

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-510151

(P2014-510151A)

(43) 公表日 平成26年4月24日 (2014. 4. 24)

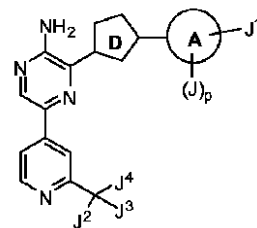
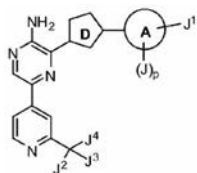
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C O 6 3
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 6 4
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 7 1
A61P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	4 C O 8 4
A61P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 131 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-504009 (P2014-504009)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成24年4月5日 (2012. 4. 5)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成25年11月25日 (2013. 11. 25)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/032438		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(87) 国際公開番号	W02012/138938		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(87) 国際公開日	平成24年10月11日 (2012. 10. 11)		139-4242, ケンブリッジ, ウ
(31) 優先権主張番号	61/541, 862		ェーバリー ストリート 130
(32) 優先日	平成23年9月30日 (2011. 9. 30)		130 Waverly Street,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		Cambridge, Massachu
(31) 優先権主張番号	61/471, 937		setts 02139-4242, U
(32) 優先日	平成23年4月5日 (2011. 4. 5)		. S. A.
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/554, 167		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成23年11月1日 (2011. 11. 1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ATRキナーゼ (TRAKINASE) 阻害剤として有用なアミノピラジン化合物

(57) 【要約】

本発明は、ATRプロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む製薬上許容される組成物、本発明の化合物を用いて様々な疾患、障害、及び病状を治療する方法、本発明の化合物を調製するためのプロセス、本発明の化合物を調製するための中間生成物、並びに、生物学的及び病理学的現象におけるキナーゼの研究などのインビトロ用途における本化合物の使用法、そのようなキナーゼが介在する細胞内信号交換伝達経路の研究、並びに新たなキナーゼ阻害剤の比較評価に関する。本発明の化合物は式 I を有する：



I

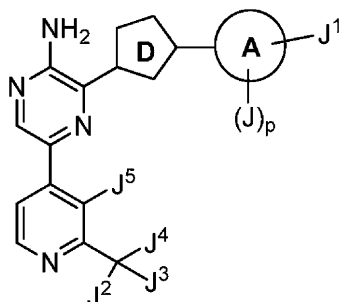
式中、変数は本明細書に定義される通りである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 69】



I

10

又はその製薬上許容される塩であって、式中、

環 D は、イソオキサゾリル又はオキサジアゾリルであり、

環 A は、5～6員単環式アリール又はヘテロアリール環であり、ここにおいて前記ヘテロアリール環は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を有し、

20

J は、ハロ又は C₁～6 アルキルであり、ここにおいて前記 C₁～6 アルキルの 0～1 個のメチレン単位は -O- で置き換えられ、

J¹ は、ハロ又は -(X)_q-Y であり、

X は、C₁～10 アルキルであり、ここにおいて前記 C₁～6 アルキルの 0～2 個のメチレン単位は NR、O、又は S で置き換えられ、X は所望により C₁～3 アルキル又はハロ 1～2 個で置換され、

Y は、水素、C₁～4 アルキル、又は 3～6 員の飽和若しくは部分不飽和脂環式基又はヘテロシクリルであり、ここにおいて前記ヘテロシクリルは、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有し、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は C₁～3 アルキル 1 個で置換され、

あるいは J と J¹ は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～7 員ヘテロシクリルを形成し、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は C₁～3 アルキル 1 個で置換され、ここにおいて前記 C₁～3 アルキルの 0～1 個のメチレン単位は -O-、-NR-、-S-、又は -CO- で置き換えられ、

30

p 及び q は、それぞれ独立に 0 又は 1 であり、

J² は、H 又は C₁～6 アルキルであり、

J³ は、H 又は C₁～6 アルキルであり、

あるいは、J² と J³ は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員単環を形成し、又は、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環又は架橋環を形成し、ここにおいて前記単環、二環、又は架橋環は所望によりハロ又は C₁～3 アルキル 1～2 個で置換され、

40

J⁴ は、CN、OH、又は L-Z であり、

J⁵ は、H 又はフルオロであり、

L は、C(O)、S(O)₂、又は C(O)NR であり、

Z は、(U)_t-Q 又は C₁～6 アルキルであり、ここにおいて前記 C₁～6 アルキルの 0～2 個のメチレン単位が O 又は NR で置き換えられ、

U は、C₁～2 アルキルであり、

t は、0 又は 1 であり、

Q は、C₃～6 シクロアルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される

50

1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロシクリルであり、かつ

R は、H 又は $C_{1 \sim 4}$ アルキルである、化合物。

【請求項 2】

前記式中、

J は、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、又は $C_{1 \sim 4}$ アルコキシであり、

J^1 は、 $-(X)_q-Y$ であり、

X は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、ここにおいて前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキルの 0 ~ 2 個のメチレン単位は NH、O、又は S で置き換えられ、X は所望により $C_{1 \sim 3}$ アルキル又はハロ 1 ~ 2 個で置換され、

あるいは J と J^1 は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は $C_{1 \sim 3}$ アルキル 1 個で置換され、

J^4 は、CN 又は L - Z であり、

L は、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は $C(O)NR$ であり、

Z は、 $(U)_t-Q$ 又は $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、ここにおいて前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキルの 0 ~ 2 個のメチレン単位が O 又は NR で置き換えられ、

U は、 $C_{1 \sim 2}$ アルキルであり、

t は、0 又は 1 であり、

Q は、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロシクリルであり、かつ

R は、H 又は $C_{1 \sim 4}$ アルキルである、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

前記式中、

J^4 は、CN 又は L - Z であり、

J^5 は、H であり、

J^3 が、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

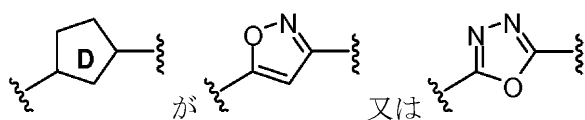
Y は、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は $C_{1 \sim 3}$ アルキル 1 個で置換され、かつ

p は、0 又は 1 である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

環

【化 70】



である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

環 A がフェニル又はチエニルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

環 A がフェニルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

q が 1 である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

X が $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、1 つのメチレン単位が NH 又は $-O-$ で置き換えられている、請求項 7 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

X が - O - であり、Y が H 又は CH_3 である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

X が - CH_2NH - である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

Y が H、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、又は O 及び N からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和単環ヘテロシクリルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

Y が $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、シクロプロピル、又はテトラヒドロフラニルである、請求項 11 に記載の化合物。

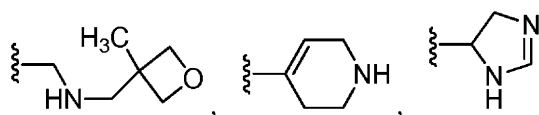
10

【請求項 13】

J^1 が、H、ハロ、 CH_3 、OH、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2NHCH_3 、 CH_2NH_2 、 $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-$ (ピペラジニル)、 CH_2NH - シクロプロピル、

20

【化 71】



CH_2NH - (テトラヒドロフラニル)、 CH_2NH - (テトラヒドロピラニル)、 CH_2NH - (オキセタニル)、 CH_2NHCH_2 (オキセタニル)、 CH_2NH (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{O}-$ (アゼチジニル)、 NHCH_2 (アゼチジニル)、 NHCH_2 (ピロリジニル)、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (ピロリジニル)、 $-\text{O}-$ ピロリジニル、 $\text{NH}-$ (アゼチジニル)、 $-\text{O}-$ (アゼチジニル)、 NHCH_2CH_2 (モルホリニル)、 NHCH_2CH_2 (モルホリニル)、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はモルホリニルである (ここにおいて前記アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルは、所望により CH_3 、 CH_2NH_2 又は NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、又は $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で置換される)、請求項 4 に記載の化合物。

30

【請求項 14】

J^1 が、H、 CH_3 、OH、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2NHCH_3 、 CH_2NH - シクロプロピル、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 CH_2NH - (テトラヒドロフラニル)、 CH_2NH - (オキセタニル)、又はピペラジニルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

p が 0 である、請求項 4 に記載の化合物。

40

【請求項 16】

p が 1 であり、J がハロ、 CH_3 、OH、又は OCH_3 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 17】

J と J^1 が一緒に合わせられて、1 個の窒素原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 18】

環 A が、J と J^1 と一緒に合わせられて、インドール環、イソインドリン環、又はテトラヒドロイソキノリニル環を形成する、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

50

が、式 I a 又は I b :




Chemical structures of compounds 1 and 2 are shown. Both structures feature a pyrimidine ring system connected to a pyridine ring, which is substituted with groups J₂, J₃, and J₄. The pyrimidine ring is substituted with an amino group (NH₂) and a heterocyclic ring. In compound 1, the heterocyclic ring is a furan ring, and the substituent A is attached to the 2-position of the furan ring. In compound 2, the heterocyclic ring is a 1,3,4-oxadiazole ring, and the substituent A is attached to the 2-position of the oxadiazole ring. The substituent A is also labeled with J₁ and (J)_p.

I b

10

20


環



 が
 
 又は

環 A がフェニルであり、かつ

30

環



40

J⁴ が C N である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

J⁴ が L - Z である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

J^2 が H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、かつ J^3 が $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 22
 又は 23 に記載の化合物。

J² と J³ が、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の完全飽和単環を形成する、請求項 22 又は 23 に記載の化合物。

【請求項 26】

J² が水素、メチル又はエチルであり、J³ がメチル又はエチルであり、あるいは J² と J³ が一緒に合わせられて、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピペリジニル、又はテトラヒドロピラニルを形成する、請求項 22 又は 23 に記載の化合物。

【請求項 27】

L が C(O)、S(O)₂、又は C(O)NR であり、Z が C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル) - N(R)₂、(C₁ ~ 4 アルキル) - OR、OR であり、あるいは式中、2 つの R 基が所望により同じ窒素原子に結合して Q を形成し、

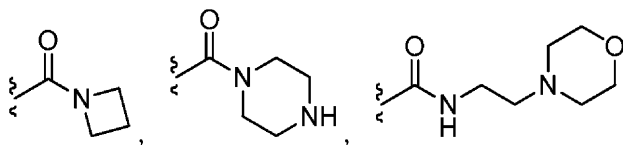
Q はアゼチジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はピペリジニルである、請求項 22 又は 23 に記載の化合物。

10

【請求項 28】

J⁴ が、CN、OH、C(O)NH₂、C(O)NHCH₃、C(O)NH(CH₃)₂、C(O)NHCH₂CH₂NH₂、C(O)NHCH₂CH₂NHCH₃、C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、C(O)NHCH₂CH₂OH、C(O)NHCH₂CH₂OCH₃、C(O)NHCH₂CH₂CH₂NH₂、

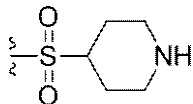
【化 76】



C(O)OCH₂CH₃、SO₂CH₃、又は

20

【化 77】



である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

J² がメチルであり、J³ がメチルである、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 30】

J² と J³ が一緒に合わせられて、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピペリジニル、又はテトラヒドロピラニルを形成する、請求項 26 に記載の化合物。

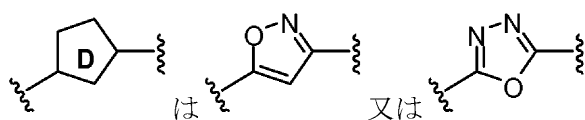
30

【請求項 31】

請求項 1 の化合物であって、式中、

環

【化 78】



であり、

環 A はフェニル又はチエニルであり、

J² はメチルであり、J³ はメチルであり、

J⁴ は CN であり、

p は 0 であり、

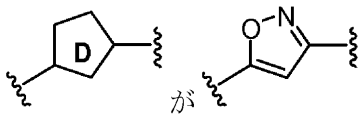
q は 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 32】

環

【化 7 9】

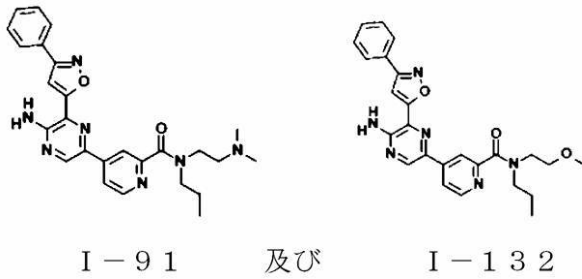


である、請求項 1、20、又は 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

下記：

【化 80】



から選択される化合物。

【請求項 34】

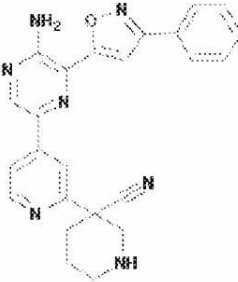
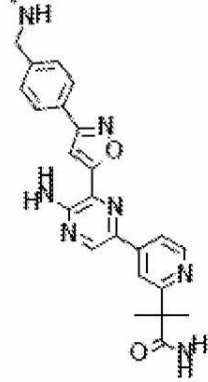
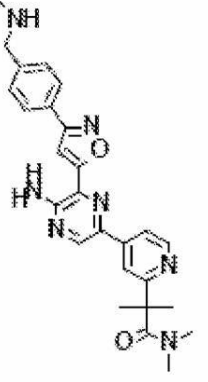
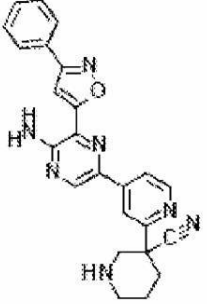
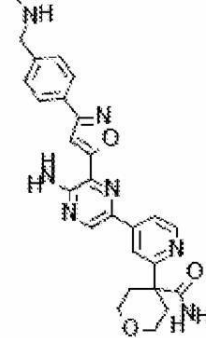
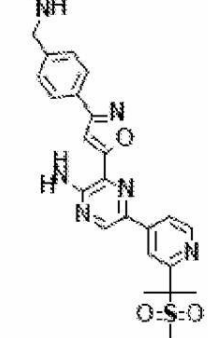
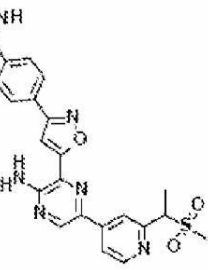
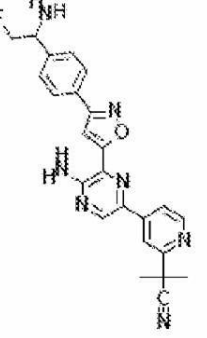
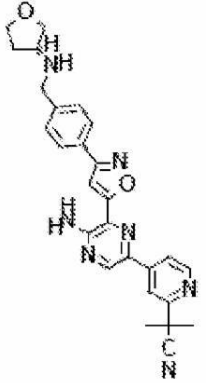
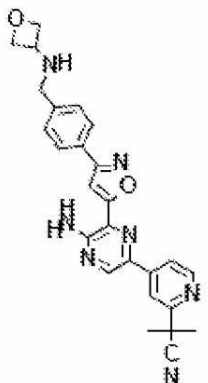
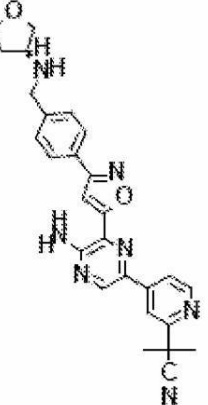
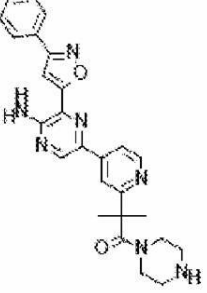
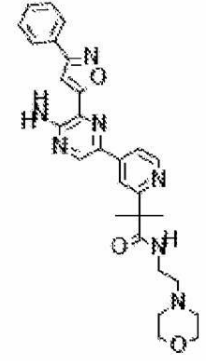
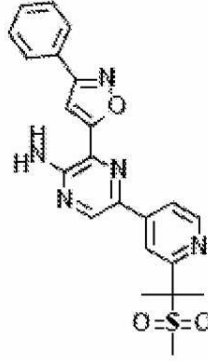
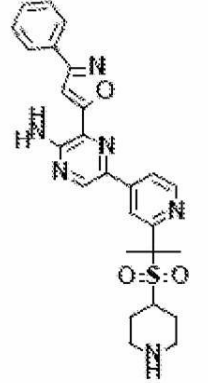
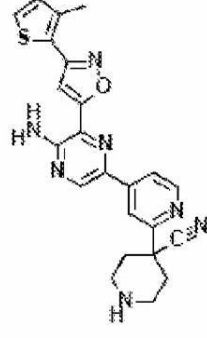
下記から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【表 4 - 1】

I-1	I-2	I-3	I-4
I-5	I-6	I-7	I-8

【表 4 - 2】

(上記表の続き)

			
I-9	I-10	I-11	I-12
			
I-13	I-14	I-15	I-16
			
I-17	I-18	I-19	I-20
			
I-21	I-22	I-23	I-24

10

20

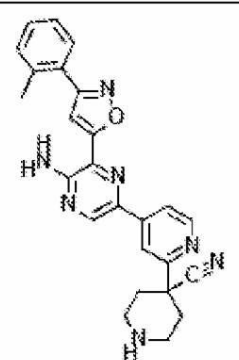
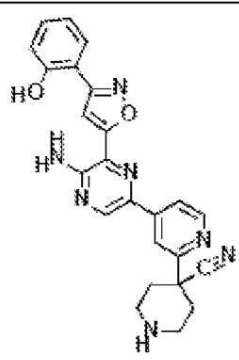
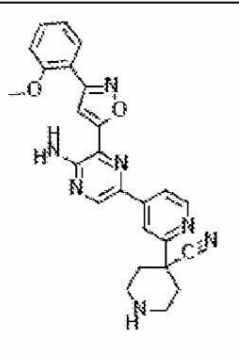
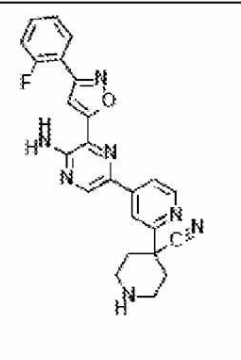
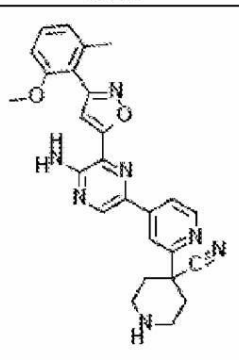
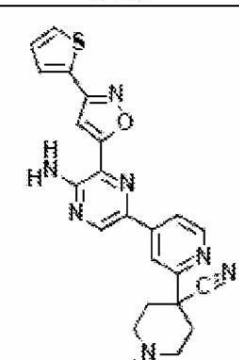
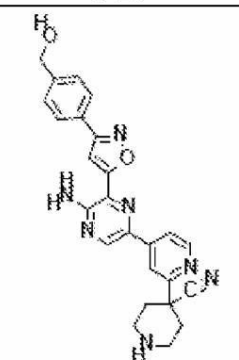
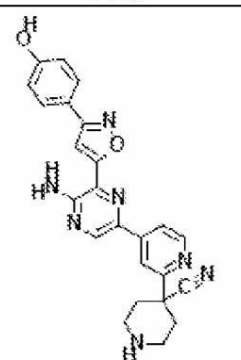
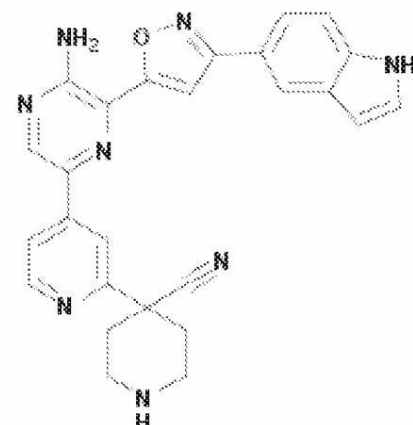
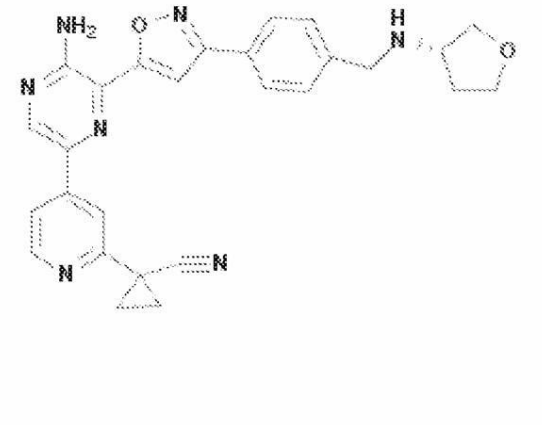
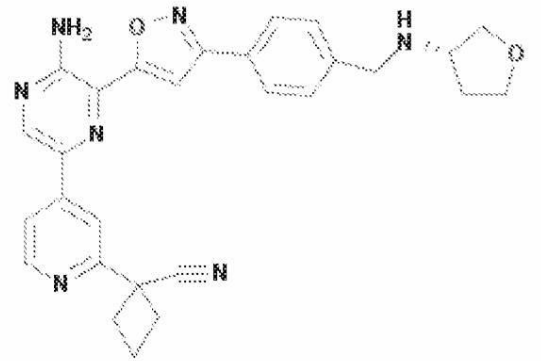
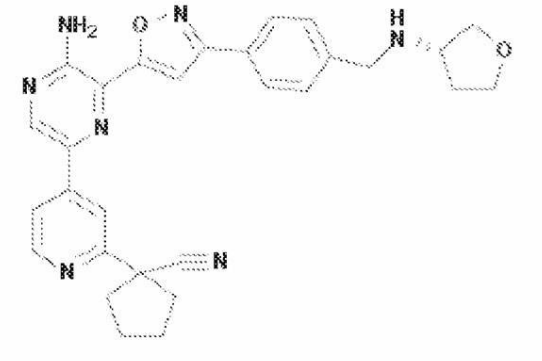
30

40

50

【表 4 - 3】

(上記表の続き)

			
I-25	I-26	I-27	I-28
			
I-29	I-30	I-31	I-32
			
I-33	I-34		
			
I-35	I-36		

10

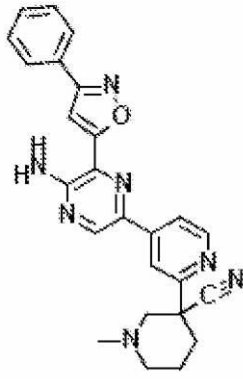
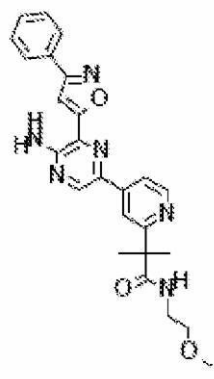
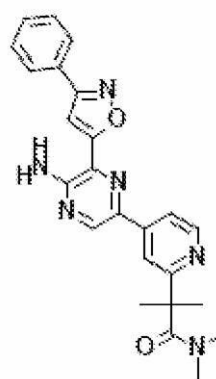
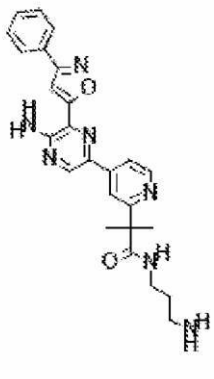
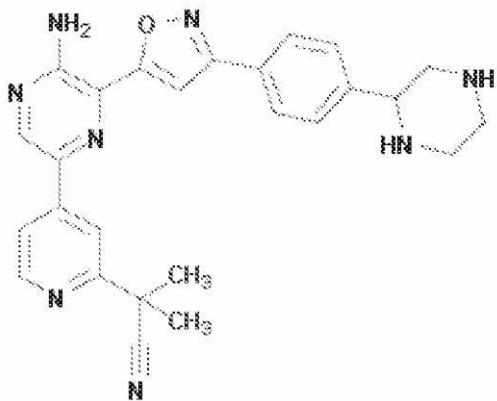
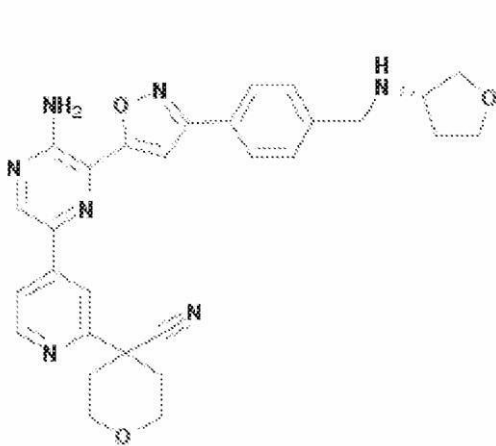
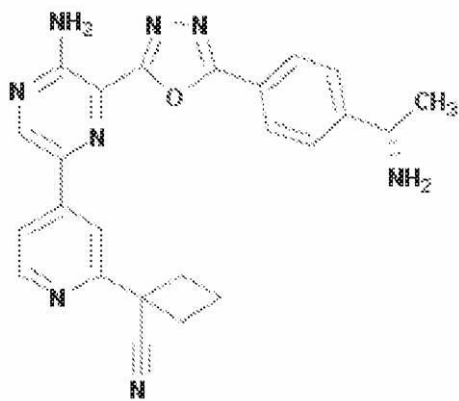
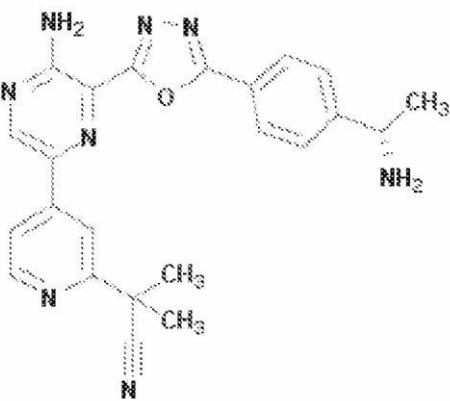
20

30

40

50

【表 4 - 4】
(上記表の続き)

			
I-37	I-38	I-39	I-40
			
I-41	I-42		
			
I-43	I-44		

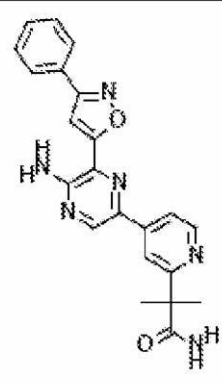
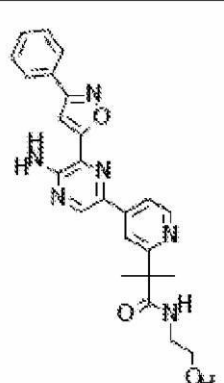
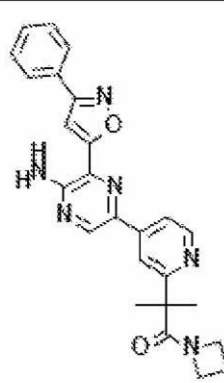
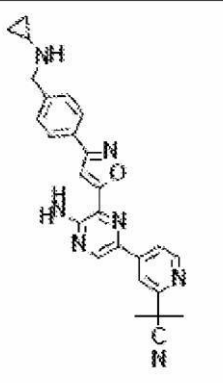
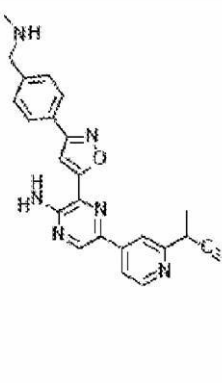
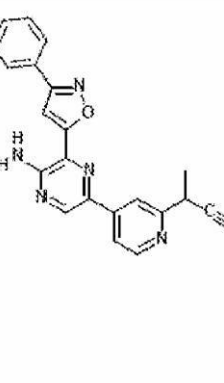
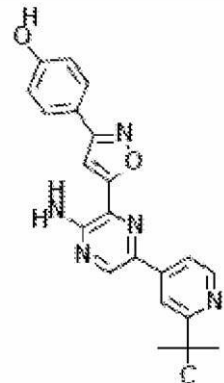
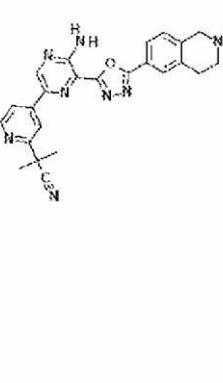
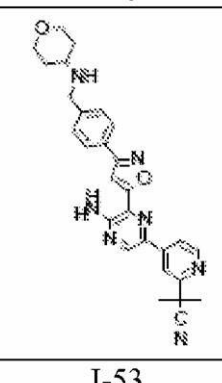
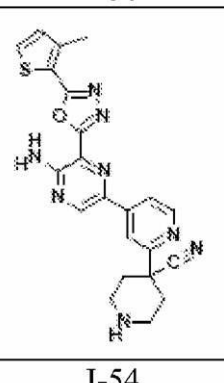
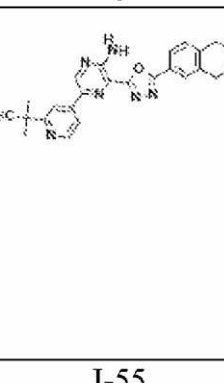
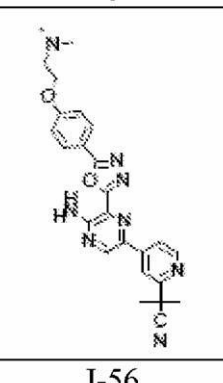
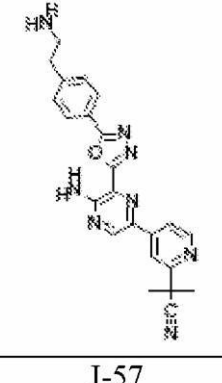
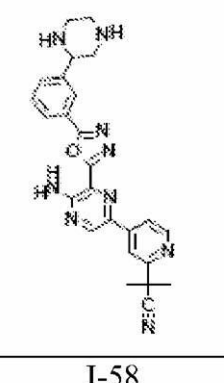
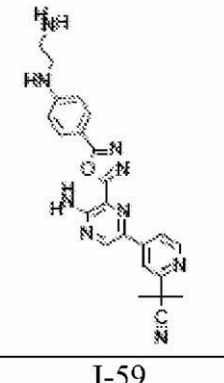
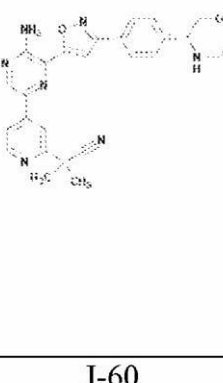
10

20

30

40

【表 4 - 5】
(上記表の続き)

			
I-45	I-46	I-47	I-48
			
I-49	I-50	I-51	I-52
			
I-53	I-54	I-55	I-56
			
I-57	I-58	I-59	I-60

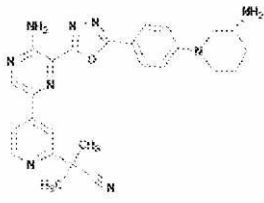
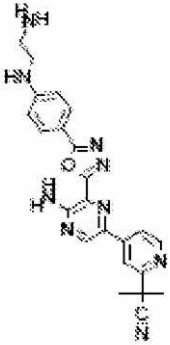
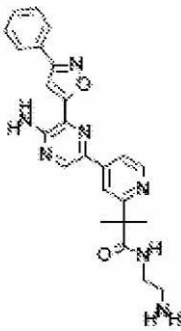
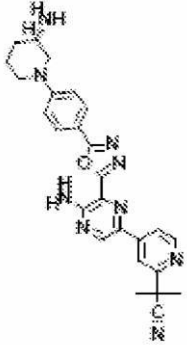
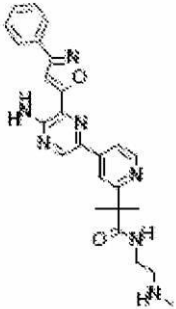
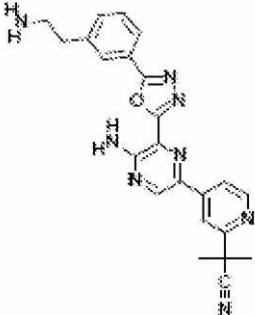
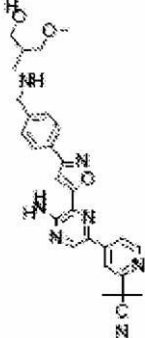
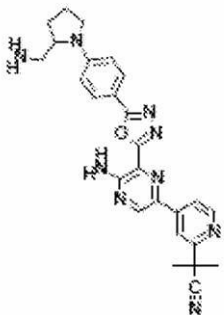
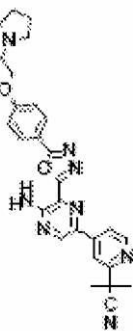
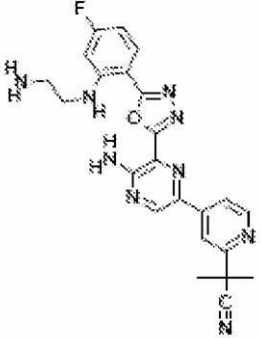
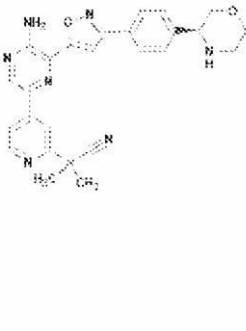
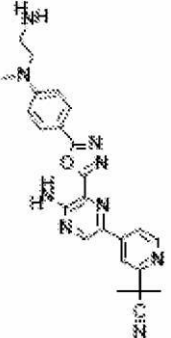
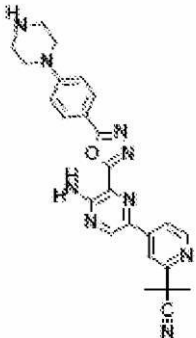
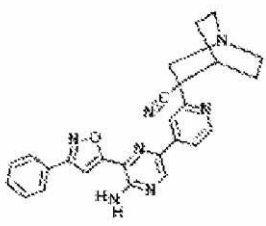
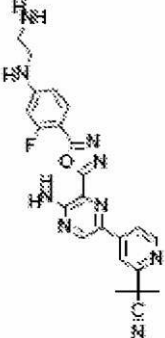
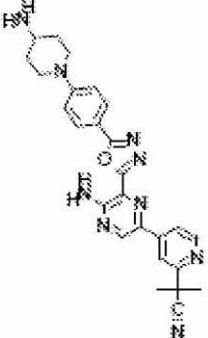
10

20

30

40

【表 4 - 6】
(上記表の続き)

			
I-61	I-62	I-63	I-64
			
I-65	I-66	I-67	I-68
			
I-69	I-70	I-71	I-72
			
I-73	I-74	I-75	I-76

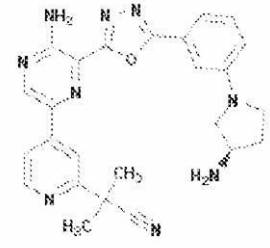
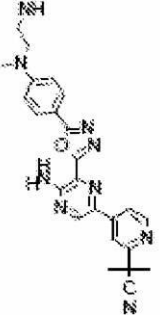
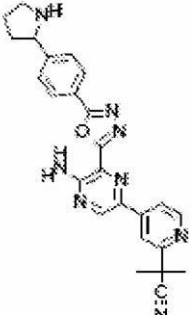
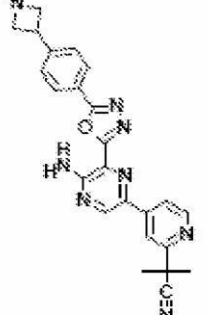
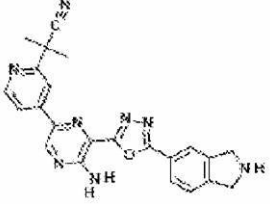
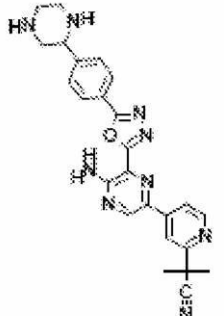
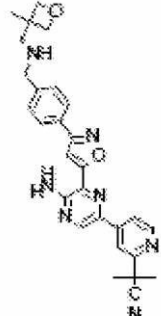
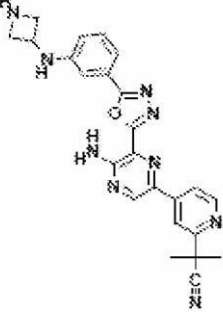
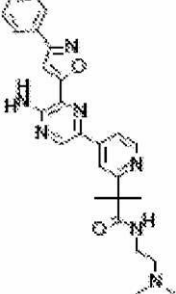
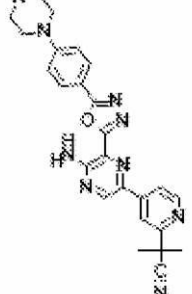
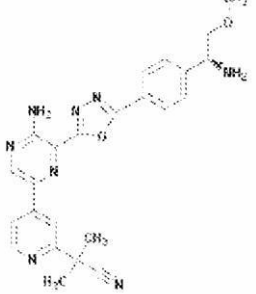

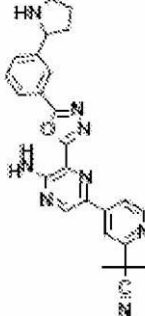
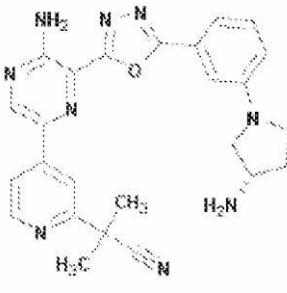
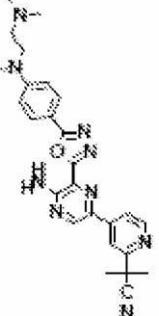
10

20

30

40

【表 4 - 7】
(上記表の続き)

			
I-77	I-78	I-79	I-80
			
I-81	I-82	I-83	I-84
			
I-85	I-86	I-87	I-88
			
I-89	I-90		I-92

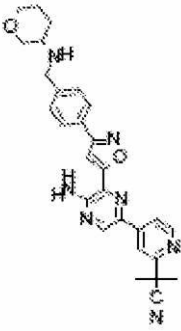
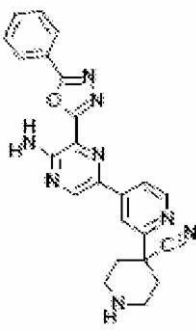
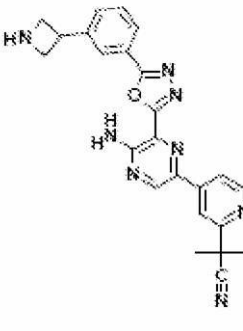
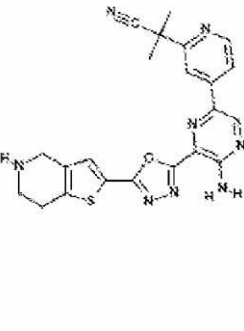
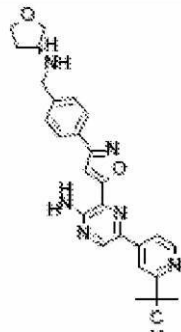
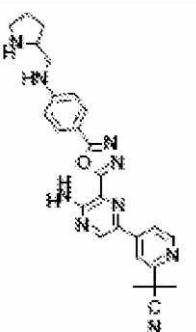
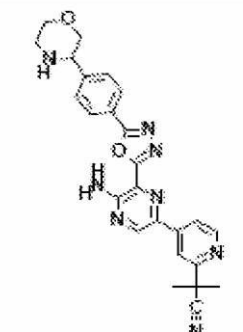
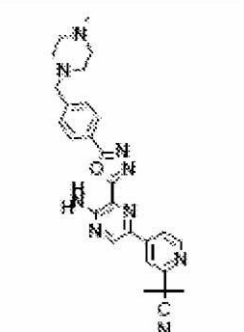
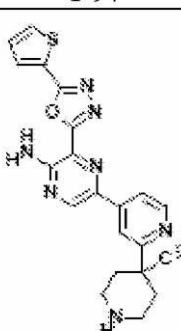
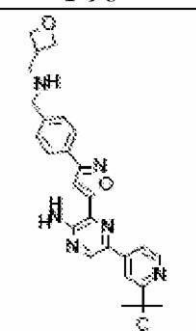
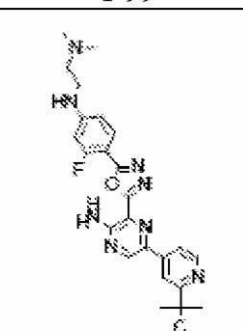
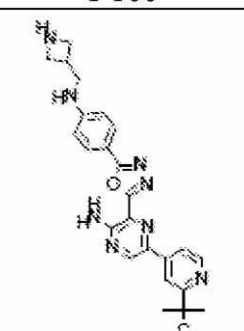
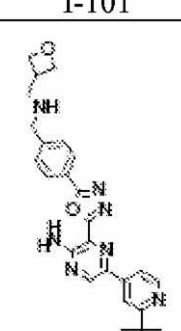
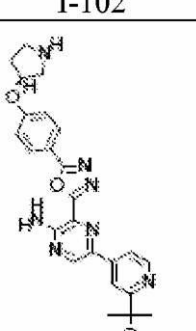
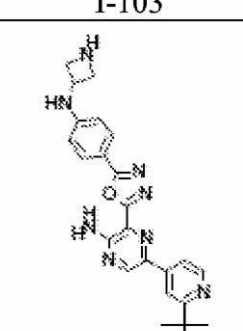
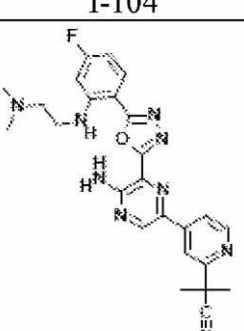
10

20

30

40

【表 4 - 8】
(上記表の続き)

			
I-93	I-94	I-95	I-96
			
I-97	I-98	I-99	I-100
			
I-101	I-102	I-103	I-104
			
I-105	I-106	I-107	I-108

10

20

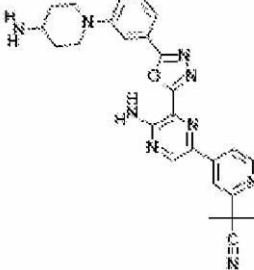
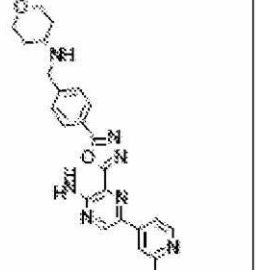
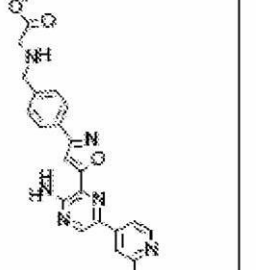
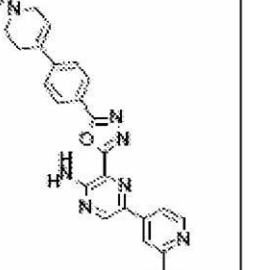
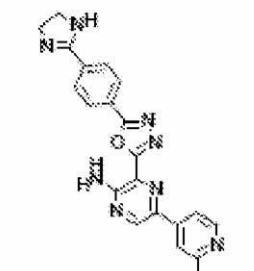
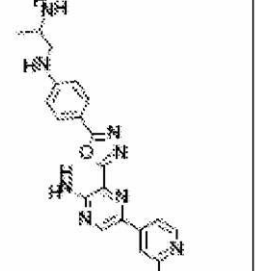
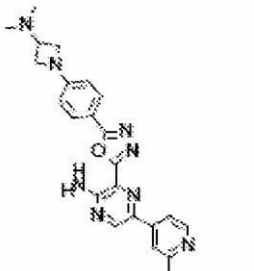
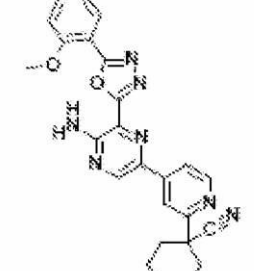
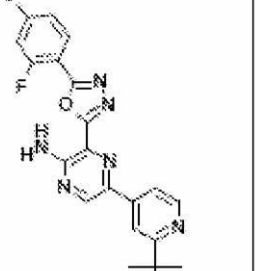
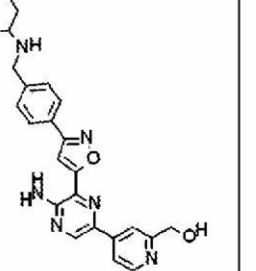
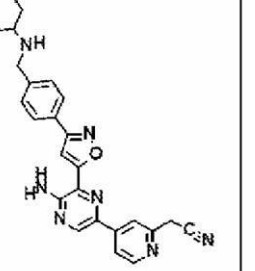
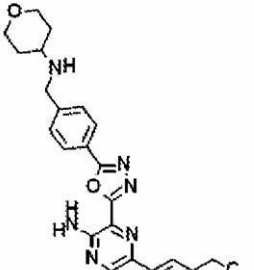
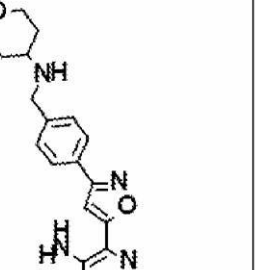
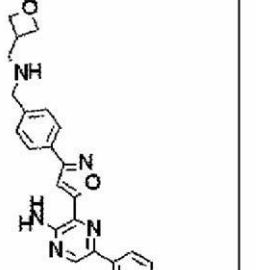
30

40

20

40

【表 4 - 10】
(上記表の続き)

			
I-125	I-126	I-127	I-128
			
I-129	I-130	I-131	
			
I-133	I-134	I-135	I-136
			
I-137	I-138	I-139	

【請求項 35】

請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物と、製薬上許容される担体とを含む、医

10

20

30

40

50

薬組成物。

【請求項 36】

請求項 1～34 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬上許容される誘導体を投与することを含む、患者において癌を治療する方法。

【請求項 37】

DNA 損傷剤から選択される追加治療薬を前記患者に投与することを更に含み、前記追加治療薬は治療される疾患に適切なものであり、かつ、前記追加治療薬が、前記化合物と単一用量形態として一緒に投与されるか、又は複数の用量形態の一部として前記化合物とは別個に投与される、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 DNA 損傷剤が、化学療法又は放射線治療から選択される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 DNA 損傷剤が、電離放射線、放射線類似作用ネオカルチノスタチン、プラチナ製剤、トポイソメラーゼ I 阻害薬、トポイソメラーゼ II 阻害薬、代謝拮抗薬、アルキル化剤、スルホン酸アルキル、又は抗生物質から選択される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 40】

前記 DNA 損傷剤が、電離放射線、プラチナ製剤、トポイソメラーゼ I 阻害薬、トポイソメラーゼ II 阻害薬、又は抗生物質から選択される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記 DNA 損傷剤が、電離放射線、プラチナ製剤、トポイソメラーゼ I 阻害薬、トポイソメラーゼ II 阻害薬、代謝拮抗薬、アルキル化剤、又はスルホン酸アルキルから選択される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 42】

前記プラチナ製剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、四硝酸トリプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン、プロリンダク、及びアロプラチンから選択され、前記トポイソメラーゼ I 阻害薬が、カンボトテシン、トポテカン、イリノテカン / SN38、ルビテカン及びベロテカンから選択され、前記トポイソメラーゼ II 阻害薬が、エトポシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクリルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、及びテニポシドから選択され、前記代謝拮抗薬が、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ペントスタチン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、チオグアニン、メルカプトプリン、フルオロウラシル、カベシタビン、テガフル、カルモフル、フロクスリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジン、及びヒドロキシウレアから選択され、前記アルキル化剤が、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロフォスファミド、クロラムブシル、メルファラン、プレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボクオン、チオテパ、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、アクチノマイシン、プレオマイシン、ミトマイシン、及びプリカマイシンから選択される、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記プラチナ製剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はサトラプラチンから選択され、前記トポイソメラーゼ I 阻害剤が、カンボトテシン、トポテカン、イリノテカン / SN38、ルビテカンから選択され、前記トポイソメラーゼ II 阻害剤が、エトポシドから選択され、前記代謝拮抗薬が、メトトレキサート、ペメトレキセド、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン、又は 5-フルオロウラシルから選択され、前記アルキル化剤が、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、トリアゼン、スルホン酸アルキル、プロ

10

20

30

40

50

カルバジン、又はアジリジンから選択され、前記抗生物質が、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジオン、又はストレプトミセス系から選択される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 44】

前記 DNA 損傷剤がプラチナ製剤又は電離放射線である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 45】

前記代謝拮抗薬がゲムシタビンである、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 46】

前記 DNA 損傷剤が電離放射線である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 47】

前記 DNA 損傷剤が、シスプラチン又はカルボプラチンから選択されるプラチナ製剤である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 48】

前記 DNA 損傷剤が、エトポシドから選択されるトポイソメラーゼ II 阻害剤である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 49】

前記 DNA 損傷剤が、テモゾロミドから選択されるアルキル化剤である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 50】

前記追加治療薬が、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、エトポシド、テモゾロミド、又は電離放射線のうち 1 つ以上から選択される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 51】

前記癌が、次の癌：口腔：口腔、口唇、舌、口、咽頭、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形種、肺：気管支癌（扁平細胞又は類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃腸：食道（扁平上皮癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、脾臓（脾管腺癌、脾島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、類癌腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸・直腸、大腸直腸、直腸、尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌腫、絨毛腫瘍、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、良性中皮腫、脂肪腫）、肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆道、骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫瘍及び巨細胞腫瘍、神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣芽腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形膠芽細胞腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巢（卵巢癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、非分類癌〕、悪性顆粒膜・英膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形種）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、陰（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）、乳房、皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺髓様癌、多発性内分泌腺腫瘍 2 A 型、多発性内分泌腺腫瘍 2 B 型、家族性甲状腺髓様癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、並びに副腎：神経芽腫、から選択される固形腫瘍である、請求項 36～50 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 2】

前記癌が、肺癌、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、及び脳癌から選択される、請求項 3 6 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記癌が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、胆管癌、頭頸部癌、膀胱癌、大腸直腸癌、膠芽腫、食道癌、乳癌、肝細胞癌、又は卵巣癌から選択される、請求項 3 6 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記癌が、肺癌又は膵臓癌から選択される、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記追加治療薬がゲムシタピンであり、かつ前記癌が膵臓癌である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記化合物が化合物 I - 5 3 である、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、ゲムシタピン、放射線療法、又はゲムシタピンと放射線療法の併用から選択される追加治療薬と組み合わせて患者に投与することを含む、膵臓癌を治療する方法。

【請求項 5 8】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与することにより、化学療法又は放射線療法から選択される癌療法に対する膵臓癌細胞の感受性を増加させる方法。

【請求項 5 9】

前記化学療法がゲムシタピンである、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記癌療法がゲムシタピンである、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記癌療法が放射線である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記癌療法がゲムシタピンと放射線である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 3】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、ゲムシタピン (1 0 0 n M) 及び / 又は放射線 (6 G y) と組み合わせて投与することを含む、膵臓癌細胞における C h k 1 (S e r 3 4 5) のリン酸化を阻害する方法。

【請求項 6 4】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、化学放射線療法と組み合わせて投与することにより、化学放射線療法に対する膵臓癌細胞の感受性を高める方法。

【請求項 6 5】

前記化学放射線療法がゲムシタピンと放射線である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、放射線療法と組み合わせて投与することにより、低酸素膵臓癌細胞の放射線感受性を高める方法。

【請求項 6 7】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、化学療法と組み合わせて投与することにより、低酸素膵臓癌細胞の感受性を高める方法。

【請求項 6 8】

前記癌細胞が、P S N - 1、M i a P a C a - 2 又は P a n c M 癌細胞である、請求項 6 3 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、放射線療法及び / 又はゲムシタピンと組み合わせて投与することにより、損傷誘発による細胞サイクルチェックポイントを破

10

20

30

40

50

壊する方法。

【請求項 7 0】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、放射線療法及び / 又はゲムシタビンと組み合わせて投与することにより、膵臓癌細胞中の相同組換えによる DNA 損傷の修復を阻害する方法。

【請求項 7 1】

前記化合物が患者に投与される、請求項 6 3 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記化合物が膵臓癌細胞に投与される、請求項 6 3 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の方法

。

10

【請求項 7 3】

前記膵臓癌細胞が、P S N - 1、M i a P a C a - 2 又は P a n c - 1 から選択される膵臓細胞株から誘導される、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、シスプラチン又はカルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線の追加治療薬のうち 1 つ以上と組み合わせて患者に投与することを含む、非小細胞肺癌を治療する方法。

【請求項 7 5】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、シスプラチン又はカルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線と組み合わせて患者に投与することを含む、請求項 7 4 に記載の方法。

20

【請求項 7 6】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与することを含む、癌細胞の細胞死を促進する方法。

【請求項 7 7】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与することを含む、DNA 損傷の細胞修復を阻害する方法。

【請求項 7 8】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を、生物学的サンプルに接触させる工程を含む、該生物学的サンプル中の A T R を阻害する方法。

30

【請求項 7 9】

前記生物学的サンプルが細胞である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与することを含む、DNA 損傷剤に対する細胞の感受性を高める方法。

【請求項 8 1】

前記細胞が、A T M 信号カスケードにおいて 1 つ以上の欠陥を有する癌細胞である、請求項 3 6 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記欠陥が、A T M、p 5 3、C H K 2、M R E 1 1、R A D 5 0、N B S 1、5 3 B P 1、M D C 1、H 2 A X、M C P H 1 / B R I T 1、C T I P、又は S M C 1 のうち 1 つ以上の、変化された発現又は活性である、請求項 8 1 に記載の方法。

40

【請求項 8 3】

前記欠陥が、A T M、p 5 3、C H K 2、M R E 1 1、R A D 5 0、N B S 1、5 3 B P 1、M D C 1 又は H 2 A X のうち 1 つ以上の、変化された発現又は活性である、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記細胞が、DNA 損傷を起こす癌遺伝子を発現している癌細胞である、請求項 3 6 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

50

前記癌細胞が、K - R a s、N - R a s、H - R a s、R a f、M y c、M o s、E 2 F、C d c 2 5 A、C D C 4、C D K 2、サイクリンE、サイクリンA及びR bのうち1つ以上の、変化された発現又は活性を有する、請求項84に記載の方法。

【請求項86】

前記癌、癌細胞、又は細胞が、塩基除去修復タンパク質に欠陥を有する、請求項36～80のいずれか一項に記載の方法。

【請求項87】

前記塩基除去修復タンパク質が、U N G、S M U G 1、M B D 4、T D G、O G G 1、M Y H、N T H 1、M P G、N E I L 1、N E I L 2、N E I L 3 (DNAグリコシラーゼ) ; A P E 1、A P E X 2 (APエンドヌクレアーゼ) ; L I G 1、L I G 3 (DNAリガーゼI及びIII) ; X R C C 1 (L I G 3アクセサリー) ; P N K、P N K P (ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ) ; P A R P 1、P A R P 2 (ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ) ; P o l B、P o l G (ポリメラーゼ) ; F E N 1 (エンドヌクレアーゼ) 又はアブラタキシンである、請求項86に記載の方法。

10

【請求項88】

前記塩基除去修復タンパク質がP A R P 1、P A R P 2、又はP o l Bである、請求項87に記載の方法。

【請求項89】

前記塩基除去修復タンパク質がP A R P 1又はP A R P 2である、請求項88に記載の方法。

20

【請求項90】

追加治療薬を前記患者に投与することを更に含み、前記治療薬が塩基除去修復タンパク質を阻害又は調節する、請求項36～89のいずれか一項に記載の方法。

【請求項91】

前記塩基除去修復タンパク質が、U N G、S M U G 1、M B D 4、T D G、O G G 1、M Y H、N T H 1、M P G、N E I L 1、N E I L 2、N E I L 3 (DNAグリコシラーゼ) ; A P E 1、A P E X 2 (APエンドヌクレアーゼ) ; L I G 1、L I G 3 (DNAリガーゼI及びIII) ; X R C C 1 (L I G 3アクセサリー) ; P N K、P N K P (ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ) ; P A R P 1、P A R P 2 (ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ) ; P o l B、P o l G (ポリメラーゼ) ; F E N 1 (エンドヌクレアーゼ) 又はアブラタキシンから選択される、請求項90に記載の方法。

30

【請求項92】

前記塩基除去修復タンパク質がP A R P 1、P A R P 2、P o l Bから選択される、請求項91に記載の方法。

【請求項93】

前記塩基除去修復タンパク質がP A R P 1又はP A R P 2から選択される、請求項92に記載の方法。

【請求項94】

前記治療薬が、オラパリブ(別名A Z D 2 2 8 1又はK U - 0 0 5 9 4 3 6)、イニパリブ(別名B S I - 2 0 1又はS A R 2 4 0 5 5 0)、ベリパリブ(別名A B T - 8 8 8)、ルカパリブ(別名P F - 0 1 3 6 7 3 3 8)、C E P - 9 7 2 2、I N O - 1 0 0 1、M K - 4 8 2 7、E 7 0 1 6、B M N 6 7 3、又はA Z D 2 4 6 1から選択される、請求項90に記載の方法。

40

【請求項95】

放射線増感剤又は化学療法増感剤としての、請求項1～34のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項96】

癌治療のための単剤(単剤療法)としての、請求項1～34のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項97】

50

DNA 損傷応答 (DDR) 欠陥を伴う癌を有する患者の治療のための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9 8】

前記欠陥が、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBBut S1、53BP1、MDC1、又はH2AXの変異又は欠損である、請求項 9 7 に記載の使用。

【請求項 9 9】

前記欠陥が、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1 / BRIT1、CTIP、又はSMC1の変異又は欠損である、請求項 9 7 に記載の使用。

10

【請求項 1 0 0】

癌治療のための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 0 1】

前記化合物が、請求項 3 8 ~ 5 0 及び 9 0 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の薬剤から選択される追加治療薬と組み合わせられる、請求項 1 0 0 に記載の使用。

【請求項 1 0 2】

前記癌が、請求項 8 1 ~ 8 9 及び 9 7 ~ 9 9 に記載の経路のいずれか 1 つから選択される経路に欠陥を有する、請求項 1 0 0 又は 1 0 1 に記載の使用。

【請求項 1 0 3】

放射線増感剤又は化学療法増感剤として使用するための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

20

【請求項 1 0 4】

癌治療のための単剤 (単剤療法) として使用するための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 0 5】

DNA 損傷応答 (DDR) 欠陥を伴う癌を有する患者を治療するための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 0 6】

前記欠陥が、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、又はH2AXの変異又は欠損である、請求項 1 0 5 に記載の使用。

30

【請求項 1 0 7】

前記欠陥が、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1 / BRIT1、CTIP、又はSMC1の変異又は欠損である、請求項 1 ~ 3 4 に記載の使用。

【請求項 1 0 8】

癌治療のための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 3 4 に記載の化合物の使用。

【請求項 1 0 9】

前記化合物が、請求項 3 8 ~ 5 0 及び 9 0 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の薬剤から選択される追加治療薬と組み合わせられる、請求項 1 0 5 又は 1 0 8 に記載の使用。

【請求項 1 1 0】

前記癌が、請求項 8 1 ~ 8 9 及び 9 7 ~ 9 9 に記載の経路のいずれか 1 つから選択される経路に欠陥を有する、請求項 1 0 5 又は 1 0 8 に記載の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

ATR (「ATM 及び Rad3 関連物」) キナーゼは、DNA 損傷に対する細胞応答に関与するプロテインキナーゼである。ATR キナーゼは ATM (「毛細血管拡張性運動失調変異遺伝子」) キナーゼ及び数多くの他のタンパク質と協働して、DNA 損傷に対する細胞応答の調節を行う。これは一般に DNA 損傷応答 (「DDR」) と呼ばれる。DDR は DNA 修復を刺激し、生存を促進し、細胞周期チェックポイントの活性化により細胞周

50

期進行を失速させることで修復の時間を稼ぐ。DDRがない場合、細胞はDNA損傷に対してより敏感になり、DNA複製などの内因性細胞プロセスや、癌治療に一般的に使用される外因性DNA損傷剤によって生じるDNA障害によって容易に細胞死する。

【0002】

健康な細胞は、DDRキナーゼATRを含むDNA修復用の様々なタンパク質の宿主に依存し得る。いくつかの場合において、これらのタンパク質は、機能的に冗長なDNA修復プロセスを活性化することによって、互いに補償することができる。一方、多くの癌細胞はいくつかのDNA修復プロセス（例えばATM信号）における欠陥を内包しており、よって、ATRを含む無傷の残存DNA修復タンパク質に対してより大きな依存性を呈する。

10

【0003】

加えて、多くの癌細胞は活性化された腫瘍遺伝子を発現しているか、あるいは主な腫瘍抑制遺伝子を欠いており、これによりこれらの癌細胞はDNA複製の調節不全フェーズの影響を受けやすく、これによってDNA損傷が起こる。ATRは、DNA複製の破壊に回答するDDRの重要な構成要素とされている。その結果、これらの癌細胞は、健康な細胞に比べ、生存するためにATR活動により依存的になる。したがってATR阻害剤は、単独使用で、又はDNA損傷剤と組み合わせて使用することによって、癌治療に有用であり得る。これは、多くの癌細胞にとって、健康な正常細胞にとってよりも、細胞生存のためにDNA修復メカニズムが重要であり、ATR阻害剤はこのDNA修復メカニズムをシャットダウンするからである。

20

【0004】

実際に、ATR機能の破壊（例えば遺伝子欠損により）は、DNA損傷剤の不在下と存在下の両方において、癌細胞の死を促進することが示されている。このことは、ATR阻害剤が単独剤として、及び放射線療法又は遺伝子毒性化学療法に対する有効な増感剤としての両方において、有効であり得ることを示す。

【0005】

ATRペプチドは、文献で知られている様々な方法を用いて発現させ分離することができる（例えば、非特許文献1、また非特許文献2、非特許文献3、及び非特許文献4を参照）。

【先行技術文献】

30

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Unsal-Kacmaz et al, PNAS 99:10, pp 6673~6678 (2002年5月14日)

【非特許文献2】Kumagai et al. Cell 124, pp 943~955 (2006年3月10日)

【非特許文献3】Unsal-Kacmaz et al. Molecular and Cellular Biology (2004年2月) p 1292~1300

【非特許文献4】Hall-Jackson et al. Oncogene 1999, 18, 6707~6713

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

これらのすべての理由から、癌治療のための、単独剤使用として、又は放射線療法若しくは遺伝子毒性化学療法との併用療法として、有効かつ選択的なATR阻害剤の開発のニーズが存在する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、ATRプロテインキナーゼの阻害剤として有用なピラジン化合物に関する。本発明は更に、本発明の化合物を含む製薬上許容される組成物、本発明の化合物を用いて

50

様々な疾患、障害、及び病状を治療する方法、本発明の化合物を調製するためのプロセス、本発明の化合物を調製するための中間生成物、並びに、生物学的及び病理学的現象におけるキナーゼの研究などのインビトロ用途における本化合物の使用法、そのようなキナーゼにより媒介される細胞内信号交換伝達経路の研究、並びに新たなキナーゼ阻害剤の比較評価に関する。本発明の化合物は、ATR阻害アッセイにおいて驚くべきほど有効である。これらの化合物は単剤として癌を治療する予想外の能力を有する。これらの化合物はまた、シスプラチン又はゲムシタビンなどの他の抗癌剤との併用療法において驚くべき相乗効果を呈する。

【発明を実施するための形態】

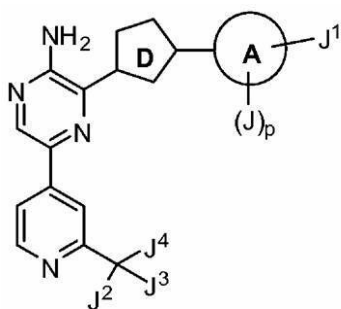
【0009】

10

本発明の一態様は、式 I の化合物：

【0010】

【化1】



20

I

又はその製薬上許容される塩を提供し、式中、

環 D は、イソキオサゾリル又はオキサジアゾリルであり、

環 A は、5～6員単環式アリール又はヘテロアリール環であり、ここにおいてこのヘテロアリール環は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される1個のヘテロ原子を有し、

J は、ハロ又は C₁～6 アルキルであり、ここにおいてこの C₁～6 アルキルの0～1個のメチレン単位は -O- で置き換えられ、

30

J¹ は、ハロ又は -(X)_q-Y であり、

X は、C₁～10 アルキルであり、ここにおいて C₁～6 アルキルの0～2個のメチレン単位は NR、O、又は S で置き換えられ、X は所望により C₁～3 アルキル又はハロ1～2個で置換され、

Y は、水素、C₁～4 アルキル、又は3～7員の飽和若しくは部分不飽和脂環式基又はヘテロシクリルであり、ここにおいてこのヘテロシクリルは、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を有し、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は C₁～3 アルキル1個で置換され、

あるいは J と J¹ は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクリルを形成し、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は C₁～3 アルキル1個で置換され、ここにおいてこの C₁～3 アルキルの0～1個のメチレン単位は -O-、-NR-、-S-、又は -CO- で置き換えられる。

40

p は、0、1、又は2であり、

q は、0又は1であり、

J² は、H又は C₁～6 アルキルであり、

J³ は、H又は C₁～6 アルキルであり、

あるいは、J² と J³ は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員単環を形成し、又は、酸素、窒素、及

50

び硫黄からなる群から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環又は架橋環を形成し、ここにおいてこの単環、二環、又は架橋環は所望によりハロ又は $C_1 \sim 3$ アルキル 1 ~ 2 個で置換され、

J^4 は、 CN 、 OH 、又は $L-Z$ であり、

J^5 は、 H 又はフルオロであり、

L は、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は $C(O)NR$ であり、

Z は、 $(U)_t-Q$ 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここにおいてこの $C_1 \sim 6$ アルキルの 0 ~ 2 個のメチレン単位が O 又は NR で置き換えられ、

U は、 $C_1 \sim 2$ アルキルであり、

t は、0 又は 1 であり、

Q は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロシクリルであり、かつ

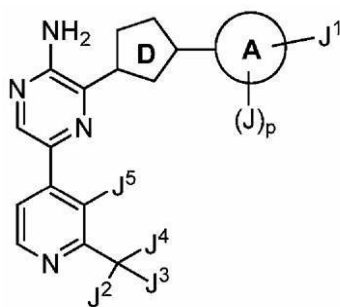
R は、 H 又は $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0011】

別の一実施形態は、式 I の化合物：

【0012】

【化 2】



I

又はその製薬上許容される塩を提供し、式中、

環 D は、イソキオサゾリル又はオキサジアゾリルであり、

環 A は、5 ~ 6 員単環式アリール又はヘテロアリール環であり、ここにおいてこのヘテロアリール環は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を有し、

J は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシであり、

J^1 は、 $-(X)_q-Y$ であり、

X は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここにおいてこの $C_1 \sim 6$ アルキルの 0 ~ 2 個のメチレン単位は NH 、 O 、又は S で置き換えられ、 X は所望により $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ 1 ~ 2 個で置換され、

Y は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は $C_1 \sim 3$ アルキル 1 個で置換される。

あるいは J と J^1 は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は $C_1 \sim 3$ アルキル 1 個で置換される。

p は、0、1、又は 2 であり、

q は、0 又は 1 であり、

J^2 は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

J^3 は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

あるいは、 J^2 と J^3 は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和単環を形成し、ここにおいてこの単環は所望によりハロ又は $C_1 \sim 3$ アルキル 1 ~ 2 個で置換される。

J^4 は、 CN 、 OH 、又は $L-Z$ であり、

J^5 は、 H 又はフルオロであり、

L は、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は $C(O)NR$ であり、

Z は、 $(U)_t-Q$ 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここにおいてこの $C_1 \sim 6$ アルキルの 0 ~ 2 個のメチレン単位が O 又は NR で置き換えられ、

U は、 $C_1 \sim 2$ アルキルであり、

t は、0 又は 1 であり、

Q は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロシクリルであり、

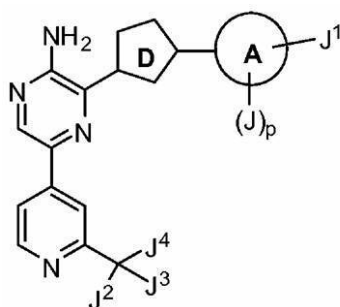
R は、 H 又は $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0013】

更に別の一実施形態は、式 I の化合物：

【0014】

【化 3】



I

又はその製薬上許容される塩を提供し、式中、

環 D は、イソオキサゾリル又はオキサジアゾリルであり、

環 A は、5 ~ 6 員単環式アリール又はヘテロアリール環であり、ここにおいてこのヘテロアリール環は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を有し、

J は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシであり、

J^1 は、 $-(X)_q-Y$ であり、

X は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここにおいて $C_1 \sim 6$ アルキルの 0 ~ 2 個のメチレン単位は NH 、 O 、又は S で置き換えられ、 X は所望により $C_1 \sim 3$ アルキル又はハロ 1 ~ 2 個で置換され、

Y は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は $C_1 \sim 3$ アルキル 1 個で置換される。

あるいは J と J^1 は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は $C_1 \sim 3$ アルキル 1 個で置換される。

p 及び q は、それぞれ独立に 0 又は 1 であり、

J^2 は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

J^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

あるいは、 J^2 と J^3 は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員飽和単環を形成し、ここにおいてこの

単環は所望によりハロ又は C_{1-3} アルキル 1 ~ 2 個で置換される。

J^4 は、 CN 又は $L-Z$ であり、

L は、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は $C(O)NR$ であり、

Z は、 $(U)_t-Q$ 又は C_{1-6} アルキルであり、ここにおいてこの C_{1-6} アルキルの 0 ~ 2 個のメチレン単位が O 又は NR で置き換えられ、

U は、 C_{1-2} アルキルであり、

t は、0 又は 1 であり、

Q は、 C_{3-6} シクロアルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロシクリルであり、

R は、 H 又は C_{1-4} アルキルである。

10

【0015】

請求項 1 の化合物であって、式中、

J^4 は、 CN 又は $L-Z$ であり、

J^5 は、 H であり、

J^3 は、 C_{1-6} アルキルであり、

Y は、水素、 C_{1-4} アルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は C_{1-3} アルキル 1 個で置換され、かつ

p は、0 又は 1 である、化合物。

20

【0016】

一実施形態により、

J は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり、

J^1 は、 $-(X)_q-Y$ であり、

X は、 C_{1-6} アルキルであり、ここにおいて C_{1-6} アルキルの 0 ~ 2 個のメチレン単位は NH 、 O 、又は S で置き換えられ、 X は所望により C_{1-3} アルキル又はハロ 1 ~ 2 個で置換され、

Y は、水素、 C_{1-4} アルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は C_{1-3} アルキル 1 個で置換される。

30

あるいは J と J^1 は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は C_{1-3} アルキル 1 個で置換され、

J^4 は、 CN 又は $L-Z$ であり、

L は、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は $C(O)NR$ であり、

Z は、 $(U)_t-Q$ 又は C_{1-6} アルキルで、ここにおいてこの C_{1-6} アルキルの 0 ~ 2 個のメチレン単位が O 又は NR で置き換えられ、

U は、 C_{1-2} アルキルであり、

t は、0 又は 1 であり、

40

Q は、 C_{3-6} シクロアルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員の飽和若しくは部分飽和ヘテロシクリルであり、

かつ R は、 H 又は C_{1-4} アルキルである。

【0017】

別の一実施形態により、

J^4 は、 CN 又は $L-Z$ であり、

J^5 は、 H であり、

J^3 は、 C_{1-6} アルキルであり、

Y は、水素、 C_{1-4} アルキル、又は酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員の飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルであり

50

、ここにおいてこのヘテロシクリルは所望により、ハロ又は $C_1 \sim 3$ アルキル 1 個で置換され、かつ

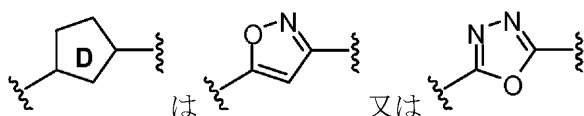
p は、0 又は 1 である。

【0018】

いくつかの実施形態により、環

【0019】

【化4】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A はフェニル又はチエニルである。他の実施形態において、環 A はフェニルである。

【0020】

本発明の別の態様は、 J^1 が $-(X)_q-Y$ である化合物を提供する。いくつかの実施形態において、q は 1 である。他の実施形態において、X は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここにおいて 1 つのメチレン単位が NH 又は $-O-$ で置き換えられている。更に別の実施形態において、X は $-O-$ であり、Y は H である。いくつかの実施形態において、X は $-CH_2NH-$ である。

【0021】

別の態様は、Y が H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は O と N からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和単環ヘテロシクリルである化合物を提供する。いくつかの実施形態において、Y は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シクロプロピル、又はテトラヒドロフラニルである。

20

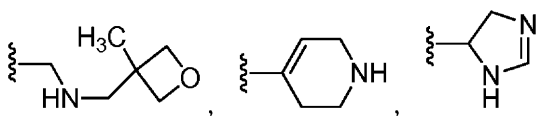
【0022】

更に別の実施形態により、 J^1 は、H、ハロ、 CH_3 、OH、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH(NH_2)CH_2OCH_3$ 、 $CH_2NHCH_2CH(CH_2OH)CH_2OCH_3$ 、 $CH(CH_2F)NH_2$ 、 $CH(CH_3)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH(CH_3)NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2NHCH_3$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NHCH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2-$ (ピペラジニル)、 CH_2NH - シクロプロピル、

30

【0023】

【化5】



CH_2NH - (テトラヒドロフラニル)、 CH_2NH - (テトラヒドロピラニル)、 CH_2NH - (オキセタニル)、 CH_2NHCH_2 (オキセタニル)、 CH_2NH (テトラヒドロピラニル)、 $-O-$ (アゼチジニル)、 $NHCH_2$ (アゼチジニル)、 $NHCH_2$ (ピロリジニル)、 $-OCH_2CH_2$ (ピロリジニル)、 $-O-$ ピロリジニル、 $NH-$ (アゼチジニル)、 $-O-$ (アゼチジニル)、 $NHCH_2CH_2$ (モルホリニル)、 $NHCH_2CH_2$ (モルホリニル)、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はモルホリニルである (ここにおいてアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルは、所望により CH_3 、 CH_2NH_2 又は NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、又は $N(CH_3)_2$ で置換される)。

40

【0024】

いくつかの実施形態において、 J^1 は、H、 CH_3 、OH、 OCH_3 、 CH_2OH 、C

50

H_2NHCH_3 、 CH_2NH -シクロプロピル、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 CH_2NH -(テトラヒドロフラニル)、 CH_2NH -(オキセタニル)、又はピペラジニルである。

【0025】

いくつかの実施形態において、 p は0である。他の実施形態において、 p は1であり、 J は、ハロ、 CH_3 、 OH 、又は OCH_3 である。更に別の実施形態において、 J と J^1 は、一緒に合わせて、窒素原子1個を有する5～6員ヘテロシクリルを形成する。

【0026】

いくつかの実施形態において、環Aは、 J と J^1 と共に、インドール環、及びイソインドルリン環、又はテトラヒドロイソキノリニル環を形成する。いくつかの実施形態において、環Aは、 J と J^1 と共に、インドール環又はテトラヒドロイソキノリニル環を形成する。

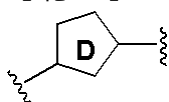
10

【0027】

いくつかの実施形態により、環

【0028】

【化6】

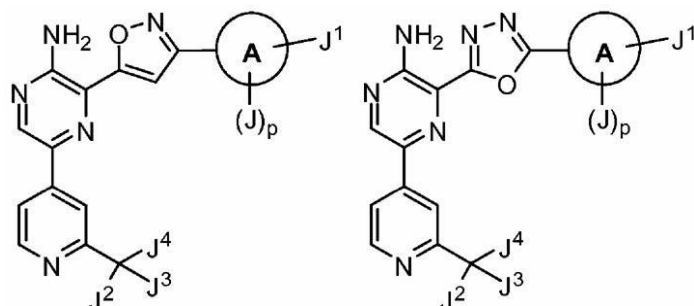


20

は式Ia又はIb：

【0029】

【化7】



Ia

Ib

30

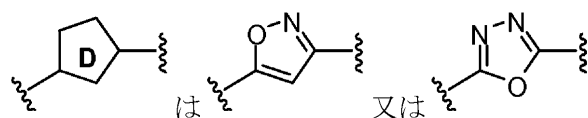
に示すように結合している。

【0030】

いくつかの実施形態において、環

【0031】

【化8】



40

であり、

環Aはフェニルであり、かつXは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり、ここにおいて1つのメチレン単位がNH又は-O-で置き換えられている。

【0032】

本発明の別の態様により、 J^4 はCN又はL-Zである。いくつかの実施形態において、 J^4 はCNである。他の実施形態において、 J^4 はL-Zである。

【0033】

50

本発明の別の態様により、 J^2 はH又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 J^3 は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、あるいは、 J^2 と J^3 は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和単環を形成し、ここにおいてこの単環は所望によりハロ又は $C_1 \sim 3$ アルキル1～2個で置換される。

【0034】

いくつかの実施形態において、 J^2 はH、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 J^3 は $C_1 \sim 4$ アルキルである。他の実施形態において、 J^2 と J^3 は、一緒に合わせられて、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～6員の完全飽和単環を形成する。更に別の実施形態において、 J^2 は水素、メチル又はエチルであり、 J^3 はメチル又はエチルであり、あるいは J^2 と J^3 は一緒に合わせられて、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピペリジニル、又はテトラヒドロピラニルを形成する。

10

【0035】

いくつかの実施形態において、 J^2 はメチルであり、 J^3 はメチルである。他の実施形態において、 J^2 と J^3 は一緒に合わせられてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピペリジニル、又はテトラヒドロピラニルを形成する。

【0036】

いくつかの実施形態において、Lは $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、又は $C(O)NR$ であり、Zは $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル)- $N(R)_2$ 、($C_1 \sim 4$ アルキル)-OR、ORであり、あるいは式中、2つのR基が所望により同じ窒素原子に結合してQを形成する。いくつかの実施形態において、Qはアゼチジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又はピペリジニルである。

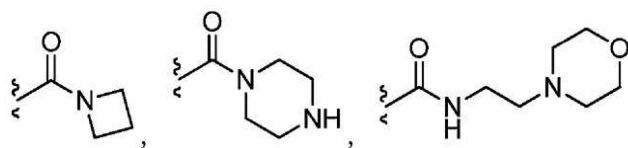
20

【0037】

別の実施形態において、 J^4 は、 CN 、 OH 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NH(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2NHCH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2NH_2$ 、

【0038】

【化9】

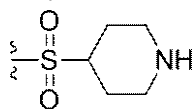


30

$C(O)OCH_2CH_3$ 、 SO_2CH_3 、又は

【0039】

【化10】



40

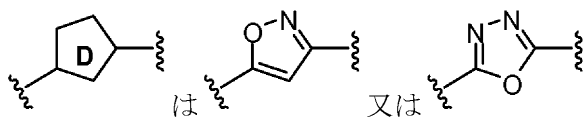
である。

【0040】

別の実施形態は、式Iの化合物を提供し、式中、
環

【0041】

【化 1 1】



であり、

環 A はフェニル又はチエニルであり、

J² はメチルであり、J³ はメチルである。

J⁴ はCNであり、

p は 0 であり、かつ

q は 1 である。

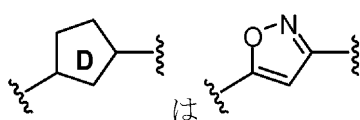
10

【0 0 4 2】

いくつかの実施形態において、環

【0 0 4 3】

【化 1 2】

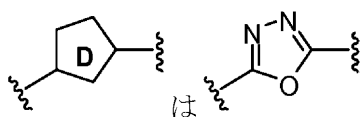


である。他の実施形態において、環

20

【0 0 4 4】

【化 1 3】



である。

【0 0 4 5】

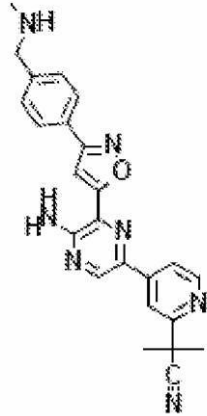
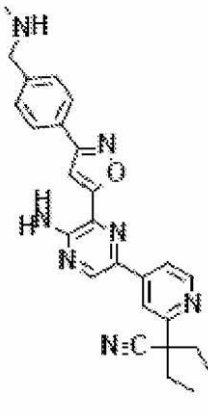
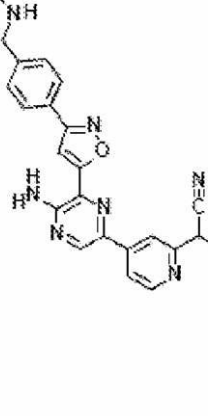
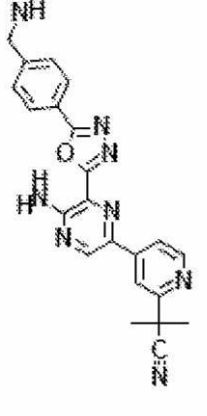
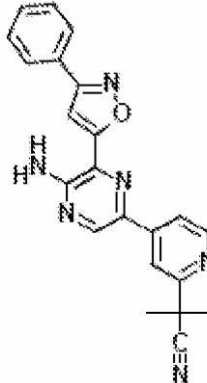
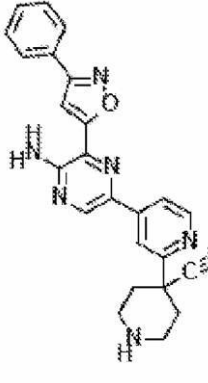
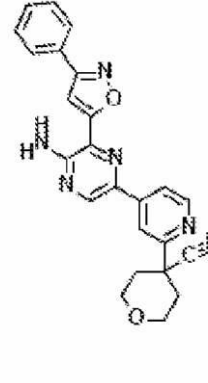
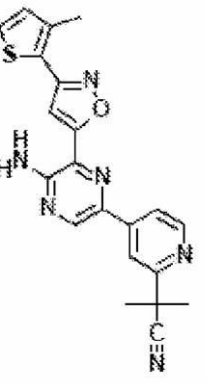
別の一実施形態は、下記の表から選択される化合物を提供する：

【0 0 4 6】

30

【表 1 - 1】

表 1

			
I-1	I-2	I-3	I-4
			
I-5	I-6	I-7	I-8

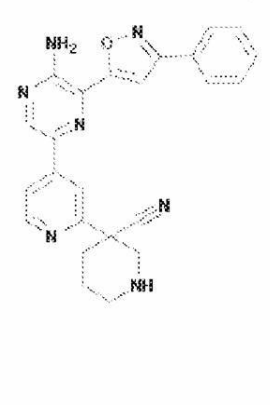
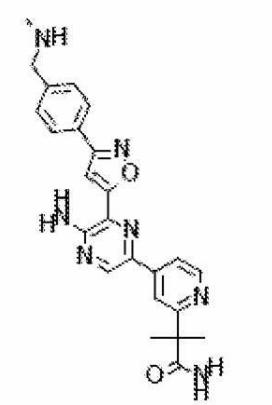
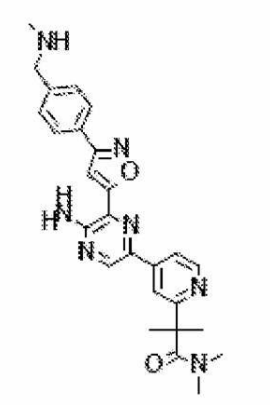
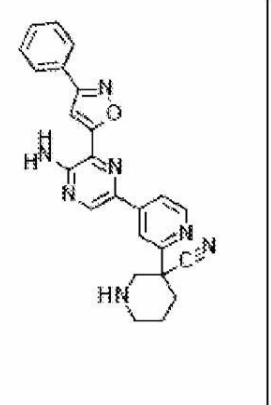
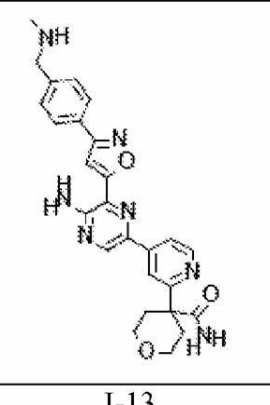
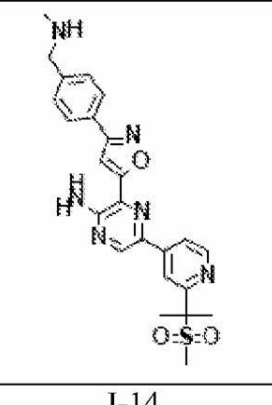
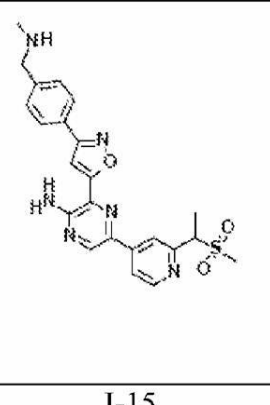
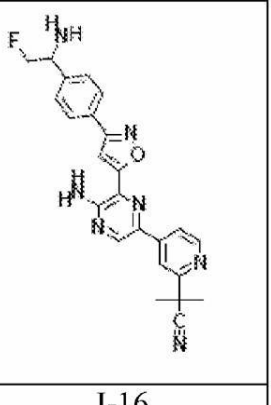
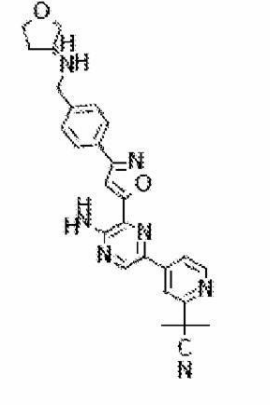
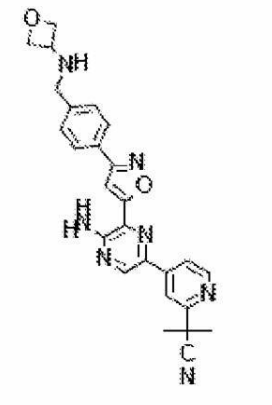
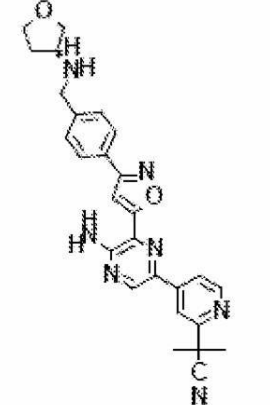
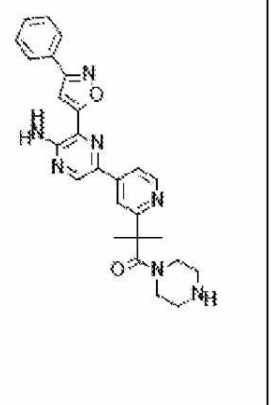
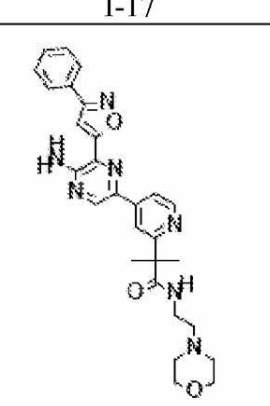
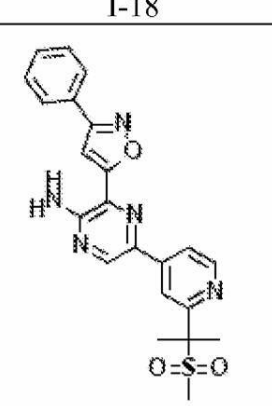
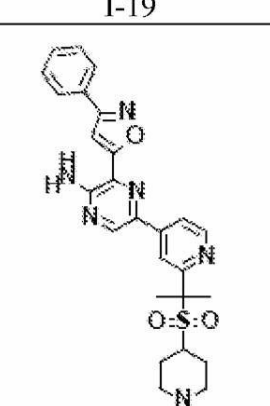
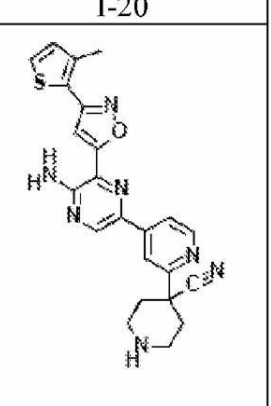
10

20

【 0 0 4 7 】

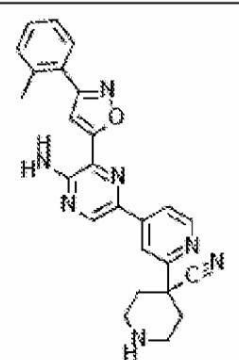
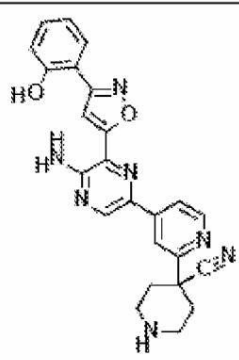
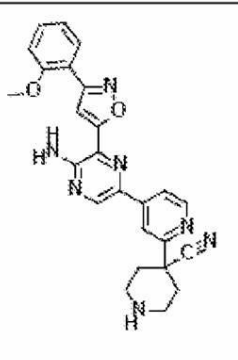
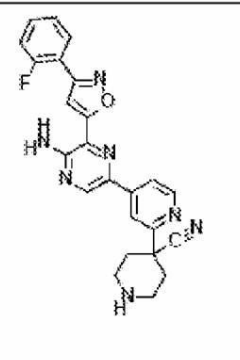
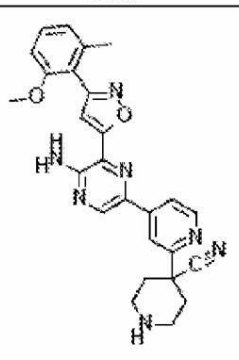
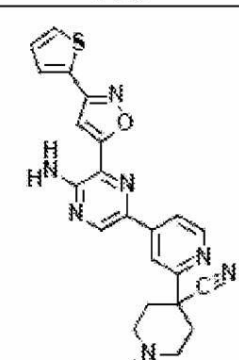
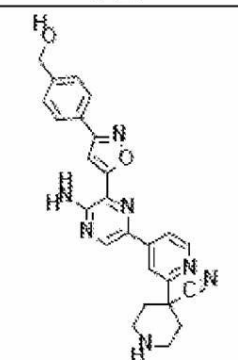
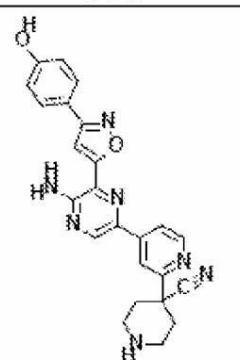
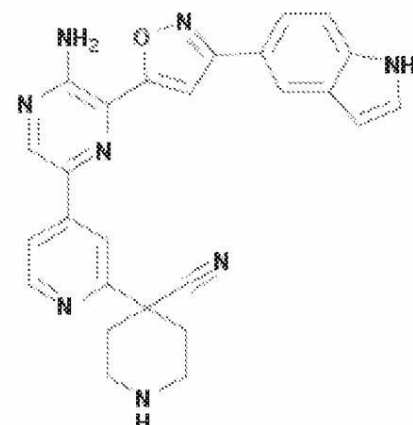
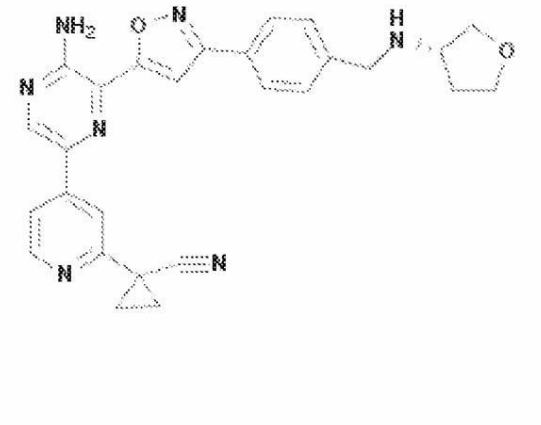
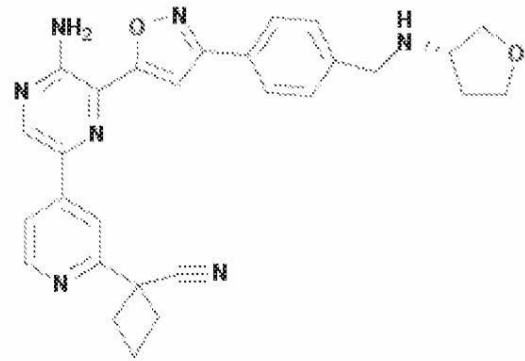
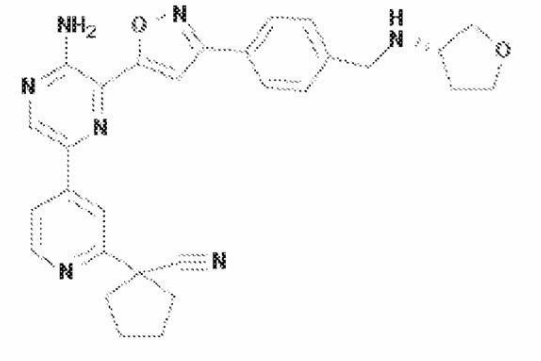
【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

			
I-9	I-10	I-11	I-12
			
I-13	I-14	I-15	I-16
			
I-17	I-18	I-19	I-20
			
I-21	I-22	I-23	I-24

【表 1 - 3】

(表 1 の続き)

			
I-25	I-26	I-27	I-28
			
I-29	I-30	I-31	I-32
			
I-33	I-34		
			
I-35	I-36		

10

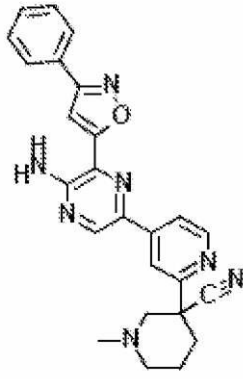
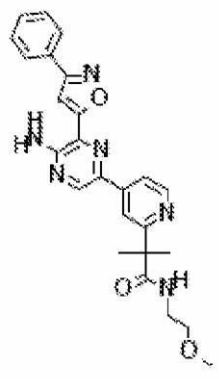
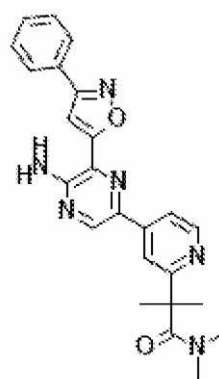
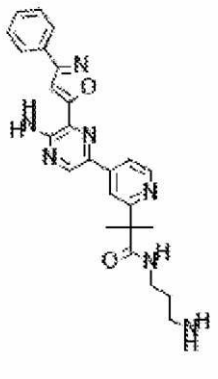
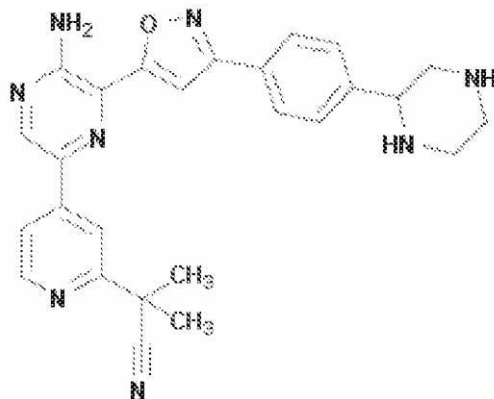
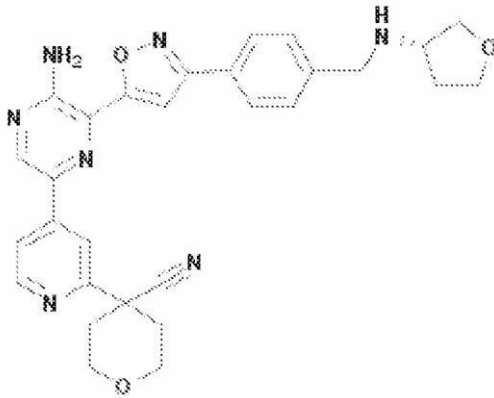
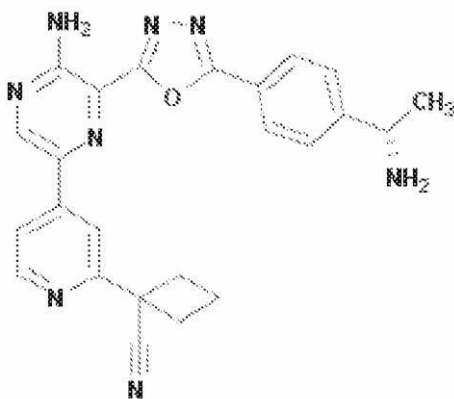
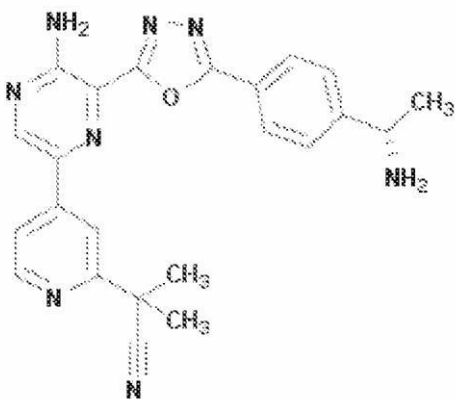
20

30

40

【表 1 - 4】

(表 1 の続き)

			
I-37	I-38	I-39	I-40
			
I-41	I-42		
			
I-43	I-44		

10

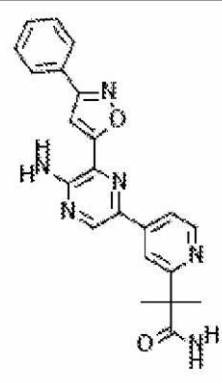
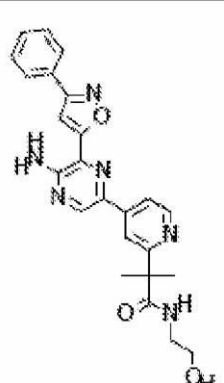
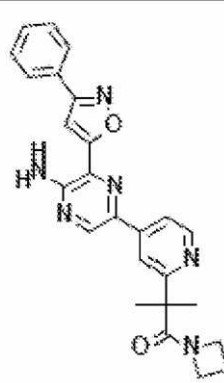
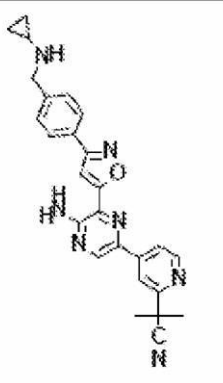
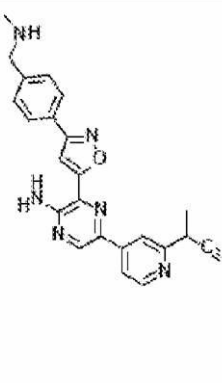
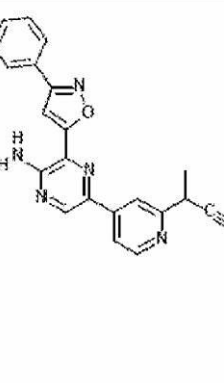
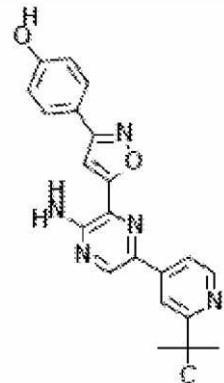
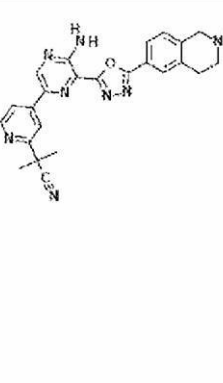
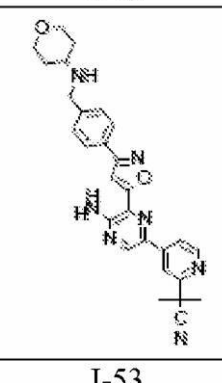
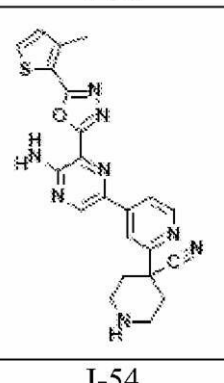
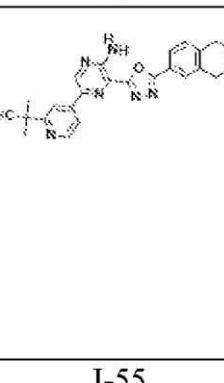
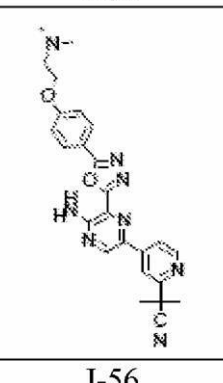
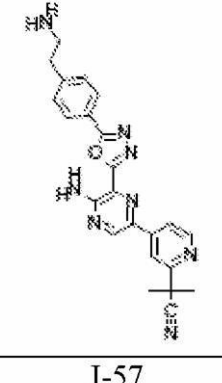
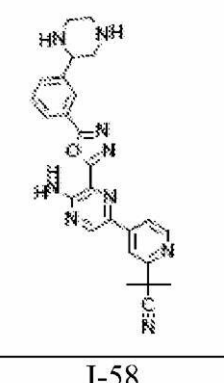
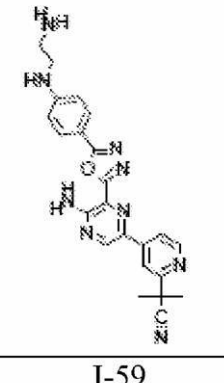
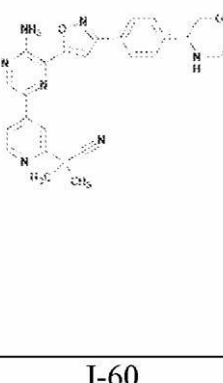
20

30

40

【 0 0 5 0 】

【表 1 - 5】
(表 1 の続き)

			
I-45	I-46	I-47	I-48
			
I-49	I-50	I-51	I-52
			
I-53	I-54	I-55	I-56
			
I-57	I-58	I-59	I-60

10

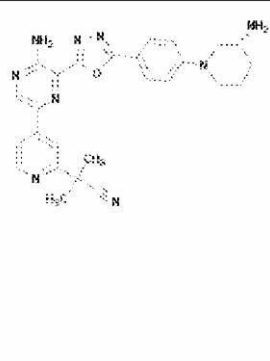
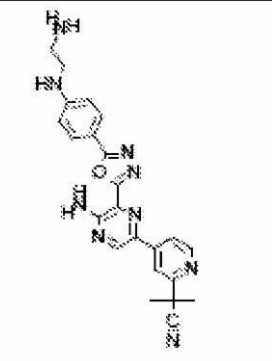
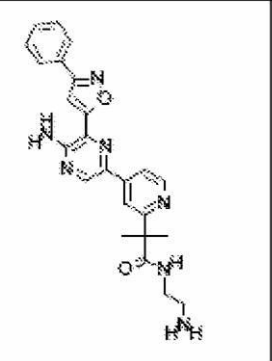
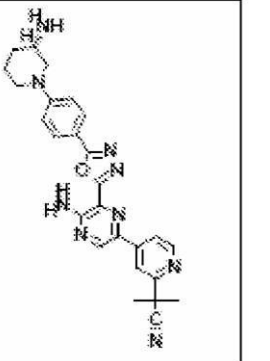
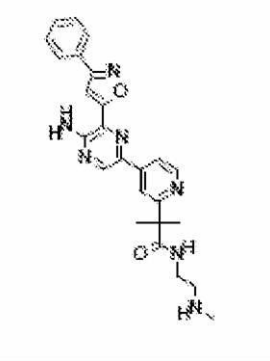
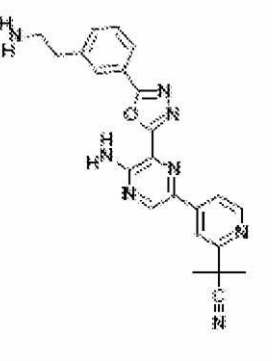
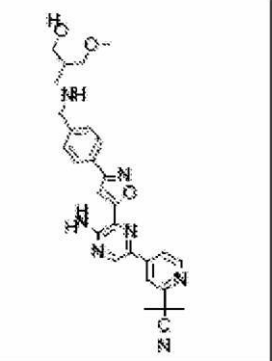
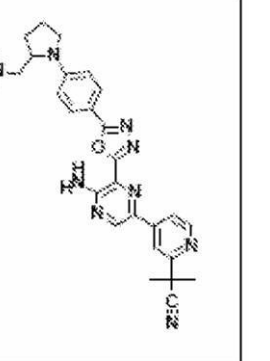
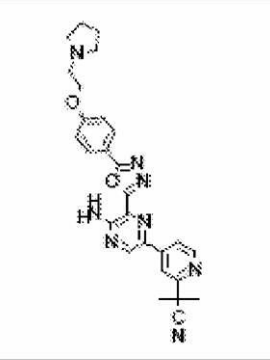
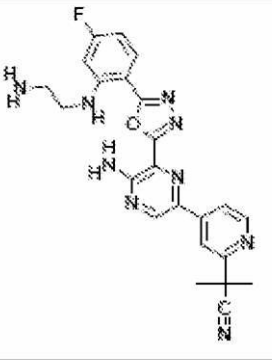
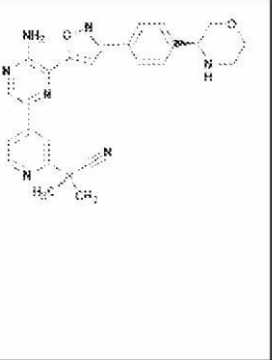
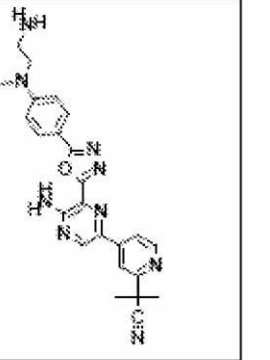
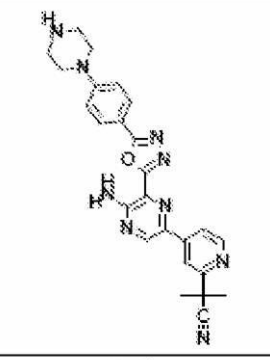
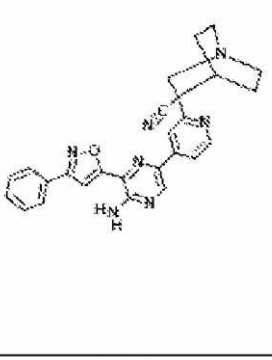
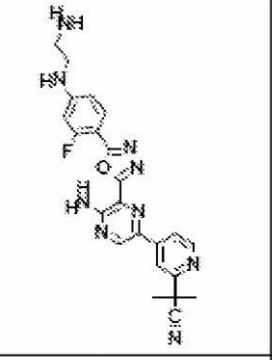
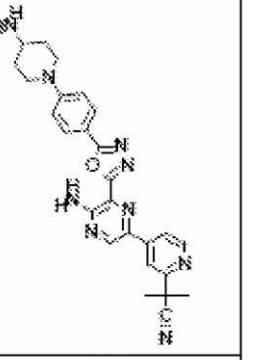
20

30

40

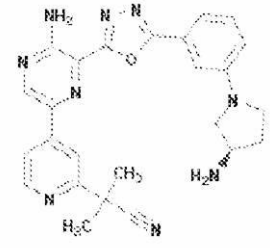
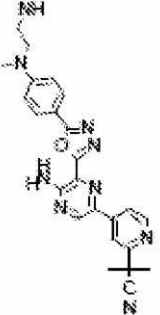
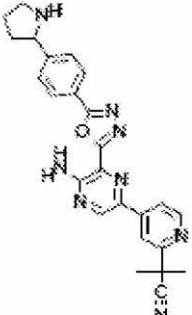
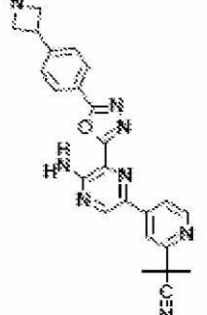
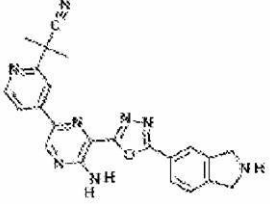
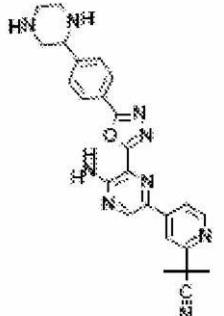
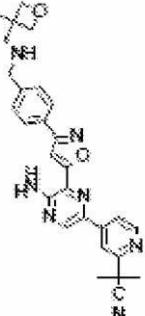
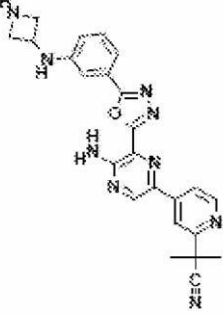
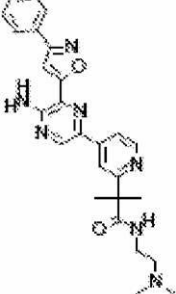
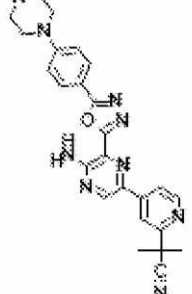
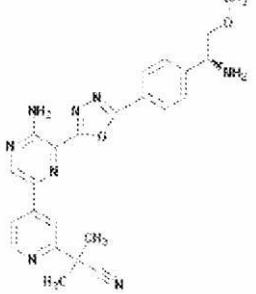

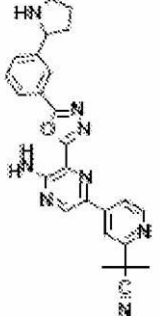
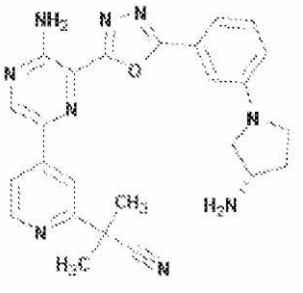
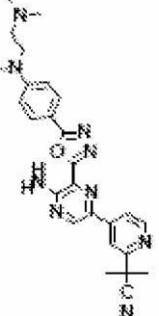
【表 1 - 6】

(表 1 の続き)

			
I-61	I-62	I-63	I-64
			
I-65	I-66	I-67	I-68
			
I-69	I-70	I-71	I-72
			
I-73	I-74	I-75	I-76

【 0 0 5 2 】

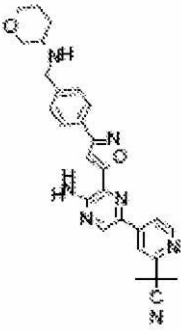
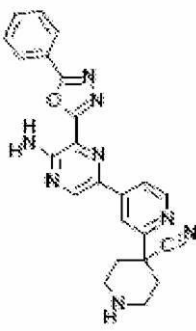
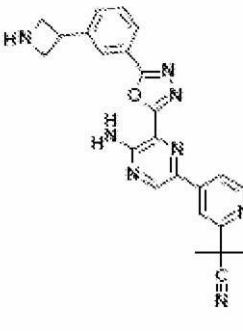
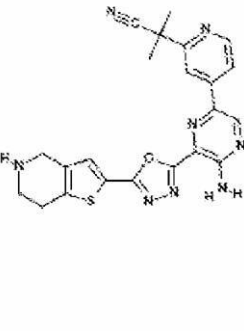
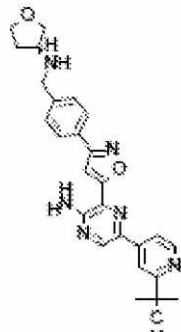
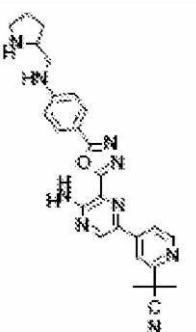
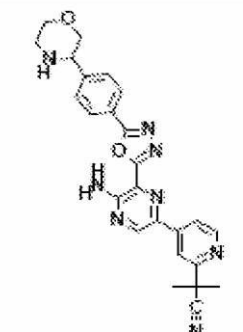
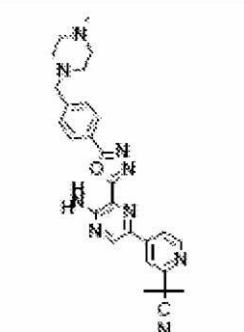
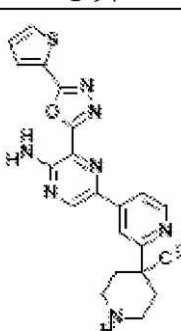
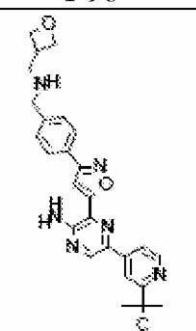
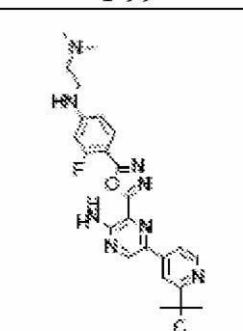
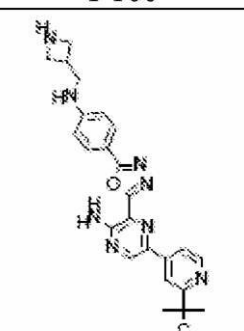
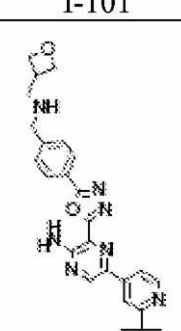
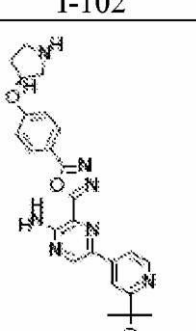
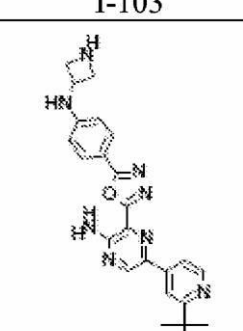
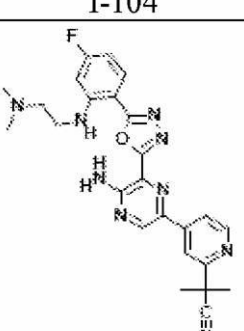
【表 1 - 7】
(表 1 の続き)

			
I-77	I-78	I-79	I-80
			
I-81	I-82	I-83	I-84
			
I-85	I-86	I-87	I-88
			
I-89	I-90		I-92

【 0 0 5 3 】

【表 1 - 8】

(表 1 の続き)

			
I-93	I-94	I-95	I-96
			
I-97	I-98	I-99	I-100
			
I-101	I-102	I-103	I-104
			
I-105	I-106	I-107	I-108

【 0 0 5 4 】

10

20

30

40

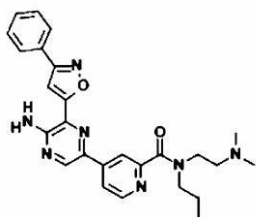
(表1の続き)

40

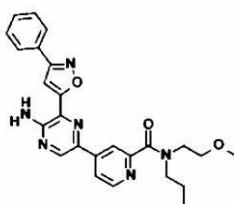
別の一実施形態は、下記：

【 0 0 5 7 】

【 化 1 4 】



I-91 及び



I-132

10

から選択される化合物を提供する。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態において、変数は、上の表の化合物に含まれる開示化合物内に表示されている通りである。

【 0 0 5 9 】

本発明の化合物には、本明細書に一般的に記述されるものが含まれ、更に本明細書で開示される分類、小分類、及び種によって表わされる。本明細書に記載されるとき、別途記載のない限り、下記の定義が適用されるものとする。本発明の目的のため、化学元素は、CAS版「Handbook of Chemistry and Physics」第75版の元素周期表に従って識別される。加えて、有機化学の一般的原理は「Organic Chemistry」(Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999) 及び「March's Advanced Organic Chemistry」第5版 (Smith, M. B. 及び March, J. 編、John Wiley & Sons, New York: 2001) に記述されており、これらの全内容が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【 0 0 6 0 】

本明細書で記述されるとき、指定された原子の数の範囲は、その中の任意の整数を含む。例えば、1 ~ 4 個の原子を有する基は、1、2、3、又は4個の原子を有し得る。

【 0 0 6 1 】

30

本明細書で記述されるとき、本発明の化合物は、本明細書に一般的に示されるように、又は本発明の特定の分類、小分類、及び種によって例示されるように、所望により1つ以上の置換基で置換され得る。「所望により置換された」という表現は、「置換された又は置換されていない」という表現と互換可能に使用されることが理解されよう。一般に、用語「置換された」は、先行する用語「所望により」の有無を問わず、所与の構造中の水素ラジカルを特定されている置換基のラジカルで置き換えることを指す。別途記載のない限り、所望により置換された基はその基がそれぞれ置換可能な位置での置換基となることができ、任意の構造における複数の位置が、特定の基から選択された複数の置換基で置換され得るとき、この置換基はそれぞれの位置で同じであっても異なってもよい。本発明に構想される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な、又は化学的に実現可能な化合物の形態をもたらすものである。

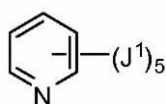
40

【 0 0 6 2 】

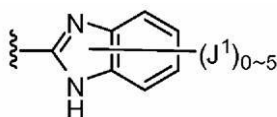
別途記載のない限り、環の中央から引かれた結合線で結合している置換基は、その置換基がその環の任意の位置で結合できることを意味する。下の例 i において、例えば J¹ は、ピリジル環の任意の位置に結合することができる。二環式においては、両方の環を貫通して引かれた結合線は、その置換基がその二環の任意の位置から結合できることを示す。例下の例 ii において、例えば J¹ は5員環（例えば窒素原子上）と6員環に結合することができる。

【 0 0 6 3 】

【化 15】



i



ii

【0064】

用語「安定な」は、本明細書で使用されるとき、その製造、検出、回収、精製、及び本明細書で開示される1つ以上の目的のための使用を可能にするような条件に置かれたときに、実質的に変化しないような化合物を指す。いくつかの実施形態において、安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物とは、少なくとも1週間、水分又はその他の化学的に反応性の条件がない状態で40℃以下の温度に保持された時に、実質的に変化しないものである。

10

【0065】

用語「脂肪族」又は「脂肪族基」は、本明細書で使用されるとき、直鎖状（すなわち分枝していない）、分枝状、又は環状の、飽和若しくは不飽和の炭化水素鎖で、完全に飽和しているか、あるいは1つ以上の不飽和単位を含み、分子の残りの部分に結合する単一の点を有するものを意味する。

【0066】

別途記載のない限り、脂肪族基は1～20個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は1～10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は1～8個の脂肪族炭素原子を含む。更に他の実施形態において、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を含み、更に他の実施形態において、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含む。脂肪族基は、直鎖状若しくは分枝状の、置換若しくは無置換の、アルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基であり得る。具体的な例としては、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、sec-ブチル、ビニル、n-ブテニル、エチニル、及びtert-ブチルが挙げられるがこれらに限定されない。脂肪族基はまた環状であってよく、あるいは直鎖状又は分枝状と環状の基との組み合わせを有してもよい。そのような脂肪族基のタイプの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、-CH₂-シクロプロピル、CH₂CH₂CH(CH₃)-シクロヘキシルが挙げられるがこれらに限定されない。

20

30

【0067】

用語「脂環式基」（又は「炭素環」又は「炭素環の」）は、C₃～C₈単環炭化水素、又はC₈～C₁₂の二環炭化水素で、完全に飽和しているか、又は1つ以上の不飽和単位を含むが、非芳香族であり、そのような二環系において個々の環が3～7員であるときに分子の残りの部分に結合する単一の点を有するものを指す。脂環式基の例としては、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基が挙げられるがこれらに限定されない。具体的な例としては、シクロヘキシル、シクロプロペニル、及びシクロブチルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0068】

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、又は「複素環式」は、本明細書で使用されるとき、1つ以上の環員が、ヘテロ原子から独立に選択される、非芳香環の、単環、二環、又は三環系を意味する。いくつかの実施形態において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、又は「複素環式」基は、3～14個の環員を有し、このうち1つ以上の環員が、酸素、硫黄、窒素、又はリンから独立に選択されたヘテロ原子であり、かつ系内の各環が3～7環員である。

40

【0069】

複素環の例としては、3-1H-ベンズイミダゾル-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンズイミダゾル-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3

50

- モルホリノ、4 - モルホリノ、2 - チオモルホリノ、3 - チオモルホリノ、4 - チオモルホリノ、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、1 - テトラヒドロピペラジニル、2 - テトラヒドロピペラジニル、3 - テトラヒドロピペラジニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、1 - ピラゾリニル、3 - ピラゾリニル、4 - ピラゾリニル、5 - ピラゾリニル、1 - ビペリジニル、2 - ビペリジニル、3 - ビペリジニル、4 - ビペリジニル、2 - チアゾリジニル、3 - チアゾリジニル、4 - チアゾリジニル、1 - イミダゾリジニル、2 - イミダゾリジニル、4 - イミダゾリジニル、5 - イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、及び 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾル - 2 - オンが挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0070】

環状基（例えば脂環式基及びヘテロシクリル基）は、線形的に融合、架橋、又はスピロ環状であり得る。

【0071】

用語「ヘテロ原子」は、1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素を意味する（任意の酸化形態の窒素、硫黄、リン又はケイ素；四級形態の任意の塩基性窒素；又は複素環の置換可能な窒素を含み、例えばN（3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロリル中）、NH（ピロリジニル中）又はNR⁺（N - 置換ピロリジニル中）が挙げられる）。

【0072】

用語「不飽和」は、本明細書で使用されるとき、ある部分が1つ以上の不飽和単位を有することを意味する。当業者には理解されるように、不飽和基は部分的に不飽和であっても、完全に不飽和であってもよい。部分的に不飽和である基の例としては、ブテン、シクロヘキセン、テトラヒドロピリジンが挙げられるがこれらに限定されない。完全に不飽和である基は、芳香族、反芳香族、又は非芳香族であり得る。完全に不飽和である基の例としては、フェニル、シクロオクタテトラエン、ピリジル、チエニル、及び1 - メチルピリジン - 2（1H） - オンが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0073】

用語「アルコキシ」又は「チオアルキル」は、本明細書で使用されるとき、前に定義したアルキル基が、酸素（「アルコキシ」）原子又は硫黄（「チオアルキル」）原子を介して結合しているものを指す。

30

【0074】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロ脂肪族」、及び「ハロアルコキシ」は、可能である場合に、アルキル、アルケニル、又はアルコキシが、1つ以上のハロゲン原子で置換されたものを意味する。この用語には、例えば - CF₃ 及び - CF₂CF₃ などのペルフルオロ化アルキル基が含まれる。

【0075】

用語「ハロゲン」、「ハロ」又は「ハル（hal）」は、F、Cl、Br、又はIを意味する。

【0076】

用語「アリール」は、単独で使用されるとき、あるいはより大きな部分「アラルキル」、「アラルコキシ」、又は「アリーロキシアルキル」の一部として使用されるとき、合計5～14個の環員を有する単環、二環、及び三環系を指し、ここにおいて系内の少なくとも1つの環が芳香環であり、系の各環がそれぞれ3～7個の環員を含む。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換可能に使用され得る。

40

【0077】

用語「ヘテロアリール」は、単独で使用されるとき、あるいはより大きな部分「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用されるとき、合計5～14個の環員を有する単環、二環、及び三環系を指し、ここにおいて系内の少なくとも1つの環が芳香環であり、系内の少なくとも1つの環が1個以上のヘテロ原子を含み、かつ系の各環がそれぞれ3～7個の環員を含む。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール

50

環」又は用語「ヘテロ芳香環」と互換可能に使用され得る。ヘテロアリール環の例としては、2 - フラニル、3 - フラニル、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、ピリダジニル（例えば3 - ピリダジニル）、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、テトラゾリル（例えば5 - テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば2 - トリアゾリル及び5 - トリアゾリル）、2 - チエニル、3 - チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば2 - インドリル）、ピラゾリル（例えば2 - ピラゾリル）、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、キノリニル（例えば2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル）、及びイソキノリニル（例えば1 - イソキノリニル、3 - イソキノリニル、又は4 - イソキノリニル）が挙げられるがこれらに限定されない。

10

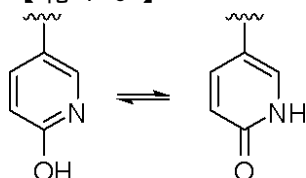
【0078】

用語「ヘテロアリール」には、2つの形態の間の平衡として存在する特定タイプのヘテロアリール環が含まれることが理解されよう。より具体的には、例えば、ヒドロピリジンとピリジノン（及び同様に、ヒドロキシピリミジンとピリミジノン）などの種は、「ヘテロアリール」の定義内に包含されると見なされる。

20

【0079】

【化16】



【0080】

用語「保護基」（「protecting group」及び「protective group」、互換可能）は、本明細書で使用されるとき、多数の反応部位を備える化合物において、1つ以上の望む官能基を一時的にブロックするために使用される薬剤を指す。特定の実施形態において、保護基は、次の特性のうち1つ以上、又は好ましくはすべてを有する：a) ある官能基に良好な収率で選択的に付加して、保護された基質を生じ、これが、b) 1つ以上の他の反応部位で起こる反応に対して安定であり、かつ、c) 良好な収率で試薬によって選択的に除去可能であり、この試薬が、再生され脱保護された官能基を攻撃しない。当業者には理解され得るように、いくつかの場合では、この試薬は化合物の他の反応基を攻撃しない。また他の場合では、この試薬は化合物内の他の反応基とも反応し得る。保護基の例は、Greene、T. W.、Wuts、P. G. 「Protective Groups in Organic Synthesis」第三版、John Wiley & Sons, New York: 1999（及び同書の他の版）に詳述されており、この全内容が参照により本明細書に組み込まれる。用語「窒素保護基」は、本明細書で使用されるとき、多官能基化合物において1つ以上の望む窒素反応部位を一時的にブロックするために使用される薬剤を指す。好ましい窒素保護基も、上述の保護基について例示されている特徴を有し、特定の代表的な窒素保護基はまた、Greene、T. W.、Wuts、P. G. 「Protective Groups in Organic Synthesis」第三版、John Wiley & Sons, New York: 1999の第7章に詳述されており、この全内容が参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0081】

いくつかの実施形態において、アルキル鎖又は脂肪族鎖のメチレン単位は、所望により

50

別の原子又は基で置き換えられる。そのような原子又は基の例としては、窒素、酸素、硫黄、 $-C(O)-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 、及び $-SO_2-$ が挙げられるがこれらに限定されない。これらの原子又は基は、組み合わせにより大きな基を形成することもできる。そのようなより大きな基の例としては、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、及び $-NRSO_2NR-$ （式中、Rは例えばH又は $C_1 \sim 6$ 脂肪族）が挙げられるがこれらに限定されない。これらの基は、一重結合、二重結合、又は三重結合を介して脂肪族鎖のメチレン単位に結合し得ることが理解されよう。二重結合を介して脂肪族鎖に結合している、所望による置換（この場合は窒素原子）の一例は、 $-CH_2CH=N-CH_3$ である。いくつかの場合において、特に末端で、この所望による置換は三重結合を介して脂肪族基に結合し得る。この一例は、 $CH_2CH_2CH_2C \equiv N$ である。この場合、末端窒素は他の原子に結合していないことが理解されよう。

10

【0082】

用語「メチレン単位」はまた、分枝した又は置換されたメチレン単位も指し得ることが理解されよう。例えば、イソプロピル部分 $[-CH(CH_3)_2]$ において、最初に記される「メチレン単位」を置換する窒素原子（例えばNR）によって、ジメチルアミン $[-N(CH_3)_2]$ が生じ得る。そのような場合において、この窒素原子は他の原子への結合を有しておらず、ここで「NR」の「R」は欠如していることが当業者には理解されよう。

20

【0083】

別途記載のない限り、所望による置換によって、化学的に安定な化合物が形成される。所望による置換は、鎖内及び/又は鎖のいずれかの端（すなわち、結合部位及び/又は末端の両方）で生じ得る。2つの所望による置換は、化学的に安定な化合物をもたらす限りにおいて、鎖内で互いに隣接していてもよい。例えば、 C_3 脂肪族は所望により2つの窒素原子で置き換えられて $-C-N-N$ を形成することができる。所望による置換はまた、鎖内のすべての炭素原子を完全に置換してもよい。例えば、 C_3 脂肪族は所望により、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、及び $-NR-$ で置き換えられて、 $-NRC(O)NR-$ （尿素）を形成してもよい。

30

【0084】

別途記載のない限り、置換が末端位置で生じる場合、置換原子は末端の水素原子に結合する。例えば、 $-CH_2CH_2CH_3$ のメチレン単位が所望により $-O-$ で置き換えられる場合、結果として生じる化合物は $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-CH_2CH_2OH$ であり得る。末端原子に自由価電子が含まれていない場合、水素原子は末端にある必要はないことが理解されよう（例えば、 $-CH_2CH_2CH=O$ 又は $-CH_2CH_2C \equiv N$ ）。

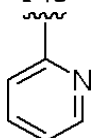
【0085】

別途記載のない限り、本明細書で示される構造は、その構造のすべての異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何学異性体、配座異性体、及び回転異性体）も含むことが意図される。例えば、各不斉中心に対する立体配置R及びS、二重結合異性体（Z）及び（E）、並びに配座異性体（Z）及び（E）が本発明に含まれる。当業者には理解され得るように、置換基は任意の回転可能な結合を中心として自由に回転し得る。例えば、

40

【0086】

【化17】

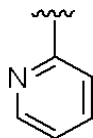


50

として描かれる置換基は、

【 0 0 8 7 】

【 化 1 8 】



をも表わす。

10

【 0 0 8 8 】

よって、本化合物の単一の立体化学異性体、並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何学異性体、配座異性体、及び回転異性体の混合物が、本発明の範囲内となる。

【 0 0 8 9 】

別途記載のない限り、本発明の化合物のすべての互換体が、本発明の範囲内となる。

【 0 0 9 0 】

更に、別途記載のない限り、本明細書で記述される構造は、1個以上の同位体濃縮された原子の存在のみが異なる化合物も含むことが意図される。例えば、水素が重水素又は三重水素で置き換えられていること、あるいは炭素が ^{13}C 又は ^{14}C 濃縮された炭素で置き換えられていること以外は、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内となる。そのような化合物は、例えば分析用ツール又は生物学的アッセイのプロープとして有用である。

20

【 0 0 9 1 】

製薬上許容される塩

本発明の化合物は、治療用に遊離形態で存在していてよく、また適切な場合には、製薬上許容される塩として存在していてよい。

【 0 0 9 2 】

「製薬上許容される塩」とは、本発明の化合物の非毒性塩であり、レシピエントに投与したときに、直接的又は間接的に、本発明の化合物、あるいはその阻害剤活性のある代謝産物又は残留物を提供することができる。本明細書で使用されるとき、用語「その阻害剤活性のある代謝産物又は残留物」は、その代謝産物又は残留物もまた、ATRプロテインキナーゼの阻害剤であることを意味する。

30

【 0 0 9 3 】

製薬上許容される塩は、当該技術分野において既知である。例えば、S. M. Berg et al. は、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1~19において製薬上許容される塩を詳細に記述しており、これは参照により本明細書に組み込まれる。本発明の化合物の製薬上許容される塩には、好適な無機及び有機酸及び塩基から誘導されたものが含まれる。これらの塩は、化合物の最終的分離及び精製中にその場で調製され得る。酸付加塩は、1) 遊離塩基形態での精製化合物を好適な有機又は無機酸と反応させ、2) それにより生じる塩を分離することによって調製することができる。

40

【 0 0 9 4 】

製薬上許容される塩の例として、非毒性の酸付加塩は、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸）又は有機酸（例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸）とともに形成されるアミノ基の塩、又は例えばイオン交換などの当該技術分野において使用されるその他の方法を用いて生成される。その他の製薬上許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンフォレート（camphorate）、カンフォスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グリ

50

コール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パルモエート (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、及び同様が挙げられる。

【0095】

塩基付加塩は、1) 酸形態での精製化合物を好適な有機又は無機塩基と反応させ、2) それにより生じる塩を分離することによって調製することができる。適切な塩基から誘導された塩には、アルカリ金属 (例えばナトリウム、リチウム、及びカリウム)、アルカリ土類金属 (例えばマグネシウム及びカルシウム)、アンモニウム、及び $N^+ (C_1 - 4 \text{ アルキル})_4$ の塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書で開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も構想する。水又は油に可溶性又は分散性の生成物が、そのような四級化によって得られることがある。

【0096】

更なる製薬上許容される塩には、適切な場合、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、及び対イオン (例えばハロゲン化イオン、水酸化イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、及びアリアルスルホン酸イオン) を用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。その他の酸及び塩基は、それ自体は製薬上許容されなくとも、本発明の化合物及びその製薬上許容される酸付加塩又は塩基付加塩を得るための中間体として有用な塩の調製に採用することができる。

【0097】

略語

下記の略語が使用される：

【0098】

【表2】

DMSO	ジメチルスルホキシド
ATP	アデノシン三リン酸
^1H NMR	プロトン核磁気共鳴
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
LCMS	液体クロマトグラフィー・質量分析法
TLC	薄層クロマトグラフィー
Rt	保持時間

【0099】

化合物の使用

本発明の一態様は、ATRキナーゼの阻害剤である化合物を提供し、よって、ATRが関与する疾患、病状、又は障害において、その疾患、病状、又は障害を治療する、あるいは程度を軽くするのに有用である。

【0100】

本発明の別の態様は、過剰又は異常な細胞増殖により特徴付けられる疾患、障害及び病状の治療に有用な化合物を提供する。そのような疾患には、増殖性又は過剰増殖性疾患が含まれる。増殖性又は過剰増殖性疾患の例としては、癌及び骨髄増殖性障害が含まれるがこれらに限定されない。

【0101】

いくつかの実施形態において、この化合物は式Iの化合物からなる群から選択される。用語「癌」には、下記の癌が含まれるが、これらに限定されない。口腔：口腔、口唇、舌、口、咽頭、心臓：肉腫 (血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋

10

20

30

40

50

筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形種、肺：気管支癌（扁平細胞又は類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃腸：食道（扁平上皮癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（膵管腺癌、膵島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、類癌腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸・直腸、大腸直腸、直腸、尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌腫、絨毛腫瘍、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、良性中皮腫、脂肪腫）、肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆道、骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫瘍及び巨細胞腫瘍、神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣芽腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形膠芽細胞腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、非分類癌〕、悪性顆粒膜・莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形種）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）、乳房、血液学：血液（骨髄性白血病〔急性及び慢性〕、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄形成異常症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕、有毛状細胞白血病、リンパ様障害、皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺未分化癌、甲状腺髄様癌、多発性内分泌腺腫瘍2 A型、多発性内分泌腺腫瘍2 B型、家族性甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、並びに副腎：神経芽腫。

10

20

【0102】

いくつかの実施形態において、癌は、肺又は膵臓の癌から選択される。他の実施形態において、癌は、肺癌、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、又は脳癌から選択される。更に別の実施形態において、癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、胆管癌、頭頸部癌、膀胱癌、大腸直腸癌、膠芽腫、食道癌、乳癌、肝細胞癌、又は卵巣癌から選択される。

30

【0103】

よって、用語「癌細胞」は、本明細書で使用されるとき、上記の病状のいずれか1つに冒された細胞を含む。いくつかの実施形態において、癌は、大腸直腸癌、甲状腺癌、又は乳癌から選択される。

【0104】

用語「骨髄増殖性障害」には、例えば真性多血症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、好酸球増加症候群、若年性骨髄単球性白血病、全身性マスト細胞症、及び造血障害などの障害が含まれ、特に、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、及び急性リンパ性白血病（ALL）が含まれる。

40

【0105】

製薬上許容される誘導体又はプロドラッグ

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の製薬上許容される誘導体又はプロドラッグも、本明細書で特定される疾患を治療又は防止するための組成物に採用することができる。

【0106】

本発明の化合物はまた、製薬上許容される誘導体として存在することもできる。

【0107】

50

「製薬上許容される誘導体」は、必要としている患者に投与したときに、直接的又は間接的に、本明細書で他に記述されている化合物、又はその代謝産物若しくは残留物を提供することができるような、付加物又は誘導体である。製薬上許容される誘導体の例には、エステル、及びそのようなエステルの塩が挙げられるがこれらに限定されない。

【0108】

「製薬上許容される誘導体又はプロドラッグ」には、本発明の化合物の製薬上許容される任意のエステル、エステルの塩、又はその他の誘導体若しくはその塩を意味し、これらは、レシipientに投与されたときに、直接的又は間接的に、本発明の化合物を提供することができるか、あるいはその抑制的な活性がある代謝産物又は残留物を提供することができる。特に好ましい誘導体若しくはプロドラッグは、そのような化合物が患者に投与されたときに本発明の化合物の生物学的利用能を高めるもの（例えば経口投与された化合物を血中により吸収されやすくすることによって）、又は、親化学種に比べ、生物学的区分（例えば脳若しくはリンパ系）に対して親化合物の送達を強化するものである。

【0109】

本発明の化合物の製薬上許容されるプロドラッグには、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩、及びスルホン酸エステルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0110】

医薬組成物

本発明は更に、ATRキナーゼの阻害剤として有用な化合物及び組成物を提供する。

【0111】

本発明の一態様は、本明細書に記述される化合物の任意のものを含む、製薬上許容される組成物を提供し、所望により、製薬上許容される担体、補助剤、又は賦形剤を含む。

【0112】

製薬上許容される担体、補助剤、又は賦形剤は、本明細書で使用されるとき、所望の具体的な投与形態に好適な、任意のあらゆる溶媒、希釈剤、又はその他の液体賦形剤、分散若しくは懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、濃化剤又は乳化剤、保存料、固体結合剤、潤滑剤及び同様物を含む。「Remington's Pharmaceutical Sciences」第16版、E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、製薬上許容される組成物の配合に使用される様々な担体と、その調製のための既知の技法を開示している。何らかの従来の担体媒体が本発明の化合物と不適合である（例えば、製薬上許容される組成物の他の構成成分と共にあると、何らかの望ましくない生物学的影響をもたらすか、又は他の有害な様式で相互作用する）範囲を除き、この使用は、本発明の範囲内にあることが想到される。

【0113】

製薬上許容される担体として用いることができる材料の例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えばヒト血清アルブミンなど）、緩衝剤（例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、又はソルビン酸カリウム）、植物性飽和脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩又は電解質（例えば硫酸プロタミン、リン酸一水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、又は亜鉛塩）、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックコポリマー、羊毛脂、糖（例えば乳糖、ブドウ糖、及びショ糖）；デンプン（例えばコーンスターチ及びジャガイモデンプン）；セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース）；粉末トラガカント；モルト；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えばカカオバター及び座薬用蠟）；油（例えばピーナッツオイル、綿実油、サフラワーオイル、ゴマ油、オリーブオイル、コーン油及び大豆油）；グリコール（例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール）；エステル（例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱性物質非含有水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、及

10

20

30

40

50

びリン酸緩衝液、並びにその他の非毒性適合性潤滑剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）が上げられるがこれらに限定されず、並びに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味料、香味料及び香料、保存料及び抗酸化性物質も、配合者の判断により本組成物中に含めることができる。

【0114】

併用療法

本発明の別の態様は、治療を必要としている被験者において癌を治療する方法を目的とし、本発明の化合物又はその製薬上許容される塩と、追加治療薬との投与を含む。いくつかの実施形態において、この方法には、この化合物又はその製薬上許容される塩と、追加治療薬との、連続的投与又は同時投与が含まれる。

10

【0115】

いくつかの実施形態において、この追加治療薬は抗癌剤である。他の実施形態において、この追加治療薬はDNA損傷剤である。更に別の実施形態において、この追加治療薬は、放射線療法、化学療法、又は放射線療法若しくは化学療法と一般に併用されるその他の薬剤（例えば放射線増感剤及び化学療法増感剤）から選択される。更に別の実施形態において、この追加治療薬は電離放射線である。

【0116】

当業者には知られているように、放射線増感剤は、放射線療法と組み合わせて使用することができる薬剤である。放射線増感剤は様々な異なる様相で作用し、例えば、癌細胞を放射線療法に対してより感受性を高くする、放射線療法との共同作用により改善された相乗効果を提供する、放射線療法に対する追加として作用する、又は周囲の健康な細胞を放射線療法によるダメージから保護する、といったことが挙げられるがこれらに限定されない。同様に、化学療法増感剤は、化学療法と組み合わせて使用できる薬剤である。同様に、化学療法増感剤は様々な異なる様相で作用し、例えば、癌細胞を化学療法に対してより感受性を高くする、化学療法との共同作用により改善された相乗効果を提供する、化学療法に対する追加として作用する、又は周囲の健康な細胞を化学療法によるダメージから保護する、といったことが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0117】

本発明の化合物と併用し得るDNA損傷剤の例には、プラチナ製剤、例えばカルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、及びその他の誘導体、トポイソメラーゼI阻害薬、例えばトポテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカン、及びその他の誘導体、代謝抵抗物質、例えば葉酸系（メトトレキサート、ペメトレキセド、及び類縁物）、プリン拮抗薬及びピリミジン拮抗薬（チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル（5FU）、及び類縁物）、アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード（シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミド、及び類縁物）、ニトロソウレア（例えばカルムスチン）、トリアゼン（ダカルバジン、テモゾロミド）、スルホン酸アルキル（例えばブスルファン）、プロカルバジン及びアジリジン、抗生物質、例えばヒドロキシウレア、アントラサイクリン（ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、及びその他の誘導体）、アントラセンジオン（ミトキサントロン及び類縁物）、ストレプトミセス系（プレオマイシン、ミトマイシンC、アクチノマイシン）、及び紫外線が挙げられるがこれらに限定されない。

30

40

【0118】

本発明の発明薬と併用し得る他の治療又は抗癌剤には、外科手術、放射線療法（例を挙げれば、ガンマ線照射、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、プロトン療法、小線源治療、全身放射性アイソトープ治療など）、内分泌治療、生物応答調節療法（例を挙げれば、インターフェロン、インターロイキン、及び腫瘍壊死因子（TNF）など）、温熱療法と低温療法、副作用を軽減する薬剤（例えば制吐剤）、並びにその他の認可された化学療法薬が挙げられ、これには、ここに列記されているDNA損傷剤、スピンドル毒（ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、バクリタキセル）、ポドフィロト

50

キシン（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、ニトロソウレア（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、酵素（アスパラギナーゼ）、及びホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、メゲストロール）、Gleevec（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、及びシクロホスファミドが挙げられるがこれらに限定されない。

【0119】

本発明の化合物は更に、下記の治療薬のいずれかと併用した癌治療に有用であり得る：
 アバレリクス（Plenaxis depot（登録商標））、アルデスロイキン（Prokine（登録商標））、アルデスロイキン（Proleukin（登録商標））、アレムツズマブ（Campath（登録商標））、アリトレチノイン（Panretin（登録商標））、アロプリノール（Zyloprim（登録商標））、アルトレタミン（Hexalen（登録商標））、アミフォスチン（Ethyol（登録商標））、アナストロゾール（Arimidex（登録商標））、三酸化ヒ素（Trisenox（登録商標））、アスパラギナーゼ（Elspar（登録商標））、アザシチジン（Vidaza（登録商標））、ベバシズマブ（bevacuzimab）（Avastin（登録商標））、ベキサロテン・カプセル剤（Targretin（登録商標））、ベキサロテン・ゲル剤（Targretin（登録商標））、ブレオマイシン（Blenoxane（登録商標））、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標））、ブスルファン静注（Busulfex（登録商標））、ブスルファン経口（Myleran（登録商標））、カルステロン（Methosarb（登録商標））、カペシタビン（Xeloda（登録商標））、カルボプラチン（Paraplatin（登録商標））、カルムスチン（BCNU（登録商標）、BiCNU（登録商標））、カルムスチン（Gliadel（登録商標））、カルムスチンとポリフェプロサン20インプラント（Gliadel Wafer（登録商標））、セレコキシブ（Celebrex（登録商標））、セツキシマブ（Erbix（登録商標））、クロラムブシル（Leukeran（登録商標））、シスプラチン（Platinol（登録商標））、クラドリビン（Leustatin（登録商標））、2-CdA（登録商標））、クロファラビン（Clolar（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、Neosar（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosan Injection（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosan Tablet（登録商標））、シタラビン（Cytosar-U（登録商標））、シタラビン・リボソーマル（DepoCyt（登録商標））、ダカルバジン（DTIC-Dome（登録商標））、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD（Cosmegen（登録商標））、ダルベポエチン（Aranesp（登録商標））、ダウノルビシン・リボソーマル（Danuoxome（登録商標））、ダウノルビシン、ダウノマイシン（Daurubicin（登録商標））、ダウノルビシン、ダウノマイシン（Cerubidine（登録商標））、デニロイキン・ディフティトックス（Ontak（登録商標））、デキストラゾキサ（Zinecard（登録商標））、ドセタキセル（Taxotere（登録商標））、ドキソルビシン（Adriamycin PFS（登録商標））、ドキソルビシン（Adriamycin（登録商標））、Rubex（登録商標））、ドキソルビシン（Adriamycin PFS Injection（登録商標））、ドキソルビシン・リボソーマル（Doxil（登録商標））、プロピオン酸ドロモスタノロン（dromostanolone（登録商標））、プロピオン酸ドロモスタノロン（mestosterone injection（登録商標））、エリオットB液（Elliot's B Solution（登録商標））、エピルビシン（Ellence（登録商標））、エポエチン（epogen（登録商標））、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、エストラムスチン（Emcyt（登録商標））、リン酸エトポシド（Etopophos（登録商標））、エトポシド、VP-16（Vepesid（登録商標））、エキセメスタン（Aromasin（登録商標））、フィルグラスチム（Neupogen（登録商標））、フロクスリジン（動脈内）（FUDR（登録商標））、フルダラビン（Fludara（登録商標））、フルオロウラシル、5-FU（Adrucil（登

10

20

30

40

50

録商標))、フルベストラント(Faslodex(登録商標))、ゲフィチニブ(Iressa(登録商標))、ゲムシタピン(Gemzar(登録商標))、ゲムツズマブ・オゾガマイシン(Mylotarg(登録商標))、酢酸ゴセレリン(Zoladex Implant(登録商標))、酢酸ゴセレリン(Zoladex(登録商標))、酢酸ヒストレリン(Histrelin implant(登録商標))、ヒドロキシウレア(Hydrea(登録商標))、イブリツモマブ・チウキセタン(Zevalin(登録商標))、イダルビシン(Idamycin(登録商標))、イホスファミド(IFEX(登録商標))、メシル酸イマチニブ(Gleevec(登録商標))、インターフェロン 2a(Roferon A(登録商標))、インターフェロン - 2b(Intron A(登録商標))、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、レナリドミド(Revlimid(登録商標))、レトロゾール(Femara(登録商標))、ロイコボリン(Wellcovorin(登録商標))、Leucovorin(登録商標))、酢酸ロイプロリド(Eligard(登録商標))、レバミソール(Ergamisol(登録商標))、ロムスチン、CCNU(CeeBU(登録商標))、メクロレタミン、ナイトロジェンマスタード(Mustargen(登録商標))、酢酸メゲストロール(Megace(登録商標))、メルファラン、L-PAM(Alkeran(登録商標))、メルカプトプリン、6-MP(Purinethol(登録商標))、メスナ(Mesnex(登録商標))、メスナ(Mesnex tabs(登録商標))、メトトレキサート(Methotrexate(登録商標))、メトキサレン(Uvadex(登録商標))、ミトマイシンC(Mutamycin(登録商標))、ミトタン(Lysodren(登録商標))、ミトキサントロン(Novantrone(登録商標))、フェニルプロピオン酸ナンドロロン(Durabolin-50(登録商標))、ネララビン(Arranon(登録商標))、ノフェツモマブ(Verluma(登録商標))、オブレルベキン(Neumega(登録商標))、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))、パクリタキセル(Paxene(登録商標))、パクリタキセル(Taxol(登録商標))、パクリタキセルタンパク質結合粒子(Abraxane(登録商標))、パリフェルミン(Kepivance(登録商標))、パミドロネート(Aredia(登録商標))、ペガデマーゼ(Adagen(Pegademase Bovine)(登録商標))、ペガスパルガーゼ(Oncaspar(登録商標))、ペグフィルグラスチム(Neulasta(登録商標))、ペメトレキセド二ナトリウム(Allimta(登録商標))、ペントスタチン(Nipent(登録商標))、ピボプロマン(Vercyte(登録商標))、プリカマイシン、ミトラマイシン(Mithracin(登録商標))、ポルフィマーナトリウム(Photofrin(登録商標))、プロカルバジン(Matulane(登録商標))、キナクリン(Atabrine(登録商標))、ラスブリカーゼ(Elitek(登録商標))、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、サルグラモスチム(Leukine(登録商標))、サルグラモスチム(Prokine(登録商標))、ソラフェニブ(Nexavar(登録商標))、ストレプトゾシン(Zanosar(登録商標))、マレイン酸(maleate)スニチニブ(Sutent(登録商標))、タルク(Sclerosol(登録商標))、タモキシフェン(Nolvadex(登録商標))、テモゾロミド(Temodar(登録商標))、テニボシド、VM-26(Vumon(登録商標))、テストラクトン(Teslac(登録商標))、チオグアニン、6-TG(Thioguanine(登録商標))、チオテパ(Thioplex(登録商標))、トボテカン(Hycamtin(登録商標))、トレミフェン(Fareston(登録商標))、トシツモマブ(Bexxar(登録商標))、トシツモマブ/I-131トシツモマブ(Bexxar(登録商標))、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))、トレチノイン、ATRA(Vesanoide(登録商標))、ウラシルマスタード(Uracil Mustard Capsules(登録商標))、バルルビシン(Valstar(登録商標))、ビンブラスチン(Velban(登録商標))、ピンクリスチン(Oncovin(登録商標))、ビノレルビン(Navelbine(登録商標))、ゾレドロネート(Zometa(登録商標))、

録商標)) 及びポリノスタット (Z o l i n z a (登録商標)) 。

【 0 1 2 0 】

最新の癌治療についての総合的な議論は <http://www.nci.nih.gov/>、FDA 承認抗癌剤リスト <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>、及び「The Merck Manual」第 17 版 (1999 年) を参照のこと。これらは内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 1 2 1 】

被験者に投与するための組成物

A T R キナーゼ阻害剤又はその製薬塩は、動物又はヒトに投与するための医薬組成物に調剤することができる。これらの医薬組成物は、本明細書に記述されている疾患又は病状を治療又は予防するのに有効な量の A T R 阻害剤と、製薬上許容される担体とを含み、これが本発明の別の一実施形態である。

10

【 0 1 2 2 】

治療に必要な化合物の正確な量は、被験者の種、年齢、及び全身状態、感染の程度、具体的な薬剤、投与方法などに応じて、被験者によって異なる。本発明の化合物は好ましくは、投与のしやすさ及び用量の均一性のために、用量単位の形態で製剤される。本明細書で使用される表現「用量単位の形態」は、治療を受ける患者に適した、物理的に別個になっている薬剤単位を指す。ただし、本発明の化合物及び組成物の 1 日合計投与量は、健全な医学的判断の範囲で主治医が決定するものであることが理解されよう。特定の患者又は生物に対する具体的な有効用量レベルは、治療される疾患とその疾患の重症度；採用される具体的な化合物の活性；採用される具体的な化合物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別及び食習慣；投与時間、投与経路、及び採用される具体的な化合物の排出率；治療の持続時間；採用される具体的な化合物と併用又は同時に使用される薬剤、及び医学分野に周知である同様の要素を含む、様々な要素に従って選択することができる。用語「患者」は、本明細書で使用されるとき、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

20

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態において、これらの組成物は所望により、1 つ以上の追加治療薬を更に含む。例えば、増殖性疾患及び癌の治療のために、化学療法薬又はその他の抗増殖剤を本発明の化合物と組み合わせることができる。これらの組成物を組み合わせることができる既知の薬剤の例は、「併用療法」の項ならびに本明細書全体にわたって列記されている。いくつかの実施形態は、組み合わせた調製物の同時使用、別個使用、又は連続使用を提供する。

30

【 0 1 2 4 】

投与方法と用量形態

本発明の製薬上許容される組成物は、治療される感染の重症度に応じて、ヒト及び他の動物に、経口、経直腸、非経口、嚢内、腔内、腹膜内、局所的 (粉末、軟膏、又は滴下薬として)、口内、口内又は鼻腔スプレーとして、及び同様物によって、投与することができる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、経口又は非経口で、所望の治療効果を得るために、1 日に 1 回又はそれ以上、被験者の体重当たり 1 日に約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g、好ましくは約 1 m g / k g ~ 約 2 5 m g / k g の用量レベルで投与することができる。

40

【 0 1 2 5 】

経口投与の液体用量形態には、製薬上許容される乳剤、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられるがこれらに限定されない。活性化化合物に加えて、この液体用量形態には、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤 (例えば、水又はその他の溶媒)、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油 (

50

特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブオイル、ヒマシ油、及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物が挙げられる。不活性希釈剤の他に、経口組成物には、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香味料、及び芳香剤などの補助剤も含めることができる。

【0126】

例えば滅菌注射用水性又は油性懸濁液などの注射用調製物は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて、既知の技術に従って調剤することができる。滅菌注射用調製物は、非経口投与に許容される非毒性の希釈剤又は溶媒(例えば1,3-ブタンジオール溶液)中の、滅菌された注射用溶液、懸濁液又は乳剤であってもよい。許容される賦形剤及び溶媒で、使用可能なのは、水、リンゲル液(米国薬局方)、及び塩化ナトリウム等張液である。加えて、滅菌済み不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として便利に利用される。この目的のため、合成のモノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発性油を採用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸を、注射剤の調製に使用することができる。

10

【0127】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターで濾過することによって、又は殺菌性固形組成物(これは滅菌水又はその他の注射可能溶媒に、使用前に溶解又は分散させることができる)の形態で殺菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

20

【0128】

本発明の化合物の効果を延長させるために、皮下又は筋肉注射からのこの化合物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、水溶性が低い結晶又はアモルファス金属の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。この化合物の吸収速度は、溶解速度に依存し、これは結晶の大きさ及び結晶形状に依存し得る。あるいは、非経口投与された化合物形態の吸収の遅延化は、油賦形剤中にこの化合物を溶解又は懸濁させることによって達成される。注射用貯蔵形態は、例えばポリラクチド-ポリグリコライドなどの生分解性ポリマー中にこの化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって形成される。化合物のポリマーに対する比、及び採用される個々のポリマーの性質によって、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。貯蔵注射用製剤は、生体組織に適合性のリポソーム又はマイクロエマルジョン中に化合物を封入することによっても調製される。

30

【0129】

経直腸及び経膈投与の組成物は好ましくは座薬であり、これは、本発明の化合物を、好適な非刺激性添加剤又は担体(例えばカカオバター、ポリエチレングリコール又は座薬用蠟、これらは室温では固体であるが体温では液体となるため、直腸又は膈内で融解し、活性化合物を放出する)と混合することによって調製され得る。

【0130】

経口投与用の固体用量形態には、カプセル、錠剤、ピル、粉末、及び顆粒が挙げられる。そのような固体用量形態において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な、製薬上許容される賦形剤又は担体(例えば、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム)、及び/又はa)デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤又は増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、及びアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶液遅延剤、f)四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、並びにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、並びにこれらの混合物、と共に混合される。カプセル、錠剤及びピルの場合、用量形態は緩衝剤をも含み得る。

40

50

【0131】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトース（乳糖）などの賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコール、及び同様物を用いて、軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤として採用され得る。錠剤、ドラゼー、カプセル、ピル、及び顆粒の固体用量形態は、製薬調剤分野で周知の、腸溶性コーティング及びその他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。これらは所望により不透明化剤を含んでよく、腸管の特定の部分のみで、又は優先的に、活性成分を所望により遅延状態で放出する組成物であってもよい。使用可能な埋め込み組成物の例には、ポリマー材料及び蠟が挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトース（乳糖）などの賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコール（polyethylene glycols）、及び同様物を用いて、軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤として採用され得る。

10

【0132】

活性化化合物は、上述の1つ以上の賦形剤と共にマイクロカプセル形状であってもよい。錠剤、ドラゼー、カプセル、ピル、及び顆粒の固体用量形態は、製薬調剤分野で周知の、腸溶性コーティング、放出制御コーティング、及びその他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。そのような固体用量形態において、活性化化合物は、ショ糖、乳糖又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合され得る。そのような用量形態は更に、通常の実務と同様、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば錠剤化潤滑剤及びその他の錠剤化助剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロース）をも含み得る。カプセル、錠剤及びピルの場合、用量形態は緩衝剤をも含み得る。これらは所望により不透明化剤を含んでよく、腸管の特定の部分のみで、又は優先的に、活性成分を所望により遅延状態で放出する組成物であってもよい。使用可能な埋め込み組成物の例には、ポリマー材料及び蠟が挙げられる。

20

【0133】

本発明の化合物の局所的又は経皮的投与のための用量形態には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、又はパッチが挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、製薬上許容される担体及び任意の必要な保存料又は必要に応じて緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤、及び点眼剤も、本発明の範囲内であるものとして想到される。加えて本発明は、経皮パッチの使用を想到し、これは身体内への化合物の制御された送達を提供するのに付加的な利点を有する。そのような用量形態は、適切な媒体中に化合物を溶解又は懸濁させることによって形成することができる。吸収強化剤も、皮膚を通しての化合物の流入を増大させるのに使用され得る。この速度は、速度制御膜の提供によって、又はポリマーマトリックス若しくはゲル内に化合物を分散させることによって、制御することができる。

30

【0134】

本発明の化合物は、経口、非経口、吸入スプレー、局所的、経直腸、経鼻、口内、経膈、又はインプラントされたりリザーバによって投与され得る。用語「非経口」は、本明細書で使用されるとき、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病変内及び頭蓋内注射又は点滴技法が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、この組成物は、経口、腹膜内、又は静脈内投与される。

40

【0135】

本発明の化合物の滅菌注射用形態は、水性又は油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤を用いて、当該技術分野において既知の技法に従って調剤され得る。滅菌注射用調製物は、非経口投与に許容される非毒性の希釈剤又は溶媒（例えば1,3-ブタンジオール溶液）中の、滅菌された注射用溶液又は懸濁液であってもよい。許容される賦形剤及び溶媒で、使用可能なのは、水、リンゲル液、及び塩化ナトリウム等張液である。加えて、滅菌済み不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として便利に利用される。この目的のため、合成のモノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発性油を採用することができる。脂肪酸（オレイン酸及びそのグリセリド誘導体など）は、天然の製薬上許容される油（例えば、オリーブオイル又はヒマシ油）として、

50

特にそのポリオキシエチレン化されたものが、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース又は類似の分散剤）をも含み得、これらは乳液及び懸濁液を含む製薬上許容される用量形態の製剤に一般的に使用されている。Tween、Span、及びその他の乳化剤などの他の一般的に使用されている界面活性剤、あるいは、製薬上許容される固体、液体、又はその他の用量形態の製造に一般的に使用されている生物学的利用能強化剤も、製剤目的で使うことができる。

【0136】

本発明の医薬組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むがこれらに限定されない任意の許容される経口用量形態で経口投与され得る。経口使用の錠剤の場合、一般的に使用される担体には、乳糖及びコーンスターチが挙げられるが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的に追加される。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤には乳糖及び乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用に水性懸濁液が必要な場合は、活性成分は、乳化剤及び懸濁剤と混合される。望ましい場合は、特定の甘味料、香味剤、又は着色料を追加してもよい。

10

【0137】

あるいは、本発明の医薬組成物は、経直腸投与のための座薬の形態で投与され得る。これは、薬剤を、室温では固体であるが直腸温度では液体である（したがって、直腸内で溶けて薬剤を放出する）好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。そのような材料には、カカオバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0138】

本発明の医薬組成物はまた、特に治療の標的が容易に局所適用できる領域又は器官（目、皮膚、又は下部腸管の疾患を含む）を含む場合に、局所的に投与することもできる。好適な局所製剤は、これらの領域又は器官それぞれのために容易に調製される。

【0139】

下部腸管の局所適用は、直腸座薬製剤（上記参照）又は好適な浣腸製剤で実現することができる。局所的経皮パッチも使用することができる。

【0140】

局所適用について、この医薬組成物は、1つ以上の担体中に懸濁又は溶解した活性成分を含む好適な軟膏に製剤することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体には、鉱物油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この医薬組成物は、1つ以上の製薬上許容される担体中に懸濁又は溶解した活性成分を含む好適なローション又はクリームに製剤することができる。好適な担体には、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル蠟、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0141】

眼科用には、この医薬組成物は、pH調整された等張滅菌生理食塩水中の微細化懸濁液として調剤することができ、あるいは好ましくは、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存料を含むか又は含まずに、pH調整された等張滅菌生理食塩水中の溶液として調剤することができる。あるいは、眼科用に、この医薬組成物はワセリンなどの軟膏として調剤することができる。

40

【0142】

本発明の医薬組成物は、鼻用エアロゾル又は吸入によって投与することができる。そのような組成物は、製剤処方分野において周知の技法に従って調製され、ベンジルアルコール又はその他の好適な保存料、生物学的利用能を強化するための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/又はその他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を用いた、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

50

【 0 1 4 3 】

1 回分用量形態を形成するために担体材料と組み合わせることができるプロテインキナーゼ阻害剤の量は、治療を受ける受容者、及び具体的な投与方法によって異なる。好ましくは、この組成物は、体重に対して1日当たり0.01～100mg/kgの阻害剤用量を、この組成物が与えられる患者に投与することができるように、製剤されるべきである。

【 0 1 4 4 】

また、任意の特定の患者についての具体的な用量と治療レジメンは、様々な要素に依存し、これには採用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、健康状態、性別、食事、投与時間、排出率、薬剤併用、並びに治療担当医師の判断と、治療対象の具体的な疾患の程度が挙げられることが理解されよう。阻害剤の量はまた、組成物中の具体的な化合物に依存する。

【 0 1 4 5 】

他の薬剤と共に投与

治療又は予防の対象となる具体的なプロテインキナーゼ媒介の病状によっては、その病状を治療又は予防するために通常投与される追加の薬剤を、本発明の化合物と共に投与することができる。

【 0 1 4 6 】

この追加薬剤は、複数用量レジメンの一部として、プロテインキナーゼ阻害剤含有化合物又は組成物とは別個に投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中にプロテインキナーゼ阻害剤と混合された、単一の用量形態の一部とすることができる。

【 0 1 4 7 】

本発明の別の一態様は、治療を必要としている被験者において癌を治療する方法を目的とし、本発明の化合物又はその製薬上許容される塩と、抗癌剤との連続投与又は併用投与を含む。いくつかの実施形態において、この抗癌剤は、プラチナ製剤、例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、及びその他の誘導体、トポイソメラーゼI阻害薬、例えばカンボトテシン、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカン、及びその他の誘導体、代謝抵抗物質、例えば葉酸系（メトトレキサート、ペメトレキセド、及び類縁物）、プリン系（チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、及び類縁物）、ピリミジン系（シタラビン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、及び類縁物）、アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード（シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミド、及び類縁物）、ニトロソウレア（例えばカルムスチン）、トリアゼン（ダカルバジン、テモゾロミド）、スルホン酸アルキル（例えばブスルファン）、プロカルバジン及びアジリジン、抗生物質、例えばヒドロキシウレア、アントラサイクリン（ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、及びその他の誘導体）、アントラセンジオン（ミトキサントロン及び類縁物）、ストレプトミセス系（ブレオマイシン、ミトマイシンC、アクチノマイシン）、及び紫外線から選択される。

【 0 1 4 8 】

別の一実施形態は、塩基除去修復タンパク質を阻害又は調節する追加治療薬と共に、本発明の化合物を投与することを提供する。いくつかの実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3（DNAグリコシラーゼ）；APE1、APEX2（APエンドヌクレアーゼ）；LIG1、LIG3（DNAリガーゼI及びII）；XRCC1（LIG3アクセサリー）；PNK、PNKP（ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ）；PARP1、PARP2（ポリ（ADPリボース）ポリメラーゼ）；PolB、PolG（ポリメラーゼ）；FEN1（エンドヌクレアーゼ）又はアプラタキシンから選択される。他の実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、PARP1、PARP2、又はPolBから選択される。更に別の実施形態において、

この塩基除去修復タンパク質は、PARP 1又はPARP 2から選択される。いくつかの実施形態において、この薬剤は、オラパリブ（別名AZD 2281又はKU - 0059436）、イニパリブ（別名BSI - 201又はSAR 240550）、ペリパリブ（別名ABT - 888）、ルカパリブ（別名PF - 01367338）、CEP - 9722、INO - 1001、MK - 4827、E7016、BMN 673、又はAZD 2461から選択される。

【0149】

生物学的サンプル

本発明の化合物及び組成物は、ATRキナーゼの阻害剤として、生物学的サンプルにおいても有用である。本発明の一態様は、生物学的サンプルにおけるATRキナーゼ活性の阻害に関するものであり、この方法は、本明細書に記述される化合物、又はその化合物を含む組成物と、その生物学的サンプルとを接触させることを含む。用語「生物学的サンプル」は、本明細書で使用されるとき、インビトロ又はエキスピボサンプルを意味し、これには、細胞培養物若しくはその抽出物、哺乳類から得られた生検材料若しくはその抽出物、及び血液、唾液、尿、便、精液、涙、又はその他の体液若しくはその抽出物が含まれるがこれらに限定されない。用語「本明細書に記述される化合物」には、式Iの化合物が含まれる。

10

【0150】

生物学的サンプルにおけるATRキナーゼ活性の阻害は、当業者に周知の様々な目的に有用である。そのような目的の例としては、輸血、臓器移植、及び生物学的検体保存が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0151】

プロテインキナーゼの研究

本発明の他の一態様は、生物学的及び病理学的現象におけるプロテインキナーゼの研究、そのようなプロテインキナーゼが介在する細胞内信号交換伝達経路の研究、及び新たなプロテインキナーゼ阻害剤の比較評価に関する。そのような用途の例には、酵素アッセイ及び細胞株アッセイなどの生物学的アッセイが挙げられるがこれらに限定されない。

【0152】

化合物のプロテインキナーゼ阻害剤としての活性は、インビトロ、インビボ、又は細胞株において分析することができる。インビトロアッセイには、活性化したキナーゼのキナーゼ活性又はATPアーゼ活性のいずれかの阻害を判定するアッセイが含まれる。別のインビトロアッセイは、プロテインキナーゼに結合する阻害剤の能力を定量し、これは阻害剤が結合する前に放射標識し、阻害剤/キナーゼ複合体を分離し、放射標識結合物の量を判定するか、競合実験を実施して新しい阻害剤が既知の放射性配位子に結合するようキナーゼでインキュベートすることにより、測定することができる。ATR阻害剤として本発明に利用される化合物を分析する際の詳細な条件は、後述の実施例に記述されている。

30

【0153】

本発明の他の一態様は、本明細書に記述される化合物をATRキナーゼと接触させることにより酵素活性を調節する方法を提供する。

【0154】

治療方法

一態様において、本発明は、ATRキナーゼが疾患状態に関与している疾患、病状又は障害を治療若しくはその程度を軽減するための方法を提供する。別の態様において、本発明は、酵素活性の阻害が疾患の治療に関与しているATRキナーゼ疾患、病状又は障害を治療若しくはその程度を軽減するための方法を提供する。別の態様において、本発明は、ATRキナーゼに結合することにより酵素活性を阻害する化合物で、疾患、病状又は障害を治療若しくはその程度を軽減するための方法を提供する。別の態様は、ATRキナーゼの酵素活性を、ATRキナーゼ阻害剤で阻害することにより、キナーゼ疾患、病状又は障害を治療若しくはその程度を軽減するための方法を提供する。

40

【0155】

50

本発明の一態様は、患者における A T R キナーゼ活性を阻害する方法に關しており、この方法は、本明細書に記述される化合物、又はその化合物を含む組成物を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この方法は、増殖性及び過剰増殖性疾患（例えば癌など）から選択される病状を治療又は予防するのに使用される。

【0156】

本発明の別の一態様は、増殖性又は過剰増殖性疾患を治療、予防、又は程度を軽減するための方法を提供し、これは有効量の化合物、又は化合物を含む製薬上許容される組成物を、それらを必要としている被験者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この被験者は患者である。用語「患者」は、本明細書で使用されるとき、動物、好ましくはヒトを意味する。

【0157】

いくつかの実施形態において、この方法は、癌の治療又は予防に使用される。いくつかの実施形態において、この方法は、固形腫瘍を伴うタイプの癌の治療又は予防に使用される。更に別の一実施形態において、この癌は下記の癌から選択される：口腔：口腔、口唇、舌、口、咽頭、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形種、肺：気管支癌（扁平細胞又は類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃腸：食道（扁平上皮癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、脾臓（脾管腺癌、脾島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、類癌腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸・直腸、大腸直腸、直腸、尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌腫、絨毛腫瘍、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、良性中皮腫、脂肪腫）、肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆道、骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫瘍及び巨細胞腫瘍、神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣芽腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形膠芽細胞腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巢（卵巢癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、非分類癌〕、悪性顆粒膜・莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形種）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、陰（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）、乳房、皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺髓様癌、多発性内分泌腺腫瘍 2 A 型、多発性内分泌腺腫瘍 2 B 型、家族性甲状腺髓様癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、並びに副腎：神経芽腫。

【0158】

いくつかの実施形態において、癌は、本明細書に記述される癌から選択される。いくつかの実施形態において、この癌は、肺癌、頭頸部癌、脾臓癌、胃癌、又は脳癌である。他の実施形態において、癌は、肺又は脾臓の癌から選択される。

【0159】

更に別の実施形態において、癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、胆管癌、頭頸部癌、膀胱癌、大腸直腸癌、膠芽腫、食道癌、乳癌、肝細胞癌、又は卵巢癌から選択される。

【0160】

特定の実施形態において、化合物又は製薬上許容される組成物の「有効量」は、前述の

10

20

30

40

50

疾患を治療するために効果のある量である。本発明の方法による化合物及び組成物は、この疾患を治療又は程度を軽減するために有効な、任意の量及び投与経路を用いて投与することができる。

【0161】

一態様は、本明細書に記述される化合物を本明細書に記述されるように投与することを含む、患者におけるATRを阻害する方法を提供する。別の実施形態は、本明細書に記述される化合物を患者に投与することを含む、癌を治療する方法を提供し、ここにおいて変数は本明細書に定義される通りである。

【0162】

いくつかの実施形態は、DNA損傷剤から選択される追加治療薬をこの患者に投与することを含み、ここにおいてこの追加治療薬は治療される疾患に適切なものであり、かつ、この追加治療薬は、単一用量形態として前述の化合物と一緒に投与されるか、あるいは、複数の用量形態の一部として前述の化合物とは別個に投与される。

10

【0163】

いくつかの実施形態において、このDNA損傷剤は、電離放射線、放射線類似作用ネオカルチノスタチン、プラチナ製剤、トポイソメラーゼI阻害薬、トポイソメラーゼII阻害薬、代謝拮抗薬、アルキル化剤、スルホン酸アルキル、代謝拮抗薬、又は抗生物質から選択される。他の実施形態において、このDNA損傷剤は、電離放射線、プラチナ製剤、トポイソメラーゼI阻害薬、トポイソメラーゼII阻害薬、又は抗生物質から選択される。

20

【0164】

プラチナ製剤の例には、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、及びその他の誘導体が挙げられる。その他のプラチナ製剤には、ロバプラチン、及びトリプラチンが挙げられる。その他のプラチナ製剤には、四硝酸塩、ピコプラチン、サトラプラチン、プロリンダク、及びアロプラチンが挙げられる。

【0165】

トポイソメラーゼI阻害薬の例には、カンボトテシン、トボテカン、イリノテカン/SN38、ルピテカン、及びその他の誘導体が挙げられる。その他のトポイソメラーゼI阻害薬にはベロテカンが挙げられる。

【0166】

トポイソメラーゼII阻害薬の例には、エトポシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクリルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、及びテニポシドが挙げられる。

30

【0167】

代謝拮抗薬の例には、葉酸系、プリン系（プリン拮抗薬）、又はピリミジン系（ピリミジン拮抗薬）が挙げられる。葉酸系の例には、メトトレキサート、ペメトレキセド、及び類縁物が挙げられる。プリン系の例には、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、及び類縁物が挙げられる。ピリミジン系の例には、シタラビン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル（5FU）、及び類縁物が挙げられる。

【0168】

代謝拮抗薬のその他の具体的な例には、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ペントスタチン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、チオグアニン、メルカプトプリン、フルオロウラシル、カペシタビン、テガフル、カルモフル、フロクスリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジン、及びヒドロキシウレアが挙げられる。

40

【0169】

アルキル化剤の例には、ナイトロジェンマスタード、トリアゼン、スルホン酸アルキル、プロカルバジン及びアジリジンが挙げられる。ナイトロジェンマスタードの例には、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、及び類縁物が挙げられる。ニトロソウレアの例には、カルムスチンが挙げられる。トリアゼンの例には、ダカルバジン及びテ

50

モゾロミドが挙げられる。スルホン酸アルキルの例には、ブスルファンが挙げられる。

【0170】

アルキル化剤の他の具体的な例には、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロフォスファミド、クロラムブシル、メルファラン、プレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボクオン、チオテバ、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、アクチノマイシン、プレオマイシン、ミトマイシン、及びブリカマイシンが挙げられる。

10

【0171】

抗生物質の例には、ミトマイシン、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジオン、ストレプトミセス系が挙げられる。アントラサイクリンの例には、ドキシロピシン、ダウノルピシン、エビルピシン、及び誘導体が挙げられる。アントラセンジオンの例には、ミトキサントロン及び類縁物が挙げられる。ストレプトミセス系の例には、プレオマイシン、ミトマイシンC、及びアクチノマイシンが挙げられる。

【0172】

いくつかの特定の実施形態において、前述のプラチナ製剤はシスプラチン又はオキサリプラチンであり、前述のトポイソメラーゼI阻害薬はカンボトテシンであり、前述のトポイソメラーゼII阻害薬はエトポシドであり、前述の抗生物質はミトマイシンである。他の実施形態において、前述のプラチナ製剤は、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はサトラプラチンから選択される。前述のトポイソメラーゼI阻害剤は、カンボトテシン、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカンから選択される。前述のトポイソメラーゼII阻害剤は、エトポシドから選択される。前述の代謝拮抗薬は、葉酸系、プリン系、又はピリミジン系の中から選択される。アルキル化剤は、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、トリアゼン、スルホン酸アルキル、プロカルバジン、又はアジリジンから選択される。前述の抗生物質は、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジオン、又はストレプトミセス系から選択される。

20

【0173】

いくつかの実施形態において、追加治療薬は電離放射線である。他の実施形態において、追加治療薬はシスプラチン又はカルボプラチンである。更に別の実施形態において、追加治療薬はエトポシドである。更に別の実施形態において、追加治療薬はテモゾロミドである。

30

【0174】

いくつかの特定の実施形態において、追加治療薬は、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、エトポシド、テモゾロミド、又は電離放射線のうち1つ以上から選択される。

【0175】

他の一実施形態は、ATR阻害剤を、他の既知の膵臓癌治療と併用して投与することにより、膵臓癌を治療する方法を提供する。本発明の一態様には、本明細書に記述される化合物をゲムシタビンと併用して投与することが含まれる。いくつかの実施形態において、膵臓癌は、PSN-1、MiaPaCa-2又はPanc-1の細胞株のうち1つを含む。他の一態様により、癌は、原発性腫瘍細胞株Panc-M又はMRC5のうち1つを含む。

40

【0176】

本発明の他の一態様は、本明細書に記述される化合物を放射線療法と組み合わせて投与することを含む。更に別の一態様は、本明細書に記述される化合物を放射線治療と組み合わせて投与することにより、放射誘起されたG2/Mチェックポイントを破壊する方法を提供する。

【0177】

50

他の一態様は、本明細書に記述される化合物を、1つ以上の癌治療と組み合わせ、膵臓癌細胞に投与することにより、膵臓癌を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、この化合物は化学放射線、化学療法、及び/又は放射線療法と組み合わせられる。当業者には理解されるように、化学放射線は、化学療法（例えばゲムシタビンなど）と放射線との両方を含む治療レジメンを指す。いくつかの実施形態において、化学療法はゲムシタビンである。

【0178】

更に別の態様は、本明細書に記述される化合物を癌治療と組み合わせ投与することにより、ゲムシタビン又は放射線療法から選択された癌治療に対する、膵臓癌細胞の感受性を増加させる方法を提供する。

10

【0179】

いくつかの実施形態において、この癌治療はゲムシタビンである。他の実施形態において、この癌治療は放射線療法である。更に別の一実施形態において、この癌治療は化学放射線療法である。

【0180】

別の態様は、膵臓癌細胞中のChk1 (Ser 345) のリン酸化を阻害する方法を提供し、これは、膵臓癌細胞に対してゲムシタビン (100 nM) 及び/又は放射線照射 (6 Gy) による治療を行った後、本明細書に記述される化合物を投与することを含む。

【0181】

別の態様は、本明細書に記述される化合物を、放射線療法と組み合わせ腫瘍細胞に投与することにより、低酸素PSN-1、MiaPaCa-2又はPancM腫瘍細胞の放射線感受性を高める方法を提供する。

20

【0182】

更に別の態様は、本明細書に記述される化合物を、ゲムシタビンと組み合わせ腫瘍細胞に投与することにより、低酸素PSN-1、MiaPaCa-2又はPancM腫瘍細胞の感受性を高める方法を提供する。

【0183】

別の態様は、本明細書に記述される化合物を、化学放射線療法と組み合わせ腫瘍細胞に投与することにより、PSN-1及びMiaPaCa-2腫瘍細胞の感受性を高める方法を提供する。

30

【0184】

別の態様は、本明細書に記述される化合物を、放射線療法と組み合わせ膵臓癌細胞に投与することにより、損傷誘発による細胞サイクルチェックポイントを破壊する方法を提供する。

【0185】

別の態様は、化学放射線療法、化学療法、及び放射線療法のうち1つ以上と組み合わせ、本明細書に記述される化合物から選択されるATR阻害剤を投与することにより、膵臓癌細胞中の相同組換えによるDNA損傷の修復を阻害する方法を提供する。

【0186】

いくつかの実施形態において、化学療法はゲムシタビンである。

40

【0187】

別の態様は、本明細書に記述される化合物を、ゲムシタビン及び放射線療法と組み合わせ投与することにより、膵臓癌細胞中の相同組換えによるDNA損傷の修復を阻害する方法を提供する。

【0188】

いくつかの実施形態において、膵臓癌細胞は、PSN-1、MiaPaCa-2又はPanc-1から選択される膵臓細胞株から誘導される。

【0189】

他の実施形態において、膵臓癌細胞は、癌患者体内にある。

50

【0190】

本発明の別の一態様は、本明細書に記述される化合物を、シスプラチン又はカルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線の追加治療薬のうち1つ以上と組み合わせて患者に投与することを含む、非小細胞肺癌を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態は、本明細書に記述される化合物を、シスプラチン又はカルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線と組み合わせて患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この組み合わせは、シスプラチン、エトポシド、及び電離放射線である。別の実施形態において、この組み合わせは、カルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線である。

【0191】

別の一実施形態は、本明細書に記述される化合物、又はその化合物を含む組成物を、患者に投与することを含む、癌細胞における細胞死を促進する方法を提供する。

10

【0192】

更に別の一実施形態は、本明細書に記述される化合物、又はその化合物を含む組成物を、患者に投与することを含む、癌細胞におけるDNA損傷の細胞修復を阻害する方法を提供する。更に別の一実施形態は、式Iの化合物、又はその化合物を含む組成物を、患者に投与することを含む、癌細胞におけるDNA損傷によって生じる細胞修復を阻害する方法を提供する。

【0193】

別の一実施形態は、本明細書に記述される化合物、又はその化合物を含む組成物を、患者に投与することを含む、DNA損傷剤に対する細胞の感受性を高める方法を提供する。

20

【0194】

いくつかの実施形態において、この方法は、ATM信号カスケードに欠陥を有する癌細胞に使用される。いくつかの実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP、又はSMC1のうち1つ以上の、変化された発現又は活性である。他の実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1又はH2AXのうち1つ以上の、変化された発現又は活性である。

【0195】

別の一実施形態により、この方法は、癌、癌細胞、又はDNA損傷を起こす癌遺伝子を発現している細胞に使用される。別の一実施形態において、この細胞は、DNA損傷を起こす癌遺伝子を発現している癌細胞である。いくつかの実施形態において、この癌細胞は、K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、Cdc4、CDK2、サイクリンE、サイクリンA及びRbのうち1つ以上の、変化された発現又は活性を有する。

30

【0196】

別の一実施形態により、この方法は、癌、癌細胞、又は、塩基除去修復に関与するタンパク質（「塩基除去修復タンパク質」）に欠陥を有する細胞に対して使用される。腫瘍が塩基除去修復の欠陥を有しているかどうかを判定するには、当該技術分野においてたくさんの方が知られている。例えば、各塩基除去修復遺伝子のゲノムDNA又はmRNA生成物いずれかの配列（例えばUNG、PARP1、又はLIG1）は、遺伝子生成物の機能又は発現を調節すると考えられる変異が存在するかどうかを確立するため、腫瘍サンプルに対して実施することができる（Wang et al., Cancer Research 52:4824 (1992)）。変異による不活性化に加え、腫瘍細胞は、DNA修復遺伝子のプロモーター領域を過剰メチル化することによって調節を行い、遺伝子発現の低減をもたらす。これは、メチル化固有のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を用いて、関心対象の塩基除去修復遺伝子のプロモーターにおけるメチル化レベルを定量化することで、最も一般的に評価されている。塩基除去修復遺伝子プロモーターメチル化の分析は、市販されている（http://www.sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAH-421A.h

40

50

tml)。

【0197】

最後に、塩基除去修復遺伝子の発現レベルは、例えば定量的逆転写酵素結合ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)及び免疫組織化学(immunohistochemistry)(IHC)などの標準技法を用いて、各遺伝子のmRNA及びタンパク質生成物のレベルを直接定量することによって評価することができる(Shinmura et al., Carcinogenesis 25:2311(2004)、Shinmura et al., Journal of Pathology 225:414(2011))。

【0198】

いくつかの実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3(DNAグリコシラーゼ);APE1、APEX2(APエンドヌクレアーゼ);LIG1、LIG3(DNAリガーゼI及びIII);XRCC1(LIG3アクセサリー);PNK、PNKP(ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ);PARP1、PARP2(ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ);PolB、PolG(ポリメラーゼ);FEN1(エンドヌクレアーゼ)又はアブラタキシンである。

10

【0199】

いくつかの実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、PARP1、PARP2、又はPolBである。他の実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、PARP1又はPARP2である。

20

【0200】

上記の方法(遺伝子配列、プロモーターメチル化及びmRNA発現)は、例えば腫瘍により発現しているDNA損傷癌遺伝子、又は細胞のATM信号カスケード内の欠陥など、関心のある他の遺伝子又はタンパク質の状態(例えば発現又は変異)を特性付けるのにも使用することができる。

【0201】

更に別の一実施形態は、放射線増感剤又は化学療法増感剤としての、本明細書に記述される化合物の使用を提供する。

【0202】

更に別の実施形態は、癌治療のために式Iの化合物を単剤(単剤療法)として使用することを提供する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、DNA損傷応答(DDR)欠陥を伴う癌を有する患者の治療に使用される。他の実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、又はH2AXの変異又は欠損である。

30

【0203】

使用する化合物及び組成物

一実施形態は、放射線増感剤又は化学療法増感剤として使用するための、本明細書に記述される化合物又は組成物を提供する。別の一実施形態は、癌治療に単剤(単剤療法)として使用するための、本明細書に記述される化合物又は組成物を提供する。

【0204】

40

別の一実施形態は、DNA損傷応答(DDR)欠陥を伴う癌を有する患者の治療のための、本明細書に記述される化合物又は組成物を提供する。いくつかの実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、又はH2AXの変異又は欠損である。他の実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP、又はSMC1の変異又は欠損である。

【0205】

他の一実施形態は、癌治療のための、本明細書に記述される化合物又は組成物を提供する。いくつかの実施形態において、この化合物又は組成物は、本明細書に記述される追加

50

治療薬と更に組み合わせられる。いくつかの実施形態において、この化合物又は組成物は、本明細書に記述されるDNA損傷剤と更に組み合わせられる。

【0206】

いくつかの実施形態において、癌は、本明細書に記述される経路に欠陥を有する。

【0207】

薬剤の製造

一実施形態は、放射線増感剤又は化学療法増感剤として使用するための薬剤の製造のために、本明細書に記述される化合物又は組成物を使用することを提供する。別の実施形態は、癌治療の単剤（単剤療法）として使用するための薬剤の製造のために、本明細書に記述される化合物又は組成物を使用することを提供する。

10

【0208】

更に別の実施形態は、DNA損傷応答（DDR）欠陥を伴う癌を有する患者の治療のための薬剤の製造のために、本明細書に記述される化合物又は組成物を使用することを提供する。

【0209】

いくつかの実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、又はH2AXの変異又は欠損である。他の実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP、又はSMC1の変異又は欠損である。

20

【0210】

別の実施形態は、癌治療に使用するための薬剤の製造のために、本明細書に記述される化合物又は組成物を使用することを提供する。いくつかの実施形態において、この化合物又は組成物は、本明細書に記述される追加治療薬（例えばDNA損傷剤）と組み合わせられる。別の実施形態において、癌は、本明細書に記述される経路に欠陥を有する。

【0211】

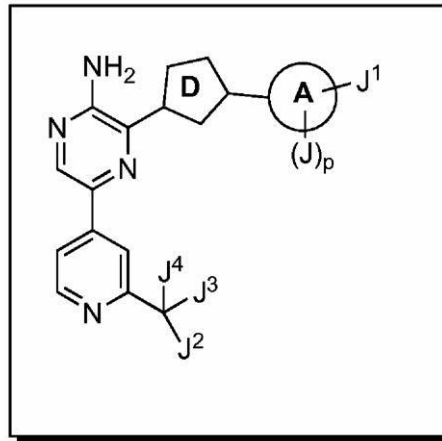
スキームと実施例

本開示の化合物は、当業者に一般的に周知の工程を用いた仕様を考慮して調製することができる。これらの化合物は、LCMS（液体クロマトグラフィー質量分析法）及びNMR（核磁気共鳴）を含むがこれらに限定されない既知の方法によって分析され得る。下記の一般的スキームと実施例は、本開示の化合物の調製方法を示す。実施例はあくまで説明目的のためのものであり、いかなる面でも本発明の範囲を制限するものとして解釈されるものではない。¹H-NMRスペクトルは、Bruker DPX 400装置を用い、400MHzで記録された。質量分析サンプルは、MicroMass Quattro Micro質量分析計を用い、電子噴霧イオン化の単独MSモードで分析した。

30

【0212】

【化 19】



10

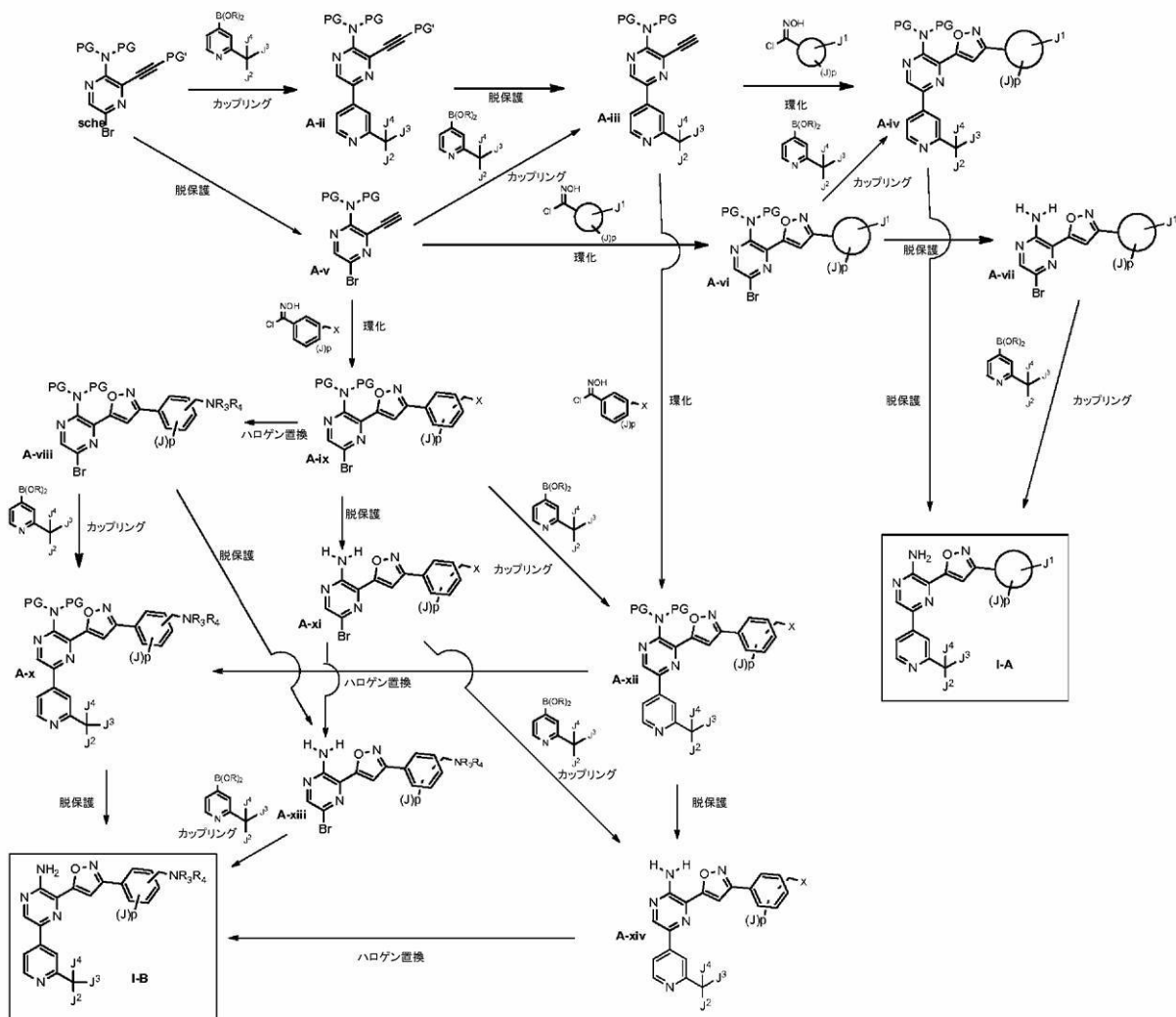
20

30

40

50

スキームA



【0213】

スキームAは式I-A及びI-Bの化合物を製造するための一般的な方法を示し、式中、環Aはイソオキサゾールである。化合物A-iはアミン保護基PGと、アルキン保護基PG'を含む。好適なアミン保護基PGは、Boc(tert-ブトキシカルボニル)であり得るが、これに限定されない。PGに直交する好適なアルキン保護基PG'は、TMS、TES又はTIPSであり得るが、これに限定されない。ピリジン環系が、金属媒介カップリング条件下でアミノピラジンコアの5位置に導入され、これには、A-iを適切なボロン酸/エステルと鈴木カップリングさせて式A-iiの中間体を提供することが含

まれるがこれに限定されない。式 A - i i の中間体を次に、当業者に周知の標準条件下で選択的に脱保護し、これには例えば、 K_2CO_3 又はフッ素化物などの塩基処理によりアルキン保護基 PG' を除去して、式 A - i i i の中間体を得ることが挙げられるがこれらに限定されない。中間体 A - i i i の末端アセチレンを、塩基条件下で、適切なクロロオキシムで 1, 3 - 双極子付加環化することにより、式 A - i v の所望の 3, 5 - 二置換イソオキサゾール中間体を得られる。当業者に周知の標準条件下で、アミン保護基 PG を式 A - i v の化合物から除去する。これには、HCl 又は TFA (Boc 保護基の場合) での処理が含まれるがこれらに限定されず、これによって、本発明の式 I - A の化合物 (ここにおいて環 A はイソオキサゾール) を得る。

【0214】

若干異なる手順において、式 A - i の化合物は、上述の標準条件を利用して選択的に脱保護され、アルキン保護基 PG' を除去して、式 A - v の中間体を得る。式 A - v の中間体を、上記の金属媒介カップリング条件を利用し、適切なカップリングパートナー (例えばボロン酸 / エステル) と反応させて、式 A - i i i の中間体を形成する。

【0215】

中間体 A - v の末端アセチレンを、塩基条件下で、適切なクロロオキシムで 1, 3 - 双極子付加環化することにより、式 A - v i の所望の 3, 5 - 二置換イソオキサゾール中間体を得られる。式 A - v i の中間体を、上記の金属媒介カップリング条件を利用し、適切なカップリングパートナー (例えばボロン酸 / エステル) と反応させて、式 A - i v の中間体を形成する。加えて、中間体 A - v i を上述のようにアミン保護基の脱保護を行って、次に上述の適切なカップリングパートナー (例えばボロン酸 / エステル) との金属媒介カップリングを行い、本発明の式 I - A の化合物を形成することができる。

【0216】

中間体 A - v の末端アセチレンを適切なクロロオキシムで 1, 3 - 双極子付加環化し、ここにおいてクロロオキシムビルディングブロックは塩基条件下で適切な脱離基 (X) で官能基化され、式 A - i x の所望の 3, 5 - 二置換イソオキサゾール中間体を得られる。好適な脱離基には、ハロゲン、メシラート、又はトリフレートが挙げられるがこれらに限定されない。イソオキサゾール中間体 A - i x は、アミン HNR_3R_4 (R_3 / R_4 はアルキル、H 又は PG であり得るがこれらに限定されない) による脱離基 (X) の求核置換によって更に官能基化され、式 A - v i i i の中間体を形成する。式 A - v i i i の中間体を、上記の金属媒介カップリング条件を利用し、適切なカップリングパートナー (例えばボロン酸 / エステル) と反応させて、式 A - x の中間体を形成する。式 A - x の中間体からのアミン保護基 PG の除去は、上述の標準条件下で行われ、これにより本発明の式 I - B (式中、環 A はイソオキサゾール) の化合物が提供される。

【0217】

式 A - v i i i 及び A - i x の中間体からのアミン保護基 PG の除去は、上述の標準条件下で行うことができ、これによりそれぞれ、式 A - x i i i 及び A - x i の中間体を提供することができる。イソオキサゾール中間体 A - x i は次に、脱離基 (X) のアミン HNR_3R_4 (R_3 / R_4 はアルキル、H 又は PG であり得るがこれらに限定されない) による求核置換によって更に官能基化され、式 A - x i i i の中間体を形成する。式 A - x i i i の中間体を次に、上述の金属媒介カップリング条件を利用し、適切なカップリングパートナー (例えばボロン酸 / エステル) と反応させて、本発明の式 I - B の化合物 (式中、環 A はイソオキサゾール) を提供する。

【0218】

式 A - i x 及び A - x i の中間体は、上述の金属媒介カップリング条件を利用し、適切なカップリングパートナー (例えばボロン酸 / エステル) と反応させて、それぞれ式 A - x i i 及び A - x i v の中間体を提供することができる。式 A - x i i の中間体からのアミン保護基 PG の除去は、上述の標準条件下で行うことができ、これにより式 A - x i v の化合物が提供される。イソオキサゾール中間体 A - x i v は、アミン HNR_3R_4 (R_3 / R_4 はアルキル、H 又は PG であり得るがこれらに限定されない) による脱離基 (X

10

20

30

40

50

）の求核置換によって更に官能基化され、本発明の式 I - B の化合物（式中、環 A はイソオキサゾール）を形成する。

【 0 2 1 9 】

中間体 A - i i i の末端アセチレンを適切なクロロオキシムで 1 , 3 - 双極子付加環化し、ここにおいてクロロオキシムビルディングブロックは塩基条件下で適切な脱離基（X）で官能基化され、式 A - x i i の所望の 3 , 5 - 二置換イソオキサゾール中間体を提供し得る。好適な脱離基には、ハロゲン、メシラート、又はトリフレートが挙げられるがこれらに限定されない。イソオキサゾール中間体 A - x i i は次に、脱離基（X）のアミン HNR_3R_4 （ R_3 / R_4 はアルキル、H 又は PG であり得るがこれらに限定されない）による求核置換によって更に官能基化され、式 A - x の中間体を形成することができる。

10

【 実施例 】

【 0 2 2 0 】

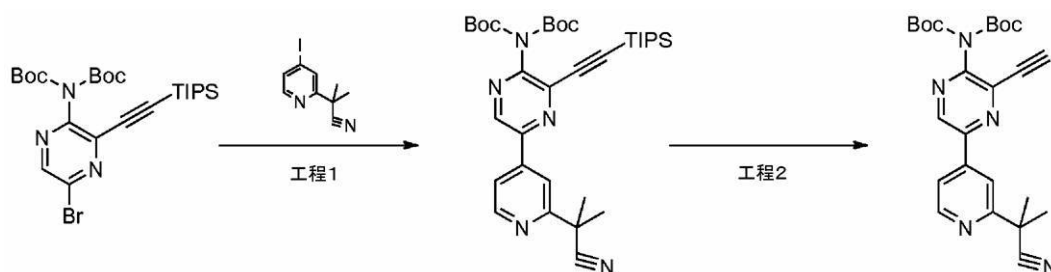
調製 1 ~ 8 及び実施例 1 ~ 6 はスキーム A に関する。

調製 1。ジ - t e r t - ブチル 5 - [2 - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル] - 3 - エチニル - ピラジン - 2 - イル] カルバメートの合成

【 0 2 2 1 】

【 化 2 0 】

20



【 0 2 2 2 】

工程 1：ジオキサン中（80 mL）の 2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - プロパンニトリル（8.549 g、31.42 mmol）、ビス（ジピナコラト）ジボロン（10.12 g、39.84 mmol）、酢酸カリウム（カリウムイオン（1））（9.024 g、91.95 mmol）。反応混合物を減圧 / 窒素サイクルで 5 回脱気し、次に $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ （2.1 g、2.845 mmol）で処理し、再び脱気し、窒素下 100 で 17 時間撹拌した。反応混合物を、t e r t - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - トリイソプロピルシリルエチニル) ピラジン - 2 - イル] - N - t e r t - ブトキシカルボニル - カルバメート（17 g、30.65 mmol）及びリン酸三カリウム（13.01 g、61.30 mmol）のアセトニトリル（250 mL） / 水（55 mL）混合液で洗った。このこの反応混合物を減圧 / 窒素サイクル 5 回で脱気し、次に $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$ （1 g、1.957 mmol）で処理し、更に減圧 / 窒素サイクルで 5 回脱気し、窒素下 60 で 4.5 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、次に酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム（sodium bicarbonate） / 塩化ナトリウム水溶液で洗った。有機抽出物に MgSO_4 を入れて乾燥させ、減圧下で濃縮して暗色の油を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（600 mL）により、10 ~ 30 % の酢酸エチル / 石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、琥珀色の油を得た（16 g）。これを、石油エーテル（50 mL）で希釈した高温の酢酸エチル（10 mL）に再び溶かし、結晶化させて、無色の粉末を得た（7.2 g、37.9 %）。母液をシリカゲルにあらかじめ吸収させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（600 mL）により、20 ~ 40 % の酢酸エチル / 石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、ジ - t e r t - ブチル [5 - [2 - (1 -

30

40

50

シアノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル] - 3 - (2 - トリイソプロピルシリルエチニル)ピラジン - 2 - イル]カルバメートを無色固体として得た (5.34 g、28.1%)。合計収量 (12.54 g、66%)。¹H NMR (400.0 MHz、DMSO-d₆) 1.09 ~ 1.15 (m, 21H)、1.35 (s, 18H)、1.80 (s, 6H)、8.15 (d, 1H)、8.29 (s, 1H)、8.85 (d, 1H) 及び 9.42 (s, 1H) ppm; LC/MS m/z 620.3 [M+H]⁺。

【0223】

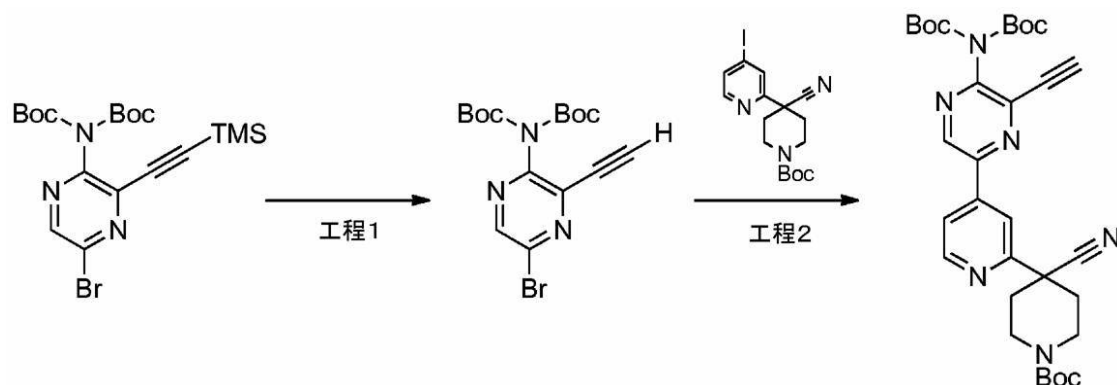
工程2: テトラヒドロフラン (241.9 mL) 中のジ - tert - ブチル [5 - [2 - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル] - 3 - (2 - トリイソプロピルシリルエチニル)ピラジン - 2 - イル]カルバメート (11.85 g、19.12 mmol) を氷浴で攪拌し、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウム (1 M を 19.12 mL、19.12 mmol) で処理した。0 で5分間攪拌し、次に氷/酢酸エチルを加えた。分離し、食塩水で洗い (2回)、次にメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で洗い (鈴木反応で残るPd種があればそれを不活性化させるため) (1回)、次に炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い (1回)、次に食塩水で洗った (1回)。有機抽出物にMgSO₄を入れて乾燥させ、減圧下で濃縮して、茶色のゴム状物を得た。このゴム状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより25 ~ 35%の酢酸エチル/石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、ジ - tert - ブチル5 - [2 - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル] - 3 - エチニル - ピラジン - 2 - イル]カルバメートを、自然に固化した青白いゴム状物として得た (7.70 g、86.9%)。¹H NMR (400.0 MHz、DMSO-d₆) 1.39 (s, 18H)、1.80 (s, 6H)、5.04 (s, 1H)、8.15 (d, 1H)、8.27 (s, 1H)、8.85 (d, 1H) 及び 9.44 (s, 1H) ppm; LC/MS m/z 464.1 [M+H]⁺。

【0224】

調製2. tert - ブチル (4 - [4 - [5 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 6 - エチニル - ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート) の合成

【0225】

【化21】



【0226】

工程1: 炭酸ナトリウム (2 M を 77.30 mL、154.6 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (303.0 mL) 中の tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - トリメチルシリルエチニル)ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (60.6 g、128.8 mmol) 懸濁液に加え、75 で45分間加熱した。この反応混合物を冷まし、水で希釈した (3倍容、900 mL)。30分間置いて沈殿させ、濾過により分離して、この沈殿を水 (300 mL) で洗い、減圧下で乾燥させた。この黄色の粉末をフラスコに移し、酢酸エチル (300 mL) で粉碎して、tert - ブチル4 - シアノ - 4 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートを白色粉末として得た (48.39 g、収率94%)。¹H NMR (40

0.0 MHz、DMSO- d_6) 1.43 (s, 18H)、3.53 (s, 1H)、8.55 (s, 1H) ppm; LC/MS m/z 243.9 [M+H]⁺。

【0227】

工程2: tert-ブチル4-シアノ-4-(4-ヨード-2-ピリジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.01g、2.444 mmol)をジオキサン(15 mL)及びビス(ピナコラト)ジボロン(934.0 mg、3.678 mmol)に溶かし、次に酢酸カリウム(721.9 mg、7.356 mmol)を加えた。この反応混合物を減圧/窒素サイクルで5回脱気した。[PdCl₂(dppf)]ジクロロメタン(199.6 mg、0.2444 mmol)を次に加え、この反応物を90 で15時間加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、tert-ブチルN-[5-ブromo-3-(2-トリメチルシリルエチニル)ピラジン-2-イル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート(1.150 g、2.444 mmol)と、2 M炭酸ナトリウム水溶液(2 Mを3.666 mL、7.332 mmol)を加えた。この反応混合物を減圧/窒素サイクルで3回脱気し、次にPd(PPh₃)₄(283.2 mg、0.2451 mmol)を加えた。この反応混合物を減圧/窒素サイクルで5回脱気し、次に90 で2時間加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、酢酸エチル/水で希釈した。この水層を酢酸エチルで抽出し(1回)、合わせた有機抽出物を食塩水で洗い(2回)、MgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタンをロードしたカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion、120 gカラム)により、0~50%の酢酸エチル/石油エーテルで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせて、減圧下で濃縮し、サブタイトル標記生成物をベージュ色の固体として得た(749 mg、収率51%)。¹H NMR(400.0 MHz、DMSO- d_6) 1.33 (s, 18H)、1.38 (s, 9H)、2.07 (dt, 2H)、2.21 (d, 2H)、3.01 (br s, 2H)、4.10 (br d, 2H)、4.99 (s, 1H)、8.11 (dd, 1H)、8.25 (s, 1H)、8.78 (d, 1H)及び9.40 (s, 1H) ppm; LC/MS m/z 605.3 [M+H]⁺。

10

20

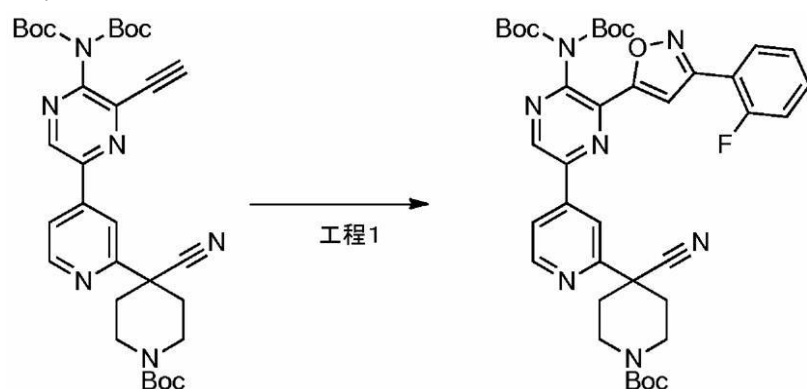
【0228】

調製3。ジ-tert-ブチル(4-[4-[5-アミノ-6-[3-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボニトリル)カルバメートの合成

30

【0229】

【化22】



40

【0230】

工程1。ジエチルアミド(16.56 mg、22.81 μ L、0.1637 mmol)を、ジクロロメタン(26.24 mL)中のtert-ブチル-4-[4-[5-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-エチニル-ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-4-シアノ-ピペリジン-1-カルボキシレート(75 mg、0.1240 mmol)と((Z)-2-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(24.38 mg、0.1567 mmol)の溶液に滴下により加えた。この混合物を室温で45分間攪拌し、次に65 で1時間加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、ジクロ

50

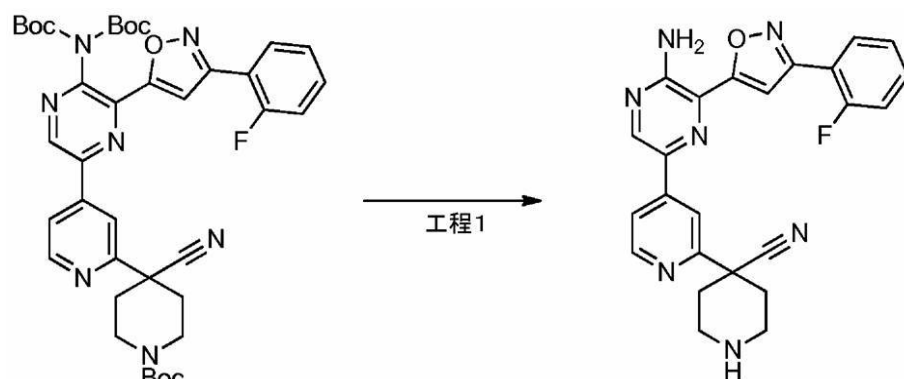
ロメタンと水で希釈した。相分離カートリッジを使用して、有機層を分離した。この水層をジクロロメタンで抽出し、この有機層を合わせ、 MgSO_4 を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、油状の粗生成物を得た。これを次の工程にそのまま使用した(91.98mg、収率100%と仮定)。LC/MS m/z 410.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0231】

実施例1：4-(4-(5-アミノ-6-(3-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾル-5-イル)ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル化合物I-28の合成

【0232】

【化23】



10

20

【0233】

工程1：ジ-tert-ブチル(4-[4-[5-アミノ-6-[3-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボニトリル)カルバメート(91.98mg、0.1240mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶かし、次にトリフルオロ酢酸(500μL、過剰量)を加えた。この混合物を室温で5時間攪拌し、次に窒素流下で濃縮した。逆相分取HPLC[Waters Sunfire C18、10mM、100カラム、勾配10%~95%B(溶媒A：水中0.05%トリフルオロ酢酸、溶媒B：アセトニトリル)で16分間、25mL/分]によって化合物を精製し、合わせた分画を凍結乾燥して、4-(4-(5-アミノ-6-(3-(2-フルオロフェニル)イソオキサゾル-5-イル)ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル化合物I-28を黄色の固体として得た(23.3mg、収率33.83%)。 ^1H NMR(400.0MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 2.55-2.40(m, 4H)、3.23-3.15(m, 2H)、3.55(br d, 2H)、7.37(s, 2H)、7.50-7.41(m, 2H)、7.58(d, 1H)、7.67-7.64(m, 1H)、8.03(td, 1H)、8.14(dd, 1H)、8.27(s, 1H)、8.57(br s, 1H)、8.74(d, 1H)、8.77(br s, 1H)及び9.04(s, 1H)ppm; ^{19}F NMR(376.0MHz、 DMSO) -113.10ppm; LC/MS m/z 442.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

40

【0234】

下記の化合物は、調製2~3及び実施例1において前述した手順に類似した手順を用いて調製された。

4-[4-[5-アミノ-6-[3-(3-メチル-2-チエニル)イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボニトリル化合物I-24

4-[4-[5-アミノ-6-[3-(o-トリル)イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボニトリル化合物I-25

4-[4-[5-アミノ-6-[3-(2-ヒドロキシフェニル)イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボニトリル化合物I-26

50

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - (2 - メトキシフェニル) イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 27

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - (2 - メトキシ - 6 - メチル - フェニル) イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 29

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - (2 - チエニル) イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 30

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 31

10

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 32

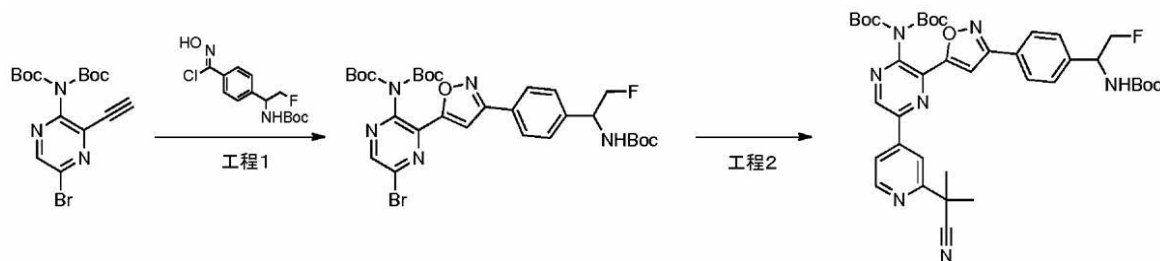
【 0 2 3 5 】

調製 4。tert - ブチル N - tert - ブトキシカルボニル - N - [3 - [3 - [4 - [1 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フルオロ - エチル] フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] - 5 - [2 - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル] ピラジン - 2 - イル] カルバメートの合成

【 0 2 3 6 】

20

【 化 2 4 】



【 0 2 3 7 】

30

工程 1：トリエチルアミン (252.5 mg、347.8 μ L、2.495 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の tert - ブチル N - (5 - ブロモ - 3 - エチニル - ピラジン - 2 - イル) - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (828 mg、2.079 mmol) と tert - ブチル (1 - (4 - (クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル) フェニル) - 2 - フルオロエチル) カルバメート (658.5 mg、2.079 mmol) の溶液に滴下で加え、この反応混合物を 65 (外部温度) で 2.5 時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水 (1 回) 及び食塩水 (2 回) で洗った。この有機層に $MgSO_4$ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。乾燥したカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion、120 g カラム) により、0 ~ 30 % 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [3 - [4 - [1 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フルオロ - エチル] フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメートをクリーム色の固体として得た (809 mg、収率 57 %)。 1H NMR (400.0 MHz, $CDCl_3$) 1.21 (s, 18 H)、1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 9 H)、4.29 ~ 4.41 (m, 1 H)、4.48 ~ 4.52 (m, 1 H)、4.83 ~ 4.90 (m, 1 H)、7.47 (d, 2 H)、7.70 (d, 1 H)、7.81 (s, 1 H)、7.92 (d, 2 H) 及び 8.96 (s, 1 H) ppm; LC/MS m/z 679.11 [$M + H$] $^+$ 。

40

【 0 2 3 8 】

下記の間体が、上述の手順に類似の手順を用いて調製された。

50

tert - ブチル N - [[4 - [5 - [3 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 6 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル] イソオキサゾル - 3 イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート ¹ H NMR (400 . 0 MHz , CDCl₃) 1 . 41 (s , 18 H) 、 1 . 51 (d , 9 H) 、 2 . 84 ~ 2 . 91 (m , 3 H) 、 4 . 94 (br s , 2 H) 、 7 . 36 (s , 1 H) 、 7 . 37 (br s , 2 H) 、 7 . 85 (d , 2 H) 及び 8 . 66 (s , 1 H) ppm。

tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート ¹ H NMR (400 . 0 MHz , DMSO - d₆) 1 . 30 (s , 18 H) 、 7 . 55 ~ 7 . 57 (m , 3 H) 、 7 . 89 (s , 1 H) 、 8 . 01 ~ 8 . 04 (m , 2 H) 及び 9 . 04 (s , 1 H) ppm ; LC / MS m / z 417 . 0 [M + H]⁺。

tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [3 - (3 - メチル - 2 - チエニル) イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート ¹ H NMR (400 . 0 MHz , DMSO - d₆) 1 . 30 (s , 18 H) 、 2 . 47 (s , 3 H) 、 7 . 12 (d , 1 H) 、 7 . 45 (s , 1 H) 、 7 . 72 (d , 1 H) 及び 9 . 05 (s , 1 H) ppm ; LC / MS m / z 539 . 1 [M + H]⁺。

ジ tert - ブチル 2 - [4 - [5 - [3 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 6 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル] イソオキサゾル - 3 イル] フェニル] ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート ¹ H NMR (400 . 0 MHz , CDCl₃) 1 . 41 (d , J = 4 . 1 Hz , 18 H) 、 1 . 50 (s , 18 H) 、 3 . 03 (br s , 2 H) 、 3 . 42 - 3 . 37 (m , 1 H) 、 4 . 01 - 3 . 98 (m , 2 H) 、 4 . 49 (br s , 1 H) 、 5 . 33 - 5 . 32 (d , 1 H) 、 7 . 35 (s , 1 H) 、 7 . 47 - 7 . 45 (d , 2 H) 、 7 . 87 - 7 . 85 (d , 2 H) 及び 8 . 65 (s , 1 H) ppm。

【 0239 】

工程 2 : ジオキサン (1 . 089 mL) 中の 2 - メチル - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] プロパンニトリル (99 . 04 mg 、 0 . 3639 mmol) の溶液に、 tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [3 - [4 - [1 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フルオロ - エチル] フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (152 mg 、 0 . 2240 mmol) を加え、反応物を 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (2 M を 546 . 0 μL 、 1 . 092 mmol) で処理した。この反応混合物を減圧 / 窒素サイクルで 5 回脱気した。次に Pd (PPh₃)₄ (42 . 05 mg 、 0 . 03639 mmol) をこの反応混合物に加えた。この反応混合物を減圧 / 窒素サイクルで更に 5 回脱気し、この反応混合物を窒素下、90 で 3 時間撹拌した。この反応物を室温に冷まし、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。この有機抽出物を分離し、食塩水 (1 回) で洗った。この有機抽出物に MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記化合物を黒色油として得た。更なる精製なしに次の工程で使用した (166 . 6 mg 、 収率 100 % と仮定) 。

【 0240 】

下記の化合物は、調製 4 及び実施例 1 において前述した手順に類似した手順を用いて調製された。

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 5

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 6

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 7

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - (3 - メチル - 2 - チエニル) イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 8

3 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] ピペリジン - 3 - カルボニトリル化合物 I - 1 2

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (1 - アミノ - 2 - フルオロ - エチル) フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 1 6

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - 1 - ピペラジン - 1 - イル - プロパン - 1 - オン化合物 I - 2 0

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - N - (2 - モルホリノエチル) プロパンアミド化合物 I - 2 1

5 - [2 - (1 - メチル - 1 - メチルスルホニル - エチル) - 4 - ピリジル] - 3 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - アミン化合物 I - 2 2

5 - [2 - [1 - メチル - 1 - (4 - ピペリジルスルホニル) エチル] - 4 - ピリジル] - 3 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - アミン化合物 I - 2 3

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - (1 H - インドル - 5 - イル) イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 3 3

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - メチル - プロパンアミド化合物 I - 3 8

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - N , N , 2 - トリメチル - プロパンアミド化合物 I - 3 9

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - N - (3 - アミノプロピル) - 2 - メチル - プロパンアミド化合物 I - 4 0

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - (4 - ピペラジン - 2 - イルフェニル) イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 4 1

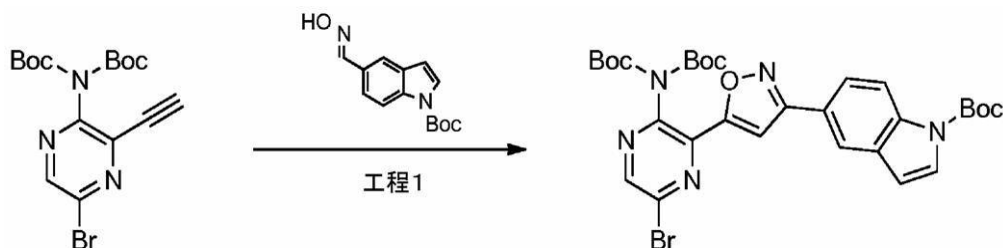
2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 5 1

【 0 2 4 1 】

調製 5。tert - ブチル 5 - [5 - [3 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 6 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル] イソオキサゾル - 3 - イル] インドール - 1 - カルボキシレートの合成

【 0 2 4 2 】

【 化 2 5 】



【 0 2 4 3 】

10

20

30

40

50

工程 1 : メタノール (1 mL) 中の *tert* - ブチル 5 - ((ヒドロキシイミノ) メチル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート (260 . 3 mg、1 mmol) 溶液を、トリフルオロ酢酸 (15 μ L、0 . 1947 mmol) を含むメタノール (2 mL) 中の *tert* - ブチル N - (5 - プロモ - 3 - エチニル - ピラジン - 2 - イル) - N - *tert* - ブトキシカルボニル - カルバメート (438 . 1 mg、1 . 100 mmol) と (ジアセトキシヨード) ベンゼン (354 . 3 mg、1 . 100 mmol) の攪拌溶液に、室温でゆっくりと加えた。この反応物をこの温度で 17 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタンをロードしたカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion、40 g カラム) により、0 ~ 50 % の酢酸エチル / 石油エーテルで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮し、サブタイトル標記生成物を白色の固体として得た (108 mg、収率 16 %)。¹ H NMR (400 . 0 MHz, DMSO - d₆) 1 . 22 (s, 18 H)、1 . 57 (s, 9 H)、6 . 73 (d, 1 H)、7 . 69 (d, 1 H)、7 . 80 (s, 1 H)、7 . 89 (dd, 1 H)、8 . 11 (d, 1 H)、8 . 23 (d, 1 H) 及び 8 . 94 (s, 1 H) ppm。

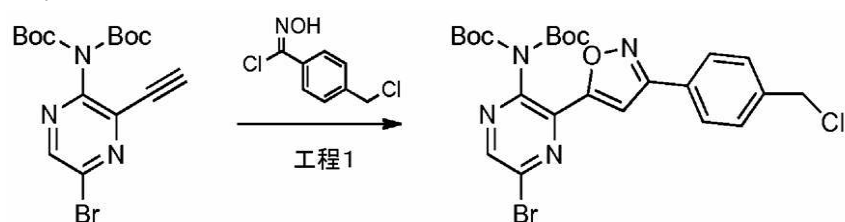
10

【 0 2 4 4 】

調製 6。ジ - *tert* - ブチル (5 - プロモ - 3 - (3 - [4 - (クロロメチル) フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル) カルバメートの合成

【 0 2 4 5 】

【 化 2 6 】



20

【 0 2 4 6 】

工程 1 : トリエチルアミン (1 . 128 g、1 . 554 mL、11 . 15 mmol) を、ジクロロメタン (26 . 24 mL) 中の *tert* - ブチル N - (5 - プロモ - 3 - エチニル - ピラジン - 2 - イル) - N - *tert* - ブトキシカルボニル - カルバメート (3 . 7 g、9 . 291 mmol) と (1 Z) - 4 - (クロロメチル) - N - ヒドロキシ - ベンズイミドイルクロリド (1 . 994 g、9 . 774 mmol) の溶液に加えた。この混合物を室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタンと水とで分配した。この有機層を分離し、MgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、油状の粗生成物を得た。ジクロロメタンをロードしたシリカクロマトグラフィーにより、10 ~ 40 % 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記生成物を青白い黄色の固体として得た (3 . 19 g、収率 66 %)。¹ H NMR (400 . 0 MHz, CDCl₃) 1 . 41 (s, 18 H)、4 . 66 (s, 2 H)、7 . 37 (s, 1 H)、7 . 54 (d, J = 8 . 2 Hz, 2 H)、7 . 90 (d, J = 8 . 2 Hz, 2 H) 及び 8 . 66 (s, 1 H) ppm; LC / MS m / z 410 . 9 [M + H]⁺。

30

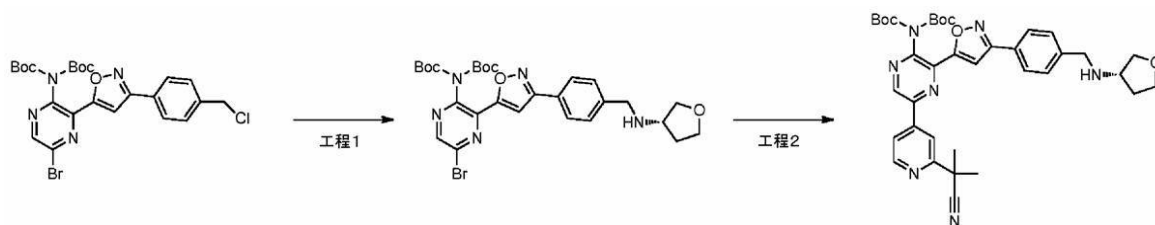
40

【 0 2 4 7 】

調製 7。ジ - *tert* - ブチル (5 - [2 - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル] - 3 - [3 - 4 - [[(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] アミノ] メチル] フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル) カルバメートの合成

【 0 2 4 8 】

【化 27】



【0249】

工程1：N, N - ジメチルホルムアミド (13.33 mL) 中の tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [3 - [4 - (クロロメチル) フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (1 g、1.767 mmol) と、(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - アミン (塩酸 (1)) (873.5 mg、7.068 mmol) と、ヨウ化カリウム (293.3 mg、93.71 μ L、1.767 mmol) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (913.5 mg、1.231 mL、7.068 mmol) で処理した。この混合物を 40 で 3 時間撹拌して反応を完了させた。この後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗った。この有機層を分離し、MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、青白い黄色の油状粗生成物を得た。シリカクロマトグラフィーにより、2 ~ 5 % のメタノール / 酢酸エチル / 0.2 ~ 0.5 % 水酸化アンモニウムで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、ジ - tert - ブチル (5 - ブロモ - 3 - (3 - (4 - [[(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] アミノ] メチル] フェニル) イソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル) カルバメートを固体として得た。この物質は完全にはクリーンではなく、その状態で次の工程で使用した (0.84 g、収率 77 %)。LC / MS m / z 618.1 [M + H]⁺。

【0250】

下記の間体が、上述の手順に類似の手順を用いて調製された。

tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [3 - [4 - [(シクロプロピルアミノ) メチル] フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート LC / MS m / z 587.99 [M + H]⁺。

tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [3 - [4 - [(オキセタン - 3 - イルアミノ) メチル] フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート LC / MS m / z 604.1 [M + H]⁺。

tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [3 - [4 - [[(3R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] アミノ] メチル] フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート LC / MS m / z 618.04 [M + H]⁺。

【0251】

工程2：アセトニトリル (1.730 mL) と水 (1.730 mL) 中の 2 - メチル - 2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] プロパンニトリル (286.4 mg、0.4209 mmol) とジ - tert - ブチル (5 - ブロモ - 3 - (3 - (4 - [[(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] アミノ] メチル] フェニル) イソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル) カルバメート (173 mg、0.2806 mmol) の溶液を、2 M 炭酸ナトリウム溶液 (2 M を 140.3 μ L、0.2806 mmol) で処理した。この反応混合物を減圧 / 窒素サイクルで 5 回脱気した。次に Pd [P (tBu)₃]₂ (14.40 mg、0.02806 mmol) をこの反応混合物に加えた。この反応混合物を減圧 / 窒素サイクルで更に 5 回脱気し、この反応混合物を窒素下、60 で 80 分間撹拌した。この反応物を室温に冷まし、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。この有機抽出物を分離し、食塩水で洗い (1 回)、MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色のゴム状物質を得た。シリカゲルクロマトグラフィーにより、5 % のメタノール

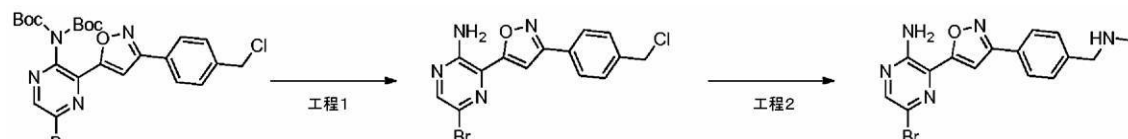
／ジクロロメタン／0.5%水酸化アンモニウムで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、部分的に純粋なサブタイトル標記生成物を茶色い油として得た(72mg、収率56%)。LC/MS m/z 482.2、582.2、682.4 $[M+H]^+$ 。

【0252】

調製8。5-プロモ-3-(3-(4-(メチルアミノ)メチル)フェニル)イソオキサゾル-5-イル)ピラジン-2-アミンの合成

【0253】

【化28】



10

【0254】

工程1：トリフルオロ酢酸(2.500mL)を、ジクロロメタン(20.00mL)中のtert-ブチルN-[5-プロモ-3-[3-[4-(クロロメチル)フェニル]イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-イル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート(500mg、0.8836mmol)の溶液に加え、この混合物を室温で10分間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、5-プロモ-3-[3-[4-(クロロメチル)フェニル]イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-アミン(323.1mg、収率100%と仮定)を得た。これを次の工程でそのまま使用した。LC/MS m/z 365.4 $[M-H]^-$ 。

20

【0255】

工程2：5-プロモ-3-[3-[4-(クロロメチル)フェニル]イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-アミンをエタノールに溶かし、エタノール中のメタンアミン(2.495g、3.300mL、26.51mmol)を加えて、混合物をマイクロ波中70℃で撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この残留物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とで分配した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、5-プロモ-3-(3-(4-(メチルアミノ)メチル)フェニル)イソオキサゾル-5-イル)ピラジン-2-アミンを油として得た。これは更なる精製なしに使用された。

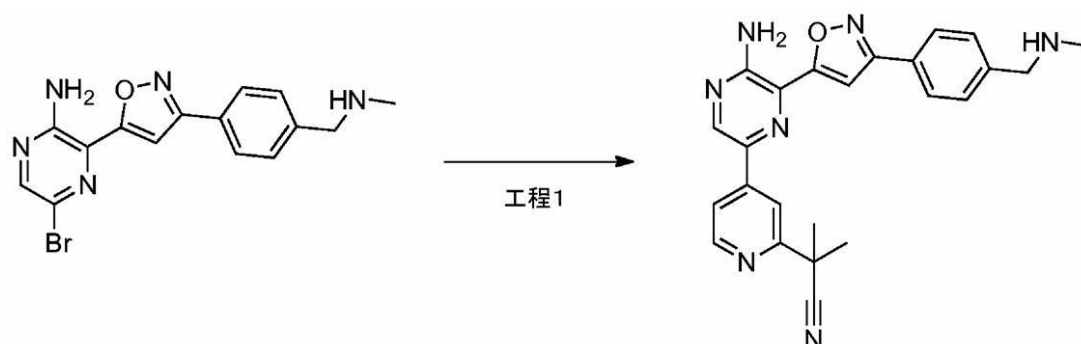
30

【0256】

実施例2：2-[4-[5-アミノ-6-[3-[4-(メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-2-メチル-プロパンニトリル化合物I-1の合成

【0257】

【化29】



40

【0258】

工程1：この反応混合物を冷まし、N₂を10分間通気した。次に5-プロモ-3-[3-[4-(メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾル-5-イル]ピラジン-2-アミン(28.83mg、0.08005mmol)及び炭酸ナトリウム水溶液(2M

50

を 120.0 μ L、0.2401 mmol) を加えた。N₂ を更に 10 分間通気し、次に Pd(PPh₃)₄ (9.278 mg、0.008029 mmol) を加え、この反応物をマイクロ波反応槽で 30 分間、150 °C に加熱した。逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 mM、100 カラム、勾配 10% ~ 95% B (溶媒 A: 水中 0.05% トリフルオロ酢酸、溶媒 B: アセトニトリル) で 16 分間、25 mL / 分] によって化合物を精製し、合わせた分画を凍結乾燥して、2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] イソオキサゾール - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル (トリフルオロ酢酸 (1)) 化合物 I - 1 を黄色の固体として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO - d₆) 1.80 (s, 6H)、2.63 (t, J = 5.3 Hz, 3H)、4.24 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、7.34 (s, 1H)、7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.82 (s, 1H)、8.12 - 8.08 (m, 3H)、8.20 (s, 1H)、8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.85 (s, 1H) 及び 9.05 (s, 1H) ppm; LC/MS m/z 425.2 [M + H]⁺。

10

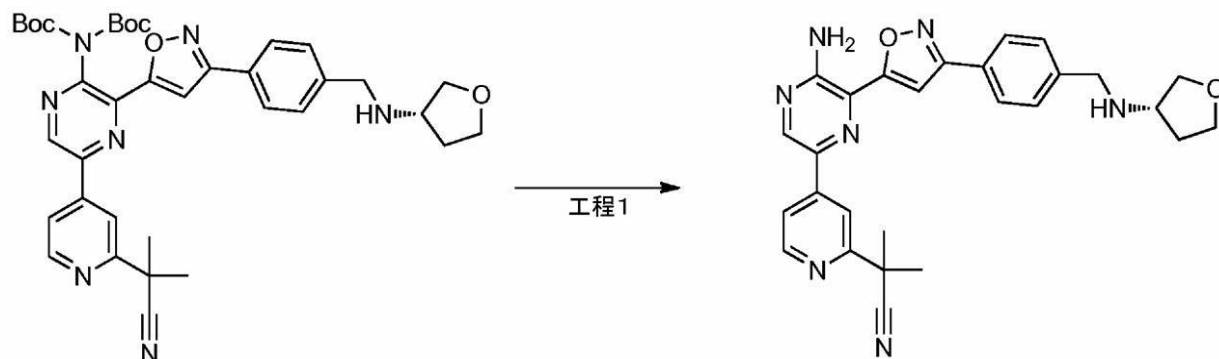
【0259】

実施例 3: 2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - [[(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] アミノ] メチル] フェニル] イソオキサゾール - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 19 の合成

【0260】

【化 30】

20



30

【0261】

工程 1: ジ - tert - ブチル (5 - [2 - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル] - 3 - [3 - 4 - [[(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] アミノ] メチル] フェニル] イソオキサゾール - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル) カルバメート (72 mg、0.1056 mmol) を、ジクロロメタン (5 mL) に溶かし、次にトリフルオロ酢酸 (500 μ L、過剰量) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮し、油状にした。ジクロロメタン / メタノールで共沸混合物とした。化合物を、逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 mM、100 カラム、勾配 10% ~ 95% B (溶媒 A: 水中 0.05% トリフルオロ酢酸、溶媒 B: アセトニトリル) で 16 分間、25 mL / 分] によって精製し、合わせた分画を炭酸水素ナトリウムカートリッジに通し、凍結乾燥して、2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - [[(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] アミノ] メチル] フェニル] イソオキサゾール - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチルプロパンニトリル化合物 I - 19 を、青白い黄色の粉末として得た (33 mg、収率 36%)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO - d₆) 1.65 ~ 1.75 (m, 1H)、1.80 (s, 6H)、1.90 ~ 2.00 (m, 1H)、3.24 ~ 3.32 (m, 1H)、3.41 ~ 3.50 (m, 1H)、3.61 ~ 3.82 (m, 5H)、7.32 (br s, 2H)、7.53 (d, 2H)、7.77 (s, 1H)、7.96 (d, 2H)、8.09 (d, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.68 (d, 1H)、9.03 (s, 1H) ppm; LC/MS m/z 482.2 [M + H]⁺。

40

50

【 0 2 6 2 】

下記の化合物は、調製 7 及び実施例 2 において前述した手順に類似した手順を用いて調製された。

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - エチル - ブタンニトリル化合物 I - 2

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル]ブタンニトリル化合物 I - 3

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル]テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 9

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンアミド化合物 I - 1 0

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - N, N, 2 - トリメチル - プロパンアミド化合物 I - 1 1

3 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル] - 5 - [2 - (1 - メチル - 1 - メチルスルホニル - エチル) - 4 - ピリジル]ピラジン - 2 - アミン化合物 I - 1 4

3 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル] - 5 - [2 - (1 - メチルスルホニルエチル) - 4 - ピリジル]ピラジン - 2 - アミン化合物 I - 1 5

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - [[(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル]アミノ]メチル]フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 1 7

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - [(オキセタン - 3 - イルアミノ)メチル]フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 1 8

1 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - [[(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル]アミノ]メチル]フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル]シクロプロパンカルボニトリル化合物 I - 3 4

1 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - [[(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル]アミノ]メチル]フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル]シクロブタンカルボニトリル化合物 I - 3 5

1 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - [[(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル]アミノ]メチル]フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル]シクロペンタンカルボニトリル化合物 I - 3 6

4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - [[(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル]アミノ]メチル]フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル]テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル化合物 I - 4 2

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - [(シクロプロピルアミノ)メチル]フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 4 8

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル]プロパンニトリル化合物 I - 4 9

2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル]プロパンニトリル化合物 I - 5 0

10

20

30

40

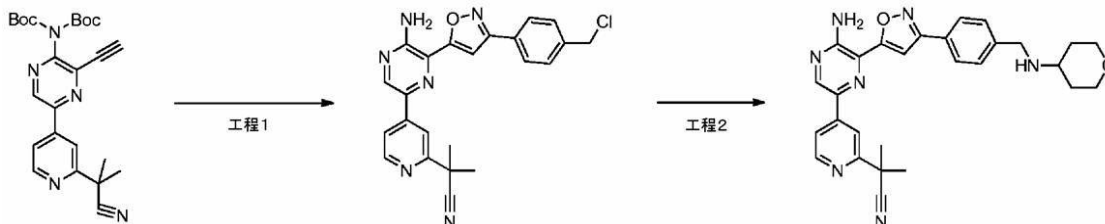
50

【0263】

実施例3a：2-（4-（5-アミノ-6-（3-（4-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）メチル）フェニル）イソオキサゾール-5-イル）ピラジン-2-イル）ピリジン-2-イル）-2-メチルプロパンニトリル化合物I-53の合成

【0264】

【化31】



10

【0265】

工程1：tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[5-[2-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-4-ピリジル]-3-エチニル-ピラジン-2-イル]カルバメート(300mg、0.6472mmol)と、4-(クロロメチル)-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(158.5mg、0.7766mmol)と、Et₃N(98.24mg、135.3μL、0.9708mmol)の混合物を室温で60時間撹拌した。更に、4-(クロロメチル)-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(50.0mg、0.2450mmol)及びEt₃N(36.30mg、50.0μL、0.3587mmol)のアリコートを加え、この反応混合物を室温で更に24時間撹拌した。この反応混合物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液とで分配し、層を分離した。この水層をDCMで抽出し(3回)、合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をDCM(10mL)に溶かし、TFA(2mL)を加えた。この反応混合物を室温で1時間撹拌し、減圧下で濃縮した。この残留物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液とで分配し、層を分離した。この水層をDCMで抽出し(3回)、合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(4-(5-アミノ-6-(3-(4-(クロロメチル)フェニル)イソオキサゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリルを黄色の固体として得た。これは更なる精製なしに使用された。

20

30

【0266】

工程2：エタノール(4mL)中の2-(4-(5-アミノ-6-(3-(4-(クロロメチル)フェニル)イソオキサゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2-メチルプロパンニトリル(280mg、0.6498mmol)と、テトラヒドロピラン-4-アミン(525.8mg、5.198mmol)と、DIPEA(251.9mg、339.5μL、1.949mmol)の混合物を、マイクロ波中120℃で30分間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液とで分配した。この層を分離し、水層をDCMで抽出した(3回)。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、逆相分取HPLC[Waters Sunfire C18、10mM、100カラム、勾配10%~95%B(溶媒A：水中0.05%トリフルオロ酢酸、溶媒B：アセトニトリル)で16分間、25mL/分]によって精製し、合わせた分画を凍結乾燥して、2-[4-[5-アミノ-6-[3-[4-[(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]イソオキサゾール-5-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-2-メチル-プロパンニトリル化合物I-53のジ-TFA塩を、青白い黄色の粉末として得た(175mg、収率37%)。¹H NMR(400.0MHz, DMSO-d₆) 9.06(bs, 2H)、9.05(s, 1H)、8.69(d, J=5.0Hz, 1H)、8.20(s, 1H)、8.11(d, J=8.3Hz, 2H)、8.09(dd, J=4.8, 3.2Hz, 1H)、7.83(s, 1H)、7.72(d, J=8

40

50

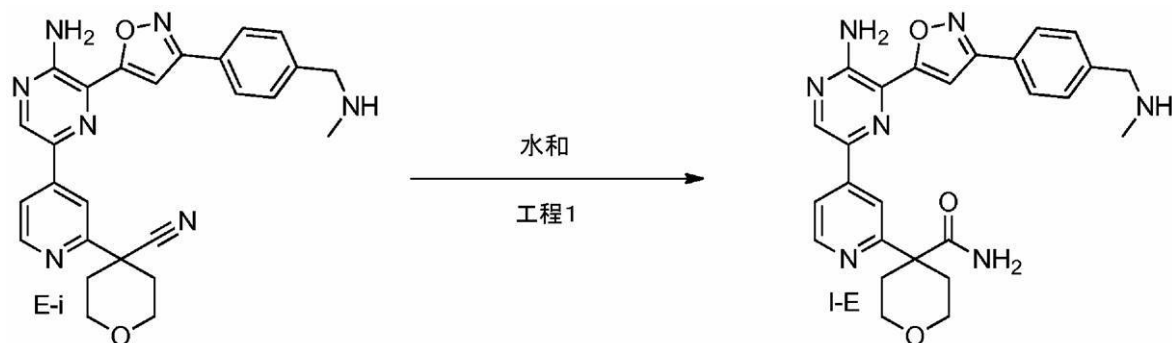
・ 3 H z , 2 H) 、 4 . 3 0 (t , J = 5 . 9 H z , 2 H) 、 3 . 9 6 (d d , J = 4 . 0 , 1 1 . 1 H z , 2 H) 、 3 . 3 7 - 3 . 3 1 (m , 3 H) 、 2 . 0 5 (d d , J = 2 . 3 , 1 2 . 3 H z , 2 H) 、 1 . 8 0 (s , 6 H) 及び 1 . 6 4 (m , 2 H) p p m ; L C / M S m / z 4 9 6 . 0 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 6 7 】

実施例 4 : 4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボキサミド化合物 I - 1 3 の合成

【 0 2 6 8 】

【 化 3 2 】



10

【 0 2 6 9 】

工程 1 : 4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル (トリフルオロ酢酸 (1)) (1 8 m g 、 0 . 0 3 0 0 2 m m o l) をメタノール (1 m L) に溶かし、次に 1 M の水酸化ナトリウム溶液 (1 M を 3 0 0 . 2 μ L 、 0 . 3 0 0 2 m m o l) を加えた。この反応混合物をマイクロ波に入れ、1 0 0 で 4 5 分間加熱した。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層に M g S O ₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して固体とした。逆相分取 H P L C [W a t e r s S u n f i r e C 1 8 、 1 0 m M 、 1 0 0 カラム、勾配 1 0 % ~ 9 5 % B (溶媒 A : 水中 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸、溶媒 B : アセトニトリル) で 1 6 分間、2 5 m L / 分] によって化合物を精製し、合わせた分画を凍結乾燥して、4 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] イソオキサゾル - 5 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボキサミド化合物 I - 1 3 を黄色の固体として得た (6 m g 、 3 1 . 3 7 %) 。 ¹ H

20

N M R (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 2 . 2 ~ 2 . 2 5 (m , 2 H) 、 2 . 4 5 ~ 2 . 5 (m , 2 H) 、 2 . 6 5 ~ 2 . 7 (m , 3 H) 、 3 . 6 ~ 3 . 7 5 (m , 4 H) 、 4 . 2 8 ~ 4 . 3 3 (m , 2 H) 、 7 . 1 8 ~ 7 . 2 (m , 1 H) 、 7 . 2 7 ~ 7 . 3 (m , 1 H) 、 7 . 3 5 ~ 7 . 3 9 (m , 1 H) 、 7 . 7 (d , 2 H) 、 7 . 8 5 (s , 1 H) 、 8 . 0 5 (d , 1 H) 、 8 . 1 (s , 1 H) 、 8 . 1 8 (d , 2 H) 、 8 . 7 (d , 1 H) 、 8 . 8 8 (b r s , 2 H) 、 9 . 0 5 (s , 1 H) ; L C / M S m / z 4 8 6 . 2 [M + H] ⁺ 。

30

40

【 0 2 7 0 】

下記の化合物は、実施例 3 において前述した手順に類似した手順を用いて調製された。

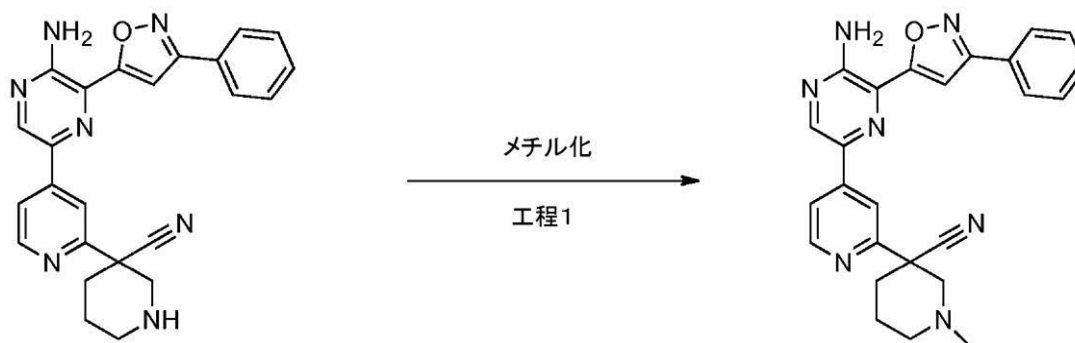
2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンアミド化合物 I - 4 5

【 0 2 7 1 】

実施例 5 : 3 - [4 - [5 - アミノ - 6 - (3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 1 - メチル - ピペリジン - 3 - カルボニトリル化合物 I - 3 7 の合成

【 0 2 7 2 】

【化 3 3】



10

【0 2 7 3】

工程 1：ヨードメタン（17.09 mg、7.496 μ L、0.1204 mmol）を、クロロホルム（1 mL）中の 3 - [4 - [5 - アミノ - 6 - （ 3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル）ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] ピペリジン - 3 - カルボニトリル（51 mg、0.1204 mmol）とトリエチルアミン（30.46 mg、41.96 μ L、0.3010 mmol）の攪拌溶液に加え、この反応混合物を室温で 23 時間攪拌した。ヨードメタン（213.6 mg、93.68 μ L、1.505 mmol）を更に加え、この反応物を室温で更に 5.5 時間攪拌した。この溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタンに再び溶かし、濾過した。この濾液を減圧下で濃縮し、残留物を、逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 mM、100 カラム、勾配 0% ~ 100% B（溶媒 A：水中 10 mM 蟻酸アンモニウム、溶媒 B：1 : 1 MeOH : CH₃CN 中 10 mM 蟻酸アンモニウム）で 14 分間、25 mL / 分] によって精製した。目的の分画を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。層を分離し、この水層をジクロロメタンで抽出した（3 回）。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥させて、3 - [4 - [5 - アミノ - 6 - （ 3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル）ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 1 - メチル - ピペリジン - 3 - カルボニトリル化合物 I - 37 を黄色の固体として得た（14.1 mg、収率 27%）。¹H NMR（400.0 MHz, DMSO-d₆） 1.96 - 1.71 (m, 4H)、2.20 (s, 3H)、2.21 - 2.19 (m, 1H)、2.68 (br d, 1H)、2.75 (br d, 1H)、3.22 - 3.20 (m, 1H)、7.21 (br s, 2H)、7.51 - 7.44 (m, 3H)、7.68 (s, 1H)、7.94 - 7.91 (m, 2H)、8.00 (dd, 1H)、8.12 (s, 1H)、8.59 (d, 1H) 及び 8.93 (s, 1H) ppm LC/MS m/z 438.2 [M+H]⁺。

20

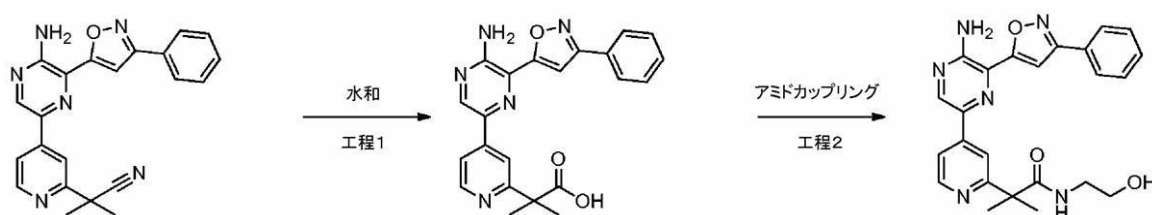
30

【0 2 7 4】

実施例 6：2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - （ 3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル）ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - N - （ 2 - ヒドロキシエチル） - 2 - メチル - プロパンアミド化合物 I - 46 の合成

【0 2 7 5】

【化 3 4】



40

【0 2 7 6】

工程 1：2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - （ 3 - フェニルイソオキサゾル - 5 - イル）ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパニトリル（90 mg、0.2353 mmol）をメタノール（3 mL）に加え、次に 1 M 水酸化ナトリウム（1 M を

50

705.9 μ L、0.7059 mmol)を加えた。この混合物をマイクロ波で90分間、110 で加熱した。この反応物を室温に冷まし、酢酸エチル/水で希釈した。この有機層を食塩水で洗った(1回)。この水層を1M塩酸で酸性にしてpH3とし、酢酸エチルで抽出し(3回)、合わせた有機抽出物を食塩水で洗った(1回)。この抽出した有機層にMgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2-[4-[5-アミノ-6-(3-フェニルイソオキサゾル-5-イル)ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-2-メチル-プロパン酸を白色固体として得た(40mg、42%)。LC/MS m/z 401.1 [M+H]⁺。

【0277】

工程2：(ベンゾトリアゾル-1-イルオキシ-ジメチルアミノ-メチレン)-ジメチル-アンモニウムテトラフルオロボレート(10.40mg、0.03239 mmol)を、ジクロロメタン(15mL)中の2-[4-[5-アミノ-6-(3-フェニルイソオキサゾル-5-イル)ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-2-メチル-プロパン酸(13mg、0.03239 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(5.442mg、7.334 μ L、0.04211 mmol)と、2-アミノエタノール(9.895mg、9.778 μ L、0.1620 mmol)の攪拌溶液に加え、この反応物を室温で1時間攪拌した。この反応物を酢酸エチル/食塩水で希釈した。この水層を酢酸エチルで抽出し(1回)、合わせた有機抽出物を食塩水で洗った(1回)。この有機抽出物にMgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相分取HPLC[Waters Sunfire C18、10mM、100 カラム、勾配10%~95% B(溶媒A：水中0.05%トリフルオロ酢酸、溶媒B：アセトニトリル)で16分間、25mL/分]によって化合物を精製し、合わせた分画を凍結乾燥して、2-[4-[5-アミノ-6-(3-フェニルイソオキサゾル-5-イル)ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-プロパンアミド化合物I-46を黄色の固体として得た(4mg、21.67%)。¹H NMR(400.0 MHz, MeOD) 1.8(s, 6H)、3.4(t, 2H)、3.7(t, 2H)、7.53~7.57(m, 3H)、7.62(s, 1H)、8.0~8.05(m, 2H)、8.42(d, 1H)、8.48(s, 1H)、8.7(d, 1H)、9.03(s, 1H); LC/MS m/z 445.1 [M+H]⁺。

【0278】

下記の化合物は、上述の手順と類似の手順を用いて調製された：2-[4-[5-アミノ-6-(3-フェニルイソオキサゾル-5-イル)ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-1-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-プロパン-1-オン化合物I-47
¹H NMR(400.0 MHz, MeOD) 1.7(6H, s)、1.9~1.95(2H, m)、3.7~3.75(2H, m)、3.85~3.9(2H, m)、7.55~7.58(3H, m)、7.67(1H, s)、8.05~8.1(2H, m)、8.35~8.4(2H, m)、8.68(1H, d)、9.1(1H, s)。LC/MS m/z 441.2 [M+H]⁺。

【0279】

10

20

30

式 B - i v の中間体は、好適なアミン保護基 P G (これには、B O C (t e r t - ブトキシカルボニル) が挙げられるがこれに限定されない) で保護することができ、これにより式 B - v の中間体を得られる。式 B - v の中間体は、上記の金属媒介カップリング条件で適切なピリジンボロン酸 / エステルと反応させることができ、式 B - v i i i の中間体を得る。当業者に周知の標準条件下で、アミン保護基 P G を B - v i i i の中間体から除去する。これには、H C l 又は T F A (B o c 保護基の場合) での処理が含まれるがこれらに限定されず、これによって、本発明の式 I - C の化合物 (ここにおいて環 A はオキサジアゾール) を得る。

【0283】

若干異なる手順において、式 B - i i の中間体は、適切に置換された安息香酸 (これは適切な脱離基 (X) で官能基化されている) と反応し、塩基を用いて、対応する結合カルボヒドラジド B - i x が得られる。好適な脱離基には、ハロゲン、メシラート、又はトリフレートが挙げられるがこれらに限定されない。式 B - i x の中間体の環化は、例えば P P h ₃ B r ₂、P O C l ₃、又は T 3 P (登録商標) などが挙げられるがこれに限定されない試薬を用いて得ることができ、対応する 1, 3, 4 - オキサジアゾール B - x が得られる。式 B - x の中間体は次に、好適なアミン保護基 P G (これには、B O C が挙げられるがこれに限定されない) で保護され、これにより式 B - x i の中間体を得られる。式 B - x i の中間体は、上記の金属媒介カップリング条件で適切なピリジンボロン酸 / エステルと反応させることができ、式 B - x v の中間体を得る。オキサジアゾール中間体 B - x v は次に、脱離基 (X) のアミン H N R ₃ R ₄ (R ₃ / R ₄ はアルキル、H 又は P G であり得るがこれらに限定されない) による求核置換によって更に官能基化され、式 B - x v i の中間体を形成することができる。式 B - x v i の中間体からのアミン保護基 P G の除去は、上述の標準条件下で行うことができ、これにより本発明の式 I - D (式中、環 A はオキサジアゾール) の化合物が提供される。

10

20

【0284】

オキサジアゾール中間体 B - x 及び B - x i は、脱離基 (X) のアミン H N R ₃ R ₄ (R ₃ / R ₄ はアルキル、H 又は P G であり得るがこれらに限定されない) による求核置換によって更に官能基化され、それぞれ式 B - x i i 及び B - x i v の中間体を形成することができる。B - x i i の中間体は次に、好適なアミン保護基 P G (これには、B O C が挙げられるがこれに限定されない) で保護され、これにより式 B - x i v の中間体を得られる。式 B - x i v の中間体は、上記の金属媒介カップリング条件で適切なピリジンボロン酸 / エステルと反応させることができ、式 B - x v i の中間体を得る。若干異なる手順において、式 B - x i v の中間体からのアミン保護基 P G の除去は、上述の標準条件下で行うことができ、これにより式 B - x i i の中間体を得られる。式 B - x i i の中間体は、上記の金属媒介カップリング条件で適切なピリジンボロン酸 / エステルと反応させることができ、本発明の式 I - D の化合物 (式中、環 A はオキサジアゾール) を得ることができる。

30

【0285】

若干異なる手順において、式 B - x の中間体は上記の金属媒介カップリング条件で適切なピリジンボロン酸 / エステルと反応させることができ、式 B - x i i i の中間体を得ることができる。オキサジアゾール中間体 B - x i i i は、アミン H N R ₃ R ₄ (R ₃ / R ₄ はアルキル、H 又は P G であり得るがこれらに限定されない) による脱離基 (X) の求核置換によって更に官能基化され、本発明の式 I - D の化合物 (式中、環 A はオキサジアゾール) を提供する。

40

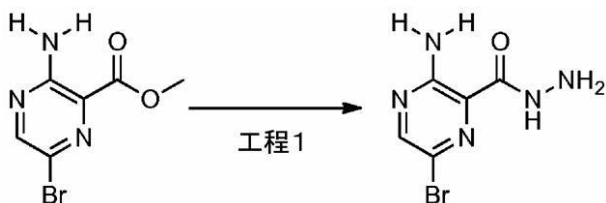
【0286】

調製 9 ~ 17 及び実施例 7 は、スキーム B に関する。

調製 9。3 - アミノ - 6 - プロモピラジン - 2 - カルボヒドラジドの合成

【0287】

【化 3 6】



【0288】

工程 1：エタノール（50 mL）中のメチル - 3 - アミノ - 6 - ブロモ - ピラジン - 2 - カルボキシレート（2.5 g、10.8 mmol）の懸濁液に、ヒドラジン水和物（3.2 g、3 mL、64.6 mmol）を加え、この反応混合物を 70 で 1.5 時間加熱し、濃い黄色の固体を形成した。この反応混合物を濾過し、固体を水（20 mL）及びエタノール（40 mL）で洗った。この固体を減圧下で乾燥させ、3 - アミノ - 6 - ブロモ - ピラジン - 2 - カルボヒドラジド（2.7 g、収率 94%）を薄黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 4.53（d, J = 3.5 Hz, 2H）、7.62（s, 2H）、8.31（s, 1H）及び 9.78（s, 1H）ppm；LC/MS m/z 233.1 [M + H]⁺。

10

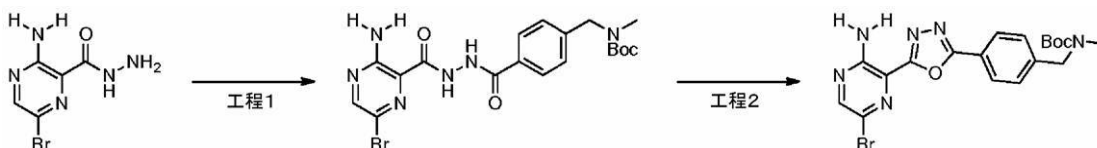
【0289】

調製 10。tert - ブチル N - [[4 - [5 - (3 - アミノ - 6 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメートの合成

20

【0290】

【化 3 7】



【0291】

工程 1：3 - アミノ - 6 - ブロモ - ピラジン - 2 - カルボヒドラジド（12.91 g、55.64 mmol）と、4 - [[tert - ブトキシカルボニル（メチル）アミノ] メチル] 安息香酸（14.76 g、55.64 mmol）と、トリエチルアミン（12.39 g、17.07 mL、122.4 mmol）を、N, N - ジメチルホルムアミド（200 mL）中に懸濁させ、室温で 30 分間撹拌した。更に 3 - アミノ - 6 - ブロモ - ピラジン - 2 - カルボヒドラジド（3 g、12.93 mmol）を加え、室温で 18 時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、ほとんどの N, N - ジメチルホルムアミドを除去した。この残留物を酢酸エチルと水で希釈した。この有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、次に食塩水で洗った。この有機抽出物に MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の粘性の固体を得た。この固体を酢酸エチルで粉砕し、ベージュ色の固体を得た（これはヒドラジド出発材料である）。粗母液を濃縮し、乾燥したカラムクロマトグラフィー（ISCO Companion XL、330 g 金カラム）により、30 ~ 70% 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出させて精製し、黄色の粘性のゴム状物質を得た。このゴム状物質を、石油エーテルで結晶化させ、tert - ブチル 4 - (2 - (3 - アミノ - 6 - ブロモピラジン - 2 - カルボニル) ヒドラジンカルボニル) ベンジル（メチル）カルバメートを、黄色の粉末として得た（14.16 g、収率 53%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 1.16 ~ 1.20（m, 1H）、1.38 ~ 1.45（br d, 9H）、2.80（br s, 3H）、4.02 ~ 4.04（m, 1H）、4.45（s, 2H）、7.34（d, 2H）、7.69（br s, 2H）、7.89（d, 2H）、8.44（s, 1H）ppm。

30

40

【0292】

工程 2。tert - ブチル N - [[4 - [[(3 - アミノ - 6 - ブロモ - ピラジン - 2

50

-カルボニル)アミノ]カルバモイル]フェニル]メチル]-N-メチル-カルバメート(7.66g、15.98mmol)を、乾燥アセトニトリル(114.9mL)に溶かし、氷浴中で冷やし、窒素雰囲気下に置いた。ジイソプロピルエチルアミン(6.196g、8.350mL、47.94mmol)をシリンジに加え、次にジブromo(トリフェニル)ホスホラン(8.767g、20.77mmol)を少しずつ加えた。反応混合物が沈殿し始めたため、氷浴中で45分間攪拌し続け、濾過によって沈殿物を分離して、ベージュ色の粉末を得た(4.5g)。この物質を次に超音波にかけ、アセトニトリル中で粉砕し、濾過し、乾燥させて、サブタイトル標記化合物を黄色の固体として得た(3.17g、40.9%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.38~1.45(br d, 9H)、2.80(s, 3H)、4.45(s, 2H)、7.48~7.51(br s, 2H)、7.80(br s, 2H)、8.10~8.20(m, 2H)、8.45(s, 1H) ppm; LC/MS m/z 463.1, 464.2 [M+H]⁺。

10

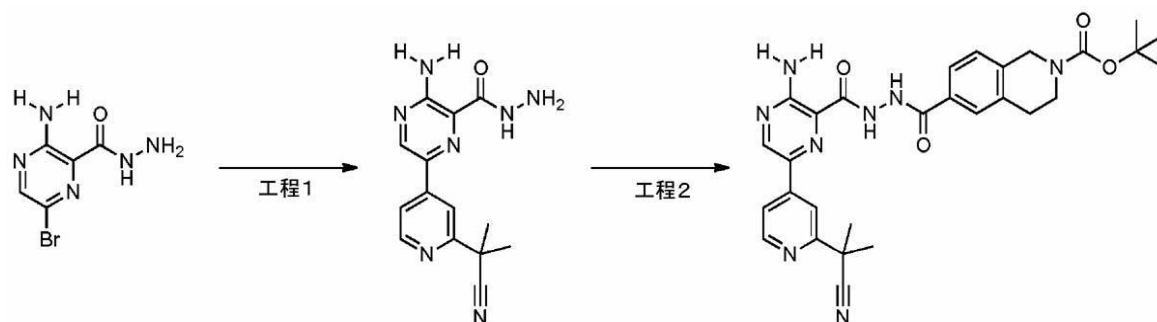
【0293】

調製11。tert-ブチル6-[[[3-アミノ-6-[2-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-4-ピリジル]ピラジン-2-カルボニル]アミノ]カルバモイル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレートの合成

【0294】

【化38】

20



【0295】

工程1: 2-(4-ヨード-2-ピリジル)-2-メチル-プロパンニトリル(100mg、0.3675mmol)と、PdCl₂(PCy₃)₂(20.87mg、0.02827mmol)と、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(96.90mg、0.3816mmol)と、酢酸カリウム(83.23mg、0.8481mmol)を、1,4-ジオキサン(1.615mL)に入れた。この反応混合物を減圧/窒素サイクルで5回脱気し、次に110℃で4時間加熱した。3-アミノ-6-ブromo-ピラジン-2-カルボヒドラジド(65.60mg、0.2827mmol)と、炭酸カリウム(136.7mg、0.9894mmol)と、[PdCl₂(dppf)]ジクロロメタン(23.09mg、0.02827mmol)と、水(0.89mL)を加え、この混合物を100℃で18時間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この残留物を、ジクロロメタンと水とで分配した。合わせた有機抽出物にMgSO₄を入れて乾燥させ、減圧下で濃縮して、油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィーにより、5%のメタノール/ジクロロメタンで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、3-アミノ-6-[2-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-4-ピリジル]ピラジン-2-カルボヒドラジドをベージュ色の固体として得た(49.5mg、57.1%)。LC/MS m/z 298.1 [M+H]⁺。

30

40

【0296】

工程2: 3-アミノ-6-[2-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-4-ピリジル]ピラジン-2-カルボヒドラジド(49.5mg、0.1665mmol)と、2-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-カルボン酸

50

(50.80 mg、0.1832 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(25.82 mg、34.80 μ L、0.1998 mmol)と、(ベンゾトリアゾル-1-イルオキシ-ジメチルアミノ-メチレン)-ジメチル-アンモニウムテトラフルオロボレート(58.82 mg、0.1832 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(495.0 μ L)に入れ、室温で1時間撹拌した。この反応混合物を水と酢酸エチルとで分配した。合わせた有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗い、次に0.5 N塩酸で洗い、次に食塩水で洗った。この有機抽出物にMgSO₄を入れて乾燥させ、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記生成物を得た。(92 mg、99.27%) LC/MS m/z 557.2 [M+H]⁺。

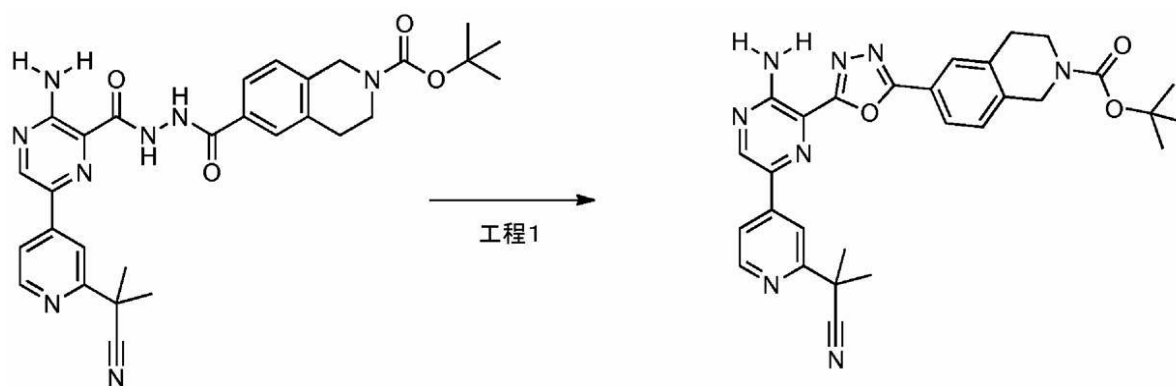
【0297】

10

調製12。tert-ブチル6-(5-(3-アミノ-6-(2-(2-シアノプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

【0298】

【化39】



20

【0299】

工程1: PS-PPh₃(145.6 mg、0.3042 mmol)を、ジクロロメタン(6.269 mL)中に懸濁させた。ヨウ素(77.21 mg、15.66 μ L、0.3042 mmol)を加え、この混合物を10分間撹拌してから、トリエチルアミン(63.10 mg、86.91 μ L、0.6236 mmol)を加えた。5分後、tert-ブチル6-[[[3-アミノ-6-[2-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-4-ピリジル]ピラジン-2-カルボニル]アミノ]カルバモイル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート(92 mg、0.1521 mmol)を、ジクロロメタン(3.919 mL)中の溶液として加え、この混合物を室温で1時間撹拌した。樹脂を濾過して除き、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗った。抽出された有機相にMgSO₄を入れて乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をそのまま次の工程に使用した。(118.7 mg、収率100%と仮定)。LC/MS m/z 539.2 [M+H]⁺。

30

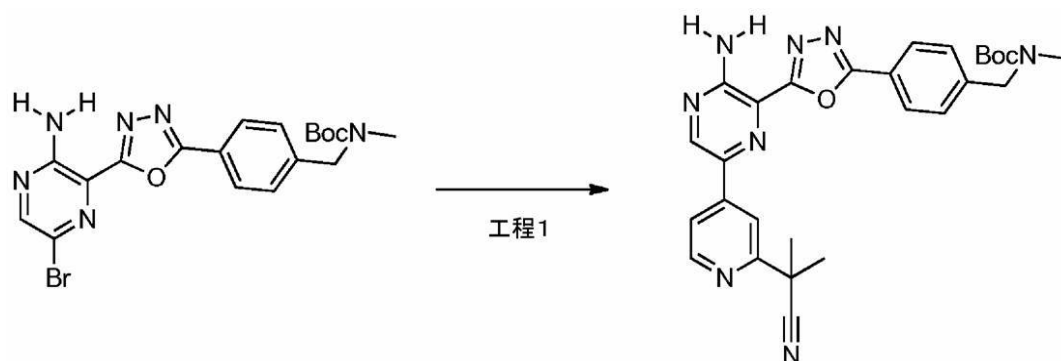
【0300】

調製13。tert-ブチルN-[[4-[5-[3-アミノ-6-[2-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-4-ピリジル]ピラジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル]フェニル]メチル]-N-メチル-カルバメートの合成

40

【0301】

【化 4 0】



10

【0302】

工程 1：ジオキサン（1.133 mL）中の 2 - メチル - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] プロパンニトリル（103 mg、0.3784 mmol）の溶液に、tert - ブチル N - [[4 - [5 - (3 - アミノ - 6 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート（174.6 mg、0.3784 mmol）を加え、反応物を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液（2 M を 567.5 μ L、1.135 mmol）で処理した。この反応混合物を減圧 / 窒素サイクルで 5 回脱気した。次に Pd (PPh₃)₄（43.85 mg、0.03795 mmol）をこの反応混合物に加えた。この反応混合物を減圧 / 窒素サイクルで更に 5 回脱気し、この反応混合物をマイクロ波中、150 で 30 分間撹拌した。この反応物を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。この有機抽出物を分離し、食塩水で洗い（1 回）、MgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黒色油を得た。更なる精製なしに、次の工程で使用した（199.3 mg、収率 100%と仮定）。

20

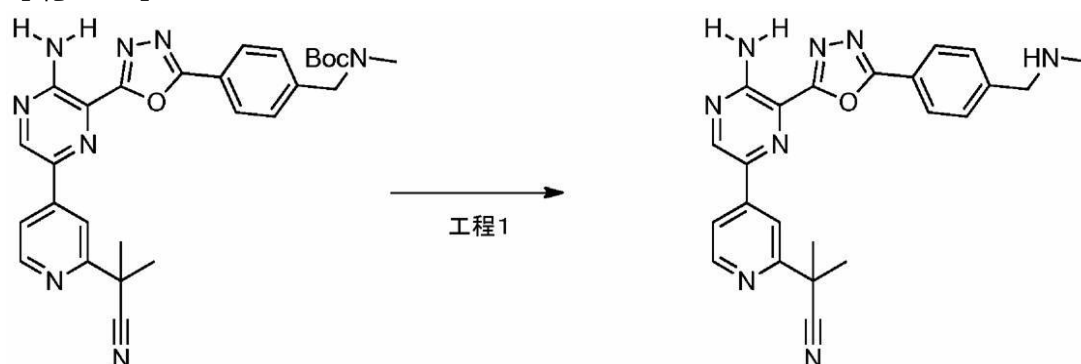
【0303】

実施例 7。2 - [4 - [5 - アミノ - 6 - [5 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] ピラジン - 2 - イル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - プロパンニトリル化合物 I - 4 の合成

【0304】

30

【化 4 1】



40

【0305】

工程 1：tert - ブチル - N - [[4 - [5 - [3 - アミノ - 6 - [2 - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - ピリジル] ピラジン - 2 - イル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート（199.3 mg、0.3785 mmol）をジクロロメタン（5 mL）に溶かし、次にトリフルオロ酢酸（500 μ L、過剰量）を加えた。この混合物を室温で 2 時間撹拌し、次に減圧下で濃縮し、油状にした。ジクロロメタン / メタノールで共沸混合物とした。この化合物を、逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 mM、100 カラム、勾配 10% ~ 95% B（溶媒 A：水中 0.05% トリフルオロ酢酸、溶媒 B：アセトニト

50

リル)で16分間、25 mL/分]によって精製し、合わせた分画を凍結乾燥して、2-[4-[5-アミノ-6-[5-[4-(メチルアミノメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-2-メチル-プロパンニトリル化合物I-4を、青白い黄色の粉末として得た(モノトリフルオロ酢酸塩)(88.6 mg、収率43.32%)。¹H NMR(400.0 MHz, DMSO-d₆) 1.80(s, 6H)、2.64(t, J=5.0 Hz, 3H)、4.28(t, J=5.4 Hz, 2H)、7.76(d, J=8.3 Hz, 2H)、8.12(dd, J=1.5, 5.3 Hz, 1H)、8.25(d, J=8.3 Hz, 2H)、8.41(s, 1H)、8.73(d, J=5.2 Hz, 1H)、8.91(s, 2H)及び9.18(s, 1H) ppm; LC/MS m/z 427.0 [M+H]⁺。

10

【0306】

下記の化合物は、調製10、13及び実施例7において前述した手順に類似した手順を用いて調製された。

1-[4-[5-アミノ-6-[5-[4-[(1S)-1-アミノエチル]フェニル]-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]シクロブタンカルボニトリル化合物I-43

2-[4-[5-アミノ-6-[5-[4-[(1S)-1-アミノエチル]フェニル]-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-2-メチル-プロパンニトリル化合物I-44

20

【0307】

下記の化合物は、調製12及び実施例7において前述した手順に類似した手順を用いて調製された。

2-[4-[5-アミノ-6-[5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル]ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]-2-メチル-プロパンニトリル化合物I-52

【0308】

調製13。5-ブロモ-3-[5-[4-(プロモメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル]ピラジン-2-アミンの合成

【0309】

【化42】

30



【0310】

工程1: 1 Lの3つ口丸底フラスコに、機械的攪拌機、二次的容器として使用する冷浴、追加用漏斗、J-Kem温度プローブ、及び窒素流入口/流出口を取り付けた。この容器に、窒素下で、3-アミノ-6-ブロモピラジン-2-カルボヒドラジド(12 g、51.72 mmol)、4-(プロモメチル)安息香酸(11.12 g、51.72 mmol)及びアセトニトリル(460 mL、2つの試薬の量に対して20 mL/g)を入れた。攪拌を開始し、フラスコ温度は21℃であった。この懸濁液を、ジブromo(トリフェニル)ホスホラン(98.22 g、232.7 mmol)を固体として一度に加えて処理した。この懸濁液を室温で1時間攪拌し続けた。追加用漏斗にジイソプロピルエチルアミン(54 mL、310.3 mmol)を入れ、1時間かけて滴下で加え、発熱反応を起こして30℃となった。結果として得られた薄茶色の懸濁液を室温で20時間攪拌し続けた。この反応混合物を、ガラスブフナー漏斗で減圧濾過し、濾物を取り出し、アセトニトリル(2回×150 mL)で洗い、次にヘキサン(250 mL)で洗った。この物質を更に減圧下で乾燥させて、生成物5-ブロモ-3-(5-(4-(プロモメチル)フェニル)-

40

50

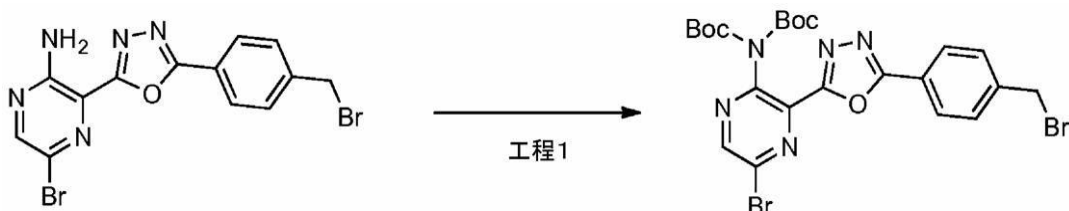
1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル) ピラジン - 2 - アミンを黄色の固体として得た (16.4 g、39.89 mmol、収率 77%)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) 4.82 (s, 2H)、7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.80 (s, 2H)、8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、8.45 (s, 1H)。

【0311】

調製 14. tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [5 - [4 - (ブロモメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメートの合成

【0312】

【化 4 3】



【0313】

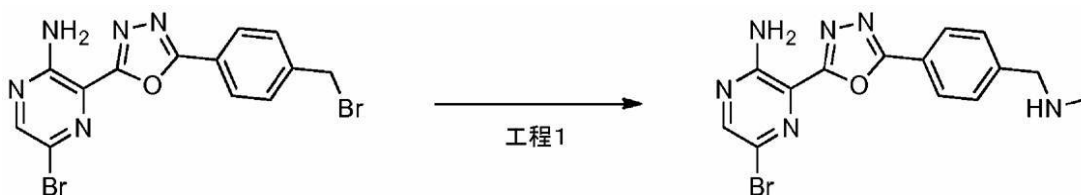
工程 1: テトラヒドロフラン (31 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - [5 - [3 - (ブロモメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] ピラジン - 2 - アミン (1.0 g、2.43 mmol) とジメチルアミノピリジン (30 mg、0.24 mmol) の混合物に、二炭酸ジ - tert - ブチル (2.2 g、2.3 mL、9.73 mmol) を加えた。この反応混合物を 50 で 3 時間加熱し、次に室温まで冷まし、酢酸エチルと 1 M 塩化水素とで分配した。この有機層を飽和重炭酸塩水溶液と食塩水で洗った。有機層を抽出し、MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、ジクロロメタンをロードしたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、0 ~ 10 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出させて精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [5 - [3 - (ブロモメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] ピラジン - 2 - イル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (0.7 g、45%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.29 (s, 18H)、4.88 (s, 2H)、7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.22 (s, 1H) 及び 9.7 (d, J = 5.3 Hz, 1H); LC/MS m/z 512.5、412.3 [M + H]⁺。

【0314】

調製 15. 5 - ブロモ - 3 - [5 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] ピラジン - 2 - アミンの合成

【0315】

【化 4 4】



【0316】

工程 1: 5 - ブロモ - 3 - [5 - [4 - (ブロモメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾル - 2 - イル] ピラジン - 2 - アミン (100 mg、0.2433 mmol) 及び炭酸ナトリウム (77.36 mg、0.7299 mmol) をメタンアミン (2 M を 182.5 μL、0.3650 mmol) 中に懸濁させて処理した。この反応物を 60

で10分間加熱した。残りの過剰のメタンアミン(2Mを425.8μL、0.8515mmol)を次に加え、反応物を60℃で更に10分間加熱した。この反応物を冷まし、水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。この有機層にNa₂SO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-プロモ-3-[5-[4-(メチルアミノメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル]ピラジン-2-アミン(75mg、0.2076mmol、85.34%)を黄色の固体として得た。LC/MS m/z 362.3[M+H]⁺。

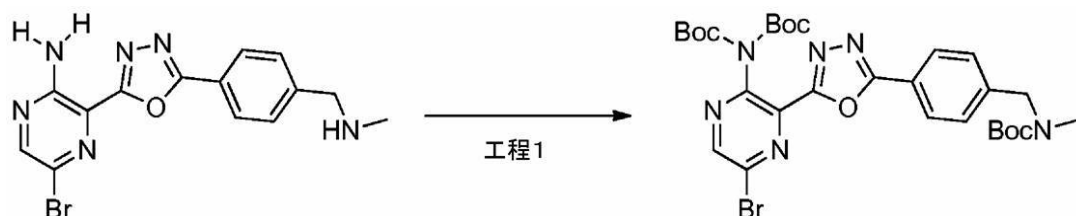
【0317】

調製16。tert-ブチルN-[[4-[5-[3-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-プロモ-ピラジン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル]フェニル]メチル]-N-メチル-カルバメートの合成

10

【0318】

【化45】



【0319】

20

工程1: Tert-ブトキシカルボニルtert-ブチル(2.115g、2.226mL、9.690mmol)を、無水テトラヒドロフラン(20.00mL)中の5-プロモ-3-[5-[4-(メチルアミノメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル]ピラジン-2-アミン(700mg、1.938mmol)とN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(23.68mg、0.1938mmol)の攪拌溶液に、室温で加えた。この反応混合物をこの温度で2時間攪拌し続けた。溶媒を減圧下で除去した。残留物を、ジクロロメタンをロードしたカラムクロマトグラフィー(ISCOCOMPANION、40gカラム)により、0~50%の酢酸エチル/石油エーテルで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記生成物をオフホワイトの固体として得た(679mg、収率53%)。¹H NMR(400.0MHz, DMSO) 1.13(s, 18H)、1.21~1.30(2x s, 9H)、2.68(s, 3H)、4.34(s, 2H)、7.34(d, 2H)、7.96(d, 2H)及び9.00(s, 1H)ppm。

30

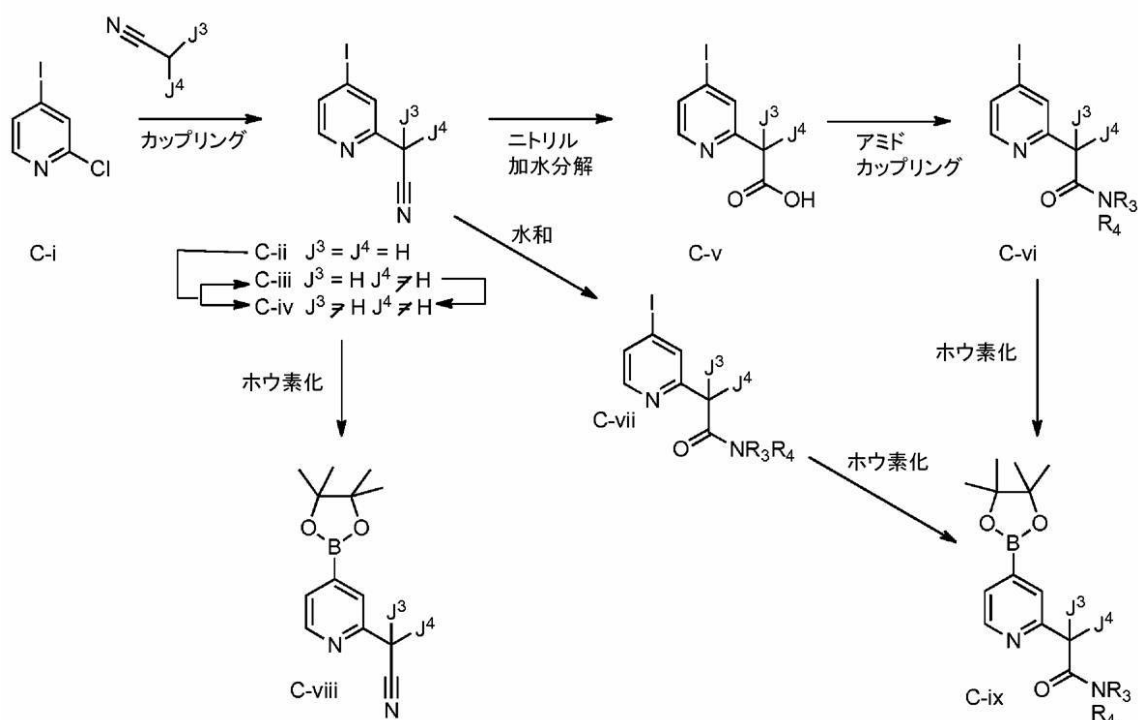
【0320】

化合物I-54~I-134は、スキームA(イソオキサゾール)又はスキームB(オキサジアゾール)に開示されている方法に従って製造できる。

【0321】

【化 4 6】

スキーム C



10

20

【0322】

スキーム C は、本発明の式 C - v i i i 及び C - i x の中間体（式中、請求項にあるパラメーター Z はそれぞれニトリル及びアミドである）を調製する一般的な方法を示す。化合物 C - i は、塩基（例えば NaHMD S が挙げられるがこれに限定されない）を用いたカップリング条件下でアルキルニトリルと反応させて、式 C - i i 、 C - i i i 又は C - i v の中間体を得る。塩基条件下で、C - i i は更に官能基化されて C - i i i 又は C - i v となり得る。更に、塩基条件下で、C - i i i は更に官能基化されて C - i v となり得る。式 C - i i 、 C - i i i 及び C - i v の中間体は、当業者に周知の標準条件（例えばビス（ピナコラト）ジボロン、Pd 触媒、及び塩基での処理が挙げられるがこれに限定されない）を利用して、対応するボロン酸 / エステル C - v i i i に変換される。

30

【0323】

式 C - i i 、 C - i i i 又は C - i v の中間体はまた、塩基（例えば NaOH が挙げられるがこれに限定されない）の存在下で加水分解させ、式 C - v の酸中間体を得ることができる。式 C - v の中間体を、当業者に周知の標準アミドカップリング条件（TBTU と塩基での処理が挙げられるがこれに限定されない）を用いて、アミン NHR₃R₄（R₃ / R₄ はアルキル、H 又は PG であり得るがこれらに限定されない）と反応させて、式 C - v i の中間体を得る。式 C - v i の中間体を次に、上述の標準条件を用いて、対応するボロン酸 / エステル C - i x に変換する。

40

【0324】

若干異なる手順において、式 C - i i 、 C - i i i 及び C - i v の中間体は、アミンの存在下でアミノ分解させ、式 C - v i i の中間体を得る。式 C - v i i の中間体を次に、上述の標準条件を利用して、対応するボロン酸 / エステル C - i x に変換することができる。

【0325】

調製 17 ~ 22 はスキーム C に関する。

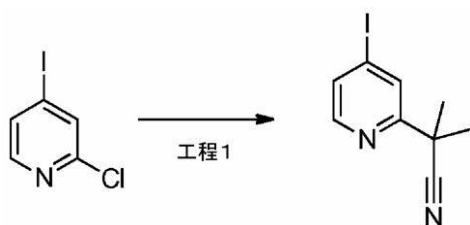
【0326】

調製 17。2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - プロパニトリルの合成

【0327】

50

【化 4 7】



【0328】

工程1：炉で乾燥させたフラスコを、減圧し窒素で満たす作業を3回行った。このフラスコに、無水トルエン（30.00 mL）中の2-クロロ-4-ヨード-ピリジン（3 g、12.53 mmol）とイソブチロニトリル（865.9 mg、1.125 mL、12.53 mmol）を入れた。この反応混合物を0℃に冷やし、ビス（トリメチルシリル）アザニドのテトラヒドロフラン（ナトリウムイオン（1））（1 Mを12.53 mL、12.53 mmol）で5分間処理した。この反応混合物を室温まで温め、この温度で3時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M塩酸で洗った。この水層を酢酸エチルで抽出し（3回）、合わせた有機抽出物にMgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタンをロードしたカラムクロマトグラフィー（ISCO Companion、80 gカラム）により、0～30%の酢酸エチル/石油エーテルで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記生成物をオフホワイトの固体として得た（2.22 g、収率65%）。¹H NMR（400.0 MHz, DMSO-d₆） 1.70（s, 6H）、7.84（dd, 1H）、7.98（d, 1H）及び8.31（d, 1H）ppm；LC/MS m/z 273.0 [M+H]⁺。

10

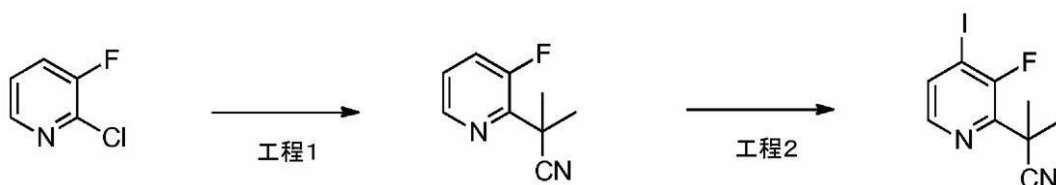
20

【0329】

調製17-1。2-（3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル）-2-メチルプロパンニトリルの合成

【0330】

【化 4 8】



30

【0331】

工程1：[ビス（トリメチルシリル）アミノ]ナトリウム（1 Mを32.46 mL、32.46 mmol）をゆっくりと、0℃のトルエン（100 mL）中の、2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン（4270 mg、32.46 mmol）と2-メチルプロパンニトリル（2.243 g、2.913 mL、32.46 mmol）の溶液に加えた。この混合物を0℃で1時間撹拌し、飽和NH₄Cl水溶液を入れて反応を止めた。層を分離し、この有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮した。この残留物を、シリカクロマトグラフィー（PE/EtOAc 9/1～1/1）により精製し、青白い黄色の油を得た。

40

【0332】

工程2：（ジイソプロピルアミノ）リチウム（1 Mを670 μL、0.67 mmol）を、-78℃のTHF（3 mL）中の、2-（3-フルオロ-2-ピリジル）-2-メチルプロパンニトリル（100 mg、0.6091 mmol）の溶液に加えた。この混合物を-78℃で2時間撹拌し、次にTHF（1 mL）中のI₂（170.1 mg、34.50 μL、0.6700 mmol）溶液を加えた。添加終了後、脱色が完了した。飽和NH₄Cl溶液を加え、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をDCMと水とで分配し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、減圧下で濃縮して、油状物を得た。これをシリカクロマトグラフィー（PE/EtOAc

50

c 9 / 1 ~ 1 / 1) により精製した。標題生成物が白色粉末として得られた。標題生成物は、化合物 I - 138 及び I - 139 の調製に使用することができる。

【0333】

調製 18。2 - エチル - 2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) ブタンニトリルの合成

【0334】

【化 49】



10

【0335】

工程 1 : 粗 2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) ブタンニトリル (270 mg、0.9923 mmol) を、0 のトルエン (2 mL) 中の、ヨードエタン (309.6 mg、158.8 μ L、1.985 mmol) とビス (トリメチルシリル) アザニド (ナトリウムイオン (1)) (1 M を 992.3 μ L、0.9923 mmol) の溶液に加えた。この溶液を 0 で 10 分間撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、生成物をジクロロメタンで抽出した (3 回)。有機抽出物を合わせ、MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。 (297.8 mg、収率 100% と仮定)。LC / MS m / z 301.02 [M + H]⁺。

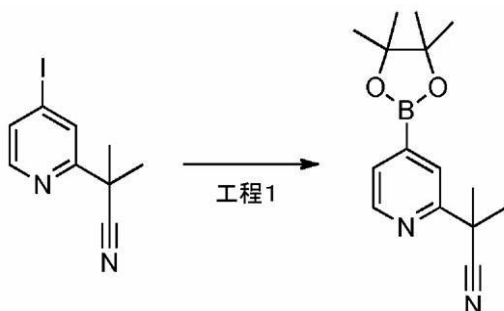
20

【0336】

調製 19。2 - メチル - 2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] プロパンニトリルの合成

【0337】

【化 50】



30

【0338】

工程 1 : 2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - プロパンニトリル (78.88 mg、0.2899 mmol) を、ジオキサン (1 mL) に溶かし、ビス (ピナコラト) ジボロン (36.82 mg、0.1450 mmol) と酢酸カリウム (28.45 mg、0.2899 mmol) を加えた。この反応混合物を減圧 / 窒素サイクルで 5 回脱気し、[PdCl₂ (dppf)] ジクロロメタン (7.864 mg、0.009630 mmol) を加え、この反応物を 90 で 16 時間加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、次の工程にそのまま使用した。 (78.90 mg、収率 100% と仮定)。LC / MS m / z 272.99 [M + H]⁺。

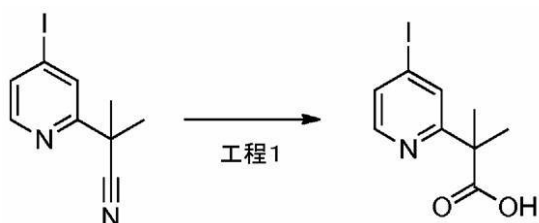
40

【0339】

調製 20。2 - メチル - 2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] プロパンニトリルの合成

【0340】

【化 5 1】



【0341】

工程 1：2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - プロパンニトリル (1 . 8 g、6 . 6 1 6 m m o l) をメタノール (2 0 . 0 0 m L) に溶かし、次に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 M を 3 3 . 0 8 m L、3 3 . 0 8 m m o l) を加えた。この混合物をマイクロ波中 1 0 0 で 2 時間加熱した。この混合物を酢酸エチルと水で希釈した。この有機層を食塩水で洗った。この水層を、1 M 塩酸を加えてゆっくり酸性にして pH 3 とし、酢酸エチルで抽出した (2 回)。この有機層を分離し、少量の食塩水で洗い、回収し、M g S O ₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して固体とした。(6 0 0 m g、3 1 . 1 5 %)。LC / MS m / z 2 9 2 . 1 [M + H] ⁺。

10

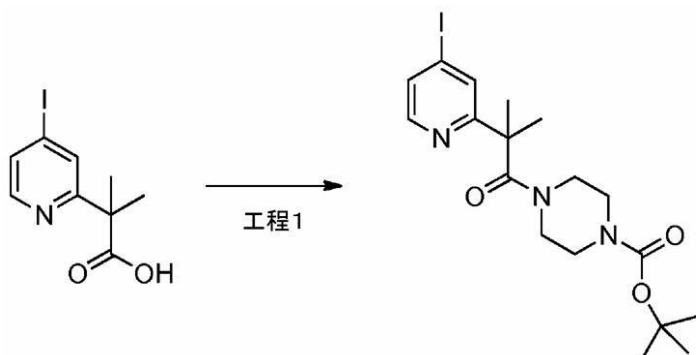
【0342】

調製 2 1。tert - ブチル 4 - [2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - プロパノイル] ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

【0343】

20

【化 5 2】



30

【0344】

工程 1：2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - プロパン酸 (1 0 0 m g、0 . 3 4 3 5 m m o l) をジクロロメタン (5 m L) に加え、次に [ベンゾトリアゾル - 1 - イルオキシ (ジメチルアミノ) メチレン] - ジメチル - アンモニウムテトラフルオロボレート (1 1 0 . 3 m g、0 . 3 4 3 5 m m o l) と、ジイソプロピルエチルアミン (8 8 . 7 9 m g、1 1 9 . 7 μ L、0 . 6 8 7 0 m m o l) と、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (8 3 . 1 8 m g、0 . 4 4 6 6 m m o l) を加えた。少量の N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) を加えて溶解させた。この混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗った (2 回)。抽出した有機層に M g S O ₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して固体とした。残留物を、ジクロロメタンをロードしたカラムクロマトグラフィー (I S C O C o m p a n i o n、8 0 g カラム) により、1 0 0 % のジエチルエーテルで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記生成物をオフホワイトの固体として得た (9 0 m g、収率 5 7 . 0 3 %)。LC / MS m / z 4 6 0 . 1 [M + H] ⁺。

40

【0345】

下記のヨードピリジン中間体は、上述の手順に類似の手順を使用して調製され、次に調製 2 2 を用いてその場でそれぞれのボロン酸塩に変換された。

tert - ブチル N - [3 - [[2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - プロパノイル] アミノ] プロピル] カルバメート LC / MS m / z 4 4 8 . 2 0 [M +

50

H]⁺。

2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - メチル - プロパンアミド LC / MS m / z 349.0 [M + H]⁺。

2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリノエチル) プロパンアミド LC / MS m / z 404.1 [M + H]⁺。

【0346】

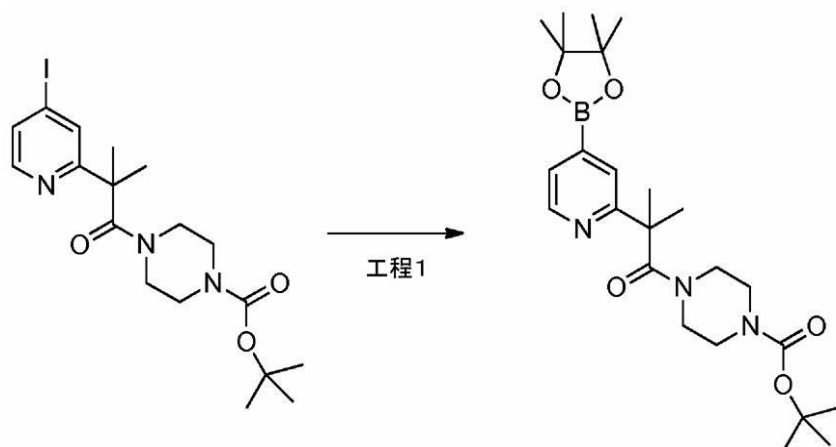
調製22。tert - ブチル 4 - (2 - メチル - 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)プロパノイル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート の合成

【0347】

10

【化53】

20



【0348】

工程1: tert - ブチル 4 - [2 - (4 - ヨード - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - プロパノイル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.2177 mmol) をジオキサン (1.369 mL) に溶かし、次にビス(ピナコラト)ジボロン (110.6 mg、0.4354 mmol) と酢酸カリウム (64.10 mg、0.6531 mmol) を加えた。この反応混合物を減圧 / 窒素サイクルで5回脱気してから、[PdCl₂(dppf)]ジクロロメタン (35.56 mg、0.04354 mmol) を加えた。この反応混合物を85℃で3時間加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、次の工程にそのまま使用した。(100 mg、収率100%と仮定)。

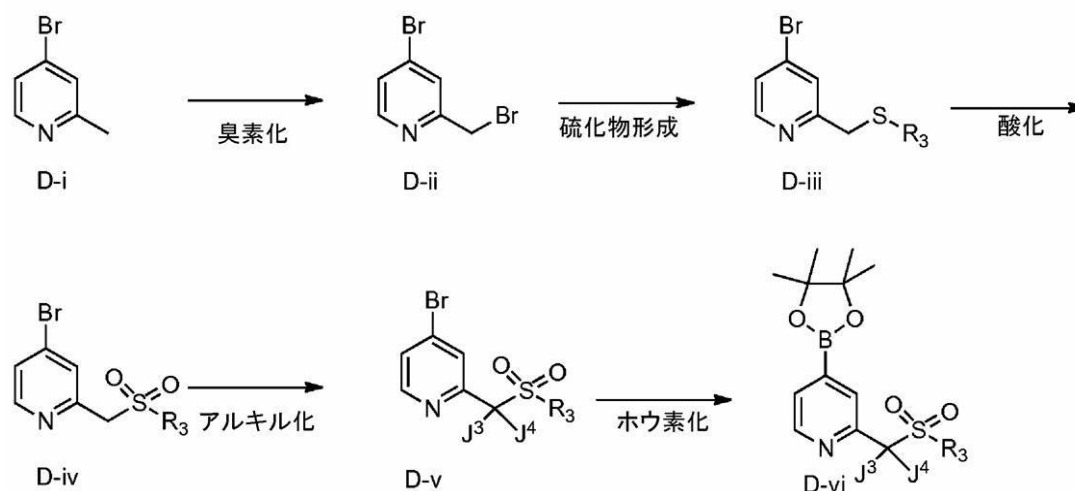
30

【0349】

【化54】

スキームD

40



【0350】

50

スキーム D は、式 D - v i の中間体（式中、Z はスルホン）を製造する一般的な方法を示す。市販されている化合物 D - i を、ハロゲン化試薬（例えば N B S が挙げられるがこれに限定されない）の存在下で臭素化し、式 D - i i の中間体を得る。式 D - i i の中間体を適切なナトリウムチオレートと反応させて、式 D - i i i の硫化物を形成する。その後、式 D - i i i の中間体を酸化剤（例えば m C P B A が挙げられるがこれに限定されない）と反応させて、式 D - i v の中間体を得る。式 D - i v の中間体を次に、アルキルハライド及び N a H M D S の存在下でアルキル化し、式 D - v の中間体を得る。式 D - v の中間体は、当業者に周知の標準条件（例えばビス（ピナコラト）ジボロン、P d 触媒、及び塩基での処理が挙げられるがこれに限定されない）を利用して、対応するボロン酸 / エステル D - v i に変換される。

10

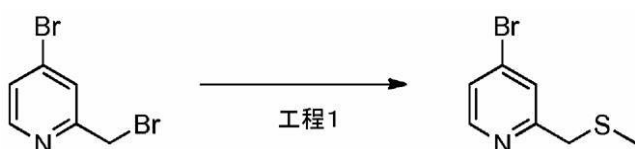
【 0 3 5 1 】

調製 2 3 ~ 2 7 はスキーム D に関する。

調製 2 3。4 - プロモ - 2 - （プロモメチル）ピリジンの合成

【 0 3 5 2 】

【 化 5 5 】



【 0 3 5 3 】

20

工程 1：4 - プロモ - 2 - メチル - ピリジン（5 g、29.07 mmol）と、2 - [（E）-（1 - シアノ - 1 - メチル - エチル）アゾ] - 2 - メチル - プロパンニトリル（954.7 mg、5.814 mmol）と、N - プロモスクシンイミド（7.244 g、40.70 mmol）を、フルオロベンゼン（8 mL）に加え、この混合物を 90 で 1 時間加熱した。反応混合物をシリカゲルパッドで濾過し、50%ジエチルエーテル / 石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記粗生成物を得た（7.294 g、収率 100%と仮定）。¹H NMR（400.0 MHz, DMSO - d₆） 4.52（s, 2H）、7.42（d, 1H）、7.65（s, 1H）及び 8.42（d, 1H）ppm。

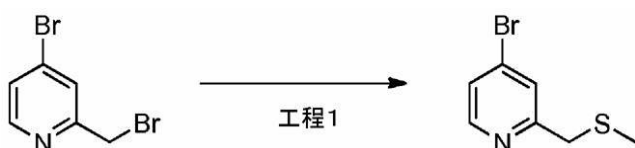
【 0 3 5 4 】

30

調製 2 4。4 - プロモ - 2 - （メチルスルファニルメチル）ピリジンの合成

【 0 3 5 5 】

【 化 5 6 】



【 0 3 5 6 】

40

工程 1：粗 4 - プロモ - 2 - （プロモメチル）ピリジンを N, N - ジメチルホルムアミド（3.000 mL）に溶かし、混合物を氷浴で冷却した後、メチルスルファニルナトリウム（2.037 g、29.07 mmol）を少しずつ加えた。反応混合物を 10 分間攪拌し続けた。この混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水及び食塩水で洗った。有機層を抽出し、MgSO₄を入れて乾燥させ、減圧下で濃縮して固体とした。残留物を、ジクロロメタンをロードしたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、50%ジエチルエーテル / 石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記生成物を得た（0.8 g、12.6%）。¹H NMR（400.0 MHz, DMSO - d₆） 2.25（s, 3H）、3.80（s, 2H）、7.4（d, 1H）、7.6（s, 1H）、8.4（d, 1H）；LC / MS m / z 220.1 [M + H]⁺。

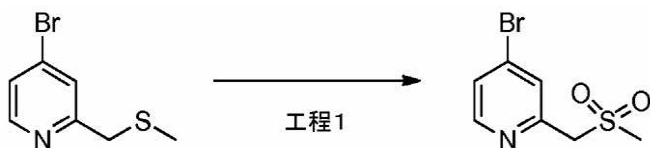
【 0 3 5 7 】

50

調製 25. 4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニルメチル)ピリジンの合成

【0358】

【化57】



【0359】

工程 1 : 4 - ブロモ - 2 - (メチルスルファニルメチル)ピリジン (0.8000 g、3.668 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶かし、氷浴で冷却した。3 - クロロペルオキシ安息香酸 (1.799 g、9.904 mmol) を 20 分間かけて少しずつ加えた。この混合物を 0 で 30 分間攪拌し、更に 30 分かけて室温まで温めた。混合物をチオ硫酸ナトリウム / 炭酸水素ナトリウムの 50 : 50 混合液で洗った。この有機層を抽出し、MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して固体とした。ジクロロメタンをロードしたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、40 ~ 60 % ジエチルエーテル / 石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記生成物を固体として得た (0.8 g、87.2%)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) 3.00 (s, 3H)、4.40 (s, 2H)、7.58 (d, 1H)、7.7 (s, 1H)、8.48 (d, 1H); LC/MS m/z 251.9 [M + H]⁺。

10

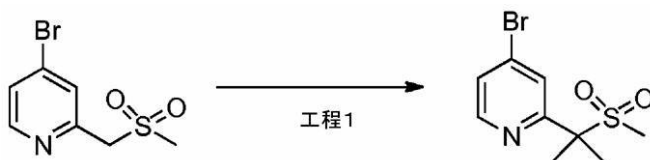
20

【0360】

調製 26. 4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニルメチル)ピリジンの合成

【0361】

【化58】



【0362】

工程 1 : 4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニルメチル)ピリジン (550 mg、2.199 mmol) をテトラヒドロフラン (9.999 mL) に溶かし、氷浴で冷却した。[ビス(トリメチルシリル)アミノ]ナトリウム (1M を 4.398 mL、4.398 mmol) を 5 分間かけて滴下で加えた。次にヨードメタン (936.4 mg、410.7 μL、6.597 mmol) を加え、この混合物を室温まで温めた。この混合物を室温で 15 分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、有機層を水で洗った。この有機抽出物に MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、固体を得た。この生成物を、ジクロロメタンをロードしたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、40 ~ 60 % ジエチルエーテル / 石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、サブタイトル標記生成物を得た (250 mg、40.87%)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) 3.00 (s, 3H)、4.40 (s, 2H)、7.58 (d, 1H)、7.7 (s, 1H)、8.48 (d, 1H); LC/MS m/z 251.9 [M + H]⁺。

30

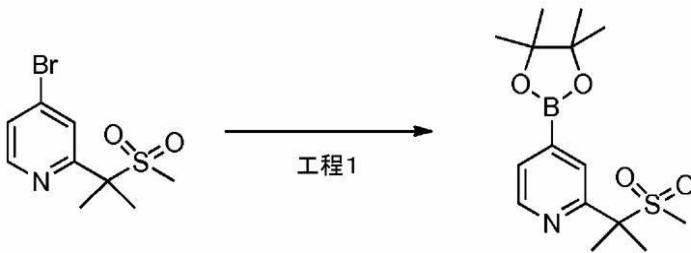
40

【0363】

調製 27. 4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニルメチル)ピリジンの合成

【0364】

【化 5 9】



【 0 3 6 5】

工程 1：4 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - 1 - メチルスルホニル - エチル) ピリジン (100 mg、0.3595 mmol) をジオキサン (2.26 mL) に溶かし、次にビス (ピナコラト) ジボロン (182.4 mg、0.7183 mmol) と、[PdCl₂ (dppf)] ジクロロメタン (58.66 mg、0.07183 mmol) と、酢酸カリウム (105.7 mg、1.077 mmol) を加えた。この混合物を 100 で 3 時間加熱した。これをそのまま次の工程で使用した。(116.9 mg、収率 100 % と仮定)。

10

【 0 3 6 6】

下記のボロン酸塩が、上述の手順に類似の手順を用いて調製された。

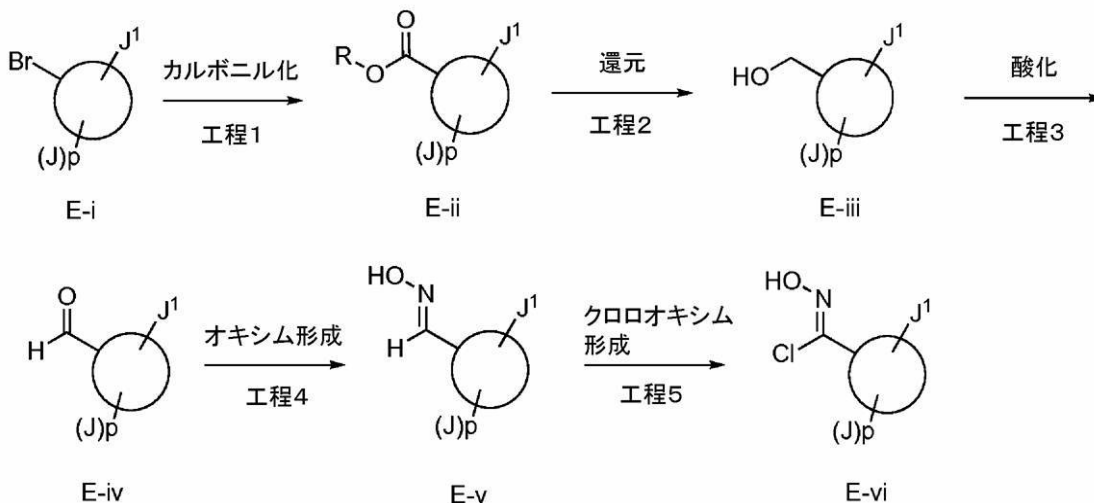
tert - ブチル 4 - ((2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 イル) スルホニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート LC / MS m / z 413.10 [M + H]⁺。

20

【 0 3 6 7】

【化 6 0】

スキーム E



30

【 0 3 6 8】

スキーム E は、式 E - v i の中間体を製造する一般的な方法を示す。市販されている式 E - i のブロモ中間体を、当業者に周知の標準条件 (例えば一酸化炭素ガスでの処理が挙げられるがこれに限定されない) を使って、塩基の存在下、パラジウム触媒を用いてカルボニル化し、式 E - i i の中間体を形成する。式 E - i i の中間体を、当業者に周知の標準条件 (例えば水素化アルミニウムリチウムでの処理が挙げられるがこれに限定されない) を用いて還元し、式 E - i i i の中間体を得る。式 E - i i i の中間体を、当業者に周知の標準条件 (例えば二酸化マンガ、デス・マーチン・ペルヨージナン (Dess-martin periodane)、又は T P T での処理が挙げられるがこれに限定されない) を使って酸化させ、対応するアルデヒドにし、式 E - i v の中間体を得る。式 E - i v の中間体のヒドロキシルアミンとの反応により、式 E - v のオキシム中間体得られる。式 E - v のオキシム中間体を N C S と反応させることにより、式 E - v i の中間体を得る。

40

50

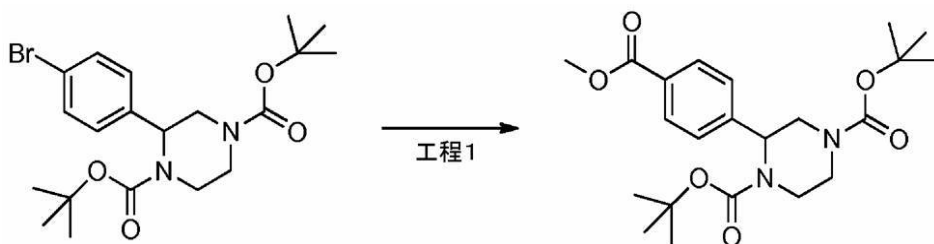
【0369】

調製28～32は、スキームEに関する。

調製28。ジtert-ブチル2-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート

【0370】

【化61】



10

【0371】

工程1：トリエチルアミン(687.9mg、947.5μL、6.798mmol)と、ジtert-ブチル2-(4-ブロモフェニル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(1.5g、3.399mmol)と、[PdCl₂(dppf)]ジクロロメタン(555.2mg、0.6798mmol)をメタノール(45.00mL)中に含む反応混合物に、一酸化炭素(g)を通気し、この反応混合物を密封して、65℃で24時間加熱した。この反応混合物を冷まし、セライトパッドで濾過し、触媒をメタノールで洗った。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、橙色/赤色の油を得た。乾燥したカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion、80gカラム)により、2.5～5.0%酢酸エチル/石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせて、減圧下で濃縮し、サブタイトル標記生成物を白色の固体として得た。(1.03g、収率72%)。¹H NMR(400.0MHz, CDCl₃) 1.44～1.46(m, 18H)、3.01(br s, 2H)、3.37～3.42(m, 1H)、3.93～4.00(m, 5H)、4.44(br s, 1H)、5.30(br s, 1H)、7.39～7.41(m, 2H)及び8.02(d, 2H)ppm; TLC(石油エーテル：酢酸エチル4：1v/v)R_f=0.23。

20

【0372】

調製29。ジtert-ブチル2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペラジン-1,4-ジカルボキシレートの合成

【0373】

【化62】



40

【0374】

工程1：ジtert-ブチル2-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(1.03g、2.449mmol)をテトラヒドロフラン(10.30mL)に溶かし、リチウムボラヌイド(106.7mg、4.898mmol)を少しずつ加えた。この反応物を65℃で18時間加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、次に砕氷の上に注ぎ、攪拌しながら1M塩酸を滴下で、発泡が観察されなくなるまで加えた。混合物を1時間攪拌してから、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて混合物をpH 8とした。この水層を酢酸エチルで抽出し(3回)、合わせた有機抽出物を食塩水で洗い、MgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンを

50

ロードしたカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion、40 g カラム) により、10 ~ 100 % の酢酸エチル / 石油エーテルで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせて、減圧下で濃縮し、サブタイトル標記生成物を白色の固体として得た。(754 mg、収率 78.4 %)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) 1.45 ~ 1.48 (m, 18 H)、2.99 (br s, 2 H)、3.33 ~ 3.37 (m, 1 H)、3.95 ~ 3.98 (m, 2 H)、4.45 ~ 4.48 (m, 1 H)、4.70 (d, 2 H)、5.30 (br s, 1 H) 及び 7.33 ~ 7.35 (m, 4 H) ppm; TLC (石油エーテル : 酢酸エチル 1 : 1 v/v) R_f = 0.48。

【0375】

調製 30。ジtert-ブチル 2-(4-ホルミルフェニル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート

10

【0376】

【化 63】



20

【0377】

工程 1 : ジtert-ブチル 2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート (750 mg、1.911 mmol) をジクロロメタン (12.00 mL) に溶かし、二酸化マンガン (dioxomanganese) (1.993 g、396.5 μL、22.93 mmol) を加えた。この反応物を室温で 22 時間撹拌した。反応の後、TLC を行った。反応混合物をセライトパッドで濾過し、ジクロロメタンで洗った。乾燥したカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion、40 g カラム) により、5 ~ 50 % 酢酸エチル / 石油エーテルで溶出させて精製した。生成物分画を合わせて、減圧下で濃縮し、サブタイトル標記生成物を得た。(699 mg、収率 94 %)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃) 1.43 ~ 1.47 (m, 18 H)、3.01 (br s, 2 H)、3.43 ~ 3.44 (m, 1 H)、3.98 ~ 4.01 (m, 2 H)、4.44 (br s, 1 H)、5.32 (br s, 1 H)、7.49 ~ 7.51 (m, 2 H)、7.87 (d, 2 H) 及び 10.03 (s, 1 H) ppm; TLC (石油エーテル : 酢酸エチル 1 : 1 v/v) R_f = 0.61。

30

【0378】

調製 31。(E)-ジtert-ブチル 2-(4-((ヒドロキシイミノ)メチル)フェニル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレートの合成

【0379】

【化 64】



40

【0380】

工程 1 : ヒドロキシルアミンの 50 % 水溶液 (50 % w/v を 236.5 μL、3.580 mmol) を、室温のエタノール (20 mL) 中のジtert-ブチル 2-(4-ホルミルフェニル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート (699 mg、1.790 mmol)

50

m o l) の攪拌溶液に加えた。室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水中に回収して、酢酸エチル (3 回) で抽出した。合わせた有機抽出物に M g S O ₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して白色の泡状物を得た。これを次の工程にそのまま使用した (7 2 5 . 8 m g 、収率 1 0 0 % と仮定) 。

【 0 3 8 1 】

下記のオキシムは、上述の手順と類似の手順を用いて調製され、その場でクロロ - オキシムに変換された。

3 - メチルチオフェン - 2 - カルバルデヒドオキシム ¹ H NMR (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 2 . 3 6 (s , 3 H) 、 6 . 9 7 (d , 1 H) 、 7 . 6 2 (d , 1 H) 、 7 . 8 2 (s , 1 H) 及び 1 1 . 7 9 (s , 1 H) p p m ; L C / M S m / z 1 4 1 . 9 0 [M + H] ⁺ 。 10

2 - メチルベンズアルデヒドオキシム ¹ H NMR (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 2 . 3 8 (s , 3 H) 、 7 . 2 9 - 7 . 1 9 (m , 3 H) 、 7 . 6 2 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 3 2 (s , 1 H) 及び 1 1 . 2 8 (s , 1 H) p p m ; L C / M S m / z 1 3 5 . 9 0 [M + H] ⁺ 。

2 - フルオロベンズアルデヒドオキシム ¹ H NMR (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 2 9 - 7 . 2 2 (m , 2 H) 、 7 . 4 7 - 7 . 4 2 (m , 1 H) 、 7 . 7 7 - 7 . 7 3 (m , 1 H) 、 8 . 2 3 (s , 1 H) 及び 1 1 . 6 1 (s , 1 H) p p m F NMR (3 7 6 . 0 M H z , D M S O - d ₆) - 1 1 9 . 3 9 p p m L C / M S m / z 1 3 9 . 9 0 [M + H] ⁺ 。 20

4 - ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム ¹ H NMR (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 6 . 8 0 - 6 . 7 6 (m , 2 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 3 9 (m , 2 H) 、 8 . 0 0 (s , 1 H) 、 9 . 7 5 (s , 1 H) 及び 1 0 . 8 4 (s , 1 H) p p m ; L C / M S m / z 1 3 7 . 9 0 [M + H] ⁺ 。

チオフェン - 2 - カルバルデヒドオキシム ¹ H NMR (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 0 9 (d d , 0 . 4 H) 、 7 . 1 4 (d d , 0 . 6 H) 、 7 . 2 9 (d d , 0 . 4 H) 、 7 . 4 8 (d d , 0 . 6 H) 、 7 . 5 3 (d d , 0 . 4 H) 、 7 . 7 4 (d d , 0 . 6 H) 、 7 . 8 5 (s , 0 . 6 H) 、 8 . 3 3 (s , 0 . 4 H) 、 1 1 . 1 6 (s , 0 . 4 H) 及び 1 1 . 8 7 (s , 0 . 6 H) p p m ; L C / M S m / z 1 2 7 . 8 0 [M + H] ⁺ 。 30

2 - メトキシベンズアルデヒドオキシム ¹ H NMR (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 3 . 8 2 (s , 3 H) 、 6 . 9 6 (t , 1 H) 、 7 . 0 7 (d , 1 H) 、 7 . 4 0 - 7 . 3 5 (m , 1 H) 、 7 . 6 5 (d d , 1 H) 、 8 . 2 9 (s , 1 H) 及び 1 1 . 2 2 (s , 1 H) p p m ; L C / M S m / z 1 5 2 . 0 0 [M + H] ⁺ 。

2 - ヒドロキシベンズアルデヒドオキシム ¹ H NMR (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 6 . 8 9 - 6 . 8 4 (m , 2 H) 、 7 . 2 2 (d t , 1 H) 、 7 . 4 8 (d d , 1 H) 、 8 . 3 3 (s , 1 H) 、 1 0 . 0 9 (s , 1 H) 及び 1 1 . 3 2 (s , 1 H) p p m L C / M S m / z 1 3 7 . 9 0 [M + H] ⁺ 。

4 - (ヒドロキシメチル) ベンズアルデヒドオキシム ¹ H NMR (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 4 . 5 1 (d , 2 H) 、 5 . 2 5 (t , 1 H) 、 7 . 3 4 (d , 2 H) 、 7 . 5 4 (d , 2 H) 、 8 . 1 2 (s , 1 H) 及び 1 1 . 1 6 (s , 1 H) p p m ; L C / M S m / z 1 5 2 . 0 0 [M + H] ⁺ 。

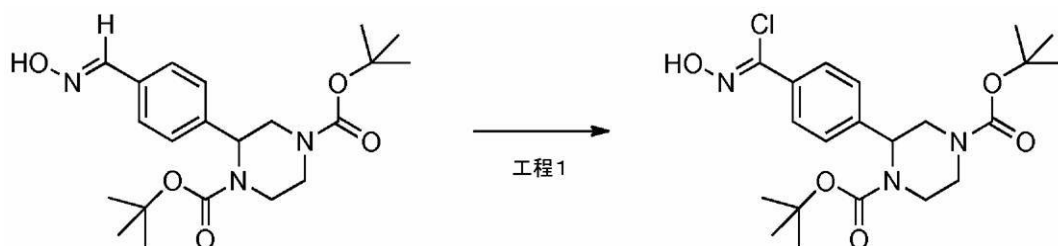
1 H - インドール - 4 - カルバルデヒドオキシム ¹ H NMR (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 6 . 8 8 (t , 1 H) 、 7 . 1 1 (t , 1 H) 、 7 . 1 7 (d , 1 H) 、 7 . 4 5 - 7 . 4 2 (m , 2 H) 、 8 . 3 7 (s , 1 H) 、 1 1 . 1 0 (s , 1 H) 及び 1 1 . 3 1 (s , 1 H) p p m ; L C / M S m / z 1 6 1 . 0 0 [M + H] ⁺ 。

【 0 3 8 2 】

調製 3 2 。ジ t e r t - ブチル 2 - [4 - [(Z) - C - クロロ - N - ヒドロキシカルボンイミドイル] フェニル] ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボキシレートの合成

【 0 3 8 3 】

【化 6 5】



【 0 3 8 4】

工程 1 : N - クロロスクシンイミド (2 3 9 . 0 m g 、 1 . 7 9 0 m m o l) を、N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中の (E) - ジ - t e r t - ブチル - 2 - (4 - ((ヒドロキシイミノ) メチル) フェニル) ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート (7 2 5 . 8 m g 、 1 . 7 9 0 m m o l) の懸濁液に、攪拌しながら加えた。この反応物を次に 5 5 で 1 時間加熱した。この反応物を室温に冷まし、水で希釈した。この反応混合物を酢酸エチル (3 回) で抽出した。有機抽出物を合わせ、M g S O ₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このサブタイトル標記化合物は、更なる精製なしに次工程で直接使用した。 (7 8 7 . 5 m g 、 収率 1 0 0 % と仮定) 。

10

【 0 3 8 5】

下記のクロロ - オキシムは、上述の手順に類似の手順を用いて調製された。

20

t e r t - ブチル N - [[4 - [(Z) - C - クロロ - N - ヒドロキシ - カルボンイミドイル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート ¹ H N M R (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 4 8 (s , 9 H) 、 2 . 9 0 ~ 2 . 9 9 (m , 3 H) 、 4 . 5 0 (b r s , 2 H) 、 7 . 2 5 (b r s , 2 H) 、 7 . 7 7 ~ 7 . 7 9 (m , 2 H) 及び 9 . 5 0 ~ 9 . 5 4 (b r s , 1 H) p p m 。

(Z) - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド L C / M S m / z 1 5 5 . 9 0 [M + H] ⁺ 。

【 0 3 8 6】

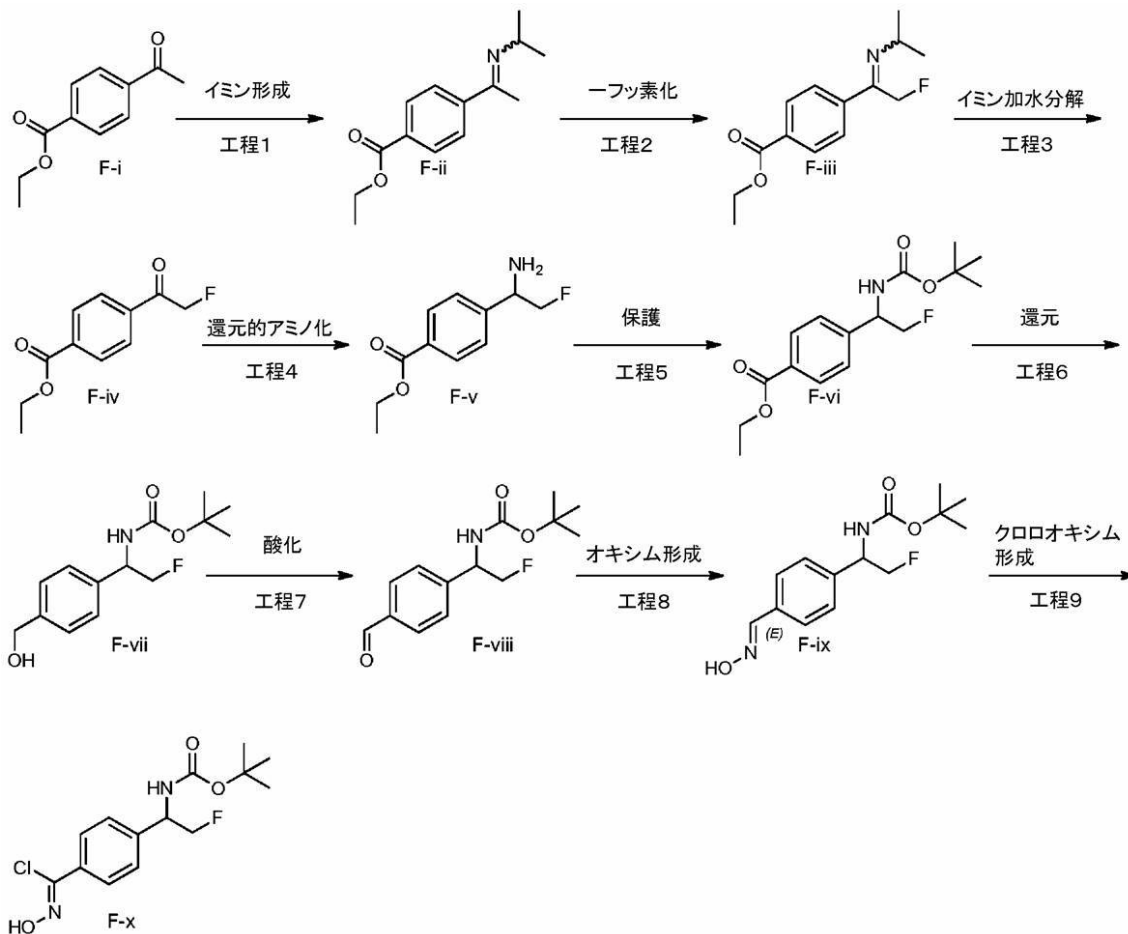
スキーム F

調製 3 3 。 t e r t - ブチル N - [1 - [4 - [(Z) - C - クロロ - N - ヒドロキシ - カルボンイミドイル] フェニル] - 2 - フルオロ - エチル] カルバメートの合成

30

【 0 3 8 7】

【化 6 6】



10

20

【 0 3 8 8】

スキーム F は、中間体 F - x、B o c 保護された 4 (- フルオロメチル) ベンジルアミンで置換されたクロロオキシムの調製を示す。

【 0 3 8 9】

30

工程 1 : ジクロロメタン中のテトラクロロチタン (1 M を 1 6 . 8 5 m L 、 1 6 . 8 5 m m o l) を、0 のジエチルエーテル (1 0 0 m L) 中のエチル 4 - アセチルベンゾエート (5 . 4 g 、 2 8 . 0 9 m m o l) 及びイソプロピルアミン (6 . 6 4 4 g 、 9 . 6 5 7 m L 、 1 1 2 . 4 m m o l) の溶液に加え、この反応混合物を 1 5 時間かけて室温まで温めた。この反応混合物を 0 . 5 M 水酸化ナトリウム水溶液とジエチルエーテルの 2 相混合液 (4 : 1 、 1 5 0 m L) に注ぎ、層を分離した。水相をジエチルエーテル (2 回) で抽出し、合わせた有機相を乾燥させ (M g S O ₄ / K ₂ C O ₃ 1 0 : 1) 、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 4 - (1 - (イソプロピルイミノ) エチル) ベンゾエートを青白い黄色の油として得た (6 . 7 g 、 定量的) 。 ¹ H N M R (4 0 0 . 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 1 5 (d , J = 6 . 3 H z , 6 H) 、 1 . 3 3 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 、 2 . 2 5 (s , 3 H) 、 3 . 8 8 (s e p t , 1 H) 、 4 . 3 3 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) 及び 7 . 9 1 ~ 7 . 9 7 (m , 4 H) p p m ; L C / M S m / z 2 3 4 . 2 [M + H] ⁺ 。

40

【 0 3 9 0】

工程 2 : 無水アセトニトリル (1 5 m L) / N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) 中の、N - (ベンゼンスルホニル) - N - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (2 . 0 2 7 g 、 6 . 4 2 9 m m o l) と、炭酸カリウム (5 9 2 . 3 m g 、 4 . 2 8 6 m m o l) と、4 A 分子ふるい (2 . 6 g) (使用前に 1 2 0 で乾燥) の混合物を、炉で乾燥させたフラスコに入れて、窒素雰囲気下で 1 5 分間 0 で激しく攪拌した。アセトニトリル (1 m L) 中のエチル 4 - (1 - (イソプロピルイミノ) エチル) ベンゾエート (0 . 5 g

50

、2.143 mmol)を滴下に加え、この反応物を0 で更に2時間撹拌した。過剰量のN,N-ジエチルエタンアミン(2.5 mL、17.94 mmol)を加え、2分後にセライトによる濾過で固体を除去し、残留物をジエチルエーテルで洗った。この濾液を0.5 M水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、層を分離した。水相をジエチルエーテル(2回)で抽出し、合わせた有機抽出物を食塩水(2回)で洗い、乾燥させ(MgSO₄:K₂CO₃、10:1)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物エチル4-(2-フルオロ-1-(イソプロピルイミノ)エチル)ベンゾエートを次の工程で直接使用した。(577.1 mg、収率100%と仮定)。¹H NMR(400.0 MHz, DMSO-d₆) 1.08(d, 3.6H)、1.17(d, 2.4H)、1.33(t, 3H)、3.37~3.43(m, 1H)、4.33(q, 2H)、5.10(d, 1H)、5.45(d, 1H)、7.44~7.46(m, 1H)及び7.87~8.03(m, 3H) ppm。

10

【0391】

工程3:塩酸水溶液(2 Mを100 mL、200.0 mmol)を、ジクロロメタン(100 mL)中のエチル4-(2-フルオロ-1-(イソプロピルイミノ)エチル)ベンゾエート(7.059 g、28.09 mmol)の撹拌溶液に加え、この反応物を室温で4時間撹拌した。層を分離し、この水相をジクロロメタンで抽出した(2回)。合わせた有機抽出物にMgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。乾燥したカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion、120 gカラム)により、0~30%酢酸エチル/石油エーテルで溶出させて精製し、エチル4-(2-フルオロアセチル)ベンゾエートを黄色の固体として得た。これは更なる精製なしに使用した。(5.2013 g、収率88.08%と仮定)。¹H NMR(400.0 MHz, DMSO-d₆) 1.34(t, 3H)、4.36(q, 2H)、5.88(d, 2H)、8.02(d, 2H)及び8.10(d, 2H) ppm; F NMR(376.0 MHz, DMSO-d₆) -127.20 ppm; LC/MS m/z 211.25 [M+H]⁺。

20

【0392】

工程4:酢酸アンモニウム(386.2 mg、330.1 µL、5.010 mmol)を、メタノール(10 mL)/ジクロロメタン(5 mL)中のエチル-4-(2-フルオロアセチル)ベンゾエート(351 mg、1.670 mmol)の撹拌溶液に加え、結果として得られた混合物を室温で窒素下、1.75時間撹拌した。ナトリウムシアノボラミド(209.9 mg、1.640 mmol、3.340 mmol)を加え、この混合物を更に21時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応物を10分間撹拌した。この反応混合物をジクロロメタン(3回)で抽出し、合わせた有機抽出物にMgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物エチル4-(1-アミノ-2-フルオロ-エチル)ベンゾエートを、更なる精製なしに次の工程で使用した。(331.3 mg、93.91%)。LC/MS m/z 212.2 [M+H]⁺。

30

【0393】

工程5:二炭酸ジtertブチル(400.9 mg、422.0 µL、1.837 mmol)を、ジクロロメタン(10 mL)中のエチル-4-(1-アミノ-2-フルオロ-エチル)ベンゾエート(352.8 mg、1.670 mmol)とN,N-ジエチルエタンアミン(185.9 mg、256.1 µL、1.837 mmol)の撹拌溶液に加え、この反応物を室温で3.5時間撹拌した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)で洗い、食塩水(1回)で洗い、この有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンをロードしたカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion、24 gカラム)により、0~40%酢酸エチル/石油エーテルで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、エチル4-[1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロ-エチル]ベンゾエートを白色固体として得た(166 mg、32%)。¹H NMR(400.0 MHz, DMSO-d₆) 1.32(t, 3H)、1.99(s, 9H)、4.32(q, 2H)、4.41~4.44(m, 1H)、4.53~4.56(m, 1H)、4.90~4.99(m, 3H) ppm。

40

50

m, 1H)、7.51 (d, 2H)、7.79 (d, 2H) 及び 7.94 (d, 1H) ppm; LC/MS m/z 256.2 [M+H]⁺。

【0394】

工程6: リチウムボラヌイド (208.9 mg、9.588 mmol) を、テトラヒドロフラン (40 mL) 中のエチル 4-[1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロ-エチル]ベンゾエート (1.99 g、6.392 mmol) の攪拌溶液に加え、この反応物を 65 で 15 時間加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、次に碎氷の上に注ぎ、攪拌しながら 1 M 塩酸溶液を滴下で、発泡が観察されなくなるまで加えた。混合物を 1 時間攪拌してから、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて混合物を pH 8 とした。この水層を酢酸エチルで抽出し (3 回)、合わせた有機抽出物に MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンをロードしたカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion、120 g カラム) により、0~100% 酢酸エチル/石油エーテルで溶出させ、精製した。生成物分画を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル N-[2-フルオロ-1-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]カルバメートを白色固体として得た (1.15 g、67%)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (s, 9H)、4.44~4.49 (m, 4H)、4.80~4.89 (m, 1H)、5.16 (t, 1H)、7.27~7.38 (m, 4H) 及び 7.65 (d, 1H) ppm; LC/MS m/z 214.0 [M+H]⁺。

10

【0395】

工程7: 二酸化マンガン (4.455 g、886.4 µL、51.24 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) 中の tert-ブチル N-[2-フルオロ-1-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]カルバメート (1.15 g、4.270 mmol) の攪拌溶液に加え、この反応物を室温で 65 時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、ジクロロメタンで洗った。この濾液を減圧下で濃縮し、tert-ブチル N-[2-フルオロ-1-(4-ホルミルフェニル)エチル]カルバメートを無色の油として得た (930 mg、82%)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (s, 9H)、4.43~4.46 (m, 1H)、4.54~4.58 (m, 1H)、4.95~5.05 (m, 1H)、7.60 (d, 2H)、7.81 (d, 1H)、7.90 (d, 2H) 及び 10.00 (s, 1H) ppm; LC/MS m/z 212.0 [M+H]⁺。

20

30

【0396】

工程8: ヒドロキシルアミン (50% w/v を 459.6 µL、6.958 mmol) を、エタノール (100 mL) 中の tert-ブチル N-[2-フルオロ-1-(4-ホルミルフェニル)エチル]カルバメート (930 mg、3.479 mmol) の攪拌溶液に加え、この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水中に回収して、酢酸エチル (3 回) で抽出した。合わせた有機抽出物に、MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (2-フルオロ-1-(4-(ヒドロキシイミノ)メチル)フェニル)エチル)カルバメートを、不純物を含んだ白色固体として得た (1058.2 mg、>100%)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (s, 9H)、4.38~4.41 (m, 1H)、4.49~4.53 (m, 1H)、4.83~4.92 (m, 1H)、7.38 (d, 2H)、7.56 (d, 2H)、7.70 (d, 1H)、8.11 (d, 1H) 及び 11.24 (s, 1H) ppm; LC/MS m/z 227.0 [M+H]⁺。

40

【0397】

工程9: N-クロロスクシンイミド (464.6 mg、3.479 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の tert-ブチル (2-フルオロ-1-(4-(ヒドロキシイミノ)メチル)フェニル)エチル)カルバメート (982.2 mg、3.479 mmol) の攪拌溶液に加え、この反応物を 55 で 30 分間加熱した。この反応物を室温に冷まし、水で希釈した。この混合物を酢酸エチル (3 回) で抽出し、MgS

50

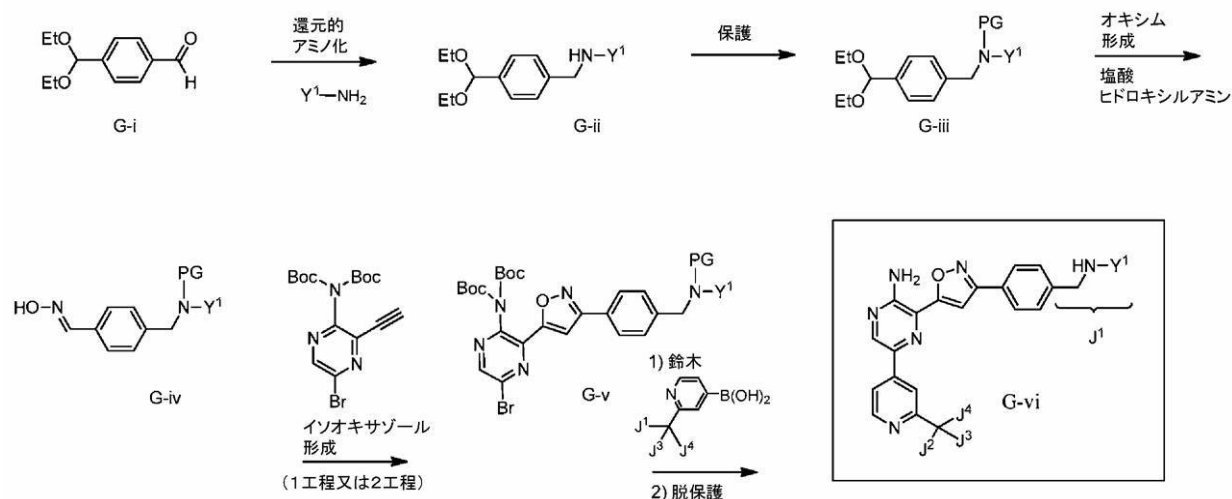
O₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物のtert-ブチルN-[1-[4-[(Z)-C-クロロ-N-ヒドロキシ-カルボニミドイル]フェニル]-2-フルオロ-エチル]カルバメートを、更なる精製なしに、環化工程に直接使用した。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (s, 9H)、4.40~4.46 (m, 1H)、4.52~4.57 (m, 1H)、4.89~4.94 (m, 1H)、7.38 (d, 1H)、7.45~7.49 (m, 2H)、7.72~7.78 (m, 2H) 及び12.41 (s, 1H) ppm; LC/MS m/z 317.0 [M+H]⁺。

【0398】

【化67】

10

スキームG



20

【0399】

式G-viの化合物は、スキームGに概要が記載されている工程に従って製造することができる。化合物G-iとアミン(例えばY¹-NH₂)との還元的アミノ化により、化合物G-iiが導かれる。還元的アミノ化の条件には、例えば、メタノール中で化合物G-iをY¹-NH₂と組み合わせて、イミン中間体を形成し、これをNaBH₄で還元して化合物G-iiを形成することが挙げられる。化合物G-iiはその後、当業者に周知の窒素保護基で保護することができる。例えば、化合物G-iiは、DCM中で(Boc)₂O及びEt₃Nと組み合わせることで、化合物G-iiiを形成することができる(式中、PG=Boc)。

30

【0400】

化合物G-iiiは好適なオキシム形成条件下で塩酸ヒドロキシルアミンと組み合わせることで、化合物G-ivを形成することができる。好適なオキシム形成条件には、1工程手順又は2工程手順のいずれかが含まれる。1工程手順には、1当量の化合物G-iiiと、1.1当量のNH₂OH・HClを、THF/水が10:1 v/vの混合液中で攪拌することが含まれる。2工程手順には、最初に、好適な脱保護条件下で化合物G-iiiのケタール基を脱保護してアルデヒドとし、次に、好適な2段階オキシム形成条件下でオキシムを形成し、化合物G-ivを形成することが含まれる。

40

【0401】

化合物G-ivは、好適なイソオキサゾール形成条件下で、スキームAに示したBOC保護アミノピラジンと組み合わせることで、化合物G-vが形成できる。化合物G-ivを変形させ、[3+2]環状付加させることにより、イソオキサゾールG-vが形成される。この変形は1つの容器内で実施されるが、2つの異なる工程を必要とする。第1の工程は、オキシム官能基を酸化してニトロ(又は同じ酸化数を有する類似の中間体、例えばクロロオキシム)にする。この反応種が次にアルキンと[3+2]環状付加反応し、イソオキサゾール付加物を形成する。

50

【 0 4 0 2 】

最後に、化合物 G - v が金属支援のカップリング反応により、化合物 G - v i を形成する。例えば、化合物 G - v は鈴木クロスカップリング条件下でボロン酸と組み合わせられ、式 G - v i の化合物を形成することができる。

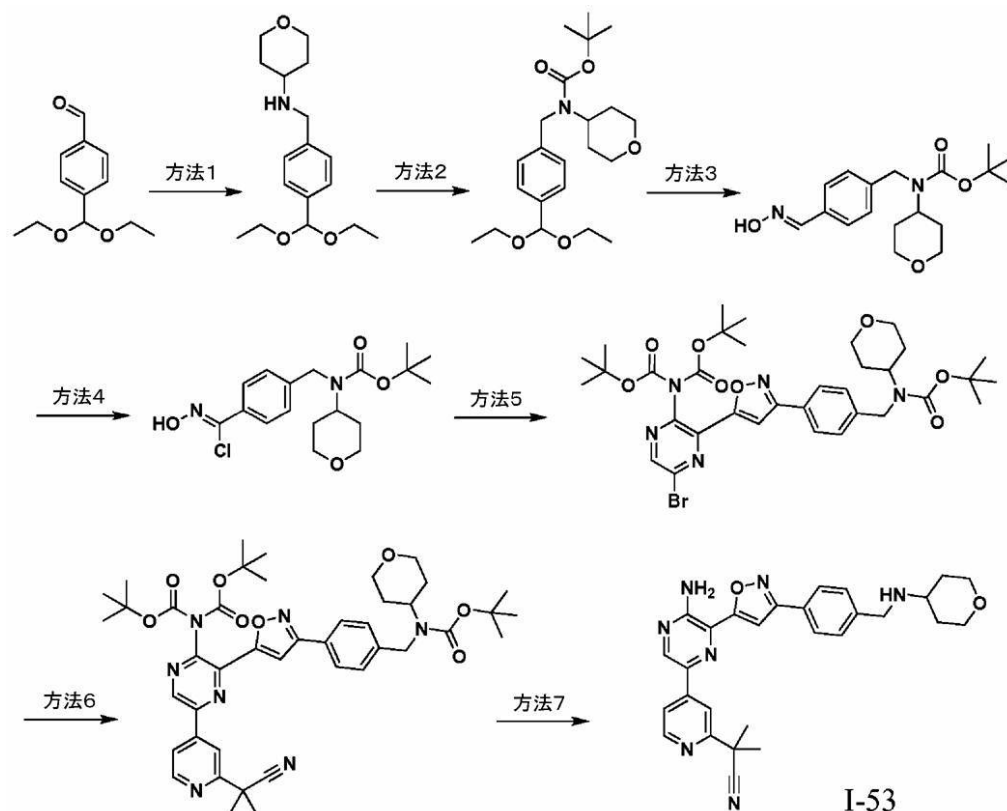
【 0 4 0 3 】

実施例 8 : 2 - (4 - (5 - アミノ - 6 - (3 - (4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) メチル) フェニル) イソオキサゾル - 5 - イル) ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパンニトリル (化合物 I - 5 3) の合成

【 0 4 0 4 】

【 化 6 8 】

10



20

30

【 0 4 0 5 】

方法 1 :

MeOH (3 . 9 2 2 L) 中のテトラヒドロピラン - 4 - アミン (1 0 0 g 、 9 8 8 . 7 m m o l) の溶液に、4 - (ジエトキシメチル) ベンズアルデヒド (1 9 6 . 1 g 、 9 4 1 . 6 m m o l) を、室温で 2 分間かけて加えた。この反応混合物を室温で 8 0 分間攪拌し、アルジミン形成を完了させた (N M R で確認された)。NaBH₄ (4 4 . 4 9 g 、 1 . 1 7 6 m o l) を 4 5 分間かけて慎重に加え、氷浴を使用して温度を 2 4 ~ 2 7 に維持した。室温にして 7 5 分間後、この反応が完了した。この反応混合物に 1 M NaOH (1 L) を加えて反応を止めた。この反応混合物を、食塩水 (2 . 5 L) と T B D M E (4 L 、 次に 2 回 × 1 L) とで分配した。有機相を食塩水 (5 0 0 m L) で洗い、減圧下で濃縮した。この粗混合物を D C M (2 L) に再び溶かした。水相を分離し、有機相に MgSO₄ を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色の油として得た (2 5 2 . 9 9 g 、 9 1 %)。

40

【 0 4 0 6 】

方法 2 :

D C M (2 . 5 3 0 L) 中の N - [[4 - (ジエトキシメチル) フェニル] メチル] テトラヒドロピラン - 4 - アミン (2 5 2 . 9 9 g 、 8 6 2 . 3 m m o l) と無水 B O C (1 9 1 . 9 g 、 2 0 2 . 0 m L 、 8 7 9 . 5 m m o l) の溶液を、3 . 3 に冷却した。

50

Et₃N (89.00 g、122.6 mL、879.5 mmol) を4分間かけて加え、内部温度を5 未満に維持した。添加終了から45分後に、氷浴を外した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を、0.5 M クエン酸 (1 L)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (1 L) 及び食塩水 (1 L) で順に洗った。この有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油を得た (372.38 g、110%)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO); MS (ES+).

【0407】

方法3:

tert-ブチルN-[[4-(ジエトキシメチル)フェニル]メチル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-カルバメート (372.38 g、946.3 mmol) を、THF (5 L) 及び水 (500 mL) に溶かした。塩酸ヒドロキシルアミン (72.34 g、1.041 mol) を一度に加え、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を、DCM (5 L) と水とで分配した。合わせた有機抽出物を、水 (1 L × 2 回) で洗った。この有機相を減圧下で濃縮し、体積約2 Lとした。この有機層にMgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粘性の無色の油を得た。これを減圧下に置いて結晶化させた。(334.42 g、106%)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃); MS (ES+).

10

【0408】

方法4:

tert-ブチルN-[[4-[(E)-ヒドロキシイミノメチル]フェニル]メチル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-カルバメート (334.13 g、999.2 mmol) を、酢酸イソプロピル (3.0 L) に溶かした (この混合物を40 に温めて、固形物をすべて溶液に溶かした)。N-クロロスクシンイミド (140.1 g、1.049 mol) を5分間かけて少しずつ加え、この反応混合物を55 に加熱した (外部ブロック温度)。55 に置いて45分後、反応が完了した。この反応混合物を室温に冷ました。固形物を濾過して、酢酸イソプロピル (1 L) ですすいだ。合わせた有機抽出物を、水 (1.5 L、5 回)、食塩水で順に洗い、MgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粘性の黄色い油を得た (355.9 g、96%)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃); MS (ES+).

20

【0409】

方法5:

Et₃N (76.97 g、106.0 mL、760.6 mmol) を20分間かけて、DCM (2.330 L) 中のtert-ブチルN-(5-プロモ-3-エチニル-ピラジン-2-イル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート (233.0 g、585.1 mmol) とtert-ブチルN-[[4-[(Z)-C-クロロ-N-ヒドロキシ-カルボンイミドイル]フェニル]メチル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-カルバメート (269.8 g、731.4 mmol) の溶液に、室温で加えた。トリエチルアミンの添加中は、この混合物を氷浴中で冷却することによって発熱を安定化させ、この反応混合物を徐々に室温まで温め、この混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を、水 (1.5 L、3 回)、及び食塩水で順に洗った。この有機抽出物にMgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で部分的に濃縮した。ヘプタン (1.5 L) を加え、濃縮を続けて、547.63 gの黄橙色の固体を得た。

30

40

【0410】

この542.12 gを、約2倍容 (1 L) の酢酸エチルに溶かした。この混合物を内部74~75 に加熱し、撹拌して、すべての固体を溶液に溶かした。ヘプタン (3.2 L) を、追加用漏斗から高温の溶液へとゆっくりと加え、内部温度を71 ~ 72 に維持した。添加の終了時に、濃茶色の溶液に、再結晶した生成物の種晶を入れ、この反応混合物を、撹拌せずに室温まで冷まし、一晩置いて結晶化させた。この固体を濾過し、ヘプタン (2 回 × 250 mL) ですすぎ、減圧下で乾燥させて、307.38 gの標題生成物を得た (72%)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃); MS (ES+) s s

50

【0411】

方法6:

tert-ブチルN-[[4-[5-[3-[ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-プロモ-ピラジン-2-イル]イソオキサゾル-3-イル]フェニル]メチル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-カルバメート(303 g、414.7 mmol)及び2-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]プロパンニトリル(112.9 g、414.7 mmol)を、MeCN(2 L)及びH₂O(1 L)中に懸濁させた。Na₂CO₃(2 Mを414.7 mL、829.4 mmol)を加え、次にPd[P(*t*Bu)₃]₂(21.19 g、41.47 mmol)を加えて、反応混合物をN₂で1時間脱気した。この反応混合物を窒素雰囲気下に置き、70 (ブロック温度)で4時間加熱した(内部温度は60 ~ 61 で変動した)。この反応物を室温に冷まし、室温で一晩撹拌した。この反応混合物をEtOAc(2 L)と水(500 mL)とで分配した。合わせた有機抽出物を食塩水(500 mL)で洗い、短いセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮して、体積を約3 Lとした。この溶液にMgSO₄を入れて乾燥させ、濾過し、減圧下で部分的に濃縮した。iPrOH(1.5 L)を加え、溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物を薄茶色の泡状物質として得た(405 g)。

10

【0412】

400 gを約5倍容(2 L)のiPrOHに入れ、この混合物を80 に加熱して、すべての固体を溶液に溶かした。濃茶色の液に種晶を入れ、この反応混合物を室温までゆっくりと冷まして、一晩置いた。固体を濾過し、iPrOH(2回×250 mL)及び石油エーテル(2回×200 mL)ですすいだ。結果として得られた固体を石油エーテル(2.5 L)に入れてスラリー状にし、濾過し、減圧下で乾燥させた。結果として得られた固体をDCM(2.5 L)に溶かし、30 gのSPM32(3-メルカプトプロピルエチルスルフィドシリカ)を入れて1時間ゆっくりと撹拌した。シリカをフロリジルパッドで濾過し、DCMですすいだ。この手順を2回繰り返し、次にDCM溶液を減圧下で濃縮して、238.02 gの薄黄色の固体を得た。

20

【0413】

方法7:

tert-ブチルN-[[4-[5-[3-[ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[2-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-4-ピリジル]ピラジン-2-イル]イソオキサゾル-3-イル]フェニル]メチル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-カルバメート(238 g、299.0 mmol)をDCM(2.380 L)に溶かした。TFA(500 mL、6.490 mol)を、室温で3分間かけて加えた。この反応混合物を室温で3.5時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、次にヘプタン(2回×300 mL)で共沸混合物とした。この油を無水EtOH(2.5 L)に入れてスラリーとし、濾過した。この固体を、エタノール(1.190 L)と水(1.190 L)の混合液に溶かした。炭酸カリウム(124.0 g、897.0 mmol)を水(357.0 mL)に溶かして、この溶液に加え、この混合物を室温で一晩撹拌した。

30

【0414】

この固体を濾過し、水(2.5 L)で洗い、減圧下50 で乾燥させて、108.82 gの標題化合物を黄色の粉末として得た。(73%)

40

【0415】

実施例9:細胞ATR阻害アッセイ

化合物は、ヒドロキシウレア処理細胞において、ATR基質ヒストンH2AXのリン酸化を検出する免疫蛍光顕微鏡アッセイを用いて、細胞内ATRを阻害する能力についてのスクリーニングを行うことができる。HT29細胞は、96ウェルの黒色撮像プレート(BD 353219)を用い、McCoyの5A培地(Sigma M8403)に10%ウシ胎児血清(JRH Biosciences 12003)、ペニシリン/ストレプトマイシン溶液の1:100希釈液(Sigma P7539)、及び2 mMのL-グ

50

ルタミン (Sigma G7513) を補った中に、ウェル当たり細胞 14,000 個を配置し、5% CO₂ 中、37℃で一晩付着させる。次に、最終濃度を 25 μM とした 3 倍連続希釈で、細胞培地に化合物を加え、この細胞を 5% CO₂ 中、37℃でインキュベートする。15 分後、ヒドロキシウレア (Sigma H8627) を加えて、最終濃度を 2 mM とする。

【0416】

ヒドロキシウレア処理から 45 分後、細胞を PBS で洗い、4%ホルムアルデヒド PBS 希釈液 (Polysciences Inc 18814) で 10 分間固定し、0.2% Tween-20 PBS 希釈液 (洗浄緩衝液) で洗い、0.5% Triton X-100 PBS 希釈液で 10 分間透過処理する (これらはすべて室温で行う)。次に、細胞を洗浄緩衝液で 1 回洗い、室温で 30 分間、10% ヤギ血清 (Sigma G9023) 洗浄緩衝液希釈液 (ブロック緩衝液) 中でブロック処理を行う。H2AX リン酸化レベルを検出するため、1 次抗体 (マウスモノクローナル抗リン酸化ヒストン H2AX Ser139 抗体; Upstate 05-636) をブロック緩衝液で 1:250 に希釈し、細胞を更に 1 時間室温でインキュベートする。細胞を次に洗浄緩衝液で 5 回洗ってから、2 次抗体 (ヤギ抗マウス Alexa Fluor 488 抗体複合体; Invitrogen A11029) と Hoechst 染料 (Invitrogen H3570) をそれぞれ洗浄緩衝液で 1:500 及び 1:5000 に希釈した混合液中で、暗域において室温で 1 時間インキュベートする。細胞を次に、洗浄緩衝液で 5 回洗い、最後に各ウェルに 100 μL PBS を加えてから撮像を行う。

【0417】

細胞は、BD Pathway 855 Bioimager 及び Attovision ソフトウェア (BD Biosciences、バージョン 1.6/855) を用いて、Alexa Fluor 488 及び Hoechst の強度について撮像され、これによりそれぞれ、リン酸化 H2AX Ser139 と DNA 染色の定量が行われる。倍率 20x での画像 9 枚のモンタージュで、BD Image Data Explorer ソフトウェア (BD Biosciences、バージョン 2.2.15) を用いて、各ウェルについてリン酸化 H2AX 陽性の核の割合を計算する。リン酸化 H2AX 陽性の核は、Hoechst 陽性領域で、Alexa Fluor 488 強度が、ヒドロキシウレアで処理されていない細胞の平均 Alexa Fluor 488 強度の 1.75 倍であるものとして定義される。H2AX 陽性の核のパーセンテージを、最終的に各化合物の濃度に対してプロットし、細胞内 ATR 阻害の IC50 を、Prism ソフトウェア (GraphPad Prism、バージョン 3.0cx (Macintosh 用)、GraphPad Software, San Diego California, USA) を用いて決定する。

【0418】

本明細書に記述される化合物は、当該技術分野において知られる他の方法によっても試験することができる (参照: Sarkaria et al, 「Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine: Cancer Research 59:4375~5382 (1999); Hickson et al, 「Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM」 Cancer Research 64:9152~9159 (2004); Kim et al, 「Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members」 The Journal of Biological Chemistry, 274 (53):37538~37543 (1999); 及び Chiang et al, 「Determination of the

10

20

30

40

50

catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family」Methods Mol. Biol. 281:125~41(2004))。

【0419】

実施例10：ATR阻害アッセイ：

化合物は、放射性リン酸塩取込みアッセイを用いて、ATRキナーゼの阻害能力のスクリーニングを行った。アッセイは、50mM Tris/HCl (pH 7.5) と、10mM MgCl₂ と、1mM DTTの混合液中で実施された。最終的な基質濃度は10μM [- 33P] ATP (3mCi 33P ATP / mmol ATP、Perkin Elmer) 及び800μM標的ペプチド (ASELPASQPQPFSAKKK) であった。

10

【0420】

アッセイは、5nMの完全長ATRの存在下で、25℃で実施された。ATP及び関心対象の試験化合物以外、上記のすべての試薬を含むアッセイ用ストック緩衝液を調製した。13.5μLのストック溶液を96ウェルプレートに入れ、次に、全く同一の重複を伴って、試験化合物の連続希釈 (典型的には最終濃度15μMから、3倍連続希釈) を含むDMSOストック2μLを加えた (最終DMSO濃度は7%)。プレートを25℃で10分間予備インキュベートし、15μL [- 33P] ATPを加えて反応を開始させた (最終濃度10μM)。

20

【0421】

24時間後、2mM ATPを含む0.1Mリン酸30μLを加えて、反応を止めた。マルチスクリーンリン酸セルロースフィルター96ウェルプレート (Millipore、カタログ番号MAPHN0B50) を0.2Mリン酸100μLで前処理してから、停止したアッセイ混合液45μLを加えた。プレートを0.2Mリン酸5回×200μLで洗った。乾燥後、100μLのOptiphaser「Super Mix」液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに加えてから、シンチレーション計数を行った (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac)。

【0422】

30

すべてのデータポイントについて平均バックグラウンド値を差し引いた後、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prism、バージョン3.0cx (Macintosh用)、GraphPad Software, San Diego, California, USA) を用いて、初期速度データの非線形回帰分析から、K_i (app) データを計算した。

【0423】

下記の表は、本開示の化合物のATR阻害K_i値を示す。K_i値1nMの化合物は「++++」で示されている。K_i値>5nMであるが1nMである化合物は「+++」で示されている。K_i値>5nMであるが20nMである化合物は「++」で示されている。K_i値>20nMであるが100nMである化合物は「+」で示されている。

40

【0424】

化合物分析データとATR阻害データ

化合物I-1~I-139が、本明細書のスキーム及び実施例に記述された方法に従って合成された。

【0425】

【表 3 - 1】

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-1	426. 6	0. 65	H NMR(400. 0MHz, DMSO-d ₆) 9. 05(s, 1H), 8. 85(s, 1H), 8. 70(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 20(s, 1H), 8. 12~8. 08(m, 3H), 7. 82(s, 1H), 7. 68(d, J=8. 2Hz, 2H), 7. 34(s, 1H), 4. 24(t, J=5. 8Hz, 2H), 2. 63(t, J=5. 3Hz, 3H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-2	454. 7	0. 72	H NMR(400. 0MHz, DMSO-d ₆) 9. 02(s, 1H), 8. 85(s, 2H), 8. 70(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 15(s, 1H), 8. 11~8. 06(m, 3H), 7. 78(s, 1H), 7. 68(d, J=8. 2Hz, 2H), 7. 31(s, 1H), 4. 24(t, J=5. 8Hz, 2H), 2. 63(t, J=5. 3Hz, 3H), 2. 21~2. 05(m, 4H)及び0. 85(t, J=7. 3Hz, 6H)ppm	++++
I-3	426. 2	0. 64	H NMR(400. 0MHz, DMSO-d ₆) 9. 18(s, 1H), 8. 91(s, 2H), 8. 73(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 41(s, 1H), 8. 25(d, J=8. 3Hz, 2H), 8. 12(dd, J=1. 5, 5. 3Hz, 1H), 7. 76(d, J=8. 3Hz, 2H), 4. 28(t, J=5. 4Hz, 2H), 2. 64(t, J=5. 0Hz, 3H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-5	383. 2	1. 61	H NMR(400. 0MHz, DMSO-d ₆) 9. 03(s, 1H), 8. 68(d, 1H), 8. 19(s, 1H), 8. 09(dd, 1H), 8. 04~8. 01(m, 2H), 7. 79(s, 1H), 7. 61~7. 54(m, 3H), 7. 33(br s, 2H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-6	424. 2	1. 11	H NMR(400. 0MHz, DMSO-d ₆) 9. 04(s, 1H), 8. 71(d, 1H), 8. 19(s, 1H), 8. 11(dd, 1H), 8. 04~8. 02(m, 2H), 7. 79(s, 1H), 7. 62~7. 56(m, 3H), 7. 34(br s, 2H), 3. 14(br d, 2H), 2. 90(br t, 2H), 2. 21(br d, 2H)及び2. 11(td, 2H)ppm	+++
I-7	425. 2	1. 58	H NMR(400. 0MHz, DMSO-d ₆) 9. 06(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 22(s, 1H), 8. 12(dd, 1H), 8. 04~8. 02(m, 2H), 7. 80(s, 1H), 7. 62~7. 54(m, 3H), 7. 34(br s, 2H), 4. 09~4. 04(m, 2H), 3. 75~3. 68(m, 2H)及び2. 28~2. 24(m, 4H)ppm	++++
I-8	403. 2	1. 67	H NMR(400. 0MHz, DMSO-d ₆) 9. 04(s, 1H), 8. 68(d, 1H), 8. 21(s, 1H), 8. 08(dd, 1H), 7. 71(d, 1H), 7. 47(s, 1H), 7. 34(br s, 2H), 7. 12(d, 1H), 2. 52(s, 3H)及び1. 79(s, 6H)ppm	++++
I-9	468. 2	0. 62	DMSO 2. 2~2. 25(2H, m), 2. 5~2. 55(2H, m), 3. 7~3. 75(2H, m), 4. 0~4. 08(2H, m), 4. 2~4. 27(2H, m), 7. 35~7. 4(2H, brs), 7. 67(2H, d), 7. 8(1H, s), 8. 1~8. 17(3H, m), 8. 2(1H, sd), 8. 7(1H, d), 8. 8(2H, brs), 9. 08(1H, s)	++++
I-10	444. 2	0. 53	DMSO 1. 6(6H, s), 2. 6~2. 7(3H, m), 4. 2~4. 25(2H, m), 7. 0~7. 01(2H, m), 7. 3~7. 35(2H, m), 7. 7(2H, d), 7. 8(1H, s), 7. 95~7. 8(1H, m), 8. 01~8. 04(1H, m), 8. 1(2H, d), 8. 6(1H, d), 8. 7~8. 8(2H, m), 9. 0(1H, s)	++++
I-11	472. 2	0. 58	DMSO 1. 5(6H, s), 2. 4~2. 5(3H, m), 2. 6~2. 7(3H, m), 4. 2~4. 25(2H, m), 7. 25~7. 3(2H, m), 7. 65(2H, d), 7. 8(1H, s), 7. 92~7. 95(1H, m), 7. 97~8. 0(1H, m), 8. 13(2H, d), 8. 6(1H, d), 8. 8~8. 9(2H, m), 9. 02(1H, s)	++++
I-12	424. 2	1. 11	H NMR(400. 0MHz, DMSO-d ₆) 9. 03(s, 1H), 8. 69(d, 1H), 8. 19(s, 1H), 8. 09(dd, 1H), 8. 04~8. 01(m, 2H), 7. 78(s, 1H), 7. 60~7. 56(m, 3H), 7. 33(s, 2H), 3. 42(d, 2H), 3. 00(d, 2H), 2. 58~2. 54(m, 1H), 2. 35~2. 31(m, 1H), 2. 25~2. 18(m, 1H)及び1. 80~1. 73(m, 2H)ppm	+++
I-13	486. 2	0. 51	DMSO 2. 2~2. 25(2H, m), 2. 45~2. 5(2H, m), 2. 65~2. 7(3H, m), 3. 6~3. 75(4H, m), 4. 28~4. 33(2H, m), 7. 18~7. 2(1H, m), 7. 27~7. 3(1H, m), 7. 35~7. 39(1H, m), 7. 7(2H, d), 7. 85(1H, s), 8. 05(1H, d), 8. 1(1H, s), 8. 18(2H, d), 8. 7(1H, d), 8. 88(2H, brs), 9. 05(1H, s)	++++
I-14	479. 2	0. 59	DMSO 1. 9(6H, s), 2. 5~2. 55(3H, m), 2. 9(3H, s), 4. 2~4. 25(2H, m), 7. 35(2H, brs), 7. 68(2H, d), 7. 8(1H, s), 8. 1~8. 15(3H, m), 8. 28~8. 3(1H, m), 8. 7(1H, d), 8. 8~8. 86(2H, brs), 9. 05(1H, s)	++++

10

20

30

40

【表 3 - 2】

(上記表の続き)

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-15	465. 1	0. 54	MeOH 1. 95(3H, d), 2. 8(3H, s), 3. 0(3H, s), 3. 38~3. 42(3H, m), 4. 3(2H, s), 4. 7~4. 8(1H, m), 7. 35(1H, m), 7. 65~7. 7(3H, m), 8. 1~8. 15(3H, m), 8. 3~8. 32(1H, m), 8. 7(1H, d), 8. 8(1H, s)	++++
I-16	444. 2	0. 74	dmsO d6 1. 80(6H, s), 4. 13~4. 25(1H, m), 4. 30~4. 42(1H, m), 4. 43~4. 52(1H, m), 7. 33(2H, br s), 7. 62(2H, d), 7. 78(1H, s), 7. 99(2H, d), 8. 09(1H, d), 8. 20(1H, s), 8. 69(2H, d), 9. 04(1H, s)	++++
I-17	482. 2	0. 74	dmsO d6 1. 65~1. 75(1H, m), 1. 80(6H, s), 1. 90~2. 00(1H, m), 3. 24~3. 32(1H, m), 3. 41~3. 50(1H, m), 3. 61~3. 82(5H, m), 7. 32(2H, br s), 7. 53(2H, d), 7. 77(1H, s), 7. 96(2H, d), 8. 09(1H, d), 8. 19(1H, s), 8. 68(1H, d), 9. 03(1H, s)	++++
I-18	468. 2	0. 76	CDCl3 1. 78(6H, s), 3. 76(2H, s), 3. 91~4. 00(1H, m), 4. 38(2H, t), 4. 75(2H, t), 6. 00(2H, br s), 7. 35(1H, s), 7. 39(2H, d), 7. 74(1H, d), 7. 82(2H, d), 8. 12(1H, s), 8. 61(1H, s), 8. 63(1H, d)	++++
I-19	482. 2	0. 74	dmsO d6 1. 65~1. 75(1H, m), 1. 80(6H, s), 1. 90~2. 00(1H, m), 3. 24~3. 32(1H, m), 3. 41~3. 50(1H, m), 3. 61~3. 82(5H, m), 7. 32(2H, br s), 7. 53(2H, d), 7. 77(1H, s), 7. 96(2H, d), 8. 09(1H, d), 8. 19(1H, s), 8. 68(1H, d), 9. 03(1H, s)	++++
I-20	470. 2	0. 7	CD3OD 0. 95(6H, s), 2. 48, 2. 53(8H, m), 6. 72~6. 75(3H, m), 6. 8(1H, s), 7. 18~7. 26(3H, m), 7. 3(1H, s), 7. 8(1H, d), 8. 08(1H, s)	++
I-21	514. 3	0. 79	MeOH 1. 8(6H, s), 3. 4~3. 5(3H, m), 3. 62~3. 65(2H, m), 3. 9~4. 0(3H, m), 7. 52~7. 57(3H, m), 7. 6(1H, s), 7. 97~8. 03(2H, m), 8. 2(1H, d), 8. 3(1H, s), 8. 65(1H, d), 8. 9(1H, s)	++
I-22	436. 1	0. 86	DMSO1. 95(6H, s), 3. 0(3H, s), 7. 35(2H, brs), 7. 65~7. 7(3H, m), 7. 85(1H, s), 8. 1~8. 15(2H, m), 8. 2(1H, d), 8. 35(1H, s), 8. 8(1H, d), 9. 1(1H, s)	++++
I-23	505. 2	0. 74	dmsO d6 1. 35~1. 47(4H, m), 1. 88(6H, s), 2. 27~2. 37(2H, m), 2. 80~2. 90(2H, m), 3. 43~3. 52(1H, m), 7. 30(2H, br s), 7. 53~7. 41(3H, m), 7. 77(1H, s), 8. 02~8. 04(2H, dd), 8. 10~8. 12(1H, dd), 8. 32(1H, s), 8. 71(1H, d), 9. 03(1H, s)	+++
I-24	444. 2	1. 13	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 06(s, 1H), 8. 79(br s, 1H), 8. 76(d, 1H), 8. 56(br s, 1H), 8. 30(s, 1H), 8. 17(dd, 1H), 7. 73(d, 1H), 7. 46(s, 1H), 7. 38(s, 2H), 7. 15(d, 1H), 3. 57(br d, 2H), 3. 21(br q, 2H), 2. 56~2. 42(m, 4H)及2. 54(s, 3H)ppm	+++
I-25	438. 2	1. 14	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 04(s, 1H), 8. 73(d, 1H), 8. 60(br s, 1H), 8. 55(br s, 1H), 8. 26(s, 1H), 8. 15(dd, 1H), 7. 72(d, 1H), 7. 55(s, 1H), 7. 48~7. 39(m, 3H), 7. 35(s, 2H), 3. 54(br d, 2H), 3. 19(br q, 2H), 2. 55~2. 49(m, 2H), 2. 53(s, 3H)及2. 46~2. 37(m, 2H)ppm	++
I-26	440. 2	1. 09	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 10. 18(s, 1H), 9. 01(s, 1H), 8. 76(brs, 1H), 8. 74(d, 1H), 8. 56(br s, 1H), 8. 25(s, 1H), 8. 11(dd, 1H), 7. 82(dd, 1H), 7. 62(s, 1H), 7. 39~7. 35(m, 1H), 7. 31(s, 2H), 7. 07(d, 1H), 6. 98(t, 1H), 3. 55(br d, 2H), 3. 19(br q, 2H)及2. 54~2. 40(m, 4H)ppm	+++
I-27	454. 2	1. 11	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 8. 92(s, 1H), 8. 68(br s, 1H), 8. 62(d, 1H), 8. 44(br s, 1H), 8. 20(s, 1H), 8. 02(dd, 1H), 7. 76(dd, 1H), 7. 47~7. 42(m, 1H), 7. 43(s, 1H), 7. 22(s, 2H), 7. 15(d, 1H), 7. 02(t, 1H), 3. 83(s, 3H), 3. 45(br d, 2H), 3. 08(br d, 2H)及2. 44~2. 34(m, 4H)ppm	+++

【 0 4 2 7 】

10

20

30

40

【表 3 - 3】

(上記表の続き)

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-28	442.2	1.11	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.04(s, 1H), 8.77(br s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.57(br s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.14(dd, 1H), 8.03(td, 1H), 7.67-7.64(m, 1H), 7.58(d, 1H), 7.50-7.41(m, 2H), 7.37(s, 2H), 3.55(br d, 2H), 3.23-3.15(m, 2H)及び2.55-2.40(m, 4H)ppm	+++
I-29	468.2	1.12	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.03(s, 1H), 8.75(br s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.54(br s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.41(t, 1H), 7.32(s, 2H), 7.28(s, 1H), 7.01(dd, 2H), 3.76(s, 3H), 3.54(br d, 2H), 3.18(br q, 2H), 2.54-2.39(m, 4H)及び2.23(s, 3H)ppm	+
I-30	430.2	1.09	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.04(s, 1H), 8.76(br s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.58(br s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.14(dd, 1H), 7.84(dd, 1H), 7.81(d, 1H), 7.33(s, 2H), 7.29(dd, 1H), 7.18(s, 1H), 3.55(br d, 2H), 3.20(br t, 2H)及び2.57-2.40(m, 4H)ppm	+++
I-31	454.2	0.98	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.03(s, 1H), 8.76(br s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.56(br s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.16(dd, 1H), 7.97(d, 2H), 7.75(s, 1H), 7.52(d, 2H), 7.34(s, 2H), 5.34(br s, 1H), 4.60(s, 2H), 3.55(br d, 2H), 3.24-3.19(m, 2H)及び2.57-2.41(m, 4H)ppm	+++
I-32	440.2	1	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.99(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.76(br s, 1H), 8.73(d, 1H), 8.55(br s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.15(dd, 1H), 7.83(d, 2H), 7.64(s, 1H), 7.31(s, 2H), 6.94(d, 2H), 3.56-3.53(m, 2H), 3.20(br q, 2H)及び2.56-2.39(m, 4H)ppm	+++
I-33	463.2	1.08	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 11.39(br s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.76(br s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.57(br s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17(dd, 1H), 7.76(dd, 1H), 7.75(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.47(t, 1H), 7.33(br s, 2H), 6.57(s, 1H), 3.55(br d, 2H), 3.20(br d, 2H)及び2.54-2.45(m, 4H)ppm	+++
I-34	480.1	0.74	DMSO d ₆ 1.66~1.75(1H, m), 1.75~1.89(4H, m), 1.89~2.00(1H, m), 2.40(1H, br s), 3.26~3.32(2H, m), 3.40~3.48(1H, m), 3.62~3.81(5H, m), 7.29(2H, br s), 7.53(2H, d), 7.73(1H, s), 7.95(2H, d), 8.01(1H, d), 8.10(1H, s), 8.59(1H, d), 8.98(1H, s)	+++
I-35	494.2	0.76	DMSO d ₆ 1.68~1.75(1H, m), 1.90~2.00(1H, m), 2.03~2.13(1H,), 2.25~2.36(1H, m), 2.41(1H, br s), 2.72~2.80(2H, m), 2.82~2.91(2H, m), 7.30(2H, br s), 7.54(2H, d), 7.76(1H, s), 7.96(2H, d), 8.09~8.11(1H, m), 8.20(1H, s), 8.71(1H, d), 9.04(1H, s)	+++
I-36	508.2	0.81	dmso d ₆ 1.65~1.75(1H, m), 1.89~2.00(5H, m), 2.35~2.45(4H, m), 3.25~3.33(2H, m), 3.42~3.48(1H, m), 3.60~3.81(5H, m), 7.29(2H, br s), 7.54(2H, d), 7.75(1H, s), 7.96(2H, d), 8.08(1H, d), 8.21(1H, s), 8.67(1H, d), 9.02(1H, s)	+++
I-37	438.2	1.11	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 8.93(s, 1H), 8.59(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.94-7.91(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.51-7.44(m, 3H), 7.21(br s, 2H), 3.22-3.20(m, 1H), 2.75(br d, 1H), 2.68(br d, 1H), 2.21-2.19(m, 1H), 2.20(s, 3H)及び1.96-1.71(m, 4H)ppm	+++
I-38	459.1	0.83	DMSO 1.6(6H, s), 3.25(3H, s), 3.25~3.3(2H, m), 3.4~3.5(2H, m), 7.4(2H, brs), 7.5~7.6(3H, m), 7.7(1H, s), 8.0~8.05(2H, m), 8.07~8.12(2H, m), 8.65(1H, d), 9.0(1H, s)	++
I-39	429.4	0.84	DMSO 1.6(6H, s), 2.5~2.6(6H, m), 7.3(2H, brs), 7.5~7.6(3H, m), 7.8(1H, s), 7.95~8.05(4H, m), 8.63(1H, d), 9.0(1H, s)	+++

10

20

30

40

【表 3 - 4】

(上記表の続き)

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-40	458.2	0.7	DMSO 1.6(6H, s), 1.6~1.7(2H, m), 2.7~2.8(2H, m), 3.1~3.2(2H, m), 3.35[-3.4 (1H, m), 7.27(2H, brs), 7.55~7.65(6H, m), 7.75(1H, s), 7.97~8.05(4H, m), 8.62 (1H, d), 9.0(1H, s)	+++
I-41	467.2	0.62	H NMR(400, 0MHz, DMSO)d 9.02(s, 1H), 8.69(d, J=5.5Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09 (dd, J=1.5, 5.3Hz, 1H), 7.95(d, J=8.2Hz, 2H), 7.75(s, 1H), 7.56(d, J=8.2Hz, 2H), 7.29 (s, 2H, NH2), 3.71~3.68(m, 1H), 2.92~2.85(m, 2H), 2.80~2.72(m, 2H), 2.62~2.56 (m, 1H), 2.41(t, 1H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-42	524.1	0.7	dmso d6 1.65~1.75(1H, m), 1.90~2.00(1H, m), 2.20~2.31(4H, m)m 3.25~3.33 (1H, m), 3.42~3.48(1H, m), 3.60~3.80(7H, m), 4.02~4.09(1H, m), 7.31(2H, br s), 7.54(2H, d), 7.76(1H, s), 7.96(2H, d), 8.12(1H, t), 8.22(1H, s), 8.72(1H, q), 9.04(1H, s)	+++
I-43	439	2.11	H NMR(400, 0MHz, DMSO)d 9.18(s, 1H), 8.77(d, J=5.3Hz, 1H), 8.39(bs, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.24(d, J=8.4Hz, 2H), 8.13(dd, J=1.5, 5.2Hz, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 2.94~2.87(m, 2H), 2.80~2.73(m, 2H), 2.35(m, 1H), 2.17~2.08(m, 1H)及び 1.56(d, J=6.8Hz, 3H)ppm	++++
I-44	427	2.03	9.17(s, 1H), 8.72(d, J=4.8Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.39(bs, 3H), 8.24(d, J=8.4Hz, 2H), 8.12(dd, J=5.2Hz, J=1.6Hz, 1H), 7.76(d, J=8.45Hz, 2H), 4.6(m, 1H), 1.803(s, 6H), 1.56(d, J=6.8Hz, 3H)	++++
I-45	401.1	0.77	DMSO 1.6(6H, s), 7.1~7.2(2H, m), 7.4(1H, brs), 7.55~7.6(3H, m), 7.8(1H, s), 8.0~8.05(2H, m), 8.1~8.2(2H, m), 8.7(1H, d), 9.07(1H, s)	++
I-46	445.1	0.75	MeOH 1.8(6H, s), 3.4(2H, t), 3.7(2H, t), 7.53~7.57(3H, m), 7.62(1H, s), 8.0~8.05 (2H, m), 8.42(1H, d), 8.48(1H, s), 8.7(1H, d), 9.03(1H, s)	+++
I-47	441.2	0.83	MeOH 1.7(6H, s), 1.9~1.95(2H, m), 3.7~3.75(2H, m), 3.85~3.9(2H, m), 7.55~7.58 (3H, m), 7.67(1H, s), 8.05~8.1(2H, m), 8.35~8.4(2H, m), 8.68(1H, d), 9.1(1H, s)	++
I-48	452	2.56	H NMR(400, 0MHz, DMSO)d 9.10(m, 2H), 9.05(s, 1H), 8.69(d, J=5.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11(m, 3H), 7.84(s, 1H), 7.70(d, J=8.2Hz, 2H), 7.36(bs, 2H), 4.35(s, 2H), 2.08(s, 1H), 1.80(s, 6H)及び0.83~0.78(m, 4H)ppm	++++
I-49	412.1	0.59	DMSO 1.62(3H, d), 2.6~2.65(2H, m), 4.2~4.25(2H, m), 4.5(1H, q), 7.3(2H, brs), 7.68(2H, d), 7.83(1H, s), 8.1~8.3(4H, m), 8.8(1H, d), 8.82(2H, brs), 8.98(1H, s)	+++
I-50	369.1	0.86	DMSO 1.6(3H, d), 4.5(1H, q), 7.3(2H, brs), 7.55~7.62(3H, m), 7.8(1H, s), 8.0~8.05 (2H, m), 8.06~8.1(1H, m), 8.12~8.14(1H, m), 8.7(1H, d), 8.97(1H, s)	+++
I-51	399.2	1.4	H NMR(400, 0MHz, DMSO)d 10.00(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.68(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.84(d, 2H), 7.66(s, 1H), 7.30(s, 2H), 6.93(d, 2H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-52	439	2	H NMR(400, 0MHz, DMSO)d 9.17(s, 1H), 9.15(bs, 2H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11(dd, J=1.5, 5.1Hz, 1H), 8.06~8.03(m, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.48(m, 2H), 3.16(t, J=6.0Hz, 2H)及び1.80(s, 6H)ppm	+++

10

20

30

40

【表 3 - 5】

(上記表の続き)

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-53	496	2.28	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.05(s, 1H), 8.95(bs, 2H), 8.70(d, J=4.8, 1H), 8.20(s, 1H), 8.12(d, J=4Hz, 2H), 7.83(s, 1H), 7.72(d, J=8Hz, 2H), 7.34(bs, 2H), 4.30(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.35(m, 1H), 2.04(m, 2H), 1.80(s, 6H)及び1.61(m, 2H)ppm	++++
I-54	445.2	1.09	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.15(s, 1H), 8.73(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.92(d, 1H), 7.92(br s, 2H), 7.23(d, 1H), 3.11-3.07(m, 2H), 2.90-2.83(m, 2H), 2.71(s, 3H)及び2.10-2.07(m, 4H)ppm	++
I-55	439.1	0.64	1H(DMSO-d ₆) 1.80(6H, s), 3.13(2H, t), 3.47(2H, m), 4.44(2H, m), 7.53(1H, d), 8.05-8.08(2H, m), 8.12(1H, dd), 8.43(1H, s), 8.72(1H, d), 9.08(2H, br s)及び9.18(1H, s)ppm	++++
I-56	471	2.18	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.79(bs, 1H), 9.15(s, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.15(dd, J=1.7, 7.1Hz, 2H), 8.10(dd, J=1.5, 5.3Hz, 1H), 7.28-7.25(m, 2H), 4.49-4.46(m, 2H), 3.59(m, 2H), 2.91(s, 6H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-57	427.2	0.63	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.16(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.36(s, 1H), 8.11-8.07(m, 3H), 7.49(d, 2H), 2.86-2.57(m, 4H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-58	468.2	0.61	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.19(s, 1H), 8.73(d, 1H), 8.37(d, 2H), 8.27-8.25(m, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.84-7.78(m, 2H), 4.76(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.68-3.60(m, 3H), 3.53-3.39(m, 2H), 3.32-3.27(m, 1H)及び1.81(s, 6H)ppm	++
I-59	442	2.01	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.13(s, 1H), 8.71(d, J=5.0Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.09(dd, J=1.5, 5.1Hz, 1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 2H), 7.83(s, 3H), 6.81(d, J=8.8Hz, 2H), 3.41(t, J=6.4Hz, 2H), 3.02(d, J=6.0Hz, 2H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-60	468.4	0.8	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.83-9.80(m, 1H), 9.72(br s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.69(d, 1H), 8.20(s, 1H), 8.13-8.09(m, 3H), 7.84-7.80(m, 3H), 7.35(br s, 1H), 4.60(t, 1H), 4.09-3.82(信号マスキング), 3.39-3.28(m, 2H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-61	482.1	0.68	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.13(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.37(s, 1H), 8.09(dd, 1H), 8.01(d, 4H), 7.14(d, 2H), 3.86(d, 1H), 3.66(d, 1H), 3.35-3.28(br m, 1H), 3.18-3.09(m, 2H), 1.85-1.83(m, 1H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-62	468.1	0.66	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.13(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.36(s, 1H), 8.09(dd, 3H), 8.00(d, 2H), 6.78(d, 2H), 4.02(br s, 1H), 3.68(dd, 1H), 3.59(q, 1H), 3.48(dd, 1H), 3.43(dd, 1H), 2.42-2.33(m, 1H), 2.15-2.08(m, 1H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-63	443.9	0.68	DMSO 1.6(6H, s), 2.85-2.9(2H, m), 3.3-3.35(2H, m), 7.3(2H, brs), 7.55-7.6(3H, m), 7.7-7.8(4H, m), 8.0-8.05(3H, m), 8.1(1H, s), 8.6(1H, d), 9.02(1H, s)	+++
I-64	482.2	0.68	H NMR(400.0MHz, DMSO-d ₆) 9.12(s, 1H), 8.71(d, 1H), 8.36(s, 1H), 8.08-8.00(m, 4H), 7.13(d, 2H), 3.86(d, 1H), 3.65(d, 1H), 3.32-3.29(br m, 1H), 3.18-3.08(m, 2H), 2.03-2.00(m, 1H)及び1.85-1.38(m, 7H)ppm	+++
I-65	458.2	0.7	DMSO 1.6(6H, s), 2.62(3H, t), 2.95-3.0(2H, m), 3.35-3.4(2H, m), 7.3(2H, brs), 7.55-7.6(3H, m), 7.7-7.8(2H, m), 8.0-8.05(3H, m), 8.1(1H, s), 8.4(2H, brs), 8.6(1H, d), 9.02(1H, s)	++

10

20

30

40

【 0 4 3 0 】

【表 3 - 6】

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-66	427. 2	0. 64	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 17(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 40(s, 1H), 8. 11(dd, 1H), 8. 02-7. 99(m, 2H), 7. 59-7. 53(m, 2H), 2. 87-2. 84(m, 2H), 2. 81-2. 77(m, 2H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-67	514. 5	0. 64	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 05(s, 1H), 8. 71(br s, 2H), 8. 70(d, 1H), 8. 20(s, 1H), 8. 12-8. 08(m, 3H), 7. 82(s, 1H), 7. 71(d, 2H), 7. 34(s, 2H), 4. 94(br s, 1H), 4. 28(br t, 2H), 3. 51(dd, 1H), 3. 49-3. 38(m, 2H), 3. 33(dd, 1H), 3. 26(s, 3H), 3. 03-2. 97(m, 2H), 2. 17-2. 11(m, 1H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-68	482. 2	0. 7	DMSO 1. 8(6H, s), 2. 02. 2. 18(3H, m), 2. 88~2. 93(1H, m), 2. 94~2. 98(1H, m), 3. 4~3. 5(2H, m), 4. 02~4. 12(2H, m), 6. 88(2H, d), 7. 82~7. 88(3H, m), 7. 98(2H, d), 8. 08~8. 11(1H, m), 8. 37(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 13(1H, s).	++
I-69	497	2. 22	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 88(bs, 1H), 9. 16(s, 1H), 8. 72(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 37(s, 1H), 8. 15(d, J=8. 8Hz, 2H), 8. 10(dd, J=5. 2, 1. 2Hz, 1H), 7. 27(d, J=8. 8Hz, 2H), 4. 46-4. 44(m, 2H), 3. 67-3. 65(m, 4H), 3. 16(d, J=3. 3Hz, 2H), 2. 06(m, 2H), 1. 91-1. 89(m, 2H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-70	460	2. 01	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 14(s, 1H), 8. 72(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 32(s, 1H), 8. 07(dd, J=1. 5, 5. 3Hz, 1H), 7. 89(t, J=8. 4Hz, 1H), 7. 83((bs, 3H)), 7. 03((bs, 1H)), 6. 69-6. 66(m, 2H), 3. 43(m, 2H), 3. 01(m, 2H)及び1. 81(s, 6H)ppm	++++
I-71	468. 2	0. 8	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 10. 08-10. 03(m, 1H), 9. 82(d, 1H), 9. 05(s, 1H), 8. 69(d, 1H), 8. 20(s, 1H), 8. 13-8. 09(m, 3H), 7. 85-7. 83(m, 3H), 7. 35(br s, 1H), 4. 66-4. 57(信号マスク, 1H), 4. 08-4. 03(m, 2H), 3. 97-3. 91(m, 1H), 3. 86(t, 1H), 3. 37-3. 28(m, 2H)及び1. 80(s, 6H)ppm	+++
I-72	456. 2	0. 67	DMSO 1. 8(6H, s), 3. 08(3H, s), 3. 32~3. 38(2H, m), 3. 62~3. 68(2H, m), 6. 98(2H, d), 7. 75~7. 85(3H, brs), 7. 98(2H, d), 8. 08~8. 11(1H, m), 8. 38(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 12(1H, s).	+++
I-73	468. 2	0. 65	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 13(s, 1H), 8. 88(s, 2H), 8. 72(d, 1H), 8. 36(s, 1H), 8. 09(dd, 1H), 8. 03(d, 2H), 7. 21(d, 2H), 3. 60-3. 57(m, 4H), 3. 28(s, 4H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-74	450. 2	1. 15	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 10. 10(s, 1H), 9. 09(s, 1H), 8. 76(d, 1H), 8. 43(s, 1H), 8. 22(dd, 1H), 8. 03(dd, 2H), 7. 80(s, 1H), 7. 62-7. 57(m, 3H), 7. 37(s, 2H), 4. 69(br d, 1H), 4. 02(br d, 1H), 3. 54-3. 49(m, 1H), 3. 38-3. 33(m, 1H), 3. 24-3. 19(m, 2H), 3. 10-3. 06(m, 1H), 2. 40-2. 33(m, 1H), 2. 21-2. 14(m, 1H), 1. 83-1. 77(m, 1H)及び1. 41-1. 31(m, 1H)ppm	++++
I-75	460	2. 4	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 18(s, 1H), 8. 73(d, J=5. 3Hz, 1H), 8. 38(s, 1H), 8. 11(dd, J=1. 5, 5. 2Hz, 1H), 8. 03(dd, J=6. 6, 8. 7Hz, 1H), 7. 84(m, 4H), 6. 92(dd, J=2. 3, 12. 6Hz, 1H), 6. 66(d, J=2. 2Hz, 1H), 3. 68(d, J=6. 3Hz, 2H), 3. 07(d, J=5. 9Hz, 2H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++
I-76	482. 2	0. 67	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 12(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 34(s, 1H), 8. 09(dd, 1H), 7. 95(d, 2H), 7. 11(d, 2H), 3. 88(d, 2H), 2. 95(td, 2H), 2. 85-2. 78(m, 1H), 1. 80(s, 6H), 1. 80-1. 78(信号マスク, 2H), 1. 70(br s, 2H)及び1. 33-1. 21(m, 2H)ppm	+++

10

20

30

40

(上記表の続き)

【 0 4 3 1 】

【表 3 - 7】

(上記表の続き)

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-77	468. 2	0. 7	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 14(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 34(s, 1H), 8. 09(dd, 1H), 7. 43-7. 36(m, 2H), 7. 18(s, 1H), 6. 79(d, 1H), 3. 63(四重, 1H), 3. 52-3. 42(m, 2H), 3. 37-3. 32(信号マスク, 1H), 3. 00(dd, 1H), 2. 20-2. 08(m, 1H), 1. 97-1. 89(br m, 1H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-78	470. 2	0. 67	DMSO 1. 8(6H, s), 2. 6~2. 65(3H, m), 3. 1(3H, s), 3. 15~3. 2(2H, m), 3. 6~3. 65(2H, m), 6. 95(2H, d), 8. 0(2H, d), 8. 08~8. 11(1H, m), 8. 38(1H, s), 8. 45(1H, brs), 8. 72(1H, d), 9. 12(1H, s),	++++
I-79	453	2. 09	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 55(bs, 1H), 9. 18(s, 1H), 8. 88(bs, 1H), 8. 73(d, J=5. 0Hz, 1H), 8. 40(s, 1H), 8. 25(d, J=8. 4Hz, 2H), 8. 11(dd, J=1. 5, 5. 2Hz, 1H), 7. 77(d, J=8. 4Hz, 2H), 4. 71(m, 1H), 3. 39(m, 2H), 2. 10(m, 4H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-80	439	2	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 17(s, 1H), 8. 73(d, J=5. 6Hz, 1H), 8. 40(s, 1H), 8. 20(d, J=8. 3Hz, 2H), 8. 11(dd, J=1. 6, 5. 3Hz, 1H), 7. 70(d, J=8. 3Hz, 2H), 4. 34-4. 14(m, 5H)及び1. 80(s, 6H)ppm	+++
I-81	425. 1	0. 62	1H(DMSO)d 1. 80(6H, s), 4. 65(4H, t), 7. 70(1H, d), 8. 11(1H, m), 8. 17(1H, m), 8. 19(1H, m), 8. 40(1H, s), 8. 72(1H, s), 9. 18(1H, s)及び9. 47(2H, br s)ppm	+++
I-82	468. 2	0. 61	1H NMR(DMSO)d 1. 80(6H, s), 3. 23~3. 37(4H, m), 3. 55~3. 76(4H, m), 4. 62(1H, m), 7. 79(2H, d), 8. 12(1H, dd), 8. 28(2H, m), 8. 42(1H, s), 8. 73(2H, d)及び9. 20(1H, s)ppm	+++
I-83	496	1. 08	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 05(s, 1H), 9. 03(bs, 2H), 8. 69(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 20(s, 1H), 8. 13-8. 08(m, 3H), 7. 83(s, 1H), 7. 74(d, J=8. 2Hz, 2H), 7. 34(bs, 2H), 4. 43(d, J=6. 2Hz, 2H), 4. 33(m, 2H), 4. 25(d, J=6. 3Hz, 2H), 3. 30(m, 2H), 1. 80(s, 6H)及び1. 36(s, 3H)ppm	++++
I-84	454. 2	0. 66	DMSO 1. 8(6H, s), 3. 85~3. 94(2H, m), 4. 3~4. 4(2H, m), 4. 48~4. 53(1H, m), 6. 78~6. 83(2H, m), 7. 3(1H, s), 7. 4~7. 5(2H, m), 8. 08~8. 11(1H, m), 8. 32(1H, s), 8. 7~8. 8(3H, m), 9. 18(1H, s),	+++
I-85	473. 3	0. 71	DMSO 1. 6(6H, s), 2. 80~2. 83(6H, m), 3. 1~3. 2(2H, m), 3. 4~3. 5(2H, m), 7. 35(2H, brs), 7. 5~7. 6(3H, m), 7. 75~7. 8(2H, m), 8. 0~8. 12(4H, m), 8. 6(1H, d), 9. 02(1H, s), 9. 2(1H, brs)	++
I-86	482. 2	0. 75	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 12(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 35(s, 1H), 8. 09(dd, 1H), 7. 97(d, 2H), 7. 13(d, 2H), 3. 35(t, 4H), 2. 46(t, 4H), 2. 24(s, 3H)及び1. 80(s, 6H)ppm	+++
I-87	457. 2	0. 71	DMSO 1. 8(6H, s), 3. 4(3H, s), 3. 7~3. 75(2H, m), 4. 7~4. 75(1H, m), 8. 25(2H, d), 8. 1~8. 15(1H, m), 8. 25(2H, d), 8. 4(1H, s), 8. 55~8. 6(2H, m), 8. 72(1H, d), 9. 2(1H, s)	++++
I-88	468. 2	0. 67	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 11(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 36(s, 1H), 8. 09(dd, 1H), 7. 95(d, 2H), 6. 69(d, 2H), 3. 66(四重, 1H), 3. 54-3. 47(m, 2H), 3. 42-3. 32(m, 1H), 3. 06(dd, 1H), 2. 16-2. 08(m, 1H), 1. 92(d, 1H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++++
I-89	453	2. 14	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 52(bs, 1H), 9. 19(s, 1H), 8. 90(bs, 1H), 8. 73(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 37(d, J=0. 7Hz, 1H), 8. 29(s, 1H), 8. 22(dd, J=1. 2, 7. 5Hz, 1H), 8. 12(dd, J=1. 5, 5. 3Hz, 1H), 7. 80(dd, J=7. 8, 17. 8Hz, 1H), 7. 75(s, 1H), 4. 75(m, 1H), 3. 42(m, 2H), 2. 14-2. 08(m, 4H)及び1. 81(s, 6H)ppm	++

【 0 4 3 2 】

10

20

30

40

【表 3 - 8】

(上記表の続き)

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-90	468. 2	0. 7	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 15(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 34(s, 1H), 8. 10(dd, 1H), 7. 43~7. 37(m, 2H), 7. 19(s, 1H), 6. 81~6. 79(m, 1H), 3. 63(四重, 1H), 3. 52~3. 44(m, 2H), 3. 38~3. 32(信号マスク, 1H), 3. 00(dd, 1H), 2. 12(六重, 1H), 1. 80(s, 6H)及び1. 80~1. 73(信号マスク, 1H)ppm	+++
I-91			(DMSO)d 0. 73(2H, t), 0. 96(1H, t), 1. 57~1. 70(2H, m), 2. 78(2H, m), 2. 92(4H, m), 3. 27~3. 46(4H, m), 3. 65(1H, m), 3. 82(1H, m), 7. 33(2H, br s), 7. 56~7. 61(3H, m), 7. 79(1H, m), 8. 02(2H, m), 8. 19~8. 32(2H, m), 8. 68(1H, m), 9. 01(1H, m)及び9. 44(1H, m)ppm回転異性体が観察された	++
I-92	484. 2	0. 74	DMSO 1. 8(6H, s), 2. 85(6H, d), 3. 05(3H, s), 3. 25~3. 3(2H, m), 3. 8~3. 85(2H, m), 6. 97(2H, d), 7. 98(2H, d), 8. 1~8. 13(1H, m), 8. 38(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 12(1H, s), 9. 4(1H, brs)	+++
I-93	496	2. 51	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 05(s, 1H), 8. 97(bs, 2H), 8. 70(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 20(s, 1H), 8. 13~8. 08(m, 3H), 7. 83(s, 1H), 7. 73(d, J=8. 3Hz, 2H), 7. 34(bs, 2H), 4. 32(d, J=5. 0Hz, 2H), 3. 95(m, 1H), 3. 71(m, 1H), 3. 59~3. 50(m, 1H), 3. 54(m, 2H), 3. 27(m, 1H), 1. 80(s, 6H), 1. 75(m, 2H)及び1. 55(m, 1H)ppm	+++
I-94	425. 2	1. 07	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 18(s, 1H), 8. 77(d, 1H), 8. 59(br s, 2H), 8. 47(s, 1H), 8. 20~8. 17(m, 3H), 7. 98(br s, 2H), 7. 74~7. 65(m, 3H), 3. 57(br d, 2H), 3. 22(br s, 2H)及び2. 52~2. 48(m, 4H)ppm	++
I-95	439	2. 09	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 18(s, 1H), 8. 95(bs, 1H), 8. 73(d, J=5. 0Hz, 1H), 8. 60(bs, 1H), 8. 40(d, J=0. 7Hz, 1H), 8. 15~8. 11(m, 3H), 7. 77(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 71(t, J=7. 6Hz, 1H), 4. 37~4. 17(m, 5H)及び1. 81(s, 6H)ppm	+++
I-96	445. 1	0. 64	1H(DMSO)d 1. 80(6H, s), 3. 18(2H, t), 3. 51(2H, t), 4. 31(2H, s), 7. 85(1H, s), 8. 07(1H, dd), 8. 30(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 11(2H, br s)及び9. 16(1H, s)ppm dimso d6 1. 65~1. 75(1H, m), 1. 80(6H, s), 1. 90~2. 00(1H, m), 3. 24~3. 32(1H, m), 3. 41~3. 50(1H, m), 3. 61~3. 82(5H, m), 7. 32(2H, br s), 7. 53(2H, d), 7. 77(1H, s), 7. 96(2H, d), 8. 09(1H, d), 8. 19(1H, s), 8. 68(1H, d), 9. 03(1H, s)	+++
I-97	482. 2	0. 74	DMSO 1. 65~1. 72(1H, m), 1. 8(6H, s), 1. 9~2. 0(2H, m), 2. 1~2. 2(1H, m), 3. 2~3. 3(2H, m), 3. 4~3. 5(1H, m), 6. 75~6. 8(1H, m), 6. 85(2H, d), 7. 92(1H, d), 8. 08~8. 11(1H, m), 8. 38(1H, s), 8. 4~8. 45(1H, m), 8. 71(1H, d), 8. 8~8. 9(1H, m), 9. 13(1H, s),	+++
I-98	482. 2	0. 67	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 15(s, 1H), 8. 72(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 37(s, 1H), 8. 13~8. 09(m, 3H), 7. 69(d, J=8. 2Hz, 2H), 3. 94(dd, J=2. 6, 9. 9Hz, 1H), 3. 78(d, J=10. 5Hz, 2H), 3. 52~3. 47(m, 1H), 3. 21(t, J=10. 4Hz, 1H), 2. 91(m, 2H)及び1. 80(s, 6H)ppm	+
I-99	469	2. 38	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 17(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 37(s, 1H), 8. 14~8. 12(m, 3H), 7. 58(d, 2H), 3. 58(s, 2H), 2. 41~2. 33(br m, 8H), 2. 16(s, 3H)及び1. 80(s, 6H)ppm	++
I-100	496. 2	0. 69	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 15(s, 1H), 8. 74(d, 1H), 8. 34(s, 1H), 8. 09(dd, 1H), 8. 06(dd, 1H), 7. 98(dd, 1H), 7. 92(br s, 2H), 7. 38(dd, 1H), 3. 12~3. 08(m, 2H), 2. 96~2. 83(m, 2H)及び2. 13~2. 09(m, 4H)ppm	+++
I-101	431. 1	1. 04		+++

【 0 4 3 3 】

10

20

30

40

【表 3 - 9】

(上記表の続き)

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-102	482	1.06	H NMR(400, 0MHz, DMSO-d ₆) 9.03(s, 1H), 8.68(d, J=5.6Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.08 (dd, J=1.6, 5.2Hz, 1H), 7.96(d, J=8.2Hz, 2H), 7.77(s, 1H), 7.52(d, J=8.2Hz, 2H), 7.32(bs, 2H), 4.62(dd, J=5.9, 7.6Hz, 2H), 4.26(t, J=5.9Hz, 2H), 3.77(s, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.78(d, J=7.4Hz, 2H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-103	488	2.74	H NMR(400, 0MHz, DMSO-d ₆) 9.52(bs, 1H), 9.18(s, 1H), 8.73(d, J=5.3Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12(dd, J=1.5, 5.2Hz, 1H), 8.04(dd, J=6.6, 8.7Hz, 1H), 7.82(m, 1H), 6.95 (dd, J=2.3, 12.5Hz, 1H), 6.68(d, J=2.1Hz, 1H), 3.81(d, J=6.3Hz, 2H), 3.37 (d, J=4.1Hz, 2H), 2.89(d, J=3.0Hz, 6H)及び1.80(s, 6H)ppm	+
I-104	468.2	0.66	DMSO 1.8(6H, s), 3.0~3.1(1H, m), 3.4~3.5(2H, m), 3.77~3.83(2H, m), 4.05~4.15 (2H, m), 6.58(2H, d), 6.78(1H, d), 7.78~7.88(3H, m), 7.9(1H, d), 7.98(2H, d), 8.08~8.11(1H, m), 8.38(1H, s), 8.73(1H, d), 9.13(1H, s),	++++
I-105	483	1.07	H NMR(400, 0MHz, DMSO-d ₆) 9.16(s, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.13~ 8.10(m, 3H), 7.61(d, J=8.1Hz, 2H), 4.63(dd, J=6.0, 7.6Hz, 2H), 4.27(t, J=5.9Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.05(qt, J=6.80Hz, 1H), 2.80(d, J=7.4Hz, 2H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-106	469.1	0.65	H NMR(400, 0MHz, DMSO-d ₆) 9.15(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.11~8.08(m, 3H), 7.16(d, 2H), 5.02~4.99(br m, 1H), 3.17(d, 1H), 3.12(dd, 1H), 2.96~2.89(m, 2H), 2.84~2.78(m, 1H), 2.08(多重, 1H)及び1.80(s, 6H)ppm	+++
I-107	454.1	0.64	DMSO 1.8(6H, s), 3.85~3.94(2H, m), 4.3~4.4(2H, m), 4.5~4.55(1H, m), 6.78(2H, d), 7.3(1H, d), 7.93(2H, d), 8.08~8.11(1H, m), 8.38(1H, s), 8.7~8.75(3H, m), 9.13(1H, s),	++++
I-108	488	2.18	H NMR(400, 0MHz, DMSO-d ₆) 9.43(bs, 1H), 9.13(s, 1H), 8.71(d, J=5.6Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07(dd, J=1.5, 5.3Hz, 1H), 7.91(d, J=8.5Hz, 1H), 7.90(t, J=8.8Hz, 1H), 7.04(m, 1H), 6.73~6.68(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.28(m, 2H), 2.86(d, J=4.5Hz, 6H)及び 1.80(s, 6H)ppm	++++
I-109	467.2	0.67	DMSO 1.8(6H, s), 1.8~1.9(2H, m), 2.0~2.1(2H, m), 3.0~3.1(2H, m), 3.4~3.48 (2H, m), 7.55(2H, d), 8.1~8.13(1H, m), 8.16(2H, d), 8.25~8.35(1H, vbrs), 8.38(1H, s), 8.53~8.6(1H, m), 8.72(1H, d), 9.17(1H, s)	+++
I-110	454.1	0.7	DMSO 1.8(6H, s), 3.88~3.92(2H, m), 4.2~4.3(3H, m), 6.82~6.87(1H, m), 7.16~7.19 (1H, m), 7.45(1H, t), 7.53~7.57(1H, m), 8.1~8.14(1H, m), 8.32~8.4(4H, m), 8.72 (1H, d), 9.18(1H, s)	++++
I-111	445.1	0.67	1H(DMSO-d ₆) 1.75(6H, s), 2.93(2H, t), 3.41(2H, m), 4.46(2H, m), 7.79(1H, s), 8.03 (1H, m), 8.26(1H, s), 8.66(1H, m), 9.11(1H, s)及び9.17(2H, br s)ppm	++++
I-112	443	2.01	H NMR(400, 0MHz, DMSO-d ₆) 9.15(s, 1H), 8.72(d, J=5.2Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.10(dd, J=5.2Hz, J=1.6Hz, 1H), 8.04(bs, 3H), 7.25(d, J=8.8Hz, 2H), 4.31(t, J=5.0Hz, 2H), 3.30(m, 2H)及び1.80(s, 6H)ppm	++++
I-113	455.16	1.05	DMSO 1.81(6H, s), 4.03~4.13(2H, m), 4.48~4.58(2H, m), 5.2~5.25(1H, m), 7.15 (2H, d), 8.1~8.18(3H, m), 8.38(1H, s), 8.72(1H, d), 8.85(1H, brs), 9.07(1H, brs), 9.15(1H, s)	++++

10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

(上記表の続き)

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-114	470. 2	0. 67	DMSO 1. 8(6H, s), 2. 85(6H, d), 3. 2~3. 25(2H, m), 3. 55~3. 6(2H, m), 6. 72(1H, brs), 6. 85(2H, d), 8. 1~8. 13(1H, m), 8. 38(1H, s), 8. 72(2H, d), 9. 12(1H, s), 9. 4(1H, brs)	+++
I-115	431. 1	0. 99	DMSO 1. 25(3H, t), 1. 65(6H, s), 4. 15(2H, q), 7. 3(1H, brs), 7. 55~7. 6(2H, m), 7. 78(1H, s), 7. 95~8. 05(3H, m), 8. 6(1H, d), 9. 0(1H, s)	+++
I-116	512. 2	1. 06	DMSO 1. 81(6H, s), 3. 15~3. 22(2H, m), 3. 3~3. 35(2H, m), 3. 5~3. 65(6H, m), 4. 0~4. 05(2H, m), 6. 75~6. 8(1H, m), 6. 83(2H, d), 7. 92(2H, d), 8. 1(1H, d), 8. 38(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 25(1H, s), 9. 75(1H, brs)	+++
I-117	456. 2	0. 65	DMSO 1. 8(6H, s), 2. 6~2. 68(3H, m), 3. 1~3. 2(2H, m), 3. 42~3. 48(2H, m), 6. 7(1H, brs), 6. 82(2H, d), 7. 92(2H, d), 8. 1~8. 13(1H, m), 8. 32(1H, s), 8. 42(1H, brs), 8. 72(1H, d), 9. 12(1H, s)	+++
I-118	439. 2	0. 96	DMSO 1. 81(6H, s), 2. 3~2. 4(2H, m), 3. 95~4. 03(4H, m), 6. 55(2H, d), 7. 95(2H, d), 8. 07~8. 1(1H, m), 8. 38(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 12(1H, s)	+++
I-119	469. 2	0. 65	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 15(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 34(s, 1H), 8. 11~8. 08(m, 3H), 7. 16(d, 2H), 5. 00(t, 1H), 3. 17(d, 1H), 3. 12(dd, 1H), 2. 96~2. 89(m, 2H), 2. 84~2. 78(m, 1H), 2. 08(六重, 1H)及び1. 80(s, 6H)ppm	+++
I-120	443. 2	0. 74	DMSO 1. 8(6H, s), 3. 2~3. 25(2H, m), 3. 55~3. 6(2H, m), 6. 8(2H, d), 7. 88(2H, d), 8. 1~8. 13(1H, m), 8. 38(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 12(1H, s)	+++
I-121	469. 2	1. 06	DMSO 1. 81(6H, s), 2. 95~3. 0(3H, m), 4. 1~4. 2(1H, m), 4. 25~4. 35(1H, m), 4. 42~4. 48(1H, m), 4. 72~4. 81(1H, m), 5. 15~5. 2(0. 5H, m), 5. 28~5. 33(0. 5H, m), 7. 1~7. 2(2H, m), 8. 1~8. 2(3H, m), 8. 38(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 1(1H, s), 9. 75(0. 5H, brs), 10. 25(0. 5H, brs)	+++
I-122	497. 2	1. 06	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 19(s, 1H), 9. 18(br s, 2H), 8. 73(d, 1H), 8. 42(s, 1H), 8. 25(d, 2H), 8. 13(dd, 1H), 8. 00(br s, 2H), 7. 84(d, 2H), 4. 39~4. 30(m, 2H), 3. 98(dd, 1H), 3. 62~3. 56(m, 2H), 3. 50~3. 46(m, 1H), 3. 23(br s, 1H), 2. 12(br s, 1H), 1. 80(s, 6H), 1. 80~1. 78(m, 2H)及び1. 55~1. 52(m, 1H)ppm	+++
I-123	454. 2	0. 69	DMSO 1. 8(6H, s), 3. 9~4. 0(2H, m), 4. 25~4. 3(2H, m), 6. 8(2H, d), 7. 85(2H, d), 8. 1~8. 13(1H, m), 8. 38(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 12(1H, s)	+++
I-124	515	1. 05		+++
I-125	482. 2	0. 68	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 16(s, 1H), 8. 72(d, 1H), 8. 37(s, 1H), 8. 10(dd, 1H), 7. 91(s, 2H), 7. 62~7. 58(m, 2H), 7. 49(t, 1H), 7. 30(dd, 1H), 4. 07(d, 2H), 3. 34~3. 25(br m, 1H), 2. 91(t, 2H), 2. 01(d, 2H), 1. 80(s, 6H)及び1. 64(qd, 2H)ppm	++
I-126	497. 2	1. 05	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 9. 34(br d, 2H), 9. 19(s, 1H), 8. 73(d, 1H), 8. 41(s, 1H), 8. 25(d, 2H), 8. 13(dd, 1H), 7. 99(br s, 2H), 7. 86(d, 2H), 4. 33(br t, 2H), 3. 95(dd, 2H), 3. 36~3. 30(m, 3H), 2. 06(br dd, 2H), 1. 80(s, 6H)及び1. 69(qd, 2H)ppm	+++
I-127	470. 1	0. 58	H NMR(400. 0MHz, DMSO)d 8. 98(s, 2H), 8. 63(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 13(s, 1H), 8. 04(s, 1H), 8. 02(qn, J=1. 7Hz, 3H), 7. 76(s, 1H), 7. 62(d, J=8. 3Hz, 2H), 7. 28(s, 2H), 4. 20(s, 2H), 3. 87(s, 2H)及び1. 73(s, 6H)ppm	++

【 0 4 3 5】

10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

(上記表の続き)

化合物 番号	LCMS ES+	LCMS (保持時間(分))	HNMR	ATR Ki
I-128	465. 2	1. 17	DMSO 1. 8(6H, s), 2. 75~2. 8(2H, m), 3. 4~3. 45(2H, m), 3. 8~3. 85(2H, m), 7. 8(2H, d), 8. 1~8. 13(1H, m), 8. 2(2H, d), 8. 4(1H, s), 8. 7(1H, d), 8. 85(2H, brs), 9. 18(1H, s), MeOH 1. 85(6H, s), 4. 2(4H, s), 8. 03~8. 08(1H, m), 8. 1(2H, d), 8. 5(2H, d), 8. 55(1H, s), 8. 7(1H, d), 9. 02(1H, s)	+++
I-129	452. 1	1. 06	DMSO 1. 22(3H, d), 1. 8(6H, s), 2. 9~3. 0(1H, m), 3. 32~3. 38(2H, m), 6. 83(2H, d), 7. 78~7. 85(3H, brs), 7. 93(2H, d), 8. 08~8. 11(1H, m), 8. 38(1H, s), 8. 72(1H, d), 9. 12(1H, s)	+++
I-130	456. 2	0. 67	DMSO 1. 85(6H, s), 3. 01(6H, s), 4. 18~4. 22(2H, m), 4. 3~4. 33(1H, m), 4. 38~4. 42(2H, m), 6. 75(2H, d), 8. 03~8. 08(1H, m), 8. 12(2H, d), 8. 52(1H, s), 8. 72(1H, d), 8. 95(1H, s)	+++
I-131	482. 2	0. 82	DMSO/d 0. 66(1. 5H, t), 0. 94(1. 5H, t), 3. 13(1. 5H, s), 3. 27(2H, m), 3. 29~3. 32(2. 5H, m), 3. 46(3H, m), 3. 61(2H, m), 7. 30(2H, br s), 7. 56~7. 60(3H, m), 7. 80(1H, m), 8. 02~8. 05(2H, m), 8. 15~8. 17(2H, m), 8. 64~8. 66(1H, m)及び9. 02(1H, m)ppm回転異性体が観察された	+++
I-132	459. 2	0. 9	H NMR(400, 0MHz, DMSO)d 9. 14(s, 1H), 8. 73(d, 1H), 8. 28(s, 1H), 8. 07(dd, 1H), 8. 05(br s, 2H), 8. 03(dd, 1H), 7. 68(dt, 1H), 7. 35(d, 1H), 7. 19(t, 1H), 4. 00(s, 3H), 3. 10~3. 07(m, 2H), 2. 89~2. 82(m, 2H)及び2. 11~2. 08(m, 4H)ppm	+++
I-133	455. 2	1. 03	H NMR(400, 0MHz, DMSO)d 9. 17(s, 1H), 8. 72(d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 29~8. 25(m, 2H), 8. 07(dd, J=1. 5, 5. 2Hz, 1H), 7. 67(td, J=9. 2, 2. 3, 1H), 7. 40(td, J=9. 2, 2. 3Hz, 1H)及び1. 80(s, 6H)ppm	+++
I-134	420	2. 97	1H NMR(500MHz, DMSO)? 9. 06(s, 1H), 8. 99(s, 2H), 8. 68(d, J=5. 7Hz, 1H), 8. 33(s, 1H), 8. 20(d, J=6. 6Hz, 1H), 8. 13(d, J=8. 4Hz, 2H), 7. 84(s, 1H), 7. 73(d, J=8. 4Hz, 2H), 7. 46(s, 2H), 4. 78(s, 2H), 4. 34~4. 22(m, 2H), 3. 97(dd, J=10. 9, 4. 5Hz, 2H), 3. 39(s, 1H), 3. 35(t, J=11. 1Hz, 3H), 2. 05(dd, J=12. 8, 3. 2Hz, 2H), 1. 63(qd, J=12. 6, 5. 1Hz, 2H)	+++
I-135	459. 2	0. 69	1H NMR(400MHz, DMSO)? 8. 97(s, 1H), 8. 91(s, 2H), 8. 67(d, J=5. 3Hz, 1H), 8. 19~8. 09(m, 3H), 8. 07(d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 84(s, 1H), 7. 72(d, J=8. 3Hz, 2H), 7. 33(s, 2H), 4. 34~4. 26(m, 4H), 3. 96(dd, J=11. 3, 3. 9Hz, 2H), 3. 64~3. 60(m, 1H), 3. 34(t, J=11. 5Hz, 2H), 2. 05(d, J=13. 0Hz, 2H), 1. 62(ddd, J=16. 6, 11. 8, 4. 3Hz, 2H)	+++
I-136	468. 4	0. 74	1H NMR(400MHz, DMSO)? 9. 11(s, 1H), 9. 00(s, 2H), 8. 69(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 29(d, J=8. 3Hz, 2H), 8. 22(s, 1H), 8. 10(dd, J=5. 3, 1. 5Hz, 1H), 7. 81(d, J=8. 3Hz, 2H), 4. 41~4. 28(m, 4H), 3. 96(dd, J=11. 3, 3. 8Hz, 2H), 3. 45~3. 28(m, 3H), 2. 05(d, J=10. 2Hz, 2H), 1. 63(qd, J=12. 1, 4. 4Hz, 2H)	+++
I-137	469. 2	0. 7	H NMR(400, 0MHz, DMSO)d 9. 07(s, 2H), 8. 77(d, J=2. 1Hz, 1H), 8. 54(d, J=5. 0Hz, 1H), 8. 15~8. 11(m, 3H), 7. 86(s, 1H), 7. 72(d, J=8. 3Hz, 2H), 7. 45(s, 1H), 4. 30(t, J=5. 7Hz, 2H), 3. 95(dd, J=3. 9, 11. 1Hz, 2H), 3. 36~3. 31(m, 3H), 2. 06~2. 03(m, 2H), 1. 82(s, 6H)及び1. 63(dd, J=4. 4, 12. 1Hz, 2H)ppm	+++
I-138	514	1. 15		+++
I-139	500	1. 13		++

10

20

30

40

50

【0 4 3 6】

実施例 1 1 : シスプラチン増感作用アッセイ

化合物は、9 6 h細胞バイアビリティ(MTS)アッセイを用いて、シスプラチンに対するHCT 1 1 6大腸直腸癌細胞の感受性を高める能力に関してスクリーニングを行うこ

とができる。HCT116細胞は、シスプラチンに対するATM信号の欠陥を有しており（参照：Kim et al. ; Oncogene 21:3864 (2002) ; また Takemura et al. ; JBC 281:30814 (2006) も参照）、これを、96ウェルのポリスチレンプレート（Costar 3596）に、McCoyの5A培地（Sigma M8403）150 μ Lに10%ウシ胎児血清（JRH Biosciences 12003）、ペニシリン/ストレプトマイシン溶液の1:100希釈液（Sigma P7539）、及び2mMのL-グルタミン（Sigma G7513）を補った中に、ウェル当たり細胞470個を配置し、5% CO₂中、37℃で一晩付着させる。次に、最終細胞体積200 μ L中の全基質濃度としての最高最終濃度10 μ Mから2倍連続希釈で、化合物とシスプラチンを同時に細胞培地に追加し、次に細胞を5% CO₂中、37℃でインキュベートする。96時間後、40 μ LのMTS試薬（Promega G358a）を各ウェルに加え、細胞を5% CO₂中、37℃で1時間インキュベートする。最後に、SpectraMax Plus 384測定器（Molecular Devices）を用いて490nmでの吸光度を測定し、シスプラチンのみのIC50を少なくとも3倍（小数点以下1桁）低減させるのに必要な化合物の濃度を報告することができる。

10

【0437】

実施例12：単独薬剤HCT116の活性

化合物は、96h細胞バイアビリティ（MTS）アッセイを用いて、HCT116大腸直腸癌細胞に対する単独薬剤活性に関してスクリーニングを行うことができる。HCT116細胞は、96ウェルのポリスチレンプレート（Costar 3596）を用い、McCoyの5A培地（Sigma M8403）150 μ Lに10%ウシ胎児血清（JRH Biosciences 12003）、ペニシリン/ストレプトマイシン溶液の1:100希釈液（Sigma P7539）、及び2mMのL-グルタミン（Sigma G7513）を補った中に、ウェル当たり細胞470個を配置し、5% CO₂中、37℃で一晩付着させる。次に、最終細胞体積200 μ L中の全基質濃度としての最高最終濃度10 μ Mから2倍連続希釈で、化合物を細胞培地に追加し、次に細胞を5% CO₂中、37℃でインキュベートする。96時間後、40 μ LのMTS試薬（Promega G358a）を各ウェルに加え、細胞を5% CO₂中、37℃で1時間インキュベートする。最後に、SpectraMax Plus 384測定器（Molecular Devices）を用いて490nmでの吸光度を測定し、IC50値を計算することができる。

20

30

【0438】

実施例13：薬物動態学

非区画薬物動態パラメーターは、血液又は血漿サンプルから、Watson Bioanalytical LIMS（バージョン7.4 ; Thermo Fisher Scientific）を用いて解析することができる。下記のパラメーターを、次の静脈内（IV）投与量のために推定することができる：最終消失相半減期（ $T_{1/2} = \ln(2) / z$ 、式中、 z は曲線の消失相（log-線形）部分を伴う一次速度定数である）。

40

【0439】

曲線下面積（ AUC_{last} = 投与時点から最後の測定可能濃度までの曲線下面積）。無限大に補外した曲線下面積（ $AUC_0 = AUC_{last} + C_{last} / z$ ）。クリアランス（ Cl ; $Cl = Dose_{IV} / AUC_0$ ）。一次モーメント曲線下面積（ $AUMC_{last}$ = 投与時点から最後の測定可能濃度までの、濃度下面積 \times 時間対時間曲線）。無限大に補外した一次モーメント曲線下面積（ $AUMC_0 = AUMC_{last} + C_{last} \times t / z + C_{last} / z^2$ ）。平均滞留時間（ $MRT = AUMC_0 / AUC_0$ ）及び定常状態分布容積（ $V_{dss} = MRT \times Cl$ ）。

【0440】

クリアランスと分布容積は、当業者に周知の方法を用いて取得することもできる（参照

50

: 例えば、Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists, Younggil Kwon, pp 18 ~ 28 (Non-compartmental Approach)。

【0441】

本発明の数多くの実施形態について記述してきたが、基本的な例を変化させて、本発明の化合物、方法、及びプロセスを利用する他の実施形態を提供できることは明らかである。よって、本発明の範囲は、本明細書で例示目的で提示されている具体的な実施形態によってではなく、添付の請求項によって定義されるものであることが認識される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/032438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 A61K31/497
ADD. A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/071837 A1 (VERTEX PHARMA [US]; CHARRIER JEAN-DAMIEN [GB]; DURRANT STEVEN [GB]; KA) 24 June 2010 (2010-06-24) compound 1A-202; claims 1-244	1,4-20, 28-110
A	----- WO 03/093297 A2 (EXELIXIS INC [US]; BUHR CHRIS A [US]; BAIK TAE-GON) 13 November 2003 (2003-11-13) claims 1-56 -----	1-110



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2012

Date of mailing of the international search report

10/08/2012

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/032438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010071837 A1	24-06-2010	AR 074822 A1	16-02-2011
		AU 2009327357 A1	28-07-2011
		CA 2747252 A1	24-06-2010
		CN 102300862 A	28-12-2011
		EP 2376485 A1	19-10-2011
		JP 2012512906 A	07-06-2012
		KR 20110096158 A	29-08-2011
		SG 172248 A1	28-07-2011
		TW 201028404 A	01-08-2010
		US 2010222318 A1	02-09-2010
		WO 2010071837 A1	24-06-2010
WO 03093297 A2	13-11-2003	AU 2003234464 A1	17-11-2003
		CA 2484209 A1	13-11-2003
		EP 1501514 A2	02-02-2005
		JP 4901102 B2	21-03-2012
		JP 2005530760 A	13-10-2005
		WO 03093297 A2	13-11-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 A	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	

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

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 シャリエ, ジャン - ダミアン

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 8 8

(72)発明者 マクコーミック, ソエレ

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 8 8

(72)発明者 ストーク, ピエール - アンリ

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 8 8

(72)発明者 ビンダー, ジョアン

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 8 8

(72)発明者 オドネル, マイケル エドワード

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 8 8

(72)発明者 ネグテル, ロナルド マルセレス アルフォンサス

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 8 8

(72)発明者 ヤング, スティーブン クリントン ヤング

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 8 8

(72)発明者 ケイ, デイビッド

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 8 8

- (72)発明者 リーパー, フィリップ マイケル
イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 88
- (72)発明者 デュラント, スティーブン ジョン
イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 88
- (72)発明者 ツウィン, ヘザー クレア
イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 88
- (72)発明者 デイビス, クリストファー ジョン
イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ユニット 88

F ターム(参考) 4C063 AA03 AA05 BB01 CC52 CC54 CC58 CC72 CC73 CC75 CC78
CC92 DD34 EE01
4C064 AA06 CC01 DD02 EE01 FF01 GG12 GG14 GG16
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 EE13 FF06 JJ05 JJ10 LL01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZB262 ZC412
4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 BC71 BC73 CB05 CB09 CB22 CB29
EA11 EA17 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA12 HA12 HA28
MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC41
4C206 AA01 AA02 JB16 MA02 MA04 NA05 ZB26