

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7699100号  
(P7699100)

(45)発行日 令和7年6月26日(2025.6.26)

(24)登録日 令和7年6月18日(2025.6.18)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04 C S P
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
請求項の数 27 (全99頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2022-506135(P2022-506135)	(73)特許権者	500049716 アムジェン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 3 2 0 , サウザンド オークス , ワン ア ムジェン センター ドライブ
(86)(22)出願日	令和2年8月3日(2020.8.3)	(74)代理人	110001173 弁理士法人川口国際特許事務所
(65)公表番号	特表2022-542319(P2022-542319 A)	(72)発明者	タマヨ , ヌリア・エイ アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オーク ス、エム / エス・2 8 - 5 - エイ、ワン ・アムジェン・センター・ドライブ、ロ ー - パテント・オペレーションズ
(43)公表日	令和4年9月30日(2022.9.30)	(72)発明者	カラー , マシュー・リチャード アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/US2020/044798		
(87)国際公開番号	WO2021/026099		
(87)国際公開日	令和3年2月11日(2021.2.11)		
審査請求日	令和5年5月19日(2023.5.19)		
(31)優先権主張番号	62/882,265		
(32)優先日	令和1年8月2日(2019.8.2)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

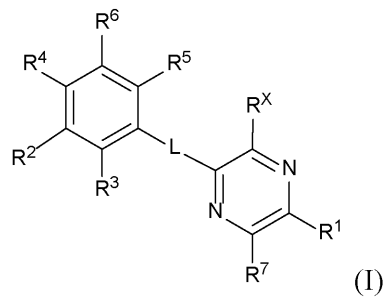
(54)【発明の名称】 K I F 1 8 A阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



10

の化合物、又はその任意の薬学的に許容される塩 [ 式中、

L は、 - N R <sup>8</sup> - ( C = O ) - であり、

R <sup>1</sup> は、基 - Z - R <sup>9</sup> であり、ここで、Z は、 - N R <sup>1 1</sup> - であり、

R <sup>2</sup> は、基 - Y - R <sup>1 0</sup> であり、ここで、Y は、 - N H - 、 - N H S O <sub>2</sub> - 、 S O <sub>2</sub> N H - 、又は S O <sub>2</sub> - であり、

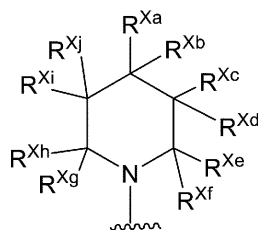
R <sup>3</sup> は、H、ハロ、C <sub>1</sub> ~ 4 a l k、又はC <sub>1</sub> ~ 4 ハロ a l k であり、

R <sup>4</sup> は、H、ハロ、C <sub>1</sub> ~ 4 a l k、又はC <sub>1</sub> ~ 4 ハロ a l k であり、

20

$R^5$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim 8$  a l k、又は $C_1 \sim 4$  ハロ a l k であり、  
 $R^6$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim 8$  a l k、又は $C_1 \sim 4$  ハロ a l k であり、  
 $R^7$  は、H、ハロ、 $C_1 \sim 4$  a l k、又は $C_1 \sim 4$  ハロ a l k であり、  
 $R^8$  は、H 又は  $C_1 \sim 4$  a l k であり、  
 $R^9$  は、H、 $R^{9a}$ 、又は  $R^{9b}$  であり、  
 $R^{10}$  は、ハロ、 $R^{10a}$  又は  $R^{10b}$  であり、  
 $R^X$  は、

## 【化 2】



10

であり、

$R^{Xa}$ 、 $R^{Xb}$ 、 $R^{Xc}$ 、 $R^{Xd}$ 、 $R^{Xe}$ 、 $R^{Xf}$ 、 $R^{Xg}$ 、 $R^{Xh}$ 、 $R^{Xi}$ 、及び  $R^{Xj}$  の各々は、H、ハロ、又は  $R^{Xo}$  であり、

或いは、 $R^{Xa}$  及び  $R^{Xb}$  の対の各々は、独立して、それらの各々に結合された炭素原子と組み合わせさせて、ピペリジニル環に対してスピロである飽和の 3 員単環式環を形成し、  
 ここで、前記 3 員単環式環は、0、1 又は 2 個の N 原子並びに O 及び S から選択される 0 又は 1 個の原子を含み、さらに、前記 3 員単環式環は、F、Cl、Br、 $C_1 \sim 6$  a l k、 $C_1 \sim 4$  ハロ a l k、 $-OR^a$ 、 $-OC_1 \sim 4$  ハロ a l k、CN、 $-NR^aR^a$ 、又はオキソから選択される 0、1、2 又は 3 つの基で置換され、

20

$R^{Xo}$  は、独立して、各場合において、F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_1 \sim 4$  ハロ a l k、CN、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、又は  $N(CH_3)_2$  から選択される 0、1、2、3、4、又は 5 つの基で置換された  $C_1 \sim 8$  a l k からなる群から選択され、

$R^{9a}$  及び  $R^{10a}$  は、独立して、各場合において、0、1、2 又は 3 個の N 原子並びに O 及び S から選択される 0 又は 1 個の原子を含み、F、Cl、Br、 $C_1 \sim 6$  a l k、 $C_1 \sim 4$  ハロ a l k、 $-OR^a$ 、 $-OC_1 \sim 4$  ハロ a l k、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_2 \sim 6$  a l k  $NR^aR^a$ 、 $-OC_2 \sim 6$  a l k  $OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_2 \sim 6$  a l k  $NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_2 \sim 6$  a l k  $OR^a$ 、 $-C_1 \sim 6$  a l k  $NR^aR^a$ 、 $-C_1 \sim 6$  a l k  $OR^a$ 、 $-C_1 \sim 6$  a l k  $N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_1 \sim 6$  a l k  $OC(=O)R^b$ 、 $-C_1 \sim 6$  a l k  $C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_1 \sim 6$  a l k  $C(=O)OR^a$ 、 $R^{11}$ 、及びオキソから選択される 0、1、2 又は 3 つの基で置換された、飽和、部分飽和又は不飽和の 3 員、4 員、5 員、6 員、若しくは 7 員単環式環又は 8 員、9 員、10 員、11 員、若しくは 12 員二環式環からなる群から選択され、

30

40

$R^{9b}$  及び  $R^{10b}$  は、独立して、各場合において、F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_1 \sim 4$  ハロ a l k、CN、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、又は  $N(CH_3)_2$  から選択される 0、1、2、3、4、又は 5 つの基で置換された  $C_1 \sim 6$  a l k からなる群から選択され、

$R^{11}$  は、H 又は  $C_1 \sim 8$  a l k であり、

$R^a$  は、独立して、各場合において、H 又は  $R^b$  であり、

$R^b$  は、独立して、各場合において、 $C_1 \sim 6$  a l k、フェニル、又はベンジルであり、

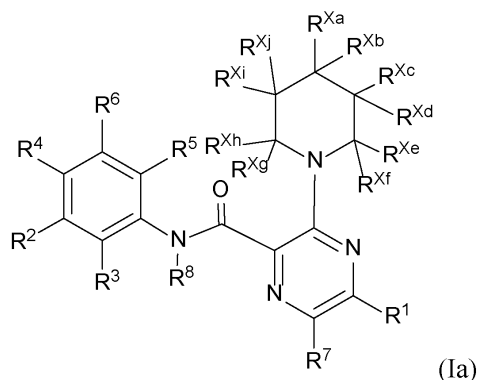
50

ここで、前記  $C_1 \sim 6alk$  は、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 4alk$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 4alk$ 、 $-OC(=O)C_1 \sim 4alk$ 、又は  $-N(C_1 \sim 4alk)C_1 \sim 4alk$  から選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換され、前記フェニル又はベンジルは、ハロ、 $C_1 \sim 4alk$ 、 $C_1 \sim 3$ ハロ  $alk$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 4alk$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 4alk$ 、 $-OC(=O)C_1 \sim 4alk$ 、又は  $-N(C_1 \sim 4alk)C_1 \sim 4alk$  から選択される 0、1、2 又は 3 つの置換基で置換されている]。

【請求項 2】

$L$  が、 $-NR^8 - (C=O)$  であり、式 (Ia)：

【化 3】



を有し、式中、前記  $R^{Xa}$  及び  $R^{Xb}$  の対が、それらの各々に結合された炭素原子と組み合わさって、前記ピペリジニル環に対してスピロである飽和の 3 員単環式環を形成し、ここで、前記 3 員単環式環が、0 個の N、O 及び S 原子を含み、さらに、前記 3 員単環式環が、F、Cl、Br、 $C_1 \sim 6alk$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロ  $alk$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_1 \sim 4$ ハロ  $alk$ 、CN、 $-NR^aR^a$ 、又はオキソから選択される 0、1、2 又は 3 つの基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^8$  が、H 又はメチルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^{Xc}$ 、 $R^{Xd}$ 、 $R^{Xe}$ 、 $R^{Xf}$ 、 $R^{Xg}$ 、 $R^{Xh}$ 、 $R^{Xi}$ 、及び  $R^{Xj}$  の各々が、H、ハロ、 $C_1 \sim 6alk$ 、又は  $C_1 \sim 4$ ハロ  $alk$  であり、 $R^{Xa}$  及び  $R^{Xb}$  の対の各々が、それらの各々に結合された炭素原子と組み合わさって、前記ピペリジニル環に対してスピロである飽和 3 員単環式環を形成し、ここで、前記環が、0、1 又は 2 個の N 原子並びに O 及び S から選択される 0 又は 1 個の原子を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^{Xc}$ 、 $R^{Xd}$ 、 $R^{Xe}$ 、 $R^{Xf}$ 、 $R^{Xg}$ 、 $R^{Xh}$ 、 $R^{Xi}$ 、及び  $R^{Xj}$  の各々が、H、メチル、又はエチルであり、 $R^{Xa}$  及び  $R^{Xb}$  の対の各々が、それらの各々に結合された炭素原子と組み合わさって、前記ピペリジニル環に対してスピロであるシクロプロピル環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^X$  が、

10

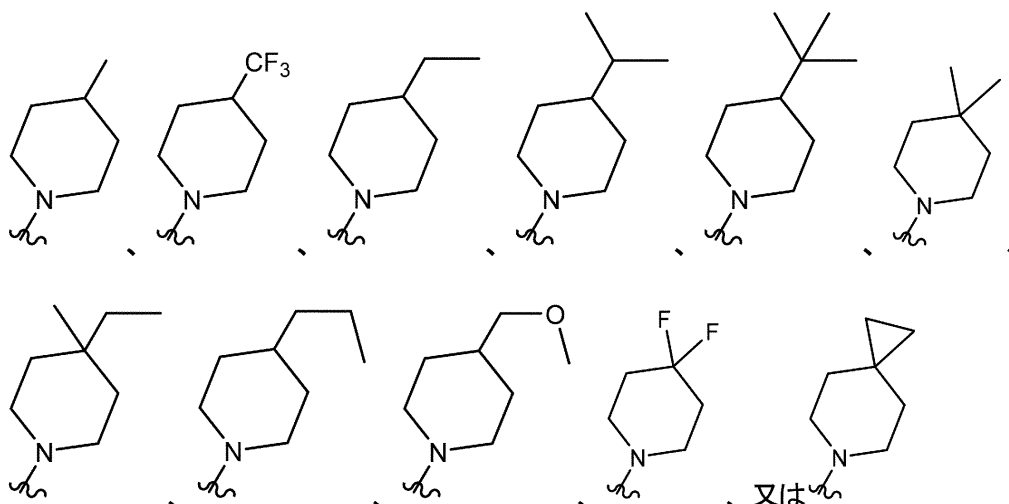
20

30

40

50

## 【化 4】



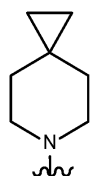
10

から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R^X$  が、

## 【化 5】



20

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^9$  が、a) H、(b) F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、若しくは  $-OH$  から選択される 0、1、2 若しくは 3 つの基で置換された  $C_{1-6}$  alk、又は (c) 0、1、2 若しくは 3 個の N 原子並びに O 及び S から選択される 0 若しくは 1 個の原子を含み、F、Cl、Br、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、若しくはオキソから選択される 0、1、2 若しくは 3 つの基で置換された、飽和、部分飽和若しくは不飽和の 3 員、4 員、5 員、6 員、若しくは 7 員単環式環から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 9】

$R^9$  が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、ジアジリニル、オキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリル、又はピロリジニルから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^1$  が、基  $-Z-R^9$  であり、ここで、 $R^9$  が、0、1、2 若しくは 3 つの  $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、メチル、若しくはオキソ基で置換されたシクロプロピル若しくはオキサゾリニルであり、又は  $R^9$  が、0、1、2 若しくは 3 つの  $-OH$  若しくは  $-CF_3$  基で置換された  $C_{1-6}$  alk である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 11】

$R^1$  が、基  $-Z-R^9$  であり、ここで、Z が  $-NH-SO_2-$  であり、 $R^9$  が  $-CH_2-CH_2-OH$  である、請求項 1 ~ 8 及び 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^2$  が、基  $-Y-R^{10}$  であり、ここで、Y が、 $-NH-SO_2-$  であり、

$R^{10}$  が、0、1、2 若しくは 3 個の N 原子並びに O 及び S から選択される 0 若しくは

50

1個の原子を含み、F、Cl、Br、メチル、エチル、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、及びオキソから選択される0、1、2若しくは3つの基で置換された、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3員、4員、5員、6員、若しくは7員単環式環であり、又は

R<sup>10</sup>が、F、Cl、Br、-OH、若しくは-CF<sub>3</sub>から選択される0、1、2、3、4、若しくは5つの基で置換されたC<sub>1</sub>~6alkである、請求項1~11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

R<sup>2</sup>が、モルホリニル環、チオモルホリニル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、又はピペリジニル環であり、ここで、前記環の各々が、F、Cl、Br、メチル、CF<sub>3</sub>、-OH、-OCHF<sub>2</sub>、又はオキソから選択される0、1、2又は3つの基で置換されている、請求項1~12のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項14】

R<sup>2</sup>が、F又はメチルから選択される0、1、2又は3つで置換されたモルホリニル又はピペリジニルである、請求項1~13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

R<sup>3</sup>が、H又はFである、請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

R<sup>4</sup>が、Hである、請求項1~15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

R<sup>5</sup>が、Hである、請求項1~16のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項18】

R<sup>6</sup>が、H、F、又はメチルである、請求項1~17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

R<sup>7</sup>が、Hである、請求項1~18のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

以下：

30

40

50

【表 1】

実施例 番号	化学構造	名称
100		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
100-1		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
101		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)-5-メチルフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
101-3		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-((1-メチルシクロプロチル)スルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例 番号	化学構造	名称
101-4		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)-5-フルオロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
101-8		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
102-1		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(3-((3,3-ジフルオロシクロベンチル)スルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
102-2		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-((3,3-ジフルオロシクロベンチル)スルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
103		<i>N</i> -(3-(シクロベンチルスルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
103-1		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
103-3		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 3】

実施例 番号	化学構造	名称
105-1		(R)-N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
105-2		(S)-N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
106		N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

10

20

からなる群から選択される化合物、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載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希釈剤又は担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

K I F 1 8 A 阻害剤で治療され得る症状を治療するための方法において使用するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、前記方法は、前記医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、医薬組成物。

30

【請求項 2 3】

前記症状が、癌、乾癬、アトピー性皮膚炎、自己免疫疾患又は炎症性腸疾患から選択され、前記癌が、黒色腫、前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、結腸癌、肉腫又は白血病であり、前記自己免疫疾患が、関節リュウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強皮症、混合性結合組織病、皮膚筋炎、多発性筋炎、ライター症候群、カナル・スミス (C a n a l e - S m i t h) 症候群としても知られる自己免疫性リンパ増殖症候群 (A L P S)、又は多発性硬化症、重症筋無力症及び脳脊髄炎などの中枢神経性の自己免疫疾患であり得、前記炎症性腸疾患が、潰瘍性結腸炎又はクローン病であり得、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 4】

対象における固形腫瘍のサイズを減少させる方法において使用するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、前記方法は、前記医薬組成物を、それを必要とする前記対象に投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

対象における細胞増殖障害を治療する方法において使用するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、前記方法は、前記医薬組成物を、それを必要とする前記対象に投与すること

50



を含む、医薬組成物。

【請求項 26】

細胞において K I F 1 8 A を阻害する方法において使用するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩又はその薬学的に許容される塩を含み、前記方法は、前記細胞を前記医薬組成物と接触させることを含む、医薬組成物。

【請求項 27】

前記病態が、(a) 膀胱癌、子宮内膜癌、肺扁平上皮癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、小細胞肺癌、食道癌、胆嚢癌、脳癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌及び皮膚癌から選択される固形腫瘍又は血液由来の腫瘍、(b) 白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫及びパーキットリンパ腫から選択されるリンパ系の造血器腫瘍、(c) 急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄性白血病から選択される骨髄細胞系列の造血器腫瘍 (d) 線維肉腫及び横紋筋肉腫から選択される間葉由来の腫瘍、(e) 星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及び神経鞘腫から選択される中枢及び末梢神経系の腫瘍、又は (f) 黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、濾胞性甲状腺癌又はカボジ肉腫からなる群から選択される癌である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、医薬品の分野に関し、より具体的には、K I F 1 8 A を調節するのに有用な化合物及び組成物、並びに細胞増殖を管理し、癌を治療するための使用及び方法を対象とする。

【背景技術】

【0002】

癌は、人類を苦しめる最も蔓延した疾患の 1 つであり、全世界における死亡の主な原因である。多種多様な癌の 1 つ以上に対する効果的な治療又は治療を発見するための過去 20 ~ 30 年にわたる試みにおいて、多くのグループが多大な時間、労力、及び財源を費やしてきた。しかしながら、現在までに、利用可能な癌の治療及び療法のうちで大きな成功を収めたのはごくわずかのみである。

30

【0003】

癌は、多くの場合で無秩序な細胞増殖を特徴とする。細胞周期及び中心体周期全体を通して増殖の進行をコントロールする、細胞経路を司る 1 つ以上の遺伝子の損傷は、細胞増殖の正常な調整を喪失する原因となり得る。これらの無秩序遺伝子は、事象のカスケードに関与する様々な腫瘍抑制因子又は癌遺伝子タンパク質をコードして、抑制の効かない細胞周期進行及び細胞増殖をもたらす場合がある。細胞周期及び有糸分裂調整、並びに正常分裂細胞及び癌細胞の進行に重要な役割を果たす様々なキナーゼ及びキネシタンパク質が特定されている。

【0004】

40

キネシンは、細胞分裂、並びに細胞内小胞及び細胞小器官の輸送に重要な役割を果たす分子モーターである。有糸分裂キネシンは、紡錘体集合、染色体分配、中心体分離、及び動態のいくつかの態様で役割を果たす (O. Rath and F. Kozielski, "Nature Review Cancer" 12: 527 - 39, 2012 で考察される)。ヒトキネシンは、いわゆる「モータードメイン」内の配列相同性に基づいて 14 のサブファミリーに分類され、このドメインの A T P アーゼ活性は、微小管 (M T) に沿った一方向性運動を駆動する。これらのタンパク質の非モータードメインは、カーゴ結合を司り、「カーゴ」としては、多種多様な膜性細胞小器官、シグナル伝達足場システム (signal transduction scaffolding systems)、及び染色体のうちのいずれか 1 つが挙げられ得る。キネシンは、A T P 加水分解のエネルギー

50

を用いて、極性微小管に沿ってカーゴを移動させる。そのため、キネシンは、「プラス末端」又は「マイナス末端」指向性モーターと呼ばれることが多い。

【0005】

KIF18A遺伝子は、キネシン-8サブファミリーに属し、プラス末端指向性モーターである。KIF18Aは、正しい染色体の位置決め及び紡錘体張力をコントロールする、キネトコア微小管のプラス末端における動態に影響を及ぼすものと考えられる。ヒトKIF18Aの枯渇により、HeLa子宮頸癌細胞において、より長い紡錘体、有糸分裂の中期における染色体オシレーションの増加、及び有糸分裂紡錘体集合チェックポイントの活性化がもたらされる(MI Mayret al, Current Biology 17, 488-98, 2007)。KIF18Aは、癌治療のための実行可能な標的であると思われる。KIF18Aは、結腸癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、膀胱癌、頭部癌、頸部癌、子宮頸癌、及び卵巣癌が挙げられるがこれに限定されない様々なタイプの癌において過剰発現する。更に、KIF18Aの遺伝子欠失若しくはノックダウン、又は阻害は、癌細胞株中で有糸分裂紡錘体装置を生じさせる。具体的には、KIF18Aの阻害は、中期における有糸分裂スリップ後に、有糸分裂細胞停止、アポトーシスを介した有糸分裂中の細胞死を促進し得る既知の脆弱性、有糸分裂カタストロフ、又は多極性により駆動される致命若しくは致死を誘起することが発見されている。したがって、KIF18Aタンパク質の阻害剤を発見することにおける強い関心が存在する。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

20

【0006】

【文献】O. Rath and F. Kozielski, Nature Review Cancer, 12: 527-39, 2012

【文献】MI Mayret al, Current Biology 17, 488-98, 2007

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

そのため、KIF18AのATPアーゼ活性の阻害は、新規な抗癌剤を開発するための有望なアプローチである。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の一態様は、癌、炎症、又は毛様体病変(ciliopathologies)を含むKIF18A媒介症状及び/又は疾患を治療するための、単独又は微小管との結合複合体中でKIF18Aタンパク質の調節に有用な新規な部類の化合物である。

【0009】

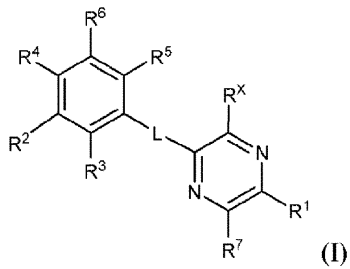
本発明によって提供される化合物は、MTベースのKIF18A調節活性、及び、特にKIF18A阻害活性を有する。この目的のために、本発明はまた、非限定的に癌が挙げられるKIF18A媒介疾患及び障害の療法的、予防的、急性、又は慢性治療のための医薬組成物又は薬剤の調製及び製造における、これらの化合物、及びその薬学的に許容される塩の使用を提供する。よって、本発明の化合物は、抗癌薬剤の製造において有用である。本発明はまた、式Iの化合物の製造プロセス、及びこうしたプロセスに有用な中間体を提供する。

40

【0010】

実施形態1において、本発明は、式(I)：

## 【化 1】



10

の化合物を提供し、

L が、 $-(C=O)-NR^8-$  又は  $-NR^8-(C=O)-$  であり、

$R^1$  が、基  $-Z-R^9$  であり、ここで、Z が、不存在、 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}SO_2-$ 、 $C_{1-4}alk-$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}SO_2NR^{11}-C(=O)-O-$ 、 $-N=S(=O)<$ 、 $-SO_2NR^{11}-C_{0-4}alk-$ 、 $C_{0-4}alk-S(=O)(=NH)-$ 、 $C_{0-4}alk-S(=O)(=N^+(CH_3)_2)-$ 、 $C_{1-4}alk-$ 、 $C_{0-4}alk-S-$ 、 $C_{0-4}alk-S(=O)-$ 、 $C_{0-4}alk-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-P-$ 、 $-P(=O)-$ 、 $-P(=O)_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NR^{11}-$ 、 $-C=N(OH)-$ 、又は  $-NR^{11}(C=O)$  であり、

$R^2$  が、基  $-Y-R^{10}$  であり、ここで、Y が、不存在、 $C_{0-4}alk-S-$ 、 $C_{0-4}alk-S=O$ 、 $C_{0-4}alk-S(=O)_2-$ 、 $-SO_2NR^{10c}-C_{0-4}alk-$ 、 $-NR^{10c}-$ 、 $-NR^{10c}-SO_2-C_{0-4}alk-$ 、 $-C_{0-4}alk-S(=O)(=NH)-$ 、 $-O-C_{0-4}alk-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C_{0-4}alk-(C=O)-O-$ 、又は  $-N=S(=O)<$  であり、

20

$R^3$  が、H、ハロ、 $C_{1-4}alk$ 、又は  $C_{1-4}$  ハロ  $alk$  であり、

$R^4$  が、H、ハロ、 $C_{1-4}alk$ 、又は  $C_{1-4}$  ハロ  $alk$  であり、

$R^5$  が、H、ハロ、 $C_{1-8}alk$ 、又は  $C_{1-4}$  ハロ  $alk$  であり、

$R^6$  が、H、ハロ、 $C_{1-8}alk$ 、又は  $C_{1-4}$  ハロ  $alk$  であり、

$R^7$  が、H、ハロ、 $C_{1-4}alk$ 、又は  $C_{1-4}$  ハロ  $alk$  であり、

$R^8$  が、H 又は  $C_{1-4}alk$  であり、

30

$R^9$  が、H、 $R^{9a}$ 、又は  $R^{9b}$  であり、

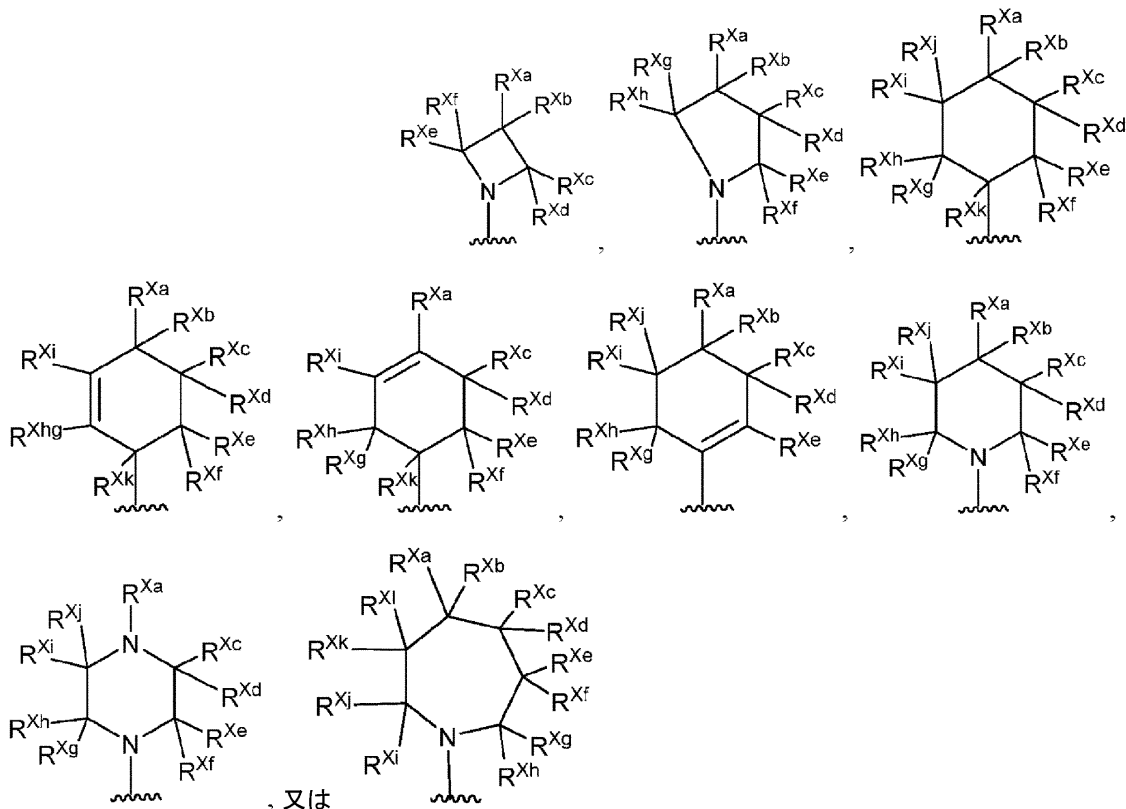
$R^{10}$  が、ハロ、 $R^{10a}$  又は  $R^{10b}$  であり、

$R^X$  が、

40

50

## 【化 2】



10

20

から選択され、

或いは、 $R^X$ が、F、Cl、Br、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1\sim 4}\text{ハロアルキ}$ 、CN、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、又は $R^Xm$ から選択される0、1、2、3、4、又は5つの基で置換された $\text{C}_{2\sim 8}\text{アルキ}$ であり、

30

或いは、 $R^X$ が、F、Cl、Br、 $-\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキ}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 6}\text{ハロアルキ}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1\sim 4}\text{ハロアルキ}$ 、CN、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、又は $R^Xm$ から選択される0、1、2、3、4、又は5つの基で置換されたフェニル又は不飽和5員単環式環であり、ここで、前記5員単環式環が、0、1、2又は3個のN原子並びにO及びSから選択される0又は1個の原子を含み、

$R^{Xa}$ 、 $R^{Xb}$ 、 $R^{Xc}$ 、 $R^{Xd}$ 、 $R^{Xe}$ 、 $R^{Xf}$ 、 $R^{Xg}$ 、 $R^{Xh}$ 、 $R^{Xi}$ 、 $R^{Xj}$ 、 $R^{Xk}$ 、及び $R^{Xl}$ の各々が、H、ハロ、 $R^{Xn}$ 、又は $R^{Xo}$ であり、

或いは、 $R^{Xa}$ 及び $R^{Xb}$ の対、 $R^{Xc}$ 及び $R^{Xd}$ の対、 $R^{Xe}$ 及び $R^{Xf}$ の対、 $R^{Xg}$ 及び $R^{Xh}$ の対、 $R^{Xi}$ 及び $R^{Xj}$ の対、並びに $R^{Xk}$ 及び $R^{Xl}$ の対の各々が、独立して、それらの各々に結合された炭素原子と組み合わせさせて、アゼチジニル環、ピロリジニル環、ピペリジニル環、モルホリニル環、又はアゼパニル環に対してスピロである飽和又は部分飽和の3員、4員、5員、6員単環式環を形成することができ、ここで、前記3員、4員、5員、6員単環式環が、0、1、2又は3個のN原子並びにO及びSから選択される0又は1個の原子を含み、さらに、前記3員、4員、5員、6員単環式環が、F、Cl、Br、 $\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキ}$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}\text{ハロアルキ}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1\sim 4}\text{ハロアルキ}$ 、CN、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、又はオキソから選択される0、1、2又は3つの基で置換され、

40

$R^{Xm}$ 及び $R^{Xn}$ の各々が、独立して、各場合において、0、1、2又は3個のN原子並びにO及びSから選択される0又は1個の原子を含み、F、Cl、Br、 $\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキ}$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}\text{ハロアルキ}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1\sim 4}\text{ハロアルキ}$ 、CN、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2\sim 6}\text{アルキNR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_{2\sim 6}\text{アルキOR}$

50

$a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2\sim6}alkNR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2\sim6}alkOR^a$ 、 $-C_{1\sim6}alkNR^aR^a$ 、 $-C_{1\sim6}alkOR^a$ 、 $-C_{1\sim6}alkN(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1\sim6}alkOC(=O)R^b$ 、 $-C_{1\sim6}alkC(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1\sim6}alkC(=O)OR^a$ 、及びオキソから選択される 0、1、2、3、又は 4 つの基で置換された、飽和、部分飽和又は不飽和の 3 員、4 員、5 員、6 員、若しくは 7 員単環式環又は 8 員、9 員、10 員、11 員、若しくは 12 員二環式環からなる群から選択され、

10

$R^{X0}$ が、独立して、各場合において、F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1\sim4}alk$ 、CN、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、又は $N(CH_3)_2$ から選択される 0、1、2、3、4、又は 5 つの基で置換された $C_{1\sim8}alk$ からなる群から選択され、

$R^{9a}$ 及び $R^{10a}$ が、独立して、各場合において、0、1、2又は3個のN原子並びにO及びSから選択される0又は1個の原子を含み、F、Cl、Br、 $C_{1\sim6}alk$ 、 $C_{1\sim4}alk$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1\sim4}alk$ 、CN、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC_{2\sim6}alkNR^aR^a$ 、 $-OC_{2\sim6}alkOR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2\sim6}alkNR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2\sim6}alkOR^a$ 、 $-C_{1\sim6}alkNR^aR^a$ 、 $-C_{1\sim6}alkOR^a$ 、 $-C_{1\sim6}alkN(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-C_{1\sim6}alkOC(=O)R^b$ 、 $-C_{1\sim6}alkC(=O)NR^aR^a$ 、 $-C_{1\sim6}alkC(=O)OR^a$ 、 $R^{11}$ 、及びオキソから選択される 0、1、2又は3つの基で置換された、飽和、部分飽和又は不飽和の 3 員、4 員、5 員、6 員、若しくは 7 員単環式環又は 8 員、9 員、10 員、11 員、若しくは 12 員二環式環からなる群から選択され、

20

$R^{9b}$ 及び $R^{10b}$ が、独立して、各場合において、F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1\sim4}alk$ 、CN、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、又は $N(CH_3)_2$ から選択される 0、1、2、3、4、又は 5 つの基で置換された $C_{1\sim6}alk$ からなる群から選択され、

30

$R^{10c}$ が、H又は $C_{1\sim4}alk$ であり、

$R^{11}$ が、H又は $C_{1\sim8}alk$ であり、

$R^a$ が、独立して、各場合において、H又は $R^b$ であり、

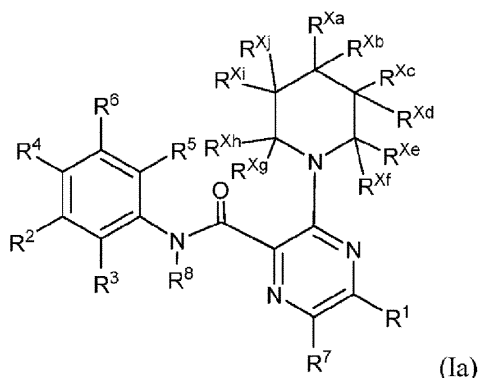
$R^b$ が、独立して、各場合において、 $C_{1\sim6}alk$ 、フェニル、又はベンジルであり、ここで、 $C_{1\sim6}alk$ が、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim4}alk$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim4}alk$ 、 $-OC(=O)C_{1\sim4}alk$ 、又は $-N(C_{1\sim4}alk)C_{1\sim4}alk$ から選択される 0、1、2又は3つの置換基で置換され、フェニル又はベンジルが、ハロ、 $C_{1\sim4}alk$ 、 $C_{1\sim3}alk$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim4}alk$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim4}alk$ 、 $-OC(=O)C_{1\sim4}alk$ 、又は $-N(C_{1\sim4}alk)C_{1\sim4}alk$ から選択される 0、1、2又は3つの置換基で置換されている。

40

【0011】

実施形態 2 において、本発明は、L が、 $-NR^8 - (C=O)$ であり、式 (Ia)：

## 【化 3】



10

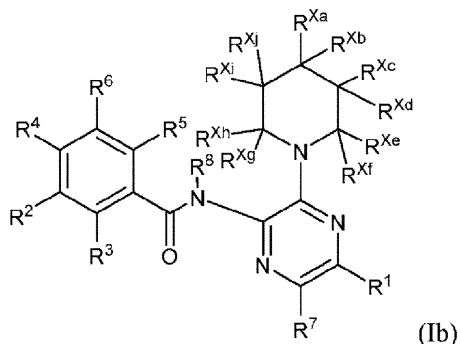
を有し、式中、前記  $R^{Xa}$  及び  $R^{Xb}$  の対が、それらの各々に結合された炭素原子と組み合わせて、ピペリジニル環に対してスピロである飽和又は部分飽和の 3 員、4 員、5 員、6 員単環式環を形成することができ、ここで、前記 3 員、4 員、5 員、6 員単環式環が、0 個の N、O 及び S 原子を含み、さらに、前記 3 員、4 員、5 員、6 員単環式環が、F、Cl、Br、 $C_{1\sim 6}$  alk、 $C_{1\sim 4}$  ハロ alk、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1\sim 4}$  ハロ alk、CN、 $-NR^aR^a$ 、又はオキソから選択される 0、1、2 又は 3 つの基で置換されている、化合物を提供する

20

## 【0012】

実施形態 3 において、本発明は、 $L^g$ 、 $-(C=O)-NR^8-$  であり、式 (Ib)：

## 【化 4】



30

を有し、式中、前記  $R^{Xa}$  及び  $R^{Xb}$  の対が、それらの各々に結合された炭素原子と組み合わせて、ピペリジニル環に対してスピロである飽和又は部分飽和の 3 員、4 員、5 員、6 員単環式環を形成することができ、ここで、前記 3 員、4 員、5 員、6 員単環式環が、0 個の N、O 及び S 原子を含み、さらに、前記 3 員、4 員、5 員、6 員単環式環が、F、Cl、Br、 $C_{1\sim 6}$  alk、 $C_{1\sim 4}$  ハロ alk、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1\sim 4}$  ハロ alk、CN、 $-NR^aR^a$ 、又はオキソから選択される 0、1、2 又は 3 つの基で置換されている、化合物を提供する。

40

## 【0013】

実施形態 4 において、本発明は、 $R^8$  が、H 又はメチルである、化合物を提供する。

## 【0014】

実施形態 5 において、本発明は、 $R^{Xc}$ 、 $R^{Xd}$ 、 $R^{Xe}$ 、 $R^{Xf}$ 、 $R^{Xg}$ 、 $R^{Xh}$ 、 $R^{Xi}$ 、 $R^{Xj}$ 、 $R^{Xk}$ 、及び  $R^{Xl}$  の各々が、H、ハロ、 $C_{1\sim 6}$  alk、若しくは  $C_{1\sim 4}$  ハロ alk であり、 $R^{Xa}$  及び  $R^{Xb}$  の対の各々が、それらの各々に結合された炭素原子と組み合わせて、ピペリジニル環に対してスピロである飽和 3 員、4 員、若しくは 5 員単環式環を形成し、ここで、前記環が、0、1、2 若しくは 3 個の N 原子並びに O 及び S から選択される 0 若しくは 1 個の原子を含む、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

50

## 【0015】

実施形態6において、本発明は、 $R^{Xc}$ 、 $R^{Xd}$ 、 $R^{Xe}$ 、 $R^{Xf}$ 、 $R^{Xg}$ 、 $R^{Xh}$ 、 $R^{Xi}$ 、 $R^{Xj}$ 、 $R^{Xk}$ 、及び $R^{Xl}$ の各々が、H、メチル、若しくはエチルであり、 $R^{Xa}$ 及び $R^{Xb}$ の対の各々が、それらの各々に結合された炭素原子と組み合わせあって、ピペリジニル環に対してスピロであるシクロプロピル、シクロブチル、若しくはシクロペンチル環を形成している、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0016】

実施形態7において、本発明は、 $R^X$ が、

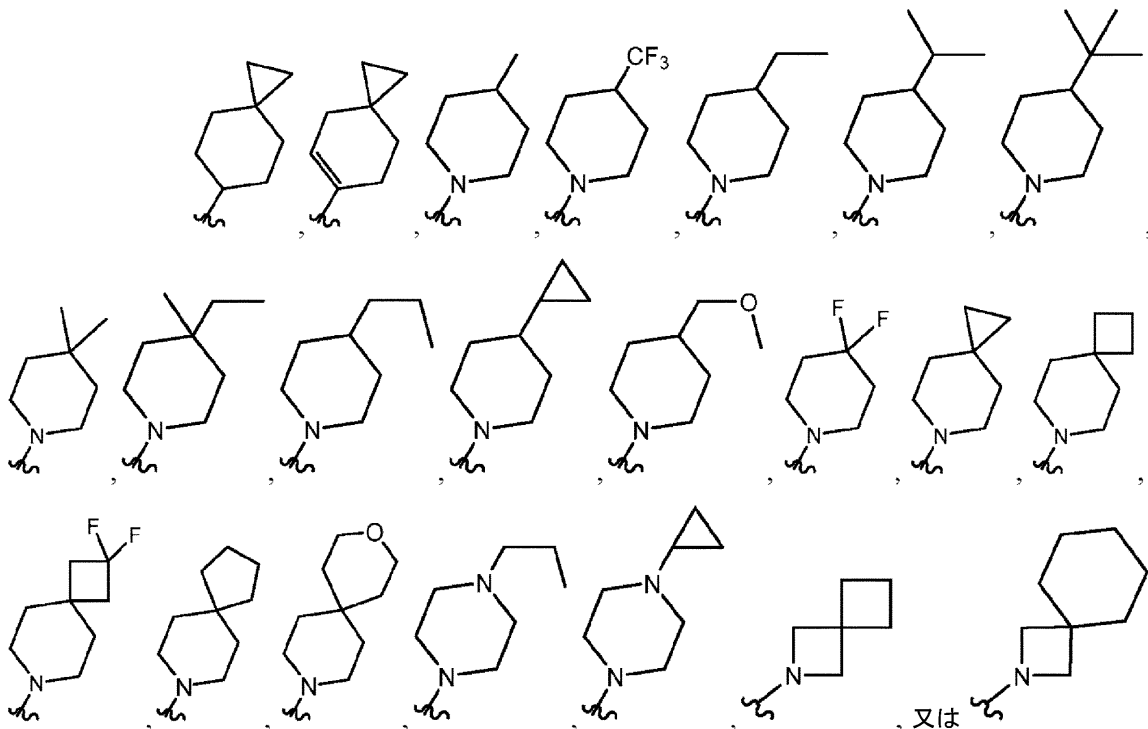
(a) イソブチル若しくはシクロペンチルで置換されたエチニル、

(b) 0、1、2、若しくは3つのF、Cl、 $CF_3$ 、 $CH_2OCH_3$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、若しくはシクロプロピル基で置換されたフェニル、

(c) 又は0、1、2、若しくは3つのF、Cl、 $CF_3$ 、 $CH_2OCH_3$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、若しくはシクロプロピル基で置換されたピラゾリル、

(d)

## 【化5】

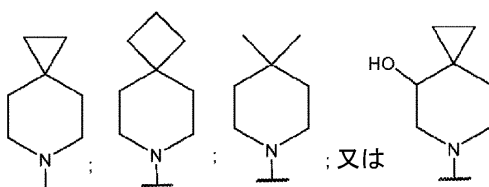


から選択される、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0017】

実施形態8において、本発明は、 $R^X$ が、

## 【化6】



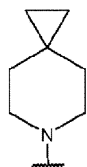
から選択される、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容され

る塩を提供する。

【0018】

実施形態9において、本発明は、 $R^X$ が、

【化7】



10

である、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0019】

実施形態10において、本発明は、 $Z$ が、不存在、 $-NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、若しくは $-CH_2SO_2-$ である、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0020】

実施形態11において、本発明は、 $R^9$ が、

a)  $H$ 、

(b)  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CF_3$ 、若しくは $-OH$ から選択される0、1、2若しくは3つの基で置換された $C_{1-6}alk$ 、又は

20

(c) 0、1、2若しくは3個の $N$ 原子並びに $O$ 及び $S$ から選択される0若しくは1個の原子を含み、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、若しくはオキソから選択される0、1、2若しくは3つの基で置換された、飽和、部分飽和若しくは不飽和の3員、4員、5員、6員、若しくは7員単環式環から選択される、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0021】

実施形態12において、本発明は、 $R^9$ が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、ジアジリニル、オキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリル、若しくはピロリジニルから選択される、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0022】

実施形態13において、本発明は、 $R^1$ が基 $-Z-R^{12}$ であり、ここで、 $R^1$ が基 $-Z-R^9$ であり、ここで、 $Z$ が、不存在、 $-NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、若しくは $-CH_2SO_2-$ であり、 $R^9$ が、0、1、2若しくは3つの $OH$ 、 $-CH_2OH$ 、メチル、若しくはオキソ基で置換されたシクロプロピル若しくはオキサゾリニルであり、又は $R^9$ が、0、1、2若しくは3つの $OH$ 若しくは $CF_3$ 基で置換された $C_{1-6}alk$ である、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

【0023】

実施形態14において、本発明は、 $R^1$ が基 $-Z-R^9$ であり、ここで、 $Z$ が $-NHSO_2-$ であり、 $R^9$ が $-CH_2-CH_2-OH$ である、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0024】

実施形態15において、本発明は、 $R^2$ が基 $-Y-R^{10}$ であり、ここで、 $Y$ が、不存在、 $-NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $SO_2NH-$ 、若しくは $SO_2-$ であり、

$R^{10}$ が、0、1、2若しくは3個の $N$ 原子並びに $O$ 及び $S$ から選択される0若しくは1個の原子を含み、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、メチル、エチル、 $CF_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、及びオキソから選択される0、1、2若しくは3

50



つの基で置換された、飽和、部分飽和若しくは不飽和の 3 員、4 員、5 員、6 員、若しくは 7 員単環式環であり、又は

$R^1$  が、F、Cl、Br、-OH、若しくは -CF<sub>3</sub> から選択される 0、1、2、3、4、若しくは 5 つの基で置換された C<sub>1-6</sub> alk である、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【0025】

実施形態 16 において、本発明は、 $R^2$  が、モルホリニル環、チオモルホリニル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、若しくはピペリジニル環であり、ここで、前記環の各々が、F、Cl、Br、メチル、CF<sub>3</sub>、-OH、-OCHF<sub>2</sub>、若しくはオキソから選択される 0、1、2 若しくは 3 つの基で置換された、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

#### 【0026】

実施形態 17 において、本発明は、 $R^2$  が、F 若しくはメチルから選択される 0、1、2 若しくは 3 つで置換されたモルホリニル若しくはピペリジニルである、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【0027】

実施形態 18 において、本発明は、 $R^3$  が、H 若しくは F である、実施形態 1 ~ 17 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【0028】

実施形態 19 において、本発明は、 $R^4$  が H である、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

#### 【0029】

実施形態 20 において、本発明は、 $R^5$  が H である、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【0030】

実施形態 21 において、本発明は、 $R^6$  が、H、F、若しくはメチルである、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【0031】

実施形態 22 において、本発明は、 $R^7$  が H である、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

#### 【0032】

実施形態 23 において、本発明は、

N - ( 3 - ( N - ( tert - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( tert - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 4 - メチルピペリジン - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( tert - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

40

N - ( 3 - ( N - ( tert - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( tert - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - エチルピペリジン - 1 - イル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( tert - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

50

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 4 - イソプロピルピペリジン - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

3 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

3 - ( 4 - ( s e c - ブチル ) ピペリジン - 1 - イル ) - N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 4 - プロピルピペリジン - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

10

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - シクロプロピルピペリジン - 1 - イル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 4 - ( メトキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

20

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 2 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 3 - オキサ - 9 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 9 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

30

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 7 - イル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) - 5 - メチルフェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) - N - ( 3 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) スルホニル ) フェニル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

40

N - ( 3 - ( t e r t - ブチルスルホニル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - N - ( 3 - ( ( 1 - メチルシクロブチル ) スルホニル ) フェニル ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) - 5 - フルオロフェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザス

50

ピロ[ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル) スルファモイル) - 2 - フルオロフェニル) -  
 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ( 6 - アザス  
 ピロ[ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( 1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) フェニル) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ  
 シ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ( 6 - アザスピロ[ 2 . 5 ] オクタ  
 ン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - N - ( 3 - モル  
 ホリノフェニル) - 3 - ( 6 - アザスピロ[ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル) ピラジン - 2  
 - カルボキサミド、  
 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - N - ( 3 - ( ( 1  
 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - ( 6 - アザ  
 スピロ[ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 ( S ) - N - ( 3 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) スルホニル) フェニル) -  
 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ( 6 - アザス  
 ピロ[ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( 3 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) スルホニル) フェニル) -  
 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ( 6 - アザス  
 ピロ[ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( シクロペンチルスルホニル) フェニル) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 -  
 メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ( 6 - アザスピロ[ 2 . 5 ] オクタン - 6 -  
 イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - N - ( 3 - ( ピ  
 ペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) - 3 - ( 6 - アザスピロ[ 2 . 5 ] オクタン  
 - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( シクロペンチルスルホニル) フェニル) - 5 - ( ( 1 - ( ヒドロキシメチ  
 ル) シクロプロピル) アミノ) - 3 - ( 6 - アザスピロ[ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル)  
 ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 5 - ( ( 1 - ( ヒ  
 ドロキシメチル) シクロプロピル) アミノ) - 3 - ( 6 - アザスピロ[ 2 . 5 ] オクタ  
 ン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 5 - ( ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - N - ( 3 - ( ピペリジン -  
 1 - イルスルホニル) フェニル) - 3 - ( 6 - アザスピロ[ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル)  
 ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 3 - ( 4 - クロ  
 ロフェニル) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) ピラ  
 ジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 3 - ( 4 - フル  
 オロフェニル) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) ピ  
 ラジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 5 - ( ( 1 - ヒ  
 ドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル)  
 ) フェニル) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 3 - ( 4 - エチ  
 ルフェニル) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) ピラ  
 ジン - 2 - カルボキサミド、  
 N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 5 - ( ( 1 - ヒ  
 ドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ( 4 - イソプロピルフェニル)  
 ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 3 - (

10

20

30

40

50

6 - アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、

(S)-N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、若しくは

N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

からなる群から選択される、上記の実施形態のいずれかに記載の化合物、又はその任意の薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0033】

実施形態24において、本発明は、以下のものから選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する：

【0034】

【表1】

実施例番号	化学構造	名称
100		N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
100-1		N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
100-15		N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

20

30

【0035】

40

50

【表 2】

実施例 番号	化学構造	名称
101		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)-5-メチルフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
101-3		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-((1-メチルシクロプロチル)スルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
101-4		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)-5-フルオロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
101-8		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
102-1		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(3-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)スルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
102-2		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)スルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
103		<i>N</i> -(3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
103-1		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 3】

実施例 番号	化学構造	名称
103-3		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
104		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-クロロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド
105-1		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
105-2		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
106		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

又はその任意の薬学的に許容される塩。

【 0 0 3 7 】

本発明の別の態様は、単独又は微小管との結合複合体中で K I F 1 8 A タンパク質の調節に有用な新規な部類の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物である。

【 0 0 3 8 】

実施形態 2 5

では、本発明は、実施形態 1 ~ 2 4 のいずれか 1 つに記載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希釈剤又は担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 3 9 】

本発明のさらに別の態様は、K I F 1 8 A 阻害剤で治療され得る症状を治療する方法であって、治療有効量の、単独又は微小管との結合複合体中で K I F 1 8 A タンパク質の調節に有用な新規な部類の化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む方法である。

【 0 0 4 0 】

実施形態 2 6 では、本発明は、K I F 1 8 A 阻害剤で治療され得る症状を治療する方法であって、治療有効量の実施形態 1 ~ 2 4 に記載の化合物又は実施形態 2 5 に記載の組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

## 【0041】

実施形態27では、本発明は、実施形態26の方法を提供し、上記の症状は、(a)膀胱癌、子宮内膜癌、肺扁平上皮癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、小細胞肺癌、食道癌、胆嚢癌、脳癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌、及び皮膚癌から選択される固形腫瘍又は血液由来の腫瘍(hematologically derived tumor)、(b)白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫、及びバーキットリンパ腫から選択されるリンパ系の造血器腫瘍、(c)急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、並びに前骨髄球性白血病から選択される骨髄細胞系列の造血器腫瘍、(d)線維肉腫及び横紋筋肉腫から選択される間葉由来の腫瘍、(e)星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、及び神経鞘腫から選択される中枢及び末梢神経系の腫瘍、又は(f)黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、濾胞性甲状腺癌、又はカボジ肉腫からなる群から選択される癌である。

10

## 【0042】

副実施形態27aでは、本発明は、実施形態32の方法を提供し、上記の症状は、黒色腫、前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、結腸癌、肉腫、又は白血病からなる群から選択される癌である。Zhang C. et al., "KIF18A is involved in human breast carcinogenesis", *Carcinogenesis*, 2010 Sep; 31(9): 1676-84. doi: 10.1093/carcin/bgq134. Epub 2010 Jul 1を参照されたい。(1) <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121621-KIF18A/pathology>; (2) Nagahara, M. et al., "Kinesin 18A expression: clinical relevance to colorectal cancer progression", *Int. J. Cancer*: 129, 2543-2552 (2011) VC 2011 UIC; 及び(3) Yu, Y. et al., "The Role of Kinesin Family Proteins in Tumorigenesis and Progression - Potential Biomarkers and Molecular Targets for Cancer Therapy", *Cancer* 2010; 116: 5150-60. VC 2010 American Cancer Societyも参照されたい。

20

30

## 【0043】

実施形態28では、本発明は、対象における固形腫瘍のサイズを減少させる方法を提供し、方法は、治療有効量の実施形態1~24に記載の化合物、又は実施形態25に記載の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

## 【0044】

実施形態29では、本発明は、対象における細胞増殖障害を治療する方法を提供し、方法は、治療有効量の実施形態1~24に記載の化合物、又は実施形態25に記載の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

## 【0045】

実施形態30では、本発明は、細胞においてKIF18Aを阻害する方法であって、細胞を、実施形態1~24に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は実施形態25に記載の組成物と接触させることを含む、方法を提供する。

40

## 【0046】

本発明のさらに別の態様は、単独又は微小管との結合複合体中でKIF18Aタンパク質の調節に有用な新規な部類の化合物又はその薬学的に許容される塩を調製する方法である。

## 【0047】

実施形態31では、本発明は、本明細書に記載される式(I)の化合物を調製する方法を提供する。

## 【0048】

50

実施形態 32 では、本発明は、本明細書に記載される式 (I) の化合物を調製する方法において使用される中間体化合物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0049】

発明の詳細な説明

本発明は、1 個以上の原子が、同じ原子番号を有するが、天然で優位を占め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、本発明の全ての薬学的に許容される同位体標識化合物を含む。

【0050】

本発明の化合物への含有に好適な同位体の例としては、 $^2\text{H}$  及び  $^3\text{H}$  などの水素、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  及び  $^{14}\text{C}$  などの炭素、 $^{38}\text{Cl}$  などの塩素、 $^{18}\text{F}$  などのフッ素、 $^{123}\text{I}$  及び  $^{125}\text{I}$  などのヨウ素、 $^{13}\text{N}$  及び  $^{15}\text{N}$  などの窒素、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$  及び  $^{18}\text{O}$  などの酸素、 $^{32}\text{P}$  などのリン並びに  $^{35}\text{S}$  などの硫黄の同位体が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0051】

本発明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  $^3\text{H}$ 、及び炭素 14、即ち  $^{14}\text{C}$  は、取り込みの容易さ及び検知の容易な手段の観点から、この目的のために特に有用である。

【0052】

20

重水素、即ち  $^2\text{H}$  などのより重い同位体での置換により、代謝安定性が高まることから生じる、例えばインビボ半減期の延長又は必要投与量の減少などの特定の治療上の利点を得ることができるため、一部の状況では好ましい場合がある。

【0053】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  及び  $^{13}\text{N}$  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。

【0054】

本発明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、付帯の実施例及び調製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。

30

【0055】

本発明による薬学的に許容される溶媒和物としては、結晶化の溶媒が同位体により置換され得るもの、例えば、 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $d_6$ -アセトン、 $d_6$ -DMSO が挙げられる。

【0056】

本発明の具体的実施形態としては、下記の実施例に例示される化合物、並びにその薬学的に許容される塩、複合体、溶媒和物、多形体、立体異性体、代謝産物、プロドラッグ、及びその他の誘導体が挙げられる。

【0057】

特に指示がない限り、以下の定義は本明細書及び請求項中に見出される用語に適用される。

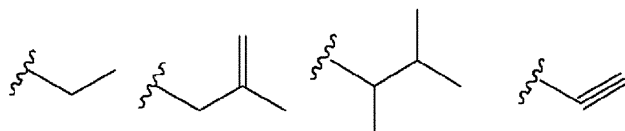
40

【0058】

「 $\text{C}_{a-b}$  alk」は、分岐鎖若しくは直鎖関係、又は 3 つの任意の組み合わせで最小限の  $a$  及び最大限の  $b$  の炭素原子を含み、 $a$  及び  $b$  は整数を表す、アルキル基を意味する。本項に記載されるアルキル基は、1 つ又は 2 つの二重又は三重結合も含み得る。 $\text{C}_{0\text{ alk}}$  の表記は、直接結合を指す。 $\text{C}_{1-6}$  アルキルの例としては、以下のものが挙げられるがこれらに限定されない：



## 【化 8】



## 【0059】

単独又は組み合わせでの「ベンゾ基」は、二価のラジカル  $C_4H_4=$  を意味し、そのうち1つの表現は、別の環に隣接して結合すると、例えばテトラヒドロナフチレン、インドールなどのベンゼン様環を形成する  $-CH=CH-CH=CH-$  である。

10

## 【0060】

用語「オキソ」及び「チオキソ」は、それぞれ基  $=O$  (カルボニル中にあるような) 及び  $=S$  (チオカルボニル中にあるような) を表す。

## 【0061】

「ハロ」又は「ハロゲン」は  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、及び  $I$  から選択されるハロゲン原子を意味する。

## 【0062】

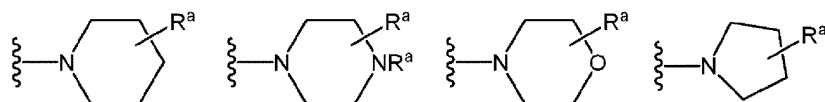
「 $C \sim$  ハロalk」とは、alk鎖に結合した任意の数(少なくとも1つ)の水素原子が、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、又は  $I$  によって置換された上記の alk 基を意味する。

## 【0063】

20

基  $N(R^a)R^a$  などとしては、2つの  $R^a$  基が共に、任意選択的に  $N$ 、 $O$ 、又は  $S$  原子を含む環を形成する置換基が挙げられ、これとしては、

## 【化 9】



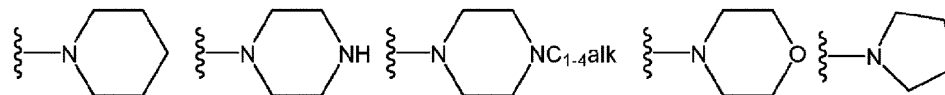
などの基が挙げられる。

## 【0064】

基  $N(C \sim alk)C \sim alk$  (式中  $C \sim$  及び  $alk$  は上記で定義される通りである) としては、2つの  $C \sim alk$  基が共に、任意選択的に  $N$ 、 $O$ 、又は  $S$  原子を含む環を形成する置換基が挙げられ、これとしては、

30

## 【化 10】



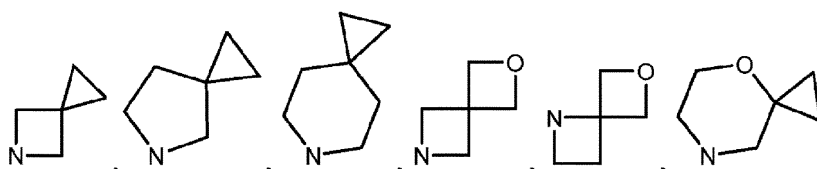
などの基が挙げられる。

## 【0065】

「二環式環」とは、2つの接合した環を特徴とする基を意味する。二環式環は、炭素環式(全ての環原子が炭素である)であってもよく、複素環式(環原子が、炭素原子に加えて、例えば1、2、又は3個のヘテロ原子、例えば  $N$ 、 $O$ 、又は  $S$  からなる)であってもよい。2つの環は両方とも、脂肪族(例えばデカリン及びノルボルナン)であってもよく、若しくは芳香族(例えばナフタレン)であってもよく、又は脂肪族と芳香族との組み合わせ(例えばテトラリン)であってもよい。二環式環としては、(a)スピロ環化合物が挙げられ、ここで2つの環は、通常は四級炭素である1つのみの単一の原子、すなわちスピロ原子を共有する。スピロ環化合物の例としては、

40

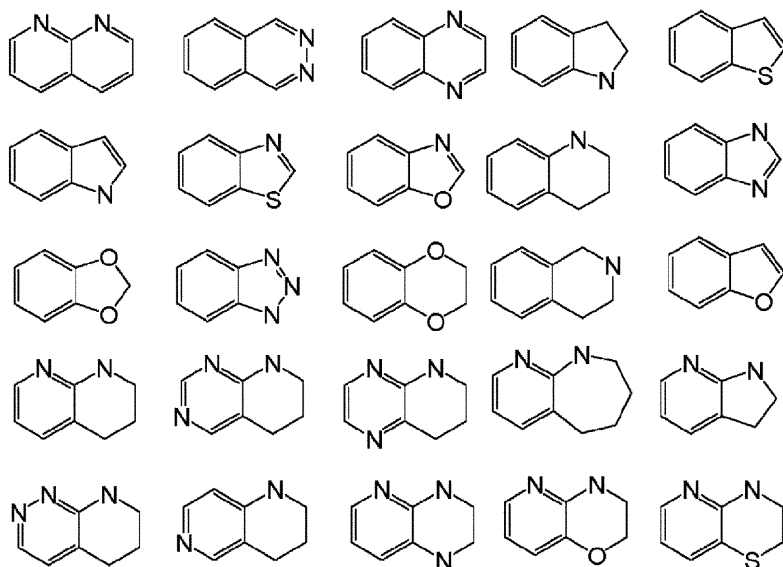
## 【化 1 1】



(b) 2つの環が2つの隣接する原子を共有する縮合二環式化合物が挙げられるが、これらに限定されない。換言すると、環は1つの共有結合を共有し、すなわち、橋頭原子は直接接続される（例えば、 $\beta$ -ツジェン及びデカリン）。縮合二環式化合物の例としては、

10

## 【化 1 2】

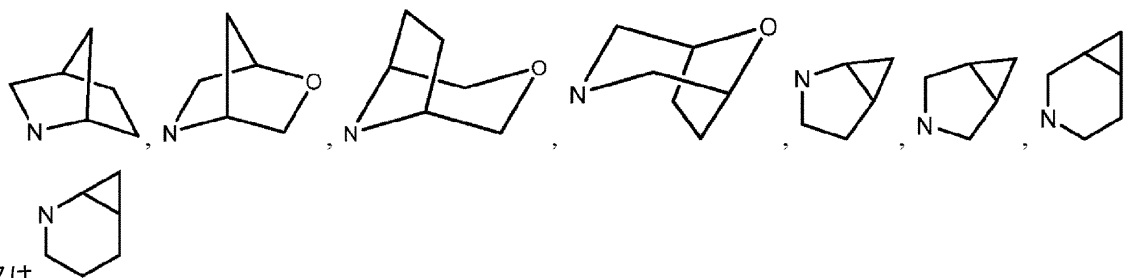


20

及び(c) 2つの環が3つ以上の原子を共有して少なくとも1つの原子を含む架橋によって2つの橋頭原子を分離させる架橋二環式化合物が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタンとしても知られるノルボルナンは、それぞれが5つの炭素原子のうち3つを共有するシクロペンタン環の対として考えられ得る。架橋二環式化合物の例としては、

30

## 【化 1 3】



又は

40

が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0066】

「炭素環」又は「炭素環式」とは、それ自体で、又はその他の用語との組み合わせで、特に明記しない限り、「C - alk」の環状バージョンを含む環を意味する。炭素環の例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキセニル、3 - シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロブチレン、シクロヘキシレンなどが挙げられる。

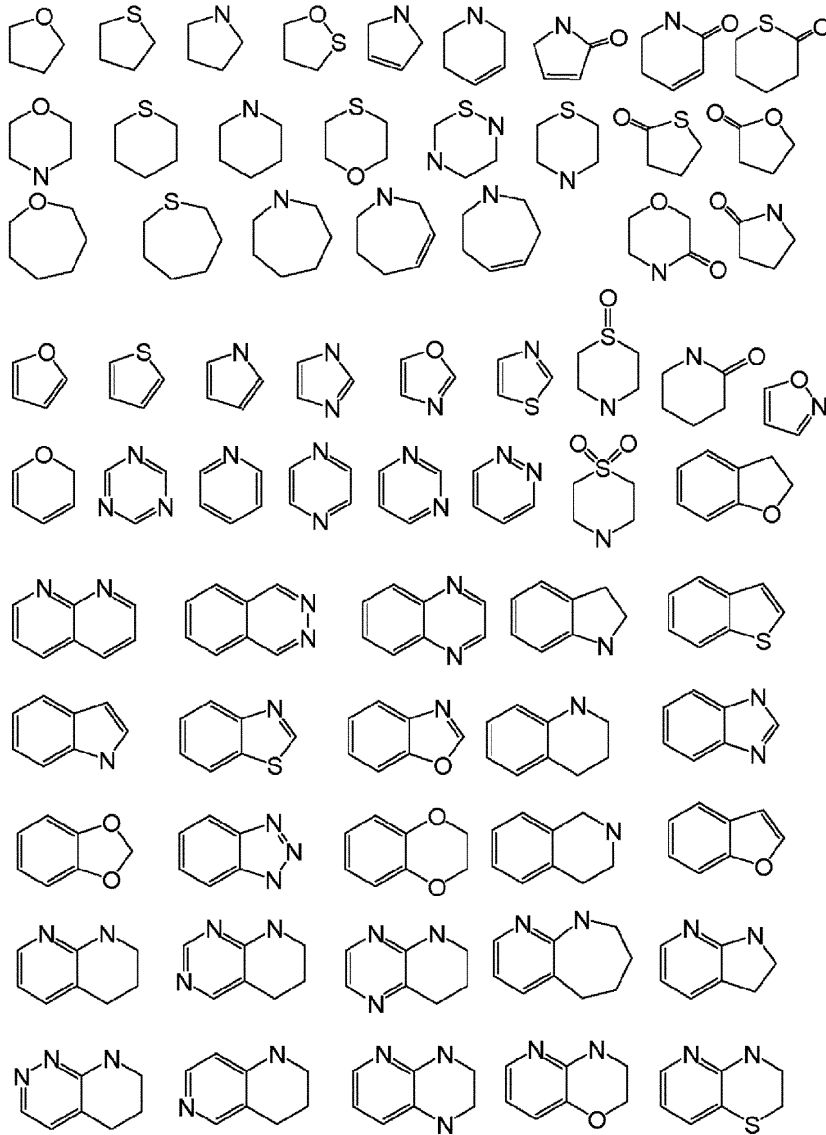
## 【0067】

「複素環」又は「複素環式」とは、少なくとも1つの炭素原子、並びにN、O、及びS

50

から選択される少なくとも1つのその他の原子を含む環を意味する。本特許請求の範囲に見出すことのできる複素環の例としては、

【化14】



が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0068】

「薬学的に許容される塩」とは、従来手段によって調製された塩を意味し、これらは当業者に周知されている。「薬理的に許容される塩」としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、リンゴ酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、サリチル酸、安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸などが挙げられるが、これらに限定されない、無機及び有機酸の塩基性塩が挙げられる。本発明の化合物が、カルボキシ基などの酸性官能基を含む場合、カルボキシ基にとって好適な薬学的に許容される陽イオン対は、当業者に周知されており、これとしては、アルカリ、アルカリ土類、アンモニウム、四級アンモニウム陽イオンなどが挙げられる。「薬理的に許容される塩」の追加的な例は、以下、及び *Berge et al.*, *J. Pharm. Sci.* 66: 1 (1977) を参照されたい。

【0069】

「飽和、部分飽和、又は不飽和」は、水素で飽和した置換基、水素で全く飽和されない置換基、及び水素で部分的に飽和した置換基を含む。

【 0 0 7 0 】

「離脱基」とは、一般的には、アミン、チオール、又はアルコール求核試薬などの求核試薬によって容易に置換可能な基を指す。こうした離脱基は、当技術分野において周知されている。こうした離脱基の例としては、N - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール、ハロゲン化物、トリフレート、トシレートなどが挙げられるがこれらに限定されない。好ましい離脱基は、必要に応じて本明細書で示される。

【 0 0 7 1 】

「保護基」は、一般的には、カルボキシ、アミノ、ヒドロキシ、メルカプトなどといった選択された反応基が、求核反応、求電子反応、酸化反応、還元反応などといった望ましくない反応を受けることを防ぐために用いられる、当該技術分野で周知される基を指す。好ましい保護基は、必要に応じて本明細書で示される。アミノ保護基の例としては、アラキル、置換アラキル、シクロアルケニルアルキル及び置換シクロアルケニルアルキル、アリル、置換アリル、アシル、アルコキシカルボニル、アラコキシカルボニル、シリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アラキルの例としては、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アシルアミノ、アシルなどで任意選択的に置換され得るベンジル、オルトメチルベンジル、トリチル及びベンズヒドリル、並びにホスホニウム及びアンモニウム塩などの塩が挙げられるが、これらに限定されない。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、インダニル、アントラセニル、9 - ( 9 - フェニルフルオレニル )、フェナントレニル、デュレニルなどが挙げられる。好ましくは 6 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルケニルアルキル又は置換シクロアルケニルアルキルラジカル例としては、シクロヘキセニルメチルなどが挙げられるが、これに限定されない。好適なアシル、アルコキシカルボニル及びアラコキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル、t - ブトキシカルボニル、イソ - ブトキシカルボニル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、ブチリル、アセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタロイルなどが挙げられる。一級アミノ基がアラキル基及びアラコキシカルボニル基の両方によって保護され得るなど、同じアミノ基を保護するために保護基の混合物を使用することができる。アミノ保護基は、それらが結合している窒素と共に、例えば 1 , 2 - ビス ( メチレン ) ベンゼン、フタルイミジル、スクシンイミジル、マレイミジルなどの複素環を形成することもでき、これらの複素環基は隣接するアリール及びシクロアルキル環を更に含むことができる。加えて、複素環基は、ニトロフタルイミジルのように、一、二、又は三置換され得る。アミノ基はまた、塩酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの付加塩を形成することにより、酸化などの望ましくない反応から保護され得る。アミノ酸保護基の多くが、カルボキシ、ヒドロキシ、及びメルカプト基の保護にも好適である。例えば、アラキル基。tert - ブチルなどのアルキル基は、ヒドロキシ及びメルカプト基の保護にも適する。

【 0 0 7 2 】

シリル保護基は、1 つ以上のアルキル、アリール、及びアラキル基により任意選択的に置換されたケイ素原子である。好適なシリル保護基としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、ジメチルフェニルシリル、1 , 2 - ビス ( ジメチルシリル ) ベンゼン、1 , 2 - ビス ( ジメチルシリル ) エタン及び、及びジフェニルメチルシリルが挙げられるがこれらに限定されない。アミノ基のシリル化により、モノ又はジシリルアミノ基が得られる。アミノアルコール化合物のシリル化により、N , N , O - トリシリル誘導体がもたらされ得る。シリルエーテル官能基からのシリル官能基の除去は、別個の反応工程として、又はアルコール基との反応中にインサイチュで、例えば、金属水酸化物又はフッ化アンモニウム試薬で処理することにより、容易に達成される。好適なシリル化剤は、例えば、塩化トリメチルシリル、塩化tert - ブチル - ジメチルシリル、塩化フェニルジメチルシリル、塩化ジフェニルメチルシリル、又はそれらのイミダゾール若しくはDMFとの組み合わせ生成物である。アミ

10

20

30

40

50

ンのシリル化及びシリル保護基の除去方法は、当業者に周知される。また、これらのアミン誘導体を、対応するアミノ酸、アミノ酸アミド、又はアミノ酸エステルから調製する方法は、アミノ酸/アミノ酸エステル、又はアミノアルコール化学を含む有機化学の当業者に周知される。

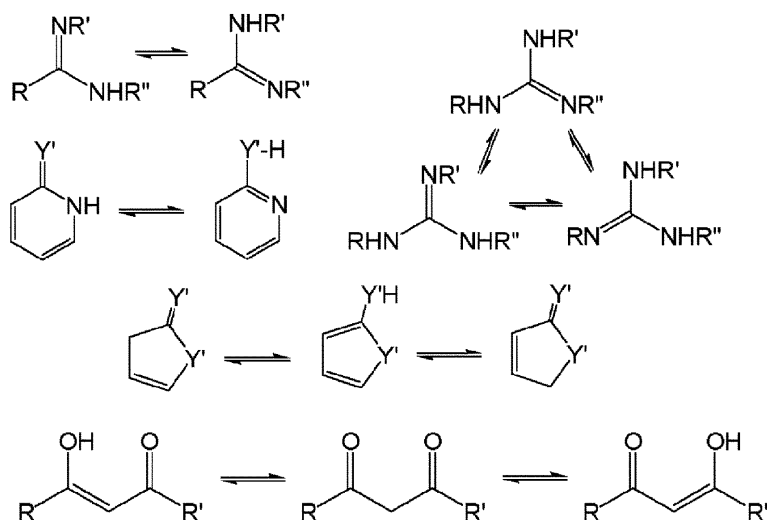
#### 【0073】

保護基は、分子の残部に影響を与えない条件下で除去される。これらの方法は当該技術分野で周知されており、これとしては、酸加水分解、水素化分解などが挙げられる。好ましい方法は、アルコール、酢酸など、又はこれらの混合物などの好適な溶媒系中でパラジウム炭素を使用する水素化分解によるベンジルオキシカルボニル基の除去などの保護基の除去を伴う。t-ブトキシカルボニル保護基は、ジオキサン又は塩化メチレンなどの適切な溶媒系中でHCl又はトリフルオロ酢酸などの無機又は有機酸を使用して除去され得る。得られたアミノ塩は、容易に中和して遊離アミンを得ることができる。メチル、エチル、ベンジル、tert-ブチル、4-メトキシフェニルメチルなどのカルボキシ保護基は、当業者に周知される加水分解及び水素化分解条件下で除去され得る。

#### 【0074】

本発明の化合物は、以下の例で例示される、環式及び非環式アミジン及びグアニジン基、ヘテロ原子置換ヘテロアリール基（Y' = O、S、NR）などの互変異性型で存在し得る基を含む場合があり：

#### 【化15】



本明細書では1つの形態が命名、記載、表示、及び/又は請求されるが、全ての互変異性型が、こうした命名、記載、表示、及び/又は請求に本質的に含まれるものとするに留意されたい。

#### 【0075】

本発明の化合物のプロドラッグも、本発明によって検討される。プロドラッグは、プロドラッグを患者に投与した後に、加水分解、代謝などのインビボ生理作用によって化学修飾されて本発明の化合物になる、活性又は非活性化合物である。プロドラッグの製造及び使用に伴う適合性及び技術は当業者に周知される。エステルを伴うプロドラッグに関する概論は、Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) 及び Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985) を参照されたい。マスクされたカルボキシレート陰イオンの例としては、アルキル（例えば、メチル、エチル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、アラルキル（例えば、ベンジル、p-メトキシベンジル）、及びアルキルカルボニルオキシアルキル（例えば、ピバロイルオキシメチル）などの種々のエステルが挙げられる。アミンは、インビボでエステラーゼにより開裂され、遊離薬物及びホルムアルデヒドを放出するアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクさ

れている (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。また、イミダゾール、イミド、インドールなどの酸性NH基を含む薬剤は、N - アシルオキシメチル基でマスクされている (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基はエステル及びエーテルとしてマスクされている。欧州特許第039,051号明細書 (Sloan and Little, 4/11/81) は、マンニヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、それらの調製、及び使用を開示している。

#### 【0076】

本明細書及び特許請求の範囲は、「～及び～から選択される」及び「～又は～である」の表現を用いる、化学種の列挙が含まれる (マーカッシュグループと称される場合もある) 。この用語が本願で使用される場合、特に明記しない限り、グループ全体、若しくはその任意の単一構成要素、又はその任意のサブグループを含むことが意図される。この表現の使用は、単に省略表現目的であり、必要に応じて、個別の要素又はサブグループの除外を決して制限するものではない。

#### 【0077】

医薬組成物、投薬、及び投与経路

更に、本明細書では、例えば、希釈剤又は担体などの薬学的に許容される賦形剤と共に、本明細書に開示される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、以下でより詳細に説明する。

#### 【0078】

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态、安定性、インピボ放出速度及びインピ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。

#### 【0079】

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場合、「薬学的に許容される賦形剤」は、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌及び抗真菌剤、等張及び吸収遅延剤などを含む。薬学的に活性な物質に対するこのような賦形剤の使用は、当技術分野で知られている。任意の従来の媒体又は薬剤が治療用組成物と適合しない場合を除いて、治療用組成物中でのその使用が検討される。補助的な活性成分も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、コーンシロップ固形分、高オレインベニバナ油、ココナッツ油、大豆油、L - ロイシン、第三リン酸カルシウム、L - チロシン、L - プロリン、L - リシンアセテート、DATEM (乳化剤)、L - グルタミン、L - バリン、第二リン酸カリウム、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-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、アルファ - トコフェリルアセテート、塩化ナトリウム、ナイアシンアミド、混合トコフェロール、パントテン酸カルシウム、硫酸銅、チアミン塩化物塩酸塩、パルミチン酸ビタミンA、硫酸マンガン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、葉酸、ベータ - 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。

【0080】

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」としては、例えば、塩基付加塩及び酸付加塩が挙げられる。

【0081】

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など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、カルシウム又は鉄などである。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。

【0082】

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關与する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などのアミノ酸との、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などの他の酸有機化合物との塩が挙げられる。

【0083】

本明細書で開示した化合物を含む医薬組成物は、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。

【0084】

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、懸濁剤など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工程、任意選択により、得られた混合物を粉碎する工程、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工程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されており、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、

10

20

30

40

50

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、並びに様々な製剤タイプのための担体であり得る。

【 0 0 8 5 】

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。

【 0 0 8 6 】

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などの機能性固体及び／又は機能性固体担体を更に含むことができる。錠剤、カプセル及び粉末は、約 1 ～ 約 9 5 % の化合物、好ましくは約 1 5 ～ 約 9 0 % の化合物を含むことができる。

10

【 0 0 8 7 】

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などの機能性液体及び／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 9 0 重量 % の本明細書に開示した化合物、好ましくは約 1 ～ 約 5 0 % の本明細書に開示した化合物を含むことができる。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。

【 0 0 8 8 】

20

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である。pH、等張性、安定性などを十分に考慮した、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む。そのような組成物は、ヒドロキシプロピルセルロースなど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むことができる。

30

【 0 0 8 9 】

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、細菌及び真菌など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など）、それらの好適な混合物及び植物油を含む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、レシチンなどのコーティング剤の使用、分散液の実施形態において必要とされる化合物の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、チメロサルなどによってもたらしことができる。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しことができる。

40

【 0 0 9 0 】

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、続いて過滅菌することによって調製される。一般的に、分散液は、塩基性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む無菌のビヒクルに、

50



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。滅菌の注射液を調製するための滅菌の粉末の実施形態では、好ましい調製方法は、活性成分に任意の追加の所望の成分を加えた粉末が、予め滅菌ろ過したその溶液から得られる、真空乾燥技術及び凍結乾燥技術である。

#### 【0091】

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、胃腸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。

10

#### 【0092】

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、加圧バ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などの好適な粉末基剤との粉末混合物を含むように製剤化することができる。

20

#### 【0093】

本明細書で開示した化合物は、注射による（例えば、ボ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、液剤又は乳剤などの形態を取ることができ、懸濁化剤、安定剤及び/又は分散剤などの製剤化剤を含むことができる。

#### 【0094】

非経口投与のための医薬製剤には、水溶性形態の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むことができる。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み得る。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、無菌のピロジェンフリー水）で構成するための粉末形態であり得る。

30

#### 【0095】

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む）などの直腸用組成物中で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、デボ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。

40

#### 【0096】

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などの賦形剤を含む錠剤の形態において、又は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において、又は香味剤若しくは着色剤を含む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、懸濁化剤など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

50

、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などの糖アルコールを含むことができる無菌水溶液の形態で最もよく使用される。

【 0 0 9 7 】

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。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、K I F 1 8 A 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など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など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。

【 0 0 9 9 】

「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K I F 1 8 A 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。

【 0 1 0 0 】

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。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。このような用量は、単一用量で投与され得るか又は複数回用量に分割され得る。

【 0 1 0 1 】

本明細書で使用する時、用語「癌」及び「癌性」は、典型的には無秩序な細胞成長を特徴とする哺乳類の生理条件を指すか又はそれを説明する。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、肉腫、芽細胞腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。こうした癌のより具体的な例として、扁平上皮細胞癌、肺癌、膵臓癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、及び頭頸部癌、卵巣癌、及び子宮内膜癌が挙げられる。本明細書で使用する用語「癌」は、いかなる疾患の一具体的形態にも限定されないが、本発明の方法は、無秩序なレベルのK I F 1 8 A を伴うこと、又は適切な染色体分離及び哺乳動物中での生存に関してK I F 1 8 A に依存することが判明している癌に特に効果的であるものと思われる。

【 0 1 0 2 】

本明細書で使用する時、用語「治療する ( t r e a t )」、「治療すること ( t r e a t i n g )」、及び「治療 ( t r e a t m e n t )」は、治療的療法、予防的療法、及び防止的療法が挙げられるがこれらに限定されない療法を指す。予防的治療は、一般的に

10

20

30

40

50

、個体において、障害全体の開始を防止すること、又は障害の臨床的に明白となる前の段階の開始を遅延させること、のいずれかを構成する。

【0103】

本明細書で使用する時、用語「患者」、「対象」、又は「哺乳動物」は、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、及びネコを含む任意の「患者」、「対象」、又は「哺乳動物」を指す。本発明の一実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0104】

用語「含む」は、示された構成要素を含むが、他の要素を排除しないオープンエンドであることを意味する。

【0105】

用語「式I」は、任意のサブ式を含む。

【0106】

KIF18A阻害剤を使用する方法

本開示は、一般にはMTベースのKIF18A調節活性、具体的には阻害活性を有する化合物を提供する。本発明の一実施形態では、対象においてKIF18Aタンパク質を調節する方法が提供され、方法は、対象に有効投薬量の式Iの化合物を投与することを含む。そのため、本発明の化合物は、無制御な細胞成長、異常な細胞周期調整、中心体異常（構造的及び/又は数的な、フラグメンテーション）を含む細胞増殖障害の治療に使用され得る。余分な中心体（>2）の蓄積を伴うその他の疾患又は障害としては、ヒトパピローマウイルス（HPV）関連新生物形成を含むHPV感染症が挙げられる。化合物はまた、

【0107】

加えて、本発明の化合物は、限定はされないが、癌、及びその他のKIF18A媒介疾患又は障害の防止又は治療に有用である。例えば、本発明の化合物は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（扁平上皮癌及び小細胞肺癌を含む）、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌、及び皮膚癌（扁平上皮癌を含む）が挙げられるがこれらに限定されない癌腫などの様々な固形及び血液由来の腫瘍；リンパ系の造血器腫瘍（白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫、及びバーキットリンパ腫を含む）；骨髓細胞系列の造血器腫瘍（急性及び慢性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、並びに前骨髓球性白血病を含む）；間葉由来の腫瘍（線維肉腫及び横紋筋肉腫、並びにその他の肉腫、例えば軟組織及び骨を含む）；中枢及び末梢神経系の腫瘍（星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、及び神経鞘腫を含む）；並びにその他の腫瘍（黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、濾胞性甲状腺癌、及びカポジ肉腫を含む）の治療に有用となる。

【0108】

本発明の化合物はまた、固形腫瘍、肉腫（特にユーイング肉腫及び骨肉腫）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、白血病及びリンパ腫を含む造血器悪性腫瘍、腫瘍誘発性肋膜炎又は心膜滲出、並びに悪性腹水などの癌関連適応症の治療にも有用である。

【0109】

血管形成に影響を与えるキネシンを調節する能力に基づき、本発明の化合物は、増殖性疾患の治療及び療法にも有用である。具体的には、これらの化合物は、様々な炎症性リウマチ様疾患、特に運動器官における症状、特に、リウマチ様関節炎、若年性関節炎、若しくは関節症性乾癬を含む慢性多発性関節炎；傍腫瘍性症候群若しくは腫瘍誘発性炎症性疾患、混濁した滲出液、膠原病、例えば全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性硬皮症、若しくは混合膠原病；感染後関節炎（身体の罹患部分において又はその内部で生存する病原体が認められない）、強直性脊椎炎などの血清反応陰性脊椎関節炎；血管炎、サルコイドーシス若しくは関節症；又はこれらの更なる任意の組み合わせなどの、炎症性疾患の治療に用いることができる。

## 【 0 1 1 0 】

本発明の化合物は、関節炎、アテローム性動脈硬化、乾癬、血管腫、心筋血管形成、冠動脈及び脳側副動脈、虚血性四肢血管形成、創傷治癒、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、骨折、ねこひっかき熱、ルペオース、血管新生緑内障及び糖尿病性網膜症若しくは黄斑変性に関連するものなどの網膜症のような病状に対する活性剤として用いることもできる。加えて、これらの化合物のうちいくつかは、固形腫瘍、悪性腹水、造血器癌及び過剰増殖性障害、例えば甲状腺過形成（特にグレーブズ病）、並びに嚢胞（例えば卵巢支質の血管過剰増生、多嚢胞性卵巢症候群の特徴（スタイン・レーベンタール症候群））に対する活性剤として使用することができるが、これは、こうした疾患が成長及び/又は転移のために血管細胞の増殖を必要とするためである。

10

## 【 0 1 1 1 】

ヒトの治療に有用である他に、これらの化合物は、哺乳類、齧歯類を含むコンパニオンアニマル、エキゾチックアニマル及び家畜の獣医学的治療に有用である。例えば、ウマ、イヌ、及びネコを含む動物を本発明により提供される化合物で治療することが可能である。

## 【 0 1 1 2 】

併用

本発明の化合物は、単独の活性医薬品として服用又は投与することができるが、これらは、1つ以上の本発明の化合物と併用してもよく、又は他の薬剤と組み合わせて用いてもよい。併用剤として投与する場合、治療剤を同時若しくは異なる時点で逐次的に投与される別個の組成物として製剤化してもよく、又は治療剤を単一の組成物として与えてもよい。

20

## 【 0 1 1 3 】

本発明の化合物及び別の医薬品の使用を定義する上での語句「併用療法 (co-therapy)」(又は「併用療法 (combination-therapy)」)は、薬剤併用の有益な効果を提供する投与計画における逐次的な各薬剤の投与を包含するものであり、且つこれらの活性薬剤の固定比を有する単一カプセル中又は複数の各薬剤の個別のカプセル中などでの、実質的に同時のこれら薬剤の併用投与を包含するものでもある。

## 【 0 1 1 4 】

具体的には、本発明の化合物の投与は、放射線療法、小分子標的化剤（例えばPARP阻害剤、キナーゼ阻害剤）、治療抗体（例えば裸及び薬剤複合体）、免疫療法抗体（チェックポイント阻害剤、二重特異性T細胞エンゲージャ）、及び抗新生物又は細胞毒性剤などを用いた、癌の防止又は治療分野の当業者に既知の追加の療法と組み合わせてもよい。

30

## 【 0 1 1 5 】

固定用量として製剤化される場合、こうした併用製品は、許容される投与量範囲内で本発明の化合物を用いる。併用製剤が不適当である場合は、式Iの化合物はまた、既知の抗癌又は細胞毒性剤と共に逐次的に投与されてもよい。本発明は、投与の順序において限定されず、本発明の化合物は、既知の抗癌又は細胞毒性剤の投与前に、投与と同時に、又は投与後に投与され得る。

## 【 0 1 1 6 】

併用薬剤化学療法による新生物形成の治療に選択される、商業用途で、臨床評価で、且つ前臨床開発で利用可能な抗癌剤が多数存在する。こうした薬剤は、抗生物質型剤、アルキル化及びアルキル化様剤、抗有糸分裂剤、標的小分子剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫学的剤、抗血管形成剤、インターフェロン型剤、並びにその他の剤の分類などのいくつかの主要分類に分けられる。

40

## 【 0 1 1 7 】

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、そのような治療としては、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、標的小分子剤、及び放射線治療と、の組み合わせが挙げられるが、これ

50

らに限定されない。

【 0 1 1 8 】

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。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、抗有糸分裂剤、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なる群から選択される。非限定的な例は、化学療法剤、細胞毒性剤及び非ペプチド小分子（例えば、Gleevec（登録商標）（イマチニブメシレート）、Kypriolis（登録商標）（カーフィルゾミブ）、Velcade（登録商標）（ボルテゾミブ）、Casodex（ピカルタミド）、Iressa（登録商標）（ゲフィチニブ）及びアドリアマイシン、並びに化学療法剤のホストである。化学療法剤の非限定的な例としては、チオテパ及びシクロスホスファミド（CYTOXAN（商標））などのアルキル化剤；ブスルファン、インブスルファン及びピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボクオン、メツレドーパ及びウレドーパなどのアジリジン；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ルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチクロメラミンを含むエチレンイミン及びメチルアメルアミン；クロラムブシル、クロロナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロルエタミン、酸化メクロルエタミン塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネスチリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど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、ラニムスチンなどのニトロソウレア；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、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシルピシン、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、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、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルピシンなどの抗生物質；メトトレキサート及び5 - フルオロウラシル（5 - FU）などの代謝拮抗薬；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸アナログ；フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリンアナログ；アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、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、フロクシウリジンなどのピリミジンアナログ、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、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎；フロリン酸などの葉酸補充薬；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；ピサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォルニチン；酢酸エリブチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；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；フェナメト；ピラルピシン；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；ピボプロマン；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、Nab - パクリタキセル；レチノイン酸；エスペラマイシン；カペシタビン；並びに上記のいず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。

【 0 1 1 9 】

また、好適な化学療法細胞コンディショナーとして含まれているのは、腫瘍に対するホ

ルモン作用を調整又は阻害するために作用する、例えば、タモキシフェン、(No 1 v a d e x (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、L Y 1 1 7 0 1 8、オナプリストン及びトレミフェン ( F a r e s t o n ) を含む抗エストロゲンなどの抗ホルモン剤；並びにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ルプロリド及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン；クロラムブシル；ゲムシタピン；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、オキサリプラチン、カルボプラチンなどのプラチナアナログ；エトボサイド ( V P - 1 6 ) ；イホスファミド；マイトマイシン C ；ミトキサントロン；ピンブラスチン；ピンクリスチン；ピノレルピン；ナベルピン；ノバントロン；テニボシド；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；トボテカン；カンプトテシン - 1 1 ( C P T - 1 1 ) ；トポイソメラーゼ阻害剤 R F S 2 0 0 0 ；ジフルオロメチルオルニチン ( D M F O ) である。

#### 【 0 1 2 0 】

必要に応じて、本開示の化合物又は医薬組成物は、H e r c e p t i n (登録商標)、A v a s t i n (登録商標)、E r b i t u x (登録商標)、R i t u x a n (登録商標)、T a x o l (登録商標)、A b r a x a n e、A r i m i d e x (登録商標)、T a x o t e r e (登録商標)、A B V D、A V I C I N E、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、1 7 - N - アリルアミノ - 1 7 - 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 C D 2 2 免疫毒素、抗新生物薬、抗腫瘍性ハーブ、アパジクオン、アチプリモド、アザチオプリン、ペロテカン、ベンダムスチン、B I B W 2 9 9 2、ピリコダール、プロスタリシン、プリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、C B V (化学療法)、カリクリン、細胞サイクル非特異的抗新生物剤、ジクロロ酢酸、ディスコデルモリド、エルサミトルシン、エノシタピン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エキサテカン、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、I C E 化学療法レジメン、I T - 1 0 1、イメクソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダル、ラロタキセル、レナリドミド、ルカントン、ルートテカン、マフォスファミド、ミトゾロミド、ナフォキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、タラゾパリブ、ニラパリブ、オルタタキセル、P A C - 1、ポーポー、ピクサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン、レシキモド、ルピテカン、S N - 3 8、サリノスポラミド A、サパシタピン、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、テガフル - ウラシル、テモダール、テセタキセル、トリプラチン四硝酸塩、トリス ( 2 - クロロエチル ) アミン、トロキサシタピン、ウラムスチン、バジメザン、ピンフルニン、Z D 6 1 2 6 又はゾスキダル、C D K 4 / 6 阻害剤 ( パルボシクリブ、I b r a n c e ；リボシクリブ、K i s q a l i ；アベマシクリブ、V e r z e n i o ) などの一般的に処方される抗癌薬と併用することができる。

#### 【 0 1 2 1 】

本開示は更に、哺乳動物の異常な細胞成長を阻害するために、又は過剰増殖性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。

#### 【 0 1 2 2 】

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、放射性同位体 (例えば、A t - 2 1 1、I - 1 3 1、I - 1 2 5、Y - 9 0、R e - 1 8 6、R e - 1 8 8、S m 1 5 3、B i - 2 1 2

10

20

30

40

50

、P - 32 及び Lu の放射性同位体 ) への曝露を含むことが意図されているが、これらに限定されない。本開示の細胞コンディショナーとして使用するための好適な放射線源は、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 などの放射性核種又は光子、ベータ粒子、ガンマ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 など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。さらに、放射性核種は、ゲル又は放射性のマイクロスフィアとして具体化することができる。

#### 【0123】

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、解糖阻止剤又はオートファジー阻害剤から選択される1つ以上の物質の一定量と組み合わせて使用することができる。

#### 【0124】

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) 阻害剤などの抗血管形成剤は、本明細書に記載の開示化合物及び医薬組成物と共に使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、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、国際公開第96/27583号パンフレット、欧州特許第0818442号明細書、欧州特許第1004578号明細書、国際公開第98/07697号パンフレット、国際公開第98/03516号パンフレット、国際公開第98/34918号パンフレット、国際公開第98/34915号パンフレット、国際公開第98/33768号パンフレット、国際公開第98/30566号パンフレット、欧州特許第606046号明細書、欧州特許第931788号明細書、国際公開第90/05719号パンフレット、国際公開第99/52910号パンフレット、国際公開第99/52889号パンフレット、国際公開第99/29667号パンフレット、国際公開第1999007675号パンフレット、欧州特許第1786785号明細書、欧州特許第1181017号明細書、米国特許出願公開第20090012085号明細書、米国特許第5863949号明細書、米国特許第5861510号明細書及び欧州特許第0780386号明細書に記載され、これらの全てが参照により全体として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ものである。より好ましくは、他のマトリックスメタロプロテイナーゼ (すなわちMAP - 1、MMP - 3、MMP - 4、MMP - 5、MMP - 6、MMP - 7、MMP - 8、MMP - 10、MMP - 11、MMP - 12、及びMMP - 13) に対してMMP - 2 及び/又はAMP - 9を選択的に阻害するものである。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。

#### 【0125】

本発明の化合物は、アセマンナン、アクリルピシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノレプリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、ANCER、アンセスチム、ARGLABIN、亜ヒ酸、BAM002 (Noveloss)、ベキサロテン、ピカルタミド、プロクスウリジン、カベシタピン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリピン、クロトリマゾール、シタラビンオクホスファート、DA3030 (Dong - A)、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、デクスラゾキサソ、ジラゼップ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキシセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、プロモクリプチン、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、インターフェロンアルファ、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、エフロルニチン、エミテフル、エピルビシン、エポエチンベータ、エトボシドリン酸塩、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、フルダラビンリン酸塩、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタピン、ゲムツズマブゾガマイシン、ギメラシル/オテラシル/テガフルの組み合わせ、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルビシン、(イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、ナチュラル、インターフェロンアルファ - 2、インターフェロンアルファ - 2 a、インターフェロンアルファ - 2 b、インターフェロンアルファ - N 1、インターフェロンアルファ - n 3、インターフェロンアルファコン - 1、インターフェロンアルファ、ナチュラル、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ - 1 a、インターフェロンベータ - 1 b、インターフェロンガンマ、天然インターフェロンガンマ - 1 a、天然インターフェロンガンマ - 1 b、インターロイキン - 1 ベータ、イオベンゲアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC 9 0 1 8 (ヤクルト)、レフルノミド、レノグラスチム、レンチナン硫酸塩、レトロゾール、ロイコサイトアルファインターフェロン、リユープロレリン、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、マソプロコール、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、モルグラモスティム、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスティム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球生成促進タンパク質、NSC 6 3 1 5 7 0 オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペグインターフェロンアルファ - 2 b、ペントサンポリサルフェートナトリウム、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アルファ - 2 a、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、レニウム Re 1 8 6 エチドロネート、RII レチナミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム (1 5 3 Sm) 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、ストロンチウム - 8 9 塩化物、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、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、チロトロピンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ - ヨウ素 1 3 1、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキサート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子アルファ、ナチュラル、ウベニメックス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、黒色腫ライセートワクチン、バルビシン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、VIRULIZIN、ジノスタチンスチマラマー若しくはゾレドロロン酸; アバレリクス; AE 9 4 1 (Aeterna)、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bc1 - 2 (Genta)、APC 8 0 1 5 (Dendreon)、セツキシマブ、デシタピン、デキサミノグルテチミド、ジアジコン、EL 5 3 2 (E1an)、EM 8 0 0 (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SD 0 1 (Amgen)、フルベストラント、ガロシタピン、ガストリン 1 7 イムノゲン、HLA - B 7 遺伝子治療 (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、IM 8 6 2 (Cytran)、インターロイキン 2、イブロキシフェン、LDI 2 0 0 (Milkhaus)、レリジスチム、リンツズマブ、CA 1 2 5 MA b (Biomira)、癌 MA b (日本薬品開発株式会社)、HER - 2 及び Fc MA b (Medarex)、イディオタイプ 1 0 5 AD 7 MA b (CRC Technology)、イディオタイプ CEA MA b (Trilex)、LYM - 1 - ヨウ素 1 3 1 MA b (Techniclone)、多型性上皮ムチンイットリウム 9 0 MA b (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、MX 6 (Galderma)、ネララピン、ノラトレキ

10

20

30

40

50



セド、P30タンパク質、ペグピソマント、ペメトレキセド、ボルフィロマイシン、プリノマスタット、RL0903 (Shire)、ルピテカン、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、タリプラスチン、トロンボポエチン、スズエチルエチオブルプリン、チラパザミン、癌ワクチン (Biomira)、メラノーマワクチン (New York University)、メラノーマワクチン (Sloan Kettering Institute)、メラノーマ腫瘍崩壊物ワクチン (New York Medical College)、ウイルス性メラノーマ細胞溶菌液ワクチン (Royal Newcastle Hospital) 又はバルスボダールなどの他の抗新生物剤との併用療法でも使用され得る。

10

**【0126】**

本発明の化合物は、VEGFR阻害剤と共に更に使用され得る。以下の特許及び特許出願に記載の他の化合物は、併用療法において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、米国特許第6,515,004号明細書、米国特許第6,713,485号明細書、米国特許第5,521,184号明細書、米国特許第5,770,599号明細書、米国特許第5,747,498号明細書、国際公開第02/68406号パンフレット、国際公開第02/66470号パンフレット、国際公開第02/55501号パンフレット、国際公開第04/05279号パンフレット、国際公開第04/07481号パンフレット、国際公開第04/07458号パンフレット、国際公開第04/09784号パンフレット、国際公開第02/59110号パンフレット、国際公開第99/45009号パンフレット、国際公開第00/59509号パンフレット、国際公開第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国際公開第00/02871号パンフレット。

20

**【0127】**

いくつかの実施形態では、併用薬は少なくとも1種の抗血管形成剤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成長を停止し得る。

30

**【0128】**

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) 又はVEGF-TRAP (商標) などの抗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) などの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）、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また、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、受容体「c-met」に特異的に結合する肝細胞増殖因子（HGF、散乱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などを含むことができる。

40

**【0129】**

50

他の抗血管形成剤としては、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；米国特許第5,728,813号明細書；米国特許第5,969,110号明細書；米国特許第6,596,852号明細書；米国特許第6,232,447号明細書；米国特許第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）が挙げられる。

#### 【0130】

さらなる抗血管形成/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）；ペガプタニブハナトリウム（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）；パタラニブ（Novartis, Switzerland）；2-メトキシエストラジオール（EntreMed, USA）；TLC ELL-12（Ellan, Ireland）；アネコルタブ酢酸エステル（Alcon, USA）；-D148 Mab（Amgen, USA）；CEP-7055（Cephalon, USA）；抗Vn Mab（Crucell, Netherlands）DAC：抗血管形成剤（ConjuChem, Canada）；アンギオシジン（InKine Pharmaceutical, USA）；KM-2550（Kyowa Hakko, Japan）；SU-0879（Pfizer, USA）；CGP-79787（Novartis, Switzerland、欧州特許第970070号明細書）；ARGENT technology（Ariad, USA）；YIGSR-Stealth（Johnson & Johnson, USA）；フィブリノゲンE断片（BioActa, UK）；血管形成阻害剤（Trigen, UK）；TBC-1635（Encysive Pharmaceuticals, USA）；SC-236（Pfizer, USA）；ABT-567（Abbott, USA）；メタスタチン（EntreMed, USA）；血管形成阻害剤（Tripep, Sweden）；マスピン（Sosei, Japan）；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（Tsumura, Japan）；TAN-1120（Takeda, Japan）；FR-111142（Fujisawa, Japan第02233610号公報）；血小板因子4（RepliGen, USA、欧州特許第407122号明細書）；血管内皮増殖因子拮抗薬（Boreale, Denmark）；ペバシズマブ（pINN）（Genentech, USA）；血管形成阻害剤（SUGEN, USA）；XL784（Exelixis, USA）；XL647（Exelixis, USA）；Mab、53インテグリン、第2世代（Applied Molecular Evolution, USA及びMedImmune, USA）；遺伝子療法、網膜症（Oxford BioMedica, UK）；エンザスタウリン塩酸塩（USAN）、（Lilly, USA）；CEP7055（Cephalon, USA及びSanofi-Synthelabo, France）；BC1（Genoa Institute of Cancer Research, Italy）；血管形成阻害剤（Alchemia,

10

20

30

40

50

Australia) ; VEGF拮抗薬 (Regeneron, USA) ; rBPI21  
 及びBPI誘導抗血管形成剤 (XOMA, USA) ; PI88 (Progen, Aust  
 ralia) ; , シレンギチド (pINN) 、 (Merck KGaA, ; Munich  
 Technical University, Scripps Clinic and R  
 esearch Foundation, USA) ; セツキシマブ (INN) 、 (Ave  
 ntis, France) ; AVE8062 (Ajinomoto, Japan) ; A  
 S1404 (Cancer Research Laboratory, New Zeal  
 and) ; SG292 (Telios, USA) ; エンドスタチン (Boston Ch  
 ildrens Hospital, USA) ; ATN161 (Attenuon, US  
 A) ; アンギオスタチン (Boston Childrens Hospital, USA) 10  
 ; 2 - メトキシエストラジオール (Boston Childrens Hospita  
 l, USA) ; ZD6474 (AstraZeneca, UK) ; ZD6126 (Ang  
 iogene Pharmaceuticals, UK) ; PPI2458 (Praec  
 is, USA) ; AZD9935 (AstraZeneca, UK) ; AZD2171 (A  
 straZeneca, UK) ; バタラニブ (pINN) (Novartis, Swi  
 tzerland 及び Schering AG, Germany) ; 組織因子経路阻害剤  
 (EntreMed, USA) ; ペガブタニブ (Pinn) (Gilead Scien  
 ces, 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 (Supra 20  
 tek, Canada) ; SDX103 (University of Californ  
 ia, San Diego, USA) ; PX478 (ProlX, USA) ; メタスタチ  
 ン (EntreMed, USA) ; トロポニンI (Harvard Universit  
 y, USA) ; SU6668 (SUGEN, USA) ; OXI4503 (OXiGENE  
 , USA) ; o - グアニジン (Dimensional Pharmaceutical  
 s, USA) ; モツポラミン (motuporamine) C (British Col  
 umbia University, Canada) ; CDP791 (Celltech  
 Group, UK) ; アチプリモド (pINN) (GlaxoSmithKline, U  
 K) ; E7820 (Eisai, Japan) ; CYC381 (Harvard Uni  
 versity, USA) ; AE941 (Aeterna, Canada) ; ワクチン、 30  
 血管形成 (EntreMed, USA) ; ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化剤阻害剤  
 (Dendreon, USA) ; オグルファニド (oglufanide) (pINN)  
 (Melmotte, USA) ; HIF - 1アルファ阻害剤 (Xenova, UK) ; C  
 EP5214 (Cephalon, USA) ; BAY RES2622 (Bayer, G  
 ermany) ; アンギオシジン (InKine, USA) ; A6 (Angstrom,  
 USA) ; KR31372 (Korea Research Institute of  
 Chemical Technology, South Korea) ; GW2286 (G  
 laxoSmithKline, UK) ; EHT0101 (ExonHit、フランス)  
 ; CP868596 (Pfizer, USA) ; CP564959 (OSI, USA) ;  
 CP547632 (Pfizer, USA) ; 786034 (GlaxoSmithKl 40  
 ine, UK) ; KRN633 (Kirin Brewery, Japan) ; 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 Min  
 nesota University, USA) ; ABT510 (Abbott, USA)  
 ; AAL993 (Novartis, Switzerland) ; VEGI (Prot  
 eomTech, USA) ; 腫瘍壊死因子 - 阻害剤 (National Instit  
 ute on Aging, USA) ; SU11248 (Pfizer, USA 及び SUG  
 EN, USA) ; ABT518 (Abbott, USA) ; YH16 (Yantai R  
 ongchang, China) ; S - 3APG (Boston Childrens H  
 ospital, USA 及び EntreMed, USA) ; MA b、KDR (ImClo 50

ne Systems, USA); MAb、51 (Protein Design, USA); KDRキナーゼ阻害剤 (Celltech Group, UK及びJohnson & Johnson, USA); GFB116 (South Florida University, USA及びYale University, USA); CS706 (Sankyo, Japan); コンプレタスタチン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 RES2690 (Bayer, Germany); AGM1470 (Harvard University, USA、タケダ、日本及びTAP, USA); AG13925 (Agouron, USA); テトラチオモリブデン酸塩 (University of Michigan, USA); GCS100 (Wayne State University, USA) CV247 (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) (Nippon Shinyaku, Japan); RG13577 (Aventis, France); WX360 (Willex, Germany); スクアラミン (pINN) (Genaera, USA); RPI4610 (Sirna, USA); 癌療法 (Marinova, Australia); ヘパラナーゼ阻害剤 (Insight, Israel); KL3106 (Kolon, South Korea); ホオノキオール (Emory University, USA); ZK CDK (Schering AG, Germany); ZK アンギオ (ZK Angio) (Schering AG, Germany); ZK229561 (Novartis, Switzerland及びSchering AG, Germany); XMP300 (XOMA, USA); VGA1102 (Taisho, Japan); VEGF受容体調節剤 (Pharmacopeia, USA); VE-カドヘリン-2拮抗薬 (ImClone Systems, USA); パソスタチン (National Institutes of Health, USA); ワクチン、Flk-1 (ImClone Systems, USA); TZ93 (Tsumura, Japan); タムスタチン (Beth Israel Hospital, USA); 切断可溶性FLT1 (血管内皮増殖因子受容体1) (Merck & Co, USA); Tie-2リガンド類 (Regeneron, USA); 及びトロンボスポンジン1阻害剤 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)。

#### 【0131】

オートファジー阻害剤としては、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))、パフィロマイシン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薬類毒素、cAMPのアナログ並びにアデノシン、LY204002、N6-メルカプトプリンリボシド及びビンブラスチンなどのcAMPレベルを上昇させる薬物が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、ATG5 (オートファジーに関与する) を含むが、これに限定されない、タンパク質の発現を阻害するアンチセンス又はsiRNAも使用され得る。

#### 【0132】

癌の治療に用いることができ、且つ本発明の1つ以上の化合物と併用することの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 ; ダルベポエチン ; パニツムマブ ; ベグフィルラスチム ; パリフェルミン ; フィルグラスチム ; デノスマブ ; アンセスチム ; AMG102 ; 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。

#### 【0133】

ある種の実施形態では、本明細書で提供される組成物は、化学療法剤と併用して投与される。好適な化学療法剤としては、などの天然産物、ピンカアルカロイド (例えば、ビンブラスチン、ピンクリスチン及びピンオレルビン) パクリタキセル、エピジポドフィロト

10

20

30

40

50

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、自らのアスパラギンを合成する能力を有さない細胞を取り除く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、などの抗増殖性/抗有糸分裂性アルキル化剤、メクロレタミン、シクロホスファミド及びアナログ、メルファラン並びにクロラムブシル）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）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（BCNU）及びアナログ並びにストレプトゾシン）、トラゼン-ダカルバジニン（DTIC）、葉酸アナログ（例えば、などの抗増殖性/抗有糸分裂性代謝拮抗剤、メトトレキサート）ピリミジンアナログ（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）、プリンアナログ及び関連阻害剤（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（hydroamic acid）、ボリノスタット、LBH 589、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、ザリブシス）、PI3Kデルタ阻害剤（例えば、GS-1101及びTGR-1202）、PI3Kデルタ及びガンマ阻害剤（例えば、CAL-130）、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、TGO2及びソラフェニブ）、ホルモン（例えば、エストロゲン）及び黄体形成（leutinizin）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）など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、CNT0328）、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、AMG 900、AZD-1152）、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KOS 953）、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標的化剤（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、タラゾパリブ、ニラパリブ、ベリパリブ（ABT-888））、BCL-2アンタゴニストが挙げられ得る。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、ゲムシタピン、ナベルピン、ソラフェニブ、又は上記の任意のアナログ若しくは誘導変異体が挙げられ得る。

#### 【0134】

本発明の化合物は、当業者によく知られている放射線療法、ホルモン療法、手術及び免疫療法と組み合わせても使用され得る。

#### 【0135】

ある種の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、ステロイドと併用して投与される。好適なステロイドは、21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、

10

20

30

40

50

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、クロロプレドニゾン、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、エノキシロン、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、リメキシロン、チキソコルトール、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、悪心を治療する追加の薬学的に活性な薬剤と組み合わせても使用され得る。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ndan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。

#### 【0136】

本開示の化合物又は医薬組成物はまた、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、PI3K阻害剤、AKT阻害剤、TOR阻害剤、及び抗免疫療法（PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1、及び抗OX40剤を含むもの）、GITRアゴニスト、CAR-T細胞、及びBiTEから選択される1つ以上の物質の一定量と組み合わせで使用することができる。

#### 【0137】

EGFR阻害剤には、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が含まれるが、これらに限定されない。EGFRの有用な抗体阻害剤には、セツキシマブ（Erbix）、パニツムマブ（Vectibix）、ザルツムマブ、ニモズマブ、及びマツズマブが含まれる。EGFRの小分子アンタゴニストには、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）が含まれる。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。

#### 【0138】

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いずれかが挙げられる：1992年12月30日公開の欧州特許出願公開第520722号明細書；1993年10月20日公開の欧州特許出願公開第566226号明細書；1996年10月31日公開の国際公開第96/33980号パンフレット；1998年5月5日発行の米国特許第5,747,498号明細書；1996年10月3日公開の国際公開第96/30347号パンフレット；1997年8月6日公開の欧州特許出願公開第787772号明細書；1997年8月21日公開の国際公開第97/30034号パンフレット；1997年8月21日公開の国際公開第97/30044号パンフレット；1997年10月23日公開の国際公開第97/38994号パンフレット；1997年12月31日公開の国際公開第97/49688号パンフレット；1998年4月22日公開の欧

10

20

30

40

50

州特許出願公開第 8 3 7 0 6 3 号明細書；1 9 9 8 年 1 月 2 2 日公開の国際公開第 9 8 / 0 2 4 3 4 号パンフレット；1 9 9 7 年 1 0 月 2 3 日公開の国際公開第 9 7 / 3 8 9 8 3 号パンフレット；1 9 9 5 年 7 月 2 7 日公開の国際公開第 9 5 / 1 9 7 7 4 号パンフレット；1 9 9 5 年 7 月 2 7 日公開の国際公開第 9 5 / 1 9 9 7 0 号パンフレット；1 9 9 7 年 4 月 1 7 日公開の国際公開第 9 7 / 1 3 7 7 1 号パンフレット；1 9 9 8 年 1 月 2 2 日公開の国際公開第 9 8 / 0 2 4 3 7 号パンフレット；1 9 9 8 年 1 月 2 2 日公開の国際公開第 9 8 / 0 2 4 3 8 号パンフレット；1 9 9 7 年 9 月 1 2 日公開の国際公開第 9 7 / 3 2 8 8 1 号パンフレット；1 9 9 8 年 1 月 2 9 日公開の独国特許出願公開第 1 9 6 2 9 6 5 2 号明細書；1 9 9 8 年 8 月 6 日公開の国際公開第 9 8 / 3 3 7 9 8 号パンフレット；1 9 9 7 年 9 月 1 2 日公開の国際公開第 9 7 / 3 2 8 8 0 号パンフレット；1 9 9 7 年 9 月 1 2 日公開の国際公開第 9 7 / 3 2 8 8 0 号パンフレット；1 9 9 5 年 1 1 月 1 5 日公開の欧州特許出願公開第 6 8 2 0 2 7 号明細書；1 9 7 年 1 月 2 3 日公開の国際公開第 9 7 / 0 2 2 6 6 号パンフレット；1 9 9 7 年 7 月 3 1 日公開の国際公開第 9 7 / 2 7 1 9 9 号パンフレット；1 9 9 8 年 2 月 2 6 日公開の国際公開第 9 8 / 0 7 7 2 6 号パンフレット；1 9 9 7 年 9 月 2 5 日公開の国際公開第 9 7 / 3 4 8 9 5 号パンフレット；1 9 9 6 年 1 0 月 1 0 日公開の国際公開第 9 6 / 3 1 5 1 0 号パンフレット；1 9 9 8 年 4 月 9 日公開の国際公開第 9 8 / 1 4 4 4 9 号パンフレット；1 9 9 8 年 4 月 9 日公開の国際公開第 9 8 / 1 4 4 5 0 号パンフレット；1 9 9 8 年 4 月 9 日公開の国際公開第 9 8 / 1 4 4 5 1 号パンフレット；1 9 9 5 年 4 月 1 3 日公開の国際公開第 9 5 / 0 9 8 4 7 号パンフレット；1 9 9 7 年 5 月 2 9 日公開の国際公開第 9 7 / 1 9 0 6 5 号パンフレット；1 9 9 8 年 4 月 3 0 日公開の国際公開第 9 8 / 1 7 6 6 2 号パンフレット；1 9 9 8 年 8 月 4 日発行の米国特許第 5 , 7 8 9 , 4 2 7 号明細書；1 9 9 7 年 7 月 2 2 日発行の米国特許第 5 , 6 5 0 , 4 1 5 号明細書；1 9 9 7 年 8 月 1 2 日発行の米国特許第 5 , 6 5 6 , 6 4 3 号明細書；1 9 9 9 年 7 月 1 5 日公開の国際公開第 9 9 / 3 5 1 4 6 号パンフレット；1 9 9 9 年 7 月 1 5 日公開の国際公開第 9 9 / 3 5 1 3 2 号パンフレット；1 9 9 9 年 2 月 1 8 日公開の国際公開第 9 9 / 0 7 7 0 1 号パンフレット及び 1 9 9 2 年 1 1 月 2 6 日公開の国際公開第 9 2 / 2 0 6 4 2 号パンフレット。小分子 E G F R 阻害剤の追加の非限定的な例としては、T r a x l e r , P . , 1 9 9 8 , E x p . O p i n . T h e r . P a t e n t s 8 ( 1 2 ) : 1 5 9 9 - 1 6 2 5 に記載の E G F R 阻害剤のうちのいずれかが挙げられる。

#### 【 0 1 3 9 】

抗体ベースの E G F R 阻害剤としては、その天然リガンドにより、E G F R 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 E G F R 抗体又は抗体断片が挙げられる。抗体ベースの E G F R 阻害剤の非限定的な例としては、M o d j t a h e d i , H . , e t a l . , 1 9 9 3 , B r . J . C a n c e r 6 7 : 2 4 7 - 2 5 3 ; T e r a m o t o , T . , e t a l . , 1 9 9 6 , C a n c e r 7 7 : 6 3 9 - 6 4 5 ; G o l d s t e i n e t a l . , 1 9 9 5 , C l i n . C a n c e r R e s . 1 : 1 3 1 1 - 1 3 1 8 ; H u a n g , S . M . , e t a l . , 1 9 9 9 , C a n c e r R e s . 5 9 ( 8 ) : 1 9 3 5 - 4 0 ; 及び Y a n g , X . , e t a l . , 1 9 9 9 , C a n c e r R e s . 5 9 : 1 2 3 6 - 1 2 4 3 に記載されているものが挙げられる。従って、E G F R 阻害剤は、モノクローナル抗体 M a b E 7 . 6 . 3 ( Y a n g , 1 9 9 9 、前掲)、又は M a b C 2 2 5 ( A T C C アクセッション番号 H B - 8 5 0 8 )、又はその結合特異性を有する抗体若しくは抗体フラグメントであり得る。

#### 【 0 1 4 0 】

M E K 阻害剤としては、C I - 1 0 4 0、A Z D 6 2 4 4、P D 3 1 8 0 8 8、P D 9 8 0 5 9、P D 3 3 4 5 8 1、R D E A 1 1 9、A R R Y - 1 4 2 8 8 6、A R R Y - 4 3 8 1 6 2 及び P D - 3 2 5 9 0 1 が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0 1 4 1 】

P I 3 K 阻害剤としては、ワートマニン、国際公開第 0 6 / 0 4 4 4 5 3 号パンフレットに記載の 1 7 - ヒドロキシワートマニンアナログ、4 - [ 2 - ( 1 H - インダゾール -

10

20

30

40

50

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 ( G D C 0 9 4 1 としても知られ、国  
 際公開第 0 9 / 0 3 6 , 0 8 2 号パンフレット及び国際公開第 0 9 / 0 5 5 , 7 3 0 号パ  
 ンフレットに記載される)、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 ( B E Z 2 3 5 又は N V P - B E Z 2 3 5 としても知られ、   
 国際公開第 0 6 / 1 2 2 8 0 6 号パンフレットに記載される)、( 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 ( 国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 0 7 4 0 号パンフレットに記載される)、L Y   
 2 9 4 0 0 2 ( A x o n M e d c h e m から入手可能である 2 - ( 4 - モルホリニル)   
 - 8 - フェニル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン)、P I 1 0 3 ヒドロクロリド ( A   
 x o n M e d c h e m から入手可能である 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] フェノールヒドロクロリド)   
 、P I K 7 5 ( A x o n M e d c h e m から入手可能である N ' - [ ( 1 E ) - ( 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 - ヒドラジドハイドロクロリド)、P I K 9 0 ( A x o n M e   
 d c h e m から入手可能である 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)、G D C - 0 9 4 1 ビスメシ   
 レート ( A x o n M e d c h e m から入手可能である 2 - ( 1 H - 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レート)、A S - 2 5 2 4 2 4 (   
 A x o n M e d c h e m から入手可能である 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) 及び T G X - 2 2 1 ( A x o n M e d c h e m から入手可能である   
 7 - メチル - 2 - ( 4 - モルホリニル) - 9 - [ 1 - (フェニルアミノ) エチル] - 4 H   
 - ピリド - [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 4 - オン)、X L - 7 6 5 及び X L - 1 4 7 が挙   
 げられるが、これらに限定されない。他の P I 3 K 阻害剤としては、デメトキシピリジン   
 、ペリフォシン、C A L 1 0 1、P X - 8 6 6、B E Z 2 3 5、S F 1 1 2 6、I N K 1   
 1 1 7、I P I - 1 4 5、B K M 1 2 0、X L 1 4 7、X L 7 6 5、パロミド 5 2 9、G   
 S K 1 0 5 9 6 1 5、Z S T K 4 7 4、P W T 3 3 5 9 7、I C 8 7 1 1 4、T G 1 0 0   
 - 1 1 5、C A L 2 6 3、P I - 1 0 3、G N E - 4 7 7、C U D C - 9 0 7、及び A E   
 Z S - 1 3 6 が挙げられる。

#### 【 0 1 4 2 】

A K T 阻害剤としては、A k t - 1 - 1 ( A k t 1 を阻害する) ( B a r n e t t e t   
 a l . ( 2 0 0 5 ) B i o c h e m . J . , 3 8 5 ( P t . 2 ) , 3 9 9 - 4 0 8 ) ; A   
 k t - 1 - 1 , 2 ( A k 1 及び 2 を阻害する) ( B a r n e t t e t a l . ( 2 0 0 5   
 ) B i o c h e m . J . 3 8 5 ( P t . 2 ) , 3 9 9 - 4 0 8 ) ; A P I - 5 9 C J - O   
 m e ( 例えば、J i n e t a l . ( 2 0 0 4 ) B r . J . C a n c e r 9 1 , 1 8 0   
 8 - 1 2 ) ; 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 0   
 5 0 1 1 7 0 0 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 , 6 5 6 , 9 6 3 号明細書 ; S a r k a r a n d L i ( 2 0 0 4 ) J   
 N u t r . 1 3 4 ( 1 2 S u p p l ) , 3 4 9 3 S - 3 4 9 8 S ) ; ペリフォシン ( 例   
 えば、A k t の膜局在化を妨げる ; D a s m a h a p a t r a e t a l . ( 2 0 0 4 )   
 C l i n . C a n c e r R e s . 1 0 ( 1 5 ) , 5 2 4 2 - 5 2 , 2 0 0 4 ) ; 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、G i l l s a n d D e n n i s (   
 2 0 0 4 ) E x p e r t . O p i n . I n v e s t i g . D r u g s 1 3 , 7 8 7 - 9   
 7 ) ; 及びトリシリピン ( T C N 若しくは A P I - 2 又は N C I 識別子 : N S C 1 5 4   
 0 2 0 ; Y a n g e t a l . ( 2 0 0 4 ) C a n c e r R e s . 6 4 : 4 3 9 4 - 9   
 ) が挙げられるが、これに限定されない。

10

20

30

40

50



## 【0143】

TOR阻害剤としては、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競合型TORC1/TORC2阻害剤（PI - 103、PP242、PP30及びトリニ1を含む）を含む阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。FKBP12エンハンサーにおける他のTOR阻害剤；以下のものを含むラパマイシン及びその誘導体：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国際公開第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 - （テトラゾリル） - 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（dihydrorapamycin）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、国際公開第92/05179号パンフレット、米国特許第5,118,677号明細書、米国特許第5,118,678号明細書、米国特許第5,100,883号明細書、米国特許第5,151,413号明細書、米国特許第5,120,842号明細書、国際公開第93/111130号パンフレット、国際公開第94/02136号パンフレット、国際公開第94/02485号パンフレット、国際公開第95/14023号パンフレット、国際公開第94/02136号パンフレット、国際公開第95/16691号パンフレット、国際公開第96/41807号パンフレット、国際公開第96/41807号パンフレット及び米国特許第5,256,790号明細書で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）。

## 【0144】

免疫療法には、抗PD - 1剤、抗PDL - 1剤、抗CTLA - 4剤、抗LAG1剤、及び抗OX40剤が含まれるが、これらに限定されない。例示的な抗PD - 1抗体及びそれらの使用法は、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）に記載されており、これらはそれぞれ参照により本明細書に明示的に組み込まれる。これらとしては、以下のものが含まれる：Yervoy（商標）（イピリムマブ）又はトレメリムマブ（CTLA - 4に）、ガリキシマブ（B7.1に）、BMS - 936558（PD - 1に）、MK - 3475（PD - 1に）、AMP224（B7DCに）、BMS - 936559（B7 - H1に）、MPDL3280A（B7 - H1に）、MED1 - 570（ICOSに）、AMG557（B7H2に）、MGA271（B7H3に）、IMP321（LAG - 3に）、BMS - 663513（CD137に）、PF - 05082566（CD137に）、CDX - 1127（CD27に）、anti - OX40（Providence Health Services）、huMAbOX40L（OX40Lに）、アタシセプト（TACIに）、CP - 870893（CD40に）、ルカツムマブ（CD40に）、ダセツズマブ（CD40に）、ムロモナブ - CD3（CD3に）、イピリムマブ（CTLA - 4に）。免疫療法はまた、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）を含む。

## 【0145】

GITRアゴニストとしては、米国特許第6,111,090 box.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

10

20

30

40

50

トに記載されたG I T R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、国際公開第2013/039954号パンフレット、国際公開第2005/007190号パンフレット、国際公開第2007/133822号パンフレット、国際公開第2005/055808号パンフレット、国際公開第99/40196号パンフレット、国際公開第2001/03720号パンフレット、国際公開第99/20758号パンフレット、国際公開第2006/083289号パンフレット、国際公開第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G I T R抗体などのG I T R融合タンパク質及び抗G I T R抗体（例えば、二価の抗G I T R抗体）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

**【0146】**

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、いくつかの実施形態では、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 사용되는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、同じ剤形の2種の薬剤の同時投与、個別の剤形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剤形で一緒に製剤化し、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いくつかの実施形態では、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。

20

**【0147】**

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。いくつかの実施形態では、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剤形（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滴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。

30

**【実施例】****【0148】****実験**

略語：本明細書では、下記の略語を使用することができる。

**【0149】**

40

【表 4】

aq 又は aq.	水溶液
BOC 又は Boc	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMTMM	4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4- メチルモルホリニウムクロリド
ESI 又は ES	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
EtOH	エチルアルコール
EtOAc	EtOAc
G	グラム
H	時間
HMPA	ヘキサメチルホスホルアミド
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
iPr	イソプロピル
<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt 又は DIPEA	<i>N</i> -エチルジイソプロピルアミン (ヒューニツヒ塩基)
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
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
LG	脱離基 (例えば、ハロゲン、メシレート、トリフレート)
m/z	質量/電荷
Me	メチル
MeCN 又は ACN	アセトニトリル
MeOH	メタノール

10

20

30

【 0 1 5 0 】

40

50

【表 5】

Met	クロスカップリングのための金属種 (例えば、MgX、ZnX、 SnR <sub>3</sub> 、SiR <sub>3</sub> 、B(OR) <sub>2</sub> )
Mg	ミリグラム
Min	分
mL	ミリリットル
MS	質量スペクトル
MsCl	メタンスルホニルクロリド
MTBE	<i>tert</i> -ブチルメチルエーテル
NMP	1-メチル-2-ピロリジン
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -ブチルリチウム
NMR	核磁気共鳴
Pd/C	パラジウム炭素
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·DCM	ジクロロメタンと複合した[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	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.基	保護基
RBF 又は rbf	丸底フラスコ
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー
RT 又は rt	室温
sat. 又は satd.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBAF	フッ化テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウム
TMSCF <sub>3</sub>	トリメチル(トリフルオロメチル)シラン
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -ブタノール
TEA 又は Et <sub>3</sub> N	トリメチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>3</sub> P	2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6- トリオキシド
TsCl	<i>p</i> -トルエンスルホニルクロリド

## 【0151】

別段の断りがない限り、全ての物質は、市販業者から入手し、更に精製することなく使用した。別段の指示がない限り、全ての部は重量基準であり、温度は摂氏温度単位である。全てのマイクロ波補助反応は、B i o t a g e (商標)からのS m i t h S y n t h e s i z e rを(商標)用いて実施した。全ての化合物は、これらの割り当てられた構造に一致するNMRスペクトルを示した。融点はB u c h i機器上で判定し、補正しない。質量スペクトルデータは、エレクトロスプレーイオン化技術により測定した。全ての実施例を、高速液体クロマトグラフィーで判定して>90%に精製した。特に明記しない限り、反応は室温で実行した。

## 【0152】

本発明の化合物の合成では、特定の離脱基の使用が望ましいことがあり得る。「離脱基」(「L G」)という用語は、一般に、求核試薬によって置換可能な基を指す。そのような離脱基は、当技術分野において周知である。離脱基の例としては、ハロゲン化物(例えば、I、Br、F、Cl)、スルホン酸塩(例えば、メシル酸塩、トシル酸塩)、スルフィド(例えば、SCH<sub>3</sub>)、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどが挙げられるが、これらに限定されない。求核試薬の例としては、アミン、チオール、アルコール、グリニャール試薬、アニオン種(例えば、アルコキシド、アミド

、カルバニオン)などが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0153】

以下に示す実施例では、本発明の具体的な実施形態を説明する。これらの実施例は代表的なものであることを意味し、いかなる方法においても特許請求の範囲を限定することを意図しない。

#### 【0154】

液体に関してパーセント(%)が用いられる場合、これは溶液に対する体積パーセントであることに留意されたい。固体に用いられる場合、これは固体組成物パーセントである。市販業者から入手した材料は、典型的には更に精製することなく使用した。空気又は湿気に敏感な試薬を伴う反応は、典型的には窒素又はアルゴン雰囲気下で実施した。純度は254 nm及び215 nmにUV検出を備えた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)システムを用いて測定した(システムA: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4.6 x 150 mm、5 µm、0.1%のTFAを含むH<sub>2</sub>O中5~100%のCH<sub>3</sub>CN、1.5 mL/分で15分間; システムB: Zorbax SB-C8、4.6 x 75 mm、0.1%のギ酸を含むH<sub>2</sub>O中10~90%のCH<sub>3</sub>CN、1.0 mL/分で12分間)(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)。シリカゲルクロマトグラフィーは、一般的には、プレパックされたシリカゲルカートリッジ(Biotage, Uppsala, Sweden又はTeledyne-Isco, Lincoln, NE)を用いて実施した。<sup>1</sup>H NMRは、雰囲気温度で、Bruker AV-400(400 MHz)分光計(Bruker Corporation, Madison, WI)又はVarian(Agilent Technologies, Santa Clara, CA) 400 MHz分光計上で記録した。全ての観察されたプロトンは、指定される適切な溶媒中のテトラメチルシラン(TMS)又は他の内部標準からの百万分率(ppm)低磁場として報告される。データを以下の通り報告する: 化学シフト、多重度(s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、br = ブロード、m = 多重項)、結合定数、及び陽子の数。低分解能質量スペクトル(MS)データを、254 nm及び215 nmにUV検出、並びに低共鳴エレクトロスプレーモード(ESI)を備えたAgilent 1100 Series(Agilent Technologies, Santa Clara, CA) LC/MS上で判定した。

#### 【0155】

##### 一般合成スキーム

別段の断りがない限り、これらの化合物を調製する際に使用される出発物質及び試薬は、Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wis.)、Bachem(Torrance, Calif.)、Sigma(St. Louis, Mo.)などの市販業者から入手可能であるが、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17(John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition)及びLarock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989)などの参考文献に記載されている手順に従って当業者に知られた方法で調製される。これらのスキームは本発明の化合物を合成することができるいくつかの方法の単なる例示であり、これらのスキームに対し様々な改変を行うことができ、本開示を参照した当業者に示唆されるであろう。出発物質及び中間体、並びに反応の最終生成物は、必要に応じて、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むがこれらに限定されない従来の技術を使用して、単離及び精製することができる。このような材料は、物理定数及びスペ

クトルデータを含む従来の手段を使用して特徴付けられ得る。

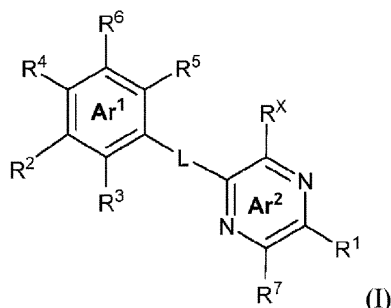
【 0 1 5 6 】

反対の指示がない限り、本明細書に記載の反応は、大気圧下、約 - 7 8 ~ 約 1 5 0 の温度範囲、より好ましくは約 0 ~ 約 1 2 5 の温度範囲、最も好ましくは略室温（又は周囲）温度、例えば約 2 0 で行われる。

【 0 1 5 7 】

この一般合成の項における明確さのために、本発明の概要で定義される式（ I ）の化合物は、以下のように、環  $Ar^1$  及び環  $Ar^2$  を含むように概略的に描写され得る：

【 化 1 6 】



10

（式中、基 L は、 $-NR^8-$ （ $C=O$ ）- 又は  $-(C=O)-NR^8-$  であり、環  $Ar^1$  はリンカーの左側に位置し、環  $Ar^2$  はリンカーの右側に位置する）。

20

【 0 1 5 8 】

一般的に、式（ I ）の化合物は、以下の 3 つの一般的工程を介して合成することができる：

工程 1：環  $Ar^1$  化合物の調製。

工程 2：環  $Ar^2$  化合物の調製。

工程 3：環  $Ar^1$  化合物の環  $Ar^2$  化合物へのカップリング。

【 0 1 5 9 】

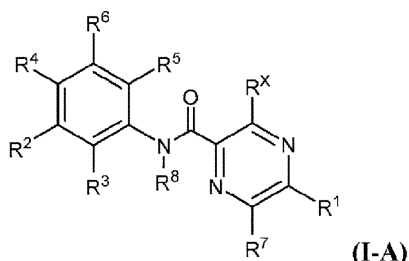
下記の一般的スキーム A ~ D は、溶媒、濃度、試薬、保護基、合成工程の順序、時間、温度などが十分に当業者の技術及び判断力の範囲内で必要に応じて修正できることを容易に理解する、通常的能力を有する合成化学者に指針を提供することが意図されている。

30

【 0 1 6 0 】

一実施形態において、以下のスキーム A ~ C は、下式（ I - A ）：

【 化 1 7 】



40

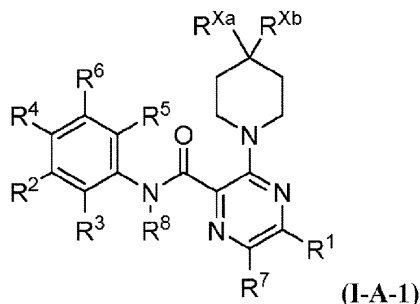
（式中、好ましくは、 $R^5$  が H である）で表される式（ I ）（式中、L が  $-NR^8-$ （ $C=O$ ）である）の化合物の一般的な調製を提供する。

【 0 1 6 1 】

式（ I a ）の化合物の例としては、限定はされないが、（ I - A - 1 ）（式中、好ましくは、 $R^5$  が H である）が挙げられる。

50

## 【化 1 8】



10

## 【 0 1 6 2】

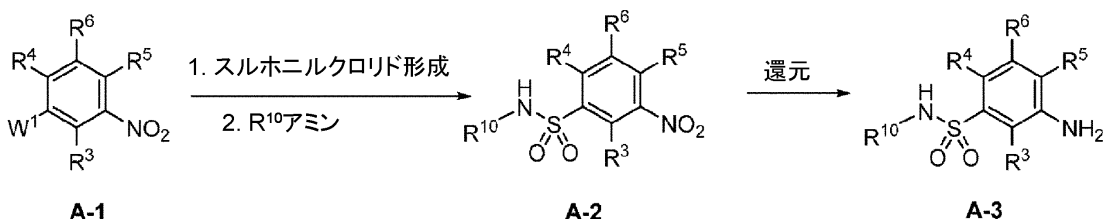
スキーム A : 化合物 ( I - A ) の調製 :

スキーム A によれば、一実施形態において、本明細書に開示される式 ( I ) の化合物は、以下のように合成され得る。

## 【 0 1 6 3】

工程 A - 1 : 環 A r <sup>1</sup> 化合物の調製 :

## 【化 1 9】



20

化合物 A - 1 ( 式中、W <sup>1</sup> が H である ) は、クロルスホン酸による処理によって、対応するスルホニルクロリド化合物中間体に転化され得る。

## 【 0 1 6 4】

或いは、化合物 A - 1 ( 式中、W <sup>1</sup> が F である ) は、2 工程手順によって対応するスルホニルクロリド化合物中間体へと転化され得、この 2 工程手順は、ベンジルメルカプタンによる処理、続いて、1, 3 - ジクロロ - 5, 5 - ジメチルヒダントインによる酸化的塩素化である。

30

## 【 0 1 6 5】

化合物 A - 1 は、市販されているか、又は当業者によって公知の方法によって合成され得る。化合物 A - 1 の例としては、限定はされないが、1 - メチル - 3 - ニトロベンゼン、1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン、1 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼン、1 - メトキシ - 3 - ニトロベンゼン、又は 3, 5 - ジフルオロニトロベンゼンが挙げられる。

## 【 0 1 6 6】

NMP、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、塩化メチレンなどの好適な有機溶媒中で、好適な塩基の存在下で、上記で得られたスルホニルクロリド中間化合物と、アミンを含む R <sup>10</sup> 基とのさらなる反応により、スルホンアミド A - 2 ( 式中、R <sup>2</sup> = SO<sub>2</sub> R <sup>10</sup> である ) が得られる。塩基の例としては、限定はされないが、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、又は水素化ナトリウムが挙げられる。R <sup>10</sup> アミンの例としては、限定はされないが、tert - ブチルアミン、シクロプロピルアミン、シクロヘキシルアミン、ピペリジン、又は 4, 4 - ジフルオロピペリジンが挙げられる。

40

## 【 0 1 6 7】

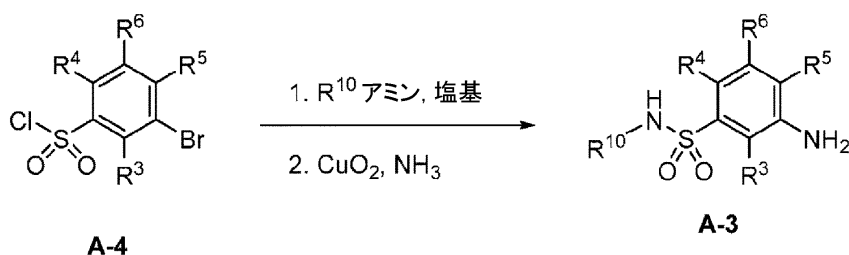
次に、化合物 A - 2 は、水素ガスの存在下で、Pd / C などのパラジウム触媒及び水素源などの好適な還元剤と反応されて、化合物 A - 3 が形成され得る。

## 【 0 1 6 8】

工程 A - 1 - a : 環 A r <sup>1</sup> 化合物の調製 :

50

## 【化 2 0】

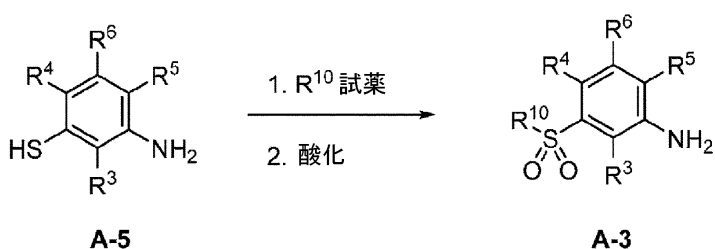


或いは、化合物 A - 4 は、 $\text{R}^{10}$  アミン試薬と反応された後、金属触媒アミノ化反応が続き得、ここで、好適なパラジウム又は銅触媒及び塩基が、使用されて工程 A - 1 において定義される化合物 A - 3 (式中、 $\text{R}^2 = \text{SO}_2 \text{R}^{10}$ である) が形成され得る。

## 【0169】

工程 A - 1 - b : 環  $\text{Ar}^1$  化合物の調製 :

## 【化 2 1】

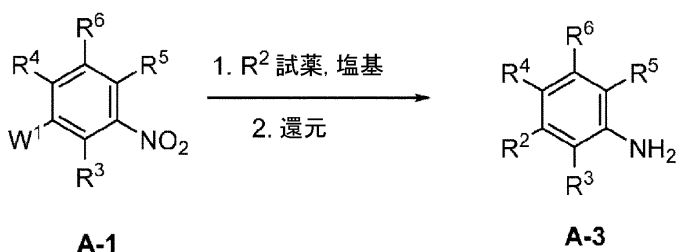


さらに或いは、チオール化合物 A - 5 は、チオールアルキル化反応によって  $\text{R}^{10}$  試薬と反応された後、酸化反応が続いて、化合物 A - 3 (式中、 $\text{R}^2 = \text{SO}_2 \text{R}^{10}$ である) が形成され得る。この方法において使用され得る  $\text{R}^{10}$  試薬の例としては、限定はされないが、メチレンシクロブタン、トリフルオロエタノール、又はシクロペンタ - 2 - エノンが挙げられる。

## 【0170】

工程 A - 1 - c : 環  $\text{Ar}^1$  化合物の調製 :

## 【化 2 2】



さらに或いは、化合物 A - 1 (式中、 $\text{W}^1$  が、ハロ、例えば、フルオロ、クロロ、又はブロモである) は、NMP、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、塩化メチレンなどの好適な有機溶媒中で、好適な塩基の存在下で、好適な  $\text{R}^2$  試薬と反応された後、水素ガスの存在下で、Pd/C などのパラジウム触媒及び水素源などの好適な還元剤と反応されて、化合物 A - 3 が形成され得る。

## 【0171】

化合物 A - 1 は、市販されているか、又は当業者によって公知の方法によって合成され得る。

## 【0172】

化合物 A - 1 の例としては、限定はされないが、1 - フルオロ - 3 - ニトロベンゼン、1, 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゼン、1 - フルオロ - 3 - メチルベンゼン、又は 2

10

20

30

40

50



- ブロモ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼンが挙げられる。

【 0 1 7 3 】

R<sup>2</sup> 試薬の例としては、限定はされないが、( 1 ) ( R ) - 2 - メチルモルホリン、( 2 ) 4 , 4 - ジフルオロピペリジン塩酸塩、( 3 ) 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン塩酸塩、( 4 ) 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール、( 5 ) 2 - アミノエタン - 1 - オール、又は( 6 ) 2 - アミノ - 3 - メチルプロパン - 1 - オールが挙げられる。

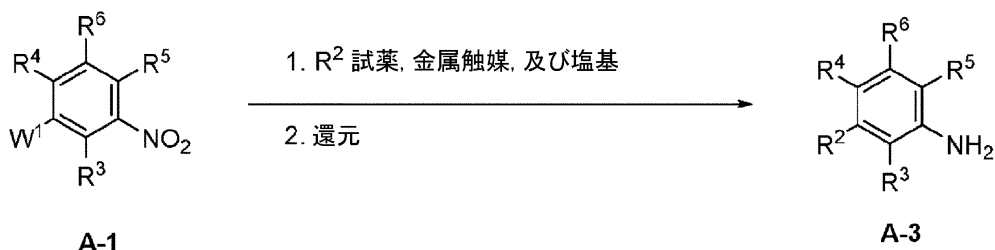
【 0 1 7 4 】

塩基の例としては、限定はされないが、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、又は水素化ナトリウムが挙げられる。

【 0 1 7 5 】

工程 A - 1 - d : 環 A r<sup>1</sup> 化合物の調製 :

【 化 2 3 】

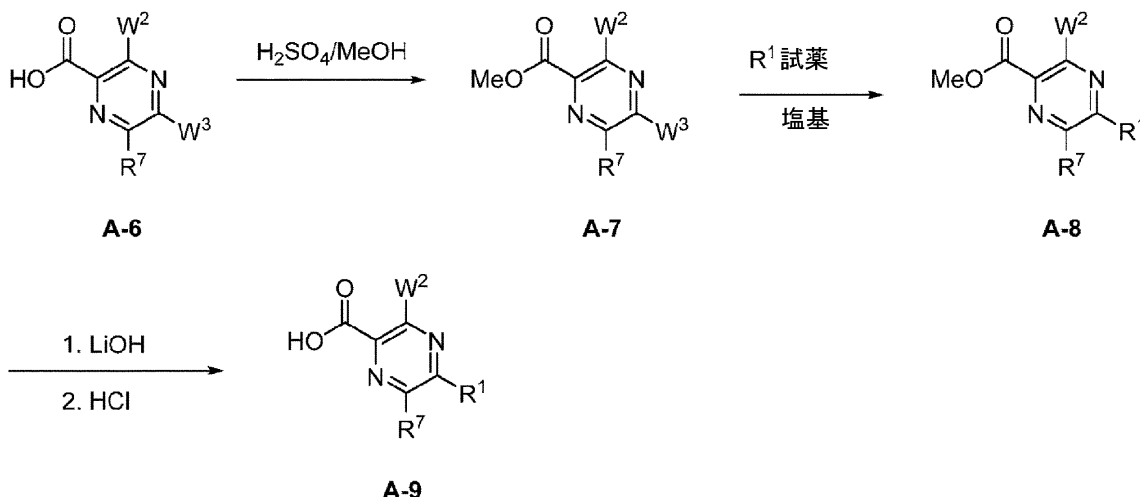


さらに或いは、工程 A - 1 - c において定義される化合物 A - 1 ( 式中、W<sup>1</sup> がハロである ) は、アミノ化反応において、パラジウム又は銅触媒などの金属触媒の存在下、及び炭酸セシウム、炭酸カリウム又はリン酸カリウムなどの塩基の存在下で、好適な R<sup>2</sup> 試薬と反応された後、水素ガスの存在下で、Pd / C などのパラジウム触媒及び水素源などの好適な還元剤と反応されて、化合物 A - 3 が形成され得る。

【 0 1 7 6 】

工程 A - 2 : 環 A r<sup>2</sup> 化合物の調製 :

【 化 2 4 】

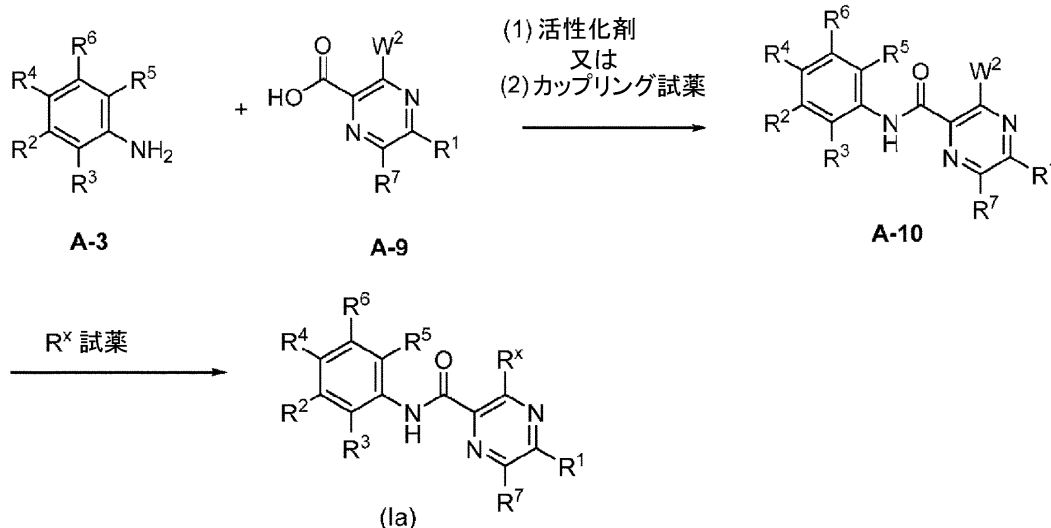


工程 A - 2 において、化合物 A - 6 ( 式中、W<sup>2</sup> 及び W<sup>3</sup> の各々が、独立して、ハロ、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである ) は、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> の存在下で、MeOH と反応されて、メチルエステル A - 7 が形成され得、これが、次に、NMP、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、DMSO などの好適な有機溶媒中で、2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール、( 1 - アミノシクロプロピル ) メタノール、又は 2 - アミノエタン - 1 - オールなどの R<sup>1</sup> と反応されて、化合物 A - 8 が形成される。次に、化合物 A - 8 は、塩化リチウムを用いて加水分解され、HCl で中和されて、A - 9 が形成される。

【 0 1 7 7 】

工程 A - 3 a : 環 A r <sup>2</sup> 化合物への環 A r <sup>1</sup> 化合物のカップリング、続いて R <sup>1</sup> の導入 :

【 化 2 5 】



10

工程 A - 3 a では、工程 A - 9 から得られた化合物 A - 5 を、テトラヒドロフラン、塩化メチレンなどといった好適な有機溶媒中で、酸塩化物 (COCl)<sub>2</sub> 又は SOCl<sub>2</sub> などの活性化剤と反応させて、酸塩化物誘導体を形成することができ、続いてこれを化合物 A - 3 と反応させて、化合物 A - 10 を形成することができる。

20

【 0 1 7 8 】

或いは、化合物 A - 3 は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、塩化メチレンなどといった好適な有機溶媒中、N、N' - ジイソプロピルカルボジイミド、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N、N、N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、塩化チオニル、カルボニルジイミダゾール、及びポリホスホン酸無水物などのカップリング試薬の存在下で、工程 A - 2 から得られた化合物 A - 9 と直接結合させてもよい。

30

【 0 1 7 9 】

合成化学の当業者は、他のカップリング剤が使用され得ることを容易に理解するであろう。NMP、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、塩化メチレン、DMSO などの好適な有機溶媒中で、(1) 6 - アザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩、(2) 4, 4 - ジメチルピペリジン塩酸塩、(3) 3, 4, 4 - トリメチルピペリジン塩酸塩、(4) 4 - メチル - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩、又は (5) 7 - アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩などの R<sup>X</sup> 試薬と反応させることによる、ハロゲン基 W<sup>2</sup> のさらなる操作が使用されて、化合物 (I a) が形成され得る。当業者は、工程 A - 3 に示されるものなどのカップリング反応が、様々な公知の条件下で行われ得ることを容易に理解するであろう。或いは、ハロゲン基 W<sup>2</sup> は、パラジウム触媒カップリング反応において、ボロン酸及びパラジウム触媒と反応されて、化合物 (I a) を形成することができる。

40

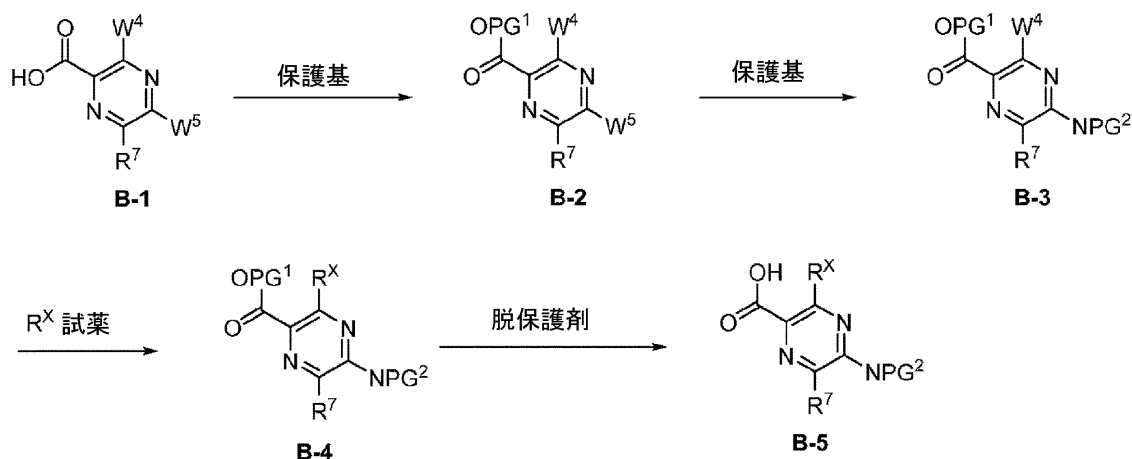
【 0 1 8 0 】

スキーム B : 化合物 (I - A) の代替的な調製 :

工程 B - 1 : 環 A r <sup>1</sup> 化合物の調製 : 上記のスキーム A の工程 A - 1 ~ A - 1 d を参照。工程 B - 2 : 環 A r <sup>2</sup> 化合物の調製 :

50

## 【化 2 6】



10

スキーム B は、本明細書に開示される式 (I a) の化合物を形成する代替的方法を提供する。スキーム A に記載された工程 A - 1 ~ 工程 A - 1 d のいずれかの後で、基  $\text{R}^1$  は、或いは、スキーム A にあるように工程 B - 3 ではなく工程 B - 2 で環  $\text{Ar}^2$  に導入してもよい。工程 2 b によれば、化合物 B - 1 (式中、 $\text{W}^4$  及び  $\text{W}^5$  の各々は、独立してハロ、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである) は、NMP、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、塩化メチレンなどといった好適な有機溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、ヨウ化メチルなどの適切なカルボン酸保護基 (PG<sup>1</sup> 試薬) と反応させてメチルエステルを形成するか、又はその他の適切な保護基と反応させてベンジルエステルなどのその他のエステルを形成して、化合物 B - 2 を形成することができ、ここで  $\text{W}^4$  及び  $\text{W}^5$  の各々は、化合物 B - 1 で定義される通りである。化合物 B - 2 は、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下で、適切な保護アミン (PG<sup>2</sup> 試薬)、例えば 4, 4 - ジメチルオキサゾリジン - 2 - オンと反応されて、化合物 B - 3 が形成され得る。これは、NMP、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、塩化メチレン、DMSO などの好適な有機溶媒中で、(1) 6 - アザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩、(2) 4, 4 - ジメチルピペリジン塩酸塩、(3) 3, 4, 4 - トリメチルピペリジン塩酸塩、(4) 4 - メチル - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩、又は (5) 7 - アザスピロ [3.5] ノナン塩酸塩などの  $\text{R}^{\text{X}}$  試薬と反応されて、化合物 B - 4 が形成され得、これが、次に、適切なカルボン酸脱保護剤とさらに反応されて、化合物 B - 5 が形成され得る。適切なカルボン酸保護基及び脱保護剤は、例えば、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis において記載されているように、当業者に公知である。

20

30

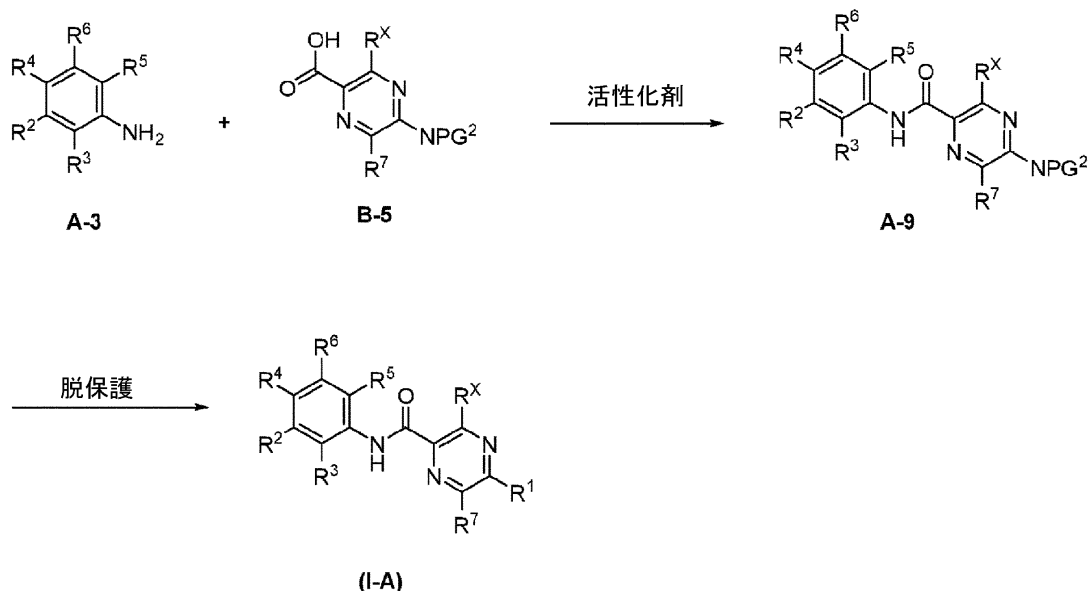
## 【0181】

工程 B - 3 : 環  $\text{Ar}^2$  化合物への環  $\text{Ar}^1$  化合物のカップリング及び保護基の除去 :

40

50

## 【化 2 7】



工程 B - 3 は、工程 A - 3 において上述されるカップリング反応と同様の条件下で行われ得る。

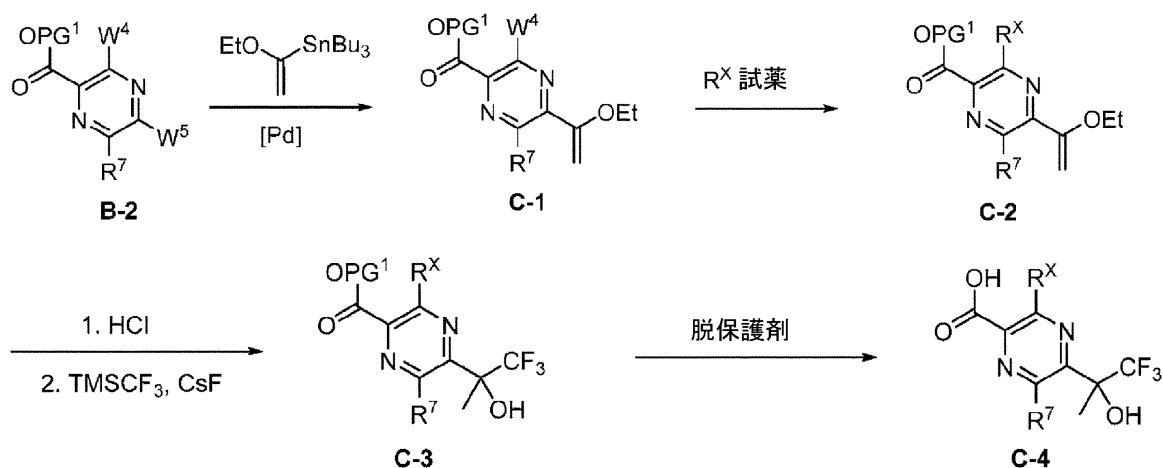
## 【 0 1 8 2】

スキーム C：化合物（I - A）の代替的な調製：

工程 C - 1：環 A r<sup>1</sup> 化合物の調製：上記のスキーム A の工程 A - 1 ~ A - 1 d を参照。

工程 C - 2：環 A r<sup>2</sup> 化合物の調製：

## 【化 2 8】



スキーム C は、本明細書に開示される式（I - A）の化合物の形成のための代替的な方法を提供する。工程 C - 2 によれば、化合物 B - 2（式中、W<sup>4</sup> 及び W<sup>5</sup> の各々が、独立して、ハロ、例えば、クロロ、ブロモ、又はヨードである）は、ビス - （ジ - t e r t - ブチル（4 - ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウムなどのパラジウム触媒の存在下で、トリブチル（1 - エトキシビニル）スズと反応されて、エノールエーテル C - 1 が得られる。化合物 C - 1 は、NMP、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、塩化メチレン、DMSO などの好適な有機溶媒中で、（1）6 - アザスピロ〔2.5〕オクタン塩酸塩、（2）4, 4 - ジメチルピペリジン塩酸塩、（3）3, 4, 4 - トリメチルピペリジン塩酸塩、（4）4 - メチル - 6 - アザスピロ〔2.5〕オクタン塩酸塩、又は（5）7 - アザスピロ〔3.5〕ノナン塩酸塩などの R<sup>X</sup> 試薬と反応されて、化合物 C - 2 が形成され得、これが、次に、HCl、続いてトリメチルシリルトリフルオロメタンで処理されて、化合物 C - 3 が得られる。次に、化合物 C - 3 は、適切なカル

ボン酸脱保護剤とさらに反応されて、化合物 C - 4 が形成され得る。適切なカルボン酸保護基及び脱保護剤は、例えば、Greene's Protective Groups in Organic Synthesisにおいて記載されているように、当業者に公知である。

【0183】

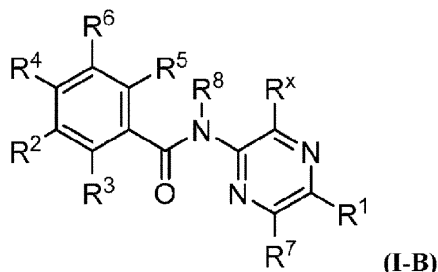
工程 C - 3 は、スキーム A の工程 A - 3 において上述されるカップリング反応と同様の条件下で行われ得る。

【0184】

スキーム D : 化合物 (I - B) の調製 :

別の実施形態において、式 (I - B) :

【化29】

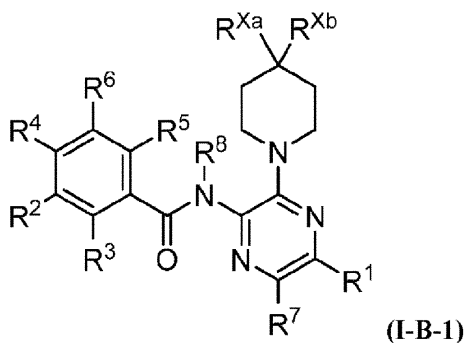


(式中、好ましくは、 $R^5$  が H である) で表される式 (I) (式中、L が  $-(C=O)-NR^8-$  である) の化合物は、以下のスキーム D にしたがって調製され得る。

【0185】

式 (I - B) の化合物の例としては、限定はされないが、

【化30】



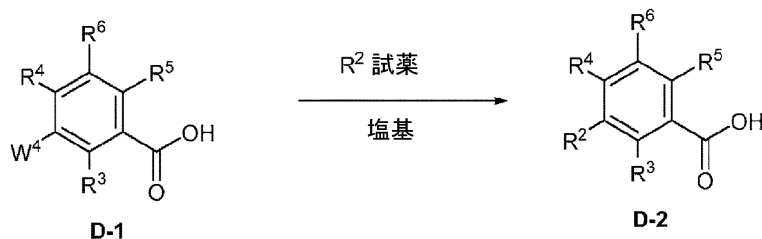
(式中、好ましくは、 $R^5$  が H である) が挙げられる。

【0186】

工程 D - 1 : 環 Ar<sup>1</sup> 化合物の調製 :

環 Ar<sup>1</sup> 化合物の調製 : 環 Ar<sup>1</sup> 化合物の一実施形態は、式 :

【化31】



で表される化合物 D - 1 を含む。

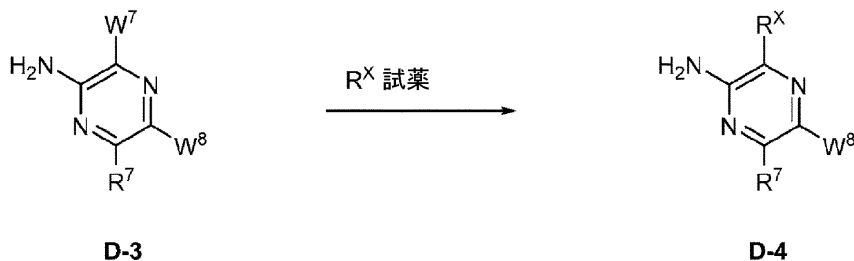
工程 D - 1 では、化合物 D - 1 (式中、 $W^4$  は、ハロゲン、例えばフルオロ又はクロロ

である)を、好適な塩基の存在下、NMP、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、塩化メチレンなどといった好適な有機溶媒中で、 $R^2$ 試薬と反応させて、化合物D-2を形成することができる。化合物D-1の例としては、3-フルオロ安息香酸、又は3-フルオロ-3-メチル安息香酸が挙げられるが、これらに限定されない。 $R^2$ 試薬の例としては、(1)(R)-2-メチルモルホリン、(2)4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩、又は(3)3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。塩基の例としては、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0187】

工程D-2：環 $Ar^2$ 化合物の調製：

【化32】

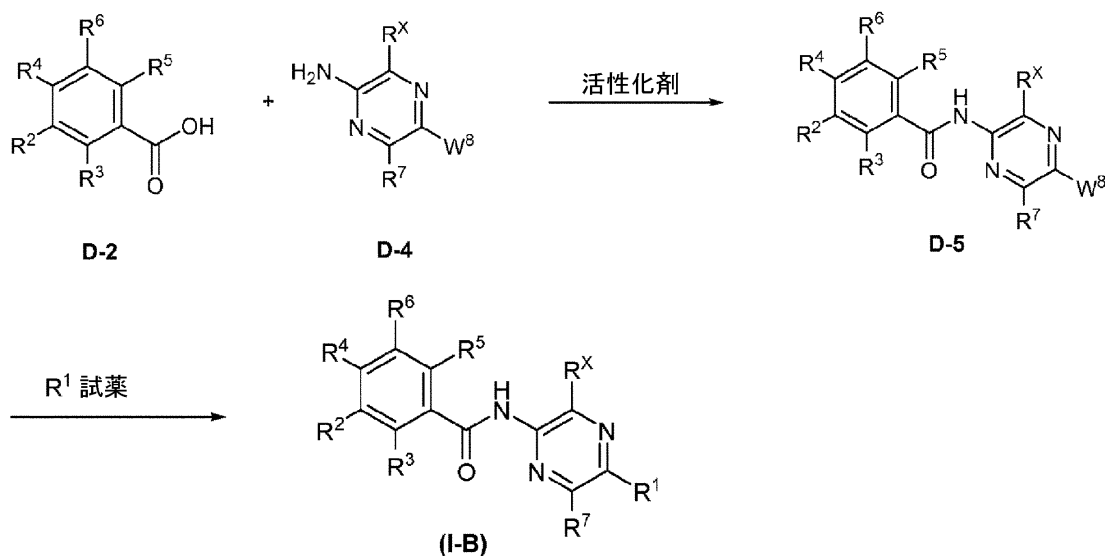


工程D-2では、化合物D-3(式中、 $W^7$ 及び $W^8$ の各々は、独立して、ハロ、例えばフルオロ、クロロ、ブromo又はヨードである)を、 $R^X$ 試薬、例えば(1)6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩、(2)4,4-ジメチルピペリジン塩酸塩、(3)3,4,4-トリメチルピペリジン塩酸塩、(4)4-メチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩、又は(5)7-アザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩と、NMP、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、DMSOなどの好適な有機溶媒中で反応させて、化合物D-4を形成することができる。化合物D-3の例としては、限定はされないが：(1)5-ブromo-3-クロロピラジン-2-アミン、(2)5-ブromo-6-クロロ-6-メチルピラジン-2-アミン、又は(3)3,5-ジクロロピラジン-2-アミンが挙げられる。

【0188】

工程D-3：環 $Ar^2$ 化合物への環 $Ar^1$ 化合物のカップリング：

【化33】



工程D-3では、工程D-1から得られた化合物D-2を、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、DMF、塩化メチレンなどといった好適な有機溶媒中、N,N'-ジイソプロ

10

20

30

40

50

ピルカルボジイミド、N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N ' - エチルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、カルボニルジイミダゾール又はポリホスホン酸無水物などのカップリング剤の存在下で、工程 D - 2 から得られた化合物 D - 4 と反応させて、化合物 D - 5 を形成することができる。当業者であれば、他のカップリング剤を使用し得ることを容易に理解するであろう。次いで、D M S O、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、D M F などといった好適な有機溶媒中、金属触媒、及び R 1 試薬、例えば ( 1 ) オキセタン 3 - アミン、( 2 ) 2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オール、( 3 ) ( 3 - アミノオキセタン - 3 - イル ) メタノール、( 4 ) 2 - スルファモイルプロパン酸エチル、( 5 ) 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - スルホンアミド、( 6 ) 2 - ヒドロキシエタン - 1 - スルホンアミド、( 7 ) 2 - メルカプトプロパン - 1 - オール、( 8 ) 2 - メルカプト - 2 - メチルプロパン - 1 - オール、( 9 ) 2 - アミノエタン - 1 - オール、又は ( 10 ) シクロプロパンエチオールの存在下で、S N A r、金属触媒スルホアミド化、スルフィン化、又はスルホニル化などの変換反応によって、ハロ基 W<sup>8</sup> をさらに操作して、化合物 ( I - B ) を形成することができる。

#### 【 0 1 8 9 】

当業者は、工程 D - 3 に示されるものなどのカップリング反応が、様々な公知の条件下で行われ得ることを容易に理解するであろう。上記の変換がまた、変換の実現可能性に基づいて合成プロセスにおいてより初期の段階で行われ得ることが、当業者によって認識されるであろう。

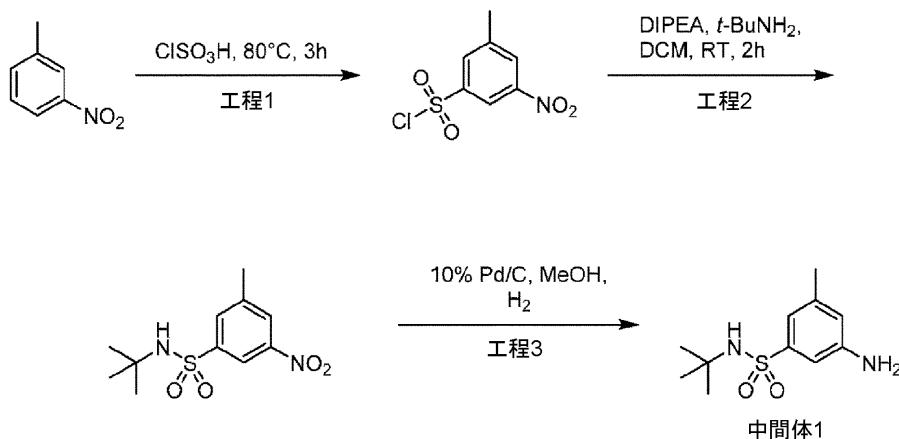
#### 【 0 1 9 0 】

合成中間体の調製

環 A R<sup>1</sup> 中間体の調製

中間体 1 : 3 - アミノ - N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド

#### 【 化 3 4 】



工程 1 : 氷冷 1 - メチル - 3 - ニトロベンゼン ( 2 g 、 1 4 . 5 8 m m o l ) に、クロロスルホン酸 ( 1 4 . 5 7 m L 、 2 1 9 m m o l ) を、15 分間ゆっくりと加えた。得られた混合物を、3 時間にわたって 8 0 ° に加熱した。反応混合物を、砕いた氷でクエンチし、E t O A c ( 5 0 m L ) で抽出した。有機層を、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、3 - メチル - 5 - ニトロベンゼンスルホンニルクロリドを茶色の液体として得た。粗生成物を、直ぐに次の工程に送った。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、クロロホルム - d ) : 8 . 7 0 ( t , J = 1 . 9 H z 、1 H ) 、8 . 5 2 - 8 . 3 9 ( m , 1 H ) 、8 . 1 8 ( t , J = 1 . 7 H z 、1 H ) 、及び 2 . 6 6 ( s , 3 H ) 。

#### 【 0 1 9 1 】

工程 2 : D C M ( 5 0 m L ) 中の 2 - メチルプロパン - 2 - アミン ( 1 . 0 9 g 、 1 4

． 9 4 m m o l ) の氷冷溶液に、 D I P E A ( 3 . 5 6 m L 、 2 0 . 3 7 m m o l ) 及び D C M ( 5 0 m L ) 中の 3 - メチル - 5 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド ( 3 . 2 g 、 1 3 . 5 8 m m o l ) の溶液をゆっくりと加えた。添加の後、反応混合物を、ゆっくりと周囲温度に温め、2 時間撹拌した。次に、水 ( 1 0 0 m L ) を加え、1 0 分間撹拌し、水性層を、 D C M ( 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料を、シリカゲルのプラグに吸収させ、石油エーテル中 1 0 % の E t O A c で溶離するクロマトグラフィーによって精製して、 N - ( t e r t - ブチル ) - 3 - メチル - 5 - ニトロベンゼンスルホンアミド ( 1 . 9 g 、 6 . 9 8 m m o l 、 5 1 % の収率 ) を淡黄色の固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 M H z 、 クロロホルム - d ) 8 . 5 6 ( d , J = 5 . 8 H z 、 1 H ) 、 8 . 2 7 - 8 . 1 6 ( m , 1 H ) 、 8 . 1 0 - 7 . 9 9 ( m , 1 H ) 、 4 . 8 6 ( s , 1 H ) 、 2 . 5 7 ( s , 3 H ) 、 及び 1 . 2 7 ( s , 9 H ) . M S ( E S I 陰イオン ) m / z : 2 7 1 . 2 ( M - 1 ) . 【 0 1 9 2 】

10

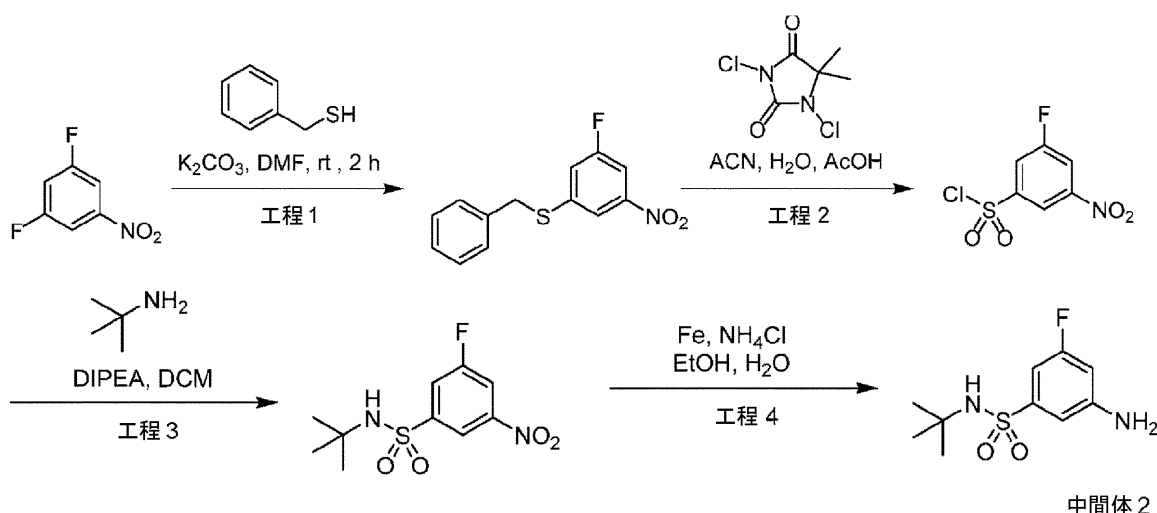
工程 3 : M e O H ( 5 0 m L ) 中の N - ( t e r t - ブチル ) - 3 - メチル - 5 - ニトロベンゼンスルホンアミド ( 1 . 9 g 、 6 . 9 8 m m o l ) 及び 1 0 % の P d / C ( 0 . 6 g 、 0 . 5 6 m m o l ) の混合物を、3 時間にわたって水素雰囲気 ( バルーン圧 ) 下で撹拌し、次に、 C E L I T E ( 登録商標 ) パッドに通してろ過した。パッドを、 M e O H ( 1 5 0 m L ) で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮して、白色の残渣を得た。粗材料を、シリカゲルのプラグに吸収させ、石油エーテル中 1 5 ~ 2 0 % の E t O A c の勾配で溶離するクロマトグラフィーによって精製して、3 - アミノ - N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ( 1 . 2 g 、 4 . 9 5 m m o l 、 7 1 % の収率 ) をオフホワイトの固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) 7 . 3 3 - 7 . 1 3 ( m , 1 H ) 、 6 . 8 3 ( d q , J = 4 . 7 、 2 . 2 H z 、 1 H ) 、 6 . 7 6 ( d d , J = 3 . 8 、 2 . 2 H z 、 1 H ) 、 6 . 5 2 ( q , J = 3 . 5 、 2 . 6 H z 、 1 H ) 、 5 . 5 5 - 5 . 2 9 ( m , 2 H ) 、 2 . 1 6 ( s , 3 H ) 、 及び 1 . 0 9 ( s , 9 H ) . m / z ( E S I ) : 2 4 3 . 1 ( M + 1 ) .

20

【 0 1 9 3 】

中間体 2 : 3 - アミノ - N - ( t e r t - ブチル ) - 5 - フルオロベンゼンスルホンアミド 【 化 3 5 】

30



40

工程 1 : 2 5 m L の丸底フラスコに、 3 , 5 - ジフルオロニトロベンゼン ( 1 m L 、 8 . 8 0 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 0 . 5 9 m L 、 9 . 6 8 m m o l ) 、 ベンジルメルカプタン ( 1 . 1 m L 、 9 . 2 4 m m o l ) 、 及び D M F ( 1 0 m L ) を 0 で加え、次に、それを室温で 2 時間撹拌し、水を加えた ( 1 0 m L ) 。得られた混合物を、 E t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出し、組み合わされた有機抽出物を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それをさらに精製せずに使用した。

50



## 【0194】

工程2：100 mLの丸底フラスコに、ベンジル（3-フルオロ-5-ニトロフェニル）スルファン（1.63 g、6.19 mmol）、アセトニトリル（12 mL）、水（0.3 mL）、及び酢酸（0.45 mL）を加えた。反応混合物を0 に冷却し、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン（1.14 mL、8.67 mmol）を少しずつ加えた。添加が完了したとき、反応混合物を0 で20分間撹拌した。次に、反応混合物を、NaHCO<sub>3</sub>で希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶液をろ過し、減圧下で濃縮して、3-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド（1.48 g、6.19 mmol、100%の収率）を白色の固体として得て、それをさらに精製せずに使用した。m/z（ESI）：240.2（M+1）。

10

## 【0195】

工程3：100 mLの丸底フラスコに、3-フルオロ-5-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド（1.66 g、6.92 mmol）、DCM（10 mL）、tert-ブチルアミン（0.51 mL、6.92 mmol）、及びDIPEA（1.81 mL、10.38 mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で希釈し、DCM（6 mL）で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶液をろ過し、減圧下で濃縮して、粗材料を白色油として得た。粗材料を、シリカゲルのプラグに吸収させ、ヘプタン中0~25%のEtOAcの勾配で溶離するシリカゲルカラムに通したクロマトグラフィーによって精製して、N-（tert-ブチル）-3-フルオロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（1.02 g、3.70 mmol、54%の収率）を白色の固体として得た。m/z（ESI）：290.2（M+Na）。

20

## 【0196】

工程4：25 mLのガラスバイアル（赤いキャップ）に、鉄（0.30 g、5.43 mmol）、塩化アンモニウム（48 mg、0.91 mmol）、続いてEtOH（6 mL）、及び水（0.5 mL）中のN-（tert-ブチル）-3-フルオロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（0.50 g、1.81 mmol）を加えた。反応混合物を80 で1時間撹拌し、室温に冷却し、CELITE（登録商標）に通してろ過し、溶媒を減圧下で除去した。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl（10 mL）で希釈し、EtOAc（10 mL）で抽出した。有機抽出物を水（10 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶液をろ過し、減圧下で濃縮して、粗材料を白色油として得た。粗材料を、シリカゲルのプラグに吸収させ、ヘプタン中0~40%のEtOAcの勾配で溶離するシリカゲルカラムに通してクロマトグラフィーによって精製して、3-アミノ-N-（tert-ブチル）-5-フルオロベンゼンスルホンアミド（0.33 g、1.36 mmol、75%の収率）を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） 6.99（t, J = 1.76 Hz, 1H）、6.93（td, J = 1.91, 8.12 Hz, 1H）、6.51（td, J = 2.35, 10.17 Hz, 1H）、4.52（s, 1H）、1.26（s, 9H）。m/z（ESI）：247.1（M+1）。

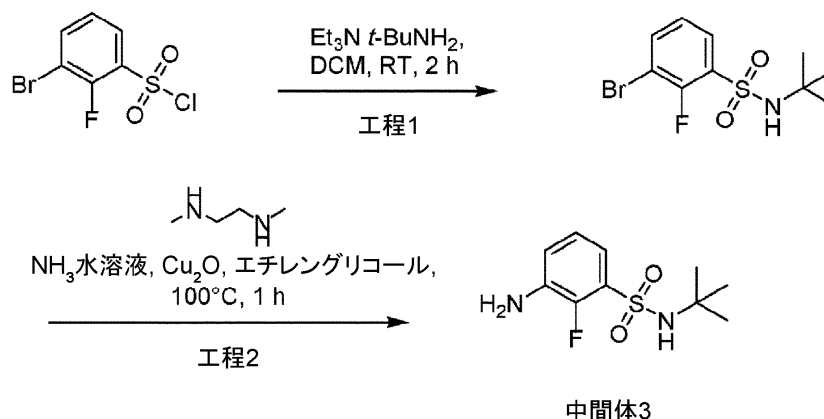
30

## 【0197】

中間体3：3-アミノ-N-（tert-ブチル）-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

40

## 【化 3 6】



10

工程 1 : DCM ( 40 mL ) 中の 3 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド ( 4.0 g、14.62 mmol ) の溶液に、窒素雰囲気下でトリエチルアミン ( 6.12 mL、43.9 mmol ) 及び *tert* - ブチルアミン ( 2.33 mL、21.94 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を、水 ( 30 mL ) でクエンチし、二相混合物を、DCM ( 3 × 50 mL ) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を塩水 ( 50 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル ( 60 ~ 120 メッシュ ) のプラグに吸収させ、ヘキサン中 5 ~ 8 % の EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3 - ブロモ - *N* - ( *tert* - ブチル ) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド ( 3.5 g、77 % の収率 ) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$  ) : 8.01 - 7.95 ( m , 2 H )、7.85 - 7.80 ( m , 1 H )、7.36 - 7.31 ( m , 1 H )、1.13 ( s , 9 H ) .  $m/z$  ( ESI ) : 308.1 [ *M* - 1 ] .

20

## 【 0 1 9 8】

工程 2 : エチレングリコール ( 5 mL ) 中の 3 - ブロモ - *N* - ( *tert* - ブチル ) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド ( 3.2 g、10.32 mmol ) の溶液に、窒素雰囲気下で、 $\text{N}^1, \text{N}^2$  - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン ( 0.091 g、1.032 mmol )、炭酸カリウム ( 0.285 g、2.06 mmol )、酸化銅 ( I ) ( 0.074 g、0.516 mmol )、及びアンモニア水 ( 7.5 mL ) を加えた。反応容器を加え、100 で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 ( 30 mL ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を塩水溶液 ( 50 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルのプラグに吸収させ、ヘキサン中 25 ~ 35 % の EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3 - アミノ - *N* - ( *tert* - ブチル ) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド ( 0.9 g、3.65 mmol、35 % の収率 ) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$  ) : 7.56 ( s , 1 H )、6.98 - 6.88 ( m , 3 H )、5.50 ( s , 2 H )、1.12 ( s , 9 H ) .  $m/z$  ( ESI ) : 247.2 [ *M* + 1 ] .

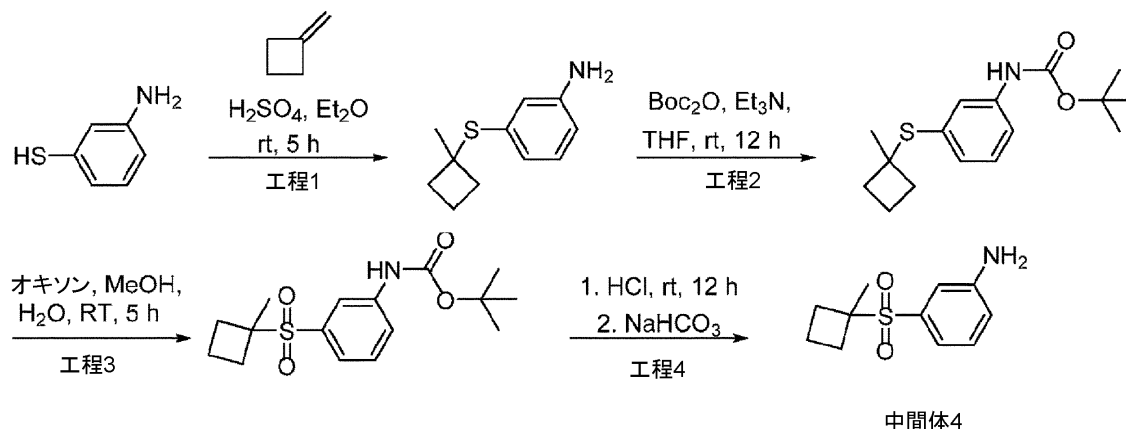
30

40

## 【 0 1 9 9】

中間体 4 : 3 - ( ( 1 - メチルシクロブチル ) スルホニル ) アニリン

## 【化 3 7】



10

工程 1 : ジエチルエーテル ( 3 0 . 0 m L ) 中の 3 - アミノベンゼンチオール ( 3 . 0 g、23.96 mmol ) 及びメチレンシクロブタン ( 2 . 9 4 g、43.1 mmol ) の混合物に、濃縮  $H_2SO_4$  ( 3 . 8 3 m L、71.9 mmol ) を注意深く加え、室温で 4 5 分間撹拌した。反応混合物を、冷飽和  $NaHCO_3$  水溶液 ( 2 0 0 m L ) に注ぐことによってクエンチし、 $EtOAc$  ( 3 × 2 0 0 m L ) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を冷水 ( 5 × 5 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル ( 6 0 ~ 1 2 0 メッシュ ) のプラグに吸収させ、ヘキサン中 1 ~ 1 5 % の  $EtOAc$  の勾配で溶離するシリカゲルカラムを通したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3 - ( ( 1 - メチルシクロブチル ) チオ ) アニリン ( 3 . 2 g、69 % の収率 ) を無色油として得た。 $^1H$  NMR ( 4 0 0 MHz、 $DMSO-d_6$  ) : 7 . 0 2 ~ 6 . 9 5 ( m , 1 H )、6 . 6 3 ( s , 1 H )、6 . 5 5 - 6 . 4 5 ( m , 2 H )、2 . 2 7 - 2 . 1 4 ( m , 2 H )、2 . 0 8 - 1 . 8 4 ( m , 4 H )、1 . 4 5 ( m , 3 H )、 $NH_2$  プロトンは視認できなかった。  $m/z$  ( ESI ) : 194.2 [  $M+1$  ] .

20

## 【 0 2 0 0 】

工程 2 : THF ( 3 0 m L ) 中の 3 - ( ( 1 - メチルシクロブチル ) チオ ) アニリン ( 3 . 0 g、15.5 mmol ) の溶液に、Boc 無水物 ( 7 . 2 1 m L、31.0 mmol ) 及び  $Et_3N$  ( 3 . 2 4 m L、23.28 mmol ) を室温で加え、18 時間撹拌した。反応混合物を、水 ( 1 0 0 m L ) でクエンチし、 $EtOAc$  ( 2 0 0 m L ) で抽出した。有機層を水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルのプラグに吸収させ、ヘキサン中 5 ~ 8 % の  $EtOAc$  の勾配で溶離するシリカゲルカラムを通したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル ( 3 - ( ( 1 - メチルシクロブチル ) チオ ) フェニル ) カルバメート ( 3 . 2 g、70 % の収率 ) を白色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( 3 0 0 MHz、クロロホルム - d ) : 7 . 4 4 - 7 . 3 3 ( m , 2 H )、7 . 3 0 - 7 . 2 0 ( m , 1 H )、7 . 1 0 ( d ,  $J = 7.6$  Hz、1 H )、6 . 5 0 ( s , 1 H )、2 . 4 2 - 2 . 2 6 ( m , 2 H )、2 . 1 6 - 1 . 9 3 ( m , 4 H )、1 . 5 7 ( s , 9 H )、1 . 5 4 ( s , 3 H )。  $m/z$  ( ESI ) : 294.2 [  $M+1$  ] .

30

40

## 【 0 2 0 1 】

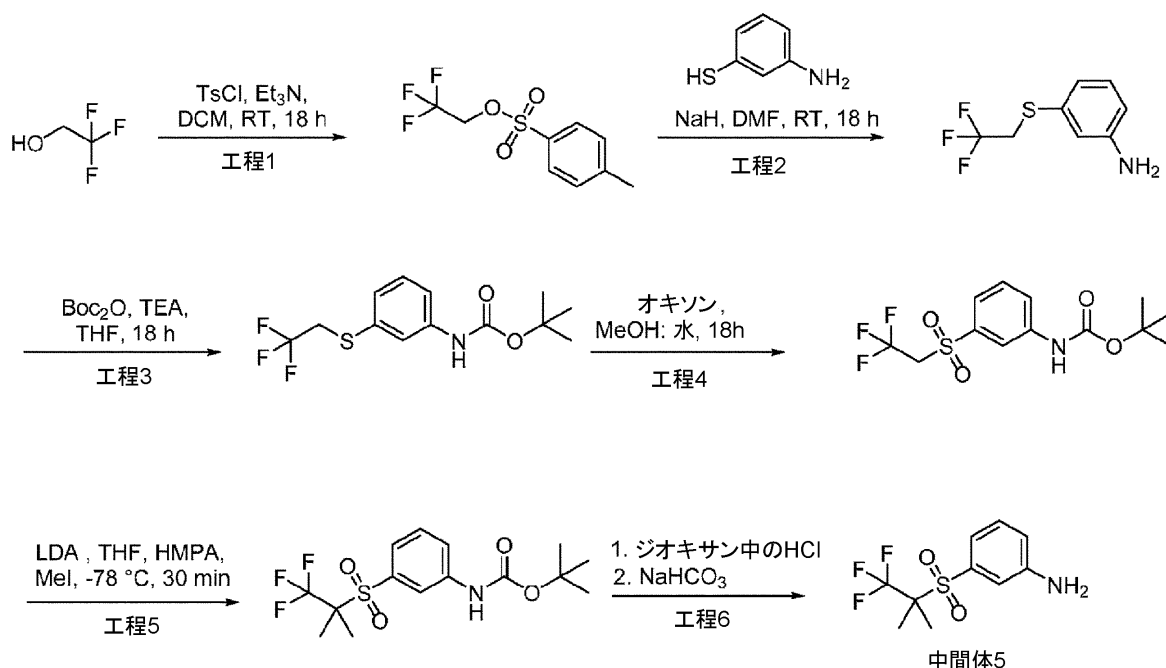
工程 3 : MeOH ( 4 0 m L ) 及び水 ( 2 0 m L ) 中の tert - ブチル ( 3 - ( ( 1 - メチルシクロブチル ) チオ ) フェニル ) カルバメート ( 2 . 0 g、6.82 mmol ) の溶液に、オキシゾン ( 9 . 2 2 g、15.00 mmol ) を加え、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、10 % の  $NaHCO_3$  水溶液 ( 5 0 m L ) を用いて pH 7 に調整し、 $EtOAc$  ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を塩水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル ( 6 0 ~ 1 2 0 メッシュ ) のプラグに吸収させ、ヘキサ

50

ン中1～40%のEtOAcの勾配で溶離するシリカゲルカラムを通したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(3-((1-メチルシクロブチル)スルホニル)フェニル)カルバメート(1.8g、81%の収率)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.78(s, 1H)、8.05(s, 1H)、7.78-7.68(m, 1H)、7.53(d, J=8.0Hz, 1H)、7.39(d, J=7.8Hz, 1H)、2.72-2.64(m, 2H)、2.00(dt, J=10.8、7.8Hz, 1H)、1.91-1.68(m, 3H)、1.49(s, 9H)、1.35(s, 3H). m/z(ESI): 326.1[M+1].  
【0202】

工程4: 1, 4-ジオキサン(20mL)中のtert-ブチル(3-((1-メチルシクロブチル)スルホニル)フェニル)カルバメート(1.8g、5.53mmol)の溶液に、HCl(6.91mL、27.7mmol、ジオキサン中4M)を0 で加え、周囲温度で18時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、10%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いてpH7～8に調整した。反応混合物を、水(50mL)で希釈し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を塩水(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル(100mL)で研和して、3-((1-メチルシクロブチル)スルホニル)アニリン(1.05g、84%の収率)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.34-7.21(m, 1H)、7.00(s, 1H)、6.93-6.79(m, 2H)、5.66(s, 2H)、2.73-2.59(m, 2H)、2.07-1.93(m, 1H)、1.85-1.76(m, 3H)、1.35(s, 3H). m/z(ESI): 226.1[M+1].  
【0203】

中間体5: 3-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)スルホニル)アニリン  
【化38】



工程1: DCM(300mL)中の2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール(5.0g、50.0mmol)の溶液に、Et<sub>3</sub>N(4.64mL、33.3mmol)及びp-トルエンスルホニルクロリド(6.35g、33.3mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を、水(200mL)でクエンチし、DCM(2×500mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上

で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、2, 2, 2 - トリフルオロエチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (5 g、59%の収率) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) : 8.85 (d, J = 8.5 Hz、2H)、8.43 (d, J = 8.5 Hz、2H)、5.38 (q, J = 10.2 Hz、2H)、3.50 (s, 3H) . m/z (ESI) : 255.1 [M+1] .

**【0204】**

工程2 : DMF (225 mL) 中の3 - アミノベンゼンチオール (4.43 g、35.4 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (1.77 g、44.3 mmol) を0 で加え、30分間撹拌した後、2, 2, 2 - トリフルオロエチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (9.0 g、35.4 mmol) を加え、18時間撹拌した。反応混合物を、水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、ヘキサン中5~10%のEtOAcの勾配で溶離するシリカゲルカラムを通したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チオ) アニリン (5.0 g、68%の収率) を薄茶色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.99 (d, J = 7.7 Hz、1H)、6.66 - 6.58 (m, 2H)、6.47 (d, J = 8.0 Hz、1H)、5.22 (s, 2H)、3.87 (q, J = 10.2 Hz、2H) . m/z (ESI) : 208.2 [M+1] .

**【0205】**

工程3 : THF (50 mL) 中の3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チオ) アニリン (5.0 g、24.13 mmol) の溶液に、Et<sub>3</sub>N (6.73 mL、48.3 mmol) 及びBoc<sub>2</sub>O (8.40 mL、36.2 mmol) を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物を、水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料を、シリカゲル (60~120メッシュ) のプラグに吸収させ、ヘキサン中5%~8%のEtOAcの勾配で溶離するシリカゲルカラム (50 g) を通したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル (3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チオ) フェニル) カルバメート (4.2 g、57%の収率) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.43 (s, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.33 (d, J = 8.4 Hz、1H)、7.27 - 7.21 (m, 2H)、3.93 (q, J = 10.0 Hz、2H)、1.48 (s, 9H) . m/z (ESI) : 308.1 [M+1] .

**【0206】**

工程4 : MeOH (40 mL) 及び水 (20 mL) 中のtert - ブチル (3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チオ) フェニル) カルバメート (4.2 g、13.67 mmol) の溶液に、オキソソ (9.24 g、30.1 mmol) を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。反応混合物を、10%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和し、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を水 (2 × 100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル (3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) スルホニル) フェニル) カルバメート (3.2 g、69%の収率) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.86 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.70 (d, J = 7.2 Hz、1H)、7.64 - 7.56 (m, 2H)、4.92 (q, J = 10.0 Hz、2H)、1.49 (s, 9H) . m/z (ESI) : 338.0 [M-1] .

**【0207】**

工程5 : 乾燥THF (50 mL) 中のtert - ブチル (3 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) スルホニル) フェニル) カルバメート (8.5 g、25.05 mmol) の溶液に、ヨウ化メチル (15.66 mL、250 mmol) 及びHMPA (43.6 mL、250 mmol) を0 で加えた。反応混合物を - 78 に冷却し、LDA (31. 50

3 mL、62.6 mmol、THF中2 Mの溶液)を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、室温に温めた。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100 mL)で希釈し、ジエチルエーテル(3×250 mL)で抽出した。有機層を塩水溶液(250 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル(60~120メッシュ)のプラグに吸収させ、ヘキサン中5~7%のEtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(3-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)スルホニル)フェニル)カルバメート(1.9 g、21%の収率)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.86(s, 1H)、8.15(s, 1H)、7.80(d, J=8.7 Hz、1H)、7.62-7.58(m, 1H)、7.50(d, J=7.9 Hz、1H)、1.58-1.43(m, 15H)。m/z(ESI): 366.2[M-1]。

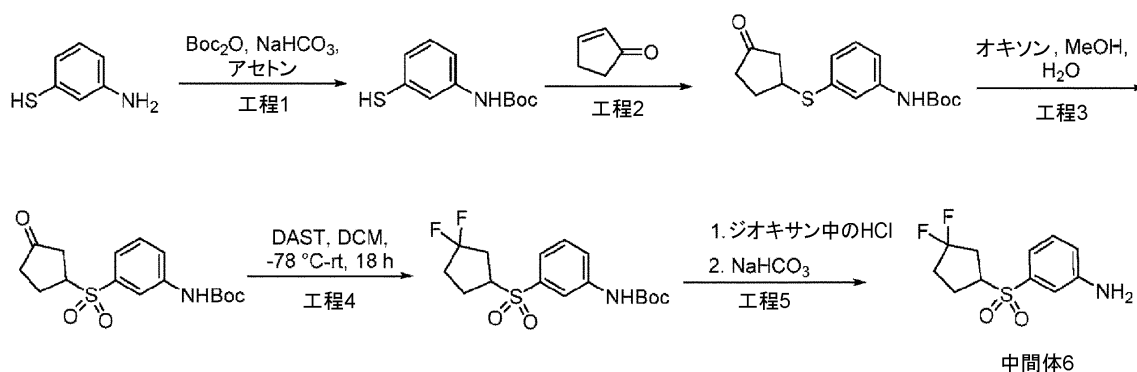
#### 【0208】

工程6: 1,4-ジオキサン(20.0 mL)中のtert-ブチル(3-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)スルホニル)フェニル)カルバメート(1.8 g、4.90 mmol)の溶液に、塩酸(12.3 mL、49.0 mmol、ジオキサン中4 M)を0℃で加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、10%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いてpH 7~8に調整した。反応混合物を、水(50 mL)で希釈し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を塩水(100 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル(60~120メッシュ)のプラグに吸収させ、ヘキサン中17~19%のEtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)スルホニル)アニリン(0.9 g、69%の収率)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.30(d, J=7.9 Hz、1H)、7.08(s, 1H)、7.00-6.89(m, 2H)、5.75(s, 2H)、1.49(s, 6H)。m/z(ESI): 268.1[M+1]。

#### 【0209】

中間体6: 3-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)スルホニル)アニリン

#### 【化39】



工程1: アセトン(160 mL)中の3-アミノベンゼンチオール(10.0 g、80 mmol)の溶液に、Boc無水物(37.1 mL、160 mmol)及び10%の炭酸ナトリウム水溶液(20 mL、160 mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、水(250 mL)でクエンチし、EtOAc(3×250 mL)で抽出した。組み合わされた有機層を塩水(100 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料を、シリカゲルのプラグに吸収させ、ヘキサン中1~15%のEtOAcの勾配で溶離するシリカゲルカラムを通したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(3-メルカプトフェニル)カルバメート(11 g、61%の収率)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム

- d) 13.1 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.42 (d, J = 7.2 Hz、1H)、7.31 (dd, J = 7.6、7.2 Hz、1H)、7.19 (d, J = 7.6 Hz、1H)、6.54 (s, 1H)、1.52 (s, 9H)。

#### 【0210】

工程2: tert-ブチル(3-メルカプトフェニル)カルバメート(10.0 g、44.4 mmol)及びシクロペンタ-2-エノン(14.58 g、178 mmol)の混合物を、120 で24時間撹拌した。反応混合物を、シリカゲル(60~120メッシュ)のプラグに直接吸収させ、ヘキサン中9~12%のEtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(3-((3-オキシシクロペンチル)チオ)フェニル)カルバメート(10.0 g、73%の収率)を無色の粘性の油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、クロロホルム-d) 7.54 (s, 1H)、7.28 - 7.17 (m, 2H)、7.07 (d, J = 8.8 Hz、1H)、6.55 (s, 1H)、3.94 (t, J = 8.0 Hz、1H)、2.71 - 2.58 (m, 1H)、2.45 - 2.20 (m, 4H)、2.12 - 1.97 (m, 1H)、1.53 (s, 9H)。m/z (ESI): 308.6 [M+1]。

10

#### 【0211】

工程3: MeOH(100 mL)中のtert-ブチル(3-((3-オキシシクロペンチル)チオ)フェニル)カルバメート(5.0 g、16.27 mmol)の溶液に、水(50 mL)中のオキソン(22 g、35.8 mmol)の溶液を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、MeOHを除去し、得られた水溶液を、DCM(3×100 mL)で抽出した。組み合わされた有機相を塩水(50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(3-((3-オキシシクロペンチル)スルホニル)フェニル)カルバメート(4.5 g、粗製)を淡黄色の油として得て、それをそのまま次の工程に送った。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.84 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.71 (d, J = 7.92 Hz、1H)、7.60 - 7.53 (m, 1H)、7.48 (d, J = 7.7 Hz、1H)、4.08 (t, J = 7.4 Hz、1H)、2.45 - 2.16 (m, 6H)、1.50 (s, 9H)。

20

#### 【0212】

工程4: DCM(20 mL)中のtert-ブチル(3-((3-オキシシクロペンチル)スルホニル)フェニル)カルバメート(1.65 g、4.86 mmol)の溶液に、窒素雰囲気下で、DAST(1.61 mL、12.15 mmol)を-78 で加え、-78 で30分間撹拌した。反応混合物をゆっくりと室温に温め、18時間撹拌した。反応混合物を、1NのNaOH水溶液(10 mL)でクエンチし、水(25 mL)で希釈し、DCM(3×50 mL)で抽出した。組み合わされた有機相を塩水(80 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料を、シリカゲルのプラグに吸収させ、ヘキサン中6~8%のEtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(3-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)スルホニル)フェニル)カルバメート(0.95 g、54%の収率)を無色の粘性の油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 9.84 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.70 (d, J = 7.8 Hz、1H)、7.61 - 7.43 (m, 2H)、4.13 - 3.98 (m, 1H)、2.41 - 1.95 (m, 6H)、1.49 (s, 9H)。m/z (ESI): 360.2 [M-1]。

30

40

#### 【0213】

工程5: 1,4-ジオキサン(10 mL)中のtert-ブチル(3-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)スルホニル)フェニル)カルバメート(1.0 g、2.77 mmol)の溶液に、HCl(10 mL、40 mmol、ジオキサン中4M)を0 で加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣を水(15 mL)に溶解させ、pHを、10%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いて約7に調整し、水(20 mL)で希釈し、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を塩水(

50

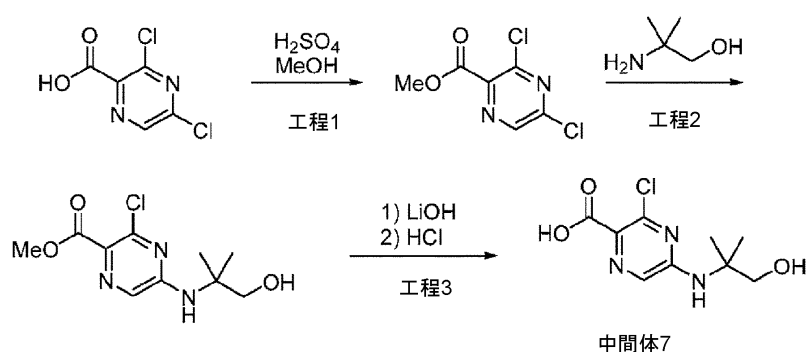
50 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) のプラグに吸収させ、ヘキサン中 20 ~ 25 % の EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) スルホニル) アニリン (250 mg、35 % の収率) を粘性油として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOD) : 7.27 (t,  $J = 8.0$  Hz、1 H)、7.15 (d,  $J = 2.0$  Hz、1 H)、7.09 (dd,  $J = 8.0$ 、2.0 Hz、1 H)、6.95 (dd,  $J = 8.0$ 、2.0 Hz、1 H)、3.90 - 3.84 (m, 1 H)、2.51 - 2.05 (m, 6 H)、 $\text{NH}_2$  プロトンは視認できなかった。 $m/z$  (ESI) : 262.1 [M + 1] .

#### 【0214】

環  $\text{AR}^2$  中間体の調製

中間体 7 : 3 - クロロ - 5 - ((1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸

#### 【化 40】



工程 1 : MeOH (20 mL) 中の 3, 5 - ジクロロピラジン - 2 - カルボン酸 (3.25 g、16.84 mmol、Frontier Scientific, Inc.) の溶液に、10 滴の濃硫酸を加えた。反応物を 16 時間にわたって還流状態で攪拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。材料を、EtOAc (25 mL) に取り込み、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) で洗浄した。水性層を、EtOAc (2 x 20 mL) で逆抽出した。組み合わされた EtOAc 層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製のメチル 3, 5 - ジクロロピラジン - 2 - カルボキシレート (3.15 g、15.22 mmol、90 % の収率) を茶色の固体として得た。この材料を、さらに精製せずに持ち越した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.58 (s, 1 H)、4.04 (s, 3 H) .

#### 【0215】

工程 2 : DMSO (40 mL) 中のメチル 3, 5 - ジクロロピラジン - 2 - カルボキシレート (2.02 g、9.78 mmol) の溶液に、DIPEA (3.41 mL、19.56 mmol) 及び 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール (0.93 mL、9.78 mmol、Aldrich) を加えた。溶液を室温で 4 日間攪拌し、次に、水 (150 mL) で処理し、EtOAc (5 x 20 mL) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を減圧下で濃縮し、シリカゲルのプラグに吸着させ、ヘプタン中 0 ~ 75 % の EtOAc で溶離するシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーにかけて、メチル 3 - クロロ - 5 - ((1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキシレート (1.46 g、5.63 mmol、58 % の収率) をオレンジ色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO -  $d_6$ ) ppm 7.94 (s, 1 H)、7.80 (s, 1 H)、4.84 (t,  $J = 5.9$  Hz、1 H)、3.78 (s, 3 H)、3.55 (d,  $J = 5.9$  Hz、2 H)、1.31 (s, 6 H) .  $m/z$  (ESI) : 260.0 (M + H)<sup>+</sup> .

#### 【0216】

工程 3 : THF (40 mL) 及び MeOH (13 mL) 中のメチル 3 - クロロ - 5 - (



(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキシレート(1.46 g, 5.62 mmol)の溶液に、LiOH(20 mLの1 Mの水溶液、20.00 mmol)を加えた。得られた暗褐色の溶液を室温で16時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮して、有機溶媒を除去した。水溶液を、HCl(2 N)で約pH7になるまで中和し、EtOAc(2×10 mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を減圧下で濃縮して、3-クロロ-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボン酸(1.15 g, 4.68 mmol、83%の収率)を黄色の固体として得た。 $m/z$ (ESI): 246.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0217】

【表6】

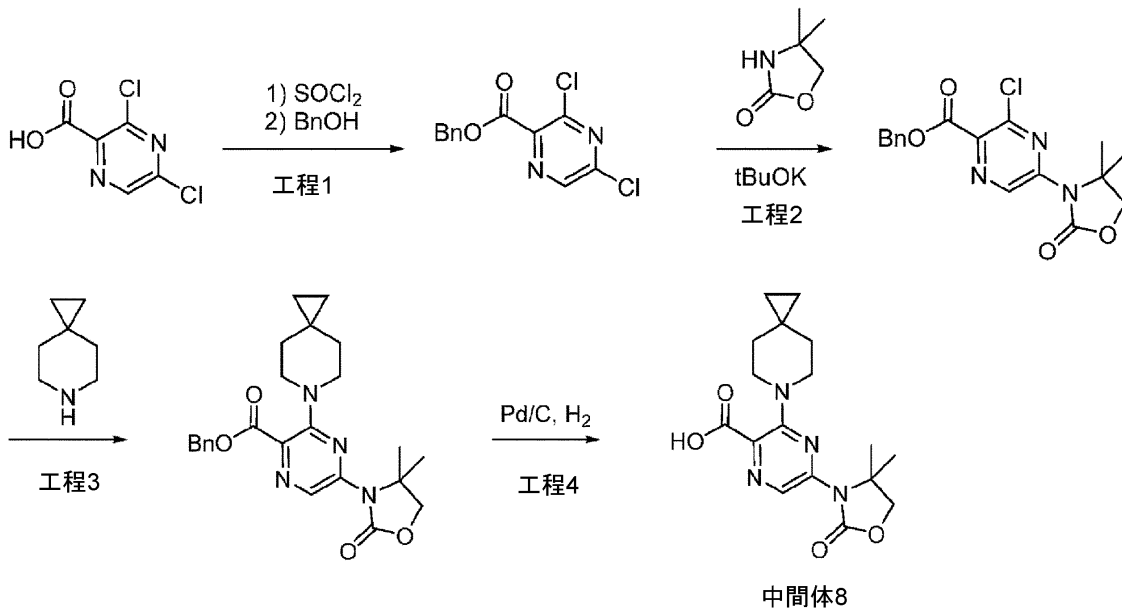
表1: 中間体7-1及び7-2を、中間体7の調製と同様に調製した:

Ex. #	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) $m/z$
7-1		3-クロロ-5-((1- (ヒドロキシメチル)シクロプロ ピル)アミノ)ピラジン-2- カルボン酸	244.1
7-2		3-クロロ-5- ((2,2,3,3,6,9,9,10,10- ノナメチル-4,8-ジオキサ- 3,9-ジシラウンデカン-6-イル) アミノ)ピラジン-2-カルボン酸	490.2

【0218】

中間体8: 5-(4,4-ジメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボン酸。

【化41】



工程1: 塩化チオニル(50 mL、820 mmol)中の3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸(17.0 g、88 mmol)の混合物を、16時間にわたって90℃で、油浴中で加熱した。暗色の溶液を減圧下で蒸発乾固させた。ベンジルアルコール(10 mL、96 mmol)及びEt<sub>3</sub>N(25 mL、178 mmol)を、乾燥THF(100 mL)に溶解させ、氷浴中で冷却した。粗製の酸塩化物を、内部温度を<35℃に保ち

ながらゆっくりと加えた。添加が完了したら、混合物を冷水浴から取り出し、さらに10分間にわたって攪拌した。飽和塩化アンモニウム(75 mL)、水(100 mL)、及びEtOAc(200 mL)を加え、相を混合し、分離した。有機層を減圧下で蒸発乾固させ、シリカゲルカラム(ヘプタン中10~40%のEtOAc)において精製して、ベンジル3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキシレート(22.4 g、79 mmol、90%の収率)を得た。 $m/z$ (ESI): 304.8 (M+Na)<sup>+</sup>。

#### 【0219】

工程2: 4,4-ジメチルオキサゾリジン-2-オン(4.1 g、35.6 mmol)を、ジャケット付き反応器中でDMF(80 mL)に溶解させた。温度を15℃に設定した。カリウムtert-ブトキシド溶液(35.5 mL、35.5 mmol、THF中1 M)を加え、混合物は、濃いゲルになった。DMF(50 mL)中のベンジル3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキシレート(10.0 g、35.3 mmol)の溶液を一度に加え、混合物を2時間攪拌した。水(100 mL)、飽和塩化アンモニウム(50 mL)及びEtOAc(100 mL)を加え、混合物を5分間攪拌した。水性相を沈降させ、次に、排出した。有機相を水(100 mL)で洗浄し、次に、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させた。シリカゲルカラム(ヘプタン中0~100%のEtOAc)における精製により、ベンジル3-クロロ-5-(4,4-ジメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(10.7 g、29.6 mmol、84%の収率)をオフホワイトの固体として得た。 $m/z$ (ESI): 362.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0220】

工程3: ベンジル3-クロロ-5-(4,4-ジメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(10.7 g、29.6 mmol)、6-アザスピロ[2.5]オクタン(3.5 g、31.5 mmol)、及び炭酸セシウム(12 g、36.8 mmol)を、窒素下でDMF(75 mL)と組み合わせた。混合物を室温で16時間攪拌した。水(200 mL)及びEtOAc(200 mL)を加え、相を混合し、分離した。有機相を水(200 mL)で洗浄し、次に、減圧下で蒸発乾固させた。粗材料を、メチルtert-ブチルエーテル(50 mL)中で懸濁させ、10分間攪拌した。ヘプタン(50 mL)をゆっくりと加え、混合物を、さらに10分間攪拌した。それを、焼結ガラスフリットに通してろ過し、固体を、2:1のヘプタン:メチルtert-ブチルエーテル(10 mL)で洗浄した。固体を減圧下で乾燥させて、ベンジル5-(4,4-ジメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(12.2 g、27.9 mmol、95%の収率)を淡黄色の固体として得た。ろ液を減圧下で蒸発乾固させて、黄色の油(0.7 g)を得た。ISCO(ヘプタンからEtOAcの勾配)を用いた精製により、さらなる0.5 gを得た。 $m/z$ (ESI): 437.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0221】

工程4: ベンジル5-(4,4-ジメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(12.2 g、27.9 mmol)を、DCM:EtOH(1:1、120 mL)に溶解させた。パラジウム炭素(5重量%のPd)(0.350 g、0.082 mmol)を加え、懸濁液を、1時間にわたって40 psi下で水素化した。懸濁液を、CELIITE(登録商標)のパッドに通してろ過し、固体をDCM(10 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で蒸発乾固させて、5-(4,4-ジメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボン酸(9.17 g、26.5 mmol、95%の収率)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) ppm 10.1(br s, 1H) 8.60-8.78(m, 1H) 4.06-4.26(m, 2H) 3.49-3.63(m, 4H) 1.65-1.81(m, 6H) 1.49-1.61(m, 4H) 0.34-0.50(m, 4H)。 $m/z$ (ESI): 347.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 2 2 2 】

【 表 7 】

表 2: 中間体 8-1 を、中間体 8 の調製と同様に調製した:

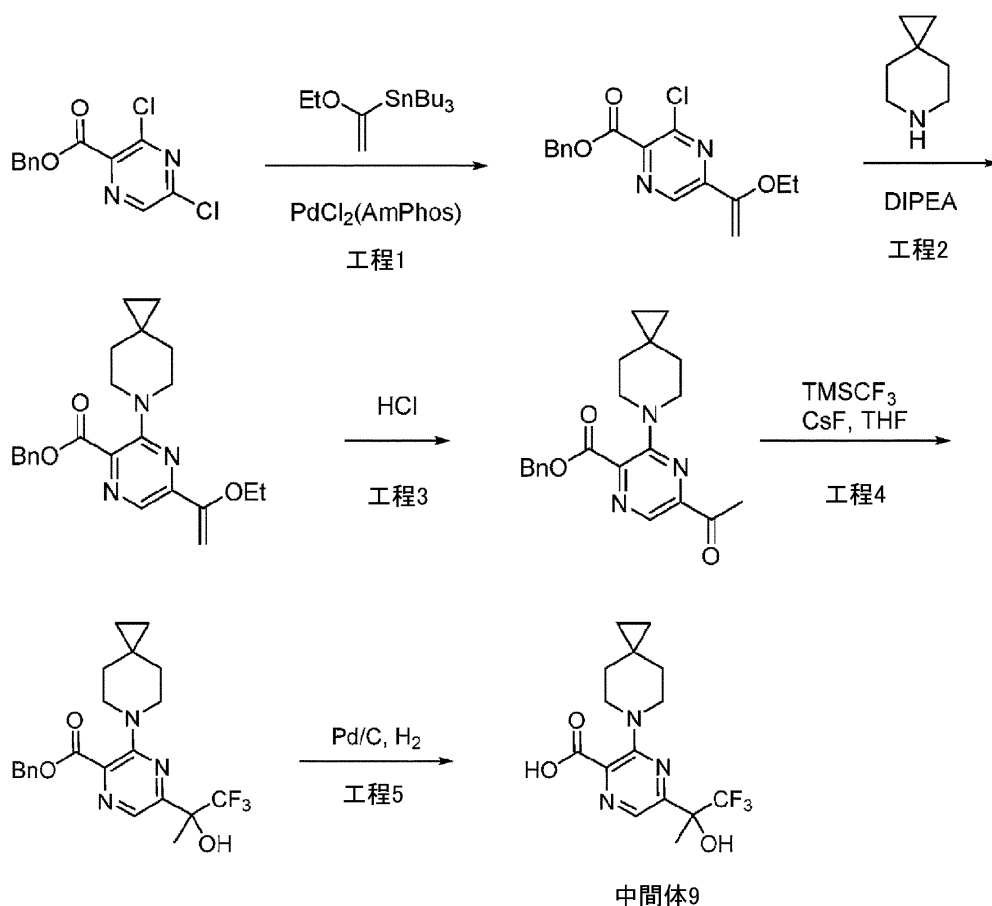
Ex. #	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) <i>m/z</i>
8-1		5-(5-オキソ-6-オキサ-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボン酸	345.1

10

【 0 2 2 3 】

中間体 9 : 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) - 5 - ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸

【 化 4 2 】



20

30

40

工程 1 : トルエン ( 1 m L ) 中のベンジル 3 , 5 - ジクロロピラジン - 2 - カルボキシレート ( 3 . 0 3 g 、 1 0 . 7 0 m m o l ) 、トリブチル ( 1 - エトキシビニル ) スズ ( 4 . 2 5 g 、 1 1 . 7 7 m m o l 、 A l d r i c h ) 、及びビス - ( ジ - t e r t - ブチル ( 4 - ジメチルアミノフェニル ) ホスフィン ) ジクロロパラジウム ( 0 . 3 0 g 、 0 . 4 2 m m o l ) の混合物を、80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、15 m L の 1 M の K F 水溶液で処理し、30 分間撹拌した。混合物を、t - ブチルメチルエーテルで希釈し、沈殿した固体を、ろ過によって収集した。ろ液を分離し、有機層を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム ( ヘプタン中 1 0 % の

50

EtOAc)において精製して、ベンジル3-クロロ-5-(1-エトキシビニル)ピラジン-2-カルボキシレート及びベンジル5-クロロ-3-(1-エトキシビニル)ピラジン-2-カルボキシレート(3.03g)の混合物を得た。 $m/z$ (ESI): 319.5(M+H)<sup>+</sup>。

**【0224】**

工程2: DMSO(10mL)中のベンジル3-クロロ-5-(1-エトキシビニル)ピラジン-2-カルボキシレート及びベンジル5-クロロ-3-(1-エトキシビニル)ピラジン-2-カルボキシレート(2.81g、8.82mmol)、DIPEA(4.62mL、26.4mmol)、及び6-アザスピロ[2.5]オクタン(1.18g、10.58mmol、Wuxi Aptec)の混合物を、70℃で3時間加熱した。

10

反応混合物を室温に冷却し、水(10mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を濃縮し、残渣を、ISCOカラム(ヘプタン中0~20%のEtOAc)において精製して、ベンジル5-(1-エトキシビニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(1.33g、3.40mmol、38%の収率)を得た:<sup>1</sup>H NMR(クロロホルム-d)  
: 8.30(s, 1H)、7.45-7.51(m, 2H)、7.31-7.40(m, 3H)、5.42(s, 2H)、5.40(d, J=1.8Hz, 1H)、4.41(d, J=2.0Hz, 1H)、3.96(q, J=7.0Hz, 2H)、3.41-3.47(m, 4H)、1.43(t, J=6.9Hz, 3H)、1.38(dd, J=6.5、4.7Hz, 4H)、0.33(s, 4H)。m/z(ESI): 394.1(M+H)<sup>+</sup>。

20

**【0225】**

工程3: THF(15mL)中のベンジル5-(1-エトキシビニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(1.33g、3.38mmol)の攪拌溶液に、5NのHCl(3.38mL、16.90mmol)を加えた。添加の後、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でゆっくりと中和した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮して、ベンジル5-アセチル-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキシレートを得た。<sup>1</sup>H NMR(クロロホルム-d)  
: 8.51(s, 1H)、7.46-7.50(m, 2H)、7.31-7.41(m, 3H)、5.44(s, 2H)、3.42-3.52(m, 4H)、2.62(s, 3H)、1.33-1.41(m, 4H)、0.36(s, 4H)。m/z(ESI): 366.1(M+H)<sup>+</sup>。

30

**【0226】**

工程4: THF(2mL)中のベンジル5-アセチル-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(1.21g、3.31mmol)及びフッ化セシウム(2.01g、13.23mmol)の攪拌混合物に、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(0.59mL、3.97mmol、Aldrich)を加えた。添加の後、反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物を、EtOAcと水とに分けた。有機層を濃縮し、残渣を、シリカゲルカラム(ヘプタン中0~30%のEtOAc)において精製して、ベンジル3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキシレート(1.21g、2.78mmol、84%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(クロロホルム-d)  
: 8.10(s, 1H)、7.49(dd, J=7.8、1.4Hz, 2H)、7.37(dd, J=7.5、1.9Hz, 3H)、5.44(s, 2H)、5.21(s, 1H)、3.40-3.47(m, 4H)、1.74(s, 3H)、1.39(dd, J=6.5、4.7Hz, 4H)、0.36(s, 4H)。m/z(ESI): 436.3(M+H)<sup>+</sup>。

40

**【0227】**

工程5: エタノール(15mL)中のベンジル3-(6-アザスピロ[2.5]オクタ

50

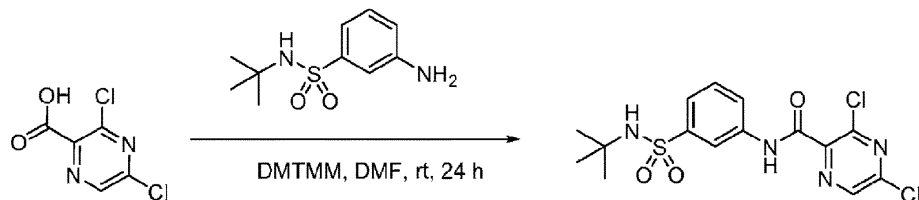
ン - 6 - イル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシレート (1.2 g, 2.76 mmol) の溶液を、2 時間にわたって Pd/C (0.293 g の 10 重量%, 0.276 mmol) の存在下で、50 psi で水素化した。触媒を、CELITE (登録商標) のパッドに通してろ過して取り出し、固体を EtOH ですすいだ。ろ液を濃縮して、3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (0.90 g, 95% の収率) を黄色の固体として得た。m/z (ESI): 346.3 (M + H)<sup>+</sup>。

【0228】

Ar<sup>1</sup> 及び Ar<sup>2</sup> 中間体のカップリング

中間体 10: N - (3 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 3, 5 - ジクロロピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 43】



中間体 10

室温で DMF (20 mL) 中の 3, 5 - ジクロロピラジン - 2 - カルボン酸 (2.19 g, 11.35 mmol)、3 - アミノ - N - (tert - ブチル) ベンゼンスルホンアミド (2.85 g, 12.48 mmol) の攪拌混合物に、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド (DMTMM) (4.71 g, 17.02 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、水を混合物に加えた。得られた沈殿物をろ過して取り出し、水で洗浄し、乾燥させた。N - (3 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 2, 6 - ジクロロニコチンアミド (4.10 g, 90% の収率) が、白色の固体として得られた。m/z (ESI): 425.0 (M + Na)<sup>+</sup>。

【0229】

【表 8】

表 3: 中間体 10-1 を、中間体 10 の調製と同様に調製した:

中間体番号	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) m/z
10-1		3,5-ジクロロ-N-(3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミド	401.2

【0230】

中間体 11: 3 - クロロ - N - (3 - (シクロペンチルスルホニル) フェニル) - 5 - ((1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

10

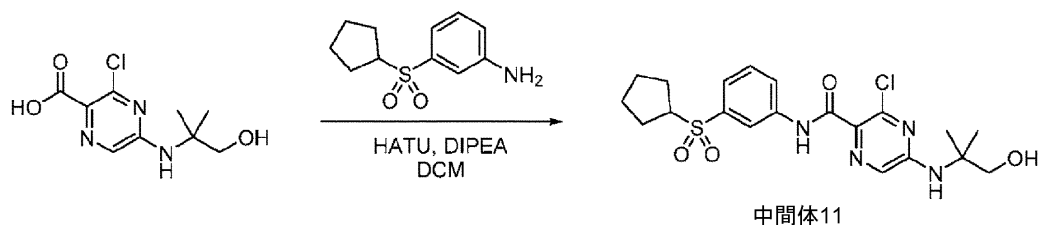
20

30

40

50

## 【化 4 4】



赤色の圧力除去装置キャップを備えたバイアル中で、3 - クロロ - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 1 5 g 、 0 . 6 0 m m o l 、 中間体 7 ) 、 3 - ( シクロペンチルスルホニル ) アニリン ( 0 . 1 6 g 、 0 . 7 2 m m o l 、 C o m b i - B l o c k s I n c . ) 、 D I P E A ( 0 . 3 6 7 m L 、 2 . 1 1 m m o l 、 S i g m a - A l d r i c h ) 、 及び D C M ( 5 m L ) の溶液に、H A T U ( 3 4 4 m g 、 0 . 9 0 4 m m o l 、 S i g m a - A l d r i c h ) を加えた。溶液を室温で 3 時間攪拌し、D C M ( 1 0 m L ) 及び水 ( 2 0 m L ) で希釈した。有機層を取り、水性層を、D C M ( 1 0 m L ) で逆抽出した。組み合わされた有機抽出物を減圧下で濃縮し、シリカゲルのプラグに吸着させ、ヘプタン中 0 ~ 5 0 % の E t O A c で溶離するシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーにかけて、表題化合物 ( 1 1 2 m g 、 0 . 2 4 7 m m o l 、 4 1 % の収率 ) を淡黄色の固体として得た。m / z ( E S I ) : 4 5 3 . 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 2 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 9】

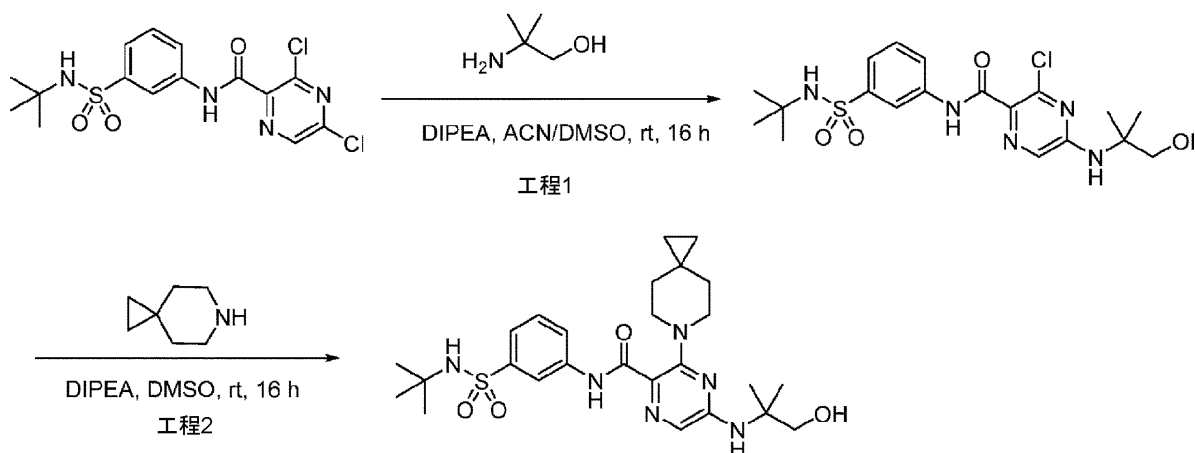
表 4: 中間体 11-1~11-5 を、中間体 11 の調製と同様に調製した:

中間体 番号	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) $m/z$
11-1		3-クロロ-5-((1-ヒドロキシ-2- メチルプロパン-2-イル) アミノ)- <i>N</i> -(3-(ピペリジン-1- イルスルホニル)フェニル) ピラジン-2-カルボキサミド	468.0
11-2		3-クロロ- <i>N</i> -(3-(シクロペンチ ルスルホニル)フェニル)-5- ((1-(ヒドロキシメチル)シクロ プロピル)アミノ)ピラジン-2- カルボキサミド	451.0
11-3		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル) スルファモイル)フェニル)-3- クロロ-5-((1-ヒドロキシ-2- メチルプロパン-2-イル) アミノ)ピラジン-2- カルボキサミド	456.1
11-4		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル) スルファモイル)フェニル)-3- クロロ-5-((1-(ヒドロキシメチ ル)シクロプロピル)アミノ) ピラジン-2-カルボキサミド	454.1
11-5		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル) スルファモイル)フェニル)- 3-クロロ-5- ((2,2,3,3,6,9,9,10,10- ノナメチル-4,8-ジオキサ- 3,9-ジシラウンデカン-6- イル)アミノ)ピラジン-2- カルボキサミド	701.2

## 【 0 2 3 2 】

実施例 100: *N*-(3-(*N*-(*tert*-ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド。

## 【化 4 5】



10

20

30

40

50

工程 1 : A C N : D M S O ( 4 : 1、5 0 m L ) 中の N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 , 5 - ジクロロピラジン - 2 - カルボキサミド ( 3 . 7 1 g、9 . 2 0 m m o l、中間体 1 0 )、D I P E A ( 2 . 1 2 m L、1 1 . 9 6 m m o l )、及び 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール ( 0 . 9 7 m L、1 0 . 1 2 m m o l ) の混合物を、室温で 1 6 時間攪拌した。次に、水を加え、D C M ( 2 × 2 0 m L ) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中 0 ~ 3 0 % の E t O A c / E t O H ( 3 : 1 ) を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - クロロ - 3 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 1 . 5 0 g、3 . 2 9 m m o l、3 6 % の収率 ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 0 . 8 5 ( s , 1 H )、9 . 0 3 ( s , 1 H )、8 . 4 4 ( s , 1 H )、7 . 8 7 - 7 . 9 4 ( m , 2 H )、7 . 5 0 - 7 . 6 1 ( m , 3 H )、5 . 0 5 ( t , J = 5 . 5 H z、1 H )、3 . 5 3 ( d , J = 5 . 5 H z、2 H )、1 . 3 9 ( s , 6 H )、1 . 1 1 ( s , 9 H ) . m / z ( E S I ) : 4 5 6 . 0 ( M + H ) <sup>+</sup> .

10

## 【 0 2 3 3 】

工程 2 : N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - クロロ - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 6 0 m g、0 . 1 3 m m o l ) 及び D M S O ( 1 . 5 m L ) の溶液に、D I P E A ( 0 . 0 4 6 m L、0 . 2 6 m m o l ) 及び 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン ( 2 6 m g、0 . 2 3 m m o l ) を加えた。溶液を、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を、水 ( 5 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 2 × 1 5 m L ) で抽出した。組み合わせられた有機抽出物を減圧下で濃縮し、シリカゲルのプラグに吸着させ、ヘプタン中 0 ~ 6 0 % の E t O A c で溶離するシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーにかけて、N - ( 3 - ( N - ( t e r t - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 3 9 m g、0 . 0 7 3 m m o l、5 5 % の収率 ) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 0 . 2 9 ( s , 1 H )、8 . 4 2 ( s , 1 H )、7 . 8 7 ( d , J = 5 . 9 H z、1 H )、7 . 4 0 - 7 . 5 1 ( m , 4 H )、6 . 9 9 ( s , 1 H )、4 . 7 4 ( t , J = 4 . 8 H z、1 H )、3 . 5 8 ( d , J = 4 . 5 H z、2 H )、3 . 3 6 - 3 . 4 5 ( m , 4 H )、1 . 4 2 ( b r s , 4 H )、1 . 3 4 ( s , 6 H )、1 . 1 1 ( s , 9 H )、0 . 3 2 ( s , 4 H ) . m / z ( E S I ) : 5 3 1 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup> .

20

30

## 【 0 2 3 4 】

40

50



【表 10】

表 5: 実施例 100-1~100-17 を、実施例 100 の調製と同様に調製した:

Ex. #	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) $m/z$
100-1		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	519.1
100-2		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	541.2
100-3		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	573.1
100-4		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-エチルピペリジン-1-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	533.2
100-5		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	533.1
100-6		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-イソプロピルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	547.1
100-7		3-(4-( <i>tert</i> -ブチル)ピペリジン-1-イル)- <i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	561.1

【0235】

10

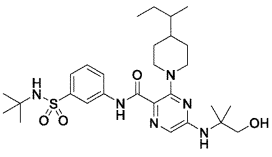
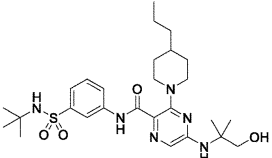
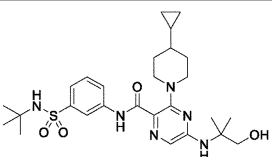
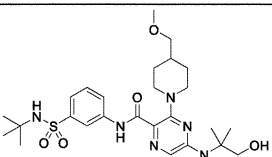
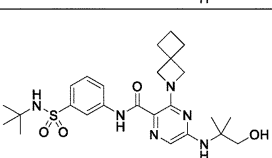
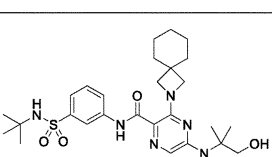
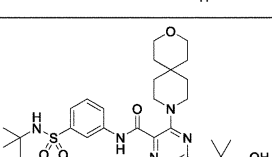
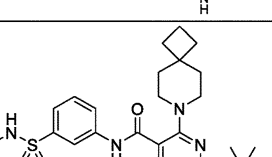
20

30

40

50

【表 1 1】

Ex. #	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) $m/z$
100-8		3-(4-( <i>sec</i> -ブチル)ピペリジン-1-イル)- <i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	561.1
100-9		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-プロピルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	547.1
100-10		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-シクロプロピルピペリジン-1-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	545.1
100-11		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	549.1
100-12		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	517.1
100-13		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	545.1
100-14		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(3-オキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	575.1
100-15		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	545.1

【 0 2 3 6 】

10

20

30

40

【表 1 2】

Ex. #	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) $m/z$
100-16		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(2,2-ジフルオロ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	581.1
100-17		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	559.2

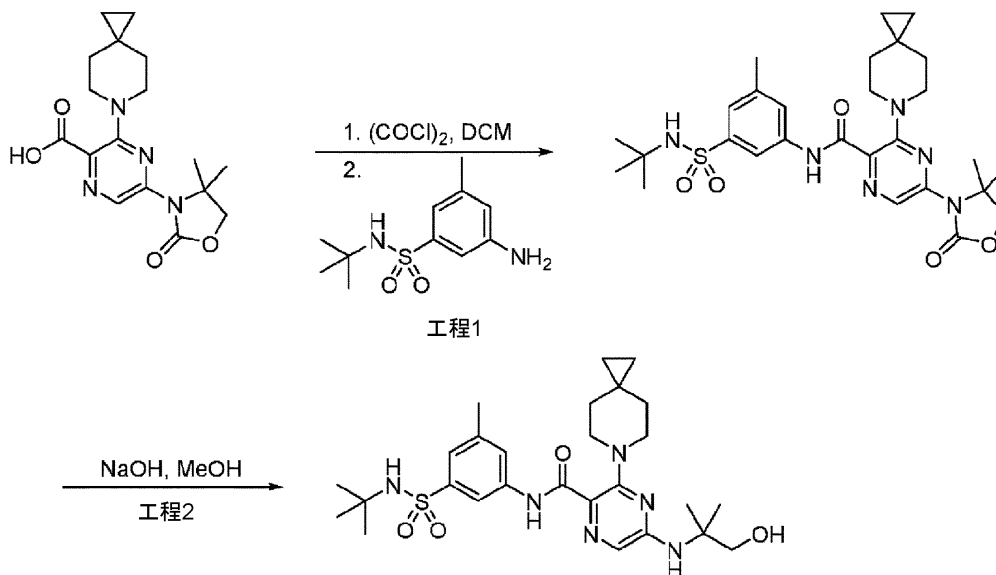
10

## 【 0 2 3 7 】

実施例 101: *N*-(3-(*N*-(*tert*-ブチル)スルファモイル)-5-メチルフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド。

20

## 【化 4 6】



30

工程 1: 50 mL の丸底フラスコに、5-(4,4-ジメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボン酸 (111 mg、0.320 mmol、中間体 8) 及び DCM (4 mL) を加えた。次に、塩化オキサリル、(0.24 mL、0.48 mmol、DCM 中 2 M) を加えた後、数滴の DMF を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、DCM (4 mL) に再溶解させ、3-アミノ-*N*-(*tert*-ブチル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド (78 mg、0.32 mmol、中間体 1) 及び DIPEA (0.17 mL、0.96 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗材料を、シリカゲルのプラグに吸収させ、ヘプタン中 0~50% の EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルカラムを通したクロマトグラフィーによって精製して、*N*-(3-(*N*-(*tert*-ブチル)スルファモイル)-5-メチルフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラジン-2-カルボキサミドを得た。

40

50

3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 117 mg、0.205 mmol、64%の収率 ) を淡黄色の固体として得た。m/z (ESI) : 571.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0238】

工程2 : 15 mLの反応バイアルに、N - ( 3 - ( N - ( tert - ブチル ) スルファモイル ) - 5 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 117 mg、0.205 mmol )、水酸化ナトリウム ( 0.410 mL、2.050 mmol、1N )、及びMeOH ( 3 mL ) を加えた。反応混合物を70で1.5時間加熱し、室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。HCl ( 2N ) を加え、EtOAcで抽出した。有機抽出物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。N - ( 3 - ( N - ( tert - ブチル ) スルファモイル ) - 5 - メチルフェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 86 mg、0.16 mmol、77%の収率 ) が、淡黄色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.20 ( s , 1H )、8.20 ( s , 1H )、7.73 ( s , 1H )、7.41 ( s , 1H )、7.29 ( s , 1H )、6.98 ( s , 1H )、4.79 ( t , J = 5.77 Hz、1H )、3.59 ( d , J = 5.67 Hz、2H )、3.35 - 3.48 ( m , 4H )、2.35 ( s , 3H )、1.38 - 1.47 ( m , 4H )、1.34 ( s , 6H )、1.13 ( s , 9H )、0.33 ( s , 4H )。m/z (ESI) : 545.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0239】

10

20

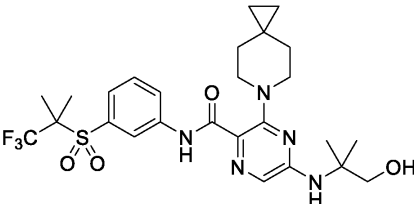
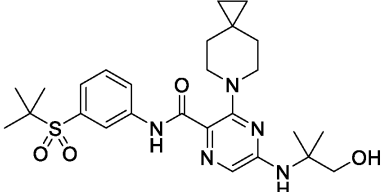
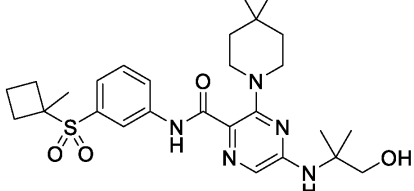
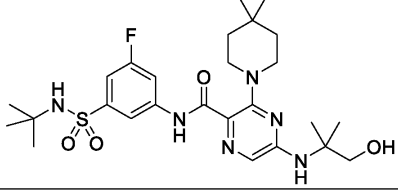
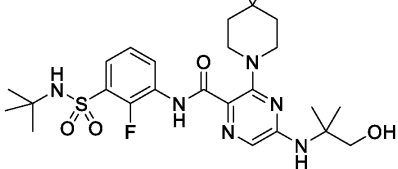
30

40

50

## 【表 1 3】

表 6: 実施例 101-1~101-8 を、実施例 101 の調製と同様に調製した:

Ex. #	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) $m/z$
101-1		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-N-(3-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)スルホニル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミド	570.2
101-2		N-(3-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	516.2
101-3		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-N-(3-((1-メチルシクロブチル)スルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	528.2
101-4		N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-5-フルオロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	549.2
101-5		N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-2-フルオロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	549.2

## 【 0 2 4 0 】

10

20

30

40

50

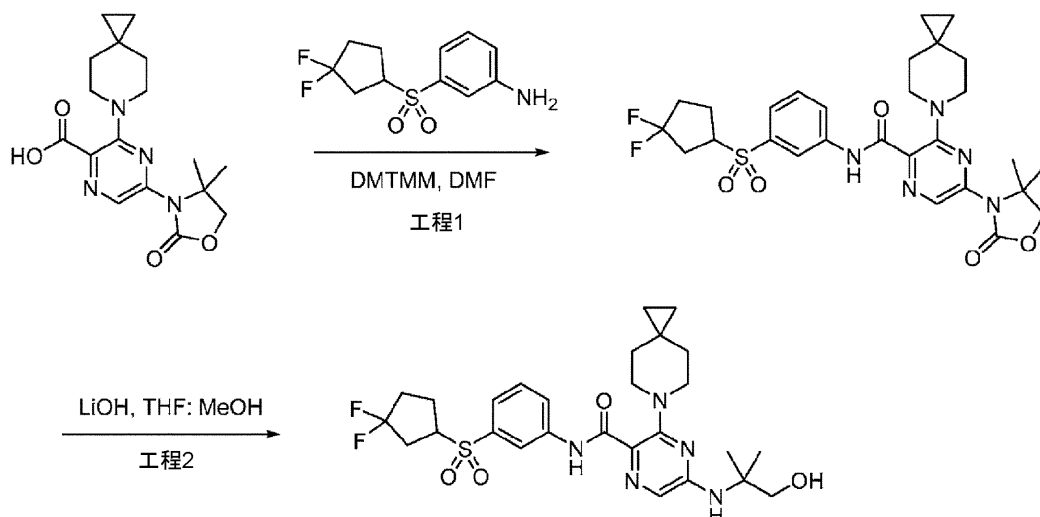
【表 1 4】

Ex. #	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) $m/z$
101-6		<i>N</i> -(3-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	529.3
101-7		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-モルホリノ)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	481.2
101-8		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	483.3

## 【0 2 4 1】

実施例 102 - 1 及び 102 - 2 : (S) - N - (3 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル)スルホニル)フェニル) - 5 - ((1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド及び (R) - N - (3 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル)スルホニル)フェニル) - 5 - ((1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)アミノ) - 3 - (6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド。

## 【化 4 7】



10

20

30

40

50

工程 1 : 5 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 71 mg、0 . 21 mmol、中間体 8 ) 及び DMF ( 2 mL ) の溶液に、3 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ) スルホニル ) アニリン ( 54 mg、0 . 21 mmol、中間体 6 ) 及び 4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリン - 4 - イウムクロリド ( 86 mg、0 . 31 mmol ) を加えた。溶液を、室温で 16 時間攪拌した。反応物を、さらなる 4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリン - 4 - イウムクロリド ( 50 mg ) で処理した。さらに 24 時間後、反応物を、水 ( 40 mL ) で希釈し、20 分間攪拌した。水溶液をろ過し、黄色の固体を、フィルター中で、減圧下で乾燥させた。この材料を、シリカゲルのプラグに吸着させ、ヘプタン中 0 ~ 50 % の EtOAc で溶離するシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーにかけて、N - ( 3 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ) スルホニル ) フェニル ) - 5 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 88 mg、0 . 15 mmol、72 % の収率 ) を淡黄色の固体として得た。

#### 【 0242 】

工程 2 : N - ( 3 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ) スルホニル ) フェニル ) - 5 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 88 mg、0 . 15 mmol ) 及び THF ( 2 mL ) : MeOH ( 0 . 5 mL ) の溶液に、1 M の LiOH 水溶液 ( 0 . 45 mL、0 . 45 mmol ) を加えた。溶液を室温で攪拌した。2 時間後、反応物を、水で希釈し、EtOAc ( 2 x 15 mL ) で抽出した。組み合わされた有機抽出物を減圧下で濃縮し、シリカゲルのプラグに吸着させ、ヘプタン中 0 ~ 100 % の EtOAc で溶離するシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーにかけて、N - ( 3 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ) スルホニル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 61 mg、0 . 11 mmol、73 % の収率 ) をオフホワイトの固体として得た。m/z (ESI) : 590 . 2 (M+H)<sup>+</sup>。60 % の液体 CO<sub>2</sub> 及び 40 % の MeOH の移動相、並びに 75 mL / 分の流量を用いた、OX カラム ( 250 x 21 mm、5 mic ) を用いたキラル分取 SFC によって、この材料を分離して、以下のものを得た。

#### 【 0243 】

実施例 102 - 1 : ( S ) - N - ( 3 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ) スルホニル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド。第 1 の溶出ピーク ; ee > 99 %、<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 10 . 43 ( s , 1 H )、8 . 43 ( t , J = 1 . 8 Hz、1 H )、8 . 13 ( d , J = 7 . 7 Hz、1 H )、7 . 59 ( t , J = 7 . 9 Hz、1 H )、7 . 51 ( d , J = 8 . 0 Hz、1 H )、7 . 45 ( s , 1 H )、7 . 03 ( s , 1 H )、4 . 72 - 4 . 89 ( m , 1 H )、4 . 01 - 4 . 11 ( m , 1 H )、3 . 56 - 3 . 60 ( m , 2 H )、3 . 38 - 3 . 44 ( m , 4 H )、2 . 37 - 2 . 46 ( m , 1 H )、1 . 99 - 2 . 24 ( m , 4 H )、1 . 76 ( dt , J = 6 . 8、3 . 2 Hz、1 H )、1 . 37 - 1 . 47 ( m , 4 H )、1 . 34 ( s , 6 H )、0 . 33 ( s , 4 H )。 <sup>19</sup>F NMR ( 376 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm - 92 . 52 - - 90 . 43 ( m , 2 F )。m/z (ESI) : 564 . 2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【 0244 】

実施例 102 - 2 : ( R ) - N - ( 3 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ) スルホニル ) フェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド。第 2 の溶出ピーク ; ee 98 %。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> )

ppm 10.42 (s, 1H)、8.43 (t,  $J = 1.8$  Hz、1H)、8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz、1H)、7.58 (t,  $J = 7.9$  Hz、1H)、7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz、1H)、7.44 (s, 1H)、7.03 (s, 1H)、4.79 (br s, 1H)、4.05 (br t,  $J = 8.2$  Hz、1H)、3.58 (br s, 2H)、3.38 - 3.45 (m, 4H)、2.35 - 2.47 (m, 2H)、1.98 - 2.24 (m, 4H)、1.37 - 1.45 (m, 4H)、1.33 (s, 6H)、0.32 (s, 4H).  $m/z$  (ESI): 564.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

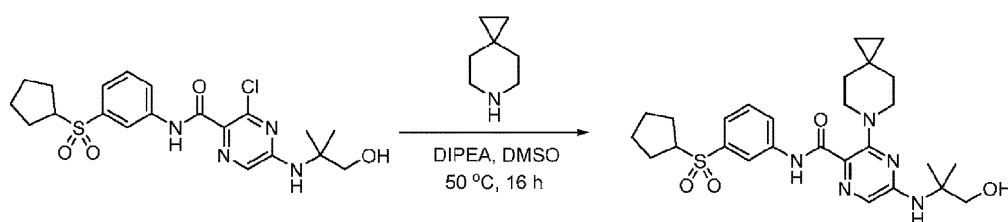
【0245】

立体化学を任意に割り当てた。

【0246】

実施例103: N-(3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

【化48】



3-クロロ-N-(3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(110 mg、0.243 mmol、中間体11)、DIPEA(0.085 mL、0.486 mmol、Sigma-Aldrich)、及びDMSO(2 mL)の溶液に、6-アザスピロ[2.5]オクタン(45 mg、0.405 mmol、AstaTech, Inc.)を加えた。溶液を50 で16時間攪拌した。室温に冷却した後、水を加え、固体をろ過し、シリカゲルのプラグに吸着させ、ヘプタン中0~50%のEtOAcで溶離するシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーにかけて、表題化合物(104 mg、0.20 mmol、81%の収率)を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) ppm 9.80 (s, 1H)、8.15 (br d,  $J = 8.2$  Hz、1H)、8.08 (s, 1H)、7.56 - 7.60 (m, 1H)、7.52 (d,  $J = 8.0$  Hz、1H)、7.25 (s, 1H)、4.90 (s, 1H)、3.76 (d,  $J = 5.7$  Hz、2H)、3.69 (br d,  $J = 5.9$  Hz、1H)、3.55 (br t,  $J = 5.5$  Hz、5H)、2.06 - 2.15 (m, 2H)、1.74 - 1.96 (m, 4H)、1.59 - 1.64 (m, 2H)、1.53 - 1.55 (m, 4H、水ピークによって隠される)、1.45 (s, 6H)、0.38 (s, 4H).  $m/z$  (ESI): 528.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

【0247】

10

20

30

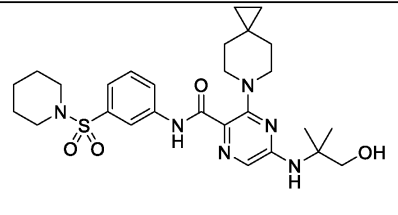
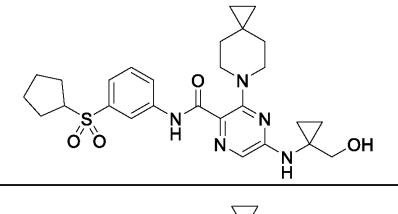
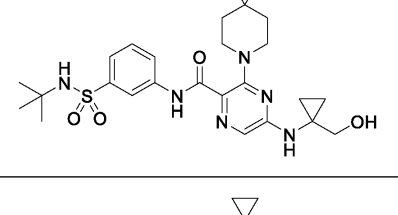
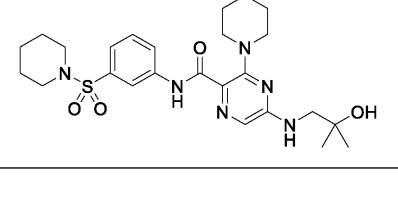
40

50



【表 15】

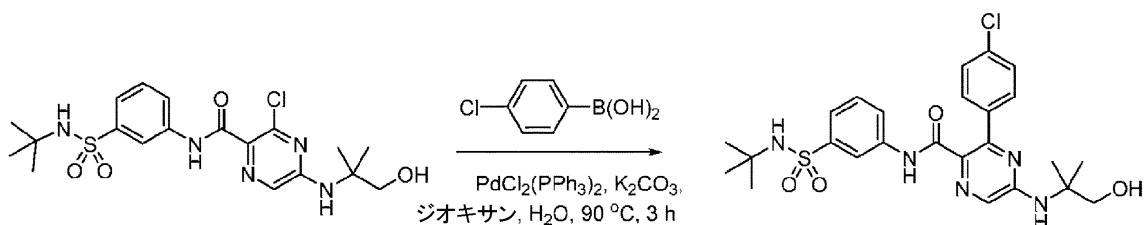
表 7: 実施例 103-1~103-4 を、実施例 103 の調製と同様に調製した:

Ex. #	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) $m/z$
103-1		5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	543.2
103-2		<i>N</i> -(3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル)-5-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	526.1
103-3		<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	529.1
103-4		5-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)- <i>N</i> -(3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	543.2

【0248】

実施例 104: *N*-(3-(*N*-(*tert*-ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-クロロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド。

【化 49】



ジオキサン (2 mL) / 水 (0.4 mL) 中の *N*-(3-(*N*-(*tert*-ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-クロロ-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド (137 mg、0.302 mmol、中間体 11-3)、(4-クロロフェニル)ボロン酸 (71 mg、0.45 mmol)、炭酸カリウム (125 mg、0.91 mmol)、及び  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (42 mg、0.06 mmol) の混合物を、90 で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、 $\text{H}_2\text{O}$ 、塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 ~ 50 % の EtOAc : EtOH (3 : 1)) によって精製して、*N*-(3-(*N*-(*tert*-ブチル)スルファモイル)フェニル)

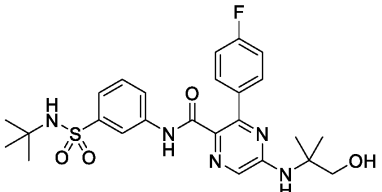
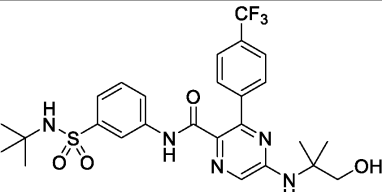
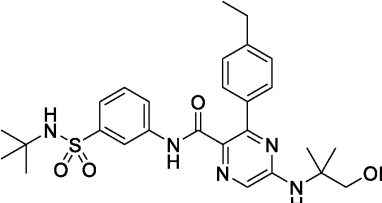
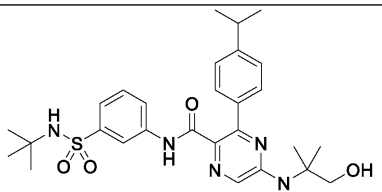
- 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) アミノ ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ( 84 mg, 0.16 mmol, 53% の収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 10.60 ( s, 1H ), 8.33 ( s, 1H ), 8.02 ( s, 1H ), 7.83 ( br d, J = 7.3 Hz, 1H ), 7.54 - 7.62 ( m, 2H ), 7.44 - 7.53 ( m, 5H ), 7.37 ( s, 1H ), 4.86 ( t, J = 5.7 Hz, 1H ), 3.61 ( d, J = 5.8 Hz, 2H ), 1.36 ( s, 6H ), 1.10 ( s, 9H ). m/z ( ESI ) : 532.1 ( M + H )<sup>+</sup>.

【 0 2 4 9 】

【 表 1 6 】

10

表 8: 実施例 104-1~104-4 を、実施例 104 の調製と同様に調製した:

Ex. #	化学構造	名称	LRMS: (ESI + ve イオン) m/z
104-1		N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-(((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	516.2
104-2		N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-(((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミド	566.2
104-3		N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-エチルフェニル)-5-(((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	526.1
104-4		N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-(((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-イソプロピルフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド	540.2

20

30

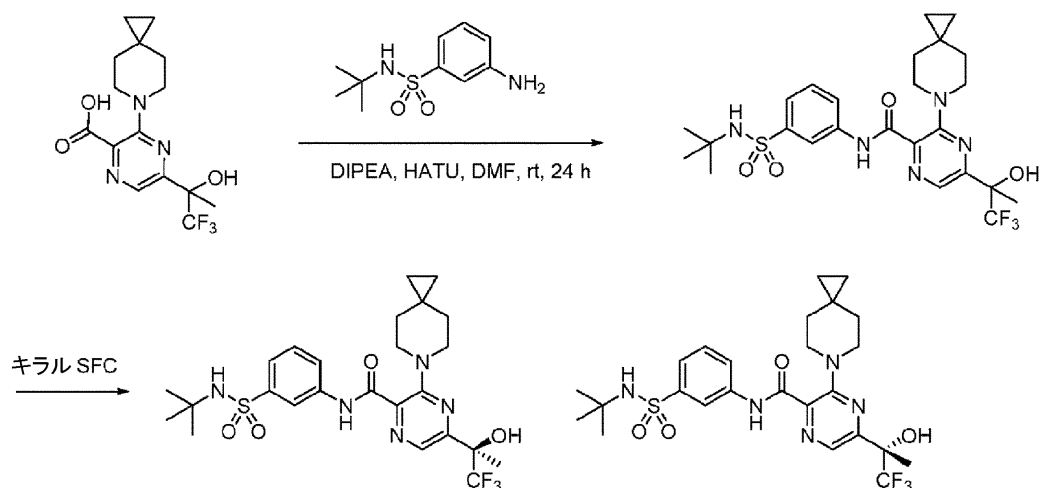
【 0 2 5 0 】

実施例 105 - 1 及び 105 - 2 : ( R ) - N - ( 3 - ( N - ( *tert* - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) - 5 - ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド及び ( S ) - N - ( 3 - ( N - ( *tert* - ブチル ) スルファモイル ) フェニル ) - 3 - ( 6 - アザスピロ [ 2 . 5 ] オクタン - 6 - イル ) - 5 - ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド。

40

50

## 【化 5 0】



DMF (2 mL) 中の 3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (150 mg、0.434 mmol、中間体 9)、3 - アミノ - N - (tert - ブチル) ベンゼンスルホンアミド (119 mg、0.52 mmol)、及び DIPEA (0.19 mL、1.09 mmol) の攪拌混合物に、HATU (0.21 g、0.56 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、水で希釈した。沈殿した固体をろ過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させた。粗材料を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 ~ 30 % の EtOAc : EtOH (3 : 1)) によって精製して、N - (3 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (192 mg、0.346 mmol、80 % の収率) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 10.98 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.87 (dt, J = 6.9、2.1 Hz, 1H)、7.51 - 7.61 (m, 3H)、6.94 (s, 1H)、3.50 - 3.59 (m, 4H)、1.69 (s, 3H)、1.34 - 1.41 (m, 4H)、1.11 (s, 9H)、0.32 (s, 4H)。m/z (ESI) : 556.1 (M + H)<sup>+</sup>。75 % の液体 CO<sub>2</sub> 及び 25 % の MeOH の移動相並びに 60 mL / 分の流量を用いた、Chiralpack AD カラム (250 × 20 mm、5 mic) を用いたキラル分取 SFC によって、このラセミ材料を分離して、以下のものを得た。

## 【0251】

実施例 105 - 1 : (R) - N - (3 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド。第 1 の溶出ピーク ; ee > 99 %、<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 10.98 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.87 (dt, J = 6.9、2.1 Hz, 1H)、7.51 - 7.61 (m, 3H)、6.94 (s, 1H)、3.50 - 3.59 (m, 4H)、1.69 (s, 3H)、1.34 - 1.41 (m, 4H)、1.11 (s, 9H)、0.32 (s, 4H)。m/z (ESI) : 556.1 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0252】

実施例 105 - 2 : (S) - N - (3 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド。第 2 の溶出ピーク ; ee > 99 %、<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 10.98 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.87 (dt, J = 6.9、

2.1 Hz、1 H)、7.51 - 7.61 (m, 3 H)、6.94 (s, 1 H)、3.50 - 3.59 (m, 4 H)、1.69 (s, 3 H)、1.34 - 1.41 (m, 4 H)、1.11 (s, 9 H)、0.32 (s, 4 H).  $m/z$  (ESI): 556.1 (M + H)<sup>+</sup>.

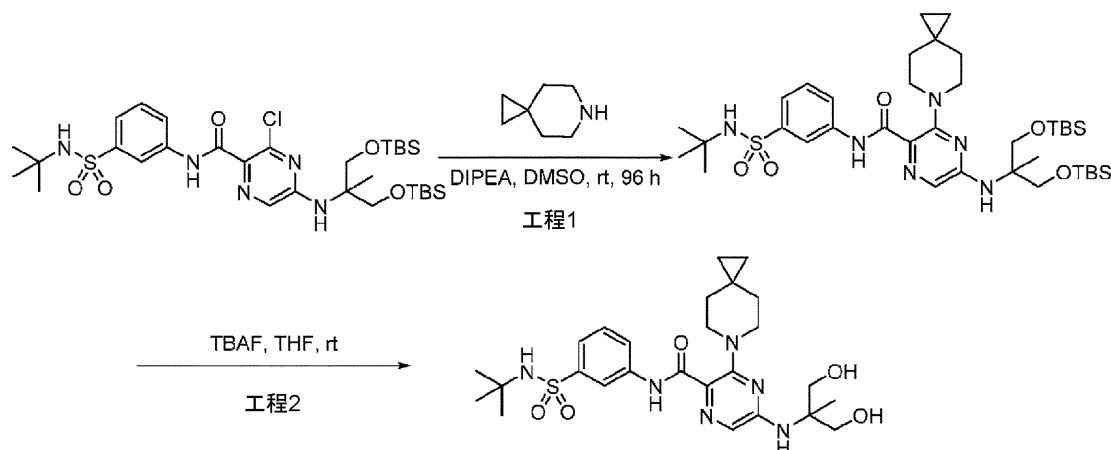
【0253】

立体化学を任意に割り当てた。

【0254】

実施例106: N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド。

【化51】



工程1: N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-クロロ-5-((2,2,3,3,6,9,9,10,10-ノナメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド(240 mg、0.343 mmol、中間体11-5)及びDMSO(2 mL)の溶液に、6-アザスピロ[2.5]オクタン(46 mg、0.41 mmol、AstaTech, Inc.)及びDIPEA(0.119 mL、0.685 mmol、Sigma-Aldrich)を加えた。反応混合物を室温で96時間攪拌し、水で希釈し、20分間攪拌し、次に、ろ過して、黄色の固体を得た。黄色の固体をEtOAcに取り込み、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((2,2,3,3,6,9,9,10,10-ノナメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(285 mg、0.368 mmol)を黄色の固体、 $m/z$  (ESI): 775.4 (M + H)<sup>+</sup>として得て、それをさらに精製せずに持ち越した。

【0255】

工程2: THF(5 mL)中のN-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((2,2,3,3,6,9,9,10,10-ノナメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(266 mg、0.257 mmol)の溶液に、TBAF(1.6 mL、1.6 mmol、THF中1 M)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次に、粗混合物をシリカゲルのプラグに吸着させ、ヘプタン中0~100%のEtOAcで溶離するRedi-Sep(登録商標)プレパックシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーにかけて、N-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(23.5 mg、0.043 mmol、17%の収率)

をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10.30 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.84 - 7.90 (m, 1H)、7.43 - 7.50 (m, 4H)、6.79 (s, 1H)、4.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、3.59 - 3.71 (m, 4H)、3.35 - 3.43 (m, 4H)、1.38 - 1.46 (m, 4H)、1.30 (s, 3H)、1.11 (s, 9H)、0.33 (s, 4H). m/z (ESI): 547.1 (M+H) $^+$ .

【0256】

さらなる実施例

以下の化合物は、市販の出発材料を用いることによって、上記の実施例と同様の手順にしたがって作製され得るか、又は当業者に周知の手順にしたがって作製され得る。

【0257】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

Ex. #	化学構造	名称
107		3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)- <i>N</i> -(5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)ベンズアミド
108		3-(シクロペンチルスルホニル)- <i>N</i> -(5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)ベンズアミド
109		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)ベンズアミド
110		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)ベンズアミド
111		3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)- <i>N</i> -(5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-イル)-5-メチルベンズアミド
112		<i>N</i> -(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

【 0 2 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 18】

Ex. #	化学構造	名称
113		<i>N</i> -(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-((2-ヒドロキエチル)スルホンアミド)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
114		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-(1,2-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
115		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-(1,2-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド
116		<i>N</i> -(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-5-((メチルスルホニル)メチル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

## 【0259】

## 生物学的実施例

表A中の化合物について、以下のアッセイ条件を用いた：

KIF18A 酵素アッセイ：微小管刺激ATPアーゼ活性アッセイは、化合物で処理した後のKIF18A 酵素活性を測定するために用いる。化合物を、22点の濃度範囲にわたりDMSO (Sigma Inc) 中で2倍に連続希釈した。バキュロウイルス系を用いて組換えヒトKIF18A (1-467 Hisタグ付き) タンパク質を発現させ、Amgen Incによる親和性クロマトグラフィーにより精製した。反応中のKIF18A タンパク質、微小管 (MT)、及びATPの濃度を、ADP-Glo (商標) キナーゼ/ATPアーゼアッセイキット (Promega Inc) を用いて、標準化均質酵素アッセイに最適化した。アッセイは、ATPアーゼ反応から形成されたADPを測定する。反応緩衝液を調製する [(15mMのTris、pH7.5 (Teknova Inc)、10mMのMgCl<sub>2</sub> (JT Baker Inc)、0.01%のPluronic F-68 (Life Technologies Inc)、1μMのTaxol (Cytoskeleton Inc)、及び30μg/mLのブタ微小管 (Cytoskeleton Inc)]。化合物及びKIF18A タンパク質 (30nM) を、調製した反応緩衝液に添加し、室温で15分間インキュベートし、次にATP (K<sub>m</sub>で、75μM) を反応混合物に添加し、室温で更に15分間インキュベートする。5μlのADP-Glo

(商標) 試薬と 2.5  $\mu$ l の反応混合物を混合して、室温で 40 分間インキュベートする。10  $\mu$ l の ADP-Glo (商標) 検出試薬を添加し、室温で 40 分間インキュベートする。超ルミネッセンスモジュール (ultra-luminescence module) を備えた EnVision マイクロプレートリーダー (Perkin Elmer Inc) を用いてルミネッセンスを読み取る。4 パラメーターロジスティック回帰適合モデルを備えた Genedata Screener Software (Standard 15.0.1, Genedata Inc) を用いて濃度反応曲線の適合及び IC<sub>50</sub> の判定を実施した。

【0260】

【表19】

10

表 A: 生物学的データ

Ex. #	化合物名	KIF18A ATP アーゼ IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
100	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.082
100-1	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.177
100-2	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.342
100-3	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.455
100-4	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-エチルピペリジン-1-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.133
100-5	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.190
100-6	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-イソプロピルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.319
100-7	3-(4-( <i>tert</i> -ブチル)ピペリジン-1-イル)- <i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.788
100-8	3-(4-( <i>sec</i> -ブチル)ピペリジン-1-イル)- <i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.163
100-9	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-プロピルピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.118
100-10	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-シクロプロピルピペリジン-1-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.221
100-11	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	1.39
100-12	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.931

20

30

40

【0261】

50



【表 2 0】

Ex. #	化合物名	KIF18A ATP アーゼ IC <sub>50</sub> (μM)
100-13	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.410
100-14	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(3-オキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	1.38
100-15	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.077
100-16	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(2,2-ジフルオロ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.215
100-17	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.129
101	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)-5-メチルフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.231
101-1	5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)- <i>N</i> -(3-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)スルホニル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.108
101-2	<i>N</i> -(3-( <i>tert</i> -ブチルスルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.218
101-3	5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-((1-メチルシクロブチル)スルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.204
101-4	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)-5-フルオロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.172
101-5	<i>N</i> -(3-( <i>N</i> -( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)-2-フルオロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.527
101-6	<i>N</i> -(3-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.545
101-7	5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-モルホリノフェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.768
101-8	5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -(3-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.240
102-1	( <i>S</i> )- <i>N</i> -(3-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)スルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.067
102-2	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)スルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.111
103	<i>N</i> -(3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.077

【 0 2 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

Ex. #	化合物名	KIF18A ATP アーゼ IC <sub>50</sub> (μM)
103-1	5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-N-(3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.135
103-2	N-(3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.143
103-3	N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.139
103-4	5-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-N-(3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.406
104	N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-クロロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.135
104-1	N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.418
104-2	N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.168
104-3	N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(4-エチルフェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボキサミド	0.146
104-4	N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(4-イソプロピルフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.141
105-1	( <i>R</i> )-N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.174
105-2	( <i>S</i> )-N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.356
106	N-(3-(N-( <i>tert</i> -ブチル)スルファモイル)フェニル)-5-((1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	0.103

## 【0263】

上述の発明を、明確さ及び理解を目的とした例示及び実施例によって多少詳細に説明した。当業者であれば、添付の特許請求の範囲の範囲内で変更及び修正が実施可能であることを理解する。したがって、上記の説明は例示を意図しており、限定的なものではないことが理解されよう。したがって、本発明の範囲は、上記の説明を参照して決定されるものではなく、添付の特許請求の範囲を参照して、こうした特許請求の範囲が権利を与えられる等価物の全範囲と共に本発明決定されるべきである。

## 【0264】

本明細書で引用される全ての特許、特許出願、及び公報は、参照することにより、あたかも各個別の特許、特許出願、又は公報が個別に示されているのと同じ程度で、その全体があらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	491/107	
A 6 1 K	31/497(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
A 6 1 K	31/4965(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/541(2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
C 0 7 D	241/26 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
		C 0 7 D	241/26	

3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、エム / エス・ 2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、ロー - パテント・オペレーションズ

(72)発明者 グエン , トーマス・ティー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、エム / エス・ 2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、ロー - パテント・オペレーションズ

(72)発明者 西村 信子

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、エム / エス・ 2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、ロー - パテント・オペレーションズ

(72)発明者 シュエ , チウフェン・メイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、エム / エス・ 2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、ロー - パテント・オペレーションズ

(72)発明者 アレン , ジョン・ゴードン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、エム / エス・ 2 8 - 5 - エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、ロー - パテント・オペレーションズ

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 1 2 7 9 4 ( J P , A )

Gangarapu, Nagaraja Reddy; et al. , NMI/MsCl-Mediated Amide Bond Formation of Aminopyrazines and Aryl/Heteroaryl Carboxylic Acids: Synthesis of Biologically Relevant Pyrazine Carboxamides. , ChemistrySelect , 2017年 , 2(25) , 7706-7710

Gangarapu, Nagaraja Reddy; et al. , Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3,5-Disubstituted 2-Pyrazineamide Derivatives as Antitubercular Agents , Journal of Heterocyclic Chemistry , 2019年 , 56(3) , 1117-1126

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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