

(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2021-503486  
(P2021-503486A)

(43) 公表日 令和3年2月12日(2021.2.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 417/04</b> (2006.01)	C07D 417/04 CSP	4C063
<b>C07D 417/14</b> (2006.01)	C07D 417/14	4C084
<b>A61K 31/541</b> (2006.01)	A61K 31/541	4C086
<b>A61K 45/00</b> (2006.01)	A61K 45/00	
<b>A61P 3/10</b> (2006.01)	A61P 3/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-527899 (P2020-527899)  
 (86) (22) 出願日 平成30年11月20日 (2018.11.20)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年6月26日 (2020.6.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/062023  
 (87) 国際公開番号 W02019/100062  
 (87) 国際公開日 令和1年5月23日 (2019.5.23)  
 (31) 優先権主張番号 62/588,792  
 (32) 優先日 平成29年11月20日 (2017.11.20)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

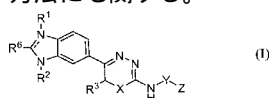
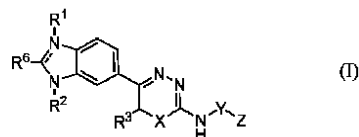
(71) 出願人 513321467  
 アイカーン スクール オブ メディシン  
 アット マウント サイナイ  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニュー  
 ヨーク ワン グスタフ エル. レビー  
 プレイス  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100102118  
 弁理士 春名 雅夫  
 (74) 代理人 100160923  
 弁理士 山口 裕孝  
 (74) 代理人 100119507  
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤化合物ならびに組成物および使用法

(57) 【要約】

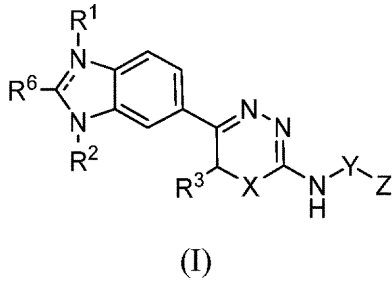
本発明は、以下の構造を有するキナーゼ阻害剤化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物を目的とし：式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、n、R<sup>3</sup>、Y、Z、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、および=は、本明細書の定義のとおりである。本発明はまた、キナーゼ阻害剤化合物を含む組成物、細胞におけるキナーゼの活性を阻害する方法、腫瘍細胞集団における細胞増殖を増大させる方法、不十分なインスリン分泌に関連する状態について対象を処置する方法、および神経障害について対象を処置する方法にも関する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

以下の構造を有する式(1)の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物：



10

式中、

R<sup>1</sup>は、任意に存在し；

存在する場合のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、そのそれぞれの出現時にH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、およびシアノから独立に選択され；

Xは、S、SO、およびSO<sub>2</sub>から選択され；

nは、1および2から選択される整数であり；

R<sup>3</sup>は、H、D、ハロゲン、およびC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>置換または無置換アルキルから選択され；

Yは、結合、および分枝または直鎖のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>置換または無置換アルキルから選択され；

20

Zは、置換または無置換アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル、および複素環、エーテル、アミン、ならびにスルホニルから選択され；

R<sup>4</sup>は、そのそれぞれの出現時にH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、および-OR<sup>5</sup>から独立に選択され；

R<sup>5</sup>は、HおよびC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

R<sup>6</sup>は任意に存在し、存在する場合、カルボニルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>1</sub>アルキルであり；かつ

---

は、一重または二重結合であり、

ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がいずれもHであり、nが1であり、R<sup>3</sup>がHであり、XがSであり、かつYがCH<sub>2</sub>である場合、Zはフェニルであり得ない。

30

## 【請求項2】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHであり；

XがSであり；

nが1であり；

R<sup>3</sup>がHであり；かつ

R<sup>4</sup>がHである

、請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

Zが、無置換フェニル環、または、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、ニトリル、もしくは-CONH<sub>2</sub>で置換されたフェニル環である、請求項1記載の化合物。

40

## 【請求項4】

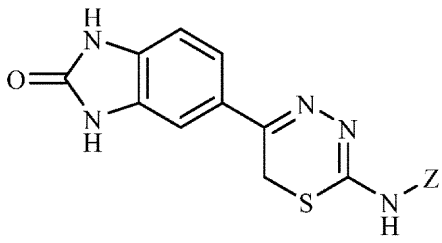
Zが、ピリジニル、シクロヘキサン、ナフタレン、およびモルホリンから選択される、請求項1記載の化合物。

## 【請求項5】

Yが、結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)、および-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-から選択される、請求項1記載の化合物。

## 【請求項6】

以下の構造を有する、請求項1記載の化合物：

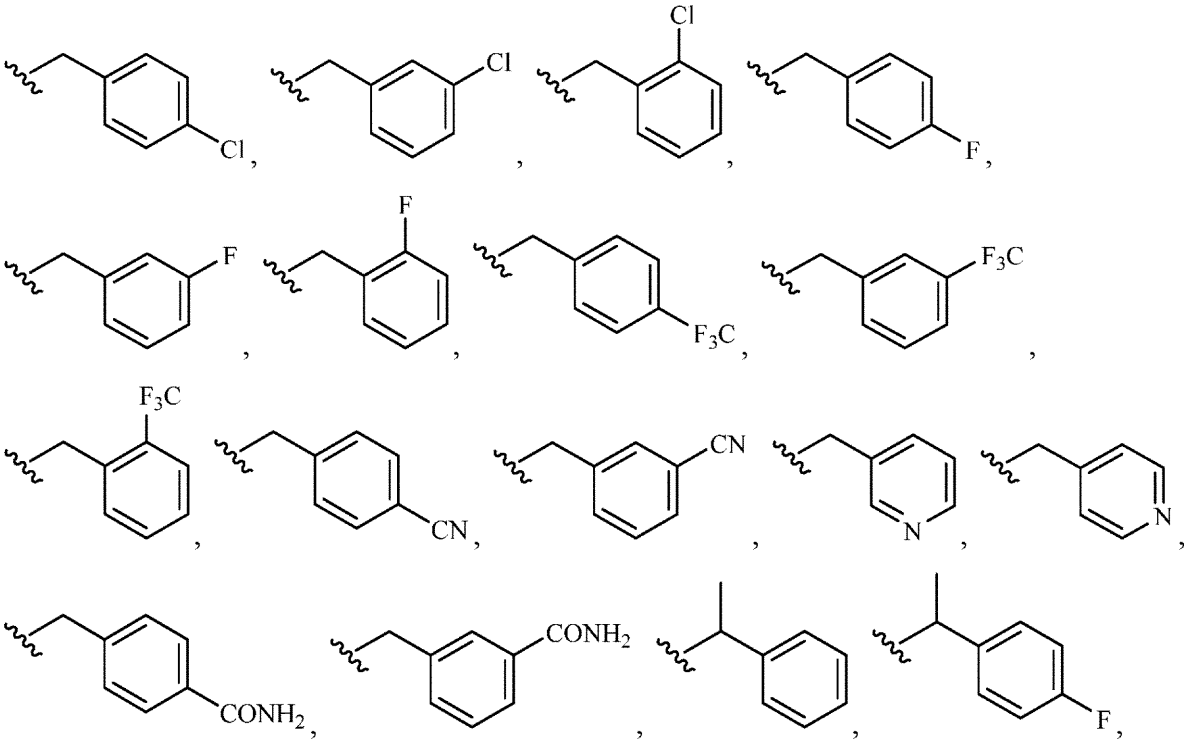


(II)

【請求項 7】

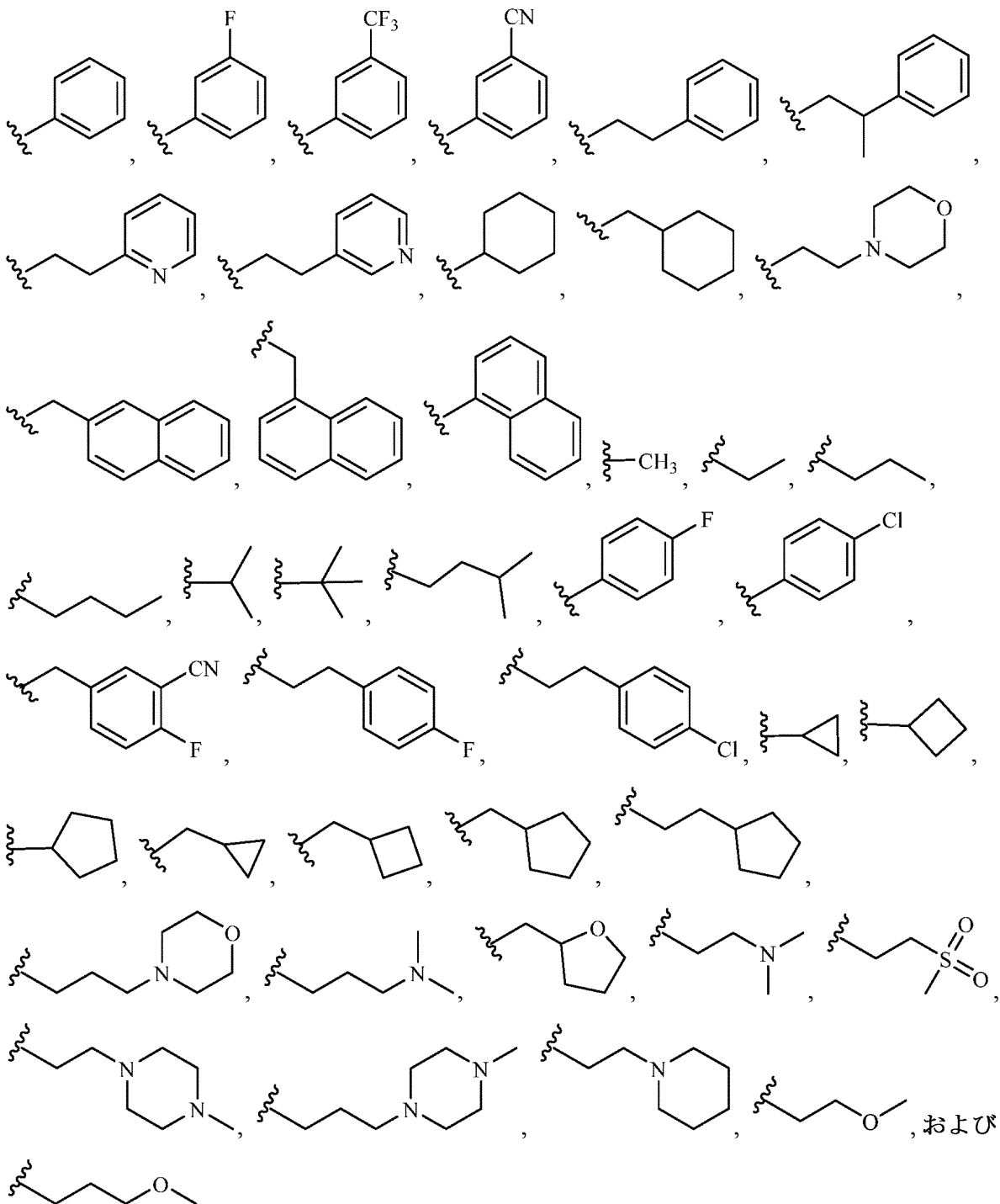
Zが、

10



20

30



10

20

30

から選択される、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

以下の段階を含む、細胞におけるキナーゼの活性を阻害する方法：

40

細胞におけるキナーゼの活性を阻害するのに有効な条件下で、該細胞を請求項1記載の化合物と接触させる段階。

【請求項9】

キナーゼが二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ（DYRK）である、請求項8記載の方法。

【請求項10】

キナーゼが二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ1A（DYRK1A）である、請求項9記載の方法。

【請求項11】

エクスピボで実施される、請求項8記載の方法。

50

- 【請求項 1 2】  
インビボで実施される、請求項8記載の方法。
- 【請求項 1 3】  
以下の段階を含む、膵細胞集団における細胞増殖を増大させる方法：  
膵細胞集団における細胞増殖を増大させるのに有効な条件下で、該膵細胞集団を請求項1記載の化合物と接触させる段階。
- 【請求項 1 4】  
膵細胞集団を、トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGF $\beta$ ）スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤と接触させる段階  
をさらに含む、請求項13記載の方法。 10
- 【請求項 1 5】  
エクスピボで実施される、請求項13または請求項14記載の方法。
- 【請求項 1 6】  
インビボで実施される、請求項13または14記載の方法。
- 【請求項 1 7】  
前記化合物およびTGF $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤の両方を含む組成物を用いて実施される、請求項14記載の方法。
- 【請求項 1 8】  
TGF $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤が、TGF $\beta$  /TGF $\beta$  受容体結合、アクチビンまたはインヒビン/アクチビン受容体結合、および骨形成タンパク質（BMP）/BMP受容体結合の阻害剤からなる群より選択される、請求項14記載の方法。 20
- 【請求項 1 9】  
TGF $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤が、SB431542およびAlk5阻害剤IIからなる群より選択されるアクチビンまたはインヒビン/アクチビン受容体結合の阻害剤である、請求項14記載の方法。
- 【請求項 2 0】  
TGF $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤がSMADシグナル伝達経路阻害剤である、請求項14記載の方法。
- 【請求項 2 1】  
膵細胞が一次ヒト膵細胞である、請求項13または請求項14記載の方法。 30
- 【請求項 2 2】  
前記接触させる段階が細胞死またはDNA損傷を誘導しない、請求項13または請求項14記載の方法。
- 【請求項 2 3】  
前記接触させる段階が細胞分化を誘導する、請求項13または請求項14記載の方法。
- 【請求項 2 4】  
前記接触させる段階がグルコース刺激インスリン分泌を増大させる、請求項13または請求項14記載の方法。
- 【請求項 2 5】  
請求項1記載の化合物および担体を含む、組成物。 40
- 【請求項 2 6】  
トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGF $\beta$ ）スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤をさらに含む、請求項25記載の組成物。
- 【請求項 2 7】  
担体が薬学的に許容される担体である、請求項25記載の組成物。
- 【請求項 2 8】  
以下の段階を含む、不十分なインスリン分泌に関連する状態について対象を処置する方法：  
不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態についての処置を必要とする対象に、該状態について対象を処置するのに有効な条件下で、請求項1記載の化合物を投与する段階 50

。

## 【請求項 29】

トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF ) スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤を投与する段階をさらに含む、請求項28記載の方法。

## 【請求項 30】

投与する段階が、対象における膵細胞量を増加させるのに有効な条件下で実施される、請求項28または29記載の方法。

## 【請求項 31】

対象が、I型糖尿病 (T1D)、II型糖尿病 (T2D)、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成人発症型糖尿病 (MODY)、嚢胞性線維症関連の糖尿病、血色素症関連の糖尿病、薬物性糖尿病、または単一遺伝子糖尿病のうちの1つまたは複数を有すると診断されている、請求項28記載の方法。

10

## 【請求項 32】

対象が、メタボリック症候群またはインスリン抵抗性を有すると診断されている、請求項28記載の方法。

## 【請求項 33】

対象が、膵切除、膵移植、または膵島移植を受けたことがある、請求項28記載の方法。

## 【請求項 34】

投与する段階が、経口、経皮、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内で実施される、請求項28記載の方法。

20

## 【請求項 35】

対象が哺乳動物対象である、請求項28記載の方法。

## 【請求項 36】

対象がヒト対象である、請求項28記載の方法。

## 【請求項 37】

以下の段階を含む、神経障害について対象を処置する方法：  
神経障害についての処置を必要とする対象に、前記状態について対象を処置するのに有効な条件下で、請求項1記載の化合物を投与する段階。

30

## 【請求項 38】

対象が、糖尿病、ダウン症候群、または神経変性疾患のうちの1つまたは複数を有すると診断されている、請求項37記載の方法。

## 【請求項 39】

投与する段階が、経口、経皮、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内で実施される、請求項37記載の方法。

## 【請求項 40】

対象が哺乳動物対象である、請求項37記載の方法。

## 【請求項 41】

対象がヒト対象である、請求項37記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

40

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2017年11月20日提出の米国特許仮出願第62/588,792号の優先権の恩典を主張し、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

## 【0002】

本発明は、国立衛生研究所によって授与された認可番号DK015015およびDK116904の下での政府支援により行った。政府は本発明において一定の権利を有する。

## 【0003】

## 発明の分野

本発明は、キナーゼ阻害剤化合物ならびにその組成物および使用方法に関する。

50

## 【背景技術】

## 【0004】

## 発明の背景

二重特異性チロシン調節キナーゼ(「DYRK」)は、CDK様キナーゼ(CLK)、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3(GSK3)、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)、およびマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)を含む、真核生物タンパク質キナーゼのCMCGファミリーに属する。DYRKファミリーのタンパク質は、活性化ループにおける保存チロシン残基の自己リン酸化により自己活性化し、続いてセリンおよびスレオニン残基上の基質だけをリン酸化する(Lochhead et al., "Activation-Loop Autophosphorylation is Mediated by a Novel Transitional Intermediate Form of DYRKs," *Cell* 121(6):925-936 (2005); Walte et al., "Mechanism of Dual Specificity Kinase Activity of DYRK1A," *FEBS J.* 280(18):4495-4511 (2013); およびBecker et al., "Activation, Regulation, and Inhibition of DYRK1A," *FEBS J.* 278(2):246-256 (2011))。DYRKファミリーは、1A、1B、2、3および4を含む、5つのサブタイプからなる。その中でも、DYRK1Aは最も広く研究されているサブタイプである。これは広範に発現され、脳の発生および機能(Becker et al., "DYRK1A: A Potential Drug Target for Multiple Down Syndrome Neuropathologies," *CNS Neurol. Disord.: Drug Targets* 13(1):26-33 (2014))、神経変性疾患(Wegiel et al., "The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases," *FEBS J.* 278(2):236-245 (2011)およびSmith et al., "Recent Advances in the Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Selective DYRK1A Inhibitors: A New Avenue for a Disease Modifying Treatment of Alzheimer's?," *ACS Chem. Neurosci.* 3(11):857-872 (2012))、腫瘍発生、アポトーシス(Ionescu et al., "DYRK1A Kinase Inhibitors With Emphasis on Cancer," *Mini-Rev. Med. Chem.* 12(13):1315-1329 (2012)およびFernandez-Martinez et al., "DYRK1A: The Double-Edged Kinase as a Protagonist in Cell Growth and Tumorigenesis," *Mol. Cell. Oncol.* 2(1):e970048 (2015))、およびヒト膵細胞増殖(Wang et al., "A High-Throughput Chemical Screen Reveals That Harmine-Mediated Inhibition of DYRK1A Increases Human Pancreatic Beta Cell Replication," *Nat. Med.* 21(4):383-388 (2015); Shen et al., "Inhibition of DYRK1A and GSK3B Induces Human  $\beta$ -cell Proliferation," *Nat. Commun.* 6:8372 (2015); Rachdi et al., "Dyrk1A Induces Pancreatic  $\beta$  Cell Mass Expansion and Improves Glucose Tolerance," *Cell Cycle* 13(14):2221-2229 (2014); およびDirice et al., "Inhibition of DYRK1A Stimulates Human Beta-Cell Proliferation," *Diabetes* 65(6):1660-1671 (2016))において重要な役割を果たすことが明らかにされている。

## 【0005】

胎生期、出生後、ならびに成人におけるDYRK1Aの調節された発現は、正常な神経発生および脳機能のために必須である。DYRK1Aは、最も一般的で頻繁に起こるヒト遺伝傷害の1つである、ダウン症候群(「DS」)の病因において重要な役割を果たしてきたゲノム領域、ヒト染色体21上のダウン症候群責任領域(「DSCR」)に位置する(Becker et al., "Activation, Regulation, and Inhibition of DYRK1A," *FEBS J.* 278(2):246-256 (2011)およびBecker et al., "Structural and Functional Characteristics of Dyrk, a Novel Subfamily of Protein Kinases With Dual Specificity," *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 62:1-17 (1999))。マウスおよびショウジョウバエモデルにおけるDYRK1Aの過剰発現は、DSに関連する神経発生の異常を模倣する(Becker et al., "DYRK1A: A Potential Drug Target for Multiple Down Syndrome Neuropathologies," *CNS Neurol. Disord.: Drug Targets* 13(1):26-33 (2014); Wegiel et al., "The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases," *FEBS J.* 278(2):236-245 (2011); Park et al., "Function and Regulation of Dyrk1A: Towards Understanding Down Syndrome," *Cell. Mol. Life Sci.* 66(20):3235-3240 (2009); およびOgawa et al., "Development of a Novel Selective Inhibitor of the Down Syndrome-Related Kinase Dyrk1A," *Nat. Commun.* 1: Article Number 86 (2010))。最近の証拠は、DYRK1Aをアルツハイマー病(「AD」)、レビー小体型

認知症、およびパーキンソン病のタウ機能障害およびタウ病理学にも関係づけている (Wegiel et al., "The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases," FEBS J. 278(2):236-245 (2011); Smith et al., "Recent Advances in the Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Selective DYRK1A Inhibitors: A New Avenue for a Disease Modifying Treatment of Alzheimer's?," ACS Chem. Neurosci. 3(11):857-872 (2012); およびStotani et al., "DYRK1A Inhibition as Potential Treatment for Alzheimer's Disease," Future Med. Chem. 8(6):681-696 (2016))。DYRK1Aは卵巣癌、結腸癌、肺癌、および膵癌などの様々な腫瘍において過剰発現され、腫瘍発生および無制御の細胞増殖におけるその役割を示していることが報告されている (Ionescu et al., "DYRK1A Kinase Inhibitors With Emphasis on Cancer," Mini-Rev. Med. Chem. 12(13):1315-1329 (2012) およびFernandez-Martinez et al., "DYRK1A: The Double-Edged Kinase as a Protagonist in Cell Growth and Tumorigenesis," Mol. Cell. Oncol. 2(1):e970048 (2015))。DYRK1Aの阻害は、神経膠芽腫におけるEGFR不安定化およびEGFR依存性腫瘍成長の低減を引き起こす (Pozo et al., "Inhibition of DYRK1A Destabilizes EGFR and Reduces EGFR-Dependent Glioblastoma Growth," J. Clin. Invest. 123(6):2475-2487 (2013))。同様に、DYRK1A阻害は、特定の癌細胞型で大規模なアポトーシスを引き起こす、カスパーゼ-9の活性化を誘導する (Seifert et al., "DYRK1A Phosphorylates Caspase 9 at an Inhibitory Site and is Potently Inhibited in Human Cells by Harmine," FEBS J. 275(24):6268-6280 (2008))。最近、DYRK1Aは、ヒト細胞増殖に関連する分子経路に参与することが明らかにされ、1型および2型糖尿病における細胞再生のための治療標的の可能性があるとされている (Wang et al., "A High-throughput Chemical Screen Reveals That Harmine-Mediated Inhibition of DYRK1A Increases Human Pancreatic Beta Cell Replication," Nat. Med. 21(4):383-388 (2015); Shen et al., "Inhibition of DYRK1A and GSK3B Induces Human  $\beta$ -cell Proliferation," Nat. Commun. 6:8372 (2015); Rachdi et al., "Dyrk1A Induces Pancreatic  $\beta$  Cell Mass Expansion and Improves Glucose Tolerance," Cell Cycle 13(14):2221-2229 (2014); およびDirice et al., "Inhibition of DYRK1A Stimulates Human Beta-cell Proliferation," Diabetes 65(6):1660-1671 (2016))。DYRK1A阻害は、転写因子の活性化T細胞核内因子 (「NFAT」) ファミリーの核への転座を誘導して、後にヒト細胞増殖を活性化する遺伝子のプロモーターへのアクセスを可能にすることにより、細胞増殖を駆動することが提唱されている (Wang et al., "A High-throughput Chemical Screen Reveals That Harmine-Mediated Inhibition of DYRK1A Increases Human Pancreatic Beta Cell Replication," Nat. Med. 21(4):383-388 (2015) およびRachdi et al., "Dyrk1A Induces Pancreatic  $\beta$  Cell Mass Expansion and Improves Glucose Tolerance," Cell Cycle 13(14):2221-2229 (2014))。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 0 6 】

神経変性疾患、癌、および糖尿病におけるその関与ゆえに、DYRK1Aは治療標的の可能性があると、ますます興味を引きつけている。疾患におけるその根元的な役割を理解するだけでなく、新規DYRK1A阻害剤を同定するためにも、かなりの量の研究が実施されている (Becker et al., "Activation, Regulation, and Inhibition of DYRK1A," FEBS J. 278(2):246-256 (2011); Becker et al., "DYRK1A: A Potential Drug Target for Multiple Down Syndrome Neuropathologies," CNS Neurol. Disord.: Drug Targets 13(1):26-33 (2014); Wegiel et al., "The Role of DYRK1A in Neurodegenerative Diseases," FEBS J. 278(2):236-245 (2011); Smith et al., "Recent Advances in the Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Selective DYRK1A Inhibitors: A New Avenue for a Disease Modifying Treatment of Alzheimer's?," ACS Chem. Neurosci. 3(11):857-872 (2012); Ionescu et al., "DYRK1A Kinase Inhibitors with Emphasis on Cancer," Mini-Rev. Med. Chem. 12(13):1315-1329 (2012); Fernandez-Martinez et al., "DYRK1A: The Double-Edged Kinase as a Protagonist in Cell Growth and Tumorigenesis," Mol. Cell. Oncol. 2(1):e970048 (2015); Wang et al., "A High-throughput Chemical Screen Reveals That Harmine-Mediated Inhibition of DYRK1A Increases Human Pancreatic

Beta Cell Replication," *Nat. Med.* 21(4):383-388 (2015); Shen et al., "Inhibition of DYRK1A and GSK3B Induces Human  $\beta$ -cell Proliferation," *Nat. Commun.* 6:8372 (2015); および Dirice et al., "Inhibition of DYRK1A Stimulates Human Beta-cell Proliferation," *Diabetes* 65(6):1660-1671 (2016)。

【 0 0 0 7 】

天然起源ならびに小分子薬物発見プログラムから、いくつかのDYRK1A阻害剤が同定され、特徴づけられている。すべてのDYRK1A阻害剤の中で、ハルミンおよびその類縁体（ $\beta$ -カルボリン）が最もよく試験され、これまでに扱った阻害剤の最も強力かつ経口で生体利用可能なクラスのみである（Becker et al., "Activation, Regulation, and Inhibition of DYRK1A," *FEBS J.* 278(2):246-256 (2011) および Smith et al., "Recent Advances in the Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Selective DYRK1A Inhibitors: A New Avenue for a Disease Modifying Treatment of Alzheimer's?," *ACS Chem. Neurosci.* 3(11):857-872 (2012)）。

10

【 0 0 0 8 】

ハルミンのほかに、EGCg および他のフラバン-3-オール（Guedj et al., "Green Tea Polyphenols Rescue of Brain Defects Induced by Overexpression of DYRK1A," *PLoS One* 4(2):e4606 (2009) および Bain et al., "The Specificities of Protein Kinase Inhibitors: An Update," *Biochem. J.* 371(1):199-204 (2003)）、ロイセチン（Tahtouh et al., "Selectivity, Cocrystal Structures, and Neuroprotective Properties of Leucettines, a Family of Protein Kinase Inhibitors Derived from the Marine Sponge Alkaloid Leucettamine B," *J. Med. Chem.* 55(21):9312-9330 (2012) および Naert et al., "Leucettine L41, a DYRK1A-preferential DYRKs/CLKs Inhibitor, Prevents Memory Impairments and Neurotoxicity Induced by Oligomeric A $\beta$  25-35 Peptide Administration in Mice," *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25(11):2170-2182 (2015)）、キナリザリン（Cozza et al., "Quinalizarin as a Potent, Selective and Cell-permeable Inhibitor of Protein Kinase CK2," *Biochem. J.* 421(3):387-395 (2009)）、ペルトギノイドのアカニロールA および B（Ahmadu et al., "Two New Peltogynoids from *Acacia nilotica* Delile with Kinase Inhibitory Activity," *Planta Med.* 76(5):458-460 (2010)）、ベンゾクマリン（dNBC）（Sarno et al., "Structural Features Underlying the Selectivity of the Kinase Inhibitors NBC and dNBC: Role of a Nitro Group that Discriminates Between CK2 and DYRK1A," *Cell. Mol. Life Sci.* 69(3):449-460 (2012)）、ならびにインドロカルバゾール（スタロスポリン、レベッカマイシンおよびそれらの類縁体）（Sanchez et al., "Generation of Potent and Selective Kinase Inhibitors by Combinatorial Biosynthesis of Glycosylated Indolocarbazoles," *Chem. Commun.* 27:4118-4120 (2009)）は、DYRK1A および他のキナーゼを阻害することが判明している他の天然物である。

20

30

【 0 0 0 9 】

小分子薬物発見の試みから同定された他の骨格の中で、INDY（Ogawa et al., "Development of a Novel Selective Inhibitor of the Down Syndrome-Related Kinase Dyrk1A," *Nat. Commun.* 1: Article Number 86 (2010)）、DANDY（Gourdain et al., "Development of DANDYs, New 3,5-Diaryl-7-Azaindoles Demonstrating Potent DYRK1A Kinase Inhibitory Activity," *J. Med. Chem.* 56(23):9569-9585 (2013)）、および FINDY（Kii et al., "Selective Inhibition of the Kinase DYRK1A by Targeting its Folding Process," *Nat. Commun.* 7:11391 (2016)）、ピラゾリジン-ジオン（Koo et al., "QSAR Analysis of Pyrazolidine-3,5-Diones Derivatives as Dyrk1A Inhibitors," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(8):2324-2328 (2009)；Kim et al., "Putative Therapeutic Agents for the Learning and Memory Deficits of People with Down Syndrome," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16(14):3772-3776 (2006)）、アミノ-キナゾリン（Rosenthal et al., "Potent and Selective Small Molecule Inhibitors of Specific Isoforms of Cdc2-Like Kinases (Clk) and Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinases (Dyrk)," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21(10):3152-3158 (2011)）、メリオリン（Giraud et al., "S

40

50

ynthesis, Protein Kinase Inhibitory Potencies, and In Vitro Antiproliferative Activities of Meridianin Derivatives," J. Med. Chem. 54(13):4474-4489 (2011); Echalier et al., "Meriolins (3-(Pyrimidin-4-yl)-7-Azaindoles): Synthesis, Kinase Inhibitory Activity, Cellular Effects, and Structure of a CDK2/Cyclin A/Meriolin Complex," J. Med. Chem. 51(4):737-751 (2008); および Akue-Gedu et al., "Synthesis and Biological Activities of Aminopyrimidyl-Indoles Structurally Related to Meridianins," Bioorg. Med. Chem. 17(13):4420-4424 (2009)、ピリジンおよびピラジン (Kassis et al., "Synthesis and Biological Evaluation of New 3-(6-hydroxyindol-2-yl)-5-(Phenyl) Pyridine or Pyrazine V-Shaped Molecules as Kinase Inhibitors and Cytotoxic Agents," Eur. J. Med. Chem. 46(11):5416-5434 (2011))、クロメノイドール (Neagoie et al., "Synthesis of Chromeno[3,4-b]indoles as Lamellarin D Analogues: A Novel DYRK1A Inhibitor Class," Eur. J. Med. Chem. 49:379-396 (2012))、11H-インドロ[3,2-c]キノリン-6-カルボン酸、37チアゾロ[5,4-f]キナゾリン (EHT 5372) (Foucourt et al., "Design and Synthesis of Thiazolo[5,4-f]quinazolines as DYRK1A Inhibitors, Part I.," Molecules 19(10):15546-15571 (2014) および Coutadeur et al., "A Novel DYRK1A (Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated Kinase 1A) Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease: Effect on Tau and Amyloid Pathologies In Vitro," J. Neurochem. 133(3):440-451 (2015))、ならびに 5-ヨードツベルシジン (Dirice et al., "Inhibition of DYRK1A Stimulates Human Beta-cell Proliferation," Diabetes 65(6):1660-1671 (2016) および Annes et al., "Adenosine Kinase Inhibition Selectively Promotes Rodent and Porcine Islet  $\beta$ -cell Replication," Proc. Natl. Acad. Sci. 109(10):3915-3920 (2012)) は、様々な程度のキナーゼ選択性を伴う強力な DYRK1A 活性を示した。

10

20

## 【0010】

これらの化合物のほとんどは、DYRK1A の非選択的阻害剤であり、CNS 活性またはアポトーシスなどの薬理的副作用を示し、それにより薬学的開発のためのこれらの治療的有用性および可能性を制限する。この非選択性は、すべてのこれらの DYRK1A 阻害剤が I 型キナーゼ阻害剤であり、高度に保存された ATP 結合ポケットに結合するという事実に起因し得る。

## 【0011】

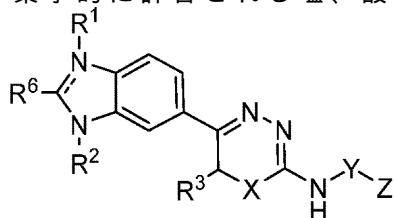
本発明は、当技術分野における欠陥を克服することを目的とする。

30

## 【発明の概要】

## 【0012】

本発明の1つの局面は、以下の構造を有する式 (I) の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物に関する：



40

(I)

式中、

R<sup>1</sup> は任意に存在し；

存在する場合の R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、そのそれぞれの出現時に H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、およびシアノから独立に選択され；

X は、S、SO、および SO<sub>2</sub> から選択され；

n は、1 および 2 から選択される整数であり；

R<sup>3</sup> は、H、D、ハロゲン、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 置換または無置換アルキルから選択され；

50

Yは、結合、および分枝または直鎖のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>置換または無置換アルキルから選択され；  
 Zは、置換または無置換アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル、および複素環、エーテル、アミン、ならびにスルホニルから選択され；  
 R<sup>4</sup>はそのそれぞれの出現時に、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、および-OR<sup>5</sup>から独立に選択され；

R<sup>5</sup>は、HおよびC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

R<sup>6</sup>は任意に存在し、存在する場合、カルボニルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>1</sub>アルキルであり；かつ

は、一重または二重結合であり、

ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がいずれもHであり、nが1であり、R<sup>3</sup>がHであり、XがSであり、かつYがCH<sub>2</sub>である場合、Zはフェニルであり得ない。

10

#### 【0013】

本発明のもう1つの局面は、細胞におけるキナーゼの活性を阻害する方法に関する。この方法は、細胞におけるキナーゼの活性を阻害するのに有効な条件下で、細胞を本発明の式(1)の化合物と接触させる段階を含む。

#### 【0014】

本発明のさらなる局面は、膵細胞集団における細胞増殖を増大させる方法に関する。この方法は、膵細胞集団における細胞増殖を増大させるのに有効な条件下で、膵細胞集団を本発明の式(1)の化合物と接触させる段階を含む。

20

#### 【0015】

本発明のもう1つの局面は、本発明の式(1)の化合物および担体を含む組成物に関する。

#### 【0016】

本発明のさらなる局面は、不十分なインスリン分泌に関連する状態について対象を処置する方法に関する。この方法は、不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態についての処置を必要とする対象に、本発明の化合物または組成物を投与する段階を含む。

#### 【0017】

本発明のさらなる局面は、神経障害について対象を処置する方法に関する。この方法は、神経障害についての処置を必要とする対象に、状態について対象を処置するのに有効な条件下で、本発明の式(1)の化合物を投与する段階を含む。

30

#### 【0018】

強力かつ選択的なDYRK1A阻害剤の発見に向けて努力がなされてきたが、それらのほとんどはまだリード化合物同定の初期にある。

#### 【0019】

本明細書において以下に記載するのは、非常に強力かつ新規クラスのチアジアジン類縁体阻害剤の同定および評価である。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0020】

【図1】図1は、1,3,4-チアジアジン化合物の合成を示す概略図である。市販の2-ヒドロキシベンズイミダゾールの、AlCl<sub>3</sub>存在下、塩化クロロアセチルでのアシル化により、化合物2を収率95%で得た。続いて、-クロロケトン2を、購入または合成した、様々なR基を含むチオセミ-カルバジドと円滑に環化縮合して、所望のチアジアジン類縁体を収率23~90%の範囲で得た。

40

【図2】図2は、1,3,4-チアジアジン化合物4-1および化合物4-2の合成を示す概略図である。図2に概略を示すとおり、化合物4-1および4-2を、塩基性過酸化水素溶液を用いて、対応するシアノ誘導体の部分加水分解により調製した。

【図3】図3は、5-または6-(2-プロモアセチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンの合成を示す概略図である。中間体化合物9-1および9-2を、図3の手順に従って合成した。市販の化合物5をCDIにより環化して、1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(化合物6)を得た。メチルエステルを塩基性条件下で加水分解して遊離カルボン酸

50

を得、これを次いでN,O-ジメチルヒドロキシルアミンとカップリングさせて化合物7を得た。化合物7のワインレブ-ナムケトン合成によりメチルケトン(化合物8)を得た。化合物8のプロム化により中間体化合物9を得た。

【図4】図4は、 $\alpha$ -プロモケトン化合物13の合成を示す概略図である。様々な $\alpha$ -プロモケトン13を、図4のスキームに従い、市販のメチルケトン(化合物12)または合成したメチルケトンのプロム化から合成した。

【図5】図5は、1,3,4-チアジアジン化合物14の合成を示す概略図である。チアジアジン類縁体のベンズイミダゾロン基を、中間体化合物9または13のチオセミカルバジドによる環化縮合による、化合物3合成のための一般手順に従って修飾し、化合物14を得た。

【発明を実施するための形態】

10

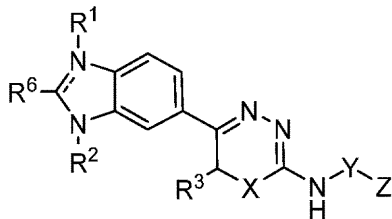
【0021】

発明の詳細な説明

本発明は、キナーゼ阻害剤化合物および組成物ならびにその使用方法に関する。

【0022】

本発明の1つの局面は、以下の構造を有する式(1)の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、酸化物、もしくは溶媒和物に関する：



20

(I)

式中、

R<sup>1</sup>は任意に存在し；

存在する場合のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、そのそれぞれの出現時にH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、ハロゲン、およびシアノから独立に選択され；

Xは、S、SO、およびSO<sub>2</sub>から選択され；

nは、1および2から選択される整数であり；

30

R<sup>3</sup>は、H、D、ハロゲン、およびC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>置換または無置換アルキルから選択され；

Yは、結合、および分枝または直鎖のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>置換または無置換アルキルから選択され；

Zは、置換または無置換アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル、および複素環、エーテル、アミン、ならびにスルホニルから選択され；

R<sup>4</sup>はそのそれぞれの出現時に、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、および-OR<sup>5</sup>から独立に選択され；

R<sup>5</sup>は、HおよびC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

R<sup>6</sup>は任意に存在し、存在する場合、カルボニルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>1</sub>アルキルであり；かつ

==

は、一重または二重結合であり、

40

ただし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がいずれもHであり、nが1であり、R<sup>3</sup>がHであり、XがSであり、かつYがCH<sub>2</sub>である場合、Zはフェニルであり得ない。

【0023】

上記および本明細書の記載の全体で用いられる以下の用語は、特に記載がないかぎり、以下の意味を有すると理解される。本明細書において特に定義されない場合、本明細書において用いられるすべての技術および科学用語は、本技術が属する分野の技術者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【0024】

本明細書において用いられる「ハロゲン」なる用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意味する。

50

## 【 0 0 2 5 】

「アルキル」なる用語は、鎖中に約1～約6個の炭素原子（またはnが炭素原子の数値範囲である、「 $C_n \sim C_n$ 」で示す数の炭素）を有する、直鎖または分枝であり得る脂肪族炭化水素基を意味する。分枝は、メチル、エチル、またはプロピルなどの1つまたは複数の低級アルキル基が、直鎖アルキル鎖に結合していることを意味する。例示的アルキル基には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、および3-ペンチルが含まれる。

## 【 0 0 2 6 】

「シクロアルキル」なる用語は、約3～約7個の炭素原子、または約5～約7個の炭素原子の非芳香族、飽和または不飽和、単環式または多環式環系であって、少なくとも1つの二重結合を含んでもよい環系を意味する。例示的シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロフェニル、アンチ-ビスシクロプロパン、およびシン-トリシクロプロパンが含まれるが、それらに限定されない。

10

## 【 0 0 2 7 】

「アリール」なる用語は、6～約19個の炭素原子、または6～約10個の炭素原子の芳香族単環式または多環式環系を意味し、アリールアルキル基が含まれる。アリール基の環系は置換されていてもよい。本発明の代表的アリール基には、フェニル、ナフチル、アズレニル、フェナントレニル、アントラセニル、フルオレニル、ピレニル、トリフェニレニル、クリセニル、およびナフタセニルなどの基が含まれるが、それらに限定されない。

20

## 【 0 0 2 8 】

「ヘテロアリール」なる用語は、約5～約19個の環原子、または約5～約10個の環原子の芳香族単環式または多環式環系を意味し、ここで環系における1つまたは複数の原子は炭素以外の元素、例えば、窒素、酸素、または硫黄である。多環式環系の場合、その環系が「ヘテロアリール」と定義されるには、環の1つだけが芳香族である必要がある。好ましいヘテロアリールは、約5～6個の環原子を含む。ヘテロアリールの前の接頭辞アザ、オキサ、チア、またはチオは、それぞれ少なくとも1つの窒素、酸素、または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロアリール環における窒素、炭素、または硫黄原子は、任意に酸化されていてもよく；窒素は任意に四級化されていてもよい。代表的なヘテロアリールには、ピリジル、2-オキソ-ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニル、ピロリル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリニル、2-オキソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニル、ベンゾ[1,2,3]トリアジニル、ベンゾ[1,2,4]トリアジニル、4H-クロメニル、インドリジニル、キノリジニル、6aH-チエノ[2,3-d]イミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、チエノ[2,3-b]フラニル、チエノ[2,3-b]ピリジニル、チエノ[3,2-b]ピリジニル、フロ[2,3-b]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル、チエノ[3,2-d]ピリミジニル、フロ[3,2-d]ピリミジニル、チエノ[2,3-b]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジニル、2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル、3,3-ジメチル-2-オキソインドリニル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル、3-オキソ-[1,2,4]

30

40

50

トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-2(3H)-イルなどが含まれる。

【0029】

本明細書において用いられる「複素環」とは、炭素原子ならびに窒素、酸素、および硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子の、安定な3~18員環（ラジカル）を意味する。複素環は単環式または多環式環系であってもよく、これらは縮合、架橋、またはスピロ環系を含んでもよく；複素環における窒素、炭素、または硫黄原子は任意に酸化されていてもよく；窒素原子は任意に四級化されていてもよく；かつ環は部分または完全飽和であってもよい。そのような複素環の例には、アゼピニル、アゾカニル、ピラニル、ジオキサニル、ジチアニル、1,3-ジオキサラニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピロリジニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソペペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、4-ペペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、およびチアモルホリニルスルホンが含まれるが、それらに限定されない。

10

【0030】

さらなる複素環およびヘテロアリアルは、Katritzky et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds, Vol. 1-8, Pergamon Press, N.Y. (1984)に記載されており、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

20

【0031】

「置換または無置換」および「置換されていてもよい」なる語句は、基がその各置換可能な原子で置換基（1つの原子上の複数の置換基を含む）を有してもよく（が、必ずしも有しなくてもよく）、各置換基の同一性は他とは無関係であることを意味する。

【0032】

「置換（された）」なる用語は、指定の原子の通常原子価を超えないことを条件に、指定の原子上の1つまたは複数の水素が示された基から選択されるもので置き換えられていることを意味する。「無置換」の原子は、それらの原子価によって規定される水素原子をすべて有する。置換基がオキソ（すなわち、=O）である場合、原子上の2個の水素が置き換えられる。置換基および/または変数の組み合わせが安定な化合物を生じる場合のみ、そのような組み合わせが許容される。「安定な化合物」とは、反応混合物から有用な純度への単離および有効な治療剤への製剤を生き延びるのに十分強い化合物を意味する。

30

【0033】

「本発明の化合物」および等価の表現は、本明細書に記載の化合物を意味し、その表現は、文脈が許容する場合、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、酸化物、および溶媒和物、例えば、水和物を含む。

【0034】

本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含んでもよく、したがって鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性型を生じてもよい。各キラル中心は、絶対立体化学に関して、(R)-または(S)-と定義してもよい。本発明は、すべてのそのような可能性のある異性体、ならびにラセミ型および光学的に純粋な型を含むその混合物を含むことになる。光学活性な(R)-および(S)-、(-)-および(+)-、または(D)-および(L)-異性体を、キラルシントムもしくはキラル試薬を用いて合成してもよく、または通常技術を用いて分割してもよい。すべての互変異性型も含まれることが意図される。

40

【0035】

当業者であれば理解するであろうとおり、「化合物」の列挙は、その化合物の塩、溶媒和物、酸化物、および包接錯体ならびに任意の立体異性型、またはその化合物の任意のそのような形態の任意の比の混合物を含むことが意図される。したがって、本発明のいくつかの態様に従い、薬学的組成物、処置法、および化合物それ自体の文脈において含まれる

50

、本明細書に記載の化合物は、塩の形態で提供される。

【0036】

「溶媒和物」なる用語は、適切な溶媒の分子が結晶格子内に取り込まれている、固体状態の化合物を指す。治療的投与に適した溶媒は、投与する用量で生理的に耐容される。治療的投与に適した溶媒の例はエタノールおよび水である。水が溶媒である場合、溶媒和物は水和物と呼ぶ。一般に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解し、冷却または逆溶媒の使用により溶媒和物を単離して形成する。溶媒和物を典型的には周囲条件下で乾燥または共沸する。

【0037】

包接錯体は、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. 1:176-177 (1995)に記載されており、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。最もよく使用される包接錯体は、シクロデキストリンとのものであり、すべての天然および合成シクロデキストリン複合体は、本発明によって具体的に包含される。

【0038】

「薬学的に許容される塩」なる用語は、無機酸および塩基ならびに有機酸および塩基を含む、薬学的に許容される非毒性酸または塩基から調製した塩を指す。

【0039】

「薬学的に許容される」なる用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなく、ヒトおよび低級動物の細胞と接触しての使用に適し、妥当な損益比に見合っていることを意味する。

【0040】

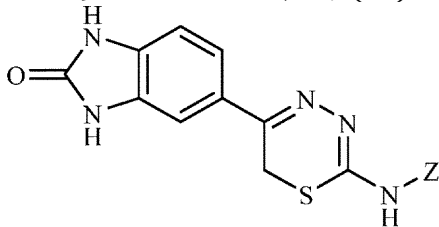
式(1)の化合物の1つの態様において、  
 $R^1$ および $R^2$ はHであり；  
 $X$ はSであり；  
 $N$ は1であり；  
 $R^3$ はHであり；かつ  
 $R^4$ はHである。

【0041】

この態様に従い、 $Z$ は、無置換フェニル環、または、ハロゲン、 $-CF_3$ 、ニトリル、もしくは $-CONH_2$ で置換されたフェニル環であってもよい。 $Z$ はピリジニル、シクロヘキサン、ナフタレン、およびモルホリンから選択されてもよい。 $Y$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、および $-CH(CH_3)CH_2-$ から選択されてもよい。

【0042】

もう1つにおいて、式(1)の化合物は、以下の式(II)の構造を有する：



(II)

【0043】

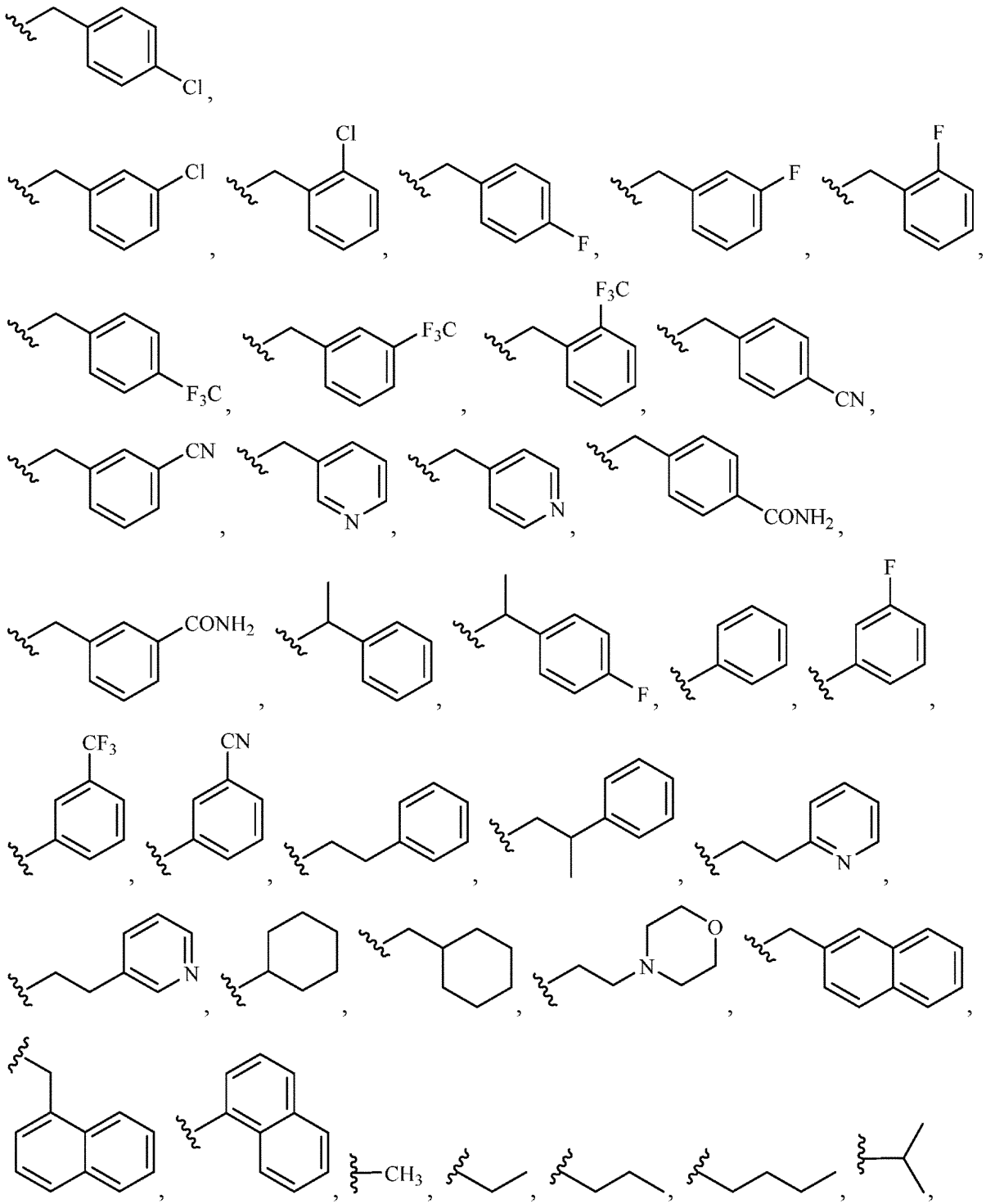
この態様に従い、 $Z$ は、

10

20

30

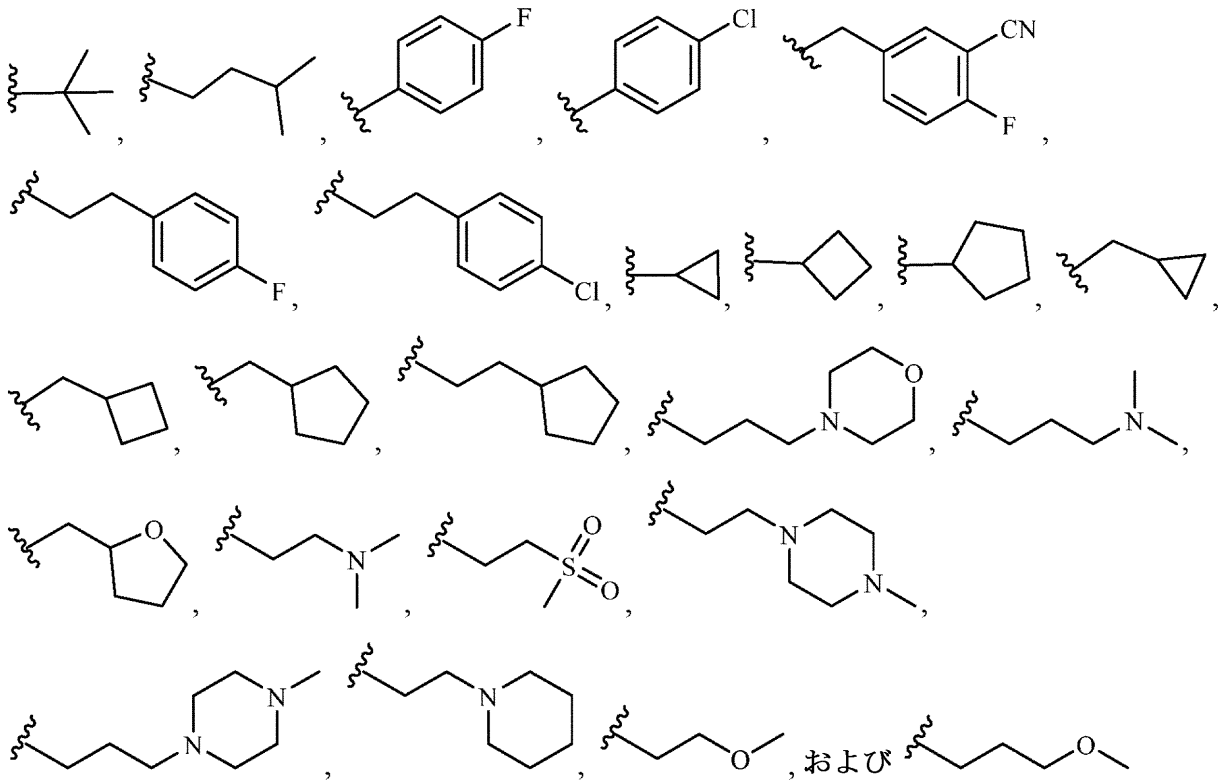
40



10

20

30



10

20

から選択されてもよい。

【0044】

1つの態様において、Zは、無置換フェニル環；ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、ニトリル、または-CONH<sub>2</sub>で置換されたフェニル環；ピリジニル；シクロヘキサン；ナフタレン；およびモルホリンから選択される。

【0045】

本発明のもう1つの局面は、細胞におけるキナーゼの活性を阻害する方法に関する。この方法は、細胞におけるキナーゼの活性を阻害するのに有効な条件下で、細胞を本発明の式(1)の化合物と接触させる段階を含む。

【0046】

1つの態様において、キナーゼは二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ(「DYRK」)である。キナーゼは二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ1A(「DYRK1A」)であってもよい。

【0047】

細胞は哺乳動物細胞であってもよい。哺乳動物細胞には、例えば、マウス、ハムスター、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、およびウマ、サル、イヌ(例えば、イエイヌ)、ネコ、ウサギ、モルモット、およびヒトを含む霊長類からの細胞が含まれる。例えば、細胞はヒト細胞であってもよい。

【0048】

1つの態様において、細胞は膵細胞である。必要であれば、細胞が膵細胞表現型を有するかどうかを判定する方法は当技術分野において公知で、細胞をグルコースと共にインキュベートし、細胞内のインスリン発現が増大または誘導されるかどうかを試験する方法が含まれるが、それに限定されない。他の方法には、細胞特異的転写因子が発現されるかどうかを試験すること、RNA定量的PCRを利用した細胞特異的遺伝子産物の検出、糖尿病マウスにおける候補細胞の移植、および該移植後の生理的応答を続いて試験し、電子顕微鏡で細胞を解析することが含まれる。

【0049】

もう1つの態様において、細胞は癌細胞である。

【0050】

さらにもう1つの態様において、細胞は神経細胞である。

30

40

50

## 【 0 0 5 1 】

本発明の方法を、エキスピボまたはインピボで実施してもよい。エキスピボで実施する場合、細胞集団を、1つの態様に従い、臍から細胞を得、細胞を哺乳動物細胞、特にヒト細胞のインピト口またはエキスピボ培養に適した液体培地中で培養することにより提供してもよい。例えば、適切かつ非限定的培地は、InvitrogenのRPMI1640などの、市販の培地に基づいてもよいが、それに限定されない。

## 【 0 0 5 2 】

本発明のさらなる局面は、臍細胞集団における細胞増殖を増大させる方法に関する。この方法は、臍細胞集団における細胞増殖を増大させるのに有効な条件下で、臍細胞集団を本発明の化合物（すなわち、式（1）の化合物）と接触させる段階を含む。

10

## 【 0 0 5 3 】

1つの態様において、接触させる段階は、化合物を含む組成物（すなわち、単一の組成物）を用いて実施する。

## 【 0 0 5 4 】

方法は、臍細胞集団を、トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGF $\beta$ ）スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤と接触させる段階をさらに含んでもよい。この態様に従い、方法を、化合物およびTGF $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤を含む組成物を用いて実施してもよい。もう1つの態様において、式（1）の化合物およびTGF $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤を別々に、臍細胞集団と同時にまたは連続して接触させる。

20

## 【 0 0 5 5 】

TGF $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤には、受容体のBMPファミリーのアクチビンおよびインヒビン受容体、GDF11受容体ならびに関連受容体の小分子および他の（例えば、中和モノクローナル抗体、合成/組換えペプチド阻害剤、およびsiRNA）阻害剤が含まれる。

## 【 0 0 5 6 】

TGF $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤は、当技術分野において公知でもあり、SB431542、SB505124、A-83-01、デコリン、可溶性TGF $\beta$ 受容体、レルデリムマブ、メテリムマブ、AP-12009、フォリスタチン、FLRG、GAST-1、GDF8プロペプチド、MYO-029、ノギン、コーディン、Cer/Dan、エクトジン、およびスクレロスチンが含まれるが、それらに限定されない（Tsuchida et al., "Inhibitors of the TGF-beta Superfamily and their Clinical Applications," *Mini Rev. Med. Chem.* 6(11):1255-61 (2006)を参照されたく、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる）。

30

## 【 0 0 5 7 】

TGF $\beta$ シグナル伝達の他の阻害剤には、2-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,5ナフトチリジン；[3-(ピリジン-2-イル)-4-(4-キノイル)]-1H-ピラゾール；3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(4-キノリル)-1-フェニルチオカルバモイル-1H-ピラゾール；SB-431542；SM16；SB-505124；および2-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,5ナフトチリジン（ALK5阻害剤II）が含まれるが、それらに限定されない（米国特許第8,298,825号を参照されたく、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる）。

40

## 【 0 0 5 8 】

TGF $\beta$ シグナル伝達の阻害剤は、Callahan et al., *J. Med. Chem.* 45:999-1001 (2002)；Sawyer et al., *J. Med. Chem.* 46:3953-3956 (2003)；Gellibert et al., *J. Med. Chem.* 47:4494-4506 (2004)；Tojo et al., *Cancer Sci.* 96:791-800 (2005)；Valdimarsdottir et al., *APMIS* 113:773-389 (2005)；Petersen et al., *Kidney International* 73:705-715 (2008)；Yingling et al., *Nature Rev. Drug Disc.* 3:1011-1022 (2004)；Byfield et al., *Mol. Pharmacol.* 65:744-752 (2004)；Dumont et al., *Cancer Cell* 3:531-536 (2003)；PCT公開第W02002/094833号；PCT公開第W02004/026865号；PCT公開第W02004/067530号；PCT公開第W02009/032667号；PCT公開第W02004/013135号；PCT公開第W02003/0

50

97639号；PCT公開第WO2007/048857号；PCT公開第WO2007/018818号；PCT公開第WO2006/018967号；PCT公開第WO2005/039570号；PCT公開第WO2000/031135号；PCT公開第WO1999/058128号；米国特許第6,509,318号；米国特許第6,090,383号；米国特許第6,419,928号；米国特許第9,927,738号；米国特許第7,223,766号；米国特許第6,476,031号；米国特許第6,419,928号；米国特許第7,030,125号；米国特許第6,943,191号；米国特許出願公開第2005/0245520号；米国特許出願公開第2004/0147574号；米国特許出願公開第2007/0066632号；米国特許出願公開第2003/0028905号；米国特許出願公開第2005/0032835号；米国特許出願公開第2008/0108656号；米国特許出願公開第2004/015781号；米国特許出願公開第2004/0204431号；米国特許出願公開第2006/0003929号；米国特許出願公開第2007/0155722号；米国特許出願公開第2004/0138188号および米国特許出願公開第2009/0036382号に記載されており、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

10

## 【0059】

TGF-シグナル伝達の例示的阻害剤には、AP-12009 (TGF-受容体II型アンチセンスオリゴヌクレオチド)、レルデリムマブ (CAT 152、TGF-受容体II型に対する抗体) GC-1008 (ヒトTGF-のすべてのイソ型に対する抗体)、ID11 (マウスTGF-のすべてのイソ型に対する抗体)、可溶性TGF-、可溶性TGF-受容体II型、ジヒドロピロロイミダゾール類縁体 (例えば、SKF-104365)、トリアリールイミダゾール類縁体 (例えば、SB-202620 (4-(4-(4-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸) およびSB-203580 (4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール)、RL-0061425、1,5-ナフチリジンアミノチアゾールおよびピラゾール誘導体 (例えば、4-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-2-アミンおよび2-[3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,5-ナフチリジン)、SB-431542 (4-(5-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-4-ピリジン-2-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-ベンズアミド)、GW788388 (4-(4-(3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド)、A-83-01 (3-(6-メチル-2-ピリジニル)-N-フェニル-4-(4-キノリニル)-1H-ピラゾール-1-カルボチオアミド)、デコリン、レフティー1、レフティー2、フォリスタチン、ノギン、コーディン、ケルベロス、グレムリン、インヒピン、BIO (6-プロモ-インディルピン-3'-オキシム)、Smadタンパク質 (例えば、Smad6、Smad7)、およびシスタチンCが含まれるが、それらに限定されない。

20

30

## 【0060】

TGF-シグナル伝達の阻害剤には、TGF-受容体I型を阻害する分子も含まれる。TGF-受容体I型の阻害剤には、可溶性TGF-受容体I型；AP-11014 (TGF-受容体I型アンチセンスオリゴヌクレオチド)；メテリムマブ (CAT 152、TGF-受容体I型抗体)；LY550410；LY580276 (3-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール)；LY364947 (4-[3-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-キノリン)；LY2109761；LY573636 (N-((5-プロモ-2-チエニル)スルホニル)-2,4-ジクロロベンズアミド)；SB-505124 (2-(5-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-2-tert-ブチル-3H-イミダゾール-4-イル)-6-メチルピリジン)；SD-208 (2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[4-ピリジル]アミノ]プテリジン)；SD-093；KI2689；SM16；FKBP12タンパク質；および3-(4-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-7-イルオキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンが含まれるが、それらに限定されない。

40

## 【0061】

TGF-受容体I型の阻害剤は、Byfield and Roberts, Trends Cell Biol. 14:107-111 (2004)；Sawyer et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:3581-3584 (2004)；Sawyer et al., J. Med. Chem. 46:3953-3956 (2003)；Byfield et al., Mol. Pharmacol. 65:744-752 (2004)；Gellibert et al., J. Med. Chem. 47:4494-4506 (2004)；Yingling et al., Nature Rev. Drug Disc. 3:1011-1022 (2004)；Dumont et al., Cancer Cell 3:531-536 (2003)；Tojo et al., Cancer Sci. 96:791-800 (2005)；PCT公開第WO2004/026871号；PCT公開第WO2004/021989号；PCT公開第WO2004/026307号；PCT公開第WO2000/012497号；米国

50

特許第5,731,424号；米国特許第5,731,144号；米国特許第7,151,169号；米国特許出願公開第2004/00038856号および米国特許出願公開第2005/0245508号に記載されており、これらはすべてその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0062】

1つの態様において、TGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤には、TGF スーパーファミリーリガンド、受容体、および/もしくは下流シグナル伝達分子（例えば、SMAD）または核内標的（例えば、クロマチン修飾複合体および転写因子）を妨害する化合物が含まれる。

【0063】

1つの態様において、TGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤は、例えば、TGF リガンドを中和する抗血清であってもよい。 10

【0064】

もう1つの態様において、TGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤は、TGF / TGF 受容体結合、アクチビンまたはインヒビン/アクチビン受容体結合、および骨形成タンパク質（BMP）/BMP受容体結合の阻害剤からなる群より選択される。

【0065】

特定の態様において、TGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤は、LY364947 およびGW788388からなる群より選択されるTGF /TGF 受容体結合の阻害剤である。

【0066】

もう1つの特定の態様において、TGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤は、SB431542およびALK5阻害剤IIからなる群より選択されるアクチビンまたはインヒビン/アクチビン受容体結合の阻害剤である。アクチビンまたはインヒビン/アクチビン受容体結合のさらなる例示的阻害剤は、SB-505124、BYM388、フォリスタチン、フォリスタチン関連タンパク質（FSRP）、フォリスタチンドメイン（すなわち、Fs2、Fs12、Fs123）、A-83-01、Cripto、GW788388、BAMBI、およびソタテルセプトからなる群より選択されてもよい（Byfield et al., "SB-505124 is a Selective Inhibitor of Transforming Growth Factor-Beta Type I Receptors ALK4, ALK5, and ALK7," *Mol. Pharmacol.* 65(3):744-52 (2004) ; Lach-Trifilieff et al., "An Antibody Blocking Activin Type II Receptors Induces Strong Skeletal Muscle Hypertrophy and Protects from Atrophy," *Mol. Cell. Biol.* 34(4):606-18 (2014) ; Zhang et al., "Inhibition of Activin Signaling Induces Pancreatic Epithelial Cell Expansion and Diminishes Terminal Differentiation of Pancreatic  $\beta$ -Cells," *Diabetes* 53(8):2024-33 (2004) ; Harrington et al., "Structural Basis for the Inhibition of Activin Signaling by Follistatin," *EMBO J.* 25(5):1035-45 (2006) ; Tojo et al., "The ALK-5 Inhibitor A-83-01 Inhibits Smad Signaling and Epithelial-to-Mesenchymal Transition by Transforming Growth Factor-Beta," *Cancer Sci.* 96(11):790-800 (2005) ; Yan et al., "Human BAMBI Cooperates with Smad7 to Inhibit Transforming Growth Factor-Beta Signaling," *J. Biol. Chem.* 284(44):30097-104 (2009) ; Tan et al., "Targeted Inhibition of Activin Receptor-Like Kinase 5 Signaling Attenuates Cardiac Dysfunction Following Myocardial Infarction," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 298(5):H1415-25 (2010) ; およびGokoffski et al., "Activin and GDF11 Collaborate in Feedback Control of Neuroepithelial Stem Cell Proliferation and Fate," *Develop.* 138(19):4131-42 (2011)を参照されたく、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。 20 30 40

【0067】

もう1つの特定の態様において、TGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤は、BMP/BMP受容体結合の阻害剤である。BMP/BMP受容体結合の例示的阻害剤はLDN193189である。さらなる例示的BMP阻害剤は、ノギン、スクレロスチン、コーディン、CTGF、フォリスタチン、グレムリン、インヒビン、DMH1、DMH2、ドルソモルフィン、K02288、LDN212854、DM 3189、BMP-3、およびBAMBIからなる群より選択されてもよい（WO 2014018691 A1およびMohedas et al., "Development of an ALK2-Biased BMP Type I Receptor Kinase In 50

hibitor," ACS Chem. Biol. 8(6):1291-302 (2013); Yan et al., "Human BAMBI Cooperates with Smad7 to Inhibit Transforming Growth Factor-Beta Signaling," J. Biol. Chem. 284(44):30097-104 (2009)を参照されたく、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)。

【 0 0 6 8 】

もう一つの態様に従い、TGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤はSMADシグナル伝達経路阻害剤である。例示的SMADシグナル伝達経路阻害剤は、SMAD3 siRNA、SMAD 2/3 siRNA、PD169316、SB203580、SB202474、Smad3の特異的阻害剤(SIS3)、HSc025、およびSB525334を含む群より選択されてもよいが、それらに限定されない(Qureshi et al., "Smad Signaling Pathway is a Pivotal Component of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-3 Regulation by Transforming Growth Factor Beta in Human Chondrocytes," BBA Mol. Cell Res. 1783(9):1605-12 (2008); Hasegawa et al., "A Novel Inhibitor of Smad-Dependent Transcriptional Activation Suppresses Tissue Fibrosis in Mouse Models of Systemic Sclerosis, Arthritis Rheum. 60(11):3465-75 (2009); および Ramdas et al., "Canonical Transforming Growth Factor- Signaling Regulates Disintegrin Metalloprotease Expression in Experimental Renal Fibrosis via miR-29," Am. J. Pathol. 183(6):1885-96 (2013)を参照されたく、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)。

【 0 0 6 9 】

さらなる例示的SMADシグナル伝達経路阻害剤には、miR-100、LDN 193189、SMAD-結合ペプチドアプタマー(例えば、Trx-FoxH1、Trx-Le1、Trx-CBP、Trx-SARA)、ピルフェニドン、およびLDN193189が含まれるが、それらに限定されない(Fu et al., "MicroRNA-100 Inhibits Bone Morphogenetic Protein-Induced Osteoblast Differentiation by Targeting Smad," Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 20(18):3911-19 (2016); Boergermann et al., "Dorsomorphin and LDN-193189 Inhibit BMP-Mediated Smad, p38 and Akt signaling in C2C12 Cells," Int. J. Biochem. Cell Biol. 42(11):1802-7 (2010); Cui et al., "Selective Inhibition of TGF-Responsive Genes by Smad-Interacting Peptide Aptamers from FoxH1, Lef1 and CBP," Oncogene 24:3864-74 (2005); Zhao et al., "Inhibition of Transforming Growth Factor-Beta1-Induced Signaling and Epithelial-to-Mesenchymal Transition by the Smad-Binding Peptide Aptamer Trx-SARA," Mol. Biol. Cell 17:3819-31 (2006); Li et al., "Oral Pirfenidone Protects Against Fibrosis by Inhibiting Fibroblast Proliferation and TGF- Signaling in a Murine Colitis Model," Biochem. Pharmacol. 117:57-67 (2016); および Cook et al., "BMP Signaling Balances Murine Myeloid Potential Through SMAD-Independent p38MAPK and NOTCH Pathways," Blood 124(3):393-402 (2014)を参照されたく、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)。

【 0 0 7 0 】

もう一つの特定の態様において、TGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤は、トライソラクス複合体の阻害剤である。例示的トライソラクス複合体阻害剤には、WDR5-103、MI-1、MI-2、MI-2-2、MLS001171971-01、ML227、MCP-1、RBB5 siRNA、およびMLL1 siRNAが含まれるが、それらに限定されない(Senisterra et al., "Small-Molecule Inhibition of MLL Activity by Disruption of its Interaction with WDR5," Biochem. J. 449(1):151-9 (2013); Cierpicki et al., "Challenges and Opportunities in Targeting the Menin-MLL Interaction," Future Med. Chem. 6(4):447-62 (2014); Lee et al., "Roles of DPY30 in the Proliferation and Motility of Gastric Cancer Cells," PLOS One 10(7):e0131863 (2015); および Zhou et al., "Combined Modulation of Polycomb and Trithorax Genes Rejuvenates Cell Replication," J. Clin. Invest. 123(11):4849-4858 (2013)を参照されたく、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)。

【 0 0 7 1 】

もう一つの態様において、TGF $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤はポリコーム抑制複合体2(「PRC2」)の阻害剤である。例示的PRC2阻害剤には、GSK926、EPZ005687、GSK126、GSK343、E11、UNC1999、EPZ6438、コンステレーション化合物3(Constellation Compound 3)、EZH2 siRNA、および3-デアザネプラノシンAが含まれる(Verma et al., "Identification of Potent, Selective, Cell-Active Inhibitors of the Histone Lysine Methyltransferase EZH2," ACS Med. Chem. Lett. 3:1091-6 (2012); Xu et al., "Targeting EZH2 and PRC2 Dependence as Novel Anticancer Therapy," Exp. Hematol. 43:698-712 (2015); Knutson et al., "A Selective Inhibitor of EZH2 Blocks H3K27 Methylation and Kills Mutant Lymphoma Cells," Nat. Chem. Biol. 8:890-6 (2012); Qi et al., "Selective Inhibition of Ezh2 by a Small Molecule Inhibitor Blocks Tumor Cells Proliferation," Proc. Natl Acad. Sci. USA 109:21360-65 (2012); McCabe et al., "EZH2 Inhibition as a Therapeutic Strategy for Lymphoma with EZH2-Activating Mutations," Nature 492:108-12 (2012); Nasveschuk et al., "Discovery and Optimization of Tetramethylpiperidiny1 Benzamides as Inhibitors of EZH2," ACS Med. Chem. Lett. 5:378-83 (2014); Brooun et al., "Polycomb Repressive Complex 2 Structure with Inhibitor Reveals a Mechanism of Activation and Drug Resistance," Nature Comm. 7:11384 (2016); Fiskus et al., "Histone Deacetylase Inhibitors Deplete Enhancer of Zeste 2 and Associated Polycomb Repressive Complex 2 Proteins in Human Acute Leukemia Cells," Mol. Cancer Ther. 5(12):3096-104 (2006); およびFiskus et al., "Combined Epigenetic Therapy with the Histone Methyltransferase EZH2 Inhibitor 3-Deazaneplanocin A and the Histone Deacetylase Inhibitor Panobinostat Against Human AML Cells," Blood 114(13):2733-43 (2009)を参照されたく、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)。

10

20

30

40

50

## 【0072】

1つの態様に従い、「臍細胞」は一次ヒト臍細胞である。

## 【0073】

本発明のこの方法および他の方法を実施する1つの態様において、接触させる段階は細胞死またはDNA損傷を誘導しない。さらに、接触させる段階は細胞分化を誘導し、グルコース刺激インスリン分泌を増大させ得る。

## 【0074】

もう一つの態様において、方法を実施して、細胞生存を増強する。例えば、方法を実施して、非処置細胞集団に比べて、処置細胞集団の細胞生存を増強してもよい。または、方法を実施して、非処置細胞集団に比べて、処置細胞集団の細胞死またはアポトーシスを低減させてもよい。

## 【0075】

本発明のさらなる局面は、本発明の第1の局面の化合物および担体を含む組成物に関する。

## 【0076】

1つの態様において、組成物は、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF $\beta$ )スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤をさらに含んでもよい。

## 【0077】

担体は薬学的に許容される担体であってもよい。

## 【0078】

本発明の化合物(すなわち、式(1)の化合物)を原料化学物質として投与することもできるが、これらを薬学的組成物として提供することが好ましい。本発明の態様に従い、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、1つまたは複数のその薬学的担体および任意に1つまたは複数の他の治療成分と共に含む、薬学的組成物を提供する。

## 【0079】

担体は、製剤の他の成分と適合性であり、その受容者に対して有害でないという意味で

「許容され」なければならない。さらに、その塩も含む「化合物」なる用語に関する本明細書における記載にもかかわらず、独立請求項において化合物またはその薬学的に許容される塩に言及する場合、「化合物」を詳述する独立請求項はその塩にも言及すると理解され、独立請求項において塩について明白な言及がない場合でも、そのような化合物に言及するその独立請求項に従属する請求項は化合物の薬学的に許容される塩も含むことが理解される。

**【0080】**

製剤には、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、および関節内を含む）、直腸および局所（経皮、口腔、舌下、および眼内を含む）投与に適した製剤が含まれる。最も適切な経路は、受容者の状態および障害に依存し得る。製剤は単位剤形で都合よく提供してもよく、薬学の技術分野において周知の任意の方法によって調製してもよい。そのような方法は、式（1）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（「活性成分」）を、1つまたは複数の補助的成分を構成する担体と混合する段階を含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体もしくは微粉化固体担体または両方と均質かつ密接に混合し、次いで必要があれば、生成物を所望の製剤に形成することにより調製する。

10

**【0081】**

経口投与に適した製剤は、それぞれ所定量の活性成分を含むカプセル剤、カシェ剤、もしくは錠剤などの分離した単位として；散剤もしくは顆粒剤として；水性液体もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として；または水中油液体乳剤もしくは油中水液体乳剤として提供してもよい。活性成分はポーラス剤、舐剤、またはペースト剤として提供してもよい。

20

**【0082】**

錠剤は、任意に1つまたは複数の補助成分と共に、圧縮または成形することにより作製してもよい。圧縮錠は、適切な機械中、任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤または分散剤と混合した、粉末または顆粒などの流動性形態の活性成分を圧縮することにより調製してもよい。成形錠は、適切な機械中、不活性液体希釈剤で湿らせた、粉末化合物の混合物を成形することにより作製してもよい。錠剤は、任意にコーティングしても、または刻み目を入れてもよく、その中の活性成分の持続、遅延または制御放出を提供するために製剤してもよい。

30

**【0083】**

薬学的組成物は「薬学的に許容される不活性担体」を含んでもよく、この表現は1つまたは複数の不活性賦形剤を含むことが意図され、これらには、例えば、デンプン、ポリオール、造粒剤、微結晶セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが含まれるが、それらに限定されない。望まれる場合、開示する組成物の錠剤用量を標準の水性または非水性技術によってコーティングしてもよい。「薬学的に許容される担体」は制御放出手段も包含する。

**【0084】**

薬学的組成物は、任意に他の治療成分、固結防止剤、保存剤、甘味剤、着色剤、着香剤、乾燥剤、可塑剤、色素などを含んでもよい。いかなるそのような任意の成分も、製剤の安定性を確保するために、式（1）の化合物と適合性でなければならない。組成物は、例えば、ラクトース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、トレハロース、スクロース、マルトース、ラフィノース、マルチトール、メレチトース、スタキオース、ラクチトール、パラチニット、デンプン、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトールなど、およびその水和物、アミノ酸、例えばアラニン、グリシンおよびベタイン、ならびにペプチドおよびタンパク質、例えばアルブミンを含む、他の添加物を適宜含んでもよい。

40

**【0085】**

薬学的に許容される担体および薬学的に許容される不活性担体ならびに前述の追加の成分として使用するための賦形剤の例には、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、抗菌剤、およびコーティング剤が含まれるが、それらに限定されない。

**【0086】**

50

成人のための用量範囲は変動するが、一般には経口で約0.005mg～10g/日であり得る。錠剤または分離した単位で提供される他の提示形態は、そのような用量で、またはその倍数として、例えば、5mg～500mg、または約10mg～200mgを含む単位で有効な、式(1)の化合物の量を都合よく含んでもよい。患者に投与する化合物の正確な量は、主治医の責任であろう。しかし、用いる用量は、患者の年齢および性別、処置中の正確な障害、およびその重症度を含む、いくつかの因子に依存することになる。

【0087】

用量単位(例えば、経口用量単位)は、例えば、1～30mg、1～40mg、1～100mg、1～300mg、1～500mg、2～500mg、3～100mg、5～20mg、5～100mg(例えば、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg)の本明細書に記載の化合物を含み得る。

10

【0088】

薬学的組成物およびそれらの製剤についてのさらなる情報は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, 2000に記載されており、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0089】

薬剤を、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、腹腔内注射、局所、舌下、関節内(関節の中)、皮内、口腔、眼(眼内を含む)、鼻内(カニューレの使用を含む)、または他の経路により投与することができる。薬剤を、例えば、所定量の活性成分を含む錠剤またはカシェ剤、ゲル剤、ペレット、ペースト剤、シロップ剤、ポーラス剤、舐剤、スラリー、カプセル剤、散剤、顆粒剤として、水性液体もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、水中油液体乳剤もしくは油中水液体乳剤として、ミセル製剤により(例えば、PCT公開第WO97/11682号を参照されたく、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)リポソーム製剤により(例えば、欧州特許第736299号、PCT公開第WO99/59550号、およびPCT公開第WO97/13500号を参照されたく、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)、PCT公開第WO03/094886号(これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)に記載の製剤により、またはいくつかの他の形態で経口投与することができる。薬剤は、経皮投与(すなわち、レザパー型もしくはマトリックス型パッチ、マイクロニードル、サーマルポレーション、皮下針、イオン泳動、エレクトロポレーション、超音波、もしくはソノフォレーシスの他の形態、ジェット注射、または任意の前述の方法の組み合わせによる(Prausnitz et al. Nature Reviews Drug Discovery 3:115 (2004)、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)することもある。薬剤は、局所投与することもできる。

20

30

【0090】

薬剤は、坐剤の形態で、または他の腔もしくは直腸手段によって投与することもできる。薬剤は、PCT公開第WO90/07923号(その全体が参照により本明細書に組み入れられる)に記載の経膜製剤で投与することもできる。薬剤は、米国特許第6,485,706号(その全体が参照により本明細書に組み入れられる)に記載の脱水粒子により非侵襲的に投与することもできる。薬剤は、PCT公開第WO02/49621号(その全体が参照により本明細書に組み入れられる)に記載の腸溶コーティング薬物製剤で投与することもできる。薬剤は、米国特許第5,179,079号(その全体が参照により本明細書に組み入れられる)に記載の製剤を用いて鼻内投与することもできる。非経口注射に適した製剤はPCT公開第WO00/62759号に記載されており、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。薬剤は、米国特許出願公開第2003/0206939号およびPCT公開第WO00/06108号(その全体が参照により本明細書に組み入れられる)に記載のカゼイン製剤を用いて投与することもできる。薬剤は、米国特許出願公開第20020034536号(その全体が参照により本明細書に組み入れられる)に記載の粒子製剤を用いて投与することもできる。

40

【0091】

50

薬剤は、単独または他の適切な構成要素との組み合わせで、気管内注入（注射器による肺への液剤の送達）、リポソームの気管内送達、通気（注射器または任意の他の同様のデバイスによる肺への粉末薬剤の投与）、およびエアロゾル吸入を含むが、それらに限定されない、いくつかの技術を用いて、肺経路により投与することもできる。エアロゾル（例えば、ジェットまたは超音波ネブライザー、定量噴霧式吸入器（「MDI」）、および乾燥粉末吸入器（「DPI」））も、鼻内適用において用いることができる。エアロゾル薬剤は、気体媒質中の固体材料および液滴の安定な分散系または懸濁系であり、ヒドロフルオロアルカン（HFA、すなわち、HFA-134aおよびHFA-227、またはその混合物）、ジクロロジフルオロメタン（またはPropellant 11、12、および/または114などの他のクロロフルオロカーボン噴射剤）、プロパン、窒素などの、加圧許容性噴射剤中に加えることができる。肺薬剤は、脂肪酸、および糖類、キレート化剤、酵素阻害剤（例えば、プロテアーゼ阻害剤）、補助剤（例えば、グリココール酸塩、サーファクチン、スパン85、およびナファモスタット）、保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウムまたはクロロブタノール）、およびエタノール（通常は最大5重量%であるが、もしかすると最大20重量%）などの、透過促進剤を含んでもよい。エタノールは、定量バルブの機能を改善することができ、いくつかの場合には、分散系の安定性も改善するため、エアロゾル組成物中によく含まれる。

10

20

30

40

50

#### 【0092】

肺薬剤は、胆汁酸塩ならびに米国特許第6,524,557号およびその中の参照文献（その全体が参照により本明細書に組み入れられる）に記載のものが含まれるが、それらに限定されない、界面活性剤を含んでもよい。米国特許第6,524,557号に記載の界面活性剤、例えば、 $C_8 \sim C_{16}$ 脂肪酸塩、胆汁酸塩、リン脂質、またはアルキル糖は、そのいくつかは報告によると薬剤中の化合物の吸収を増強するため、好都合である。

#### 【0093】

本発明において同様に適切なものは、適切な担体と混合し、乾燥粉末吸入器に関連しての使用に適合させた、治療的有効量の活性化化合物を含む乾燥粉末薬剤である。乾燥粉末薬剤に加えることができる吸収促進剤には、米国特許第6,632,456号に記載のものが含まれ、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。PCT公開第W002/080884号（その全体が参照により本明細書に組み入れられる）は、粉末の表面改変の方法を記載している。エアロゾル薬剤には、米国特許第5,230,884号および第5,292,499号；PCT公開第W0017/8694号および01/78696号；ならびに米国特許出願公開第2003/019437号、第2003/0165436号；ならびにPCT公開第W096/40089号（植物油を含む）に記載のものが含まれてもよく、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。吸入に適した持続放出薬剤は、米国特許出願公開第2001/0036481号、第2003/0232019号、および第2004/0018243号ならびにPCT公開第W001/13891号、02/067902号、03/072080号、および03/079885号に記載されており、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0094】

微粒子を含む肺薬剤は、PCT公開第W003/015750号、米国特許出願公開第2003/0008013号、およびPCT公開第W000/00176号に記載されており、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。安定なガラス状態の粉末を含む肺薬剤は、米国特許出願公開第2002/0141945号および米国特許第6,309,671号に記載されており、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。他のエアロゾル薬剤は、欧州特許第1338272号、PCT公開第W090/09781号、米国特許第5,348,730号および第6,436,367号、PCT公開第W091/04011号、ならびに米国特許第6,294,153号および第6,290,987号に記載されており、これらはエアロゾルまたは他の手段により投与し得るリポソーム系薬剤を記載し、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【0095】

吸入のための粉末薬剤は、米国特許出願公開第2003/0053960後およびPCT公開第W001/60341号に記載されており、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。薬剤は米国特許出願公開第2001/0038824号に記載のとおり鼻内投与することができ、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

## 【0096】

緩衝化食塩水および類似の媒体中の薬剤の溶液を、ネブライザー中でエアロゾルを生成するために一般に用いる。単純なネブライザーはベルヌーイの原理で機能し、空気または酸素蒸気を用いて噴霧粒子を生成する。より複雑なネブライザーは超音波を用いて噴霧粒子を生成する。いずれのタイプも当技術分野において周知で、Sprowls' American PharmacyおよびRemington's The Science and Practice of Pharmacyなどの薬学の標準の教科書に記載されている。

## 【0097】

エアロゾルを生成するための他のデバイスは、圧縮ガス、通常はヒドロフルオロカーボンおよびクロロフルオロカーボンを使用し、これらを薬剤および任意の必要な賦形剤と加圧容器内で混合する。これらのデバイスは同様に、SprowlsおよびRemingtonなどの標準の教科書に記載されている。

10

## 【0098】

薬剤をリポソームに組み込んで半減期を改善することができる。薬剤をポリエチレングリコール（「PEG」）鎖に結合することもできる。ペグ化の方法およびPEG結合体（すなわち、PEG系ヒドロゲル、PEG修飾リポソーム）を含むさらなる製剤は、Harris and Chess, Nature Reviews Drug Discovery 2:214-221（その全体が参照により本明細書に組み入れられる）およびその中の参照文献において見出すことができる。薬剤を、ナノコクリエートまたはコクリエート送達媒体（BioDelivery Sciences International）により投与することができる。薬剤は、米国特許第5,204,108号（その全体が参照により本明細書に組み入れられる）に記載のものなどの製剤を用いて、経粘膜（すなわち、腔、眼または鼻などの粘膜表面を介して）送達することができる。薬剤を、PCT公開第W088/01165（その全体が参照により本明細書に組み入れられる）に記載のようなマイクロカプセルに製剤することができる。薬剤を、米国特許出願公開第2002/0055496号、PCT公開第W000/47203号、および米国特許第6,495,120号（その全体が参照により本明細書に組み入れられる）に記載の製剤を用いて、口腔内投与することができる。薬剤を、PCT公開第W001/91728号（その全体が参照により本明細書に組み入れられる）に記載のナノエマルジョン製剤を用いて送達することができる。

20

## 【0099】

本発明のもう1つの局面は、不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態について対象を処置する方法に関する。この方法は、不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態についての処置を必要とする対象に、本発明の化合物または組成物を投与する段階を含む。

30

## 【0100】

1つの態様において、本発明の処置法を、対象における膵細胞量を増加させるのに有効な条件下で実施して、対象の不十分なレベルのインスリン分泌を処置する。

## 【0101】

1つの態様において、化合物または組成物をTGFスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤と共に、または同時に投与してもよい。

## 【0102】

本明細書において用いられる、不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態は、不十分なインスリン分泌に関連する状態を有する対象が高血糖になるような、正常な血糖値を維持するのに必要とされるよりも低いインスリン血漿レベルを対象が生じる状態を意味する。そのような状態において、罹患した対象の膵細胞は、正常な血中グルコース濃度の存在（すなわち、正常血糖）を維持するのに不十分なレベルのインスリンを分泌する。

40

## 【0103】

1つの態様に従い、不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態の1つはインスリン抵抗性である。インスリン抵抗性は、対象の細胞がインスリンのグルコース低下効果に対する感受性が低くなる状態である。筋肉および脂肪細胞におけるインスリン抵抗性は、グルコース取り込み（したがって、グリコーゲンおよびトリグリセリドとしてのグルコース

50

の局所貯蔵)を低下させるが、肝細胞におけるインスリン抵抗性は、グリコーゲン合成および貯蔵の低減ならびにグルコース産生および血中への放出の抑制失敗を引き起こす。インスリン抵抗性は通常は、インスリンのグルコース低下効果の低減を指す。しかし、インスリンの他の機能も影響を受け得る。例えば、脂肪細胞におけるインスリン抵抗性は、脂質に対するインスリンの正常な効果を低減させ、循環脂質の取り込み低減および貯蔵トリグリセリドの加水分解増大を引き起こす。これらの細胞における貯蔵脂質の動員増大は、血漿中の遊離脂肪酸を上昇させる。血中脂肪酸濃度上昇、筋肉のグルコース取り込み低減、および肝グルコース産生増大はすべて、血糖値の上昇に貢献する。インスリン抵抗性が存在する場合、膵臓によってより多くのインスリンが分泌される必要がある。この代償的増大が起こらなければ、血中グルコース濃度は上昇し、II型糖尿病が起こる。

10

**【0104】**

もう1つの態様に従い、不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態の1つは糖尿病である。糖尿病は、I型(T1D)およびII型(T2D)の、2つの大きい疾患の型に分けることができる。「糖尿病」なる用語は本明細書において、I型糖尿病(T1D)、II型糖尿病(T2D)、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成人発症型糖尿病(MODY)、嚢胞性線維症関連の糖尿病、血色素症関連の糖尿病、薬物性糖尿病(例えば、ステロイド糖尿病)、および単一遺伝子糖尿病のいくつかの形態を含む、患者が高い血糖値を有する代謝疾患群も指す。

**【0105】**

したがって、1つの態様において、対象はI型糖尿病(T1D)、II型糖尿病(T2D)、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成人発症型糖尿病(MODY)、嚢胞性線維症関連の糖尿病、血色素症関連の糖尿病、薬物性糖尿病、または単一遺伝子糖尿病のうちの1つまたは複数があると診断されている。

20

**【0106】**

もう1つの態様に従い、不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態はメタボリック症候群である。メタボリック症候群は一般に、II型糖尿病およびアテローム硬化性血管疾患の発生のリスク上昇に関連する異常群を定義するために用いる。関連する状態および症状には、空腹時高血糖(II型糖尿病または空腹時血糖不良、耐糖能障害、またはインスリン抵抗性)、高血圧;中心性肥満(内臓性、男性型またはリング形脂肪症としても公知)、すなわち主に腰周りの脂肪沈着を伴う体重過多;HDLコレステロール減少;およびトリグリセリド上昇が含まれるが、それらに限定されない。

30

**【0107】**

1つの態様において、対象はメタボリック症候群またはインスリン抵抗性を有すると診断されている。

**【0108】**

不十分なレベルのインスリン分泌に関連し得る他の状態には、高尿酸血症、非アルコール性脂肪性肝疾患に進行する脂肪肝(特に同時発生肥満における)、多嚢胞性卵巣症候群(女性)、および黒色表皮腫が含まれるが、それらに限定されない。

**【0109】**

正常範囲外の血中または血漿グルコースレベル、好ましくは高血糖に関連する任意の疾患を含むが、それらに限定されない、関連する障害を、本発明の処置法に従って処置してもよい。したがって、「関連障害」なる用語には、耐糖能障害(IGT)、空腹時血糖不良(IFG)、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、食後高血糖、および体重過多/肥満が含まれる。そのような関連障害は、異常な血中および/または血漿インスリンレベルによって特徴づけることもできる。

40

**【0110】**

もう1つの態様に従い、本発明の方法を、細胞不全または欠損に関連する状態を有する対象を処置するために実施する。そのような状態には、I型糖尿病(T1D)、II型糖尿病(T2D)、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、成人発症型糖尿病(MODY)、嚢胞性線維症関連の糖尿病、血色素症関連の糖尿病、薬物性糖尿病、または単一遺伝子糖尿病が含まれるが、それらに限定されない。薬物性糖尿病は、細胞に毒性の薬物(例えば、ステロイド、抗

50

うつ薬、第二世代抗精神病薬、および免疫抑制剤の使用を通して引き起こされる状態に関する。例示的免疫抑制剤には、コーチゾンファミリーのメンバー（例えば、プレドニゾンおよびデキサメタゾン）、ラパマイシン/シロリムス、エベロリムス、およびカルシニューリン阻害剤（例えば、FK-506/タクロリムス）が含まれるが、それらに限定されない。

【0111】

細胞欠損に関連するさらなる状態には、膵切除、部分膵切除、膵移植、および膵島移植が含まれる。

【0112】

もう1つの態様において、本発明の方法を、II型糖尿病を発生するリスクの高い対象を処置するために実施する。1つの態様において、II型糖尿病を発生するリスクの高い患者は、糖尿病前症/メタボリック症候群を有する。もう1つの態様において、II型糖尿病を発生するリスクの高い患者は、うつ、強迫性障害（「OCD」）などに対する選択的セロトニン再取り込み阻害剤（「SSRI」）が含まれるが、それらに限定されない、向精神薬で処置されている。

【0113】

本発明の処置法を実施する際に、本発明の化合物または組成物およびTGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤を、対象における膵細胞量を増加させるのに有効な条件下で投与して、対象の不十分なレベルのインスリン分泌に関連する状態を処置する。

【0114】

1つの態様に従い、本発明の化合物もしくは組成物および/またはTGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤を、対象における膵細胞量を増加させるために投与し、これは対象におけるインスリン分泌のレベル上昇をきたすことになる。

【0115】

本発明の化合物および/または組成物ならびにTGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤を、1つの態様に従い、別々の薬学的組成物として、または式(1)の化合物およびTGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤の両方を含む単一の薬学的組成物として製剤する。1つの態様に従い、そのような薬学的組成物は治療的有効量の式(1)の化合物および/またはTGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤を含む。

【0116】

したがって、1つの態様に従い、本発明の化合物およびTGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤の組み合わせまたはコンビナトリアル療法または処置を投与する。「組み合わせ」または「コンビナトリアル療法」または「コンビナトリアル処置」なる用語は、少なくとも2つの化合物を対象に同時投与して、生物学的効果、この場合は相乗効果を引き起こす処置を意味する。コンビナトリアル療法において、少なくとも2つの薬物を、同時または連続して、一緒に、または別々に投与してもよい。薬物が対象において相乗効果を生じて、対象の状態を改善するがぎり、同時投与は必要でない。また、少なくとも2つの薬物を異なる経路およびプロトコルで投与してもよい。その結果、組み合わせの薬物は一緒に製剤してもよいが、別々に製剤してもよい。

【0117】

本発明のさらなる局面は、神経障害について対象を処置する方法に関する。この方法は、神経障害についての処置を必要とする対象に、状態について対象を処置するのに有効な条件下で、本発明の化合物を投与する段階を含む。

【0118】

1つの態様において、対象は糖尿病を有し、かつ/またはダウン症候群および神経変性疾患のうちの1つまたは複数有すると診断されている。

【0119】

本発明の処置法を実施する際に、化合物の対象への投与は、治療的有効量、すなわち、対象の前述の状態および/または障害を処置する際に有効な量の化合物（すなわち、式(1)のDYRK1A阻害剤およびTGF スーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤）を含む薬学的組成物を投与する段階を含んでもよい。そのような量は一般に、当業者の範囲内のいく

10

20

30

40

50

つかの因子によって変動する。これらには：特定の対象、ならびにその年齢、体重、身長、全身健康状態、および既往歴、用いる特定の化合物、ならびにそれをその中で製剤する担体およびそのために選択した投与経路；処置の長さまたは期間；ならびに処置中の状態の性質および重症度が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0120】

投与は典型的には、薬学的に許容される剤形、すなわち、本明細書に記載の化合物の剤形であって、例えば、錠剤、糖衣錠、散剤、エリキシル剤、シロップ；懸濁剤を含む、液体製剤、噴霧剤、吸入剤、錠剤、ロゼンジ、乳剤、液剤、顆粒剤、カプセル剤、および坐剤、ならびにリポソーム製剤を含む注射用液体製剤を含む剤形を投与する段階を含む。技術および製剤は一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa.の最新版に見出され、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

10

#### 【0121】

本発明の処置法を実施する際に、薬物（すなわち、式(1)の化合物および任意にTGFスーパーファミリーシグナル伝達経路阻害剤）は、任意の適切な量で、任意の適した担体物質中に含まれてもよい。薬物は、組成物の全重量の最大99重量%の量で存在してもよい。組成物は、経口、非経口（例えば、静脈内、筋肉内）、直腸、皮膚、鼻、腔、吸入薬、皮膚（パッチ）、または眼投与経路に適した剤形で提供してもよい。したがって、組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、乳剤、液剤、ハイドロゲルを含むゲル剤、ペースト、軟膏、クリーム、硬膏剤、飲薬、浸透圧送達デバイス、坐剤、浣腸、注射剤、インプラント、噴霧剤、またはエアロゾルの形態であってもよい。

20

#### 【0122】

本発明の薬学的組成物は、活性薬物を実質的に投与直後または投与後の任意の所定の時点もしくは期間で放出するように製剤してもよい。

#### 【0123】

制御放出製剤には、(i)長期間にわたって体内で薬物の実質的に一定の濃度を生じる製剤；(ii)所定の遅延時間後に、長期間にわたって体内で薬物の実質的に一定の濃度を生じる製剤；(iii)体内で比較的一定の有効な薬物レベルを維持することにより、所定の期間中、薬物作用を持続させ、同時に活性薬物物質の血漿レベルの変動に関連する望ましくない副作用を最小化する製剤；(iv)例えば、制御放出組成物の空間的配置により、薬物作用を患部組織または臓器に隣接して、またはその中に局所化する製剤；および(v)薬物を特定の標的細胞型に送達するための担体または化学誘導体を用いて、薬物作用を標的化する製剤が含まれる。

30

#### 【0124】

制御放出製剤の形態での薬物の投与は、薬物が(i)狭い治療指数（すなわち、有害な副作用または中毒反応を引き起こす血漿濃度と、治療効果を引き起こす血漿濃度との間の差が小さい；一般に、治療指数(「TI」)は半致死量(LD<sub>50</sub>)と半有効量(ED<sub>50</sub>)との比と定義される)；(ii)胃腸管における狭い吸収ウィンドウ；または(iii)血漿レベルを治療レベルに維持するために、1日中頻繁な投与が必要になるような、非常に短い生物学的半減期を有する場合に、特に好ましい。

40

#### 【0125】

いくつかの戦略のいずれかに従って、当該の薬物の放出速度が代謝速度を上回る、制御放出を得ることができる。制御放出は、例えば、様々なタイプの制御放出組成物およびコーティングを含む、様々な製剤パラメータおよび成分の適切な選択により得てもよい。したがって、薬物を適切な賦形剤と共に、投与後に制御された様式で薬物を放出する薬学的組成物（単一または複数の単位錠剤またはカプセル剤組成物、油性液剤、懸濁剤、乳剤、マイクロカプセル、マイクロスフェア、ナノ粒子、パッチ、およびリポソーム）に製剤する。

#### 【0126】

したがって、本発明のこの局面による投与を、経口、局所、経皮、非経口、皮下、静脈

50

内、筋肉内、腹腔内、鼻内滴下により、腔内もしくは膀胱内滴下により、眼内、動脈内、病巣内、または粘膜への適用により実施してもよい。化合物は、単独または適切な薬学的担体と共に投与してもよく、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、または乳剤などの固体または液体形態であり得る。

【0127】

対象は哺乳動物対象であってもよい。1つの態様において、対象はヒト対象である。適切なヒト対象には、細胞および/またはインスリン欠損を有する、小児、成人、および高齢対象が含まれるが、それらに限定されない。

【0128】

他の態様において、対象はウシ、ヒツジ、ブタ、ネコ、ウマ、マウス、イヌ、ウサギなどであってもよい。

【0129】

1つの態様において、投与する段階は、対象における増殖中の膵細胞の数を、少なくとも約5%、6%、7%、またはそれ以上増大させ得る。

【0130】

いくつかの態様において、投与する段階は対象の膵細胞においてグルコース刺激インスリン分泌を増大させる。

【0131】

本発明のこの局面および他の局面の1つの態様において、化合物の指定は、化合物自体、ならびにその任意の薬学的に許容される塩、水和物、異性体、ラセミ体、エステル、またはエーテルを示すことになる。化合物の指定は、それ自体、ならびにその薬学的に許容される塩が具体的に示される化合物を示すことになる。

【0132】

本発明の文脈の範囲内で、「処置する段階」とは、予防的または治療的処置を意味する。

【0133】

1つの態様において、処置なる用語は、障害されたグルコースホメオスタシスの矯正、変化の速度の低下、または低減を指す。血糖値は1日中変動する。グルコースレベルは通常は朝、1日の最初の食事の前に低く、食事の後数時間は上昇する。したがって、処置なる用語は、正常なグルコースレベルに達するために、対象および昼間の状態に応じて血糖値を増大または低下させることによる、血糖値のコントロールを含む。処置なる用語は特に、糖尿病または関連障害を有する対象の血糖値の一時的または持続的低下を含む。「処置」または「処置する段階」なる用語は、インスリン放出（例えば、膵細胞による）の改善も示す。

【0134】

本明細書において用いられる「血糖値のコントロール」なる語句は、異常なレベル（すなわち、正常なグルコースホメオスタシスを有する対応する対象について公知の基準値、中央値、または平均値よりも低い、または高いレベル）を有する対象の血中または血漿グルコースレベルの補正または調節を指す。

【実施例】

【0135】

実施例1~2の材料と方法

実施例1-Xの材料と方法。<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>C NMRスペクトルは、Bruker DRX-600分光計で、<sup>1</sup>Hについては600MHz、<sup>13</sup>Cについては150MHzで得た。TLCは、Sorbent Technologiesのシリカコーティングしたアルミニウムシート（厚さ200 μm）またはアルミナコーティング（厚さ200 μm）したアルミニウムシートで実施し、カラムクロマトグラフィは、可変波長検出器およびフラクションコレクターを備えたTeledyne ISCOコンビフラッシュで、Teledyne ISCOのRediSep Rf高性能シリカフラッシュカラムを用いて実施した。LCMS分析は、Agilent Technologies 1200 HPLCシステムに接続したAgilent Technologies G1969A高分解能API-TOF質量分析計で実施した。試料はポジティブモードのエレクトロスプレーイオン化（ESI

10

20

30

40

50

)によりイオン化した。クロマトグラフィは、2.1×150mm Zorbax 300SB-C18 5 μmカラムで、溶媒Aとして0.1%ギ酸を含む水および溶媒Bとして0.1%ギ酸を含むアセトニトリルを用い、0.4mL/分の流速で実施した。勾配プログラムは以下のとおりであった：1%B(0~1分)、1~99%B(1~4分)、および99%B(4~8分)。カラムの温度は全分析の間50に維持した。化学物質および試薬はAldrich Co.、Alfa Aesar、およびEnamine, TCI USAから購入した。全ての溶媒はAcros Organicsから無水で購入し、それ以上精製せずに用いた。

【0136】

全ての活性化化合物は、分析的に純粋な形で独立に合成した。これらは化学的に安定で、広範な検定法に干渉する化合物(PAINS)の公知のクラスの中でよく見られる、任意の凝集および分解によるいかなる誤った/誤解させる読み出しを示すことなく、用量依存性DYRK1A結合を示した。

10

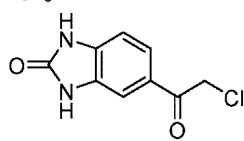
【0137】

DYRK1A結合検定。化合物のDYRK1A結合活性を2つの異なる商業的キナーゼプロファイリングサービス、Life TechnologiesおよびDiscoverXで試験した。Life TechnologiesはFRE T-based LanthaScreen(登録商標) Eu Kinase Binding Assayを用いるのに対し、DiscoverXは専売のKINOMEScan(登録商標) Assay (Fabian et al., "A Small Molecule-kinase Interaction Map for Clinical Kinase Inhibitors," Nat. Biotechnol. 23(3):329-336 (2005)、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。)を用いる。化合物をDYRK1A活性について30 μMの単一濃度で、二つ組でスクリーニングした。同様に、初期スクリーニングからヒットした化合物の解離定数 $K_d$ をDiscoverXで、その専売KINOMEScan(登録商標) Assayを用いて決定した。 $K_d$ 値は、最高濃度60 μMで11の連続3倍希釈を用いて決定する。

20

【0138】

5-(2-クロロアセチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン(化合物2)の合成。Kornberg et al., "Preparation of Piperidine Derivatives as Subtype Selective n-methyl-d-aspartate Antagonists Useful in the Treatment of Cerebral Vascular DisordersおよびPCT公開第WO2002/050070号、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。



(化合物 2)

30

DCE(20mL)中の塩化アルミニウム(5.16g、38.76mmol)の懸濁液に。塩化2-クロロアセチル(2.34mL、29.8mmol)を0、アルゴン雰囲気下で滴加し、30分間攪拌した。DCE(5mL)中の2-ヒドロキシベンズイミダゾール1(2g、14.9mmol)の溶液を前述の溶液にゆっくり加え、50で2時間と、次いで室温で終夜攪拌した。LC/MSでモニターして反応完了後、混合物を氷上に注いで、生成物を白色沈澱で得、これをろ過し、水およびEtOAcで洗浄した。その結果、化合物を高減圧下で乾燥して、所望の生成物5-(2-クロロアセチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン(化合物2)(3.1g、99%)を白色固体で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  11.13 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H),

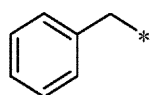
40

7.49 (s, 1H), 7.05-7.04 (d, 1H), 5.13 (s, 2H); LCMS (TOF-ESI) for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$  [M] 210.0196;

Calculated: 211.0266; Found [M+ H]<sup>+</sup> for 211.0261.

【0139】

N-ベンジル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン塩酸塩(化合物1)の合成。Pfeiffer et al., "Unexpected Ring Enlargement of 2-Hydrazono-2,3-dihydro-1,3-thiazoles to 1,3,4-Thiadiazines," Helv. Chim. Acta. 97(1):76-87 (2014)、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。



HCl 塩

DMF/HOAc (2mL/0.2mL) 中の5-(2-クロロアセチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物2) (0.15g、0.714mmol、1当量) およびN-ベンジルヒドラジンカルボチオアミド (0.15g、1.1当量) の溶液を室温で12時間撹拌した。LC/MSでモニターして反応完了後、混合物を高減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で粉碎し、沈澱をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄し、高減圧下で乾燥して、所望の生成物1 (0.22g、90%) を白色固体で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, *d*<sub>6</sub>-

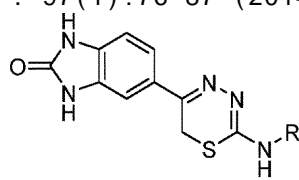
DMSO): δ 11.01 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.54-7.53 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 4H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.07-7.05 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.22 (s, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 158.87, 155.41, 152.13, 135.79, 132.82, 130.31, 128.73, 127.94, 125.19, 120.73, 108.53, 106.60, 47.31, 22.21; HRMS (ESI): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>OS<sup>+</sup>: 338.1070, found: 338.1070 ; 純度 > 95%

10

【 0 1 4 0 】

化合物3の合成のための一般手順。Pfeiffer et al., "Unexpected Ring Enlargement of 2-Hydrazono-2,3-dihydro-1,3-thiazoles to 1,3,4-Thiadiazines," *Helv. Chim. Acta* . 97(1):76-87 (2014)、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

20



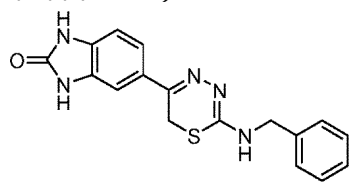
( 化合物 3)

DMF/HOAc (2mL/0.2mL) 中の5-(2-クロロアセチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物2) (0.47mmol、1当量) およびN-アルキルヒドラジンカルボチオアミド (1.1当量) の溶液を室温で12時間撹拌した。LC/MSでモニターして反応完了後、混合物を高減圧下で濃縮して溶媒を除去し、アンモニア水溶液をそれに加えた。得られた沈澱をろ過し、水で洗浄し、高減圧下で乾燥して、所望の1,3,4-チアジアジン (化合物3) を得た。

30

【 0 1 4 1 】

N-ベンジル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-1)



( 化合物 3-1)

黄色固体。収率90%。

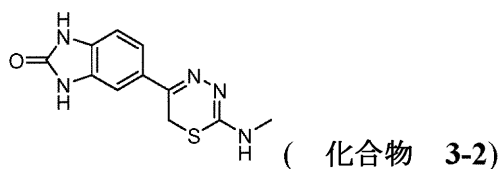
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 10.76 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H), 7.51

40

(s, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.34 (m, 3 H), 7.24 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 4.56 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 338.16 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 4 2 】

N-メチル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-2)



黄色固体。収率88%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.79 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 7.48

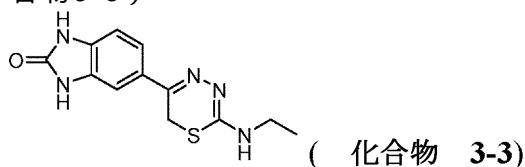
(s, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 6.97 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 3.70 (s, 2 H), 2.90 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$

262.34 (M+H)<sup>+</sup>

10

【 0 1 4 3 】

N-エチル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-3)



黄色固体。収率62%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 7.47

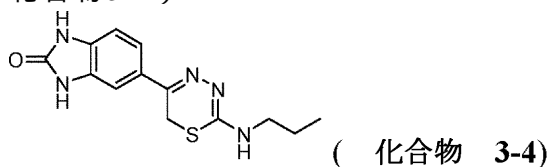
20

(s, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 6.97 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 3.65 (s, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 1.15 (t, 3 H,  $J =$

7.2 Hz); MS (ESI)  $m/z$  276.32 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 4 4 】

N-プロピル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-4)



30

黄色固体。収率52%。

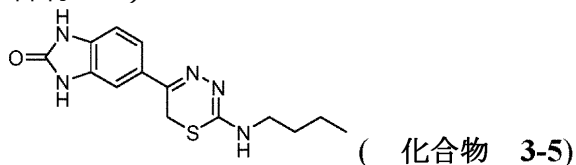
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 7.47

(s, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 6.97 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 3.65 (s, 2 H), 3.28 (m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 0.90

(t, 3 H,  $J = 7.2$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  290.46 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 4 5 】

N-ブチル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-5)



40

黄色固体。収率43%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.75 (s, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.45

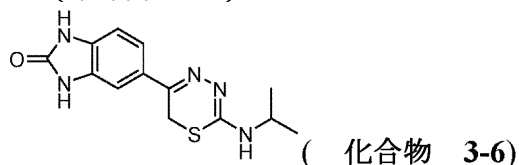
(m, 2 H), 6.96 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 3.64 (s, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H), 0.90 (t, 3 H,  $J =$

7.2 Hz); MS (ESI)  $m/z$  304.71 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 4 6 】

50

N-イソプロピル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-6)



黄色固体。収率73%。

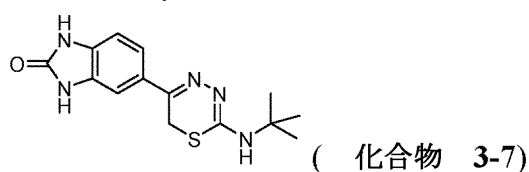
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 7.47

(s, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 4.11 (s, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 1.16 (t, 3 H,  $J=6.6$

Hz); MS (ESI)  $m/z$  290.35 (M+H)<sup>+</sup>

【0147】

N-t-ブチル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-7)



黄色固体。収率79%。

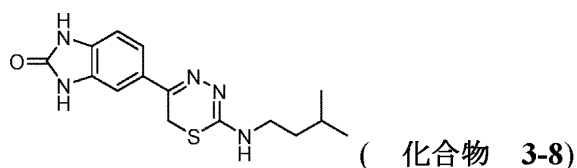
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.46

(m, 2 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 6.48 (s, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 1.40 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$

304.21 (M+H)<sup>+</sup>

【0148】

N-(3-メチルブチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-8)



黄色固体。収率68%。

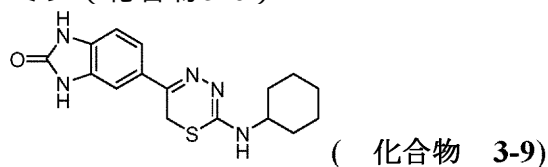
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.76 (s, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.45

(m, 2 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 3.65 (s, 2 H), 3.36 (m, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H),

1.34 (m, 2 H), 0.90 (d, 6 H,  $J=6.6$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  318.73 (M+H)<sup>+</sup>

【0149】

N-シクロヘキシル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-9)



黄色固体。収率80%。

10

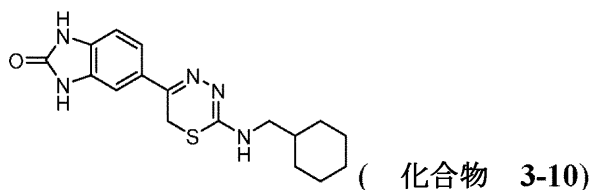
20

30

40

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.75 (s, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 6.95 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 6.86 (s, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.59 (m, 1 H), 1.28 (m, 4 H), 1.14 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  331.12 (M+H)<sup>+</sup> 【0150】

N-(2-シクロヘキシルメチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-10)

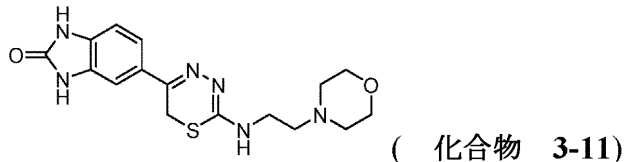


10

黄色固体。収率45%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1H), 7.45 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 3.66 (s, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 1.67 (m, 6 H), 1.20 (m, 3 H), 0.92 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  344.95 (M+H)<sup>+</sup> 【0151】

N-(2-(モルホリノ)エチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-11)

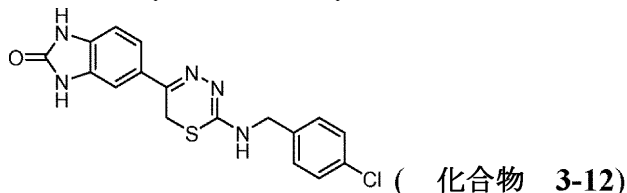


20

黄色固体。収率44%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 3.65 (m, 2 H), 3.58 (m, 4 H), 3.46 (m, 2 H), 2.52 (m, 2 H), 2.42 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  361.15 (M+H)<sup>+</sup> 【0152】

N-(4-クロロベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-12)



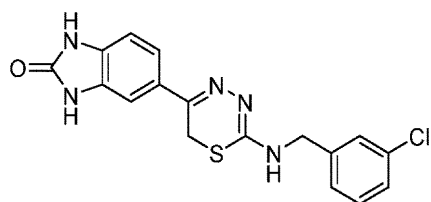
30

黄色固体。収率53%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1H), 7.51 (s, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.38 (m, 3 H), 6.95 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 4.53 (s, 2 H), 3.65 (s, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  374.22 (M+H)<sup>+</sup> 【0153】

N-(3-クロロベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-13)

40



( 化合物 3-13)

黄色固体。収率49%。

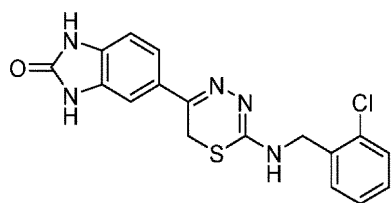
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.79 (s, 1 H), 10.77 (s, 1H), 7.46

(d, 2 H,  $J=7.2$  Hz), 7.41 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 7.33 (d, 2 H,  $J=6.6$  Hz), 6.96 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 4.56 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  372.54 (M+H)+

10

【 0 1 5 4 】

N-(2-クロロベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-14)



( 化合物 3-14)

20

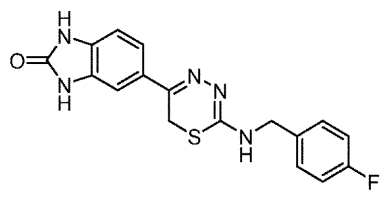
黄色固体。収率57%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.79 (s, 1 H), 10.77 (s, 1H), 7.46

(m, 3 H), 7.32 (m, 3 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=9$  Hz), 4.61 (s, 2 H), 3.73 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  372.38 (M+H)+

【 0 1 5 5 】

N-(4-フルオロベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-15)



( 化合物 3-15)

30

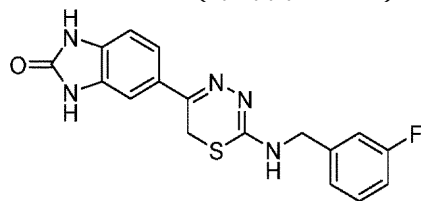
黄色固体。収率36%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1H), 7.45

(m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.15 (t, 3 H,  $J=9$  Hz), 6.94 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 4.53 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  356.83 (M+H)+

【 0 1 5 6 】

N-(3-フルオロベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-16)



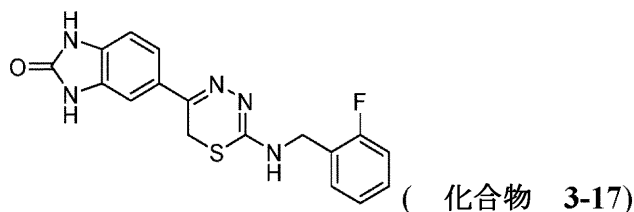
( 化合物 3-16)

40

黄色固体。収率62%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.78 (s, 1 H), 10.77 (s, 1H), 7.46 (d, 2 H,  $J=7.2$  Hz), 7.38 (m, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 4.56 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  356.09 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 5 7 】

N-(2-フルオロベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-17)

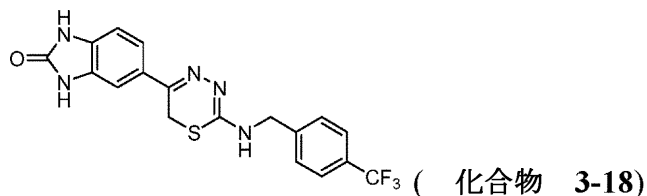


10

黄色固体。収率44%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.81 (s, 1 H), 10.79 (s, 1H), 7.46 (m, 3 H), 7.33 (m, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 4.61 (s, 2 H), 3.76 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  356.79 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 5 8 】

N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-18)



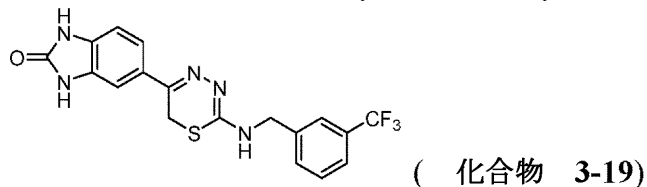
20

黄色固体。収率33%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 7.71 (d, 2 H,  $J=7.8$  Hz), 7.56 (d, 2 H,  $J=7.8$  Hz), 7.46 (d, 2 H,  $J=7.8$  Hz), 6.95 (d, 1 H,  $J=9$  Hz), 4.63 (s, 2 H), 3.66 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  406.92 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 5 9 】

30

N-(3-トリフルオロメチルベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-19)

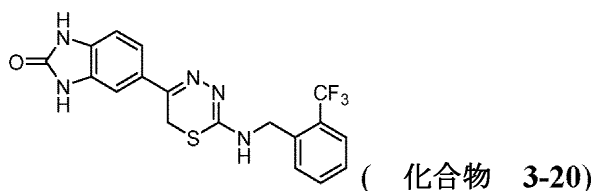


40

黄色固体。収率54%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.78 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.68 (d, 2 H,  $J=7.2$  Hz), 7.61 (m, 2 H), 7.46 (m 2 H), 6.95 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 4.64 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  406.92 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 6 0 】

N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-20)



黄色固体。収率23%。

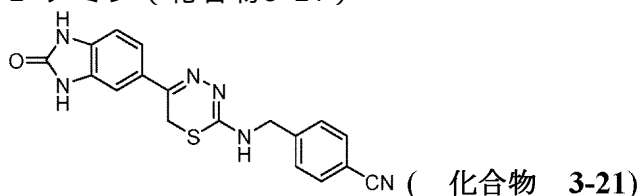
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.78 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.73

(d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 7.67 (d, 2 H,  $J = 7.2$  Hz), 7.61 (m, 1 H), 7.48 (m 2 H), 6.95 (d, 1 H,  $J = 8.4$

Hz), 4.75 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  406.71 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 6 1 】

N-(4-シアノベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-21)



黄色固体。収率45%。

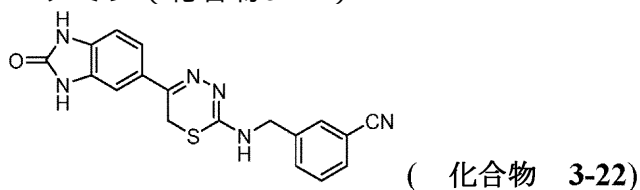
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1H), 7.81

(d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.65 (s, 1 H), 7.54 (d, 2 H,  $J = 7.8$  Hz), 7.46 (m, 2 H), 6.94 (d, 1 H,  $J = 8.4$

Hz), 4.62 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  363.77 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 6 2 】

N-(3-シアノベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-22)



黄色固体。収率45%。

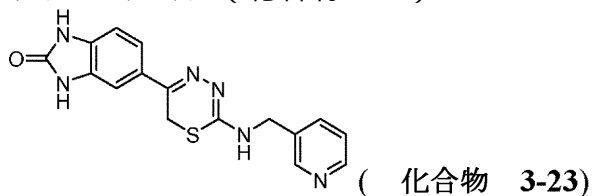
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.74 (s, 1H), 7.79

(s, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.56 (t, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 7.46 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 4.59 (s,

2 H), 3.71 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  363.81 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 6 3 】

N-(ピリジン-3-イル)メチル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-23)



黄色固体。収率43%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1H), 8.57

(s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H,  $J = 6.6$  Hz), 7.57 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 6.96

(d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 4.57 (s, 2 H), 3.66 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  339.16 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 6 4 】

10

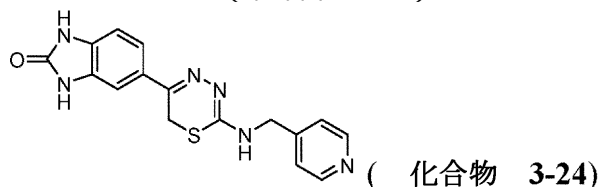
20

30

40

50

N-(ピリジン-4-イル)メチル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン(化合物3-24)



黄色固体。収率34%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1H), 8.51

(m, 2 H), 7.46 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz), 4.56 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H); MS

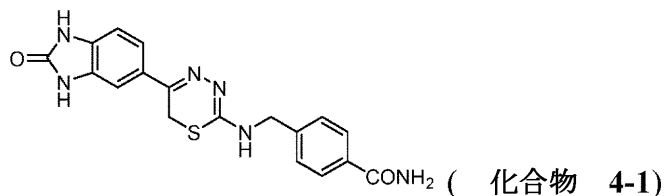
(ESI)  $m/z$  339.11 (M+H)<sup>+</sup>

【0165】

化合物4の合成のための一般手順。DMSO (1 mL) 中の3-24または3-25 (0.091 mmol) の溶液に、50%過酸化水素溶液 (0.013 mL) を0 で加え、続いて炭酸カリウム (0.015 当量) を加えた。反応混合物を室温まで戻し、終夜撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧乾燥し、溶離剤としてMeOH/DCM/NH<sub>3</sub> (10 : 89 : 1) の混合物によるフラッシュクロマトグラフィを用いて精製して、最終生成物を黄色固体で得た。

【0166】

N-(4-カルボキシアミノベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン(化合物4-1)



黄色固体。収率14%。

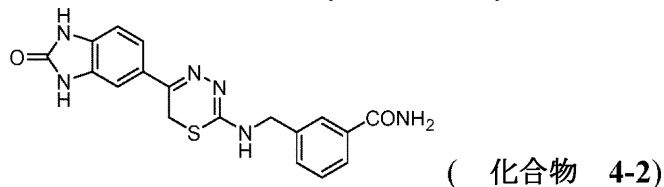
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1H), 7.92

(m, 2 H), 7.84 (m, 2 H), 7.46 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz),

4.59 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  381.11 (M+H)<sup>+</sup>

【0167】

N-(3-カルボキシアミノベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン(化合物4-2)



黄色固体。収率42%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1H), 7.95

(m, 2 H), 7.86 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.40 (m, 1 H), 7.34 (m, 1

H), 6.96 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 4.59 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  381.11 (M+H)<sup>+</sup>

【0168】

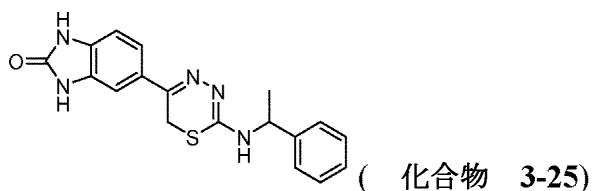
N-(1-フェニルエチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン(化合物3-25)

10

20

30

40



黄色固体。収率41%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.76 (s, 1 H), 10.75 (s, 1H), 7.42

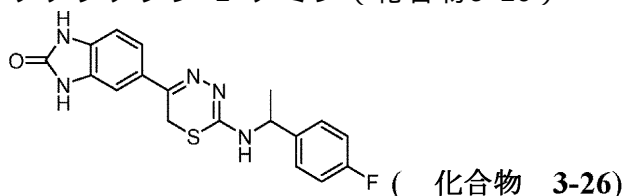
(m, 2 H), 7.36 (d, 2 H,  $J=7.2$  Hz), 7.32 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 5.20

(s, 1 H), 3.72 (s, 1 H), 3.52 (s, 1 H), 1.43 (d, 3 H,  $J=7.2$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  352.79 (M+H)+

10

【 0 1 6 9 】

N-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-26)



黄色固体。収率41%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.82 (s, 1 H), 10.80 (s, 1H), 7.43

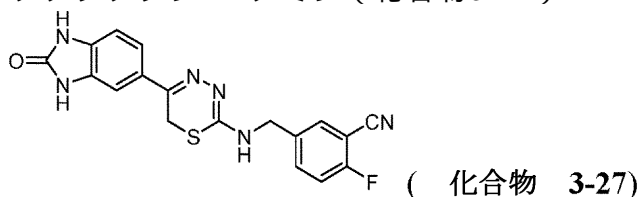
20

(m, 4 H), 7.17 (m, 2 Hz), 6.96 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 5.15 (s, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.67 (m, 1 H),

1.44 (d, 3 H,  $J=6.6$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  370.72 (M+H)+

【 0 1 7 0 】

N-(3-シアノ-4-フルオロ-ベンジル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-27)



30

黄色固体。収率48%。

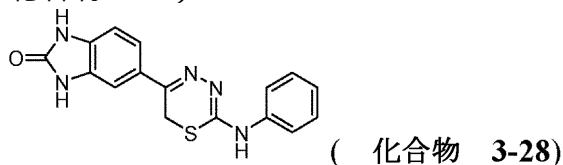
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.78 (s, 1 H), 10.77 (s, 1H), 7.88

(m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.51 (t, 1 H,  $J=9$  Hz), 7.46 (m, 2 H), 6.95 (d, 1 H,  $J=9$  Hz), 4.56 (s, 2

H), 3.70 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  381.30 (M+H)+

【 0 1 7 1 】

N-フェニル-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-28)



40

黄色固体。収率66%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.82 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H), 7.39

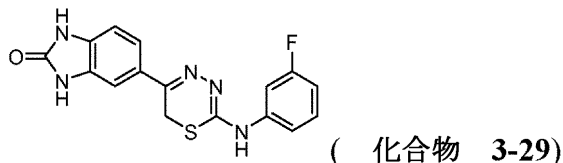
(m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.02 (m, 2 H), 6.96 (m, 1 H), 6.83 (m, 2 H), 3.89 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$

324.67 (M+H)+

【 0 1 7 2 】

50

N-(3-フルオロフェニル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-29)

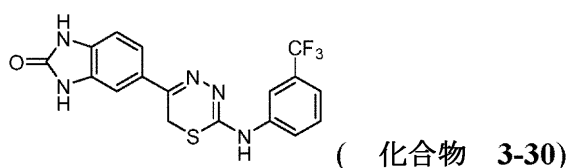


黄色固体。収率69%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.83 (s, 1 H), 10.81 (s, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H,  $J = 7.2$  Hz), 6.66 (m, 1 H), 3.91 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  342.41 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 7 3 】

10

N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-30)

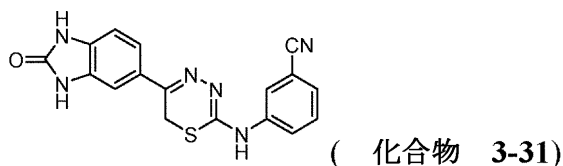


20

黄色固体。収率74%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.84 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 3.92 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  392.36 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 7 4 】

N-(3-シアノフェニル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-31)

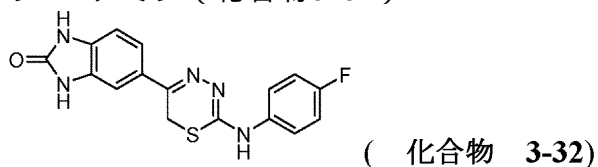


30

黄色固体。収率68%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.84 (s, 1 H), 10.81 (s, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 7.41 (m, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H,  $J = 7.2$  Hz), 3.94 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  349.12 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 7 5 】

N-(4-フルオロフェニル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-32)

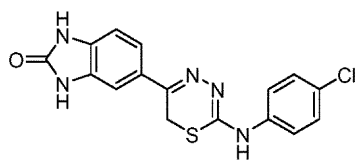


40

黄色固体。収率74%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.82 (s, 1 H), 10.79 (s, 1 H), 7.41 (m, 3 H), 7.13 (t, 2 H,  $J = 9$  Hz), 6.98 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 6.84 (m, 1 H), 3.89 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  342.43 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 7 6 】

N-(4-フルオロフェニル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-33)



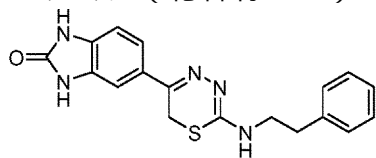
( 化合物 3-33)

10

黄色固体。収率67%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.82 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 6.98 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 6.84 (m, 1 H), 3.89 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  358.44 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 7 7 】

N-(2-フェニルエチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-34)



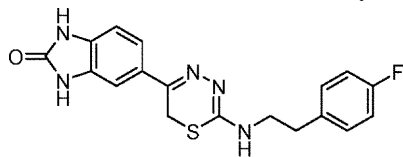
( 化合物 3-34)

20

黄色固体。収率60%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.78 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 3.69 (s, 2 H), 3.56 (m, 2 H), 2.89 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  352.71 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 7 8 】

N-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-35)



( 化合物 3-35)

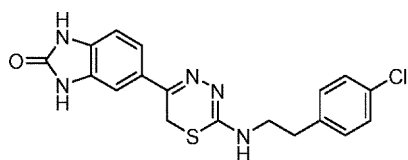
30

黄色固体。収率43%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.78 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.29 (m, 2 H), 7.13 (t, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 6.96 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 3.68 (s, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 2.88 (t, 2 H,  $J = 7.2$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  370.21 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 7 9 】

N-(2-(4-クロロフェニル)エチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-36)

40



( 化合物 3-36)

黄色固体。収率60%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.78 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.48

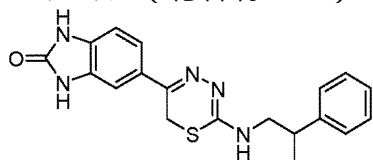
(m, 2 H), 7.36 (d, 2 H,  $J=8.4$  Hz), 7.29 (d, 2 H,  $J=8.4$  Hz), 6.96 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 3.69 (s, 2

H), 3.55 (m, 2 H), 2.90 (t, 2 H,  $J=7.2$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  386.30 (M+H)<sup>+</sup>

10

【 0 1 8 0 】

N-(3-フェニルプロピル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-37)



( 化合物 3-37)

黄色固体。収率41%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  11.03 (s, 1 H), 10.98 (s, 1H), 7.51

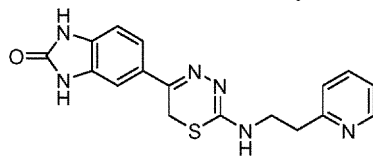
20

(d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 7.46 (s, 1 H), 7.32 (m, 3 H), 7.24 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 4.15 (s,

2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.16 (m, 1 H), 1.28 (d, 3 H,  $J=6.6$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  366.99 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 1 】

N-(2-(ピリジン-1-イル)エチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-38)



( 化合物 3-38)

30

黄色固体。収率44%。

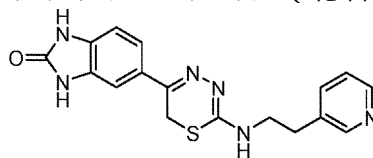
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 1 H), 10.76 (s, 1H), 8.51

(d, 1 H,  $J=4.8$  Hz), 7.71 (m, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.22 (t, 1 H,  $J=4.8$  Hz), 6.94 (d, 1 H,  $J=8.4$

Hz), 3.65 (m, 2 H), 3.04 (t, 2 H,  $J=7.2$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  353.45 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 2 】

N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-39)



( 化合物 3-39)

40

黄色固体。収率25%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.75 (s, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.42

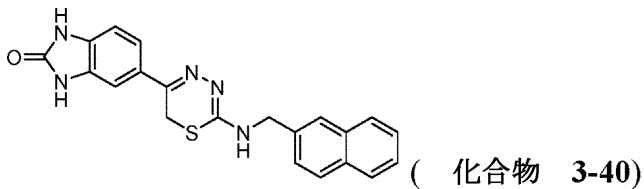
(m, 1 H), 7.68 (d, 1 H,  $J=7.2$  Hz), 7.46 (m, 2 H), 7.33 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 3.65

(m, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 2.91 (t, 2 H,  $J=7.2$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  353.14 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 3 】

50

N-(2-ナフチルメチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-40)



黄色固体。収率39%。

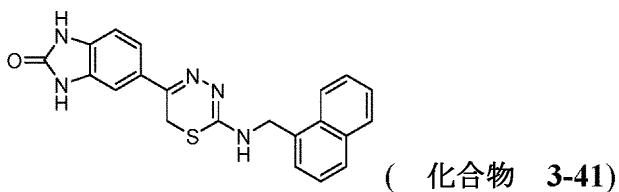
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.78 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 7.88

(m, 3 H), 7.84 (m, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.48 (m, 5 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 4.73 (s, 2 H),

3.70 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  388.77 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 4 】

N-(1-ナフチルメチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-41)



黄色固体。収率75%。

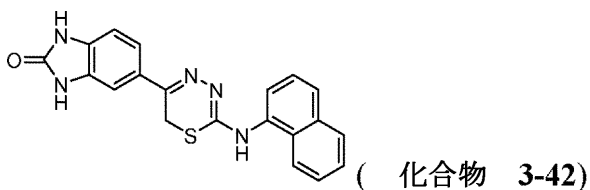
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.78 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 8.11

(d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 7.95 (m, 1 H), 7.86 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 7.56 (m, 3 H), 7.48 (m, 3 H), 6.96

(d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 5.03 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  388.76 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 5 】

N-(1-ナフチル)-5-(ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物3-42)



黄色固体。収率56%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_4$ -メタノール):  $\delta$  11.52 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H),

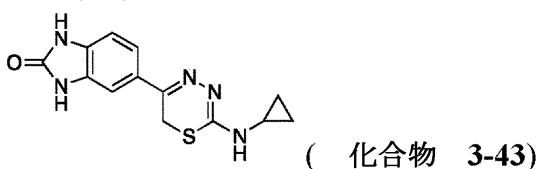
10.79 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 7.89 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 7.61 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 7.49

(m, 2 H), 7.42 (m, 3 H), 6.96 (d, 1 H,  $J=7.8$  Hz), 6.82 (s, 1 H), 3.91 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$

374.84 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 6 】

5-(2-(シクロプロピルアミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物3-43)



黄色固体。収率86%。

10

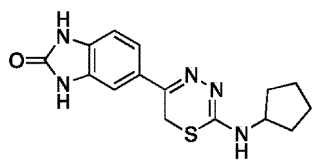
20

30

40

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.76 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H),  
6.94 (d, 1 H,  $J=7.3$  Hz), 3.70 (s, 2 H), 2.76 (s, 1 H), 0.67 (m, 2 H), 0.47 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$   
288.0997 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 8 7 】

5-(2-(シクロペンチルアミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ  
ル-2(3H)-オン (化合物3-44)



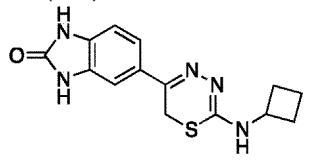
( 化合物 3-44)

10

黄色固体。収率83%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.74 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H),  
6.94 (m, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 1.87 (s, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.50 (m, 4 H); MS (ESI)  
 $m/z$  316.1362 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 8 8 】

5-(2-(シクロブチルアミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ  
ル-2(3H)-オン (化合物3-45)



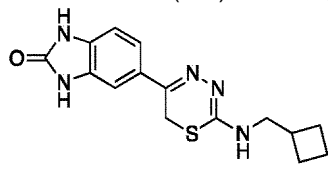
( 化合物 3-45)

20

黄色固体。収率81%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.75 (m, 2 H), 7.44 (m, 2 H),  
7.25 (br, 1 H), 6.94 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 4.38 (br, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 1.95 (m, 2  
H), 1.64 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  302.1182 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 8 9 】

5-(2-((シクロブチルメチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イ  
ミダゾル-2(3H)-オン (化合物3-46)



( 化合物 3-46)

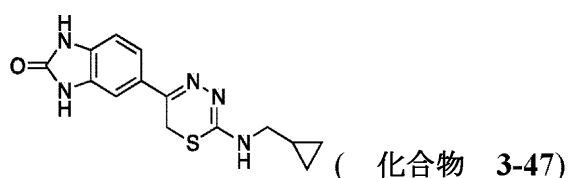
30

黄色固体。収率75%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.75 (s, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 6.96  
(m, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 2.56 (s, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H);  
MS (ESI)  $m/z$  316.1139 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 9 0 】

5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]  
イミダゾル-2(3H)-オン (化合物3-47)

40



黄色固体。収率41%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.74 (s, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.09

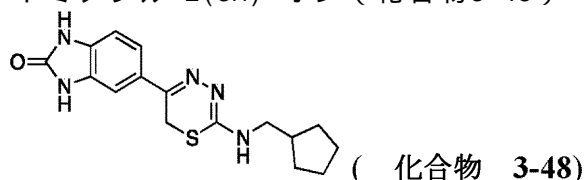
(br, 1 H), 6.94 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 3.63 (s, 2 H), 3.19 (s, 2 H), 1.08 (s, 1 H), 0.43 (m, 2 H), 0.20

(m, 2 H), 1.69 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  302.1102 (M+H)+

10

【 0 1 9 1 】

5-(2-((シクロペンチルメチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (化合物3-48)



黄色固体。収率59%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.75 (s, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.05

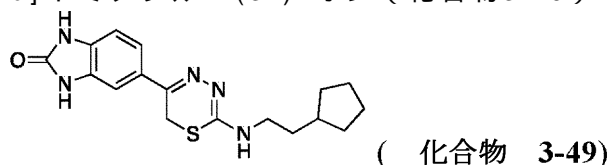
20

(br, 1 H), 6.94 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 3.64 (s, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 2.18 (m, 1 H), 1.69 (m, 2 H), 1.57

(m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.22 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  330.1456 (M+H)+

【 0 1 9 2 】

5-(2-((2-シクロペンチルエチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (化合物3-49)



30

黄色固体。収率65%。

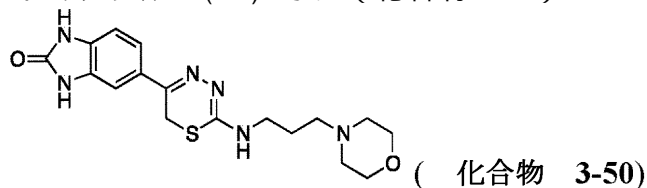
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.75 (s, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 6.70

(m, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.34 (s, 2 H), 1.75 (m, 3 H), 1.56 (m, 4 H), 1.48 (m, 2 H), 1.09 (m, 2 H);

MS (ESI)  $m/z$  344.1815 (M+H)+

【 0 1 9 3 】

5-(2-((3-モルホリノプロピル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (化合物3-50)



40

褐色固体。収率21%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.75 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H),

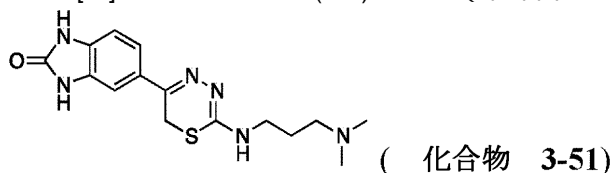
7.00 (br, 1 H), 6.70 (m, 2 H), 6.95 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 3.60 (m, 6 H), 3.35 (s, 2 H), 2.34 (m, 6

H), 1.72 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  375.1600 (M+H)+

【 0 1 9 4 】

50

5-(2-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(化合物3-51)



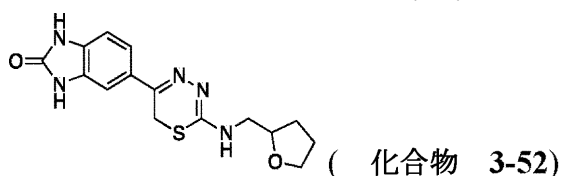
褐色固体。収率57%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.76 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.35 (m, 6 H), 2.28 (m, 6 H), 1.74 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  375.1600

(M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 9 5 】

5-(2-(((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(化合物3-52)

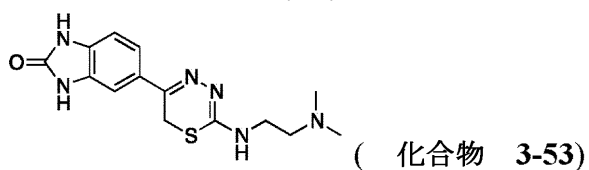


黄色固体。収率60%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.76 (m, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 6.95 (d, 1 H,  $J = 7.3$  Hz), 4.03 (m, 1 H), 3.64 (m, 3 H), 3.38 (s, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.82 (m, 2 H), 1.57 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  332.1184 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 9 6 】

5-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(化合物3-53)

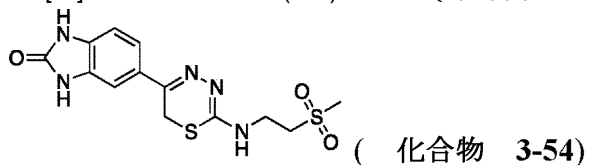


黄色固体。収率34%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 6.89 (br, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 2.21 (s, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  319.1354 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 9 7 】

5-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(化合物3-54)



黄色固体。収率64%。

10

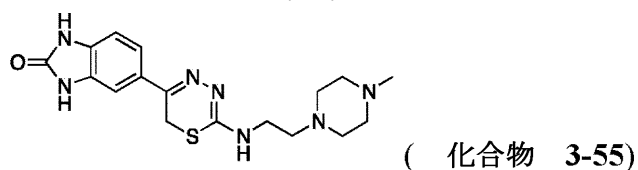
20

30

40

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (s, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.23 (br, 1 H), 6.95 (d, 1 H,  $J=7.3$  Hz), 3.69 (m, 4 H), 3.43 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  354.0693 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 9 8 】

5-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物3-55)

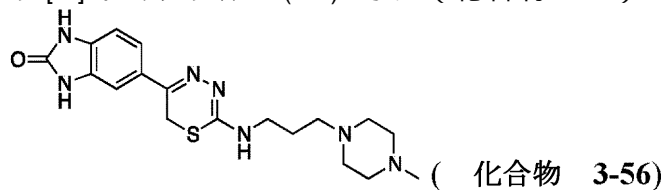


10

黄色固体。収率52%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_4$ -メタノール):  $\delta$  7.53 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 7.09 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 3.63 (s, 2 H), 3.55 (t, 1 H,  $J=6.1$  Hz), 2.49 (m, 10), 2.23 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  374.1752 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 1 9 9 】

5-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物3-56)

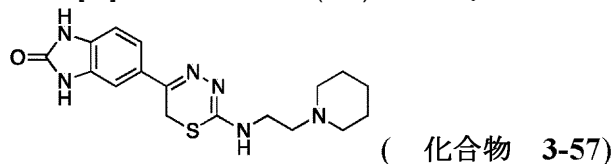


20

黄色固体。収率47%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_4$ -メタノール):  $\delta$  7.54 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 7.04 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 3.66 (s, 2 H), 3.46 (t, 1 H,  $J=7.3$  Hz), 2.61 (m, 10 H), 2.33 (s, 3 H), 1.83 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  388.1905 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 2 0 0 】

5-(2-((2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物3-57)



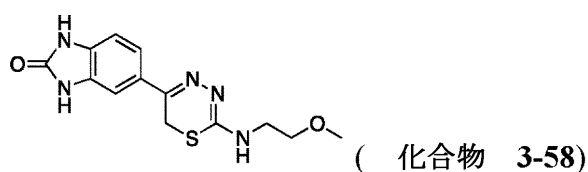
30

黄色固体。収率57%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10.77 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H,  $J=7.3$  Hz), 6.95 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 3.65 (s, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 1.45 (m, 8 H); MS (ESI)  $m/z$  359.1669 (M+H)<sup>+</sup>  
【 0 2 0 1 】

5-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物3-58)

40



黄色固体。収率56%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_4$ -メタノール):  $\delta$  7.61 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H,  $J$  =

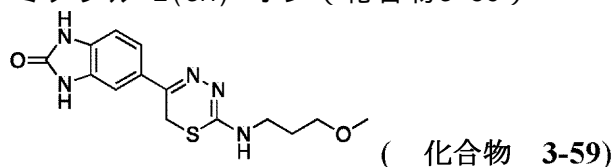
8.5 Hz), 7.12 (d, 1 H,  $J$  = 8.5 Hz), 3.74 (s, 2 H), 3.64 (m, 4 H), 3.40 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$

306.1024 (M+H)<sup>+</sup>

10

【 0 2 0 2 】

5-(2-((3-メトキシプロピル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (化合物3-59)



黄色固体。収率59%。

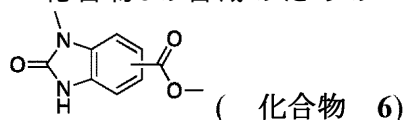
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_4$ -メタノール):  $\delta$  7.56 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H),

20

3.69 (s, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 3.34 (s, 3 H), 1.90 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  320.1195 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 0 3 】

化合物6の合成のための一般手順。

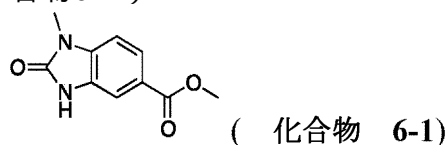


THF (20mL) 中の化合物5-1または5-2 (2.78mmol、1当量) の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (4.16mmol、1.5当量) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。水で反応停止した後、水層をEtOAc (2 x 40mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗淨し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を溶離剤としてEtOAc/ヘキサン (30 : 70) の混合物によるフラッシュクロマトグラフィを用いて精製し、化合物6を得た。

30

【 0 2 0 4 】

1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル (化合物6-1)



灰色固体。収率83%。

40

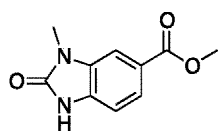
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_4$ -メタノール):  $\delta$  7.84 (d, 1 H,  $J$  = 8.5 Hz), 7.69 (d,

1 H,  $J$  = 2.4 Hz), 7.17 (d, 1 H,  $J$  = 8.5 Hz), 3.89 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  207.0753

(M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 0 5 】

3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル (化合物6-2)



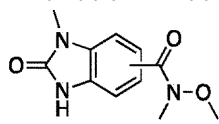
( 化合物 6-2)

淡黄色固体。収率92%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.36 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 7.72 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H,  $J=7.3$  Hz), 3.96 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  207.0768 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 0 6 】

化合物7の合成のための一般手順。

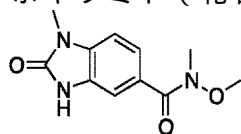


( 化合物 7)

THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (5/1.5mL) 中の化合物6-1または6-2 (1.46mmol、1当量) の溶液に、水酸化リチウム (4.36mmol、3当量) を加えた。反応混合物を60℃で16時間撹拌した。冷却後、反応混合物を1N HClでpH2に調節した。溶媒を除去し、粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。粗生成物をDMF (15mL) に溶解し、次いでN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.18mmol、1.5当量)、HATU (1.75mmol、1.2当量)、および $\text{Et}_3\text{N}$  (0.61mL、3当量) を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。水で反応停止した後、水層をEtOAc (2×40mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を溶離剤としてDCM/MeOH (95 : 5) の混合物によるフラッシュクロマトグラフィを用いて精製し、化合物7を得た。

【 0 2 0 7 】

N-メトキシ-N,1-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (化合物7-1)



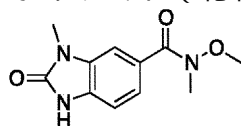
( 化合物 7-1)

黒色固体。2段階で収率73%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.99 (s, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H,  $J=7.3$  Hz), 3.55 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  236.1030 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 0 8 】

N-メトキシ-N,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (化合物7-2)



( 化合物 7-2)

黄色固体。2段階で収率27%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.02 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H,  $J=6.1$  Hz), 7.40 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H,  $J=8.5$  Hz), 3.56 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  236.1035 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 0 9 】

化合物8の合成のための一般手順。

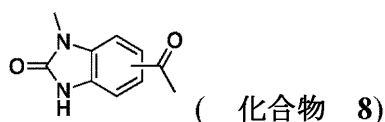
10

20

30

40

50

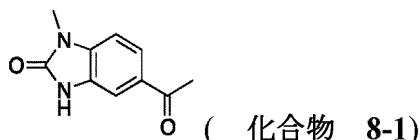


THF (1.5mL) 中の化合物7 (0.15mmol、1当量) の溶液に、3M MeMgCl (0.44mmol、3当量) を0 で加えた。温度をゆっくり室温まで高めた。反応混合物を2時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl水溶液で反応停止した後、水層をEtOAc (2×10mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を溶離剤としてEtOAc/ヘキサン (80:20) の混合物によるフラッシュクロマトグラフィを用いて精製し、化合物8を得た。

【 0 2 1 0 】

5-アセチル-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物8-1)

10



黄色固体。収率55%。

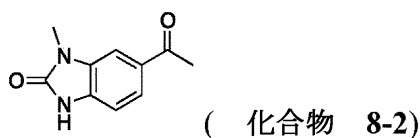
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 7.69 (s, 1

H), 6.99 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 3.44 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 191.0804 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 1 1 】

6-アセチル-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物8-2)

20



黄色固体。収率95%。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.80 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H, *J* = 7.3

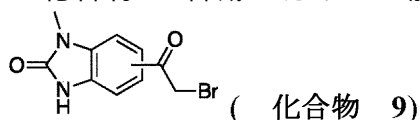
Hz), 7.68 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 3.50 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 191.0820

(M+H)<sup>+</sup>

30

【 0 2 1 2 】

化合物9の合成のための一般手順。

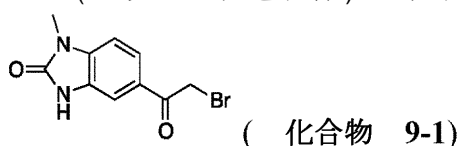


DCM/EtOAc/EtOH (1/1/1mL) 中の化合物8 (0.35mmol、1当量) およびCuBr<sub>2</sub> (0.70mmol、2当量) の溶液を16時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を溶離剤としてEtOAc/ヘキサン (80:20) の混合物によるフラッシュクロマトグラフィを用いて精製し、化合物9を得た。

【 0 2 1 3 】

5-(2-ブロモアセチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン (化合物9-1)

40



褐色固体。収率32%。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, *d*<sub>4</sub>-メタノール): δ 7.87 (d, 1 H, *J* = 9.8 Hz), 7.70

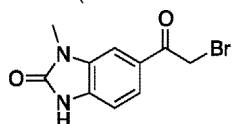
(s, 1 H), 7.21 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 4.62 (s, 2 H), 3.43 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 268.9970, 270.9885

(M+H)<sup>+</sup>

50

## 【 0 2 1 4 】

6-(2-ブromoアセチル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (化合物9-2)



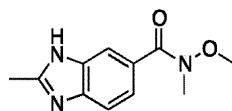
( 化合物 9-2)

白色固体。収率58%。

 $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_4$ -メタノール):  $\delta$  7.77 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 7.66 (s,1 H), 7.11 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 4.46 (s, 2 H), 3.47 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  268.9923, 270.9896(M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 2 1 5 】

N-メトキシ-N,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド (化合物11)



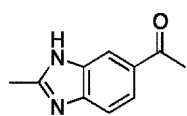
( 化合物 11)

化合物10 (0.57mmol、1当量) を  $\text{SOCl}_2$  (2mL) に懸濁した。反応混合物に窒素をバージし、次いで18時間還流した。 $\text{SOCl}_2$  を減圧下で除去した。粗生成物をDCM (4mL) に溶解し、次いでN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.74mmol、1.3当量) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.27mmol、4当量) を加えた。反応混合物を55℃で5時間攪拌した。水で反応停止した後、水層をDCM (2×10mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を溶離剤としてDCM/MeOH (95 : 5 ~ 90 : 10) の混合物によるフラッシュクロマトグラフィを用いて精製し、化合物11 (29.5mg、24%) を黄色油状物で得た。

 $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  10.75 (br, 1H), 7.87 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H,  $J = 7.3$  Hz), 7.43 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 3.56 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  220.1085 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 2 1 6 】

1-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エテノン (化合物12)



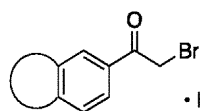
( 化合物 12)

THF (3mL) 中の化合物11 (0.27mmol、1当量) の溶液に、3M  $\text{MeMgCl}$  (0.82mmol、3当量) を0℃で加えた。温度をゆっくり室温まで高めた。反応混合物を3時間攪拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液で反応停止した後、水層を  $\text{EtOAc}$  (2×15mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を溶離剤としてDCM/MeOH (95 : 5 ~ 90 : 10) の混合物によるフラッシュクロマトグラフィを用いて精製し、化合物12 (23.6mg、49%) を白色固体で得た。

 $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  8.16 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H,  $J =$ 8.5 Hz), 7.53 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 6.15 (br, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$ 175.0872 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 2 1 7 】

化合物13の合成のための一般手順。



・HBr ( 化合物 13)

$\text{AcOH}$  (1mL) 中の  $\text{HBr}$  (0.15mmol、1.07当量) の溶液に、化合物12 (0.14mmol、1当量) を加えた。 $\text{AcOH}$  (0.18mL) 中の  $\text{Br}_2$  (0.14mmol、1.01当量) の溶液を加えた。反応混合物を40℃で30分間攪拌し、次いで反応混合物を氷浴中で冷却した。 $\text{EtOAc}$  (3mL) で粉碎して

10

20

30

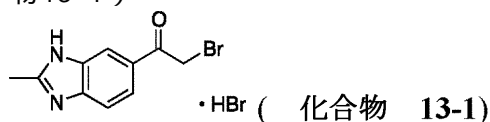
40

50

化合物13を得た。

【0218】

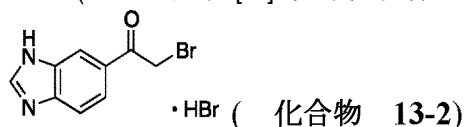
2-ブロモ-1-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)エテノン臭化水素酸塩(化合物13-1)



白色固体。収率88%。MS (ESI)  $m/z$  252.9970, 254.9955 (M+H)<sup>+</sup>。

【0219】

1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)-2-ブロモエタノン臭化水素酸塩(化合物13-2)



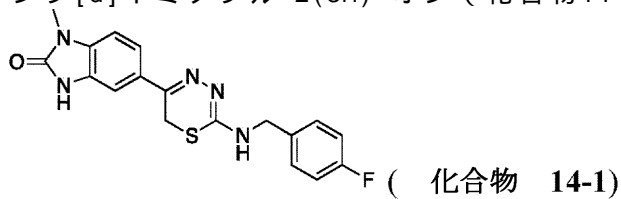
褐色固体。定量的収率。MS (ESI)  $m/z$  238.9814, 240.9796 (M+H)<sup>+</sup>。

【0220】

化合物14-1~14-8を化合物3のための手順に従って合成した。

【0221】

5-(2-((4-フルオロベンジル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン(化合物14-1)



黄色固体。収率37%。

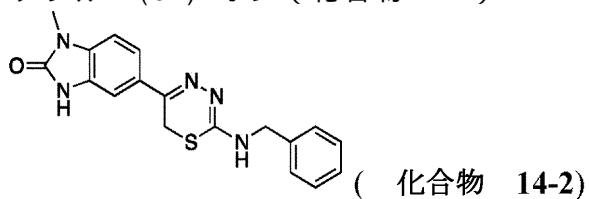
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 10.99 (s, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.38

(m, 1 H), 7.14 (m, 3 H), 4.53 (d, 2 H, *J* = 4.9 Hz), 3.67 (s, 2 H), 3.29 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$

370.1137 (M+H)<sup>+</sup>

【0222】

5-(2-(ベンジルアミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン(化合物14-2)



淡黄色固体。収率99%。

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, *d*<sub>4</sub>-メタノール): δ 7.62 (m, 2 H), 7.37 (m, 4

H), 7.29 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 4.67 (s, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.41 (s, 3 H); MS (ESI)

$m/z$  352.1235 (M+H)<sup>+</sup>

【0223】

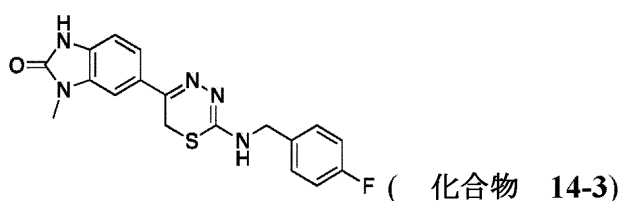
6-(2-((4-フルオロベンジル)アミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2(3H)-オン(化合物14-3)

10

20

30

40



淡黄色固体。収率93%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  11.23 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H),

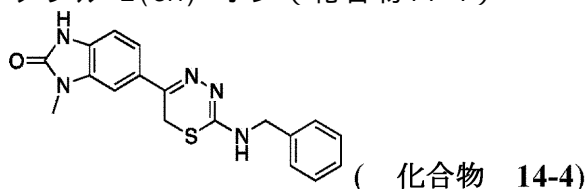
7.59 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 7.45 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H,  $J = 7.3$  Hz), 4.68 (s, 2 H),

4.25 (s, 2 H), 3.32 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  370.1566 (M+H)<sup>+</sup>

10

【 0 2 2 4 】

6-(2-(ベンジルアミノ)-6H-1,3,4-チアジアジン-5-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (化合物14-4)



黄色固体。収率34%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  11.26 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.59

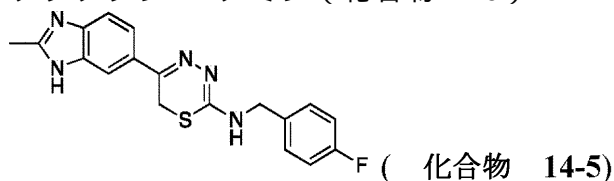
20

(d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 7.41 (m, 5 H), 7.12 (d, 1 H,  $J = 7.3$  Hz), 4.73 (s, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.32 (s,

3 H); MS (ESI)  $m/z$  352.1239 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 2 5 】

N-(4-フルオロベンジル)-5-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物14-5)



30

黄色固体。収率79%。

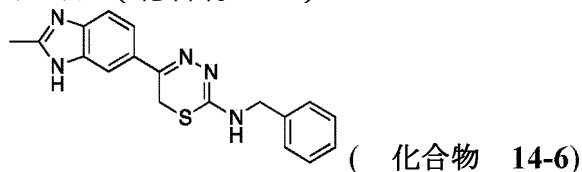
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8.13 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.80

(m, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 2.71 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$

354.1186 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 2 6 】

N-ベンジル-5-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物14-6)



40

黄色固体。収率51%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  7.93 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H,  $J = 7.3$

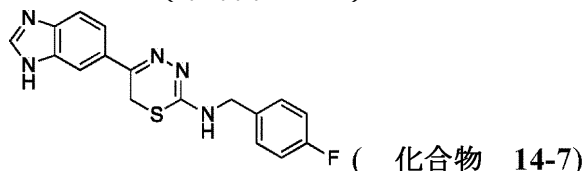
Hz), 7.47 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 7.34 (m, 4 H), 7.24 (t, 1 H,  $J = 7.3$  Hz), 4.56 (s, 2 H), 3.76 (s, 2

H), 3.32 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  336.1273 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 2 7 】

50

5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)-N-(4-フルオロベンジル)-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物14-7)



黄色固体。収率66%。

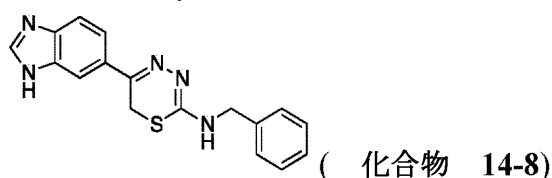
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8.26 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.89

(s, 1 H), 7.49 (s, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$

340.1031 (M+H)<sup>+</sup>

【0228】

5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-6-イル)-N-ベンジル-6H-1,3,4-チアジアジン-2-アミン (化合物14-8)



黄色固体。収率99%。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8.28 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.83

(s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.34 (m, 4 H), 7.25 (s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$

322.1127 (M+H)<sup>+</sup>

【0229】

実施例1 - インビトロDYRK1A活性の評価

化合物1、すなわちスクリーニング検定で同定された1,3,4-チアジアジン化合物を、Life TechnologiesでFRET-based LanthaScreen(登録商標) Eu Kinase Binding Assayを用い、30  $\mu\text{M}$ 濃度でのインビトロDYRK1A活性の試験について評価した。化合物1はDYRK1Aに対し9.41  $\mu\text{M}$ の $\text{IC}_{50}$ を有した(DYRK1Aに対する $K_d = 7.5 \mu\text{M}$ )。このデータを、DYRK1A結合を測定する第2の検定、KINOMEScan(登録商標)(Fabian et al., "A Small Molecule-kinase Interaction Map for Clinical Kinase Inhibitors," Nat. Biotechnol. 23(3):329-336 (2005)、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)により確認した。得られた結果はLife Technologies阻害検定の結果と一致し、DiscoverX検定における化合物1の $K_d = 7.3 \mu\text{M}$ であった。

【0230】

実施例2 - ヒットからリードへの最適化および構造活性相関試験(SAR)

1,3,4-チアジアジン(化合物1)(HCl塩)の構造を、独立の合成(図1)および市販の試料との比較により確認した。NMR、LC-MS、および生物学的データは、全ての局面で化合物1の同一性を確認するものであった。化合物1の中性類縁体(化合物3-1、非塩)は、 $K_d = 4.5 \mu\text{M}$ ( $\text{IC}_{50} = 4.32 \mu\text{M}$ )で、同等のDYRK1A活性を有することが判明した(表1)。新規骨格を手に、化合物1のDYRK1A結合能力およびその予想される結合様式をさらに探索するための試験を改善するために、ヒットからリードへのSAR試験を実施した。系統的な構造修飾を2-アミノの位置に導入し、分子の残りはそのままに維持した。

【0231】

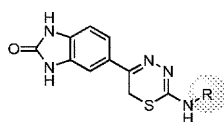
(表1)チアジアジンDYRK1A阻害剤の30  $\mu\text{M}$ での結合親和性および $K_d$

10

20

30

40



化合物	R	スクリーニング (30 μM)		K <sub>d</sub> (nM) <sup>c</sup>	化合物	R	スクリーニング (30 μM)		K <sub>d</sub> (nM) <sup>c</sup>
		LifeTech <sup>a</sup>	DiscoverX <sup>b</sup>				LifeTech <sup>a</sup>	DiscoverX <sup>b</sup>	
1	HCl 塩	43	81	7300 (9415) <sup>d</sup>	3-24		-	-	2200
3-1		-	-	4500 (9415) <sup>d</sup>	4-1		87	-	460
3-2		63	0.5	-	4-2		-	-	440
3-3		69	0	-	3-25		57	3.7	1100
3-4		48	2.9	-	3-26		-	-	2300
3-5		24	0	-	3-27		-	-	3000
3-6		59	2.3	-	3-28		39	41	19000
3-7		46	0.75	-	3-29		-	-	7000
3-8		33	0.6	3400	3-30		-	-	14000
3-9		47	22	3100	3-31		-	-	3800
3-10		92	2.5	650	3-32		-	-	16000
3-11		82	8.2	1100	3-33		-	-	7800
3-12		93	19	185	3-34		61	0.5	1600
3-13		-	-	420	3-35		-	-	15000
3-14		-	-	840	3-36		-	-	17000
3-15		95	8.9	71	3-37		-	-	950
3-16		-	-	900	3-38		87	8.4	1600
3-17		-	-	810	3-39		-	-	2200
3-18		53	40	13000	3-40		24	64	n.d.
3-19		20	23	660	3-41		11	36	7300
3-20		24	38	7700	3-42		32	82	n.d.
3-21		47	12	6200					
3-22		69	12	320					
3-23		74	4.2	860					

n. d. = 決定されず

a = 30 μMでのDYRK1A阻害%

b = 化合物を30 μM (n=2) でスクリーニングし、一次スクリーニング結合相互作用の結果を「DMSO対照の%」として報告し、ここで値が低いほど強い親和性を示す。

c = K<sub>d</sub> 値を11回の連続3倍希釈 (三つ組) を用いて決定した。

10

20

30

40

50

d = 括弧内の値はLife Technologiesで決定したIC<sub>50</sub>である。

【0232】

化合物1およびその関連する中性類縁体（非塩）を、図1~2に概略を示す合成プロトコルに従って合成した（Pfeiffer et al., "Unexpected Ring Enlargement of 2-Hydrazono-2,3-dihydro-1,3-thiazoles to 1,3,4-Thiadiazines," *Helv. Chim. Acta* 97(1):76-87 (2014)、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる）。市販の2-ベンズイミダゾールの、AlCl<sub>3</sub>存在下、塩化クロロアセチルでのアシル化により、化合物2を収率99%で得た（Kornberg et al.のPCT公開第WO2002/050070号、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる）。続いて、 $\alpha$ -クロロケトン2を、購入または合成した、様々なR基を含むチオセミカルバジドとの環化縮合して（Pfeiffer et al., "Unexpected Ring Enlargement of 2-Hydrazono-2,3-dihydro-1,3-thiazoles to 1,3,4-Thiadiazines," *Helv. Chim. Acta* 97(1):76-87 (2014)、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる）、所望のチアジアジン類縁体を収率23~90%の範囲で得た。

10

【0233】

表1に示すとおり、DYRK1A結合活性は2-ベンジルアミノ部分の置換パターンに敏感であることが判明した。とりわけ、チアジアジンの2位にフルオロベンジルアミノ（化合物3-12~3-14）およびクロロベンジルアミノ（化合物3-15~3-17）置換基を導入すると、化合物3-1のDYRK1A結合親和性を25~60倍改善することが観察された。これらの類縁体の中で、p-置換ベンジルアミノチアジアジンは、そのそれぞれのo-およびm-置換ベンジルアミノ類縁体に比べて良好なDYRK1A結合を示した。特に、p-クロロおよびp-フルオロベンジルアミノを有する化合物3-12および3-15は、元の化合物1（K<sub>d</sub> = 7300nM）および化合物3-1（K<sub>d</sub> = 4500nm）に比べて、それぞれK<sub>d</sub> = 185nmおよび71nmで24~60倍の改善を示した。しかし、トリフルオロメチルベンジルアミノ（化合物3-18~3-20）およびシアノ置換ベンジルアミノチアジアジン類縁体（化合物3-21~3-22）の場合、結合活性の改善はそれほど有意ではなかった。2つの例外はm-トリフルオロベンジルアミノチアジアジン（化合物3-19）およびm-シアノベンジルアミノチアジアジン類縁体（化合物3-22）で、それぞれK<sub>d</sub> = 660および320nMで、元のヒット化合物3-1に比べてDYRK1A結合が7~15倍改善された。トリフルオロメチル置換（化合物3-18~3-20）およびシアノ置換基について、m-置換ベンジルチアジアジンは対応するo-およびp-置換類縁体よりも有意に強力であった。このSARは、o-およびm-類縁体に比べてp-置換ベンジル基でDYRK1A結合の改善を示した、ハロゲン置換基のものとは異なる。

20

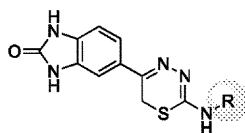
30

【0234】

図3~5は、様々なチアジアジン化合物およびそれらの中間体の合成を示す。表2および3は、選択したチアジアジンDYRK1阻害剤の結合親和性を示す。

【0235】

（表2）チアジアジンDYRK1A阻害剤の10  $\mu$ Mでの結合親和性およびK<sub>d</sub>



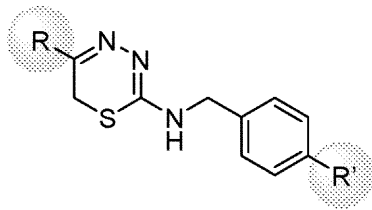
化合物	R	スクリーニング(10 μM)	K <sub>d</sub> (nM)	化合物	R	スクリーニング(10 μM)	K <sub>d</sub> (nM)
3-43		14	-	3-52		47	-
3-44		15	-	3-53		46	-
3-45		22	-	3-54		40	-
3-46		26	-	3-55		90	-
3-47		6.8	1400	3-56		100	-
3-48		6.1	3700	3-57		100	-
3-49		7.8	4300	3-58		9.5	-
3-50		14	-	3-59		12	-
3-51		65	-				

10

20

【 0 2 3 6 】

(表3) チアジアジンDYRK1A阻害剤の10 μMでの結合親和性およびK<sub>d</sub>



化合物	R	R'	スクリーニング(10 $\mu$ M)	K <sub>d</sub> (nM)
14-1		F	-	43000
14-2		H	-	37000
14-3		F	-	8800
14-4		H	-	17000
14-5		F	22	6800
14-6		H	40	-
14-7		F	11	1200
14-8		H	12	-

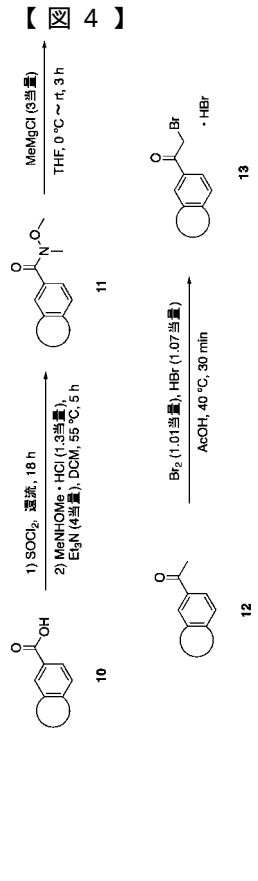
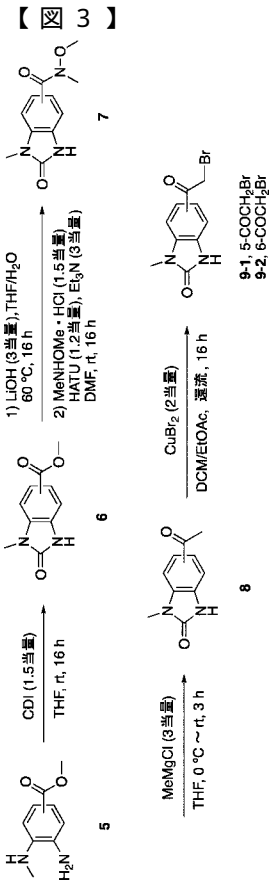
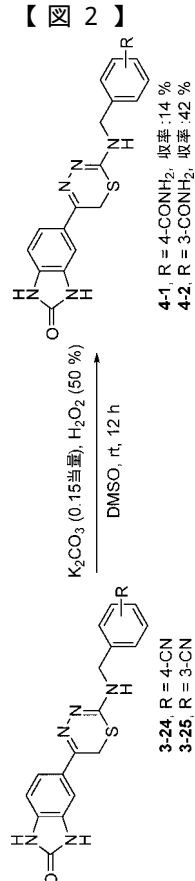
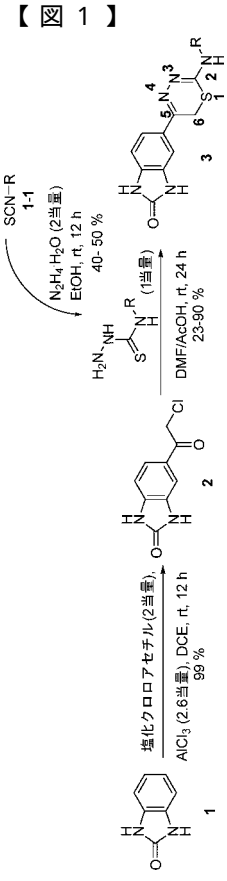
10

20

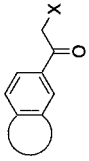
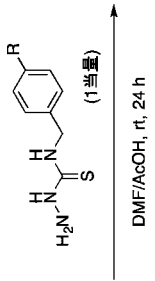
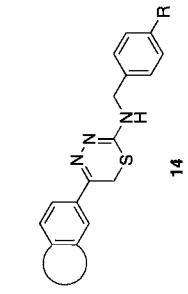
30

## 【 0 2 3 7 】

好ましい態様を本明細書において示し、詳細に記載してきたが、当業者であれば、本発明の精神から逸脱することなく、様々な改変、追加、置換などを行い得ること、およびこれらはしたがって添付の特許請求の範囲において定義される本発明の範囲内であると考えられることが明白であろう。



【 図 5 】



9 または 13  
X = Cl または Br

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 18/82023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07D 403/14; C07D 473/16 (2019.01) CPC - C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 403/04		
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.
A	US 2015/0174034 A1 (Avon Products, Inc) 25 June 2015 (25.06.2015); para[0017]	1-41
A ✓	Chunduru et al. 'One-Pot Synthesis of 1,3,4-Thiadiazin-5-yl-chromen-2-one Derivatives via Three-Component Reaction', Synthetic Communications, 21 October 2011 (21.10.2011), Vol.42, pages1454-1460; p1456	1-41
A ✓	Pubmed Compound Summary for CID 17565749, 'PNJQHHXWPZEHTA-UHFFFAOYSA-N', U.S. National Library of Medicine, 13 November 2007 (13.11.2007), page1-10; p3 ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/17565749">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/17565749</a> )	1-41
A	WO 2010/137350 A1 (Sumitomo Chemical Co) 02 December 2010 (02.12.2010); Table 1	1-41
P/X ✓	Kumar et al. 'Novel selective thiadiazine DYRK1A inhibitor lead scaffold with human pancreatic b-cell proliferation activity', European Journal of Medicinal Chemistry, 22 August 2018 (22.08.2018), Vol.157, pages1005-1016; Table 1	1-41
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 11 January 2019	Date of mailing of the international search report <b>04 FEB 2019</b>	
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)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/00		
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 43/00	1 0 5	

(81) 指定国・地域 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

(74) 代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一

(74) 代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光

(74) 代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一

(74) 代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦

(74) 代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀

(74) 代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人

(74) 代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘

(74) 代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥

(72) 発明者 デヴィータ ロバート  
アメリカ合衆国 1 0 0 2 9 ニューヨーク州 ニューヨーク ワン グスタフ エル . レビー  
プレイス

(72) 発明者 スチュアート アンドリュー  
アメリカ合衆国 1 0 0 2 9 ニューヨーク州 ニューヨーク ワン グスタフ エル . レビー  
プレイス

(72) 発明者 シュレシンガー アブナー  
アメリカ合衆国 1 0 0 2 9 ニューヨーク州 ニューヨーク ワン グスタフ エル . レビー  
プレイス

(72) 発明者 クマール クナル  
アメリカ合衆国 1 0 0 2 9 ニューヨーク州 ニューヨーク ワン グスタフ エル . レビー  
プレイス

(72) 発明者 マン - ウン ウング ピーター  
アメリカ合衆国 1 0 0 2 9 ニューヨーク州 ニューヨーク ワン グスタフ エル . レビー  
プレイス

(72) 発明者 ワン ファイ  
アメリカ合衆国 1 0 0 2 9 ニューヨーク州 ニューヨーク ワン グスタフ エル . レビー  
プレイス

(72) 発明者 リ ハイリン  
アメリカ合衆国 1 0 0 2 9 ニューヨーク州 ニューヨーク ワン グスタフ エル . レビー

## プレイス

F ターム(参考)	4C063	AA01	AA03	BB02	CC67	CC75	DD10	DD26	DD67	EE01	
	4C084	AA19	MA52	MA55	MA63	MA65	NA05	NA14	ZA01	ZC20	ZC33
	4C086	AA01	AA02	AA03	BC88	GA07	GA08	GA09	GA12	MA01	MA04
		MA52	MA55	MA63	MA65	NA05	NA14	ZA01	ZC20	ZC33	