(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7361720号
(P7361720)

(45)発行日　令和5年10月16日(2023.10.16)

(24)登録日　令和5年10月5日(2023.10.5)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　513/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	513/04	ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ　31/549 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/549	
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	

請求項の数　9　（全119頁）

(21)出願番号　特願2020-560375(P2020-560375)
(86)(22)出願日　令和1年5月9日(2019.5.9)
(65)公表番号　特表2021-522281(P2021-522281A)
(43)公表日　令和3年8月30日(2021.8.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/031535
(87)国際公開番号　WO2019/217691
(87)国際公開日　令和1年11月14日(2019.11.14)
審査請求日　令和4年4月27日(2022.4.27)
(31)優先権主張番号　62/669,723
(32)優先日　平成30年5月10日(2018.5.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　500049716
アムジエン・インコーポレーテツド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９１３２０，サウザンド オークス，ワン アムジエン センター ドライブ
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ミナッチ，アナ・エレナ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ
(72)発明者　ロウ，ジョナサン・ディー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ

最終頁に続く

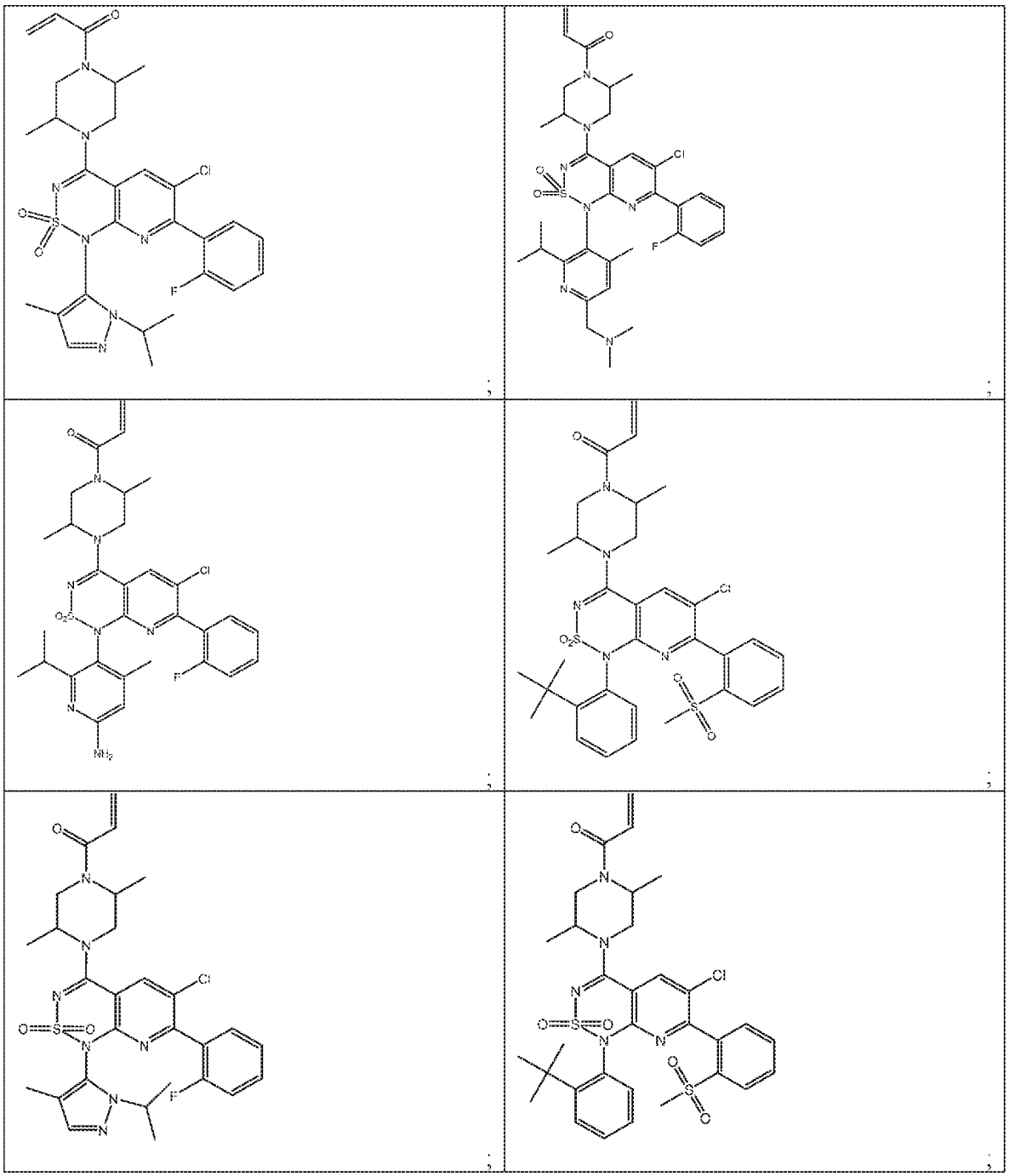
(54)【発明の名称】　がんの治療のためのＫＲＡＳ Ｇ１２Ｃ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の群：

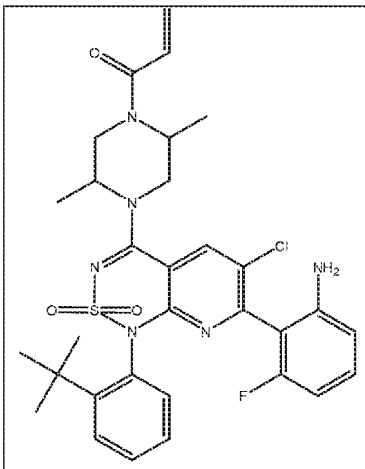
10

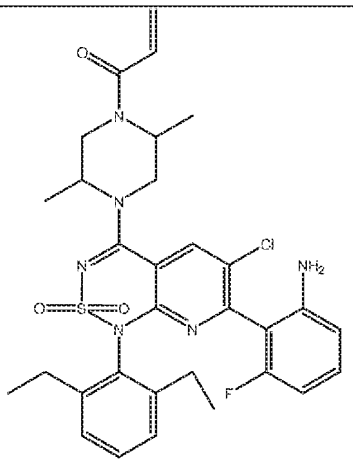
20

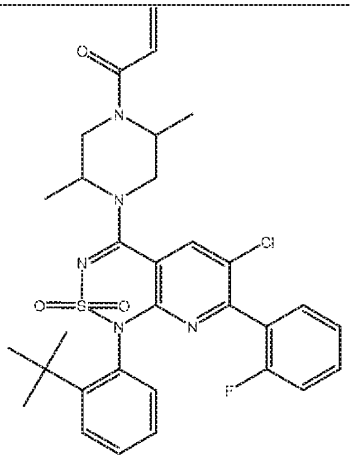
【化１】

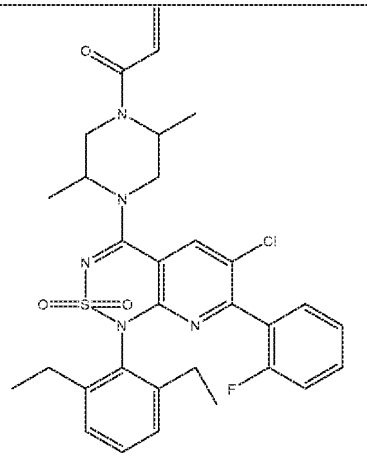


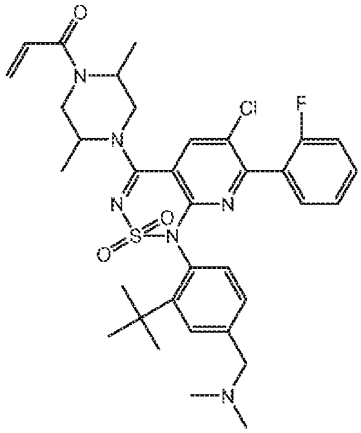
【化２】

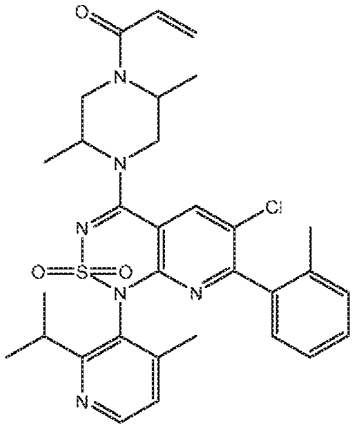

;


;

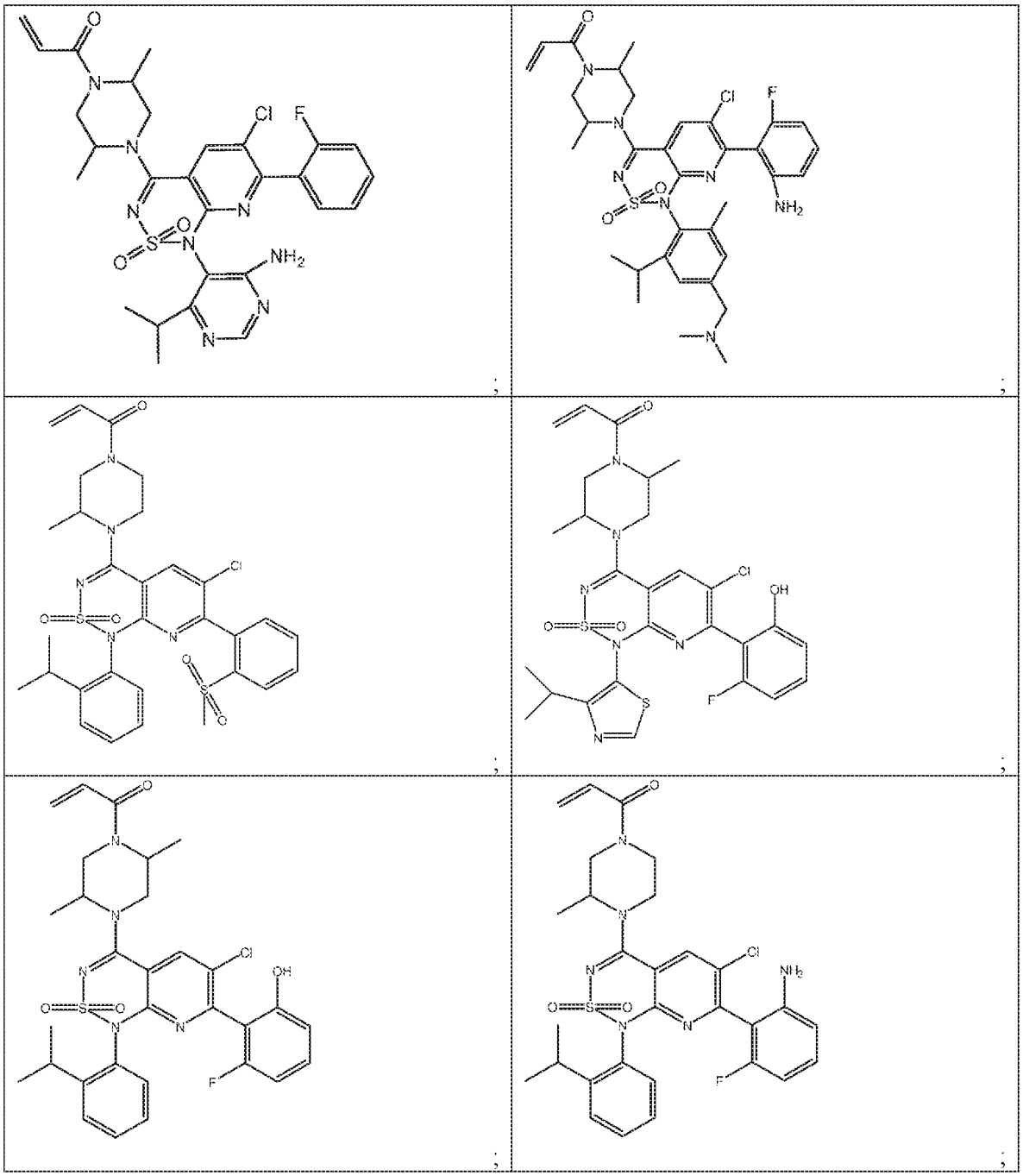

;


;

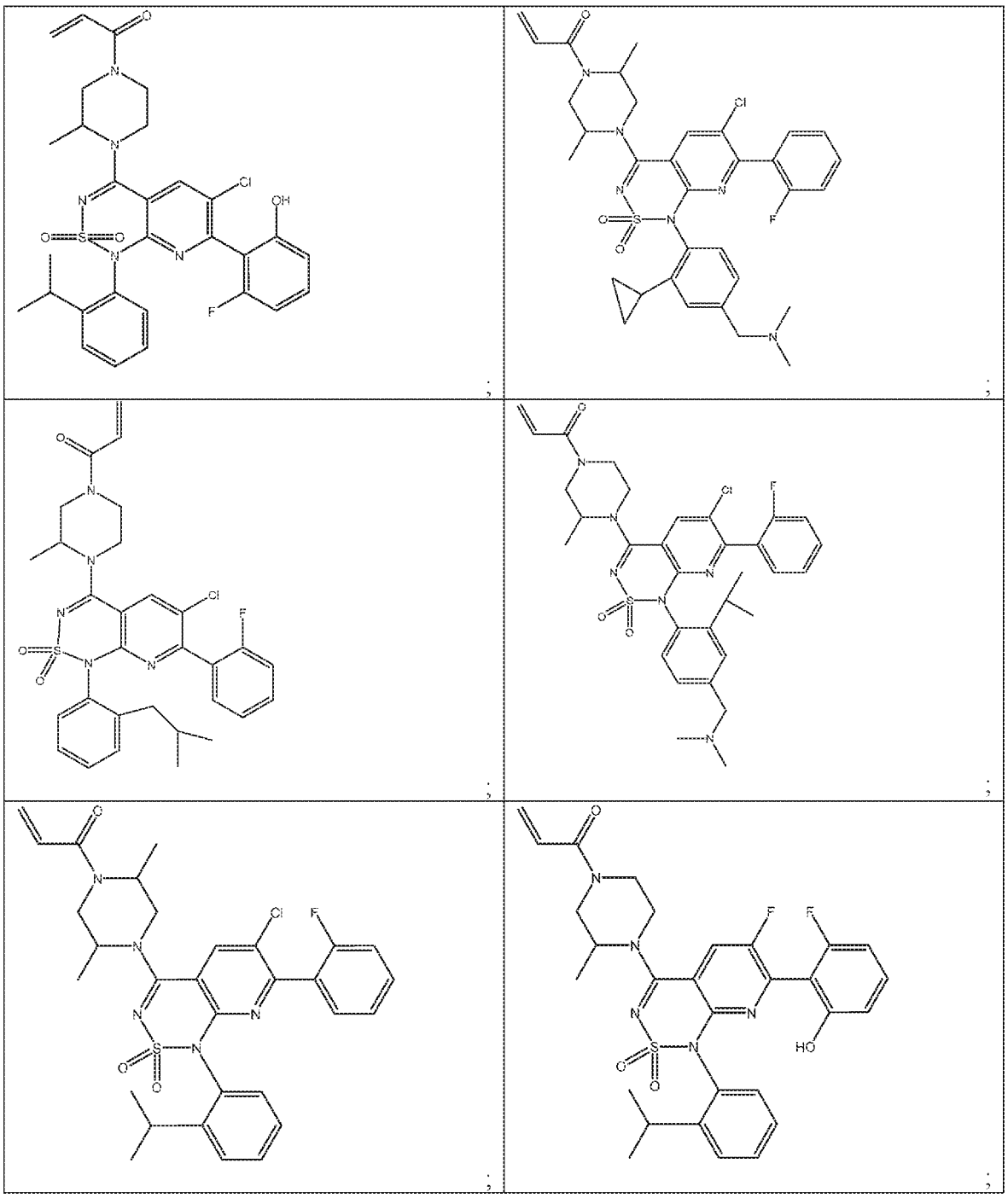

;


;

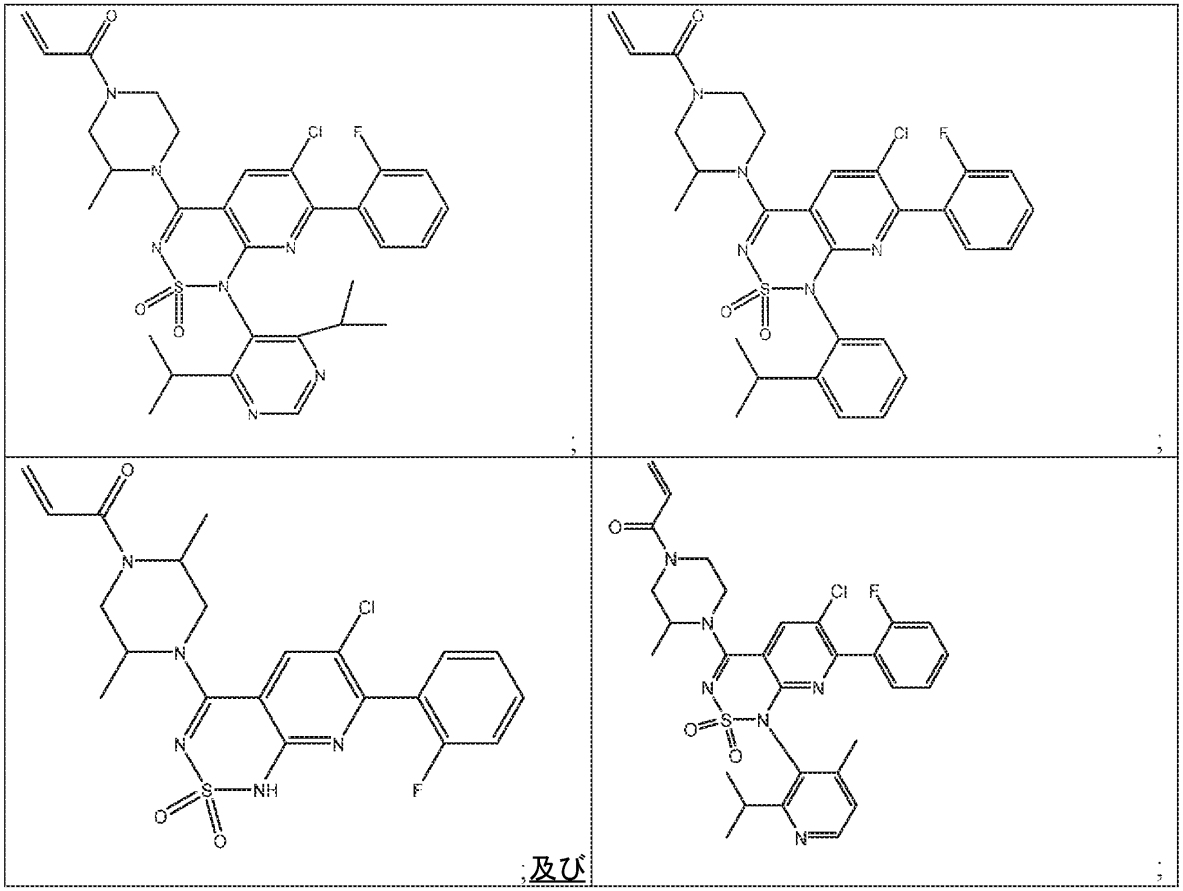
【化３】



【化４】



【化５】



から選択される化合物、
又はその立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、前記その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくは前記そのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項２】
請求項１に記載の前記化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項３】
細胞中のＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃを阻害するインビトロ方法であって、前記細胞と請求項１に記載の化合物又は請求項２に記載の医薬組成物と接触させるステップを含む方法。

【請求項４】
がんを治療するための、請求項２に記載の医薬組成物。

【請求項５】
前記がんは、非小細胞肺がん、小腸がん、虫垂がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、膵臓がん、皮膚がん、胃がん、鼻腔がん、又は胆管がんである、請求項４に記載の医薬組成物。

【請求項６】
前記がんは、非小細胞肺がんである、請求項５に記載の医薬組成物。

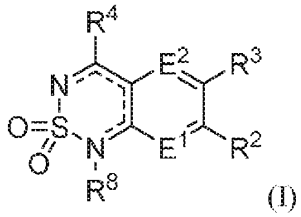
【請求項７】
前記がんは、結腸直腸がんである、請求項５に記載の医薬組成物。

【請求項８】
前記がんは、膵臓がんである、請求項５に記載の医薬組成物。

【請求項９】
前記がんは、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ突然変異体により媒介される、請求項４～８の何れか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃタンパク質を阻害する化合物、その化合物を使用してがん等の疾患若しくは状態を治療する方法及びその化合物を含有する医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
ＫＲＡＳ遺伝子突然変異は、膵臓がん、肺腺がん、結腸直腸がん、胆のうがん、甲状腺がん及び胆管がんにおいて一般的である。ＫＲＡＳ突然変異は、ＮＳＣＬＣ患者の約２５％でも観察され、一部の研究は、ＫＲＡＳ突然変異がＮＳＣＬＣ患者の負の予後因子であることを示している。最近、Ｖ－Ｋｉ－ｒａｓ２　Ｋｉｒｓｔｅｎラット肉腫ウイルスのがん遺伝子相同体（ＫＲＡＳ）突然変異は、結腸直腸がんにおける上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）標的化療法に対する耐性を付与することが見出されており、従って、ＫＲＡＳの突然変異状態は、ＴＫＩ療法の処方前に重要な情報を提供することができる。総合すると、膵臓がん、肺腺がん又は結腸直腸がんを有する患者、特にＫＲＡＳ突然変異を特徴とするこのようながんを有すると診断された患者及び化学療法後に進行した患者を含む患者のための新規な医学的治療の必要性が存在する。
【０００３】
本明細書に開示した化合物は、薬学的に許容される塩の形態であり得る。提供される化合物は、本明細書に開示した化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤に製剤化することができる。
【０００４】
更に、細胞中でＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃを阻害する方法であって、細胞と本明細書に開示した化合物又は組成物とを接触させるステップを含む方法も提供される。更に、対象におけるがんを治療する方法であって、治療有効量の本明細書に開示した化合物又は組成物を対象に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、がんは、肺がん、膵臓がん又は結腸直腸がんである。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明の一態様では、本発明は、式（Ｉ）：
【化１】



(I)

[式中、
E^1及びE^2は、それぞれ独立して、Ｎ若しくはＣR^1であり；
【化２】

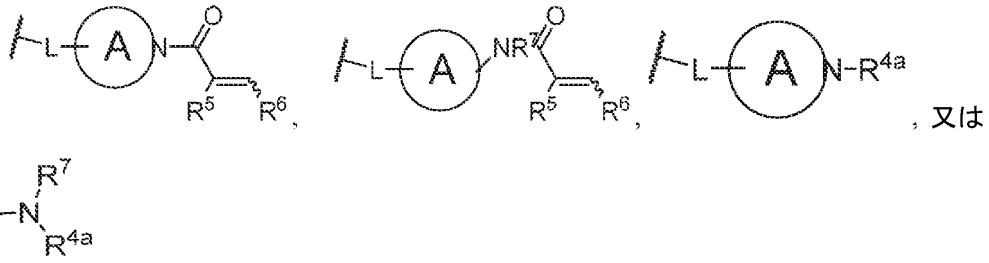
は、全ての原子にその通常の原子価を与える必要に応じて一重結合若しくは二重結合であり；
R^1は、独立して、Ｈ、ヒドロキシ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－ＮＨ－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_2$、シアノ若しくはハロであり；

R^2は、ハロ、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、－OR^{2a}、－$N(R^{2a})_2$、－$C_{2～6}$アルケニル、－$C_{2～6}$アルキニル、－$C_{0～3}$アルキレン－$C_{3～14}$シクロアルキル、－$C_{0～3}$アルキレン－$C_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－$C_{0～3}$アルキレン－$C_{6～14}$アリール若しくは－$C_{0～3}$アルキレン－$C_{2～14}$ヘテロアリールであり、各R^{2a}は、独立して、H、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、－$C_{3～14}$シクロアルキル、－$C_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、－$C_{2～6}$アルケニル、－$C_{2～6}$アルキニル、アリール若しくはヘテロアリールであり、又は2つのR^{2a}置換基は、それらが結合している窒素原子と共に3～7員環を形成し；

R^3は、ハロ、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、－$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{3～6}$シクロアルキル、－$C_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、－$C_{2～6}$アルケニル、－$C_{2～6}$アルキニル、アリール若しくはヘテロアリールであり；

R^4は、

【化３】



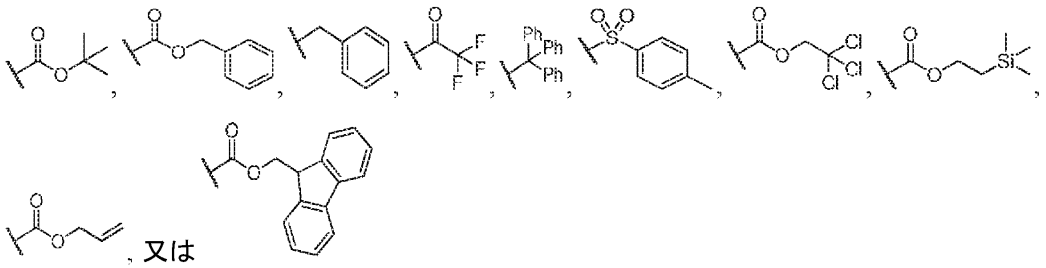
であり、

環Aは、単環式の4～7員環、又は二環式の、架橋した、縮合した、若しくはスピロの6～11員環であり；

Lは、結合、－$C_{1～6}$アルキレン、－O－$C_{0～6}$アルキレン、－S－$C_{0～6}$アルキレン若しくは－NH－$C_{0～6}$アルキレンであり、－$C_{2～6}$アルキレン、－O－$C_{2～6}$アルキレン、－S－$C_{2～6}$アルキレン及びNH－$C_{2～6}$アルキレンについては、アルキレン基の1個の炭素原子は、任意選択的にO、S若しくはNHで置換することができ；

R^{4a}は、H、－$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アルキレン－O－$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～6}$アルキレン－OH、$C_{1～6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、$C_{0～3}$アルキレン－$C_{3～14}$シクロアルキル、$C_{0～3}$アルキレン－$C_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_{0～3}$アルキレン－$C_{6～14}$アリールであり、又は

【化４】



から選択され；

R^5及びR^6は、それぞれ独立して、H、ハロ、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{2～6}$アルキニル、－$C_{1～6}$アルキレン－O－$C_{1～4}$アルキル、－$C_{1～6}$アルキレン－OH、－$C_{1～6}$ハロアルキル、－$C_{1～6}$アルキレンアミン、－$C_{0～6}$アルキレン－アミド、－$C_{0～3}$アルキレン－C（O）OH、－$C_{0～3}$アルキレン－C（O）O$C_{1～4}$アルキル、－$C_{1～6}$アルキレン－O－アリール、－$C_{0～3}$アルキレン－C（O）$C_{1～4}$アルキレン－OH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－$C_{0～3}$ア

ルキレン－Ｃ３～１４シクロアルキル、－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ２～１４ヘテロシクロアルキル、－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ６～１４アリール、－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ２～１４ヘテロアリール若しくはシアノであり、又はＲ５及びＲ６は、それらが結合している原子と共に４～６員環を形成し；

Ｒ７は、Ｈ若しくはＣ１～６アルキルであり、又はＲ７及びＲ５は、それらが結合している原子と共に４～６員環を形成し；

Ｒ８は、Ｈ、－Ｃ１～６アルキル、－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ６～１４アリール、－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ３～１４ヘテロアリール、－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ３～１４シクロアルキル、－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ２～１４ヘテロシクロアルキル、－Ｃ１～６アルコキシ、－Ｏ－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ６～１４アリール、－Ｏ－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ３～１４ヘテロアリール、－Ｏ－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ３～１４シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ２～１４ヘテロシクロアルキル、－ＮＨ－Ｃ１～８アルキル、－Ｎ（Ｃ１～８アルキル）２、－ＮＨ－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ６～１４アリール、－ＮＨ－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ２～１４ヘテロアリール、－ＮＨ－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ３～１４シクロアルキル、－ＮＨ－Ｃ０～３アルキレン－Ｃ２～１４ヘテロシクロアルキル、ハロ、シアノ若しくはＣ１～６アルキレン－アミンであり；

ここでＲ２、Ｒ２ａ、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ４ａ、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７及びＲ８置換基の何れかのヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｏ、Ｎ若しくはＳから独立して選択される１、２、３若しくは４個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｃ＝Ｏ基を含むことができ、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｓ＝Ｏ若しくはSO_2を含み得る；

ここでＲ１、Ｒ２、Ｒ２ａ、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ４ａ、Ｌ、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７及びＲ８置換基の何れかの－Ｃ１～６アルキル、－Ｃ２～６アルケニル、－Ｃ２～６アルキニル及び－ＯＣ１～６アルキルは、非置換であるか、又はＯＨ、－ＯＣ１～６アルキル、－Ｃ１～６アルキル－Ｏ－Ｃ１～６アルキル、ハロ、－Ｏ－ハロＣ１～６アルキル、－ＣＮ、－ＮＲａＲｂ、－（ＮＲａＲｂＲｃ）ｎ、－ＯＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｒａ、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ３、－（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲａＲｂ、－Ｏ－ＳｉＲａＲｂＲｃ、－ＳｉＲａＲｂＲｃ、－Ｏ－（３～１０員のヘテロシクロアルキル）、６～１２員のアリール若しくはヘテロアリール、５～１２員のスピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、３～１２員のシクロアルケニル、３～１２員の単環式若しくは二環式のシクロアルキル又は３～１２員の単環式若しくは二環式のヘテロシクロアルキル基から独立して選択される１、２若しくは３つのＲ９置換基によって置換されており、ヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｏ、Ｎ若しくはＳから独立して選択される１、２、３若しくは４個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｃ＝Ｏ基を含むことができ、更にスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｓ＝Ｏ若しくはSO_2を含むことができ；

ここでＲ１、Ｒ２、Ｒ２ａ、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ４ａ、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８及びＲ９置換基の何れかのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、又はＯＨ、ハロ、－ＮＲｃＲｄ、－Ｃ１～６アルキル、－ＯＣ１～６アルキル、－Ｃ１～６アルキル－ＯＨ、－Ｃ１～６アルキル－Ｏ－Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル、－Ｏ－ハロＣ１～６アルキル、－ＳＯ２Ｒｃ、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲｃＲｄ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒｃ、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｃ、６～１２員のアリール若しくはヘテロアリール、５～１２員のスピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、３～１２員のシクロアルケニル、３～１２員の単環式若しくは二環式のシクロアルキル又は３～１２員の単環式若しくは二環式のヘテロシクロアルキル基から独立して選択される１、２、３若しくは４つのＲ１０置換基で置換されてよく、Ｒ１０のヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｏ、Ｎ若しくはＳ

から独立して選択される１、２、３若しくは４個のヘテロ原子を有し、R^{10}のシクロアルキル、スピロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基又はR^{10}のヘテロシクロアルキル基はＣ＝Ｏ基を含むことができ、更にスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｓ＝Ｏ若しくはSO_2を含むことができ；

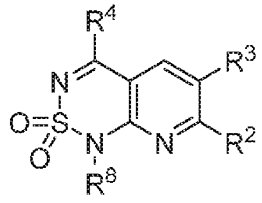
ここで各R^a、R^b、R^c及びR^dは、独立して水素、ＯＨ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－（CH_2CH_2O）$_nCH_3$、－$NR^{11}R^{11}$、－$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{11}R^{11}$、フェニル、－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$アルキル－３～１２員のシクロアルキル、－$C_{1\sim6}$アルキル－３～１２員のヘテロシクロアルキル、－$C_{1\sim6}$アルキル－６～１２員のヘテロアリール、６～１２員のアリール若しくはヘテロアリール、３～１２員の単環式若しくは二環式のシクロアルキル又は３～１２員の単環式若しくは二環式のヘテロシクロアルキル基であり、R^a、R^b、R^c及びR^dのヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基、又はR^a、R^b、R^c及びR^dの$C_{1\sim6}$アルキル－ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、Ｏ、Ｎ若しくはＳから独立して選択される１、２、３若しくは４個のヘテロ原子を有し、R^a、R^b、R^c及びR^dのシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びにR^a、R^b、R^c及びR^dの－$C_{1\sim6}$アルキル－ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、二重結合を含むことができ、更にR^a、R^b、R^c及びR^dのシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びにR^a、R^b、R^c及びR^dの－$C_{1\sim6}$アルキル－ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、Ｃ＝Ｏ基を含有することができ；及び

R^a、R^b、R^c及びR^dのアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基又はR^a、R^b、R^c及びR^dの－$C_{1\sim6}$アルキル－ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、又は１、２、３若しくは４つのR^{12}置換基で置換することができ、ここで各R^{12}は、Ｈ、ＯＨ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、Ｎ（CH_3）$_2$、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）ＯCH_3若しくは－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキルから独立して選択される］の構造を有する化合物；又は
その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

【０００６】

本発明の別の態様では、本発明は、式（Ｉａ）：

【化５】



(Ia)

の構造を有する化合物；又は
その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【０００７】

本発明の一態様は、様々な化合物、立体異性体、アトロプ異性体、薬学的に許容される塩、立体異性体の薬学的に許容される塩及び下記に記載する実施形態において記載するアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

【０００８】

本発明の別の態様は、何れかの実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体若しくは希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【０００９】

本発明の別の態様は、がんを治療する方法を提供する。そのような方法は：それを必要

とする患者に、治療有効量の何れかの実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む。一部のそのような方法では、がんは、血液悪性腫瘍である。一部のそのような方法では、がんは、乳がん、結腸直腸がん、皮膚がん、黒色腫、卵巣がん、腎臓がん、肺がん、非小細胞肺がん、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、白血病及び急性骨髄性白血病から成る群から選択される。一部の他のそのような方法では、がんは、多発性骨髄腫である。一部の他のそのような方法では、がんは、急性骨髄性白血病である。一部の他のそのような方法では、がんは、非ホジキンリンパ腫である。別の態様では、本方法は、それを必要とする患者に治療有効量の追加の薬学的に活性な化合物を投与するステップを更に含む。例えば、一部のそのような方法では、追加の薬学的に活性な化合物は、カルフィルゾミブである。他の方法では、追加の薬学的に活性な化合物は、ベネトクラクスである。更に他のそのような方法では、追加の薬学的に活性な化合物は、シタラビンである。更に他のそのような方法では、追加の薬学的に活性な化合物は、ダラツムマブである。更に他のそのような方法では、追加の薬学的に活性な化合物は、ＭＣｌ－１阻害剤である。更に他のそのような方法では、ＭＣｌ－１阻害剤は、ＡＭＧ－１７６である。更に他のそのような方法では、追加の薬学的に活性な化合物は、ＩＭｉＤである。

【００１０】

他に定義されない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。方法及び材料は、本開示で使用するために本明細書に記載されており、当該技術分野で知られている他の適切な方法及び材料も使用することができる。材料、方法及び実施例は、例示に過ぎず、限定を意図するものではない。本明細書で言及した全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベース記入事項及び他の参考文献は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先される。

【００１１】

本開示のその他の特徴及び長所は、下記の詳細な説明及び図面並びに特許請求項から明白であろう。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

定義

略語：本明細書では、下記の略語を使用することができる：

【００１３】

【表１】

AcOH	酢酸
aq 又は aq.	水性
BOC 又は Boc	*tert*-ブチルオキシカルボニル
DCM	ジクロロメタン
DIPEA 又はヒューニッヒ塩基	*N*,*N*-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	*N*,*N*-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf、DPPF 又は dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
eq 又は eq.又は equiv.	当量
ESI 又は ES	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Et_2O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
g	グラム
h 又は hr	時間
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
iPr	イソプロピル
iPr_2NEt 又は DIPEA	*N*-エチルジイソプロピルアミン(ヒューニッヒ塩基)
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラジド
KOAc	酢酸カリウム
LC MS、LCMS、LC-MS 又は LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析法
LHMDS 又は LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
m/z	質量電荷比
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
mg	ミリグラム
min	分間
mL	ミリリットル
MS	質量スペクトル
NaHMDS	ナトリウムヘキサメチルジシラジド
NBS	*N*-ブロモスクシンイミド
n-BuLi	*n*-ブチルリチウム
NCS	*N*-クロロスクシンイミド
NMR	核磁気共鳴
$Pd_2(dba)_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

【００１４】

【表２】

$Pd(dppf)Cl_2$·DCM、 $Pd(dppf)Cl_2$	[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)、 ジクロロメタンとの錯体
$Pd(PPh_3)_4$	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Ph	フェニル
PR 又は PG 又は Prot.group	保護基
rbf	丸底フラスコ
RP-HPLC	逆相高圧液体クロマトグラフィー
RT 又は rt 又は r.t.	室温
sat.又は sat'd	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBAF	フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム
TEA 又は Et_3N	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
UV	紫外線

【００１５】

本発明の説明に関連して（特に特許請求の範囲に関連して）、用語「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、「その（ｔｈｅ）」及び類似の指示対象の使用は、別段の指示がない限り、単数及び複数の両方を包含すると解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の記載は、本明細書中に別段の指示がない限り、その範囲内に入るそれぞれの個別の値に個別に言及する簡潔な方法としての役割を果たすことを意図しているに過ぎず、それぞれの個別の値は、あたかも個別に本明細書に列挙されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書で提供するあらゆる例又は例示的表現（例えば、「等」）の使用は、本発明をよりよく説明することを意図し、別段の主張がない限り、本発明の範囲に対する限定ではない。本明細書の如何なる表現も、クレームされていない要素を本発明の実施に不可欠のものとして示していると解釈されるべきではない。

【００１６】

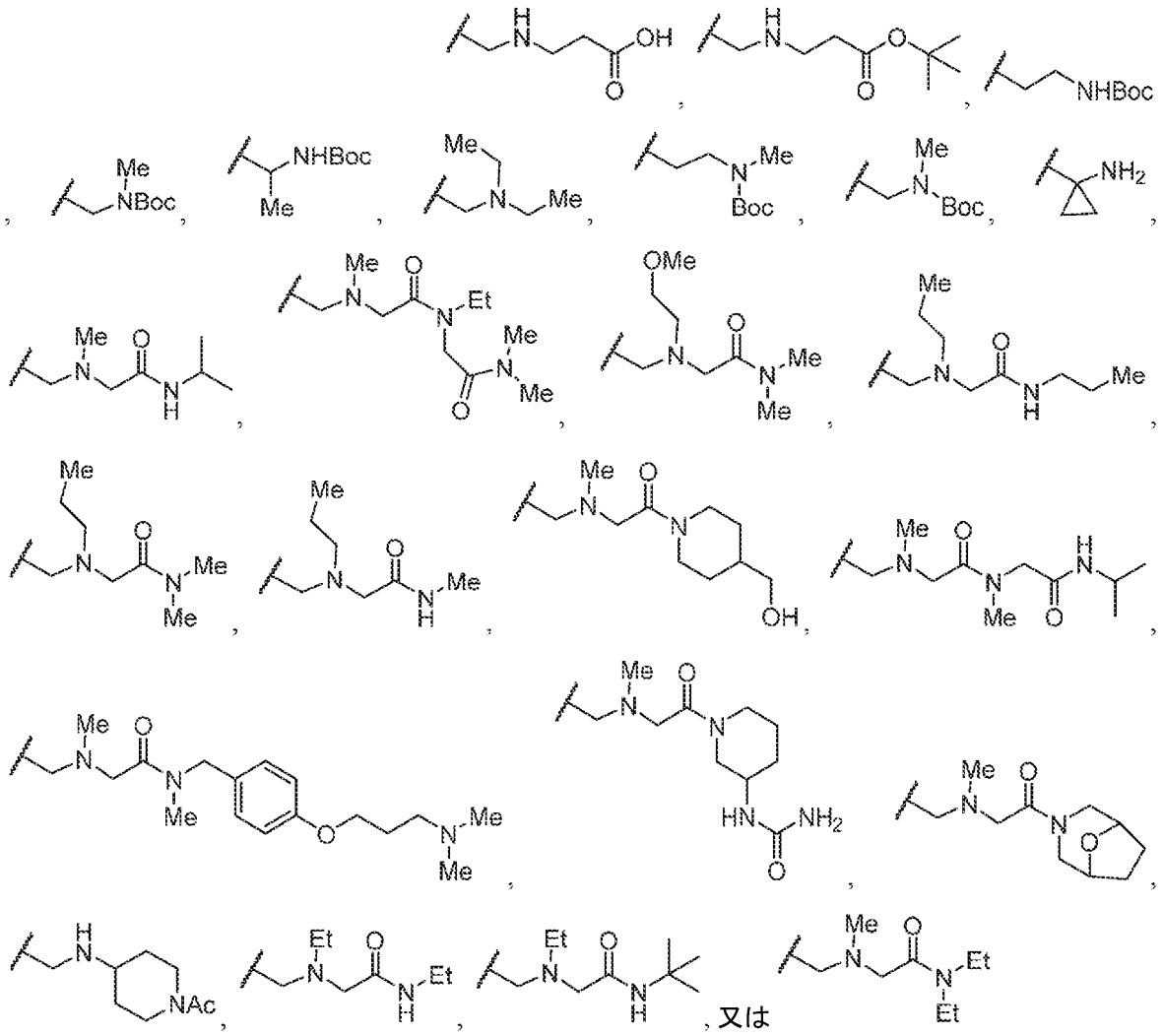
本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、２，２－ジメチルプロピル、ｎ－ヘキシル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、２，２－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル及び２－エチルブチルを含むが、これらに限定されない直鎖状及び分枝状のC_1～C_8炭化水素基を指す。用語「$C_{m～n}$」は、アルキル基が「ｍ」～「ｎ」個の炭素原子を有することを意味する。用語「アルキレン」は、置換基を有するアルキル基を指す。アルキル（例えば、メチル）若しくはアルキレン（例えば、－CH_2－）基は、独立して選択された、例えば、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、アルキルアミノ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、－ＮＣ、アミノ、$-CO_2H$、$-CO_2C_{1～6}$アルキル、$-OCOC_{1～6}$アルキル、$-C_{3～10}$シクロアルキル、$C_{3～10}$ヘテロシクロアルキル、$C_{5～10}$アリール及び$C_{5～10}$ヘテロアリールの内の１つ以上、典型的には１～３つで置換され得る。用語「ハロアルキル」は、特に、アルキル基の水素の少なくとも１個、例えば１～６個又は全てがハロ原子で置換されているアルキル基を指す。

【００１７】

用語「アルケニル」及び「アルキニル」は、それぞれ二重結合又は三重結合を更に含むアルキル基を表す。

【００１８】
本明細書で使用する用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを指す。用語「アルコキシ」は、－ＯＲとして定義され、ここでＲは、アルキルである。
【００１９】
本明細書で使用する用語「アミノ」若しくは「アミン」は、－ＮＲ$_2$基を互換的に指し、ここで各Ｒは、例えば、Ｈ若しくは置換基である。一部の実施形態では、アミノ基は更に置換されてアンモニウムイオン、例えば、ＮＲ$_3^+$を形成する。アンモニウム部分は、特に「アミノ」若しくは「アミン」の定義に含まれる。置換基は、例えば、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミド若しくはカルボキシラートであり得る。Ｒ基は、例えば、ハロ、シアノ、アルケニル、アルキニル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、尿素、カルボニル、カルボキシラート、アミン及びアミドから選択される１つ以上、例えば１～４つの基で更に置換され得る。「アミド（ａｍｉｄｅ）」若しくは「アミド（ａｍｉｄｏ）」基は、アミン若しくはアミノ基に類似であるが、Ｃ（Ｏ）、例えば－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$を更に含む基を互換的に指す。一部の考えられるアミノ若しくはアミド基（一部は、任意選択的にアルキレン基を備える、例えばアルキレン－アミノ若しくはアルキレン－アミド）には、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＮＨ$_2$、ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨフェニル、ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＣＨ、ＣＨ$_2$ＮＭｅ$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、ＣＨ$_2$Ｎ$^+$（ＣＨ$_3$）$_3$、ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、

【化６】



が含まれる。

【００２０】

本明細書で使用する用語「アリール」は、Ｃ６～１４の単環式若しくは多環式芳香族基、好ましくはＣ６～１０の単環式若しくは二環式芳香族基又はＣ１０～１４多環式芳香族基を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ビフェニル及びテルフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。アリールは又、１つの環が芳香族であり、他の環が飽和、部分不飽和若しくは芳香族、例えば、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル又はテトラヒドロナフチル（テトラリニル）である、Ｃ１０～１４の二環式及び三環式の炭素環を指す。別段の指示がない限り、アリール基は、非置換であるか、又は、例えば、ハロ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＣ、－ＯＨ、アルコキシ、アミノ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２Ｃ１～Ｃ６アルキル、－ＯＣＯＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ３～Ｃ１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ５～Ｃ１０アリール及びＣ５～Ｃ１０ヘテロアリールから独立して選択された１つ以上の、特に１～４つの基で置換することができる。

【００２１】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、多環式環が縮合するか、架橋するか、又はスピロであり得る、単環式若しくは多環式の非芳香族炭素環を指す。炭素環は、３～１０個の炭素環原子を有することができる。考えられる炭素環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及

びシクロノニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２２】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」は、単環式若しくは多環式の（例えば、二環式の）、飽和若しくは部分不飽和の、合計で３個以上（例えば、３～１２個、４～１０個、４～８個若しくは５～７個）の原子を含有し、その内の１～５個（例えば、１、２、３、４若しくは５個）の原子が窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される環系を指す。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジヒドロピロリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロピリジニル、オキサシクロヘプチル、ジオキサシクロヘプチル、チアシクロヘプチル及びジアザシクロヘプチルが挙げられる。

【００２３】

別段の指示がない限り、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、又は１つ以上、特に１～４つの基で置換され得る。一部の考えられる置換基としては、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、－OCF_3、－NO_2、－CN、－NC、－OH、アルコキシ、アミノ、－CO_2H、－$CO_2C_{1\sim6}$アルキル、－$OCOC_1$－C_8アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_3～C_{10}ヘテロシクロアル、C_5～C_{10}アリール及びC_5～C_{10}ヘテロアリールが挙げられる。

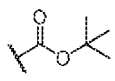
【００２４】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」は、１～３個の芳香環を含有し、芳香環中において、窒素、酸素及び硫黄から選択される１～４個（例えば、１、２、３若しくは４個）のヘテロ原子を含有する単環式若しくは多環式の環系（例えば、二環式）を指す。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、５～２０個、５～１５個、５～１０個又は５～７個の原子を有する。ヘテロアリールは又、１つの環が芳香族であり、他の環が飽和、部分不飽和、又は芳香族である、$C_{10\sim14}$の二環式及び三環式の環を指す。ヘテロアリール基の例としては、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドジリニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロピリジル、キノリニル、キノキサリニル、キアゾリニル、チアジアゾロピリミジル及びチエノピリジルが挙げられるが、これらに限定されない。別段の指示がない限り、ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は１つ以上、特に１～４つの、又は１つ若しくは２つの置換基で置換され得る。考えられる置換基としては、ハロ、C_1－$_6$アルキル、C_2－$_6$アルケニル、C_2－$_6$アルキニル、－OCF_3、－NO_2、－CN、－NC、－OH、アルコキシ、アミノ、－CO_2H、－CO_2C_1～C_6アルキル、－$OCOC_1$～C_6アルキル、C_3－C_{10}シクロアルキル、C_3－C_{10}ヘテロシクロアルキル、C_5－C_{10}アリール及びC_5－C_{10}ヘテロアリールが挙げられる。

【００２５】

本明細書で使用する用語Ｂｏｃは、構造：

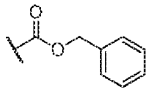
【化７】



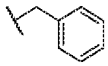
を指す。

【００２６】

本明細書で使用する用語Ｃｂｚは、構造：
【化８】



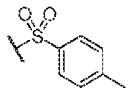
を指す。
【００２７】
本明細書で使用する用語Ｂｎは、構造：
【化９】



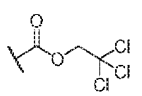
を指す。
【００２８】
本明細書で使用する用語トリフルオロアセトアミドは、構造：
【化１０】

を指す。
【００２９】
本明細書で使用する用語トリチルは、構造：
【化１１】

を指す。
【００３０】
本明細書で使用する用語トシルは、構造：
【化１２】

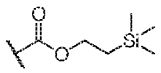


を指す。
【００３１】
本明細書で使用する用語Ｔｒｏｃは、構造：
【化１３】



を指す。
【００３２】
本明細書で使用する用語Ｔｅｏｃは、構造：

【化１４】

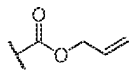


を指す。

【００３３】

本明細書で使用する用語Ａｌｌｏｃは、構造：

【化１５】

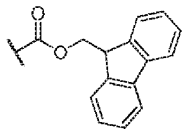


を指す。

【００３４】

本明細書で使用する用語Ｆｍｏｃは、構造：

【化１６】



を指す。

【００３５】

本開示の化合物

本明細書で開示した化合物は、本明細書で開示した化合物の１個以上の原子が、同じ原子番号を有するが、通常、天然に見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換された、全ての薬学的に許容される同位体標識化合物を含む。開示した化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉが挙げられる。これらの放射性標識化合物は、例えば、作用部位若しくは作用様式、又は薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を同定することによって、化合物の有効性の決定若しくは測定を助けるのに有用であろう。本開示の特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだものは、薬剤及び／又は基質組織分布の研究において有用である。放射性同位体のトリチウム、即ち^{3}Ｈ、及び炭素１４、即ち^{14}Ｃは、取り込みの容易さ及び検知の容易な手段の観点から、この目的ために特に有効である。

【００３６】

重水素、即ち、^{2}Ｈ等のより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加又は必要用量の減少から生じる特定の治療上の利点をもたらし得、従って、一部の状況で好ましい。

【００３７】

^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ及び^{13}Ｎのような陽電子放出同位体との置換は、基質の受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮像法（ＰＥＴ）研究において有用であり得る。構造（Ｉ）の同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られた従来技術によって、又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、下記の調製及び実施例に記載されているものと類似の方法によって調製することができる。

【００３８】

本明細書に開示した同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られた従来技術によって

、又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、付帯の実施例及びスキームに記載されているものと類似の方法によって調製することができる。

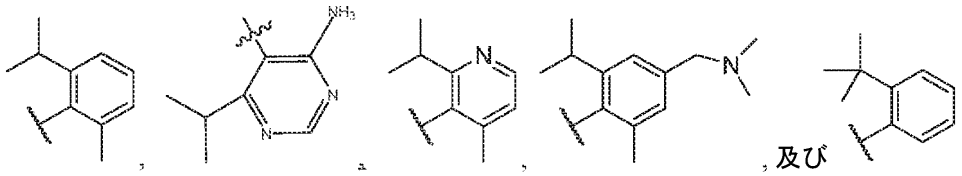
【００３９】

本明細書に開示した特定の化合物は、光学異性体及び配座異性体（又はコンフォーマー）を含む立体異性体（即ち、原子の空間的配置のみが異なる異性体）として存在し得る。本明細書に開示した化合物は、両方が純粋な個々の立体異性体調製物及びそれぞれの濃縮調製物、並びに両方がそのような立体異性体のラセミ混合物、並びに当業者に知られた方法に従って分離され得る個々のジアステレオマー及びエナンチオマーの全ての立体異性体を含む。更に、本明細書に開示した化合物は、それらの化合物の全ての互変異性型を含む。

【００４０】

本明細書に開示した特定の化合物は、分子の他の部分との立体相互作用の結果として、分子中の単結合の周りの回転が妨げられるか、又は非常に遅くされる場合に生じる、配座立体異性体であるアトロプ異性体として存在し得る。本明細書に開示した化合物は、両方が純粋な個々のアトロプ異性体調製物、それぞれの濃縮調製物、又はそれぞれの不特定混合物として、全てのアトロプ異性体を含む。単結合の周りの回転障壁が十分に高く、且つ立体配座間の相互変換が十分に遅い場合、異性体種の分離及び単離が可能であり得る。例えば、それらに限定されないが、下記のＲ^{8}基

【化１７】



等の基は、束縛回転を示し得る。

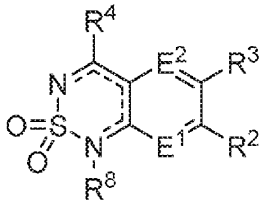
【００４１】

実施形態

実施形態１

本発明の一実施形態では、本発明は、式（１）：

【化１８】



(I)

［式中、

Ｅ^{1}及びＥ^{2}は、それぞれ独立して、Ｎ若しくはＣＲ^{1}であり；

【化１９】

は、全ての原子にその通常の原子価を与えるために必要な一重結合若しくは二重結合であり；

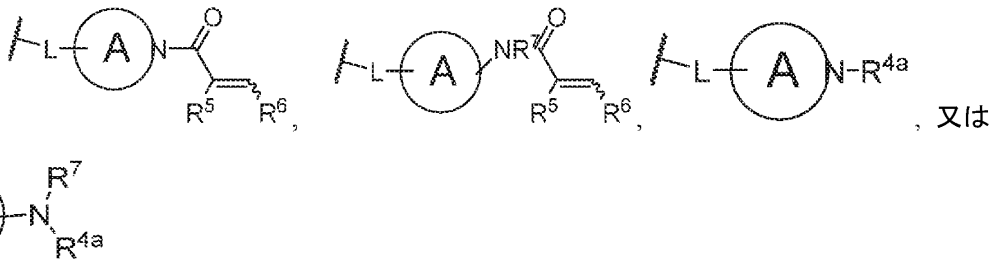
Ｒ^{1}は、独立して、Ｈ、ヒドロキシ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－ＮＨ－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_{2}$、シアノ若しくはハロであり；

R^2は、ハロ、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、－OR^{2a}、－$N(R^{2a})_2$、－$C_{2～6}$アルケニル、－$C_{2～6}$アルキニル、－$C_{0～3}$アルキレン－$C_{3～14}$シクロアルキル、－$C_{0～3}$アルキレン－$C_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－$C_{0～3}$アルキレン－$C_{6～14}$アリール若しくは－$C_{0～3}$アルキレン－$C_{2～14}$ヘテロアリールであり、各R^{2a}は、独立して、H、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、－$C_{3～14}$シクロアルキル、－$C_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、－$C_{2～6}$アルケニル、－$C_{2～6}$アルキニル、アリール若しくはヘテロアリールであり、又は2つのR^{2a}置換基は、それらが結合している窒素原子と共に3～7員環を形成し；

R^3はハロ、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、－$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{3～6}$シクロアルキル、－$C_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、－$C_{2～6}$アルケニル、－$C_{2～6}$アルキニル、アリール若しくはヘテロアリールであり；

R^4は

【化２０】



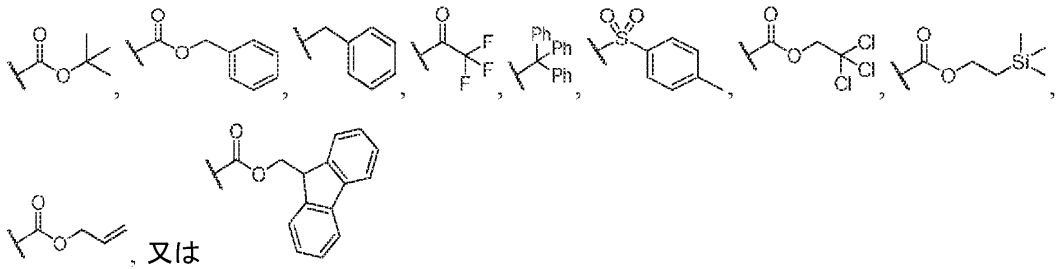
であり、

環Aは、単環式の4～7員環、又は二環式の、架橋した、縮合した、若しくはスピロの6～11員環であり；

Lは、結合、－$C_{1～6}$アルキレン、－O－$C_{0～6}$アルキレン、－S－$C_{0～6}$アルキレン若しくは－NH－$C_{0～6}$アルキレンであり、－$C_{2～6}$アルキレン、－O－$C_{2～6}$アルキレン、－S－$C_{2～6}$アルキレン及びNH－$C_{2～6}$アルキレンについては、アルキレン基の1個の炭素原子は、任意選択的にO、S若しくはNHで置換することができ；

R^{4a}は、H、－$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アルキレン－O－$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～6}$アルキレン－OH、$C_{1～6}$ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、$C_{0～3}$アルキレン－$C_{3～14}$シクロアルキル、$C_{0～3}$アルキレン－$C_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_{0～3}$アルキレン－$C_{6～14}$アリールであり、又は

【化２１】



から選択され、

R^5及びR^6は、それぞれ独立して、H、ハロ、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{2～6}$アルキニル、－$C_{1～6}$アルキレン－O－$C_{1～4}$アルキル、－$C_{1～6}$アルキレン－OH、－$C_{1～6}$ハロアルキル、－$C_{1～6}$アルキレンアミン、－$C_{0～6}$アルキレン－アミド、－$C_{0～3}$アルキレン－C（O）OH、－$C_{0～3}$アルキレン－C（O）O$C_{1～4}$アルキル、－$C_{1～6}$アルキレン－O－アリール、－$C_{0～3}$アルキレン－C（O）$C_{1～4}$アルキレン－

ＯＨ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{6～14}$アリール、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{2～14}$ヘテロアリール若しくはシアノであり、又はＲ^{5}及びＲ^{6}は、それらが結合している原子と共に４～６員環を形成し；

Ｒ^{7}は、Ｈ若しくはＣ$_{1～6}$アルキルであり、又はＲ^{7}及びＲ^{5}は、それらが結合している原子と共に４～６員環を形成し；

Ｒ^{8}は、Ｈ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{6～14}$アリール、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{3～14}$ヘテロアリール、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル、－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｏ－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{6～14}$アリール、－Ｏ－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{3～14}$ヘテロアリール、－Ｏ－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、－ＮＨ－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨ－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{6～14}$アリール、－ＮＨ－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{2～14}$ヘテロアリール、－ＮＨ－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{3～14}$シクロアルキル、－ＮＨ－Ｃ$_{0～3}$アルキレン－Ｃ$_{2～14}$ヘテロシクロアルキル、ハロ、シアノ若しくはＣ$_{1～6}$アルキレン－アミンであり；

ここでＲ^{2}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}及びＲ^{8}置換基の何れかのヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｏ、Ｎ若しくはＳから独立して選択される１、２、３若しくは４個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｃ＝Ｏ基を含むことができ、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｓ＝Ｏ若しくはＳＯ$_{2}$を含むことができ；

ここでＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{4a}、Ｌ、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}及びＲ^{8}置換基の何れかの－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{2～6}$アルケニル、－Ｃ$_{2～6}$アルキニル及び－ＯＣ$_{1～6}$アルキルは、非置換であるか、又はＯＨ、－ＯＣ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキル、ハロ、－Ｏ－ハロＣ$_{1～6}$アルキル、－ＣＮ、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}、－（ＮＲ^{a}Ｒ^{b}Ｒ^{c}）$_{n}$、－ＯＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{n}$ＣＨ$_{3}$、－（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）、
－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{a}Ｒ^{b}、－Ｏ－ＳｉＲ^{a}Ｒ^{b}Ｒ^{c}、－ＳｉＲ^{a}Ｒ^{b}Ｒ^{c}、－Ｏ－（３～１０員のヘテロシクロアルキル）、６～１２員のアリール若しくはヘテロアリール、５～１２員のスピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、３～１２員のシクロアルケニル、３～１２員の単環式若しくは二環式のシクロアルキル又は３～１２員の単環式若しくは二環式のヘテロシクロアルキル基から独立して選択される１、２若しくは３つのＲ^{9}置換基によって置換されており、ヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｏ、Ｎ若しくはＳから独立して選択される１、２、３若しくは４個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｃ＝Ｏ基を含むことができ、更にスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｓ＝Ｏ若しくはＳＯ$_{2}$を含むことができ；

ここでＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}置換基の何れかのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、又はＯＨ、ハロ、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－ＯＣ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、－Ｏ－ハロＣ$_{1～6}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{c}、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{c}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、６～１２員のアリール若しくはヘテロアリール、５～１２員のスピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、３～１２員のシクロアルケニル、３～１２員の単環式若しくは二環式のシクロアルキル又は３～１２員の単環式若しくは二環式のヘテロシクロアルキル基から独立して選択される１、２、３若しくは４つのＲ^{10}置換基で置換されてよく、Ｒ^{10}のヘテロア

リール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｏ、Ｎ若しくはＳから独立して選択される１、２、３若しくは４個のヘテロ原子を有し、R^{10}のシクロアルキル、スピロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基又はR^{10}のヘテロシクロアルキル基はＣ＝Ｏ基を含むことができ、更にスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、Ｓ＝Ｏ若しくはSO_2を含み得る；

ここで各R^a、R^b、R^c及びR^dは、独立して水素、ＯＨ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－（$CH_2CH_2O)_nCH_3$、－$NR^{11}R^{11}$、－$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{11}R^{11}$、フェニル、－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$アルキル－３～１２員のシクロアルキル、－$C_{1\sim6}$アルキル－３～１２員のヘテロシクロアルキル、－$C_{1\sim6}$アルキル－６～１２員のヘテロアリール、６～１２員のアリール若しくはヘテロアリール、３～１２員の単環式若しくは二環式のシクロアルキル又は３～１２員の単環式若しくは二環式のヘテロシクロアルキル基であり、R^a、R^b、R^c及びR^dのヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基、又はR^a、R^b、R^c及びR^dの$C_{1\sim6}$アルキル－ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、Ｏ、Ｎ若しくはＳから独立して選択される１、２、３若しくは４個のヘテロ原子を有し、R^a、R^b、R^c及びR^dのシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びにR^a、R^b、R^c及びR^dの－$C_{1\sim6}$アルキル－ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、二重結合を含むことができ、更にR^a、R^b、R^c及びR^dのシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びにR^a、R^b、R^c及びR^dの－$C_{1\sim6}$アルキル－ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、Ｃ＝Ｏ基を含有することができ；及び

R^a、R^b、R^c及びR^dのアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル基又はR^a、R^b、R^c及びR^dの－$C_{1\sim6}$アルキル－ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、非置換であるか、又は１、２、３若しくは４つのR^{12}置換基で置換することができ、ここで各R^{12}は、Ｈ、ＯＨ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、Ｎ（$CH_3)_2$、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）ＯCH_3若しくは－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキルから独立して選択される］の構造を有する化合物；又は

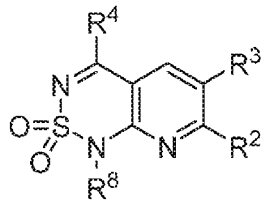
その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【００４２】

実施形態２

本発明の別の実施形態では、本発明は、式（Ｉａ）：

【化２２】



(Ia)

の構造を有する化合物；又は

その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩又はそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【００４３】

実施形態３

本発明の別の実施形態では、R^1は、Ｈである。

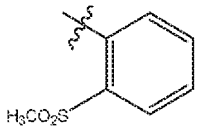
【００４４】

実施形態４

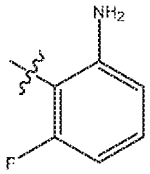
本発明の別の実施形態では、R^2は、非置換であるか、又は置換アリールである。

【００４５】

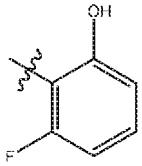
実施形態５
本発明の別の実施形態では、Ｒ２は、置換アリールである。
【００４６】
実施形態６
本発明の別の実施形態では、Ｒ２は、フッ素化フェニルである。
【００４７】
実施形態７
本発明の別の実施形態では、Ｒ２は、
【化２３】



である。
【００４８】
実施形態８
本発明の別の実施形態では、Ｒ２は、
【化２４】

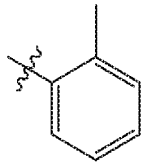


である。
【００４９】
実施形態９
本発明の別の実施形態では、Ｒ２は、
【化２５】



である。
【００５０】
実施形態１０
本発明の別の実施形態では、Ｒ２は、

【化２６】



である。

【００５１】

実施形態１１

本発明の別の実施形態では、Ｒ^{3}は、ハロである。

【００５２】

実施形態１２

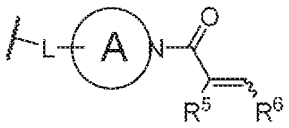
本発明の別の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｃｌである。

【００５３】

実施形態１３

本発明の別の実施形態では、Ｒ^{4}は、

【化２７】



である。

【００５４】

実施形態１４

本発明の別の実施形態では、Ｌは、結合である。

【００５５】

実施形態１５

本発明の別の実施形態では、環Ａは、単環式の４～７員環である。

【００５６】

実施形態１６

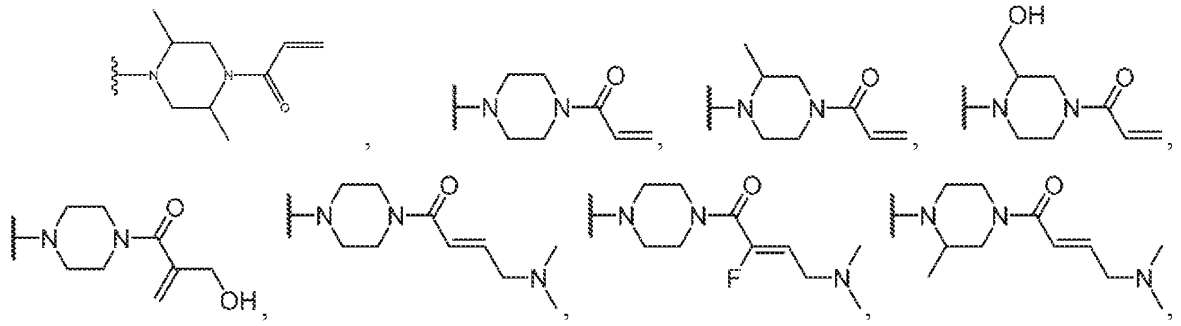
本発明の別の実施形態では、Ａは、非置換であるか、又は置換複素環である。

【００５７】

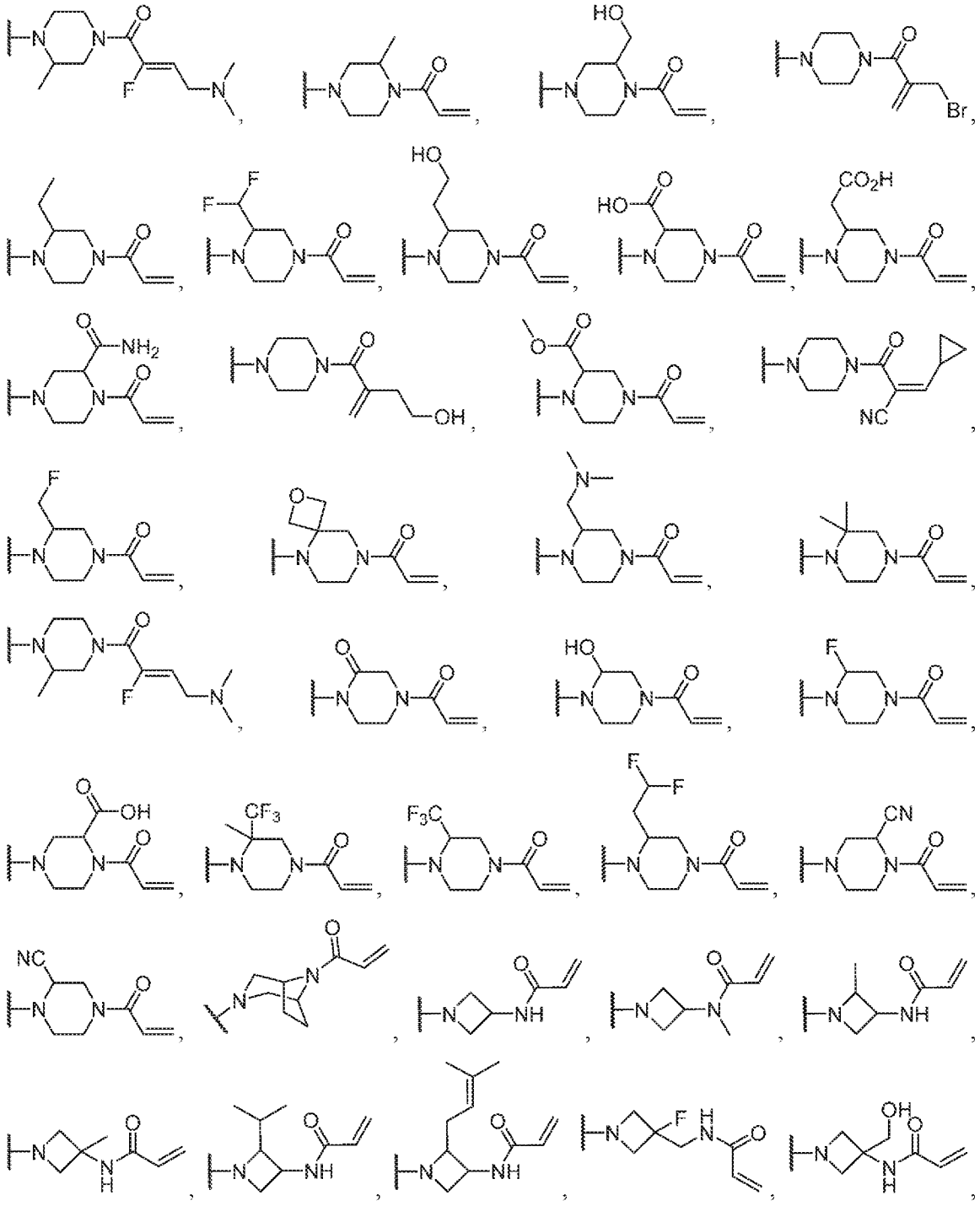
実施形態１７

本発明の別の実施形態では、Ｒ^{4}は、

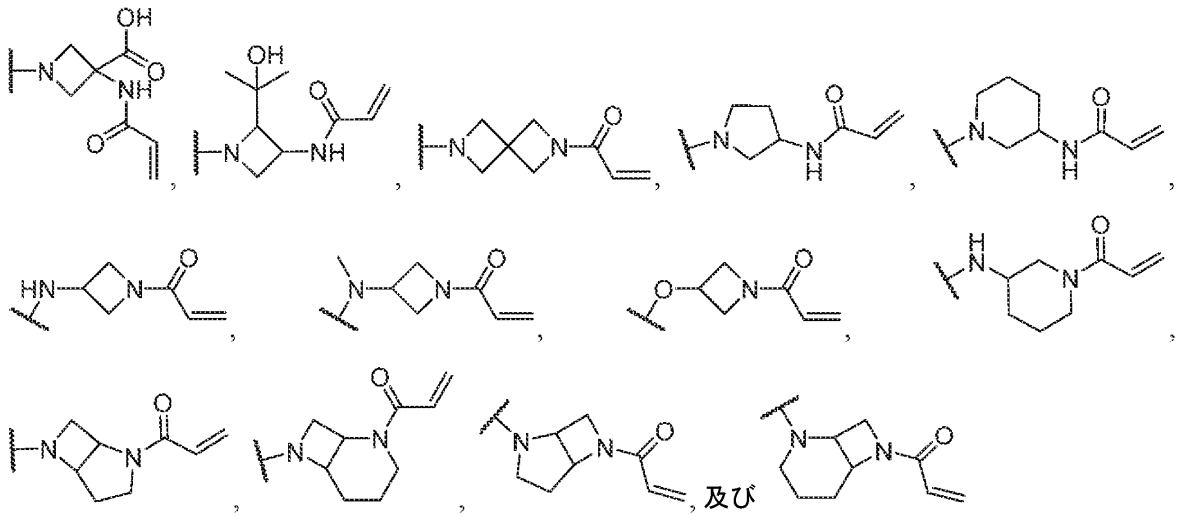
【化２８】



【化２９】



【化３０】



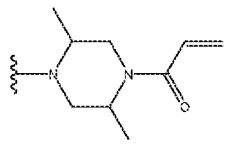
から成る群から選択される。

【００５８】

実施形態１８

本発明の別の実施形態では、R^4は、

【化３１】



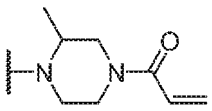
である。

【００５９】

実施形態１９

本発明の別の実施形態では、R^4は、

【化３２】



である。

【００６０】

実施形態２０

本発明の別の実施形態では、R^8は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ$_{6\sim14}$アリール又は－Ｃ$_{0\sim3}$アルキレン－Ｃ$_{3\sim14}$ヘテロアリールである。

【００６１】

実施形態２１

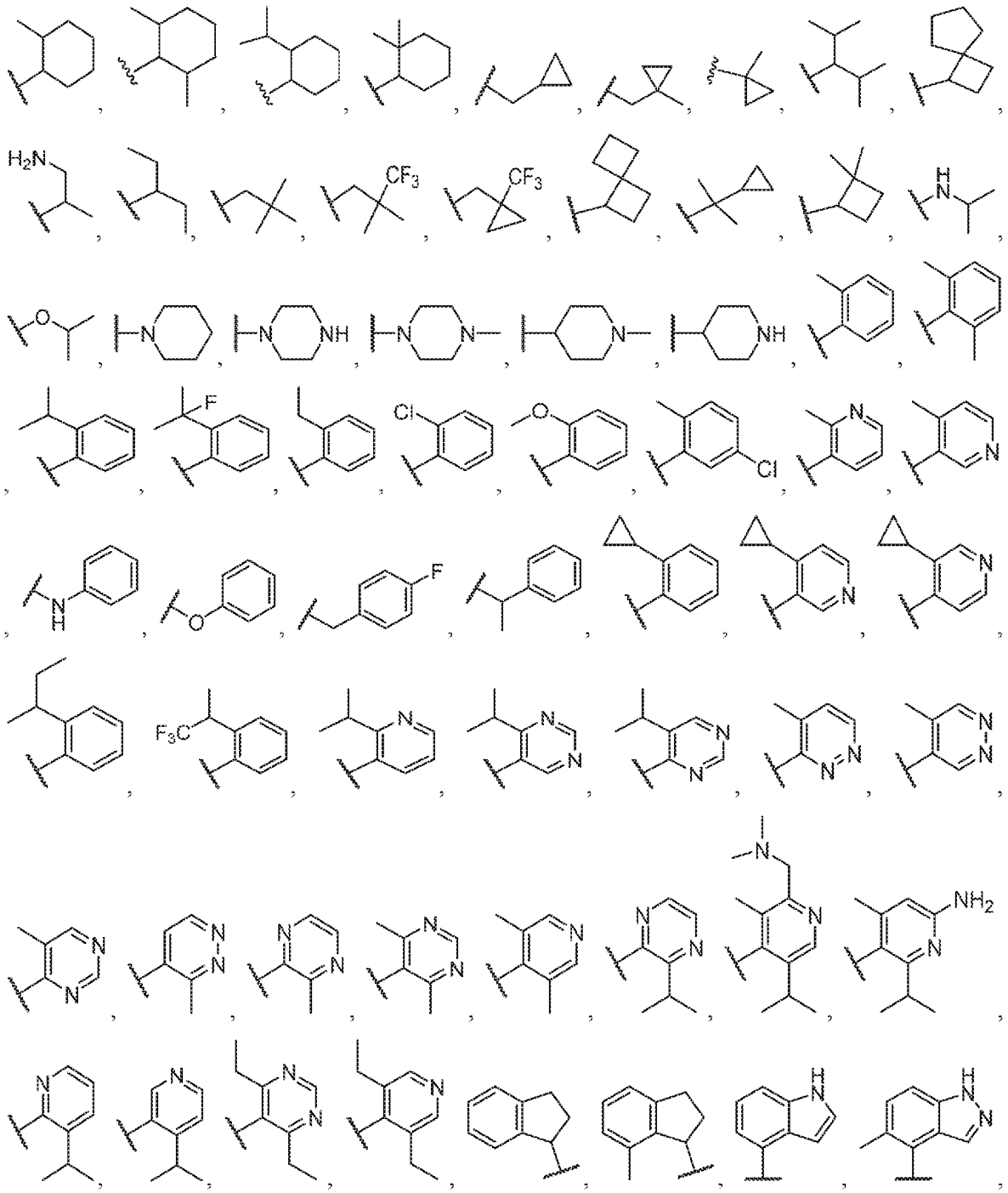
本発明の別の実施形態では、R^8は、Ｈである。

【００６２】

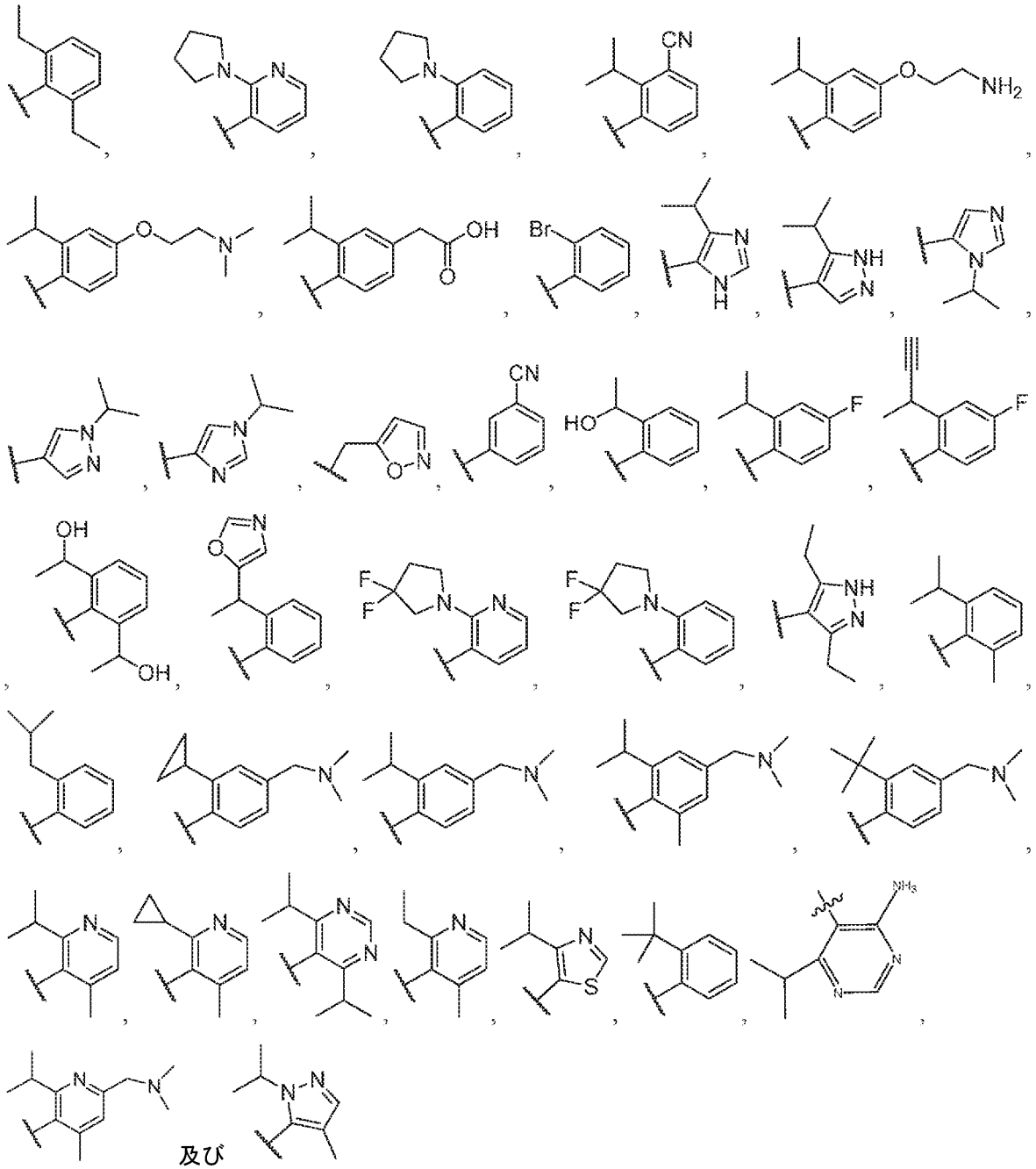
実施形態２２

本発明の別の実施形態では、R^8は、－Ｃ$_{6\sim14}$アリールである。

【００６３】
実施形態２３
本発明の別の実施形態では、R^8は、－$C_{3\sim14}$ヘテロアリールである。
【００６４】
実施形態２４
本発明の別の実施形態では、R^8は、ｉ－Ｐｒ、ｔ－Ｂｕ、フェニル、ベンジル、OCH_3、Ｃｌ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、
【化３３】



【化３４】



及び

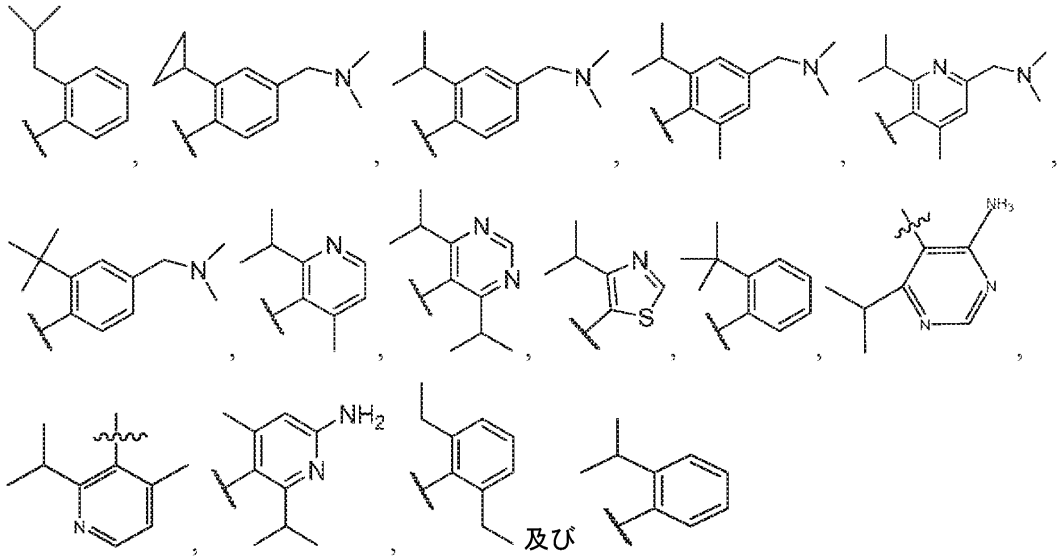
から成る群から選択される。

【００６５】

実施形態２５

本発明の別の実施形態では、Ｒ^{8}は、

【化３５】



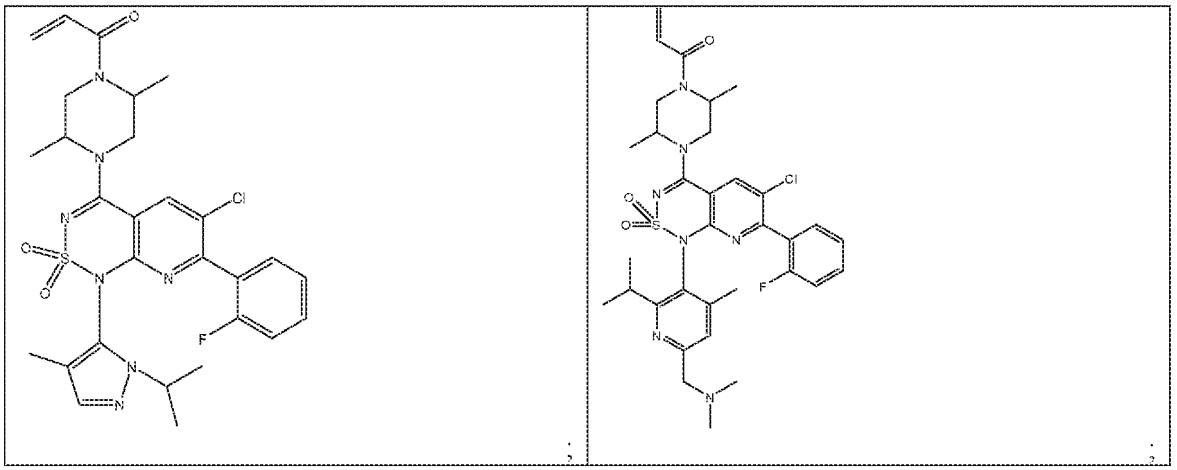
から成る群から選択される。

【００６６】

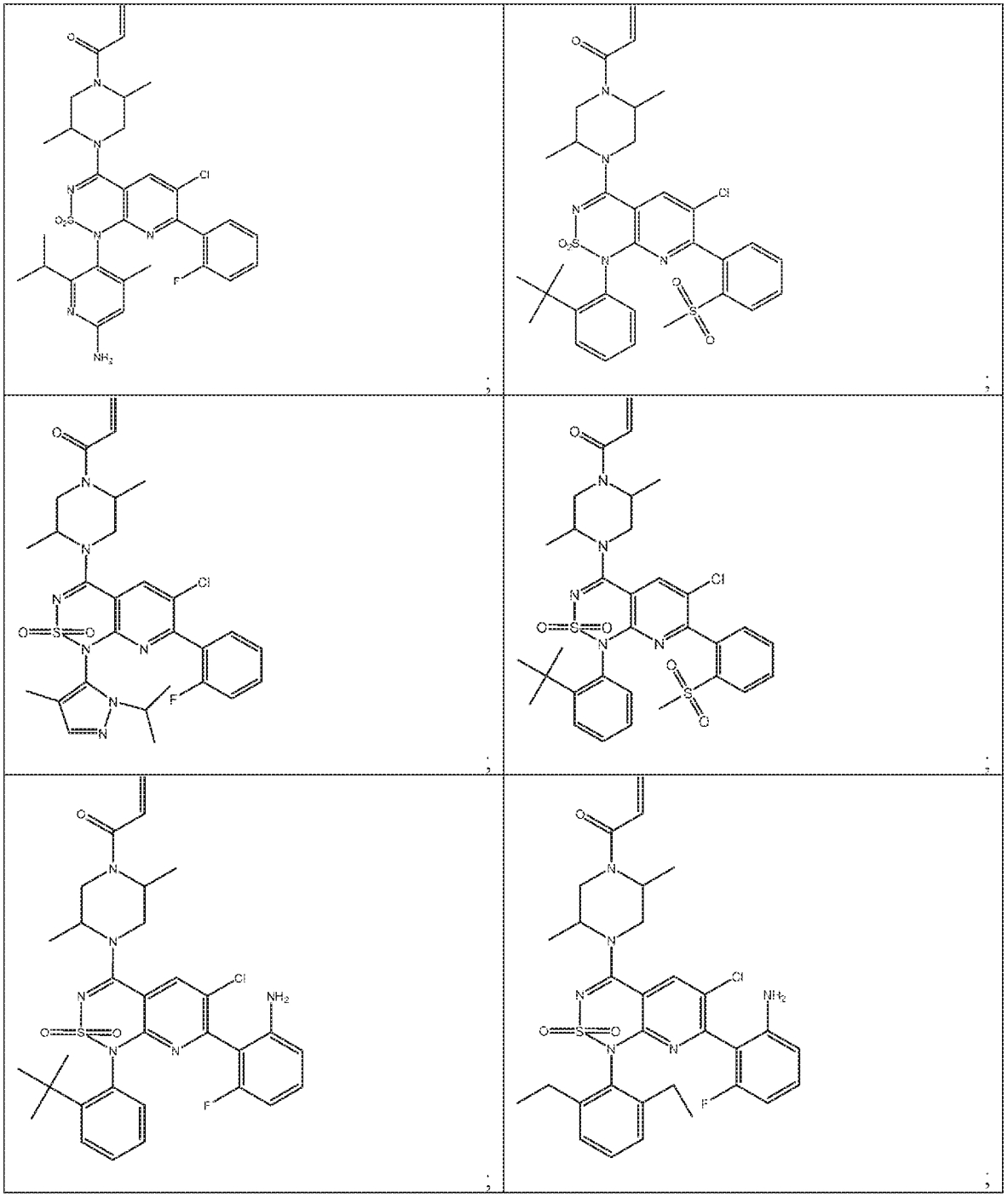
実施形態２６

本発明の別の態様では、本発明は、式：

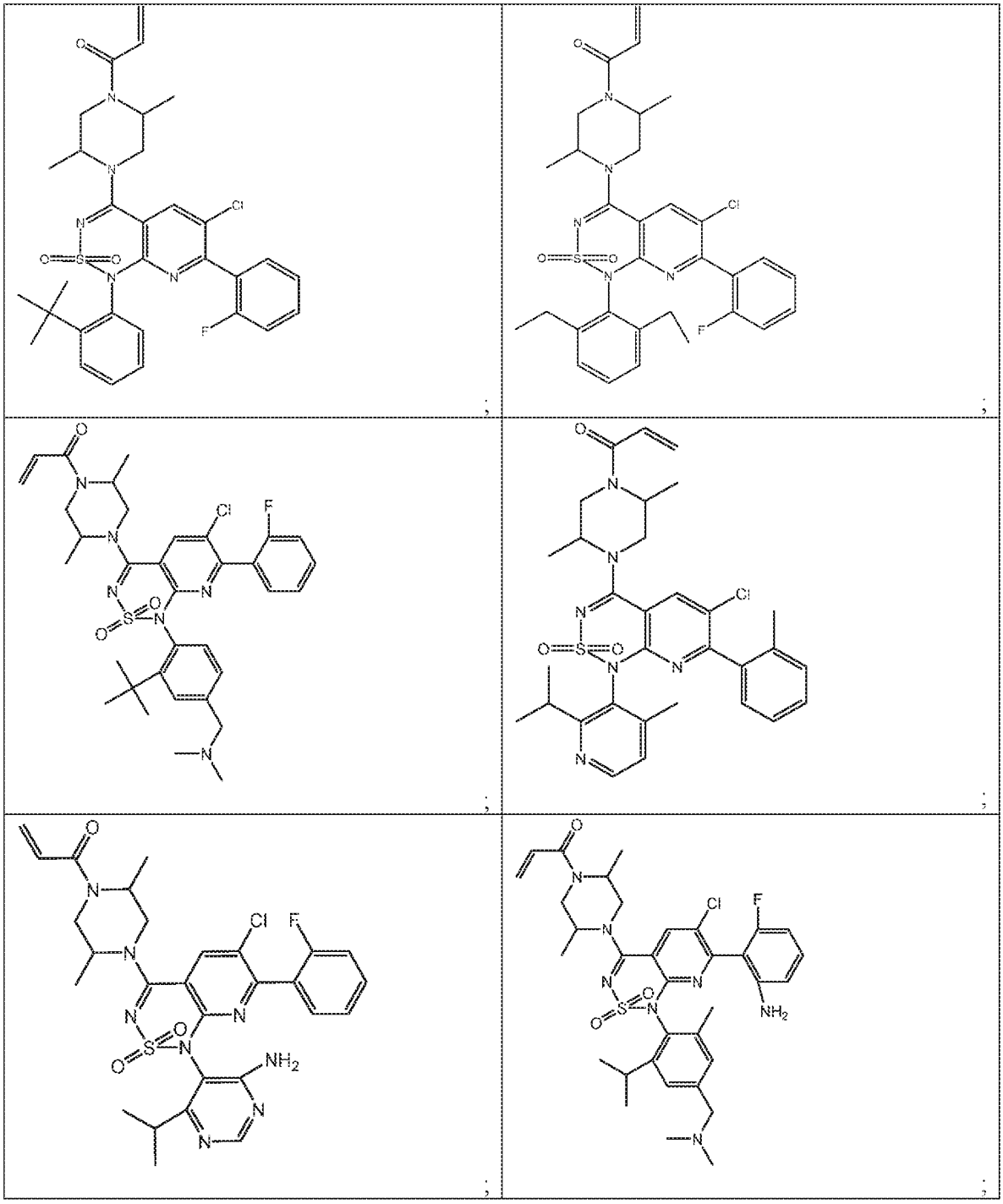
【化３６】



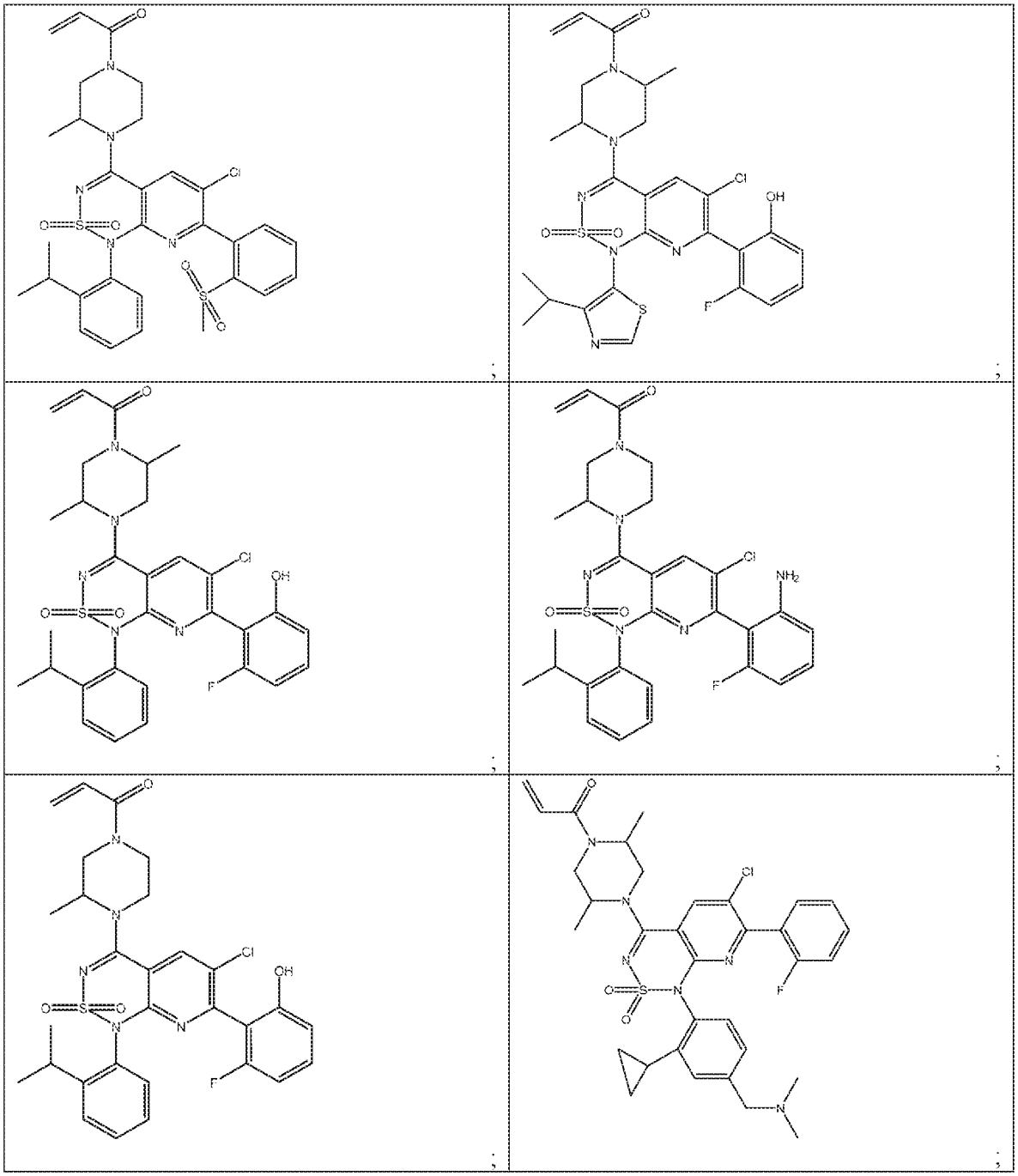
【化３７】



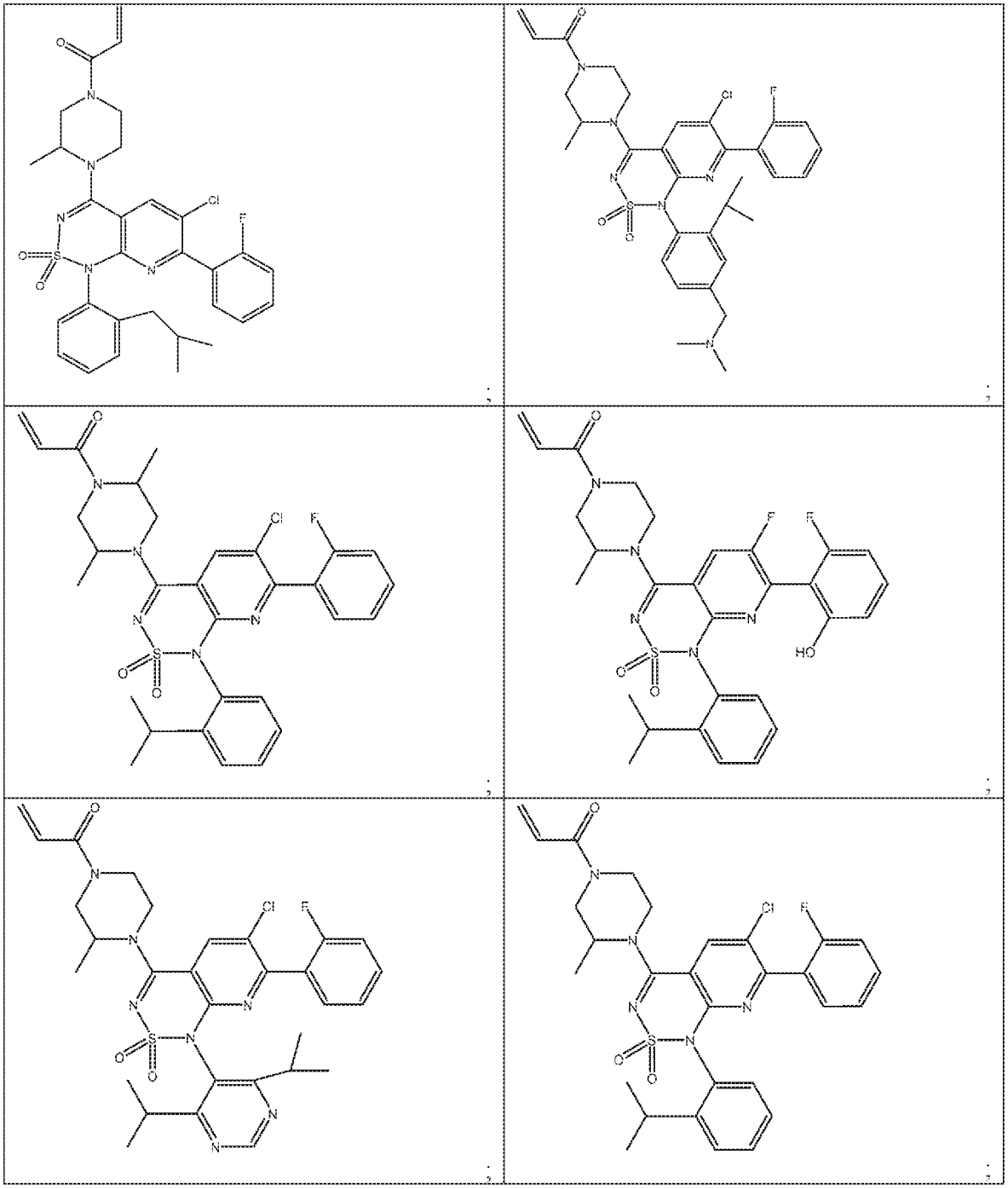
【化３８】



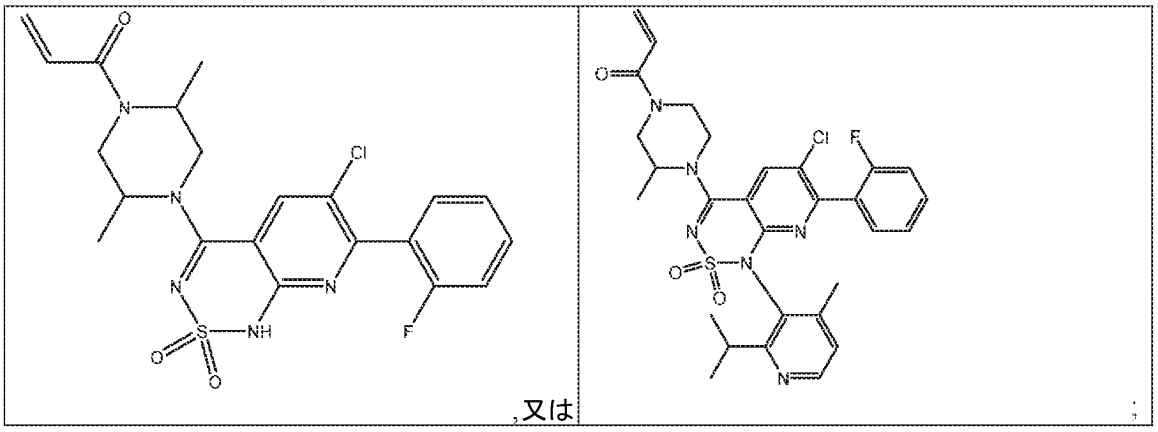
【化３９】



【化４０】



【化４１】



から選択される構造を有する化合物又はその立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【００６７】

実施形態２７

本発明の別の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される塩の形態にある実施例１～２６の何れか１つの化合物を含む。

【００６８】

実施形態２８

本発明の別の実施形態では、本発明は、実施形態１～２７の何れか１つの化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤を含む。

【００６９】

実施形態２９

本発明の別の実施形態では、本発明は、細胞中のＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃを阻害する方法であって、細胞と実施形態１～２８の何れか１つの化合物とを接触させるステップを含む方法を含む。

【００７０】

実施形態３０

本発明の別の実施形態では、本発明は、対象におけるがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１～２９の何れか１つの化合物を対象に投与するステップを含む方法を含む。

【００７１】

実施形態３１

本発明の別の実施形態では、本発明は、実施形態３０に記載の方法であって、がんが、肺がん、膵臓がん又は結腸直腸がんである方法を含む。

【００７２】

実施形態３２

本発明の別の実施形態では、がんは、肺がんである。

【００７３】

実施形態３３

本発明の別の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。

【００７４】

実施形態３４

本発明の別の実施形態では、がんは、膵臓がんである。

【００７５】

実施形態３５
本発明の別の実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。
【００７６】
実施形態３６
本発明の別の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者に治療有効量の追加の薬学的に活性な化合物を投与するステップを含む。
【００７７】
実施形態３７
本発明の別の実施形態では、追加の薬学的に活性な化合物は、抗ＰＤ－１抗体である。
【００７８】
実施形態３８
本発明の別の実施形態では、追加の薬学的に活性な化合物は、ニボルマブである。
【００７９】
実施形態３９
本発明の別の実施形態では、追加の薬学的に活性な化合物はペンブロリズマブである。
【００８０】
実施形態４０
本発明の別の実施形態では、追加の薬学的に活性な化合物は、ＡＭＧ４０４である。
【００８１】
実施形態４１
本発明の別の実施形態では、追加の薬学的に活性な化合物は、ＭＥＫ阻害剤である。
【００８２】
実施形態４２
本発明の別の実施形態では、追加の薬学的に活性な化合物は、ダラツムマブである。
【００８３】
実施形態４３
本発明の別の実施形態では、追加の薬学的に活性な化合物は、ＩＭｉＤである。
【００８４】
実施形態４４
本発明の別の実施形態では、本発明は、対象におけるがんを治療するための、実施形態１～４２の何れか１つに記載の化合物若しくは製剤の使用を含む。
【００８５】
実施形態４５
本発明の別の実施形態では、本発明は、がんを治療するための医薬品の調製における、実施形態１～４２の何れか１つに記載の化合物又は製剤を含む。
【００８６】
実施形態４６
本発明の別の実施形態では、がんは、固形腫瘍である。
【００８７】
医薬組成物、投与及び投与経路
更に、本明細書では、例えば、希釈剤又は担体等の薬学的に許容される賦形剤と共に、本明細書に開示した化合物を含む医薬組成物も提供する。本発明での使用に好適な化合物及び医薬組成物としては、化合物がその意図された目的を達成するのに有効な量で投与できるものが挙げられる。化合物の投与については、以下でより詳細に記載する。
【００８８】
好適な医薬製剤は、投与経路及び所望の投与量に応じて当業者が決定することができる。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１４３５－７１２（１８ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ，１９９０）を参照されたい。製剤は、投与された薬剤の物理的状態、安定性、インビボ放出速度及びインビボ排出速度に影響を及ぼし得る。投

与経路に依存して、好適な用量は、体重、体表面積又は器官サイズに応じて算出され得る。適切な治療用量を決定するために必要である計算の更なる微調整は、特に、本明細書に開示した投与量情報及びアッセイ並びに動物又はヒトの臨床試験で得られた薬物動態データに照らして、必要以上の実験を行わずに当業者によって機械的に行われる。

【００８９】

語句「薬学的に許容される」又は「薬理学的に許容される」は、動物又はヒトに投与される場合の有害なアレルギー性の又は他の不利な反応をもたらさない分子実体及び組成物を指す。本明細書で使用する「薬学的に許容される」は、任意の、且つ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤等を含む。薬学的に活性な物質用のそのような賦形剤の使用は、当技術分野で周知である。任意の従来の媒体又は薬剤が治療組成物と不適合でなければ、治療組成物におけるその使用が意図される。補助的な有効成分も又、本組成物に組み込むことができる。例示的な実施形態では、製剤は、コーンシロップ固体、高オレイン酸ベニバナ油、ココナッツ油、大豆油、Ｌ－ロイシン、リン酸三カルシウム、Ｌ－チロシン、Ｌ－プロリン、Ｌ－リシン酢酸塩、ＤＡＴＥＭ（乳化剤）、Ｌ－グルタミン、Ｌ－バリン、リン酸二カリウム、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－アルギニン、Ｌ－アラニン、グリシン、Ｌ－アスパラギン一水和物、Ｌ－セリン、クエン酸カリウム、Ｌ－トレオニン、クエン酸ナトリウム、塩化マグネシウム、Ｌ－ヒスチジン、Ｌ－メチオニン、アスコルビン酸、炭酸カルシウム、Ｌ－グルタミン酸、Ｌ－シスチン二塩酸塩、Ｌ－トリプトファン、Ｌ－アスパラギン酸、塩化コリン、タウリン、ｍ－イノシトール、硫酸第一鉄、パルミチン酸アスコルビル、硫酸亜鉛、Ｌ－カルニチン、酢酸αトコフェロール、塩化ナトリウム、ナイアシンアミド、トコフェロール混合物、パントテン酸カルシウム、硫酸銅、塩化チアミン塩酸塩、ビタミンＡパルミテート、硫酸マンガン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、葉酸、β－カロテン、ヨウ化カリウム、フィロキノンビオチン、セレン酸ナトリウム、塩化クロム、モリブデン酸ナトリウム、ビタミンＤ３及びシアノコバラミンを含み得る。

【００９０】

化合物は、薬学的に許容される塩として医薬組成物中に存在することができる。本明細書で使用する「薬学的に許容される塩」は、例えば、塩基付加塩及び酸付加塩を含む。

【００９１】

薬学的に許容される塩基付加塩は、アルカリ金属及びアルカリ土類金属又は有機アミン等の金属又はアミンと共に形成され得る。化合物の薬学的に許容される塩は又、薬学的に許容される陽イオンと共に調製され得る。好適な薬学的に許容される陽イオンは、当業者には周知であり、アルカリ、アルカリ土類、アンモニウム及び第四級アンモニウム陽イオンを含む。炭酸塩又は炭酸水素塩も可能である。陽イオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、アンモニウム、カルシウム又は鉄等である。好適なアミンの例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン及びプロカインが挙げられる。

【００９２】

薬学的に許容される酸付加塩としては、無機酸又は有機酸の塩が挙げられる。好適な酸塩の例としては、塩酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、硝酸塩、リン酸塩が挙げられる。他の好適な薬学的に許容される塩は、当業者には周知であり、例えば、ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、酒石酸若しくはマンデル酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸若しくはリン酸；有機カルボン酸、スルホン酸、スルホ酸若しくはホスホ酸又はＮ－置換スルファミン酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、シュウ酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、４－アミノサリチル酸、２－フェノキシ安息香酸、２－アセトキシ安息香酸、エンボニン酸、ニコチン酸又はイソニコチン酸との；

及び天然のタンパク質の合成に関与する２０個のアルファアミノ酸、例えばグルタミン酸若しくはアスパラギン酸等のアミノ酸との、及び又フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン１，２－ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン２－スルホン酸、ナフタレン１，５－ジスルホン酸、２－若しくは３－ホスホグリセリン酸、グルコース６－リン酸、Ｎ－シクロヘキシルスルファミン酸（シクラメートの形成を伴う）との又はアスコルビン酸等の他の酸有機化合物との塩が挙げられる。

【００９３】

本明細書で開示した化合物を含有する医薬組成物は、従来法において、例えば従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠製造、粉末化、乳化、カプセル化、封入又は凍結乾燥プロセスによって製造することができる。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。

【００９４】

経口投与のために、好適な組成物は、本明細書で開示した化合物と、当技術分野で周知の担体等の薬学的に許容される賦形剤とを組み合わせることによって容易に製剤化することができる。そのような賦形剤及び担体は、治療される患者による経口摂取のために、本発明の化合物が錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤等として製剤化されることを可能にする。経口使用のための医薬調製物は、本明細書で開示した化合物を固体賦形剤と共に添加するステップ、任意選択により、得られた混合物を粉砕するステップ、錠剤又は糖衣錠コアを得るために、必要に応じて好適な補助剤を加えた後、顆粒混合物を処理するステップにより得ることができる。好適な賦形剤としては、例えば、充填剤及びセルロース調製物が挙げられる。必要に応じて崩壊剤を加えることができる。薬学的に許容される成分は、様々なタイプの製剤について周知であり、例えば結合剤（例えば、天然又は合成ポリマー）、潤滑剤、界面活性剤、甘味料及び香味剤、コーティング剤、保存剤、染料、増粘剤、アジュバント、抗菌剤、抗酸化剤及び様々な製剤タイプのための担体であり得る。

【００９５】

治療有効量の本明細書で開示した化合物が経口投与される場合、組成物は、典型的には、固体（例えば、錠剤、カプセル、丸剤、粉末若しくはトローチ）又は液体製剤（例えば、水性懸濁液、溶液、エリキシル若しくはシロップ）の形態にある。

【００９６】

錠剤形態で投与される場合、組成物は、ゼラチン若しくはアジュバント等の機能性固体及び／又は機能性固体担体を更に含有することができる。錠剤、カプセル及び粉末は、約１～約９５％の化合物、好ましくは約１５～約９０％の化合物を含有することができる。

【００９７】

液剤又は懸濁剤の形態で投与される場合、水、石油又は動物若しくは植物起源の油等の機能性液体及び／又は機能性液体担体を加えることができる。組成物の液剤形態は、生理食塩水溶液、糖アルコール溶液、デキストロース若しくは他の糖類溶液又はグリコールを更に含むことができる。液剤又は懸濁剤の形態で投与する場合、組成物は、約０．５～約９０重量％の本明細書に開示した化合物、好ましくは約１～約５０％の本明細書に開示した化合物を含有することができる。考えられる一実施形態では、液体担体は、非水性又は実質的に非水性である。液体形態での投与では、組成物は、投与の直前に溶解又は懸濁する迅速溶解性固体製剤として供給され得る。

【００９８】

治療有効量の本明細書で開示した化合物を静脈、皮膚又は皮下注射によって投与する場合、組成物は、パイロジェンフリーの非経口的に許容される水溶液の形態にある。ｐＨ、等張性、安定性等を十分に考慮した、このような非経口的に許容される溶液の調製は、当技術分野の技術の範囲内である。静脈、皮膚又は皮下注射用の好ましい組成物は、典型的には、本明細書で開示した化合物に加えて等張性ビヒクルを含有する。そのような組成物は、ヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤と適切に混合された水中の遊離塩基又は薬理学的に許容される塩の溶液として投与するために調製され得る。グリセロール、液

体ポリエチレングリコール及びそれらの混合物中並びに油中で分散液を調製することもできる。保存及び使用の通常の条件下において、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するために任意選択により保存剤を含有することができる。

【００９９】

注射用組成物は、無菌の注射用の液剤、懸濁剤又は分散剤を即時に調製するための無菌の水溶液、懸濁液又は分散液及び無菌の粉末を含むことができる。全ての実施形態において、この形態は、無菌でなければならず、且つ容易な通針性が存在する程度まで流体でなければならない。それは、製造及び貯蔵条件下で安定でなければならず、任意選択により保存剤を含めることにより、細菌及び真菌等の微生物の汚染作用に対抗しなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール等）、それらの好適な混合物及び植物油を含有する溶媒又は分散媒であり得る。考えられる一実施形態では、担体は、非水性又は実質的に非水性である。適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティング剤の使用、分散液の実施形態の場合に必要とされる粒径の維持及び界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサール等によってもたらすことができる。多くの実施形態では、等張化剤、例えば糖又は塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延する作用物質、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの組成物中での使用によってもたらすことができる。

【０１００】

無菌の注射剤は、上で列記した種々の必要な他の成分と共に、必要量の活性化合物を適当な溶媒に組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製される。一般的に、分散液は、基本の分散媒体及び上で列挙した成分からの所望の他の成分を含有する無菌のビヒクルに、滅菌された様々な活性成分を組み込むことによって調製される。無菌の注射剤を調製するための無菌粉末の実施形態では、好ましい調製方法は、予め滅菌濾過したその溶液から活性成分と任意の追加の所望の成分の粉末を生じさせる真空乾燥及びフリーズドライの手法である。

【０１０１】

徐放性又は持続放出性製剤は、消化管内の体液と接触している活性化合物の制御された放出を行い、且つ血漿中の活性化合物に関して実質的に一定且つ有効なレベルを提供するためにも調製され得る。例えば、放出は、溶解、拡散及びイオン交換の１つ以上によって制御することができる。更に、徐放性アプローチは、消化管内の可飽和経路又は制限経路を介した吸収を増強し得る。例えば、化合物は、この目的のために、生分解性ポリマー、水溶性ポリマー又は両方の混合物と、任意選択により好適な界面活性剤とのポリマーマトリックスに包埋され得る。包埋とは、これに関連して、ポリマーのマトリックス中に微粒子を組み込むことを意味することができる。制御放出製剤は、既知の分散又はエマルジョンコーティング技術を介する分散微粒子又は乳化微小液滴のカプセル化によっても得られる。

【０１０２】

吸入による投与では、本発明の化合物は、好適な噴射剤を使用して、加圧パック又はネブライザーからのエアロゾルスプレー提供の形態で好都合に送達される。加圧エアロゾルの実施形態では、用量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定することができる。吸入器又は注入器で使用するための例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物と、ラクトース又はデンプン等の好適な粉末基剤との粉末混合物を含有するように製剤化することができる。

【０１０３】

本明細書で開示した化合物は、注射による（例えば、ボーラス注射又は連続注入による）非経口投与のために製剤化することができる。注射用製剤は、保存剤を添加した単位剤形（例えば、アンプル又は多用量容器）で提供することができる。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤又は乳剤等の形態を取ることができ、懸濁化剤、安定剤及び

／又は分散剤等の製剤化剤を含有することができる。
【０１０４】
非経口投与のための医薬製剤には、水溶性形態にある化合物の水溶液が含まれる。更に、化合物の懸濁剤は、適切な油性注射懸濁剤として調製することができる。好適な親油性溶媒又はビヒクルとしては、脂肪油又は合成脂肪酸エステルが挙げられる。水性注射懸濁剤は、懸濁剤の粘度を増加させる物質を含有することができる。任意選択的に、懸濁剤は、化合物の溶解度を増加させ、高度に濃縮された溶液の調製を可能にする好適な安定剤又は薬剤も含有し得る。代わりに、本発明の組成物は、使用前に好適なビヒクル（例えば、無菌のパイロジェンフリー水）で構成するための粉末形態であり得る。
【０１０５】
本明細書で開示した化合物は、坐薬又は停留浣腸（例えば、従来の坐薬基剤を含有する）等の直腸用組成物中に製剤化することもできる。先述した製剤に加えて、化合物は、デポ剤として製剤化することもできる。このような長時間作用の製剤は、（例えば、皮下又は筋肉内）注入によって又は筋肉内注射によって投与することができる。従って、例えば、化合物は、好適なポリマー若しくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳剤として）又はイオン交換樹脂で製剤化することができ、或いは難溶性誘導体、例えば難溶性の塩として製剤化することができる。
【０１０６】
特に、本明細書で開示した化合物は、デンプン若しくはラクトース等の賦形剤を含有する錠剤の形態において、単独で若しくは賦形剤との混合物のカプセル若しくはオビュール剤において、又は香味剤若しくは着色剤を含有するエリキシル剤若しくは懸濁液の形態において経口、口腔内又は舌下投与され得る。そのような液体製剤は、懸濁化剤等の薬学的に許容される添加剤を用いて調製することができる。化合物は、非経口的に、例えば静脈内、筋肉内、皮下又は冠動脈内に注射することもできる。非経口投与のために、化合物は、溶液を血液と等張にするために、他の物質、例えば塩又はマンニトール若しくはグルコース等の糖アルコールを含有することができる無菌水溶液の形態で最もよく使用される。
【０１０７】
獣医学的使用のために、本明細書で開示した化合物は、通常の獣医学的な実践に従い、適切に許容される製剤として投与される。獣医は、特定の動物に最も適切な投与計画及び投与経路を容易に決定することができる。
【０１０８】
一部の実施形態では、ＫＲＡＳ関連障害の治療において、本明細書で開示した化合物を単独で、又はそのような疾患の治療のために従来使用される別の薬剤若しくは介入と組み合わせて使用する、そのような治療に必要な全ての成分は、キットにパッケージ化することができる。具体的には、本発明は、本明細書で開示した化合物、並びに前記薬剤の送達可能な形態を調製するための緩衝液及び他の成分を含む薬剤並びに／又はそのような薬剤を送達するための器具、並びに／又は本明細書で開示した化合物との併用療法で使用される任意の薬剤、並びに／又は薬剤と共にパッケージ化された疾患の治療のための説明書のパッケージ化されたセットを含む、疾患の治療介入で使用するキットを提供する。説明書は、印刷された紙又はコンピュータ可読の磁気若しくは光学媒体等の任意の有形媒体に固定されるか、又はインターネットを介してアクセス可能なワールドワイドウェブのページ等のリモートコンピュータのデータソースを参照する説明書であり得る。
【０１０９】
「治療有効量」は、治療される対象の現存する症状を治療するか、進行を防止するか、又は軽減するのに有効な量を意味する。有効量の決定は、特に本明細書で提供する詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、「治療有効用量」は、所望の効果をもたらす化合物の量を指す。例えば、好ましい一実施形態では、治療有効量の本明細書で開示した化合物は、対照と比較してＫＲＡＳ活性を少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なく

とも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％又は少なくとも９０％減少させる。

【０１１０】

投与される化合物の量は、治療される対象、対象の年齢、健康、性別及び体重、同時治療の種類（存在する場合）、疾患の重症度、所望の効果の性質、治療の様式及び頻度並びに処方する医師の判断に依存し得る。投与の頻度は、動脈の酸素圧力に対する薬力学的効果にも依存し得る。しかしながら、最も好ましい投与量は、必要以上の実験を行うことなく、当業者によって理解及び決定できるような量を個々の対象に合わせて調整することができる。これは、通常、標準用量の調節（例えば、患者が軽量体重である場合の用量の低減）を含む。

【０１１１】

個々の必要性は、変化するが、化合物の有効量の最適範囲の決定は、当技術分野の技術の範囲内である。本明細書で同定される状態及び障害の治癒的又は予防的治療におけるヒトへの投与では、例えば、本発明の化合物の典型的な投与量は、約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日～約５０ｍｇ／ｋｇ／日、例えば、少なくとも０．０５ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．０８ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．１ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．２ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．３ｍｇ／ｋｇ、少なくとも０．４ｍｇ／ｋｇ、又は少なくとも０．５ｍｇ／ｋｇ、及び好ましくは５０ｍｇ／ｋｇ以下、４０ｍｇ／ｋｇ以下、３０ｍｇ／ｋｇ以下、２０ｍｇ／ｋｇ以下、又は１０ｍｇ／ｋｇ以下とすることができ、これは、例えば、約２．５ｍｇ／日（０．５ｍｇ／ｋｇ×５ｋｇ）～約５０００ｍｇ／日（５０ｍｇ／ｋｇ×１００ｋｇ）であり得る。例えば、本化合物の投与量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ／日～約５０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日～約１０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日～約５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日～約３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０７ｍｇ／ｋｇ／日～約３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０９ｍｇ／ｋｇ／日～約３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日～約０．１ｍｇ／ｋｇ／日、約０．１ｍｇ／ｋｇ／日～約１ｍｇ／ｋｇ／日、約１ｍｇ／ｋｇ／日～約１０ｍｇ／ｋｇ／日、約１ｍｇ／ｋｇ／日～約５ｍｇ／ｋｇ／日、約１ｍｇ／ｋｇ／日～約３ｍｇ／ｋｇ／日、約３ｍｇ／日～約５００ｍｇ／日、約５ｍｇ／日～約２５０ｍｇ／日、約１０ｍｇ／日～約１００ｍｇ／日、約３ｍｇ／日～約１０ｍｇ／日又は約１００ｍｇ／日～約２５０ｍｇ／日であり得る。このような用量は、単回用量で投与され得るか又は複数回用量に分割され得る。

【０１１２】

ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤の使用方法

本開示は、ＲＡＳ媒介性細胞シグナル伝達を阻害する方法であって、細胞と有効量の本明細書で開示した１種以上の化合物とを接触させるステップを含む方法を提供する。ＲＡＳ媒介性シグナル伝達の阻害は、当技術分野で知られる広範囲の種々の方法によって評価し、証明することができる。非限定的な例としては、（ａ）ＲＡＳのＧＴＰａｓｅ活性の減少；（ｂ）ＧＴＰ結合親和性の減少又はＧＤＰ結合親和性の増加；（ｃ）ＧＴＰのＫオフの増加又はＧＤＰのＫオフの減少；（ｄ）ｐＭＥＫ、ｐＥＲＫ又はｐＡＫＴレベルの減少等、ＲＡＳ経路下流のシグナル伝達分子のレベルの減少；及び／又は（ｅ）Ｒａｆを含むが、これに限定されない下流のシグナル伝達分子へのＲＡＳ複合体の結合の減少を示すことが挙げられる。上記の１つ以上を決定するために、キット及び市販のアッセイを利用することができる。

【０１１３】

本開示は、Ｇ１２Ｃ　ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳの突然変異によって引き起こされた状態（例えば、がん）を含むが、これらに限定されない疾患状態を治療するために本開示の化合物若しくは医薬組成物を使用する方法も提供する。

【０１１４】

一部の実施形態では、がんを治療する方法であって、本明細書で開示した化合物を含む前述の医薬組成物の何れかの有効量をそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、がんは、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１

２Ｃの突然変異によって媒介される。様々な実施形態では、がんは、膵臓がん、結腸直腸がん又は肺がんである。一部の実施形態では、がんは、胆のうがん、甲状腺がん及び胆管がんである。

【０１１５】

一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象における障害を治療する方法であって、対象がＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの突然変異を有するかどうかを決定するステップ、対象がＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの突然変異を有すると決定される場合、治療有効量の本明細書で開示した少なくとも１つの化合物又はその薬学的に許容されるその塩を対象に投与するステップを含む方法を提供する。

【０１１６】

開示した化合物は、足場非依存性の細胞増殖を阻害し、従って腫瘍の転移を阻害する可能性を有する。従って、本開示の別の実施形態は、腫瘍転移を阻害するための方法であって、有効量の本明細書で開示した化合物を投与するステップを含む方法を提供する。

【０１１７】

ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの突然変異は、血液悪性腫瘍（例えば、血液、骨髄及び／又はリンパ節を冒すがん）でも同定されている。従って、特定の実施形態は、血液悪性腫瘍の治療を必要とする患者への開示した（例えば、医薬組成物の形態にある）化合物の投与に関する。そのような悪性腫瘍としては、白血病及びリンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物は、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性単球性白血病（ＡＭｏＬ）及び／又は他の白血病等の疾患の治療に使用することができる。他の実施形態では、化合物は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫の全てのサブタイプ等のリンパ腫の治療に有用である。様々な実施形態では、化合物は、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症等の形質細胞悪性腫瘍の治療に有用である。

【０１１８】

腫瘍若しくはがんがＧ１２Ｃ　ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳの突然変異を含むかどうかの決定は、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳタンパク質をコードするヌクレオチド配列を評価することによって、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳタンパク質のアミノ酸配列を評価することによって、又は推定ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳ突然変異体タンパク質の特性を評価することによって行うことができる。野生型ヒトＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳの配列は当該技術分野で周知である（例えば、アクセッション番号ＮＰ２０３５２４）。

【０１１９】

ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳのヌクレオチド配列の突然変異を検出する方法は、当業者に周知である。これらの方法には、ポリメラーゼ連鎖反応－制限酵素断片長多型（ＰＣＲ－ＲＦＬＰ）アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応－一本鎖立体配座多型（ＰＣＲ－ＳＳＣＰ）アッセイ、リアルタイムＰＣＲアッセイ、ＰＣＲシーケンシング、変異体対立遺伝子特異的ＰＣＲ増幅（ＭＡＳＡ）アッセイ、直接配列決定、プライマー伸長反応、電気泳動、オリゴヌクレオチド連結アッセイ、ハイブリダイゼーションアッセイ、ＴａｑＭａｎアッセイ、ＳＮＰ遺伝子型決定アッセイ、高分解能融解アッセイ及びマイクロアレイ分析が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、試料が、リアルタイムＰＣＲによって、Ｇ１２Ｃ　ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳの突然変異について評価される。リアルタイムＰＣＲでは、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの突然変異に特異的な蛍光プローブが使用される。突然変異が存在すると、プローブは結合し、蛍光が検出される。一部の実施形態では、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの突然変異は、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳの遺伝子中の特定の領域（例えば、エクソン２及び／又はエクソン３）の直接シーケンシング法を用いて同定される。この手法は、配列決定された領域の全ての可能性がある突然変異を同定する。

【０１２０】

ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳタンパク質における突然変異を検出する方法は、当業者には公知である。これらの方法は、変異タンパク質に特異的な結合剤（例えば、抗体）、タンパク質の電気泳動法及びウェスタンブロット法並びにペプチドの直接シーケンシングを使用する、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳの突然変異体の検出を含むが、これらに限定されない。

【０１２１】

腫瘍若しくはがんがＧ１２Ｃ　ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ若しくはＮＲＡＳの突然変異を含むかどうかを決定する方法は、様々な試料を使用することができる。一部の実施形態では、試料は、腫瘍又はがんを有する対象から採取される。一部の実施形態では、試料は、新鮮な腫瘍／がん試料である。一部の実施形態では、試料は、冷凍された腫瘍／がん試料である。一部の実施形態では、試料は、ホルマリン固定パラフィン包埋試料である。一部の実施形態では、試料は、循環腫瘍細胞（ＣＴＣ）試料である。一部の実施形態では、試料は、細胞溶解物へ処理される。一部の実施形態では、試料は、ＤＮＡ又はＲＮＡへ処理される。

【０１２２】

本開示は又、哺乳動物における過剰増殖性障害を治療する方法であって、治療有効量の本明細書で開示した化合物又はその薬学的に許容される塩を前記哺乳動物に投与するステップを含む方法に関する。一部の実施形態では、前記方法は、急性骨髄性白血病、青年期のがん、小児副腎皮質がん、ＡＩＤＳ関連がん（例えば、リンパ腫及びカポジ肉腫）、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定形奇形腫、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫、胚芽腫、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸がん、小児がん、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性疾患、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、肝外非浸潤性乳管がん（ＤＣＩＳ）、胚芽腫、ＣＮＳがん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼のがん、骨線維性組織球腫、胆のうがん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、ヘアリー細胞白血病、頭頸部がん、心臓腫瘍、肝臓がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、腎臓がん、喉頭がん、口唇がん及び口腔がん、肝臓がん、上皮内小葉がん（ＬＣＩＳ）、肺がん、リンパ腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部がん、中線管がん、口腔がん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、多発性骨髄腫、メルケル細胞がん、悪性中皮腫、骨の悪性線維性組織球腫及び骨肉腫、鼻腔及び副鼻腔がん、鼻咽腔がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、口腔がん、口唇及び口腔がん、口腔咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、移行細胞がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん、胃がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、Ｔ細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫及び胸腺がん、甲状腺がん、腎盂及び尿管の移行細胞がん、絨毛性腫瘍、小児の異常がん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん又はウイルス誘発がん等のがんに罹患した対象の治療に関する。一部の実施形態では、前記方法は、皮膚の良性過形成（例えば、乾癬）、再狭窄、又は前立腺（例えば、良性前立腺肥大（ＢＰＨ））等の非がん性過剰増殖性障害の治療に関する。

【０１２３】

一部の実施形態では、治療法は肺がんを治療する方法であって、それを必要とする対象に有効量の上記の化合物（又はそれを含む医薬組成物）の何れかを投与するステップを含む方法に関する。特定の実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、例えば、腺がん、扁平上皮細胞肺がん又は大細胞肺がんである。一部の実施形態では、肺がんは、小細胞肺がんである。開示した化合物によって治療可能な他の肺がんには、腺管腫瘍

、カルチノイド腫瘍及び未分化がん腫が含まれるが、これらに限定されない。

【０１２４】

本開示は、タンパク質を有効量の本開示の化合物と接触させるステップにより、Ｇ１２Ｃ突然変異体であるＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳタンパク質の活性を調節する方法を更に提供する。調節は、タンパク質の活性を阻害するか又は活性化させることができる。一部の実施形態では、本開示は、Ｇ１２Ｃ突然変異体であるＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳタンパク質を有効量の本開示の化合物と溶液中で接触させるステップにより、タンパク質の活性を阻害する方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、対象のタンパク質を発現する細胞、組織又は器官を接触させるステップにより、Ｇ１２Ｃ突然変異体であるＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳタンパク質の活性を阻害する方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、有効量の本開示の化合物を対象に投与することにより、限定されないが、げっ歯類及び哺乳類（例えば、ヒト）を含む対象のタンパク質の活性を阻害する方法を提供する。一部の実施形態では、調節のパーセンテージは、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％を超える。一部の実施形態では、阻害のパーセンテージは、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％を超える。

【０１２５】

一部の実施形態では、本開示は、細胞中でＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの活性を阻害する方法であって、前記細胞とＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの前記細胞中での活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させるステップによる方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、組織内でＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの活性を阻害する方法であって、前記組織とＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの前記組織内での活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させるステップによる方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、器官内でＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの活性を阻害する方法であって、前記器官とＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの前記器官内での活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させるステップによる方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、動物の体内でのＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの活性を阻害する方法であって、前記動物とＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの前記動物体内での活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させるステップによる方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、哺乳動物の体内でＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの活性を阻害する方法であって、前記哺乳動物とＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの前記哺乳動物体内での活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させるステップによる方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ヒトの体内でＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの活性を阻害する方法であって、前記ヒトとＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの前記ヒト体内での活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物とを接触させるステップによる方法を提供する。本開示は、そのような治療を必要とする対象の体内において、ＫＲＡＳ、ＨＲＡＳ又はＮＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ活性によって媒介される疾患を治療する方法を提供する。

【０１２６】

併用療法：

本開示は、他の経路若しくは同じ経路の他の成分を調節することが知られている薬剤又は更に標的酵素の重複するセットが本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される、併用療法の方法も提供する。一態様では、そのような治療は、相乗的又は相加的な治療効果を提供するために、本開示の１種以上の化合物と化学療法剤、治療抗体及び放射線治療との組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０１２７】

現在、多くの化学療法剤が当技術分野で知られており、本開示の化合物と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソ

メラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤、抗ホルモン剤、血管形成阻害剤及び抗アンドロゲン剤から成る群から選択される。非限定的な例は、化学療法薬、細胞毒性剤及びＧｌｅｅｖｅｃ（登録商標）（イマチニブメシラート）、Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（登録商標）（カルフィルゾミブ）、Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標）（ボルテゾミブ）、Ｃａｓｏｄｅｘ（ビカルタミド）、Ｉｒｅｓｓａ（登録商標）（ゲフィチニブ）、Ｖｅｎｃｌｅｘｔａ（商標）（ベネトクラクス）及びＡｄｒｉａｍｙｃｉｎ（商標）（ドキソルビシン）等の非ペプチド小分子、並びに化学療法薬の宿主である。化学療法薬の非限定的な例としては、チオテパ及びシクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（商標））等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン等のアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ及びウレドーパ等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチルオロメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロシクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン等のニトロソ尿素；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン（アンスラマイシン）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、Ｃａｓｏｄｅｘ（商標）、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトロフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン等の抗生物質；メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）等の代謝拮抗剤；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキセート等の葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスリジン等のピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎剤；フロリン酸等の葉酸補給剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン、例えば、パクリタキセル及びドセタキセル；レチノイン酸；エスペラマイシン；カペシタビン；並びに上記の何れかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体が挙げられる。

【０１２８】

更に、好適な化学療法細胞コンディショナーとして含まれるのは、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するために作用する、例えばタモキシフェン、（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（商標））、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害４（５）－イミダゾール、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ　１１７０１８、オナプリストン及びトレミフェン（フェアストン）を含む抗エストロゲン；並びにフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリン等の抗アンドロゲン；クロラムブ

シル；ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチン等のプラチナ類似体；ビンブラスチン；プラチナ；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトマイシンＣ；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；カンプトテシン－１１（ＣＰＴ－１１）；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ　２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）等の抗ホルモン剤である。

【０１２９】

所望であれば、本開示の化合物又は医薬組成物は、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）、Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標）、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、Ｔａｘｏｌ（登録商標）、Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標）、Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標）、ＡＢＶＤ、ＡＶＩＣＩＮＥ、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アデカツムマブ、１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジン、アルボシジブ、３－アミノピリジン－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗ＣＤ２２免疫毒素、抗腫瘍薬、抗腫瘍性ハーブ、アパジコン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、ＢＩＢＷ２９９２、ビリコダール、ブロスタリシン、ブリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、ＣＢＶ（化学療法）、カリクリン、細胞周期非特異的抗腫瘍剤、ジクロロ酢酸、ジスコデルモリド、エルサミトルシン、エノシタビン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エクサテカン、エクシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、ホスフェストロール、ＩＣＥ化学療法レジメン、ＩＴ－１０１、イメキソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダール、ラロタキセル、レナリドミド、ルカントーン、ルルトテカン、マホスファミド、ミトゾロミド、ナホキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタキセル、ＰＡＣ－１、ポーポー、ピキサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベカマイシン、レシキモド、ルビテカン、ＳＮ－３８、サリノスポラミドＡ、サパシタビン、スタンフォードＶ、スワインソニン、タラポルフィン、タリキダール、テガフール－ウラシル、テモダール、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス（２－クロロエチル）アミン、トロキサシタビン、ウラムスチン、バジメザン、ビンフルニン、ＺＤ６１２６又はゾスキダル等の一般に処方されている抗がん剤と併用することができる。

【０１３０】

本開示は更に、哺乳動物の異常な細胞増殖を阻害するために、又は過剰増殖障害を治療するために、本明細書で提供する化合物若しくは医薬組成物と放射線療法とを併用する方法に関する。放射線療法を施すための手法は、当技術分野で公知であり、それらの手法は、本明細書に記載の併用療法で使用することができる。この併用療法における本開示の化合物の投与は、本明細書に記載のようにして決定することができる。

【０１３１】

放射線療法は、外部ビーム療法、内部放射線療法、組織内照射、定位放射線手術、全身放射線療法、放射線療法及び永続的若しくは一時的組織内小線源療法を含む、数種の方法のうちの１つ、又はこれらの方法の組み合わせによって施すことができるが、これらに限定されない。本明細書で使用する用語「小線源療法」は、腫瘍若しくは他の増殖性組織疾患部位の、又はその付近で身体に挿入された、空間的に制限された放射性物質によって送達される放射線療法を指す。この用語は、制限なく、放射性同位元素（例えば、Ａｔ－２１１、Ｉ－１３１、Ｉ－１２５、Ｙ－９０、Ｒｅ－１８６、Ｒｅ－１８８、Ｓｍ－１５３、Ｂｉ－２１２、Ｐ－３２及びＬｕの放射性同位元素）への曝露を含むことが意図されている。本開示の細胞コンディショナーとして使用するために好適な放射線源は、固体及び液体の両方を含む。非限定的な例として、放射線源は、固体源としてのＩ－１２５、Ｉ－１３１、Ｙｂ－１６９、Ｉｒ－１９２、固体源としてのＩ－１２５等の放射性核種又は光子、β粒子、γ線若しくは他の治療線を放出する他の放射性核種であり得る。放射性物質は、放射性核種の任意の溶液、例えばＩ－１２５若しくはＩ－１３１の溶液から作製される流体であり得るか、又は放射性流体は、Ａｕ－１９８、Ｙ－９０等の固体放射性核種の

微小粒子を含む好適な流体のスラリーを使用して製造され得る。更に、放射性核種は、ゲル又は放射性のミクロスフェアとして具体化することができる。

【０１３２】

本開示の化合物又は医薬組成物は、抗血管形成剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、解糖阻害剤又はオートファジー阻害剤から選択されるある量の１種以上の物質と組み合わせて使用することができる。

【０１３３】

ＭＭＰ－２（マトリックス－メタロプロテイナーゼ２）阻害剤、ＭＭＰ－９（マトリックス－メタロプロテイナーゼ９）阻害剤及びＣＯＸ－１１（シクロオキシゲナーゼ１１）阻害剤等の抗血管形成剤は、本開示の化合物及び本明細書に記載の医薬組成物と併用することができる。抗血管形成剤には、例えば、ラパマイシン、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９）、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、ソラフェニブ、スニチニブ及びベバシズマブが含まれる。有用なＣＯＸ－ＩＩ阻害剤の例としては、アレコキシブ、バルデコキシブ及びロフェコキシブが挙げられる。有用なマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の例は、国際公開第９６／３３１７２号パンフレット、同第９６／２７５８３号パンフレット、欧州特許出願公開第０８１８４４２号明細書、同第１００４５７８号明細書、国際公開第９８／０７６９７号パンフレット、同第９８／０３５１６号パンフレット、同第９８／３４９１８号パンフレット、同第９８／３４９１５号パンフレット、同第９８／３３７６８号パンフレット、同第９８／３０５６６号パンフレット、欧州特許出願公開第６０６０４６号明細書、同第９３１７８８号明細書、国際公開第９０／０５７１９号パンフレット、同第９９／５２９１０号パンフレット、同第９９／５２８８９号パンフレット、同第９９／２９６６７号パンフレット、同第１９９９００７６７５号パンフレット、欧州特許出願公開第１７８６７８５号明細書、同第１１８１０１７号明細書、米国特許出願公開第２００９００１２０８５号明細書、同第５８６３　９４９号明細書、同第５８６１５１０号明細書及び欧州特許出願公開第０７８０３８６号明細書に記載されており、これらの全ては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。好ましいＭＭＰ－２及びＭＭＰ－９阻害剤は、ＭＭＰ－１を阻害する活性を殆ど又は全く有していない阻害剤である。より好ましいのは、他のマトリックスメタロプロテイナーゼ（即ち、ＭＡＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－４、ＭＭＰ－５、ＭＭＰ－６、ＭＭＰ７、ＭＭＰ－８、ＭＭＰ－１０、ＭＭＰ－１１、ＭＭＰ－１２及びＭＭＰ－１３）に比較して、ＭＭＰ－２及び／又はＡＭＰ－９を選択的に阻害する阻害剤である。本開示で有用なＭＭＰ阻害剤の一部の特定の例は、ＡＧ－３３４０、ＲＯ３２－３５５５及びＲＳ１３－０８３０である。

【０１３４】

本化合物は更に又、エースマンナン、アクラルビシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、ＡＮＣＥＲ、アンセスチン、ＡＲＧＬＡＢＩＮ、三酸化ヒ素、ＢＡＭ００２（Ｎｏｖｅｌｏｓ）、ベキサロテン、ビカルタミド、ブロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビンオクホスファート、ＤＡ３０３０（Ｄｏｎｇ－Ａ）、ダシリツマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジラゼプ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ブロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、ＨＩＴジクロフェナク、インターフェロンα、ダウノルビシン、ドキソルビシン、トレチノイン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロールニチン、エミテフール、エピルビシン、エポエチンβ、リン酸エトポシド、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナステリド、リン酸フルダラビン、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブゾガマイシン、ギメラシル／オテラシル／テガフール配合剤、グリコピン（ｇｌｙｃｏｐｉｎｅ）、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児性α－フェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルビシン、（イミキモド、インターフェロンα、天然型インターフェロンα、インター

フェロンα－２、インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－Ｎ１、インターフェロンα－$_{n3}$、インターフェロンアルファコン－１、天然型インターフェロンα、インターフェロンβ、インターフェロンβ－１ａ、インターフェロンβ－１ｂ、インターフェロンγ、天然型インターフェロンγ－１ａ、インターフェロンγ－１ｂ、インターロイキン－１β、イオベングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、ＬＣ９０１８（Ｙａｋｕｌｔ）、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、白血球αインターフェロン、リュープロレリン、レバミソール＋フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコル、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミスマッチ二本鎖ＲＮＡ、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン＋ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球産生刺激タンパク質製剤、ＮＳＣ６３１５７０オクトレオチド、オプレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペグインターフェロンα－２ｂ、ポリ硫酸ペントサンナトリウム、ペントスタチン、ピシバニル、ピラルビシン、ウサギの抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンα－２ａ、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリエンボディメント（ｒａｓｂｕｒｉｅｍｂｏｄｉｍｅｎｔ）、エチドロン酸レニウムＲｅ１８６、ＲＩＩレチンアミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム（１５３Ｓｍ）レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、塩化ストロンチウム－８９、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフール、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、チマルファシン、チロトロピンα、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ－ヨウ素１３１、トラスツズマブ、トレオサルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキセート、トリプトレリン、天然型腫瘍壊死因子α、ウベニメクス、膀胱がんワクチン、丸山ワクチン、黒色腫溶解液ワクチン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ＶＩＲＵＬＩＺＩＮ（登録商標）、ジノスタチンスチマラマー若しくはゾレドロン酸；アバレリクス；ＡＥ９４１（Ａｅｔｅｒｎａ）、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｂｃｌ－２（Ｇｅｎｔａ）、ＡＰＣ８０１５（Ｄｅｎｄｒｅｏｎ）、セツキシマブ、デシタビン、デクスアミノグルテチミド、ジアジクオン、ＥＬ５３２（Ｅｌａｎ）、ＥＭ８００（Ｅｎｄｏｒｅｃｈｅｒｃｈｅ）、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムＳＤ０１（Ａｍｇｅｎ）、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン１７免疫抗原、ＨＬＡ－Ｂ７遺伝子療法（Ｖｉｃａｌ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、ＩＭ８６２（Ｃｙｔｒａｎ）、インターロイキン－２、イプロキシフェン、ＬＤＩ２００（Ｍｉｌｋｈａｕｓ）、レリジスチム、リンツズマブ、ＣＡ１２５ＭＡｂ（Ｂｉｏｍｉｒａ）、がん ＭＡｂ（Ｊａｐａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ）、ＨＥＲ－２及びＦｃＭＡｂ（Ｍｅｄａｒｅｘ）、イディオタイプ１０５ＡＤ７ ＭＡｂ（ＣＲＣ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、イディオタイプＣＥＡ ＭＡｂ（Ｔｒｉｌｅｘ）、ＬＹＭ－１－ヨウ素１３１ ＭＡｂ（Ｔｅｃｈｎｉｃｌｏｎｅ）、多型性上皮ムチン－イットリウム９０ ＭＡｂ（Ａｎｔｉｓｏｍａ）、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、ＭＸ６（Ｇａｌｄｅｒｍａ）、ネララビン、ノラトレキセド、Ｐ３０タンパク質、ペグビソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、ＲＬ０９０３（Ｓｈｉｒｅ）、ルビテカン、サトラプラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルホス酸、ＳＲＬ１７２（ＳＲ Ｐｈａｒｍａ）、ＳＵ５４１６（ＳＵＧＥＮ）、ＴＡ０７７（Ｔａｎａｂｅ）、テトラチオモリブデート、タリブラスチン、トロンボポエチン、スズエチルエチオプルプリン、チラパザミン、がんワクチン（Ｂｉｏｍｉｒａ）、黒色腫ワクチン（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、黒色腫ワクチン（Ｓｌｏａｎ Ｋｅｔｔｅｒｉｎｇ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、黒色腫縮退性ワクチン（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｏｌｌｅｇｅ）、ウイルス性黒色腫細胞溶解物ワクチン（Ｒｏｙａｌ Ｎｅｗｃａｓ

ｔｌｅ　Ｈｏｓｐｉｔａｌ）又はバルスポダール等の、他の抗腫瘍薬との併用療法で使用してもよい。

【０１３５】

本発明の化合物は更に、ＶＥＧＦＲ阻害剤と共に使用し得る。併用療法では、以下の特許及び特許出願に記載されている他の化合物を使用することができる：米国特許第６，２５８，８１２号明細書、米国特許出願公開第２００３／０１０５０９１号明細書、国際公開第０１／３７８２０号パンフレット、米国特許第６，２３５，７６４号明細書、国際公開第０１／３２６５１号パンフレット、米国特許第６，６３０，５００号明細書、同第６，５１５，００４号明細書、同第６，７１３，４８５号明細書、同第５，５２１，１８４号明細書、同第５，７７０，５９９号明細書、同第５，７４７，４９８号明細書、国際公開第０２／６８４０６号パンフレット、同第０２／６６４７０号パンフレット、同第０２／５５５０１号パンフレット、同第０４／０５２７９号パンフレット、同第０４／０７４８１号パンフレット、同第０４／０７４５８号パンフレット、同第０４／０９７８４号パンフレット、同第０２／５９１１０号パンフレット、同第９９／４５００９号パンフレット、同第００／５９５０９号パンフレット、同第９９／６１４２２号パンフレット、米国特許第５，９９０，１４１号明細書、国際公開第００／１２０８９号パンフレット及び同第００／０２８７１号パンフレット。

【０１３６】

一部の実施形態では、併用薬は少なくとも１種の抗血管新生薬と組み合わせた本発明の組成物を含む。薬剤は、インビトロで合成により調製された化学組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種並びにそれらの組み合わせ及び抱合体を含むが、これらに限定されない。薬剤は、アゴニスト、アンタゴニスト、アロステリック調節因子、毒素であり得るか、又はより一般的には、その標的を阻害又は刺激（例えば、受容体若しくは酵素の活性化又は阻害）するように作用し得、それにより細胞死を促進するか又は細胞増殖を停止し得る。

【０１３７】

例示的な抗血管形成剤には、ＥＲＢＩＴＵＸ（商標）（ＩＭＣ－Ｃ２２５）、ＫＤＲ（キナーゼドメイン受容体）阻害剤（例えば、キナーゼドメイン受容体に特異的に結合する抗体及び抗原結合領域）、ＡＶＡＳＴＩＮ（商標）若しくはＶＥＧＦ－ＴＲＡＰ（商標）等の抗ＶＥＧＦ剤（例えば、ＶＥＧＦ又は可溶性ＶＥＧＦ受容体若しくはそのリガンド結合領域に特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）及び抗ＶＥＧＦ受容体薬（例えば、それに特異的に結合する、抗体又は抗原結合領域）、Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（パニツムマブ）、ＩＲＥＳＳＡ（商標）（ゲフィチニブ）、ＴＡＲＣＥＶＡ（商標）（エルロチニブ）等のＥＧＦＲ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）、抗Ａｎｇ１及び抗Ａｎｇ２剤（例えば、それらに又はそれらの受容体、例えばＴｉｅ２／Ｔｅｋに特異的に結合する抗体及び抗原結合領域）及び抗Ｔｉｅ２キナーゼ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）が含まれる。本発明の医薬組成物は、特異的に結合し、増殖因子の活性を阻害する１種以上の薬剤（例えば、抗体、抗原結合領域又は可溶性受容体）、例えばその受容体「ｃ－ｍｅｔ」に特異的に結合する肝細胞増殖因子（ＨＧＦ、分散因子としても知られる）のアンタゴニスト及び抗体又は抗原結合領域等を含むこともできる。

【０１３８】

他の抗血管形成剤には、Ｃａｍｐａｔｈ、ＩＬ－８、Ｂ－ＦＧＦ、Ｔｅｋアンタゴニスト（Ｃｅｒｅｔｔｉら、米国特許出願公開第２００３／０１６２７１２号明細書；米国特許第６，４１３，９３２号明細書）、抗ＴＷＥＡＫ剤（例えば、特異的に結合する抗体又は抗原結合領域又は可溶性ＴＷＥＡＫ受容体アンタゴニスト；Ｗｉｌｅｙ、米国特許第６，７２７，２２５号明細書を参照されたい）、インテグリンのそのリガンドへの結合に拮抗するＡＤＡＭジスインテグリンドメイン（Ｆａｎｓｌｏｗら、米国特許出願公開第２００２／００４２３６８号明細書）、特異的に結合する抗ｅｐｈ受容体及び／若しくは抗エフリン抗体又は抗原結合領域（米国特許第５，９８１，２４５号明細書；同第５，７２８，８１３号明細書；同第５，９６９，１１０号明細書；同第６，５９６，８５２号明細書

；同第６，２３２，４４７号明細書；同第６，０５７，１２４号明細書及びそれらの特許ファミリーのメンバー）及び抗ＰＤＧＦ－ＢＢアンタゴニスト（例えば、特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）並びにＰＤＧＦ－ＢＢリガンドに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域及びＰＤＧＦＲキナーゼ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）が含まれる。

【０１３９】

更なる抗血管形成／抗腫瘍剤には、以下のものが含まれる：ＳＤ－７７８４（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；シレンジタイド（Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡ，Ｇｅｒｍａｎｙ，ＥＰＯ ７７０６２２）；ペガブタニブ八ナトリウム（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ＵＳＡ）；アルファスタチン（ＢｉｏＡｃｔａ，ＵＫ）；Ｍ－ＰＧＡ（Ｃｅｌｇｅｎｅ，ＵＳＡ、米国特許第５７１２２９１号明細書）；イロマスタット（Ａｒｒｉｖａ，ＵＳＡ、米国特許第５８９２１１２号明細書）；エマキサニブ（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ、米国特許第５７９２７８３号明細書）；バタラニブ（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）；２－メトキシエストラジオール（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；ＴＬＣ ＥＬＬ－１２（Ｅｌａｎ，Ｉｒｅｌａｎｄ）；アネコルタブ酢酸（Ａｌｃｏｎ，ＵＳＡ）；α－Ｄ１４８Ｍａｂ（Ａｍｇｅｎ，ＵＳＡ）；ＣＥＰ－７０５５（Ｃｅｐｈａｌｏｎ，ＵＳＡ）；抗ＶｎＭａｂ（Ｃｒｕｃｅｌｌ，Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ）ＤＡＣ：抗血管形成剤（ＣｏｎｊｕＣｈｅｍ，Ｃａｎａｄａ）；アンジオシジン（ＩｎＫｉｎｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ，ＵＳＡ）；ＫＭ－２５５０（協和発酵、日本）；ＳＵ－０８７９（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；ＣＧＰ－７９７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ、欧州特許第９７００７０号明細書）；ＡＲＧＥＮＴ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ａｒｉａｄ，ＵＳＡ）；ＹＩＧＳＲ－ステルス（Ｊｏｈｎｓｏｎ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ，ＵＳＡ）；フィブリノーゲン－Ｅ断片（ＢｉｏＡｃｔａ，ＵＫ）；血管新生阻害剤（Ｔｒｉｇｅｎ，ＵＫ）；ＴＢＣ－１６３５（Ｅｎｃｙｓｉｖｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ＵＳＡ）；ＳＣ－２３６（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；ＡＢＴ－５６７（Ａｂｂｏｔｔ，ＵＳＡ）；メタスタチン（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；血管新生抑制剤（Ｔｒｉｐｅｐ，Ｓｗｅｄｅｎ）；マスピン（そーせい、日本）；２－メトキシエストラジオール（Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，ＵＳＡ）；ＥＲ－６８２０３－００（ＩＶＡＸ，ＵＳＡ）；ベネフィン（Ｌａｎｅ Ｌａｂｓ，ＵＳＡ）；Ｔｚ－９３（ツムラ、日本）；ＴＡＮ－１１２０（武田薬品、日本）；ＦＲ－１１１１４２（フジサワ、日本、ＪＰ０２２３３６１０）；血小板第４因子（ＲｅｐｌｉＧｅｎ，ＵＳＡ、欧州特許第４０７１２２号明細書）；血管内皮成長因子拮抗剤（Ｂｏｒｅａｎ，Ｄｅｎｍａｒｋ）；ベバシズマブ（ｐＩＮＮ）（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，ＵＳＡ）；血管新生阻害剤（ＳＵＧＥＮ，ＵＳＡ）；ＸＬ ７８４（Ｅｘｅｌｉｘｉｓ，ＵＳＡ）；ＸＬ ６４７（Ｅｘｅｌｉｘｉｓ，ＵＳＡ）；ＭＡｂ，α５β３インテグリン，第二世代（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ，ＵＳＡ ａｎｄ ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ，ＵＳＡ）；遺伝子治療、網膜症（Ｏｘｆｏｒｄ ＢｉｏＭｅｄｉｃａ，ＵＫ）；塩酸エンザスタウリン（ＵＳＡＮ）（Ｌｉｌｌｙ，ＵＳＡ）；ＣＥＰ ７０５５（Ｃｅｐｈａｌｏｎ，ＵＳＡ ａｎｄ Ｓａｎｏｆｉ－Ｓｙｎｔｈｅｌａｂｏ，Ｆｒａｎｃｅ）；ＢＣ １（Ｇｅｎｏａ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｉｔａｌｙ）；血管新生阻害剤（Ａｌｃｈｅｍｉａ，Ａｕｓｔｒａｌｉａ）；ＶＥＧＦ拮抗剤（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ，ＵＳＡ）；ｒＢＰＩ ２１及びＢＰＩ由来の抗血管新生剤（ＸＯＭＡ，ＵＳＡ）；ＰＩ ８８（Ｐｒｏｇｅｎ，Ａｕｓｔｒａｌｉａ）；シレンギチド（ｐＩＮＮ）（Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡ，Ｇｅｒｍａｎ；Ｍｕｎｉｃｈ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｇｅｒｍａｎｙ，Ｓｃｒｉｐｐｓ Ｃｌｉｎｉｃ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ，ＵＳＡ）；セツキシマブ（ＩＮＮ）（Ａｖｅｎｔｉｓ，Ｆｒａｎｃｅ）；ＡＶＥ ８０６２（味の素、日本）；ＡＳ １４０４（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｎｅｗ Ｚｅａｌａｎｄ）；ＳＧ ２９２（Ｔｅｌｉｏｓ，ＵＳＡ）；エンドスタチン（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ，ＵＳＡ）；ＡＴＮ １６１（Ａｔｔｅｎｕｏｎ，ＵＳＡ）；アンジオスタチン（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓ

ｐｉｔａｌ，ＵＳＡ）；２－メトキシエストラジオール（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ，ＵＳＡ）；ＺＤ ６４７４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ，ＵＫ）；ＺＤ ６１２６（Ａｎｇｉｏｇｅｎｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ＵＫ）；ＰＰＩ ２４５８（Ｐｒａｅｃｉｓ，ＵＳＡ）；ＡＺＤ ９９３５（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ，ＵＫ）；ＡＺＤ ２１７１（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ，ＵＫ）；バタラニブ（ｐＩＮＮ）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ ａｎｄ Ｓｃｈｅｒｉｎｇ ＡＧ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；組織因子経路阻害剤（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；ペガプタニブ（Ｐｉｎｎ）（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ＵＳＡ）；キサントリゾール（Ｙｏｎｓｅｉ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｓｏｕｔｈ Ｋｏｒｅａ）；遺伝子ベースのワクチン、ＶＥＧＦ－２（Ｓｃｒｉｐｐｓ Ｃｌｉｎｉｃ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ，ＵＳＡ）；ＳＰＶ５．２（Ｓｕｐｒａｔｅｋ，Ｃａｎａｄａ）；ＳＤＸ １０３（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ ａｔ Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＵＳＡ）；ＰＸ ４７８（ＰｒｏｌＸ，ＵＳＡ）；ＭＥＴＡＳＴＡＴＩＮ（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；トロポニンＩ（Ｈａｒｖａｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＳＵ ６６６８（ＳＵＧＥＮ，ＵＳＡ）；ＯＸＩ ４５０３（ＯＸｉＧＥＮＥ，ＵＳＡ）；ｏ－グアニジン（Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎａｌ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ＵＳＡ）；モツポラミンＣ（Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｃｏｌｕｍｂｉａ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｃａｎａｄａ）；ＣＤＰ ７９１（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ Ｇｒｏｕｐ，ＵＫ）；アチプリモド（ｐＩＮＮ）（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ，ＵＫ）；Ｅ７８２０（エーザイ、日本）；ＣＹＣ３８１（Ｈａｒｖａｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＡＥ９４１（Ａｅｔｅｒｎａ，Ｃａｎａｄａ）；ワクチン，血管新生（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子阻害剤（Ｄｅｎｄｒｅｏｎ，ＵＳＡ）；オグルファニド（ｐＩＮＮ）（Ｍｅｌｍｏｔｔｅ，ＵＳＡ）；ＨＩＦ－１α阻害剤（Ｘｅｎｏｖａ，ＵＫ）；ＣＥＰ ５２１４（Ｃｅｐｈａｌｏｎ，ＵＳＡ）；ＢＡＹ ＲＥＳ ２６２２（Ｂａｙｅｒ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；アンジオシジン（ＩｎＫｉｎｅ，ＵＳＡ）；Ａ６（Ａｎｇｓｔｒｏｍ，ＵＳＡ）；ＫＲ ３１３７２（Ｋｏｒｅａ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｓｏｕｔｈ Ｋｏｒｅａ）；ＧＷ ２２８６（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ，ＵＫ）；ＥＨＴ ０１０１（ＥｘｏｎＨｉｔ，Ｆｒａｎｃｅ）；ＣＰ ８６８５９６（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；ＣＰ ５６４９５９（ＯＳＩ，ＵＳＡ）；ＣＰ ５４７６３２（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ）；７８６０３４（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ，ＵＫ）；ＫＲＮ ６３３（キリンブルワリー、日本）；薬物送達系、眼内、２－メトキシエストラジオール（ＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；アンジネックス（Ｍａａｓｔｒｉｃｈｔ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ、及びＭｉｎｎｅｓｏｔａ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＡＢＴ ５１０（Ａｂｂｏｔｔ，ＵＳＡ）；ＡＡＬ ９９３（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）；ＶＥＧＩ（ＰｒｏｔｅｏｍＴｅｃｈ，ＵＳＡ）；腫瘍壊死因子α阻害剤（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｎ Ａｇｉｎｇ，ＵＳＡ）；ＳＵ １１２４８（Ｐｆｉｚｅｒ，ＵＳＡ及びＳＵＧＥＮ ＵＳＡ）；ＡＢＴ ５１８（Ａｂｂｏｔｔ，ＵＳＡ）；ＹＨ １６（Ｙａｎｔａｉ Ｒｏｎｇｃｈａｎｇ，Ｃｈｉｎａ）；Ｓ－３ＡＰＧ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｃｈｉｌｄｒｅｎｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌ，ＵＳＡ及びＥｎｔｒｅＭｅｄ，ＵＳＡ）；ＭＡｂ、ＫＤＲ（ＩｍＣｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，ＵＳＡ）；ＭＡｂ、α５β１（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｓｉｇｎ，ＵＳＡ）；ＫＤＲキナーゼ阻害剤（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ Ｇｒｏｕｐ，ＵＫ及びＪｏｈｎｓｏｎ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ，ＵＳＡ）；ＧＦＢ １１６（Ｓｏｕｔｈ Ｆｌｏｒｉｄａ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ及びＹａｌｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＣＳ ７０６（三共医薬品、日本）；コンブレタスタチンＡ４プロドラッグ（Ａｒｉｚｏｎａ Ｓｔａｔｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；コンドロイチン分解酵素ＡＣ（ＩＢＥＸ，Ｃａｎａｄａ）；ＢＡＹ ＲＥＳ ２６９０（Ｂａｙｅｒ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；ＡＧＭ １４７０（Ｈａｒｖａｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ、武田薬品、日本及びＴＡＰ，ＵＳＡ）；ＡＧ １３９２５（Ａｇｏｕｒｏｎ，ＵＳＡ）；テトラチオモリブデート（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｍｉｃｈｉｇａｎ，ＵＳＡ）；ＧＣＳ １００（Ｗａｙｎｅ Ｓｔａｔｅ Ｕｎ

ｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＣＶ　２４７（Ｉｖｙ　Ｍｅｄｉｃａｌ，ＵＫ）；ＣＫＤ７３２（Ｃｈｏｎｇ　Ｋｕｎ　Ｄａｎｇ，Ｓｏｕｔｈ　Ｋｏｒｅａ）；ＭＡｂ，血管内皮増殖因子（Ｘｅｎｏｖａ，ＵＫ）；イルソグラジン（ＩＮＮ）（日本新薬、日本）；ＲＧ１３５７７（Ａｖｅｎｔｉｓ，Ｆｒａｎｃｅ）；ＷＸ　３６０（Ｗｉｌｅｘ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；スクアラミン（ｐＩＮ）（Ｇｅｎａｅｒａ，ＵＳＡ）；ＲＰＩ　４６１０（Ｓｉｒｍａ，ＵＳＡ）；がんセラピー（Ｍａｒｉｎｏｖａ，Ａｕｓｔｒａｌｉａ）；ヘパラナーゼ阻害剤（ＩｎＳｉｇｈｔ，Ｉｓｒａｅｌ）；ＫＬ　３１０６（Ｋｏｌｏｎ，Ｓｏｕｔｈ　Ｋｏｒｅａ）；ホオノキオール（Ｅｍｏｒｙ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＳＡ）；ＺＫ　ＣＤＫ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；ＺＫ　Ａｎｇｉｏ（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；ＺＫ　２２９５６１（Ｎｏｖａｒｔｉｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ及びＳｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ，Ｇｅｒｍａｎｙ）；ＸＭＰ　３００（ＸＯＭＡ，ＵＳＡ）；ＶＧＡ　１１０２（大正製薬、日本）；ＶＥＧＦ受容体調節薬（Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ，ＵＳＡ）；ＶＥ－カドヘリン－２拮抗剤（ＩｍＣｌｏｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，ＵＳＡ）；バソスタチン（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，ＵＳＡ）；ワクチン、Ｆｌｋ－１（ＩｍＣｌｏｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，ＵＳＡ）；ＴＺ　９３（ツムラ、日本）；タムスタチン（Ｂｅｔｈ　Ｉｓｒａｅｌ　Ｈｏｓｐｉｔａｌ，ＵＳＡ）；切断型可溶性ＦＬＴ　１（血管内皮成長因子受容体１）（Ｍｅｒｃｋ＆Ｃｏ，ＵＳＡ）；Ｔｉｅ－２リガンド（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ，ＵＳＡ）；及び、トロンボスポンジン１阻害剤（Ａｌｌｅｇｈｅｎｙ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ，ＵＳＡ）。

【０１４０】

オートファジー阻害剤にはクロロキン、３－メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン（Ｐｌａｑｕｅｎｉｌ（商標））、バフィロマイシンＡ１、５－アミノ－４イミダゾールカルボキサミドリボシド（ＡＩＣＡＲ）、オカダ酸、２Ａ型又は１型のタンパク質ホスファターゼを阻害するオートファジー抑制藻類毒素、ｃＡＭＰの類似体並びにアデノシン、ＬＹ２０４００２、Ｎ６－メルカプトプリンリボシド及びビンブラスチン等のｃＡＭＰレベルを上昇させる薬剤が含まれるが、これらに限定されない。更に、ＡＴＧ５（オートファジーに関与する）（これに限定されない）を含むタンパク質の発現を阻害するアンチセンス又はｓｉＲＮＡも又使用し得る。

【０１４１】

がんの治療において使用できる、及び本発明の１種以上の化合物と組み合わせて使用できる追加の薬学的に活性な化合物／薬剤としては：エポエチンα；ダルベポエチンα；パニツヌマブ；ペグフィルブラスチム；パリフェルミン；フィルグラスチム；デノスマブ；アンセスチン；ＡＭＧ１０２；ＡＭＧ１７６；ＡＭＧ３８６；ＡＭＧ４７９；ＡＭＧ６５５；ＡＭＧ７４５；ＡＭＧ９５１；及びＡＭＧ７０６又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０１４２】

特定の実施形態では、本明細書で提供する組成物は、化学療法剤と併用して投与される。適切な化学療法剤は、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン及びビンオレルビン）等の天然産物、パクリタキセル、エピジポドフィロトキシン（例えば、エトポシド及びテニポシド）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ダウノルビシン、ドキソルビシン及びイダルビシン）、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、マイトマイシン、酵素（例えば、Ｌ－アスパラギンを全身的に代謝し、自身のアスパラギンを合成する能力を有さない細胞から奪い去るＬ－アスパラギナーゼ）、抗血小板剤、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド及び類似体、メルファラン並びにクロラムブシル）等の抗増殖性／抗有糸分裂性アルキル化剤、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン及びチオテパ）、ＣＤＫ阻害剤（例えば、セリシクリブ、ＵＣＮ－０１、Ｐ１４４６Ａ－０５、ＰＤ－０３３２９９１、ジナシクリブ、Ｐ２７－００、ＡＴ－７５１９、ＲＧＢ２８６６３８及びＳＣＨ７２７９６５）、ア

ルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン（ＢＣＮＵ）及び類似体、並びにストレプトゾシン）、トラゼン－ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）等の抗増殖性／抗有糸分裂性代謝拮抗剤、ピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン及びシタラビン）、プリン類似体及び関連阻害剤（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン及び２－クロロデオキシアデノシン）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、エキセメスタン及びレトロゾール）、及び白金配位錯体（例えば、シスプラチン及びカルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド、ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤（例えば、トリコスタチン、酪酸ナトリウム、アピシダン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、ボリノスタット、ＬＢＨ５８９、ロミデプシン、ＡＣＹ－１２１５及びパノビノスタット）、ｍＴｏｒ阻害剤（例えば、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス及びシロリムス）、ＫＳＰ（Ｅｇ５）阻害剤（例えば、Ａｒｒａｙ　５２０）、ＤＮＡ結合剤（例えば、ザリプシス）、ＰＩ３Ｋδ阻害剤（例えば、ＧＳ－１１０１及びＴＧＲ－１２０２）、ＰＩ３Ｋδ及びγ阻害剤（例えば、ＣＡＬ－１３０）、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ＴＧ０２及びソラフェニブ）、ホルモン（例えば、エストロゲン）及び黄体ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト（例えば、ゴセレリン、ロイプロリド及びトリプトレリン）等のホルモンアゴニスト、ＢＡＦＦ中和抗体（例えば、ＬＹ２１２７３９９）、ＩＫＫ阻害剤、ｐ３８ＭＡＰＫ阻害剤、抗ＩＬ－６（例えば、ＣＮＴＯ３２８）、テロメラーゼ阻害剤（例えば、ＧＲＮ１６３Ｌ）、オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、ＭＬＮ８２３７）、細胞表面モノクローナル抗体（例えば、抗ＣＤ３８（ＨＵＭＡＸ－ＣＤ３８）、抗ＣＳ１（例えば、エロツズマブ）、ＨＳＰ９０阻害剤（例えば、１７ＡＡＧ及びＫＯＳ９５３）、Ｐ１３Ｋ／Ａｋｔ阻害剤（例えば、ペリフォシン）、Ａｋｔ阻害剤（例えば、ＧＳＫ－２１４１７９５）、ＰＫＣ阻害剤（例えば、エンザスタウリン）、ＦＴＩ（例えば、Ｚａｒｎｅｓｔｒａ（商標））、抗ＣＤ１３８（例えば、ＢＴ０６２）、Ｔｏｒｃ１／２特異的キナーゼ阻害剤（例えば、ＩＮＫ１２８）、キナーゼ阻害剤（例えば、ＧＳ－１１０１）、ＥＲ／ＵＰＲ標的剤（例えば、ＭＫＣ－３９４６）、ｃＦＭＳ阻害剤（例えば、ＡＲＲＹ－３８２）、ＪＡＫ１／２阻害剤（例えば、ＣＹＴ３８７）、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、オラパリブ及びベリパリブ（ＡＢＴ－８８８））、ＢＣＬ－２アンタゴニストを含み得る。他の化学療法剤としては、メクロレタミン、カンプトテシン、イホスファミド、タモキシフェン、ラロキシフェン、ゲムシタビン、ナベルビン、ソラフェニブ、又は上記の任意の類似体若しくは誘導変異体を挙げることができる。

【０１４３】

本発明の化合物は更に、当業者には周知である放射線療法、ホルモン療法、手術及び免疫療法と組み合わせて使用され得る。

【０１４４】

特定の実施形態では、本明細書で提供する医薬組成物はステロイドと併用して投与される。適切なステロイドは、２１－アセトキシプレグノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニソン、クロベタゾール、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキソロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペロロン、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、フォルモコルタル、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノールエタボネート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン２５－ジエチルアミノアセテート、リン酸プレドニゾロンナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキソロン、

チキソコルトル、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサセトニド並びにそれらの塩及び／又は誘導体を含み得るが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の化合物は又、悪心を治療する追加の薬学的に活性な薬剤と併用して使用することができる。悪心を治療するために使用され得る薬剤の例としては、次の：ドロナビノール；グラニセトロン；メトクロプラミド；オンダンセトロン；及びプロクロルペラジン；又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０１４５】

本発明の化合物は、更にＲＡＳ－ＲＡＦ－ＥＲＫ若しくはＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ＴＯＲシグナル伝達経路を中断させるか又は阻害する追加の薬学的に活性な化合物と組み合わせても使用され得る。他のそのような組み合わせにおいて、追加の薬学的に活性な化合物は、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１アンタゴニストである。本開示の化合物又は医薬組成物は、ＥＧＦＲ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ＴＯＲ阻害剤、Ｍｃｌ－１阻害剤、ＢＣＬ－２阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、プロテアソーム阻害剤並びにモノクローナル抗体、免疫調節イミド（ＩＭｉＤ）、抗ＰＤ－１、抗ＰＤＬ－１、抗ＣＴＬＡ４、抗ＬＡＧ１及び抗ＯＸ４０剤を含む免疫療法剤、ＧＩＴＲアゴニスト、ＣＡＲ－Ｔ細胞並びにＢｉＴＥから選択されるある量の１種以上の物質と組み合わせても使用され得る。

【０１４６】

ＥＧＦＲ阻害剤としては、小分子アンタゴニスト、抗体阻害剤又は特異的アンチセンスヌクレオチド若しくはｓｉＲＮＡが挙げられるが、これらに限定されない。ＥＧＦＲの有用な抗体阻害剤としては、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ）、パニツマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ）、ザルツムマブ、ニモツズマブ及びマツズマブが挙げられる。ＥＧＦＲの小分子アンタゴニストとしては、ゲフィチニブ、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ）及び最近ではラパチニブ（ＴｙｋｅｒＢ）が挙げられる。例えば、Ｙａｎ Ｌ，ｅｔ．ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｅｔｉｃｓ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｉｎ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ２００５；３９（４）：５６５－８及びＰａｅｚ Ｊ Ｇ，ｅｔ．ａｌ．，ＥＧＦＲ Ｍｕｔａｔｉｏｎｓ Ｉｎ Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ Ｗｉｔｈ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｔｏ Ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２００４；３０４（５６７６）：１４９７－５００を参照されたい。

【０１４７】

小分子ＥＧＦＲ阻害剤の非限定的な例としては、以下の特許公報に記載されているＥＧＦＲ阻害剤及び前記ＥＧＦＲ阻害剤の薬学的に許容される全ての塩及び溶媒和物の何れかが挙げられる：１９９２年１２月３０日に公開された欧州特許出願公開第５２０７２２号明細書；１９９３年１０月２０日に公開された欧州特許出願公開第５６６２２６号明細書；１９９６年１０月３１日に公開された国際公開第９６／３３９８０号パンフレット；１９９８年5月5日に発行された米国特許第５，７４７，４９８号明細書；１９９６年１０月3日に公開された国際公開第９６／３０３４７号パンフレット；１９９７年8月6日に公開された欧州特許出願公開第７８７７７２号明細書；１９９７年8月２１日に公開された国際公開第９７／３００３４号パンフレット；１９９７年8月２１日に公開された同第９７／３００４４号パンフレット；１９９７年１０月２３日に公開された同第９７／３８９９４号パンフレット；１９９７年１２月３１日に公開された同第９７／４９６８８号パンフレット；１９９８年4月２２日に公開された欧州特許出願公開第８３７０６３号明細書；１９９８年1月２２日に公開された国際公開第９８／０２４３４号パンフレット；１９９７年１０月２３日に公開された同第９７／３８９８３号パンフレット；１９９５年7月２７日に公開された同第９５／１９７７４号パンフレット；１９９５年7月２７日に公開された同第９５／１９９７０号パンフレット；１９９７年4月１７日に公開された同第９７／１３７７１号パンフレット；１９９８年1月２２日に公開された同第９８／０２４３７号パンフレット；１９９８年1月２２日に公開された同第９８／０２４３８号パンフ

レット；１９９７年９月１２日に公開された同第９７／３２８８１号パンフレット；１９９８年１月２９日に公開された独国特許出願公開第１９６２９６５２号明細書；１９９８年８月６日に公開された国際公開第９８／３３７９８号パンフレット；１９９７年９月１２日に公開された同第９７／３２８８０号パンフレット；１９９７年９月１２日に公開された同第９７／３２８８０号パンフレット；１９９５年１１月１５日に公開された欧州特許出願公開第６８２０２７号明細書；１９９７年１月２３日に公開された国際公開第９７／０２２６６号パンフレット；１９９７年７月３１日に公開された同第９７／２７１９９号パンフレット；１９９８年２月２６日に公開された同第９８／０７７２６号パンフレット；１９９７年９月２５日に公開された同第９７／３４８９５号パンフレット；１９９６年１０月１０日に公開された同第９６／３１５１０号パンフレット；１９９８年４月９日に公開された同第９８／１４４４９号パンフレット；１９９８年４月９日に公開された同第９８／１４４５０号パンフレット；１９９８年４月９日に公開された同第９８／１４４５１号パンフレット；１９９５年４月１３日に公開された同第９５／０９８４７号パンフレット；１９９７年５月２９日に公開された同第９７／１９０６５号パンフレット；１９９８年４月３０日に公開された同第９８／１７６６２号パンフレット；１９９８年８月４日に発行された米国特許第５，７８９，４２７号明細書；１９９７年７月２２日に発行された同第５，６５０，４１５号明細書；１９９７年８月１２日に発行された同第５，６５６，６４３号明細書；１９９９年７月１５日に公開された国際公開第９９／３５１４６号パンフレット；１９９９年７月１５日に公開された同第９９／３５１３２パンフレット；１９９９年２月１８日に公開された同第９９／０７７０１パンフレット及び１９９２年１１月２６日に公開された同第９２／２０６４２パンフレット。小分子ＥＧＦＲ阻害剤のさらなる非限定的な例には、Ｔｒａｘｌｅｒ，Ｐ．，１９９８，Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔｅｎｔｓ ８（１２）：１５９９－１６２５に記載の何れかのＥＧＦＲ阻害剤が含まれる。

【０１４８】

抗体ベースのＥＧＦＲ阻害剤には、その天然リガンドにより、ＥＧＦＲ活性化を部分的又は完全に遮断することができる任意の抗ＥＧＦＲ抗体又は抗体断片が含まれる。抗体ベースのＥＧＦＲ阻害剤の非限定的な例には、Ｍｏｄｊｔａｈｅｄｉ，Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ６７：２４７－２５３；Ｔｅｒａｍｏｔｏ，Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，１９９６，Ｃａｎｃｅｒ ７７：６３９－６４５；Ｇｏｌｄｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１：１３１１－１３１８；Ｈｕａｎｇ，Ｓ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１５：５９（８）：１９３５－４０；及びＹａｎｇ，Ｘ．，ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５９：１２３６－１２４３に記載されているものが挙げられる。従って、ＥＧＦＲ阻害剤は、モノクローナル抗体Ｍａｂ Ｅ７．６．３（Ｙａｎｇ、１９９９、前出）若しくはＭａｂ Ｃ２２５（ＡＴＣＣアクセッション番号ＨＢ－８５０８）又はその結合特異性を有する抗体若しくは抗体断片であり得る。

【０１４９】

ＭＥＫ阻害剤には、トレメチニブ（Ｍｅｋｉｎｉｓｔ（登録商標）、ＣＩ－１０４０、ＡＺＤ６２４４、ＰＤ３１８０８８、ＰＤ９８０５９、ＰＤ３３４５８１、ＲＤＥＡ１１９、ＡＲＲＹ－１４２８８６、ＡＲＲＹ－４３８１６２及びＰＤ－３２５９０１が含まれるがそれらに限定されない。

【０１５０】

ＰＩ３Ｋ阻害剤には、国際公開第０６／０４４４５３号パンフレットに記載されたウォルトマンニン、１７－ヒドロキシウォルトマンニン類似体、（ＧＤＣ ０９４１としても知られ、国際公開第０９／０３６，０８２号パンフレット及び同第０９／０５５，７３０号パンフレットに記載された）４－［２－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［［４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル］モルホリン、（ＢＥＺ２３５又はＮＶＰ－ＢＥＺ２３５としても知られ、国際公開第０６／１２２８０６号パンフレットに記載された）２－メチル－２－［４－

［３－メチル－２－オキソ－８－（キノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］フェニル］プロピオニトリル、（国際公開第２００８／０７０７４０号パンフレットに記載された）（Ｓ）－１－（４－（（２－（２－アミノピリミジン－５－イル）－７－メチル－４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－ヒドロキシプロパン－１－オン、ＬＹ２９４００２（２－（４－モルホリニル）－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン、Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＰＩ１０３塩酸塩（３－［４－（４－モルホリニルピリド－［３’，２’：４，５］フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］フェノール塩酸塩、Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＰＩＫ　７５（Ｎ’－［（１Ｅ）－（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）メチレン］－Ｎ，２－ジメチル－５－ニトロベンゼンスルホノ－ヒドラジド塩酸塩、Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＰＩＫ９０（Ｎ－（７，８－ジメトキシ－２，３－ジヒドロ－イミダゾ［１，２－ｃ］キナゾリン－５－イル）－ニコチンアミド、Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＧＤＣ－０９４１ビスメシラート（２－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イルメチル）－４－モルホリン－４－イル－チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンビスメシラート、Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＡＳ－２５２４２４（５－［１－［５－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－フラン－２－イル］－メト－（Ｚ）－イリデン］－チアゾリジン－２，４－ジオン、Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、並びにＴＧＸ－２２１（７－メチル－２－（４－モルホリニル）－９－［１－（フェニルアミノ）エチル］－４Ｈ－ピリド－［１，２－ａ］ピリミジン－４－オン、Ａｘｏｎ　Ｍｅｄｃｈｅｍから入手可能）、ＸＬ－７６５及びＸＬ－１４７が含まれるが、これらに限定されない。他のＰＩ３Ｋ阻害剤には、デメトキシビリジン、ペリフォシン、ＣＡＬ１０１、ＰＸ－８６６、ＢＥＺ２３５、ＳＦ１１２６、ＩＮＫ１１１７、ＩＰＩ－１４５、ＢＫＭ１２０、ＸＬ１４７、ＸＬ７６５、パロミド５２９、ＧＳＫ１０５９６１５、ＺＳＴＫ４７４、ＰＷＴ３３５９７、ＩＣ８７１１４、ＴＧ１００－１１５、ＣＡＬ２６３、ＰＩ－１０３、ＧＮＥ－４７７、ＣＵＤＣ－９０７及びＡＥＺＳ－１３６が含まれる。

【０１５１】

ＡＫＴ阻害剤としては、Ａｋｔ－１－１（Ａｋｔ１を阻害する）（Ｂａｒｎｅｔｔ　ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．，３８５（Ｐｔ．２）、３９９－４０８）；Ａｋｔ－１－１，２（Ａｋ１及び２を阻害する）（Ｂａｒｎｅｔｔ　ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．３８５（Ｐｔ．２），３９９－４０８）；ＡＰＩ－５９ＣＪ－Ｏｍｅ（例えば、Ｊｉｎ　ｅｔ　ａｌ．（２００４）Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ９１，１８０８－１２）；１－Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル化合物（例えば、国際公開第０５０１１７００号パンフレット）；インドール－３－カルビノール及びその誘導体（例えば、米国特許第６，６５６，９６３号明細書；Ｓａｒｋａｒ　ａｎｄ　Ｌｉ（２００４）ＪＮｕｔｒ．１３４（１２　Ｓｕｐｐｌ）、３４９３Ｓ－３４９８Ｓ）；ペリフォシン（例えば、Ａｋｔの膜局在を妨げる；Ｄａｓｍａｈａｐａｔｒａ　ｅｔ　ａｌ．（２００４）Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１０（１５）、５２４２－５２，２００４）；ホスファチジルイノシトールエーテル脂質類似体（例えば、Ｇｉｌｌｓ　ａｎｄ　Ｄｅｎｎｉｓ（２００４）Ｅｘｐｅｒｔ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ　１３，７８７－９７）；及びトリシリビン（ＴＣＮ若しくはＡＰＩ－２又はＮＣＩ識別子：ＮＳＣ　１５４０２０；Ｙａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．（２００４）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６４：４３９４－９が含まれるが、これに限定されない。

【０１５２】

ＴＯＲ阻害剤には、ＡＰ－２３５７３、ＣＣＩ－７７９、エベロリムス、ＲＡＤ－００１、ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＴＰ競合ＴＯＲＣ１／ＴＯＲＣ２阻害剤（ＰＩ－１０３、ＰＰ２４２、ＰＰ３０及びＴｏｒｉｎ１を含む）が含まれるが、これらに限定されない。他のＴＯＲ阻害剤には、ＦＫＢＰ１２エンハンサー；ラパマイシン及びその誘導体（以下を含む：ＣＣＩ－７７９（テムシロリムス）、ＲＡＤ００１（エベロリムス；国

際公開第９４０９０１０号パンフレット）及びＡＰ２３５７３；ラパログ、例えば国際公開第９８／０２４４１号パンフレット及び同第０１／１４３８７号パンフレットで開示されているもの、例えばＡＰ２３５７３、ＡＰ２３４６４又はＡＰ２３８４１；４０－（２－ヒドロキシエチル）ラパマイシン、４０－［３－ヒドロキシ（ヒドロキシメチル）メチルプロパノエート］－ラパマイシン（ＣＣ１７７９とも呼ばれる）、４０－エピ－（テトラゾリト）－ラパマイシン（ＡＢＴ５７８とも呼ばれる）、３２－デオキソラパマイシン、１６－ペンチニルオキシ－３２（Ｓ）－ジヒドロラパニシン及び国際公開第０５００５４３４号パンフレットで開示されている他の誘導体；米国特許第５，２５８，３８９号明細書、国際公開第９４／０９０１０１号パンフレット、同第９２／０５１７９号パンフレット、米国特許第５，１１８，６７７号明細書、同第５，１１８，６７８号明細書、同第５，１００，８８３号明細書、同第５，１５１，４１３号明細書、同第５，１２０，８４２号明細書、国際公開第９３／１１１１３０号パンフレット、同第９４／０２１３６号パンフレット、同第９４／０２４８５号パンフレット、同第９５／１４０２３号パンフレット、同第９４／０２１３６号パンフレット、同第９５／１６６９１号パンフレット、同第９６／４１８０７号パンフレット、同第９６／４１８０７号パンフレット及び米国特許第５，２５６，７９０号明細書に開示されている誘導体；リン含有ラパマイシン誘導体（例えば、国際公開第０５０１６２５２号パンフレット）；４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン誘導体（例えば米国仮特許出願第６０／５２８，３４０号明細書）が含まれる。

【０１５３】

ＭＣｌ－１阻害剤としては、ＡＭＧ－１７６、ＭＩＫ６６５及びＳ６３８４５が挙げられるが、これらに限定されない。骨髄細胞白血病－１（ＭＣＬ－１）タンパク質は、Ｂ細胞リンパ腫－２（ＢＣＬ－２）タンパク質ファミリーの重要な抗アポトーシスメンバーの１つである。ＭＣＬ－１の過剰発現は、腫瘍進行及び従来の化学療法だけでなく、ＡＢＴ－２６３等のＢＣＬ－２阻害剤を含む標的化療法に対する耐性と密接に関連している。

【０１５４】

ＳＨＰ阻害剤としては、ＳＨＰ０９９が挙げられるが、これに限定されない。

【０１５５】

プロテアソーム阻害剤としては、Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（登録商標）（カルフィルゾミブ）、Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標）（ボルテゾミブ）及びオプロゾミブが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５６】

免疫療法としては、抗ＰＤ－１剤、抗ＰＤＬ－１剤、抗ＣＴＬＡ－４剤、抗ＬＡＧ１剤及び抗ＯＸ４０剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５７】

モノクローナル抗体としては、Ｄａｒｚａｌｅｘ（登録商標）（ダラツムマブ）、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）（トラスツズマブ）、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）（ベバシズマブ）、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）（リツキシマブ）、Ｌｕｃｅｎｔｉｓ（登録商標）（ラニビズマブ）及びＥｙｌｅａ（登録商標）（アフリベルセプト）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５８】

免疫調節剤（ＩＭｉＤ）は、イミド基を含有する１クラスの免疫調節性薬物（免疫応答を調整する薬物）である。ＩＭｉＤクラスは、サリドマイド及びその類似体（レナリドミド、ポマリドミド及びアプレミラスト）を含む。

【０１５９】

例示的な抗ＰＤ－１抗体及びそれらの使用方法は、Ｇｏｌｄｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １１０（１）：１８６－１９２（２００７）、Ｔｈｏｍｐｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１３（６）：１７５７－１７６１（２００７）、及びＫｏｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．、国際出願第ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３０９６０６号明細書（国際公開第２００６／１２１１６８Ａ１号パンフレット）に記載があり、これらのそれぞれは、参照により本明細書に明示的に組み込まれ、次のものを含む：ニボルマブ、ペム

ブロリズマブ、ＡＭＧ４０４、Ｙｅｒｖｏｙ（商標）（イピリムマブ）又はトレメリムマブ（ＣＴＬＡ－４に対する）、ガリキシマブ（Ｂ７．１に対する）、ＢＭＳ－９３６５５８（ＰＤ－１に対する）、ＭＫ－３４７５（ＰＤ－１に対する）、ＡＭＰ２２４（Ｂ７ＤＣに対する）、ＢＭＳ－９３６５５９（Ｂ７－Ｈ１に対する）、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（Ｂ７－Ｈ１に対する）、ＭＥＤＩ－５７０（ＩＣＯＳに対する）、ＡＭＧ５５７（Ｂ７Ｈ２に対する）、ＭＧＡ２７１（Ｂ７Ｈ３に対する）、ＩＭＰ３２１（ＬＡＧ－３に対する）、ＢＭＳ－６６３５１３（ＣＤ１３７に対する）、ＰＦ－０５０８２５６６（ＣＤ１３７に対する）、ＣＤＸ－１１２７（ＣＤ２７に対する）、抗ＯＸ４０（Ｐｒｏｖｉｄｅｎｃｅ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ）、ｈｕＭＡｂＯＸ４０Ｌ（ＯＸ４０Ｌに対する）、アタシセプト（ＴＡＣＩに対する）、ＣＰ－８７０８９３（ＣＤ４０に対する）、ルカツムマブ（ＣＤ４０に対する）、デカツズマブ（ＣＤ４０に対する）、ムロモナブ－ＣＤ３（ＣＤ３に対する）、イピルムマブ（ＣＴＬＡ－４に対する）。免疫療法は、遺伝子操作されたＴ細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞）及び二重特異性抗体（例えば、ＢｉＴＥ）も含む。

【０１６０】

ＧＩＴＲアゴニストには、米国特許第６，１１１，０９０ｂｏｘ．ｃ号明細書、欧州特許第０９０５０５Ｂ１号明細書、米国特許第８，５８６，０２３号明細書、国際公開第２０１０／００３１１８号パンフレット及び同第２０１１／０９０７５４号パンフレットに記載されたＧＩＴＲ融合タンパク質、又は、例えば、米国特許第７，０２５，９６２号明細書、欧州特許第１９４７１８３Ｂ１号明細書、米国特許第７，８１２，１３５号明細書、同第８，３８８，９６７号明細書、同第８，５９１，８８６号明細書、欧州特許第１８６６３３９号明細書、国際公開第２０１１／０２８６８３号パンフレット、同第２０１３／０３９９５４号パンフレット、同第２００５／００７１９０号パンフレット、同第２００７／１３３８２２号パンフレット、同第２００５／０５５８０８号パンフレット、同第９９／４０１９６号パンフレット、同第２００１／０３７２０号パンフレット、同第９９／２０７５８号パンフレット、同第２００６／０８３２８９号パンフレット、同第２００５／１１５４５１号パンフレット、米国特許第７，６１８，６３２号明細書及び国際公開第２０１１／０５１７２６号パンフレットに記載された抗ＧＩＴＲ抗体等のＧＩＴＲ融合タンパク質及び抗ＧＩＴＲ抗体（例えば、二価の抗ＧＩＴＲ抗体）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６１】

本明細書に記載した化合物は、治療される状態に応じて、本明細書で開示した薬剤又は他の好適な薬剤と組み合わせて使用され得る。従って、一部の実施形態では、本開示の１種以上の化合物は、上記の他の薬剤と同時投与されることになる。併用療法で使用される場合、本明細書に記載の化合物は、第２の薬剤と同時に又は個別に投与される。この併用投与は、同じ投与形態の２種の薬剤の同時投与、個別の投与形態の同時投与及び個別の投与を含み得る。即ち、本明細書に記載した化合物及び上記薬剤の何れかを同じ投与形態で一緒に製剤化し、同時投与することができる。代わりに、本開示の化合物及び上記の薬剤の何れかを同時に投与することができ、ここで、両方の薬剤は、個別の製剤中に存在している。別の代替では、本開示の化合物に引き続いて、上記の薬剤の何れかを投与し得るか又はそれとは逆の順序で投与し得る。個別の投与プロトコルの一部の実施形態では、本開示の化合物及び上記の任意の薬剤は、数分間の間隔、又は数時間の間隔、又は数日の間隔で投与される。

【０１６２】

本発明の一態様として、個別に投与され得る薬学的に活性な化合物の組み合わせにより、疾患／状態を治療することが検討されているため、本発明は、個別の医薬組成物をキットの形態に組み合わせることに更に関する。本キットは、２種の個別の医薬組成物：本発明の化合物及び第２の医薬化合物を含む。本キットは、分割されたボトル又は分割された金属箔の袋等、個別の組成物を収容するための容器を含む。容器の別の例としては、注射器、箱及びバッグが挙げられる。一部の実施形態では、キットは、個別の成分の使用のた

めの説明書を含む。キット形態は、個別の成分が好ましくは異なる投与形態（例えば、経口及び非経口）で投与される場合、異なる投与間隔で投与される場合又は組み合わせの個々の成分の用量設定が処方する医療専門家により所望される場合に特に有利である。

【０１６３】

開示した化合物の合成

本明細書で開示した化合物は、多数の特定方法を介して合成することができる。特定の合成経路及び下記の包括的スキームの概要を示す実施例は、溶媒、濃度、試薬、保護基、合成工程の順序、時間、温度等が十分に当業者の技術及び判断の範囲内で必要に応じて変更できることを容易に理解する、通常の能力を有する合成化学者に指針を提供することが意図されている。

【実施例】

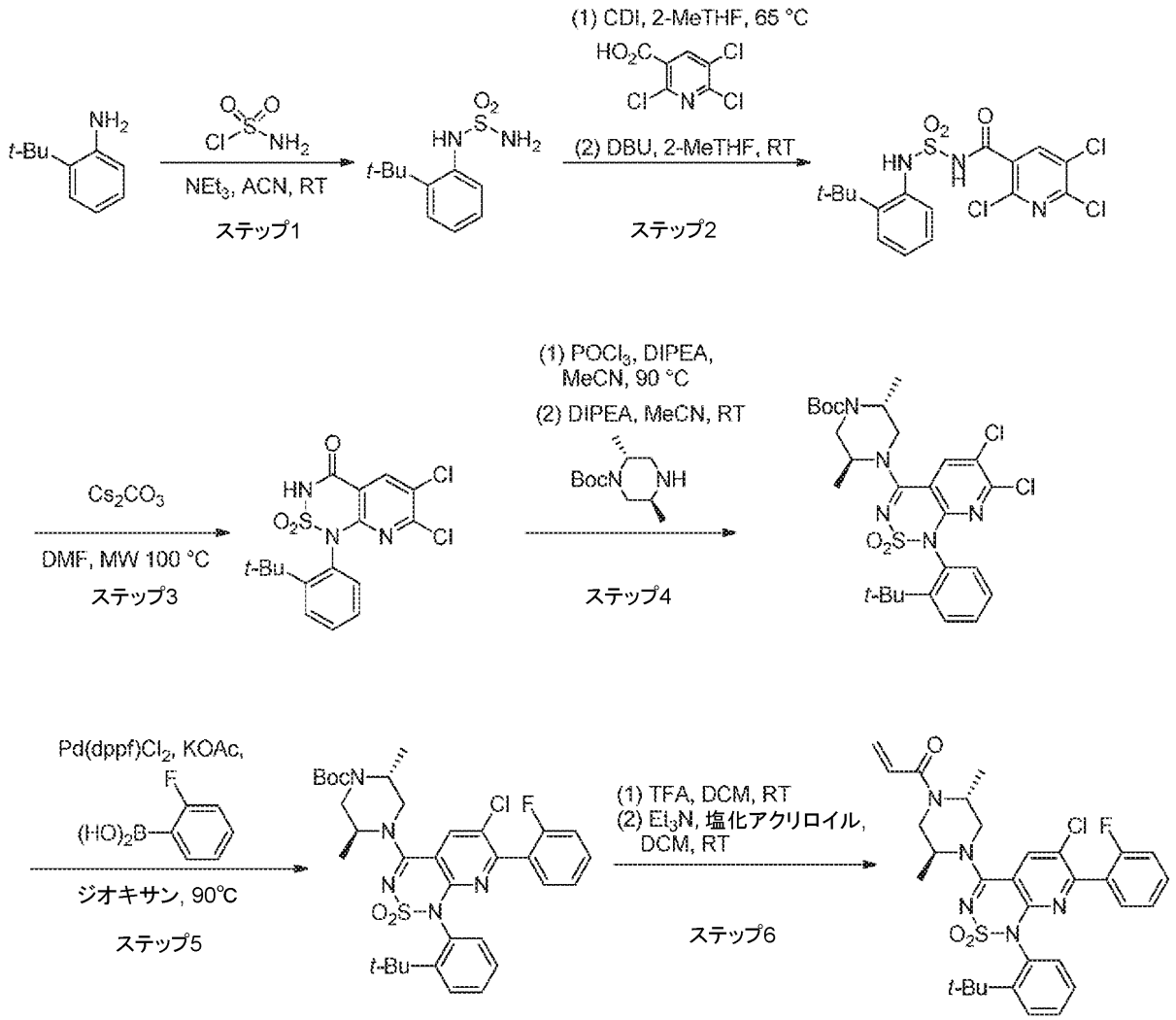
【０１６４】

セクション１－一般的手順

方法１

実施例１－１：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－１－（２－（２－メチル－２－プロパニル）フェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチル－１－ピペラジニル）－２－プロペン－１－オン。

【化４２】



ステップ１：Ｎ－［２－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］－スルファミド。０℃のアセトニトリル（１０ｍＬ）中の塩化スルファモイル（２．８ｇ、２４ｍｍｏｌ、Ｃｏ

ｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）の混合液にアセトニトリル（１０ｍＬ）中の２－（１，１－ジメチルエチル）ベンゼンアミン（３．１３ｍＬ、２０．１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．８ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。この反応液を５分間撹拌し、次に塩水（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）との間に分配した。有機層を分離し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、シリカゲル上に吸着させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～４０％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、白色固体としてＮ－［２－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］－スルファミド（３．５ｇ、１５ｍｍｏｌ、収率７５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：２２９．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１６５】

ステップ２：Ｎ－（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）スルファモイル）－２，５，６－トリクロロニコチンアミド。２，５，６－トリクロロニコチン酸（０．５０ｇ、２．２ｍｍｏｌ）、ＣＤＩ（０．３７ｇ、２．２ｍｍｏｌ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（２２ｍＬ）の溶液を７０℃へ３時間加熱し、その後室温に冷却した。Ｎ－［２－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］－スルファミド（０．４８ｇ、２．１ｍｍｏｌ）を１回で添加し、その後に１，８－ジアザビシクロ－［５．４．０］ウンデク－７－エン（０．３３ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応液を室温で１時間撹拌し、次に１：１の飽和塩化アンモニウム対塩水（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）との間に分配した。有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥させ、シリカゲル上に吸着させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～４０％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、オフホワイトの固体としてＮ－（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）スルファモイル）－２，５，６－トリクロロニコチンアミド（０．５０ｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率５２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４５－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．８５（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：４３６．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１６６】

ステップ３：１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６，７－ジクロロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－（３Ｈ）－オン２，２－ジオキシド。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中のＮ－（Ｎ－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）スルファモイル）－２，５，６－トリクロロニコチンアミド（０．５０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液に炭酸セシウム（１．９ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を添加した。不均質な混合液をマイクロ波照射によって１００℃へ４０分間加熱し、次にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と塩水（５０ｍＬ）との間に分配した。有機層を分離させ、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮すると泡沫状固体として１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６，７－ジクロロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４（３Ｈ）－オン２，２－ジオキシド（０．４５ｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率９８％）を得たので、これをそれ以上精製せずに使用した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：４００．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１６７】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６，７－ジクロロ－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。オキシ塩化リン（０．１４ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１．１ｍＬ）中の１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６，７－ジクロロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４（３Ｈ）－オン２，２－ジオキシド（０

．４５ｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２８ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液に滴加した。この混合液を９０℃へ１時間加熱し、次にこの反応混合液を０℃へ冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．５９ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を添加し、次に（２Ｒ，６Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．２５ｇ、１．２ｍｍｏｌ、ｅＮｏｖａｔｉｏｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ　ＬＬＣ，Ｂｒｉｄｇｅｗａｔｅｒ，ＮＪ，ＵＳＡ）を添加した。この均質溶液を室温に加温し、１８時間撹拌した。この混合液を低温（０℃）の飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）に注入し、１０分間強力に攪拌した。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を添加し、有機層を分離した。水層をＥｔＯＡｃで逆抽出（２回）し、合わせた有機抽出物を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～４０％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、白色固体としてのｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６，７－ジクロロ－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．３４ｇ、０．５７ｍｍｏｌ、収率５１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲは、アトロプ異性体の混合物を示した（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　７．９２－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．２８　（ｍ，３Ｈ），４．６４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．５１－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．３５－３．００（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．４５－１．３１（ｍ，６Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，９Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　５４０．０（Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ）$^+$．

【０１６８】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。再密封可能なバイアルにｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６，７－ジクロロ－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．１７ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、（２－フルオロフェニル）ボランジオール（４８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）、ジクロロ［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）ジクロロメタン付加物（２１ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ、Ｓｔｒｅｍ，Ｎｅｗｂｕｒｙｐｏｒｔ，ＭＡ，ＵＳＡ）及び酢酸カリウム（１４０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を装填した。バイアルはN_2により排気及び再充填（３回）した後、１，４－ジオキサン（２．３ｍＬ）及び水（０．５７ｍＬ）を加えた。混合物を９０℃で２時間撹拌し、続いて室温に冷却した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：２０％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、黄色固体としてのｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．１５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲは、アトロプ異性体の混合物を示した（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．９３－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．０３（ｍ，２Ｈ），４．７２－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７６－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．３６－２．８９（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４３－１．２６（ｍ，６Ｈ），１．２８－１．２０（ｍ，９Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　－１１１．７０（ｓ，１Ｆ），－１１１．７３（ｓ，１Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　６５６．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１６９】

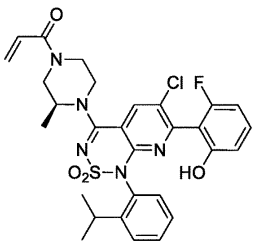
ステップ６：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル

）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。ジクロロメタン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．１５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液にトリフルオロ酢酸（０．３４ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、続いて真空中で濃縮した。粗残渣をジクロロメタン（１ｍＬ）中に再溶解させた。トリエチルアミン（０．１６ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた後、塩化アクリロイル（ＤＣＭ中１．１Ｍ溶液、０．３１ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）を滴加した。均質溶液を室温で３０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）との間に分配した。有機層を分離し、ＮａＨＣＯ$_3$（２回）及び塩水（１回）により洗浄し、続いてＭｇＳＯ$_4$の上方で乾燥させた。粗混合物をシリカゲルのプラグに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～６０％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、白色固体としての１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（０．１０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、収率７４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．９６（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２０－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．７４－６．３２（ｍ，２Ｈ），５．８５－５．７８（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．８２－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６６－１．４６（ｍ，６Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ －１１１．６５（ｓ，１Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：６１０．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１７０】

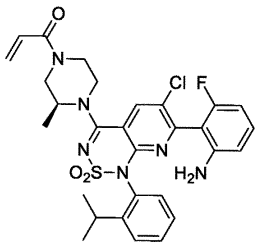
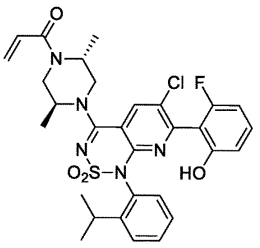
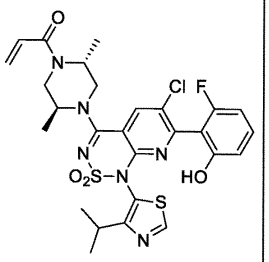
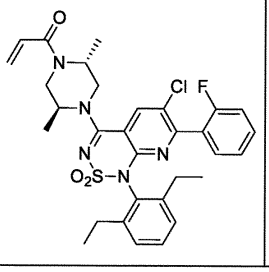
【表３】

表 1: 化合物 1-2～1-13 は、上記の方法 1、ステップ 1～6 に記載した手順に従って下記の通りに調製した:

実施例番号	化学構造	名称	試薬
1-2		1-((3*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジオキシド-1-(2-(2-プロパニル)フェニル)-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-3-メチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2-イソプロピルアニリン **ステップ 3**: LiH/THF 70℃ **ステップ 4-2**: (S)-*tert*-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (CNH Technologies,Inc., Woburn,MA,USA) **ステップ 5**: (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(Combi-blocks Inc.,San Diego,CA,USA)

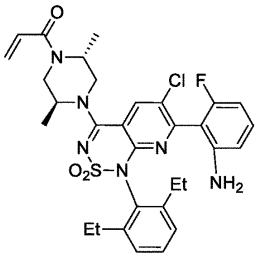
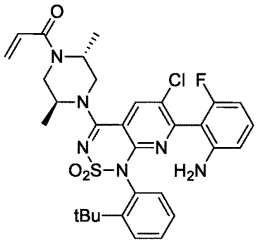
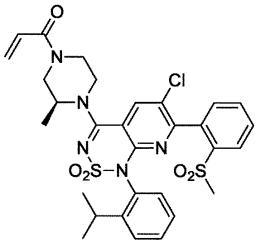
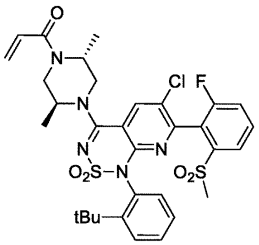
【０１７１】

【表４】

1-3		1-((3*S*)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-6-クロロ-2,2-ジオキシド-1-(2-(2-プロパニル)フェニル)-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-3-メチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2-イソプロピルアニリン **ステップ 3**: LiH/THF 70℃ **ステップ 4-2**: (S)-*tert*-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (CNH Technologies,Inc., Woburn,MA,USA) **ステップ 5**: (2-アミノ-6-フルオロフェニル)ボロン酸ピナコールエステル (CombiPhos Catalysts Inc.,Princeton,NJ,USA)、$Pd(PPh_3)_4$、K_2CO_3
1-4		1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジオキシド-1-(2-(2-プロパニル)フェニル)-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2-イソプロピルアニリン **ステップ 3**: LiH/THF 70℃ **ステップ 5**: (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(Combi-blocks Inc.,San Diego,CA,USA)
1-5		1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジオキシド-1-(4-(2-プロパニル)-1,3-チアゾール-5-イル)-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 4-イソプロピルチアゾール-5-アミン (Enamine,Monmouth Jct.,NJ,USA) **ステップ 3**: LiH/THF 70℃ **ステップ 5**: (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(Combi-blocks Inc.,San Diego,CA,USA)
1-6		1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-1-(2,6-ジエチルフェニル)-7-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2,6-ジエチルアラニン **ステップ 5**: (2-アミノ-6-フルオロフェニル)ボロン酸ピナコールエステル (Combi-Phos Catalysis Inc.,Princeton,NJ,USA)

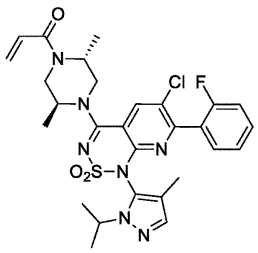
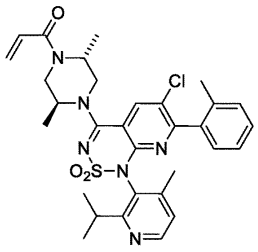
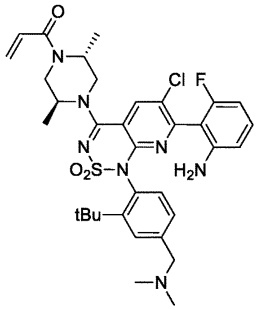
【０１７２】

【表５】

1-7		1-((2*R*,5*S*)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-6-クロロ-1-(2,6-ジエチルフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2,6-ジエチルアラニン **ステップ 5**: (2-アミノ-6-フルオロフェニル)ボロン酸ピナコールエステル (Combi-Phos Catalysis Inc.,Princeton,NJ,USA)
1-8		1-((2*R*,5*S*)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-1-(2-(*tert*-ブチル)フェニル)-6-クロロ-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	**ステップ 1**: 2-(1,1-ジメチルエチル)ベンゼンアミン(Combi-Blocks,San Diego,CA,USA) **ステップ 5**: (2-アミノ-6-フルオロフェニル)ボロン酸ピナコールエステル (Combi-Phos Catalysis Inc.,Princeton,NJ,USA)
1-9		1-((3*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-2,2-ジオキシド-1-(2-(2-プロパニル)フェニル)-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-3-メチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2-イソプロピルアニリン **ステップ 3**: LiH/THF 70℃ **ステップ 4-2**: (S)-*tert*-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (CNH Technologies,Inc., Woburn,MA,USA) **ステップ 5**: (2-(メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸(Combi-blocks Inc.,San Diego,CA,USA)
1-10		1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-1-(2-(2-メチル-2-プロパニル)フェニル)-7-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2-(1,1-ジメチルエチル)ベンゼンアミン(Combi-Blocks,San Diego,CA,USA) **ステップ 5**: (2-メチルスルホニルフェニル)ボロン酸(Combi-blocks Inc.,San Diego,CA,USA)

【０１７３】

【表６】

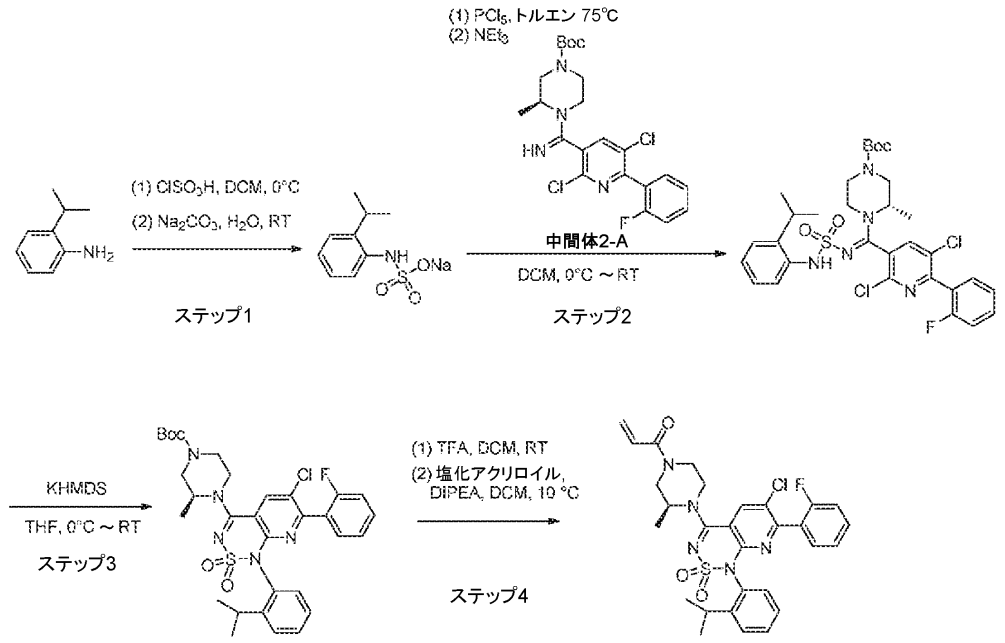
1-11		1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(4-メチル-1-(2-プロパニル)-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 1-イソプロピル-4-メチル-1*H*-ピラゾール-5-アミン (Enamine Ltd.,Monmouth,NJ,USA)
1-12		1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-メチルフェニル)-1-(4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-アミン (中間体 1-A) **ステップ 5**: *o*-トリルボロン酸
1-13		1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-1-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-(2-メチル-2-プロパニル)フェニル)-7-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2-(*tert*-ブチル)-4-((ジメチルアミノ)メチル)アニリン (中間体 1-B) **ステップ 5**: (2-アミノ-6-フルオロフェニル)ボロン酸ピナコールエステル (CombiPhos Catalysts Inc.,Princeton,NJ,USA)、$Pd(PPh_3)_4$、K_2CO_3

【０１７４】

方法２

実施例２－１：（Ｓ）－１－（４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。

【化４３】



ステップ１：ナトリウム（２－イソプロピルフェニル）スルファメート。ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のクロロスルホン酸（２．０ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）の溶液を３０分間掛けて０℃でＤＣＭ（１００ｍＬ）中の２－（メチルエチル）フェニルアラニン（１３ｍＬ、９０ｍｍｏｌ）の溶液に滴加した。添加が完了した後、反応混合物が室温に加温するに任せ、更に２時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を炭酸ナトリウムの水溶液（１００ｍＬ、０．４５Ｍ）中に溶解させた。生じた混合物をＤＣＭで２回抽出した。水相を真空中で濃縮した。残渣を還流用エタノール（６０ｍＬ）中に懸濁させ、高温懸濁液を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、白色固体（６．２ｇ、２６ｍｍｏｌ、収率８７％）としてナトリウム（２－イソプロピルフェニル）スルファメートを得た（６．２ｇ、２６ｍｍｏｌ、収率８７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　７．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），３．０６（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．

【０１７５】

ステップ１の代替ワークアップ：反応が完了した後、反応液を濾過し、生じた固体をＤＣＭにより洗浄すると、対応するスルファミン酸が得られた。スルファミン酸ナトリウム及びスルファミン酸はどちらも、次のステップで使用することができる。

【０１７６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ，Ｚ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（（Ｎ－（２－イソプロピルフェニル）スルファモイル）イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート。ナトリウム（２－イソプロピルフェニル）スルファメート（２２０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）をトルエン（２ｍＬ）中に懸濁させ、五塩化リン（１００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７５℃へ１時間加熱し、次に室温に冷却して濾過した。濾液を真空中で濃縮した。淡黄色油をＤＣＭ（０．７０ｍＬ）中に取り上げ、ＤＣＭ（０．７０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（中間体２－Ａ、２３０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．７０ｍＬ

、５．０ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で添加した。反応物を室温に加温し、一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ及び水相を１Ｎの水性ＨＣｌで中和した。有機相を分離し、$MgSO_4$の上方で乾燥させた。残渣をシリカゲル上に吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１０～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、淡黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ，Ｚ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（（Ｎ－（２－イソプロピルフェニル）スルファモイル）イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（２００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、６０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ １．０２－１．１０（ｍ，６Ｈ），１．２４－１．３２（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，９Ｈ），２．７８－３．２９（ｍ，４Ｈ），３．３８－４．１８（ｍ，４Ｈ），４．５２－４．９８（ｍ，１Ｈ），６．８３－７．０８（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．６４（ｍ，１Ｈ），８．７３－８．８０（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：６６４．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１７７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート。ＫＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で１．０Ｍ、０．２７ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液をＴＨＦ（４．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（（Ｎ－（２－イソプロピルフェニル）スルファモイル）イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（１４０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で滴加した。この反応混合物を室温へ加温するに任せ、１２時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム及びＥｔＯＡｃにより希釈した。水相をＥｔＯＡｃで２回抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$の上方で乾燥させた。濾液をシリカゲル上に吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１０～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（６４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率４８％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）： ６２８．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１７８】

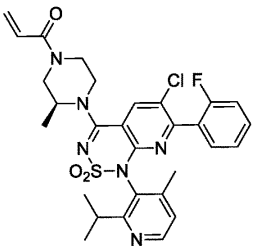
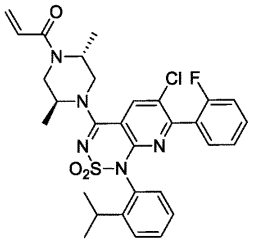
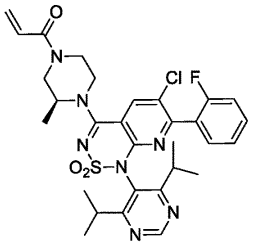
ステップ４：（Ｓ）－１－（４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。ＴＦＡ（０．２４ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（６４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に室温で添加した。反応混合物を３０分間撹拌するに任せ、引き続いて真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１．０ｍＬ）中に溶解させ、この溶液を１０℃に冷却し、ＤＩＰＥＡ（０．０９０ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）、及び次に塩化アクリロイル（８．３μＬ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、反応物をＤＣＭ（１０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（５．０ｍＬ）及び塩水（２．０ｍＬ）で希釈した。有機相を分離し、$MgSO_4$の上方で乾燥させた。この溶液を濾過し、粗物質をシリカゲル上に吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、淡黄色固体として（Ｓ）－１－（４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン

－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（４４ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、収率７４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　０．９８－１．０８（ｍ，３Ｈ），１．１２－１．１８（ｍ，３Ｈ），１．２２－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．３６（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．５６－４．７６（ｍ，５Ｈ），５．７２－５．８６（ｍ，１Ｈ），６．１４－６．２９（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．９４（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．４８（ｍ，７Ｈ），７．４９－７．５６（ｍ，１Ｈ），８．４５－８．６１（ｍ，１Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　－１１３．５（ｓ，１Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：５８１．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０１７９】

【表７】

表 2: 化合物 2-2～2-4 は、上記の方法 3、ステップ 1～3 に記載した手順に従って下記の通りに調製した:

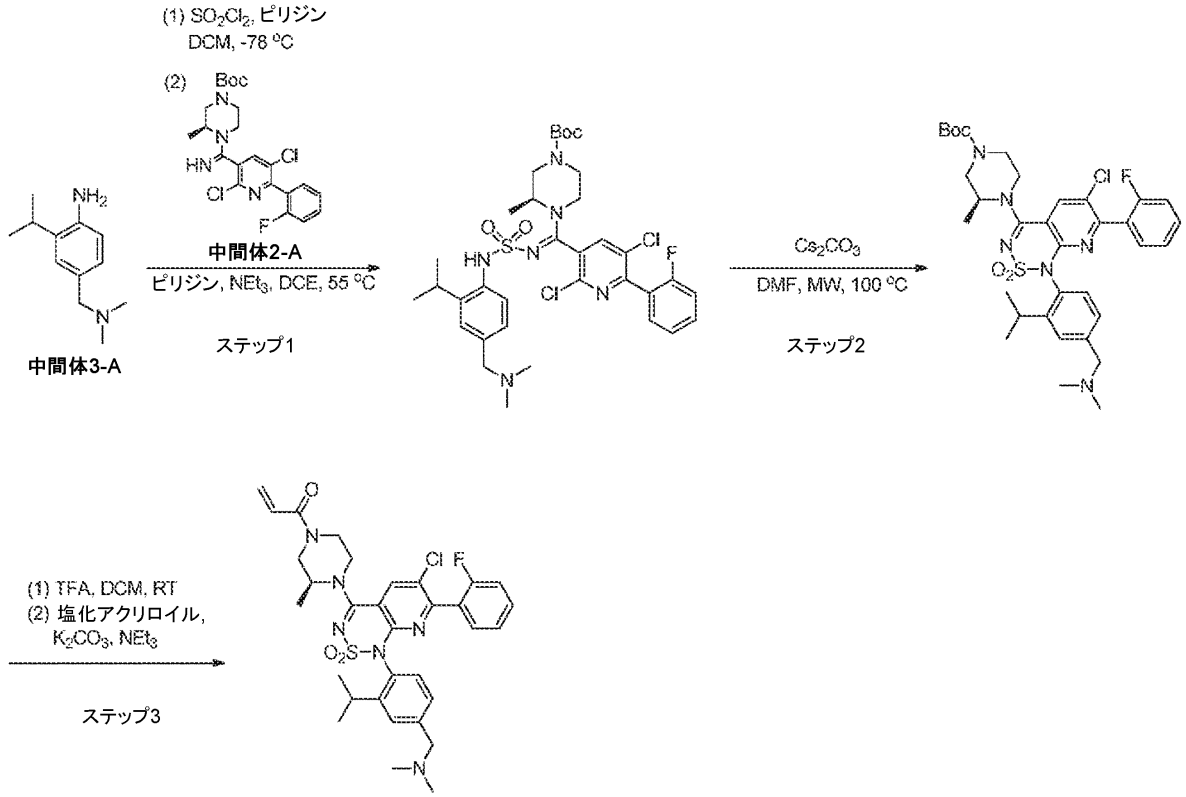
実施例番号	化学構造	名称	試薬
2-2		(*S*)-1-(4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	**ステップ 1**: 2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-アミン(**中間体 1-A**)。代替ワークアップを使用した。
2-3		1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(2-イソプロピルフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	**ステップ 2**: (2*R*,5*S*)-*tert*-ブチル 4-((2,5-ジクロロ-6-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)(イミノ)メチル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(**中間体 2-B**)
2-4		(*S*)-1-(4-(6-クロロ-1-(4,6-ジイソプロピルピリミジン-5-イル)-7-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	**ステップ 1**: 4,6-ジイソプロピルピリミジン-5-アミン(**中間体 2-C**)。代替ワークアップを使用した。

【０１８０】

方法３

実施例３－１：１－（（３Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－（２－プロパニル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチル－１－ピペラジニル）－２－プロペン－１－オン

【化４４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（（Ｎ－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルフェニル）スルファモイル）イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート。ＤＣＭ（５．０ｍＬ）中の４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルアニリン（中間体３－Ａ、０．５０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．２２ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）の溶液に－７８℃のN_2下で塩化スルフリル（ＤＣＭ中の１．０Ｍ、２．６ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、反応物を０℃で３．５時間撹拌した。塩化スルフリル（ＤＣＭ中の１．０Ｍ、２．６ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）の追加の部分及びピリジン（０．１１ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応液を０℃で５分間撹拌し、その後にＤＣＥ（５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（中間体２－Ａ、１．２ｇ、２．６ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．２２ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．８ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を５５℃で１６時間撹拌した。この混合物を飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）により希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×８０ｍＬ）により抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中の０～１５％の２．０ＭのNH_3）により精製して、黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（（Ｎ－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルフェニル）スルファモイル）イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（１７０ｍｇ、収率９％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　７２１．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１８１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）２－イソプロピルフェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート。ＤＭＦ（４．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチ

ル（Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（（Ｎ－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルフェニル）スルファモイル）イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（１６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に炭酸セシウム（３６０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１００℃へマイクロ波照射によって１時間加熱した。反応物は、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）により希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）により抽出した。合わせた有機相をＭｇＳＯ$_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中の０～２０％の２．０ＭのＮＨ$_3$）によって精製して、黄色油としてｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルフェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（８９ｍｇ、収率５９％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　６８４．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

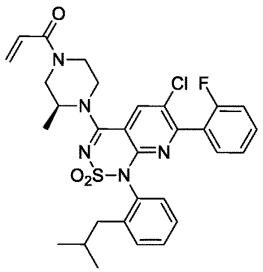
【０１８２】

ステップ３：（Ｓ）－１－（４－（６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルフェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルフェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（８９ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液にトリフルオロ酢酸（０．１９ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、反応物を室温で１時間撹拌し、続いて真空中で濃縮した。粗残渣をＤＣＭ（２．０ｍＬ）中に溶解させ、０℃へ冷却した。炭酸カリウム（０．３８ｇ、２．６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１８ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を添加し、その後にＤＣＭ（０．２０ｍＬ）中の塩化アクリロイル（１１μＬ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を０℃で２０分間撹拌した。この反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５．０ｍＬ）によりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）により抽出した。合わせた有機相をＭｇＳＯ$_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中の０～１０％の２．０ＭのＮＨ$_3$）により精製して、淡黄色固体として（Ｓ）－１－（４－（６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルフェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（３２ｍｇ、収率３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．４５－８．５８（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．３８（ｍ，６Ｈ），６．７４－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７４－５．７９（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．９５－４．４９（ｍ，３Ｈ），３．４４－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９７－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ），１．２１－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，６．９Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　－１１３．３０（ｓ，１Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：６３８．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１８３】

【表８】

表 3: 化合物 3-2 は、上記の方法 3、ステップ 1～3 に記載した手順に従って下記の通りに調製した:

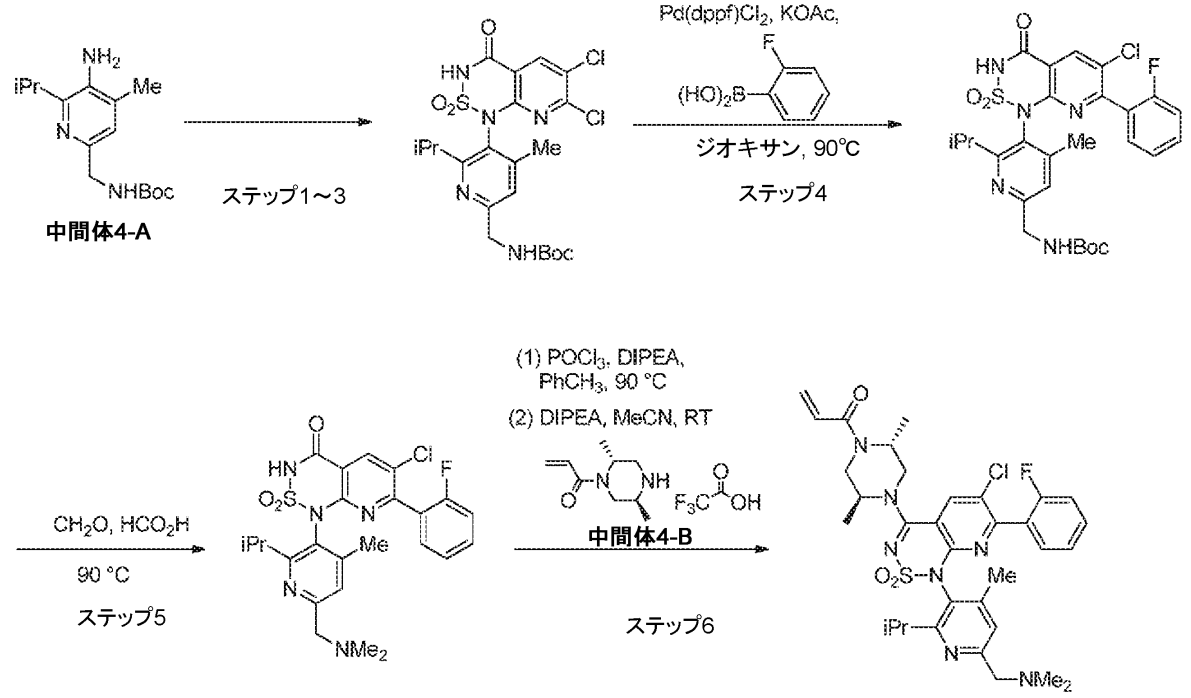
実施例番号	化学構造	名称	試薬
3-2		1-((3*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(2-(2-メチルプロピル)フェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-3-メチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**ステップ 1**: 2-イソブチルアニリン (Enamine Ltd.,Monmouth,NJ,USA)

【０１８４】

セクション２－個別実施例

実施例４：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－４－メチル－２－（２－プロパニル）－３－ピリジニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチル－１－ピペラジニル）－２－プロペン－１－オン

【化４５】



ステップ１～３：ｔｅｒｔ－ブチル（（５－（６，７－ジクロロ－２，２－ジオキシド－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－１－イル）－６－イソプロピル－４－メチルピリジン－２－イル）メチル）カルバメート。標題化合物は、方法１、ステップ１～３に記載した手順を使用して、下記の修飾を加えて調製した：ステップ１は、ｔｅｒｔ－ブチル（（５－アミノ－６－イソプロピル－４－メチルピリジン－２－イル）メチル）カルバメート（中間体４－Ａ）を用いて実施した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　５３０．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０１８５】
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（（５－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－１－イル）－６－イソプロピル－４－メチルピリジン－２－イル）メチル）カルバメート。バイアルにｔｅｒｔ－ブチル（（５－（６，７－ジクロロ－２，２－ジオキシド－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－１－イル）－６－イソプロピル－４－メチルピリジン－２－イル）メチル）カルバメート（０．９４ｇ、１．８ｍｍｏｌ）、（２－フルオロフェニル）ボランジオール（０．３７ｇ、２．７ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）、ジクロロ［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）ジクロロメタン付加物（０．１３ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（０．８７ｇ、８．８ｍｍｏｌ）を装填した。バイアルをN_2で排気及び再充填した（３回）。１，４－ジオキサン（１４ｍＬ）及び水（３．５ｍＬ）を加えた。均質溶液を９０℃で１時間撹拌し、室温に冷却し、シリカゲル上に吸着させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１０％の（９０：９：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH）／ＤＣＭ）により精製して、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（（５－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－１－イル）－６－イソプロピル－４－メチルピリジン－２－イル）メチル）カルバメート（０．６５ｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率６２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３１（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．９４（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．１６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．３４（ｍ，９Ｈ），１．２１－１．０７（ｍ，６Ｈ），０．８３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ －１１５．００（ｓ，１Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）５９０．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１８６】
ステップ５：６－クロロ－１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－７－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４（３Ｈ）－オン２，２－ジオキシド。ｔｅｒｔ－ブチル（（５－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－１－イル）－６－イソプロピル－４－メチルピリジン－２－イル）メチル）カルバメート（０．５５ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（３４重量％、０．８２ｍＬ、９．３ｍｍｏｌ）及びギ酸（０．８７ｍＬ、２３．２ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃へ１時間加熱した。粗混合物をシリカゲル上に吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：９０：９：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨ：NH_4OH）により精製して、黄褐色の固体として６－クロロ－１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－７－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４（３Ｈ）－オン２，２－ジオキシド（０．１６ｇ、０．３０ｍｍｏｌ、収率３３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．３０（ｍ，４Ｈ），４．２６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．２９－３．３２（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｍ，６Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），０．８９ ｐｐｍ（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：５１８．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

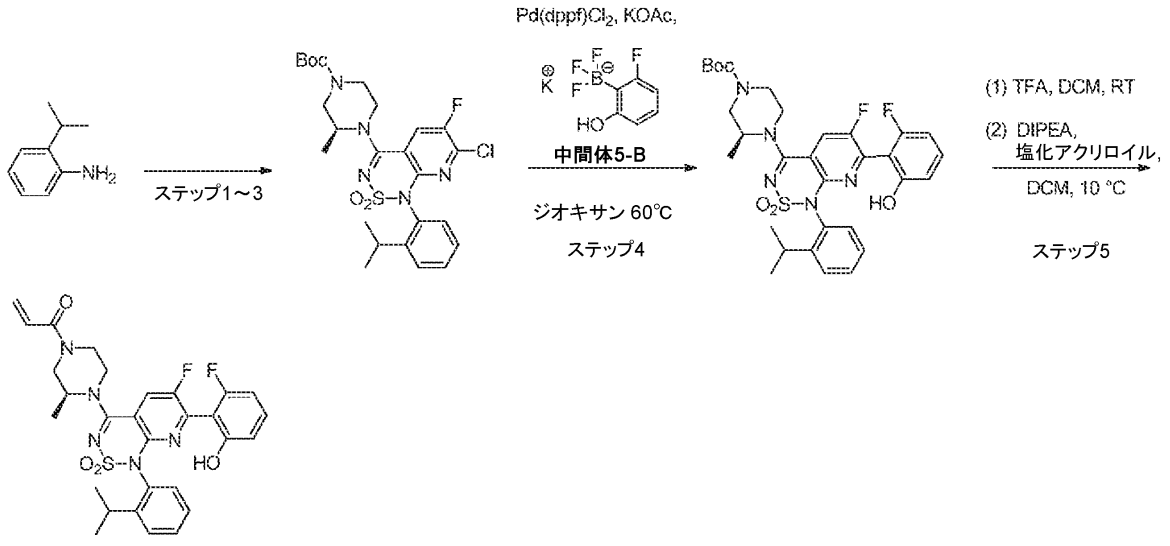
【０１８７】
ステップ６：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジ

アジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。トルエン（１．５ｍＬ）中の６－クロロ－１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－７－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４（３Ｈ）－オン２，２－ジオキシド（０．１６ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．５３ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）の溶液にオキシ塩化リン（０．１４ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を７０℃へ１０分間加熱した。この反応混合物を０℃へ冷却し、アセトニトリル（１．５ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オンＴＦＡ塩（中間体４－Ｂ、０．４０ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液を１回で添加した。反応混合物を室温に加温し、１時間撹拌した。この混合物を低温飽和$NaHCO_3$溶液中に注入し、１０分間強力に撹拌し、次にＥｔＯＡｃにより抽出し、水相を追加のＥｔＯＡｃ（２回）により抽出した。有機相を合わせ、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質は、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１０～２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、黄色固体として１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（０．０９ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、収率２３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲは、アトロプ異性体を指示した（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）： ８．０４－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．６８－６．５２（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．３７（ｍ，１Ｈ），５．８３（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝３．２，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－４．２７（ｍ，３Ｈ），４．０９－３．３６（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．２８（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．３７－１．２０（ｍ，６Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）６６８．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１８８】

実施例５：１－（（３Ｓ）－４－（６－フルオロ－７－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。

【化４６】



ステップ１～３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１－（

２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート。標題化合物は、方法２、ステップ１～３に記載した手順を使用して、下記の修飾を加えて調製した：ステップ２は、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（中間体５－Ａ）を用いて実施した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　４９５．６（Ｍ－Ｈ$_2$Ｃ＝Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$）$^+$．

【０１８９】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－（６－フルオロ－７－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート。バイアルにｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（５２ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、カリウムトリフルオロ（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）ボラート（中間体５－Ｂ、２７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ジクロロ［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）（６．９ｍｇ、９．４μｍｏｌ）及び酢酸カリウム（３７ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を装填した。バイアルをＮ$_2$で排気及び再充填した。１，４－ジオキサン（２８０μＬ）及び水（９４μＬ）をバイアルに添加し、反応混合物を６０℃へ２時間加熱し、８０℃へ更に追加の１時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却、ＥｔＯＡｃにより希釈し、シリカゲル上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：５～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、淡黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－（６－フルオロ－７－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（２７ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、収率４６％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　４２８．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１９０】

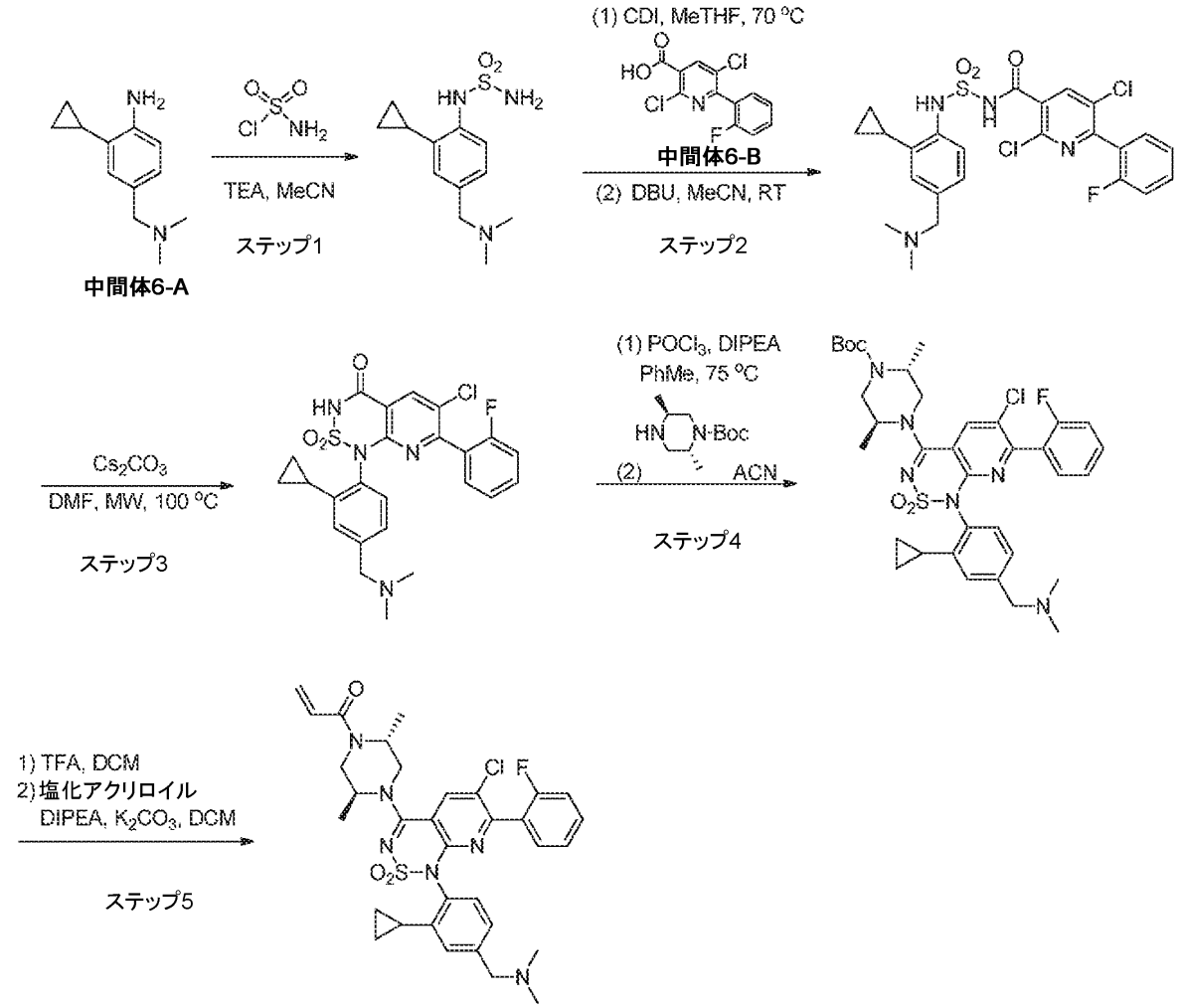
ステップ５：１－（（３Ｓ）－４－（６－フルオロ－７－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。ＴＦＡ（０．１０ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－（６－フルオロ－７－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（２７ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）の溶液に室温で添加した。２時間後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗物質をトルエン（２．０ｍＬ）中に溶解させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をＤＣＭ（２．０ｍＬ）中に取り上げ、この溶液を１０℃に冷却し、次いでＤＩＰＥＡ（０．０２０ｍＬ、０．０９０ｍｍｏｌ）及び塩化アクリロイル（ＤＣＭ中で１．１Ｍ、０．０４０ｍＬ、０．０４０ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、反応混合物をＤＣＭ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５．０ｍＬ）及び塩水で希釈した。有機相を分離し、ＭｇＳＯ$_4$の上方で乾燥させた。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、淡黄色粉末として１－（（３Ｓ）－４－（６－フルオロ－７－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１－（２－イソプロピルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（１９ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ、収率７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　ｐｐｍ　１．０２－１．３４（ｍ，９Ｈ），２．９２－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．９５

－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．７４（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．８７（ｍ，１Ｈ），６．１０－６．３０（ｍ，１Ｈ），６．６６－６．７８（ｍ，２Ｈ），６．７８－６．９４（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．４９（ｍ，２Ｈ），８．２２－８．５０（ｍ，１Ｈ），１０．１２－１０．３８（ｍ，１Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ １１５．１（ｍ，１Ｆ），－１２７．７（ｍ，１Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：５８２．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１９１】

実施例６：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチル－１－ピペラジニル）－２－プロペン－１－オン

【化４７】



ステップ１：Ｎ－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）硫酸ジアミド。アセトニトリル（５０ｍＬ）中の塩化スルファモイル（２．７ｇ、２３ｍｍｏｌ）の溶液に０℃のＮ$_2$下でアセトニトリル（２５ｍＬ）中の２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン（中間体６－Ａ、３．７ｇ、１９ｍｍｏｌ）の溶液を滴加し、その後にトリエチルアミン（１３ｍＬ、９６ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を０℃で５分間、室温で１６時間撹拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中で０～１５％の２．０ＭのＮＨ$_3$）により精製して、淡黄色固体としてのＮ－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）硫酸ジアミド（４．５ｇ、収率８６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐ

ｐｍ ８．３２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．９２（ｍ，３Ｈ），３．３１－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．２４（ｍ，７Ｈ），０．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．９Ｈｚ，２Ｈ），０．５２－０．６１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：２７０．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０１９２】

ステップ２：２，５－ジクロロ－Ｎ－（Ｎ－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）スルファモイル）－６－（２－フルオロフェニル）ニコチンアミド。２－メチルテトラヒドロフラン（２６ｍＬ）中の２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ニコチン酸（中間体６－Ｂ、２．６ｇ、８．９ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．４ｇ、８．９ｍｍｏｌ）の溶液を７０℃に加熱し、２時間撹拌した。この反応物を室温に冷却し、アセトニトリル（３０ｍＬ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のＮ－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）硫酸ジアミド（２．０ｇ、７．４ｍｍｏｌ）の溶液、次に１，８－ジアザビシクロ－［５．４．０］ウンデク－７－エン（１．３ｍＬ、８．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４０分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中で０～１５％の２．０ＭのＮＨ$_3$）により精製して、淡黄色固体として２，５－ジクロロ－Ｎ－（Ｎ－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）スルファモイル）－６－（２－フルオロフェニル）ニコチンアミド（３．４ｇ、収率８４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ ８．００（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．２２－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｂｒ ｓ，６Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，１Ｈ），０．８７－１．０１（ｍ，２Ｈ），０．５３－０．６３（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：５３７．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０１９３】

ステップ３：６－クロロ－１－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４（３Ｈ）－オン２，２－ジオキシド。ＤＭＦ（８０ｍＬ）中の２，５－ジクロロ－Ｎ－（Ｎ－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）スルファモイル）－６－（２－フルオロフェニル）ニコチンアミド（３．４ｇ、６．３ｍｍｏｌ）の溶液を４本のマイクロ波バイアルに分割した。各バイアルに、炭酸セシウム（２．６ｇ、７．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物は、マイクロ波照射によって１００℃へ２時間加熱した。追加の部分の炭酸セシウム（２．６ｇ、７．８ｍｍｏｌ）を各反応物に添加し、マイクロ波照射によって１００℃へ更に２時間加熱した。これらの反応物を合わせ、ＥｔＯＡｃ（７００ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）と飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（３００ｍＬ）との間に分配した。水相を追加のＥｔＯＡｃ（１×４００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（３×３００ｍＬ）により洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$の上方で乾燥させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中の０～２５％の２．０ＭのＮＨ$_3$）により精製して、淡黄色固体として６－クロロ－１－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４（３Ｈ）－オン－２，２－ジオキシド（２．５ｇ、収率８０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ ９．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．０１－４．１９（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｂｒ ｓ，６Ｈ），１．７７－１．８９（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．８３（ｍ，３Ｈ），０．２９－０．４０（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：５０１．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０１９４】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。トルエン（１００ｍＬ）中の６－クロロ－１－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４（３Ｈ）－オン２，２－ジオキシド（２．５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（８．７ｍＬ、５０ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を０℃に冷却し、オキシ塩化リン（２．３ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）を滴加した。添加後、混合物を７５℃で１０分間撹拌し、次に室温に冷却した。アセトニトリル（４０ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（２．１ｇ、９．９ｍｍｏｌ、ｅＮｏｖａｔｉｏｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ ＬＬＣ，Ｂｒｉｄｇｅｗａｔｅｒ，ＮＪ，ＵＳＡ）の溶液を添加した。生じた混合物を室温で１時間にわたり撹拌した。飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を添加し、混合物を５分間撹拌した。有機相を収集し、水相はＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）により抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中の０～２５％の２．０ＭのNH_3）によって精製して、黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（３．５ｇ、収率１００％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：６９７．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１９５】

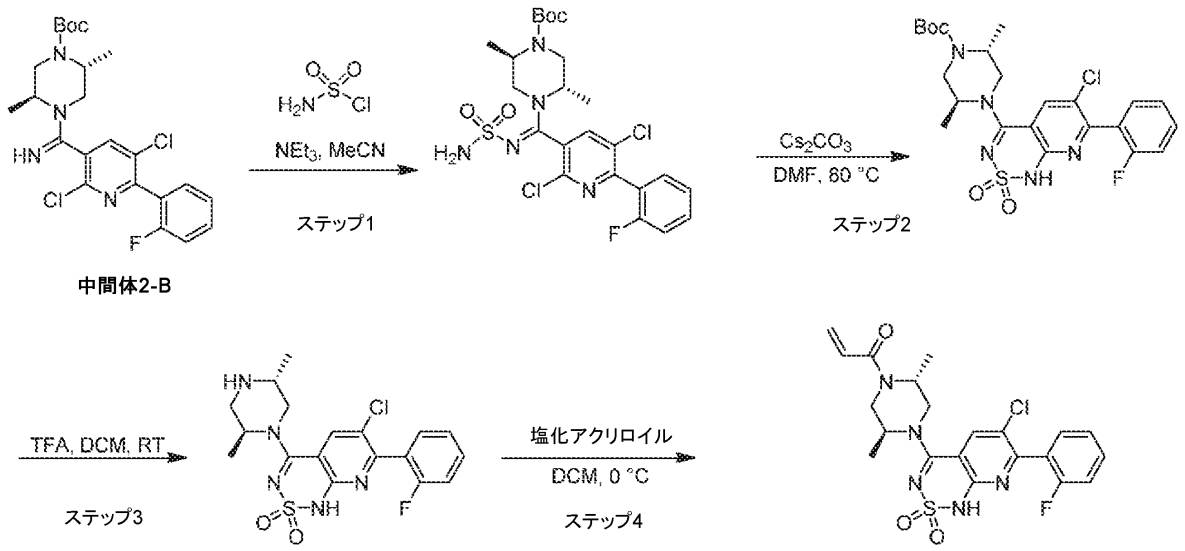
ステップ５：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（３．５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（７．４ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を室温で３０分間撹拌し、次に真空中で濃縮し、生じた残渣をＤＣＭ（４５ｍＬ）中に溶解させた。反応物を０℃に冷却し、炭酸カリウム（１０ｇ、７５ｍｍｏｌ）及び次にＤＩＰＥＡ（８．７ｍＬ、５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で５分間攪拌し、その後にＤＣＭ（５．０ｍＬ）中の塩化アクリロイルの溶液（０．４０ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を滴加した。５分間撹拌した後、反応物を水（３０ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）により希釈した。反応混合物を室温で２分間撹拌し、有機層を収集した。水層はＥｔＯＡｃ（１×５０ｍＬ）で抽出した。次に合わせた有機抽出物を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中の０～１５％の２．０ＭのNH_3）により精製して、淡黄色固体として１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－１－（２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（１．６ｇ、収率５０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．２８－８．６９（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．４４（ｍ，５Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６８－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．１８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．８９（ｍ，２Ｈ），３．９９－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．９８（ｍ，３Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），

２．１２（ｓ，６Ｈ），１．６４－１．８９（ｍ，１Ｈ），０．９０－１．４９（ｍ，６Ｈ），０．２２－０．８０（ｍ，４Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ －１１３．４１－－１１２．７４（ｍ，１Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：６５１．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１９６】

実施例７：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチル－１－ピペラジニル）－２－プロペン－１－オン

【化４８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（スルファモイルイミノ）メチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。アセトニトリル（５．０ｍＬ）中の塩化スルファモイル（２３０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でアセトニトリル（４．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（中間体２－Ｂ、０．８０ｇ、１．７ｍｍｏｌ）溶液、次にトリエチルアミン（１．２ｍＬ、８．３ｍｍｏｌ）を添加した。生じた懸濁液を０℃で３０分間撹拌し、次に室温に加温し、１６時間撹拌した。この反応物を水（５．０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５５ｍＬ）及び塩水（５０ｍＬ）により希釈した。有機相を収集し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中の０～５％の２．０ＭのＮＨ$_3$）により精製して、黄色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（スルファモイルイミノ）メチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（５１０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、収率５５％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）： ５６０．２ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１９７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。ＤＭＦ（０．９１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（スルファモイルイミノ）メチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（５１０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．８９ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で２０分間撹拌した。反

応物を室温に冷却し、水（５．０ｍＬ）、１ＭのＬｉＣｌ溶液（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）の間に分配した。有機相を収集し、水相をＥｔＯＡｃ（１×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮して、淡黄色の泡として粗ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラートを得たので、これをそれ以上精製せずに次のステップに送った。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　５４６．０（Ｍ＋Ｎａ）$^+$．

【０１９８】

ステップ３：６－クロロ－４－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－２，２－ジオキシド。ＤＣＭ（０．６０ｍＬ）中の粗ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．１０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（０．３０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）により処理した。反応物を３０分間にわたり撹拌し、次にＶａｒｉａｎ　Ｍｅｇａ　Ｂｏｎｄ　Ｅｌｕｔ　ＳＣＸカラム上に装填した。カラムをＭｅＯＨ溶液中の２．０ＭのNH_3（５カラム体積）によって洗浄し、遊離塩基生成物を溶出させた。溶離液を減圧下で濃縮すると粗６－クロロ－４－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン２，２－ジオキシドが得られたので、これを次の反応において直接使用した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　４２４．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０１９９】

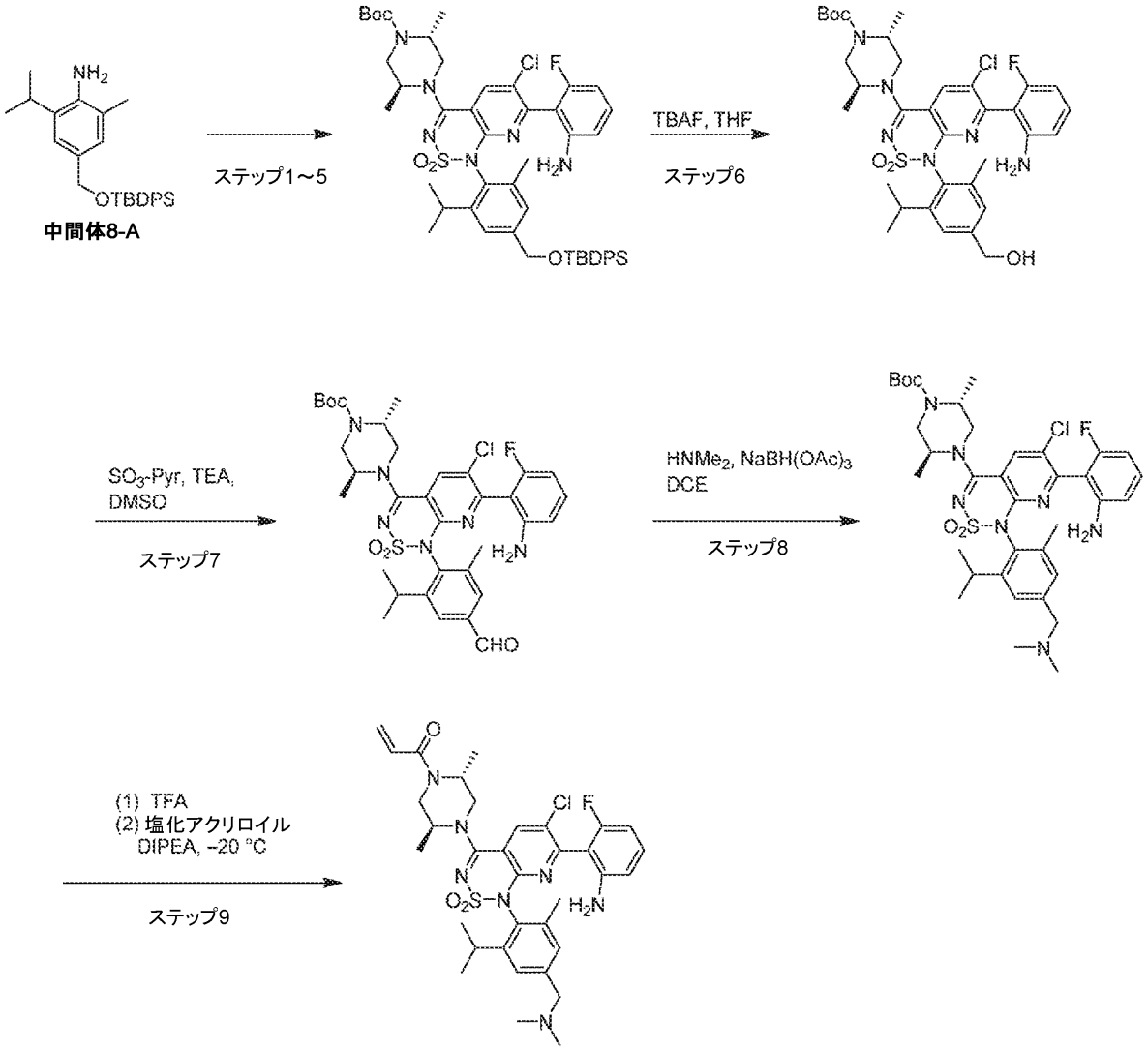
ステップ４：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。粗６－クロロ－４－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン２，２－ジオキシド（０．０８０ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）中に懸濁させ、次に０℃に冷却した。塩化アクリロイル（ＤＣＭ中で０．２６Ｍ、０．７４ｍＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を滴加した。９０分後、追加の塩化アクリロイル（ＤＣＭ中で０．２６Ｍ、０．２０ｍＬ、０．０５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水（５０ｍＬ）及びＤＣＭ（６０ｍＬ）で希釈した。有機相を収集し、水相をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮すると、淡黄色固体として１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（５３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率５８％）が得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　１．１０　－　１．２２（ｍ，３Ｈ），１．２３　－　１．３１（ｍ，３Ｈ），３．３８　－　４．８５（ｍ，６Ｈ），５．６９　－　５．８０（ｍ，１Ｈ），６．１７（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７０　－　６．８９（ｍ，１Ｈ），７．３３　－　７．４６（ｍ，２Ｈ），７．５３　－　７．６７（ｍ，２Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），１２．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；^{19}Ｆ｛^{1}Ｈ｝　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　－１１３．６９（ｓ，１　Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）４７８．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２００】

実施例８：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－メチル－６－（２－プロパニル）フェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チ

アジアジン－４－イル）－２，５－ジメチル－１－ピペラジニル）－２－プロペン－１－オン。

【化４９】



ステップ１～５：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－６－クロロ－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。標題化合物は、方法１、ステップ１～５に記載した手順を使用して、下記の修飾を加えて調製した：ステップ１は、４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルアニリン（中間体８－Ａ）を用いて実施し、ステップ５は、（２－アミノ－６－フルオロフェニル）ホウ酸ピナコールエステル（ＣｏｍｂｉＰｈｏｓ　Ｃａｔａｌｙｓｔｓ　Ｉｎｃ．，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ，ＵＳＡ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$及びＫ$_2$ＣＯ$_3$を用いて実施した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）９３８．４（Ｍ＋　Ｈ）$^+$．

【０２０１】

ステップ６：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。ＴＨＦ（９．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－（２－アミノ－６－フ

ルオロフェニル）－１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－６－クロロ－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．４４ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液にＴＢＡＦ（ＴＨＦ中で１．０Ｍ、０．６０ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を室温で滴加した。反応物を室温で一晩撹拌し、次にＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機相を分離し、次いで水と塩水で洗浄し、その後に$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１０～１００％の３：１のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．２７ｇ、０．３９ｍｍｏｌ、収率８３％）を得た。ｍ／ｚ：（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）７００．４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２０２】

ステップ７：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－ホルミル－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。ＤＣＭ（２．５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（２．５ｍＬ）中のピリジン－三酸化硫黄錯体（０．１８ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（０．３３ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を添加した。５分間後、ＤＣＭ（２．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．２７ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を室温で３０分間撹拌し、次にＤＣＭと水との間で分配した。水相を追加のＤＣＭで抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムの上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：２０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン、次に２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－ホルミル－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．２７ｇ、０．３８ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅｉｏｎ）６９８．４（Ｍ＋ Ｈ）$^+$．

【０２０３】

ステップ８：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。ＤＣＥ（１．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－ホルミル－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．０９０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液にジメチルアミン（ＴＨＦ中の２．０Ｍ、０．１２ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加し、次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．０３０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４時間撹拌した後、ジメチルアミン溶液（０．０３０ｍＬ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８．０ｍｇ）の追加の部分を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を水とＥｔＯＡｃとの間で分配した。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム溶液及び塩水を用いて連続的に洗浄し、その後

ＭｇＳＯ$_4$の上方で乾燥させた。物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１０％の（ＭｅＯＨ中の２．０ＭのＮＨ$_3$）／ＤＣＭ）により精製して（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（７５ｍｇ、１００ｍｍｏｌ、収率７８％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）７２７．６（Ｍ＋　Ｈ）$^+$．

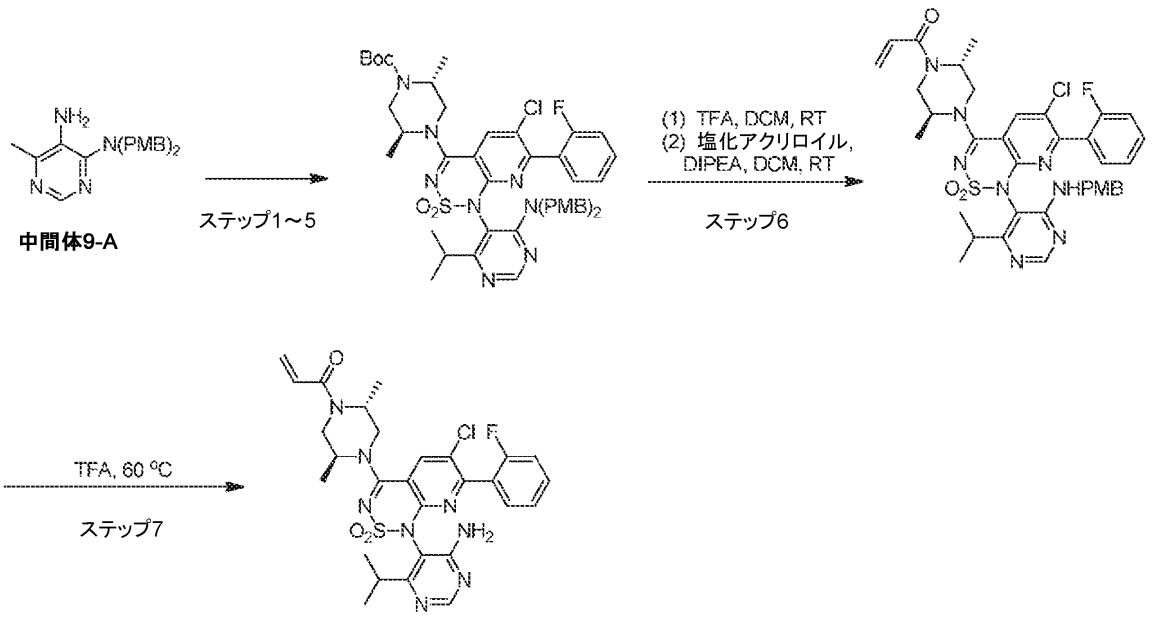
【０２０４】

ステップ９：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。ＤＣＭ（６．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．２２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（０．９０ｇ、１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次に真空中で濃縮し、生じた残渣はＥｔＯＡｃと２．０Ｍの炭酸ナトリウム水溶液との間に分配した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。生じた残渣をＤＣＭ（６．０ｍＬ）中に取り上げ、塩水の氷浴中で－２０℃へ冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．０６０ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を加えた後、塩化アクリロイル（ＤＣＭ中で１．１Ｍ、０．２４ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を滴加した。１０分間後、反応物をメタノールでクエンチし、真空中で濃縮した。物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～２０％の（ＭｅＯＨ中で２．０ＭのＮＨ$_3$）／ＤＣＭ）により精製して、黄色固体として１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（７－（２－アミノ－６－フルオロフェニル）－６－クロロ－１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（０．０７ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率３４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　７．９７－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．３４－６．６８（ｍ，４Ｈ），５．７５－５．８５（ｍ，１Ｈ），４．５４－５．０９（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．９９（ｍ，４Ｈ），３．３７－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．７５－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．３６（ｍ，９Ｈ），１．２２－１．４８（ｍ，１２Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）６８１．６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２０５】

実施例９：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（４－アミノ－６－（２－プロパニル）－５－ピリミジニル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチル－１－ピペラジニル）－２－プロペン－１－オン

【化５０】



ステップ１～５：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（４－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－イソプロピルピリミジン－５－イル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。標題化合物は、方法１、ステップ１～５に記載の手順を使用して、下記の修飾を加えて調製した：ステップ１は、６－イソプロピル－Ｎ^{4}，Ｎ^{4}－ビス（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４，５－ジアミン（中間体９－Ａ）を用いて実施した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）８９８．４（Ｍ＋　Ｈ）$^{+}$．

【０２０６】

ステップ６：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－１－（４－イソプロピル－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－５－イル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（４－（ビス（４－メトキシベンジル）アミノ）－６－イソプロピルピリミジン－５－イル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．４６ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（１．５ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌し、続いて真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に取り上げ、その後にＤＩＰＥＡ（０．４５ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を添加し、次に塩化アクリロイル（ＤＣＭ中での１．１Ｍ、０．４２ｍＬ、０．４６ｍｍｏｌ）を滴加した。５分後、反応物をＥｔＯＡｃと２．０Ｍの炭酸ナトリウム水溶液との間に分配した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。生じた物質は、理論的収率を想定してそれ以上精製せずに使用した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）７３２．４（Ｍ＋　Ｈ）$^{+}$．

【０２０７】

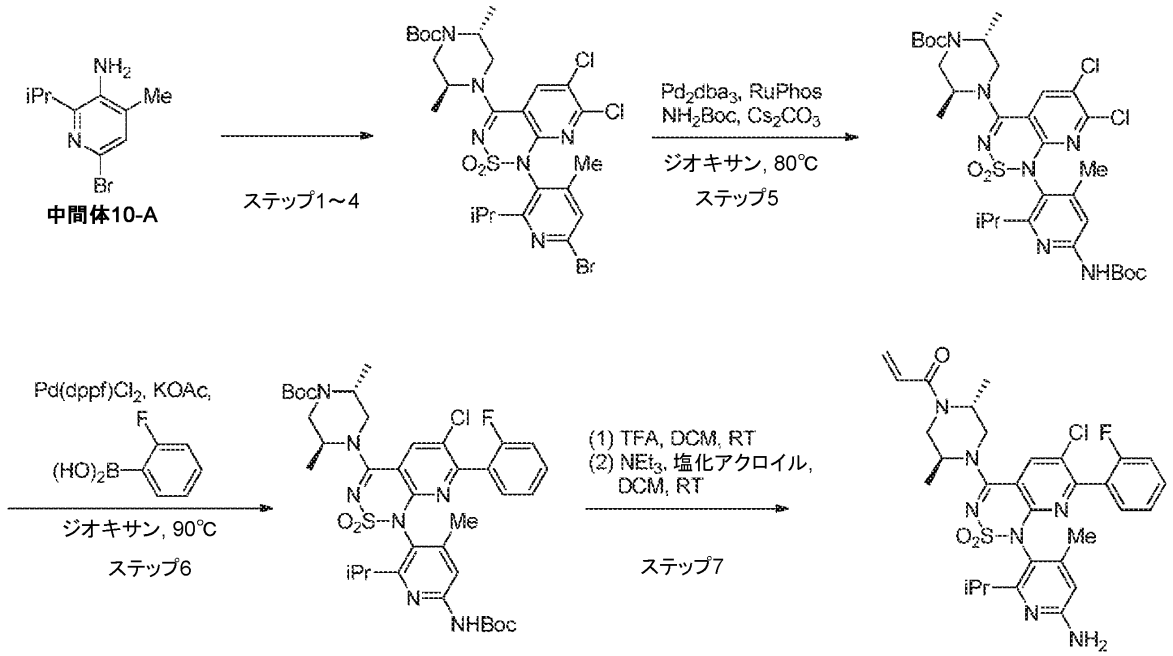
ステップ７：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（４－アミノ－６－イソプロピルピリミジン－５－イル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。ＴＦＡ（３．９ｍＬ、５１ｍｍｏｌ）中の１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）

－１－（４－イソプロピル－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－５－イル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（０．３７ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の溶液にトリフルオロメタンスルホン酸（０．０５ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で１０分間撹拌し、続いて室温に冷却し、真空中で濃縮した。粗物質をＥｔＯＡｃと２．０Ｍの炭酸ナトリウム水溶液との間に分配した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１０～１００％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、淡黄色固体として１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（４－アミノ－６－イソプロピルピリミジン－５－イル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（０．２０ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、収率６４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．３９－８．５２（ｍ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．４０（ｍ，２Ｈ），６．５０－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．４７－７．００（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｄｔ，Ｊ＝１６．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７１－５．８２（ｍ，１Ｈ），５．６５－５．６６（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．８８（ｍ，２Ｈ），３．６２－４．２１（ｍ，４Ｈ），２．７７－２．９３（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．４５（ｍ，３Ｈ），１．１９－１．２６（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，６．８Ｈｚ，３Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）６１２．６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２０８】

実施例１０：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－アミノ－４－メチル－２－（２－プロパニル）－３－ピリジニル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチル－１－ピペラジニル）－２－プロペン－１－オン

【化５１】



ステップ１～４：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－ブロモ－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－６，７－ジクロロ－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。標題化合物は、方法１、ステップ１～４に記載

の手順を使用して、下記の修飾を加えて調製した：ステップ１は、６－ブロモ－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－アミン（中間体１０－Ａ）を用いて実施した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ｐｐｍ ７．９２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２０－７．３７（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．７９（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．９９（ｍ，３Ｈ），２．６８－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．３２（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｂｒ ｓ，９Ｈ），１．４３（ｍ，３Ｈ），１．２７（ｍ，６Ｈ），１．２１（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）６７５．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２０９】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－６，７－ジクロロ－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。フラスコにｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－ブロモ－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－６，７－ジクロロ－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．３０ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．２２ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、１，１－ジメチルエチルカルバメート（０．０６ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、パラジウム（０）ビス（ジベンジリデンアセトン）（０．０５０ｇ、０．０９０ｍｍｏｌ、Ｓｔｒｅｍ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｎｅｗｂｕｒｙｐｏｒｔ，ＭＡ，ＵＳＡ）及び２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル（０．０４ｇ、０．０９ｍｍｏｌ、Ｓｔｒｅｍ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｎｅｗｂｕｒｙｐｏｒｔ，ＭＡ，ＵＳＡ）を装填した。反応容器をN_{2}で排気及び再充填（３回）し、次に１，４－ジオキサン（１．１ｍＬ）を添加し、混合物を８０℃へ２時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃを使用してシリカゲルのショートパッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：３０～５０％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、白色固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－６，７－ジクロロ－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．２２ｇ、０．３１ｍｍｏｌ、収率７１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ｐｐｍ ７．８８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２８－７．４０（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．７７（ｍ，３Ｈ），３．２７－３．９９（ｍ，３Ｈ），２．８１－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．３２（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．４４－１．４８（ｍ，９Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），１．３６－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．２３（ｍ，３Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：７１２．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２１０】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。標題化合物は、方法１、ステップ５に記載した手順を使用して調製すると、黄色油としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．２４ｇ、０．３１ｍｍｏｌ、収率９８％）が得られた。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）７７２．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２１１】

ステップ７：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－アミノ－２－イソプロピル－４

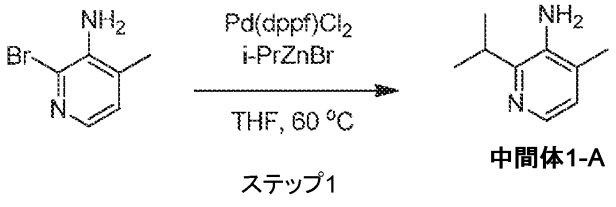
－メチルピリジン－３－イル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン。ＤＣＭ（１．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（０．２２ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（０．４３ｍＬ、５．８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１分間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１．４ｍＬ）及びトリエチルアミン（０．４１ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）中に再溶解させ、０℃に冷却し、次に塩化アクリロイル（ＤＣＭ中で１．１Ｍ、０．２６ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を室温で３０分間撹拌し、次にＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２５ｍＬ）との間に分配した。有機相を分離し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×）及び塩水（１×）を用いて洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１００％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）、次にＳＦＣ精製（ＣＤ－Ｈカラム（２１×２５０ｍｍ、５μｍ）、超臨界的ＣＯ$_2$中の（２０％のＭｅＯＨ））により精製して、白色固体として１－（（２Ｒ，５Ｓ）－４－（１－（６－アミノ－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－イル）－６－クロロ－７－（２－フルオロフェニル）－２，２－ジオキシド－１Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］［１，２，６］チアジアジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（０．０２５ｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、収率７％）（異性体の混合物）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ７．９７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．６８－６．５１（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．３６（ｍ，１Ｈ），６．３３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．８７－５．８０（ｍ，１Ｈ），５．１４－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．６５（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１５（ｍ，３Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．４２－１．３２（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．２２（ｍ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ －１１２．３２（ｓ，１Ｆ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：６２６．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２１２】

セクション３－中間体

中間体１－Ａ：２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－アミン

【化５２】



中間体1-A

ステップ1

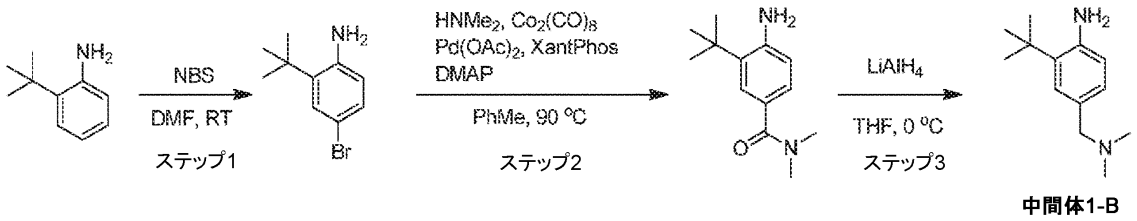
ステップ１：２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－アミン。ＴＨＦ（４．０ｍＬ）中の３－アミノ－２－ブロモ－４－ピコリン（３６０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）のスラリーにジクロロメタン（７９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）との錯体である［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を加えた。混合物をアルゴンを用いて２分間酸素除去し、続いて２－プロピル亜鉛ブロミド（ＴＨＦ中で０．５０Ｍ溶液、５．４ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）を加えた。生じた溶液を６０℃で１７時間加熱し、続いて反応物を室

温に冷却した。反応物を水（１０ｍＬ）及び１ＮのＮａＯＨ溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、次にＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－アミン（中間体１－Ａ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　７．６６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．１４－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：１５１．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２１３】

中間体１－Ｂ：２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン

【化５３】



中間体1-B

ステップ１：４－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン。ＤＭＦ（１３０ｍＬ）中の２－ｔｅｒｔ－ブチルアニリン（１０ｍＬ、６７ｍｍｏｌ）の溶液にＮ－ブロモスクシンイミド（６．９ｇ、８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次に水とＥｔＯＡｃとの間に分配した。水相を追加のＥｔＯＡｃで洗浄し、有機相を結合し、塩水で洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、４－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（１２ｇ、５３ｍｍｏｌ、収率７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　７．１０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：２２９．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２１４】

ステップ２：４－アミノ－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド。トルエン（５８ｍＬ）中の９，９－ジメチル－４，５－ビス（ビス［３，５－ジメチル－４－メトキシフェニル］ホスフィノ）キサンテン（１．０ｇ、１．８ｍｍｏｌ、Ｓｔｒｅｍ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｎｅｗｂｕｒｙｐｏｒｔ，ＭＡ，ＵＳＡ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．２０ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４．３ｇ、３５ｍｍｏｌ）及び４－ブロモ－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）アニリン（４．０ｇ、１８ｍｍｏｌ）の溶液にジメチルアミン（ＴＨＦ中で２．０Ｍ、１８ｍＬ、３５ｍｍｏｌ）を添加した。コバルトカルボニル（０．４３ｇ、２．２ｍｍｏｌ、Ｓｔｒｅｍ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｎｅｗｂｕｒｙｐｏｒｔ，ＭＡ，ＵＳＡ）を１回で添加した。反応物を９０℃で３時間加熱し、次に水とＥｔＯＡｃとの間に分配した。有機層を１：１の飽和塩化アンモニウム／水と塩水を用いて連続的に洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：２０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、褐色固体として４－アミノ－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（２．１ｇ、９．６ｍｍｏｌ、収率５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　７．１８（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ

ｉｏｎ）：２２１．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

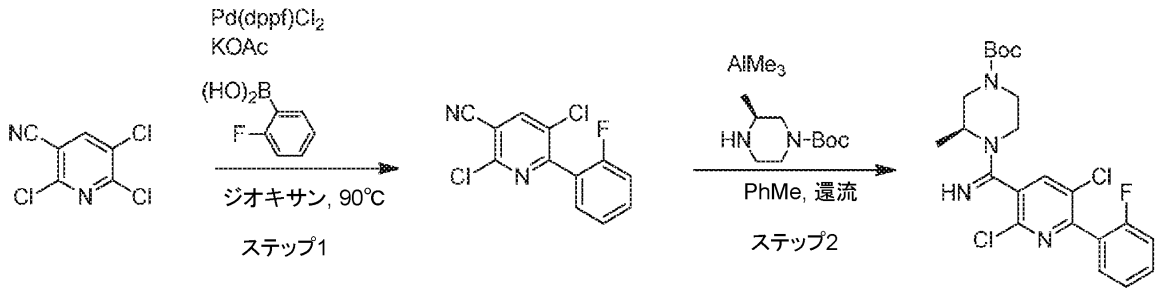
【０２１５】

ステップ３：２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の０℃の４－アミノ－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（３．０ｇ、１４ｍｍｏｌ）の溶液に水素化アルミニウムリチウム（ＴＨＦ中の１．０Ｍ、２５ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）をカニューラを介して滴加した。反応物を室温に加温し、２時間撹拌し、０℃へ冷却し、その後に注意深く水（２０ｍＬ）及び５ＮのＮａＯＨ（２０ｍＬ）を添加し、続いて水の追加の部分（６０ｍＬ）を添加した。反応物を室温に加温し、ＥｔＯＡｃにより希釈した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、フィルターケーキをＥｔＯＡｃで洗浄した。二相性濾液の層を分離し、有機相を塩水で洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～２０％（ＭｅＯＨ中の２．０ＭのＮＨ$_3$）／ＤＣＭ）により精製して、褐色液体として２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン（中間体１－Ｂ、１．８ｇ、８．６ｍｍｏｌ、収率６３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ ６．９６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．２０（ｓ，２Ｈ），２．０９（ｓ，６Ｈ），１．３３（ｓ，８Ｈ），１．３１－１．３４（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：１６２．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２１６】

中間体２－Ａ：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート

【化５４】



ステップ１：２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ニコチノニトリル。１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の２，５，６－トリクロロニコチノニトリル（４．５ｇ、２２ｍｍｏｌ）、２－フルオロフェニルボロン酸（３．３ｇ、２４ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ＳａｎＤｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）、ＤＣＭ（０．１８ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）との錯体である［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）、酢酸カリウム（６．４ｇ、６５ｍｍｏｌ）の懸濁液をアルゴンを用いて５分間スパージし、次に９０℃で５０分間加熱した。反応物はＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）と５％$NaHCO_3$（５０ｍＬ）との間に分配した。有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１０％のＭＴＢＥ／ヘプタン）により精製して、白色固体として２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）（３．５ｇ、１３ｍｍｏｌ、収率６０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．３，１９．７Ｈｚ，１Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ －１１１．８８（ｓ，１Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：２６

７．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

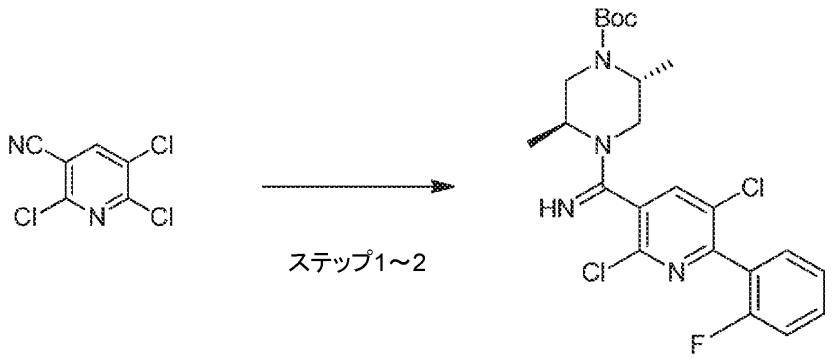
【０２１７】

ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート。トルエン（１０ｍＬ）中で２０℃の２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ニコチノニトリル（１．０ｇ、３．７ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－４－Ｂｏｃ－２－メチルピペラジン（１．７ｇ、８．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に内部温度を３０℃未満に維持しながら、トリメチルアルミニウム（トルエン中の２．０Ｍ、４．１ｍＬ、８．２ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、反応物を２時間還流させるために加熱した。反応物を２５℃に冷却し、次に混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）中のシリカゲル（１０ｇ）の懸濁液に滴加した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、橙色の泡として（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（中間体２－Ａ、０．８３ｇ、１．８ｍｍｏｌ、収率４７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．２２（ｍ，１Ｈ），３．８０－４．２５（ｍ，３Ｈ），２．７５－３．５０（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ －１１２．７６（ｓ，１ Ｆ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：４６７．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２１８】

中間体２－Ｂ：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート

【化５５】



中間体2-B

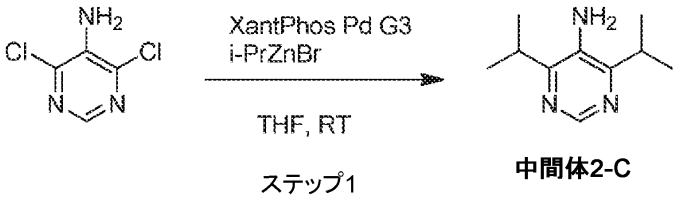
ステップ１～２：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。標題化合物は、中間体２－Ａの合成について記載した手順を使用して、下記の修飾を加えて調製した：ステップ２は、（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（ｅＮｏｖａｔｉｏｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ ＬＬＣ，Ｂｒｉｄｇｅｗａｔｅｒ，ＮＪ，ＵＳＡ）を用いて実施した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ ８．７３－９．０１（ｍ，１Ｈ），８．２４－８．５２（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．８７（ｍ，３Ｈ），２．９１－３．２８（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｂｒｓ，９Ｈ），１．１２－１．３２（ｍ，６Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：４

８１．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２１９】

中間体２－Ｃ：４，６－ジイソプロピルピリミジン－５－アミン

【化５６】

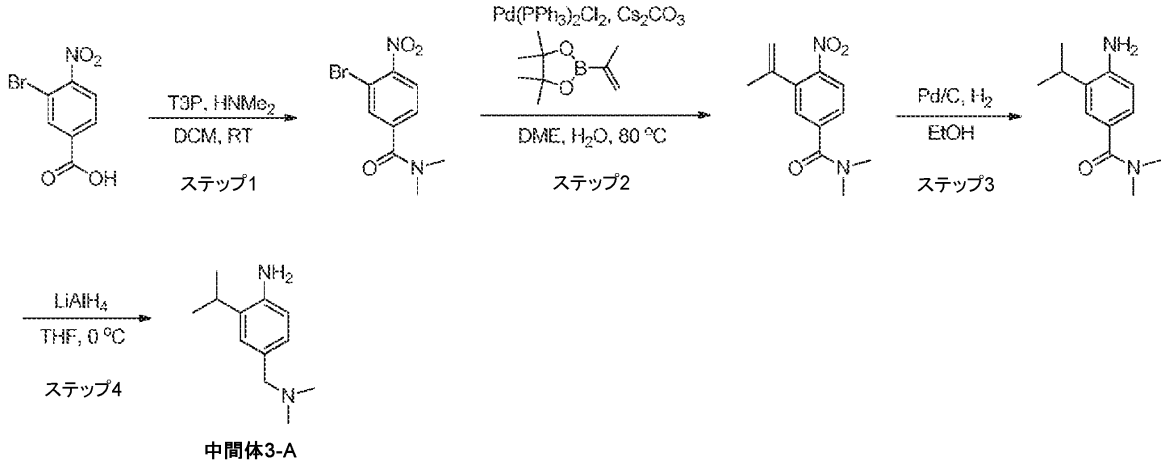


ステップ１：４，６－ジイソプロピルピリミジン－５－アミン。ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－５－アミノピリミジン（３．０ｇ、１８ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ　Ｉｎｃ．、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ、ＵＳＡ）の溶液は、混合物中にアルゴンを５分間気泡化させることによって酸素除去した。２－イソプロピル亜鉛ブロミド（ＴＨＦ中の０．５Ｍ、９１ｍＬ、４６ｍｍｏｌ）をシリンジで加えた後、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４３０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ、ＵＳＡ）を加えた。生じた混合物を室温で１６時間撹拌し、続いてＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過した。フィルターケーキをＥｔＯＡｃですすぎ、濾液を真空中で濃縮して、４，６－ジイソプロピルピリミジン－５－アミンを得た（３．５ｇ、中間体２－Ｃ）。この物質は、それ以上精製せずに使用した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　１８０．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２０】

中間体３－Ａ：４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルアニリン

【化５７】



ステップ１：３－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－ニトロベンズアミド。ＤＣＭ（８０ｍＬ）中の０℃の３－ブロモ－４－ニトロ安息香酸（２．９ｇ、１２ｍｍｏｌ）の溶液に１－プロパンホスホン酸環式無水物（ＥｔＯＡｃ中で５０重量％、２８ｍＬ、４７ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を０℃で２分間撹拌し、次にジメチルアミン（ＴＨＦ中で２．０Ｍ、１２ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を室温で２４分間撹拌した。１－プロパンホスホン酸環式無水物（ＥｔＯＡｃ中の５０重量％、２８ｍＬ、４７ｍｍｏｌ）及びジメチルアミン（ＴＨＦ中の２．０Ｍ、５．９ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）の追加の部分を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$によりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）により抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$の

上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、黄色油として３－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－ニトロベンズアミド（３．２ｇ、収率９９％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　２７２．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２１】

ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－ニトロ－３－（プロプ－１－エン－２－イル）ベンズアミド。ＤＭＥ（６０ｍＬ）及び水（１２ｍＬ）中の３－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－ニトロベンズアミド（３．２ｇ、１２ｍｍｏｌ）の溶液に（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソプロペン（５．８ｍＬ、３５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１１ｇ、３５ｍｍｏｌ）及びｔｒａｎｓ－ジクロロビス（トリフェニル－ホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．８１ｇ、１．２ｍｍｏｌ、Ｓｔｒｅｍ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｎｅｗｂｕｒｙｐｏｒｔ，ＭＡ，ＵＳＡ）を添加した。生じた混合物をN_2により５分間パージし、次に８０℃で４５分間撹拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）により抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０％～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、黄色油としてＮ，Ｎ－ジメチル－４－ニトロ－３－（プロプ－１－エン－２－イル）ベンズアミドを得たので、これを理論的収率を想定してそれ以上精製せずに使用した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　２３４．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２２】

ステップ３：４－アミノ－３－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド。ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－４－ニトロ－３－（プロプ－１－エン－２－イル）ベンズアミド（２．７ｇ、１２ｍｍｏｌ）の溶液に１０％のパラジウム活性炭素（１．２３ｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物をH_2（４０ｐｓｉ）下で４８時間撹拌し、続いてＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過した。フィルターケーキをＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）により洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮して、黄色固体として４－アミノ－３－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（２．４ｇ、収率１００％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　２０７．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

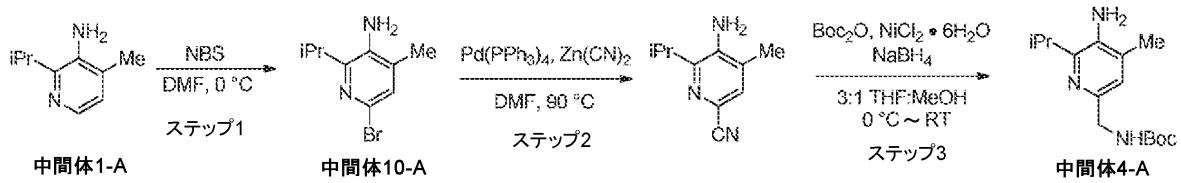
【０２２３】

ステップ４：４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルアニリン。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の０℃の４－アミノ－３－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（２．３ｇ、１１ｍｍｏｌ）の溶液に水素化アルミニウムリチウム（ＴＨＦ中の１．０Ｍ、３４ｍＬ、３４ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を室温に加温し、１時間撹拌し、次に８０℃へ２０分間加熱した。この反応物を０℃に冷却し、次にH_2O（４０ｍＬ）及びＮａＯＨ（水中で５０％、５０ｍＬ）によりクエンチした。混合物をＴＨＦ（５０ｍＬ）により希釈し、室温で１時間撹拌した。この混合物をＥｔＯＡｃ（５×１５０ｍＬ）により抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～２０％の（ＭｅＯＨ中の２．０ＭのNH_3）／ＤＣＭ）により精製して、黄色液体として４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－イソプロピルアニリン（中間体３－Ａ、１．７ｇ、８．７４ｍｍｏｌ、収率７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ　ｐｐｍ　７．０６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．９０（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｓ，６Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：１９３．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２４】

中間体４－Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（（５－アミノ－６－イソプロピル－４－メチルピリジン－２－イル）メチル）カルバメート

【化５８】



ステップ１：６－ブロモ－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－アミン。０℃のＤＭＦ（６７ｍＬ）中の２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－アミン（中間体１－Ａ、３．０ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の溶液にＮ－ブロモスクシンイミド（３．７ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次に０．５ＭのＮａＯＨ（２０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）と１．０ＭのＬｉＣｌ（１５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×）により抽出した。合わせた有機相をシリカゲル上に吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１００％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、褐色固体として６－ブロモ－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－アミン（中間体１０－Ａ、３．７ｇ、１６．２ｍｍｏｌ、収率８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝７．００（ｓ，１Ｈ），３．５８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．９６（ｔｄ，Ｊ＝６．７４，１３．４８Ｈｚ，１Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．６３Ｈｚ，６Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：２２９．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２５】

ステップ２：５－アミノ－６－イソプロピル－４－Ｎ，Ｎ－メチルピコリノニトリル。フラスコに６－ブロモ－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－アミン（中間体１０－Ａ、２．０ｇ、８．７ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．５ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びジシアノ亜鉛（１．３ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）を装填した。フラスコをＮ$_{2}$で排気及び再充填（３回）し、次にＤＭＦ（８．７ｍＬ）を添加し、この反応混合物を９０℃へ２時間加熱した。反応混合物はＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）と塩水（１５０ｍＬ）との間に分配した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×）により抽出した。合わせた有機相をＭｇＳＯ$_{4}$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～４０％のＥｔＯＡｃ－ＥｔＯＨ（３：１）／ヘプタン）により精製して、黄色固体として５－アミノ－６－イソプロピル－４－メチルピコリノニトリル（中間体１．３ｇ、７．１ｍｍｏｌ、収率８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ＝７．２５（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：１７６．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２６】

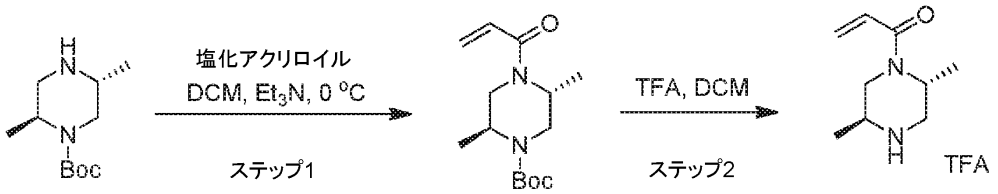
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（（５－アミノ－６－イソプロピル－４－メチルピリジン－２－イル）メチル）カルバメート。０℃でメタノール（３４ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の５－アミノ－６－イソプロピル－４－メチルピコリノニトリル（４．８ｇ、２７ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物（１．６ｇ、２７ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６．３６ｍＬ、２７ｍｍｏｌ）の溶液に水素化ホウ素ナトリウム（３．１ｇ、８２ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。反応混合物を室温に加温し、１時間撹拌し、その後０℃へ冷却し、水を用いてクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（１００ｍＬ）により希釈した。この溶液をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_{4}$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（（５－アミノ－６－イソプロピル－４－メチルピリジン－２－イル）メチル）カルバメート（中間体４－Ａ、７．６６ｇ、２７．４ｍｍｏ

ｌ、収率１００％）を得たので、これをそれ以上精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ＝６．７８（ｓ，１Ｈ），５．６１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｂｓ，２Ｈ），３．０２（ｔｄ，Ｊ＝６．７，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，９Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：２８０．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２７】

中間体４－Ｂ：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン

【化５９】



中間体4-B

ステップ１：（２Ｓ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－アクリロイル－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート。ＤＣＭ（３５ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｒ）－１－Ｂｏｃ－２，５－ジメチルピペラジン（３．５ｇ、１６．３３ｍｍｏｌ、ＡｓｔａＴｅｃｈ，Ｉｎｃ．Ｂｒｉｓｔｏｌ，ＰＡ，ＵＳＡ）及びトリメチルアミン（４．５９ｍＬ、３２．７ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で塩化アクリロイル（１．４６ｍＬ、１７．９６ｍｍｏｌ）を５分間かけて添加した。水（１０ｍＬ）を添加し、この混合物を室温に加温し、１０分間撹拌した。有機層を収集し、連続的に２．０ＮのＨＣｌ（４０ｍＬ）、水及び塩水を用いて洗浄した。反応混合物を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色油として粗ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－４－アクリロイル－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（４．４ｇ、１６．４ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：　２１３．３（Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ）$^{+}$．

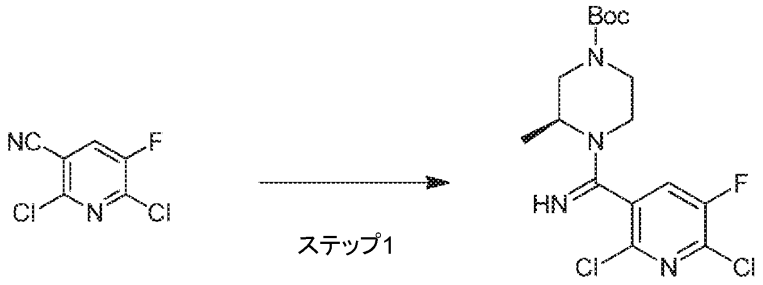
【０２２８】

ステップ２：１－（（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩。ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の粗ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－４－アクリロイル－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート（４．４ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（１２．６ｍＬ、１６３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で４時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮して乾燥させて、油として１－（（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（約９ｇ）を得た。内部標準物質としての安息香酸ベンジルを使用してｑＮＭＲによる物質の分析は、４０．２重量％の純度を証明した。この物質をそれ以上精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．９８－３．０９（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：１６９．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０２２９】

中間体５－Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）４－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート

【化６０】



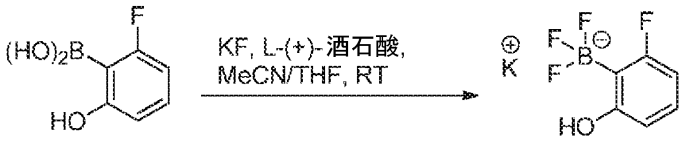
中間体5-A

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（２，６－ジクロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）（イミノ）メチル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート。標題化合物は、中間体２－Ｂ、ステップ２の合成について記載した手順を使用して、下記の修飾を加えて調製した：ステップ２は、２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノニトリル（Ｃｏｍｂｉ　Ｂｌｏｃｋｓ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）を用いて実施した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝７．４３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．７５－３．０１（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１３－１．３３（ｍ，９Ｈ），１．０４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．９Ｈｚ，１Ｈ），０．８３－０．９４ｐｐｍ（ｍ，３Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：３９１．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２３０】

中間体５－Ｂ：２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）トリフルオロホウ酸カリウム

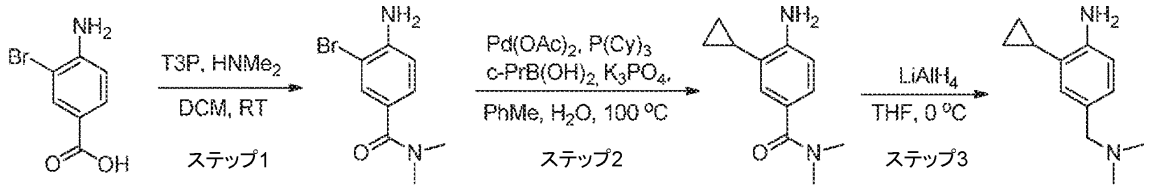
【化６１】



中間体5-B

ステップ１：トリフルオロホウ酸２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）カリウム。水（７５ｍＬ）中のフッ化カリウム（４４．７ｇ、７７０ｍｍｏｌ）の溶液をアセトニトリル（７５０ｍＬ）中の（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（３０ｇ、１９２ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）の懸濁液に加えた。混合物を２分間撹拌し、続いてＴＨＦ（３７５ｍＬ）中のＬ－（＋）－酒石酸（７２．２ｇ、４８１ｍｍｏｌ）の溶液を添加漏斗により１０分間かけて加えた。混合物を機械式撹拌機により１時間強力に撹拌し、得られた懸濁液を濾過し、濾過した固体を少量のＴＨＦで洗浄した。固体を廃棄し、固体が溶液から沈殿し始めるまで濾液を部分的に濃縮した。次に混合物を－２０℃に冷却し、１６時間撹拌した。反応物をゆっくりと加温し、２－プロパノール（２０ｍＬ）を加えた。生じた懸濁液を濾過し、濾過した固体を２－プロパノールで洗浄した。濾液を、懸濁液が形成されるまで再び部分的に濃縮し、続いて－２０℃に冷却し、更に２０分間撹拌した。得られた懸濁液を２－プロパノールで希釈し、濾過し、濾過した固体を２－プロパノールで洗浄した。固体の２つのバッチを合わせて、トリフルオロホウ酸２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）カリウム（中間体５－Ｂ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　８．０７（ｑ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，１Ｈ）６．９３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）６．３０－６．３８（ｍ，２Ｈ）．

【０２３１】
中間体６－Ａ：２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン
【化６２】



中間体6-A

ステップ１：４－アミノ－３－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド。ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の４－アミノ－３－ブロモ安息香酸（５．０ｇ、２３ｍｍｏｌ）の溶液にジメチルアミン（ＴＨＦ中の２．０Ｍ、３５ｍＬ、６９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を０℃に冷却し、１－プロパンホスホン酸環式無水物（ＥｔＯＡｃ中で５０重量％、４２ｍＬ、６９．４ｍｍｏｌ）を滴加した。添加後、この混合物を室温で１６時間撹拌した。この混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液によりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）により抽出した。合わせた有機相をＭｇＳＯ$_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、淡黄色油として４－アミノ－３－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（５．２８ｇ、収率９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ　，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｓ，６Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅｉｏｎ）：２４２．９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２３２】
ステップ２：４－アミノ－３－シクロプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド。トルエン（９０ｍＬ）及び水（９．００ｍＬ）中の４－アミノ－３－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（５．２８ｇ、２１．７２ｍｍｏｌ）の溶液にシクロプロピルボロン酸（４．２０ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．５５ｇ、２．４４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．６９ｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びリン酸カリウム（１５．６ｇ、７３．３ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物はＮ$_2$を用いて５分間パージし、次に１００℃で４５分間撹拌した。トリシクロヘキシルホスフィン（０．６９ｇ、２．４４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．５５ｇ、２．４４ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（４．２０ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）の追加の部分を添加し、この混合物を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水（２００ｍＬ）により希釈した。混合物をＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ中の０％～１０％の２ＭのＮＨ$_3$／ＤＣＭ）により精製して、淡黄色固体として４－アミノ－３－シクロプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（２．５ｇ、収率５０．１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，６Ｈ），１．６３－１．６９（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．５９－０．６４（ｍ，２Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：２０５．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

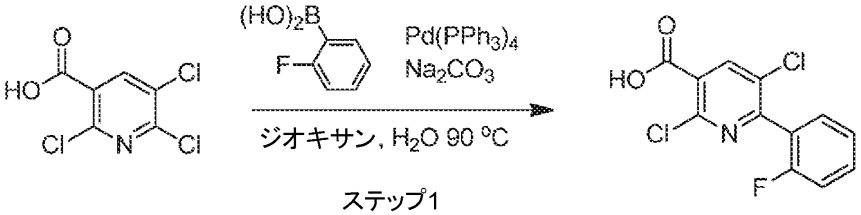
【０２３３】
ステップ３：２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン。テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の４－アミノ－３－シクロプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（２．５ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）の溶液にＮ$_2$下で水素化アルミニウムリチウム（ＴＨＦ中の１．０Ｍ、２４．５ｍＬ、２４．５ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を室温で２０分間撹拌し、次に７５℃へ１５分間加熱した。この混合物を０℃へ冷却し、そ

の後水（５０ｍＬ）、次にＮａＯＨ溶液（水中で５０％、５０ｍＬ）を添加した。混合物を室温へ加温し、１時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、フィルターケーキをＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で洗浄した。二相性濾液を混合し、有機相を収集した。水相は、ＥｔＯＡｃ（１×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ＭｅＯＨ中の０％～３０％の２．０ＭのＮＨ$_3$／ＤＣＭ）により精製して、黄色油として２－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン（中間体６－Ａ、１．７２ｇ、９．０４ｍｍｏｌ、収率７４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：６．９５－７．０１（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．１８－２．３５（ｍ，６Ｈ），１．６３－１．７０（ｍ，１Ｈ），０．８６－０．９３（ｍ，２Ｈ），０．５７－０．６６（ｍ，２Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：１９１．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０２３４】

中間体６－Ｂ：２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ニコチン酸

【化６３】



ステップ1

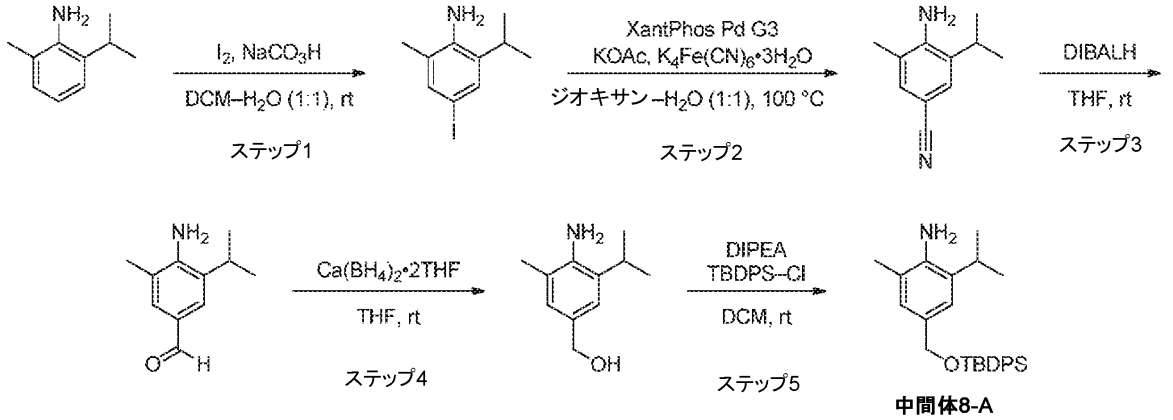
中間体6-B

ステップ１：２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ニコチン酸。１，４－ジオキサン（１１ｍＬ）中の２，５，６－トリクロロニコチン酸（１．０３ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ＳａｎＤｉｅｇｏ，ＣＡ，ＵＳＡ）、パラジウムテトラキス（０．１３１ｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）、（２－フルオロフェニル）ボロン酸（０．７０ｇ、５．０ｍｍｏｌ、ＴＣＩ Ａｍｅｒｉｃａ，Ｐｏｒｔｌａｎｄ，ＯＲ，ＵＳＡ）及び炭酸ナトリウム（水中で２．０Ｍ、６．８２ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ）は、窒素を用いてスパージし、８０℃へ１時間加熱し、次に９０℃へ５時間加熱した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）により希釈し、１．０Ｎのクエン酸水溶液（２×１００ｍＬ）により洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4の上方で乾燥させ、真空中で濃縮すると、琥珀色の油として２，５－ジクロロ－６－（２－フルオロフェニル）ニコチン酸（中間体６－Ｂ、１．２７ｇ、４．４３ｍｍｏｌ、収率９７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ １４．１３（ｂｒ ｓ，１Ｈ）８．４９（ｓ，１Ｈ）７．５５－７．６４（ｍ，２Ｈ）７．３８－７．４４（ｍ，２Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：２８５．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２３５】

中間体８－Ａ：４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルアラニン

【化６４】



ステップ１：４－ヨード－２－イソプロピル－６－メチルアニリン。ＤＣＭ（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）中の２－イソプロピル－６－メチルアニリン（３．２ｍＬ、２０ｍｍｏｌ、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｃｈｅｍｂｌｏｃｋｓ　Ｉｎｃ，Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ，ＵＳＡ）及び重炭酸ナトリウム（３．４ｇ、４０ｍｍｏｌ）の懸濁液にヨウ素（５．４ｇ、２１ｍｍｏｌ）を３回に分けて添加した。９０分後、反応物は、１．０Ｎのチオ硫酸ナトリウム（３０ｍＬ）を添加することによりクエンチした。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）により希釈した。有機相を収集し、水層をＤＣＭ（１×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮すると、濃い紫色の油を得た。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～３０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、赤紫色の油として４－ヨード－２－イソプロピル－６－メチルアニリンを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　１．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．９７（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｓ，２Ｈ），７．０８　－　７．１０（ｓ，１Ｈ），７．１０　－　７．１３（ｍ，１Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：２７５．９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２３６】

ステップ２：４－アミノ－３－イソプロピル－５－メチルベンゾニトリル。１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）中の４－ヨード－２－イソプロピル－６－メチルアニリン（２．２ｇ、７．９ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１７０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５８０ｍｇ、５．９ｍｍｏｌ）及びヘキサシアノ鉄（ＩＩ）酸カリウム三水和物（５．０ｇ，１２ｍｍｏｌ）の窒素でスパージした懸濁液を１００℃で強力に４時間攪拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）により希釈した。層を分配し、水層をＥｔＯＡｃ（２×７０ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機相を$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮して褐色油を得た。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～４０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、琥珀色の油として４－アミノ－３－イソプロピル－５－メチルベンゾニトリルを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　１．０９　－　１．１８（ｍ，６Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），３．０２（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ　ｉｏｎ）：１７５．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２３７】

ステップ３：４－アミノ－３－イソプロピル－５－メチルベンズアルデヒド。水素化ジイソブチルアルミニウム（トルエン中の１．０Ｍ、１７ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）を室温でＴＨＦ（３４ｍＬ）中の４－アミノ－３－イソプロピル－５－メチルベンゾニトリル（１．２ｇ、６．９ｍｍｏｌ）の溶液に滴加した。２０分後、反応混合物を氷水浴中で０℃に冷

却し１．０Ｍのロシェル塩水溶液（３５ｍＬ）を添加することによってクエンチした。４５分間撹拌した後、反応物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機相を収集し、水相をＥｔＯＡｃ（１×７０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通してろ過し、真空中で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～１５％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、粘性黄色油として４－アミノ－３－イソプロピル－５－メチルベンズアルデヒドを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ １．１７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｓ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）１７８．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２３８】

ステップ４：（４－アミノ－３－イソプロピル－５－メチルフェニル）メタノール。ＴＨＦ（８．０ｍＬ）中の４－アミノ－３－イソプロピル－５－メチルベンズアルデヒド（９７０ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に水素化ホウ素カルシウムビス（テトラヒドロフラン）（１．８ｇ、８．２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応物は、飽和NH_4Cl（３０ｍＬ）を添加することによって緩徐にクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。層を分配し、水相をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na_2SO_4の上方で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗（４－アミノ－３－イソプロピル－５－メチルフェニル）メタノールが得られたので、これをそれ以上精製せずに実施した。ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：１８０．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

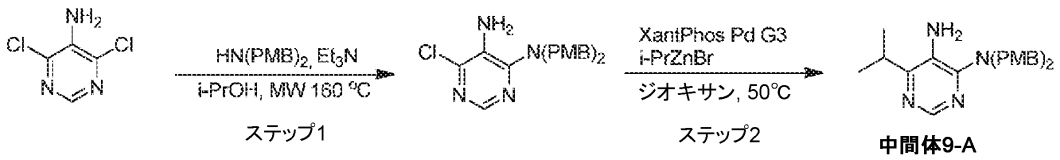
【０２３９】

ステップ５：４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルアラニン。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の粗（４－アミノ－３－イソプロピル－５－メチルフェニル）メタノール（７１０ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（１．４ｍＬ、８．２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジフェニルシラン（１．７ｍＬ、６．６ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を室温で４時間維持した後、この混合物を減圧下で濃縮し、次にシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～４０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２－イソプロピル－６－メチルアラニン（中間体８－Ａ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ １．０１（ｓ，９Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），３．００（ｓｅｐｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８ － ７．４９（ｍ，６Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．６Ｈｚ，４Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：４１８．１（Ｍ＋Ｈ）＋．

【０２４０】

中間体９－Ａ：６－イソプロピル－N^4，N^4－ビス（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４，５－ジアミン

【化６５】



ステップ１：６－クロロ－N^4，N^4－ビス（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４，５－ジアミン。イソプロパノール（１０．３７ｍＬ）中のビス（４－メトキシベンジル）－アミン（２．６７ｇ、１０．３７ｍｍｏｌ）及び４，６－ジクロロピリミジン－５－アミン（１．７ｇ、１０．３７ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（２．８９ｍＬ、２

０．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物をマイクロ波照射によって１６０℃へ１時間加熱した。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機相を分離し、水（２×）及び塩水で洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、黄色油として６－クロロ－N^4，N^4－ビス（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４，５－ジアミン（２．３６ｇ、６．１３ｍｍｏｌ、収率５９．２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ７．８９（ｓ，１Ｈ）７．１２（ｄ，Ｊ＝８．５０Ｈｚ，４Ｈ）６．８２－６．８７（ｍ，４Ｈ）５．１９（ｓ，２Ｈ）４．４１（ｓ，４Ｈ）３．７２（ｓ，６Ｈ）２．３１（ｓ，２Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：３８４．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２４１】

ステップ２：６－イソプロピル－N^4，N^4－ビス（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４，５－ジアミン。フラスコに６－クロロ－N^4，N^4－ビス（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４，５－ジアミン（２．３６ｇ、６．１３ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔＰｈｏｓ Ｐｄ ３ Ｇジクロロメタン付加物（０．３２ｇ、０．３１ｍｍｏｌ，Ｓｔｒｅｍ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｎｅｗｂｕｒｙｐｏｒｔ，ＭＡ，ＵＳＡ）を装填した。フラスコを密閉し、N_2により排気／再充填（３回）した。１，４－ジオキサン（６．１３ｍＬ）を加えた後、２－プロピル亜鉛ブロミド（ＴＨＦ中の０．５Ｍ、２４．５ｍＬ、１２．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を事前に加熱した５０℃の油浴中において１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃと５０％の飽和塩化アンモニウム溶液との間に分配した。有機相を収集し、塩水で洗浄し、$MgSO_4$の上方で乾燥させた。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：１０～９０％のＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、褐色油として６－イソプロピル－N^4，N^4－ビス（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４，５－ジアミン（中間体９－Ａ、２．３６ｇ、６．０１ｍｍｏｌ、収率９８％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．０６（ｓ，１Ｈ）７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５０Ｈｚ，４Ｈ）６．８３（ｄ，Ｊ＝８．５０Ｈｚ，４Ｈ）４．７４（ｓ，２Ｈ）４．２８（ｓ，４Ｈ）３．７２（ｓ，６Ｈ）３．１８－３．３０（ｍ，１Ｈ）１．１６（ｄ，Ｊ＝６．６３Ｈｚ，６Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：３９２．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２４２】

中間体１０－Ａ：６－ブロモ－２－イソプロピル－４－メトキシピリジン－３－アミン

【化６６】

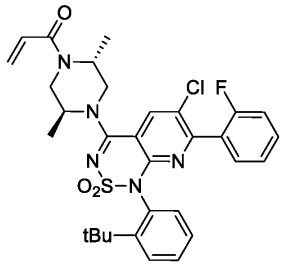
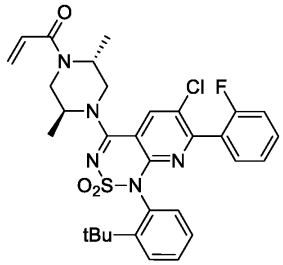
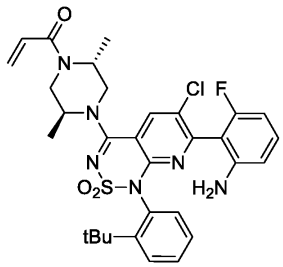
中間体1-A 中間体10-A

ステップ１：６－ブロモ－２－イソプロピル－４－メチルピリジン－３－アミン。標題化合物は、中間体４－Ａの合成について記載した通りに調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．００（ｓ，１Ｈ），３．５８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．９６（ｔｄ，Ｊ＝６．７４，１３．４８Ｈｚ，１Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．６３Ｈｚ，６Ｈ）．ｍ／ｚ（ＥＳＩ，＋ｖｅ ｉｏｎ）：２３１．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０２４３】

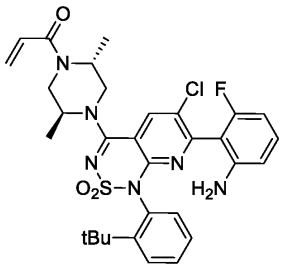
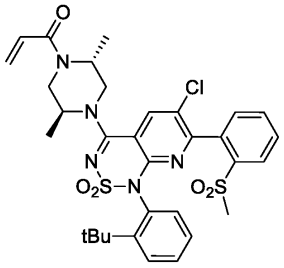
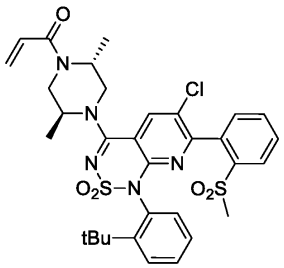
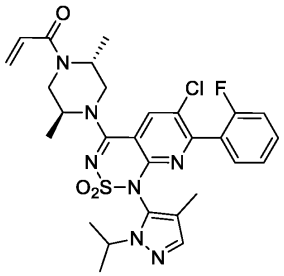
【表９】

表 4: アトロプ異性体を含む分離した化合物

実施例番号	化学構造	名称	ラセミ SM/分離条件
1-1-1	 (第 1 溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(2-(2-メチル-2-プロパニル)フェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**1-1/ SFC** (Chiralcel OD-H (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、20%のメタノール、80%の二酸化炭素、120 バール)
1-1-2	 (第 2 溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(2-(2-メチル-2-プロパニル)フェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**1-1/ SFC** (Chiralcel OD-H (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL、20%のメタノール、80%の二酸化炭素、120 バール)
1-8-1	 (第 1 溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-1-(2-(*tert*-ブチル)フェニル)-6-クロロ-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	**1-8/ SFC** (Chiralcel OX-H (5 μm、4.6×250 mm)、F= 80mL/分、35%のメタノール、65%の二酸化炭素、120 バール)

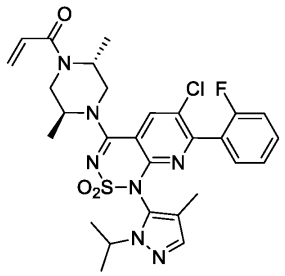
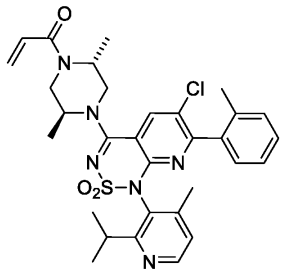
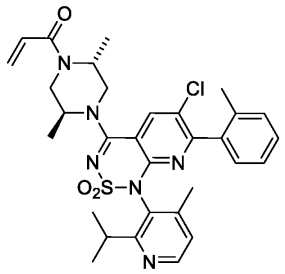
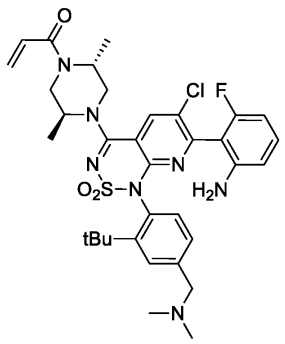
【０２４４】

【表１０】

1-8-2	 (第２溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-1-(2-(*tert*-ブチル)フェニル)-6-クロロ-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	**1-8/ SFC** (Chiralcel OX-H (5 μm、4.6×250 mm)、F=80 mL/分、35%のメタノール、65%の二酸化炭素、逆圧= 120 バール)
1-10-1	 (第１溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-1-(2-(*tert*-ブチル)フェニル)-6-クロロ-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	**1-10/ SFC** (Chiralcel OD (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、12%のメタノール、88%の二酸化炭素、100 バール)
1-10-2	 (第２溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-1-(2-(*tert*-ブチル)フェニル)-6-クロロ-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	**1-10/ SFC** (Chiralcel OD (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、12%のメタノール、88%の二酸化炭素、100 バール)
1-11-1	 (第１溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(4-メチル-1-(2-プロパニル)-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**1-11/SFC** (Chiralpak IC (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、0.2%の NEt_3 を含む 50%のメタノール、50%の二酸化炭素、90 バール)

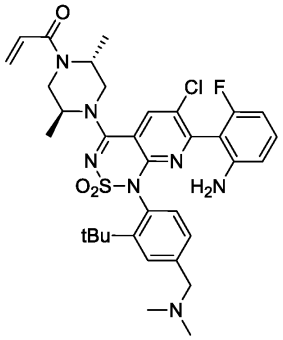
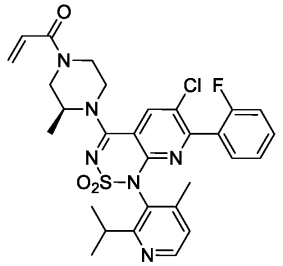
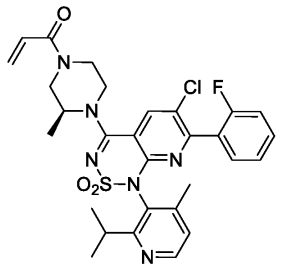
【０２４５】

【表１１】

1-11-2	 (第２溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(4-メチル-1-(2-プロパニル)-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**1-11/SFC** (Chiralpak IC (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、0.2%の NEt_3 を含む 50%のメタノール、50%の二酸化炭素、90 バール)
1-12-1	 (第１溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-メチルフェニル)-1-(4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**1-12 / SFC** (Chiralpak IC (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、35%のメタノール、65%の二酸化炭素
1-12-2	 (第２溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-メチルフェニル)-1-(4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**1-12/ SFC** (Chiralpak IC (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、35%のメタノール、65%の二酸化炭素
1-13-1	 (第１溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-1-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-(2-メチル-2-プロパニル)フェニル)-7-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**1-13 / SFC** (Chiralcel OJ-H (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、0.2%の Net_3 を含む 15%のメタノール、85%の二酸化炭素、90 バール)

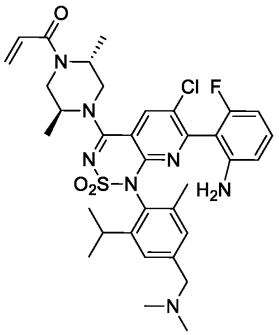
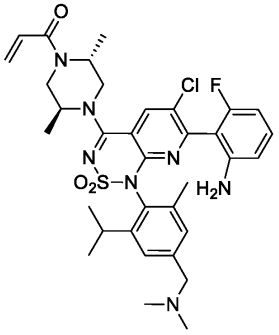
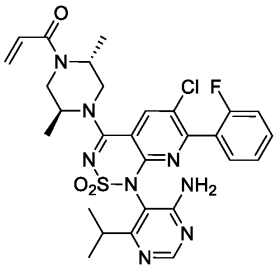
【０２４６】

【表１２】

1-13-2	 (第２溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(6-クロロ-1-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-(2-メチル-2-プロパニル)フェニル)-7-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**1-13 / SFC** (Chiralcel OJ-H (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、0.2%の Net_3 を含む 15%のメタノール、85%の炭素、90 バール)
2-2-1	 (第１溶出異性体)	1-((3*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-3-メチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**2-2 / SFC** (Chiralpak IC (5 μm、150×21 mm)、F = 60 mL/分、50%のメタノール、50%の二酸化炭素、102 バール)
2-2-2	 (第２溶出異性体)	1-((3*S*)-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-1-(4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-3-メチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**2-2 / SFC** (Chiralpak IC (5 μm、150×21 mm)、F = 60 mL/分、50%のメタノール、50%の二酸化炭素、102 バール)

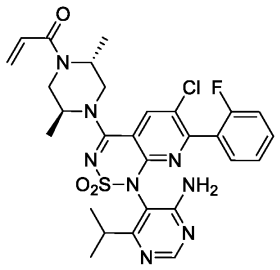
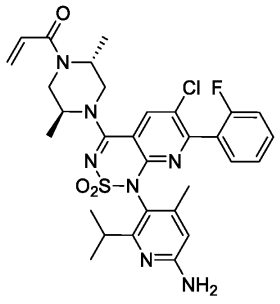
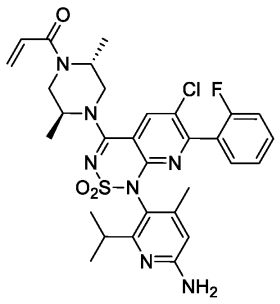
【０２４７】

【表１３】

8-1	 (第 1 溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-6-クロロ-1-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メチル-6-(2-プロパニル)フェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**8 / SFC** (Chiralpak AZ-H (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、0.4%のトリエチルアミンを含む 20%のエタノール、80%の二酸化炭素)
8-2	 (第 2 溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(7-(2-アミノ-6-フルオロフェニル)-6-クロロ-1-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メチル-6-(2-プロパニル)フェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**8 / SFC** (Chiralpak AZ-H (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、0.4%のトリエチルアミンを含む 20%のエタノール、80%の二酸化炭素)
9-1	 (第 1 溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(1-(4-アミノ-6-(2-プロパニル)-5-ピリミジニル)-6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**9 / SFC** (Chiralcel OX-H (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、30%のメタノール、70%の二酸化炭素)

【０２４８】

【表１４】

9-2	 (第２溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(1-(4-アミノ-6-(2-プロパニル)-5-ピリミジニル)-6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**9 / SFC** (Chiralcel OX-H (5 μm、21×250 mm)、F=80 mL/分、30%のメタノール、70%の二酸化炭素)
10-1	 (第１溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(1-(6-アミノ-4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**10/SFC** (Chiralcel OD-H (5 μm、21×250 mm)、一連の２基、F=80 mL/分、20%のメタノール、80%の二酸化炭素、100 バール)
10-2	 (第２溶出異性体)	1-((2*R*,5*S*)-4-(1-(6-アミノ-4-メチル-2-(2-プロパニル)-3-ピリジニル)-6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)-2,2-ジオキシド-1*H*-ピリド[2,3-*c*][1,2,6]チアジアジン-4-イル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-2-プロペン-1-オン	**10 / SFC** (Chiralcel OD-H (5 μm、21×250 mm)、一連の２基、F=80 mL/分、20%のメタノール、80%の二酸化炭素、100 バール)

【０２４９】
【表１５】

表5: 分析データ

実施例番号	LRMS: (ESI + ve ion) *m/z*	NMR
1-1	610.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.02 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 4H), 7.24

【０２５０】

【表１６】

		- 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.67 - 6.46 (m, 1H), 6.44 - 6.32 (m, 1H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 5.22 - 4.76 (m, 1H), 4.64 - 4.01 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.52 – 1.30-1.46 (m, 6H), 1.30 - 1.23 (m, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl3) δ = -109.99 - -113.90 (m, 1F)
1-1-1	610.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.55 (dd, J=1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 3H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 6.74 - 6.32 (m, 2H), 5.85 - 5.78 (m, 1H), 5.17 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.13 (m, 3H), 3.82 - 3.47 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 6H), 1.28 (d, J=2.9 Hz, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -111.65 (s, 1F)
1-1-2	610.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 4H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.65 - 6.49 (m, 1H), 6.45 - 6.34 (m, 1H), 5.80 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 5.34 - 4.75 (m, 2H), 4.45 - 3.53 (m, 4H), 1.44-1.66 (br s, 6H), 1.28 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -111.53 (s, 1F)
1-2	597.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.08 - 10.30 (m, 1 H) 8.44 - 8.55 (m, 1 H) 7.37 - 7.50 (m, 2 H) 7.20 - 7.33 (m, 3 H) 6.77 - 6.94 (m, 1 H) 6.62 - 6.76 (m, 2 H) 6.14 - 6.26 (m, 1 H) 5.77 - 5.80 (m, 1 H) 4.56 - 4.74 (m, 1 H) 3.87 - 4.51 (m, 4 H) 3.46 - 3.82 (m, 2 H) 2.90 - 3.09 (m, 1 H) 1.34 (br d, J=6.22 Hz, 3 H) 1.14 (br d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.01 (br t, J=6.74 Hz, 3 H)
1-3	596.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 - 8.54 (m, 1 H) 7.35 - 7.72 (m, 2 H) 7.20 - 7.33 (m, 2 H) 7.04 - 7.13 (m, 1 H) 6.79 - 6.94 (m, 1 H) 6.47 (br d, J=8.09 Hz, 1

【０２５１】

【表１７】

		H) 6.35 (t, J=8.81 Hz, 1 H) 6.21 (br d, J=16.79 Hz, 1 H) 5.76 - 5.80 (m, 1 H) 5.10 - 5.34 (m, 2 H) 4.57 - 4.84 (m, 1 H) 4.15 - 4.49 (m, 2 H) 4.00 - 4.11 (m, 1 H) 3.50 - 3.85 (m, 2 H) 3.08 - 3.23 (m, 1 H) 2.97 - 3.08 (m, 1 H) 1.27 - 1.40 (m, 3 H) 1.15 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 0.96 - 1.08 (m, 3 H)
1-4	611.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 - 10.33 (m, 1 H) 8.38 - 8.63 (m, 1 H) 7.36 - 7.50 (m, 2 H) 7.13 - 7.35 (m, 3 H) 6.61 - 6.87 (m, 3 H) 6.19 (br d, *J*=18.04 Hz, 1 H) 5.76 (ddd, *J*=10.21, 5.75, 1.87 Hz, 1 H) 4.37 - 4.87 (m, 2 H) 3.51 - 4.23 (m, 4 H) 2.80 - 3.05 (m, 1 H) 1.20 - 1.42 (m, 6 H) 1.12 (br dd, *J*=13.37, 6.95 Hz, 3 H) 0.92 - 1.05 (m, 3 H)
1-5	619.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.12 - 10.38 (m, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.36 - 8.62 (m, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 1 H) 6.66 - 6.88 (m, 3 H) 6.19 (dd, *J*=16.79, 2.07 Hz, 1 H) 5.71 - 5.81 (m, 1 H) 4.41 - 4.90 (m, 2 H) 3.60 - 4.25 (m, 4 H) 2.85 - 3.08 (m, 1 H) 1.36 (br s, 3 H) 1.08 - 1.30 (m, 9 H)
1-6	610.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.91 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 7.20 - 7.04 (m, 4H), 6.64 - 6.44 (m, 1H), 6.42 - 6.30 (m, 1H), 5.82 - 5.71 (m, 1H), 5.06 - 4.28 (m, 2H), 4.06 - 3.28 (m, 4H), 2.71 - 2.51 (m, 3H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 6H), 1.21 - 1.13 (m, 3H), 1.07 (q, J=7.7 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -111.81 (s, 1F)
1-7	625.6	^{1}H NMR (400 MHz, , $CDCl_3$) δ = 7.97 (br s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 4H), 6.48 - 6.32 (m, 3H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 5.13 - 4.24 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.99 - 3.58 (m, 3H), 2.83

【０２５２】

【表１８】

		- 2.59 (m, 1H), 2.54 - 2.21 (m, 3H), 1.41 (br d, J=6.8 Hz, 3H), 1.27 - 1.12 (m, 6H), 1.12 - 0.99 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -110.98 (s, 1F)
1-8-1	625.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85 (br s, 1H), 7.57 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 6.31-6.57 (m, 4H), 5.77 (m, 1H), 4.81-5.17 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.41-3.83 (m, 2H), 1.40 (br s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.09-1.19 ppm (m, 3H); ^{19}F NMR ((376 MHz, $CDCl_3$): δ = -109.97 (s, 1F)
1-8-2	625.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.88-8.01 (m, 1H), 7.57 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.28-6.70 (m, 4H), 5.15 (br s, 1H), 4.14-4.74 (m, 3H), 3.43-4.04 (m, 2H), 3.04 (br s, 2H), 1.57-1.71 (m, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.25 (s, 9H); ^{19}F NMR ((376 MHz, $CDCl_3$): δ = -110.18 ppm (s, 1F)
1-9	641.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 - 8.76 (m, 1 H) 7.89 - 8.04 (m, 1 H) 7.66 - 7.87 (m, 2 H) 7.20 - 7.57 (m, 4 H) 7.16 - 7.58 (m, 1 H) 6.77 - 6.94 (m, 1 H) 6.22 (br d, *J*=16.17 Hz, 1 H) 5.69 - 5.84 (m, 1 H) 3.33 - 4.92 (m, 7 H) 2.80 - 2.99 (m, 1 H) 2.53 - 2.75 (m, 3 H) 1.14 - 1.28 (m, 3 H) 0.99 - 1.13 (m, 3 H) 0.81 - 0.90 (m, 3 H)
1-10	670.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.08 - 7.85 (m, 2H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.53 - 7.28 (m, 4H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.66 - 6.44 (m, 1H), 6.44 - 6.33 (m, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 5.20 - 4.81 (m, 1H), 4.58 - 3.42 (m, 5H), 2.47 - 2.31

【０２５３】

【表１９】

		(m, 3H), 1.62 - 1.37 (m, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.30 - 1.18 (m, 3H)
1-10-1	670.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.95 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.67 - 6.45 (m, 1H), 6.43 - 6.33 (m, 1H), 5.80 (br t, J=9.4 Hz, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.79 - 3.97 (m, 3H), 3.78 - 3.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.68-1.56 (m, 6H), 1.33 (s, 9H)
1-10-2	670.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.08 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.62 - 6.47 (m, 1H), 6.43 - 6.32 (m, 1H), 5.78 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.48 - 3.53 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.31 - 1.16 (m, 6H)
1-11	600.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.99 (s, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.17 (t, J=9.1 Hz, 1H), 6.47-6.67 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.83 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 4.76-5.11 (m, 1H), 4.28-4.58 (m, 2H), 3.61-4.01 (m, 4H), 1.86-2.05 (m, 3H), 1.39-1.57 (m, 12H); ^{19}F NMR ((376MHz, CDCl3): δ = -112.10 ppm (s, 1F)
1-11-1	600.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.97 (s, 1H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.50-6.66 (m, 1H), 6.36-6.46 (m, 1H), 5.82 (br dd, J=9.7, 4.6 Hz, 1H), 4.31-5.14 (m, 3H), 3.31-4.22 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 3H), 1.24-1.51 ppm (m, 12H); ^{19}F NMR ((376 MHz, $CDCl_3$): δ = -112.08 ppm (s, 1F)

【０２５４】

【表２０】

1-11-2	600.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.99 (s, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.29-7.43 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 6.51-6.67 (m, 1H), 6.37-6.47 (m, 1H), 5.80-5.87 (m, 1H), 4.29-5.14 (m, 3H), 3.39-4.17 (m, 4H), 1.91 (br s, 3H), 1.25-1.54 (m, 12H); ^{19}F NMR ((376MHz, CDCl3): δ = -112.10 ppm (s, 1F)
1-12	606.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 - 8.68 (m, 1 H) 8.43 (dd, J=4.77, 2.69 Hz, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H) 7.16 - 7.30 (m, 4 H) 6.75 - 6.89 (m, 1 H) 6.19 (br d, J=16.59 Hz, 1 H) 5.76 (ddd, J=10.26, 5.29, 2.28 Hz, 1 H) 4.38 - 4.84 (m, 2 H) 3.65 - 4.05 (m, 4 H) 2.91 - 3.22 (m, 1 H) 2.08 - 2.33 (m, 3 H) 1.97 - 2.01 (m, 3 H) 1.36 (br t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.08 - 1.23 (m, 6 H) 0.80 - 0.91 (m, 3 H)
1-12-1	606.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 8.42 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 4 H) 6.73 - 6.88 (m, 1 H) 6.19 (br d, J=16.38 Hz, 1 H) 5.71 - 5.82 (m, 1 H) 4.40 - 4.80 (m, 2 H) 3.43 - 4.11 (m, 4 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 2.11 (br s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 1.36 (br t, J=7.46 Hz, 3 H) 1.08 - 1.25 (m, 6 H) 0.99 (br d, J=6.43 Hz, 3 H)
1-12-2	606.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.32 - 7.38 (m, 1 H) 7.17 - 7.30 (m, 4 H) 6.76 - 6.87 (m, 1 H) 6.19 (br d, J=16.38 Hz, 1 H) 5.76 (ddd, J=10.21, 5.34, 1.87 Hz, 1 H) 4.40 - 4.84 (m, 2 H) 3.45 - 4.15 (m, 4 H) 2.95 (dt, J=13.16, 6.48 Hz, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 1.30 - 1.42 (m, 3 H) 1.04 - 1.24 (m, 6 H) 0.84 (br d, J=6.22 Hz, 3 H)
1-13	666.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 - 8.76 (m, 1 H) 7.52 (td,

【０２５５】

【表２１】

		J=5.96, 1.55 Hz, 1 H) 7.46 (br d, *J*=4.15 Hz, 1 H) 7.19 - 7.37 (m, 4 H) 7.15 - 7.39 (m, 1 H) 6.66 - 6.92 (m, 1 H) 6.11 - 6.27 (m, 1 H) 5.76 - 5.80 (m, 1 H) 4.49 - 4.96 (m, 2 H) 4.04 - 4.41 (m, 2 H) 3.67 - 3.95 (m, 2 H) 3.45 (br d, *J*=0.83 Hz, 2 H) 2.18 (s, 6 H) 1.35 - 1.56 (m, 3 H) 1.23 (d, *J*=8.71 Hz, 12 H)
1-13-1	667.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=8.91 Hz, 1 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.21 - 7.38 (m, 5 H) 6.69 - 6.91 (m, 1 H) 6.12 - 6.25 (m, 1 H) 5.71 - 5.82 (m, 1 H) 4.08 - 4.97 (m, 4 H) 3.48 - 3.90 (m, 2 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 2.07 - 2.22 (m, 6 H) 1.48 (br d, J=2.49 Hz, 3 H) 1.16 - 1.36 (m, 12 H)
1-13-2	667.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 - 8.76 (m, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.18 - 7.38 (m, 5 H) 6.69 - 6.87 (m, 1 H) 6.12 - 6.24 (m, 1 H) 5.70 - 5.81 (m, 1 H) 3.91 - 4.94 (m, 4 H) 3.52 - 3.88 (m, 2 H) 3.41 (s, 2 H) 2.15 (s, 6 H) 0.86 - 1.45 (m, 15 H)
2-1	581.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 - 1.08 (m, 3 H) 1.12 - 1.18 (m, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 3 H) 1.31 - 1.36 (m, 1 H) 2.98 - 3.09 (m, 1 H) 3.14 - 3.20 (m, 1 H) 3.56 - 4.76 (m, 5 H) 5.72 - 5.86 (m, 1 H) 6.14 - 6.29 (m, 1 H) 6.75 - 6.94 (m, 1 H) 7.22 - 7.48 (m, 7 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 8.45 - 8.61 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -113.5
2-2	596.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (dd, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 3 H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.30 (br s, 3 H), 2.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 3 H), 2.93 - 3.26 (m, 2 H), 3.50 - 4.82 (m, 6 H), 5.77 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.20 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 6.74 - 6.93 (m, 1 H),

【０２５６】

【表２２】

		7.23 (dd, *J* = 4.8, 2.7 Hz, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.37 - 7.47 (m, 1 H), 7.50 - 7.61 (m, 1 H), 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.61 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1 H); ^{19}F{^{1}H} NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -113.69 (s, 1 F), -113.61 (s, 1 F)
2-2-1	596.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.29 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.92 - 3.05 (m, 0.5 H), 3.10 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 0.5 H), 3.35 - 4.88 (m, 6 H), 5.71 - 5.82 (m, 1 H), 6.20 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 6.75 - 6.92 (m, 1 H), 7.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 7.39 (td, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 1 H), 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -113.60 (s, 1 F)
2-2-2	597.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.30 (br d, *J* = 5.0 Hz, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 3.01 - 3.12 (m, 1.5 H), 3.15 - 3.26 (m, 0.5 H), 3.37 - 4.82 (m, 6 H), 5.71 - 5.82 (m, 1 H), 6.20 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 6.73 - 6.95 (m, 1 H), 7.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 1 H), 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -113.69 (s, 1 F)
2-3	596	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 - 1.44 (m, 12 H) 2.85 - 2.97 (m, 1 H) 3.17 (d, *J*=5.18 Hz, 1 H) 3.50 - 4.19 (m, 4 H) 4.36 - 4.85 (m, 2 H) 5.68 - 5.82 (m, 1 H) 6.11 - 6.25 (m, 1 H) 6.72 - 6.88 (m, 1 H) 7.13 - 7.59 (m, 7 H) 8.41 - 8.64 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -113.65 (m, 1 F) -113.45 (m, 1 F)

【０２５７】

【表２３】

2-4	626.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 (t, *J*=6.01 Hz, 6 H) 1.18 (dd, *J*=6.63, 2.28 Hz, 6 H) 1.30 (br d, *J*=5.18 Hz, 3 H) 2.99 - 3.12 (m, 2 H) 3.17 (d, *J*=5.39 Hz, 1 H) 3.51 - 3.82 (m, 2 H) 3.97 - 4.24 (m, 2 H) 4.27 - 4.50 (m, 1 H) 4.58 - 4.78 (m, 1 H) 5.72 - 5.81 (m, 1 H) 6.15 - 6.25 (m, 1 H) 6.76 - 6.94 (m, 1 H) 7.26 - 7.41 (m, 3 H) 7.50 - 7.59 (m, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H)
3-1	638.8	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.45-8.58 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 6H), 6.74-6.92 (m, 1H), 6.20 (br d, J=17.8 Hz, 1H), 5.74-5.79 (m, 1H), 4.54-4.81 (m, 1H), 3.95-4.49 (m, 3H), 3.44-3.88 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.28 (br s, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.21-1.37 (m, 3H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.02 (dd, J=10.1, 6.9 Hz, 3H). ^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ: -113.30 (s, 1F)
3-2	596.0	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.42-8.64 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 7H), 6.74-6.91 (m, 1H), 6.20 (br d, J=16.4 Hz, 1H), 5.72-5.81 (m, 1H), 4.52-4.87 (m, 1H), 4.26-4.50 (m, 1H), 4.13-4.26 (m, 1H), 3.92-4.09 (m, 1H), 3.41-3.79 (m, 1H), 2.25-2.48 (m, 4H), 1.80 (dq, J=12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.15-1.40 (m, 3H), 0.76 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.70 (t, J=6.6 Hz, 3H) .^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ: -113.25 (s, 1F)
4	668.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 1H), 6.77 - 6.28 (m, 2H), 5.93 - 5.78 (m, 1H), 4.93 - 4.21 (m, 3H), 4.04 - 3.53 (m, 5H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 6H), 2.19 (m, 3H), 1.50 (d, J=6.4 Hz, 6H),

【０２５８】

【表２４】

		1.44 (d, J=6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -112.27 (s, 1F)
5	582.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 - 1.34 (m, 9 H) 2.92 - 3.09 (m, 1 H) 3.51 - 3.80 (m, 2 H) 3.95 - 4.24 (m, 2 H) 4.26 - 4.36 (m, 1 H) 4.38 - 4.54 (m, 1 H) 4.56 - 4.74 (m, 1 H) 5.67 - 5.87 (m, 1 H) 6.10 - 6.30 (m, 1 H) 6.66 - 6.78 (m, 2 H) 6.78 - 6.94 (m, 1 H) 7.22 - 7.34 (m, 3 H) 7.37 - 7.49 (m, 2 H) 8.22 - 8.50 (m, 1 H) 10.12 - 10.38 (m, 1 H)
6	651.0	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.32-8.64 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.14-7.44 (m, 5H), 6.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.79 (br dd, J=16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 5.69-5.80 (m, 1H), 4.47-4.90 (m, 2H), 3.91-4.44 (m, 2H), 3.56-3.88 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.62-1.87 (m, 1H), 1.02-1.46 (m, 6H), 0.33-0.82 (m, 4H). ^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ: -113.21--112.90 (m, 1F)
7	478.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 - 1.22 (m, 3 H), 1.23 - 1.31 (m, 3 H), 3.38 - 4.85 (m, 6 H), 5.69 - 5.80 (m, 1 H), 6.17 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.70 - 6.89 (m, 1 H), 7.33 - 7.46 (m, 2 H), 7.53 - 7.67 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 12.29 (br s, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm -113.69 (s, 1 F)
8	681.6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 - 8.04 (m, 1 H) 7.06 - 7.21 (m, 3 H) 6.34 - 6.68 (m, 4 H) 5.75 - 5.85 (m, 1 H) 4.54 - 5.09 (m, 2 H) 4.29 - 4.45 (m, 1 H) 4.05 - 4.19 (m, 1 H) 3.63 - 3.99 (m, 4 H) 3.37 - 3.58 (m, 2 H) 2.75 - 3.11 (m, 1 H) 2.06 - 2.36 (m, 9 H) 1.22 - 1.48 (m, 12 H)

【０２５９】

【表２５】

8-1	681.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 - 8.62 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 6.98 - 7.12 (m, 2 H) 6.77 - 6.90 (m, 1 H) 6.43 - 6.55 (m, 1 H) 6.31 - 6.40 (m, 1 H) 6.19 (br dd, *J*=16.69, 2.18 Hz, 1 H) 5.69 - 5.81 (m, 1 H) 5.16 - 5.31 (m, 2 H) 4.57 - 4.72 (m, 2 H) 3.79 - 4.25 (m, 4 H) 3.36 (s, 2 H) 2.97 - 3.09 (m, 1 H) 1.98 - 2.25 (m, 9 H) 1.00 - 1.28 (m, 12 H)
8-2	681.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 - 8.58 (m, 1 H) 7.04 - 7.17 (m, 3 H) 6.76 - 6.88 (m, 1 H) 6.47 (m, 1 H) 6.30 - 6.41 (m, 1 H) 6.19 (m, 1 H) 5.76 (m, 1 H) 5.14 - 5.35 (m, 2 H) 4.45 - 4.81 (m, 3 H) 3.80 - 4.08 (m, 3 H) 3.36 (s, 2 H) 2.74 - 2.88 (m, 1 H) 2.18 - 2.24 (m, 3 H) 2.16 (s, 6 H) 1.02 - 1.16 (m, 9 H) 0.78 - 0.92 (m, 3 H)
9	612.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39 - 8.52 (m, 1 H) 8.32 (d, *J*=3.11 Hz, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 2 H) 6.50 - 6.92 (m, 2 H) 6.47 - 7.00 (m, 1 H) 6.20 (dt, *J*=16.69, 2.64 Hz, 1 H) 5.71 - 5.82 (m, 1 H) 4.45 - 4.88 (m, 2 H) 3.62 - 4.21 (m, 4 H) 2.77 - 2.93 (m, 1 H) 1.31 - 1.45 (m, 3 H) 1.19 - 1.26 (m, 3 H) 1.08 (dd, *J*=6.63, 2.90 Hz, 3 H) 0.94 (dd, *J*=12.85, 6.84 Hz, 3 H)
9-1	612.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 - 8.47 (m, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 7.41 - 7.48 (m, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 2 H) 6.45 - 7.04 (m, 3 H) 6.19 (dd, *J*=16.59, 2.49 Hz, 1 H) 5.72 - 5.80 (m, 1 H) 4.44 - 4.85 (m, 2 H) 3.68 - 4.20 (m, 4 H) 2.77 - 2.89 (m, 1 H) 1.40 (m, 3 H) 1.19 - 1.31 (m, 3 H) 1.08 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H) 0.92 (br d, *J*=6.63 Hz, 3 H)
9-2	612.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H)

【０２６０】

【表２６】

		7.58 (tdd, *J*=7.77, 7.77, 5.49, 1.76 Hz, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 6.52 - 6.92 (m, 3 H) 6.20 (dd, *J*=16.59, 2.28 Hz, 1 H) 5.77 (ddd, *J*=10.21, 7.52, 2.18 Hz, 1 H) 4.49 - 4.89 (m, 2 H) 3.65 - 4.19 (m, 4 H) 2.87 (dt, *J*=13.22, 6.56 Hz, 1 H) 1.33 - 1.42 (m, 3 H) 1.17 - 1.31 (m, 3 H) 1.09 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H) 0.95 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H)
10	626.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.92 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.07 (m, 2H), 6.64 - 6.44 (m, 1H), 6.42 - 6.20 (m, 2H), 5.83 - 5.73 (m, 1H), 5.07 - 4.54 (m, 2H), 4.52 - 4.28 (m, 3H), 4.00 - 3.31 (m, 3H), 3.11 - 2.79 (m, 1H), 2.24 - 2.01 (m, 3H), 1.46 - 1.15 (m, 12H)
10-1	626.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.97 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 6.68 - 6.51 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 6.33 (br s, 1H), 5.87 - 5.80 (m, 1H), 5.14 - 4.64 (m, 2H), 4.57 - 4.33 (m, 2H), 4.07 - 3.65 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.36 - 2.15 (m, 3H), 1.52 - 1.18 (m, 12H); ^{19}F NMR ((37 6MHz, $CDCl_3$): δ = -112.32 (s, 1F)
10-2	626.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.96 (br s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (t, J=9.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.49 (m, 1H), 6.47 - 6.26 (m, 2H), 5.85 - 5.75 (m, 1H), 5.16 - 4.33 (m, 3H), 4.22 - 3.63 (m, 3H), 3.39 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.49 - 2.87 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 1.48 - 1.21 (m, 12H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -112.42 (s, 1F)

【０２６１】

生物学的分析

表６に記載の化合物に関して、以下のアッセイ条件を利用した：

【０２６２】

結合ヌクレオチド交換アッセイ：Ｇ１２Ｃ及びＣ１１８Ａアミノ酸置換並びにＮ末端Ｈｉｓタグの両方を含有する精製ＧＤＰ結合ＫＲＡＳタンパク質（ａａ　１～１６９）は、５分間又は２時間の何れかについての化合物用量反応滴定を用いアッセイバッファー（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１０ｍＭの$MgCl_2$及び０．０１％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００）中でプレインキュベートした（表１５を参照されたい）。化合物のプレ

インキュベーション後、精製ＳＯＳタンパク質（ａａ　５６４～１０４９）及びＧＴＰ（Ｒｏｃｈｅ　１０１０６３９９００１）をアッセイウェルに添加し、更に３０分間（５分間の化合物のプレインキュベーションの間）又は１時間（２時間の化合物のプレインキュベーションの間）インキュベートした。ＳＯＳ媒介性ヌクレオチド交換の阻害の程度を決定するために、精製ＧＳＴタグ付きｃＲＡＦ（ａａ　１～１４９）、ニッケルキレートＡｌｐｈａＬＩＳＡアクセプタービーズ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＡＬ１０８Ｒ）及びＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎグルタチオンドナービーズ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　６７６５３０２）をアッセイウェルに加え、１０分間インキュベートした。次いで、ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）技術を使用して、アッセイプレートをＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎ　Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌ　Ｒｅａｄｅｒで読み取り、４パラメータロジスティックモデルを使用してデータを分析し、IC_{50}値を計算した。

【０２６３】

ホスホ－ＥＲＫ１／２　ＭＳＤアッセイ：ＭＩＡ　ＰａＣａ－２（ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－１４２０（商標））細胞は、１０％のウシ胎児血清（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１６０００４４）及び１×ペニシリン－ストレプトマイシン－グルタミン（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１０３７８０１６）を含有するＲＰＭＩ　１６４０培地（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１１８７５０９３）中で、培養した。化合物処理の１６時間前、ＭＩＡ　ＰａＣａ－２細胞を２５，０００細胞／ウェルの密度で９６ウェル細胞培養プレートに播種し、３７℃、５％のCO_2でインキュベートした。化合物用量－反応滴定を増殖培地で希釈し、細胞培養プレートの適当なウェルに加え、続いて３７℃、５％のCO_2で２又は４時間インキュベートした。化合物処理後、１０ｎｇ／ｍＬのＥＧＦ（Ｒｏｃｈｅ　１１３７６４５４００１）で細胞を１０分間刺激し、氷冷ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水（Ca^{2+}又はMg^{2+}非含有）（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１４１９０１４４）で洗浄し、続いてプロテアーゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ　４６９３１３２００１）及びホスファターゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ　４９０６８３７００１）を含有するＲＩＰＡ緩衝液（５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．５、１％のＩｇｅｐａｌ（登録商標）、０．５％のデオキシコール酸ナトリウム、１５０ｍＭのＮａＣｌ及び０．５％のドデシル硫酸ナトリウム）中に溶解させた。化合物処理溶解物中のＥＲＫ１／２のリン酸化を、ホスホ－ＥＲＫ１／２全細胞溶解液キット（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｋ１５１ＤＷＤ）を使用し、製造業者の手順書に従ってアッセイした。アッセイプレートをＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒ　６０００で読み取り、４パラメータロジスティックモデルを使用してデータを分析し、IC_{50}値を計算した。

【０２６４】

【表２７】

表6: 化合物の生化学的活性及び細胞活性

(-)は試験されていないことを示す

実施例番号	交換結合 IC_{50} (μM)	p-ERK IC_{50} (MIA-PaCa-2, μM)
1-1	0.32	-
1-1-1	0.15	0.22
1-1-2	70.8	-
1-2	0.15	0.27
1-3	0.06	0.07
1-4	0.17	0.16
1-5	0.10	0.11
1-6	2.69	-
1-7	0.89	-
1-8-1	0.01	0.05
1-8-2	69.3	-
1-9	0.19	0.18
1-10	0.11	0.11
1-10-1	0.08	0.06
1-10-2	5.95	-
1-11	0.20	0.20
1-11-1	0.54	-
1-11-2	0.15	0.33
1-12	0.60	-
1-12-1	0.22	0.29
1-12-2	3.55	-
1-13	0.08	0.07
1-13-1	0.04	0.05
1-13-2	3.87	-
2-1	0.17	0.34
2-2	0.53	-
2-2-1	0.24	0.27
2-2-2	2.98	1.52
2-3	0.18	0.24
2-4	0.29	0.31
3-1	0.15	0.09
3-2	0.80	-
4	5.96	-
5	1.03	-
6	0.15	0.15
7	16.4	-
8	0.19	0.27
8-1	0.08	0.08
8-2	1.46	-

【０２６５】

【表２８】

9	0.25	0.15
9-1	0.17	0.11
9-2	11.2	-
10	1.27	-
10-1	3.5	-
10-2	0.39	-

【０２６６】

本発明は、好ましい実施形態に関連して記載した。しかし、本発明は、開示された実施形態には限定されないことを理解すべきである。本発明の実施形態が本明細書に記載されれば、当業者によって様々な修正が行われ得ることは理解される。そのような修正は、以下の特許請求の範囲に包含される。

フロントページの続き

(72)発明者　ブルツ，ライアン・ポール
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ
(72)発明者　ランマン，ブライアン・アラン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ
(72)発明者　シー，ビクター・ジェイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ
(72)発明者　バートバーガー，マイケル・ディー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ
(72)発明者　チュウ－モイアー，マーガレット
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ

審査官　神谷　昌克
(56)参考文献　国際公開第２０１７／０５８７６８（WO，Ａ１）
国際公開第２０１８／０６８０１７（WO，Ａ１）
特表２０１６－５３２６５６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／１６４６７５（WO，Ａ１）
国際公開第２０１７／０５８９１５（WO，Ａ１）
国際公開第２０１７／０８７５２８（WO，Ａ１）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）