(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521156
(P2025-521156A)
(43)公表日　令和7年7月8日(2025.7.8)

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 417/14 (2006.01)	C07D	417/14	CSP　4C084
A61K 31/675(2006.01)	A61K	31/675	4C086
A61K 31/4439(2006.01)	A61K	31/4439	4H050
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00	
A61P 35/02 (2006.01)	A61P	35/02	

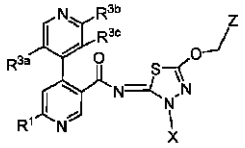
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全97頁）　最終頁に続く

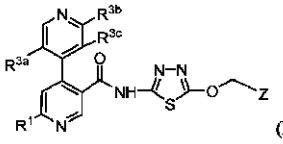
(21)出願番号　特願2024-570800(P2024-570800)
(86)(22)出願日　令和5年5月30日(2023.5.30)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月28日(2025.1.28)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/055539
(87)国際公開番号　WO2023/233295
(87)国際公開日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(31)優先権主張番号　63/365,628
(32)優先日　令和4年6月1日(2022.6.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　520492547
イデアヤ、バイオサイエンシズ、インコーポレイテッド
ＩＤＥＡＹＡ ＢＩＯＳＣＩＥＮＣＥＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国カリフォルニア州、サウス、サンフランシスコ、ショアライン、コート、５０００、スイート、３００
(71)出願人　523461519
グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティー、（ナンバー４）、リミテッド
ＧＬＡＸＯＳＭＩＴＨＫＬＩＮＥ ＩＮＴＥＬＬＥＣＴＵＡＬ ＰＲＯＰＥＲＴＹ（ＮＯ．４） ＬＩＭＩＴＥＤ
最終頁に続く

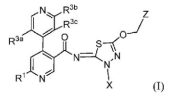
(54)【発明の名称】　ＤＮＡポリメラーゼシータ阻害剤としてのチアジアゾリル誘導体およびその使用

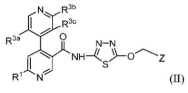
(57)【要約】
ＤＮＡポリメラーゼシータ（Ｐｏｌθ）活性を阻害する、特にＰｏｌθのＡＴＰ依存性ヘリカーゼドメイン活性を阻害することによってＰｏｌθ活性を阻害する、式（Ｉ）の化合物が本明細書において開示される。また、そのような化合物を含む医薬組成物、ならびにＰｏｌθを阻害することによって処置可能な疾患、例えば、相同組換え（ＨＲ）欠損がんを含むがんを処置および／または予防する方法が開示される。ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤と組み合わせて、ＤＮＡポリメラーゼシータ（Ｐｏｌθ）活性を阻害する式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物を使用する方法が本明細書においてさらに開示される。


(I)

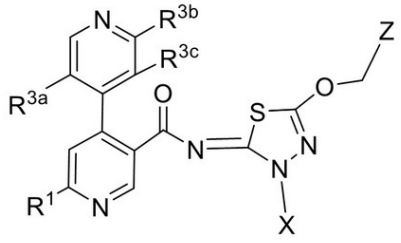

(II)

［化１］


(I)

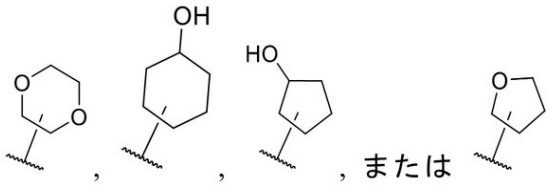

(II)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物
【化１】



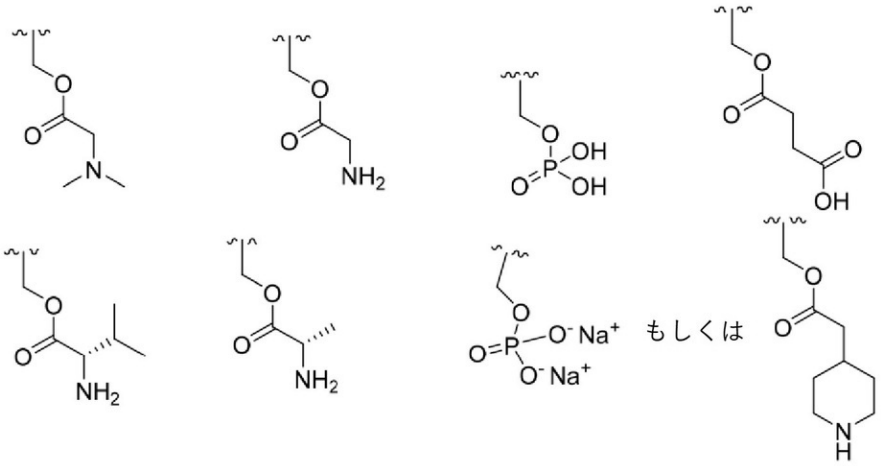
(I)

（式中、
R^1は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、ハロ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；
R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}は、それぞれ独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、ハロ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；
Ｚは、
【化２】

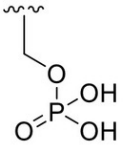


であり；
Ｘは、$-CH_2O-P(O)(OR^a)(OR^b)$、$-CH_2-O-C(O)-C_{1\sim6}$アルキレン$-CO_2H$、$-CH_2-O-C(O)-C_{1\sim6}$アルキレン$-O-P(O)(OR^a)(OR^b)$、$-CH_2-O-C(O)-C_{1\sim6}$アルキレン$-P(O)(OR^a)(OR^b)$、$-CH_2-O-C(O)-C_{1\sim6}$アルキレン$-NR^aR^b$、または$-CH_2-O-C(O)-C_{1\sim6}$アルキレン－ヘテロシクロアルキルであり；
R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、Ｈまたは$C_{1\sim6}$アルキルであり；
各ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される環頂点としての４～６個の環員および１～３個のヘテロ原子を有する）；
またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｘが、$-CH_2O-P(O)(OR^a)(OR^b)$、$-CH_2-O-C(O)-C_{1\sim6}$アルキレン$-CO_2H$、または$-CH_2-O-C(O)-C_{1\sim6}$アルキレン$-P(O)(OR^a)(OR^b)$である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
Ｘが、$-CH_2O-P(O)(OR^a)(OR^b)$または$-CH_2-O-C(O)-C_{1\sim6}$アルキレン$-CO_2H$である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
Ｘが$-CH_2O-P(O)(OR^a)(OR^b)$である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
Ｘが$-CH_2-O-C(O)-C_{1\sim6}$アルキレン$-CO_2H$である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

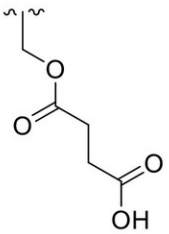
【請求項６】
Ｘが、
【化３】



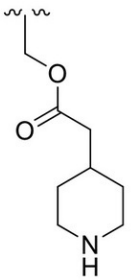
である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
Ｘが、
【化４】



である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
Ｘが、
【化５】

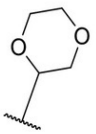


である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
Ｘが、
【化６】

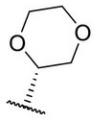


である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】

R^1が$C_{1\sim4}$アルキルである、請求項１～９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塩。
【請求項１１】
R^1がメチルである、請求項１～９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塩。
【請求項１２】
R^{3a}が、$C_{1\sim4}$アルコキシまたは$C_{1\sim4}$ハロアルコキシである、請求項１～１１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塩。
【請求項１３】
R^{3a}がメトキシである、請求項１～１１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塩。
【請求項１４】
R^{3b}が$C_{1\sim4}$アルキルまたはハロである、請求項１～１３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塩。
【請求項１５】
R^{3b}が、メチルまたはクロロである、請求項１～１３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塩。
【請求項１６】
R^{3b}がメチルである、請求項１～１３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塩。
【請求項１７】
R^{3b}がクロロである、請求項１～１３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塩。
【請求項１８】
R^{3c}が、Ｈまたはハロである、請求項１～１７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塩。
【請求項１９】
R^{3c}がＨである、請求項１～１７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塩。
【請求項２０】
R^{3c}がフルオロである、請求項１～１７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塩。
【請求項２１】
Ｚが
【化７】

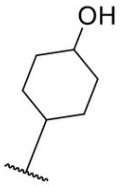


である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
Ｚが
【化８】

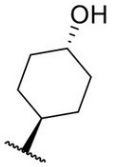


である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

。
【請求項２３】
Ｚが
【化９】



である、請求項１～２０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塩
。
【請求項２４】
Ｚが
【化１０】



である、請求項１～２０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塩
。
【請求項２５】
表１から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項２６】
請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物と少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項２７】
患者におけるＰｏｌθの過剰発現によって特徴付けられる疾患を処置するための方法であって、治療有効量の請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項２６に記載の医薬組成物を患者に投与することを含む方法。
【請求項２８】
患者がそのような処置の必要性を認識されており、疾患ががんである、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
患者における相同組換え（ＨＲ）欠損がんを処置する方法であって、治療有効量の請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項２６に記載の医薬組成物を患者に投与することを含む方法。
【請求項３０】
患者がそのような処置の必要性を認識されている、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
患者におけるがんを処置するための方法であって、がんが、ＢＲＣＡ遺伝子発現の減少もしくは非存在、ＢＲＣＡ遺伝子の非存在、ＢＲＣＡタンパク質の非存在、またはＢＲＣＡタンパク質の機能低下によって特徴付けられ、治療有効量の請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項２６に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法。
【請求項３２】
がんが、リンパ腫、ラブドイド腫瘍、多発性骨髄腫、子宮がん、胃がん、末梢神経系がん、横紋筋肉腫、骨がん、直腸結腸がん、中皮腫、乳がん、卵巣がん、肺がん、線維芽細

胞がん、中枢神経系がん、尿路がん、上部気道消化管がん、白血病、腎臓がん、皮膚がん、食道がん、および膵臓がんである、請求項２７～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
治療有効量のＰＡＲＰ阻害剤またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することをさらに含む、請求項２７～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
ＰＡＲＰ阻害剤がニラパリブである、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
ＰＡＲＰ阻害剤がニラパリブトシレート一水和物である、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
ＰＡＲＰ阻害剤がオラパリブである、請求項３３に記載の方法。
【請求項３７】
がんの処置において使用するためのＰｏｌθ阻害剤であって、Ｐｏｌθ阻害剤が、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項２６に記載の医薬組成物である、Ｐｏｌθ阻害剤。
【請求項３８】
がんを処置するための医薬の製造におけるＰｏｌθ阻害剤の使用であって、Ｐｏｌθ阻害剤が、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項２６に記載の医薬組成物である、使用。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
ＤＮＡ修復欠損を標的とすることは、がん処置において立証され、有効な戦略となってきた。しかし、ＤＮＡ修復欠損がんは、バックアップＤＮＡ修復経路に依存するようになることが多く、そこががん細胞を削除するための標的とされ得る「弁慶の泣き所」を示し、合成致死性の基盤である。合成致死性は、ＢＲＣＡ欠損乳がんおよび卵巣がんの処置におけるポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤の成功によって例示されている（Ａｕｄｅｈ　Ｍ．Ｗ．ら、Ｌａｎｃｅｔ（２０１０年）；３７６巻（９７３７号）：２４５～５１頁）。
【０００２】
ＤＮＡ損傷修復プロセスはゲノム維持および安定性に重要であり、そのなかでも二本鎖ストランド切断（ＤＳＢ）は、細胞周期のＧ１相における非相同末端結合（ＮＨＥＪ）経路と、Ｓ－Ｇ２相における相同組換え（ＨＲ）とによって主に修復される。注目度の低い代替末端結合（ａｌｔ－ＥＪ）は、マイクロホモロジー介在性末端結合（ＭＭＥＪ）経路としても知られており、ＮＨＥＪまたはＨＲが損なわれた場合の「バックアップ」ＤＳＢ修復経路として通常考えられている。多数の遺伝子に関する研究によって、高等生物のＭＭＥＪ刺激におけるＤＮＡポリメラーゼシータ（Ｐｏｌθ、ＰＯＬＱによってコードされる）に関する役割が強調されている（Ｃｈａｎ　Ｓ．Ｈ．ら、ＰＬｏＳ　Ｇｅｎｅｔ．（２０１０年）；６巻：ｅ１００１００５；Ｒｏｅｒｉｎｋ　Ｓ．Ｆ．ら、Ｇｅｎｏｍｅ　ｒｅｓｅａｒｃｈ．（２０１４年）；２４巻：９５４～９６２頁；Ｃｅｃｃａｌｄｉ　Ｒ．ら、Ｎａｔｕｒｅ（２０１５年）；５１８巻：２５８～６２頁；およびＭａｔｅｏｓ－Ｇｏｍｅｚ　Ｐ．Ａ．ら、Ｎａｔｕｒｅ（２０１５年）；５１８巻：２５４～５７頁）。
【０００３】
ＰｏｌθはヒトＤＮＡポリメラーゼのなかでは独特なものであり、Ｃ－末端ＤＮＡポリメラーゼドメインだけではなく、Ｒａｄ５１結合後の未知の機能である長く保存性が低い中央ドメインによって分離されたＮ－末端ヘリカーゼドメインも示す（Ｓｅｋｉら、２００３年、Ｓｈｉｍａら、２００３年；ＹｏｕｓｅｆｚａｄｅｈおよびＷｏｏｄ、２０１３年）。Ｎ－末端ＡＴＰａｓｅ／ヘリカーゼドメインは、ＳＦ２ヘリカーゼスーパーファミリーのＨＥＬＱクラスに属する。相同組換え欠損（ＨＲＤ）細胞では、Ｐｏｌθは、ＤＮＡ損傷部位でのエラーを起こす傾向があるＤＮＡ合成をａｌｔ－ＥＪ経路を介して行う場

合がある。Ｐｏｌθのヘリカーゼドメインは、電離放射線後のＨＲ依存性ＤＮＡ修復反応の開始に関与するＲａｄ５１核タンパク質複合体形成の撹乱を介してＨＲ経路の抑制をもたらすことが示されている。Ｐｏｌθのこの抗リコンビナーゼ活性は、ａｌｔ－ＥＪ経路を促進する。さらに、Ｐｏｌθのヘリカーゼドメインはマイクロホモロジー介在性ストランドアニールの一因となる（Ｃｈａｎ　ＳＨら、ＰＬｏＳ　Ｇｅｎｅｔ．（２０１０年）；６巻：ｅ１００１００５；およびＫａｗａｍｕｒａ　Ｋら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ（２００４年）；１０９巻：９～１６頁）。Ｐｏｌθは、ｓｓＤＮＡオーバーハングが２ｂｐを超えるマイクロホモロジーを含む場合、このアニール活性を用いることによってａｌｔ－ＥＪ経路における末端結合を効率的に促進する（Ｋｅｎｔ　Ｔ．ら、Ｅｌｉｆｅ（２０１６年）；５巻：ｅ１３７４０）、およびＫｅｎｔ　Ｔ．ら、Ｎａｔ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（２０１５年）；２２巻：２３０～２３７頁）。この再アニーリング活性は、Ｒａｄ５１相互作用、それに続くＲａｄ５１のＤＳＢ損傷部位からのＡＴＰａｓｅ介在性置き換えという連動した作用によって達成される。アニーリングされると、ＤＮＡのプライマーストランドはＰｏｌθのポリメラーゼドメインによって伸長される場合がある。

【発明の概要】

【０００４】

Ｐｏｌθの発現は正常細胞ではほぼ認められないが、乳がん、肺がん、および卵巣がんにおいて上方制御される（Ｃｅｃｃａｌｄｉ　Ｒ．ら、Ｎａｔｕｒｅ（２０１５年）；５１８巻、２５８～６２頁）。さらに、Ｐｏｌθ発現の増加は乳がんにおける予後不良と相関する（Ｌｅｍｅｅ　Ｆら、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．（２０１０年）；１０７巻：１３３９０～５頁）。ＨＲ、ＮＨＥＪまたはＡＴＭにおける欠乏症を呈するがん細胞は、Ｐｏｌθ発現に大きく依存することが示されている（Ｃｅｃｃａｌｄｉ　Ｒ．ら、Ｎａｔｕｒｅ（２０１５年）；５１８巻：２５８～６２頁、Ｍａｔｅｏｓ－Ｇｏｍｅｚ　ＰＡら、Ｎａｔｕｒｅ（２０１５年）；５１８巻：２５４～５７頁、およびＷｙａｔｔ　Ｄ．Ｗ．ら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ（２０１６年）；６３巻：６６２～７３頁）。したがって、ＰｏｌθはｄｓＤＮＡ修復欠陥を含むがんにおける新規な合成致死性療法の魅力的な標的である。

【０００５】

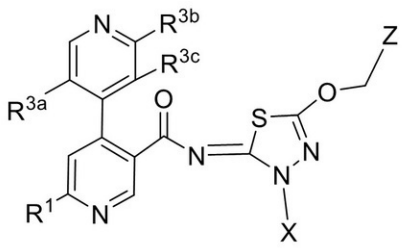
Ｐｏｌθ活性を阻害する、特にＰｏｌθのＡＴＰ依存性ヘリカーゼドメイン活性を阻害することによってＰｏｌθ活性を阻害する、ある特定のチアジアゾリル誘導体が本明細書において開示される。また、そのような化合物を含む医薬組成物、ならびにＰｏｌθを阻害することによって処置可能な疾患、例えば、相同組換え（ＨＲ）欠損がんを含むがんを処置および／または予防する方法が開示される。

【０００６】

１つの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【０００７】

【化１】



(I)

【０００８】

（式中、Ｚ、Ｘ、Ｒ^{1}、Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}、およびＲ^{3c}は、本明細書において以下で提供される意味を有する）。

【０００９】
関連する態様において、式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。
【００１０】
別の態様において、患者におけるＰｏｌθの過剰発現によって特徴付けられる疾患を処置および／または予防するための方法であって、治療有効量の式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはその薬学的に許容される塩（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）を患者に投与することを含む方法が提供される。１つの実施形態において、患者はそのような処置の必要性を認識されている。別の実施形態において、式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩は医薬組成物として投与される。さらに別の実施形態において、疾患はがんである。
【００１１】
さらに別の態様において、患者における相同組換え（ＨＲ）欠損がんを処置および／または予防するための方法であって、治療有効量の式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはその薬学的に許容される塩（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）を患者に投与することを含む方法が提供される。１つの実施形態において、患者はそのような処置の必要性を認識されている。別の実施形態において、式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩は医薬組成物として投与される。
【００１２】
別の態様において、がん細胞におけるＰｏｌθによるＤＮＡ修復を阻害するための方法であって、細胞と、有効量の式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩とを接触させることを含む方法が提供される。１つの実施形態において、がんはＨＲ欠損がんである。
【００１３】
さらに別の態様において、患者における、がんを処置および／または予防するための方法であって、がんが、ＢＲＣＡ遺伝子発現の減少もしくは非存在、ＢＲＣＡ遺伝子の非存在、ＢＲＣＡタンパク質の非存在、またはＢＲＣＡタンパク質の機能低下によって特徴付けられ、治療有効量の式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩を任意選択で医薬組成物として対象に投与することを含む方法が提供される。
【００１４】
さらに別の態様において、細胞におけるＰｏｌθによってＤＮＡ修復を阻害するための式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩が提供される。１つの実施形態において、細胞はＨＲ欠損細胞である。
【００１５】
別の態様において、患者における疾患の処置および／または予防に使用するための式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩であって、疾患がＰｏｌθの過剰発現によって特徴付けられる、式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩が提供される。
【００１６】
さらに別の態様において、患者におけるがんの処置および／または予防に使用するための式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩であって、がんが、ＢＲＣＡ遺伝子発現の減少もしくは非存在、ＢＲＣＡ遺伝子の非存在、ＢＲＣＡタンパク質の非存在、またはＢＲＣＡタンパク質の機能低下によって特徴付けられる、式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩が提供され

る。
【００１７】
さらに別の態様において、患者におけるＨＲ欠損がんの処置および／または予防に使用するための式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩が提供される。
【００１８】
別の態様において、患者におけるポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤療法に耐性を示すがんの処置および／または予防に使用するための式（Ｉ）もしくは表１の化合物（または本明細書において開示されるそれらの実施形態）またはその薬学的に許容される塩が提供される。ＰＡＲＰ阻害剤に耐性を示すがんの例としては、これらに限定されるものではないが、乳がん、卵巣がん、肺がん、膀胱がん、肝臓がん、頭頸部がん、膵臓がん、消化管がん、および直腸結腸がんがある。
【００１９】
上記の方法、使用および組成物に関連する態様において、がんは、リンパ腫、ラブドイド腫瘍、多発性骨髄腫、子宮がん、胃がん、末梢神経系がん、横紋筋肉腫、骨がん、直腸結腸がん、中皮腫、乳がん、卵巣がん、肺がん、線維芽細胞がん、中枢神経系がん、尿路がん、上部気道消化管がん、白血病、腎臓がん、皮膚がん、食道がん、および膵臓がんである（がん細胞株における大規模ドロップアウトスクリーニングからのデータは、上記がんからの一部の細胞株は増殖のためのポリメラーゼシータに依存することを示す　ｈｔｔｐｓ：／／ｄｅｐｍａｐ．ｏｒｇ／ｐｏｒｔａｌ／）。
【００２０】
一部の実施形態において、ＨＲ欠損がんは乳がんである。乳がんとしては、これらに限定されるものではないが、非浸潤性小葉癌（ＬＣＩＳ）、乳管内上皮内癌種（ＤＣＩＳ）、侵襲性乳管癌腫（ＩＤＣ）、炎症性乳がん、乳頭パジェット疾患、葉状腫瘍、血管肉腫、腺様嚢胞癌腫、低グレード腺扁平上皮癌腫、髄様癌腫、粘液癌腫、乳頭癌腫、管状癌腫、化生癌腫、微小乳頭癌腫、混合癌腫、またはこれらに限定されないが、トリプルネガティブ、ＨＥＲ陽性、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性、ＨＥＲおよびエストロゲン受容体陽性、ＨＥＲおよびプロゲステロン受容体陽性、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体陽性、ならびにＨＥＲおよびエストロゲンおよびプロゲステロン受容体陽性を含む別の乳がんがある。他の実施形態において、ＨＲ欠損がんは卵巣がんである。卵巣がんとしては、これらに限定されるものではないが上皮卵巣癌種（ＥＯＣ）、成熟奇形腫、未分化胚細胞腫、内胚葉洞腫瘍、顆粒膜－莢膜腫瘍、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、および原発性腹膜癌種がある。
【００２１】
また、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、方法が、治療有効量のＤＮＡポリメラーゼシータ（Ｐｏｌθ）阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）を対象に投与し、治療有効量のポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤を対象に投与し、それによって、対象におけるがんを処置することを含む、方法を含む組合せ療法が本明細書において提供される。
【００２２】
別の態様において、それを必要とする患者における相同組換え（ＨＲ）欠損がんを処置および／または予防するための方法であって、患者におけるがん細胞と、有効量のＰｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）およびポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤とを接触させることを含む方法が提供される。式（Ｉ）または式（ＩＩ）によって定義されるもの以外の例示的なＰｏｌθポリメラーゼドメイン阻害剤はＡＲＴ４２１５として知られており、Ａｒｔｉｏｓ　Ｐｈａｒｍａによって開発され、現在第１／２ａ相臨床的トライアル中である。ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖの「Ａ　Ｓｔｕｄｙ　ｏｆ　ＡＲＴ４２１５　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　ｏｒ　Ｍｅｔａｓｔａｔｉｃ　Ｓｏｌｉｄ　Ｔｕｍｏｒｓ」、ＮＣＴ０４９９１４８０を参照されたい。ＡＲＴ５５８を含む他のＰｏｌθポリメラーゼドメイ

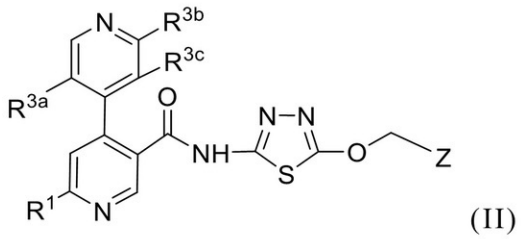
ン阻害剤も報告されている。Ｚａｔｒｅａｎｕ Ｄ．ら、「Ｐｏｌθ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｅｌｉｃｉｔ ＢＲＣＡ－ｇｅｎｅ ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｌｅｔｈａｌｉｔｙ ａｎｄ ｔａｒｇｅｔ ＰＡＲＰ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ」、ＮＡＴＵＲＥ ＣＯＭＭＵＮＩＣＡＴＩＯＮＳ、２０２１年、１２巻（１号）：３６３６頁を参照されたい。

【００２３】

式（ＩＩ）は以下の構造を有する。

【００２４】

【化２】



(II)

【００２５】

（式中、Ｚ、Ｒ１、Ｒ３ａ、Ｒ３ｂ、およびＲ３ｃは、本明細書において以下で提供される意味を有する）。

【００２６】

一部の態様において、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、方法が、ＤＮＡポリメラーゼシータ（Ｐｏｌθ）（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）とポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤とを含む組合せを、少なくとも薬学的に許容される担体とともに対象に投与し、それによって、対象におけるがんを処置することを含む、方法が本明細書において提供される。

【００２７】

治療法に使用するための式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【００２８】

治療法に使用するための式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩とポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤との組合せ。

【図面の簡単な説明】

【００２９】

【図１Ａ－１Ｂ】図１Ａ～１Ｂは、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株における化合物４（化合物Ａとも呼ばれる）とニラパリブとの組合せの過剰なＢｌｉｓｓ相乗作用を示す図である。

【図２Ａ－２Ｂ】図２Ａ～２Ｂは、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株における化合物５（化合物Ｂとも呼ばれる）とニラパリブ阻害剤との組合せの過剰なＢｌｉｓｓ相乗作用を示す図である。

【図３】図３は、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株における化合物６とニラパリブ阻害剤との組合せの過剰なＢｌｉｓｓ相乗作用を示す図である。

【図４】図４は、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株における化合物７とニラパリブ阻害剤との組合せの過剰なＢｌｉｓｓ相乗作用を示す図である。

【図５】図５は、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６における化合物８とニラパリブ阻害剤との組合せの過剰なＢｌｉｓｓ相乗作用を示す図である。

【図６】図６は、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株における化合物９とニラパリブ阻害剤との組合せの過剰なＢｌｉｓｓ相乗作用を示す図である。

【図７】図７は、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株における化合物１０とニラパリブ阻害剤との組合せの過剰なＢｌｉｓｓ相乗作用を示す図である。

【図８Ａ－８Ｄ】図８Ａ、８Ｂ、８Ｃ、および８Ｄは、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６乳がん細胞

における化合物Ａとニラパリブとの組合せのｉｎ ｖｉｔｒｏでの有効性を示す図である。
【図９Ａ－９Ｄ】図９Ａ、９Ｂ、９Ｃ、および９Ｄは、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６乳がん細胞における化合物Ｂとニラパリブとの組合せのｉｎ ｖｉｔｒｏでの有効性を示す図である。
【図１０Ａ－１０Ｄ】図１０Ａ、１０Ｂ、１０Ｃ、および１０Ｄは、ＰＥＯ１卵巣がん細胞における化合物Ａとニラパリブとの組合せのｉｎ ｖｉｔｒｏでの有効性を示す図である。
【図１１Ａ－１１Ｄ】図１１Ａ、１１Ｂ、１１Ｃ、および１１Ｄは、ＰＥＯ１卵巣がん細胞における化合物Ｂとニラパリブとの組合せのｉｎ ｖｉｔｒｏでの有効性を示す図である。
【図１２】図１２は、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６マウスモデルにおける化合物４および化合物１１の有効性を示す図である。
【図１３Ａ－１３Ｄ】図１３Ａ、１３Ｂ、１３Ｃ、および１３Ｄは、化合物１１、および化合物１１と化合物４との組合せに関する個々の腫瘍成長曲線を示す図である。
【図１４】図１４は、ＢＲＣＡ１突然変異体ＭＤＡ－ＭＢ－４３６モデルにおける有効性研究を示す図である。点線は平均出発腫瘍体積を示す。一元ＡＮＯＶＡ検定を適用して統計データを算出した、＊ｐ＜０．０５。
【図１５】図１５は、ＢＲＣＡ１突然変異体１３４Ｔ卵巣ＰＤＸモデルにおける有効性研究を示す図である。一元ＡＮＯＶＡ検定を適用して統計データを算出した、＊ｐ＜０．０５。
【図１６】図１６は、ＢＲＣＡ１突然変異体１３４Ｔ卵巣ＰＤＸモデルにおける実施例１を用いた有効性研究を示す図である。一元ＡＮＯＶＡ検定を適用して統計データを算出した、＊ｐ＜０．０５。
【発明を実施するための形態】
【００３０】
本発明がさらに記載される前に、本発明は本明細書において示す特定の実施形態に限定されるものではないことは理解されるべきであり、本明細書において使用される専門用語は特定の実施形態を記載する目的のものにすぎず、限定することが意図されるものではないことも理解されるべきである。
【００３１】
単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、文脈上明らかに別段の指示がない限り、複数形の指示対象を含む。特許請求の範囲は、いずれの任意選択の要素も除外するように作成してもよいことにさらに留意される。したがって、この文章は、請求項の要素の列挙に関連して排他的な専門用語、例えば「単に（ｓｏｌｅｌｙ）」、「のみ（ｏｎｌｙ）」などを使用するためのまたは「否定的な」限定を使用するための先行詞としての役割を果たすことが意図される。
【００３２】
様々な値が提供される場合、文脈上明らかに別段の指示がない限り、下限値の単位の１／１０まで、その範囲の上限値と下限値との間の各介在値、およびその規定された範囲におけるその他の規定値または介在値は、本発明の範囲内に包含されることが理解される。これらの小範囲の上限値および下限値は、小範囲に独立して含まれる場合があり、その小範囲も本発明の範囲内に包含され、規定された範囲における任意の特定の除外された限界値に従う。規定された範囲が限界値の一方または両方を含む場合、それらの含まれる限界値の一方または両方を除外した範囲も本発明に含まれる。別段の定義がない限り、本明細書において使用される全ての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に通常理解されるものと同じ意味を有する。
【００３３】
必要な場合、本明細書におけるいずれの定義も複合的な構造の基を記載するためにその他の定義と組み合わせて使用してもよい。慣例により、いずれのそのような定義の末尾の要素も親部分に結合しているものである。例えば、複合基であるアルコキシアルキルは、

アルコキシ基がアルキル基を介して親分子に結合されていることを意味する。

【００３４】

本明細書において論じられる刊行物は、本出願の出願日より前のその開示に関して単に提供される。さらに、提供された出版日は実際の出版日と異なっている場合があり、独立して確認されることが必要とされる場合がある。

【００３５】

定義：

特に記載がない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される以下の用語は、本出願の目的で定義され、以下の意味を有する。

【００３６】

単独でのまたは別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、特に記載がない限り、指定された炭素原子数を有する飽和の直鎖状または分岐状鎖の炭化水素基を意味する（すなわち$C_{1\sim8}$は１～８個の炭素を意味する）。アルキルは、任意の炭素数、例えば、$C_{1\sim2}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim6}$、$C_{1\sim7}$、$C_{1\sim8}$、$C_{1\sim9}$、$C_{1\sim10}$、$C_{2\sim3}$、$C_{2\sim4}$、$C_{2\sim5}$、$C_{2\sim6}$、$C_{3\sim4}$、$C_{3\sim5}$、$C_{3\sim6}$、$C_{4\sim5}$、$C_{4\sim6}$および$C_{5\sim6}$を含み得る。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチルなどがある。

【００３７】

「アルキレン」という用語は、表示された炭素原子数を有し、少なくとも２つの他の基を連結している、直鎖状または分岐状の飽和脂肪族基、すなわち二価の炭化水素基を指す。アルキレンに結合された２つの部分は、アルキレン基の同じ原子または異なる原子に結合していてもよい。例えば、直鎖アルキレンは、－（CH_2）$_n$－（式中、ｎは、１、２、３、４、５または６である）の二価の基であってもよい。代表的なアルキレン基としては、これらに限定されるものではないが、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ｓｅｃ－ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどがある。

【００３８】

「アルコキシ」という用語は、アルキル基を結合点に結合させる酸素原子を有するアルキル基：アルキル－Ｏ－を指す。アルキル基に関しては、アルコキシ基は、任意の好適な炭素原子数、例えば$C_{1\sim6}$を有していてもよく、直鎖状または分岐状であってもよい。アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ－プロポキシ、ブトキシ、２－ブトキシ、イソ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどがある。

【００３９】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、表示された環頂点数（例えば、３～７員環）を有し、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される環頂点としての１～５個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和の単環式環を指す。部分不飽和ヘテロシクロアルキル基は、環中に１つまたは２つ以上の二重または三重結合を有するが、ヘテロシクロアルキル基は芳香族ではない。ヘテロシクロアルキル基は、任意の環原子数、例えば、３～６個、４～６個、５～６個、３～７個、４～７個、または５～７個の環員を含んでいてもよい。任意の好適な数のヘテロ原子、例えば、１個、２個、３個、もしくは４個、または１～２個、１～３個、１～４個、２～３個、２～４個、もしくは３～４個がヘテロシクロアルキル基に含まれていてもよい。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキソラン、フタルイミド、ピペリジン、１，４－ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン－Ｓ－酸化物、チオモルホリン－Ｓ，Ｓ－酸化物、ピペラジン、ピラン、ピリドン、３－ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジンなどがある。ヘテロシクロアルキル基は、環炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りに結合されていてもよい。

【００４０】
「ハロ」または「ハロゲン」、という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に記載がない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。
【００４１】
「ハロアルキル」という用語は、水素原子の一部または全てがハロゲン原子で置き換えられた、上記で定義されたアルキルを指す。アルキル基に関しては、ハロアルキル基は、任意の好適な炭素原子数、例えば$C_{1\sim6}$を有していてもよい。例えば、「$C_{1\sim4}$ハロアルキル」という用語は、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、４－クロロブチル、３－ブロモプロピルなどを含むことを意味する。
【００４２】
「ハロアルコキシ」という用語は、水素原子の一部または全てがハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を指す。アルキル基に関しては、ハロアルコキシ基は、任意の好適な炭素原子数、例えば$C_{1\sim6}$を有していてもよく、直鎖状または分岐状であってもよく、１個、２個、３個、またはそれを超えるハロゲンで置換されている。全ての水素がハロゲンで、例えばフッ素によって置き換えられた場合、化合物は、過置換、例えば、ペルフルオロ化されている。ハロアルコキシとしては、これらに限定されるものではないが、トリフルオロメトキシ、２，２，２，－トリフルオロエトキシ、ペルフルオロエトキシなどがある。
【００４３】
本明細書において使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）を含むことを意味する。
【００４４】
「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書において記載される化合物において認められる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、塩基性の添加塩は、そのような化合物の中性形態と十分な量の所望の塩基とを純粋な状態でまたは好適な不活性溶媒中で接触させることによって得てもよい。薬学的に許容される無機塩基由来の塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第三マンガン、第二マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などがある。薬学的に許容される有機塩基由来の塩としては、置換アミン、環式アミン、自然発生アミンなどを含む第一級、第二級および第三級アミン、例えば、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩がある。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合、酸添加塩は、そのような化合物の中性形態と十分な量の所望の酸とを純粋な状態でまたは好適な不活性溶媒中で接触させることによって得てもよい。薬学的に許容される酸添加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸水素酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸由来のもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸由来の塩がある。アミノ酸、例えばアルギニンなどの塩、およびグルクロン酸またはガラクツロン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ、Ｓ．Ｍ．ら、「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ」、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、１９７７年、６６巻、１～１９頁を参照のこと）。本発明のある特定の具体的な化合物は、化合物を塩基または酸添加塩に変換させる塩基性官能基と酸性官能基との両方

を含む。

【００４５】

化合物の中性形態は、塩と塩基または酸とを接触させ、従来の様式で親化合物を単離することによって再生してもよい。化合物の親形態は、ある特定の物理的性質、例えば極性溶媒中の溶解度において様々な塩形態とは異なるが、それ以外の塩は本発明の目的に関して化合物の親形態と同等である。

【００４６】

塩形態に加えて、本発明はプロドラッグ形態の化合物を提供する。プロドラッグは、生理学的条件下で化学変化を容易に起こして親化合物を提供する化合物である。さらにプロドラッグは、ｅｘ　ｖｉｖｏの環境において化学的または生化学的方法によって親化合物に変換することができる。

【００４７】

本発明のある特定の化合物は、非溶媒和形態、ならびに水和形態を含む溶媒和形態として存在していてもよい。一般的に、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含されることが意図される。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶形態または非結晶質形態として存在していてもよい。一般的に、全ての物理的形態は、本発明の範囲内であることが意図される。

【００４８】

不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有する本発明のある特定の化合物；ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、および個々の異性体（例えば、個別のエナンチオマー）は全て本発明の範囲内に包含されることが意図される。立体化学的描写が示される場合、それは異性体のうちの一方が存在し、他方の異性体は実質的に存在しない化合物を指すことを意味する。別の異性体を「実質的に含まない」とは、２種類の異性体が少なくとも８０／２０の比率、より好ましくは９０／１０、または９５／５またはそれを超えるものであることを示す。一部の実施形態において、異性体のうちの１つは少なくとも９９％の量で存在することになる。

【００４９】

本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの１つまたは２つ以上において自然界には存在しない割合の原子同位体を含んでいてもよい。同位体の自然界には存在しない割合は、自然界において認められる量から当該同位体１００％からなる量までの範囲として定義することができる。例えば、化合物は、放射性同位体、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）もしくは炭素－１４（^{14}Ｃ）、または非放射性同位体、例えば、ジュウテリウム（^{2}Ｈ）または炭素－１３（^{13}Ｃ）を組み込んでいてもよい。そのような同位体の変形形態は、本出願の他の箇所で記載されるものに加えて追加の有用性を提供することができる。例えば、本発明の化合物の同位体変異体は、これらに限定されないが、診断試薬および／もしくはイメージング試薬、または細胞傷害性／放射性毒性治療剤のようなものを含む、追加の有用性が見出される場合がある。さらに、処置中の強化された安全性、忍容性または有効性の一因となり得る本発明の化合物の同位体変異体の薬物動態および薬力学特性は変更されていてもよい。本発明の化合物の全ての同位体の変形形態は、放射性の有無にかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【００５０】

「患者」または「対象」という用語は、ヒトまたは非ヒト動物（例えば、哺乳動物）を指すために区別せずに使用される。１つの実施形態において、患者はヒトである。

【００５１】

「投与」、「投与する」などの用語は、例えば、対象、細胞、組織、臓器、または生体液に適用される場合、例えば、Ｐｏｌθモジュレーター、それを含む医薬組成物、または診断剤の、対象、細胞、組織、臓器、または生体液への接触を指す。細胞の文脈において、投与は、試薬の細胞への接触（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏでの）、ならびに流体が細胞と接触している場合は試薬の流体への接触を含む。

【００５２】
「処置する」、「処置すること」、「処置」などの用語は、疾患、障害もしくは状態、またはこれらの症状が診断、観察などをされた後に開始され、その結果、対象を苦しめる疾患、障害、もしくは状態の基本的な原因のうちの少なくとも１つ、または対象を苦しめる疾患、障害、状態と関連する症状のうちの少なくとも１つを一時的にまたは永久的に取り除くか、減少させるか、抑制するか、軽減するか、または改善する一連の行動（例えば、Ｐｏｌθモジュレーターまたはそれを含む医薬組成物を投与すること）を指す。したがって、処置は、活動性疾患を阻害すること（例えば、疾患、障害または状態またはこれらに関連する臨床症状の発症またはさらなる発症を静止させること）を含む。
【００５３】
「処置を必要とする」という用語は、本明細書において使用される場合、医師または他の介護者によって行われ、対象が必要とするかまたは処置から利益を得ることになる判断を指す。この判断は、医師または介護者の専門知識の範囲内の様々な要因に基づいて行われる。例えば、患者は、Ｐｏｌθの過剰発現と関連する疾患または相同組換え（ＨＲ）欠損がんを有すると診断されている。
【００５４】
「治療有効量」という句は、対象に投与された場合、疾患、障害または状態の任意の症状、外観、または特徴に対して任意の検出可能なプラスの効果を有することができる量で、単独でまたは医薬組成物の一部として、単回用量でまたは一連の用量の一部として、薬剤を対象に投与することを指す。治療有効量は、適切な生理学的効果を測定することによって確認してもよく、それは投薬レジメンおよび対象の状態の診断分析などに関連して調整してもよい。例として、投与後の特定の時間におけるＰｏｌθモジュレーター（または、例えばその代謝産物）の血清レベルの測定が、治療有効量が使用されたかどうかの指標であってもよい。
【００５５】
「阻害剤」および「活性剤」という用語はそれぞれ、例えば、リガンド、受容体、補助因子、遺伝子、細胞、組織、または臓器を活性化するための阻害性または活性化分子を指す。阻害剤は、例えば、遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、または細胞を減少させるか、ブロックするか、予防するか、これらの活性化を遅延させるか、不活性化するか、脱感作させるか、または下方調節する分子である。活性剤は、例えば、遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、または細胞を増加させるか、活性化するか、促進するか、これらの活性化を強化するか、感作させるか、または上方調節する分子である。阻害剤はまた、構成的活性を減少させるか、ブロックするか、または不活性化する分子として定義してもよい。
【００５６】
「モジュレートする」、「モジュレーション」などの用語は、分子（例えば、活性化因子または阻害剤）が、Ｐｏｌθの機能または活性を直接的にまたは間接的に増加させるかまたは減少させる能力を指す。モジュレーターは単独で作用しても、補助因子、例えば、タンパク質、金属イオン、または小分子を使用してもよい。モジュレーターの例としては、小分子化合物および他の生体有機分子がある。
【００５７】
分子の「活性」とは、リガンドまたは受容体への分子の結合；触媒活性；遺伝子発現または細胞シグナル伝達、分化、もしくは成熟を刺激する能力；抗原活性；他の分子の活性のモジュレーションなどを記載するかまたは指す場合がある。「増殖活性」という用語は、例えば、正常細胞の分裂、ならびにがん、腫瘍、異形成、細胞形質転換、転移、および血管新生を促進するか、これらに必要とされるか、またはこれらと特に関連する活性を包含する。
【００５８】
「薬学的に許容される担体または賦形剤」とは、一般的に安全で非毒性の生物学的にもその他の点でも不所望なわけではない医薬組成物の調製において有用である担体または賦

形剤を意味し、獣医学的用途ならびにヒト医薬用途に許容される担体または賦形剤を含む。「薬学的に許容される担体／賦形剤」は、本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、１つのそのような賦形剤と１つを超えるそのような賦形剤の両方を含む。

【００５９】

本明細書において使用される場合、本明細書において図示される任意の化学構造において単結合、二重結合または三重結合と交差する波線「

【００６０】

【化３】

」は、単結合、二重結合、または三重結合の分子の残りへの結合点を表す。さらに、環（例えば、フェニル環）の中心にまで広がる結合は、利用可能な環頂点のいずれかにおける結合を示すことを意味する。当業者であれば、環に結合されているように示される複数の置換基が安定な化合物を提供し、そうでなければ立体的に適合する環頂点を占めることになることは理解するであろう。

【００６１】

【００６２】

「約」とは、本明細書において使用される場合、それが改変する数値を修飾することが意図され、そのような値を誤差の範囲内の可変値として示す。データのチャートまたは表において与えられる平均値に対する特定の誤差の範囲、例えば標準偏差が記載されていない場合、「約」という用語は、±１０％、好ましくは±５％を包含することになる範囲を意味し、列挙される値および範囲が含まれることが理解されるべきである。

【００６３】

「疾患」とは、本明細書において使用される場合、全てが、正常機能に影響を与えるヒトもしくは動物の身体またはその一部のうちの１つの異常な状態を反映し、典型的には、兆候および症状を区別することによって明白にされ、寿命または生活の質の減少をヒトまたは動物にもたらすという点において一般的に同義であり、「障害」、「症候群」、および「状態」（医学的状態と同様）という用語と区別せずに使用されることが意図される。

【００６４】

Ｐｏｌθに関連する「阻害すること」、「減少させること」、またはこれらの用語のいずれの変形も、所望の結果を達成するための任意の測定可能な減少または完全な阻害を含む。例えばその正常活性と比較して、Ｐｏｌθ活性の、約、最大で約、または少なくとも約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９９％、もしくはそれを超えるもの、またはそれらの中から導き出される任意の範囲の減少が存在してもよい。

【００６５】

「相同組換え」という用語は、ヌクレオチド配列が２つの類似のまたは同一のＤＮＡ間で交換される遺伝子組換えの細胞プロセスを指す。

【００６６】

「相同組換え（ＨＲ）欠損がん」という用語は、機能的ＨＲ修復経路の減少または非存在によって特徴付けられるがんを指す。ＨＲ欠乏症は、１つもしくは２つ以上のＨＲ関連遺伝子の非存在または１つもしくは２つ以上のＨＲ関連遺伝子における１つもしくは２つ以上の変異の存在に起因する場合がある。ＨＲ関連遺伝子の例としては、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＲＡＤ５４、ＲＡＤ５１Ｂ、Ｃｔ１Ｐ（コリントランスポーター様タンパク質）、ＰＡＬＢ２（ＢＲＣＡ２のパートナーおよびローカライザー）、ＸＲＣＣ２（チャイニーズハムスター細胞におけるＸ線修復補完欠陥修復２）、ＲＥＣＱＬ４（ＲｅｃＱタンパク質様４）、ＢＬＭ（ブルーム症候群、ＲｅｃＱヘリカーゼ様）、ＷＲＮ（ウェルナー症候群、１つまたは２つ以上のＨＲ関連遺伝子）、Ｎｂｓ１（ニブリン）、およびファン

コニ貧血（ＦＡ）タンパク質をコードする遺伝子またはＦＡ様遺伝子、例えば、ＦＡＮＣＡ、ＦＡＮＣＢ、ＦＡＮＣＣ、ＦＡＮＣＤ１（ＢＲＣＡ２）、ＦＡＮＣＤ２、ＦＡＮＣＥ、ＦＡＮＣＦ、ＦＡＮＣＧ、ＦＡＮＣＩ、ＦＡＮＪ（ＢＲＩＰ１）、ＦＡＮＣＬ、ＦＡＮＣＭ、ＦＡＮＣＮ（ＲＡＬＢ２）、ＦＡＮＣＰ（ＳＬＸ４）、ＦＡＮＣＳ（ＢＲＣＡ１）、ＲＡＤ５１Ｃ、およびＸＰＦがある。

【００６７】

「Ｐｏｌθ過剰発現」という用語は、正常細胞（例えば、同種の非疾患細胞）におけるＰｏｌθの発現または活性に対して、疾患細胞、例えばがん性細胞におけるＰｏｌθの発現または活性の増加を指す。Ｐｏｌθの量は、正常細胞におけるＰｏｌθ発現に対して、少なくとも２倍、少なくとも３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、少なくとも１０倍、またはそれを超えるものであってもよい。Ｐｏｌθがんの例としては、これらに限定されるものではないが、乳がん、卵巣がん、子宮頸部がん、肺がん、直腸結腸がん、胃がん、膀胱がんおよび前立腺がんがある。

【００６８】

本明細書において使用される場合、「ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤」とは、ＰＡＲＰ１およびＰＡＲＰ２を含むＰＡＲＰ活性を阻害する薬剤を指す。ＰＡＲＰ阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ニラパリブ、ルカパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、およびベリパリブがある。

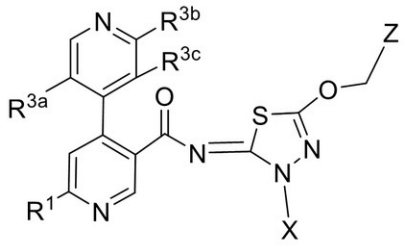
【００６９】

化合物：

一部の態様において、式（Ｉ）の化合物

【００７０】

【化４】



(I)

【００７１】

（式中、

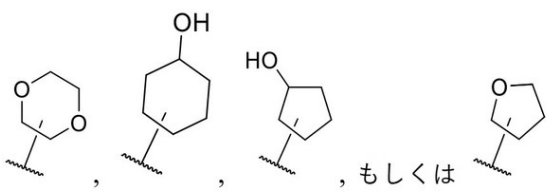
R^1は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、ハロ、Ｃ$_{1\sim4}$ハロアルキル、またはＣ$_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$ハロアルキル、ハロ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、またはＣ$_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

Ｚは、以下であり；

【００７２】

【化５】



，もしくは

【００７３】

Ｘは、－ＣＨ$_2$Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^a）（ＯＲ^b）、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^a）（ＯＲ^b）、－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^a

）（ＯＲ^{b}）、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}、または－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－ヘテロシクロアルキルであり；
Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、それぞれ独立して、ＨまたはＣ$_{1～6}$アルキルであり；
各ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される環頂点としての４～６個の環員および１～３個のヘテロ原子を有する。）

【００７４】

またはその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される。

【００７５】

一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{a}）（ＯＲ^{b}）、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、または－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{a}）（ＯＲ^{b}）である。

【００７６】

一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは、－ＣＨ$_{2}$Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{a}）（ＯＲ^{b}）または－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈである。

【００７７】

一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－ピペリジニルである。

【００７８】

一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは－ＣＨ$_{2}$Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{a}）（ＯＲ^{b}）である。

【００７９】

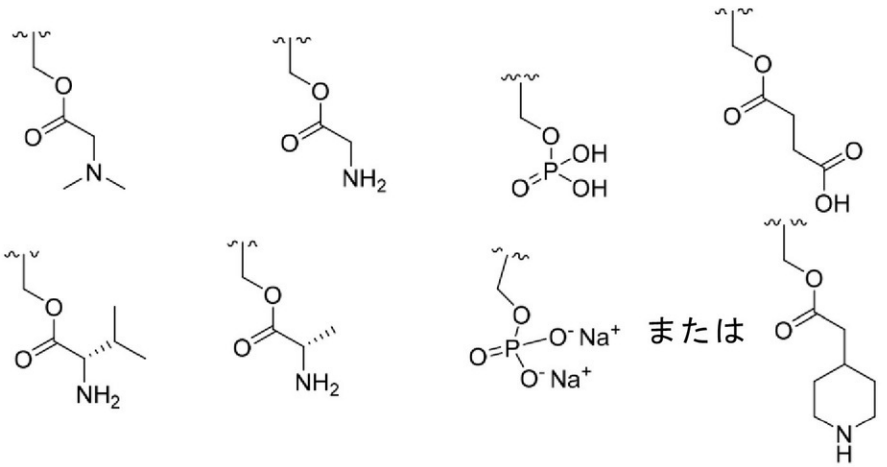
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈである。

【００８０】

一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは、以下のものである。

【００８１】

【化６】

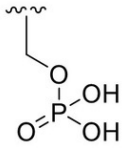


【００８２】

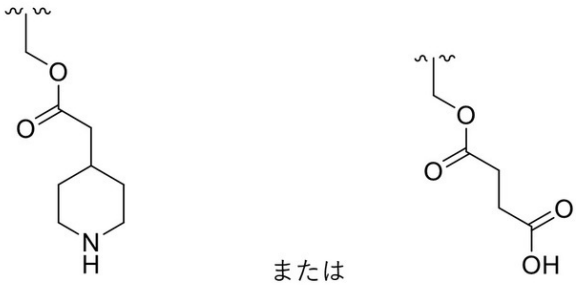
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは、以下のものである。

【００８３】

【化７】

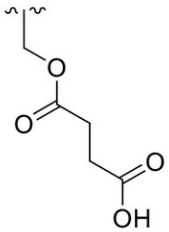


【００８４】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは、以下のものである。
【００８５】
【化８】

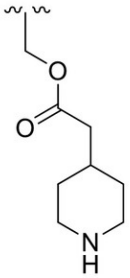


または

【００８６】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは、以下のものである。
【００８７】
【化９】

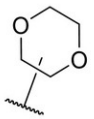


【００８８】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＸは、以下のものである。
【００８９】
【化１０】

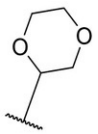


【００９０】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^1は$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^1はメチルである。

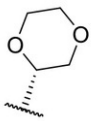
【００９１】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^{3a}は$C_{1\sim4}$アルコキシまたは$C_{1\sim4}$ハロアルコキシである。一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^{3a}はメトキシである。
【００９２】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^{3b}は、$C_{1\sim4}$アルキルまたはハロである。一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^{3b}はメチルまたはクロロである。一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^{3b}はメチルである。一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^{3b}はクロロである。
【００９３】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^{3c}は、Ｈまたはハロである。一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^{3c}はＨである。一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるR^{3c}はフルオロである。
【００９４】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【００９５】
【化１１】



【００９６】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【００９７】
【化１２】

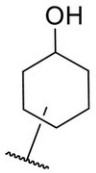


【００９８】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【００９９】
【化１３】



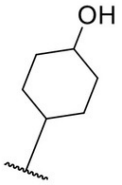
【０１００】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１０１】

【化１４】



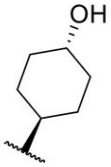
【０１０２】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。

【０１０３】
【化１５】



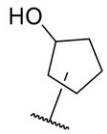
【０１０４】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。

【０１０５】
【化１６】



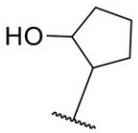
【０１０６】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。

【０１０７】
【化１７】



【０１０８】
一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。

【０１０９】
【化１８】

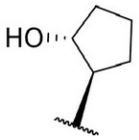


【０１１０】

一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。

【０１１１】

【化１９】



【０１１２】

一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。

【０１１３】

【化２０】



【０１１４】

一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。

【０１１５】

【化２１】



【０１１６】

一部の実施形態において、式（Ｉ）またはその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。

【０１１７】

【化２２】



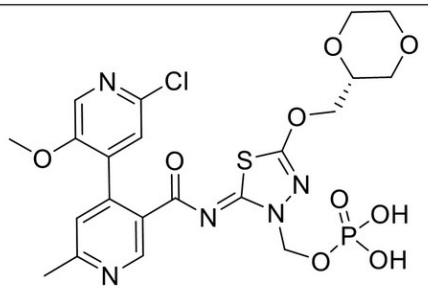
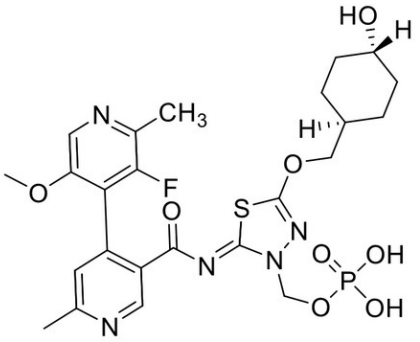
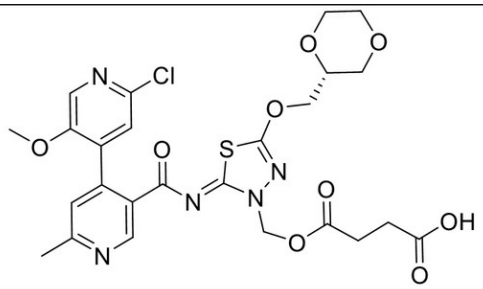
【０１１８】

代表的な式（Ｉ）の化合物は、以下の表１において挙げられる。

【０１１９】

【表１】

表 1.

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1		2	
3			

【０１２０】

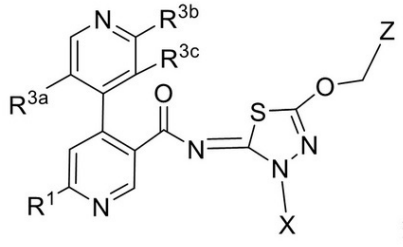
一部の実施形態において、化合物またはその薬学的に許容される塩は、表１からの化合物である。

【０１２１】

式（Ｉ）の化合物は、チアジアゾール部分とアミド基における窒素との間の二重結合に対して（Ｚ）異性体として図示される。

【０１２２】

【化２３】



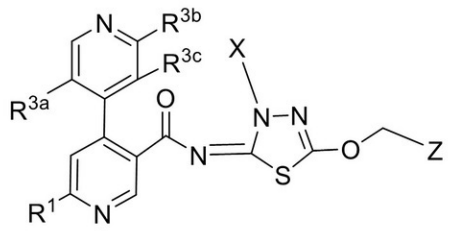
式(I)

【０１２３】

式（Ｉ）は、（Ｅ）異性体である式（Ｉａ）の化合物も包含する。

【０１２４】

【化２４】



式(Ia)

【０１２５】
アッセイ
Ｐｏｌθを阻害する本開示の化合物の能力は、以下の生物学的アッセイにおいて記載されているように測定してもよい。
【０１２６】
医薬組成物
本明細書において提供される式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩は、対象への投与に好適な組成物の形態であってもよい。一般的に、そのような組成物は、式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩と、１つまたは２つ以上の薬学的に許容されるまたは生理学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物である。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩は治療有効量で存在する。医薬組成物は、本明細書において開示される全ての方法において使用してもよく；したがって、例えば、医薬組成物は、本明細書において記載される治療的な方法および使用を行うためにｅｘ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで対象に投与してもよい。
【０１２７】
医薬組成物は、意図される投与の方法または経路に適合するように製剤化してもよく；例示的な投与経路は本明細書において示される。さらに、医薬組成物は、本開示によって検討される疾患、障害および状態を処置するために、本明細書において記載される他の治療的活性剤または化合物と組み合わせて使用してもよい。
【０１２８】
活性成分（例えば、式（Ｉ）または表１の化合物、これらの薬学的に許容される塩）を含む医薬組成物は、経口使用に好適な形態、例えば、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、キャンディー錠、水性または油性懸濁剤、分散性粉末剤もしくは顆粒剤、エマルション、硬カプセルもしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤、溶液剤、マイクロビーズ剤もしくはエリキシル剤であってもよい。経口使用が意図される医薬組成物は、医薬組成物の製造に関する技術分野で既知の任意の方法に従って調製してもよく、そのような組成物は、薬学的に上品で味の良い調製物を提供するために、１つまたは２つ以上の薬剤、例えば、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤を含んでいてもよい。錠剤、カプセル剤などは、錠剤、カプセル剤などの製造に好適な非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合した状態で活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えば、コーンスターチ、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア、および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってもよい。
【０１２９】
医薬組成物は、典型的には、治療有効量の式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩と、１つまたは２つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む。好適な薬学的に許容される賦形剤としては、これらに限定されるものではないが、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸および重硫酸ナトリウム）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、メチルパラベン、エチルまたはｎ－プロピル、ｐ－ヒドロキシベンゾエート）、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、溶媒、フィラー、バルク剤、界面活性剤、緩衝液、ビヒクル、希釈剤、および／またはアジュバントがある。例えば、好適なビヒクルは、場合により非経口投与用の医薬組成物において一般的な他の材料が添加された、生理学的生理食塩水溶液またはクエン酸緩衝生理食塩水であってもよい。中性緩衝生理食塩水または血清アルブミンと混合された生理食塩水はさらなる例示的なビヒクルである。当業者であれば、本明細書において検討される医薬組成物および投薬形態において使用することができる様々な緩衝液を容易に認識するであろう。典型的な緩衝液としては、これらに限定されるものではないが、薬学的に許容される弱酸、弱塩基、またはこれらの混合物がある。例として、緩衝液構成要素は、水溶性材料、例えば、リン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸

、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、およびこれらの塩であってもよい。許容される緩衝剤としては、例えば、トリス緩衝液、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（２－エタンスルホン酸）（ＨＥＰＥＳ）、２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸（ＭＥＳ）、２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸ナトリウム塩（ＭＥＳ）、３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸（ＭＯＰＳ）、およびＮ－トリス［ヒドロキシメチル］メチル－３－アミノプロパンスルホン酸（ＴＡＰＳ）がある。

【０１３０】

本明細書において提供される全ての化合物および医薬組成物は、本明細書において提供される全ての方法において使用してもよい。例えば、本明細書において提供される化合物および医薬組成物は、本明細書において提供される全ての疾患または障害の処置および／または予防のための全ての方法において使用してもよい。したがって、本明細書において提供される化合物および医薬組成物は医薬として使用するためのものである。

【０１３１】

投与経路

式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩およびそれらを含む組成物は、任意の適切な様式で投与してもよい。好適な投与経路としては、経口、非経口（例えば、筋肉内、静脈内、皮下（例えば、注射または埋込体）、腹腔内、槽内、関節内、腹腔内、脳内（実質内）および脳室内）、経鼻、膣内、舌下、眼球内、直腸内、局所（例えば、経皮）、頬側および吸入がある。皮下または筋肉内で一般的に投与されるデポー注射も、式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩を定義される期間にわたって投与するために利用してもよい。本発明の特定の実施形態は経口投与を検討する。

【０１３２】

投薬

本明細書において提供される式（Ｉ）もしくは表１の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩は、例えば、投与の目標（例えば、所望される回復の程度）；製剤が投与される対象の年齢、体重、性別、ならびに健康および身体状態；投与経路；および疾患、障害、状態またはこれらの症状の性質に応じた量で対象に投与してもよい。投薬レジメンは、投与される薬剤と関連する任意の有害効果の有無、性質、および程度も考慮に入れられる場合がある。有効な投薬量および投薬レジメンは、例えば、安全性および用量漸増トライアル、ｉｎ　ｖｉｖｏ研究（例えば、動物モデル）、および当業者に既知の他の方法から容易に判定することができる。

【０１３３】

一般的に、投薬パラメーターは、対象に対して不可逆的毒性を示すであろう量（最大耐量（ＭＴＤ））未満であり、対象に対する測定可能な効果を生成するのに必要とされる量以上である投薬量を決定する。そのような量は例えば、投与経路および他の因子を考慮に入れた、ＡＤＭＥと関連する薬物動態および薬力学パラメーターによって判定される。

【０１３４】

有効用量（ＥＤ）は、それを摂取した対象の一部において治療的応答または所望の効果を生成する薬剤の用量または量である。薬剤の「中央有効用量」またはＥＤ$_{50}$は、投与される集団の５０％において治療的応答または所望の効果を生成する薬剤の用量または量である。ＥＤ$_{50}$は、薬剤の効果の妥当な予想の尺度として通常使用されるが、必ずしも臨床医が全ての適切な因子を考慮に入れて適切と考え得る用量というわけではない。したがって、一部の状況では、有効量は計算上のＥＤ$_{50}$を超え、他の状況では、有効量は計算上のＥＤ$_{50}$未満であり、さらに他の状況では、有効量は計算上のＥＤ$_{50}$と同じである。

【０１３５】

式（ＩＩ）の化合物とポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤との組合せ

この項において記載される薬剤の組合せは相乗効果を示す場合がある。「相乗効果」という用語は、本明細書において使用される場合、効果を生成する、例えば、がんの症候進

行またはその症状を遅延させることを示し、それ自体で投与される各薬物の効果の単純加算を超える、２つの薬剤、例えばＤＮＡポリメラーゼシータ（Ｐｏｌθ）阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）とポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤との作用を指す。相乗効果は、例えば、好適な方法、例えば、シグモイド－Ｅｍａｘ式（Ｈｏｌｆｏｒｄ、Ｎ．Ｈ．Ｇ．およびＳｃｈｅｉｎｅｒ、Ｌ．Ｂ．、Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ．６巻：４２９～４５３頁（１９８１年））、ロエベ加算の式（Ｌｏｅｗｅ、Ｓ．およびＭｕｉｓｃｈｎｅｋ、Ｈ．、Ａｒｃｈ．Ｅｘｐ．Ｐａｔｈｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１１４巻：３１３～３２６頁（１９２６年））および中央値効果式（Ｃｈｏｕ、Ｔ．Ｃ．およびＴａｌａｌａｙ、Ｐ．、Ａｄｖ．Ｅｎｚｙｍｅ Ｒｅｇｕｌ．２２巻：２７～５５頁（１９８４年））を使用して計算してもよい。上記の各式を実験データに適用して、薬物の組合せの効果を評価するのを助ける対応するグラフを生成してもよい。上記の式と関連する対応するグラフはそれぞれ、濃度－効果曲線、アイソボログラム曲線および組合せ指数曲線である。

【０１３６】

本明細書において使用される場合、「相乗作用」という用語は、一緒に使用された活性成分、すなわちＰｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）とＰＡＲＰ阻害剤とが個別の化合物の使用から得られる効果の合計を超えた場合に達成される効果を指す。

【０１３７】

一部の態様において、治療有効量のＰｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）とＰＡＲＰ阻害剤とを含む組合せ療法が本明細書において提供される。薬剤（すなわち、Ｐｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物））とＰＡＲＰ阻害剤との組合せの「治療有効量」は、組合せを用いて処置される障害の臨床的に観察可能な兆候および症状のベースラインを超える観察可能な改善を提供するのに十分な量である。観察可能な改善としては、臨床医によって視覚的に確認することができるもの、ならびに生物学的試験、生検、およびアッセイによって視覚的に確認することができるものがある。

【０１３８】

一部の態様において、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、方法が、治療有効量のＰｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）を対象に投与し、治療有効量のＰＡＲＰ阻害剤を対象に投与し、それによって、対象におけるがんを処置することを含む、方法が本明細書において提供される。

【０１３９】

一部の態様において、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、方法が、Ｐｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）とＰＡＲＰ阻害剤とを含む組合せを、少なくとも薬学的に許容される担体とともに対象に投与し、それによって、対象におけるがんを処置することを含む、方法が本明細書において提供される。

【０１４０】

一部の態様において、医薬を製造するための、Ｐｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）とＰＡＲＰ阻害剤との組合せの使用が提供される。

【０１４１】

別の実施形態において、がんを処置するための、Ｐｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）とＰＡＲＰ阻害剤との組合せの使用が提供される。

【０１４２】

一部の実施形態において、がんは、相同組換え（ＨＲ）欠損がんとして特徴付けられる。

【０１４３】

一部の実施形態において、Ｐｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）は、ＰｏｌθのＡＴＰａｓｅドメインの阻害剤である。

【０１４４】

一部の実施形態において、がんは、ＢＲＣＡ遺伝子発現の減少もしくは非存在、ＢＲＣＡ遺伝子の非存在、ＢＲＣＡタンパク質の非存在、またはＢＲＣＡタンパク質の機能低下によって特徴付けられる。

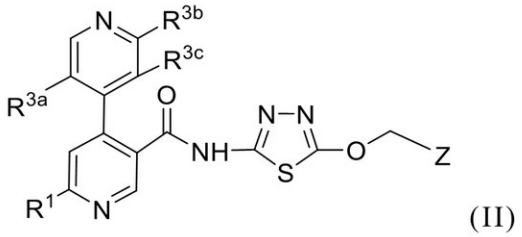
【０１４５】

ＰＡＲＰ阻害剤との組合せ療法のためのＰｏｌθ阻害剤

この項において記載されるＰＡＲＰ阻害剤との組合せ療法処置に好適なＰｏｌθ阻害剤は式（ＩＩ）の化合物

【０１４６】

【化２５】



(II)

【０１４７】

（式中、

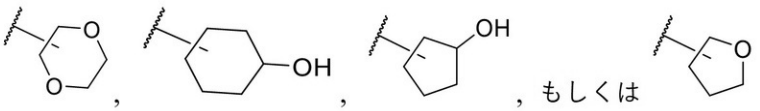
R^1は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、ハロ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}は、それぞれ独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、ハロ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；

Ｚは、以下のものである。）

【０１４８】

【化２６】



，もしくは

【０１４９】

またはその薬学的に許容される塩である。

【０１５０】

一部の実施形態において、式ＩＩおよびその部分実施形態におけるR^1は$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるR^1はメチルである。

【０１５１】

一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるR^{3a}は$C_{1\sim4}$アルコキシまたは$C_{1\sim4}$ハロアルコキシである。一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるR^{3a}はメトキシである。

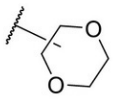
【０１５２】

一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるR^{3b}は$C_{1\sim4}$アルキルまたはハロである。一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるR^{3b}はメチルまたはクロロである。一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるR^{3b}はメチルである。一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるR^{3b}はクロロである。

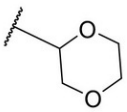
【０１５３】

一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるR^{3c}は、Ｈまたはハロである。一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるR^{3c}はＨである。一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけ

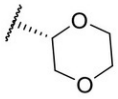
るＲ^{3c}はフルオロである。
【０１５４】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１５５】
【化２７】



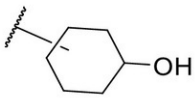
【０１５６】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１５７】
【化２８】



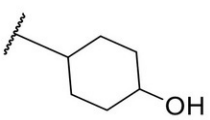
【０１５８】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１５９】
【化２９】



【０１６０】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１６１】
【化３０】

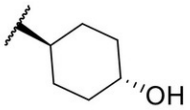


【０１６２】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１６３】
【化３１】

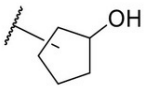


【０１６４】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１６５】

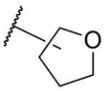
【化３２】



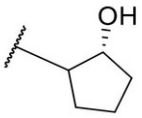
【０１６６】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１６７】
【化３３】



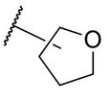
【０１６８】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１６９】
【化３４】



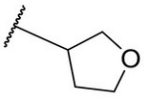
【０１７０】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１７１】
【化３５】



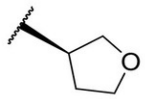
【０１７２】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１７３】
【化３６】



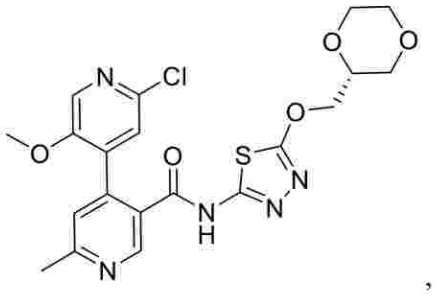
【０１７４】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１７５】
【化３７】

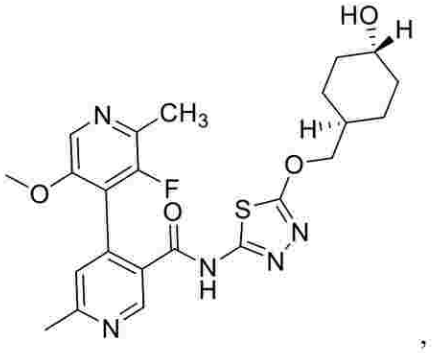


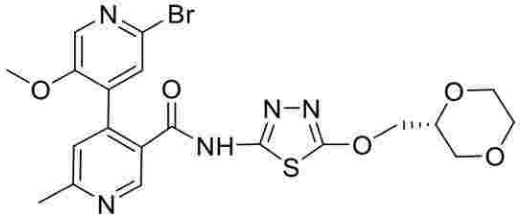
【０１７６】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）およびその部分実施形態におけるＺは、以下のものである。
【０１７７】
【化３８】

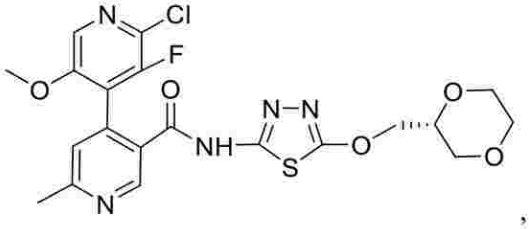


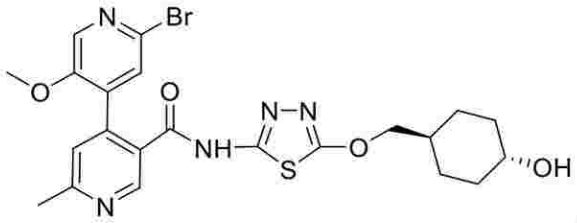
【０１７８】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤は、以下のものである。
【０１７９】
【化３９】

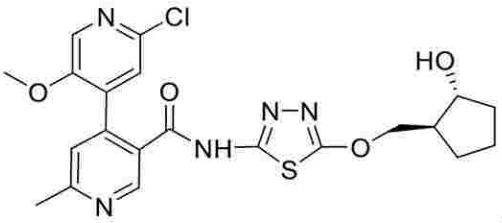

,
化合物４(化合物Ａとも呼ばれる)

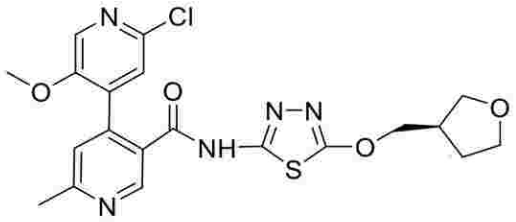

,
化合物５(化合物Ｂとも呼ばれる)


,
化合物６


,
化合物７

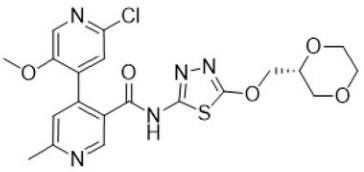

,
化合物８


，または
化合物９


化合物１０

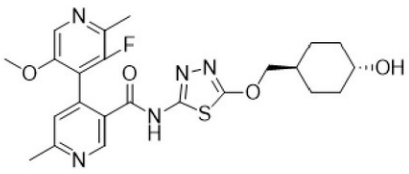
【０１８０】
化合物４および化合物Ａは本明細書において同じ意味で使用される。化合物５および化

合物Ｂは本明細書において同じ意味で使用される。
【０１８１】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤は化合物４
【０１８２】
【化４０】



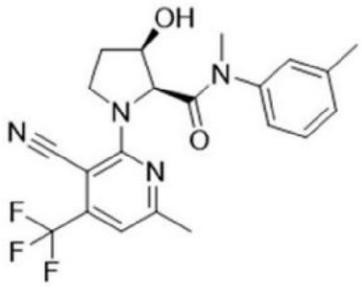
化合物４

【０１８３】
またはその薬学的に許容される塩である。
【０１８４】
一部の実施形態において、式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤は化合物５
【０１８５】
【化４１】



化合物５

【０１８６】
またはその薬学的に許容される塩である。
【０１８７】
一部の実施形態において、組合せ療法のためのＰｏｌθ阻害剤は以下の構造を有するＡＲＴ５５８である。
【０１８８】
【化４２】

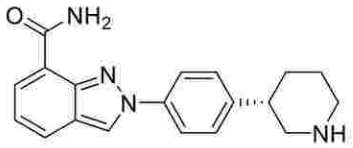


【０１８９】
一部の実施形態において、組合せ療法のためのＰｏｌθ阻害剤はＡＲＴ４２１５である。
【０１９０】
Ｐｏｌθ阻害剤を用いた組合せ療法のためのＰＡＲＰ阻害剤
本明細書において記載される組合せ療法は、Ｐｏｌθ阻害剤（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）とともに使用するためのＰＡＲＰ阻害剤を提供する。ＰＡＲＰ阻害

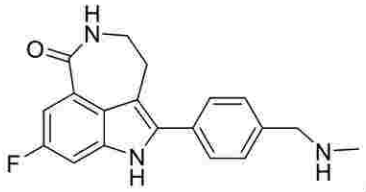
活性を有する多数の薬剤およびそれを作成する方法は当技術分野において既知である。これらそれぞれは本開示に包含される。一部の実施形態において、ＰＡＲＰ阻害剤は、

【０１９１】

【化４３】

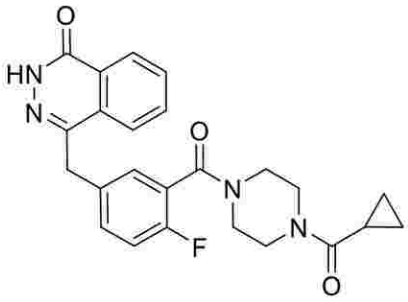


ニラパリブ(本明細書において化合物 11 とも呼ばれる)



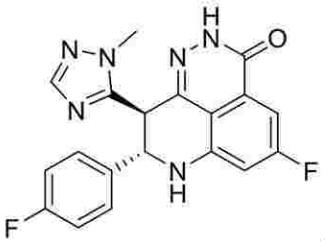
，

ルカパリブ(本明細書において化合物 12 とも呼ばれる)



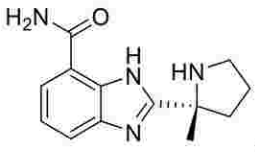
，

オラパリブ(本明細書において化合物 13 とも呼ばれる)



，または

タラゾパリブ(本明細書において化合物 14 とも呼ばれる)



，

ベリパリブ(本明細書において化合物 15 とも呼ばれる)

【０１９２】

またはこれらの薬学的に許容される塩もしくは水和物である。

【０１９３】

ニラパリブの調製および活性は、ＵＳ８，０７１，５７９；ＵＳ８，０７１６２３；ＵＳ８，１４３，２４１；ＵＳ８，４２６，１８５；ＵＳ８，８５９，５６２；およびＵＳ１１，０９１，４５９において記載されており、その内容全体は、これによりその全体の参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【０１９４】

ルカパリブの調製および活性は、ＵＳ６，４９５，５４１；ＵＳ７，３５１，７０１；およびＵＳ７，５３１，５３０において記載されており、その内容全体は、これによりその全体の参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【０１９５】

オラパリブの調製および活性は、ＵＳ７，１５１，１０２；ＵＳ７，４４９，４６４；ＵＳ７，９８１，８８９；およびＵＳ８，０７１，５７９において記載されており、その内容全体は、これによりその全体の参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【０１９６】

タラゾパリブの調製および活性は、ＵＳ８，０１２，９７６；ＵＳ８，４２０，６５０；およびＵＳ８，７３５，３９２において記載されており、その内容全体は、これによりその全体の参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【０１９７】

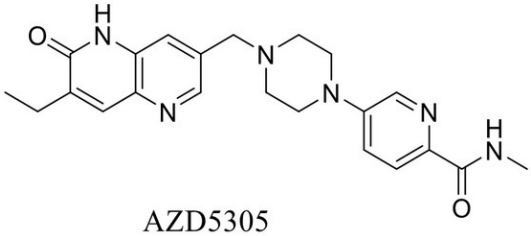
一部の実施形態において、ＰＡＲＰ阻害剤はニラパリブトシレート一水和物である。

【０１９８】

一部の実施形態において、ＰＡＲＰ阻害剤は

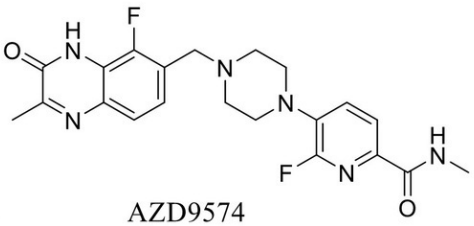
【０１９９】

【化４４】



AZD5305

もしくは



AZD9574

【０２００】

またはこれらの薬学的に許容される塩もしくは水和物である。

【０２０１】

選択的組合せ療法の実施形態

実施形態１．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、方法が、治療有効量のＰｏｌθ阻害剤またはその薬学的に許容される塩を対象に投与し、治療有効量のＰＡＲＰ阻害剤またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法。

【０２０２】

実施形態２．Ｐｏｌθ阻害剤が、ＰｏｌθのＡＴＰａｓｅドメインの阻害剤である、実施形態１に記載の方法。

【０２０３】

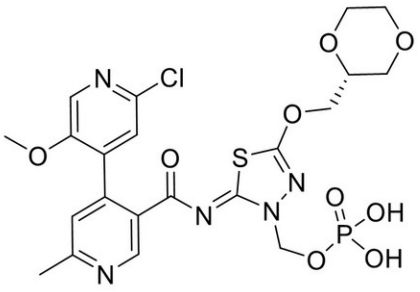
実施形態３．Ｐｏｌθ阻害剤が、本明細書において定義される式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。

【０２０４】

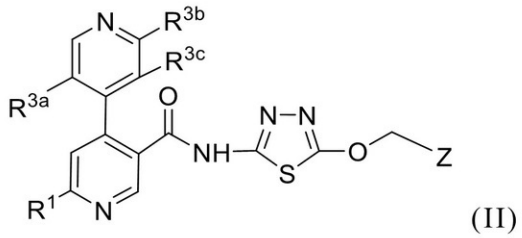
実施形態４．Ｐｏｌθ阻害剤が、構造

【０２０５】

【化４５】

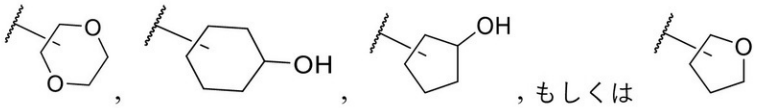


【０２０６】
を有する実施例１の化合物またはその薬学的に許容される塩である、実施形態３に記載の方法。
【０２０７】
実施形態５．Ｐｏｌθ阻害剤が式（ＩＩ）の化合物
【０２０８】
【化４６】



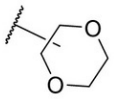
(II)

【０２０９】
（式中、
R^1は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、ハロ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；
R^{3a}、R^{3b}、およびR^{3c}は、それぞれ独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、ハロ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり；
Ｚは、
【０２１０】
【化４７】

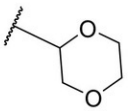


【０２１１】
である）
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
【０２１２】
実施形態６．R^1が$C_{1\sim4}$アルキルである、実施形態５に記載の方法。
【０２１３】
実施形態７．R^1がメチルである、実施形態５に記載の方法。
【０２１４】
実施形態８．R^{3a}が、$C_{1\sim4}$アルコキシまたは$C_{1\sim4}$ハロアルコキシである、実施形態５～７のいずれか１つに記載の方法。
【０２１５】
実施形態９．R^{3a}がメトキシである、実施形態５～７のいずれか１つに記載の方法。

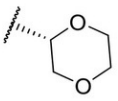
【０２１６】
実施形態１０．R^{3b}が、$C_{1～4}$アルキルまたはハロである、実施形態５～９のいずれか１つに記載の方法。
【０２１７】
実施形態１１．R^{3b}がメチルまたはクロロである、実施形態５～９のいずれか１つに記載の方法。
【０２１８】
実施形態１２．R^{3b}がメチルである、実施形態５～９のいずれか１つに記載の方法。
【０２１９】
実施形態１３．R^{3b}がクロロである、実施形態５～９のいずれか１つに記載の方法。
【０２２０】
実施形態１４．R^{3c}が、Ｈまたはハロである、実施形態５～１３のいずれか１つに記載の方法。
【０２２１】
実施形態１５．R^{3c}がＨである、実施形態５～１３のいずれか１つに記載の方法。
【０２２２】
実施形態１６．R^{3c}がフルオロである、実施形態５～１３のいずれか１つに記載の方法。
【０２２３】
実施形態１７．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２２４】
【化４８】



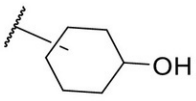
【０２２５】
実施形態１８．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２２６】
【化４９】



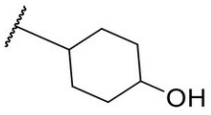
【０２２７】
実施形態１９．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２２８】
【化５０】



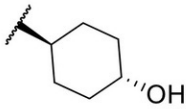
【０２２９】
実施形態２０．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２３０】
【化５１】



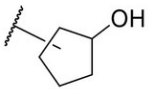
【０２３１】
実施形態２１．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２３２】
【化５２】



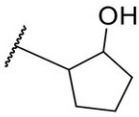
【０２３３】
実施形態２２．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２３４】
【化５３】



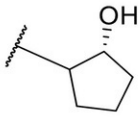
【０２３５】
実施形態２３．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２３６】
【化５４】



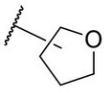
【０２３７】
実施形態２４．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２３８】
【化５５】



【０２３９】
実施形態２５．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２４０】
【化５６】

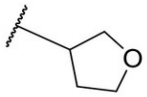


【０２４１】
実施形態２６．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２４２】
【化５７】

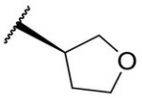


【０２４３】
実施形態２７．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。

【０２４４】
【化５８】

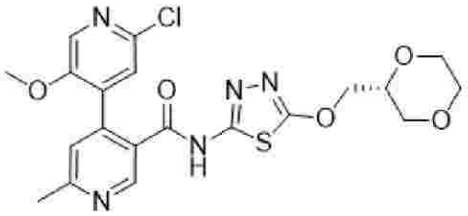


【０２４５】
実施形態２８．Ｚが以下である、実施形態５～１６のいずれか１つに記載の方法。
【０２４６】
【化５９】

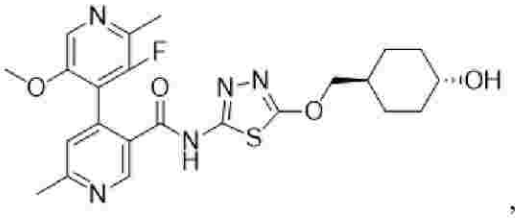


【０２４７】
実施形態２９．式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤が、
【０２４８】

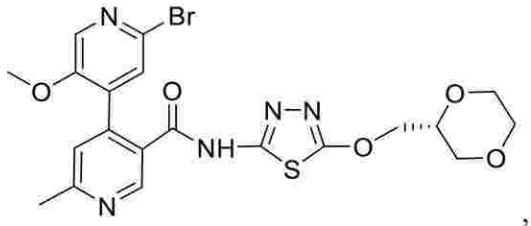
【化６０】



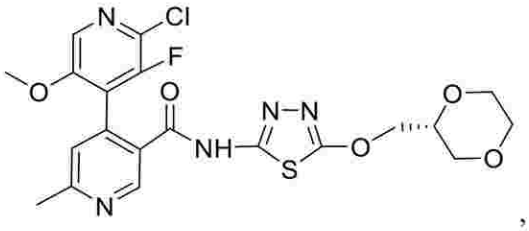
化合物４



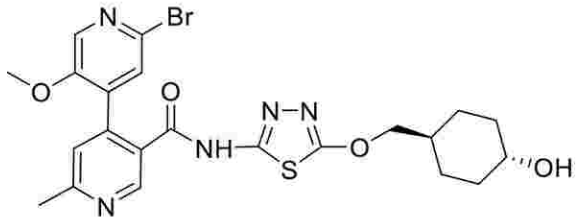
化合物５



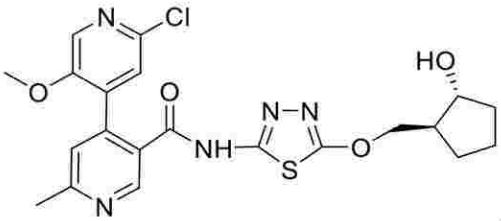
化合物６



化合物７

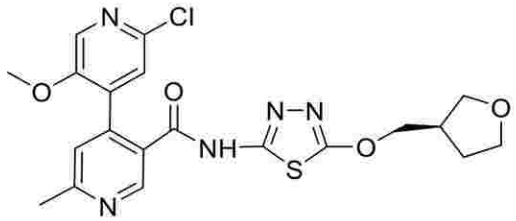


化合物８



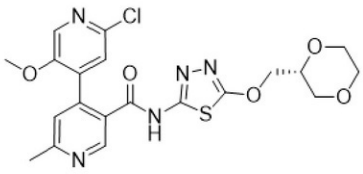
化合物９

，もしくは



化合物 10

【０２４９】
またはこれらの薬学的に許容される塩である、実施形態５に記載の方法。
【０２５０】
実施形態３０．式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤が化合物４
【０２５１】
【化６１】



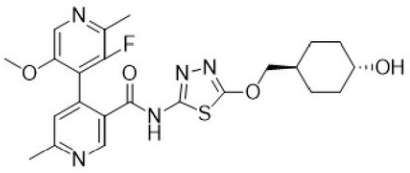
化合物４

【０２５２】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態５に記載の方法。
【０２５３】

実施形態３１．式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤が化合物５

【０２５４】

【化６２】



化合物５

【０２５５】

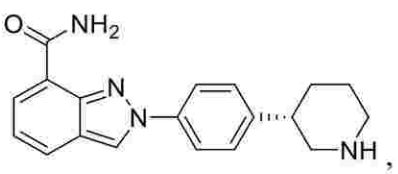
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態５に記載の方法。

【０２５６】

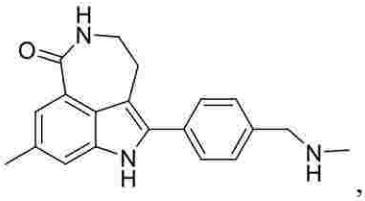
実施形態３２．ＰＡＲＰ阻害剤が、

【０２５７】

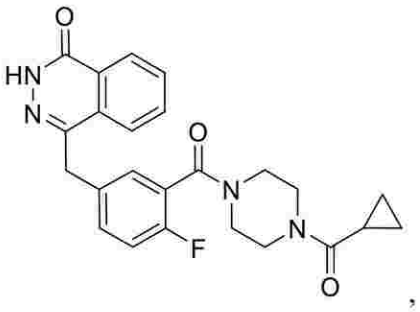
【化６３】



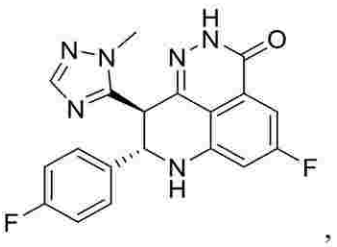
化合物 11

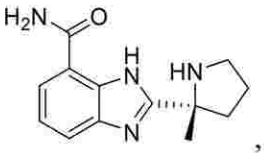


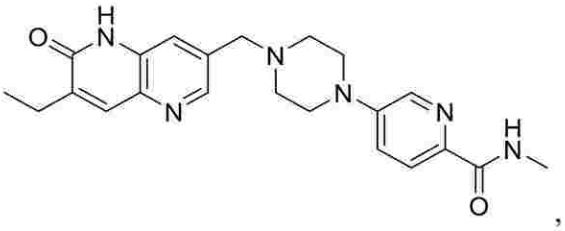
化合物 12



化合物 13

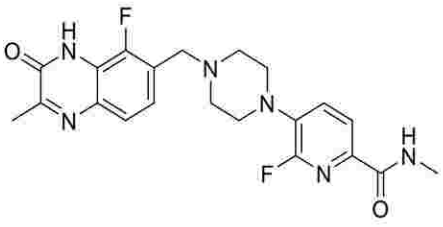






もしくは

化合物 14



化合物 15

【０２５８】

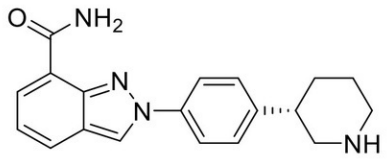
またはこれらの薬学的に許容される塩もしくは水和物である、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

【０２５９】

実施形態３３．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１１

【０２６０】

【化６４】

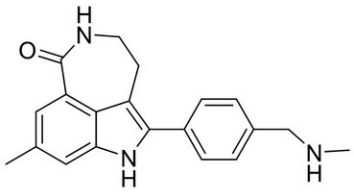


化合物 11

【０２６１】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

【０２６２】
実施形態３４．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１２

【０２６３】
【化６５】

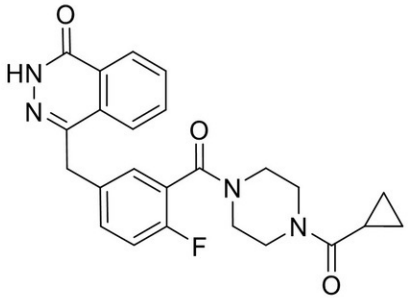


化合物 12

【０２６４】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

【０２６５】
実施形態３５．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１３

【０２６６】
【化６６】



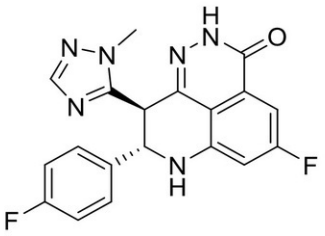
化合物 13

【０２６７】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。

【０２６８】
実施形態３６．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１４

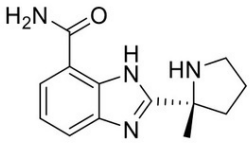
【０２６９】

【化６７】



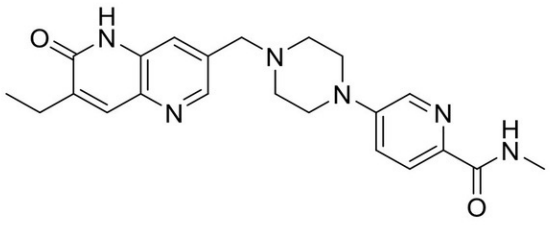
化合物 14

【０２７０】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。
【０２７１】
実施形態３７．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１５
【０２７２】
【化６８】

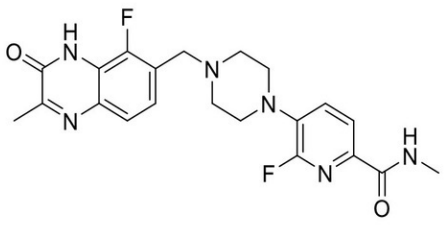


化合物 15

【０２７３】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。
【０２７４】
実施形態３８．ＰＡＲＰ阻害剤が
【０２７５】
【化６９】

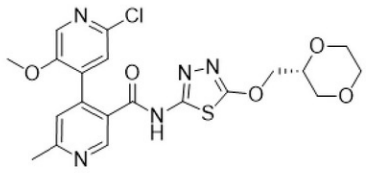


もしくは



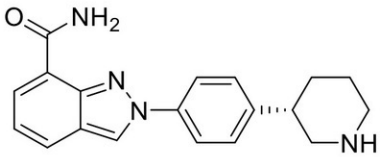
【０２７６】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法。
【０２７７】
実施形態３９．それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、方法が、治療有効量の化合物４
【０２７８】

【化７０】



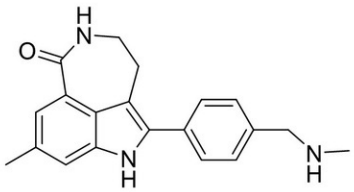
化合物４

【０２７９】
またはその薬学的に許容される塩を対象に投与し、
治療有効量のＰＡＲＰ阻害剤またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法。
【０２８０】
実施形態４０．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１１
【０２８１】
【化７１】



化合物 11

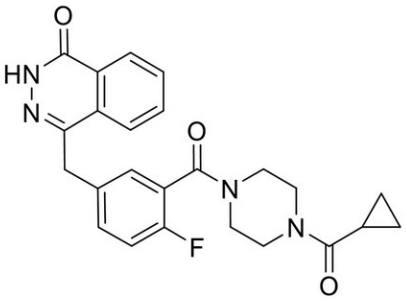
【０２８２】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態３９に記載の方法。
【０２８３】
実施形態４１．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１２
【０２８４】
【化７２】



化合物 12

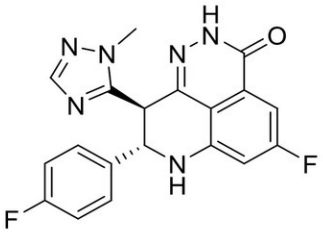
【０２８５】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態３９に記載の方法。
【０２８６】
実施形態４２．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１３
【０２８７】

【化７３】



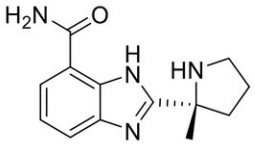
化合物 13

【０２８８】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態３９に記載の方法。
【０２８９】
実施形態４３．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１４
【０２９０】
【化７４】



化合物 14

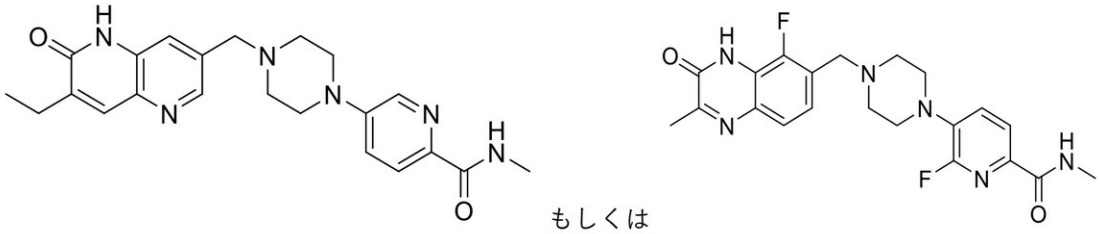
【０２９１】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態３９に記載の方法。
【０２９２】
実施形態４４．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１５
【０２９３】
【化７５】



化合物 15

【０２９４】
またはその薬学的に許容される塩である、実施形態３９に記載の方法。
【０２９５】
実施形態４５．ＰＡＲＰ阻害剤が
【０２９６】

【化７６】



【０２９７】
またはこれらの薬学的に許容される塩である、実施形態３９に記載の方法。
【０２９８】
実施形態４６．がんが相同組換え（ＨＲ）欠損がんである、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の方法。
【０２９９】
実施形態４７．がんが、ＢＲＣＡ遺伝子発現の減少もしくは非存在、ＢＲＣＡ遺伝子の非存在、ＢＲＣＡタンパク質の非存在、またはＢＲＣＡタンパク質の機能低下によって特徴付けられる、実施形態１～４６のいずれか１つに記載の方法。
【０３００】
実施形態４８．がんが固形腫瘍である、実施形態１～４７のいずれかに記載の方法。
【０３０１】
実施形態４９．がんが、リンパ腫、ラブドイド腫瘍、多発性骨髄腫、子宮がん、胃がん、末梢神経系がん、横紋筋肉腫、骨がん、直腸結腸がん、中皮腫、乳がん、卵巣がん、肺がん、線維芽細胞がん、中枢神経系がん、尿路がん、上部気道消化管がん、白血病、腎臓がん、皮膚がん、食道がん、および膵臓がんである、実施形態１～４７のいずれか１つに記載の方法。
【０３０２】
実施形態５０．Ｐｏｌθ阻害剤およびＰＡＲＰ阻害剤が個別の剤型である、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の方法。
【０３０３】
実施形態５１．Ｐｏｌθ阻害剤およびＰＡＲＰ阻害剤が同じ投薬形態である、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の方法。
【０３０４】
実施形態５２．式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤またはその薬学的に許容される塩と、ＰＡＲＰ阻害剤またはその薬学的に許容される塩とを含む組合せ。
【０３０５】
実施形態５３．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１１、化合物１２、化合物１３、化合物１４、化合物１５、ＡＺＤ５３０５、もしくはＡＺＤ９５７４、またはこれらの薬学的に許容される塩である、実施形態５２に記載の組合せ。
【０３０６】
実施形態５４．Ｐｏｌθ阻害剤が化合物４または化合物５であり、ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１１、化合物１２、化合物１３、化合物１４、もしくは化合物１５またはこれらの薬学的に許容される塩である、実施形態５２または５３に記載の組合せ。
【０３０７】
実施形態５５．がんの処置において使用するための式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤またはその薬学的に許容される塩であって、Ｐｏｌθ阻害剤が、ＰＡＲＰ阻害剤と同時にまたは連続的に投与されるべきである、式（Ｉ）もしくは式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤またはその薬学的に許容される塩。
【０３０８】
実施形態５６．実施形態５５の使用のための式（Ｉ）または式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害

剤であって、ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１１、化合物１２、化合物１３、化合物１４、化合物１５、ＡＺＤ５３０５、もしくはＡＺＤ９５７４、またはこれらの薬学的に許容される塩である、式（Ｉ）または式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤。

【０３０９】

実施形態５７．式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤が、化合物４または化合物５である、実施形態５６に記載の使用。

【０３１０】

実施形態５８．式（Ｉ）のＰｏｌθ阻害剤が実施例１の化合物である、実施形態５６に記載の使用。

【０３１１】

実施形態５９．がんを処置するための医薬の製造における式（Ｉ）または式（ＩＩ）のＰｏｌθ阻害剤の使用であって、Ｐｏｌθ阻害剤が、ＰＡＲＰ阻害剤と同時にまたは連続的に投与されるべきである、使用。

【０３１２】

実施形態６０．ＰＡＲＰ阻害剤が、化合物１１、化合物１２、化合物１３、化合物１４、化合物１５、ＡＺＤ５３０５、もしくはＡＺＤ９５７４またはこれらの薬学的に許容される塩である、実施形態５９に記載の使用。

【０３１３】

実施形態６１．Ｐｏｌθ阻害剤が、化合物４またはその薬学的に許容される塩である、実施形態６０に記載の使用。

【０３１４】

実施形態６１．Ｐｏｌθ阻害剤が、実施例１の化合物またはその薬学的に許容される塩である、実施形態６０に記載の使用。

【実施例】

【０３１５】

以下の実施例および参考文献（中間体）は、本発明を作成し、使用する方法の完全な開示および説明が当業者へ提供するように示すものであり、発明者らが自身の発明と考えるものの範囲の限定が意図されているものではなく、以下の実験が行われたことまたはこれらが行われ得る実験の全てであることを表すことが意図されているわけでもない。現在形で記載される例示的な説明は必ずしも行われたわけではなく、むしろその説明は、そこに記載されている性質のデータなどを生成するために行われ得ることは理解されるべきである。使用される数字（例えば、量、温度など）に対して正確性を確実にするように努めてきたが、一部の実験誤差および偏差を考慮するべきである。

【０３１６】

特に指示がない限り、部は重量による部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度はセルシウス度（℃）であり、圧力は大気圧であるかまたはそれに近いものである。以下のものを含む標準的な略語が使用される：ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；ＤＩＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン；ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル；ＮＭＰ＝Ｎ－メチルピリジン、ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；Cs_2CO_3＝炭酸セシウム；ＸＰｈｏｓ　ＰｄＧ３＝２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）（２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル））パラジウム－（ＩＩ）メタンスルホネート；ＬｉＣｌ＝塩化リチウム；$POCl_3$＝塩化ホスホリル；ＰＥ＝石油エーテル；ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド；ＨＣｌ＝塩酸；Na_2SO_4＝硫酸ナトリウム；ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド；ＮａＯＨ＝水酸化ナトリウム；K_2CO_3＝炭酸カリウム；ＭｅＣＮ＝アセトニトリル；ＢＯＣ＝ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル；ＭＴＢＥ＝メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル；ＭｅＯＨ＝メタノール；$NaHCO_3$＝重炭酸ナトリウム；$NaBH_3CN$＝シアノホウ素化ナトリウム；ＥｔＯＨ＝エタノール；PCl_5＝五塩化リン；NH_4OAc＝酢酸アンモニウム；Et_2O＝エーテル；ＨＯＡｃ＝酢酸；Ac_2O＝酢酸無水物；ｉ－ＰｒＯＨ＝イソプロパノール；ＮＣＳ＝Ｎ－クロロスクシンイミド；K_3PO_4＝リン酸カリウム；Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2＝１，１

’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン）ジクロロ－パラジウム（ＩＩ）；Ｚｎ（ＣＮ）$_2$＝シアン化亜鉛；Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$＝テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）；Ｅｔ$_3$Ｎ＝トリエチルアミン；ＣｕＣＮ＝シアン化銅；ｔ－ＢｕＯＮＯ＝ｔｅｒｔ－ブチル亜硝酸エステル；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；ＤＢＵ＝１，８－ジアザビシクロ（５．４．０）ウンデカ－７－エン；ＬｉＡｌＨ$_4$＝水素化アルミニウムリチウム；ＮＨ$_3$＝アンモニア；Ｈ$_2$ＳＯ$_4$＝硫酸；Ｈ$_2$Ｏ$_2$＝過酸化水素；ＥＤＣＩ＝Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩；ＨＯＢＴ＝１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物；ＤＨＰ＝ジヒドロピラン；ＴｓＯＨ＝ｐ－トルエンスルホン酸；ＦＡ＝ギ酸；ＴＣＦＨ＝Ｎ，Ｎ，Ｎ，Ｎ’－テトラメチルクロロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート；ＮＭＩ＝Ｎ－メチルイミダゾール；Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＝（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）；Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$－ＤＣＭ＝（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタンとの錯体；ＭｅＩ＝ヨウ化メチル；ＴＢＳ－Ｃｌ＝ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル塩化物；ＴＢＡＦ＝テトラブチルアンモニウムフッ化物；ＤＩＢＡＬ－Ｈ＝ジイソブチルアルミニウム水素化物；ＬＤＡ＝リチウムジイソプロピルアミド。

【０３１７】

合成例：式（Ｉ）の化合物

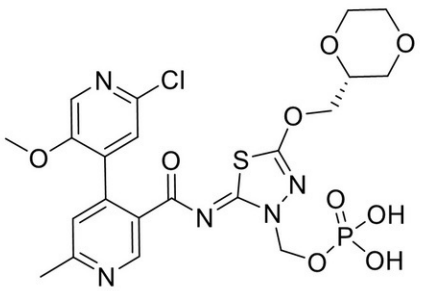
【０３１８】

［実施例１］

（Ｒ，Ｚ）－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチル二水素ホスフェート

【０３１９】

【化７７】

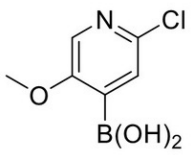


【０３２０】

ステップ－１：２－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イルボロン酸

【０３２１】

【化７８】



【０３２２】

ＴＨＦ（５００ｍＬ）中の２－クロロ－５－メトキシピリジン（１０．０ｇ、６９．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬＤＡ（１４．９ｇ、１３９．３０ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下、－７８℃で滴加した。得られた混合物を－７８℃で２時間撹拌した。次いでトリイソプロピルホウ酸エステル（２６．２ｇ、１３９．３０ｍｍｏｌ）を上記混合物に－７８℃で

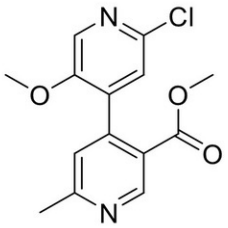
添加した。得られた混合物を－７８℃で２時間撹拌した。次いで得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物をＨＣｌ（２Ｎ）でクエンチし、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。茶色固形物として、２－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イルボロン酸（９ｇ、６８．９％）。MS (ESI) ($C_6H_7BClNO_3$) $(M+1)^+$の計算値, 188.0; 実測値188.0.

【０３２３】

ステップ－２：メチル２－クロロ－５－メトキシ－６－メチル－（４，４－ビピリジン）－３－カルボキシレート

【０３２４】

【化７９】



【０３２５】

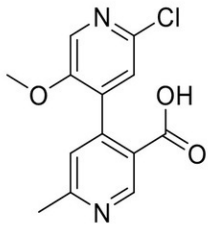
ジオキサン（６ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の、メチル４－クロロ－６－メチルピリジン－３－カルボキシレート（７００ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）および２－クロロ－５－メトキシピリジン－４－イルボロン酸（９１８ｍｇ、４．９０ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２７５ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１５６３ｍｇ、１１．３１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、８０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の０～６０％酢酸エチルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル２－クロロ－５－メトキシ－６－メチル－（４，４－ビピリジン）－３－カルボキシレート（２２０ｍｇ、１９．９％）を白色固形物として得た。MS (ESI) ($C_{14}H_{13}ClN_2O_3$) $(M+1)^+$の計算値, 293.1; 実測値293.1.

【０３２６】

ステップ－３：２－クロロ－５－メトキシ－６－メチル－（４，４－ビピリジン）－３－カルボン酸

【０３２７】

【化８０】



【０３２８】

ＴＨＦ（２ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の、メチル２－クロロ－５－メトキシ－６－メチル－（４，４－ビピリジン）－３－カルボキシレート（２２０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiOH.H_2O$（１２６ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を、クエン酸を用いてｐＨ３に酸性化した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、２－クロロ－５－メトキシ－６－メチル－（４，４－ビピリジン）－３－カルボン酸（１６０ｍｇ、７６．３％）を白色固形物と

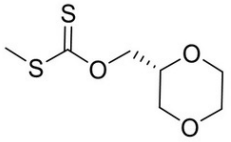
して得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$）（Ｍ＋１）$^+$の計算値，２７９．０；実測値，２７９．０．

【０３２９】

ステップ－４：（Ｒ）－Ｏ－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メチル）Ｓ－メチルカルボノジチオエートの合成

【０３３０】

【化８１】



【０３３１】

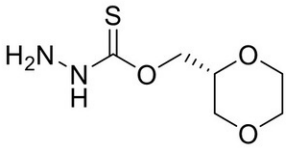
テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の（Ｒ）－（１，４－ジオキサン－２－イル）メタノール（２００．０ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＨ（１３６．０ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた溶液を０℃で０．５時間撹拌した。上記の溶液にCS_2（１９３．０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、０℃で添加した。次いで、得られた混合物を０℃で０．５時間撹拌した。上記の溶液にＭｅＩ（３６０．０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、０℃で添加した。次いで、得られた混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、（Ｒ）－Ｏ－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メチル）Ｓ－メチルカルボノジチオエート（３６０．０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得、粗製生成物を次のステップでさらに精製せずに使用した。

【０３３２】

ステップ－５：（Ｒ）－Ｏ－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メチル）ヒドラジンカルボチオエートの合成

【０３３３】

【化８２】



【０３３４】

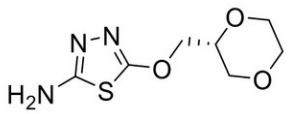
メタノール（４ｍＬ）中の（Ｒ）－Ｏ－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メチル）Ｓ－メチルカルボノジチオエート（３６０．０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ヒドラジン水和物（９６．０ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を２５℃で連続的に添加した。得られた溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。溶媒を真空下で除去して、（Ｒ）－Ｏ－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メチル）ヒドラジンカルボチオエート（４００．０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得、これを次のステップでさらに精製せずに使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_6H_{12}N_2O_3S$）（Ｍ＋１）$^+$の計算値，１９３．１；実測値，１９３．２．

【０３３５】

ステップ－６：（Ｒ）－５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミンの合成

【０３３６】

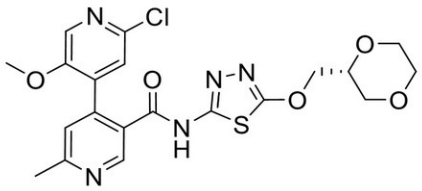
【化８３】



【０３３７】
メタノール（４ｍＬ）中の（Ｒ）－Ｏ－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メチル）ヒドラジンカルボチオエート（４００．０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．５８ｍＬ、４．１６ｍｍｏｌ）および臭化シアン（２４２．０ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）を２３℃で連続的に添加した。得られた溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ（１ｍＬ）中に溶解し、２０ｇのシリカゲルカラムを適用し、石油エーテル中の０～１５％酢酸エチルで２５分以内に溶出したコンビフラッシュで精製して、（Ｒ）－５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（１４０．０ｍｇ、３０％）を白色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_7H_{11}N_3O_3S$）（Ｍ+1）$^+$の計算値，218.1；実測値，218.2.

【０３３８】
ステップ－７：（Ｒ）－Ｎ－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミドの合成

【０３３９】
【化８４】

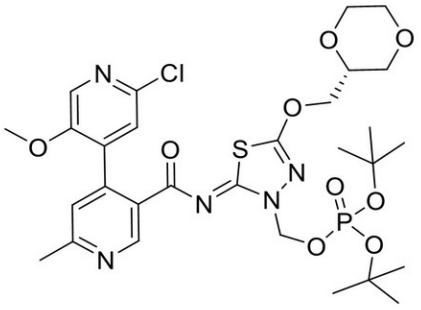


【０３４０】
アセトニトリル（１ｍＬ）中の（Ｒ）－５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（１００．０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、中間体Ｈ（１２８．０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）およびＮＭＩ（１８９．０ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を添加した。上記の溶液にアセトニトリル（１ｍＬ）中のＴＣＦＨ（１２９．３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を、窒素下、２５℃で１時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、直接精製した。得られた残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）中に溶解し、これを２５ｇのＣ１８カラムに適用し、水中の５～８０％アセトニトリルで２５分以内に溶出したコンビフラッシュで精製して、（Ｒ）－Ｎ－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（２６．６ｍｇ、１１．９％）を白色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{20}H_{20}ClN_5O_5S$）（Ｍ+1）$^+$の計算値，478.1；実測値，478.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 5H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.59 (s, 3H).

【０３４１】
ステップ８：（Ｒ，Ｚ）－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェートの合成

【０３４２】

【化８５】



【０３４３】

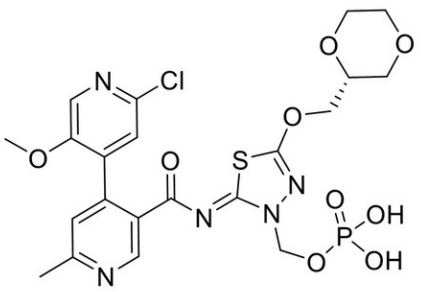
反応容器に、固体の（Ｒ）－Ｎ－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボキサミド（４０ｇ、８４ｍｍｏｌ）を入れた。Ｎ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（３００ｍＬ）を反応容器に添加し、混合物を１００ｒｐｍで撹拌した。炭酸セシウム（４０．９ｇ、１２６ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（６．９５ｇ、４１．８ｍｍｏｌ）を添加し、続いてジ－ｔｅｒｔ－ブチル（クロロメチル）ホスフェート（２４．４ｇ、９４ｍｍｏｌ）を添加した。Ｎ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（１００ｍＬ）を添加した（これは、反応フラスコの側面の全ての残留固形物／試薬をすすぐために使用した）。温度を４０℃に設定し、撹拌を２５０ｒｐｍに速め、反応物を一晩撹拌した。２２時間後、反応物を１０体積の脱イオン水（４００ｍＬ）でクエンチし、続いて２０体積のＥｔＯＡｃ（８００ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を１０分間撹拌した。水性層を除去し、有機層を１０体積の脱イオン水でさらに１回洗浄した。混合物をさらに１０分間撹拌し、続いて１０分静置した。有機層を１０体積の１５％食塩水で１０分間洗浄し、１０分間分離させた。水性層を除去し、有機層を収集し（乾燥剤なしで）、真空下で濃縮した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（勾配ＤＣＭ中の０～５％ＭｅＯＨ、３３分、３３０ｇのカラム）で精製して（２つのカラムを使用して全ての材料を精製し、各カラムで粗製物の５０％を使用した）、所望の生成物（Ｒ，Ｚ）－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（４９ｇ、７０．０ｍｍｏｌ、収率８４％）を薄茶色粘性油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ）$C_{29}H_{39}ClN_5O_9PS$ $[M+H]^+$の計算値，７００.２；実測値７００.１.

【０３４４】

ステップ９：（Ｒ，Ｚ）－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチル二水素ホスフェートの合成

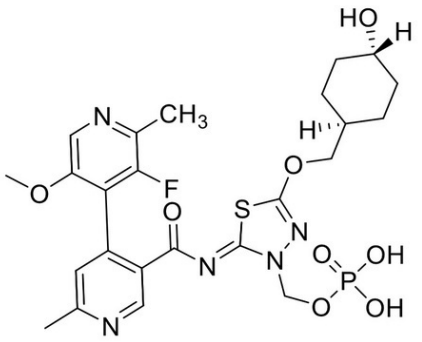
【０３４５】

【化８６】

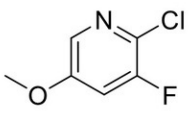


【０３４６】
３５℃の水（２００ｍＬ）中の（Ｒ，Ｚ）－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフェート（４９ｇ、６１．６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ギ酸（１５０ｍＬ）を５分かけて滴加した。混合物を３５℃で２．５時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し（浴槽温度４０℃）、次いでメタノール（１００ｍＬ）を添加し、混合物をさらに１回濃縮した。残基にＥｔＯＨ（１Ｌ）を添加し、混合物を６０℃で１時間激しく撹拌し、次いで３０分間８０℃に上げた。次いで、温度を４０℃まで下げ、混合物をその温度で３時間撹拌し、次いで撹拌を続けながら一晩静置した。固形物を収集し、撹拌しながらＭｅＯＨ（２００ｍＬ）で室温で１時間スラリー状にした。懸濁液を濾過して粗製生成物（２９．６ｇ）を得、これを、還流下、メタノール（６００ｍＬ）中でスラリー化し、３５℃に冷却し、濾過することによってさらに精製して（次いでこのプロセスを２回繰り返した）、（Ｒ，Ｚ）－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチル二水素ホスフェート（２０．６ｇ、３５ｍｍｏｌ、収率５７％）をオフホワイト色固形物として得た。この化合物の立体化学をＸ線結晶構造解析によって確認した。ＬＣＭＳ（ＥＳ）$C_{21}H_{23}ClN_5O_9PS$ $[M+H]^+$の計算値，588.1；実測値588.1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 1H), 5.79 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

【０３４７】
［実施例２］
【０３４８】
【化８７】



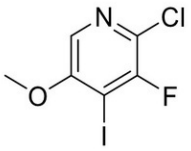
【０３４９】
（（Ｚ）－２－（（３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチル二水素ホスフェート
【０３５０】
ステップ－１：２－クロロ－３－フルオロ－５－メトキシピリジン
【０３５１】
【化８８】



【０３５２】
アセトン（１５０ｍＬ）中の６－クロロ－５－フルオロピリジン－３－オール（２０．０ｇ、１３５．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＩ（１７ｍＬ、２７１．００ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３７．５ｇ、２７１．００ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、２５℃で添加した。得られた溶液を、窒素下、２５℃で１６時間撹拌してから真空下で濃縮した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、３３０ｇのシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル中の０～２２％酢酸エチルで４５分以内に溶出したコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、２－クロロ－３－フルオロ－５－メトキシピリジン（１６．０ｇ、８０％）を無色油状物として得た。MS (ESI) (C_6H_5ClFNO) $(M+1)^+$の計算値, 162.0; 実測値162.0.

【０３５３】
ステップ－２：２－クロロ－３－フルオロ－４－ヨード－５－メトキシピリジン

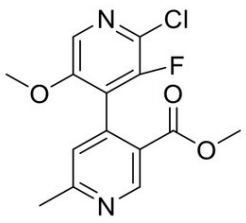
【０３５４】
【化８９】



【０３５５】
乾燥テトラヒドロフラン（１６０ｍＬ）中の２－クロロ－３－フルオロ－５－メトキシピリジン（１６．０ｇ、９９．００ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、ｎ－ブチルリチウム（４４ｍＬ、１１０．００ｍｍｏｌ、２．５Ｎ、ヘキサン中）を－６０℃で滴加し、窒素雰囲気下、－６０℃で１時間撹拌した。次いで、ヨウ素（２７．６ｇ、１０９．００ｍｍｏｌ）を上記混合物に－６０℃で添加した。得られた溶液を－６０～２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、３３０ｇのシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル中の０～５０％酢酸エチルで４０分以内に溶出したコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、２－クロロ－３－フルオロ－４－ヨード－５－メトキシピリジン（２２．０ｇ、７３％）を白色固形物として得た。MS (ESI) ($C_6H_4ClFINO$) (M+1)+の計算値, 287.9; 実測値, 287.9.

【０３５６】
ステップ－３：メチル２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート

【０３５７】
【化９０】



【０３５８】
乾燥１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の、メチル６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネート（７．２ｇ、２６．１０ｍｍｏｌ）および２－クロロ－３－フルオロ－４－ヨード－５－メトキシピリジン（５．０ｇ、１７．３９ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、水（１０ｍＬ）、（１，１’

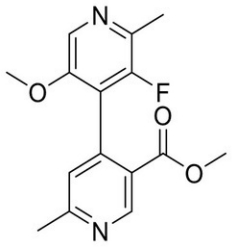
－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタンとの錯体（４．２ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（７．２ｇ、５２．２０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、２５℃で添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾液を収集し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、１２０ｇのシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル中の０～４６％酢酸エチルで４５分以内に溶出したコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、メチル２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート（２．８ｇ、５３％）を白色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{14}H_{12}ClFN_2O_3$）$(M+1)^+$の計算値，３１１.１；実測値，３１１.１．

【０３５９】

ステップ－４：メチル３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート

【０３６０】

【化９１】



【０３６１】

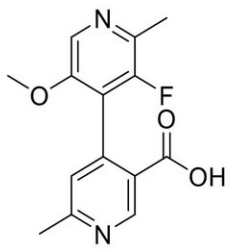
ＤＭＥ（５ｍＬ）中のメチル２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート（５００．０ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、K_2CO_3（６６７．０ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２３５．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、２５℃で添加した。次いで、２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（２２２．０ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を上記混合物に２５℃で添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下、１２０℃で１時間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾液を収集し、真空下で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ（４ｍＬ）中に溶解し、４０ｇのシリカゲルカラムを適用し、それをジクロロメタン中の０～８％メタノールで４０分以内に溶出したコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、メチル３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート（３４０．０ｍｇ、６９％）を茶色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{15}H_{15}FN_2O_3$）$(M+1)^+$の計算値，２９１.１；実測値，２９１.１．

【０３６２】

ステップ－５：３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボン酸

【０３６３】

【化９２】



【０３６４】

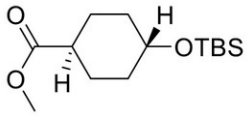
メタノール（３ｍＬ）中のメチル３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート（３００．０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（１６５．０ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）および水（３ｍＬ）を２５℃で添加した。得られた溶液を２５℃で２時間撹拌した。有機溶媒を真空下で除去した。水性層をクエン酸を用いてｐＨ約４に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボン酸（１６０ｍｇ、粗製物）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{14}H_{13}FN_2O_3$）（Ｍ＋１）$^+$に関する計算値、２７７．１；実測値、２７７．１。

【０３６５】

ステップ－６：メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサン－１－カルボキシレート

【０３６６】

【化９３】



【０３６７】

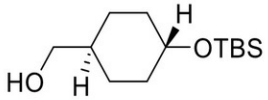
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の、メチル（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、３．１４５ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（６４２ｍｇ、９．４４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＳ－Ｃｌ（７１２ｍｇ、４．７１５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で８時間撹拌した。次いで、反応混合物を、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の０～５０％酢酸エチルを用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（９００ｍｇ、８８％）を白色固形物として得た。MS (ESI) ($C_{14}H_{28}O_3Si$) $(M+1)^+$の計算値, 273.2; 実測値272.0.

【０３６８】

ステップ－７：（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メタノール

【０３６９】

【化９４】



【０３７０】

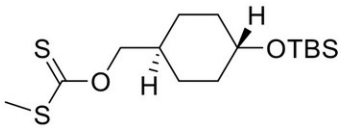
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のメチル（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（９００ｍｇ、３．２９７ｍｍｏｌ）の溶液に、$LiAlH_4$（２５０ｍｇ、６．５７９ｍｍｏｌ）を０～５℃で少量ずつ添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の０～１０％メタノールを用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メタノール（６９０ｍｇ、７７％）を白色固形物として得た。MS (ESI) ($C_{13}H_{28}O_2Si$) $(M+1)^+$の計算値, 245.0; 実測値, 245.0.

【０３７１】

ステップ－８：Ｏ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メチル）Ｓ－メチルカルボノジチオエート

【０３７２】

【化９５】



【０３７３】

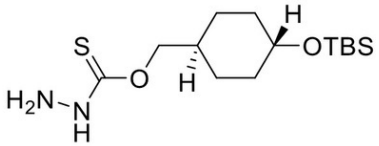
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メタノール（６９０ｍｇ、２．８１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（２２５ｍｇ、９．３７５ｍｍｏｌ，６０％）を０℃で少量ずつ添加し、０℃で３０分間撹拌した。次いで、CS_2（３２１ｍｇ、４．２２４ｍｍｏｌ）を上記混合物に添加し、０℃で１０分間撹拌した。次いでＭｅＩ（６００ｍｇ、４．２２５ｍｍｏｌ）を上記混合物に５℃で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の０～５０％酢酸エチルを用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、Ｏ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メチル）Ｓ－メチルカルボノジチオエート（７００ｍｇ、７８％）を無色油状物として得た。MS (ESI) ($C_{15}H_{30}O_2S_2Si$) $(M+1)^+$の計算値, 335.0, 実測値335.0.

【０３７４】

ステップ－９：Ｏ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メチル）ヒドラジンカルボチオエート

【０３７５】

【化９６】



【０３７６】

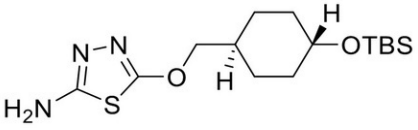
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＯ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メチル）Ｓ－メチルカルボノジチオエート（７００ｍｇ、２．０８９ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン（１３０ｍｇ、４．０６２ｍｍｏｌ、８０％）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、Ｏ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メチル）ヒドラジンカルボチオエート（６３０ｍｇ、９０％）を赤色油状物として得た。MS (ESI) ($C_{14}H_{30}N_2O_2SSi$) $(M+1)^+$の計算値, 319.0, 実測値319.1.

【０３７７】

ステップ－１０：５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン

【０３７８】

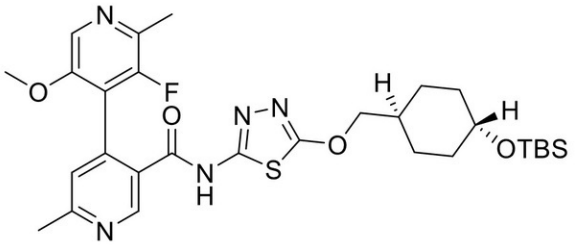
【化９７】



【０３７９】
ＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）中のＯ－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メチル）ヒドラジンカルボチオエート（６３０ｍｇ、１．９７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（４０２ｍｇ、３．９８１ｍｍｏｌ）およびＢｒＣＮ（２３２ｍｇ、２．１８９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の０～５０％酢酸エチルを用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（３００ｍｇ、４８％）を赤色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{15}H_{29}N_3O_2SSi$）$(M+1)^+$の計算値，３４４.１，実測値３４４.０.

【０３８０】
ステップ－１１：Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド

【０３８１】
【化９８】

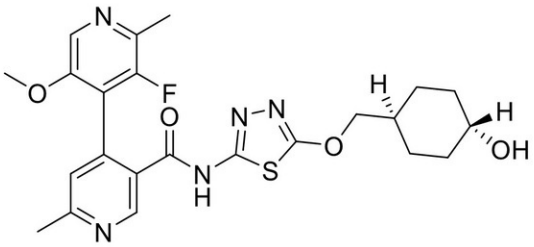


【０３８２】
乾燥アセトニトリル（４ｍＬ）中の３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボン酸（１６０．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、本実施例、ステップ５）の溶液に、５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（１９９．０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、本実施例、ステップ１０）、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（２３８．０ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。次いで、アセトニトリル（２ｍＬ）中のＴＣＦＨ（１６２．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を上記混合物に２５℃で添加した。得られた溶液を２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を４０ｇのＣ１８カラムに適用し、水中の５～３０％アセトニトリルで４０分以内に溶出したコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（１３６．０ｍｇ、３７％）を黄色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{29}H_{40}FN_5O_4SSi$）$(M+1)^+$の計算値，６０２.３；実測値，６０２.３.

【０３８３】
ステップ－１２：３’－フルオロ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド

【０３８４】

【化９９】



【０３８５】

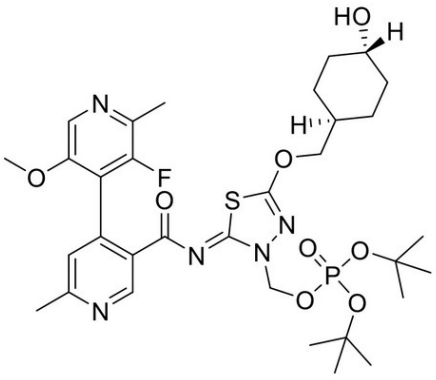
ＴＨＦ（２ｍＬ）中のＮ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（１００．０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（１７４．０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。得られた溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をＤＭＦ（３ｍＬ）中に溶解し、これを４０ｇのＣ１８カラムに適用するコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製し、水中の５～４０％アセトニトリルで４０分以内に溶出して、３’－フルオロ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（１４．０ｍｇ、１７％）を白色固形物として得た。MS (ESI) ($C_{23}H_{26}FN_5O_4S$) $(M+1)^+$の計算値, 488.2; 実測値, 488.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.9 (br, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.52 - 4.51 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 4H).

【０３８６】

ステップ１３：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（（Ｚ）－２－（（３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチル）ホスフェートの合成

【０３８７】

【化１００】



【０３８８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中の３’－フルオロ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－［４，４’－ビピリジン

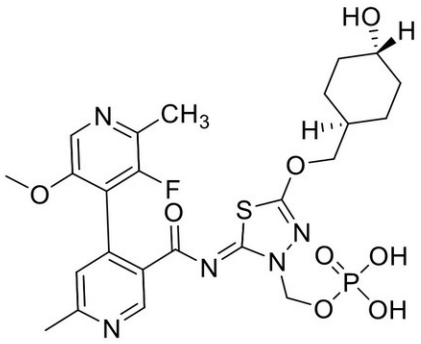
]－３－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．０２６ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（４２５ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（１７０ｍｇ、１．０２６ｍｍｏｌ）を添加し、続いてジ－ｔｅｒｔ－ブチル（クロロメチル）ホスフェート（０．４４２ｍＬ、１．５３８ｍｍｏｌ）を滴加した。反応容器を密閉し、反応混合物を、窒素下、４０℃に加熱した。２４時間後、反応混合物を氷－水（３０ｍＬ）でクエンチし、水性混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を水（２０ｍＬ）および食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を最小限のＥｔＯＡｃ中に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇのＲｅｄｉｓｅｐ金カラム；ＤＣＭアイソクラチック、次いで４：１のＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨ中の、０～９０％ＤＣＭの勾配；流速４０ｍＬ／分）で精製して、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（（Ｚ）－２－（（３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチル）ホスフェート（５０５ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ、収率６９．４％）を黄色泡状物として得た。MS(ES)+ m/e $C_{32}H_{45}FN_5O_8PS$ $[M+H]^+$の計算値，710.3; 実測値710.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSOd6) δ 9.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.89 - 5.74 (m, 2H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.21 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.42 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.84 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.74 (br d, J = 8.3 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 1.5 Hz, 18H), 1.17 - 0.99 (m, 4H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSOd6) δ -11.88 (t, J = 11.2 Hz, 1P).

【０３８９】

ステップ１４：（（Ｚ）－２－（（３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチル二水素ホスフェートの合成

【０３９０】

【化１０１】



【０３９１】

ジクロロメタン（６ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（（Ｚ）－２－（（３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチル）ホスフェート（４５２ｍｇ、０．６３７ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．２４４ｍＬ、３．１８ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、生成物はＬＣＭＳ分析によって観察されなかったため、追加の２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．２４４ｍＬ、３．１８ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を室温で継続した。６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を高真空下で１時間乾燥し、次いでアセトニトリル（１０ｍＬ）中に溶解した。得られた黄色溶液を７２時間静置した。ＬＣＭＳによって、５２％の所望の生成物および４２％のトリフルオロアセチル化された所望の生成物が示された。トリフルオロアセテートを除去するために

、残渣をメタノール（３ｍＬ）中に溶解し、K_2CO_3（１７６ｍｇ、１．２７４ｍｍｏｌ）で処置した。混合物を室温で撹拌した。ＬＣＭＳ分析では反応が認められなかったため、追加分のK_2CO_3（８８ｍｇ、０．６３７ｍｍｏｌ、１ｅｑ）を添加した。反応物を合計２時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）中に溶解し、アクロディスクフリットに通して濾過し、逆相カラムークロマトグラフィー（ＸＳＥＬＥＣＴ　ＣＳＨ　Ｃ－１８カラム；１５０ｍｍ×３０ｍｍ；０．１％ｖ／ｖギ酸－水中の、１５～５５％の０．１％ｖ／ｖギ酸－アセトニトリルの勾配）で精製した。半固体の粗製生成物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）およびＭｅＣＮ（１０ｍＬ）で処置し、混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル（１０ｍＬ）中で７日間スラリー状にし、得られた沈殿物を濾過収集して、（（Ｚ）－２－（（３’－フルオロ－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチル二水素ホスフェート（２１８ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ、収率５７．３％）を白色結晶質固形物として得た。MS(ES)+ m/e $C_{24}H_{29}FN_5O_8PS$ $[M+H]^+$ の計算値, 598.1; 実測値598.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 2H), 4.20 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.43 - 3.26 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.44 - 2.40 (m, 3H), 1.84 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.74 (br d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.20 - 1.00 (m, 4H); ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -3.12 (t, J = 9.3 Hz, 1P).

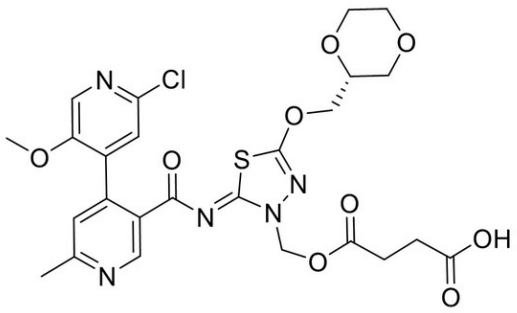
【０３９２】

［実施例３］

（Ｒ，Ｚ）－４－（（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸

【０３９３】

【化１０２】

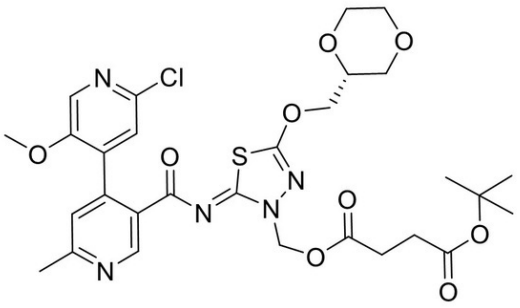


【０３９４】

ステップ１：（Ｒ，Ｚ）－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチルｔｅｒｔ－ブチルスクシネートの合成

【０３９５】

【化１０３】



【０３９６】

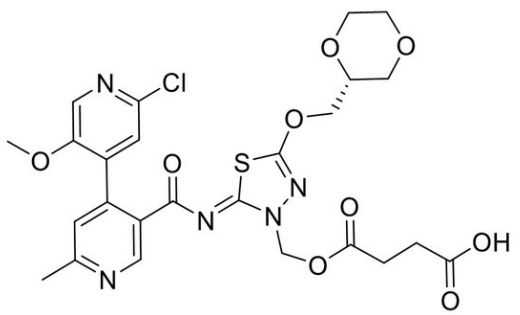
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（８ｍＬ）中の（Ｒ）－Ｎ－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．０４６ｍｍｏｌ、実施例１、ステップ７）の溶液に、K_2CO_3（４３４ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（１７４ｍｇ、１．０４６ｍｍｏｌ）を添加し、続いてｔｅｒｔ－ブチル（クロロメチル）スクシネート（５２４ｍｇ、２．３５４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、窒素下で撹拌しながら密閉バイアル中で５０℃に加熱した。３時間後、追加分のｔｅｒｔ－ブチル（クロロメチル）スクシネート（２６２ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加した。合計で１６時間後、反応温度を６０℃に上げ、さらに6時間後、追加分のK_2CO_3（２１７ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（クロロメチル）スクシネート（２６２ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を再度５０℃に冷却した。さらに１８時間後、反応混合物を水（３０ｍＬ）および食塩水（１５ｍＬ）でクエンチし、水性混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を水（２０ｍＬ）および食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭ中に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇのＲｅｄｉｓｅｐ金カラム；ＤＣＭアイソクラチック、次いでＤＣＭ中のＭｅＯＨ勾配；流速４０ｍＬ／分、次いで５０ｍＬ／分）で精製して、（Ｒ，Ｚ）－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチルｔｅｒｔブチルスクシネート（５１０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ、収率７３．４％）を黄色油状物として得た。MS(ES)+ m/e $C_{29}H_{34}ClN_5O_9S$ $[M+H]^+$の計算値，664.2；実測値664.1,さらに精製せずに使用した。

【０３９７】

ステップ２：（Ｒ，Ｚ）－４－（（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸の合成

【０３９８】

【化１０４】



【０３９９】

ジクロロメタン（ＤＣＭ）（６ｍＬ）中の（Ｒ，Ｚ）－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メチルｔｅｒｔ－ブチルスクシネート（５０２ｍｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（２ｍＬ、２６．１ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（４ｍＬ）中に溶解し、逆相カラムークロマトグラフィー（ＸＳＥＬＥＣＴ　ＣＳＨ　Ｃ１８カラム、１５０ｍｍ×３０ｍｍ、ｉ．ｄ．５μｍ；０．１％ｖ／ｖギ酸－水中の、１５～５５％の０．１％ｖ／ｖギ酸－アセトニトリルの勾配）で精製した。次いで、粗製生成物をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で処置し、減圧下で濃縮した。沈殿物を、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）中で２時間スラリー状にし、次いで濾過収集し、乾燥して、（Ｒ，Ｚ）－４－（（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－２－（（２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボニル）イミノ）－１，３，４－チアジアゾール－３（２Ｈ）－イル）メトキシ）－４－オキソブタン酸（２２１ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ、収率４８．１％）を結晶質白色固形物として得た。

MS(ES)+ m/e $C_{25}H_{26}ClN_5O_9S$ $[M+H]^+$の計算値, 608.1; 実測値608.3 [M+H]+.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.26 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 3.93 -3.86 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 5H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 11.2, 9.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 7H).

【０４００】

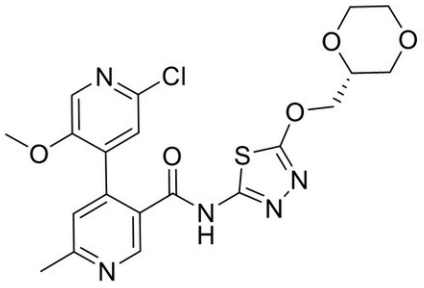
合成例：式（ＩＩ）の化合物

化合物４（化合物Ａ）

（Ｒ）－Ｎ－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド

【０４０１】

【化１０５】



【０４０２】

化合物４を、実施例１、ステップ１から７に記載したように調製した。

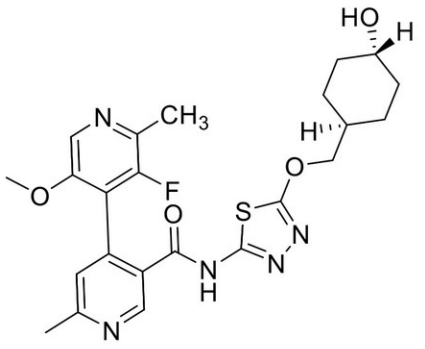
【０４０３】

化合物５（化合物Ｂ）

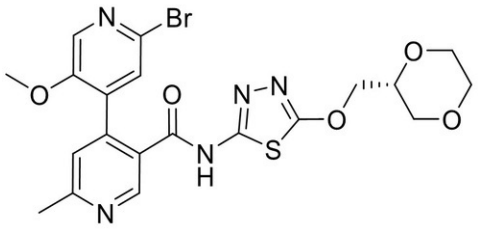
３’－フルオロ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－２’，６－ジメチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド

【０４０４】

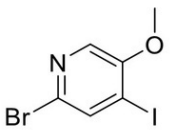
【化１０６】



【０４０５】
化合物５を、実施例２、ステップ１から１２に記載したように調製した。
【０４０６】
化合物６
（Ｒ）－Ｎ－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド
【０４０７】
【化１０７】

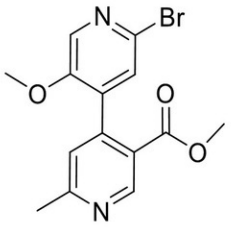


【０４０８】
ステップ－１：２－ブロモ－４－ヨード－５－メトキシピリジン
【０４０９】
【化１０８】

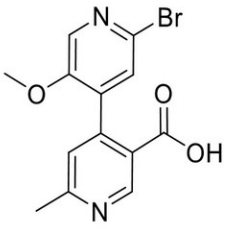


【０４１０】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中のメタノール（３８０．０ｍｇ、１１．８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＮａＨ（２３０．０ｍｇ、５．６８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで２－ブロモ－５－フルオロ－４－ヨードピリジン（１．４ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）を上記混合物に０℃で添加した。次いで、得られた溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（５ｍＬ）中に溶解し、８０．０ｇのシリカゲルカラムを適用し、それを石油エーテル中の０～２０％酢酸エチルで２５分以内に溶出したフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、２－ブロモ－４－ヨード－５－メトキシピリジン（１．２ｇ、収率５４％）を白色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（C_6H_5BrINO）$(M+1)^+$の計算値，３１３.９；実測値３１３.９.

【０４１１】
ステップ－２：メチル２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート
【０４１２】
【化１０９】



【０４１３】
１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の、２－ブロモ－４－ヨード－５－メトキシピリジン（２００．０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）およびメチル６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネート（２６５．０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水（０．４ｍＬ）、炭酸カリウム（２６４．０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（５２．０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を２３℃で連続的に添加した。得られた溶液を、窒素下、８０℃で２時間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾液を収集し、真空下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル（３ｍＬ）中に溶解し、これを４０．０ｇのＣ１８カラムに適用し、水中の５～４５％アセトニトリルで３０分以内に溶出したフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、メチル２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート（８０．０ｍｇ、収率３６％）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{14}H_{13}BrN_2O_3$）（Ｍ+1）$^+$の計算値，３３７.０，実測値３３７.０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-d_6）δ ８.８８（ｓ，１Ｈ），８.２３（ｓ，１Ｈ），７.５９（ｓ，１Ｈ），７.３７（ｓ，１Ｈ），３.７８（ｓ，３Ｈ），３.３２（ｓ，３Ｈ），２.５８（ｓ，３Ｈ）．
【０４１４】
ステップ－３：２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボン酸
【０４１５】
【化１１０】



【０４１６】
メタノール（０．３ｍＬ）中のメチル２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート（１７５．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水（０．３ｍＬ）および水酸化ナトリウム（８３．０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。得られた溶液を、窒素下、２５℃で２時間撹拌した。有機溶媒を真空下で除去した。水性層を飽和クエン酸溶液でｐＨ約６に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボン酸（１００．０ｍｇ、収率５８％）を黄色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$）（Ｍ+1）$^+$の計算値，３２３.０，実測値３２３.１．１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｄ

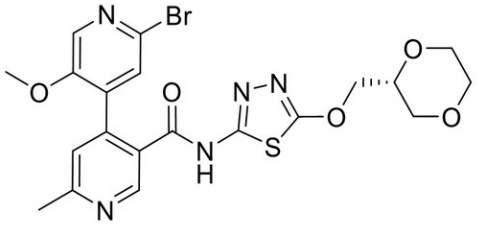
MSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

【０４１７】

ステップ４：（Ｒ）－Ｎ－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド

【０４１８】

【化１１１】



【０４１９】

アセトニトリル（１ｍＬ）中の２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボン酸（１４０．０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（Ｒ）－５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（１１３．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、実施例１、ステップ６）および１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１７８．０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を２５℃で連続的に添加した。次いで、アセトニトリル（１ｍＬ）中のＴＣＦＨ（１２２．０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を上記混合物に２５℃で添加した。得られた溶液を２５℃で２時間撹拌した。得られた溶液（２ｍＬ）を２０ｇのＣ１８カラムに適用し、水中の５～３２％アセトニトリルで３０分以内に溶出したフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、（Ｒ）－Ｎ－（５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（６７．１ｍｇ、２９％）を白色固形物として得た。MS (ESI) ($C_{20}H_{20}BrN_5O_5S$) (M+1)+の計算値, 522.0, 524.0, 実測値522.0, 524.0. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 5H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 2.59 (s, 3H).

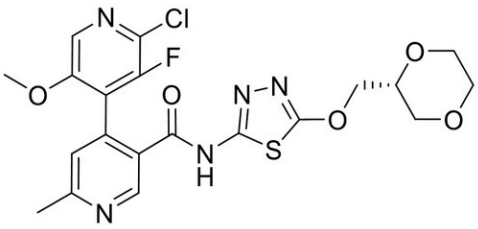
【０４２０】

化合物７

Ｎ－（５－（（（Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド

【０４２１】

【化１１２】

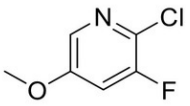


【０４２２】

ステップ－１：２－クロロ－３－フルオロ－５－メトキシピリジン

【０４２３】

【化１１３】



【０４２４】

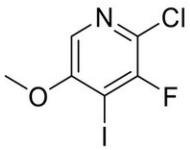
アセトン（１５０ｍＬ）中の６－クロロ－５－フルオロピリジン－３－オール（２０．０ｇ、１３５．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＩ（１７ｍＬ、２７１．００ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３７．５ｇ、２７１．００ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、２５℃で添加した。得られた溶液を、窒素下、２５℃で１６時間撹拌してから真空下で濃縮した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、３３０ｇのシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル中の０～２２％酢酸エチルで４５分以内に溶出したコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、２－クロロ－３－フルオロ－５－メトキシピリジン（１６．０ｇ、８０％）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（C_6H_5ClFNO）$(M+1)^+$の計算値，162.0；実測値162.0.

【０４２５】

ステップ－２：２－クロロ－３－フルオロ－４－ヨード－５－メトキシピリジン

【０４２６】

【化１１４】



【０４２７】

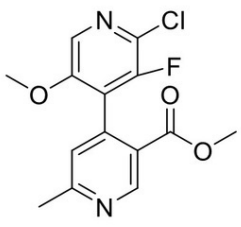
乾燥テトラヒドロフラン（１６０ｍＬ）中の２－クロロ－３－フルオロ－５－メトキシピリジン（１６．０ｇ、９９．００ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、ｎ－ブチルリチウム（４４ｍＬ、１１０．００ｍｍｏｌ、２．５Ｎ、ヘキサン中）を－６０℃で滴加し、窒素雰囲気下、－６０℃で１時間撹拌した。次いで、ヨウ素（２７．６ｇ、１０９．００ｍｍｏｌ）を上記混合物に－６０℃で添加した。得られた溶液を－６０～２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、３３０ｇのシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル中の０～５０％酢酸エチルで４０分以内に溶出したコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、２－クロロ－３－フルオロ－４－ヨード－５－メトキシピリジン（２２．０ｇ、７３％）を白色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_6H_4ClFINO$）$(M+1)^+$の計算値，287.9；実測値，287.9.

【０４２８】

ステップ－３：メチル２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート

【０４２９】

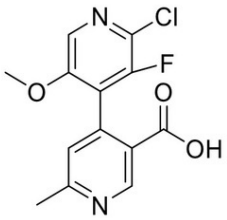
【化１１５】



【０４３０】
乾燥１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の、メチル６－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネート（７．２ｇ、２６．１０ｍｍｏｌ）および２－クロロ－３－フルオロ－４－ヨード－５－メトキシピリジン（５．０ｇ、１７．３９ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、水（１０ｍＬ）、（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）とジクロロメタン（４．２ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）との錯体、およびK_2CO_3（７．２ｇ、５２．２０ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、２５℃で添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾液を収集し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、１２０ｇのシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル中の０～４６％酢酸エチルで４５分以内に溶出したコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、メチル２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート（２．８ｇ、５３％）を白色固形物として得た。MS (ESI) ($C_{14}H_{12}ClFN_2O_3$) $(M+1)^+$の計算値, 311.1; 実測値, 311.1.

【０４３１】
ステップ－４：２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボン酸

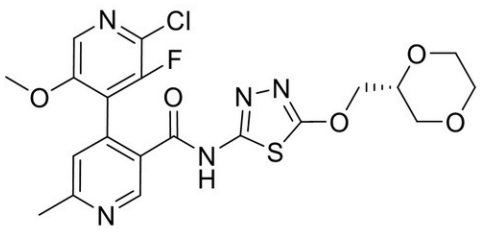
【０４３２】
【化１１６】



【０４３３】
メタノール（１０ｍＬ）中のメチル２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキシレート（２．８ｇ、９．１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（１．４ｇ、３６．７０ｍｍｏｌ）および水（１０ｍＬ）を２５℃で添加した。得られた溶液を２５℃で２時間撹拌してから水で希釈した。有機溶媒を真空下で除去した。水性層をクエン酸を用いてｐＨ約５に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボン酸（１．３ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。MS (ESI) ($C_{13}H_{10}ClFN_2O_3$) $(M+1)^+$の計算値, 297.0, 実測値297.0.

【０４３４】
ステップ５：Ｎ－（５－（（（Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド

【０４３５】
【化１１７】



【０４３６】

アセトニトリル（１ｍＬ）中の２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボン酸（１５０．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（Ｒ）－５－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（１１０．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、実施例１、ステップ６）および１－メチルイミダゾール（２０８．０ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を添加した。上記のものに、アセトニトリル（１ｍＬ）中のＴＣＦＨ（１４２．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を３０℃で添加した。得られた混合物を３０℃で１時間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾塊を収集し、真空下で乾燥した。残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）中に溶解し、以下の条件：（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２０％Ｂから３５％Ｂ、８分、３５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．７）を用いたｐｒｅｐ－ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（５－（（（Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－２’－クロロ－３’－フルオロ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（６６．０ｍｇ、２６％）を白色固形物として得た。ＭＳ（ESI）（$C_{20}H_{19}ClFN_5O_5S$）（M+1）+の計算値，496.1；実測値，496.2．1H NMR（400 MHz，DMSO-d6）δ 13.05（s，1H），8.98（s，1H），8.18（s，1H），7.46（s，1H），4.43 - 4.38（m，2H），3.97 - 3.86（m，1H），3.82 - 3.76（m，2H），3.74（s，3H），3.69 - 3.57（m，2H），3.54 - 3.44（m，1H），3.41 - 3.36（m，1H），2.60（s，3H）.

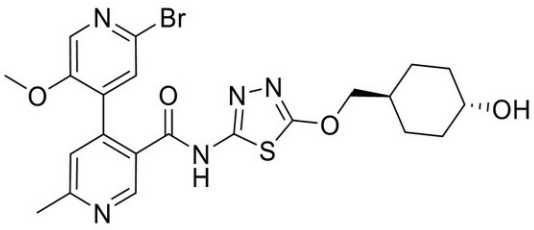
【０４３７】

化合物８

２’－ブロモ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド

【０４３８】

【化１１８】

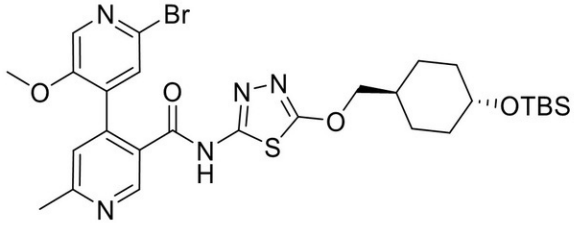


【０４３９】

ステップ－１：２’－ブロモ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド：

【０４４０】

【化１１９】



【０４４１】

アセトニトリル（１ｍＬ）中の２’－ブロモ－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’

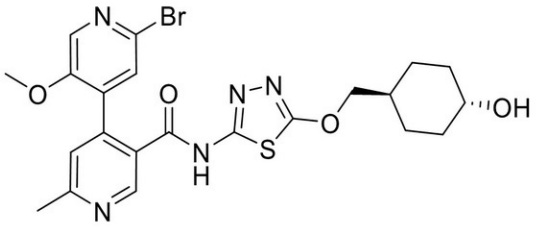
－ビピリジン）－３－カルボン酸（１５０．０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、化合物６、ステップ３）の撹拌溶液に、５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（１５９．０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、実施例２、ステップ１０）および１－メチルイミダゾール（１９１．０ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）を添加した。上記のものに、アセトニトリル（０．５ｍＬ）中のＴＣＦＨ（１３０．０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で添加した。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。懸濁液を濾過した。濾塊を収集し、真空下で乾燥して、２’－ブロモ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（１８０．０ｍｇ、６０％）を白色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{28}H_{38}BrN_5O_4SSi$）（Ｍ+1）+の計算値，６４８.２，６５０.２；実測値，６４８.２，６５０.２.

【０４４２】

ステップ－２：２’－ブロモ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド：

【０４４３】

【化１２０】



【０４４４】

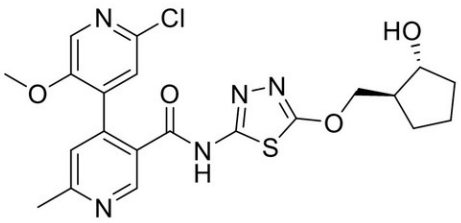
テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２’－ブロモ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（１８０．０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（３６３．０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。得られた溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応物を、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）中に溶解し、以下の条件：（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ　ｐｒｅｐ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：ＡＣＮ、移動相Ｂ：水（０．０５％ＴＦＡ）；流速：６０ｍＬ／分；勾配：３０％Ｂから３８％Ｂ、８分、３８％Ｂから３８％Ｂ、１０分、３８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．５２）を用いたｐｒｅｐ－ＨＰＬＣで精製して、２’－ブロモ－Ｎ－（５－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（６３．０ｍｇ、４２％）を白色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{22}H_{24}BrN_5O_4S$）（Ｍ+1）+の計算値，５３４.１，５３６.１；実測値，５３４.１，５３６.１. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 3H), 1.21 - 1.04 (m, 4H).

【０４４５】

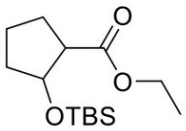
化合物９

２’－クロロ－Ｎ－（５－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－６－メチル－（４，

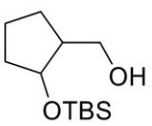
４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド
【０４４６】
【化１２１】



【０４４７】
ステップ－１：エチル２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンタン－１－カルボキシレートの合成。
【０４４８】
【化１２２】



【０４４９】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５０ｍＬ）中のエチル２－ヒドロキシシクロペンタン－１－カルボキシレート（４．８ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（３．１０ｇ、４５．５ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．１８５ｇ、１．５１７ｍｍｏｌ）およびＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（５．４９ｇ、３６．４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷－水（２００ｍＬ）でクエンチし、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ）および食塩水（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させて、粗製生成物を無色油状物として得た。粗製残渣をシリカにあらかじめ吸着させ、ｂｉｏｔａｇｅプレパックカラム（４０ｇ）にロードし、石油エーテル中の２０％酢酸エチルで６０分間溶出した。適切なフラクションを収集し、真空下で濃縮して、エチル２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンタン－１－カルボキシレート（７ｇ、２５．７ｍｍｏｌ、収率８５％）を無色油状物として得た。MS (ESI) $C_{14}H_{28}O_3Si$, $(M)^+$の計算値272.18; 実測値, GCMS m/z = 215.1 (M-57) (ジアステレオマーの混合物). 1H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ 4.52-4.38 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 2H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).
【０４５０】
ステップ－２：（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メタノールの合成。
【０４５１】
【化１２３】



【０４５２】
テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中のエチル２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンタン－１－カルボキシレート（５．２ｇ、１９．０９ｍｍｏｌ）

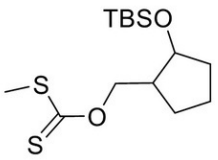
の撹拌溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１Ｍ、ＴＨＦ中）（２８．６ｍＬ、２８．６ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、－７８℃で滴加した。得られた反応混合物を－７８℃で１５分間撹拌し、次いで０℃に徐々に加温し、１時間撹拌した。反応混合物を２Ｍ酒石酸ナトリウムカリウム溶液（６０ｍＬ）を使用して０℃でクエンチし、室温で２０分間撹拌した。２０分後、反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。エマルションが形成され、それをセライトに通した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し（２０ｍＬ）、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、粗製生成物を無色ゴム状物として得た。粗製残渣を、４０ｍＬのＤＣＭ、１０ｇのシリカ（６０～１２０メッシュ）を使用してシリカにあらかじめ吸着させ、ｂｉｏｔａｇｅプレパック３０ｇスナップにロードし、石油エーテル中の２０％酢酸エチルで流速３０ｍＬ／分で４５分間溶出した。適切なフラクションを収集し、真空下で濃縮して、（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メタノール（１．８ｇ、収率４０．８％）を無色油状物として得た。出発材料２．４ｇも回収した。MS (ESI) $C_{12}H_{26}O_2Si$, $(M)^+$の計算値230.17; 実測値, GCMS m/z = 173.1 (M-57) (99.56%). 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 1.95-1.56 (m, 4H), 1.55-1.39 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)

【０４５３】

ステップ－３：Ｏ－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メチル）Ｓ－メチルカルボノジチオエートの合成。

【０４５４】

【化１２４】



【０４５５】

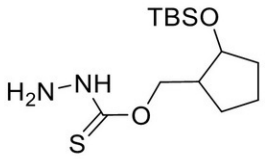
窒素下、０℃のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中の（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メタノール（３ｇ、１３．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ナトリウム（１．０４１ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）を３分かけて少量ずつ添加した。添加後、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。３０分後、上記の反応混合物に炭素ジスルフィド（１．５７０ｍＬ、２６．０ｍｍｏｌ）を室温で添加し、続いてヨウ化メチル（０．８１４ｍＬ、１３．０２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。反応物を冷却水でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、Ｏ－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メチル）Ｓ－メチルカルボノジチオエート（４．４５ｇ）を黄色油状物として得た。MS (ESI) ($C_{14}H_{28}O_2S_2Si$) $(M-CH3)^-$の計算値, 305.11; 実測値, 305.2. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 4.62-4.41 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.35-2.12 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 3H), 1.65-1.35 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

【０４５６】

ステップ－４：Ｏ－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メチル）ヒドラジンカルボチオエートの合成。

【０４５７】

【化１２５】



【０４５８】

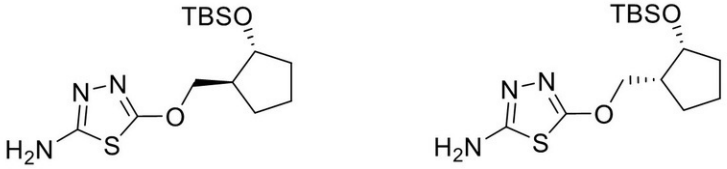
メタノール（５０ｍＬ）中のＯ－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メチル）Ｓ－メチルカルボノジチオエート（４．４５ｇ、１３．８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ヒドラジン水和物（１．０６９ｇ、１３．８８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。有機溶媒を真空下で除去した。残渣を水で希釈した。水性層を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、Ｏ－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メチル）ヒドラジンカルボチオエート（３．４ｇ、収率７７％）を黄色液状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{13}H_{28}N_2O_2SSi$）$(M+1)^+$の計算値，３０５.１７；実測値，３０５.２.

【０４５９】

ステップ－５：ｒａｃ－５－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミンおよびｒａｃ－５－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミンの合成。

【０４６０】

【化１２６】



【０４６１】

エタノール（３０ｍＬ）中のＯ－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メチル）ヒドラジンカルボチオエート（３．４ｇ、１１．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（１．５５６ｍＬ、１１．１６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、続いて臭化シアン（１．１８３ｇ、１１．１６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。有機溶媒を真空下で除去した。残渣を水で希釈した。水性層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、粗製生成物をオレンジ色固形物として得た。

【０４６２】

粗製生成物を、２０ｍＬのＤＣＭ、１０ｇのシリカ（６０～１２０メッシュ）を使用してシリカにあらかじめ吸着させ、ｂｉｏｔａｇｅプレパック４５ｇカラムにロードし、石油エーテル中の５０％酢酸エチルで流速３０ｍＬ／分で４５分間溶出した。適切なフラクションを収集し、真空下で濃縮して、５－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（１．７ｇ、収率４６％）をオレンジ色固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）（$C_{14}H_{27}N_3O_2SSi$）$(M+1)^+$の計算値，３３０.５４；実測値，３３０.１.

【０４６３】

５－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミンのジアステレオマー分離：

５－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミンをｐｒｅｐ－ＨＰＬＣで精製して、以下の条件：（カラム：ＹＭＣ－Ｃ８（１９×２５０ｍｍ）５μｍ；移動相Ａ：ＭＱ水中の１０ｍＭ　ＡＢＣ、移動相Ｂ：アセトニトリル５０％；ＲＴ１（分）：４．７８；ＲＴ２（分）：４．９４；）を使用してジアステレオマーを分離して、保持時間が短い第１のピークを有する主異性体（ｒａｃ－５－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン）（０．８２ｇ、収率２２％）をオフホワイト色固形物として得、保持時間が長い第２のピークを有する副異性体（ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン）（０．４ｇ、１０．８％）をオフホワイト色固形物として得た。

【０４６４】

ｒａｃ－５－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン：MS (ESI) ($C_{14}H_{27}N_3O_2SSi$) $(M+1)^+$の計算値, 330.17; 実測値, 330.2. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 6.73 (s, 2H), 4.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.007 (s, 6H).

【０４６５】

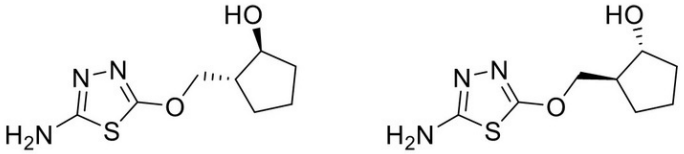
ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン：MS (ESI) ($C_{14}H_{27}N_3O_2SSi$) $(M+1)^+$の計算値, 330.17; 実測値, 330.2. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 6.70 (s, 2H), 4.32-4.18 (m, 3H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

【０４６６】

ステップ－６：（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）オキシ）メチル）シクロペンタン－１－オールおよび（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）オキシ）メチル）シクロペンタン－１－オールの合成

【０４６７】

【化１２７】



【０４６８】

ジクロロメタン（５０ｍＬ）中のｒａｃ－５－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（５．６ｇ、１６．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（１９．６４ｍＬ、２５５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸塩溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×６）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させて、粗製生成物をオフホワイト色固形物として得た。

【０４６９】

粗製生成物を、５０ｍＬのＤＣＭ、２０ｇのシリカ（６０～１２０メッシュ）を使用してシリカにあらかじめ吸着させ、ｂｉｏｔａｇｅプレパック１００ｇカラムにロードし、ジクロロメタン中の１０％メタノールで流速６０ｍＬ／分で３０分間溶出した。適切なフラクションを収集し、真空下で濃縮して、ｒａｃ－（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（（５－アミ

ノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）オキシ）メチル）シクロペンタン－１－オール（２．５ｇ）をオフホワイト色固形物として得た（エナンチオマー混合物）。

【０４７０】

ｒａｃ－（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）オキシ）メチル）シクロペンタン－１－オール（２．５ｇ）を以下の条件：（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＸＨ（３０×２５０ｍｍ）５μｍ；移動相Ａ：CO_2、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流速：７０ｍＬ／分；勾配：アイソクラチック３０％Ｂ；カラム温度（℃）：３５；背圧（ｂａｒ）：１１０；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．７４；ＲＴ２（分）：７．３１；サンプル溶媒：ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）；注入容積：０．８ｍＬ；実行回数：７１）を用いたｐｒｅｐ－キラルＳＦＣで分離して、キラルＳＦＣで保持時間が短い第１のピークを有する５－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（１ｇ、収率２６．０％）をオフホワイト色固形物として得、キラルＳＦＣで保持時間が長い第２のピークを有する（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）オキシ）メチル）シクロペンタン－１－オール（１ｇ、収率２７．０％）をオフホワイト色固形物として得た。絶対立体化学は判定されなかった。

【０４７１】

（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）オキシ）メチル）シクロペンタン－１－オール：MS (ESI) ($C_8H_{13}N_3O_2S$) $(M+1)^+$の計算値, 216.08; 実測値, 216.0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 6.73 (s, 2H), 4.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 7.2 Hz, 10 Hz, 1H), 3.82 (五重線, J = 5.6 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 1H).

【０４７２】

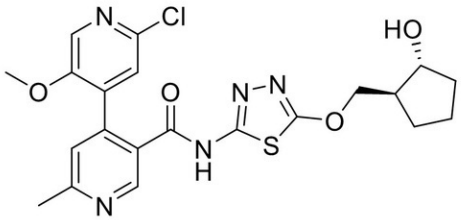
（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）オキシ）メチル）シクロペンタン－１－オール：MS (ESI) ($C_8H_{13}N_3O_2S$) $(M+1)^+$の計算値, 216.08; 実測値, 216.0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 6.73 (s, 2H), 4.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 7.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.59-1.40 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 1H).

【０４７３】

ステップ－１０：２’－クロロ－Ｎ－（５－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－５’－メトキシ－６－メチル－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（化合物９）の合成

【０４７４】

【化１２８】



【０４７５】

アセトニトリル（１５ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２．５ｍＬ）中の、２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－［４，４’－ビピリジン］－３－カルボン酸（０．８ｇ、２．８７ｍｍｏｌ、中間体Ｈ）の撹拌溶液に、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（（５－アミノ－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）オキシ）メチル）シクロペンタン－１－オール（０．６１８ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．９４３ｍＬ、１１．４８ｍｍｏｌ）およびクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－

テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１．２０８ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、ブライン溶液で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗製生成物をオフホワイト色固形物として得た。粗製生成物を、材料１８０ｍｇの別のバッチと混合した。合わせた粗製物を、２０ｍＬのＤＣＭ、５ｇのシリカ（６０～１２０メッシュ）を使用してシリカにあらかじめ吸着させ、プレパックｂｉｏｔａｇｅ４５ｇカラムにロードし、ジクロロメタン中の１０％メタノールで流速３０ｍＬ／分で６０分間溶出した。適切なフラクションを収集し、真空下で濃縮して、異性体１（６００ｍｇ、収率４３．６％）を白色固形物として得た（化合物９）。立体化学を、Ｘ線結晶構造解析を使用して判定した。MS (ESI) ($C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$) $(M+1)^+$の計算値, 476.12; 実測値, 476.0. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 12.88 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 6.0 Hz, 10 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 7.2 Hz, 10 Hz, 1H), 3.86 (五重線, J = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 1H),1.60-1.43 (m, 2H). 1.38-1.28 (m, 1H).

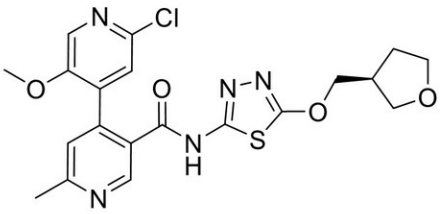
【０４７６】

化合物１０

（Ｒ）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド

【０４７７】

【化１２９】

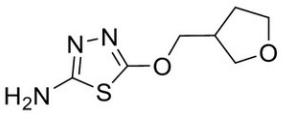


【０４７８】

ステップ－１：５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン

【０４７９】

【化１３０】



【０４８０】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（テトラヒドロフラン－３－イル）メタノール（１．０ｇ、９．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（０．５ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ、６０％）を０℃で少量ずつ添加し、窒素雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。上記の溶液に５－ブロモ－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（２．１ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で添加した。次いで、得られた溶液を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ（３ｍＬ）中に溶解し、２０ｇのシリカゲルカラムを適用し、それを石油エーテル中の０～５０％酢酸エチルで３０分以内に溶出して、５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（１２０．０ｍｇ、６９％）を黄色固形物

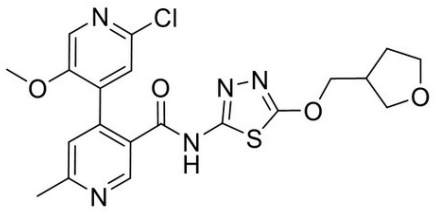
として得た。MS（ESI）（$C_7H_{11}N_3O_2S$）（M+1）$^+$の計算値，202.1；実測値，202.1.

【０４８１】

ステップ－２：２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミドの合成

【０４８２】

【化１３１】



【０４８３】

アセトニトリル（２ｍＬ）中の２－クロロ－５－メトキシ－６－メチル－（４，４－ビピリジン）－３－カルボン酸（１００．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、実施例１、ステップ３）の溶液に、５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－アミン（７２．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）および１－メチルイミダゾール（１４７．０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を、窒素下、２０℃で添加した。上記の溶液に、アセトニトリル（２ｍＬ）中のＴＣＦＨ（１００．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を、窒素下、２０℃で添加した。次いで、得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した。得られた残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）中に溶解し、これを２０ｇのＣ１８カラムに適用し、水中の５～５５％アセトニトリルで３０分以内に溶出したコンビフラッシュ（Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｐｒｉｍｅ）で精製して、ラセミ２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（６７．４ｍｇ、３９％）を黄色固形物として得た。MS（ESI）（$C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$）（M+1）$^+$の計算値，462.1；実測値462.1. ^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 12.87（s，1H），8.81（s，1H），8.17（s，1H），7.54（s，1H），7.43（s，1H），4.44 - 4.30（m，2H），3.82 - 3.72（m，2H），3.71 - 3.60（m，1H），3.64（s，3H），3.53 - 3.50（m，1H），2.74 - 2.75（m，1H），2.59（s，3H），2.02 - 1.99（m，1H），1.66 - 1.64（m，1H）.

【０４８４】

ステップ－３：（Ｒ）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミドの分割

ラセミ２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（６７．４ｍｇ）を、以下の条件：（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＦ、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ＭｔＢＥ（０．１％ＦＡ）－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－ＨＰＬＣ；流速：１１ｍＬ／分；勾配：５０％Ｂから５０％Ｂ、３４分；波長：２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：１８．６６；ＲＴ２（分）：２７．６８；サンプル溶媒：ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１；注入容積：１ｍＬ；実行回数：２）を用いたｐｒｅｐ－キラルＨＰＬＣで分離して、キラル－ＨＰＬＣで保持時間を有する（Ｒ）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（２５．６ｍｇ、３８％）を白色固形物として得、キラル－ＨＰＬＣで保持時間を有する（Ｓ）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド（２５．３ｍｇ、３７％）を

白色固形物として得た。絶対立体化学を、振動円偏光二色性分光法を使用して判定した。

【０４８５】

（Ｒ）－２’－クロロ－５’－メトキシ－６－メチル－Ｎ－（５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メトキシ）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）－（４，４’－ビピリジン）－３－カルボキサミド：MS (ESI) ($C_{20}H_{20}ClN_5O_4S$) (M+1)$^+$の計算値, 462.1; 実測値, 462.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 2H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 3.65 - 3.63 (m, 4H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.01 - 2.05 (m, 1H), 1.65 - 1.68 (m, 1H).

【０４８６】

生物学的アッセイ

ＰｏｌシータＡＴＰａｓｅ活性

式（ＩＩ）の化合物がＰｏｌシータ（１－８９９）のＡＴＰａｓｅ活性を阻害する能力を、以下に記載するアッセイを使用して判定した。

【０４８７】

ＰｏｌシータＡＴＰａｓｅ活性を、ＮＡＤＨ酸化－結合酵素アッセイにおいてＡＴＰターンオーバー速度を測定することによって判定した。１０点希釈系列の化合物を３８４ウェルフォーマットにおいて使用して阻害アッセイを行った。アッセイ緩衝液（２０ｍＭトリスＨＣｌ（ｐＨ７．８０）、８０ｍＭ　ＫＣｌ、１０ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＤＴＴ、０．０１％ＢＳＡ、０．０１％Ｔｗｅｅｎ、５％グリセロール）中のＰｏｌシータ（１－８９９）（１０ｎＭ）を、低対照ウェルを除いて、試験ウェル（２０μＬ）に移動した（低対照ウェルにはアッセイ緩衝液２０μＬを添加した）。次いで、プレートを室温で１５分間インキュベートした。アッセイ緩衝液中の１００μＭ　ＡＴＰ、３００ｎＭ　dT_{50}（５０チミン塩基を含む一本鎖ストランドＤＮＡ（ｓｓＤＮＡ））、３００μＭ　ＮＡＤＨ、６ｍＭ　ＰＥＰ、１０Ｕ／ｍＬ乳酸脱水素酵素および２０Ｕ／ｍＬピリルビン酸キナーゼの等体積（２０μＬ）を全ての試験ウェルに添加した。次いで、プレートを１０００ｒｐｍで１分間遠心分離した。反応を、Ｔｅｃａｎ　Ｓｐａｒｋマルチモードプレートリーダーで１分ごとに吸光度（λ＝３４０ｎｍ）を測定することによって３０分間モニターした。低強度の吸光度を有する高対照（酵素を含むＤＭＳＯ）はＡＴＰａｓｅ反応が阻害されていないことを示し、同時に高強度の吸光度を有する低対照（緩衝液を含むＤＭＳＯ）はＡＴＰａｓｅ活性が完全に阻害されていることを示す。反応進行曲線の傾きを使用してＡＴＰの加水分解速度を計算した。速度を使用して、４パラメーター阻害モデルを使用したパーセント阻害を判定して、IC_{50}、Ｈｉｌｌ勾配および最大阻害を生成した。

【０４８８】

化合物４～１０のIC_{50}は以下の表２に開示される：

【０４８９】

【表２】

表 2.

化合物番号	ATPase NADH 結合:標準スクリーニング:hPolQ IC50	化合物番号	ATPase NADH 結合:標準スクリーニング:hPolQ IC50
4	++++	8	++++
5	++++	9	++++
6	++++	10	++++
7	++++		

【０４９０】

ＩＣ$_{50}$：１０μＭ≧（＋）＞１μＭ；１μＭ≧（＋＋）≧５００ｎＭ；
５００ｎＭ≧（＋＋＋）＞２００ｎＭ；２００ｎＭ≧（＋＋＋＋）

【０４９１】

ＤＬＤ－１　ＢＲＣＡ２－／－細胞生存率アッセイ

細胞生存率アッセイをある特定の化合物に関して行った。ＤＬＤ－１　ＢＲＣＡ２－／－細胞（Ｈｏｒｉｚｏｎ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）を、９６ウェル平底プレート中の２００μＬの成長培地に５００細胞／ウェルでプレーティングした。３７℃、５％ＣＯ$_2$で一晩インキュベート後、濃度範囲の化合物を細胞に添加した。細胞を、３７℃、５％ＣＯ$_2$でさらに７日間インキュベートして、４～５回の集団倍加を可能にした。次いで、細胞を４％パラホルムアルデヒドで固定し、ヘキストで染色して、Ｉｎｃｅｌｌ　２２００リーダーで細胞を画像化できるようにした。細胞数データを、ＤＭＳＯを含む対照ウェル（高対照）および１００μＭドキソルビシン（低対照）に対して正規化してから、４－パラメータロジスティック曲線を使用して分析を行ってＩＣ$_{50}$およびｐＩＣ$_{50}$を算出した。

【０４９２】

プロドラッグは、アッセイ中に存在する内因性アルカリホスファターゼまたはエステラーゼによって変換して、親化合物単独の投薬と同等の効力の遊離親化合物を得る（表３を参照のこと）。

【０４９３】

【表３】

表 3.

化合物	**pIC50**
化合物 A	8.23
化合物 B	8.13
実施例 1	8.27
実施例 2	8.28
実施例 3	8.20

【０４９４】

溶解度およびＰＫアッセイ

ＦＡＳＳＩＦ（空腹状態模擬小腸内液）中の化合物Ａおよび化合物Ｂの溶解度はそれぞれ１７ｕｇ／ｍＬおよび３７ｕｇ／ｍＬである。プロドラッグ（実施例１、２、および３）に関するＦＡＳＳＩＦ溶解度は１ｍｇ／ｍＬを超える。

【０４９５】

実施例１および実施例２のプロドラッグ化合物ならびに親化合物（化合物Ａ）の薬物動態データを測定した。Ｗｉｓｔａｒ－Ｈａｎラットに、以下の表４に挙げられるような用量の各化合物を含む１％メチルセルロース製剤を経口投薬した。血液サンプルを２４時間まで採取し、サンプルを、３つの全群において化合物Ａ濃度に関してＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって分析した。両方のプロドラッグで、化合物Ａ単独の投薬と比較した場合、化合物Ａの曝露において有意な改善が実証された。用量正規化ＡＵＣの改善は、化合物Ａ単独の投薬と比較した場合、実施例１ではおよそ１５倍、実施例３ではおよそ８．５倍であった。Ｃｍａｘにおいて類似の改善がプロドラッグアプローチで認められた。

【０４９６】

【表４】

表４

	用量 (mg/kg)	化合物Ａの実際の等価用量 (mg/kg)	親の C_{max} (μg/mL)	親の $AUC_{0\text{-last}}$ (μg*時間/mL)	用量正規化 $AUC_{0\text{-last}}$ (μg*時間/mL)/(mg/kg)	用量正規化 C_{max} (μg/mL)/(mg/kg)
実施例１	30	24.3	8.9	8.5	0.349	0.366
実施例３	30	23.7	0.53	4.66	0.196	0.022
化合物Ａ	30	30	0.13	0.71	0.023	0.004

【０４９７】

用量正規化ＡＵＣ：ＡＵＣ０－最終／実際の等価用量

【０４９８】

組合せ療法：式（ＩＩ）の化合物とＰＡＲＰ阻害剤との組合せ相乗作用指数の評価

１５日間のコロニー形成アッセイを、ＢＲＣＡ１突然変異体ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株において行った。組合せには、７つの異なるＰｏｌＱ阻害化合物（化合物４、５、６、７、８、９および１０）およびＰＡＲＰ阻害剤であるニラパリブの二重滴定が含まれていた。

【０４９９】

最適な細胞播種は、コロニー成長を、６ウェルフォーマットで様々な播種密度にわたって評価することによって判定して、１５日間の成長を可能にする条件を同定した。次いで、細胞を最適な播種密度（１ウェルあたり１０００細胞）でプレーティングし、９点３倍希釈系列のＰｏｌＱ阻害化合物および３点３倍希釈系列のニラパリブの二重滴定で処置した。この二重滴定を、９点３倍希釈系列のＰｏｌＱ阻害化合物単一薬剤または３点３倍希釈系列のニラパリブ単一薬剤単独、または０．１％ＤＭＳＯと比較した。ＰｏｌＱ阻害剤の単独または組合せに関する被検濃度は４．６ｎＭ～３０，０００ｎＭの範囲であり、ニラパリブの単独または組合せは０．５６ｎＭ～５ｎＭの範囲であった。プレートを５％CO_2、３７℃で１５日間インキュベートした。化合物を含む培地を処置８日目に補充した。処置から１５日後、細胞を９５％エタノール溶液で固定し、０．２５％（ｗ／ｖ）クリスタルバイオレット染色液（Ｓｉｎｏｐｈａｒｍ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅａｇｅｎｔ Ｂｅｉｊｉｎｇ Ｃｏ．、Ｌｔｄ）で染色した。プレートをＰＢＳで洗浄し、７００ｎｍチャネルを使用したＬＩ－ＣＯＲ Ｏｄｙｓｓｅｙ ＣＬｘ ｉｍａｇｅｒ（ＬＩ－ＣＯＲ）でスキャンした。

【０５００】

組合せの相乗作用指数を評価するために、被検用量範囲にわたる化合物用量の組合せに関して、古典的Ｂｌｉｓｓ相乗作用モデルを使用してＣｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェアツールを適用した。Ｄｉ Ｖｅｒｏｌｉｓ、「Ａｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｖｅ ｐｌａｔｆｏｒｍ ｆｏｒ ｔｈｅ ａｎａｌｙｓｉｓ ａｎｄ ｖｉｓｕａｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｄｒｕｇ ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎｓ」、Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．２０１６年；３２巻（１８号）：２８６６～２８６８頁。ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株におけるＣｏｍｂｅｎｅｆｉｔ（Ｂｌｉｓｓモデル）によって評価されたように、相乗成長効果が、いくつかの組合せ濃度にわたってニラパリブと組み合わされたＰｏｌＱ阻害化合物の大部分で観察された（表５～表１１；図１Ａ～図７）。スコア＞１０（黒色で強調）を相乗的と考えた。

【０５０１】

表５～表１１：ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株におけるＰｏｌＱ阻害化合物とニラパリブとの組合せのＢｌｉｓｓ相乗作用。

【０５０２】

【表５Ａ】

表 5A

N=3		ニラパリブ (nM)								
濃度 (nM)		4.6	13.7	41	123	370	1111	3333	10,000	30,000
化合物4 (nM)	0.56	-1	-11	1	5	7	-6	-5	-1	-2
	1.67	-1	4	10	9	14	2	4	-4	0
	5	-4	-2	7	11	16	10	9	-10	-2

【０５０３】

【表５Ｂ】

表 5B

N=3		ニラパリブ (nM)								
濃度 (nM)		4.6	13.7	41	123	370	1111	3333	10,000	30,000
化合物4 (nM)	0.56	0	-13	-5	-11	-5	-6	-6	-5	-1
	1.67	-10	4	10	-5	3	1	5	-1	-3
	5	3	4	7	-1	8	-2	2	5	4

【０５０４】

【表６Ａ】

表 6A

N=3		ニラパリブ (nM)								
濃度 (nM)		4.6	13.7	41	123	370	1111	3333	10,000	30,000
化合物5 (nM)	0.56	8	21	17	17	30	12	22	23	29
	1.67	18	14	28	9	6	2	4	6	11
	5	10	10	19	15	13	11	17	15	17

【０５０５】

【表６Ｂ】

表 6B

N=3		ニラパリブ (nM)								
濃度 (nM)		4.6	13.7	41	123	370	1111	3333	10,000	30,000
化合物5 (nM)	0.56	12	15	-1	2	1	-2	0	0	1
	1.67	13	6	5	-3	-10	-12	-32	-5	1
	5	15	4	5	-2	-2	-3	-2	-1	0

【０５０６】

【表７】

表 7

N=3		ニラパリブ (nM)								
濃度 (nM)		4.6	13.7	41	123	370	1111	3333	10,000	30,000
化合物6 (nM)	0.56	-17	-32	-6	-19	-3	2	10	-5	5
	1.67	-21	-29	-13	-19	9	-3	0	9	15
	5	-15	-21	-7	6	20	26	31	36	37

【０５０７】

【表８】

表 8

N=3		ニラパリブ (nM)								
濃度 (nM)		4.6	13.7	41	123	370	1111	3333	10,000	30,000
化合物7 (nM)	0.56	-18	-4	-3	-17	-14	-15	-20	-15	-11
	1.67	-2	-2	-2	-8	3	-15	1	1	6
	5	1	14	16	11	14	7	7	8	10

【０５０８】

【表９】

表 9

N=3		ニラパリブ (nM)								
濃度 (nM)		4.6	13.7	41	123	370	1111	3333	10,000	30,000
化合物8 (nM)	0.56	0	4	11	-11	-11	-3	-3	4	6
	1.67	12	5	9	-6	-1	-5	-1	-12	-2
	5	20	25	30	20	19	10	13	12	15

【０５０９】

【表１０】

表 10

N=3		ニラパリブ (nM)								
濃度 (nM)		4.6	13.7	41	123	370	1111	3333	10,000	30,000
化合物9 (nM)	0.56	-4	9	17	12	41	16	14	17	16
	1.67	15	-9	7	2	23	5	-2	8	6
	5	10	-2	18	27	40	11	15	9	17

【０５１０】

【表１１】

表 11

N=3		ニラパリブ (nM)								
濃度 (nM)		4.6	13.7	41	123	370	1111	3333	10,000	30,000
化合物10 (nM)	0.56	6	-14	0	-3	15	6	6	0	2
	1.67	-15	-12	11	6	15	7	8	-2	-6
	5	5	-5	1	16	20	18	12	9	7

【０５１１】

親化合物とニラパリブとの組合せのｉｎ　ｖｉｔｒｏでの有効性

ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの有効性を、７日間のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）（ＣＴＧ）アッセイＣＴＧにおいて細胞生存率％としてアッセイした。化合物Ａおよび化合物Ｂを、ＢＲＣＡ１突然変異体乳がん株ＭＤＡ－ＭＢ－４３６およびＢＲＣＡ２突然変異体卵巣がん細胞株ＰＥＯ１において単一薬剤として試験し；単一薬剤のＩＣ$_{50}$値は０．５μＭを超え、これは有効性が低いことを示している。ニラパリブと組み合わせて使用した場合、化合物Ａと化合物Ｂとの両方が、ＥＣ$_{50}$値の減少によって示されるように、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６ならびにＰＥＯ１細胞において相乗作用を示した。

【０５１２】

Ａ．ＭＤＡ－ＭＢ－４３６乳がん細胞における化合物Ａとニラパリブとの組合せのｉｎ　ｖｉｔｒｏでの有効性

ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞を、８点３倍希釈、３０μＭ～０．０１４μＭの範囲の化合物Ａ、および５点３倍希釈、１００ｎＭ～１．２ｎＭの範囲のニラパリブを含む８×５薬物マトリックスで処置した。７日後、細胞生存率をＣＴＧアッセイで評価した。用量応答

曲線を、ＧｒａｐｈＰａｄプリズム９を使用して内挿し、細胞生存率アッセイからのデータを使用した薬物の組合せの相乗作用をＣｏｍＢｅｎｅｆｉｔ２．０２で分析した。ニラパリブは化合物Ａと相乗作用を示し、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞における化合物ＡのＥＣ$_{50}$値を減少させた（図８Ａ～８Ｄおよび表１２）。

【０５１３】

【表１２】

表 12. 化合物 A とニラパリブとの in vitro での相乗作用によって、MDA-MB-436 乳がん細胞における細胞生存率が低下する。

MDA-MB-436 PolQi の EC_{50}(μM)	ニラパリブ (nM)			
	0	11.11	33.33	100
化合物 A	>30	0.247	0.121	0.141

【０５１４】

Ｂ．ＭＤＡ－ＭＢ－４３６乳がん細胞における化合物Ｂとニラパリブとの組合せのｉｎ ｖｉｔｒｏでの有効性

ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞を、８点３倍希釈で処置した３０μＭ～０．０１４μＭの範囲の化合物Ｂ、および５点３倍希釈、１００ｎＭ～１．２ｎＭの範囲のニラパリブを含む８×５薬物マトリックスで処置した。細胞生存率を上述のように評価した。ニラパリブは化合物Ｂと相乗作用を示し、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞における化合物ＢのＥＣ$_{50}$値を減少させた（図９Ａ～９Ｄおよび表１３）。

【０５１５】

【表１３】

表 13. 化合物 B とニラパリブとの in vitro での相乗作用によって、MDA-MB-436 乳がん細胞における細胞生存率が低下する。

MDA-MB-436 PolQi の EC_{50}(μM)	ニラパリブ(nM)			
	0	11.11	33.33	100
化合物 B	>30	0.0165	0.0066	0.0118

【０５１６】

Ｃ．ＰＥＯ１卵巣がん細胞における化合物Ａとニラパリブとの組合せのｉｎ ｖｉｔｒｏでの有効性

ＰＥＯ１細胞を、８点３倍希釈、３０μＭ～０．０１４μＭの範囲の化合物Ａ、および５点３倍希釈、５μＭ～０．０６２μＭの範囲のニラパリブを含む８×５薬物マトリックスで処置した。細胞生存率を上述のように評価した。ニラパリブは化合物Ａと相乗作用を示し、ＰＥＯ１細胞における化合物ＡのＥＣ$_{50}$値を減少させた（図１０Ａ～１０Ｄおよび表１４）。

【０５１７】

【表１４】

表 14. 化合物 A とニラパリブとの in vitro での相乗作用によって、PEO1 卵巣がん細胞における細胞生存率が低下する。

PEO1 PolQi の EC_{50}(μM)	ニラパリブ(nM)			
	0	62	185	556
化合物 A	>30	0.0132	0.036	0.012

【０５１８】
Ｄ．ＰＥＯ１卵巣がん細胞における化合物Ｂとニラパリブとの組合せのｉｎ　ｖｉｔｒｏでの有効性
　ＰＥＯ１細胞を、８点３倍希釈３０μＭ～０．０１４μＭの範囲の化合物Ｂ、および５点３倍希釈、１００ｎＭ～１．２ｎＭの範囲のニラパリブを含む８×５薬物マトリックスで処置した。細胞生存率を上述のように評価した。ニラパリブは化合物Ｂと相乗作用を示し、ＰＥＯ１細胞における化合物ＢのＥＣ$_{50}$値を減少させた（図１１Ａ～１１Ｄおよび表１５）。
【０５１９】
【表１５】
表 15. 化合物 B とニラパリブとの in vitro での相乗作用によって、PEO1 卵巣がん細胞における細胞生存率が低下する。

PEO1 PolQi の EC_{50}(μM)	ニラパリブ(nM)			
	0	11.11	33.33	100
化合物 B	0.041	>30	0.013	0.010

【０５２０】
ＭＤＡ－ＭＢ－４３６ＣＤＸモデルにおける化合物４および化合物１１の有効性
要約
　化合物４を、単独療法としておよびニラパリブ（化合物１１）と組み合わせて投与した場合の腫瘍成長阻害および有効性の持続に関して、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６有効性モデルにおいて調査した。化合物４は、単独療法としておよびニラパリブと組み合わせて腫瘍成長を有意に阻害することが認められた。最大７８日間の薬物投与後、腫瘍が処置の際ニラパリブ単独療法に耐性を示すようになったように、組合せ処置のみが持続的な安定疾患または腫瘍縮小をもたらした。ニラパリブとの組合せにおいて、組合せ処置は、腫瘍成長を予防することによって応答の持続を改善し、観察される完全奏効の数を増加させた。１０、３０または１００ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＤで投与された化合物４とニラパリブとの組合せはそれぞれ、２０、３０、および５０％のマウスにおいて完全奏効をもたらした（残存腫瘍なし）。
【０５２１】
研究設計および結果
　化合物４および化合物１１の単一薬剤の抗腫瘍剤としての効果および組合せた効果を、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６ヒト乳がん細胞株異種移植モデルにおいて評価した。細胞を、１０％ウシ胎仔血清を含むＤＭＥＭ培地中で増殖させた。対数成長期における１，０００万個の細胞を、５０％マトリゲルを含むＤＭＥＭ中に再懸濁し、各レシピエント雌ＮＯＤ　ＳＣＩＤマウスの脇腹に皮下移植した。マウスを、柔らかい木の床敷を備えたマイクロアイソレーターケージで飼育した。１２時間の光サイクル、２３±３℃の温度、および４０～７０％の相対湿度を提供することによって環境を維持した。
【０５２２】
　腫瘍体積（ＴＶ）を、以下の式：ＴＶ（ｍｍ^3）＝（幅×幅×長さ）／２を使用して計算した。腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）を、［（ＴＶ対照ｆｉｎａｌ－ＴＶ処置ｆｉｎａｌ）／（ＴＶ対照ｆｉｎａｌ－ＴＶ対照ｉｎｉｔｉａｌ）×１００］によって計算した。ＴＶを、ＧｒａｐｈＰａｄプリズムバージョン９．１．０を利用して統計的有意性に関して分析した。チューキーの多重比較を用いた反復測定二元配置ＡＮＯＶＡを利用し、Ｐ値を研究３０日目から提示し、０．０５未満の場合は統計的に有意と考えた。チューキーの多重比較を用いた混合効果モデルを７８日目に利用し、０．０５未満の場合に、結果を統計的に有意と考えた。
【０５２３】

投薬開始時の平均腫瘍体積はおよそ１８７～１９３ｍｍ^{3}であり、１０匹のマウスを各処置群に無作為化した。研究は８つの処置群からなっていた。マウスに、ビヒクルＡもしくは化合物４を１０、３０、または１００ｍｇ／ｋｇで１日２回（ＢＩＤ）、またはビヒクルＢもしくは化合物１１を２５ｍｇ／ｋｇで１日１回（ＱＤ）、または化合物４を１０、３０、もしくは１００ｍｇ／ｋｇでＢＩＤと化合物１１を２５ｍｇ／ｋｇでＱＤとの組合せを経口で投薬した。対照群は、ビヒクルＡ（化合物４に関しては、０．５％４００ｃｐｓ無菌水中の０．５％Ｔｗｅｅｎ－８０を含むメチルセルロース）およびビヒクルＢ（化合物１１に関しては、無菌水中の０．５％４００ｃｐｓメチルセルロース）からなっていた。化合物４を朝最初に投与し、２時間後化合物１１を投与し、化合物４の２回目の用量を化合物１１の用量から６時間後に提供した。

【０５２４】

研究は、単独療法としての化合物４または化合物１１の有効性ならびに組合せ抗腫瘍療法としての化合物４と化合物１１との組合せの有効性を調査した。さらに、研究は、処置応答の持続および処置の臨床的転帰を調査した。各処置群の有効性をビヒクル対照群単独と比較し、同時に組合せ群に関する処置応答の持続を化合物１１単独と比較した。

【０５２５】

ビヒクル対照群は、研究３０日目にエンドポイント腫瘍体積に到達した。３０日目の処置群を３０日目の対照群と比較して、腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）を算出した、表１６。ビヒクル群と比較して、各処置群は、３０日目に統計的に有意なＴＧＩをもたらした。３０日目の化合物１１単独と比較して、ＢＩＤ、１００ｍｇ／ｋｇの化合物４と化合物１１との組合せによって、観察されたＴＧＩが化合物１１単独のものよりも改善された。

【０５２６】

研究は、処置群に関しては研究７８日目までまたは群が腫瘍体積エンドポイントに到達するまで継続した、図１２。個々の処置群に関する腫瘍体積エンドポイントは、処置群内のマウスの５０％が２０００ｍｍ^{3}を超える腫瘍を保持するものとして定義した。ＢＩＤ、１０および３０ｍｇ／ｋｇで投与された化合物４は、４０日目にエンドポイントに到達し、同時にＢＩＤ、１００ｍｇ／ｋｇで投与された化合物４は、５０日目にエンドポイントに到達した。２５ｍｇ／ｋｇで投与された化合物１１によって、腫瘍成長予防が研究１６日目に開始され、その後研究３４日目まで腫瘍が縮小したことが実証された。３４日目以降、化合物１１単独での処置はもはや有効ではなく、各マウスからの腫瘍は処置の間に成長した、図１３Ａ。７５日目に、化合物１１処置からの１匹のマウスはエンドポイント腫瘍体積に到達したために安楽死させた。７８日目に研究を終了し、化合物４と化合物１１との組合せの有効性を化合物１１単独のものと比較した。

【０５２７】

７８日目に、ＱＤ、２５ｍｇ／ｋｇで投与された化合物１１の平均腫瘍体積は１３１３ｍｍ^{3}となり、処置に対する応答を示す腫瘍を有するマウスは含まれていなかった。化合物１１と、ＢＩＤ、１０、３０または１００ｍｇ／ｋｇで投与された化合物４との組合せの平均腫瘍体積はそれぞれ、１４５、８２、および６３ｍｍ^{3}であった。さらに各組合せ群は、化合物１１単独よりも奏効率を高めた。化合物１１と、ＢＩＤ、１０、３０または１００ｍｇ／ｋｇで投与された化合物４との組合せはそれぞれ、２０、３０、および５０％のマウスにおいて完全奏効（残存腫瘍なし）をもたらした、表１７。化合物４と化合物１１との組合せは、恒久的な抗腫瘍応答をもたらし、化合物１１単独よりも有意に有効であった。

【０５２８】

【表１６】

表 16. 研究 30 日目の MDA-MB-436 における化合物 4 および化合物 11 の有効性の概要

化合物 4 の用量 (mg/kg)	化合物 11 の用量 (mg/kg)	初期 TV(平均)	最終 TV(平均)	TGI (%)	p 値、処置対ビヒクル	p 値、組合せ対化合物 11
0	0	187.6	2145.7	NA	NA	NA
10	0	193.5	1249.7	46	<0.0001	NA
30	0	187.5	1073.6	55	<0.0001	NA
100	0	187.7	829.7	67	<0.0001	NA
0	25	187	438.6	87	<0.0001	NA
10	25	187.2	406.8	89	<0.0001	ns
30	25	186.6	292.6	95	<0.0001	ns
100	25	187.1	251.3	97	<0.0001	0.0156

【０５２９】

ＮＡ＝該当なし；ｎｓ＝統計的に有意ではない

【０５３０】

【表１７】

表 17. 化合物 11 および化合物 11 と化合物 4 との組合せに関する 78 日目の腫瘍体積および奏効率の概要

化合物 4 の用量 (mg/kg)	化合物 11 の用量 (mg/kg)	78 日目の最終 TV (平均)	p 値、組合せ対化合物 11	完全奏効
0	25	1313	NA	0 %
10	25	145	0.0024	20 %
30	25	82	0.0018	30 %
100	25	63	0.0016	50 %

【０５３１】

化合物Ａは、ＨＲ欠損ヒト細胞株異種移植モデルＭＤＡ－ＭＢ－４３６においてニラパリブと組み合わせた場合に腫瘍を縮小させた

ｉｎ　ｖｉｖｏでの腫瘍成長に対する化合物Ａの効果を、ＢＲＣＡ１突然変異体ＭＤＡ－ＭＢ－４３６細胞株異種移植片担持マウスにおいて評価した（図１４）。１，０００万（１０ｅ７）個のＭＤＡ－ＭＢ－４３６生存細胞を、５～７週齢のＮＳＧマウス（Ｊａｘ）の背部脇腹に５０％マトリゲルとともに移植した。腫瘍体積がおよそ２００mm^3サイズに到達した際、動物を無作為化して有効性研究に入れた。ＭＤＡ－ＭＢ－４３６腫瘍担持動物には、７０日間、０．５％メチルセルロースと０．５％Ｔｗｅｅｎを含むビヒクルをＢＩＤ、ＰＯで投薬するか、または１００ｍｇ／ｋｇの化合物ＡをＢＩＤ、ＰＯで投薬するか、または２５ｍｇ／ｋｇのニラパリブをＱＤ、ＰＯで投薬するか、または１００ｍｇ／ｋｇの化合物Ａと２５ｍｇ／ｋｇのニラパリブ、ＱＤとの組合せを投薬した。有意な腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）は１００ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ単独、ＢＩＤの用量では観察されず、一方、２５ｍｇ／ｋｇのニラパリブ、ＱＤの用量（２００ｍｇ臨床的用量に対応する）では７２％の腫瘍成長阻害が実証された。際立ったことに、２５ｍｇ／ｋｇのニラパリブを１００ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ、ＢＩＤと組み合わせて投薬した場合、完全な腫瘍縮小が観察され、ＴＧＩは１０４％であった。これらのｉｎ　ｖｉｖｏでの研究によって、化合物Ａはニラパリブと組み合わせて相乗作用を示して優れた有効性を達成することが示唆

される。

【０５３２】

化合物Ａとニラパリブとの組合せの利点を確認するために、ｉｎ　ｖｉｖｏでの有効性を、ＨＲ欠損（ＢＲＣＡ１フレームシフト（ＦＳ）突然変異）高グレード漿液性卵巣癌腫患者から産生された、ＰＡＲＰ阻害剤進行卵巣癌腫患者由来の異種移植（ＰＤＸ）モデル、１３４－Ｔを使用して試験した。このモデルは、カルボプラチン、パクリタキセル、およびドキソルブシン、およびベバシズマブおよび最後にＰＡＲＰ阻害剤であるタロザパリブを含む一連の化学療法を用いた多くの処置を受け、進行した患者から開発されたものであった。

【０５３３】

１３４－Ｔ腫瘍フラグメント（４×４ｍｍ）を５～７週齢のＮＯＤ　ＳＣＩＤガンマ（ＮＳＧ）マウスの脇腹に移植した。腫瘍サイズが１５０ｍｍ^{3}に到達した際、ＨＲ欠損１３４－Ｔ卵巣がんＰＤＸモデルの腫瘍を担持する腫瘍を、ニラパリブ（２５ｍｇ／ｋｇＱＤ）か、１００ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ単独、ＢＩＤか、または３０ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤもしくは１００ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤの化合物Ａと２５ｍｇ／ｋｇのニラパリブとの組合せで処置した（図１５）。化合物Ａ単独では有意な腫瘍成長阻害は得られなかったが（１８％ＴＧＩ）、２５ｍｇ／ｋｇのニラパリブは６０％の腫瘍成長阻害をもたらした。投薬から３５日後、８２％の腫瘍成長阻害が、３０ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤの化合物Ａの投薬で観察され、９０％の腫瘍成長阻害が、１００ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤの投薬で観察され、ＭＤＡ－ＭＢ－４３６モデルと類似していた。

【０５３４】

ＢＲＣＡ１突然変異体１３４Ｔ卵巣ＰＤＸモデルにおける実施例１の化合物を用いた有効性研究

ニラパリブ２５ｍｇ／ｋｇと組み合わせた実施例１の化合物の有効性を１３４－Ｔ　ＰＤＸモデルにおいても試験を行った。腫瘍サイズが１５０ｍｍ^{3}に到達した際、ＨＲ欠損１３４－Ｔ卵巣がんＰＤＸモデルの腫瘍を担持する腫瘍を、ニラパリブ（２５ｍｇ／ｋｇＱＤ）単独で、または３０ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤの用量、１００ｍｇ／ｋｇ、ＱＤの用量、もしくは１００ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤの用量の実施例１と組み合わせたニラパリブ（２５ｍｇ／ｋｇＱＤ）で処置した（図１６）。２５ｍｇ／ｋｇのニラパリブは６０％の腫瘍成長阻害をもたらした。３０ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤの実施例１との組合せの投薬は７５％のＴＧＩをもたらしたが、１００ｍｇ／ｋｇ、ＱＤの実施例１の投薬では７７％のＴＧＩをもたらし、１００ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤの実施例１との組合せの投薬で優れた有効性を得られ、１３４－Ｔ　ＰＤＸモデルにおいて９４％のＴＧＩであった。

【０５３５】

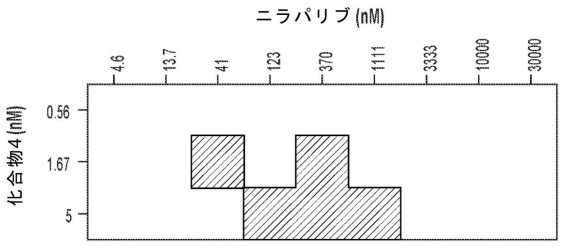
本発明を行うための本発明者らに既知の最良の様式を含む本発明の特定の実施形態が本明細書において記載されている。前述の説明を読む際、開示される実施形態の変形形態は、当業者であれば明らかになり得、当業者は必要に応じてそのような変形を用いてもよいことが予想される。したがって、本発明は、本明細書において特に記載された以外の方法で行われ、本発明は、適用可能な法律によって許可される本明細書に添付される特許請求の範囲に挙げられた主題の全ての改変物および等価物を含むことが意図される。さらに、これらの全ての可能な変形形態における上述の要素の任意の組合せは、本明細書において別段指示がない限りあるいは文脈と明らかに矛盾しない限り、本発明に包含される。

【０５３６】

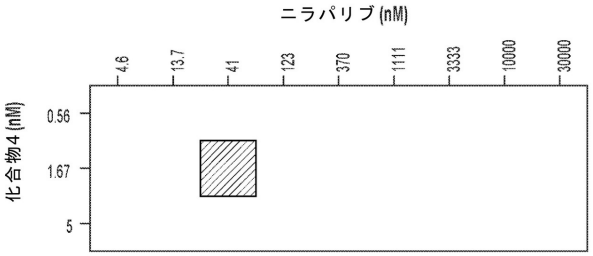
この明細書に挙げられる全ての刊行物、特許出願、受理番号、および他の参考文献は、各個々の出版物または特許出願が参照により組み込まれることが特に個々に示されたかのように、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【図面】

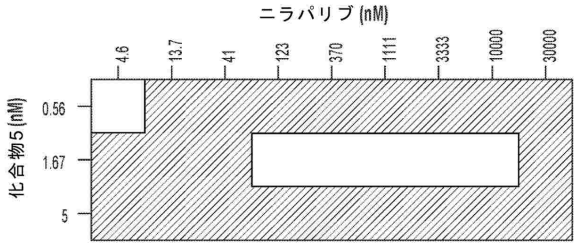
【図１Ａ】



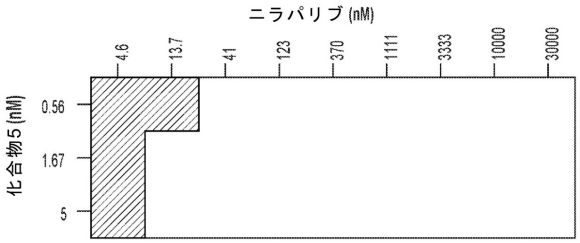
【図１Ｂ】



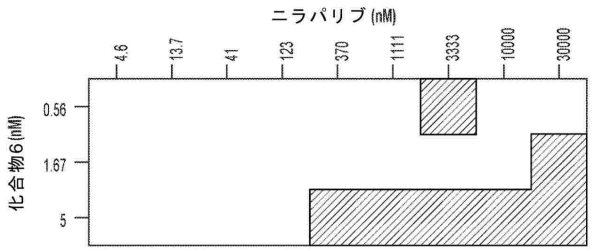
【図２Ａ】



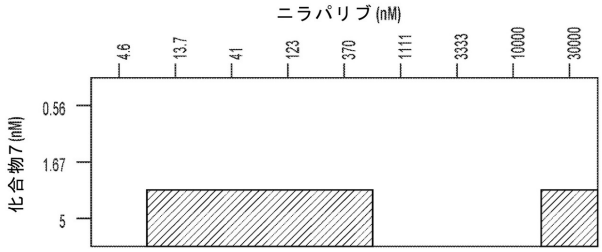
【図２Ｂ】



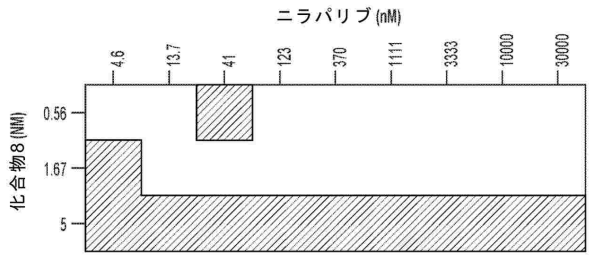
【図３】



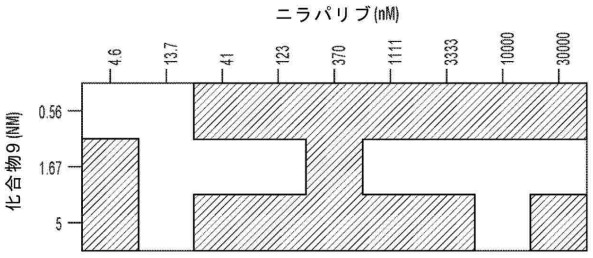
【図４】



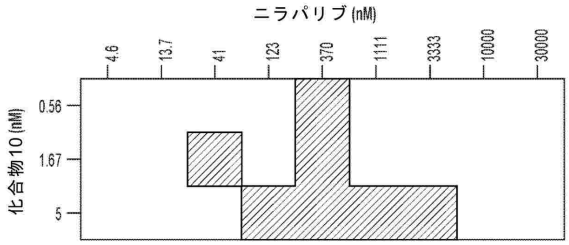
【図５】



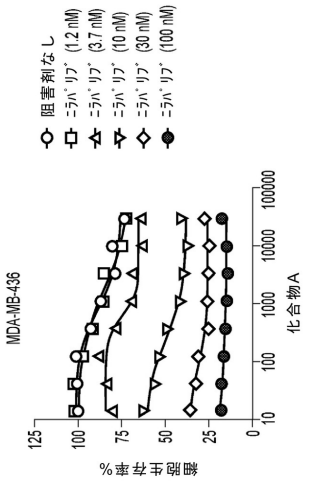
【図６】



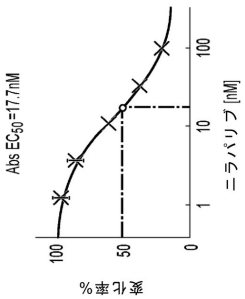
【図７】



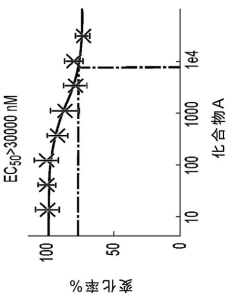
【図８Ａ】



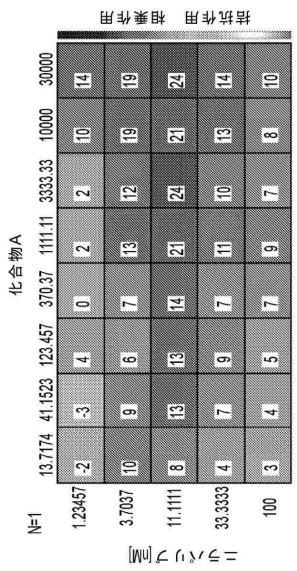
【図８Ｂ】



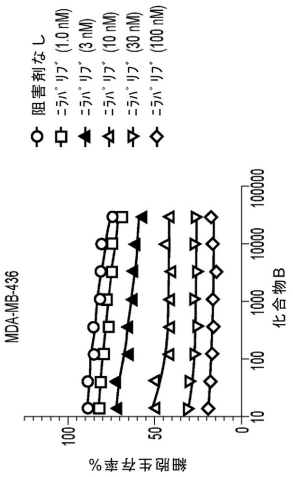
【図８Ｃ】



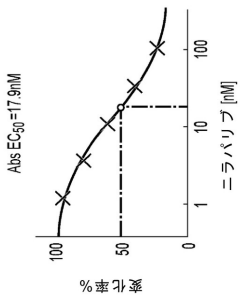
【図８Ｄ】



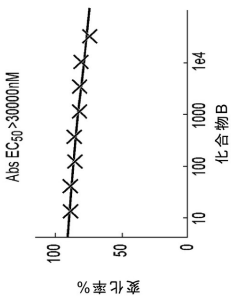
【図９Ａ】



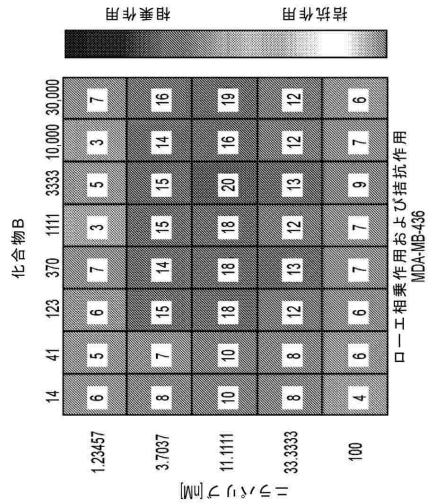
【図９Ｂ】



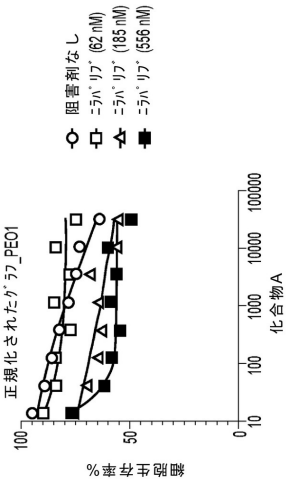
【図９Ｃ】



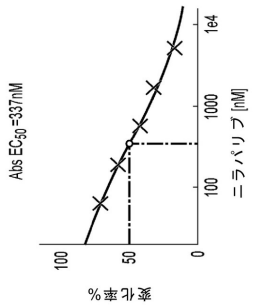
【図９Ｄ】



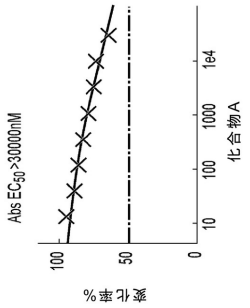
【図１０Ａ】



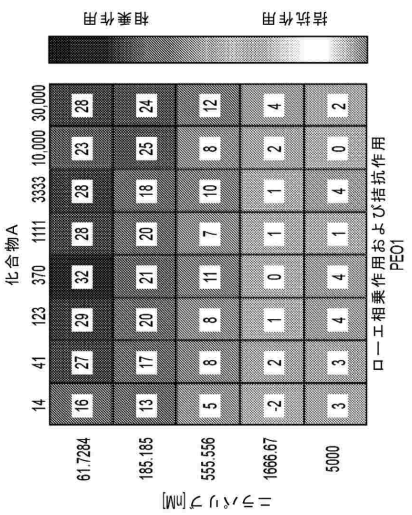
【図１０Ｂ】



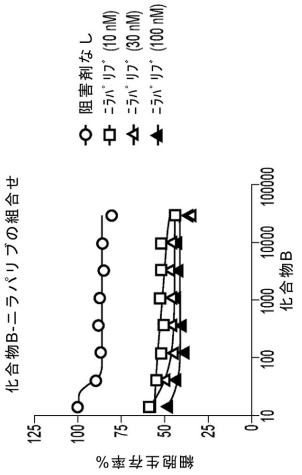
【図１０Ｃ】



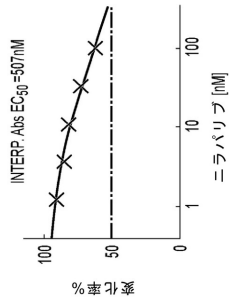
【図１０Ｄ】



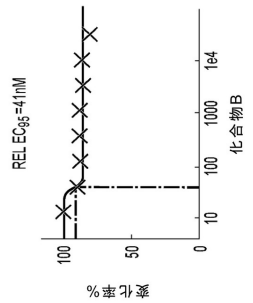
【図１１Ａ】



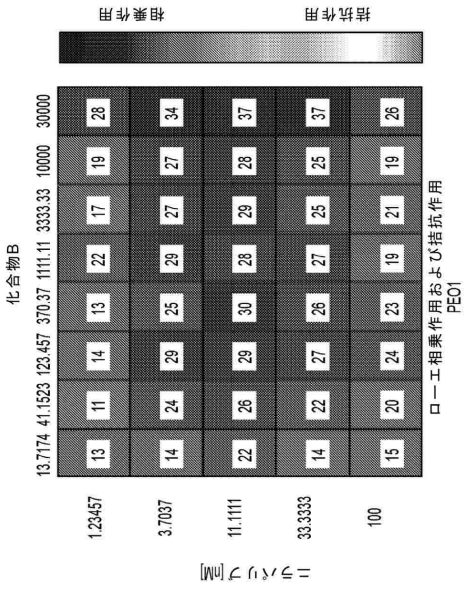
【図１１Ｂ】



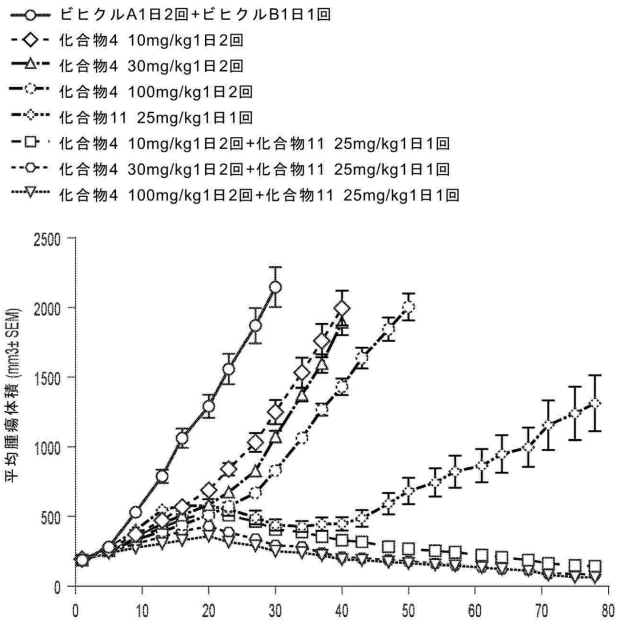
【図１１Ｃ】



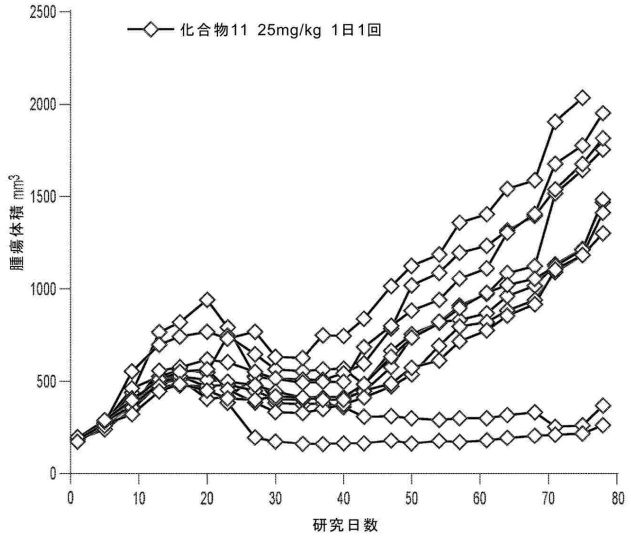
【図１１Ｄ】



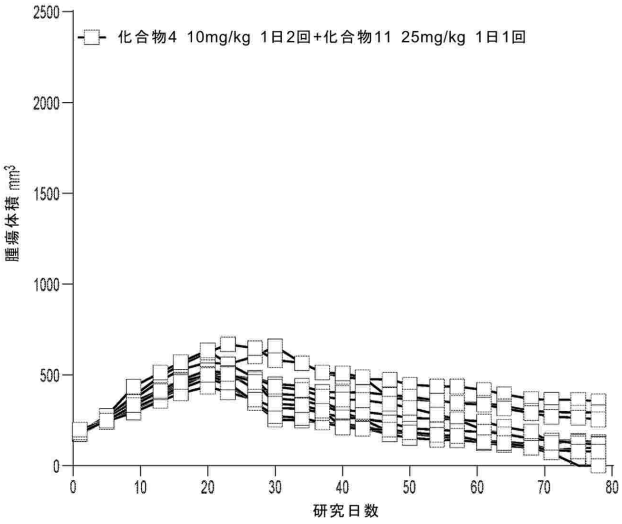
【図１２】



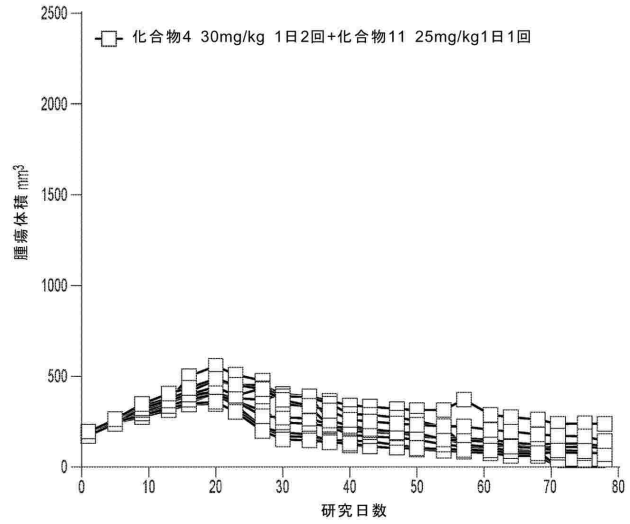
【図１３Ａ】



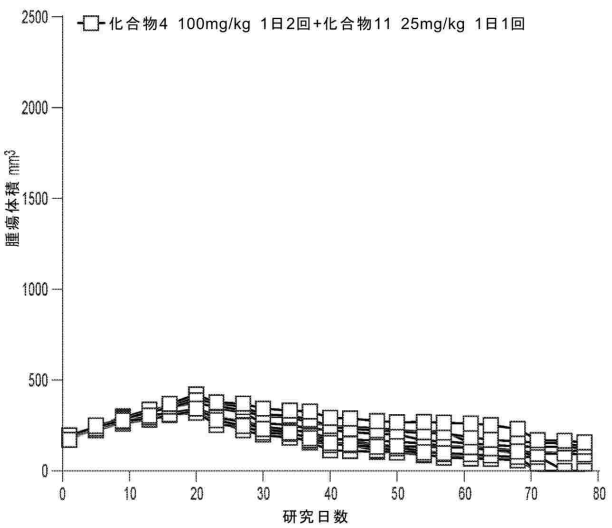
【図１３Ｂ】



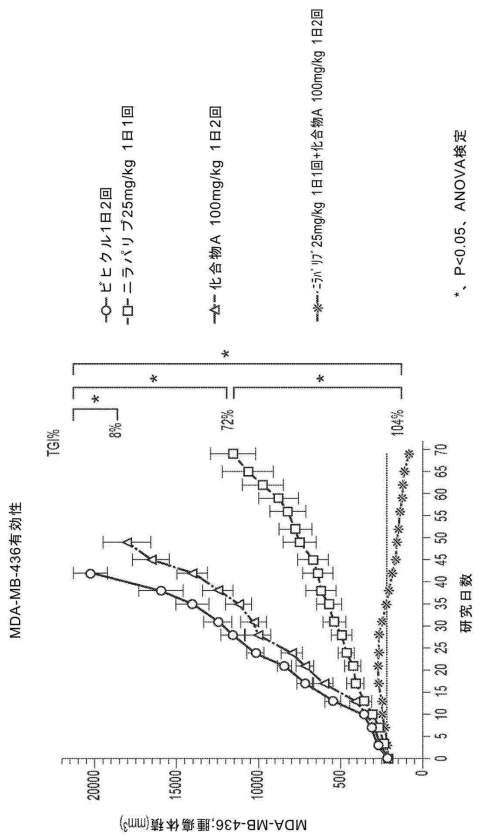
【図１３Ｃ】



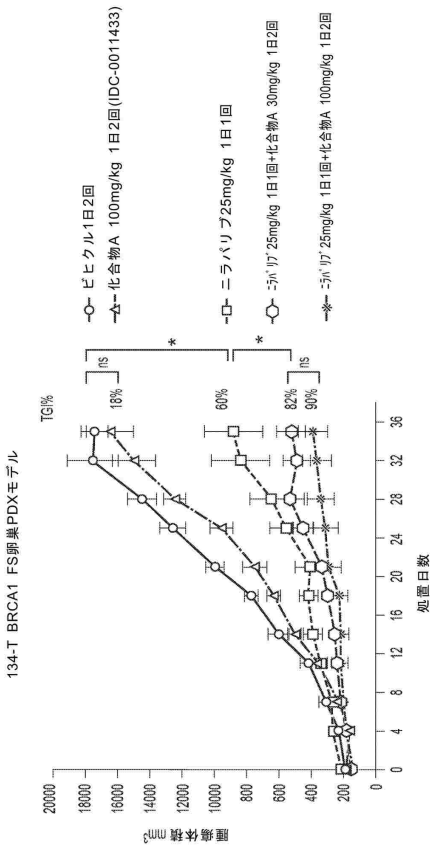
【図１３Ｄ】



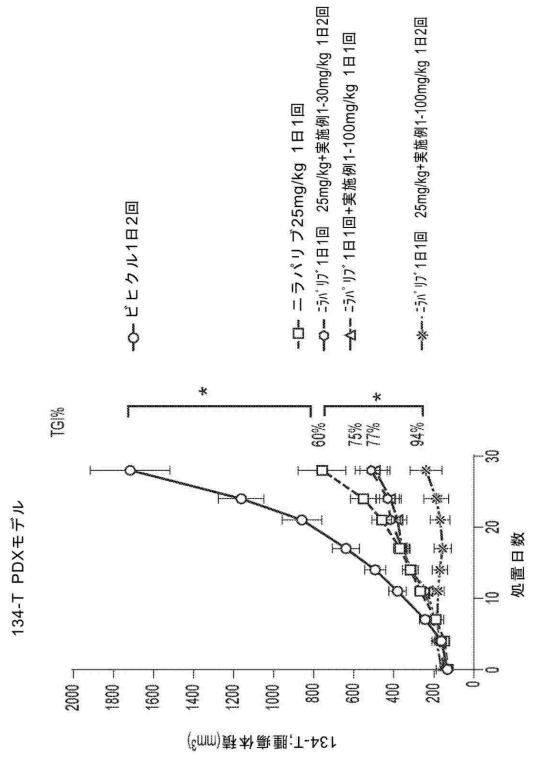
【図１４】



【図１５】



【図１６】


134-T PDXモデル
TG/%
60%
75%
77%
94%
*
*
ビヒクル1日2回
ニラパリブ25mg/kg 1日1回
ニラパリブ1日1回 25mg/kg+実施例1-30mg/kg 1日2回
ニラパリブ1日1回+実施例1-100mg/kg 1日1回
ニラパリブ1日1回 25mg/kg+実施例1-100mg/kg 1日2回
134-T;腫瘍体積(mm³)
処置日数
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
0
10
20
30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/055539

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/14 A61P35/00 A61K31/4436
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 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	Zatreanu Diana ET AL: "Pol? inhibitors elicit BRCA-gene synthetic lethality and target PARP inhibitor resistance", Nature communications, 17 June 2021 (2021-06-17), pages 3636-3636, XP055847098, London DOI: 10.1038/s41467-021-23463-8 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41467-021-23463-8.pdf [retrieved on 2021-10-04] cited in the application the whole document -----	1-38
A	WO 2020/243459 A1 (IDEAYA BIOSCIENCES INC [US]) 3 December 2020 (2020-12-03) the whole document -----	1-38

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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	Date of mailing of the international search report
25 July 2023	02/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Österle, Carmen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/055539

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2023/067515 A1 (IDEAYA BIOSCIENCES INC [US] ET AL.) 27 April 2023 (2023-04-27) claims; examples	1-38
X,P	WO 2022/118210 A1 (IDEAYA BIOSCIENCES INC [US] ET AL.) 9 June 2022 (2022-06-09) the whole document	1-38

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/055539

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020243459 A1	03-12-2020	AU 2020282768 A1	23-12-2021
		BR 112021024101 A2	08-02-2022
		CA 3141134 A1	03-12-2020
		CN 114127062 A	01-03-2022
		EP 3976608 A1	06-04-2022
		JP 2022535227 A	05-08-2022
		TW 202110834 A	16-03-2021
		US 2023078112 A1	16-03-2023
		WO 2020243459 A1	03-12-2020
WO 2023067515 A1	27-04-2023	NONE	
WO 2022118210 A1	09-06-2022	AU 2021390194 A1	22-06-2023
		CA 3200006 A1	09-06-2022
		TW 202237595 A	01-10-2022
		WO 2022118210 A1	09-06-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*31/454(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454		
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ｃ０７Ｆ	*9/6561(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/6561	Ｚ	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

イギリス国スティーブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、ジーエスケー、メディスンズ、リサーチ、センター

(74)代理人 100120031
弁理士 宮嶋 学
(74)代理人 100120617
弁理士 浅野 真理
(74)代理人 100126099
弁理士 反町 洋
(72)発明者 ニコラス、アダムス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０
(72)発明者 ジャノス、ボチャンスキ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０
(72)発明者 ケビン、ダフィー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０
(72)発明者 チェンボ、ワン
アメリカ合衆国カリフォルニア州、サウス、サンフランシスコ、ショアライン、コート、５０００、スイート３００
(72)発明者 マーカス、マイケル、フィッシャー
アメリカ合衆国カリフォルニア州、サウス、サンフランシスコ、ショアライン、コート、５０００、スイート３００
(72)発明者 リージャ、マスキー
アメリカ合衆国カリフォルニア州、サウス、サンフランシスコ、ショアライン、コート、５０００、スイート３００

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC20
4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC50 BC85 DA38 GA02 GA07 GA08
GA10 GA12 MA01 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC20
4H050 AA01 AA03 AB20