

(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2019-520379

(P2019-520379A)

(43) 公表日 令和1年7月18日 (2019.7.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/14 (2006.01)	C O 7 D 471/14 1 O 2	4 C O 5 O
C O 7 D 487/14 (2006.01)	C O 7 D 487/14 C S P	4 C O 6 5
C O 7 D 495/14 (2006.01)	C O 7 D 495/14 D	4 C O 7 1
C O 7 D 491/147 (2006.01)	C O 7 D 491/147	4 C O 8 6
C O 7 D 487/22 (2006.01)	C O 7 D 487/22	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 223 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-569079 (P2018-569079)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月29日 (2017.6.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年2月22日 (2019.2.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/040093
 (87) 国際公開番号 W02018/005860
 (87) 国際公開日 平成30年1月4日 (2018.1.4)
 (31) 優先権主張番号 62/357,630
 (32) 優先日 平成28年7月1日 (2016.7.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 518461827
 ジー1 セラピューティクス, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 27709 ノースカロ
 ライナ リサーチ トライアングル パー
 ク ティーダブリュ アレクサンダー ド
 ライブ 79 リサーチ コモンズ 45
 O1 スイート 100
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリミジン系の抗増殖剤

(57) 【要約】

本発明は、腫瘍及び癌を含むが、これらに限定されない細胞増殖の異常に関係する障害の治療のためのピリミジン系化合物の分野にある。

【選択図】 図3

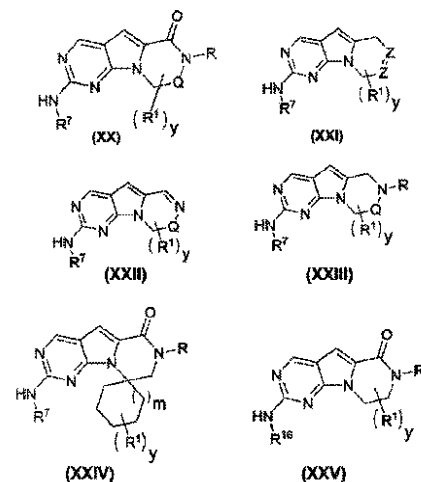


FIG. 3

【化 1】



、若しくは

(式中、

XはNH、NR⁹、S又はOであり、

yは0、1、2、3又は4であり、

ZはCH、CR⁹又はNであり、

QはCH₂又はCOであり、

Rは水素、C₁～C₆アルキル、－(C₀～C₂アルキル)(C₃～C₈カルボシクリル)、－(C₀～C₂アルキル)(C₃～C₈ヘテロシクリル)、－(C₀～C₂アルキル)(アリール)、－(C₀～C₂アルキル)(ヘテロアリール)、－COOアルキル、－COOアリールアルキル又は－COOHであり、

各R¹は独立してアルキル、アリール、シクロアルキル又はハロアルキルであり、ここで該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキル基は各々、鎖中に炭素の代わりにヘテロ原子O、N又はSを任意に含み、隣接した環原子上若しくは同じ環原子上の2つのR¹が、それらが結合する環原子(複数の場合もある)と共に3員～8員の環を任意に形成し、又は隣接した環原子上の2つのR¹が、それらが結合する環原子(複数の場合もある)と共に6員のアリール環を任意に形成し、

R²は－(アルキレン)_m－ヘテロシクロ、－(アルキレン)_m－ヘテロアリール、－(アルキレン)_m－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－C(O)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－C(O)－O－アルキル、－(アルキレン)_m－O－R⁵、－(アルキレン)_m－S(O)_n－R⁵又は－(アルキレン)_m－S(O)_n－NR³R⁴であり、いずれも独立して、原子価によって許容される1つ以上のR^x基で任意に置換されてもよく、ここで、同じ又は隣接した原子に結合した2つのR^x基が任意に共に環を形成してもよく、

mは0、1又は2であり、

nは0、1又は2であり、

R³及びR⁴はいずれの場合にも独立して、

(i) 水素、若しくは、

(ii) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから選択されるか、又はR³及びR⁴は共に、それらが結合する窒素原子と共同してヘテロシクロ環を形成してもよく、

R⁵は、

(i) 水素、又は、

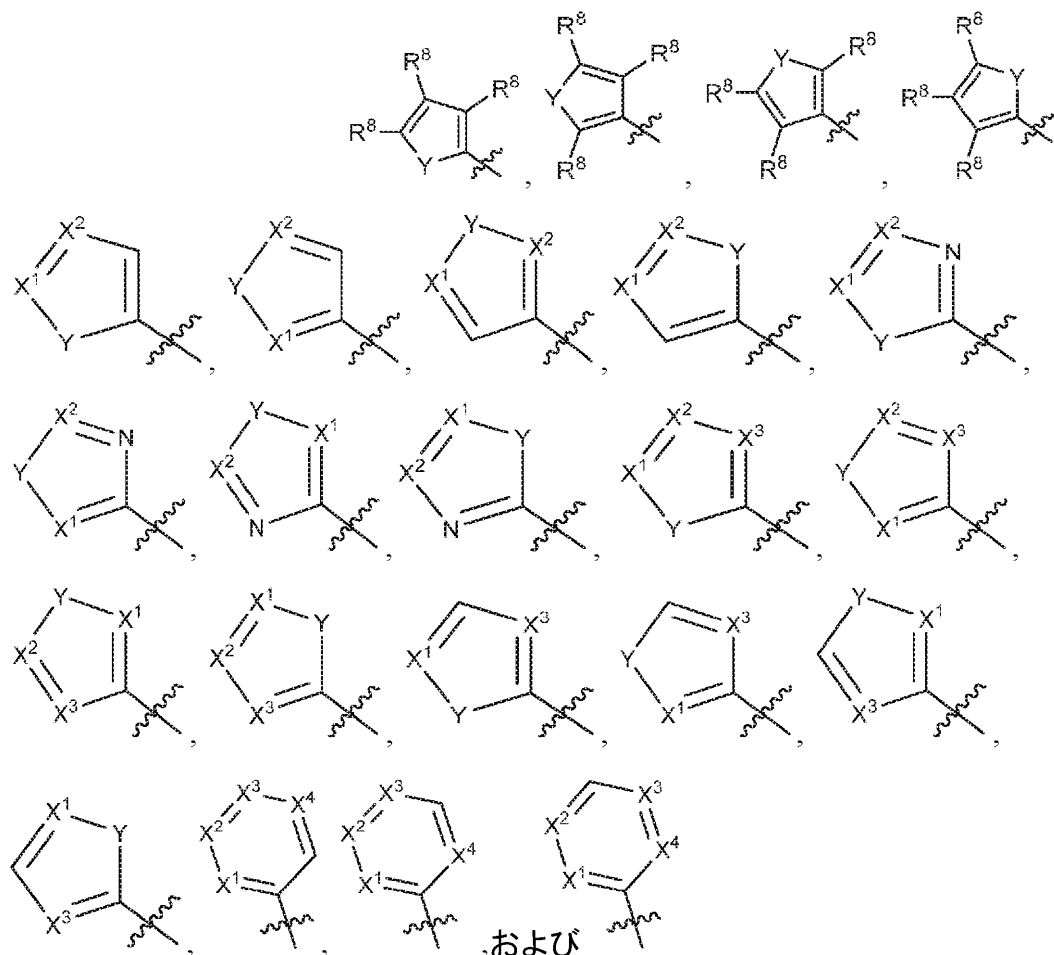
(ii) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから選択され、

R^xはいずれの場合にも独立してハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、－(アルキレン)_m－OR⁵、－(アルキレン)_m－O－アルキレン－OR⁵、－(アルキレン)_m－S(O)_n－R⁵、－(アルキレン)_m－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－CN、－(アルキレン)_m－C(O)－R⁵、－(アルキレン)_m－C(S)－R⁵、－(アルキレン)_m－C(O)－OR⁵、－(アルキレン)_m－O－C(O)－R⁵、－(アルキレン)_m－C(S)－OR⁵、－(アルキレン)_m－C(O)－(アルキレン)_m－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－C(S)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(O)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(S)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(O)－R⁵、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(S)－R⁵、－(アルキレン)_m－O－C(O)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－O－C(S)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－SO₂－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－N(R³)－SO₂－R⁵、－(アルキレン)_m－N(R³)－SO₂－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(O)－OR⁵、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(S)－OR⁵又は－(アルキレン)_m－N(R³)－S

$O_2 - R^5$ から選択され、

R^6 はいずれの場合にも独立して水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルから選択され、
 R^7 は、

【化 2】



10

20

30

から選択されるか、

又は R^7 はシクロアルキル、複素環及びアルキルから選択され、該シクロアルキル、複素環及びアルキル基は各々、アミノ、 $-NHR^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、ヒドロキシル、 OR^{14} 、 R^6 及び R^2 から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、

R^{14} 及び R^{15} は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(S)$ アルキル、アリール、 $-SO_2$ アルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから選択され、

Y は NH 、 O 、 S 又は NR^9 であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は独立して N 又は CR^8 であり、ここで X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の少なくとも 1 つが CR^8 であり、

R^8 はいずれの場合にも独立して R^6 及び R^2 から選択され、ここで 1 つの R^8 が R^2 であり、

R^9 は $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(S)$ アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから選択され、

R^{10} は水素、 $-COO$ アルキル、 $-COO$ アリールアルキル、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(S)$ アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから選択される) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、 N -オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

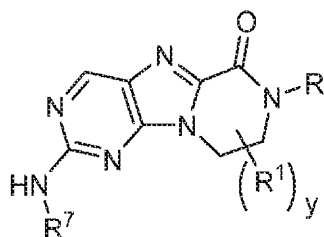
40

50

【請求項 2】

式：

【化 3】



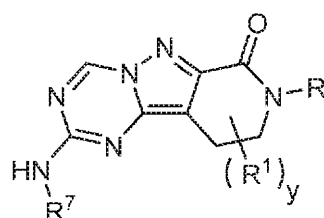
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 3】

式：

【化 4】



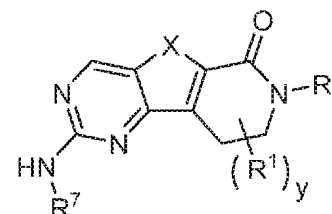
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 4】

式：

【化 5】



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 5】

X が O である、請求項 4 に記載の化合物。

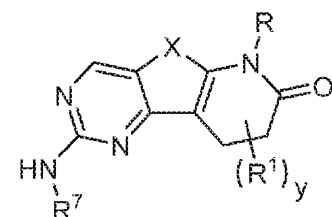
【請求項 6】

X が S である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

式：

【化 6】



40

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

50

【請求項 8】

XがOである、請求項 7 に記載の化合物。

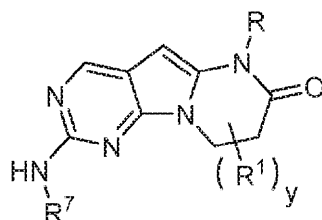
【請求項 9】

XがSである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

式：

【化 7】



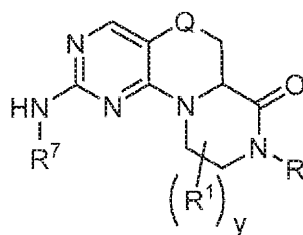
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 11】

式：

【化 8】



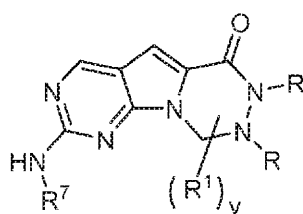
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 12】

式：

【化 9】



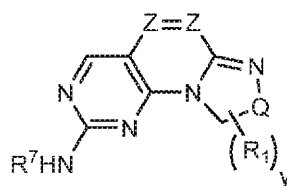
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 13】

式：

【化 10】



40

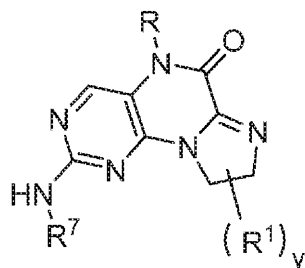
を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

50

【請求項 14】

式：

【化 11】



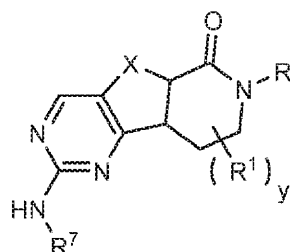
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 15】

式：

【化 12】



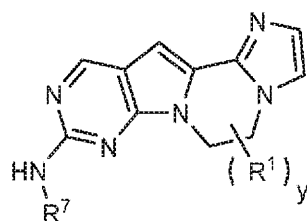
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 16】

式：

【化 13】



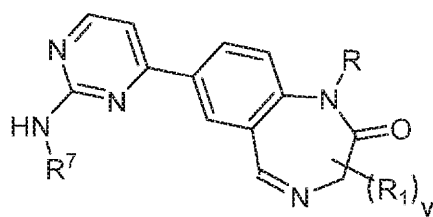
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 17】

式：

【化 14】



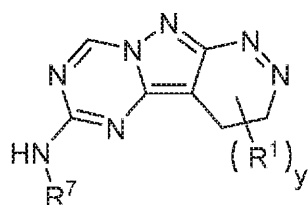
40

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 18】

50

式：
【化 1 5】

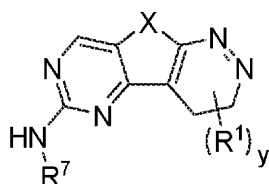


を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

10

【請求項 1 9】

式：
【化 1 6】

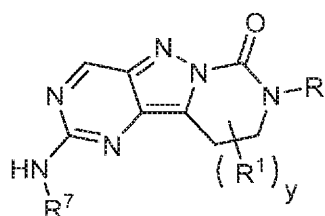


を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

20

【請求項 2 0】

式：
【化 1 7】

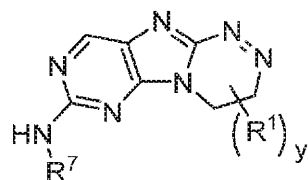


30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 2 1】

式：
【化 1 8】



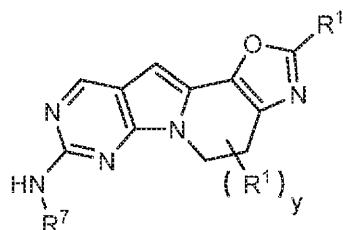
40

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 2 2】

式：

【化 1 9】



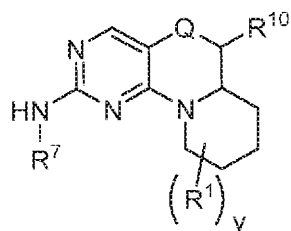
を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

10

【請求項 2 3】

式：

【化 2 0】



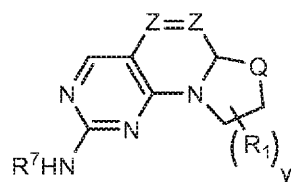
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 2 4】

式：

【化 2 1】



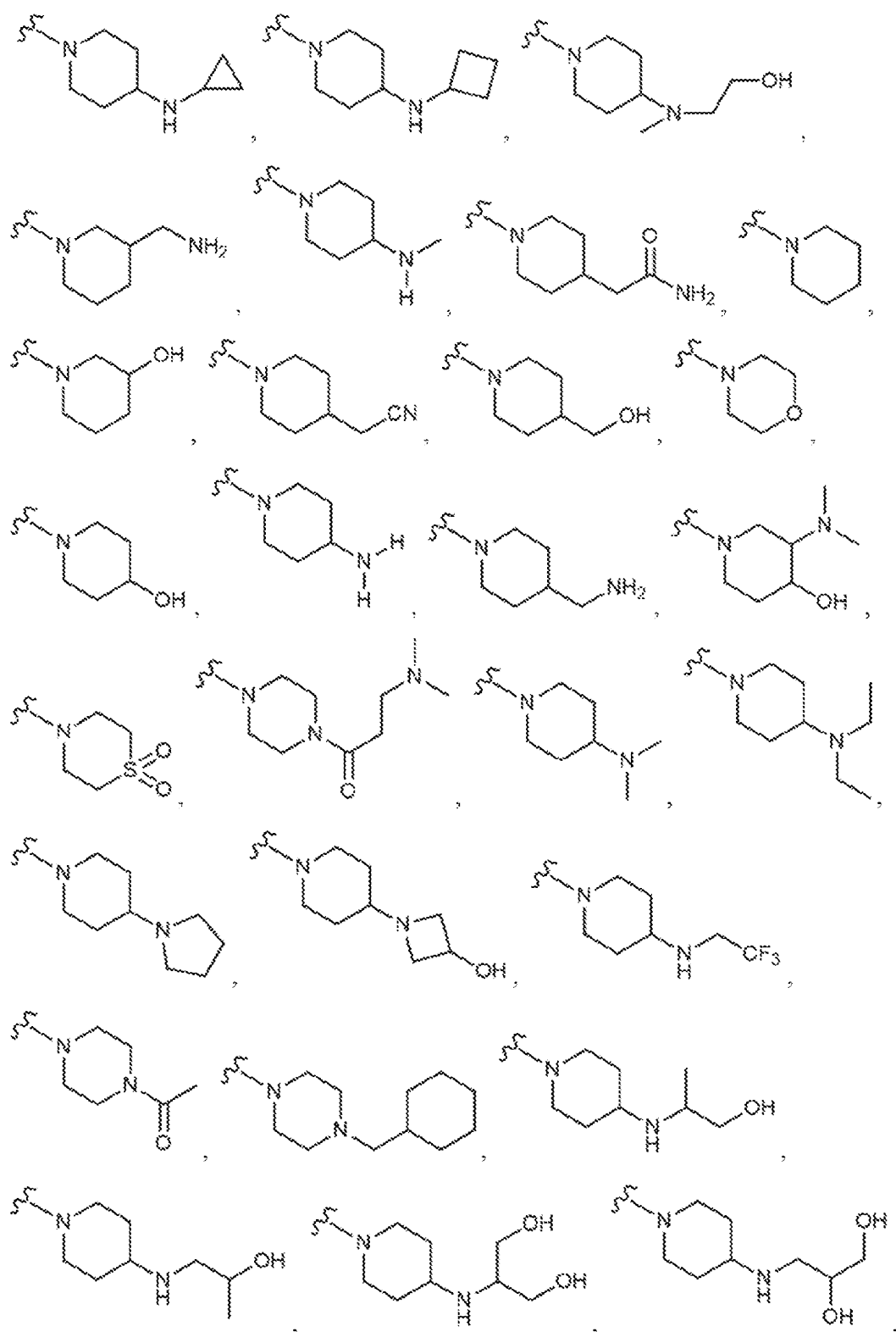
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び／又は薬学的に許容可能な組成物。

【請求項 2 5】

R² が、

【化 2 2】

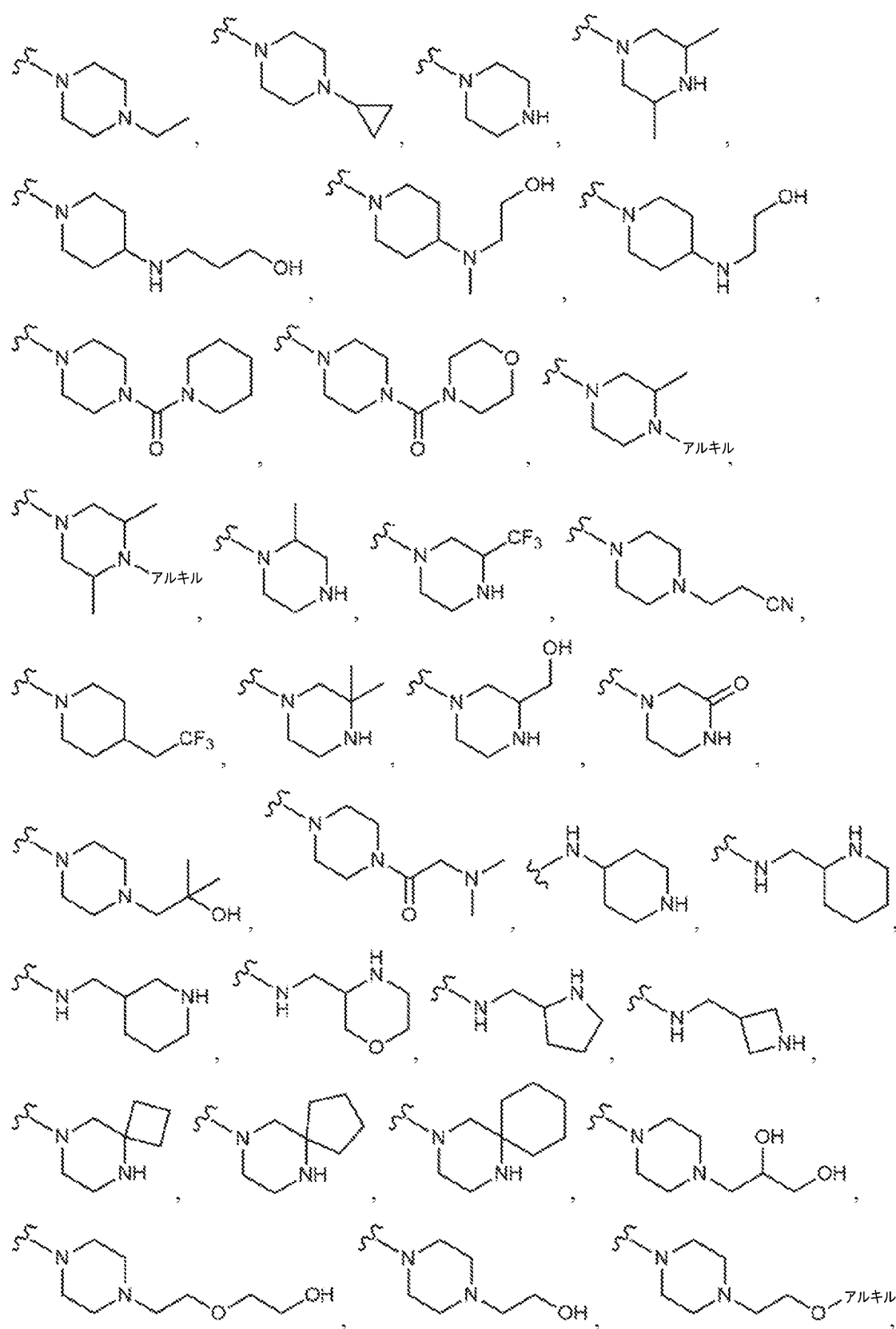


10

20

30

40



10

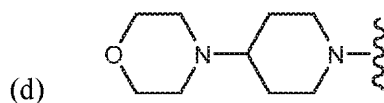
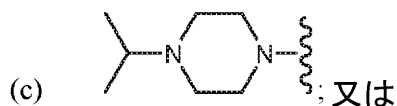
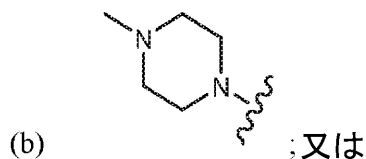
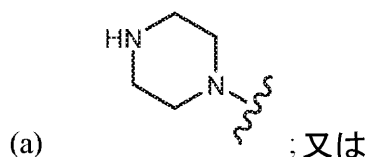
20

30

40

 $\mathbb{R}^2$ が、

【化 2 3】



10

20

である、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

異常細胞増殖と関連する障害を治療する方法であって、それを必要とする宿主に任意に薬学的に許容可能な担体中の請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物を有効量投与することを含む、方法。

【請求項 2 8】

前記宿主がヒトである、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記障害が炎症性障害である、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の方法。

30

【請求項 3 0】

前記障害が線維性障害である、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記障害が自己免疫障害である、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記障害が腫瘍である、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記障害が癌である、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記障害が関節リウマチである、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の方法。

40

【請求項 3 5】

癌又は異常細胞増殖の治療を受けているヒトにおける健常細胞に対する化学療法の影響を低減する方法であって、前記健常細胞が造血幹細胞又は造血前駆細胞であり、該方法が前記ヒトに任意に薬学的に許容可能な担体中の請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物を有効量投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

〔関連出願の相互参照〕

本出願は、2016年7月1日付で出願された米国仮特許出願第62／357, 630

50

号の利益を主張する。この出願の全体が全ての目的で引用することにより本明細書の一部をなす。

【0002】

本発明は、腫瘍及び癌を含むが、これらに限定されない細胞増殖の異常に関係する障害の治療のためのピリミジン系化合物の分野にある。

【背景技術】

【0003】

正常組織では、細胞増殖は概して、組織を補充する必要がある細胞に限られる。細胞は最終分化すると、特殊な機能を有し、それ以上分裂しない。殆どの組織は非分裂細胞から構成される。このため、正常な細胞増殖は、必要な細胞のみが分裂することを確実にする
10

【0004】

細胞周期と称される場合もある細胞分裂は、4つの段階：G₁期（DNA複製に必要とされる様々な酵素の合成）、S期（2つの同一の染色体の組を生じるDNA複製）、G₂期（微小管の生成を含む大幅なタンパク質合成）及びM期（核分裂、細胞質分裂及び新たな細胞膜の形成）を有する。細胞分裂は、細胞が、受容体タンパク質、炎症因子、並びにアポトーシス促進及び抗アポトーシスシグナルを介したものを含む多数の細胞外シグナルからの情報を解釈することを可能にする細胞シグナル伝達ネットワークの複雑な系も含む
20

【0005】

細胞増殖のプロセスが機能不全に陥った場合、良性腫瘍、新生物、腫瘍形成、発癌、自己免疫障害、炎症性障害、移植片対宿主拒絶反応及び線維性障害を含む様々な障害が生じる可能性がある。

【0006】

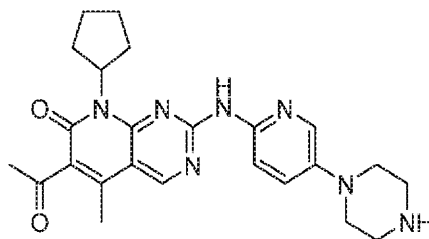
多数の広域スペクトル抗新生物剤（anti-neoplastic agents）が開発されている。パクリタキセルのような細胞骨格薬は、有糸細胞分裂を停止させるためにチューブリンを標的とし、卵巣、乳房、肺、脾臓及び精巣の腫瘍を含む様々な癌の治療に使用される（例えば、非特許文献1を参照されたい）。シスプラチン等の有機金属ベースの薬物はリンパ腫、
30

肉腫、胚細胞腫瘍、並びに膀胱癌、小細胞肺癌及び卵巣癌を含む幾つかの癌の治療に使用されている。シスプラチンは窒素塩基を結合し、最終的にアポトーシスにつながる大規模なDNA架橋を引き起こす能力を有する（例えば、非特許文献2を参照されたい）。インターカレーション剤及びアルキル化剤も様々な新生物の治療に臨床で広く使用されているが、これらの薬物と関連する全体的毒性が長期療法を必要とする患者についての重大な懸念を生じる。

【0007】

バルボシクリブ（PD-033299；Ibrance）がレトロゾールと組み合わせたエストロゲン陽性HER2陰性乳癌の治療のためにPfizerにより販売されている。この化合物はCDK4及びCDK6を阻害する。バルボシクリブの構造は以下の通りである：
40

【化1】

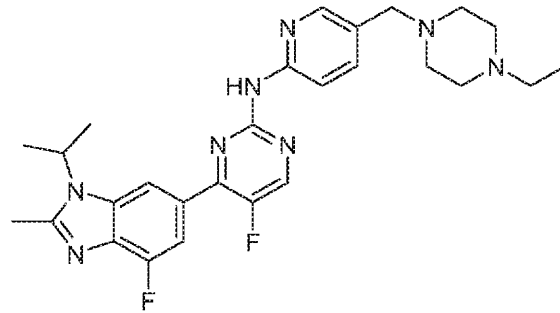


【0008】

アベマシクリブ（LY2835219）は、様々なタイプの癌の治療について現在ヒト
50

臨床試験中のCDK4/6阻害剤である。アベマシクリブはステージI-V非小細胞肺癌について；乳癌の女性についてフルベストラントと組み合わせた；また乳癌の第一選択治療についてアナストロゾール又はレトロゾールのいずれかと組み合わせた第3相試験中である。アベマシクリブの構造は以下の通りである：

【化2】

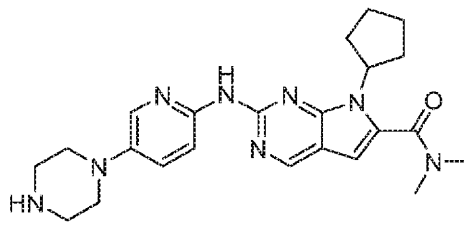


10

【0009】

リボシクリブ (Lee 011; Kisqali) は、幾つかの転移性乳癌のためのプロモターゼ阻害剤と組み合わせた使用が認可されたCDK4/6阻害剤であり、或る特定の他の腫瘍の治療について臨床試験中である。リボシクリブの構造は以下の通りである：

【化3】



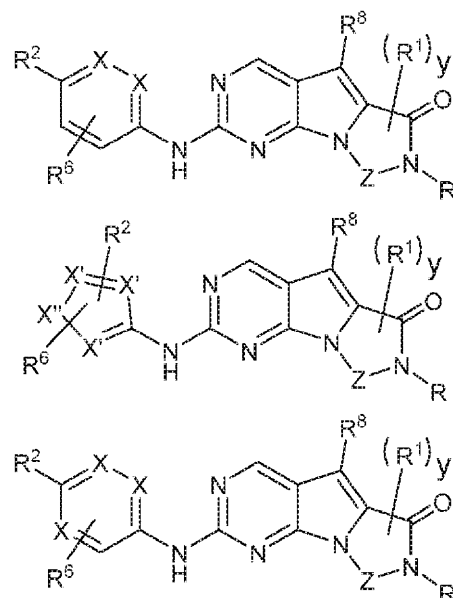
20

【0010】

様々な他のピリミジン系の薬剤が過剰増殖性疾患の治療のために開発されている。Tavares and Strumによって出願され、GI Therapeuticsに譲渡された特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献1、特許文献6、特許文献7、特許文献8及び特許文献9は、以下の式（可変部分はそれらの明細書中で規定される）のものを含むN-（ヘテロアリール）-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-アミンサイクリン依存性キナーゼ阻害剤群を記載している：

30

【化4】



40

50

【0011】

Tavaresによって出願され、同様にG1 Therapeuticsに譲渡された「ラクタムキナーゼ阻害剤 (Lactam Kinase Inhibitors)」と題する特許文献10、「ラクタムの合成 (Synthesis of Lactams)」と題する特許文献11、及び特許文献12は、N- (ヘテロアリール) -ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-アミンの合成及びラクタムキナーゼ阻害剤としてのそれらの使用を記載している。

【0012】

他の刊行物として以下が挙げられる。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献13は、ピリミジン系CDK4/6阻害剤を使用する、化学療法中に正常な細胞を保護する化合物及び方法を記載している。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献14はピリミジン系CDK4/6阻害剤を使用する、電離放射線に対して造血幹細胞及び前駆細胞を保護する化合物及び方法を記載している。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献15は、ピリミジン系CDK4/6阻害剤を使用する、異常な細胞増殖のHSPC温存治療を記載している。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献16は、非常に活性な抗新生物性及び抗増殖性のピリミジン系CDK4/6阻害剤を記載している。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献17は、放射線防護における使用に対する三環のピリミジン系CDK阻害剤を記載している。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献18は、化学療法中の細胞の保護に対する類似する三環のピリミジン系CDK阻害剤を記載している。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献19は、RB陽性の異常な細胞増殖のHSPC温存治療における使用に対する、類似する三環のピリミジン系CDK阻害剤を記載している。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献20は、抗新生物剤及び抗増殖剤としての使用に対する、類似する三環のピリミジン系CDK阻害剤を記載している。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献21は、他の抗新生物剤とのピリミジン系CDK4/6阻害剤の併用を記載している。Strum et al.によって出願され、G1 Therapeuticsに譲渡された特許文献22は、CDK4/6阻害剤及びトポイソメラーゼ阻害剤で特定のRb陰性癌を治療する化合物及び方法を記載している。

【0013】

特許文献23は、転移性乳癌の治療についてFDAによる迅速な認可を受け、現在PfizerによりIbrance (パルボシクリブ) として販売されている6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2- (5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ) -8H-ピリド- [2, 3-d] -ピリミジン-7-オン (PD0332991) を含む、CDK4/6に選択性を示すRb陽性癌の治療のための一連の2- (ピリジン-2-イルアミノ-ピリド [2, 3] ピリミジン-7-オンを特定している。

【0014】

VanderWel et al.は、ヨウ素含有ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (CKIA) を強力かつ選択的なCDK4阻害剤として記載している (非特許文献3を参照されたい)。

【0015】

Novartis AGによって出願された特許文献24は、ピロールピリミジン化合物をCDK阻害剤として記載している。同様にNovartisによって出願された特許文献25は、CDK4/6阻害活性を有するピロールピリミジンを記載している。

【0016】

Johnson et al.は、CDK4/6阻害剤である6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2- (5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ) -8H-ピリド- [2, 3-d] -ピリミジン-7-オン (PD0332991) 及び2-ブromo-1, 1, 3-ジヒドロ-5H-インドロ [2, 3-a] ピロロ [3, 4] カルバゾール-5, 6-ジオン (2BrIC) を用いたCDK4/6の薬理的阻害がCDK4/6依存性

細胞株において I R 保護特性を示すことを報告している（非特許文献 4）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0017】

【特許文献 1】米国特許第 8, 822, 683 号

【特許文献 2】米国特許第 8, 598, 197 号

【特許文献 3】米国特許第 8, 598, 186 号

【特許文献 4】米国特許第 8, 691, 830 号

【特許文献 5】米国特許第 8, 829, 102 号

【特許文献 6】米国特許第 9, 102, 682 号

【特許文献 7】米国特許第 9, 499, 564 号

【特許文献 8】米国特許第 9, 481, 591 号

【特許文献 9】米国特許第 9, 260, 442 号

【特許文献 10】国際公開第 2013/148748 号（米国特許出願第 61/617, 657 号）

【特許文献 11】国際公開第 2013/163239 号（米国特許出願第 61/638, 491 号）

【特許文献 12】国際公開第 2015/061407 号

【特許文献 13】国際公開第 2014/144326 号

【特許文献 14】国際公開第 2014/144596 号

【特許文献 15】国際公開第 2014/144847 号

【特許文献 16】国際公開第 2014/144740 号

【特許文献 17】国際公開第 2015/161285 号

【特許文献 18】国際公開第 2015/161287 号

【特許文献 19】国際公開第 2015/161283 号

【特許文献 20】国際公開第 2015/161288 号

【特許文献 21】国際公開第 2016/040858 号

【特許文献 22】国際公開第 2016/040848 号

【特許文献 23】国際公開第 03/062236 号

【特許文献 24】国際公開第 2010/020675 号

【特許文献 25】国際公開第 2011/101409 号

【非特許文献】

【0018】

【非特許文献 1】Jordan, Wilson, Nature Reviews Cancer (2004) 4: 253-265

【非特許文献 2】Siddick, Oncogene (2003) 22: 7265-7279

【非特許文献 3】VanderWel et al., J. Med. Chem. 48 (2005) 2371-2387

【非特許文献 4】Johnson et al. Mitigation of hematological radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. J Clin. Invest. 2010; 120(7): 2528-2536

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

腫瘍又は癌を含む異常細胞増殖と関連する障害を治療する更なる化合物が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0020】

抗癌活性及び抗腫瘍活性を含む有利な抗増殖活性を有する化合物が提示される。この発見に基づく、腫瘍又は癌を含む増殖性障害を有する患者を治療するための化合物、及び任意に薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物の 1 つ又は組合せを、それを必要とする患者に有効量投与することを含む、腫瘍又は癌を含む増殖性障害を有する患

10

20

30

40

50

者を治療する方法が提示される。或る特定の実施の形態では、抗増殖性障害は良性腫瘍、新生物、腫瘍、癌、自己免疫障害、炎症性障害、移植片対宿主拒絶反応及び線維性障害から選択される。典型的な実施の形態では、患者はヒトである。

【0021】

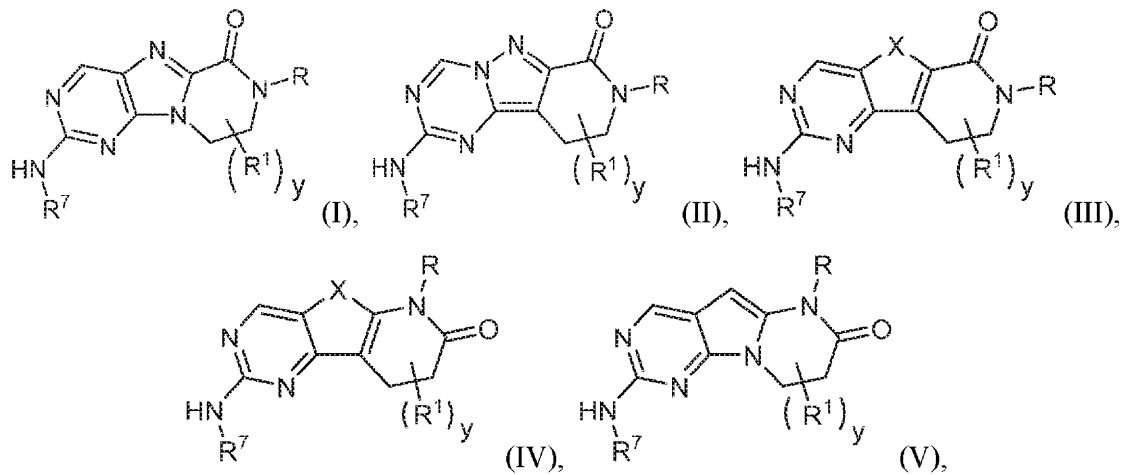
本発明は式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、式 I X、式 X、式 X I、式 X I I、式 X I I I、式 X I V、式 X V、式 X V I、式 X V I I、式 X V I I I、式 X I X、式 X X、式 X X I、式 X X I I 若しくは式 X X I I I の活性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは組成物を含む。一実施の形態では、活性化合物、又はその塩、組成物若しくはそのプロドラッグは、異常細胞増殖を伴う医学的障害の治療に使用される。

10

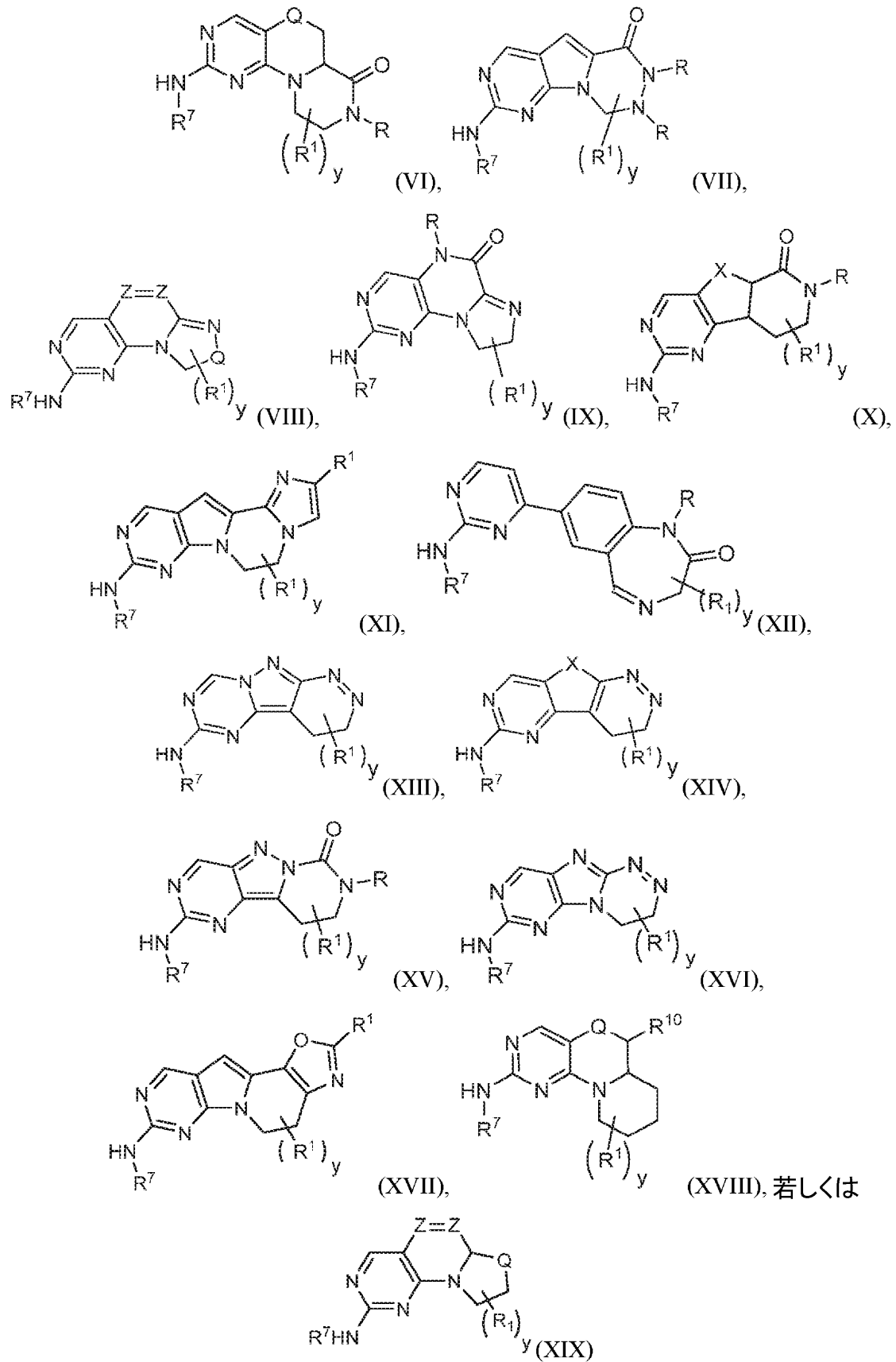
【0022】

本発明は式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、式 I X、式 X、式 X I、式 X I I、式 X I I I、式 X I V、式 X V、式 X V I、式 X V I I、式 X V I I I 若しくは式 X I X：

【化 5】



20



(式中、
 XはNH、NR⁹、S又はOであり、
 yは0、1、2、3又は4であり、
 mは0、1又は2であり、
 nは0、1又は2であり、

10

20

30

40

50

Zは独立してCH、CR⁹又はNであり、

QはCH₂又はCOであり、

Rは水素、C₁～C₆アルキル、－(C₀～C₂アルキル)(C₃～C₈カルボシクリル)、－(C₀～C₂アルキル)(C₃～C₈ヘテロシクリル)、－(C₀～C₂アルキル)(アリール)、－(C₀～C₂アルキル)(ヘテロアリール)、－COOアルキル、－COOアリールアルキル又は－COOHであり、

各R¹は独立してアルキル、アリール、シクロアルキル若しくはハロアルキルであり、ここで該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキル基は各々、鎖中に炭素の代わりにヘテロ原子O、N若しくはSを任意に含み、隣接した環原子若しくは同じ環原子上の2つのR¹が、それらが結合する環原子(複数の場合もある)と共に3員～8員の環を任意に形成し、若しくは隣接した環原子上の2つのR¹が、それらが結合する環原子(複数の場合もある)と共に6員のアリール環を任意に形成するか、

又はR¹は水素であり、

R²は－(アルキレン)_m－ヘテロシクロ(heterocyclo)、－(アルキレン)_m－ヘテロアリール、－(アルキレン)_m－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－C(O)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－C(O)－O－アルキル、－(アルキレン)_m－O－R⁵、－(アルキレン)_m－S(O)_n－R⁵、又は－(アルキレン)_m－S(O)_n－NR³R⁴であり、いずれも独立して、原子価によって許容される1つ以上のR^x基で任意に置換されてもよく、ここで、同じ又は隣接した原子に結合した2つのR^x基が任意に化合して環を形成してもよく、

R³及びR⁴はいずれの場合にも独立して、

(i) 水素、若しくは、

(ii) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル若しくはヘテロアリールアルキル(いずれも独立して、原子価によって許容される1つ以上のR^x基で任意に置換されてもよく、ここで、同じ又は隣接した原子に結合した2つのR^x基が任意に化合して環を形成してもよい)から選択されるか、又はR³及びR⁴が、それらが結合する窒素原子と共に化合して、独立して原子価によって許容される1つ以上のR^x基で任意に置換されるヘテロシクロ環を形成してもよく、ここで、同じ又は隣接した原子に結合した2つのR^x基が任意に化合して環を形成してもよく、

R⁵はいずれの場合にも独立して、

(i) 水素、又は、

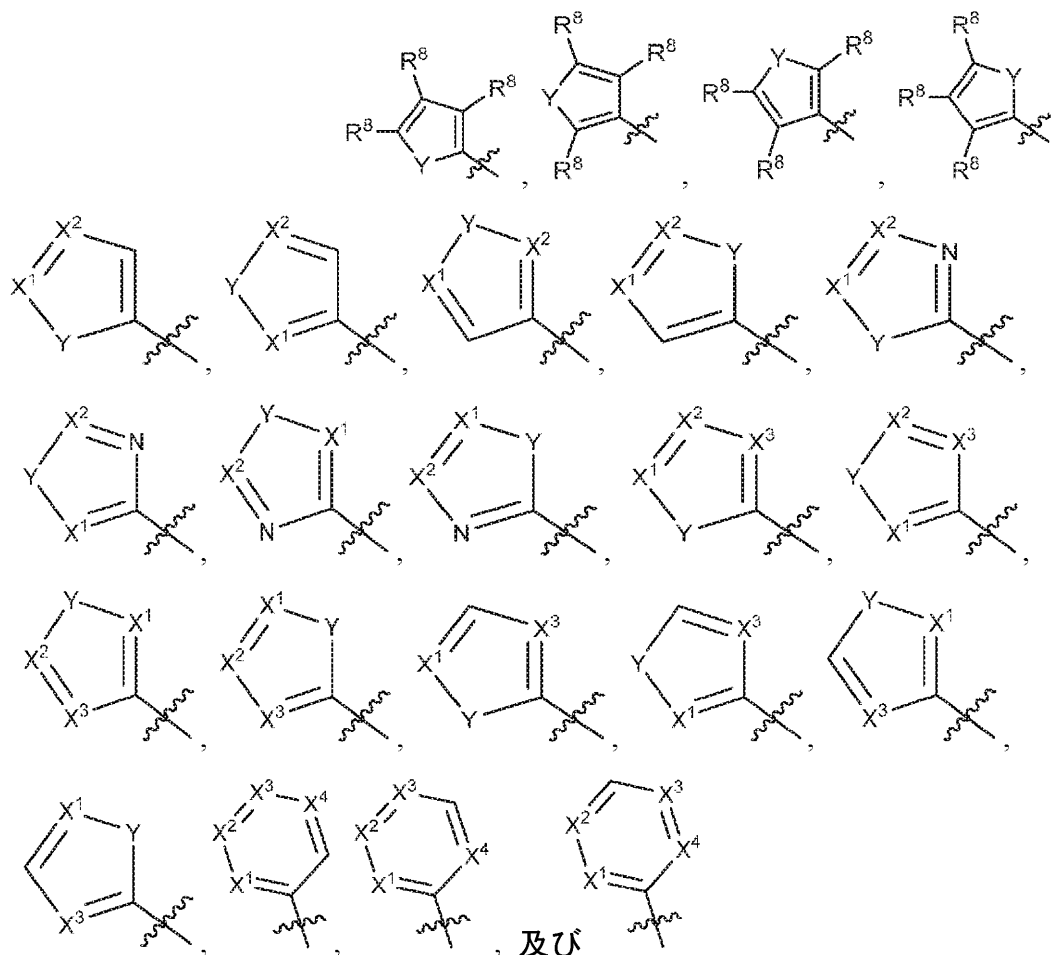
(ii) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル若しくはヘテロアリールアルキル(いずれも独立して、原子価によって許容される1つ以上のR^x基で任意に置換されてもよい)から選択され、

R^xはいずれの場合にも独立してハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、－(アルキレン)_m－OR⁵、－(アルキレン)_m－O－アルキレン－OR⁵、－(アルキレン)_m－S(O)_n－R⁵、－(アルキレン)_m－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－CN、－(アルキレン)_m－C(O)－R⁵、－(アルキレン)_m－C(S)－R⁵、－(アルキレン)_m－C(O)－OR⁵、－(アルキレン)_m－O－C(O)－R⁵、－(アルキレン)_m－C(S)－OR⁵、－(アルキレン)_m－C(O)－(アルキレン)_m－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－C(S)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(O)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(S)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(O)－R⁵、－(アルキレン)_m－N(R³)－C(S)－R⁵、－(アルキレン)_m－O－C(O)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－O－C(S)－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－SO₂－NR³R⁴、－(アルキレン)_m－N(R³)－SO₂－R⁵、－(アルキレン)_m－N(R³

) $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{S})-\text{OR}^5$ 又は $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{SO}_2-\text{R}^5$ から選択され、ここで該アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキル基は独立して、本明細書に記載されるように更に置換されてもよく、

R^6 はいずれの場合にも独立して水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルから選択され、

R^7 は、
【化 6】



から選択されるか、

又は R^7 はシクロアルキル、複素環及びアルキルから選択され、該シクロアルキル、複素環及びアルキル基は各々、アミノ、 $-\text{NHR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、ヒドロキシル、 OR^{14} 、 R^6 及び R^2 から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、

R^{14} 及び R^{15} は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{S})$ アルキル、アリール、 $-\text{SO}_2$ アルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから選択され、

Y は NH 、 O 、 S 又は NR^9 であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は独立して N 又は CR^8 であり、ここで X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の少なくとも 1 つが CR^8 であり、

R^8 はいずれの場合にも独立して R^6 及び R^2 から選択され、ここで 1 つの R^8 が R^2 であり、

R^9 は $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{S})$ アルキル、アルキル、アリール、

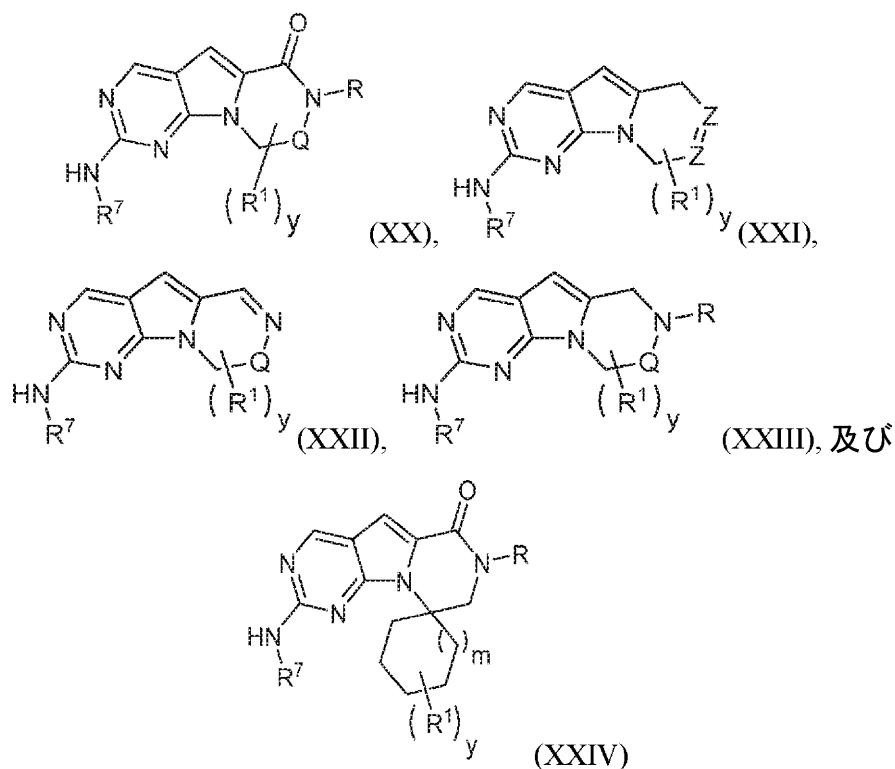
ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから選択され、
 R^{10} は水素、 $-COO$ アルキル、 $-COO$ アリールアルキル、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(S)$ アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから選択され、
 ここで、式VIIの化合物について y は0、1又は2である)の抗増殖性(抗新生物を含む)化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体、プロドラッグ及び/又は薬学的に許容可能な組成物を含む。

【0023】

付加的な態様では、本発明は式XX、式XXI、式XXII、式XXIII若しくは式XXIVの活性化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは組成物を含む。式XX、

10

【化7】



20

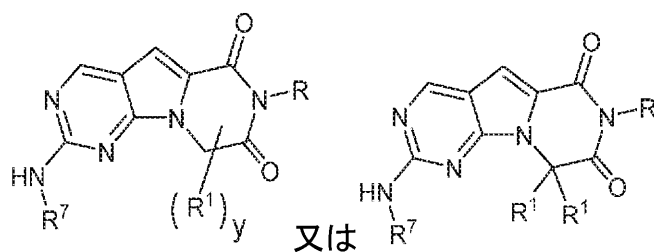
30

(式中、 m 、 R 、 R^1 、 R^7 、 Q 及び y は上記で規定される)を有する。

【0024】

一実施の形態では、式XXの化合物は、

【化8】



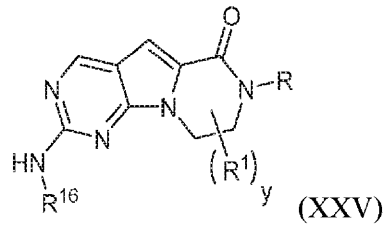
40

である。

【0025】

付加的な態様では、本発明は式XXV：

【化 9】

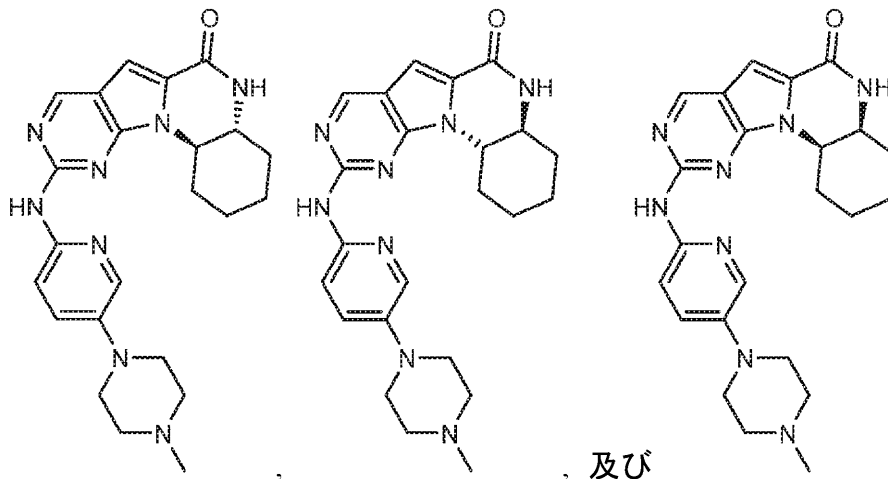


(式中、R、R¹、R²、R⁶及びyは上記で規定され、
 R¹⁶はシクロアルキル、複素環及びアルキルから選択され、該シクロアルキル、複素環
 及びアルキル基は各々、アミノ、-NHR¹⁴、-NR¹⁴R¹⁵、ヒドロキシル、OR¹⁴、R⁶及びR²から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、
 R¹⁴及びR¹⁵は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-C(O)H、
 -C(O)アルキル、-C(S)アルキル、アリール、-SO₂アルキル、ヘテロアリー
 ル、アリールアルキル及びヘテロアリーアルキルから選択される)の活性化合物を含む。

【0026】

代替的な実施の形態では、本発明の化合物は、

【化 10】

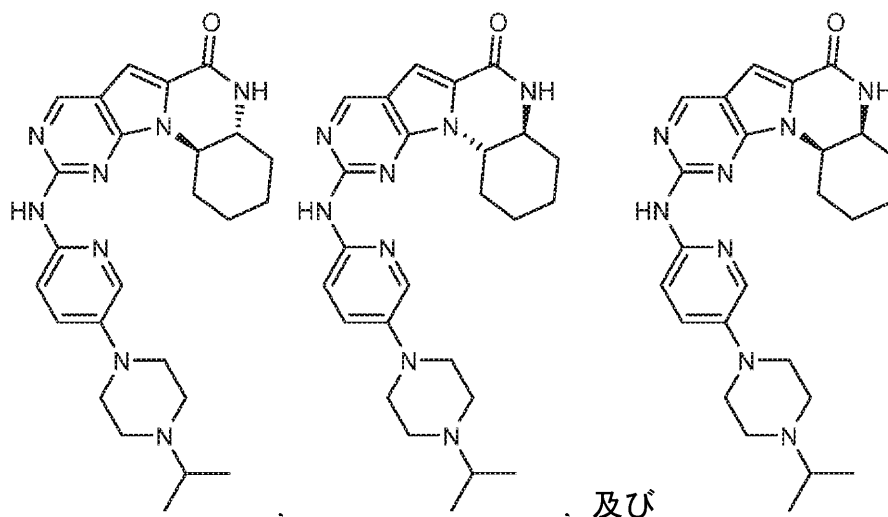


から選択される。

【0027】

別の代替的な実施の形態では、本発明の化合物は、

【化 11】

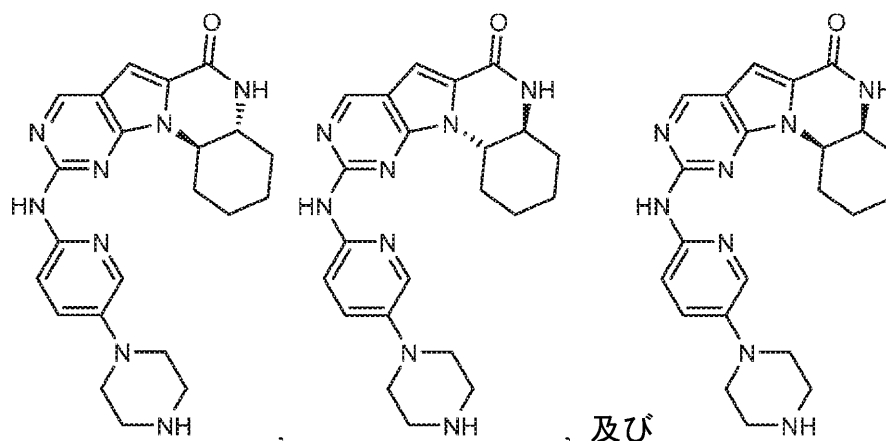


から選択される。

【0028】

別の代替的な実施の形態では、本発明の化合物は、

【化12】



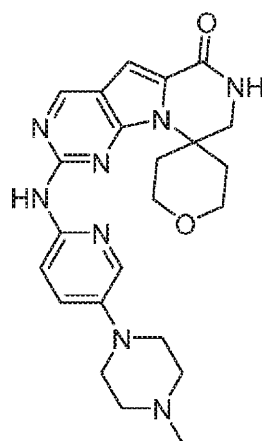
10

から選択される。

【0029】

代替的な実施の形態では、本発明の化合物は、

【化13】



20

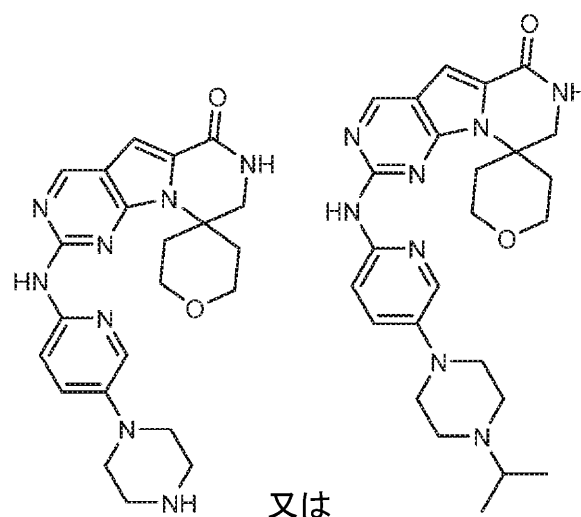
30

である。

【0030】

別の代替的な実施の形態では、本発明の化合物は、

【化14】



40

又は

である。

50

【0031】

これらの化合物は、治療を必要とする宿主、通例ヒトにおけるかかる病態の治療に使用することができる。

【0032】

一実施の形態では、活性化合物はサイクリン依存性キナーゼ（CDK）、例えばCDK 4及び／又はCDK 6の阻害剤として作用される。一態様では、化合物はCDK 4及び／又はCDK 6の選択的阻害剤である。別の実施の形態では、選択性はCDK 2よりもCDK 4及び／又はCDK 6に対するものである。これに基づいて、一実施の形態では、下記でより詳細に記載されるように、任意に薬学的に許容可能な担体中の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効量投与することを含む、CDK 4及び／又はCDK 6によって媒介される異常細胞増殖の障害を治療する方法が提供される。

10

【0033】

代替的な実施の形態では、下記でより詳細に記載されるように、任意に薬学的に許容可能な担体中の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効量投与することを含む、CDK 4及び／又はCDK 6によって媒介されない異常細胞増殖の障害を治療する方法が提供される。

【0034】

別の実施の形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効量投与することを含む、宿主における線維性障害を治療する方法が提供される。

20

【0035】

別の実施の形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効量投与することを含む、宿主における関節リウマチ又は乾癬を治療する方法が提供される。

【0036】

更に別の実施の形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効量投与することを含む、宿主における自己免疫障害を治療する方法が提供される。

【0037】

主要な実施の形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効量投与することを含む、宿主における腫瘍又は癌を治療する方法が提供される。本実施の形態の一態様では、癌はRb陽性の腫瘍又は癌である。本実施の形態の別の態様では、癌はRb陰性の腫瘍又は癌である。或る特定の態様では、癌は乳癌、前立腺癌（アンドロゲン耐性前立腺癌を含む）、子宮内膜癌、卵巣癌又は精巣癌等の別の生殖器系の癌、小細胞肺癌、膠芽腫、並びに頭部癌及び／又は頸部癌から選択される。

30

【0038】

また別の実施の形態では、本明細書に記載される活性化合物の1つ以上の組合せを別の活性化合物と組み合わせて又は交互に有効量投与することを含む、ヒト等の宿主における異常細胞増殖の障害を治療する方法が提供される。本発明の或る特定の態様では、第2の化合物は化学療法剤である。本実施の形態の別の態様では、第2の活性化合物は抗PD1、抗CTLA、抗LAG-3、抗Tim等の抗体、小分子、ペプチド、ヌクレオチド又は他の阻害剤（イピリムマブ（Yervoy）、ペムブロリズマブ（Keytruda）及びニボルマブ（Opdivo）を含むが、これらに限定されない）等のチェックポイント阻害剤を含むが、これらに限定されない免疫調節剤である。

40

【0039】

また別の実施の形態では、有効量の本明細書に記載される活性化合物の1つを乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌又は子宮癌等の女性生殖器系の異常組織の治療のためにSERM（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）、SERD（選択的エストロゲン受容体分解剤（degrader））、完全エストロゲン受容体分解剤、又は別の形態の部分若しくは完全エスト

50

ロゲンアンタゴニストを含むが、これらに限定されない有効量のエストロゲン阻害剤と組み合わせて又は交互に投与する。

【0040】

別の実施の形態では、有効量の本明細書に記載される活性化化合物の1つを前立腺癌又は精巣癌等の男性生殖器系の異常組織の治療のために選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的アンドロゲン受容体分解剤、完全アンドロゲン受容体分解剤、又は別の形態の部分若しくは完全アンドロゲンアンタゴニストを含むが、これらに限定されない有効量のアンドロゲン（テストステロン等）阻害剤と組み合わせて又は交互に投与する。一実施の形態では、前立腺癌又は精巣癌はアンドロゲン耐性である。

【0041】

一実施の形態では、本明細書に記載される化合物はサイクリン依存性キナーゼを阻害する。例えば、本発明に記載される化合物は、被験体のCDK複製依存性健常細胞、例えばHSPC又は腎上皮細胞に対して用量依存的なG1停止効果をもたらす。本明細書で提供される方法は化学療法剤への曝露中、例えばDNA損傷性化学療法剤が被験体においてCDK複製依存性健常細胞に対してDNA損傷効果が可能な期間中に標的CDK複製依存性健常細胞に対して化学保護をもたらすのに十分である。

【0042】

一実施の形態では、本明細書に記載される化合物又は方法の使用を顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、トロンボポエチン、インターロイキン（IL）-12、スチール因子（steel factor）及びエリトロポエチン（EPO）、又はそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない造血成長因子の使用と組み合わせる。一実施の形態では、化合物を造血成長因子の投与の前に投与する。一実施の形態では、造血成長因子の投与は、HSPCに対する化合物の効果が消失するようなタイミングで行われる。

【0043】

このため、本発明は少なくとも以下の特徴を含む：

（a）本明細書に記載される本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグ、

（b）腫瘍又は癌を含む異常細胞増殖の障害の治療に有用な本明細書に記載される本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグ、

（c）腫瘍又は癌等の異常細胞増殖の障害の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグの使用、

（d）本明細書に記載される本発明の化合物を製造に使用することを特徴とする、腫瘍又は癌を含む異常細胞増殖の障害を治療する治療的使用を対象とする薬剤を製造する方法、

（e）本明細書に記載される癌のいずれかを含む癌の治療に有用な本明細書に記載される本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグ、

（f）本明細書に記載される癌のいずれかを含む癌の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグの使用、

（g）本明細書に記載される本発明の化合物を製造に使用することを特徴とする、本明細書に記載される癌のいずれかを含む癌を治療する治療的使用を対象とする薬剤を製造する方法、

（h）本明細書に記載される腫瘍のいずれかを含む腫瘍の治療に有用な本明細書に記載される本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグ、

（i）本明細書に記載される腫瘍のいずれかを含む腫瘍の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグの使用、

（j）本明細書に記載される本発明の化合物を製造に使用することを特徴とする、本明細書に記載される腫瘍のいずれかを含む腫瘍を治療する治療的使用を対象とする薬剤を製造する方法、

（k）線維性障害の治療に有用な本明細書に記載される本発明の化合物、並びにその薬

10

20

30

40

50

学的に許容可能な塩及びプロドラッグ、

(l) 線維性障害の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグの使用、

(m) 本明細書に記載される本発明の化合物を製造に使用することを特徴とする、線維性障害を治療する治療的使用を対象とする薬剤を製造する方法、

(n) 自己免疫障害又は炎症性障害の治療に有用な本明細書に記載される本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグ、

(o) 自己免疫障害又は炎症性障害の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグの使用、

(p) 本明細書に記載される本発明の化合物を製造に使用することを特徴とする、自己免疫障害又は炎症性障害を治療する治療的使用を対象とする薬剤を製造する方法、

(q) 効果的な宿主治療量 (host-treating amount) の本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを薬学的に許容可能な担体又は希釈剤と共に含む医薬配合物、

(r) ラセミ体を含む鏡像異性体又はジアステレオマー (適切な場合) の混合物としての本明細書に記載される本発明の化合物、

(s) 単離された鏡像異性体又はジアステレオマー (すなわち、85%、90%、95%、97%又は99%超純粋) を含む鏡像異性体として又はジアステレオマーとして (適切な場合) 濃縮された形態の本明細書に記載される本発明の化合物、並びに、

(t) 本明細書に記載される本発明の化合物を有効量含有する治療製品を調製するプロセス、

(u) 化学保護に有用な本明細書に記載される本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグ、

(v) 化学保護のための薬剤の製造における本発明の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグの使用、並びに、

(w) 本明細書に記載される本発明の化合物を製造に使用することを特徴とする、化学保護の治療的使用を対象とする薬剤を製造する方法。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】対照、化合物30、化合物36、化合物37、化合物38、化合物39、化合物40及び化合物41の投与後のアポトーシス細胞の相対量を測定する方法としてのDNA含量が2N未満の細胞、G0-G1期の細胞、S期の細胞及びG2-M期の細胞の集団を示す棒グラフである。化合物の番号並びに μM 及び nM で測定される用量をx軸に示し、パーセントで測定される細胞集団をy軸に示す。

【図2】対照、化合物31、化合物33及び化合物34の投与後のアポトーシス細胞の相対量を測定する方法としてのDNA含量が2N未満の細胞、G0-G1期の細胞、S期の細胞及びG2-M期の細胞の集団を示す棒グラフである。化合物の番号並びに μM 及び nM で測定される用量をx軸に示し、パーセントで測定される細胞集団をy軸に示す。

【図3】式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV及び式XXVを示す図である。

【図4】対照及び化合物28の投与後のアポトーシス細胞の相対量を測定する方法としてのDNA含量が2N未満の細胞、G0-G1期の細胞、S期の細胞及びG2-M期の細胞の集団を示す棒グラフである。化合物28への曝露後のアポトーシス細胞の集団は、投与した全用量で70%を超えていた。アッセイはHs68細胞の集団中で行った。*はイベント数2000超である。化合物の番号並びに μM 及び nM で測定される用量をx軸に示し、パーセントで測定される細胞集団をy軸に示す。

【発明を実施するための形態】

【0045】

I. 化合物

一実施形態では、任意にその薬学的に許容可能な組成物を形成するための薬学的に許容

10

20

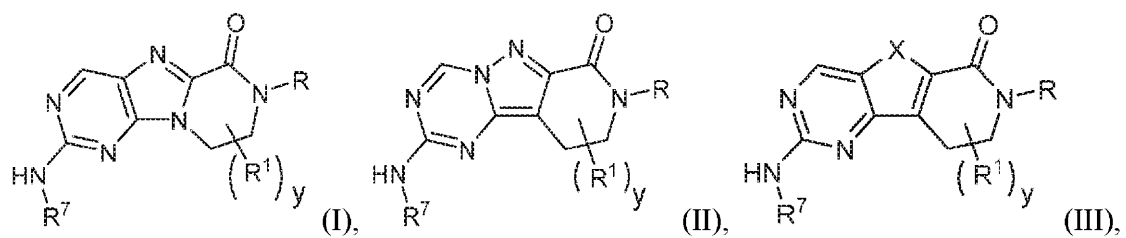
30

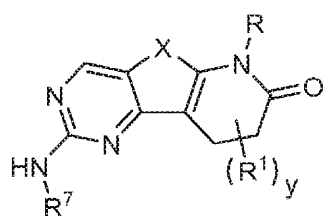
40

50

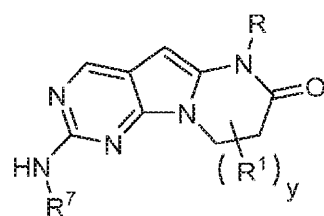
可能な担体中の式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 V I、式 V I I、式 V I I I、式 I X、式 X、式 X I、式 X I I、式 X I I I、式 X I V、式 X V、式 X V I、式 X V I I、式 X V I I I又は式 X I X：

【化 1 5】

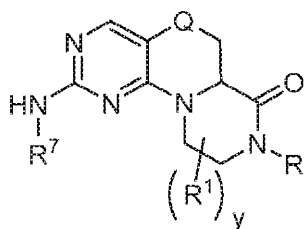




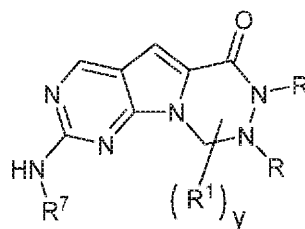
(IV),



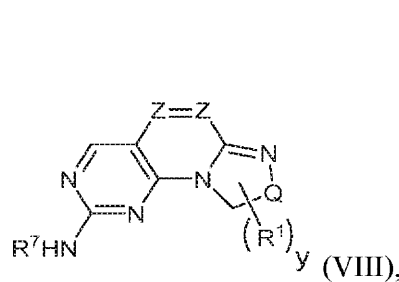
(V),



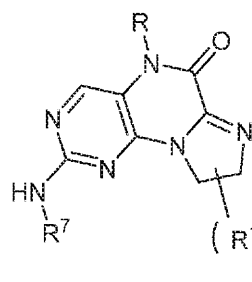
(VI),



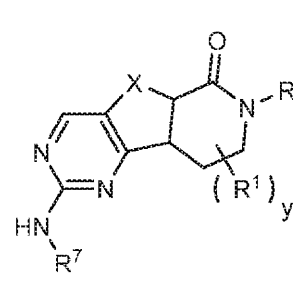
(VII),



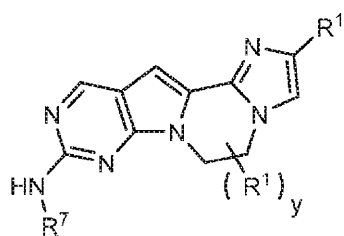
(VIII),



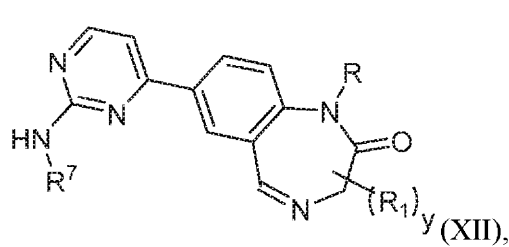
(IX),



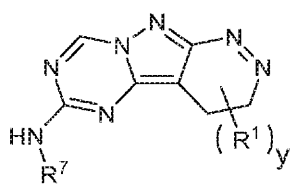
(X),



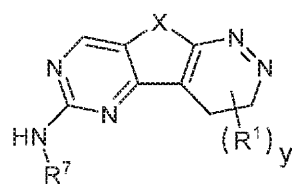
(XI),



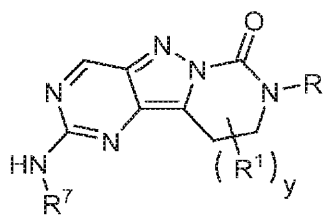
(XII),



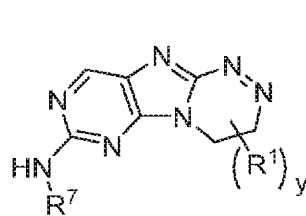
(XIII),



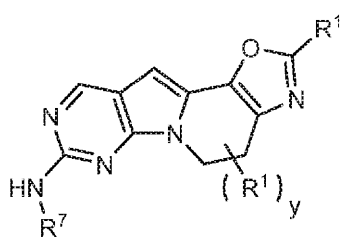
(XIV),



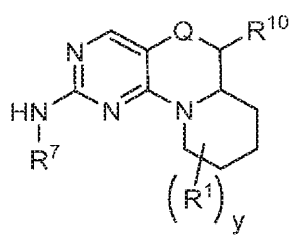
(XV),



(XVI),



(XVII),



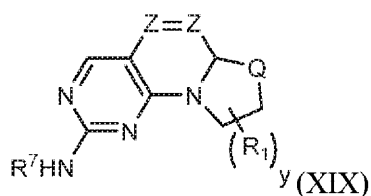
(XVIII), 及び

10

20

30

40



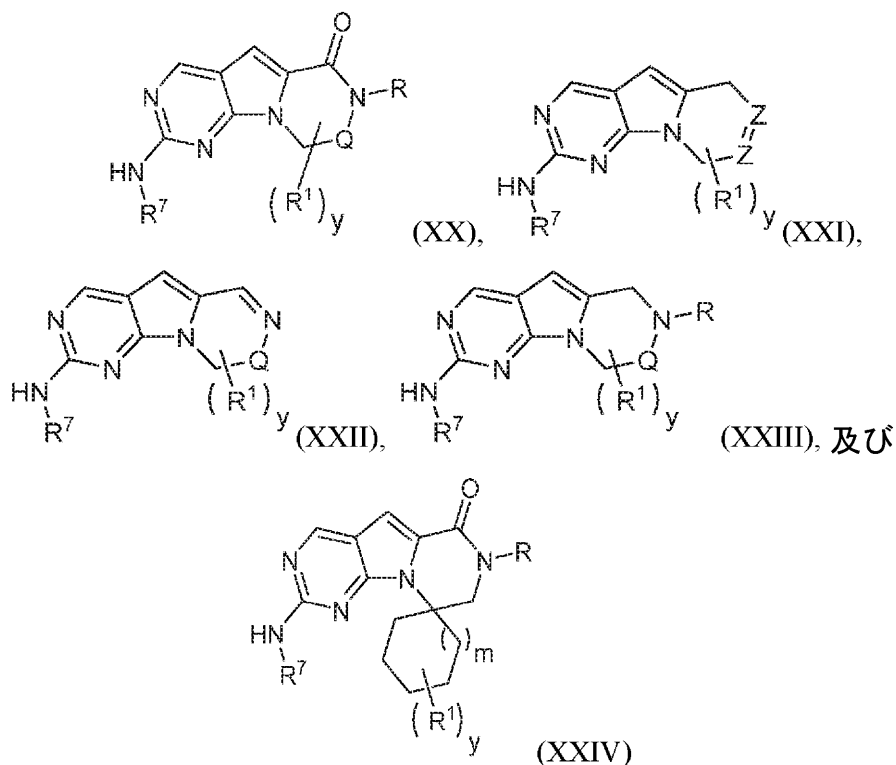
(式中、可変部分は上記の発明の概要の項で規定される通りである)の化合物、又は薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグが提供される。

【0046】

代替的な実施形態では、その薬学的に許容可能な組成物を形成するための、任意に薬学的に許容可能な担体中の式XX、式XXI、式XXII、式XXIII又は式XXIV：

10

【化16】



20

30

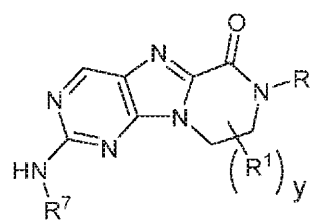
(式中、可変部分は上記の発明の概要の項で規定される通りである)の化合物、又は薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグが提供される。

【0047】

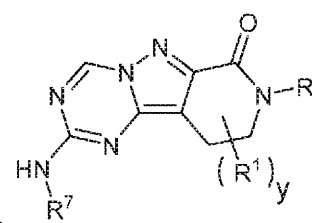
別の実施形態では、その薬学的に許容可能な組成物を形成するための、任意に薬学的に許容可能な担体中の式I-1、式II-1、式III-1、式IV-1、式V-1、式VI-1、式VII-1、式VIII-1、式IX-1、式X-1、式XI-1、式XII-1、式XIII-1、式XIV-1、式XV-1、式XVI-1、式XVII-1、式XVIII-1、式XIX-1、式XX-1、式XXI-1、式XXII-1、式XXIII-1、式XXIV-1又は式XXV-1：

40

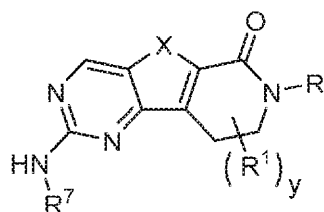
【化 17】



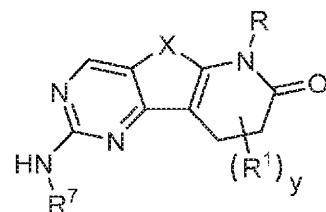
(I-1),



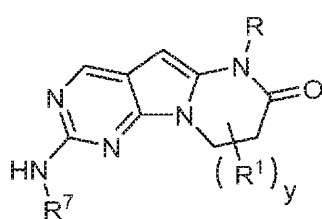
(II-1),



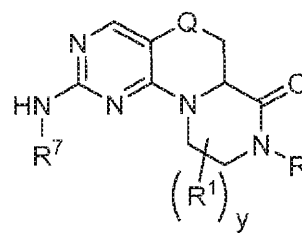
(III-1),



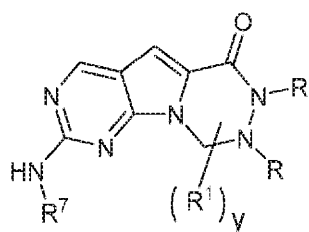
(IV-1),



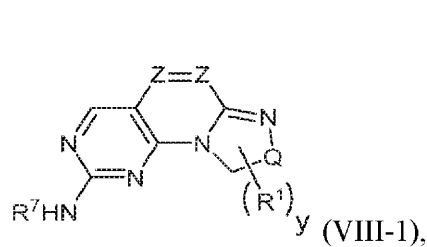
(V-1),



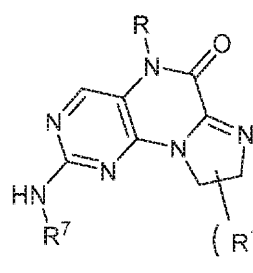
(VI-1),



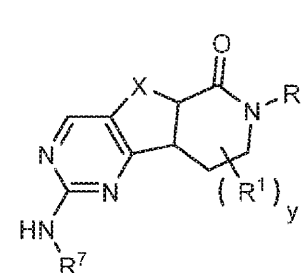
(VII-1),



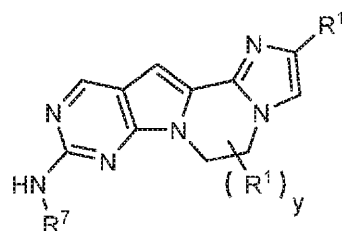
(VIII-1),



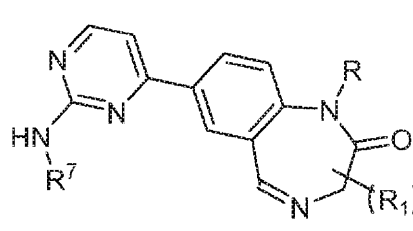
(IX-1),



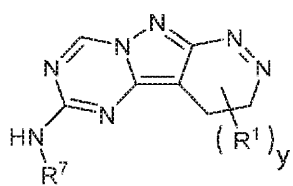
(X-1),



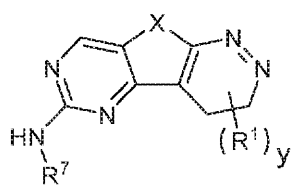
(XI-1),



(XII-1),



(XIII-1),



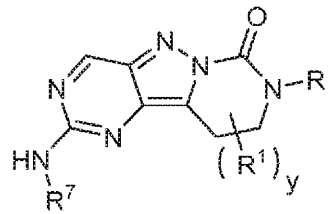
(XIV-1),

10

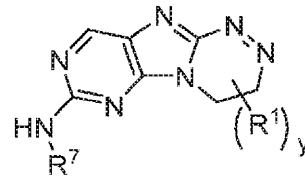
20

30

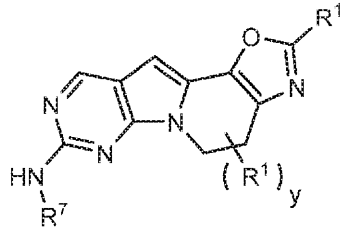
40



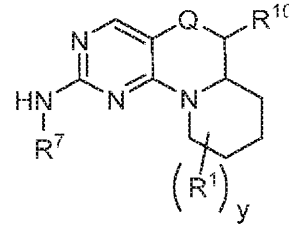
(XV-1),



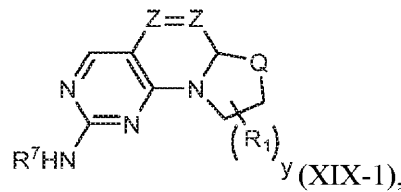
(XVI-1),



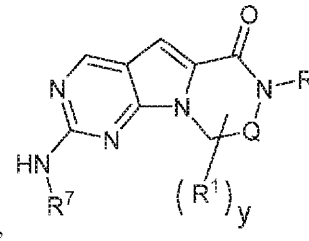
(XVII-1),



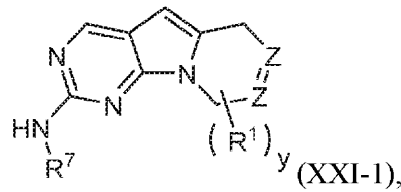
(XVIII-1),



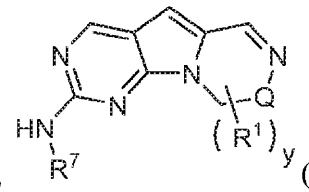
(XIX-1),



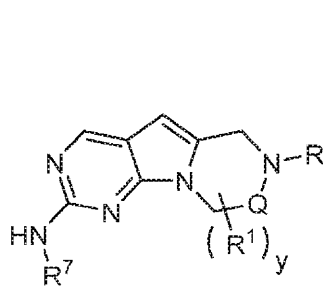
(XX-1),



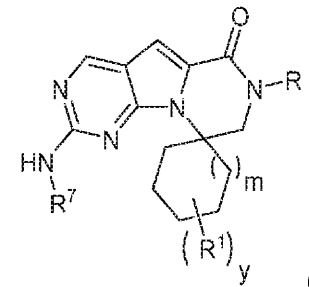
(XXI-1),



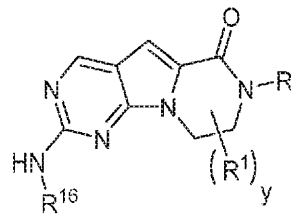
(XXII-1),



(XXIII-1),



(XXIV-1), 若しくは



(XXV-1),

(式中、

XはNH、NR⁹、S又はOであり、

yは0、1、2、3又は4であり、

mは0、1又は2であり、

nは0、1又は2であり、

Zは独立してCH、CR⁹又はNであり、

QはCH₂又はCOであり、

Rは水素、C₁～C₆アルキル、－(C₀～C₂アルキル)(C₃～C₈カルボシクリル)、－(C₀～C₂アルキル)(C₃～C₈ヘテロシクリル)、－(C₀～C₂アルキル)(アリール)、－(C₀～C₂アルキル)(ヘテロアリール)、－COOアルキル、－COOアリールアルキル又は－COOHであり、

10

20

30

40

50

各 R^1 は独立してアルキル、アリール、シクロアルキル若しくはハロアルキルであり、ここで該アルキル、シクロアルキル及びハロアルキル基は各々、鎖中に炭素の代わりにヘテロ原子 O、N 若しくは S を任意に含み、隣接した環原子若しくは同じ環原子上の 2 つの R^1 が、それらが結合する環原子（複数の場合もある）と共に 3 員～8 員の環を任意に形成し、若しくは隣接した環原子上の 2 つの R^1 が、それらが結合する環原子（複数の場合もある）と共に 6 員のアリール環を任意に形成するか、

又は R^1 は水素であり、

R^2 は $-(\text{アルキレン})_m-\text{ヘテロシクロ}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^5$ 又は $-(\text{アルキレン})_m-\text{S}(\text{O})_n-\text{NR}^3\text{R}^4$ であり、いずれも独立して、原子価によって許容される 1 つ以上の R^x 基で任意に置換されてもよく、ここで、同じ又は隣接した原子に結合した 2 つの R^x 基が任意に化合して環を形成してもよく、

R^3 及び R^4 はいずれの場合にも独立して、

(i) 水素、若しくは、

(ii) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル若しくはヘテロアリールアルキルであるか、又は R^3 及び R^4 が、それらが結合する窒素原子と共に化合してヘテロシクロ環を形成してもよく、

R^5 は独立して、

(i) 水素、又は、

(ii) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル若しくはヘテロアリールアルキルであり、

R^x はいずれの場合にも独立してハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{O}-\text{アルキレン}-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{CN}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(\text{S})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(\text{S})-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(\text{O})-(\text{アルキレン})_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{S})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{SO}_2-\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{S})-\text{OR}^5$ 又は $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^3)-\text{SO}_2-\text{R}^5$ から選択され、

R^6 はいずれの場合にも独立して水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルから選択され、

R^7 は、

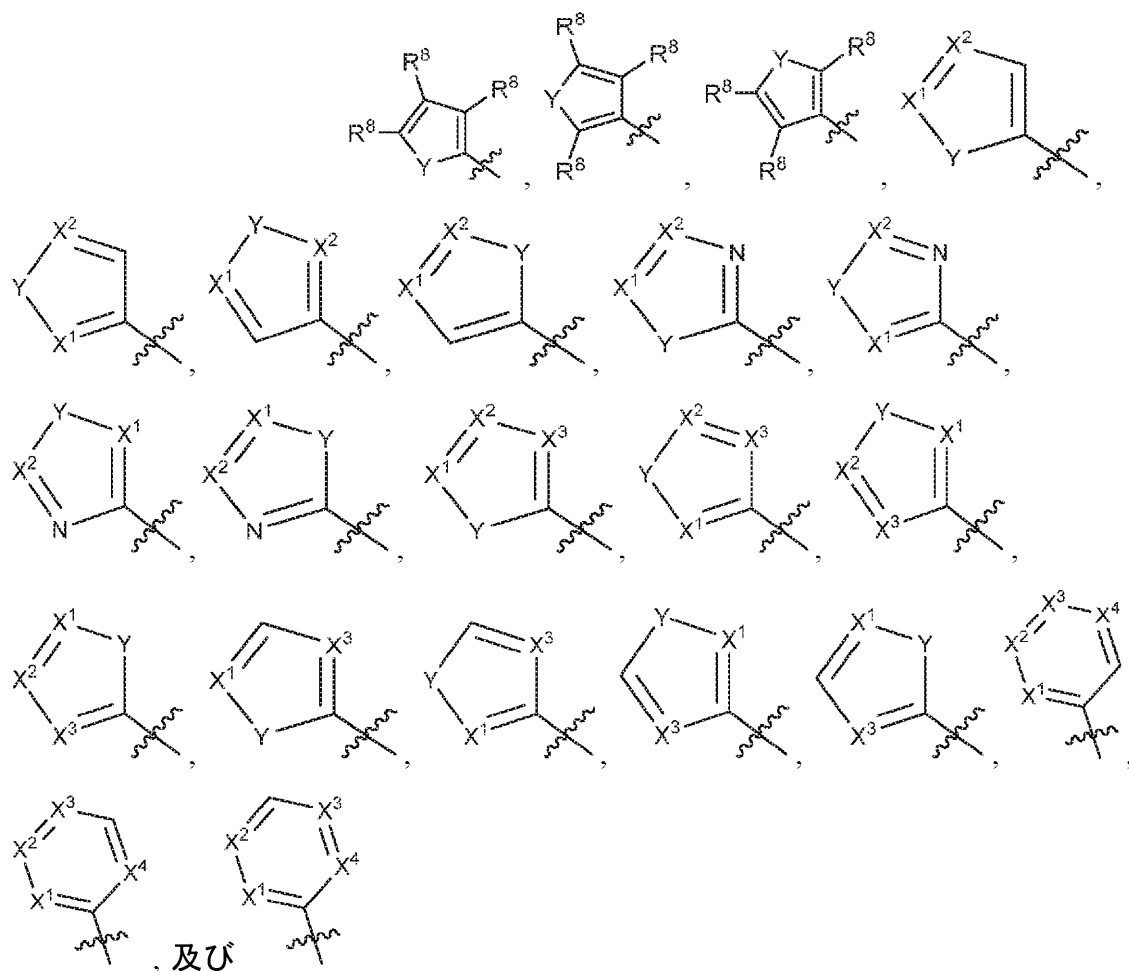
10

20

30

40

【化 18】



10

20

から選択されるか、

又は R^7 はシクロアルキル、複素環及びアルキルから選択され、該シクロアルキル、複素環及びアルキル基は各々、アミノ、 $-NHR^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、ヒドロキシル、 OR^{14} 、 R^6 及び R^2 から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、

R^{14} 及び R^{15} は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(S)$ アルキル、アリール、 $-SO_2$ アルキル、ヘテロアリール、アリーラルキル及びヘテロアリーラルキルから選択され、

R^{16} はシクロアルキル、複素環及びアルキルから選択され、該シクロアルキル、複素環及びアルキル基は各々、アミノ、 $-NHR^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、ヒドロキシル、 OR^{14} 、 R^6 及び R^2 から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、

Y は NH 、 O 、 S 又は NR^9 であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は独立して N 又は CR^8 であり、ここで X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 の少なくとも 1 つが CR^8 であり、

R^8 はいずれの場合にも独立して R^6 及び R^2 から選択され、ここで 1 つの R^8 が R^2 であり、

R^9 は $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(S)$ アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーラルキル及びヘテロアリーラルキルから選択され、

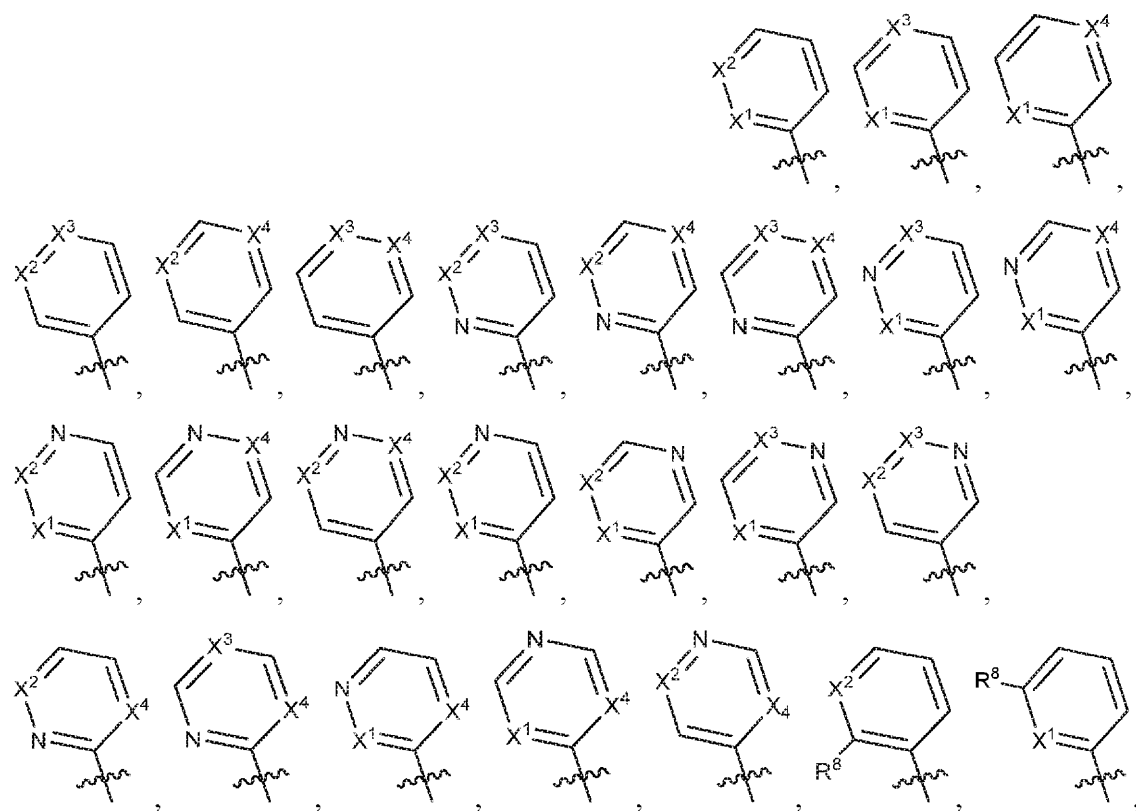
R^{10} は水素、 $-COO$ アルキル、 $-COO$ アリーラルキル、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(S)$ アルキル、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーラルキル及びヘテロアリーラルキルから選択され、

ここで、式 VI の化合物について y は 0、1 又は 2 である) の化合物、又は薬学的に許容可能な塩、 N -オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグが提供される。

【0048】

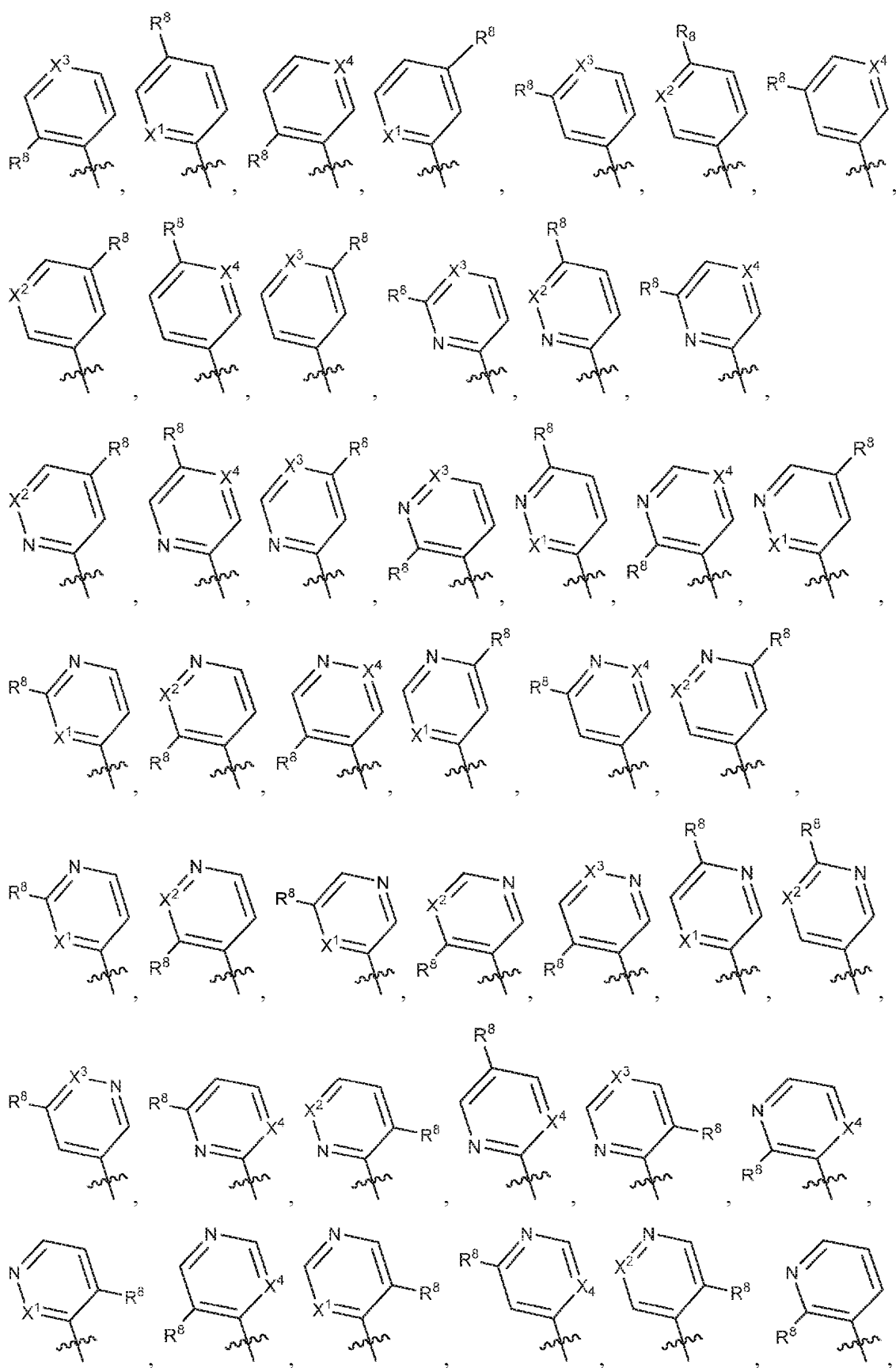
50

付加的な実施形態では、 R^7 は、
【化 19】



10

20

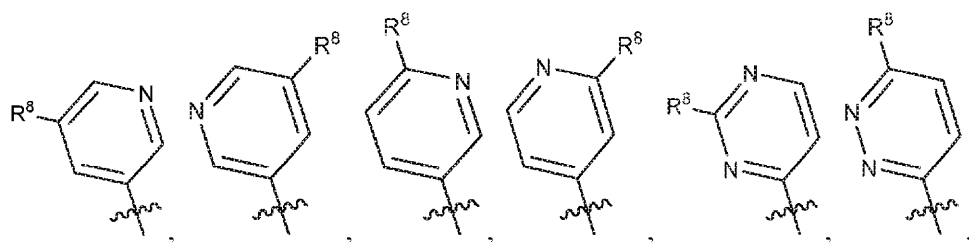
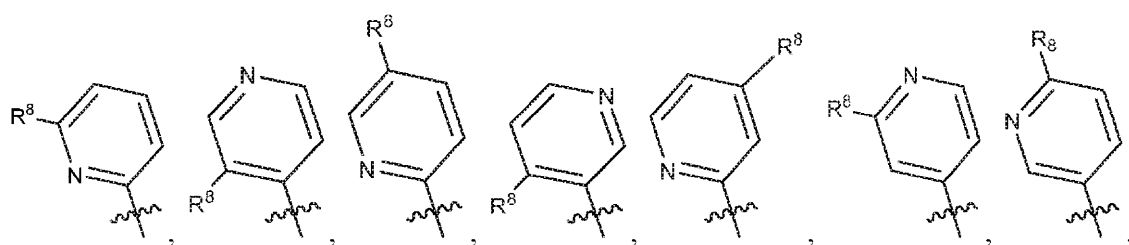


10

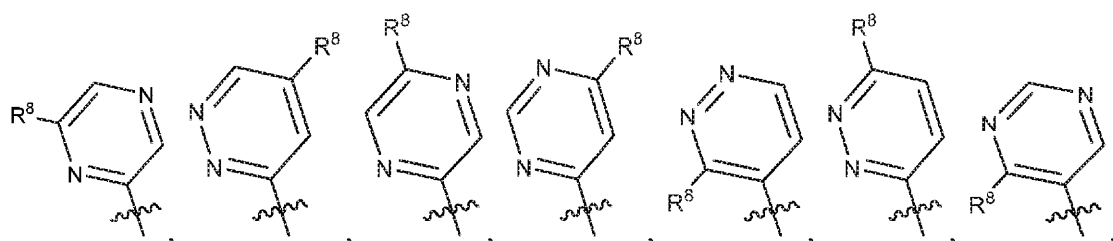
20

30

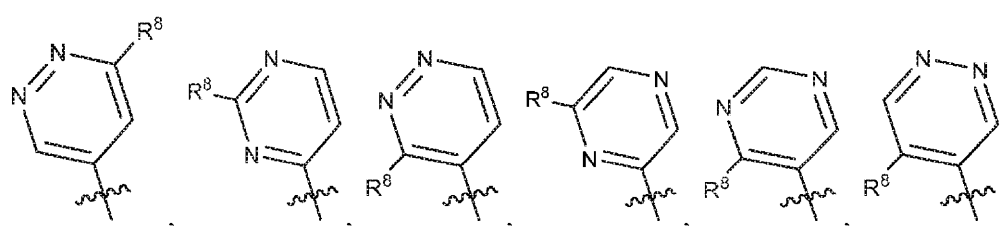
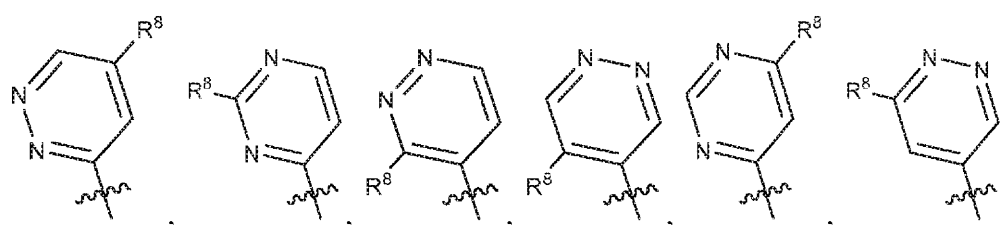
40



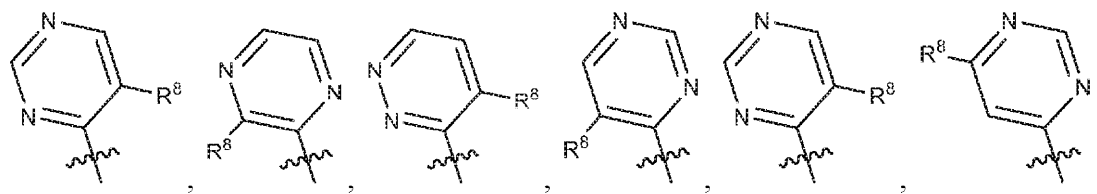
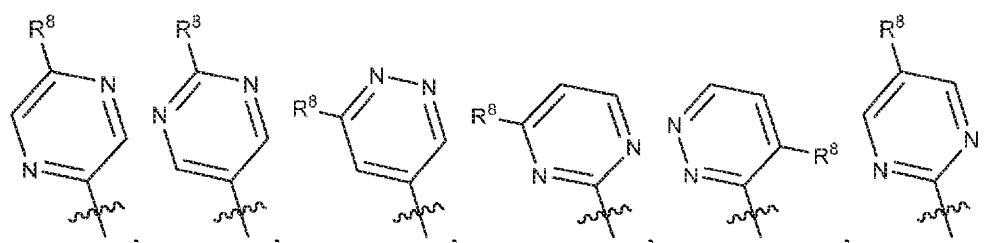
10



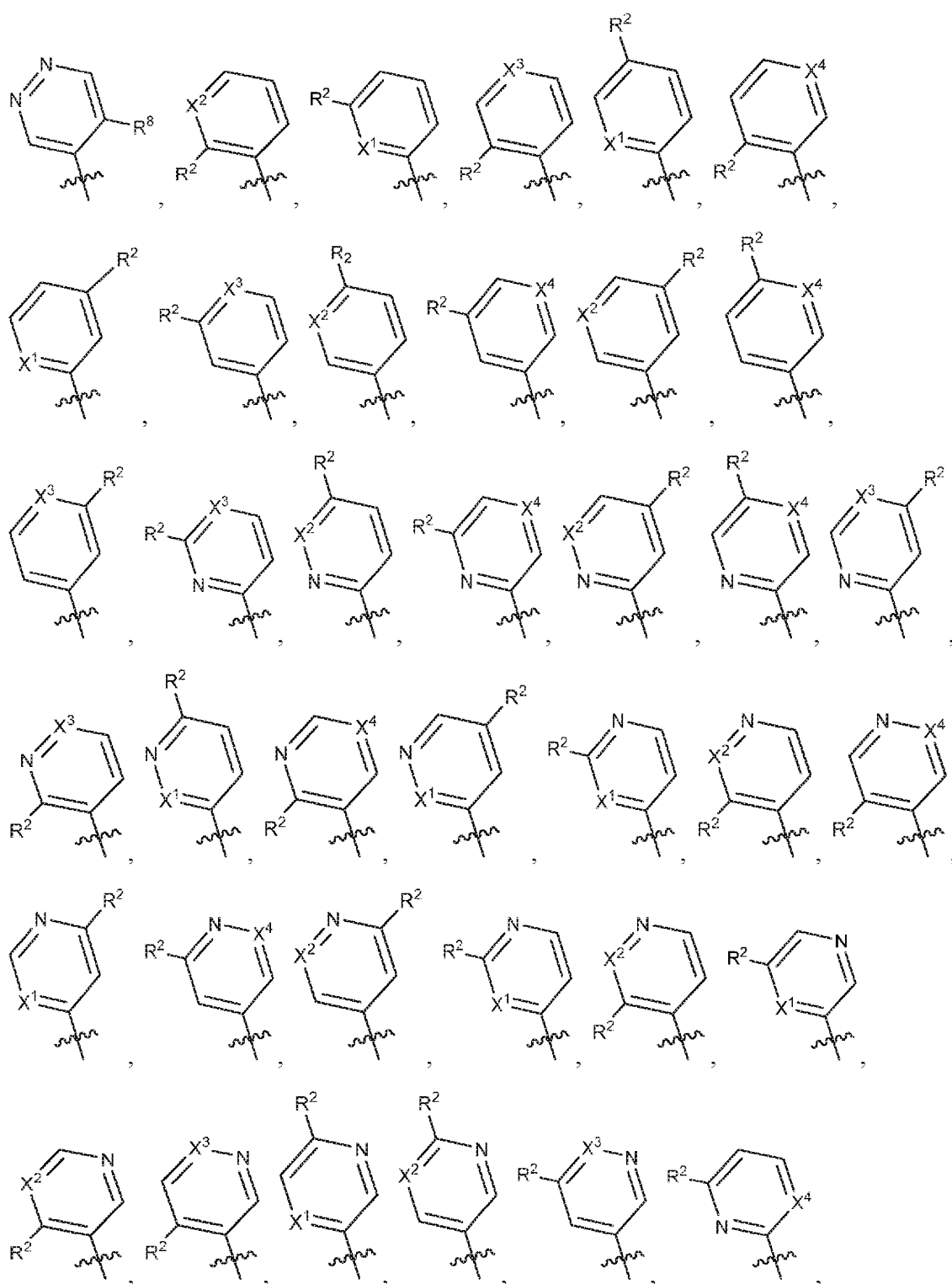
20

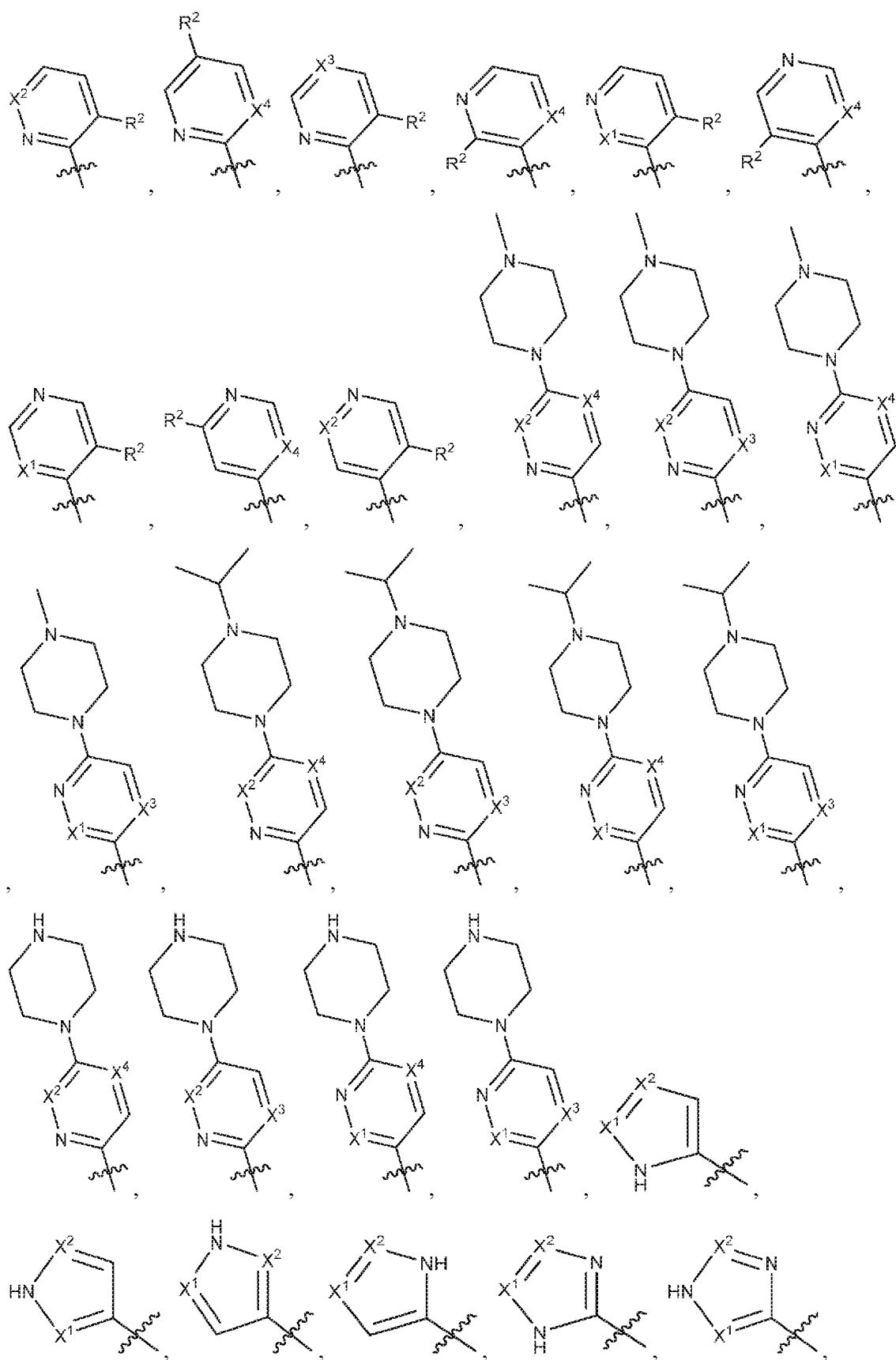


30



40



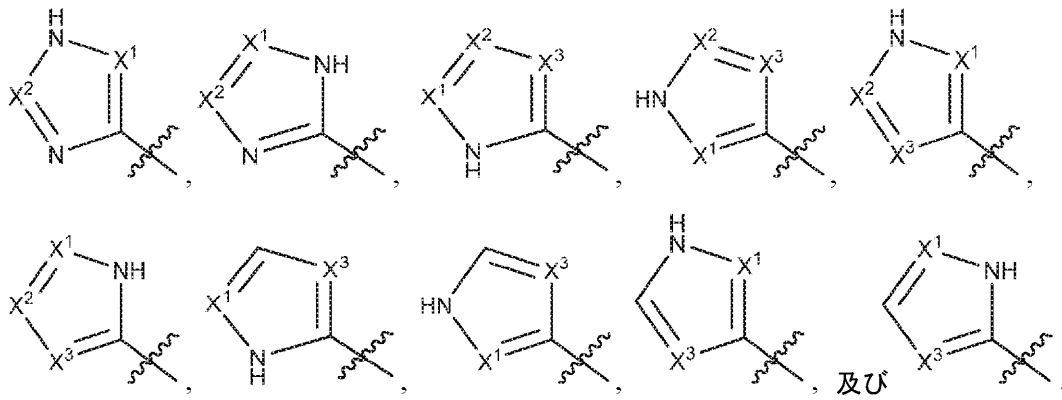


10

20

30

40

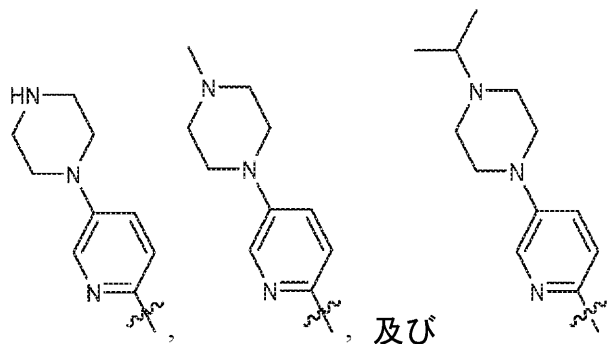


から選択される。

【0049】

付加的な実施形態では、 R^7 は、

【化20】



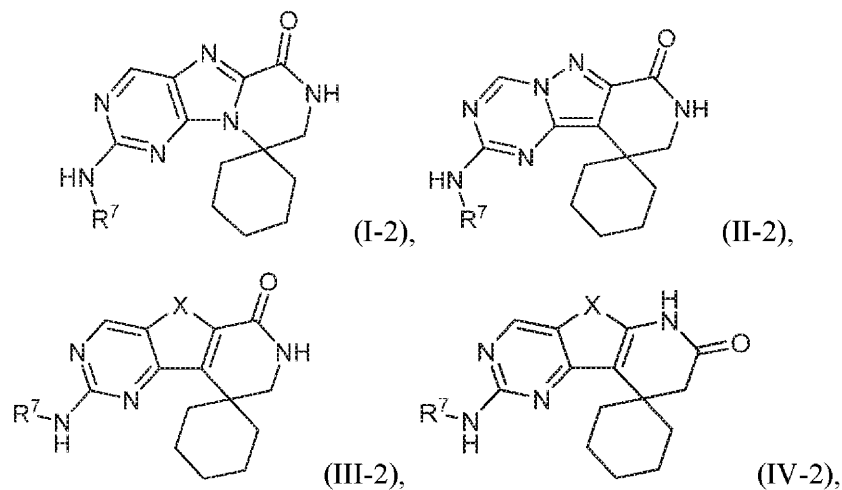
から選択される。

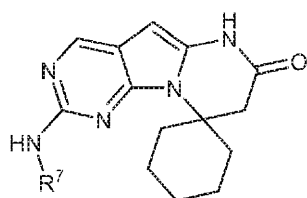
【0050】

別の実施形態では、任意にその薬学的に許容可能な組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の式 I-2、式 II-2、式 III-2、式 IV-2、式 V-2、式 VI-2、式 VII-2、式 VIII-2、式 IX-2、式 X-2、式 XI-2、式 XII-2、式 XIII-2、式 XIV-2、式 XV-2、式 XVI-2、式 XVII-2、式 XVIII-2、式 XIX-2、式 XX-2、式 XXI-2、式 XXII-2、式 XXIII-2、式 XXIV-2 又は式 XXV-2 :

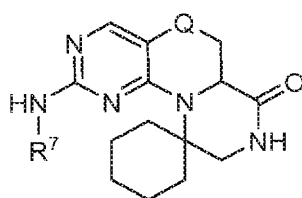
30

【化21】

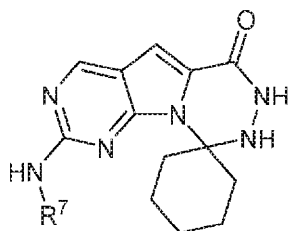




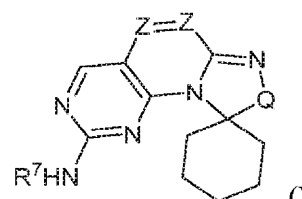
(V-2),



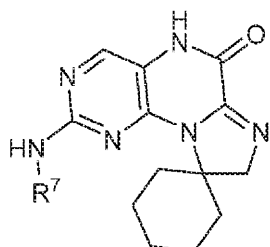
(VI-2),



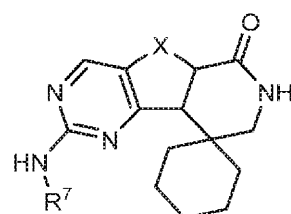
(VII-2),



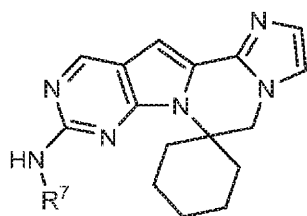
(VIII-2),



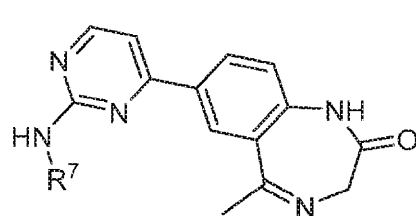
(IX-2),



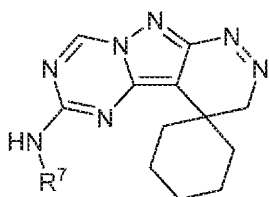
(X-2),



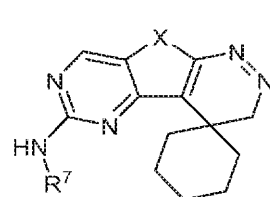
(XI-2),



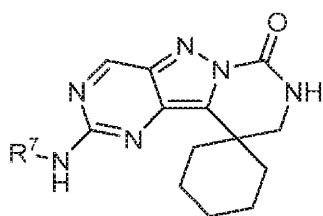
(XII-2),



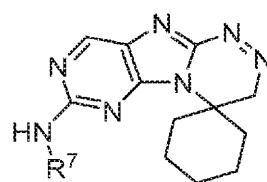
(XIII-2),



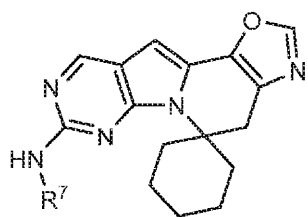
(XIV-2),



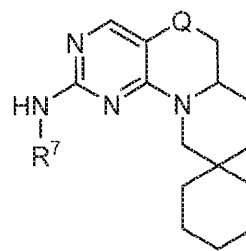
(XV-2),



(XVI-2),



(XVII-2),



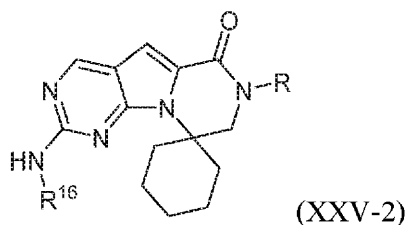
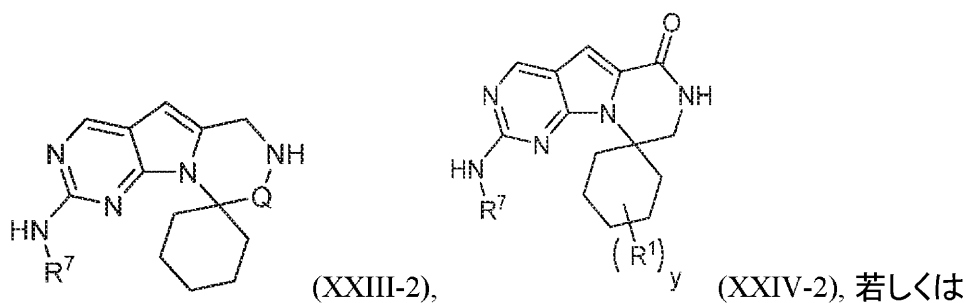
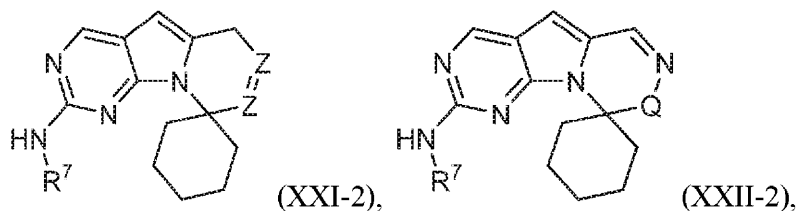
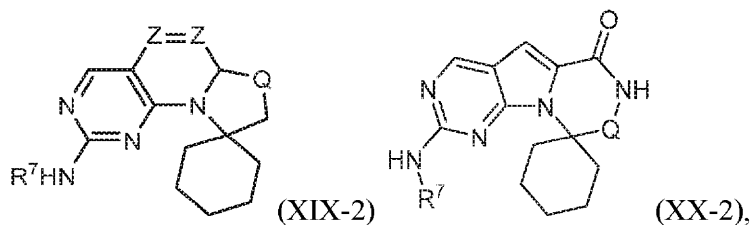
(XVIII-2),

10

20

30

40



(式中、 R^{16} 、 R^7 、 Q 、 Z 、 R^1 、 y 及び X は上記式 $X-1$ 及び式 $XIX-1$ において規定される通りである)の化合物、又は薬学的に許容可能な塩、 N -オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグが提供される。

【0051】

一部の態様では、 R^6 は水素である。

【0052】

一部の態様では、 R^x は更に置換されない。

【0053】

一部の態様では、 R^2 は—(アルキレン) $_m$ —ヘテロシクロ、—(アルキレン) $_m$ —テロアリール、—(アルキレン) $_m$ — NR^3R^4 、—(アルキレン) $_m$ — $C(O)—NR^3R^4$ 、—(アルキレン) $_m$ — $O—R^5$ 、—(アルキレン) $_m$ — $S(O)_n—R^5$ 、又は—(アルキレン) $_m$ — $S(O)_n—NR^3R^4$ であり、いずれも独立して、原子価によって許容される1つ以上の R^x 基で任意に置換されてもよく、ここで、同じ又は隣接した原子に結合した2つの R^x 基が任意に化合して環を形成してもよく、 m は0又は1であり、 n は0、1又は2である。

【0054】

一部の態様では、 R^2 は—(アルキレン) $_m$ —ヘテロシクロ、—(アルキレン) $_m$ — NR^3R^4 、—(アルキレン) $_m$ — $C(O)—NR^3R^4$ 、—(アルキレン) $_m$ — $C(O)—O—アルキル$ 又は—(アルキレン) $_m$ — OR^5 であり、いずれも独立して、原子価によって許容される1つ以上の R^x 基で任意に置換されてもよく、ここで、同じ又は隣接した原子に結合した2つの R^x 基が任意に化合して環を形成してもよい。

【0055】

一部の態様では、 R^2 は—(アルキレン) $_m$ —ヘテロシクロ、—(アルキレン) $_m$ — N

$R^3 R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - C(O) - NR^3 R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - C(O) - O - \text{アルキル}$ 又は $-(\text{アルキレン})_m - OR^5$ であり、更に置換されない。

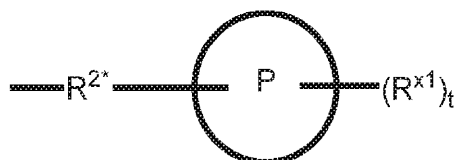
【0056】

一部の態様では、 R^2 中の m は1である。更なる態様では、 R^2 中のアルキレンはメチレンである。

【0057】

一部の態様では、 R^2 は、

【化22】



10

(式中、

R^{2*} は結合、アルキレン、 $-(\text{アルキレン})_m - O - (\text{アルキレン})_m -$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - C(O) - (\text{アルキレン})_m -$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - S(O)_2 - (\text{アルキレン})_m -$ 及び $-(\text{アルキレン})_m - NH - (\text{アルキレン})_m -$ であり、ここで、各 m は独立して0又は1であり、

P は4員～8員の単環式又は二環式の飽和ヘテロシクリル基であり、

各 R^{x1} は独立して $-(\text{アルキレン})_m - (C(O))_m - (\text{アルキレン})_m - (N(R^N))_m - (\text{アルキル})_m$ (ここで、各 m は独立して0又は1であるが、但し、少なくとも1つの m が1である)、 $-(C(O)) - O - \text{アルキル}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{シクロアルキル}$ (ここで、 m は0又は1である)、 $-N(R^N) - \text{シクロアルキル}$ 、 $-C(O) - \text{シクロアルキル}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{ヘテロシクリル}$ (ここで、 m は0又は1である)、又は $-N(R^N) - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $-C(O) - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $-S(O)_2 - (\text{アルキレン})_m$ (ここで、 m は1又は2である)であり、ここで、

R^N はH、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、

ここで、2つの R^{x1} が、それらが P 上で結合する、同じ原子であってもよい原子と共に環を形成することができ、

t は0、1又は2である)である。

30

【0058】

一部の態様では、各 R^{x1} は非置換のアルキル、ハロゲン又はヒドロキシによってのみ任意に置換される。

【0059】

一部の態様では、 R^{x1} は水素又は非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

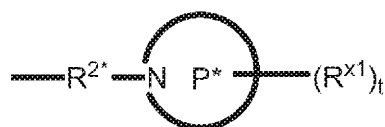
【0060】

一部の態様では、少なくとも1つの R^{x1} が $-(\text{アルキレン})_m - \text{ヘテロシクリル}$ であり、ここで、 m は0又は1である。

【0061】

一部の態様では、 R^2 は、

【化23】



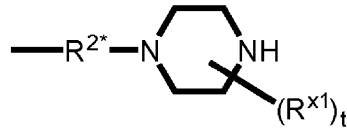
40

(式中、 P^* は4員～8員の単環式又は二環式の飽和ヘテロシクリル基である)である。

【0062】

一部の態様では、 R^2 は、

【化 2 4】

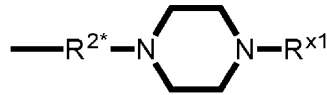


である。

【0063】

一部の態様では、 R^2 は、

【化 2 5】



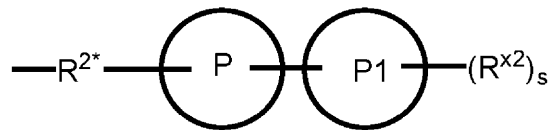
10

である。

【0064】

一部の態様では、 R^2 は、

【化 2 6】



20

(式中、

R^{2*} は結合、アルキレン、 $-(\text{アルキレン})_m-O-(\text{アルキレン})_m-$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(O)-(\text{アルキレン})_m-$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-S(O)_2-(\text{アルキレン})_m-$ 及び $-(\text{アルキレン})_m-NH-(\text{アルキレン})_m-$ であり、ここで、各 m は独立して 0 又は 1 であり、

P は 4 員～8 員の単環式又は二環式の飽和ヘテロシクリル基であり、

$P1$ は 4 員～6 員の単環式飽和ヘテロシクリル基であり、

各 R^{x2} は独立して水素又はアルキルであり、

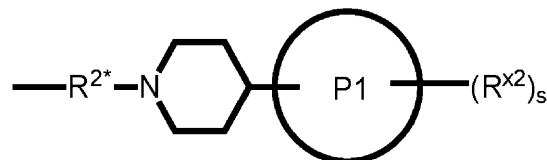
s は 0、1 又は 2 である) である。

【0065】

30

一部の態様では、 R^2 は、

【化 2 7】



である。

【0066】

一部の態様では、 $P1$ は少なくとも 1 つの窒素を含む。

40

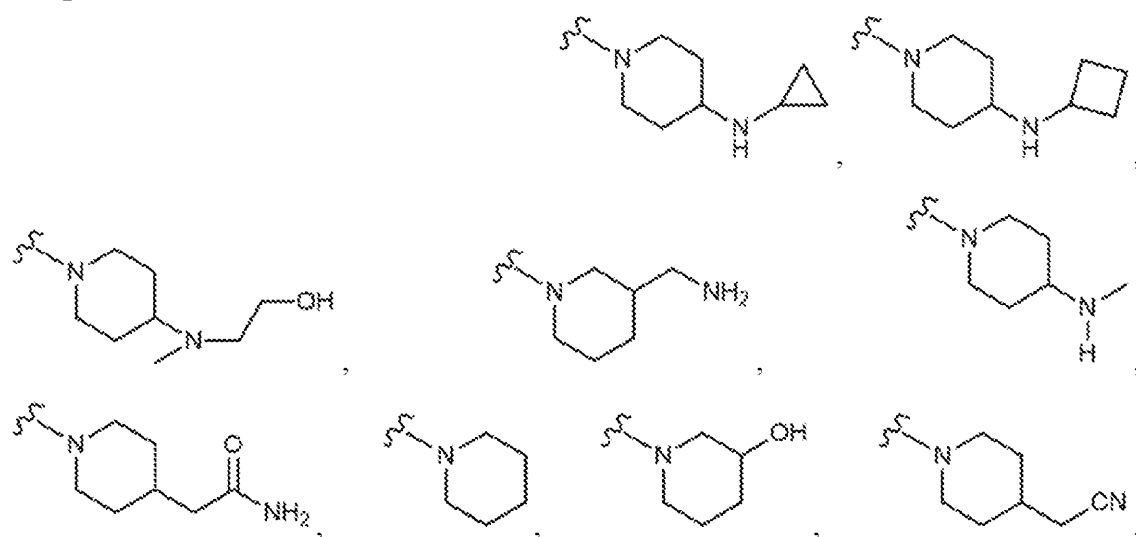
【0067】

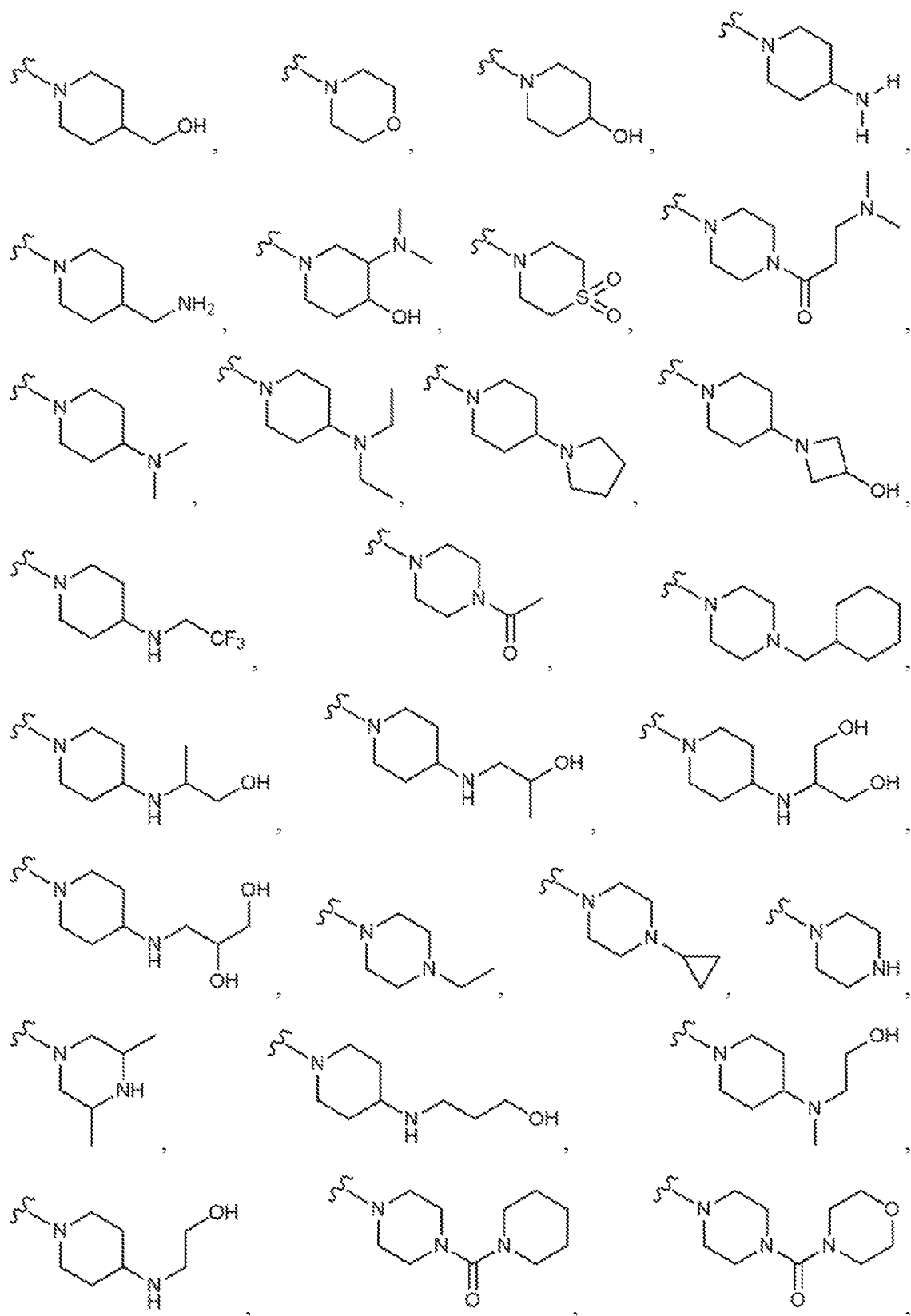
一部の態様では、先のいずれかの態様における R^{2*} 中の任意のアルキレンが更に置換されない。

【0068】

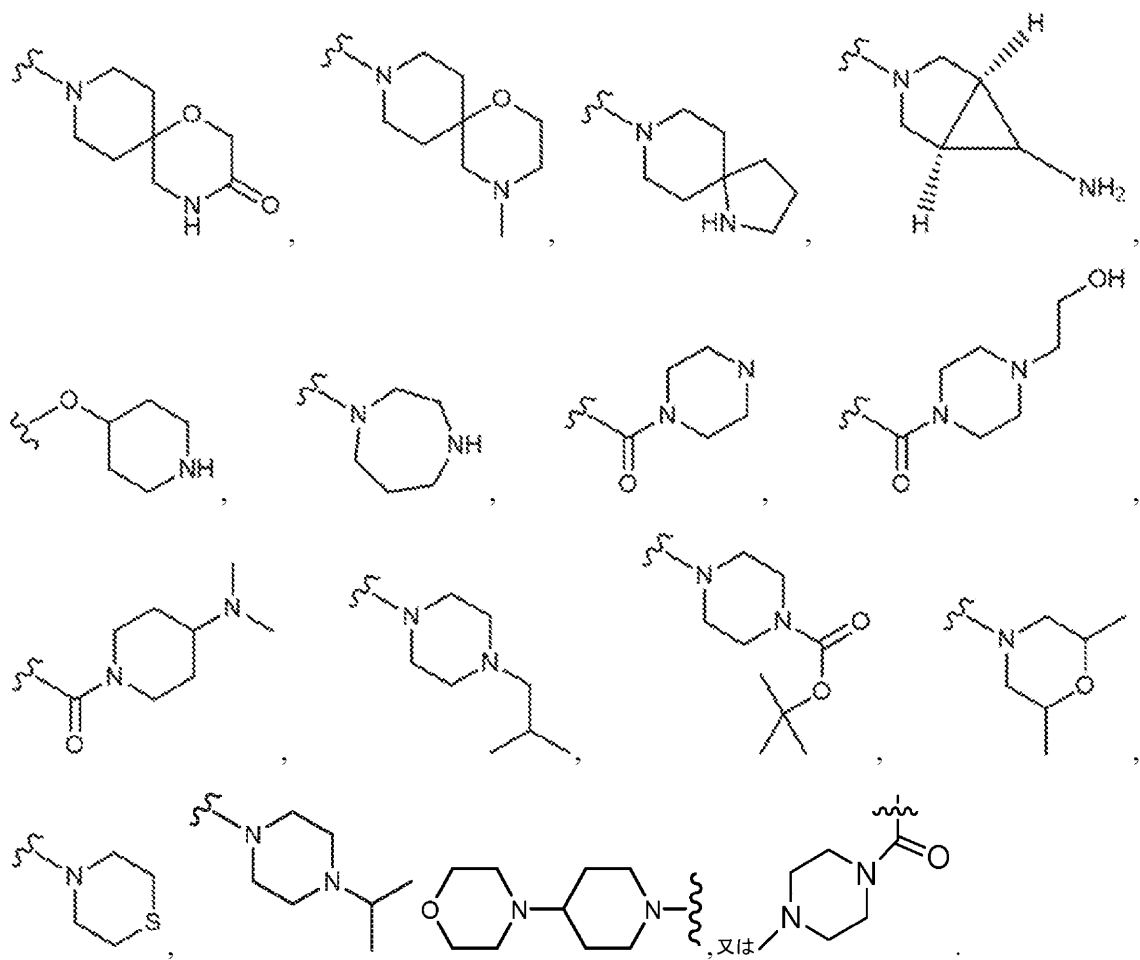
一部の態様では、 R^2 は、

【化 2 8】









10

20

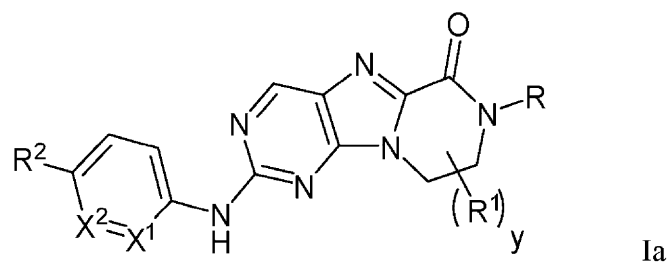
である。

【0069】

一部の態様では、化合物は一般式 I a :

【化29】

30



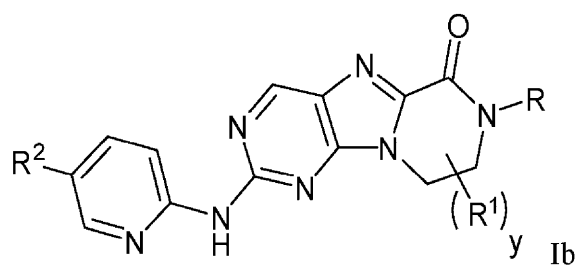
(式中、R、R¹、R²、X¹、X²及びyは先に規定される通りである)を有する。

【0070】

一部の態様では、化合物は一般式 I b :

【化30】

40



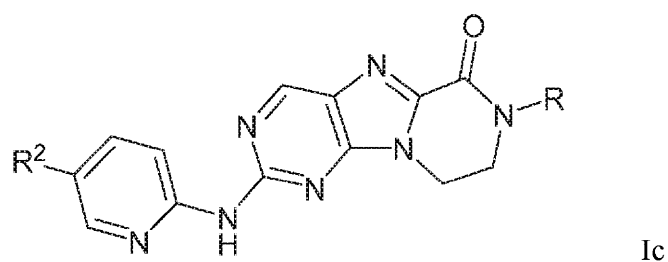
(式中、R、R¹、R²及びyは先に規定される通りである)を有する。

【0071】

50

一部の態様では、化合物は一般式 I c :

【化 3 1】



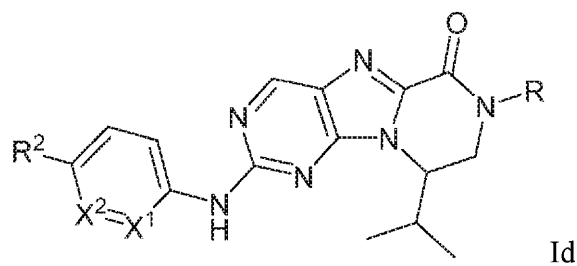
(式中、R 及び R² は先に規定される通りである) を有する。

10

【0072】

一部の態様では、化合物は一般式 I d :

【化 3 2】



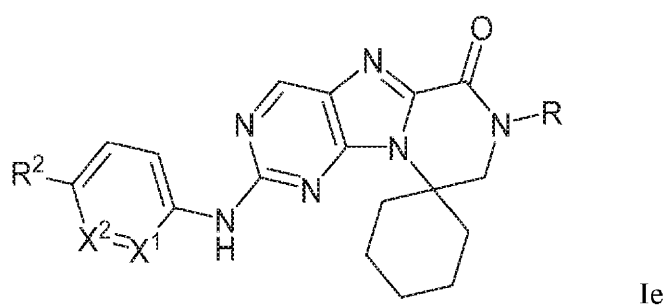
(式中、R、R²、X¹ 及び X² は先に規定される通りである) を有する。

20

【0073】

一部の態様では、化合物は一般式 I e :

【化 3 3】



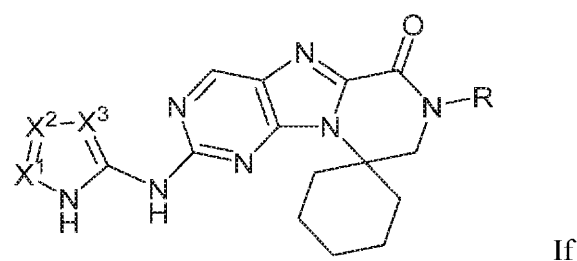
(式中、R、R²、X¹ 及び X² は先に規定される通りである) を有する。

30

【0074】

一部の態様では、化合物は一般式 I f :

【化 3 4】



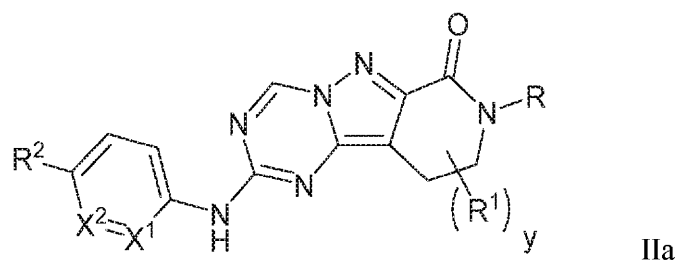
(式中、R、R²、X¹、X² 及び X³ は先に規定される通りである) を有する。

40

【0075】

一部の態様では、化合物は一般式 I I a :

【化 3 5】



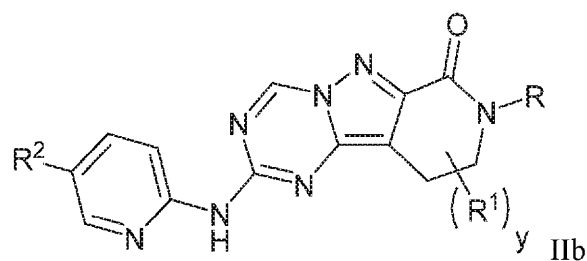
(式中、R、R¹、R²、X¹、X²及びyは先に規定される通りである)を有する。

【0076】

10

一部の態様では、化合物は一般式 I I b :

【化 3 6】



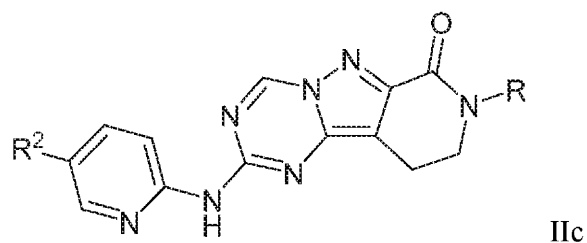
(式中、R、R¹、R²及びyは先に規定される通りである)を有する。

20

【0077】

一部の態様では、化合物は一般式 I I c :

【化 3 7】



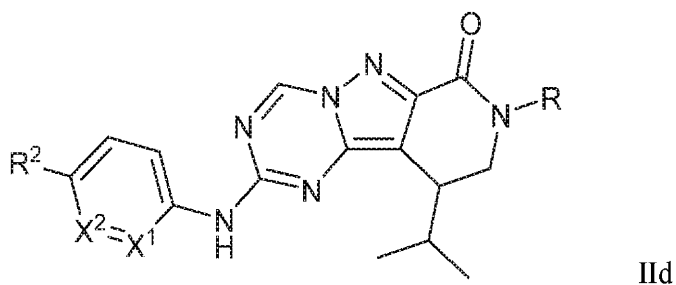
30

(式中、R及びR²は先に規定される通りである)を有する。

【0078】

一部の態様では、化合物は一般式 I I d :

【化 3 8】



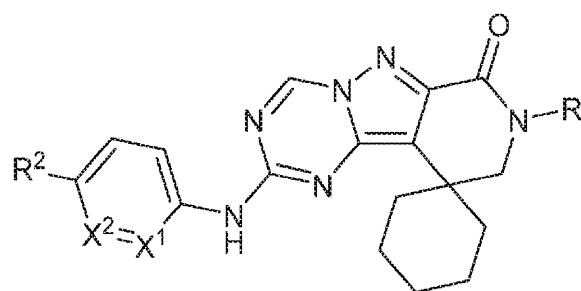
40

(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0079】

一部の態様では、化合物は一般式 I I e :

【化 3 9】



IIe

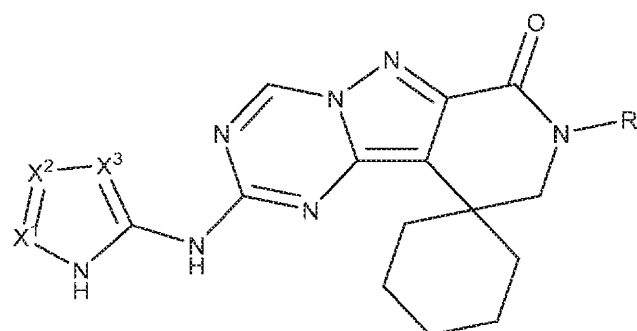
(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

10

【0080】

一部の態様では、化合物は一般式 I I f :

【化 4 0】



II f

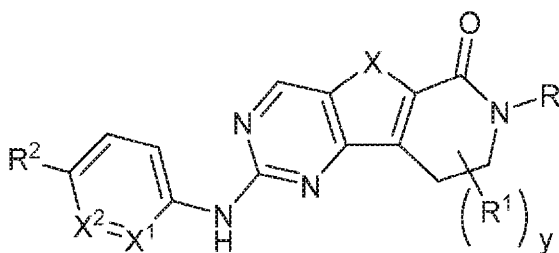
(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

20

【0081】

一部の態様では、化合物は一般式 I I I a :

【化 4 1】



IIIa

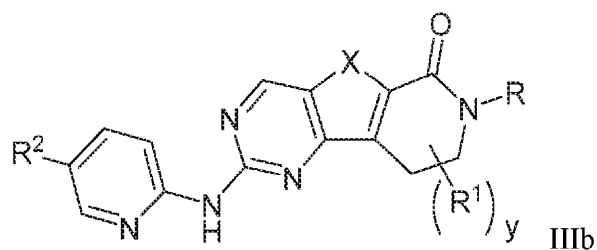
30

(式中、R、R¹、R²、X¹、X²及びyは先に規定される通りである)を有する。

【0082】

一部の態様では、化合物は一般式 I I I b :

【化 4 2】



IIIb

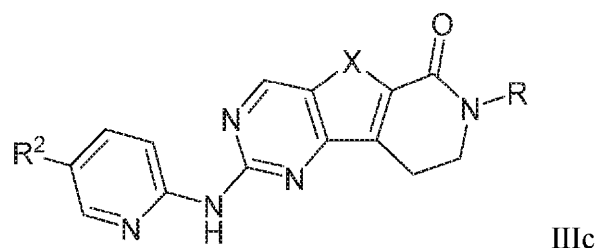
40

(式中、R、R¹、R²、X及びyは先に規定される通りである)を有する。

【0083】

一部の態様では、化合物は一般式 I I I c :

【化 4 3】

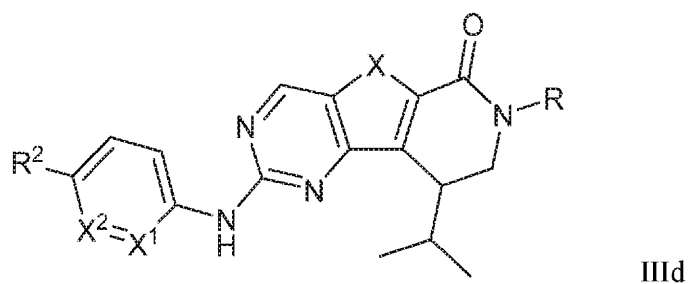
(式中、R、X及びR²は先に規定される通りである)を有する。

【0084】

10

一部の態様では、化合物は一般式 III d :

【化 4 4】



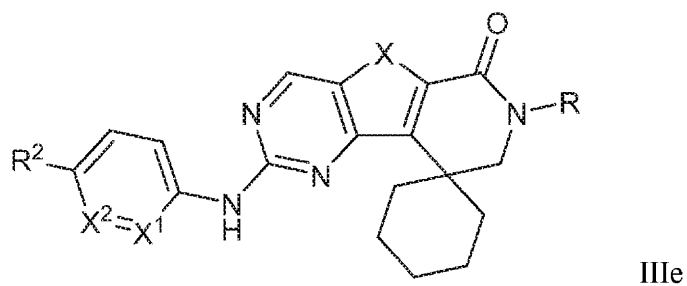
20

(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0085】

一部の態様では、化合物は一般式 III e :

【化 4 5】



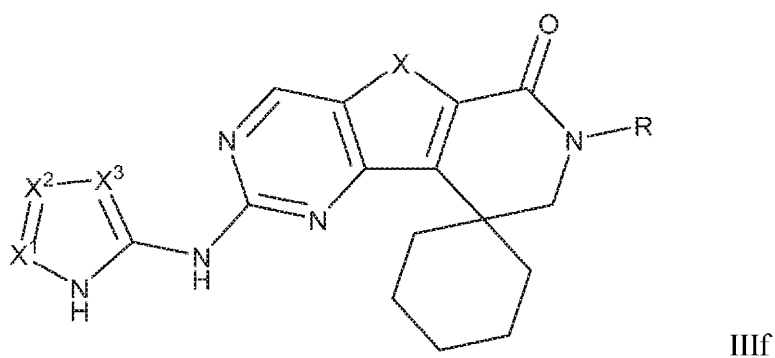
30

(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0086】

一部の態様では、化合物は一般式 III f :

【化 4 6】



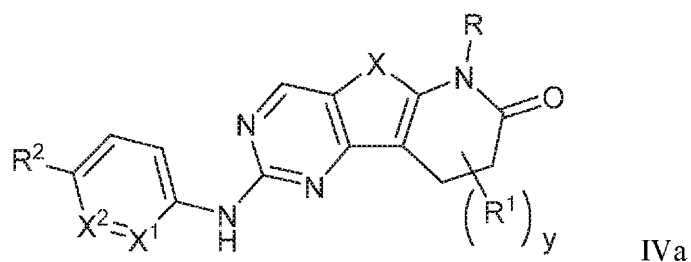
40

(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0087】

一部の態様では、化合物は一般式 IV a :

【化 4 7】



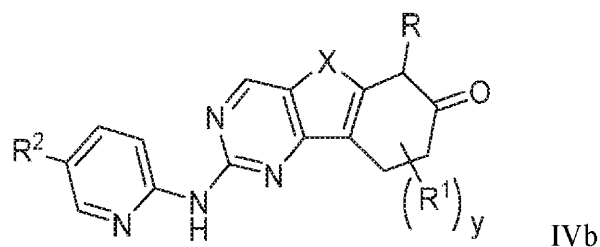
(式中、R、R¹、R²、X¹、X²及びyは先に規定される通りである)を有する。

【0088】

10

一部の態様では、化合物は一般式IVb:

【化 4 8】



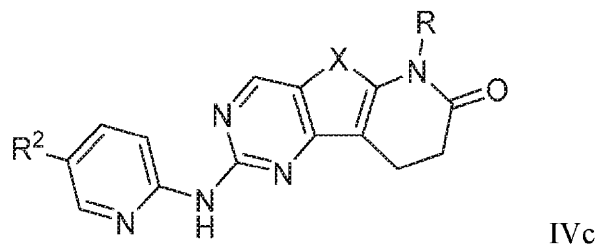
(式中、R、R¹、R²、X及びyは先に規定される通りである)を有する。

【0089】

20

一部の態様では、化合物は一般式IVc:

【化 4 9】



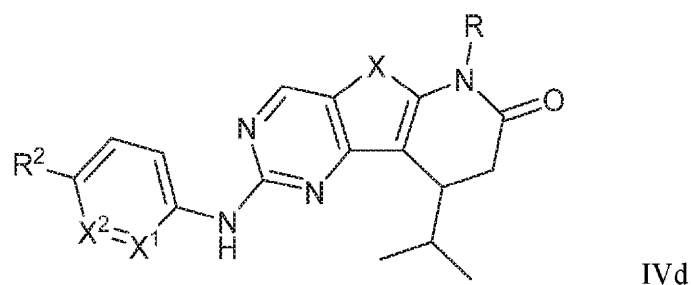
(式中、R、X、及びR²は先に規定される通りである)を有する。

【0090】

30

一部の態様では、化合物は一般式IVd:

【化 5 0】



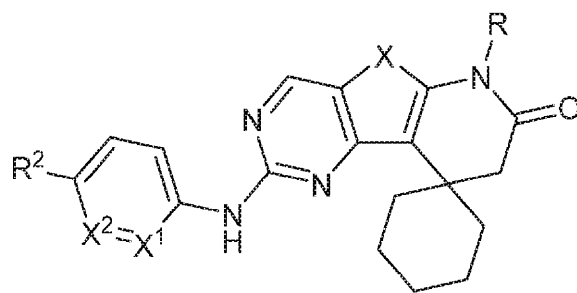
(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0091】

40

一部の態様では、化合物は一般式IVe:

【化 5 1】



IVe

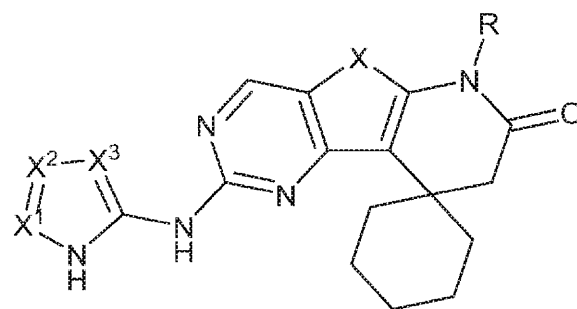
(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

10

【0092】

一部の態様では、化合物は一般式IVf:

【化 5 2】



IVf

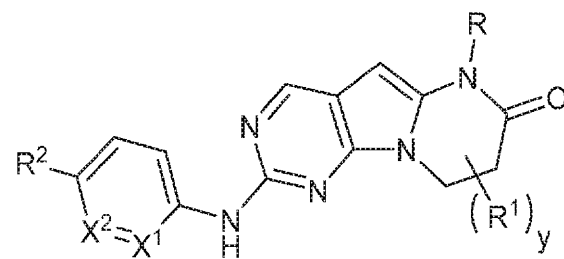
(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

20

【0093】

一部の態様では、化合物は一般式Va:

【化 5 3】



Va

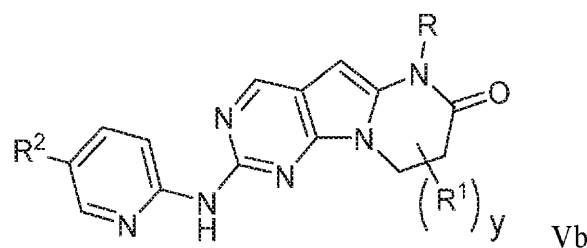
30

(式中、R、R¹、R²、X¹、X²及びyは先に規定される通りである)を有する。

【0094】

一部の態様では、化合物は一般式Vb:

【化 5 4】



Vb

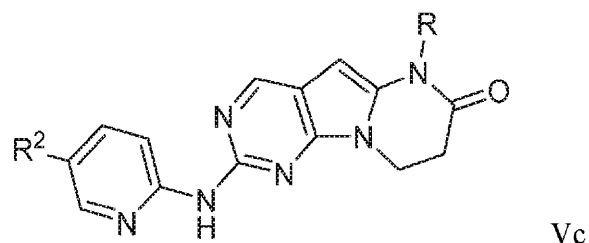
40

(式中、R、R¹、R²及びyは先に規定される通りである)を有する。

【0095】

一部の態様では、化合物は一般式Vc:

【化 5 5】

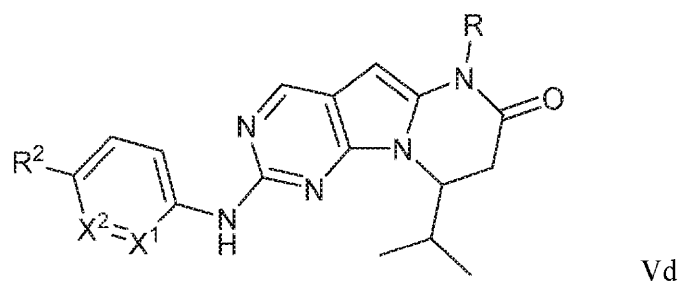
(式中、R 及び R² は先に規定される通りである) を有する。

【0096】

10

一部の態様では、化合物は一般式 V d :

【化 5 6】



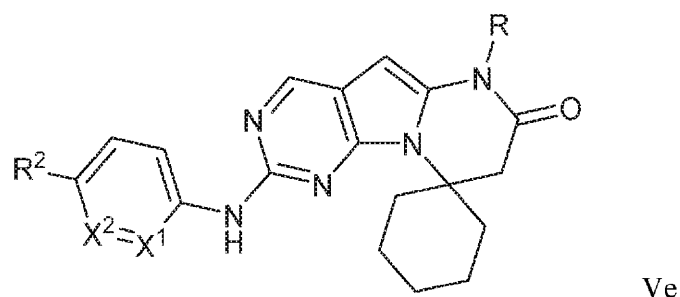
20

(式中、R、R²、X¹ 及び X² は先に規定される通りである) を有する。

【0097】

一部の態様では、化合物は一般式 V e :

【化 5 7】



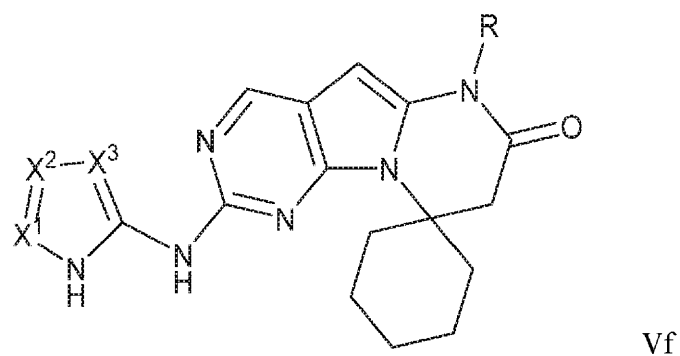
30

(式中、R、R²、X¹ 及び X² は先に規定される通りである) を有する。

【0098】

一部の態様では、化合物は一般式 V f :

【化 5 8】



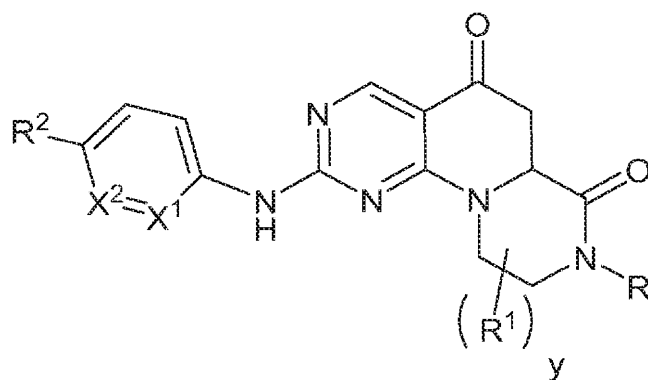
40

(式中、R、R²、X¹、X² 及び X³ は先に規定される通りである) を有する。

【0099】

一部の態様では、化合物は一般式 V I a :

【化 5 9】



VIa

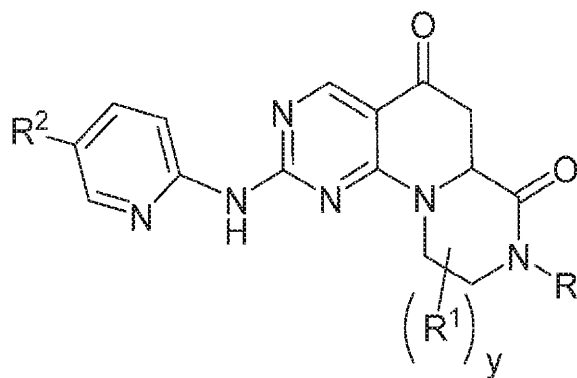
10

(式中、 R 、 R^1 、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0100】

一部の態様では、化合物は一般式 VI b :

【化 6 0】



VIb

20

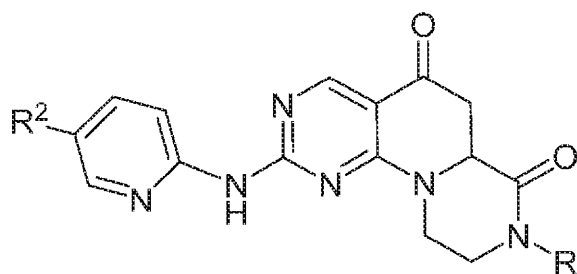
(式中、 R 、 R^1 、 R^2 及び y は先に規定される通りである) を有する。

【0101】

一部の態様では、化合物は一般式 VI c :

30

【化 6 1】



VIc

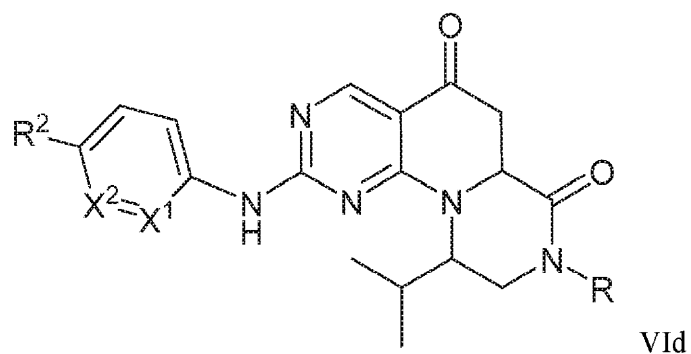
40

(式中、 R 及び R^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0102】

一部の態様では、化合物は一般式 VI d :

【化 6 2】



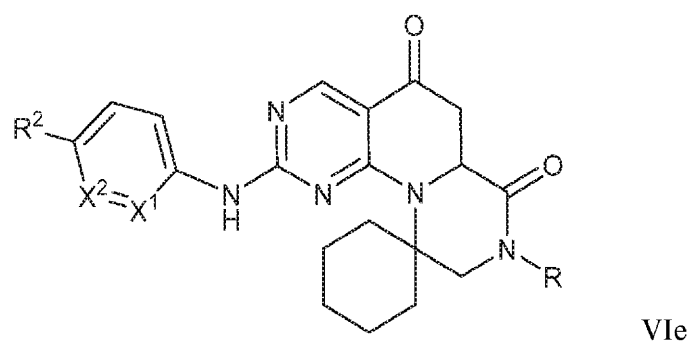
10

(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0103】

一部の態様では、化合物は一般式V I e：

【化 6 3】



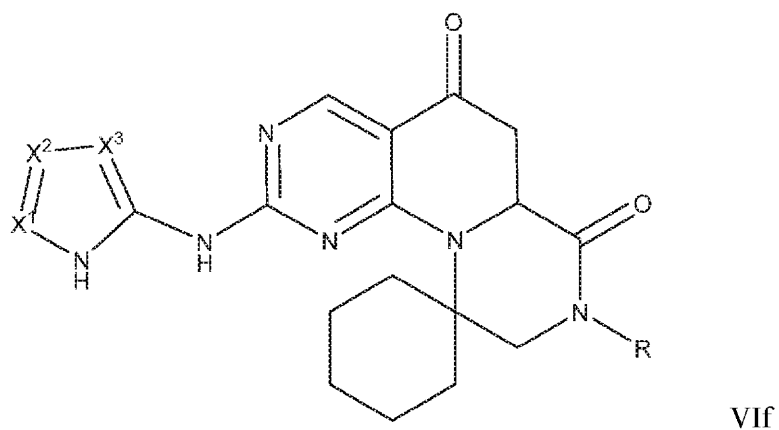
20

(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0104】

一部の態様では、化合物は一般式V I f：

【化 6 4】



30

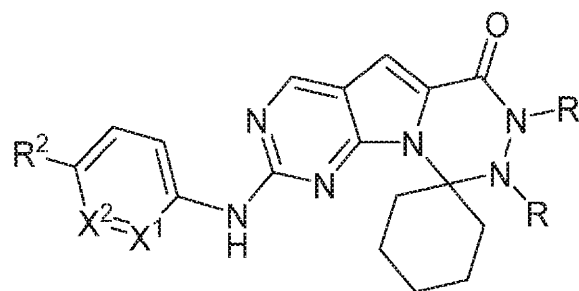
(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0105】

一部の態様では、化合物は一般式V I I a：

40

【化 6 5】



VIIa

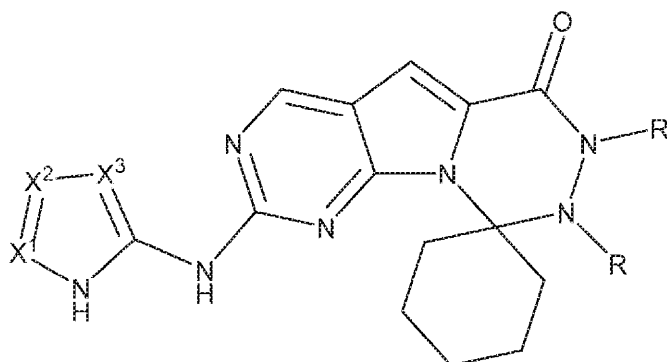
(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

10

【0106】

一部の態様では、化合物は一般式VIIb:

【化 6 6】



VIIb

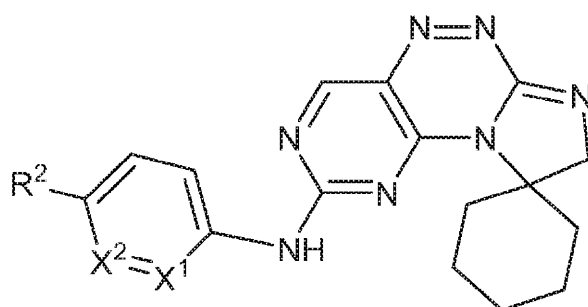
(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

20

【0107】

一部の態様では、化合物は一般式VIIIa:

【化 6 7】



VIIIa

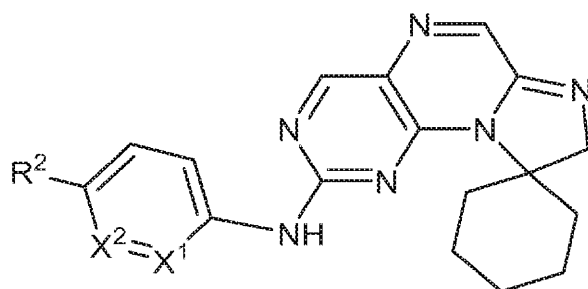
(式中、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

30

【0108】

一部の態様では、化合物は一般式VIIIb:

【化 6 8】



VIIIb

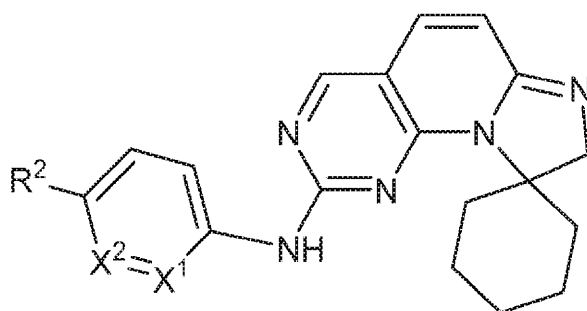
(式中、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

40

【0109】

50

一部の態様では、化合物は一般式VIIIc：
【化69】



VIIIc

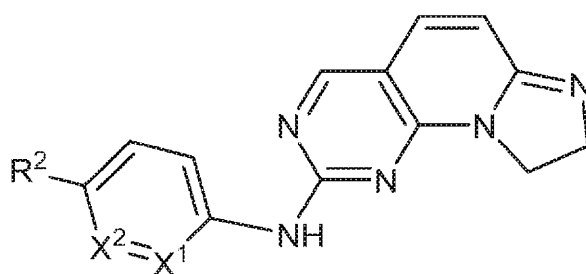
10

(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0110】

一部の態様では、化合物は一般式VIIId：

【化70】



VIIIId

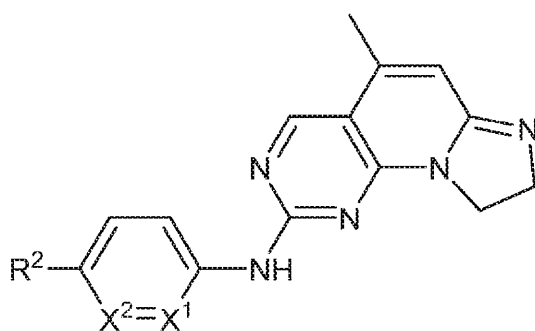
20

(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0111】

一部の態様では、化合物は一般式VIIIe：

【化71】



VIIIe

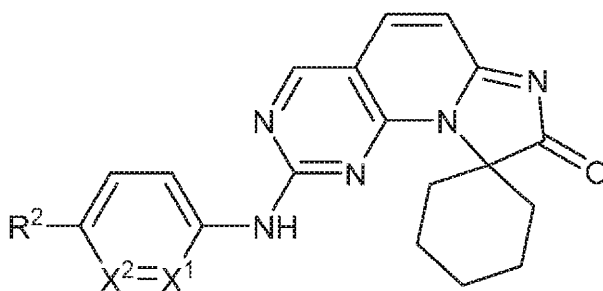
30

(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0112】

一部の態様では、化合物は一般式VIIIf：

【化72】



VIIIIf

40

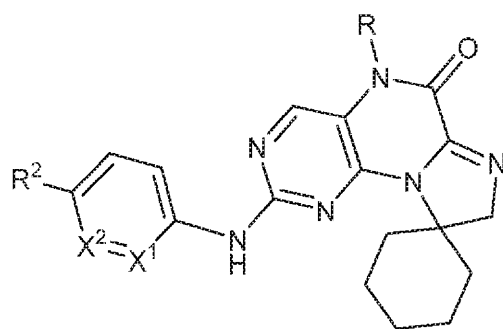
(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0113】

50

一部の態様では、化合物は一般式 I X a :

【化 7 3】



IXa

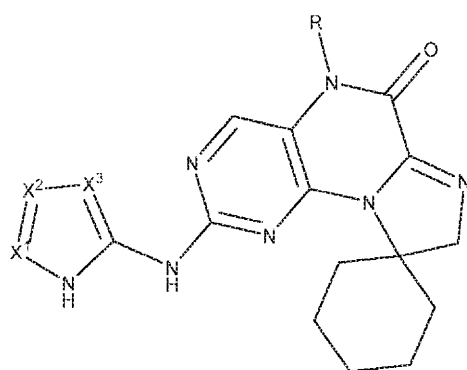
10

(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0114】

一部の態様では、化合物は一般式 I X b :

【化 7 4】



IXb

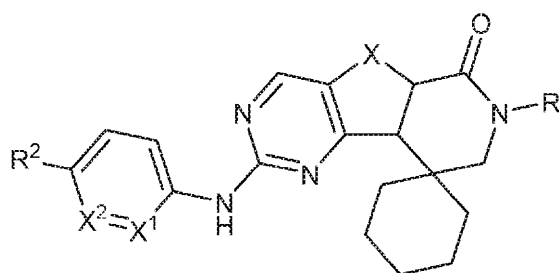
20

(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0115】

一部の態様では、化合物は一般式 X a :

【化 7 5】



Xa

30

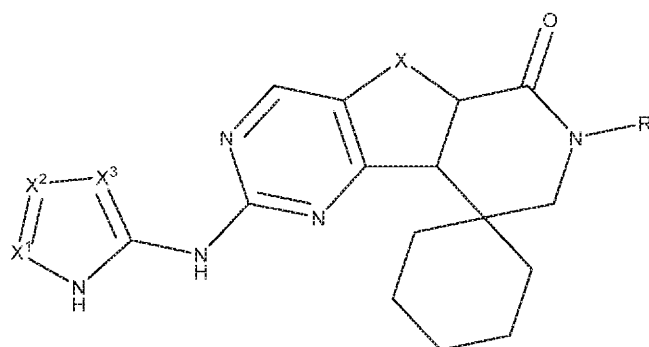
(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0116】

一部の態様では、化合物は一般式 X b :

40

【化 7 6】



Xb

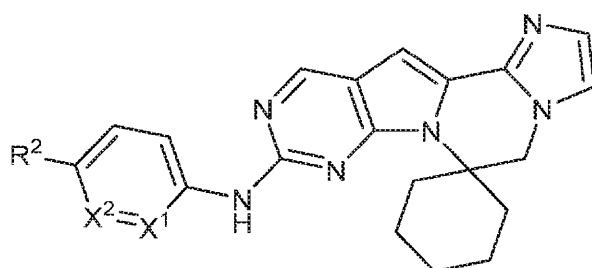
10

(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0117】

一部の態様では、化合物は一般式XIa:

【化 7 7】



XIa

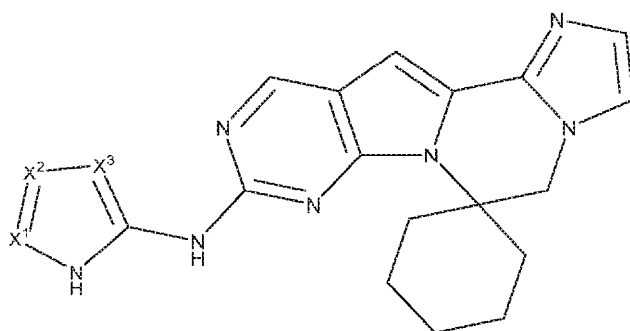
20

(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0118】

一部の態様では、化合物は一般式XIb:

【化 7 8】



XIb

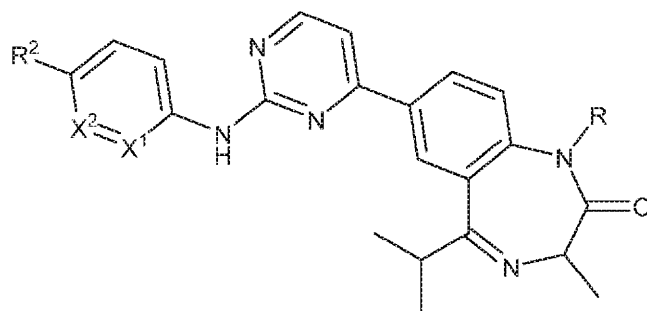
30

(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0119】

一部の態様では、化合物は一般式XIIa:

【化 7 9】



XIIa

40

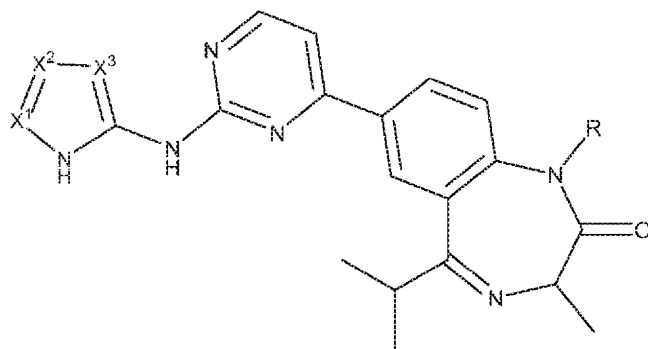
(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

50

【0120】

一部の態様では、化合物は一般式XIIb：

【化80】



10

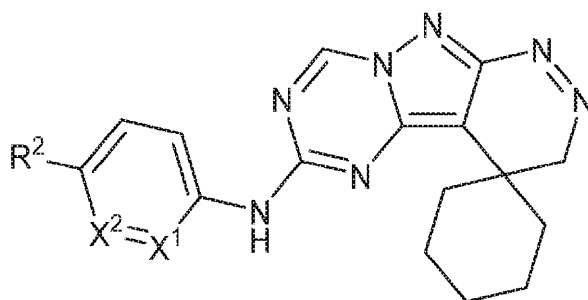
XIIb

(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0121】

一部の態様では、化合物は一般式XIIIa：

【化81】



20

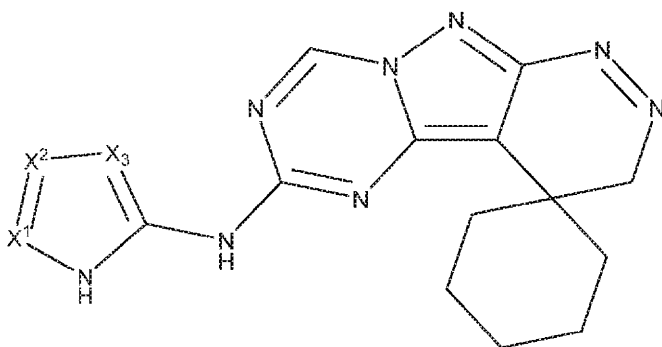
XIIIa

(式中、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0122】

一部の態様では、化合物は一般式XIIIb：

【化82】



30

XIIIb

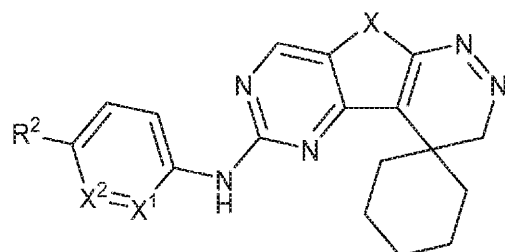
(式中、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0123】

一部の態様では、化合物は一般式XIVa：

40

【化 8 3】



XIVa

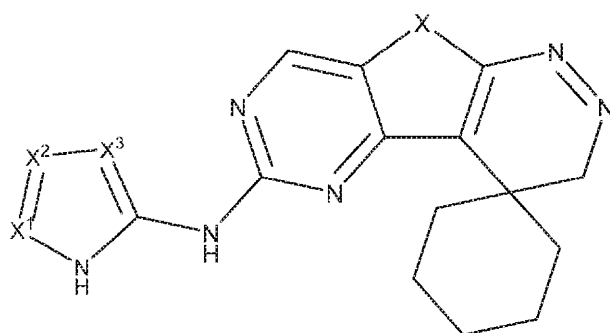
(式中、X、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0124】

10

一部の態様では、化合物は一般式XIVb:

【化 8 4】



XIVb

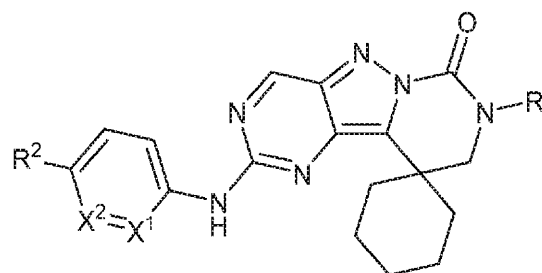
20

(式中、X、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0125】

一部の態様では、化合物は一般式XVa:

【化 8 5】



XVa

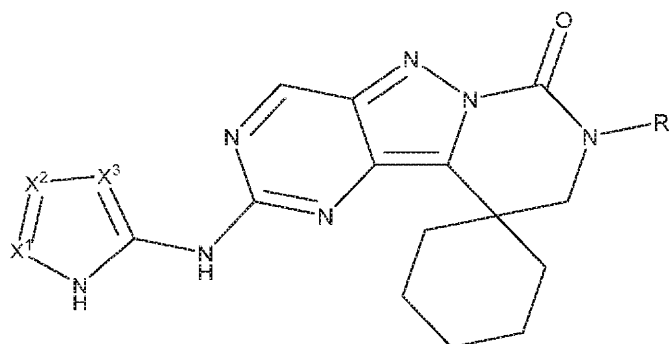
30

(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0126】

一部の態様では、化合物は一般式XVb:

【化 8 6】



XVb

40

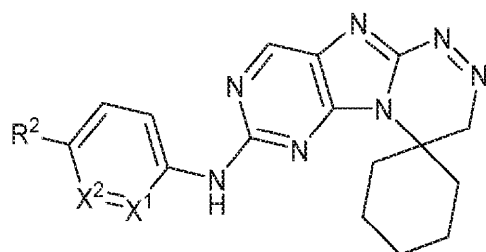
(式中、R、R²、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0127】

一部の態様では、化合物は一般式XVIa:

50

【化 8 7】



XVIa

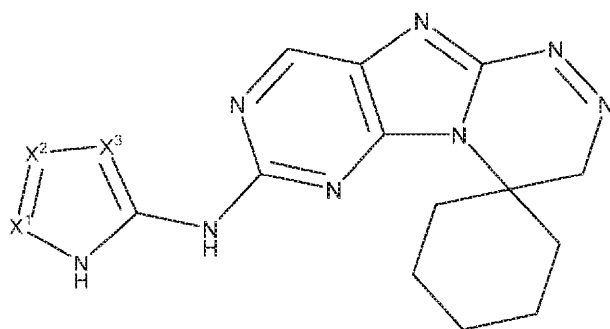
(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0 1 2 8】

10

一部の態様では、化合物は一般式 X V I b :

【化 8 8】



XVIb

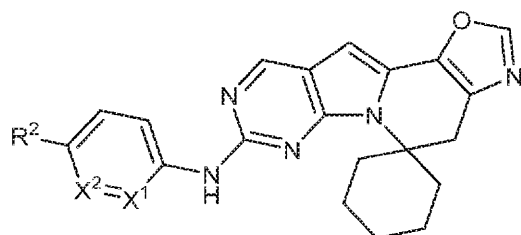
20

(式中、 R^2 、 X^1 、 X^2 及び X^3 は先に規定される通りである) を有する。

【0 1 2 9】

一部の態様では、化合物は一般式 X V I I a :

【化 8 9】



XVIIa

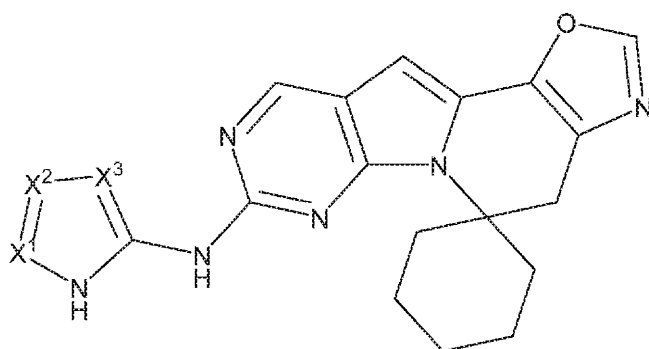
30

(式中、 R 、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0 1 3 0】

一部の態様では、化合物は一般式 X V I I b :

【化 9 0】



XVIIb

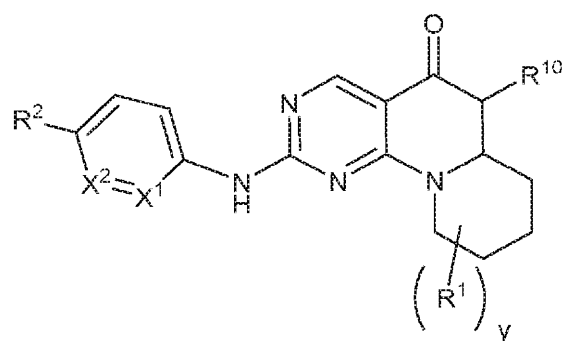
40

(式中、 R 、 R^2 、 X^1 、 X^2 及び X^3 は先に規定される通りである) を有する。

【0 1 3 1】

一部の態様では、化合物は一般式 X V I I I a :

【化 9 1】



XVIIIa

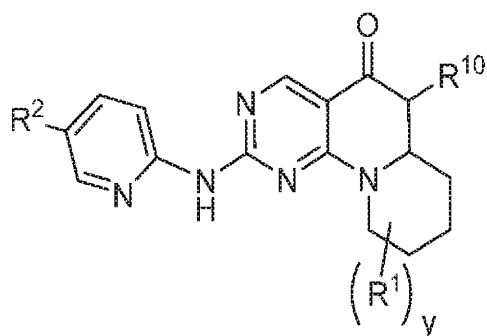
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び y は先に規定される通りである) を有する。

【0132】

一部の態様では、化合物は一般式 XVIIIb :

【化 9 2】



XVIIIb

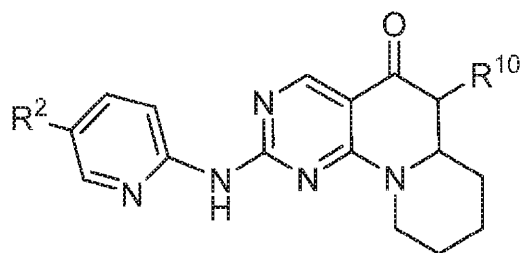
20

(式中、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^{10} 及び y は先に規定される通りである) を有する。

【0133】

一部の態様では、化合物は一般式 XVIIIc :

【化 9 3】



XVIIIc

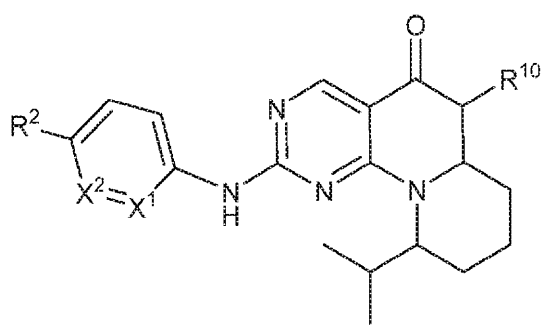
30

(式中、 R 、 R^2 及び R^{10} は先に規定される通りである) を有する。

【0134】

一部の態様では、化合物は一般式 XVIIId :

【化 9 4】



XVIIId

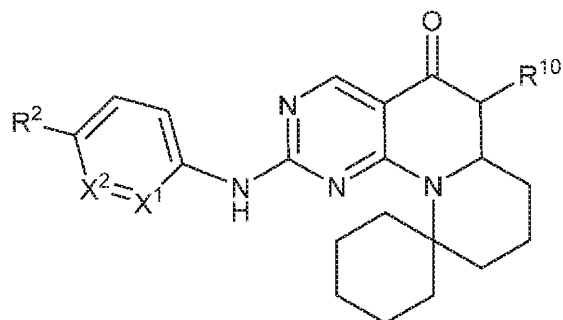
50

(式中、 R 、 R^2 、 R^{10} 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0135】

一部の態様では、化合物は一般式 XVIIIe :

【化95】



10

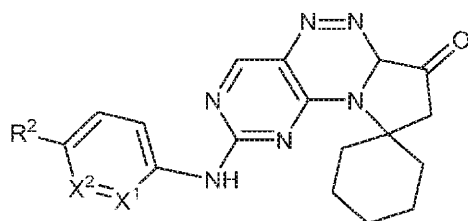
XVIIIe

(式中、 R 、 R^2 、 R^{10} 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0136】

一部の態様では、化合物は一般式 XIXa :

【化96】



20

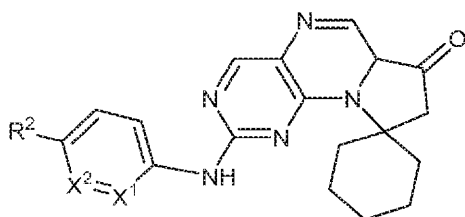
XIXa

(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0137】

一部の態様では、化合物は一般式 XIXb :

【化97】



30

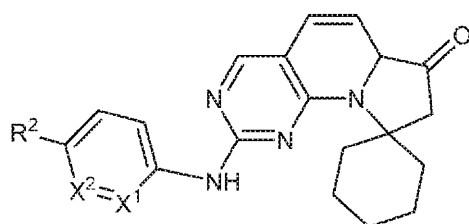
XIXb

(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0138】

一部の態様では、化合物は一般式 XIXc :

【化98】



40

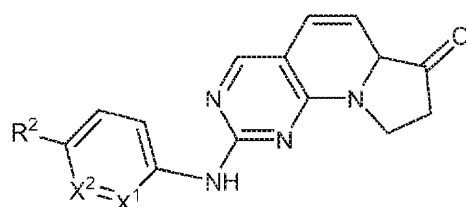
XIXc

(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0139】

一部の態様では、化合物は一般式 XIXd :

【化 9 9】



XIXd

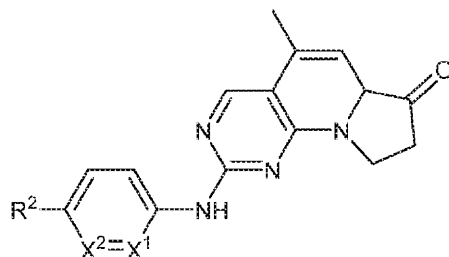
(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0140】

一部の態様では、化合物は一般式 XIXe :

10

【化 100】



XIXe

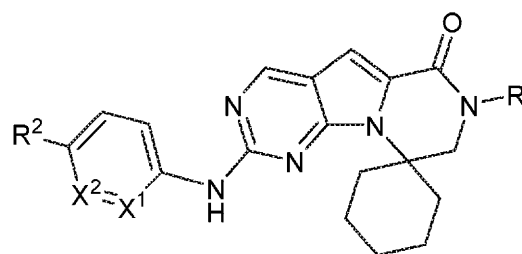
(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

20

【0141】

一部の態様では、化合物は一般式 XXa :

【化 101】



XXa

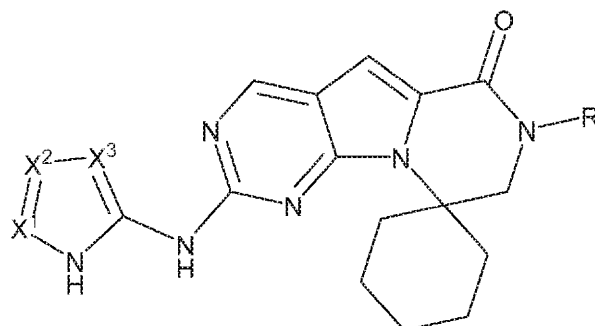
30

(式中、 R 、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0142】

一部の態様では、化合物は一般式 XXb :

【化 102】



XXb

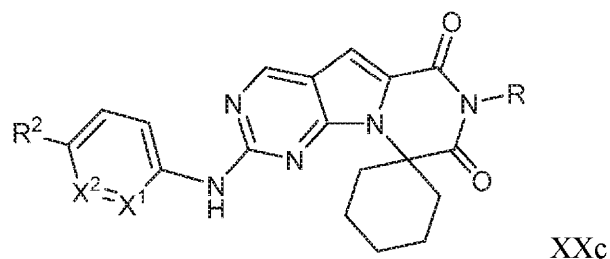
40

(式中、 R 、 X^1 、 X^2 及び X^3 は先に規定される通りである) を有する。

【0143】

一部の態様では、化合物は一般式 XXc :

【化 1 0 3】

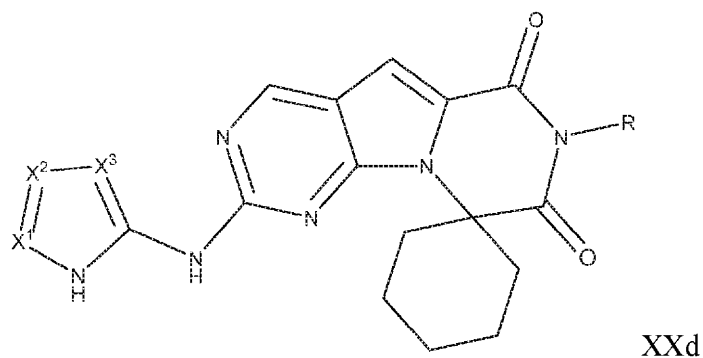
(式中、R、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0 1 4 4】

10

一部の態様では、化合物は一般式XXd：

【化 1 0 4】



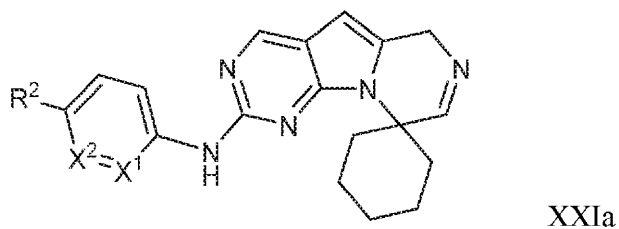
20

(式中、R、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0 1 4 5】

一部の態様では、化合物は一般式XXIa：

【化 1 0 5】



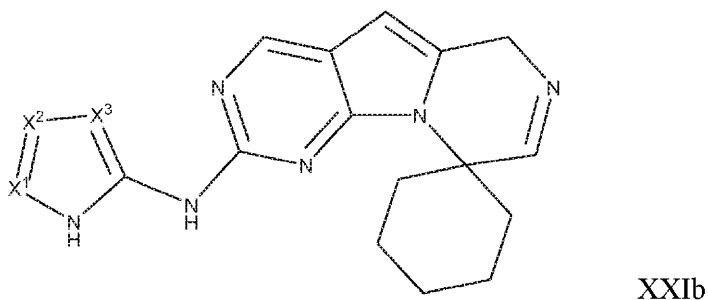
30

(式中、R²、X¹及びX²は先に規定される通りである)を有する。

【0 1 4 6】

一部の態様では、化合物は一般式XXIb：

【化 1 0 6】



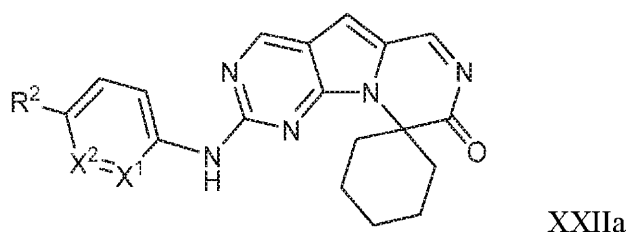
40

(式中、X¹、X²及びX³は先に規定される通りである)を有する。

【0 1 4 7】

一部の態様では、化合物は一般式XXIIa：

【化 1 0 7】



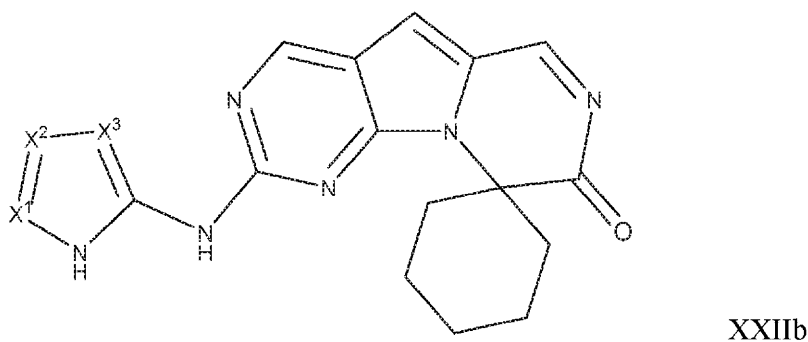
(式中、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0 1 4 8】

10

一部の態様では、化合物は一般式 XXIIb :

【化 1 0 8】



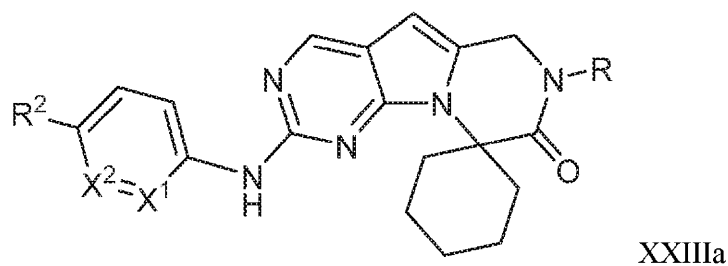
20

(式中、 X^1 、 X^2 及び X^3 は先に規定される通りである) を有する。

【0 1 4 9】

一部の態様では、化合物は一般式 XXIIIa :

【化 1 0 9】



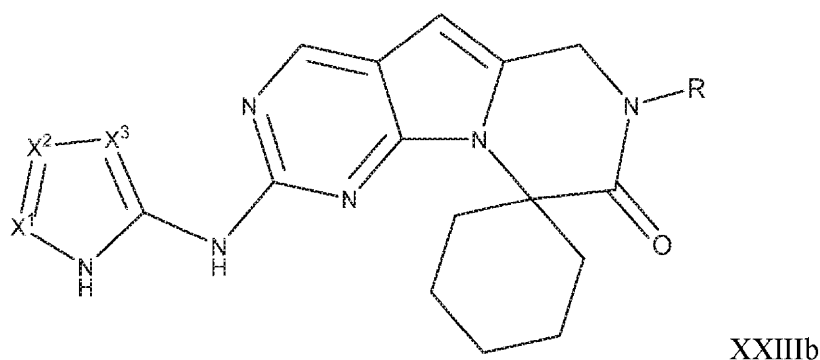
30

(式中、 R 、 R^2 、 X^1 及び X^2 は先に規定される通りである) を有する。

【0 1 5 0】

一部の態様では、化合物は一般式 XXIIIb :

【化 1 1 0】



40

(式中、 R 、 X^1 、 X^2 及び X^3 は先に規定される通りである) を有する。

【0 1 5 1】

一部の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、 X^1 は N であり、X

50

² は C H である。他の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、X¹ は N であり、X² は N である。他の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、X¹ は C H であり、X² は C H である。他の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、X¹ は C H であり、X² は N である。

【0152】

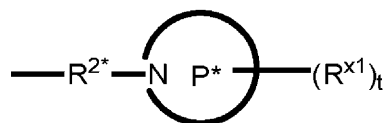
一部の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、X¹ は N であり、X² は C H であり、X³ は C H であり、X⁴ は C H である。他の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、X¹ は C H であり、X² は N であり、X³ は C H であり、X⁴ は C H である。他の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、X¹ は C H であり、X² は N であり、X³ は N であり、X⁴ は C H である。他の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、X¹ は C H であり、X² は N であり、X³ は C H であり、X⁴ は N である。他の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、X¹ は N であり、X² は C H であり、X³ は N であり、X⁴ は C H である。他の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、X¹ は N であり、X² は C H であり、X³ は C H であり、X⁴ は N である。

10

【0153】

一部の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、R² は、

【化111】



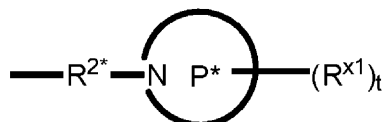
20

(式中、P^{*} は 4 員～8 員の単環式又は二環式の飽和ヘテロシクリル基であり、R^{2*}、R^{x1} 及び t は先に規定される通りである) である。

【0154】

一部の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、R² は、

【化112】



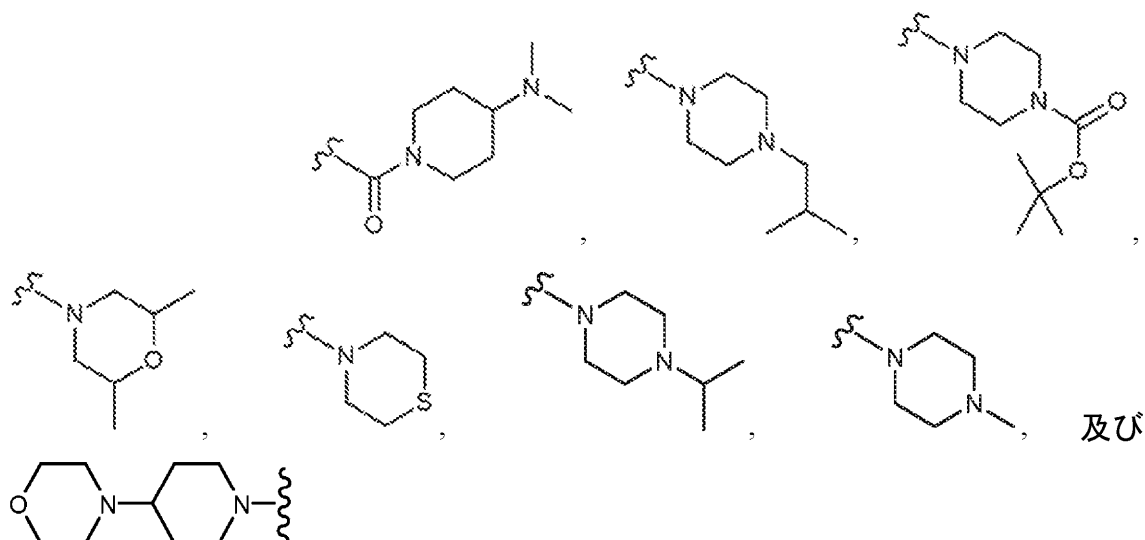
30

(式中、P^{*} は 4 員～8 員の単環式又は二環式の飽和ヘテロシクリル基であり、R^{x1} は水素又は非置換の C₁～C₄ アルキルであり、R^{2*} は先に規定される通りである) である。

【0155】

一部の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、R² は、

【化 1 1 3】



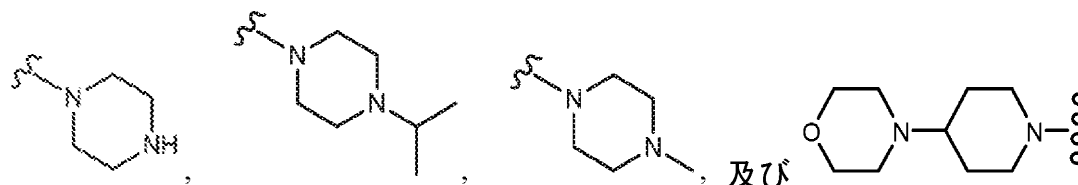
10

から選択される。

【0 1 5 6】

一部の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、 R^2 は、

【化 1 1 4】



20

から選択される。

【0 1 5 7】

一部の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、 R はアルキルである

。

【0 1 5 8】

一部の実施形態では、化合物は上記に提示される式から選択され、 R は水素である。

【0 1 5 9】

一部の実施形態では、 R^x は、

$-(\text{アルキレン})_m-CN$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OR^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-S(O)_n-R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(O)-R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)OR^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=O)R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(S)-OR^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(O)-NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(S)-NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^{3*})-C(O)-NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^{3*})-C(S)-NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^{3*})-C(O)-R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^{3*})-C(S)-R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-O-C(O)-NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-O-C(S)-NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-SO_2-NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^{3*})-SO_2-R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^{3*})-SO_2-NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^{3*})-C(O)-OR^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^{3*})-C(S)-OR^{5*}$ 及び $-(\text{アルキレン})_m-N(R^{3*})-SO_2-R^{5*}$ から選ばれる置換基で更に置換され、 R^{3*} 及び R^{4*} はいずれの場合にも独立して、

40

(i) 水素、若しくは、

(ii) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリー

50

ル、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル若しくはヘテロアリールアルキルから選択され、いずれも独立して、原子価によって許容される1つ以上の R^x 基で任意に置換されてもよく、又は R^3 * 及び R^4 * が、それらが結合する窒素原子と共に化合して、独立して原子価によって許容される1つ以上の R^x 基で任意に置換されるヘテロシクロ環を形成してもよく、 R^5 * はいずれの場合にも独立して、

(i) 水素、又は、

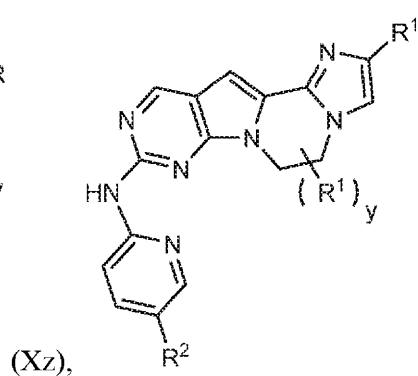
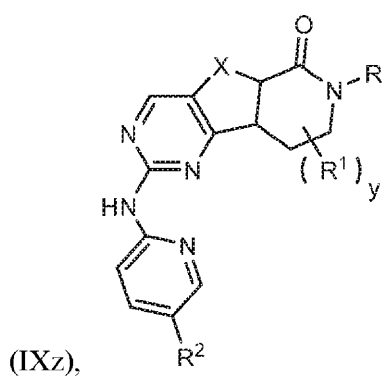
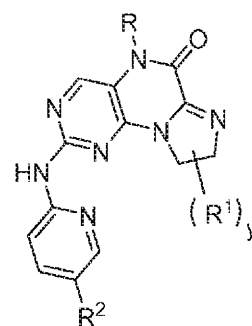
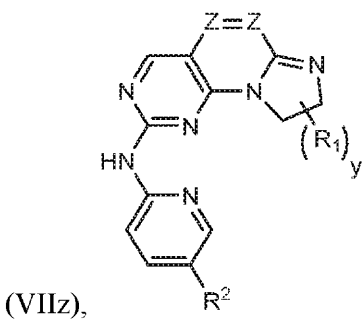
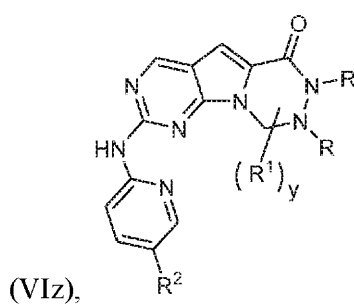
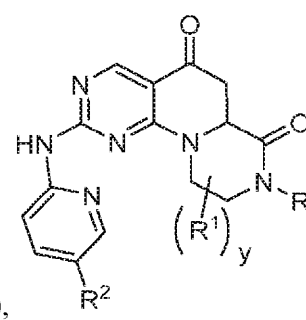
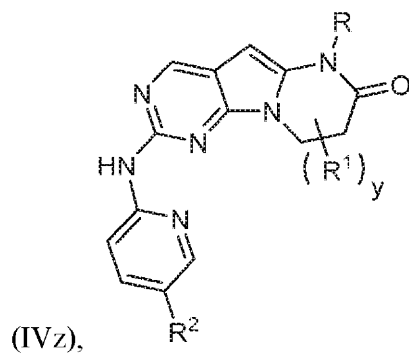
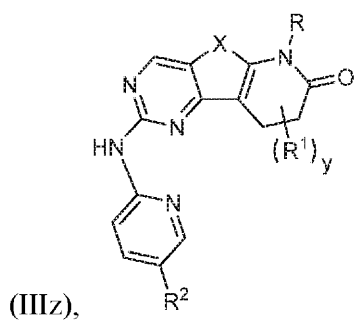
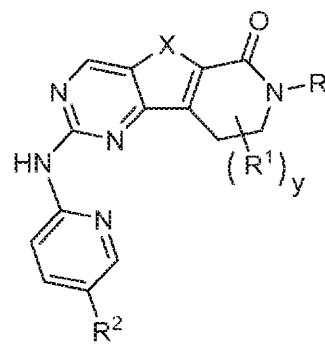
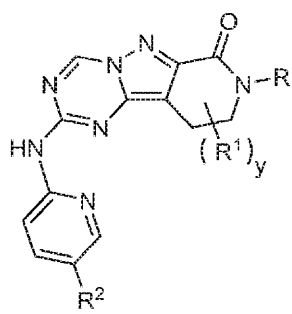
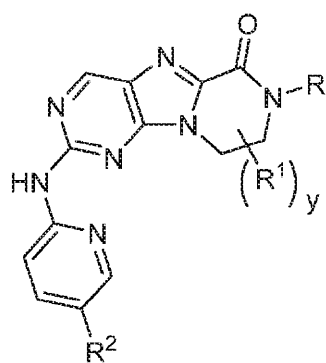
(ii) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル若しくはヘテロアリールアルキルから選択され、いずれも独立して、原子価によって許容される1つ以上の R^x 基で任意に置換されてもよい。

10

【0160】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、

【化 1 1 5】

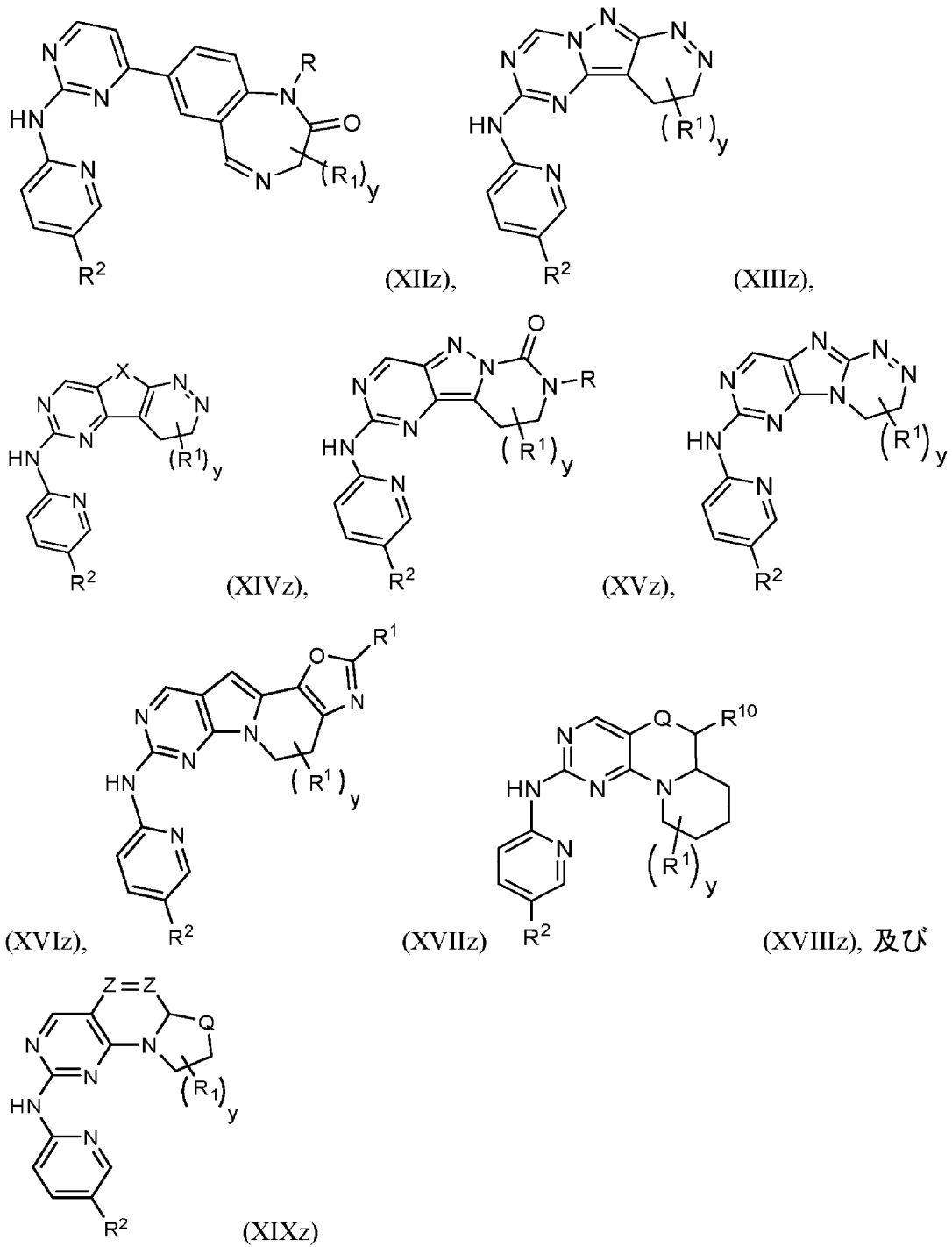


10

20

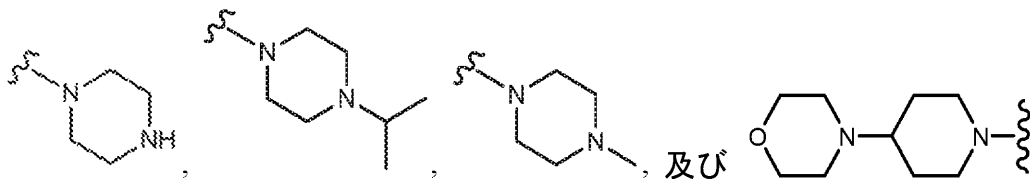
30

40



から選択され、ここで、 R^2 は、

【化 1 1 6】

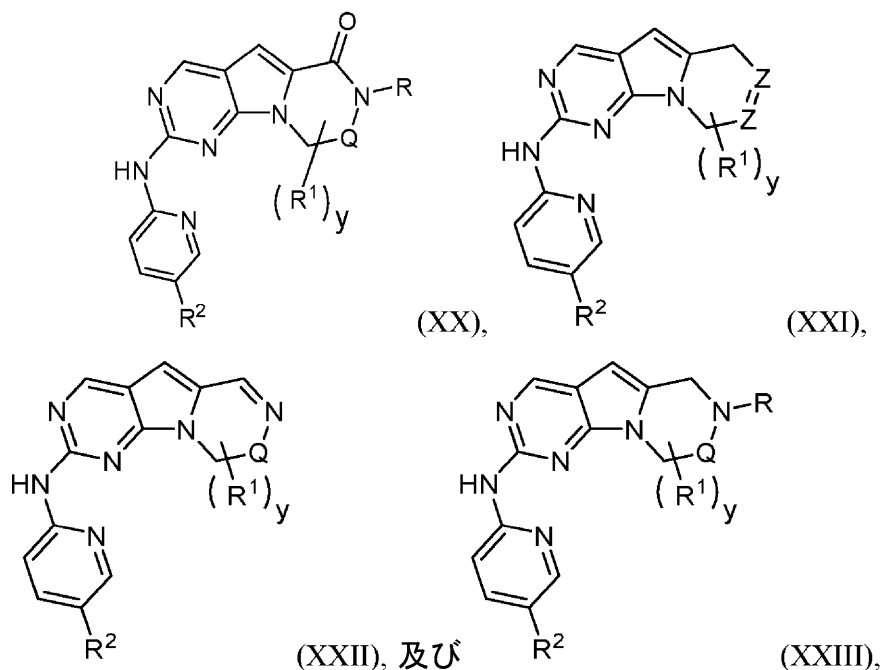


から選択される。

【0 1 6 1】

代替的な実施形態では、本発明の化合物は、

【化 1 1 7】

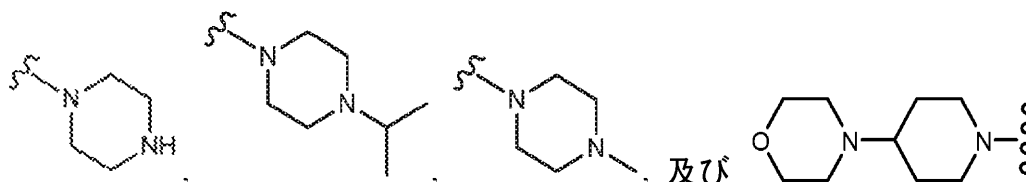


10

から選択され、ここで、
R² は、

20

【化 1 1 8】



から選択される。

【0 1 6 2】

30

I I. 専門用語

化合物は標準命名法を用いて記載される。他に規定のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0 1 6 3】

本明細書に記載されるいずれかの式の化合物は、ラセミ体、鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、互変異性体、N-オキシド、回転異性体等の異性体を、それぞれが具体的に記載されるかのように包含する。

【0 1 6 4】

数量を特定しない用語 (The terms "a" and "an") は量の限定を表すのではなく、言及される項目の少なくとも 1 つの存在を表す。「又は」という用語は「及び／又は」を意味する。値の範囲の列挙は本明細書に他に指定されない限り、単にその範囲に含まれる各々の別個の値に個別に言及する簡単な方法としての役割を果たすことを意図するものであり、各々の別個の値は、それらが本明細書に個別に列挙されたかのように本明細書の一部をなす。全ての範囲の端点はその範囲内に含まれ、独立して組み合わせることができる。本明細書に記載の全ての方法は、本明細書に他に指定されない又は文脈により明らかに否定されない限り、好適な順序で行うことができる。例又は例示的な言葉 (例えば、「等 (such as) 」) の使用は単に本発明をよりよく説明することを意図するものであり、他に主張のない限り本発明の範囲の限定を示すものではない。他に規定のない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。

40

50

【0165】

本発明は、同位体の天然存在度を超える量の、すなわち濃縮された少なくとも1つの所望の原子の同位体置換を有する式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、又は式XIXの化合物を含む。同位体は同じ原子番号を有するが質量数が異なる、すなわち同じ陽子数を有するが、中性子数が異なる原子である。

【0166】

本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体、例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I のそれぞれが挙げられる。非限定的な一実施形態では、同位体標識された化合物を代謝研究（ ^{14}C を用いる）、反応動態研究（例えば ^2H 又は ^3H を用いる）、薬物若しくは基質組織分布アッセイを含む検出若しくは画像化技法、例えば陽電子断層撮影（PET）若しくは単一光子放射断層撮影（SPECT）又は患者の放射線治療に使用することができる。特に、 ^{18}F 標識化合物がPET又はSPECT研究に特に望ましい場合がある。同位体標識した本発明の化合物及びそのプロドラッグは概して、非同位体標識試薬を容易に利用可能な同位体標識試薬に置き換えることで、スキーム又は下記の実施例及び調製に開示される手順を行うことによって調製することができる。

【0167】

一般的な例として、限定されるものではないが、水素の同位体、例えば重水素（ ^2H ）及び三重水素（ ^3H ）を所望の結果が達成される記載の構造のいずれの部位にも使用することができる。代替的又は付加的に、炭素の同位体、例えば ^{13}C 及び ^{14}C を使用することができる。

【0168】

同位体置換、例えば重水素置換は、部分的であってもよく、又は完全であってもよい。部分的な重水素置換は、少なくとも1つの水素が重水素で置換されることを意味する。特定の実施形態では、同位体は、目的の任意の位置に同位体が90%、95%又は99%以上濃縮される。非限定的な一実施形態では、重水素は所望の位置に90%、95%、又は99%濃縮される。

【0169】

非限定的な一実施形態では、重水素原子に対する水素原子の置換は、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、又は式XXIIIのいずれかにおいて提供され得る。非限定的な一実施形態では、重水素原子に対する水素原子の置換は、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^x のいずれかから選択される基内で生じる。例えば、これらの基のいずれかが、例えば置換によって、メチル、エチル、又はメトキシであるか、それらを含む場合、アルキル残基は重水素化され得る（非限定的な実施形態では、 CDH_2 、 CD_2H 、 CD_3 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 CHDCH_2D 、 CH_2CD_3 、 CHDCHD_2 、 OCDH_2 、 OCD_2H 、又は OCD_3 等）。特定の他の実施形態では、2つの置換基が組み合わされて環（cycle）を形成する場合、非置換の炭素が重水素化され得る。

【0170】

本発明の化合物は溶媒（水を含む）とともに溶媒和物を形成し得る。したがって、非限定的な一実施形態では、本発明は溶媒和形態の化合物を含む。「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物（その塩を含む）と1つ以上の溶媒分子との分子複合体を指す。溶媒の非限定的な例は水、エタノール、ジメチルスルホキシド、アセトン及び他の通常の有機溶媒である。「水和物」という用語は、本発明の化合物及び水を含む分子複合体を指す。本発明による薬学的に許容可能な溶媒和物には、溶媒が同位体置換され得るもの、例えばD

d_6 -O、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOが含まれる。溶媒和物は液体形態又は固体形態であり得る。

【0171】

2個の文字又は記号の間でない横線（「—」）は、置換基に対する結合点を示すために使用される。例えば、—(C=O)NH₂は、ケト(C=O)基の炭素によって結合される。

【0172】

「アルキル」は、分岐鎖又は直鎖の飽和脂肪族炭化水素基である。非限定的な一実施形態では、アルキル基は、1個～約12個の炭素原子、より一般的には1個～約6個の炭素原子、又は1個～約4個の炭素原子を含む。非限定的な一実施形態では、アルキルは1個～約8個の炭素原子を含む。特定の実施形態では、アルキルはC₁～C₂、C₁～C₃、C₁～C₄、C₁～C₅、又はC₁～C₆である。本明細書で使用される指定範囲は、独立した種として記載される範囲の各成員を有するアルキル基を示す。例えば、本明細書で使用されるC₁～C₆アルキルの用語は、1個、2個、3個、4個、5個、又は6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示し、これらがそれぞれ独立した種として記載されることを意味することを意図する。例えば、本明細書で使用されるC₁～C₄アルキルの用語は、1個、2個、3個、又は4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示し、これらがそれぞれ独立した種として記載されることを意味することを意図する。アルキルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンタン、3-メチルペンタン、2,2-ジメチルブタン、及び2,3-ジメチルブタンが挙げられるが、これらに限定されない。代替的な実施形態では、アルキル基は任意に置換される。「アルキル」という用語は、シクロアルキル又は炭素環基も包含する。例えば、「アルキ(alk)」を含む用語が使用される場合には、文脈により明らかに除外されない限り、「シクロアルキル」又は「炭素環式(の)」がその定義の一部とされ得る。例えば、限定されずに、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル等の用語は、文脈により明らかに除外されない限り、いずれもアルキルの環状形態を含むとされ得る。

【0173】

「アルケニル」は、鎖に沿って安定した点で生じ得る1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する線状又は分岐脂肪族炭化水素基である。本明細書で使用される指定範囲は、アルキル部分について上記されるように独立した種として記載される範囲の各成員を有するアルケニル基を示す。アルケニルラジカルの例としては、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニル及び4-メチルブテニルが挙げられるが、これらに限定されない。「アルケニル」という用語は、「シス」及び「トランス」アルケニル配置、又は代替的には「E」及び「Z」アルケニル配置も含む。代替的な実施形態では、アルケニル基は任意に置換される。「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和点を有するシクロアルキル又は炭素環基も包含する。

【0174】

「アルキニル」は、鎖に沿って任意の安定した点で生じ得る1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する分岐又は直鎖脂肪族炭化水素基である。本明細書で使用される指定範囲は、アルキル部分について上記されるように独立した種として記載される範囲の各成員を有するアルキニル基を示す。アルキニルの例としては、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル及び5-ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。代替的な実施形態では、アルキニル基は任意に置換される。「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和点を有するシクロアルキル又は炭素環基も包含する。

【0175】

「ハロ」及び「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

【0176】

「ハロアルキル」は、ハロゲン原子の最大許容数までの1つ以上の上記のハロ原子で置換される分岐又は直鎖アルキル基である。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。「パーハロアルキル (Perhaloalkyl)」は、全ての水素原子がハロゲン原子に置き換えられたアルキル基を意味する。例としては、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0177】

「ハロアルコキシ」は、酸素橋（アルコールラジカルの酸素）を介して結合した本明細書で規定されるハロアルキル基を示す。

【0178】

本明細書で使用される「アリール」は、芳香環系内に6個～14個の環炭素原子及び0個のヘテロ原子を有する単環式又は多環式（例えば二環式又は三環式）の $4n+2$ 芳香環系（例えば6個、10個又は14個の π 電子が環状配置で共有される）のラジカル（「 $C_{6\sim 14}$ アリール」）を指す。幾つかの実施形態では、アリール基は6個の環炭素原子を有する（「 C_6 アリール」、例えばフェニル）。幾つかの実施形態では、アリール基は10個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」、例えば、1-ナフチル及び2-ナフチル等のナフチル）。幾つかの実施形態では、アリール基は14個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」、例えばアントラシル (anthracyl)）。「アリール」は、上に規定のアリール環が1つ以上のカルボシクリル又はヘテロシクリル基と融合し、ラジカル又は結合点のアリール環上にある環系も含み、このような場合に炭素原子の数はアリール環系中の炭素原子の数を指定し続ける。1つ以上の融合カルボシクリル又はヘテロシクリル基は、窒素、酸素、リン、硫黄、ケイ素及びホウ素から独立して選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を任意に含有し、例えば3, 4-メチレンジオキシフェニル基を形成する、4員～7員又は5員～7員の飽和した又は部分的に不飽和のカルボシクリル又はヘテロシクリル基であってもよい。非限定的な一実施形態では、アリール基はペンダントである。ペンダント環の一例は、フェニル基で置換されたフェニル基である。代替的な実施形態では、アリール基が上記のように任意に置換される。特定の実施形態では、アリール基は非置換 $C_{6\sim 14}$ アリールである。特定の実施形態では、アリール基は置換 $C_{6\sim 14}$ アリールである。アリール基はハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロを含むが、これらに限定されない1つ以上の官能基で任意に置換されてもよい。

20

30

【0179】

「ヘテロシクリル」（又は「ヘテロシクロ」）という用語は、飽和した及び部分的に飽和したヘテロ原子含有環ラジカルを含み、ここで、ヘテロ原子は窒素、硫黄及び酸素から選択され得る。複素環は単環式の6員～8員の環、及び5員～16員の二環式の環系（架橋した融合及びスピロ融合した二環式の環系を含み得る）を含む。複素環は-O-O-、-O-S-又は-S-S-部分を含む環を含まない。上記「ヘテロシクリル」基は、ヒドロキシル、Boc、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルキル、アラキル、オキソ、アルコキシ及びアミノを含むが、これらに限定されない1つ～3つの置換基で任意に置換されてもよい。飽和ヘテロシクロ基の例としては、1個～4個の窒素原子を含有する飽和した3員～6員の複素単環 (heteromonocyclic) 基（例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル）、1個又は2個の酸素原子及び1個～3個の窒素原子を含有する飽和した3員～6員の複素単環基（例えば、モルホリニル）、1個又は2個の硫黄原子及び1個～3個の窒素原子を含有する飽和した3員～6員の複素単環基（例えば、チアゾリジニル）が挙げられる。部分的に飽和したヘテロシクリルラジカルの例としては、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロ

40

50

チアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。部分的に飽和した及び飽和したヘテロシクロ基の例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2-ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザフルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [3, 4-a] イソキノリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジニル、ベンゾ [1, 4] ジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-1H-1λ'-ベンゾ [d] イソチアゾール-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0180】

ヘテロシクロ基には、1個～5個の窒素原子を含有する不飽和の縮合複素環基、例えばインドリン、イソインドリン、1個又は2個の酸素原子及び1個～3個の窒素原子を含有する不飽和の縮合複素環基、1個又は2個の硫黄原子及び1個～3個の窒素原子を含有する不飽和の縮合複素環基、並びに1個又は2個の酸素原子又は硫黄原子を含有する飽和した、部分的に不飽和の及び不飽和の縮合複素環基等の複素環ラジカルがアリールラジカルと融合／縮合したラジカルも含まれる。

【0181】

20

「ヘテロアリール」という用語は、O、N及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含有し、環窒素及び硫黄原子（複数の場合もある）が任意に酸化され、窒素原子（複数の場合もある）が任意に第四級アンモニウム化された（quaternized）アリール環系を表す。例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル）等の1個～4個の窒素原子を含有する不飽和の5員又は6員のヘテロモノシクリル（heteromonocyclyl）基；酸素原子を含有する不飽和の5員又は6員の複素単環基、例えばピラニル、2-フリル、3-フリル等；硫黄原子を含有する不飽和の5員又は6員の複素単環基、例えば2-チエニル、3-チエニル等；1個又は2個の酸素原子及び1個～3個の窒素原子を含有する不飽和の5員又は6員の複素単環基、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル）；1個又は2個の硫黄原子及び1個～3個の窒素原子を含有する不飽和の5員又は6員の複素単環基、例えばチアゾリル、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-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）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0182】

「スルホニル」という用語は、単独で使用されるか又はアルキルスルホニルのように他の用語に結び付けて使用されるかに関わらず、それぞれ二価ラジカル-SO₂-を表す。

【0183】

40

「カルボキシ」又は「カルボキシル」という用語は、単独で使用されるか又は「カルボキシアリール」のように他の用語と共に使用されるかに関わらず、-C(O)-OHを表す。

【0184】

「カルボニル」という用語は、単独で使用されるか又は「アミノカルボニル」のように他の用語と共に使用されるかに関わらず、-C(O)-を表す。

【0185】

「アミノカルボニル」という用語は、式-C(O)-NH₂のアミド基を表す。

【0186】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、複素環式の置換アルキルラジカルを表す。例

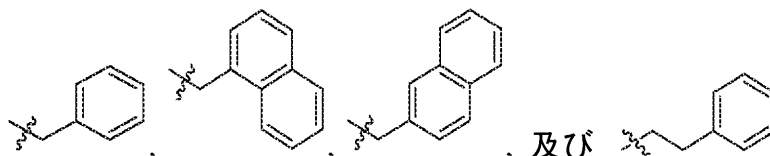
50

としては、ピペリジルメチル及びモルホリニルエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0187】

「アリアルアルキル」は、アルキル基を介して結合した本明細書で規定されるアリアル基である。アリアルアルキル基の非限定的な例としては、

【化119】



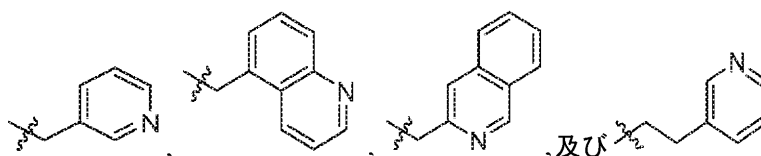
10

が挙げられる。

【0188】

「ヘテロアリアルアルキル」は、アルキル基を介して結合した本明細書で規定されるヘテロアリアル基である。ヘテロアリアルアルキル基の非限定的な例としては、

【化120】



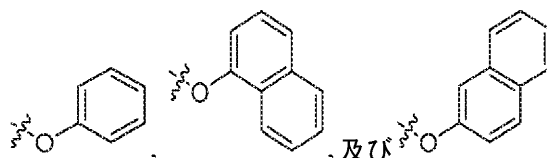
20

が挙げられる。

【0189】

「アリアルオキシ」は、－O－リンカーを介して結合した本明細書で規定されるアリアル基である。アリアルオキシ基の非限定的な例としては、

【化121】



30

が挙げられる。

【0190】

本明細書で使用される「カルボシクリル」、「炭素環式(の)」、「炭素環」又は「シクロアルキル」は、非芳香族環系に、全ての炭素環原子、及び3個～14個の環炭素原子(「C₃～₁₄カルボシクリル」)、及び0個のヘテロ原子を含む、飽和された又は部分的に不飽和の(すなわち、芳香族ではない)基である。幾つかの実施形態では、カルボシクリル基は3個～10個の環炭素原子(「C₃～₁₀カルボシクリル」)を有する。幾つかの実施形態では、カルボシクリル基は3個～9個の環炭素原子(「C₃～₉カルボシクリル」)を有する。幾つかの実施形態では、カルボシクリル基は3個～8個の環炭素原子(「C₃～₈カルボシクリル」)を有する。幾つかの実施形態では、カルボシクリル基は3個～7個の環炭素原子(「C₃～₇カルボシクリル」)を有する。幾つかの実施形態では、カルボシクリル基は3個～6個の環炭素原子(「C₃～₆カルボシクリル」)を有する。幾つかの実施形態では、カルボシクリル基は4個～6個の環炭素原子(「C₄～₆カルボシクリル」)を有する。幾つかの実施形態では、カルボシクリル基は5個～6個の環炭素原子(「C₅～₆カルボシクリル」)を有する。幾つかの実施形態では、カルボシクリル基は5個～10個の環炭素原子(「C₅～₁₀カルボシクリル」)を有する。例示的なC₃～₆カルボシクリル基として、限定されず、シクロプロピル(C₃)、シクロプロペニル(C₃)、シクロブチル(C₄)、シクロブテニル(C₄)、シクロペンチル(C₅)、シクロペンテニル(C₅)、シクロヘキシル(C₆)、シクロヘキセニル(C₆)

40

50

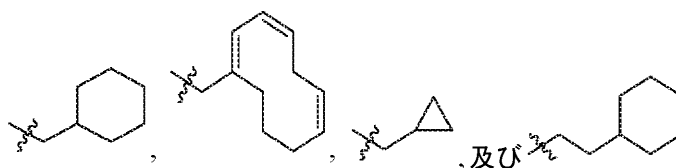
、シクロヘキサジエニル (C_6) 等が挙げられる。例示的な $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基として、限定されず、上述の $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基と並んで、シクロヘプチル (C_7)、シクロヘプテニル (C_7)、シクロヘプタジエニル (C_7)、シクロヘプタトリエニル (C_7)、シクロオクチル (C_8)、シクロオクテニル (C_8) 等が挙げられる。例示的な $C_3 \sim 10$ カルボシクリル基として、限定されず、上述の $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基と並んで、シクロノニル (C_9)、シクロノネニル (C_9)、シクロデシル (C_{10})、シクロデセニル (C_{10}) 等が挙げられる。上述の例で説明するように、特定の実施形態では、カルボシクリル基は飽和していても、又は1つ以上の炭素-炭素二重若しくは三重結合を含有していてもよい。代替的な実施形態では、「カルボシクリル」には、カルボシクリル環が上記に規定されるように1つ以上のヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリール基と融合し、結合点がカルボシクリル環上にあり、そのような場合に、炭素数が炭素環式環系中の炭素数を指したままである、環系も含まれる。代替的な実施形態では、炭素環は、いずれの場合も1つ以上の置換基で任意に置換される。特定の実施形態では、カルボシクリル基は非置換 $C_3 \sim 14$ カルボシクリルである。特定の実施形態では、カルボシクリル基は置換 $C_3 \sim 14$ カルボシクリルである。

10

【0191】

「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基を介して結合した本明細書で規定されるシクロアルキル基である。シクロアルキルアルキル基の非限定的な例としては、

【化122】



20

が挙げられる。

【0192】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、二重結合により結合した酸素原子を企図する。

【0193】

III. 治療方法

一態様では、任意に薬学的に許容可能な担体中の式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV若しくは式XXVの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、重水素化誘導体、プロドラッグ、及び／又は本明細書に記載されるその薬学的に許容可能な組成物を有効量投与することを含む、ヒトを含む宿主における増殖性障害を治療する方法が提供される。障害の非限定的な例としては、腫瘍、癌、異常細胞増殖に係る障害、炎症性障害、免疫障害及び自己免疫障害が挙げられる。

30

【0194】

式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物は、ヒトを含む宿主に有効量投与した場合に腫瘍、癌（固形、非固形、びまん性、血液学的等）、異常細胞増殖、免疫障害、炎症性障害、血液障害、B細胞又はT細胞リンパ腫等の骨髄増殖性又はリンパ増殖性障害、多発性骨髄腫、乳癌、前立腺癌、AML、ALL、ACL、肺癌、肝癌、結腸癌、皮膚癌、黒色腫、ワルデンストレーママクログロブリン血症、ウィスコット・アルドリッチ症候群又は移植後リンパ増殖性障害；自己免疫障害、例えば狼瘡、クローン病、アジソン病、セリアック病、皮膚筋炎、グレーブス病、甲状腺炎、多発性硬化症、悪性貧血、反応性関節炎又はI型糖尿病；高コレステロール血症を含む心臓病学的機能不全の疾患；ウイルス及び／又は細菌感染を含む感染性疾患

40

50

；喘息、慢性消化性潰瘍、結核、関節リウマチ、歯周炎、潰瘍性大腸炎又は肝炎を含む炎症状態の治療に治療剤として有用である。

【0195】

例示的な増殖性障害としては、良性腫瘍、新生物、腫瘍、癌（Rb陽性又はRb陰性）、自己免疫障害、炎症性障害、移植片対宿主拒絶反応及び線維性障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0196】

本発明に従って治療することができる癌の非限定的な例としては、聴神経腫瘍、腺癌、副腎癌、肛門癌、血管肉腫（例えばリンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫（lymphangioendotheliosarcoma）、血管肉腫）、虫垂癌、良性単クローン性ガンマグロブリン血症、胆道癌（例えば、胆管癌）、膀胱癌、乳癌（例えば乳房の腺癌、乳房の乳頭状癌、乳癌、乳房の髄様癌）、脳癌（例えば、髄膜腫；神経膠腫、例えば星状細胞腫、乏突起膠腫；髄芽腫）、気管支癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌（例えば、子宮頸部腺癌）、絨毛癌、脊索腫、頭蓋咽頭腫、大腸癌（例えば結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌）、上皮癌、上衣腫、内皮肉腫（endotheliosarcoma）（例えばカポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）、子宮内膜癌（例えば子宮癌、子宮肉腫）、食道癌（例えば食道の腺癌、パレット腺癌）、ユーイング肉腫、眼癌（例えば眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）、家族性過好酸球増加症（familial hypereosinophilia）、胆嚢癌、胃癌（例えば、胃腺癌）、消化管間質腫瘍（GIST）、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌）、口部癌（oral cancer）（例えば口腔扁平上皮癌（OSCC）、咽喉癌（例えば喉頭癌、咽頭癌、鼻咽腔癌、口腔咽頭癌））、造血器癌（例えば、急性リンパ芽球性白血病又は急性リンパ性白血病としても知られる急性リンパ球性白血病（ALL）（例えばB細胞ALL、T細胞ALL）、急性骨髄性白血病（AML）（例えばB細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例えばB細胞CML、T細胞CML）、及び慢性リンパ球性白血病（CLL）（例えばB細胞CLL、T細胞CLL）等の白血病；ホジキンリンパ腫（HL）（例えばB細胞HL、T細胞HL）及び非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えば、びまん性大細胞型リンパ腫（DLCL）（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）等のB細胞NHL）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（例えば粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫）、原発性縦隔B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、「ワルデンストレームマクログロブリン血症」）、有毛細胞白血病（HCL）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫及び原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫等のリンパ腫；並びに前駆Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）（例えば皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例えば菌状息肉腫、セザリー症候群）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫）等のT細胞NHL；上記の1つ以上の白血病／リンパ腫の混合；並びに多発性骨髄腫（MM）、重鎖病（例えばα鎖病、γ鎖病、μ鎖病）、血管芽腫、炎症性筋繊維芽細胞性腫瘍、免疫球性アミロイドーシス、腎癌（例えば腎芽腫、別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌）、肝癌（例えば肝細胞癌（HCC）、悪性ヘパトーマ）、肺癌（例えば気管支原性癌、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺の腺癌）、平滑筋肉腫（LMS）、肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）、骨髓異形成症候群（MDS）、中皮腫、骨髓増殖性障害（MPD）（例えば真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板血症（ET）、特発性骨髓化生（AMM）、別名骨髓線維症（MF）、慢性特発性骨髓線維症、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、好酸球増加症候群（HES））、神経芽細胞腫、神経繊維腫（例えば神経線維腫症（NF）1型又は2型、神経鞘腫症）、神経内分泌癌（例えば膵消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、カルチノイド腫瘍）、骨肉腫、卵巣癌（例えば嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）、乳頭腺癌、膵癌（例えば膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵島細胞腫瘍）、陰茎癌（例えば、陰茎及び陰囊のページ

ェット病)、松果体腫、原始神経外胚葉腫瘍(PNT)、前立腺癌(例えば、前立腺腺癌)、直腸癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌(例えば扁平上皮癌(SCC)、ケラトアカントーマ(KA)、黒色腫、基底細胞癌(BCC))、小腸癌(例えば、虫垂癌)、軟部組織肉腫(例えば悪性線維性組織球腫(MFH)、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌(例えば精上皮腫、精巣胎児性癌)、甲状腺癌(例えば甲状腺の乳頭状癌、甲状腺乳頭癌(PTC)、甲状腺髄様癌)、尿道癌、陰癌及び外陰癌(例えば、外陰部のページェット病)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0197】

別の実施形態では、障害は骨髓異形成症候群(MDS)である。

10

【0198】

或る特定の実施形態では、癌は造血器癌である。或る特定の実施形態では、造血器癌はリンパ腫である。或る特定の実施形態では、造血器癌は白血病である。或る特定の実施形態では、白血病は急性骨髄性白血病(AML)である。

【0199】

或る特定の実施形態では、増殖性障害は骨髓増殖性腫瘍である。或る特定の実施形態では、骨髓増殖性腫瘍(MPN)は原発性骨髓線維症(PMF)である。

【0200】

或る特定の実施形態では、癌は固形腫瘍である。固形腫瘍は本明細書で使用される場合、通常は嚢胞又は液体領域を含有しない異常な組織塊を指す。種々のタイプの固形腫瘍が、それらを形成する細胞のタイプにちなんで名付けられる。固形腫瘍の種類の例としては、本明細書で上記される肉腫、癌及びリンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。固形腫瘍の付加的な例としては、扁平上皮癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、肝癌、膵癌及び黒色腫が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0201】

或る特定の実施形態では、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物で治療される病態は、異常細胞増殖に関する障害である。

30

【0202】

異常細胞増殖、特に過剰増殖は遺伝子突然変異、感染、毒素への曝露、自己免疫障害、及び良性又は悪性腫瘍の誘導を含む広範な要因の結果として生じる可能性がある。

【0203】

細胞過剰増殖と関連する多数の皮膚障害が存在する。例えば、乾癬は、概して肥厚鱗屑によって覆われたプラークを特徴とするヒト皮膚の良性疾患である。この疾患は、原因不明の表皮細胞の増殖増加に起因する。慢性湿疹も表皮の顕著な過剰増殖と関連する。皮膚細胞の過剰増殖に起因する他の疾患としては、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、疣贅、尋常性天疱瘡、日光角化症、基底細胞癌及び扁平上皮癌が挙げられる。

【0204】

他の過剰増殖性細胞障害としては、血管増殖障害、線維性障害、自己免疫障害、移植片対宿主拒絶反応、腫瘍及び癌が挙げられる。

40

【0205】

血管増殖性障害は、血管新生障害及び血管原性障害を含む。血管組織中のプラークの発生の過程での平滑筋細胞の増殖は、例えば再狭窄、網膜症及びアテローム性動脈硬化症を引き起こす。細胞移動及び細胞増殖の両方が動脈硬化病変の形成において役割を果たす。

【0206】

線維性障害は、細胞外基質の異常形成が原因であることが多い。線維性障害の例としては、肝硬変及びメサンギウム増殖性細胞障害が挙げられる。肝硬変は、肝臓瘢痕の形成を生じる細胞外基質構成要素の増加を特徴とする。肝硬変は、肝臓の硬変等の疾患を引き起

50

こす可能性がある。肝臓瘢痕を生じる細胞外基質の増加は、肝炎等のウイルス感染に起因する可能性もある。脂質細胞が肝硬変において重要な役割を果たすようである。

【0207】

メサングウム障害は、メサングウム細胞の異常増殖によって引き起こされる。メサングウム過剰増殖性細胞障害には、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症症候群、移植片拒絶反応及び糸球体症等の様々なヒト腎疾患が含まれる。

【0208】

増殖性成分による別の疾患は関節リウマチである。関節リウマチは概して、自己反応性T細胞の活性と関連し、コラーゲン及びIgEに対して産生される自己抗体に起因すると考えられる自己免疫疾患とみなされる。

10

【0209】

異常細胞増殖性成分を含み得る他の障害としては、バーチェット症候群、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、虚血性心疾患、透析後症候群、白血病、後天性免疫不全症候群、血管炎、脂質性組織球増殖症、敗血性ショック及び一般的な炎症が挙げられる。

【0210】

或る特定の実施形態では、本発明の化合物及びその薬学的に許容可能な誘導体、又はこれらの化合物を含有する薬学的に許容可能な配合物はHBV感染、並びに抗HBV抗体陽性及びHBV陽性病態、HBVに起因する慢性肝炎、肝硬変、急性肝炎、劇症肝炎、慢性持続性肝炎、並びに倦怠感等の他の関連病態の予防及び治療にも有用である。これらの化合物又は配合物は、抗HBV抗体若しくはHBV抗原陽性であるか、又はHBVに曝露された個体における臨床疾患を予防するか、又はその進行を遅らせるために予防的に使用することもできる。

20

【0211】

或る特定の実施形態では、病態は免疫応答と関連する。

【0212】

皮膚接触過敏症及び喘息は、顕著な罹患率を伴い得る免疫応答のほんの二例である。他にはアトピー性皮膚炎、湿疹、シェーグレン症候群に続発する乾性角結膜炎を含むシェーグレン症候群、円形脱毛症、節足動物刺咬反応によるアレルギー応答、クローン病、アフタ性潰瘍、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、潰瘍性大腸炎、皮膚エリテマトーデス、強皮症、膣炎、直腸炎及び蕁麻疹が挙げられる。これらの病態は、以下の症状又は兆候のいずれか1つ以上を生じる可能性がある：掻痒、腫脹、発赤、水疱、痂皮形成、潰瘍形成、疼痛、落屑、ひび割れ、脱毛、瘢痕化、又は皮膚、眼若しくは粘膜に生じる体液の滲出。

30

【0213】

アトピー性皮膚炎及び湿疹では、概して皮膚への免疫介在性白血球浸潤（特に単核細胞、リンパ球、好中球及び好酸球の浸潤）がこれらの疾患の発症に重要に寄与する。慢性湿疹も表皮の顕著な過剰増殖と関連する。免疫介在性白血球浸潤は、喘息では気道、乾性角結膜炎では眼の涙腺（tear producing gland）のように皮膚以外の部位にも生じる。

【0214】

非限定的な一実施形態では、本発明の化合物は接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、湿疹様皮膚炎、乾癬、シェーグレン症候群に続発する乾性角結膜炎を含むシェーグレン症候群、円形脱毛症、節足動物刺咬反応によるアレルギー応答、クローン病、アフタ性潰瘍、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、潰瘍性大腸炎、喘息、アレルギー性喘息、皮膚エリテマトーデス、強皮症、膣炎、直腸炎及び蕁麻疹の治療に外用剤として使用される。この新規の方法は、菌状息肉症等の疾患における悪性白血球による皮膚の浸潤の低減にも有用であり得る。これらの化合物は、化合物を眼に局所的に投与することによって、涙液減少型ドライアイ状態（免疫介在性角結膜炎等）を患う患者におけるその治療にも使用することができる。

40

【0215】

「新形成（neoplasia）」又は「癌」という用語は、本明細書全体を通して、癌性又は悪性新生物、すなわち、多くの場合、正常よりも急速に細胞増殖によって成長し、新たな成長を開始させた刺激が停止した後も成長し続ける異常組織（固形）又は細胞（非固形）

50

の形成及び成長をもたらす病理過程を指すために使用される。悪性新生物は、構造的構成及び正常組織との機能的協調の部分的又は完全な欠如を示し、周辺組織に侵入しやすく、幾つかの部位に転移する場合があります、除去を試みた後も再発する可能性があり、適切に治療しなければ患者の死亡を引き起こす恐れがある。本明細書で使用される場合、新形成という用語は、全ての癌性疾患状態を記載するために使用され、悪性血液原性腫瘍、腹水腫瘍及び固形腫瘍と関連する病理過程を含む又は包含する。単独での又は少なくとも1つの付加的な抗癌剤と組み合わせた本開示化合物によって治療することができる例示的な癌としては、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌、並びに腎細胞癌、膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、膵臓、前立腺及び胃の癌；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髓増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢性神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経繊維腫及びシュワン細胞腫を含む肉腫；腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵癌、胃癌、肝癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍及び奇形癌が挙げられる。本発明による開示の化合物を用いて治療することができる付加的な癌としては、例えば急性顆粒球性白血病、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、腺癌、腺肉腫、副腎癌、副腎皮質癌、肛門癌、未分化星状細胞腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、基底細胞癌、B細胞リンパ腫、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、腸癌、脳癌、脳幹グリオーマ、乳癌、トリプル（エストロゲン、プロゲステロン及びHER-2）ネガティブ乳癌、ダブルネガティブ乳癌（エストロゲン、プロゲステロン及びHER-2の2つが陰性である）、シングルネガティブ（エストロゲン、プロゲステロン及びHER-2の1つが陰性である）、エストロゲン受容体陽性、HER2陰性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、転移性乳癌、ルミナルA乳癌、ルミナルB乳癌、Her2陰性乳癌、HER2陽性又は陰性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、再発乳癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌、胆管癌、軟骨肉腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚リンパ腫、皮膚黒色腫、びまん性星状細胞腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、子宮内膜癌、上衣腫、類上皮肉腫、食道癌、ユーイング肉腫、肝外胆管癌、眼癌、ファローピウス管癌、線維肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化管癌、消化管カルチノイド癌、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、多形性膠芽腫（GBM）、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、血管内皮腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、浸潤性乳管癌（IDC）、浸潤性小葉癌（ILC）、炎症性乳癌（IBC）、腸癌、肝内胆管癌、侵襲性／浸潤性乳癌、膵島細胞癌、顎癌、カポジ肉腫、腎癌、喉頭癌、平滑筋肉腫、軟膜転移、白血病、口唇癌、脂肪肉腫、肝癌、非浸潤性小葉癌、低悪性度星状細胞腫、肺癌、リンパ節癌、リンパ腫、男性乳癌、髓様癌、髓芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、間葉性軟骨肉腫、間葉性（mesenchymous）中皮腫、転移性乳癌、転移性黒色腫、転移性扁平上皮頸部癌、混合神経膠腫、単胚葉性奇形腫（monodermal teratoma）、口癌（mouth cancer）、粘液癌、粘膜黒色腫、多発性骨髓腫、菌状息肉症、骨髓異形成症候群、鼻腔癌、鼻咽腔癌、頸部癌、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍（NET）、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、燕麦細胞癌、眼癌、眼内黒色腫、乏突起膠腫、口部癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨原性肉腫、骨肉腫、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣原発性腹膜癌、卵巣性索間質腫瘍、ページェット病、膵癌、乳頭状癌、副鼻腔癌、副甲状腺癌、骨盤癌、陰茎癌、末梢神経癌、腹膜癌、咽頭癌、褐色細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、松果体部腫瘍、松果体芽腫、脳下垂体癌、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、軟部組織肉腫、骨の肉腫（bone sarcoma）、肉腫、副鼻腔癌、皮膚癌、小細胞肺癌（SCLC）、小腸癌、脊椎癌、脊柱癌、脊髓癌、扁平上皮癌、胃癌、滑膜肉腫、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫／胸腺癌、甲状腺癌、舌癌、扁桃腺癌、移行上皮癌、卵管癌、管状癌（tubular carcinoma）、診断未確定の癌、尿

管癌、尿道癌、子宮腺癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-A L L）、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫（T-L L）、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - Bリンパ腫、大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、フィラデルフィア染色体陽性C M L、若年性骨髄単球性白血病（J M M L）、急性前骨髄球性白血病（A M Lのサブタイプ）、大顆粒リンパ球性白血病、成人T細胞慢性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（M A L T）、小細胞型リンパ球性リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫（N M Z L）；脾辺縁帯リンパ腫（S M Z L）；血管内大細胞型B細胞リンパ腫；原発性滲出性リンパ腫；又はリンパ腫様肉芽腫症；B細胞前リンパ球性白血病；分類不能脾リンパ腫／白血病、びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫；リンパ形質細胞性リンパ腫；重鎖病、例えばα重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞性骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫；骨外性形質細胞腫；原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症と関連するD L B C L；高齢者のエプスタインバーウイルス（E B V）＋D L B C L；原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、原発性皮膚D L B C L下肢型、A L K＋大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫；H H V 8関連多中心性キャッスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の中間的な特徴を有する分類不能B細胞リンパ腫、又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間的な特徴を有する分類不能B細胞リンパ腫が挙げられる。

10

20

【0216】

別の態様では、本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な組成物、塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグと細胞とを接触させることを含む、細胞においてアポトーシスを誘導するためにB I M発現（例えば、B C L C 2 L 1 1発現）を増大する方法が提供される。或る特定の実施形態では、方法はi n v i t r o方法である。或る特定の実施形態では、方法はi n v i v o方法である。B C L 2 L 1 1発現は、細胞において嚴重に調節されている。B C L 2 L 1 1は、アポトーシス促進性タンパク質であるB I Mをコードする。B C L 2 L 1 1は多くの癌で下方調節され、B I Mは慢性骨髄性白血病（C M L）及び非小細胞肺癌（N S C L C）を含む多くの癌で阻害され、そのB C L 2 L 1 1発現の抑制がチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を与える。例えば、Ng et al., Nat. Med. (2012) 18:521-528を参照されたい。

30

【0217】

また別の態様では、治療を必要とする被験体に本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な組成物、塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを投与することを含む、例えば糖尿病状態（例えば、糖尿病性網膜症）、炎症状態（例えば、関節リウマチ）、黄斑変性、肥満、アテローム性動脈硬化症又は増殖性障害等の血管新生と関連する病態を治療する方法が提供される。

【0218】

或る特定の実施形態では、血管新生と関連する病態は黄斑変性である。或る特定の実施形態では、治療を必要とする被験体に本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な組成物、塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを投与することを含む、黄斑変性を治療する方法が提供される。

40

【0219】

或る特定の実施形態では、血管新生と関連する病態は肥満である。本明細書で使用される場合、本明細書で使用される「肥満」及び「肥満の」は、世界保健機関によって規定されるクラスI肥満、クラスII肥満、クラスIII肥満及び肥満予備群（pre-obesity）（例えば、「過体重」である）を指す。或る特定の実施形態では、治療を必要とする被験体に本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な組成物、塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを投与することを含む、肥満を治療する方法が提供される。

【0220】

50

或る特定の実施形態では、血管新生と関連する病態はアテローム性動脈硬化症である。或る特定の実施形態では、治療を必要とする被験体に本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な組成物、塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを投与することを含む、アテローム性動脈硬化症を治療する方法が提供される。

【0221】

或る特定の実施形態では、血管新生と関連する病態は増殖性障害である。或る特定の実施形態では、それを必要とする被験体に本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な組成物、塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを投与することを含む、増殖性障害を治療する方法が提供される。

【0222】

I V. 化学療法に關係する副作用を低減する方法

或る特定の実施形態では、本発明の化合物は、化学療法剤（通例、DNA損傷剤）に曝露される、曝露されている又は曝露された被験体、通例ヒトにおける造血幹細胞及び造血前駆細胞（共にHSPCと称される）、及び／又は腎上皮細胞等のCDK4／6複製依存性健常細胞に対する化学療法剤の毒性の影響を減少させる。

【0223】

一実施形態では、被験体は化学療法剤に曝露されており、例えばDNA損傷を軽減するために、本明細書に記載される化合物を用いて、被験体のCDK4／6複製依存性健常細胞を曝露後にG1期停止にする。一実施形態では、化学療法剤への曝露の少なくとも1／2時間、少なくとも1時間、少なくとも2時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも7時間、少なくとも8時間、少なくとも10時間、少なくとも12時間、少なくとも14時間、少なくとも16時間、少なくとも18時間、少なくとも20時間又はそれ以上後に化合物を投与する。

【0224】

一実施形態では、化合物は医療関連の化学療法において用量強化（例えば、より多くの療法を一定期間中行うことができる）を可能とすることができ、これはより良好な効力につながる。したがって、本開示の方法は、より低毒性であり、より効果的な化学療法レジメンをもたらすことができる。

【0225】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物の使用は、例えばCDK2等のCDK4及び／又はCDK6以外のキナーゼの阻害に關係するオフターゲット効果を低減するか又は実質的になくすることができる。さらに、或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物の使用は、CDK4／6複製非依存性細胞において細胞周期の停止を誘導しないものとする。

【0226】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物の使用は長期毒性、抗酸化効果及びエストロゲン様効果を含むが、これらに限定されない望ましくないオフターゲット効果のリスクを低減する。抗酸化効果は、当該技術分野で既知の標準的なアッセイによって決定することができる。例えば、顕著な抗酸化効果を有しない化合物は、酸素ラジカル等のフリーラジカルを顕著に除去しない化合物である。化合物の抗酸化効果は、ゲニステイン等の既知の抗酸化活性を有する化合物と比較することができる。このため、顕著な抗酸化活性を有しない化合物は、ゲニステインと比べて約2倍、3倍、5倍、10倍、30倍又は100倍小さい抗酸化活性を有する化合物であり得る。エストロゲン様活性も既知のアッセイにより決定することができる。例えば、非エストロゲン化合物は、顕著にエストロゲン受容体を結合せず、活性化しない化合物である。実質的にエストロゲン様効果を有しない化合物は、エストロゲン様活性を有する化合物、例えばゲニステインと比べて約2倍、3倍、5倍、10倍、20倍又は100倍小さいエストロゲン様活性を有する化合物であり得る。

【0227】

V. T細胞、B細胞及び／又はNK細胞の異常増殖を治療する方法

10

20

30

40

50

或る特定の態様では、本発明は選択された癌、腫瘍、過剰増殖性病態、又は炎症性障害又は免疫障害を有する宿主、通例ヒトを治療するための任意に医薬組成物中の有効量の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ若しくは同位体変異体の使用を含む。開示の化合物の幾つかがT細胞増殖に対して極めて高活性である。T細胞癌及び異常増殖に対する薬物の少なさを考えると、かかる使用の特定は、これらの疾患の薬物療法における大幅な改善となる。

【0228】

T細胞、B細胞及び／又はNK細胞の異常増殖は癌、増殖性障害及び炎症性／免疫疾患等の広範な疾患を生じる可能性がある。これらの障害のいずれかに苦しむ宿主、例えばヒトを有効量の本明細書に記載される化合物で治療して、症状の減少（緩和剤（palliative agent））又は基礎疾患の減少（疾患修飾剤（disease modifying agent））を達成することができる。

10

【0229】

例としては、T細胞又はNK細胞リンパ腫、例えば、限定されるものではないが、末梢性T細胞リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫、例えば未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性、ALK陰性未分化大細胞リンパ腫若しくは原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；皮膚T細胞リンパ腫、例えば菌状息肉症、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、原発性皮膚CD30＋T細胞リンパ増殖性障害；原発性皮膚進行性表皮向性CD8＋細胞傷害性T細胞リンパ腫；原発性皮膚γ－δT細胞リンパ腫；原発性皮膚小／中細胞型CD4＋T細胞リンパ腫、及びリンパ腫様丘疹症；成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）；芽球性NK細胞リンパ腫；腸管症型T細胞リンパ腫；肝脾γ－δT細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；鼻性NK／T細胞リンパ腫；治療関連T細胞リンパ腫；例えば、固形臓器若しくは骨髄の移植後に生じるリンパ腫；T細胞前リンパ球性白血病；T細胞大顆粒リンパ球性白血病；NK細胞の慢性リンパ増殖性障害；急速進行性NK細胞白血病；小児の全身性EBV＋T細胞リンパ増殖性疾患（慢性活動性EBV感染と関連する）；種痘様水疱症様リンパ腫；成人T細胞白血病／リンパ腫；腸症関連T細胞リンパ腫；肝脾T細胞リンパ腫；又は皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫が挙げられる。

20

【0230】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその塩、プロドラッグ若しくは同位体変異体はリンパ腫、又はリンパ球性若しくは骨髄性の増殖障害若しくは異常を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用するすることができる。例えば、本明細書に記載される化合物は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫を患う宿主に投与することができる。例えば、宿主は、限定されるものではないが、AIDS関連リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；芽球性NK細胞リンパ腫；バーキットリンパ腫；バーキット様リンパ腫（小型非切れ込み核細胞性リンパ腫）；慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫；皮膚T細胞リンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；腸症型T細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；肝脾γ－δT細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；マンツル細胞リンパ腫；辺縁帯リンパ腫；鼻性T細胞リンパ腫；小児リンパ腫；末梢性T細胞リンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；T細胞白血病；形質転換リンパ腫；治療関連T細胞リンパ腫；又はワルデンストレームマクログロブリン血症等の非ホジキンリンパ腫を患っていてもよい。

30

40

【0231】

代替的には、本明細書に開示される化合物、又はその塩、プロドラッグ若しくは同位体変異体は、限定されるものではないが、結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫（CHL）；混合細胞型CHL；リンパ球減少型CHL；リンパ球豊富型CHL；リンパ球優位型ホジキンリンパ腫；又は結節性リンパ球優位型HL等のホジキンリンパ腫を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用するすることができる。

【0232】

代替的には、本明細書に開示される化合物、又はその塩、プロドラッグ若しくは同位体変異体は、限定されるものではないが、多発性骨髄腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

50

；濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）；小細胞型リンパ球性リンパ腫；縦隔大細胞型B細胞リンパ腫；節性辺縁帯B細胞リンパ腫（NMZL）；脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）；血管内大細胞型B細胞リンパ腫；原発性滲出性リンパ腫；又はリンパ腫様肉芽腫症；B細胞前リンパ球性白血病；有毛細胞白血病；分類不能脾リンパ腫／白血病；びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫；有毛細胞白血病－亜型；リンパ形質細胞性リンパ腫；重鎖病、例えばα重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病；形質細胞性骨髄腫；骨の孤立性形質細胞腫；骨外性形質細胞腫；原発性皮膚濾胞中心リンパ腫；T細胞／組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫；慢性炎症と関連するDLBCL；高齢者のエプスタインバーウイルス（EBV）＋DLBCL；原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫；原発性皮膚DLBCL下肢型；ALK＋大細胞型B細胞リンパ腫；形質芽細胞性リンパ腫；HHV 8 関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の中間的な特徴を有する分類不能B細胞リンパ腫；又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間的な特徴を有する分類不能B細胞リンパ腫等の特定のB細胞リンパ腫又は増殖性障害を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用する事ができる。

10

【0233】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその塩、プロドラッグ若しくは同位体変異体は、白血病を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用する事ができる。例えば、宿主は、限定されるものではないが、急性リンパ芽球性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；慢性リンパ球性白血病（CLL）；慢性骨髄性白血病（CML）；若年性骨髄単球性白血病（JMML）；有毛細胞白血病（HCL）；急性前骨髄球性白血病（AMLのサブタイプ）；大顆粒リンパ球性白血病；又は成人T細胞慢性白血病等のリンパ球又は骨髄起源の急性又は慢性白血病を患っている。一実施形態では、患者は急性骨髄性白血病、例えば未分化AML（M0）；骨髄芽球性白血病（M1；最小限の細胞成熟を有する／有しない）；骨髄芽球性白血病（M2；細胞成熟を有する）；前骨髄球性白血病（M3又はM3亜型（M3V））；骨髄単球性白血病（M4又は好酸球増多症を伴うM4亜型（M4E））；単球性白血病（M5）；赤白血病（M6）；又は巨核芽球性白血病（M7）を患う。

20

【0234】

V. 医薬組成物及び投薬形態

本明細書に記載される活性化合物、又はその塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグは、所望の治療結果を達成する任意の好適なアプローチを用いて、本明細書に記載される障害のいずれかを治療するために宿主に有効量で投与することができる。投与される活性化合物の量及びタイミングは当然ながら、治療される宿主、管理専門医の指示、曝露の時間経過、投与方法、特定の活性化合物の薬物動態特性及び処方医師の判断によって決まる。このため、宿主間の変動から下記の投与量は指針であり、医師は化合物の用量を決定し、医師が宿主に適切であると考え治療を達成することができる。所望の治療の程度を考えるに当たり、医師は宿主の年齢及び体重、既存疾患の存在、並びに他の疾患の存在等の様々な要因を釣り合わせることができる。

30

【0235】

医薬組成物は任意の薬学的に有用な形態、例えばエアロゾル、クリーム、ゲル、丸薬、注射液若しくは輸液、カプセル、錠剤、シロップ、経皮パッチ、皮下パッチ、乾燥粉末、医療機器内の吸入配合物、坐剤、口腔若しくは舌下配合物、非経口配合物、又は点眼液として配合することができる。錠剤及びカプセル等の一部の投薬形態は、適切な量の活性成分、例えば所望の目的を達成する有効量を含有する適切なサイズの単位用量へと分割される。

40

【0236】

本明細書に記載される任意の活性化合物の治療上有効な投与量は、医療関係者により患者の状態、大きさ及び年齢、並びに送達経路に応じて決定される。非限定的な一実施形態では、約0.1mg/kg～約200mg/kgの投与量が治療効力を有し、塩を用いる

50

場合を含む全ての重量が活性化合物の重量に基づいて算出される。一実施形態では、投与量は約 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg 若しくは 200 mg/kg、又はそれ以上である。一部の実施形態では、投与量は約 10 nM、50 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1 µM、5 µM、10 µM、20 µM、30 µM 又は 40 µM までの活性化合物の血清濃度をもたらすのに必要とされる化合物の量であり得る。

【0237】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、単位投薬形態中に約 0.1 mg ~ 約 2000 mg、約 10 mg ~ 約 1000 mg、約 100 mg ~ 約 800 mg、又は約 200 mg ~ 約 600 mg の活性化合物と、任意に約 0.1 mg ~ 約 2000 mg、約 10 mg ~ 約 1000 mg、約 100 mg ~ 約 800 mg、又は約 200 mg ~ 約 600 mg の付加的な活性薬剤とを含有する投薬形態にある。投薬形態の例は少なくとも 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg 又は 750 mg の活性化合物又はその塩を含む。医薬組成物はまた、所望の結果を達成する比率のモル比の活性化合物及び付加的な活性薬剤を含み得る。

【0238】

本明細書に開示される又は本明細書に記載されるように使用される化合物は、経口で、局部的に、非経口的に、吸入若しくはスプレーによって、舌下で、眼インプラントを含むインプラントにより、経皮的に、口腔投与により、直腸で、点眼液、眼内注射剤を含む注射剤として、静脈内、筋肉内、吸入、大動脈内 (intra-aortal)、頭蓋内、真皮下、腹腔内、皮下、経鼻、舌下若しくは直腸、又は他の手段によって従来の薬学的に許容可能な担体を含む投薬単位配合物中で投与することができる。眼内送達については、化合物は所望に応じて、例えば硝子体内、基質内、前房内、テノン嚢下、網膜下、球後、球周囲、脈絡膜上、結膜、結膜下、強膜上、眼周囲、経強膜、球後、後強膜近傍、角膜周囲又は涙管注射により、若しくは粘液、ムチン若しくは粘膜関門を介して即時若しくは制御放出方式で、又は眼内デバイスにより投与することができる。

【0239】

本開示の方法に従い、経口投与は固体、ゲル、又は溶液、懸濁液若しくはエマルションを含む液体等の任意の所望の形態とすることができる。一部の実施形態では、化合物又は塩は吸入により、静脈内に又は筋肉内にリボソーム懸濁液として投与される。吸入により投与する場合、活性化合物又は塩は任意の所望の粒径、例えば約 0.01 ミクロン、0.1 ミクロン又は 0.5 ミクロン ~ 約 5 ミクロン、10 ミクロン、20 ミクロン又はそれ以上、任意に約 1 ミクロン ~ 約 2 ミクロンの粒径を有する複数の固体粒子又は小滴の形態であり得る。本発明に開示される化合物は、例えば経口又は静脈内経路によって投与した場合に良好な薬物動態及び薬力学特性を示した。

【0240】

医薬配合物は、本明細書に記載される活性化合物又はその薬学的に許容可能な塩を任意の薬学的に許容可能な担体中で含むことができる。溶液が所望される場合、水が場合によっては水溶性の化合物又は塩に最適な担体であり得る。水溶性の化合物又は塩に関して、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はそれらの混合物等の有機ビヒクルが好適である場合もある。後者の場合には、有機ビヒクルは相当量の水を含有し得る。いずれの場合の溶液も当業者に既知の好適な方法で、例示としては 0.22 ミクロンフィルターを通した濾過により滅菌することができる。滅菌に続いて、溶液をパイロジェン除去 (depyrogenated) ガラスバイアル等の適切な容器に分注することができる。分注は任意に無菌方法によって行われる。次いで、滅菌クロージャーをバイアルに取り付け、必要に応じてバイアルの内容物を凍結乾燥することができる。

【0241】

担体は賦形剤及び希釈剤を含み、治療される患者への投与に好適なものとなるように十分に高純度かつ十分に低毒性である必要がある。担体は不活性であってもよく、又はその独自の薬効を有していてもよい。化合物と併せて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与に実用的な量の材料を与えるのに十分である。

【0242】

担体の種類としては、結合剤、緩衝剤、着色料、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、着香剤、流動促進剤 (glidants)、滑剤、保存料、安定剤、界面活性剤、錠剤化剤及び湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。一部の担体は2つ以上の種類に挙げられる場合があり、例えば植物油は一部の配合物で滑剤として、他の配合物で希釈剤として使用することができる。例示的な薬学的に許容可能な担体としては、糖、デンプン、セルロース、トラガント末、モルト、ゼラチン；タルク及び植物油が挙げられる。本発明の化合物の活性を実質的に妨げない任意の活性薬剤が医薬組成物に含まれていてもよい。

10

【0243】

付加的に、湿潤剤又は乳化剤、生理的緩衝物質、界面活性剤等のような補助物質が、かかるビヒクル中に存在していてもよい。生理的緩衝液は、薬理的に許容可能であり、所望の pH、すなわち生理的に許容可能な範囲の pH を有する配合物をもたらし任意の溶液であり得る。緩衝溶液の例としては、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、トリス緩衝生理食塩水、ハックス緩衝生理食塩水等が挙げられる。

【0244】

意図される投与方法に応じて、医薬組成物は固体、半固体又は液体投薬形態、例えば錠剤、坐剤、丸薬、カプセル、粉末、液体、懸濁液、クリーム、軟膏、ローション等の形態、好ましくは正確な投与量の単回投与に好適な単位投薬形態であり得る。組成物は、薬学的に許容可能な担体と組み合わせた有効量の選択薬物を含み、加えて、他の医薬品、アジュバント、希釈剤、緩衝液等を含んでいてもよい。

20

【0245】

このため、本開示の組成物は経口（口腔及び舌下を含む）、直腸、経鼻、局部、経肺、腔内若しくは非経口（筋肉内、動脈内、髄腔内、皮下及び静脈内を含む）投与に好適なものを含む医薬配合物として、又は吸入若しくは送気による投与に好適な形態で投与することができる。好ましい投与方法は、苦痛の程度によって調整することができる簡便な毎日投与レジメンを用いた静脈内又は経口投与である。

30

【0246】

固体組成物については、従来の非毒性固体担体として、例えば医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム等が挙げられる。液体の薬学的に投与可能な組成物は例えば、本明細書に記載される活性化合物及び任意の医薬アジュバントを、例えば水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノール等のような賦形剤に例えば溶解し、分散させ、それにより溶液又は懸濁液を形成することによって調製することができる。必要に応じて、投与される医薬組成物は湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤等、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレエート等のような少量の非毒性補助物質を含有していてもよい。かかる投薬形態を調製する方法は既知であるか、又は当業者に明らかである。例えば、上記の Remington's Pharmaceutical Sciences を参照されたい。

40

【0247】

また別の実施形態では、ポリカチオン（キトサン及びその第四級アンモニウム誘導体、ポリ-L-アルギニン、アミノ化ゼラチン）；ポリアニオン（N-カルボキシメチルキトサン、ポリ-アクリル酸）；並びにチオール化ポリマー（カルボキシメチルセルロース-システイン、ポリカルボフィル-システイン、キトサン-チオブチルアミジン、キトサン-チオグリコール酸、キトサン-グルタチオンコンジュゲート）等のポリマーを含む透過促進賦形剤が使用される。

50

【0248】

経口投与については、組成物は概して、錠剤、カプセル、ソフトジェルカプセルの形態をとり、又は水性若しくは非水溶液、懸濁液若しくはシロップとすることができる。錠剤及びカプセルが好ましい経口投与形態である。経口用の錠剤及びカプセルは、ラクトース及びトウモロコシデンプン等の1つ以上の一般に使用される担体を含んでいてもよい。ステアリン酸マグネシウム等の滑剤も通例、添加される。通例、本開示の組成物はラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等のような経口用の非毒性の薬学的に許容可能な不活性の担体と組み合わせることができる。さらに、所望される又は必要な場合、好適な結合剤、滑剤、崩壊剤及び着色料が混合物に組み込まれていてもよい。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコース又はβ-ラクトース等の天然糖、トウモロコシ甘味料、アラビアゴム、トラガカント等の天然及び合成ゴム、又はアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろう等が挙げられる。これらの投薬形態に使用される滑剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等が挙げられる。

10

【0249】

液体懸濁液を使用する場合、活性薬剤はエタノール、グリセロール、水等のような任意の経口用の非毒性の薬学的に許容可能な不活性の担体、並びに乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせることができる。必要に応じて、着香料、着色料及び／又は甘味剤も添加することができる。本明細書の経口配合物に組み込まれる他の任意の成分としては、保存料、懸濁化剤、増粘剤等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0250】

非経口配合物は、従来の形態で液体溶液若しくは懸濁液、注射前の液体への可溶化若しくは懸濁に好適な固体形態、又はエマルジョンのいずれかとして調製することができる。滅菌注射用懸濁液は当該技術分野で既知の技法に従い、好適な担体、分散剤又は湿潤剤、及び懸濁化剤を用いて配合するのが好ましい。滅菌注射用配合物は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒には、水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌不揮発性油、脂肪酸エステル又はポリオールが溶媒又は懸濁媒として通常用いられる。加えて、非経口投与は一定レベルの投与量が維持されるような徐放又は持続放出系の使用を伴い得る。

30

【0251】

非経口投与は関節内、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内及び皮下経路を含み、酸化防止剤、緩衝液、制菌剤、及び配合物を意図される受容者の血液と等張にする溶質を含有し得る水性及び非水等張滅菌注射溶液、並びに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤及び保存料を含み得る水性及び非水滅菌懸濁液を含む。或る特定の非経口経路による投与は、本開示の配合物を患者の身体に針又はカテーテルにより導入することを含んでいてもよく、滅菌注射器、又は連続注入システム等の幾つかの他の機械デバイスによって推進される。本開示によって提供される配合物は注射器、注入器、ポンプ、又は非経口投与のために当該技術分野で認められている任意の他のデバイスを用いて投与することができる。

40

【0252】

活性化化合物又はそれらの塩に加えて、医薬配合物はpH調整添加剤等の他の添加剤を含有していてもよい。特に、有用なpH調整剤としては、塩酸等の酸、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム又はグルコン酸ナトリウム等の塩基又は緩衝液が挙げられる。さらに、配合物は抗菌保存料を含有していてもよい。有用な抗菌保存料としては、メチルパラベン、プロピルパラベン及びベンジルアルコールが挙げられる。抗菌保存料は通例、配合物を複数回投与用に設計されたバイアルに入れる場合に用いられる。本明細書に記載される医薬配合物は、当該技術分野で既

50

知の技法を用いて凍結乾燥することができる。

【0253】

経口投与については、医薬組成物は溶液、懸濁液、錠剤、丸薬、カプセル、粉末等の形態をとることができる。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウム等の様々な賦形剤を含有する錠剤は、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアラビアゴム等の結合剤と共にデンプン（例えば、ジャガイモ又はタピオカデンプン）及び或る特定の複合ケイ酸塩（complex silicates）等の様々な崩壊剤と併せて用いることができる。付加的に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク等の滑剤が錠剤化目的に極めて有用であることが多い。同様のタイプの固体組成物を軟及び硬ゼラチンカプセル中の充填剤として用いることができる。これに関連した材料として、ラク

10

【0254】

本明細書に記載される主題のまた別の実施形態では、密閉容器内の単位投薬形態の本明細書に記載される活性化化合物又はその塩を含む注射用の安定した滅菌配合物が提供される。化合物又は塩は、好適な薬学的に許容可能な担体で再構成し、宿主へのその注射に好適な液体配合物を形成することが可能な凍結乾燥物の形態で提供される。化合物又は塩が実

20

【0255】

本明細書で提供される付加的な実施形態は、本明細書に開示される活性化化合物のリボソーム配合物を含む。リボソーム懸濁液を形成する技術は当該技術分野で既知である。化合物が水溶性（aqueous-soluble）塩である場合、従来のリボソーム技術を用いて、これを脂質ベシクルに組み込むことができる。このような場合には、活性化化合物の水溶性のために、活性化化合物をリボソームの親水性の中心又はコアに実質的に取り込ませることができる。用いられる脂質層は任意の従来の組成とすることができ、コレステロールを含有して

30

【0256】

吸入によるエアロゾルとしての投与に好適な医薬配合物も提供される。これらの配合物は、所望の本明細書に記載される化合物若しくはその塩、又は化合物若しくは塩の複数の固体粒子の溶液又は懸濁液を含む。所望の配合物を小型チャンバーに入れ、噴霧化することができる。噴霧化は、圧縮空気又は超音波エネルギーによって化合物又は塩を含む複数の液滴又は固体粒子を形成することで達成することができる。液滴又は固体粒子は例えば、約0.5ミクロン～約10ミクロン、任意に約0.5ミクロン～約5ミクロンの範囲の粒径を有し得る。一実施形態では、固体粒子は分解性ポリマーの使用により制御放出をもたらす。固体粒子は、固体の化合物又はその塩を微粒子化等の当該技術分野で既知の任意の適切な方法で加工することによって得ることができる。任意に、固体粒子又は小滴のサイズは約1ミクロン～約2ミクロンであり得る。この点で、市販のネブライザーがこの目的を達成するために利用可能である。化合物は、米国特許第5,628,984号（その開示全体が引用することにより本明細書の一部をなす）に記載の方法で吸入性粒子のエア

40

50

ロゾル懸濁液により投与することができる。

【0257】

例えば当該技術分野で既知の分解性ポリマーの使用による本明細書に記載される化合物の制御放出をもたらす医薬配合物も提供される。

【0258】

エアロゾルとしての投与に好適な医薬配合物が液体の形態である場合、配合物は水溶性の活性化合物を、水を含む担体中に含み得る。噴霧化に供した (hosted) 場合に所望のサイズ範囲内の小滴の形成をもたらすように配合物の表面張力を十分に低下させる界面活性剤が存在していてもよい。

【0259】

10

本明細書で使用される「薬学的に許容可能な塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で過度の毒性、刺激、アレルギー応答等なしに宿主（例えば、ヒト宿主）と接触させた使用に好適であり、妥当なベネフィット／リスク比に見合い、それらの用途に効果的な塩、及び可能であれば本開示の主題の化合物の双性イオン形態を指す。

【0260】

20

このため、「塩」という用語は、本開示の化合物の比較的非毒性の無機及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終単離及び精製中に、又はその遊離塩基形態の精製化合物を好適な有機若しくは無機酸と別個に反応させ、それにより形成される塩を単離することによって調製することができる。塩基性化合物は、広範な種々の塩を様々な無機及び有機酸と形成することが可能である。塩基性化合物の酸付加塩は、従来の方法で遊離塩基形態と十分な量の所望の酸とを接触させ、塩を生じさせることによって調製される。遊離塩基形態は、従来の方法で塩形態を塩基と接触させ、遊離塩基を単離することによって再生することができる。遊離塩基形態は、それらのそれぞれの塩形態とは、極性溶媒への溶解性等の或る特定の物理的特性が異なり得る。薬学的に許容可能な塩基付加塩は金属又はアミン、例えばアルカリ及びアルカリ土類金属水酸化物、又は有機アミンで形成することができる。カチオンとして使用される金属の例としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等が挙げられるが、これらに限定されない。好適なアミンの例としては、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン及びプロカインが挙げられるが、これらに限定されない。酸性化合物の塩基付加塩は、従来の方法で遊離酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させ、塩を生じさせることによって調製される。遊離酸形態は、従来の方法で塩形態を酸と接触させ、遊離酸を単離することによって再生することができる。遊離酸形態は、それらのそれぞれの塩形態とは、極性溶媒への溶解性等の或る特定の物理的特性が幾らか異なり得る。

30

【0261】

塩は無機酸の硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩 (monohydrogenphosphate)、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、例えば塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸等から調製することができる。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリルスルホン酸塩及びイセチオン酸塩等が挙げられる。塩は有機酸、例えば脂肪族モノカルボン酸及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸等からも調製することができる。代表的な塩としては、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイ

40

50

ン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が挙げられる。薬学的に許容可能な塩はナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等のようなアルカリ及びアルカリ土類金属をベースとしたカチオン、並びにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等を含むが、これらに限定されない非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム及びアミンカチオンを含み得る。アルギニン酸塩、グルコン酸塩、ガラクトロン酸塩等のアミノ酸の塩も企図される。例えば、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19（引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい。

【0262】

滅菌注射用懸濁液は当該技術分野で既知の技法に従い、好適な担体、分散剤又は湿潤剤、及び懸濁化剤を用いて配合するのが好ましい。滅菌注射用配合物は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒には、水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌不揮発性油、脂肪酸エステル又はポリオールが溶媒又は懸濁媒として通常用いられる。加えて、非経口投与は一定レベルの投与量が維持されるような徐放又は持続放出系の使用を伴い得る。

【0263】

本開示による非経口投与用の調製物には、滅菌水性又は非水溶液、懸濁液又はエマルションが含まれる。非水溶媒又はビヒクルの例はプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油及びトウモロコシ油等の植物油、ゼラチン、並びにオレイン酸エチル等の注射用有機エステルである。かかる投薬形態は保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤等のアジュバントを含有していてもよい。これらは例えば、細菌保持フィルターを通した濾過、滅菌剤を組成物に組み込むこと、組成物に照射すること、又は組成物を加熱することによって滅菌することができる。これらは滅菌水又は幾つかの他の滅菌注射用媒体を用いて使用直前に製造することもできる。

【0264】

滅菌注射用溶液は、所要量の本開示の化合物の1つ以上を、必要に応じて上記に列挙した様々な他の成分と共に適切な溶媒に組み込み、続いて濾過滅菌を行うことによって調製される。概して、分散液は、基本的な分散媒及び上記に列挙したものからの所要の他の成分を含有する滅菌ビヒクルに様々な滅菌活性成分を組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、先に滅菌濾過したその溶液から活性成分と任意の付加的な所望の成分との粉末を得る真空乾燥法及び凍結乾燥法である。このため例えば、注射による投与に好適な非経口組成物は、1.5重量%の活性成分を10容量%のプロピレングリコール及び水に攪拌することによって調製される。溶液を塩化ナトリウムで等張にし、滅菌する。

【0265】

直腸投与に好適な配合物は通例、単位用量坐剤として与えられる。これらは開示の活性化合物と1つ以上の従来の固体担体、例えばココアバターとを混和させた後、得られる混合物を成形することによって調製することができる。

【0266】

皮膚への局部適用に好適な配合物は軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル又は油の形態をとるのが好ましい。使用することができる担体としては、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、経皮浸透促進剤（transdermal enhancers）及びそれらの2つ以上の組合せが挙げられる。

【0267】

経皮投与に好適な配合物は、長時間にわたって受容者の表皮と密接に接触して留まるように適合させた個別パッチとして与えることができる。経皮投与に好適な配合物はイオン導入によって送達することもでき（例えば、Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)を参照されたい）、典型的には任意に緩衝化した活性化合物の水溶液の形態をとる。一実施形態では、マイクロニードルパッチ又はデバイスが生体組織、特に皮膚を越えた又はそ

の中への薬物の送達のために提供される。マイクロニードルパッチ又はデバイスは、皮膚又は他の組織の障壁を越えた又はその中への臨床的に関連する速度での薬物送達を、組織に対する損傷、疼痛又は刺激が殆ど又は全くなしに可能にする。

【0268】

肺への投与に好適な配合物は、広範な受動呼吸駆動及び能動動力駆動の単回／複数回投与乾燥粉末吸入器（DPI）によって送達することができる。呼吸器送達に最も一般的に使用されるデバイスとしては、ネブライザー、定量吸入器及び乾燥粉末吸入器が挙げられる。ジェットネブライザー、超音波ネブライザー及び振動メッシュネブライザーを含む幾つかのタイプのネブライザーが利用可能である。好適な肺送達デバイスの選択は、薬物及びその配合物の性質、作用部位及び肺の病態生理等のパラメーターによって決まる。

10

【0269】

薬物送達デバイス及び方法の付加的な非限定的な例としては、例えば「チロシンキナーゼ阻害剤の経口投与のための医薬投薬形態（Pharmaceutical Dosage Form For Oral Administration Of Tyrosine Kinase Inhibitor）」と題する米国特許出願公開第20090203709号（Abbott Laboratories）；「プロドラッグの結膜下又は眼周囲送達による後眼部への活性薬物の送達（Delivery of an active drug to the posterior part of the eye via subconjunctival or periocular delivery of a prodrug）」と題する米国特許出願公開第20050009910号、「眼圧を低下させる生分解性ポリマー（Biodegradable polymers for lowering intraocular pressure）」と題する米国特許第20130071349号、「チロシンキナーゼミクロスフェア（Tyrosine kinase microspheres）」と題する米国特許第8,481,069号、「チロシンキナーゼミクロスフェアを作製する方法（Method of making tyrosine kinase microspheres）」と題する米国特許第8,465,778号、「チロシンキナーゼ阻害剤を含有する持続放出眼内インプラント及び関連方法（Sustained release intraocular implants containing tyrosine kinase inhibitors and related methods）」と題する米国特許第8,409,607号、「生分解性硝子体内チロシンキナーゼインプラント（Biodegradable intravitreal tyrosine kinase implants）」と題する米国特許第8,512,738号及び米国特許第2014/0031408号、「持続眼内放出のためのミクロスフェア薬物送達系（Microsphere Drug Delivery System for Sustained Intraocular Release）」と題する米国特許第2014/0294986号、「治療効果が延長された網膜症を治療する方法（Methods For Treating Retinopathy With Extended Therapeutic Effect）」と題する米国特許第8,911,768号（Allergan, Inc.）；「改善された注射性を有する注射用懸濁液の調製（Preparation of injectable suspensions having improved injectability）」と題する米国特許第6,495,164号（Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.）；「充填材を含有する生分解性マイクロカプセル（Biodegradable Microcapsules Containing Filling Material）」と題する国際公開第2014/047439号（Akina, Inc.）；「薬物送達用の組成物及び方法（Compositions And Methods For Drug Delivery）」と題する国際公開第2010/132664号（Baxter International Inc. Baxter Healthcare SA）；「薬物担持量が向上したポリマーナノ粒子及びその使用方法（Polymeric nanoparticles with enhanced drug loading and methods of use thereof）」と題する米国特許出願公開第20120052041号（The Brigham and Women's Hospital, Inc.）；「治療剤を含む治療用ナノ粒子、並びにそれを作製及び使用する方法（Therapeutic Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same）」と題する米国特許出願公開第20140178475号、米国特許出願公開第20140248358号及び米国特許出願公開第20140249158号（BIND Therapeutics, Inc.）；「薬物送達のためのポリマーマイクロ粒子（Polymer microparticles for drug delivery）」と題する米国特許第5,869,103号（Danbiosyst UK Ltd.）；「PEG化ナノ粒子（Pegylated Nanoparticles）」と題する米国特許第8628801号（ナバーラ大学）；「眼内薬物送達系（Ocular drug delivery system）」と題する米国特許出願公開第2014/0107025号（Jade Therapeutics, LLC）；「改善され

20

30

40

50

た放出プロファイルを有するマイクロ粒子及び生分解性ゲルから構成される薬剤送達系、並びにその使用方法 (Agent delivering system comprised of microparticle and biodegradable gel with an improved releasing profile and methods of use thereof) 」と題する米国特許第 6, 287, 588 号、「放出プロファイルを改善するための生分解性材料内のマイクロ粒子から構成される生物活性剤送達系 (Bioactive agent delivering system comprised of microparticles within a biodegradable to improve release profiles) 」と題する米国特許第 6, 589, 549 号 (Macromed, Inc.) ; 「非線形親水性疎水性マルチブロックコポリマーのナノ粒子及びマイクロ粒子 (Nanoparticles and microparticles of non-linear hydrophilic hydrophobic multiblock copolymers) 」と題する米国特許第 6, 007, 845 号及び米国特許第 5, 578, 325 号 (Massachusetts Institute of Technology) ; 「眼周囲又は結膜下投与のための眼科用デポ配合物 (Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration) 」と題する米国特許出願公開第 20040234611 号、米国特許出願公開第 20080305172 号、米国特許出願公開第 20120269894 号及び米国特許出願公開第 20130122064 号 (Novartis Ag) ; 「ブロックポリマー (Block polymer) 」と題する米国特許第 6, 413, 539 号 (Poly-Med, Inc.) ; 「炎症を改善するための薬剤の送達 (Delivery of an agent to ameliorate inflammation) 」と題する米国特許出願公開第 20070071756 号 (Peyman) ; 「注射用デポ配合物、及びナノ粒子を含む難溶性薬物の持続放出をもたらす方法 (Injectable Depot Formulations And Methods For Providing Sustained Release Of Poorly Soluble Drugs Comprising Nanoparticles) 」と題する米国特許出願公開第 20080166411 号 (Pfizer, Inc.) ; 「生物活性分子の送達の向上のための方法及び組成物 (Methods and compositions for enhanced delivery of bioactive molecules) 」と題する米国特許第 6, 706, 289 号 (PR Pharmaceuticals, Inc.) ; 並びに「薬物送達用のマトリックスを含有するマイクロ粒子 (Microparticle containing matrices for drug delivery) 」と題する米国特許第 8, 663, 674 号 (Surmodics) が挙げられる。

【0270】

VI. 併用療法

開示の式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI、式 XVII、式 XVIII、式 XIX、式 XX、式 XXI、式 XXII、式 XXIII、式 XXIV 又は式 XXV の化合物を、本明細書に記載される障害を有するヒト等の宿主を治療するために、単独で又は別の本発明の化合物若しくは別の生物活性剤と組み合わせて有効量で使用する事ができる。

【0271】

本明細書に記載される開示の化合物は、本明細書に記載される障害を有するヒト等の宿主を治療するために、単独で又は別の本発明の化合物若しくは別の生物活性剤と組み合わせて有効量で使用する事ができる。

【0272】

「生物活性剤」という用語は、療法の所望の結果を達成するために本発明の化合物と組み合わせて又は交互に使用することができる、本発明による選択化合物以外の作用物質を記載するために使用される。一実施形態では、本発明の化合物及び生物活性剤は、それらが重複する期間中に *in vivo* で活性な、例えば Cmax、Tmax、AUC 又は他の薬物動態パラメーターが重複する期間を有するように投与される。別の実施形態では、重複する薬物動態パラメーターを有しないが、一方が他方の治療効力に対して治療的影響を有する、本発明の化合物及び生物活性剤がそれを必要とする宿主に投与される。

【0273】

本実施形態の一態様では、生物活性剤は、非限定的な例として PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、PD-L2 阻害剤、CTLA-4 阻害剤、LAG-3 阻害剤、TIM-3 阻害剤、T 細胞活性化の V ドメイン Ig サプレッサー (V-domain Ig suppressor of T-cell

activation: V I S T A) 阻害剤を含むチェックポイント阻害剤、小分子、ペプチド、スクレオチド又は他の阻害剤を含むが、これらに限定されない免疫調節剤である。或る特定の態様では、免疫調節剤はモノクローナル抗体等の抗体である。

【0274】

P D - 1 受容体に結合することによって P D - 1 及び P D - L 1 の相互作用を遮断し、免疫抑制を阻害する P D - 1 阻害剤としては例えば、ニボルマブ (O p d i v o)、ペムプロリズマブ (K e y t r u d a)、ピディリズマブ、A M P - 2 2 4 (AstraZeneca及びMedImmune)、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 (Pfizer)、M E D I 0 6 8 0 (AstraZeneca)、P D R 0 0 1 (Novartis)、R E G N 2 8 1 0 (Regeneron)、S H R - 1 2 - 1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company及びIncyte Corporation)、T S R - 0 4 2 (Tesar) 及び P D - L 1 / V I S T A 阻害剤 C A - 1 7 0 (Curis Inc.) が挙げられる。P D - L 1 受容体に結合することによって P D - 1 及び P D - L 1 の相互作用を遮断し、免疫抑制を阻害する P D - L 1 阻害剤としては例えば、アテゾリズマブ (T e c e n t r i q)、デュルバルマブ (AstraZeneca及びMedImmune)、K N 0 3 5 (Alphamab) 及び B M S - 9 3 6 5 5 9 (Bristol-Myers Squibb) が挙げられる。C T L A - 4 に結合し、免疫抑制を阻害する C T L A - 4 チェックポイント阻害剤としては、イピリムマブ、トレメリムマブ (AstraZeneca及びMedImmune)、A G E N 1 8 8 4 及び A G E N 2 0 4 1 (Agenus) が挙げられるが、これらに限定されない。L A G - 3 チェックポイント阻害剤としては、B M S - 9 8 6 0 1 6 (Bristol-Myers Squibb)、G S K 2 8 3 1 7 8 1 (GlaxoSmithKline)、I M P 3 2 1 (Prima BioMed)、L A G 5 2 5 (Novartis)、並びに P D - 1 及び L A G - 3 の二重阻害剤 M G D 0 1 3 (MacroGenics) が挙げられるが、これらに限定されない。T I M - 3 阻害剤の一例は、T S R - 0 2 2 (Tesar) である。

【0275】

また別の実施形態では、本明細書に記載される活性化合物の1つを乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌又は子宮癌等の女性生殖器系の異常組織の治療のために、S E R M (選択的エストロゲン受容体モジュレーター)、S E R D (選択的エストロゲン受容体分解剤)、完全エストロゲン受容体分解剤、又は別の形態の部分若しくは完全エストロゲンアンタゴニスト若しくはアゴニストを含むが、これらに限定されない有効量のエストロゲン阻害剤と組み合わせ又は交互に有効量で投与することができる。ラロキシフェン及びタモキシフェンのような部分抗エストロゲンは、子宮成長のエストロゲン様刺激、及び場合によっては、腫瘍成長を実際に刺激する乳癌の進行中のエストロゲン様作用を含む幾らかのエストロゲン様効果を保持する。対照的に、完全抗エストロゲンであるフルベストラントは、子宮に対するエストロゲン様作用を有さず、タモキシフェン耐性腫瘍において効果的である。抗エストロゲン化合物の非限定的な例は、Astra Zenecaに譲渡された国際公開第2014/19176号、Olema Pharmaceuticalsに譲渡された国際公開第2013/090921号、国際公開第2014/203129号、国際公開第2014/203132号及び米国特許出願公開第2013/0178445号、並びに米国特許第9,078,871号、同第8,853,423号及び同第8,703,810号、並びに米国特許出願公開第2015/0005286号、国際公開第2014/205136号及び国際公開第2014/205138号に提示されている。抗エストロゲン化合物の付加的な非限定的な例としては、アノルドリン、バゼドキシフェン、プロパレストロール、クロロトリアニセン、クエン酸クロミフェン、シクロフェニル、ラソフォキシフェン、オルメロキシフェン、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフェン及びフルベストラント等のS E R M; アミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、ホルメスタン及びレトロゾール等のアロマターゼ阻害剤; 並びにリュープロレリン、セトロレリクス、アリルエストレノール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、酢酸デルマジノン、ジドロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸ノメゲストロール、酢酸ノルエチステロン、プロゲステロン及びスピロノラクトン等の抗ゴナドトロピンが挙げられる。本発明に従って使用することができる他のエストロゲンリガンドは、米国特許第4,418,068号; 同第5,478,847号; 同第5

、393、763号；及び同第5、457、117号、国際公開第2011/156518号、米国特許第8、455、534号及び同第8、299、112号、米国特許第9、078、871号；同第8、853、423号；同第8、703、810号；米国特許出願公開第2015/0005286号；及び国際公開第2014/205138号、米国特許出願公開第2016/0175289号、米国特許出願公開第2015/0258080号、国際公開第2014/191726号、国際公開第2012/084711号；国際公開第2002/013802号；国際公開第2002/004418号；国際公開第2002/003992号；国際公開第2002/003991号；国際公開第2002/003990号；国際公開第2002/003989号；国際公開第2002/003988号；国際公開第2002/003986号；国際公開第2002/003977号；国際公開第2002/003976号；国際公開第2002/003975号；国際公開第2006/078834号；米国特許第6821989号；米国特許出願公開第2002/0128276号；米国特許第6777424号；米国特許出願公開第2002/0016340号；米国特許第6326392号；米国特許第6756401号；米国特許出願公開第2002/0013327号；米国特許第6512002号；米国特許第6632834号；米国特許出願公開第2001/0056099号；米国特許第6583170号；米国特許第6479535号；国際公開第1999/024027号；米国特許第6005102号；欧州特許第0802184号；米国特許第5998402号；米国特許第5780497号、米国特許第5880137号、国際公開第2012/048058号及び国際公開第2007/087684号に記載されている。

10

20

【0276】

別の実施形態では、本明細書に記載される活性化合物は、前立腺癌又は精巣癌等の男性生殖器系の異常組織の治療のために、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的アンドロゲン受容体分解剤、完全アンドロゲン受容体分解剤、又は別の形態の部分若しくは完全アンドロゲンアンタゴニストを含むが、これらに限定されない有効量のアンドロゲン（テストステロン等）阻害剤と組み合わせて又は交互に有効量で投与することができる。一実施形態では、前立腺又は精巣癌はアンドロゲン耐性である。抗アンドロゲン化合物の非限定的な例は、国際公開第2011/156518号、並びに米国特許第8、455、534号及び同第8、299、112号に提示されている。抗アンドロゲン化合物の付加的な非限定的な例としては、エンザルタミド、アパルタミド、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、スピロノラクトン、カンレノン、ドロスピレノン、ケトコナゾール、トピルタミド、酢酸アピラテロン及びシメチジンが挙げられる。

30

【0277】

一実施形態では、生物活性剤はALK阻害剤である。ALK阻害剤の例としては、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、TAE684（NVP-TAE684）、GSK1838705A、AZD3463、ASP3026、PF-06463922、エントレクチニブ（RXDX-101）及びAP26113が挙げられるが、これらに限定されない。

【0278】

一実施形態では、生物活性剤はEGFR阻害剤である。EGFR阻害剤の例としては、エルロチニブ（Tarceva）、ゲフィチニブ（Iressa）、アファチニブ（Gilotrif）、ロシレチニブ（CO-1686）、オシメルチニブ（Tagrisso）、オルムチニブ（Olitra）、ナコチニブ（ASP8273）、ナザルチニブ（EGF816）、PF-06747775（Pfizer）、イコチニブ（BPI-2009）、ネラチニブ（HKI-272；PB272）；アビチニブ（avitinib）（AC0010）、EAI045、タルロキソチニブ（tarloxotinib）（TH-4000；PR-610）、PF-06459988（Pfizer）、テセバチニブ（tesevatinib）（XL647；EXEL-7647；KD-019）、トランスチニブ（transtinib）、WZ-3146、WZ8040、CNX-2006及びダコミチニブ（PF-00299804；Pfizer）が挙げられる。

40

50

【0279】

一実施形態では、生物活性剤はHER-2阻害剤である。HER-2阻害剤の例としては、トラスツズマブ、ラパチニブ、adotrasツズマブエムタンシン及びペルツズマブが挙げられる。

【0280】

一実施形態では、生物活性剤はCD20阻害剤である。CD20阻害剤の例としては、オビヌツズマブ、リツキシマブ、オフアツムマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ及びオクレリズマブが挙げられる。

【0281】

一実施形態では、生物活性剤はJAK3阻害剤である。JAK3阻害剤の例としては、タソシチニブが挙げられる。

10

【0282】

一実施形態では、生物活性剤はBCL-2阻害剤である。BCL-2阻害剤の例としては、ベネトクラクス、ABT-199 (4-[4-[[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル] ピペラジン-1-イル]-N-[[3-ニトロ-4-[[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル] アミノ] フェニル] スルホニル]-2-[(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) オキシ] ベンズアミド)、ABT-737 (4-[4-[[2-(4-クロロフェニル) フェニル] メチル] ピペラジン-1-イル]-N-[4-[[(2R)-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルスルファニルブタン-2-イル] アミノ]-3-ニトロフェニル] スルホニルベンズアミド) (navitoclax)、ABT-263 ((R)-4-(4-(4-(4'-クロロ-4, 4-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル)-N-(4-(4-モルホリノ-1-(フェニルチオ) ブタン-2-イル) アミノ)-3-(トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド)、GX15-070 (メシル酸オパトクラックス、(2Z)-2-[(5Z)-5-[(3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル) メチリデン]-4-メトキシピロール-2-イリデン] インドール; メタンスルホン酸))、2-メトキシ-アンチマイシンA3、YC137 (4-(4, 9-ジオキソ-4, 9-ジヒドロナフト [2, 3-d] チアゾール-2-イルアミノ)-フェニルエステル)、ボゴシン、エチル2-アミノ-6-ブromo-4-(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-4H-クロメン-3-カルボキシレート、ニロチニブ-d3、TW-37 (N-[4-[[2-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル] スルホニル] フェニル]-2, 3, 4-トリヒドロキシ-5-[[2-(1-メチルエチル) フェニル] メチル] ベンズアミド)、アボゴッシポロン (Apog2)、HA14-1、AT101、sabutoclax、ガンボギン酸又はG3139 (オブリメルセン) が挙げられる。

20

30

【0283】

一態様では、少なくとも1つの付加的な化学療法剤と組み合わせた式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物の投与を含む治療レジメンが提供される。本明細書に開示される組合せは、異常細胞増殖性障害の治療において有益な相加又は相乗効果のために投与することができる。

40

【0284】

特定の実施形態では、治療レジメンは、少なくとも1つのキナーゼ阻害剤と組み合わせた式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物の投与を含む。一実施形態では、少なくとも1つのキナーゼ阻害剤はホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻

50

害剤若しくは脾臓チロシンキナーゼ (Syk) 阻害剤、又はそれらの組合せから選択される。

【0285】

本発明において使用することができるPI3k阻害剤は既知である。PI3キナーゼ阻害剤の例としては、ワートマニン、デメトキシビリジンを、ペリホシン、イデラリシブ、ピクチリシブ、Palomid 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907及びAEZS-136、デュベリシブ (duvelisib)、GS-9820、BKM120、GDC-0032 (タセリシブ)、(2-[4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)]-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 2-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン-9-イル] ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパンアミド)、MLN-1117 ((2R)-1-フェノキシ-2-ブタニル水素 (S)-メチルホスホネート; 又はメチル (オキシ) {[(2R)-1-フェノキシ-2-ブタニル] オキシ} ホスホニウム)、BYL-719 ((2S)-N1-[4-メチル-5-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-4-ピリジニル]-2-チアゾリル]-1, 2-ピロリジンジカルボキシアミド)、GSK2126458 (2, 4-ジフルオロ-N-{2-(メチルオキシ)-5-[4-(4-ピリダジニル)-6-キノリニル]-3-ピリジニル} ベンゼンスルホンアミド) (オミパリシブ)、TGX-221 ((±)-7-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-9-(1-フェニルアミノエチル)-ピリド [1, 2-a]-ピリミジン-4-オン)、GSK2636771 (2-メチル-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル) ベンジル)-6-モルホリノ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-カルボン酸ジヒドロクロリド)、KIN-193 ((R)-2-((1-(7-メチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-9-イル) エチル) アミノ) 安息香酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メチル-4-モヒドロキシプロパン (mohydroxypropan)-1-オン)、GS-1101 (5-フルオロ-3-フェニル-2-([S])-1-[9H-プリン-6-イルアミノ]-プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409 (N-(4-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニル) アミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル)-3-メトキシ-4メチルベンズアミド)、BAY80-6946 (2-アミノ-N-(7-メトキシ-8-(3-モルホリノプロボキシ)-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-c] キナズ (quinaz))、AS 252424 (5-[1-[5-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-フラン-2-イル]-メター (Z)-イリデン]-チアゾリジン-2, 4-ジオン)、CZ 24832 (5-(2-アミノ-8-フルオロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-N-tert-ブチルピリジン-3-スルホンアミド)、ブバルシブ (5-[2, 6-ジ(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン)、GDC-0941 (2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル] メチル]-4-(4-モルホリニル) チエノ [3, 2-d] ピリミジン)、GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メチル-4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) メチル) ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン (RG7422としても知られる))、SF1126 ((8S, 14S, 17S)-14-(カルボキシメチル)-8-(3-グアニジノプロピル)-17-(ヒドロキシメチル)-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキソ-1-(4-(4-オキソ-8-フェニル-4H-クロメン-2-イル) モルホリノ-4-イウム)-2-オキサ-7, 10, 13, 16-テトラアザオクタデカン-18-オエート)、PF-05212384 (N-[4-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル] カルボニル] フェニル]-N'-[4-(4, 6-ジ-4-モルホリニル-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) フェニル] 尿素) (ゲダトリシブ)、LY3023414、BEZ235 (2-メチル-2-{4-[3-メチル-2-オキ

10

20

30

40

50

ソー 8 - (キノリン-3-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] キ
 ノリン-1-イル] フェニル} プロパンニトリル) (ダクトリシブ (dactolisib))、X
 L-765 (N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリ
 ン-2-イル) スルファモイル) フェニル) - 3-メトキシ-4-メチルベンズアミド)
 及び GSK1059615 (5-[[4-(4-ピリジニル) - 6-キノリニル] メチレ
 ン] - 2, 4-チアゾリジンジオン)、PX886 ([(3aR, 6E, 9S, 9aR,
 10R, 11aS) - 6-[[ビス(プロパー-2-エニル) アミノ] メチリデン] - 5-
 ヒドロキシ-9-(メトキシメチル) - 9a, 11a-ジメチル-1, 4, 7-トリオキ
 ソ-2, 3, 3a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロインデノ [4, 5h] イソクロメン-
 10-イル] アセテート (ソノリシブ (sonolisib) としても知られる))、LY294
 002、AZD8186、PF-4989216、ピララリシブ (pilaralisib)、GN
 E-317、PI-3065、PI-103、NU7441 (KU-57788)、HS
 173、VS-5584 (SB2343)、CZC24832、TG100-115、
 A66、YM201636、CAY10505、PIK-75、PIK-93、AS-6
 05240、BGT226 (NVP-BGT226)、AZD6482、ボクスタリシブ
 (voxalisib)、アルペリシブ、IC-87114、TGI100713、CH5132
 799、PKI-402、コパンリシブ (BAY 80-6946)、XL 147、P
 IK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA (3-メチルアデニン)、AS
 -252424、AS-604850、アピトリシブ (GDC-0980; RG7422
)、並びに国際公開第 2014/071109 号に記載の構造が挙げられるが、これらに
 限定されない。

10

20

【0286】

一実施形態では、式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、
 式 IX、式 X、式 XI、式 XII、式 XIII、式 XIV、式 XV、式 XVI、式
 XVII、式 XVIII、式 XIX、式 XX、式 XXI、式 XXII、式 XXIII、式
 XXIV 又は式 XXV の化合物を単一の投薬形態中で PI3 阻害剤と組み合わせる。

【0287】

本発明で使用する BTK 阻害剤は既知である。BTK 阻害剤の例としては、イブルチ
 ニブ (PCI-32765 としても知られる) (Imbruvica (商標)) (1-[
 (3R) - 3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル) ピラゾロ [3, 4-d
] ピリミジン-1-イル] ピペリジン-1-イル] プロパー-2-エン-1-オン)、ジア
 ニリノピリミジン系阻害剤、例えば AVL-101 及び AVL-291/292 (N-(
 3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ) フェニル) アミノ) ピリ
 ミジン-4-イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド) (Avila Therapeutics) (米国
 特許出願公開第 2011/0117073 号 (その全体が引用することにより本明細書の
 一部をなす) を参照されたい)、ダサチニブ (N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)
 -2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) -2-メチルピリ
 ミジン-4-イルアミノ) チアゾール-5-カルボキサミド)、LFM-A13 (α-シ
 アノ-β-ヒドロキシ-β-メチル-N-(2, 5-ジプロモフェニル) プロペンアミド
)、GDC-0834 (R-N-(3-(6-(4-(1, 4-ジメチル-3-オキソピ
 ペラジン-2-イル) フェニルアミノ) -4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピ
 ラジン-2-イル) -2-メチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b
] チオフェン-2-カルボキサミド)、CGI-560 (4-(tert-ブチル) -N
 -(3-(8-(フェニルアミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル) フェニ
 ル) ベンズアミド、CGI-1746 (4-(tert-ブチル) -N-(2-メチル-
 3-(4-メチル-6-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェニル) アミノ) -
 5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル) フェニル) ベンズアミド)、CNX
 -774 (4-(4-(4-(3-アクリルアミドフェニル) アミノ) -5-フルオ
 ロピリミジン-2-イル) アミノ) フェノキシ-N-メチルピコリンアミド)、CTA
 056 (7-ベンジル-1-(3-(ピペリジン-1-イル) プロピル) -2-(4-(

30

40

50

ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-g]キノキサリン-6(5H)-オン)、GDC-0834((R)-N-(3-(6-(4-(1, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)、GDC-0837((R)-N-(3-(6-(4-(1, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059(Ono Pharmaceuticals)、PRT062607(4-(3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-2-((1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド塩酸塩)、QL-47(1-(1-アクリロイルインドリン-6-イル)-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[h][1, 6]ナフチリジン-2(1H)-オン)及びRN486(6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシメチル-3-{1-メチル-5-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-フェニル)-2H-イソキノリン-1-オン)、並びにBT K活性を阻害することが可能な他の分子、例えばAkinleye et al, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)に開示されるBT K阻害剤が挙げられる。一実施形態では、本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な組成物、塩、同位体類縁体若しくはプロドラッグは、BT K阻害剤と投薬形態で組み合わせられる。一実施形態では、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物を単一の投薬形態中でBT K阻害剤と組み合わせる。

【0288】

本発明で使用するSyk阻害剤は既知であり、例えばセルデュラチニブ(Cerdulatinib)(4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)、エントスプレチニブ(entospletinib)(6-(1H-インダゾール-6-イル)-N-(4-モルホリノフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-アミン)、フォスタマチニブ([6-(5-フルオロ-2-[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-ピリミジニル)アミノ)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-4-イル]メチル二水素ホスフェート)、フォスタマチニブ二ナトリウム塩(ナトリウム(6-(5-フルオロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-4(3H)-イル)メチルホスフェート)、BAY 61-3606(2-(7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン-5-イルアミノ)-ニコチンアミドHCl)、RO9021(6-[(1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシルアミノ]-4-(5, 6-ジメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリダジン-3-カルボン酸アミド)、イマチニブ(Gleevec; 4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-N-(4-メチル-3-{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ベンズアミド)、スタウロスポリン、GSK143(2-((3R, 4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-(p-トリルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)、PP2(1-(tert-ブチル)-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン)、PRT-060318(2-((1R, 2S)-2-アミノ-シクロヘキシル)アミノ)-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)、PRT-062607(

4-((3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-2-((1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド塩酸塩)、R112(3, 3'-((5-フルオロピリミジン-2, 4-ジイル)ビス(アザンジイル))ジフェノール)、R348(3-エチル-4-メチルピリジン)、R406(6-((5-フルオロ-2-((3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2, 2-ジメチル-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン)、ピセアタンノール(3-ヒドロキシレスベラトロール)、YM193306(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643を参照されたい)、7-アザインドール、ピセアタンノール、ER-27319(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい)、化合物D(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい)、PRT060318(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい)、ルテオリン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい)、アピゲニン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい)、ケルセチン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい)、フィセチン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい)、ミリセチン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい)、モリン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643(その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい)が挙げられる。一実施形態では、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物を単一の投薬形態中でSyk阻害剤と組み合わせる。

【0289】

一実施形態では、少なくとも1つの付加的な化学療法剤はタンパク質細胞死-1(PD-1)阻害剤である。PD-1阻害剤は当該技術分野で既知であり、例えばニボルマブ(BMS)、ペムブロリズマブ(Merck)、ビディリズマブ(CureTech/Teva)、AMP-244(Amplimmune/GSK)、BMS-936559(BMS)及びMED14736(Roche/Genentech)が挙げられる。一実施形態では、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物を単一の投薬形態中でPD-1阻害剤と組み合わせる。

【0290】

一実施形態では、少なくとも1つの付加的な化学療法剤はB細胞リンパ腫2(BC1-2)タンパク質阻害剤である。BCL-2阻害剤は当該技術分野で既知であり、例えばABT-199(4-[4-[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘ

キサ－１－エン－１－イル] メチル] ピペラジン－１－イル]－N－[[[3－ニトロ－4－[[[（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）メチル] アミノ] フェニル] スルホニル]－2－[[（1H－ピロロ[2, 3－b]）ピリジン－5－イル）オキシ] ベンズアミド）、ABT－737（4－[[4－[[[2－（4－クロロフェニル）フェニル] メチル] ピペラジン－１－イル]－N－[4－[[[（2R）－4－（ジメチルアミノ）－1－フェニルスルファニルブタン－2－イル] アミノ]－3－ニトロフェニル] スルホニルベンズアミド）、ABT－263（（R）－4－（4－（（4’－クロロ－4, 4－ジメチル－3, 4, 5, 6－テトラヒドロ－[1, 1’－ビフェニル]－2－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－N－（（4－（（4－モルホリノ－1－（フェニルチオ）ブタン－2－イル）アミノ）－3（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド）、GX15－070（メシル酸オパトクラックス、（2Z）－2－[[（5Z）－5－[[（3, 5－ジメチル－1H－ピロール－2－イル）メチリデン]－4－メトキシピロール－2－イリデン] インドール；メタンスルホン酸）、2－メトキシ－アンチマイシンA3、YC137（4－（4, 9－ジオキソ－4, 9－ジヒドロナフト[2, 3－d]）チアゾール－2－イルアミノ）－フェニルエステル）、ボゴシン、エチル2－アミノ－6－プロモ－4－（1－シアノ－2－エトキシ－2－オキソエチル）－4H－クロメン－3－カルボキシレート、ニロチニブ－d3、TW－37（N－[[4－[[[2－（1, 1－ジメチルエチル）フェニル] スルホニル] フェニル]－2, 3, 4－トリヒドロキシ－5－[[[2－（1－メチルエチル）フェニル] メチル] ベンズアミド）、アボゴッシポロン（Apog 2）又はG3139（オブリメルセン）が挙げられる。一実施形態では、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物を単一の投薬形態中で少なくとも1つのBCL－2阻害剤と組み合わせる。

【0291】

一実施形態では、本明細書に記載される組合せを、癌を治療するために付加的な治療剤と更に組み合わせることができる。第2の療法は免疫療法であってもよい。下記でより詳細に論考されるように、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物を抗体、放射性薬剤、又は化合物を病変細胞若しくは異常増殖性細胞に指向する他の標的化剤にコンジュゲートさせることができる。別の実施形態では、組合せは、併用又は相乗的アプローチにより治療の効力を増大するために別の医薬品又は生物学的薬剤（例えば、抗体）と組み合わせ使用される。一実施形態では、組合せは、本明細書に記載される癌細胞集団を排除するために通例、不活性化した自己反応性T細胞による免疫化を伴うT細胞ワクチン接種と共に使用することができる。別の実施形態では、組合せは、内在性T細胞及び本明細書に記載される癌細胞上の特異性抗原に同時に結合し、この2つのタイプの細胞を連結するように設計された抗体である二重特異性T細胞誘導剤（bispecific T-cell Engager；BiTE）と組み合わせ使用される。

【0292】

一実施形態では、生物活性剤はMEK阻害剤である。MEK阻害剤は既知であり、例えばトラメチニブ／GSK1120212（N－（3－{3－シクロプロピル－5－[[（2－フルオロ－4－ヨードフェニル）アミノ]－6, 8－ジメチル－2, 4, 7－トリオキソ－3, 4, 6, 7－テトラヒドロピリド[4, 3－d]ピリミジン－1（2H）－イル}フェニル）アセトアミド）、セルメチニブ（6－（4－プロモ－2－クロロアニリノ）－7－フルオロ－N－（2－ヒドロキシエトキシ）－3－メチルベンズイミダゾール－5－カルボキサミド）、ピマセルチブ／AS703026／MSC1935369（（S）－N－（2, 3－ジヒドロキシプロピル）－3－（（2－フルオロ－4－ヨードフェニル）アミノ）イソニコチンアミド）、XL－518／GDC－0973（1－（{3, 4－ジフルオロ－2－[[（2－フルオロ－4－ヨードフェニル）アミノ]フェニル}カルボ

ニル) - 3 - [(2S) - ピペリジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - オール)、レファメチニブ / BAY 869766 / RDEA 119 (N - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - メトキシフェニル) - 1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド)、PD - 0325901 (N - [(2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロボキシ] - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - [(2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] - ベンズアミド)、TAK 733 ((R) - 3 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4, 7 (3H, 8H) - ジオン)、MEK 162 / ARRY 438162 (5 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 4 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボキサミド)、R05126766 (3 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) - 4 - ピリジル] メチル] - 4 - メチル - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 2 - オン)、WX - 554、R04987655 / CH4987655 (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - ((3 - オキソ - 1, 2 - オキサジナン - 2 - イル) メチル) ベンズアミド) 又は AZD 8330 (2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド)、U0126 - EtOH、PD184352 (CI - 1040)、GDC - 0623、BI - 847325、コビメチニブ、PD98059、BIX02189、BIX02188、ビニメチニブ、SL - 327、TAK - 733、PD318088 が挙げられる。

【0293】

一実施形態では、生物活性剤は Raf 阻害剤である。Raf 阻害剤は既知であり、例えばベムラフェニブ (N - [3 - [[5 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル] カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロフェニル] - 1 - プロパンスルホンアミド)、トシル酸ソラフェニブ (4 - [4 - [[4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルアミノ] フェノキシ] - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド; 4 - メチルベンゼンスルホネート)、AZ 628 (3 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) フェニル) ベンズアミド)、NVP - BHG 712 (4 - メチル - 3 - (1 - メチル - 6 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド)、RAF - 265 (1 - メチル - 5 - [2 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピリジン - 4 - イル] オキシ - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンゾイミダゾール - 2 - アミン)、2 - ブロモアルジシン (2 - ブロモ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H, 5H - ピロロ [2, 3 - c] アゼピン - 4, 8 - ジオン)、Raf キナーゼ阻害剤 IV (2 - クロロ - 5 - (2 - フェニル - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) フェノール)、ソラフェニブ N - オキシド (4 - [4 - [[[4 - クロロ - 3 (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] フェノキシ] - N - メチル - 2 ピリジんカルボキサミド 1 - オキシド)、PLX 4720、ダブラフェニブ (GSK 21184326)、GDC - 0879、RAF 265、AZ 628、SB 590885、ZM 336372、GW 5074、TAK - 632、CEP - 32496、LY 309120 及び GX 818 (エンコラフェニブ) が挙げられる。

【0294】

一実施形態では、付加的な療法はモノクローナル抗体 (MAb) である。一部の MAb は、癌細胞を破壊する免疫応答を刺激する。B 細胞によって自然に産生される抗体と同様に、これらの MAb は癌細胞表面を「被覆し」、免疫系によるその破壊を誘発する。例えば、ベバシズマブは腫瘍細胞、及び腫瘍微小環境中の他の細胞によって分泌されるタンパク質であり、腫瘍血管の発生を促進する血管内皮成長因子 (VEGF) を標的とする。V

E G F はペバシズマブに結合すると、その細胞受容体と相互作用することができず、新たな血管の成長をもたらすシグナル伝達が妨げられる。同様に、セツキシマブ及びパニツムマブは上皮成長因子受容体 (E G F R) を標的とし、トラスツズマブはヒト上皮成長因子受容体 2 (H E R - 2) を標的とする。細胞表面成長因子受容体に結合する M A b は、標的受容体が正常な成長促進シグナルを送るのを防ぐ。これらはアポトーシスを誘発し、腫瘍細胞を破壊するように免疫系を活性化する場合もある。

【0295】

別の群の癌治療用 M A b はイムノコンジュゲートである。免疫毒素又は抗体-薬物コンジュゲートと呼ばれることもあるこれらの M A b は、植物若しくは細菌の毒素、化学療法薬又は放射性分子等の殺細胞物質に結合した抗体からなる。抗体は癌細胞の表面上のその特異性抗原に強く結合し、殺細胞物質が細胞に取り込まれる。このように作用する F D A により認可されたコンジュゲート M A b には、細胞増殖を阻害する薬物 D M 1 を、H E R - 2 を発現する転移性乳癌細胞に送達するために H E R - 2 分子を標的とする a d o - トラスツズマブエムタンシンが含まれる。

【0296】

二重特異性抗体 (b s A b) 又はキメラ抗原受容体 (C A R) により癌細胞を認識するように改変した T 細胞を用いた免疫療法は、癌細胞の分裂する及び分裂しない／分裂が遅い亜集団の両方を取り除く可能性を有するアプローチである。

【0297】

標的抗原及び免疫エフェクター細胞の表面上の活性化受容体を同時に認識することによる二重特異性抗体は、癌細胞を死滅させるように免疫エフェクター細胞を変更する機会をもたらす。他のアプローチは、細胞外抗体を細胞内シグナル伝達ドメインに融合することによるキメラ抗原受容体の生成である。キメラ抗原受容体改変 T 細胞は、腫瘍細胞を M H C とは独立して特異的に死滅させることが可能である。

【0298】

幾つかの実施形態では、上記組合せは、他の化学療法剤と更に組み合わせて被験体に投与することができる。都合がよければ、本明細書に記載の組合せは、治療レジメンを単純化するために別の化学療法剤と同時に投与することができる。幾つかの実施形態では、組合せ及び他の化学療法剤は、単一の配合物中で提供することができる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物の使用を他の作用物質との治療レジメンにおいて組み合わせる。かかる作用物質としては、タモキシフェン、ミダゾラム、レトロゾール、ボルテゾミブ、アナストロゾール、ゴセレリン、m T O R 阻害剤、P I 3 キナーゼ阻害剤、二重 m T O R - P I 3 K 阻害剤、M E K 阻害剤、R A S 阻害剤、A L K 阻害剤、H S P 阻害剤 (例えば、H S P 7 0 及び H S P 9 0 阻害剤、又はそれらの組合せ)、B C L - 2 阻害剤、アポトーシス誘導化合物、M K - 2 2 0 6、G S K 6 9 0 6 9 3、ペリホシン (K R X - 0 4 0 1)、G D C - 0 0 6 8、トリシリピン、A Z D 5 3 6 3、ホノキオール、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2 及びミルテホシンを含むが、これらに限定されない A K T 阻害剤、ニボルマブ、C T - 0 1 1、M K - 3 4 7 5、B M S 9 3 6 5 5 8 及び A M P - 5 1 4 を含むが、これらに限定されない P D - 1 阻害剤、若しくは P 4 0 6、ドビチニブ、キザルチニブ (A C 2 2 0)、アムパチニブ (M P - 4 7 0)、タンズチニブ (M L N 5 1 8)、E N M D - 2 0 7 6 及び K W - 2 4 4 9 を含むが、これらに限定されない F L T - 3 阻害剤、又はそれらの組合せを挙げることができるが、これらに限定されない。

【0299】

一実施形態では、生物活性剤は m T O R 阻害剤である。m T O R 阻害剤の例としては、ラパマイシン及びその類縁体、エベロリムス (A f i n i t o r)、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス及びデフォロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。M E K 阻害剤の例としては、トラメチニブ / G S K 1 1 2 0 2 1 2 (N - (3 - {3 - シクロプロピル - 5 - [(2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] - 6, 8 - ジメチル - 2, 4, 7 - トリオキソ - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 1 (2 H - イル) フェニル) アセトアミド)、セルメチニブ (6 - (4 - ブロ

10

20

30

40

50

モ-2-クロロアニリノ)-7-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド)、ピマセルチブ/AS703026/MS C1935369((S)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)イソニコチンアミド)、XL-518/GDC-0973(1-({3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-[(2S)-ピペリジン-2-イル]アゼチジン-3-オール)、レファメチニブ/BAY869766/DEA119(N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-メトキシフェニル)-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)シクロプロパン-1-スルホンアミド)、PD-0325901(N-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロボキシ]-3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-ベンズアミド)、TAK733((R)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン)、MEK162/ARRY438162(5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド)、R05126766(3-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)-4-ピリジル]メチル]-4-メチル-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-2-オン)、WX-554、R04987655/CH4987655(3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-((3-オキソ-1,2-オキサジナン-2-イル)メチル)ベンズアミド)又はAZD8330(2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0300】

一実施形態では、生物活性剤はRAS阻害剤である。RAS阻害剤の例としては、Reolysin及びsIg12D LODERが挙げられるが、これらに限定されない。

【0301】

一実施形態では、生物活性剤はALK阻害剤である。ALK阻害剤の例としては、クリゾチニブ、AP26113及びLDK378が挙げられるが、これらに限定されない。

【0302】

一実施形態では、生物活性剤はHSP阻害剤である。HSP阻害剤としては、ゲルダナマイシン又は17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)、及びラディシコールが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物をレトロゾール及び/又はタモキシフェンと組み合わせて投与する。本明細書に記載の化合物と組み合わせて使用することができる他の化学療法剤としては、それらの抗腫瘍効果に細胞周期活性を必要としない化学療法剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0303】

付加的な生物活性化合物としては、例えばエベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA744、ON0910、Na、AZD6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3阻害剤、VEGFR阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、PIK-1モジュレーター、HDAC阻害剤、c-MET阻害剤、PARP阻害剤、Cdk阻害剤、IGFR-TK阻害剤、抗HGF抗体、焦点接着班キナーゼ阻害剤、Mapキナーゼ(meK)阻害剤、VEGF trap抗体、ペメトレキセド、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキシド、azd2171、バタブリン(batabulin)、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカ

リン、テトランドリン、ルビテカン、テスマリフェン (tesmilifene)、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド、ギマテカン、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁ KRX-0402、ルカントン、LY317615、ノイラジアブ (neuradiab)、ビテスパン (vitespan)、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ポリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキシソルビシン、リボソームドキシソルビシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ；PD0325901、AZD-6244、カペシタビン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-,二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、PEG標識イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES (ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258)；3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル-キノロン、バタラニブ、AG-013736、AVE-0005、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP-724714；TAK-165、HKI-272、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、ABX-EGF抗体、アービタックス、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファルニブ、BMS-214662、チピファルニブ；アミホスチン、NVP-LAQ824、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (suberoyl analide hydroxamic acid)、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L-アスバラギナーゼ、カルメット-ゲラン桿菌 (BCG) ワクチン、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、グリベック、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、13-シス-レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5-デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6-メルカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルビン、トポテカン、ラゾキシシン、マリマスタット、COL-3、ネオバスタット (neovastat)、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン、ビタキシシン (vitaxin)、ドロロキシフェン、イドキシフェン (idoxifene)、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン (cimitidine)、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、パクリタキセル、クレモフォールを含まないパクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンB、BMS-247550、BMS-310705、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-

10

20

30

40

50

3339、ZK186619、トポテカン、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、ラパマイシン、40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ワートマニン、ZM336372、L-779, 450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリトロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレドロネート、ブレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグインターフェロン α -2a、インターフェロン α -2a、ペグインターフェロン α -2b、インターフェロン α -2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デキスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルブレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロネート、ミトタン、シクロスポリン、リボソームダウノルビシン、Edwina-アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント（netupitant）、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメサゾン、メチルブレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリトロポエチン、エポエチン α 、ダルベポエチン α 及びそれらの混合物が挙げられる。

10

20

【0304】

一実施形態では、本明細書に記載される式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物はメシル酸イマチニブ（Gleevec（商標））、ダサチニブ（Sprycel（商標））、ニロチニブ（Tasigna（商標））、ボスチニブ（Bosulif（商標））、トラスツズマブ（Herceptin（商標））、ペルツズマブ（Perjeta（商標））、ラパチニブ（Tykerb（商標））、ゲフィチニブ（Iressa（商標））、エルロチニブ（Tarceva（商標））、セツキシマブ（Erbix（商標））、パニツムマブ（Vectibix（商標））、バンデタニブ（Caprelsa（商標））、ベムラフェニブ（Zelboraf（商標））、ポリノスタット（Zolanza（商標））、ロミデプシン（Istodax（商標））、ベキサロテン（Tagretin（商標））、アリトレチノイン（Panretin（商標））、トレチノイン（Vesanoide（商標））、カルフィルゾミブ（Kyprolis（商標））、プララトレキサート（Folotylin（商標））、ベバシズマブ（Avastin（商標））、Ziv-アフリベルセプト（Zaltrap（商標））、ソラフェニブ（Nexavar（商標））、スニチニブ（Sutent（商標））、パゾパニブ（Votrient（商標））、レゴラフェニブ（Stivarga（商標））及びカボザンチニブ（Cometriq（商標））から選択されるが、これらに限定されない化学療法剤と組み合わせることができる。

30

40

【0305】

或る特定の態様では、付加的な治療剤は抗炎症剤、化学療法剤、放射線治療剤、付加的な治療剤又は免疫抑制剤である。

【0306】

好適な化学療法剤としては、放射性分子、細胞毒素又は細胞毒性薬とも称される毒素が挙げられるが、これらに限定されず、細胞の生存能力にとって有害な任意の作用物質、並びに化学療法化合物を含有する作用物質及びリボソーム又は他のベシクルが含まれる。一般的な抗癌医薬品としては、ビンクリスチン（Oncovin（商標））又はリボソーム

50

ビンクリスチン (Marqibo (商標))、ダウノルビシン (ダウノマイシン又は Cerubidine (商標)) 又はドキソルビシン (アドリアマイシン (商標))、シタラビン (シトシンアラビノシド、ara-C 又は Cytosar (商標))、L-アスパラギナーゼ (Elspar (商標)) 又は PEG-L-アスパラギナーゼ (ペグアスパラガーゼ又は Oncaspar (商標))、エトポシド (VP-16)、テニポシド (Vumon (商標))、6-メルカプトプリン (6-MP 又は Purinethol (商標))、メトトレキサート、シクロフォスファミド (Cytosan (商標))、プレドニゾン、デキサメサゾン (Decadron)、イマチニブ (Gleevec (商標))、ダサチニブ (Sprycel (商標))、ニロチニブ (Tasigna (商標))、ボスチニブ (Bosulif (商標)) 及び ボナチニブ (Iclusig (商標)) が挙げられる。付加的な好適な化学療法剤の例としては、1-デヒドロテストステロン、5-フルオロウラシル、ダカルバジン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、アクチノマイシン D、アドリアマイシン、アルデスロイキン、アルキル化剤、アロプリノールナトリウム、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、アントラマイシン (AMC)、抗有糸分裂剤、シス-ジクロロジアミン白金 (II) (DDP) (シスプラチン)、ジアミノジクロロ白金、アントラサイクリン、抗生物質、代謝拮抗物質、アスパラギナーゼ、BCG 生菌 (BCG live) (膀胱内)、ベタメタゾンリン酸ナトリウム及び酢酸ベタメタゾン、ビカルタミド、硫酸プレオマイシン、ブスルファン、ロイコボリンカルシウム、カリケアマイシン、カベシタビン、カルボプラチン、ロムスチン (CCNU)、カルムスチン (BSNU)、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、コルヒチン、結合型エストロゲン、シクロフォスファミド、シクロトスファミド (Cyclophosphamide)、シタラビン、シタラビン、サイトカラシン B、シトキサン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダクチノマイシン (以前はアクチノマイシン)、ダウノルビシン HCL、クエン酸ダウノルビシン、デニロイキンジフチトクス、デキスラゾキサン、ジプロモマンニトール、ジヒドロキシアントラシンジオン (dihydroxy anthracin dione)、ドセタキセル、メシル酸ドラセトロン、ドキソルビシン HCL、ドロナビノール、大腸菌 (E. coli) L-アスパラギナーゼ、エメチン、エポエチン- α 、エルウィニア L-アスパラギナーゼ、エステル化エストロゲン、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチジウムブロミド、エチニルエストラジオール、エチドロネート、エトポシド、シトロバラム因子、リン酸エトポシド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルコナゾール、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルリン酸、ゲムシタビン HCL、グルココルチコイド、酢酸ゴセレリン、グラミシジン D、グラニセトロン HCL、ヒドロキシウレア、イダルビシン HCL、イホスファミド、インターフェロン α -2b、イリノテカン HCL、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、酢酸ロイプロリド、レバミゾール HCL、リドカイン、ロムスチン、メイタンシノイド、メクロレタミン HCL、酢酸メドロキシprogステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン HCL、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メチルテストステロン、ミトラマイシン、マイトマイシン C、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、酢酸オクトレオチド、オンダンセトロン HCL、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペントスタチン、ピロカルピン HCL、プリマイシン (plimycin)、ポリフェプロザン 20 カルムスチンインプラント、ポルフィマーナトリウム、プロカイン、プロカルバジン HCL、プロプラノロール、リツキシマブ、サルグラモスチム、ストレプトゾトシン、タモキシフェン、タキソール、テニポシド、テノポシド (tenoposide)、テストラクトン、テトラカイン、チオエパクロラムブシル (thioepa chlorambucil)、チオグアニン、チオテパ、トポテカン HCL、クエン酸トレミフェン、トラスツズマブ、トレチノイン、バルルビシン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン及び酒石酸ビノレルビンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0307】

本明細書に開示される化合物と組み合わせて投与することができる付加的な治療剤としては、ベバシズマブ、スチニブ (sutinib)、ソラフェニブ、2-メトキシエストラジオールすなわち 2ME2、フィナスネート (finasunate)、バタラニブ、バンデタニブ、ア

10

20

30

40

50

フリベルセプト、ボロシキシマブ、エタラシズマブ (MED I-522)、シレンギチド、エルロチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、トラスツズマブ、ドビチニブ、フィギツムマブ、アタシセプト、リツキシマブ、アレムツズマブ、アルデスロイキン (aldesleukine)、アトリズマブ、トシリズマブ、テムシロリムス、エベロリムス、ルカツムマブ (lucatumumab)、ダセツズマブ、HLL1、huN901-DM1、アチブリモード、ナタリズマブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、マリゾミブ、タネスピマイシン、メシル酸サキナビル、リトナビル、メシル酸ネルフィナビル、硫酸インジナビル、ベリノスタット、パノビノスタット、マパツムマブ、レクサツムマブ、デュラネルミン (dulanermin)、ABT-737、オブリメルセン、プリチデプシン (plitidepsin)、タルマピモド (talmapimod)、P276-00、エンザスタウリン、チピファルニブ、ペリホシン、イマチニブ、ダサチニブ、レナリドミド、サリドマイド、シンバスタチン、セレコキシブ、バゼドキシフェン、AZD4547、リロツムマブ、オキサリプラチン (Eloxatin)、PD0332991、リボシクリブ (LEE011)、アベマシクリブ (LY2835219)、HDM201、フルベストラント (Faslodex)、エキセメスタン (Aromasin)、PIM447、ルキシロチニブ (INC424)、BGJ398、ネシツムマブ、ペメトレキセド (Alimta) 及びラムシルマブ (IMC-1121B) が挙げられる。

【0308】

本発明の一態様では、本明細書に記載される化合物を少なくとも1つの免疫抑制剤と組み合わせることができる。免疫抑制剤は、カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリン又はアスコマイシン、例えばシクロスポリンA (NEORAL (商標))、FK506 (タクロリムス)、ピメクロリムス、mTOR阻害剤、例えばラパマイシン又はその誘導体、例えばシロリムス (RAPAMUNE (商標))、エベロリムス (Certican (商標))、テムシロリムス、ゾタロリムス、バイオリムス-7、バイオリムス-9、ラパログ、例えばリダフォロリムス、アザチオプリン、campath 1H、SLP受容体モジュレーター、例えばフィンゴリモド又はその類縁体、抗IL-8抗体、ミコフェノール酸又はその塩、例えばナトリウム塩又はそのプロドラッグ、例えばミコフェノール酸モフェチル (CELLCEPT (商標))、OKT3 (ORTHOCLONE OKT3 (商標))、プレドニゾン、ATGAM (商標)、THYMOGLOBULIN (商標)、ブレキナルナトリウム、OKT4、T10B9、A-3A、33B3、1、15-デオキシスベルグアリン、トレスペリムス (tresperimus)、レフルノミド (ARAVA (商標))、CTLA4-Ig、抗CD25、抗IL2R、バシリキシマブ (SIMULECT (商標))、ダクリズマブ (ZENAPAX (商標))、ミゾリビン、メトトレキサート、デキサメサゾン、ISAtx-247、SDZ ASM 981 (ピメクロリムス、Elidel (商標))、CTLA4-Ig (アバタセプト)、ベラタセプト、LFA3-Ig、エタネルセプト (ImmunexによりEnbrel (商標) として販売される)、アダリムマブ (Humira (商標))、インフリキシマブ (Remicade (商標))、抗LFA-1抗体、ナタリズマブ (Antegren (商標))、エンリモマブ、ガビリモマブ (gavilimomab)、抗胸腺細胞免疫グロブリン、シプリズマブ、アレファセプト、エファリズマブ、ペンタサ、メサラジン、アサコール、リン酸コデイン、ベノリレート、フェンブフェン、ナプロシン、ジクロフェナク、エトドラク及びインドメタシン、アスピリン及びイブプロフェンからなる群から選択される。

【0309】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、別の化学療法剤による治療前、別の化学療法剤による治療中、別の化学療法剤の投与後、又はそれらの組合せで被験体に投与される。

【0310】

一部の実施形態では、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII

、式X X I V又は式X X Vの化合物を、他の化学療法剤をより高用量（化学療法用量強度の増大）又はより高頻度（化学療法用量密度の増大）のいずれかで投与することができるように被験体に投与することができる。ドースデンス化学療法は、薬物を標準的な化学療法治療計画よりも短い治療間隔で与える化学療法治療計画である。化学療法用量強度は、単位時間あたりに投与される化学療法剤の単位用量を表す。用量強度は投与用量、投与の時間間隔又はその両方を変更することによって増大又は減少させることができる。

【0311】

本発明の一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、非DNA損傷性の標的化抗腫瘍薬又は造血成長因子剤等の別の作用物質との協調レジメンで投与することができる。造血成長因子の早過ぎる投与が重大な副作用を有し得ることが近年報告されている。例えば、E P Oファミリーの成長因子の使用は動脈性高血圧、脳痙攣（cerebral convulsions）、高血圧性脳症、血栓塞栓症、鉄欠乏、インフルエンザ様症候群及び静脈血栓症と関連付けられている。G - C S Fファミリーの成長因子は脾臓の腫大及び破裂、呼吸窮迫症候群、アレルギー反応、並びに鎌状細胞合併症と関連付けられている。そのように、一実施形態では、本明細書に記載の化合物又は方法の使用を、顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F、例えばNeupogen（フィルグラスチン（filgrastin））、Neulasta（ペグフィルグラスチム）又はレノグラスチムとして販売される）、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM - C S F、例えばモルグラモスチム及びサルグラモスチム（Leukine）として販売される）、M - C S F（マクロファージコロニー刺激因子）、トロンプオエチン（巨核球増殖分化因子（MGDF））、例えばロミプロスチム及びエルロンボバグとして販売される）、インターロイキン（IL）- 12、インターロイキン- 3、インターロイキン- 11（脂質生成阻害因子又はオプレルベキン）、SCF（幹細胞因子、steel因子、キット-リガンド又はKL）、並びにエリトロポエチン（EPO）及びそれらの誘導体（例えばダルベポエチン、Epocept、Nanokine、Epoft、Epogin、Eprex及びProcritとして販売されるエポエチン- α ；例えばNeoRecormon、Recormon及びMiceronとして販売されるエポエチン- β ）、エポエチン- δ （例えばDynepoとして販売される）、エポエチン- ω （例えばEpomaxとして販売される）、エポエチン ζ （例えばSilapo及びReacritとして販売される）、並びに例えばEpocept、EPOTrust、Erypro Safe、Repoeitin、Vintor、Epoft、Erykine、Wepox、Espogen、Relipoeitin、Shanpoieitin、Zyrop及びEPIAO）を含むが、これらに限定されない造血成長因子の使用と組み合わせる。一実施形態では、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV又は式XXVの化合物を造血成長因子の投与前に投与する。一実施形態では、造血成長因子の投与は、HSPCに対する化合物の効果が消失するタイミングで行われる。一実施形態では、成長因子を本明細書に記載される化合物の投与の少なくとも20時間後に投与する。

【0312】

必要に応じて、複数回用量の本明細書に記載される化合物を被験体に投与することができる。代替的には、被験体に単回用量の本明細書に記載される化合物を与えることができる。

【0313】

本発明の一態様では、本明細書に開示される化合物は放射線療法、化学療法又は他の治療剤を伴う任意の治療レジメンと組み合わせて有益に投与することができる。付加的な実施形態では、本明細書に開示される化合物は、自己免疫障害を標的とする治療剤と組み合わせて有益に投与することができる。

【0314】

VII. 合成

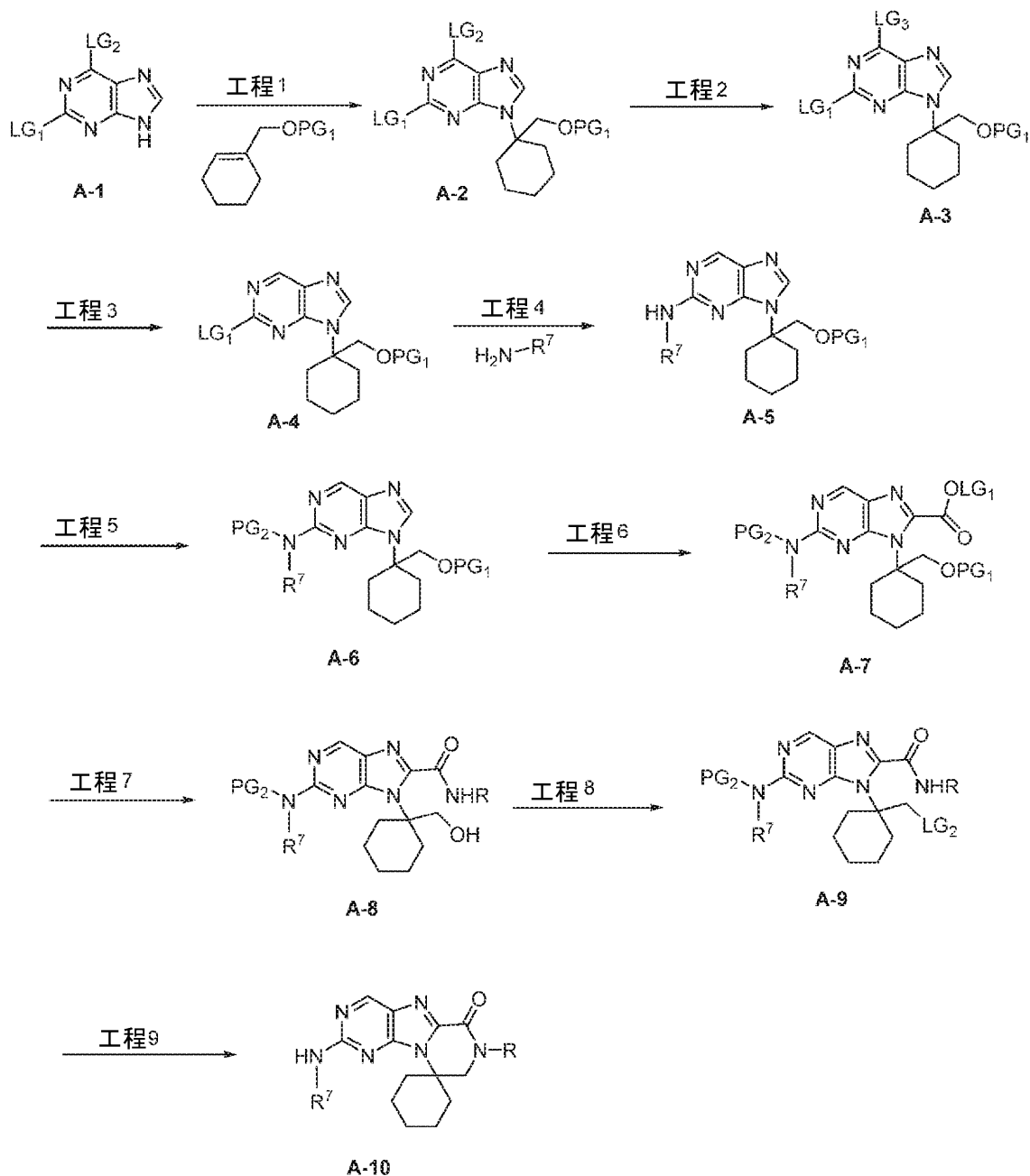
本明細書に記載される化合物は、当業者に既知の方法によって調製することができる。非限定的な一例では、開示の化合物は以下のスキームによって作製することができる。

【0315】

開示の化合物は以下の一般スキームによって作製することができる。

【0316】

【化123】



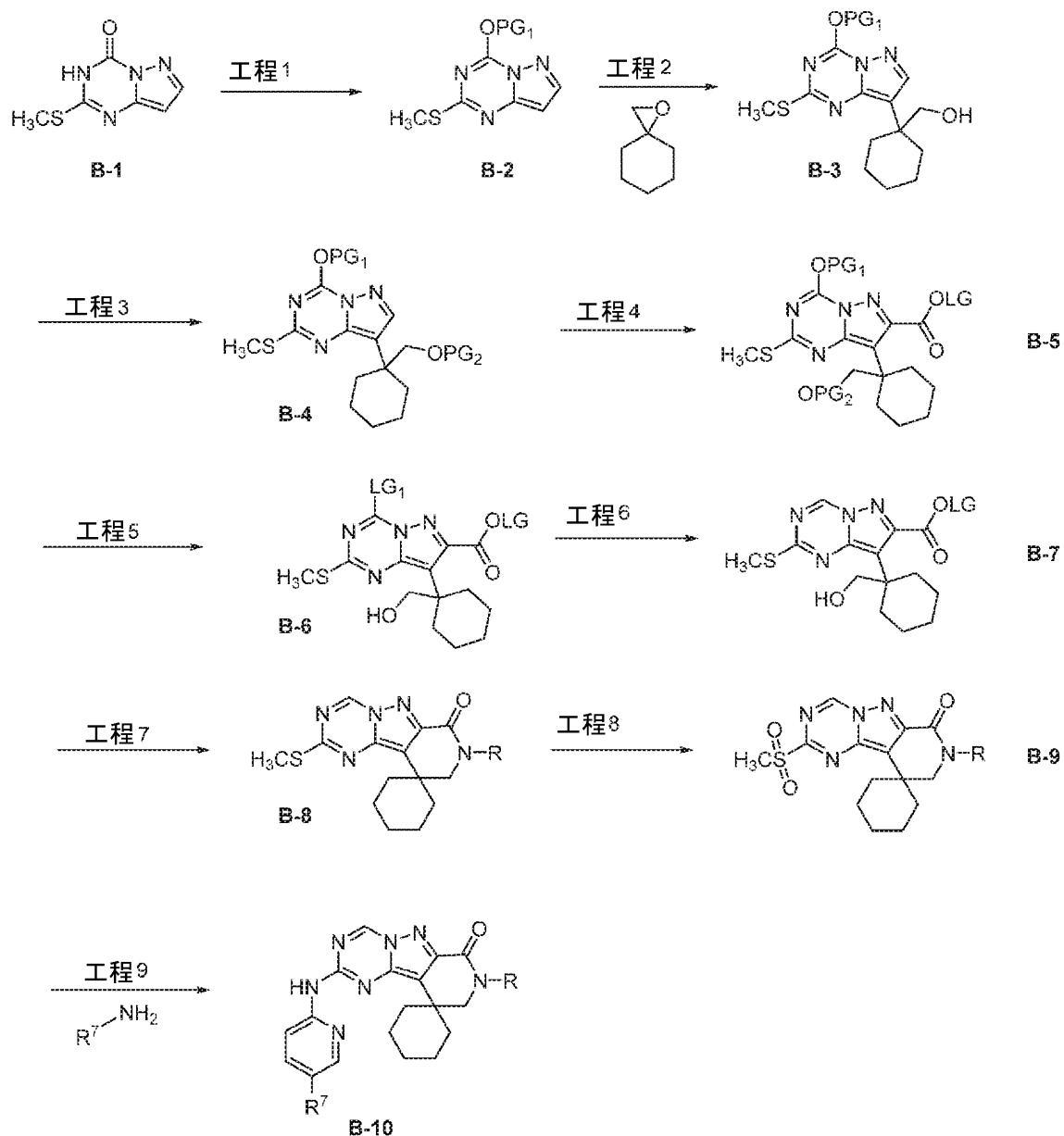
スキーム1A

スキーム1Aに実証されるように、式1に従う化合物は、容易に利用可能なプリンから調製することができる。工程1では、適切に置換されたプリンA-1と適切な置換オレフィンとを、有機溶媒中の有機金属触媒の存在下において高温で反応させ、A-2を得ることができる。LG₁及びLG₂は当業者に既知の脱離基である。一実施形態では、LG₁及びLG₂はクロロである。PG₁は当業者に既知の保護基である。一実施形態では、PG₁はTBDMsである。一実施形態では、溶媒はトルエンである。一実施形態では、触媒は適切にリガンドに結合したAu(I)塩である。一実施形態では、温度は80℃超である。スキーム1に示すオレフィン是非限定的な例であり、当業者は構造A-2の誘導体を生成するために他のオレフィンを使用してもよい。工程2では、LG₂を別の脱離基L

G₃に置き換えてA-3を得る。一実施形態では、LG₃はアミノ(−NH₂)である。工程3では、LG₃を当業者に既知の方法によって除去し、構造A-4を生成する。限定的な例では、LG₃を水素に置き換える。工程4では、構造A-4を適切に置換されたアミンと、有機溶媒中の塩基及び有機金属触媒の存在下において高温でカップリングする。一実施形態では、アミンはピリジン-2-アミンである。一実施形態では、塩基はカリウムt-ブトキシドである。一実施形態では、触媒は[1, 1'-ビフェニル]-2-イルジ-tert-ブチルホスファニリガンドに結合したPd(OAc)₂である。一実施形態では、温度は60℃超である。一実施形態では、溶媒はトルエンである。次いで、構造A-5を当業者に既知の保護基で保護する。一実施形態では、PG₂はトリチルである。次いで、構造A-6を工程6において当該技術分野で既知の方法に従って構造A-7に転換する。一実施形態では、LG₁はフェニルである。工程7では、PG₁を当該技術分野で既知の方法によって除去し、A-8を得る。次いで、アルコールA-8を工程8において脱離基LG₂に変換し、化合物A-9を得る。一実施形態では、LG₂はプロモである。工程9では、LG₂を転位させ、式Iの化合物であるA-10を形成する。

【0317】

【化124】



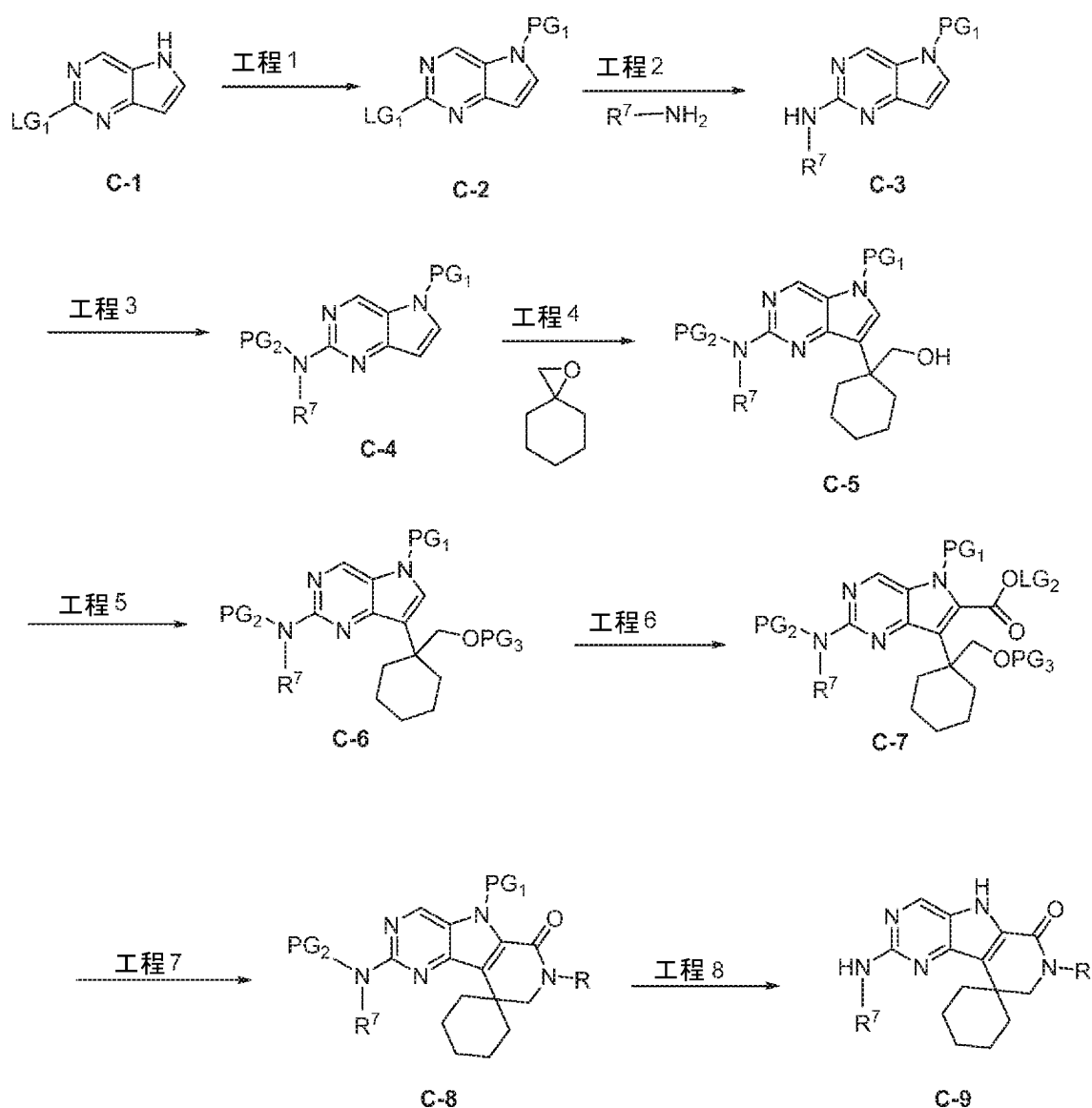
スキーム1B

スキーム1Bに実証されるように、式IIに従う化合物は、B-1等の容易に利用可能

な出発物質から調製することができる。工程 1 では、B-1 を当業者に既知の保護基 PG_1 で保護して B-2 を得る。一実施形態では、 PG_1 は TBDMS である。工程 2 では、B-2 と適切に置換されたエポキシドとをルイス酸の存在下で反応させ、B-3 を生成する。一実施形態では、ルイス酸は三フッ化ホウ素エーテレート (trifluoroboron etherate) である。スキーム 2 に示すエポキシドは非限定的な例であり、当業者は B-3 の誘導体を得るために他のエポキシドを使用してもよい。工程 3 では、アルコール B-3 を保護基 PG_2 で保護して B-4 を得る。一実施形態では、 PG_2 は TBDMS である。次いで、B-4 を当該技術分野で既知の方法によって構造 B-5 に変換する。LG は当業者に既知の脱離基である。一実施形態では、LG はフェニルである。工程 6 では、 PG_2 を当該技術分野で既知の方法に従って除去し、B-7 を得る。工程 7 では、B-7 を当該技術分野で既知の方法によって環化して、ラクタム B-8 を生成する。工程 8 では、硫化物 B-8 を酸化して B-9 を得る。次いで、スルホン B-9 を適切に置換されたアミンによって転位させ、式 I I の化合物である化合物 B-10 を得る。

【0318】

【化125】

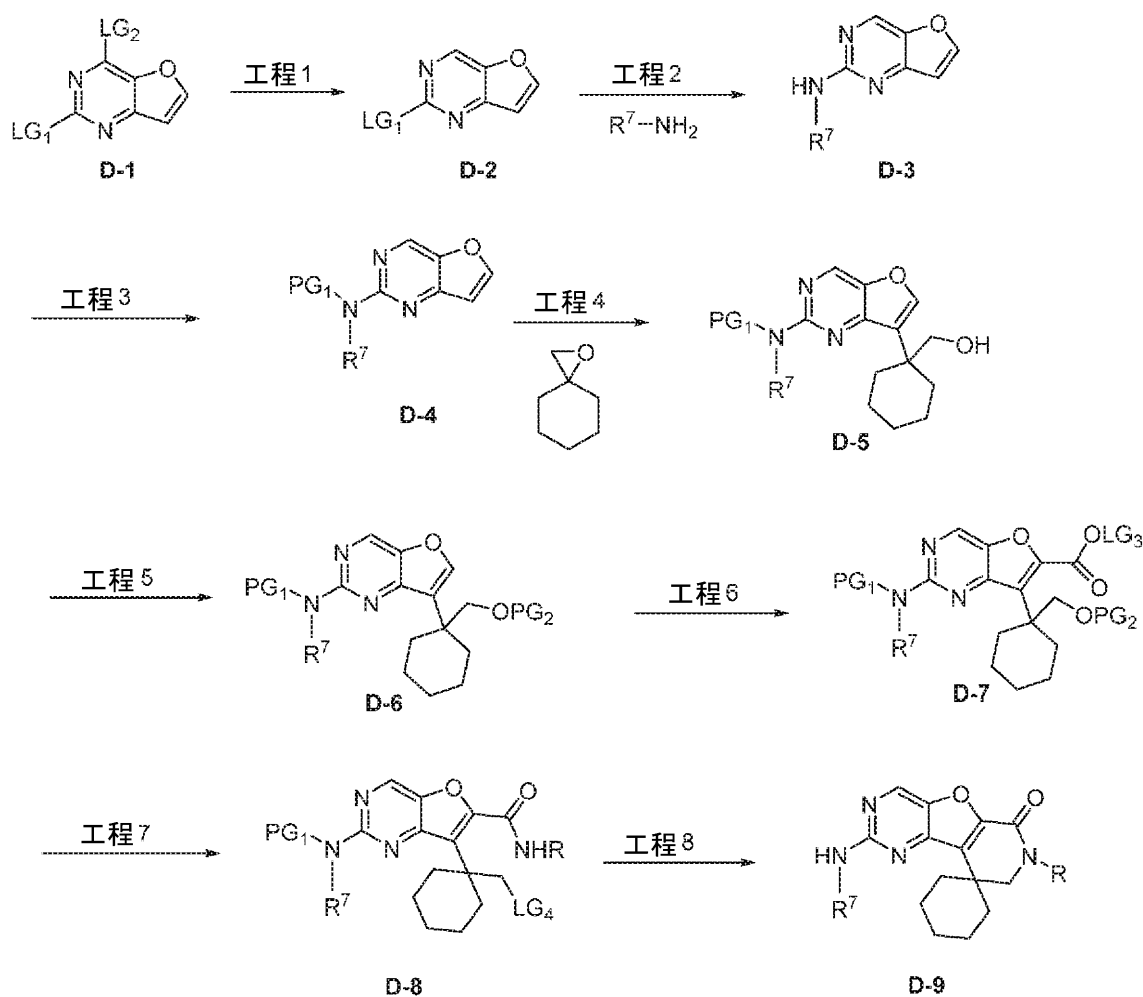


スキーム I C に実証されるように、式 I I I に従う化合物は、容易に利用可能なピリミジンから調製することができる。工程 1 では、適切に置換されたピリミジン C-1 を当業者に既知の保護基 PG_1 で保護して C-2 を得る。一実施形態では、 PG_1 はトリチルである。LG₁ は当業者に既知の脱離基である。一実施形態では、LG₁ はクロロである。

工程 2 では、C-2 を適切に置換されたアミンと、有機溶媒中の塩基及び有機金属触媒の存在下において高温でカップリングして、構造 C-3 を得る。一実施形態では、アミンはピリジン-2-アミンである。一実施形態では、塩基はカリウム *t*-ブトキシドである。一実施形態では、触媒は [1, 1'-ビフェニル]-2-イルジ-*tert*-ブチルホスファニリガンドに結合した Pd(OAc)₂ である。一実施形態では、温度は 60℃ 超である。一実施形態では、溶媒はトルエンである。工程 3 では、構造 C-3 を当業者に既知の保護基 PG₂ で保護して構造 C-4 を生成する。一実施形態では、PG₂ はトリチルである。工程 4 では、C-4 と適切な置換エポキシドとをルイス酸の存在下で反応させて、構造 C-5 を得ることができる。一実施形態では、ルイス酸は三フッ化ホウ素エーテレートである。スキーム 3 に示すエポキシドは非限定的な例であり、当業者は構造 C-5 の誘導体を生成するために他のエポキシドを使用してもよい。工程 6 では、アルコール C-5 を当業者に既知の保護基 PG₃ で保護して C-6 を生成する。一実施形態では、PG₃ は TBDMS である。工程 6 では、C-6 を当該技術分野で既知の方法に従って構造 C-7 に転換するが、ここで LG₂ は脱離基である。一実施形態では、LG₂ はフェニルである。工程 7 では、C-7 を当該技術分野で既知の方法に従って環化し、ラクタム C-8 を得る。工程 8 では、PG₁ 及び PG₂ を除去して、式 I I I の化合物である化合物 C-9 を得る。

【0319】

【化126】



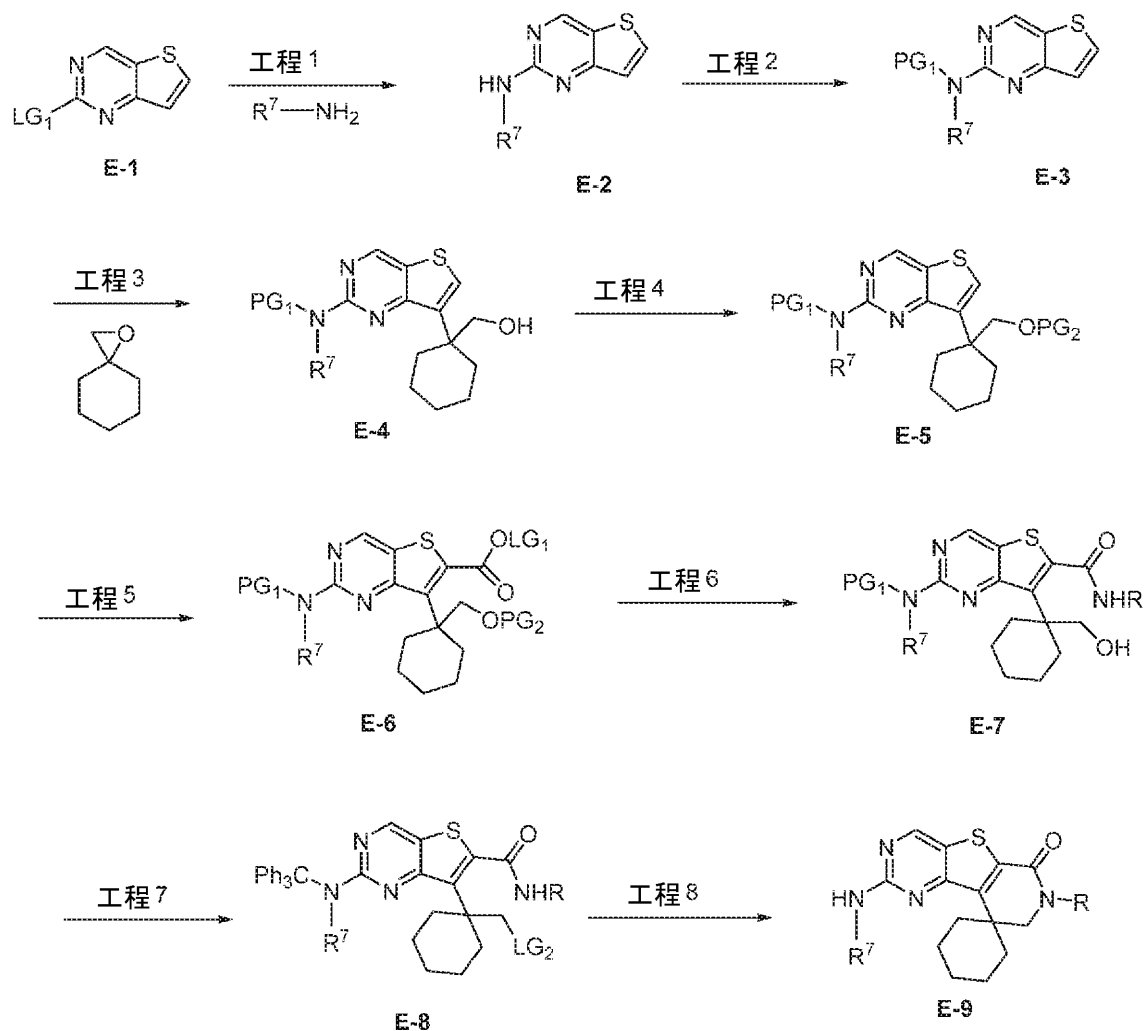
スキーム 1 D

スキーム 1 D に実証されるように、式 I I I に従う化合物は、容易に利用可能なピリミジンから調製することができる。LG₁ 及び LG₂ は当業者に既知の脱離基である。一実施形態では、LG₁ 及び LG₂ はクロロである。工程 1 では、LG₂ を当該技術分野で既知の方法に従って除去し、構造 D-2 を得る。工程 2 では、D-2 を適切に置換されたア

ミンと、有機溶媒中の塩基及び有機金属触媒の存在下において高温でカップリングして、構造 D-3 を得る。一実施形態では、アミンはピリジン-2-アミンである。一実施形態では、塩基はカリウム *t*-ブトキシドである。一実施形態では、触媒は [1, 1'-ビフェニル]-2-イルジ-*tert*-ブチルホスファニリガンドに結合した Pd(OAc)₂ である。一実施形態では、温度は 60℃ 超である。一実施形態では、溶媒はトルエンである。工程 3 では、構造 D-3 を当業者に既知の保護基 PG₁ で保護する。一実施形態では、PG₁ はトリチルである。工程 4 では、ピリミジン D-4 と適切に置換されたエポキシドとをルイス酸の存在下で反応させて、構造 D-5 を得る。一実施形態では、ルイス酸は三フッ化ホウ素エーテレートである。スキーム 3 に示すエポキシドは非限定的な例であり、当業者は構造 D-5 の誘導体を生成するために他のエポキシドを使用してもよい。工程 5 では、アルコール D-5 を当業者に既知の保護基 PG₂ で保護して D-6 を生成する。一実施形態では、PG₂ は TBDMS である。工程 6 では、D-6 を当該技術分野で既知の方法に従って構造 D-7 に転換するが、ここで LG₃ は脱離基である。一実施形態では、LG₃ はフェニルである。工程 7 では、エステル D-7 をアミド種に変換し、PG₂ を続いて除去することで遊離アルコールを得て、これを次いで当該技術分野で既知の方法によって脱離基 LG₄ に変換し、構造 D-8 を得る。一実施形態では、LG₄ はプロモである。工程 9 では、D-8 を当該技術分野で既知の方法によって環化し、式 I I I の化合物であるラクタム D-9 を得る。

【0320】

【化127】



スキーム 1 E

スキーム 1 E に実証されるように、式 I I I に従う化合物は、容易に利用可能なピリミジンから調製することができる。構造 E-1 において、LG₁ は当業者に既知の脱離基で

ある。一実施形態では、 LG_1 はクロロである。工程1では、E-1を適切に置換されたアミンと、有機溶媒中の塩基及び有機金属触媒の存在下において高温でカップリングして、構造E-2を得る。一実施形態では、アミンはピリジン-2-アミンである。一実施形態では、塩基はカリウムt-ブトキシドである。一実施形態では、触媒は[1, 1'-ビフェニル]-2-イルジ-tert-ブチルホスファニリガンドに結合したPd(OAc)₂である。一実施形態では、温度は60℃超である。一実施形態では、溶媒はトルエンである。工程2では、E-2を当業者に既知の保護基PG₁で保護してE-3を得る。一実施形態では、PG₁はトリチルである。工程3では、E-3と適切に置換されたエポキシドとをルイス酸の存在下で反応させて、構造E-4を得ることができる。一実施形態では、ルイス酸は三フッ化ホウ素エーテレートである。スキーム5に示すエポキシドは非限

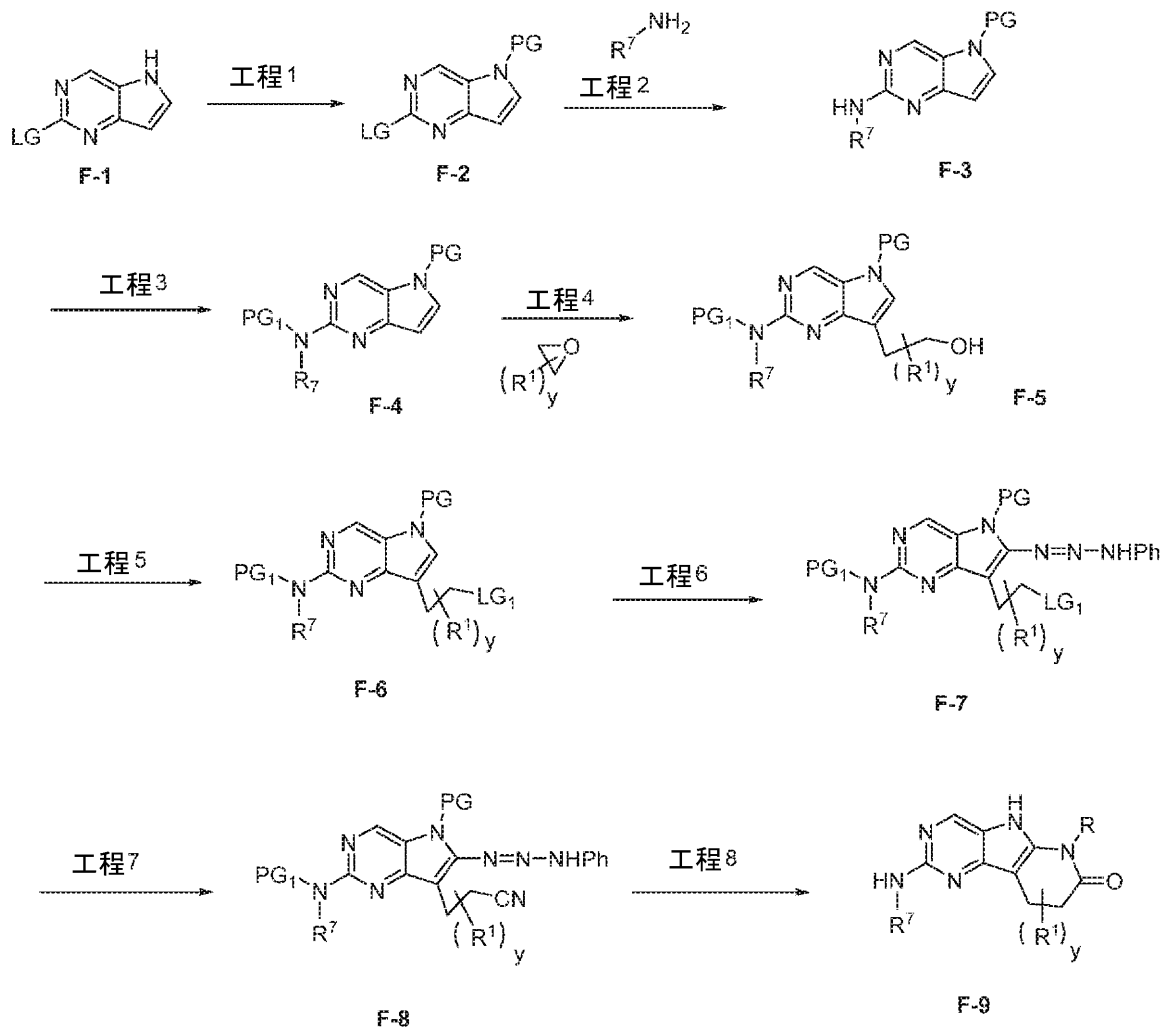
10

工程4では、アルコールE-4を当業者に既知の保護基PG₂で保護してE-5を生成する。一実施形態では、PG₂はTBDMsである。工程5では、E-5を当該技術分野で既知の方法に従って構造E-6に転換するが、ここでLG₁は脱離基である。一実施形態では、LG₁はフェニルである。工程6では、エステルE-6をアミド種に転換し、PG₂を除去してE-7を得る。工程7では、アルコールを当業者に既知の脱離基LG₂に変換する。一実施形態では、LG₂はプロモである。工程8では、E-8を環化して、式IIIの化合物であるラクタムE-9を得る。

【0321】

【化128】

20



30

40

スキーム1F

スキーム1Fに実証されるように、式IVの化合物は、F-1等の容易に利用可能な出発物質から調製することができる。工程1では、F-1を当業者に既知の方法によって保

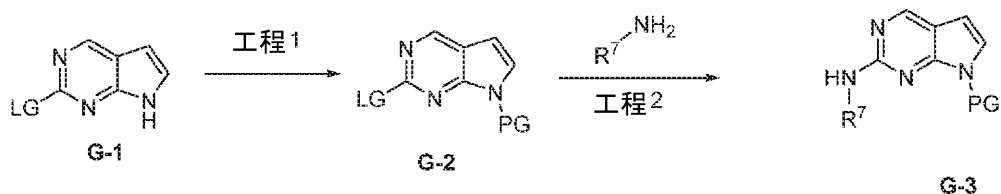
50

護し、F-2を得る。一実施形態では、LGは塩素である。一実施形態では、PGはトリチルである。工程2では、F-2はSNAr求核付加を受け、F-3を生じる。工程3では、F-3を保護してF-4を得る。工程4では、適切に置換されたF-4と適切な置換エポキシドとを反応させて、F-5を得ることができる。工程5では、F-5のヒドロキシルを適切な脱離基に変換してF-6を得る。工程6では、F-6をアジドF-7に変換する。工程7では、F-7は求核攻撃を受け、シアノ基が導入され、F-8を生じる。工程8では、F-8を当業者に既知の方法によって環化し、式IVの化合物であるF-9を得る。

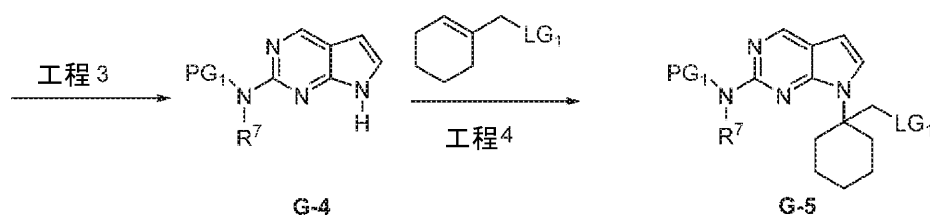
【0322】

【化129】

10



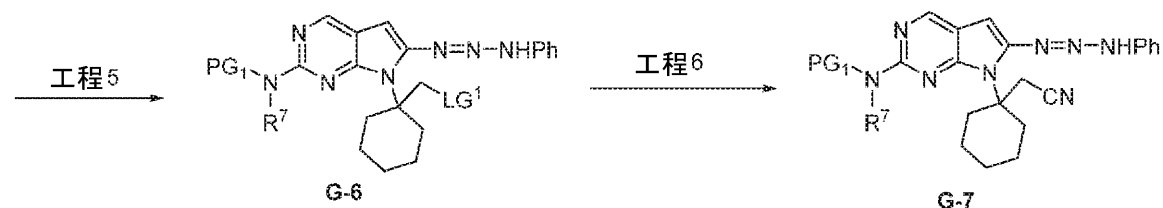
G-3



G-4

G-5

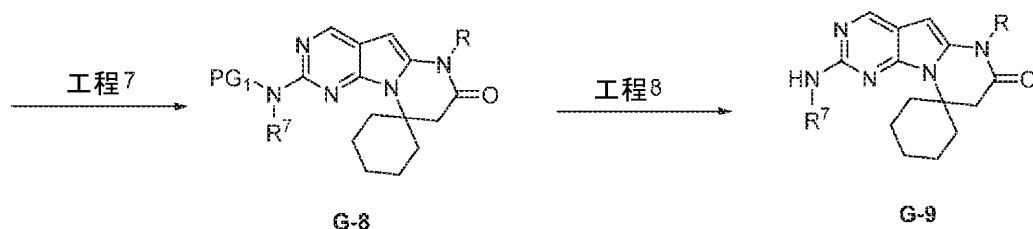
20



G-6

G-7

30



G-8

G-9

40

スキーム 1 G

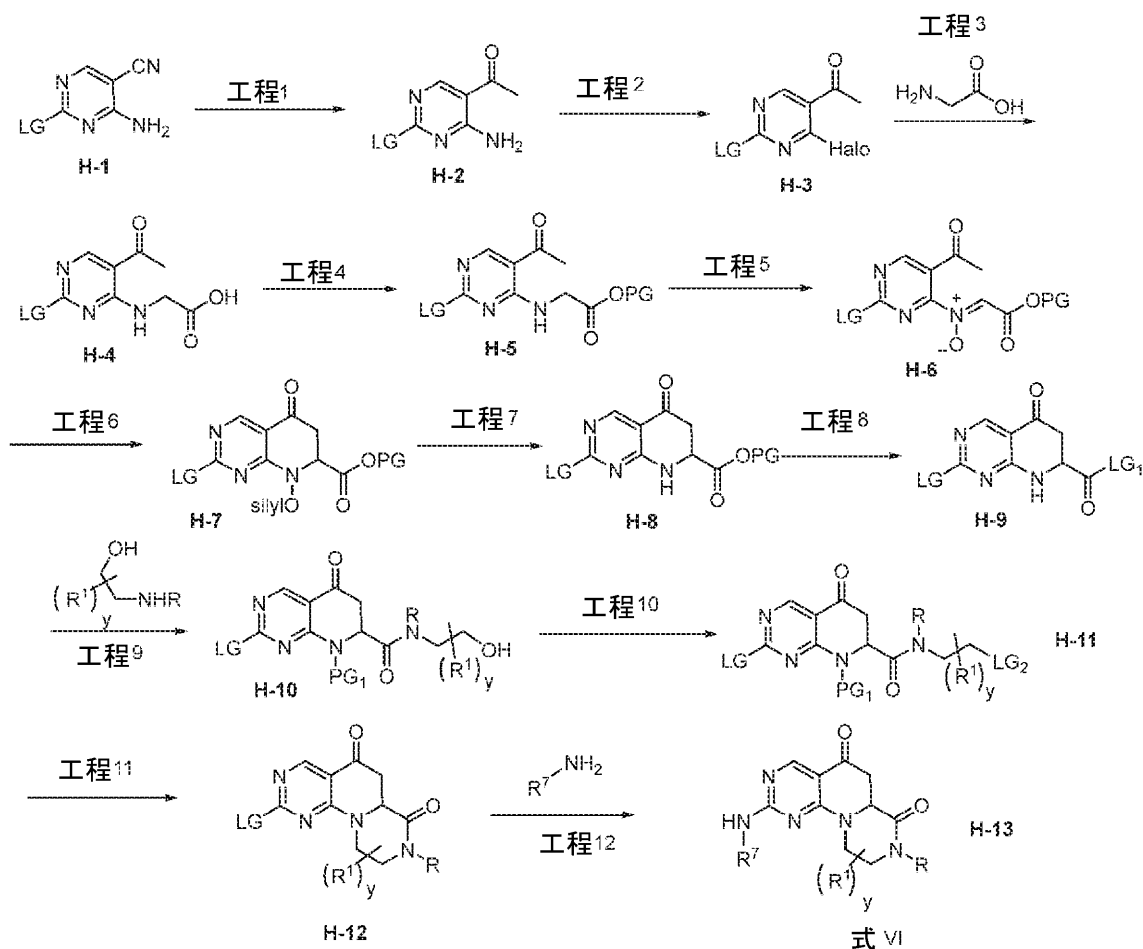
スキーム 1 Gに実証されるように、式Vの化合物は、G-1等の容易に利用可能な出発物質から調製することができる。工程1では、G-1を当業者に既知の方法によって保護し、G-2を得る。一実施形態では、LGは塩素である。一実施形態では、PGはトリチルである。工程2では、G-2はSNAr求核付加を受け、G-3を生じる。工程3では、G-3を保護してG-4を得る。工程4では、適切に置換されたG-4と適切な置換オレフィンとを、有機溶媒中の有機金属触媒の存在下において高温で反応させてG-5を得る。一実施形態では、溶媒はトルエンである。一実施形態では、触媒は適切なりガンドに結合したAu(I)塩である。一実施形態では、温度は80℃超である。スキーム 1 Gに

50

示すオレフィン是非限定的な例であり、当業者は構造 G-5 の誘導体を生成するために他のオレフィンを使用してもよい。工程 5 では、G-5 をアジド G-6 に変換する。工程 6 では、G-6 は求核攻撃を受け、シアノ基が導入され、G-7 を生じる。工程 7 では、G-7 を当業者に既知の方法によって環化し、G-8 を得る。工程 8 では、G-8 を脱保護して、式 V の化合物である G-9 を得る。

【0323】

【化130】



スキーム 1 H

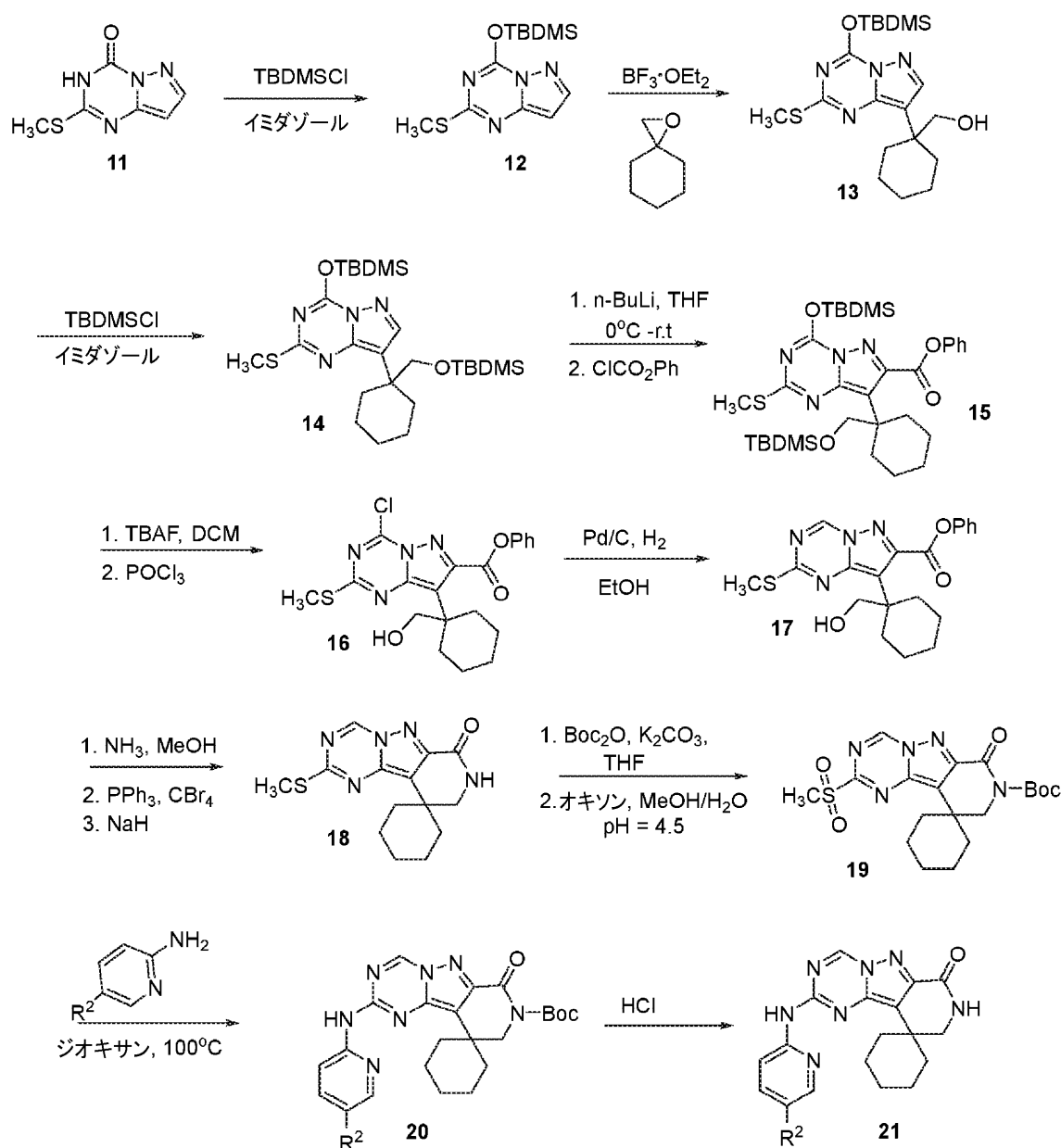
スキーム 1 H に実証されるように、式 VI の化合物は、H-1 等の容易に利用可能な出発物質から調製することができる。工程 1 では、H-1 を当業者に既知の方法によってケトンに変換し、H-2 を得る。一実施形態では、LG は塩素である。工程 2 では、H-2 をその後の転位のために適切なハロゲン化物に変換し、H-3 を得る。工程 3 では、ハロゲン化物 H-3 をグリシンによって転位させ、H-4 を得る。次いで、H-4 を当該技術分野で既知の方法によって保護し、構造 H-5 を得る。一実施形態では、PG はエチルである。工程 5 では、H-5 を双性イオン H-6 に変換する。工程 6 では、H-6 を当該技術分野で既知の方法によって環化し、H-7 を得る。一実施形態では、シリルは TMS である。工程 7 では、H-7 を脱水して H-8 を得る。工程 8 では、H-8 を、化合物 H-9 を含有する適切な脱離基に変換する。一実施形態では、LG₁ はヒドロキシルである。工程 9 では、第二級アミンを保護した後、H-9 の LG₁ を適切に置換されたアミンによって転位させて、式 H-10 の化合物を得る。一実施形態では、PG₁ はカルバメートである。工程 10 では、H-10 のヒドロキシル基を適切な脱離基に変換して H-11 を得る。工程 11 では、H-11 を環化して H-12 を得る。工程 12 では、H-12 の脱離基を転位させるアミンの S_NA_r 求核付加により式 VI の化合物を得る。

【0324】

スキーム 2 に例示されるように、適切に置換されたプリン (1) をトルエンに溶解し、tert-ブチル (シクロヘキサ-1-エン-1-イルメトキシ) ジメチルシランにより触媒 Ph_3PAuOTf の存在下において高温で処理して、2 を得る。化合物 2 を続いて水酸化アンモニウムでアミノ化して、アミン 3 を得る。次いで、亜硝酸による対応するジアゾニウム塩への変換に続く、その後のヒドロホスフィン酸 (hydrophosphinic acid) による還元によってアミノ部分を除去し、4 を得る。次いで、適切に置換されたアミンを、適切なリガンドを用いて塩基 (NaOt-Bu) 及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 等のパラジウム源の存在下において高温で 4 とカップリングし、5 を生成する。次いで、この種を塩化トリチルで保護して、化合物 6 を得る。次いで、トリチル保護種を有機リチウム試薬でリチウム化し、適切に置換された求電子試薬でクエンチして、化合物 7 を得る。アンモニアによる 7 のアミド化に続く、その後の TBAF によるシリルエーテルの脱保護によりアミドアルコール 8 が得られ、これをトリフェニルホスフィン及び四臭化炭素によりプロモ種 9 に変換する。最後に、アミド部分による臭化アルキルの環化に続くトリチルの酸脱保護により、代表的な式 I の化合物である表題化合物 10 が得られる。

【 0 3 2 5 】

【 化 1 3 2 】



10

20

30

40

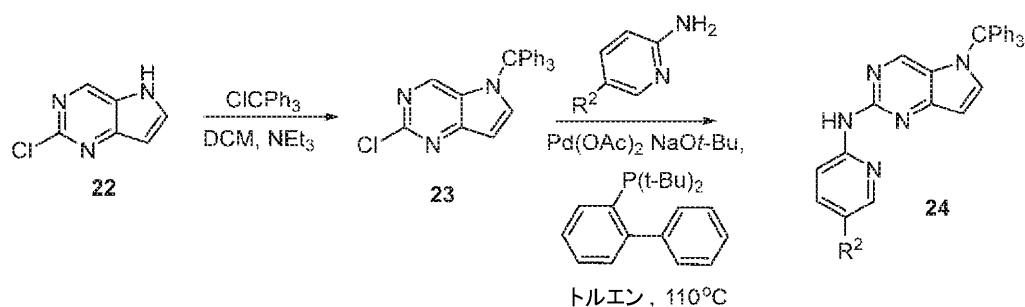
50

スキーム 3

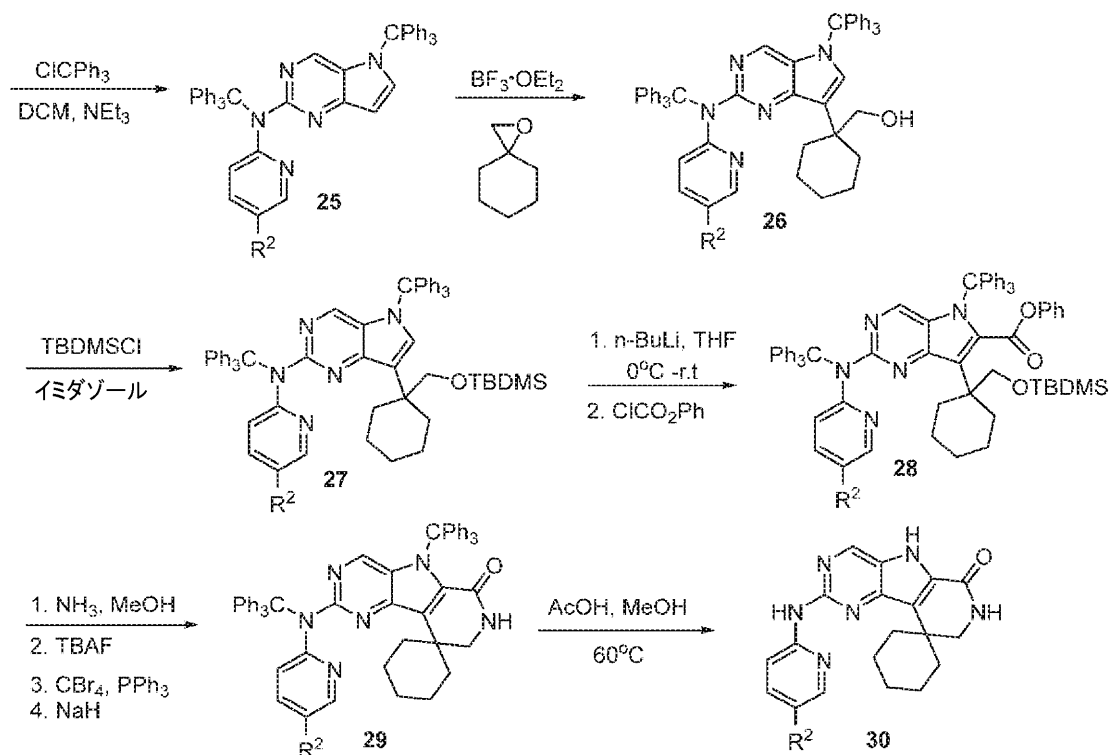
スキーム 3 に例示されるように、化合物 11 を初めに TBDMSCl で保護することでシリルエーテル 12 を得て、これを適切に置換されたエポキシドと好適なルイス酸の存在下で反応させ、アルコール 13 を得る。13 のシリル化により 14 が得られ、その後の n-ブチルリチウムによる芳香環のリチオ化に続く、適切に置換された求電子試薬での処理により 15 が得られる。過剰な TBAF での 15 の処理により両方のシリルエーテルが除去され、遊離アミドを次いで POCl₃ により塩化物 16 に変換する。塩化物 16 を、微細分散パラジウム炭素の存在下で還元剤として分子状水素を用いて化合物 17 へと還元する。メタノール中のアンモニアでの 17 の処理に続く、その後の PPh₃・CBr₄ との反応により中間体臭化物が得られ、これが NaH 等の塩基の存在下において高温下で環化を受けてラクタム 18 が得られる。アミドをカルバメートとして Boc₂O で保護し、硫化物を続いて pH およそ 4.5 に緩衝した水性媒体中でオキシソンの作用によってスルホンへと酸化する。この手順により化合物 19 が得られ、これが適切に置換されたアミンによる高温での芳香族置換を容易に受け、20 を生成する。次いで、Boc 保護基を酸性条件下で除去して、式 I I の代表的な化合物である表題化合物 21 を得る。

【0326】

【化133】



10



20

30

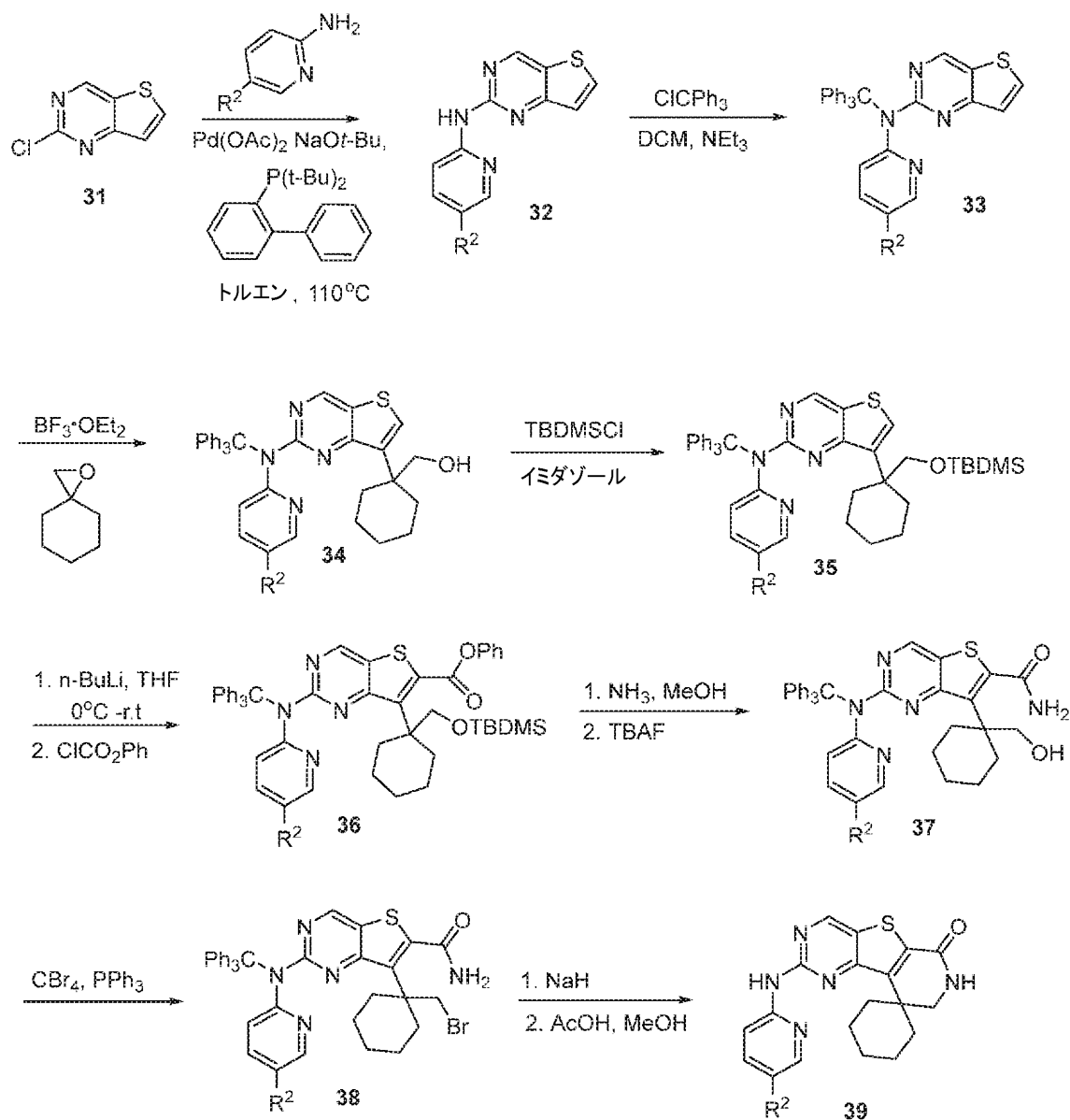
スキーム 4

スキーム 4 に例示されるように、化合物 22 を塩基の存在下において塩化トリチルで保護して、23 を得る。次いで、適切に置換されたアミンを、適切なリガンドを用いて塩基 (NaOt-Bu) 及び Pd(OAc)₂ 等のパラジウム源の存在下において高温で 23 とカップリングして、24 を生成する。その後の塩化トリチルによる 24 の保護により 25 が得られ、これを次いで適切に置換されたエポキシドと好適なルイス酸の存在下で反応させて、アルコール 26 を得る。26 のシリル化により容易に 27 が得られ、これを n-ブチルリチウム及び適切に置換された求電子試薬によって化合物 28 に転換する。28 のアミド化はメタノール性アンモニア (methanolic ammonia) によって達成され、シリルエーテルを TBAF の存在下で脱保護する。この手順により中間体アルコールが得られ、これが CBr₄ 及び PPh₃ によって対応する臭化物に変換され、NaH 等の塩基の存在下での環化を受けて化合物 29 を生じる。次いで、トリチル基を酸により高温下で脱保護して、式 I I I の代表的な化合物である 30 を得る。

40

【0327】

【化 1 3 4】

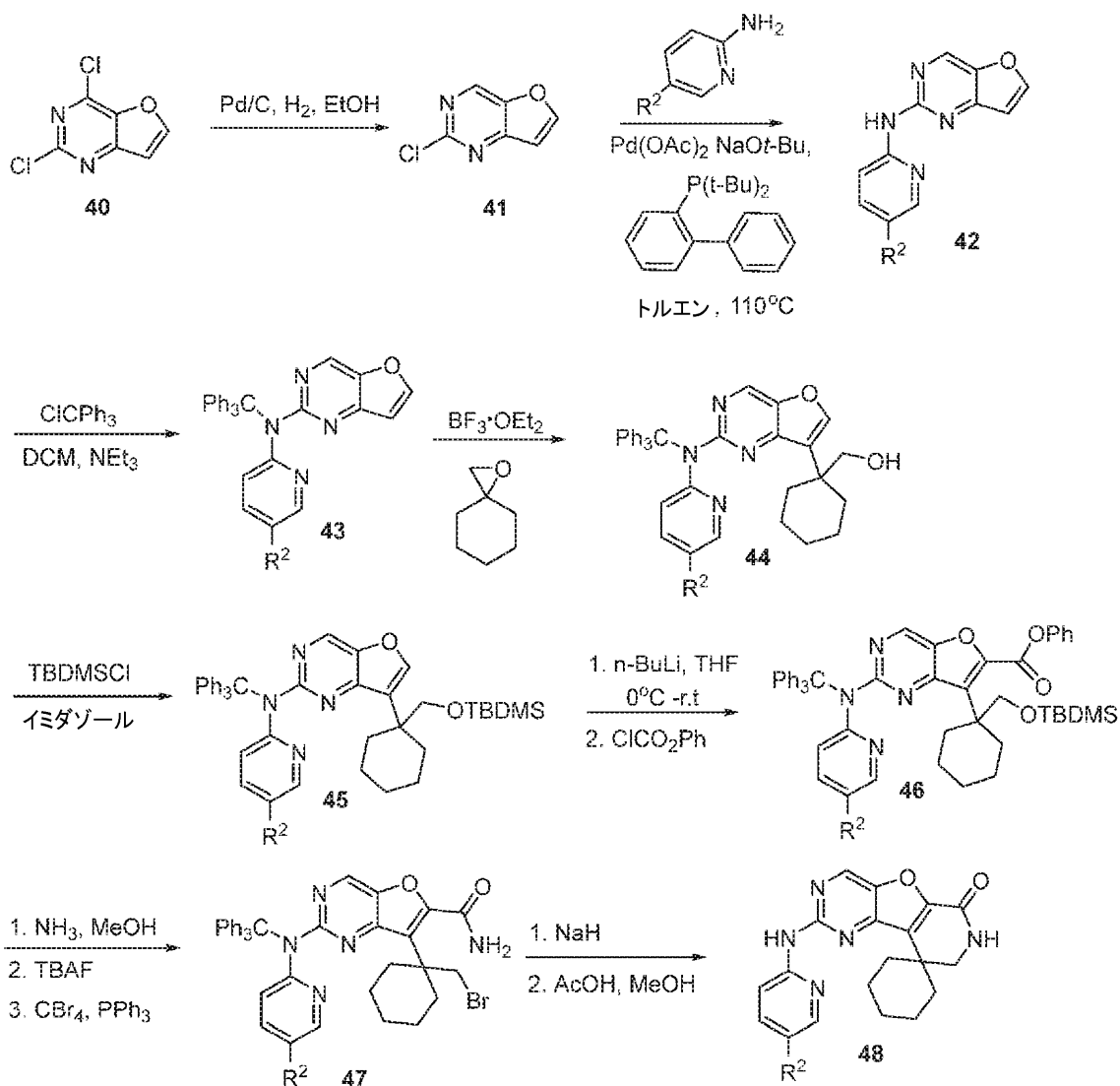


スキーム 5

スキーム 5 に例示されるように、化合物 31 は、適切なリガンドを用いて塩基 (NaOt-Bu) 及び Pd(OAc)₂ 等のパラジウム源の存在下において高温で、適切に置換されたアミンに容易にカップリングされ、32 を生成する。次いで、アミノ部分を塩化トリチルで保護することで 33 を得て、これを好適なルイス酸の存在下で適切に置換されたエポキシドと反応させ、アルコール 34 を得る。アルコール 34 のシリル化により 35 が得られ、これを n-ブチルリチウム及び適切に置換された求電子試薬によって化合物 36 に転換する。次いで、エステル 36 をメタノール性アンモニアによってアミドに変換し、シリルエーテルを TBAF の存在下で切断して 37 を得る。CBr₄ 及び PPh₃ によるアルコール 37 の臭素化により臭化物 38 が得られ、これが塩基の存在下で容易に環化を受けて環状ラクタムを生じる。この中間体ラクタムを酸により高温で処理し、トリチル保護基を除去することで、式 III の代表的な化合物である化合物 39 が得られる。

【0328】

【化 1 3 5】



10

20

30

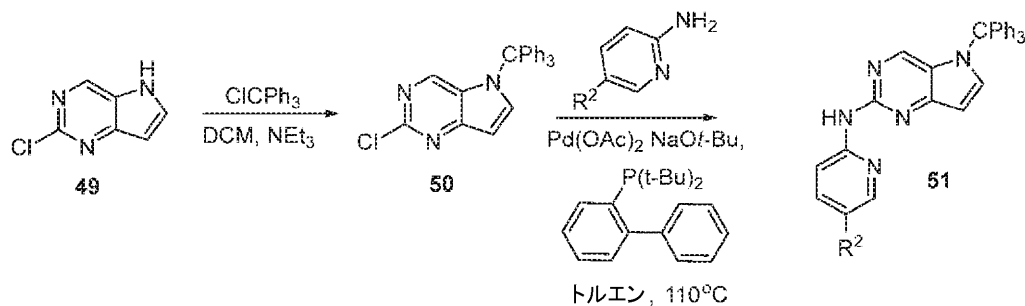
スキーム 6

スキーム 6 に例示されるように、化合物 40 を分子状水素の存在下において微細分散パラジウム炭素で還元して、モノクロリデート (monochloridate) 41 を得る。次いで、適切に置換されたアミンを、適切なリガンドを用いて塩基 (NaOt-Bu) 及び Pd (OAc)₂ 等のパラジウム源の存在下において高温で 41 とカップリングして、42 を生成する。次いで、化合物 42 を塩化トリチルで保護することで 43 を得て、これを次いで好適なルイス酸の存在下で適切に置換されたエポキシドと反応させて、アルコール 44 を得る。アルコール 44 のシリル化により 45 が得られ、これを n-ブチルリチウム及び適切に置換された求電子試薬によって化合物 46 に転換する。次いで、エステル 46 をメタノール性アンモニアによってアミドに変換し、シリルエーテルを TBAF の存在下で切断する。その後の CBr₄ 及び PPh₃ による中間体アルコールの臭素化により臭化物 47 が得られ、これが塩基の存在下で容易に環化を受けて環状ラクタムを生じる。この中間体ラクタムを酸により高温で処理し、トリチル保護基を除去することで、式 I I I の代表的な化合物である化合物 48 が得られる。

40

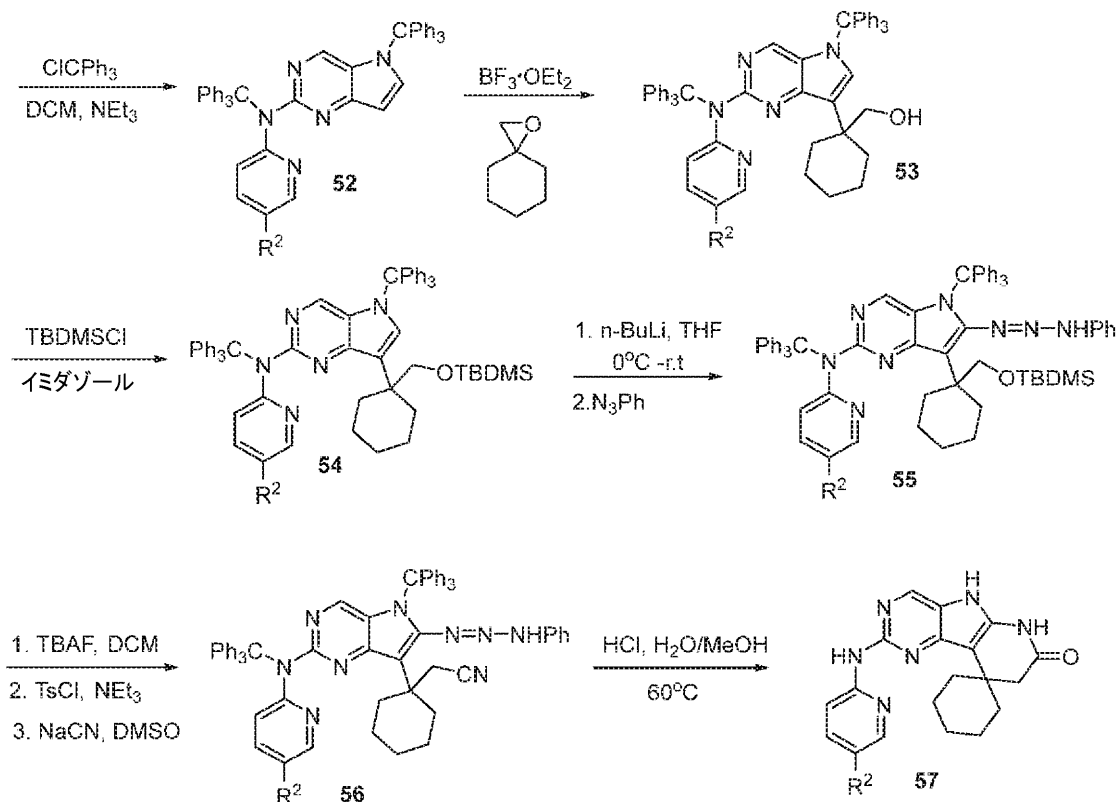
【0 3 2 9】

【化 1 3 6】



J. Org. Chem., Vol. 65, No. 4, 2000

10



20

30

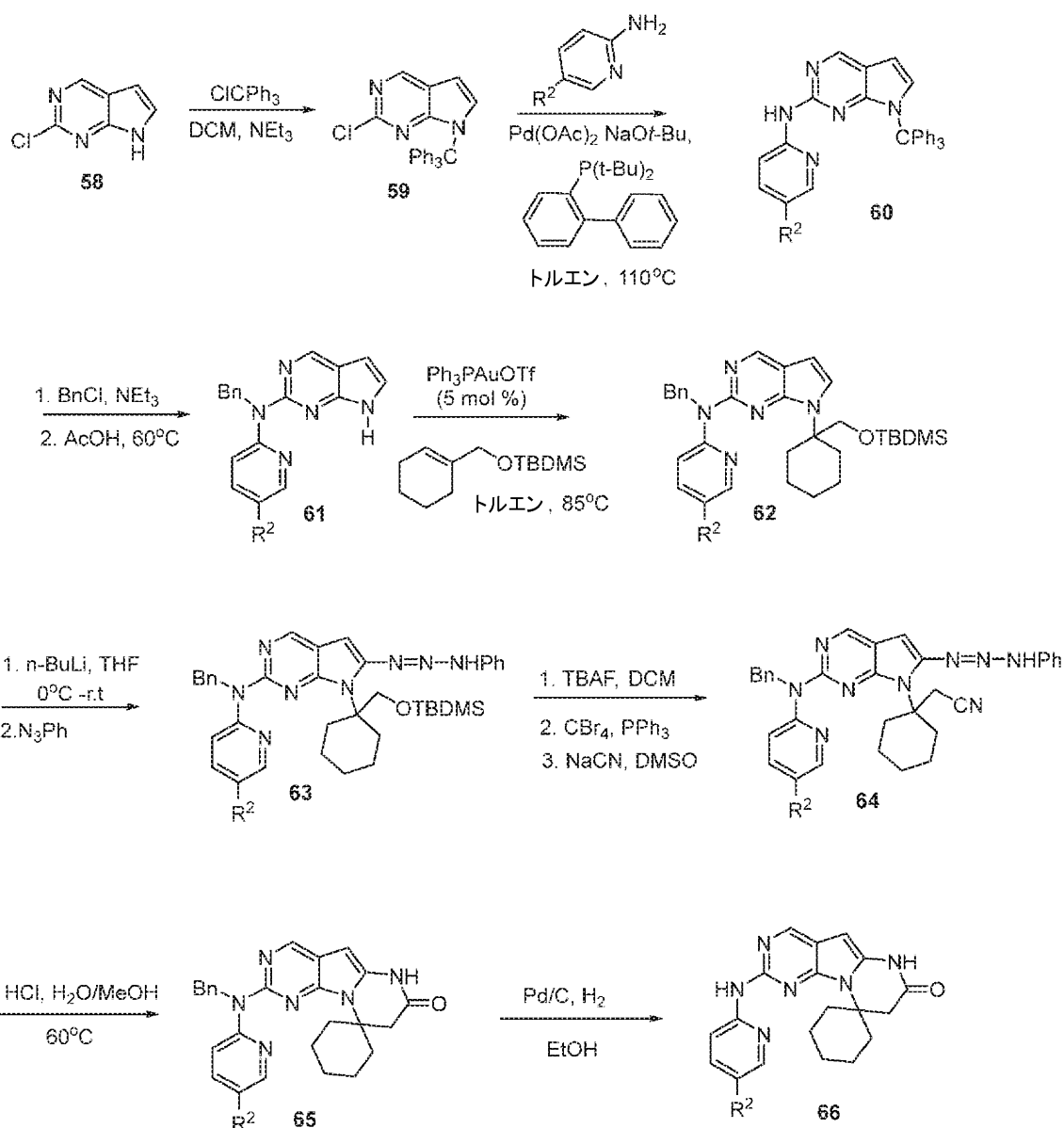
40

スキーム 7

スキーム 7 に例示されるように、化合物 49 を塩基の存在下において塩化トリチルで保護して、50 を得る。次いで、適切に置換されたアミンを、適切なリガンドを用いて塩基 (NaOt-Bu) 及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 等のパラジウム源の存在下において高温で 50 とカップリングして、51 を生成する。その後の 51 のトリチル保護により 52 が得られ、これを好適なルイス酸の存在下で適切に置換されたエポキシドと反応させて、アルコール 53 を得る。53 のシリル化により容易に 54 が得られ、これを n -ブチルリチウム及びフェニルアジドによって化合物 55 に転換する。次いで、シリルエーテルを TBAF で切断し、得られるアルコールをトシル化し、 NaCN によって転位させて、ニトリル 56 を得る。化合物 8 を酸の存在下において高温で加熱することにより、トリチル保護基が切断され、ニトリル及びアゾ部分の加水分解が促進されて、式 I V の代表的な化合物であるラクタム 57 が生成する。

【0 3 3 0】

【化 1 3 7】



10

20

30

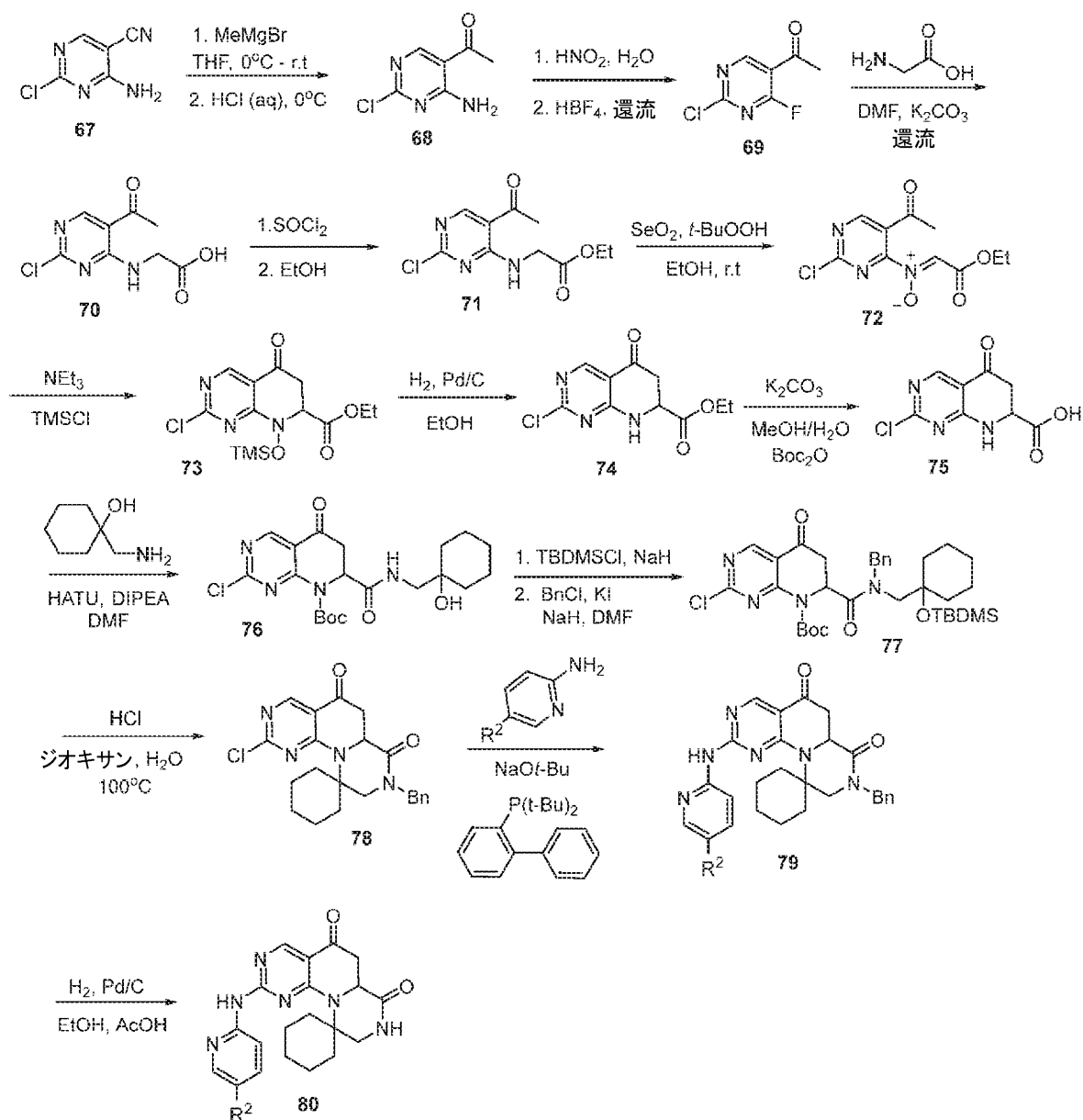
40

スキーム 8

スキーム 8 に例示されるように、化合物 58 を塩基の存在下において塩化トリチルで保護して、59 を得る。次いで、適切に置換されたアミンを、適切なりガンドを用いて塩基 (NaOt-Bu) 及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 等のパラジウム源の存在下において高温で 59 とカップリングして、60 を生成する。その後の塩化ベンジルによる 3 の保護及び既存のトリチル保護基の酸媒介加水分解により 61 が得られる。次いで、化合物 61 を触媒 Ph_3PAuOTf の存在下において高温で *tert*-ブチル (シクロヘキサ-1-エン-1-イルメトキシ) ジメチルシランと反応させて、62 を得る。*n*-ブチルリチウム、続いてフェニルアジドでの 62 の処理により 63 が得られる。シリルエーテルを TBAF で脱保護し、得られるアルコールを PPh_3 及び CBr_4 によりハロゲン化アルキルに転換し、 NaCN によって転位させて、ニトリル 64 を得る。酸の存在下において高温でのニトリル及びアゾ部分の加水分解によりラクタム 65 への環化が促進される。分子状水素を用いた微細分散パラジウムによるベンジル保護基の還元開裂により、式 V の代表的な化合物である化合物 66 が得られる。

【0 3 3 1】

【化 1 3 8】



10

20

30

40

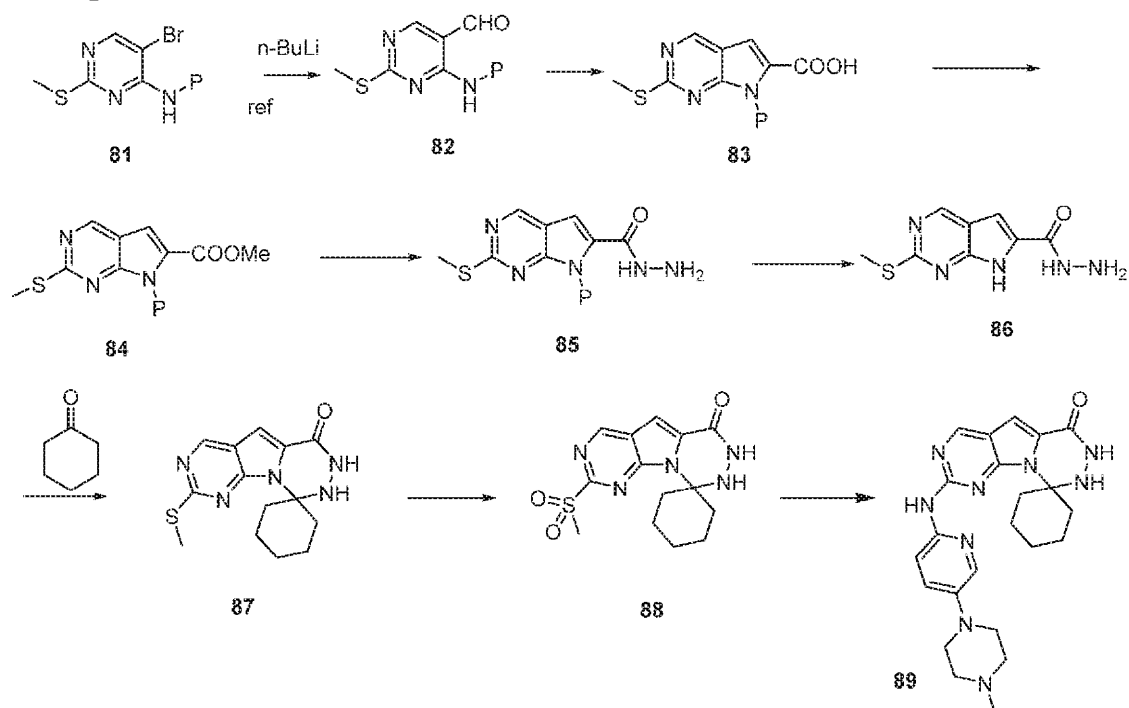
50

スキーム 9

スキーム 9 に例示されるように、化合物 67 を低温に冷却し、臭化メチルマグネシウムで処理する。反応混合物の酸による後処理により 68 が得られる。亜硝酸による 68 のジアゾ化に続く、その後の高温での HBF₄ による処理によりフッ化物 69 が得られる。この中間体を塩基の存在下でグリシンと共に加熱し、70 を得る。カルボン酸 70 を酸塩化物に変換し、EtOH でエステル化して、エチルエステル 71 を得る。第二級窒素のニトロン 72 への酸化は、SeO₂ 及び t-BuOOH により達成される。塩基の存在下での TMSCl による 72 の環化により 73 が得られ、これを分子状水素の存在下で Pd/C で還元して、アミン 74 を生成する。次いで、エチルエステル 74 を塩基水溶液中で加水分解し、同時に Boc で保護して、カルボン酸 75 を得る。次いで、酸 75 を適切に置換されたアミンとカップリングして、アミド 76 を得る。第三級アルコールを TBDMSCl でシリル化し、アミドを水素化ナトリウム及び臭化ベンジルでベンジル化して、77 を得る。酸水溶液中の Boc 及びシリル保護基の加水分解により第三級カルボカチオンが得られ、これが高温で環化を受けて 78 が生じる。次いで、塩化物 78 を適切に置換されたアミンとカップリングすることで 79 を生成し、これが Pd 触媒還元を受けてベンジル保護基が切断されることで、式 VI の代表的な化合物である化合物 80 が得られる。

【0 3 3 2】

【化 1 3 9】



10

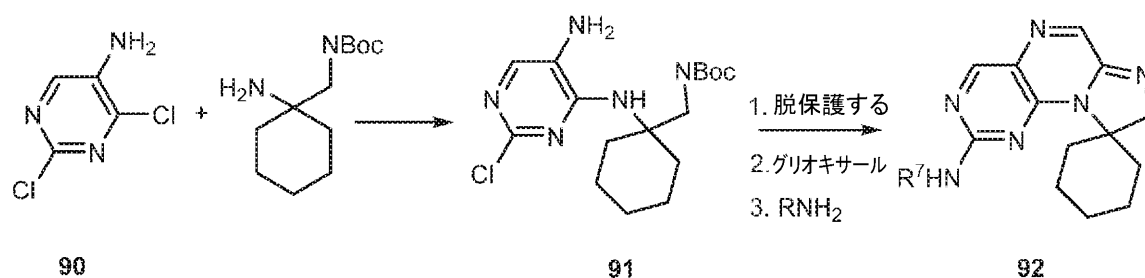
20

スキーム 1 0

スキーム 10 に示されるように、臭化物 81 をアルデヒド 82 に変換し、続いてその後の環化及び酸化を行い、カルボン酸 83 を得る。次いで、酸 83 をアルキルエステル 84 に転換し、アミド基転移してアミド 85 を得る。保護基 P の脱保護により 86 が得られ、これがケトンの存在下でアミナール形成を受けてアミナール 87 を生成する。87 のスルホン化により 88 が得られ、これが続いて求核芳香族置換を受けて、式 V I I の代表的な化合物である所望の化合物 89 を生じる。

【 0 3 3 3 】

【化 1 4 0】



30

Tetrahedron, 62(29), 6855-6861; 2006

1. Anti-Cancer Drug Design (1993), 8(6), 439-61.

2. Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1983), 22B(12), 1233-5.

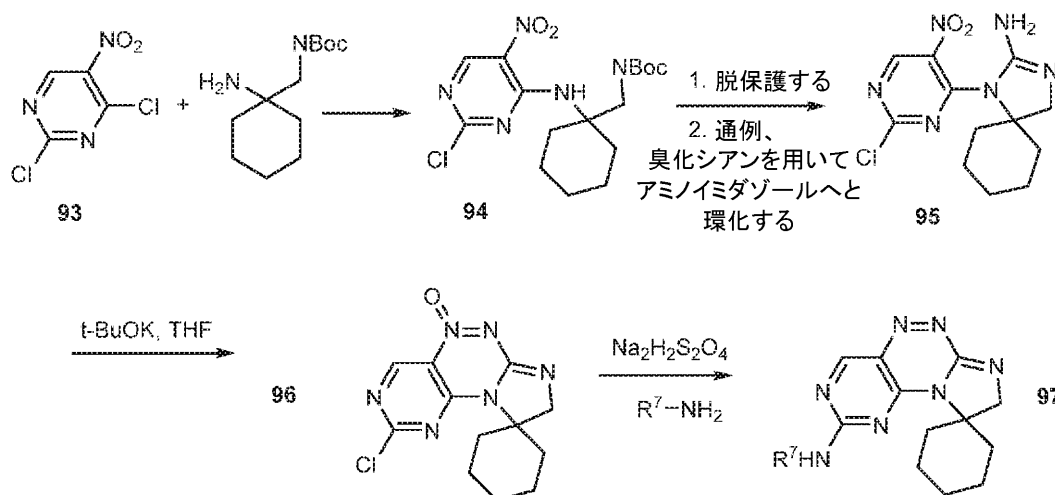
40

スキーム 1 1

スキーム 11 に示されるように、市販の塩化物 90 を求核芳香族置換により適切なアミンとカップリングして、中間体 91 を得る。次いで、アミン 91 を脱保護し、グリオキサールの存在下で環化に供し、所望のアミンとカップリングして、式 V I I I の代表的な化合物である化合物 92 を得る。

【 0 3 3 4 】

【化 1 4 1】



Journal of Medicinal Chemistry, 46(1), 169-182; 2003
 Journal of Organic Chemistry, 79(16), 7520-7531; 2014
 Synthesis, (8), 855-857; 1997
 Science of Synthesis, 17, 357-447; 2004

U.S. Pat. Appl. Publ., 20040192686

10

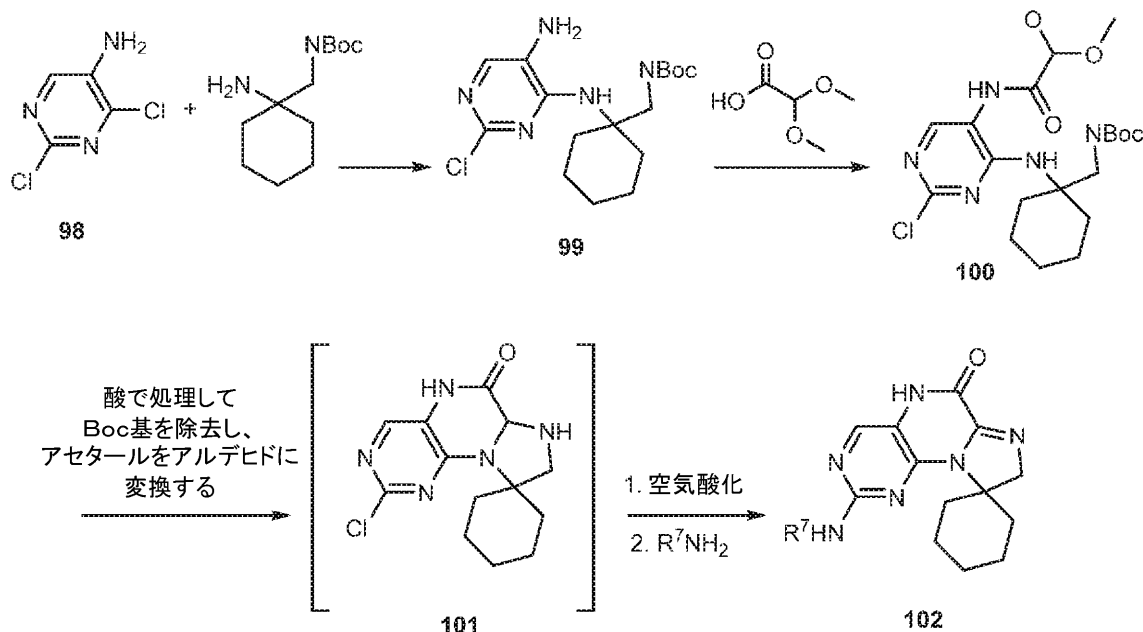
スキーム 1 2

代替的には、式 V I I I の化合物をスキーム 1 2 に示されるように形成することができる。市販の塩化物 9 3 を求核芳香族置換により適切なアミンとカップリングして、中間体 9 4 を得る。次いで、アミン 9 4 を脱保護し、臭化シアン又は類似の試薬の存在下で環化に供して、化合物 9 5 を得る。化合物 9 5 を塩基の存在下で更に環化して化合物 9 6 を得て、これを還元し、適切に置換されたアミンに供することで、式 V I I I の化合物である化合物 9 7 を得る。

20

【0 3 3 5】

【化 1 4 2】



30

40

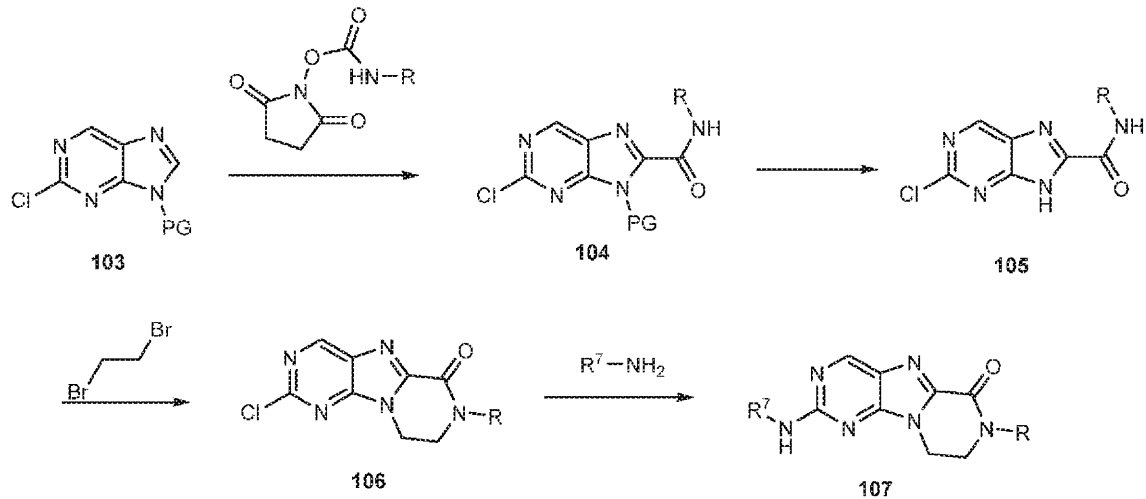
スキーム 1 3

スキーム 1 3 に示されるように、ビスクロリド 9 8 を求核芳香族置換によりアミンとカップリングすることで中間体 9 9 を得て、これが次いでカルボン酸の存在下でアミド化を受けてアミド 1 0 0 を生じる。B o c の除去により分子内環化が誘発されて中間体 1 0 1 が得られ、これを次いで空気又は他の酸化剤への曝露により酸化し、所望のアミンとカップリングして、式 I X の化合物である標的 1 0 2 を得る。

【0 3 3 6】

50

【化 1 4 3】



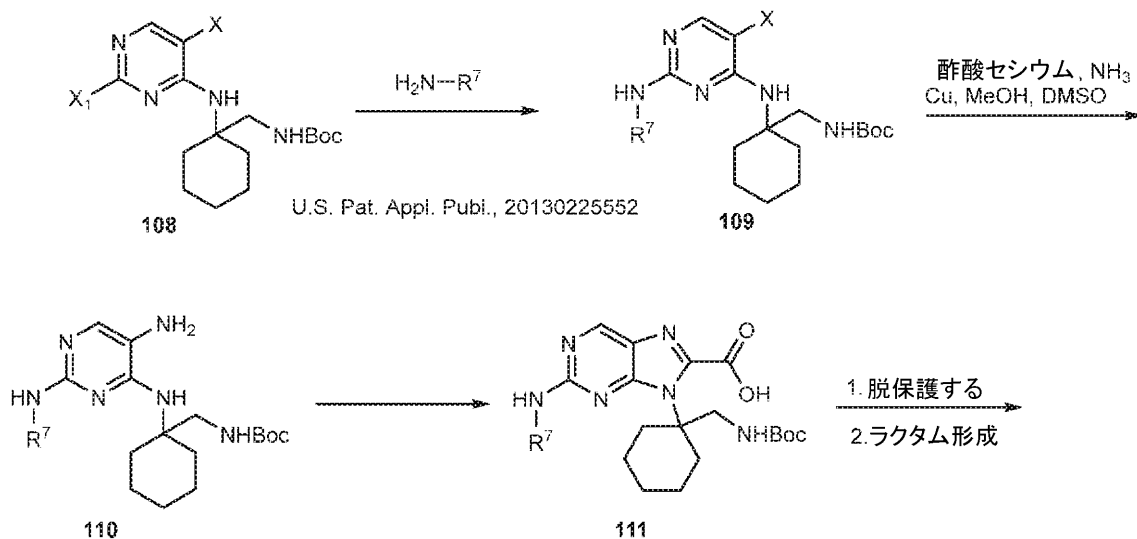
WO2012 082997

スキーム 1 4

スキーム 1 4 に示されるように、保護された複素環 1 0 3 を当該技術分野で既知の求電子試薬と反応させることで中間体 1 0 4 を得て、これが次いで脱保護を受けてアミド 1 0 5 を生じる。1 0 5 によるジブromoエタンの求核攻撃に続く、分子内環化により 1 0 6 が得られ、これを所望のアミンとカップリングして、式 I の化合物である化合物 1 0 7 を得る。

【 0 3 3 7 】

【化 1 4 4】



X、X1は水素である

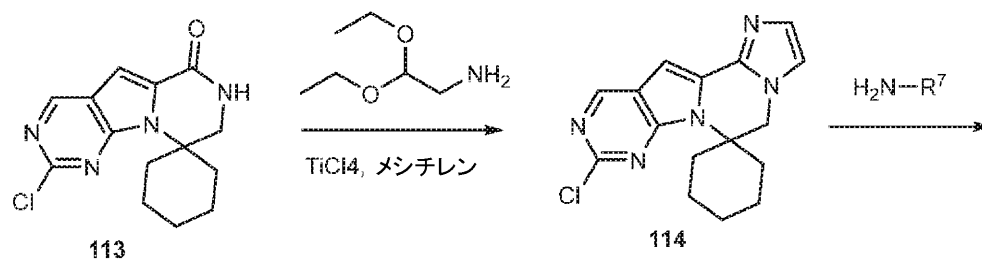
スキーム 1 5

スキーム 1 5 に示されるように、保護された複素環 1 0 8 を所望のアミンとカップリングして、中間体 1 0 9 を得る。次いで、中間体 1 0 9 を当該技術分野で既知のようにアニリノ化合物 1 1 0 に変換する。アニリノ化合物 1 1 0 をオキサレート誘導体 1 1 1 へと縮

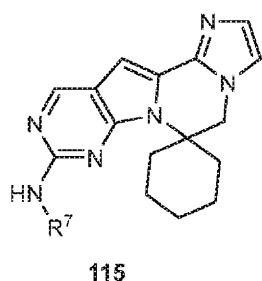
合させ、これをして脱保護し、環化して、式 I の化合物である化合物 112 を得る。

【0338】

【化145】



JOC 59, 17, 1994, Pages 5084-7



スキーム 16

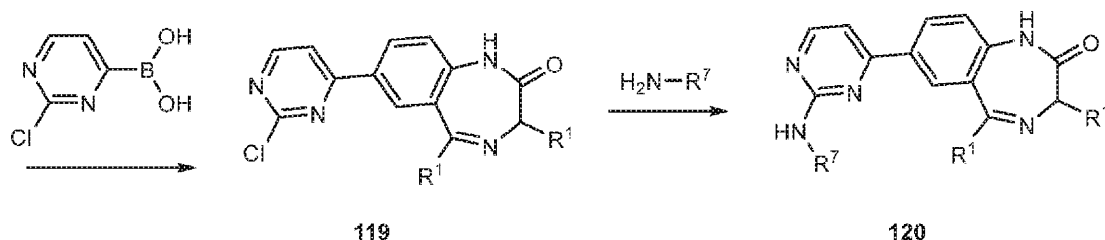
スキーム 16 に示されるように、既知の化合物 113 をアミノケタールと反応させ、化合物 114 を形成することができる。化合物 114 を続いて所望のアミンと反応させ、式 X I の代表的な化合物である化合物 115 を形成する。

【0339】

【化146】



Bioorg. Med. Chem. Lett.
18, 2008, pp 5015-17



スキーム 17

ジアゼピノン 118 の合成の一般手順。9.0 mmol のアラニン誘導体 117 を含有するピリジン (40 mL) 中の好適な 2-アミノベンゾフェノン誘導体 116 (6.0 mmol) の混合物を、窒素下で 20 時間還流させる。反応混合物を減圧下で濃縮し、氷水中に注ぎ、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を 0.1 N HCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空で蒸発させる。残渣を好適な溶媒で溶出させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、期待される化合物を得て、これが適切な溶媒からの再結晶化後に 118 を生じる。

【0340】

10

20

30

40

50

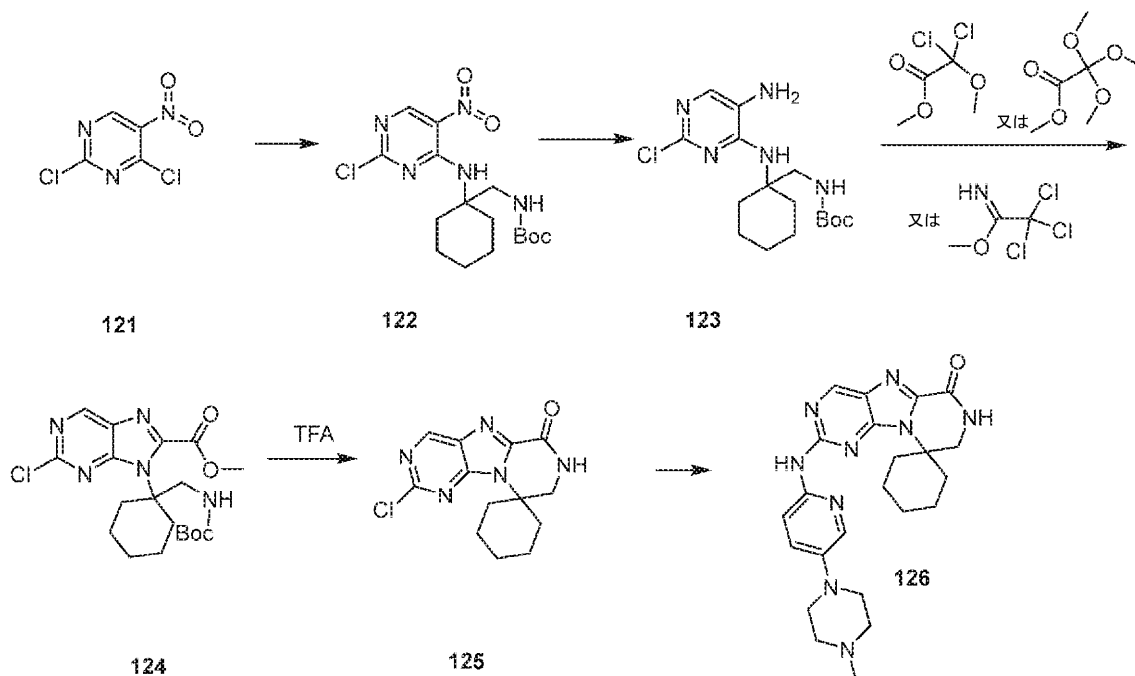
次いで、ジアゼピノン 118 をピリミジンとカップリングすることで 119 を得て、これを求核攻撃において適切なアミンに供し、式 X I I の化合物である 120 を得る。

【0341】

以下のスキームでは、メチルピペラジン生成物及び中間体を合成する。様々な異なる複素環（例えばピペラジン、イソプロピルピペラジン、モルホリン等）を、以下のスキームにおけるヘテロアリアルアミン反応物の選択によってメチルピペラジンの代わりに使用することができることが当業者には理解される。

【0342】

【化147】



10

20

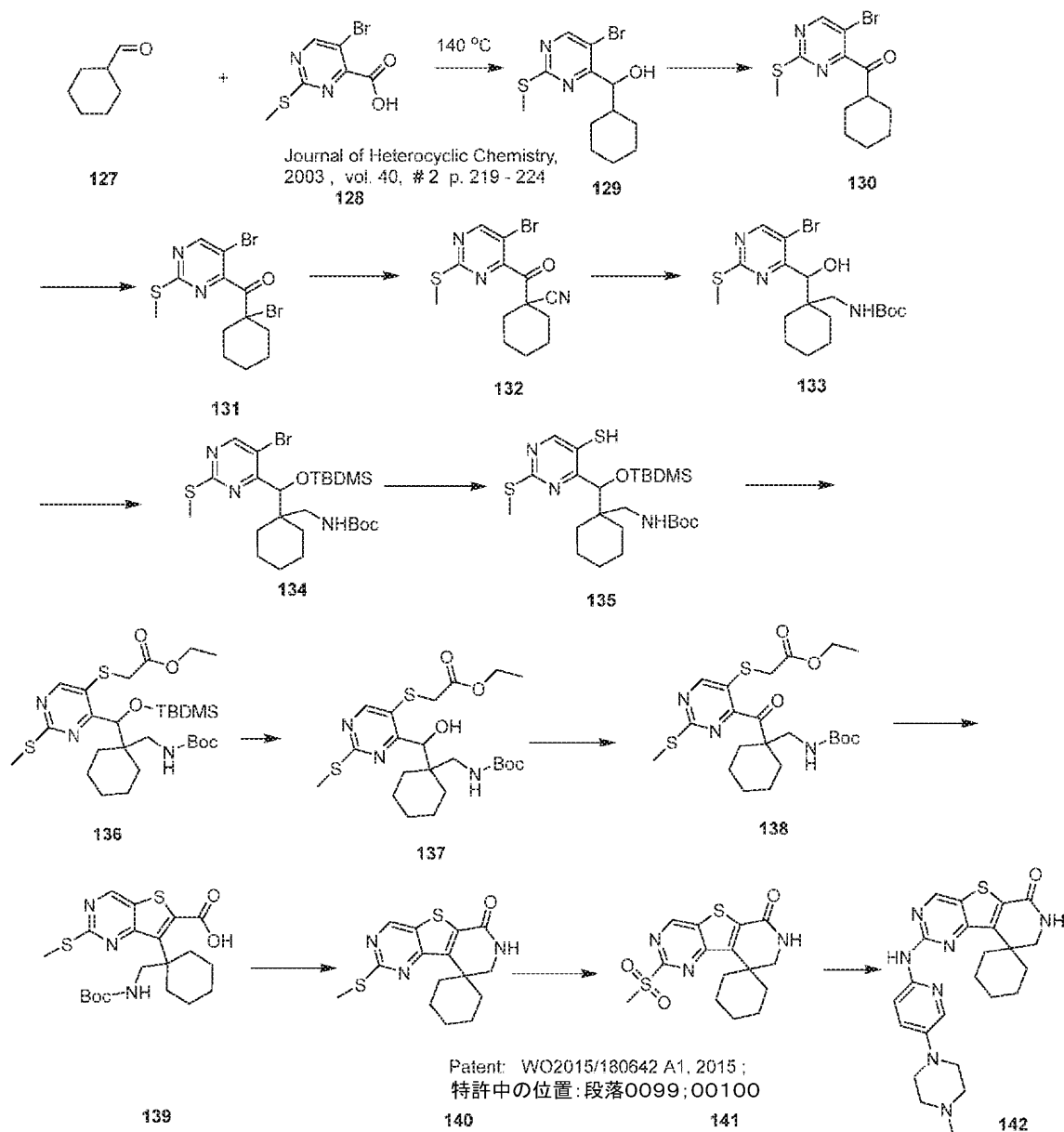
スキーム 18

スキーム 18 に式 I の化合物 126 の合成的調製を提示する。初めに、市販のジクロリド 121 が求核付加を受けてジアミン部分が導入され、122 が得られる。次いで、中間体 122 をアニリノ化合物へと還元し、続いてメチル 2, 2-ジクロロ-2-メトキシアセテート、メチル 2, 2, 2-トリメトキシアセテート、メチル 2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート又は同様の試薬のいずれかと反応させて、環化前駆体 124 を得る。次いで、124 が脱保護され、続いて分子内環化を受けて 125 を生じ、これが次いで求核攻撃を受けて最終化合物 126 を生じる。

30

【0343】

【化 1 4 8】



10

20

30

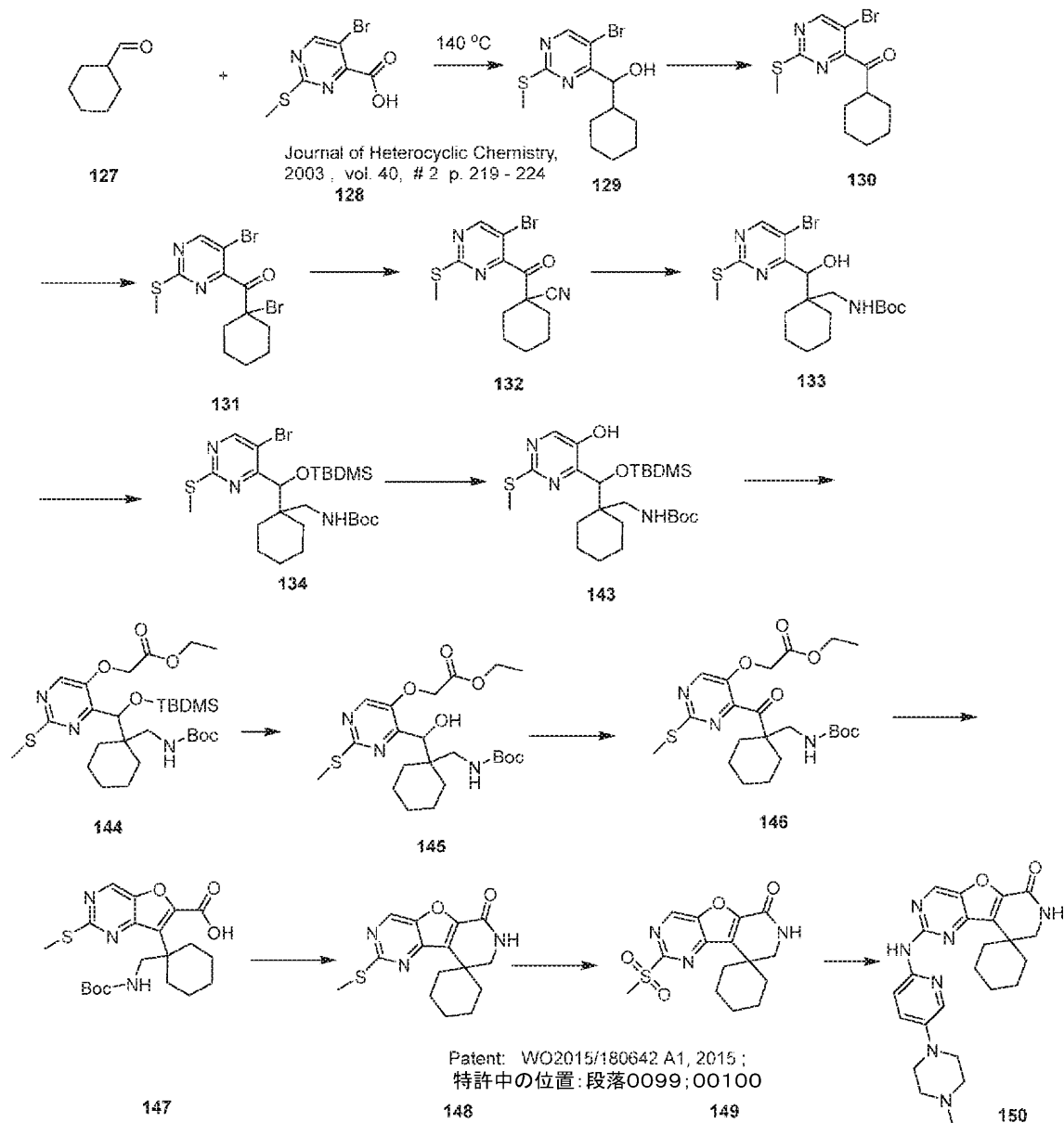
40

スキーム 1 9

スキーム 1 9 に式 I I I の化合物 1 4 2 の合成的調製を提示する。初めに、アルデヒド 1 2 7 及びカルボン酸 1 2 8 を Journal of Heterocyclic Chemistry に記載のように反応させ、化合物 1 2 9 を得る。化合物 1 2 9 を 1 3 0 へと酸化した後、続いて臭化物 1 3 1 へと α 臭素化する。臭化物 1 3 1 は求核攻撃を受けてシアノ種 1 3 2 を生じた後、その後の還元及び保護を受けてカルバメート保護化合物 1 3 3 を生じる。化合物 1 3 3 を 1 3 4 へとシリル保護した後、脱ハロゲン化してチオール 1 3 5 を得る。チオール 1 3 5 を α 臭素化エステル

【 0 3 4 4 】

【化 1 4 9】



10

20

30

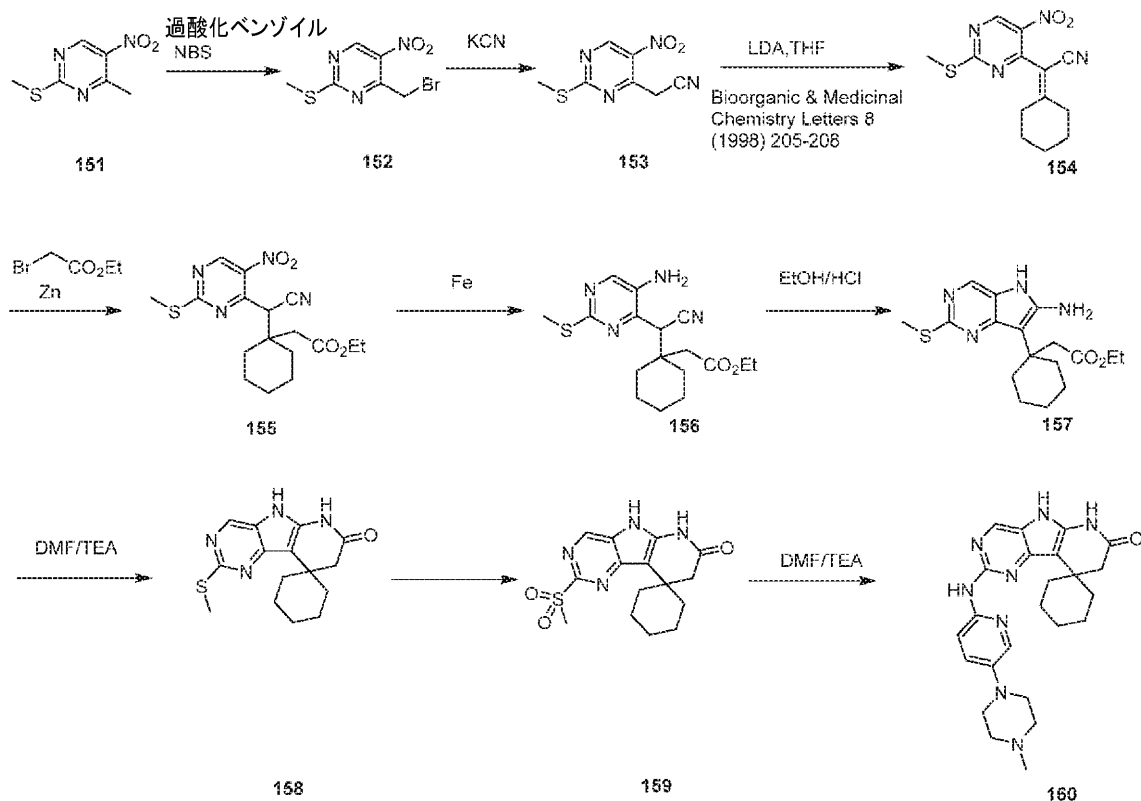
40

スキーム 20

スキーム 20 に式 I I I の化合物 150 の合成的調製を提示する。初めに、アルデヒド 127 及びカルボン酸 128 を Journal of Heterocyclic Chemistry に記載のように反応させ、化合物 129 を得る。化合物 129 を 130 へと酸化した後、続いて臭化物 131 へと α 臭素化する。臭化物 131 は求核攻撃を受けてシアノ種 132 を生じた後、その後の還元及び保護を受けてカルバメート保護化合物 133 を生じる。化合物 133 を 134 へとシリル保護した後、脱ハロゲン化してヒドロキシル 143 を得る。ヒドロキシル 144 を α 臭素化エステル

【0345】

【化 1 5 0】



10

20

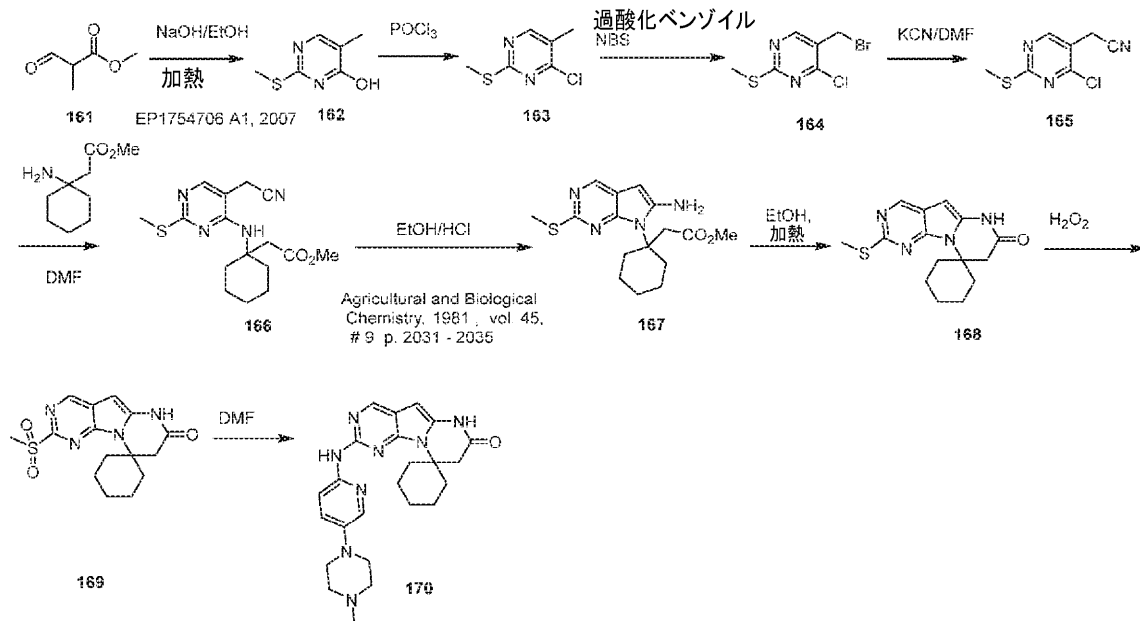
30

スキーム 2 1

スキーム 2 1 に式 I V の化合物 1 6 0 の合成的調製を提示する。市販の化合物 1 5 1 をラジカル反応において臭素化することで 1 5 2 を得て、これを次いでシアノの求核源（シアニ化カリウム等）によって転位させ、シアノ 1 5 3 を得ることができる。次いで、シアノ 1 5 3 を BMCL に記載のように脱プロトン化して、アルケン 1 5 4 を得る。アルケン 1 5 4 を亜鉛等の金属とカップリングして、エステル 1 5 5 を得る。次いで、エステル 1 5 5 を別の金属（鉄等）で還元して、アニリン 1 5 6 を得る。次いで、アニリン 1 5 6 が分子内環化を受けてピラゾロピリミジン 1 5 7 を生じ、これが次いで塩基触媒分子内環化を受けて三縮合環（trifused cycle）1 5 8 を生じる。次いで、化合物 1 5 8 をスルホン 1 5 9 へと酸化し、これをして適切なアミンにより適切な塩基の存在下で転位させて、最終化合物 1 6 0 を得る。

【 0 3 4 6 】

【化 1 5 1】



10

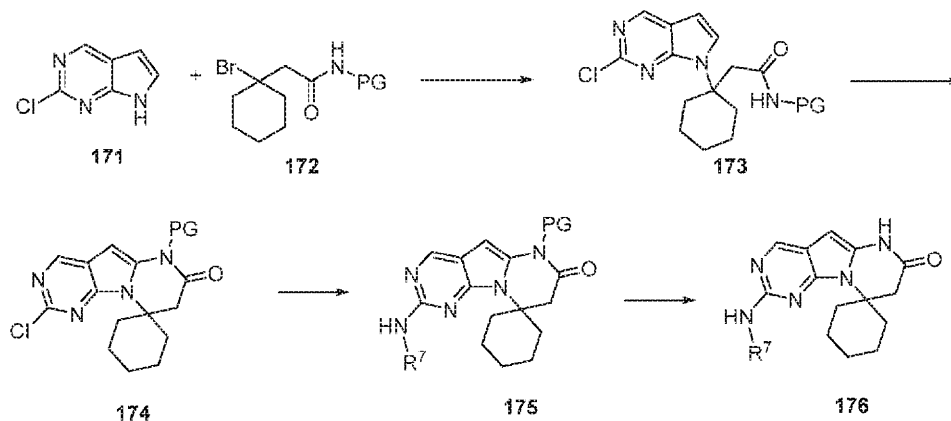
スキーム 2 2

スキーム 2 2 に式 V の化合物 1 7 0 の合成的調製を提示する。市販の試薬 1 6 1 を欧州特許第 1 7 5 4 7 0 6 号に記載のように塩基に供して、加熱し、1 6 2 を得る。次いで、化合物 1 6 2 を当該技術分野で既知のように塩素化して、1 6 3 を得る。化合物 1 6 3 はラジカル反応において臭素化を受け、臭化物 1 6 4 を生じる。臭化物 1 6 4 はシアノ源（シアニ化カリウム等）による求核攻撃を受け、シアノ 1 6 5 を生じる。シアノ 1 6 5 をアミンに供して 1 6 6 を得た後、当該技術分野で既知のように分子内環化により 1 6 7 を得る。化合物 1 6 7 は再び分子内環化を受けて 1 6 8 を生じた後、その後の酸化を受けて 1 6 9 を生じる。酸化の選択性は試薬の選択によって制御することができる。次いで、スルホン 1 6 9 を求核 S N A r 型反応において転位させて、1 7 0 を得る。

20

【 0 3 4 7 】

【化 1 5 2】



30

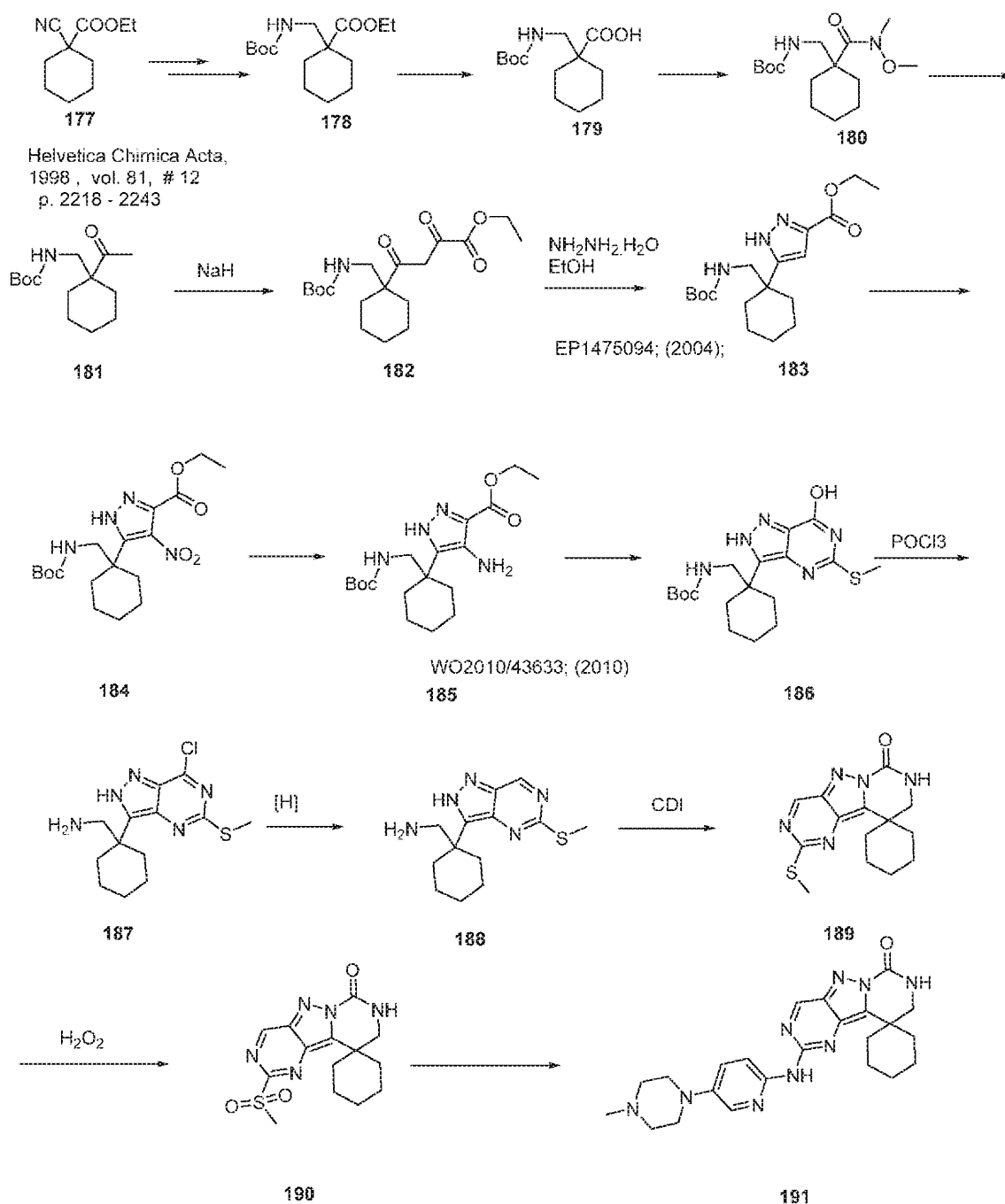
40

スキーム 2 3

スキーム 2 3 に式 V の化合物の代替的な合成的調製を提示する。

【 0 3 4 8 】

【化 1 5 3】



10

20

30

40

50

スキーム 2 4

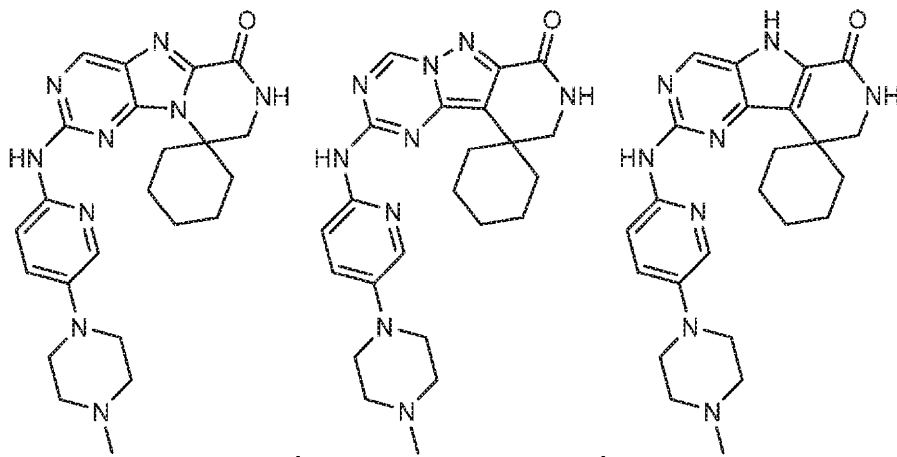
スキーム 2 4 に式 X V の化合物 1 9 1 の合成的調製を提示する。化合物 1 7 7 はシアノ基の還元が続いて、得られたアミンを保護し、保護化合物 1 7 8 を生じる。化合物 1 7 8 を（通例、水酸化ナトリウムによって）鹼化し、化合物 1 7 9 を得る。化合物 1 7 9 をワインレブ塩及び過剰な塩基の反応、又は代替的には H A T U 若しくは同様の試薬の存在下でのワインレブ塩のカップリングによってワインレブアミド 1 8 0 に変換する。次いで、ワインレブアミドをメチルリチウム又は臭化メチルマグネシウム等の求核メチル源と反応させ、ケトン 1 8 1 を得る。ケトン 1 8 1 を脱プロトン化し、縮合させることで化合物 1 8 2 を得て、これがその後のヒドラジンによる環化を受けてピラゾール 1 8 3 を形成し、これがその後のニトロ基の導入を受けて化合物 1 8 4 を生じる。化合物 1 8 4 を国際公開第 2 0 1 0 / 4 3 6 3 3 号において行われるようにアミン 1 8 5 へと還元し、これを次いで環化して 1 8 6 を得る。化合物 1 8 6 を任意の好適な試薬（P O C l ₃ 等）で塩素化して、塩化物 1 8 7 を得る。次いで、塩化物 1 8 7 をプロトン源で脱ハロゲン化して、1 8

8を得る。化合物188は適切な酸にカップリングされた後、分子内環化を受けて化合物189を生じる。化合物189は化合物190へと酸化され、その後の求核攻撃を受けて化合物191を生じる。

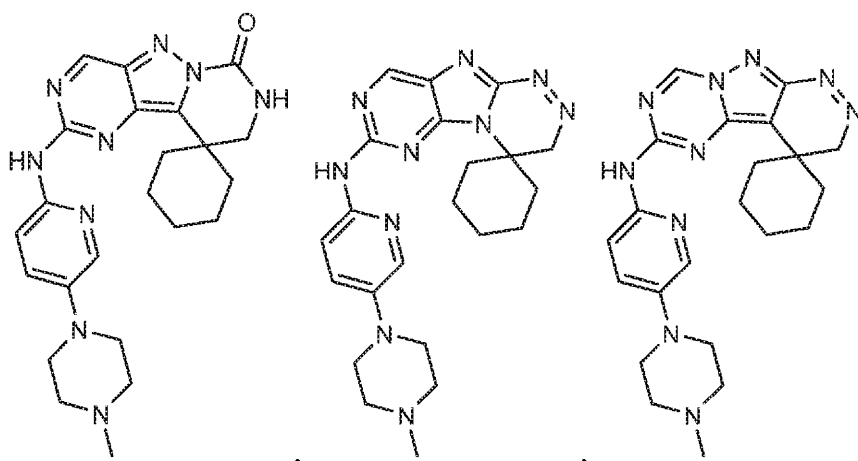
【0349】

I X. 例示的な化合物

【化154】

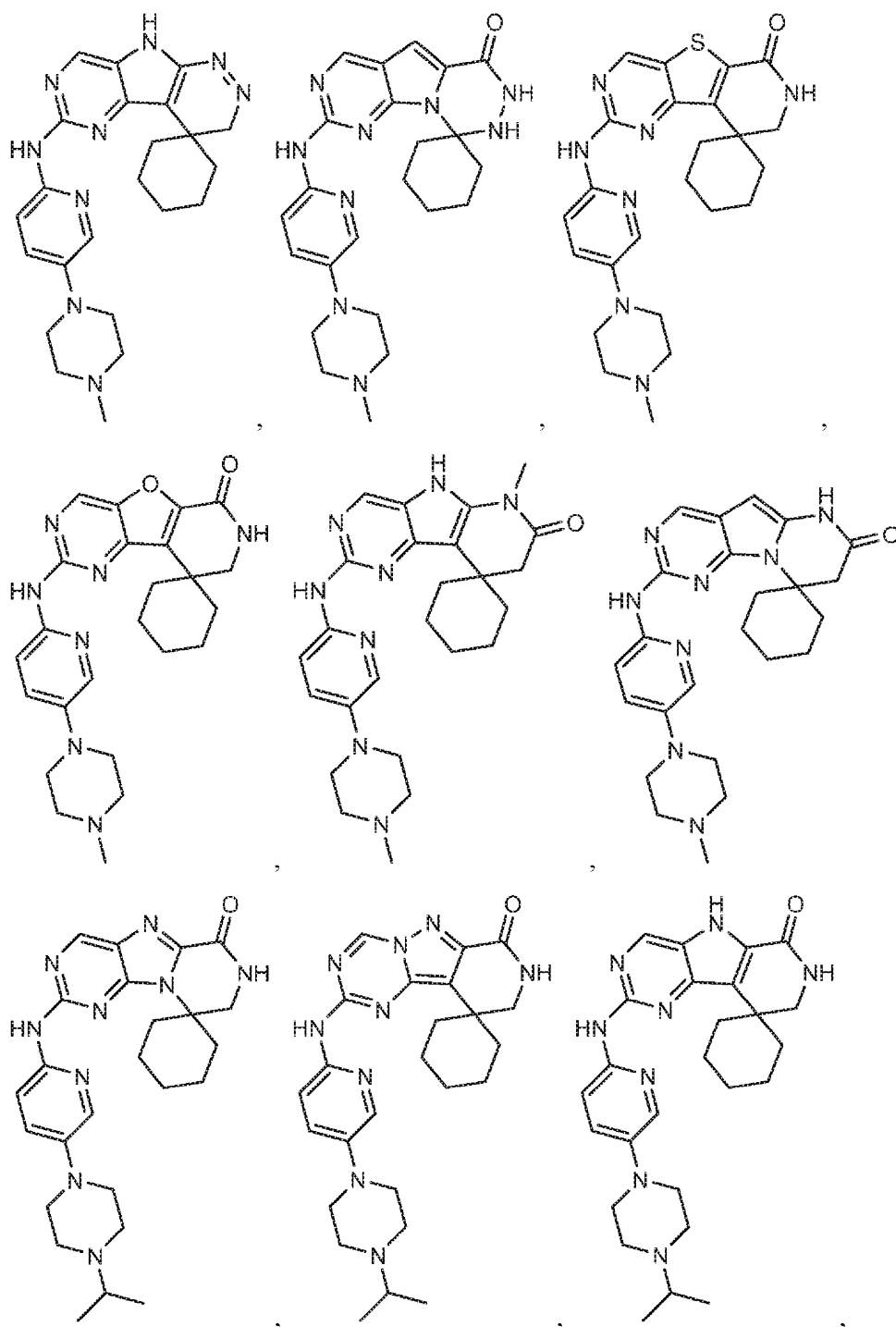


10



20

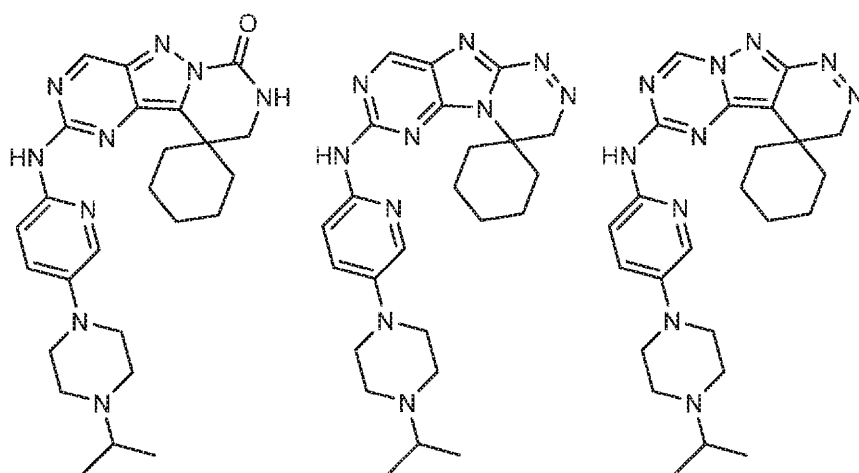
30



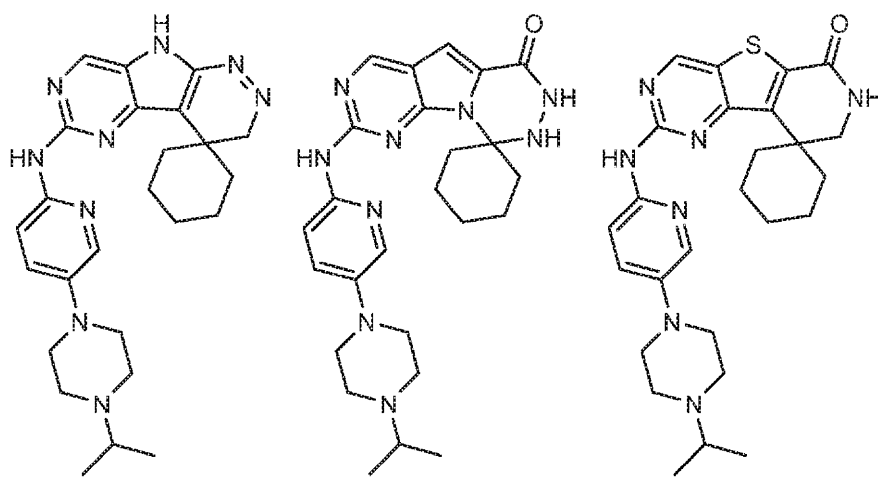
10

20

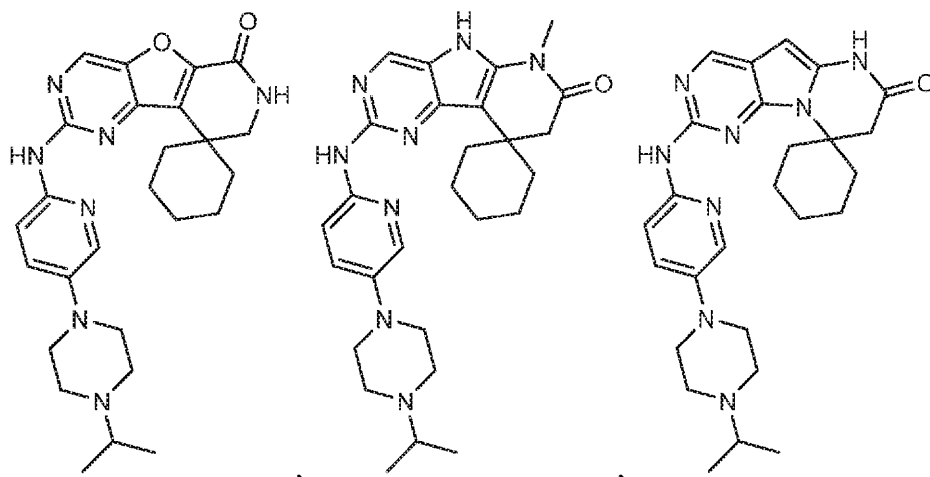
30



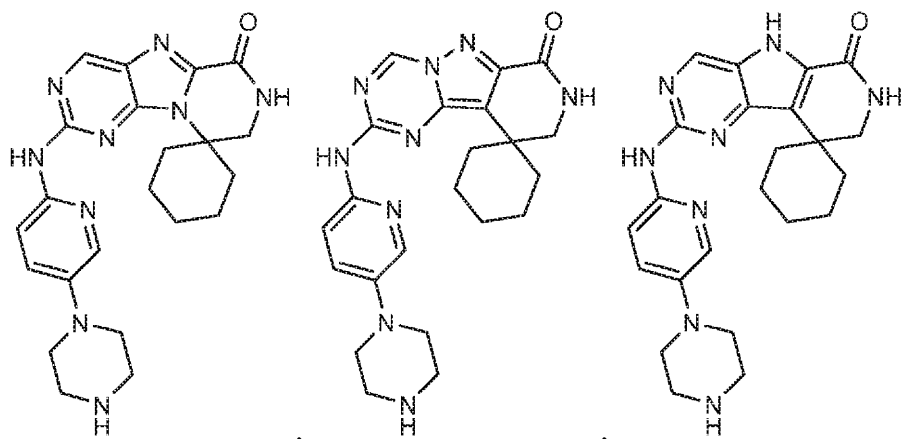
10



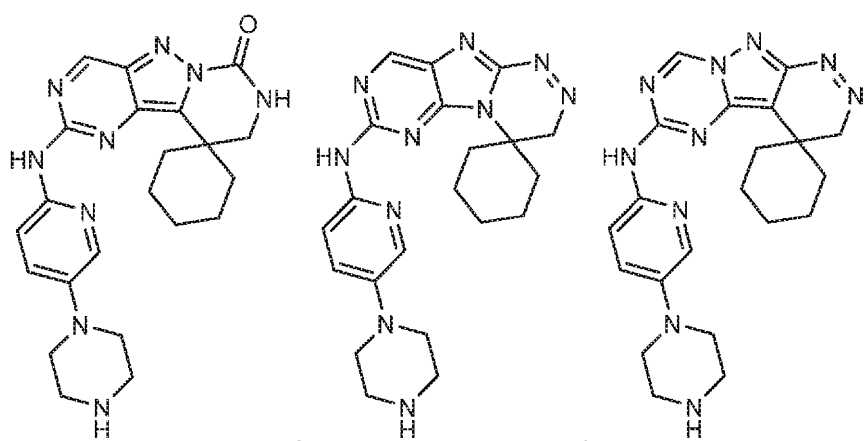
20



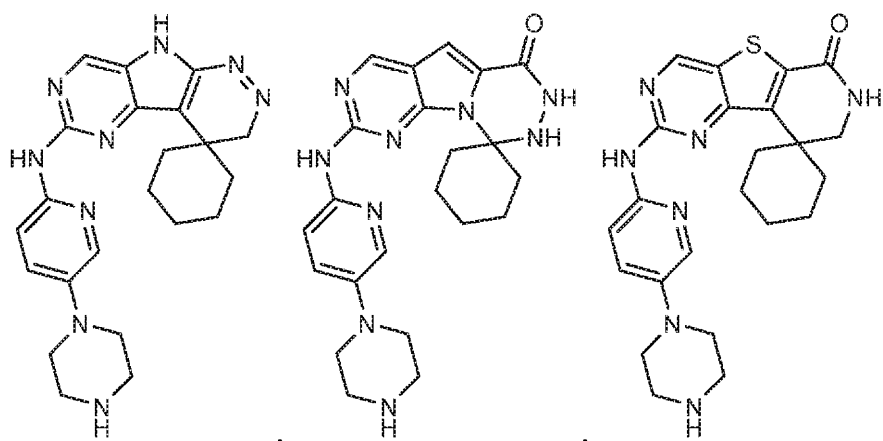
30



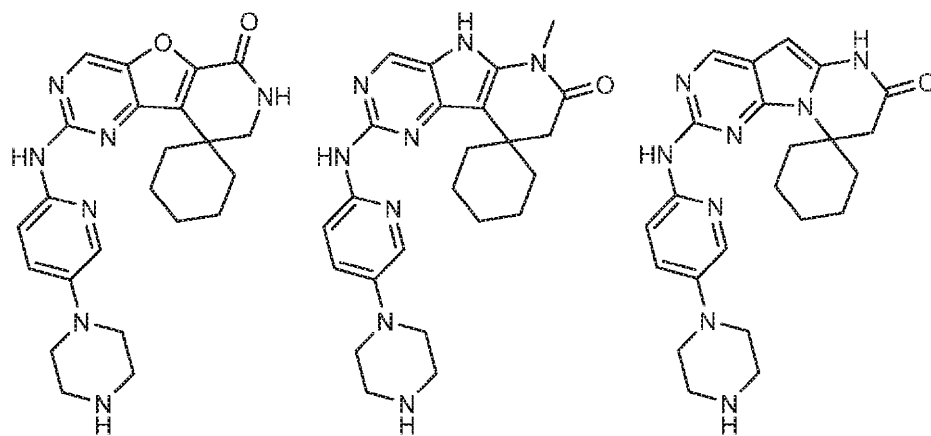
10



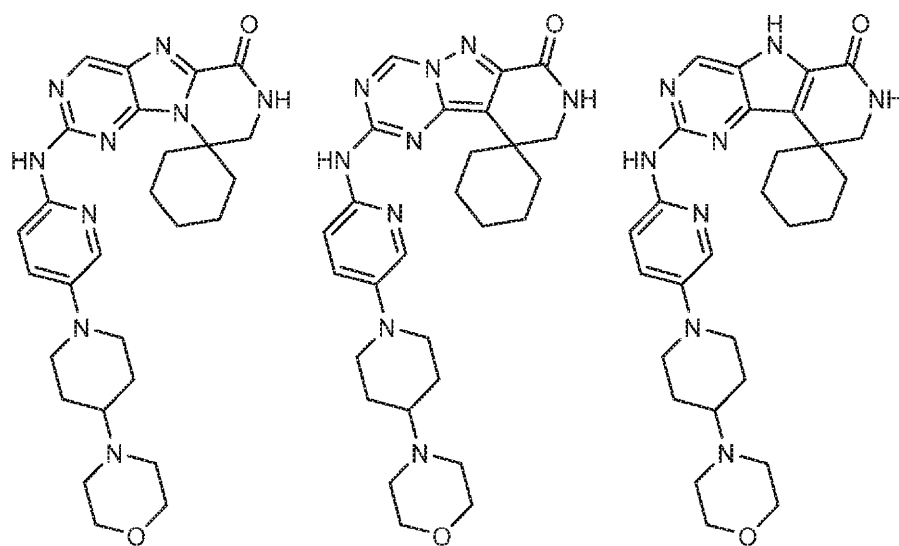
20



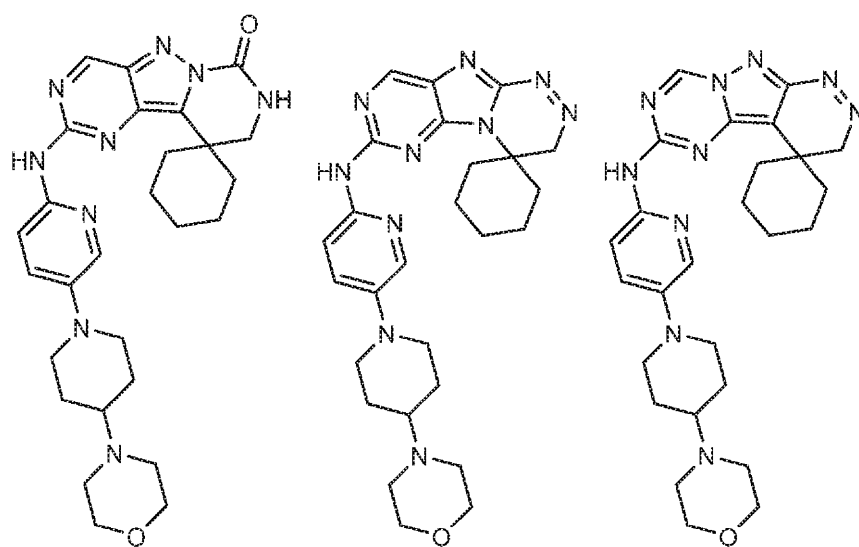
30



10

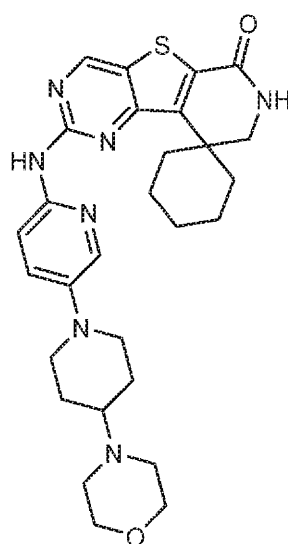
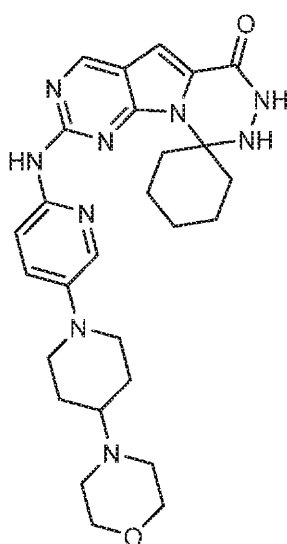
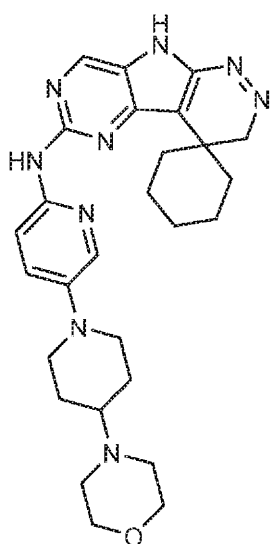


20

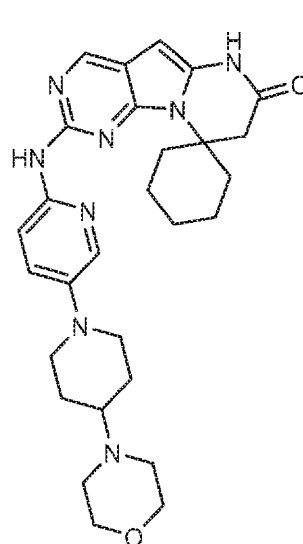
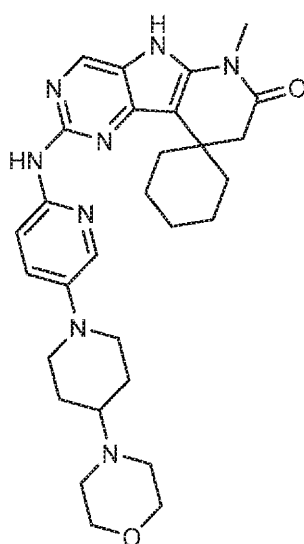
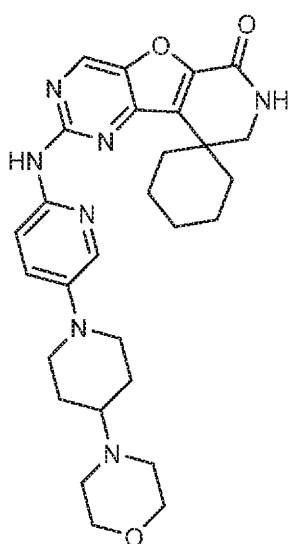


30

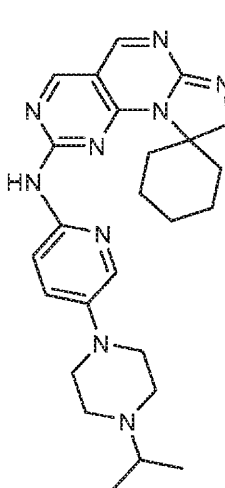
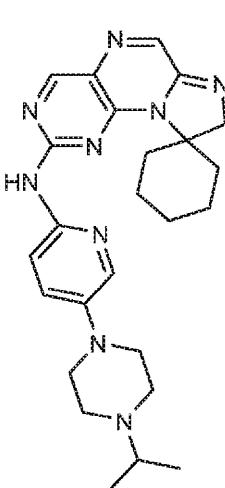
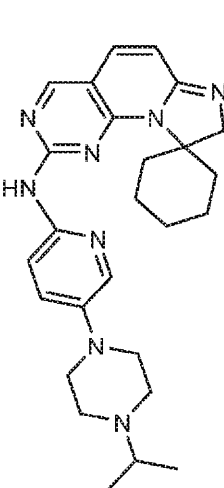
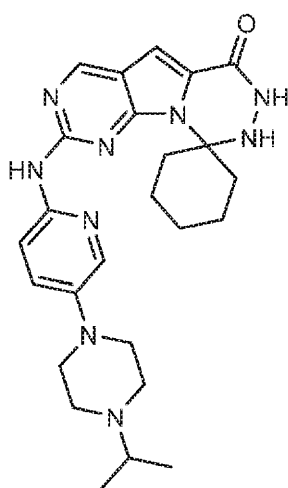
40



10

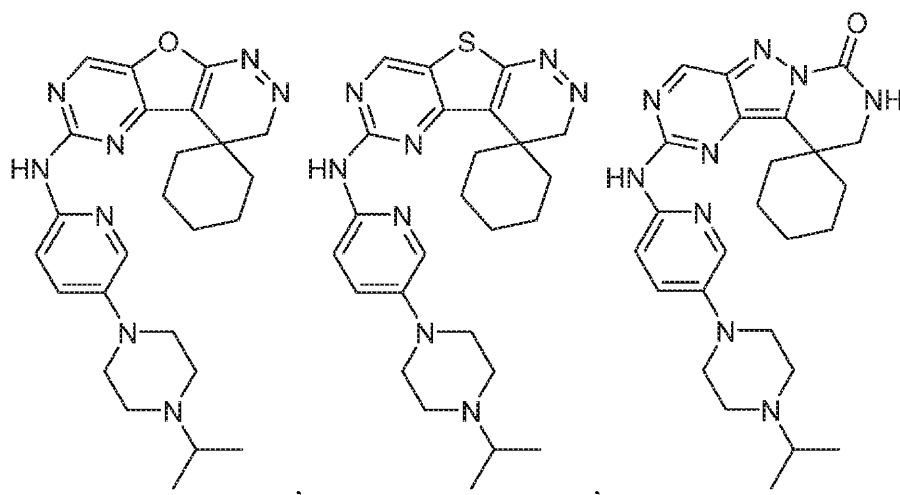
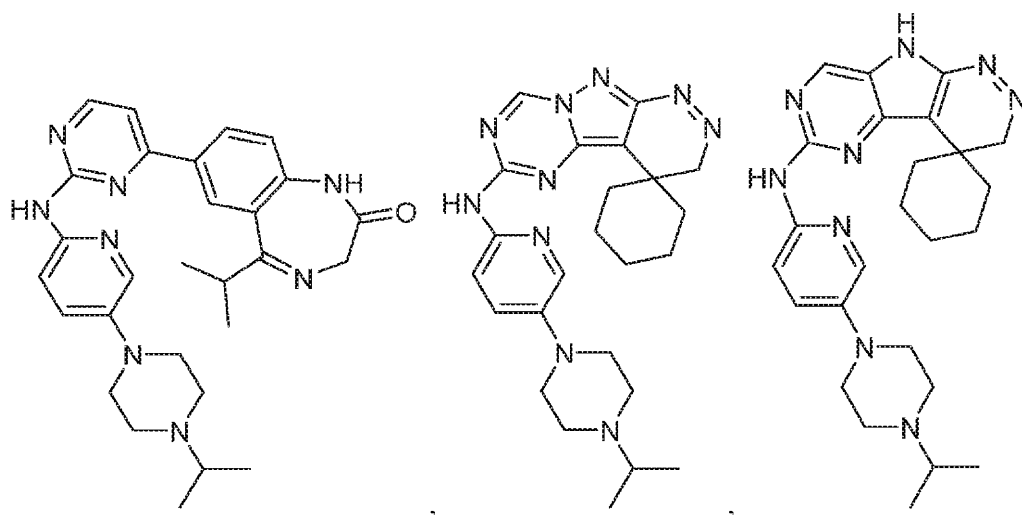
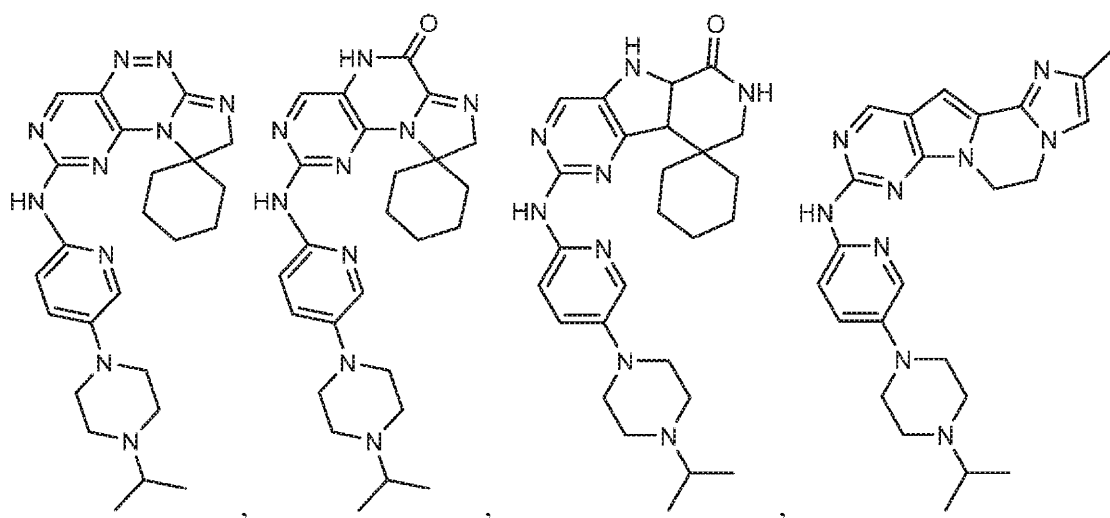


20



30

40

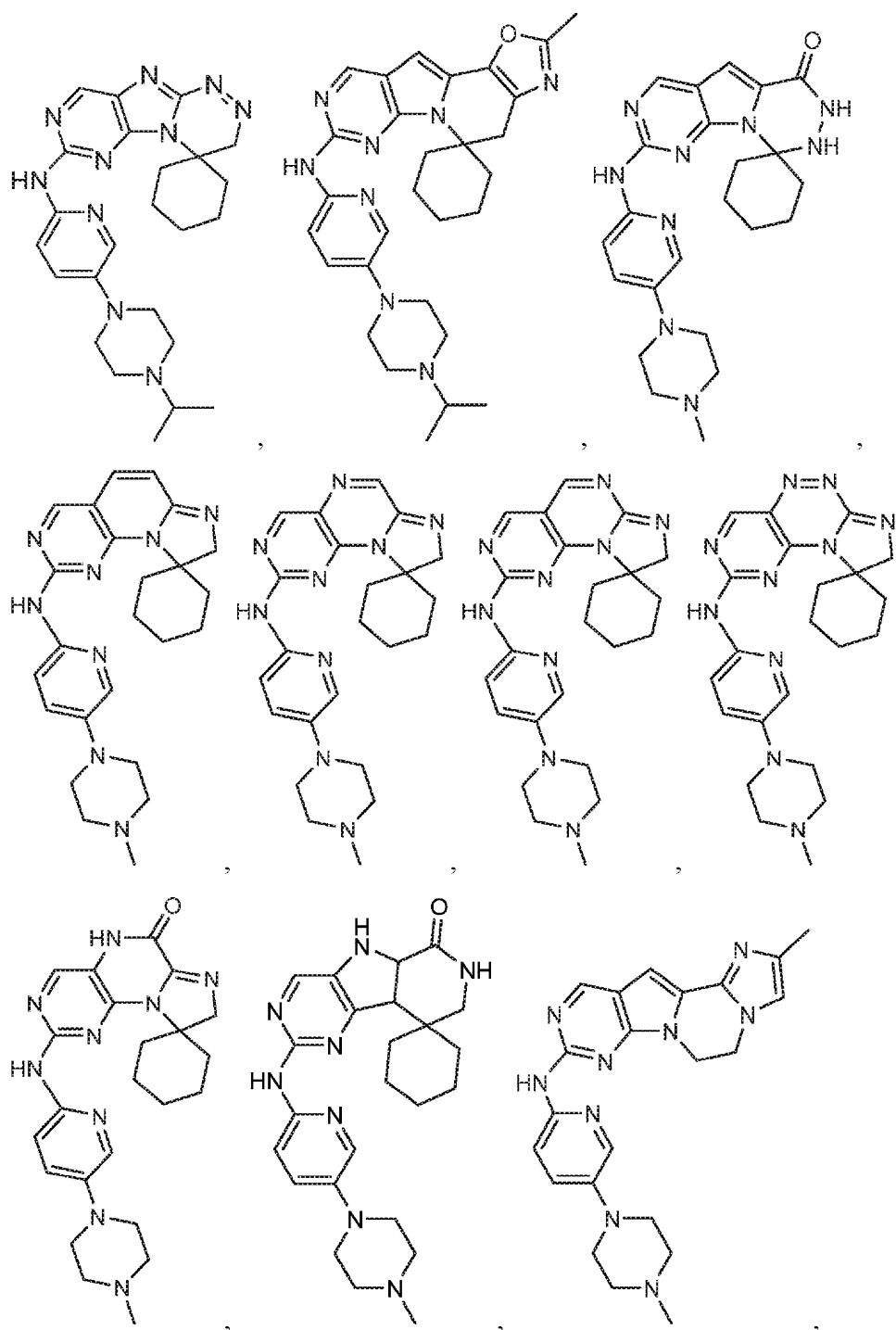


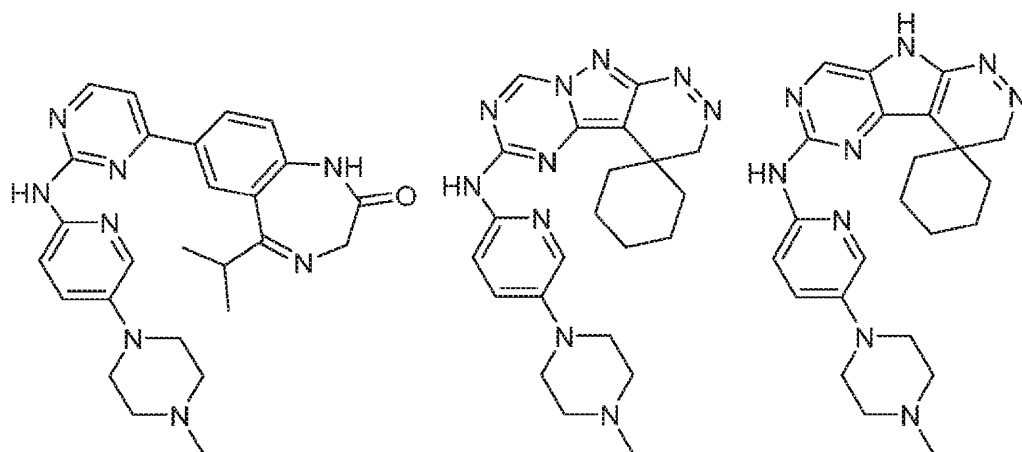
10

20

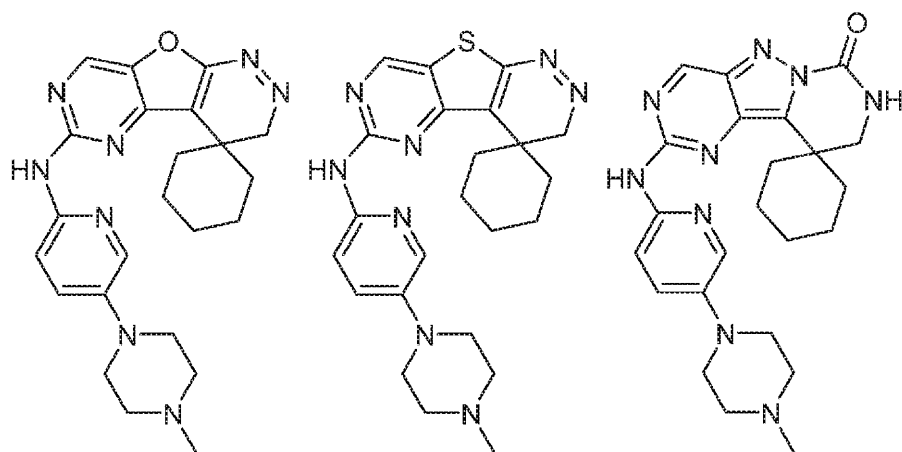
30

40

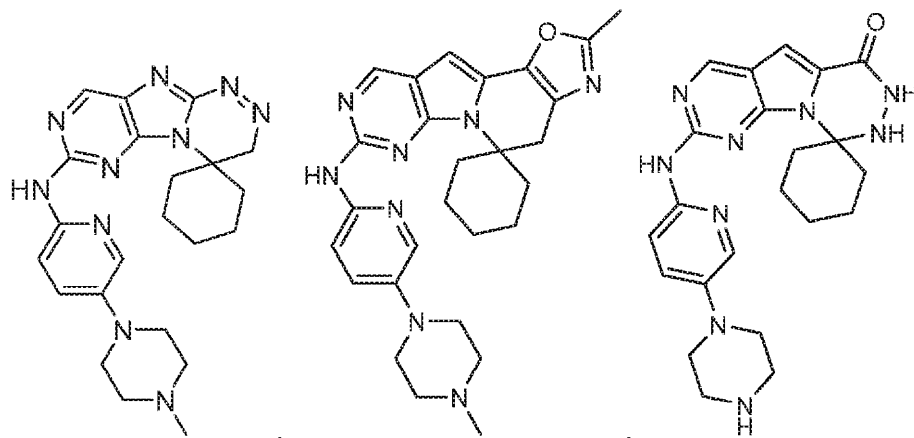




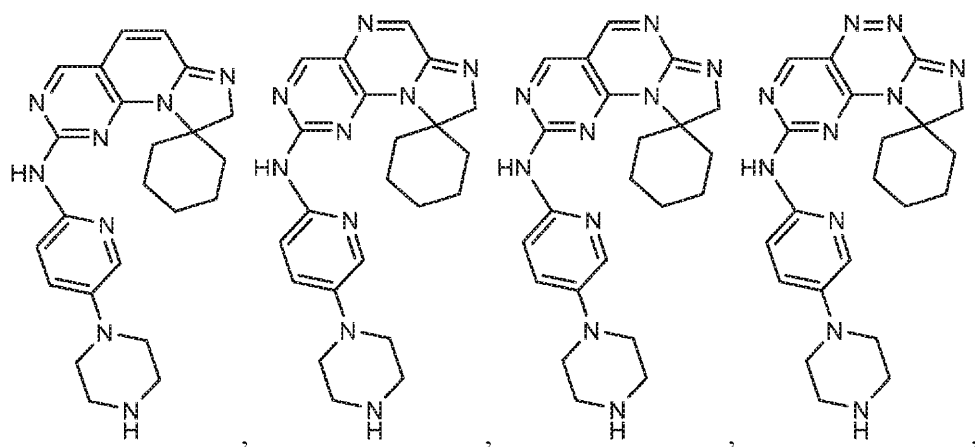
10



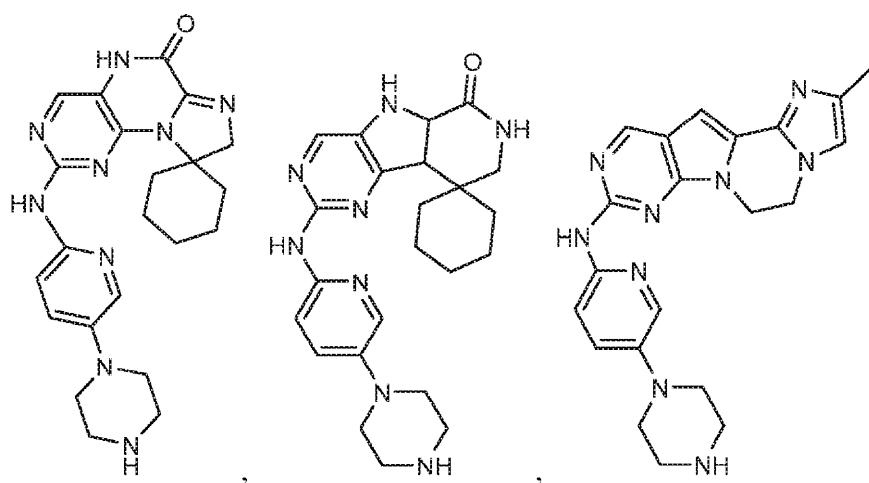
20



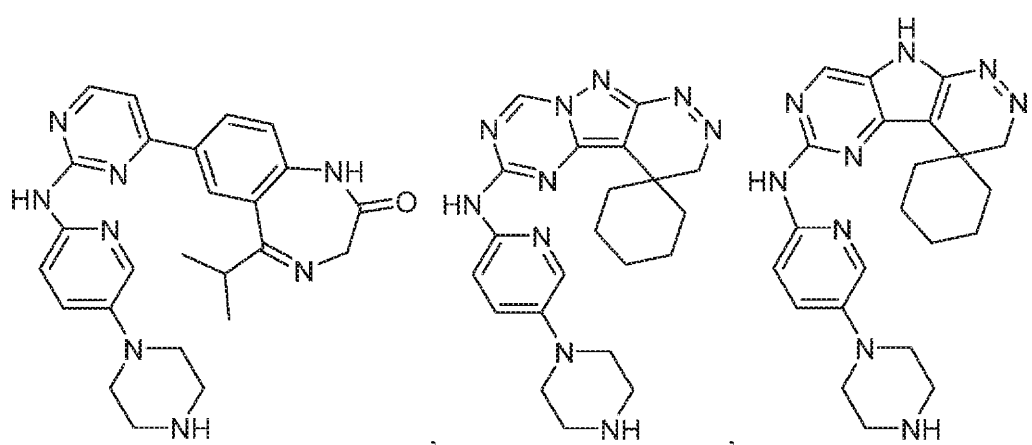
30



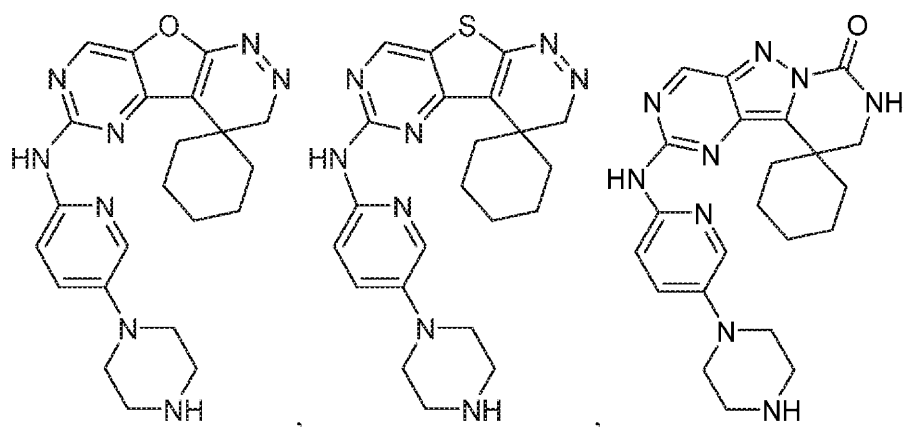
10



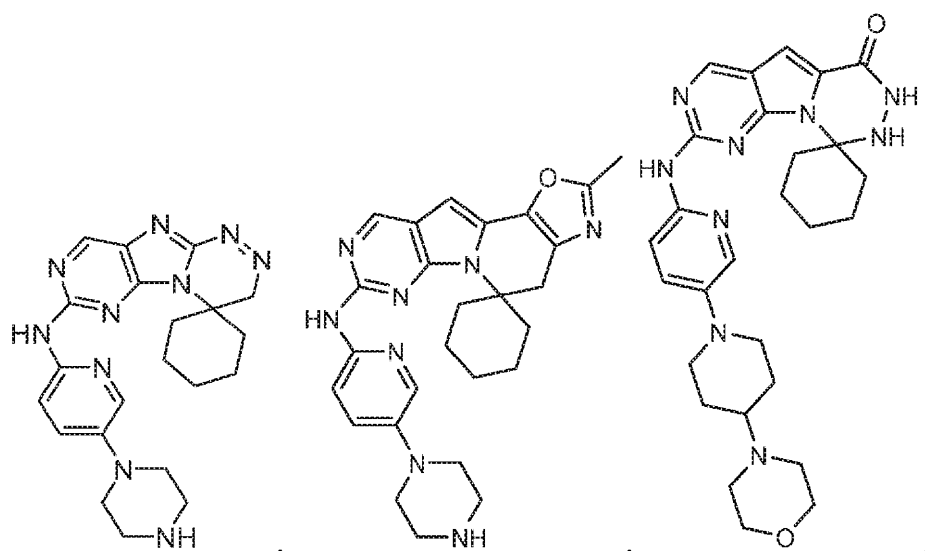
20



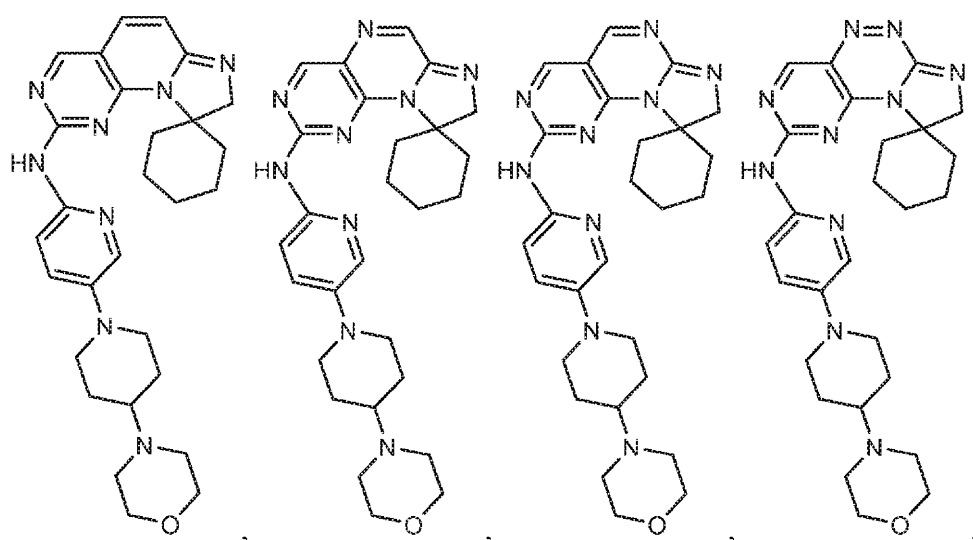
30



10

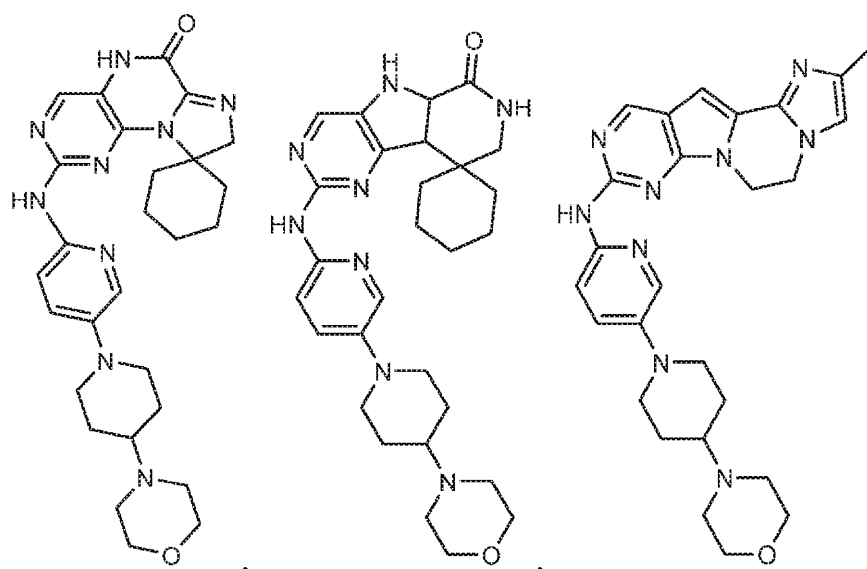


20

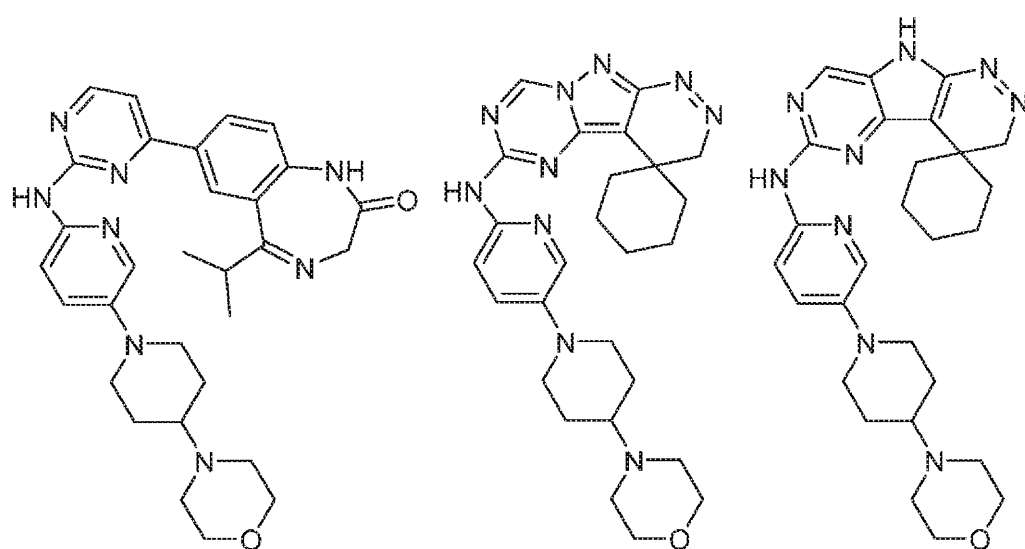


30

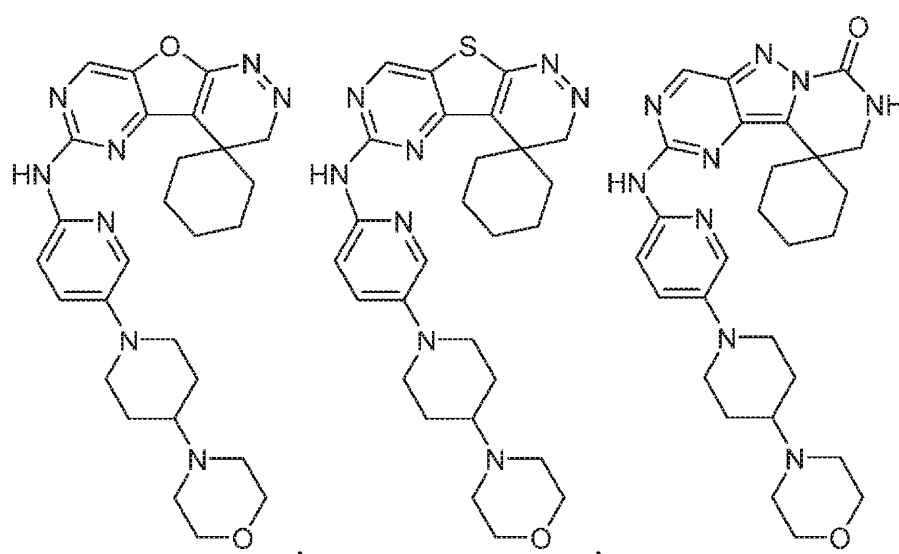
40



10

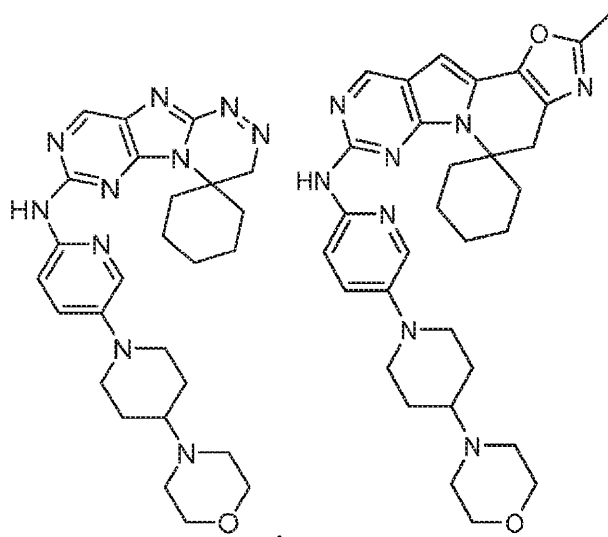


20



30

40



10

【実施例】

【0350】

X. 実施例

一般的方法：

^1H NMR スペクトルは、Bruker の 300 MHz フーリエ変換分光計で記録した。スペクトルは直径 5 mm の管内の CDCl_3 、 CD_3OD 又は $\text{DMSO}-d_6$ 中で調製したサンプルから得た。スピン多重度は記号 s (シングレット)、d (ダブルレット)、t (トリプレット)、m (マルチプレット) 及び br (ブロード) によって示す。カップリング定数 (J) は Hz で報告する。MS スペクトルは、Agilent Technologies の 6120 四重極型 MS 装置でのエレクトロスプレーイオン化 (ESI) を用いて得た。反応は概して、乾燥窒素雰囲気下で Sigma-Aldrich の無水溶媒を用いて行った。全ての一般的な化学物質は商業的供給源から購入した。

20

【0351】

立体中心を有する本発明の化合物は便宜上、ラセミ体として描かれる。純粋な鏡像異性体を当該技術分野で既知の方法によって調製することができることが当業者には認識される。光学的に活性な物質を得る方法の例として、少なくとも以下のものが挙げられる。

30

i) 結晶の物理的分離 — 個々の鏡像異性体の巨視的結晶を手動で分離する技法。この技法は、別個の鏡像異性体の結晶が存在する場合、すなわち物質が集合体であり、結晶が視覚的に異なる場合に用いることができる；

ii) 同時結晶化 — ラセミ体が固体状態で集合体である場合にのみ可能な、個々の鏡像異性体をラセミ体の溶液から別個に結晶化する技法；

iii) 酵素的分割 — 鏡像異性体の酵素との反応速度の違いによるラセミ体の部分的又は完全な分離の技法；

iv) 酵素的不斉合成 — 少なくとも 1 つの合成工程で酵素反応を用い、所望の鏡像異性体の鏡像異性体として純粋な又は濃縮された合成前駆体を得る合成的技法；

40

v) 化学的不斉合成 — キラル触媒又は不斉補助剤を用いて達成することができる非対称性 (すなわち、キラリティー) を生成物に生じさせる条件下で、所望の鏡像異性体をアキラル前駆体から合成する合成的技法；

vi) ジアステレオマー分離 — ラセミ化合物を、個々の鏡像異性体をジアステレオマーに変換する鏡像異性体として純粋な試薬 (不斉補助剤) と反応させる技法。次いで、得られるジアステレオマーを、この時点でより異なるそれらの構造差によりクロマトグラフィー又は結晶化によって分離し、不斉補助剤をその後除去することで、所望の鏡像異性体を得る；

vii) 一次及び二次不斉転換 — ラセミ体に由来するジアステレオマーを平衡化して、所望の鏡像異性体に由来するジアステレオマーの溶液の優位性をもたらすか、又は所

50

望の鏡像異性体に由来するジアステレオマーの選択的な結晶化により平衡を乱すことで、最終的に原則として全ての物質が所望の鏡像異性体由来の結晶性ジアステレオマーに変換する技法。次いで、所望の鏡像異性体をジアステレオマーから放出させる；

v i i i) 速度論的分割 — この技法は、動的条件下でのキラル、非ラセミ試薬又は触媒との鏡像異性体の等しくない反応速度によりラセミ体の部分的又は完全な分割（又は部分的に分割された化合物の更なる分割）の達成を指す；

i x) 非ラセミ前駆体からのエナンチオ選択的合成 — 所望の鏡像異性体为非キラル出発物質から得られ、立体化学的完全性が合成の過程で全く又は最小限にしか損なわれない合成的技法；

x) キラル液体クロマトグラフィー — ラセミ体の鏡像異性体を、固定相との相互作用の違いにより液体移動相中で分離する技法（キラル H P L C によるものを含む）。異なる相互作用を引き起こすように、固定相がキラル物質でできていてもよく、又は移動相が付加的なキラル物質を含有していてもよい；

x i) キラルガスクロマトグラフィー — ラセミ体を揮発させ、固定非ラセミキラル吸着剤相を含有するカラムとの気体移動相中での相互作用の違いにより鏡像異性体を分離する技法；

x i i) キラル溶媒による抽出 — 鏡像異性体を或る鏡像異性体の特定のキラル溶媒への選択的な溶解により分離する技法；

x i i i) キラル膜を通した輸送 — ラセミ体を薄膜障壁と接触させて設置する技法。障壁は通例、一方がラセミ体を含有する2つの混和性の流体を分離し、濃度差又は圧力差等の原動力が膜障壁を通した選択的な輸送を引き起こす。分離は、ラセミ体の1つの鏡像異性体のみを通過させる膜の非ラセミキラル的性質の結果として生じる。

【0352】

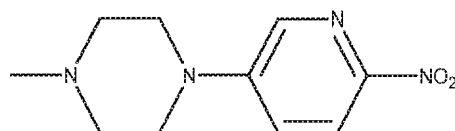
擬似移動床クロマトグラフィーを含むキラルクロマトグラフィーが一実施形態で用いられる。広範なキラル固定相が市販されている。

【0353】

実施例1. 置換2-アミノピリジンの調製

1-メチル-4-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペラジン

【化155】



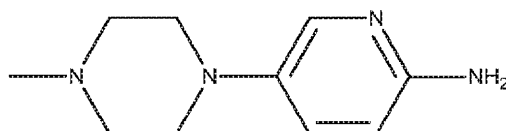
D M F (2 0 m L) 中の 5-ブロモ-2-ニトロピリジン (4 . 9 3 g 、 2 4 . 3 m m o l) に、N-メチルピペラジン (2 . 9 6 g 、 1 . 1 当量) を添加し、続いて D I P E A (4 . 6 5 m L 、 2 6 . 7 m m o l) を添加した。内容物を 9 0 ° C で 2 4 時間加熱した。酢酸エチル (2 0 0 m L) を添加した後、水 (1 0 0 m L) を添加し、層を分離した。乾燥させ、続いて濃縮することで粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムで (0 % → 1 0 %) D C M / メタノールを用いて精製した。

¹ H N M R (D M S O - d ₆) δ 8 . 2 6 (s , 1 H) 、 8 . 1 5 (1 H , d , J = 9 . 3 H z) 、 7 . 4 9 (1 H , d , J = 9 . 4 H z) 、 3 . 5 0 (m , 4 H) 、 2 . 4 9 (m , 4 H) 、 2 . 2 2 (s , 3 H) 。

【0354】

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化156】



酢酸エチル (1 0 0 m L) 及びエタノール (1 0 0 m L) 中の 1-メチル-4-(6-

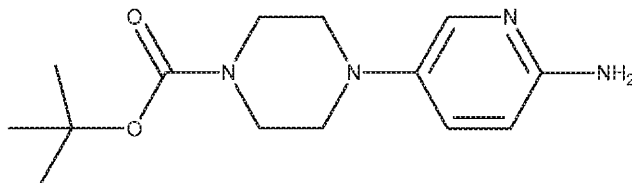
ニトロ-3-ピリジル) ピペラジン 3.4 g に 10% Pd/c (400 mg) を添加した後、内容物を水素 (10 psi) 下で一晩攪拌した。Cellite (商標) を通して濾過した後、溶媒を蒸発させ、粗生成物を MeOH (0% → 5%) 中の DCM/7N アンモニアを用いてシリカゲルで精製して、5-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-アミン (2.2 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.56 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$)、7.13 (1H, m)、6.36 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、5.33 (br s, 2H)、2.88 (m, 4H)、2.47 (m, 4H)、2.16 (s, 3H)。

【0355】

tert-ブチル 4-(6-アミノ-3-ピリジル) ピペラジン-1-カルボキシレート
【化157】

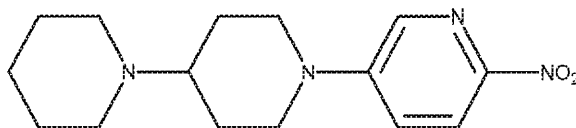
10



化合物を特許文献25に記載のように調製した。

【化158】

20



DMSO (4 mL) 中の 5-ブロモ-2-ニトロピリジン (1.2 g、5.9 mmol) に、1-(4-ピペリジル) ピペリジン (1.0 g、5.9 mmol) 及びトリエチルアミン (0.99 mL、7.1 mmol) を添加した。内容物を CEM Discovery マイクロ波システム内で 3 時間、120 °C に加熱した。次いで、粗反応物をシリカゲルカラムにロードし、DCM/メタノール (0% → 20%) で溶出させて、2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル] ピリジンを油 (457 mg) として得た。

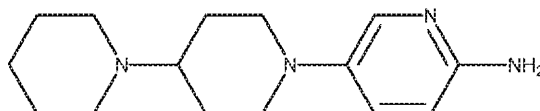
30

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 ~ 1.36 (m, 2H) 1.43 (m, 6H) 1.76 (m, 2H) 2.37 (m, 5H) 2.94 (t, $J=12.74\text{ Hz}$, 2H) 4.06 (d, $J=13.47\text{ Hz}$, 2H) 7.41 (dd, $J=9.37$, 2.64 Hz, 1H) 8.08 (d, $J=9.37\text{ Hz}$, 1H) 8.20 (d, $J=2.64\text{ Hz}$, 1H)。

【0356】

5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル] ピリジン-2-アミン

【化159】



40

5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル] ピリジン-2-アミンを、5-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-アミンの合成に用いられるものと同様の方法で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 ~ 1.37 (m, 6H) 1.40 ~ 1.63 (m, 6H) 1.71 (m, 2H)、2.24 (m, 1H) 2.43 (m, 2H) 3.33 (d, $J=12.30\text{ Hz}$, 2H) 5.31 (s, 2H) 6.33 (d, $J=8.78\text{ Hz}$, 1H) 7.10 (dd, $J=8.78$, 2.93 Hz, 1H) 7.55 (d, $J=2.64\text{ Hz}$, 1H)。LCMS (ES

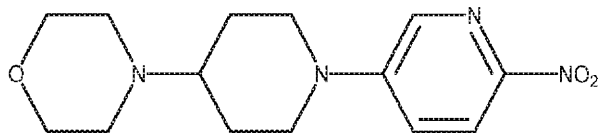
50

I) 261 (M+H)。

【0357】

4-[1-(6-ニトロ-3-ピリジル)-4-ピペリジル] モルホリン

【化160】



4-[1-(6-ニトロ-3-ピリジル)-4-ピペリジル] モルホリンを、2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル] ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成した。

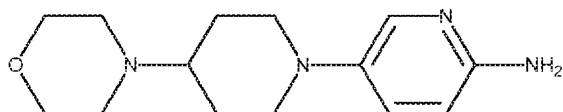
10

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.41 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 2.42 (m, 5H) 2.98 (t, $J=12.44$ Hz, 2H) 3.52 (s, 4H) 4.04 (d, $J=12.88$ Hz, 2H) 7.42 (d, $J=9.37$ Hz, 1H) 8.08 (d, $J=9.08$ Hz, 1H) 8.21 (s, 1H)。

【0358】

5-(4-モルホリノ-1-ピペリジル) ピリジン-2-アミン

【化161】



20

5-(4-モルホリノ-1-ピペリジル) ピリジン-2-アミンを、5-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-アミンの合成に用いられるものと同様の方法で調製した。

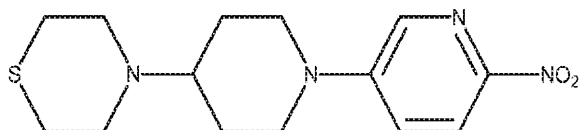
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34~1.52 (m, 2H) 1.78 (m, 2H) 2.14 (m, 1H) 2.43 (m, 4H) 3.32 (d, $J=12.30$ Hz, 4H) 3.47~3.59 (m, 4H) 5.32 (s, 2H) 6.34 (d, $J=8.78$ Hz, 1H) 7.11 (dd, $J=8.93, 2.78$ Hz, 1H) 7.47~7.62 (m, 1H)。LCMS (ESI) 263 (M+H)。

30

【0359】

4-[1-(6-ニトロ-3-ピリジル)-4-ピペリジル] チオモルホリン

【化162】



4-[1-(6-ニトロ-3-ピリジル)-4-ピペリジル] チオモルホリンを、2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル] ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成した。

40

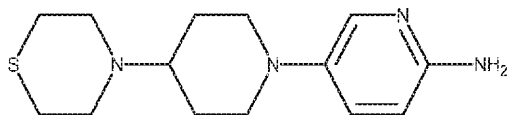
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40~1.52 (m, 2H) 1.71 (m, 2H) 2.49~2.55 (m, 4H) 2.56~2.63 (m, 1H) 2.68~2.75 (m, 4H) 2.88~2.98 (m, 2H) 4.09 (d, $J=13.18$ Hz, 2H) 7.42 (dd, $J=9.22, 3.07$ Hz, 1H) 8.08 (d, $J=9.37$ Hz, 1H) 8.20 (d, $J=3.22$ Hz, 1H)。

【0360】

5-(4-チオモルホリノ-1-ピペリジル) ピリジン-2-アミン

50

【化 1 6 3】



5-(4-チオモルホリノ-1-ピペリジル)ピリジン-2-アミンを、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられるものと同様の方法で調製した。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.47~1.59 (m, 2H) 1.65 (m, 2H) 2.22~2.38 (m, 1H) 2.50~2.59 (m, 6H) 2.68~2.82 (m, 4H) 3.33 (d, $J=12.00$ Hz, 2H) 5.31 (s, 2H) 6.33 (d, $J=9.08$ Hz, 1H) 7.10 (dd, $J=8.78$, 2.93 Hz, 1H) 7.55 (d, $J=2.64$ Hz, 1H)。LCMS (ESI) 279 (M+H)。

10

【0 3 6 1】

2-ニトロ-5-(1-ピペリジル)ピリジン

【化 1 6 4】



20

2-ニトロ-5-(1-ピペリジル)ピリジンを、2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成した。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56 (m, 6H) 3.49 (d, $J=4.39$ Hz, 4H) 7.30~7.47 (m, 1H) 8.02~8.12 (m, 1H) 8.15~8.26 (m, 1H)。

【0 3 6 2】

5-(1-ピペリジル)ピリジン-2-アミン

【化 1 6 5】



30

5-(1-ピペリジル)ピリジン-2-アミンを、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられるものと同様の方法で調製した。

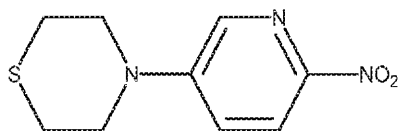
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39~1.46 (m, 2H) 1.51~1.62 (m, 4H) 2.75~2.92 (m, 4H) 5.30 (s, 2H) 6.34 (d, $J=8.78$ Hz, 1H) 7.09 (dd, $J=8.78$, 2.93 Hz, 1H) 7.54 (d, $J=2.93$ Hz, 1H)。LCMS (ESI) 178 (M+H)。

40

【0 3 6 3】

4-(6-ニトロ-3-ピリジル)チオモルホリン

【化 1 6 6】



4-(6-ニトロ-3-ピリジル)チオモルホリンを、2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成した。

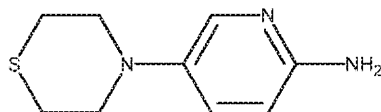
50

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.56~2.69 (m, 4H) 3.79~3.92 (m, 4H) 7.43 (dd, $J=9.22, 3.07$ Hz, 1H) 8.10 (d, $J=9.37$ Hz, 1H) 8.20 (d, $J=2.93$ Hz, 1H)。

【0364】

5-チオモルホリノピリジン-2-アミン

【化167】



10

5-チオモルホリノピリジン-2-アミンを、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられるものと同様の方法で調製した。

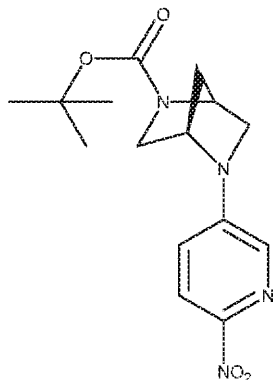
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.59~2.73 (m, 4H) 3.04~3.20 (m, 4H) 5.41 (s, 2H) 6.35 (d, $J=8.78$ Hz, 1H) 7.10 (dd, $J=8.78, 2.93$ Hz, 1H) 7.57 (d, $J=2.64$ Hz, 1H)。LCMS (ESI) 196 (M+H)。

【0365】

tert-ブチル(4R)-5-(6-ニトロ-3-ピリジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

20

【化168】



30

tert-ブチル(4R)-5-(6-ニトロ-3-ピリジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートを、2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成した。

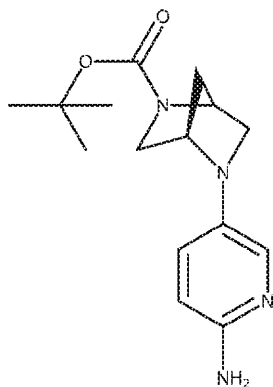
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (d, $J=32.21$ Hz, 11H) 1.91 (m, 2H) 3.15 (d, $J=10.25$ Hz, 1H) 3.58 (m, 1H) 4.46 (m, 1H) 4.83 (s, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.05~8.16 (m, 1H)。

【0366】

40

tert-ブチル(4R)-5-(6-アミノ-3-ピリジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

【化 1 6 9】



10

tert-ブチル (4R)-5- (6-アミノ-3-ピリジル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート を、5- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-アミンの合成に用いられるものと同様の方法で調製した。

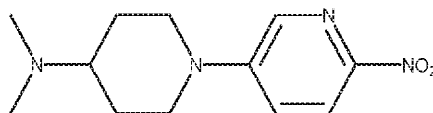
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1. 31 (d, J = 1. 91 Hz, 1 H) 1. 83 (m, 2 H) 2. 71 ~ 2. 82 (m, 1 H) 3. 44 (m, 1 H) 4. 30 (d, 2 H) 5. 08 (s, 2 H) 6. 35 (d, J = 8. 78 Hz, 1 H) 6. 77 ~ 6. 91 (m, 1 H) 7. 33 (s, 1 H)。LCMS (ESI) 291 (M+H)。

20

【0 3 6 7】

N, N-ジメチル-1- (6-ニトロ-3-ピリジル) ピペリジン-4-アミン

【化 1 7 0】



N, N-ジメチル-1- (6-ニトロ-3-ピリジル) ピペリジン-4-アミンを、2-ニトロ-5- [4- (1-ピペリジル) -1-ピペリジル] ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成した。

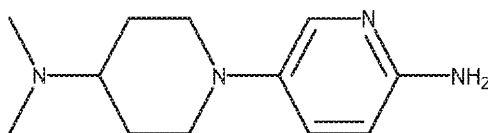
30

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1. 30 ~ 1. 45 (m, 2 H) 1. 79 (m, 2 H) 2. 14 (s, 6 H) 2. 33 (m, 1 H) 2. 92 ~ 3. 04 (m, 2 H) 4. 03 (d, J = 13. 76 Hz, 2 H) 7. 42 (dd, J = 9. 22, 3. 07 Hz, 1 H) 8. 04 ~ 8. 11 (m, 1 H) 8. 21 (d, J = 2. 93 Hz, 1 H)。

【0 3 6 8】

5- [4- (ジメチルアミノ) -1-ピペリジル] ピリジン-2-アミン

【化 1 7 1】



40

5- [4- (ジメチルアミノ) -1-ピペリジル] ピリジン-2-アミンを、5- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-アミンの合成に用いられるものと同様の方法で調製した。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1. 35 ~ 1. 50 (m, 2 H) 1. 69 ~ 1. 81 (m, 2 H) 2. 00 ~ 2. 10 (m, 1 H) 2. 11 ~ 2. 22 (s, 6 H) 3. 17 ~ 3. 36 (m, 4 H) 5. 19 ~ 5. 38 (s, 2 H) 6. 34 (d, J = 8. 78 Hz, 1 H) 7. 10 (dd, J = 8. 78, 2. 93 Hz, 1 H) 7. 55 (d, J = 2. 63 Hz, 1 H)。LCMS (ESI

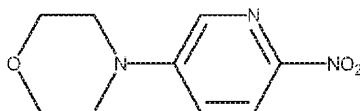
50

) 2 2 1 (M+H)。

【0369】

4-(6-ニトロ-3-ピリジル)モルホリン

【化172】



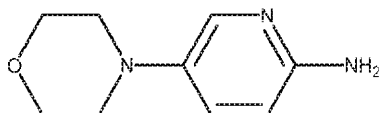
4-(6-ニトロ-3-ピリジル)モルホリンを、2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成した。

10

【0370】

5-モルホリノピリジン-2-アミン

【化173】



5-モルホリノピリジン-2-アミンを、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられるものと同様の方法で調製した。

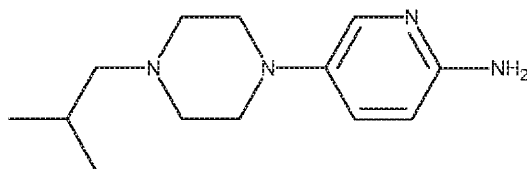
^1H NMR (600 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 2.91~3.00 (m, 4H) 3.76~3.84 (m, 4H) 4.19 (br. s., 2H) 6.45 (d, $J=8.78$ Hz, 1H) 7.12 (dd, $J=8.78$, 2.93 Hz, 1H) 7.72 (d, $J=2.93$ Hz, 1H)。

20

【0371】

5-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化174】



30

1-イソブチル-4-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペラジンを、2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で調製し、これを次いで5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられるものと同様の方法で5-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンに変換した。

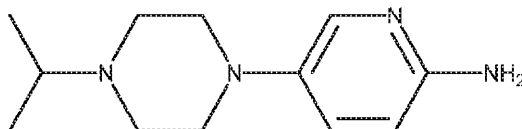
^1H NMR (600 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 0.88 (d, $J=6.73$ Hz, 6H) 1.71~1.84 (m, 1H) 2.10 (d, $J=7.32$ Hz, 2H) 2.46~2.58 (m, 4H) 2.97~3.07 (m, 4H) 4.12 (s, 2H) 6.45 (d, $J=8.78$ Hz, 1H) 7.14 (dd, $J=8.78$, 2.93 Hz, 1H) 7.75 (d, $J=2.93$ Hz, 1H)。LCMS (ESI) 235 (M+H)。

40

【0372】

5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化175】



1-イソプロピル-4-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペラジンを、2-ニトロ-5

50

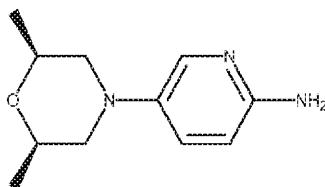
ー〔４－（１－ピペリジル）－１－ピペリジル〕ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成し、これを次いで５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－アミンの合成に用いられるものと同様の方法で５－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－アミンに変換した。

^1H NMR（６００MHz， CHCl_3 －d） δ ppm １．０６（d， J ＝６．４４Hz，６H） ２．５９～２．７５（m，５H） ２．９７～３．１０（m，４H） ４．１３（s，２H） ６．４５（d， J ＝８．７８Hz，１H） ７．１５（dd， J ＝９．０８，２．９３Hz，１H） ７．７６（d， J ＝２．９３Hz，１H）。LCMS（ESI）２２１（M＋H）。

【０３７３】

10

５－〔（２R，６S）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル〕ピリジン－２－アミン
【化１７６】



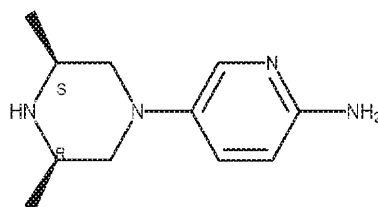
（２R，６S）－２，６－ジメチル－４－（６－ニトロ－３－ピリジル）モルホリンを、２－ニトロ－５－〔４－（１－ピペリジル）－１－ピペリジル〕ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成し、これを次いで５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－アミンの合成に用いられるものと同様の方法で５－〔（２R，６S）－２，６－ジメチルモルホリン－４－イル〕ピリジン－２－アミンに変換した。 ^1H NMR（６００MHz， CHCl_3 －d） δ ppm １．２０（d， J ＝６．４４Hz，６H） ２．２７～２．３９（m，２H） ３．１１～３．２１（m，２H） ３．７０～３．８４（m，２H） ４．１５（s，２H） ６．４５（d， J ＝８．７８Hz，１H） ７．１２（dd， J ＝８．７８，２．９３Hz，１H） ７．７２（d， J ＝２．６３Hz，１H）。LCMS（ESI）２０８（M＋H）。

20

【０３７４】

30

５－〔（３R，５S）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル〕ピリジン－２－アミン
【化１７７】



（３R，５S）－３，５－ジメチル－１－（６－ニトロ－３－ピリジル）ピペラジンを、２－ニトロ－５－〔４－（１－ピペリジル）－１－ピペリジル〕ピリジンの合成に用いられるものと同様の方法で合成し、これを次いで５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－アミンの合成に用いられるものと同様の方法で５－〔（３R，５S）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル〕ピリジン－２－アミンに変換した。 ^1H NMR（６００MHz， CHCl_3 －d） δ ppm １．０９（d， J ＝６．４４Hz，６H） ２．２０（t， J ＝１０．８３Hz，２H） ２．９５～３．０８（m，２H） ３．２３（dd， J ＝１１．７１，２．０５Hz，２H） ４．１３（s，２H） ６．４５（d， J ＝８．７８Hz，１H） ７．１４（dd， J ＝８．７８，２．９３Hz，１H） ７．７３（d， J ＝２．６３Hz，１H）。LCMS（ESI）２０７（M＋H）。

40

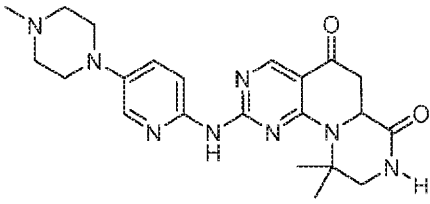
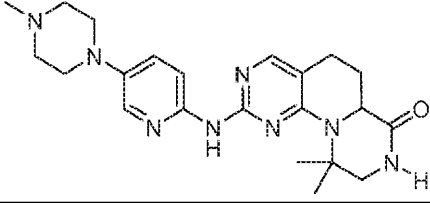
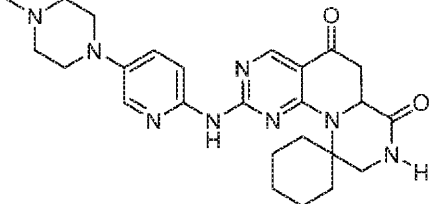
【０３７５】

実施例２：本発明の化合物：

50

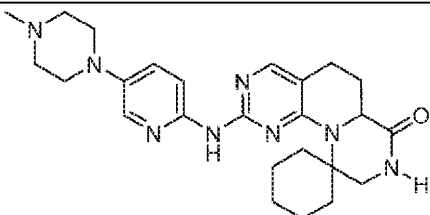
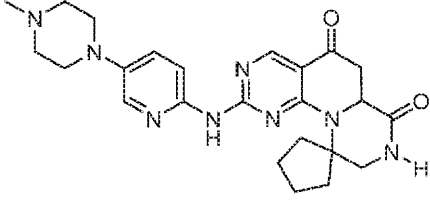
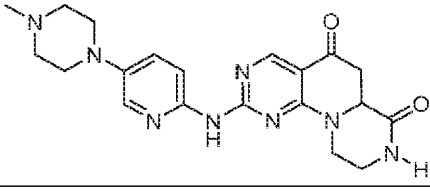
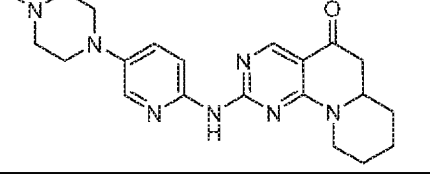
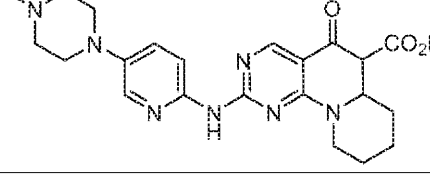
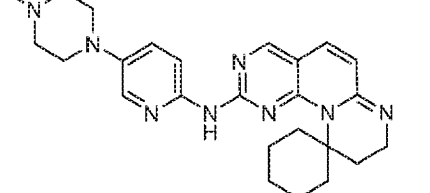
【 0 3 7 6 】

【 表 1 】

最終化合物 番号	構造	名称
1		10, 10-ジメチル-2-((5-(4-メチル ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 9, 10-テトラヒドロ-5H -ピラジノ[1', 2':1, 6]ピリド[2, 3-d] ピリミジン-5, 7(8H)-ジオン
2		10, 10-ジメチル-2-((5-(4-メチル ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル) アミノ)-6, 6a, 9, 10-テトラヒドロ-5H -ピラジノ[1', 2':1, 6]ピリド[2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン
3		2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル)アミノ)-6', 6a', 8', 9'-テトラヒドロスピロ[シクロヘキサン -1, 10'-ピラジノ[1', 2':1, 6]ピリド [2, 3-d]ピリミジン]-5', 7'-ジオン

10

20

最終化合物 番号	構造	名称
4		2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6', 6a', 8', 9'-テトラヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 10'-ピラジノ[1', 2':1, 6]ピリド[2, 3-d]ピリミジン]-7'(5'H)-オン
5		2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6', 6a', 8', 9'-テトラヒドロスピロ[シクロペンタン-1, 10'-ピラジノ[1', 2':1, 6]ピリド[2, 3-d]ピリミジン]-5', 7'-ジオン
6		2-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 9, 10-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[1', 2':1, 6]ピリド[2, 3-d]ピリミジン-5, 7(8H)-ジオン
7		2-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-c]キノリジン-5-オン
8		エチル2-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5-オキソ-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-c]キノリジン-6-カルボキシレート
9		N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-8', 9'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 10'-ピリド[1, 6-a:2, 3-d']ジピリミジン]-2'-アミン

10

20

30

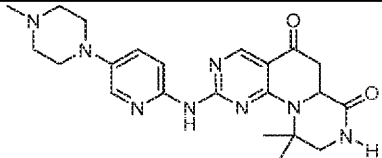
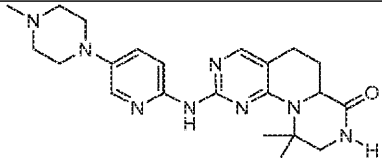
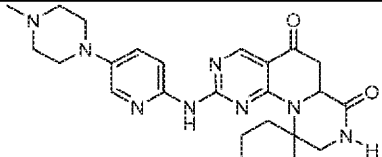
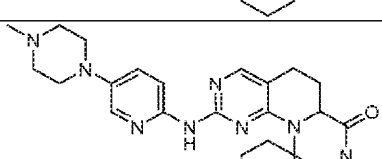
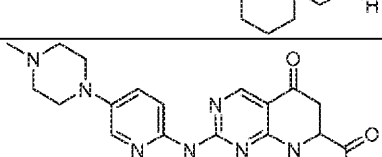
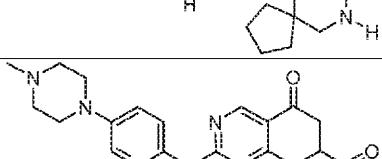
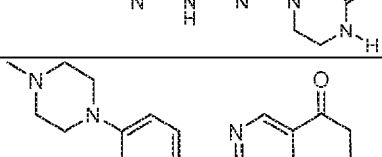
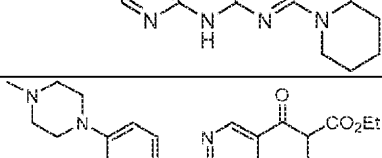
【0377】

実施例3：本発明の化合物の生物学的データ：

【0378】

【表 2】

生物学的表1

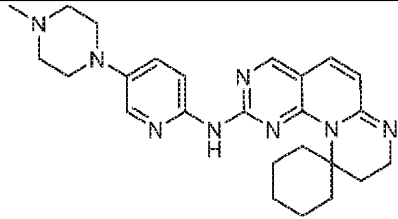
最終 化合物 番号	化合物	CDK4/ CycD IC ₅₀ (μ M)	CDK6/ CycD3 IC ₅₀ (μ M)	CDK2/ CycE IC ₅₀ (μ M)	CDK2/ CycA IC ₅₀ (μ M)	CDK5/ p35 IC ₅₀ (μ M)
1		8.06	30.6	>100	>100	>100
2		>100	>100	>100	>100	>100
3		>100	>100	>100	>100	>100
4		47.7	75.9	>100	86.4	>100
5		>100	>100	>100	>100	>100
6		14.4	50.4	>100	>100	>100
7		4.7	1.8	>100	>100	>100
8		4.1	3.5	>100	>100	>100

10

20

30

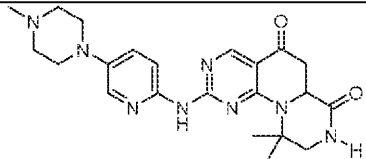
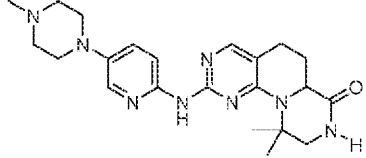
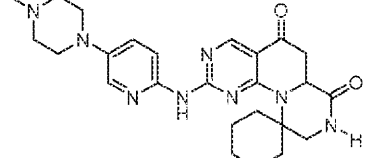
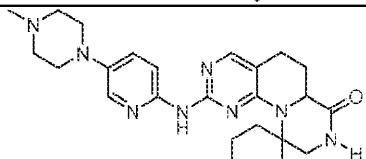
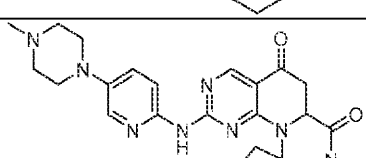
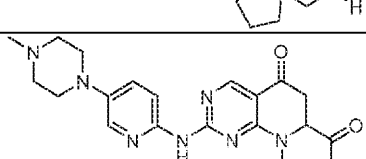
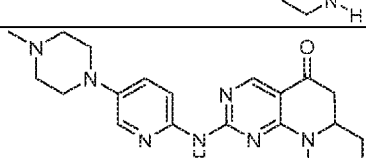
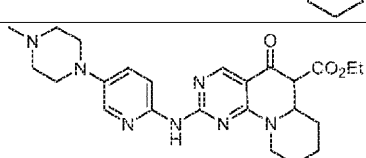
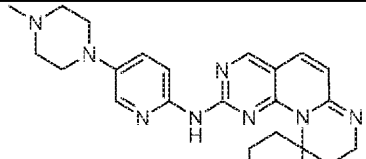
40

最終 化合物 番号	化合物	CDK4/ CycD IC ₅₀ (μ M)	CDK6/ CycD3 IC ₅₀ (μ M)	CDK2/ CycE IC ₅₀ (μ M)	CDK2/ CycA IC ₅₀ (μ M)	CDK5/ p35 IC ₅₀ (μ M)
9		2.6	1.8	>100	>100	>100

【 0 3 7 9 】

【表 3】

生物学的表2

最終 化合物 番号	化合物	CDK5 /p25 IC ₅₀ (μM)	CDK7/CycH/ MAT1 IC ₅₀ (μM)	CDK9/ CycT IC ₅₀ (μM)
1		>100	>100	>100
2		>100		>100
3		>100	>100	>100
4		>100	>100	>100
5		>100	>100	>100
6		>100	>100	>100
7		>100	>100	>100
8		>100	>100	>100
9		>100	>100	>100

【0380】

実施例 4. 最終化合物の調製

スキーム 25: 2'-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7',8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラ

10

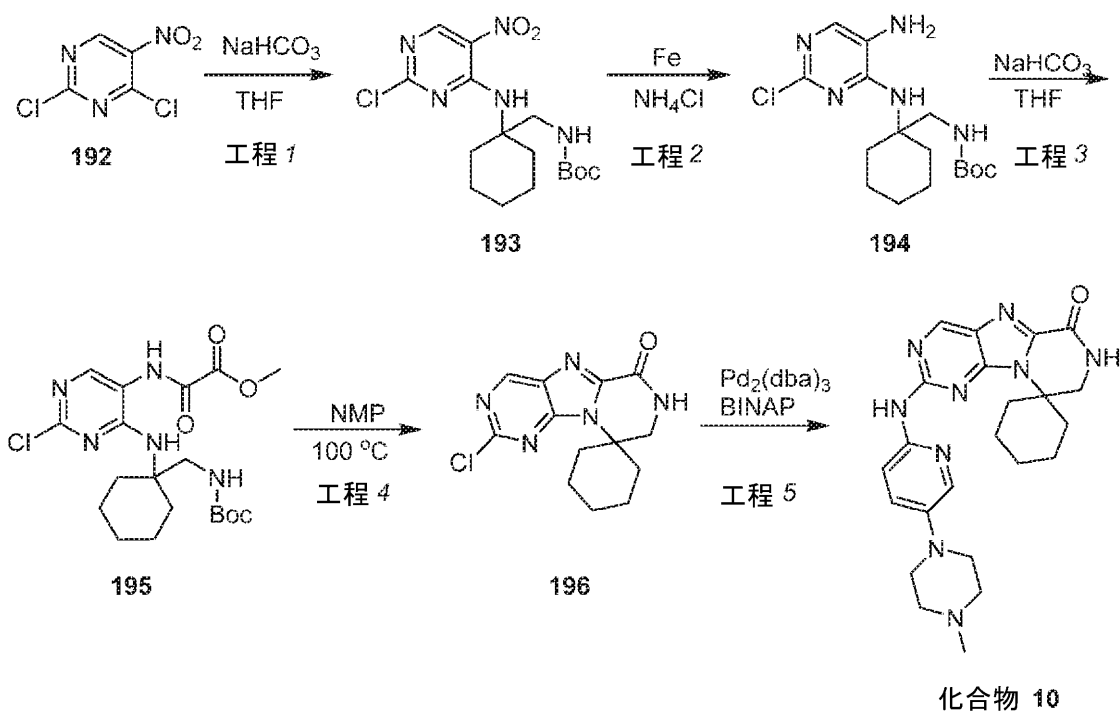
20

30

40

50

ジノ[1, 2-e]プリン]-6'-オン(化合物10)の合成
【化178】



10

20

【0381】

工程1: tert-ブチル((1-((2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(193)の合成

2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(192、3 g、15.5 mmol)の溶液に、THF(20 mL)中のtert-ブチル((1-アミノシクロヘキシル)メチル)カルバメート(3.5 g、15.5 mmol)を添加し、続いてNaHCO₃(4.0 g、47.6 mmol)を添加した。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を水(20 mL)でクエンチし、EtOAc(20 mL)で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1-((2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(193、3.5 g、9.1 mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 448 [M+H]⁺。

30

【0382】

工程2: tert-ブチル((1-((5-アミノ-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(194)の合成

EtOH(30 mL)中のtert-ブチル((1-((2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(193、3 g、7.8 mmol)の溶液に、Fe粉末(6 g、107 mmol)及び飽和NH₄Cl水溶液(1 mL)を添加した。反応混合物を一晩還流させた。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮することで粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1-((5-アミノ-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(194、2.2 g、6.2 mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 356 [M+H]⁺。

40

【0383】

工程3: メチル2-((4-((1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-クロロピリミジン-5-イル)アミノ)-2-オキソアセテート(195)の合成

THF(10 mL)中のtert-ブチル((1-((5-アミノ-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(194、2 g、5.

50

6 mmol) の溶液に、メチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (0.7 g、5.7 mmol) 及び NaHCO₃ (3 g、35.7 mmol) を添加した。室温で 4 時間攪拌した後、反応混合物を H₂O (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 2-((4-((1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-クロロピリミジン-5-イル)アミノ)-2-オキソアセテート (195、2.5 g、5.6 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 442 [M+H]⁺。

【0384】

工程 4 : 2'-クロロ-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1, 2-e] プリン] -6'-オン (196) の合成

NMP (50 mL) 中のメチル 2-((4-((1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-クロロピリミジン-5-イル)アミノ)-2-オキソアセテート (195、1.5 g、3.4 mmol) の溶液を 100 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、2'-クロロ-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1, 2-e] プリン] -6'-オン (196、300 mg、1.0 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 292 [M+H]⁺。

【0385】

工程 5 : 2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1, 2-e] プリン] -6'-オン (化合物 10) の合成

N₂ 雰囲気下で、トルエン (25 mL) 中の 2'-クロロ-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1, 2-e] プリン] -6'-オン (196、300 mg、1.0 mmol)、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (193 mg、1.0 mmol)、Pd₂(dba)₃ (92.23 mg、0.1 mmol) 及び BINAP (125.4 mg、0.2 mmol) の溶液に LHMDs (1.5 mL、THF 中 1 M) を添加した。反応混合物を 100 °C で一晩維持した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (25 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL) で抽出した。有機層を分離し、真空中で濃縮した。得られた残渣を分取 TLC によって精製して、2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1, 2-e] プリン] -6'-オン (化合物 10、1.1 mg、0.0025 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 448 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOD) : δ 8.05~7.95 (m, 2H)、7.86 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.03 (s, 2H)、3.28~3.22 (m, 4H)、3.08~2.91 (m, 2H)、2.78~2.70 (m, 4H)、2.42 (s, 3H)、1.82~1.70 (m, 5H)、1.47~1.39 (m, 3H)。

【0386】

スキーム 26 : (4aR, 12aR)-10-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-6 (2H)-オン (化合物 22) の合成

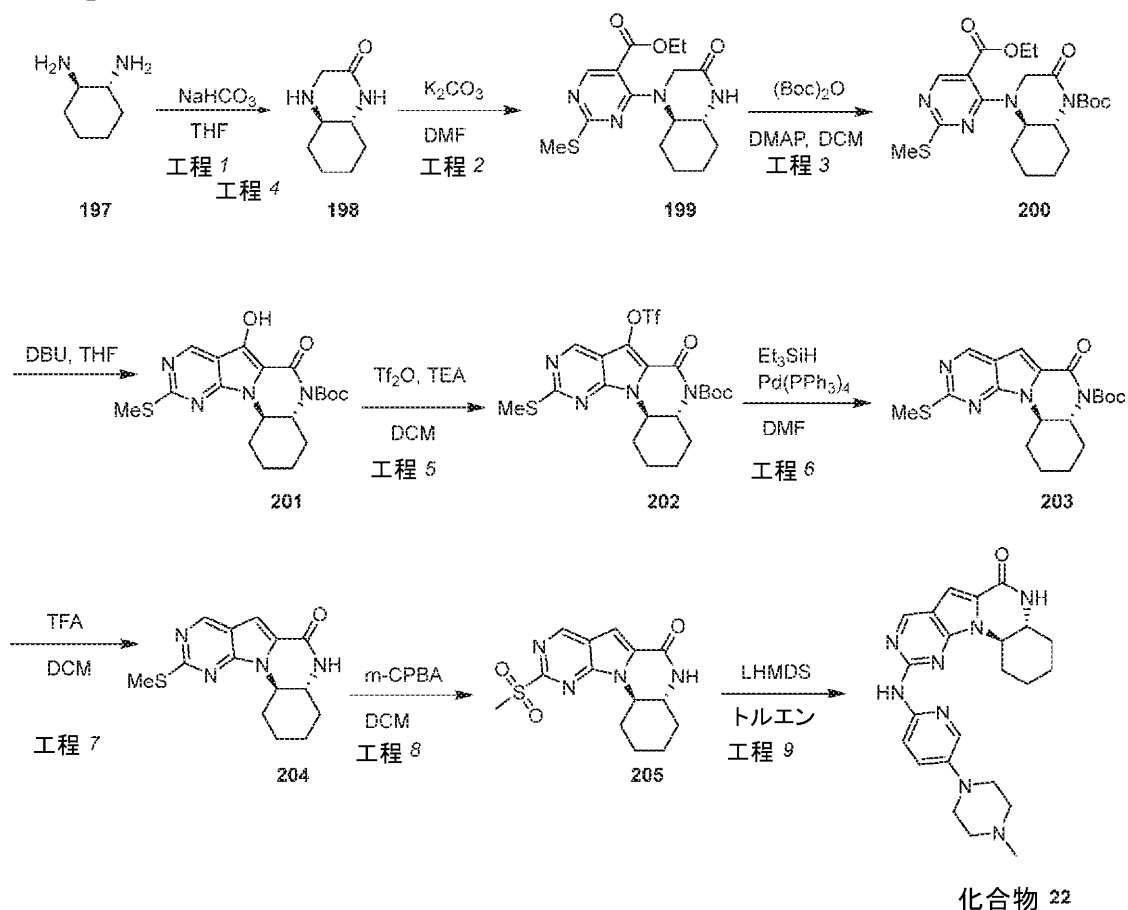
10

20

30

40

【化 179】



10

20

【0387】

工程 1：(4aR, 8aR)-オクタヒドロキノキサリン-2(1H)-オン(198)の合成

THF(40 mL)中の(1R, 2R)-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン(197、1 g、8.75 mmol)及びNaHCO₃(2.2 g、26.2 mmol)の混合物に、0℃でTHF(20 mL)中のメチル 2-ブロモアセテート(1.34 g、8.75 mmol)の溶液を滴加した。0℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温まで温め、更に1時間攪拌した。次いで、反応混合物を水(40 mL)でクエンチし、EtOAc(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、(4aR, 8aR)-オクタヒドロキノキサリン-2(1H)-オン(198、700 mg、4.54 mmol)を得た。

30

【0388】

工程 2：エチル 2-(メチルチオ)-4-((4aR, 8aR)-3-オキソオクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(199)の合成

DMF(140 mL)中の(4aR, 8aR)-オクタヒドロキノキサリン-2(1H)-オン(198、4.7 g、30.5 mmol)の溶液に、エチルクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート(7 g、30.1 mmol)及びK₂CO₃(12.6 g、91.2 mmol)を添加した。80℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水(250 mL)でクエンチし、EtOAc(150 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(100 mL×2)及びブライン(100 mL)で洗浄した。真空濃縮の後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2-(メチルチオ)-4-((4aR, 8aR)-3-オキソオクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(199、7.6 g、21.6 mmol)を得た。

40

50

o 1) を白色の固体として得た。MS (ESI+) : m/z 351 [M+H]⁺。

【0389】

工程3: tert-ブチル(4aR, 8aR)-4-(5-(エトキシカルボニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-2-オキソオクタヒドロキノキサリン-1(2H)-カルボキシレート(200)の合成

DCM(200mL)中のエチル2-(メチルチオ)-4-((4aR, 8aR)-3-オキソオクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(199、7.6g、21.6mmol)の溶液に、Boc₂O(7.1g、32.5mmol)及びDMAP(7.9g、64.7mmol)を添加した。室温で12時間攪拌した後、反応混合物を水(250mL)でクエンチし、DCM(100mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(4aR, 8aR)-4-(5-(エトキシカルボニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-2-オキソオクタヒドロキノキサリン-1(2H)-カルボキシレート(200、8.0g、17.7mmol)を無色の油として得た。MS (ESI+) : m/z 451 [M+H]⁺。

10

【0390】

工程4: tert-ブチル(4aR, 12aR)-7-ヒドロキシ-10-(メチルチオ)-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 12a-ヘキサヒドロピリミド[5', 4': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-5(6H)-カルボキシレート(201)の合成

THF(100mL)中のtert-ブチル(4aR, 8aR)-4-(5-(エトキシカルボニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-2-オキソオクタヒドロキノキサリン-1(2H)-カルボキシレート(200、7.0g、15.5mmol)の溶液に、0℃でDBU(3.5g、23.0mmol)を添加した。反応物を徐々に室温まで温めた。2時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(4aR, 12aR)-7-ヒドロキシ-10-(メチルチオ)-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 12a-ヘキサヒドロピリミド[5', 4': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-5(6H)-カルボキシレート(201、4.8g、11.8mmol)を緑色の固体として得た。MS (ESI+) : m/z 405 [M+H]⁺。

20

30

【0391】

工程5: tert-ブチル(4aR, 12aR)-10-(メチルチオ)-6-オキソ-7-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1, 2, 3, 4, 4a, 12a-ヘキサヒドロピリミド[5', 4': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-5(6H)-カルボキシレート(202)の合成

DCM(5mL)中のtert-ブチル(4aR, 12aR)-7-ヒドロキシ-10-(メチルチオ)-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 12a-ヘキサヒドロピリミド[5', 4': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-5(6H)-カルボキシレート(201、200mg、0.49mmol)及びEt₃N(0.3mL、2.16mmol)の溶液に、0℃でTf₂O(209mg、0.74mmol)を添加した。反応物を徐々に室温まで温めた。2時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(4aR, 12aR)-10-(メチルチオ)-6-オキソ-7-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1, 2, 3, 4, 4a, 12a-ヘキサヒドロピリミド[5', 4': 4, 5]ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-5(6H)-カルボキシレート(202、180mg、0.34mmol)を得た。MS (ESI+) : m/z 536 [M+H]⁺。

40

【0392】

工程6: tert-ブチル(4aR, 12aR)-10-(メチルチオ)-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 12a-ヘキサヒドロピリミド[5', 4': 4, 5]ピロロ[

50

1, 2-a] キノキサリン-5 (6H)-カルボキシレート (203) の合成

N₂ 雰囲気下で、DMF (5 mL) 中の tert-ブチル (4aR, 12aR)-10-(メチルチオ)-6-オキソ-7-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1, 2, 3, 4, 4a, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-5 (6H)-カルボキシレート (202、250 mg、0.47 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (54 mg、0.47 mmol) の溶液に Et₃SiH (81.4 mg、0.70 mmol) を添加した。50℃で12時間攪拌した後、反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 mL×2) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (4aR, 12aR)-10-(メチルチオ)-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-5 (6H)-カルボキシレート (203、70 mg、0.18 mmol) を得た。

10

【0393】

工程7: (4aR, 12aR)-10-(メチルチオ)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-6 (2H)-オン (204) の合成

DCM (1.5 mL) 中の tert-ブチル (4aR, 12aR)-10-(メチルチオ)-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 4a, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-5 (6H)-カルボキシレート (203、70 mg、0.18 mmol) の溶液に TFA (0.5 mL) を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) で中和し、DCM (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、(4aR, 12aR)-10-(メチルチオ)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-6 (2H)-オン (204、70 mg、0.24 mmol) を得た。

20

【0394】

工程8: (4aR, 12aR)-10-(メチルスルホニル)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-6 (2H)-オン (205) の合成

DCM (5 mL) 中の (4aR, 12aR)-10-(メチルチオ)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-6 (2H)-オン (204、70 mg、0.24 mmol) の溶液に m-CPPBA (126 mg、0.73 mmol) を添加した。室温で12時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で中和し、DCM (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、(4aR, 12aR)-10-(メチルスルホニル)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-6 (2H)-オン (205、30 mg、0.09 mmol) を得た。MS (ESI⁺): m/z 321 [M+H]⁺。

30

40

【0395】

工程9: (4aR, 12aR)-10-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-6 (2H)-オン (化合物22) の合成

トルエン (10 mL) 中の 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (180 mg、0.94 mmol) の溶液に、0℃で LHMDs (1.1 mL、1.1 mmol、THF 中 1 M) を添加した。0℃で1時間攪拌した後、トルエン (5 mL)

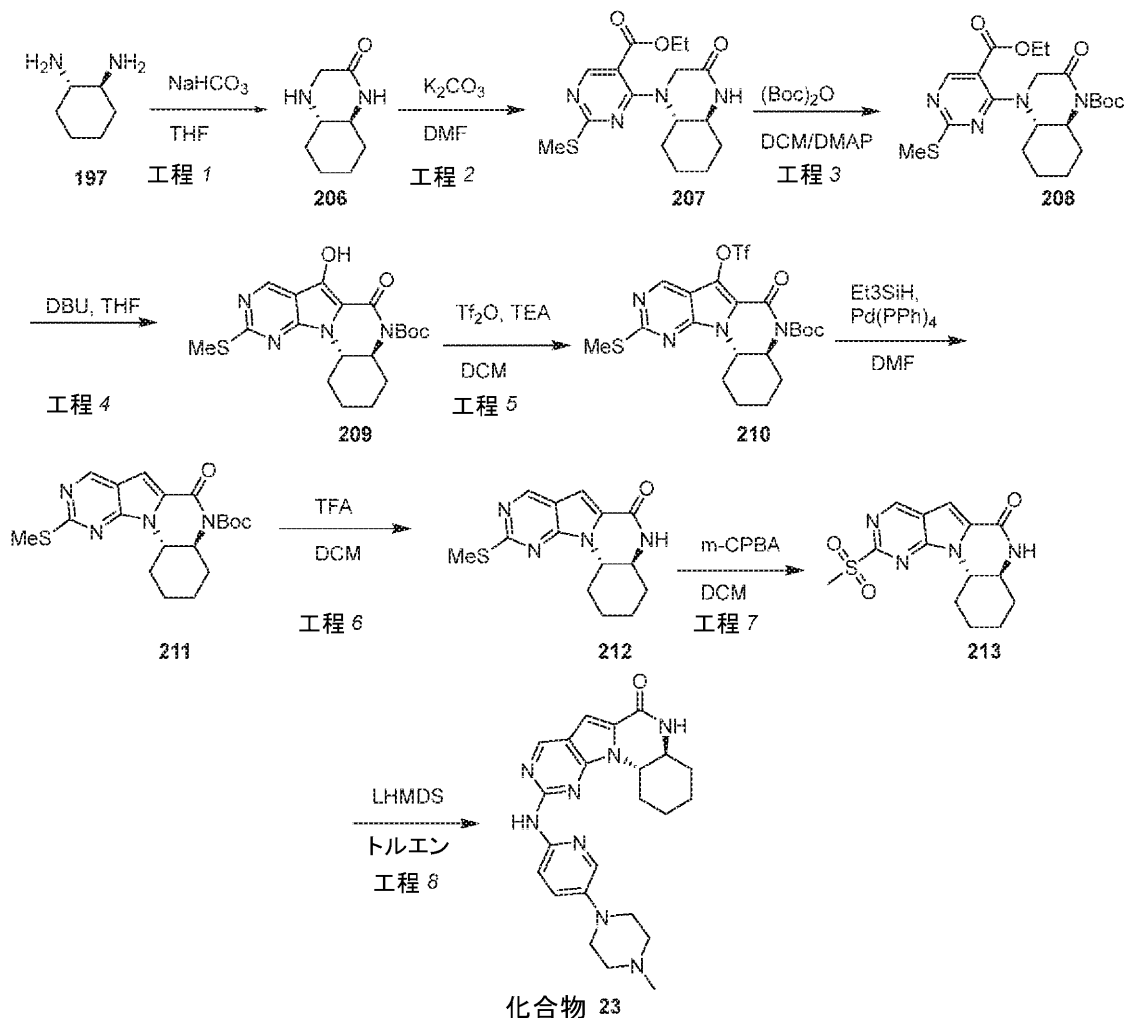
50

中の(4aR, 12aR)-10-(メチルスルホニル)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド[5', 4':4, 5]ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-6(2H)-オン(205、300mg、0.94mmol)の溶液を添加した。反応を80℃で12時間維持した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(5mL)でクエンチし、DCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、((4aR, 12aR)-10-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド[5', 4':4, 5]ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-6(2H)-オン(化合物22、3.0mg、0.007mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 433 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, MeOD+CDCl₃): δ 9.35(s, 1H)、8.69(d, J=8.1Hz, 1H)、8.52(d, J=3.0Hz, 1H)、7.95(dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H)、7.80(s, 1H)、4.62~4.44(m, 2H)、4.23~4.13(m, 1H)、3.78(t, J=4.8Hz, 4H)、3.25(t, J=4.8Hz, 4H)、2.97(s, 3H)、2.75~2.60(m, 1H)、2.52~2.40(m, 2H)、2.26~2.04(m, 4H)。

【0396】

スキーム27: (4aS, 12aS)-10-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロピリミド[5', 4':4, 5]ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-6(2H)-オン(化合物23)の合成

【化180】



10

20

30

40

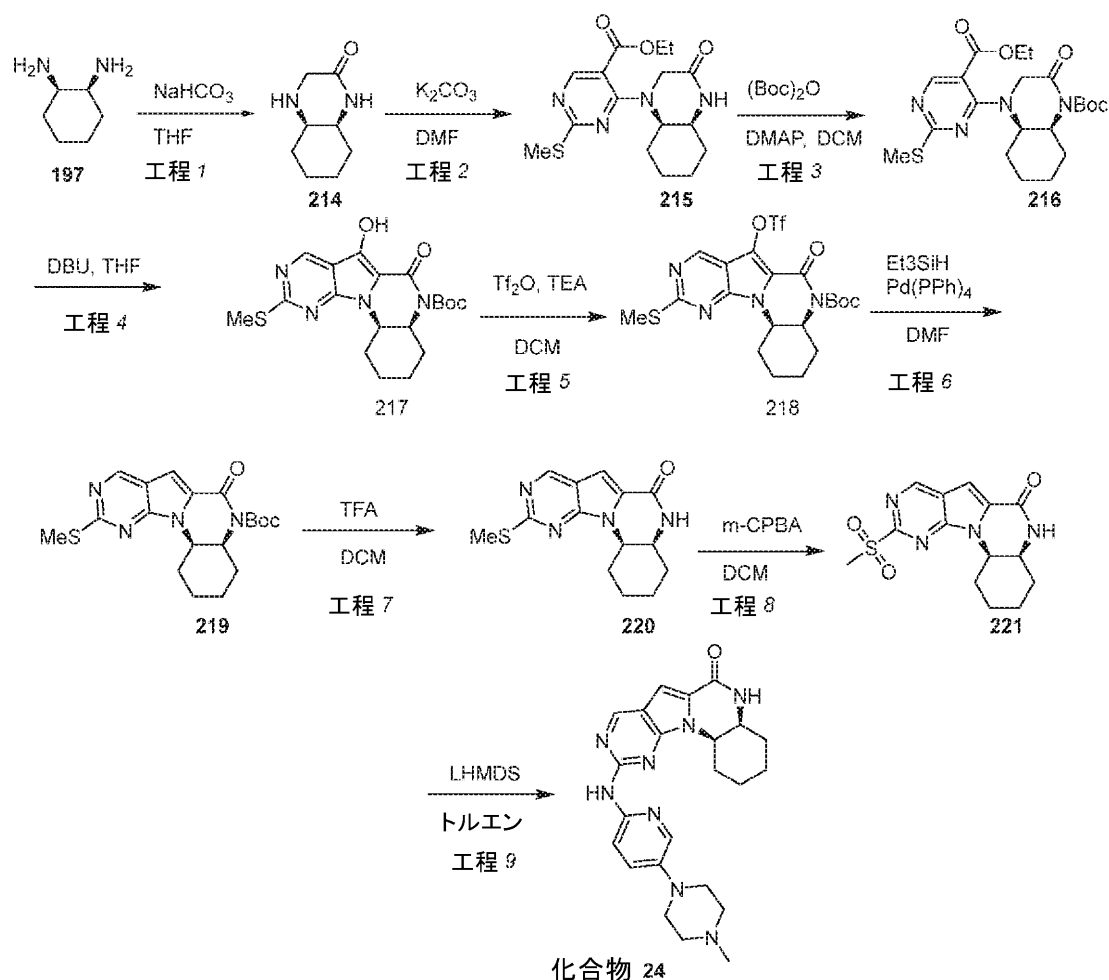
50

化合物 23 を、化合物 22 の合成についてスキーム 26 に記載される実験手順に従って調製した。MS (ESI+) : m/z 433 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $MeOD + CDCl_3$) : δ 8.81 (s, 1H)、8.13~8.10 (m, 1H)、7.96 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、7.48~7.44 (m, 1H)、7.24 (s, 1H)、4.01~3.94 (m, 2H)、3.66~3.63 (m, 1H)、3.29~3.25 (m, 4H)、2.81~2.78 (m, 4H)、2.48 (s, 3H)、2.19~2.08 (m, 2H)、1.99~1.86 (m, 2H)、1.71~1.46 (m, 3H)。

【0397】

スキーム 28 : (4aS, 12aR) - 10 - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 1, 3, 4, 4a, 5, 12a - ヘキサヒドロピリミド [5', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2-a] キノキサリン - 6 (2H) - オン (化合物 24) の合成

【化181】



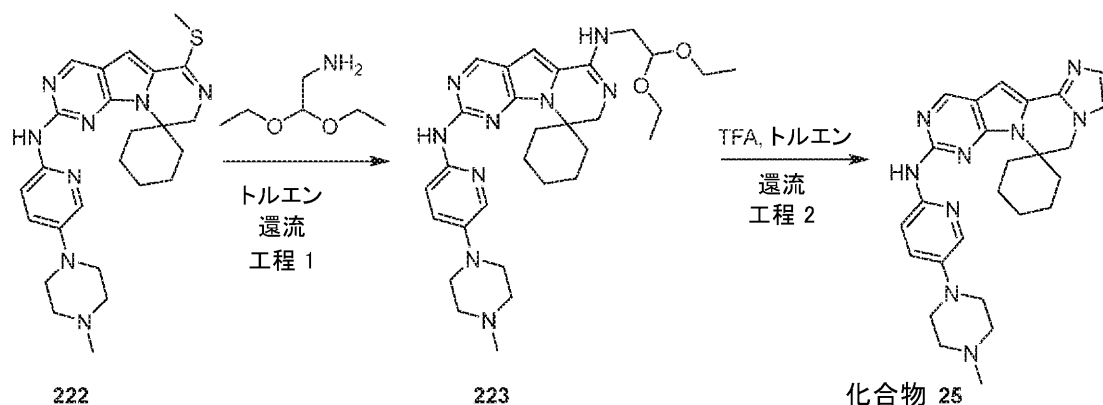
化合物 24 を、化合物 22 の合成についてスキーム 26 に記載される実験手順に従って調製した。MS (ESI+) : m/z 433 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $MeOH + CDCl_3$) : δ 8.83 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.52~7.47 (m, 1H)、7.20 (s, 1H)、4.19~4.13 (m, 2H)、3.64 (s, 1H)、3.29~3.26 (m, 4H)、2.80~2.78 (m, 4H)、2.48 (s, 3H)、2.15~1.99 (m, 4H)、1.95~1.83 (m, 3H)。

【0398】

スキーム 29 : N - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 6' - イミダゾ [2'', 1'' : 3', 4']

ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-9'-アミン(化合物25)の合成

【化182】



10

【0399】

工程1: N6'-(2, 2-ジエトキシエチル)-N2'-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-8'H-スピロ〔シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-2', 6'-ジアミン(223)の合成

20

トルエン(5 mL)中のN-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6'-(メチルチオ)-8'H-スピロ〔シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-2'-アミン(222、100 mg、0.20 mmol)の溶液に2, 2-ジエトキシエタン-1-アミン(100 mg、0.37 mmol)を添加した。還流下で48時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。得られた残渣を分取TLCによって精製して、N6'-(2, 2-ジエトキシエチル)-N2'-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-8'H-スピロ〔シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-2', 6'-ジアミン(223、70 mg、0.12 mmol)を得た。MS (ESI+): m/z 562 [M+H]⁺。

【0400】

30

工程2: N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5'H-スピロ〔シクロヘキサン-1, 6'-イミダゾ〔2'', 1'': 3', 4'〕ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-9'-アミン(化合物25)の合成

トルエン(3 mL)中のN6'-(2, 2-ジエトキシエチル)-N2'-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-8'H-スピロ〔シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-2', 6'-ジアミン(223、65 mg、0.11 mmol)の溶液にTFA(3滴)を添加した。還流下で1時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。得られた残渣を分取TLCによって精製して、N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5'H-スピロ〔シクロヘキサン-1, 6'-イミダゾ〔2'', 1'': 3', 4'〕ピラジノ〔1', 2': 1, 5〕ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン〕-9'-アミン(化合物25、6.9 mg、0.015 mmol)を得た。MS (ESI+): m/z 470 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.74 (s, 1H)、8.06 (d, J=12.0 Hz, 1H)、7.98 (d, J=3.3 Hz, 1H)、7.58 (dd, J=9.9, 4.2 Hz, 1H)、7.24 (d, J=1.2 Hz, 1H)、7.18 (d, J=1.2 Hz, 1H)、7.04 (s, 1H)、4.55 (s, 2H)、3.41~3.37 (m, 4H)、3.16~3.12 (m, 6H)、2.73 (s, 3H)、1.95~1.86 (m, 5H)、1.75~1.44 (m, 3H)。

40

50

スキーム 30: N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-8'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ[2, 1-h]プテリジン]-2'-アミン(化合物 26)の合成
【化 183】



工程 1 : N 4 - (1 - (アミノメチル) シクロヘキシル) - 2 - クロロピリミジン - 4 , 5 - ジアミン (2 2 5) の合成

30

工程 2: 2'-クロロ-6', 8'-ジヒドロ-5'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ] [2, 1-h] プテリジン (226) の合成

40

工程 3 : 2'-クロロ-8'-H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ [2, 1-h] プテリジン] (227) の合成

50

22 mmol) の溶液に Pd/C (10 mg) を添加した。110 °C で 12 時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2'-クロロ-8'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ [2, 1-h] プテリジン] (227, 20 mg, 0.07 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 276 [M+H]⁺。

【0405】

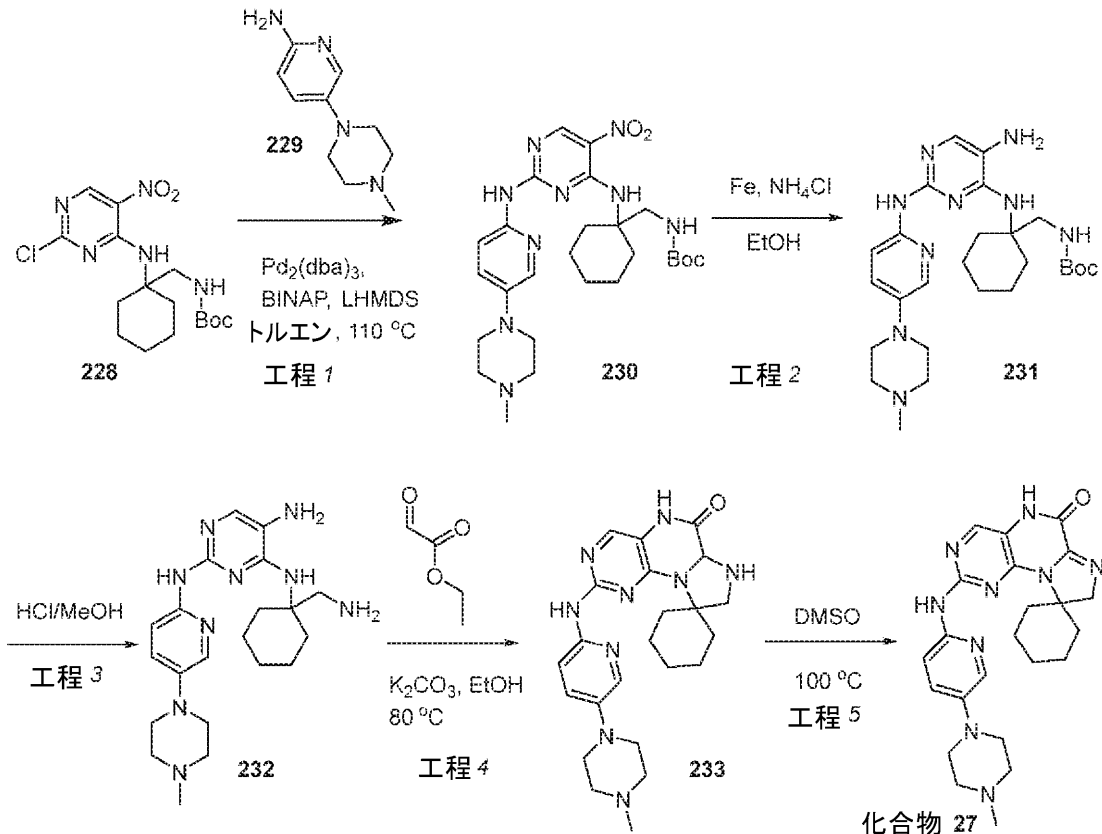
工程4 : N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-8'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ [2, 1-h] プテリジン] -2'-アミン (化合物26) の合成

N₂ 雰囲気下で、トルエン (20 mL) 中の 2'-クロロ-8'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ [2, 1-h] プテリジン] (227, 80 mg, 0.29 mmol)、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2'-アミン (55 mg, 0.29 mmol)、Pd₂(dba)₃ (26.4 mg, 0.03 mmol) 及び BINAP (35.2 mg, 0.06 mmol) の溶液に LHMDs (0.4 mL, 0.4 mmol) を添加した。100 °C で 12 時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で抽出した。有機相を分離し、真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-8'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ [2, 1-h] プテリジン] -2'-アミン (化合物26、11.1 mg, 0.02 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 432 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOD) : δ 8.47 (s, 1H)、8.03~8.09 (m, 2H)、7.90 (s, 1H)、7.39~7.43 (m, 1H)、4.00 (s, 2H)、3.28~3.36 (m, 4H)、2.88 (d, J=12.6 Hz, 2H)、2.76~2.82 (m, 4H)、2.49 (s, 3H)、1.68~1.89 (m, 5H)、1.28~1.47 (m, 3H)。

【0406】

スキーム31 : 2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ [2, 1-h] プテリジン] -6'-(8'H)-オン (化合物27) の合成

【化 1 8 4】



10

20

【0407】

工程 1: *tert*-ブチル((1-((2-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(230)の合成

N₂ 雰囲気下で、トルエン(30 mL)中の *tert*-ブチル((1-((2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(228、1.0 g、2.6 mmol)、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(229、0.6 g、3.1 mmol)、Pd₂(dba)₃(120 mg、0.13 mmol)及びBINAP(160 mg、0.25 mmol)の混合物にLHMDS(0.52 mL、THF中1 M)を添加した。反応を100 °Cで一晩維持した後、水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(50 mL)で抽出した。有機層を分離し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル((1-((2-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(230、400 mg、0.74 mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 542 [M+H]⁺。

30

【0408】

工程 2: *tert*-ブチル((1-((5-アミノ-2-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(231)の合成

EtOH(10 mL)中の *tert*-ブチル((1-((2-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5-ニトロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(230、180 mg、0.33 mmol)の溶液に、Fe粉末(200 mg、3.57 mmol)及びNH₄Cl水溶液(1 mL)を添加した。還流下で一晩攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、真空で濃縮することで粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル((1-((5-アミノ-2-((5-(4-メチルピペラジン-1-

40

50

イル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) シクロヘキシル) メチル) カルバメート (231、40 mg、0.08 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 512 [M+H]⁺。

【0409】

工程3: N4-(1-(アミノメチル)シクロヘキシル)-N2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2, 4, 5-トリアミン (232) の合成

飽和HCl/MeOH溶液 (5 mL) 中のtert-ブチル((1-((5-アミノ-2-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)カルバメート (231、270 mg、0.53 mmol) の溶液を室温で3時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣にMeOH (5 mL) 及びK₂CO₃ (300 mg) を添加した。混合物を1時間加熱還流した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮することでN4-(1-(アミノメチル)シクロヘキシル)-N2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2, 4, 5-トリアミン (232、180 mg、0.44 mmol) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI+) : m/z 412 [M+H]⁺。

【0410】

工程4: 2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ[2, 1-h]プテリジン]-6'-(6a'H)-オン (233) の合成

EtOH (3 mL) 中のN4-(1-(アミノメチル)シクロヘキシル)-N2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2, 4, 5-トリアミン (232、170 mg、0.41 mmol)、K₂CO₃ (300 mg、2.17 mmol) の混合物にトルエン (0.1 mL) 中のエチル2-オキソアセテート (85 mg、0.83 mmol) の溶液を添加した。80℃で2時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮することで残渣を得て、これを分取TLCによって精製して、2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ[2, 1-h]プテリジン]-6'-(6a'H)-オン (233、80 mg、0.18 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 450 [M+H]⁺。

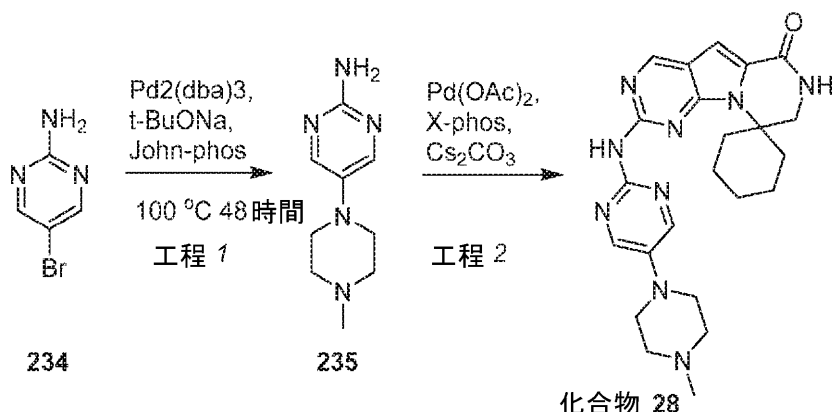
【0411】

工程5: 2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ[2, 1-h]プテリジン]-6'-(8'H)-オン (化合物27) の合成

DMSO (2 mL) 中の2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ[2, 1-h]プテリジン]-6'-(6a'H)-オン (233、65 mg、0.14 mmol) の溶液を100℃で6時間維持した。室温に冷却した後、反応混合物を分取TLCによって精製して、2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-イミダゾ[2, 1-h]プテリジン]-6'-(8'H)-オン (化合物27、6.1 mg、0.014 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 448 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ 8.04 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.93 (d, J=9.6 Hz, 1H)、7.46 (d, J=8.7 Hz, 1H)、3.91 (s, 2H)、3.10~3.05 (m, 2H)、3.05~3.03 (m, 2H)、3.00~2.96 (m, 2H)、2.84~2.76 (m, 5H)、2.02~1.96 (m, 2H)、1.72~1.61 (m, 5H)、1.40~1.30 (m, 3H)。

【0412】

スキーム 32: 2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン (化合物 28) の合成
【化 185】



10

【0413】

工程 1: 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン (235) の合成

N₂ 雰囲気下で、トルエン (200 mL) 中の 5-ブロモピリミジン-2-アミン (234、2 g、11.5 mmol) の溶液に 1-メチルピペラジン (32 g、319.5 mmol)、t-BuONa (1.8 g、18.7 mmol)、Pd₂(dba)₃ (520 mg、0.57 mmol) 及び John-phos (680 mg、2.28 mmol) を添加した。100 °C で 48 時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン (235、200 mg、1.0 mmol) を得た。MS (ESI⁺): m/z 194 [M+H]⁺。

20

【0414】

工程 2: 2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン (化合物 28) の合成

N₂ 雰囲気下で、ジオキサン (40 mL) 中の 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン (235、13 mg、0.07 mmol)、2'-クロロ-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン (20 mg、0.07 mmol) の溶液に Pd(OAc)₂ (3 mg、0.01 mmol)、X-Phos (6 mg、0.01 mmol) 及び Cs₂CO₃ (45 mg、0.14 mmol) を添加した。100 °C で 4 時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣を分取 TLC によって精製して、2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン (化合物 28、2.8 mg、0.0063 mmol) を得た。MS (ESI⁺): m/z 448 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.89 (s, 1H)、8.40 (br s, 2H)、7.26 (s, 1H)、3.77 (s, 2H)、3.29~3.20 (m, 4H)、3.07 (t, J=11.4 Hz, 2H)、2.80~2.72 (m, 4H)、2.45 (s, 3H)、2.00~1.90 (m, 2H)、1.86~1.76 (m, 3H)、1.60~1.47 (m, 3H)。

30

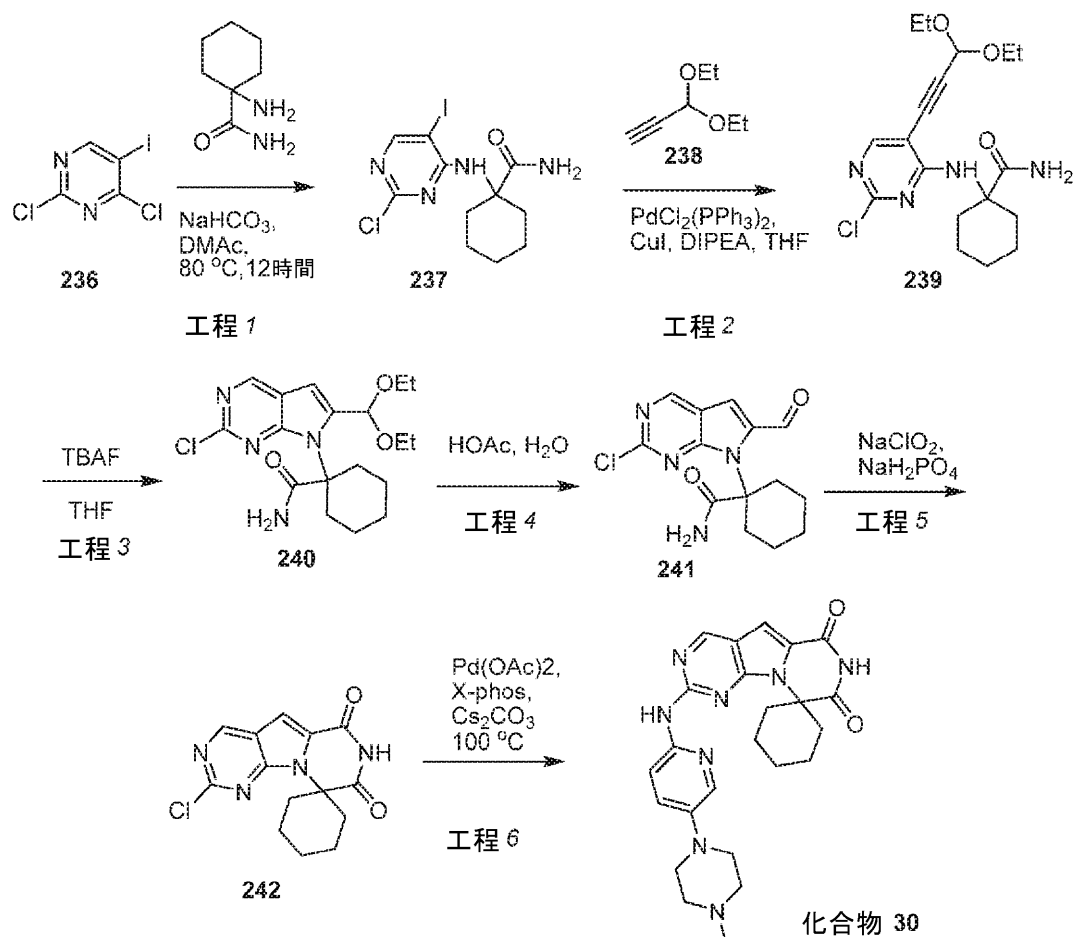
40

50

【0415】

スキーム33：2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-6',8'-(7'-H)-ジオン(化合物30)の合成

【化186】



10

20

30

【0416】

工程1：1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(237)の合成

DMAc(260mL)中の2,4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン(236、26g、94.6mmol)及び1-アミノシクロヘキサン-1-カルボキサミド(15g、105.4mmol)の溶液にNaHCO₃(33g、392.8mmol)を添加した。80℃で12時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水(700mL)でクエンチし、EtOAc(300mL×3)で抽出した。合わせた有機相を水(200mL×2)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮後に得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(237、12g、31.5mmol)を得た。MS(ESI⁺):m/z 381[M+H]⁺。

40

【0417】

工程2：1-((2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(239)の合成

N₂雰囲気下で、THF(170mL)中の1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(237、4g、10.5mmol)及びDIPEA(2.7g、20.9mmol)の溶液に、CuI(200mg、1.05mmol)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(294mg、0.42mmol

50

）を添加した。室温で10分間攪拌した後、THF（5 mL）中の3, 3-ジエトキシプロパー-1-イン（238、1.6 g、12.5 mmol）の溶液を滴加し、反応物を室温で12時間攪拌した。混合物の真空濃縮後に、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-（（2-クロロ-5-（3, 3-ジエトキシプロパー-1-イン-1-イル）ピリミジン-4-イル）アミノ）シクロヘキサン-1-カルボキサミド（239、2.4 g、6.3 mmol）を得た。MS（ESI⁺）：m/z 381 [M+H]⁺。

【0418】

工程3：1-（2-クロロ-6-（ジエトキシメチル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）シクロヘキサン-1-カルボキサミド（240）の合成

1-（（2-クロロ-5-（3, 3-ジエトキシプロパー-1-イン-1-イル）ピリミジン-4-イル）アミノ）シクロヘキサン-1-カルボキサミド（239、2 g、5.25 mmol）の溶液にTBAF（20 mL、20 mmol、THF中1 M）を添加した。60℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水（70 mL）でクエンチし、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-（2-クロロ-6-（ジエトキシメチル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）シクロヘキサン-1-カルボキサミド（240、400 mg、1.05 mmol）を得た。MS（ESI⁺）：m/z 381 [M+H]⁺。

【0419】

工程4：1-（2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）シクロヘキサン-1-カルボキサミド（241）の合成

THF（4 mL）中の1-（2-クロロ-6-（ジエトキシメチル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）シクロヘキサン-1-カルボキサミド（240、800 mg、2.1 mmol）の溶液に、水（4 mL）及びHOAc（4 mL）を添加した。60℃で2時間攪拌した後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-（2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）シクロヘキサン-1-カルボキサミド（241、527 mg、1.72 mmol）を得た。

【0420】

工程5：2'-クロロ-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6', 8'（7'H）-ジオン（242）の合成

t-BuOH（5 mL）及びアセトニトリル（1 mL）中の1-（2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル）シクロヘキサン-1-カルボキサミド（241、100 mg、0.33 mmol）の溶液に、NaH₂PO₄（405 mg、3.38 mmol）及び2-メチル-2-ブテン（183 mg、2.6 mmol）を添加した。反応混合物を0℃にし、水（10 mL）中のNaClO₂（405 mg、4.48 mmol）の溶液を滴加した。室温で12時間攪拌した後、反応混合物をEtOAc（10 mL×2）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2'-クロロ-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6', 8'（7'H）-ジオン（242、95 mg、0.31 mmol）を得た。

【0421】

工程6：2'-（（5-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6', 8'（7'H）-ジオン（化合物30）の合成

N₂雰囲気下で、ジオキサン（5 mL）中の2'-クロロ-6'-H-スピロ[シクロヘ

10

20

30

40

50

キサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6', 8' (7' H)-ジオン (242, 100 mg, 0.33 mmol)、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (76 mg, 0.4 mmol) の溶液に Pd(OAc)₂ (7.4 mg, 0.03 mmol)、Cs₂CO₃ (320 mg, 0.98 mmol) 及び X-Phos (62 mg, 0.13 mmol) を添加した。反応物を 100 °C で 12 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮した。得られた残渣を分取 TLC によって精製して、2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6', 8' (7' H)-ジオン (化合物 30, 2.9 mg, 0.0063 mmol) を得た。MS (ESI⁺): m/z 461 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOD+CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.48~7.42 (m, 2H)、3.32~3.21 (m, 6H)、2.93~2.84 (m, 4H)、2.55 (s, 3H)、2.30~2.15 (m, 2H)、2.13~2.02 (m, 2H)、2.00~1.91 (m, 1H)、1.91~1.78 (m, 2H)、1.70~1.59 (m, 1H)。

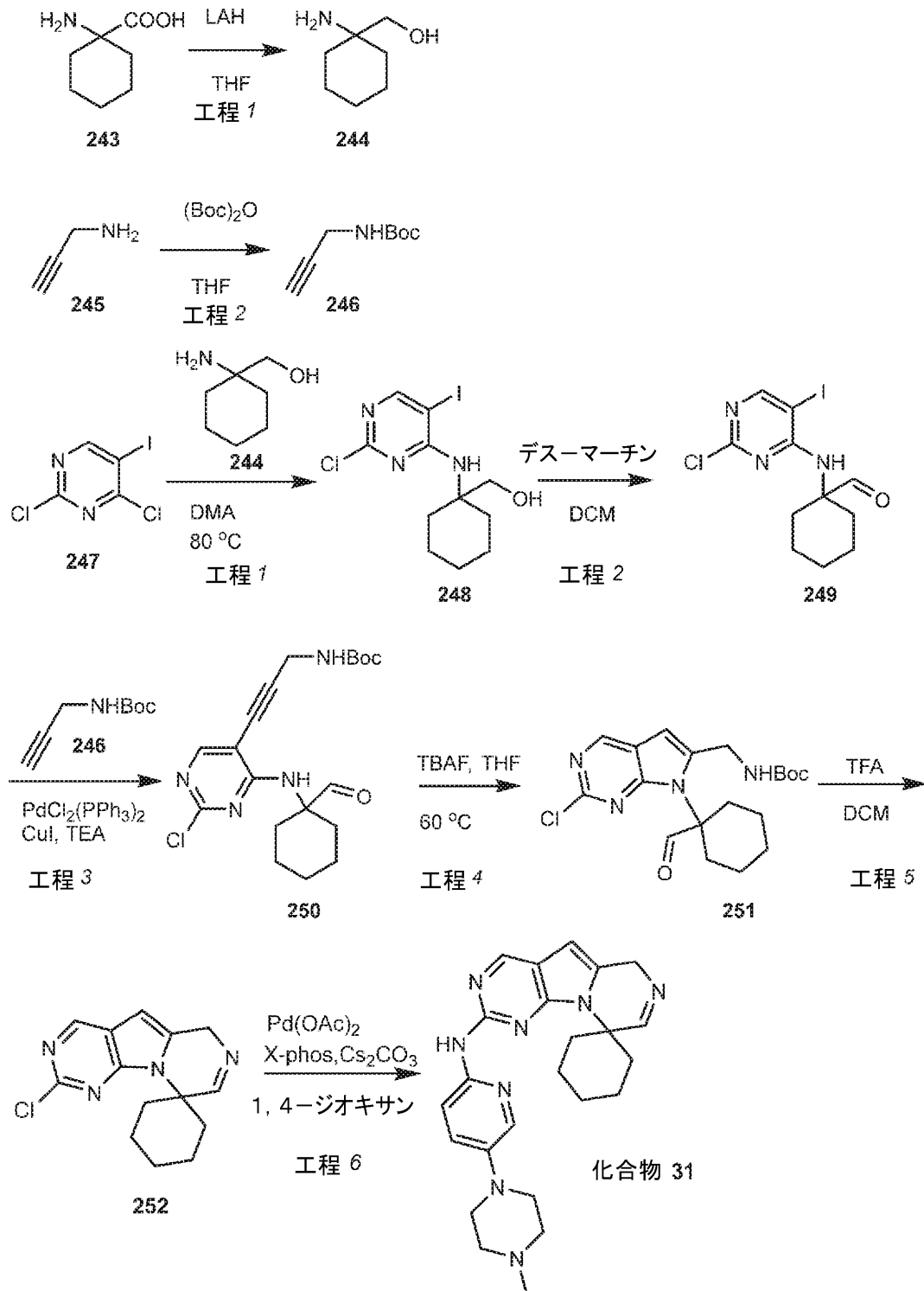
10

【0422】

スキーム 34: N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-2'-アミン (化合物 31) の合成

20

【化 1 8 7】



【0 4 2 3】

工程 1：(1-アミノシクロヘキシル)メタノール中間体(244)の合成

無水 THF (300 mL) 中の 1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸 (243、10 g、69.9 mmol) の溶液に、5℃で LiAlH_4 (8 g、210.5 mmol) を 30 分かけて少量ずつ添加した。次いで、反応物を 12 時間還流させた。氷浴により 5℃に冷却した後、反応混合物に 8 mL の H_2O 、8 mL の 15% NaOH 水溶液を添加し、続いて 16 mL の H_2O を添加した。添加が完了した後に混合物を 30 分間攪拌した。無水硫酸マグネシウム (20 g) を添加した。1 時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮することで (1-アミノシクロヘキシル)メタノール (244、5.2 g、40 mmol) を黄色の油として得て、こ

れを更に精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI+) : m/z 130 [M+H]⁺。

【0424】

工程1 : tert-ブチルプロパー-2-イン-1-イルカルバメート中間体(246)の合成

THF (30 mL) 中のプロパー-2-イン-1-アミン(245、2.1 g、38.2 mmol)の溶液に(Boc)₂O (15 g、68.8 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮することで残渣を得て、これをヘキサン(100%)からヘキサン(80%)及びEtOAc(20%)への勾配溶出によるカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチルプロパー-2-イン-1-イルカルバメート(246、4.1 g、26.4 mmol)を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.70 (s, 1H)、3.85 (d, J = 3.0 Hz, 2H)、2.15 (t, J = 2.7 Hz, 1H)、1.38 (s, 9H)。

10

【0425】

工程1 : (1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノール(248)の合成

DMA (20 mL) 中の2,4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン(247、2.7 g、9.8 mmol)の溶液に、(1-アミノシクロヘキシル)メタノール(244、1.4 g、10.8 mmol)及びNaHCO₃ (5 g、59.5 mmol)を添加した。反応物を80℃で4時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(40 mL)でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2)で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮することで残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、(1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノール(248、1.5 g、4.1 mmol)を得た。MS (ESI+) : m/z 368 [M+H]⁺。

20

【0426】

工程2 : 1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルバルデヒド(249)の合成

DCM (50 mL) 中の(1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノール(248、1 g、2.7 mmol)の溶液に、室温でPCC (1.1 g、5.1 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、固体を除去した。濾過ケーキをDCM (100 mL)で洗浄し、濾液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、真空中で濃縮することで残渣を得て、これをヘキサン(95%)及びEtOAc (5%)からヘキサン(80%)及びEtOAc (20%)への勾配溶出によるカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルバルデヒド(249、0.3 g、0.8 mmol)を得た。MS (ESI+) : m/z 366 [M+H]⁺。

30

【0427】

工程3 : tert-ブチル(3-(2-クロロ-4-((1-ホルミルシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)プロパー-2-イン-1-イル)カルバメート(250)の合成

40

N₂ 雰囲気下で、無水THF (15 mL) 中の1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルバルデヒド(249、300 mg、0.8 mmol)及びTEA (165 mg、1.6 mmol)の溶液に、室温でCuI (15.5 mg、0.1 mmol)及びPdCl₂(PPh₃)₂ (28.7 mg、0.04 mmol)を添加し、続いてtert-ブチルプロパー-2-イン-1-イルカルバメート(246、165 mg、1.1 mmol)を滴加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を水(20 mL)でクエンチし、EtOAc (20 mL)で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮することで粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(3-(

50

2-クロロ-4-((1-ホルミルシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)プロパー-2-イン-1-イル)カルバメート(250、165mg、0.4mmol)を得た。MS(ESI): m/z 393 [M+H]⁺。

【0428】

工程4: tert-ブチル((2-クロロ-7-(1-ホルミルシクロヘキシル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)カルバメート(251)の合成

無水THF(5mL)中のtert-ブチル(3-(2-クロロ-4-((1-ホルミルシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)プロパー-2-イン-1-イル)カルバメート(250、800mg、2.0mmol)の溶液にTBAF(12mL、12mmol、THF中1M)を添加した。反応物を60℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をH₂O(10mL)でクエンチし、EtOAc(10mL)で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮することで粗生成物を得て、これカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((2-クロロ-7-(1-ホルミルシクロヘキシル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)カルバメート(251、370mg、0.94mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 393 [M+H]⁺。

10

【0429】

工程5: 2'-クロロ-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン](252)の合成

DCM(1mL)中のtert-ブチル((2-クロロ-7-(1-ホルミルシクロヘキシル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)カルバメート(251、100mg、0.25mmol)の溶液にTFA(3mL)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(5mL)で中和し、EtOAc(5mL×2)で抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮し、分取TLCによって精製して、2'-クロロ-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン](252、55mg、0.20mmol)を白色の固体として得た。MS(ESI⁺): m/z 275 [M+H]⁺。

20

【0430】

工程6: N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-2'-アミン(化合物31)の合成

N₂雰囲気下で、無水1,4-ジオキサン(5mL)中の2'-クロロ-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン(252、100mg、0.36mmol)及び5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(80mg、0.41mmol)の溶液にPd(OAc)₂(40mg、0.18mmol)、X-phos(100mg、0.21mmol)及びCs₂CO₃(520mg、1.60mmol)を添加した。反応混合物を110℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(10mL)でクエンチし、EtOAc(20mL)で抽出した。有機相を分離し、真空で濃縮することで残渣を得て、これを分取HPLCによって精製して、N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-2'-アミン(化合物31、15.2mg、0.03mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 431 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.68(s, 1H)、8.30(s, 1H)、8.22(d, J=9.3Hz, 1H)、7.96(d, J=2.7Hz, 1H)、7.93(s, 1H)、7.25(dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H)、6.55(s, 1H)、4.00(s, 2H)、3.17~3.14(m, 4H)、2.83(td, J=13.5, 4.2Hz, 2H)、2.62~2.59(m, 4H)、2.34(s, 3H)、1.82~1.72(m, 6H)、1.59~1.46(m, 2H)。

30

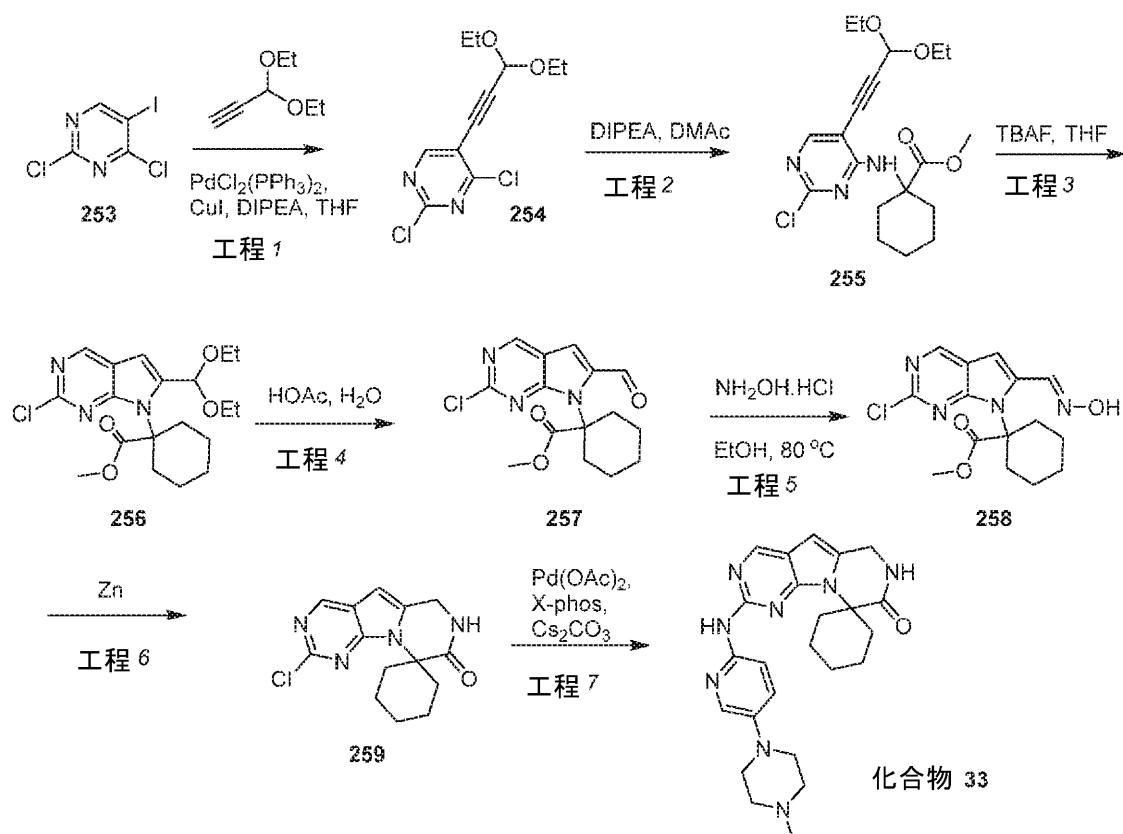
40

【0431】

50

スキーム 35：2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6',7'-ジヒドロ-8'-H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-8'-オン(化合物33)の合成

【化188】



10

20

【0432】

工程1：2,4-ジクロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリミジン(254)の合成

N₂ 雰囲気下で、THF(20 mL)中の2,4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン(253、1 g、3.65 mmol)及びDIPEA(1.42 g、10.99 mmol)の溶液に、CuI(70 mg、0.37 mmol)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(100 mg、0.14 mmol)を添加した。室温で10分間攪拌した後、THF(5 mL)中の3,3-ジエトキシプロパ-1-イン(470 mg、3.67 mmol)の溶液を添加した。室温で12時間攪拌した後、反応混合物を水(20 mL)でクエンチし、EtOAc(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2,4-ジクロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリミジン(254、1.1 g、4.0 mmol)を得た。

30

40

【0433】

工程2：メチル1-((2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(255)の合成

DMAc(20 mL)中の2,4-ジクロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリミジン(254、600 mg、2.18 mmol)及びメチル1-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート(336 mg、2.14 mmol)及びDIPEA(619 mg、4.8 mmol)の溶液を60°Cで12時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空

50

で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 1- (2-クロロ-5- (3, 3-ジエトキシプロパー-1-イン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (255、200 mg、0.50 mmol) を得た。

【0434】

工程 3：メチル 1- (2-クロロ-6- (ジエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (256) の合成

THF (1 mL) 中のメチル 1- (2-クロロ-5- (3, 3-ジエトキシプロパー-1-イン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (255、50 mg、0.13 mmol) の溶液に TBAF (0.4 mL、0.4 mmol、THF 中 1 M) を添加した。60℃で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水 (15 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 1- (2-クロロ-6- (ジエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (256、20 mg、0.05 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 396 [M+H]⁺。

10

【0435】

工程 4：メチル 1- (2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (257) の合成

THF (4 mL) 中のメチル 1- (2-クロロ-6- (ジエトキシメチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (256、300 mg、0.75 mmol) の溶液に、水 (4 mL) 及び HOAc (4 mL) を添加した。60℃で 2 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 1- (2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (257、250 mg、0.78 mmol) を得た。

20

【0436】

工程 5：メチル (E)-1- (2-クロロ-6- ((ヒドロキシイミノ) メチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (258) の合成

EtOH (2 mL) 中のメチル 1- (2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (257、250 mg、0.78 mmol) の溶液に、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩 (107 mg、1.54 mmol) を添加した。80℃で 30 分間攪拌した後、反応混合物を水 (15 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル (E)-1- (2-クロロ-6- ((ヒドロキシイミノ) メチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (258、220 mg、0.65 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 337 [M+H]⁺。

30

40

【0437】

工程 6：2'-クロロ-6', 7'-ジヒドロ-8'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1', 2': 1, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -8'-オン (259) の合成

N₂ 雰囲気下で、EtOH (4 mL) 中のメチル (E)-1- (2-クロロ-6- ((ヒドロキシイミノ) メチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (258、200 mg、0.59 mmol) の溶液に

50

、飽和 NH_4Cl 水溶液（８滴）及び Zn 粉末（ 193mg 、 2.95mmol ）を添加した。 80°C で２時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、 $2'$ -クロロ- $6'$ 、 $7'$ -ジヒドロ- $8'$ H-スピロ〔シクロヘキサン- 1 、 $9'$ -ピラジノ〔 $1'$ 、 $2'$ ： 1 、 5 〕ピロロ〔 2 、 $3-d$ 〕ピリミジン〕- $8'$ -オン（ 259 、 150mg 、 0.52mmol ）を得た。 $\text{MS}(\text{ESI}^-) : m/z \ 289 [\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0438】

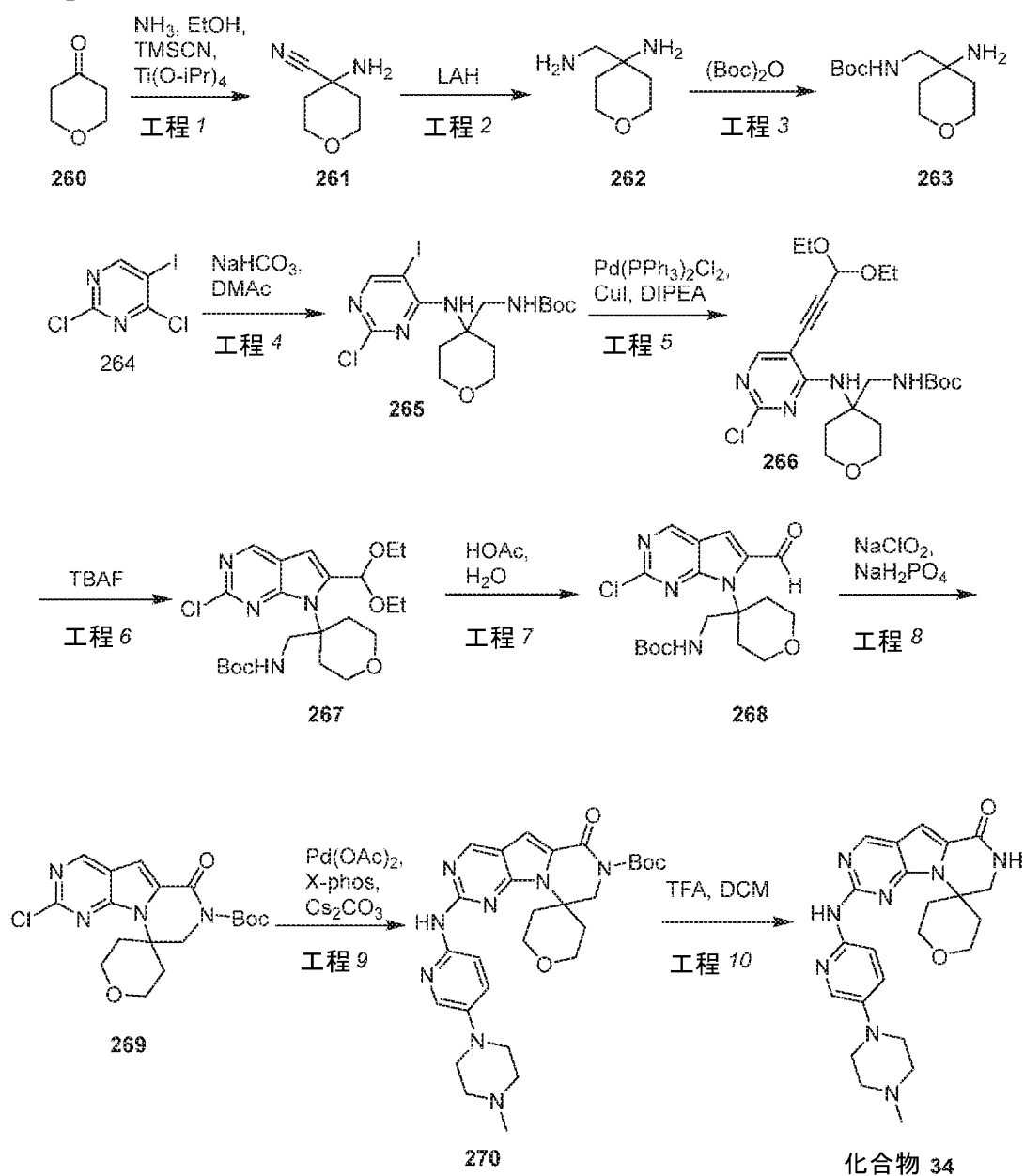
工程 7： $2'$ -（（ 5 -（ 4 -メチルピペラジン- 1 -イル）ピリジン- 2 -イル）アミノ）- $6'$ 、 $7'$ -ジヒドロ- $8'$ H-スピロ〔シクロヘキサン- 1 、 $9'$ -ピラジノ〔 $1'$ 、 $2'$ ： 1 、 5 〕ピロロ〔 2 、 $3-d$ 〕ピリミジン〕- $8'$ -オン（化合物 33）の合成

N_2 雰囲気下で、ジオキサン（ 4mL ）中の 5 -（ 4 -メチルピペラジン- 1 -イル）ピリジン- 2 -アミン（ 40mg 、 0.21mmol ）、 $2'$ -クロロ- $6'$ 、 $7'$ -ジヒドロ- $8'$ H-スピロ〔シクロヘキサン- 1 、 $9'$ -ピラジノ〔 $1'$ 、 $2'$ ： 1 、 5 〕ピロロ〔 2 、 $3-d$ 〕ピリミジン〕- $8'$ -オン（ 259 、 50mg 、 0.17mmol ）の溶液に、室温で Cs_2CO_3 （ 160mg 、 0.49mmol ）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （ 4mg 、 0.02mmol ）及び X-Phos （ 16mg 、 0.03mmol ）を添加した。 100°C で１２時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水（ 10mL ）でクエンチし、 EtOAc （ $10\text{mL} \times 2$ ）で抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮した。得られた残渣を分取 TL C によって精製して、 $2'$ -（（ 5 -（ 4 -メチルピペラジン- 1 -イル）ピリジン- 2 -イル）アミノ）- $6'$ 、 $7'$ -ジヒドロ- $8'$ H-スピロ〔シクロヘキサン- 1 、 $9'$ -ピラジノ〔 $1'$ 、 $2'$ ： 1 、 5 〕ピロロ〔 2 、 $3-d$ 〕ピリミジン〕- $8'$ -オン（化合物 33、 4.6mg 、 0.01mmol ）を得た。 $\text{MS}(\text{ESI}^+) : m/z \ 447 [\text{M}+\text{H}]^+$ ； $^1\text{H NMR}$ （ 300MHz ， MeOD ）： δ 8.64（s， 1H ）、8.12（d， $J=9.4\text{Hz}$ ， 1H ）、7.99（s， 1H ）、7.59（d， $J=9.6\text{Hz}$ ， 1H ）、6.38（s， 1H ）、4.64（s， 2H ）、3.42～3.33（m， 4H ）、3.23～3.13（m， 6H ）、2.75（s， 3H ）、2.25～2.02（m， 4H ）、1.91～1.72（m， 3H ）、1.67～1.45（m， 1H ）。

【0439】

スキーム 36： $2'$ -（（ 5 -（ 4 -メチルピペラジン- 1 -イル）ピリジン- 2 -イル）アミノ）- 2 ， 3 ， 5 ， 6 ， $7'$ ， $8'$ -ヘキサヒドロ- $6'$ H-スピロ〔ピラン- 4 ， $9'$ -ピラジノ〔 $1'$ ， $2'$ ： 1 ， 5 〕ピロロ〔 2 ， $3-d$ 〕ピリミジン〕- $6'$ -オン（化合物 34）の合成

【化 1 8 9】



10

20

30

【0 4 4 0】

工程 1：4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（261）の合成
 N_2 雰囲気下で、 NH_3/EtOH （300 mL）中の $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ （68 g、239 mmol）の溶液に、室温でテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン（260、20 g、200 mmol）を添加した。20℃で2時間攪拌した後、反応物を-5℃に冷却した。TMSCN（20.6 g、208 mmol）を滴加し、反応物を-5℃で3時間攪拌し続けた。次いで、反応物を室温まで温め、12時間攪拌した。反応混合物を水（20 mL）でクエンチし、濾過し、濾過ケーキを EtOH （20 mL×2）で洗浄した。濾液を真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（261、20.8 g、165 mmol）を黄色の油として得た。

40

【0 4 4 1】

工程 2：4-（アミノメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン（262）の合成

MTBE（120 mL）中の LiAlH_4 （9.1 g、240 mmol）の懸濁液に、室温で4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（261、10 g、

50

80 mmol) を添加した。40℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水(9.1 mL)及び15% NaOH水溶液(9.1 mL)でクエンチし、続いて水(27.3 mL)を添加した。1時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾過ケーキをMTBE(20 mL×2)で洗浄した。濾液を真空で濃縮することで4-(アミノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(262、6 g、46.1 mmol)を得て、これを更に精製することなく次の工程に繰り越した。

【0442】

工程3: tert-ブチル((4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート(263)の合成

N₂雰囲気下で、DCM(230 mL)中の4-(アミノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(262、6 g、46.1 mmol)の溶液に、-78℃でBoc₂O(8.5 g、39 mmol)を1時間かけて滴加した。-78℃で更に2時間攪拌した後、反応物を徐々に室温まで温めた。1M HClを添加してpH=5に調整した。水相をEtOAc(200 mL)で抽出した。水相を回収し、15% NaOH水溶液でpH=10に調整し、DCM(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル((4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート(263、6.05 g、26.3 mmol)を得た。

10

【0443】

工程4: tert-ブチル((4-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート(265)の合成

20

DMAc(200 mL)中の2,4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン(264、8.7 g、31.6 mmol)及びtert-ブチル((4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート(263、5 g、21.7 mmol)の溶液にNaHCO₃(11.1 g、132 mmol)を添加した。80℃で12時間攪拌した後、反応混合物を水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(300 mL×3)で抽出した。合わせた有機相を水(200 mL×2)及びブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((4-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート(265、5.02 g、10.7 mmol)を得た。

30

【0444】

工程5: tert-ブチル((4-((2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパー1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート(266)の合成

N₂雰囲気下で、THF(170 mL)中のtert-ブチル((4-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート(265、5.70 g、12.2 mmol)及びDIEA(3.11 g、24.1 mmol)の溶液に、CuI(228 mg、1.2 mmol)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(342 mg、0.49 mmol)を添加した。室温で10分間攪拌した後、THF(5 mL)中の3,3-ジエトキシプロパー1-イン(1.9 g、14.8 mmol)を滴加し、反応物を室温で12時間攪拌した。反応物を水(20 mL)でクエンチし、EtOAc(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((4-((2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパー1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート(266、5.03 g、10.7 mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 469 [M+H]⁺。

40

【0445】

50

工程 6: *tert*-ブチル ((4-(2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート (267) の合成

THF (50 mL) 中の *tert*-ブチル ((4-(2-クロロ-5-(3, 3-ジエトキシプロパー-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート (266, 4.90 g, 10.4 mmol) の溶液に TBAF (50 mL, 50 mmol, THF 中 1 M) を添加した。65 °C で 2 時間攪拌した後、反応物を室温に冷却し、水 (150 mL) でクエンチした。水溶液を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル ((4-(2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート (267, 1.8 g, 3.84 mmol) を得た。MS (ESI⁺): m/z 491 [M+H]⁺。

10

【0446】

工程 7: *tert*-ブチル ((4-(2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート (268) の合成

THF (4 mL) 中の *tert*-ブチル ((4-(2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート (267, 800 mg, 1.71 mmol) の溶液に、水 (4 mL) 及び AcOH (4 mL) を添加した。60 °C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル ((4-(2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート (268, 527 mg, 1.33 mmol) を得た。

20

【0447】

工程 8: *tert*-ブチル 2'-クロロ-6'-オキソ-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6'-H-スピロ[ピラン-4, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-7'-(8'-H)-カルボキシレート (269) の合成

30

t-BuOH (5 mL) 及びアセトニトリル (1 mL) 中の *tert*-ブチル ((4-(2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバメート (268, 200 mg, 0.51 mmol) の溶液に、0 °C で NaH₂PO₄ (610 mg, 5.08 mmol) 及び 2-メチル-2-ブテン (280 mg, 3.99 mmol) を添加した。次いで、H₂O (3 mL) 中の NaClO₂ (360 mg, 3.98 mmol) の溶液を 0 °C で滴加した。添加の完了後に反応物を室温まで温め、2 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル 2'-クロロ-6'-オキソ-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6'-H-スピロ[ピラン-4, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-7'-(8'-H)-カルボキシレート (269, 130 mg, 0.33 mmol) を得た。

40

【0448】

工程 9: *tert*-ブチル 2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6'-オキソ-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6'-H-スピロ[ピラン-4, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-7'-(8'-H)-カルボキシレート (270) の合成

N₂ 雰囲気下で、ジオキサン (2 mL) 中の *tert*-ブチル 2'-クロロ-6'-オ

50

キソー-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6'-H-スピロ[ピラン-4, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-7'-(8'H)-カルボキシレート(269、20mg、0.05mmol)、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(11mg、0.06mmol)及びCs₂CO₃(33mg、0.10mmol)の混合物に、Pd(OAc)₂(1.1mg、0.005mmol)及びX-Phos(9.6mg、0.02mmol)を添加した。反応物を100℃で12時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を真空中で濃縮した。得られた残渣を分取TLCによって精製して、tert-ブチル2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6'-オキソー-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6'-H-スピロ[ピラン-4, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-7'-(8'H)-カルボキシレート(270、10mg、0.02mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 549 [M+H]⁺。

10

【0449】

工程10: 2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2, 3, 5, 6, 7', 8'-ヘキサヒドロ-6'-H-スピロ[ピラン-4, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物34)の合成

DCM(3mL)中のtert-ブチル2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6'-オキソー-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6'-H-スピロ[ピラン-4, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-7'-(8'H)-カルボキシレート(270、10mg、0.02mmol)の溶液に、0℃でTFA(1mL)を5分かけて滴加した。2時間攪拌した後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、i-PrOH/DCM=1/3(20mL×2)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣を分取TLCによって精製して、2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-2, 3, 5, 6, 7', 8'-ヘキサヒドロ-6'-H-スピロ[ピラン-4, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物34、5.9mg、0.01mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 449 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, MeOD+CDCl₃): δ 8.83(s, 1H)、8.26(d, J=9.1Hz, 1H)、7.99(d, J=2.8Hz, 1H)、7.63(s, 1H)、7.53(dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H)、4.09(dd, J=12.0, 4.8Hz, 2H)、3.90(s, 2H)、3.70(t, J=12.0Hz, 2H)、3.47(td, J=13.4, 5.1Hz, 2H)、3.33~3.29(m, 4H)、2.92~2.82(m, 4H)、2.54(s, 3H)、1.94(d, J=13.2Hz, 2H)。

20

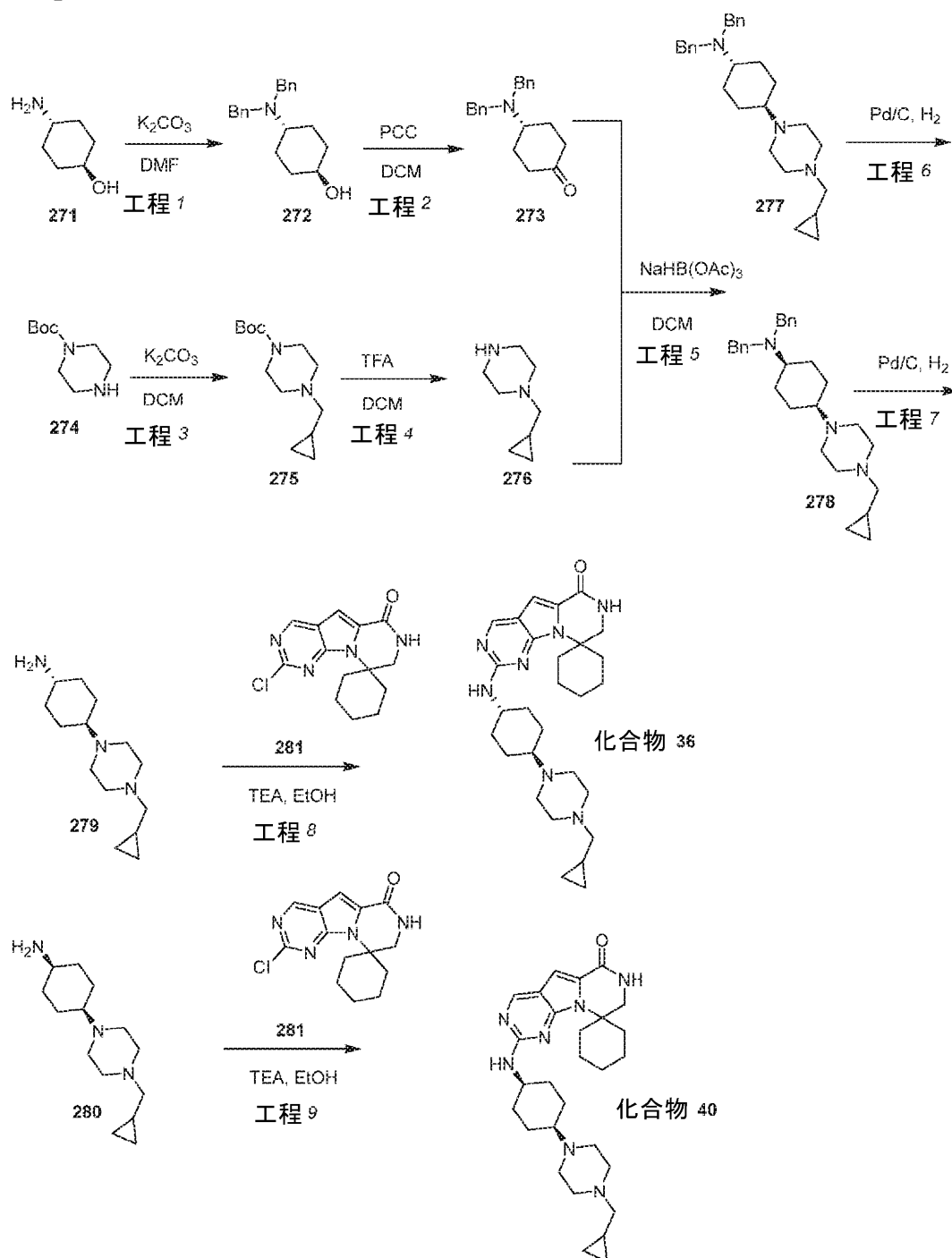
30

【0450】

スキーム37: 2'-((1R, 4R)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物36)及び2'-((1S, 4S)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物40)の合成

40

【化 190】



【0451】

工程 1: (1R, 4R) - 4 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキサン - 1 - オール (272) の合成

DMF (250 mL) 中の (1R, 4R) - 4 - アミノシクロヘキサン - 1 - オール (270, 30 g, 261 mmol) 及び K_2CO_3 (80 g, 575 mmol) の溶液に、臭化ベンジル (44 g, 257 mmol) を 30 分かけて滴加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を 2 L の氷水中に注いだ。沈殿した固体を回収し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させて、(1R, 4R) - 4 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキサン - 1 - オール (272, 69.3 g, 234 mmol) を得た。MS (ESI+) : m/z 296 $[M+H]^+$ 。

【0452】

工程 2: 4 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキサン - 1 - オン (273) の合成

DCM (250 mL) 中の (1R, 4R) - 4 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキサン - 1 - オール (272, 40 g, 136 mmol) の溶液に、PCC (75 g, 348 mmol) 及びシリカゲル (75 g) を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾過ケーキを DCM (50 mL × 2) で洗浄し、濾液を 100 mL の飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を分離し、真空で濃縮した。得られた残渣をヘキサン (90%) 及び EtOAc (10%) からヘキサン (75%) 及び EtOAc (25%) への勾配溶出によるカラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキサン - 1 - オン (273, 25 g, 85 mmol) を得た。MS (ESI⁺): m/z 294 [M+H]⁺。

【0453】

工程 3: tert-ブチル 4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

DCM (100 mL) 中の tert-ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (274, 32 g, 172 mmol) 及び (ブロモメチル) シクロプロパン (25 g, 185 mmol) の溶液に、室温で TEA (20 mL, 144 mmol) を添加した。室温で 48 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (275, 30 g, 124 mmol) を得た。MS (ESI⁺): m/z 241 [M+H]⁺。

【0454】

工程 4: 1 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン (276) の合成

DCM (100 mL) 中の tert-ブチル 4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (275, 30 g, 124 mmol) の溶液に TFA (50 mL) を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (500 mL) で中和し、DCM (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮することで 1 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン (276, 13 g, 92 mmol) を得て、これを更に精製することなく次の工程に繰り越して使用した。MS (ESI⁺): m/z 141 [M+H]⁺。

【0455】

工程 5: (1R, 4R) - N, N - ジベンジル - 4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (277) 及び (1S, 4S) - N, N - ジベンジル - 4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (278) の合成

DCM (30 mL) 中の 4 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキサン - 1 - オン (273, 5 g, 17.0 mmol) 及び 1 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン (276, 2.4 g, 17.1 mmol) の溶液に HOAc (1 mL) を添加した。次いで、NaHB(OAc)₃ (20 g, 94.4 mmol) を少量ずつ添加した。室温で 48 時間攪拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、(1r, 4r) - N, N - ジベンジル - 4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (277, 670 mg, 1.6 mmol) 及び (1s, 4s) - N, N - ジベンジル - 4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (278, 1.2 g, 2.9 mmol) を得た。

(1R, 4R) - N, N - ジベンジル - 4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (277): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 ~ 7.26 (m, 4H)、7.24 ~ 7.18 (m, 4H)、7.15 ~ 7.10 (m, 2H)、3.53 (s, 4H)、2.81 ~ 2.60 (m, 6H)、2.44 ~ 2.36 (m, 2H)、2.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、1.96 ~ 1.88 (m, 4H)、1.58 ~ 1.29 (m, 4H)、1.21 ~ 1.10

10

20

30

40

50

(m, 2H)、0.88~0.77 (m, 1H)、0.50~0.42 (m, 2H)、0.10~0.02 (m, 2H)。

(1S, 4S)-N, N-ジベンジル-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(278): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29~7.27 (m, 4H)、7.23~7.18 (m, 4H)、7.14~7.09 (m, 2H)、3.57 (s, 4H)、2.96~2.49 (m, 8H)、2.40 (d, $J=6.6$ Hz, 2H)、2.20 (s, 1H)、1.89~1.85 (m, 2H)、1.77~1.66 (m, 2H)、1.48~1.44 (m, 2H)、1.26~1.17 (m, 3H)、1.00~0.82 (m, 1H)、0.55~0.49 (m, 2H)、0.16~0.11 (m, 2H)。

10

【0456】

工程6: (1R, 4R)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(279)の合成

I PA (30 mL) 中の (1R, 4R)-N, N-ジベンジル-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(277、500 mg、1.2 mmol)の溶液に Pd/C (10%、200 mg)を添加した。反応混合物を40℃で1.8 MPaの水素圧下において24時間攪拌した。反応の完了後に混合物を濾過し、濾液を濃縮して、(1R, 4R)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(279、160 mg、0.67 mmol)を得た。MS (ESI+): m/z 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0457】

工程7: (1S, 4S)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(280)の合成

(1S, 4S)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(280)を、(1S, 4S)-N, N-ジベンジル-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(278)から(1R, 4R)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(279)の合成について工程6に記載される実験手順に従って調製した。MS (ESI+): m/z 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0458】

工程8: 2'-((1R, 4R)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物36)の合成

95% EtOH (5 mL) 中の (1R, 4R)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(279、40 mg、0.17 mmol)及び2'-クロロ-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(280、40 mg、0.14 mmol)の溶液に TEA (0.3 mL)を添加した。反応物を封管内において140℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を残渣にまで濃縮し、これを分取 TLC によって精製して、2'-((1R, 4R)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2': 1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物36、4.3 mg、0.008 mmol)を得た。MS (ESI+): m/z 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8.60 (s, 1H)、7.11 (s, 1H)、3.73 (s, 2H)、3.73~3.72 (m, 1H)、3.04 (td, $J=13.5, 3.9$ Hz, 4H)、2.89~2.75 (m, 4H)、2.33~1.79 (m, 10H)、1.56~1.28 (m, 11H)、1.09~1.00 (m, 1H)、0.71~0.68 (m, 2H)、0.36 (s, 2H)。

40

50

【0459】

工程9：2'-((1S, 4S)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物40)の合成

2'-((1S, 4S)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物40)を、化合物36の合成についての工程8の手順に従って調製した。MS(ESI⁺): m/z 492 [M+H]⁺; ¹H NMR(300 MHz, MeOD): δ 8.62 (s, 1H)、7.12 (s, 1H)、4.04 (s, 1H)、3.73 (s, 2H)、3.04 (td, J=13.5, 3.6 Hz, 4H)、2.86~2.80 (m, 4H)、2.18~2.10 (m, 3H)、1.95~1.78 (m, 10H)、1.60~1.46 (m, 3H)、1.39~1.29 (m, 5H)、1.13~1.02 (m, 1H)、0.71~0.68 (m, 2H)、0.36 (s, 2H)。

10

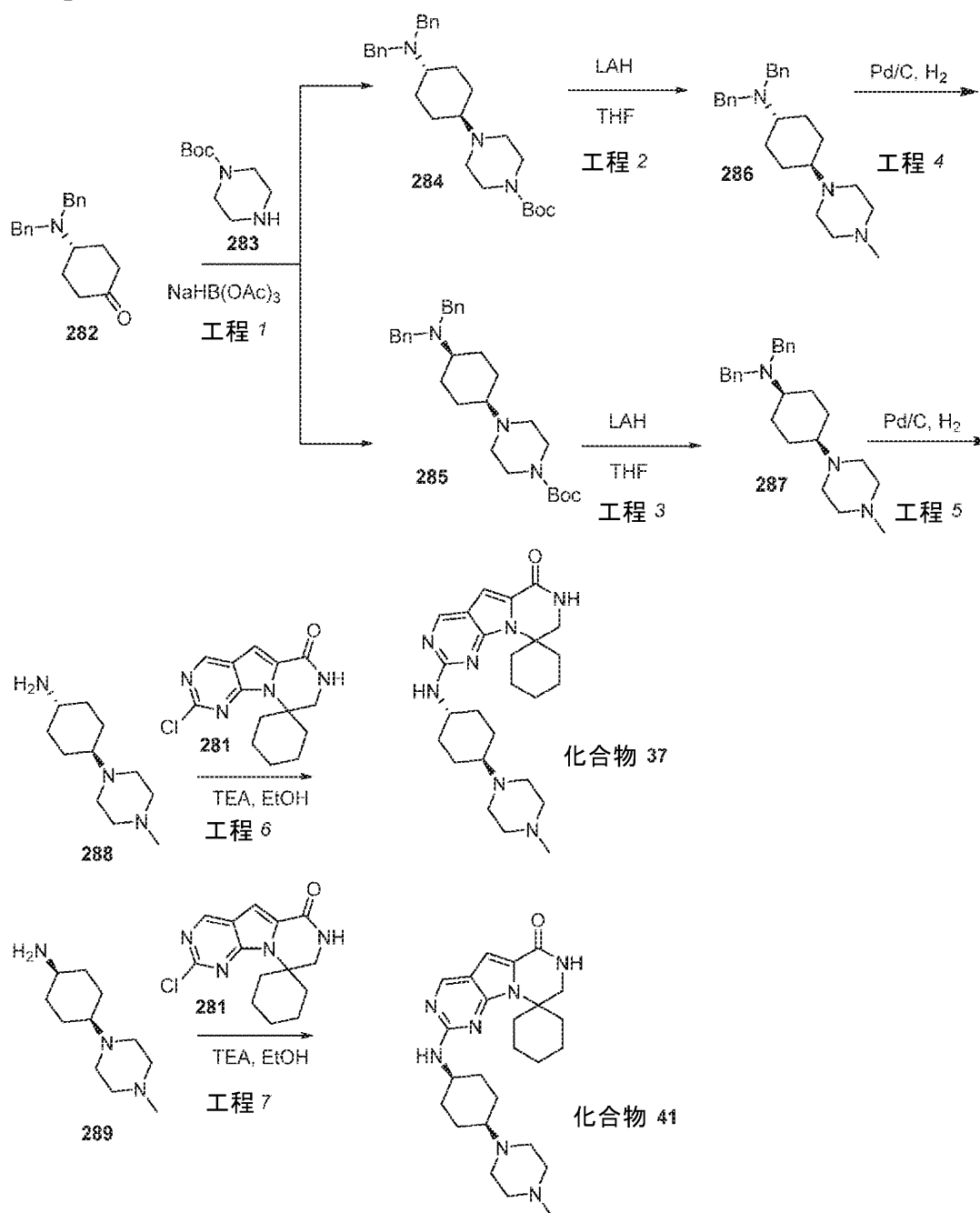
【0460】

スキーム38：2'-((1R, 4R)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物37)及び2'-((1S, 4S)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)

20

シクロヘキシル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ[1', 2':1, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン]-6'-オン(化合物41)の合成

【化 1 9 1】



【0 4 6 1】

工程 1: tert-ブチル 4-((1R,4R)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)ピペラジン-1-カルボキシレート (284) 及び tert-ブチル 4-((1S,4S)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)ピペラジン-1-カルボキシレート (285) の合成

DCM (30 mL) 中の 4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オン (282、5 g、17.0 mmol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (283、3.17 g、22.6 mmol) の溶液に HOAc (1 mL) を添加した。次いで、NaHB(OAc)₃ (20 g、94.4 mmol) を少量ずつ添加した。室温で 48 時間攪拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、DCM (50 mL × 5) で抽出した。合わせた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-((1R,4R)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)ピペラジン-1-カルボキシレート (284、400 mg、0.86 mmol) 及び tert-ブチル 4-((1S,4S

40

30

50

)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)ピペラジン-1-カルボキシレート(285、1.4g、3.02mmol)を得た。

tert-ブチル4-((1R,4R)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)ピペラジン-1-カルボキシレート：¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.29~7.20(m, 8H)、7.15~7.10(m, 2H)、3.54(s, 4H)、3.41~3.29(m, 4H)、2.47~2.33(m, 4H)、1.95~1.81(m, 4H)、1.38(s, 9H)、1.31~1.06(m, 6H)。

tert-ブチル4-((1S,4S)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)ピペラジン-1-カルボキシレート：¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.31~7.21(m, 8H)、7.15~7.10(m, 2H)、3.54(s, 4H)、3.38~3.32(m, 3H)、2.60~2.46(m, 1H)、2.36~2.26(m, 4H)、2.20~1.99(m, 2H)、1.92~1.87(m, 2H)、1.78~1.66(m, 2H)、1.38(s, 9H)、1.28~1.14(m, 4H)。

【0462】

工程2：(1R,4R)-N,N-ジベンジル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(286)の合成

無水THF(20mL)中のtert-ブチル4-((1R,4R)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)ピペラジン-1-カルボキシレート(284、900mg、1.94mmol)の溶液に、氷水浴下でLiAlH₄(300mg、7.90mmol)を少量ずつ添加した。添加の完了後に反応混合物を3時間還流させた。室温に冷却した後、混合物を0.3mLの水、0.3mLの15%水酸化ナトリウム水溶液でクエンチし、続いて0.6mLの水を添加した。混合物を30分間攪拌し、1gの無水硫酸マグネシウムを添加し、反応物を1時間攪拌した。濾過後に濾過ケーキをEtOAc(30mL×2)で洗浄した。濾液を濃縮することで残渣を得て、これをEtOAc(100%)からEtOAc(83%)及びMeOH(16%)及びNH₃・H₂O(1%)への勾配溶出によるカラムクロマトグラフィーによって精製し、(1R,4R)-N,N-ジベンジル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(286、500mg、1.32mmol)を得た。MS(ESI⁺): m/z 378 [M+H]⁺。

【0463】

工程3：(1S,4S)-N,N-ジベンジル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(287)の合成

(1S,4S)-N,N-ジベンジル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(287)を、4-((1S,4S)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)ピペラジン-1-カルボキシレート(285)から(1R,4R)-N,N-ジベンジル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(286)の合成についての工程2の実験手順に従って調製した。MS(ESI⁺): m/z 378 [M+H]⁺。

【0464】

工程4：(1R,4R)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(288)の合成

(1R,4R)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(288)を、(1R,4R)-N,N-ジベンジル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(286)から(1R,4R)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(279、スキーム37、工程6)の合成についての実験手順に従って調製した。MS(ESI⁺): m/z 198 [M+H]⁺。

【0465】

工程5：(1S,4S)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサン-1-アミン(289)の合成

10

20

30

40

50

(1 S, 4 S) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (289) を、(1 S, 4 S) - N, N - ジベンジル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (287) から (1 R, 4 R) - 4 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (279、スキーム 37、工程 6) の合成についての実験手順に従って調製した。MS (ESI+) : m/z 198 [M+H]⁺。

【0466】

工程 6 : 2' - (((1 R, 4 R) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) アミノ) - 7' , 8' - ジヒドロ - 6' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 9' - ピラジノ [1' , 2' : 1, 5] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' - オン (化合物 37) の合成

2' - (((1 R, 4 R) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) アミノ) - 7' , 8' - ジヒドロ - 6' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 9' - ピラジノ [1' , 2' : 1, 5] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' - オン (化合物 37) を、(1 R, 4 R) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (288) からスキーム 37 の工程 8 に示される化合物 36 の合成についての実験手順に従って調製した。MS (ESI+) : m/z 452 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, MeOD) : δ 8.60 (s, 1H)、7.11 (s, 1H)、3.73 (s, 2H)、3.73 ~ 3.68 (m, 1H)、3.03 (td, J = 13.2, 3.3 Hz, 4H)、2.67 (br s, 3H)、2.33 ~ 2.28 (m, 2H)、2.19 ~ 2.13 (m, 2H)、1.96 ~ 1.92 (m, 2H)、1.83 ~ 1.79 (m, 3H)、1.57 ~ 1.36 (m, 9H)、1.31 ~ 1.25 (m, 5H)。

【0467】

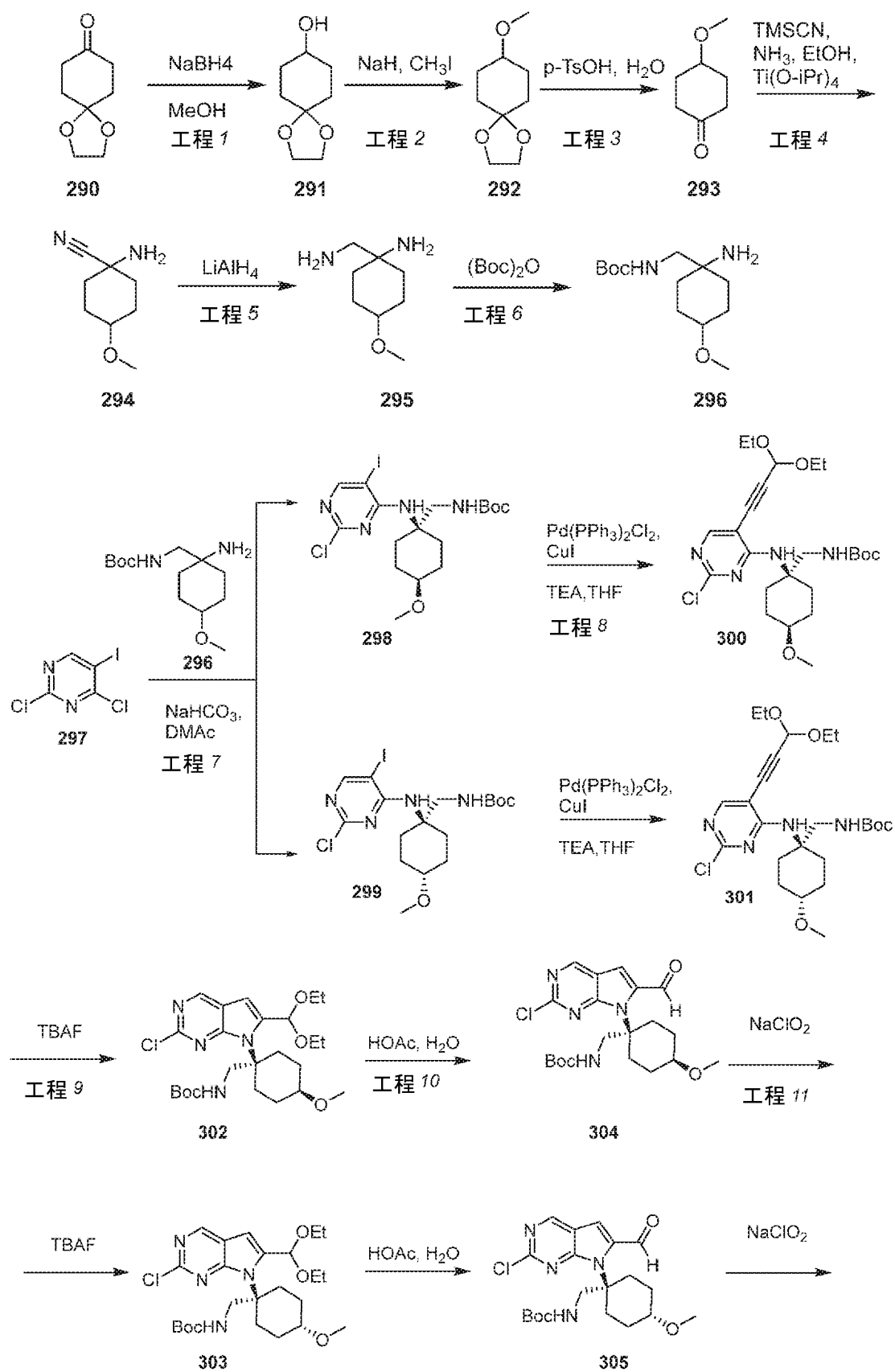
工程 7 : 2' - (((1 S, 4 S) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) アミノ) - 7' , 8' - ジヒドロ - 6' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 9' - ピラジノ [1' , 2' : 1, 5] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' - オン (化合物 41) の合成

2' - (((1 S, 4 S) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) アミノ) - 7' , 8' - ジヒドロ - 6' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 9' - ピラジノ [1' , 2' : 1, 5] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' - オン (化合物 41) を、(1 S, 4 S) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - アミン (289) からスキーム 37 の工程 8 に示される化合物 36 の合成についての実験手順に従って調製した。MS (ESI+) : m/z 452 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, MeOD) : δ 8.64 (s, 1H)、7.14 (s, 1H)、4.06 (s, 1H)、3.73 (s, 2H)、3.00 (td, J = 13.2, 3.9 Hz, 4H)、2.69 (br s, 3H)、2.21 ~ 2.11 (m, 3H)、1.96 ~ 1.74 (m, 12H)、1.60 ~ 1.47 (m, 3H)、1.33 ~ 1.29 (m, 5H)。

【0468】

スキーム 39 : (1 S, 4 S) - 4 - メトキシ - 2' - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7' , 8' - ジヒドロ - 6' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 9' - ピラジノ [1' , 2' : 1, 5] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' - オン (化合物 38) 及び (1 R, 4 R) - 4 - メトキシ - 2' - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7' , 8' - ジヒドロ - 6' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 9' - ピラジノ [1' , 2' : 1, 5] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' - オン (化合物 39) の合成

【化 1 9 2】

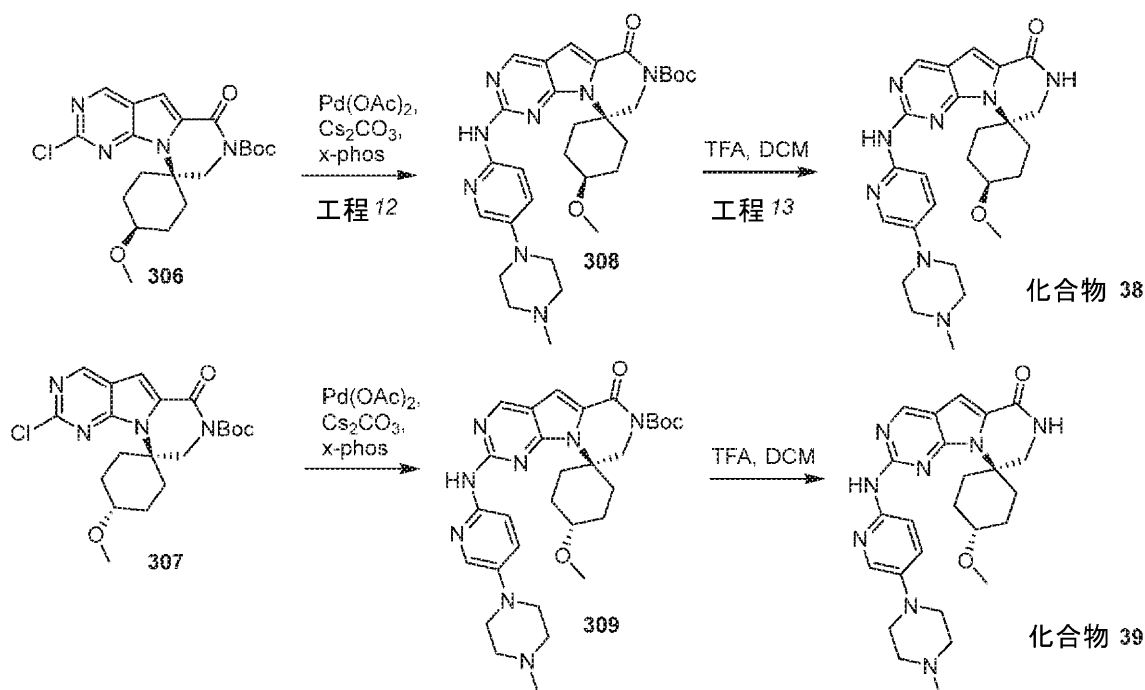


10

20

30

40



10

【0469】

工程1：1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(291)の合成

20

MeOH(100mL)中の1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン(290、10g、64mmol)の溶液に、0℃で NaBH_4 (4.8g、128mmol)を少量ずつ添加した。反応物を徐々に室温まで温めた。12時間攪拌した後、NaOH水溶液(26mL、2N)を添加した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(291、9.7g、61.3mmol)を得た。

【0470】

工程2：8-メトキシ-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(292)の合成

30

THF(150mL)中の1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(291、9.7g、61.3mmol)の溶液に、0℃で NaH (4.3g、184.0mmol)を1時間かけて少量ずつ添加した。 CH_3I (43g、306.5mmol)を添加した。添加の完了後に、反応混合物を12時間還流させた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、 EtOAc (200mL×2)で抽出し、合わせた有機相を水(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮することで8-メトキシ-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(292、12g、69.7mmol)を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【0471】

工程3：4-メトキシシクロヘキサン-1-オン(293)の合成

40

H_2O (300mL)中の8-メトキシ-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(292、12.0g、69.7mmol)及び $p\text{-TsOH}$ (1g、5.26mmol)の混合物を100℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を EtOAc (100mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮することで4-メトキシシクロヘキサン-1-オン(293、7.01g、54.7mmol)を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【0472】

工程4：1-アミノ-4-メトキシシクロヘキサンカルボニトリル(294)の合成

1-アミノ-4-メトキシシクロヘキサンカルボニトリル(294)を、スキーム36の工程1に記載される4-メトキシシクロヘキサン-1-オン(261)の合成に従って調製した。

50

【0473】

工程5：1-（アミノメチル）-4-メトキシシクロヘキサンアミン（295）の合成

1-（アミノメチル）-4-メトキシシクロヘキサンアミン（295）を、1-アミノ-4-メトキシシクロヘキサンカルボニトリル（294）からスキーム36の工程2に記載される4-（アミノメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン（262）の合成についての実験手順に従って調製した。

【0474】

工程6：tert-ブチル（（1-アミノ-4-メトキシシクロヘキシル）メチル）カルバメート（296）の合成

tert-ブチル（（1-アミノ-4-メトキシシクロヘキシル）メチル）カルバメート（296）を、1-（アミノメチル）-4-メトキシシクロヘキサンアミン（295）からスキーム36の工程3に示されるtert-ブチル（（4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）カルバメート（263）の合成についての実験手順に従って調製した。

【0475】

工程7：tert-ブチル（（（1S, 4S）-1-（（2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル）アミノ）-4-メトキシシクロヘキシル）メチル）カルバメート（298）及びtert-ブチル（（（1R, 4R）-1-（（2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル）アミノ）-4-メトキシシクロヘキシル）メチル）カルバメート（299）の合成

DMAc（180mL）中の2, 4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン（297、10.3g、37.5mmol）及びtert-ブチル（（1-アミノ-4-メトキシシクロヘキシル）メチル）カルバメート（296、9g、34.8mmol）の溶液にNaHCO₃（10.8g、128mmol）を添加した。80℃で12時間攪拌した後、反応物を水（500mL）でクエンチし、EtOAc（300mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（200mL×2）及びブライン（100mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル（（（1S, 4S）-1-（（2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル）アミノ）-4-メトキシシクロヘキシル）メチル）カルバメート（298、3.2g、6.44mmol）及びtert-ブチル（（（1R, 4R）-1-（（2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル）アミノ）-4-メトキシシクロヘキシル）メチル）カルバメート（299、5.1g、10.3mmol）を得た。MS（ESI⁺）：m/z 497 [M+H]⁺。

tert-ブチル（（（1S, 4S）-1-（（2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル）アミノ）-4-メトキシシクロヘキシル）メチル）カルバメート（298）：¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ 8.21（s, 1H）、3.53（d, J=6.6Hz, 2H）、3.49（d, J=6.3Hz, 1H）、3.37~3.32（m, 1H）、3.25（s, 3H）、3.23~3.22（m, 1H）、2.08~1.98（m, 2H）、1.79~1.64（m, 5H）、1.52~1.47（m, 1H）、1.36（s, 9H）。

tert-ブチル（（（1R, 4R）-1-（（2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル）アミノ）-4-メトキシシクロヘキシル）メチル）カルバメート（299）：¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ 8.22（s, 1H）、3.56（d, J=6.6Hz, 2H）、3.52（s, 1H）、3.28（s, 3H）、3.27~3.25（m, 1H）、3.19~3.12（m, 1H）、2.30~2.17（m, 2H）、1.95~1.82（m, 2H）、1.79~1.65（m, 2H）、1.45~1.39（m, 2H）、1.36（s, 9H）。

【0476】

工程8：tert-ブチル（（（1S, 4S）-1-（（2-クロロ-5-（3, 3-ジエトキシプロパ-1-イン-1-イル）ピリミジン-4-イル）アミノ）-4-メトキシ

10

20

30

40

50

シクロヘキシル)メチル)カルバメート(300)の合成

N₂雰囲気下で、THF(70mL)中のtert-ブチル(((1s, 4s)-1-((2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート(298、3.2g、6.45mmol)及びEt₃N(1.4g、13.8mmol)の溶液に、CuI(122mg、0.64mmol)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(181mg、0.26mmol)を添加した。反応物を20℃で10分間攪拌した後、3,3-ジエトキシプロパー-1-イン(990mg、7.72mmol)を滴加し、反応物を20℃で12時間攪拌した。次いで、反応混合物を水(100mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(((1s, 4s)-1-((2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパー-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート(300、2.60g、5.23mmol)を得た。

10

【0477】

工程9:tert-ブチル(((1S, 4S)-1-((2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート(302)の合成

THF(50mL)中のtert-ブチル(((1s, 4s)-1-((2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパー-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート(300、2.60g、5.23mmol)の溶液にTBAF(25mL、25mmol、THF中1M)を添加した。65℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水(150mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(((1s, 4s)-1-((2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート(302、1.2g、2.41mmol)を得た。

20

【0478】

工程10:tert-ブチル(((1S, 4S)-1-((2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート(304)の合成

THF(4mL)中のtert-ブチル(((1s, 4s)-1-((2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート(302、1.2g、2.41mmol)の溶液に、H₂O(4mL)及びHOAc(4mL)を添加した。60℃で2時間攪拌した後、反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(((1s, 4s)-1-((2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート(304、700mg、1.66mmol)を得た。

30

40

【0479】

工程11:tert-ブチル(1S, 4S)-2'-クロロ-4-メトキシ-6'-オキソ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-7'-(8'H)-カルボキシレート(306)の合成

t-BuOH(15mL)及びアセトニトリル(3mL)中のtert-ブチル(((1S, 4S)-1-((2-クロロ-6-ホルミル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート(304、240mg、0.57mmol)の溶液に、NaH₂PO₄(709mg、4.55mmol)

50

及び2-メチル-2-ブテン (318 mg、4.53 mmol) を添加した。0℃で5分間攪拌した後、H₂O (3 mL) 中のNaClO₂ (318 mg、3.52 mmol) の溶液を1時間かけて滴加した。室温まで温め、更に2時間攪拌した後、反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1S, 4S)-2'-クロロ-4-メトキシ-6'-オキソ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1', 2': 1, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -7' (8'H)-カルボキシレート (306、200 mg、0.47 mmol) を得た。

【0480】

工程12: tert-ブチル (1S, 4S)-4-メトキシ-2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6'-オキソ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1', 2': 1, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -7' (8'H)-カルボキシレート (308) の合成

N₂ 雰囲気下で、ジオキサン (5 mL) 中の tert-ブチル (1S, 4S)-2'-クロロ-4-メトキシ-6'-オキソ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1', 2': 1, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -7' (8'H)-カルボキシレート (306、100 mg、0.24 mmol)、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (55.4 mg、0.28 mmol) の溶液にCs₂CO₃ (232 mg、0.71 mmol)、Pd(OAc)₂ (5.3 mg、0.02 mmol) 及びX-Phos (59 mg、0.12 mmol) を添加した。100℃で12時間攪拌した後、反応物を水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL×2) で抽出した。有機相を真空中で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1s, 4s)-4-メトキシ-2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6'-オキソ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1', 2': 1, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -7' (8'H)-カルボキシレート (308、50 mg、0.09 mmol) を得た。MS (ESI⁺): m/z 577 [M+H]⁺。

【0481】

工程13: (1S, 4S)-4-メトキシ-2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1', 2': 1, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -6'-オン (化合物38) の合成

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル (1S, 4S)-4-メトキシ-2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6'-オキソ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1', 2': 1, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -7' (8'H)-カルボキシレート (308、50 mg、0.09 mmol) の溶液に、0℃でTFA (1 mL) を滴加した。2時間攪拌した後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、i-PrOH/DCM=1/3 (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を分取TLCによって精製して、(1S, 4S)-4-メトキシ-2'-((5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7', 8'-ジヒドロ-6'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 9'-ピラジノ [1', 2': 1, 5] ピロロ [2, 3-d] ピリミジン] -6'-オン (化合物38、6.7 mg、0.01 mmol) を得た。MS (ESI⁺): m/z 477 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOD+CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.51~7.41 (m, 1H)、7.27 (s, 1H)、3.78 (s, 2H)、3.46 (s, 3H)、3.45~3.36 (m, 6H)、3.23~3.06 (m, 5H)、2.73 (s, 3H)、2.27~2.17 (m, 2H)、2.15~2.04 (m, 2H)、1.54~1.40 (m, 2H)。

【0482】

(1R, 4R) - 4 - メトキシ - 2' - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7', 8' - ジヒドロ - 6' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 9' - ピラジノ [1', 2' : 1, 5] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン] - 6' - オン (化合物 39) の合成

化合物 39 を化合物 38 の合成における実験手順に従って調製した。MS (ESI+) : m/z 477 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, MeOD + CDCl₃) : δ 8.82 (s, 1H)、8.39 (br s, 1H)、7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.55 (d, J = 9.7 Hz, 1H)、7.26 (s, 1H)、3.77 (s, 2H)、3.63 (s, 1H)、3.41 (s, 3H)、3.40 ~ 3.34 (m, 6H)、3.16 ~ 2.94 (m, 4H)、2.67 (s, 3H)、2.19 ~ 2.09 (m, 2H)、1.87 ~ 1.76 (m, 2H)、1.72 ~ 1.59 (m, 2H)。

10

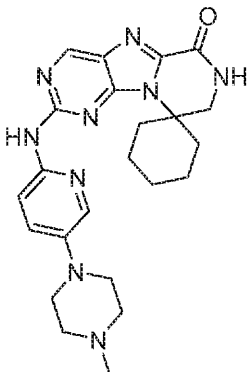
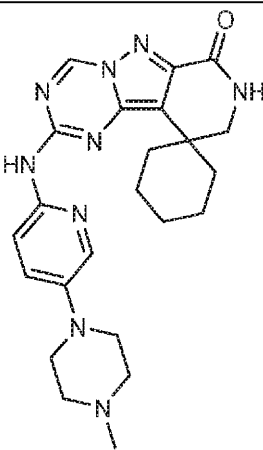
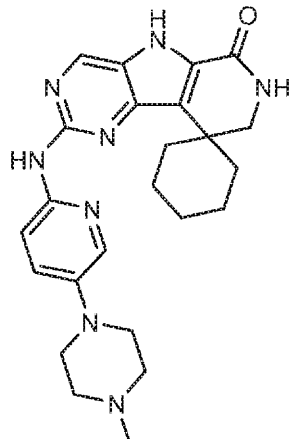
【0483】

実施例 5. 化合物の非限定的な例

【0484】

【表 4】

表3. 最終化合物の非限定的な例

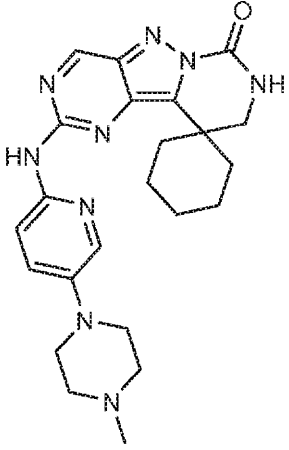
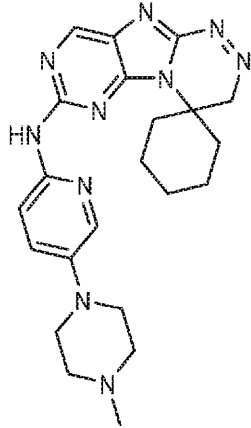
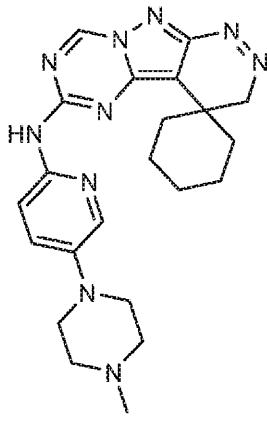
化合物 番号	化合物構造
10	
11	
12	

10

20

30

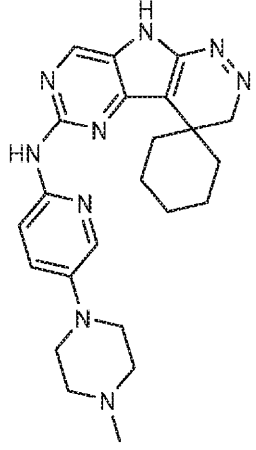
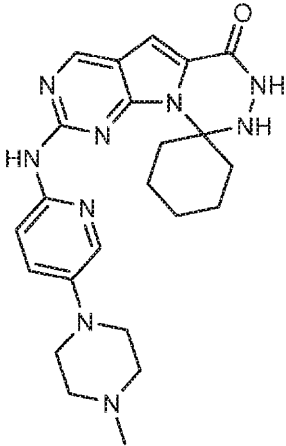
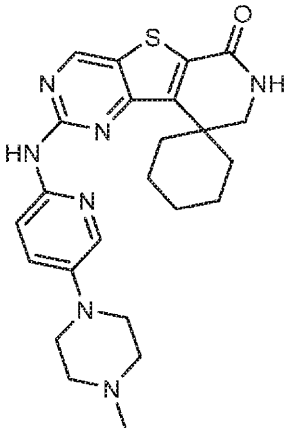
40

13	
14	
15	

10

20

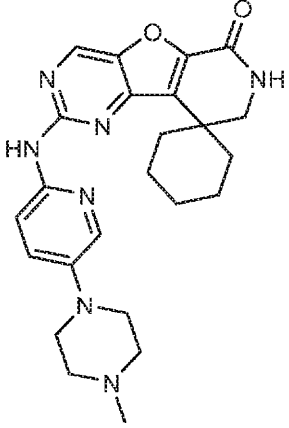
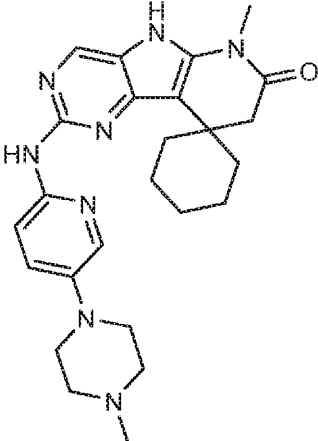
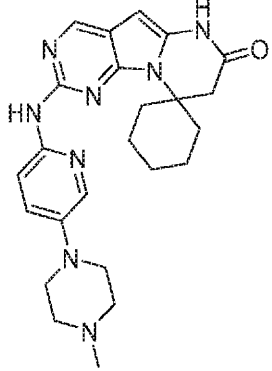
30

16	
17	
18	

10

20

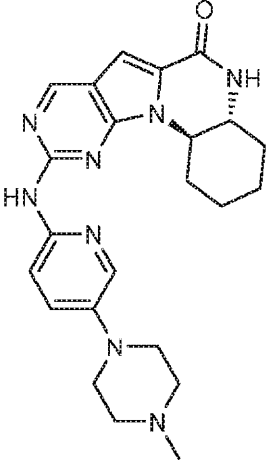
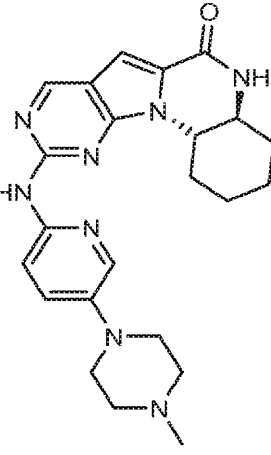
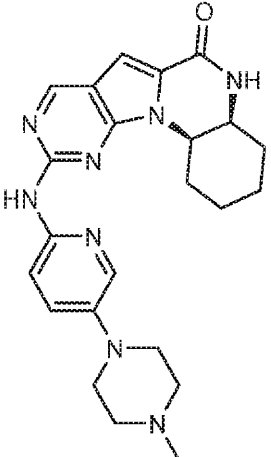
30

19	
20	
21	

10

20

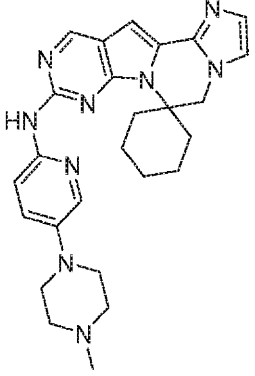
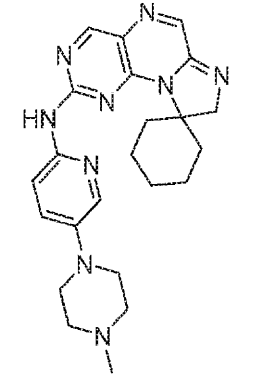
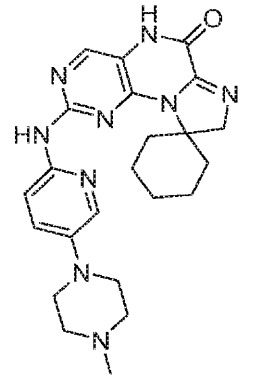
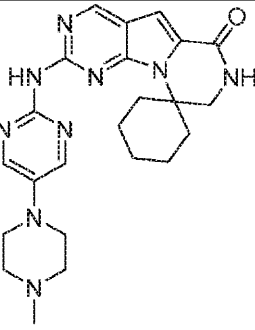
30

22	
23	
24	

10

20

30

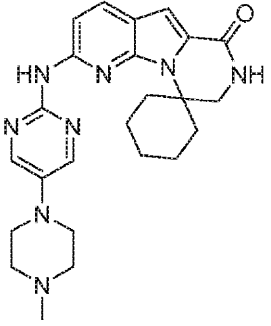
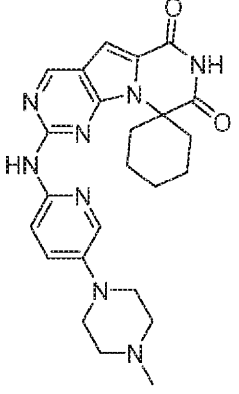
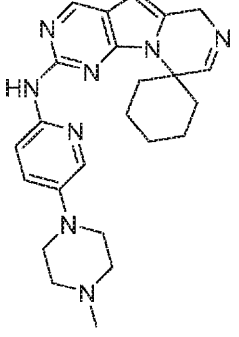
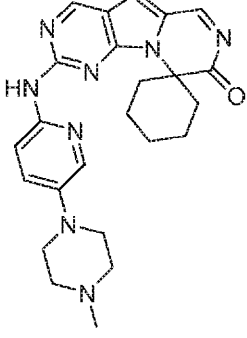
25	
26	
27	
28	

10

20

30

40

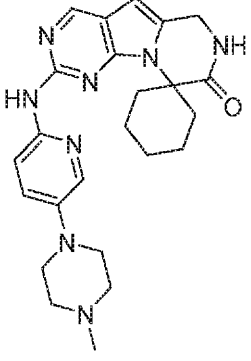
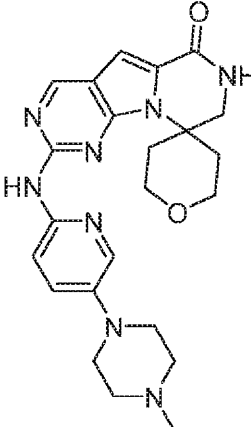
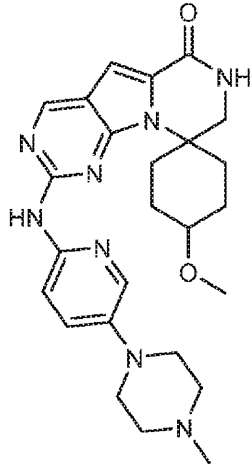
29	
30	
31	
32	

10

20

30

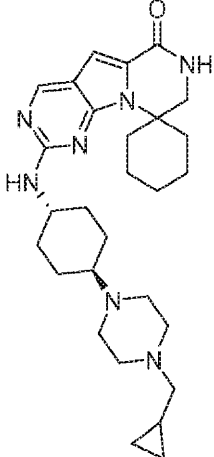
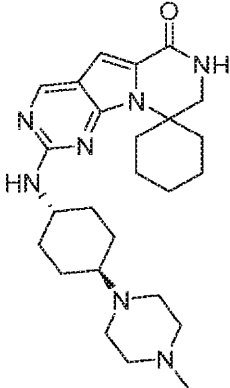
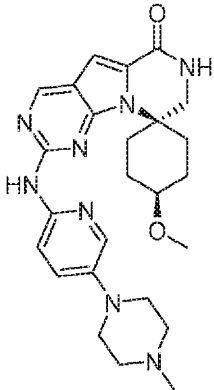
40

33	
34	
35	

10

20

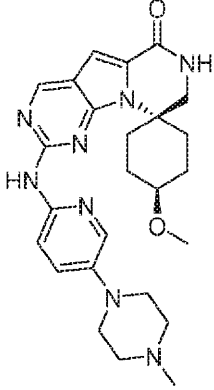
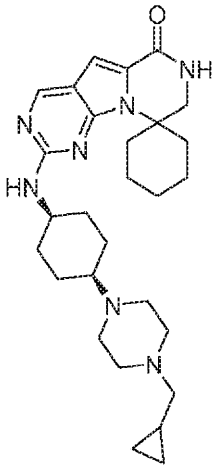
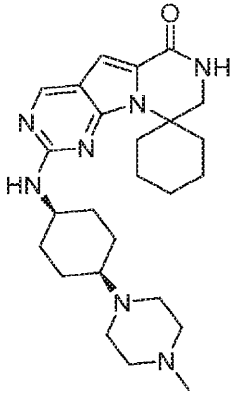
30

36	
37	
38	

10

20

30

39	
40	
41	

10

20

30

【0485】

実施例6：CDK4／6阻害の*in vitro*アッセイ

本明細書に開示される選択化合物を、Nanosyn (Santa Clara, CA) によるCDK4／サイクリンD1、CDK2／CycA及びCDK2／サイクリンEキナーゼアッセイにおいて試験し、これらのCDKに対する阻害効果を決定した。アッセイはマイクロ流体キナーゼ検出技術 (Caliper Assay Platform) を用いて行った。化合物は、12点用量応答フォーマットにおいてATPのKmで単独で (in singlicate) 試験した。使用したホスホアクセプター (Phosphoacceptor) 基質ペプチド濃度は全アッセイについて1 μ Mであり、スタウロスポリンを全アッセイについて参照化合物として使用した。各アッセイの詳細は下記の通りである：

CDK2／サイクリンA：酵素濃度：0.2 nM；ATP濃度：50 μ M；インキュベーション時間：3時間。

CDK2／サイクリンE：酵素濃度：0.28 nM；ATP濃度：100 μ M；インキュベーション時間：1時間。

CDK4／サイクリンD1：酵素濃度：1 nM；ATP濃度：200 μ M；インキュベ

40

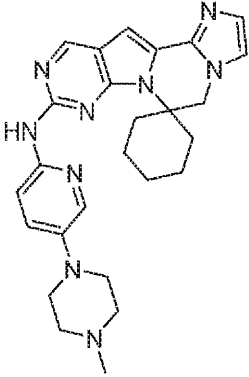
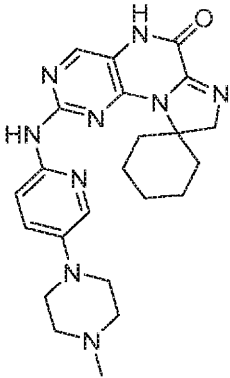
50

ション時間：10時間。

【0486】

【表5】

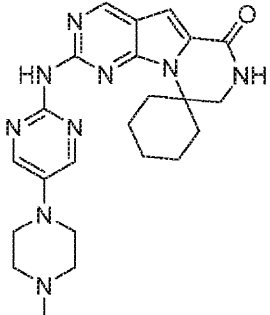
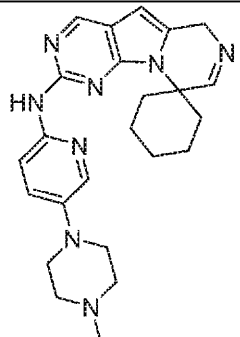
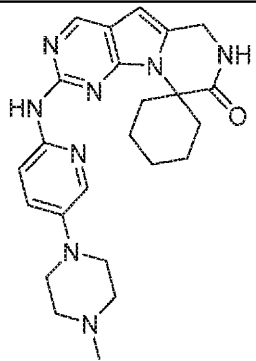
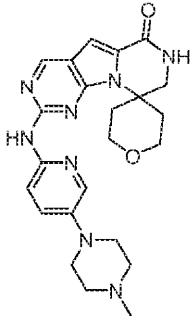
生物学的表3

化合物 番号	化合物構造	CDK4/ サイクリン D1 (μM)	CDK6/ サイクリン D3 (μM)	CDK2/ サイクリン E (μM)	CDK2/ サイクリン A (μM)	CDK9/ サイクリン T (μM)
25		0.03	0.1	99	59	6.3
27		9.4	21	>100	>100	>100

10

20

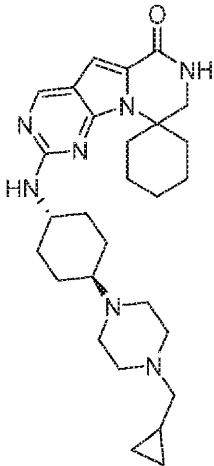
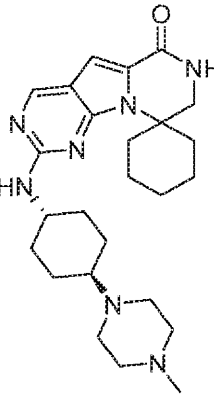
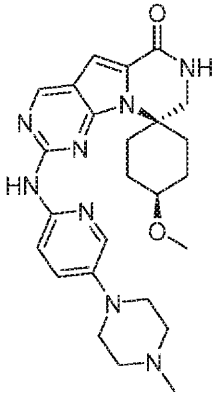
30

28		0.02	0.06	>100	13.5	1
31		0.0006	0.001	0.04	0.1	0.04
33		0.006	0.02	4	2	3
34		0.02	0.02	23	14	0.4

10

20

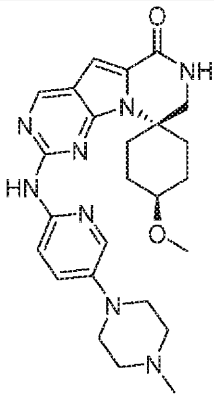
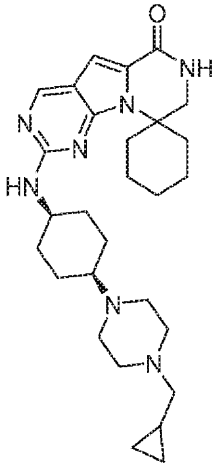
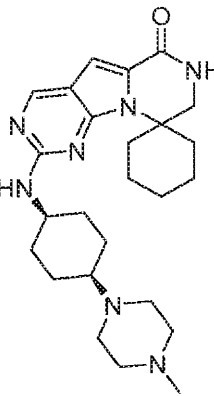
30

36		0.004	0.03	0.3	0.1	0.002
37		0.006	0.04	0.4	0.02	0.003
38		0.007	0.01	14	5	0.2

10

20

30

39		0.06	0.09	33	19	0.2
40		0.09	0.5	5	2	0.05
41		0.14	0.8	6	2	0.07

10

20

30

【図 2】

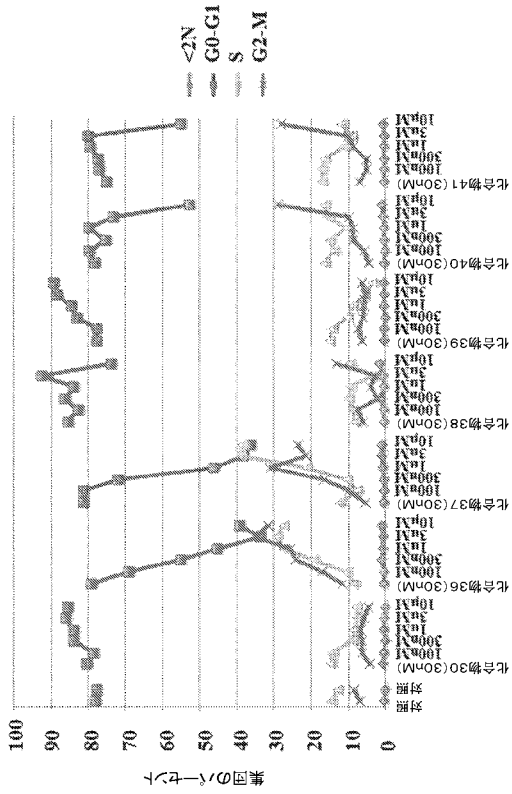


FIG. 1

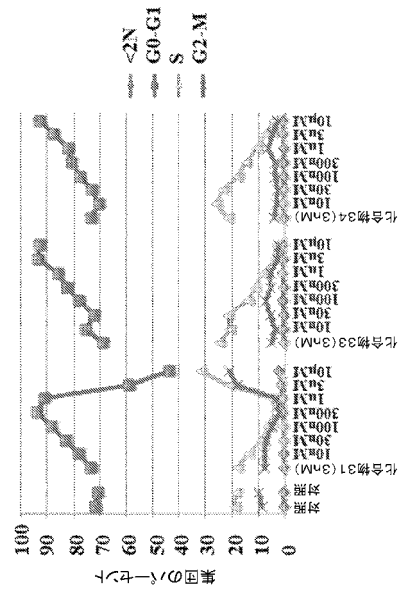


FIG. 2

【 図 3 】

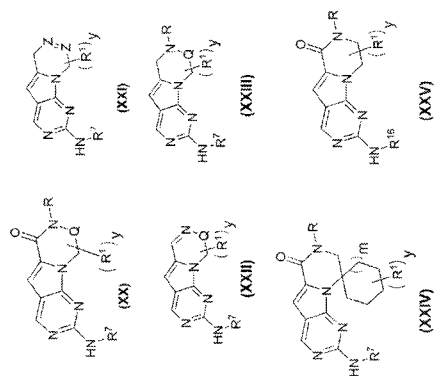


FIG. 3

【図 4】

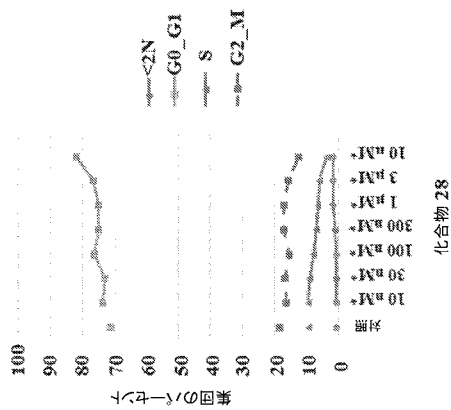


FIG. 4

【国際調査報告】

PCT/US2017/040093 30.11.2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/40093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC(8) - A61K 31/519; C07D 487/14 (2017.01)
 CPC - C07D 487/14; A61K 31/519; C07D 239/00

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)

See Search History Document

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

See Search History Document

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

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0271466 A1 (GI THERAPEUTICS, INC) 18 September 2014 (18.09.2014) para [0229], Table 1, pg 22, compound Q; para [0274], [0695], Table 2; para [0697], Table 3	1-2, (25-26)/(1-2)
Y	WO 2004/065378 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC) 05 August 2004 (05.08.2004) pg 6, ln 20-28; pg 16, ln 16-17; pg 20, ln 15; pg 23, ln 5-8	1-2, (25-26)/(1-2)
A	US 2004/0236084 A1 (BIWERSI et al.) 25 November 2004 (25.11.2004) Entire Document	1-2, (25-26)/(1-2)
A	US 2011/0152244 A1 (BESONG et al.) 23 June 2011 (23.06.2011) Entire Document	1-2, (25-26)/(1-2)

☐ 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

10 November 2017

Date of mailing of the international search report

30 NOV 2017

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

PCT/US2017/040093 30.11.2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/40093

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 27-35
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--Please see attached sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2 and 25-26 (in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT/US2017/040093 30.11.2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/40093

Attachment to Box.No.III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-26 directed to a pyrimidine compound selected from the various structures listed in the claims.

The pyrimidine compound will be searched to the extent that it encompasses the first-listed structure of claim 1.

It is believed that claims 1-2 and 25-26 (in part) read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first-listed structure of claim 1.

Applicant is invited to elect additional compounds, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee.

Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched.

Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound represented by the structure listed in row 1, col 3 of claim 1 (i.e., claims 1, 4-6 and 25-26 (in part)).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

The compounds of Group I+ do not share a common core structure. Thus, Group I+ includes the technical feature of a compound having a unique core structure, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having a 2-aminopyrimidine substructure, wherein said compound is substituted with (R1)_y and R7, where y, R1 and R7 are as described in claim 1.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2014/0271466 A1 to Sharpless et al. published on 18 September 2014 (hereinafter 'Sharpless'), which discloses a tricyclic compound having a 2-aminopyrimidine substructure wherein said compound is substituted with (R1)_y, where y is 2 and two R1 attached to the same carbon form a cyclic ring structure and wherein the 2-amino of the pyrimidine, is substituted with R7, which is a 6-membered heteroaryl having one nitrogen, wherein said heteroaryl is further substituted by R8 = R2 = piperazine (para [0229], Table 1, pg 22, structure Q).

As said compound was known at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Groups I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4 (continued): Claims 27-35 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 491/22 (2006.01)		C 0 7 D 491/22	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 29/00 1 0 1	
		A 6 1 P 19/02	

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

(72)発明者 ストラム ジェイ コーブランド
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ リサーチ トライアングル パーク ティーダ
 ブリュ アレクサンダー ドライブ 7 9 リサーチ コモンズ 4 5 0 1 スイート 1 0 0
 シー/オー ジー1 セラピューティクス, インコーポレイテッド

(72)発明者 ジョン デイビッド
 アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ リサーチ トライアングル パーク ティーダ
 ブリュ アレクサンダー ドライブ 7 9 リサーチ コモンズ 4 5 0 1 スイート 1 0 0
 シー/オー ジー1 セラピューティクス, インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 AA07 BB04 BB05 CC04 CC07 CC08 DD02 DD07
 EE03 EE04 EE05 EE06 FF01 GG04 HH04
 4C065 AA03 AA04 AA18 BB12 CC06 DD04 EE03 HH01 HH08 JJ04
 KK02 LL07 PP12 PP15
 4C071 AA01 AA07 BB02 BB05 CC03 CC21 EE14 FF05 HH08 HH17
 JJ05 LL01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB22 CB26 GA08 GA12 MA01 MA04
 NA14 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26