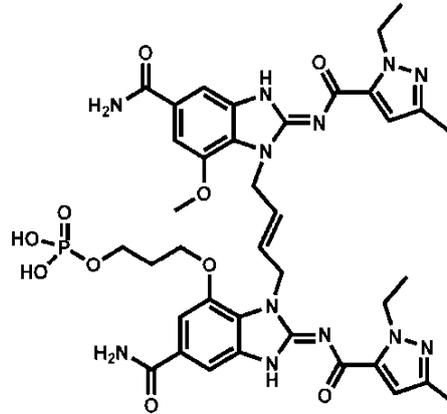
40

50

【 0 6 7 3 】

または 3 - (((E) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピル二水素ホスフェート

【 化 1 9 0 】



10

として存在し得る。

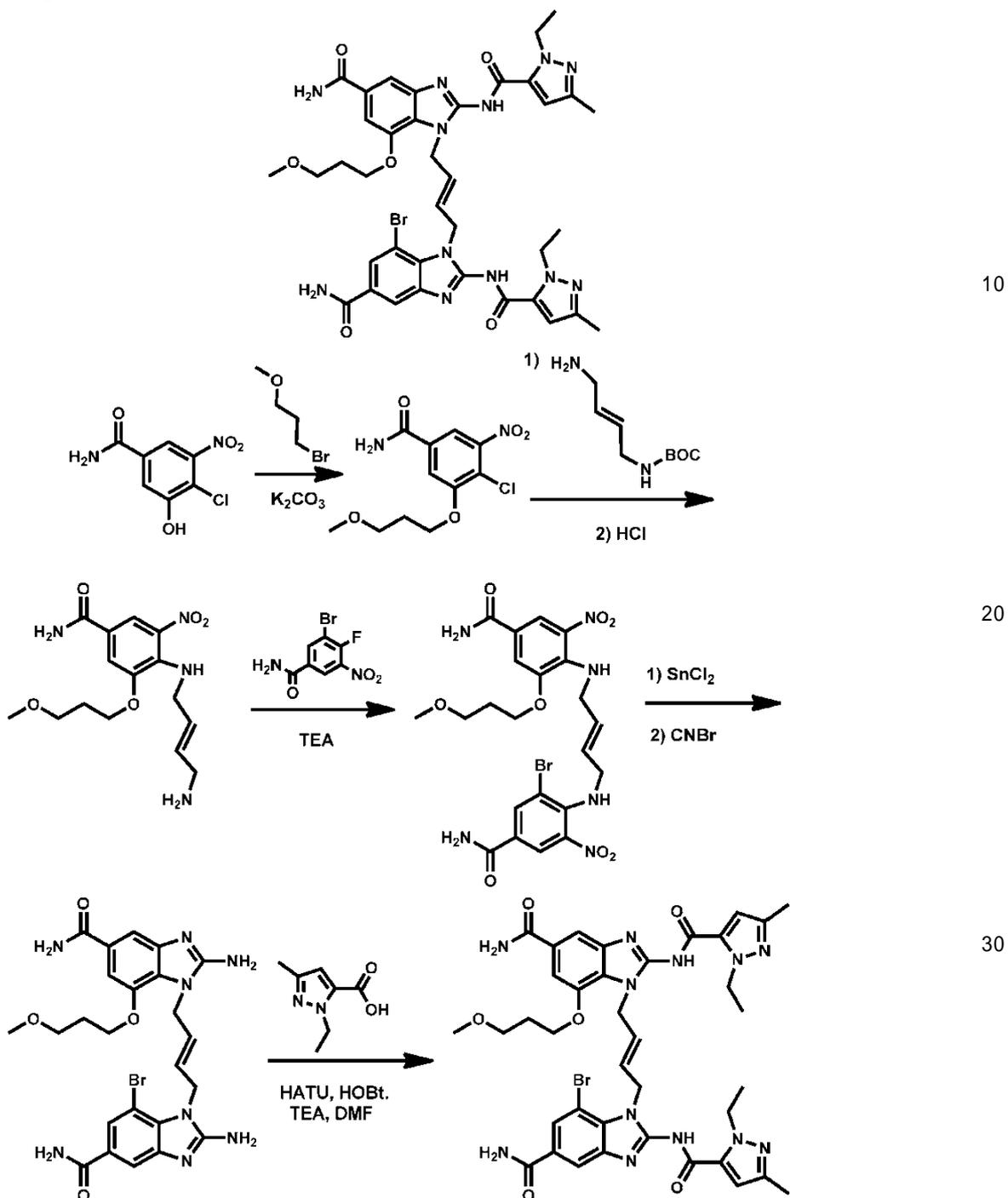
【 0 6 7 4 】

実施例 20

工程 8 : (E) - 7 - ブロモ - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

20

【化191】

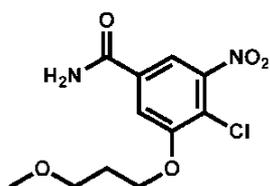


【0675】

工程1：4-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ)-5-ニトロベンズアミド

40

【化192】



【0676】

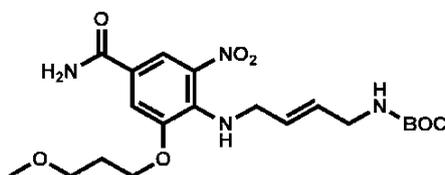
DMF (15 mL) 中、4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (1.00 g、4.62 mmol) の懸濁液に、1-ブロモ-3-メトキシプロパン (1.06

50

g、6.93 mmol) および K_2CO_3 (1.91 mg、13.9 mmol) を加えた。この反応混合物を密閉管にて60 で攪拌した。3時間後、この反応物を室温まで冷却し、水に注いだ。生じた淡黄色沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (1.1 g、3.8 mmol、収率83%) を得た。LCMS (LCMS方法D): $R_t = 0.84$ 分, $[M+H]^+ = 289.0$

【0677】

工程2: (4-((4-カルバモイル-2-(3-メトキシプロポキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル【化193】



10

【0678】

EtOH (25 mL) 中、4-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド (1.50 g、6.50 mmol) の懸濁液に、(4-アミノプト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル (1.45 g、7.81 mmol) および DIEA (3.41 mL、19.5 mmol) を加えた。この反応物を密閉管にて一晩、120 に加熱し、室温まで冷却した。生じた橙色沈澱を濾取し、EtOHで洗浄し、標題化合物 (2.1 g、5.5 mmol、収率85%) を得た。LCMS (LCMS方法D): $R_t = 0.96$ 分, $[M+H]^+ = 439.2$

20

【0679】

工程3: (E)-4-((4-アミノプト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-(3-メトキシプロポキシ)-5-ニトロベンズアミド二塩酸塩【化194】



30

【0680】

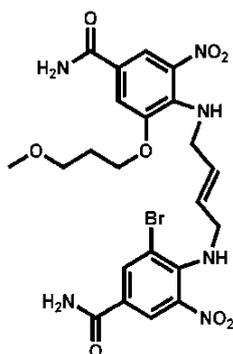
ジオキサン (10 mL) 中、(4-((4-カルバモイル-2-(3-メトキシプロポキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル (1.43 g、3.26 mmol) に、ジオキサン中4NのHCl (12.2 mL、48.9 mmol) を加えた。室温で1時間後、この反応物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで摩砕し、標題化合物 (1.3 g、3.1 mmol、収率96%) を得た。LCMS (LCMS方法D): $R_t = 0.52$ 分, $[M+H]^+ = 339.2$

40

【0681】

工程4: (E)-3-ブromo-4-((4-((4-カルバモイル-2-(3-メトキシプロポキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-ニトロベンズアミド

【化195】



10

【0682】

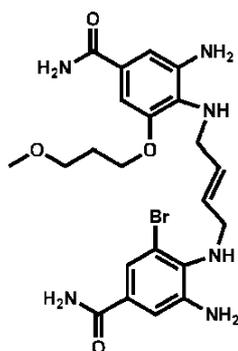
DMF (5 mL) 中、(E)-4-((4-アミノブト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-(3-メトキシプロポキシ)-5-ニトロベンズアミド二塩酸塩 (361 mg、0.878 mmol) の溶液に、3-ブromo-4-フルオロ-5-ニトロベンズアミド (220 mg、0.836 mmol) および TEA (0.47 mL、3.4 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、水 (20 mL) を加え、生じた淡褐色固体を濾取し、標題化合物 (475 mg、0.719 mmol、収率 86%) を得た。LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.91分, $[M+H]^+ = 583.2$

【0683】

工程5: (E)-3-アミノ-4-((4-((2-アミノ-4-カルバモイル-6-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-ブromoベンズアミド

20

【化196】



30

【0684】

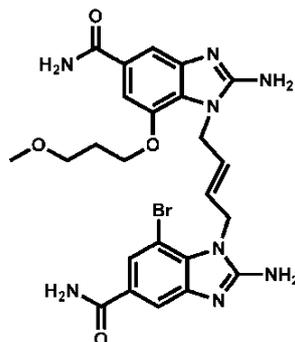
濃 1.2 M HCl 水溶液 (5 mL、60 mmol) 中、(E)-3-ブromo-4-((4-((4-カルバモイル-2-((3-メトキシプロポキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-ニトロベンズアミド (400 mg、0.585 mmol) の溶液に、塩化スズ(II) (665 mg、3.51 mmol) を加えた。室温で5分後、6 N NaOH 水溶液を加えて反応物を中和し、生じた固体を濾取し、標題化合物 (150 mg、0.288 mmol、収率 49%) を得た。LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.55分, $[M+H]^+ = 521.2$

40

【0685】

工程6: (E)-2-アミノ-1-(4-((2-アミノ-5-カルバモイル-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-7-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化197】



10

【0686】

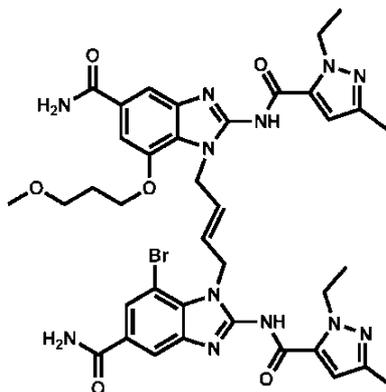
MeOH (3 mL) および DMSO (1 mL) 中、(E)-3-アミノ-4-((4-((2-アミノ-4-カルバモイル-6-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-プロモベンズアミド (150 mg、0.288 mmol) の溶液に、臭化シアノゲン (183 mg、1.73 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、この間に固体が析出した。この固体を濾取し、粗標題化合物 (120 mg、0.210 mmol、収率 73%) を得た。LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.47分, [M+H]⁺ = 573.2

【0687】

工程8: (E)-7-プロモ-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

20

【化198】



30

【0688】

DMF (2 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (97 mg、0.63 mmol) に、HATU (240 mg、0.630 mmol) および HOBt (48 mg、0.32 mmol) を加えた。室温で15分後、TEA (0.18 mL、1.3 mmol)、次いで、(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-7-プロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (120 mg、0.210 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、水 (5 mL) を加え、生じた淡黄色沈澱を濾取した。この粗材料をシリカゲル (DCM中0~20% MeOHで溶出する Isco Rf 25 g カラム) で精製し、標題化合物 (45 mg、0.050 mmol、収率 24%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.06 (br. s., 1 H), 12.83 (br. s., 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 8.00 (d, J=8.62 Hz, 2 H), 7.88 - 7.96 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 7.28 - 7.39 (m,

40

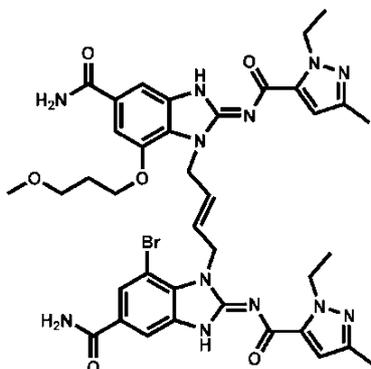
50

2 H), 6.49 - 6.59 (m, 2 H), 5.70 - 5.92 (m, 2 H), 5.09 (br. s., 2 H), 4.93 (br. s., 2 H), 4.44 - 4.60 (m, 4 H), 4.03 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.11 (d, J=12.17 Hz, 6 H), 1.71 - 1.83 (m, 2 H), 1.27 (q, J=7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.96分, [M/2+H]⁺ = 422.1.

【0689】

上記のプロセスにより作製された化合物は、互変異性体形態または異性体形態で、例えば、(E)-7-ブromo-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-メトキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

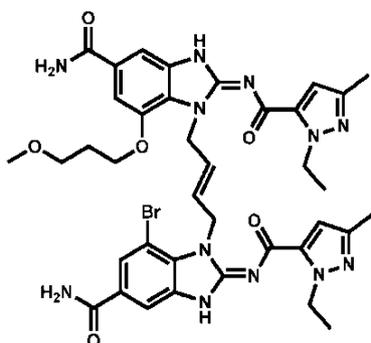
【化199】



【0690】

または(Z)-7-ブromo-1-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-メトキシプロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化200】



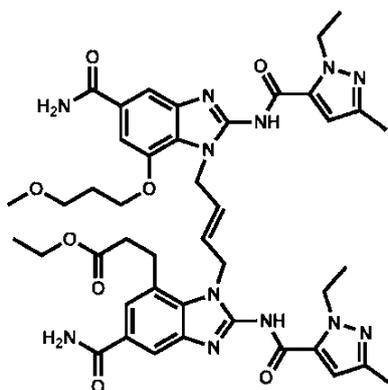
として存在し得る。

【0691】

実施例21

工程9: (E)-3-(5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)プロパン酸エチル

【化201】



10

【0692】

(E)-7-ブromo-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (50 mg, 0.059 mmol)、Pd(amphos)Cl₂ (20 mg, 0.028 mmol) および (3-エトキシ-3-オキソプロピル) 亜鉛 (II) 臭化物 (1.5 ml, 0.750 mmol) の混合物をマイクロ波にて 100 °C で加熱した。15分後、この反応物を冷却し、濃縮し、粗材料を逆相 HPLC (Gilson HPLC (CH₃CN/H₂O 10~60%)) により精製し、標題化合物 (20 mg, 0.023 mmol、収率 38.2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 7.85 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.61 (d, J=7.10 Hz, 2 H), 5.92 (d, J=15.72 Hz, 1 H), 5.61 - 5.77 (m, 1 H), 4.99 - 5.23 (m, 4 H), 4.50 - 4.69 (m, 4 H), 4.08 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 4.00 (q, J=7.18 Hz, 2 H), 3.41 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.12 (t, J=7.86 Hz, 2 H), 2.53 - 2.65 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.85 (quin, J=6.27 Hz, 2 H), 1.24 - 1.47 (m, 9 H), 1.15 (t, J=7.10 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法K): Rt = 0.87分, [M+H]⁺ = 865.2

20

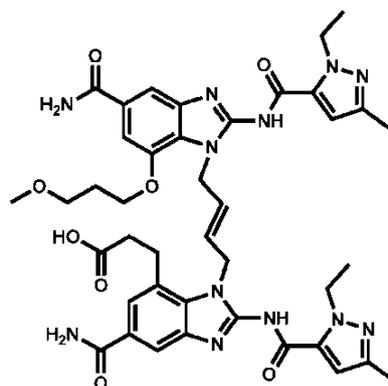
30

【0693】

実施例 22

工程 10: (E)-3-(5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)プロパン酸エチル

【化202】



40

【0694】

50

THF (0.3 mL) 中、3 - (5 - カルバモイル - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) プロパン酸 (E) - エチル (15 mg、0.014 mmol、実施例 21) に、水 (0.3 mL) 中、1 M LiOH 水溶液 (0.042 mL、0.042 mmol) を加えた。室温で 1 時間後、THF を真空除去し、5 N HCl 水溶液を加えて反応物を中和した。生じた白色固体を濾取し、この粗材料を HPLC (Gilson、Sunfire C18 OBD 30 x 100 mm カラム 勾配 10 ~ 60 % アセトニトリル (0.1 % TFA) / 水 (0.1 % TFA) および流速 30 mL / 分、勾配時間 : 15 分) により精製し、標題化合物 (2.4 mg、3 μmol、収率 20 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.86 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=3.55, 1.27 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.60 (d, J=5.83 Hz, 2 H), 5.92 (d, J=15.46 Hz, 1 H), 5.69 (d, J=15.46 Hz, 1 H), 5.12 (br. s., 2 H), 5.06 (d, J=4.82 Hz, 2 H), 4.60 (dq, J=14.61, 7.21 Hz, 4 H), 4.09 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.42 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.09 - 3.18 (m, 2 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 2.21 (d, J=4.82 Hz, 6 H), 1.86 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 1.35 (dt, J=12.42, 7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.90 分, [M+H]⁺ = 838.0

10

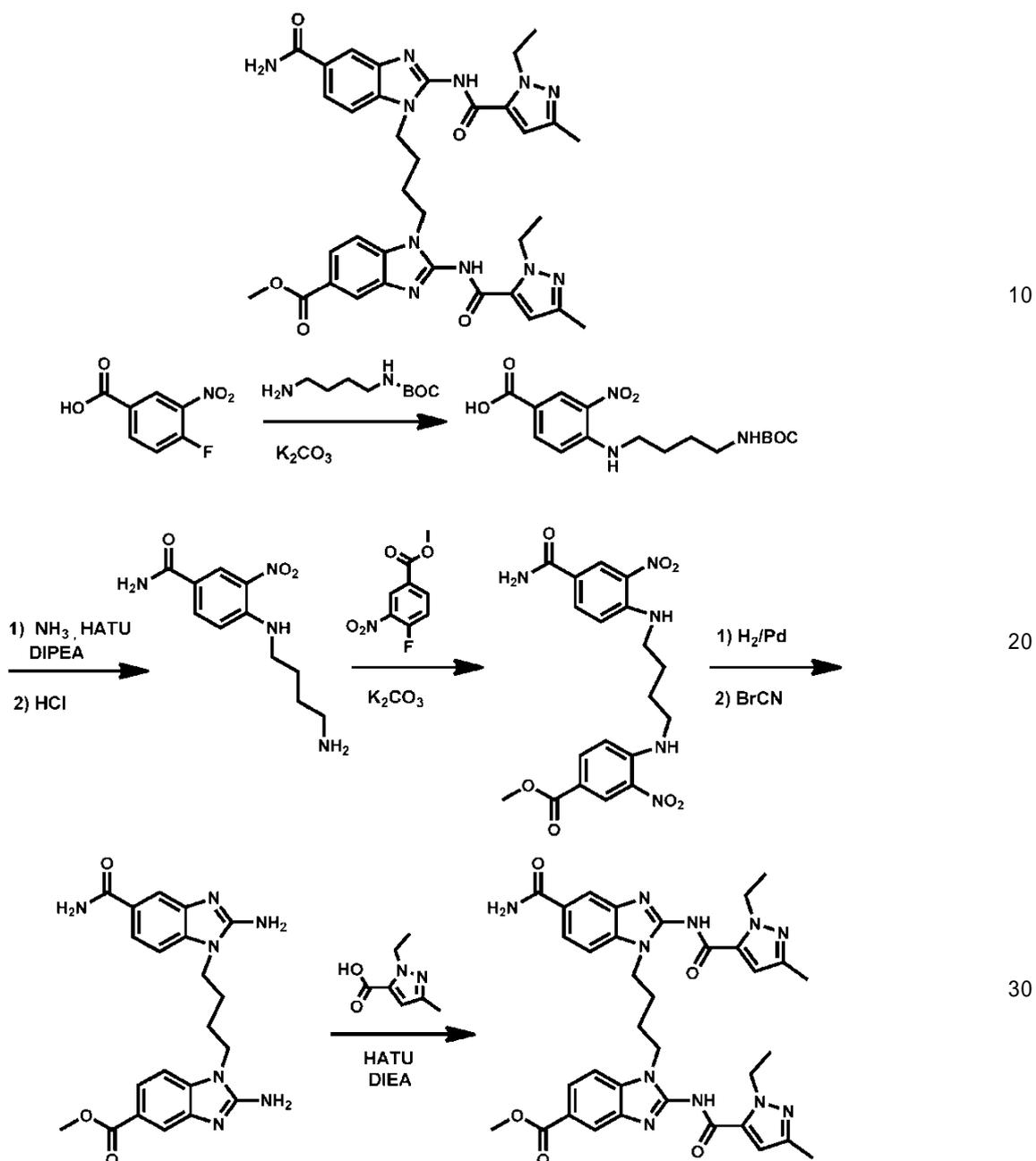
【 0 6 9 5 】

実施例 23

20

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル、ビストリフルオロ酢酸塩

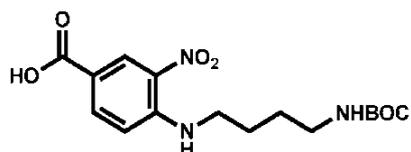
【化203】



【0696】

工程1：4 - ((4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) -
3 - ニトロ安息香酸塩酸塩

【化204】



【0697】

室温で、DMSO (70 . 8 ml) 中、(4 - アミノブチル) カルバミン酸 tert -
ブチル (4 . 00 g , 21 . 3 mmol) および炭酸カリウム (8 . 81 g , 63 . 7 m
mol) に、4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸 (3 . 93 g , 21 . 3 mmol) を加
えた。この反応物を 18 時間 80 に加熱し、室温まで冷却し、EtOAc および水で希

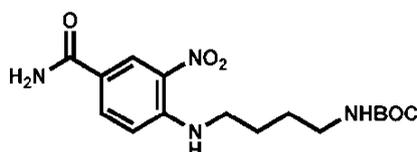
50

釈した。この混合物を激しく攪拌し、HClで注意深くpH5とした。有機層を単離し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗標題化合物(11.86g、21.3mmol、定量的収率)を黄色非晶質固体として得、これをそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.89 (br. s., 1 H), 8.63 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.50 - 8.60 (m, 1 H), 7.97 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=9.35 Hz, 1 H), 6.88 (br. s., 1 H), 3.44 (q, J=6.57 Hz, 2 H), 3.38 (br. s., 1 H), 2.98 (d, J=6.06 Hz, 2 H), 1.61 (d, J=6.57 Hz, 2 H), 1.43 - 1.54 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.91分, [M+H]⁺ = 354.1

【0698】

工程2: (4-(4-カルバモイル-2-ニトロフェニル)アミノ)ブチル)カルバミン酸tert-ブチル

【化205】



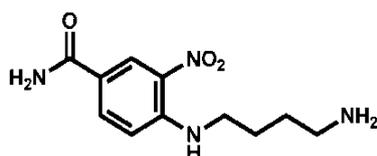
【0699】

室温で、DCM(91ml)中、4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)-3-ニトロ安息香酸塩酸塩(10.7g、27.4mmol)およびHATU(12.5g、32.9mmol)に、DIEA(10.5ml、60.3mmol)、次いで、MeOH中7Mアンモニア(7.83ml、54.8mmol)を加えた。3時間後、生じた黄色固体を濾取し、DCMで洗浄し、標題化合物(8.52g、21.8mmol、収率79%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.41 (t, J=5.68 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J=4.04, 1.26 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1 H), 7.31 (br. s., 2 H), 7.07 - 7.15 (m, 1 H), 3.39 - 3.46 (m, 2 H), 3.36 (br. s., 1 H), 2.97 (q, J=6.57 Hz, 2 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H), 1.42 - 1.53 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.84分, [M+H]⁺ = 353.1

【0700】

工程3: 4-(4-アミノブチル)アミノ)-3-ニトロベンズアミド二塩酸塩

【化206】



【0701】

室温で、ジオキサン(126ml)中、(4-(4-カルバモイル-2-ニトロフェニル)アミノ)ブチル)カルバミン酸tert-ブチル(4.42g、12.6mmol)に、ジオキサン中4MのHCl(62.8ml、251mmol)を加えた。24時間後、この反応物を濃縮し、標題化合物(4.08g、11.9mmol、収率95%)を黄色-橙色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.78 (dd, J=4.42, 1.39 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 2 H), 7.90 (br. s., 3 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 3.46 (d, J=6.06 Hz, 2 H), 2.78 - 2.91 (m, 2 H), 1.67 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.40分, [M+H]⁺ = 253.0

【0702】

工程4: 4-(4-(4-(4-カルバモイル-2-ニトロフェニル)アミノ)ブチル)アミノ)-3-ニトロ安息香酸メチル

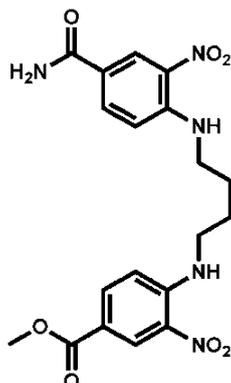
10

20

30

40

【化207】



10

【0703】

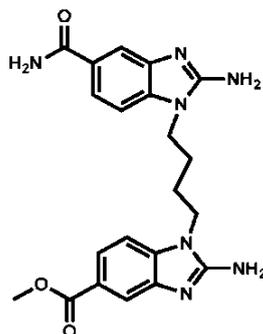
23 で、DMSO (11.32 ml) 中、4 - ((4 - アミノブチル) アミノ) - 3 - ニトロベンズアミド二塩酸塩 (1.84 g、5.66 mmol) および K_2CO_3 (2.346 g、16.97 mmol) の懸濁液に、4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸メチル (1.13 g、5.66 mmol) を加えた。30 分後、明黄色沈澱が生じた。この反応物を水 (25 mL) で希釈し、この固体を濾取し、真空下で乾燥させ、標題化合物 (4.1 g、5.6 mmol、収率 99%) を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.64 (d, $J=2.28$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J=2.28$ Hz, 2 H), 8.42 (t, $J=5.70$ Hz, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 3 H), 7.30 (br. s., 1 H), 7.17 (d, $J=9.38$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J=9.12$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.48 (d, $J=6.08$ Hz, 4 H), 1.73 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS 方法D): Rt = 0.97分, $[M+H]^+ = 432.2$

20

【0704】

工程5：2 - アミノ - 1 - ((4 - ((2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル二臭化水素酸塩

【化208】



30

【0705】

室温で、4 - ((4 - ((4 - カルバモイル - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ブチル) アミノ) - 3 - ニトロ安息香酸メチル (3.18 g、7.37 mmol) および 10% Pd/C (1.2 g、1.128 mmol) に、NMP (35 ml) を加えた。このフラスコを排気し、窒素を装填した後、もう一度排気し、バルーンを介して送達される 1 気圧の H_2 を装填した。この混合物を 70 で 18 時間攪拌した後、温かいセライトで濾過した。濾液を室温まで冷却し、臭化シアン (2.95 ml、14.7 mmol) で処理した。2 時間後、この反応物を 2 時間 70 に加熱し、室温まで冷却し、激しく攪拌しながら EtOAc (120 mL) で希釈した。生じた灰色の固体を濾取し、標題化合物 (4.91 g、5.90 mmol、収率 80%) を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12.85 (br. s., 2 H), 8.91 (br. s., 2 H), 8.78 (s, 2 H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.82 - 7.99 (m, 4 H), 7.60 - 7.75 (m, 2 H), 7.47 (br. s., 1 H), 4.13 - 4.28 (m, 4 H), 3.89

40

50

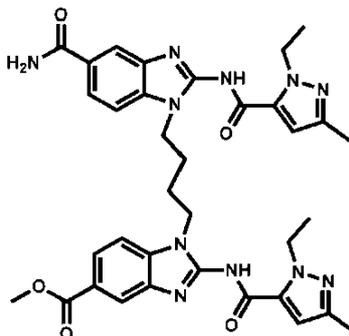
(s, 3 H), 1.74 - 1.84 (m, 4 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.49分, [M+H]⁺ = 422.2

【0706】

実施例 23

工程 6: 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル、ピストリフルオロ酢酸塩

【化209】



10

【0707】

NMP (5.71 ml) 中、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (0.502 g, 3.26 mmol)、HATU (1.27 g, 3.34 mmol) および DIEA (1.497 ml, 8.57 mmol) のマイクロ波バイアルを室温で 10 分間攪拌した。最少量の NMP に溶かした 2 - アミノ - 1 - (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル二臭化水素酸塩 (1.0 g, 1.7 mmol) の別の溶液を加え、このバイアルを密閉し、140 °C までマイクロ波を照射した。30 分後、この反応物を室温まで冷却し、水 (約 50 mL) で希釈した。生じた灰色の固体を濾取し、最少量の DMSO に溶かし、水 (0.1% TFA) 中、10 ~ 40% アセトニトリルで溶出する逆相 HPLC (C18 50 x 30 mm Luna カラム、47 mL/分) により精製し、標題化合物 (400 mg, 0.412 mmol、収率 24%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.89 (s, 1 H), 12.83 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.93 - 8.01 (m, 2 H), 7.84 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=17.68, 8.34 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 1 H), 6.60 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 4.58 (q, J=6.74 Hz, 4 H), 4.22 - 4.34 (m, 4 H), 3.88 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H), 1.82 - 1.94 (m, 4 H), 1.31 (t, J=6.82 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.86 分, [M+H]⁺ = 694.6

20

30

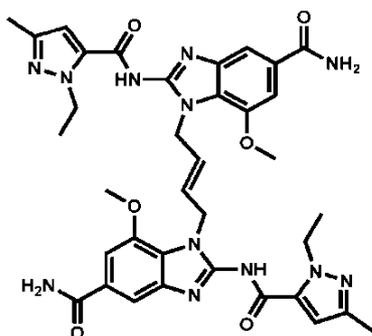
【0708】

実施例 24

(E) - 1, 1' - (プト - 2 - エン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド)

40

【化210】



10

【0709】

実施例24は、当業者に公知の修正を加えた方法1に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：

1, 2 - ジクロロエタン (2.1 ml) 中、1 - アリル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド (20 mg, 0.052 mmol) の溶液を90 (溶解には加熱は必要なかった) にて5分間N₂で脱気した後、Zhan触媒1B (CAS 918870-76-5, 5.76 mg, 7.84 μmol) を加えた。18時間加熱した後、この反応物を室温で2日撹拌した。さらに10 mg のZhan触媒1Bを加え、この反応物を90 に再加熱した。1時間後、この混合物を冷却し、生じた固体を濾取し、標題化合物 (4 mg, 5 μmol, 収率10%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.84 (s, 2 H), 7.91 - 8.24 (m, 2 H), 7.64 (s, 2 H), 7.33 (s, 4 H), 6.53 (s, 2 H), 5.70 - 6.16 (m, 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.29 - 4.64 (m, 4 H), 3.77 (s, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H); LCMS (LCMS方法L): Rt = 0.85分, [M+H]⁺ = 737.5。

20

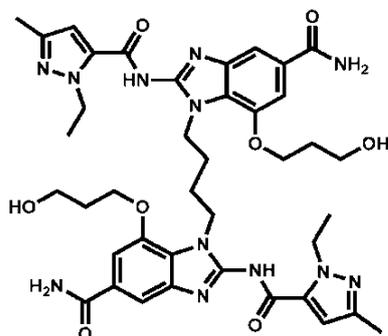
【0710】

実施例25

1, 1' - (ブタン - 1, 4 - ジイル) ビス (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド)、二塩酸塩

30

【化211】



40

【0711】

実施例25は、当業者に公知の修正を加えた方法2に従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

1, 4 - ジオキサン (1.5 mL) 中、1, 1' - (ブタン - 1, 4 - ジイル) ビス (7 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド (12 mg, 0.011 mmol) に、ジオキサン中4 NのHCl (0.011 mL, 0.045 mmol) を加えた。60分後、この反応物を

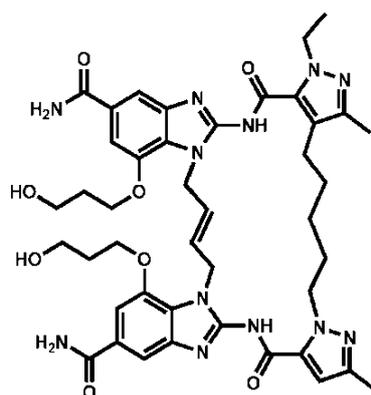
50

濃縮し、EtOAcで摩砕した後、固体を濾過により単離し、乾燥させ、標題化合物(10 mg、0.011 mmol、収率98%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.77 (br. s., 2 H), 8.02 (br. s., 2 H), 7.57 (s, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 4 H), 6.58 (s, 2 H), 4.56 (d, J=7.10 Hz, 4 H), 4.36 (br. s., 4 H), 4.15 (t, J=6.21 Hz, 4 H), 3.48 - 3.54 (m, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.74 - 1.83 (m, 4 H), 1.30 (t, J=7.10 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.78分, [M+H]⁺ = 827.4。

【0712】

実施例26

(E)-8-エチル-1,26-ビス(3-ヒドロキシプロポキシ)-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,31-ドデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ-[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン-3,24-ジカルボキサミド,ビス塩酸塩
【化212】



【0713】

実施例26は、当業者に公知の修正を加えた方法6に従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

0 で、THF(20 mL)中、(E)-4,26-ビス(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-ドデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン-2,24-ジカルボキサミド(269 mg、0.246 mmol)にジオキサン中4NのHCl(0.31 mL、1.23 mmol)を滴下した。2時間後、生じた白色固体を濾取し、Et₂Oで洗浄し、標題化合物(226 mg、0.241 mmol、収率98%)を得た。¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) ppm 7.71-7.74 (m, 2 H), 7.38 - 7.41 (m, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 5.00 - 5.07 (m, 4 H), 4.77 - 4.83 (m, 2 H), 4.67 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.88 - 3.98 (m, 4 H), 3.39 - 3.44 (m, 4 H), 2.85 - 2.92 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.93 - 2.02 (m, 2 H), 1.67 (br. t., J = 7.6 Hz, 2 H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 5 H), 1.34 - 1.44 (m, 4 H); LCMS (LCMS方法L): Rt = 0.73分, [M+H]⁺ = 865.7017。

【0714】

実施例27

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド,二塩酸塩

10

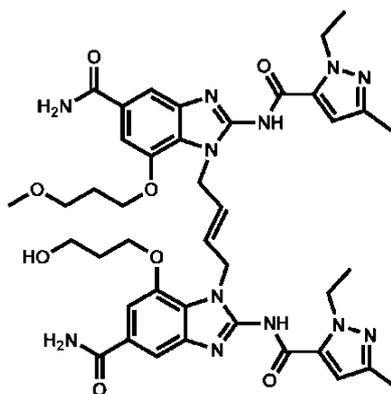
20

30

40

50

【化 2 1 3】



10

【0715】

実施例 27 は、当業者に公知の修正を加えた方法 2、3 および 4 の組合せに従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (216 mg、1.40 mmol) および C D I (227 mg、1.40 mmol) を 100 にて DMF (0.7 mL) 中で撹拌した。10 分後、(E) - 2 - アミノ - 1 - (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド二臭化水素酸塩 (255 mg、0.350 mmol) を加え、この反応物を 110 で加熱した。18 時間後、10 M NaOH の溶液 (350 μ l、3.50 mmol) を加え、この反応混合物を 75 で 1 時間加熱し、少量のエステル副生成物 (約 15%) を加水分解した。次に、この混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) に注ぎ、生じた固体を濾取した。固体を温 MeOH に懸濁させ、濾過し、白色粉末を得た。この固体をジオキサン (10 mL) に懸濁させ、ジオキサン中 4 N の HCl (74 μ L、0.30 mmol) を加えた。10 分後、この固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (110 mg、0.121 mmol、収率 35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 7.66 (dd, J=5.32, 1.01 Hz, 2 H), 7.39 (d, J=13.18, 1.27 Hz, 2 H), 6.68 (d, J=17.24 Hz, 2 H), 5.93 (br. s., 2 H), 5.17 (br. s., 4 H), 4.61 - 4.75 (m, 4 H), 4.06 - 4.22 (m, 4 H), 3.61 - 3.72 (m, 2 H), 3.45 (t, J=6.08 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.28 (d, J=4.06 Hz, 6 H), 1.88 (td, J=6.21, 2.28 Hz, 4 H), 1.35 - 1.50 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 L): Rt = 0.78 分, [M+H]⁺ = 839.6204。

20

30

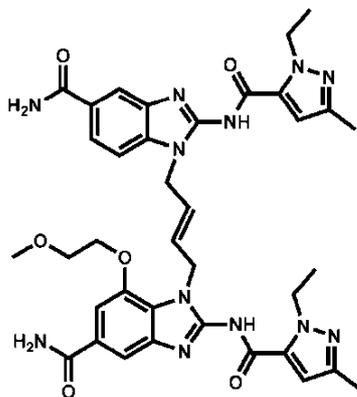
【0716】

実施例 28

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

40

【化 2 1 4】



10

【 0 7 1 7】

実施例 28 は、当業者に公知の修正を加えた方法 2 および 3 の組合せに従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

DMF (8 mL) 中、HATU (894 mg、2.35 mmol)、DIEA (425 mg、3.29 mmol)、(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-7-(2-メトキシエトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (450 mg、0.940 mmol) および 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (362 mg、2.35 mmol) の混合物を 65 で攪拌した。12 時間後、この反応物を冷却し、水で処理した。生じた固体を濾取し、さらに HPLC により精製し、標題化合物 (350 mg、0.466 mmol、収率 50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.85 (s, 2 H), 7.95 - 7.99 (m, 4 H), 7.65 - 7.67 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 6.55 (d, J=4.0 Hz, 2 H), 5.99 (dd, J=13.2, 7.7 Hz, 1 H), 5.85 (dd, J=13.3, 7.5 Hz, 1 H), 4.94 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.83 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 4.58 - 4.49 (m, 4 H), 4.15 - 4.12 (m, 2 H), 3.58 - 3.49 (m, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 2.12 (s, 6 H), 1.26 - 1.35 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.353分, [M+H]⁺ = 751.1。

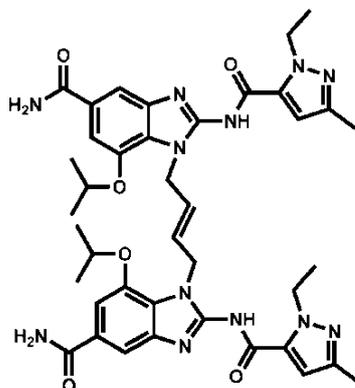
20

【 0 7 1 8】

実施例 29

(E)-1,1'-((ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-イソプロポキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド))

【化 2 1 5】



40

【 0 7 1 9】

実施例 29 は、当業者に公知の修正を加えた方法 2 に従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

DMF (2 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (

50

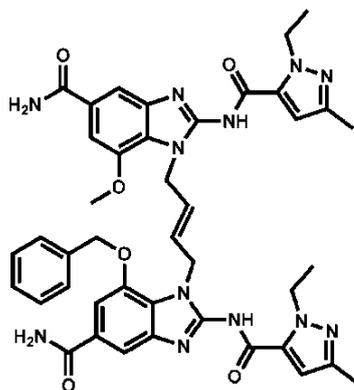
89 mg、0.58 mmol) および CDI (107 mg、0.659 mmol) を10分間攪拌した。(E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-7-イソプロポキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)二臭化水素酸塩(180 mg、0.264 mmol) および DIEA (0.18 mL、1.1 mmol) を加え、この反応物を90 で加熱した。3時間後、氷を加え、生じた固体を濾取し、3時間 EtOAc 中で激しく攪拌し、単離した。この固体は、LC/MSにより、約5%のモノアミドを含有することが見出され、DMF (1.5 mL) 中、CDI (14 mg、0.086 mmol)、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(12 mg、0.078 mmol) および DIEA (0.1 mL、0.6 mmol) で処理した。この反応物を2時間90 に加熱し、さらなる試薬を加えた。さらに4時間後、この反応物を室温まで冷却し、氷を加え、生じた固体を濾取し、標題化合物(122 mg、0.154 mmol、収率58%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.80 (s, 2 H), 7.94 (br. s., 2 H), 7.59 (s, 2 H), 7.32 (s, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 5.85 (br. s., 2 H), 4.94 (br. s., 4 H), 4.74 (dt, J=12.0, 5.8 Hz, 2 H), 4.55 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 2.14 (s, 6 H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 6 H), 1.10 (d, J=6.1 Hz, 12 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.03分, [M/2+H]⁺ = 397.4557。

【0720】

実施例30

(E)-7-(ベンジルオキシ)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化216】



【0721】

実施例30は、当業者に公知の修正を加えた方法2、3および4の組合せに従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

DMF (1 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(20.2 mg、0.131 mmol) および CDI (23.1 mg、0.142 mmol) を10分間攪拌した。(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-7-(ベンジルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド二臭化水素酸塩(40 mg、0.057 mmol) および DIEA (0.07 mL、0.4 mmol) を加え、この反応物を90 で加熱した。22時間後、激しく攪拌しながら氷を加え、生じた固体を濾取し、水ですすぎ、酢酸エチルおよびメタノールで順次摩砕し、標題化合物(10 mg、0.012 mmol、収率21%)を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.86 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.67 (d, J=2.3 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 (br. s., 2 H), 7.19 - 7.30 (m, 6 H), 6.53 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 5.74 - 5.84 (m, 1 H), 5.53 - 5.62 (m, 1 H), 5.05 (

s, 2 H), 4.86 (dd, J=11.8, 4.9 Hz, 4 H), 4.44 - 4.58 (m, 4 H), 3.64 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.19 - 1.31 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.02分, [M/2+H]⁺ = 407.4811。

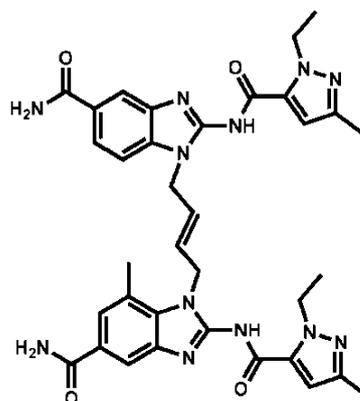
【 0 7 2 2 】

実施例 3 1

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メチル - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 2 1 7 】

10



20

【 0 7 2 3 】

実施例 3 1 は、当業者に公知の修正を加えた方法 2 および 4 の組合せに従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

NMP (5 m L) 中、H A T U (5 6 8 m g 、 1 . 4 9 m m o l)、D I E A (0 . 3 1 m L 、 1 . 8 m m o l) および 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (2 0 3 m g 、 1 . 3 1 m m o l) の混合物を室温で攪拌した。1 時間後、(E) - 2 - アミノ - 1 - (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (2 5 0 m g 、 0 . 5 9 7 m m o l) を加え、この混合物を 6 0 ° で一晩攪拌した。この反応物を水で処理し、生じた固体を濾取し、さらに H P L C (G e m i n i - C 1 8 、 1 5 0 × 2 1 . 2 m m 、 5 μ m 、 H ₂ O 、 0 . 1 % T F A 中 2 0 ~ 5 0 % C H ₃ C N) により精製し、標題化合物 (3 m g 、 4 μ m o l 、 収率 0 . 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.08 - 12.70 (m, 2 H), 7.97 (d, J=10.4 Hz, 2 H), 7.87 (d, J=13.0 Hz, 2 H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=17.7 Hz, 2 H), 6.54 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 5.96 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 5.52 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.53 (d, J=4.7 Hz, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 2.12 (d, J=2.8 Hz, 6 H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.321分, [M+H]⁺ = 691.3。

30

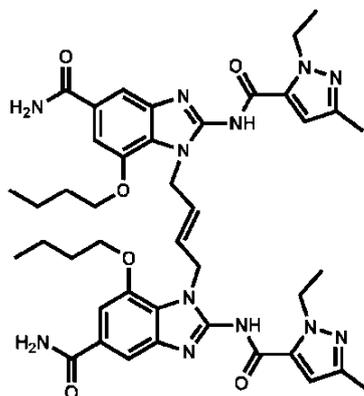
40

【 0 7 2 4 】

実施例 3 2

(E) - 1 , 1 ' - (プト - 2 - エン - 1 , 4 - ジイル) ビス (7 - ブトキシ - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド)

【化218】



10

【0725】

実施例32は、当業者に公知の修正を加えた方法2に従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

60 で、DMF (650 μ L) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (17.4 mg、0.113 mmol) およびCDI (18.3 mg、0.113 mmol) に、(E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド) (25 mg、0.045 mmol) およびTEA (38 μ L、0.27 mmol) を加え、この反応物を120 に加熱した。18時間後、次に、この反応物に、さらなるCDI (30 mg、0.19 mmol) および1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (30 mg、0.19 mmol) の溶液 (60 にて10分間DMF中で加熱) を加えた。この反応物を冷却し、水を加え、生じた沈澱を濾取し、温MeOH (1 mL) で摩砕し、標題化合物 (6.9 mg、8.4 μ mol、収率13%) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.87 (s, 2 H), 7.96 (br. s., 2 H), 7.65 (s, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 7.26 (s, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 5.81 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.49 - 4.62 (m, 4 H), 3.84 (t, J=6.46 Hz, 4 H), 2.14 (s, 6 H), 1.37 - 1.48 (m, 5 H), 1.30 (t, J=6.97 Hz, 6 H), 1.20 (dd, J=14.95, 7.60 Hz, 4 H), 0.74 (t, J=7.48 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法L): Rt = 1.06分, [M+H]⁺ = 821.7039。

20

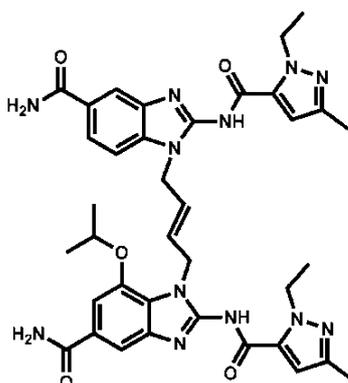
30

【0726】

実施例33

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1Hベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-イソプロポキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化219】



40

【0727】

50

実施例 33 は、当業者に公知の修正を加えた方法 2 および 4 の組合せに従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

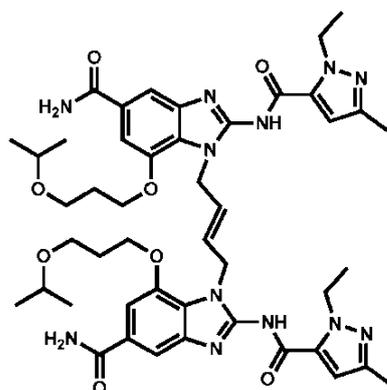
NMP (3 mL) 中、HATU (190 mg、0.500 mmol)、DIEA (0.16 mL、0.93 mmol) および 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (70 mg、0.45 mmol) の混合物を室温で撹拌した。15 分後、(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-7-イソプロポキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (86 mg、0.19 mmol) を加え、この混合物を 60 で 16 時間撹拌した。この反応物を水で処理し、生じた固体を濾取し、さらに HPLC (Gemini-C18、150 × 21.2 mm、5 μm、H₂O、0.1 % TFA 中 30 ~ 50 % CH₃CN、15 分実施) により精製し、標題化合物 (23 mg、0.031 mmol、収率 17 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.82 (s, 2 H), 7.96 (d, J=14.3 Hz, 3 H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=11.6 Hz, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 5.96 (dd, J=13.5, 7.7 Hz, 1 H), 5.80 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.94 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 4.84 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 4.73 - 4.79 (m, 1 H), 4.54 (td, J=14.3, 7.1 Hz, 4 H), 2.13 (d, J=5.8 Hz, 6 H), 1.28 (dt, J=12.1, 7.1 Hz, 6 H), 1.14 (d, J=6.0 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.413分, [M+H]⁺ = 735.2。

【0728】

実施例 34

(E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-イソプロポキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)二塩酸塩

【化220】



【0729】

実施例 34 は、当業者に公知の修正を加えた方法 2 に従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

DMF (0.9 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (110 mg、0.711 mmol)、HATU (271 mg、0.711 mmol) および HOBt (54.5 mg、0.356 mmol) の溶液に、DMF (3.8 mL) 中、(E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-7-(3-イソプロポキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド) (151 mg、0.237 mmol) および TEA (0.20 mL、1.4 mmol) の懸濁液を加えた。室温で一晩撹拌した後、この反応物を水で希釈し、EtOAc (2 ×) で抽出し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、濃縮した。得られた残渣を、DCM 中 0 ~ 20 % MeOH で溶出するシリカゲル (Isco Rf 40 g カラム) で精製し、標題化合物の遊離塩基 (105 mg、0.116 mmol、収率 49 %) を淡黄色固体として得た。この材料の一部 (80 mg、0.088 mmol) を MeOH (2 mL) および DCM (2 mL) に溶かし、ジオキサン中 4 N の HCl (0.044 mL、0

. 18 mmol) で処理した。5分後、この反応物を MeCN に加え (ごく少量の固体が沈澱)、この混合物を濃縮した。得られた残渣を EtOAc で摩砕し、標題化合物 (68 mg、0.069 mmol、収率 79%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.00 (br. s., 2 H), 7.65 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 7.30 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 6.55 (s, 2 H), 5.83 (br. s., 2 H), 4.94 (br. s., 4 H), 4.54 (q, J=7.10 Hz, 4 H), 4.00 (t, J=6.21 Hz, 4 H), 3.32 - 3.41 (m, 2 H), 3.21 - 3.31 (m, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.69 (t, J=6.21 Hz, 4 H), 1.29 (t, J=7.10 Hz, 6 H), 0.98 (d, J=6.08 Hz, 12 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.10分, [M/2+H]⁺ = 455.5857

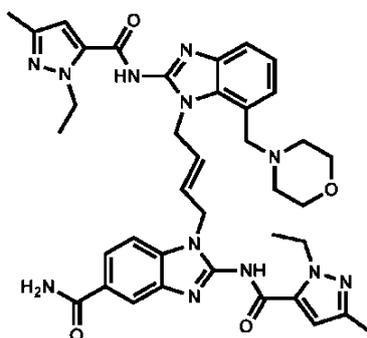
【0730】

10

実施例 35

(E)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(モルホリノメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩

【化221】



20

【0731】

実施例 35 は、当業者に公知の修正を加えた方法 2 および 3 の組合せに従って作製することができる。この作製の最終工程を示す：

30

DMF (6 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (117 mg、0.760 mmol)、HATU (347 mg、0.912 mmol) および DIEA (0.319 mL、1.824 mmol) の混合物を室温で攪拌した。30分後、(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-7-(モルホリノメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (140 mg、0.304 mmol) を加え、この反応物を 50 で一晩攪拌した。水を加え、生じた固体を濾取し、分取 HPLC により精製し、標題化合物 (10 mg、12 μmol、収率 3.9%) を灰色の固体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.98 (br. s., 2 H), 10.59 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.24 - 7.39 (m, 3 H), 6.56 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 5.93 (d, J=16 Hz, 2 H), 5.38 - 5.50 (m, 2 H), 5.10 (br. s., 2 H), 4.79 (br. s., 2 H), 4.48 - 4.55 (m, 4 H), 3.69 - 3.85 (m, 4 H), 3.03 - 3.32 (m, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.21 - 1.40 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.328分, [M+H]⁺ = 733.2

40

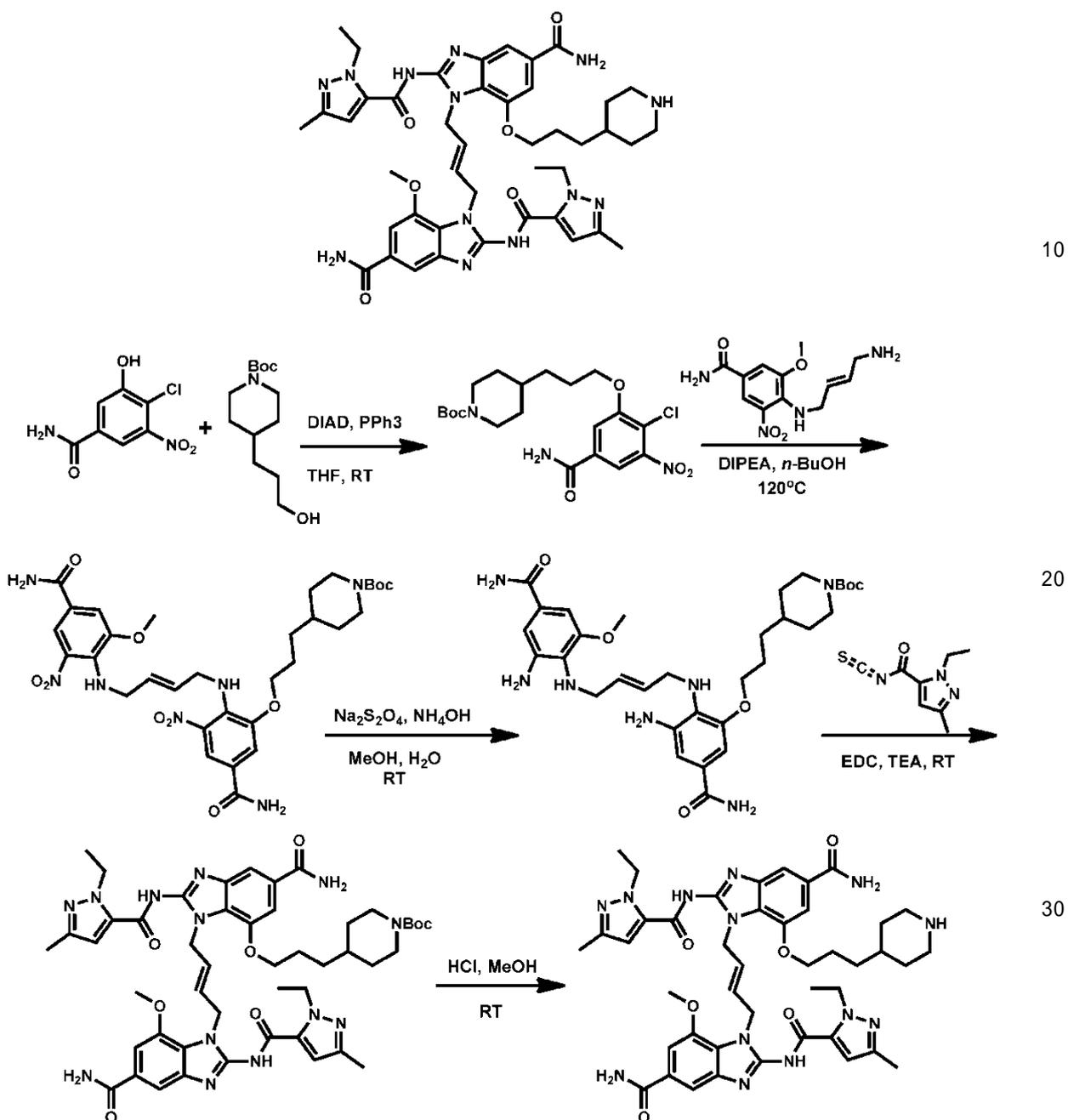
【0732】

実施例 36

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベン

50

ゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド , 塩酸塩
【化 2 2 2】

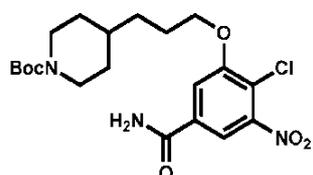


【 0 7 3 3 】

工程 1 : 4 - (3 - (5 - カルバモイル - 2 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 2 3】

40



【 0 7 3 4 】

4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 - ニトロベンズアミド (1 g , 4 . 6 2 m m o l))
、 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 .

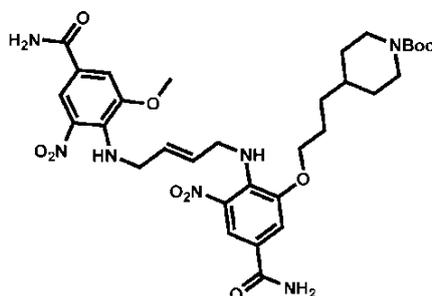
50

3.48 g、5.54 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.059 g、7.85 mmol) を 0 で THF (20 mL) 中で混合した後、(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ジイソプロピル (1.545 mL、7.85 mmol) を加えた。この反応物を室温で16時間維持した後、黄色溶液を濃縮し、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc とで分液した。有機層をブラインにより洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、黄色残渣を得た。この残渣を Isco Combiflash (10%~50% (3:1 EtOAc/EtOH) /ヘキサン、2% NH₄OH 含有; 40 g RediSep カラム) により精製した。回収した生成物含有画分を合わせ、濃縮し、標題化合物を黄色固体として得た (2.83 g、純度 61%、3.91 mmol、収率 85%)。¹H NMR (40 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.29 (s, 1 H), 8.04 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.22 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.93 (d, J=10.90 Hz, 2 H), 2.68 (br. s., 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 1.67 (d, J=11.41 Hz, 2 H), 1.47 (br. s., 1 H), 1.34 - 1.42 (m, 11 H), 0.89 - 1.05 (m, 2 H); LCMS (LCMS方法K): Rt = 1.25分, [M-100]⁺ = 342.0。

【0735】

工程2: (E)-4-(3-(5-カルバモイル-2-(4-(4-カルバモイル-2-メトキシ-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-ニトロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化224】



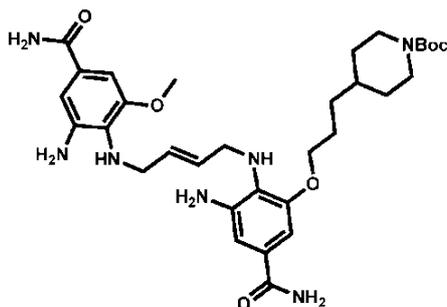
【0736】

室温で、(E)-4-(4-アミノブト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド、トリフルオロ酢酸塩 (1 g、2.54 mmol) を n-ブタノール (10 mL) に懸濁させた後、DIPEA (2.66 mL、15.22 mmol) および 4-(3-(5-カルバモイル-2-クロロ-3-ニトロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.021 g、2.79 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を 120 で 48時間維持し、次いで、反応混合物を室温まで冷却した。褐色固体を濾取し、Isco Combiflash (20%~80% (3:1 EtOAc/EtOH) /ヘキサン、2% NH₄OH 含有; 40 g RediSep カラム) により精製した。回収した生成物含有画分を合わせ、濃縮し、標題化合物を赤色固体として得た (204 mg、収率 12%)。LCMS (LCMS方法K): Rt = 1.25分, [M-100]⁺ = 586.2。

【0737】

工程3: (E)-4-(3-(3-アミノ-2-(4-(2-アミノ-4-カルバモイル-6-メトキシフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-カルバモイルフェノキシ)プロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化225】



10

【0738】

室温で、ヒドロ亜硫酸ナトリウム(609 mg、2.97 mmol)をH₂O(5 mL)に溶かした後、この溶液を、20 mlのMeOH中、(E)-4-(3-(5-カルバモイル-2-(4-(4-カルバモイル-2-メトキシ-6-ニトロフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-ニトロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(204 mg、0.297 mmol)および水酸化アンモニウム(0.799 mL、5.95 mmol)の攪拌溶液に加えた。次に、この反応混合物を室温で2時間維持し、次いで、この混合物を濾過し、濾液を部分的に濃縮してMeOHを除去した。得られた黄色水性混合物を飽和NaHCO₃(水溶液)とEtOAcとで分液した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、ISCO CombiFlash(2%~20% MeOH/CH₂Cl₂、MeOH中10% TEA; 40 g RediSepカラム)により精製した。回収した生成物含有画分を合わせ、濃縮し、標題化合物を無色の油状物として得た(77 mg、収率42%)。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 6.94 (t, J=2.15 Hz, 2 H), 6.89 (dd, J=4.56, 1.77 Hz, 2 H), 5.74 (d, J=4.56 Hz, 2 H), 4.05 (d, J=13.43 Hz, 2 H), 3.96 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.52 - 3.62 (m, 4 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 1.71 (d, J=11.91 Hz, 2 H), 1.35 - 1.52 (m, 12 H), 0.99 - 1.16 (m, 2 H)。LCMS(LCMS方法K): Rt = 0.64分, [M+H]⁺ = 626.3。

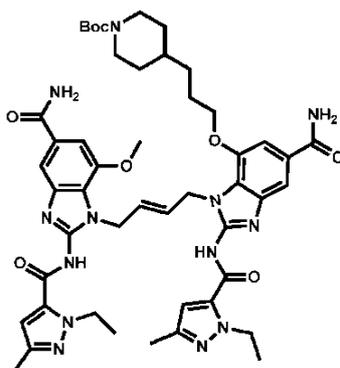
20

【0739】

工程4: (E)-4-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

30

【化226】



40

【0740】

0で、(E)-4-(3-(3-アミノ-2-(4-(2-アミノ-4-カルバモイル-6-メトキシフェニル)アミノ)プト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-カルバモイルフェノキシ)プロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(77

50

mg、0.123 mmol)をDMF(3 mL)に溶かした後、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソシアネート(0.308 mL、0.123 mmol)を加えた。次に、この反応混合物を0 で15分間維持し、次いで、この反応混合物にEDC(28.3 mg、0.148 mmol)およびTEA(0.043 mL、0.308 mmol)を加えた。次に、この反応混合物を室温で16時間維持した。この反応混合物を濃縮し、黄色残渣をシリカゲル(20%~50% MeOH/CH₂Cl₂、MeOH中10% TEA; 40 g Redi Sepカラム)で精製した。回収した生成物含有画分を合わせ、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(87 mg、収率52%)。LCMS(LCMS方法K): Rt = 1.11分, [M+H]⁺ = 948.3。

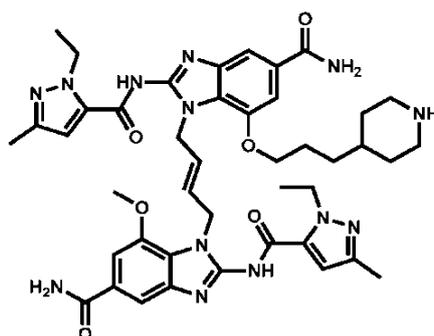
【0741】

10

実施例36

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 塩酸塩

【化227】



20

【0742】

工程5: (E)-4-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(87 mg、0.092 mmol)をMeOH(40 mL)に懸濁させ、HCl(1,4-ジオキサン中4N)(0.575 mL、2.30 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で48時間維持した後、この混合物を濃縮し、残渣をHPLC(XSELECT CSH C18カラム、150 mm x 30 mm径 充填直径5 μm、アセトニトリルを含有する水中15%~85% 10 mM重炭酸アンモニウム)により精製した。所望の画分を合わせ、部分的に濃縮し、白色沈澱を回収し、標題化合物を白色固体として得た(30 mg、収率37%)。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.57 (s, 1 H), 7.63 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 5.03 (br. s., 4 H), 4.54 - 4.73 (m, 4 H), 3.81 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.23 (d, J=12.93 Hz, 2 H), 2.72 - 2.85 (m, 2 H), 2.24 (d, J=12.17 Hz, 6 H), 1.74 (d, J=13.69 Hz, 2 H), 1.12 - 1.54 (m, 13 H)。LCMS(LCMS方法K): Rt = 0.72分, [M+H]⁺ = 848.6。

30

40

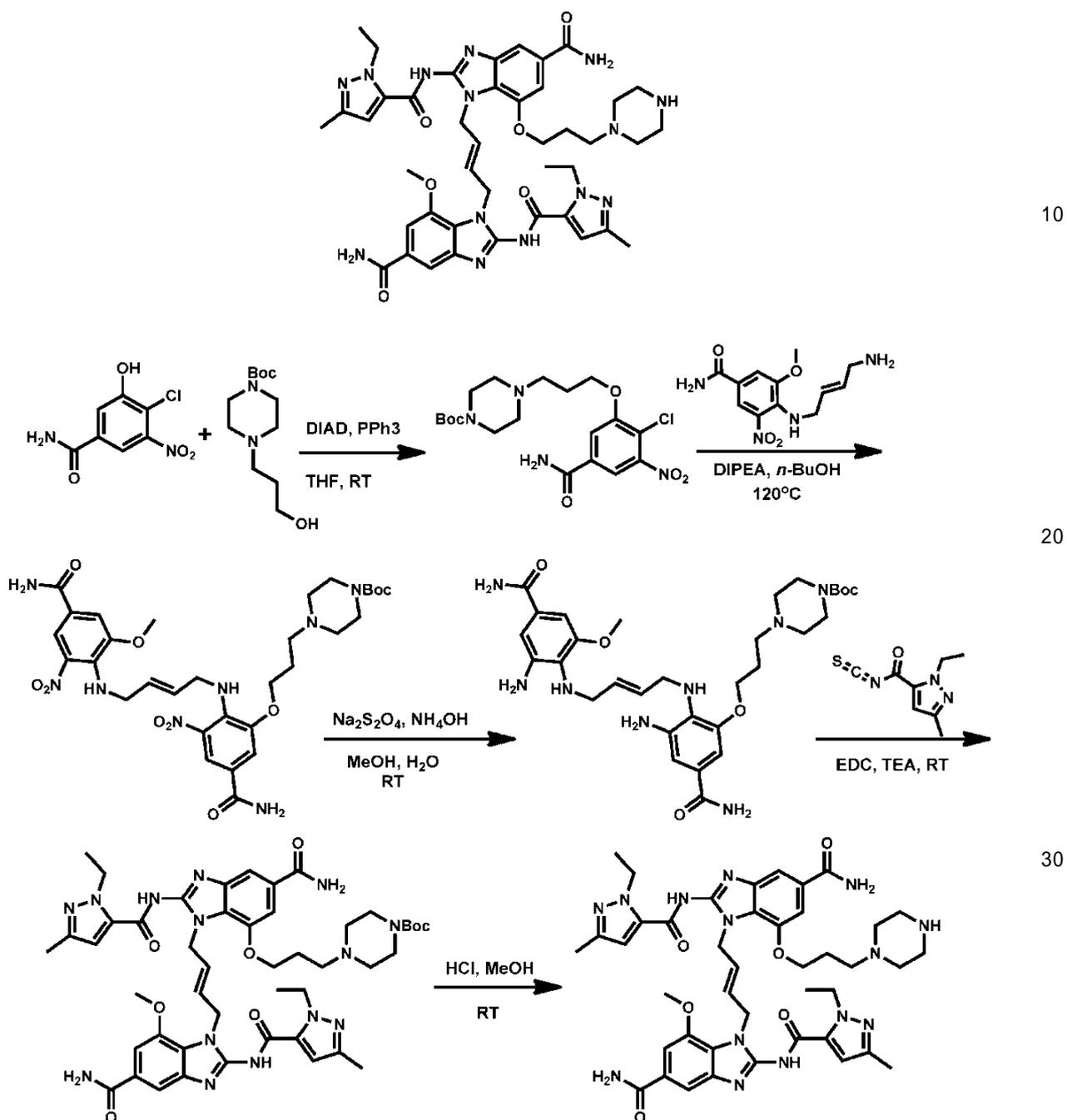
【0743】

実施例37

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-(ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチ

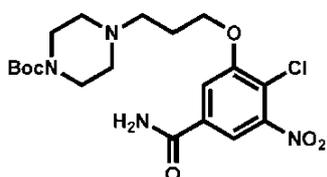
50

ル - 3 - メチル - 1 H ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ
[d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド
【化 2 2 8】



【 0 7 4 4】

工程 1 : 4 - (3 - (5 - カルバモイル - 2 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ) プロピル)
ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
【化 2 2 9】



【 0 7 4 5】

トリフェニルホスフィン (2 . 0 5 9 g 、 7 . 8 5 m m o l) 、 4 - (3 - ヒドロキシ

10

20

30

40

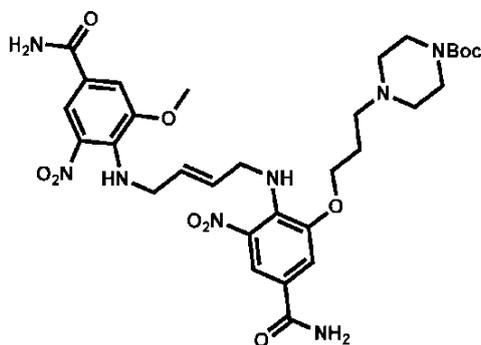
50

プロピル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.692g、6.93mmol)および(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ジイソプロピル(1.587g、7.85mmol)を0、THF(20mL)中で混合した後、4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(1g、4.62mmol)を加えた。この反応溶液を室温で16時間維持した後、褐色反応溶液を飽和NaHCO₃(水溶液)とEtOAcとで分液した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル(20%~80%(3:1 EtOAc/EtOH)/ヘキサン、2%NH₄OH含有;330g RediSepカラム)で精製した。所望の画分を合わせ、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(970mg、収率47%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.30 (s, 1 H), 8.05 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.28 (t, J=6.21 Hz, 2 H), 3.31 (br. s., 4 H), 2.48 (t, J=7.10 Hz, 2 H), 2.33 (t, J=4.94 Hz, 4 H), 1.96 (t, J=6.59 Hz, 2 H), 1.40 (s, 9 H)。LCMS (LCMS方法K): Rt = 0.69分, [M+H]⁺ = 443.4。

10

【0746】

工程2:(E)-4-(3-(5-カルバモイル-2-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)アミノ)-3-ニトロフェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化230】



20

【0747】

室温で、(E)-1-(4-アミノプト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2塩酸塩(242mg、0.499mmol)をn-ブタノール(10mL)に溶かした後、DIPEA(0.476mL、2.72mmol)、次いで、4-(3-(5-カルバモイル-2-クロロ-3-ニトロフェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(201mg、0.454mmol)を加えた。この反応混合物を120で16時間維持した。この反応混合物を室温まで冷却し、赤色固体を濾取した(296mg、収率73%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.14 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.84 (t, J=6.46 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 3 H), 6.59 (s, 1 H), 5.61 - 5.87 (m, 2 H), 4.89 (d, J=5.58 Hz, 2 H), 4.58 (q, J=7.35 Hz, 2 H), 4.14 (br. s., 2 H), 3.89 (t, J=6.34 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.25 (br. s., 4 H), 2.27 (t, J=6.72 Hz, 2 H), 2.21 (br. s., 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.75 (d, J=6.08 Hz, 2 H), 1.39 (s, 9 H) 1.23 - 1.35 (m, 3 H)。LCMS (LCMS方法K): Rt = 0.78分, [M+H]⁺ = 818.4。

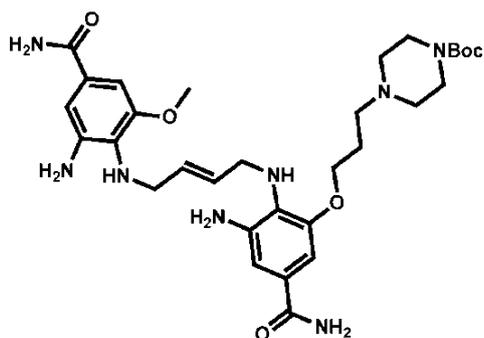
30

40

【0748】

工程3:(E)-4-(3-(3-アミノ-5-カルバモイル-2-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化231】



10

【0749】

室温で、ヒドロ亜硫酸ナトリウム (371 mg、1.81 mmol) を H₂O (2 mL) に溶かした後、5 mL MeOH 中、(E)-4-(3-(5-カルバモイル-2-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (296 mg、0.362 mmol) および水酸化アンモニウム (0.486 mL、3.62 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を室温で2時間維持した後、この反応混合物を濾過し、濾液を部分的に濃縮して MeOH を除去した。次に、得られた黄色水性混合物を EtOAc で3回抽出し、有機抽出液を合わせ、濃縮し、

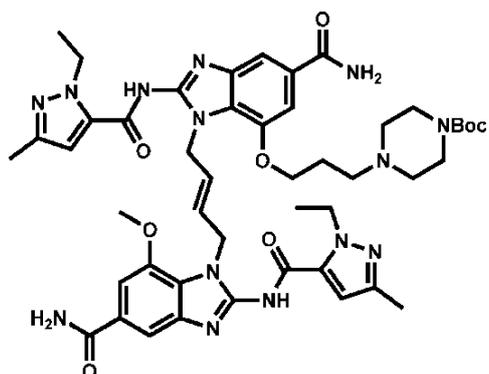
20 標題化合物を黄色固体として得た (114 mg、収率40%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.60 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.59 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 5.74 - 5.84 (m, 1 H), 5.53 - 5.65 (m, 1 H), 4.12 (q, J=7.18 Hz, 2 H), 3.84 - 3.91 (m, 3 H), 3.61 - 3.71 (m, 4 H), 3.38 (br. s., 4 H), 2.31 - 2.36 (m, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 2.03 (s, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.42 (t, J=7.10 Hz, 3 H)。LCMS (LCMS方法K) : Rt = 0.65分, [M+H]⁺ = 788.5。

【0750】

工程4 : (E)-4-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

30

【化232】



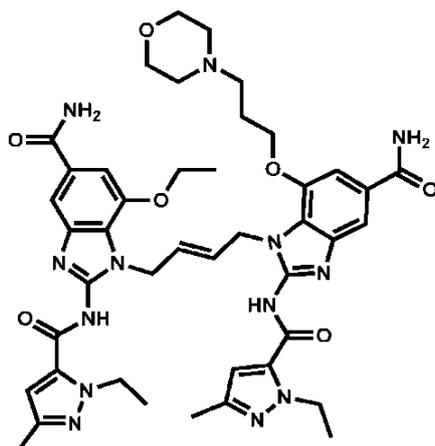
40

【0751】

0 で、(E)-4-(3-(3-アミノ-5-カルバモイル-2-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

50

ル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダ
ゾール - 5 - カルボキサミド
【化 2 3 4】



10

【 0 7 5 5 】

実施例 3 8 は、当業者に公知の修正を加えた方法 2 0 に従って作製することができる。
作製の最終工程を示す：0 で、(E) - 1 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - カルバモイル
- 6 - (3 - モルホリノプロポキシ) フェニル) アミノ) プト - 2 - エン - 1 - イル) -
7 - エトキシ - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (4 6 m g 、 0 . 0 6 5 m m
o l) を DMF (6 5 5 u L) に溶かした後、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルイソチオシアネート (1 9 6 μ l 、 0 . 0 7 9 m m o l) を加えた。
この反応溶液を 0 で 1 5 分間維持した後、EDC (1 5 . 0 6 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) および TEA (2 2 . 8 1 μ l 、 0 . 1 6 4 m m o l) を加え、この反応溶液を室温
で維持した。1 6 時間後、この反応物を濃縮し、黄色残渣を H P L C (X S E L E C T
C S H C 1 8 カラム、1 5 0 m m × 3 0 m m 径 充填直径 5 u m 、アセトニトリルを含有
する水中 1 5 % ~ 5 5 % 1 0 m M 重炭酸アンモニウム) により精製した。所望の画分を
合わせ、濃縮し、標題化合物を白色固体として (1 9 . 2 m g 、 収率 3 4 %) 。 ¹H NMR
(4 0 0 M H z , メタノール - d ₄) ppm 7.62 (d , J = 1.27 H z , 1 H) , 7.58 (d , J = 1.27 H z , 1 H) , 7.24 (d , J = 1.27 H z , 1 H) , 7.20 (d , J = 1.27 H z , 1 H) , 6.64 (s , 1 H) , 6.62 (s , 1
H) , 5.78 (d , J = 3.30 H z , 2 H) , 5.01 (d , J = 2.79 H z , 4 H) , 4.63 (q , J = 7.10 H z , 4 H) , 3.86 - 4.08 (m , 6 H) , 3.69 - 3.81 (m , 2 H) , 3.37 (br. s. , 2 H) , 3.16 - 3.23 (m , 2 H) , 2.97 - 3.13 (m , 2 H) , 2.23 (s , 6 H) , 1.96 - 2.04 (m , 2 H) , 1.39 (t , J = 7
.10 H z , 6 H) , 1.15 (t , J = 6.97 H z , 3 H) 。 LCMS (LCMS 方法 K) : R t = 0.76 分 , [M + H] + =
864.5。

20

30

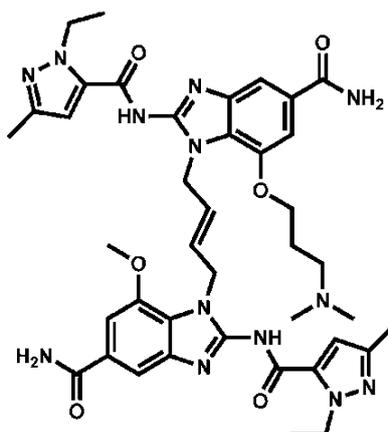
【 0 7 5 6 】

実施例 3 9

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド , 2 塩酸塩

40

【化 2 3 5】



10

【 0 7 5 7】

DMF (2 mL) 中、(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、塩酸塩(150 mg、0.184 mmol)の溶液に、TEA(0.20 mL、1.435 mmol)を加えた。この溶液を0℃に冷却した。この温度で塩化メタンスルホニル(42.0 mg、0.367 mmol)を加えた。この反応混合物をこの温度で1時間攪拌した後、さらに1当量の塩化メタンスルホニル(21.0 mg、0.183 mmol)を加え、0℃で1時間反応を続けた。次に、この反応混合物にK₂CO₃(127 mg、0.918 mmol)、次いで、1 mLのジメチルアミン(THF中2 M、2.0 mmol)を加えた。この反応混合物を密閉管にて80℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却し、粗材料を質量分析HPLCにより精製した。HPLC分析はXSELECT SCH C18カラムで行った。溶媒条件：A = アンモニアでpH 10に調整したH₂O中10 mM重炭酸アンモニウム、B = MeCN B% : 15 ~ 55。所望のMWピークを回収した。溶媒を除去し、残渣を1 mL MeOHに溶かした。ジオキササン中4 NのHCl(1 mL)を加えた。この溶液を室温で10分間攪拌した。溶媒を除去し、固体をエチルエーテル(5 mL × 2)で洗浄し、標題化合物(76 mg、0.082 mmol、収率44.7%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): (ppm) 12.89 (br s, 2H), 10.18-10.41 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.66 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 6.53 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 5.82 (dt, J = 15.5, 5.3 Hz, 1H), 5.71 (dt, J = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 4.85-4.98 (m, 4H), 4.52 (quin, J = 6.5 Hz, 4H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.66 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.11 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.85-2.03 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 6H); LCMS方法K: Rt = 0.67分, [M+H]⁺ = 808.5

20

30

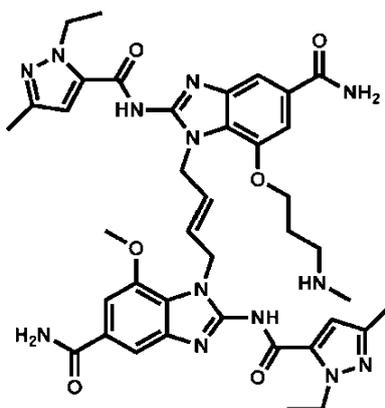
【 0 7 5 8】

実施例 40

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-(メチルアミノ)プロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2 塩酸塩

40

【化 2 3 6】



10

【 0 7 5 9】

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 塩酸塩(100 mg, 0.122 mmol)の溶液に、TEA(0.102 mL, 0.734 mmol)を加えた。この溶液を0℃に冷却した。塩化メタンスルホニル(28.0 mg, 0.245 mmol)を加えた。この反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、さらに1当量のMsClを加え、0℃で2時間反応を続けた。次に、この反応混合物にK₂CO₃(85 mg, 0.612 mmol)、次いで、1 mLメタンアミン(THF中2 M, 2.0 mmol)を加えた。この反応混合物を密閉管にて80℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。粗濾液を質量分析HPLCにより精製した。HPLC分析は、XSELECT SCH C18カラムで行った。溶媒条件: A = アンモニアでpH 10に調整したH₂O中10 mM重炭酸アンモニウム、B = MeCN B% : 15 ~ 55。所望のMWピークを回収し、溶媒を除去した。この材料を2 mLのMeOHに溶かし、1 mLのジオキサン中4 N HClを加えた。この混合物を室温で15分間攪拌した後、濃縮し、標題化合物(33 mg, 0.037 mmol、収率30.2%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.90(br, s, 1 H), 8.79 (br. s., 2 H) 8.03 (br. s., 2 H) 7.66 (d, J=7.10 Hz, 2 H) 7.26 - 7.48 (m, 4 H) 6.52 (s, 2 H) 5.68 - 5.90 (m, 2 H) 4.92 (dd, J=17.24, 4.06 Hz, 4 H) 4.52 (q, J=6.76 Hz, 4 H) 4.09 (t, J=5.58 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.90 (d, J=5.58 Hz, 2 H) 2.46 (t, J=5.32 Hz, 3 H) 2.11 (s, 6 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 1.27 (t, J=6.97 Hz, 6 H); LCMS方法K: Rt = 0.66分, [M+H]⁺ = 794.4。

20

30

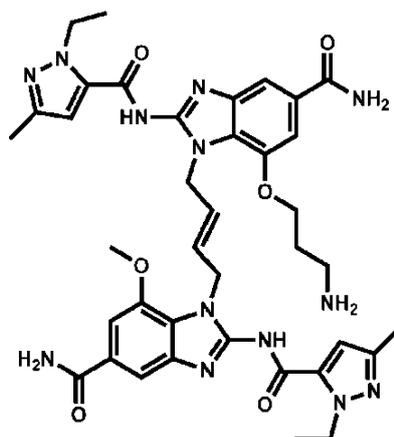
【 0 7 6 0】

実施例 4 1

(E)-7-(3-アミノプロポキシ)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2トリフルオロ酢酸塩

40

【化 2 3 7】



10

【 0 7 6 1】

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2 塩酸塩 (100 mg, 0.117 mmol) の溶液に、TEA (0.049 mL, 0.351 mmol) を加えた。この溶液を 0 に冷却した。塩化メタンスルホニル (0.014 mL, 0.176 mmol) を加え、この反応混合物を室温まで温め、室温で 1 時間攪拌した。次に、さらに 0.5 当量の MsCl を加え、室温で 2 時間攪拌した後、さらに 0.5 当量の MsCl を加え、反応をさらに 1 時間攪拌した。次に、この反応混合物に K₂CO₃ (81 mg, 0.586 mmol)、次いで、MeOH 中 7 M のアンモニア (0.167 mL, 1.171 mmol) を加えた。この反応混合物を密閉管にて 50 で一晩攪拌した。次に、この反応物を濾過し、粗濾液を質量分析 HPLC により精製し、標題化合物 (15.6 mg, 13.2%) を得た。HPLC 分析は、XSELECT SCH C18 カラムで行った。溶媒条件: A = H₂O (0.1% TFA)、B = MeCN (0.1% TFA) B%: 15 ~ 55。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.86 (br. s., 1 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.76 (br. s., 2 H), 7.65 (dd, J=6.21, 0.89 Hz, 2 H), 7.40 (br. s., 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 6.51 (d, J=8.87 Hz, 2 H), 5.72 - 5.88 (m, 4 H), 4.91 (dd, J=9.50, 4.44 Hz, 4 H), 4.43 - 4.59 (m, 4 H), 4.10 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.83 - 2.97 (m, 2 H), 2.11 (d, J=5.07 Hz, 6 H), 1.90 (quin, J=6.40 Hz, 2 H), 1.26 (td, J=7.10, 4.82 Hz, 6 H); LCMS 方法 K: Rt = 0.65 分, [M+H]⁺ = 780.5

20

30

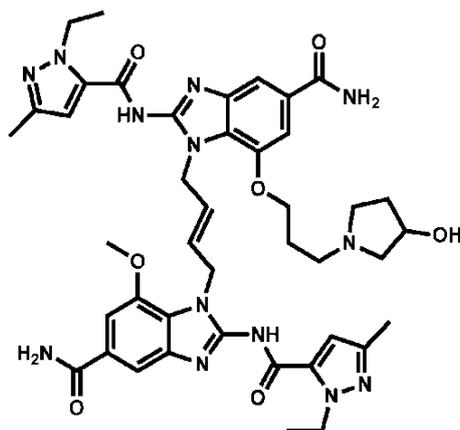
【 0 7 6 2】

実施例 4 2

(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

40

【化 2 3 8】



10

【0763】

DMF (2 mL) 中、(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、2 塩酸塩 (100 mg、0.117 mmol) の溶液に、TEA (71.1 mg、0.703 mmol) を加えた。この溶液を 0 に冷却した。この温度で塩化メタンスルホニル (26.8 mg、0.234 mmol) を加えた。この反応混合物をこの温度で 45 分間攪拌した。次に、さらに 1 当量の MsCl (13.5 mg) を加え、0 で 2 時間攪拌し続けた。その後、この反応混合物に K₂CO₃ (97 mg、0.703 mmol)、次いで、ピロリジン-3-オール (102 mg、1.17 mmol) を加えた。この反応混合物を密閉管にて 1 時間 80 で攪拌した後、この反応混合物を室温まで冷却し、この反応混合物を濾過した。粗濾液を質量分析 HPLC により精製し、標題化合物 (56.6 mg、0.063 mmol、収率 54.0%) を得た。HPLC 分析は、XSELECT SCH C18 カラムで行った。溶媒条件：A = アンモニアで pH 10 に調整した H₂O 中 10 mM 重炭酸アンモニウム、B = MeCN B% : 15 ~ 55。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.92 - 8.06 (m, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) 7.23 - 7.44 (m, 4 H) 6.46 - 6.61 (m, 2 H) 5.72 - 5.96 (m, 2 H) 4.91 (dd, J=13.05, 4.18 Hz, 4 H) 4.67 (br. s., 1 H) 4.52 (q, J=7.18 Hz, 4 H) 4.12 (br. s., 1 H) 3.97 (t, J=5.96 Hz, 2 H) 3.35 (br. s., 2 H) 2.54 - 2.65 (m, 1 H) 2.33 - 2.47 (m, 4 H) 2.26 (br. s., 2 H) 2.12 (d, J=8.36 Hz, 6 H) 1.81 - 1.96 (m, 1 H) 1.60 - 1.76 (m, 2 H) 1.46 (dd, J=8.24, 4.69 Hz, 1 H) 1.19 - 1.37 (m, 6 H); LCMS 方法 K: Rt = 0.72 分, [M+H]⁺ = 850.9

20

30

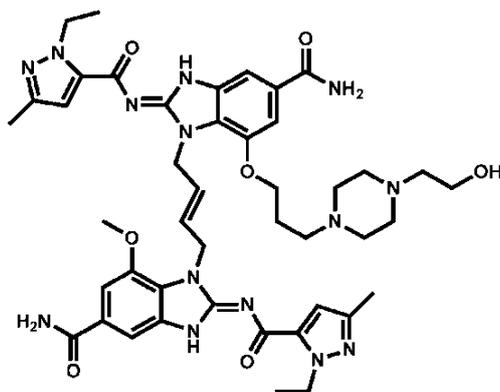
【0764】

実施例 43

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

40

【化239】



10

【0765】

DMF (2 mL) 中、(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、塩酸塩 (80 mg、0.098 mmol) の溶液に、室温で、TEA (0.136 mL、0.979 mmol) を加えた。この溶液を室温で15分間攪拌した後、この温度でメタンスルホン酸無水物 (51.1 mg、0.294 mmol) を加えた。この反応混合物をこの温度で45分間攪拌した。次に、この反応混合物に K_2CO_3 (200 mg、1.447 mmol)、次いで、2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール (127 mg、0.979 mmol) を加えた。この反応混合物密閉管にて80 で1時間および50 で一晩攪拌し、その後、この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。粗濾液を質量分析HPLCにより精製した。所望のMWピークを回収した。溶媒を除去し、標題化合物 (45.1 mg、0.051 mmol、収率51.6%) を得た。HPLCは、XSELECT SCH C18カラムで行った。溶媒条件：A = アンモニアでpH 10に調整した H_2O 中10 mM重炭酸アンモニウム、B = MeCN B% : 15 ~ 55。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12.85 (br. s., 2 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 7.21 - 7.45 (m, 4 H) 6.47 - 6.65 (m, 2 H) 5.75 - 5.92 (m, 2 H) 4.85 - 5.01 (m, 4 H) 4.48 - 4.65 (m, 4 H) 4.34 (br. s., 1 H) 3.91 (t, J=5.96 Hz, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.44 (q, J=6.08 Hz, 2 H) 2.18 - 2.39 (m, 10 H) 2.14 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.29 (q, J=7.10 Hz, 6 H); LCMS方法K: Rt = 0.66分, $[M+H]^+ = 893.4$

20

30

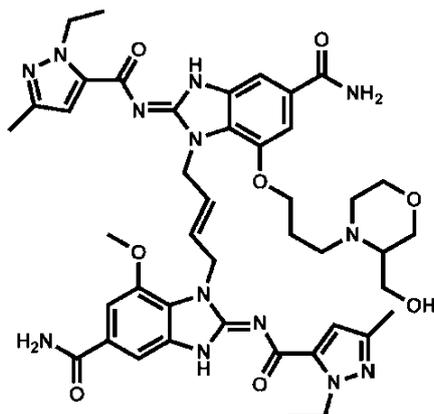
【0766】

実施例44

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-(3-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2トリフルオロ酢酸塩

40

【化240】



10

【0767】

DMF (2 mL) 中、(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、塩酸塩(100 mg、0.122 mmol)の溶液に、TEA(0.20 mL、1.435 mmol)を加えた。この溶液を0℃に冷却し、この温度で塩化メタンスルホニル(28.0 mg、0.245 mmol)を加えた。この反応混合物をこの温度で1時間攪拌した。次に、さらに1当量のMSCIを加え、0℃でさらに3時間攪拌し続けた。その後、この反応混合物にK₂CO₃(85 mg、0.612 mmol)、次いで、モルホリン-3-イルメタノール(86 mg、0.734 mmol)を加えた。この反応混合物を密閉管にて50℃で一晩攪拌した後、この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。粗濾液を質量分析HPLCにより精製し、標題化合物(13.1 mg、9.66%)を得た。HPLCは、XSELECT SCHR C18カラムで行った。溶媒条件：A = H₂O(0.1% TFA)、B = MeCN(0.1% TFA) B% : 15 ~ 55。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.49 - 13.47 (m, 1 H) 9.64 (br. s., 1 H) 7.99 (d, J=9.89 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=7.60 Hz, 2 H) 7.40 (br. s., 2 H) 7.31 (d, J=8.11 Hz, 2 H) 6.54 (d, J=1.77 Hz, 2 H) 5.70 - 5.85 (m, 2 H) 4.80 - 5.01 (m, 6 H) 4.54 (dd, J=6.72, 3.68 Hz, 4 H) 3.84 - 4.13 (m, 5 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 3.54 - 3.66 (m, 2 H) 3.43 (d, J=11.91 Hz, 2 H) 2.91 - 3.32 (m, 5 H) 2.12 (d, J=4.82 Hz, 6 H) 1.89 (br. s., 2 H) 1.21 - 1.33 (m, 6 H); LC MS方法K: Rt = 0.72分, [M+H]⁺ = 880.5。

20

30

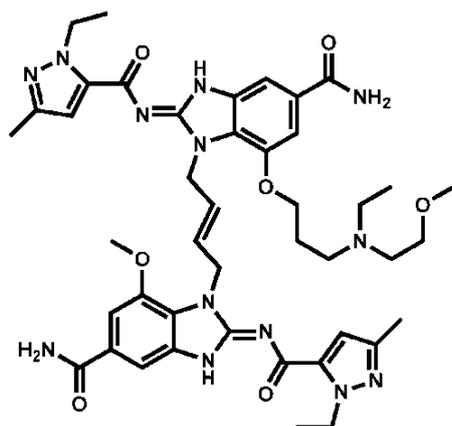
【0768】

実施例45

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-7-(3-(エチル(2-メトキシエチル)アミノ)プロポキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

40

【化 2 4 1】



10

【 0 7 6 9 】

DMF (2 mL) 中、(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、塩酸塩(100 mg、0.122 mmol)の溶液に、室温で、TEA(0.171 mL、1.224 mmol)を加えた。この温度でメタンスルホン酸無水物(42.6 mg、0.245 mmol)を加えた。この反応混合物をこの温度で1時間撹拌した。次に、さらに1当量のメタンスルホン酸無水物を加え、室温で30分間撹拌し続けた。その後、この反応混合物にK₂CO₃(169 mg、1.224 mmol)、次いで、N-エチル-2-メトキシエタン-1-アミン(126 mg、1.224 mmol)を加えた。この反応混合物を密閉管にて80 °Cで2時間撹拌した後、この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。粗濾液を質量分析HPLCにより精製した(2回の注入)。所望のMWピークを回収し、溶媒を除去し、標題化合物(21.1 mg、0.024 mmol、収率19.52%)を得た。HPLCは、XSELECT SCH C18カラムで行った。溶媒条件：A = アンモニアでpH 10に調整したH₂O中10 mM重炭酸アンモニウム、B = MeCN B% : 15 ~ 55。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.81 (br. s., 2 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.59 - 7.71 (m, 2 H) 7.24 - 7.42 (m, 4 H) 6.46 - 6.61 (m, 2 H) 5.75 - 5.94 (m, 2 H) 4.92 (dd, J=16.73, 4.06 Hz, 4 H) 4.47 - 4.62 (m, 4 H) 3.96 (t, J=5.83 Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.24 (t, J=6.08 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 2.41 (t, J=5.96 Hz, 4 H) 2.34 (q, J=7.10 Hz, 2 H) 2.12 (d, J=10.39 Hz, 6 H) 1.55 - 1.66 (m, 2 H) 1.29 (q, J=7.10 Hz, 6 H) 0.82 (t, J=6.97 Hz, 3 H); LCMS方法K: Rt = 0.69分, [M+H]⁺ = 866.4。

20

30

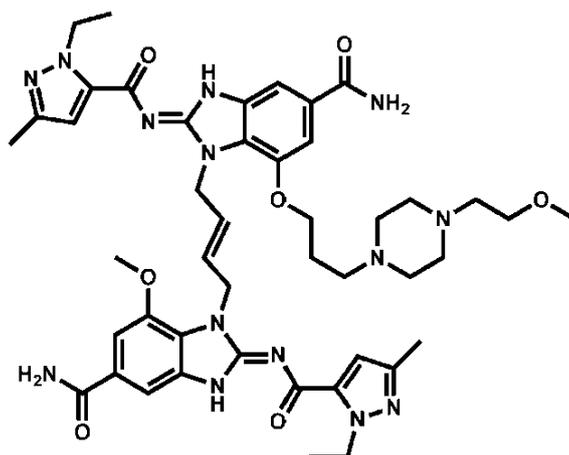
【 0 7 7 0 】

実施例 4 6

(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 3トリフルオロ酢酸塩

40

【化 2 4 2】



10

【 0 7 7 1】

DMF (2 mL) 中、(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、塩酸塩(100 mg、0.122 mmol)の溶液に、TEA(0.171 mL、1.224 mmol)を加えた。この溶液を0℃に冷却した。この温度でメタンスルホン酸無水物(42.6 mg、0.245 mmol)を加えた。この反応混合物をこの温度で1時間撹拌した。次に、さらに1当量のMsClを加え、0℃で2時間撹拌し続けた。その後、K₂CO₃(85 mg、0.612 mmol)、次いで、1-(2-メトキシエチル)ピペラジン(176 mg、1.224 mmol)を加え、この反応混合物を密閉管にて50℃で一晩撹拌した。次に、この反応物を室温まで冷却し、濾過した。粗濾液を質量分析HPLCにより精製した。所望のMWピークを回収し、溶媒を除去し、標題化合物(39.6 mg、0.032 mmol、収率25.9%)を得た。HPLCは、XSELECT SCH C18カラムで行った。溶媒条件：A = H₂O(0.1% TFA)、B = MeCN(0.1% TFA) B% : 15 ~ 55。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.90(br, s, 2 H) 8.00(d, J=9.89 Hz, 2 H) 7.66(s, 2 H) 7.40(d, J=4.06 Hz, 2 H) 7.22 - 7.35(m, 2 H) 6.53(d, J=4.06 Hz, 2 H) 5.70 - 5.89(m, 2 H) 4.91(dd, J=9.63, 4.56 Hz, 4 H) 4.53(dd, J=7.10, 3.55 Hz, 6 H) 3.94 - 4.04(m, 3 H) 3.70(s, 3 H) 3.60(d, J=4.06 Hz, 2 H) 3.31(s, 3 H) 3.09 - 3.25(m, 5 H) 2.86(br. s., 4 H) 2.12(d, J=5.07 Hz, 6 H) 1.74 - 1.88(m, 2 H) 1.28(td, J=7.10, 3.30 Hz, 6 H); LCMS方法K: Rt = 0.66分, [M+H]⁺ = 907.4

20

30

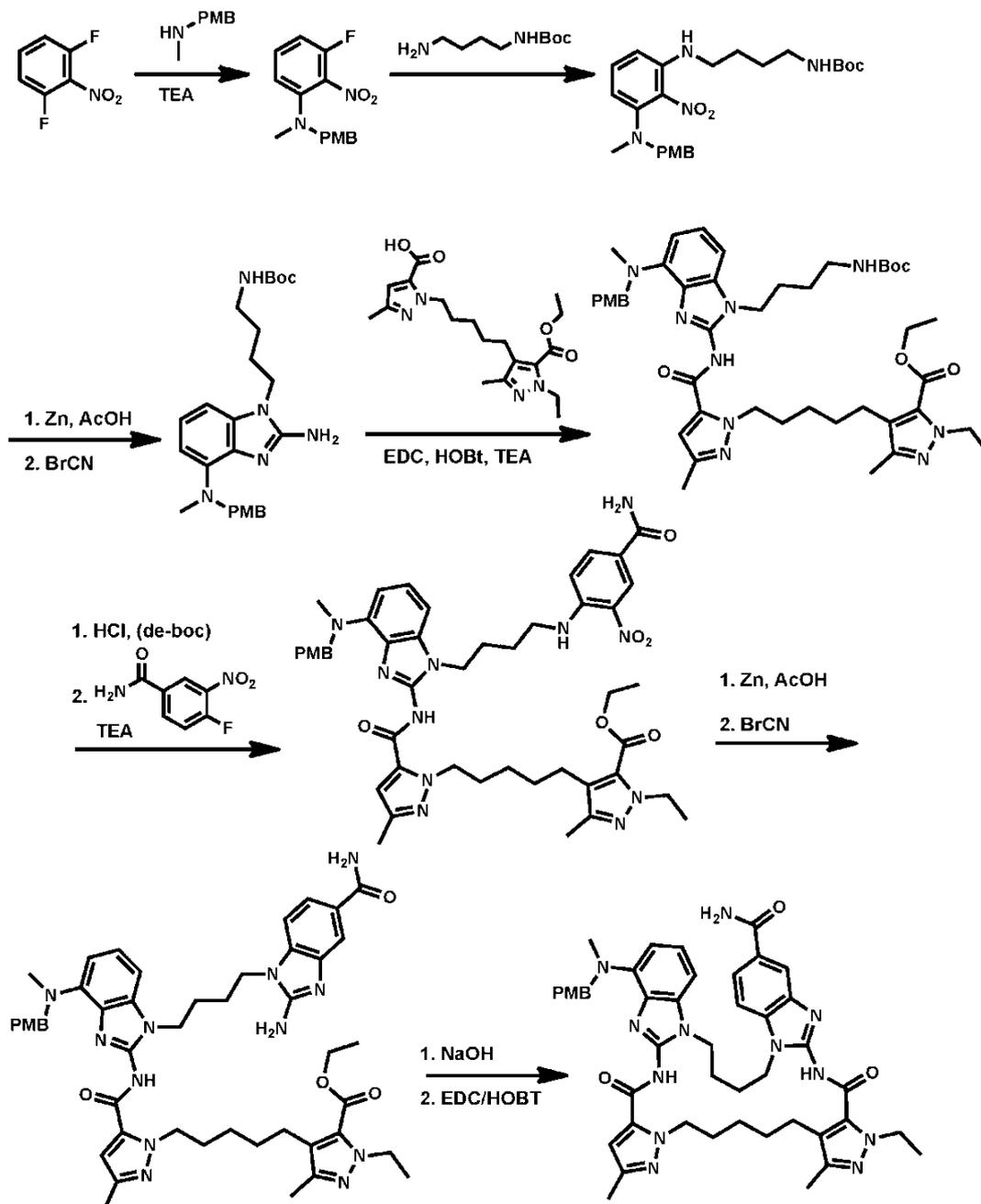
【 0 7 7 2】

実施例 47

8-エチル-23-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ペントアザシクロヘンイコシン-3-カルボキサミド

40

【化243】



10

20

30

【0773】

工程1：3-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチル-2-ニトロアニリン

【化244】



40

【0774】

CHCl_3 (20 mL) 中、1-(4-メトキシフェニル)-N-メチルメタンアミン (5.23 g, 34.6 mmol) の溶液を、室温、 N_2 下で、 CHCl_3 (250 mL) 中、1,3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (5.5 g, 34.6 mmol) および TEA (5.78 mL, 41.5 mmol) の攪拌溶液に加えた。この混合物を室温で3

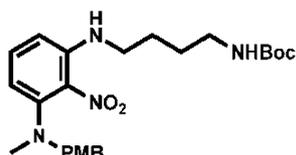
50

0 分間攪拌した後、一晚 50 に加熱した。飽和 NaHCO_3 を加え、有機層を分離し、水層を DCM で抽出し、合わせた抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0 ~ 12 % EtOAc）により精製し、標題化合物（8.5 g、29.3 mmol、収率 85 %）を橙色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.29 - 7.34 (m, 1H) 7.20 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H) 6.86 - 6.93 (m, 3H) 6.78 (t, $J = 8.78$ Hz, 1H) 4.29 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 2.80 (s, 3H); LCMS (LCMS方法D): $R_t = 1.28$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 120.5$

【0775】

工程 2 : (4 - ((3 - ((4 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) - 2 - ニトロフェニル) アミノ) - ブチル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 2 4 5】



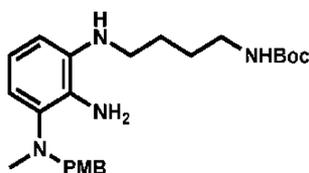
【0776】

N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (60 mL) 中、3 - フルオロ - N - (4 - メトキシベンジル) - N - メチル - 2 - ニトロアニリン (8.5 g、29.3 mmol) の溶液に、室温で、(4 - アミノブチル) カルバミン酸 tert - ブチル (8.27 g、43.9 mmol) を加え、この混合物を 10 分間攪拌した後、 K_2CO_3 (8.09 g、58.6 mmol) を加え、この混合物を 80 で一晚攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (300 mL)、5 % LiCl、およびブラインで順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0 ~ 30 % EtOAc）により精製し、標題化合物 (10.68 g、23.29 mmol、収率 80 %) を赤色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.09 - 7.28 (m, 3 H) 6.87 (d, $J=7.53$ Hz, 2 H) 6.40 (br. s., 1 H) 6.29 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 4.57 (br. s., 1 H) 4.32 (br. s., 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.11 - 3.30 (m, 4 H) 2.77 (br. s., 3 H) 1.67 - 1.79 (m, 2 H) 1.55 - 1.67 (m, 2 H) 1.47 (s, 9 H)。LCMS (LCMS方法D): $R_t = 1.37$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.2$ 。

【0777】

工程 3 : (4 - ((2 - アミノ - 3 - ((4 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) フェニル) アミノ) ブチル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 2 4 6】



【0778】

酢酸 (200 mL) 中、(4 - ((3 - ((4 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ブチル) カルバミン酸 tert - ブチル (10.9 g、23.77 mmol) の攪拌溶液に、亜鉛 (4.66 g、71.3 mmol) を少量ずつ加えた。この混合物を 3 時間攪拌し、さらなる亜鉛 (4.66 g、71.3 mmol) を加えた。この混合物をさらに 30 分間攪拌した。固体を濾別し、濾液を真空濃縮した。この残渣を DCM (200 mL) に取り、15 % K_2CO_3 およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、真空濃縮し、標題化合物 (9.95 g、23.22 mmol、収率 98 %) を褐色泡沫として得、これを精製せずに次の工程に使

10

20

30

40

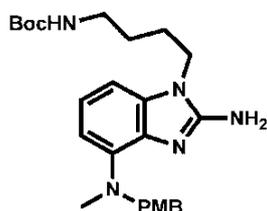
50

用した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.24 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 6.85 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 6.66 - 6.73 (m, 1 H) 6.57 - 6.63 (m, 1 H) 6.47 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.13 (dt, J=13.30, 6.65 Hz, 4 H) 2.53 (s, 3 H) 1.58 - 1.76 (m, 4 H) 1.45 (s, 9 H)。LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.00, [M+H]⁺ = 429.2

【0779】

工程4: (4-(2-アミノ-4-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)カルバミン酸tert-ブチル, 臭化水素酸塩

【化247】



10

【0780】

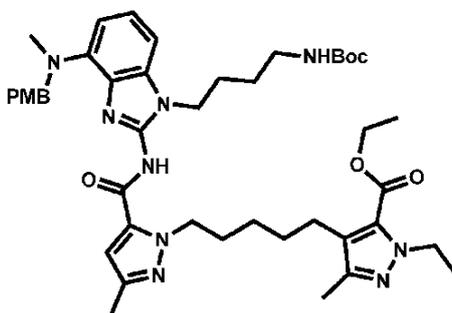
(4-(2-アミノ-3-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)フェニル)アミノ)ブチル)カルバミン酸tert-ブチル(9.95 g, 23.22 mmol)をメタノール(80 mL)に溶かし、臭化シアノゲン(4.64 mL, 23.22 mmol)を加えた。この混合物を室温で18時間攪拌し、元の容量の約1/4まで真空濃縮し、MeCN(50 mL)およびトルエン(50 mL)を加えた。この混合物を濃縮乾固させ、16時間真空乾燥させ、標題化合物(12.54 g, 定量的収率)を暗褐色固体として得た。LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.04, [M+H]⁺ = 454.2。

20

【0781】

工程5: 4-(5-(5-(1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-4-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

【化248】



30

【0782】

NMP(25 mL)中、1-(5-(5-(エトキシカルボニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ペンチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1 g, 2.66 mmol)、(4-(2-アミノ-4-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)カルバミン酸tert-ブチル, 臭化水素酸塩(1.704 g, 3.19 mmol)、TEA(1.111 mL, 7.97 mmol)、EDC(0.662 g, 3.45 mmol)およびHOBt(0.610 g, 3.98 mmol)の混合物を窒素下、室温で一晩攪拌した。この反応物をEtOAc(100 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃、5% LiCl、およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM中0~45% EtOAc)により精

40

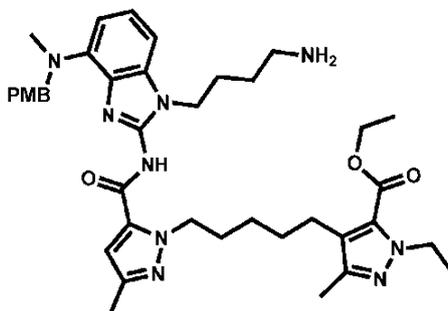
50

製し、エチル 標題化合物 (1.3 g、1.601 mmol、収率 60.3%) を桃色固体として得た。LCMS (LCMS方法E): Rt = 1.56, [M+H]⁺ = 812.6。

【0783】

工程6: 4-(5-(5-(1-(4-アミノブチル)-4-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル, 2塩酸塩

【化249】



10

【0784】

メタノール (15 mL) 中、4-(5-(5-(1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-4-(4-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (1.45 g、1.786 mmol) の攪拌溶液に、4N HCl (2.232 mL、8.93 mmol) を加えた。この混合物を窒素下、室温で一晩攪拌した。この反応物を元の容量の約 1/5 まで真空濃縮し、MeCN (10 mL) およびトルエン (10 mL) を加えた。この混合物を濃縮乾固させ、真空乾燥させ、標題化合物 (1.45 g、1.792 mmol、収率 100%) を橙色-赤色固体として得、これを精製せずに次の工程に使用した。定量的収率を推定した。LCMS (LCMS方法E): Rt = 1.19, [M+H]⁺ = 712.6

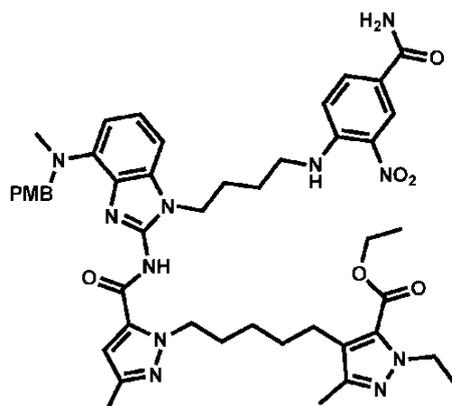
20

30

【0785】

工程7: 4-(5-(5-(1-(4-(4-カルバモイル-2-ニトロフェニル)アミノ)ブチル)-4-(4-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

【化250】



40

【0786】

DMSO (1 mL) 中、4-(5-(5-(1-(4-アミノブチル)-4-(4-

50

-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル, 2塩酸塩(100mg、0.124mmol)の溶液に、TEA(0.086mL、0.618mmol)、次いで、4-フルオロ-3-ニトロベンズアミド(22.76mg、0.124mmol)を加え、この混合物を70℃で一晩撹拌した。この反応物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー(EtOH/EtOAc 0~5%)により精製し、標題化合物(74mg、0.084mmol、収率68.3%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.69 (s, 1 H) 7.91 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 3 H) 7.09 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 3 H) 6.66 (s, 1 H) 4.65 (t, J=6.53 Hz, 2 H) 4.20 - 4.43 (m, 8 H) 3.76 (s, 3 H) 3.48 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 2.59 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 2.03 - 2.08 (m, 2 H) 1.72 - 1.90 (m, 4 H) 1.41 - 1.55 (m, 2 H) 1.22 - 1.35 (m, 9 H)。LCMS (LCMS方法E): Rt = 1.41, [M+H]⁺ = 877.5

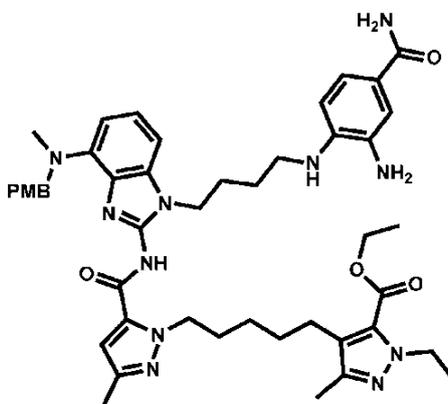
10

【0787】

工程8: 4-(5-(5-(1-(4-(2-アミノ-4-カルバモイルフェニル)アミノ)ブチル)-4-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

20

【化251】



30

【0788】

酢酸(10mL)中、4-(5-(5-(1-(4-(4-カルバモイル-2-ニトロフェニル)アミノ)ブチル)-4-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(1.07g、1.221mmol)の撹拌溶液に、亜鉛(0.240g、3.66mmol)を少量ずつ加えた。この混合物を30分間撹拌し、さらなる亜鉛(0.240g、3.66mmol)を加えた。この混合物をさらに30分間撹拌し、この固体を濾別し、濾液を真空濃縮した。残渣をDCM(50mL)に取り、15%K₂CO₃、次いで、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、真空濃縮し、標題化合物(1.16g、1.234mmol)を褐色泡沫として得、これを精製せずに次の工程に使用した。定量的収率を推定した。LCMS (LCMS方法E): Rt = 1.29, [M+H]⁺ = 847.6

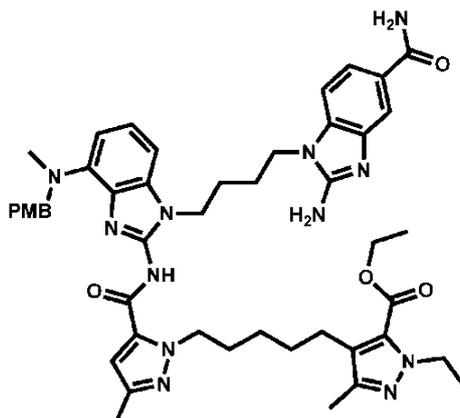
40

【0789】

工程9: 4-(5-(5-(1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-4-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチル

50

- 1 Hピラゾール - 1 - イル)ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール
 - 5 - カルボン酸エチル
 【化 2 5 2】



10

【 0 7 9 0 】

エチル - 4 - (5 - (5 - ((1 - (4 - ((2 - アミノ - 4 - カルバモイルフェニル) アミノ) ブチル) - 4 - ((4 - メトキシベンジル) - (メチル) アミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (1 . 0 3 g 、 1 . 2 1 7 m m o l) をメタノール (5 m L) に溶かし、臭化シアノゲン (0 . 2 4 3 m L 、 1 . 2 1 7 m m o l) を加えた。この混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、残渣を D C M 中 1 0 % M e O H (1 0 0 m L) に取り、1 0 % K₂CO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー (M e O H 中 2 M N H₃ / D C M 0 ~ 1 0 %) により精製し、標題化合物 (8 7 0 m g 、 0 . 9 9 9 m m o l 、 収率 8 2 %) を淡紫色泡沫として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.75 (s, 1 H) 7.55 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.18 - 7.29 (m, 3 H) 7.15 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 6.81 - 6.93 (m, 3 H) 6.65 (s, 1 H) 4.62 (t, J=6.65 Hz, 2 H) 4.19 - 4.41 (m, 8 H) 4.03 - 4.13 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.37 (s, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.58 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.77 - 2.00 (m, 6 H) 1.42 - 1.54 (m, 2 H) 1.27 (t, J=7.03 Hz, 9 H)。LCMS (LCMS 方法 E) : R_t = 1.20, [M + H]⁺ = 872.5

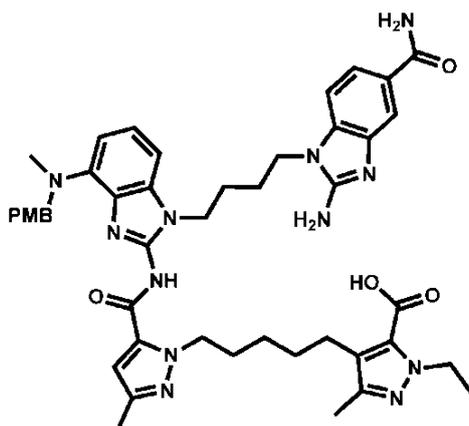
20

30

【 0 7 9 1 】

工程 1 0 : 4 - (5 - (5 - ((1 - (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブチル) - 4 - ((4 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

【化253】



10

【0792】

メタノール(8 mL)中、4-(5-(5-(1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-4-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(870 mg、0.999 mmol)の懸濁液に、NaOH(4.99 mL、4.99 mmol)を加え、得られた透明な均一溶液を一晩室温で攪拌した。メタノール(8 mL)を加え、次いで、1 M HCl(5 mL)を滴下した。この混合物を濃縮して大部分のメタノールを除去し、水を加えた。沈澱を濾過し、水で洗浄し、風乾した後、真空乾燥させ、標題化合物(782 mg、0.928 mmol、収率93%)を淡桃色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.83 (br. s., 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.53 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.01 - 7.22 (m, 7 H) 6.84 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 6.67 (br. s., 1 H) 4.42 (br. s., 2 H) 4.34 (q, J=7.09 Hz, 2 H) 4.12 (br. s., 2 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.52 - 2.56 (m, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 1.81 (br. s., 2 H) 1.70 (d, J=6.36 Hz, 4 H) 1.34 - 1.46 (m, 2 H) 1.14 - 1.27 (m, 6 H)。LCMS(LCMS方法E): Rt = 1.02, [M+H]⁺ = 843.5

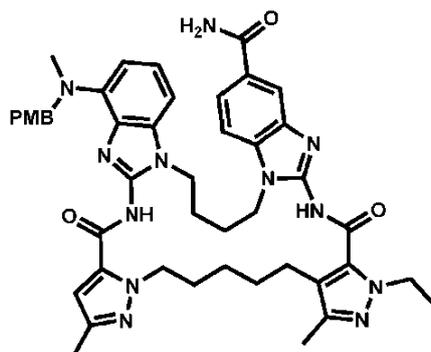
20

【0793】

実施例47

8-エチル-23-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン-3-カルボキサミド

【化254】



40

【0794】

DMF(5 mL)中、4-(5-(5-(1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-4-(4-メトキシベン

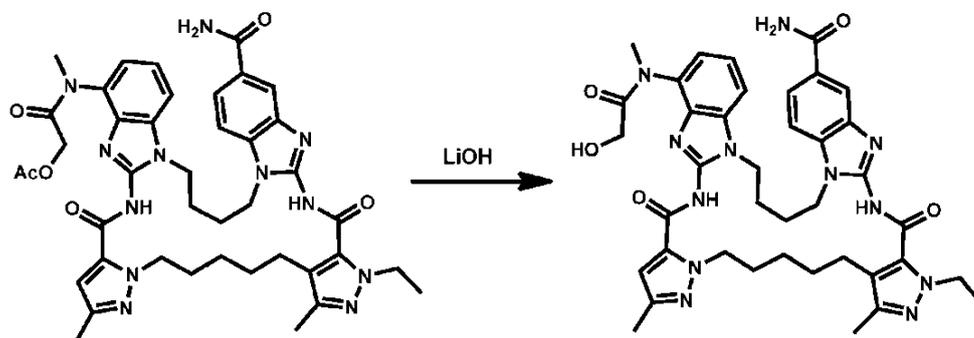
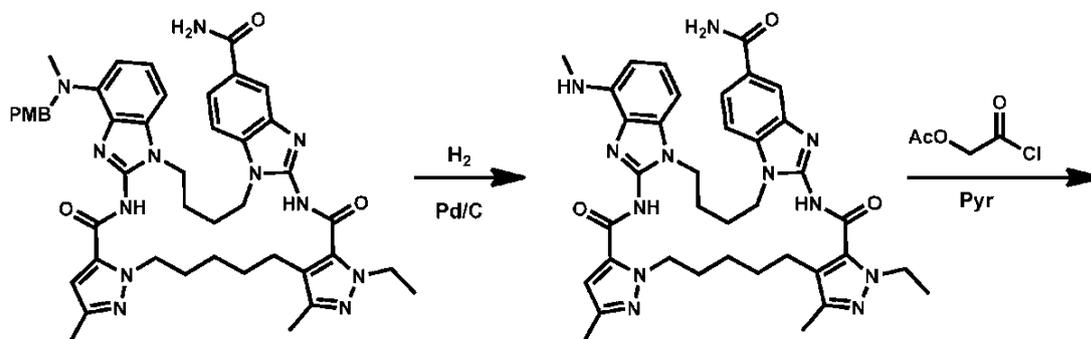
50

ジル) (メチル) アミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (2 0 0 m g , 0 . 2 3 7 m m o l) の溶液を、窒素下、60 で、DMF (5 m L) 中、1 H ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - オール (6 4 . 1 m g , 0 . 4 7 5 m m o l) 、 D M A P (2 . 9 0 m g , 0 . 0 2 4 m m o l) および E D C (6 8 . 2 m g , 0 . 3 5 6 m m o l) の混合物にシリンジポンプによってゆっくり加えた (8 時間) 。この反応物をさらに 2 4 時間攪拌し、真空濃縮し、残渣を D C M 中 1 0 % の M e O H に溶かした。飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加え、この混合物を D C M 中 1 0 % の M e O H で抽出した。合わせた抽出液をラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー (M e O H / D C M 0 ~ 1 0 % 中 2 M の N H ₃) により精製し、標題化合物 (4 0 m g , 0 . 0 4 8 m m o l 、 収率 2 0 . 4 4 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 12.88 (s , 2 H) 8.02 (d , J = 1.47 H z , 2 H) 7.82 (d , J = 8.56 H z , 1 H) 7.49 - 7.65 (m , 1 H) 7.38 (b r . s . , 1 H) 7.20 (b r . s . , 3 H) 6.85 (b r . s . , 3 H) 6.50 - 6.64 (m , 1 H) 4.54 - 5.18 (m , 3 H) 4.48 (d , J = 7.09 H z , 2 H) 4.20 (b r . s . , 5 H) 3.71 (s , 3 H) 2.72 - 2.91 (m , 5 H) 2.18 (b r . s . , 3 H) 2.09 (s , 3 H) 1.77 - 1.97 (m , 6 H) 1.49 (b r . s . , 2 H) 1.30 (t , J = 7.09 H z , 5 H) 。 LCMS (LCMS 方法 D) : R_t = 1.18 , [M + H] ⁺ = 825.8。

【 0 7 9 5 】

実施例 4 8 ~ 5 0

【 化 2 5 5 】

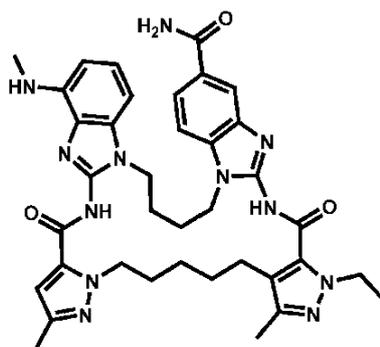


【 0 7 9 6 】

実施例 4 8

8 - エチル - 1 0 , 1 8 - ジメチル - 2 3 - (メチルアミノ) - 7 , 2 0 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , - 1 5 , 2 0 , 2 1 , 2 8 , 2 9 , 3 0 , 3 1 テトラデカ - ヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - 1] [1 , 3 , 6 , 1 5 , 1 7] ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 - カルボキサミド

【化256】



10

【0797】

MeOH (20 mL) および DCM (20 mL) 中、8 - エチル - 23 - ((4 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 29 , 30 , 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - l] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] - ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 - カルボキサミド (2 . 0 g 、 2 . 424 mmol) の溶液に、Pd - C (0 . 258 g 、 0 . 242 mmol) を加えた。フラスコを窒素、次いで、水素でパージし、この混合物を H₂ 下で撹拌した。8 時間後、Pd / C を濾去し、濾液を真空濃縮して白色固体を得、これを MeOH で洗浄し、標題化合物 (1 . 25 g 、 1 . 773 mmol 、 収率 73 . 2 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.86 (br. s., 1 H) 12.53 (br. s., 1 H) 8.02 (br. s., 1 H) 7.99 (br. s., 1 H) 7.81 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.13 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=4.16 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.41 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 4.75 (br. s., 2 H) 4.48 (d, J=6.85 Hz, 2H) 4.22 (br. s., 4 H) 2.82 (d, J=3.91 Hz, 5 H) 2.16 (br. s., 3 H) 2.09 (br. s., 3 H) 1.90 (br. s., 4 H) 1.81 (br. s., 2 H) 1.49 (br. s., 2 H) 1.38 (br. s., 2 H) 1.30 (t, J=6.85 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 D): Rt = 1.01, [M+H]⁺ = 705.5

20

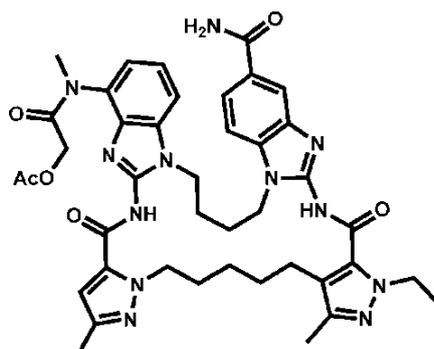
【0798】

実施例 49

2 - ((3 - カルバモイル - 8 - エチル - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 29 , 30 , 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - l] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 23 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - オキソ酢酸エチル

30

【化257】



40

【0799】

室温で、ピリジン (5 mL) 中、8 - エチル - 10 , 18 - ジメチル - 23 - (メチルアミノ) - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 2

50

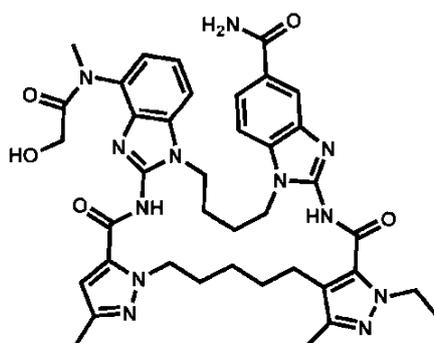
1, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - a]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - p]ジピラゾロ[5, 1 - e : 4', 3' - l][1, 3, 6, 15, 17]ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 - カルボキサミド (300 mg, 0.426 mmol) の懸濁液に、2 - クロロ - 2 - オキソ酢酸エチル (0.069 mL, 0.638 mmol) を加えた。この混合物を一晩攪拌した後に濃縮し、残渣をDCM中10%のMeOH (100 mL) に取り、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー (MeOH中2MのNH₃ / DCM 0 ~ 10%) により精製し、標題化合物 (198 mg, 0.246 mmol, 収率57.8%) を淡桃色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.97 (s, 1 H) 7.86 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 7.38 - 7.53 (m, 2 H) 7.34 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 6.60 - 6.75 (m, 1 H) 4.76 (br. s., 2H) 4.48 - 4.60 (m, 3 H) 4.31 (br. s., 5 H) 3.54 (br. s., 1 H) 3.36 (s, 2 H) 2.89 (br. s., 2 H) 2.26 (br. s., 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.04 (br. s., 6 H) 1.96 (s, 1 H) 1.88 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 1.60 (br. s., 2H) 1.33 - 1.49 (m, 5 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.94, [M+H]⁺ = 805.6

【0800】

実施例50

8 - エチル - 23 - (2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド) - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, - 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - a]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - p]ジピラゾロ[5, 1 - e : 4', 3' - l][1, 3, 6, 15, 17]ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 - カルボキサミド

【化258】



【0801】

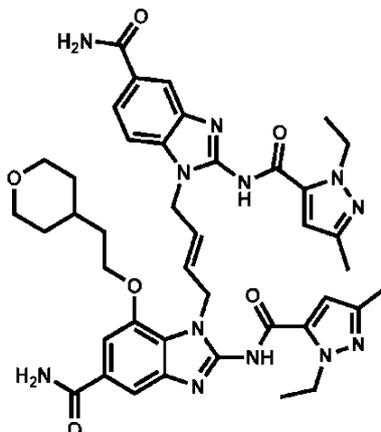
MeOH (4 mL) 中、2 - ((3 - カルバモイル - 8 - エチル - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, - 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - a]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - p]ジピラゾロ[5, 1 - e : 4', 3' - l][1, 3, 6, 15, 17]ペンタアザシクロヘンイコシン - 23 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - オキソ酢酸エチル (132 mg, 0.164 mmol) の溶液に水酸化リチウム (1.640 mL, 1.640 mmol) を加え、この混合物を室温で攪拌した。3時間後、この懸濁液に1.64 mLの1M HClを加えて透明な溶液を得た。大部分のMeOHを真空蒸発させ、水を加え、固体を濾過により単離し、水で洗浄し、風乾した後、真空乾燥させ、標題化合物 (119 mg, 0.156 mmol, 収率95%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.87 (s, 2 H) 7.93 - 8.06 (m, 2 H) 7.83 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.50 - 7.71 (m, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.25 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 6.56 (br. s., 1 H) 4.54 - 4.88 (m, 3 H) 4.49 (q, J=7.01 Hz, 2 H) 4.24 (br. s., 5 H) 3.49 - 3.88 (m, 2 H) 3.22 (br. s., 2 H) 2.82 (br. s., 2 H) 2.16 (br. s., 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.69 - 2.02 (m, 6 H) 1.50 (br. s., 2 H) 1.31 (t, J=7.09 Hz, 5 H); LCMS方法D: Rt = 0.88分, [M+H]⁺ = 763.6。

【 0 8 0 2 】

実施例 5 1

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エトキシ) - 1 H - エンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 2 5 9 】



10

20

【 0 8 0 3 】

実施例 5 1 は、当業者に公知の修正を加えた方法 1 4 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：4 - (2 - プロモエチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (1 2 . 5 4 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l) 、 (E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (arboxamide) (4 5 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l) および炭酸カリウム (2 2 . 4 4 m g 、 0 . 1 6 2 m m o l) の混合物を DMSO (6 5 0 μ l) および NMP (6 5 0 μ l) 中、85 で 3 時間加熱した後、冷却した。残渣を酸性逆相クロマトグラフィー (MeCN 中 0 . 1 % TFA ~ 水中 0 . 1 % TFA 5 % ~ 5 0 % ; 5 0 × 3 0 m m P h e n o m e n e x E c l i p s e , 5 μ M C 1 8 カラム、2 0 分勾配) により精製した。純粋な画分を EtOAc と飽和重炭酸ナトリウム水溶液とで分離し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空蒸発させ、標題化合物 (8 m g 、 収率 1 5 . 3 %) を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz): (ppm) 12.83 (br s, 2 H), 7.97-8.00 (m, 1 H), 7.93 (br s, 2 H), 7.69 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.33 (br d, J=11.4 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.96-6.02 (m, 1 H), 5.70-5.79 (m, 1 H), 4.93 (br d, J=5.0 Hz, 2 H), 4.82 (br d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.49-4.58 (m, 4 H), 3.96 (br t, J=6.7 Hz, 2 H), 3.75 (br dd, J=11.2, 2.9 Hz, 2 H), 3.16-3.23 (m, 2 H), 2.12 (d, J=12.7 Hz, 6 H), 1.50-1.53 (m, 1 H), 1.45-1.49 (m, 2 H), 1.43 (br d, J=11.9 Hz, 2 H), 1.28 (m, 6 H), 1.08 (br dd, J=12.0, 3.6 Hz, 2 H); LCMS (LCMS 方法 K): Rt = 0.90 分, [M+H]⁺ = 805.5。

30

40

【 0 8 0 4 】

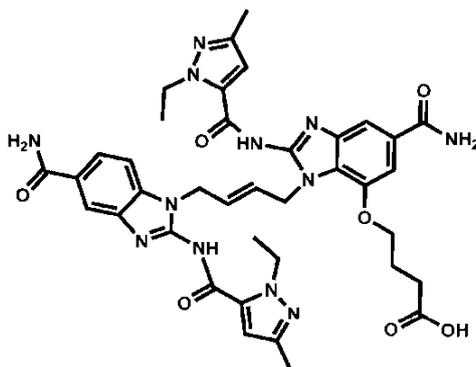
実施例 5 2

(E) - 4 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキ

50

シ) ブタン酸

【化260】



10

【0805】

実施例52は、当業者に公知の修正を加えた方法14および16の組合せに従って作製することができる。作製の最終工程を示す：(E)-4-((5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)ブタン酸メチル(40mg、0.050mmol)をMeOHおよびTHF(各1mL)に溶かし、水酸化ナトリウム(101μl、0.505mmol、5N)を加え、この混合物を25℃で18時間攪拌した。次に、この反応物をEtOAcと10%硫酸水素カリウム水溶液とで分液した。得られたガム質のゲル混合物をほぼ乾燥するまで蒸発させ、溶解のために水酸化ナトリウム水溶液(5N)を含む2mL MeOHに溶かした。残渣を塩基性逆相クロマトグラフィー(水中0.1% NH₄OH ~ MeCN 10% ~ 55%; 50 × 30mm Phenomenex Gemini, 5μM C18 110Aカラム、10分勾配)により精製した。純粋な画分を回収し、生成物を真空濃縮により単離した後、高真空下で乾燥させ、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.45 - 8.76 (m, 1 H), 7.85 - 8.12 (m, 1 H), 7.49 - 7.78 (m, 2 H), 6.92 - 7.30 (m, 2 H), 6.31 - 6.58 (m, 2 H), 5.83 - 6.02 (m, 1 H), 5.56 - 5.75 (m, 1 H), 4.45 - 4.66 (m, 5 H), 3.91 - 4.16 (m, 4 H), 3.6 (q, J= 6.3 Hz, 4 H), 2.31 (m, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 1.29 (q, J= 6.1 Hz, 4 H), 1.13 (t, J= 6.1 Hz, 6 H); LCMS方法K: Rt = 0.75分, [M+H]⁺ = 779.4。

20

30

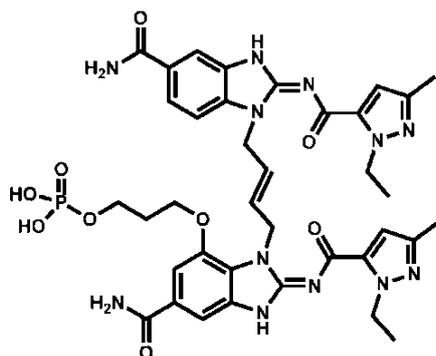
【0806】

実施例53

3-((Z)-6-カルバモイル-3-((E)-4-((Z)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)オキシ)プロピル二水素ホスフェート, 2塩酸塩

40

【化261】



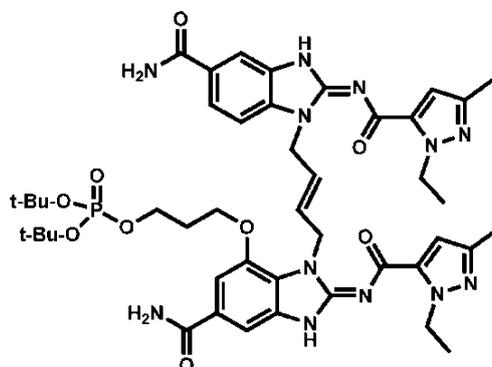
10

【0807】

工程1：(3-(((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピル) ジ - tert - ブチルホスフェート

【化262】

20



30

【0808】

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] - イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシ - プロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (100 mg、0.133 mmol) を DMF (1 mL) に懸濁させ、MeCN中2H-テトラゾール (1.480 mL、0.666 mmol) を加え、この混合物を rotova で濃縮して MeCN を除去した。この反応混合物を氷水浴中で冷却した後、DMF (1 mL) 中、ジ - tert - ブチルジイソプロピルホスホラミダイト (148 mg、0.533 mmol) の溶液を加えた。この混合物を1時間攪拌し、室温までゆっくり温め、一晩16時間放置した後、氷水浴で冷却し、さらに2当量の MeCN 中2H-テトラゾールおよび2当量のジ - tert - ブチルジイソプロピルホスホラミダイトを加え、この反応物を2時間攪拌した。さらに2当量の MeCN 中2H-テトラゾールおよび2当量のジ - tert - ブチルジイソプロピルホスホラミダイトを加え、この反応物を2時間攪拌した。次に、この反応物を氷水浴中で冷却し、H₂O₂ (0.272 mL、2.66 mmol、30%) を加え、攪拌を30分間続けた。この反応混合物を NaHCO₃ と Na₂S₂O₃ の混合物 (1 : 1、2 M、1 mL) を含有する水 (50 mL) に注いだ。粘着性のペーストを濾過し、水で洗浄し、フィルター上で2日間乾燥させた。残渣を THF に溶かし、3 : 1 CHCl₃ : EtOH を用いた濾液からの抽出液と合わせ

40

50

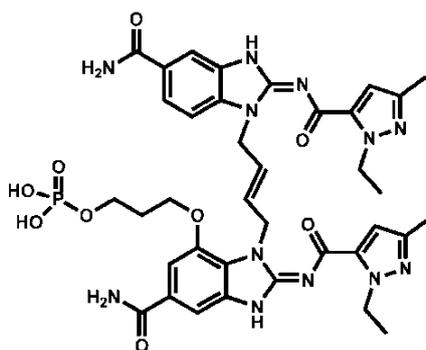
、有機液を $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル (12 g カラム) にドライロードし、DCM (+1% NH_4OH) 中 1 ~ 10% MeOH 5 分間、次いで、10% 15 分間を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (23 mg、0.024 mmol、収率 18.31%) を白色固体として得た。この化合物を精製せずそのまま次の工程に使用した。LCMS (LCMS方法I): $R_t = 1.03$ 分, $[M+H]^+ = 943.3$

【0809】

実施例 53

3 - (((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピルニ水素ホスフェート , 2 塩酸塩

【化263】



【0810】

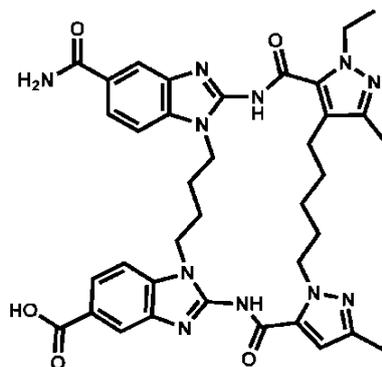
(3 - (((Z) - 6 - カルバモイル - 3 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - イル) オキシ) プロピル) ジ - tert - ブチルホスフェート (22 mg、0.023 mmol) をジオキサン (1 mL) に懸濁させ、室温で CPME 中 HCl 3 M (0.156 mL、0.467 mmol) を加えた。2 時間後、ジエチルエーテル (50 mL) を加え、沈澱を N_2 下で濾過し、エーテルで洗浄し、真空炉にて 40 で 2 時間乾燥させ、標題化合物 (18 mg、0.020 mmol、収率 85%) を白色固体として得た。 1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) (ppm) 12.83 (br s, 2H), 7.92-8.05 (m, 4H), 7.73 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30-7.39 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.02 (dt, $J = 15.4, 5.5$ Hz, 1H), 5.62-5.77 (m, 1H), 4.95 (br d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 4.83 (br d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 4.44-4.59 (m, 9H), 4.15 (br t, $J = 6.1$ Hz, 5H), 3.94-3.99 (m, 4H), 2.11 (s, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (quin, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.25 (q, $J = 7.3$ Hz, 8H); LCMS (LCMS方法I): $R_t = 0.64$ 分, $[M+H]^+ = 831.2$ 。

【0811】

実施例 54

3 - カルバモイル - 8 - エチル - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 29 , 30 , 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - l] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 24 - カルボン酸

【化264】

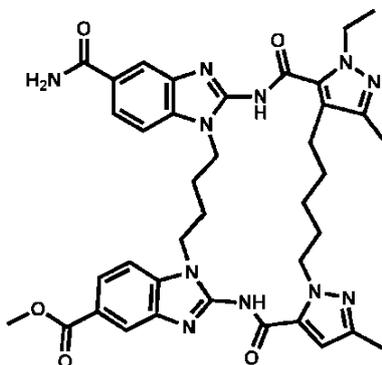


10

【0812】

工程1：3-カルバモイル-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ-[4,5]イミダゾ[1,2a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ペントアザシクロヘンイコシン-24-カルボン酸メチル

【化265】



20

【0813】

実施例55は、当業者に公知の修正を加えた方法13に従って作製した。作製の最後の二工程を示す：

30

MeOH(40mL)中、24-シアノ-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ-[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ペントアザシクロヘンイコシン-3-カルボキサミド(900mg、1.284mmol)の懸濁液に、三臭化ホウ素エーテレート(0.814mL、6.42mmol)を加えた。この反応混合物を80℃で48時間撹拌した後、真空濃縮し、氷水に注いだ。沈澱を濾取し、水で洗浄し、乾燥させ、標題化合物(600mg、0.818mmol、収率63.7%)を灰色固体として得た。LCMS(LCMS方法A): Rt = 1.406分, [M+H]⁺ = 733.7

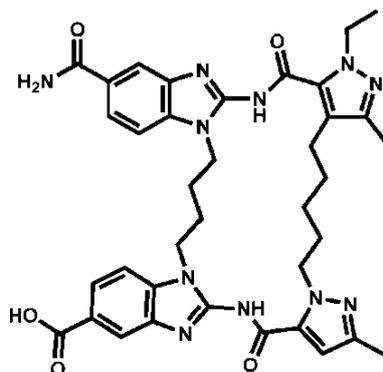
40

【0814】

実施例54

3-カルバモイル-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ペントアザシクロヘンイコシン-24-カルボン酸

【化266】



10

【0815】

MeOH (15 mL) および水 (15 mL) 中、3 - カルバモイル - 8 - エチル - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 29 , 30 , 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - 1] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 24 - カルボン酸メチル (420 mg、0.572 mmol) の懸濁液に、NaOH (229 mg、5.72 mmol) を加えた。この反応混合物を 25 で 16 時間攪拌した。この混合物を水 (20 mL) で希釈し、2 N HCl で pH = 3 に酸性化し、沈澱を濾取して粗生成物を得た。この粗生成物を、溶出剤として水 (0.1 % TFA 含有) および MeCN の漸減極性混合物を用いる分取 HPLC (Gemini Prep C18 OBD カラム、5 μ シリカ、直径 2.1 mm、長さ 150 mm) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させ、標題化合物 (190 mg、0.264 mmol、収率 46.1 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 12.89 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 3H), 7.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.51 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 9.2 Hz, 6H), 1.87 - 1.61 (m, 6H), 1.46 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 2H); LCMS 方法 A: Rt = 1.295 分, [M+H]⁺ = 720.2

20

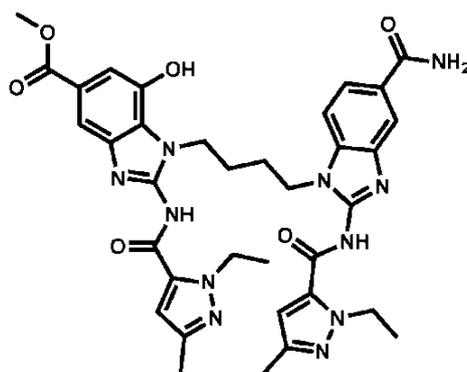
30

【0816】

実施例 55

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル , 2 トリフルオロ酢酸塩

【化267】



40

【0817】

実施例 55 は、当業者に公知の修正を加えた方法 11 に従って作製することができる。

50

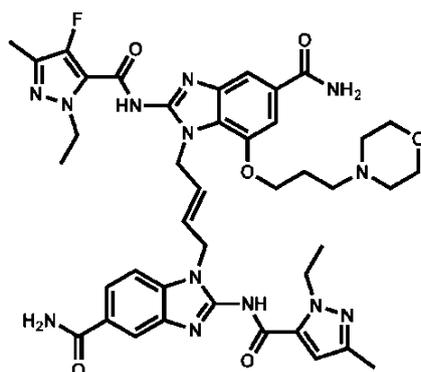
作製の最終工程を示す：50 mL RBフラスコにて、1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (35 mg、0.048 mmol) をDCM中で撹拌した後、三臭化ホウ素 (58.0 μ l、0.058 mmol) を少量ずつ加えた。この反応混合物を室温で一晩 (およそ18時間) 撹拌し、その後、反応物をMeOHで急冷し、真空濃縮した。メトキシ化合物およびフェノール化合物の両方を含有する粗物質を逆相HPLC (Gilson 115リキッドハンドラー、Gilson 333 Aquiousポンプ、Gilson 334 Organicポンプ、Gilson UV/VIS - 155デテクター、Trilution v1.4ソフトウェアで実行 Lunarカラム：溶出剤 アセトニトリル、0.1% TFA / 水、勾配0 ~ 20%) で精製した。所望の画分を合わせ、真空乾燥させ、標題化合物 (5 mg、5.07 μ mol、収率10.47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.62 - 13.04 (m, 2 H) 10.69 (s, 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.72 - 7.82 (m, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.54 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 6.59 (s, 2 H) 4.57 (dd, J=6.82, 4.04 Hz, 5 H) 4.44 (br. s., 3 H) 3.80 - 3.90 (m, 3 H) 2.10 (d, J=4.55 Hz, 6 H) 1.89 (br. s., 4 H) 1.31 (t, J=7.07 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.87分, [M+H]⁺ = 710.6

【0818】

実施例56

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 4 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化268】



【0819】

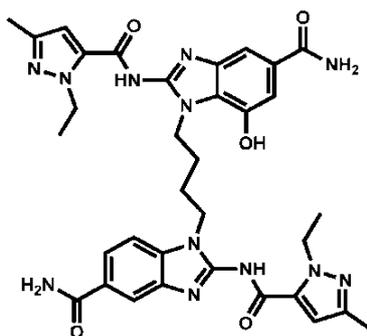
実施例56は、当業者に公知の修正を加えた方法20に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：DMF (2 mL) 中、(E) - 2 - アミノ - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (50 mg、0.073 mmol) の懸濁液に、室温で、DMF (2 mL) 中、1 - エチル - 3 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (31.5 mg、0.183 mmol)、HOBt (16.8 mg、0.110 mmol)、HATU (69.5 mg、0.183 mmol) およびトリエチルアミン (0.04 mL、0.3 mmol) の溶液を加えた。この混合物を一晩撹拌した後、30分間50 に加熱した。水を加え、この曇りのある溶液を冷蔵庫で沈澱が形成するまで冷却した。固体を濾取し、DCM中0 ~ 20% MeOHで溶出するシリカゲル (Isco 4 gシリカカラム) で精製し、標題

化合物 (4 m g、 4 . 7 7 μ モル、 収率 6 . 5 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 12.81 (br. s., 2 H), 7.99 - 8.03 (m, 2 H), 7.92 - 7.97 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.30 - 7.44 (m, 4 H), 6.53 (br. s., 1 H), 5.93 - 6.04 (m, 1 H), 5.68 - 5.82 (m, 1 H), 4.90 - 4.97 (m, 2 H), 4.76 - 4.84 (m, 2 H), 4.45 - 4.57 (m, 4 H), 3.98 (br. s., 2 H), 3.44 - 3.49 (m, 4 H), 2.21 - 2.29 (m, 2 H), 2.17 - 2.21 (m, 4 H), 2.07 - 2.15 (m, 6 H), 1.63 - 1.74 (m, 2 H), 1.13 - 1.21 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法J): $R_t = 0.65$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 838.3$

【 0 8 2 0 】

実施例 5 7

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩
【 化 2 6 9 】



【 0 8 2 1 】

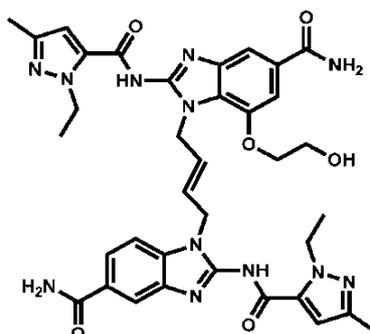
実施例 5 7 は、当業者に公知の修正を加えた方法 2 0 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す： - 7 8 で、DCM (2 m L) 中、1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド, ビストリフルオロ酢酸塩 (1 7 m g、 0 . 0 1 8 m m o l) に、DCM 中 1 M の BBr_3 (5 0 μ L、 0 . 0 5 0 m m o l) を加えた。1 時間後、反応物を室温まで温めたが、LC / MS 分析は反応が進行していないことを示した。この反応物を 0 に冷却し、さらに 1 0 0 μ L の DCM 中 1 M BBr_3 を加えた。反応物を 7 2 時間かけてゆっくり室温まで温め、0 に戻し、その後、さらに 1 0 0 μ L の DCM 中 1 M BBr_3 を加えた。さらに 2 4 時間後、MeOH (約 2 m L) を加え、この反応物を濃縮した。残渣を、 H_2O (0 . 1 % TFA 含有) 中 2 0 ~ 4 5 % の MeCN 溶出する逆相 HPLC で精製し、標題化合物 (8 m g、 0 . 0 1 m m o l、 収率 5 5 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 12.80 (br. s., 1 H), 10.48 (s, 1 H), 7.98 (d, $J=1.27$ Hz, 2 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.75 (dd, $J=8.36, 1.52$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.36$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=1.27$ Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.14 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.58 (d, $J=9.63$ Hz, 2 H), 4.49 - 4.65 (m, 4 H), 4.43 (t, $J=6.40$ Hz, 2 H), 4.27 (t, $J=7.00$ Hz, 2 H), 2.10 (d, $J=6.34$ Hz, 6 H), 1.82 - 1.95 (m, 4 H), 1.30 (td, $J=7.03, 3.68$ Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法D) : $R_t = 0.78$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 695.4$

【 0 8 2 2 】

実施例 5 8

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩

ド) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド
【化 2 7 0】



10

【 0 8 2 3 】

実施例 5 8 は、当業者に公知の修正を加えた方法 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す： 0 で、DCM (5 mL) 中、(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (3 0 0 mg、0 . 4 0 0 mmol) に、B B r ₃ (5 0 1 mg、2 . 0 0 mmol) を加えた。3 時間後、この反応物を水 (5 mL) で急冷し、生じた固体を濾取した。この固体を分取 H P L C で精製し、標題化合物 (2 1 mg、0 . 0 2 9 mmol、収率 7 %) を灰色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.83 (s, 2 H), 7.97 (d, J=12.2 Hz, 3 H), 7.62 - 7.78 (m, 2 H), 7.29 - 7.50 (m, 4 H), 6.54 (d, J=14.1 Hz, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 5 . 86 (s, 1 H), 4.99 (s, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 4.53 (d, J=6.8 Hz, 4 H), 4.07 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 2.11 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.333 分, [M+H]⁺ = 737.1

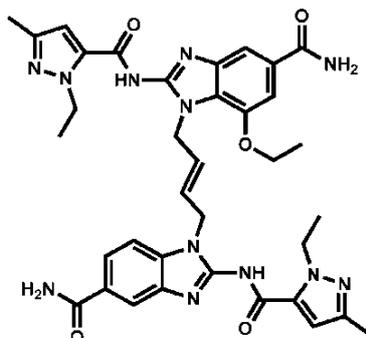
20

【 0 8 2 4 】

実施例 5 9

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 7 - エトキシ - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 2 7 1】



40

【 0 8 2 5 】

実施例 5 9 は、当業者に公知の修正を加えた方法 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：室温で、NMP (3 mL) 中、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (5 8 mg、0 . 3 8 mmol) に、H A T U (1 7 1 mg、0 . 4 5 0 mmol) および D I E A (0 . 1 4 mL、0 . 7 7 mmol) を加えた。1

50

5分後、(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-7-エトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(65mg、0.15mmol)を加え、この混合物を60℃に加熱した。16時間後、水を加え、生じた固体を濾取した。この材料を分取HPLCにより精製し、標題化合物(35mg、0.047mmol、収率33%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.85 (s, 2 H), 7.97 (d, J=11.7 Hz, 3 H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=12.3 Hz, 3 H), 6.55 (s, 2 H), 5.91 - 6.02 (m, 1 H), 5.78 (dd, J=13.3, 7.7 Hz, 1 H), 4.94 (d, J=4.7 Hz, 2 H), 4.83 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 4.50 - 4.57 (m, 4 H), 3.99 - 4.06 (s, 2 H), 2.12 (d, J=3.8 Hz, 6 H), 1.28 (dd, J=12.7, 6.9 Hz, 6 H), 1.18 (t, J=6.9 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.382分, [M+H]⁺ = 721.2

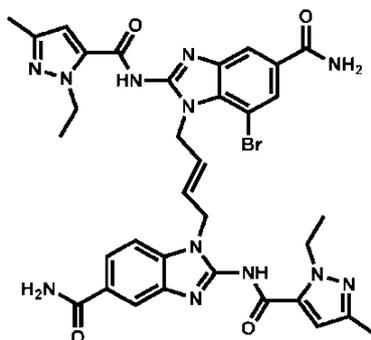
10

【0826】

実施例60

(E)-7-ブromo-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化272】



20

【0827】

実施例60は、当業者に公知の修正を加えた方法9に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.12g、7.28mmol)、(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-7-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(1.6g、3.3mmol)、HATU(3.14g、8.28mmol)およびトリエチルアミン(1.01g、9.93mmol)をDMF(30mL)中で60℃に加熱した。12時間後、水(5mL)を加え、生じた固体を濾取した。この材料を分取HPLCにより精製し、標題化合物(700mg、0.926mmol、収率28%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.05 (br. s., 1 H), 12.80 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 4 H), 7.72 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 6.54 (d, J=4 Hz, 2 H), 5.95 - 6.05 (m, 1 H), 5.60 - 5.70 (m, 1 H), 5.06 - 5.13 (m, 2 H), 4.75 - 4.81 (m, 2 H), 4.45 - 4.61 (m, 4 H), 2.12 (d, J=4 Hz, 6 H), 1.18 - 1.35 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.367分, [M+H]⁺ = 755.1

30

40

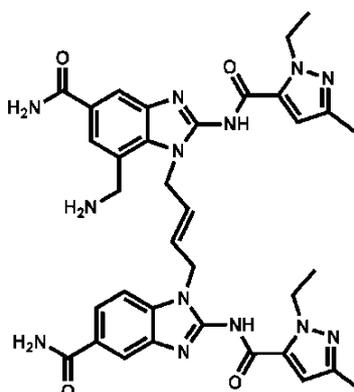
【0828】

実施例61

(E)-7-(アミノメチル)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

50

、トリフルオロ酢酸塩
【化273】



10

【0829】

実施例61は、当業者に公知の修正を加えた方法9に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：室温で、MeOH(10mL)中、((5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)メチル)カルバミン酸(E)-tert-ブチル(410mg、0.509mmol)に、36.5% HCl(0.5mL、0.51mmol)を加えた。この反応物を40℃に加熱し、3時間後に濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、標題化合物(9mg、11μmol、収率2%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 13.07 - 12.88(m, 1H), 8.34(s, 3H), 8.00(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.74(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 6.56(d, J=15.5 Hz, 2H), 5.92(d, J=15.9 Hz, 1H), 5.58(d, J=16.0 Hz, 1H), 5.23 - 5.29(m, 2H), 5.00(s, 2H), 4.82(s, 2H), 4.53(dd, J=13.6, 6.6 Hz, 4H), 4.15(d, J=4.6 Hz, 2H), 2.12(d, J=3.9 Hz, 6H), 1.28(d, J=4.2 Hz, 6H); LCMS(LCMS方法A): Rt = 1.183分, [M+H]⁺ = 706.3

20

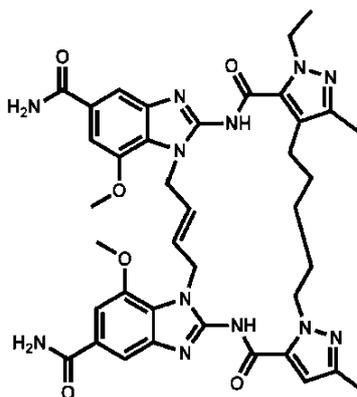
【0830】

30

実施例62

(E)-8-エチル-1,26-ジメトキシ-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-ドデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン-3,24-ジカルボキサミド, ビストリフルオロ酢酸塩

【化274】



40

【0831】

実施例62は、当業者に公知の修正を加えた方法6に従って作製することができる。作

50

製の最終工程を示す：DMF (4.1 ml) 中、4 - (5 - (5 - カルボキシ - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (37.5 mg、0.108 mmol)、HATU (101 mg、0.267 mmol) およびTEA (86 μL、0.62 mmol) の溶液に、(E) - 4, 4' - (プト - 2 - エン - 1, 4 - ジイルビス(アザンジイル))ビス(3 - アミノ - 5 - メトキシベンズアミド)二塩酸塩 (50 mg、0.10 mmol) を加えた。この反応物を100 に加熱し、3時間後、水を加えた。生じた固体を濾取し、HPLCにより精製し、標題化合物 (1 mg、1 μmol、収率1% ; 低収率は一つにはHPLC精製時の注入口の不調による)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 7.68 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.37 (d, J=4.56 Hz, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 5.76 (d, J=12.67 Hz, 2 H), 5.05 (d, J=12.93 Hz, 4 H), 4.70 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.57 (m, 2 H), 3.72 (d, J=8.36 Hz, 6 H), 2.81 (d, J=6.59 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.86 (br. s., 2 H), 1.58 (br. s., 2 H), 0.89 - 0.96 (m, 5 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.91分, [M/2+H]⁺ = 389.5

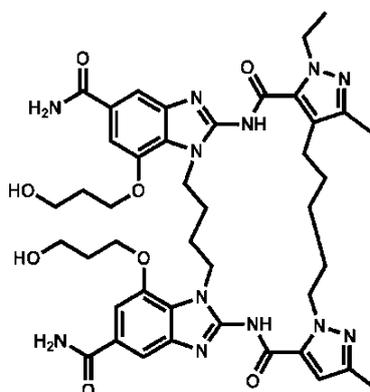
10

【0832】

実施例63

8 - エチル - 1, 26 - ビス(3 - ヒドロキシプロポキシ) - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - a]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - p]ジピラゾロ[5, 1 - e : 4', 3' - l][1, 3, 6, 15, 17]ペンタアザシクロヘンイコシン - 3, 24 - ジカルボキサミド二塩酸塩
【化275】

20



30

【0833】

実施例63は、当業者に公知の修正を加えた方法6に従って作製することができる。製の最終工程を示す：0 で、THF (0.5 ml) 中、1, 26 - ビス(3 - (tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ) - 8 - エチル - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - a]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - p]ジピラゾロ[5, 1 - e : 4', 3' - l][1, 3, 6, 15, 17]ペンタアザシクロヘンイコシン - 3, 24 - ジカルボキサミド (18 mg、0.016 mmol) に、4N HCl (0.025 mL、0.099 mmol) を加えた。60分後、生じた沈澱を濾取し、EtOAcで洗浄し、標題化合物 (15 mg、0.016 mmol、収率97%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.95 - 8.08 (m, 2 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.29 - 7.42 (m, 4 H), 6.51 - 6.58 (m, 1 H), 4.63 - 4.72 (m, 2 H), 4.31 - 4.50 (m, 6 H), 4.11 - 4.20 (m, 4 H), 3.42 - 3.48 (m, 4 H), 2.74 - 2.85 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.78 - 1.91 (m, 6 H), 1.64 - 1.74 (m, 4 H), 1.48 - 1.58 (m, 2 H), 1.37 - 1.47 (m, 2 H), 1.26 - 1.32 (m, 3 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.82分, [M+H]⁺ = 867.5

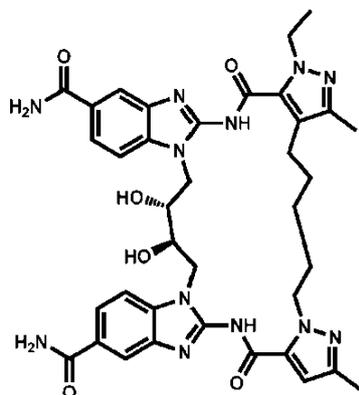
40

【0834】

50

実施例 6 4

(29R, 30R) - 8 - エチル - 29, 30 - ジヒドロキシ - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, - 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - a]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - p]ジピラゾロ[5, 1 - e : 4', 3' - 1][1, 3, 6, 15, 17]ペントアザシクロヘンイコシン - 3, 24 - ジカルボキサミド
【化 276】



10

【0835】

実施例 6 4 は、当業者に公知の修正を加えた方法 19 に従って作製することができる。 20
作製の最終工程を示す：(28aR, 31aR) - 8 - エチル - 10, 18, 30, 30 - テトラメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, - 20, 21, 28, 28a, 31a, 32 - テトラデカヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - a]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - p][1, 3]ジオキソ10[4, 5 - s]ジピラゾロ[5, 1 - e : 4', 3' - 1][1, 3, 6, 15, 17] - ペン 30
タアザシクロヘンイコシン - 3, 24 - ジカルボキサミド (500 mg、0.632 mmol)、ギ酸 (15 mL、391 mmol) および水 (1.5 mL) を 25 で攪拌した。48 時間後、この混合物を濃縮し、残渣を、MeCN (0.1%ギ酸含有) 中 0 ~ 30 %の水で溶出する分取 HPLC (Gemini - C18 カラム、5 μシリカ、直径 21 mm、長さ 150 mm) により精製し、標題化合物 (7.5 mg、9.5 μmol、収率 1.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 8.01 (d, J=13.1 Hz, 2 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.63 - 7.76 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.62 - 4.74 (m, 1 H), 4.42 - 4.63 (m, 6 H), 4.12 - 4.33 (m, 2 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.71 - 2.82 (m, 1 H), 2.23 (d, J=18.2 Hz, 6H), 1.84 - 2.00 (m, 2 H), 1.61 - 1.73 (m, 2 H), 1.37 - 1.47 (m, 2 H), 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.295分, [M+H]⁺ = 751.2

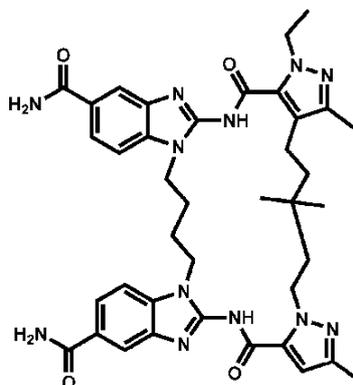
30

【0836】

実施例 6 5

8 - エチル - 10, 13, 13, 18 - テトラメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒ 40
ドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2 - a]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1 - p]ジピラゾロ[5, 1 - e : 4', 3' - 1][1, 3, 6, 15, 17]ペントアザシクロヘンイコシン - 3, 24 - ジカルボキサミド

【化 2 7 7】



10

【 0 8 3 7】

実施例 6 5 は、当業者に公知の修正を加えた方法 1 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：NMP (10 mL) 中、4 - (5 - (5 - カルボキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H ピラゾール - 5 - カルボン酸 (192 mg、0.510 mmol) に、HATU (194 mg、0.510 mmol) を加えた。この反応物を 40 に加熱し、1, 1' - (プロパン - 1, 3 - ジイル) ビス (2 - アミノ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) (200 mg、0.510 mmol) を加えた。一晩加熱した後、この反応物を分取 HPLC により精製し、標題化合物 (13 mg、0.017 mmol、収率 3.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.85 (d, J=8.4 Hz), 7.51 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.73 - 4.77 (m, 2 H), 4.45 - 4.53 (m, 2 H), 4.28 - 4.33 (m, 4 H), 2.78 - 2.87 (m, 2 H), 2.29 (d, J=11.6 Hz, 6 H), 1.98 (br. s., 4 H), 1.88 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 1.45 - 1.54 (m, 2 H), 1.27 - 1.39 (m, 5 H), 1.07 (s, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.397分, [M+H]⁺ = 747.3

20

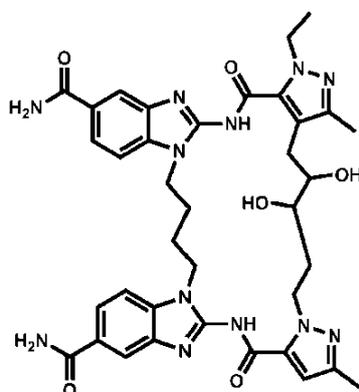
【 0 8 3 8】

実施例 6 6

8 - エチル - 12, 13 - ジヒドロキシ - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2 - a] ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - p] ジピラゾロ [5, 1 - e : 4', 3' - l] [1, 3, 6, 15, 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 3, 24 - ジカルボキサミド

30

【化 2 7 8】



40

【 0 8 3 9】

実施例 6 6 は、当業者に公知の修正を加えた方法 1 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：tert - BuOH (9 mL) および水 (3 mL) 中、8 - エチル - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - ドデカヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2 - a

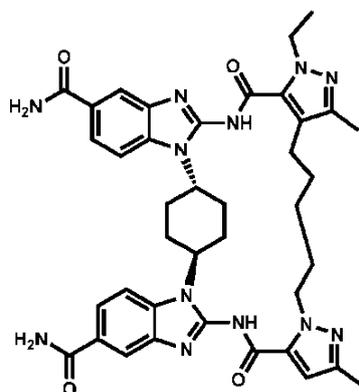
50

】ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-ペンタアザシクロヘンイコシン-3,24-ジカルボキサミド(350mg、0.488mmol)およびNMO(114mg、0.977mmol)に四酸化オスミウム(7.7μL、0.024mmol)を加えた。25℃で4時間後、この反応物をNa₂SO₃で急冷し、DCM(50mL)で希釈した。この混合物を水(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、水(0.1%TFA含有)中20~40%のMeCNで溶出する分取HPLC(Gemini-C18カラム、5μシリカ、直径21mm、長さ150mm)により精製し、標題化合物(11mg、0.015mmol、収率3.0%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) ppm 8.14 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.94 (dd, J=27.0, 8.4 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J=37.9, 8.5 Hz, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 5.29 - 5.41 (m, 1 H), 4.38 - 4.61 (m, 6 H), 4.20 - 4.29 (m, 1 H), 3.74 (t, J=12.4 Hz, 2 H), 3.16 (dd, J=14.1, 10.2 Hz, 1 H), 2.95 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 2.38 - 2.49 (m, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.04 - 2.15 (m, 3 H), 1.92 - 1.99 (m, 1 H), 1.45 (t, J=8 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.270分, [M+H]⁺ = 750.9

【0840】

実施例67

(1r, 39r) - 14 - エチル - 16, 25 - ジメチル - 12, 28 - ジオキソ - 2, 9, 11, 14, 15, 23, 24, 29, 31, 38 - デカアザオクタシクロ[37.2.2.0², 1⁰.0³, 8.0¹³, 17.0²³, 27.0³⁰, 38.0³², 37]トリテトラコンタ - 3, 5, 7, 9, 13(17), 15, 24, 26, 30, 32, 34, 36 - ドデカエン - 6, 34 - ジカルボキサミド
【化279】



【0841】

実施例67は、当業者に公知の修正を加えた方法19に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：25℃で、DMF(10mL)中、4-(5-(5-カルボキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペンチル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(483mg、1.39mmol)に、HATU(1.10g、2.89mmol)およびDIEA(1.01mL、5.78mmol)を加えた。4時間後、1,1'-((1R,4R)-シクロヘキサ-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)(500mg、1.16mmol)を加え、この反応物を80℃で16時間攪拌した。水を加えると褐色固体が現れ、回収した。この固体に精製を2回行い、生成物(3mg、4μmol、収率0.3%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.04 (s, 2 H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 6 H), 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 4.95 (br, s., 2 H), 4.69 (br. s., 2 H), 4.48 (br. s., 2 H), 2.60 - 2.85 (m, 6 H), 1.99 - 2.24 (m, 10 H), 1.80 - 2.01 (m, 3 H), 1.49 - 1.65 (m, 4 H), 1.34 (br. s., 4 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.413分, [M+H]⁺ = 745.3

10

20

30

40

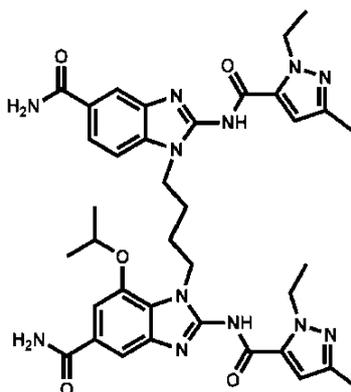
50

【 0 8 4 2 】

実施例 6 8

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - イソプロポキシ - 1 H ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 2 8 0 】



10

【 0 8 4 3 】

実施例 6 8 は、当業者に公知の修正を加えた方法 9 に従って作製することができる。作製 20
 製の最終工程を示す：25 で、DMF (5 mL) 中、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H -
 ピラゾール - 5 - カルボン酸 (2 1 5 mg、1 . 4 0 mmol) に、DIEA (0 . 4 8
 9 mL、2 . 8 0 mmol) および HATU (6 3 8 mg、1 . 6 8 mmol) を加えた
 。30 分後、2 - アミノ - 1 - (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾ [d]
 イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 7 - イソプロポキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミ
 ダゾール - 5 - カルボキサミド (2 6 0 mg、0 . 5 6 0 mmol) を加えた。16 時間
 後、水を加え、生じた沈澱を濾取し、MeOH で洗浄し、標題化合物 (5 5 mg、0 . 0
 7 5 mmol、収率 1 3 %) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm
 12.80 (d, J=12.5 Hz, 2 H), 7.88 - 8.01 (m, 3 H), 7.75 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.55 -
 7.60 (m, 2 H), 7.30 (br. s., 3 H), 6.59 (s, 2 H), 4.74 - 4.84 (m, 1 H), 4.52 -
 4.63 (m, 4 H), 4.29 - 4.36 (m, 4 H), 2.11 (d, J=6.5 Hz, 6 H), 1.77 - 1.94 (m, 4 H
), 0.98 - 1.44 (m, 12 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.428分, [M+H]⁺ = 737.2

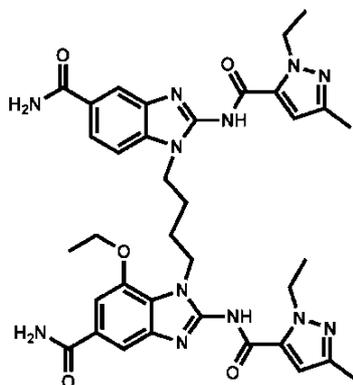
30

【 0 8 4 4 】

実施例 6 9

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 -
 カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 7 - エト
 キシ - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H
 - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 2 8 1】



10

【 0 8 4 5】

実施例 69 は、当業者に公知の修正を加えた方法 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：25 で、DMF (10 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (191 mg、1.24 mmol) に、DIEA (0.550 mL、3.15 mmol) および HATU (600 mg、1.58 mmol) を加えた。30 分後、2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-7-エトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (270 mg、0.599 mmol) を加えた。16 時間後、水を加え、生じた沈澱を濾取し、MeOH で洗浄し、標題化合物 (28 mg、0.039 mmol、収率 6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.00 (s, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.35 (s, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.50 - 4.64 (m, 4 H), 4.31 (d, J=36.9 Hz, 4 H), 4.12 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 2.10 (d, J=1.7 Hz, 6 H), 1.86 (s, 4 H), 1.29 (d, J=7.7, 6.6 Hz, 6 H), 1.24 (d, J=7.0 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.426 分, [M+H]⁺ = 723.2

20

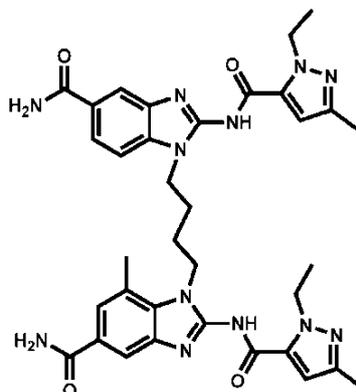
【 0 8 4 6】

実施例 70

1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

30

【化 2 8 2】



40

【 0 8 4 7】

実施例 70 は、当業者に公知の修正を加えた方法 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：室温で、NMP (10 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (331 mg、2.15 mmol) に、DIEA (0.90

50

0 mL、5.15 mmol) および HATU (979 mg、2.58 mmol) を加えた。30 分後、2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド二臭化水素酸塩 (500 mg、0.859 mmol) を加え、この反応物を一晩 60 °C に加熱した。水を加え、生じた沈澱を濾取し、分取 HPLC により精製し、標題化合物 (45 mg、0.065 mmol、収率 7.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.85 (s, 2 H), 7.98 (s, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.32 (d, J=9.9 Hz, 2 H), 6.60 (d, J=15.5 Hz, 2 H), 4.56 (dd, J=10.8, 7.1 Hz, 4 H), 4.39 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.09 (d, J=13.4 Hz, 6 H), 1.89 (d, J=22.1 Hz, 4 H), 1.30 (q, J=7.3 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.341分, [M+H]⁺ = 693.3

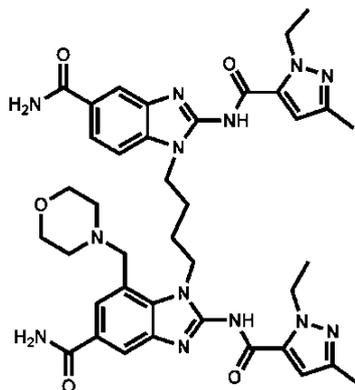
10

【0848】

実施例 7 1

1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(モルホリノメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化283】



20

【0849】

実施例 7 1 は、当業者に公知の修正を加えた方法 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：室温で、NMP (3 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (302 mg、1.96 mmol) に、DIEA (0.777 mL、4.45 mmol) および HATU (846 mg、2.23 mmol) を加えた。1 時間後、2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-7-(モルホリノメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (450 mg、0.890 mmol) を加え、この反応を一晩 60 °C に加熱した。水を加え、生じた沈澱を濾取し、標題化合物 (70 mg、0.090 mmol、収率 10%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.99 (br. s., 2 H), 9.89 (br. s., 2 H), 7.99 - 8.11 (m, 5 H), 7.87 (s, 1 H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.53 - 4.61 (m, 5 H), 4.47 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 3.92 (br. s., 2 H), 3.60 (br. s., 2 H), 3.36 (br. s., 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.83 (d, J=22.7 Hz, 4 H), 1.23 - 1.45 (m, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.255分, [M+H]⁺ = 778.3

40

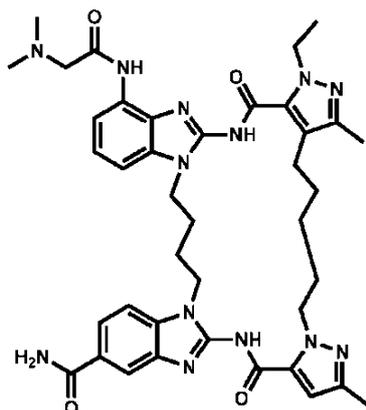
【0850】

実施例 7 2

4-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[

50

4, 5]イミダゾ[2, 1-p]ジピラゾロ[5, 1-e:4', 3'-1][1, 3, 6, 15, 17]ペンタアザシクロヘンイコシン-24-カルボキサミド
【化284】



10

【0851】

実施例72は、当業者に公知の修正を加えた方法13に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：60で、DMF(5mL)中、4-アミノ-8-エチル-10, 18-ジメチル-7, 20-ジオキソ-6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31-テトラデカヒドロベンゾ[4, 5]イミダゾ[1, 2-a]ベンゾ[4, 5]イミダゾ[2, 1-p]ジピラゾロ[5, 1-e:4', 3'-1]-[1, 3, 6, 15, 17]ペンタアザシクロヘンイコシン-24-カルボキサミド(200mg、0.290mmol)、2-(ジメチルアミノ)酢酸(119mg、1.158mmol)、HOBt(44.3mg、0.290mmol)、DIEA(0.405mL、2.32mmol)およびDMAPI(17.7mg、0.145mmol)に、30分間隔で10回に分けてHATU(661mg、1.74mmol)を加えた。この反応物を室温まで冷却し、水で希釈し、生じた固体を濾取し、水で洗浄し、風乾した。次に、固体を、DCM中0~20%のMeOHで溶出するシリカゲル(CombiFlash Rf 120gカラム、85mL/分)で精製し、標題化合物(205mg、0.251mmol、収率87%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.90 (br. s., 1 H), 12.55 (br. s., 1 H), 10.37 (br. s., 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.83 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 2 H), 4.47 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 4.14 - 4.34 (m, 4 H), 3.25 (s, 2 H), 2.81 (br. s., 2 H), 2.33 (s, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 1.48 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 1.38 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.82分, [M+H]⁺ = 776.7

20

30

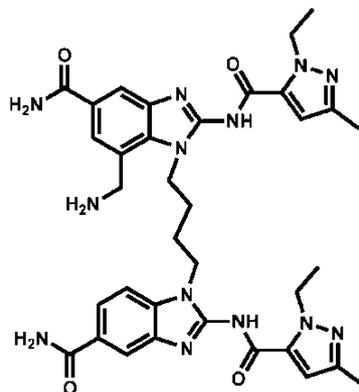
【0852】

実施例73

7-(アミノメチル)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

40

【化285】



10

【0853】

実施例73は、当業者に公知の修正を加えた方法9に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：室温で、MeOH(10mL)中、((5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(200mg、0.248mmol)に、12M HCl(0.5ml、16.5mmol)を加えた。一晩攪拌した後、この混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製し、標題化合物(50mg、0.071mmol、収率29%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.21 (s, 1 H), 7.89 - 8.01 (m, 5 H), 7.76 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 6.59 (d, J=12.7 Hz, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 6 H), 4.28 (s, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 2.08 (d, J=10.8 Hz, 6 H), 1.89 (d, J=17.6 Hz, 4 H), 1.29 (q, J=6.9 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.176分, [M+H]⁺ = 708.3

20

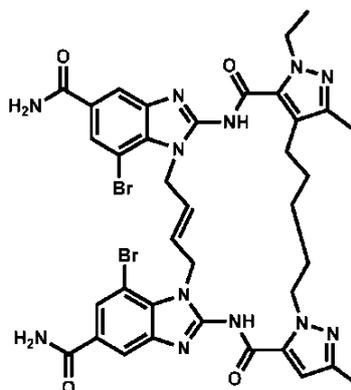
【0854】

実施例74

(E)-1,26-ジブプロモ-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-ドデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ペントアザシクロヘンイコシン-3,24-ジカルボキサミド

30

【化286】



40

【0855】

実施例74は、当業者に公知の修正を加えた方法6に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：DMF(15mL)中、(E)-1,1'-((ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-7-ブプロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド))(500mg、0.889mmol)、4-(5-(5-カルボキシ-

50

3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (3 1 0 m g 、 0 . 8 8 9 m m o l) および H A T U (1 . 0 1 g 、 2 . 6 7 m m o l) に、 D I E A (0 . 4 6 6 m L 、 2 . 6 7 m m o l) を加え、この反応物を 9 0 に加熱した。1 . 5 時間後、この混合物を水に注ぎ、生じた固体を濾取した。粗材料を、0 . 1 % N H ₃ 水溶液を含有する t 5 : 1 D C M : M e O H で溶出するシリカゲで精製し、標題化合物 (2 5 0 m g 、 0 . 2 1 5 m m o l 、 収率 2 4 %) を褐色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 13.04 (br. s., 2 H), 8.0 2 - 8.10 (m, 4 H), 7.92 (s, 2 H), 7.47 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.72 - 5.78 (m, 2 H), 5.01 - 5.25 (m, 4 H), 4.52 - 4.66 (m, 2 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 H), 2.71 - 2 . 76 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.62 - 1.76 (m, 2 H), 1.45 - 1.54 (m , 2 H), 1.24 - 1.40 (m, 5 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.448分, [M+H]⁺ = 873.2

【 0 8 5 6 】

実施例 7 5

実施例 7 5 は 2 つの異性体

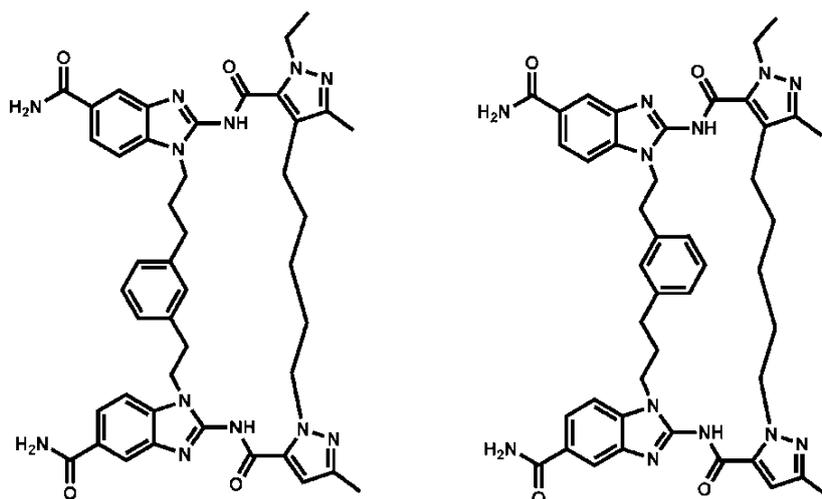
2 8 - エチル - 1 7 , 2 6 - ジメチル - 1 4 , 3 0 - ジオキソ - 4 , 1 1 , 1 3 , 1 8 , 1 9 , 2 7 , 2 8 , 3 1 , 3 3 , 4 0 - デカアザオクタシクロ [4 2 . 3 . 1 . 0 ⁴ , 1 ² . 0 ⁵ , 1 ⁰ . 0 ¹⁵ , 1 ⁹ . 0 ²⁵ , 2 ⁹ . 0 ³² , 4 ⁰ . 0 ³⁴ , 3 ⁹] オクタテトラコタ - 1 (4 8) , 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 5 , 1 7 , 2 5 (2 9) , 2 6 , 3 2 , 3 4 , 3 6 , 3 8 , 4 4 , 4 6 - ペンタデカエン - 8 , 3 6 - ジカルボキサミド

および

1 6 - エチル - 1 8 , 2 7 - ジメチル - 1 4 , 3 0 - ジオキソ - 4 , 1 1 , 1 3 , 1 6 , 1 7 , 2 5 , 2 6 , 3 1 , 3 3 , 4 0 - デカアザオクタシクロ [4 2 . 3 . 1 . 0 ⁴ , 1 ² . 0 ⁵ , 1 ⁰ . 0 ¹⁵ , 1 ⁹ . 0 ²⁵ , 2 ⁹ . 0 ³² , 4 ⁰ . 0 ³⁴ , 3 ⁹] オクタテトラコタ - 1 (4 8) , 5 , 7 , 9 , 1 1 , 1 5 (1 9) , 1 7 , 2 6 , 2 8 , 3 2 , 3 4 , 3 6 , 3 8 , 4 4 , 4 6 - ペンタデカエン - 8 , 3 6 - ジカルボキサミド

の混合物である。

【 化 2 8 7 】



【 0 8 5 7 】

実施例 7 5 は、当業者に公知の修正を加えた方法 1 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：4 0 で、NMP (1 0 m L) 中、4 - (5 - (5 - カルボキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (1 4 0 m g 、 0 . 4 0 3 m m o l) に、H A T U (1 5 3 m g 、 0 . 4 0 3 m m o l) および 2 - アミノ - 1 - (3 - (3 - (2 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) エチル) フェニル) - プロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (2 0 0 m g 、 0 . 4 0 3 m m o l) を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を分取 H P L C により精製

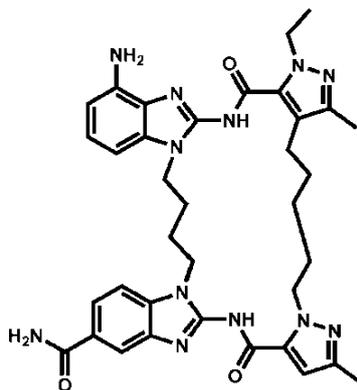
し、標題化合物を混合物として得た (2 m g、2 μ m o l、収率 0 . 6 %)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 7.97 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.93 - 6.98 (m, 2 H), 6.81 - 6.89 (m, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 4.66 - 4.72 (m, 2 H), 4.49 - 4.57 (m, 2 H), 4.40 - 4.47 (m, 2 H), 4.25 - 4.31 (m, 2 H), 2.96 - 3.02 (m, 2 H), 2.78 - 2.84 (m, 2 H), 2.60 - 2.66 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.83 - 1.92 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 1.29 - 1.39 (m, 7 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.428分, [M+H]⁺ = 809.3

【 0 8 5 8 】

実施例 7 6

4 - アミノ - 8 - エチル - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2 - a] ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - p] ジピラゾロ [5, 1 - e : 4', 3' - l] [1, 3, 6, 15, 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 24 - カルボキサミド

【 化 2 8 8 】



【 0 8 5 9 】

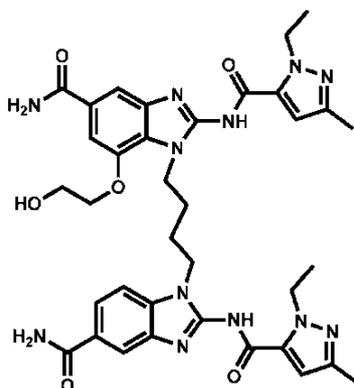
実施例 7 6 は、当業者に公知の修正を加えた方法 1 3 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：無希釈の (24 - カルバモイル - 8 - エチル - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2 - a] ベンゾ [4, 5] イミダゾ [2, 1 - p] ジピラゾロ [5, 1 - e : 4', 3' - l] [1, 3, 6, 15, 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (2 . 8 5 g、3 . 6 0 m m o l) に T F A (1 0 m L、1 3 0 m m o l) をゆっくり加えた。30分後、この反応物を濃縮した。残渣を水に懸濁させ、NaHCO₃で塩基性となるまで処理し、濾過し、水で洗浄した。この材料を、DCM中0~20%のMeOHで溶出するシリカゲル (1 2 0 g カラム) で精製し、標題化合物 (2 . 3 5 g、3 . 2 3 m m o l、収率 9 0 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.90 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H), 8.02 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.83 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 6.91 - 7.03 (m, 1 H), 6.70 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.48 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 4.74 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.48 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.14 (br. s., 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.72 - 1.96 (m, 6 H), 1.48 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 1.38 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.91分, [M+H]⁺ = 691.5

【 0 8 6 0 】

実施例 7 7

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブチル) - 2 - (1

- エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド
【化 2 8 9】



10

【 0 8 6 1】

実施例 7 7 は、当業者に公知の修正を加えた方法 4 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：室温で、DCM (5 mL) 中、1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (1 0 0 mg、0 . 1 3 3 mmol) の懸濁液に、 BBr_3 (0 . 1 2 6 mL、1 . 3 3 mmol) を滴下した。2 時間後、反応物を MeOH で急冷し、濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製し、標題化合物 (1 5 mg、0 . 0 2 0 mmol、収率 1 5 %) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 12.8 1 (br. s., 2 H), 7.93 - 8.01 (m, 3 H), 7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 3 H), 6.59 (d, $J=11.6$ Hz, 2 H), 4.94 (br. s., 1 H), 4.54 - 4.61 (m, 4 H), 4.40 - 4.49 (m, 2 H), 4.21 - 4.32 (m, 2 H), 4.12 - 4.20 (m, 2 H), 3.70 - 3.76 (m, 2 H), 2.08 (d, $J=5.6$ Hz, 6 H), 1.77 - 1.91 (m, 4 H), 1.22 - 1.35 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): $R_t = 1.290$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 739.2$

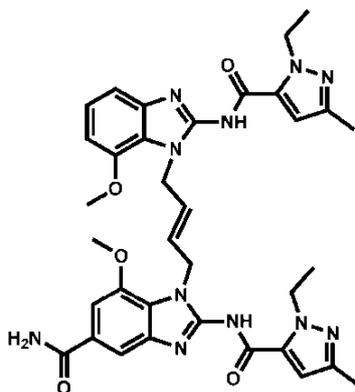
20

【 0 8 6 2】

実施例 7 8

(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 - (4 - (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミドピストリフルオロ酢酸塩

【化 2 9 0】



40

【 0 8 6 3】

実施例 7 8 は、当業者に公知の修正を加えた方法 1 1 に従って作製することができる。

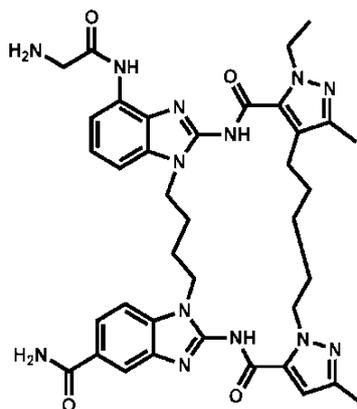
50

作製の最終工程を示す：DMF (3 mL) 中、(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (250 mg、0.178 mmol)、HATU (203 mg、0.534 mmol)、HOBT (40.9 mg、0.267 mmol) および1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (82 mg、0.53 mmol) に、TEA (0.149 mL、1.07 mmol) を加えた。週末にかけて攪拌した後、この反応物をシリンジフィルターに通し、水 (0.1% TFA) 中20~90%のMeCNで溶出する逆相HPLC (Gilson、Sunfire Prep C18 OBD 5 μm 30 x 100 mmカラム) で精製し、標題化合物 (18 mg、0.020 mmol、収率11%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 7.60 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.27 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.13 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.54 - 6.57 (m, 1 H), 5.85 - 5.93 (m, 2 H), 5.14 (br. s., 2 H), 5.06 (d, J=3.80 Hz, 2 H), 4.59 (dd, J=13.81, 6.97 Hz, 4 H), 3.79 (s, 6 H), 2.20 (d, J=1.77 Hz, 6 H), 1.36 (td, J=7.16, 2.91 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.02分, [M+H]⁺ = 694.5

【0864】

実施例79

8-4-(2-アミノアセトアミド)-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン-24-カルボキサミド
【化291】



【0865】

実施例79は、当業者に公知の修正を加えた方法13に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：(2-((24-カルバモイル-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル (350 mg、0.413 mmol) に、TFA (3.00 mL、38.9 mmol) をゆっくり加えた。30分後、この反応物を濃縮した。得られた残渣を水に懸濁させ、NaHCO₃で塩基性となるまで処理した。固体を濾取し、水で洗浄した。この材料を、DCM中0~20% (MeOH中2NのNH₃) で溶出するシリカゲル (80 gカラム) で精製し、標題化合物 (270 mg、0.343 mmol、収率83%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.03 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.83 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.58 - 7

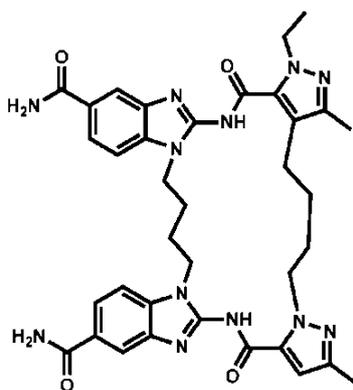
.69 (m, 2 H), 7.34 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 7.20 - 7.31 (m, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 4.74 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.47 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.14 - 4.34 (m, 4 H), 3.54 (s, 2 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.82 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 1.48 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 1.38 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.78分, [M+H]⁺ = 748.6

【 0 8 6 6 】

実施例 8 0

8 - エチル - 1 0 , 1 7 - ジメチル - 7 , 1 9 - ジオキソ - 7 , 8 , 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 9 , 2 0 , 2 7 , 2 8 , 2 9 , 3 0 - ドデカヒドロ - 6 H - ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - o] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - k] [1 , 3 , 6 , 1 4 , 1 6] ペンタアザシクロイコシン - 3 , 2 3 - ジカルボキサミド

【 化 2 9 2 】



【 0 8 6 7 】

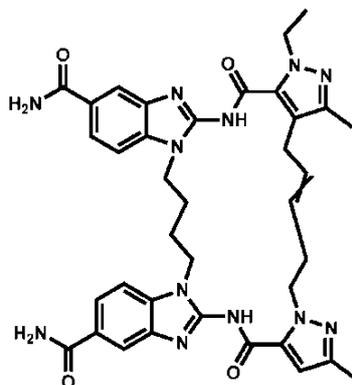
実施例 8 0 は、当業者に公知の修正を加えた方法 1 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：NMP (8 mL) 中、4 - (4 - (5 - カルボキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (1 6 5 mg、0 . 4 9 2 mmol)、1 , 1 ' - (ブタン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - アミノ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) (2 0 0 mg、0 . 4 9 2 mmol)、HATU (5 6 1 mg、1 . 4 8 mmol) および DIEA (3 8 2 mg、2 . 9 5 mmol) の混合物を 1 2 0 °C で 1 8 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、残渣を、8 0 : 2 0 : 1 DCM : MeOH : NH₄OH (水溶液) で溶出するシリカゲルで精製した。ある程度純粋な生成物を分取 HPLC でさらに精製し、標題化合物 (7 mg、1 0 μmol、収率 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.90 - 8.01 (m, 4 H), 7.79 (t, J=6 Hz, 2 H), 7.52 - 7.62 (m, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 6.56 (s, 1 H), 4.80 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.54 (m, 2 H), 4.25 (br. s., 4 H), 2.90 - 3.01 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.78 - 1.89 (br. m., 6 H), 1.53 - 1.57 (m, 2 H), 1.30 (t, J=6 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.316分, [M+H]⁺ = 704.7

【 0 8 6 8 】

実施例 8 1

8 - エチル - 1 0 , 1 8 - ジメチル - 7 , 2 0 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 5 , 2 0 , 2 1 , 2 8 , 2 9 , 3 0 , 3 1 - ドデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - l] [1 , 3 , 6 , 1 5 , 1 7] ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 , 2 4 - ジカルボキサミド

【化293】



10

【0869】

実施例81は、当業者に公知の修正を加えた方法19に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：NMP(10mL)中、4-(5-(5-カルボキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ペント-2-エン-1-イル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(320mg、0.924mmol)、1,1'-(ブタン-1,4-ジイル)ビス(2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)(488mg、1.20mmol)およびDIEA(0.484mL、2.77mmol)に、HATU(878mg、2.31mmol)を加えた。この反応物を80℃で16時間攪拌した後、Et₂O(50mL)に注いだ。生じた沈澱を濾取し、Et₂Oおよび水で洗浄した。粗生成物を、水(0.1% TFA含有)中20~40%のMeCNで溶出する分取HPLC(Gemini-C18カラム、5μシリカ、直径21mm、長さ150mm)により精製し、標題化合物(11mg、15μmol、収率1.7%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) ppm 8.00(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.81(t, J=9.7 Hz, 2H), 7.56-7.40(m, 2H), 6.66(s, 1H), 5.77(d, J=15.2 Hz, 1H), 5.42(d, J=15.5 Hz, 1H), 4.78-4.85(m, 1H), 4.68-4.52(m, 2H), 4.37-4.22(m, 4H), 3.62(d, J=5.8 Hz, 2H), 2.82-2.49(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.09-1.93(m, 5H), 1.41(t, J=8.0 Hz, 3H); LCMS(LCMS方法A): Rt = 1.376分, [M+H]⁺ = 716.9

20

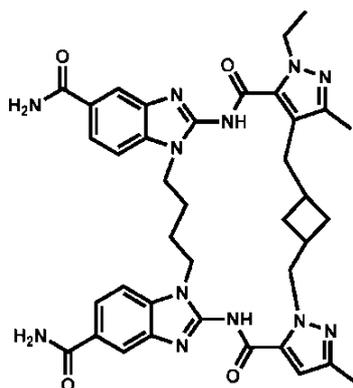
30

【0870】

実施例82

35-エチル-5,37-ジメチル-8,33-ジオキソ-3,4,9,11,18,23,30,32,35,36-デカアザオクタシクロ[38.1.1.0^{3,7}.0^{10,18}.0^{12,17}.0^{23,31}.0^{24,29}.0^{34,38}]ドテトラコンタ-4,6,10,12,14,16,24,26,28,30,34(38),36-ドデカエン-14,27-ジカルボキサミド

【化294】



40

【0871】

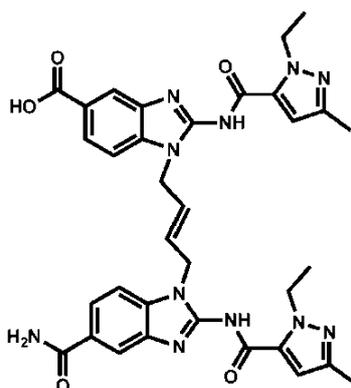
50

実施例 8 2 は、当業者に公知の修正を加えた方法 1 9 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：室温で、NMP (2 mL) 中、4 - ((3 - ((5 - カルボキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) シクロブチル) メチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (1 7 5 m g 、 0 . 4 8 6 m m o l) 、 1 , 1 ' - (ブタン - 1 , 4 - ジイル) ビス (2 - アミノ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) (2 2 0 m g 、 0 . 5 4 1 m m o l) 、 および H A T U (5 5 9 m g 、 1 . 4 7 m m o l) に、DIEA (0 . 5 1 4 m L 、 2 . 9 4 m m o l) をゆっっくり加えた。この混合物を 4 時間 7 0 に加熱し、水に注いだ。粗生成物を濾取し、濾液を濃縮して粗生成物の第 2 バッチを得、これを水で洗浄した。合わせた粗生成物を、水 (0 . 1 % T F A 含有) 中 3 0 ~ 6 0 % M e C N で溶出する分取 H P L C (G e m i n i - C 1 8 カラム、5 μ シリカ、直径 2 1 m m 、長さ 1 5 0 m m) により精製し、
 1 H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) ppm 12.87 (s, 2 H), 8.02 (t, J=9.0 Hz, 4 H), 7.83 (dd, J=19.9, 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (dd, J=23.0, 8.2 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=2.1 Hz, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 4.64 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.44 (m, 2 H), 4.28 (s, 4 H), 2.91 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.96 (s, 6 H), 1.53 (m, 2 H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.351 分, [M+H]⁺ = 731.3

【 0 8 7 2 】

実施例 8 3

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸
 【 化 2 9 5 】



【 0 8 7 3 】

実施例 8 3 は、当業者に公知の修正を加えた方法 1 1 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：室温で、MeOH (10 mL)、DMF (10 mL) および水 (10 mL) 中、1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (E) - メチル (1 . 2 6 g 、 1 . 8 2 m m o l) に、NaOH (0 . 7 2 9 g 、 1 8 . 2 m m o l) を加えた。3 時間後、さらなる NaOH (0 . 7 2 9 g 、 1 8 . 2 m m o l) を加え、この反応物を一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水 (1 0 0 m L) で希釈し、3 N H C l で pH = 3 に酸性化した。生じた沈澱を濾取し、標題化合物 (1 . 0 6 g 、 1 . 5 6 m m o l 、 収率 8 6 %) を黄色 - 白色固体として得た。1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.80 - 12.87 (m, 2 H), 7.93 - 7.98 (m, 3 H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.54 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 5.90 - 5.98 (m, 2 H), 4.86 (d, J=20.0 Hz, 4 H), 4.52 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.28 (s, 4 H), 2.91 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.96 (s, 6 H), 1.53 (m, 2 H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3 H)

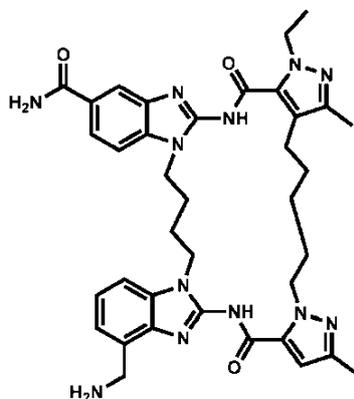
.7 Hz, 4 H), 2.12 (s, 6 H), 1.27 (m, J=6.8, 4.6 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.376分, [M+H]⁺ = 677.9

【0874】

実施例84

23 - (アミノメチル) - 8 - エチル - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン - 3 - カルボキサミド

【化296】



【0875】

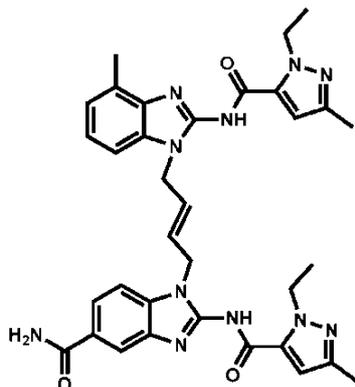
実施例84は、当業者に公知の修正を加えた方法13に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：((3 - カルバモイル - 8 - エチル - 10, 18 - ジメチル - 7, 20 - ジオキソ - 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, - 28, 29, 30, 31 - テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン - 23 - イル)メチル)カルバミン酸tert - ブチル(410mg、0.509mmol)に、TFA(3mL、38.9mmol)をゆっくり加えた。30分後、この反応物を濃縮した。得られた残渣を水に懸濁させ、NaHCO₃で塩基性となるまで処理した。固体を濾取し、水で洗浄した。この材料を、DCM中0~20%(MeOH中2NのNH₃)で溶出するシリカゲル(80gカラム)で精製し、標題化合物(340mg、0.458mmol、収率90%)を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.02 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.82 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.24 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.74 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.18 - 4.32 (m, 4 H), 4.12 (s, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.05 - 2.11 (m, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 1.43 - 1.56 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.77分, [M+H]⁺ = 705.6

【0876】

実施例85

(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 - (4 - (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 4 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)プト - 2 - エン - 1 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 2 9 7】



10

【 0 8 7 7】

実施例 85 は、当業者に公知の修正を加えた方法 11 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：NMP (8 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (208 mg、1.35 mmol) に、HATU (616 mg、1.62 mmol) および DIEA (0.57 mL、3.2 mmol) を加えた。30 分後、(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド二臭化水素酸塩 (290 mg、0.540 mmol) を加え、この反応物を 60 に加熱した。一晩撹拌した後、水を加え、この混合物を EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、分取 HPLC により精製し、標題化合物 (45 mg、0.069 mmol、収率 13%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.79 (br. s., 1 H), 12.19 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.72 - 7.75 (m, 1 H), 7.44 - 7.47 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.24 - 7.27 (m, 1 H), 7.00 - 7.12 (m, 2 H), 6.56 (s, 2 H), 5.78 - 5.89 (m, 2 H), 4.75 - 4.85 (m, 4 H), 4.49 - 4.56 (m, 4 H), 2.48 - 2.52 (m, 3 H), 2.13 (s, 6 H), 1.21 - 1.29 (m, 6 H); LCMS (LCMS 方法 A): Rt = 1.507 分, [M+H]⁺ = 648.2

20

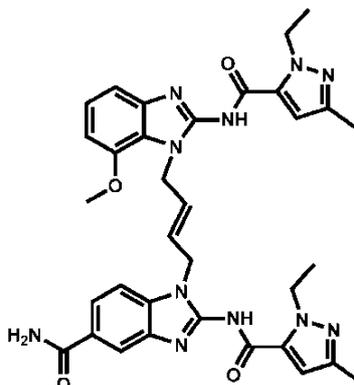
【 0 8 7 8】

実施例 86

(E)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

30

【化 2 9 8】



40

【 0 8 7 9】

実施例 86 は、当業者に公知の修正を加えた方法 11 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：室温で、NMP (8 mL) 中、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (295 mg、1.92 mmol) に、HATU (874 mg

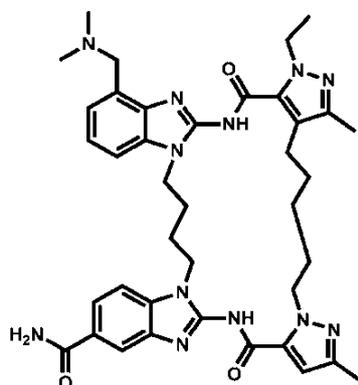
50

g、2.30 mmol) および DIPEA (0.803 mL、4.60 mmol) を加えた。30分後、(E)-2-アミノ-1-(4-(2-アミノ-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(300 mg、0.766 mmol) を加え、この反応を一晩60 に加熱した。水を加え、生じた固体を濾取し、分取HPLCにより精製し、標題化合物(78 mg、0.12 mmol、収率15%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.75 (s, 2 H), 7.95 (d, J=12.1 Hz, 2 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.17 - 7.09 (m, 2 H), 6.80 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=17.1 Hz, 2 H), 5.92 - 5.96 (m, 1 H), 5.71 - 5.75 (m, 1 H), 4.91 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 4.81 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 4.52 (q, J=7.1 Hz, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 2.11 (d, J=4.0 Hz, 6 H), 1.26 (td, J=7.1, 2.0 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法A): Rt = 1.494分, [M+H]⁺ = 664.2

【0880】

実施例87

4-(ジメチルアミノ)メチル)-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン-24-カルボキサミド
【化299】



【0881】

実施例87は、当業者に公知の修正を加えた方法13に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：酢酸(5 mL)中、4-(アミノメチル)-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ-[2,1-p]ジピラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ペンタアザシクロヘンイコシン-24-カルボキサミド(100 mg、0.142 mmol) およびホルムアルデヒド(水中37%)(0.106 mL、1.42 mmol)の混合物を室温で20分間攪拌した後、0 に冷却した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(301 mg、1.42 mmol)を加え、この反応物を0 で1時間、次いで、室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水に懸濁させ、NaHCO₃で塩基性となるまで処理した。この混合物をEtOAc(3x)で抽出し、合わせた有機層をブライン(2x)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、DCM中0~20% MeOHで溶出するシリカゲル(40 gカラム)で精製し、標題化合物(30 mg、0.039 mmol、収率27%)を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.89 (br. s., 1 H), 12.24 (br. s., 1 H), 7.96 - 8.09 (m, 2 H), 7.84 (dd, J=8.44, 1.59 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.26 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.74 (t, J=7.09 Hz, 2 H), 4.47 (q, J=7.01

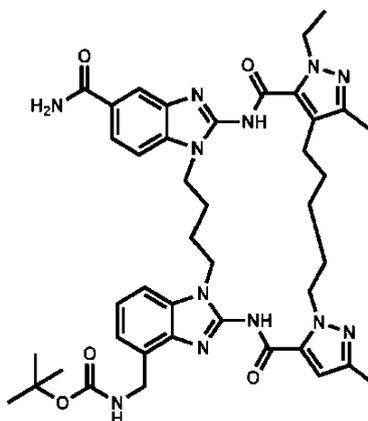
Hz, 2 H), 4.13 - 4.34 (m, 4 H), 3.73 (s, 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.92 (br. s., 4 H), 1.81 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1.29 (t, J=7.09 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 0.80分, [M+H]⁺ = 733.6

【0882】

実施例 88

((3 - カルバモイル - 8 - エチル - 10 , 18 - ジメチル - 7 , 20 - ジオキソ - 6 , 7 , 8 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 20 , 21 , 28 , 29 , 30 , 31 - テトラデカヒドロベンゾ [4 , 5] イミダゾ [1 , 2 - a] ベンゾ [4 , 5] イミダゾ [2 , 1 - p] ジピラゾロ [5 , 1 - e : 4 ' , 3 ' - l] [1 , 3 , 6 , 15 , 17] ペンタアザシクロヘンイコシン - 23 - イル) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化300】



【0883】

実施例 88 は、当業者に公知の修正を加えた方法 13 に従って作製することができる。作製の最終工程を示す：DMF (100 mL) 中、4 - (5 - (5 - ((1 - (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブチル) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ペンチル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (1.50 g、1.82 mmol)、HOBt (0.335 g、2.19 mmol) および EDC (0.524 g、2.73 mmol) に、DIEA (1.27 mL、7.29 mmol) および DMAP (22 mg、0.18 mmol) を加えた。この反応物を 60 に加熱した。6 時間後、この混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機液を飽和 NH₄Cl (2 ×) およびブライン (2 ×) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、DCM 中 0 ~ 20 % の MeOH で溶出するシリカゲル (120 g カラム) で精製し、標題化合物 (860 mg、1.0 mmol、収率 56 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.85 (s, 1 H), 12.41 (s, 1 H), 8.02 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.82 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.57 (br. s., 1 H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.74 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 4.48 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.37 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 4.25 (m, 4 H), 2.75 - 2.87 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.75 - 1.86 (m, 2 H), 1.49 (br. s., 2 H), 1.39 (m, 11 H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LCMS (LCMS方法D): Rt = 1.11分, [M+H]⁺ = 805.7

【0884】

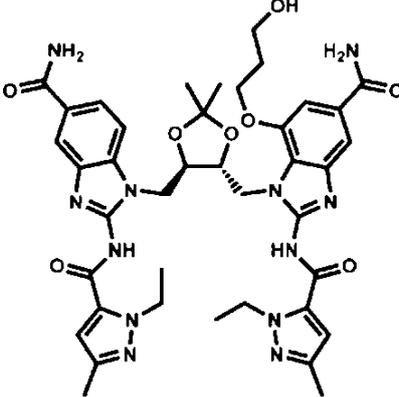
表 1 に実施例 89 ~ 実施例 197 を示す。これらの化合物は、上記の合成方法を使用することにより作製することができる。

【0885】

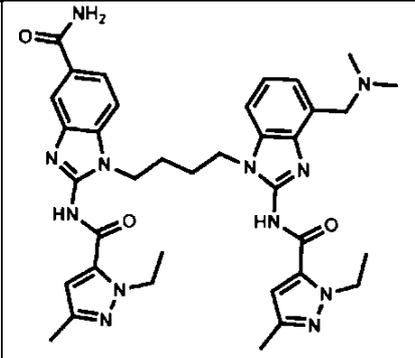
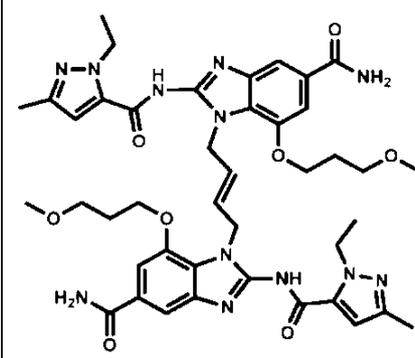
【表 1 1 - 1】

実施例	構造/名称	合成方法	NMR	LCMS
実施例 89	1-(((4R,5R)-5-((5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロホキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	方法 9	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.58 (s, d4) δ 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.11 – 4.99 (m, 1H),	LCMS 方法 A: Rt = 1.338 分, [M+H] ⁺ = 824.8

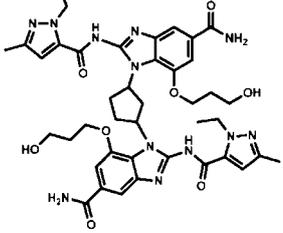
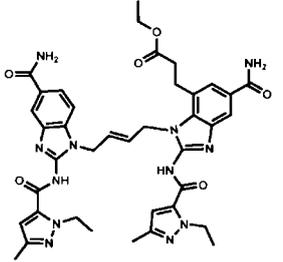
【表 1 1 - 2】

			<p>4.93 (s, 1H), 4.61 (m, 5H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 15.1, 6.4$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 14.9, 6.4$ Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (dd, $J = 11.5, 5.9$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 10.3$ Hz, 6H), 1.50 – 1.28 (m, 6H)</p>	
<p>実施例 90</p>	<p>1-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1Hベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1Hベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩</p>	<p>方法 11</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.86 (s, 2H), 9.55 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 6.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 6.61 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 13.9, 6.8$ Hz,</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.275分 [M+H]⁺ = 693.3</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

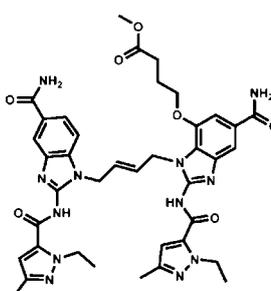
【表 1 1 - 3】

			<p>4H), 4.28 (s, 4H), 2.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H)</p>		10
実施例 91	<p>(E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシシフロホキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)</p> 	方法 2	<p>^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 7.23 - 7.37 (m, 2 H), 6.55 - 6.69 (m, 2 H), 5.78 - 5.93 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 4 H), 4.49 - 4.70 (m, 4 H), 3.98 - 4.10 (m, 4 H), 3.36 - 3.46 (m, 6 H), 2.24 (s, 6 H), 1.71 - 1.90 (m, 4 H), 1.35 - 1.47 (m, 6 H).</p>	<p>LCMS 方法 F: Rt = 0.87分 [M+H]⁺ =853.7</p>	20
実施例 92	<p>1,1'-(シクロヘンタン-1,3-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシシフロホキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)</p>	15	<p>^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.59 - 7.78 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 6.57 - 6.72 (m, 2 H), 5.78 - 6.04 (m, 2 H), 4.48 - 4.71 (m, 4 H), 4.32 - 4.45</p>	<p>LCMS 方法 F: Rt = 0.80分 [M+H]⁺ =839.7</p>	40

【表 1 1 - 4】

			<p>(m, 4 H), 3.74 - 3.89 (m, 4 H), 2.92 - 3.02 (m, 2 H), 2.29 - 2.44 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 4 H), 2.09 (s, 6 H), 1.32 (m, 6 H), 0.84 - 0.99 (m, 2 H)</p>		10
<p>実施例 93</p>	<p>(E)-3-(5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)プロパン酸エチル</p> 	<p>方法 10</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.66 - 13.00 (m, 2 H), 7.89 - 8.05 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i>=8.11 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i>=8.36 Hz, 1 H), 7.34 (d, <i>J</i>=9.38 Hz, 2 H), 6.53 (d, <i>J</i>=3.55 Hz, 2 H), 5.95 - 6.07 (m, 1 H), 5.49 - 5.65 (m, 1 H), 4.96 - 5.08 (m, 2 H), 4.79 - 4.88 (m, 2 H), 4.37 - 4.63 (m, 4 H), 3.97 (q, <i>J</i>=7.10 Hz, 2 H), 3.03 - 3.15 (m, 2 H), 2.63 (t, <i>J</i>=7.73 Hz, 3 H), 2.12 (d, <i>J</i>=6.08</p>	<p>LCMS 方法 F: Rt = 0.86分 [M+H]⁺ =777.5</p>	20
					30

【表 1 1 - 5】

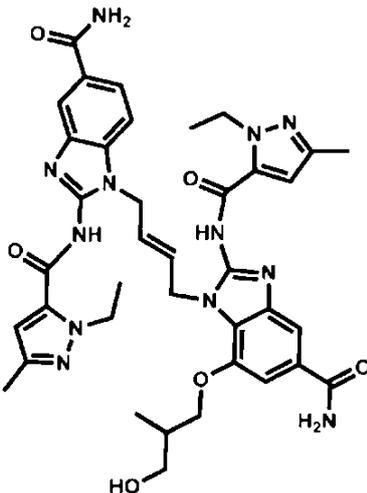
			Hz, 6 H), 1.28 (d, $J=3.80$ Hz, 6 H), 1.09 (t, $J=7.10$ Hz, 3 H)	
実施例 94	(E)-4-((5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)ブタン酸メチル 	方法 10	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.71 - 12.97 (m, 2 H), 7.98 (d, $J=1.27$ Hz, 2 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.42 (d, $J=7.60$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 6.47 - 6.58 (m, 2 H), 5.92 - 6.05 (m, 1 H), 5.67 - 5.80 (m, 1 H), 4.91 - 4.99 (m, 2 H), 4.78 - 4.87 (m, 2 H), 4.46 - 4.58 (m, 4 H), 4.03 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.29 - 2.39 (m, 2 H), 2.12 (d, $J=3.80$ Hz, 6 H), 1.71 - 1.93 (m, 2 H), 1.22 - 1.32 (m, 6 H)	LCMS 方法 K: Rt = 0.85 分, [M+H] $^+$ = 793.5
実施例 95		方法 14	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ	LCMS 方法 K:

10

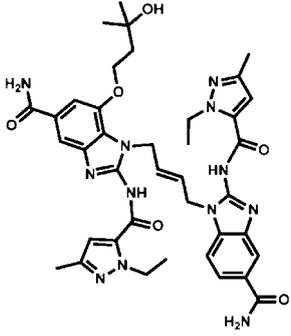
20

30

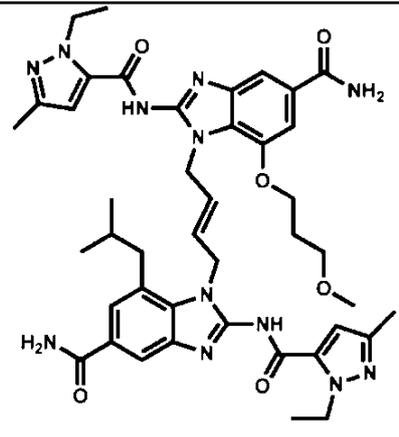
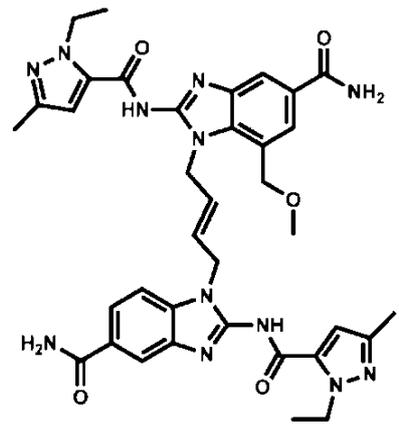
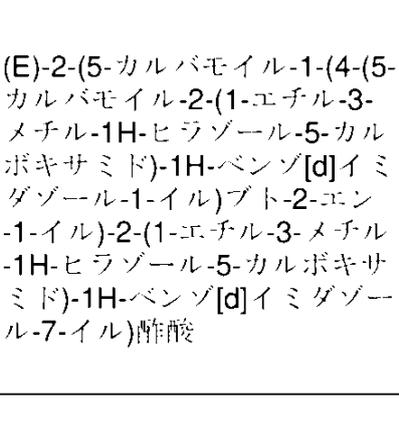
【表 1 1 - 6】

	<p>(E)-1-((E)-4-((E)-5-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロホキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 		<p>ppm 12.62 - 12.93 (m, 1 H), 7.91 - 8.05 (m, 3 H), 7.71 (d, $J=8.11$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 1 H), 7.41 (d, $J=7.86$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 3 H), 6.47 - 6.55 (m, 2 H), 5.93 - 6.08 (m, 1 H), 5.70 - 5.84 (m, 1 H), 4.90 - 5.00 (m, 2 H), 4.77 - 4.87 (m, 2 H), 4.62 (t, $J=5.80$ Hz, 1 H), 4.45 - 4.58 (m, 4 H), 3.99 - 4.08 (m, 2 H), 3.84 - 3.93 (m, 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.87 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.84$ Hz, 6 H), 0.80 - 0.89 (m, 3 H)</p>	<p>Rt = 0.81 分, $[M+H]^+ = 765.5$</p>	10
<p>実施例 96</p>	<p>(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p>	<p>方法 14</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 - 13.10 (m, 2 H), 7.97 - 8.13 (m, 1 H), 7.86 - 7.97 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.58 - 7.66</p>	<p>LCMS 方法 K: Rt = 0.85 分, $[M+H]^+ = 779.5$</p>	40

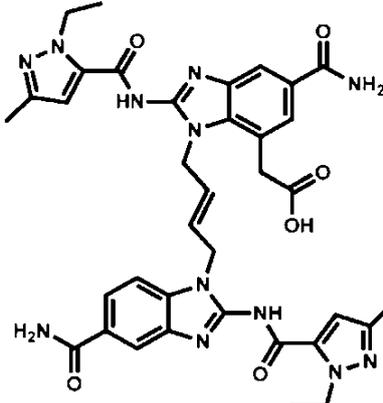
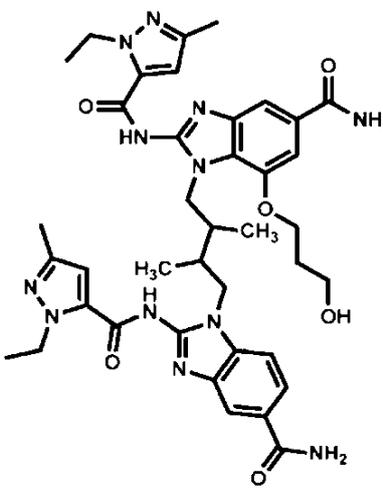
【表 1 1 - 7】

			<p>(m, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 1 H), 7.21 - 7.37 (m, 3 H), 6.53 (s, 2 H), 5.87 - 6.09 (m, 1 H), 5.60 - 5.87 (m, 1 H), 4.98 (d, $J=4.82$ Hz, 2 H), 4.81 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H), 4.44 - 4.67 (m, 5 H), 4.40 (s, 1 H), 3.98 - 4.19 (m, 2 H), 2.11 (s, 6 H), 1.70 (t, $J=7.10$ Hz, 2 H), 1.28 (m, 6 H), 1.07 (s, 6 H)</p>		10
<p>実施例 97</p>	<p>(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩</p>	<p>方法 9</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.91 (br, 1H), 7.89 - 8.16 (m, 4 H) 7.64 (s, 1 H) 7.47 (br. s., 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 2 H) 6.47 - 6.60 (m, 2 H) 5.82 (d, $J=15.72$ Hz, 1 H) 5.54 (d, $J=15.72$ Hz, 1 H), 4.91 (br. s., 4 H) 4.41 - 4.65 (m, 4 H) 4.03 (t, $J=6.46$ Hz, 2 H) 3.29 (t, $J=6.08$</p>	<p>LCMS 方法 F: Rt = 2.33 分, [M+H]$^+$ = 822.1</p>	20
					30

【表 1 1 - 8】

			<p>Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H), 2.55(br, 2H), 2.11 (d, $J=12.17$ Hz, 6 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H), 1.36(m, 1H), 1.27 (q, $J=7.10$ Hz, 6 H), 0.69(s, $J=6.3$ Hz, 6 H)</p>		
実施例 98	<p>(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	方法 9	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.53 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.95 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.52 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.26 (td, $J=7.1, 3.7$ Hz, 6H)</p>	LCMS 方法 A: Rt = 1.30 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 721.4$	10 20 30
実施例 99	<p>(E)-2-(5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)酢酸</p> 	方法 9	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 3H), 8.02 - 7.87 (m, 4H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d,</p>	方法 A: Rt = 1.30 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 735.4$	40

【表 1 1 - 9】

			$J = 8.4 \text{ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.52 (d, } J = 14.4 \text{ Hz, 2H), 5.95 (d, } J = 15.0 \text{ Hz, 1H), 5.48 (d, } J = 15.5 \text{ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.59 - 4.46 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.08 (t, } J = 12.1 \text{ Hz, 6H), 1.25 (td, } J = 7.1, 2.6 \text{ Hz, 6H)}$	
<p>実施例 100</p>	<p>1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-2,3-ジメチルブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	<p>方法 16</p>	<p>$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6 + D_2O) \delta \text{ ppm 7.76 (d, } J = 9.6 \text{ Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, } J = 9.7 \text{ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 4H), 4.35 - 4.17 (m, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.66 - 1.48$</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.335 & 1.362 分, $[M]^+$ = 780.7</p>

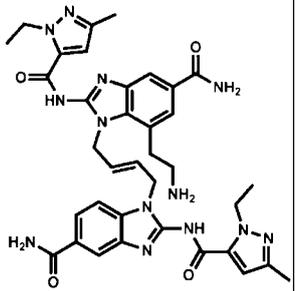
10

20

30

40

【表 1 1 - 1 0】

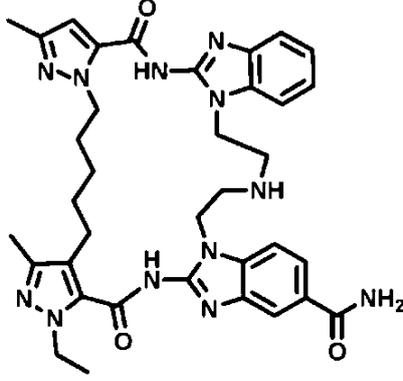
			(m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 4H), 1.22 (s, 2H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 2H) (NMR 分析は主要ジアステレオマー由来の主要ピークに基づく)	
実施例 101	(E)-7-(2-アミノエチル)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, ギ酸塩	方法 15 と同様	^1H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 8.41 (br s, 3H), 8.00 (br d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 6.53 (br s, 2H), 5.98 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.03 (br s, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.05 (br t, 2H), 1.32 – 1.13 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.168 分, $[\text{M}]^+ = 719.9$
実施例 102		方法 13	^1H NMR (400 MHz, <i>メタノール</i> - <i>d</i> ₄)	LCMS 方法 A:

10

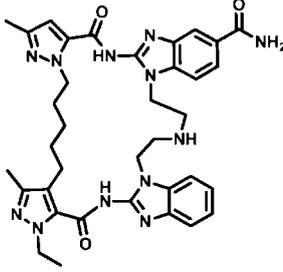
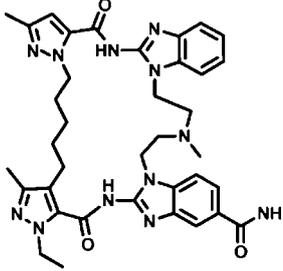
20

30

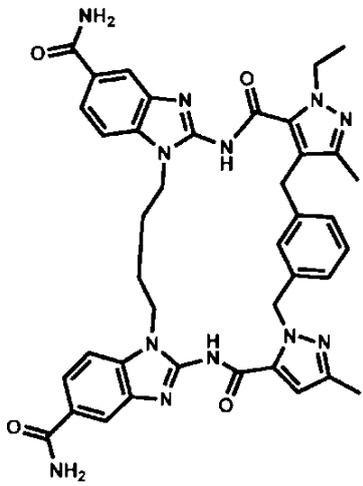
【表 1 1 - 1 1】

	<p>8-エチル-10,18-ジメチル -7,20-ジオキソ -7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28, 29,30,31,32-テトラデカヒド ロ-6H-ベンゾ[4,5]イミダゾ [2,1-b]ベンゾ[4,5]イミダゾ [1,2-i]ジヒラゾロ [5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]へ キサアザシクロドコシン-3-カ ルボキサミド</p> 		<p>d4) δ ppm 8.02 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 6.6$, 3.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.73 (t, $J = 5.8$ Hz, 4H), 4.52 (q, $J =$ 7.1 Hz, 2H), 4.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J =$ 6.7 Hz, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.42 (dd, $J =$ 13.9, 6.4 Hz, 2H), 1.34 (t, $J =$ 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 2H)</p>	<p>Rt = 1.274 分, [M+H]⁺ = 691.3</p>	10
<p>実施例 103</p>	<p>8-エチル-10,18-ジメチル -7,20-ジオキソ -7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28, 29,30,31,32-テトラデカヒド ロ-6H-ベンゾ[4,5]イミダゾ [2,1-b]ベンゾ[4,5]イミダゾ [1,2-i]ジヒラゾロ [5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]へ キサアザシクロドコシン-24- カルボキサミド</p>	<p>方法 13</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, メタノール- d4) 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (m,</p>	<p>LCMS 方法 A : Rt = 1.297 分, [M+H]⁺ = 691.3</p>	40

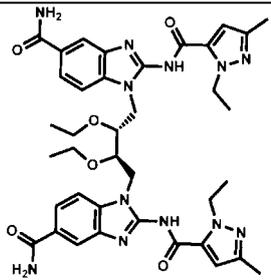
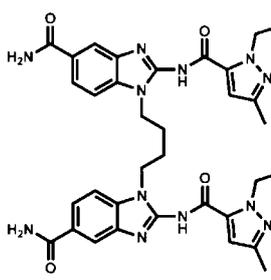
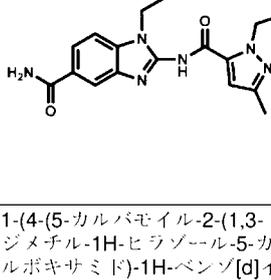
【表 1 1 - 1 2】

			<p>1H), 4.75 - 4.69 (m, 4H), 4.53 - 4.46 (m, 3H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.19 - 2.17 (m, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.33 - 1.32 (m, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 2H)</p>		10
<p>実施例 104</p>	<p>8-エチル-10,18,30-トリメチル-7,20-ジオキソ-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-テトラデカヒドロ-6H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-i]ジピラゾロ[5,1-m:4',3'-i][1,3,6,9,11,14]ヘキサアザシクロドコシン-3-カルボキサミド</p> 	<p>方法 19</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, <i>メタノール-d</i>₄) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 15.9, 7.1 Hz, 3H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.2 Hz, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.77 (s, 2H), 1.36 (dd, <i>J</i></p>	<p>LCMS 方法 A : Rt = 1.32分, [M+H]⁺ = 705.3</p>	20
			<p>(s, 6H), 1.77 (s, 2H), 1.36 (dd, <i>J</i></p>		30

【表 1 1 - 1 3】

			= 15.7, 8.6 Hz, 6H), 1.14 (s, 2H)		
実施例 105	<p>35-エチル-5,37-ジメチル-8,33-ジオキソ-3,4,9,11,18,23,-30,32,35,36-デカアザ-オクタシクロ [38.3.1.0^{3,7}.0^{10,18}.0^{12,17}.0^{23,31}.0^{24,29}.0^{34,38}]テトラゼトリアコンタ</p> <p>-1(44),4,6,10,-12(17),13,15,24(29),25,27,30,34(38),36,40,42-ヘンタデカエン-14,27-ジカルボキサミド</p> 	方法 19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.86 (br. s., 2H) 8.00-8.01 (m, 4H) 7.77-7.81 (m, 2H) 7.52-7.58 (m, 2H) 7.36 (s, 2H) 7.14 (t, J= 8.0 Hz, 2H) 6.98-7.00 (m, 1H) 6.61-6.65 (m, 2H) 5.99 (s, 2H) 4.56 (q, J= 6.7 Hz, 2H) 4.28 (s, 2H) 3.85-3.96 (m, 4H) 2.15 (s, 3H) 1.93 (m, 3H) 1.40-1.56 (m, 4H) 1.35 (t, J= 6.0 Hz, 3H)	LCMS 方法 A : Rt = 1.386 分, [M+H] ⁺ = 753.2	10 20 30
実施例 106	<p>1,1'-((2R,3R)-2,3-ジエトキシブタン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)</p>	方法 15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.93 (br. s., 2H) 8.02 (s, 4H) 7.81 (dd, J= 8.0, 1.2 Hz, 2H) 7.56 (d, J= 8.4 Hz, 2H) 7.35 (s, 2H) 6.68 (s, 2H) 4.55-4.69 (m, 6H) 4.43-4.48 (m, 2H) 4.05-	LCMS 方法 A : Rt = 1.372 分, [M+H] ⁺ = 766.8	40

【表 1 1 - 1 4】

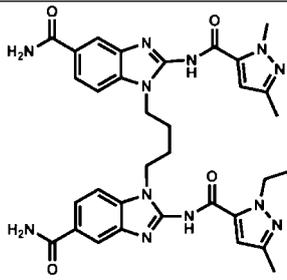
			4.07 (m, 2H) 3.49-3.57 (m, 2H) 3.13-3.20 (m, 2H) 2.11 (s, 6H) 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 6H) 0.77 (t, $J=7.0$ Hz, 6H)	
実施例 107	<p>1,1'-(ブタン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド), 2 トリフルオロ酢酸塩</p> 	方法 2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.85 (br. s., 2 H) 7.99 (s, 4 H) 7.77 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.36 (br. s., 2 H) 6.61 (s, 2 H) 4.51 - 4.69 (m, 4 H) 4.28 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.21 (m, 6 H) 1.88 (br. s., 4 H) 1.31 (t, $J=7.07$ Hz, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.76 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 679.6$
実施例 108	<p>1-(4-(5-カルバモイル-2-(1,3-ジメチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2 トリフルオロ酢酸塩</p> 	方法 20	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.82 (br. s., 2 H) 7.98 (s, 4 H) 7.76 (dd, $J=8.31, 1.47$ Hz, 2 H) 7.55 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.60 (s, 2 H) 4.57 (q, $J=7.01$ Hz, 4 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.77 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 665.6$

10

20

30

【表 1 1 - 1 5】

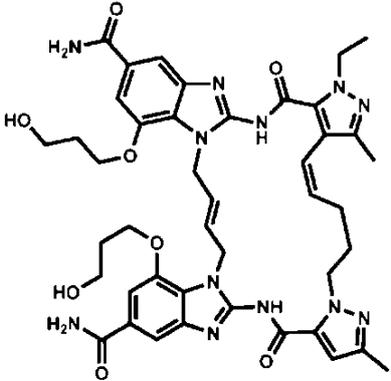
			Hz, 2 H) 4.28 (d, $J=5.87$ Hz, 4 H) 4.09 (s, 3 H) 2.10 (d, $J=4.65$ Hz, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 1.30 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H)	
実施例 109	1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(3-(シクロプロピル-1-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2 トリフルオロ酢酸塩	方法 20	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.99 (s, 4 H) 7.76 (dd, $J=8.56, 1.47$ Hz, 2 H) 7.54 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.66 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 4.57 (q, $J=7.01$ Hz, 2 H) 4.26 - 4.39 (m, 4 H) 4.09 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.70 - 1.90 (m, 5 H) 1.31 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H) 0.72 - 0.83 (m, 2 H) 0.46 - 0.57 (m, 2 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.84 分, [M+H] ⁺ = 691.6
実施例 110	(11Z,29E)-8-エチル-1,26-ビス(3-ヒドロキシプロホキシ)-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ	方法 19	^1H NMR (400 MHz, $\text{メタノール-}d_4$) δ ppm 7.71 (dd,	LCMS 方法 L: Rt = 0.75 分,

10

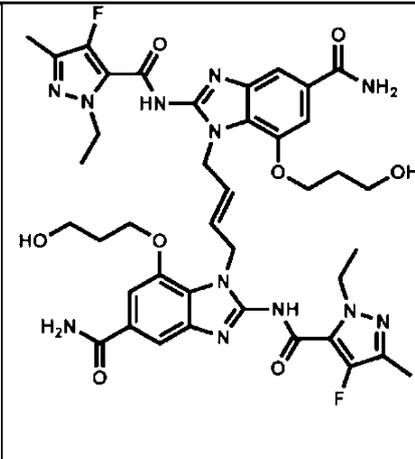
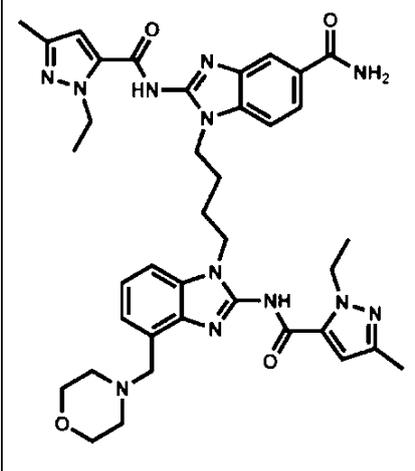
20

30

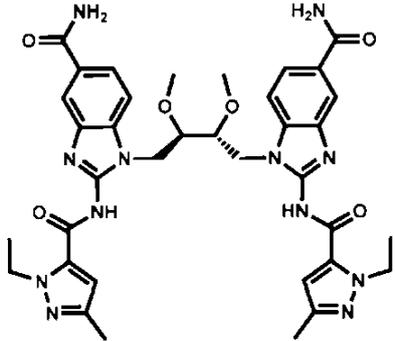
【表 1 1 - 1 6】

	<p>デカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒラソロ [5,1-e:4',3'f][1,3,6,15,17]ヘン タアザシクロヘンイコシン -3,24-ジカルボキサミド, 2 塩 酸塩</p> 		<p>J=5.32, 1.01 Hz, 2 H), 7.44 (dd, J=8.74, 1.14 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.46 (d, J=11.15 Hz, 1 H), 5.84 - 5.96 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.09 (br. s., 4 H), 4.62 - 4.75 (m, 2 H), 4.07 - 4.23 (m, 4 H), 3.72 - 3.79 (m, 4 H), 3.53 - 3.58 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.93 - 2.11 (m, 4 H), 1.54 - 1.71 (m, 4 H), 1.49 (t, J=7.10 Hz, 3 H);</p>	<p>[M+H]⁺ = 863.7</p>	10
<p>実施例 111</p>	<p>(E)-1,1'-(ブト-2-エン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロホキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド),</p>	<p>方法 2</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.90 (s, 2H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.64 (d, J=1.27 Hz, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 4 H), 5.87 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.40 - 4.62 (m, 6 H), 4.04 (t, J=6.08 Hz, 4 H), 3.43 (d, J=5.07 Hz, 4 H), 2.10 (s,</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.89 分, [M+2]⁺ /2= 431.5</p>	30
					40

【表 1 1 - 1 7】

			6H), 1.67 (t, J=6.08 Hz, 4 H), 1.24 (t, J=7.10 Hz, 6H);		10
実施例 112	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(モルホリノメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	方法 16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.80 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.48 (m, 2H), 7.14 (d, J = 27.8 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.48 – 4.67 (m, 4H), 4.27 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 2.42 (s, 4H), 2.11 (s, 6H), 1.88 (s, 4H), 1.30 (td, J = 7.0, 3.4 Hz, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.275 分, [M+H] ⁺ = 735.3	20 30 40
実施例 113	<p>((1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-</p>	方法 16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.81 (s, 2H), 7.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.78	LCMS 方法 A: Rt = 1.646 分,	

【表 1 1 - 1 9】

			1.05 – 1.47 (m, 12H)	
実施例 115	<p>1,1'-((2R,3R)-2,3-ジメトキシ ブタン-1,4-ジイル)ビス(2-(1- エチル-3-メチル-1H-ヒラゾー ル-5-カルボキサミド)-1H-ベン ゾ[d]イミダゾール-5-カルボ キサミド)</p> 	方法 15	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm) 12.99 (br. s, 2 H) 8.01 (s, 4 H), 7.81 (d, <i>J</i>=8.56 Hz, 2 H), 7.55 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 6.64 (s, 2 H), 4.53 - 4.70 (m, 6 H), 4.46 (dd, <i>J</i> =14.06, 8.68 Hz, 2 H), 4.04 (br. s., 2 H), 3.21 (s, 6 H), 2.11 (s, 6 H), 1.35 (t, <i>J</i>=7.09 Hz, 6H).</p>	LCMS 方法 A: Rt = 1.29 分, [M+H] ⁺ = 739.8
実施例 116	<p>(E)-1-(4-(6-カルバモイル -2-(1,3-ジエチル-1H-ヒラゾー ル-5-カルボキサミド)-1H-ベン ゾ[d]イミダゾール-1-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-(1,3-ジ エチル-1H-ヒラゾール-5-カル ボキサミド)-7-(3-ヒドロキシ フロホキシ)-1H-ベンゾ[d]イミ ダゾール-5-カルボキサミド</p>	方法 16	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.56 - 13.10 (m, 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.71 (d, <i>J</i>=8.56 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 3 H), 6.57 (d, <i>J</i>=13.20 Hz, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 5.71 - 5.82 (m, 1 H), 4.95 (d,</p>	方法 A: Rt = 1.339 分, [M+H] ⁺ = 779.8

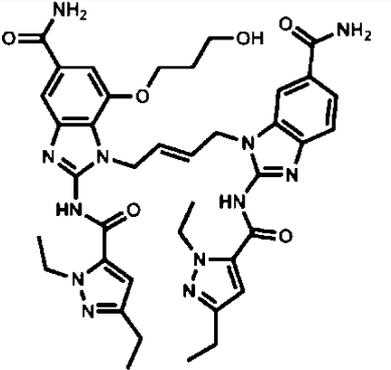
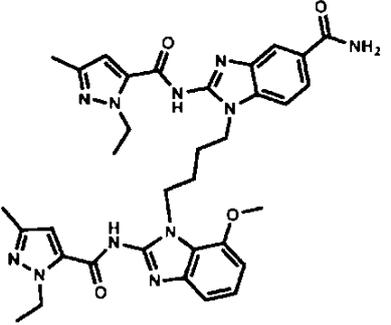
10

20

30

40

【表 1 1 - 2 0】

			$J=4.65$ Hz, 2 H), 4.84 (d, $J=4.89$ Hz, 2 H), 4.49 - 4.62 (m, 5 H), 4.11 (t, $J=6.36$ Hz, 2 H), 3.48 (q, $J=5.71$ Hz, 2 H), 2.43 - 2.49 (m, 2 H), 1.75 (t, J = 6.24 Hz, 2 H), 1.28 (t, $J=7.09$ Hz, 6 H), 1.13 (td, $J=7.64, 3.06$ Hz, 6 H)	
<p>実施例 117</p>	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1Hピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1Hピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1Hベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	<p>方法 16</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d</i>₆) δ ppm 12.82 (s, 2H), 7.98 (t, $J=$ 4.5 Hz, 2H), 7.73 - 7.81 (m, 1H), 7.54 (d, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 6.86 (dd, $J= 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J= 14.3$ Hz, 2H), 4.57 (dt, $J=$ 13.6, 6.8 Hz, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.11 (d, $J= 5.9$ Hz, 6H), 1.85 (s, 4H), 1.30</p>	<p>方法 A: Rt = 1.468 分, [M+H]⁺ = 666.3</p>

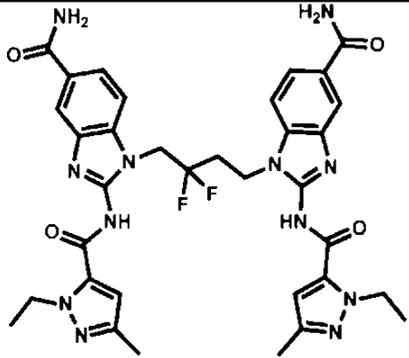
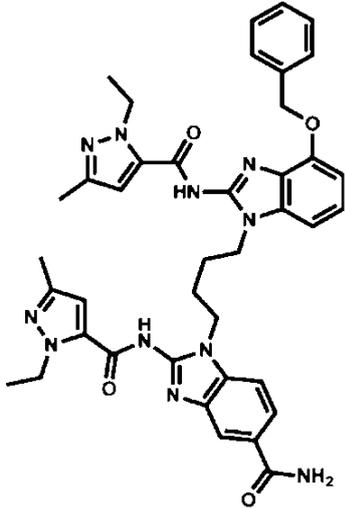
10

20

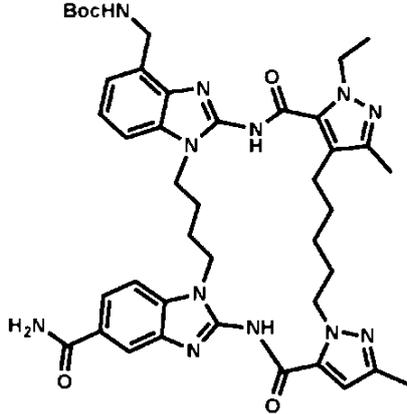
30

40

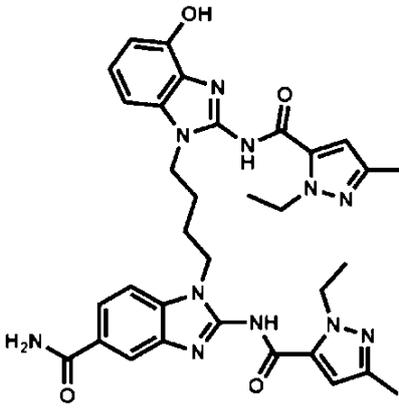
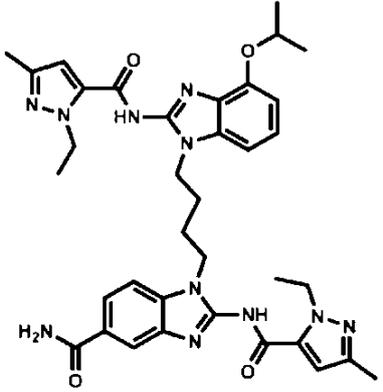
【表 1 1 - 2 2】

			<p>1H), 6.67 (d, $J = 17.3$ Hz, 2H), 4.89 (t, $J = 14.3$ Hz, 2H), 4.35 – 4.68 (m, 6H), 2.61 – 2.82 (m, 2H), 1.92 – 2.14 (m, 6H), 1.16 – 1.39 (m, 6H)</p>		10
<p>実施例 120</p>	<p>1-(4-(4-(ベンジルオキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	<p>方法 11</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.92-7.02 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.43-4.62 (m, 4H), 4.15-4.31 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (br s, 4H), 1.28 (dt, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 6H)</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 1.18 分, [M+H]⁺ = 742.5</p>	20
					30
					40

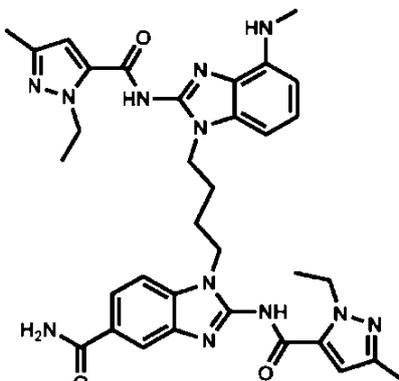
【表 1 1 - 2 3】

<p>実施例 121</p> <p>((24-カルバモイル-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,2 8,29,30,31-テトラデカ-ヒドロ ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベン ゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒ ラゾロ [5,1-e:4',3'f][1,3,6,15,17]ヘン タアザシクロヘンイコシン-4- イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル</p> 	<p>13</p>	<p>¹H NMR (DMSO- d₆) δ 12.90 (br. s., 1H), 12.36 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 2H), 7.84 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.38 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.15-4.33 (m, 4H), 2.74-2.87 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (br. s., 4H), 1.80 (br. s., 2H), 1.32-1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H)</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 1.10 分, [M+H]⁺ = 805.6</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>
<p>実施例 122</p> <p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラ ゾール-5-カルボキサミ ド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル -1H-ヒラゾール-5-カルボキサ ミド)-4-ヒドロキシ-1H-ベン ゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブ チル)</p>	<p>方法 11</p>	<p>¹H NMR (DMSO- d₆) δ 12.73 (br. s, 1H), 7.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.81-7.92 (m,</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.91 分,</p>	

【表 1 1 - 2 4】

	<p>-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 		<p>¹H), 7.61-7.74 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 1H), 6.79-6.90 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.49-6.58 (m, 2H), 4.49-4.64 (m, 4H), 4.13-4.30 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.84 (br s, 4H), 1.18-1.37 (m, 6H)</p>	<p>[M+H]⁺ = 652.2</p>	10
<p>実施例 123</p>	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-4-イソプロポキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	<p>方法 11</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 11.96 (br. s., 1 H), 7.98 (d, <i>J</i>=1.0 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, <i>J</i>=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i>=7.1 Hz, 1 H), 6.51 - 6.63 (m, 2 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.45 - 4.62</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 1.05 分, [M+H]⁺ = 694.7</p>	30
					40

【表 1 1 - 2 5】

			(m, 4 H), 4.24 (m, 4 H), 2.11 (s, 6 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.20 - 1.41 (m, 12H)	
実施例 124	2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラ ゾール-5-カルボキサミ ド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル -1H-ピラゾール-5-カルボキサ ミド)-4-(メチルアミノ)-1H-ベン ゾ[d]イミダゾール-1-イル) ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ ール-5-カルボキサミド 	方法 11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.83 (s, 1 H), 12.38 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.04 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.35 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 4.57 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.19 (br. s., 2 H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.29 (q, <i>J</i> =6.8 Hz, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.92 分, [M+H] ⁺ = 665.6
実施例 125	1-(4-(4-アミノ-2-(1-エチル-3- メチル-1H-ピラゾール-5-カル ボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミ ダゾール-1-イル)ブチル)-2-	方法 11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.90 (br s, 1H), 12.30 (br s,	LCMS 方法 D: Rt = 0.88 分,

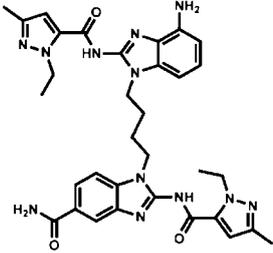
10

20

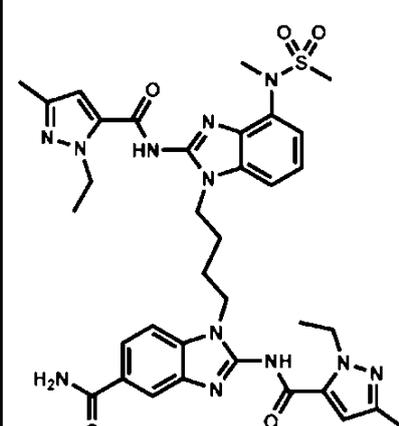
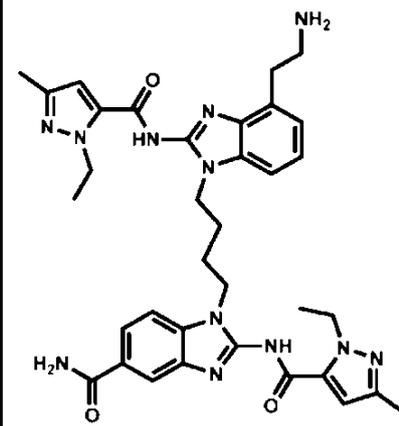
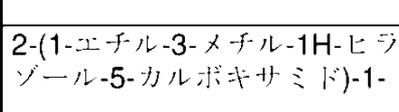
30

40

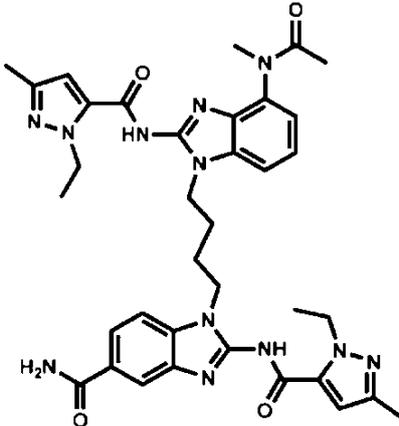
【表 1 1 - 2 6】

	<p>(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリス(トリフルオロ酢酸)塩</p> 		<p>1H), 7.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 6.95 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.56 (q, $J=7.2$ Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.14 - 4.23 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.22 - 1.36 (m, 6 H)</p>	<p>[M+H]⁺ = 651.6</p>	10
<p>実施例 126</p>	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(N-メチルメチルスルホンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, ビス(トリフルオロ酢酸)塩</p>	<p>方法 11</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.83 (br. s., 1 H), 12.05 (br. s., 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.41 (br. s., 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H),</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.98 分, [M+H]⁺ = 743.7</p>	20
					30

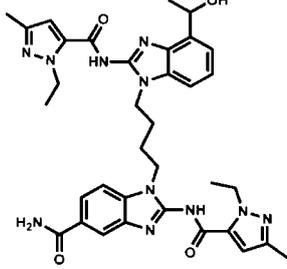
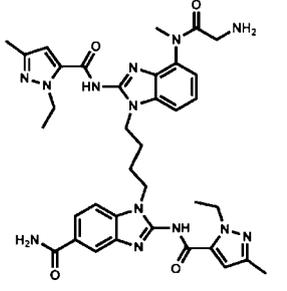
【表 1 1 - 2 7】

			<p>6.62 (s, 2 H), 4.46 - 4.62 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 3.31 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.20 - 1.34 (m, 6 H)</p>		10
実施例 127	<p>1-(4-(4-(2-アミノエチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリス(トリフルオロ酢酸)塩</p> 	方法 11	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 7.98 (d, <i>J</i>=1.3 Hz, 2 H), 7.73 - 7.85 (m, 4 H), 7.54 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.48 - 4.61 (m, 4 H), 4.20 - 4.31 (m, 4 H), 3.05 - 3.19 (m, 4 H), 2.11 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.29 (t, <i>J</i>=7.0 Hz, 3 H), 1.28 (t, <i>J</i>=7.0 Hz, 3 H)</p>	LCMS 方法 D: Rt = 0.78 分, [M+H] ⁺ = 679.6	20
実施例 128	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-</p> 	方法 11	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ</p>	LCMS 方法	40

【表 1 1 - 2 8】

	<p>(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-4-(N-メチルアセトアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 		<p>ppm 12.81 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.24 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.43 - 4.59 (m, 4 H), 4.24 (br. s., 4 H), 3.14 (s, 3 H), 2.11 (br. s., 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.66 (s, 3 H), 1.27 (m, 6 H)</p>	<p>N: Rt = 6.584 分, $[M+H]^+ = 707.2$</p>	10
<p>実施例 129</p>	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p>	<p>方法 11</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H), 7.92 - 8.02 (m, 2 H), 7.76 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.17 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H),</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.95 分, $[M+H]^+ = 680.6$</p>	30
					40

【表 1 1 - 2 9】

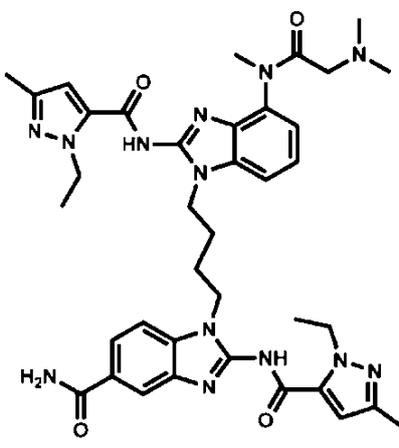
			<p>6.61 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.88 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J=4.3$ Hz, 1 H), 4.56 (m, 4 H), 4.27 (m, 4 H), 2.10 (d, $J=1.3$ Hz, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.42 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 1.29 (q, $J=7.3$ Hz, 6 H)</p>	
<p>実施例 130</p>	<p>1-(4-(4-(2-アミノ-N-メチルアセトアミド)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリス(トリフルオロ酢酸)塩</p> 	<p>方法 11</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.81 (br. s, 1H), 8.16 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.92 (br. s., 2 H), 7.77 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.56 (q, $J=6.9$ Hz, 4 H), 4.46 (br. s., 2 H), 4.26 (br. s., 4 H), 3.24 (s, 3 H), 2.08 -</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.78 分, [M+H]$^+$ = 722.6</p>

10

20

30

【表 1 1 - 3 1】

			<p>H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 6.62 (s, 2 H), 4.52 - 4.63 (m, 6 H), 4.28 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 2.70 (d, $J=4.0$ Hz, 6 H), 2.11 (d, $J=1.5$ Hz, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.28 (dt, $J=14.1, 7.0$ Hz, 6 H)</p>	
<p>実施例 133</p>	<p>1-(4-(4-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリス(トリフルオロ酢酸)塩</p>	<p>方法 11</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.82 (br. s, 1H), 12.7 (br. s, 1H), 10.91 (s, 1 H), 9.94 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.55 (q, $J=6.8$ Hz, 4 H), 4.27</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.80 分, $[\text{M}+2\text{H}]^+ / 2 = 369.0$</p>

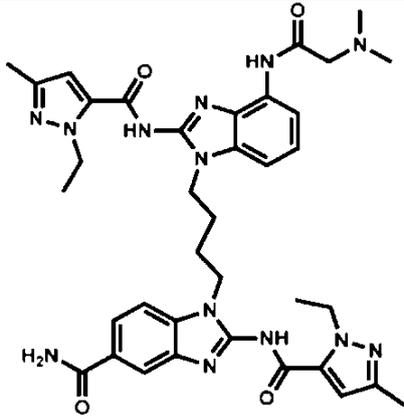
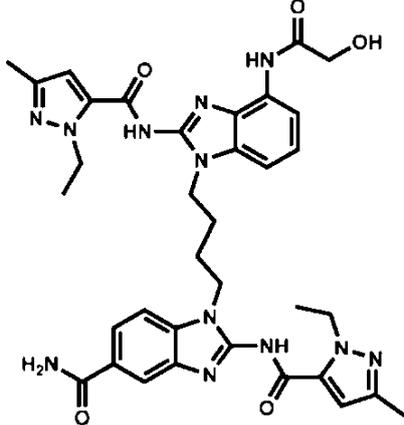
10

20

30

40

【表 1 1 - 3 2】

			(br. s., 6 H), 2.92 (s, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 6 H)	
実施例 134	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、ピストリフルオロ酢酸塩</p> 	方法 11	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.83 (br. s., 1 H), 12.52 (br. s., 1 H), 10.32 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 4.50 - 4.62 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 4.14 (s, 2 H), 2.68 (br. s., 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.30 (q, $J=7.0$ Hz, 6H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.86 分, $[\text{M}+2\text{H}]^+ / 2 = 355.4$

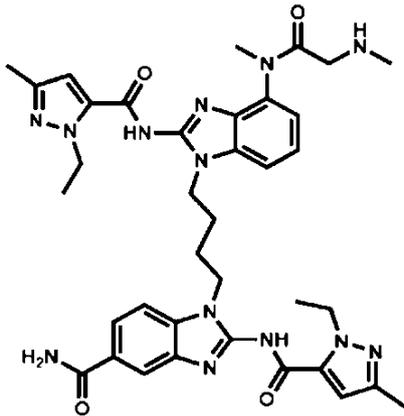
10

20

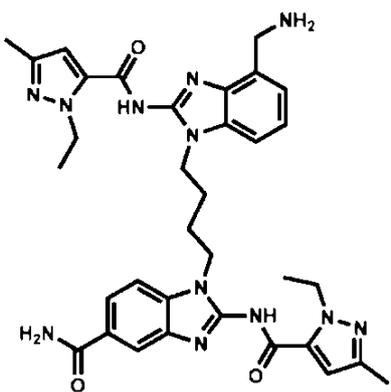
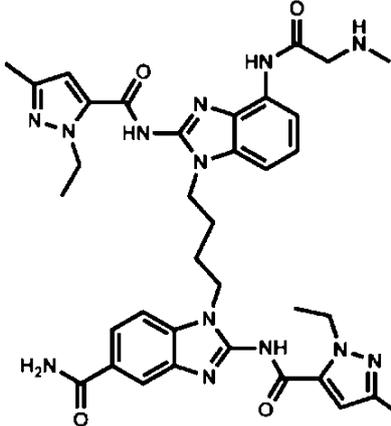
30

40

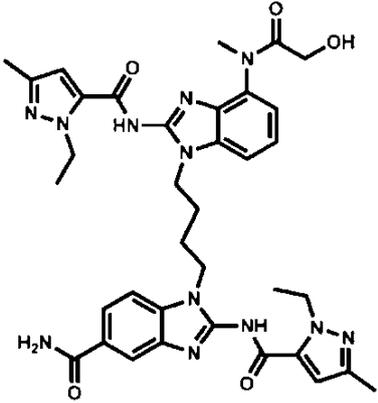
【表 1 1 - 3 3】

実施例 135	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(N-メチル-2-(メチルアミノ)アセトアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリス(トリフルオロ酢酸塩)</p> 	方法 11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.83 (br. s., 1 H), 8.61 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.04 (m, 2 H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.44 - 7.59 (m, 2 H), 7.19 - 7.40 (m, 3 H), 6.55 - 6.64 (m, 2 H), 4.48 - 4.63 (m, 4 H), 4.26 (br. s., 6 H), 3.33 (s, 1 H), 3.24 (s, 2 H), 2.63 - 2.71 (m, 1 H), 2.44 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 6 H), 1.76 - 1.95 (m, 4 H), 1.28 (q, $J=6.7$ Hz, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.79 分, $[\text{M}+2\text{H}]^+ / 2 = 369.0$	10
実施例 136	<p>1-(4-(4-(アミノメチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリス(トリフルオロ酢酸塩)</p>	方法 11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.82 (br. s., 1 H), 12.53 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 3 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.55 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.25 - 7.39 (m, 3 H), 6.61 (s,	LCMS 方法 D: Rt = 0.76 分, $[\text{M}+2\text{H}]^+ / 2 = 333.4$	40

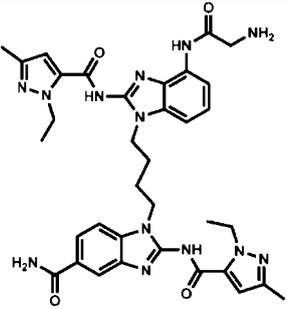
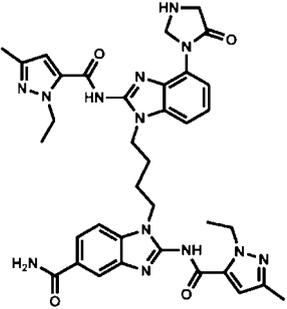
【表 1 1 - 3 4】

			<p>2 H), 4.56 (d, $J=7.0$ Hz, 4 H), 4.38 (m, 2 H), 4.27 (br. s., 4 H), 2.10 (s, 6 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.36 (m, 6 H)</p>		10
<p>実施例 137</p>	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, トリストリフルオロ酢酸塩</p> 	<p>方法 11</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.80 (br. s., 1 H), 12.54 (br. s., 1 H), 10.86 (br. s., 1 H), 8.88 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, $J=7.0$ Hz, 4 H), 4.26 (m, 4 H), 4.08 (t, $J=5.5$ Hz, 2 H), 2.63 - 2.72 (m, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 6 H)</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.79 分, [M+2H]$^{+}/2=$ 362.0</p>	20
					40

【表 1 1 - 3 5】

<p>実施例 138</p>	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド,ビストリフルオロ酢酸塩</p> 	<p>方法 11</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.99 (d, <i>J</i>=1.3 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, <i>J</i>=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (br. s., 2 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.26 (t, <i>J</i>=7.9 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i>=7.3 Hz, 1 H), 6.61 (br. s., 2 H), 4.45 - 4.63 (m, 4 H), 4.25 (br. s., 4 H), 3.44 - 3.86 (br. s., 2 H), 3.29 (br. s., 1 H), 3.18 (br. s., 3 H), 2.11 (br. s., 3 H), 2.10 (br. s., 3 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.35 (m, 6 H)</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.86 分, [M+2H]⁺/2 = 362.4</p>	10	20	30
<p>実施例 139</p>	<p>1-(4-(4-(2-アミノアセトアミド)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p>	<p>方法 11</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.82 (br. s, 1H), 12.6 (br. s, 1H), 10.81 (s, 1 H), 8.20 (br. s., 3 H), 7.97 (d, <i>J</i>=1.3 Hz, 2 H), 7.76 (dd, <i>J</i>=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i>=8.0</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.79 分, [M+H]⁺ = 708.6</p>	40		

【表 1 1 - 3 6】

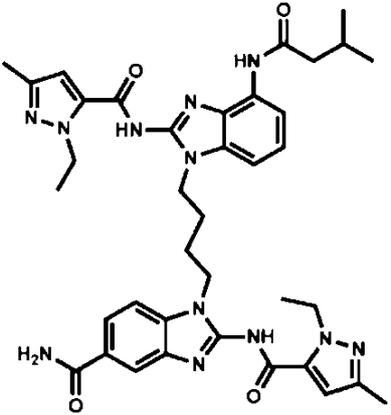
			<p>Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, $J=7.0$ Hz, 4 H), 4.26 (d, $J=6.3$ Hz, 4 H), 3.85 - 4.02 (m, 2 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 6 H)</p>	
<p>実施例 140</p>	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(5-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	<p>方法 11</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.7 (br. s, 1H), 12.4 (br. s, 1H), 7.96 (s, 2 H), 7.74 (dd, $J=8.4, 1.3$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.23 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.86 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.64 (m, 4 H), 4.26 (br. s., 4 H), 3.73 (br. s., 1</p>	<p>LCMS 方法 E: Rt = 0.73 分, [M+H]$^+$ = 720.9</p>

10

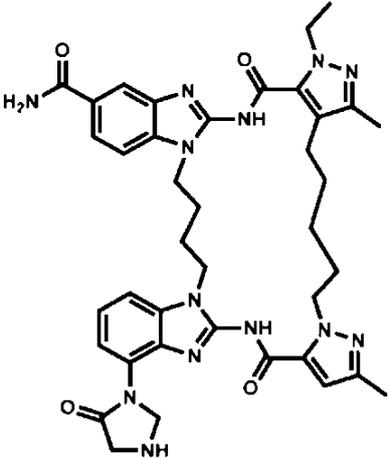
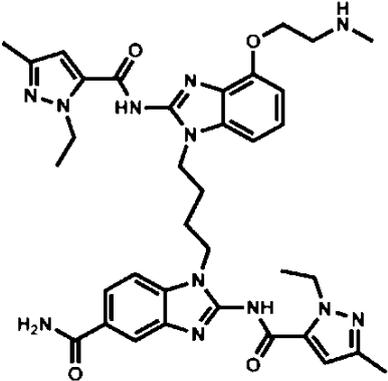
20

30

【表 1 1 - 3 8】

	<p>カルボキサミド)-4-(3-メチル ブタンアミド)-1H-ベンゾ[d]イ ミダゾール-1-イル)プチ ル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール -5-カルボキサミド</p> 		<p>1 H), 10.36 (s, 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 7.76 (dd, $J=8.4, 1.3$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.56 (q, $J=7.0$ Hz, 4 H), 4.18 - 4.32 (m, 4 H), 2.33 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.09 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.29 (td, $J=7.0, 4.6$ Hz, 6 H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H)</p>	<p>[M+H]⁺ = 736.1</p>	10
<p>実施例 143</p>	<p>8-エチル-10,18-ジメチル -7,20-ジオキソ-23-(5-オキソ イミダゾリジン-1-イ ル)-6,7,8,11,12,13,14,15,20,2 1,28,29,30,31-テトラデカヒド ロベンゾ[4,5]-イミダゾ[1,2-a] ベンゾ[4,5]イミダゾ-[2,1-p]ジ ヒラゾロ [5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ヘン タアザ-シクロヘンイコシン -3-カルボキサミド</p>	<p>方法 13</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.02 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.06 (br. s., 1</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 0.83 分, [M+H]⁺ = 760.4</p>	40	

【表 1 1 - 3 9】

			<p>H), 6.55 (br. s., 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.74 (br. s., 2 H), 4.47 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 4.24 (br. s., 4 H), 3.55 (br. s., 2 H), 2.82 (br. s., 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.92 (br. s., 4 H), 1.81 (br. s., 2 H), 1.49 (br. s., 2 H), 1.38 (br. s., 2 H), 1.30 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H)</p>	
<p>実施例 144</p>	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド</p> 	<p>方法 11</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 11.98 (br. s., 1 H), 8.90 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 6.91 (dd, $J=6.1, 2.9$ Hz, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, $J=6.7$ Hz, 4 H), 4.37 (t, $J=4.4$ Hz, 2 H), 4.25 (d, $J=7.6$</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 0.79 分, [M+H]$^+$ = 709.4</p>

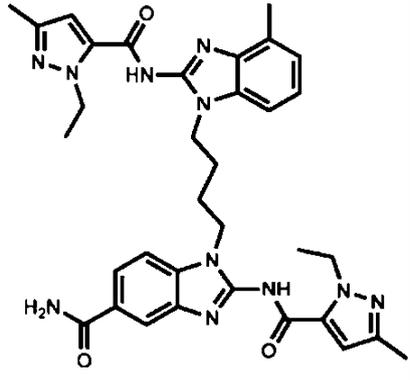
10

20

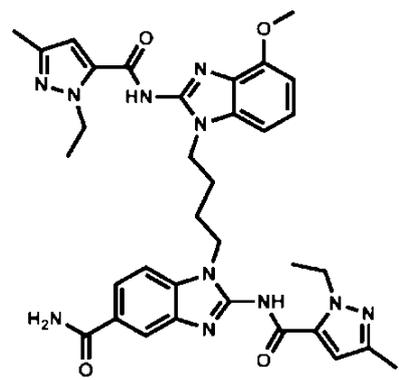
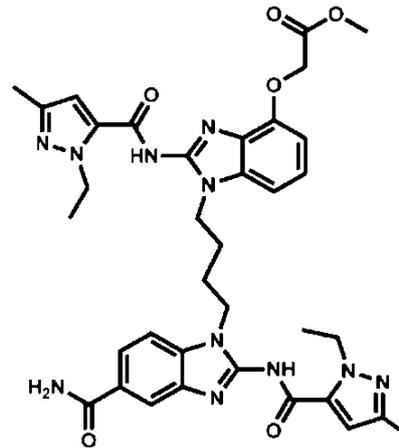
30

40

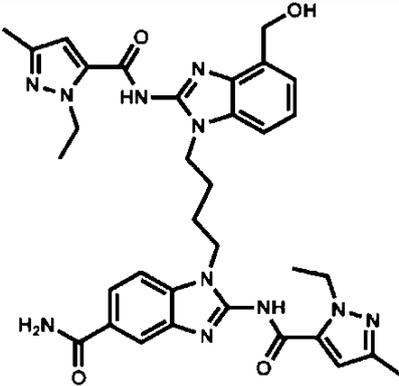
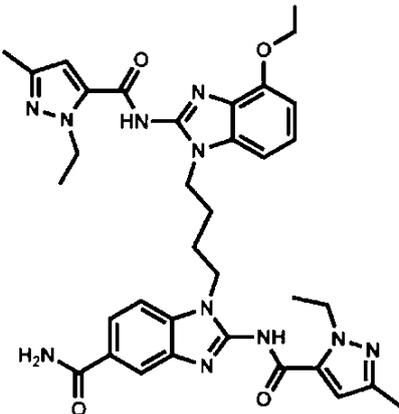
【表 1 1 - 4 1】

			1.30 (t, $J=6.97$ Hz, 3 H)		
実施例 146	2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2 トリフルオロ酢酸塩	方法 11	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.29 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 6 H) 4.25 (d, $J=7.83$ Hz, 4 H) 4.55 (quin, $J=6.69$ Hz, 4 H) 6.59 (s, 2 H) 7.01 - 7.19 (m, 2 H) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 7.53 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=8.46$, 1.39 Hz, 1 H) 7.92 - 8.05 (m, 2 H) 12.83 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.98 分, [M+H] $^+$ = 650.5	10
					20
実施例 147	2-((1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)オキシ)酢酸メチル, 2 トリフルオロ酢酸塩	方法 11	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.22 - 1.34 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.11 (d, $J=1.00$ Hz, 6 H) 3.94 (s, 3 H) 4.24 (d, $J=9.29$ Hz, 4 H) 4.45 - 4.60 (m, 4 H) 6.56 - 6.64 (m, 2 H) 6.90 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.23 (m, 2	LCMS 方法 D: Rt = 1.03 分, [M+H] $^+$ = 666.5	30
					40

【表 1 1 - 4 2】

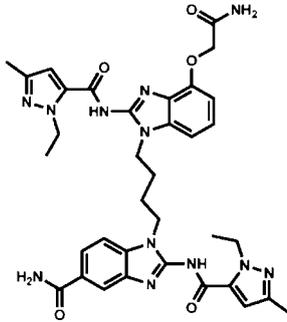
			<p>H) 7.33 (br. s., 1 H) H) 7.51 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=8.53, 1.51$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=1.51$ Hz, 2 H) 12.80 (br. s., 2 H)</p>		10
実施例 148	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2 トリフルオロ酢酸塩</p> 	方法 16	<p>^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.29 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.11 (s, 6 H) 3.71 (s, 3 H) 4.25 (br. s., 4 H) 4.56 (q, $J=7.01$ Hz, 4 H) 6.58 - 6.65 (m, 2 H) 5.00 (s, 2 H) 6.88 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.51 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=8.44, 1.59$ Hz, 1 H) 7.90 - 8.00 (m, 2 H) 12.79 (br. s., 2 H)</p>	LCMS 方法 D: Rt = 0.97 分, [M+H] ⁺ = 724.5	20
実施例 149	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(2-ヒドロキシエトキシ))</p>	方法 16	<p>^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.20 - 1.39 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.10</p>	LCMS 方法 D: Rt = 0.90 分,	40

【表 1 1 - 4 4】

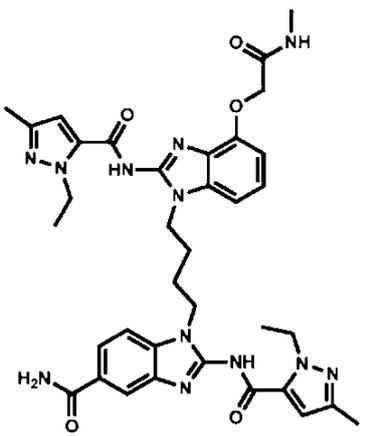
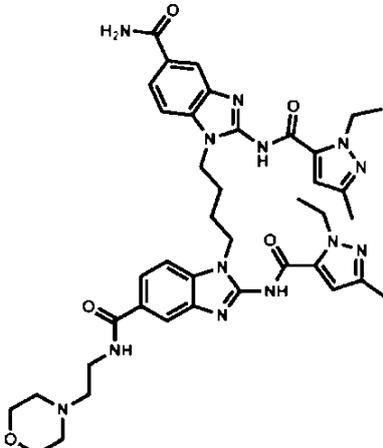
			<p>H) 7.41 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=8.56, 1.47$ Hz, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 12.17 (br. s., 1 H) 12.80 (br. s., 2 H)</p>		10
<p>実施例 151</p>	<p>1-(4-(4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	<p>方法 16</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.18 - 1.38 (m, 6 H) 1.80 - 1.94 (m, 4 H) 2.11 (s, 6 H) 2.85 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 4.26 (d, $J=10.27$ Hz, 4 H) 4.49 - 4.64 (m, 4 H) 5.02 (s, 2 H) 6.60 (d, $J=9.29$ Hz, 2 H) 6.81 - 6.92 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.52 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=8.44, 1.35$ Hz, 1 H) 7.87 - 8.03 (m, 2 H) 12.09 (br. s., 1 H) 12.80 (s, 1 H)</p>	<p>LCMS 方法 E: Rt = 0.88 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 737.5$</p>	20
					40

【表 1 1 - 4 5】

実施例 152	1-(4-(4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2トリフルオロ酢酸塩	方法 16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 1.26 - 1.33 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.07 - 2.14 (m, 6 H) 4.25 (d, <i>J</i> =9.54 Hz, 6 H) 4.51 - 4.60 (m, 4 H) 6.59 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1 H) 6.86 (dd, <i>J</i> =5.62, 3.42 Hz, 1 H) 7.13 - 7.16 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 2 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =8.31, 1.47 Hz, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.44 (br. s., 1 H) 12.77 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.86 分, [M+H] ⁺ = 709.4	10
実施例 153	2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	方法 16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 1.25 - 1.35 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.18 (m, 6 H) 2.75 (d, <i>J</i> =4.40 Hz, 3 H) 4.25 (br. s., 4 H) 4.52 - 4.63 (m, 7 H) 6.54 - 6.63 (m, 2 H) 6.84 - 6.90	LCMS 方法 D: Rt = 0.89 分, [M+H] ⁺ = 723.5	30



【表 1 1 - 4 6】

			<p>(m, 1 H) 7.16 (d, $J=4.65$ Hz, 2 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.53 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 8.64 (d, $J=4.40$ Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H) 12.80 (br. s., 1 H)</p>	
<p>実施例 154</p>	<p>1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-N-(2-モルホリノエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 3 トリフルオロ酢酸塩</p> 	<p>方法 11</p> <p>^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.66 (br. s., 1 H) 8.70 - 8.77 (m, 1 H) 7.98 (s, 3 H) 7.68 - 7.81 (m, 2 H) 7.57 (dd, $J=19.20$, 8.34 Hz, 2 H) 7.38 (br. s., 1 H) 6.61 (d, $J=9.60$ Hz, 2 H) 4.51 - 4.66 (m, 4 H) 4.29 (br. s., 4 H) 4.03 (d, $J=11.87$ Hz, 2 H) 3.54 - 3.75 (m, 6 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.16 (d, $J=9.60$ Hz, 2 H) 2.07 - 2.13 (m, 1 H) 2.11 (s, 6 H) 1.88 (br. s., 4 H)</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 0.75 分, [M+H]⁺ = 792.7</p>	

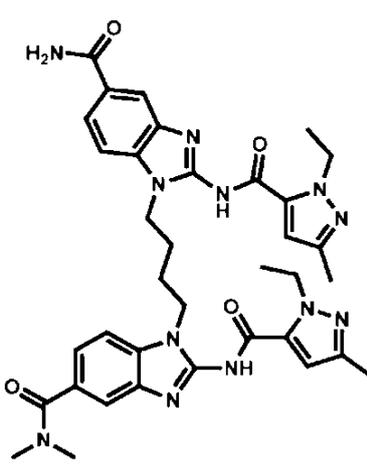
10

20

30

40

【表 1 1 - 4 7】

			1.31 (m, $J=7.07$ Hz, 6 H).	
実施例 155	1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-N,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド 	方法 11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.73 - 12.87 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 7.75 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.58 (m, 3 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.24 (dd, $J=8.34$, 1.26 Hz, 1 H) 6.60 (d, $J=9.60$ Hz, 2 H) 4.56 (d, $J=7.07$ Hz, 4 H) 4.27 (d, $J=6.32$ Hz, 4 H) 2.95 (br. s., $J=15.66$ Hz, 6 H) 2.09 (d, $J=1.77$ Hz, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 1.30 (m, $J=7.07$ Hz, 6 H) 1.23 (s, 1 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.86 分, [M+H] ⁺ = 707.7
実施例 156	1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-N-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド, 2 トリフルオロ酢酸塩	方法 11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.84 (br. s., 2 H) 8.41 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=14.15$ Hz, 3 H) 7.75 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.54	LCMS 方法 C: Rt = 0.80 分, [M+H] ⁺ = 693.6

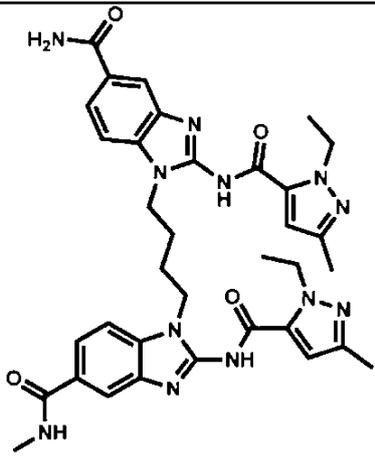
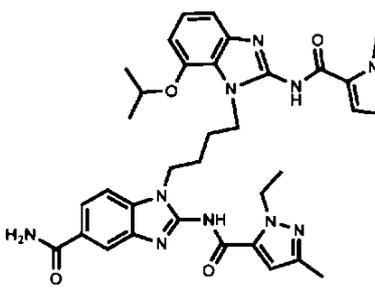
10

20

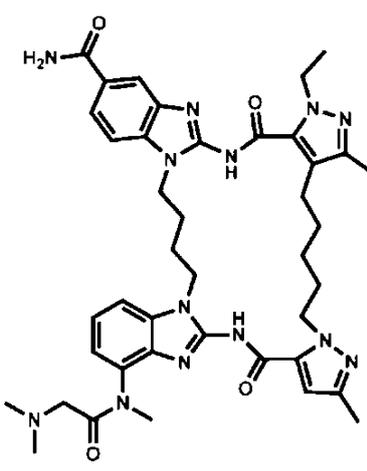
30

40

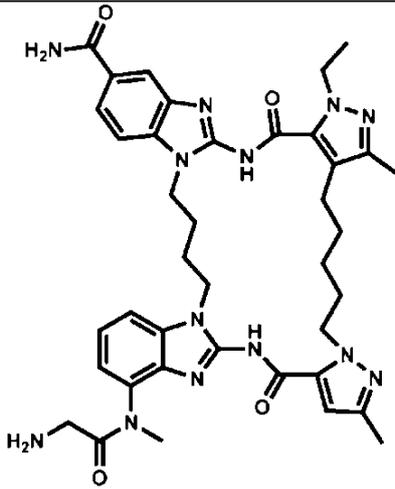
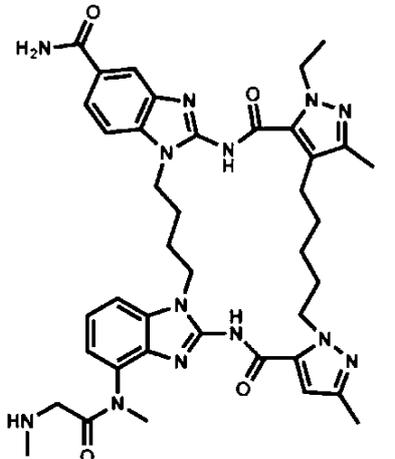
【表 1 1 - 4 8】

			(dd, $J=8.46, 2.65$ Hz, 2 H) 7.34 (br. s., 1 H) 6.59 (s, 2 H) 4.56 (q, $J=6.99$ Hz, 4 H) 4.27 (br. s., 4 H) 2.79 (d, $J=4.29$ Hz, 3 H) 2.09 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.29 (t, $J=6.95$ Hz, 6 H)		10
実施例 157	2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-イソフロホキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	方法 11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.78 (br s, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 4H), 4.43 - 4.22 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97 - 1.69 (m, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 6H), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.518 分, [M+H] ⁺ = 694.5	20
					30
実施例 158	23-(2-(ジメチルアミノ)-N-メチルアセトアミド)-8-エチル-	方法 13	¹ H NMR (メタノール-d ₄)	LCMS 方法 A:	40

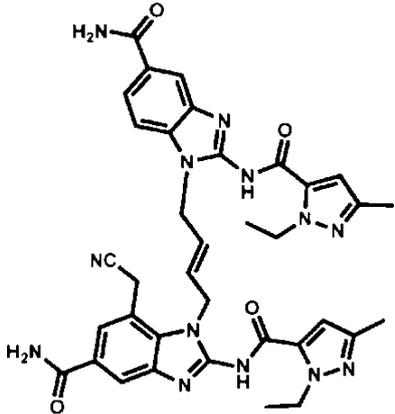
【表 1 1 - 4 9】

	<p>10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,2 8,29,30,31-テトラデカヒドロ ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベ ンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒ ラゾロ</p> <p>[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-ヘン タアザシクロヘンイコシン-3- カルボキサミド,トリフルオロ 酢酸塩</p> 		<p>δ 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.35 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.35 (br. s., 6H), 3.71 (br. s., 2H), 3.43 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.79-2.92 (m, 6H), 2.29 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.20 (br. s., 4H), 2.05 (br. s., 4H), 1.90 (br. s., 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.32-1.45 (m, 6H)</p>	<p>Rt = 0.82 分, [M+H]⁺ = 790.6</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>実施例 159</p>	<p>23-(2-アミノ-N-メチルアセト アミド)-8-エチル-10,18-ジメ チル-7,20-ジオキソ -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,2 8,29,30,31-テトラデカヒドロ ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベ ンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒ ラゾロ</p> <p>[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-ヘン タアザシクロヘンイコシン-3- カルボキサミド</p>	<p>方法 13</p>	<p>¹H NMR (DMSO- d₆) δ 7.95-8.07 (m, 2H), 7.88 - 7.15 (m, 5H), 6.75 (br s, 1H), 4.69 (br. s, 2H), 4.35 (br. s, 6H), 4.49 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.22 (br. s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.75-2.89 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.91 (br. s, 3H), 1.72-1.85 (m,</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 0.81 分, [M+H]⁺ = 762.7</p>	<p>30</p> <p>40</p>

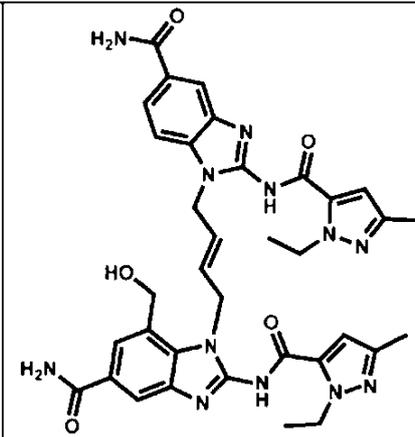
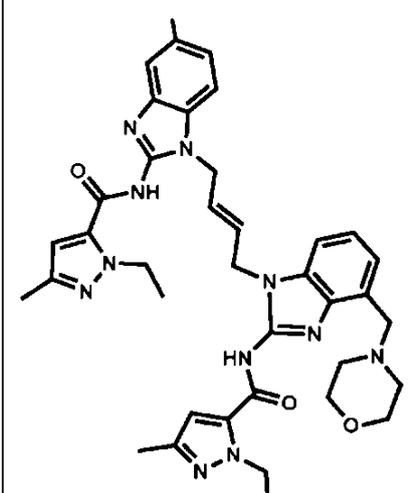
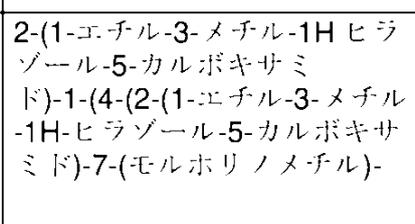
【表 1 1 - 5 0】

			<p>3H), 1.50 (br. s, 2H), 1.24-1.41 (m, 6H)</p>		10
<p>実施例 160</p>	<p>8-エチル-10,18-ジメチル-23-(N-メチル-2-(メチルアミノ)アセトアミド)-7,20-ジオキソ</p> <p>-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒラゾロ</p> <p>[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-ハンタアザシクロヘンイコシン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩</p> 	<p>方法 13</p>	<p>¹H NMR (メタノール-d₄) δ 7.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.35 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.35 (br. s., 6H), 3.71 (br. s., 2H), 3.43 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.79-2.92 (m, 3H), 2.29 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.20 (br. s., 4H), 2.05 (br. s., 6H), 1.90 (br. s., 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.32-1.45 (m, 6H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 0.80 分, [M+H]⁺ = 776.6</p>	20
					30
					40

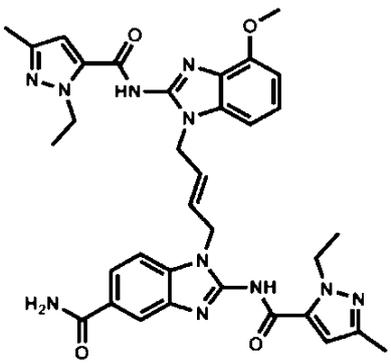
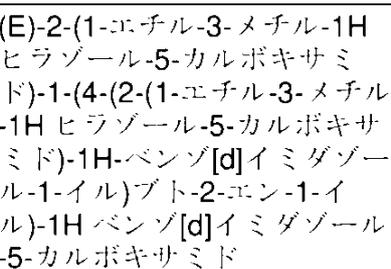
【表 1 1 - 5 1】

<p>実施例 161</p>	<p>(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-7-(シアノメチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	<p>方法 9</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.90 (br s, 2H), 8.12 – 7.80 (m, 4H), 7.73 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 6.01 – 5.94 (m, 1H), 5.62 – 5.54 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.56 – 4.46 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.29 – 1.23 (m, 6H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.29 分, [M+H]⁺ = 716.4</p>	10	20
<p>実施例 162</p>	<p>(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p>	<p>方法 9</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (br s, 2H), 8.02 – 7.91 (m, 4H), 7.72 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H) 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 5.98 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 5.51 (dd, <i>J</i> = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 4.61 (s,</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.234 分, [M+H]⁺ = 707.9</p>	30	40

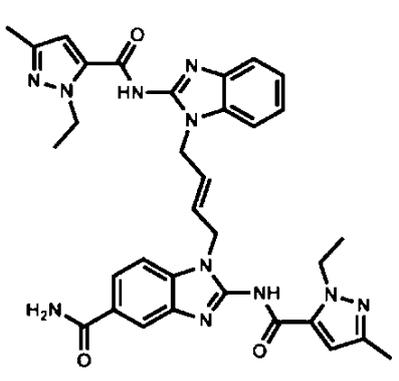
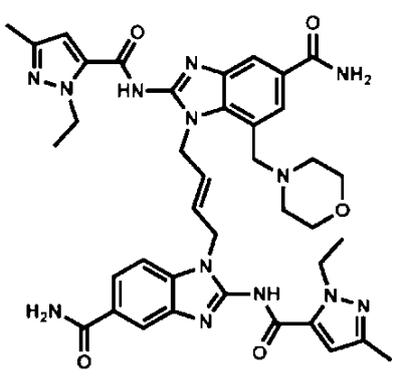
【表 1 1 - 5 2】

			2H), 4.55 – 4.48 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.29 – 1.25 (m, 6H)		10
実施例 163	<p>(E)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-4-(モルホリノメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	方法 11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.90 (br s, 2H), 9.81 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.72 – 7.23 (m, 6H), 6.56 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 2H), 5.93 – 5.85 (m, 2H), 4.85 (br s, 4H), 4.72 (br s, 2H), 4.54 – 4.50 (m, 4H), 3.8 (br s, 2H), 3.5 (br s, 2H), 3.26 (br s, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.30 – 1.22 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.308 分, [M+H] ⁺ = 733	20
実施例 164	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(モルホリノメチル)-</p> 	方法 11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.84 (s, 2), 10.03 (s, 1), 7.97 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2),	LCMS 方法 A: Rt = 1.329 分,	40

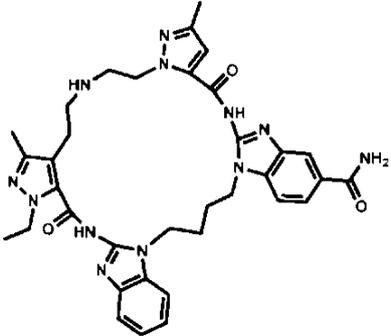
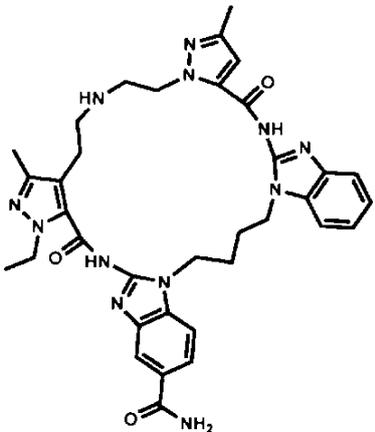
【表 1 1 - 5 4】

			$J = 6.8 \text{ Hz, 2H}$), 4.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.61 (d, $J = 8.6 \text{ Hz, 3H}$), 2.09 (d, $J = 14.8$ Hz, 6H), 1.88 (dd, $J = 29.7, 5.6$ Hz, 4H), 1.29 (dt, $J = 9.8, 7.1 \text{ Hz}$, 6H)		10
実施例 166	(E)-2-(1-エチル-3-メチル-1H ピラゾール-5-カルボキサミ ド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル -1Hピラゾール-5-カルボキサ ミド)-4-メトキシ-1Hベンゾ[d] イミダゾール-1-イル)プロト-2- エン-1-イル)-1Hベンゾ[d]イミ ダゾール-5-カルボキサミド 	方法 11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 7.97 (m, 2 H), 7.72 (d, $J = 8.3 \text{ Hz, 1 H}$), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.14 (t, $J = 8.1 \text{ Hz, 1 H}$), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.58 (m, 2 H), 5.90 (s, 2 H), 4.82 (m, 4H), 4.52 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 2.14 (s, 6 H), 1.30 - 1.24 (m, 6 H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.496 分, $[\text{M} + \text{H}]^+ =$ 664.2	20 30
実施例 167	(E)-2-(1-エチル-3-メチル-1H ピラゾール-5-カルボキサミ ド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル -1Hピラゾール-5-カルボキサ ミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ ール-1-イル)プロト-2-エン-1-イ ル)-1Hベンゾ[d]イミダゾ ール-5-カルボキサミド 	方法 11	$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 12.76 (br. m., 2 H), 7.96 (m, 2 H), 7.71 (d, $J = 8.5 \text{ Hz, 1 H}$),	LCMS 方法 A: Rt = 1.447 分, $[\text{M} + \text{H}]^+ =$ 634.2	40

【表 1 1 - 5 5】

			<p>7.50 (s, 1 H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.16 (m, 2H), 6.55 (d, $J=7.4$ Hz, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 4.83 (s, 4 H), 4.53 (q, J $=7.1$ Hz, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.28 (m, 6 H)</p>		10
実施例 168	<p>(E)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-(モルホリノメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	方法 16	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.10 (br. s., 2 H), 8.01 (m, 4 H), 7.75 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 6.58 (s, 2 H), 5.92 (d, $J=16.3$ Hz, 1 H), 5.46 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.54 (br. s., 6 H), 2.14 (s, 6 H), 1.31 – 1.26 (m, 6 H)</p>	LCMS 方法 A: Rt =1.255 分, [M+H] $^+$ = 776.8	20
実施例 169	<p>構造は決定されず 2つの可能性のある構造のうちの一つ 8-エチル-10,18-ジメチル -7,20-ジオキソ -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,2 8,29,30,31-</p>	方法 13	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.07 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J=8.6$, 1.4 Hz, 1 H),</p>	LCMS 方法 A: Rt =1.270 分, [M+H] $^+$ = 677.3	40

【表 1 1 - 5 6】

	<p>テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-ヘキサアザシクロヘンイコシン-24-カルボキサミド</p>  <p>8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒラゾロ[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-ヘキサアザシクロヘンイコシン-3-カルボキサミド</p> 		<p>7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.31-7.44 (m, 3 H), 6.06 (s, 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.20 (br. s., 2 H), 4.08-4.16 (m, 2 H), 3.59 (t, J=4.9 Hz, 2 H), 3.36-3.42 (m, 2 H), 3.08-3.14 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.04 (br. s., 4 H), 1.09 (t, J=7.1 Hz, 3 H)</p>	
<p>実施例 170</p>	<p>構造は決定されず</p>	<p>方法 13</p>	<p>¹H NMR (MeOD-<i>d</i>₄) δ ppm 7.89-</p>	<p>LCMS 方法 A:</p>

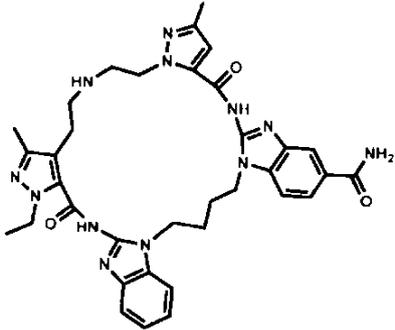
10

20

30

40

【表 1 1 - 5 7】

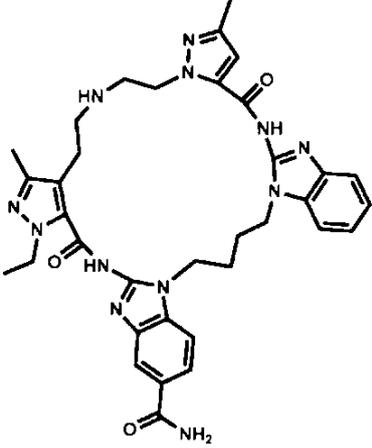
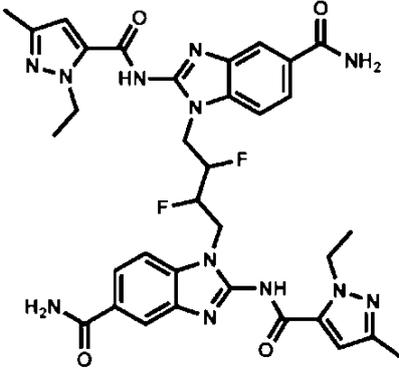
	<p>2つの可能性のある構造のうちの一つ</p> <p>8-エチル-10,18-ジメチル -7,20-ジオキソ</p> <p>-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,2 8,29,30,31-テトラデカヒドロ ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベン ゼン[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒ ラゾロ</p> <p>[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-ヘ キサアザシクロヘンイコシン</p> <p>-24-カルボキサミド</p>  <p>8-エチル-10,18-ジメチル -7,20-ジオキソ</p> <p>-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,2 8,29,30,31-テトラデカヒドロ ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベン ゼン[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒ ラゾロ</p> <p>[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-ヘ キサアザシクロヘンイコシン</p> <p>-3-カルボキサミド</p>	<p>7.96 (m, 2 H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.85-4.94 (br. m., 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.57 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (br. s., 4H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H)</p>	<p>Rt =1.289 分, [M+H]⁺ = 677.2</p>
--	--	--	---

10

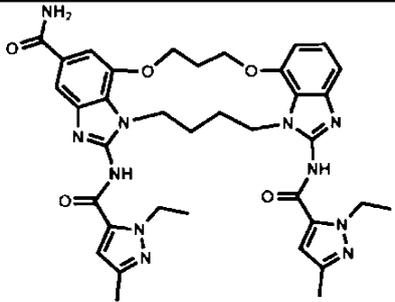
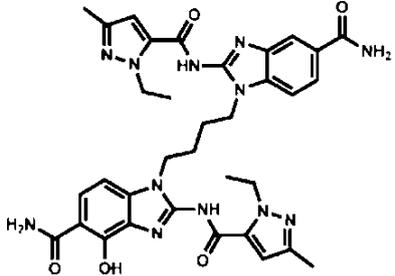
20

30

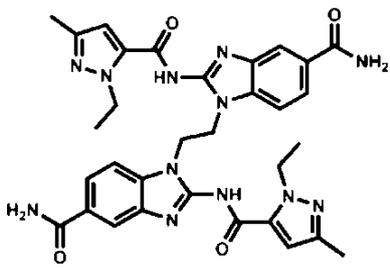
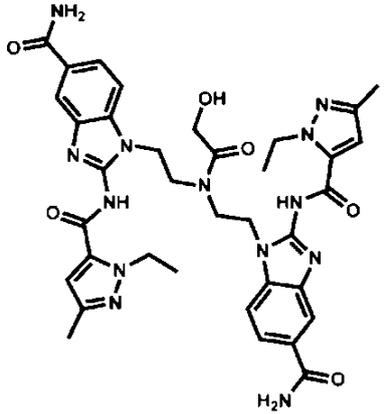
【表 1 1 - 5 8】

					10
<p>実施例 171</p>	<p>1,1'-(2,3-ジフルオロプロパン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)</p> 	<p>方法 15</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.95 (s, 2 H), 8.03 (s, 2 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 6.67 (s, 2 H), 4.80 - 4.92 (m, 2 H), 4.59 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 2.06 (s, 6 H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 6 H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.268 分, [M+H]⁺ = 715.2</p>	20
<p>実施例 172</p>	<p>N,N'-(4-カルバモイル-8,9,16,17,18,19-ヘキサヒドロ-7H-6,10-ジオキサ-2,14,15a,19a-テトラアザ-シクロヘンタデカ[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']ジインデン-1,15-ジイル)ビス(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド), 2 トリフルオロ酢酸塩</p>	<p>方法 21</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.62 - 13.07 (m, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 2 H), 6.96 (dd,</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 1.05 分, [M+H]⁺ = 708.9</p>	40

【表 1 1 - 5 9】

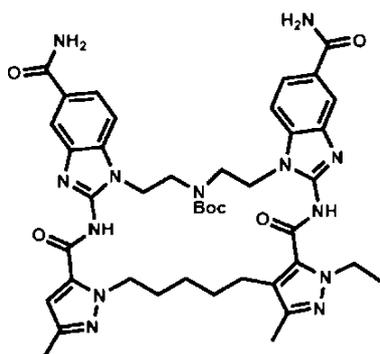
			$J=6.24, 3.06$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J=10.51$ Hz, 2 H), 4.54 - 4.67 (m, 6 H), 4.32 - 4.53 (m, 10 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 2.08 - 2.14 (m, 6 H), 2.05 (br. s., 3 H), 1.26 - 1.39 (m, 6 H)		10
実施例 173	<p>1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩</p> 	方法 9	1H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7.88 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 4.68-4.59 (m, 4H), 4.29-4.26 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 1.42-1.38 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.362 分, [M+H] ⁺ = 695.6	20
実施例 174	<p>1,1'-(エタン-1,2-ジイル)ビス(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)</p>	方法 15	1H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.53 (s, 2H), 8.01 (s, 2H),	LCMS 方法 A: Rt = 1.25 分,	40

【表 1 1 - 6 0】

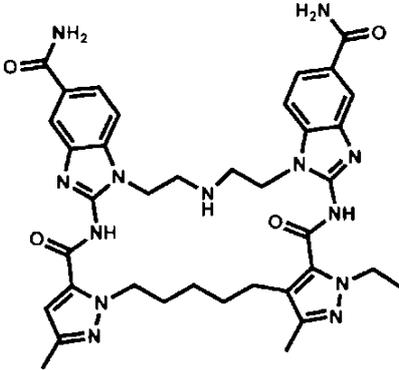
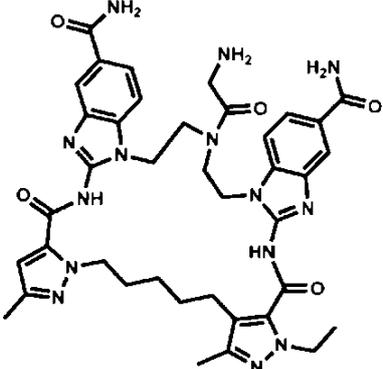
			7.9 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.95 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H)	$[M+H]^+ = 651.2$	10
実施例 175	<p>1-(2-(N-(2-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)-2-ヒドロキシアセトアミド)エチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	方法 16	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.517-7.54-7.48 (m, 2H), 7.35-7.32 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 4H), 4.41-4.38 (m, 4H), 3.85 - 4.82 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 4H), 2.09-2.08 (m, 5H), 1.33 - 1.30 (m, 5H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.23 分, $[M+H]^+ = 751.9$</p>	20 30 40
実施例 176	<p>1-(2-(2-アミノ-N-(2-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)</p>	方法 15	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.91 (s, 2H), 8.03-7.99 (m, 6H), 7.81-</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.16 分,</p>	

【表 1 1 - 6 2】

			= 15.2, 8.2 Hz, 3H)		
実施例 178	3,24-ジカルバモイル-8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ -8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,31,32-do デカヒドロ-1H-ベンゾ [4,5]イミダゾ[2,1-b]ベンゾ [4,5]イミダゾ[1,2-i]ジヒラゾロ [5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]ヘキサアザシクロドコシン-30- カルボキシレート	方法 19	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.01-7.95 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 2H), 6.72-6.59 (m, 1H), 4.76 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 6Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 3.78-3.65 (m, 4H), 2.84 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.71 (d, <i>J</i> = 8Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.72-2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.80 (s, 4H), 0.72 (s, 3H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.356 分, [M+H] ⁺ = 834.7	10 20 30
実施例 179	8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ -7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-テトラデカヒドロ-1H-ベンゾ[4,5]イミダゾ [2,1-b]ベンゾ[4,5]イミダゾ [1,2-i]ジヒラゾロ [5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]ヘキサアザシクロドコシン -3,24-ジカルボキサミド,トリ	方法 19	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.06-8.06 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60	LCMS 方法 A: Rt = 1.23 分, [M+H] ⁺ = 734.0	40



【表 1 1 - 6 3】

			<p>(d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.74-4.71 (m, 3H), 4.51 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.26-1.18 (s, 2H)</p>	
<p>実施例 180</p>	<p>8-エチル-30-グリシル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,29,30,31,32-テトラデカヒドロ-28H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-i]ジヒラゾロ[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]ヘキサアザシクロドコシン-3,24-ジカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩</p> 	<p>方法 19</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 2H), 6.67-6.53 (m, 1H), 4.76 (t, $J = 6$ Hz, 3H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.45-3.45 (m, 3H), 3.40-3.37 (m, 3H),</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.21 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 791.6$</p>

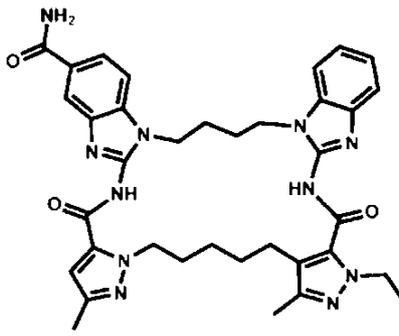
10

20

30

40

【表 1 1 - 6 4】

			2.19 (t, $J=14$ Hz, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.36 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 2H)	
実施例 181	<p>構造は決定されず、下記の化合物のうちの1つである: 8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒラゾロ [5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ヘンタアザシクロヘンイコシン-24-カルボキサミド</p>  <p>8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒラゾロ [5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ヘンタアザシクロヘンイコシン-3-カルボキサミド</p>	方法 19	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.03 (s, 3H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57-7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.75 (t, 2H), 4.47 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 4H), 2.82 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.51-1.47 (m, 4H), 1.29 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.23 (s, 2H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.489 分, [M+H]⁺ = 676.9</p>

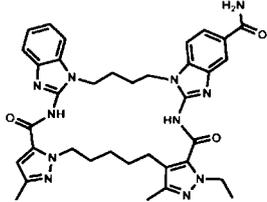
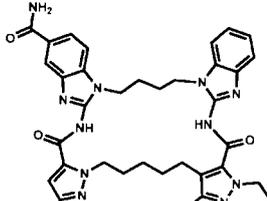
10

20

30

40

【表 1 1 - 6 5】

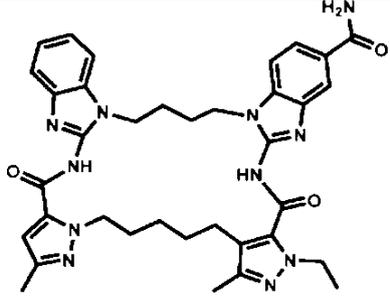
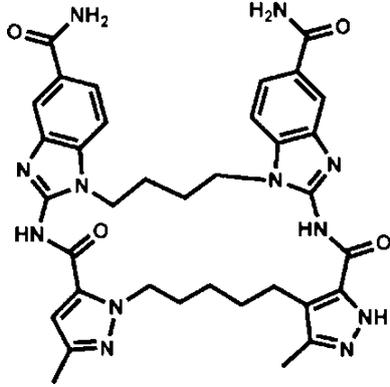
				
<p>実施例 182</p>	<p>構造は決定されず、下記の化合物のうちの1つである: 8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒラゾロ[5,1-e:4'-3'-l][1,3,6,15,17]ヘンタアザシクロヘンイコシン-24-カルボキサミド</p>  <p>8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-テトラデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒラゾロ[5,1-e:4'-3'-l][1,3,6,15,17]ヘンタアザシクロヘンイコシン-3-カルボキサミド</p>	<p>方法 19</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.03-7.99 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 2H), 4.27-4.22 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 3H), 1.93-1.89 (m, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.40-</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.489 分, [M+H]⁺ = 677.0</p>

10

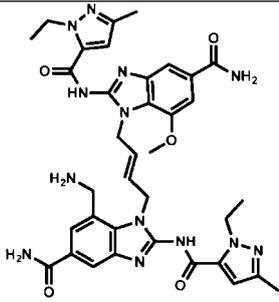
20

30

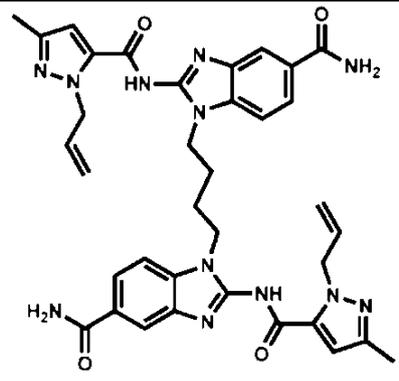
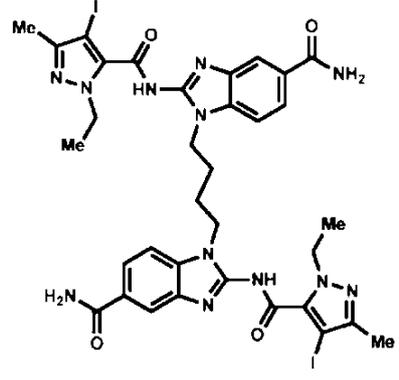
【表 1 1 - 6 6】

			1.35 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.24- 1.22 (m, 1H)		10
実施例 183	10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ -6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,2 8,29,30,31-テトラデカヒドロ ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベン ゼン[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒ ラゾロ [5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]ヘン タアザシクロヘンイコシン -3,24-ジカルボキサミド	方法 19	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 12.76 (s, 1H), 8.03 (s, 4H), 7.83 (m, 2H), 7.69- 7.62 (m, 2H), 7.37 (br. s, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.75 (br. s, 2H), 4.26 (br. s, 4H), 2.87 (br. s, 2H), 2.16- 1.24 (m, 17H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.283 分, [M+H] ⁺ = 691.2	20
実施例 184		方法 9	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 14.8$ Hz, 3H), 7.68 (d, $J = 25.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 18.1$ Hz, 3H), 6.52 (d, $J = 18.5$ Hz, 2H), 5.76 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.54 (d,	LCMS 方法 A: Rt = 1.205 分, [M+H] ⁺ = 735.8	40

【表 1 1 - 6 7】

			$J = 15.8 \text{ Hz, 1H}$, 5.08 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6.7 \text{ Hz, 4H}$), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (d, $J = 1.8 \text{ Hz, 6H}$), 1.26 (td, $J = 7.1, 4.5 \text{ Hz, 6H}$)		
実施例 185	(E)-7-(アミノメチル)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロホキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	方法 9	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 17.8 \text{ Hz, 3H}$), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.52 (d, $J = 9.9 \text{ Hz, 2H}$), 5.78 (d, $J = 15.9 \text{ Hz, 1H}$), 5.56 (d, $J = 15.8 \text{ Hz, 1H}$), 5.09 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 6.6 \text{ Hz, 4H}$), 4.04 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1 \text{ Hz, 6H}$)	LCMS 方法 A: Rt = 1.186分, [M+H] ⁺ = 779.8	10
Example 186	1,1'-(ブタン-1,4-ジイル)ビス(2-(1-アрил-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)	方法 11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.81 (s, 2 H), 7.97 (s, 4 H), 7.76 (d, $J = 8.34 \text{ Hz, 2 H}$), 7.53 (d,	LCMS 方法 C: Rt = 0.83分, [M+H] ⁺ = 703.6	30

【表 1 1 - 6 8】

			$J=8.34$ Hz, 2 H), 7.33 (br. s., 2 H), 6.64 (s, 2 H), 5.93 - 6.05 (m, 2 H), 5.21 (d, $J=4.80$ Hz, 4 H), 5.02 (dd, $J=10.36, 1.01$ Hz, 2 H), 4.89 (dd, $J=17.18,$ 1.01 Hz, 2 H), 4.27 (br. s., 4 H), 2.10 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H)	
実施例 187	<p>1,1'-(ブタン-1,4-ジイル)ビス (2-(1-エチル-4-ヨード-3-メチ ル-1H-ヒラゾール-5-カルボキ サミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ ール-5-カルボキサミド)</p> 	方法 11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.92 (s, 2 H), 8.00 (d, $J=1.01$ Hz, 2 H), 7.98 (br. s., 2 H), 7.78 (dd, $J=8.46,$ 1.39 Hz, 2 H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 4.52 (q, $J=7.07$ Hz, 4 H), 4.35 (br. s., 4 H), 2.14 (s, 6 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.28 (t, $J=7.07$ Hz, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 1.01 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ =$ 931.5.
実施例 188	<p>1-アリル-2-(1-(5-(5-((1-アリル -5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-2-イル)カルバ モイル)-1-エチル-3-メチル-</p>	方法 7	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.88 (s, 1 H), 12.81 (s, 1	LCMS 方法 C: Rt = 0.93 分,

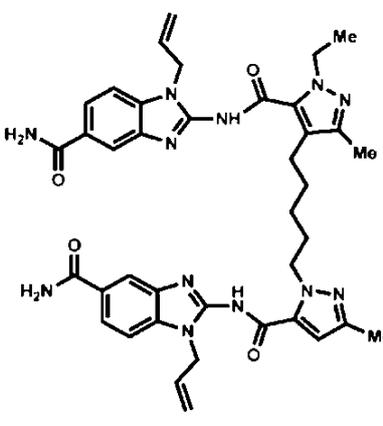
10

20

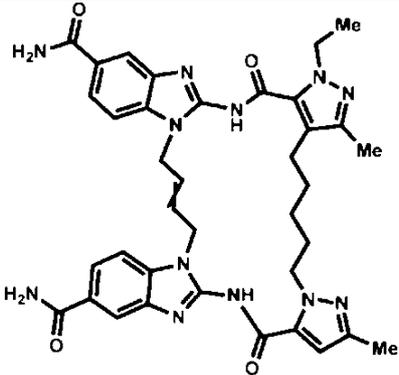
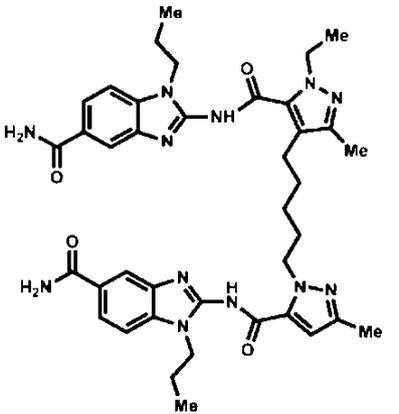
30

40

【表 1 1 - 6 9】

	<p>1H-ヒラゾール-4-イル)ベンチル)-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 		<p>H), 7.99 - 8.02 (m, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.77 (ddd, $J=8.34$, 3.66, 1.39 Hz, 2 H), 7.41 (dd, $J=16.93$, 8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.65 (s, 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 2 H), 4.99 - 5.22 (m, 4 H), 4.82 (dd, $J=11.62$, 4.80 Hz, 4 H), 4.50 - 4.61 (m, 4 H), 2.73 (t, $J=7.45$ Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 1.27 - 1.34 (m, 5 H)</p>	<p>[M+H]⁺ = 745.7</p>	10
<p>実施例 189</p>	<p>8-エチル-10,18-ジメチル-7,20-ジオキソ-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-ドデカヒドロベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-p]ジヒラゾロ[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]ヘンタアザシクロヘンイコシン-3,24-ジカルボキサミド 7:1 トランス:シス混合物</p>	<p>方法 7</p> <p>トランス異性体に関して示されるデータ</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.87 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 4 H), 7.77 (dd, $J=7.71$, 3.16 Hz, 2 H), 7.33 - 7.48 (m, 4 H), 6.55 (s,</p>	<p>トランス異性体に関して示されるデータ</p> <p>LCMS 方法 C: Rt = 0.82 分, [M+H]⁺ = 717.6.</p>	40	

【表 1 1 - 7 0】

			<p>1 H), 5.89 - 5.98 (m, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 4.90 (d, $J=7.83$ Hz, 4 H), 4.73 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H), 4.47 (q, $J=6.99$ Hz, 2 H), 2.72 - 2.80 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 1.44 (br. s., 2 H), 1.30 (t, $J=7.07$ Hz, 5 H)</p>	
<p>実施例 190</p>	<p>2-(1-(5-(5-((5-カルバモイル-1-フロヒル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)ベンチル)-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-フロヒル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	<p>方法 22</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1 H), 12.78 (s, 1 H), 8.00 (d, $J=2.27$ Hz, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.78 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.33 (br. s., 2 H), 6.63 (s, 1 H), 4.51 - 4.65 (m, 4 H), 4.07 - 4.20 (m, 4 H), 2.76 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.69 - 1.83 (m, 6 H), 1.48 - 1.59</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 0.97 分, [M+H]$^+$ = 749.7</p>

10

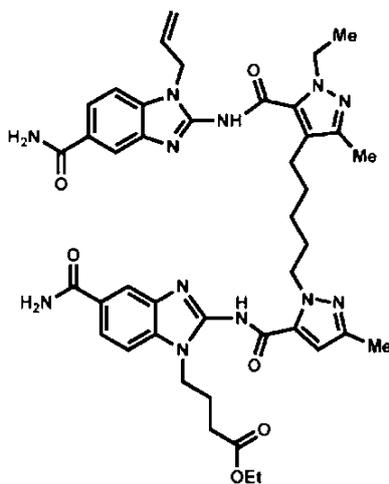
20

30

40

【表 1 1 - 7 1】

			(m, 2 H), 1.28 - 1.36 (m, 5 H), 0.83 - 0.91 (m, 6 H)	
実施例 191	4-(2-(1-(5-(5-((1-アリル-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ヘンチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブタン酸エチル	方法 23	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ :メタノール- <i>d</i> ₄ , 1:1) δ ppm 7.89 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.28 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> =8.28 Hz, 1 H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 5.83 - 5.95 (m, 1 H), 5.20 (d, <i>J</i> =10.29 Hz, 1 H), 5.07 (d, <i>J</i> =17.32 Hz, 1 H), 4.77 (d, <i>J</i> =4.27 Hz, 2 H), 4.59 - 4.65 (m, 2 H), 4.54 (q, <i>J</i> =6.94 Hz, 2 H), 4.23 (t, <i>J</i> =6.65 Hz, 2 H), 4.03 (q, <i>J</i> =7.19 Hz, 2 H), 2.79 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 2 H), 2.38 (t, <i>J</i> =6.90 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H),	LCMS 方法 D: Rt = 1.01 分, [M+H] ⁺ = 819.7



10

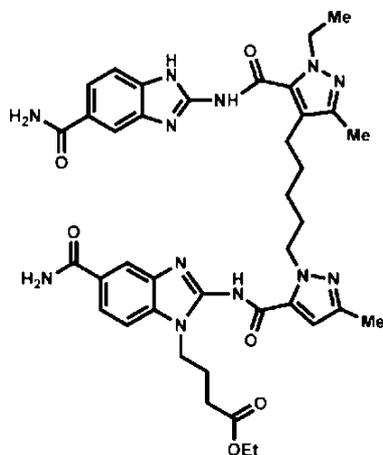
20

30

40

【表 1 1 - 7 2】

			2.08 - 2.14 (m, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 1.36 (t, $J=7.03$ Hz, 5 H), 1.15 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H)	
実施例 192	4-(5-カルバモイル-2-(1-(5-(5-((5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブタン酸エチル	方法 23	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.11 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.99 (dd, $J=8.44$, 1.34 Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J=8.31$, 1.47 Hz, 1 H), 6.58 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.04 (br. s., 5 H), 3.75 (t, $J=6.85$ Hz, 2 H), 3.54 (q, $J=6.85$ Hz, 2 H), 3.37 (t, $J=6.72$ Hz, 2 H), 3.14 (q, $J=7.09$ Hz, 2 H), 1.84 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H), 1.50 - 1.57 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.19 - 1.28 (m, 2 H), 0.92 - 1.02 (m, 2 H), 0.64 - 0.73 (m, 2 H),	LCMS 方法 D: Rt = 0.88 分, [M+H] $^+$ = 779.6



10

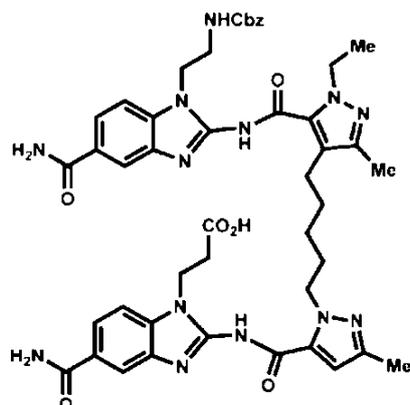
20

30

40

【表 1 1 - 7 3】

			0.52 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H), 0.40 - 0.49 (m, 2 H), 0.28 (t, $J=7.21$ Hz, 3 H)	
実施例 193	3-(2-(1-(5-(5-((1-(2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エチル)-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-4-イル)ヘンチル)-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-5-カルバモイル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロパン酸	方法 23	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{メタノール-}d_4$) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.77 - 7.82 (m, 2 H), 7.70 (dd, $J=8.56, 1.47$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H), 7.12 - 7.30 (m, 5 H), 6.69 (s, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.49 - 4.65 (m, 4 H), 4.41 (t, $J=6.85$ Hz, 2 H), 4.30 (t, $J=5.75$ Hz, 2 H), 3.55 (t, $J=5.75$ Hz, 2 H), 2.88 (t, $J=6.72$ Hz, 2 H), 2.75 - 2.82 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H), 1.36 (t, $J=7.09$ Hz, 5 H)	LCMS 方法 E: Rt = 0.81 分, [M+H] $^+$ = 914.5



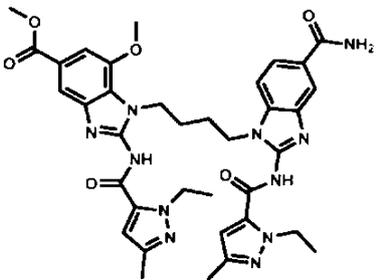
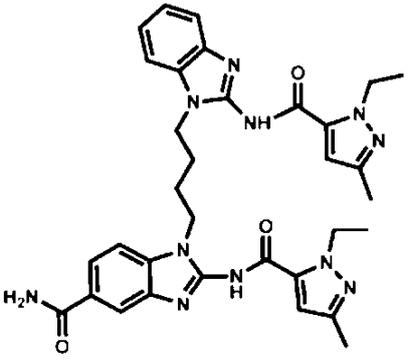
10

20

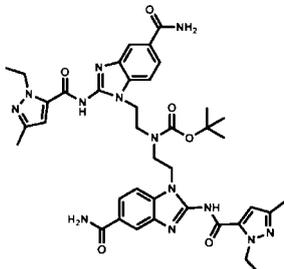
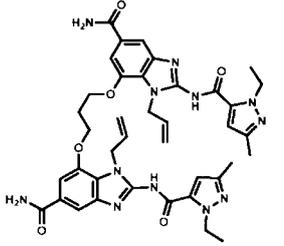
30

40

【表 1 1 - 7 4】

<p>実施例 194</p>	<p>1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル</p> 	<p>方法 11</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.66 - 13.03 (m, 2 H) 7.97 (s, 2 H) 7.78 (s, 2 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 2 H) 6.59 (s, 2 H) 4.57 (br. s., 4 H) 4.34 - 4.44 (m, 2 H) 4.20 - 4.31 (m, 2 H) 3.88 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 6 H) 2.11 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.27 - 1.37 (m, 6 H)</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 0.93 分, [M+H]⁺ = 724.6</p>	10
<p>実施例 195</p>	<p>2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ヒラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド</p> 	<p>方法 11</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.25 (t, <i>J</i>=6.95 Hz, 6 H) 1.76 (br. s., 4 H) 2.10 (s, 6 H) 4.11 (br. s., 4 H) 4.50 - 4.68 (m, 4 H) 6.35 (s, 2 H) 6.84 - 7.03 (m, 4 H) 7.12 (d, <i>J</i>=7.07 Hz, 2 H) 7.36 - 7.52 (m, 2 H) 7.68 (br. s., 1 H) 8.00 (s, 1 H)</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 0.88 分, [M+H]⁺ = 636.5</p>	30
					40

【表 1 1 - 7 5】

実施例 196	ビス(2-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル 	方法 15	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 0.96 - 1.17 (m, 9 H) 1.25 - 1.49 (m, 6 H) 2.08 - 2.37 (m, 6 H) 3.58 (br. s., 4 H) 4.05 - 4.39 (m, 4 H) 4.62 (br. s., 4 H) 6.38 - 6.63 (m, 2 H) 7.06 - 7.30 (m, 2 H) 7.63 (br. s., 2 H) 7.96 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.83 分, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 794.7
実施例 197	7,7-(フロロハニ-1,3-ジイルビス(オキシ))ビス(1-アリル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド),2 トリフルオロ酢酸塩 	方法 21	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (t, J=7.07 Hz, 6 H) 2.18 (s, 6 H) 2.33 - 2.46 (m, 2 H) 4.41 (t, J=5.81 Hz, 4 H) 4.60 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 4.85 - 5.11 (m, 8 H) 5.97 - 6.11 (m, 2 H) 6.64 (s, 2 H) 7.39 (br. s., 2 H) 7.45 (s, 2 H) 7.69 (s, 2 H) 8.02 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.94 分, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 777.7

10

20

30

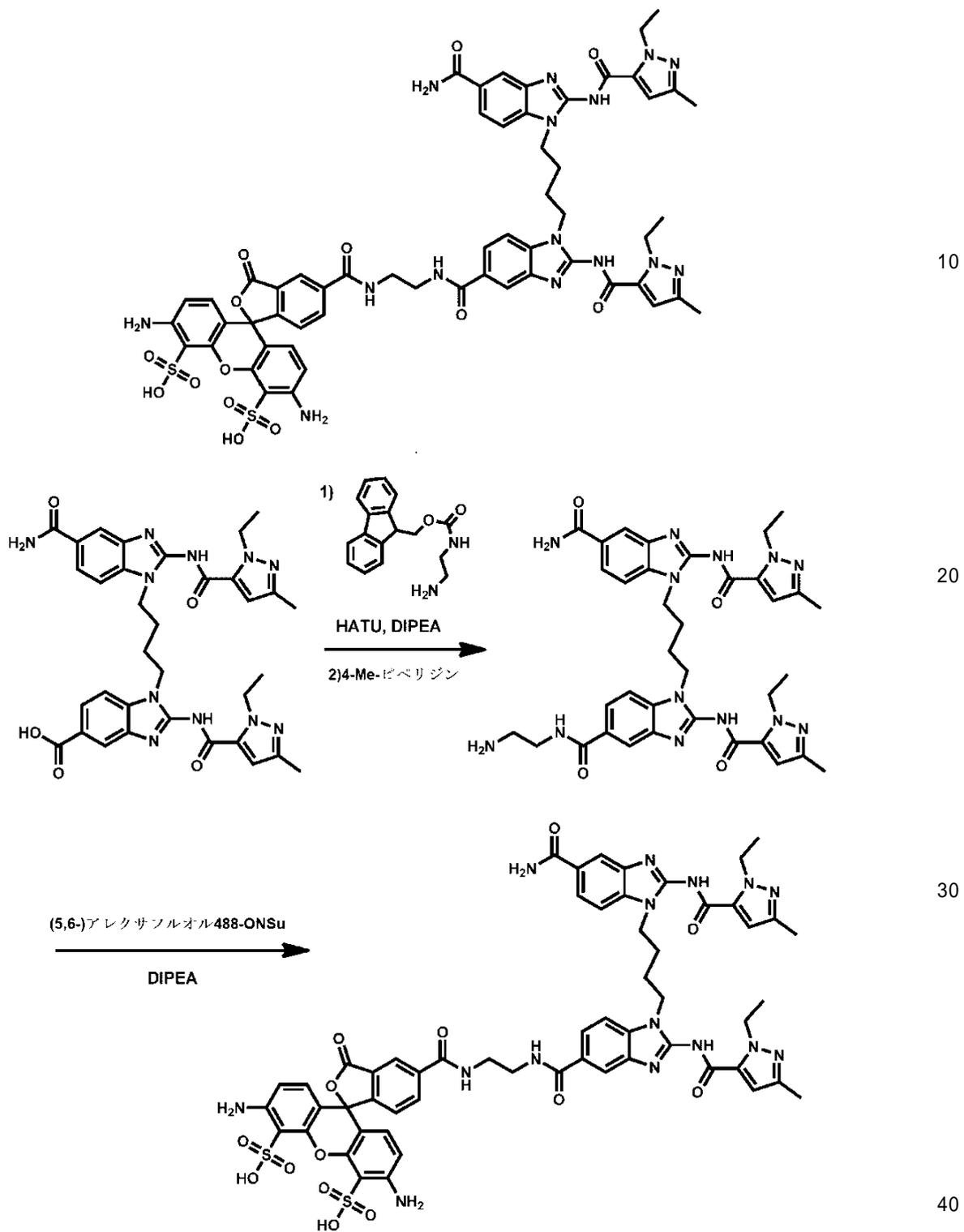
【 0 8 8 6】

Alexa Fluor - 488 FRETアッセイリガンド

3', 6'-ジアミノ-5-(2-(1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)エチル)カルバモイル)-3-オキシ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1, 9'-キサンテン]-4', 5'-ジスルホン酸

40

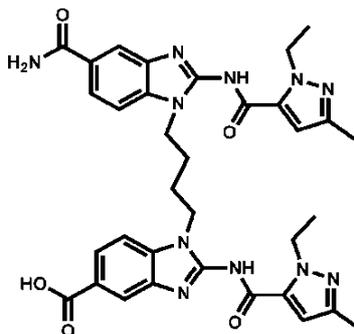
【化301】



【0887】

1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸二塩酸塩

【化302】



10

【0888】

室温で、THF (3.47 mL)、MeOH (3.47 mL) および水 (1.74 mL) 中、1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチルピストリフルオロ酢酸塩 (400 mg、0.434 mmol、実施例23) に、8 M水酸化カリウム (1.09 mL、8.68 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を濃縮し、水を加えた。この混合物を7 N HCl水溶液でpH 4~5に酸性化し、生じた灰色固体を濾取し、標題化合物 (335 mg、0.423 mmol、収率97%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.82 - 12.95 (m, 3 H), 8.08 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.83 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.33 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 1 H), 6.60 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.58 (d, J=6.57 Hz, 4 H), 4.29 (br. s., 4 H), 2.10 (s, 6 H), 1.88 (br. s., 4 H), 1.31 (t, J=6.95 Hz, 6 H); LCMS (LCMS方法C): Rt = 0.83分, [M+H]⁺ = 680.5

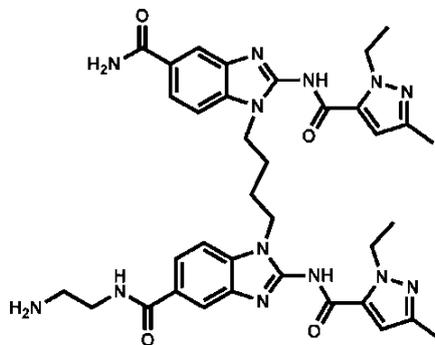
20

【0889】

工程1: N-(2-アミノエチル)-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

30

【化303】



40

【0890】

1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (10 mg、0.015 mmol) を37 でDMSO (300 μL) に溶かした (音波処理)。これにDMSO (100 μL) 中、(9H-フルオレン-9-イル)メチル(2-アミノエチル)カルバミン酸塩酸塩 (6.9 mg、0

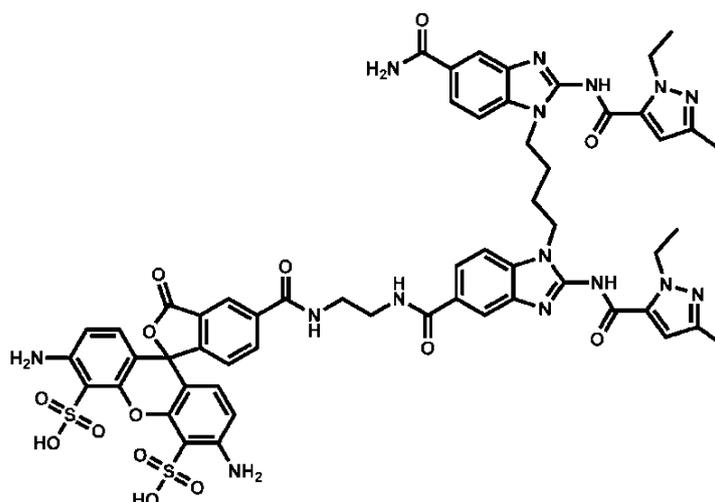
50

. 0 2 2 m m o l) および H A T U (7 . 6 m g , 0 . 0 2 0 m m o l) の溶液、次いで、D I E A (1 0 μ L , 0 . 0 5 7 m m o l) を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を D M F (6 0 0 μ L) で希釈し、4 - メチルピペリジン (4 0 0 μ L) を加え、この反応物を室温で1時間攪拌した。この混合物を濃縮し、得られた残渣を1 : 1 D M S O : M e O H (< 1 m L) で希釈し、水 (0 . 1 % T F A 添加) 中 3 0 ~ 1 0 0 % (9 : 1 A C N : 水) で溶出する逆相クロマトグラフィー (J u p i t e r C 1 8 分取カラム、1 0 m L / 分) により精製し、標題化合物 (8 . 4 5 m g , 1 0 . 1 μ m o l , 収率 6 9 %) を得た。LCMS (LCMS方法G) : R t = 0.62分, [M + H] ⁺ = 722.4

【 0 8 9 1 】

工程 2 : 3 ' , 6 ' - ジアミノ - 5 - ((2 - (1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド) エチル) カルバモイル) - 3 - オキソ - 3 H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 9 ' - キサンテン] - 4 ' , 5 ' - ジスルホン酸

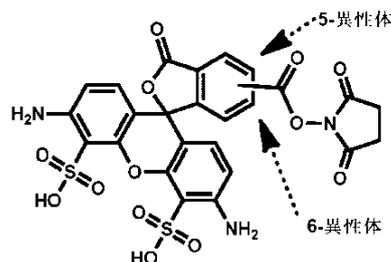
【 化 3 0 4 】



【 0 8 9 2 】

N - (2 - アミノエチル) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (8 . 4 5 m g , 1 0 . 1 μ m o l) を D M F (2 0 0 μ l) に溶かし、固体 (5 , 6 -) A l e x a F l u o r 4 8 8 - O N S u (5 . 0 0 m g , 7 . 9 2 μ m o l) に加えた。市販の A l e x a F l u o r 4 8 8 - O N S u 試薬は、5 - 位置異性体と 6 - 位置異性体の混合物であった。

【 化 3 0 5 】



【 0 8 9 3 】

溶液が形成されたところで、D I P E A (2 μ L , 0 . 0 1 m m o l) を加え、この混

化合物を光の不在下で一晩振盪した（ボルテックスの作動による）。LCMSは、予想される分子量（ $[M+H]^+$ 1238.6）を有する早いまた遅い溶出ピークの形成を明らかにした。反応物を濃縮し、残渣を1:1 DMSO:MeOH（<1 mL）に溶かし、水（0.1% TFA添加）中15~100%（9:1 ACN:水）で溶出する逆相クロマトグラフィー（Jupiter C18 分取カラム、10 mL/min）により精製した。早く溶出する位置異性体は高純度で得られた。これに対して、溶出の遅い異性体の画分は未反応の出発材料も含有していた。不純な溶出の遅い異性体を含有するこれらの画分をプールし、濃縮した。この残渣を1:1 DMSO:MeOH（<1 mL）に溶かし、水（0.1% TFA添加）中15~100%（9:1 ACN:水）で溶出する逆相クロマトグラフィー（Waters Symmetry Prep分取カラム、10 mL/分）により精製し、標題化合物（溶出の遅い異性体、1.94 mg、1.49 μ mol、収率19%）を得た。LCMS（LCMS方法H）： R_t = 0.69分、 $[M+H]^+$ = 1238.6。標題化合物（5-異性体）の推定構造は厳密な構造決定に基づくものではなく、5-位置異性体が一般に逆相HPLC法によって溶出の遅い異性体であるという従前の所見に基づくものであることに留意されたい。

【0894】

生物学的アッセイおよびデータ

上述のように、本発明の化合物はSTINGの調節因子であり、STINGにより媒介される疾患の治療において有用である。本発明の化合物の生物活性は、STINGの調節因子としての化合物の活性を決定するために好適な任意のアッセイ、ならびに組織およびin vivoモデルを用いて決定することができる。

【0895】

各化合物の pIC_{50} 値は、少なくとも1つの実験で報告されたものかまたは複数の実験の平均である。本明細書に記載されるデータは、実験の実施者により使用された特定の条件および手順に応じて合理的な変形を含み得ると理解される。

【0896】

結合アッセイ

(1) SPA

3H-cGAMP（トリチウム標識環状グアニン（2', 5'）-リン酸 - アデニン（3', 5'）-リン酸塩）との競合による、式（I-N）、（I-P）または（I）の化合物とSTINGのカルボキシ末端ドメイン（CTD）の量的相互作用を測定するために、放射性リガンド結合アッセイが開発された。Li et al. (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014))も参照。ヒトSTINGスパンニング残基149~379（遺伝子ID340061）の配列をコードするタンパク質を、ビオチン化のためのAviTag（商標）およびアフィニティー精製のためのヘキサヒスチジンと融合されたカルボキシ末端Flag（商標）ペプチドとともに細菌で発現させた。精製されたSTING-Flag-AviTag-6Xhisタンパク質を、完成のために酵素BirAを用いてビオチン化した(Beckett D. et al, Protein Science, 1999, 8:921-929)。式（I-N）、（I-P）または（I）の化合物の相対的効力は、リン酸緩衝生理食塩水バッファー中に50 nMオチン化-STING、50 nM 3H-cGAMP、および1.25 mg/mLストレプトアビジンコーティングシンチレーション近接アッセイビーズ(Perkin Elmer)を含有する平衡結合反応における競合によって決定した。結合反応物を室温で30分間インキュベートし、発光プレートリーダーを用いて読み取った。用量応答曲線は、10 μ Mの非標識cGAMPによる3H-cGAMP結合の完全な阻害を表す対照および化合物不含対照に対して正規化した。見掛けの pIC_{50} は、従来の2状態結合モデルを用いて決定した。これらの条件下で、陽性対照化合物のcGAMP見掛けの阻害定数は40~50 nMであり、これはその実際の親和性4~5 nMのおよそ10倍である(Zhang X. et al, Molecular Cell, 2013, 51:1-10)。

【0897】

(2) FRETアッセイ

ヒトSTINGのC末端ドメイン(CTD)に対する分子の結合効力は、競合結合アッセイを用いて決定した。このアッセイでは、C末端ビオチン化Aviタグを有するSTING(149-379)組換えタンパク質を用いた。STINGと結合すると、Alexa488標識活性部位プローブ(FRETアッセイリガンドの合成については226~229頁を参照)はTb-ストレプトアビジン-Avi-STINGからの490nmでの発光を受け取り、520nmで蛍光の増強が測定される。プローブ結合部位に関して競合する分子は低い520nmシグナルを生じる。このアッセイは、無希釈のDMSO中に100nLの化合物を含有するGreinerブラック384ウェルプレート(カタログ#784076)で行った。0.02%(w/v)プルロニックF127および0.02%(w/v)ウシ血清アルブミンを含有するリン酸緩衝生理食塩水中、500pM STING、500pMストレプトアビジン-Lumi4-Tb、および100nM Alexa488プローブの溶液を、Combiリキッドハンドラー(ThermoFisher)を用いてプレートに加えた。プレートを1分間500rpmで遠心分離し、室温で15分間インキュベートした後、Envisionプレートリーダー(Perkin-Elmer)にて337nmでレーザー励起を行った後の520nmでの蛍光放出を測定した。pIC₅₀値は、ABASE XEでの標準的な4パラメーター曲線フィットを用いて決定した。

10

【0898】

上記のSPAアッセイを用い、実施例1~9、11、13、15、16、23、25~30、33~35、47、49、50、54、55、57~61、63-66、68~74、76~79、81~83、85-88、90、92、102、104、105、107~110、112~114、117、118、120、122~144、146~149、151~160、163~167、169、170、172~183、および186~197の化合物は、3.6~7.7の範囲のpIC₅₀値を示した。例えば、上記の実施例1および実施例5の化合物は、上記の方法において、平均pIC₅₀ 7.5(#1、n=4; #5、n=2)で3H-cGAMPのSTINGへの結合を阻害した。

20

【0899】

上記のFRETアッセイを用い、実施例1~106、110、112~125、129、131、133、134、138、142~144、146~153、155~186、188~193、および196は、4.1からアッセイの上限9.9を超える範囲のpIC₅₀値を示した。例えば、下記実施例のFRETアッセイのpIC₅₀は次の通りである。

30

【0900】

【表 1 2】

実施例番号	FRET アッセイ (pIC50)
10	9.5
11	9.8
13	9.7
14	9.6
16	9.3
18	9.6
19	9.1
21	9.4
27	9.9
31	9.5

10

20

30

【0901】

細胞機能アッセイ

式 (I) の化合物の機能は、IFN タンパク質分泌の STING 特異的活性化および / または阻害を検出する細胞アッセイで決定することができる。

40

【0902】

(1) 機能アッセイ I (PBMC アntagオニストアッセイ) : 式 (I-N)、(I-P) または (I) の化合物による STING の阻害は、種々の用量の式 (I-N)、(I-P) または (I) の化合物で処置した後に、二本鎖 DNA ウイルスである Bacmam ウイルスで刺激された PBMC から分泌されるインターフェロンの低下を測定することによって決定することができる。冷凍 PBMC 細胞を解凍し、培地 (1.5 g/L NaHCO₃、4.5 g/L グルコース、10 mM Hepes および 1 mM ピルビン酸 Na、10% FBS を含有する RPMI-1640) で終濃度 5×10^5 細胞/mL となるように希釈した後、最終 MOI 43 で Bacmam ウイルスを感染させた。PBMC - Ba

50

cmamウイルス懸濁液を384ウェル組織培養プレート(Griener 781073)に、DMSOで希釈した250nLの化合物を含有するウェル当たり25,000細胞の密度で分注した。増殖培地中に分泌されたIFNタンパク質のレベルを、37で24時間のインキュベーション後に、ヒトIFN電気化学発光キット(Meso Scale Diagnostics)を製造者の説明に従って用いて測定した。阻害率%は、化合物処理またはBacmamウイルス感染を欠いた対照に対して決定し、化合物濃度の関数としてプロットし、受容体-リガンド阻害の標準的2状態モデルを用いて pIC_{50} を決定した。

【0903】

(2)機能アッセイII(PBMCアゴニストアッセイ):式Iの化合物によるSTINGの活性化は、種々の用量の式Iの化合物で処理されたヒト末梢血単核細胞(PBMC)から分泌されるIFNのレベルを測定することにより決定した。冷凍PBMC細胞を解凍し、培地(1.5g/L NaHCO₃、4.5g/Lグルコース、10mM Hepesおよび1mMピルビン酸Na、10%FBS、10ng/mLリボ多糖を含有するRPMI-1640)に終濃度 5×10^5 細胞/mLとなるように再懸濁させ、384ウェル組織培養プレート(Griener 781073)に、DMSOで希釈した250nLの化合物を含有するウェル当たり15,000細胞の密度で分注した。増殖培地中に分泌されたIFNタンパク質のレベルを、37で3時間のインキュベーション後に、ヒトIFN電気化学発光キット(Meso Scale Diagnostics)を製造者の説明に従って用いて測定した。活性化%は、対照DMSO処理に対して決定し、化合物濃度の関数としてプロットし、標準的な受容体活性化モデルを用いて pEC_{50} を決定した。

【0904】

(3)機能アッセイIII(HEK WTアゴニストアッセイ):細胞におけるSTINGの活性化は、STINGとインターフェロン刺激応答エレメントプロモーター(pISRE-Luc)(Agilent Technologies)で駆動される酵素ホタルルシフェラーゼを発現するプラスミドで共トランスフェクトされたヒト胎児腎臓細胞(HEK293T)におけるルシフェラーゼリポーターアッセイを用いて決定することができる。全長ヒトSTING(遺伝子ID340061)および全長ヒト環状グアニンアデニンシターゼ(cGAS)(参照配列NM_138441.2)を、サイトメガロウイルスプロモーターを含む哺乳動物細胞発現ベクターにクローニングした。トランスフェクションは、製造者の説明に従い、Fugene(商標)6とともに細胞懸濁液を用いて準備した(3:1 Fugene(商標):DNA)。50マイクロリットルのトランスフェクション懸濁液を、250nLの式(I-N)、(I-P)もしくは(I)の化合物を含有する384ウェルプレートのウェルに分注した。最終的なウェル組成は、20,000細胞/ウェル、1ng STING、20ng pISRE-Luc、およびエンブテイベクターpcDNA3.1(Invitrogen)を、総DNA濃度が125ngとなるように含有した。STINGの最大の活性化を生じるとされる対照ウェルは、cGAS発現プラスミドで共トランスフェクトした。プレートを密閉し、37で24時間インキュベートした。ホタルルシフェラーゼの発現は、Steady-Glo(商標)ルシフェラーゼアッセイシステム(Promega)を用いて処理し、標準的な検査用発光プレートリーダーを用いて分析した。データはcGASの存在下での発光応答に対して正規化し、化合物濃度の関数としてプロットし、 pEC_{50} を導くために標準的な受容体活性化モデルを用いてフィッティングを行った。

【0905】

上記の機能アッセイIII(HEK WTアゴニストアッセイ)を用い、実施例1~23、25~42、44、47~55、57~61、63~94、および97~197は、4.4からアッセイの上限9.1を超える範囲の pEC_{50} 値を示した。実施例1、3、8、100、116、および194は、4.3より低い pEC_{50} を示した。例えば、下記実施例の pEC_{50} は次の通りである。

10

20

30

40

50

【 0 9 0 6 】

【 表 1 3 】

実施例番号	HEK WT アゴニストアッセイ (pEC50)
10	7.5
11	7.8
13	7.4
14	7.5
16	7.6
18	7.5
19	7.5
21	7.3
27	7.6
31	7.8

10

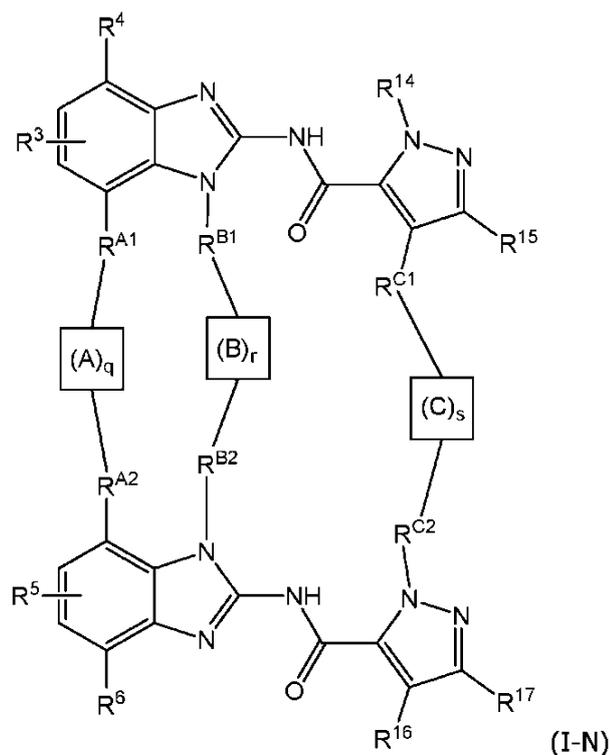
20

30

[1]

式 (I - N) に従う化合物もしくはその互変異性体 ; またはその塩 :

【化306】



10

20

〔式中、

q は、0 または 1 であり；r は、0 または 1 であり；s は、0 または 1 であり；ここで、q + r + s = 1 または 2 であり；

q が 0 である場合、R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に H、ハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、-N(R^e)(R^f)、-CO₂R^f、-N(R^f)COR^b、-N(R^g)SO₂(C₁-C₄アルキル)-N(R^e)(R^f)、-N(R^g)CO(C₁-C₄アルキル)-N(R^h)(R^f)、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)オキシ-、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)アミノ-、および置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-であり、

30

ここで、前記の置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)オキシ-、置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)アミノ-および置換されていてもよい(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ-の(C₁-C₆アルキル)は、それぞれ独立にヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、C₁-C₄アルコキシ-、-N(R^e)(R^f)、-CO₂(R^f)、-CON(R^e)(R^f)、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5~6員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい5~6員ヘテロアリアル基から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく、前記の置換されていてもよいフェニル、5~6員ヘテロシクロアルキルまたは5~6員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、-O-P(O)(OH)₂、-O-P(O)(R^IR^I)₂、アミノ、(C₁-C₆アルキル)アミノ-、(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)アミノ-、-(C₁-C₆アルキル)-NH₂、ハロ(C₁-C₆アルキル)、ヒドロキシ-(C₁-C₄アルキル)-、-(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(OH)₂、-(C₁-C₄アルキル)-O-P(O)(R^IR^I)₂、ハロ(C₁-C₄アルコキシ)-、C₁-C₄アルコキシ-、ヒドロキシ-(C₂-C₄アルコキシ)-、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(OH)₂、-(C₂-C₄アルコキシ)-O-P(O)(R^IR^I)₂、-C₁-C₄アルキル-(C₁-C₄

40

50

アルコキシ)および $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく;

r が0である場合、 R^{B1} および R^{B2} は、それぞれ独立にH、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリールであり、

ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリール、または置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ニトロ、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SO_2R^c$ 、 $-NR^d CO_2R^c$ 、および $-NR^d SO_2R^c$ から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく;

s が0である場合、 R^{C1} は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、かつ R^{C2} は、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであり、

ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基は、 $-OR^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 、および $-OCONR^c R^d$ から選択される置換基により置換されていてもよく;

q が1である場合、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 、または $-O-$ であり、かつ、 A は、 R^{A1} および R^{A2} と一緒に連結基を形成し、ここで、 A は、 $-$ ハロ($C_1 - C_{12}$ アルキル) -、置換されていてもよい $-C_1 - C_{12}$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルケニル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルキニル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキル - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい $-C_1 - C_{12}$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルケニル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルキニル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^t R^t)_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SO_2R^c$ 、 $-NR^d CO_2R^c$ 、および $-NR^d SO_2R^c$ から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

かつ、

前記の置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - ($4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - ($5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキル - の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、または $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I)^2$ 、アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、($C_1 - C_4$ アルキル)($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ($C_1 - C_4$ アルキル)、ハロ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $-(C_1 - C_4$ アルコシル) - $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルコシル) - $O-P(O)(R^I R^I)^2$ および $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - から選択される $1 \sim 4$ 個の置換基により置換されていてもよく、

r が 1 である場合、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 B は、 R^{B1} および R^{B2} と一緒に連結基を形成し、ここで、 B は結合であるか、または B は、 $-$ ハロ($C_1 - C_{10}$ アルキル) -、置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル -、置換されていてもよい $C_2 - C_{10}$ アルケニル -、置換されていてもよい $C_2 - C_{10}$ アルキニル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、もしくは置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_4$ アルキル - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_{10}$ アルキル -、置換されていてもよい $C_2 - C_{10}$ アルケニル -、置換されていてもよい $C_2 - C_{10}$ アルキニル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、または置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($5 \sim 6$ 員ヘテロアリール - $C_1 - C_4$ アルキル) - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I)^2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2 R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2 R^c$ 、および $-NR^d SO_2 R^c$ から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、前記の置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_4$ アルキル -、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_4$ アルキル -、または置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル - ($5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_4$ アルキル - の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、または $5 \sim 6$ 員ヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、アミノ、 $(C_1-C_4$ アルキル)アミノ、 $(C_1-C_4$ アルキル) $(C_1-C_4$ アルキル)アミノ、 C_1-C_4 アルキル、ハロ $(C_1-C_4$ アルキル)、ハロ $(C_1-C_4$ アルコキシ)、 C_1-C_4 アルコキシ、ヒドロキシ $(C_2-C_4$ アルコキシ)、 $-(C_2-C_4$ アルコキシ) $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_2-C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、および C_1-C_4 アルコキシ $(C_1-C_4$ アルコキシ)から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく;

s が1である場合、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 C は、 R^{C1} および R^{C2} と一緒に連結基を形成し、ここで、 C は、 $-$ ハロ $(C_1-C_{12}$ アルキル)、置換されていてもよい $-C_1-C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2-C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2-C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $-O-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $-NR^a-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $-フェニル-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $(4\sim6$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1-C_6$ アルキル、または置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $(5\sim6$ 員ヘテロアリール) $-C_1-C_6$ アルキルであり、

ここで、前記の置換されていてもよい $-C_1-C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2-C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2-C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $-O-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $-NR^a-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $-フェニル-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $(4\sim6$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1-C_6$ アルキル、または置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $(5\sim6$ 員ヘテロアリール) $-C_1-C_6$ アルキルのアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ $(C_1-C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2 R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2 R^c$ 、および $-NR^d SO_2 R^c$ から選択される1または2個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $(C_3-C_6$ シクロアルキル) $-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $-フェニル-C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $(4\sim6$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1-C_6$ アルキル、または置換されていてもよい $-C_1-C_6$ アルキル $(5\sim6$ 員ヘテロアリール) $-C_1-C_6$ アルキルの C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、 $4\sim6$ 員ヘテロシクロアルキル、または $5\sim6$ 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、アミノ、 $(C_1-C_4$ アルキル)アミノ、 $(C_1-C_4$ アルキル) $(C_1-C_4$ アルキル)アミノ、 C_1-C_4 アルキル、ハロ $(C_1-C_4$ アルキル)、ハロ $(C_1-C_4$ アルコキシ)、 C_1-C_4 アルコキシ、ヒドロキシ $(C_2-C_4$ アルコキシ)、 $-(C_2-C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_2-C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(R^I R^I)_2$ 、および C_1-C_4 アルコキシ $(C_1-C_4$ アルコキシ)から選択される1~4個の置換基により置換されていてもよく;

R^3 および R^5 はそれぞれ独立に $-CON(R^d)(R^f)$ であるか、または R^3 および R^5 の一方は $-CON(R^d)(R^f)$ であって、 R^3 および R^5 の他方は H 、 COO

10

20

30

40

50

Hまたは $-CO_2(R^c)$ であり；

R^4 および R^6 は、それぞれ独立にH、ハロゲン、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ アルコキシ) -、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-COR^c$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-N(R^d)COR^c$ 、 $-N(R^d)SO_2 R^c$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1 - C_2$ アルキル) $-N(R^h)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1 - C_2$ アルキル) $-N(R^h)(R^f)$ 、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - から選択され、

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ - および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - の ($C_1 - C_6$ アルキル) は、それぞれ独立に $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2 R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2 R^c$ 、 $-NR^d SO_2 R^c$ 、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール基から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ -、($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ -、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$ アルキル) -、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_2 - C_4$ アルコキシ) -、 $-(C_2 - C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_2 - C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $-COR^d$ 、 $-CON(R^d)(R^f)$ 、および $-CO_2 R^d$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

R^{14} は、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルは、 $-OR^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、および $-OCONR^c R^d$ から選択される置換基により置換されていてもよく；

R^{16} は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{15} および R^{17} は、それぞれ独立にH、シクロプロピル、または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^a は、H、 $-R^c$ 、 $-COR^c$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2 R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、または $-SO_2 NR^c R^d$ であり；

各 R^b は、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-OH$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-O-(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-O-CO(C_1 - C_4$ アルキル)、または $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-CO-O-(C_1 - C_4$ アルキル) であり；

各 R^c は、独立に $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-OH$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1 - C$

10

20

30

40

50

C_4 アルキル) - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - (C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - N(R^e)(R^f)、 - (C₁ - C₄アルキル) - O - CO(C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル) - CO - O - (C₁ - C₄アルキル)、置換されていてもよいC₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル、置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリアル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - C₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - フェニル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 5 ~ 6員ヘテロアリアル、または置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 9 ~ 10員ヘテロアリアルであり、

10

ここで、前記の置換C₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル、置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリアル置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - C₃ - C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - フェニル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 5 ~ 6員ヘテロアリアル、または置換されていてもよいC₁ - C₄アルキル - 9 ~ 10員ヘテロアリアル部分のC₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 6員ヘテロアリアルまたは置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリアル部分は、それぞれ独立にハロゲン、

ヒドロキシ、 - O - P(O)(OH)₂、 - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、アミノ、 - (C₁ - C₄アルキル)NH₂、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、 - C₁ - C₄アルキル、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、C₁ - C₄アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄アルコキシ) -、 - (C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(OH)₂、 - (C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、C₁ - C₄アルコキシ - (C₁ - C₄アルコキシ) -、 - COR^d、 - CON(R^d)(R^f)、および - CO₂R^dから選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく、

20

各R^dは、独立にHまたはC₁ - C₄アルキルであり；

各R^eは、独立にH、C₁ - C₄アルキル、 - CO(C₁ - C₄アルキル)、 - OCO(C₁ - C₄アルキル)、 - CO₂(C₁ - C₄アルキル)、 - (C₁ - C₄アルキル)NH₂、 - (C₁ - C₄アルキル)C₁ - C₄アルコキシ、 - CO - (置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル)、 - CO(C₁ - C₄アルキル) - (置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル)、 - CO(置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル)、 - CO(C₁ - C₄アルキル) - (置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアル)であり、

30

ここで、前記の置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリアルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 - O - P(O)(OH)₂、 - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、アミノ、(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、(C₁ - C₄アルキル)(C₁ - C₄アルキル)アミノ -、C₁ - C₄アルキル、ハロ(C₁ - C₄アルキル)、ハロ(C₁ - C₄アルコキシ) -、C₁ - C₄アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄アルコキシ) -、 - (C₂ - C₄アルコキシ)O - P(O)(OH)₂、 - (C₂ - C₄アルコキシ) - O - P(O)(RⁱRⁱ)₂、C₁ - C₄アルコキシ - (C₁ - C₄アルコキシ) -、 - COR^d、 - CON(R^d)(R^f)、および - CO₂R^dから選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく、

40

各R^fは、独立にHまたはC₁ - C₄アルキルであり；

R^gおよびR^hは、それぞれ独立にHもしくはC₁ - C₄アルキルであるか、またはR^gおよびR^hは、それらが結合している1または複数の原子と一緒に5 ~ 6員環を形成し、

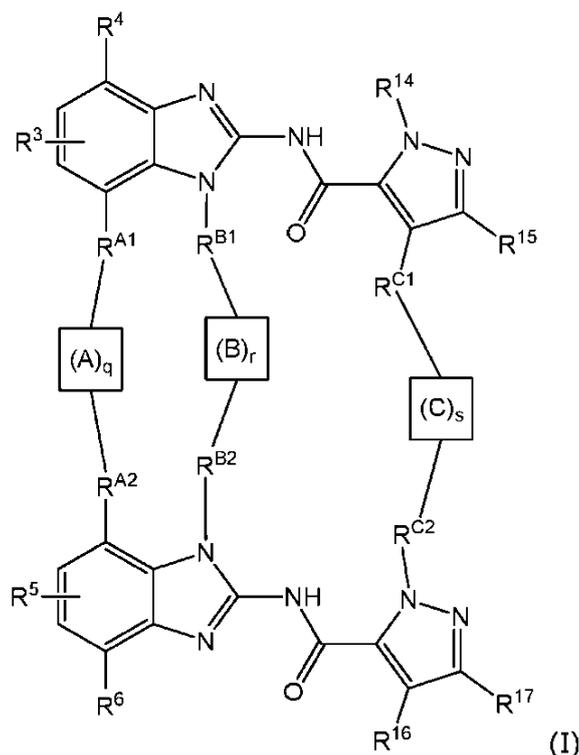
50

かつ、 R^I および R^{II} の各存在は独立に ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - である]。

[2]

式 (I) の構造を有する [1] に記載の化合物もしくは塩またはその互変異性体 ; もしくはその塩

【化 3 0 7】



10

20

[式中、

q は、0 または 1 であり ;

r は、0 または 1 であり ;

s は、0 または 1 であり ;

ここで、 $q + r + s = 1$ または 2 であり ;

q が 0 である場合、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に H、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-N(R^f)COR^b$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^h)(R^f)$ 、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - であり、

30

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ - および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - の ($C_1 - C_6$ アルキル) は、それぞれ独立にヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、 $-CON(R^e)(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール基から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヒドロキシ - ($C_1 - C_4$ アルキル) -、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_2 - C_4$ アルコキ

40

50

シ) -、および $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

r が 0 である場合、 R^{B1} および R^{B2} は、それぞれ独立に H、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、または置換されていてもよい 9 ~ 10 員ヘテロアリールであり、

ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、または置換されていてもよい 9 ~ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ニトロ、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 、および $-NR^dSO_2R^c$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

s が 0 である場合、 R^{C1} は、H、ハロゲン、または $C_1 - C_4$ アルキルであり、かつ、 R^{C2} は、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基は、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、および $-OCONR^cR^d$ から選択される置換基により置換されていてもよく；

q が 1 である場合、 R^{A1} および R^{A2} は、それぞれ独立に $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 、または $-O-$ であり、かつ、 A は、 R^{A1} および R^{A2} と一緒に連結基を形成し、ここで、 A は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_{12}$ アルキル) $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_{12}$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルケニル $-$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルキニル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-O-$ $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-NR^a-$ $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(C_3 - C_6$ シクロアルキル) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ フェニル $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ であり、

ここで、前記の置換されていてもよい $-C_1 - C_{12}$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルケニル $-$ 、置換されていてもよい $-C_2 - C_{12}$ アルキニル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-O-$ $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-NR^a-$ $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(C_3 - C_6$ シクロアルキル) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ フェニル $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) $-C_1 - C_6$ アルキル $-$ のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 、および $-NR^dSO_2R^c$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル $-(C_3 - C_6$ シクロアルキル)

10

20

30

40

50

- C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - フェニル - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₆ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₆ アルキル - の C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、

r が 1 である場合、R^{B 1} および R^{B 2} はそれぞれ独立に - CH₂ - であり、かつ、B は、R^{B 1} および R^{B 2} と一緒に連結基を形成し、ここで、B は結合であるか、または B は - ハロ (C₁ - C₁₀ アルキル) -、置換されていてもよい - C₁ - C₁₀ アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - フェニル - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、もしくは置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₄ アルキル - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい - C₁ - C₁₀ アルキル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルケニル -、置換されていてもよい - C₂ - C₁₀ アルキニル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - O - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル - NR^a - C₁ - C₆ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - フェニル - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール - C₁ - C₄ アルキル) - のアルキル部分は、ハロゲン、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、- OH、- OR^c、- NH₂、- NR^c R^d、- OCOR^c、- CO₂H、- CO₂R^c、- SOR^c、- SO₂R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂NH₂、- SO₂NR^c R^d、- OCONH₂、- OCONR^c R^d、- NR^d COR^c、- NR^d SOR^c、- NR^d CO₂R^c、および - NR^d SO₂R^c から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (C₃ - C₆ シクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - フェニル - C₁ - C₄ アルキル -、置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ - C₄ アルキル -、または置換されていてもよい - C₁ - C₄ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - C₁ - C₄ アルキルの C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、ハロ (C₁ - C₄ アルキル)、ハロ (C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ ア

10

20

30

40

50

ルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく ;

s が 1 である場合、 R^{C1} および R^{C2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり、かつ、 C は、 R^{C1} および R^{C2} と一緒に連結基を形成し、ここで、 C は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_{1,2}$ アルキル) -、置換されていてもよい $-C_1 - C_{1,2}$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{1,2}$ アルケニル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{1,2}$ アルキニル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキル - であり、

ここで、前記の置換されていてもよい $-C_1 - C_{1,2}$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{1,2}$ アルケニル -、置換されていてもよい $-C_2 - C_{1,2}$ アルキニル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $O - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - $NR^a - C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキル - のアルキル部分は、それぞれ独立にハロゲン、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 、および $-NR^dSO_2R^c$ から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

かつ、

前記の置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - フェニル - $C_1 - C_6$ アルキル -、置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 - C_6$ アルキル -、または置換されていてもよい $-C_1 - C_6$ アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - $C_1 - C_6$ アルキルの $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノ -、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$ アルキル)、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキシ - ($C_2 - C_4$ アルコキシ) -、および $C_1 - C_4$ アルコキシ - ($C_1 - C_4$ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく ;

R^3 および R^5 はそれぞれ独立に $-CON(R^d)(R^f)$ であるか、または R^3 および R^5 の一方は $-CON(R^d)(R^f)$ であって、 R^3 および R^5 の他方は H または $-CO_2(R^c)$ であり ;

R^4 および R^6 はそれぞれ独立に H 、ハロゲン、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ アルコキシ) -、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-COR^c$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-N(R^d)COR^c$ 、 $-N(R^d)SO_2R^c$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1 - C_2$ アルキル) - $N(R^h)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1 - C_2$ アルキル) - $N(R^h)(R^f)$ 、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、および置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ - から選択され、

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、置換されていてもよ

10

20

30

40

50

い(C₁ - C₆ アルキル) オキシ -、置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル) アミノ - および置換されていてもよい(C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ - の(C₁ - C₆ アルキル) は、それぞれ独立に - OH、- OR^c、- NH₂、- NR^c R^c、- NR^c R^d、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- OCOR^c、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- SOR^c、- SO₂ R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂ NH₂、- SO₂ NR^c R^d、- OCONH₂、- OCONR^c R^d、- NR^d COR^c、- NR^d SOR^c、- NR^d CO₂ R^c、- NR^d SO₂ R^c、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリール基から選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく、ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、5 ~ 6員ヘテロシクロアルキルまたは5 ~ 6員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、(C₁ - C₄ アルキル) (C₁ - C₄ アルキル) アミノ -、C₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、ヒドロキシ - (C₁ - C₄ アルキル) -、ハロ(C₁ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ -、ヒドロキシ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) -、- COR^d、- CON(R^d)(R^f)、および- CO₂ R^dから選択される1 ~ 4個の置換基により置換されていてもよく；

10

R^{1 4} は、置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキルであり、ここで、前記の置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキルは、- OR^c、- NR^c R^d、- CO₂ R^c、- CONR^c R^d、- SO₂ NR^c R^d、および- OCONR^c R^dから選択される置換基により置換されていてもよく；

20

R^{1 6} は、H、ハロゲン、またはC₁ - C₄ アルキルであり；

R^{1 5} およびR^{1 7} は、それぞれ独立にH、シクロプロピル、またはC₁ - C₄ アルキルであり；

R^a は、H、- R^c、- COR^c、- CO₂ H、- CO₂ R^c、- SOR^c、- SO₂ R^c、- CONH₂、- CONR^c R^d、- SO₂ NH₂、または- SO₂ NR^c R^dであり；

各R^b は、独立にC₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ アルキル) - OH、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ アルキル) - N(R^e)(R^f)、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - CO(C₁ - C₄ アルキル)、または- (C₁ - C₄ アルキル) - CO - O - (C₁ - C₄ アルキル)であり；

30

各R^c は、独立にC₁ - C₄ アルキル、ハロ(C₁ - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ アルキル) - OH、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ アルキル) - N(R^e)(R^f)、- (C₁ - C₄ アルキル) - O - CO(C₁ - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ アルキル) - CO - O - (C₁ - C₄ アルキル)、置換されていてもよいC₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリール、置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリール、置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - フェニル、置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - 5 ~ 6員ヘテロアリール、または置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - 9 ~ 10員ヘテロアリールであり、

40

ここで、前記の置換C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい5 ~ 6員ヘテロアリール、置換されていてもよい9 ~ 10員ヘテロアリール 置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - C₃ - C₆ シクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - フェニル、置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - 5 ~ 6員ヘテロアリール、または置換されていてもよいC₁ - C₄ アルキル - 9 ~ 10員ヘテロアリールのC₃ - C₆

50

シクロアルキル、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリールまたは置換されていてもよい9～10員ヘテロアリール部分は、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄アルキル)アミノ、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ、C₁-C₄アルキル、ハロ(C₁-C₄アルキル)、ハロ(C₁-C₄アルコキシ)、C₁-C₄アルコキシ、ヒドロキシ(C₂-C₄アルコキシ)、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルコキシ)、COR^d、CON(R^d)(R^f)、およびCO₂R^dから選択される1～4個の置換基により置換されていてもよい；

各R^dは、独立にHまたはC₁-C₄アルキルであり；

各R^eは、独立にH、C₁-C₄アルキル、-CO(C₁-C₄アルキル)、-OCO(C₁-C₄アルキル)、-CO₂(C₁-C₄アルキル)、-CO-(置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキル)、-CO(C₁-C₄アルキル)-(置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキル)、-CO(置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール)、-CO(C₁-C₄アルキル)-(置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール)であり、

ここで、前記の置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルまたは置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、(C₁-C₄アルキル)アミノ、(C₁-C₄アルキル)(C₁-C₄アルキル)アミノ、C₁-C₄アルキル、ハロ(C₁-C₄アルキル)、ハロ(C₁-C₄アルコキシ)、C₁-C₄アルコキシ、ヒドロキシ(C₂-C₄アルコキシ)、C₁-C₄アルコキシ(C₁-C₄アルコキシ)、COR^d、CON(R^d)(R^f)、およびCO₂R^dから選択される1～4個の置換基により置換されていてもよく；

各R^fは、独立にHまたはC₁-C₄アルキルであり；

R^gおよびR^hは、それぞれ独立にHもしくはC₁-C₄アルキルであるか、またはR^gおよびR^hは、それらが結合している1または複数の原子と一緒に5～6員環を形成する]。

[3]

sが0である場合、R^{c1}およびR^{c2}がそれぞれ独立にHまたはC₁-C₄アルキルである、[1]または[2]に記載の化合物または塩。

[4]

sが0である場合、R^{c1}およびR^{c2}がそれぞれ独立にエチルである、[1]～[3]のいずれか一つに記載の化合物または塩。

[5]

rが1であり、BがR^{b1}およびR^{b2}と一緒に-CH₂CH=CHCH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH(OH)CH(OH)CH₂-、または-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-基を形成する、[1]～[4]のいずれか一つに記載の化合物または塩。

[6]

rが1であり、BがR^{b1}およびR^{b2}と一緒に-CH₂CH=CHCH₂-を形成する、[1]～[4]のいずれか一つに記載の化合物または塩。

[7]

R⁴およびR⁶がそれぞれHである、[1]～[6]のいずれか一つに記載の化合物または塩。

[8]

R¹⁶がHである、[1]～[7]のいずれか一つに記載の化合物または塩。

[9]

R¹⁴、R¹⁵、およびR¹⁷がそれぞれ独立にC₁-C₃アルキルである、[1]～[8]のいずれか一つに記載の化合物または塩。

[10]

式(I-N-B')の構造を有する[1]に記載の化合物もしくは塩またはその互変異

10

20

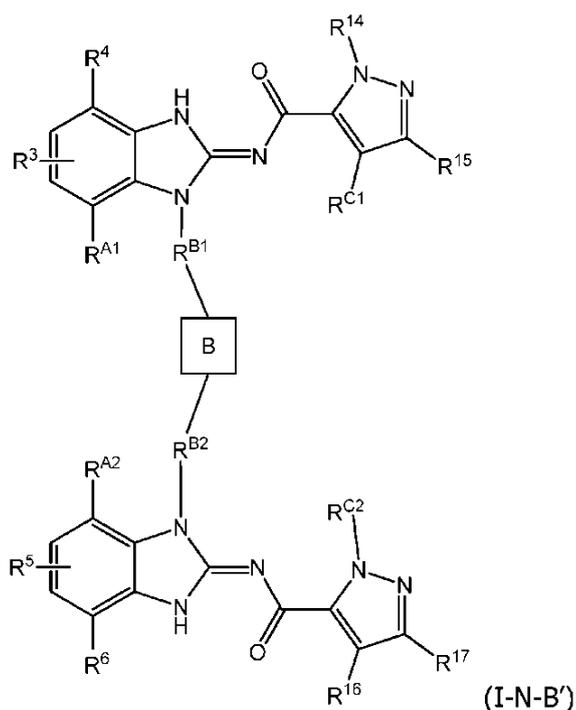
30

40

50

性体

【化308】



10

20

[式中、

R^3 および R^5 はそれぞれ独立に $-CON(R^d)(R^f)$ であるか、または R^3 および R^5 の一方は $-CON(R^d)(R^f)$ であって、 R^3 および R^5 の他方は H 、 $COOH$ または $-CO_2(R^c)$ であり；

R^c は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立に $-CH_2-$ であり；

B は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_5$ アルキル)、非置換 $-C_1 - C_5$ アルキル、または非置換 $-C_2 - C_5$ アルケニル $-$ であり；

30

R^{A2} および R^{A1} は、それぞれ独立に H 、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ であり、

ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ $-$ の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、および置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；ここで、前記の置換されていてもよいフェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、アミノ、($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $-$ 、($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $-$ 、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヒドロキシ $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-$ 、 $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-$ ($C_1 - C_4$ アルキル) $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) $-$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ $-$ 、ヒドロキシ $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-$ 、 $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-$ ($C_2 - C_4$ アルコキシ) $-O-P(O)(R^i R^i)_2$ 、 $-$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $-NH_2$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキル $-$ ($C_1 - C_4$ アルコキシル) および $C_1 - C_4$ アルコキシ $-$ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) $-$ から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

40

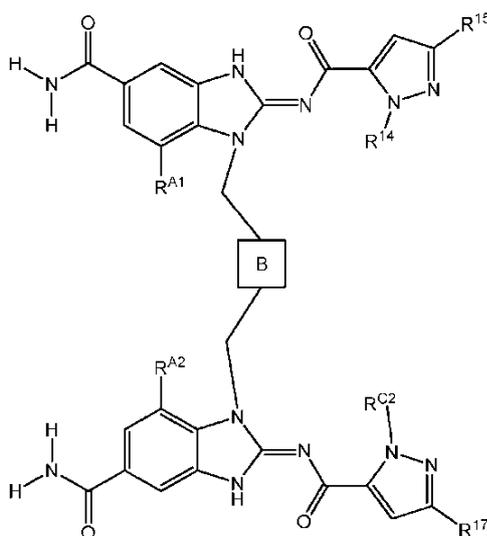
50

各 R^d は、独立に H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；
 R^e は、H、 $(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-OCO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-(C_1 - C_4$ アルキル)- NH_2 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、または $-CO_2(C_1 - C_4$ アルキル) から選択され、
 R^f の各存在は、H または $(C_1 - C_4$ アルキル) であり；
 R^4 および R^6 は H であり；
 R^{14} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；
 R^{C1} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；
 R^{C2} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；
 R^{15} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；
 R^{16} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；
 R^{17} は H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；かつ
 R^I および R^{II} の各存在は、独立に $(C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - である]。

[1 1]

式 (I - N - b ') の構造を有する [1 0] に記載の化合物もしくは塩またはその互変異性体

【化 3 0 9】



Formula (I-N-b')

[式中、

B は、 $-$ ハロ ($C_1 - C_5$ アルキル)、非置換 $-C_1 - C_5$ アルキル、または非置換 $-C_2 - C_5$ アルケニル - であり；
 R^{A2} および R^{A1} は、それぞれ独立に H、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - であり、ここで、前記の置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル)、または置換されていてもよい ($C_1 - C_6$ アルキル) オキシ - の $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立にヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシル、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、置換されていてもよいフェニル、および置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、前記の置換されていてもよいフェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、アミノ、 $(C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、 $(C_1 - C_6$ アルキル) $(C_1 - C_6$ アルキル) アミノ -、ハロ ($C_1 - C_6$ アルキル)、ヒドロキシ - $(C_1 - C_4$ アルキル) -、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - $O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1 - C_4$ アルキル) - $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、ハロ ($C_1 - C_4$ アルコキシ) -、 $C_1 - C_4$ アルコキシ -、ヒドロキ

シ - (C₂ - C₄ アルコキシ) -、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (OH)₂、 - (C₂ - C₄ アルコキシ) - O - P (O) (R^I R^I)₂、 - (C₁ - C₆ アルキル) - NH₂、 - C₁ - C₄ アルキル - (C₁ - C₄ アルコキシル) および C₁ - C₄ アルコキシ - (C₁ - C₄ アルコキシ) - から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく；

R^e は、H、(C₁ - C₄ アルキル)、- CO (C₁ - C₄ アルキル)、- OCO (C₁ - C₄ アルキル)、- (C₁ - C₄ アルキル) - NH₂、- (C₁ - C₄ アルキル) C₁ - C₄ アルコキシ、または - CO₂ (C₁ - C₄ アルキル) から選択され、

各 R^f は H または (C₁ - C₄ アルキル) であり；

R^{1 4} は C₁ - C₄ アルキル であり；

R^{C 2} は C₁ - C₄ アルキル であり；

R^{1 5} は C₁ - C₄ アルキル であり；かつ

R^{1 7} は C₁ - C₄ アルキル であり；

R^I および R^{I I} の各存在は、独立に (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - である]。

[1 2]

R^{A 2} および R^{A 1} がそれぞれ独立に H、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル)、または置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - であり、かつ、前記の置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル)、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - の C₁ - C₆ アルキルが、それぞれ独立にヒドロキシル、- N (R^e) (R^f)、C₁ - C₄ アルコキシル、フェニル、環員として少なくとも 1 つの窒素または酸素を含有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、R^e および R^f がそれぞれ独立に H または C₁ - C₄ アルキルである、[1 0] または [1 1] に記載の化合物または塩。

[1 3]

R^{A 2} または R^{A 1} の少なくとも 1 つが、それぞれ独立に H、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル)、または置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - であり、かつ、および前記の置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル)、置換されていてもよい (C₁ - C₆ アルキル) オキシ - の C₁ - C₆ アルキルが、それぞれ独立に - N (R^e) (R^f)、テトラヒドロピラン、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジルおよびモルホリニルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基により置換されていてもよく、かつ、R^e および R^f がそれぞれ独立に H または C₁ - C₄ アルキルである、[1 0] または [1 1] に記載の化合物または塩。

[1 4]

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド；

(E) - 1 - ((E) - 4 - ((E) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド；

(Z) - 1 - ((E) - 4 - ((Z) - 5 - カルバモイル - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニル) イミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド；

(E) - 1 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラ

10

20

30

40

50

-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)オキシ)プロピル二水素ホスフェート;

(E)-3-(5-カルバモイル-1-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド))-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル二水素ホスフェート;

3-(Z)-6-カルバモイル-3-(E)-4-(Z)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニル)イミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)オキシ)プロピル二水素ホスフェート

である[10]または[11]に記載の化合物もしくは塩;またはその互変異性体、もしくはその塩。

[15]

前記塩が前記化合物の薬学的に許容可能な塩である、[1]~[14]のいずれか一つに記載の化合物または塩。

[16]

[15]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

[17]

療法に使用するための[15]に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[18]

STINGにより媒介される疾患または障害の治療のための薬剤の製造における、[15]に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

[19]

STINGにより媒介される疾患または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の[15]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とするヒトに投与することを含んでなる、方法。

[20]

疾患または障害が癌または前癌症候群である、[19]に記載の方法。

[21]

前記疾患または障害が癌である、[20]に記載の方法。

[22]

前記疾患または障害が感染性疾患である、[19]に記載の方法。

[23]

前記疾患または障害がインフルエンザ、HIV、HCV、HPVまたはHBV感染から選択される、[22]に記載の方法。

[24]

ワクチンアジュバントとして使用するための[15]に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[25]

疾患の治療のための、抗原または抗原組成物を含んでなるワクチン組成物の製造における、[15]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 487/22	(2006.01)	C 0 7 D 487/22
C 0 7 D 498/16	(2006.01)	C 0 7 D 498/16
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/4188	(2006.01)	A 6 1 K 31/4188
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 39/39	(2006.01)	A 6 1 K 39/39

(31)優先権主張番号 62/461,975

(32)優先日 平成29年2月22日(2017.2.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(74)代理人 100188651

弁理士 遠藤 広介

(72)発明者 アダム、ケネス、チャーンレイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

(72)発明者 マイケル、ジー、ダーシー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709

(72)発明者 ジェyson、ダブリュ、ドッドソン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709

(72)発明者 シャオヤン、ドン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

(72)発明者 テリー、ブイ、ヒューズ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、ブルー、ベル、グレン、レーン、1705

(72)発明者 ジェンシン、カン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

(72)発明者 ララ、キャスリン、ライスター

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

(72)発明者 リアン、イキアン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

(72)発明者 リ、ユエ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、ブルシア、スウェドランド、ロード、709

(72)発明者 ジョン、エフ、メールマン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

(72)発明者 ネイサ、ネピンズ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

(72)発明者 ジョシー、エム、ラマンジュル

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

(72)発明者 ジョセフ、ジェイ、ロマーノ

- アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250
(72)発明者 グレン、ゼッド・ワン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250
(72)発明者 グオセン、イエ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250
(72)発明者 チャン、ダオファ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

審査官 進士 千尋

- (56)参考文献 特表2017-518302(JP,A)
国際公開第2012/083053(WO,A1)
国際公開第2011/091446(WO,A1)
特表2015-525742(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 413/14
A61K 31/5377
CAplus/REGISTRY(STN)