

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-512239

(P2016-512239A)

(43) 公表日 平成28年4月25日 (2016.4.25)

| | | |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 (2006.01) | C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 1 4 2 | 4 C 0 5 0 |
| A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006.01) | C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 C S P | 4 C 0 7 2 |
| A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006.01) | A 6 1 P 3 5 / 0 0 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 4 5 / 0 0 (2006.01) | A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 3 3 / 2 4 (2006.01) | A 6 1 K 4 5 / 0 0 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 127 頁) 最終頁に続く | | |

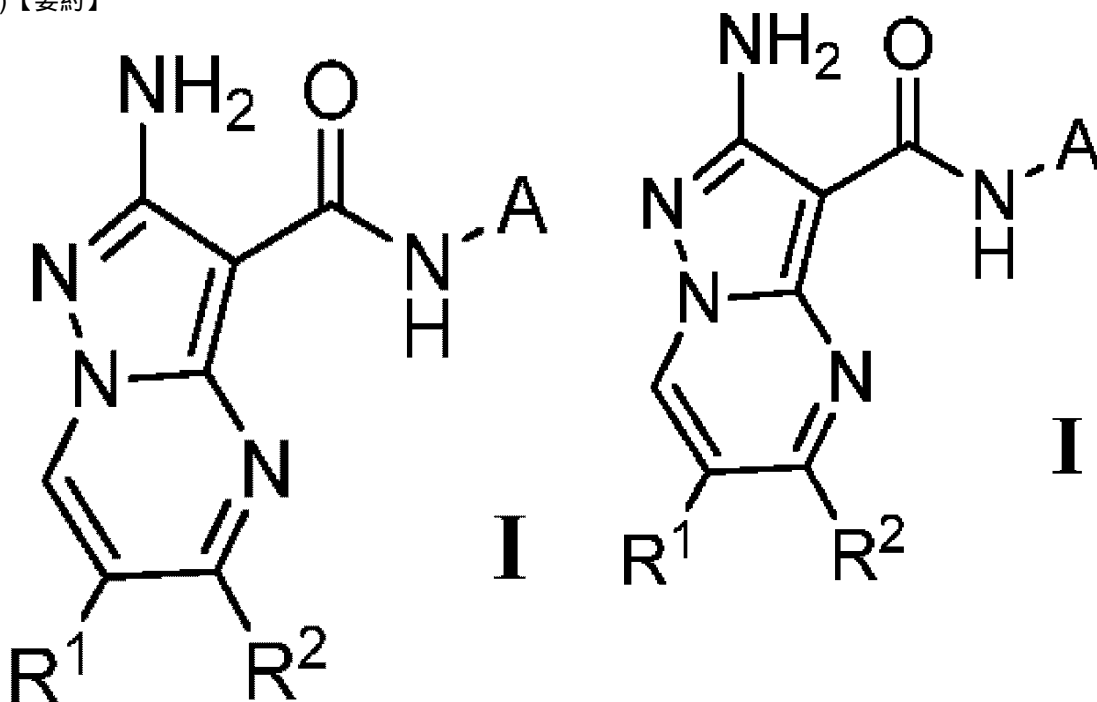
(21) 出願番号 特願2016-500120 (P2016-500120)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月6日 (2013.12.6)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月12日 (2015.11.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/073471
 (87) 国際公開番号 W02014/143241
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014.9.18)
 (31) 優先権主張番号 61/787, 478
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 210, ボストン, ノーザン アベニ
 ュー 50
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ATRキナーゼの阻害剤として有用な化合物

(57) 【要約】

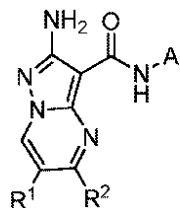


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 7 5】



I

10

[式中、

R^1 および R^2 は、H；ハロ； $-C(J^1)_2CN$ ； $-CN$ ；W；または M から独立して選択され；

J^1 は、H または $C_1 \sim 2$ アルキルから独立して選択され；あるいは

2 個出現する J^1 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 3～4 員の炭素環式環を形成しており；

M は、最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 8$ 脂肪族であり、各 M は、0～3 個出現する R^{2a} で任意選択で置換されており；

20

R^{2a} は、ハロ； $-CF_3$ ； $-CN$ ； $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員の非芳香族環から独立して選択され；

W は、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0～5 個のヘテロ原子を有する 7～12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環から独立して選択され；W は、0～5 個出現する J^W で任意選択で置換されており；

30

J^W は、 $-CN$ 、ハロ、 $-CF_3$ ；最大で 2 個のメチレン単位が $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 4$ 脂肪族；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員の非芳香族環から独立して選択され；

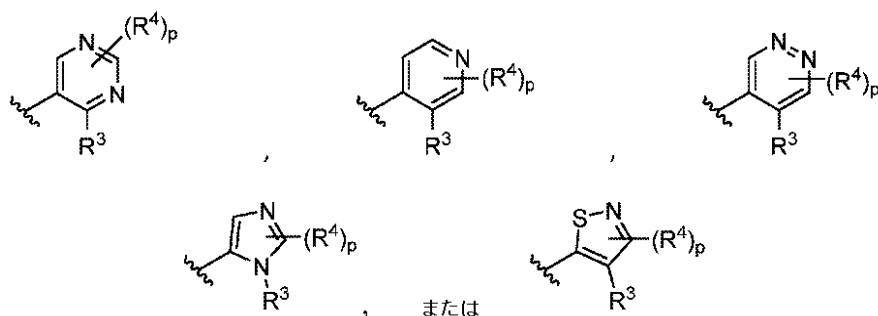
同一原子上に 2 個出現する J^W は、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員環を形成しており；あるいは

2 個出現する J^W は、W と一緒にあって、6～10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

A は、

40

【化 7 6】



50

から独立して選択され；

p は 0、1 または 2 であり；

R^3 は、 $-(L)_n-Q^1$ または T から独立して選択され；

L および T は、それぞれ独立して、 C_{1-10} 脂肪族鎖であり、該脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-C(O)-$ で任意選択で置き換えられており；各 L および T は、0 ~ 5 個出現する J^{LT} で独立して置換されており；

J^{LT} は、ハロ、 $-CN$ または C_{1-4} 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている C_{1-4} 脂肪族鎖から独立して選択され；

n は 0 または 1 であり；

Q^1 は、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環から独立して選択され； Q^1 は、0 ~ 5 個出現する J^Q で独立して、置換されており；

J^Q は、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； Q^2 ；または C_{1-8} 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている C_{1-8} 脂肪族鎖から独立して選択され；各々の出現する J^Q は、0 ~ 3 個出現する J^R により任意選択で置換されており；あるいは

同一原子上に 2 個出現する J^Q は、それらが結合している該原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；2 個出現する J^Q により形成された該環は、0 ~ 3 個出現する J^X で任意選択で置換されており；あるいは

2 個出現する J^Q は、 Q^1 と一緒にあって、6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

Q^2 は、独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環であり；

J^R は、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； O ； Q^3 ；または C_{1-6} 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている C_{1-6} 脂肪族鎖から独立して選択され；各 J^R は、0 ~ 3 個出現する J^P で任意選択で置換されており；あるいは

同一原子上に 2 個出現する J^R は、それらが結合している該原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；2 個出現する J^R により形成された該環は、0 ~ 3 個出現する J^X で任意選択で置換されており；あるいは

2 個出現する J^R は、 Q^2 と一緒にあって、6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

Q^3 は、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環であり；

J^X は、ハロまたは C_{1-4} 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている C_{1-4} 脂肪族鎖から独立して選択され；あるいは

J^P は、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； C_{1-6} 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている C_{1-6} 脂肪族鎖；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0

10

20

30

40

50

～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 6 員の非芳香族環から独立して選択され；各 J^P は、0 ～ 3 個出現する J^M で任意選択で置換されており；あるいは

同一原子上に 2 個出現する J^P は、それらが結合している該原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 6 員環を形成しており；あるいは

2 個出現する J^P は、 Q^3 と一緒にあって、6 ～ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

R^4 は、H、ハロ、 $C_3 \sim 4$ 員のシクロアルキル、3 ～ 4 員のヘテロシクリルまたは $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_z-$ で任意選択で置き換えられている $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族鎖から独立して選択され；

J^M は、ハロまたは $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族から独立して選択され；

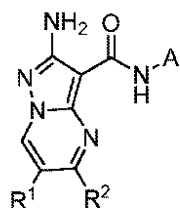
z は 0、1 または 2 であり；

R は、H または $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族から独立して選択される] 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。

【請求項 2】

式 I の化合物：

【化 77】



I

[式中、

R^1 は、H、フルオロ、クロロまたは $-C(J^1)_2CN$ から独立して選択され；

J^1 は、H または $C_{1 \sim 2}$ アルキルから独立して選択され；あるいは

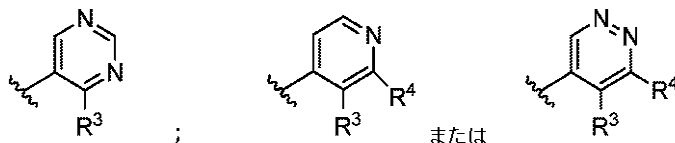
2 個出現する J^1 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 3 ～ 4 員の炭素環式環を形成しており；

R^2 は、H；ハロ； $-CN$ ；または $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_z$ で任意選択で置き換えられている $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖から独立して選択され；各 R^2 は、0 ～ 3 個出現する R^{2a} で任意選択で置換されており；

R^{2a} は、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-CN$ 、または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 6 員の非芳香族環から独立して選択され；

A は、

【化 78】



から独立して選択され、

R^3 は、 $-(L)_n-Q^1$ または T から独立して選択され；

L および T は、それぞれ独立して、 $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族鎖であり、該脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S(O)_z-$ または $-C(O)-$ で任意選択で置き換えられており；各 L および T は、独立して、0 ～ 5 個出現する J^{LT} で置換されており；

J^L は、ハロ、 $-CN$ または $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖から独立して選択され；

n は 0 または 1 であり；

Q^1 は、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環から独立して選択され； Q^1 は、0 ~ 5 個出現する J^Q で独立して置換されており；

J^Q は、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； Q^2 ；または $C_1 \sim 8$ 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 8$ 脂肪族鎖から独立して選択され；各々の出現する J^Q は、0 ~ 3 個出現する J^R により任意選択で置換されており；あるいは

同一原子上に 2 個出現する J^Q は、それらが結合している該原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；2 個出現する J^Q により形成された該環は、0 ~ 3 個出現する J^X で任意選択で置換されており；あるいは

2 個出現する J^Q は、 Q^1 と一緒にあって、6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

Q^2 は、独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環であり；

J^R は、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； O ； Q^3 ；または $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖から独立して選択され；各 J^R は、0 ~ 3 個出現する J^P で任意選択で置換されており；あるいは

同一原子上に 2 個出現する J^R は、それらが結合している該原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；2 個出現する J^R により形成された該環は、0 ~ 3 個出現する J^X で任意選択で置換されており；あるいは

2 個出現する J^R は、 Q^2 と一緒にあって、6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

Q^3 は、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の単環式環；酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の二環式環であり；

J^X は、ハロまたは $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖から独立して選択され；あるいは

J^P は、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖であって、該脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の非芳香族環から独立して選択され；あるいは

同一原子上に 2 個出現する J^P は、それらが結合している該原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；あるいは

2 個出現する J^P は、 Q^3 と一緒にあって、6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

R^4 は、 H または $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立して選択され；

10

20

30

40

50

z は 0、1 または 2 であり；

R は、H または $C_1 \sim 4$ 脂肪族から独立して選択される]
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。

【請求項 3】

R^1 がフルオロである、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、 $-CH_2CN$ または $-CH(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})CN$ である、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 がクロロである、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 6】

R^1 が H である、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 が $-CF_3$ である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、最大で 2 個のメチレン単位が $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ または S で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、 $-O(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})N(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ または $-NR(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})N(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ である、請求項 8 に記載の化合物。

20

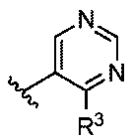
【請求項 10】

R^2 が H である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

環 A が

【化 79】



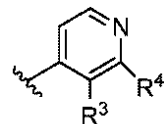
である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 12】

環 A が

【化 80】

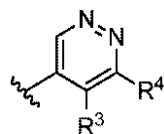


である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

環 A が

【化 81】



である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^3 が $-(L)_n-Q^1$ である、請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

n が 1 である、請求項 14 に記載の化合物。

50

【請求項 16】

L が - O - である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

n が 0 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

Q¹ が、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の単環式環から独立に選択される、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

Q¹ が 3 ~ 7 員のヘテロシクリルまたはカルボシクリルである、請求項 18 に記載の化合物。

10

【請求項 20】

Q¹ がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 3 - オキサジナニル、1, 3 - チアジナニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロイミダゾリル、1, 3 - テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、1, 4 - チアゼパニル、およびアゼチジニルから独立に選択される、請求項 19 に記載の化合物。

20

【請求項 21】

Q¹ が、ピロリジニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピペリジニルまたはピペラジニルから独立に選択される、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

Q¹ が 5 ~ 6 員のアリールまたはヘテロアリールである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 23】

Q¹ が、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラヒドロピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリルまたは 1, 2, 4 - トリアゾリルから独立に選択される、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

Q¹ がピリジニルである、請求項 23 に記載の化合物。

30

【請求項 25】

Q¹ が、酸素、窒素または硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の二環式環である、請求項 14 ~ 17 に記載の化合物。

【請求項 26】

Q¹ が、オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジニル、オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] ピラジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジニル、2, 5 - ジアザピシクロ [4.1.0] ヘプタンまたはオクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジニルから独立に選択される、請求項 25 に記載の化合物。

40

【請求項 27】

J^Q が C₁ ~ 6 脂肪族鎖であり、該脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が - O - 、 - NR - または - C(O) - で任意選択で置き換えられている、請求項 14 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

J^Q が、- C(O) - 、C₁ ~ 4 アルキル、- (C₀ ~ 4 アルキル) NH₂、- (C₀ ~ 4 アルキル) NH (C₁ ~ 4 アルキル)、- (C₀ ~ 4 アルキル) N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、- (C₀ ~ 4 アルキル) OH、- (C₀ ~ 4 アルキル) O (C₁ ~ 4 アルキル)、- C(O) OH、- C(O) O (C₁ ~ 4 アルキル)、N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、- C(O) N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ または - (C₁ ~ 3 アルキル) O (C₁ ~ 2 アルキル)

50

) N (C₁ ~ 3 アルキル)₂ から独立に選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

J^Q が、- C (O) -、C₁ ~ 4 アルキルまたは - (C₀ ~ 4 アルキル) N H₂ から独立に選択される、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

J^Q が Q² である、請求項 14 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

Q² が、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の単環式環である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

Q² が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニルまたはモルホリニルから独立に選択される、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

Q² がオキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

Q² が、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の二環式環である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 35】

Q² が、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジニルまたは 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジニルから独立に選択される、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

2 個出現する J^Q が、Q¹ と一緒になって架橋環系を形成している、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

J^Q が = O、ハロまたは O である、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

同じ原子上に 2 個出現する J^Q が、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員非芳香族環を形成している、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

同じ原子上に 2 個出現する J^Q によって、それらが結合している原子と一緒にあって形成された環が、オキセタニル、シクロブチルまたはアゼチジニルから選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

J^R が、酸素、窒素または硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員ヘテロシクリルである、請求項 27 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

J^R が、オキセタニル、ピペリジニル、アゼチジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、1, 4 - ジアゼパニルまたはモルホリニルから独立に選択される、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

J^R がピペラジニルである、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

J^R が、ハロ、= O、- O H、C₁ ~ 4 アルキル、- (C₀ ~ 4 アルキル) N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ または - (C₀ ~ 4 アルキル) O (C₁ ~ 4 アルキル) から独立に選択さ

10

20

30

40

50

れる、請求項 27 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

同じ原子上に 2 個出現する J^R が、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員芳香族または非芳香族環を形成している、請求項 27 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

J^P が、ハロ、 $-C_{1-4}$ アルキル、または 3 ~ 6 員の非芳香族環であって、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する非芳香族環である、請求項 40 ~ 44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 46】

J^P が、ピロリジニルまたはオキサニルから選択される、請求項 45 に記載の化合物。

10

【請求項 47】

R^3 が T である、請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

T が、 $-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_{1-4} \text{ アルキル})N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_{1-3} \text{ アルキル})O(C_{1-2} \text{ アルキル})N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_{1-4} \text{ アルキル})OH$ 、 $-(C_{1-4} \text{ アルキル})NH_2$ または $-(C_{1-4} \text{ アルキル})O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ から独立して選択される、請求項 47 に記載の化合物。

20

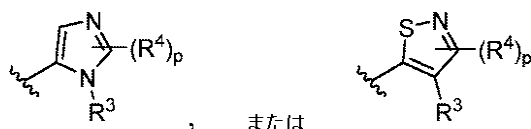
【請求項 49】

J^{LT} が、ハロまたは C_{1-3} アルキルである、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

A が、

【化 82】



から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 51】

p が 0 である、請求項 50 に記載の化合物。

30

【請求項 52】

p が 1 である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 53】

R^4 が、 C_{1-4} アルキルまたはハロから独立して選択される、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 54】

R^4 が、メチルまたはフルオロから独立して選択される、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 55】

R^3 が $-(L)_n-Q^1$ である、請求項 50 ~ 54 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 56】

n が 0 である、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 57】

n が 1 である、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 58】

L が、 C_{1-4} アルキルから独立して選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

Q^1 がフェニルである、請求項 55 ~ 58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

Q^1 が、3 ~ 6 員のカルボシクリルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルから独立して選択

50

される、請求項 55 ~ 58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

Q¹ が、シクロプロピル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラン、ジヒドロピランまたはテトラヒドロピリジンから独立して選択される、請求項 60 に記載の化合物。

【請求項 62】

Q¹ が 5 ~ 6 員のヘテロアリアルである、請求項 55 ~ 58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

Q¹ が、ピラゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルから独立して選択される、請求項 62 に記載の化合物。

10

【請求項 64】

J^Q が、C₁ ~ 6 脂肪族鎖から独立して選択され、該脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、-O-、-NR- または -C(O)- で任意選択で置き換えられている、請求項 55 ~ 63 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

一部の実施形態では、J^Q が、-C(O)-、-C(O)C₁ ~ 4 アルキルまたは C₁ ~ 4 アルキルから独立して選択される、請求項 64 に記載の化合物。

【請求項 66】

J^Q がメチルである、請求項 65 に記載の化合物。

20

【請求項 67】

J^R が、ピペリジニルまたはピペラジニルから独立して選択される、請求項 65 に記載の化合物。

【請求項 68】

J^P が、オキセタニルまたはアゼチジニルから独立して選択される、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 69】

R³ が T である、請求項 50 ~ 54 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

T が C₁ ~ 6 脂肪族鎖であり、該脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、-O-、-NR- または -C(O)- で任意選択で置き換えられている、請求項 69 に記載の化合物。

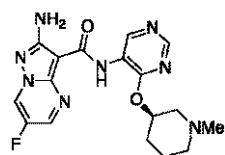
30

【請求項 71】

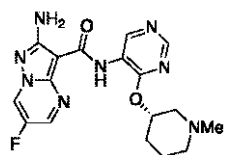
T が -(C₁ ~ 3 アルキル)O(C₁ ~ 3 アルキル)である、請求項 70 に記載の化合物。

【請求項 72】

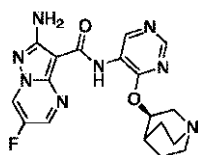
【化 8 3 - 1】



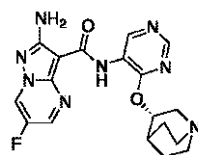
I-A-1



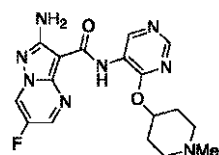
I-A-2



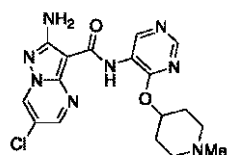
I-A-3



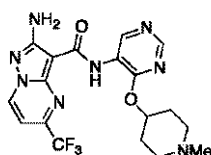
I-A-4



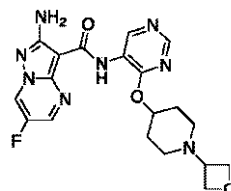
I-A-5



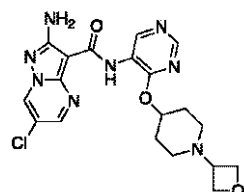
I-A-6



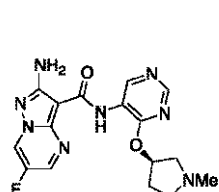
I-A-7



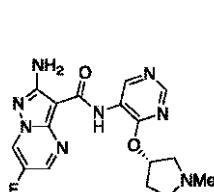
I-A-8



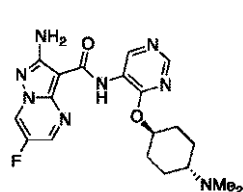
I-A-9



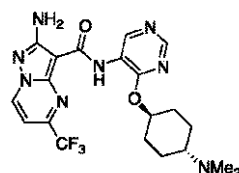
I-A-10



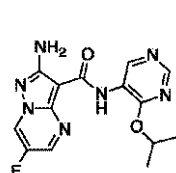
I-A-11



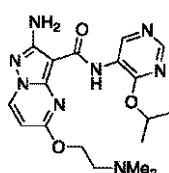
I-A-12



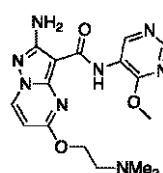
I-A-13



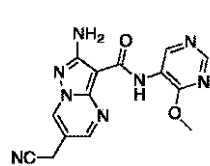
I-A-14



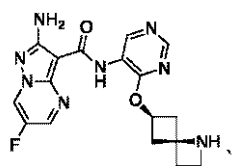
I-A-15



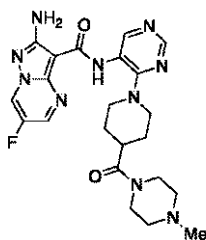
I-A-16



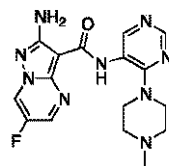
I-A-17



I-A-18



I-A-19



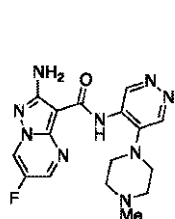
I-A-20.

10

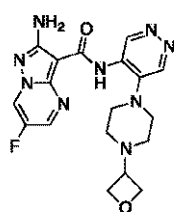
20

30

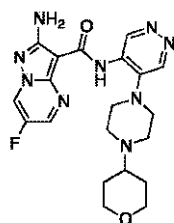
【化 8 3 - 2】



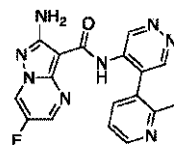
I-B-1



I-B-2

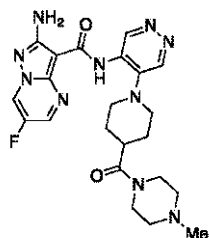


I-B-3

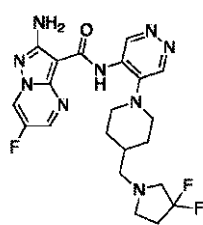


I-B-4

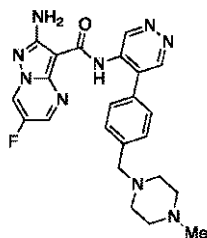
10



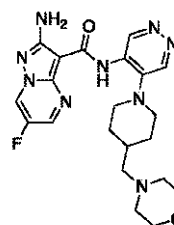
I-B-5



I-B-6

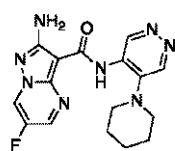


I-B-7

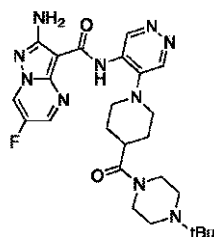


I-B-8

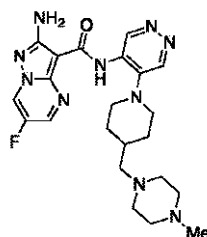
20



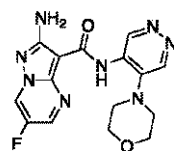
I-B-9



I-B-10

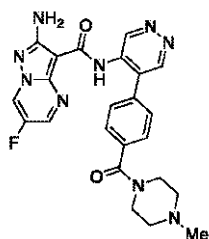


I-B-11

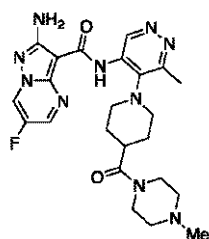


I-B-12

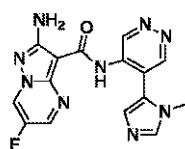
30



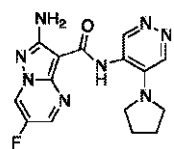
I-B-13



I-B-14

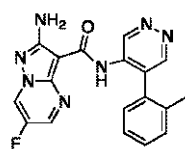


I-B-15

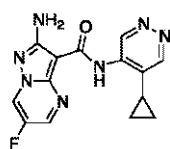


I-B-16

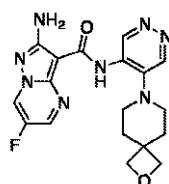
40



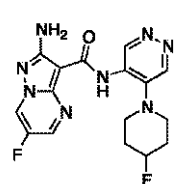
I-B-17



I-B-18

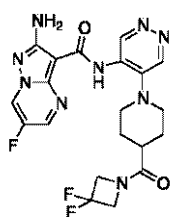


I-B-19

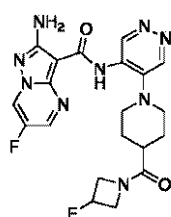


I-B-20

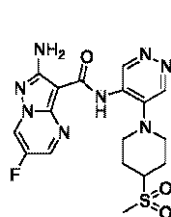
【化 8 3 - 3】



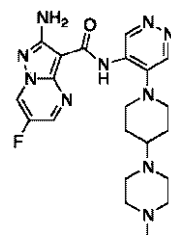
I-B-21



I-B-22

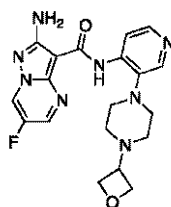


I-B-23

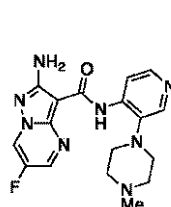


I-B-24.

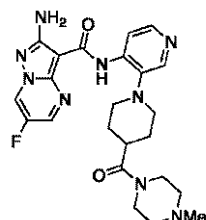
10



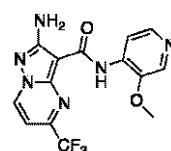
I-C-1



I-C-2

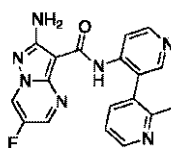


I-C-3

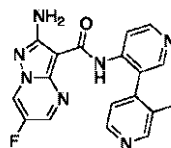


I-C-4

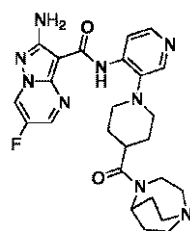
20



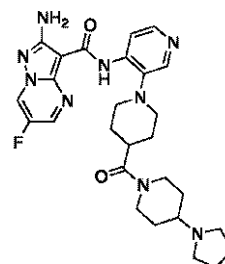
I-C-5



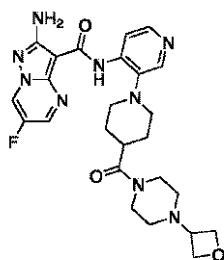
I-C-6



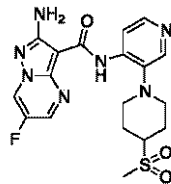
I-C-7



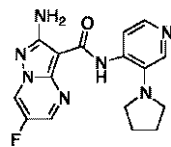
I-C-8



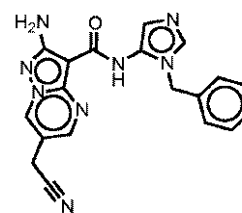
I-C-9



I-C-10

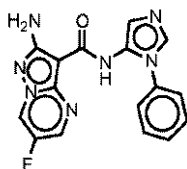


I-C-11.

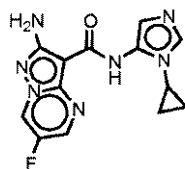


I-D-1

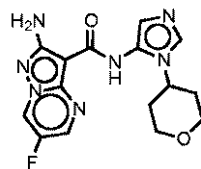
30



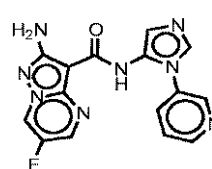
I-D-2



I-D-3



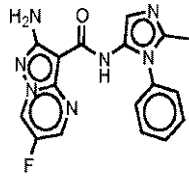
I-D-4



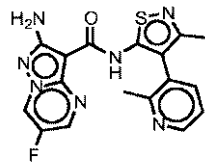
I-D-5

40

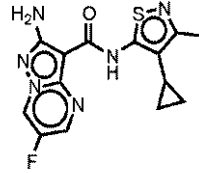
【化 8 3 - 4】



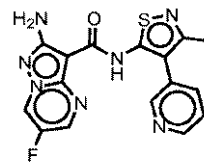
I-D-6



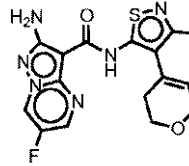
I-E-1



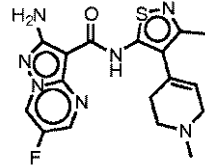
I-E-2



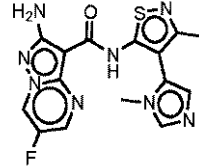
I-E-3



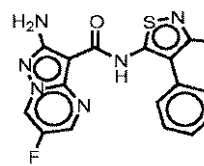
I-E-4



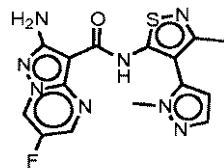
I-E-5



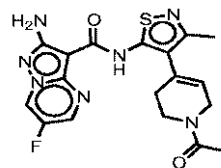
I-E-6



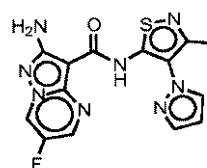
I-E-7



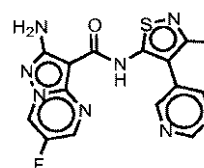
I-E-8



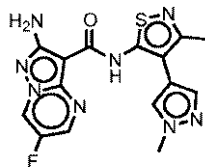
I-E-9



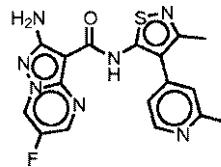
I-E-10



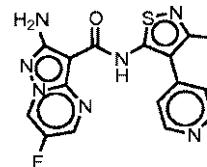
I-E-11



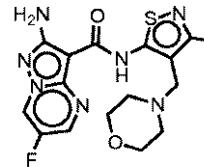
I-E-12



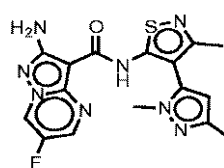
I-E-13



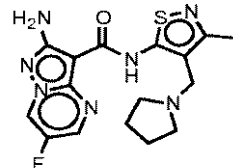
I-E-14



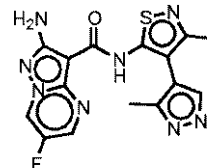
I-E-15



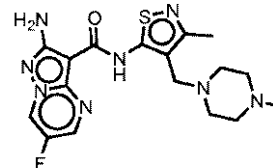
I-E-16



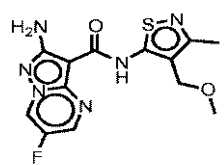
I-E-17



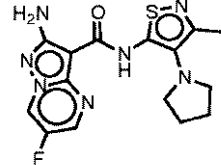
I-E-18



I-E-19



I-E-20



I-E-21.

から独立して選択される、請求項 1 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 3】

請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 7 4】

請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を投与する工程を含む、患者におけるがんを処置する方法。

【請求項 7 5】

10

20

30

40

前記患者に、DNA損傷剤から独立に選択される追加の治療剤を投与する工程をさらに含む方法であって；該追加の治療剤が処置を施す疾患に適しており；該追加の治療剤を、単一剤形として前記化合物と一緒に投与するか、または該化合物とは別個に複数剤形の一部として投与する、請求項74に記載の方法。

【請求項76】

前記DNA損傷剤が選択された化学治療剤または放射線処置である、請求項75に記載の方法。

【請求項77】

前記DNA損傷剤が、電離放射線、放射線作用のあるネオカルジノスタチン、白金製剤、トポI阻害剤、トポII阻害剤、代謝拮抗物質、アルキル化剤、スルホン酸アルキルまたは抗生物質から独立に選択される、請求項76に記載の方法。

10

【請求項78】

前記DNA損傷剤が、電離放射線、白金製剤、トポI阻害剤、トポII阻害剤、代謝拮抗物質、アルキル化剤またはスルホン酸アルキルから独立に選択される、請求項75に記載の方法。

【請求項79】

前記DNA損傷剤が、電離放射線、白金製剤、トポI阻害剤、トポII阻害剤または抗生物質から独立に選択される、請求項75に記載の方法。

【請求項80】

前記白金製剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、トリプラチン4硝酸塩、ピコプラチン、サトラプラチン、ProLinda cおよびアロプラチンから独立に選択され；前記トポI阻害剤がカンプトテシン、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカンおよびベロテカンから選択され；前記トポII阻害剤がエトポシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクリルビシン、エビルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシンおよびテニボシドから選択され；前記代謝拮抗物質がアミノプテリン、メトトレキセート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ペントスタチン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、チオグアニン、メルカプトプリン、フルオロウラシル、カペシタビン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジンおよびヒドロキシウレアから選択され；前記アルキル化剤がメクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、ブレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ホテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、プスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボコン、チオテパ、トリアジコン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンおよびブリカマイシンから選択される、請求項76に記載の方法。

20

30

【請求項81】

前記白金製剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチンまたはサトラプラチンから独立に選択され；前記トポI阻害剤が、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカンから選択され；前記トポII阻害剤が、エトポシドから選択され；前記代謝拮抗物質が、メトトレキセート、ペメトレキセド、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリンまたは5-フルオロウラシルから選択され；前記アルキル化剤が、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、トリアゼン、スルホン酸アルキル、プロカルバジンまたはアジリジンから選択され；前記抗生物質が、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジオンまたはストレプトミセスファミリーから選択される、請求項78に記載の方法。

40

【請求項82】

前記DNA損傷剤が、白金製剤または電離放射線から独立に選択される、請求項78に

50

記載の方法。

【請求項 8 3】

前記代謝拮抗物質がゲムシタピンである、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記 DNA 損傷剤が電離放射線である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記 DNA 損傷剤が、シスプラチンまたはカルボプラチンから独立に選択される白金製剤である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記 DNA 損傷剤がエトポシドから選択されるトポ II 阻害剤である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記 DNA 損傷剤が、テモゾロミドから選択されるアルキル化剤である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記 DNA 損傷剤が、以下の：シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタピン、エトポシド、テモゾロミドまたは電離放射線の 1 つもしくは複数から独立に選択される、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記がんが、以下のがん：口腔：頬側口腔、口唇、舌、口、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支がん（扁平細胞または類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；消化器：食道（扁平細胞がん、喉頭、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP 産生腫瘍）、小腸（small bowel）または小腸（small intestine）（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（large bowel）または大腸（large intestine）（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸 - 直腸、結腸直腸；直腸、尿生殖路：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫）、膀胱および尿道（扁平細胞がん、移行細胞がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、睾丸（セミノーマ、奇形腫、胎生期がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、オステオクロンフロマ（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液性線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科／女性：子宮（子宮内膜がん）、子宮頸部（子宮頸がん、前腫瘍性子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん〔漿液性嚢胞腺がん、ムチン性嚢胞腺がん、未分類癌腫〕、顆粒膜 - 莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、陰門（扁平細胞がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん、扁平細胞がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌腫）、胸部；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平細胞がん、カボジ肉腫、ケラトアカントーマ、異形成性母斑、脂肪腫、脈管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：乳頭状甲状腺がん、濾胞性甲状腺がん；髄様甲状腺がん、多発性内分泌腫瘍症 2 A 型、多発性内分泌腫瘍症 2 B 型、家族性髄様甲状腺がん、褐色細胞腫、傍神経節腫；および副腎：神経芽細胞腫から選択される固形腫瘍である、請求項 8 4 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 9 0】

前記がんが、肺または膵臓のがんから選択される、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記がんが、肺がん、頭頸部がん、膵臓がん、胃がんまたは脳がんから選択される、請求項 8 4 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記がんが、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、胆道がん、頭頸部がん、膀胱がん、結腸直腸がん、神経膠芽腫、食道がん、乳がん、肝細胞がんまたは卵巣がんから選択される、請求項 8 4 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記追加の治療剤がゲムシタピンであり、前記がんが膵臓がんである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 4】

ゲムシタピン、放射線治療またはゲムシタピンと放射線治療との両方から選択される追加の治療剤と併用して、患者に請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物の化合物を投与する工程を含む膵臓がんを処置する方法。

【請求項 9 5】

患者に、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与することによって、化学治療または放射線治療から選択されるがん治療に対する膵臓がん細胞の感受性を増大させる方法。

【請求項 9 6】

前記化学治療がゲムシタピンである、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記がん治療がゲムシタピンである、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 8】

前記がん治療が放射線である、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記がん治療がゲムシタピンおよび放射線である、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

ゲムシタピン (1 0 0 n M) および / または放射線 (6 G y) と併用して請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む、膵臓がん細胞における C h k 1 (S e r 3 4 5) のリン酸化を阻害する方法。

【請求項 1 0 1】

化学放射線治療と併用して、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与することによって膵臓がん細胞を化学放射線治療に対して感受させる方法。

【請求項 1 0 2】

前記化学放射線治療がゲムシタピンおよび放射線である、請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

放射線治療と併用して、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与することによって低酸素膵臓がん細胞を放射線感受性にする方法。

【請求項 1 0 4】

化学治療と併用して、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与することによって低酸素膵臓がん細胞を感受性にする方法。

【請求項 1 0 5】

前記がん細胞が P S N - 1、M i a P a C a - 2 または P a n c M がん細胞である、請求項 1 0 1 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

放射線治療および / またはゲムシタピンと併用して、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与することによって損傷誘発性細胞周期チェックポイントを破壊する方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 0 7】

放射線治療および／またはゲムシタピンと併用して、請求項 1 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与することによって膵臓がん細胞における相同的組み換えによる DNA 損傷の修復を阻害する方法。

【請求項 1 0 8】

前記化合物を患者に投与する、請求項 1 0 1 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

前記化合物を膵臓がん細胞に投与する、請求項 1 0 1 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記膵臓がん細胞が、P S N - 1、M i a P a C a - 2 または P a n c - 1 から選択される膵臓細胞株から誘導される、請求項 1 0 9 に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

非小細胞肺がんを処置する方法であって、
以下の追加の治療剤：シスプラチンまたはカルボプラチン、エトポシドおよび電離放射線の 1 つまたは複数と併用して、患者に請求項 1 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 1 1 2】

シスプラチンまたはカルボプラチン、エトポシドおよび電離放射線と併用して、患者に請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む、請求項 1 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

患者に、請求項 1 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む、がん細胞における細胞死を促進する方法。

【請求項 1 1 4】

患者に、請求項 1 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む、DNA 損傷からの細胞修復を防止する方法。

【請求項 1 1 5】

生物学的試料における A T R を阻害する方法であって、請求項 1 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を該生物学的試料と接触させるステップを含む方法。

【請求項 1 1 6】

前記生物学的試料が細胞である、請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

患者に、請求項 1 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む、細胞を DNA 損傷剤に感作性にする方法。

【請求項 1 1 8】

前記細胞が、A T M シグナルカスケードに欠損を有するがん細胞である、請求項 7 4 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

前記欠損が、以下の：A T M、p 5 3、C H K 2、M R E 1 1、R A D 5 0、N B S 1、5 3 B P 1、M D C 1、H 2 A X、M C P H 1 / B R I T 1、C T I P または S M C 1 の 1 つもしくは複数の発現または活性の変化である、請求項 1 1 8 に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

前記欠損が、以下の：A T M、p 5 3、C H K 2、M R E 1 1、R A D 5 0、N B S 1、5 3 B P 1、M D C 1 または H 2 A X の 1 つもしくは複数の発現または活性の変化である、請求項 1 1 8 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記細胞が、DNA 損傷癌遺伝子を発現するがん細胞である、請求項 7 4 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記がん細胞が、以下の：K - R a s、N - R a s、H - R a s、R a f、M y c、M

10

20

30

40

50

os、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、サイクリンE、サイクリンAおよびRbの1つもしくは複数の発現または活性の変化を有する、請求項121に記載の方法。

【請求項123】

前記がん、がん細胞または細胞が、塩基除去修復タンパク質の欠損を有する、請求項74～117のいずれか一項に記載の方法。

【請求項124】

前記塩基除去修復タンパク質が、UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3（DNAグリコシラーゼ）；APE1、APEX2（APエンドヌクレアーゼ）；LIG1、LIG3（DNAリガーゼIおよびIII）；XRCC1（LIG3アクセサリー）；PNK、PNKP（ポリヌクレオチドキナーゼおよびホスファターゼ）；PARP1、PARP2（ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ）；PolB、PolG（ポリメラーゼ）；FEN1（エンドヌクレアーゼ）またはアプラタキシンである、請求項123に記載の方法。

10

【請求項125】

前記塩基除去修復タンパク質がPARP1、PARP2またはPolBである、請求項124に記載の方法。

【請求項126】

前記塩基除去修復タンパク質がPARP1またはPARP2である、請求項125に記載の方法。

【請求項127】

前記患者に追加の治療剤を投与する工程をさらに含み、該薬剤が塩基除去修復タンパク質を阻害またはモジュレートする、請求項74～126のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項128】

前記塩基除去修復タンパク質が、UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3（DNAグリコシラーゼ）；APE1、APEX2（APエンドヌクレアーゼ）；LIG1、LIG3（DNAリガーゼIおよびIII）；XRCC1（LIG3アクセサリー）；PNK、PNKP（ポリヌクレオチドキナーゼおよびホスファターゼ）；PARP1、PARP2（ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ）；PolB、PolG（ポリメラーゼ）；FEN1（エンドヌクレアーゼ）またはアプラタキシンから選択される、請求項127に記載の方法。

30

【請求項129】

前記塩基除去修復タンパク質がPARP1、PARP2またはPolBから選択される、請求項128に記載の方法。前記塩基除去修復タンパク質がPARP1またはPARP2から選択される、請求項68に記載の方法。

【請求項130】

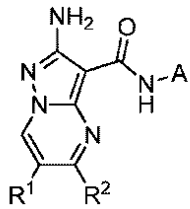
前記薬剤が、オラパリブ（AZD2281またはKU-0059436としても公知である）、イニパリブ（BSI-201またはSAR240550としても公知である）、ベリパリブ（ABT-888としても公知である）、ルカパリブ（PF-01367338としても公知である）、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673またはAZD2461から選択される、請求項129に記載の方法。

40

【請求項131】

式Iの化合物：

【化 8 4】

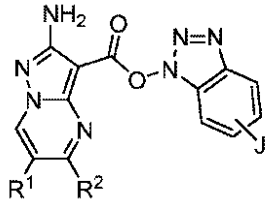


I

を調製するプロセスであって、式 6 の化合物：

10

【化 8 5】



6

を、適切な条件下で反応させてアミド結合を形成する工程を含み、式中：

20

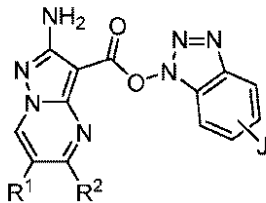
J が H または Cl であり；

R¹、R² および A が請求項 1 ～ 7 2 に定義の通りであるプロセス。

【請求項 1 3 2】

式 6 の化合物：

【化 8 6】

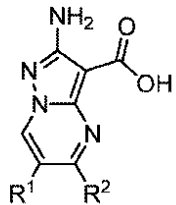


6

30

を、式 5 の化合物：

【化 8 7】



5

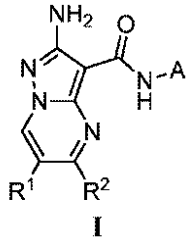
40

を適切な条件下で反応させて活性化エステルを形成することによって調製するステップをさらに含む、請求項 1 3 1 に記載のプロセス。

【請求項 1 3 3】

式 I の化合物：

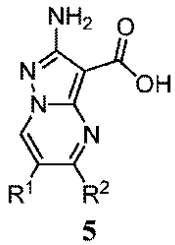
【化 8 8】



を調製するプロセスであって、式 5 の化合物：

【化 8 9】

10



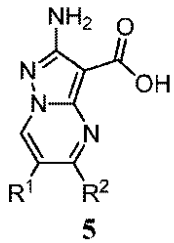
を、適切な条件下で反応させてアミド結合を形成する工程を含み、
式中、 R^1 、 R^2 および A が、請求項 1 ~ 7 2 に定義の通りであるプロセス。

【請求項 1 3 4】

20

式 5 の化合物：

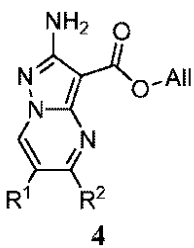
【化 9 0】



を、式 4 の化合物：

30

【化 9 1】



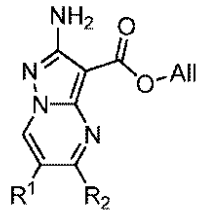
を適切な脱保護条件下で反応させることによって調製するステップをさらに含む、請求項
1 3 1 ~ 1 3 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

40

【請求項 1 3 5】

式 4 の化合物：

【化 9 2】

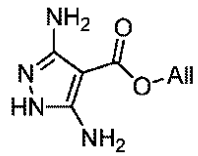


4

10

を、式 3 の化合物：

【化 9 3】



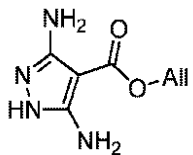
3

を適切な縮合条件下で反応させてピリミジン環を形成することによって調製するステップ 20
をさらに含む、請求項 1 3 4 に記載のプロセス。

【請求項 1 3 6】

式 3 の化合物：

【化 9 4】

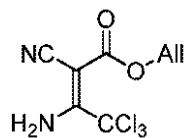


3

30

を、式 2 の化合物：

【化 9 5】



2

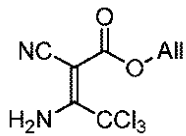
40

を適切な縮合条件下で反応させてピラゾール環を形成することによって調製するステップ
をさらに含む、請求項 1 3 5 に記載のプロセス。

【請求項 1 3 7】

式 2 の化合物：

【化 9 6】

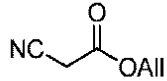


2

を、式 1 の化合物：

【化 9 7】

10



1

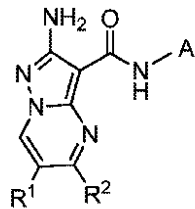
を適切なアニオン縮合条件下で反応させることによって調製するステップをさらに含む、請求項 1 3 6 に記載のプロセス。

【請求項 1 3 8】

式 I の化合物：

【化 9 8】

20

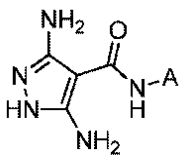


I

を調製するプロセスであって、式 9 の化合物：

【化 9 9】

30



9

を適切な縮合条件下で反応させてピリミジン環を形成する工程を含み、

式中、 R^1 、 R^2 および A は、請求項 1 ~ 7 2 において定義した通りである、プロセス

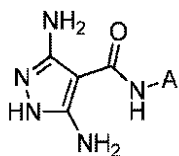
。

【請求項 1 3 9】

40

式 9 の化合物：

【化 1 0 0】

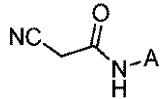


9

を、式 8 の化合物：

50

【化 1 0 1】



8

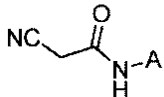
を適切な縮合条件下で反応させてピラゾール環を形成することによって調製するステップをさらに含む、請求項 1 3 6 に記載のプロセス。

【請求項 1 4 0】

式 8 の化合物：

10

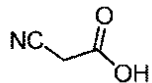
【化 1 0 2】



8

を、式 7 の化合物：

【化 1 0 3】



7

を適切な条件下で反応させてアミド結合を形成することによって調製するステップをさらに含む、請求項 1 3 7 に記載のプロセス。

20

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

30

【0 0 0 1】

A T R (「A T M および R a d 3 関連の」) キナーゼは、ある特定の形態の D N A 損傷 (例えば、二本鎖切断および複製ストレス) に対する細胞応答に関与するタンパク質キナーゼである。A T R キナーゼは A T M (「血管拡張性失調症変異 (ataxia telangiectasia mutated)」) キナーゼおよび他の多くのタンパク質とともに作用して、D N A 損傷応答 (「D D R」) と一般に称される、二重鎖 D N A 切断および複製ストレスに対する細胞の応答を調節する。D D R は、修復のための時間を提供する細胞周期チェックポイントを活性化することによって、D N A 修復を刺激し、生存を促進し、細胞周期の進行を失速させる。D D R なしで、細胞は、D N A 損傷に対してずっと敏感であり、D N A 複製などの内因性の細胞プロセス、またはがん治療において通常使用される外来性 D N A 損傷剤によって誘発される D N A 傷害により容易に死滅する。

40

【0 0 0 2】

健全な細胞は、D D R キナーゼ A T R および A T M を含む D N A 修復のための多くの異なるタンパク質に依存することができる。一部の場合、これらのタンパク質は、機能的に重複性の D N A 修復プロセスを活性化することによって、互いに相殺することができる。逆に、多くのがん細胞は、A T M シグナル伝達などのそれらの D N A 修復プロセスの一部において欠損を抱えており、したがって、A T R を含むそれらの残りの無傷の D N A 修復タンパク質に対してより大きな依存性を示す。

【0 0 0 3】

さらに、多くのがん細胞は、活性化癌遺伝子を発現するか、または主要な腫瘍抑制因子

50

を欠いており、これは、これらのがん細胞を、DNA複製の調節不全の段階にしがちに
し、次いでDNA損傷を引き起こす可能性がある。ATRは、破壊されたDNA複製に
応答するDDRの重要な要素として関係があるとされる。結果として、これらのがん細胞は、
健全な細胞より、生存のためにATR活性により依存することになる。したがって、それ
らが、健全な正常細胞より、多くのがん細胞における細胞生存により重要であるDNA修
復機序を停止させるので、ATR阻害剤は、がん処置に有用であり、単独で使用されるま
たはDNA損傷剤と併用され得る。

【0004】

実際、ATR機能の崩壊（例えば、遺伝子欠失による）は、DNA損傷剤の非存在下と
その存在下の両方において、がん細胞死を促進することが示されている。これは、ATR
阻害剤が、単剤としても、また、放射線治療または遺伝毒性化学治療に対する強力な感作
物質としても効果的である可能性があることを示唆している。

ATRペプチドは、文献で公知の様々な方法を使用して発現され、単離することができ
る（例えば、Unsal - Kacmazら、PNAS 99巻：10号、6673～6678頁、200
2年5月14日を参照されたい；またKumagaiら、Cell 124巻、943～955頁、
2006年3月10日；Unsal - Kacmazら、Molecular and Cellular Biology、200
4年2月、1292～1300頁；およびHall - Jacksonら、Oncogene 1999年、1
8巻、6707～6713頁も参照されたい）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Unsal - Kacmazら、PNAS 99巻：10号、6673～6678頁、2
002年5月14日

【非特許文献2】Kumagaiら、Cell 124巻、943～955頁、2006年3月10
日

【非特許文献3】Unsal - Kacmazら、Molecular and Cellular Biology、2004年2
月、1292～1300頁

【非特許文献4】Hall - Jacksonら、Oncogene 1999年、18巻、6707～671
3頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

これらすべての理由のため、単剤としてか、または放射線治療もしくは遺伝毒性化学治
療との併用治療として、がんの処置のための強力で選択的なATR阻害剤の開発の必要性
がある。

【0007】

本発明は、ATRタンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は
、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物；本発明の化合物を使用して種々の疾
患、障害および状態を処置する方法；本発明の化合物を調製するためのプロセス；本発明
の化合物の調製のための中間体；ならびに生物学的および病理学的現象におけるキナーゼ
の試験、そうしたキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の試験および新規
キナーゼ阻害剤の比較評価などの *in vitro* での用途における化合物の使用方法にも関する。

【0008】

本発明の化合物は非常に強力なATR阻害剤である。これらの化合物は、シスプラチン
およびゲムシタビンなどの他のがん用薬剤との併用療法において驚くべき相乗効果も示す
。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の別の態様は、式Iの化合物：

10

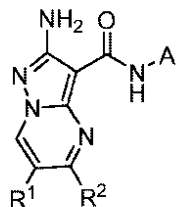
20

30

40

50

【化 1】



I

[式中、

10

R^1 および R^2 は、H ; ハロ ; $-C(J^1)_2CN$; $-CN$; W ; または M から独立して選択され ;

J^1 は、H または $C_1 \sim 2$ アルキル から独立して選択され ; あるいは

2 個出現する J^1 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 3 ~ 4 員の炭素環式環を形成しており ;

M は、最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ または $-S(O)_z-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 8$ 脂肪族であり、各 M は、0 ~ 3 個出現する R^{2a} で任意選択で置換されており ;

R^{2a} は、ハロ ; $-CF_3$; $-CN$; $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_z-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖 ; または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の非芳香族環から独立して選択され ;

20

W は、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環 ; または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環から独立して選択され ; W は、0 ~ 5 個出現する J^W で任意選択で置換されており ;

J^W は、 $-CN$ 、ハロ、 $-CF_3$; 最大で 2 個のメチレン単位が $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_z-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 4$ 脂肪族 ; または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の非芳香族環から独立して選択され ;

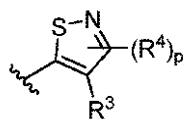
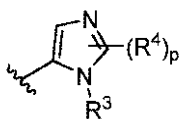
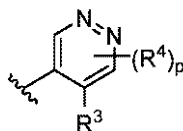
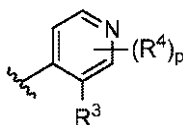
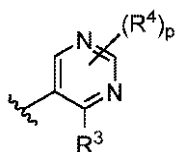
30

同一原子上の 2 個出現する J^W は、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており ; あるいは

2 個出現する J^W は、W と一緒にあって、6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており ;

A は、

【化 2】



または

40

から独立して選択され ;

p は 0、1 または 2 であり ;

R^3 は、 $-(L)_n-Q^1$ または T から独立して選択され ;

50

L および T は、それぞれ独立して、 $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族鎖であり、その脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-C(O)-$ で任意選択で置き換えられており；各 L および T は、0 ~ 5 個出現する J^{LT} で独立して置換されており；

J^{LT} は、ハロ、 $-CN$ または $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族鎖から独立して選択され；

n は 0 または 1 であり；

Q^1 は、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環から独立に選択され； Q^1 は 0 ~ 5 個出現する J^Q で独立に置換されており；

J^Q は、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； Q^2 ；または $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位は $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族鎖から独立に選択され；それぞれ出現する J^Q は、0 ~ 3 個出現する J^R で任意選択で置換されている；あるいは、

同じ原子上に 2 個出現する J^Q は、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；2 個出現する J^Q によって形成される環は、0 ~ 3 個出現する J^X で任意選択で置換されている；あるいは、

2 個出現する J^Q は、 Q^1 と一緒にあって 6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

Q^2 は独立に、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環であり、

J^R は、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； O ； Q^3 ；または $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位は $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖から独立に選択され；各 J^R は 0 ~ 3 個出現する J^P で任意選択で置換されている；あるいは、

同じ原子上に 2 個出現する J^R は、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；2 個出現する J^R によって形成される環は、0 ~ 3 個出現する J^X で任意選択で置換されている；あるいは、

2 個出現する J^R は、 Q^2 と一緒にあって 6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

Q^3 は、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環であり；

J^X は、ハロまたは $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位は $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族鎖から独立に選択され；あるいは、

J^P は、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位は $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $S(O)_2-$ で任意選択で置き換えられている $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員非芳香族環から独立に選択され；各 J^P は 0 ~ 3 個出現する J^M で任意選択で置換されている；あるいは、

同じ原子上に 2 個出現する J^P は、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒

10

20

30

40

50

素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成している ;
あるいは、

2 個出現する J^P は、 Q^3 と一緒になって 6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており ;

R^4 は、H、ハロ、 $C_3 \sim 4$ 員のシクロアルキル、3 ~ 4 員のヘテロシクリルまたは $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_z-$ で任意選択で置き換えられている $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族鎖から独立して選択され ;

J^M は、ハロまたは $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族から独立に選択され ;

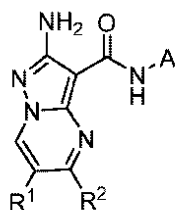
Z は 0、1 または 2 であり ;

R は、H または $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族から独立に選択される J 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する。

【0010】

本発明の別の態様は、式 I の化合物 :

【化 3】



I

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

[式中、

R^1 は、H、フルオロ、クロロまたは $-C(J^1)_2CN$ から独立して選択され ;

J^1 は、H または $C_{1 \sim 2}$ アルキルから独立して選択され ; あるいは

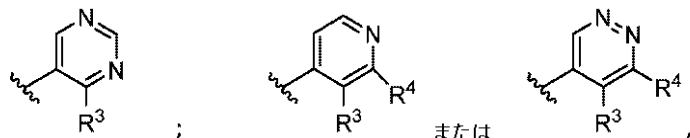
2 個出現する J^1 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択で置換されている 3 ~ 4 員の炭素環式環を形成しており ;

R^2 は、H ; ハロ ; $-CN$; または $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_z$ で任意選択で置き換えられている $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖から独立して選択され ; 各 R^2 は、0 ~ 3 個出現する R^{2a} で任意選択で置換されており ;

R^{2a} は、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-CN$ 、または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の非芳香族環から独立して選択され ;

A は、

【化 4】



から独立して選択され、

R^3 は、 $-(L)_n-Q^1$ または T から独立して選択され ;

L および T は、それぞれ独立して、 $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族鎖であり、その脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S(O)_z$ - または $-C(O)-$ で任意選択で置き換えられており ; 各 L および T は、0 ~ 5 個出現する J^{LT} で独立して置換されており ;

J^{LT} は、ハロ、 $-CN$ または $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ もしくは $-S(O)_z-$ で任意選択

10

20

30

40

50

で置き換えられている $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖から独立して選択され；

n は 0 または 1 であり；

Q^1 は、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環から独立して選択され； Q^1 は、0 ~ 5 個出現する J^Q で独立して置換されており；

J^Q は、ハロ；-CN；=O； Q^2 ；または $C_1 \sim 8$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、-O-、-NR-、-C(O)-もしくは-S(O)₂-で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 8$ 脂肪族鎖から独立して選択され；各個出現する J^Q は、0 ~ 3 個出現する J^R により任意選択で置換されており；あるいは

同一原子上の 2 個出現する J^Q は、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；2 個出現する J^Q により形成された環は、0 ~ 3 個出現する J^X で任意選択で置換されており；あるいは

2 個出現する J^Q は、 Q^1 と一緒にあって、6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

Q^2 は、独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和もしくは芳香族の二環式環であり；

J^R は、ハロ；-CN；=O；O； Q^3 ；または $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、-O-、-NR-、-C(O)-もしくは-S(O)₂-で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖から独立して選択され；各 J^R は、0 ~ 3 個出現する J^P で任意選択で置換されており；あるいは

同一原子上の 2 個出現する J^R は、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；2 個出現する J^R により形成された環は、0 ~ 3 個出現する J^X で任意選択で置換されており；あるいは

2 個出現する J^R は、 Q^2 と一緒にあって、6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

Q^3 は、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の単環式環；酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の二環式環であり；

J^X は、ハロまたは $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、-O-、-NR-、-C(O)-もしくは-S(O)₂-で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 4$ 脂肪族鎖から独立して選択され；あるいは

J^P は、ハロ；-CN；=O； $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 2 個のメチレン単位が、-O-、-NR-、-C(O)-もしくは-S(O)₂-で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の非芳香族環から独立して選択され；あるいは

同一原子上の 2 個出現する J^P は、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環を形成しており；あるいは

2 個出現する J^P は、 Q^3 と一緒にあって、6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和の架橋環系を形成しており；

R^4 は、H または $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立して選択され；

z は 0、1 または 2 であり；

R は、H または $C_1 \sim 4$ 脂肪族から独立して選択される] を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

本出願の目的として、2個出現する J^Q が Q^1 と一緒に架橋環系を形成している場合、2個出現する J^Q は Q^1 の別個の原子と結合していることが理解される。さらに、2個出現する J^R が Q^2 と一緒に架橋環系を形成している場合、その2個出現する J^R は Q^2 の別個の原子と結合している。さらに、2個出現する J^P が Q^3 と一緒に架橋環系を形成している場合、その2個出現する J^P は Q^3 の別個の原子と結合している。最後に、2個出現する J^W が W と一緒に架橋環系を形成している場合、その2個出現する J^W は W の別個の原子と結合している；

【 0 0 1 2 】

一実施形態では、本発明は、 R^1 がフルオロである、式Iの化合物である。別の実施形態では、本発明は、 R^1 が $-CH_2CN$ または $-CH(C_{1-2} \text{ アルキル})CN$ である、式Iの化合物である。さらに別の実施形態では、本発明は、 R^1 がクロロである、式Iの化合物である。他の実施形態では、本発明は、 R^1 がHである、式Iの化合物である。

10

【 0 0 1 3 】

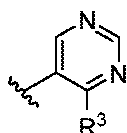
一部の実施形態では、本発明は、 R^2 が $-CF_3$ である、式Iの化合物である。別の実施形態では、本発明は、 R^2 が、最大で2個のメチレン単位が $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ または S で任意選択で置き換えられている C_{1-6} 脂肪族である、式Iの化合物である。他の実施形態では、本発明は、 R^2 が $-O(C_{1-3} \text{ アルキル})N(C_{1-3} \text{ アルキル})$ または $-NR(C_{1-3} \text{ アルキル})N(C_{1-3} \text{ アルキル})$ である、式Iの化合物である。さらに別の実施形態では、本発明は、 R^2 がHである、式Iの化合物である。

20

【 0 0 1 4 】

一部の例では、本発明は、Aが、

【 化 5 】



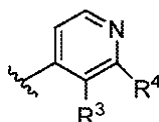
である、式Iの化合物である。

【 0 0 1 5 】

30

他の例では、本発明は、Aが、

【 化 6 】



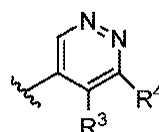
である、式Iの化合物である。

【 0 0 1 6 】

またさらなる例では、本発明は、Aが、

【 化 7 】

40



である、式Iの化合物である。

【 0 0 1 7 】

1つまたは複数の実施形態では、本発明は、 R^3 が $-(L)_n-Q^1$ である、式Iの化合物である。別の実施形態では、本発明は、 R^3 がTである、式Iの化合物である。

【 0 0 1 8 】

一部の実施形態では、本発明は、 n が1である、式Iの化合物である。他の実施形態では

50

、本発明は、 n が 0 である、式 I の化合物である。

【0019】

さらに別の例では、本発明は、 L が $-O-$ である、式 I の化合物である。

【0020】

別の態様では、本発明は、 Q^1 が、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の単環式環から独立して選択される、式 I の化合物である。他の態様では、本発明は、 Q^1 が 3 ~ 7 員のヘテロシクリルまたはカルボシクリルである、式 I の化合物である。さらに別の態様では、本発明は、 Q^1 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 3 - オキサジナニル、1, 3 - チアジナニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロイミダゾリル、1, 3 - テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、1, 4 - チアゼパニル、およびアゼチジニルから独立して選択される、式 I の化合物である。一部の実施形態では、本発明は、 Q^1 が、ピロリジニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピペリジニルまたはピペラジニルから独立して選択される、式 I の化合物である。

10

【0021】

他の実施形態では、本発明は、 Q^1 が 5 ~ 6 員のアリールまたはヘテロアリールである、式 I の化合物である。さらに別の実施形態では、本発明は、 Q^1 が、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラヒドロピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリルまたは 1, 2, 4 - トリアゾリルから独立して選択される、式 I の化合物である。さらなる実施形態では、本発明は、 Q^1 がピリジニルである、式 I の化合物である。

20

【0022】

別の例では、本発明は、 Q^1 が、酸素、窒素または硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の二環式環である、式 I の化合物である。一部の例では、本発明は、 Q^1 が、オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジニル、オクタヒドロ - 1H - ピラジノ[1, 2 - a]ピラジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 5 - a]ピラジニル、2, 5 - ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタンまたはオクタヒドロピラジノ[2, 1 - c][1, 4]オキサジニルから独立して選択される、式 I の化合物である。

30

【0023】

本発明の 1 つまたは複数の態様では、本発明は、 J^Q が C_{1-6} 脂肪族鎖であり、その脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ または $-C(O)-$ で任意選択で置き換えられている、式 I の化合物である。他の態様では、本発明は、 J^Q が、 $-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-(C_{0-4} \text{ アルキル})NH_2$ 、 $-(C_{0-4} \text{ アルキル})NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_{0-4} \text{ アルキル})N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-(C_{0-4} \text{ アルキル})OH$ 、 $-(C_{0-4} \text{ アルキル})O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ または $-(C_{1-3} \text{ アルキル})O(C_{1-2} \text{ アルキル})N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ から独立して選択される、式 I の化合物である。さらに別の態様では、本発明は、 J^Q が、 $-C(O)-$ 、 C_{1-4} アルキルまたは $-(C_{0-4} \text{ アルキル})NH_2$ から独立して選択される、式 I の化合物である。

40

【0024】

一部の実施形態では、本発明は、 J^Q が Q^2 である、式 I の化合物である。別の実施形態では、本発明は、 Q^2 が、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の単環式環である、式 I の化合物である。他の実施形態では、本発明は、 Q^2 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロ

50

ペンチル、シクロヘキシル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニルまたはモルホリニルから独立して選択される、式 I の化合物である。さらに別の実施形態では、本発明は、 Q^2 がオキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである、式 I の化合物である。

【0025】

1 つまたは複数の例では、本発明は、 Q^2 が、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の完全飽和、部分不飽和または芳香族の二環式環である、式 I の化合物である。一部の例では、本発明は、 Q^2 が、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジニルまたは 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジニルから独立して選択される、式 I の化合物である。

10

【0026】

別の態様では、本発明は、2 個出現する J^Q が Q^1 と一緒に架橋環系を形成している、式 I の化合物である。一部の態様では、本発明は、同一原子上に 2 個出現する J^Q が、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の非芳香族環を形成している、式 I の化合物である。さらに別の態様では、本発明は、同一原子上に 2 個出現する J^Q により、それらが結合している原子と一緒にあって、形成された環が、オキセタニル、シクロブチルまたはアゼチジニルから選択される、式 I の化合物である。

20

【0027】

一部の実施形態では、本発明は、 J^R が、酸素、窒素または硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員のヘテロシクリルである、式 I の化合物である。別の実施形態では、本発明は、 J^R が、オキセタニル、ピペリジニル、アゼチジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、1, 4 - ジアゼパニルまたはモルホリニルから独立して選択される、式 I の化合物である。他の実施形態では、本発明は、 J^R がピペラジニルである、式 I の化合物である。

【0028】

さらに別の実施形態では、本発明は、 J^R が、ハロ、= O、- OH、 C_{1-4} アルキル、- (C_{0-4} アルキル) N (C_{1-4} アルキル)₂ または - (C_{0-4} アルキル) O (C_{1-4} アルキル) から独立して選択される、式 I の化合物である。他の実施形態では、本発明は、同一原子上に 2 個出現する J^R が、それらが結合している原子と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の芳香族または非芳香族環を形成している、式 I の化合物である。

30

【0029】

一部の態様では、本発明は、 J^P が、ハロ、- C_{1-4} アルキルであるか、または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の非芳香族環である、式 I の化合物である。他の態様では、本発明は、 J^P が、ピロリジニルまたはオキセタニルから独立して選択される、式 I の化合物である。

【0030】

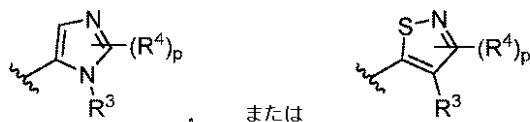
別の態様では、本発明は、T が、- (C_{1-4} アルキル)、- (C_{1-4} アルキル) N (C_{1-4} アルキル)₂、- (C_{1-3} アルキル) O (C_{1-2} アルキル) N (C_{1-3} アルキル)₂、- (C_{1-4} アルキル) OH、- (C_{1-4} アルキル) NH₂ または - (C_{1-4} アルキル) O (C_{1-4} アルキル) から独立して選択される、式 I の化合物である。さらに別の態様では、本発明は、 J^{LT} がハロまたは C_{1-3} アルキルである、式 I の化合物である。

40

【0031】

また他の態様では、本発明は、A が、

【化 8】



から独立して選択される、式 I の化合物である。

【0032】

一部の実施形態では、本発明は、 p が 0 である、式 I の化合物である。他の実施形態では、本発明は、 p が 1 である、式 I の化合物である。

10

【0033】

別の実施形態では、本発明は、 R^4 が、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたはハロから独立して選択される、式 I の化合物である。さらに別の実施形態では、本発明は、 R^4 が、メチルまたはフルオロから独立して選択される、式 I の化合物である。

【0034】

一部の実施形態では、本発明は、 R^3 が $-(L)_n-Q^1$ である、式 I の化合物である。

【0035】

他の実施形態では、本発明は、 n が 0 である、式 I の化合物である。また他の実施形態では、本発明は、 n が 1 である、式 I の化合物である。

20

【0036】

1 つまたは複数の態様では、本発明は、 L が、 $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される、式 I の化合物である。

【0037】

別の実施形態では、本発明は、 Q^1 がフェニルである、式 I の化合物である。さらに別の実施形態では、本発明は、 Q^1 が、3 ~ 6 員のカルボシクリルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルから独立して選択される、式 I の化合物である。一部の実施形態では、本発明は、 Q^1 が、シクロプロピル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラン、ジヒドロピランまたはテトラヒドロピリジンから独立して選択される、式 I の化合物である。また他の実施形態では、本発明は、 Q^1 が 5 ~ 6 員のヘテロアリールである、式 I の化合物である。他の実施形態では、本発明は、 Q^1 が、ピラゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルから独立して選択される、式 I の化合物である。

30

【0038】

一部の実施形態では、本発明は、 J^Q が、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖であって、その脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ もしくは $-C(O)-$ で任意選択で置き換えられている $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖から独立して選択される、式 I の化合物である。別の実施形態では、本発明は、 J^Q が、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される、式 I の化合物である。他の実施形態では、本発明は、 J^Q がメチルである、式 I の化合物である。

【0039】

別の例では、本発明は、 J^R が、ピペリジニルまたはピペラジニルから独立して選択される、式 I の化合物である。

40

【0040】

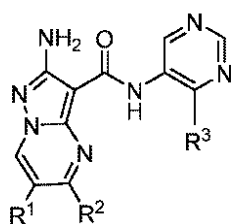
さらに別の例では、本発明は、 J^P が、オキセタニルまたはアゼチジニルから独立して選択される、式 I の化合物である。一部の実施形態では、本発明は、 R^3 が T である、式 I の化合物である。また他の実施形態では、本発明は、T が $C_1 \sim 6$ 脂肪族鎖であり、その脂肪族鎖の最大で 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR-$ または $-C(O)-$ で任意選択で置き換えられている、式 I の化合物である。さらに別の実施形態では、本発明は、T が $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})O(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ である、式 I の化合物である。

【0041】

50

他の実施形態では、本発明の化合物は、式 I - A :

【化 9】



I-A.

10

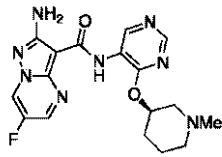
により表される。

【 0 0 4 2 】

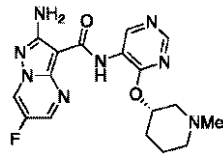
一部の実施形態では、本発明の化合物は、表 1 に表される通りである：

【表 1】

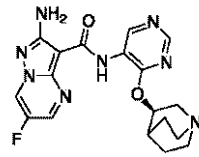
表1



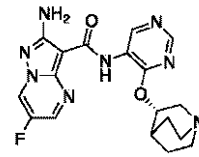
I-A-1



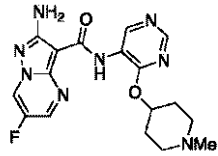
I-A-2



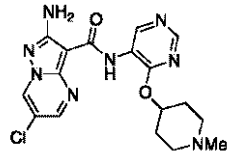
I-A-3



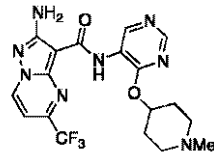
I-A-4



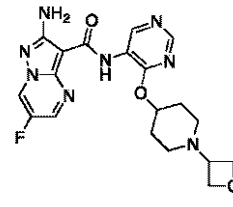
I-A-5



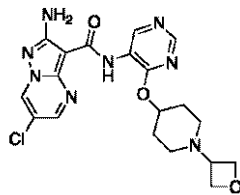
I-A-6



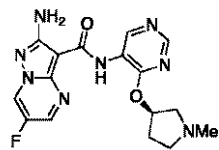
I-A-7



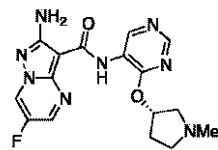
I-A-8



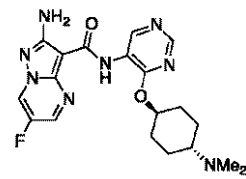
I-A-9



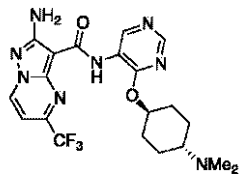
I-A-10



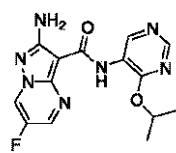
I-A-11



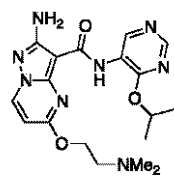
I-A-12



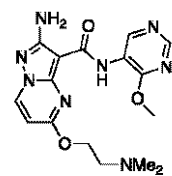
I-A-13



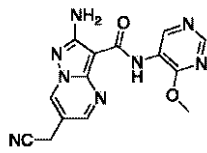
I-A-14



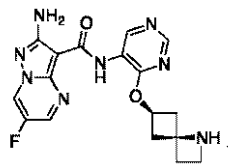
I-A-15



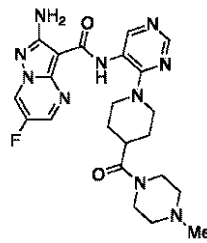
I-A-16



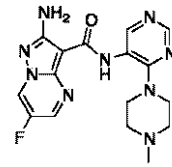
I-A-17



I-A-18



I-A-19



I-A-20.

【 0 0 4 3 】

1 つまたは複数の実施形態では、本発明の化合物は、式 I - B :

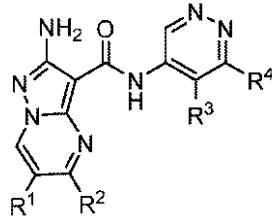
10

20

30

40

【化 1 0】



I-B.

により表される。

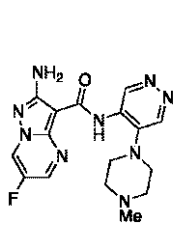
10

【 0 0 4 4】

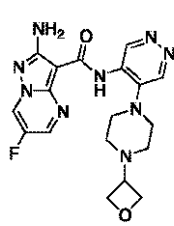
さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、表 2 に表される通りである：

【表 2 - 1】

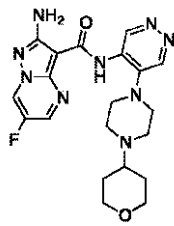
表2



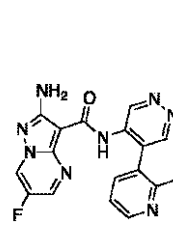
I-B-1



I-B-2

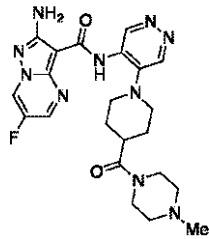


I-B-3

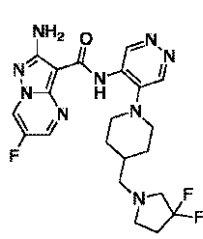


I-B-4

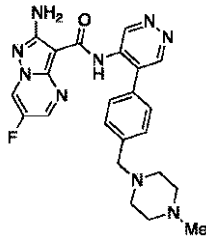
20



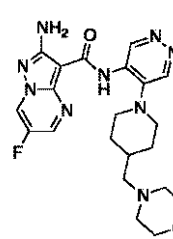
I-B-5



I-B-6

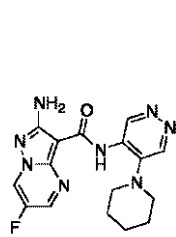


I-B-7

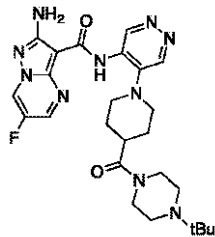


I-B-8

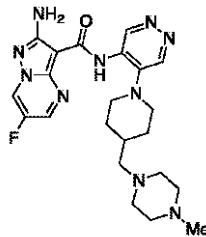
30



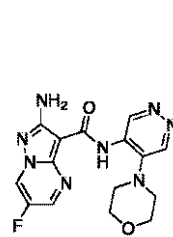
I-B-9



I-B-10



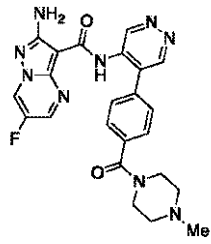
I-B-11



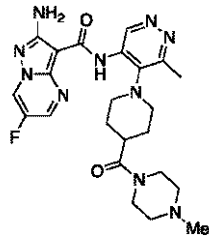
I-B-12

40

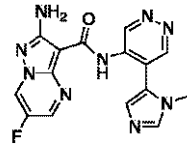
【表 2 - 2】



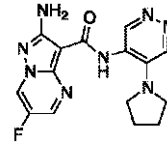
I-B-13



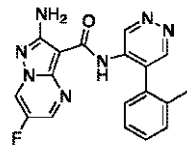
I-B-14



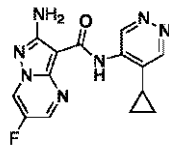
I-B-15



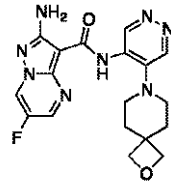
I-B-16



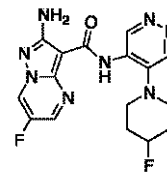
I-B-17



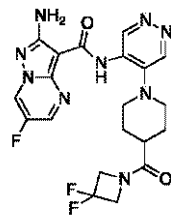
I-B-18



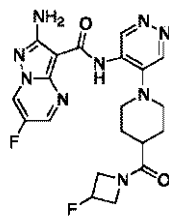
I-B-19



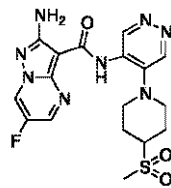
I-B-20



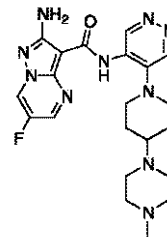
I-B-21



I-B-22



I-B-23

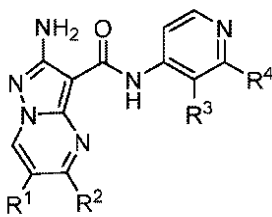


I-B-24.

【 0 0 4 5 】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 I - C :

【化 1 1】



I-C.

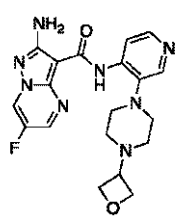
により表される。

【 0 0 4 6 】

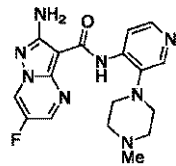
他の実施形態では、本発明の化合物は、表 3 に表される通りである：

【表 3】

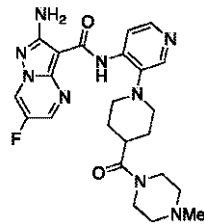
表3



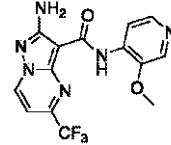
I-C-1



I-C-2

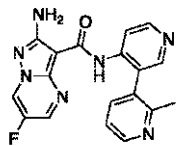


I-C-3

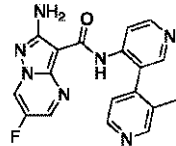


I-C-4

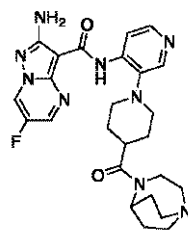
10



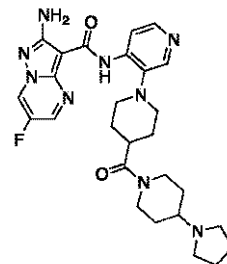
I-C-5



I-C-6

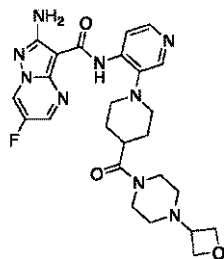


I-C-7

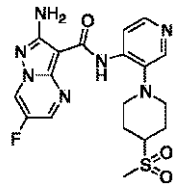


I-C-8

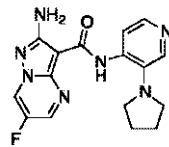
20



I-C-9



I-C-10



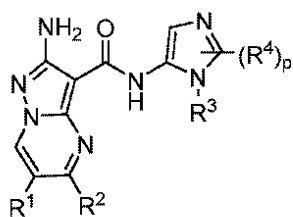
I-C-11.

30

【 0 0 4 7 】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 I - D :

【化 1 2】



I-D.

40

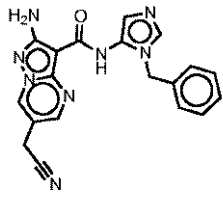
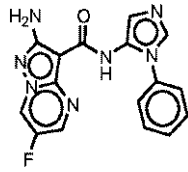
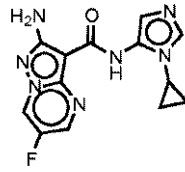
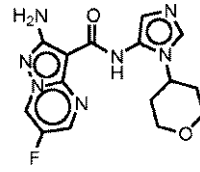
により表される。

【 0 0 4 8 】

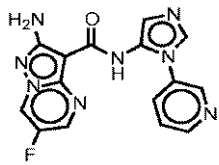
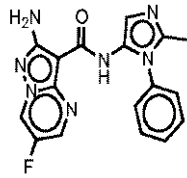
他の実施形態では、本発明の化合物は、表 4 に表される通りである：

50

【表 4】

表4**I-D-1****I-D-2****I-D-3****I-D-4**

10

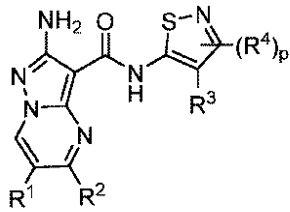
**I-D-5****I-D-6.**

【 0 0 4 9 】

20

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 I - E :

【化 1 3】

**I-E.**

30

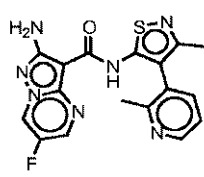
により表される。

【 0 0 5 0 】

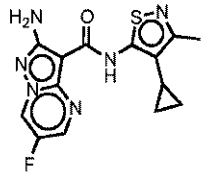
他の実施形態では、本発明の化合物は、表 5 に表される通りである：

【表 5】

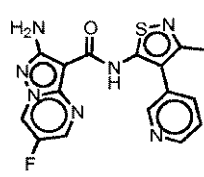
表5



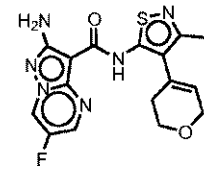
I-E-1



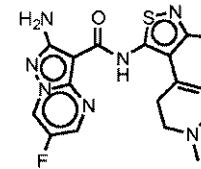
I-E-2



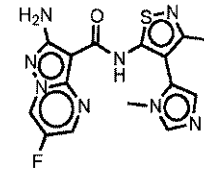
I-E-3



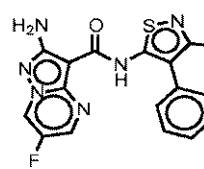
I-E-4



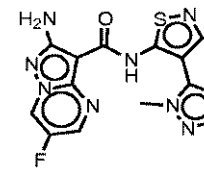
I-E-5



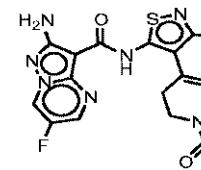
I-E-6



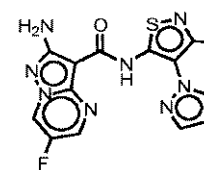
I-E-7



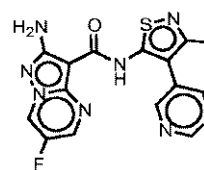
I-E-8



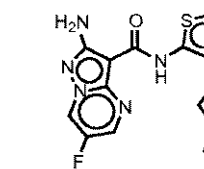
I-E-9



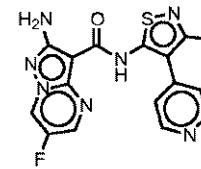
I-E-10



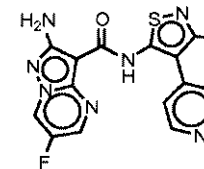
I-E-11



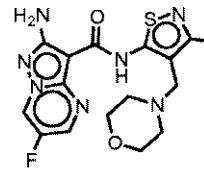
I-E-12



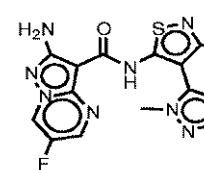
I-E-13



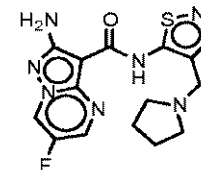
I-E-14



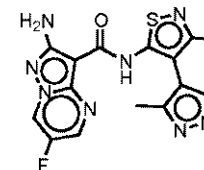
I-E-15



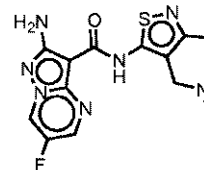
I-E-16



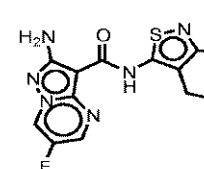
I-E-17



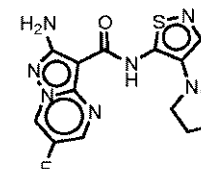
I-E-18



I-E-19



I-E-20



I-E-21.

【 0 0 5 1 】

別の実施形態では、本発明の化合物は、以下：

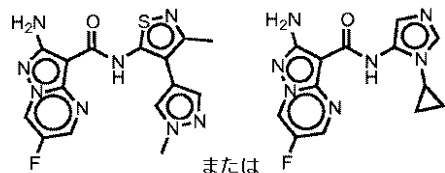
10

20

30

40

【化 1 4】



I-E-12

I-D-3

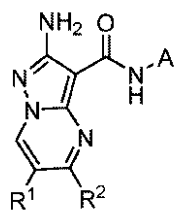
から選択される。

10

【0052】

本発明の別の態様は、式 I の化合物：

【化 1 5】

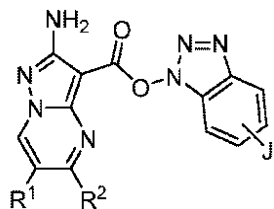


I

20

を調製するためのプロセスであって、式 6 の化合物：

【化 1 6】



6

30

を、適切な条件下で反応させてアミド結合を形成させるステップを含むプロセスを含む。ここで、J、R¹、R²およびAは本明細書で定義する通りである。

【0053】

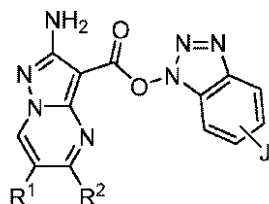
一部の例では、アミド結合を形成させるための適切な条件は、式 6 の化合物を、非プロトン性溶媒中、加熱下で置換ヘテロ芳香族アミンと反応させることを含む。他の例では、非プロトン性溶媒はNMP、任意選択で置換されたピリジンまたはDMFから選択される。別の実施形態では、非プロトン性溶媒は任意選択で置換されたピリジンである。また他の実施形態では、反応温度は少なくとも80である。別の実施形態では、反応温度は少なくとも100である。

40

【0054】

別の実施形態では、上記のプロセスは、式 5 の化合物：

【化 1 7】

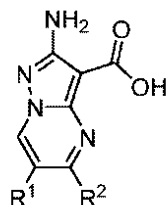


6

を、適切な条件下で反応させて活性化エステルを形成させることにより、式 6 の化合物：

10

【化 1 8】



5

を調製することをさらに含む。ここで、J、R¹ および R² は本明細書で定義する通りである。

20

【0055】

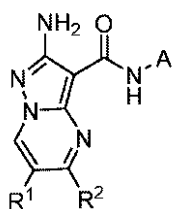
一部の実施形態では、活性化エステルを形成させるための適切な条件は、有機塩基の存在下で、式 5 の化合物をアミドカップリング剤と反応させることを含む。別の実施形態では、有機塩基は脂肪族アミンである。また他の実施形態では、有機塩基は、トリエチルアミンまたは D I P E A から独立に選択される。1 つまたは複数の実施形態では、アミドカップリング剤は、E D C I、T B T U、T C T U、H A T U、T 3 P または C O M U から独立に選択される。さらに別の実施形態では、アミドカップリング剤は、T B T U または T C T U から独立に選択される。また他の実施形態では、アミドカップリング剤は T C T U である。

30

【0056】

本発明の別の態様は、式 I の化合物：

【化 1 9】

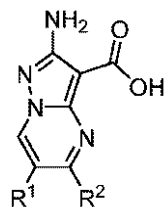


I

40

を調製するためのプロセスであって、式 5 の化合物：

【化 2 0】



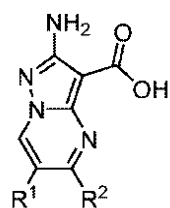
5

を、適切な条件下で反応させてアミド結合を形成させることを含むプロセスを含む。ここで、 R^1 、 R^2 および A は本明細書で定義する通りである。 10

【0057】

本発明のさらに別の態様は、式 5 の化合物：

【化 2 1】

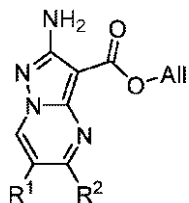


5

20

を調製するためのプロセスであって、式 4 の化合物：

【化 2 2】



4

30

を、適切な加水分解条件下で反応させることによるプロセスを含む。ここで、 R^1 および R^2 は本明細書で定義する通りである。

【0058】

一部の実施形態では、適切な加水分解条件は、金属触媒の存在下で式 4 の化合物をシランと反応させることを含む。他の実施形態では、シランはフェニルシランである。別の実施形態では、金属触媒はパラジウム触媒である。さらに別の実施形態では、パラジウム触媒は $Pd(PPh_3)_4$ である。別の実施形態では、適切な加水分解条件は、金属触媒の存在下で式 4 の化合物を 4 - メチルベンゼンスルフィネートと反応させることを含む。 40

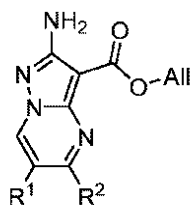
【0059】

さらに他の実施形態では、適切な加水分解条件は、式 4 の化合物を水性アルカリと反応させることを含む。一部の実施形態では、水性アルカリは $LiOH$ 、 $NaOH$ または KOH から選択される。

【0060】

本発明の別の態様は、式 4 の化合物：

【化 2 3】

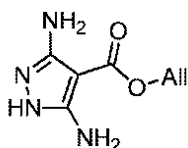


4

10

を、式 3 の化合物：

【化 2 4】



3

を適切な縮合条件下で反応させてピリミジン環を形成することによって調製するプロセスを含む。

20

【0061】

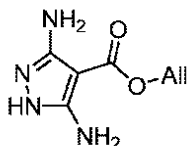
一部の実施形態では、ピリミジン環を形成するために適切な縮合条件は、溶媒の存在下で、式 3 の化合物を 1, 3 - 二求電子種と反応させることを含む。一部の例では、縮合反応は、強塩基の存在下で実施される。一部の実施形態では、強塩基は KOH である。別の実施形態では、縮合反応は、弱塩基の存在下で実施される。さらに別の実施形態では、弱塩基はトリエチルアミンである。別の実施形態では、1, 3 - 二求電子種は、1, 3 - ジアルデヒドまたは 3 - (ジアルキルアミノ) - プロパ - 2 - エナールから選択される。また他の実施形態では、溶媒は、ジオキサン、DMF または水中の DMSO から選択される。他の実施形態では、1, 3 - 二求電子種は、保護された 1, 3 - 二求電子種から *in situ* で生成される。他の実施形態では、1, 3 - 二求電子種は、保護された 1, 3 - 二求電子種から *in situ* で生成される。別の実施形態では、1, 3 - 二求電子種は、スルホン酸の存在下で、ケタールから生成される。一部の実施形態では、スルホン酸は PTSA である。

30

【0062】

本発明の別の態様は、式 3 の化合物：

【化 2 5】

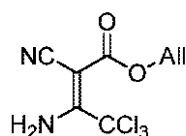


3

40

を、式 2 の化合物：

【化 2 6】



2

を適切な縮合条件下で反応させてピラゾール環を形成することによって調製するプロセスを含む。

10

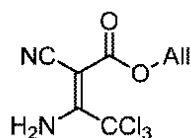
【0063】

一部の実施形態では、ピラゾール環を形成するために適切な縮合条件は、非プロトン性溶媒の存在下、塩基性条件下で、式2の化合物をヒドラジンまたはヒドラジン水和物と反応させることを含む。別の実施形態では、非プロトン性溶媒はDMFである。さらに別の実施形態では、塩基性条件は、酢酸カリウムまたは酢酸ナトリウムの存在下で、式2の化合物を反応させることを含む。

【0064】

本発明のさらに別の態様は、式2の化合物：

【化 2 7】

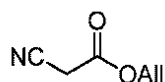


2

20

を、式1の化合物：

【化 2 8】



1

30

を適切なアニオン縮合条件下で反応させることによって調製するプロセスを含む。

【0065】

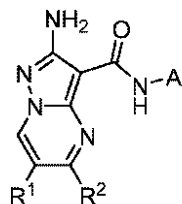
一部の実施形態では、適切なアニオン縮合条件は、1) 溶媒の存在下で、式1の化合物を塩基と反応させて式1の化合物のアニオンを生成させることと；2) 式1の化合物のアニオンをトリクロロアセトニトリルと反応させることを含む。また他の実施形態では、塩基は酢酸カリウムである。さらに別の実施形態では、溶媒はアルコールである。他の実施形態では、溶媒はイソプロピルアルコールである。

40

【0066】

本発明の別の態様は式Iの化合物：

【化 2 9】

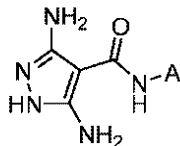


I

を調製するためのプロセスであって、式 9 の化合物：

10

【化 3 0】



9

を、適切な縮合条件下で反応させてピリミジン環を形成することを含むプロセスを含む。
ここで、 R^1 、 R^2 および A は本明細書で定義する通りである。

20

【0067】

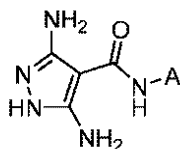
一部の実施形態では、ピリミジン環を形成するための適切な縮合条件は、溶媒の存在下で、式 9 の化合物を 1, 3 - 二求電子種と反応させることを含む。別の実施形態では、1, 3 - 二求電子種は 1, 3 - ジアルデヒドまたは 3 - (ジアルキルアミノ) - プロパ - 2 - エナールから選択される。また他の実施形態では、溶媒は、ジオキサン、水中の *i*PrOH、水中の DMF または DMSO から選択される。他の実施形態では、1, 3 - 二求電子種は、保護された 1, 3 - 二求電子種から *in situ* で生成される。別の実施形態では、1, 3 - 二求電子種は、スルホン酸の存在下でケタールから生成される。さらに別の実施形態では、スルホン酸は PTSA である。

【0068】

本発明のさらに別の態様は、式 9 の化合物：

30

【化 3 1】

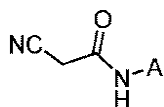


9

を調製するためのプロセスであって、式 8 の化合物：

【化 3 2】

40



8

を、適切な縮合条件下で反応させてピラゾール環を形成することによるプロセスを含む。

【0069】

一部の実施形態では、ピラゾール環を形成するための適切な縮合条件は、1) 溶媒の存在下で、式 8 の化合物を塩基と反応させて式 I の化合物のアニオンを生成させることと；
2) アニオンをトリクロロアセトニトリルと反応させることと；3) 非プロトン性溶媒の

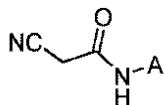
50

存在下で、2)からの生成物をヒドラジンまたはヒドラジン水和物と反応させることを含む。別の実施形態では、非プロトン性溶媒はNMPまたはDMFである。一部の実施形態では、塩基は、酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウムから選択される。

【0070】

別の実施形態は、式8の化合物：

【化33】

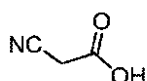


8

10

を調製するためのプロセスであって、式7の化合物：

【化34】



7

を、適切な条件下で反応させてアミド結合を形成することによるプロセスを含む。

20

【0071】

一部の例では、アミド結合を形成するための適切な条件は、非プロトン性溶媒および有機塩基の存在下で、アミドカップリング剤を伴って、式7の化合物を置換ヘテロ芳香族アミンと反応させることを含む。他の例では、非プロトン性溶媒はNMP、DCMまたはDMFから選択される。別の実施形態では、有機塩基は脂肪族アミンである。また他の実施形態では、有機塩基は、トリエチルアミンまたはDIEAから独立に選択される。さらに別の実施形態では、アミドカップリング剤は、TBTUまたはTCTUから独立に選択される。また他の実施形態では、反応温度は少なくとも80である。別の実施形態では、反応温度は少なくとも100である。

【0072】

30

本発明の化合物には、本明細書で一般的に説明するものが含まれ、それらは本明細書で開示するクラス、サブクラスおよび種によってさらに例示される。本明細書で使用するように、別段の指定のない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的として、化学元素は元素周期表、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics、第75版にしたがって特定される。さらに、有機化学の一般原理は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito:1999年および「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版:Smith, M.B.およびMarch, J.編、John Wiley & Sons、New York:2001年に記載されている。これらの内容全体を参照により本明細書に組み込む。

【0073】

40

本明細書で説明するように、指定された原子の数の範囲は、その中の任意の整数を含む。例えば、1~4個の原子を有する基は、1、2、3または4個の原子を有することができる。

【0074】

本明細書で説明するように、本発明の化合物は、本明細書で一般的に例示されるか、または、本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種によって例示されるものなどの1つもしくは複数の置換基で任意選択で置換されていてよい。「任意選択で置換された」という語句は、「置換または非置換」という語句と互換的に使用されることが認識される。一般に、「置換された」という用語は、「任意選択で」という用語に先行されていていなくても、所与の構造における指定された置換基の基での水素基の置き換えを指す。別段の指

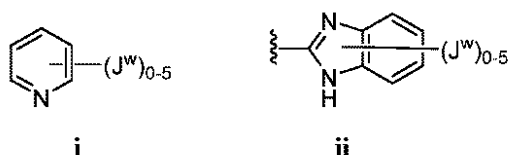
50

定の無い限り、任意選択で置換された基は、その基の各置換可能な位置で置換基を有することができ、所与の任意の構造において2つ以上の位置が指定された基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基はすべての位置で同じであっても異なっているてもよい。本発明で想定される置換基の組合せは、安定であるまたは化学的に実現可能な化合物の生成をもたらすものであることが好ましい。

【0075】

別段の指定の無い限り、環の中心から引かれた結合によって連結されている置換基は、その置換基がその環の中の任意の位置と結合していることを意味する。例えば以下の例 i では、 J^w は、ピリジル環上の任意の位置と結合している。二環式については、両方の環を通して引かれた結合は、その置換基が二環式環の任意の位置から結合していることを表す。例えば以下の例 ii では、 J^w は、5員環（例えば窒素原子上）および6員環と結合している。

10



【0076】

本明細書で使用する「安定である」という用語は、それらの製造、検出、回収、精製、および本明細書で開示する目的の1つまたは複数のための使用を可能にする条件を施したとき、実質的に変化しない化合物を指す。一部の実施形態では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または他の化学的に反応性の条件の非存在下、40 またはそれ未満の温度で保持した場合、少なくとも1週間、実質的に変化しない化合物である。

20

【0077】

本明細書で使用する「供与結合」という用語は、そのうちの一方が、形成される錯体において共有される電子対の供与体として、他方が、その受容体としての役目を果たす分子種間の相互作用によって形成される配位結合と定義される。

【0078】

30

本明細書で使用する「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和しているか、またはその分子の残りとの単一の結合点を有する1つもしくは複数の不飽和単位を含有する、直鎖状（すなわち、非分岐状）、分岐状または環状、置換または非置換炭化水素鎖を意味する。

【0079】

別段の指定の無い限り、脂肪族基は1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪族基は1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。また他の実施形態では、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。脂肪族基は、直鎖状もしくは分岐状、置換もしくは非置換のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基であってよい。具体例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*sec*-ブチル、ビニル、*n*-ブテニル、エチニルおよび*tert*-ブチルが含まれる。脂肪族基は、環状であっても、また、直鎖状もしくは分岐状の基と環状基の組合せを有しているてもよい。そうした種類の脂肪族基の例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $CH_2CH_2CH(CH_3)-$ シクロヘキシルが含まれる。

40

【0080】

「シクロ脂肪族」（または「炭素環」もしくは「カルボシクリル」という用語は、完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するがそれは芳香族で

50

はなく、前記二環式環系中の任意の個別の環が3～7員を有する分子の残りとの単一の結合点を有する単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素を指す。シクロ脂肪族基の例には、これらに限定されないが、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基が含まれる。具体例には、これらに限定されないが、シクロヘキシル、シクロプロピルおよびシクロブチルが含まれる。

【0081】

本明細書で使用する「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、その中の1つもしくは複数の環員が独立に選択されたヘテロ原子である非芳香族、単環式、二環式または三環式の環系を意味する。一部の実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」基は、1つもしくは複数の環員が酸素、硫黄、窒素またはリンから独立に選択されるヘテロ原子であり、その系の各環が3～7個の環員を含む3～14個の環員を有する。

10

【0082】

複素環の例には、これらに限定されないが、3-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンゾイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-テトラヒドロピペラジニル、2-テトラヒドロピペラジニル、3-テトラヒドロピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、5-ピラゾリニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、5-イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、および1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オンが含まれる。

20

【0083】

環状基（例えば、シクロ脂肪族および複素環）は直鎖状の縮合、架橋、またはスピロ環であってよい。

【0084】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（任意の酸化形態の窒素、硫黄、リンまたはケイ素；四級化形態の任意の塩基性窒素または；複素環式環の置換可能な窒素、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルのような)、NH(ピロリジニルのような)もしくは NR^+ (N-置換ピロリジニルのような)を含む)の1つまたは複数を意味する。

30

【0085】

本明細書で使用する「不飽和」という用語は、ある部分が、1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。当業者には公知であるように、不飽和基は、部分的に不飽和であっても完全に不飽和であってもよい。部分不飽和の基の例には、これらに限定されないが、ブテン、シクロヘキセンおよびテトラヒドロピリジンが含まれる。完全に不飽和の基は、芳香族、反芳香族または非芳香族であってよい。完全に不飽和の基の例には、これらに限定されないが、フェニル、シクロオクタテトラエン、ピリジル、チエニルおよび1-メチルピリジン-2(1H)-オンが含まれる。

40

【0086】

本明細書で使用する「アルコキシ」または「チオアルキル」という用語は、酸素（「アルコキシ」）または硫黄（「チオアルキル」）原子を介して結合している先に定義したようなアルキル基を指す。

【0087】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロ脂肪族」および「ハロアルコキシ」という用語は、場合によって1個または複数のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケ

50

ニルまたはアルコキシを意味する。この用語は、 $-CF_3$ および $-CF_2CF_3$ などのペルフルオロ化されたアルキル基を含む。

【0088】

「ハロゲン」、「ハロ」および「hal」という用語は、F、Cl、Br または I を意味する。

【0089】

単独か、または「アリアルアルキル」、「アリアルアルコキシ」もしくは「アリアルオキシアルキル」の場合のようなより大きい部分の一部として使用される「アリアル」という用語は、全部で5～14個の環員を有する単環式、二環式および三環式の環系であって、その系の中の少なくとも1つの環が芳香族であり、その系の各環が3～7個の環員を含む環系を指す。「アリアル」という用語は、「アリアル環」という用語と互換的に使用することができる。

10

【0090】

単独か、または「ヘテロアリアルアルキル」または「ヘテロアリアルアルコキシ」の場合のようなより大きい部分の一部として使用される「ヘテロアリアル」という用語は、全部で5～14個の環員を有する単環式、二環式および三環式の環系であって、その系の中の少なくとも1つの環が芳香族であり、その系の中の少なくとも1つの環が1個または複数のヘテロ原子を含み、その系の各環が3～7個の環員を含有する環系を指す。「ヘテロアリアル」という用語は、「ヘテロアリアル環」という用語または「複素芳香族」という用語と互換的に使用することができる。ヘテロアリアル環の例には、これらに限定されないが、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2-トリアゾリルおよび5-トリアゾリル）、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば、2-インドリル）、ピラゾリル（例えば、2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル）、およびイソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、または4-イソキノリニル）が含まれる。

20

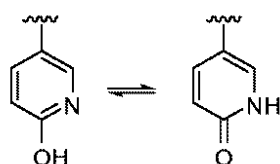
30

【0091】

「ヘテロアリアル」という用語は、2つの異なる形態間で平衡状態で存在するある特定の種類のヘテロアリアル環を含むことを理解すべきである。より具体的には、例えば、ヒドロピリジンおよびピリジノン（同様にヒドロキシピリミジンおよびピリミジノン）のような種は、「ヘテロアリアル」の定義内に包含されることを意味する。

40

【化36】



【0092】

本明細書で使用する「保護基 (protecting group)」と「保護的基 (protective group)」という用語は、互いに交換可能であり、これは、複数の反応部位を有する化合物中の1つまたは複数の所望の官能基を一時的に遮断するために使用される作用剤を指す。あ

50

る特定の実施形態では、保護基は、以下の特徴、すなわち：a)官能基に選択的に付加されて、b)他の反応部位の1つまたは複数で起こる反応に対して安定である、保護された基体を良好な収率で得ること；およびc)再生し脱保護された官能基を攻撃しない試薬によって良好な収率で選択的に取り外し可能であることの1つもしくは複数、または好ましくはそのすべてを有する。当業者には理解されるように、一部の場合、試薬は、化合物の他の反応基を攻撃しない。他の場合、試薬は、化合物の他の反応基とも反応することができる。保護基の例は、Greene, T.W., Wuts, P. G in 「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、New York：1999年（およびこの本の他の版）に詳述されている。その内容全体を参照により本明細書に組み込む。本明細書で使用する「窒素保護基」という用語は、多官能性化合物中の1つまたは複数の所望の窒素反応部位を一時的に遮断するために使用される作用剤を指す。好ましい窒素保護基も、上記の保護基について例示した特徴を有しており、窒素保護のある特定の例は、やはり、Greene, T.W., Wuts, P. G in 「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、New York：1999年の第7章に詳述されている。その内容全体を参照により本明細書に組み込む。

10

【0093】

一部の実施形態では、アルキルまたは脂肪族鎖のメチレン単位は、別の原子または基で任意選択で置き換えられている。そうした原子または基の例には、これらに限定されないが、窒素、酸素、硫黄、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ が含まれる。これらの原子または基を組み合わせ、より大きな基を形成させることができる。そうした大きな基の例には、これらに限定されないが、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ および $-NRSO_2NR-$ が含まれる。ここで、Rは例えばHまたは C_{1-6} 脂肪族である。これらの基は、単結合、二重結合または三重結合を介して脂肪族鎖のメチレン単位と結合してよいことを理解すべきである。二重結合を介して脂肪族鎖と結合している任意選択の置き換えの例（この場合窒素原子）は $-CH_2CH=N-CH_3$ である。一部の例、特に末端上で、任意選択の置き換えは三重結合を介して脂肪族基と結合することができる。この1つの例は $CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ である。この場合、末端窒素は別の原子と結合していないことを理解すべきである。

20

30

【0094】

「メチレン単位」という用語は、分岐状または置換メチレン単位を指すこともできることを理解すべきである。例えば、イソプロピル部分 $[-CH(CH_3)_2]$ において、第1の上記「メチレン単位」を置き換える窒素原子（例えば、NR）は、ジメチルアミン $[-N(CH_3)_2]$ をもたらすことになる。このような例では、当業者は、窒素原子はそれと結合した任意の追加の原子をもたないことになり、この場合「NR」からの「R」は存在しないことが理解される。

【0095】

別段の指定のない限り、任意選択の置き換えは化学的に安定な化合物を形成する。任意選択の置き換えは、その鎖内、および/またはその鎖のいずれかの末端の両方、すなわち結合点でもかつ/または末端でも起こり得る。2つの任意選択の置き換えは、それが化学的に安定な化合物をもたらす限り、鎖の中で互いに隣接していてもよい。例えば、 C_3 脂肪族は、任意選択で、2個の窒素原子で置き換えられて $-C-N-N$ を形成してよい。任意選択の置き換えは、鎖中の炭素原子のすべてを完全に置き換えることもできる。例えば、 C_3 脂肪族は、任意選択で $-NR-$ 、 $-C(O)-$ または $-NR-$ で置き換えられて $-NRC(O)NR-$ （尿素）を形成してよい。

40

【0096】

別段の指定のない限り、置き換えが末端で起こる場合、その置き換え原子は末端上の水素原子と結合する。例えば、 $-CH_2CH_2CH_3$ のメチレン単位が任意選択で $-O-$ で

50

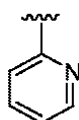
置き換えられた場合、得られる化合物は $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であってよい。別の例では、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ のメチレン単位が任意選択で $-\text{NH}-$ で置き換えられた場合、得られる化合物は $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ であってよい。末端原子が自由原子価電子を全く含まない場合、水素原子が末端にある必要はない（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ）ことを理解すべきである。

【0097】

別段の指定のない限り、本明細書で表示する構造は、その構造のすべての異性（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何、立体配座および回転）形態を含むことも意味する。例えば、各不斉中心についての R 型および S 型構造、(Z) 型および (E) 型二重結合異性体ならびに (Z) 型および (E) 型立体配座異性体は本発明に含まれる。当業者に理解されるように、置換基は、回転可能な任意の結合周りを自由に回転することができる。例えば、

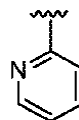
10

【化37】



と表示された置換基は

【化38】



も表す。

20

【0098】

したがって、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何、立体配座および回転（異性体）混合物は本発明の範囲内である。

【0099】

別段の指定のない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は本発明の範囲内である。

30

【0100】

さらに、別段の指定のない限り、本明細書で表示する構造は、1つまたは複数の同位体的に濃縮された原子の存在だけが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C - もしくは ^{14}C - 豊富な炭素による炭素の置き換えを除いて、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そうした化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析用のツールまたはプローブとして有用である。

薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、プロドラッグおよび他の誘導体

【0101】

40

本明細書で説明する化合物は、遊離形態で、また適切な場合、塩として存在することができる。薬学的に許容されるそのような塩は、医学的な目的で、以下で説明するような化合物を投与するのに有用であるため、特に興味深いものである。薬学的に許容されない塩は、単離および精製のための製造プロセスにおいて、一部の場合、立体異性形態の本発明の化合物またはその中間体の分離において使用するのに有用である。

【0102】

本明細書で使用する「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の副作用、例えば毒性、炎症、アレルギー反応などを伴うことなくヒトや下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、かつ、妥当な便益/リスク比に相応している化合物の塩を指す。

50

【0103】

薬学的に許容される塩は当業界で周知である。例えば、S.M.Bergeらは、J.Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1～19頁において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。これを参照により本明細書に組み込む。本明細書で説明する化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが含まれる。これらの塩は、その化合物の最終的な単離および精製の間に *in situ* で調製することができる。

【0104】

本明細書で説明する化合物が、塩基性基または十分に塩基性のバイオアイソスターを含有する場合、酸付加塩は、1) その遊離塩基形態の精製化合物を適切な有機または無機酸と反応させ、2) 形成した塩を単離することによって調製することができる。実際、酸付加塩は使用のためにより好都合な形態である可能性があり、その塩の使用は遊離塩基形態の使用ということになる。

10

【0105】

薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸で、あるいは、イオン交換などの当業界で使用される他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、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、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、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、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、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、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

20

30

【0106】

本明細書で説明する化合物がカルボキシ基または十分に酸性のバイオアイソスターを含有する場合、塩基付加塩は、1) その酸形態の精製化合物を適切な有機または無機塩基と反応させ、2) 形成した塩を単離することによって調製することができる。実際、塩基付加塩の使用は、より好都合な可能性があり、塩形態の使用は、本質的に遊離酸形態の使用ということになる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、リチウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウムおよびカルシウム）、アンモニウムおよび $N^+(C_1 - 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が含まれる。本発明は、本明細書で開示する化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。水溶性もしくは油性または分散性の生成物を、そうした四級化により得ることができる。

40

【0107】

塩基性付加塩には、薬学的に許容される金属およびアミン塩が含まれる。適切な金属塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、亜鉛、マグネシウムおよびアルミニウムのものが含まれる。ナトリウムおよびカリウム塩が一般に好ましい。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された非毒性のアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。適切な無機塩基付加塩は、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛などを含む金属塩基から調製される

50

。適切なアミン塩基付加塩は、それらの低い毒性および医学的用途に対する許容性のため、医薬品化学においてしばしば使用されるアミンから調製される。アンモニア、エチレンジアミン、N - メチル - グルカミン、リシン、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 (dietanolamine)、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、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロアピエチルアミン、N - エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、ジシクロヘキシルアミンなどが、適切な塩基付加塩の例である。

10

【0108】

他の酸および塩基を、それら自体薬学的に許容されるものではなくても、本明細書で説明する化合物およびそれらの薬学的に許容される酸または塩基付加塩を得るのに中間体として有用な塩の調製において使用することができる。

【0109】

本発明は、異なる薬学的に許容される塩の混合物 / 組合せを含み、また遊離形態および薬学的に許容される塩での化合物の混合物 / 組合せも含むことを理解すべきである。

【0110】

本明細書で説明する化合物は、薬学的に許容される溶媒和物 (例えば、水和物) および包接化合物としても存在することができる。本明細書で使用する「薬学的に許容される溶媒和物」という用語は、1つまたは複数の薬学的に許容される溶媒分子と本明細書で説明する化合物の1つとの会合によって形成される溶媒和物である。溶媒和物という用語は水和物 (例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など) を含む。

20

【0111】

本明細書で使用する「水和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合された化学量論または非化学量論量の水をさらに含む、本明細書で説明する化合物またはその塩を意味する。

【0112】

本明細書で使用する「包接化合物」という用語は、その中に閉じ込まれたゲスト分子 (例えば、溶媒または水) を有する空間 (例えば、チャネル) を含有する、結晶格子の形態の本明細書で説明する化合物またはその塩を意味する。

30

【0113】

本明細書で説明する化合物に加えて、これらの化合物の薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグは、本明細書で特定される障害を処置または防止するための組成物において使用することもできる。

【0114】

「薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグ」は、レシピエントに投与されると、直接的または間接的に、本明細書で説明する化合物または阻害的に活性な代謝物もしくはその残基を提供することができる、本明細書で説明する化合物の任意の薬学的に許容されるそのエステル、エステルの塩または他の誘導体もしくは塩を含む。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、そうした化合物を患者に投与した場合、化合物の生物学的利用能を増大させる (例えば、経口投与された化合物がより簡単に血液中に吸収させることによって)、または、生物学的コンパートメント (例えば、脳またはリンパ系) への親化合物の送達を、親種と比べて増進させるものである。

40

【0115】

別段の指定のない限り、本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下 (in vitro または in vivo) で加水分解する、酸化する、あるいは反応して、本明細書で説明する化合物を提供できる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でのそうした反応によって活性になることができる、あるいは、それらは、それらの未反応形態で活性を有することができる。本発明において考慮され

50

るプロドラッグの例には、これらに限定されないが、生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性カーボネート、生物加水分解性ウレイドおよび生物加水分解性ホスフェート類似体などの生物加水分解性部分を含む本発明の化合物の類似体または誘導体が含まれる。プロドラッグの他の例には、-NO、-NO₂、-ONOまたは-ONO₂部分を含む本明細書で説明する化合物の誘導体が含まれる。プロドラッグは一般に、BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995年) 172~178、949~982頁 (Manfred E. Wolff ed., 第5版) に記載されているものなどの周知の方法を使用して調製することができる。

略語

【0116】

以下の略語を使用する：

| | | |
|--------------------|---|----|
| DMSO | ジメチルスルホキシド | |
| DCM | ジクロロメタン | |
| ATP | アデノシン三リン酸 | |
| ¹ H NMR | プロトン核磁気共鳴 | |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー | |
| LCMS | 液体クロマトグラフィー - 質量分析 | |
| Rt | 保持時間 | |
| RT | 室温 | |
| TEA | トリエチルアミン | 20 |
| NMP | N - メチル - 2 - ピロリドン | |
| TFA | トリフルオロ酢酸 | |
| DMF | ジメチルホルムアミド | |
| DIPEA | N, N - ジイソプロピルエチルアミン | |
| mCPBA | メタ - クロロ過安息香酸 | |
| Bp | 沸点 | |
| THF | テトラヒドロフラン | |
| HOBT | ヒドロキシベンゾトリアゾール | |
| HATU | 1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b]ピリジニウム3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート | 30 |
| T3P | プロピルホスホン酸無水物 | |
| COMU | 1 - [(1 - (シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) - ジメチルアミノ - モルホリノ)] ウロニウムヘキサフルオロホスフェート | |
| TBTU | 2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメ チルウロニウムテトラフルオロボレート | |
| TCTU | O - (6 - クロロ - 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート | |
| EDCI | 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド | |

化合物の使用

【0117】

本発明の一態様は、ATRキナーゼの阻害剤であり、したがって、ATRがその疾患、状態または障害に関与している対象または患者における疾患、状態または障害を処置するまたはその重症度を軽減するのに有用な化合物を提供する。

【0118】

本明細書で使用する「対象」および「患者」という用語は、互換的に使用される。「対象」および「患者」という用語は動物を指し、より具体的にはヒトを指す。一実施形態では、対象は、ラットまたはイヌなどの非ヒト動物である。好ましい実施形態では、対象はヒトである。

【0119】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、過度のまたは異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患、障害および状態の処置に有用な化合物を提供する。そうした疾患には、増殖性または過剰増殖性疾患が含まれる。増殖性および過剰増殖性疾患の例には、これらに限定されないが、がんおよび骨髄増殖性障害が含まれる。

【0120】

一部の実施形態では、前記化合物は、式 I の化合物からなる群から選択される。別の態様では、前記化合物は、式 I - A からなる群から選択される。本発明のさらに別の態様では、前記化合物は、式 I - B からなる群から選択される。また他の実施形態では、前記化合物は、式 I - C からなる群から選択される。別の実施形態では、前記化合物は、式 I - D からなる群から選択される。一部の実施形態では、前記化合物は、式 I - E からなる群から選択される。「がん」という用語には、これらに限定されないが、以下のがんが含まれる。口腔：頬側口腔、口唇、舌、口、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：非小細胞、気管支がん（扁平細胞または類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺泡（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；消化器：食道（扁平細胞がん、喉頭、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP 産生腫瘍）、小腸（small bowel）または小腸（small intestine）（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫（Kaposi's sarcoma）、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（large bowel）または大腸（large intestine）（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸 - 直腸、結腸直腸；直腸、尿生殖路：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平細胞がん、移行細胞がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、睾丸（セミノーマ、奇形腫、胎生期がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、オステオクロンフロマ（骨軟骨性外骨腫（osteocartilaginous exostoses））、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液性線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科/女性：子宮（子宮内膜がん）、子宮頸部（子宮頸がん、前腫瘍性子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん〔漿液性嚢胞腺がん、ムチン性嚢胞腺がん、未分類癌腫〕、顆粒膜 - 莢膜細胞腫（granulosa - thecal cell tumors）、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、陰門（扁平細胞がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん、扁平細胞がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌腫）、胸部；血液学的：血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕ヘアリー細胞；リンパ系障害；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平細胞がん、カボジ肉腫、ケラトアカントーマ、異形成性母斑、脂肪腫、脈管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：乳頭状甲状腺がん、濾胞性甲状腺がん、未分化甲状腺がん、髄様甲状腺がん、多発性内分泌腫瘍症 2 A 型、多発性内分泌腫瘍症 2 B 型、家族性髄様甲状腺がん、褐色細胞腫、傍神経節腫；および副腎：神経芽細胞腫。

【0121】

一部の実施形態では、がんは、肺または膵臓のがんから選択される。他の実施形態では、がんは、肺がん、頭頸部がん、膵臓がん、胃がんまたは脳がんから選択される。さらに他の実施形態では、がんは、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、胆道がん、頭頸部がん、膀胱がん、結腸直腸がん、神経膠芽腫、食道がん、乳がん、肝細胞がんまたは卵

巣がんから選択される。

【0122】

一部の実施形態では、がんは肺がんである。他の実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がんまたは小細胞肺がんである。別の実施形態では、がんは非小細胞肺がんである。さらに別の実施形態では、非小細胞肺がんは扁平上皮非小細胞肺がんである。

【0123】

したがって、本明細書で提供する「がん細胞」という用語は、上に特定した状態のいずれか1つに罹患した細胞を含む。一部の実施形態では、がんは、結腸直腸、甲状腺または乳がんから選択される。他の実施形態では、がんはトリプルネガティブ乳がんである。

【0124】

「骨髄増殖性障害」という用語は、真性赤血球増加症、血小板血症、骨髄線維症での骨髄様化生、好酸球増加症候群、若年性骨髄単球性白血病、全身性肥満細胞疾患および造血障害、特に急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性前骨髄球性白血病（APL）および急性リンパ性白血病（ALL）などの障害を含む。

医薬組成物

【0125】

本発明は、ATRキナーゼの阻害剤として有用な化合物および組成物も提供する。

【0126】

本発明の一態様は、本明細書で説明するような化合物のいずれかを含み、任意選択で薬学的に許容される担体、補助剤またはビヒクルを含む薬学的に許容される組成物を提供する。

【0127】

本明細書で使用するような薬学的に許容される担体、補助剤またはビヒクルには、所望される特定の剤形に適した、あらゆる溶媒、賦形剤または他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980年)は、薬学的に許容される組成物を製剤化するのに使用される様々な担体、およびその調製のための公知の技術を開示している。何らかの望ましくない生物学的影響をもたらす、あるいはその薬学的に許容される組成物の他の任意の成分と有害な形で相互作用するなどによって、慣用的な任意の担体媒体が本発明の化合物と適合しない場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内であるものとする。

【0128】

薬学的に許容される担体として働くことができる物質の一部の例には、これらに限定されないが、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、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えばプロタミン硫酸塩、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、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、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-ブロックポリマー、羊毛脂、糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えばトウモロコシデンプンおよびパレイショデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガント末；モルト；ゼラチン；タルク；添加剤、例えばココアバターおよび坐剤用ワックス；油、例えばピーナッツ油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；コーンオイルおよび大豆油；グリコール；例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性の適合性滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムが含まれ、また、

10

20

30

40

50

処方者の判断にしたがって、着色剤、解除剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および酸化防止剤も、組成物中に存在してよい。

併用治療

【0129】

本発明の別の態様は、それを必要とする対象のがんを処置する方法であって、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩および追加の治療剤の投与を含む方法を対象とする。一部の実施形態では、前記方法は、その化合物またはその薬学的に許容される塩および追加の治療剤の逐次または同時投与を含む。

【0130】

本明細書で使用する「併用して」または「同時投与」という用語は、2つ以上の治療（例えば、1つまたは複数の治療剤）の使用を指すために互換的に使用することができる。この用語の使用は、治療（例えば、治療剤）が対象に施される順番を制限するものではない。

10

【0131】

一部の実施形態では、前記追加の治療剤は抗がん剤である。他の実施形態では、前記追加の治療剤はDNA損傷剤である。さらに他の実施形態では、前記追加の治療剤は、放射線治療、化学治療、または放射線感作物質および化学感作物質などの放射線治療または化学治療と一般に併用される他の作用剤から選択される。さらに他の実施形態では、前記追加の治療剤は電離放射線である。

【0132】

当業者には公知であるように、放射線感作物質は、放射線治療と併用することができる作用剤である。放射線感作物質は、これらに限定されないが、がん細胞を放射線治療に対してより感作性にする、放射線治療と相乗的に機能して改善された相乗効果を提供すること、放射線治療と付加的に機能すること、または放射線治療によって引き起こされる損傷から周囲の健全な細胞を保護することを含む様々な異なる仕方で機能する。同じように、化学感作物質は、化学治療と併用することができる作用剤である。同様に、化学感作物質は、これらに限定されないが、がん細胞を化学治療に対してより感作性にする、化学治療と相乗的に機能して改善された相乗効果を提供すること、化学治療と付加的に機能すること、または化学治療によって引き起こされる損傷から周囲の健全な細胞を保護することを含む様々な異なる仕方で機能する。

20

30

【0133】

本発明の化合物と併用することができるDNA損傷剤の例には、これらに限定されないが、白金製剤、例えばカルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチンおよび他の誘導体；トポI阻害剤、例えばトポテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカンおよび他の誘導体；代謝拮抗物質、例えば葉酸ファミリー（メトトレキセート、ペメトレキセドおよび類縁体）；プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト（チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル（5FU）および類縁体）；アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード（シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミドおよび類縁体）；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン）；トリアゼン（ダカルバジン、テモゾロミド）；スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）；プロカルバジンおよびアジリジン；抗生物質、例えばヒドロキシウレア、アントラサイクリン（ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよび他の誘導体）；アントラセンジオン（ミトキサントロンおよび類縁体）；ストレプトミセスファミリー（ブレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン）；および紫外線が含まれる。

40

【0134】

本発明の薬剤と併用できる他の治療法または抗がん剤には、外科処置、放射線治療（若干挙げるとすると、少しの例であるが、ガンマ線、中性子ビーム放射線治療、電子ビーム放射線治療、陽子線治療、密封小線源治療および全身放射性同位体）、内分泌治療、生物反応修飾物質（若干挙げるとすると、インターフェロン、インターロイキンおよび腫瘍壊

50

死因子 (TNF))、温熱療法および凍結療法、任意の悪影響を軽減する薬剤 (例えば、制吐剤) ならびに、これらに限定されないが、本明細書で挙げる DNA 損傷剤、紡錘体毒 (ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル)、ボドフィロトキシシン (エトポシド、イリノテカン、トポテカン)、ニトロソウレア (カルムスチン、ロムスチン)、無機イオン (シスプラチン、カルボプラチン)、酵素 (アスパラギナーゼ) およびホルモン (タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミドおよびメゲストロール)、Gleevec (商標)、アドリアマイシン、デキサメタゾンおよびシクロホスファミドを含む他の承認されている化学治療剤が含まれる。

【0135】

本発明の化合物は、以下の治療剤のいずれかとも、併用してがんを処置するのに有用である可能性がある：アバレリックス (Plenaxis depot (登録商標))；アルデスロイキン (Prokine (登録商標))；アルデスロイキン (Proleukin (登録商標))；アテムツズマブ (Alemtuzumabb) (Campath (登録商標))；アリトレチノイン (Panretin (登録商標))；アロプリノール (Zyloprim (登録商標))；アルトレタミン (Hexalen (登録商標))；アミホスチン (Ethyol (登録商標))；アナストロゾール (Arimidex (登録商標))；三酸化ヒ素 (Trisenox (登録商標))；アスパラギナーゼ (Elspar (登録商標))；アザシチジン (Vidaza (登録商標))；ベバシズマブ (bevacuzimab) (Avastin (登録商標))；ベキサロテンカプセル剤 (Targretin (登録商標))；ベキサロテングル剤 (Targretin (登録商標))；ブレオマイシン (Blenoxane (登録商標))；ボルテゾミブ (Velcade (登録商標))；静注ブスルファン (Busulfex (登録商標))；経口ブスルファン (Myleran (登録商標))；カルステロン (Methosarb (登録商標))；カペシタビン (Xeloda (登録商標))；カルボプラチン (Paraplatin (登録商標))；カルムスチン (BCNU (登録商標)、BiCNU (登録商標))；カルムスチン (Gliadel (登録商標))；ポリフェプロサン 20 カルムスチンインプラント (Gliadel Wafer (登録商標))；セレコキシブ (Celebrex (登録商標))；セツキシマブ (Erbitux (登録商標))；クロラムブシル (Leukeran (登録商標))；シスプラチン (Platinol (登録商標))；クラドリビン (Leustatin (登録商標)、2 - CdA (登録商標))；クロファラビン (Clolar (登録商標))；シクロホスファミド (Cytosan (登録商標)、Neosar (登録商標))；シクロホスファミド (Cytosan Injection (登録商標))；シクロホスファミド (Cytosan Tablet (登録商標))；シタラビン (Cytosar - U (登録商標))；シタラビンリポソーム (DepoCyt (登録商標))；ダカルバジン (DTIC - Dome (登録商標))；ダクチノマイシン、アクチノマイシン D (Cosmegen (登録商標))；ダルベポエチンアルファ (Aranesp (登録商標))；ダウノルビシンリポソーム (Danuoxome (登録商標))；ダウノルビシン、ダウノマイシン (ダウノルビシン (登録商標))；ダウノルビシン、ダウノマイシン (Cerubidine (登録商標))；デニロイキンジフチトクス (Ontak (登録商標))；デクスラゾキサラン (Zinecard (登録商標))；ドセタキセル (Taxotere (登録商標))；ドキソルビシン (Adriamycin PFS (登録商標))；ドキソルビシン (Adriamycin (登録商標)、Rubex (登録商標))；ドキソルビシン (Adriamycin PFS Injection (登録商標))；ドキソルビシンリポソーム (Doxil (登録商標))；プロピオン酸ドロモスタノロン (dromostanolone (登録商標))；プロピオン酸ドロモスタノロン (masterone injection (登録商標))；エリオット B 液 (Elliott's B Solution (登録商標))；エビルピシン (Ellence (登録商標))；エポエチンアルファ (epogen (登録商標))；エルロチニブ (Tarceva (登録商標))；エストラムスチン (Emcyt (登録商標))；リン酸エトポシド (Etopophos (登録商標))；エトポシド、VP - 16 (Vepesid (登録

商標)) ; エキセメスタン (Aromasin (登録商標)) ; フィルグラスチム (Neupogen (登録商標)) ; フロクスウリジン (動脈内) (FUDR (登録商標)) ;
 フルダラビン (Fludara (登録商標)) ; フルオロウラシル、5 - FU (Adrucil (登録商標)) ; フルベストラント (Faslodex (登録商標)) ; ゲフィチ
 ニブ (Iressa (登録商標)) ; ゲムシタピン (Gemzar (登録商標)) ; ゲム
 ツズマブオゾガマイシン (Mylotarg (登録商標)) ; 酢酸ゴセレリン (Zoladex Implant (登録商標)) ; 酢酸ゴセレリン (Zoladex (登録商標))
) ; 酢酸ヒストレリン (Histrelin implant (登録商標)) ; ヒドロキ
 シウレア (Hydrea (登録商標)) ; イブリツモマブチウキセタン (Zevalin (登録商標)) ; イダルピシン (Idamycin (登録商標)) ; イホスファミド (I 10
 FEX (登録商標)) ; メシル酸イマチニブ (Gleevec (登録商標)) ; インター
 フェロンアルファ2a (Roferon A (登録商標)) ; インターフェロンアルファ
 - 2b (Intron A (登録商標)) ; イリノテカン (Camptosar (登録商
 標)) ; レナリドミド (Revlimid (登録商標)) ; レトロゾール (Femara (登録商標)) ; ロイコボリン (Wellcovorin (登録商標)、Leucovo
 rin (登録商標)) ; 酢酸ロイプロリド (Eligard (登録商標)) ; レバミゾー
 ル (Ergamisol (登録商標)) ; ロムスチン、CCNU (CeeBU (登録商標
)) ; メクロレタミン (meclorethamine)、ナイトロジェンマスタード (Mustarg
 en (登録商標)) ; 酢酸メゲストロール (Megace (登録商標)) ; メルファラン
 、L - PAM (Alkeran (登録商標)) ; メルカプトプリン、6 - MP (Puri 20
 nethol (登録商標)) ; メスナ (Mesnex (登録商標)) ; メスナ (Mesn
 ex tabs (登録商標)) ; メトトレキセート (Methotrexate (登録商
 標)) ; メトキサレン (Uvadex (登録商標)) ; マイトマイシンC (Mutamy
 cin (登録商標)) ; ミトタン (Lysodren (登録商標)) ; ミトキサントロン
 (Novantrone (登録商標)) ; ナンドロロンフェンプロピオン酸エステル (D
 urabolin - 50 (登録商標)) ; ネララビン (Arranon (登録商標)) ;
 ノフェツモマブ (Nofetumomab) (Verluma (登録商標)) ; オブレルベキン (N
 eumega (登録商標)) ; オキサリプラチン (Eloxatin (登録商標)) ; パ
 クリタキセル (Paxene (登録商標)) ; パクリタキセル (Taxol (登録商標))
) ; パクリタキセルタンパク質結合粒子 (Abraxane (登録商標)) ; パリフェル 30
 ミン (Kepivance (登録商標)) ; パミドロネート (Aredia (登録商標))
) ; ペガデマーズ (Adagen (Pegademase Bovine) (登録商標))
) ; ペガスパルガーゼ (Oncaspar (登録商標)) ; ペグフィルグラスチム (Ne
 ulasta (登録商標)) ; ペメトレキセドニナトリウム (Alimta (登録商標))
) ; ペントスタチン (Nipent (登録商標)) ; ピボプロマン (Vercyte (登
 録商標)) ; プリカマイシン、ミトラマイシン (Mithracin (登録商標)) ; ボ
 ルフィマーナトリウム (Photofrin (登録商標)) ; プロカルバジン (Matu
 llane (登録商標)) ; キナクリン (Atabrine (登録商標)) ; ラスブリカー
 ゼ (Elitek (登録商標)) ; リツキシマブ (Rituxan (登録商標)) ; サル
 グラモスチム (Leukine (登録商標)) ; サルグラモスチム (Prokine (登 40
 録商標)) ; ソラフェニブ (Nexavar (登録商標)) ; ストレプトゾシン (Zan
 osar (登録商標)) ; スニチニブマレイン酸塩 (Sutent (登録商標)) ; タル
 ク (Sclerosol (登録商標)) ; タモキシフェン (Nolvadex (登録商標)) ; テ
 モゾロミド (Temodar (登録商標)) ; テニボシド、VM - 26 (Vum
 on (登録商標)) ; テストラクトン (Teslac (登録商標)) ; チオグアニン、6
 - TG (Thioguanine (登録商標)) ; チオテパ (Thioplex (登録商
 標)) ; トボテカン (Hycamtin (登録商標)) ; トレミフェン (Faresto
 n (登録商標)) ; トシツモマブ (Bexxar (登録商標)) ; トシツモマブ / I - 1
 31 トシツモマブ (Bexxar (登録商標)) ; トラスツズマブ (Hercepti
 n (登録商標)) ; トレチノイン、ATRA (Vesanoide (登録商標)) ; ウラシ 50

ルマスタード (Uracil Mustard Capsules (登録商標)) ; バル
ルピシン (Valstar (登録商標)) ; ビンブラスチン (Velban (登録商標))
; ピンクリスチン (Oncovin (登録商標)) ; ビノレルビン (Navelbine
(登録商標)) ; ゾレドロネート (Zometa (登録商標)) およびボリノスタット
(Zolinz (登録商標))。

【0136】

最新のがん治療法の包括的な議論については、<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>のFDA承認の腫瘍薬物のリストおよびThe Merck Manual、第17版、1999年を参照されたい。その内容全体を参照により本明細書に組み込む。

対象に投与するための組成物

【0137】

A TR キナーゼ阻害剤またはその薬剂的塩を、動物またはヒトに投与するための医薬組成物に製剤化することができる。本明細書で説明する疾患または状態を処置または防止するのに有効な量の A TR 阻害剤および薬学的に許容される担体を含むこれらの医薬組成物は、本発明の別の実施形態である。

【0138】

処置に必要な化合物の正確な量は、その対象の種、年齢および全身状態、障害の重症度、具体的な薬剤、その投与方式などによって対象ごとになることになる。本発明の化合物は、投与し易さおよび投薬量の均一性のために、投薬単位形態で製剤化することが好ましい。本明細書で使用する「投薬単位形態」という表現は、処置を施す患者に適した薬剤の物理的に離散した単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の合計日用量は、健全な医学的判断の範囲内で、担当医によって決定されることになることが理解される。特定の任意の患者または生命体のための具体的な有効用量レベルは、処置を施す障害およびその障害の重症度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事；使用する具体的な化合物の投与時間、投与経路および排出速度；処置の期間；使用する具体的な化合物と併用するまたは同時に使用する薬物を含む様々な因子、ならびに医学的技術分野で周知の同様の因子に依存することになる。本明細書で使用する「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0139】

一部の実施形態では、これらの組成物は任意選択で、1つまたは複数の追加の治療剤をさらに含む。例えば、化学治療剤または他の抗増殖剤を本発明の化合物と併用して、増殖性疾患およびがんを処置することができる。これらの組成物と併用できる公知の薬剤の例は、「併用治療」の節のもとで上記に、また、本明細書を通して挙げられている。一部の実施形態は、併用剤の同時、別個または逐次使用を提供する。

投与および剤形の様式

【0140】

本発明の薬学的に許容される組成物は、処置を施す障害の重症度に応じて、経口、経直腸、非経口、嚢内、経腔、腹腔内、局所（粉末剤、軟膏剤またはドロップ剤によって）、頬側で、経口または経鼻スプレーなどでヒトや他の動物に投与することができる。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に1回または複数回、1日当たり対象体重の約 0.01 mg/kg ~ 約 50 mg/kg 、好ましくは約 1 mg/kg ~ 約 25 mg/kg の投薬レベルで、経口または非経口で投与することができる。あるいは、本発明の化合物の投薬スケジュールは、変動してもよい。

【0141】

経口投与用の液体剤形には、これらに限定されないが、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性化化合物に加えて、液体剤形は、当業界で通常用いられる不活性賦形剤、例えば水または他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルア

10

20

30

40

50

ルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、コーンオイル、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにその混合物などの可溶化剤および乳化剤などを含有することができる。不活性賦形剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤ならびに芳香剤などの補助剤も含むことができる。

【0142】

注射用製剤、例えば滅菌した水性または油性の注射用懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて当分野の公知の技術によって製剤化することができる。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される賦形剤もしくは溶媒中の滅菌注射用の液剤、懸濁剤または乳剤、例えば1,3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液、U.S.P.および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用される。そのために、合成モノ-またはジグリセリドを含む任意の滅菌固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用物質の製剤で使用される。

10

【0143】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターで濾過するか、あるいは、使用前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体中に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を混ぜ込むことによって滅菌することができる。

20

【0144】

本発明の化合物の作用を持続させるために、皮下または筋肉内注射による化合物の吸収を遅延させることがしばしば望ましい。これは、水への溶解性の低い結晶性または無定型の物質の懸濁液を使用することによって実現することができる。化合物の吸収速度はその溶解速度に依存する。したがってその速度は結晶サイズや結晶形態に依存する。あるいは、非経口で投与された化合物形態の吸収を遅延させることは、それを油性ビヒクルに溶解または懸濁させることによって実現される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に、化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることによって作製される。化合物とポリマーの比、および使用する特定のポリマーの特性に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（アンヒドリド）が含まれる。デポー注射用製剤は、生体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を取り込むことによって調製される。

30

【0145】

経直腸または経膈投与のための組成物は、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または膈腔内で溶融して活性化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬用ワックスなどの適切な非刺激性の希釈剤または担体と混合することによって調製することができる。

【0146】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。そうした固体剤形では、活性化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される不活性な希釈剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウム、および/または、a) フィラーすなわち増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア、c) 保湿剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、バレイショまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびに、i) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カル

40

50

シウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびその混合物と混合させる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、その剤形は緩衝剤を含むこともできる。

【0147】

同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖および高分子量のポリエチレングリコールなどの希釈剤を用いて、軟質および硬質のゼラチンカプセル中のフィラーとして用いることもできる。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、腸溶コーティングおよび製薬技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらは、任意選択で乳白剤を含むことができ、また、任意選択で遅延した形で、腸管内のある特定の部分において、活性成分だけか、またはそれを優先して放出する組成物でできていてもよい。使用できる埋め込み型組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。同種の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖および高分子量のポリエチレングリコールなどの希釈剤を用いて、軟質および硬質のゼラチンカプセル中のフィラーとして用いることもできる。

10

【0148】

活性化合物は、上記したような1つまたは複数の希釈剤でマイクロカプセル化した形態であってもよい。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび製薬技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。このような固体剤形では、活性化合物を、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性賦形剤と混合することができる。そうした剤形は、通常実施されるように、不活性賦形剤以外の他の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースのような錠剤化用滑沢剤および他の錠剤化用助剤も含むことができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、その剤形は緩衝剤を含むこともできる。それらは任意選択で乳白剤を含むことができ、また、任意選択で遅延した形で、腸管内の特定の部分において、活性成分だけを放出するか、またはそれを優先して放出する組成物でできていてもよい。使用できる埋め込み型組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。

20

【0149】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、噴霧剤、吸入剤またはパッチ剤を含む。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、必要に応じて任意の所要保存剤または緩衝剤と混合する。眼科用製剤、点耳剤および点眼剤も考えられ、これらも本発明の範囲内である。さらに、本発明は、身体に化合物を制御送達するという追加的な利点を有する経皮パッチ剤の使用を考慮する。そうした剤形は、適切な媒体中に化合物を溶解または分散させて作製することができる。吸収促進剤を用いて、皮膚を通る化合物フラックスを増大させることもできる。その速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

30

【0150】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入噴霧、局所、経直腸、経鼻、頬側、経膈または埋め込み式リザーバーにより投与することができる。本明細書で用いる「非経口」という用語には、これらに限定されないが、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。組成物は、経口、腹腔内または静脈内で投与することが好ましい。

40

【0151】

本発明の組成物の滅菌注射剤の形態は、水性または油性の懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、当業界で公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される賦形剤もしくは溶媒中の滅菌注射液剤または懸濁剤、例えば1,3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体とし

50

て慣用的に使用される。そのために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の滅菌固定油を使用することができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用であり、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油（特にそのポリオキシエチル化されたタイプのもの）も同様に有用である。これらの油状液剤または懸濁剤は、カルボキシメチルセルロース、または乳剤および懸濁剤を含む薬学的に許容される剤形の製剤化で通常用いられる同様の分散剤などの長鎖アルコール賦形剤または分散剤も含有することができる。Tweens、Spansなどの他の通常使用される界面活性剤、および、薬学的に許容される固体、液体または他の剤形の製造において通常使用される他の乳化剤または生物学的利用能増進剤を製剤化のために使用することもできる。

10

【0152】

本発明の医薬組成物は、これらに限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性の懸濁剤または液剤を含む経口的に許容される任意の剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、通常使用される担体には、これらに限定されないが、ラクトースやトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も通常添加される。カプセルの形態での経口投与に有用な賦形剤には、ラクトースや乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。経口使用のために水性懸濁剤が必要な場合、活性成分を、乳化剤および懸濁化剤と混合する。望むなら、ある特定の甘味剤、香味剤または着色剤も加えることができる。

20

【0153】

あるいは、本発明の医薬組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与することができる。これらは、その薬剤を、室温で固体であるが直腸温度で液体であり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。そうした材料には、これらに限定されないが、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【0154】

本発明の医薬組成物は、特に、処置の標的が、眼、皮膚または下部腸管の疾患などの局所適用により容易に到達できる領域または器官を含む場合、局所で投与することもできる。適切な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれのために容易に調製される。

30

【0155】

下部腸管のための局所適用は、直腸坐剤用製剤（上記参照）または適切なかん腸製剤で実施することができる。局所用経皮パッチも使用することができる。

【0156】

局所適用のために、医薬組成物は、1つもしくは複数の担体中に懸濁または溶解させた活性成分を含有する適切な軟膏剤で製剤化することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体には、これらに限定されないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が含まれる。あるいは、医薬組成物は、1つもしくは複数の薬学的に許容される担体中に懸濁または溶解させた活性成分を含有する適切なローション剤またはクリーム剤で製剤化することができる。適切な担体には、これらに限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

40

【0157】

眼での使用のために、医薬組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を用いるか用いないで、等張性のpH調整滅菌食塩水中の微粉末懸濁剤として、または、好ましくは等張性のpH調整滅菌食塩水中の液剤として製剤化することができる。あるいは、眼での使用のために、医薬組成物を、ペトロラタムなどの軟膏剤で製剤化することができる。

【0158】

本発明の医薬組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入により投与することもできる。そうした組成物は、医薬製剤技術分野で周知の技術によって調製され、ベンジルアルコールまた

50

は他の適切な保存剤、生物学的利用能を促進させる吸収促進剤、フルオロカーボンおよび／または他の慣用的な可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水中の液剤として調製することができる。

【0159】

担体材料と混合して単一剤形を得ることができるタンパク質キナーゼ阻害剤の量は、処置を施す宿主、特定の投与方式によって変わることになる。好ましくは、組成物は、0.01～100mg/kg体重/日の範囲の阻害剤の投薬量が、これらの組成物を受け入れる患者に投与できるように製剤化すべきである。あるいは、0.01～50mg/kg体重/用量の範囲の阻害剤の投薬量が、これらの化合物を受け入れる患者に投与できる。

【0160】

特定の任意の患者に対する具体的な投薬および処置レジメンは、使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、ならびに担当医の判断および処置を施す特定の疾患の重症度を含む様々な因子に依存することも理解すべきである。阻害剤の量は、組成物中の特定の化合物にも依存する。

【0161】

別の薬剤での投与

処置または防止しようとする具体的なタンパク質キナーゼ媒介状態に応じて、その状態を処置または防止するために通常投与される追加の薬物を、本発明の化合物と一緒に投与することができる。

【0162】

これらの追加の薬剤は、複数投薬レジメンの一部として、タンパク質キナーゼ阻害剤含有化合物または組成物とは別個に投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一組成物中にタンパク質キナーゼ阻害剤と一緒に混合された単一剤形の一部であってよい。

【0163】

本発明の別の態様は、それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩および抗がん剤の逐次または同時投与を含む方法を対象とする。一部の実施形態では、前記抗がん剤は、白金製剤、例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチンまたはサトラプラチンおよび他の誘導体；トポI阻害剤、例えばカンプトテシン、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカンおよび他の誘導体；代謝拮抗物質、例えば葉酸ファミリー（メトトレキサート、ペメトレキサドおよび類縁体）；プリンファミリー（チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリンおよび類縁体）；ピリミジンファミリー（シタラビン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシルおよび類縁体）；アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード（シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミドおよび類縁体）；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン）；トリアゼン（ダカルバジン、テモゾロミド）；スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）；プロカルバジンおよびアジリジン；抗生物質、例えばヒドロキシウレア；アントラサイクリン（ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよび他の誘導体）；アントラセンジオン（ミトキサントロンおよび類縁体）；ストレプトミセス（Streptomyces）ファミリー（ブレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン）および紫外線から選択される。

【0164】

別の実施形態は、本発明の化合物を、塩基除去修復タンパク質を阻害またはモジュレートする追加の治療剤と一緒に投与することを含む。一部の実施形態では、その塩基除去修復タンパク質は、UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3（DNAグリコシラーゼ）；APE1、APEX2（APエンドヌクレアーゼ）；LIG1、LIG3（DNAリガーゼIおよびIII）；XRCC1（LIG3アクセサリー）；PNK、PNKP（ポリヌクレオチドキナーゼおよびホスファターゼ）；PARP1、PARP2（ポリ（ADP-リボース）

10

20

30

40

50

ポリメラーゼ) ; P o l B、P o l G (ポリメラーゼ) ; F E N 1 (エンドヌクレアーゼ) またはアブラタキシンから選択される。他の実施形態では、塩基除去修復タンパク質は P A R P 1、P A R P 2 または P o l B から選択される。さらに他の実施形態では、塩基除去修復タンパク質は P A R P 1 または P A R P 2 から選択される。一部の実施形態では、薬剤は、O l a p a r i b (A Z D 2 2 8 1 または K U - 0 0 5 9 4 3 6 としても公知である)、I n i p a r i b (B S I - 2 0 1 または S A R 2 4 0 5 5 0 としても公知である)、V e l i p a r i b (A B T - 8 8 8 としても公知である)、R u c a p a r i b (P F - 0 1 3 6 7 3 3 8 としても公知である)、C E P - 9 7 2 2、I N O - 1 0 0 1、M K - 4 8 2 7、E 7 0 1 6、B M N 6 7 3 または A Z D 2 4 6 1 から選択される。

【0165】

生物学的試料

A T R キナーゼの阻害剤として、本発明の化合物および組成物は、生物学的試料においても有用である。本発明の一態様は、生物学的試料において A T R キナーゼ活性を阻害することであって、その方法が、前記生物学的試料を、本明細書で説明する化合物または前記化合物を含む組成物と接触させることを含む方法に関する。本明細書で使用する「生物学的試料」という用語は、これらに限定されないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液もしくは他の体液またはその抽出物を含む *i n v i t r o* または *e x v i v o* での試料を意味する。「本明細書で説明する化合物」という用語は、式 I、式 I - A、式 I - B、式 I - C、式 I - D および式 I - E の化合物を含む。

【0166】

生物学的試料における A T R キナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。そうした目的の例には、これらに限定されないが、輸血、臓器移植および生物学的被検査物の保管が含まれる。

【0167】

タンパク質キナーゼの試験

本発明の別の態様は、生物学的および病理学的現象におけるタンパク質キナーゼの試験；そうしたタンパク質キナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の試験；および新規タンパク質キナーゼ阻害剤の比較評価に関する。そうした使用の例には、これらに限定されないが、酵素アッセイおよび細胞に基づいたアッセイなどの生物学的アッセイが含まれる。

【0168】

タンパク質キナーゼ阻害剤としての化合物の活性は、*i n v i t r o*、*i n v i v o* または細胞株においてアッセイすることができる。*I n v i t r o* でのアッセイは、活性化されたキナーゼのキナーゼ活性または A T P a s e 活性の阻害を判定するアッセイを含む。代替の *i n v i t r o* でのアッセイは、阻害剤がタンパク質キナーゼと結合する能力を定量するものであり、それは、結合させる前に阻害剤を放射性標識化し、阻害剤 / キナーゼ複合体を単離し、結合した放射性標識の量を判定するか、あるいは、新規の阻害剤を公知の放射性リガンドと結合したキナーゼとインキュベートさせる競合実験を行うことによって測定することができる。本発明において A T R の阻害剤として利用する化合物のアッセイのための詳細な条件を、以下の実施例において示す。

【0169】

本発明の別の態様は、本明細書で説明する化合物を A T R キナーゼと接触させることによって酵素活性をモジュレートする方法を提供する。

【0170】

処置の方法

一態様では、本発明は、A T R キナーゼがその病状に関与している疾患、状態または障害を処置する、またはその重症度を軽減する方法を提供する。別の態様では、本発明は、酵素活性の阻害がその疾患の処置に関与している A T R キナーゼ疾患、状態または障害を処置する、またはその重症度を軽減する方法を提供する。別の態様では、本発明は、A T

10

20

30

40

50

Rキナーゼと結合することによって酵素活性を阻害する化合物で、疾患、状態または障害を処置する、またはその重症度を軽減する方法を提供する。別の態様は、A T Rキナーゼの酵素活性をA T Rキナーゼ阻害剤で阻害することによって、キナーゼ疾患、状態または障害を処置する、またはその重症度を軽減する方法を提供する。本発明の一態様は、患者におけるA T Rキナーゼ活性を阻害する方法であって、その患者に、本明細書で説明する化合物または前記化合物を含む組成物を投与することを含む方法に関する。一部の実施形態では、前記方法を、がんなどの増殖性および過剰増殖性疾患から選択される状態を処置または防止するために使用する。

【0171】

本発明の別の態様は、増殖性または過剰増殖性様疾患を処置、防止する、またはその重症度を軽減する方法であって、有効量の化合物または化合物を含む薬学的に許容される組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、前記方法を、がんを処置または防止するために使用する。一部の実施形態では、前記方法を、固形腫瘍を有するタイプのがんを処置または防止するために使用する。さらに別の実施形態では、前記がんは以下のがん：口腔：頬側口腔、口唇、舌、口、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：非小細胞、気管支がん（扁平細胞または類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺泡（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；消化器：食道（扁平細胞がん、喉頭、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（small bowel）または小腸（small intestine）（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（large bowel）または大腸（large intestine）（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸 - 直腸、結腸直腸；直腸、尿生殖路：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫）、膀胱および尿道（扁平細胞がん、移行細胞がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、睪丸（セミノーマ、奇形腫、胎生期がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、オステオクロンフロマ（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液性線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜がん）、子宮頸部（子宮頸がん、前腫瘍性子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん〔漿液性嚢胞腺がん、ムチン性嚢胞腺がん、未分類癌腫〕、顆粒膜 - 莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、陰門（扁平細胞がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん、扁平細胞がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌腫）、胸部；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平細胞がん、カボジ肉腫、ケラトアkantoma、異形成性母斑、脂肪腫、脈管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：乳頭状甲状腺がん、濾胞性甲状腺がん；髄様甲状腺がん、多発性内分泌腫瘍症2A型、多発性内分泌腫瘍症2B型、家族性髄様甲状腺がん、褐色細胞腫、傍神経節腫；および副腎：神経芽細胞腫から選択される。

【0172】

一部の実施形態では、がんは、本明細書で説明するがんから選択される。一部の実施形態では、前記がんは、肺がん、頭頸部がん、膵臓がん、胃がんまたは脳がんである。他の実施形態では、がんは、肺または膵臓のがんから選択される。

【0173】

10

20

30

40

50

さらに他の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓がん、胆道がん、頭頸部がん、膀胱がん、結腸直腸がん、神経膠芽腫、食道がん、乳がん、肝細胞がんまたは卵巣がんから選択される。

【0174】

一部の実施形態では、肺がんは小細胞肺癌であり、さらなる治療剤はシスプラチンおよびエトポシドである。他の例では、肺がんは非小細胞肺癌であり、さらなる治療剤はゲムシタビンおよびシスプラチンである。さらに他の実施形態では、非小細胞肺癌は扁平上皮非小細胞肺癌である。別の実施形態では、がんは乳がんであり、さらなる治療剤はシスプラチンである。他の実施形態では、がんはトリプルネガティブ乳がんである。

【0175】

ある特定の実施形態では、化合物または薬学的に許容される組成物の「有効量」は、前記疾患を処置するのに効果的な量である。本発明の方法による化合物および組成物は、前記疾患を処置するまたはその重症度を軽減するのに効果的な任意の投与量および任意の投与経路を使用して投与することができる。

【0176】

本明細書で説明したように、一態様は、本明細書で説明する化合物を投与することを含む患者のATRを阻害する方法を提供する。別の実施形態は、患者に、変数が本明細書で定義する通りである本明細書で説明する化合物を投与することを含むがんを処置する方法を提供する。

【0177】

一部の実施形態は、前記患者にDNA損傷剤から選択される追加の治療剤を投与することであって；前記追加の治療剤が処置される疾患に適しており；前記追加の治療剤を単一剤形として前記化合物と一緒に投与するか、または、前記化合物とは別個に多重剤形の一部として投与することを含む。

【0178】

一部の実施形態では、前記DNA損傷剤は、電離放射線、放射線作用のあるネオカルジノスタチン、白金製剤、トポI阻害剤、トポII阻害剤、代謝拮抗物質、アルキル化剤、スルホン酸アルキル、代謝拮抗物質または抗生物質から選択される。他の実施形態では、前記DNA損傷剤は、電離放射線、白金製剤、トポI阻害剤、トポII阻害剤または抗生物質から選択される。

【0179】

白金製剤の例には、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチンおよび他の誘導体が含まれる。他の白金製剤には、ロバプラチンおよびトリプラチンが含まれる。他の白金製剤には、4硝酸塩、ピコプラチン、サトラプラチン、ProLindacおよびアロプラチンが含まれる。

【0180】

トポI阻害剤の例には、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカンおよび他の誘導体が含まれる。他のトポI阻害剤にはベロテカンが含まれる。

【0181】

トポII阻害剤の例には、エトポシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクリルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシンおよびテニポシドが含まれる。

【0182】

代謝拮抗物質の例には、葉酸ファミリー、プリンファミリー（プリンアンタゴニスト）またはピリミジンファミリー（ピリミジンアンタゴニスト）のメンバーが含まれる。葉酸ファミリーの例には、メトトレキセート、ペメトレキセドおよび類縁体が含まれ；プリンファミリーの例には、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリンおよび類縁体が含まれ；ピリミジンファミリーの例には、シタラビン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル（5FU）および類縁体が含まれる。

【0183】

代謝拮抗物質の一部の他の具体例には、アミノプテリン、メトトレキセート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ペントスタチン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、チオグアニン、メルカプトプリン、フルオロウラシル、カペシタビン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジンおよびヒドロキシウレアが含まれる。

【0184】

アルキル化剤の例には、ナイトロジェンマスタード、トリアゼン、スルホン酸アルキル、プロカルバジンおよびアジリジンが含まれる。ナイトロジェンマスタードの例には、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシルおよび類縁体が含まれ；ニトロソウレアの例にはカルムスチンが含まれ；トリアゼンの例には、ダカルバジンおよびテモゾロミドが含まれ；スルホン酸アルキルの例にはブスルファンが含まれる。

10

【0185】

アルキル化剤の他の具体例には、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、ブレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ホテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボコン、チオテパ、トリアジコン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンおよびブリカマイシンが含まれる。

【0186】

20

抗生物質の例には、マイトマイシン、ヒドロキシウレア；アントラサイクリン、アントラセンジオン、ストレプトミセスファミリーが含まれる。アントラサイクリンの例には、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよび他の誘導体が含まれ；アントラセンジオンの例には、ミトキサントロンおよび類縁体が含まれ；ストレプトミセスファミリーの例には、ブレオマイシン、マイトマイシンCおよびアクチノマイシンが含まれる。

【0187】

ある特定の実施形態では、前記白金製剤はシスプラチンまたはオキサリプラチンであり；前記トポI阻害剤はカンプトテシンであり；前記トポII阻害剤はエトポシドであり；前記抗生物質はマイトマイシンである。他の実施形態では、前記白金製剤は、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチンまたはサトラプラチンから選択され；前記トポI阻害剤は、カンプトテシン、トボテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカンから選択され；前記トポII阻害剤はエトポシドから選択され；前記代謝拮抗物質は葉酸ファミリー、プリンファミリーまたはピリミジンファミリーのメンバーから選択され；前記アルキル化剤は、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、トリアゼン、スルホン酸アルキル、プロカルバジンまたはアジリジンから選択され；前記抗生物質は、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジオンまたはストレプトミセスファミリーから選択される。

30

【0188】

一部の実施形態では、追加の治療剤は電離放射線である。他の実施形態では、追加の治療剤はシスプラチンまたはカルボプラチンである。さらに他の実施形態では、追加の治療剤はエトポシドである。さらに他の実施形態では、追加の治療剤はテモゾロミドである。

40

【0189】

ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、以下の：シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、エトポシド、テモゾロミドまたは電離放射線の1つまたは複数から選択される。

【0190】

別の実施形態は、別の公知の膵臓がん処置と併用して、本明細書で説明する化合物を投与することによって膵臓がんを処置する方法を提供する。本発明の一態様は、ゲムシタビンと併用して本明細書で説明する化合物を投与することを含む。一部の実施形態では、膵臓がんは以下の細胞株：PSN-1、MiaPaCa-2またはPanc-1の1つを含

50

む。別の態様によれば、がんは以下の原発性腫瘍系統：P a n c - MまたはM R C 5の1つを含む。

【0191】

本発明の別の態様は、放射線治療と併用して本明細書で説明する化合物を投与することを含む。さらに別の態様は、放射線治療と併用して本明細書で説明する化合物を投与することによって、放射線誘導G2/Mチェックポイントを無効にする方法を提供する。

【0192】

別の態様は、1つまたは複数のがん治療法と併用して、膵臓がん細胞に本明細書で説明する化合物を投与することによって膵臓がんを処置する方法を提供する。一部の実施形態では、その化合物を、化学放射線治療、化学治療および/または放射線治療と組み合わせる。当業者は理解されるように、化学放射線治療は、化学治療（ゲムシタビンなど）と放射線の両方を含む処置計画を指す。一部の実施形態では、化学治療はゲムシタビンである。

10

【0193】

さらに別の態様は、がん治療と併用して、本明細書で説明する化合物を投与することによってゲムシタビンまたは放射線治療から選択されるがん治療に対する、膵臓がん細胞の感受性を増大させる方法を提供する。

【0194】

一部の実施形態では、そのがん治療はゲムシタビンである。他の実施形態では、がん治療は放射線治療である。さらに別の実施形態では、がん治療は化学放射線治療である。

20

【0195】

別の態様は、膵臓がん細胞に対するゲムシタビン（100nM）および/または放射線（6Gy）での処置の後、本明細書で説明する化合物を投与することを含む、膵臓がん細胞におけるChk1（Ser345）のリン酸化を阻害する方法を提供する。

【0196】

別の態様は、放射線治療と併用して、本明細書で説明する化合物を腫瘍細胞に投与することによって、低酸素PSN-1、MiaPaCa-2またはPancM腫瘍細胞を放射線感受性にする方法を提供する。

【0197】

さらに別の態様は、ゲムシタビンと併用して、本明細書で説明する化合物を腫瘍細胞に投与することによって、低酸素PSN-1、MiaPaCa-2またはPancM腫瘍細胞を感受性にする方法を提供する。

30

【0198】

別の態様は、化学放射線治療と併用して、本明細書で説明する化合物を腫瘍細胞に投与することによって、PSN-1およびMiaPaCa-2腫瘍細胞を放射線治療法に対して感受性にする方法を提供する。

【0199】

別の態様は、放射線治療と併用して、本明細書で説明する化合物を膵臓がん細胞に投与することによって、損傷誘発性細胞周期チェックポイントを破壊する方法を提供する。

【0200】

別の態様は、以下の治療、すなわち：化学放射線治療、化学治療、および放射線治療の1つまたは複数と併用して、本明細書で説明する化合物を投与することによって、膵臓がん細胞における相同的組み換えによるDNA損傷の修復を阻害する方法を提供する。

40

【0201】

一部の実施形態では、その化学治療はゲムシタビンである。

【0202】

別の態様は、ゲムシタビンおよび放射線治療と併用して、本明細書で説明する化合物を投与することによって、膵臓がん細胞における相同的組み換えによるDNA損傷の修復を阻害する方法を提供する。

【0203】

50

一部の実施形態では、膵臓がん細胞は、P S N - 1、M i a P a C a - 2またはP a n c - 1から選択される膵臓細胞株から誘導される。

【0204】

他の実施形態では、膵臓がん細胞はがん患者中にある。

【0205】

本発明の別の態様は、以下の追加の治療剤、すなわち：シスプラチンまたはカルボプラチン、エトポシドおよび電離放射線の1つまたは複数と併用して、患者に本明細書で説明する化合物を投与することを含む非小細胞肺癌を処置する方法を提供する。一部の実施形態は、シスプラチンまたはカルボプラチン、エトポシドおよび電離放射線と併用して、患者に本明細書で説明する化合物を投与することを含む。一部の実施形態では、その組合

10

【0206】

別の実施形態は、患者に、本明細書で説明する化合物または前記化合物を含む組成物を投与することを含む、がん細胞における細胞死を促進する方法を提供する。

【0207】

さらに別の実施形態は、患者に、本明細書で説明する化合物または前記化合物を含む組成物を投与することを含む、がん細胞におけるDNA損傷の細胞修復を防止する方法を提供する。さらに別の実施形態は、患者に、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物を投与することを含む、がん細胞におけるDNA損傷によって引き起こされる細胞修復を防止する方法を提供する。

20

【0208】

別の実施形態は、患者に、本明細書で説明する化合物または前記化合物を含む組成物を投与することを含む、DNA損傷剤に対して細胞を感作性にする方法を提供する。

【0209】

一部の実施形態では、本方法は、ATMシグナルカスケードに欠損を有するがん細胞に対して使用される。一部の実施形態では、前記欠損は、以下の：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP、およびSMC1の1つもしくは複数の発現または活性を変化させる。他の実施形態では、前記欠損は、以下の：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1またはH2AXの1つもしくは複数の発現または活性を変化させる。別の実施形態によれば、本方法は、がん、がん細胞または細胞発現性DNA損傷癌遺伝子に対して使用される。

30

【0210】

別の実施形態では、細胞は、DNA損傷癌遺伝子を発現するがん細胞である。一部の実施形態では、前記がん細胞は、以下の：K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、サイクリンE、サイクリンAおよびRbの1つもしくは複数の発現または活性を変更している。

【0211】

別の実施形態によれば、本方法は、がん、がん細胞、または塩基除去修復に関連したタンパク質（「塩基除去修復タンパク質」）に欠損のある細胞に対して使用される。腫瘍が塩基除去修復の欠損を有しているかどうかを判定するために、当業界で公知の多くの方法がある。例えば、各塩基除去修復遺伝子（例えば、UNG、PARP1またはLIG1）のゲノムDNAまたはmRNA産生物の配列決定を、遺伝子産生物の機能または発現をモジュレートすると期待される変異があるかどうかを確立するために、腫瘍の試料について実施することができる（Wangら、Cancer Research 52巻：4824頁（1992年））。突然変異による不活性化に加えて、腫瘍細胞は、そのプロモーター領域を過剰メチル化することによってDNA修復遺伝子をモジュレートし、遺伝子発現の低下をもたらすことができる。これは、最も一般的には、目的の塩基除去修復遺伝子のプロモーターについてのメチル化レベルを定量するための、メチル化特異的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）

40

50

を使用して評価される。塩基除去修復遺伝子プロモーターメチル化の解析法は市販されている (http://www.sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAH-421A.html)。

【0212】

最後に、塩基除去修復遺伝子の発現レベルは、それぞれ、定量的逆転写酵素共役ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) および免疫組織化学 (immunohistochemistry) (I H C) などの標準的な手法を使用して各遺伝子の mRNA およびタンパク質産生物のレベルを直接定量することによって評価することができる (Shinmura ら、Carcinogenesis 25 巻: 2311 頁 (2004 年); Shinmura ら、Journal of Pathology 225 巻: 414 頁 (2011 年))。

10

【0213】

一部の実施形態では、塩基除去修復タンパク質は U N G、S M U G 1、M B D 4、T D G、O G G 1、M Y H、N T H 1、M P G、N E I L 1、N E I L 2、N E I L 3 (D N A グリコシラーゼ); A P E 1、A P E X 2 (A P エンドヌクレアーゼ); L I G 1、L I G 3 (D N A リガーゼ I および I I I); X R C C 1 (L I G 3 アクセサリー); P N K、P N K P (ポリヌクレオチドキナーゼおよびホスファターゼ); P A R P 1、P A R P 2 (ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ); P o l B、P o l G (ポリメラーゼ); F E N 1 (エンドヌクレアーゼ) または アブラタキシン である。

【0214】

一部の実施形態では、塩基除去修復タンパク質は P A R P 1、P A R P 2 または P o l B である。他の実施形態では、塩基除去修復タンパク質は P A R P 1 または P A R P 2 である。

20

【0215】

上記した方法 (遺伝子配列、プロモーターメチル化および mRNA 発現) は、腫瘍、または細胞の A T M シグナルカスケードにおける欠損によって発現される D N A 損傷癌遺伝子などの目的とする他の遺伝子またはタンパク質の状態 (例えば、発現または変異) を特性評価するために使用することもできる。

【0216】

さらに別の実施形態は、放射線感作物質または化学感作物質としての本明細書で説明する化合物の使用を提供する。

30

【0217】

さらに他の実施形態は、がんを処置するための単剤 (単剤治療) としての式 I の化合物の使用を提供する。一部の実施形態では、式 I の化合物を、D N A 損傷応答 (D D R) 欠損を有するがんを有する患者を処置するために使用する。他の実施形態では、前記欠損は、A T M、p 5 3、C H K 2、M R E 1 1、R A D 5 0、N B S 1、5 3 B P 1、M D C 1 もしくは H 2 A X の変異または損失である。

使用のための化合物および組成物

【0218】

一実施形態は、放射線感作物質または化学感作物質として使用するための本明細書で説明するような化合物または組成物を提供する。別の実施形態は、がんを処置する単剤 (単剤治療) として使用するための本明細書で説明するような化合物または組成物を提供する。

40

【0219】

別の実施形態は、D N A 損傷応答 (D D R) 欠損を有するがんを有する患者を処置するための本明細書で説明するような化合物または組成物を提供する。一部の実施形態では、前記欠損は、A T M、p 5 3、C H K 2、M R E 1 1、R A D 5 0、N B S 1、5 3 B P 1、M D C 1 または H 2 A X の変異または損失である。他の実施形態では、前記欠損は、A T M、p 5 3、C H K 2、M R E 1 1、R A D 5 0、N B S 1、5 3 B P 1、M D C 1、H 2 A X、M C P H 1 / B R I T 1、C T I P または S M C 1 の変異または損失である。

50

【0220】

別の実施形態は、がんを処置するための本明細書で説明する化合物または組成物を提供する。一部の実施形態では、その化合物または組成物を、本明細書で説明する追加の治療剤とさらに組み合わせる。一部の実施形態では、化合物または組成物を、本明細書で説明するDNA損傷剤とさらに組み合わせる。

【0221】

一部の実施形態では、がんは、本明細書で説明する経路に欠損を有する。

医薬の製造

【0222】

一実施形態は、放射線感作物質または化学感作物質として使用する医薬の製造のための本明細書で説明する化合物または組成物の使用を提供する。別の実施形態は、がんを処置するために単剤（単剤治療）として使用する医薬の製造のための本明細書で説明する化合物または組成物の使用を提供する。

10

【0223】

さらに別の実施形態は、DNA損傷応答（DDR）欠損を有するがんを有する患者を処置する医薬の製造のための、本明細書で説明する化合物または組成物の使用を提供する。

【0224】

一部の実施形態では、前記欠損は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1またはH2AXの変異または損失である。他の実施形態では、前記欠損は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIPまたはSMC1の変異または損失である。

20

【0225】

別の実施形態は、がんを処置する医薬の製造のための本明細書で説明する化合物または組成物の使用を提供する。一部の実施形態では、その化合物または組成物を、本明細書で説明するDNA損傷剤などの追加の治療剤と併用する。別の実施形態では、がんは、本明細書で説明する経路の欠損を有する。

実験材料および方法

【0226】

市販の溶媒および試薬はすべて受け入れたままで使用した。マイクロ波反応は、CEM Discoveryマイクロ波を使用して実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、0～100% EtOAc / 石油エーテルの勾配で溶出させるISCO (C) Combiflash（登録商標）Companion（商標）システムで実施した。試料はシリカに事前吸着させて適用した。フラッシュクロマトグラフィー（Flash Chromatography）を実施するために、当業界で公知の他の方法も利用した。記述されている場合、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）はBerger Minigram SFC装置で実施した。すべての¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance III 500機器を使用して500 MHzで記録した。MS試料を、陽イオンおよび陰イオンモードで動作するエレクトロスプレーイオン化を用いたWaters SQD質量分析計で分析した。試料を、クロマトグラフィーを使用して質量分析計に導入した。実験の詳細において別段の表示のない限り、すべての最終生成物は95%の純度を有していた。HPLC純度は、Waters UPLC BEH C8 1.7 μm、2.1 × 50 mmカラムおよびVanguard BEH C8 1.7 μm、2.1 × 5 mm保護カラムを備えたWaters SQD MS機器を用いてWaters Acquity UPLCシステムで測定した。

30

40

【0227】

本明細書で使用する「Rt (min)」という用語は、化合物に関連したHPLC保持時間を分間で指す。別段の指定のない限り、報告した保持時間を得るために利用したHPLC法は以下に記す通りである：

HPLC法

50

機器：Waters Acquity UPLC-MS；
 カラム：Vanguard BEH C8 1.7 μ m、2.1 \times 5 mm 保護カラムを備えた Waters UPLC BEH C8 1.7 μ m、2.1 \times 50 mm；
 カラム温度：45；
 移動相 A：水：アセトニトリル 95：5 (pH 9) 中に 10 mM ギ酸アンモニウム；
 移動相 B：アセトニトリル；
 検出：210 ~ 400 nm；
 勾配：0 ~ 0.40 min：2% B、0.40 ~ 4.85 min：2% B から 98% B まで、4.85 ~ 4.90 min：98% B から 2% B まで、4.90 ~ 5.00 min：2% B で保持；
 流量：0.6 mL / 分
 実施例およびスキーム

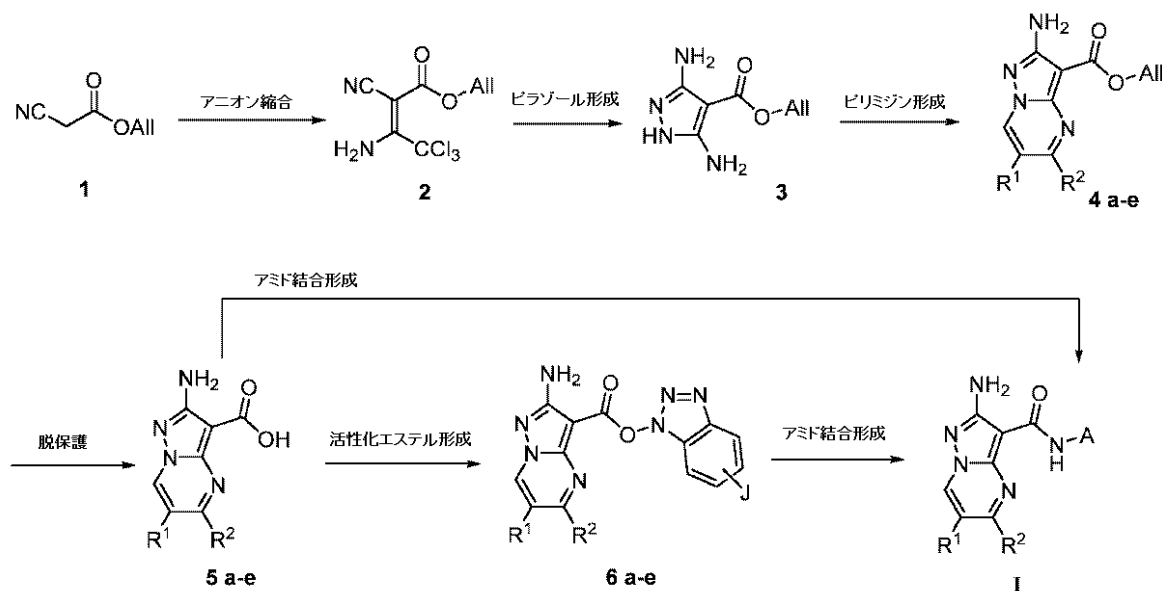
10

【0228】

本開示の化合物は、当業者に一般に公知のステップを用いて本明細書を踏まえて調製することができる。これらの化合物は、これらに限定されないが、LCMS (液体クロマトグラフィー質量分析) および NMR (核磁気共鳴) を含む公知の方法で分析することができる。以下の一般的スキームおよび実施例は、本開示の化合物をいかに調製するかを例示するものである。これらの実施例は、例示を目的にするものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

20

【化39】

スキーム1：式Iの化合物の調製のための一般的アプローチ

30

【0229】

本発明の化合物は、スキーム1で表したものと同様の方法にしたがって合成することができる。

40

【0230】

市販のシアノ酢酸アリル1のアニオンを、トリクロロアセトニトリルと反応させて中間体2を提供することができる。アニオン縮合ステップにおいて、市販のシアノ酢酸アリル1のアニオンは、アルコール (例えば、イソプロピルアルコール) などの適切な溶媒中、酢酸カリウムなどの塩基で生成させることができる。次いで、アニオンを室温でトリクロロアセトニトリルと反応させる。

【0231】

ピラゾール形成ステップにおいて、DMFなどの非プロトン性溶媒中で、中間体2をヒドラジン (またはその水和物) と反応させてジアミノピラゾール3を提供する。反応は、

50

塩基性条件下（例えば、酢酸カリウムまたは AcONa の存在下で）で、加熱下しながら（例えば、 110°C ）実施して確実に環化を完了させる。次いで、中間体 2 を、ヒドラジンと反応させてジアミノピラゾール 3 を形成し、これを二求電子カップリングパートナーとさらに縮合させてピリミジン 4 a - e を形成することができる。

【0232】

ピリミジン形成ステップにおいて、中間体 3 を、種々の溶媒（例えば、DMF または DMSO / 水）中で、1, 3 - 二求電子種（例えば、1, 3 - ジアルデヒドまたは 3 - (ジアルキルアミノ) - プロパ - 2 - エナール）と反応させて二環式コア 4 a - e を得る。一部の場合、反応を強塩基、例えば、KOH の存在下で実施する。他の場合、反応は弱塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で実施する。求電子中心の 1 つまたは 2 つが保護 / マスキングされている場合（例えば、ケタールとしてマスキングされたアルデヒド）、反応性官能基を遊離させるために、スルホン酸（例えば、PTSA）の導入が必要となる可能性がある。

10

【0233】

アリルエステル、例えば加水分解による脱保護は、カルボン酸 5 a - e をもたらす。脱保護ステップにおいて、化合物 4 a - e を、当業者に公知の加水分解条件にかける。例えば、触媒量のパラジウム（例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）の存在下でのフェニルシランまたは 4 - メチルベンゼンスルフィネートによる 4 の処理は、対応するカルボン酸 5 a - e の形成をもたらす。あるいは、化合物 4 a - e を水性アルカリ（例えば、NaOH または KOH）で処理して酸 5 a - e を生成させることができる。

20

【0234】

活性化エステル生成ステップにおいて、カルボン酸 5 a - e を当業者に公知のアミドカップリング剤と反応させる。カップリング剤を適切に選択した場合、反応を、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、DIEA）の存在下、室温で迅速に（約 1 h）進行させて活性化エステル 6 を提供することができる。例えば、アミドカップリング剤 TBTU [J = H] または TCTU [J = Cl] を使用した場合、化合物 6 は、反応混合物の濾過により容易に得られる。

【0235】

式 I の化合物を調製するためにアミド結合形成の前に活性化エステル 6 a - e を形成することが一般的に好ましいが、5 a - e を本発明の式 I の化合物に直接変換することも可能である。代替的な活性化エステルも利用することができ（単離されるか *in situ* で形成される）、当業者には公知である（例えば、TCTU、HATU、T3P、COMU カップリング剤を使用する）。

30

【0236】

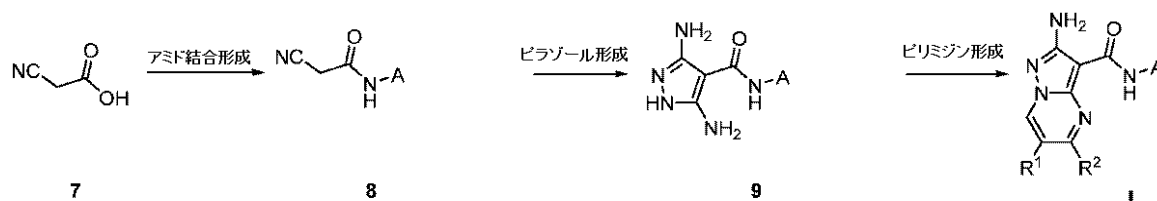
アミド結合形成ステップにおいて、活性化エステル 6 を、置換ヘテロ芳香族アミンと反応させて本発明の化合物 I を提供することができる。アミドカップリングのための反応条件は一般的に、非プロトン性溶媒（例えば、NMP、ピリジン、DMF 等）中、加熱しながら（例えば、 $>90^\circ\text{C}$ ）である。ヘテロ芳香族アミンを、アミド結合形成後に、さらに官能基化してもよい。

【0237】

あるいは、上記の 2 つのステップを組み合わせることができる：上記のものと同じアミドカップリング剤を使用して、カルボン酸 5 a - e をアミド結合形成の始点として使用することができ、活性化エステルが *in situ* で生成される。本発明の化合物 I は、上記のものと類似の様式で単離される（具体的な詳細は下の実施例に示す）。

40

【化 4 0】

スキーム2: 式Iの化合物の調製のための代替のアプローチ

10

【 0 2 3 8】

あるいは、本開示の化合物は、スキーム 2 に示したものと類似の方法によって調製することができる。

【 0 2 3 9】

アミド 8 は、市販のシアノ酢酸 7 から容易に調製することができる。アミド結合形成ステップにおいて、シアノ酢酸 7 を置換ヘテロ芳香族アミンと反応させて化合物 8 を提供することができる。アミドカップリングのための反応条件は一般に、非プロトン性溶媒（例えば、DCM、NMP、DMF 等）中、脂肪族アミン（例えば、トリエチルアミンまたは DIPEA）などの有機塩基、および当業者に公知のアミドカップリング剤：例えば EDCI、TBTU、COMU、T3P 等の存在下である。

20

【 0 2 4 0】

ピラゾール形成ステップにおいて、シアノアミド 8 のアニオンは、アルコール（例えば、エタノール）などの適切な溶媒中、塩基（酢酸カリウムまたは酢酸ナトリウムなど）で生成させることができる。次いで、アニオンをトリクロロアセトニトリルと室温で反応させる（具体的な詳細は以下の実施例に示す）。次いで、濾過により収集することができる得られた固体を、DMF または NMP などの非プロトン性溶媒中で、ヒドラジン（またはその水和物）と反応させてジアミノピラゾール 9 を提供する。

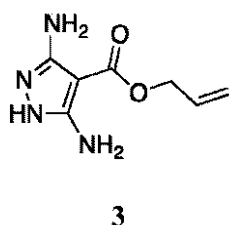
【 0 2 4 1】

ピリミジン形成ステップにおいて、中間体 9 を、種々の溶媒（例えば、iPrOH / 水、DMF、または DMSO / 水）中で、1, 3 - 二求電子種（例えば、1, 3 - ジアルデヒドまたは 3 - (ジアルキルアミノ) - プロパ - 2 - エナール）と反応させて所望の式 I の生成物を得る。求電子中心の 1 つまたは 2 つが保護 / マスキングされている場合（例えば、ケタールとしてマスキングされたアルデヒド）、反応性官能基を遊離させるために、スルホン酸（例えば、PTSA）の導入が必要となる。

30

調製 1：アリル 3, 5 - ジアミノ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート 3

【化 4 1】



40

ステップ 1：アリル 3 - アミノ - 4, 4, 4 - トリクロロ - 2 - シアノブタ - 2 - エノエート 2

【 0 2 4 2】

KOAc (589.4 g、6.006 mol) のイソプロパノール (3 L) 中溶液に、シアノ酢酸アリル (429.4 g、403.2 mL、3.432 mol) を加え、反応混合物を 5 に冷却した。温度を 15 未満で維持しながら、トリクロロアセトニトリル (495.5 g、3.432 mol) を 50 mL 部で加えた。次いで、反応混合物を 20

50

に加温し、3 h 撹拌した。水（約 4 L）を加えて無機物を溶解させ、所望生成物を析出させた。混合物を 20 分間撹拌し、固体を真空下で濾過により単離した。この固体を濾過し、水（2 × 0.5 L）で洗浄し、真空オーブ中で、40 で終夜にわたって乾燥してアリル 3 - アミノ - 4, 4, 4 - トリクロロ - 2 - シアノブタ - 2 - エノエート 2 を灰白色粉末（787 g、85%）として得た。

ステップ 2：アリル 3, 5 - ジアミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート 3

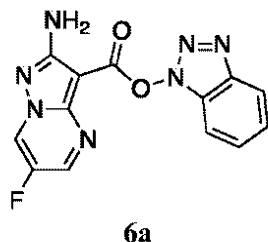
【0243】

アリル 3 - アミノ - 4, 4, 4 - トリクロロ - 2 - シアノ - ブタ - 2 - エノエート 2（619 g、2.297 mol）および KOAc（676.3 g、6.891 mol）の DMF（2.476 L）中の 0 での懸濁液に、ヒドラジン水和物（172.5 g、167.6 mL、3.446 mol）を 15 min かけて徐々に加えた。次いで反応混合物を周囲温度で 2 h 撹拌した。この段階で、¹H NMR は、出発原料の完全な消費を示している。次いで反応混合物を 110 で終夜加熱し、次いで周囲（温度）に冷却し、さらに 48 h 撹拌した。混合物を焼結ガラス漏斗で濾過して沈澱固体を除去し、濾液を減圧下で蒸発させて濃厚な液体を得た。DCM（約 2 L）を加え、混合物を再度濾過して、沈澱した追加的な固体を除去した。濾液を、1 kg シリカゲル充填物（溶離液として DCM / MeOH の勾配）で精製し、溶媒を除去してオレンジ色固体を得た。これをアセトニトリルに懸濁させ、すべての固体が溶解するまで約 70 で加熱した。この時点で、溶液を周囲温度に冷却し、次いで 2 に冷却した。形成した沈殿物を真空下で濾過により単離し、冷 MeCN（約 50 mL）で洗浄し、真空オーブ中で恒量になるまで乾燥して表題化合物を灰白色粉末（171.2 g、41%）として得た。

（調製例 2 a）

1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 6 - フルオロ
ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

【化 4 2】



ステップ 1：アリル 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 a

【0244】

アリル 3, 5 - ジアミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート 3（42.72 g、234.5 mmol）の DMSO（270.8 mL）/ 水（270.8 mL）中懸濁液に、p - TsOH 水和物（46.72 g、245.6 mmol）および 3 - （ジイソプロピルアミノ） - 2 - フルオロ - プロパ - 2 - エナール（Tetrahedron Letters、33 巻（3 号）、357 ~ 60 頁；1992 年に記載）（38.69 g、223.3 mmol）を加えた。反応混合物を 100 に 3 h 加熱したが、この期間中に固体が溶液からゆっくりと沈殿した。オレンジ色の懸濁液を RT に終夜かけて冷却させた。固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、アリル 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 a を砂状固体（45.05 g、85% 収率）として得た。

ステップ 2：2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 a

【0245】

アリル 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキ

シレート 4 a (45 g、190.5 mmol) の DCM (1.35 L) 中懸濁液に、フェニルシラン (41.23 g、46.96 mL、381.0 mmol) を加え、続いて Pd (PPh₃)₄ (8.805 g、7.620 mmol) を加えた。反応物を室温で 2 h 30 min 撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を DCM で洗浄して、淡黄色固体 (43.2 g) を得た。この固体を DCM (225 mL) 中で RT で 45 min さらに摩砕した後、濾過し、真空下で終夜乾燥させて、2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 a を淡黄色固体 (37.77 g、100 % 収率) として提供した。

【 0246 】

代替的な方法において、4 - メチルベンゼンスルフィネート (無水、1.2 当量、22.6 g、127 mmol) を乾燥 DMSO (20 vol、500 mL) 中に懸濁した。撹拌した混合物を窒素雰囲気下で 30 ° に温めた。完全に溶解したら、Pd (PPh₃)₄ (2 mol %、2.4 g、2.1 mmol) を加えた。混合物を 25 ~ 30 ° で 10 min 撹拌し、この期間後に、濁った黄色の溶液が現れた。温度を 25 ~ 30 ° に維持しながら、アリル 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (25 g、105.8 mmol) を分割添加した。添加が完了したら、反応が HPLC により完了するまで (2 ~ 3 hr)、濁った溶液を撹拌した。基質を添加して 15 分後に、重い沈殿物が形成した。反応が進行するにつれて、混合物が濃くなった。反応混合物を水 (125 mL) で希釈し、温度を 25 ~ 30 ° に維持しながら、2 M HCl (66 mL) をゆっくりと加えた。スラリーを 30 分間撹拌した後、濾過した。濾過はゆっくりであった (2 hr)。生じた固体を水で洗浄した後、シンターで乾燥させた。固体を DCM (8 vol) 中で 1 hr スラリー化した。固体を濾過し (急速な濾過)、DCM で洗浄した。固体をクロロホルム (8 vol) 中で 1 hr 再スラリー化した。酸を濾過し、シンターで乾燥させた。それを 50 ° の真空オーブン中で 24 hr さらに乾燥させた。生成物をオフホワイト色の固体 (18.6 g、85 %) として得た；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 12.14 (1H, brs), 9.31 (1H, dd), 8.69 (1H, m), 6.47 (2H, brs); ¹⁹F NMR (500MHz, DMSO-d₆) -153.65; MS (ES +) 197.1。

ステップ 3 : 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 6 a

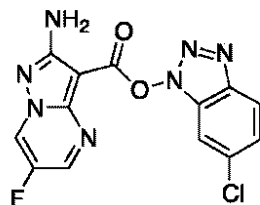
【 0247 】

2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 a (20 g、102.0 mmol) のクロロホルム (300 mL) 中懸濁液に、Et₃N (11.35 g、15.63 mL、112.2 mmol) を加えた。懸濁液を約 5 min 撹拌した後、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - ジメチルアミノ - メチレン) - ジメチル - アンモニウム四フッ化ホウ素を加えた (32.75 g、102.0 mmol)。懸濁液を 60 ° に 1 h 加熱した後、濃厚懸濁液を RT に冷却させた。生じた懸濁液を濾過し、クロロホルム (200 mL) で洗浄し、真空下で終夜乾燥させて、表題化合物 6 a を淡黄色の粉末 (32.5 g、88 %) として得た。

(調製例 2 b)

(6 - クロロベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 6 a *

【化 4 3】



6a*

10

【0248】

攪拌子、冷却器、窒素ラインおよびHanna温度プローブを備えた2.5Lの3つ口フラスコに、2-アミノ-6-フルオロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸5a(60g、305.9mmol)、クロロホルム(900.0mL)およびトリエチルアミン(32.44g、44.68mL、320.6mmol)を仕込んだ。[(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)オキシ-(ジメチルアミノ)メチレン]-ジメチル-アンモニウム(四フッ化ホウ素イオン(1))(87.00g、244.7mmol)を5minにわたって分割添加した(添加が完了すると、内部温度が22.7から21.5に低下した)。混合物を60(内部温度)で2h加熱すると、まだクリーム色の懸濁液であった。混合物を室温に冷却した後、固体を濾過により回収して、クロロホルムで十分に洗浄し(濾液が実質的に無色になるまで)、吸引乾燥して、生成物6a*がクリーム色の固体(82.2g、77%収率)として得られた。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 9.55 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H)および6.87 (s, 2H). MS (ES+) 348.1。

20

【0249】

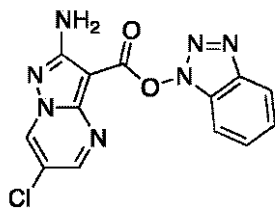
代替的な方法において、2-アミノ-6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸5a(30g、153mmol)をアセトニトリル(540mL)中にスラリー化した。トリエチルアミン(22.5mL、153mmol)を加え、続いて[(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)オキシ-(ジメチルアミノ)メチレン]-ジメチルアンモニウムテトラフルオロボレート(TCTU、54.4g、153mmol)を加えた。混合物を室温で2hr攪拌した。生成物を濾過により単離した。ろ過ケーキをアセトニトリル(2x60mL)で洗浄した(49.3g、93%)；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 9.55 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H)および6.87 (s, 2H)；¹⁹F NMR (500MHz, DMSO-d₆) -150.1；MS (ES+) 348.1。

30

(調製例3)

1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル 2-アミノ-6-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート

【化 4 4】



6b

40

ステップ1：アリル 2-アミノ-6-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート 4b

【0250】

50

アリル 3, 5 - ジアミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート 3 (1 g、5 . 4 8 9 m m o l) の D M F (5 m L) 中懸濁液に、(Z) - 2 - クロロ - 3 - ジメチルアミノ - プロパ - 2 - エニリデン] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスフェート (1 . 6 8 3 g、5 . 4 8 9 m m o l) を加え、続いてトリエチルアミン (7 2 2 . 1 m g、9 9 4 . 6 μ L、7 . 1 3 6 m m o l) を加えた。反応混合物を 6 0 に 4 h 加熱すると、この期間中に、固体が溶液からゆっくりと沈殿した。褐色の懸濁液を R T に冷却させた。固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、アリル 2 - アミノ - 6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 b を褐色の固体 (1 . 0 9 2 g、7 2 % 収率) として得た。

ステップ 2 : 2 - アミノ - 6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 b

【 0 2 5 1 】

アリル 2 - アミノ - 6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 b (1 g、3 . 9 6 m m o l) の D C M (1 5 m L) 中懸濁液に、フェニルシラン (8 5 6 . 6 m g、0 . 9 7 5 6 m L、7 . 9 1 6 m m o l) を加え、続いて P d (P P h ₃)₄ (1 8 2 . 9 m g、0 . 1 5 8 3 m m o l) を加えた。反応物を室温で 7 h 撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を D C M で洗浄して、淡黄色固体 (4 3 . 2 g) を得た。この固体を D C M (2 2 5 m L) 中で R T で 4 5 m i n さらに摩砕した後、濾過し、真空下で終夜乾燥させて、2 - アミノ - 6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 b を黄色固体 (7 9 1 m、9 4 % 収率) として得た。

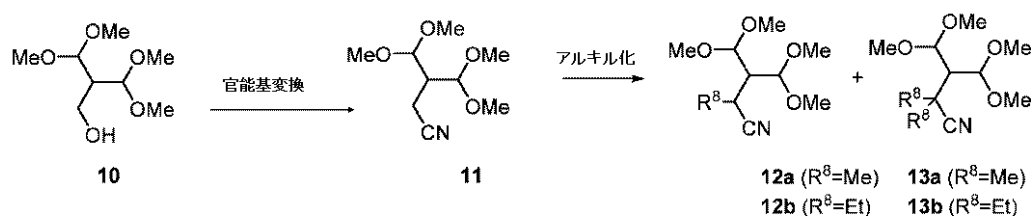
ステップ 3 : 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 6 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 6 b

【 0 2 5 2 】

2 - アミノ - 6 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 2 . 5 b (1 . 5 1 g、7 . 1 0 3 m m o l) のクロロホルム (1 5 . 1 m L) 中溶液に、T B T U 四フッ化ホウ素 (2 . 7 3 7 g、8 . 5 2 4 m m o l) および T E A (8 6 2 . 5 m g、1 . 1 8 8 m L、8 . 5 2 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 5 0 で 1 時間撹拌した。生じた懸濁液を濾過し、固体を酢酸エチル中で摩砕して、表題化合物 6 b を黄色固体 (2 . 0 5 g、8 8 %) として得た。

【 化 4 5 】

スキーム 3 - ブタンニトリル中間体の調製



ステップ 1 : 3 - (ジメトキシメチル) - 4 , 4 - ジメトキシブタンニトリル 1 1

【 0 2 5 3 】

2 - (ジメトキシメチル) - 3 , 3 - ジメトキシ - プロパン - 1 - オール 1 0 (Journal of the American Chemical Society (1 9 7 3 年)、9 5 巻 (2 6 号)、8 7 4 1 頁) (9 2 g、4 7 3 . 7 m m o l) を乾燥 T H F (9 2 0 m L) に溶解し、混合物を氷浴で冷却した。トリエチルアミン (1 4 3 . 8 g、1 9 8 . 1 m L、1 . 4 2 1 m o l) を一度に加え、続いて、内部温度を 5 未満に保ちながら、メタンスルホニルクロリド (5 9 . 6 9 g、4 0 . 3 3 m L、5 2 1 . 1 m m o l) を 1 h にわたって滴下した。反応混合物を 1 h 撹拌した後、室温に温めた。混合物を酢酸エチル (9 2 0 m L) および水

(9 2 0 m L) で希釈した。層を分離し、有機層を単離して、 NaHCO_3 の飽和溶液で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。有機物を MgSO_4 で脱水し、濾過し、蒸発させて、[2 - (ジメトキシメチル) - 3 , 3 - ジメトキシプロピル] メタンスルホネートをオレンジ色の油 (1 2 5 . 3 1 g 、 9 7 %) として得て、これをさらなる精製なしに直接使用した。

【 0 2 5 4 】

テトラエチルアンモニウムシアニド (1 4 2 . 3 g 、 9 1 0 . 8 m m o l) を、[2 - (ジメトキシメチル) - 3 , 3 - ジメトキシプロピル] メタンスルホネート (1 2 4 g 、 4 5 5 . 4 m m o l) の MeCN (1 . 2 4 L) 中溶液に 1 0 分 にわたって分割添加した。反応混合物を室温で 7 2 h 攪拌した後、酢酸エチル (1 . 2 4 L) と水 (1 . 2 4 L) で分配した。層を分離し、有機層を単離して、ブラインで洗浄した。有機物を MgSO_4 で脱水し、濾過し、蒸発させて、3 - (ジメトキシメチル) - 4 , 4 - ジメトキシブタンニトリル 1 1 を暗褐色の油 (8 6 . 1 g) として得た。

ステップ 2 : 3 - (ジメトキシメチル) - 4 , 4 - ジメトキシ - 2 - メチルブタンニトリル 1 2 a および 3 - (ジメトキシメチル) - 4 , 4 - ジメトキシ - 2 , 2 - ジメチルブタンニトリル 1 3 a

【 0 2 5 5 】

3 - (ジメトキシメチル) - 4 , 4 - ジメトキシ - ブタンニトリル 1 1 (2 5 0 m g 、 1 . 2 0 5 m m o l) の - 7 5 の THF (3 m L) 中溶液に、ヨードメタン (5 1 3 . 1 m g 、 2 2 5 . 0 μL 、 3 . 6 1 5 m m o l) の THF (1 m L) 中溶液を加えた。次いで、温度を - 6 0 未満に保ちながら、(ビス(トリメチルシリル)アミノ)ナトリウム (2 M の 1 . 8 0 8 m L 、 3 . 6 1 5 m m o l) の THF 溶液を加えた。添加後に、反応混合物を - 7 5 で 2 h r 攪拌した後、 $\text{aq. sat. NH}_4\text{Cl}$ 溶液 (5 m l) でゆっくりとクエンチした。混合物を水およびエーテルで希釈して、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で濃縮して、黄色の油を得て、これを、1 0 0 : 0 から 8 0 : 2 0 の石油エーテル : EtOAc 勾配で溶出するシリカゲル上クロマトグラフィーにより精製した。溶媒を真空で濃縮して、透明な油 (1 9 4 m g) を得た。NMR は、この油が、8 0 % のモノメチル化合物 1 2 a と 2 0 % のビスメチル化合物 1 3 a との混合物であることを証明した。この混合物をその後のステップで直接使用した。

ステップ 3 : 3 - (ジメトキシメチル) - 2 - エチル - 4 , 4 - ジメトキシブタンニトリル 1 2 b および 3 - (ジメトキシメチル) - 2 - ジエチル - 4 , 4 - ジメトキシブタンニトリル 1 3 b

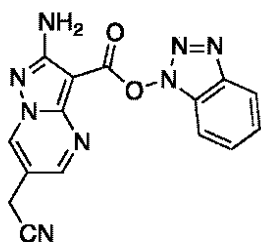
【 0 2 5 6 】

上記のスキーム 3、ステップ 2 に類似の手順において、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルが使用された場合、一置換化合物 1 2 b と二置換化合物 1 3 b との混合物が単離され、その後のステップで直接使用された。

(調製例 4)

1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 6 - (シアノメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

【 化 4 6 】



6c

ステップ 1 : アリル 2 - アミノ - 6 - (シアノメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 c

【 0 2 5 7 】

アリル 3 , 5 - ジアミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート 3 (6 3 . 4 9 g 、 3 4 8 . 5 m m o l) の、 D M S O (3 4 0 m L) と水 (3 4 0 m L) との混合物中の懸濁液に、 3 - (ジメトキシメチル) - 4 , 4 - ジメトキシ - ブタンニトリル (8 5 g 、 4 1 8 . 2 m m o l) を加え、続いてパラ - トルエンスルホン酸水和物 (1) (1 1 . 2 7 g 、 5 9 . 2 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 8 5 に加熱し、終夜撹拌した。反応混合物を氷浴で冷却した。混合物を E t O A c (6 8 0 m L) および N a H C O ₃ の飽和水溶液 (1 . 3 6 L) で希釈した。沈殿物を濾過し、水ですすいだ後、水と E t O A c との混合物ですすいだ。褐色の固体を真空下で乾燥させて、アリル 2 - アミノ - 6 - (シアノメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 c を褐色の固体 (5 5 . 9 4 g 、 6 2 % 収率) として得た。

ステップ 2 : 2 - アミノ - 6 - (シアノメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 c

【 0 2 5 8 】

アリル 2 - アミノ - 6 - (シアノメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 c (1 0 . 2 g 、 3 9 . 6 5 m m o l) の D C M (3 5 0 m L) 中懸濁液に、フェニルシラン (8 . 5 8 1 g 、 9 . 7 7 3 m L 、 7 9 . 3 m m o l) を加え、続いて P d (P P h ₃) ₄ (1 . 5 g 、 1 . 2 9 8 m m o l) を加えた。反応物を室温で 2 h 撹拌した。反応混合物を濾過し、固体を D C M で洗浄して、真空下で乾燥させて、2 - アミノ - 6 - (シアノメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 c を黄色固体 (8 . 6 1 g 、 1 0 0 % 収率) として得た。

ステップ 3 : 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 6 - (シアノメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 6 c

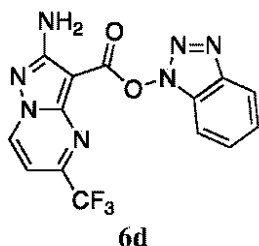
【 0 2 5 9 】

2 - アミノ - 6 - (シアノメチル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 c (5 . 1 1 g 、 2 3 . 5 3 m m o l) の D C M (5 1 m L) 中溶液に、T B T U 四フッ化ホウ素 (9 . 0 6 7 g 、 2 8 . 2 4 m m o l) および T E A (2 . 8 5 8 g 、 3 . 9 3 7 m L 、 2 8 . 2 4 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。生じた懸濁液を濾過し、固体を熱クロロホルム中で摩砕して、表題化合物 6 c をベージュ色の固体 (6 . 5 9 g 、 8 4 %) として得た。

(調製例 5)

1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

【化 4 7】



ステップ 1 : アリル 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 d

【 0 2 6 0 】

4 - メチルベンゼンスルホン酸一水和物 (5 0 0 . 1 m g 、 4 6 7 . 4 μ L 、 2 . 6 2 9 m m o l) を、 4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - ブタ - 3 - エン - 2 - オン (2 0 0 . 9 7 g 、 1 . 1 9 5 m o l) およびエチレングリコール (7 7 . 2 7 g 、 6 9

．42 mL、1.245 mol) のトルエン (502.5 mL) 中溶液に加えた。反応混合物を還流下で 1 h 30 min 加熱した (油浴)。次いで、エタノール/トルエンを同時に蒸留させながら、還流を続行した。ディーンスターク装置を取り外し、フラスコを蒸留装置に連結させた。KNF ポンプ (Bp 81) を使用して 3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - プロパン - 2 - オンを蒸留して淡黄色油状物 (148 g、67% 収率) を得た。

【0261】

3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - プロパン - 2 - オン (55.58 g、301.9 mmol) およびアリル 3, 5 - ジアミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (55 g、301.9 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (330 mL) に溶解した。KOH (1.694 g、30.19 mmol) を加え、黄色懸濁液を室温で 4 h 30 min 撹拌した。反応混合物を 90 で 16 h 加熱した。混合物を室温に冷却した。反応混合物をシリカ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィー (CombiFlash Companion XL、1.5 kg カラム、DCM 中に 0.5 ~ 40% EtOAc) で精製してアリル 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 d を鮮黄色固体 (68 g、79% 収率) として得た。

ステップ 2: 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 d

【0262】

ジオキサン (670 mL) / 水 (670 mL) 中のアリル 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 d (67.45 g、235.7 mmol) を水酸化リチウム (16.93 g、707.1 mmol) で処理した。得られた淡褐色懸濁液を 70 で 1 h 45 min 撹拌した。鮮黄色懸濁液を周囲温度に冷却し、真空下で濃縮した。粗製混合物を、氷を入れた水浴 (T° ~ 10) 中で冷却し、pH を 2 M HCl で約 3 に調整した。混合物を 2 h 撹拌し、黄色固体を濾過し、水で洗浄し、焼結物上で乾燥して 63.6 g の湿潤黄色固体を得た。固体を、真空オーブン中、40 (KNF ポンプ) で終夜かけて乾燥して 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 d を黄色固体 (55.2 g、95% 収率) として得た。

ステップ 3: 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 6 d

【0263】

トリエチルアミン (994.9 mg、1.370 mL、9.832 mmol) を、2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 d (2.2 g、8.938 mmol) のクロロホルム (22 mL) 中懸濁液に加えた。TBTU (2.870 g、8.938 mmol) をこの溶液に加え、反応混合物を 50 で 20 min 加熱した。その間に黄色沈殿物が形成した。反応混合物を周囲温度に冷却した。沈殿物を濾過により単離し、クロロホルムで洗浄して生成物 (ベンゾトリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート) 6 d を灰白色固体 (2.8 g、86% 収率) として得た。

(調製例 6)

1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

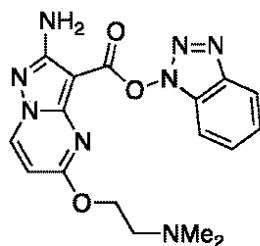
10

20

30

40

【化 4 8】



6e

10

ステップ 1：アリル 2 - アミノ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキシレート 4 e

【 0 2 6 4】

アリル 3 , 5 - ジアミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート 3 (1 . 0 g、5 . 4 m m o l) および Cs_2CO_3 (2 . 5 g、7 . 6 m m o l) の EtOH (1 0 m L) 中懸濁液に、メチルプロパ - 2 - イノエート (5 5 3 . 0 m g、5 8 6 . 0 μ l、6 . 5 m m o l) を 1 5 分 に わた っ て 滴 下 添 加 し、反 応 混 合 物 を 室 温 で 終 夜 攪 拌 し た。深 オ レ ン ジ 色 の 混 合 物 を 濾 過 し た。濾 液 を 氷 浴 で 冷 却 し、エーテル (1 0 0 m L) を 攪 拌 し な が ら ゆ っ く り と 加 え た。混 合 物 を 0 で 2 0 分 間 攪 拌 し、こ の 時 間 ま で に、黄 色 固 体 が 溶 液 か ら 沈 殿 し て い た。固 体 を 濾 過 し、エーテル (2 0 m L) 中 で さ ら に 摩 碎 し て、濾 過 し た。黄 色 固 体 を 乾 燥 さ せ て、ア リ ル 2 - ア ミ ノ - 5 - オ キ ソ - 4 , 5 - ジ ヒ ド ロ ピ ラ ゾ ロ [1 , 5 - a] ピ リ ミ ジ ン - 3 - カ ル ボ キ シ レ ー ト (7 0 0 m g、5 4 % 収 率) を 得 た。

20

【 0 2 6 5】

ア リ ル 2 - ア ミ ノ - 5 - オ キ ソ - 4 H - ピ ラ ゾ ロ [1 , 5 - a] ピ リ ミ ジ ン - 3 - カ ル ボ キ シ レ ー ト (1 g、4 . 2 7 0 m m o l) の MeCN (1 5 m L) 中 混 合 物 に、2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - オ ク タ ヒ ド ロ ピ リ ミ ド [1 , 2 - a] ア ゼ ビ ン (9 7 5 . 1 m g、9 5 7 . 9 μ L、6 . 4 0 5 m m o l) お よ び ベ ン ゾ ト リ ア ゾ ー ル - 1 - イ ル オ キ シ (ト リ ピ ロ リ ジ ン - 1 - イ ル) ホ ス ホ ニ ウ ム (フ ッ シ ャ ン イ オ ン) (2 . 6 6 6 g、5 . 1 2 4 m m o l) を 加 え た。5 分 後 に、2 - ジ メ チ ル ア ミ ノ エ タ ノ ー ル (3 . 8 0 6 g、4 . 2 9 1 m L、4 2 . 7 0 m m o l) お よ び 炭 酸 セ シ ウ ム (5 g) を 加 え、混 合 物 を 室 温 で 3 0 分 間 攪 拌 し、続 い て 5 0 に 3 0 分 間 加 熱 し た。室 温 に 冷 却 し た 後、混 合 物 を 濾 過 し、固 体 を ア セ ト ニ ト リ ル で す す い だ。濾 液 を 真 空 で オ レ ン ジ 色 の 油 に 濃 縮 し て、溶 出 液 と し て 4 % MeOH / DCM を 使 用 し て カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し た。溶 媒 を 真 空 で 蒸 発 さ せ て、ア リ ル 2 - ア ミ ノ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキシレートを淡オレンジ色の固体として得た。(4 5 0 m g、3 5 % 収 率)。

30

ステップ 2：2 - アミノ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸 5 e

【 0 2 6 6】

フェニルシラン (4 7 8 . 5 m g、5 5 0 . 0 μ L、4 . 4 2 2 m m o l) お よ び ア リ ル 2 - ア ミ ノ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキシレート (9 0 0 m g、2 . 9 4 8 m m o l) の DCM (5 m L) 中 溶 液 に、パ ラ ジ ウ ム ト リ フェ ニ ル ホ ス フ ァ ン (1 7 0 . 3 m g、0 . 1 4 7 4 m m o l) を 加 え た。反 応 混 合 物 を 室 温 で 3 h 攪 拌 し た。エーテルを混合物にゆっくりと加えると、白 色 固 体 が 沈 殿 し た。こ の 固 体 を 濾 取 し、少 量 の ジ エ チ ル エーテルで洗浄し、乾燥させて、純 粋 な 2 - ア ミ ノ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)ピラゾロ[1 , 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸をオフホワイト色の固体として得た。(5 3 0 m g、6 7 % 収 率)。

40

ステップ 3：3 a , 7 a - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ[d] [1 , 2 , 3] トリアゾール -

50

1 - イル 2 - アミノ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a]
ピリミジン - 3 - カルボキシレート 6 e

【 0 2 6 7 】

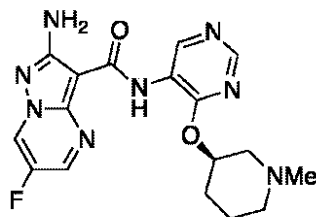
2 - アミノ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (8 0 m g 、 0 . 3 0 1 6 m m o l) の N M P (1 m L) 中懸濁液に、E t ₃ N (3 7 . 2 4 m g 、 5 1 . 2 9 μ L 、 0 . 3 6 8 0 m m o l) を加えた。混合物に、T B T U (四フッ化ホウ素イオン (1)) (1 0 9 . 0 m g 、 0 . 3 3 9 6 m m o l) を 5 分 に わ た っ て 分 割 添 加 し た 。 混 合 物 を 室 温 で 2 0 分 間 攪 拌 さ せ た 後 、 酢 酸 エ チ ル と 水 で 分 配 し た 。 水 層 を 酢 酸 エ チ ル で 2 回 抽 出 し 、 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 乾 燥 さ せ (M g S O ₄) 、 真 空 で 濃 縮 し て 、 生 成 物 3 a , 7 a - ジ ヒ ド ロ - 1 H - ベ ン ゾ [d] [1 , 2 , 3] ト リ ア ザ ー ル - 1 - イ ル 2 - ア ミ ノ - 5 - (2 - (ジ メ チ ル ア ミ ノ) エ ト キ シ) ピ ラ ゾ ロ [1 , 5 - a] ピ リ ミ ジ ン - 3 - カ ル ボ キ シ レ ー ト を 油 (9 2 m g 、 8 0 % 収 率) と し て 得 た 。

10

(実 施 例 1)

(R) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【 化 4 9 】



I-A-1

20

【 0 2 6 8 】

ベンゾトリアゾール - 1 - イル 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 6 a (1 2 5 m g 、 0 . 3 9 9 0 m m o l) お よ び 4 - [[(3 R) - 1 - メチル - 3 - ピペリジル] オキシ] ピリミジン - 5 - アミン 7 a (8 3 . 1 0 m g 、 0 . 3 9 9 0 m m o l) の N M P (2 m L) 中 溶 液 を 、 1 0 0 ° C で 終 夜 加 熱 し た 。 反 応 混 合 物 を R T に 冷 却 し 、 メ タ ノ ー ル 中 2 M ア ン モ ニ ア で 溶 出 す る S C X カ ー ト リ ッ ジ に 通 し た 。 生 成 物 画 分 を 合 わ せ 、 真 空 で 濃 縮 し て 、 H P L C に よ り 精 製 し た 。 表 題 生 成 物 I - A - 1 を 単 離 し た (6 0 m g 、 3 8 . 9 %)

30

【 0 2 6 9 】

実施例 1 に記載のものと類似の方法によって、適切な活性化酸 6 a - e および芳香族アミンから出発して、以下の化合物を調製した：

(S) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 2 ；

40

(R) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - (キヌクリジン - 3 - イル オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 3 ；

(S) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - (キヌクリジン - 3 - イル オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 4 ；

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 5 ；

50

- 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 6 ;
- 2 - アミノ - N - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 7 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - ((1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 8 ;
- 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ((1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 9 ; 10
- (R) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 10 ;
- (S) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 11 ;
- 2 - アミノ - N - (4 - (((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 12 ; 20
- 2 - アミノ - N - (4 - (((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 13 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - イソプロボキシピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 14 ;
- 2 - アミノ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - N - (4 - イソプロボキシピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 15 ;
- 2 - アミノ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - N - (4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 16 ; 30
- 2 - アミノ - 6 - (シアノメチル) - N - (4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 17 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 19 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - A - 20 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 1 ; 40
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 2 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 3 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 4 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 50

- 3 - カルボキサミド I - B - 5 ;
- 2 - アミノ - N - (5 - (4 - ((3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル)
 ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a]
 ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 6 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カル
 ボキサミド I - B - 7 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - (モルホリノメチル) ピペリジン - 1 - イ
 ル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I
 - B - 8 ; 10
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル
) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 9 ;
- 2 - アミノ - N - (5 - (4 - (4 - (t e r t - ブチル) ピペラジン - 1 - カルボニル
) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a
] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 10 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジ
 ン - 3 - カルボキサミド I - B - 11 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - モルホリノピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1
 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 12 ; 20
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル
) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキ
 サミド I - B - 13 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (6 - メチル - 5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1
 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a]
 ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 14 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)
 ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B
 - 15 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル 30
) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 16 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (o - トリル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ
 [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 17 ;
- 2 - アミノ - N - (5 - シクロプロピルピリダジン - 4 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ
 [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 18 ;
- N - (5 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) ピリダジン - 4
 - イル) - 2 - アミノ - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキ
 サミド I - B - 19 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) ピリダジ
 ン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 20 ; 40
- 2 - アミノ - N - (5 - (4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) ピペ
 リジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリ
 ミジン - 3 - カルボキサミド I - B - 21 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニ
 ル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
 - 3 - カルボキサミド I - B - 22 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 1 - イ
 ル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I
 - B - 23 ;
- 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピペ 50

リジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カ
 ルボキサミド I - B - 2 4 ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1
 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
 I - C - 1 ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン -
 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - C - 2 ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル
) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3
 - カルボキサミド I - C - 3 ;

2 - アミノ - N - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピ
 ラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - C - 4 ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (2 ' - メチル - [3 , 3 ' - ビピリジン] - 4 - イル
) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - C - 5 ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 ' - メチル - [3 , 4 ' - ビピリジン] - 4 - イル
) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - C - 6 ;

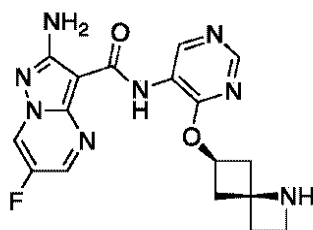
2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 1 - イ
 ル) ピリジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I -
 C - 1 0 ; および

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル)
 ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - C - 1 1 。

(実施例 2)

N - (4 - ((4 s , 6 r) - 1 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イルオキシ)
 ピリミジン - 5 - イル) - 2 - アミノ - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
 - 3 - カルボキサミド

【化 5 0】



I-A-18

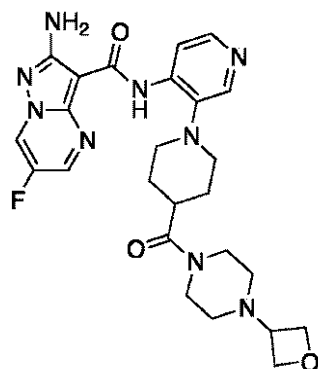
【 0 2 7 0 】

(4 s , 6 r) - t e r t - ブチル 6 - ((5 - アミノピリミジン - 4 - イル) オキシ
) - 1 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 1 - カルボキシレート (実施例 1 と類似の手順
 によって調製した) (2 4 2 m g 、 0 . 7 8 9 9 m m o l) およびベンゾトリアゾール -
 1 - イル 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキ
 シレート (2 4 7 . 4 m g 、 0 . 7 8 9 9 m m o l) の N M P (2 . 5 m L) 中溶液を 1
 0 0 で 7 2 h 加熱した。反応混合物を、MeOH 中 2 M NH₃ で溶出する S C X カー
 トリッジで濾過した。適切な画分を真空で濃縮して、残留物を D C M (1 0 m L) に溶解
 した。T F A (2 m L 、 2 6 m m o l) を加え、混合物を R T で 2 h 撹拌した後、真空で
 濃縮した。分取 H P L C を使用して残留物を精製した (3 2 m g 、 6 . 4 %) 。

(実施例 3)

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラ
 ジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5
 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 1】



I-C-9

10

ステップ 1 : 1 - (4 - (2 - アミノ - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【 0 2 7 1 】

tert - ブチル 1 - [4 - [(2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニル) アミノ] - 3 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸アセテート (実施例 1 に記載のものと類似の方法によって調製した) (101 mg、0.1773 mmol) の DCM (5 mL) 中懸濁液に、TFA (1 mL、12.98 mmol) を加えた。混合物を室温で 20 時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を DCM (× 2) およびジエチルエーテル (× 2) と共沸させ、表題化合物をベージュ色の固体 (98 % 収率、ジ - TFA 塩) として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO) 11.10 (s, 1H), 9.58 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 6.92 (s, 2H), 3.10 (d, 2H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.15-1.93 (m, 4H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO) -74.10, -151.83; LC - MS ES + : 400.0。

20

ステップ 2 : 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - (4 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - C - 9

30

【 0 2 7 2 】

1 - [4 - [(2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニル) アミノ] - 3 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 (ジトリフルオロ酢酸塩) (36 mg、0.05738 mmol)、1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン (20.41 mg、0.1435 mmol)、Et₃N (23.22 mg、31.98 μL、0.2295 mmol) および TBTU テトラフルオロボレート (27.64 mg、0.08607 mmol) の DMF (1 mL) 中混合物を周囲温度で 66 時間撹拌した。粗製の反応混合物を逆相分取 HPLC (Waters Sunfire C18、10 μM、100 カラム) により直接精製して、表題化合物をベージュ色の固体として得た。(17 mg、39 % / TFA 塩)。¹H NMR (500MHz, DMSO) 11.16 (s, 1H), 9.57 (dd, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.69 (d, 4H), 4.06 (br s, 2H), 3.80 (br s, 4H), 3.12 (dd, 2H), 3.01-2.80 (m, 6H), 2.15 (qd, 2H), 1.82 (d, 2H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO) -73.97, -151.62; LC - MS ES + : 524.2、ES - 522.2。

40

【 0 2 7 3 】

実施例 3 に記載のものと類似の方法によって、適切な芳香族アミンから出発して、以下の化合物を調製した：

N - (3 - (4 - (1 , 4 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 2 - アミノ - 6 - フルオロピラゾロ [1 ,

50

5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - C - 7 ; および
 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - (4 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド I - C - 8 。

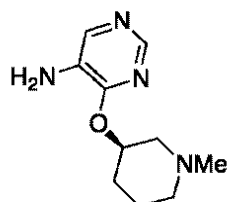
【 0 2 7 4 】

下の新規な中間体の合成が、本特許出願に記載の化合物の一部を調製するのに必要とされた。

(調製例 7)

(R) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミン
 【 化 5 2 】

10



7a

ステップ 1: (R) - 4 - クロロ - 6 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ)
 ピリミジン - 5 - アミン

20

【 0 2 7 5 】

ナトリウム t - ブトキシド (5 8 6 . 0 m g 、 6 . 0 9 8 m m o l) を、 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - アミン (5 0 0 m g 、 3 . 0 4 9 m m o l) および (3 R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - オール (3 5 1 . 2 m g 、 3 . 0 4 9 m m o l) の T H F (2 5 . 0 0 m L) 中溶液に R T で加えた。反応混合物を 7 0 ° で終夜加熱した。反応混合物を 1 m L の水でクエンチし、真空で濃縮した。残留物を D C M で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ、真空で濃縮して、(R) - 4 - クロロ - 6 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミンを得て、これをさらなる精製なしに次のステップで使用した。

30

ステップ 2: (R) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミン 7 a

【 0 2 7 6 】

(R) - 4 - クロロ - 6 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミンを M e O H (1 5 . 0 m L) に溶解し、P d / C 1 0 % (3 2 4 . 5 m g 、 0 . 3 0 4 9 m m o l) を加え、反応混合物を水素雰囲気下で 2 h 撹拌した。反応容器を脱気して、窒素 (3 x) でフラッシュして、c e l l i t e パッドで濾過し、メタノールで洗浄し、続いて酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を真空で濃縮して、表題生成物 7 a が無色の油 (6 3 1 m g 、 9 9 %) として得られた。

【 0 2 7 7 】

40

調製例 7 に記載のものと類似の方法によって、以下のアミンを調製した:

(S) - 6 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミン 7 b ;

(R) - 6 - (キヌクリジン - 3 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - アミン 7 c ;

(S) - 6 - (キヌクリジン - 3 - イルオキシ) ピリミジン - 5 - アミン 7 d ;

4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミン 7 e ;

4 - ((1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミン 7 f ;

(4 s , 6 r) - t e r t - ブチル 6 - ((5 - アミノピリミジン - 4 - イル) オキシ)
 - 1 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 1 - カルボキシレート 7 g ;

50

(R) - 4 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミン 7 h ;

(S) - 4 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミン 7 i ;

4 - (((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) ピリミジン - 5 - アミン 7 j ;

4 - イソプロポキシピリミジン - 5 - アミン 7 k ; および

(1 - (5 - アミノピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン 7 p ; および

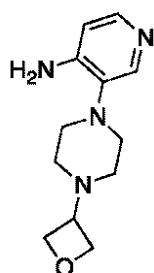
4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - アミン 7 g g .

10

(調製例 8 . 1)

3 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン 7 l

【化 5 3】



20

ステップ 1 : 1 - (4 - ニトロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 3 - イル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン

【 0 2 7 8 】

3 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム (5 0 0 m g 、 2 . 2 8 3 m m o l) および 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン (6 4 9 . 3 m g 、 4 . 5 6 6 m m o l) の E t O H (1 0 m L) 中混合物を還流で 1 7 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却して、溶媒を真空で除去した。残留物を、MeOH / DCM 中 2 M N H₃ で溶出する 2 5 g S C X - 2 カートリッジ (MeOH で予湿した) に通した。溶媒を真空で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (I S C O C o m p a n i o n 、 4 0 g カラム、0 から 1 0 % の MeOH / DCM で溶出、DCM に充填) により精製して、1 - (4 - ニトロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 3 - イル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジンをオレンジ色の固体 (5 5 3 m g 、 8 6 % 収率) として得た。

30

ステップ 2 : 3 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン 7 l

【 0 2 7 9 】

MeOH (1 5 m L) / E t O A c (2 5 m L) 中の 1 - (4 - ニトロ - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 3 - イル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン (5 5 3 m g 、 1 . 9 7 3 m m o l) を H - c u b e 装置に通して、2 0 およびフル H₂ モードで、流量 1 m l / m i n で、ラネーニッケルで水素化した。溶媒を真空で除去し、表題化合物 7 l をオレンジ色の固体 (4 6 2 m g 、 1 0 0 % 収率) として得た。

40

【 0 2 8 0 】

調製例 8 . 1 に記載のものと類似の方法によって、以下のアミンを調製した :

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン 7 m ;

(1 - (4 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メタノン 7 n ;

t e r t - ブチル 1 - (4 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート 7 w ;

50

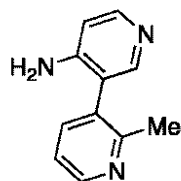
3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン 7 h h ;
および

3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン 7 i i 。

(調製例 8 . 2)

2' - メチル - [3 , 3' - ビピリジン] - 4 - アミン

【化 5 4】



7q

10

【 0 2 8 1 】

(4 - アミノ - 3 - ピリジル) ボロン酸塩酸 (1 0 0 m g 、 0 . 5 7 3 4 m m o l) 、
3 - ブロモ - 2 - メチル - ピリジン (1 0 8 . 5 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 、 NaHCO_3 (2 M の 8 6 0 μL 、 1 . 7 2 m m o l) およびパラジウムトリフェニルホスファン (6 6 . 2 6 m g 、 0 . 0 5 7 3 4 m m o l) のジオキサン (4 m L) 中混合物を 1 0 5
で 1 2 h 加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、DCMと水で分配した。有機層を、N
H₃ の Me OH 中 2 M 溶液で溶出する S C X カラムで濾過した。溶出液を真空で濃縮して
、表題化合物 7 q (6 0 m g 、 5 6 % 収率) を得た。

20

【 0 2 8 2 】

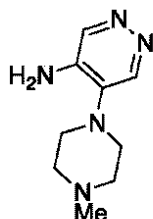
調製例 8 . 2 に記載のものと類似の方法によって、以下のアミンを調製した：

3' - メチル - [3 , 4' - ビピリジン] - 4 - アミン 7 r 。

(調製例 9 . 1)

5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン

【化 5 5】



7o

30

ステップ 1：3 , 4 - ジクロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン

【 0 2 8 3 】

3 , 4 , 5 - トリクロロピリダジン (3 g 、 1 6 . 3 6 m m o l) を乾燥 N M P (1 8
m L) に溶解し、氷浴中で冷却した。D I P E A (2 . 3 2 6 g 、 3 . 1 3 5 m L 、 1 8
m m o l) を加え、続いて、1 - メチルピペラジン (1 . 7 2 1 g 、 1 . 9 0 6 m L 、 1
7 . 1 8 m m o l) を滴下した。生じた混合物を R T で終夜撹拌した。反応混合物を減圧
下で濃縮して、褐色の固体を得て、これを D C M 中 1 0 % M e O H と飽和 NaHCO_3 で
分配した。水層をさらなる D C M 中 1 0 % M e O H (5 x 2 0 m L) で抽出し、合わせた
有機物を Na_2SO_4 で脱水し、減圧下で濾過し、濃縮して、褐色の油を得て、これをカ
ラムクロマトグラフィー (D C M 中 7 . 5 % M e O H 、 約 3 0 0 m L シリカ、D C M に充
填) により精製して、3 , 4 - ジクロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリ
ダジンを淡黄色固体 (2 . 3 6 g 、 5 8 % 収率) として得た。

40

ステップ 2：[4 - クロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 -
イル] ヒドラジン

50

【0284】

3, 4 - ジクロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (500 mg、2.023 mmol) をマイクロ波管に入れ、ヒドラジン - 水和物 (1.772 g、1.717 mL、35.40 mmol) を加えた。生じた懸濁液を 100 で約 10 min 撹拌した。褐色の反応混合物を RT に冷却させると、固体が沈殿し始めた。懸濁液を超音波処理して、懸濁した固体を濾過により回収した。この材料を水に溶解し、飽和 NaHCO₃ で塩基性化し、DCM 中 10% MeOH で分配した。水層をさらなる DCM 中 10% MeOH (6 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濾過し、濃縮して、黄色固体を得た。この材料をエーテル中で超音波処理して、懸濁した固体を濾過により回収して、[4 - クロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル] ヒドラジンを黄土色の粉末 (155.9 mg、32% 収率) として得た。

10

ステップ 3 : 4 - クロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン

【0285】

[4 - クロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル] ヒドラジン (145 mg、0.5974 mmol) および硫酸銅五水和物 (522.1 mg、2.091 mmol) を水 (9 mL) に溶解し、95 で約 30 分間撹拌した。褐色の懸濁液を冷却させて、15 wt% NaOH (2 mL) を加えた。生じた懸濁液を 95 に約 5 min 加熱し、RT に冷却させて、予湿した (DCM 中 10% MeOH) celite カートリッジ (10 g) で濾過した。カートリッジを DCM 中 10% MeOH で洗浄し、濾液を水で分配した。水層をさらなる DCM 中 10% MeOH (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 7.5% MeOH / 1% NH₄OH、約 75 mL シリカ) により精製して、4 - クロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジンをオフホワイト色の固体 (100.6 mg、79% 収率) として得た。

20

ステップ 4 : 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 o

【0286】

4 - クロロ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (720 mg、3.385 mmol)、カルバミン酸 tert - ブチル (1.982 g、16.92 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (1.659 g、17.26 mmol)、ブレットホス (BrettPhos) プレ触媒 (269.7 mg、0.3385 mmol) およびブレットホス (181.7 mg、0.3385 mmol) をシュレンク管に入れ、真空 / 窒素サイクル (x 5) により脱気した。乾燥トルエン (14.4 mL) を加え、生じた混合物を 100 の予熱したブロックに入れた。混合物を 100 で終夜撹拌した。反応混合物を DCM 中 10% MeOH と飽和 NH₄Cl で分配した。水層をさらなる DCM 中 10% MeOH (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濾過し、濃縮して、オレンジ色のガムを得て、これをカラムクロマトグラフィー (DCM 中 7.5% MeOH / 1% NH₄OH、約 100 mL シリカ) により精製して、オレンジ色の泡 (618.8 mg、62% 収率) を得た。材料を DCM (5 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。TFA (5 mL) をゆっくりと加え、生じた溶液を 0 で約 20 min 撹拌し、RT で約 90 min 撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を MeOH に溶解して、MeOH 中 2 M NH₃ で溶出する、予湿した (MeOH) SCX - 2 カートリッジ (25 g) に加えた。淡黄色の溶出液を減圧下で濃縮して、淡黄色のガムを得て、これをカラムクロマトグラフィー (DCM 中 9% MeOH / 1% NH₄OH、約 100 mL シリカ) により精製して、5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 o を淡黄色固体 (286.3 mg、44% 収率) として得た。

30

40

【0287】

調製例 9.1 に記載のものと類似の方法によって、以下のアミンを調製した：

5 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 s ;

50

5 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 t ;

(1 - (5 - アミノピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン 7 u ;

(1 - (5 - アミノピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (4 - (t e r t - ブチル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン 7 x ;

(1 - (5 - アミノ - 3 - メチルピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン 7 y ;

5 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 j j ;

5 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 k k ;

5 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 l l ;

(1 - (5 - アミノピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) メタノン 7 m m ;

(1 - (5 - アミノピリダジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) メタノン 7 n n ;

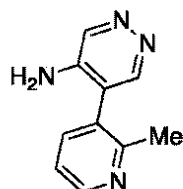
5 - (4 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 o o ; および

5 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 p p .

(調製例 9 . 2)

5 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 4 - アミン

【化 5 6】



7v

【 0 2 8 8 】

5 - クロロピリダジン - 4 - アミン (5 0 m g 、 0 . 3 8 6 m m o l) 、 (2 - メチル - 3 - ピリジル) ボロン酸 (6 3 . 4 3 m g 、 0 . 4 6 3 m m o l) 、 パラジウムトリフェニルホスファン (2 2 . 3 m g 、 0 . 0 1 9 3 m m o l) および Na_2CO_3 (2 M の 3 8 6 μL 、 0 . 7 7 2 m m o l) のジオキサン (2 m L) 中混合物を 1 4 0 で 1 h 加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、DCMと水で分配した。有機層を、 NH_3 の MeOH 中 2 M 溶液で溶出する SCX カラムで濾過した。溶出液を真空中で濃縮して、表題化合物 7 v (7 2 m g 、 1 0 0 % 収率) を得た。

【 0 2 8 9 】

調製例 9 . 2 に記載のものと類似の方法によって、以下のアミンを調製した：

(4 - (5 - アミノピリダジン - 4 - イル) フェニル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン 7 z ;

5 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ピリダジン - 4 - アミン 7 a a ;

5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 q q ;

5 - (o - トリル) ピリダジン - 4 - アミン 7 r r ; および

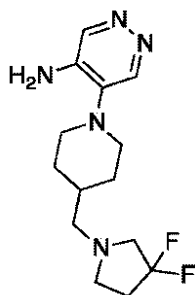
5 - シクロプロピルピリダジン - 4 - アミン 7 s s .

(調製例 9 . 3)

5 - (4 - ((3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 -

イル) ピリダジン - 4 - アミン

【化 5 7】



7bb

10

ステップ 1 : tert - ブチル 4 - ((3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 9 0 】

3 , 3 - ジフルオロピロリジン塩酸塩 (9 6 5 m g 、 6 . 7 2 2 m m o l) 、 tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 7 2 0 g 、 8 . 0 6 6 m m o l) 、 DIPEA (9 5 5 . 6 m g 、 1 . 2 8 8 m L 、 7 . 3 9 4 m m o l) および粉砕した 4 Å MS (9 6 5 m g) の DCE (3 0 m L) 中混合物を周囲温度で 3 時間撹拌した。NaBH(OAc)₃ (2 . 8 4 8 g 、 1 3 . 4 4 m m o l) を加え、反応物を周囲温度でさらに 1 6 時間撹拌した。混合物を Celite (DCM で洗浄) で濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion、80 g カラム、0 から 1 0 % の MeOH / DCM で溶出、DCM に充填) により精製して、副題生成物を無色の油として得て、これをさらなる精製なしに次のステップで直接使用した。LC - MS ES + : 3 0 5 . 1。

20

ステップ 2 : 4 - ((3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン

【 0 2 9 1 】

TFA (7 6 6 . 5 m g 、 5 1 7 . 9 μ L 、 6 . 7 2 2 m m o l) を、tert - ブチル 4 - [(3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 0 4 6 g 、 6 . 7 2 2 m m o l) の撹拌した DCM (1 5 m L) 中溶液に加え、反応物を周囲温度で 6 6 時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を DCM (× 2) およびエーテル (× 2) と共沸させた。残留物を 5 0 g SCX - 2 カートリッジに通し、MeOH / DCM 混合物で洗浄した。カートリッジを MeOH / DCM 混合物中の 2 M NH₃ で洗浄することにより、生成物を溶出させた。溶媒を真空で除去し、副題化合物を薄黄色固体 (1 . 1 5 g 、 8 4 % 収率) として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO)

30

2.89 (dt, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.42 (td, 2H), 2.32-2.09 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 0.95 (dtd, 2H); ¹⁹F NMR (471MHz, DMSO) -90.80; LC - MS ES + : 2 0 5 . 1。

ステップ 3 : 5 - (4 - ((3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 b b

40

【 0 2 9 2 】

5 - クロロピリダジン - 4 - アミン (5 0 m g 、 0 . 3 8 6 0 m m o l) 、 4 - [(3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル] ピペリジン (1 9 7 . 1 m g 、 0 . 9 6 5 0 m m o l) の NMP (1 0 m L) 中混合物を、170 °C で 7 時間マイクロ波条件下で加熱した。反応物を 1 0 g SCX - 2 カートリッジに通し、MeOH / DCM 混合物で洗浄した。カートリッジを MeOH / DCM 混合物中の 2 M NH₃ で洗浄することにより、生成物を溶出させた。溶媒を真空で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion、12 g カラム、0 から 1 0 % の MeOH / DCM で溶出、DCM に充填) により精製して、副題生成物をベージュ色の固体 (2 7 m g 、 2 3 % 収率) として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO) 8.46 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.

50

85 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.59 (td, 2H), 2.34 (d, 2H), 2.24 (tt, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 2H); ^{19}F NMR (471MHz, DMSO) -90.81; LC-MS ES+ : 298.1, ES- : 296.1。

【0293】

調製例 9.3 に記載のものと類似の方法によって、以下のアミンを調製した：

5 - モルホリノピリダジン - 4 - アミン 7 c c ；

5 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 d d ；

5 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 e e ；および

5 - (4 - (モルホリノメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - アミン 7 f f 。

(調製例 10)

1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - アミン

【0294】

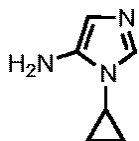
テトラヒドロピラン - 4 - アミン (451 mg、4.459 mmol) を、N - (シアノメチル) ホルムイミド酸エチル (500 mg、4.459 mmol) の攪拌した DCM (5 mL) 中溶液に加え、反応物を還流で 1 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却した後、25 g SCX - 2 カートリッジに通し、MeOH / DCM 混合物で洗浄した。カートリッジを MeOH / DCM 混合物中の 2 M NH_3 で洗浄することにより、生成物を溶出させた。溶媒を真空で除去し、残留物を DCM / Et₂O から摩砕して、生じた沈殿物を濾過により単離して、副題化合物を灰色固体 (123 mg、17% 収率) として得た。MS (ES+) 168.1。

【0295】

調製例 10 によって、以下のアミノイミダゾール中間体を合成した：

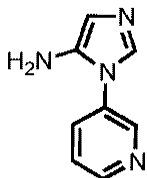
1 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - アミン：

【化 58】



1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - アミン：

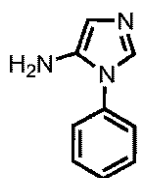
【化 59】



；および

1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - アミン：

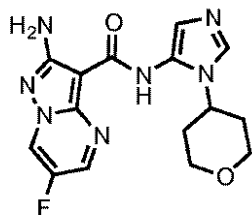
【化 60】



(実施例 4)

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - D - 4)

【化 6 1】



10

【 0 2 9 6 】

(6 - クロロベンゾトリアゾール - 1 - イル) 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (1 2 0 . 1 m g 、 0 . 3 4 5 4 m m o l) および 3 - テトラヒドロピラン - 4 - イルイミダゾール - 4 - アミン (7 5 m g 、 0 . 3 1 4 m m o l) (調製例 1 0 と類似の手順によって調製した) を NMP (1 m L) に懸濁し、 1 0 0 で 1 9 時間撹拌した。反応物を周囲温度に冷却し、粗製の反応混合物を 1 0 g S C X - 2 カートリッジ (Me O H で予め洗浄した) に通すことにより精製した。カートリッジを D C M / Me O H 混合物で洗浄した後、生成物を Me O H / D C M 混合物中 2 M N H ₃ で溶出した。溶媒を真空で除去し、材料を fraction l y n x に

20

【 0 2 9 7 】

実施例 4 に類似の手順を用いて、以下の化合物を首尾良く調製した：

2 - アミノ - N - (1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 6 - (シアノメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - D - 1) ；

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - D - 2) ；

30

2 - アミノ - N - (1 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - D - 3) ；および

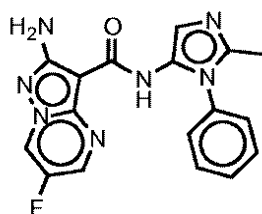
2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - D - 5) 。

(実施例 5)

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - D - 6)

40

【化 6 2】



ステップ 1：ベンジル (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) カルバメート

50

【0298】

2 - メチル - 3 - フェニル - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (塩酸 (1)) (500 mg、2.095 mmol) のジオキサン (6 mL) 中懸濁液に、dppa (634.1 mg、0.4966 mL、2.304 mmol) および Et₃N (466.4 mg、0.6424 mL、4.609 mmol) を逐次加えた。混合物を 90 で 5 min 加熱した後、ベンジルアルコール (0.651 mL、6.291 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で 1 h 加熱した後、水と EtOAc で分配した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮して、褐色の油を得た。粗生成物を、EtOAc 中 1% MeOH (0.1% NH₄OH) で溶出するシリカゲル上クロマトグラフィーにより精製して、ベンジル (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) カルバメートを黄色の油として得た。 (75 mg、9.5%)。MS (ES+) 309.3。

10

ステップ 2 : 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - アミン

【0299】

ベンジル N - (2 - メチル - 3 - フェニル - イミダゾール - 4 - イル) カルバメート (510 mg、1.659 mmol) および C 担持 Pd、湿、Degussa (176.6 mg、0.1659 mmol) の混合物に、メタノール (10 mL) を加えた。反応物を 2 h 水素化した (バルーン圧力) 後、触媒を濾取し、濾液を真空で濃縮して、2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - アミンを黄色の油として得て、これをさらなる精製なしにすぐに次のステップで使用する。MS (ES+) 174.4。

20

ステップ 3 : 2 - シアノ - N - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アセトアミド

【0300】

2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - アミン (250 mg、1.44 mmol) の DCM (7.5 mL) 中溶液に、DIPEA (1.006 mL、5.776 mmol) およびシアノ酢酸 (184.2 mg、2.165 mmol) を逐次加えた。混合物を氷浴で冷却した後、3 - (エチルイミノメチレンアミノ) - N,N - ジメチル - プロパン - 1 - アミン ; 塩酸塩 (415.0 mg、2.165 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 30 min 撹拌した後、室温に温め、終夜撹拌した。反応混合物を DCM と水で分配した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮して、赤みがかった油を得て、これを、DCM 中 5% MeOH (0.5% NH₄OH) で溶出するシリカゲル上クロマトグラフィーにより精製して、2 - シアノ - N - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アセトアミドを赤みがかった油 / 固体として得た。 (105 mg、32.3%)。MS (ES+) 242.1。

30

ステップ 4 : 3 - アミノ - 4,4,4 - トリクロロ - 2 - シアノ - N - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ブタ - 2 - エナミド

【0301】

2 - シアノ - N - (2 - メチル - 3 - フェニル - イミダゾール - 4 - イル) アセトアミド (100 mg、0.4162 mmol) のエタノール (1.5 mL) 中溶液に、酢酸ナトリウム (68.28 mg、0.8324 mmol)、2,2,2 - トリクロロアセトニトリル (0.051 mL、0.5016 mmol) を逐次加え、反応物を室温で 4 h 撹拌した。さらに 10 mg の酢酸ナトリウムおよび 10 μ L の 2,2,2 - トリクロロアセトニトリルを逐次加え、混合物を RT でさらに 2 h 撹拌した。反応物を真空で濃縮して、残留物を水と EtOAc で分配した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で濃縮して、3 - アミノ - 4,4,4 - トリクロロ - 2 - シアノ - N - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ブタ - 2 - エナミドを赤みがかった油として得た。 (153 mg、79%)。MS (ES+) 384.0。

40

ステップ 5 : 3,5 - ジアミノ - N - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【0302】

50

3 - アミノ - 4 , 4 , 4 - トリクロロ - 2 - シアノ - N - (2 - メチル - 3 - フェニル - イミダゾール - 4 - イル) プタ - 2 - エナミド (1 5 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l) の N M P (1 . 5 m L) 中溶液に、ヒドラジン水和物 (0 . 0 3 2 m L 、 1 . 0 2 m m o l) を加え、混合物を 8 5 に 3 h 加熱した。反応物を R T に冷却させ、真空中で濃縮して、3 , 5 - ジアミノ - N - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドをオレンジ色の油として得た。 (1 1 6 m g 、 1 0 0 %) 。 M S (E S +) 2 9 8 . 2 。

ステップ 6 : 2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

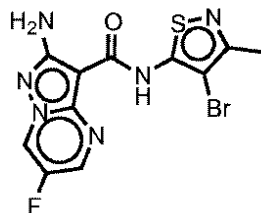
【 0 3 0 3 】

3 , 5 - ジアミノ - N - (2 - メチル - 3 - フェニル - イミダゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (1 1 6 m g 、 0 . 3 9 0 2 m m o l) 、 3 - (ジイソプロピルアミノ) - 2 - フルオロ - プロパ - 2 - エナール (6 7 . 5 9 m g 、 0 . 3 9 0 2 m m o l) のイソプロパノール (0 . 5 8 m L) および水 (0 . 5 8 m L) 中混合物に、酢酸 (0 . 2 2 1 m L 、 3 . 9 0 4 m m o l) を加え、溶液を 8 8 に 2 . 5 h 加熱した。反応混合物を E t O A c と飽和炭酸ナトリウム溶液で分配した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (M g S O ₄) 、真空中で濃縮して、赤みがかった油として得て、これを f r a c t i o n l y n x により精製した。清浄な画分を凍結乾燥して、2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドを黄色固体として得た。 (1 6 . 4 m g 、 8 . 5 %) 。 M S (E S +) 3 5 2 . 2 。

(調製例 1 1)

2 - アミノ - N - (4 - ブロモ - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【 化 6 3 】



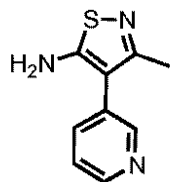
【 0 3 0 4 】

N a H (2 1 0 . 3 m g 、 5 . 2 5 9 m m o l) を、4 - ブロモ - 3 - メチル - イソチアゾール - 5 - アミン (5 3 3 m g 、 2 . 7 6 1 m m o l) の乾燥 N M P (2 1 . 9 5 m L) 中溶液に R T で加えた。溶液を R T で 5 m i n 撪拌した後、(6 - クロロベンゾトリアゾール - 1 - イル) 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 6 a * (9 1 4 . 4 m g 、 2 . 6 3 0 m m o l) を加えた。1 0 m i n 後に、反応混合物を水 (1 2 0 m L) で処理し、1 5 m i n 撪拌した。薄褐色の固体を濾取し、真空中で乾燥させ、4 - ブロモ - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル 2 - アミノ - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートを得た。 (8 0 1 m g 、 8 2 %) 。 M S (E S +) 3 7 0 . 5 。

(調製例 1 2)

3 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソチアゾール - 5 - アミン

【化 6 4】



【 0 3 0 5】

ジオキサン (6 m L) 中の 3 - ピリジルボロン酸 (1 2 7 . 3 m g 、 1 . 0 3 6 m m o l) 、 4 - ブロモ - 3 - メチル - イソチアゾール - 5 - アミン (1 0 0 m g 、 0 . 5 1 8 m m o l) 、 Na_2CO_3 (2 M の 7 7 7 μL 、 1 . 5 5 4 m m o l) 、 パラジウムトリフェニルホスファン (2 9 . 9 3 m g 、 0 . 0 2 5 9 m m o l) を 1 1 0 でマイクロ波中で 3 0 m i n 加熱した。混合物を真空で濃縮して、残留物を S C X カラムに充填し、D C M / M e O H 混合物で洗浄した後、生成物をアンモニアの M e O H 中 2 M 溶液で溶出した。溶出液を真空で濃縮して、3 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソチアゾール - 5 - アミンを薄黄色の油として得て、これをさらなる精製なしに次のステップで使用した。M S (E S +) 1 9 2 . 0 。

10

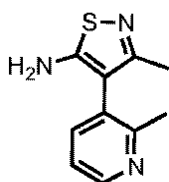
【 0 3 0 6】

調製例 1 2 を用いて、以下の 3 - アミノイソチアゾール中間体を調製した：

3 - メチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) イソチアゾール - 5 - アミン：

20

【化 6 5】

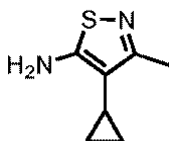


；

4 - シクロプロピル - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - アミン：

【化 6 6】

30

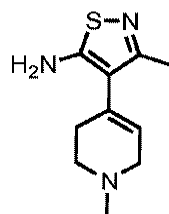


；

3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) イソチアゾール - 5 - アミン：

【化 6 7】

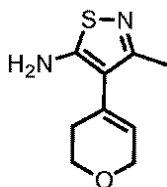
40



；

4 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - アミン：

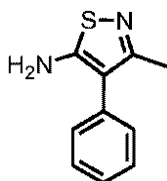
【化 6 8】



; および

3 - メチル - 4 - フェニルイソチアゾール - 5 - アミン :

【化 6 9】



10

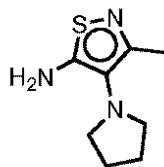
。

(調製例 13)

3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル)イソチアゾール - 5 - アミン

【化 7 0】

20



ステップ 1 : メチル 2 - ((3 - メチル - 4 - ニトロイソチアゾール - 5 - イル) カルバモイル) ベンゾエート

【 0 3 0 7】

5 - ブロモ - 3 - メチル - 4 - ニトロ - イソチアゾール (2 0 0 m g 、 0 . 8 9 6 7 m m o l) 、 (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) カリウム (1 7 4 . 4 m g 、 0 . 9 4 1 5 m m o l) の乾燥 D M F (2 m L) 中混合物を R T で終夜撹拌した。混合物をメタノールの添加によりクエンチして、R T で 1 h 撹拌した後、反応混合物を真空で濃縮した。残留物を少量の乾燥 M e O H 中で摩砕した。沈殿物を濾過により回収し、真空で乾燥させ、メチル 2 - ((3 - メチル - 4 - ニトロイソチアゾール - 5 - イル) カルバモイル) ベンゾエートを薄黄色固体として得た。 (1 6 5 m g 、 5 7 %) M S (E S +) 3 2 2 . 1 。

30

ステップ 2 : メチル 2 - ((4 - アミノ - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) カルバモイル) ベンゾエート

【 0 3 0 8】

40

メチル 2 - ((3 - メチル - 4 - ニトロイソチアゾール - 5 - イル) カルバモイル) ベンゾエートを M e O H (3 0 m L) に懸濁し、P d / C 1 0 % (4 7 7 . 1 m g 、 4 . 4 8 3 m m o l) を加え、混合物を R T で 1 a t m の水素 (バルーン圧力) 下で 2 h 水素化した。触媒を濾取し、混合物を真空で濃縮して、メチル 2 - ((4 - アミノ - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) カルバモイル) ベンゾエートを得た。 (1 5 0 m g 、 1 0 0 %) 。 M S (E S +) 2 9 2 . 1 。

ステップ 3 : 2 - (3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

【 0 3 0 9】

D I E A (3 3 2 . 7 m g 、 4 4 8 . 4 μ L 、 2 . 5 7 4 m m o l) 、 1 , 4 - ジブロ

50

モブタン (5 5 5 . 8 m g 、 3 0 7 . 4 μ L 、 2 . 5 7 4 m m o l) を、メチル 2 - [(4 - アミノ - 3 - メチル - イソチアゾール - 5 - イル) カルバモイル] ベンゾエート (1 5 0 m g 、 0 . 5 1 4 9 m m o l) の D M F (4 m L) 中溶液に加え、混合物を 1 3 0 で 4 0 m i n マイクロ波中で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、2 - (3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得て、これをさらなる精製なしに次のステップで使用した。M S (E S +) 3 1 4 . 1 。

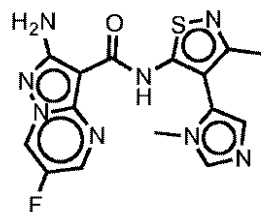
ステップ 4 : 3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) イソチアゾール - 5 - アミン
【 0 3 1 0 】

ヒドラジン水和物 (2 5 . 5 6 m g 、 2 5 . 0 3 μ L 、 0 . 5 1 0 6 m m o l) を、2 - (3 - メチル - 4 - ピロリジン - 1 - イル - イソチアゾール - 5 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (1 6 0 m g 、 0 . 5 1 0 6 m m o l) の E t O H (5 m L) 中溶液に加え、混合物を R T で 1 0 m i n 撹拌した。混合物を 1 2 0 で 1 5 m i n マイクロ波中で加熱した後、真空中で濃縮した。残留物を f r a c t i o n l y n x により精製した。清浄な画分を真空中で濃縮して、トルエン (x 2) との共沸蒸留により乾燥させて、3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) イソチアゾール - 5 - アミンを薄黄色固体として得た。 (6 1 . 7 m g 、 2 ステップにわたって 5 9 . 9 %) 。 M S (E S +) 1 8 4 . 1 。

(実施例 6)

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 6)

【 化 7 1 】



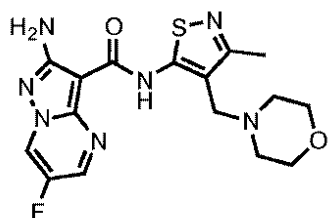
【 0 3 1 1 】

D M F (2 m L) 中の 2 - アミノ - N - (4 - ブロモ - 3 - メチル - イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (2 0 m g 、 0 . 0 5 3 8 8 m m o l) 、トリブチル - (3 - メチルイミダゾール - 4 - イル) スタンナン (4 0 . 0 1 m g 、 0 . 1 0 7 8 m m o l) ジクロロパラジウムトリフェニルホスファン (7 . 5 6 6 m g 、 0 . 0 1 0 7 8 m m o l) を 5 m i n 脱気した後、1 1 0 で加熱した。2 h 後に、反応混合物を S C X カラムに充填し、D C M / M e O H 混合物で洗浄した。生成物をアンモニアの M e O H 中 2 M 溶液で溶出させて、溶出液を真空中で濃縮した。残留物を f r a c t i o n l y n x により精製して、2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドを薄黄色固体として得た。 (8 . 0 9 m g 、 3 7 . 4 %) 。 M S (E S +) 3 7 3 . 1 。

(実施例 7)

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 1 5)

【化 7 2】



【0312】

ジオキサン (4 mL) - 水 (0.5 mL) 中の 2 - アミノ - N - (4 - ブロモ - 3 - メチル - イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.1078 mmol)、トリフルオロ (モルホリノメチル) ボラヌイド (カリウムイオン (1)) (29.01 mg、0.1401 mmol)、炭酸二セシウム (105.4 mg、0.3234 mmol)、パラジウム (+2) カチオン二酢酸塩 (4.84 mg、0.02156 mmol)、ジシクロヘキシル - [2 - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (20.56 mg、0.04312 mmol) を 90 で 5 h 加熱した。反応混合物を真空中で濃縮して、残留物を fractionlynx により精製した。清浄な画分を凍結乾燥して、2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドを薄黄色固体として得た。(21 mg、32%)。MS (ES+) 392.2。

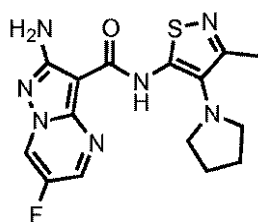
10

20

(実施例 8)

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 21)

【化 7 3】



30

【0313】

(6 - クロロベンゾトリアゾール - 1 - イル) 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (140.4 mg、0.4038 mmol)、3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) イソチアゾール - 5 - アミン (37 mg、0.2019 mmol) (調製例 13 によって合成した) のピリジン (3 mL) 中混合物を 105 で 24 h 加熱した。混合物を真空中で濃縮して、残留物を fractionlynx により精製した。清浄な画分を合わせ、凍結乾燥して、2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミドを薄黄色固体として得た。(25 mg、26%)。MS (ES+) 362.1。

40

【0314】

実施例 6 または実施例 7 と類似の手順を用いて、以下の化合物を首尾良く調製した：
N - (4 - (1 - アセチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 2 - アミノ - 6 - フルオロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 9)；
2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I

50

- E - 11) ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 12) ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 13) ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 14) ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 15) ;

2 - アミノ - N - (4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 16) ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 17) ;

2 - アミノ - N - (4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 18) ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 19) ; および

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (4 - (メトキシメチル) - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 20) 。

【 0315 】

実施例 8 と類似の手順を用いて、以下の化合物を首尾良く調製した :

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 1) ;

2 - アミノ - N - (4 - シクロプロピル - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 2) ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 3) ;

2 - アミノ - N - (4 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 4) ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 5) ;

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - フェニルイソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - E - 7) ; および

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 I

10

20

30

40

50

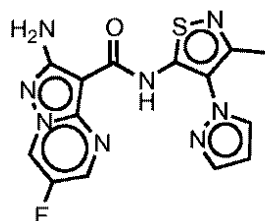
- E - 21)。

(実施例9)

2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)
イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (

化合物 I - E - 10)

【化74】



10

【0316】

2 - アミノ - N - (4 - ブロモ - 3 - メチル - イソチアゾール - 5 - イル) - 6 - フル
オロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (20 mg、0 . 053
88 mmol)、1 H - ピラゾール (7 . 339 mg、0 . 1078 mmol)、CuI
(21 mg、0 . 1103 mmol)、Cs₂CO₃ (71 mg、0 . 2179 mmol)
の DMF (2 mL) 中混合物を窒素で脱気し、140 でマイクロ波中で1 h 加熱した
。不溶性材料を濾取し、濾液を fractionlynx により精製した。清浄な画分を
凍結乾燥して、2 - アミノ - 6 - フルオロ - N - (3 - メチル - 4 - (1 H - ピラゾール
- 1 - イル) イソチアゾール - 5 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カル
ボキサミドを薄黄色固体として得た。(0 . 63 mg、1 . 9 %)。MS (ES+) 35
9 . 1。

20

【表 A - 1】

化合物分析データ

| 式およびI-A の化合物 | LCMS ES+ | LCMS (Rt min) | HNMR |
|-----------------|-------------|------------------|--|
| I-A-1 | 387.3 | 2.18 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.67 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.26 (3H, m), 2.52 (br s, 3H), 2.92 (1H, m), 5.26 (1H, m), 6.74 (2H, br s), 8.49 (1H, s), 8.74 (1H, m), 9.50 (2H, m)および9.99 (1H, br s). |
| I-A-2 | 387.3 | 2.17 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.61-1.71 (2H, m), 1.93 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.85 (1H, m), 5.21-5.25 (1H, m), 6.74 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.73 (1H, d), 9.50 (2H, m)および10.01 (1H, s) ppm. |
| I-A-3 | 399.0 | 2.01 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.50 - 5.42 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.53 - 3.25 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 3H). |
| I-A-4 | 399.0 | 2.02 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.50 - 3.26 (m, 5H), 2.43 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 3H). |
| I-A-5 | 387.0 | 2.00 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ @ 375K) δ 2.25-2.34 (5H, m), 3.44 (3H, m), 5.47 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.73 (1H, m), 9.34 (1H, m), 9.49 (1H, s)および9.78 (1H, br s) ppm. |
| I-A-6 | 403.1 | 2.08 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 2.74 (br s, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (br s, 2H), 1.91 (br s, 2H). |
| I-A-7 | 437.2 | 2.30 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.24 (br s, 1H), 2.79 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.91 - 1.70 (m, 2H). |

10

20

30

40

【表 A - 2】

| | | | |
|---------------|-------|------|---|
| I-A-8 | 429.2 | 1.90 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6 @ 360K) δ 2.21-2.38 (4H, m), 3.22-3.30 (4H, m), 4.35(1H, m), 4.79 (4H, m), 5.45 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, m), 9.38 (1H, m), 9.49 (1H, s)および9.81 (1H, br s) ppm. |
| I-A-9 | 445.1 | 1.99 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.88 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.25 (dp, J = 11.8, 4.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.45 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.25 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.90 (dtd, J = 11.7, 8.1, 3.3 Hz, 2H). |
| I-A-10 | 373.0 | 1.97 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.25 (s, 1H), 9.91 (d, J = 44.6 Hz, 1H), 9.52 (s, 2H), 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.18 - 3.76 (m, 3H), 3.46 - 3.18 (m, 2H), 2.94 (dd, J = 26.9, 3.9 Hz, 3H). |
| I-A-11 | 373.0 | 1.97 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.91 (d, J = 44.9 Hz, 1H), 9.52 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.62 - 3.18 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 3H). |
| I-A-12 | 415.0 | 2.16 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.08 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 2.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.80 - 1.58 (m, 4H). |
| I-A-13 | 465.0 | 2.44 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.31 - 9.24 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.24 (td, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.54 (td, J = 12.7, 12.0, 3.3 Hz, 2H), 1.38 (qd, J = 13.3, 3.2 Hz, 2H). |
| I-A-14 | 332.1 | 2.39 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.47-1.49 (6H, d), 5.41-5.43 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.82-8.83 (1H, d), 9.47 (1H, s), 9.50-9.51 (1H, dd), 10.06 (1H, s). |
| I-A-15 | 401.2 | 2.23 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.4 (6H,d), 2.88-2.92 (6H,m), 3.6-3.63 (2H,m), 4.8-4.82 (2H,m), 6.5 (2H,brs), 6.6 (1H,d), 8.55 (1H,s), 8.82 (1H,d), 9.06 (1H,s), 9.22 (1H,s), 9.62 (1H,brs). |

10

20

30

40

【表 A - 3】

| | | | |
|---------------|-------|------|--|
| I-A-16 | 373.2 | 1.92 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.82-2.87 (6H,m), 3.6-3.63 (2H,m), 4.12 (3H,s), 4.8-4.83 (2H,m), 6.5 (2H,brs), 6.6 (1H,d), 8.55 (1H,s), 8.82 (1H,d), 9.52 (1H,s), 9.62 (1H,brs) |
| I-A-17 | 325.1 | 1.79 | ----- |
| I-A-18 | 385.0 | 1.83 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.21 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.65 (t, J = 8.2 Hz, 2H). |
| I-A-19 | 483.4 | 1.77 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.55 - 9.49 (m, 2H), 9.13 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 5H), 2.93 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.76 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 2H). |
| I-A-20 | 372.2 | 1.69 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9.82 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.00 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.01 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.37 - 3.10 (m, 5H), 2.94 (s, 3H). |

10

20

【表 B - 1】

| 式およびI-B の化合物 | LCMS ES+ | LCMS (Rt min) | HNMR |
|-----------------|-------------|------------------|--|
| I-B-1 | 372.1 | 1.63 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.08 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H). |
| I-B-2 | 414.2 | 1.55 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.38 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.58 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 4H), 3.18 (s, 4H). |
| I-B-3 | 442.2 | 1.73 | ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.27 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.13 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 10H), 2.18 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.81 (tt, J = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 1H). |

30

40

【表 B - 2】

| | | | |
|---------------|-------|------|---|
| I-B-4 | 365.0 | 1.68 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.44 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.60 (bs, 3H), 2.32 (s, 3H). |
| I-B-5 | 483.2 | 1.78 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.75 (2H, m), 2.09-2.14 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.29 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.91-2.96 (3H, m), 3.17 (2H, m), 3.57 (4H, m), 6.84 (2H, br s), 9.01 (1H, s), 9.04 (1H, d), 9.52 (1H, dd), 10.24 (1H, s)および10.27 (1H, br s) ppm. |
| I-B-6 | 476.1 | 2.56 | ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.14 (s, 1H), 9.14 (dd, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 3.26 - 2.98 (m, 4H), 2.63 (ddd, J = 21.3, 14.6, 7.9 Hz, 2H), 2.11 (ddt, J = 18.4, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.70 (qd, J = 12.7, 12.2, 3.8 Hz, 2H). |
| I-B-7 | 462.1 | 2.03 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 4H), 6.82 (s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 3.06 (br s, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.47 (br s, 4H). |
| I-B-8 | 456.2 | 2.06 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.56 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.92 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.57 (dd, J = 23.7, 11.3 Hz, 2H). |
| I-B-9 | 357.0 | 2.28 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 3.22 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.82 - 1.74 (m, 4H), 1.66 (q, J = 5.9 Hz, 2H). |
| I-B-10 | 525.2 | 2.18 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 - 10.22 (m, 2H), 10.15 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.07 - 8.98 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.64 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 37.3, 20.9, 8.3 Hz, 4H), 3.22 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.10 (dt, J = 24.6, 12.0 Hz, 2H), 2.95 (tdd, J = 11.8, 9.4, 3.4 Hz, 4H), 2.12 (dd, J = 23.3, 12.2 Hz, 2H), 1.83 (t, J = 16.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 10H). |

10

20

30

40

【表 B - 3】

| | | | |
|---------------|-------|------|---|
| I-B-11 | 469.1 | 1.94 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.56 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.89 (br s, 4H), 3.53 (br d, 4H), 3.53 - 3.16 (br m, 2H), 2.97 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.74 (br s, 2H), 1.89 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.49 (q, J = 12.6 Hz, 2H). |
| I-B-12 | 359.0 | 1.68 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.10 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 9.02 - 8.92 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 4H), 3.28 - 3.15 (m, 4H). |
| I-B-13 | 476.0 | 1.84 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.28 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.26 (s, 4H), 2.83 (s, 3H). |
| I-B-14 | 497.2 | 1.9 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.79 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.00-3.06 (6H, m), 3.29 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.34 (2H, m), 4.60 (2H, m), 6.92 (2H, br s), 9.27 (1H, s), 9.55 (1H, m), 10.07 (1H, br s), 10.35 (1H, s)および10.95 (1H, s) ppm. |
| I-B-15 | 354.1 | 1.42 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.54 (s, 3H) |
| I-B-16 | 343.1 | 1.72 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.84-1.92 (4H,m), 3.62-3.7 (4H,m), 6.75 (2H,s), 8.76 (1H,s), 8.83 (1H,d), 9.08 (1H,s), 9.49-9.53 (2H,m) |
| I-B-17 | 364.1 | 2.36 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (d, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.41 (dd, 1H), 9.00 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 - 7.19 (m, 4H), 6.77 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). |
| I-B-18 | 314.1 | 1.92 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 10.29 (d, 1H), 9.56 (dd, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.97 (dd, 1H), 6.87 (s, 2H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.33 - 1.29 (m, 2H), 0.97 - 0.94 (m, 2H). |
| I-B-19 | 399.0 | 1.66 | ¹ H NMR (500 MHz, メタノール -d ₄) δ 9.06 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 2.12 - 1.93 (m, 4H). |

10

20

30

40

【表 B - 4】

| | | | |
|---------------|-------|------|---|
| I-B-20 | 375.0 | 2.02 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.00-2.12 (2H,m), 2.10-2.22 (2H,m), 3.15-3.20 (2H,m), 3.22-3.27 (2H,m), 4.97-5.00 (0.5H,m), 5.05-5.10 (0.5H,m), 6.83 (2H,brs), 8.90 (1H,d), 9.15 (1H,s), 9.52-9.55 (1H,m), 10.03 (1H,s), 10.12 (1H,brs) |
| I-B-21 | 476.1 | 2.02 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 10.24 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.53 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.75 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.89 (td, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H). |
| I-B-22 | 458.1 | 1.82 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 10.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.52 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.44 (dt, J = 57.3, 6.2, 3.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.40 - 4.20 (m, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 2H), 1.80 (t, J = 14.4 Hz, 2H). |
| I-B-23 | 435.0 | 1.66 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.03-2.12 (2H,m), 2.18-2.25 (2H,m), 2.94-3.02 (2H,m), 3.08 (3H,s), 3.42-3.49 (3H,m), 6.88 (2H,brs), 8.82 (1H,d), 9.17 (1H,s), 9.54-9.57 (1H,m), 10.18 (1H,s), 10.22 (1H,brs) |
| I-B-24 | 455.1 | 1.65 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.56 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.84 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.76 (s, 4H), 3.66 - 2.93 (m, 9H), 2.81 (s, 3H), 2.05 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 12.1 Hz, 2H). |

10

20

30

【表 C - 1】

| 式IおよびI-C の化合物 | LCMS ES+ | LCMS (Rt min) | HNMR |
|------------------|-------------|------------------|---|
| I-C-1 | 413.2 | 1.91 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.66 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.54 (s, 4H). |

40

【表 C - 2】

| | | | |
|--------------|-------|------|--|
| I-C-2 | 371.2 | 2.04 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.58 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 3.02 (s, 3H). |
| I-C-3 | 482.2 | 2.20 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.56 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.13 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.60 & 4.29 (2 x s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.56 - 2.48 (m, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.83 (d, J = 14.3 Hz, 2H). |
| I-C-4 | 353.0 | 2.61 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.26 (dd, J = 6.9, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 3.1, 0.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). |
| I-C-5 | 364.0 | 1.95 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.59 - 8.51 (m, 2H), 8.36 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.7, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). |
| I-C-6 | 364.0 | 2.01 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.76 - 8.73 (m, 1H), 8.64 (dd, J = 4.7, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 2.09 (s, 3H). |
| I-C-7 | 508.1 | 2.17 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.15 (s, 0.4H), 11.09 (s, 0.6H), 10.22 (s, 1H), 9.57 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.32 (d, J = 2.5 Hz, 0.4H), 9.18 - 9.01 (m, 0.6H), 8.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.75 (s, 0.6H), 4.56 (s, 0.4H), 3.98 (dt, J = 11.0, 5.5 Hz, 2H), 3.54 - 3.35 (m, 6H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.94 (q, J = 12.1, 11.7 Hz, 3H), 2.32 - 1.97 (m, 6H), 1.84 (d, J = 12.4 Hz, 2H). |
| I-C-8 | 536.2 | 2.28 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.57 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.62 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.12 (t, J = 11.3 Hz, 6H), 3.05 - 2.86 (m, 3H), 2.16 (dd, J = 25.6, 11.5 Hz, 3H), 2.03 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.79 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.38 (m, 2H). |

10

20

30

40

【表 C - 3】

| | | | |
|---------------|-------|------|---|
| I-C-9 | 524.2 | 2.04 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.16 (s, 1H), 9.57 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.69 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 4.06 (br s, 2H), 3.80 (br s, 4H), 3.12 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 6H), 2.15 (qd, J = 12.8, 3.9 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 11.3 Hz, 2H). |
| I-C-10 | 434.0 | 2.0 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.58-9.55 (m, 1H), 8.96-8.94 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 6.84 (2H,brs), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H) |
| I-C-11 | 342.1 | 2.37 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.03-2.12 (4H,m), 3.02-3.10 (4H,m), 6.90 (2H,s), 8.47 (1H,d), 8.57 (1H,s), 8.83 (1H,d),8.87 (1H,d), 9.55-9.58 (2H,m),m 10.68 (1H,s) |

10

【表 D - 1】

| 式IおよびI-D の化合物 | LCMS ES+ | LCMS (Rt min) | HNMR |
|------------------|-------------|------------------|--|
| I-D-1 | 373.1 | 1.91 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 6.67 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.14 (s, 2H). |
| I-D-2 | 338.0 | 2.04 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 1.1, 0.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H). |
| I-D-3 | 302.1 | 1.69 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.48 (dd, 1H), 8.89 (dd,1H), 7.45 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 1.20 - 1.16 (m, 2H), 1.03 - 1.00 (m, 2H). |
| I-D-4 | 346.1 | 1.51 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.48 (dd, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.83 (dd,1H), 7.75 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 4H). |

20

30

40

【表 D - 2】

| | | | |
|-------|-------|------|---|
| I-D-5 | 339.1 | 1.45 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.43 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.05 (ddd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.59 (s, 2H). |
| I-D-6 | 352.0 | 2.08 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (1H, s), 9.43 (1H, dd), 8.25 (1H, s), 7.79 – 7.78 (3H, m), 7.73 – 7.71 (3H, m), 6.65 (2H, brs), 2.37 (3H, s). |

10

【表 E - 1】

化合物分析データ

| 式IおよびI-E の化合物 | LCMS ES+ | LCMS (Rt min) | HNMR |
|------------------|-------------|------------------|---|
| I-E-1 | 384.0 | 2.17 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). |
| I-E-2 | 333.0 | 2.51 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.70 (tt, J = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.69 - 0.54 (m, 2H). |
| I-E-3 | 370.0 | 2.13 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.9, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). |
| I-E-4 | 375.0 | 2.28 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.03 - 5.93 (m, 1H), 4.38 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 5H). |
| I-E-5 | 388.0 | 2.24 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.44 (m, 2H), 6.02 - 5.87 (m, 1H), 4.24 - 3.29 (m, 6H), 3.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). |

20

30

40

【表 E - 2】

| | | | |
|---------------|-------|------|--|
| I-E-6 | 373.0 | 1.81 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). |
| I-E-7 | 369.1 | 2.74 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.75 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.61 - 7.38 (m, 3H), 2.33 (s, 3H) |
| I-E-8 | 373.1 | 2.11 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.53 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). |
| I-E-9 | 416.1 | 1.98 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 10.60 (s, 0H), 9.52 (dt, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 8.89 - 8.78 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.00 - 5.74 (m, 1H), 4.28 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 3.77 (dt, J = 10.8, 5.5 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 2.14 (d, J = 4.5 Hz, 3H). |
| I-E-10 | 359.1 | 2.19 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.46 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). |
| I-E-11 | 370.0 | 1.85 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.76 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 2.34 (s, 3H). |
| I-E-12 | 373.1 | 1.97 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.66 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). |
| I-E-13 | 384.1 | 2.19 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.86 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.57 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). |
| I-E-14 | 370.1 | 2.07 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.86 (s, 1H), 9.50 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.98 - 8.85 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 6.87 - 6.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). |

10

20

30

40

【表 E - 3】

| | | | |
|---------------|-------|------|--|
| I-E-15 | 392.0 | 2.19 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.42 - 9.32 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 2.73 (s, 4H), 2.37 (s, 3H). |
| I-E-16 | 387.1 | 2.23 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.28 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). |
| I-E-17 | 376.0 | 2.67 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.57 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 9.09 - 8.81 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.29 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.90 (d, J = 6.2 Hz, 1H). |
| I-E-18 | 387.2 | 2.02 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). |
| I-E-19 | 405.3 | 2.07 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.55 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.90 - 8.85 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.41 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.44 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). |
| I-E-20 | 337.1 | 2.1 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.19 (s, 1H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). |
| I-E-21 | 362.1 | 2.74 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 0H), 9.51 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 0H), 8.92 - 8.80 (m, 0H), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H). |

(実施例 1 0)

細胞 A T R 阻害アッセイ :

【 0 3 1 7 】

ヒドロキシウレア処理された細胞中の A T R 基質ヒストン H 2 A X のリン酸化を検出するための免疫蛍光顕微鏡アッセイを使用して、化合物を、それらが細胞内 A T R を阻害する能力についてスクリーニングすることができる。H T 2 9 細胞を、9 6 ウェル黒色イメージングプレート (B D 3 5 3 2 1 9) においてウェル当たり 1 4 , 0 0 0 個の細胞で、1 0 % ウシ胎児血清 (J R H B i o s c i e n c e s 1 2 0 0 3) 、 1 : 1 0 0 希釈されたペニシリン / ストレプトマイシン溶液 (S i g m a P 7 5 3 9) および 2 m M の L - グルタミン (glutamine) (S i g m a G 7 5 1 3) を含むマッコイ 5 A 培地 (S i g m a M 8 4 0 3) 中に播種し、5 % C O ₂ 中 3 7 で終夜かけて付着させる。次いで、化合物を、2 5 μ M の最終濃度から 3 倍の連続希釈で細胞培地に加え、細胞を 5 % C O ₂ 中 3 7 でインキュベートする。1 5 m i n 後、ヒドロキシウレア (S i g m a H 8 6 2 7) を加えて 2 m M の最終濃度にする。

【 0 3 1 8 】

10

20

30

40

50

ヒドロキシウレアで45 min 処理した後、細胞をPBSで洗浄し、PBS (Polysciences Inc 18814) に希釈された4%ホルムアルデヒド中で10 min 固定させ、PBS中の0.2% Tween-20 (洗浄緩衝液) で洗浄し、PBS中の0.5% Triton X-100において10 min 透過可能にさせる。これらはすべて室温で行う。次いで、細胞を洗浄緩衝液で1回洗浄し、洗浄緩衝液に希釈された10% ヤギ血清 (Sigma G9023) (ブロック緩衝液) 中、室温で30 min ブロックする。H2AXリン酸化レベルを検出するために、次いで細胞を、ブロック緩衝液に1:250希釈された一次抗体 (マウスモノクローナル抗リン酸化ヒストンH2AX Ser139抗体; Upstate 05-636) 中、室温で1hインキュベートする。次いで細胞を洗浄緩衝液で5回洗浄し、続いて、暗所で、洗浄緩衝液中にそれぞれ1:500および1:5000希釈された、二次抗体 (ヤギ抗マウスAlexa Fluor 488コンジュゲート抗体; Invitrogen A11029) とヘキスト染料 (Invitrogen H3570) の混合物中、室温で1hインキュベーションする。次いで細胞を洗浄緩衝液で5回洗浄し、最終的に100 μ l のPBSを各ウェルに加え、次いで画像化する。

10

20

30

40

50

【0319】

細胞を、BD経路855 BioimagerおよびAttovisionソフトウェア (BD Biosciences、バージョン1.6/855) を使用してAlexa Fluor 488およびヘキスト強度について画像化して、それぞれリン酸化H2AX Ser139およびDNA染色を定量化する。20xの倍率での9つの画像のモンタージュにおけるリン酸化H2AX陽性核のパーセンテージを、BD Image Data Explorerソフトウェア (BD Biosciencesバージョン2.2.15) を使用して各ウェルについて計算する。リン酸化H2AX陽性核を、ヒドロキシウレアで処理されていない細胞における平均Alexa Fluor 488強度の1.75倍でAlexa Fluor 488強度を含有する、目的のヘキスト陽性領域と定義する。H2AX陽性核のパーセンテージを、最終的に、各化合物について濃度に対してプロットし、細胞内ATR阻害についてのIC50を、Prismソフトウェア (Macintosh、GraphPad Software用のGraphPad Prismバージョン3.0cx、San Diego、California、USA) を使用して決定する。

【0320】

本明細書で説明する化合物は、当業界で公知の他の方法にしたがって試験することでもきる (Sarkariaら、「Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent、Caffeine: Cancer Research 59巻: 4375~5382頁 (1999年); Hicksonら、「Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM」Cancer Research 64巻: 9152~9159頁 (2004年); Kimら、「Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members」The Journal of Biological Chemistry、274巻 (53号): 37538~37543頁 (1999年); およびChiangら、「Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family」Methods Mol. Biol. 281巻: 125~41頁 (2004年) を参照されたい)。

(実施例11)

ATR阻害アッセイ:

【0321】

放射性 - ホスフェート取り込みアッセイを使用して、化合物を、それらがATRキナーゼを阻害する能力についてスクリーニングした。アッセイを、50 mM トリス / HCl (pH 7.5)、10 mM MgCl₂ および1 mM DTTの混合物で実施した。最終基質濃度は10 μ M [- 33 P] ATP (3 mCi 33 P ATP / mmol ATP

、Perkin Elmer) および 800 μ M 標的ペプチド (ASELPASQPQPFSAKKK) であった。

【0322】

アッセイを、5 nM 完全長 ATP の存在下、25 で実施した。ATP および目的の試験化合物を除く、上記の試薬のすべてを含有するアッセイストック緩衝液を調製した。13.5 μ L のストック液を 96 ウェルプレートに入れ、続いて試験化合物の連続希釈液 (一般に 3 倍の連続希釈で、15 μ M 最終濃度から出発) を含有する 2 μ L の DMSO ストックを 2 連で (最終 DMSO 濃度 7 %) で加えた。プレートを、25 で 10 分間ブレインキュベートし、15 μ L の [- 33P] ATP (最終濃度 10 μ M) を加えて反応を開始させた。

10

【0323】

2 mM の ATP を含有する 30 μ L の 0.1 M リン酸を加えて、24 時間後に反応を停止させた。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター 96 ウェルプレート (Millipore、カタログ番号 MAPHN0B50) を、100 μ L の 0.2 M リン酸で前処理し、次いで 45 μ L の停止アッセイ混合液を加えた。プレートを 5 x 200 μ L の 0.2 M リン酸で洗浄した。乾燥後、100 μ L の Optiphase ' Super Mix ' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに加え、次いでシンチレーションの計数を行った (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter、Wallac)。

20

【0324】

すべてのデータポイントについて平均バックグラウンド値を除いた後、Ki (app) データを、Prism ソフトウェアパッケージ (Macintosh 用の GraphPad Prism バージョン 3.0 cx、GraphPad Software、San Diego California、USA) を使用して、初速度データの非線形回帰分析により計算した。

【0325】

以下の表 6 は、本開示の化合物の ATP 阻害 Ki 値を示す。< 0.01 μ M の Ki 値を有する化合物を「+++」と表示する。> 0.01 μ M であるが < 1 μ M の Ki 値を有する化合物を「++」と表示する。> 1 μ M であるが < 5 μ M の Ki 値を有する化合物を「+」と表示する。

30

【表 6】

表6

| 化合物番号 | ATR Ki |
|--------|--------|
| I-A-1 | + |
| I-A-2 | ++ |
| I-A-3 | ++ |
| I-A-4 | ++ |
| I-A-5 | ++ |
| I-A-6 | + |
| I-A-7 | ----- |
| I-A-8 | ++ |
| I-A-9 | + |
| I-A-10 | ++ |
| I-A-11 | + |
| I-A-12 | ++ |
| I-A-13 | ++ |
| I-A-14 | ++ |
| I-A-15 | + |
| I-A-16 | + |
| I-A-17 | ++ |
| I-A-18 | + |
| I-A-19 | + |
| I-A-20 | + |
| I-B-1 | ++ |
| I-B-2 | ++ |
| I-B-3 | ++ |
| I-B-4 | ++ |
| I-B-5 | ++ |
| I-B-6 | ++ |
| I-B-7 | ++ |
| I-B-8 | ++ |
| I-B-9 | ++ |
| I-B-10 | ++ |
| I-B-11 | ++ |
| I-B-12 | ++ |
| I-B-13 | ++ |
| I-B-14 | ++ |
| I-B-15 | ++ |
| I-B-16 | + |
| I-B-17 | ----- |
| I-B-18 | ----- |
| I-B-19 | ----- |
| I-B-20 | ++ |
| I-B-21 | ++ |

| 化合物番号 | ATR Ki |
|--------|--------|
| I-B-22 | +++ |
| I-B-23 | ++ |
| I-B-24 | ++ |
| I-C-1 | ++ |
| I-C-2 | ++ |
| I-C-3 | ++ |
| I-C-4 | ++ |
| I-C-5 | ++ |
| I-C-6 | ++ |
| I-C-7 | ++ |
| I-C-8 | ++ |
| I-C-9 | ++ |
| I-C-10 | +++ |
| I-C-11 | ++ |
| I-D-1 | +++ |
| I-D-2 | ++ |
| I-D-3 | ++ |
| I-D-4 | ++ |
| I-D-5 | ++ |
| I-D-6 | ++ |
| I-E-1 | +++ |
| I-E-2 | ++ |
| I-E-3 | ++ |
| I-E-4 | +++ |
| I-E-5 | ++ |
| I-E-6 | ++ |
| I-E-7 | +++ |
| I-E-8 | ++ |
| I-E-9 | ++ |
| I-E-10 | +++ |
| I-E-11 | ++ |
| I-E-12 | ++ |
| I-E-13 | ++ |
| I-E-14 | ++ |
| I-E-15 | ++ |
| I-E-16 | ++ |
| I-E-17 | +++ |
| I-E-18 | ++ |
| I-E-19 | +++ |
| I-E-20 | ++ |
| I-E-21 | ++ |

10

20

30

40

(実施例 12)

シスプラチン感作アッセイ

【0326】

96h細胞生存度(MTS)アッセイを使用して、化合物を、それらがHCT116結腸直腸がん細胞をシスプラチンに対して感作性にする能力についてスクリーニングすることができる。シスプラチンへのATMシグナルにおいて欠損を有するHCT116細胞(Kimら;Oncogene 21巻:3864頁(2002年));を参照されたい。またTakemuraら;JBC 281巻:30814頁(2006年)も参照されたい)を、96ウェルボリスチレンプレート(Costar3596)においてウェル当たり470個の細胞で、

50

10%ウシ胎児血清 (JRH Biosciences 12003)、1:100希釈されたペニシリン/ストレプトマイシン溶液 (Sigma P7539) および2mMのL-グルタミン (Sigma G7513) を含む150 μ lのマッコイ5A培地 (Sigma M8403) 中に播種し、5%CO₂中37℃で終夜かけて付着させる。次いで、化合物とシスプラチンの両方を、200mlの最終細胞体積での完全な濃度マトリクスとして、10 μ Mの最高最終濃度から2倍連続希釈で細胞培地に同時に添加し、次いで細胞を5%CO₂中37℃でインキュベートする。96h後、40 μ lのMTS試薬 (Promega G358a) を各ウェルに加え、細胞を、5%CO₂中37℃で1hインキュベートする。最後に、吸光度を、SpectraMax Plus 384リーダー (Molecular Devices) を使用して490nmで測定し、シスプラチンのIC₅₀だけを少なくとも1/3倍 (1小数位に対して) に減少させるのに必要な化合物の濃度を報告することができる。

10

【0327】

以下の表7は、本開示の化合物のシスプラチン感作値を示す。<0.02 μ Mのシスプラチン感作値を有する化合物を「+++」と表示する。>0.02 μ Mであるが<0.2 μ Mのシスプラチン感作値を有する化合物を「++」と表示する。>0.2 μ Mであるが<5 μ Mのシスプラチン感作値を有する化合物を「+」と表示する。

【表7-1】

表7

20

| 化合物番号 | シスプラチン感作アッセイ |
|--------|--------------|
| I-A-1 | + |
| I-A-2 | + |
| I-A-3 | ++ |
| I-A-4 | ++ |
| I-A-5 | ++ |
| I-A-6 | ++ |
| I-A-7 | ----- |
| I-A-8 | +++ |
| I-A-9 | + |
| I-A-10 | + |
| I-A-11 | ++ |
| I-A-12 | ++ |

| 化合物番号 | シスプラチン感作アッセイ |
|--------|--------------|
| I-A-13 | ++ |
| I-A-14 | ++ |
| I-A-15 | + |
| I-A-16 | + |
| I-A-17 | ++ |
| I-A-18 | + |
| I-A-19 | + |
| I-A-20 | + |
| I-B-1 | ++ |
| I-B-2 | ++ |
| I-B-3 | ++ |
| I-B-4 | +++ |

30

【表 7 - 2】

| | |
|--------|-------|
| I-B-5 | ++ |
| I-B-6 | +++ |
| I-B-7 | +++ |
| I-B-8 | ++ |
| I-B-9 | +++ |
| I-B-10 | ++ |
| I-B-11 | ++ |
| I-B-12 | ++ |
| I-B-13 | ++ |
| I-B-14 | +++ |
| I-B-15 | ++ |
| I-B-16 | ----- |
| I-B-17 | ----- |
| I-B-18 | ----- |
| I-B-19 | ----- |
| I-B-20 | +++ |
| I-B-21 | +++ |
| I-B-22 | +++ |
| I-B-23 | ++ |
| I-B-24 | ----- |
| I-C-1 | ++ |
| I-C-2 | ++ |
| I-C-3 | ++ |
| I-C-4 | ----- |
| I-C-5 | ++ |
| I-C-6 | ++ |
| I-C-7 | +++ |
| I-C-8 | +++ |
| I-C-9 | ++ |

| | |
|--------|-----|
| I-C-10 | +++ |
| I-C-11 | ++ |
| I-D-1 | +++ |
| I-D-2 | +++ |
| I-D-3 | +++ |
| I-D-4 | ++ |
| I-D-5 | ++ |
| I-D-6 | +++ |
| I-E-1 | +++ |
| I-E-2 | +++ |
| I-E-3 | +++ |
| I-E-4 | +++ |
| I-E-5 | +++ |
| I-E-6 | +++ |
| I-E-7 | +++ |
| I-E-8 | +++ |
| I-E-9 | +++ |
| I-E-10 | +++ |
| I-E-11 | ++ |
| I-E-12 | ++ |
| I-E-13 | +++ |
| I-E-14 | +++ |
| I-E-15 | +++ |
| I-E-16 | +++ |
| I-E-17 | +++ |
| I-E-18 | +++ |
| I-E-19 | +++ |
| I-E-20 | +++ |
| I-E-21 | ++ |

10

20

(実施例 13)

単剤 HCT116 活性

30

【0328】

96 h の細胞生存度 (MTS) アッセイを使用して、化合物を、HCT116 結腸直腸がん細胞に対する単剤活性についてスクリーニングすることができる。HCT116 を、96 ウェルポリスチレンプレート (Costar 3596) においてウェル当たり 470 個の細胞で、10% ウシ胎児血清 (JRH Biosciences 12003)、1:100 希釈されたペニシリン/ストレプトマイシン溶液 (Sigma P7539) および 2 mM L-グルタミン (Sigma G7513) を含む 150 μ l のマッコイ 5A 培地 (Sigma M8403) 中に播種し、5% CO₂ 中 37 で終夜かけて付着させる。次いで、化合物を、200 μ l の最終細胞体積での完全な濃度マトリクスとして、10 mM の最高最終濃度から 2 倍連続希釈で細胞培地に添加し、次いで細胞を 5% CO₂ 中 37 でインキュベートする。96 h 後、40 μ l の MTS 試薬 (Promega G358a) を各ウェルに加え、細胞を 5% CO₂ 中 37 で 1 h インキュベートする。最後に、吸光度を、SpectraMax Plus 384 リーダー (Molecular Devices) を使用して 490 nm で測定し、IC₅₀ 値を計算することができる。

40

(実施例 14)

ATR 複合体阻害アッセイ:

【0329】

パートナータンパク質 ATRIP、CLK2 および TopBP1 の存在下で、放射性 - ホスフェート取り込みアッセイを使用して、化合物を、それらが ATR キナーゼを阻害す

50

る能力についてスクリーニングした。アッセイを、50 mM トリス / HCl (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ および 1 mM DTT の混合物において実施した。最終基質濃度は、10 μ M [g-33P] ATP (3.5 μ Ci 33P ATP / nmol ATP, Perkin Elmer, Massachusetts, USA) および 800 μ M 標的ペプチド (ASELPASQPQPFSAKKK, Isca Biochemicals, Cambridgeshire, UK) であった。

【0330】

アッセイを、4 nM 完全長 ATR、40 nM 完全長 ATRIP、40 nM 完全長 CLK 2 および 600 nM TopBP1 (A891-S1105) の存在下で、25 で実施した。標的ペプチド、ATP および目的の試験化合物を除く、上記に挙げた試薬のすべてを含有する、酵素ストック緩衝液を調製した。この酵素ストック液を、25 で30分間ブレインキュベートした。8.5 μ L の酵素ストック液を96ウェルプレートに入れ、次いで、5 μ L の標的ペプチド、および試験化合物の連続希釈液（一般に、2.5倍連続希釈で、1.5 μ M の最終濃度から出発する）を含有する2 μ L のDMSOストックを2連で（最終DMSO濃度7%）で加えた。プレートを、25 で10分間ブレインキュベートし、15 μ L の [g-33P] ATP（最終濃度10 μ M）を加えて反応を開始させた。

10

【0331】

2 mM の ATP を含有する 30 μ L の 0.3 M リン酸を加えることによって、反応を20時間後に停止させた。ホスホセルロースフィルター96ウェルプレート（マルチスクリーン HTS MAPHNOB50, Merck-Millipore, Massachusetts, USA）を、100 μ L の 0.1 M リン酸で前処理し、次いで45 μ L の停止アッセイ混合液を加えた。プレートを5 x 200 μ L の 0.1 M リン酸で洗浄した。乾燥後、50 μ L の Optiphase 'Super Mix' 液体シンチレーションカクテル（Perkin Elmer, Massachusetts, USA）をウェルに加え、次いでシンチレーションの計数を行った（Wallac 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Perkin Elmer, Massachusetts, USA）。

20

【0332】

すべてのデータポイントについて平均バックグラウンド値を除いた後、 K_i (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ（Macintosh用のGraphPad Prismバージョン6.0c、GraphPad Software, Inc., San Diego, USA）を使用して、初速度データの非線形回帰分析により計算した。

30

【0333】

下表8は、本開示の化合物のATR阻害 K_i 値を示す。0.01 μ M未満の K_i 値を有する化合物には「+++」と印を付ける。0.01 μ M超1 μ M未満の K_i 値を有する化合物には、「++」と印を付ける。1 μ M超5 μ M未満の K_i 値を有する化合物には、「+」と印を付ける。

【表8】

40

表8

| 化合物番号 | ATR K_i |
|--------|-----------|
| I-B-13 | +++ |
| I-C-1 | +++ |

【0334】

いくつかの本発明の実施形態を説明してきたが、我々の基本的な実施例を変更して、本

50

発明の化合物、方法およびプロセスを使用する他の実施形態を提供できることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、本明細書で実施例により示してきた特定の実施形態より、むしろ、添付の特許請求の範囲によって定義されることが認識される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/073471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | WO 2012/178124 A1 (VERTEX PHARMA [US]; EVERITT SIMON [GB]; MORTIMORE MICHAEL PAUL [GB]; C) 27 December 2012 (2012-12-27) claims 1-19 | 1-140 |
| A | ----- WO 2011/003065 A2 (GENENTECH INC [US]; GIBBONS PAUL [US]; HANAN EMILY [US]; LIU WENDY [US] 6 January 2011 (2011-01-06) p. 1ff;; claim 1 ----- | 1-140 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2014

Date of mailing of the international search report

17/02/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/073471

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|---|--|
| WO 2012178124 A1 | 27-12-2012 | US 2013017273 A1 WO 2012178124 A1 | 17-01-2013 27-12-2012 |
| WO 2011003065 A2 | 06-01-2011 | AU 2010266188 A1 CA 2767097 A1 CN 102482284 A CO 6491081 A2 CR 20120053 A EP 2448941 A2 JP 2012532112 A KR 20120097473 A MA 33502 B1 PE 05752012 A1 RU 2012103487 A SG 177454 A1 US 2012190665 A1 WO 2011003065 A2 | 02-02-2012 06-01-2011 30-05-2012 31-07-2012 21-05-2012 09-05-2012 13-12-2012 04-09-2012 01-08-2012 25-05-2012 10-08-2013 28-02-2012 26-07-2012 06-01-2011 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|----------------------------------|----------------------|-------------|
| C 0 7 D 519/00 (2006.01) | A 6 1 K 33/24 | |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | C 0 7 D 519/00 3 1 1 | |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | C 0 7 D 519/00 3 0 1 | |
| | A 6 1 K 31/519 | |
| | A 6 1 K 31/5377 | |

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

- (72) 発明者 プレンチリー, ガイ
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 シャリエ, ジーン - ダミアン
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 デイビス, クリス
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 ドュラント, スティーブン
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 ハリディ, ゴルカ エチエバリア イ
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 フレイス, ダミアン
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 ヒメネス, フアン - ミゲル
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 ケイ, デイビッド
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 ネグテル, ロナルド
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 ビラード, フランソワーズ
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8
- (72) 発明者 ビンダー, ジョアン
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6 - 8 8

- (72)発明者 ショー, デイビッド
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン,
ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88
- (72)発明者 シュトルク, ピエール-アンリ
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン,
ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88
- (72)発明者 スタッドリー, ジョン
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン,
ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88
- (72)発明者 ツイン, ヘザー
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン,
ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF03 GG04 HH02 HH04
4C072 MM02 MM08 UU01
4C084 AA19 NA14 ZB26 ZB262 ZC412 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB06 HA12 HA24 HA26 HA28 MA01
MA02 MA04 NA14 ZB26 ZC75

【要約の続き】

本発明は、A T R タンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物；本発明の化合物を使用して種々の疾患、障害および状態を処置する方法；本発明の化合物を調製するためのプロセス；本発明の化合物の調製のための中間体；ならびに生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの試験、そうしたキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の試験および新規キナーゼ阻害剤の比較評価などの *in vitro* での適用における化合物の使用方法にも関する。本発明の化合物は、式 I、または薬学的に許容される塩を有し、ここで変数は本明細書で定義する通りである。