

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7483620号

(P7483620)

(45)発行日 令和6年5月15日(2024.5.15)

(24)登録日 令和6年5月7日(2024.5.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 3

A 6 1 K 31/519(2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 33/24 (2019.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/7068(2006.01)

A 6 1 K 33/24

請求項の数 21 (全75頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-545351(P2020-545351)

(86)(22)出願日 平成31年2月28日(2019.2.28)

(65)公表番号 特表2021-516231(P2021-516231
A)

(43)公表日 令和3年7月1日(2021.7.1)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/019936

(87)国際公開番号 WO2019/169065

(87)国際公開日 令和1年9月6日(2019.9.6)

審査請求日 令和4年2月28日(2022.2.28)

(31)優先権主張番号 62/636,831

(32)優先日 平成30年2月28日(2018.2.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 308032460

ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシテ
ィ オブ コロラド, ア ボディー コーポ
レイトTHE REGENTS OF THE U
NIVERSITY OF COLORA
DO, a body corporate
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 2 0 3 ,
デンバー, グラント ストリート 1 8
0 0 , 8 ティーエイチ フロアー

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

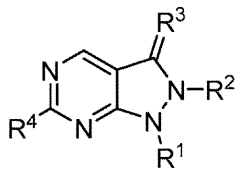
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 W E E 1 キナーゼ阻害物質およびそれを使用してがんを処置する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学構造:



を有し、

ここで、

R¹は、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル、または6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イルであり；R²は、アリル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはイソブチルであり；R³はO、S、またはNHであり；R⁴はNR⁷R⁸であり、ここでR⁷およびR⁸は独立して、H、または2-(ジメチルアミノ)エチルもしくは(ジC₁₋₆アルキルアミノ)C₁₋₆アルコキシで置換されたフェニルであり、該(ジC₁₋₆アルキルアミノ)C₁₋₆アルコキシ中のC₁₋₆アルコキシは直鎖のアルコキシである、

10

20

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R⁷およびR⁸が独立して、H、または4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)フェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹が、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルまたは6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イルであり、

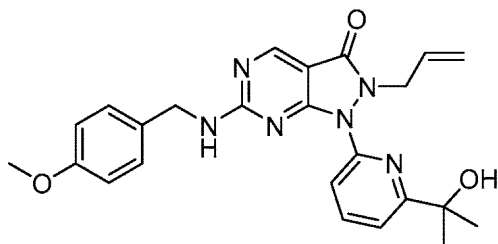
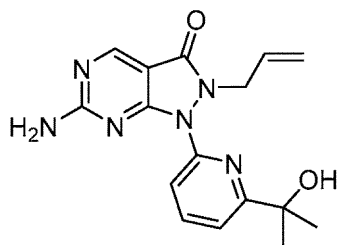
R²がアリル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはイソブチルであり、

R³がOであり、

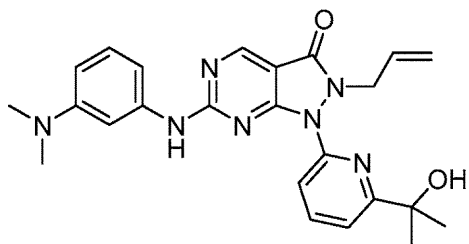
R⁴がNR⁷R⁸であり、ここで、R⁷およびR⁸が独立して、H、または4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)フェニルである、請求項1に記載の化合物。

10

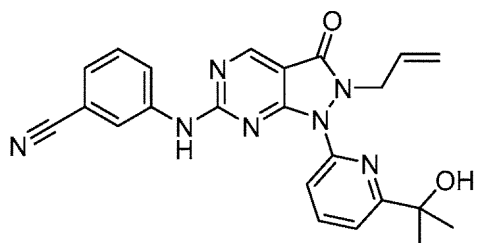
【請求項 4】



20

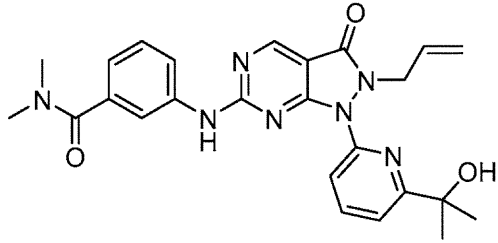
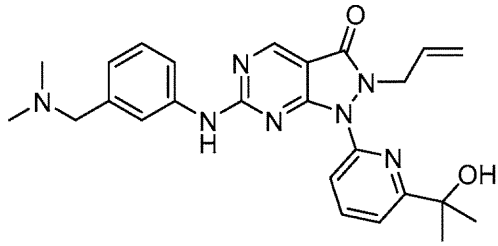


30

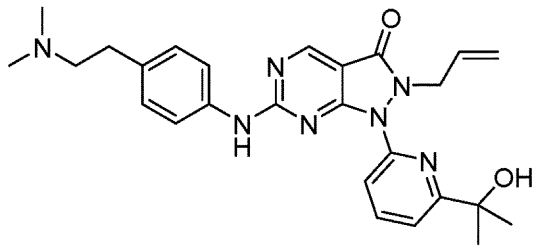


40

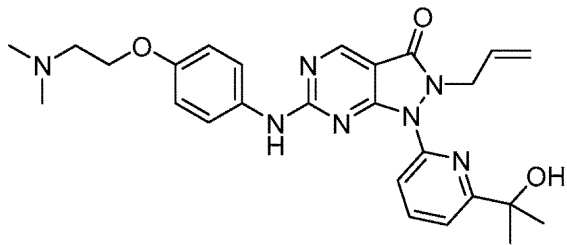
50



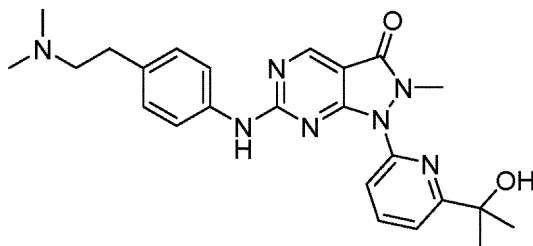
10



20

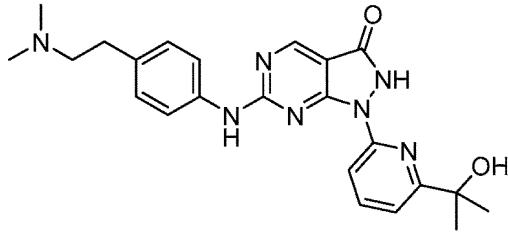
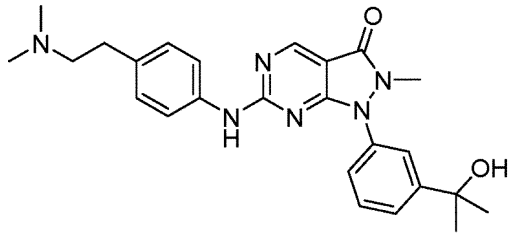


30

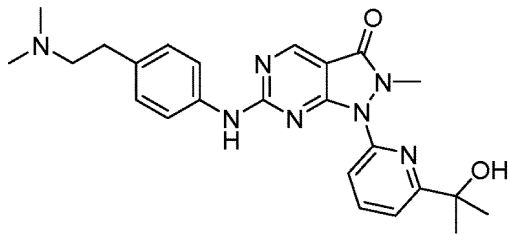


40

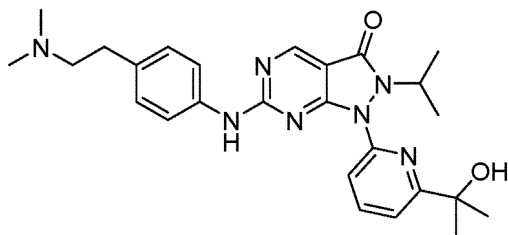
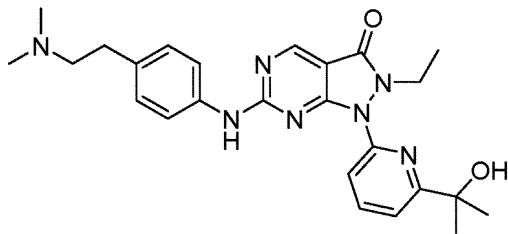
50



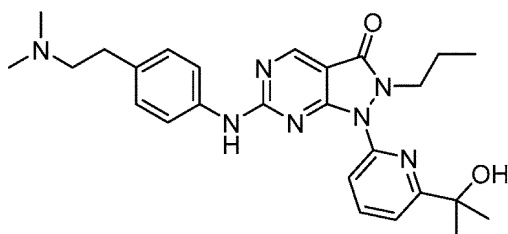
10



20

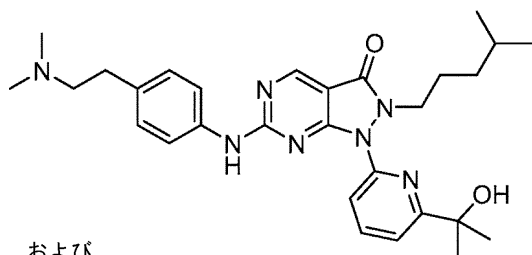
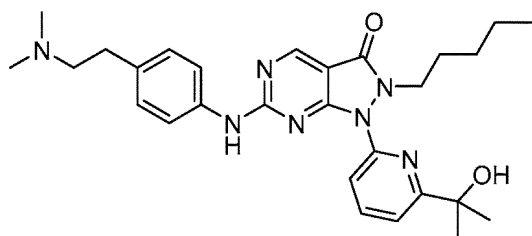
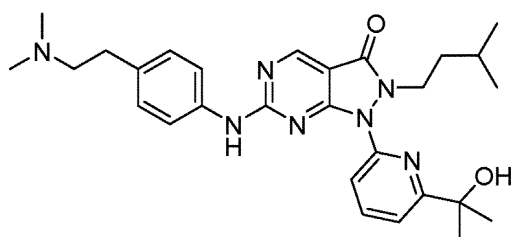
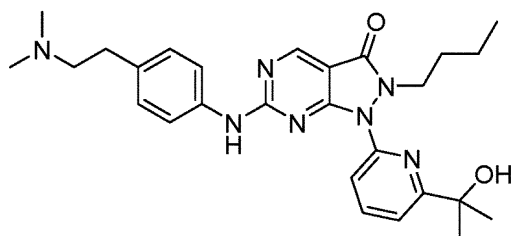
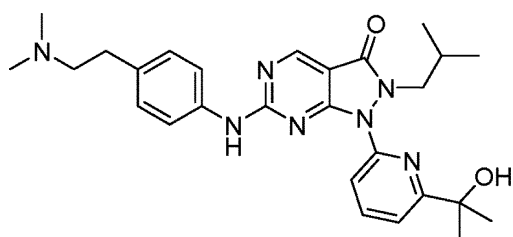


30

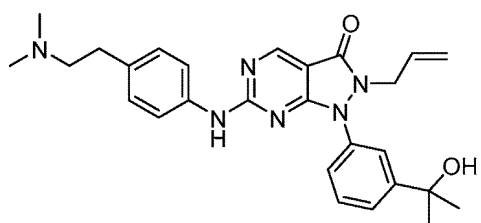


40

50



および



10

20

30

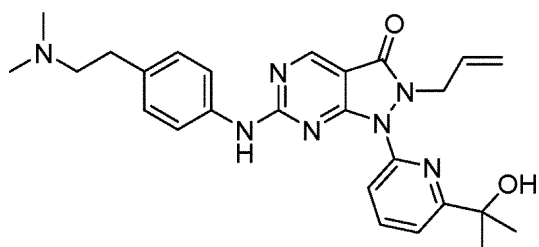
40

から選択される、化合物。

【請求項 5】

化学構造：

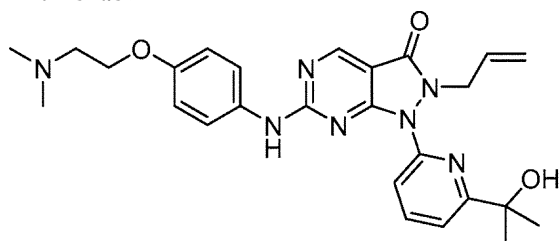
50



を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

化学構造：

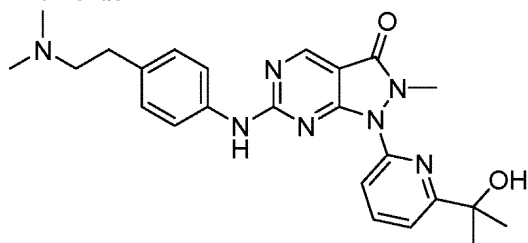


10

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

化学構造：

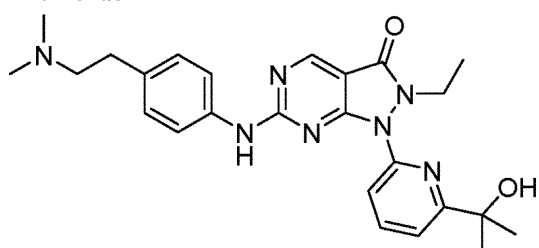


20

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

化学構造：



30

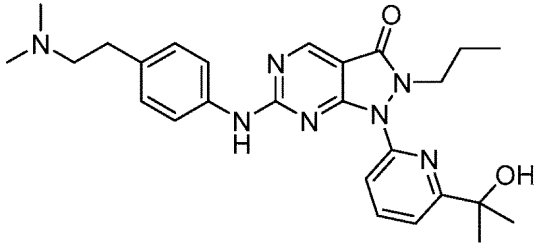
40

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

化学構造：

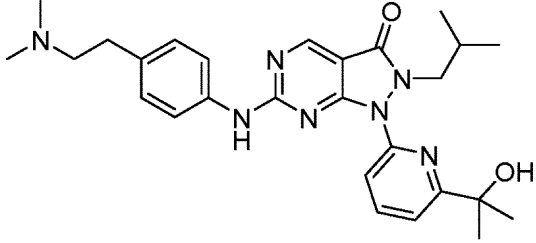
50



を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

化学構造：

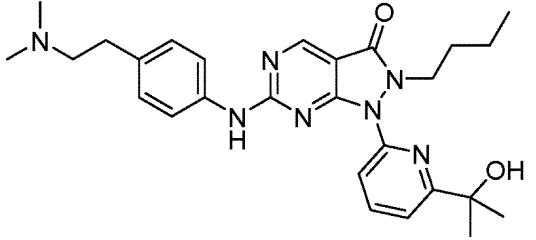


10

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

化学構造：

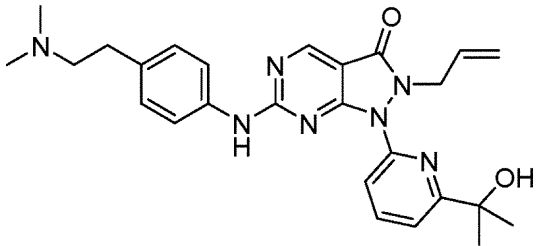


20

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

下記：



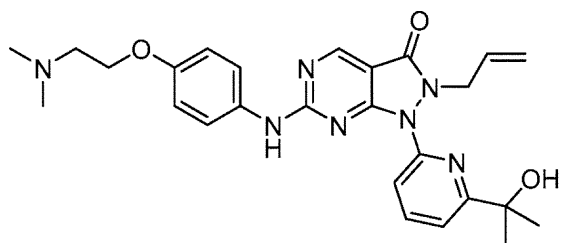
30

である、請求項4に記載の化合物。

【請求項13】

下記：

40

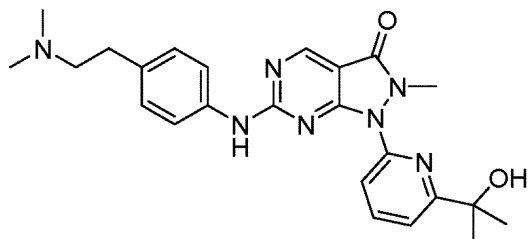


である、請求項4に記載の化合物。

【請求項14】

10

下記：

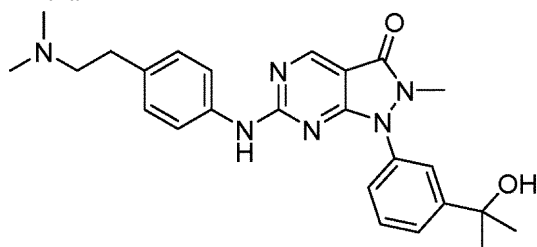


である、請求項4に記載の化合物。

20

【請求項15】

下記：

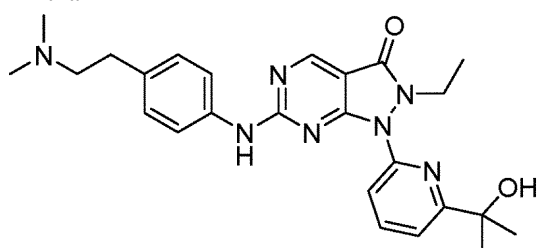


30

である、請求項4に記載の化合物。

【請求項16】

下記：



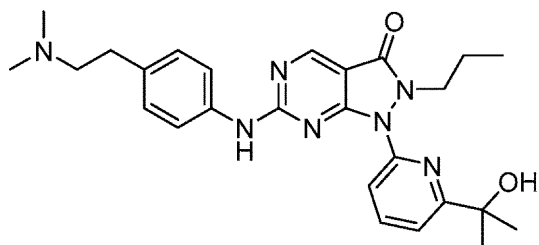
40

である、請求項4に記載の化合物。

【請求項17】

下記：

50

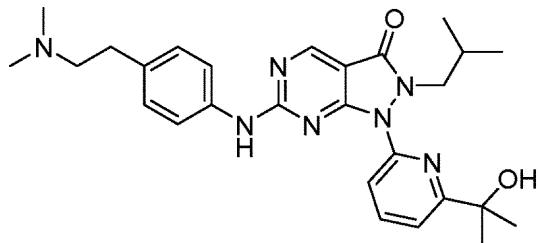


である、請求項4に記載の化合物。

【請求項18】

10

下記：

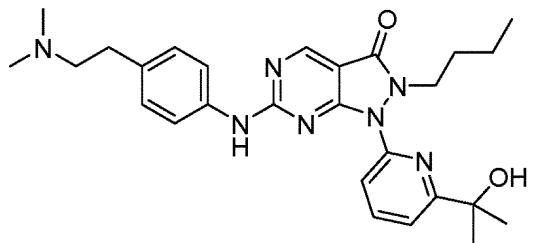


である、請求項4に記載の化合物。

20

【請求項19】

下記：

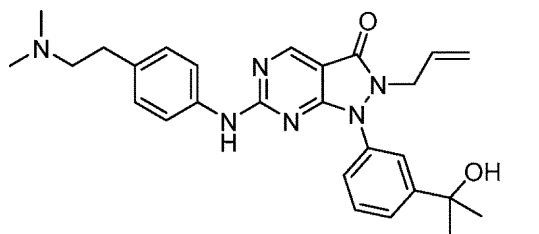


30

である、請求項4に記載の化合物。

【請求項20】

下記：

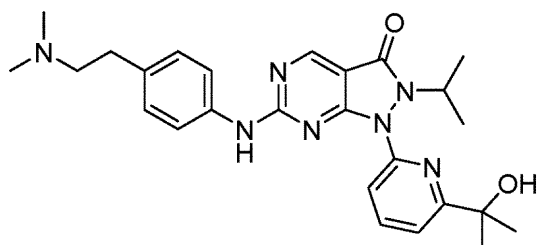


40

である、請求項4に記載の化合物。

【請求項21】

下記：



50

である、請求項4に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は2018年2月28日出願の米国仮特許出願第62/636,831号の恩典を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

政府権益

本発明は、米国国立衛生研究所(NIH)が授与した助成金番号R21NS084084に基づく政府支援により行った。米国政府は本発明において一定の権利を有する。

10

【0003】

技術分野

本発明は、がん化学療法の改善に関する。

【背景技術】

【0004】

本開示の背景

細胞周期チェックポイントは、細胞周期事象の順序および忠実度をモニタリングおよび調整する監視機構である。細胞の分裂プログラムに欠陥が検出される際に、チェックポイントは関連サイクリン-cdk複合体の制御を通じて後続の細胞周期移行を防止する。DNA損傷にตอบสนองするチェックポイントが細胞周期のG1期、S期、およびG2期について記載されている。例えば、p53腫瘍抑制因子は、G1/Sチェックポイントの主要な制御因子であり、DNA損傷にตอบสนองして細胞周期遅延またはアポトーシスを促進しうる。複製前にDNA損傷を修復するために細胞周期を停止させる細胞の能力を損なう欠陥G1チェックポイントを有するがん細胞は、変異を蓄積し、かつ、がん形成に有利な変則性を伝播するための手段を備える。したがって、これらのがん細胞は、G2チェックポイントに依存して、分裂死によるアポトーシスをもたらす過度のDNA損傷を防止する(Chen T, et al. *Drug Discovery Today*. 2012;17(5-6):194-202 (非特許文献1); Bucher N, et al., *British Journal of Cancer*. 2008;98(3):523-8 (非特許文献2))。正常細胞では、G1チェックポイントは損なわれず、したがって、G2チェックポイントには、DNA損傷修復の前に細胞周期を停止させることによる負荷がかからない。したがって、G2チェックポイントの調節は、正常細胞の増殖よりもむしろ腫瘍発生に選択的に影響する。

20

30

【0005】

WEE1は、細胞DNA損傷にตอบสนองして有糸分裂移行を防止する血管拡張性失調症変異およびRad3関連(ATR)媒介G2細胞周期チェックポイント調節の決定的に重要な構成要素であるチロシンキナーゼである(Do K, et al., *Cell Cycle*. 2013;12(19):3159-64 (非特許文献3))。ATRはCHK1をリン酸化および活性化し、CHK1はWEE1を活性化し、これによりTyr15においてサイクリン依存性キナーゼ1(CDK1)が選択的にリン酸化され(Parker LL, et al., *Science*. 1992;257(5078):1955-7 (非特許文献4); McGowan CH, et al., *The EMBO Journal*. 1993;12(1):75-85 (非特許文献5))、したがってCDK1-サイクリンB複合体が安定化され、細胞周期の進行が停止する(Indovina P, et al., *Cancer Biol. Ther.* 9(7):523-5 (非特許文献6); Jin P, et al., *J Cell Biol.* 1996;134(4):963-70 (非特許文献7))。このプロセスは、有糸分裂に移行する前に損傷DNAを修復するための時間を腫瘍細胞に与えることで生存優位性をもたらす(Igarashi M, et al., 1991;353(6339):80-3 (非特許文献8))。WEE1の阻害がG2チェックポイントを抑制することで、DNA損傷を伴うがん細胞は、予定外の有糸分裂に移行して分裂死により細胞死を経験せざるを得なくなる(De Witt Hamer PC, et al., *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4200-7 (非特許文献9); Hirai H, et al., *Mol Cancer Ther.* 2009;8(11):2992-3000 (非特許文献10); Hirai H, et al., 2010;9(7):514-22 (非特許文献11); Indovina P, et al., *Cancer biology & therapy*. 2010;9(7):523-5 (非特許文献12); Leijen S, et al.

40

50

Current clinical pharmacology. 2010;5(3):186-91 (非特許文献13)。Mir SE, et al., Cancer Cell. 2010;18(3):244-57 (非特許文献14); Bridges KA, et al., Clinical cancer research 2011;17(17):5638-48 (非特許文献15)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Chen T, et al. Drug Discovery Today. 2012;17(5-6):194-202

【文献】Bucher N, et al., British Journal of Cancer.2008;98(3):523-8

【文献】Do K, et al., Cell Cycle.2013;12(19):3159-64

【文献】Parker LL, et al., Science. 1992;257(5078):1955-7

10

【文献】McGowan CH, et al., The EMBO Journal. 1993;12(1):75-85

【文献】Indovina P, et al., Cancer Biol. Ther.9(7):523-5

【文献】Jin P, et al., J Cell Biol.1996;134(4):963-70

【文献】Igarashi M, et al., 1991;353(6339):80-3

【文献】De Witt Hamer PC, et al., Clin Cancer Res. 2011;17(13):4200-7

【文献】Hirai H, et al., Mol Cancer Ther. 2009;8(11):2992-3000

【文献】Hirai H, et al., 2010;9(7):514-22

【文献】Indovina P, et al., Cancer biology & therapy. 2010;9(7):523-5

【文献】Leijen S, et al. Current clinical pharmacology. 2010;5(3):186-91

【文献】Mir SE, et al., Cancer Cell. 2010;18(3):244-57

20

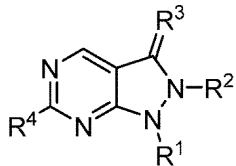
【文献】Bridges KA, et al., Clinical cancer research 2011;17(17):5638-48

【発明の概要】

【0007】

概要

本開示の一局面は、式(1):



30

の化学構造を有する、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供し、

式中、

R¹は、C₁~₆アルキルで、C₂~₆アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、カルバメートで、ヒドラジドで、ヒドロキサメートで、グアニジノアセートで、グアニジン酢酸エステルで、グリシネートで、またはそれらの組み合わせで一置換、二置換、または三置換されていてもよい、C₁~₆アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり;

R²は、H、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₁~₆アルコキシ、または、C₁~₆アルキルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、もしくは置換ヘテロアリールで置換されていてもよいC₁~₆アルキルであり;

40

R³はO、S、NH、N⁺HR⁵であり、ここでR⁵は置換または非置換C₁~₆アルキルであり;

R⁴はOR⁶であるか、または、R⁴はNR⁷R⁸であり、

ここでR⁶は、C₁~₆アルキルで、C₂~₆アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、C₁~₆アルキルアミノで、(C₁~₆アルキルアミノ)C₁~₆アルキルで、(C₁~₆アルキルアミノ)C₁~₆アルコキシで、ベンズアミジルで、ヘテロシクロアルキルで、置換ヘテロシクロアルキルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、もしくは置換ヘテロアリールで、またはそれらの組み合わせで一置換

50

、二置換、または三置換されていてもよい、H、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、ベンズアミジル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；ここでR⁷およびR⁸は独立して、C₁~6アルキルで、C₂~6アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、C₁~6アルキルアミノで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルキルで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルコキシで、ベンズアミジルで、ヘテロシクロアルキルで、置換ヘテロシクロアルキルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、もしくは置換ヘテロアリールで、またはそれらの組み合わせで一置換、二置換、または三置換されていてもよい、H、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、ベンズアミジル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。

10

【0008】

本開示の別の局面は、本開示の少なくとも1つのWEE1阻害物質化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0009】

本開示の別の局面は、本開示の薬学的組成物と、該組成物に関する処方情報と、容器とを含む、薬学的キットを提供する。

【0010】

本開示の別の局面は、対象においてWEE1キナーゼ活性を阻害するための方法であって、該対象に本開示のWEE1阻害物質化合物の治療有効量、またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、方法を提供する。

20

【0011】

本開示はまた、対象においてがんを予防する、処置する、もしくは寛解させるか、またはがんの転移を予防する方法であって、それを必要とする対象にWEE1キナーゼを阻害する本開示の化合物の治療有効量を投与する段階を含む、方法を提供する。これらの方法では、がんは進行性固形腫瘍、血液がん(例えば急性骨髄性白血病を含む)、脳腫瘍、卵巣腫瘍、子宮頸がん、頭頸部扁平上皮がん、膵がん、および肺がんでありうる。

【0012】

これらの方法では、WEE1阻害物質化合物は薬学的組成物内で対象に投与されうる。薬学的組成物は、非経口投与または経口投与に好適な薬学的単相組成物でありえ、該薬学的単相組成物が、治療有効量のWEE1阻害物質化合物、および薬学的に許容される添加剤から本質的になる。

30

【0013】

これらの方法では、薬学的組成物は、シスプラチン、カペシタビン、カルボプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、パクリタキセル、プレメトレキセド(premetrexed)、イリノテカン、テモゾロミド、トポテカン、放射線、またはそれらの組み合わせを含むDNAアルキル化物質およびトポイソメラーゼ阻害物質を含む、1つまたは複数のDNA標的物質との組み合わせで投与されうる。

【0014】

これらの方法では、薬学的組成物は、シスプラチン、シタラビン、テモゾロミド、ドキソルビシン、Bcl-2阻害物質(例えばABT199)、またはこれらの化合物の組み合わせのうちの少なくとも1つとの組み合わせで投与されうる。

40

【0015】

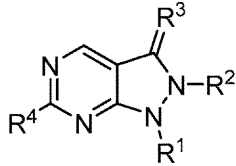
関連する局面では、本開示はまた、がんの処置用の医薬の製造における、本開示のWEE1阻害物質化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。同様に、本開示は、がんの処置における使用のための、本開示のWEE1阻害物質化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0016】

[本発明1001]

化学構造:

50



を有し、

ここで、

R¹は、C₁~6アルキルで、C₂~6アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、カルバメートで、ヒドラジドで、ヒドロキメートで、グアニジノアセテートで、グアニジン酢酸エステルで、グリシネートで、またはそれらの組み合わせで一置換、二置換、または三置換されていてもよい、C₁~6アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

10

R²は、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₁~6アルコキシ、または、C₁~6アルキルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、もしくは置換ヘテロアリールで置換されていてもよいC₁~6アルキルであり、

R³はO、S、NH、N⁺HR⁵であり、ここでR⁵は置換または非置換C₁~6アルキルであり、

R⁴はOR⁶であるか、または、R⁴はNR⁷R⁸であり、

ここでR⁶は、C₁~6アルキルで、C₂~6アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、C₁~6アルキルアミノで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルキルで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルコキシで、ベンズアミジルで、ヘテロシクロアルキルで、置換ヘテロシクロアルキルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、もしくは置換ヘテロアリールで、またはそれらの組み合わせで一置換、二置換、または三置換されていてもよい、H、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、ベンズアミジル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

20

ここでR⁷およびR⁸は独立して、C₁~6アルキルで、C₂~6アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、C₁~6アルキルアミノで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルキルで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルコキシで、ベンズアミジルで、ヘテロシクロアルキルで、置換ヘテロシクロアルキルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、もしくは置換ヘテロアリールで、またはそれらの組み合わせで一置換、二置換、または三置換されていてもよい、H、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、ベンズアミジル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである、

30

WEE1キナーゼ阻害物質化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1002]

R¹が、

C₁~6アルキルで、C₂~6アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、カルバメートで、ヒドラジドで、ヒドロキサメートで、グアニジノアセテートで、グアニジン酢酸エステルで、グリシネートで、またはそれらの組み合わせで置換されていてもよい、フェニル、ピリジニル、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル、6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル

40

である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

R²が、

H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₁~6アルコキシ、または、C₁~6アルキルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、置換ヘテロアリールで、もしくはそれらの組み合わせで置換されていてもよいC₁~6アルキル

50

である、本発明1001の化合物。

[本発明1004]

R^3 がO、S、NH、 N^+HR^5 であり、ここで R^5 が置換または非置換 C_{1-6} アルキルである、本発明1001の化合物。

[本発明1005]

R^4 が NR^7R^8 であり、ここで R^7 および R^8 が独立して、H、 C_{1-8} アルキル、置換 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、アリール、例えばフェニルもしくはベンジル、置換アリール、例えば、メトキシベンジル、ジアルキルアミノフェニル、((ジアルキルアミノ)アルキル)フェニル、N,N-ジアルキルベンズアミド、(ジアルキルアミノ)アルキル)フェニル、(ジアルキルアミノ)アルコキシ)フェニル、ピペラジニルフェニル、4-アルキルピペラジン-1-イル)フェニル、(4-アシルピペラジン-1-イル)フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、またはそれらの組み合わせである、本発明1001の化合物。

10

[本発明1006]

R^7 および R^8 が独立して置換フェニルであり、 R^1 が6-(2-ヒドロキシ-2-プロパニル)-2-ピリジニルである場合または R^2 がアリルである場合には R^6 および R^7 が独立して、4-(1-ピペラジニル)フェニル-、4-(4-モルホリニル)フェニル-、4-(1-ピペラジニル)フェニル-、および置換4-(1-ピペラジニル)フェニル-、例えば4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニルであることができない、本発明1001の化合物。

[本発明1007]

R^7 および R^8 が独立して4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)フェニル-である、本発明1006の化合物。

20

[本発明1008]

R^1 が、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルまたは6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イルであり、

R^2 がアリル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはイソブチルであり、

R^3 がOであり、

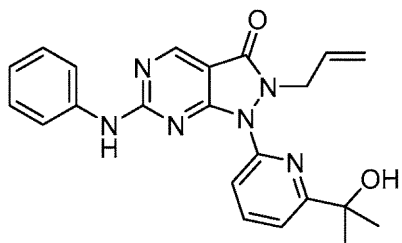
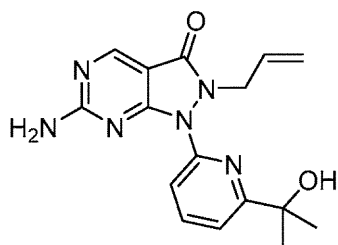
R^4 が NR^7R^8 であり、ここで、 R^7 および R^8 が独立して、4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)フェニル、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル、(4-アルキルカルボキシレートピペラジン-1-イル)フェニル、(4-アシルピペラジン-1-イル)フェニルであり、かつ、 R^1 が3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニルである場合または R^2 がアリルではない場合には R^7 および R^8 が置換4-(1-ピペラジニル)フェニルであることのみ可能である、本発明1001の化合物。

30

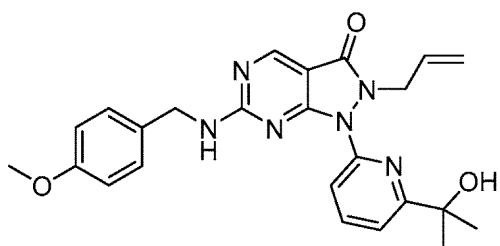
[本発明1009]

40

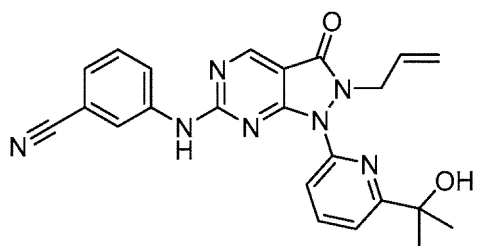
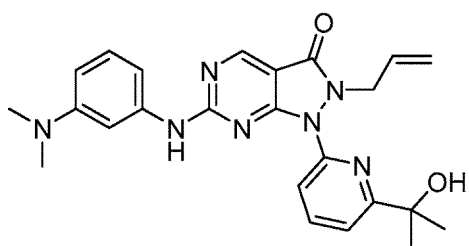
50



10



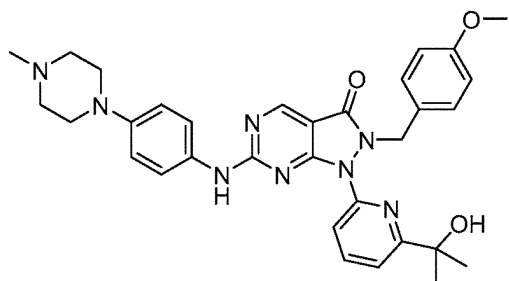
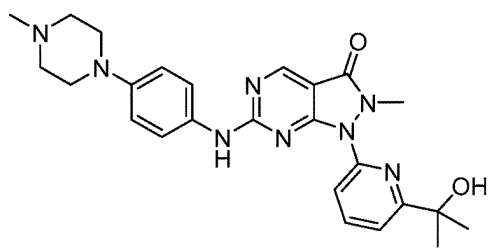
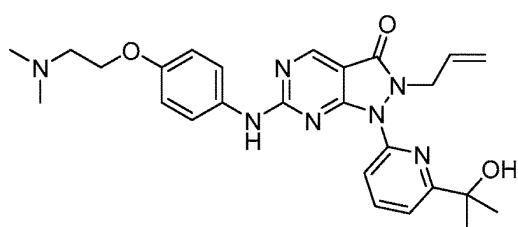
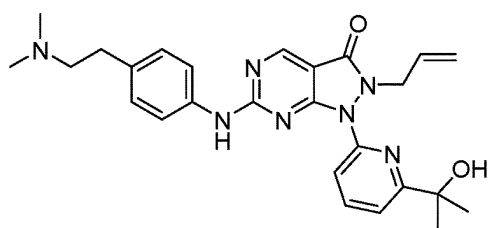
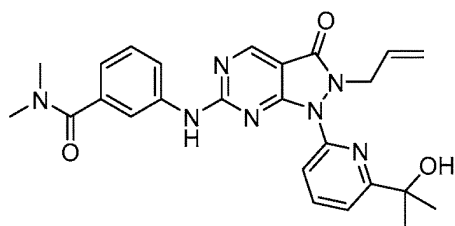
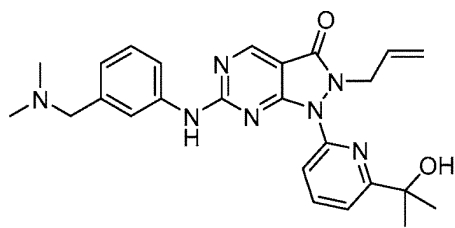
20



30

40

50



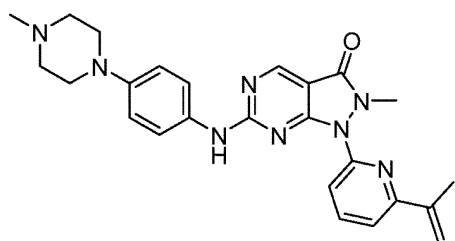
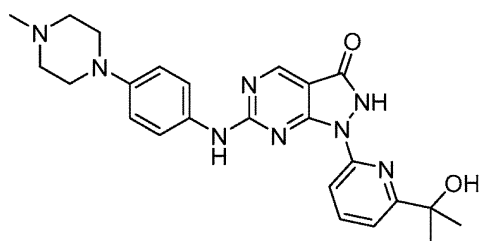
10

20

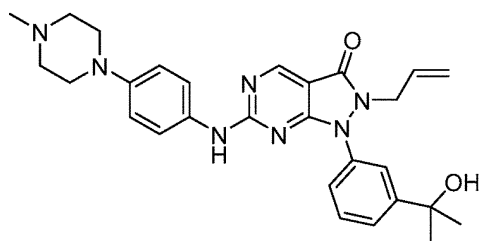
30

40

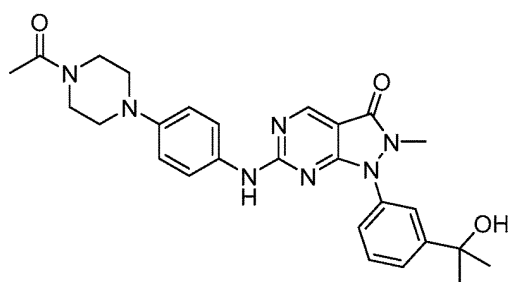
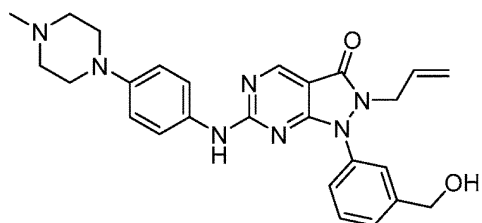
50



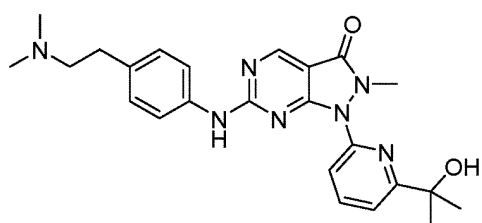
10



20

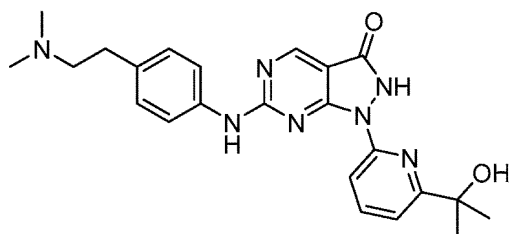
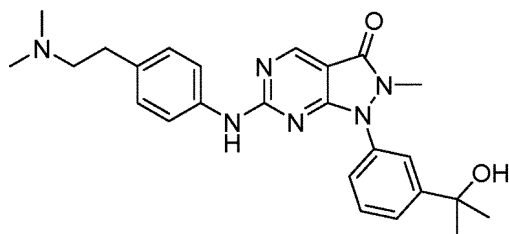


30

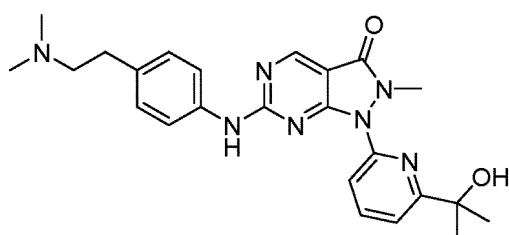


40

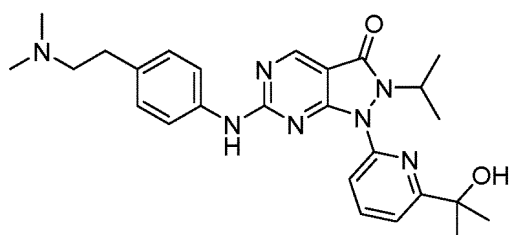
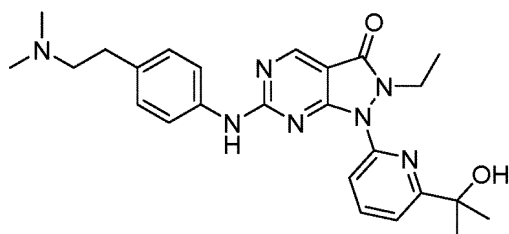
50



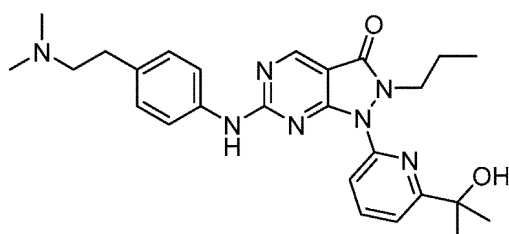
10



20

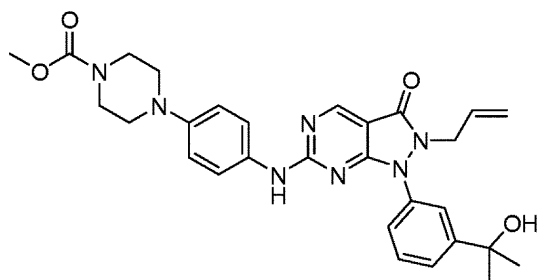
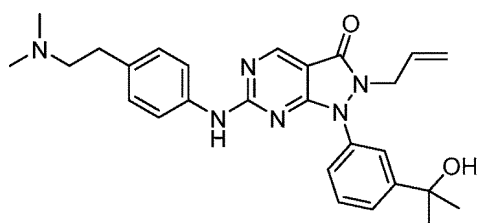
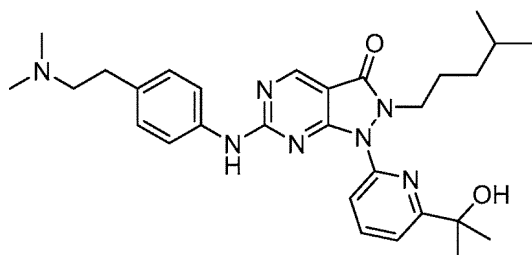
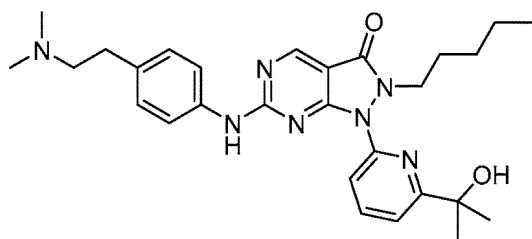
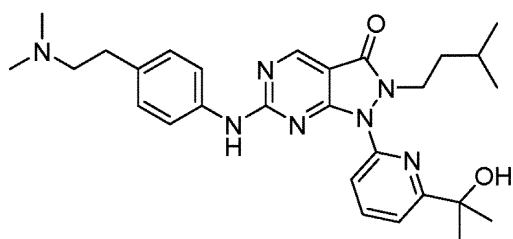
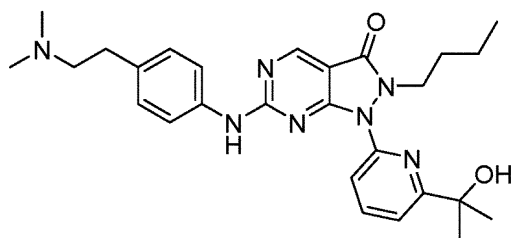
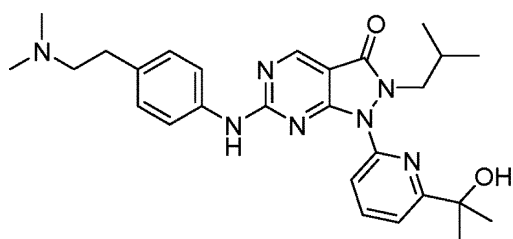


30



40

50



10

20

30

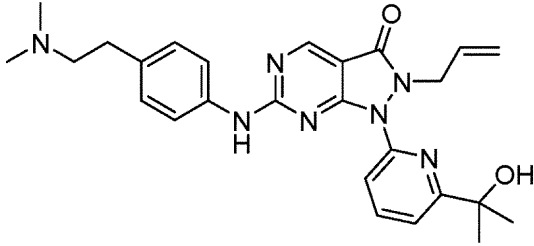
40

50

からなる群より選択される化学構造を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1010]

化学構造：

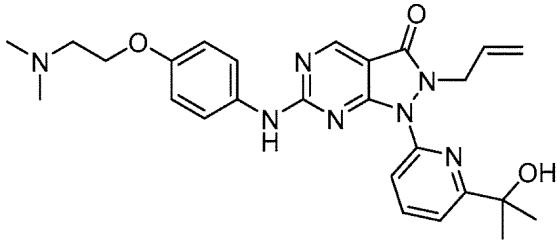


10

を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1011]

化学構造：

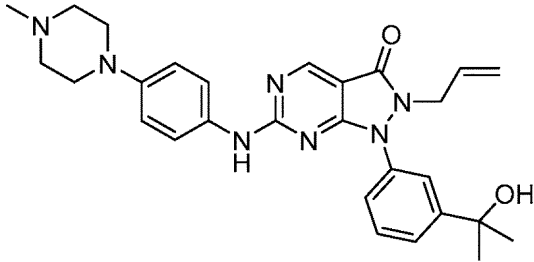


20

を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1012]

化学構造：

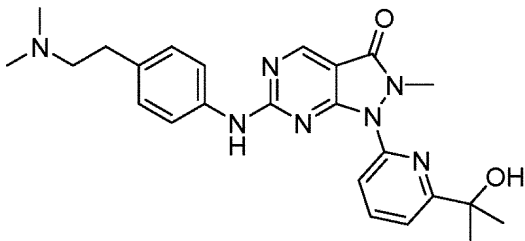


30

を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1013]

化学構造：



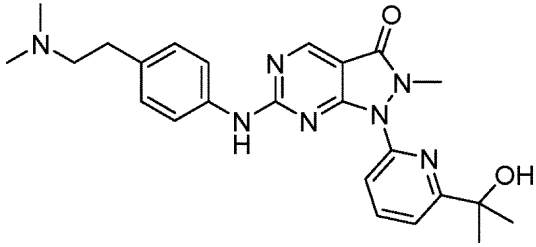
40

を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1014]

化学構造：

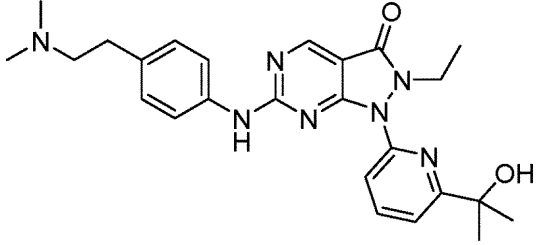
50



を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1015]

化学構造：

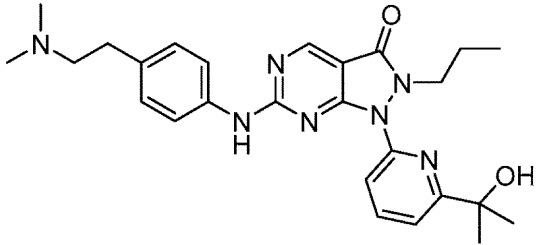


10

を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1016]

化学構造：

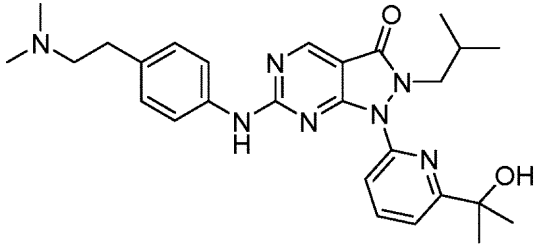


20

を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1017]

化学構造：



30

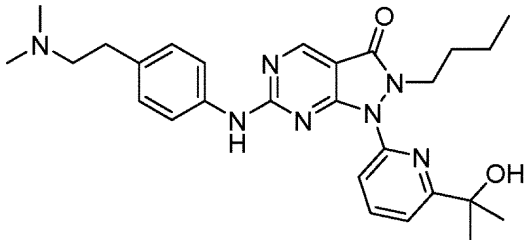
を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1018]

化学構造：

40

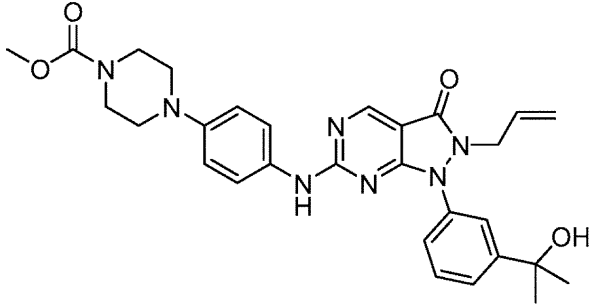
50



を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1019]

化学構造：



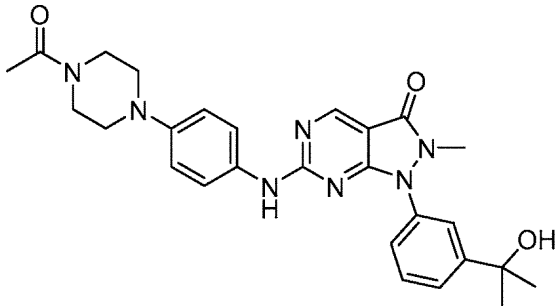
10

20

を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1020]

化学構造：



30

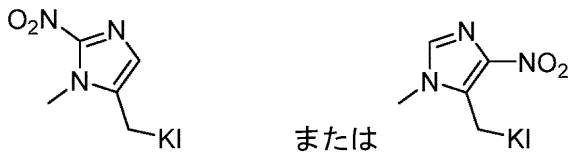
を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1021]

少なくとも1個のニトロイミダゾール部分に連結された本発明1001のWEE1キナーゼ阻害物質化合物を含み、低酸素環境中でニトロレダクターゼまたはオキシドレダクターゼによる生体内還元によって該部分が該WEE1キナーゼ阻害物質化合物から放出される、プロドラッグ化合物。

[本発明1022]

ニトロイミダゾールプロドラッグ部分が、

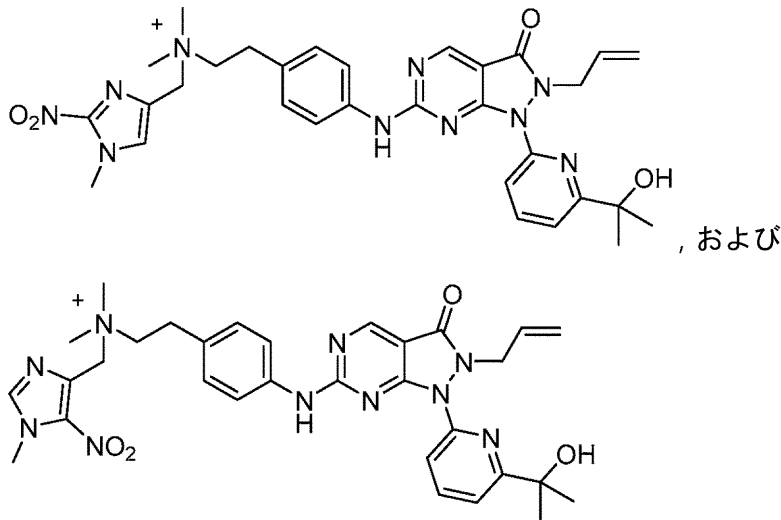


40

より選択される化学構造を含み、ここで「KI」が、本発明1001のWEE1キナーゼ阻害物質化合物である、本発明1021のプロドラッグ化合物。

[本発明1023]

50



より選択される化学構造を含む、本発明1021のプロドラッグ化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1024]

本発明1001の化合物または本発明1021のプロドラッグ化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1025]

本発明1024の薬学的組成物と、該組成物に関する処方情報と、容器とを含む、薬学的キット。

[本発明1026]

対象においてWEE1キナーゼ活性を調節するための方法であって、該対象に本発明1001の化合物または本発明1021のプロドラッグ化合物の治療有効量を投与する段階を含む、該方法。

[本発明1027]

WEE1キナーゼ活性を調節することがWEE1キナーゼ活性を阻害することを含む、本発明1026の方法。

[本発明1028]

対象においてがんを予防する、処置する、もしくは寛解させるか、またはがんの転移を予防する方法であって、本発明1001の化合物または本発明1021のプロドラッグ化合物の治療有効量を投与する段階を含む、該方法。

[本発明1029]

前記がんが、進行性固形腫瘍、血液がん、脳腫瘍、卵巣腫瘍、子宮頸がん、頭頸部扁平上皮がん、膵がん、および肺がんである、本発明1028の方法。

[本発明1030]

前記がんが急性骨髄性白血病である、本発明1028の方法。

[本発明1031]

前記化合物が薬学的組成物内で前記対象に投与される、本発明1028の方法。

[本発明1032]

前記薬学的組成物が、非経口投与または経口投与に好適な薬学的単相組成物であり、該薬学的単相組成物が、治療有効量の前記化合物、および薬学的に許容される添加剤から本質的になる、本発明1031の方法。

[本発明1033]

DNAアルキル化物質およびトポイソメラーゼ阻害物質、シスプラチン、カペシタビン、カルボプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、パクリタキセル、プレトレキセド (premetrexed)、イリノテカン、テモゾロミド、トポテカン、放射線

10

20

30

40

50

、またはそれらの組み合わせを含む、1つまたは複数のDNA標的物質との組み合わせで、前記薬学的組成物が投与される、本発明1031の方法。

[本発明1034]

前記薬学的組成物が、シスプラチン、シタラビン、テモゾロミド、ドキシソルビシン、およびBcl-2阻害物質のうち少なくとも1つと共に投与される、本発明1031の方法。

[本発明1035]

がんの処置用の医薬の製造における、本発明1001の化合物または本発明1021のプロドラッグ化合物の使用。

[本発明1036]

がんの処置における使用のための、本発明1001の化合物または本発明1021のプロドラッグ化合物。

10

本概要は、本発明の最大限度および範囲を表すように意図されることも、解釈されるべきでもない。さらに、本明細書において行われる「本開示」またはその局面に対する言及は、本発明の特定の態様を意味するものと理解すべきであり、すべての態様を特定の記載に限定するものと必ずしも解釈されるべきではない。本発明は、本概要ならびに添付図面および詳細な説明において様々な詳細レベルで記載されており、本発明の範囲に関して、本概要に要素、成分などが含まれることまたは含まれないことによって限定されるようには意図されていない。本開示のさらなる局面は、態様の説明から、特にそれを図面と共に参照する際に、容易に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

20

【0017】

【図1】図1Aおよび図1Bは、髄芽腫細胞中での細胞生存率に対する本開示のWEE1阻害物質の効果を示す。図1Aは、MTSアッセイにおいてある濃度範囲のWEE1阻害物質で72時間処理されたONS-76細胞に関する用量反応試験である。AZD1775は細胞代謝生存率を最も強力に阻害し($EC_{50} = 159 \pm 31 \text{ nM}$)、CM181($EC_{50} = 203 \pm 40 \text{ nM}$)およびKAC034($EC_{50} = 252 \pm 9 \text{ nM}$)は同等の結果を示す。一連のものの中の他の阻害物質では限定的な効果が観察された($n=3$ 、エラーバー/ $\pm = \text{S.D.}$)。図1Bは、MTSアッセイにおいてある濃度範囲のWEE1阻害物質で72時間処理されたDaoy細胞に関する用量反応試験である。AZD1775($EC_{50} = 179 \pm 16 \text{ nM}$)は、CM181(600nMで81%の活性)およびKAC034(600nMで84%の活性)よりも有意に強力な細胞代謝生存率に対する効果を示す。他の類似体は阻害物質用量600nMまでMTSシグナルの減少を示さなかった($n=3$ 、エラーバー/ $\pm = \text{S.D.}$)。

30

【図2】図2Aおよび図2Bは、DAOY細胞に対する本開示のWEE1阻害物質によるWEE1阻害の効果を示す。図2Bは、220nM一回量のすべての活性なWEE1阻害物質による24時間の処置後のDaoy細胞溶解液(総タンパク質0.05mg/mL)中でのpCDK1(Tyr15)レベルの定量的ELISA測定の結果を示す。DMSO対照に比べてのpCDK1濃度の減少がAZD1775、KAC034、およびCM181について観察された一方、CM169での処置時のpCDK1の減少はAZD1775でのそれと統計的に同じであった($n=3$ 、エラーバー = S.D.、DMSOとの比較; * = $p < 0.05$ 、** = $p < 0.01$ 、*** = $p < 0.001$; AZD1775との比較; n.s. = 有意性なし)。図2Bは、AZD1775、KAC034、CM181、およびCM169による24時間の処置後のDaoy細胞溶解液(総タンパク質0.05mg/mL)でのpCDK1(Tyr15)ELISA用量反応を示す($n=3$ 、エラーバー/ $\pm = \text{S.D.}$)。

40

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

本開示は、WEE1キナーゼに対する有意に改善された選択性および/または阻害有効性を有し、進行性固形腫瘍または血液がんを有する患者の処置において、低細胞毒性、および標準的化学療法との相乗作用を示す、WEE1キナーゼ阻害物質に関する。

【0019】

提示される態様の理解を容易にするために、以下の定義を示す。

【0020】

50

単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈上別途明らかな指示がない限り、複数の参照対象を含む。同様に、「または」という語は、文脈上別途明らかな指示がない限り、「および」を含むように意図されている。「含む(comprises)」という用語は「含む(includes)」を意味する。また、文脈上別途明らかな指示がない限り、「AまたはBを含む(comprising)」とは、AもしくはB、またはAおよびBを含む(including)ことを意味する。さらに、化合物について示されるすべての分子量または分子質量の値が概算値でありかつ説明のために示されるものであることを理解すべきである。本明細書に記載のものと類似または同等の方法および材料を本開示の実施または試験において使用することができるが、好適な方法および材料を以下に記載する。さらに、材料、方法、および実施例は、例示的なものでしかなく、限定的であるようには意図されていない。

10

【0021】

化合物または剤「の投与」および化合物または剤「を投与する」は、本明細書に記載の化合物または剤、化合物または剤のプロドラッグ、あるいは薬学的組成物を提供することを意味するものと理解すべきである。化合物、剤、または組成物は、別の人物が対象に投与してもよく(例えば静脈内)、対象が自己投与してもよい(例えば錠剤またはカプセル剤)。

【0022】

「対象」および「個体」という用語は哺乳動物(例えばヒト、ならびに獣医学的動物、例えばイヌ、ネコ、ブタ、ウマ、ヒツジ、およびウシ)を意味する。

【0023】

「R基」または「置換基」とは、分子の1個または複数の原子の原子価要件を満たすように、該分子中の該1個または複数の原子に共有結合した、通常は水素原子の代わりに、1個の原子(例えばハロゲン原子)、または互いに共有結合した2個またはそれ以上の原子の群を意味する。R基/置換基の例としてはアルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アシルオキシ基、メルカプト基、アミノ基、アミド基、カルボキシレート基、ハロゲン、およびアリール基が挙げられる。

20

【0024】

「置換された」または「置換」とは、分子またはR基の水素原子を1個または複数のさらなるR基、例えば、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、トリフルオロメチル、アシルオキシ、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、スルフェート、カルボキシ、アリールオキシ、アリール、アリールアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(ジアルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルコキシ、ベンズアミジル、または他のR基で置き換えることを意味する。

30

【0025】

「アシル」とは、構造RCO-を有する基を意味し、ここでRはアルキルまたは置換アルキルでありうる。「低級アシル」基とは、1~6個の炭素原子を含むアシル基のことである。

【0026】

「アシルオキシ」とは、構造RCOO-を有する基を意味し、ここでRはアルキルまたは置換アルキルでありうる。「低級アシルオキシ」基は1~6個の炭素原子を含む。

【0027】

「アルケニル」とは、炭素および水素のみを含む環状基、分岐基、または直鎖基を意味し、別途言及がない限り、通常、1~12個の炭素原子を含み、共役結合でも共役結合でなくてもよい1個または複数の二重結合を含む。アルケニル基は置換されていなくてもまたは置換されていてもよい。「低級アルケニル」基は1~6個の炭素原子を含む。

40

【0028】

「アルコキシ」という用語は、結合点において酸素原子を含む、1~20個の炭素原子、好ましくは1~8個の炭素原子(「低級アルコキシ」と呼ばれる)、より好ましくは1~4個の炭素原子を含む直鎖、分岐、または環状炭化水素配置、およびそれらの組み合わせを意味する。「アルコキシ基」の一例は式-ORで表され、式中、Rはアルキル基であることができ、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラールキル基、シクロアルキル基、ハロゲ

50

ン化アルキル基、アルコキシ基、またはヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい。好適なアルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、シクロプロポキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0029】

「アルキル」という用語は、1~24個の炭素原子の分岐または非分岐飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシルなどを意味する。「低級アルキル」基とは、1~6個の炭素原子を有する分岐または非分岐飽和炭化水素のことである。好ましいアルキル基は1~4個の炭素原子を有する。アルキル基は、1個または複数の水素原子がハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、アルケニル、またはカルボキシルなどの置換基で置換された「置換アルキル」でありうる。例えば、低級アルキルまたは(C₁~C₆)アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、またはヘキシルであることができ、(C₃~C₆)シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであることができ、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキルはシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチル、または2-シクロヘキシルエチルであることができ、(C₁~C₆)アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、またはヘキシルオキシであることができ、(C₂~C₆)アルケニルはビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、または5-ヘキセニルであることができ、(C₂~C₆)アルキニルはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、または5-ヘキシニルであることができ、(C₁~C₆)アルカノイルはアセチル、プロパノイル、またはブタノイルであることができ、ハロ(C₁~C₆)アルキルはヨードメチル、プロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、またはペンタフルオロエチルであることができ、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキルはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシヘキシル、または6-ヒドロキシヘキシルであることができ、(C₁~C₆)アルコキシカルボニルはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、またはヘキシルオキシカルボニルであることができ、(C₁~C₆)アルキルチオはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、またはヘキシルチオであることができ、(C₂~C₆)アルカノイルオキシはアセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、またはヘキサノイルオキシであることができる。

【0030】

「アルキニル」とは、炭素および水素のみを含む環状基、分岐基、または直鎖基を意味し、別途言及がない限り、通常、1~12個の炭素原子を含み、1個または複数の三重結合を含む。アルキニル基は置換されていなくてもまたは置換されていてもよい。「低級アルキニル」基とは、1~6個の炭素原子を含むアルキニル基のことである。

【0031】

「ハロゲン」という用語はフルオロ、プロモ、クロロ、およびヨード置換基を意味する。

【0032】

10

20

30

40

50

「アリアル」とは、1個の環(例えばフェニルもしくはベンジル)または複数の縮合環(例えばナフチルもしくはアントリル)を有する一価不飽和芳香族炭素環基を意味し、置換されていなくてもまたは置換されていてもよい。

【0033】

「複素環」という用語は、1個または複数のN、O、またはS原子を含む環構造を意味し、飽和ヘテロシクロアルキル(例えばモルホリノ、ピペリジノ、ピペラジニル、4-アセチルピペラジニルフェニル、もしくはピロリジニル)または不飽和ヘテロアリアル(例えばピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、オキサゾリル、もしくはチアゾリル)環系でありうる。

【0034】

「アミノ」という用語は、構造-NH₂を有するR基を意味し、これを例えば低級アルキル基で置換して一般構造-NHRまたは-NR₂を有するアミノ基を生じさせてもよい。

【0035】

「ニトロ」とは、-NO₂構造を有するR基を意味する。

【0036】

環状基に適用される「脂肪族」という用語は、環に存在する任意の二重結合が環構造全体の周りで共役していない環構造を意味する。

【0037】

環状基に適用される「芳香族」という用語は、おそらくは酸素原子または窒素原子などのヘテロ原子を通じて環構造全体の周りで共役している二重結合を含む環構造を意味する。芳香族基の例としてはアリアル基、ピリジル基、およびフラン基がある。芳香族基の共役系は、通常は非混成p軌道である共役系を構成する電子軌道を占有する、特徴的な数の電子、例えば6個または10個の電子を含む。

【0038】

「薬学的組成物」とは、担体、希釈剤、および/または補助剤を含む1つまたは複数の無毒の薬学的に許容される添加剤、ならびに任意で他の生物活性成分と一緒に、ある量(例えば単位投与量)の1つまたは複数の開示される化合物を含む、組成物のことである。これらの薬学的組成物は標準的な薬学的製剤化技術、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (19th Edition)に開示されている技術により調製可能である。

【0039】

「薬学的に許容される塩またはエステル」という用語は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、リンゴ酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、サリチル酸、安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸などを含むがそれに限定されない無機酸および有機酸の塩を含む、従来の手段により調製される塩またはエステルを意味する。

【0040】

治療的使用では、化合物の塩は、対イオンが薬学的に許容される、塩である。しかし、薬学的に許容されない酸および塩基の塩も、例えば薬学的に許容される化合物の調製または精製に使用されることがある。

【0041】

上記で言及した薬学的に許容される酸および塩基付加塩は、化合物が形成することができる治療的に活性な無毒の酸および塩基付加塩の形態を含むように意図されている。薬学的に許容される酸付加塩は、塩基形態をこれらの適切な酸で処理することで好都合に得ることができる。例えば、適切な酸としては、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸;または例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸(すなわちエタン二酸)、マロン酸、コハク酸(すなわちブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸(すなわちヒドロキシブタン二酸)、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸などの有機酸が挙げられる。逆に、これらの塩形態を適切な塩基での処理によって遊離塩基形態に変換するこ

10

20

30

40

50

とができる。

【0042】

また、酸性プロトンを含む化合物を、適切な有機塩基および無機塩基での処理によって無毒の金属またはアミン付加塩形態に変換することができる。例えば、適切な塩基形態としては、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えばベンザチン塩、N-メチル-D-グルカミン塩、ヒドラパミン塩、および例えばアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩が挙げられる。

【0043】

本明細書に記載のいくつかの化合物は互変異性形態で存在してもよい。

10

【0044】

開示される化合物の「治療有効量」とは、所望の治療効果、例えば細胞周期の促進、分裂死、アポトーシスの促進、血管新生の阻害、または抗腫瘍効果もしくは抗転移効果、TNF- 活性の阻害、免疫サイトカインの阻害、または神経変性疾患の処置を達成するために十分な、該化合物の投与量のことである。いくつかの例では、治療有効量は、組織培養液中で、インビトロで、またはインビボで血管新生、TNF- 活性、または免疫サイトカインを調節することが知られている濃度と同様の作用部位における組織中濃度を達成するために十分な量である。例えば、化合物の治療有効量は、対象が投与量約0.1 µg/kg体重/日～約1000mg/kg体重/日、例えば投与量約1 µg/kg体重/日～約1000 µg/kg体重/日、例えば投与量約5 µg/kg体重/日～約500 µg/kg体重/日を受け取る量でありうる。

20

【0045】

「立体異性体」という用語は、分子の鏡像異性体、ジアステレオマー、または幾何異性体である分子を意味する。立体異性体は、構造異性体とは違って、分子の構造中の原子の数および種類が異なることはないが、分子の原子の空間配置が異なる。立体異性体の例としては光学活性分子の(+)体および(-)体が挙げられる。

【0046】

「調節する」という用語は、生体機能の量、程度、もしくは速度、疾患の進行、または状態の寛解を変化させる、開示される化合物の能力を意味する。例えば、調節するとは、血管新生の増大もしくは減少を誘発するか、TNF- 活性を阻害するか、または腫瘍転移もしくは腫瘍発生を阻害する、化合物の能力を意味しうる。

30

【0047】

「血管新生活性」という用語は、血管新生を刺激する、開示される化合物の能力または特定の濃度の開示される化合物の能力を意味する。血管新生活性はインビボまたはインビトロで検出可能である。血管新生化合物、または血管新生濃度の開示される化合物は、血管新生を刺激するものであり、これらの化合物および/または濃度は、以下の実施例に記載の方法を例えば使用して、当業者が容易に同定可能である。

【0048】

「抗血管新生活性」という用語は、血管新生を阻害する、化合物または特定の濃度の開示される化合物の能力を意味する。抗血管新生活性はインビボまたはインビトロで検出可能である。抗血管新生化合物、または抗血管新生濃度の開示される化合物は、血管新生を阻害するものであり、これらの化合物および/または濃度は、以下の実施例に記載の方法を例えば使用して、当業者が容易に同定可能である。

40

【0049】

「処置」とは、疾患または病理状態の徴候または症状をそれが発生し始めた後に寛解させる治療介入を意味する。本明細書において使用される、疾患または病理状態に関する「寛解させる」という用語は、任意の観察可能な処置の有益効果を意味する。有益効果は、例えば感受性がある対象における疾患の臨床症状の発症の遅延、疾患の一部もしくはすべての臨床症状の重症度の減少、疾患の進行の緩徐化、対象の全体的健康もしくは安心の改善、または特定の疾患に特有である当技術分野において周知の他のパラメータによって証明することができる。「疾患を処置する」という語句は、例えば、がんもしくは免疫系不

50

全関連疾患などの疾患の危険性があるか、または該疾患を有している対象において、疾患または状態の完全な発生を阻害することを含む。疾患または状態を「予防する」とは、病態もしくは状態を発生させる危険性を減少させるか、または病態もしくは状態の重症度を減少させる目的で、疾患の徴候を示していないかまたは該疾患の初期徴候しか示していない対象に組成物を予防的に投与することを意味する。

【0050】

本明細書において使用される「プロドラッグ」とは、対象へのプロドラッグの投与後に加水分解、代謝などのインビボ生理作用を通じて化学修飾されて活性化合物になる、活性または不活性化合物のことである。本文全体を通じて使用される「プロドラッグ」という用語は、誘導体がインビボ生体内変換されて得られる産物が、本明細書に記載の化合物において定義される活性薬物となる、エステル、アミド、およびホスフェートなどの薬理的に許容される誘導体を意味する。プロドラッグは、優れた水溶性、増大したバイオアベイラビリティを示し、インビボで活性WEE1阻害物質に容易に代謝されることが好ましい。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、修飾部が日常的操作でまたはインビボで切断されて親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することで調製可能である。プロドラッグの作製および使用に関する適合性および技術は当業者に周知である。エステルを包含するプロドラッグの一般的考察についてはSvensson and Tunek, *Drug Metabolism Reviews* 165 (1988)およびBundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)を参照。

【0051】

開示される化合物の保護誘導体も想定される。開示される化合物で使用される種々の好適な保護基はGreene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; 3rd Ed.; John Wiley & Sons, New York, 1999に開示されている。一般に、保護基は、分子の残りの部分に影響しない条件下で除去される。これらの方法は当技術分野において周知であり、酸加水分解、水素化分解などが挙げられる。1つの好ましい方法は、エステルの除去、例えば、TMS-Br媒介エステル開裂などのルイス酸条件を使用するホスホン酸エステルの開裂によって遊離ホスホネートを生じさせることを包含する。第2の好ましい方法は、保護基の除去、例えば、アルコール、酢酸など、またはそれらの混合物などの好適な溶媒系中でのパラジウム炭素を用いる水素化分解によるベンジル基の除去を包含する。t-ブトキシカルボニル保護基を含むt-ブトキシ系基は、水、ジオキサン、および/または塩化メチレンなどの好適な溶媒系中でHClまたはトリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸を用いて除去可能である。アミノおよびヒドロキシ官能基を保護するために好適な別の例示的保護基としてはトリチルがある。他の従来の保護基は公知であり、好適な保護基はGreene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; 3rd Ed.; John Wiley & Sons, New York, 1999を参照して当業者が選択可能である。アミンを脱保護する場合、得られた塩を容易に中和して遊離アミンを生じさせることができる。同様に、ホスホン酸部分などの酸部分を脱保護する(unveiled)場合、化合物を酸化合物またはその塩として単離することができる。

【0052】

本明細書に開示される化合物の特定の例は1個または複数の不斉中心を含む。したがって、これらの化合物は異なる立体異性形態で存在しうる。したがって、化合物および組成物を個々の純粋な鏡像異性体として、またはラセミ混合物を含む立体異性混合物として提供することができる。本明細書に開示される化合物は、実質的にエナンチオピュアな形態、例えば90%の鏡像体過剰率、95%の鏡像体過剰率、97%の鏡像体過剰率、さらには99%を超える鏡像体過剰率、例えばエナンチオピュアな形態に合成されるか、またはそうなるように精製されうる。

【0053】

いくつかの態様では、置換された基(例えば置換アルキル)は、それ自体置換された基(例えば置換アリール)で置換されていてもよい。いくつかの態様では、一緒に連結される置換された基の数は2に限定される(例えば、置換アルキルは置換アリールで置換されており、

10

20

30

40

50

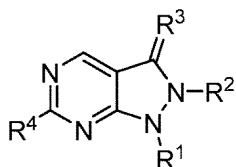
ここでアリール上に存在する置換基はさらに置換されていない)。例示的態様では、置換された基は別の置換された基で置換されていない(例えば置換アルキルは非置換アリールで置換されている)。

【0054】

本開示の一面は、WEE1キナーゼに対する有意に改善された特異性でWEE1キナーゼ酵素を阻害する化合物であり、したがって、多種多様な進行性固形腫瘍および血液がんを処置するために使用可能である。本開示のすべてのWEE1阻害物質化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、立体異性体、および代謝産物も想定される。

【0055】

本開示の一面は、以下の化学構造:



を有する、化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、

R¹は、C₁~6アルキルで、C₂~6アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、カルバメートで、ヒドラジドで、ヒドロキサメートで、グアニジノアセテートで、グアニジン酢酸エステルで、グリシネートで、またはそれらの組み合わせで一置換、二置換、または三置換されていてもよい、C₁~6アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり;

R²は、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₁~6アルコキシ、または、C₁~6アルキルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、もしくは置換ヘテロアリールで置換されていてもよいC₁~6アルキルであり;

R³はO、S、NH、N⁺HR⁵であり、ここでR⁵は置換または非置換C₁~6アルキルであり;

R⁴はOR⁶であるか、または、R⁴はNR⁷R⁸であり、

ここでR⁶は、C₁~6アルキルで、C₂~6アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、C₁~6アルキルアミノで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルキルで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルコキシで、ベンズアミジルで、ヘテロシクロアルキルで、置換ヘテロシクロアルキルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、もしくは置換ヘテロアリールで、またはそれらの組み合わせで一置換、二置換、または三置換されていてもよい、H、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、ベンズアミジル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり;

ここでR⁷およびR⁸は独立して、C₁~6アルキルで、C₂~6アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、C₁~6アルキルアミノで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルキルで、(C₁~6アルキルアミノ)C₁~6アルコキシで、ベンズアミジルで、ヘテロシクロアルキルで、置換ヘテロシクロアルキルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、もしくは置換ヘテロアリールで、またはそれらの組み合わせで一置換、二置換、または三置換されていてもよい、H、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、ベンズアミジル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0056】

本開示の例示的化合物の範囲内では、R¹は、C₁~6アルキルで、C₂~6アルケニルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、カルバメートで、ヒドラジドで、ヒドロキサメートで、グアニジノアセテートで、グアニジン酢酸エステルで、グリシネートで、またはそれらの組み合わせで置換されていてもよい、フェニル、ピリジニル、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル、6-(ヒドロキシメチル)ピリ

10

20

30

40

50

ジン-2-イル、6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イルであることができる。

【0057】

本開示の例示的化合物の範囲内では、 R^2 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または、 $C_1\sim 6$ アルキルで、ヒドロキシで、アミノで、アミドで、カルボン酸で、カルボン酸エステルで、アリールで、置換アリールで、ヘテロアリールで、置換ヘテロアリールで、もしくはそれらの組み合わせで置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキルであることができる。本開示の例示的化合物の範囲内では、 R^3 はO、S、NH、 N^+HR^5 であることができ、ここで R^5 は置換または非置換 $C_1\sim 6$ アルキルである。

【0058】

本開示の例示的化合物の範囲内では、 R^4 は NR^7R^8 であることができ、ここで R^7 および R^8 は独立して、H、 $C_1\sim 8$ アルキル、置換 $C_1\sim 8$ アルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 4$ アルケニル、アリール、例えばフェニルもしくはベンジル、置換アリール、例えば、メトキシベンジル、ジアルキルアミノフェニル、((ジアルキルアミノ)アルキル)フェニル、N,N-ジアルキルベンズアミド、(ジアルキルアミノ)アルキル)フェニル、(ジアルキルアミノ)アルコキシ)フェニル、ピペラジニルフェニル、4-アルキルピペラジン-1-イル)フェニル、(4-アシルピペラジン-1-イル)フェニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、またはそれらの組み合わせである。

【0059】

本開示の例示的化合物の範囲内では、 R^7 および R^8 は独立して、置換フェニル、例えば4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)フェニル-であることができるが、 R^1 が6-(2-ヒドロキシ-2-プロパニル)-2-ピリジニルである場合または R^2 がアリルである場合には R^6 および R^7 は独立して、4-(1-ピペリジニル)フェニル-、4-(4-モルホリニル)フェニル-、4-(1-ピペラジニル)フェニル-、および置換4-(1-ピペラジニル)フェニル-、例えば4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニルであることができない。

【0060】

本開示の例示的化合物としては、

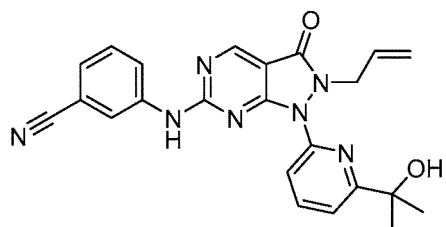
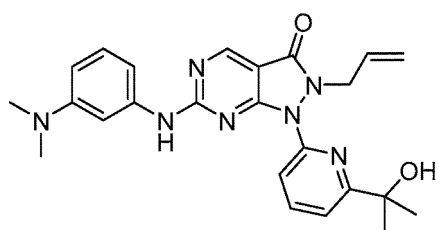
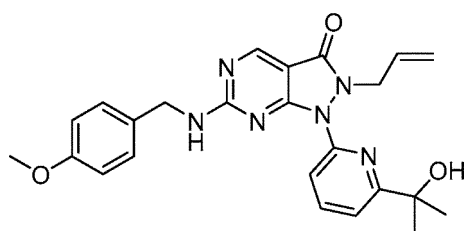
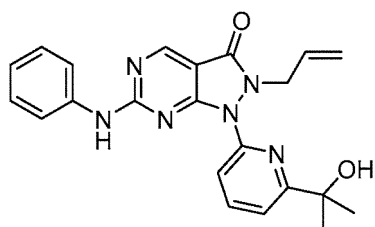
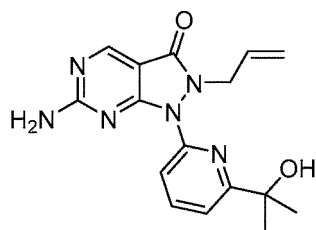
10

20

30

40

50



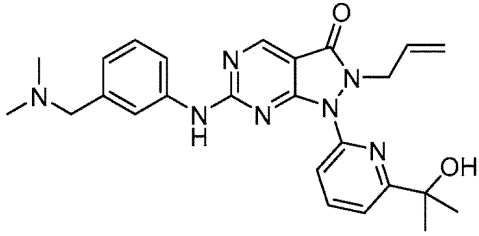
10

20

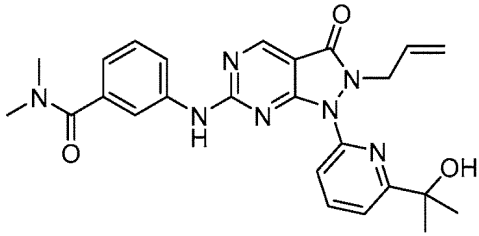
30

40

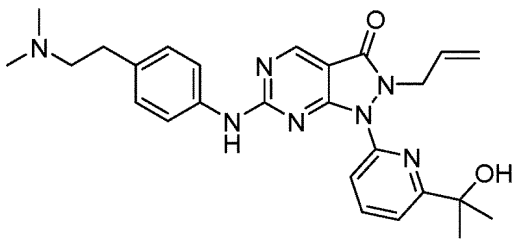
50



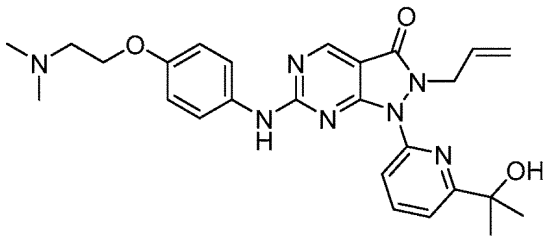
10



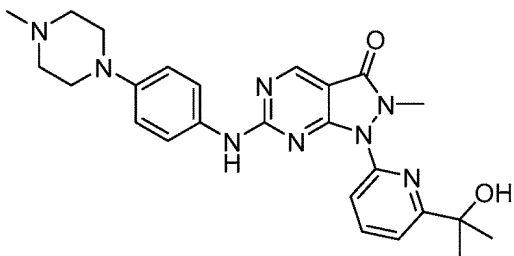
20



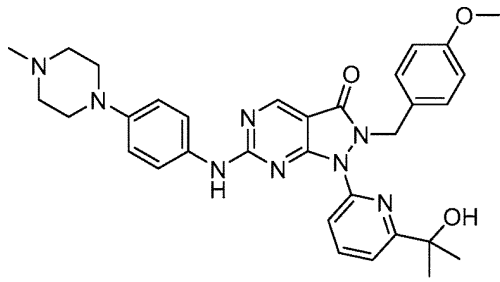
30



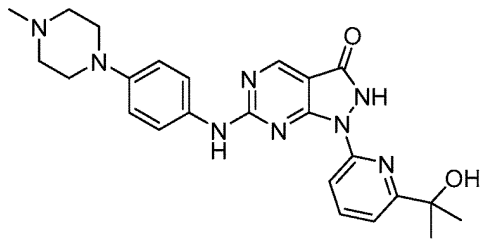
40



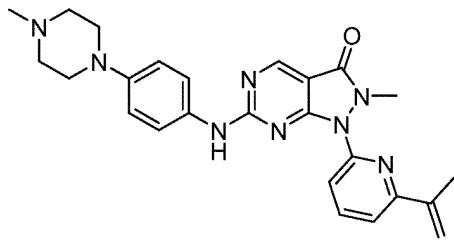
50



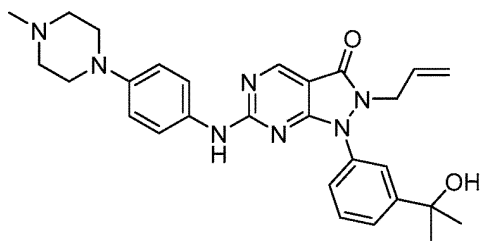
10



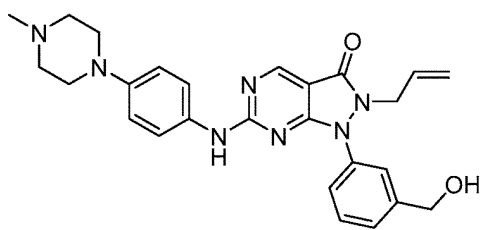
20



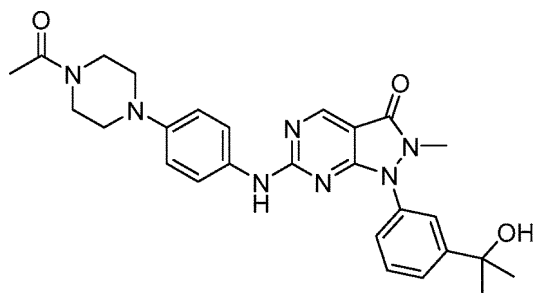
30



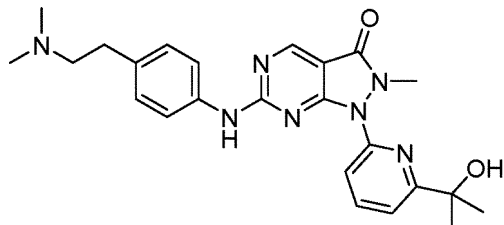
40



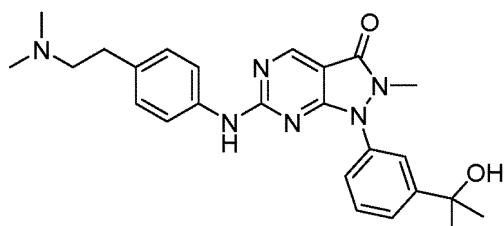
50



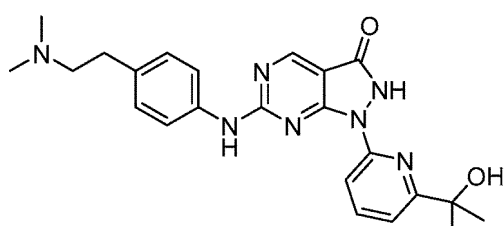
10



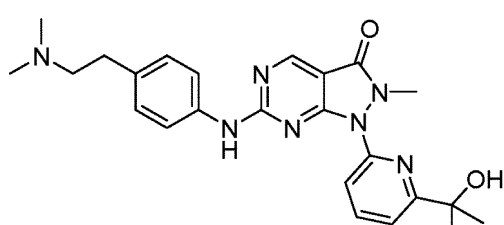
20



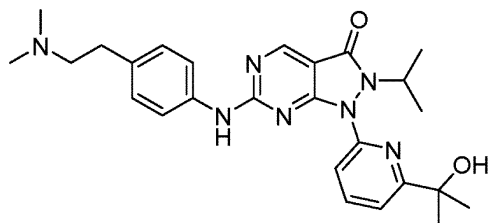
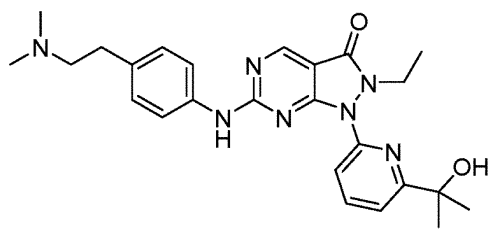
30



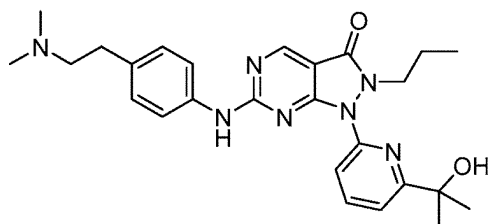
40



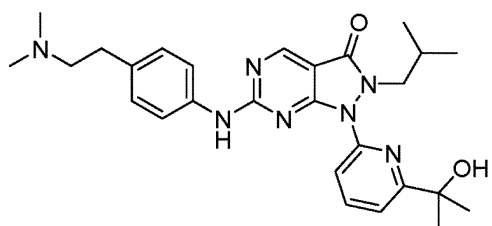
50



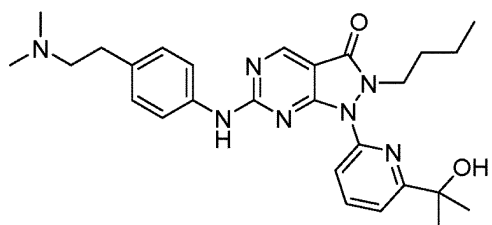
10



20

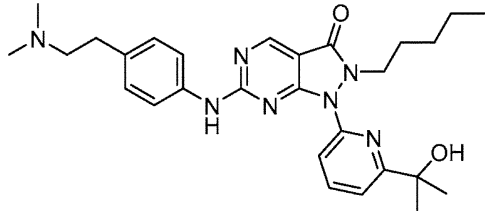
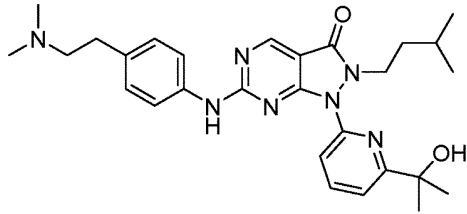


30

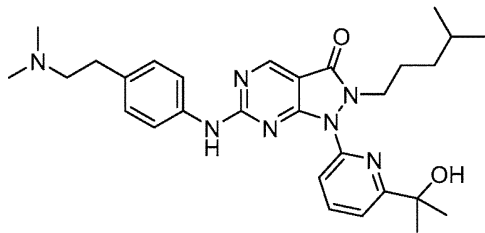


40

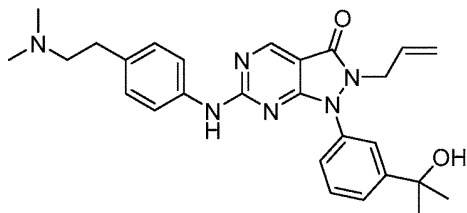
50



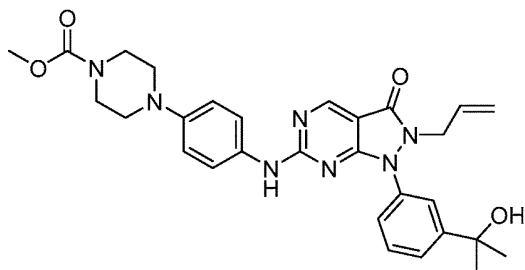
10



20



30



40

が挙げられる。

【0061】

「プロドラッグ」という用語は、プロドラッグを対象に投与する際に本開示の活性WEE1阻害物質化合物をインビボで放出する任意の共有結合担体を含む。多くの場合、プロドラッグが活性WEE1阻害物質に比べて向上した溶解性およびバイオアベイラビリティなどの特性を有することから、本明細書に開示されるWEE1阻害物質化合物はプロドラッグ形態で送達される。したがって、本明細書に開示されるWEE1阻害物質化合物のプロドラッグ、プロドラッグを送達する方法、およびそのようなプロドラッグを含む組成物も想定される。通常、開示される化合物のプロドラッグは、修飾が日常的操作でまたはインビボ

50

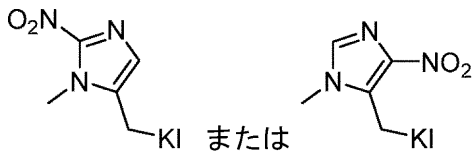
で切断されて親化合物を生じさせるように、化合物に存在する1個または複数の官能基を修飾することで調製される。プロドラッグとしては、インビボで切断されてそれぞれ対応するアミノ基および/またはホスホネート基を生じさせる任意の基で官能基を付加されたホスホネート基および/またはアミノ基を有する化合物が挙げることができる。プロドラッグの例としては、アシル化アミノ基および/またはホスホン酸エステルもしくはホスホン酸アミド基を有する化合物が挙げられるがそれに限定されない。例えば、本開示のWEE1阻害物質化合物のプロドラッグとしてホスホン酸イソプロピルエステルなどのホスホン酸低級アルキルエステルを挙げることができる。

【0062】

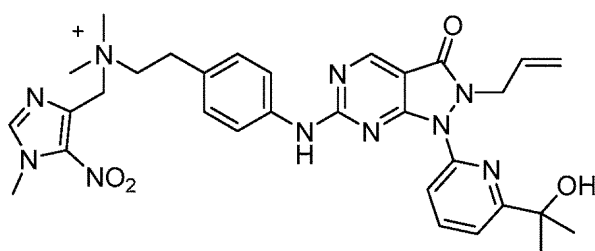
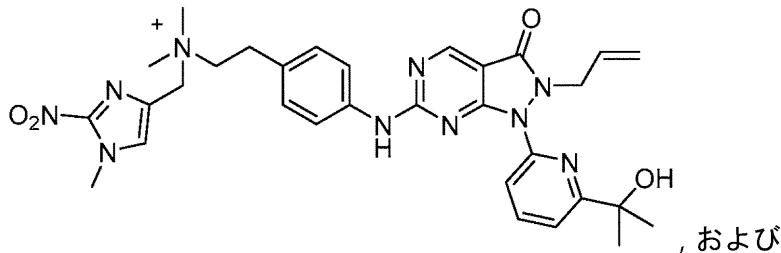
本開示のWEE1阻害物質化合物と組み合わせた活性プロドラッグ化合物を形成する例示的プロドラッグ部分としては、プロドラッグ活性化および活性WEE1キナーゼ阻害物質放出について低酸素環境中でのニトロレダクターゼまたはオキシドレダクターゼによる生体内還元に依存するニトロイミダゾールがある。これらのプロドラッグは、本開示のプロドラッグにさらなる腫瘍選択性を与えるものであり、多くのキナーゼ阻害物質でしばしば観察される心毒性および神経毒性などの全身副作用を減少させる。さらなる有用なプロドラッグとしては、この目的で全体として参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2012/0077811号に記載の任意のプロドラッグ化合物が挙げられる。

【0063】

したがって、本開示の例示的ニトロイミダゾールプロドラッグ部分としては、構造:



を有する化合物が挙げられ、ここで「KI」は本開示のWEE1キナーゼ阻害物質化合物である。これらのニトロイミダゾールプロドラッグ部分は、キナーゼ阻害物質化学構造に存在する第三級窒素原子を通じてWEE1キナーゼ阻害物質に連結されている。したがって、本開示のプロドラッグWEE1キナーゼ阻害物質化学構造の例としては、



が挙げられる。

【0064】

本明細書に開示されるWEE1阻害物質化合物およびそのプロドラッグは、WEE1キナーゼを阻害する本開示の化合物の治療有効量を投与することにより、対象においてがんを予防する、処置する、もしくは寛解させるか、またはがんの転移を予防するために使用可能

である。例えば、開示される化合物は、進行性固形腫瘍、血液がん、脳腫瘍、卵巣腫瘍、子宮頸がん、頭頸部扁平上皮がん、膵がん、または肺がんを処置するために使用可能である。これらの化合物は、急性骨髄性白血病を処置する際に特に有用でありうる。これらの化合物は、血液脳関門を容易に通過する物理化学特性を有する小分子量親油性化合物であり、したがって全身投与後に脳腫瘍を処置することに成功する。

【0065】

抗腫瘍効果、例えば腫瘍発生または腫瘍転移の阻害を達成するために、腫瘍を有する対象に開示される化合物の治療有効量を投与することができる。開示される化合物は、原発性固形腫瘍および転移性固形腫瘍の両方の処置においても有用である。開示される化合物は、白血病などの造血器悪性腫瘍(すなわち緑色腫、形質細胞腫、ならびに菌状息肉症および皮膚T細胞リンパ腫/白血病のプラークおよび腫瘍)の処置、ならびにリンパ腫(ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の両方)の処置においても有用である。さらに、これらの化合物は、造血器悪性腫瘍により生じる固形腫瘍の処置において有用でありうる。さらに、これらの化合物は、上記の腫瘍からの転移の予防において、単独でまたは放射線療法および/もしくは他の化学療法剤と組み合わせて使用される際に有用でありうる。本化合物は多発性骨髄腫を処置する際にも有用である。

10

【0066】

さらに、開示される化合物を使用して対象においてWEE1キナーゼの活性を阻害するための方法が提供される。本方法は、WEE1阻害効果を達成するために、開示される化合物の治療有効量を対象に投与する段階を含む。WEE1阻害効果を有する本開示の化合物は、多くの炎症性疾患、感染性疾患、免疫疾患、および悪性疾患を処置するために有用である。これらとしてはがん、腫瘍増殖、望ましくない血管新生、および自己免疫疾患が挙げられるがそれに限定されない。

20

【0067】

WEE1は、具体的には膠芽腫(Forte et al PLoS One 2013 8(12):e81432)、白血病(Tuel-Ahlgren et al, Leuk Lymphoma 1996;20(5-6):417-26; Zhou et al. Leukemia. 2015; 29(4):807-18)、乳がん(Wang et al. Oncologist 2011;16(7):966-79)、および肺がん(Syljuasen et al. Front Genet. 2015;6:70)を含むがん幹細胞の維持および生存に関与している。したがって、開示される化合物を使用してがん幹細胞中でWEE1キナーゼの活性を阻害するためのさらなる方法が提供される。これらの方法は、本開示のWEE1阻害物質と組み合わせて投与可能な他の抗がん薬にがん細胞を感作させる段階を含んでもよく、患者において腫瘍の転移を予防すること、および/または患者において薬物耐性がんを処置することにおいて特に有効でありうる。

30

【0068】

開示される化合物を、疾患の処置のために、他の組成物および手法と組み合わせて使用することができる。例えば、がんを、本明細書に開示される1つまたは複数のWEE1キナーゼ阻害物質化合物と組み合わせて手術、放射線、および/または化学療法を用いて従래のように処置することができる。さらに、がんを化学療法薬で従래のように処置ことができ、本明細書に開示される1つまたは複数のWEE1キナーゼ阻害物質化合物を投与してがん細胞の他の化学療法薬に対する化学療法薬耐性を減少させることができる。

40

【0069】

WEE1阻害活性を示す開示される化合物を、他のキナーゼ阻害性物質と組み合わせることができる。WEE1阻害活性を示す開示される化合物を、他の従래の抗がん治療薬、例えばデキサメタゾンおよびプレドニゾロンなどのステロイドと組み合わせることができる。

【0070】

開示される化合物と組み合わせて使用可能である他の化学療法剤の例としては、シスプラチン、カペシタピン、カルボプラチン、シクロホスファミド、シタラピン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、5-フルオロウラシル、ゲムシタピン、メトトレキサート、パクリタキセル、ペメトレキセド、イリノテカン テモゾロミド、トポテカン、放射線、またはそれらの組み合わせを含むDNAアルキル化物質およびトポイソメラーゼ阻害

50

物質を含む、DNA標的物質が挙げられる。開示される化合物と組み合わせて使用可能である特に有用な化学療法剤としてはシスプラチン、シタラピン、テモゾロミド、ドキシソルピシン、Bcl-2阻害物質(例えばABT199)、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【0071】

また、開示される化合物を、放射性同位体(例えば³²P、⁹⁰Y、¹²⁵I、¹³¹I、および¹⁷⁷Lu)、粒子線(例えば陽子線、中性子線、および電子線)、ならびに電磁放射線(例えば線、X線、ならびに、光増感剤および可視光線または紫外線を使用する光線力学療法)を使用する放射線療法と組み合わせることができる。

【0072】

開示される化合物を、薬学的に許容される賦形剤、および任意で生分解性ポリマーなどの持続放出マトリックスと組み合わせて、治療用組成物を形成することができる。したがって、本開示のいずれか1つまたは複数の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物も開示される。本組成物は、本組成物の単位剤形を含むことができ、がんの進行または転移を阻害するために対象に本組成物を投与するための説明書、例えば、抗腫瘍効果を達成するために、または病的細胞増殖を阻害するために本組成物を投与するための説明書をさらに含むことができる。これらの薬学的組成物を、本組成物の治療有効量を対象に投与することにより対象においてがん増殖を処置または予防するための方法において使用することができる。

10

【0073】

これらの薬学的組成物は錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、舐剤、液体製剤またはゲル製剤、例えば経口、局所、または滅菌非経口用の溶液剤または懸濁液剤(例えば点眼薬または点耳薬、喉用スプレーまたは点鼻薬など)、経皮パッチ剤の形態、および当技術分野において公知である他の形態でありうる。

20

【0074】

薬学的組成物を、経口、非経口、くも膜下腔内、直腸、鼻腔、頬側、腔内、局所、眼部、吸入、または埋め込み式リザーバを含む、所与の状態の処置に適した任意の様式で、全身投与または局部投与することができる。本明細書において使用される「非経口」という用語は、例えば注射または注入による皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、滑液包内、くも膜下腔内、肝内、病変内、および頭蓋内投与を含むがそれに限定されない。中枢神経系の処置において、薬学的組成物は、末梢投与または脳室内投与される際に、血液脳関門を容易に透過することができる。

30

【0075】

薬学的に許容される担体としてはイオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質(例えばヒト血清アルブミン)、緩衝液(例えばリン酸緩衝液)、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるがそれに限定されない。

40

【0076】

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は、単位用量提供に好適な形態であることができ、従来の薬学的に許容される賦形剤を含みうる。これらの例としては、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガント、およびポリビニルピロリドンなどの結合剤; ラクトース、糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビトール、またはグリシンなどの充填剤; ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、またはシリカなどの錠剤化用潤滑剤; ジャガイモデンプンなどの崩壊剤; およびラウリル硫酸ナトリウムなどの分散剤または湿潤剤が挙げられる。経口液体製剤は、例えば水性または油性の懸濁液剤、溶液剤、乳剤、シロップ剤、またはエリキシル剤の形態であることができ、使用前に水または他の好適な媒体を用いて再構成される乾燥製剤として提供可能である。

50

【 0 0 7 7 】

また、前記薬学的組成物を水性または油性の滅菌媒体中で非経口投与することができる。本組成物を無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒に、例えば1,3-ブタンジオール中溶液として溶解または懸濁させることができる。一般的に使用される媒体および溶媒としては水、生理食塩水、ハンクス液、リンゲル液、および、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む滅菌不揮発油などが挙げられる。局所投与では、薬物を、好適な水性または非水性媒体中で溶液剤、懸濁液剤、クリーム剤、ローション剤、または軟膏剤にすることができる。添加剤、例えば、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはエデト酸二ナトリウムなどの緩衝剤；酢酸もしくは硝酸フェニル水銀、塩化ベンザルコニウム、またはクロルヘキシジンを含む殺菌剤および殺真菌剤などの保存料；ならびにヒプロメロースなどの増粘剤が含まれてもよい。

10

【 0 0 7 8 】

関連のある単位投与量は、例えば処置される状態、製剤の性質、状態の性質、特許請求される薬学的組成物の態様、投与様式、ならびに患者の体調および体重に依存する。通常、投与量レベルは、インビトロで、インビボで、または組織培養液中で活性であることが示された濃度と少なくとも同じである作用部位での組織濃度を達成するために十分なものである。例えば、投与量約0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日～約1000mg/kg体重/日、例えば投与量約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日～約1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、例えば投与量約5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日～約500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が、特定の状態の処置に有用でありうる。

【 0 0 7 9 】

前記化合物は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、シヨウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩を含むがそれに限定されない、無機または有機の酸および塩基から誘導される薬学的に許容される塩の形態で使用されうる。塩基性塩としてはアンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩およびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩)、有機塩基との塩(例えばジシクロヘキシルアミン塩)、N-メチル-D-グルカミン、およびアミノ酸(例えばアルギニン、リジンなど)との塩が挙げられるがそれに限定されない。塩基性窒素含有基を例えばC1～8ハロゲン化アルキル(例えば塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル)、硫酸ジアルキル(例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば塩化、臭化、およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル)、ハロゲン化アラキル(例えば臭化ベンジルおよびフェネチル)などの剤で四級化することができる。これにより、水または油に可溶性または分散性の生成物が生成される。

20

30

40

【 0 0 8 0 】

また、本明細書に開示されるWEE1阻害物質化合物の薬学的に許容される塩としては、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛などのカチオン、ならびにアンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルタミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、および水酸化テトラメチルアンモニウムなどの塩基から形成される塩が挙げられる。これらの塩は標準的手法、例えば遊離酸と好適な有機塩基または無機塩基とを反応させることにより調製可能である。本明細書に列挙される任意の化合物は、その薬学的に許容される塩として投与してもよい。「薬学的に

50

許容される塩」は遊離の酸形態、塩基形態、および双性イオン形態も含む。好適な薬学的に許容される塩に関する記載はHandbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, Wiley VCH (2002)に見ることができる。本明細書に開示される化合物がカルボキシ基などの酸性官能基を含む場合、カルボキシ基の好適な薬学的に許容されるカチオン対は当業者に周知であり、アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、四級アンモニウムカチオンなどを含む。これらの塩は当業者に公知である。「薬理的に許容される塩」のさらなる例はBerge et al., J. Pharm. Sci. 66:1 (1977)を参照。

【0081】

本明細書において引用される各刊行物または特許は、全体として参照により本明細書に組み入れられる。いま一般的に説明されている本開示は、本開示の態様の特定の局面を例示する目的でのみ含まれる以下の実施例を参照することで、より容易に理解されるであろう。実施例は本開示を限定するようには意図されておらず、同様に、当業者は、上記の教示および下記の実施例から、他の技術および方法が、特許請求の範囲を満たすことができ、特許請求される本開示の範囲を逸脱することなく使用可能であることを認識するであろう。

【実施例】

【0082】

実施例1

がんにおけるWEE1の役割

本発明者らは、小児脳腫瘍のパネルにおけるWEE1の発現を調査したところ、髄芽腫(medullo)、原始神経外胚葉性腫瘍(PNET)、および小児GBMを含む高悪性度腫瘍において、ならびに低悪性度毛様細胞性星細胞腫(PA)において、WEE1が正常脳に比べて過剰発現されることを発見した。これらのデータは、WEE1発現の増大が腫瘍発生に関与していることを裏づけている。

【0083】

髄芽腫においてWEE1を標的とすることをさらに裏づけるために、本発明者らは90個の髄芽腫組織試料中でのWEE1の発現を調査した。髄芽腫組織中ではWEE1が正常小脳に比べて有意に過剰発現されており、重要なことに、4つの髄芽腫サブグループ(Wnt、Shh、第3群、および第4群)の間でWEE1発現に有意差はなかった。このことは、髄芽腫でのターゲットイングがすべてのサブグループにおいて有効であることを示唆している。さらに、本発明者らは、十分に特徴特徴決定された髄芽腫細胞株のパネルにおいてWEE1発現を評価した。WEE1は、小児(UPN 514および605)または成人小脳組織試料には存在しなかったが、6個の髄芽腫細胞株には存在した。WEE1を阻害することによる機能的帰結を判定するために、本発明者らは、Daoy細胞中およびUW228細胞中で、siRNAをWEE1に対して使用し、xCeLLigenceリアルタイム細胞解析(RTCA)システムを使用して細胞増殖を測定した。細胞増殖の減少がDaoy細胞株およびUW228細胞株において観察された。次に本発明者らは、コロニー形成アッセイを使用して、siRNAによるWEE1の阻害後に無制限の回数で分裂する髄芽腫細胞の能力を判定した。Daoy細胞株およびUW228細胞株において、WEE1を標的とするsiRNAは、非サイレンシングsiRNAに対して相対コロニー数の減少を示した。

【0084】

WEE1のいくつかの小分子阻害物質が記載されているが(Clin Cancer Res. 2011;17(13):4200-7; Mol Cancer Ther. 2009;8(11):2992-3000; Cancer Cell. 2010;18(3):244-57)、WEE1に対する選択性が高いものはなく、現在、最も強力なAZD1775が、いくつかのがんの種類について、DNA損傷剤と組み合わせた臨床試験において評価中である。Merck Research Laboratoriesが小分子化合物ライブラリーに対して行ったハイスクリーンング(HTS)により、MK1775(現在はAZD1775として知られる)がWEE1キナーゼの小分子ナノモル阻害物質として同定された。いくつかのがんにおいて、AZD1775によるWEE1の阻害がG2チェックポイントを抑制し、DNA損傷を伴うがん細胞が予

10

20

30

40

50

定外の有糸分裂に移行して細胞死を経験せざるを得なくなることが示された(Cancer biology & therapy. 2010;9(7):523-5; Current clinical pharmacology.2010;5(3):186-91)。Chk1と同様に、DNA損傷剤と組み合わせた、WEE1の阻害が、調節不全p53を有する腫瘍に対する治療戦略として調査された(Clinical cancer research, 2011;17(17):5638-48)。しかし、WEE1はChk1の下流にあり、したがって、WEE1キナーゼ活性の阻害が、上流の主要制御因子の阻害に関連する重症副作用を生じさせる可能性は低い。本発明者らは、髄芽腫細胞中で、小分子阻害物質AZD1775によるWEE1阻害が細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導し、単剤として腫瘍増殖を減少させ、シスプラチンとの相乗活性を示すことを示した(Mol Cancer.2014;13:72)。さらに、本発明者らのデータは、髄芽腫および急性骨髄性白血病(AML)の細胞株において、単剤としてのAZD1775により誘導される細胞増殖阻害がp53の状態とは無関係であることを示唆している(Mol Cancer Ther.2013;12(12):2675-84)。まとめると、本発明者らのデータは、WEE1が髄芽腫における標的治療のための有望な候補であること、および、WEE1キナーゼ活性の阻害が、腫瘍をDNA損傷剤に化学感作させる潜在的な可能性を有することを裏づけている。

10

【0085】

AZD1775が重点的なメディシナルケミストリーの試みを通じて開発されたものではなく、HTSから発見されたものであることから、AZD1775に関する構造活性相関(SAR)データは限定的であり、AZD1775は、少なくとも8種類の他のキナーゼとのナノモル活性を示すことが知られている。AZD1775に関するSARデータおよびキナーゼ選択性データのこの欠如、ならびに強力な単剤細胞毒性は懸念事項であった。というのも、髄芽腫を有する患者において、細胞毒性を生じさせるWEE1阻害とは無関係のオフターゲット効果が、治療関連の有害作用を悪化させることがあるからである。AZD1775が臨床試験において「十分に耐容される」と報告されているが、AZD1775に関する単剤での安全性および耐容性試験は行われておらず、その毒性は併用療法により隠蔽されている可能性がある。これらの懸念事項は、本発明者らが髄芽腫の処置用の新規選択的WEE1阻害物質を開発する根拠となった。本発明者らは、アッセイシステムを確立しかつ髄芽腫におけるWEE1阻害の効果をさらに調査するために、AZD1775に基づく小規模の一連のWEE1阻害物質を開発した。興味深いことに、インビトロキナーゼアッセイにおいてAZD1775と同じナノモル範囲でWEE1を阻害した本発明者らの化合物は、単剤として髄芽腫細胞増殖に対して同じ強力な阻害効果を示さなかったが、これらの化合物は無毒の阻害物質濃度でpCDKレベルを減少させ、シスプラチンとの相乗作用を示した。ついに本発明者らは、WEE1に対する改善された選択性を示す阻害物質を開発し、異種移植モデルにおいてそれらの単剤細胞毒性、シスプラチンとの相乗作用、血液脳関門(BBB)透過、薬物動態プロファイル、および腫瘍増殖の阻害を評価した。

20

30

【0086】

実施例2

脳がんにおけるWEE1キナーゼの同定

髄芽腫治療の新規分子標的を同定するために、本発明者らは、腫瘍組織中での遺伝子発現のパスウェイ解析を使用する統合型ゲノムスクリーニング、およびDaoy髄芽腫細胞株中でのキノーム全体のsiRNAスクリーニングを行った。本発明者らは、Affymetrixマイクロアレイでの測定による、16個の髄芽腫試料および3個の正常小脳組織試料に関する遺伝子発現プロファイリングを行った(Int J Cancer.2012;131(8):1800-9)。IPAソフトウェア(Ingenuity)および遺伝子セット濃縮解析を使用してパスウェイ解析を行うことで、特異的シグナル伝達ネットワークを同定した。細胞周期関連遺伝子は分子カテゴリーに最も豊富に存在し、キナーゼは機能カテゴリーに最も豊富に存在した。髄芽腫における分子カテゴリーおよび機能カテゴリーと全制御不全遺伝子との比較により50個の特異的遺伝子が同定され、29個が髄芽腫中で正常小脳に比べて有意に過剰発現された。次に本発明者らは、キノーム全体のsiRNAスクリーニングを行って、髄芽腫細胞増殖に必須のキナーゼを同定した。髄芽腫Daoy細胞株に、710個の各キナーゼ遺伝子を標的とする2130個のsiRNA、または非サイレンシング対照を遺伝子導入した。

40

50

【0087】

72時間の遺伝子導入後に細胞増殖をMTSアッセイにより評価した。吸光度値を対照に対して正規化し、平均Zスコアを計算した。阻害された際にDaoy細胞増殖を減少させた合計95個の遺伝子を同定した(Zスコアが2以下)。遺伝子発現データによる29個の過剰発現遺伝子の解析と、siRNAスクリーニングにおいて同定された95個のキナーゼの解析との組み合わせにより、G2チェックポイントにおける細胞周期関連キナーゼが同定された。これはG2チェックポイント調節が髄芽腫治療の標的となることを示唆している。

【0088】

多くのがんは、複製前にDNA損傷を修復するために細胞周期を停止させる細胞の能力を損なう欠陥G1チェックポイントを有する(Drug Discovery Today.2012;17(5-6):194-202)。これにより、がん細胞は、変異を蓄積し、かつ、がん形成に有利な変則性を伝播するための手段を備える。正常細胞では、G1チェックポイントは損なわれず、したがって、G2チェックポイントには、DNA損傷修復の前に細胞周期を停止させることによる負荷がかからない。このことは、G2チェックポイントの抑制が、正常細胞の増殖よりもむしろ腫瘍発生に選択的に影響することを示す。本発明者らのゲノム解析とsiRNAスクリーニングとの組み合わせにより、WEE1が2つのシグナル伝達経路中の焦点キナーゼとして同定された。これは、WEE1を阻害の標的とすることが、複数の腫瘍生存機構を破壊する潜在的可能性を有することを示すものである。

【0089】

WEE1は、細胞DNA損傷にตอบสนองして有糸分裂移行を防止するATR媒介G2細胞周期チェックポイント調節の決定的に重要な構成要素であるチロシンキナーゼである(Cell Cycle.2013;12(19):3159-64)。ATRはCHK1をリン酸化および活性化し、CHK1はWEE1を活性化し、これによりTyr15においてサイクリン依存性キナーゼ1(CDK1)が選択的にリン酸化され、したがってCDK1-サイクリンB複合体が安定化され、細胞周期の進行が停止する。このプロセスは、有糸分裂に移行する前に損傷DNAを修復するための時間を腫瘍細胞に与えることで生存優位性をもたらす。WEE1の阻害がG2チェックポイントを抑制し、DNA損傷を伴うがん細胞は、予定外の有糸分裂に移行して分裂死により細胞死を経験せざるを得なくなる。

【0090】

実施例3

急性骨髄性白血病におけるWEE1の同定

WEE1は、S期停止を誘導する代謝拮抗剤であり、かつ急性骨髄性白血病(AML)治療成功の主要構成要素である、シタラピンでの処置後の、AML細胞生存のメディエーターとして同定された。シタラピンにWEE1阻害物質を追加することで、細胞周期チェックポイントが損なわれ、シタラピン単独の場合に比べていっそうアポトーシスが誘導される。これらのデータは、正常p53機能を有すると報告された細胞株中で作成された。

【0091】

p53の機能が化学療法でのWEE1阻害に対する感度に影響するか否かを判定するために、本発明者らは、様々な分子異常を有するAML細胞株の広範なパネルを試験した(Mol. Cancer Ther., 12(12):2675-84 (2013))。DNA損傷剤に感作された固形腫瘍モデルからのデータとは対照的に、試験したすべての細胞株がWEE1阻害なしでシタラピンに感作されたことから、p53の機能は、シタラピンに対するAML細胞の化学感作とは関係がなかった。さらに、p53機能が損なわれたか否かにかかわらず、代謝拮抗化学療法剤に対する化学感作は白血病に限定されず、また、肺がん細胞もシタラピンおよびペメトレキセドに同様に感作された。最後に、AMLを有するマウスでは、WEE1阻害とシタラピンとの組み合わせは、シタラピン単独の場合に比べて疾患進行を遅らせ、生存を延長した。

【0092】

代謝拮抗剤化学療法とWEE1阻害との組み合わせがインビボで耐容されかつ有効であることを確認するために、本発明者らはマウスにおいて治療をモデリングした。白血病を有さないマウスをシタラピン(50mg/kg/日)で、WEE1阻害物質(40mg/kg/日)ありまたは

10

20

30

40

50

なしで5日間、7日間、または10日間処置したところ、単剤治療または併用治療が長期間になるほど有毒であり、汎血球減少症が生じることが示された。2回目の毒性試験では、白血病を有さないマウスをシタラピンおよび/またはWEE1阻害物質で7日中5日間、連続3週間処置した。WEE1阻害物質の追加により、このレジメンによるシタラピンの血液学的効果は向上しなかった。そこで本発明者らは、マウスAMLを発現するMLL-ENL、FLT3-ITD、およびルシフェラーゼの侵襲性モデルを使用して、WEE1阻害がシタラピンの抗白血病効果を向上させるか否かを判定した。これらの試験では、経時的なルシフェラーゼ発現により測定された通り、シタラピン単独で白血病の進行を遅らせた。シタラピン処置にWEE1阻害物質を追加したことで、シタラピン単独の場合に比べて、疾患進行を遅らせる際のシタラピンの効果が有意に向上し、生存率が有意に向上した。このことは、インビボで白血病進行を遅らせるためにWEE1阻害とシタラピンとを有効に組み合わせることができることを示している。

10

【0093】

まとめると、これらのデータは、WEE1阻害とシタラピンとの組み合わせが、TP53の変異を含むいくつかの公知の分子異常とは関係なく、AMLに広範に適用可能な治療戦略であることを示す。さらに、この戦略が肺がんを含むいくつかの異なるがんの種類にわたって適用可能でありうることから、他の臨床的に関連性のある代謝拮抗剤と組み合わせた、WEE1の阻害を試験すべきである。

【0094】

実施例4

20

WEE1キナーゼ活性の阻害を判定するためのLanthaScreen TR-FRETアッセイ

LanthaScreen(商標)キナーゼ活性アッセイを行って、本開示の化合物のWEE1キナーゼ阻害活性を評価した。LanthaScreen Eu時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(TR-FRET)キナーゼ結合アッセイ(Invitrogen)を、384ウェル低容量プレート(Corning)中で、組換えWEE1キナーゼ、キナーゼトレーサー-178、およびLanthaScreen Eu抗GST抗体(Invitrogen)を使用して行った。段階希釈阻害物質溶液5 μ L、キナーゼトレーサー-178溶液5 μ L、およびキナーゼ/抗体溶液5 μ Lからなる反応混合物中、25 $^{\circ}$ Cでアッセイを行った。すべての試薬を1倍キナーゼ緩衝液A(Invitrogen)中溶液として最終所望濃度3倍で調製した。阻害物質溶液は最終DMSO濃度が0.5%を超えないように調製され、この濃度はキナーゼ活性に影響がないことが示された。阻害物質を最終濃度範囲0.04nM~10 μ Mでアッセイした。キナーゼトレーサー-178を最終濃度150nMで使用し、抗体およびキナーゼをそれぞれ最終濃度3nMおよび5nMで使用した。すべての試薬と一緒に室温で1時間インキュベートし、TR-FRETで使用可能になったPerkinElmer Envision 2104マルチラベルリーダー(励起 = 340nm; トレーサー発光 = 665nm; 抗体発光 = 615nm; 遅延 = 100 μ s; 積分 = 200 μ s)を使用して読み取った。発光比(665nm/615nm)を各阻害物質濃度について測定し、データを対数用量反応曲線の非線形回帰分析を用いて解析してIC₅₀値を測定した。

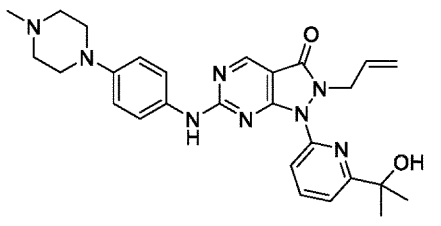
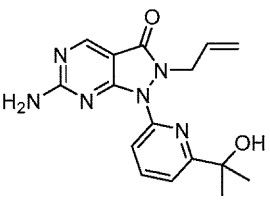
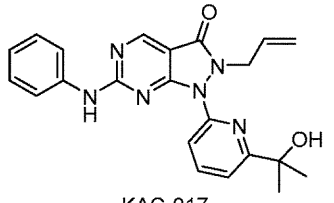
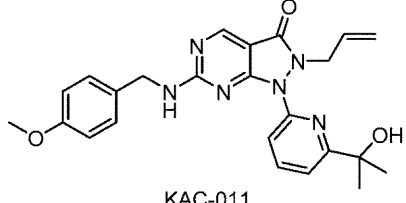
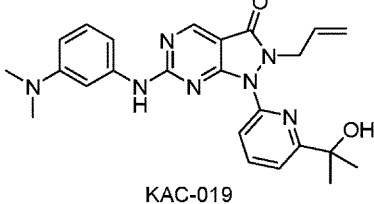
30

【0095】

このアッセイによるIC₅₀計算値を特定のWEE1阻害物質化合物について以下の表に示す。

40

50

化合物	IC ₅₀
 <p>AZD1775</p>	5.1 nM
 <p>KAC-030</p>	17.7 nM
 <p>KAC-017</p>	9.6 nM
 <p>KAC-011</p>	13.6 nM
 <p>KAC-019</p>	6.3 nM

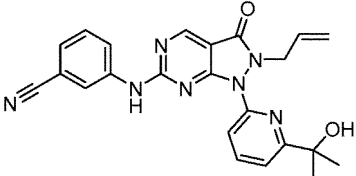
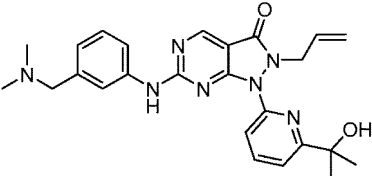
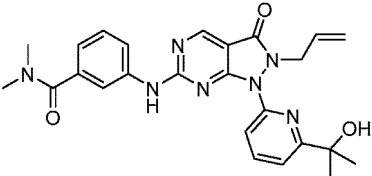
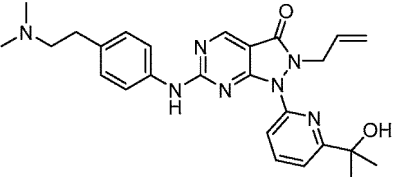
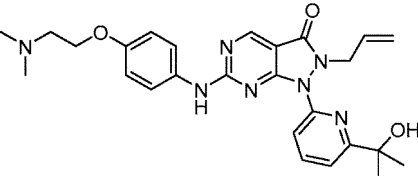
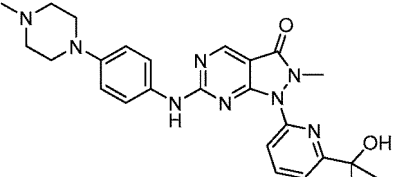
10

20

30

40

50

 <p>KAC-012</p>	78.1 nM
 <p>KAC-014</p>	9.1 nM
 <p>KAC-016</p>	27.3 nM
 <p>KAC-034</p>	1.8 nM
 <p>CM-181</p>	7.8 nM
 <p>CM-185</p>	19.9 nM

10

20

30

40

50

レートリーダーを使用する比色分析(吸収 = 490nm)を通じて評価した。試験化合物の平均IC₅₀値、または細胞阻害パーセントを以下の表に列挙する。

化合物	DAOY	ONS-76
AZD1775	378 nM	221 nM
KAC-014	ND	40% @ 1160 nM
KAC-017	ND	32% @ 1160 nM
KAC-019	ND	33% @ 1160 nM
KAC-034	83% @ 600 nM	495 nM
CM-169	ND	61% @ 1160 nM
CM-170	ND	59% @ 1160 nM
CM-181	82% @ 600 nM	273 nM

10

20

ND = 未決定。調査期間中、濃度範囲にわたる細胞生存率の有意な減少はなかった。

【 0 0 9 7 】

実施例6

DAOY細胞中でのWEE1キナーゼ活性の阻害を判定するためのCDK ELISA

WEE1は、CDC2-サイクリンB複合体を安定化するサイクリン依存性キナーゼ1(CDK1)のTyr15残基の選択的リン酸化を通じてCDC2を不活性化する。したがって、WEE1キナーゼ活性の阻害は、Tyr15におけるその基質CDK1のリン酸化を防止すると考えられる。定量的解析では、ELISAアッセイを用いて、単一濃度での(220nM; 図2A)および濃度範囲にわたる(図2B)本開示のWEE1阻害物質による処置後のDaoy細胞溶解液中でのpCDK1(Tyr15)の相対レベルを測定した。Daoy細胞を滅菌6ウェルプレートに細胞200,000個/ウェルでプレーティングし、用量220nMの活性阻害物質で処理し、24時間インキュベートした後、細胞溶解液を調製した。DMSO対照と比較した際に、この濃度で細胞p-CDK1レベルを阻害することがわかったあらゆる化合物を、1000 μM ~ 62.5 μMの濃度範囲にわたって試験した。薬物インキュベーション後に、培地を細胞から吸引し、次に細胞をトリプシン処理し、プロテアーゼ阻害物質を含むTES/SB緩衝液に再懸濁させた。細胞を氷上で超音波処理を通じて溶解させ、使用前に細胞溶解液をELISA Pathscan(登録商標)試料希釈液で最終量100 μLおよびタンパク質濃度0.05mg/mlに希釈した。p-CDK1 Tyr15の相対濃度を、推奨プロトコールによる酵素結合免疫吸着測定法(Cell Signaling、ELISA Pathscan(登録商標)ホスホCdc2(Tyr15))を使用して測定した。

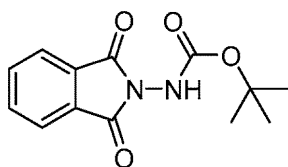
30

40

【 0 0 9 8 】

実施例7

阻害物質の合成



tert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カルバメートの合成。無水フタル酸(

50

10.0g、67.5mmol)の還流トルエン(110ml)溶液にカルバジン酸tert-ブチル(9.40g、70.9mmol)を数回に分けて加えた。得られた懸濁液を還流条件下で18時間加熱した後、冷却し、析出物を濾去した。濾液をヘキサンで洗浄し、減圧乾燥させて所望の生成物を白色結晶性固体(16.1g、61.4mmol、91%)として得た。

Rf 0.68 (1:1 ヘキサン:EtOAc); M.p. 191-

194 °C (Lit. = 186 °C);³⁷ IR (cm⁻¹) 3316, 2979, 1796, 1730, 1614, 1490; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.45 (9H, s, -OC(CH₃)₃), 7.87-8.04 (4H, m, H-4/5/6/7), 9.86 (1H, s, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) 28.3 (C(CH₃)₃), 81.6 (C(CH₃)₃), 124.2 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 135.8 (Ar-C), 154.4 (C=O), 165.9 (C=O).

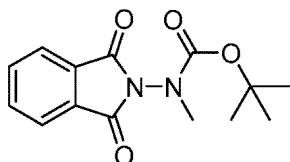
10

【 0 0 9 9 】

tert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カルバメートのアルキル化のための一般的な手法。tert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カルバメート(1.0当量)のアセトニトリル(2mL/mmol)懸濁液にベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(0.1~0.2当量)、炭酸カリウム(4.0当量)、および関連ハロゲン化アルキル(1.5~5.0当量)を順次加えた。反応混合物を室温または50 °Cで18~48時間攪拌した後、水(2mL/mmol)を加え、有機相をジエチルエーテル(2×5mL/mmol)で抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させ、必要であればシリカクロマトグラフィーで精製した。

20

【 0 1 0 0 】



tert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)(メチル)カルバメートの合成。tert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カルバメート(100mg、0.38mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(17mg、0.08mmol)、炭酸カリウム(210mg、1.52mmol)、およびヨウ化メチル(118 μL、1.90mmol)をアセトニトリル(1mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させ、完了には50 °Cで48時間の加熱が必要であった。シリカゲル(1:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して目標化合物を白色結晶性固体(93mg、0.34mmol、89%)として得た。

30

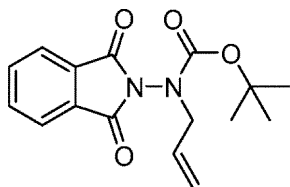
Rf 0.38 (1:1 ヘキサン:EtOAc); M.p. 118-120 °C (Lit. = 123 °C);³⁷ IR (cm⁻¹)

2972, 2934, 1791, 1723, 1609; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (5.1H, s, C(CH₃)₃-メジャー), 1.53 (3.9H, s, C(CH₃)₃-マイナー), 3.29 (1.7H, s, N-CH₃-メジャー), 3.32 (1.3H, s, N-CH₃-マイナー), 7.74-7.93 (4H, m, H-4/5/6/7); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 27.9 (C(CH₃)₃-メジャー), 28.1(C(CH₃)₃-マイナー), 36.5 (N-CH₃-メジャー), 38.1 (N-CH₃-マイナー), 82.2 (C(CH₃)₃-メジャー), 82.9 (C(CH₃)₃-マイナー), 123.8 (Ar-C), 129.9 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 134.6 (Ar-C), 134.7 (Ar-C), 153.6 (C=O-メジャー), 153.8 (C=O-マイナー), 165.0 (C=O-メジャー), 165.3 (C=O-マイナー); MS [M+H]⁺ m/z 276.8.

40

【 0 1 0 1 】

50



tert-ブチル アリル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カルバメートの合成。tert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カルバメート(16.1g、61.2mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(1.39g、6.12mmol)、炭酸カリウム(16.1g、116mmol)、および臭化アリル(8.00mL、91.8mmol)をアセトニトリル(110mL)中で上記の一般的手法に従って反応させ、完了には室温で18時間の攪拌が必要であった。ヘキサンにより0 でトリチュレートして所望の生成物を白色結晶性固体(15.7g、52.1mmol、85%)として、さらなる精製を必要とせずを得た。

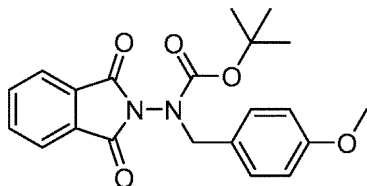
Rf 0.52 (4:1 ヘキサン:EtOAc); M.p. 72-75 °C (Lit. = 76-78

°C);³⁷ IR (cm⁻¹) 2978, 2936, 1792, 1719, 1641; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.25 & 1.46

(9H, s, C(CH₃)₃), 4.19 (2H, *d*_{app}, *J* = 6.1 Hz, N-CH₂), 5.10-5.17 (1H, m, アリル C-H^{trans}), 5.27 (1H, *dd*, *J* = 17.3, 1.3 Hz, アリル C-H^{dis}), 5.78-5.93 (1H, m, アリル C-H), 7.93-8.02 (4H, m, H-4/5/6/7);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) 27.9 (C(CH₃)₃-メジャー), 28.1 (C(CH₃)₃-マイナー), 51.7 (N-CH₂-メジャー), 53.7 (N-CH₂-マイナー), 82.1 (C(CH₃)₃-メジャー), 82.8 (C(CH₃)₃-マイナー), 119.1 (アリル-CH₂-メジャー), 119.7 (アリル-CH₂-マイナー), 124.3, 124.4, 129.5, 129.6, 132.8 (Ar-C), 133.3 (Ar-C), 135.9 (Ar-C), 136.0 (Ar-C), 153.0 (C=O-メジャー), 153.1 (C=O-マイナー), 165.3 (C=O-メジャー), 165.5 (C=O-マイナー).

【 0 1 0 2 】



tert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)(4-メトキシベンジル)カルバメートの合成。tert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カルバメート(50mg、0.19mmol)、4-メトキシベンジルアルコール(72μL、0.57mmol)、およびトリフェニルホスフィン(75mg、0.29mmol)の乾燥THF(1mL)溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(45μL、0.29mmol)の乾燥THF(0.5mL)溶液を室温で10分かけて滴下した。混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣をEtOAc(2mL)中でトリチュレートし、4 で終夜保管した。析出PPh₃Oを濾去し、濾液を濃縮し、シリカゲル(3:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して目標化合物を、NMRにより1対の回転異性体であると観察された淡橙色固体(65mg、0.17mmol、89%)として得た。

10

20

30

40

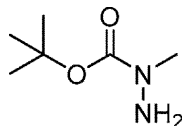
50

Rf 0.42 (3:1 ヘキサン:EtOAc); M.p. 106-108 °C; IR (cm⁻¹) 3003, 2979, 2962, 2934, 2836, 1793, 1737, 1715, 1610, 1511; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (5.4H, s, C(CH₃)₃-メジャー), 1.55 (3.6H, s, C(CH₃)₃-マイナー), 3.77 (1.8H, s, OCH₃-メジャー), 3.78 (1.2H, s, OCH₃-マイナー), 4.80 (0.8H, s, ベンジル CH₂-マイナー), 4.83 (1.2H, s, ベンジル CH₂-メジャー), 6.82 (2H, dd, *J* = 10.0, 8.5 Hz, H-4/7), 7.31 (2H, dd, *J* = 10.0, 8.5 Hz, H-5/6), 7.72-7.77 (2H, m, ベンジル H-3/5), 7.80-7.86 (2H, m, ベンジル H-2/6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 27.9 (C(CH₃)₃-メジャー), 28.2 (C(CH₃)₃-マイナー), 52.0 (ベンジル-CH₂-メジャー), 53.9 (ベンジル-CH₂-マイナー), 55.2 (OCH₃), 82.4 (C(CH₃)₃-メジャー), 83.2 (C(CH₃)₃-マイナー), 113.7 (Ar-C), 123.7 (Ar-C), 127.1 (Ar-C), 129.8 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 134.5 (Ar-C), 153.5 (C=Oマイナー), 159.3 (C=Oメジャー), 165.0 (C=Oメジャー), 165.4 (C=Oマイナー); MS [M+NH₄]⁺ *m/z* 400.2.

【 0 1 0 3 】

フタルイミド保護基の除去のための一般的手法。フタルイミド(1.0当量)のTHF(2 mL/mol)中氷冷溶液にメチルヒドラジン(1.25当量)を加えた。反応混合物を室温に昇温させ、18時間攪拌した。得られた白色懸濁液をフィルターに通し、濾液を減圧濃縮した。ヘキサン:EtOAc混合物(3:1、1 mL/mol)を加え、形成された析出物を濾去した。このプロセスをさらに2回繰り返し、最終濾液を濃縮して目標化合物を得た。

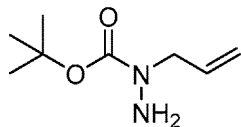
【 0 1 0 4 】



tert-ブチル 1-メチルヒドラジン-1-カルボキシレート合成。メチルヒドラジン(198 μL、3.77 mmol)およびtert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)(メチル)カルバメート(0.833 g、3.01 mmol)をTHF(6 mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。目標化合物を淡黄色油状物(0.338 g、2.31 mmol、77%)として得た。Rf 0.20 (1:1)

ヘキサン:EtOAc; IR (cm⁻¹) 3247, 2924, 2854, 1697, 1640, 1568; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.05 (3H, s, N-CH₃), 4.10 (2H, br s, NH₂).

【 0 1 0 5 】



tert-ブチル 1-アリルヒドラジン-1-カルボキシレート合成。メチルヒドラジン(3.40 mL、64.3 mmol)およびtert-ブチル アリル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カルバメート(15.6 g、51.5 mmol)をTHF(100 mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。目標化合物を淡黄色油状物(8.47 g、49.2 mmol、96%)として得た。

10

20

30

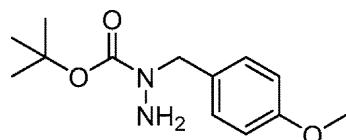
40

50

Rf 0.22 (4:1

ヘキサン:EtOAc); IR (cm⁻¹) 3336, 2977, 2932, 1690; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.40 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3.85 (2H, ddd, *J* = 5.5, 1.4, 1.4 Hz, N-CH₂), 4.46 (2H, s, NH₂), 5.06-5.09 (1H, m, アリル C-H^{trans}), 5.11 (1H, br, アリル C-H^{cis}), 5.74-5.86 (1H, m, アリル C-H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) 28.5 (C(CH₃)₃), 53.6 (N-CH₂), 79.4 (C(CH₃)₃), 116.2 (アリル-CH₂), 134.6 (アリル-CH), 156.5 (C=O).

【 0 1 0 6 】



tert-ブチル 1-(4-メトキシベンジル)ヒドラジン-1-カルボキシレート¹の合成。メチルヒドラジン(80 μL、1.80 mmol)およびtert-ブチル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)(4-メトキシベンジル)カルバメート(0.470g、1.44 mmol)をTHF(3 mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。シリカゲル(4:1 ヘキサン:EtOAc)で精製した後、目標化合物を淡黄色油状物(0.275g、1.09 mmol、76%)として得た。

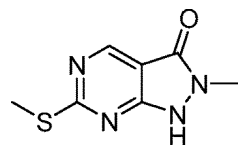
Rf 0.24

(4:1 ヘキサン:EtOAc); IR (cm⁻¹) 3336, 2975, 2933, 2836, 1688, 1612, 1511; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.51 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 4.04 (2H, br s, NH₂), 4.50 (2H, s, N-CH₂), 6.88 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3/5), 7.24 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2/6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 28.5 (C(CH₃)₃), 53.7 (OCH₃), 55.3 (NCH₂), 80.7 (C(CH₃)₃), 113.9 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 156.8 (Ar-C), 159.0 (C=O); MS [M+H]⁺ *m/z* 253.2.

【 0 1 0 7 】

ピラゾロピリミジノンの合成のための一般的手法。エチル 4-クロロ-2-メチルチオ-5-ピリミジンカルボキシレート(1.0当量)のTHF(3 mL/mmol)溶液にDIPEA(2.5当量)および関連ヒドラジン(1.05当量)を加えた。反応混合物を還流温度で72時間加熱した後、減圧濃縮した。残渣にEt₂O(1 mL/mmol)を加えた後、得られた析出物を濾取した。濾液を蒸発乾固させ、残渣を氷浴中で冷却した後、TFA(1 mL/mmol)を加えた。得られた溶液を室温で1時間、続いて70 °Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をEtOH(1 mL/mmol)に溶解させ、氷浴中で冷却した後、6 M NaOH(2 mL/mmol)を加えた。得られた溶液を室温で15分間攪拌した後、濃HClを加えて酸性化した(pH 3)。溶液を蒸発乾固させ、得られた残渣をクロロホルム(2 mL/mmol)と水(2 mL/mmol)との間で分配し、有機相をブライン(1 mL/mmol)で洗浄し、乾燥させ(Mg₂SO₄)、減圧濃縮して目標化合物を得た。

【 0 1 0 8 】



1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-メチル-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンの合成。エチル 4-クロロ-2-メチルチオ-

5-ピリミジンカルボキシレート(0.480g、2.06mmol)、tert-ブチル 1-メチルヒドラジン-1-カルボキシレート(0.316g、2.16mmol)、およびDIPEA(1.87mL、10.7mmol)をTHF(6mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。KP-NHシリカ(4:1 DCM:MeOH)で精製して所望の化合物を黄色固体(0.302g、1.54mmol、75%)として得た。

Rf 0.23 (4:1 DCM:MeOH); M.p. 256-265 °C (分解); IR (cm⁻¹) 3336, 3024, 2940,

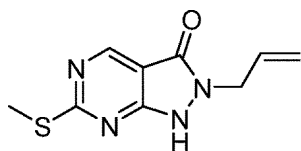
1683, 1638, 1587; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 2.53 (3H, s, SCH₃), 3.36 (3H, s, N²-CH₃),

8.68 (1H, s, H-4), 12.60 (1H, br s, N¹-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) 13.9 (SCH₃), 31.0

(N²-CH₃), 103.8, 158.1; MS [M+H]⁺ *m/z* 196.8.

10

【 0 1 0 9 】



2-アリル-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンの合成。エチル 4-クロロ-2-メチルチオ-5-ピリミジンカルボキシレート(11.1g、47.8mmol)、tert-ブチル 1-アリルヒドラジン-1-カルボキシレート(8.64g、50.2mmol)、およびDIPEA(20.8mL、120mmol)をTHF(150mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。ヘキササンでトリチュレートして目標化合物を黄色固体(5.44g、24.5mmol、51%)として得た。Rf 0.45

20

(9:1 DCM:MeOH); M.p. 125-128 °C; IR (cm⁻¹) 3032, 2979, 2926, 2659, 1656, 1615, 1566,

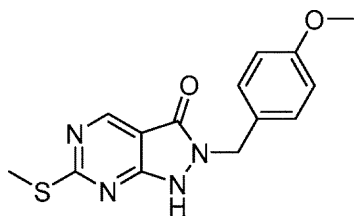
1514; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 2.53 (3H, s, SCH₃), 4.38 (2H, d_{app}, *J* = 5.2 Hz, N²-CH₂),

5.06-5.20 (2H, m, アリル C-H^{cis/trans}), 5.87 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, アルケン C-H), 8.67

(1H, s, H-4), 12.65 (1H, br, N¹-H); MS [M+H]⁺ *m/z* 223.1.

30

【 0 1 1 0 】



2-(4-メトキシベンジル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンの合成。エチル 4-クロロ-2-メチルチオ-5-ピリミジンカルボキシレート(0.207g、0.89mmol)およびtert-ブチル 1-(4-メトキシベンジル)ヒドラジン-1-カルボキシレート(0.235g、0.94mmol)のTHF(3mL)溶液にDIPEA(806 μL、4.63mmol)を加え、反応混合物を還流温度で72時間加熱した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCM(20mL)と0.1M HCl(15mL)との間で分配し、有機相をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、次に減圧濃縮した。残渣をDCM(4mL)に溶解させ、TFA(1.37mL、17.8mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をDCM(20mL)に取り込み、飽和NaHCO₃(3 × 15mL)で洗浄した。有機抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、次に蒸発乾固させた。残渣を0.5M NaOH(10mL)に懸濁させ、混合物を急速攪拌下で還流させたところ、約4時間後に黄色油状物残渣が溶液に入り込んだ。溶液をpH 2(2M HCl)で酸性化し、EtOAc(2 × 20mL)で抽出した後、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた。得ら

40

50

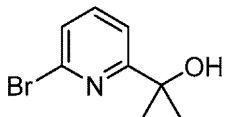
れた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(9:1 DCM:MeOH)で精製して所望の化合物を黄色固体(0.142g、0.47mmol、50%)として得た。

Rf 0.41 (9:1 DCM:MeOH); M.p. 209-212 °C; IR (cm⁻¹)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.53 (3H, s, SCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 5.03 (2H, s, N²-CH₂), 6.84 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ベンジル H-3/5), 7.28 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ベンジル H-2/6), 8.66 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) 13.8 (SCH₃), 46.8 (N²-CH₂), 55.5 (OCH₃), 103.7, 114.0, 114.1, 114.3, 129.5, 130.5, 158.3, 159.1; MS [M+H]⁺ *m/z* 303.2.

10

【 0 1 1 1 】



2-(6-プロモピリジン-2-イル)プロパン-2-オール合成。メチル 6-プロモピリジン-2-カルボキシレート(0.430g、1.99mmol)の乾燥Et₂O(15ml)溶液にヨウ化メチルマグネシウム(3M Et₂O溶液、1.50ml、4.48mmol)をN₂下で加えた。5分後、室温で反応液を1M HCl(10ml)により反応停止させ、EtOAc(15ml)で抽出した。有機抽出物を飽和NaHCO₃溶液(15ml)およびブライン(10ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮した。所望の生成物を黄色油状物(0.365g、1.69mmol、85%)として得た。

20

Rf 0.60 (1:1 ヘキサン:EtOAc); IR (cm⁻¹) 3420, 2975, 2930, 1731, 1701, 1580,

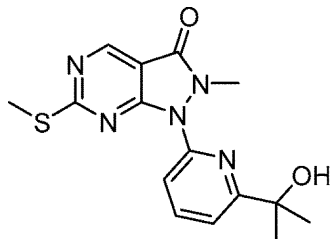
1553; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.42 (6H, s, C(CH₂)₂), 5.33 (1H, s, OH), 7.47 (1H, dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, H-5), 7.67 (1H, dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, H-3), 7.73 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) 30.9 (C(CH₂)₂), 72.6 (C(CH₂)₂), 118.5 (Ar-C), 126.0 (Ar-C), 140.4 (Ar-C), 140.5 (Ar-C), 170.8 (Ar-C).

【 0 1 1 2 】

30

ピリジルピラゾロピリミジンの調製のための一般的手法。関連ピラゾロピリミジン(1.0当量)、関連プロモピリジン(1.3当量)、ヨウ化銅(1.0当量)、およびK₂CO₃(1.4当量)の1,4-ジオキサン(2mL/mmol)溶液にN,N'-ジメチルエチレンジアミン(2.0当量)を80 °Cで加えた。得られた懸濁液を95 °Cで18時間加熱し、その間に色が橙色から濃緑色に変化した。反応混合物を室温に冷却し、NH₄OH(10ml)で希釈した後、EtOAc(2 × 10mL/mmol)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブライン(10mL/mmol)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧乾燥させた後、粗材料をシリカクロマトグラフィーで精製した。

【 0 1 1 3 】



40

1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-メチル-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンの合成。1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-メチル-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.177g、0.90mmol)、2-(6-プロモピリジン-2-イル)プロパン-2-オー

50

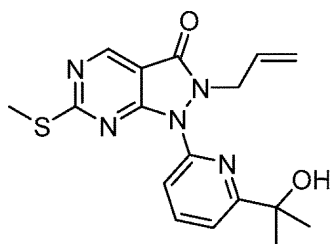
ル(0.253g、1.17mmol)、ヨウ化銅(0.172g、0.90mmol)、 K_2CO_3 (0.174g、1.26mmol)、およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(194 μ L、1.80mmol)を1,4-ジオキサン(2mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。シリカゲル(19:1 DCM:MeOH)で精製して所望の化合物を白色固体(0.215g、0.65mmol、72%)として得た。

Rf 0.34 (19:1 DCM:MeOH); M.p. 155-158 °C; IR (cm^{-1}) 3432,

2973, 2928, 1683, 1604, 1562; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.46 (6H, s, $C(CH_3)_2$), 2.56 (3H, s, SCH₃), 3.49 (3H, s, N²-CH₃), 5.35 (1H, s, OH), 7.67 (1H, d_{app} , $J = 7.7$ Hz, H-5'), 7.79 (1H, d_{app} , $J = 8.2$ Hz, H-3'), 8.06 (1H, dd_{app} , $J = 8.2, 7.7$ Hz, H-4'), 9.00 (1H, s, H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 14.4 (SCH₃), 30.9 ($C(CH_3)_2$), 32.8 (N²-CH₃), 72.8 ($C(CH_3)_2$), 104.8, 116.6, 117.5, 139.7, 146.8, 154.7, 158.3, 160.4, 168.4, 175.9; MS [M+H]⁺ m/z 332.6.

10

【 0 1 1 4 】



20

2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンの合成。2-アリル-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.500g、2.25mmol)、2-(6-プロモピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(0.643g、2.93mmol)、ヨウ化銅(0.428g、2.25mmol)、 K_2CO_3 (0.435g、3.15mmol)、およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(266 μ L、4.47mmol)を1,4-ジオキサン(5mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。シリカゲル(1:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して所望の化合物を白色固体(0.653g、1.82mmol、81%)として得た。

30

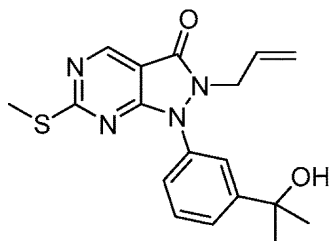
Rf 0.63 (9:1 DCM:MeOH); M.p. 108-111 °C; IR (cm^{-1}) 3337, 3081, 2966, 2924, 1663, 1601,

1559; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.61 (6H, s, $C(CH_3)_2$), 2.61 (3H, s, S-CH₃), 3.77 (1H, s, OH), 4.82 (2H, d_{app} , $J = 5.9$ Hz, N²-CH₂), 4.95 (1H, d_{app} , $J = 16.9$ Hz, アルケンC-H^{trans}), 5.08 (1H, d_{app} , $J = 10.3$ Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.72 (1H, ddt, $J = 16.9, 10.3, 5.9$ Hz, アルケンC-H), 7.42 (1H, d_{app} , $J = 7.7$ Hz, H-5'), 7.78 (1H, d_{app} , $J = 8.0$ Hz, H-3'), 7.93 (1H, dd, $J = 8.0, 7.7$ Hz, H-4'), 8.96 (1H, s, H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 14.5 (SCH₃), 30.5 ($C(CH_3)_2$), 47.5 (N²-CH₂), 72.5 ($C(CH_3)_2$), 116.4 (Ar-C), 116.6 (Ar-C), 119.3 (アリル-CH₂), 131.2, 139.2, 147.0 (Ar-C), 154.3 (Ar-C), 159.2 (C=O), 161.0 (Ar-C), 166.1 (Ar-C), 177.0 (Ar-C); MS [M+H]⁺ m/z 359.3.

40

【 0 1 1 5 】

50



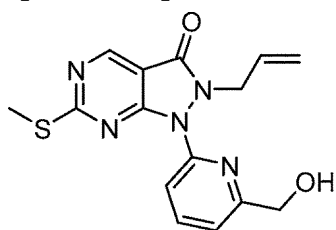
2-アリル-1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンの合成。2-アリル-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.200g、0.90mmol)、2-(3-プロモフェニル)プロパン-2-オール(0.252g、1.17mmol)、ヨウ化銅(0.171g、0.90mmol)、K₂CO₃(0.175g、1.26mmol)、およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(194 μL、1.80mmol)を1,4-ジオキサン(2mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。シリカゲル(19:1 DCM:MeOH)で精製して所望の化合物を無色油状物(0.245g、0.68mmol、76%)として得た。Rf 0.26 (19:1

10

DCM:MeOH); IR (cm⁻¹) 3400, 3077, 2973, 2928, 2871, 1676, 1594, 1561; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.64 (6H, s, C(CH₃)₂), 2.51 (3H, s, SCH₃), 4.45 (2H, d_{app}, J = 6.0 Hz, N²-CH₂), 4.99 (1H, d_{app}, J = 17.0, アリルC-H^{trans}), 5.14 (1H, d_{app}, J = 10.2 Hz, アリルC-H^{cis}), 5.71 (1H, ddt, J = 17.0, 10.2, 6.0 Hz, アリルC-H), 7.29 (1H, d_{app}, J = 7.2 Hz, H-6'), 7.47-7.56 (2H, m, H-4'/5'), 7.58 (1H, s_{app}, H-2'), 8.92 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.3 (SCH₃), 31.9 (C(CH₃)₂), 46.2 (N²-CH₂), 72.3 (C(CH₃)₂), 104.1, 119.4, 121.5, 123.2, 124.3, 129.3, 130.8, 135.4, 151.1, 154.3, 160.4, 161.6, 177.0; MS [M+H]⁺ m/z 357.2.

20

【 0 1 1 6 】



2-アリル-1-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンの合成。2-アリル-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.200g、0.90mmol)、(6-プロモピリジン-2-イル)メタノール(0.220g、1.17mmol)、ヨウ化銅(0.171g、0.90mmol)、K₂CO₃(0.174g、1.26mmol)、およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(194 μL、1.80mmol)を1,4-ジオキサン(2mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。シリカゲル(19:1 DCM:MeOH)で精製して所望の化合物を白色固体(0.201g、0.61mmol、68%)として得た。

30

40

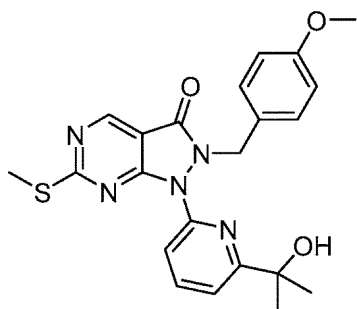
50

Rf 0.23 (19:1

DCM:MeOH); M.p. 105-107 °C; IR (cm⁻¹) 3361, 3239, 2924, 2838, 1695, 1666, 1590, 1559;
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.60 (3H, s, SCH₃), 3.04 (1H, br, OH), 4.76-4.86 (4H, m, N²-
 CH₂/CH₂OH), 4.97 (1H, d_{app}, J = 17.1, アリル C-H^{trans}), 5.09 (1H, d_{app}, J = 10.3 Hz, アリル C-H^{cis}),
 5.73 (1H, ddt, J = 17.1, 10.3, 6.2 Hz, アリル C-H), 7.30 (1H, d_{app}, J = 8.0 Hz, H-5'), 7.80 (1H,
 d_{app}, J = 8.1 Hz, H-3'), 7.92 (1H, dd_{app}, J = 8.1, 8.0 Hz, H-4'), 8.96 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100
 MHz, CDCl₃) 14.5 (SCH₃), 47.5 (N²-CH₂), 64.4 (CH₂OH), 104.5, 117.0, 118.4, 119.3, 131.2,
 138.9, 147.8, 154.3, 159.2, 161.0, 177.0; MS [M+H]⁺ m/z 330.0.

10

【 0 1 1 7 】



20

1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-6-(メ
 チルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンの合成。2-(4-メトキシ
 ベンジル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(80mg
 、0.26mmol)、2-(6-プロモピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(74mg、0.34mmol)、
 ヨウ化銅(50mg、0.26mmol)、K₂CO₃(50mg、0.37mmol)、およびN,N'-ジメチルエチ
 レンジアミン(57 μL、0.53mmol)を1,4-ジオキサン(1mL)中で上記の一般的な手法に従っ
 て反応させた。シリカゲル(1:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して所望の化合物を帯黄白色固体
 (84mg、0.19mmol、74%)として得た。

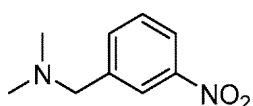
30

Rf 0.26 (1:1 ヘキサン:EtOAc); M.p. 143-145 °C; IR (cm⁻¹) 3349, 2972, 2929,

2829, 1691, 1601, 1560; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.65 (6H, s, C(CH₃)₂), 2.55 (3H, s, SCH₃),
 3.73 (3H, s, OCH₃), 5.34 (2H, s, N²-CH₂), 6.68 (2H, d, J = 8.4 Hz, ベンジルH-3/5), 6.83 (2H, d, J
 = 8.4 Hz, ベンジルH2/6), 7.44 (1H, d_{app}, J = 7.5 Hz, H-5'), 7.56 (1H, d_{app}, J = 8.0 Hz, H-3'), 7.87
 (1H, dd_{app}, J = 8.0, 7.5 Hz, H-4'), 8.95 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.4 (SCH₃),
 30.6 (C(CH₃)₂), 47.9 (N²-CH₂), 55.2 (OCH₃), 72.6 (C(CH₃)₂), 104.5, 114.0, 116.6, 127.3, 129.4,
 139.2, 146.9, 154.3, 158.9, 159.4, 161.3, 166.1, 176.9; MS [M+H]⁺ m/z 438.2.

40

【 0 1 1 8 】



N,N-ジメチル-1-(3-ニトロフェニル)エタンアミンの合成。3-ニトロベンジルブロミド(
 1.00g、4.63mmol)およびジメチルアミン塩酸塩(0.755g、9.26mmol)のDCM(10mL)
 溶液にトリエチルアミン(1.94mL、13.8mmol)を滴下した。得られた混合物を室温で2時

50

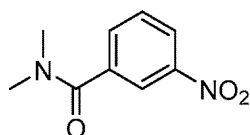
間攪拌した後、蒸発乾固させ、残渣をEtOAc(50mL)と水(30mL)との間で分配した。有機相をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、次に蒸発乾固させて目標化合物を黄色油状物(0.601g、3.34mmol、72%)として得た。

Rf 0.28 (1:1 ヘキサン:EtOAc);

IR (cm⁻¹) 2976, 2944, 2859, 2820, 2774, 1523; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.28 (6H, s, N(CH₃)₂), 3.53 (2H, s, ArCH₂), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.9 Hz, H-5), 7.68 (1H, d_{app}, *J* = 7.9 Hz, H-6), 8.13 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H-4), 8.21 (1H, s_{app}, H-2); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 45.4 (N(CH₃)₂), 63.4 (NCH₂), 122.2 (Ar-C), 123.7 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 135.0 (Ar-C), 141.4 (Ar-C), 148.4 (Ar-C).

10

【 0 1 1 9 】



N,N-ジメチル-3-ニトロベンズアミドの合成。3-ニトロ安息香酸(0.500g、2.99mmol)の乾燥DMF(20mL)溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.970g、5.98mmol)およびDIPEA(1.56mL、8.97mmol)を加えた。室温で2時間攪拌後、ジメチルアミン塩酸塩(0.487g、5.98mmol)を加え、得られた混合物を室温でさらに16時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAc(40mL)に溶解させ、飽和NaHCO₃溶液(30mL)および0.1M HCl(20mL)、続いてブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。溶媒を減圧蒸発させて所望の化合物を淡黄色油状物/低融点固体(0.468g、2.41mmol、81%)として得た。

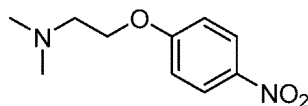
20

Rf 0.23 (1:1 ヘキサン:EtOAc); IR (cm⁻¹) 3081, 3027, 2929, 2869, 1625,

1527; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.01 (3H, s, NCH₃), 3.14 (3H, s, NCH₃), 7.62 (1H, dd_{app}, *J* = 8.0, 7.8 Hz, H-5), 7.77 (1H, ddd, *J* = 7.8, 1.3, 1.2 Hz, H-6), 8.24-8.29 (2H, m, H-2/4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 35.5 (NCH₃), 39.5 (NCH₃), 112.3 (Ar-C), 124.4 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 133.1 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 148.0 (Ar-C), 168.9 (C=O).

30

【 0 1 2 0 】



N,N-ジメチル-2-(4-ニトロフェノキシ)エタン-1-アミンの合成。1-(2-プロモエトキシ)-4-ニトロベンゼン(1.00g、4.10mmol)の乾燥MeCN(3mL)溶液に炭酸カリウム(2.81g、2.03mmol)およびジメチルアミン塩酸塩(1.65g、2.03mmol)を加え、混合物を封管中、80 °Cで2時間加熱した。溶媒を減圧除去し、粗残渣をDCM(50mL)と水(50mL)との間で分配した。有機相を水(50mL)およびブライン(20mL)で洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた。目標化合物を黄色油状物(0.860g、4.09、100%)として得た。

40

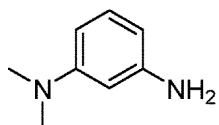
Rf 0.27 (19:1 DCM:MeOH); IR (cm^{-1}) 3114, 3084, 2945, 2824, 2774, 1737, 1591, 1508; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.36 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.78 (2H, t, $J = 5.6$ Hz, OCH_2CH_2), 4.17 (2H, t, $J = 5.6$ Hz, OCH_2CH_2), 6.99 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, H-2/6), 8.20 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, H-3/5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 45.9 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 57.9 (OCH_2CH_2), 66.8 (OCH_2CH_2), 114.5 (Ar-C), 125.9 (Ar-C), 141.6 (Ar-C), 163.8 (Ar-C).

【 0 1 2 1 】

鉄粉による芳香族ニトロ基の還元のための一般的な手法。関連ニトロ芳香族(1.0当量)の酢酸(5mL/mmol)溶液に鉄粉(10.0当量)を加えた。反応混合物を50 で1時間攪拌した後、セライトを通じて濾過した。溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAc(10 mL/mmol)に溶解させ、飽和 NaHCO_3 溶液(2 x 10mL/mmol)で洗浄した。有機相を水(10mL/mmol)およびブライン(5mL/mmol)で洗浄した後、乾燥させ(MgSO_4)、減圧濃縮した。必要であれば材料をクロマトグラフィーで精製した。

10

【 0 1 2 2 】



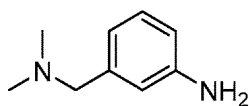
20

N^1, N^1 -ジメチルベンゼン-1,3-ジアミンの合成。N,N-ジメチル-3-ニトロアニリン(0.500g、3.01mmol)および鉄粉(1.68g、30.1mmol)を酢酸(15mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。シリカゲル(1:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して目標化合物を赤色油状物(0.328g、2.40mmol、80%)として得た。

Rf 0.44 (1:1 ヘキサン:EtOAc); IR (cm^{-1}) 3343, 3220, 2878, 2800, 1606, 1579, 1501; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.94 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.62 (2H, br s, NH_2), 6.10-6.16 (2H, m, H-2/6), 6.24 (1H, dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, H-4), 7.07 (1H, dd, $J = 8.1, 7.9$ Hz, H-5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 40.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 99.6 (Ar-C), 103.8 (Ar-C), 104.3 (Ar-C), 129.9 (Ar-C), 147.3 (Ar-C), 151.9 (Ar-C).

30

【 0 1 2 3 】



3-((ジメチルアミノ)メチル)アニリンの合成。N,N-ジメチル-1-(3-ニトロフェニル)メタンアミン(0.579g、3.21mmol)および鉄粉(1.79g、32.1mmol)を酢酸(16mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。シリカゲル(19:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を淡赤色油状物(0.347g、2.31mmol、72%)として得た。

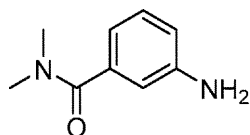
40

Rf 0.16 (19:1 DCM:MeOH); IR (cm^{-1}) 3270, 3147, 3079, 2974, 2942, 2858,

2816, 2774, 1666, 1610, 1552; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.26 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.35 (2H, s, ArCH_2), 3.65 (2H, br s, NH_2), 6.59-6.62 (1H, m, H-4), 6.69-6.72 (2H, m, H-2/6), 7.12 (1H, dd, $J = 8.0, 7.9$ Hz, H-5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 45.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 64.1 (ArCH_2), 118.9 (Ar-C), 120.5 (Ar-C), 125.0 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 138.1 (Ar-C), 139.6 (Ar-C).

【 0 1 2 4 】

50



3-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミドの合成。N,N-ジメチル-3-ニトロベンズアミド(0.455g、2.34mmol)および鉄粉(1.31g、23.4mmol)を酢酸(12mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。シリカゲル(1:1 ヘキサン:EtOAc)で精製して目標化合物を帯黄白色固体(0.327g、1.99mmol、85%)として得た。

Rf 0.26 (19:1 DCM:MeOH); M.p. 87-89 °C; IR (cm⁻¹) 3419, 3345, 3240, 2928, 2850,

10

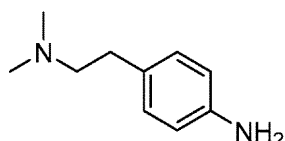
1649, 1579; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.99 (3H, s, NCH₃), 3.11 (3H, s, NCH₃), 3.76 (2H, br s,

NH₂), 6.68-6.80 (3H, m, H-2/4/6), 7.18 (1H, dd, J = 7.7, 7.6 Hz, H-5); ¹³C NMR (100 MHz,

CDCl₃) 35.2 (NCH₃), 39.5 (NCH₃), 113.5 (Ar-C), 116.0 (Ar-C), 116.9 (Ar-C), 129.2 (Ar-C),

137.5 (Ar-C), 146.6 (Ar-C), 171.8 (C=O).

【 0 1 2 5 】



20

4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アニリンの合成。4-ニトロフェネチルブロミド(1.02g、4.35mmol)およびジメチルアミン塩酸塩(1.46g、17.4mmol)の乾燥DCM(10mL)溶液にトリエチルアミン(3.00mL、21.5mmol)を滴下し、反応液を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、試料をEtOAc(40mL)とH₂O(30mL)との間で分配した。水相をEtOAc(2 × 40mL)で抽出し、一緒にした有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮した。粗ニトロ芳香族をMeOH(30mL)に溶解させ、それにパラジウム炭素を加え(10% Pd、0.150g)、混合物をH₂下、室温で16時間攪拌した。触媒をセライト上で除去し、溶媒を減圧除去した。粗材料をシリカゲル(9:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を黄色油状物(0.422g、2.57mmol、2工程で59%)として得た。

30

Rf 0.16

(9:1 DCM:MeOH); IR (cm⁻¹) 3317, 3018, 2771, 2705, 2448, 1612, 1518; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) 2.33 (6H, s, N(CH₃)₂), 2.50-2.55 (2H, m, ArCH₂CH₂), 2.68-2.73 (2H, m, ArCH₂CH₂),

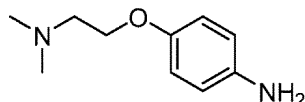
3.55 (2H, br s, NH₂), 6.65 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-2/6), 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-3/5); ¹³C NMR

(100 MHz, CDCl₃) 33.2 (ArCH₂CH₂), 45.3 (N(CH₃)₂), 61.8 (ArCH₂CH₂), 115.3 (Ar-C), 129.4 (Ar-

C), 130.0 (Ar-C), 144.2 (Ar-C).

40

【 0 1 2 6 】



4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)アニリンの合成。N,N-ジメチル-2-(4-ニトロフェノキシ)エタン-1-アミン(854mg、4.06mmol)のMeOH(40mL)溶液にパラジウム炭素(10% Pd、85mg)を加えた。反応フラスコを減圧排気し、H₂で逆流置換(backflush)した後、

50

H₂雰囲気下、室温で16時間攪拌した。触媒をセライト上で除去し、溶媒を減圧除去して目標化合物を褐色油状物(0.673g、3.74mmol、92%)として得た。

Rf 0.38 (9:1 DCM:MeOH); IR

(cm⁻¹) 3335, 3216, 2943, 2867, 2822, 2774, 1627, 1508; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.35 (6H, s, N(CH₃)₂), 2.70 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, OCH₂CH₂), 3.47 (2H, br s, NH₂), 4.00 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, OCH₂CH₂), 6.64 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3/5), 6.78 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2/6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 45.8 (N(CH₃)₂), 58.4 (OCH₂CH₂), 66.6 (OCH₂CH₂), 115.8 (Ar-C), 116.4 (Ar-C), 140.1 (Ar-C), 152.0 (Ar-C).

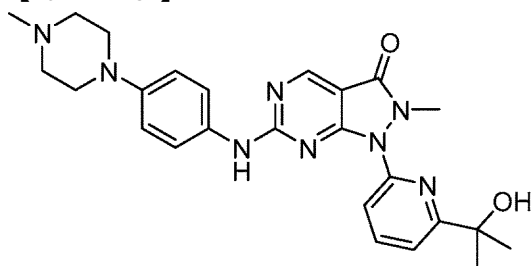
10

【 0 1 2 7 】

アニリンピリジルピラゾロピリミジノンの調製のための一般的手法。適切なピラゾロピリミジノン(1.0当量)のトルエン(10mL/mmol)溶液にmCPBA(1.1当量)を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌された。DIPEA(5.2当量)および関連する置換アニリンまたはアミン(1.3当量)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌された。飽和NaHCO₃溶液(15mL/mmol)を加え、混合物をEtOAc(2 × 20mL/mmol)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブライン(5mL/mmol)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィーで精製して目標化合物(12 ~ 89%)を得た。

20

【 0 1 2 8 】



1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-メチル-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(CM-185)の合成。1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-メチル-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.101g、0.29mmol)、mCPBA(70% w/w、83mg、0.34mmol)、4-メチル-1-(4-アミノフェニル)ピペラジン(75mg、0.40mmol)、およびDIPEA(275 μL、1.58mmol)をトルエン(3mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(9:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を黄色固体(0.16mmol、56%)として得た。

30

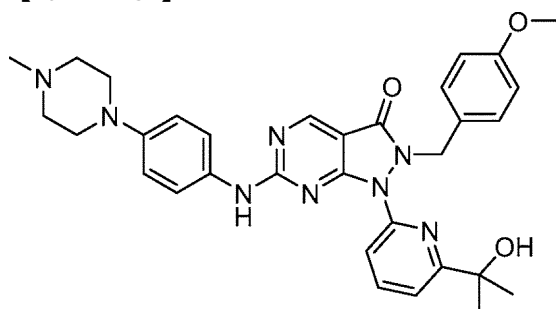
40

50

Rf 0.39 (9:1 DCM:MeOH); M.p. 192-195 °C;

IR (cm⁻¹) 3265, 3184, 3090, 2972, 2928, 2810, 1668, 1619, 1536, 1512; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.46 (6H, s, C(CH₃)₂), 2.23 (3H, s, N(CH₂CH₂)₂NCH₃), 2.44-2.49 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂NMe), 3.08-3.13 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂NMe), 3.42 (3H, s, N²-CH₃), 5.32 (1H, s, OH), 6.93 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3''/5''), 7.59 (1H, *d*_{app}, *J* = 7.9 Hz, H-5'), 7.62 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2''/6''), 7.80 (1H, *d*_{app}, *J* = 7.5 Hz, H-3'), 8.08 (1H, dd, *J* = 7.9, 7.5 Hz, H-4'), 8.81 (1H, s, H-4). 10.11 (1H, br s, C⁶-NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) 30.9 (C(CH₃)₂), 33.0 (N²-CH₃), 46.3 (ピペラジン-N-CH₃), 49.0 (ピペラジン-CH₂), 55.1 (ピペラジン-CH₂), 72.8 (C(CH₃)₂), 116.0, 116.7, 121.5, 131.4, 139.3, 147.6, 156.2, 160.9, 161.8, 168.1; MS [M+H]⁺ *m/z* 475.2.

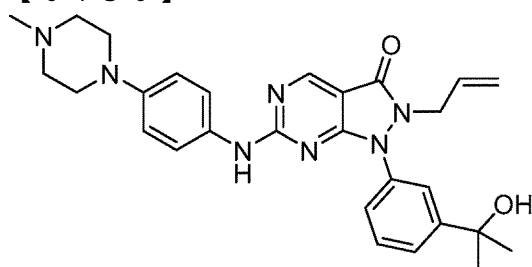
【 0 1 2 9 】



1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(CM-188)の合成。1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.156g、0.36mmol)、mCPBA(70% w/w、98mg、0.39mmol)、4-メチル-1-(4-アミノフェニル)ピペラジン(87mg、0.46mmol)、およびDIPEA(310 μL、1.78mmol)をトルエン(4mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(9:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を黄色固体(0.188g、0.32mmol、89%)として得た。

Rf 0.46 (9:1 DCM:MeOH); M.p. 196-199 °C; IR (cm⁻¹) 3275, 3186, 2963, 2936, 2838, 1684, 1603, 1536, 1512; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.64 (6H, s, C(CH₃)₂), 2.40 (3H, s, N-CH₃), 2.62-2.67 (4H, m, N-(CH₂CH₂)₂-NMe), 3.20-3.25 (4H, m, N-CH₂CH₂-NMe), 3.72 (3H, s, OCH₃), 5.29 (2H, s, N²-CH₂), 6.67 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ベンジルH-2/6), 6.85 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ベンジルH-3/5), 6.91 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3''/5''), 7.37 (1H, *d*_{app}, *J* = 7.8 Hz, H-5'), 7.43 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2''/6''), 7.57 (1H, *d*_{app}, *J* = 8.1 Hz, H-3'), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, H-4'), 8.83 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 30.6 (C(CH₃)₂), 46.0 (N-CH₃), 48.1 (N²-CH₂), 49.4 (ピペラジン-CH₂), 55.0 (OCH₃), 55.2 (ピペラジン-CH₂), 72.5 (C(CH₃)₂), 113.9, 116.0, 116.3, 116.5, 122.1, 127.7, 129.5, 130.4, 138.8, 147.4, 148.1, 156.3, 159.2, 161.0, 162.5, 165.8; MS [M+H]⁺ *m/z* 581.4.

【 0 1 3 0 】

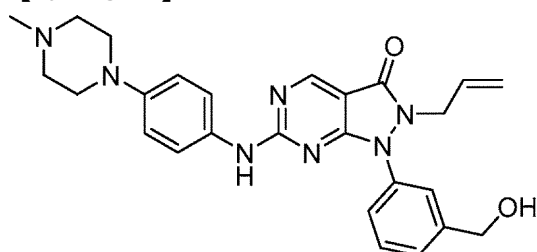


2-アリル-1-(3-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(CM-169)の合成。2-アリル-1-(3-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(60mg、0.17mmol)、mCPBA(70% w/w、46mg、0.19mmol)、4-メチル-1-(4-アミノフェニル)ピペラジン(42mg、0.22mmol)、およびDIPEA(155 μ L、0.88mmol)をトルエン(2mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(9:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を淡黄色固体(53mg、0.11mmol、64%)として得た。
Rf 0.39 (9:1 DCM:MeOH); M.p. 164-167 $^{\circ}$ C; IR (cm^{-1})

3287, 2972, 2935, 2838, 2798, 1701, 1668, 1606, 1542, 1512; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

1.64 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.39 (3H, s, N- CH_3), 2.60-2.64 (4H, m, N-(CH_2CH_2) $_2$ -NMe), 3.18-3.23 (4H, m, N- CH_2CH_2 -NMe), 4.40 (2H, d_{app} , $J = 6.1$ Hz, N^2 - CH_2), 5.00 (1H, d_{app} , $J = 17.2$, アルケン C-H $^{\text{trans}}$), 5.12 (1H, d_{app} , $J = 10.1$ Hz, アルケン C-H $^{\text{cis}}$), 5.73 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.1, 6.1$ Hz, アルケン C-H), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-3''/5''), 7.29-7.34 (1H, m, H-5'), 7.45 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-2''/6''), 7.49 (2H, d_{app} , $J = 4.8$ Hz, H-4'/6'), 7.60 (1H, s_{app} , H-2'), 8.83 (1H, s, H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 31.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 46.1 (N- CH_3), 46.5 (N^2 - CH_2), 49.4 (ピペラジン- CH_2), 55.0 (ピペラジン- CH_2), 72.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 116.6, 119.2, 123.7, 129.1, 130.7, 131.1, 136.2, 150.9, 156.3, 162.7; MS [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ m/z 500.2.

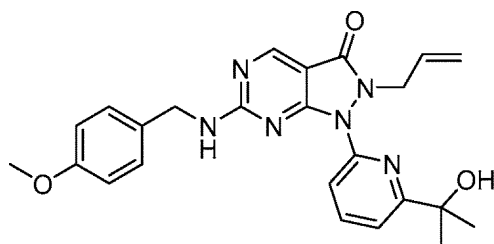
【 0 1 3 1 】



2-アリル-1-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(CM-170)の合成。2-アリル-1-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.156g、0.47mmol)、mCPBA(70% w/w、0.127g、0.52mmol)、4-メチル-1-(4-アミノフェニル)ピペラジン(0.117g、0.61mmol)、およびDIPEA(425 μ L、2.44mmol)をトルエン(5mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(9:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を黄色固体(0.134g、0.29mmol、61%)として得た。

Rf 0.34 (9:1 DCM:MeOH); M.p. 197-200 °C; IR (cm⁻¹) 3253, 3176, 3065, 2939, 2818, 1687, 1674, 1610; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.39 (3H, s, N-CH₃), 2.59-2.64 (4H, m, N-(CH₂CH₂)₂-NMe), 3.19-3.25 (4H, m, N-CH₂CH₂-NMe), 4.73 (2H, d_{app}, *J* = 6.0 Hz, N²-CH₂), 4.82 (2H, s, CH₂OH), 4.98 (1H, d_{app}, *J* = 17.2, アルケンC-H^{trans}), 5.07 (1H, d_{app}, *J* = 10.2 Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.73 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.0 Hz, アルケンC-H), 6.94 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-3''/5''), 7.24 (1H, d_{app}, *J* = 7.5 Hz, H-5'), 7.47 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2''/6''), 7.77 (1H, d_{app}, *J* = 8.1 Hz, H-3'), 7.87 (1H, dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, H-4'), 8.84 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 46.1 (N-CH₃), 47.8 (N²-CH₂), 49.5 (ピペラジン-CH₂), 55.1 (ピペラジン-CH₂), 64.3 (CH₂OH), 116.4, 116.7, 117.8, 119.1, 122.0, 130.4, 131.6, 138.6, 148.2, 148.4, 156.3, 158.9, 161.4, 162.4; MS [M+H]⁺ *m/z* 473.2.

【 0 1 3 2 】



2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(KAC-011)の合成。2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.203g、0.56mmol)、mCPBA(70% w/w、0.157g、0.62mmol)、4-メトキシベンジルアミン(95 μL、0.73mmol)、およびDIPEA(0.50mL、2.91mmol)をトルエン(5mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(19:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を帯黄白色固体(55mg、0.12mmol、22%)として得た。

Rf 0.38 (19:1 DCM:MeOH); M.p. 136-138 °C; IR (cm⁻¹)

3442, 3219, 2972, 2922, 1667, 1614, 1593, 1546; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.60 (6H, s, C(CH₃)₂), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.98 (1H, s, OH), 4.55-4.61 (2H, m, NHCH₂), 4.71-4.78 (2H, m, N²-CH₂), 4.96 (1H, d_{app}, *J* = 16.4 Hz, アルケンC-H^{trans}), 5.06 (1H, d_{app}, *J* = 9.9 Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.72 (1H, ddt, *J* = 16.4, 9.9, 6.2 Hz, アルケンC-H), 6.89 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ベンジルH-3/5), 7.26 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ベンジルH-2/6), 7.33 (1H, d_{app}, *J* = 7.7 Hz, H-5'), 7.73 (1H, d_{app}, *J* = 8.1 Hz, H-3'), 7.85 (1H, dd_{app}, *J* = 8.1, 7.7 Hz, H-4'), 8.73 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 30.5 (C(CH₃)₂), 42.3 (ベンジルCH₂), 47.8 (N²-CH₂), 55.3 (OCH₃), 72.4 (C(CH₃)₂), 114.1, 115.7, 115.9, 119.0, 129.0, 130.0, 131.7, 138.8, 147.6, 156.3, 159.2, 161.6, 162.7, 163.4, 166.6; MS [M+H]⁺ *m/z* 447.4.

【 0 1 3 3 】

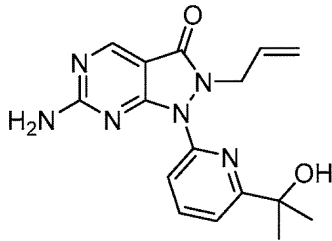
10

20

30

40

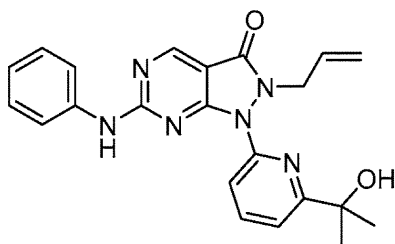
50



2-アリル-6-アミノ-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(KAC-030)の合成。2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(50mg、0.14mmol)、mCPBA(70% w/w、32mg、0.15mmol)、およびアンモニア(2M EtOH溶液、0.35mL、0.70mmol)をトルエン(2mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。KP-NHシリカクロマトグラフィー(19:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を白色固体(13mg、0.04mmol、29%)として得た。Rf 0.53 (KP-NH – 19:1 DCM:MeOH);

M.p. 195-197 °C; IR (cm⁻¹) 3325, 3187, 2979, 2924, 2856, 1667, 1649, 1616, 1563; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.46 (6H, s, C(CH₃)₂), 4.62 (2H, *d*_{app}, *J* = 5.6 Hz, N²-CH₂), 4.81 (1H, *d*_{app}, *J* = 17.1 Hz, アルケンC-H^{trans}), 4.98 (1H, *d*_{app}, *J* = 10.0 Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.32 (1H, s, OH), 5.64 (1H, *ddt*, *J* = 17.1, 10.0, 5.6 Hz, アルケンC-H), 7.53 (2H, *br s*, NH₂), 7.59 (1H, *d*_{app}, *J* = 7.7 Hz, H-5'), 7.71 (1H, *d*_{app}, *J* = 8.1 Hz, H-3'), 7.95 (1H, *d*_{app}, *J* = 8.1, 7.7 Hz, H-4'), 8.70 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) 30.9 (C(CH₃)₂), 47.1 (N²-CH₂), 72.8 (C(CH₃)₂), 98.9, 116.4, 116.6, 118.6, 132.7, 139.2, 147.8, 156.8, 161.9, 162.0, 165.4, 168.0; MS [M+H]⁺ *m/z* 327.2.

【 0 1 3 4 】



2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(フェニルアミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(KAC-017)の合成。2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.101g、0.28mmol)、mCPBA(70% w/w、77mg、0.31mmol)、アニリン(33 μL、0.36mmol)、およびDIPEA(0.25mL、1.45mmol)をトルエン(3mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(19:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を白色固体(35mg、0.09mmol、31%)として得た。

10

20

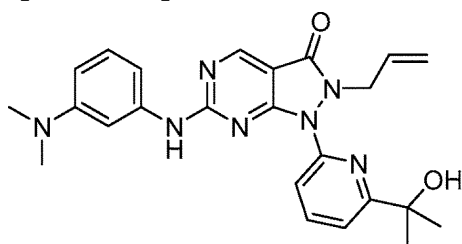
30

40

50

Rf 0.50 (19:1 DCM:MeOH); M.p. 153-155 °C; IR (cm⁻¹) 3245, 3191, 3080, 3056, 2975, 2929, 1671, 1615, 1540; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.61 (6H, s, C(CH₃)₂), 3.97 (1H, s, OH), 4.78 (2H, d_{app}, *J* = 6.2 Hz, N²-CH₂), 4.96 (1H, dd, *J* = 17.0, 1.1 Hz, アルケンC-H^{trans}), 5.07 (1H, dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.73 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.2 Hz, アルケンC-H), 7.15 (1H, dd, *J* = 7.4, 7.3 Hz, H-4''), 7.36-7.41 (3H, m, H-5'/3''/5''), 7.63 (2H, d_{app}, *J* = 7.8 Hz, H-2''/6''), 7.79 (1H, d_{app}, *J* = 7.9 Hz, H-3'), 7.91 (1H, dd_{app}, *J* = 7.9, 7.8 Hz, H-4'), 8.90 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 30.6 (C(CH₃)₂), 47.6 (N²-CH₂), 72.5 (C(CH₃)₂), 101.1, 116.2, 116.3, 119.1, 120.6, 124.0, 128.9, 131.5, 138.2, 138.9, 147.4, 156.3, 161.0, 161.3, 162.0, 165.9; MS [M+H]⁺ *m/z* 403.4.

【 0 1 3 5 】

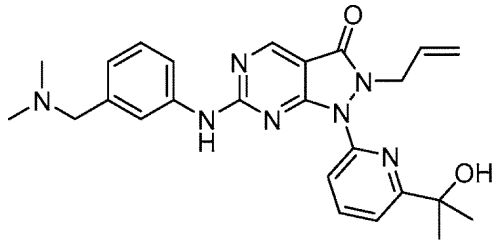


2-アリル-6-((3-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ)-1-(6-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(KAC-019)の合成。2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.102g、0.28mmol)、mCPBA(70% w/w、80mg、0.31mmol)、N¹,N¹-ジメチルベンゼン-1,3-ジアミン(68mg、0.36mmol)、およびDIPEA(0.25mL、1.45mmol)をトルエン(3mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(19:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を淡黄緑色固体(29mg、0.06mmol、23%)として得た。

Rf 0.30 (19:1 DCM:MeOH); M.p. 81-84 °C; IR

(cm⁻¹) 3407, 3219, 3080, 2963, 2926, 1694, 1605, 1572, 1548; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.61 (6H, s, C(CH₃)₂), 2.95 (6H, s, N(CH₃)₂), 3.92 (1H, s, OH), 4.76 (2H, d_{app}, *J* = 6.0 Hz, N²-CH₂), 4.95 (1H, d_{app}, *J* = 17.2 Hz, アルケンC-H^{trans}), 5.06 (1H, d_{app}, *J* = 10.1 Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.73 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.1, 6.0 Hz, アルケンC-H), 6.54 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, H-4''), 6.87 (1H, br s, H-2''), 7.05 (1H, d_{app}, *J* = 7.9 Hz, H-6''), 7.23 (1H, dd, *J* = 8.4, 7.9 Hz, H-5''), 7.37 (1H, d_{app}, *J* = 7.6 Hz, H-5'), 7.50 (1H, br s, N-H), 7.81 (1H, d_{app}, *J* = 7.9 Hz, H-3'), 7.87 (1H, dd_{app}, *J* = 7.9, 7.6 Hz, H-4'), 8.88 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 30.5 (C(CH₃)₂), 40.6 (N(CH₃)₂), 47.6 (N²-CH₂), 72.5 (C(CH₃)₂), 101.0, 104.8, 108.7, 109.2, 116.1, 116.5, 119.0, 129.4, 131.6, 138.9, 139.0, 147.5, 151.3, 156.3, 161.2, 161.4, 162.1, 165.9; MS [M+H]⁺ *m/z* 446.2.

【 0 1 3 6 】



2-アリル-6-((3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(KAC-014)の合成。2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.103g、0.28mmol)、mCPBA(70% w/w、80mg、0.31mmol)、3-((ジメチルアミノ)メチル)アニリン(60mg、0.36mmol)、およびDIPEA(0.25mL、1.45mmol)をトルエン(3mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc)で精製して目標化合物を帯黄白色固体(35mg、0.08mmol、27%)として得た。

Rf 0.18 (EtOAc); M.p. 121-123 °C; IR (cm⁻¹) 3407,

3230, 2975, 2927, 2772, 1665, 1610, 1542; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.61 (6H, s, C(CH₃)₂),

2.29 (6H, s, N(CH₃)₂), 3.47 (2H, s, ArCH₂), 4.78 (2H, d_{app}, J = 6.1 Hz, N²-CH₂), 4.96 (1H, d_{app}, J

= 17.1 Hz, アルケンC-H^{trans}), 5.07 (1H, d_{app}, J = 10.1 Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.73 (1H, ddt, J = 17.1,

10.1, 6.1 Hz, アルケンC-H), 7.10 (1H, d_{app}, J = 7.5 Hz, H-4''), 7.33 (1H, dd_{app}, J = 7.9, 7.5 Hz,

H-5''), 7.39 (1H, d_{app}, J = 7.6 Hz, H-5'), 7.54-7.62 (2H, m, H-2''/6''), 7.82 (1H, d_{app}, J = 7.9 Hz,

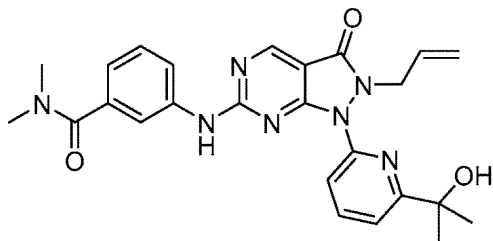
H-3'), 7.92 (1H, dd_{app}, J = 7.9, 7.6 Hz, H-4''), 8.89 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

30.5 (C(CH₃)₂), 45.4 (N(CH₃)₂), 47.6 (N²-CH₂), 64.3 (Ar-CH₂), 72.5 (C(CH₃)₂), 101.2, 116.1,

116.4, 119.1, 119.2, 120.8, 124.6, 128.8, 131.6, 138.3, 138.9, 139.7, 147.4, 156.3, 161.1,

161.2, 162.0, 165.9; MS [M+H]⁺ m/z 460.0.

【 0 1 3 7 】



3-((2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド(KAC-016)の合成。2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.104g、0.28mmol)、mCPBA(70% w/w、80mg、0.31mmol)、3-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド(60mg、0.36mmol)、およびDIPEA(0.25mL、1.45mmol)をトルエン(3mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(19:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を白色固体(16mg、0.03mmol、12%)として得た。

10

20

30

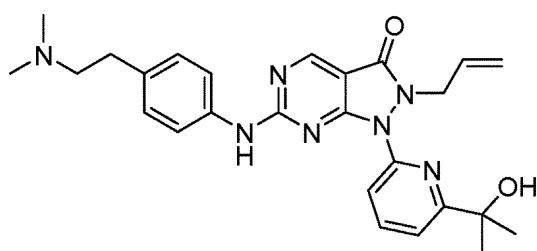
40

50

Rf 0.34 (19:1 DCM:MeOH); M.p. 93-

96 °C; IR (cm⁻¹) 3405, 3270, 2972, 2929, 1673, 1615, 1541; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.60 (6H, s, C(CH₃)₂), 2.97 (3H, s, NCH₃), 3.16 (3H, s, NCH₃), 3.97 (1H, s, OH), 4.79 (2H, d_{app}, *J* = 6.0 Hz, N²-CH₂), 4.95 (1H, d_{app}, *J* = 17.0 Hz, アルケンC-H^{trans}), 5.06 (1H, d_{app}, *J* = 10.3 Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.72 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.0 Hz, アルケンC-H), 7.14 (1H, d_{app}, *J* = 7.5 Hz, H-4''), 7.35-7.41 (2H, m, H-5'/5''), 7.48 (1H, d_{app}, *J* = 8.1 Hz, H-6''), 7.82 (1H, d_{app}, *J* = 8.1 Hz, H-3'), 7.94 (1H, br s, N-H), 7.98-8.05 (2H, m, H-4'/2''), 8.89 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 30.5 ((C(CH₃)₂), 35.4 (NCH₃), 39.6 (NCH₃), 47.6 N²-CH₂), 72.5 (C(CH₃)₂), 101.5, 116.3, 116.6, 118.8, 119.1, 120.9, 121.9, 128.9, 131.5, 137.2, 138.6, 139.6, 147.2, 156.4, 160.8, 161.0, 161.8, 165.8, 171.2; MS [M+H]⁺ *m/z* 474.2.

【 0 1 3 8 】



2-アリル-6-((4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)フェニル)アミノ)-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(KA C-034)の合成。2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.150g、0.42mmol)、mCPBA(70% w/w、0.114g、0.46mmol)、4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アニリン(90mg、0.55mmol)、およびDIPEA(0.38mL、2.18mmol)をトルエン(4mL)中で上記の一般的手法に従って反応させた。KP-NHシリカクロマトグラフィー(19:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を帯黄白色固体(36mg、0.08mmol、18%)として得た。Rf 0.14 (9:1 DCM:MeOH); M.p.

116-119 °C; IR (cm⁻¹) 3252, 3191, 3099, 2968, 2929, 2855, 2827, 2782, 1745, 1672, 1603, 1568; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.61 (6H, s, C(CH₃)₂), 2.33 (6H, s, N(CH₃)₂), 2.53-2.59 (2H, m, ArCH₂CH₂), 2.76-2.82 (2H, m, ArCH₂CH₂), 4.77 (2H, d_{app}, *J* = 5.8 Hz, N²-CH₂), 4.96 (1H, d_{app}, *J* = 17.2 Hz, アルケンC-H^{trans}), 5.06 (1H, d_{app}, *J* = 10.3 Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.73 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.8 Hz, アルケンC-H), 7.21 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-3''/5''), 7.39 (1H, d_{app}, *J* = 7.7 Hz, H-5'), 7.53 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-2''/6''), 7.78 (1H, d_{app}, *J* = 7.9 Hz, H-3'), 7.90 (1H, dd, *J* = 7.9, 7.7 Hz, H-4'), 8.87 (1H, s, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 30.6 (C(CH₃)₂), 33.8 (ArCH₂CH₂), 45.5 (N(CH₃)₂), 47.6 (N²-CH₂), 61.5 (ArCH₂CH₂), 72.5 (C(CH₃)₂), 101.1, 116.2, 116.3, 119.1, 120.6, 129.0, 131.6, 136.1, 136.2, 138.9, 147.5, 156.4, 161.1, 161.3, 162.1, 165.9; MS [M+H]⁺ *m/z* 474.4.

10

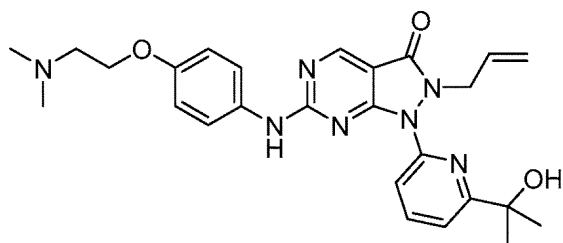
20

30

40

50

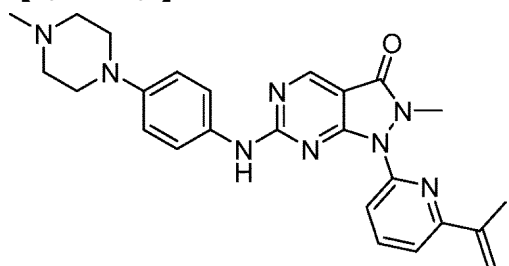
【 0 1 3 9 】



2-アリル-6-((4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)アミノ)-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(CM-181)の合成。2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(0.102g、0.28mmol)、mCPBA(70% w/w、78mg、0.31mmol)、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)アニリン(67mg、0.37mmol)、およびDIPEA(258 μ L、1.48mmol)をトルエン(3mL)中で上記の一般的な手法に従って反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(9:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を帯黄白色固体(47mg、0.11mmol、38%)として得た。Rf 0.28 (9:1 DCM:MeOH); M.p. 123-126 $^{\circ}$ C;

IR (cm^{-1}) 3248, 3081, 2976, 2937, 2870, 2821, 2773, 1680, 1614, 1512; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.47 (6H, s, C(CH₃)₂), 2.28 (6H, s, N(CH₃)₂), 2.69 (2H, t, $J = 5.2$ Hz, OCH₂CH₂), 4.06 (2H, t, $J = 5.2$ Hz, OCH₂CH₂), 4.69 (2H, d_{app} , $J = 5.4$ Hz, N²-CH₂), 4.83 (1H, d_{app} , $J = 17.1$ Hz, アルケンC-H^{trans}), 5.00 (1H, d_{app} , $J = 10.3$ Hz, アルケンC-H^{cis}), 5.33 (1H, s, OH), 5.67 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.3, 5.4$ Hz, アルケンC-H), 6.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3''/5''), 7.59-7.66 (3H, m, H-5'/2''/6''), 7.75 (1H, d_{app} , $J = 7.4$ Hz, H-3'), 8.05 (1H, dd, $J = 7.8, 7.4$ Hz, H-4'), 8.85 (1H, s, H-4), 10.19 (1H, br s, C⁶-NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 30.9 (C(CH₃)₂), 45.8 (N(CH₃)₂), 47.0 (N²-CH₂), 58.1 (OCH₂CH₂), 66.2 (OCH₂CH₂), 72.8 (C(CH₃)₂), 114.8, 116.8, 118.7, 132.7, 139.3, 147.5, 154.9, 156.6, 161.6, 168.1; MS [M+H]⁺ m/z 490.4.

【 0 1 4 0 】



6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-(6-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(CM-189)の合成。1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(56mg、0.10mmol)をTFA(2mL)に溶解させ、混合物を還流温度で16時間加熱した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をEtOAc(10mL)と飽和NaHCO₃溶液(10mL)との間で分配した。有機相をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、次に蒸発乾固させた。シリカゲルクロマトグラフィー(9:1 DCM:MeOH)で精製して目標化合物を淡黄色

固体(39 mg、0.09 mmol、91%)として得た。

Rf 0.36 (9:1 DCM:MeOH); M.p. 260-270 °C (分解); IR

(cm^{-1}) 3245, 3175, 2933, 2836, 2791, 1691, 1611; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 2.20 (3H, s,

CCH_3), 2.25 (3H, s, N- CH_3), 2.47-2.51 (4H, m, N-(CH_2CH_2) $_2$ -NMe), 3.09-3.13 (4H, m, N-

CH_2CH_2 -NMe), 5.37 (1H, s, アルケンC-H), 6.12 (1H, s, アルケンC-H), 6.93 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-

3''/5''), 7.45 (1H, d_{app} , $J = 7.5$ Hz, H-3'), 7.67 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-2''/6''), 7.98 (1H, dd, $J =$

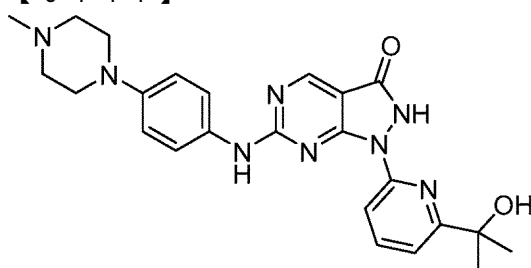
7.8, 7.5 Hz, H-4'), 8.09-8.16 (1H, m, H-5'), 8.83 (1H, s, H-4), 9.88 (1H, s, C^6 -NH), 11.95 (1H,

br s, N^2 -H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 20.7 ($\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$), 46.1 (N- CH_3), 49.1

(ピペラジン- CH_2), 55.1 (ピペラジン- CH_2), 113.4, 116.2, 116.6, 117.3, 121.5, 132.1, 139.4,

142.5, 147.2, 154.7, 156.7, 157.4, 160.3; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 443.4.

【 0 1 4 1 】



1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(CM-235)

の合成。2-アリル-1-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-

オン(AZD-1775、50 mg、0.10 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラ

ジウム(0)(17 mg、0.015 mmol)のTHF(1 mL)溶液にパラ-トルエンスルフィン酸ナトリウム四水和物(25 mg、0.10 mmol)のMeOH(0.5 mL)溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、EtOAc(5 mL)を加え、得られた帯黄白色析出物を濾取した(36 mg、0.08 mmol、80%)。

Rf 0.21 (1:1 DCM:MeOH); M.p. >350 °C; IR (cm^{-1}) 3248, 3168, 2974, 2936,

2791, 1612, 1535; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.52 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.23 (3H, s, N- CH_3),

2.45-2.49 (4H, m, N-(CH_2CH_2) $_2$ -NMe), 3.05-3.09 (4H, m, N- CH_2CH_2 -NMe), 5.83 (1H, s, OH),

6.91 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H-3''/5''), 7.19 (1H, d_{app} , $J = 7.5$ Hz, H-5'), 7.69 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, H-

2''/6''), 7.80 (1H, dd, $J = 7.9, 7.5$ Hz, H-4'), 8.13 (1H, d_{app} , $J = 7.9$ Hz, H-3'), 8.45 (1H, s, H-4),

9.23 (1H, s, C^6 -NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) 31.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 46.3 (N- CH_3), 49.5

(ピペラジン- CH_2), 55.2 (ピペラジン- CH_2), 72.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 116.4, 120.5, 133.5, 138.6, 146.4,

150.5, 152.5, 159.1, 166.4; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 461.2.

【 0 1 4 2 】

本発明の上記実施例は、例示および説明を目的として示されたものである。さらに、これらの実施例は、本明細書に開示される形態に本発明を限定するようには意図されてい

い。したがって、本発明の説明による教示と同等の変形および修正、ならびに関連技術による技能または知識は、本発明の範囲内である。本明細書に示される実施例に記載される特定の態様は、本発明を実施するための最良の公知の形態をさらに説明するように、また、当該の態様または他の態様において、かつ、本発明の特定の用途または使用が要求する様々な修正を加えて、本発明を利用することを、他の当業者が可能にするように意図されている。添付の特許請求の範囲は、先行技術が許容する限りにおいて代替態様を含むものと解釈されるように意図されている。

【 0 1 4 3 】

多項従属を許容しない法域内の形式要件に適合するためにのみ、添付の特許請求の範囲は多項従属なしで起稿された。請求項を多項従属させることで示唆されるであろうすべてのありうる特徴の組み合わせが明確に想定されており、本発明の一部と見なされるべきであるということに留意されたい。

10

20

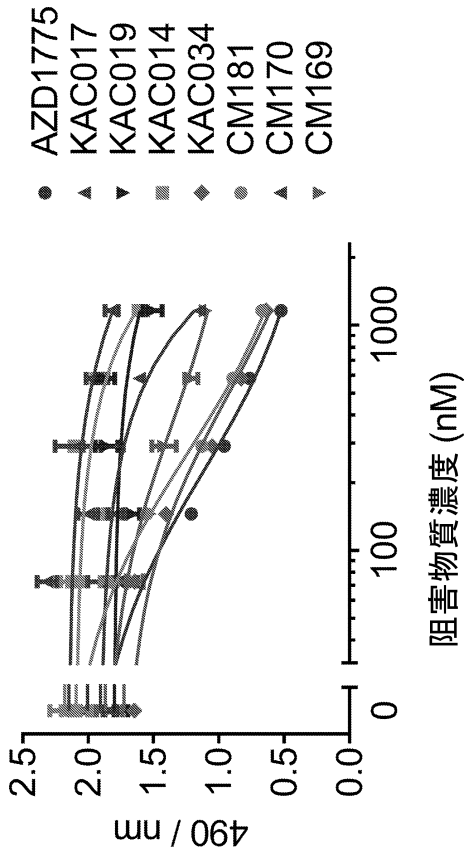
30

40

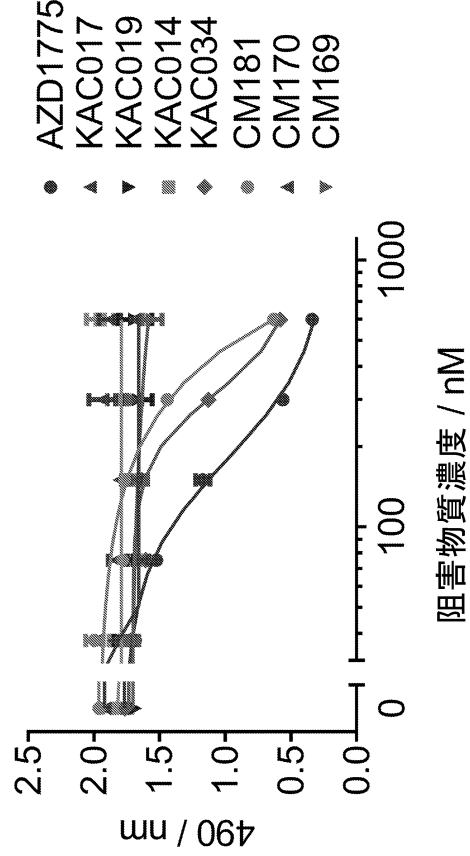
50

【図面】

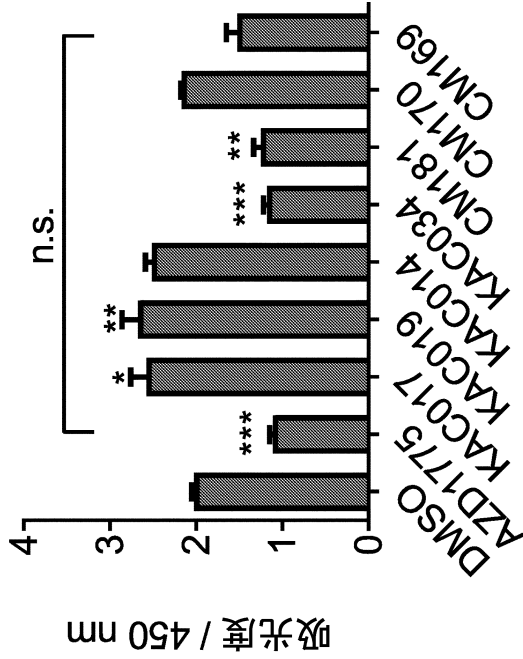
【図 1 A】



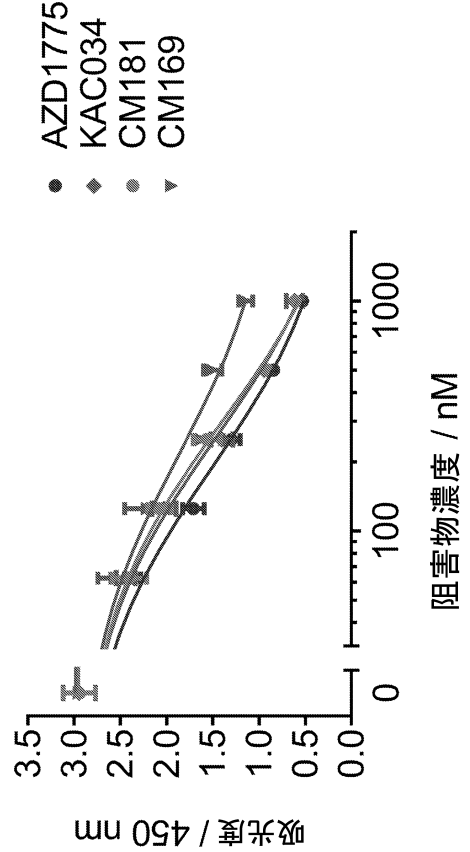
【図 1 B】



【図 2 A】



【図 2 B】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4188(2006.01)	A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/704(2006.01)	A 6 1 K	31/4188	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/704	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
		A 6 1 P	35/00	
		A 6 1 P	35/02	

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 レイガン フィリップ

アメリカ合衆国 8 0 1 0 8 コロラド州 キャッスル ロック グッド ホープ ドライブ 8 2 8

(72)発明者 バッコス ドナルド エス .

アメリカ合衆国 8 0 0 1 2 コロラド州 オーロラ ユヴァルダ サークル 4 3 0

(72)発明者 マチソン クリストファー ジェイ .

アメリカ合衆国 8 0 2 0 3 コロラド州 デンバー ワシントン ストリート 7 7 7 アパートメン
ト 3 0 7

(72)発明者 カザルヴィエーリ キンバリー エイ .

アメリカ合衆国 8 0 2 4 7 コロラド州 デンバー イースト フロリダ アベニュー 9 3 0 0 ユ
ニット 1 6 0 6

審査官 吉森 晃

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 0 7 5 6 2 9 (W O , A 2)

国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 6 1 2 2 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 6 1 2 8 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 9 1 7 3 7 (W O , A 1)

英国特許出願公告第 0 0 8 8 4 1 5 1 (G B , A)

特表 2 0 1 3 - 5 0 3 8 5 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 9 / 0 2 8 0 0 8 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 3 3 8 2 9 (W O , A 1)

Jiayi Shen et al. , 3-aminopyrazolopyrazine derivatives as spleen tyrosine kinase inhibitors
, Chemical biology & Drug Design , 2016年06月06日 , Volume 88, Issue 5 , pp. 690-698

MARTIN HAUSER et al. , Pyrazolono(3,4-d)pyrimidines. II. 6-Methylpyrazolono(3,4-d)pyrim
idines and Some Reactions of Pyrazolono(3,4-d)pyrimidines , The Journal of Organic Chemi
stry , 1961年02月01日 , Volume 26, Issue 2 , pp. 451-455

Moana Tercel et al. , Hypoxia-Selective Antitumor Agents. 16. Nitroarylmethyl Quaternary
Salts as Bioreductive Prodrugs of the Alkylating Agent Mechlorethamine , Journal of Medic
inal Chemistry , 2001年09月13日 , Volume 44, Issue 21 , pp. 3511-3522

Organic & Biomolecular Chemistry , Current molecular design of intelligent drugs and imaging probes targeting tumor-specific microenvironments , Kazuhito Tanabe et al. , 2007年10月01日 , Volume 5, Issue 23 , pp. 3745-3757

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 3 / 2 4

A 6 1 K 3 1 / 7 0 6 8

A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 8

A 6 1 K 3 1 / 7 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

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