

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-502240
(P2025-502240A)

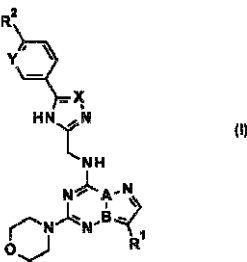
(43)公表日 令和7年1月24日(2025.1.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	C 0 7 D	487/04		C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	45/00		
C 1 2 N	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全186頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-541916(P2024-541916)			(71)出願人	512151403
(86)(22)出願日	令和5年1月6日(2023.1.6)				ドイッチェス・クレープスフォルシュン
(85)翻訳文提出日	令和6年9月10日(2024.9.10)				グスツェントルム
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/050208				DEUTSCHES KREBSFOR
(87)国際公開番号	WO2023/135057				SCHUNGSZENTRUM
(87)国際公開日	令和5年7月20日(2023.7.20)				ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 0 ハイデル
(31)優先権主張番号	22150829.4				ベルク イム・ノイエンハイマー・フェ
(32)優先日	令和4年1月11日(2022.1.11)				ルト 2 8 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)			(74)代理人	110001519
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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			(72)発明者	弁理士法人太陽国際特許事務所
		最終頁に続く			デーデ、カイ
				(72)発明者	ドイツ連邦共和国 1 0 4 3 7 ベルリン
					シュターガルダー シュトラーセ 6 2
					バツハグラバー、フィリップ
					ドイツ連邦共和国 1 0 4 3 5 ベルリン
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 がんの治療のための二環式トリアジン誘導体

(57)【要約】

本発明は、一般式（I）の化合物：

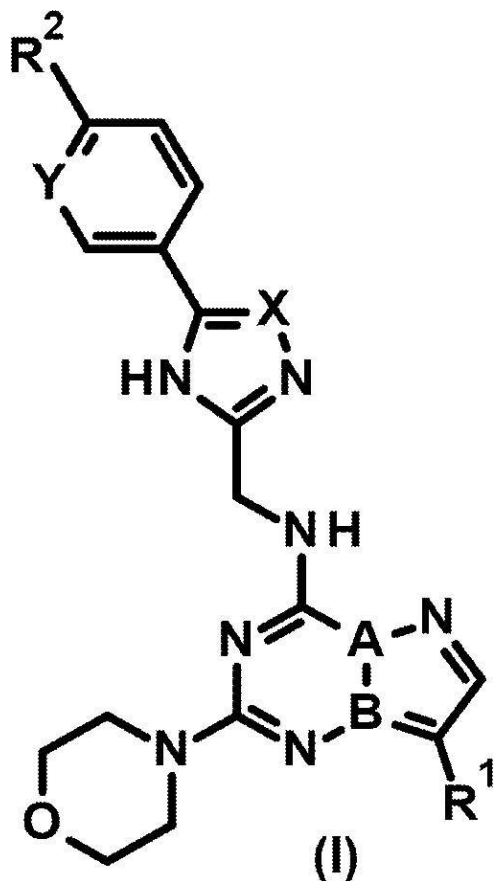


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、

【化 1】



(式中、

A 及び B は、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、A が窒素原子である場合、B は炭素原子であり、A が炭素原子である場合、B は窒素原子であり、

R¹ は、ハロゲン原子及び C₁～C₃-ハロアルキル基から選択され、

R² は、C₁～C₃-アルキル基、C₁～C₃-アルコキシ基、C₁～C₃-ハロアルキル基及び C₁～C₃-ハロアルコキシ基から選択され、

X は、窒素原子及び C R³ 基から選択され、

R³ は、水素原子、C₁～C₃-アルキル基及び C₁～C₃-ハロアルキル基から選択され、

Y は、窒素原子又は炭素原子から選択される)

又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物。

【請求項 2】

A 及び B は、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、A が窒素原子である場合、B は炭素原子であり、A が炭素原子である場合、B は窒素原子であり、

R¹ はハロゲン原子であり、

R² は、C₁～C₃-アルキル基、C₁～C₃-アルコキシ基、C₁～C₃-ハロアルキル基及び C₁～C₃-ハロアルコキシ基から選択され、

X は、窒素原子及び C R³ 基から選択され、

R³ は、水素原子、C₁～C₃-アルキル基及び C₁～C₃-ハロアルキル基から選択され、

Y は、窒素原子又は炭素原子から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその互変

異性体、若しくはN－オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN－オキシドの塩、若しくはそれらの混合物。

【請求項3】

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

R¹はC₁～C₃－ハロアルキル基であり、

R²は、C₁～C₃－アルキル基、C₁～C₃－アルコキシ基、C₁～C₃－ハロアルキル基及びC₁～C₃－ハロアルコキシ基から選択され、

Xは、窒素原子及びCR³基から選択され、

R³は、水素原子、C₁～C₃－アルキル基及びC₁～C₃－ハロアルキル基から選択され、

Yは、窒素原子又は炭素原子から選択される、請求項1に記載の化合物、又はその互変異性体、若しくはN－オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN－オキシドの塩、若しくはそれらの混合物。

10

【請求項4】

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

R¹はハロゲン原子であり、

R²は、C₁～C₃－ハロアルキル基及びC₁～C₃－ハロアルコキシ基から選択され、

Xは、窒素原子及びCR³基から選択され、

R³は、水素原子、C₁～C₃－アルキル基及びC₁～C₃－ハロアルキル基から選択され、

Yは、窒素原子又は炭素原子から選択される、請求項1又は請求項2のいずれか一項に記載の化合物、又はその互変異性体、若しくはN－オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN－オキシドの塩、若しくはそれらの混合物。

20

【請求項5】

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

R¹はC₁～C₃－ハロアルキル基であり、

R²は、C₁～C₃－ハロアルキル基及びC₁～C₃－ハロアルコキシ基から選択され、

Xは、窒素原子及びCR³基から選択され、

R³は、水素原子、C₁～C₃－アルキル基及びC₁～C₃－ハロアルキル基から選択され、

Yは、窒素原子又は炭素原子から選択される、請求項1又は請求項3のいずれか一項に記載の化合物、又はその互変異性体、若しくはN－オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN－オキシドの塩、若しくはそれらの混合物。

30

【請求項6】

Aは窒素原子であり、

Bは炭素原子である、請求項1～請求項5のいずれか一項に記載の化合物、又はその互変異性体、若しくはN－オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN－オキシドの塩、若しくはそれらの混合物。

40

【請求項7】

Aは炭素原子であり、

Bは窒素原子である、請求項1～請求項5のいずれか一項に記載の化合物、又はその互変異性体、若しくはN－オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN－オキシドの塩、若しくはそれらの混合物。

【請求項8】

以下からなる群から選択される、請求項1～請求項8のいずれか一項に記載の式(I)の化合物：

8－ブロモ－2－（モルホリン－4－イル）－N－（{5－[4－（トリフルオロメチ

50

2 - (モルホリン - 4 - イル) - N - ({ 5 - [6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 8 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - アミン、

50

$N - \{ [5 - (6 - \text{メトキシピリジン} - 3 - \text{イル}) - 4H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 3 - \text{イル}] \text{メチル} \} - 2 - (\text{モルホリン} - 4 - \text{イル}) - 7 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{イミダゾ} [2, 1 - f] [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 4 - \text{アミン}、$

$2 - (\text{モルホリン} - 4 - \text{イル}) - N - (\{ 5 - [6 - (\text{トリフルオロメトキシ}) \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}] - 4H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 3 - \text{イル} \} \text{メチル}) - 7 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{イミダゾ} [2, 1 - f] [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 4 - \text{アミン}、$

$2 - (\text{モルホリン} - 4 - \text{イル}) - 7 - (\text{トリフルオロメチル}) - N - (\{ 5 - [6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}] - 4H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 3 - \text{イル} \} \text{メチル}) \text{イミダゾ} [2, 1 - f] [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 4 - \text{アミン}、$

$N - \{ [5 - (6 - \text{メトキシピリジン} - 3 - \text{イル}) - 1H - \text{イミダゾール} - 2 - \text{イル}] \text{メチル} \} - 2 - (\text{モルホリン} - 4 - \text{イル}) - 8 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピラゾロ} [1, 5 - a] [1, 3, 5] \text{トリアジン} - 4 - \text{アミン}、$

10

$N - \{ [5 - (6 - \text{メチルピリジン} - 3 - \text{イル}) - 4H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 3 - \text{イル}] \text{メチル} \} - 2 - (\text{モルホリン} - 4 - \text{イル}) - 8 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピラゾロ} [1, 5 - a] [1, 3, 5] \text{トリアジン} - 4 - \text{アミン}、$

$N - \{ [5 - (6 - \text{メチルピリジン} - 3 - \text{イル}) - 4H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 3 - \text{イル}] \text{メチル} \} - 2 - (\text{モルホリン} - 4 - \text{イル}) - 7 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{イミダゾ} [2, 1 - f] [1, 2, 4] \text{トリアジン} - 4 - \text{アミン}、及び$

$2 - (\text{モルホリン} - 4 - \text{イル}) - 8 - (\text{トリフルオロメチル}) - N - (\{ 5 - [6 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}] - 1H - \text{イミダゾール} - 2 - \text{イル} \} \text{メチル}) \text{ピラゾロ} [1, 5 - a] [1, 3, 5] \text{トリアジン} - 4 - \text{アミン}。$

20

【請求項 9】

医薬として使用するための、請求項 1～請求項 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは塩、特にその医薬的に許容される塩、若しくはそれらの混合物。

【請求項 10】

疾患（該疾患は好ましくは過剰増殖性障害である）の治療及び／又は予防に使用するための、請求項 1～請求項 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは塩、特にその医薬的に許容される塩、若しくはそれらの混合物。

30

【請求項 11】

乳がん、肝がん、肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、前立腺がん、ユーイング肉腫、神経膠芽腫及び急性骨髄性白血病の治療に使用するための、請求項 1～請求項 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは塩、特にその医薬的に許容される塩、若しくはそれらの混合物。

【請求項 12】

肺がん、乳がん、肝がん、結腸直腸がん、胃がん、前立腺がん及び白血病の治療に使用するための、請求項 1～請求項 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは塩、特にその医薬的に許容される塩、若しくはそれらの混合物。

40

【請求項 13】

過剰増殖性疾患（該疾患は好ましくはがんである）を治療及び／又は予防するための医薬を製造するための、請求項 1～請求項 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは塩、特にその医薬的に許容される塩、若しくはそれらの混合物の使用。

【請求項 14】

過剰増殖性疾患（該疾患は好ましくはがんである）を治療及び／又は予防するための、請求項 1～請求項 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは塩、特にその医薬的に許容される塩

50

、若しくはそれらの混合物の使用。

【請求項 15】

前記過剰増殖性疾患が、肺がん、乳がん、肝がん、結腸直腸がん、胃がん、前立腺がん及び白血病から選択される、請求項 13 又は請求項 14 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 16】

請求項 1～請求項 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物若しくは塩、特にその医薬的に許容される塩、若しくはそれらの混合物と、医薬的に許容されるキャリアと、を含む医薬組成物。

【請求項 17】

過剰増殖性疾患（該疾患は好ましくはがんである）を治療及び／又は予防するための、請求項 16 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 18】

請求項 1～請求項 8 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物から選択される 1 種類又は複数種類の第 1 の活性成分と、

化学療法抗がん剤から選択される 1 種類又は複数種類の第 2 の活性成分と、
を含む医薬組合せ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、CDK12 の活性を損なう、一般式 (I) の化合物を提供する。特に、本発明は、がん及び他の CDK12 依存性疾患を治療するための組成物及び方法を提供する。したがって、本発明は、乳がん、肝がん、肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、前立腺がん、ユーイング肉腫、神経膠芽腫及び急性骨髄性白血病を治療するために CDK12 / サイクリン K のキナーゼ活性を阻害することができる化合物を提供する。さらになお特に、本発明は、肺がん、乳がん、肝がん、結腸直腸がん、胃がん、前立腺がん及び白血病を治療するために CDK12 / サイクリン K を阻害することができる化合物を提供する。

20

【背景技術】

【0002】

サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 12 (CDK12、遺伝子 id 51755) は、RNA ポリメラーゼ II の C 末端ドメイン (CTD) をリン酸化する CDK セリン / トレオニンキナーゼファミリーのサブセットのメンバーである。サイクリン K (CCNK、遺伝子 id 8812) と複合体を形成する CDK12 は、プレ mRNA 合成の伸長期に重要な RNA ポリメラーゼ II 複合体の CTD の Ser2 及び Ser5 のリン酸化によって、転写、同時転写及び転写後の過程を調節する。CDK12 / サイクリン K は、転写伸長及び mRNA プロセッシング、特に、同時転写及び転写後のプレ mRNA スプライシング、選択的スプライシング、3' 末端プロセッシング、並びにイントロンポリアデニル化の抑制を調節することが報告されている。CDK12 と密接に関連するキナーゼである CDK13 (CDK13、遺伝子 id 8621) もサイクリン K と複合体を形成し、様々な一連の遺伝子の転写を調節する (Bartkowiak et al. Genes Dev. 2010; 24: 2303-16. Dubbury et al. Nature. 2018; 564: 141-5. Greenleaf, Transcription. 2018; 10: 91-110. Greifenberg et al. Cell Rep. 2016; 14: 320-31. Liang et al. Mol. Cell. Biol. 2015; 35: 928-38. Lui et al. J. Clin. Pathol. 2018; 71: 957-62. Tien et al. Nuc. Acids Res. 2017; 45: 6698-716)。相同組換え及び複製ストレス応答遺伝子 BRCA1、FANCD2、FANCI 及び ATR などの DNA 損傷シグナル伝達及び修復経路の成分をコードする遺伝子、並びに NF-κB 及び酸化ストレス応答などの他のストレス応答経路の成分をコードする遺伝子の転写は、遺伝子ノックダウン及びケモプロテオミクス

30

40

50

試験によって実証されているように、CDK12／サイクリンKによって特異的に調節されることが報告されている (Blazek et al. *Genes Dev.* 2011; 25: 2158-72. Henry et al. *Sci. Signal.* 2018; 11: eaam8216. Li et al. *Sci. Rep.* 2016; 6: 21455.)。加えて、CDK12／サイクリンKは、mRNA 5' キャップ結合翻訳リプレッサー4E-BP1を直接リン酸化してmRNAキャップからのその放出をもたらすことによって、CHK1 mRNAを含むmRNAのサブセットの翻訳を制御することが報告されている (Choi et al. *Genes Dev.* 2019; 33: 418-35)。DNA修復に大きな欠陥を示す多数のタンDEM重複の発生を特徴とする特別なタイプのゲノム不安定性をもたらす、高悪性度漿液性卵巣がん並びに原発性及び去勢抵抗性前立腺がんにおけるまれな二対立遺伝子CDK12不活性化変異の近年の発見は、DNA損傷応答、及びゲノムの維持に果たすCDK12の役割を強調している (Ekumi et al. *Nucl. Acids Res.* 2015; 43: 2575-89. Grasso et al. *Nature.* 2012; 487: 239-43. Joshi et al. *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 9247-53. Menghi et al. *Cancer Cell.* 2018; 34: 197-210. e5. Popova et al. *Cancer Res.* 2016; 76: 1882-91. Quigley et al. *Cell.* 2018; 174: 758-69. e9. Robinson et al. 2015; 162: 454. Viswanathan et al. *Cell.* 2018; 174: 433-47. e19. Wu et al. *Cell.* 2018; 173: 1770-82. e14)。CDK12遺伝子は、ERBB2遺伝子の約200 kb近位の染色体17上に位置し、乳がんでは共増幅される (coamplified) ことが多い。さらに、CDK12遺伝子増幅は、胃がん、食道がん、膵がん、子宮がん、子宮内膜がん、前立腺がん及び膀胱がんなどの他のがん型で観察されている (Lui et al. *J. Clin. Pathol.* 2018; 71: 957-62. Gupta et al. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23: 1346-57)。CDK12の増幅及び高い発現レベルは、選択的スプライシングされたmRNA、DNA修復能力の増加、及びストレス耐性の増加に少なくとも部分的に基づく、CDK12の腫瘍促進の役割を示唆している (Lui et al. *J. Clin. Pathol.* 2018; 71: 957-62. Tien et al. *Nucl. Acids Res.* 2017; 45: 6698-716)。まとめると、これらのデータにより、CDK12が、がん、及び筋緊張性ジストロフィー1型などの他の疾患を治療するための薬物を開発するための潜在的な標的として検証された。CDK12キナーゼ活性のいくつかの阻害剤が知られている：

【0003】

フラボピリドール、CDK9、CDK1、CDK4などの他のキナーゼを阻害する、CDK12のマイクロモル濃度の非選択的阻害剤 (Bosken et al. *Nat. Comm.* 2014; 5: 3505)。ジナシクリブ、汎CDK阻害剤 (Johnson et al. *Cell Rep.* 2016; 17: 2367-81)。THZ531、CDK12及びCDK13の二重阻害剤 (Zhang et al. *Nat. Chem. Biol.* 2016; 12: 876-84)。SR-3029及び関連プリン化合物 (Johannes et al. *Chem. Med. Chem.* 2018; 13: 231-5)。SR-4835、CDK12及びCDK13の二重阻害剤 (Quereda et al. *Cancer Cell* 2019; 36: 1-14)。化合物919278、マイクロモル濃度のCDK12阻害剤 (Henry et al. *Science Signal.* 2018; 11: eaam8216)。アリアル尿素誘導体 (Ito et al. *J. Med. Chem.* 2018; 61: 7710-28)。

【0004】

加えて、細胞内でCDK12及び／又はCCNKのタンパク質分解を誘導する化合物が記載されている (Slabicki et al. *Nature* 2020; 585: 2

10

20

30

40

50

93-297. Lv et al. eLife 2020;9:e59994. Jiang et al. Nat. Chem. Biol. 2021;17:675-683. Dieter et al. Cell Reports 2021;36:109394. 国際公開第2021/116178号。国際公開第2021/176045号。国際公開第2021/176049号)。

【0005】

がん及び他の疾患を治療するためにCDK12／サイクリンKの機能を選択的に損なう化合物の開発が必要とされている。CDK12及びCDK13キナーゼの機能の共有結合性阻害剤、並びにCDK12／サイクリンK分解剤化合物は、そのような阻害剤又は分解剤化合物に対して耐性であり、それによって、それらの潜在的な治療的使用を制限する腫瘍細胞変異体を誘導することが記載されている(Jiang et al. Nat. Chem. Biol. 2021;17:675-683)。驚くべきことに、本発明に記載される化合物は、CDK12／サイクリンK分解剤化合物に対する細胞耐性を克服し、耐性細胞及び対応する親細胞に対して同等の抗腫瘍活性を示す。生理学的ATP濃度で高いキナーゼ阻害能を有するが、CDK12分解効力が弱い又は存在しないCDK12阻害剤は、他のキナーゼに対して選択的である。したがって、細胞内でCDK12／サイクリンKの活性を損ない、他のCDK及び他のキナーゼの標的化に対して良好な程度の選択性を示す化合物を提供する必要がある。

10

【発明の概要】

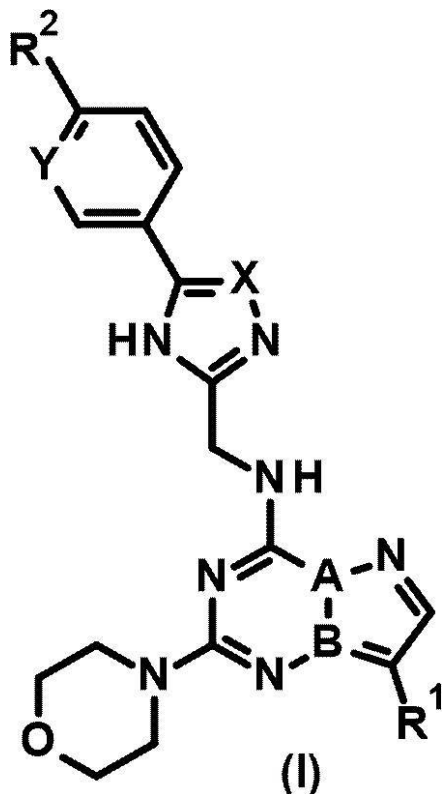
【発明が解決しようとする課題】

20

【0006】

本発明は、一般式(I)の化合物：

【化1】



30

40

(式中、A、B、X、Y、R¹、R²及びR³は、本明細書に記載及び定義される通りである)、該化合物を調製する方法、該化合物を調製するのに有用な中間体化合物、該化合物を含む医薬組成物及び組合せ、並びに唯一の薬剤として、又は他の活性成分と組み合わせて、疾患、特にがん障害などの過剰増殖性障害を治療及び／又は予防するための医薬組成物を製造するための該化合物の使用を提供する。

【課題を解決するための手段】

50

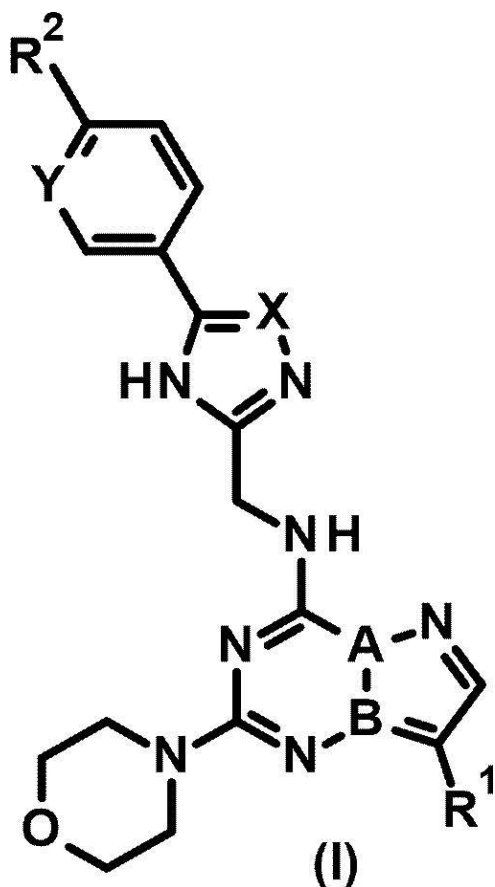
【 0 0 0 7 】

本発明の化合物は、CDK12／サイクリンKの活性を効果的に損なう（生物学的実験セクションでデータが示される）ため、がん障害などの過剰増殖性障害の治療及び／又は予防に使用され得ることがここで見出された。特に、本発明の化合物は、生理学的ATP濃度で高いキナーゼ阻害能を有するが、細胞内でタンパク質分解性CDK12及び／又はサイクリンK分解効力が弱い又は存在せず、他のキナーゼに対して選択的であるCDK12阻害剤である。

【 0 0 0 8 】

第1の態様によれば、本発明は、一般式（I）の化合物：

【化2】



（式中、

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

R¹は、ハロゲン原子及びC₁～C₃-ハロアルキル基から選択され、

R²は、C₁～C₃-アルキル基、C₁～C₃-アルコキシ基、C₁～C₃-ハロアルキル基及びC₁～C₃-ハロアルコキシ基から選択され、

Xは、窒素原子及びCR³基から選択され、

R³は、水素原子、C₁～C₃-アルキル基及びC₁～C₃-ハロアルキル基から選択され、

Yは、窒素原子又は炭素原子から選択される）

又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 9 】

定義

用語「置換された」は、指定された原子又は基上の1又は複数の水素原子が、既存の状

10

20

30

40

50

況下での指定された原子の通常の原子価を超えないことを条件として、示された基からの選択によって置き換えられることを意味する。置換基及び／又は変数の組合せが許容される。

【0010】

用語「任意に置換された」は、置換基の数が、0と等しくてもよい又は異なり得ることを意味する。別段示されない限り、いずれかの利用可能な炭素原子又は窒素原子上で非水素置換基によって水素原子を置き換えることによって対応することができる数の所望により存在する置換基によって、任意に置換された基を置換することが可能である。一般に、存在する場合、所望により存在する置換基の数は、1、2、3、4又は5、特に1、2又は3、さらに特に1又は2、さらになお特に1であることが可能である。

10

【0011】

本明細書で使用される場合、例えば、本発明の一般式(I)の化合物の置換基の定義では、用語「1又は複数」は、「1、2、3、4又は5、特に1、2、3又は4、さらに特に1、2又は3、さらになお特に1又は2」を意味する。

【0012】

本発明による化合物内の基が置換される場合、別段指定されない限り、該基は、置換基によってモノ置換又はポリ置換されることが可能である。本発明の範囲内で、繰り返し生じるあらゆる基の意味は、互いに独立している。本発明による化合物内の基は、1、2又は3個の同一の又は異なる置換基によって、特に1、2又は3個の置換基によって、さらに特に1個の置換基によって置換されることが可能である。

20

【0013】

用語「オキソ」、「オキソ基」又は「オキソ置換基」は、二重に結合した酸素原子=Oを意味する。オキソは、好適な原子価の原子、例えば、飽和炭素原子に、又は硫黄原子に結合し得る。例えば、限定するものではないが、1個のオキソ基が炭素原子に結合してカルボニル基C(=O)の形成をもたらすことができるか、又は2個のオキソ基が1個の硫黄原子に結合してスルホニル基-S(=O)₂の形成をもたらすことができる。

【0014】

用語「環置換基」は、環上の利用可能な水素原子を置き換える芳香族環又は非芳香族環に結合した置換基を意味する。

【0015】

複合置換基が複数の部分、例えば、(C₁~C₄-アルコキシ)-(C₁~C₄-アルキル)-から構成される場合、所与の部分の位置が該複合置換基のいずれかの好適な位置にあることが可能であり、すなわち、C₁~C₄-アルコキシ部分は、該(C₁~C₄-アルコキシ)-(C₁~C₄-アルキル)-基のC₁~C₄-アルキル部分のいずれかの炭素原子に結合することができる。そのような複合置換基の最初又は最後のハイフンは、分子の残りに対する該複合置換基の結合点を示す。例えば、炭素原子と、任意に1又は複数のヘテロ原子、例えば、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子とを含む環が置換基によって置換される場合、該置換基は、好適な炭素原子及び／又は好適なヘテロ原子に結合しているかどうかにかかわらず、該環のいずれかの好適な位置に結合することが可能である。

30

【0016】

用語「含む(comprising)」は、本明細書で使用される場合、「からなる(consisting of)」を含む。

40

【0017】

本文内でいずれかの項目が「本明細書で言及される」と言及される場合、それは、本文のいずれの場所でも言及され得ることを意味する。

【0018】

本文内で説明内でいずれかの項目が「上記」と言及される場合、それは、先行するページのいずれか、又は同じページの上記で本明細書内で行われたそれぞれの開示のいずれかを示す。

【0019】

50

本文内で説明内でいずれかの項目が「下記」と言及される場合、それは、後続のページのいずれか、又は同じページの下部で本明細書内で行われたそれぞれの開示のいずれかを示す。

【0020】

本文で言及される用語は、以下の意味を有する：

【0021】

用語「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子、特にフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、さらに特にフッ素原子を意味する。

【0022】

用語「 $C_1 \sim C_6$ -アルキル」は、1、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の飽和一価炭化水素基、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、1-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基若しくは1,3-ジメチルブチル基又はその異性体を意味する。特に、該基は、1、2、3又は4個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_4$ -アルキル」）、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基又はtert-ブチル基、さらに特に、1、2又は3個の炭素原子（「 $C_1 \sim C_3$ -アルキル」）、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基又はイソプロピル基を有する。

【0023】

用語「 $C_1 \sim C_6$ -ヒドロキシアルキル」は、用語「 $C_1 \sim C_6$ -アルキル」が上記で定義され、1又は複数の水素原子がヒドロキシ基によって置き換えられている直鎖又は分岐の飽和一価炭化水素基、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロパン-2-イル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基又は1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基を意味する。

【0024】

用語「 $C_1 \sim C_6$ -アルキルスルファニル」は、用語「 $C_1 \sim C_6$ -アルキル」が上記で定義される通りである式（ $C_1 \sim C_6$ -アルキル）-S-の直鎖又は分岐の飽和一価基、例えば、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基、sec-ブチルスルファニル基、イソブチルスルファニル基、tert-ブチルスルファニル基、ペンチルスルファニル基、イソペンチルスルファニル基又はヘキシルスルファニル基を意味する。

【0025】

用語「 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル」は、用語「 $C_1 \sim C_6$ -アルキル」が上記で定義される通りであり、水素原子のうちの1又は複数のハロゲン原子によって同一に又は異なって置き換えられている直鎖又は分岐の飽和一価炭化水素基を意味する。好ましくは、該ハロゲン原子はフッ素原子である。該 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、特に $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基は、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基又

10

20

30

40

50

は 1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル基である。

【0026】

用語「 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ」は、用語「 $C_1 \sim C_6$ -アルキル」基が上記で定義される通りである式($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-O-の直鎖又は分岐の飽和一価基、例えば、メトキシ-基、エトキシ-基、 n -プロポキシ-基、イソプロポキシ-基、 n -ブトキシ-基、sec-ブトキシ-基、イソブトキシ-基、tert-ブトキシ-基、ペンチルオキシ-基、イソペンチルオキシ-基若しくは n -ヘキシルオキシ基又はそれらの異性体を意味する。

【0027】

用語「 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ」は、水素原子のうちの1又は複数のハロゲン原子によって同一に又は異なって置き換えられている、上記で定義される直鎖又は分岐の飽和一価 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基を意味する。好ましくは、「 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ-」内の該ハロゲン原子はフッ素であり、本明細書で「 $C_1 \sim C_6$ -フルオロアルコキシ-」と呼ばれる基をもたらす。代表的な $C_1 \sim C_6$ -フルオロアルコキシ-基には、例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、及び $-OCH_2CF_3$ が含まれる。

【0028】

用語「 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-」は、1又は複数の二重結合を含有し、2、3、4、5又は6個の炭素原子、好ましくは2、3若しくは4個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル-」）又は2若しくは3個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル-」）を有する直鎖又は分岐の一価炭化水素基を意味し、該アルケニル-基が複数の二重結合を含有する場合、該二重結合は互いに単離され得るか、又はコンジュゲートされ得ることが理解される。代表的なアルケニル基には、例えば、エテニル-基、プロパ-2-エニル-基、(E)-プロパ-1-エニル-基、(Z)-プロパ-1-エニル-基、イソプロペニル-基、ブタ-3-エニル-基、(E)-ブタ-2-エニル-基、(Z)-ブタ-2-エニル-基、(E)-ブタ-1-エニル-基、(Z)-ブタ-1-エニル-基、2-メチルプロパ-2-エニル-基、1-メチルプロパ-2-エニル-基、2-メチルプロパ-1-エニル-基、(E)-1-メチルプロパ-1-エニル-基、(Z)-1-メチルプロパ-1-エニル-基、ブタ-1, 3-ジエニル-基、ペンタ-4-エニル-基、(E)-ペンタ-3-エニル-基、(Z)-ペンタ-3-エニル-基、(E)-ペンタ-2-エニル-基、(Z)-ペンタ-2-エニル-基、(E)-ペンタ-1-エニル-基、(Z)-ペンタ-1-エニル-基、3-メチルブタ-3-エニル-基、2-メチルブタ-3-エニル-基、1-メチルブタ-3-エニル-基、3-メチルブタ-2-エニル-基、(E)-2-メチルブタ-2-エニル-基、(Z)-2-メチルブタ-2-エニル-基、(E)-1-メチルブタ-2-エニル-基、(Z)-1-メチルブタ-2-エニル-基、(E)-3-メチルブタ-1-エニル-基、(Z)-3-メチルブタ-1-エニル-基、(E)-2-メチルブタ-1-エニル-基、(Z)-2-メチルブタ-1-エニル-基、(E)-1-メチルブタ-1-エニル-基、(Z)-1-メチルブタ-1-エニル-基、1, 1-ジメチルプロパ-2-エニル-基、1-エチルプロパ-1-エニル-基、1-プロピルビニル-基、1-イソプロピルビニル-基、(E)-3, 3-ジメチルプロパ-1-エニル-基、(Z)-3, 3-ジメチルプロパ-1-エニル-基、ペンタ-1, 4-ジエニル-基、ヘキサ-5-エニル-基、(E)-ヘキサ-4-エニル-基、(Z)-ヘキサ-4-エニル-基、(E)-ヘキサ-3-エニル-基、(Z)-ヘキサ-3-エニル-基、(E)-ヘキサ-2-エニル-基、(Z)-ヘキサ-2-エニル-基、(E)-ヘキサ-1-エニル-基、(Z)-ヘキサ-1-エニル-基、4-メチルペンタ-4-エニル-基、3-メチルペンタ-4-エニル-基、2-メチルペンタ-4-エニル-基、1-メチルペンタ-4-エニル-基、4-メチルペンタ-3-エニル-基、(E)-3-メチルペンタ-3-エニル-基、(Z)-3-メチルペンタ-3-エニル-基、(E)-2-メチルペンタ-3-エニル-基、(Z)-2-メチルペンタ-3-エニル-基、(E)-1-メチルペンタ-3-エニル-基、(Z)-1-メチルペンタ-3-エニル-基、(E)-4-メチルペンタ

10

20

30

40

50

-2-エニル-基、(Z)-4-メチルペンタ-2-エニル-基、(E)-3-メチルペンタ-2-エニル-基、(Z)-3-メチルペンタ-2-エニル-基、(E)-2-メチルペンタ-2-エニル-基、(Z)-2-メチルペンタ-2-エニル-基、(E)-1-メチルペンタ-2-エニル-基、(Z)-1-メチルペンタ-2-エニル-基、(E)-4-メチルペンタ-1-エニル-基、(Z)-4-メチルペンタ-1-エニル-基、(E)-3-メチルペンタ-1-エニル-基、(Z)-3-メチルペンタ-1-エニル-基、(E)-2-メチルペンタ-1-エニル-基、(Z)-2-メチルペンタ-1-エニル-基、(E)-1-メチルペンタ-1-エニル-基、(Z)-1-メチルペンタ-1-エニル-基、3-エチルブタ-3-エニル-基、2-エチルブタ-3-エニル-基、1-エチルブタ-3-エニル-基、(E)-3-エチルブタ-2-エニル-基、(Z)-3-エチルブタ-2-エニル-基、(E)-2-エチルブタ-2-エニル-基、(Z)-2-エチルブタ-2-エニル-基、(E)-1-エチルブタ-2-エニル-基、(Z)-1-エチルブタ-2-エニル-基、(E)-3-エチルブタ-1-エニル-基、(Z)-3-エチルブタ-1-エニル-基、2-エチルブタ-1-エニル-基、(E)-1-エチルブタ-1-エニル-基、(Z)-1-エチルブタ-1-エニル-基、2-プロピルプロパ-2-エニル-基、1-プロピルプロパ-2-エニル-基、2-イソプロピルプロパ-2-エニル-基、1-イソプロピルプロパ-2-エニル-基、(E)-2-プロピルプロパ-1-エニル-基、(Z)-2-プロピルプロパ-1-エニル-基、(E)-1-プロピルプロパ-1-エニル-基、(Z)-1-プロピルプロパ-1-エニル-基、(E)-2-イソプロピルプロパ-1-エニル-基、(Z)-2-イソプロピルプロパ-1-エニル-基、(E)-1-イソプロピルプロパ-1-エニル-基、(Z)-1-イソプロピルプロパ-1-エニル-基、ヘキサ-1,5-ジエニル-基及び1-(1,1-ジメチルエチル)エテニル基が含まれる。特に、該基は、エテニル-基又はプロパ-2-エニル基である。

10

20

【0029】

アルケニル基が二価の「C₂~C₆-アルケニレン」部分として鎖内に配置されている場合、同じ定義を適用することができる。上で言及された名称はいずれも、その末端に「エン」が付加され、したがって、例えば、「ペンテニル」は二価の「ペンテニレン」基になる。

【0030】

用語「C₂~C₆-ハロアルケニル-」は、上記で定義される「C₂~C₆-アルケニル-」の水素原子のうちの1又は複数のハロゲン原子によってそれぞれ同一に又は異なって置き換えられている直鎖又は分岐炭化水素基を意味する。好ましくは、該ハロゲン原子はフッ素であり、本明細書で「C₂~C₆-フルオロアルケニル-」と呼ばれる基をもたらし。代表的なC₂~C₆-フルオロアルケニル-基には、例えば、-CH=CF₂、-CF=CH₂、-CF=CF₂、-C(CH₃)=CF₂、-CH=C(F)-CH₃、-CH₂-CF=CF₂、及び-CF₂-CH=CH₂が含まれる。

30

【0031】

用語「C₂~C₆-アルキニル-」は、1又は複数の三重結合を含有し、2、3、4、5又は6個の炭素原子、好ましくは2、3若しくは4個の炭素原子(「C₂~C₄-アルキニル-」)又は2若しくは3個の炭素原子(「C₂~C₃-アルキニル-」)を含有する直鎖又は分岐の一価炭化水素基を意味する。代表的なC₂~C₆-アルキニル-基には、例えば、エチニル-基、プロパ-1-イニル-基、プロパ-2-イニル-基、ブタ-1-イニル-基、ブタ-2-イニル-基、ブタ-3-イニル-基、ペンタ-1-イニル-基、ペンタ-2-イニル-基、ペンタ-3-イニル-基、ペンタ-4-イニル-基、ヘキサ-1-イニル-基、ヘキサ-2-イニル-基、ヘキサ-3-イニル-基、ヘキサ-4-イニル-基、ヘキサ-5-イニル-基、1-メチルプロパ-2-イニル-基、2-メチルブタ-3-イニル-基、1-メチルブタ-3-イニル-基、1-メチルブタ-2-イニル-基、3-メチルブタ-1-イニル-基、1-エチルプロパ-2-イニル-基、3-メチルペンタ-4-イニル-基、2-メチルペンタ-4-イニル-基、1-メチルペンタ-4-イニル-基、2-メチルペンタ-3-イニル-基、1-メチルペンタ-3-イニル-基、

40

50

4-メチルペンタ-2-イニル-基、1-メチル-ペンタ-2-イニル-基、4-メチルペンタ-1-イニル-基、3-メチルペンタ-1-イニル-基、2-エチルブタ-3-イニル-基、1-エチルブタ-3-イニル-基、1-エチルブタ-2-イニル-基、1-プロピルプロパ-2-イニル-基、1-イソプロピルプロパ-2-イニル-基、2,2-ジメチルブタ-3-イニル-基、1,1-ジメチルブタ-3-イニル-基、1,1-ジメチルブタ-2-イニル-基及び3,3-ジメチルブタ-1-イニル-基が含まれる。特に、該アルキニル-基は、エチニル-基、プロパ-1-イニル-基又はプロパ-2-イニル基である。

【0032】

用語「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」は、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子（「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」）を含有する飽和一価単環式又は二環式炭化水素環を意味する。同様に、用語「 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル」は、3、4、5又は6個の炭素原子（「 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル」）を含有する飽和一価単環式又は二環式炭化水素環を意味する。該 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基又は $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル-基、シクロブチル-基、シクロペンチル-基、シクロヘキシル-基、シクロヘプチル-若しくはシクロオクチル-基、又は二環式炭化水素環、例えば、ビシクロ[4.2.0]オクチル-基若しくはオクタヒドロペンタレニル-基である。

【0033】

用語「 $C_3 \sim C_6$ -ハロシクロアルキル」は、3、4、5又は6個の炭素原子を含有する飽和一価炭化水素環であって、用語「 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル」が上記で定義される通りであり、炭化水素環の水素原子のうちの1又は複数がハロゲン原子によって同一に又は異なって置き換えられている飽和一価炭化水素環を意味する。好ましくは、該ハロゲン原子はフッ素原子である。水素原子のうちの1又は複数がハロゲン原子、好ましくはフッ素原子によって同一に又は異なって置き換えられている、上記で定義される「 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル」基は、例えば、かつ好ましくは、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル-基、シクロブチル-基、シクロペンチル-基、シクロヘキシル-基である。

【0034】

用語「 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル」は、4、5、6、7又は8個の炭素原子と、1つの二重結合とを含有する一価単環式又は二環式炭化水素環を意味する。特に、該環は、4、5又は6個の炭素原子を含有する（「 $C_4 \sim C_6$ -シクロアルケニル」）。該 $C_4 \sim C_8$ -シクロアルケニル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロブテニル-基、シクロペンテニル-基、シクロヘキセニル-基、シクロヘプテニル-基若しくはシクロオクテニル基、又は二環式炭化水素環、例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニル-基若しくはビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エニル基である。

【0035】

用語「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルコキシ」は、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含有する、式（ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル）-O-の飽和一価単環式又は二環式基であって、用語「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」が上記で定義される、式（ $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル）-O-の飽和一価単環式又は二環式基、例えば、シクロプロピルオキシ-基、シクロブチルオキシ-基、シクロペンチルオキシ-基、シクロヘキシルオキシ-基、シクロヘプチルオキシ-基又はシクロオクチルオキシ-基を意味する。

【0036】

用語「ヘテロシクロアルキル」が原子数を指定せずに使用される場合、それは「4~10員ヘテロシクロアルキル-」基、さらに特に5~6員ヘテロシクロアルキル基であることを意味する。用語「4~7員ヘテロシクロアルキル」、「4~6員ヘテロシクロアルキル」及び「5~7員ヘテロシクロアルキル」は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1若しくは2個の同一の若しくは異なる環ヘテロ原子、又は-S(=O)-、-S(=O)₂-、及び-S(=O)(=NH)-から選択される1個の基を含有する飽和又は部分不飽和単環、二環又は多環である、合計で「4、5、6若しくは7」又はそれぞれ「4、5若

10

20

30

40

50

しくは6」又は「5、6若しくは7」個の環原子を有する単環式飽和複素環を意味する。

【0037】

該ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子のいずれか1個、又は存在する場合は窒素原子を介して分子の残りに結合することが可能である。

【0038】

例示的には、限定するものではないが、該「4～7員ヘテロシクロアルキル」は、例えば、4員環、「4員ヘテロシクロアルキル」基、例えば、アゼチジニル基若しくはオキセタニル基；又は5員環、「5員ヘテロシクロアルキル」基、例えば、テトラヒドロフラニル基、ジオキサリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基若しくはピロリニル基；又は6員環、「6員ヘテロシクロアルキル」基、例えば、テトラヒドロピラニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、3-オキソモルホリン-4-イル基、ジチアニル基、チオモルホリニル基若しくはピペラジニル基；又は7員環、「7員ヘテロシクロアルキル」基、例えば、アゼパニル基、ジアゼパニル基若しくはオキサゼパニル基であり得る。ヘテロシクロアルキル基は、C₁～C₃-アルキル基、C₁～C₃-アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン基又はカルボニル基によって独立して1又は複数回置換されてもよい。

10

【0039】

特に、「4～6員ヘテロシクロアルキル」は、1個の環窒素原子と、任意に窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子とを含有する、上記で定義される4～6員ヘテロシクロアルキルを意味する。特に、「5～7員ヘテロシクロアルキル」は、1個の環窒素原子と、任意に窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子とを含有する、上記で定義される5～7員ヘテロシクロアルキルを意味する。さらに特に、「5又は6員ヘテロシクロアルキル」は、1個の環窒素原子と、任意に窒素及び酸素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子とを含有する、合計で5又は6個の環原子を有する単環式飽和複素環を意味する。

20

【0040】

用語「ヘテロアリール」は、5、6、7、8、9、10、11、12、13又は14個の環原子（「5～14員ヘテロアリール」基）、好ましくは5、6、9又は10個の環原子を有し、同一であり得るか又は異なり得る1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有する単環式、二環式又は三環式芳香族環系を意味し、該ヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄から選択される。該ヘテロアリール基は、5員ヘテロアリール基、例えば、チエニル基、フラニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基若しくはテトラゾリル基など；又は6員ヘテロアリール基、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはトリアジニル基など；又はベンゾ縮合5員ヘテロアリール基、例えば、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、インダゾリル基、インドリル基若しくはイソインドリル基など；又はベンゾ縮合6員ヘテロアリール基、例えば、キノリニル基、キナゾリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基若しくはキノキサリニル基など；又は別の二環式基、例えば、インドリジニル基、プリニル基若しくはプテリジニル基などであり得る。

30

【0041】

好ましくは、「ヘテロアリール」は、5又は6個の環原子を有し、1個以上のヘテロ原子（複数の場合、ヘテロ原子は同一であり得るか、又は異なり得、該ヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄から選択される）を含有する単環式芳香族環系、（「5～6員単環式ヘテロアリール」）基、例えば、チエニル基、フラニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジニル

40

50

基又はトリアジニル基である。

【0042】

特に、本発明の文脈では、一般式(I)の化合物の置換基のいずれかに適用される場合、用語「ヘテロアリール」は、好ましくは、5又は6個の環原子を有し、同一であり得るか又は異なり得る1、2又は3個のヘテロ原子、好ましくは1又は2個のヘテロ原子を含有する単環式芳香族環系(該ヘテロ原子は、酸素、硫黄及び窒素、好ましくは酸素及び窒素から独立して選択される)、すなわち、「5～6員単環ヘテロアリール」基を意味すると理解されるべきである。

【0043】

一般に、別段言及されない限り、該ヘテロアリール基は、そのあらゆる可能な異性体形態、例えば、その位置異性体を含む。したがって、いくつかの例示的な非限定的な例では、ピリジルという用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、及びピリジン-4-イルを含み、チエニルという用語は、チエン-2-イル、及びチエン-3-イルを含み、ヘテロアリーレン基は、逆の方法でも鎖に挿入されてもよく、例えば、2,3-ピリジニレンは、ピリジン-2,3-イル、及びピリジン-3,2-イルを含む。さらに、該ヘテロアリール基は、炭素原子、又は該当する場合は窒素原子、例えば、ピロール-1-イル基、ピラゾール-1-イル基又はイミダゾール-1-イル基のいずれか1つを介して分子の残りに結合することができる。

【0044】

特に、ヘテロアリール基は、例えば、2-オキソ-2(1H)-ピリジンへの互変異性形態である2-ヒドロキシ-ピリジンをもたらす、ピリジル基のヒドロキシ置換を含むピリジル基又はピリミジル基又はイミダゾリル基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、オキサゾリル基である。

【0045】

さらに、本明細書で使用される場合、本文の全体にわたって、例えば、「C₃～C₈-シクロアルキル」の定義の文脈で使用される用語「C₃～C₈」は、例えば、3～8個、すなわち、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子という全炭素原子数を有するシクロアルキル基を意味すると理解されるべきである。該用語「C₃～C₈」は、その中に含まれるいずれかの部分範囲、例えば、C₃～C₆、C₄～C₅、C₃～C₅、C₃～C₄、C₄～C₆、C₅～C₇、好ましくはC₃～C₆を開示するものとして解釈されるべきであることがさらに理解されるべきである。

【0046】

同様に、本明細書で使用される場合、本文の全体にわたって、例えば、「C₂～C₆-アルケニル」及び「C₂～C₆-アルキニル」の定義の文脈で使用される用語「C₂～C₆」は、2～6個、すなわち、2、3、4、5又は6個の炭素原子という全炭素原子数を有するアルケニル基又はアルキニル基を意味すると理解されるべきである。該用語「C₂～C₆」は、その中に含まれるいずれかの部分範囲、例えば、C₂～C₆、C₃～C₅、C₃～C₄、C₂～C₃、C₂～C₄、C₂～C₅、好ましくはC₂～C₃を開示するものとして解釈されるべきであることがさらに理解されるべきである。

【0047】

本文の全体にわたって、例えば、「C₁～C₆-アルキル」、「C₁～C₆-ハロアルキル」、「C₁～C₆-アルコキシ」又は「C₁～C₆-ハロアルコキシ」の定義の文脈で使用される用語「C₁～C₆」は、1～6個、すなわち、1、2、3、4、5又は6個の炭素原子の全炭素原子数を有するアルキル基を意味すると理解されるべきである。該用語「C₁～C₆」は、その中に含まれるいずれかの部分範囲、例えば、C₁～C₆、C₂～C₅、C₃～C₄、C₁～C₂、C₁～C₃、C₁～C₄、C₁～C₅、C₁～C₆、好ましくはC₁～C₂、C₁～C₃、C₁～C₄、C₁～C₅、C₁～C₆、さらに好ましくはC₁～C₄、「C₁～C₆-ハロアルキル」又は「C₁～C₆-ハロアルコキシ」の場合、さらになお好ましくはC₁～C₂を開示するものとして解釈されるべきであることがさらに理解されるべきである。

【0048】

値の範囲が与えられる場合、該範囲は、該範囲内の各値及び部分範囲を包含する。

【0049】

例えば、以下である：

「 $C_1 \sim C_6$ 」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、 $C_1 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、 $C_2 \sim C_5$ 、 $C_2 \sim C_4$ 、 $C_2 \sim C_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_3 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_4$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、及び $C_5 \sim C_6$ を包含する。

【0050】

「 $C_2 \sim C_6$ 」は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_2 \sim C_6$ 、 $C_2 \sim C_5$ 、 $C_2 \sim C_4$ 、 $C_2 \sim C_3$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_3 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_4$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、及び $C_5 \sim C_6$ を包含する。

10

【0051】

「 $C_3 \sim C_{10}$ 」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_9$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_7$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_3 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_4$ 、 $C_4 \sim C_{10}$ 、 $C_4 \sim C_9$ 、 $C_4 \sim C_8$ 、 $C_4 \sim C_7$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、 $C_5 \sim C_{10}$ 、 $C_5 \sim C_9$ 、 $C_5 \sim C_8$ 、 $C_5 \sim C_7$ 、 $C_5 \sim C_6$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 $C_6 \sim C_9$ 、 $C_6 \sim C_8$ 、 $C_6 \sim C_7$ 、 $C_7 \sim C_{10}$ 、 $C_7 \sim C_9$ 、 $C_7 \sim C_8$ 、 $C_8 \sim C_{10}$ 、 $C_8 \sim C_9$ 、及び $C_9 \sim C_{10}$ を包含する。

20

【0052】

「 $C_3 \sim C_8$ 」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_7$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_3 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_4$ 、 $C_4 \sim C_8$ 、 $C_4 \sim C_7$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、 $C_5 \sim C_8$ 、 $C_5 \sim C_7$ 、 $C_5 \sim C_6$ 、 $C_6 \sim C_8$ 、 $C_6 \sim C_7$ 、及び $C_7 \sim C_8$ を包含する。

【0053】

「 $C_3 \sim C_6$ 」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_3 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_4$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、及び $C_5 \sim C_6$ を包含する。

【0054】

「 $C_4 \sim C_8$ 」は、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 $C_4 \sim C_8$ 、 $C_4 \sim C_7$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、 $C_5 \sim C_8$ 、 $C_5 \sim C_7$ 、 $C_5 \sim C_6$ 、 $C_6 \sim C_8$ 、 $C_6 \sim C_7$ 、及び $C_7 \sim C_8$ を包含する。

30

【0055】

「 $C_4 \sim C_7$ 」は、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 $C_4 \sim C_7$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、 $C_5 \sim C_7$ 、 $C_5 \sim C_6$ 、及び $C_6 \sim C_7$ を包含する。

【0056】

「 $C_4 \sim C_6$ 」は、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、及び $C_5 \sim C_6$ を包含する。

【0057】

「 $C_5 \sim C_{10}$ 」は、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 $C_5 \sim C_{10}$ 、 $C_5 \sim C_9$ 、 $C_5 \sim C_8$ 、 $C_5 \sim C_7$ 、 $C_5 \sim C_6$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 $C_6 \sim C_9$ 、 $C_6 \sim C_8$ 、 $C_6 \sim C_7$ 、 $C_7 \sim C_{10}$ 、 $C_7 \sim C_9$ 、 $C_7 \sim C_8$ 、 $C_8 \sim C_{10}$ 、 $C_8 \sim C_9$ 、及び $C_9 \sim C_{10}$ を包含する。

40

【0058】

「 $C_6 \sim C_{10}$ 」は、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、 $C_6 \sim C_9$ 、 $C_6 \sim C_8$ 、 $C_6 \sim C_7$ 、 $C_7 \sim C_{10}$ 、 $C_7 \sim C_9$ 、 $C_7 \sim C_8$ 、 $C_8 \sim C_{10}$ 、 $C_8 \sim C_9$ 、及び $C_9 \sim C_{10}$ を包含する。

【0059】

本明細書で使用される場合、用語「脱離基」は、結合電子を取り込む、例えば、アニオンを典型的に形成する安定な種として化学反応で置換される原子又は原子群を指す。好ましくは、脱離基は、ハロ基、特にクロロ基、ブロモ基又はヨード基、（メチルスルホニル

50

）オキシ－基、〔（４－メチルフェニル）スルホニル〕オキシ－基、〔（トリフルオロメチル）スルホニル〕オキシ－基、〔（ノナ－フルオロブチル）スルホニル〕オキシ－基、〔（４－ブromoフェニル）スルホニル〕オキシ－基、〔（４－ニトロフェニル）スルホニル〕オキシ－基、〔（２－ニトロ－フェニル）スルホニル〕オキシ－基、〔（４－イソプロピルフェニル）スルホニル〕オキシ－基、〔（２，４，６－トリイソプロピルフェニル）スルホニル〕オキシ－基、〔（２，４，６－トリメチルフェニル）スルホニル〕オキシ－基、〔（４－tert－ブチルフェニル）スルホニル〕オキシ－基、（フェニルスルホニル）オキシ－基及び〔（４－メトキシフェニル）スルホニル〕オキシ基を含む群から選択される。

【００６０】

本明細書で使用される場合、用語「保護基」は、一般式（Ⅰ）の化合物の調製に使用される中間体内の酸素原子又は窒素原子に結合した保護基である。そのような基は、例えば、後続の化学反応で化学選択性を得るために、それぞれのヒドロキシ基又はアミノ基の化学修飾によって導入される。ヒドロキシ基及びアミノ基の保護基は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, Wiley 2006に記載されている。さらに特に、アミノ基の保護基は、置換されたスルホニル基、例えば、メシル－基、トシル－基若しくはフェニルスルホニル基、アシル基、例えば、ベンゾイル－基、アセチル－基若しくはテトラヒドロピラノイル基、又はカルバメート系基、例えば、tert－ブトキシカルボニル基（Boc）から選択され得る。ヒドロキシ基の保護基は、アシル基、例えば、ベンゾイル－基、アセチル－基、ピバロイル－基若しくはテトラヒドロピラノイル基から選択され得るか、又は例えば、tert－ブチルジメチルシリル－基、tert－ブチルジフェニルシリル－基、トリエチルシリル－基若しくはトリイソプロピルシリル基のようにケイ素を含むことができる。

【００６１】

用語「置換基」は、例えば、１又は複数の水素原子を置き換える、その基のいずれかの原子のアルキル－基、ハロアルキル－基、シクロアルキル－基、ヘテロシクリル－基、ヘテロシクロアルケニル－基、シクロアルケニル－基、アリール－基又はヘテロアリール基上の「置換された」基を指す。一態様では、基上の置換基は、独立して、その置換基について描写された許容可能な原子又は原子群のいずれか１つ、又は２つ以上のいずれかの組合せである。別の態様では、置換基は、上記置換基のいずれか１つによってそれ自体が置換されてもよい。さらに、本明細書で使用される場合、語句「任意に置換された」は、置換されていないか（例えば、Hによって置換された）又は置換されていることを意味する。

【００６２】

本明細書における化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって限定されることが理解される。したがって、基がいくつかの置換基のうちの１又は複数によって置換され得る場合、そのような置換は、結合価などに関する化学結合の原理に適合し、本質的に不安定ではない化合物を得るように選択される。例えば、いずれかの炭素原子が、炭素の４個の価電子と一致して、２、３又は４個の他の原子に結合する。

【００６３】

「対象」とは、限定するものではないが、ヒト又は非ヒト哺乳動物、例えば、ウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、齧歯類又はネコを含む哺乳動物を意味する。

【００６４】

一般式（Ⅰ）の化合物は同位体変異体として存在することが可能である。したがって、本発明は、一般式（Ⅰ）の化合物、特に一般式（Ⅰ）の重水素含有化合物の１又は複数の同位体変異体を含む。

【００６５】

本発明はまた、本発明の化合物のあらゆる好適な同位体変種を含む。

【００６６】

10

20

30

40

50

化合物又は試薬の「同位体変異体」という用語は、そのような化合物を構成する同位体のうちの1又は複数の不自然な割合を示す化合物として定義される。

【0067】

同位体に関する「不自然な割合」という表現は、自然存在比よりも高い、そのような同位体の割合を意味する。この文脈で適用される、同位体の自然存在比は、“*Isotopic Compositions of the Elements 1997*”, *Pure Appl. Chem.*, 70 (1), 217–235, 1998に記載されている。

【0068】

本発明の化合物の同位体変種は、1以上の原子が、同じ原子番号を有するが、通常又は主に自然に見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換えられているものとして定義される。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H (重水素)、 ^3H (トリチウム)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 及び ^{131}I が挙げられる。したがって、「水素」又は「H」の列挙は、別段指定されない限り、 ^1H (プロチウム)、 ^2H (重水素)、及び ^3H (トリチウム)を包含すると理解されるべきである。本発明の化合物の特定の同位体変種、例えば、 ^3H 又は ^{14}C などの1又は複数の放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び／又は基質組織分布試験に有用である。トリチウム標識された、及び炭素-14、すなわち、 ^{14}C 同位体は、調製のそれらの容易さ、及び検出性のために特に好ましい。さらに、重水素などの同位体による置換は、さらに大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加、又は投与要件の低減から生じる特定の治療上の利点をもたらし得るため、状況によっては好ましい場合がある。本発明の化合物の同位体変種は、当業者に公知の従来の手順によって、例えば、例示的な方法によって、又は好適な試薬の適切な同位体変種を使用して、以下の実施例に記載される調製によって一般に調製され得る。

【0069】

本明細書で指定される障害の治療及び／又は予防に関して、一般式(I)の化合物の同位体変異体は、重水素を好ましくは含有する(「一般式(I)の重水素含有化合物」)。 ^3H 又は ^{14}C などの1又は複数の放射性同位体が組み込まれた、一般式(I)の化合物の同位体変異体は、例えば、薬物及び／又は基質組織分布試験に有用である。これらの同位体は、それらの組込みの容易さ、及び検出性のために特に好ましい。 ^{18}F 又は ^{11}C などのポジトロン放出同位体が、一般式(I)の化合物に組み込まれてもよい。一般式(I)の化合物のこれらの同位体変異体は、インビボイメージング用途に有用である。一般式(I)の重水素含有化合物及び ^{13}C 含有化合物は、前臨床試験又は臨床試験の状況では、質量分析に使用され得る。

【0070】

一般式(I)の化合物の同位体変異体は、当業者に公知の方法、例えば、本明細書のスキーム及び／又は実施例に記載される方法によって、試薬を該試薬の同位体変異体、好ましくは重水素含有試薬の代わりに用いることによって一般に調製され得る。所望の重水素化部位に応じて、場合によっては、 D_2O からの重水素を、化合物に直接組み込むことができるか、又はそのような化合物を合成するのに有用な試薬に組み込むことができる。重水素ガスは、重水素を分子に組み込むための有用な試薬でもある。オレフィン結合及びアセチレン結合の触媒的軽水素化は、重水素を組み込むための迅速な経路である。重水素ガスの存在下で金属触媒(すなわち、Pd、Pt及びRh)を使用して、炭化水素を含有する官能基において重水素を水素に直接交換することができる。様々な重水素化試薬及び合成ビルディングブロックが、例えば、*C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA*;及び*CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA*などの企業から市販されている。

【0071】

用語「一般式（I）の重水素含有化合物」は、1又は複数の水素原子が1又は複数の重水素原子によって置き換えられており、一般式（I）の化合物の各重水素化された位置での重水素の存在比が、約0.015%である重水素の自然存在比よりも高い、一般式（I）の化合物として定義される。特に、一般式（I）の重水素含有化合物では、一般式（I）の化合物の各重水素化された位置での重水素の存在比は、該位置で10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%よりも高く、好ましくは90%、95%、96%又は97%よりも高く、さらになお好ましくは98%又は99%よりも高い。各重水素化された位置での重水素の存在比は、他の重水素化された位置での重水素の存在比とは無関係であることが理解される。

【0072】

1又は複数の重水素原子を一般式（I）の化合物に選択的に組み込むと、分子の物理化学的特性（例えば、酸性度 [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490]、塩基性度 [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、親油性 [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19 (3), 271] など）及び／又は代謝プロファイルが変化し得、親化合物と代謝産物との比、又は形成される代謝産物の量が変化し得る。そのような変化は、特定の治療上の利点をもたらす可能性があるため、状況によっては好ましい可能性がある。代謝産物の比が変化する、代謝及び代謝切り替えの割合の低下が報告されている (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。親薬物及び代謝産物への曝露のこれらの変化は、一般式（I）の重水素含有化合物の薬物動態、忍容性及び有効性に関して重要な結果をもたらし得る。場合によっては、重水素置換は、望ましくない又は毒性の代謝産物の形成を減少させるか又は排除し、所望の代謝産物の形成を増強する（例えば、Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102）。他の場合には、重水素化の主な効果は、全身クリアランスの速度を低下させることである。結果として、化合物の生物学的半減期が増加する。潜在的な臨床的利点には、ピークレベルの低下及びトラフレベルの増加を伴う同様の全身曝露を維持する能力が含まれる。これにより、特定の化合物の薬物動態学的／薬力学的関係に依拠して、副作用が低減し得、有効性が増強され得る。mL-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) 及びオダナカチブ (K. Kassahun et al., 国際公開第2012/112363号) は、この重水素効果の例である。代謝速度の低下が、全身クリアランスの速度を変化させることなく薬物の曝露の増加をもたらすさらに他の事例が報告されている（例えば、ロフェコキシブ: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; テラプレビル: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993）。この効果を示す重水素化薬物では、投与要件が低減し得（例えば、所望の効果を達成するための投与回数又は投与量の減少）、及び／又は代謝産物量が減少し得る。

【0073】

一般式（I）の化合物は、代謝に対する複数の潜在的な攻撃部位を有し得る。物理化学的特性及び代謝プロファイルに対する上記の効果を最適化するために、1又は複数の重水素-水素交換の特定のパターンを有する、一般式（I）の重水素含有化合物を選択することができる。特に、一般式（I）の重水素含有化合物の重水素原子は、炭素原子に結合しており、及び／又は、例えば、シトクロムP450などの酵素を代謝するための攻撃部位である、一般式（I）の化合物の位置に位置している。

【0074】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物などの語の複数形が本明細書で使用される場合、これは、単一の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物なども意味すると解釈され

10

20

30

40

50

る。

【0075】

「安定な化合物」又は「安定な構造」とは、反応混合物から有用な程度の純度までの単離と、有効な治療剤への製剤化とに耐えるのに十分に堅牢な化合物を意味する。

【0076】

本発明の化合物は、所望の様々な置換基の位置及び性質に応じて、1又は複数の不斉中心を任意に含有する。1又は複数の不斉炭素原子が(R)配置又は(S)配置で存在することが可能であり、これにより、単一の不斉中心の場合にはラセミ混合物がもたらされ得、複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物がもたらされ得る。特定の例では、所与の結合、例えば、指定された化合物の2つの置換された芳香環に隣接する中心結合の周りの回転が制限されているため、非対称が存在することも可能である。

10

【0077】

好ましい化合物とは、さらに望ましい生物学的活性を生じる化合物である。本発明の化合物の分離された、純粋な又は部分的に精製された異性体及び立体異性体又はラセミ混合物若しくはジアステレオマー混合物も本発明の範囲内に含まれる。そのような材料の精製及び分離は、当技術分野で公知の標準的な技術によって達成することができる。

【0078】

好ましい異性体とは、さらに望ましい生物学的活性を生じる異性体である。本発明の化合物のこれらの分離された、純粋な又は部分的に精製された異性体又はラセミ混合物も本発明の範囲内に含まれる。そのような材料の精製及び分離は、当技術分野で公知の標準的な技術によって達成することができる。

20

【0079】

光学異性体は、従来のプロセスによるラセミ混合物の分割によって、例えば、光学活性な酸若しくは塩基を使用したジアステレオ異性体塩の形成、又は共有結合ジアステレオマーの形成によって得ることができる。適切な酸の例には、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及びカンファースルホン酸がある。ジアステレオ異性体の混合物は、当技術分野で公知の方法、例えば、クロマトグラフィー又は分別結晶によって、物理的及び／又は化学的な差に基づいて個々のジアステレオマーに分離され得る。次いで、分離されたジアステレオマー塩から光学活性塩基又は光学活性酸を遊離させる。光学異性体の分離のための異なるプロセスには、従来の誘導体化の有無にかかわらず、エナンチオマーの分離を最大化するために最適に選択されたキラルクロマトグラフィー（例えば、キラル相を使用するHPLCカラム）の使用が含まれる。キラル相を使用する好適なHPLCカラムは市販されており、例えば、数ある中でもDaicelによって製造されたもの、例えば、Chiracel OD及びChiracel OJがあり、これらはいずれも常用的に選択可能である。誘導体化の有無にかかわらず、酵素分離も有用である。本発明の光学活性化合物は、光学活性出発材料を利用したキラル合成によっても同様に得ることができる。

30

【0080】

異なるタイプの異性体を互いに区別するために、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976) が参照される。

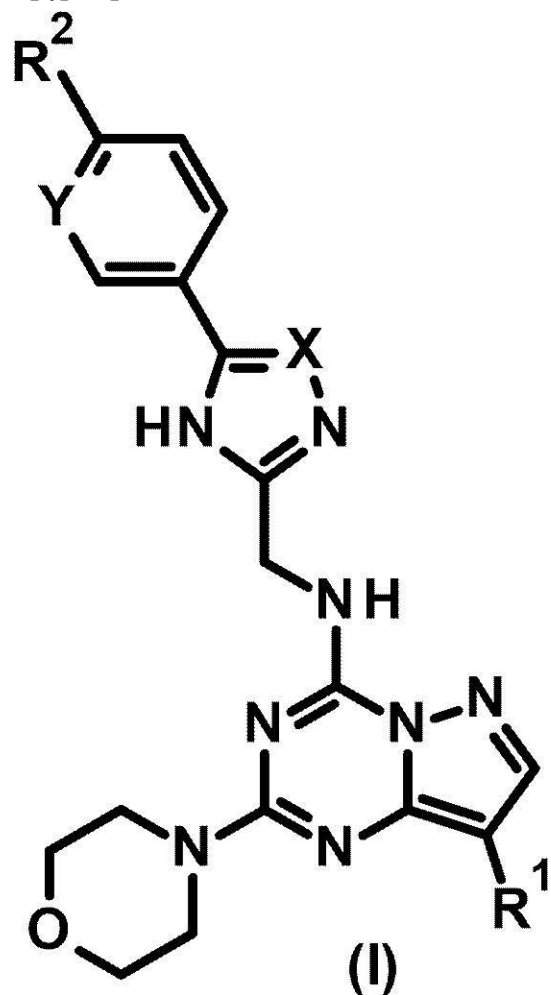
40

【0081】

本発明の文脈では、A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子である。したがって、Aが窒素原子であり、Bが炭素原子である場合、式(I)の化合物は、以下の式の化合物である

【0082】

【化 3】



10

20

【0083】

同様に、本発明の文脈では、Aが炭素原子であり、Bが窒素原子である場合、式（I）の化合物は、以下の式の化合物である

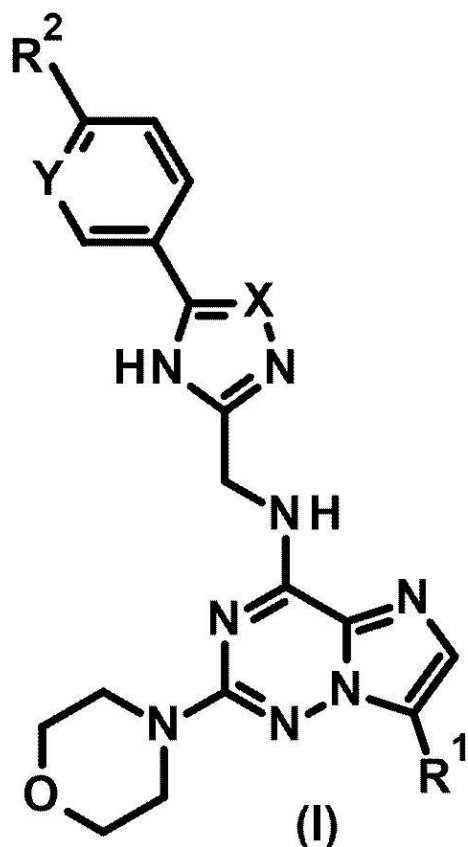
30

【0084】

40

50

【化 4】



10

20

【0085】

本発明は、単一の立体異性体として、又は該立体異性体のいずれかの混合物、例えば、いずれかの比の（R）-異性体又は（S）-異性体として、本発明の化合物のあらゆる可能な立体異性体を含む。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば、単一のエナンチオマー又は単一のジアステレオマーの単離は、いずれかの好適な先行技術の方法、例えば、クロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーなどによって達成される。

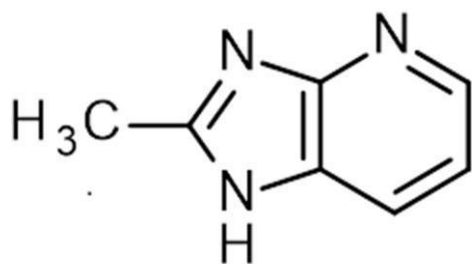
30

【0086】

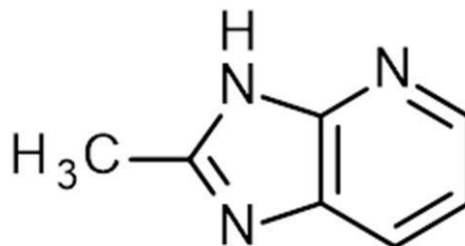
さらに、本発明の化合物は、互変異性体として存在することが可能であり得る。例えば、ヘテロアリール基としてイミダゾピリジン部分を含む、本発明のいずれかの化合物は、例えば、1H互変異性体、若しくは3H互変異性体、又はさらには2つの互変異性体、すなわち、以下のいずれかの量の混合物として存在することができる：

【0087】

【化 5】



1H互変異性体



3H互変異性体

40

50

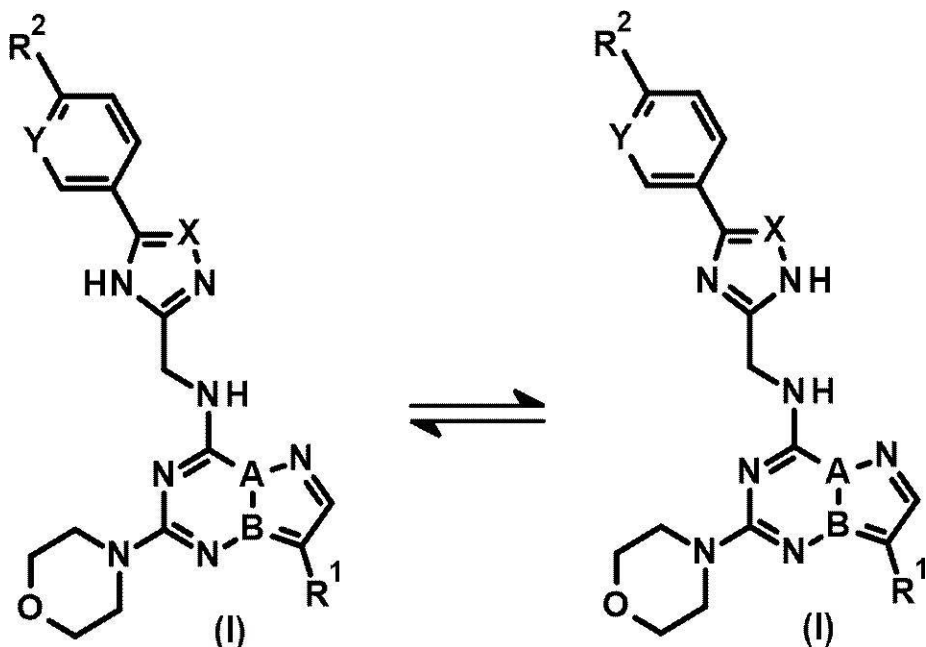
【0088】

本発明は、単一の互変異性体として、又はいずれかの比の該互変異性体のいずれかの混合物として、本発明の化合物のあらゆる可能な互変異性体を含む。

【0089】

さらに、本発明の文脈では、式（I）の化合物は、互変異性体として存在することが可能であり得る。例えば、以下に示すように、本発明による式（I）の化合物は、1H互変異性体、若しくは3H互変異性体、又はさらには可能な互変異性体のうちの2つ以上のいずれかの量の混合物として存在することができる。

【化6】



10

20

【0090】

本発明は、単一の互変異性体として、又はいずれかの比のいずれかの可能な互変異性体のうちのいずれかの2つ以上のいずれかの混合物として、本発明の式（I）の化合物のあらゆる可能な互変異性体を含む。

30

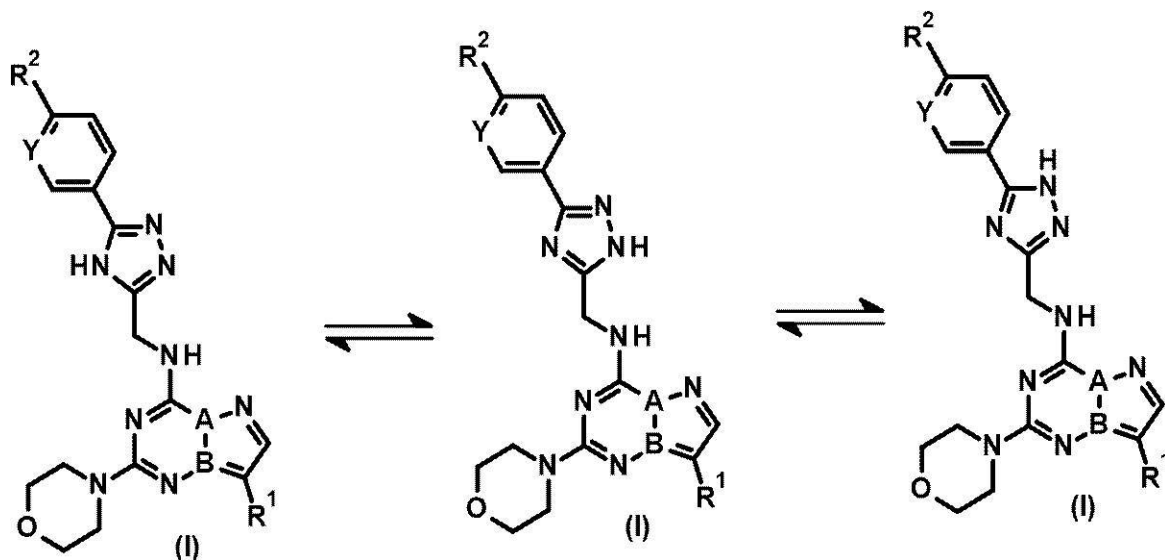
【0091】

さらに、本発明の文脈では、Xが窒素原子である式（I）の化合物が互変異性体として存在することが可能であり得る。例えば、以下に示すように、Xが窒素原子である、本発明による式（I）の化合物は、1H互変異性体、若しくは4H互変異性体、又はさらには可能な互変異性体のうちの2つ以上のいずれかの量の混合物として存在することができる。

40

50

【化 7】



10

【0092】

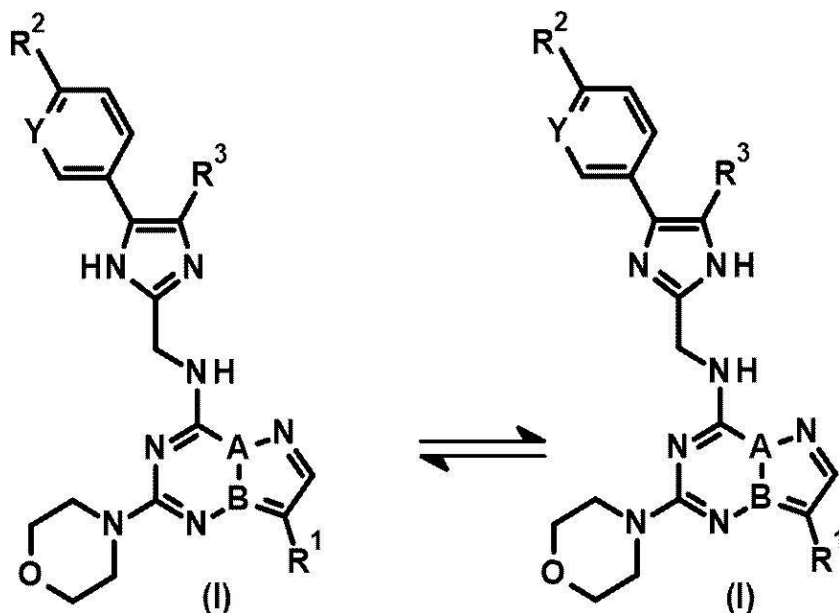
本発明は、 X が窒素原子である、本発明の式（I）の化合物のあらゆる可能な互変異性体を、単一の互変異性体として、又はいずれかの比のいずれかの2つ以上の可能な互変異性体のいずれかの混合物として含む。

20

【0093】

さらに、本発明の文脈では、 X が CR^3 基である式（I）の化合物が互変異性体として存在することが可能であり得る。例えば、以下に示すように、 X が CR^3 基である、本発明による式（I）の化合物は、2つの異なる1H互変異性体として、又はさらにはは可能な互変異性体のうちの2つ以上のいずれかの量の混合物として存在することができる。

【化 8】



30

40

【0094】

本発明は、 X が CR^3 基である、本発明の式（I）の化合物のあらゆる可能な互変異性体を、単一の互変異性体として、又はいずれかの比のいずれかの2つ以上の可能な互変異性体のいずれかの混合物として含む。

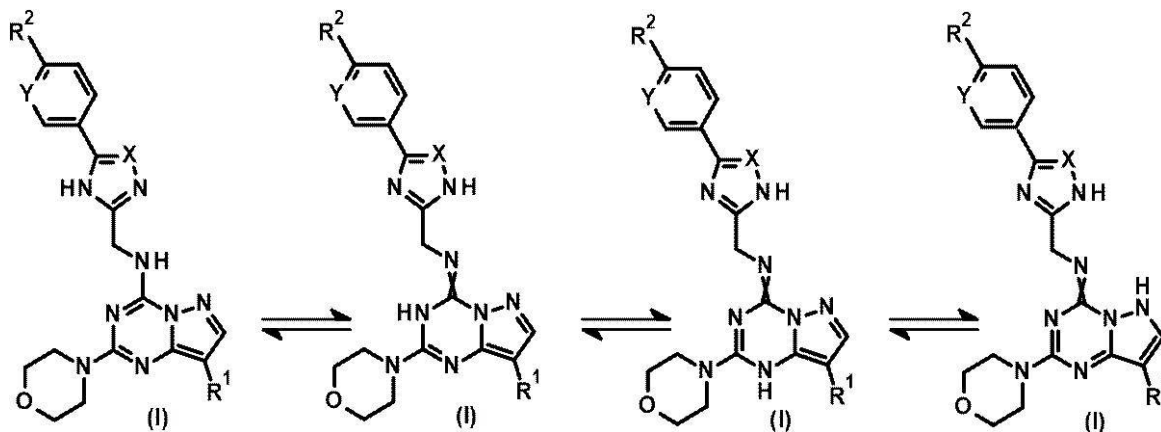
【0095】

さらに、本発明の文脈では、式（I）の化合物のトリアジンコアが互変異性を示し、該化合物が単一の互変異性体として、又はさらにはは可能な互変異性体のうちの2つ以上のい

50

いずれかの量の混合物として存在することが可能であり得る。

【化 9】



10

【0096】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物中の窒素のうち1つ以上が酸化されるという点で定義されるN-オキシドとして存在することができる。本発明は、あらゆるそのような可能なN-オキシドを含む。

【0097】

本発明はまた、本発明の化合物の有用な形態、例えば、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に医薬的に許容される塩、及び／又は共沈殿物を提供する。

20

【0098】

本発明の化合物は、水和物又は溶媒和物として存在することができ、本発明の化合物は、例えば、化合物の結晶格子の構造要素として、極性溶媒、特に水、メタノール又はエタノールを含有する。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比又は非化学量論比で存在することが可能である。化学量論的溶媒和物の場合、例えば、水和物、半-、（セミー）、-、セスキー、二-、三-、四-、五-などの溶媒和物又は水和物がそれぞれ可能である。本発明は、あらゆるそのような水和物又は溶媒和物を含む。

【0099】

さらに、本発明の化合物は、遊離形態で、例えば、遊離塩基として、若しくは遊離酸として、若しくは双性イオンとして存在すること、又は塩の形態で存在することが可能である。該塩は、いずれかの塩、有機付加塩又は無機付加塩、特に、薬学で慣用的に使用されるか、又は例えば、本発明の化合物を単離若しくは精製するために使用されるいずれかの医薬的に許容される有機付加塩又は無機付加塩であってよい。

30

【0100】

用語「医薬的に許容される塩」は、本発明の化合物の無機酸付加塩又は有機酸付加塩を指す。例えば、S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照されたい。

【0101】

本発明による化合物の生理学的に許容される塩は、例えば、鉱酸、カルボン酸及びスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、リン酸、硝酸の塩、又は有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサノ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-（4-ヒドロキシベンゾイル）-安息香酸、カンフル酸、桂皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシエタンスルホネート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラートルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸

40

50

、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸若しくはチオシアン酸による酸付加塩を包含する。

【0102】

「医薬的に許容されるアニオン」は、例えば、水酸化物、カルボキシレート、スルフェート、ハロゲン化物、ホスフェート又はニトレートなどの従来の酸の脱プロトン化形態を指す。

【0103】

本発明による化合物の生理学的に許容される塩はまた、従来の塩基の塩、例えば、例として、かつ好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、ストロンチウム塩及びマグネシウム塩）、並びにアンモニア又は1～16個のC原子を有する有機アミンに由来するアンモニウム塩、例えば、例として、かつ好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチル-ジイソプロピル-アミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノ-エタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミン、N-メチル-ピペリジン、N-メチルグルカミン、ジメチルグルカミン、エチルグルカミン、1, 6-ヘキサジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アミノプロパンジオール、Sovak塩基、及び1-アミノ-2, 3, 4-ブタントリオールを含む。

【0104】

さらに、本発明による化合物は、例えば、低級ハロゲン化アルキル、例えば、塩化メチル、臭化メチル及びヨウ化メチル、塩化エチル、臭化エチル及びヨウ化エチル、塩化プロピル、臭化プロピル及びヨウ化プロピル、及び塩化ブチル、臭化ブチル及びヨウ化ブチル；硫酸ジアルキル、例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル及び硫酸ジアミル、長鎖ハロゲン化物、例えば、塩化デシル、臭化デシル及びヨウ化デシル、塩化ラウリル、臭化ラウリル及びヨウ化ラウリル、塩化ミリスチル、臭化ミリスチル及びヨウ化ミリスチル、及び塩化ステアリル、臭化ステアリル及びヨウ化ステアリル、ハロゲン化アラキル、例えば、臭化ベンジル及びフェネチルなどの薬剤による塩基性窒素含有基の四級化によって得ることができる四級アンモニウムイオンとの塩を形成し得る。好適な四級アンモニウムイオンの例には、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ（n-プロピル）アンモニウム、テトラ（n-ブチル）アンモニウム、又はN-ベンジル-N, N, N-トリメチルアンモニウムがある。

【0105】

本発明は、単一の塩として、又はいずれかの比の該塩のいずれかの混合物として、本発明の化合物のあらゆる可能な塩を含む。

【0106】

本文、特に実験セクションでは、本発明の中間体及び実施例の合成について、化合物が対応する塩基又は酸との塩形態として言及される場合、それぞれの調製及び／又は精製プロセスによって得られる該塩形態の正確な化学量論的組成は、ほとんどの場合、未知である。

【0107】

別段指定されない限り、例えば、「塩酸塩」、「トリフルオロアセテート」、「ナトリウム塩」又は「x HCl」、「x CF₃COOH」、「x Na⁺」などの塩に関する化学名又は構造式の接尾辞は、塩形態を意味し、その塩形態の化学量論は指定されていない。

【0108】

これは、（定義される場合）未知の化学量論的組成を有する溶媒和物、例えば、水和物としての合成中間体若しくは実施例化合物又はその塩が、記載される調製及び／又は精製プロセスによって得られた場合にも同様に当てはまる。

【0109】

別段指定されない限り、例えば、「塩酸塩」、「トリフルオロアセテート」、「ナトリウム塩」又は「 $x \text{ HCl}$ 」、「 $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $x \text{ Na}^+$ 」などの塩に関する化学名又は構造式の接尾辞は、塩形態を意味し、その塩形態の化学量論は指定されていない。

【0110】

本明細書に記載の調製及び／又は精製プロセスによって得られた、開示される中間体若しくは実施例化合物又はその塩の溶媒和物及び水和物は、いずれかの比で形成され得る。

【0111】

さらに、本発明は、単一の多形として、又はいずれかの比の複数の多形の混合物として、本発明の化合物のあらゆる可能な結晶形態又は多形を含む。

10

【0112】

さらに、本発明は、本発明による化合物のプロドラッグも含む。用語「プロドラッグ」は、それ自体は生物学的に活性又は不活性であり得るが、体内での滞留時間中に本発明による化合物に（例えば、代謝的又は加水分解的に）変換される化合物を示す。例えば、プロドラッグは、特定の化合物のインビボ加水分解性エステルの形態であり得る。生物系（生物学的前駆体又はプロドラッグ）において式（I）の化合物又はその塩に変換される式（I）の化合物及びその塩の誘導体は、本発明によって包含される。該生物系は、例えば、哺乳動物生物、特にヒト対象であり得る。生物学的前駆体は、例えば、代謝プロセスによって式（I）の化合物又はその塩に変換される。

20

【0113】

さらに、本発明の文脈では、本発明による式（I）の化合物の阻害活性及び／又は分解活性が言及される場合、以下の用語は以下のように定義される：

【0114】

本明細書及び本発明の文脈内で使用される場合、用語「 $IC_{50} \text{ CDK12 hATP}$ 」は、本明細書中以下の実験セクションのセクション2.2に記載されるアッセイに従って得られる IC_{50} 値、すなわち、高ATPでのCDK12の阻害に関する IC_{50} 値を指す。

【0115】

本明細書及び本発明の文脈内で使用される場合、用語「 $DC_{50} \text{ CDK12}$ 」は、本明細書中以下の実験セクションのセクション7に記載されるアッセイに従って得られる DC_{50} 値、すなわち、CDK12の分解に関する DC_{50} 値を指す。

30

【0116】

説明

（本発明の第1の態様のさらなる実施形態）

さらなる実施形態によると、本発明は、

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

R^1 はハロゲン原子であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基から選択され、

40

Xは、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基から選択され、

Yは、窒素原子又は炭素原子から選択される、上記一般式（I）の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0117】

さらなる実施形態によると、本発明は、

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子であ

50

る場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

R^1 は $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基から選択され、

Xは、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基から選択され、

Yは、窒素原子又は炭素原子から選択される、上記一般式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

10

【0118】

さらなる実施形態によると、本発明は、

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

R^1 はハロゲン原子であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基から選択され、

Xは、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基から選択され、

Yは、窒素原子又は炭素原子から選択される、上記一般式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

20

【0119】

さらなる実施形態によると、本発明は、

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

R^1 は $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基から選択され、

Xは、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基から選択され、

30

Yは、窒素原子又は炭素原子から選択される、上記一般式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0120】

さらなる実施形態によると、本発明は、

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

R^1 はハロゲン原子であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基から選択され、

Xは、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基から選択され、

40

Yは炭素原子である、上記一般式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0121】

さらなる実施形態によると、本発明は、

A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子であり、

50

R^1 は $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルコキシ基から選択され、

X は、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基から選択され、

Y は炭素原子である、上記一般式 (I) の化合物、又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0122】

さらなる実施形態によると、本発明は、

A は窒素原子であり、B は炭素原子であり、

R^1 はハロゲン原子であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルコキシ基から選択され、

X は、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基から選択され、

Y は、窒素原子又は炭素原子から選択される、上記一般式 (I) の化合物、又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0123】

さらなる実施形態によると、本発明は、

A は窒素原子であり、B は炭素原子であり、

R^1 は $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルコキシ基から選択され、

X は、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基から選択され、

Y は、窒素原子又は炭素原子から選択される、上記一般式 (I) の化合物、又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0124】

さらなる実施形態によると、本発明は、

A は炭素原子であり、B は窒素原子であり、

R^1 はハロゲン原子であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルコキシ基から選択され、

X は、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基から選択され、

Y は、窒素原子又は炭素原子から選択される、上記一般式 (I) の化合物、又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0125】

さらなる実施形態によると、本発明は、

A は炭素原子であり、B は窒素原子であり、

R^1 は $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基であり、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルコキシ基から選択され、

X は、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ - ハロアルキル基から選択され、

Y は、窒素原子又は炭素原子から選択される、上記一般式 (I) の化合物、又はその互

10

20

30

40

50

変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0126】

本発明は、下記の本文の実施例セクションで開示される、一般式(I)の化合物を提供する。

【0127】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下から選択される、一般式(I)の化合物を含む：

【0128】

8-プロモ-2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン、

10

【0129】

8-プロモ-2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン、

【0130】

8-プロモ-2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン、

20

【0131】

8-プロモ-2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン、

【0132】

2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン、

【0133】

2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン、

30

【0134】

2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

【0135】

2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

40

【0136】

2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン、

【0137】

2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン、

【0138】

2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(

50

トリフルオロメチル) フェニル] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル} メチル)
イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、
【0139】

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - N - ({5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル} メチル)
イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、
【0140】

N - { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル} -
2 - (モルホリン - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、
【0141】

2 - (モルホリン - 4 - イル) - N - ({5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル} メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、
【0142】

N - { [5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル} - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - アミン、
【0143】

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - N - ({5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル} メチル) ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - アミン、
【0144】

2 - (モルホリン - 4 - イル) - N - ({5 - [6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル} メチル) - 8 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - アミン、
【0145】

N - { [5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル} - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、
【0146】

2 - (モルホリン - 4 - イル) - N - ({5 - [6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル} メチル) - 7 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、
【0147】

2 - (モルホリン - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - N - ({5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル} メチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、
【0148】

N - { [5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル} - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - アミン、
【0149】

N - { [5 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル} - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - アミン、
【0150】

N - { [5 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル} - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、及び

10

20

30

40

50

【0151】

2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)-N-({5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン。

【0152】

(本発明の第1の態様のさらなる実施形態)

いくつかの実施形態では、本発明は、A及びBは、互いに独立して、窒素原子又は炭素原子から選択され、Aが窒素原子である場合、Bは炭素原子であり、Aが炭素原子である場合、Bは窒素原子である、上記式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

10

【0153】

いくつかの実施形態では、本発明は、Aは窒素原子であり、Bは炭素原子である、上記式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0154】

いくつかの実施形態では、本発明は、Aは炭素原子であり、Bは窒素原子である、上記式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0155】

いくつかの実施形態では、本発明は、 R^1 は、ハロゲン原子及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基から選択される、上記式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

20

【0156】

いくつかの実施形態では、本発明は、 R^1 はハロゲン原子である、上記式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0157】

いくつかの実施形態では、本発明は、 R^1 は $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基である、上記式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

30

【0158】

いくつかの実施形態では、本発明は、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基から選択される、上記式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0159】

いくつかの実施形態では、本発明は、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルコキシ基から選択される、上記式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

40

【0160】

いくつかの実施形態では、本発明は、 R^2 は $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基である、上記式(I)の化合物、又はその互変異性体、若しくはN-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはN-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0161】

いくつかの実施形態では、本発明は、

Xは、窒素原子及び CR^3 基から選択され、

50

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基から選択される、上記式 (I) の化合物、又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0162】

いくつかの実施形態では、本発明は、X は窒素原子である、上記式 (I) の化合物、又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0163】

いくつかの実施形態では、本発明は、

X は CR^3 基であり、

R^3 は、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基及び $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル基から選択される、上記式 (I) の化合物、又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0164】

いくつかの実施形態では、本発明は、Y は、窒素原子又は炭素原子から選択される、上記式 (I) の化合物、又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0165】

いくつかの実施形態では、本発明は、Y は炭素原子である、上記式 (I) の化合物、又はその互変異性体、若しくは N-オキシド、若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を提供する。

【0166】

さらなる実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその互変異性体、N-オキシド若しくは塩、若しくは互変異性体若しくは N-オキシドの塩、若しくはそれらの混合物を含む。

【0167】

さらなる実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物又はその塩を含む。

【0168】

さらなる実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物、又はその互変異性体若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、若しくはそれらの混合物を含む。

【0169】

さらなる実施形態では、本発明は、塩である、式 (I) の化合物を含む。

【0170】

さらなる実施形態では、本発明は、その互変異性体若しくは塩、若しくは互変異性体の塩、又はそれらの混合物である、式 (I) の化合物を含む。

【0171】

さらなる実施形態では、本発明は、その N-オキシド若しくは塩、若しくは N-オキシドの塩、又はそれらの混合物である、式 (I) の化合物を含む。

【0172】

第1の態様のさらなる実施形態では、本発明は、「本発明の第1の態様のさらなる実施形態」という見出しの下で、上述の実施形態のうちの2つ以上の組合せを提供する。

【0173】

さらに、本発明は、式 (I) の特定の残基、又は残基の部分的組合せについて、本明細書に開示された単一の実施形態のいずれかの部分的組合せを含むことが理解される。

【0174】

本発明は、上記一般式 (I) の化合物の本発明のいずれかの実施形態又は態様内のいずれかの部分的組合せを含む。

【0175】

10

20

30

40

50

本発明は、一般式（I）の化合物、又は中間体化合物の本発明のいずれかの実施形態又は態様内のいずれかの部分的組合せを含む。本発明は、下記の本文の実施例セクションで開示される、一般式（I）の化合物を含む。

【0176】

（本発明の一般式（I）の化合物の一般的合成）

【0177】

以下の段落は、一般式（I）の化合物を調製するのに適した様々な合成手法、及びそれらの合成に有用な中間体を概説する。

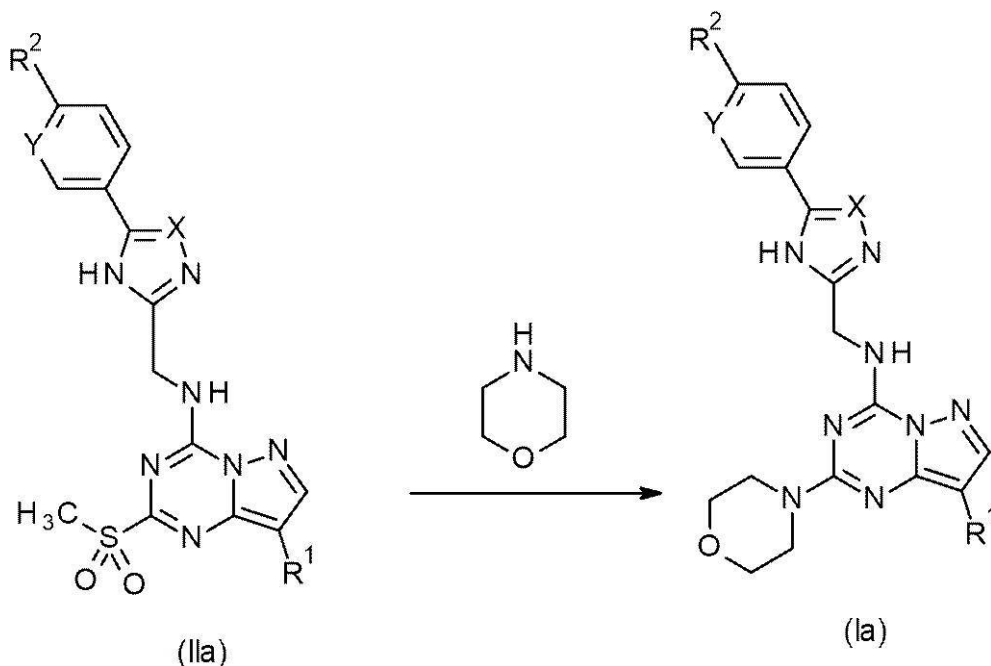
【0178】

以下に記載される経路に加えて、有機合成の当業者の一般的な知識に従って、他の経路も標的化合物を合成するために使用され得る。したがって、以下のスキームに例示される変換の順序は限定することを意図するものではなく、様々なスキームからの好適な合成工程を組み合わせて追加の合成順序を形成することができる。加えて、例示される変換の前及び／又は後に、置換基のいずれか、特に R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 の相互変換を達成することができる。これらの修飾は、例えば、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元若しくは酸化、ハロゲン化、金属化、限定するものではないが、Suzuki、Sonogashira及びUllmannカップリングによって例示される金属触媒カップリング反応、エステル化、アミドカップリング反応、並びに／又は当業者に公知の置換若しくは他の反応であり得る。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能にする官能基を導入するものが含まれる。適切な保護基、並びにそれらの導入及び切断は、当業者に周知である（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999を参照）。

【0179】

（ピラゾロトリアジン）

【化10】



スキーム1：式（IIa）のスルホン誘導体からの一般式（Ia）の化合物の調製。

【0180】

R^1 、 R^2 、 X 及び Y が一般式（I）の化合物について定義される通りである一般式（Ia）のピラゾロトリアジンは、スキーム1に従って、当業者に周知の芳香族求核置換によって、 R^1 、 R^2 、 X 及び Y が一般式（I）の化合物について定義される通りである式（IIa）のスルホン誘導体、及びモルホリンなどのアミンから組み立てることができる

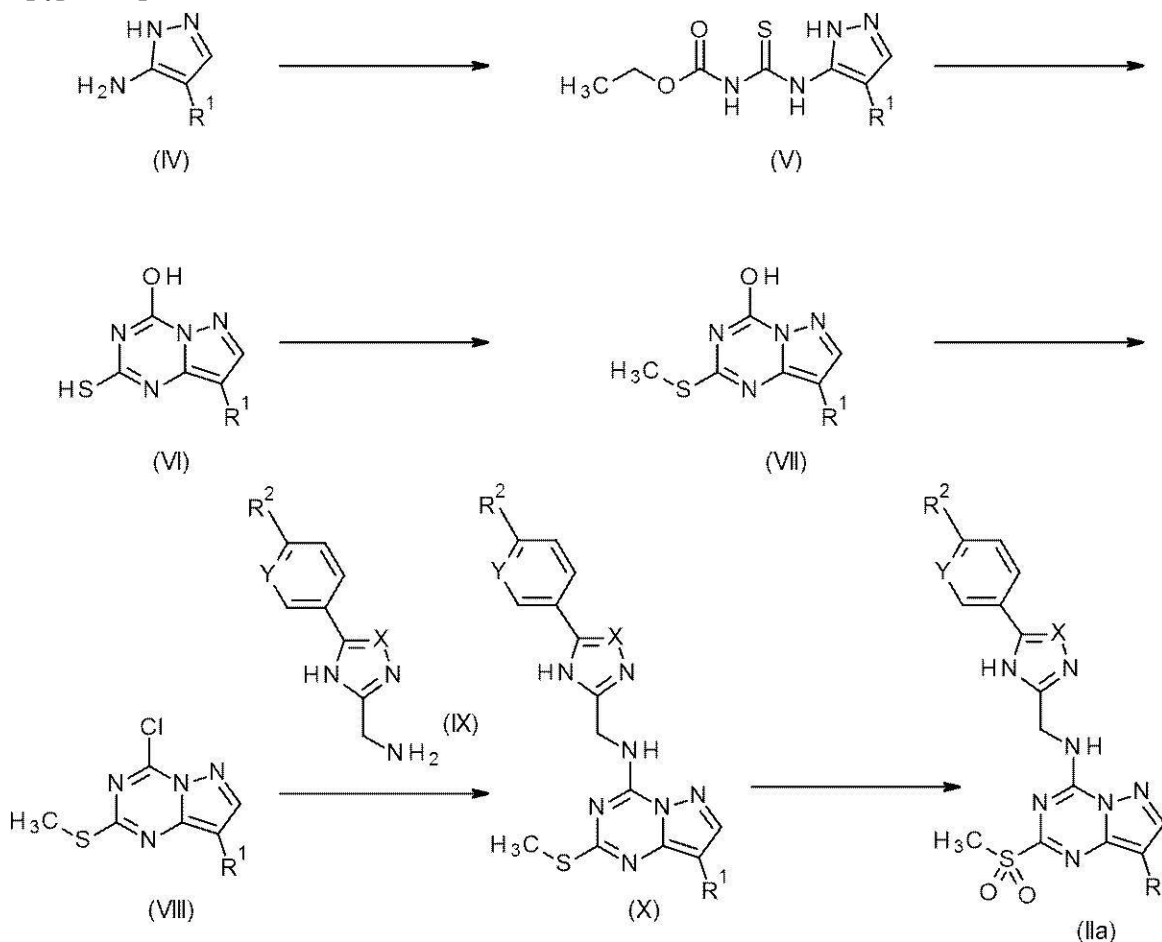
。該求核反応は、適切な溶媒中、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、又は1，8－ジアザビシクロ（5．4．0）ウンデカ－7－エン（DBU）などの好適な塩基の存在下で、及び芳香族アミンの場合は4－メチルベンゼンスルホン酸などの酸の存在下で行うことができる。

【0181】

本明細書では、20℃～80℃の温度範囲内で、溶媒としてのアセトニトリル中の塩基としてN，N－ジイソプロピルエチルアミンを使用するアミンの場合の該求核反応を行うことが好ましい。

【0182】

【化11】



スキーム2：一般式（IIa）の中間体の調製。

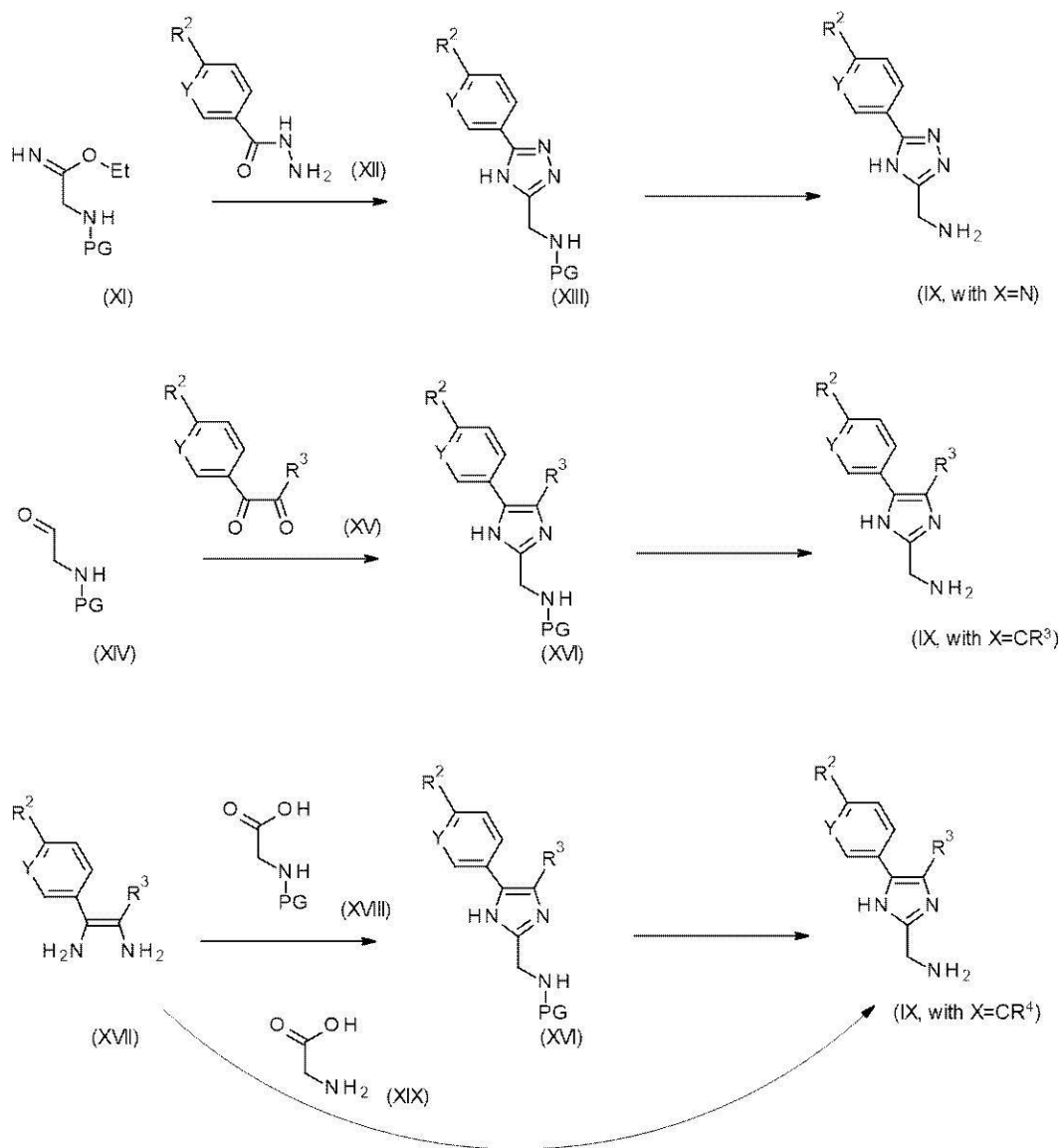
【0183】

式（IIa）の中間体スルホン誘導体は、例えば、スキーム2に示される順序によって入手可能である。この手法は、炭素イソチオシアナチジン酸エチルエステル（ethyl carbonisothiocyanatide）の酢酸エチル溶液を用いて、R¹が一般式（I）の化合物について定義される通りである、市販の又は（例えば、国際公開第2018／195397号に従って）合成された、式（IV）のアミノピラゾール誘導体から出発して、中間体（V）を得、これが水酸化ナトリウム水溶液などの塩基性条件下で、式（VI）のピラゾロトリアジン誘導体を形成する。水酸化ナトリウムなどの塩基性条件下でヨウ化メチルを使用すると、メチルスルファニル誘導体（VII）が形成される。化合物（VII）では、R¹=Hの場合、対応するN－ハロースクシンイミド試薬を使用して、プロモ、クロロ又はヨードなどのハロゲンを導入することが可能である。該誘導体（VII）とオキシ塩化リンとの反応により、クロロ中間体（VII）が得られた。20℃～80℃の温度範囲内でアセトニトリルなどの適切な溶媒中、N，N－ジイソ

ロピルエチルアミンなどの塩基性条件下で、(VII)と、 R^3 及びXが一般式(I)の化合物について定義される通りである、一般式(IX)の市販の又は調製されたアミンとを反応させ、その後、メタクロロ過安息香酸(mCPBA)を用いて硫黄原子を酸化すると、スルホン(IIa)が得られる。

【0184】

【化12】



スキーム3：一般式(IX)の異なるタイプのアミンの調製。

【0185】

一般式(IX)の異なるタイプのアミンの合成をスキーム3に示す。X=Nであり、 R^2 が第1の工程で一般式(I)の化合物について定義される通りであるアミンの場合、重炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムなどの塩基性条件下で、市販の保護エチル2-アミノエタンイミデート(XI)を、 R^2 が米国特許第2010/22599号明細書による一般式(I)の化合物について定義される通りである一般式(XII)のアシルヒドラジドと反応させて、保護アミン(XIII)を得、これを当業者に公知の条件を使用して後続の工程で脱保護して、X=Nである式(IX)のアミンを得る。使用されるアシルヒドラジド(XII)は、市販されているか、又は当業者にとって公知の手順によって対応する酸若しくはエステルを使用して容易に調製され得る。

【0186】

X=CR³であり、 R^3 が一般式(I)の化合物について定義される通りであるアミン

40

50

(IX) の場合、*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2012, 7128 に従って、酢酸アンモニウムメタノール／テトラヒドロフラン溶液の存在下で、市販の保護アミノアセトアルデヒド (XIV) を 1, 2-ジケトン (XV) (調製については、Landais, Y.; Vincent, J. M., *Science of Synthesis*, (2005) 26, 647 を参照) と反応させて、保護アミン (XVI) を得、これを当業者に公知の条件を使用して後続の工程で脱保護して、 $X = CR^3$ である式 (IX) のアミンを得る。

【0187】

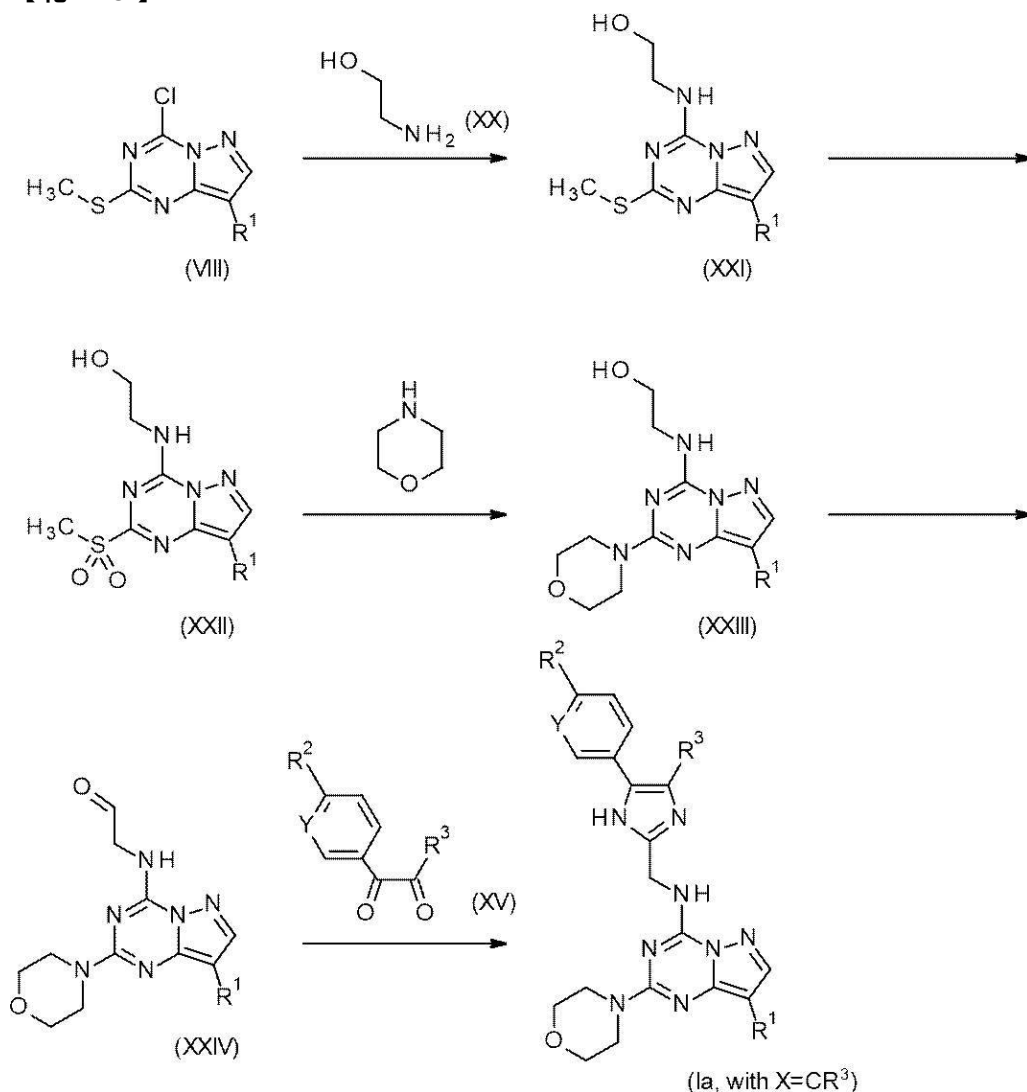
これらのアミンはまた、*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 4374 に従って、1, 2-ジアミノ化合物 (XVII) から出発して、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、及びヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、続いて酢酸を使用する式 (XVIII) の市販の保護グリシン誘導体との反応によって保護アミン (XVI) を得、これを当業者に公知の条件を使用して後続の工程で脱保護して、 $X = CR^3$ である式 (IX) のアミンを得ることによって調製することができる。

【0188】

あるいは、欧州特許第 1135374 号明細書 (2006) に従って、HCl 水溶液などの酸条件を使用して、1, 2-ジアミノ化合物 (XVII) をグリシン (XIX) と反応させて、 $X = CR^3$ である式 (IX) のアミンを得ることができる。

【0189】

【化 13】



スキーム 4 : $X = CR^3$ である一般式 (I a) の化合物の代替的な調製。

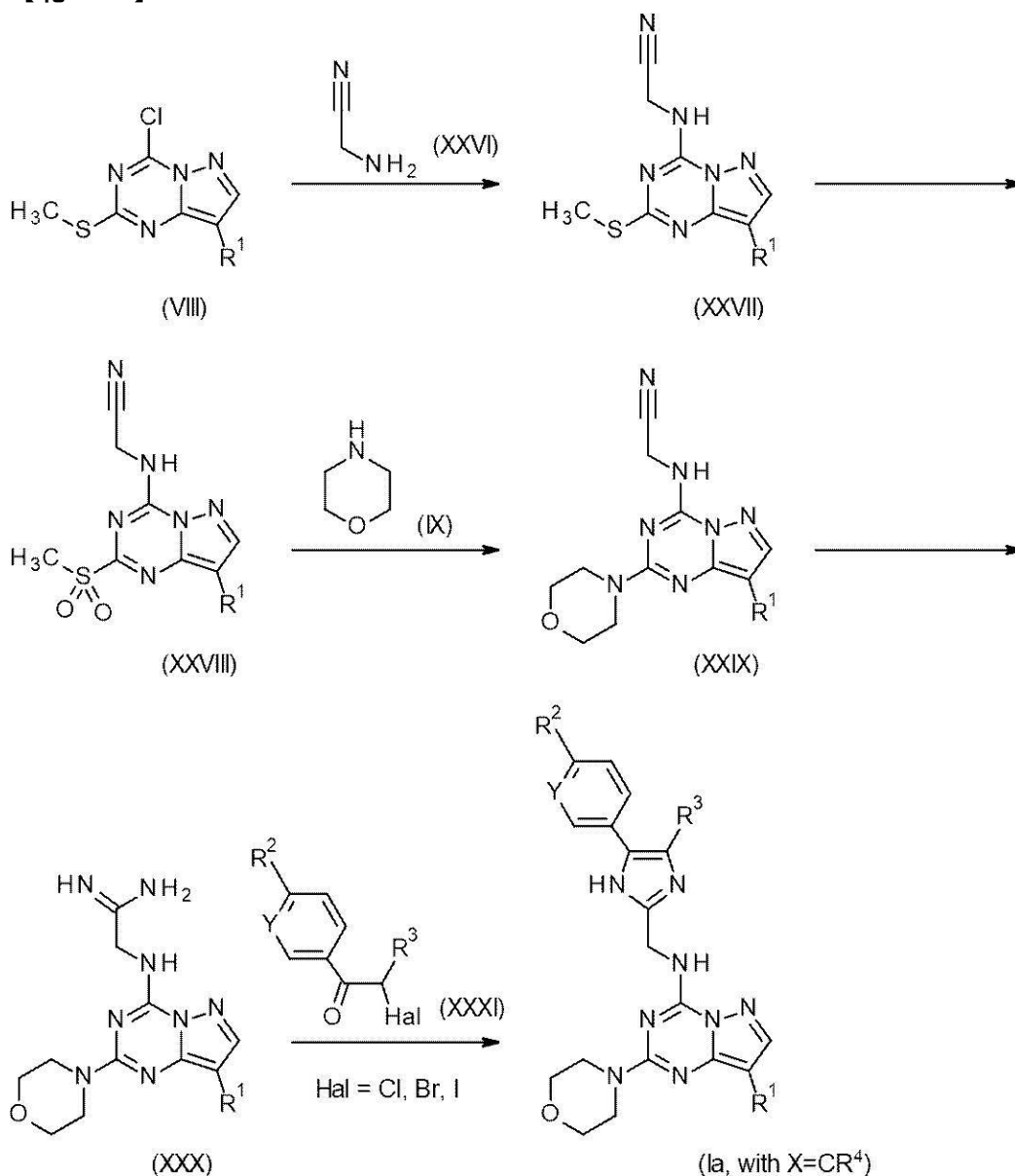
【0190】

あるいは、式 (VII) の化合物を 2-アミノエタノール (XX) と反応させて、式 (XI) の化合物を得ることができ、これをメタクロロ過安息香酸 (mCPBA) を用いて酸化して、式 (XII) のスルホンにすることができる。当業者に周知の芳香族求核置換で、及びスキーム 1 について記載されるように、式 (XII) のこれらのスルホン、及びアミンを反応させて、式 (XIII) の化合物を得ることができ、これを当業者に周知の方法を用いて式 (XIV) の対応するアルデヒドに酸化することができる。 $X = CR^3$ であり、 R^3 が一般式 (I) の化合物について定義される通りである式 (I a) の化合物は、スキーム 3 について記載されるように、式 (XIV) のアルデヒドと式 (XV) の 1, 2-ジケトンとの反応によって組み立てることができる。

10

【0191】

【化 14】



20

30

40

スキーム 5 : $X = CR^4$ である一般式 (I a) の化合物の追加の代替的な調製。

【0192】

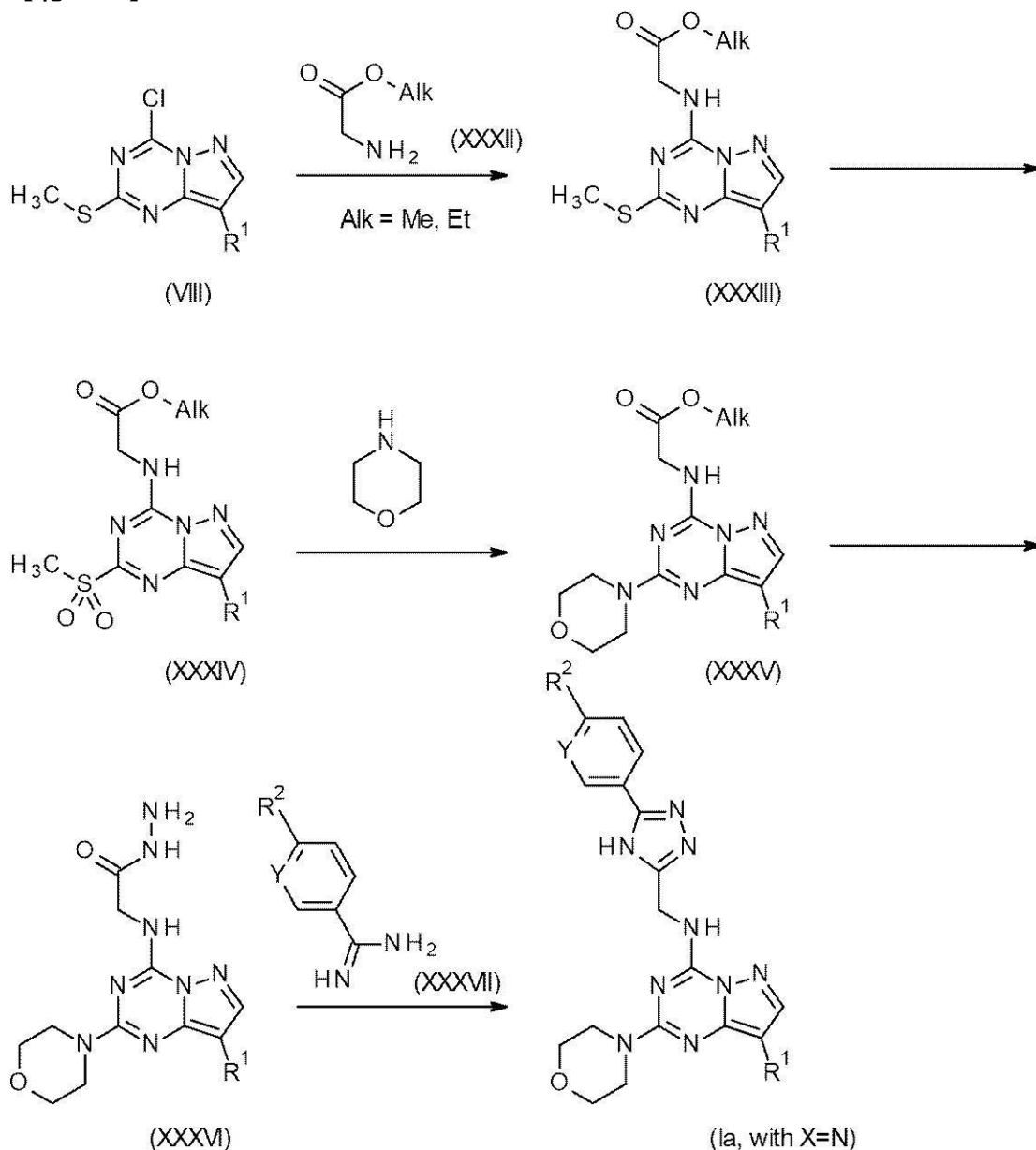
あるいは、式 (VII) の化合物をアミノアセトニトリル (XXVI) と反応させて、式 (XIII) の化合物を得ることができ、これをメタクロロ過安息香酸 (mCPBA) を用いて酸化して、式 (XIV) のスルホンにすることができる。当業者に

50

周知の芳香族求核置換で、及びスキーム 1 について記載されるように、式 (XXXVII) のこれらのスルホン、及びアミンを反応させて、式 (XXXIX) の化合物を得ることができ、これを当業者に周知の方法を用いて式 (XXX) の対応するイミドアミドと反応させることができる。X = CR³ であり、R³ が一般式 (I) の化合物について定義される通りである式 (Ia) の化合物は、当業者に周知の方法を用いて、式 (XXX) のイミドアミドと式 (XXXI) のアルファ-ハロゲン化ケトンとの反応によって組み立てることができる。

【0193】

【化15】



スキーム 6 : X = N である一般式 (Ia) の化合物の代替的な調製。

【0194】

あるいは、式 (VIIII) の化合物を式 (XXXIII) のグリシネートと反応させて、式 (XXXIII) の化合物を得ることができ、これをメタークロロ過安息香酸 (mCPBA) を用いて酸化して、式 (XXXIV) のスルホンにすることができる。当業者に周知の芳香族求核置換で、及びスキーム 1 について記載されるように、式 (XXXIV) のこれらのスルホン、及びアミンを反応させて、式 (XXXV) の化合物を得ることができ、これを当業者に周知の方法を用いて式 (XXXVI) の対応するヒドラジドと反応させることができる。あるいは、式 (XXXV) の化合物を対応する炭酸に最初に加水分解し

10

20

30

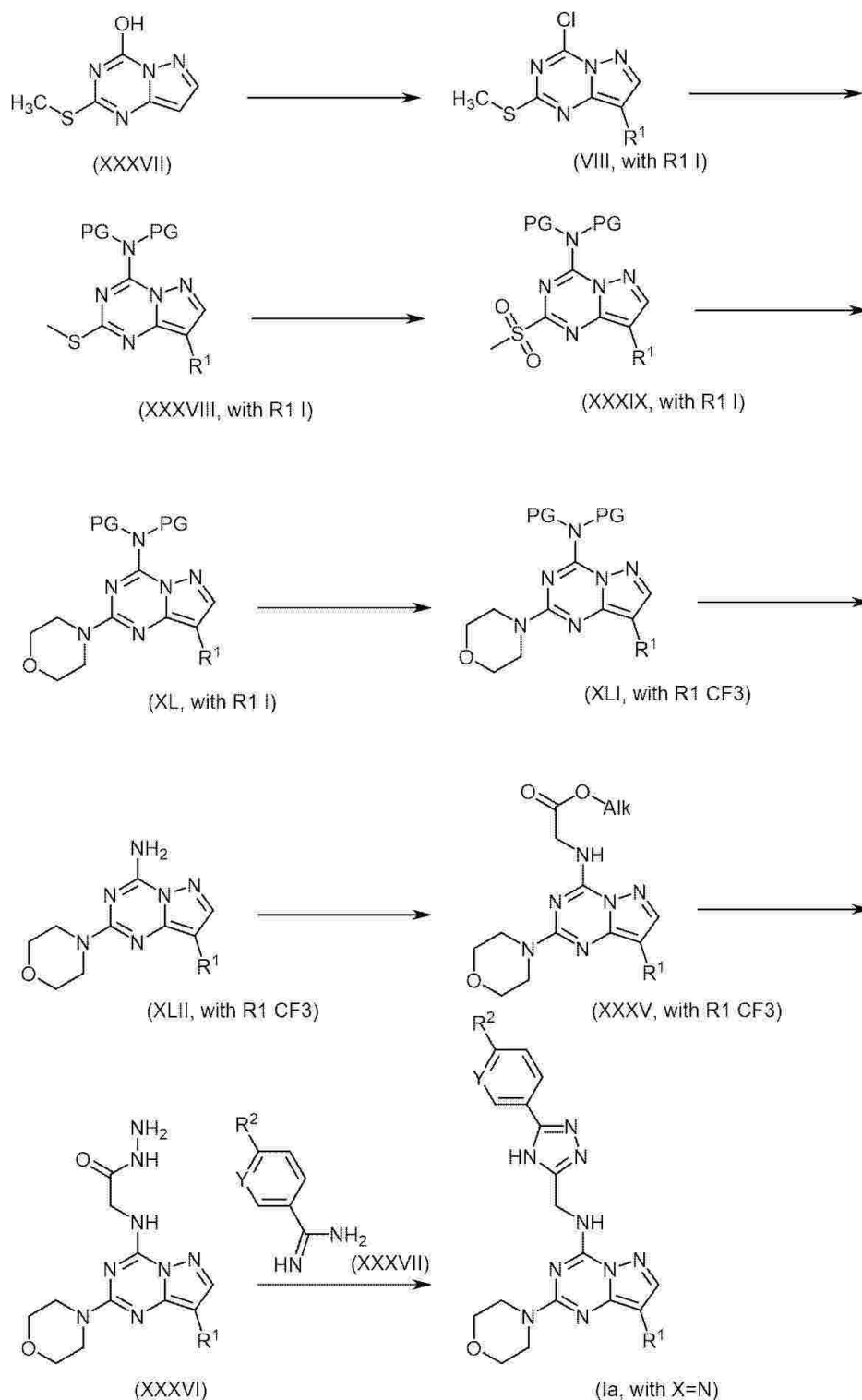
40

50

、これを当業者に周知の方法を用いて式 (XXXVI) の対応するヒドラジドと反応させることができる。X = Nであり、R³が一般式 (I) の化合物について定義される通りである式 (Ia) の化合物は、当業者に周知の方法を用いて、式 (XXXVI) のヒドラジドと式 (XXXVII) のイミドアミドとの反応によって組み立てることができる。

【0195】

【化16】



スキーム7：X = Nである一般式 (Ia) の化合物の代替的な調製。

【0196】

あるいは、式 (XXXVII) の化合物をハロゲン化し、オキシ塩化リンと反応させて、式 (VIIII) の化合物を得ることができ、これを、例えば、パラメトキシベンジル

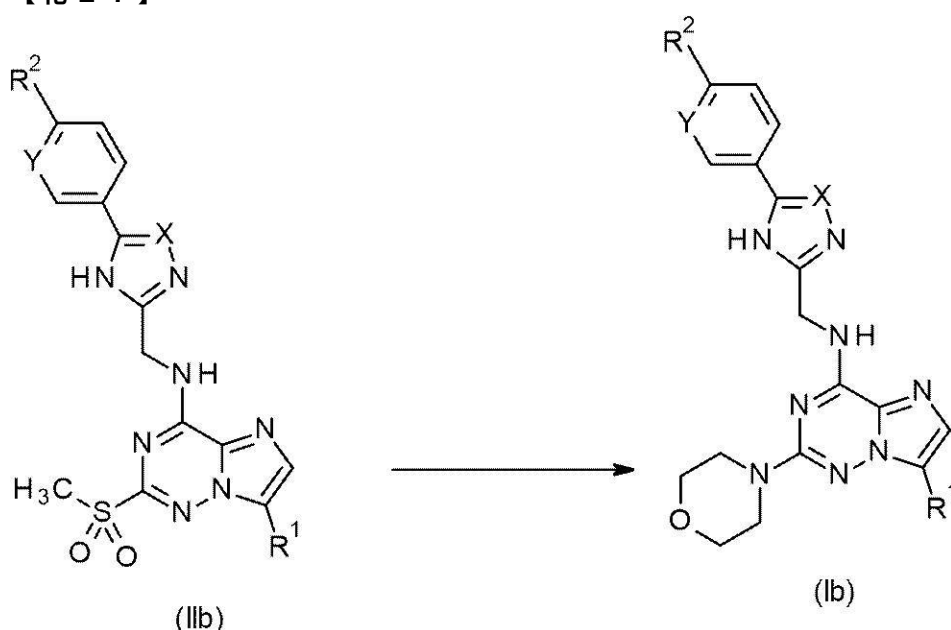
として2つの保護基（PG）を有するアミンと反応させることができ、メタークロロ過安息香酸（mCPBA）を用いて酸化して式（XXXIX）のスルホンにすることができる。当業者に周知の芳香族求核置換で、及びスキーム1について記載されるように、式（XXXIX）のこれらのスルホン、及びアミンを反応させて、式（XL）の化合物を得ることができ、これを当業者に周知の方法を用いて式（XLI）の対応するCF₃誘導体と反応させることができる。脱保護後、式（XLI）の化合物をクロロ酢酸エステルを用いてアルキル化して、式（XXXV）の化合物を得ることができ、これを対応する炭酸に加水分解し、次いで、当業者に周知の方法を用いて、式（XXXVI）の対応するヒドラジドと反応させることができる。X=Nであり、R³が一般式（I）の化合物について定義される通りである式（Ia）の化合物は、当業者に周知の方法を用いて、式（XXXVI）のヒドラジドと式（XXXVII）のイミドアミドとの反応によって組み立てることができる。

10

【0197】

（イミダゾトリアジン）

【化17】



20

30

スキーム8：一般式（Ib）の化合物の調製。

【0198】

R¹、R²、R³、X及びYが一般式（I）の化合物について定義される通りである一般式（Ib）のイミダゾトリアジンは、スキーム8に従って、当業者に周知の芳香族求核置換によって、R¹、R²、R³、X及びYが一般式（I）の化合物について定義される通りである式（IIb）のスルホン誘導体、及びアミンから組み立てることができる。該求核反応は、適切な溶媒中、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、又は1，8-ジアザビシクロ（5.4.0）ウンデカ-7-エン（DBU）などの好適な塩基の存在下で、及び芳香族アミンの場合は4-メチルベンゼンスルホン酸などの酸の存在下で、式（IIb）及び（III）の化合物の反応によって行うことができる。

40

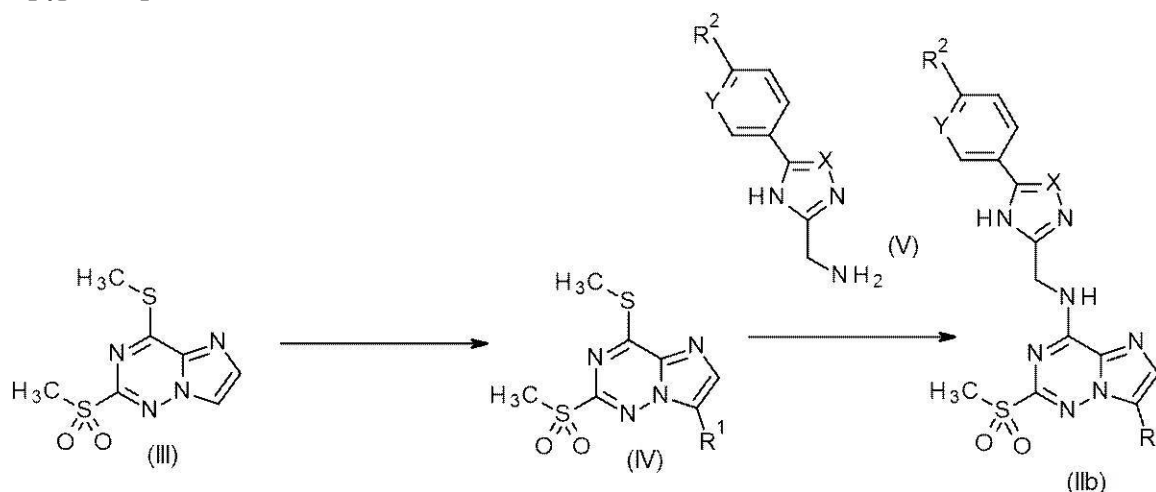
【0199】

本明細書では、20℃～80℃の温度範囲内で、溶媒としてのアセトニトリル中の塩基としてN，N-ジイソプロピルエチルアミンを使用するアミンの場合の該求核反応を行うことが好ましい。

【0200】

50

【化 1 8】



スキーム 9：一般式 (IIb) の中間体の調製。

【0201】

式 (IIb) の中間体スルホン誘導体は、例えば、スキーム 9 に示される順序によって入手可能である。この手法は、式 (III) の 2- (メタンスルホニル) - 4- (メチルスルファニル) イミダゾ [2, 1- f] [1, 2, 4] トリアジンから出発した (Dudfield, Philip J. ; Le, Van-Due ; Lindell, Stephen D. ; Rees, Charles W. Journal of the Chemical Society. Perkin transactions I, 1999, # 20, p. 2929-2936 を参照)。対応する N-ハロースクシンイミド試薬を使用して、ブロモ、クロロ又はヨードなどのハロゲンを導入して、R¹ がブロモ、クロロ又はヨードである式 (IV) の化合物を得ることが可能である。該誘導体 (IV) と式 (V) の化合物との反応により、式 (IIb) のスルホンが得られた。

20

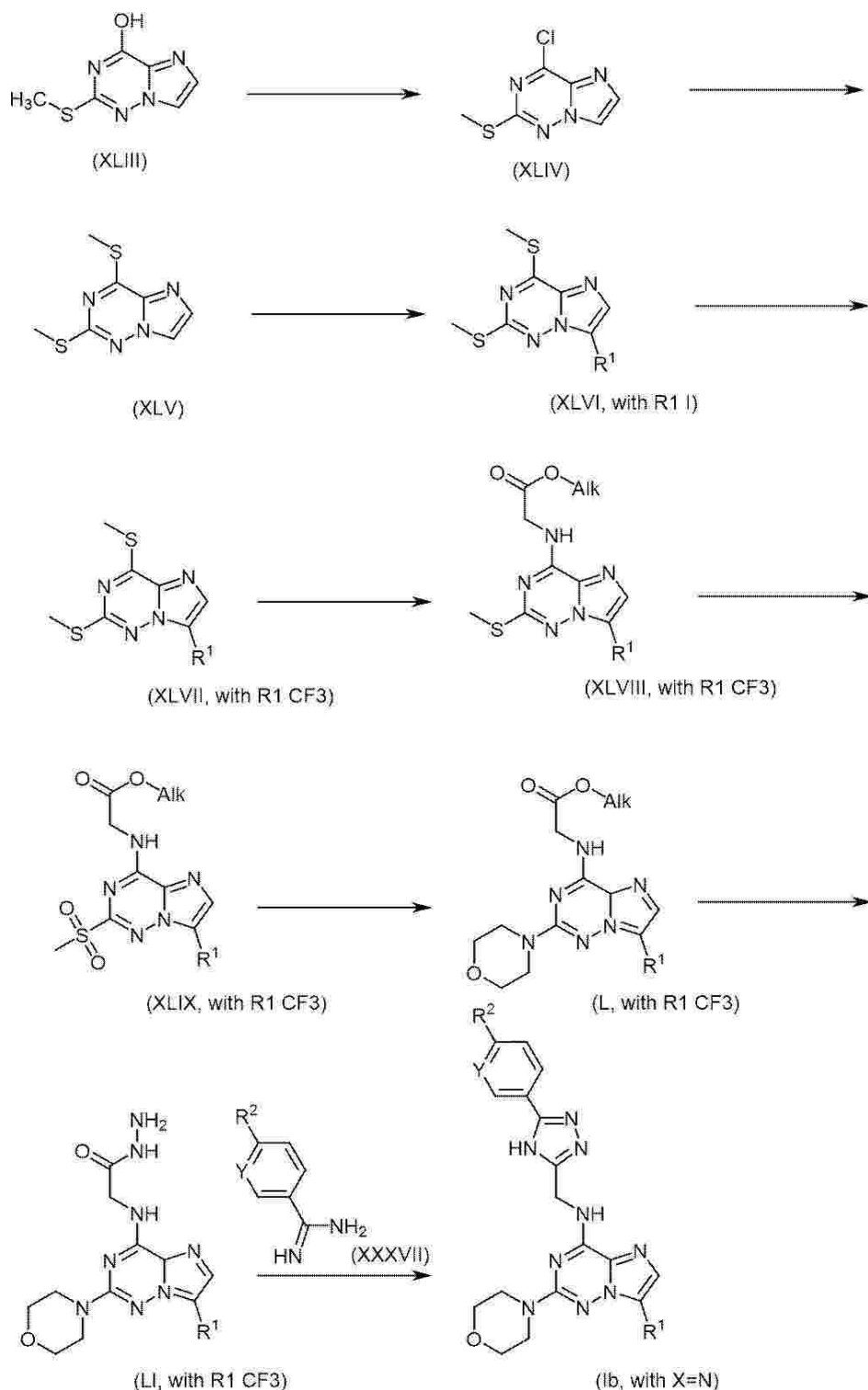
【0202】

30

40

50

【化 19】



スキーム 10：X = Nである一般式 (I b) の化合物の代替的な調製。

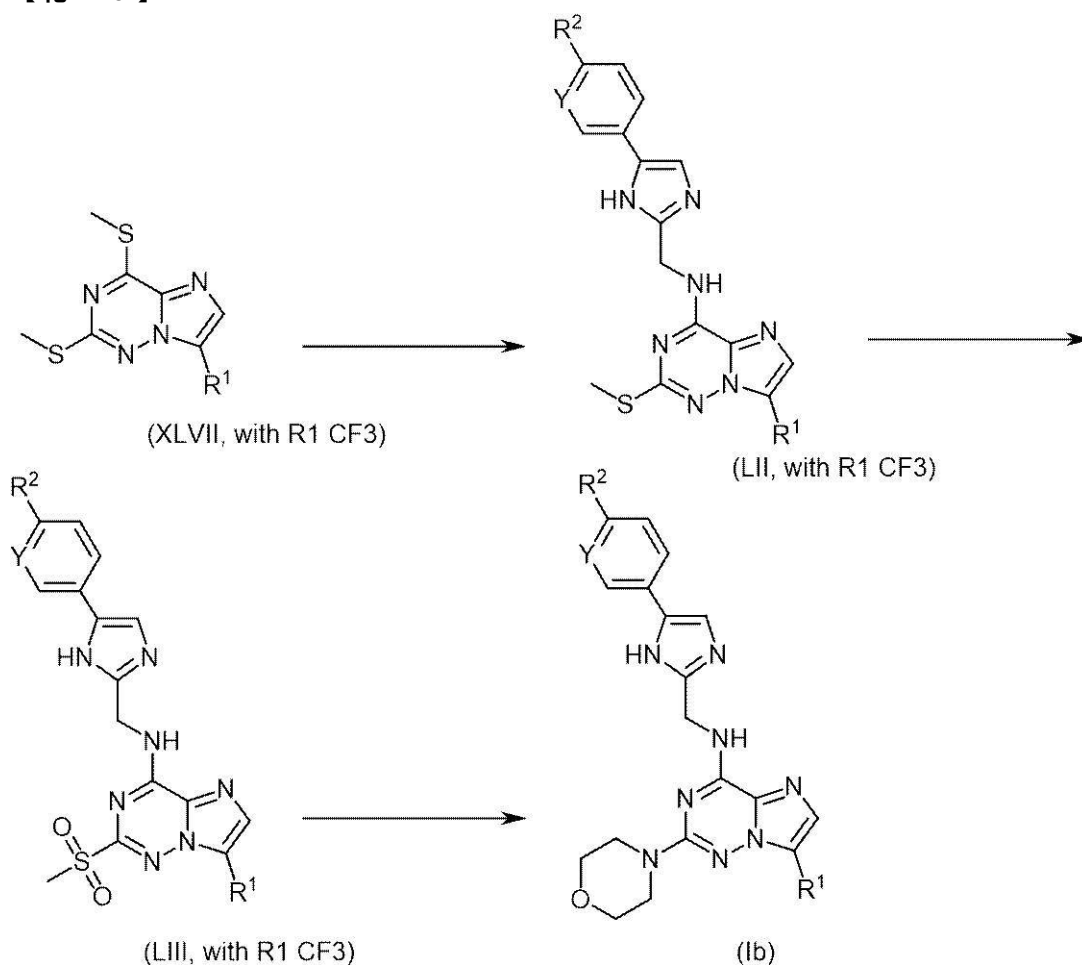
【0203】

あるいは、式 (XLIII) の化合物をオキシ塩化リンと反応させて、式 (XLIV) の化合物を得、これをメタンチオールと反応させて、式 (XLV) の化合物にすることができ、式 (XLV) のこれらのジスルファンを式 (XLVI) の化合物にハロゲン化することができ、これを当業者に周知の方法を用いて式 (XLVI) の対応する CF₃ 誘導体と反応させることができる。当業者に周知の芳香族求核置換で、式 (XLVI) のこれらの化合物、及びアミンを反応させて、式 (XLVII) の化合物を得ることができる。酸化後、当業者に周知の芳香族求核置換で式 (XLIX) のスルホンを反応させて、式

(L) の化合物を得ることができ、これを当業者に周知の方法を用いて対応する炭酸に加水分解することができ、次いで、式 (L I) の対応するヒドラジドと反応させることができる。X = N であり、R³ が一般式 (I) の化合物について定義される通りである式 (I b) の化合物は、当業者に周知の方法を用いて、式 (L I) のヒドラジドと式 (X X X V I I) のイミドアミドとの反応によって組み立てることができる。

【0204】

【化20】



スキーム 11：X = N である一般式 (I b) の化合物の代替的な調製。

【0205】

あるいは、当業者に周知の芳香族求核置換で、式 (X L V I) のこれらの化合物、及びアミンを反応させて、式 (L I I) の化合物を得ることができる。酸化後、当業者に周知の芳香族求核置換で、式 (L I I I) のスルホンをモルホリンとしてのアミンと反応させて、式 (I b) の化合物を得ることができる。

【0206】

本発明は、下記の本文の実施例セクションで開示される中間体化合物を含む。

【0207】

本発明の一般式 (I) の化合物は、当業者に公知のいずれかの方法によって、いずれかの塩、好ましくは医薬的に許容される塩に変換することができる。同様に、本発明の一般式 (I) の化合物のいずれかの塩は、当業者に公知のいずれかの方法によって遊離化合物に変換することができる。

【0208】

本発明の一般式 (I) の化合物は、予測できなかった有益な薬理学的スペクトルを示す。本発明の化合物は、CDK12の活性を効果的に阻害する（生物学的実験セクションでデータが示される）ため、ヒト及び動物におけるがん障害などの過剰増殖性障害の治療及

び／又は予防に使用され得る。

【0209】

(方法及び投与)

本発明の一般式(I)の化合物は、いずれも予測することができなかった有益な薬理学的作用スペクトル及び薬物動態プロファイルを示す。本発明の化合物は、驚くべきことに、CDK12の活性を効果的に損ない、細胞内のCDK12タンパク質のタンパク質分解を誘導し、他のキナーゼに対して選択性を増加させる強力なCDK12分解効力を示すことが見出された。したがって、ヒト及び動物における疾患、好ましくは過剰増殖性障害の治療及び／又は予防に該化合物を使用することができる。

【0210】

さらに、CDK12は、RNAに基づく疾患である筋緊張性ジストロフィー1型(DM1)に対処するための新薬の開発につながるような標的として同定されている(Ketley et al., Sci. Transl. Med. 12, eaaz2415 (2020))。したがって、CDK12が関与する疾患、例えば、筋緊張性ジストロフィー1型(DM1)の治療及び／又は予防に本発明の一般式(I)の化合物を使用することができる。

10

【0211】

本明細書で使用される場合、「予防」は、統計的試料において、障害又は病態の発症前に投与された場合、治療していない対照試料と比較して治療した試料における障害若しくは病態の発生を減少させるか、又は治療していない対照試料と比較して障害若しくは病態の1若しくは複数の症状の発症を遅延させる若しくは重症度を低下させる化合物の使用を含む。

20

【0212】

本発明の化合物は、細胞増殖及び／若しくは細胞分裂を阻害する、遮断する、低減する、減少させるなど、並びに／又はアポトーシスを生じさせるために利用され得、これらはいずれも「治療」の種類である。この方法は、ヒトを含むそれを必要とする哺乳動物に、障害を治療するのに有効な量の本発明の一般式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、異性体、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物若しくはエステルを投与することを含む。

【0213】

過剰増殖性障害には、限定するものではないが、例えば、乾癬、ケロイド、及び皮膚に影響を及ぼす他の過形成、良性前立腺過形成(BPH)、固形腫瘍、例えば、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺のがん、並びにそれらの遠隔転移が含まれる。これらの障害には、リンパ腫、肉腫及び白血病も含まれる。

30

【0214】

乳がんの例には、限定するものではないが、浸潤性乳管がん、浸潤性小葉がん、非浸潤性乳管がん及び非浸潤性小葉がんが挙げられる。

【0215】

気道のがんの例には、限定するものではないが、小細胞肺がん及び非小細胞肺がん、並びに気管支腺腫及び胸膜肺芽腫が挙げられる。

40

【0216】

脳がんの例には、限定するものではないが、脳幹及び視床下部の神経膠腫、小脳及び大脳の星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、並びに神経外胚葉及び松果体の腫瘍が挙げられる。

【0217】

男性生殖器の腫瘍には、限定するものではないが、前立腺がん及び精巣がんが含まれる。

【0218】

女性生殖器の腫瘍には、限定するものではないが、子宮内膜がん、子宮頸がん、卵巣がん、膣がん及び外陰がん、並びに子宮の肉腫が含まれる。

50

【0219】

消化管の腫瘍には、限定するものではないが、肛門がん、結腸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、胃がん、膵がん、直腸がん、小腸がん及び唾液腺がんが含まれる。

【0220】

尿路の腫瘍には、限定するものではないが、膀胱がん、陰茎がん、腎がん、腎盂がん、尿管がん、尿道がん及びヒト乳頭状腎がんが含まれる。

【0221】

眼がんには、限定するものではないが、眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫が含まれる。

【0222】

肝がんの例には、限定するものではないが、肝細胞がん（線維層板型の変形を伴う又は伴わない肝細胞がん）、胆管がん（肝内胆管がん）及び混合肝細胞性胆管がんが挙げられる。

10

【0223】

皮膚がんには、限定するものではないが、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚がん及び非黒色腫皮膚がんが含まれる。

【0224】

頭頸部がんには、限定するものではないが、喉頭がん、下咽頭がん、上咽頭がん、中咽頭がん、口唇及び口腔のがん、並びに扁平細胞が含まれる。

【0225】

リンパ腫には、限定するものではないが、AIDS関連リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、T非ホジキンリンパ腫（T-NHL）、NHLの亜型、例えば、びまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化B細胞DLBCL、胚中心B細胞リンパ腫DLBCL、ダブルヒットリンパ腫及び二重発現リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、ホジキン病、マントル細胞リンパ腫（MCL）、中枢神経系のリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫及び慢性リンパ球性リンパ腫並びにセザリー症候群が含まれる。

20

【0226】

肉腫には、限定するものではないが、軟部組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫及び横紋筋肉腫が含まれる。

30

【0227】

白血病には、限定するものではないが、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、（急性）T細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性単球性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、二重表現型（b i s p h e n o t y p i c）B骨髄単球性白血病、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄白血病、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、大顆粒リンパ球性白血病、形質細胞白血病、及び急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群（MDS）が含まれる。

【0228】

本発明はまた、過剰及び／又は異常な血管新生に関連する疾患を含む血管新生障害を治療する方法を提供する。

40

【0229】

血管新生の不適切かつ異所性の発現は、生物にとって有害であり得る。いくつかの病理学的状態は、外因性血管の増殖に関連する。これらには、例えば、糖尿病性網膜症、虚血性網膜静脈閉塞症及び未熟児網膜症 [A i e l l o e t a l . , N e w E n g l . J . M e d . , 1 9 9 4 , 3 3 1 , 1 4 8 0 ; P e e r e t a l . , L a b . I n v e s t . , 1 9 9 5 , 7 2 , 6 3 8]、加齢性黄斑変性症（AMD） [L o p e z e t a l . , I n v e s t . O p h t h a l m o l . V i s . S c i . , 1 9 9 6 , 3 7 , 8 5 5]、血管新生緑内障、乾癬、後水晶体線維増殖症、血管線維腫、炎症、関節リウマチ（RA）、再狭窄、ステント内再狭窄、血管移植再狭窄などが含まれる。加えて、がん性

50

組織及び新生物組織に関連する血液供給の増加は増殖を促進し、急速な腫瘍の拡大及び転移をもたらす。さらに、腫瘍内の新しい血管及びリンパ管の増殖は、変節した細胞のための脱出経路を提供し、がんの転移及び結果としての拡散を促進する。したがって、本発明の一般式（I）の化合物は、例えば、血管形成を阻害する及び／又は減少させることによって、内皮細胞増殖、又は血管新生に関与する他の型を阻害する、遮断する、低減する、減少させることなど、並びにそのような細胞型の細胞死又はアポトーシスを引き起こすことによって、前述の血管新生障害のいずれかを治療及び／又は予防するために利用され得る。

【0230】

これらの障害は、ヒトでは十分に特徴付けられているが、他の哺乳動物でも同様の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療され得る。

10

【0231】

本明細書を通して述べられる用語「治療する（treating）」又は「治療（treatment）」は、慣習的に使用され、例えば、がんなどの疾患又は障害の状態と戦う、これを緩和する、低減する、軽減する及び／又は改善することを目的とした対象の管理又はケアである。

【0232】

本発明の化合物は、特に、腫瘍の増殖及び転移の治療及び予防（prevention）、すなわち、予防（prophylaxis）、特に腫瘍増殖の前治療を伴う又は伴わないあらゆる適応症及びステージの固形腫瘍に使用され得る。

20

【0233】

一般に、本発明の化合物又は医薬組成物と組み合わせた化学療法剤及び／又は抗がん剤の使用は、

1. いずれかの薬剤単独の投与と比較して、腫瘍の増殖を減少させるか、若しくはさらには腫瘍を排除する点でさらに良好な有効性をもたらす、
2. 投与される化学療法剤のさらに少ない量の投与を提供する、
3. 単一薬剤化学療法及び特定の他の併用療法の場合に観察されるよりも有害な薬理的合併症が少なく、患者において十分に忍容される化学療法治療を提供する、
4. 哺乳動物、特にヒトでは、広範囲の異なるがん型の治療を提供する、
5. 治療される患者間で奏効率を高める、
6. 標準的な化学療法治療と比較して、治療される患者間で生存期間を延ばす、
7. 腫瘍進行のための時間を延ばす、並びに／又は
8. 他のがん剤の組合せが拮抗作用を生じる公知の例と比較して、単独で使用される薬剤のものと少なくとも同程度に良好な有効性及び忍容性の結果をもたらすのに役立つ。

30

【0234】

加えて、本発明の一般式（I）の化合物はまた、放射線療法及び／又は外科的介入と組み合わせて使用され得る。

【0235】

本発明のさらなる実施形態では、本発明の一般式（I）の化合物は、放射線に対して細胞の感受性を増加させるために使用され得、すなわち、細胞の放射線処理前に本発明の化合物によって細胞を処理すると、細胞は、本発明の化合物によって処理しない場合よりもDNA損傷及び細胞死を受けやすくなる。一態様では、細胞は、本発明の一般式（I）の1種類以上の化合物によって処理される。

40

【0236】

したがって、本発明はまた、細胞を殺傷する方法であって、細胞に、従来の放射線療法と組み合わせて本発明の1種類又は複数種類の化合物が投与される方法を提供する。

【0237】

本発明はまた、細胞が細胞死を受けやすくなる方法であって、細胞死を引き起こす又は誘導するために細胞の処理前に本発明の一般式（I）の1又は複数の化合物によって細胞を処理する方法を提供する。一態様では、本発明の一般式（I）の1又は複数の化合物に

50

よって細胞を処理した後、細胞の機能を阻害するか又は細胞を殺傷することを目的としてDNA損傷を引き起こすために、1種類以上の化合物、若しくは1種類以上の方法、又はそれらの組合せによって細胞を処理する。

【0238】

本発明の他の実施形態では、1以上のDNA損傷剤によって細胞を処理することによって細胞を殺傷し、すなわち、細胞死に対して細胞の感受性を増加させるために本発明の一般式(I)の1又は複数の化合物によって細胞を処理した後、1以上のDNA損傷剤によって細胞を処理して細胞を殺傷する。本発明に有用なDNA損傷剤には、限定するものではないが、化学療法剤(例えば、シスプラチン)、電離放射線(X線、紫外線)、発がん物質及び変異誘発剤が含まれる。

10

【0239】

他の実施形態では、1種類以上の方法によって細胞を処理してDNA損傷を引き起こすか又は誘導することによって、細胞を殺傷する。そのような方法には、限定するものではないが、経路が活性化された場合にDNA損傷をもたらす細胞シグナル伝達経路の活性化、経路が阻害された場合にDNA損傷をもたらす細胞シグナル伝達経路の阻害、及びDNA損傷をもたらす、細胞内の生化学的変化の誘導が含まれる。非限定的な例として、細胞内のDNA修復経路を阻害し、それによって、DNA損傷の修復を防止し、細胞内にDNA損傷の異常な蓄積をもたらすことができる。

【0240】

いくつかの実施形態では、本発明の一般式(I)の化合物は、放射線、又は細胞内のDNA損傷の他の誘導の前に細胞に投与される。本発明のいくつかの実施形態では、本発明の一般式(I)の化合物は、放射線、又は細胞内のDNA損傷の他の誘導と同時に細胞に投与される。本発明のさらにいくつかの実施形態では、本発明の一般式(I)の化合物は、放射線、又は細胞内のDNA損傷の他の誘導が始まった後に細胞に投与される。本発明のさらにいくつかの実施形態では、本発明の一般式(I)の化合物は、放射線、又は細胞内のDNA損傷の他の誘導が始まった直後に細胞に投与される。

20

【0241】

いくつかの実施形態では、細胞はインビトロである。別の実施形態では、細胞はインビボである。

【0242】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、細胞を式(I)の化合物と接触させることを含む、細胞の増殖、及び／又は細胞内のアポトーシスの誘導を阻害する方法を含む。

30

【0243】

本発明の別の態様は、一般式(I)の1種類以上の化合物又はその医薬的に許容される塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物若しくはエステルの有効量を対象に投与することによって、対象(例えば、ヒト、他の哺乳動物、例えば、ラットなど)のがんを治療、予防(preventing)又は予防する(prophylaxing)方法(すなわち、がんの治療、予防(prevention)又は予防(prophylaxis)のための方法)である。

40

【0244】

いくつかの実施形態では、対象に、一般式(I)の1種類以上の化合物と、1種類又は複数種類の医薬的に許容されるキャリア、製剤添加剤及び／又は希釈剤とを含む医薬を投与してもよい。

【0245】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、疾患の治療のために一般式(I)の化合物を使用する方法を含む。

【0246】

特に、いくつかの実施形態では、本発明は、一般式(I)の1種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、過剰増殖性疾患、さらに特にがんを治

50

療する方法を含む。

【0247】

いくつかの実施形態では、対象の過剰増殖性障害を治療及び／又は予防する方法は、一般式（I）の化合物の有効量を対象に投与することを含み得る。過剰増殖性障害は、例えば、がん（例えば、肺がん、乳がん、急性骨髄性白血病、リンパ腫、神経膠芽腫、前立腺がんなど）であり得る。

【0248】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の1種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特にリンパ腫、非ホジキンリンパ腫型、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫亜型、急性白血病、急性骨髄性白血病型、多発性骨髄腫、卵巣がんを治療する方法を含む。

10

【0249】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の1種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特に多発性骨髄腫、卵巣がん、急性単球性白血病、黒色腫及び肺がんを治療する方法を含む。

【0250】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、請求項1～請求項9のいずれか一項に記載の式（I）の1種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特に乳がん；肺がん；非ホジキンリンパ腫型、GC-DLBCL*亜型及びABC-DLBCL**亜型を含むびまん性大細胞型B細胞リンパ腫亜型、及びマントル細胞リンパ腫を含むリンパ腫；急性白血病、急性骨髄性白血病型、急性単球性白血病；黒色腫；多発性骨髄腫；卵巣がん；並びに膀胱がんを治療する方法を含む。GC-DLBCLとは胚B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を意味し、**ABC-DLBCLとは活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を意味する。

20

【0251】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、請求項1～請求項9のいずれか一項に記載の式（I）の1種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特に乳がん、肺がん、GC-DLBCL*亜型及びABC-DLBCL**亜型を含むびまん性大細胞型B細胞リンパ腫亜型、マントル細胞リンパ腫、急性単球性白血病、黒色腫、卵巣がん、並びに膀胱がんを治療する方法を含む。さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、疾患の治療に使用するための式（I）の化合物を提供する。

30

【0252】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の1種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特に乳がん；リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫；及び卵巣がんを治療する方法を含む。

【0253】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の1種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特にリンパ腫、非ホジキンリンパ腫型、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫亜型、急性白血病、急性骨髄性白血病型、多発性骨髄腫及び卵巣がんを治療する方法を含む。

40

【0254】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の1種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特に乳がん、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫型、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫亜型、マントル細胞リンパ腫を含む）、白血病（急性単球性白血病を含む）、肝がん、多発性骨髄腫、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣がん（ovarian cancer）、卵巣がん（ovarian carcinoma）、胃がん及び扁平上皮がんを治療する方法を含む。

【0255】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の1種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特に乳がん、びまん性大細胞型B

50

細胞リンパ腫亜型、マントル細胞リンパ腫、急性単球性白血病、肝がん、多発性骨髄腫、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣がん (ovarian cancer)、卵巣がん (ovarian carcinoma)、前立腺がん、胃がん及び扁平上皮がんを治療する方法を含む。

【0256】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の 1 種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特に膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、結腸がん (結腸直腸がん)、子宮内膜 (子宮) がん、胃がん、頭頸部がん、腎がん、白血病、肝がん、肺がん、リンパ腫、肺がん、骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵がん、ラブドイド腫瘍、肉腫及び皮膚がんを治療する方法を含む。

10

【0257】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の 1 種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特に乳がん、肝がん、肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、前立腺がん、肉腫、神経膠芽腫及び急性骨髄性白血病を治療する方法を含む。

【0258】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I) の 1 種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、がん、特に肺がん、乳がん、肝がん、結腸直腸がん、胃がん、前立腺がん及び白血病を治療する方法を含む。

【0259】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、一般式 (I) の 1 種類以上の化合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、筋緊張性ジストロフィー 1 型 (DM1) を治療する方法を含む。

20

【0260】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害の治療及び／又は予防に使用するための、上記一般式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその医薬的に許容される塩、又はそれらの混合物を提供する。

【0261】

さらに、さらなる態様によれば、本発明は、疾患の治療に使用するための式 (I) の化合物を提供する。

30

【0262】

さらなる態様によれば、本発明は、細胞を式 (I) の化合物と接触させることを含む、細胞の増殖、及び／又は細胞内のアポトーシスの誘導を阻害する方法に使用するための一般式 (I) の化合物を含む。

【0263】

特に、いくつかの実施形態では、本発明は、過剰増殖性疾患を治療する方法に使用するための一般式 (I) の化合物を含み、さらに特に、過剰増殖性疾患はがんであり、さらになお特に、がん疾患は、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫型、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫亜型、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性白血病及び急性骨髄性白血病から選択される。

40

【0264】

さらに特に、いくつかの実施形態では、本発明は、過剰増殖性疾患を治療する方法に使用するための一般式 (I) の化合物を含み、さらに特に、過剰増殖性疾患はがんであり、さらになお特に、がん疾患は、乳がん；リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫；及び卵巣がんから選択される。

【0265】

特に、いくつかの実施形態では、本発明は、過剰増殖性疾患を治療する方法に使用するための一般式 (I) の化合物を含み、さらに特に、過剰増殖性疾患はがんであり、さらになお特に、がんは、乳がん；食道がん；肝がん；肺がん；非ホジキンリンパ腫型、G C - D L B C L * 亜型及び A B C - D L B C L * * 亜型を含むびまん性大細胞型 B 細胞リンパ

50

腫垂型並びにマントル細胞リンパ腫を含むリンパ腫；急性白血病、急性骨髄性白血病型、急性単球性白血病；黒色腫；多発性骨髄腫；黒色腫；卵巣がん；又は膀胱がんから選択される。

【0266】

さらに特に、いくつかの実施形態では、本発明は、がんを治療する方法に使用するための一般式（I）の化合物を含み、がん疾患は、乳がん；リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫；及び卵巣がんから選択される。

【0267】

さらに特に、いくつかの実施形態では、本発明は、がんを治療する方法に使用するための一般式（I）の化合物を含み、がん疾患は、乳がん、肝がん、肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、前立腺がん、肉腫、神経膠芽腫及び急性骨髄性白血病から選択される。

10

【0268】

さらに特に、いくつかの実施形態では、本発明は、がんを治療する方法に使用するための一般式（I）の化合物を含み、がん疾患は、肺がん、乳がん、肝がん、結腸直腸がん、胃がん、前立腺がん及び白血病から選択される。

【0269】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、筋緊張性ジストロフィー1型（DM1）を治療する方法に使用するための一般式（I）の化合物を含む。

【0270】

いくつかの実施形態では、本発明は、過剰増殖性疾患を治療及び／又は予防するための医薬を製造するための一般式（I）の化合物の使用を含む。

20

【0271】

いくつかの実施形態では、本発明は、過剰増殖性疾患を治療及び／又は予防するための医薬を製造するための一般式（I）の化合物の使用を含み、過剰増殖性疾患はがんである。

【0272】

いくつかの実施形態では、本発明は、過剰増殖性疾患、特にがん、さらに特にリンパ腫、非ホジキンリンパ腫型、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫垂型、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性白血病及び急性骨髄性白血病型を治療するための医薬を製造するための一般式（I）の化合物の使用を含む。

30

【0273】

いくつかの実施形態では、本発明は、過剰増殖性疾患、特にがん、さらに特に乳がん、肝がん、肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、前立腺がん、肉腫、神経膠芽腫及び急性骨髄性白血病を治療するための医薬を製造するための一般式（I）の化合物の使用を含む。

【0274】

いくつかの実施形態では、本発明は、過剰増殖性疾患、特にがん、さらに特に肺がん、乳がん、肝がん、結腸直腸がん、胃がん、前立腺がん及び白血病を治療するための医薬を製造するための一般式（I）の化合物の使用を含む。

40

【0275】

いくつかの実施形態では、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特にがんを予防又は治療するための医薬組成物、好ましくは医薬を調製するための、上記一般式（I）の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその医薬的に許容される塩、又はそれらの混合物の使用を提供する。

【0276】

いくつかの実施形態では、本発明は、疾患、特に過剰増殖性障害、特にがん、さらに特に乳がん、肝がん、肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、前立腺がん、肉腫、神経膠芽腫及び急性骨髄性白血病を予防又は治療するための医薬組成物、好ましくは医薬を調製するための、上記一般式（I）の化

50

合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその医薬的に許容される塩、又はそれらの混合物の使用を提供する。

【0277】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、筋緊張性ジストロフィー1型（DM1）を治療するための医薬を製造するための一般式（I）の化合物の使用を含む。

【0278】

いくつかの実施形態では、本発明は、上記一般式（I）の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその医薬的に許容される塩、又はそれらの混合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、疾患、特に過剰増殖性障害、特にがんを治療及び／又は予防する方法を提供する。

10

【0279】

いくつかの実施形態では、本発明は、上記一般式（I）の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその医薬的に許容される塩、又はそれらの混合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、疾患、特に過剰増殖性障害、特にがん、さらに特に乳がん、肝がん、肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、食道がん、膀胱がん、前立腺がん、肉腫、神経膠芽腫及び急性骨髄性白血病を治療及び／又は予防する方法を提供する。

【0280】

さらに、いくつかの実施形態では、本発明は、上記一般式（I）の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその医薬的に許容される塩、又はそれらの混合物の有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、筋緊張性ジストロフィー1型（DM1）を治療する方法を提供する。

20

【0281】

いくつかの実施形態では、本発明は、上記一般式（I）の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、塩、特に医薬的に許容される塩、若しくはそれらの混合物と、1又は複数の製剤添加剤）、特に1又は複数の医薬的に許容される製剤添加剤とを含む医薬組成物、特に医薬を提供する。そのような医薬組成物を適切な剤形で調製するための従来の手順を利用することができる。

【0282】

本発明は、本発明による1種類以上の化合物を従来のように1種類又は複数種類の医薬的に好適な製剤添加剤とともに含む医薬組成物、特に医薬、及び上述の目的のためのそれらの使用をさらに提供する。

30

【0283】

本発明による化合物は、全身及び／又は局所活性を有することが可能である。この目的のために、それらは、例えば、経口、非経口、肺、鼻、舌下、舌、頬側、直腸、膣、皮膚、経皮、結膜、耳の経路を介して、又はインプラント若しくはステントとしてなど、好適に投与され得る。

【0284】

これらの投与経路では、本発明による化合物は、好適な投与形態で投与されることが可能である。

40

【0285】

経口投与では、本発明による化合物を、本発明の化合物を迅速に及び／又は改変された様式で送達する、当技術分野で公知の剤形、例えば、錠剤（コーティングされていない錠剤、若しくは例えば、遅延して溶解する、若しくは不溶性である腸溶性コーティング若しくは制御放出コーティングを有するコーティングされた錠剤）、口腔内崩壊錠、フィルム／ウエハー、フィルム／凍結乾燥物、カプセル（例えば、硬ゼラチンカプセル若しくは軟ゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒、ペレット、粉末、エマルジョン、懸濁剤、エアロゾル又は溶液などに製剤化することが可能である。本発明による化合物を結晶及び／又は非晶質及び／又は溶解形態で該剤形に組み込むことが可能である。

【0286】

50

非経口投与は、吸収段階を避けて（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内若しくは腰椎内）、又は吸収を含めて（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮若しくは腹腔内）行うことができる。非経口投与に適した投与形態は、とりわけ、溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物又は滅菌粉末の形態の注射及び注入のための調製物である。

【0287】

他の投与経路に適した例には、吸入用の医薬形態〔とりわけ、粉末吸入器、ネブライザー〕、点鼻薬、点鼻液若しくは鼻腔スプレー；舌、舌下若しくは頬側の投与のための錠剤／フィルム／ウエハー／カプセル；坐剤；点眼剤、眼軟膏、眼浴、眼球インサート、点耳剤、耳スプレー、耳散剤、耳リンス、耳タンポン；膣カプセル、水性懸濁液（ローション、攪拌混合物）、親油性懸濁液、エマルジョン、軟膏、クリーム、経皮治療系（例えば、パッチなど）、ミルク、ペースト、フォーム、粉剤、インプラント又はステントがある。

10

【0288】

本発明による化合物は、記載された投与形態に組み込まれ得る。これは、医薬的に好適な製剤添加剤と混合することによって、それ自体公知の方法で行われ得る。医薬的に好適な製剤添加剤には、とりわけ、以下が含まれる：

- ・充填剤及びキャリア（例えば、セルロース、微結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）など）、ラクトース、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム（例えば、Di-Cafos（登録商標）など））、

- ・軟膏基剤（例えば、黄色ワセリン、パラフィン、トリグリセリド、ワックス、ウールワックス、ウールワックスアルコール、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール）、

20

- ・坐剤用基剤（例えば、ポリエチレングリコール、カカオバター、硬質脂肪）、

- ・溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖長トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン）、

- ・界面活性剤、乳化剤、分散剤又は湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール（例えば、Lanette（登録商標）など）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Span（登録商標）など）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Tween（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド（例えば、Cremophor（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、ポロキサマー（例えば、Pluronic（登録商標）など）、

30

- ・緩衝剤、酸及び塩基（例えば、ホスフェート、カーボネート、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン）、

- ・等張化剤（例えば、グルコース、塩化ナトリウム）、

- ・吸着剤（例えば、高分散性シリカ）、

- ・増粘剤、ゲル形成剤、濃厚剤及び／又は結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、カルボマー、ポリアクリル酸（例えば、Carbopol（登録商標）など）；アルギネート、ゼラチン）、

40

- ・崩壊剤（例えば、変性デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム（例えば、ExploTab（登録商標）など）、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースナトリウム（例えば、AcDiSol（登録商標）など））、

- ・流動調節剤、潤滑剤、滑剤及び離型剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、高分散性シリカ（例えば、Aerosil（登録商標）など））、

- ・コーティング材料（例えば、糖、シェラック）、及び迅速に又は改変された様式で溶解するフィルム又は拡散膜のためのフィルム形成剤（例えば、ポリビニルピロリドン（例えば、Kollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプ

50

ロピルメチルセルロースフタレート、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリ
アクリレート、ポリメタクリレート、例えば、Eudragit（登録商標）など）、
・カプセル材料（例えば、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、
・合成ポリマー（例えば、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリアクリレート、ポリメ
タクリレート（例えば、Eudragit（登録商標）など）、ポリビニルピロリドン（
例えば、Kollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセ
テート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール並びにそれらのコポリマー及び
ブロックコポリマー）、
・可塑剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、
トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル）、
・浸透促進剤、
・安定剤（例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、
アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、
没食子酸プロピルなど）、
・防腐剤（例えば、パラベン、ソルビン酸、チオメルサール、塩化ベンザルコニウム、
酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム）、
・着色剤（例えば、無機顔料、例えば、酸化鉄、二酸化チタンなど）、
・香料、甘味料、香味マスキング剤及び／又は臭気マスキング剤。

10

【0289】

本発明は、本発明による１種類以上の化合物を従来のように１種類又は複数種類の医薬
的に好適な製剤添加剤とともに含む医薬組成物、及び本発明によるそれらの使用にさらに
関する。

20

【0290】

いくつかの実施形態では、本発明は、特に過剰増殖性障害、特にがんを治療及び／又は
予防するための、本発明の一般式（Ⅰ）の１種類以上の化合物と、少なくとも１種類又は
複数種類のさらなる活性成分とを含む医薬組合せ、特に医薬を提供する。

【0291】

特に、本発明は、以下を含む医薬組合せを提供する：

- ・１種類又は複数種類の第１の活性成分、特に上記で定義される一般式（Ⅰ）の化合物
、並びに
- ・特に過剰増殖性障害、特にがんを治療及び／又は予防するための１種類又は複数種類
のさらなる活性成分。

30

【0292】

本発明における用語「組合せ」は、当業者に公知のように使用され、該組合せは、固定
された組合せ、固定されていない組合せ、又はパーツキットであることが可能である。

【0293】

本発明における「固定された組合せ」は、業者に公知のように使用され、例えば、第１
の活性成分、例えば、本発明の一般式（Ⅰ）の１種類又は複数種類の化合物などと、さら
なる活性成分とが、１つの単位投与量又は１つの単一実体内に一緒に存在する組合せとし
て定義される。「固定された組合せ」の一例には、第１の活性成分とさらなる活性成分と
が同時投与のための混和物、例えば、製剤中に存在する医薬組成物がある。「固定された
組合せ」の別の例には、第１の活性成分とさらなる活性成分とが、混和していないが一単
位内に存在する医薬組合せがある。

40

【0294】

本発明における固定されていない組合せ又は「パーツキット」は、当業者に公知のよう
に使用され、第１の活性成分とさらなる活性成分とが複数の単位内に存在する組合せとし
て定義される。固定されていない組合せ又はパーツキットの一例には、第１の活性成分と
さらなる活性成分とが別個に存在する組合せがある。固定されていない組合せ又はパー
ツキットの成分は、別個に、順次に、同時に（simultaneously）、同時に（
concurrently）、又は経時的にずらして投与されることが可能である。

50

【0295】

本発明の化合物は、唯一の医薬として、又は組合せが許容できない有害作用を引き起こさない場合、1若しくは複数の他の薬学的活性成分と組み合わせて投与され得る。本発明はまた、そのような医薬組合せを提供する。例えば、本発明の化合物は、公知の抗がん剤と組み合わせることができる。

【0296】

抗がん剤の例には、以下が挙げられる：

131E-c hTNT、アバレリクス、アベマシクリブ、アビラテロン、アカラブルチニブ、アクラルピシン、アダリムマブ、ad o-トラスツズマブエムタンシン、アフアチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレクチニブ、アレムツズマブ、アレンドロン酸、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノグルテチミド、ヘキシルアミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンセスチム、アネトールジチオールチオン、アネツマブラブタンシン、アンジオテンシンII、アンチトロンビンIII、アパルタミド、アプレピタント、アルシツモマブ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシカブタゲンシロロイセル、アキシチニブ、アザシチジン、バシリキシマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベシレソマブ、ベリノスタット、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ビスアントレン、ブレオマイシン、ブリナツモマブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブセレリン、ブレンツキシマブベドチン、ブリガチニブ、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カルシトニン、ホリネートカルシウム、レボホリネートカルシウム、カペシタビン、カプロマブ、カルバマゼピンカルボプラチン、カルボコン、カーフィルゾミブ、カルモフル、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セリチニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シドフォビル、シナカルセト、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コビメチニブ、コパンリシブ、クリサントスパーゼ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダラツムマブ、ダルベポエチンアルファ、ダブラフェニブ、ダサチニブ、ダウノルピシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デプレオチド、デスロレリン、ジアンヒドロガラクトール、デクスラゾキサン、塩化ジブロスビジウム、ジアンヒドロガラクトール、ジクロフェナク、ジヌツキシマブ、ドセタキセル、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドキソルビシン+エストロン、ドロナビノール、デュルバルマブ、エクリズマブ、エドレコロマブ、酢酸エリブチニウム、エロツズマブ、エルトロンボパグ、エナシデニブ、エンドスタチン、エノシタビン、エンザルタミド、エピルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンゼータ、エプタプラチン、エリブリン、エルロチニブ、エソメプラゾール、エストラジオール、エストラムスチン、エチニルエストラジオール、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フェンタニル、フィルグラスチム、フルオキシメステロン、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルリン酸、フォルメスタン、ホスアプレピタント、フォテムスチン、フルベストラント、ガドブトロール、ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン、ガドベルセタミド、ガドキセト酸、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グルカルピダーゼ、グルトキシム、GM-C S F、ゴセレリン、グラニセトロン、顆粒球コロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、E-125種、ランソプラゾール、イバンドロン酸、イブリツモマブチウキセタン、イブルチニブ、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インジセトロン、インカドロン酸、インゲノールメブテート、イノツズマブオゾガマイシン、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イオビトリドール、イオベンブアン(123I)、イオメプロール、イピリムマブ、イリノテカン、イトラコナゾール、イキサベピロン、イキサゾミブ、ランレオチド、ランソプラゾール、ラパチニブ、ラソコリン、レナリドミド、レンバチニブ、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リユープロレリン、レバミゾー

10

20

30

40

50

ル、レボノルゲストレル、レボチロキシナトリウム、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、ルテチウムLu 177ドータテート、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メラルソプロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メタドン、メトトレキセート、メトキサレン、アミノレブリン酸メチル、メチルプレドニソロン、メチルテストステロン、メチロシン、ミドスタウリン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、モガムリズマブ、モルグラモスチム、モビダモール、モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩、mv asi、ナビロン、ナビキシモルス、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトレキソン、ナルトグラスチム、ネシツムマブ、ネダプラチン、ネララビン、ネラチニブ、ネリドロン酸、ネツピタント／パロノセトロン、ニボルマブ、ペンテトレオチド、ニロチニブ、ニルタミド、ニモラゾール、ニモツズマブ、ニムスチン、ニンテダニブ、ニラパリブ、ニトラクリン、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オクトレオチド、オフアツムマブ、オラパリブ、オララツマブ、オマセタキシメベサクシネート、オメプラゾール、オンダンセトロン、オブレレベキン、オルゴテイン、オリロチモド、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オキシコドン、オキシメトロン、オゾガミシン、p 53 遺伝子治療、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリフェルミン、パラジウム-103種、パロノセトロン、パミドロン酸、パニツムマブ、パノビノスタット、パントプラゾール、パゾパニブ、ペグアスパラガーゼ、PEG-エポエチンベータ（メトキシPEG-エポエチンベータ）、ペンブロリズマブ、ペグフィグラスチム、ペグインターフェロンアルファ-2b、ペンブロリズマブ、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルフルブタン、ペルホスファミド、ペルツズマブ、ピシバニル、ピロカルピン、ピラルビシン、ピキサントロン、プレリキサフォル、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリビニルピロリドン+ヒアルロン酸ナトリウム、ポリサッカリド-K、ポマリドミド、ポナチニブ、ボルフィマーナトリウム、プララトレキセート、プレドニムスチン、プレドニソン、プロカルバジン、プロコダゾール、プロプラノロール、キナゴリド、ラベプラゾール、ラコツモマブ、塩化ラジウム-223、ラドチニブ、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラモセトロン、ラムシルマブ、ラニムスチン、ラスブリカーゼ、ラゾキサン、レファメチニブ、レゴラフェニブ、リボシクリブ、リセドロン酸、レニウム-186エチドロン酸塩、リツキシマブ、ロラピタント、ロミデプシン、ロミプロスチム、ロムルチド、ルカパリブ、サマリウム（153Sm）レキシドロナム、サルグラモスチム、サリルマブ、サツモマブ、セクレチン、シルツキシマブ、シプロイセル-T、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリジダゾールナトリウム、ソニデギブ、ソラフェニブ、スタノゾロール、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラボルフィン、タリモジンラヘルパレブベク、タミバロテン、タモキシフェン、タペンタドール、タソネルミン、テセロイキン、テクネチウム（99mTc）ノフェツモマブメルペンタン、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-オクトレオチド、テガフル、テガフル+ギメラシル+オテラシル、テモボルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテバ、チマルファシン、サイロトロピンアルファ、チオグアニン、チサゲンレクルユーセル、トシリズマブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラメチニブ、トラマドール、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン、トレオスルファン、トレチノイン、トリフルリジン+チピラシル、トリロスタン、トリプトレリン、トラメチニブ、トロホスファミド、ترونポエチン、トリプトファン、ウベニメクス、バラチニブ、バルルビシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ピンフルニン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ボリノスタット、ボロゾール、イットリウム-90ガラス微粒子、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロン酸及びゾルビシン。

【0297】

過剰増殖性障害の治療に有用な化合物を評価するための公知の標準的な実験室技術に基づいて、標準的な毒性試験によって、及び哺乳動物において上記で同定された病態の治療

10

20

30

40

50

を決定するための標準的な薬理学的アッセイによって、並びにこれらの結果とこれらの病態を治療するために使用される公知の活性成分又は医薬の結果との比較によって、各所望の適応症の治療のために、本発明の化合物の有効投与量を容易に決定することができる。これらの病態のうちの1つの治療で投与される活性成分の量は、使用される特定の化合物及び投与単位、投与様式、治療期間、治療される患者の年齢及び性別、並びに治療される病態の性質及び程度などの考慮事項に従って広く変化し得る。

【0298】

投与される活性成分の総量は、一般に、約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kg～約20mg/kg体重/日の範囲である。臨床的に有用な投与スケジュールは、1日1～3回の投与から4週間に1回の投与までの範囲である。加えて、患者が一定期間にわたって薬物を投与されない「休薬」は、薬理学的効果と忍容性との間の全体的なバランスにとって有益であり得る。単位投与量は、約0.5mg～約1500mgの活性成分を含有することが可能であり、1日に1若しくは複数回、又は1日に1回未満投与され得る。静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射及び非経口注射を含む注射による投与、並びに注入技術の使用に関する平均1日投与量は、好ましくは、総体重1kg当たり0.01～200mgである。平均1日直腸投与レジメンは、好ましくは、総体重1kg当たり0.01～200mgである。平均1日膈投与レジメンは、好ましくは、総体重1kg当たり0.01～200mgである。平均1日局所投与レジメンは、好ましくは、1日に1～4回投与される0.1～200mgである。経皮濃度は、好ましくは、0.01～200mg/kgの1日用量を維持するために必要とされるものである。平均1日吸入投与レジメンは、好ましくは、総体重1kg当たり0.01～100mgである。

10

20

【0299】

当然のことながら、各患者に対する具体的な初期投与レジメン及び継続的な投与レジメンは、担当診断医によって決定される病態の性質及び重症度、使用される具体的な化合物の活性、患者の年齢及び全身状態、投与時間、投与経路、薬物の排泄速度、薬物の組合せなどに従って変化する。本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくはエステル若しくは組成物の所望の治療様式及び投与回数は、従来の治療試験を使用して当業者によって確認され得る。

30

【0300】

(実験セクション)

(実験セクション—NMRスペクトル)

NMRピークの形態及び多重度が指定されている限り、それらはスペクトルに現れる通りに言及され、可能性のあるさらに高次の効果は考慮されていない。

【0301】

選択された実施例の ^1H -NMRデータは、 ^1H -NMRピークリストの形態で列挙されている。各シグナルピークについて、 δ 値(ppm)が示され、続いて、シグナル強度が丸括弧内に報告されている。異なるピークからの δ 値—シグナル強度対は、コンマによって区切られている。したがって、ピークリストは、一般的な形態： δ_1 (強度 $_1$)、 δ_2 (強度 $_2$)、...、 δ_i (強度 $_i$)、...、 δ_n (強度 $_n$)によって記載されている。

40

【0302】

鋭いシグナルの強度は、印刷されたNMRスペクトルのシグナルの高さ(cm)と相関する。他のシグナルと比較すると、このデータをシグナル強度の実際の比と相関させることができる。ブロードなシグナルの場合、スペクトルに表示される最も強いシグナルと比較して、複数のピーク、又はそれらの相対強度とともにシグナルの中心が示される。 ^1H -NMRピークリストは古典的な ^1H -NMR読取りと同様であり、したがって、古典的なNMR解釈で列挙されたあらゆるピークを通常含有する。さらに、古典的な ^1H -NMRプリントアウトと同様に、ピークリストは、溶媒シグナル、標的化合物(本発明の主題でもある)の立体異性体由来するシグナル、及び/又は不純物のピークを示し得る。立

50

体異性体のピーク、及び／又は不純物のピークは、標的化合物（例えば、>90%の純度を有する）のピークと比較して低い強度で典型的に示される。そのような立体異性体及び／又は不純物は、特定の製造プロセスに典型的であり得るため、それらのピークは、「副生成物フィンガープリント」に基づいて本発明者らの製造プロセスの再現を同定するのに役立ち得る。公知の方法（MestReC、ACDシミュレーション、又は経験的に評価された期待値の使用）によって標的化合物のピークを計算する専門家であれば、任意に追加の強度フィルターを使用して、必要に応じて標的化合物のピークを単離することができる。そのような操作は、古典的な¹H-NMR解釈におけるピークピッキングと同様である。ピークリストの形態のNMRデータの報告の詳細な説明は、「Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications」(Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 Aug 2014、又は<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>を参照)の刊行物内に見出すことができる。Research Disclosure Database Number 605005に記載されているピークピッキング手順では、パラメータ「MinimumHeight」を1%~4%で調整することができる。測定される化合物の化学構造に応じて、及び／又は濃度に応じて、パラメータ「MinimumHeight」を<1%に設定することが合理的であり得る。

10

【0303】

(実験セクションー略語)

20

以下の表は、本文内で説明されていない限り、この段落、並びに中間体及び実施例セクションで使用される略語を列挙する。他の略語は、それ自体当業者に慣用的な意味を有する。当業者の有機化学者によって利用される略語の包括的な一覧は、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に提示されている。この一覧は、「Standard List of Abbreviations」と題された表に典型的に提示されている。疑義がある場合は、以下の表による略語及び／又はそれらの意味が優先するものとする。

【0304】

30

40

50

【表 1】

表 1：略語

略語	意味
DMP	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
ESI	エレクトロスプレー (ES) イオン化
h, hr (hrs)	時間
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析
m	多重項 (NMR)
Min	分
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴分光法: 化学シフト (δ) は ppm で示される。化学シフトは、別段記載されない限り、dms _o -d ₆ を使用して DMSO シグナルを 2.50ppm に設定することによって補正した。
rt, RT	室温
R _t , Rt	保持時間
THF	テトラヒドロフラン
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー
UV	紫外線
δ	化学シフト

10

20

【0305】

他の略語は、それ自体当業者に慣用的な意味を有する。

【0306】

本出願に記載される本発明の様々な態様は、決して本発明を限定することを意味するものではない以下の実施例によって例示される。

【0307】

本明細書に記載の例示的な試験実験は、本発明を例示するのに役立ち、本発明は示された実施例に限定されない。

30

【0308】

(実験セクションー一般的部分)

合成が実験部分に記載されていない試薬はいずれも、市販されているか、又は公知の化合物であるか、又は当業者によって公知の方法によって公知の化合物から形成され得る。プロトコルに指定された温度で、例えば、試薬を加えることによって反応を設定し、開始させた。温度が指定されていない場合、それぞれの作業工程を周囲温度、すなわち、18〜25℃で行った。

【0309】

「シリコンフィルター」又は「耐水性フィルター」は、シリコンの含浸によって疎水性（水に対して不透過性）にされた濾紙を指す。これらのフィルターを用いて、濾過（すなわち、濾紙タイプ MN 617 WA、Macherey-Nagel）によって水非混和性有機溶媒から水を分離することができる。

40

【0310】

本発明の方法に従って生成される化合物及び中間体は、精製を必要とし得る。有機化合物の精製は当業者に周知であり、該化合物を精製するいくつかの方法があり得る。場合によっては、精製は不要であり得る。場合によっては、化合物は、結晶化によって精製され得る。場合によっては、好適な溶媒又は溶媒混合物を使用して研和することによって、不純物を除去してもよい。場合によっては、化合物は、例えば、Biotage 自動精製装置システム (SP4 (登録商標) 又は Isolera Four (登録商標))、及び溶

50

離液、例えば、ヘキサン／酢酸エチル又はジクロロメタン／エタノールの勾配と組み合わせて、予め充填されたシリカゲルカートリッジ、例えば、B i o t a g e S N A PカートリッジK P - S i l（登録商標）又はK P - N H（登録商標）を使用するクロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製され得る。フラッシュカラムクロマトグラフィーでは、修飾されていない（「通常の」）シリカゲル、及びアミノ相官能化シリカゲルが使用され得る。本明細書で使用される場合、「B i o t a g e S N A Pカートリッジシリカ」は、通常のシリカゲルの使用を指す。「B i o t a g e S N A PカートリッジN H₂シリカ」は、アミノ相官能化シリカゲルの使用を指す。固定相が指定されず実験セクションでフラッシュカラムクロマトグラフィー又はフラッシュクロマトグラフィーが参照される場合、通常のシリカゲルを使用した。

10

【0311】

場合によっては、化合物は、例えば、好適な予め充填された逆相カラム、及び溶離液、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸、ジエチルアミン又はアンモニア水などの添加剤を含有し得る水及びアセトニトリルの勾配と組み合わせてダイオードアレイ検出器及び／又はオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を装備したW a t e r s自動精製装置を使用する分取H P L Cによって精製され得る。

【0312】

場合によっては、上記の精製方法は、塩の形態で十分に塩基性又は酸性の官能基を有する本発明の化合物、例えば、十分に塩基性の本発明の化合物の場合、トリフルオロ酢酸塩若しくはギ酸塩、又は十分に酸性の本発明の化合物の場合、例えば、アンモニウム塩などを提供することができる。この種の塩は、当業者に公知の様々な方法によって、それぞれその遊離塩基若しくは遊離酸の形態に変換され得るか、又はその後の生物学的アッセイで塩として使用され得る。本明細書に記載される単離された、本発明の化合物の特定の形態（例えば、塩、遊離塩基など）は、必ずしも該化合物を生物学的アッセイに適用して比生物学的活性を定量することができる唯一の形態ではないことを理解されたい。

20

【0313】

U P L C - M S標準手順

分析U P L C - M Sは以下に記載されるように行った。質量（m/z）は、ネガティブモード（E S I -）が示されていない限り、ポジティブモードエレクトロスプレーイオン化から報告されている。

30

【0314】

分析U P L C法：

（方法1：）

機器：W a t e r s A c q u i t y U P L C M S S i n g l e Q u a d；カラム：A c q u i t y U P L C B E H C 1 8 1.7 μm、50×2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%ギ酸（99%）、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0～1.6分1～99%B、1.6～2.0分99%B；流量0.8mL／分；温度：60℃；D A Dスキャン：210～400nm。

【0315】

（方法2：）

機器：W a t e r s A c q u i t y U P L C M S S i n g l e Q u a d；カラム：A c q u i t y U P L C B E H C 1 8 1.7 μm、50×2.1mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0～1.6分1～99%B、1.6～2.0分99%B；流量0.8mL／分；温度：60℃；D A Dスキャン：210～400nm。

40

【0316】

（方法3：）

機器：W a t e r s A c q u i t y U P L C M S S i n g l e Q u a d；カラム：A c q u i t y U P L C B E H C 1 8 1.7 μm、50×2.1mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0～

50

1. 6分1～99% B、1.6～2.0分99% B；流量0.8 mL／分；温度：60℃；DADスキャン：210～400 nm。

【0317】

（方法C）：5～95 AB、Shimadzu

機器：SHIMADZU LCMS-2020 Single Quad；カラム：Chromolith@Flash RP-18E 25-2 MM；溶離液A：水+0.0375体積%トリフルオロ酢酸、溶離液B：アセトニトリル+0.01875体積%トリフルオロ酢酸；勾配：0～0.8分、5～95% B、0.8～1.2分95% B；流量1.5 mL／分；温度：50℃；PDA：220 nm及び254 nm。

【0318】

（方法D）：5～95 AB、Agilent

機器：Agilent 1100\G1956A Single Quad；カラム：Kinetex@5µm EVO C18 30×2.1mm；溶離液A：水+0.0375体積%トリフルオロ酢酸、溶離液B：アセトニトリル+0.01875体積%トリフルオロ酢酸；勾配：0～0.8分、5～95% B、0.8～1.2分95% B；流量1.5 mL／分；温度：50℃；PDA：220 nm及び254 nm。

10

【0319】

分取HPLC法：

（方法HT酸性：）

機器：Waters Autopurification system；カラム：Waters XBridge C18 5µ 100×30mm；溶離液A：水+0.1体積%ギ酸（99%）、溶離液B：アセトニトリル；勾配；DADスキャン：210～400 nm。

20

【0320】

（方法HT塩基性：）

機器：Waters Autopurification system；カラム：Waters XBridge C18 5µ 100×30mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル；勾配；DADスキャン：210～400 nm。

30

【0321】

比旋光度法：

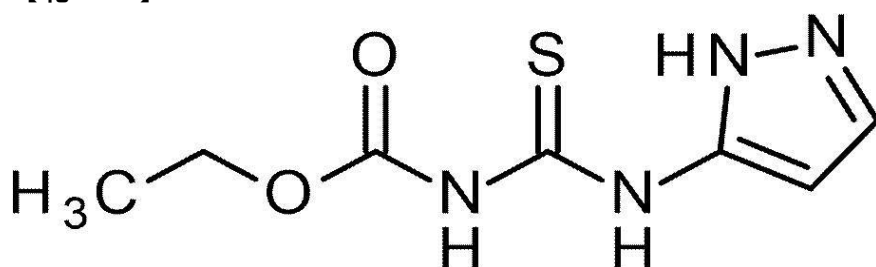
方法O1：機器：JASCO P2000 Polarimeter；波長589 nm；温度：20℃；積分時間10秒；経路長100 mm。

【0322】

（中間体1）

エチル〔（1H-ピラゾール-5-イル）カルバモチオイル〕カルバメート

【化21】



40

【0323】

1H-ピラゾール-5-アミン（58.7 g、706 mmol；CAS 1820-80-0）を窒素下、酢酸エチル（420 mL）に溶解し、75℃で攪拌した。炭素イソチオシアナチジン酸エチルエステル（88 mL、750 mmol；CAS 16182-04-0）を75℃で滴下し、混合物を75℃で1時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、

50

濾過し、酢酸エチルを用いて洗浄し、固体を減圧下 50℃で乾燥させて、124 g（収率 77%）の標記化合物を得た。

【0324】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.232 (7.32), 1.250 (16.00), 1.267 (7.44), 2.518 (0.40), 4.184 (2.18), 4.201 (6.76), 4.219 (6.67), 4.237 (2.07), 5.889 (0.89), 5.893 (0.82), 6.998 (1.81), 7.003 (2.83), 7.008 (1.72), 7.697 (2.70), 7.867 (0.72), 7.872 (0.75), 11.317 (2.61), 12.036 (2.75), 12.709 (1.55).

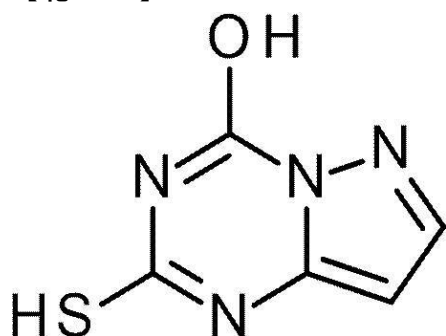
10

【0325】

（中間体 2）

2-スルファニルピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-オール

【化 22】



20

【0326】

エチル [(1H-ピラゾール-5-イル)カルバモチオイル]カルバメート（（中間体 1）、124 g、580 mmol）を水酸化ナトリウム（550 mL、2.0 M、1.1 mol）中、室温で3時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、硫酸（580 mL、2.0 M、1.2 mol）を滴下した。懸濁液を濾過し、水を用いて洗浄し、固体を減圧下 50℃で乾燥させて、85.2 g（収率 87%）の標記化合物を得た。

【0327】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.518 (0.54), 3.349 (0.66), 5.888 (14.42), 5.892 (16.00), 7.866 (14.93), 7.870 (13.98), 12.730 (0.83), 13.450 (0.66).

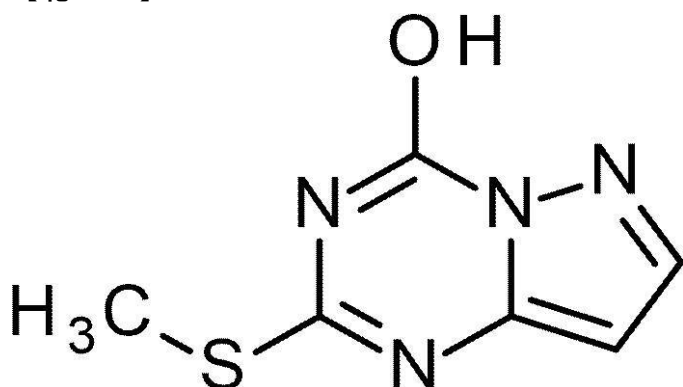
30

【0328】

（中間体 3）

2-（メチルスルファニル）ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-オール

【化 23】



40

50

【0329】

2-スルファニルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール（（中間体2）、85.2g、507mmol）をエタノール（2.0l）及び水酸化ナトリウム（580mL、1.7M、1.0mol）に溶解した。ヨードメタン（32mL、510mmol；CAS 74-88-4）を室温で滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、硫酸（510mL、1.0M、510mmol）を滴下し、混合物を室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、減圧下50℃で乾燥させた水を用いて洗浄した。固体をアセトニトリル中で2回攪拌し、液相を濾別し、固体をヘキサンを用いて洗浄し、乾燥させて、60.5g（収率65%）の標記化合物を得た。

【0330】

10

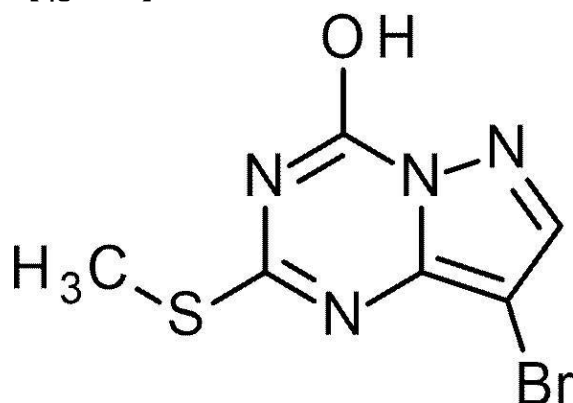
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ [ppm]：2.530（16.00），6.351（3.35），6.355（3.08），7.970（2.67），7.976（3.22）。

【0331】

（中間体4）

8-ブromo-2-（メチルスルファニル）ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール

【化24】



20

【0332】

30

2-（メチルスルファニル）ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール（（中間体3）、59.0g、324mmol）をDMF（690mL）に溶解し、0℃に冷却し、DMF（200mL）に溶解したNBS（63.4g、356mmol；CAS 128-08-5）を滴下し、混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、15分間攪拌し、濾過し、水、アセトニトリル及びヘキサンを用いて洗浄した。固体を減圧下50℃で乾燥させて、71.7g（収率85%）の標記化合物を得た。

【0333】

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ [ppm]：8.113（16.00）。

【0334】

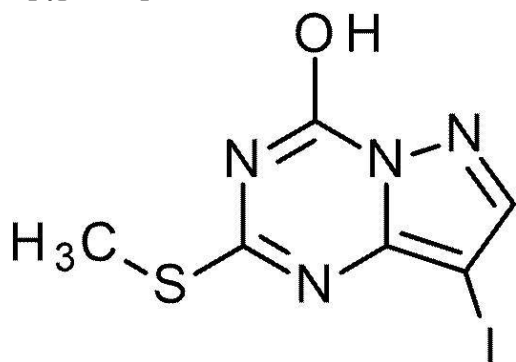
40

（中間体5）

8-ヨード-2-（メチルスルファニル）ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール

50

【化 2 5】



10

【0 3 3 5】

2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール(中間体3)、25.0 g、137 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(200 mL)に溶解し、0℃に冷却し、N-ヨードスクシンイミド(32.4 g、144 mmol; CAS-RN: [516-12-1])を10分以内に加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ。沈殿物を濾過によって回収し、水を用いて洗浄し、一晚乾燥させて、41.5 g(収率98%)の標記化合物を得た。

【0 3 3 6】

LC-MS(方法1): $R_t = 0.86$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 309$ [M+H]⁺

20

【0 3 3 7】

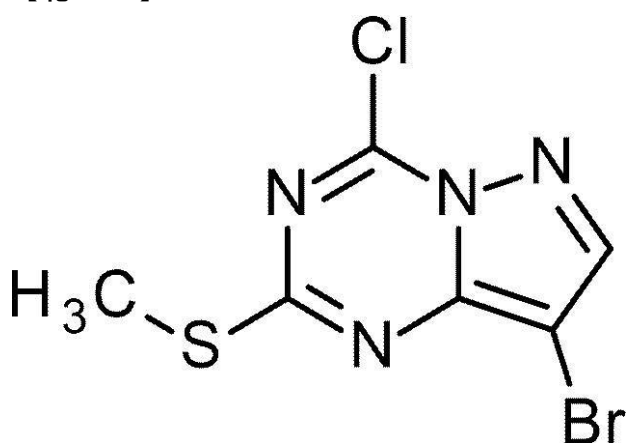
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.523(0.53), 2.575(16.00), 8.048(5.89).

【0 3 3 8】

(中間体6)

8-ブロモ-4-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン

【化 2 6】



30

40

【0 3 3 9】

8-ブロモ-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール(中間体4)、33.3 g、128 mmol)をオキシ塩化リン(170 mL、1.8 mol; CAS 10025-87-3)に溶解し、N,N-ジメチルアニリン(16 mL、130 mmol; CAS 121-69-7)を加えた。混合物を105℃で3時間攪拌した。混合物を注意深く氷水に注ぎ、重炭酸ナトリウムを用いて中和した。懸濁液を濾過し、水及びヘキサンを用いて洗浄して、24.0 g(収率67%)の標記化合物を得た。

【0 3 4 0】

50

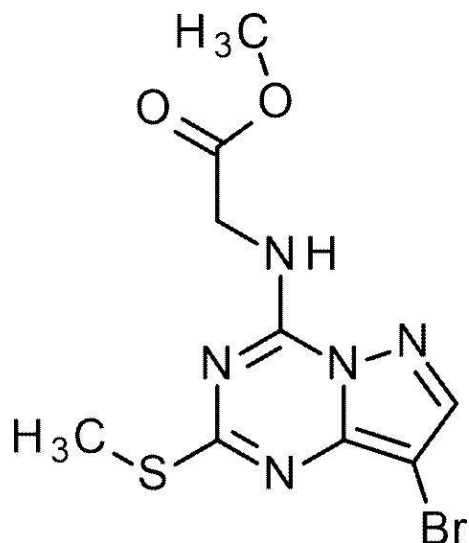
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 2.518 (0.49), 2.567 (16.00), 8.116 (6.88).

【0341】

(中間体7)

メチルN-[8-ブromo-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]グリシネート

【化27】



10

20

【0342】

8-ブromo-4-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン((中間体6)、3.53 g、12.6 mmol)及びメチルグリシネート塩酸塩(1/1)(2.38 g、18.9 mmol)をn-ブタノール(71 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.8 mL、51 mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を90℃で30分間攪拌した。混合物をエタノール及び水で希釈し、沈殿物を濾過によって回収し、水及びエタノールを用いて洗浄し、減圧下50℃で乾燥させて、3.18 g(収率72%)の標記化合物を得た。

30

【0343】

LC-MS(方法2): R_t = 1.09分; MS(ESIpos): m/z = 332 [M+H] $^+$

【0344】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ [ppm] : 1.537 (5.12), 2.524 (16.00), 3.764 (12.91), 4.330 (3.05), 4.344 (3.18), 7.821 (4.46).

【0345】

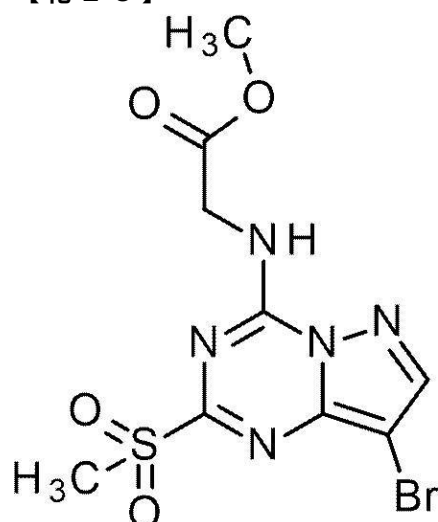
(中間体8)

メチルN-[8-ブromo-2-(メタンスルホニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]グリシネート

40

50

【化 28】



10

【0346】

メチル N-〔8-ブロモ-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-イル〕グリシネート (中間体 7)、3.18 g、9.56 mmol をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、0℃に冷却し、mCPBA (4.95 g、純度 70%、28.7 mmol; CAS-RN: [937-14-4]) を加え、混合物を室温で週末にわたって攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3.33 g (収率 86%) の標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0347】

LC-MS (方法 2): $R_t = 0.61$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 364$ [$M+H$] $^+$

【0348】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.084 (0.68), 2.323 (0.42), 2.327 (0.60), 2.332 (0.44), 2.523 (1.92), 2.665 (0.44), 2.669 (0.59), 3.695 (16.00), 4.366 (3.18), 4.381 (3.18), 5.758 (1.65), 8.576 (7.06), 10.062 (0.59), 10.077 (1.20), 10.091 (0.59).

30

【0349】

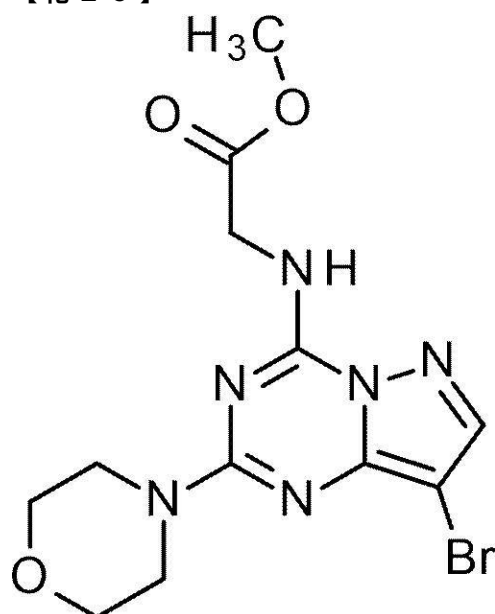
(中間体 9)

メチル N-〔8-ブロモ-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-イル〕グリシネート

40

50

【化 29】



10

【0350】

メチル N- [8-ブromo-2-(メタンスルホニル)ピラゾロ [1,5-a] [1,3,5] トリアジン-4-イル] グリシネート ((中間体 8)、1.00 g、2.75 mmol) 及びモルホリン (720 μ L、8.2 mmol; CAS-RN: [110-91-8]) をアセトニトリル (10 mL、190 mmol; CAS-RN: [75-05-8]) に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL、8.2 mmol; CAS-RN: [7087-68-5]) を加え、混合物を 70 °C で一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンを用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をエタノールと攪拌し、沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、647 mg (収率 55%) の標記化合物を得た。

20

【0351】

LC-MS (方法 2) : R_t = 1.01 分; MS (ESI neg) : m/z = 371 [M+H]⁺

30

【0352】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.075 (0.96), 2.518 (1.88), 2.523 (1.22), 3.613 (1.63), 3.623 (3.49), 3.636 (3.26), 3.659 (16.00), 3.677 (2.97), 3.689 (3.10), 3.700 (1.55), 4.170 (2.77), 5.758 (0.68), 8.028 (6.59), 8.977 (0.75).

【0353】

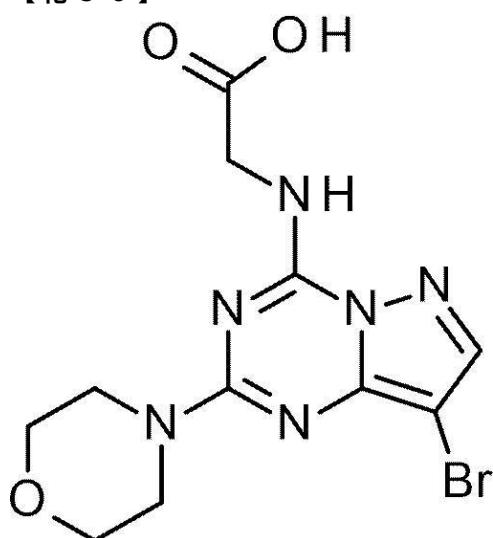
(中間体 10)

N- [8-ブromo-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ [1,5-a] [1,3,5] トリアジン-4-イル] グリシン

40

50

【化 30】



10

【0354】

メチル N-〔8-ブロモ-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-イル〕グリシネート ((中間体 9)、647 mg、1.74 mmol) をエタノール (8 mL) とテトラヒドロフラン (4.0 mL) との混合物中に準備した。水酸化リチウム水溶液 (4.4 mL、1.0 M、4.4 mmol; CAS-RN: [1310-65-2]) を加え、混合物を室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を水及びクエン酸 (837 mg、4.36 mmol; CAS-RN: [77-92-9]) で希釈し、15 分間攪拌した。混合物を濃縮し、沈殿物を濾過によって回収し、水を用いて洗浄し、減圧下 50℃ で乾燥させて、585 mg (収率 90%) の標記化合物を得た。

20

【0355】

LC-MS (方法 2): $R_t = 0.57$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 357$ [M+H]⁺

【0356】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.951 (10.46), 1.052 (0.76), 2.323 (0.81), 2.327 (1.10), 2.331 (0.85), 2.665 (0.83), 2.669 (1.10), 2.673 (0.83), 3.616 (6.66), 3.627 (12.47), 3.638 (11.31), 3.695 (11.20), 3.707 (12.43), 3.717 (6.79), 4.069 (8.67), 4.084 (8.62), 6.553 (0.83), 7.374 (1.39), 7.379 (1.54), 7.387 (2.82), 7.391 (2.50), 7.671 (1.27), 7.683 (1.18), 7.690 (1.38), 7.695 (1.03), 8.019 (16.00), 8.033 (0.62), 8.786 (1.85), 8.801 (3.84), 8.816 (1.86), 12.840 (0.71)。

30

40

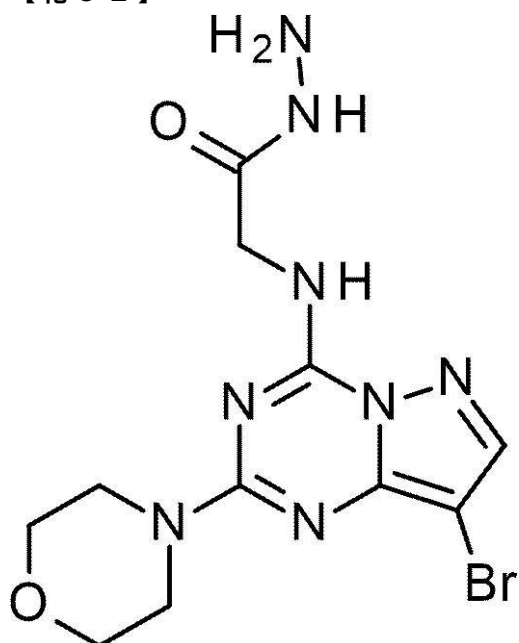
【0357】

(中間体 11)

2-〔〔8-ブロモ-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-イル〕アミノ〕アセトヒドラジド

50

【化 3 1】



10

【0358】

N-〔8-ブromo-2-（モルホリン-4-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-イル〕グリシン（（中間体10）、1.63g、4.56mmol）をテトラヒドロフラン（60mL）中に準備し、ジ（1H-イミダゾール-1-イル）メタノン（1.48g、9.13mmol；CAS 530-62-1）を加え、混合物を還流しながら6時間攪拌した。ヒドラジンのテトラヒドロフラン（23mL、1.0M、23mmol）溶液を室温に加え、混合物を室温で24時間攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、エタノール及び水を用いて洗浄し、減圧下50℃で乾燥させて、1.46g（収率84%）の標記化合物を得た。

20

【0359】

LC-MS（方法1）： $R_t = 0.76$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 371$ [M+H]⁺

30

【0360】

¹H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ [ppm]：1.758（1.19），1.774（0.41），2.518（3.54），2.523（2.59），3.582（0.56），3.593（0.48），3.599（1.08），3.606（0.70），3.616（3.57），3.627（6.63），3.638（5.87），3.693（5.53），3.705（6.63），3.715（3.66），3.974（7.92），4.232（2.21），4.345（0.50），4.491（0.59），7.989（16.00），7.994（1.45），8.003（0.43），8.658（0.43），9.199（1.81）。

40

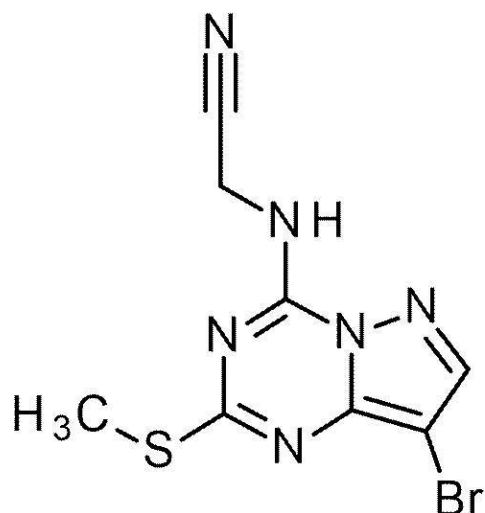
【0361】

（中間体12）

{〔8-ブromo-2-（メチルスルファニル）ピラゾロ〔1,5-a〕〔1,3,5〕トリアジン-4-イル〕アミノ} アセトニトリル

50

【化 3 2】



10

【0 3 6 2】

8-ブロモ-4-クロロ-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン(中間体6)、9.20g、32.9mmol)をn-ブタノール(200mL)中に準備した。

【0 3 6 3】

アミノアセトニトリル塩化水素(1/1)(4.57g、49.4mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(23.0mL、130mmol;CAS-RN:[7087-68-5])を加え、混合物を100℃で2.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水と攪拌し、沈殿物を濾過によって回収し、減圧下50℃で乾燥させて、9.67g(収率88%)の標記化合物を得た。

20

【0 3 6 4】

LC-MS(方法1): $R_t=1.00$ 分;MS(ESIpos): $m/z=299$ [M+H]⁺

【0 3 6 5】

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ [ppm]:1.238(0.45),2.518(1.20),2.522(0.83),2.561(16.00),4.539(2.34),8.287(6.18),8.300(1.06),9.651(0.55)。

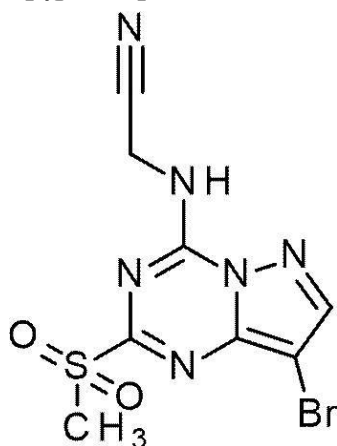
30

【0 3 6 6】

(中間体13)

{[8-ブロモ-2-(メタンスルホニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ}アセトニトリル

【化 3 3】



40

50

【0367】

{ [8-ブロモ-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} アセトニトリル ((中間体12)、722mg、2.41mmol) をアセトニトリル (50mL) に溶解し、0℃に冷却し、mCPBA (1.11g、純度75%、4.83mmol; CAS-RN: [937-14-4]) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、層を分離し、水相をジクロロメタンを用いて3回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、蒸発させて、1.54g (収率193%) の標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0368】

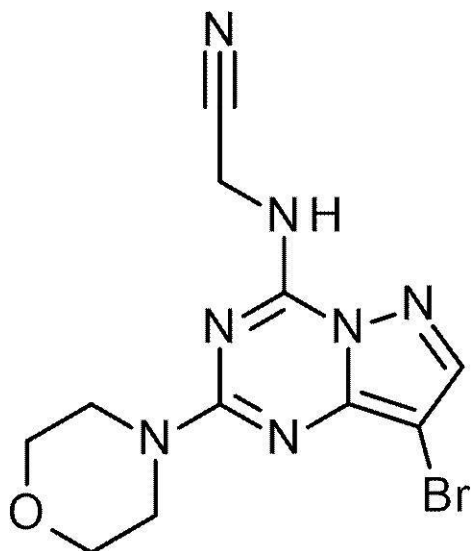
LC-MS (方法1) : $R_t = 0.75$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 331$ [M+H]⁺ 10

【0369】

(中間体14)

{ [8-ブロモ-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} アセトニトリル

【化34】



20

30

【0370】

{ [8-ブロモ-2-(メタンスルホニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} アセトニトリル ((中間体13)、3.80g、11.5mmol) 及びモルホリン (3.0mL、34mmol; CAS-RN: [110-91-8]) をアセトニトリル (100mL) 中に準備した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0mL、34mmol; CAS-RN: [7087-68-5]) を加え、混合物を70℃で一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、沈殿物を濾過によって回収し、水を用いて洗浄し、減圧下50℃で乾燥させて、3.26g (収率82%) の標記化合物を得た。

40

【0371】

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.95$ 分; MS (ESI neg) : $m/z = 338$ [M+H]⁺

【0372】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.075 (3.84), 2.518 (3.54), 2.523 (2.39), 3.651 (4.82), 3.662 (8.33), 3.675 (7.03), 3.788 (4.97), 4.505 (15.43), 8.043 (16.00), 8.057 (2.60), 9.215 (1.09) .

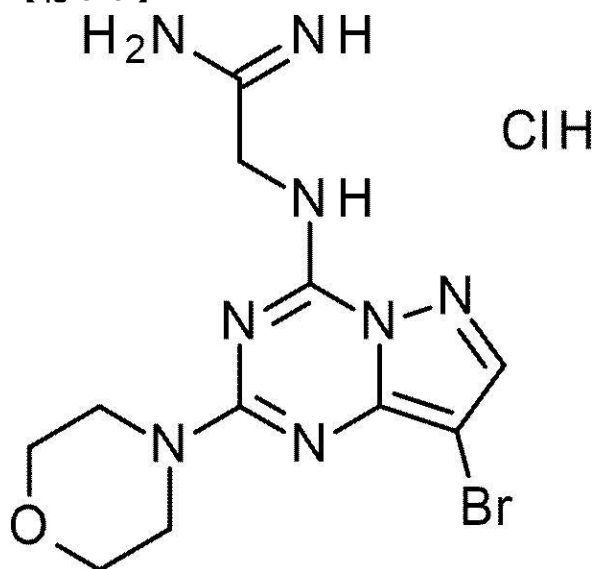
【0373】

50

(中間体 15)

{ [8-ブromo-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ } エタンイミドアミド塩化水素

【化 35】



10

20

【0374】

塩化アンモニウム (1.11 g、20.8 mmol) をトルエン (100 mL) に懸濁し、トリメチルアルミニウム (10 mL、トルエン中 2.0 M、20.8 mmol) を加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した。{ [8-ブromo-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ } アセトニトリル (中間体 14)、2.34 g、6.92 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。塩化アンモニウム (1.11 g、20.8 mmol) 及びトリメチルアルミニウム (10 mL、トルエン中 2.0 M、20.8 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物が冷却した後、10 g のシリカゲルと 20 mL のメタノールを加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、メタノールを用いて洗浄した。濾液を濃縮して、2.80 g (収率 95%) の標記化合物を得た。

30

【0375】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.65$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 355$ [M+H]⁺

【0376】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.109 (2.94), 2.331 (0.80), 2.518 (3.71), 2.522 (2.59), 2.669 (1.15), 2.673 (0.82), 3.153 (7.04), 3.166 (7.08), 3.622 (4.14), 3.631 (7.31), 3.644 (6.43), 3.660 (1.28), 3.673 (0.86), 3.695 (1.05), 3.711 (6.57), 3.723 (6.77), 3.734 (3.62), 3.785 (0.43), 4.111 (0.52), 4.125 (1.28), 4.138 (1.22), 4.151 (0.43), 4.413 (10.30), 4.476 (0.76), 4.490 (0.74), 4.509 (1.21), 7.210 (1.13), 7.216 (1.26), 7.228 (1.42), 7.238 (1.42), 7.303 (5.54), 7.313 (3.27), 7.316 (3.46), 7.354 (2.62), 7.955 (0.66), 8.033 (16.00), 8.041 (0.45), 8.045 (1.71), 8.049 (3.25), 8.059 (0.41).

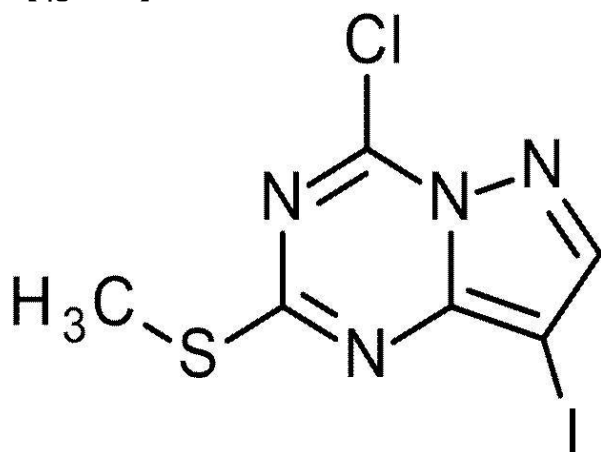
40

【0377】

(中間体 16)

50

4-クロロ-8-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン
【化36】



10

【0378】

オキシ塩化リン(70 mL)中の8-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール((中間体5)、7.00 g、22.7 mmol)の混合物に、N,N-ジメチルアニリン(8.6 mL、68 mmol; CAS-RN: [121-69-7])を一度に加えた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相をブラインを用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(200~300メッシュ、石油エーテル:酢酸エチル=40:1)によって精製して、6.00 g(収率81%)の標記化合物を黄色固体として得た。

20

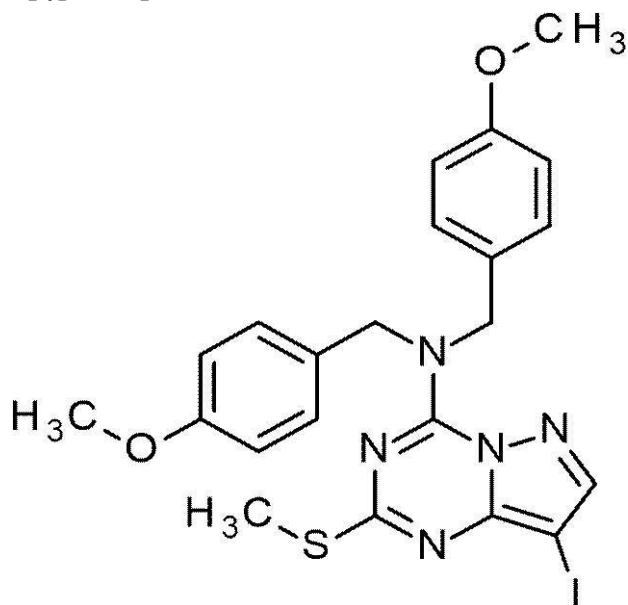
【0379】

(中間体17)

8-ヨード-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

30

【化37】



40

【0380】

テトラヒドロフラン(20 mL)中の4-クロロ-8-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン((中間体16)、3.00 g

50

、 9.19 mmol ）と1-（4-メトキシフェニル）-N-〔（4-メトキシフェニル）メチル〕メタンアミン（ 2.84 g 、 11.0 mmol 、CAS-RN：〔17061-62-0〕）との混合物に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（ 4.8 mL 、 28 mmol ；CAS-RN：〔7087-68-5〕）を室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相をブラインを用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、 2.00 g （収率40%）の標記化合物を白色固体として得た。

【0381】

LC-MS（方法D）： $R_t = 1.075$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 548.1$ 〔M+H〕⁺。

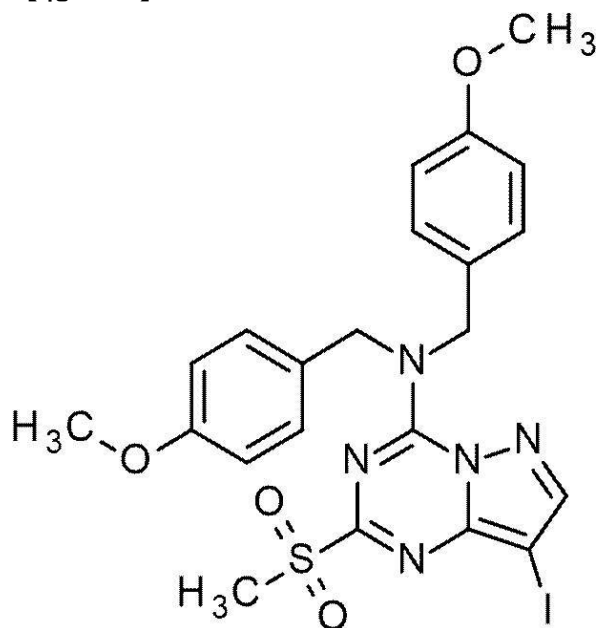
10

【0382】

（中間体18）

8-ヨード-2-（メタンスルホニル）-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕ピラゾロ〔1，5-a〕〔1，3，5〕トリアジン-4-アミン

【化38】



20

30

【0383】

8-ヨード-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-2-（メチルスルファニル）ピラゾロ〔1，5-a〕〔1，3，5〕トリアジン-4-アミン（（中間体17））、 2.00 g 、 3.65 mmol ）のジクロロメタン（ 15 mL ）溶液に、メタクロロ過安息香酸（ 1.89 g 、 11.0 mmol ；CAS-RN：〔937-14-4〕）を 0°C で加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム及びブラインを用いて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、 3.30 g （粗）の標記化合物を白色固体として得た。

40

【0384】

LC-MS（方法D）： $R_t = 1.033$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 580.3$ 〔M+H〕⁺。

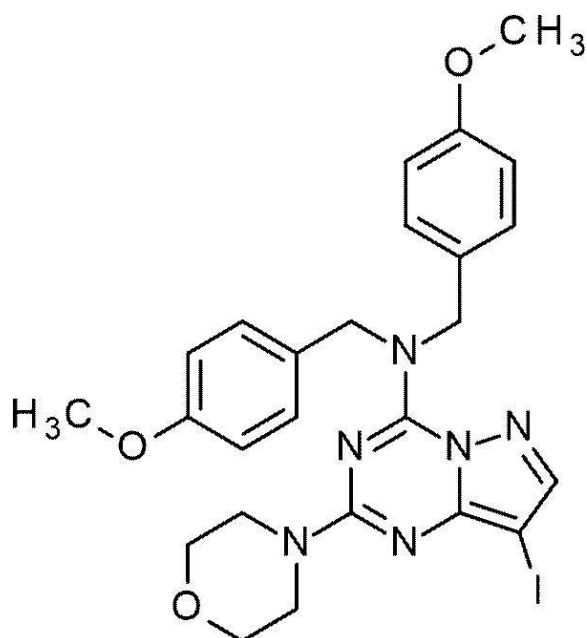
【0385】

（中間体19）

8-ヨード-N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-2-（モルホリン-4-イル）ピラゾロ〔1，5-a〕〔1，3，5〕トリアジン-4-アミン

50

【化 3 9】



10

【0386】

8-ヨード-2-(メタンスルホニル)-N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン(中間体18)、3.30g、純度60%、3.42mmol)及びモルホリン(893mg、10.3mmol)のアセトニトリル(20mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.8mL、10mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を室温で加えた。反応混合物を70℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを乾燥させて、2.40g(粗)の標記化合物を灰白色固体として得た。

20

【0387】

LC-MS(方法D): $R_t = 1.142$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 587.3$ [M+H]⁺。

【0388】

30

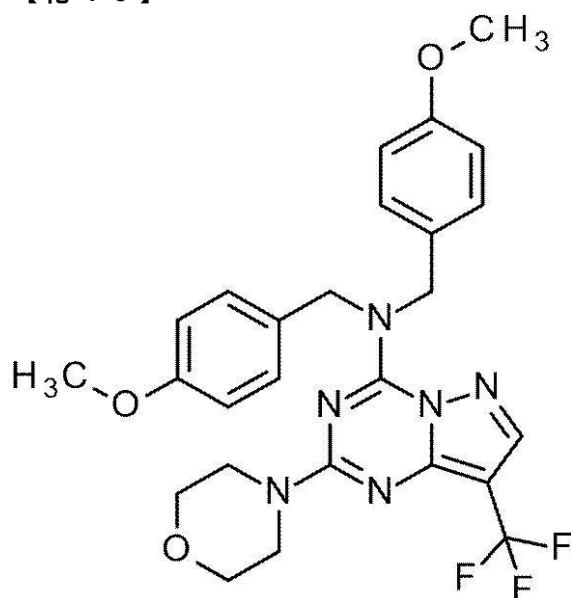
(中間体20)

N,N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

40

50

【化 4 0】



10

【0389】

8-ヨード-N, N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン(中間体19)、820mg、1.40mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(40mL)溶液に、室温でメチルジフルオロ(フルオロスルホニル)アセテート(1.07g、5.59mmol)及びヨウ化銅(I)(1.07g、5.59mmol)を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(200~300メッシュ、石油エーテル：酢酸エチル=50:1)によって精製して、650mg(収率88%)の標記化合物を白色固体として得た。

20

【0390】

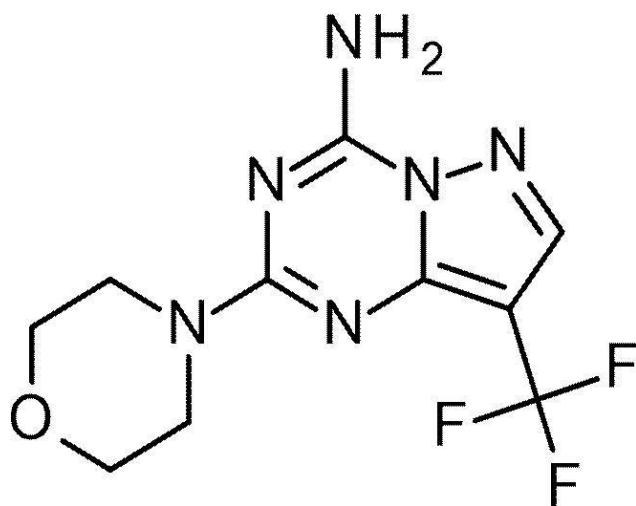
LC-MS(方法D): $R_t = 1.139$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 529.4$ [M+H]⁺。

【0391】

30

(中間体21)

2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン
【化 4 1】



40

【0392】

N, N-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-(モルホリン-4-イル)-

50

8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン(中間体20)、650mg、1.23mmol)のトリフルオロメタンスルホン酸(23mL)溶液を70℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸ナトリウムによってpH=8に塩基性化した。混合物を酢酸エチルを用いて抽出した。有機相をブラインを用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(200~300メッシュ、石油エーテル:酢酸エチル=5:1)によって精製して、400mg(粗)の標記化合物を黄色固体として得た。

【0393】

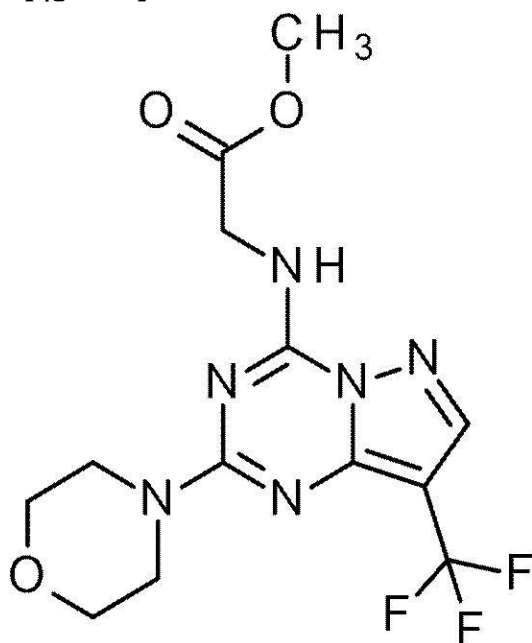
LC-MS(方法D): $R_t = 0.856$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 289.5 [M+H]^+$ 。 10

【0394】

(中間体22)

メチルN-[2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]グリシネート

【化42】



20

30

【0395】

2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン(中間体21)、900mg、3.12mmol)の5mLのDMF溶液に、水素化ナトリウム(74.9mg、鉍油中60%、1.87mmol; CAS-RN: [7646-69-7])を加え、混合物を60℃で20時間攪拌した。次いで、クロロ酢酸メチル(300μL、3.44mmol)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を水を用いてクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層をブラインを用いて洗浄し、疎水性フィルターを通して濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって精製し、生成物をメチルtertブチルエーテルと攪拌した。沈殿物を濾別し、乾燥させて、383mg(収率34%)の標記化合物を得た。

40

【0396】

LC-MS(方法2): $R_t = 1.15$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 361 [M+H]^+$

【0397】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.618 (2.08), 3.628 (4.14), 3.639 (3.58), 3.664 (16.00), 50

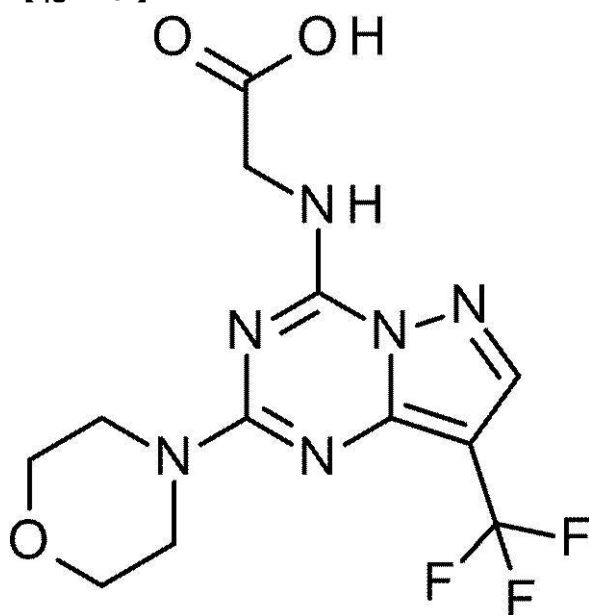
3.695 (3.32), 3.706 (3.73), 4.184 (4.60), 8.252 (4.23), 9.131 (1.34).

【0398】

(中間体23)

N-[2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]グリシン

【化43】



10

20

【0399】

メチルN-[2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]グリシネート((中間体22)、380mg、1.05mmol)の5.0mLのテトラヒドロフラン及び2.0mLのエタノール溶液に、水酸化リチウム水溶液(2.6mL、1.0M、2.60mmol; CAS-RN: [1310-65-2])を加えた。混合物を室温で72時間攪拌した。水を加え、pH3~4に達するまでクエン酸水溶液(10%)を用いて混合物を酸性化した。沈殿物を濾別し、水を用いて洗浄し、乾燥させて、319mg(収率79%)の標記化合物を得た。

30

【0400】

LC-MS(方法2): $R_t = 0.63$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 347$ [M+H]⁺

【0401】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.102 (14.43), 1.154 (0.44), 1.166 (0.41), 1.171 (0.89), 1.189 (0.46), 1.230 (0.48), 1.250 (0.43), 1.268 (0.87), 1.907 (0.43), 1.987 (1.15), 2.322 (0.74), 2.327 (1.02), 2.332 (0.78), 2.522 (3.88), 2.664 (0.78), 2.669 (1.07), 2.673 (0.80), 3.072 (4.57), 3.620 (10.43), 3.630 (15.37), 3.642 (14.34), 3.711 (14.32), 3.724 (16.00), 3.734 (8.88), 4.084 (10.40), 4.099 (10.43), 5.757 (1.02), 8.173 (3.03), 8.184 (0.70), 8.221 (0.76), 8.243 (15.02), 8.948 (2.13), 8.963 (4.66), 8.978 (2.18), 12.860 (0.52).

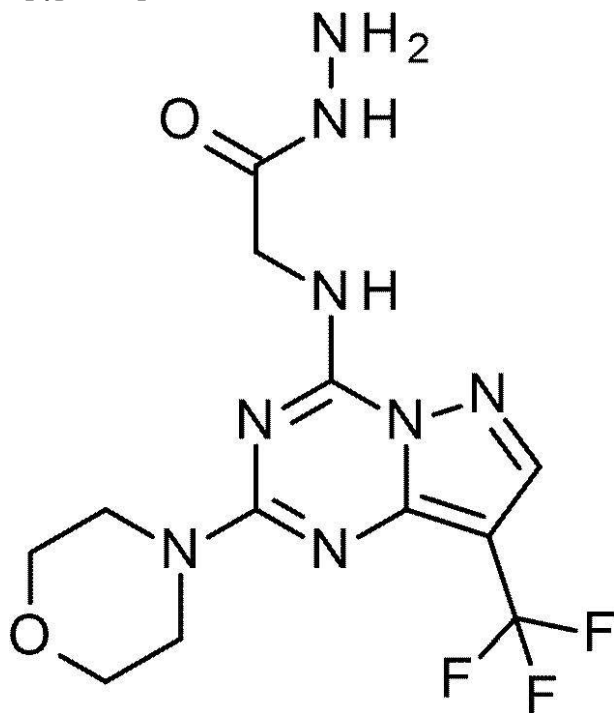
40

【0402】

50

(中間体 24)

2- { [2- (モルホリン-4-イル) -8- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ} アセトヒドラジド
【化 4 4】



10

20

【0403】

N- [2- (モルホリン-4-イル) -8- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] グリシン ((中間体 23)、315 mg、819 μmol) を 8.0 mL の THF に溶解し、ジ-1H-イミダゾール-1-イルメタノン (266 mg、1.64 mmol; CAS-RN: [530-62-1]) を加え、反応混合物を還流下で 6 時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、ヒドラジンの THF 溶液 (4.1 mL、1.0 M、4.1 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層をブラインを用いて洗浄し、濾過し、濃縮した。残渣をメチル tert ブチルエーテル中で攪拌し、沈殿物を濾別し、メチル tert ブチルエーテルを用いて洗浄し、乾燥させて、244 mg (収率 66%) の標記化合物を得た。

30

【0404】

LC-MS (方法 2): $R_t = 0.90$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 361$ [M+H]⁺

【0405】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (2.21), 1.172 (4.53), 1.189 (2.21), 1.266 (0.40), 1.757 (0.65), 1.987 (7.98), 2.322 (0.88), 2.326 (1.20), 2.331 (0.88), 2.518 (7.94), 2.522 (5.37), 2.664 (0.95), 2.668 (1.26), 2.673 (0.91), 3.599 (0.99), 3.620 (7.83), 3.629 (15.47), 3.642 (14.97), 3.707 (13.09), 3.719 (15.12), 3.730 (8.97), 3.986 (11.87), 4.016 (2.00), 4.034 (1.77), 4.052 (0.55), 4.240 (5.03), 4.357 (0.67), 4.499 (1.24), 7.633 (0.42), 8.141 (0.46), 8.174 (0.88), 8.194 (0.51), 8.209 (16.00), 8.217 (1.94), 8.669 (0.63), 8.811 (1.71), 9.204 (4.74)

40

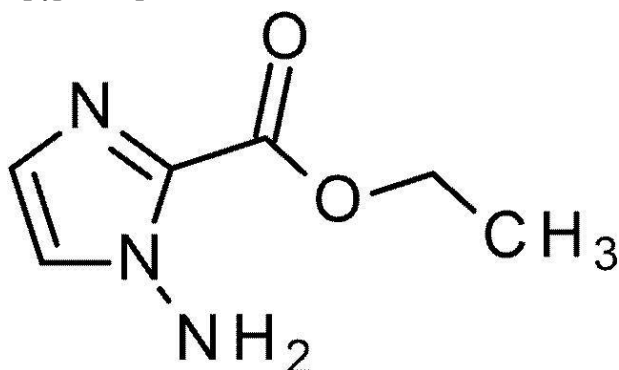
50

【0406】

(中間体25)

エチル1-アミノ-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート

【化45】



10

【0407】

エチル1H-イミダゾール-2-カルボキシレート(100g、678mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1500mL)に溶解し、0℃に冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(810mL、1.0M、810mmol; CAS-RN: [4039-32-1])を滴下した。混合物を10分間攪拌し、O-(ジフェニルホスフィノイル)ヒドロキシルアミン(213g、915mmol; CAS-RN: [72804-96-7])を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を氷浴を用いて冷却し、水で希釈し、酢酸エチル及びジクロロメタンを用いて抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。水層を酢酸エチルを用いてさらに3回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮して、92.2g(収率88%)の標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0408】

LC-MS(方法1): $R_t = 0.53$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 156$ [M+H]⁺

【0409】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.285(7.37), 1.303(16.00), 1.320(7.52), 2.728(5.51), 2.888(6.51), 3.823(0.91), 4.270(2.20), 4.288(6.95), 4.305(6.91), 4.323(2.14), 6.575(5.16), 6.966(4.72), 6.968(4.95), 7.375(4.92), 7.377(4.90), 7.951(0.84).

30

【0410】

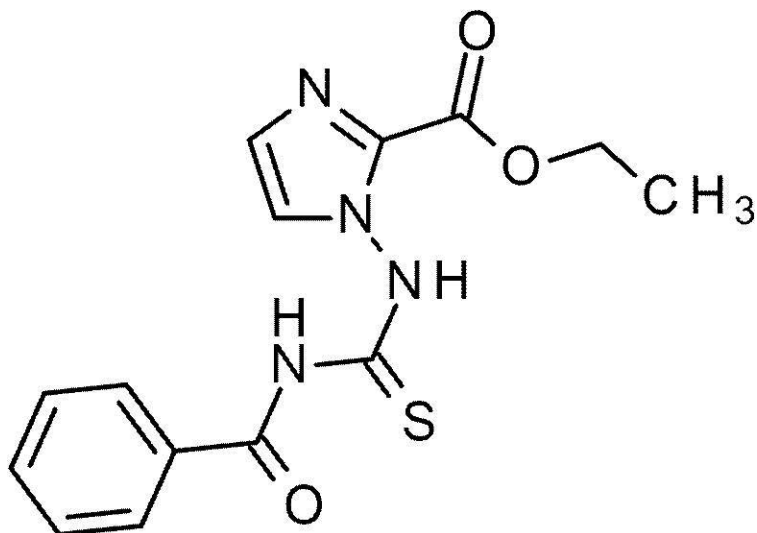
(中間体26)

エチル1-[(ベンゾイルカルバモチオイル)アミノ]-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート

40

50

【化 4 6】



10

【0 4 1 1】

エチル 1-アミノ-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート（（中間体 25）、92.0 g、593 mmol）のテトラヒドロフラン（2 L）溶液に、ベンゾイルイソチオシアネート（80 mL、590 mmol；CAS-RN：[532-55-8]）のテトラヒドロフラン（2.5 L）溶液を冷却下で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル勾配）によって精製して、162 g（収率86%）の標記化合物を橙色固体として得た。

20

【0 4 1 2】

LC-MS（方法2）： $R_t = 0.50$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 319$ [M+H]⁺

【0 4 1 3】

¹H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ [ppm]：1.202（7.05），1.220（16.00），1.238（7.34），3.772（0.72），4.194（2.17），4.211（7.40），4.229（7.32），4.247（2.10），7.151（6.55），7.154（6.82），7.541（2.55），7.546（1.00），7.559（5.33），7.573（8.93），7.576（9.95），7.580（4.06），7.664（1.11），7.667（2.08），7.670（1.22），7.682（0.96），7.686（2.78），7.691（0.83），7.701（0.69），7.705（1.15），7.708（0.60），7.975（3.96），7.979（5.11），7.983（1.36），7.996（4.49），7.999（3.66），12.072（0.85），13.041（0.87）。

30

【0 4 1 4】

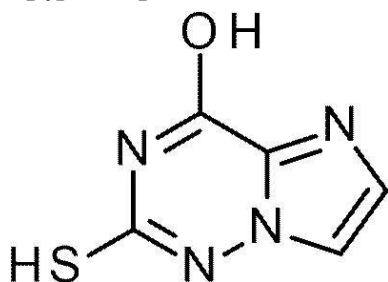
（中間体 27）

2-スルファニルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール

40

50

【化 4 7】



【0 4 1 5】

エチル 1-[(ベンゾイルカルバモチオイル) アミノ]-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート ((中間体 26)、110 g、346 mmol) を NaOH 水溶液 (860 mL、1.0 M、860 mmol) 中に準備した。混合物を 85℃で2時間攪拌した。反応混合物をエタノール (280 mL) で希釈し、0℃に冷却し、酢酸 (79 mL) を加えた。懸濁液を 0℃で30分間攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、水及び冷エタノールを用いて洗浄し、減圧下 40℃で乾燥させて、53.2 g (収率 92%) の標記化合物を白色固体として得た。

【0 4 1 6】

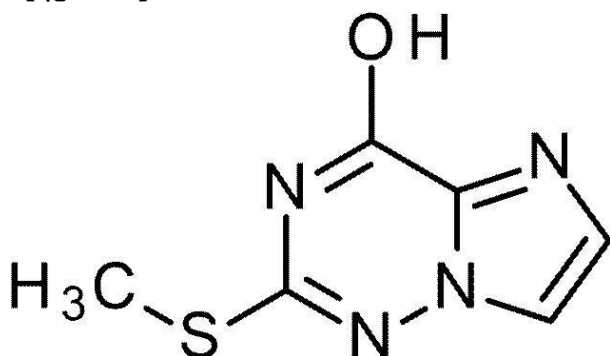
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.906 (0.65), 7.543 (12.57), 7.546 (13.17), 7.679 (15.73), 7.682 (16.00), 11.376 (0.88).

【0 4 1 7】

(中間体 28)

2-(メチルスルファニル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール

【化 4 8】



【0 4 1 8】

2-スルファニルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール ((中間体 27)、53.2 g、316 mmol) をテトラヒドロフラン (800 mL) に懸濁した。ヨードメタン (26 mL、410 mmol; CAS-RN: [74-88-4]) を加え、混合物を 45℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、55.9 g (収率 97%) の標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0 4 1 9】

LC-MS (方法 1): R_t = 0.60 分; MS (ESI pos): m/z = 183 [M+H] $^+$

【0 4 2 0】

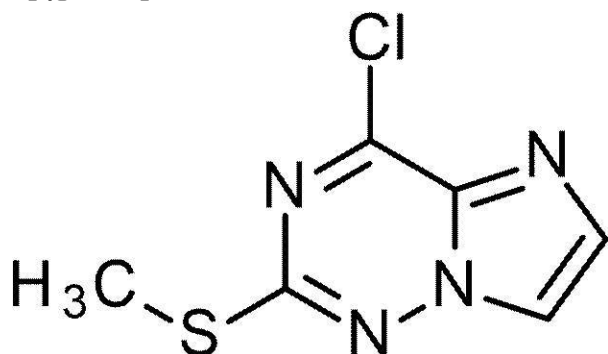
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.548 (16.00), 3.722 (0.67), 7.594 (2.71), 7.597 (2.74), 8.020 (3.15), 8.023 (3.15).

【0 4 2 1】

(中間体 29)

4-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

【化 49】



10

【0422】

2-(メチルスルファニル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール((中間体28)、18.0g、98.8mmol)をトルエン(340mL)中に準備した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(22mL、130mmol;CAS-RN:[7087-68-5])及び塩化ホスホロキシ(phosphoroxyl chloride)(28mL、300mmol;CAS-RN:[10025-87-3])を加え、混合物を120℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ、15分間攪拌した。相を分離し、水相を酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル勾配)によって精製して、17.7g(収率89%)の標記化合物を得た。

20

【0423】

¹H-NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm]: 2.609(16.00), 7.839(2.25), 7.841(2.36), 7.960(2.80), 7.963(2.73)。

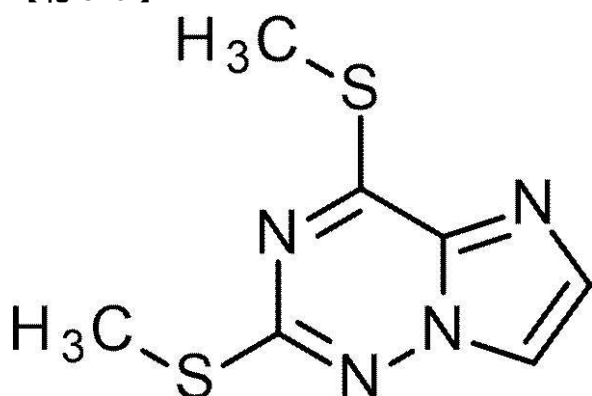
30

【0424】

(中間体30)

2,4-ビス(メチルスルファニル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

【化 50】



40

【0425】

4-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン((中間体29)、17.7g、88.2mmol)をテトラヒドロフラン(400mL)に溶解した。ナトリウムメタンチオレート(9.76g、純度95%、132mmol;CAS-RN:[5188-07-8])を加え、混合物を室温で1時間攪拌し

50

た。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、18.6 g (収率99%)の標記化合物を得た。

【0426】

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.05$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 213$ [M+H]⁺

【0427】

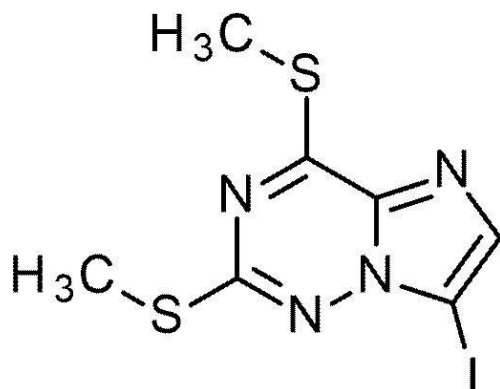
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ [ppm] : 2.591 (16.00), 2.679 (14.38), 7.624 (2.41), 7.627 (2.43), 7.765 (2.80), 7.767 (2.87).

【0428】

(中間体31)

7-ヨード-2,4-ビス(メチルスルファニル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

【化51】



【0429】

2,4-ビス(メチルスルファニル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(中間体30)、150 mg、707 μ mol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解した。N-ヨードスクシンイミド(397 mg、1.77 mmol; CAS-RN: [516-12-1])を加え、混合物を85℃で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、30分間攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、減圧下40℃で乾燥させて、216 mg (収率90%)の標記化合物を得た。

【0430】

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.30$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 339$ [M+H]⁺

【0431】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.619 (15.41), 2.637 (16.00), 2.646 (0.47), 7.814 (7.28).

【0432】

(中間体32)

2,4-ビス(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

10

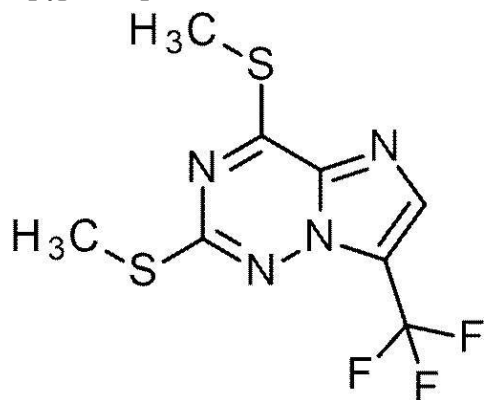
20

30

40

50

【化 5 2】



10

【0 4 3 3】

N, N-ジメチルホルムアミド (55 mL) 中の 7-ヨード-2, 4-ビス (メチルスルファニル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン ((中間体 3 1)、2.93 g、8.68 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (4.96 g、26.0 mmol; CAS-RN: [7681-65-4]) の懸濁液に、110℃でメチルジフルオロ (フルオロスルホニル) アセテート (3.3 mL、26 mmol; CAS-RN: [680-15-9]) を加えた。混合物を 110℃で 75 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/酢酸エチル勾配) によって精製して、2.22 g (収率 83%) の標記化合物を得た。

20

【0 4 3 4】

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.31$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 281$ [M+H]⁺

【0 4 3 5】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.518 (0.71), 2.523 (0.47), 2.580 (15.12), 2.668 (16.00), 2.876 (2.08), 3.173 (2.02), 8.221 (2.12), 8.224 (2.25) .

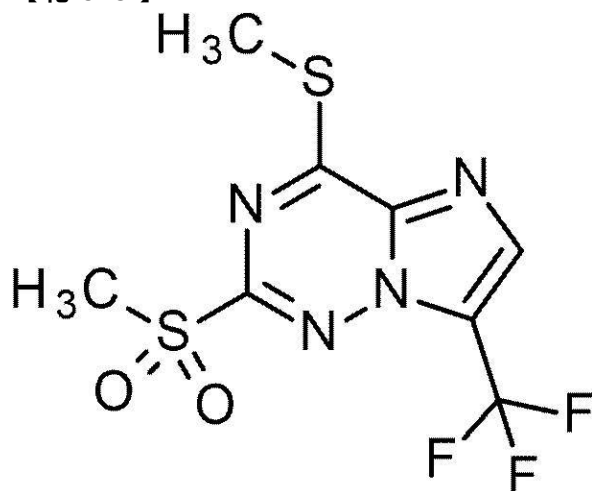
【0 4 3 6】

30

(中間体 3 3)

2- (メタンスルホニル) - 4- (メチルスルファニル) - 7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン

【化 5 3】



40

【0 4 3 7】

2, 4-ビス (メチルスルファニル) - 7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1

50

ーf] [1, 2, 4] トリアジン ((中間体32)、568mg、2.03mmol) をジクロロメタン中に準備し、水浴を用いて冷却し、mCPBA (2.27g、純度77%、10.1mmol; CAS-RN: [937-14-4]) を45分間で加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、チオ硫酸ナトリウムと攪拌し、疎水性フィルターを通して濾過した。有機相をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配) によって精製した。生成物をエタノール中で攪拌し、沈殿物を濾別した。濾液を濃縮し、残渣を水及び1%アセトニトリルで希釈した。沈殿物を濾過によって回収し、水を用いて洗浄し、乾燥させて、108mg (収率15%) の標記化合物を得た。

[0438]

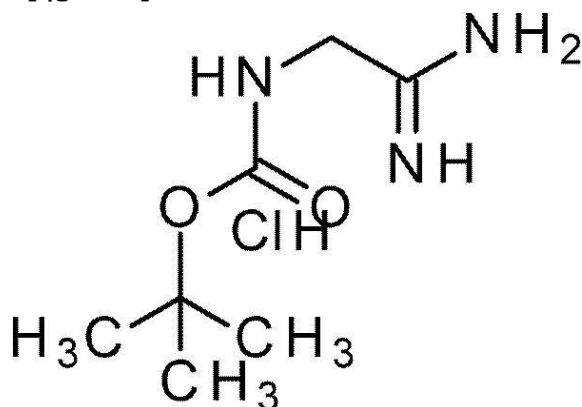
LC-MS (方法2): $R_t = 0.97$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 313$ [M+H]⁺

[0439]

(中間体34)

tert-ブチル (2-アミノ-2-イミノエチル) カルバメート塩化水素

[化54]



[0440]

tert-ブチル (シアノメチル) カルバメート (25.0g、160mmol) のメタノール (300mL) 溶液に、メタノール (50mL) 中のナトリウムメトキシド (1.73g、32.0mmol; CAS-RN: [124-41-4]) の懸濁液を50℃で加えた。反応混合物を50℃で12時間攪拌した。塩化アンモニウム (11.1g、208mmol) を反応混合物に50℃で加えた。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。懸濁液を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。懸濁液を濾過し、固体を減圧下で乾燥させて、20.0g (純度95%、収率57%) の標記化合物を白色固体として得た。

[0441]

(中間体35)

tert-ブチル ({5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル} メチル) カルバメート

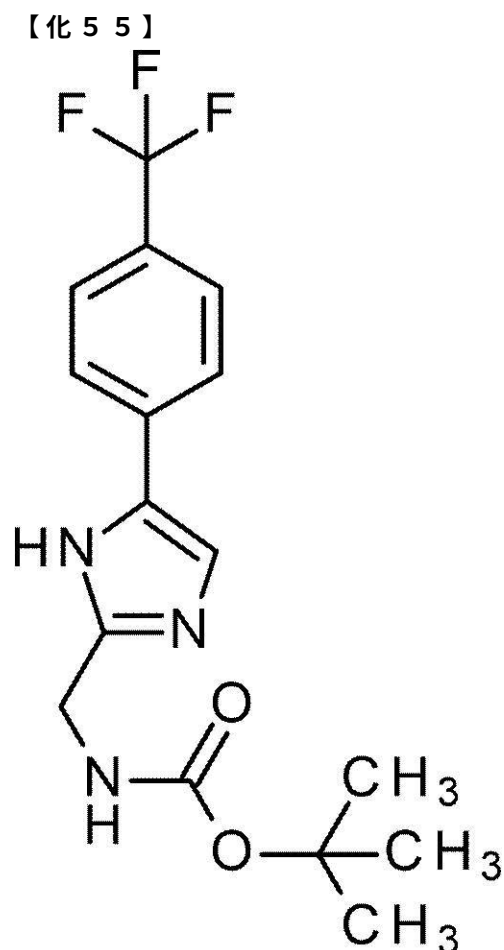
10

20

30

40

50



10

20

【0442】

tert-ブチル (2-アミノ-2-イミノエチル) カルバメート塩化水素 ((中間体 34)、750 mg、3.58 mmol) 及び 2-ブromo-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] エタン-1-オン (955 mg、3.58 mmol; CAS-RN: [383-53-9]) をアセトニトリル (22 mL) 中に準備した。炭酸カリウム (1.98 g、14.3 mmol; CAS-RN: [584-08-7]) を加え、混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配) によって精製して、219 mg (収率 18%) の標記化合物を得た。

30

【0443】

LC-MS (方法 2): $R_t = 1.17$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 342$ [M+H]⁺

【0444】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.311 (0.63), 1.322 (0.60), 1.353 (0.66), 1.401 (16.00), 2.518 (2.20), 2.523 (1.45), 2.674 (0.43), 4.178 (1.90), 4.193 (1.92), 7.313 (0.62), 7.652 (2.02), 7.673 (2.38), 7.692 (1.83), 7.697 (1.83), 7.830 (0.47), 7.850 (0.62), 7.936 (2.22), 7.957 (1.88), 8.049 (0.50), 8.070 (0.43), 12.045 (0.59).

40

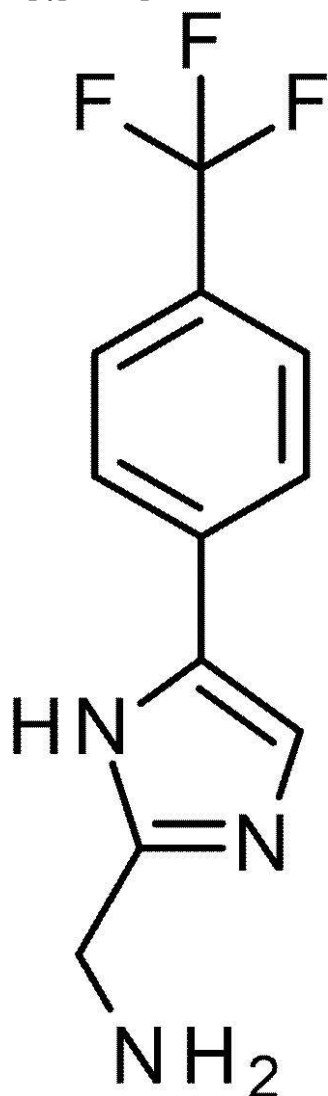
【0445】

(中間体 36)

1-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メタンアミン

50

【化 5 6】



10

20

30

【0 4 4 6】

tert-ブチル（{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル）カルバメート（（中間体35）、218mg、639 μ mol）をメタノール（2.6mL）中に準備した。HClのジオキサン（1.6mL、4.0M、6.4mmol；CAS-RN：[7647-01-0]）溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を用いてpH8~9に調整し、次いで、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を疎水性フィルターを通して濾過し、濃縮して、64.0mg（収率42%）の標記化合物を得た。

【0 4 4 7】

LC-MS（方法2）：R_t=0.91分；MS（ESIpos）：m/z=242 [M+H]⁺

40

【0 4 4 8】

¹H-NMR（400 MHz，CHLOROFORM-d） δ [ppm]：1.172（0.57），1.183（1.64），1.189（1.07），1.208（0.48），1.977（0.84），3.636（16.00），3.890（2.26），4.014（7.77），7.265（5.98），7.522（3.58），7.543（4.36），7.647（0.85），7.667（0.94），7.732（3.45），7.752（2.85），7.848（0.78），7.868（0.65）。

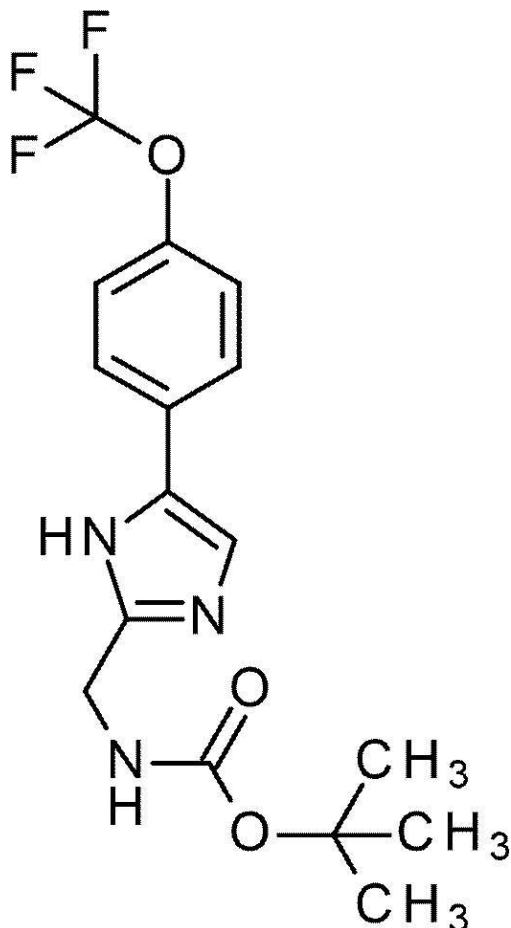
【0 4 4 9】

50

(中間体 37)

tert-ブチル ({ 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) カルバメート

【化 57】



10

20

【0450】

tert-ブチル (2-アミノ-2-イミノエチル) カルバメート塩化水素 ((中間体 34)、500mg、2.38mmol) 及び 2-ブromo-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エタン-1-オン (675mg、2.38mmol; CAS-RN: [103962-10-3]) をアセトニトリル (15mL) 中に準備した。炭酸カリウム (1.32g、9.54mmol; CAS-RN: [584-08-7]) を加え、混合物を 100℃ で 90 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配) によって精製した。生成物をメチル-tert-ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、44.0mg (収率 5%) の標記化合物を得た。

30

【0451】

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.21$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 358$ [M+H]⁺

40

【0452】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.104 (0.52), 1.233 (0.46), 1.400 (16.00), 2.518 (2.92), 2.523 (1.95), 4.164 (2.04), 4.178 (2.08), 7.295 (2.58), 7.315 (2.37), 7.556 (1.93), 7.821 (0.46), 7.828 (3.92), 7.833 (1.20), 7.845 (1.14), 7.850 (3.48), 11.934 (0.64).

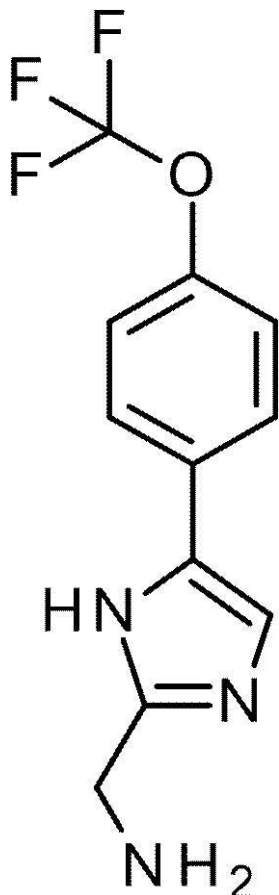
【0453】

50

(中間体 38)

1- {5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1H-イミダゾール-2-イル} メタンアミン

【化 58】



10

20

【0454】

第1のバッチ

tert-ブチル ({5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1H-イミダゾール-2-イル} メチル) カルバメート ((中間体 37)、218.0 mg、0.6 mmol) をメタノール (2.4 mL) 中に準備した。HCl のジオキサン (1.5 mL、4.0 M、61.0 mmol; CAS-RN: [7647-01-0]) 溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液によって塩基性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮した。

30

【0455】

第2のバッチ

tert-ブチル ({5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1H-イミダゾール-2-イル} メチル) カルバメート ((中間体 37)、60.0 mg、168 μmol) をメタノール (680 μL) 中に準備した。HCl のジオキサン (420 μL、4.0 M、1.7 mmol; CAS-RN: [7647-01-0]) 溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。

40

【0456】

第1及び第2のバッチを合わせ、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/酢酸エチル勾配) によって精製して、142 mg の標記化合物を得た。

【0457】

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.94$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 258$ [M+H]⁺

50

【0458】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.798 (0.47), 0.814 (0.96), 0.821 (0.63), 0.830 (0.70), 0.840 (0.47), 0.846 (0.72), 0.852 (0.95), 0.868 (0.80), 0.892 (0.84), 0.901 (0.43), 0.904 (0.61), 0.910 (0.44), 1.005 (0.47), 1.024 (1.02), 1.044 (1.06), 1.052 (0.66), 1.064 (0.46), 1.232 (1.20), 1.895 (2.45), 1.917 (0.64), 2.336 (0.71), 2.518 (9.20), 2.523 (6.57), 2.678 (0.69), 3.385 (0.50), 3.763 (16.00), 3.828 (1.97), 4.496 (0.69), 7.298 (2.89), 7.318 (2.80), 7.466 (0.62), 7.486 (0.67), 7.564 (1.23), 7.593 (0.57), 7.647 (1.19), 7.812 (1.91), 7.822 (2.45), 7.834 (2.62), 7.842 (2.31).

10

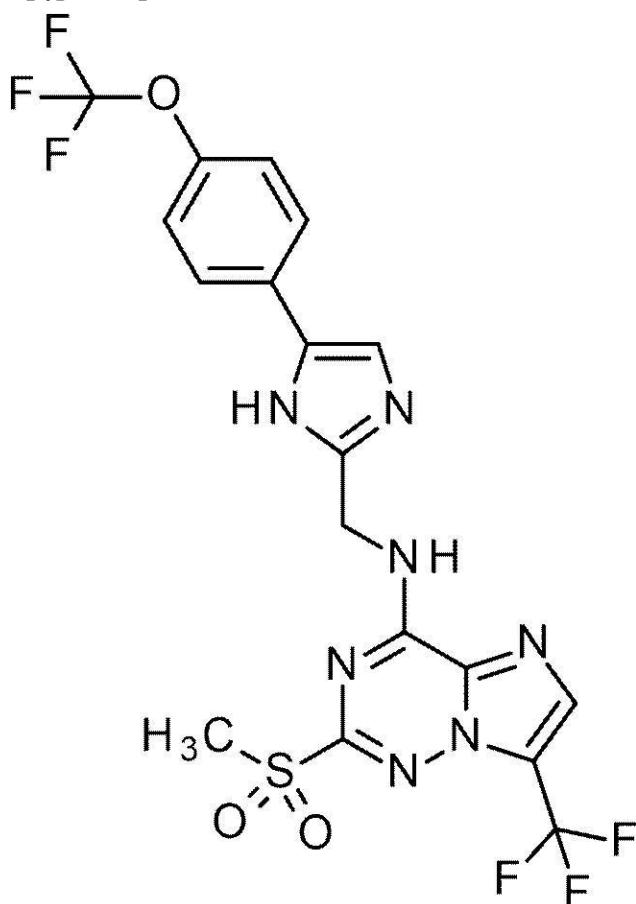
【0459】

(中間体39)

2-(メタンスルホニル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル} メチル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

20

【化59】



30

40

【0460】

2-(メタンスルホニル)-4-(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン ((中間体33)、96.6 mg、247 μmol) 及び 1-{5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル} メタンアミン ((中間体38)、70.0 mg、272 μmol) をアセトニトリル (4.6 mL) 中に準備した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン

50

(170 μ L、990 μ mol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を50℃で90分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/酢酸エチル勾配)によって精製して、34.0 mg (収率26%)の標記化合物を得た。

【0461】

LC-MS (方法2): R_t = 1.16分; MS (ESI pos): m/z = 522 [$M+H$]⁺

【0462】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.153 (0.44), 1.171 (0.85), 1.189 (0.41), 1.986 (1.49), 2.518 (1.94), 2.523 (1.29), 3.332 (16.00), 4.890 (3.00), 7.304 (0.99), 7.325 (1.09), 7.642 (0.93), 7.836 (1.16), 7.858 (1.03), 8.347 (1.94), 8.350 (2.07), 11.993 (0.43)。

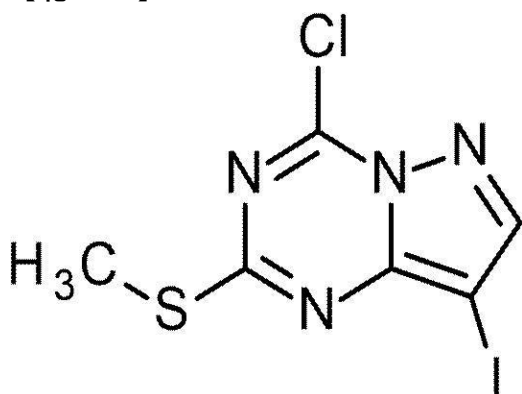
10

【0463】

(中間体40)

4-クロロ-8-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン

【化60】



20

30

【0464】

オキシ塩化リン(70 mL)中の8-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-オール(中間体5)、7.00 g、22.7 mmolの混合物に、N,N-ジメチルアニリン(8.6 mL、68 mmol; CAS-RN: [121-69-7])を一度に加えた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相をブラインを用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(200~300メッシュ、石油エーテル:酢酸エチル=40:1)によって精製して、6.00 g (収率81%)の標記化合物を黄色固体として得た。

40

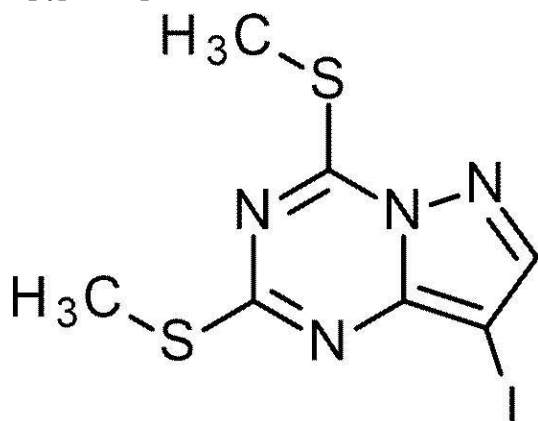
【0465】

(中間体41)

8-ヨード-2,4-ビス(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン

50

【化 6 1】



10

【0 4 6 6】

4-クロロ-8-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン((中間体40)、9.98g、30.6mmol)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に、ナトリウムメタンチオレート(2.62g、純度90%、33.6mmol; CAS-RN: [5188-07-8])を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。ナトリウムメタンチオレート(952mg、純度90%、12.2mmol; CAS-RN: [5188-07-8])を加え、混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を濃縮し、水を加えた。沈殿物を濾過によって単離して、7.01g(収率66%)の標記化合物を得た。

20

【0 4 6 7】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.33$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 339$ [M+H]⁺

【0 4 6 8】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.518(1.43), 2.523(0.97), 2.603(16.00), 2.668(15.72), 8.307(6.49).

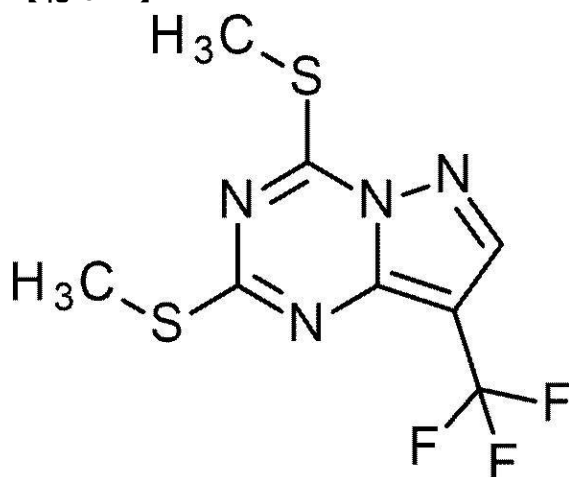
【0 4 6 9】

30

(中間体42)

2,4-ビス(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン

【化 6 2】



40

【0 4 7 0】

N,N-ジメチルホルムアミド(87mL)中の8-ヨード-2,4-ビス(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン((中間体41)、4.

50

65 g、13.8 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (10.6 g、55.0 mmol; CAS-RN: [7681-65-4]) の懸濁液に、メチルジフルオロ (フルオロスルホニル) アセテート (7.0 mL、55.0 mmol; CAS-RN: [680-15-9]) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。反応混合物を 80 °C で 20 時間攪拌した。メチルジフルオロ (フルオロスルホニル) アセテート (3.5 mL、22.5 mmol; CAS-RN: [680-15-9]) を加え、混合物を 80 °C で 24 時間、及び室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/ジクロロメタン/酢酸エチル勾配) によって精製して、2.85 g (収率 72%) の標記化合物を得た。

【0471】

10

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.35$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 281$ [$M+H$]⁺

【0472】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.518 (0.74), 2.523 (0.50), 2.603 (16.00), 2.693 (15.54), 8.622 (2.65).

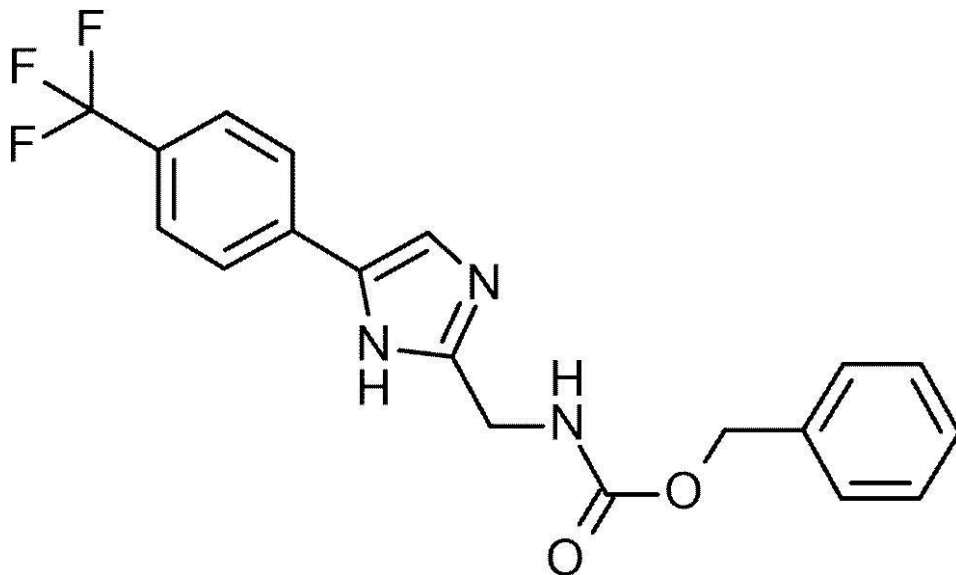
【0473】

(中間体 43)

ベンジル ({5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル} メチル) カルバメート

20

【化 63】



30

【0474】

N- [(ベンジルオキシ) カルボニル] グリシン (1.00 g、4.78 mmol) 及び炭酸セシウム (779 mg、2.39 mmol; CAS-RN: [534-17-8]) をN-メチル-ピロリジノン (10 mL) 中に準備し、室温で 1 時間攪拌した。2-ブロモ-1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エタン-1-オン (1.28 g、4.78 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。その後、キシレン (30 mL) 及び酢酸アンモニウム (9.21 g、120 mmol; CAS-RN: [631-61-8]) を加え、混合物を 120 °C で 9 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸ナトリウムの飽和水溶液を用いて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残渣をジクロロメタン中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、284 mg (収率 16%) の標記化合物を得た。

40

【0475】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.00$ 分; MS (ESI neg) : $m/z = 374$ [

50

M-H]⁻

【0476】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.518 (4.78), 2.523 (3.22), 4.269 (6.00), 4.283 (6.27), 5.056 (2.04), 5.065 (16.00), 7.257 (0.63), 7.304 (0.88), 7.315 (1.56), 7.326 (1.78), 7.336 (1.43), 7.345 (1.28), 7.366 (11.50), 7.377 (8.92), 7.465 (0.42), 7.656 (4.85), 7.677 (5.70), 7.713 (4.36), 7.719 (4.51), 7.731 (0.63), 7.752 (0.68), 7.792 (0.98), 7.806 (1.89), 7.820 (0.98), 7.848 (0.52), 7.941 (4.98), 7.962 (4.33), 12.148 (1.48).

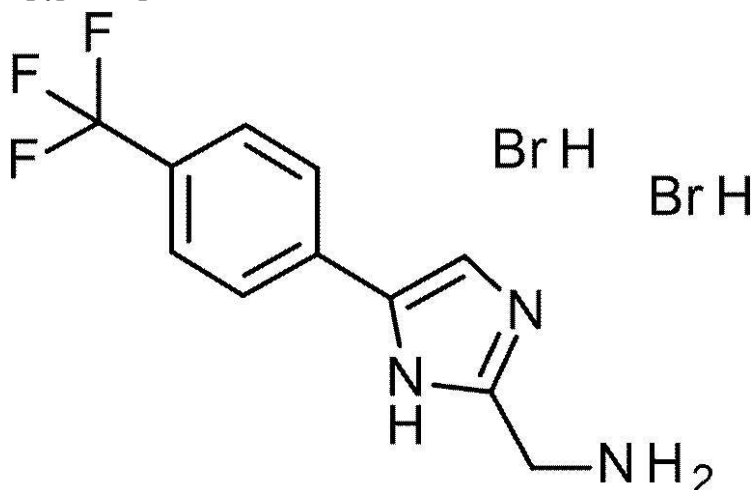
10

【0477】

(中間体44)

1- {5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル} メタンアミン臭化水素

【化64】



20

30

【0478】

ベンジル ({5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル} メチル) カルバメート ((中間体43)、284mg、757 μmol) を臭化水素 (純度32%; CAS-RN: [10035-10-6]) の酢酸溶液中で室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンを加え、混合物を濃縮した。残渣をトルエン中で攪拌し、沈殿物を濾過によって回収し、減圧下50℃で乾燥させて、277mg (収率91%) の標記化合物を得た。

【0479】

LC-MS (方法1): R_t = 0.76分; MS (ESI pos): m/z = 242 [M+H]⁺

40

【0480】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.905 (0.52), 2.295 (1.25), 2.336 (0.74), 2.518 (11.19), 2.522 (7.52), 2.678 (0.77), 4.040 (3.45), 4.177 (8.60), 4.705 (0.40), 7.770 (10.82), 7.790 (13.15), 7.966 (16.00), 7.991 (14.25), 8.011 (11.50), 8.411 (4.83).

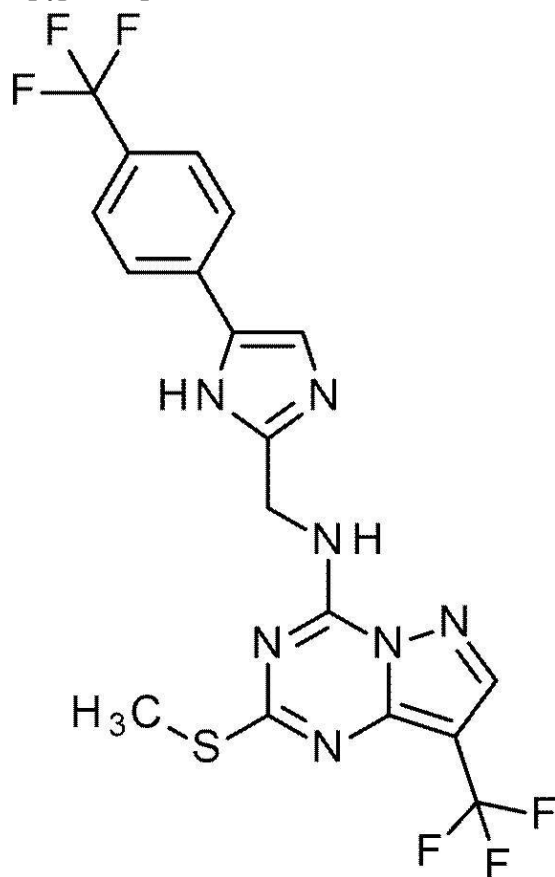
【0481】

(中間体45)

50

2-(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

【化65】



10

20

【0482】

2,4-ビス(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン((中間体42)、159mg、569 μ mol)をアセトニトリル(5mL)に溶解した。1-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メタンアミン臭化水素((中間体44)、275mg、682 μ mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(400 μ L、2.3mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を還流しながら3時間攪拌した。2,4-ビス(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン((中間体42)、20mg、71 μ mol)を加え、混合物を還流しながら3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって精製して、310mg

30

40

【0483】

LC-MS(方法2): R_t = 1.41分; MS(ESI pos): m/z = 474 [M+H]⁺

【0484】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.884(0.41), 0.902(0.82), 1.035(1.06), 1.052(2.55), 1.070(1.35), 2.065(1.12), 2.084(1.40), 2.454(0.72), 2.469(16.00), 2.518(2.00), 2.523(1.28), 4.810(6.26), 5.758(0.40), 7.665(1.69),

50

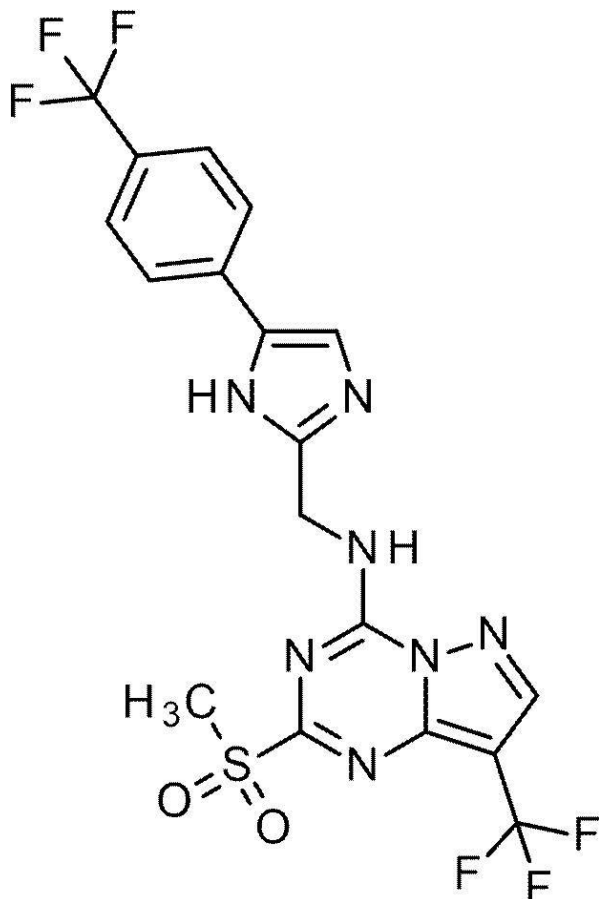
7.685 (1.97), 7.765 (1.54), 7.941 (1.68), 7.961 (1.42), 8.505 (4.32), 12.128 (0.44).

【0485】

(中間体46)

2-(メタンスルホニル)-8-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

【化66】



10

20

30

【0486】

2-(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン((中間体45)、300mg、634μmol)をジクロロメタン(5mL)中に準備し、2℃に冷却し、mCPBA(426mg、純度77%、1.90mmol; CAS-RN: [937-14-4])を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、室温で1時間攪拌した。相を分離し、水相をジクロロメタンを用いて抽出した。合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄した。有機相を疎水性フィルターを通して濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって精製して、205mg(収率38%)の標記化合物を得た。

40

【0487】

LC-MS(方法2): $R_t = 1.05$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 506$ [M+H]⁺

【0488】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.103(16.00), 2.518(0.64), 2.523(0.42), 3.073(5.25),

50

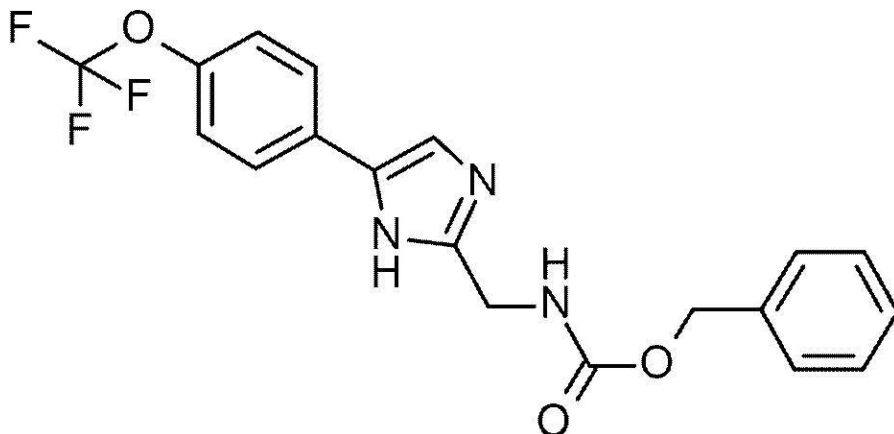
3.345 (1.04), 7.547 (0.63), 7.695 (0.47), 7.698 (0.41), 7.892 (0.48), 7.896 (0.45), 7.902 (0.64), 8.821 (0.40).

【0489】

(中間体47)

ベンジル ({ 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1H-イミダゾール-2-イル } メチル) カルバメート

【化67】



10

20

【0490】

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]グリシン (1.00 g、4.78 mmol) 及び炭酸セシウム (779 mg、2.39 mmol; CAS-RN: [534-17-8]) をN-メチル-ピロリジノン (10 mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。2-ブロモ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エタン-1-オン (1.35 g、4.78 mmol) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。キシレン (30 mL) 及び酢酸アンモニウム (9.21 g、120 mmol; CAS-RN: [631-61-8]) を加え、混合物を120℃で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いて洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。残渣をメチル-tert-ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、954 mg (収率48%) の標記化合物を得た。

30

【0491】

LC-MS (方法2): $R_t = 1.23$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 392$ [M+H]⁺

【0492】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.206 (0.74), 2.327 (0.98), 2.332 (0.72), 2.518 (3.70), 2.523 (2.27), 2.669 (0.99), 2.673 (0.72), 2.729 (0.42), 2.822 (0.41), 2.888 (0.53), 3.535 (3.66), 3.551 (3.67), 4.255 (6.38), 4.270 (6.54), 5.023 (7.43), 5.061 (15.25), 7.003 (0.76), 7.259 (0.78), 7.298 (6.11), 7.319 (7.04), 7.343 (2.77), 7.355 (11.59), 7.364 (16.00), 7.374 (10.86), 7.578 (5.30), 7.778 (1.12), 7.793 (1.89), 7.807 (1.08), 7.833 (5.51), 7.855 (5.05), 12.049 (1.51).

40

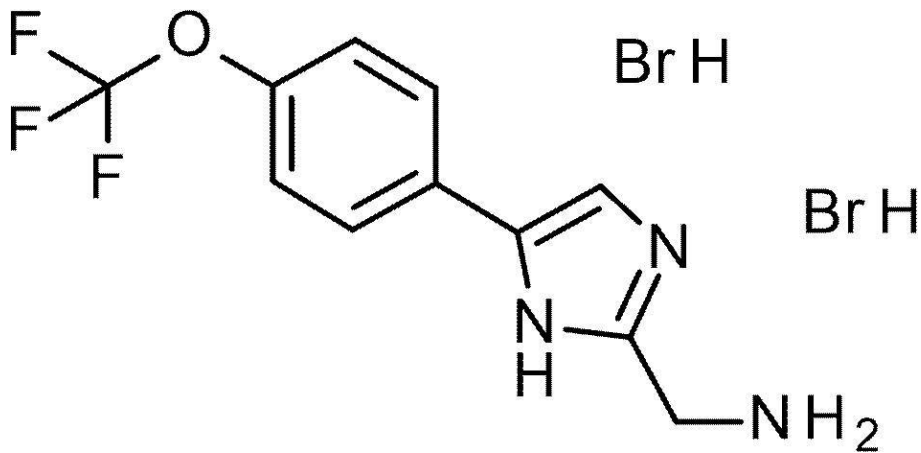
【0493】

(中間体48)

1- { 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1H-イミダゾール-2-イ

50

ル} メタンアミン臭化水素
【化 6 8】



10

20

30

40

50

【0 4 9 4】

ベンジル ({ 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) カルバメート ((中間体 4 7) 、 9 5 0 m g 、 2 . 4 3 m m o l) を臭化水素 (6 . 0 m L 、 純度 3 2 % 、 3 5 m m o l ; C A S - R N : [1 0 0 3 5 - 1 0 - 6]) の酢酸溶液と室温で 2 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンを加え、混合物を濃縮した。残渣をメチル - t e r t - ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、メチル - t e r t - ブチルエーテルを用いて洗浄し、減圧下で乾燥させて、9 5 0 m g (収率 9 1 %) の標記化合物を得た。

【0 4 9 5】

L C - M S (方法 2) : R _t = 0 . 9 5 分 ; M S (E S I n e g) : m / z = 2 5 6 [M - H] ⁻

【0 4 9 6】

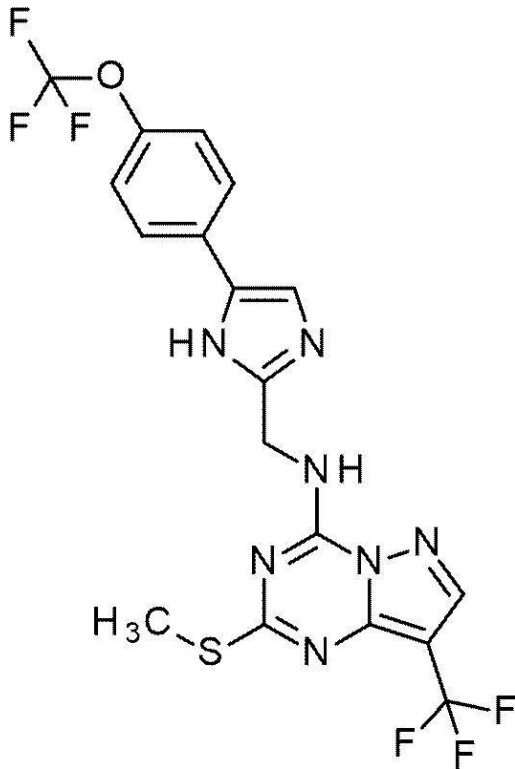
¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ [p p m] : 1 . 1 0 1 (9 . 8 3) , 1 . 9 0 5 (0 . 4 5) , 1 . 9 3 8 (0 . 5 2) , 2 . 5 1 8 (3 . 7 6) , 2 . 5 2 3 (2 . 3 1) , 2 . 8 4 8 (0 . 5 6) , 3 . 0 7 1 (3 . 2 5) , 3 . 4 8 2 (1 . 4 8) , 3 . 4 9 6 (3 . 8 8) , 3 . 5 1 1 (3 . 8 5) , 3 . 5 2 5 (1 . 5 5) , 4 . 2 2 1 (5 . 8 5) , 7 . 4 5 3 (6 . 4 5) , 7 . 4 7 4 (7 . 0 9) , 7 . 7 5 2 (0 . 9 2) , 7 . 8 8 8 (2 . 4 2) , 7 . 8 9 5 (1 6 . 0 0) , 7 . 9 0 0 (5 . 6 1) , 7 . 9 1 2 (5 . 9 2) , 7 . 9 1 7 (1 4 . 8 0) , 7 . 9 3 0 (7 . 5 1) , 8 . 4 5 4 (2 . 9 5) .

【0 4 9 7】

(中間体 4 9)

2 - (メチルスルファニル) - N - ({ 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) - 8 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン - 4 - アミン

【化 6 9】



10

20

【0 4 9 8】

2, 4-ビス(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン((中間体42)、265mg、945 μ mol)をアセトニトリル(6mL)中に準備した。1-{5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メタンアミン臭化水素((中間体48)、475mg、1.13mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(660 μ L、3.8mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を還流しながら21時間攪拌した。2, 4-ビス(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン((中間体42)、53mg、189 μ mol)を加え、還流しながら5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって精製した。合わせた画分をメチル-tert-ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって除去し、濾液を濃縮し、減圧下で乾燥させて、403mg(収率73%)の標記化合物を得た。

30

【0 4 9 9】

LC-MS(方法2): R_t = 1.38分; MS(ESIpos): m/z = 490 [M+H]⁺

40

【0 5 0 0】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.103(16.00), 2.456(0.36), 2.470(8.62), 2.518(1.05), 2.523(0.68), 3.073(5.39), 4.016(0.20), 4.797(3.07), 7.305(1.30), 7.325(1.42), 7.627(1.34), 7.835(2.07), 7.857(1.85), 8.482(0.20), 8.506(2.53), 9.661(0.47), 12.019(0.56).

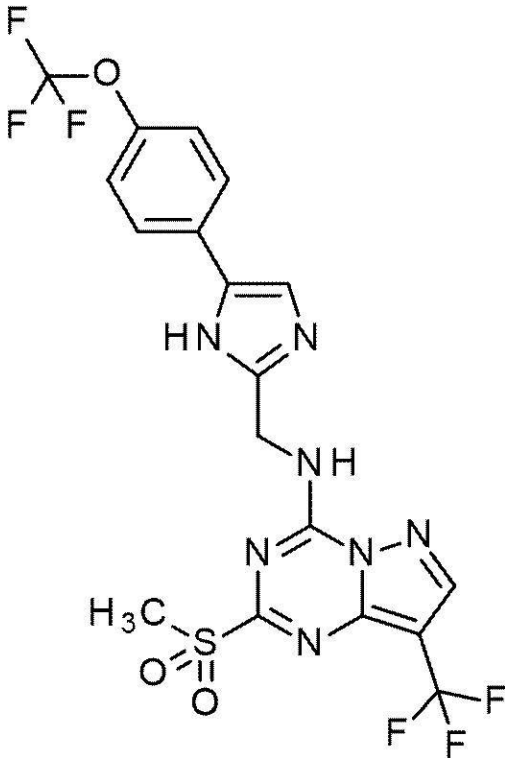
【0 5 0 1】

(中間体50)

2-(メタンシルホニル)-N-(5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]

50

－1 H－イミダゾール－2－イル} メチル)－8－(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1 , 5－a] [1 , 3 , 5] トリアジン－4－アミン
【化 7 0】



10

20

【0 5 0 2】

2－(メチルスルファニル)－N－({ 5－[4－(トリフルオロメトキシ) フェニル]－1 H－イミダゾール－2－イル} メチル)－8－(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1 , 5－a] [1 , 3 , 5] トリアジン－4－アミン ((中間体 4 9)、4 0 0 m g、6 8 7 μ m o l) をジクロロメタン (6 m L) に溶解し、2 °C に冷却し、m C P B A (4 6 2 m g、純度 7 7 %、2 . 0 6 m m o l ; C A S－R N : [9 3 7－1 4－4]) を加え、混合物を室温で 2 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾過によって除去した。濾液の相を分離し、水相をジクロロメタンを用いて抽出した。合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄した。有機相を疎水性フィルターを通して濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール勾配) によって精製して、1 8 6 m g (純度 6 6 %、収率 3 4 %) の標記化合物を得た。

30

【0 5 0 3】

L C－M S (方法 2) : R_t = 1 . 0 3 分 ; M S (E S I p o s) : m / z = 5 2 2 [M + H]⁺

40

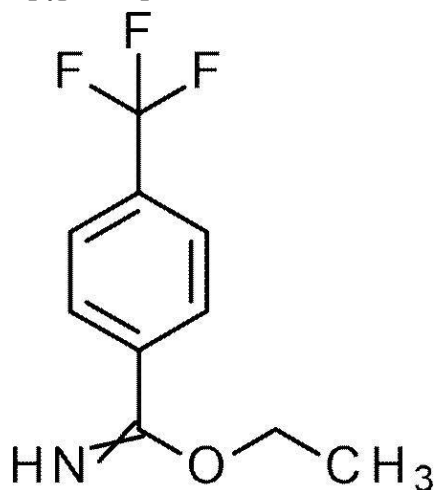
【0 5 0 4】

(中間体 5 1)

エチル 4－(トリフルオロメチル)ベンゼン－1－カルボキシイミデート

50

【化 7 1】



10

【0505】

4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(1.00g、5.84mmol;CAS-RN:[455-18-5])をエタノール(5mL)中に準備し、氷浴を用いて冷却し、塩化アセチル(2.9mL、41mmol;CAS-RN:[75-36-5])を滴下した。混合物を室温で一晩、及び50℃で90分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、沈殿物を濾過によって除去した。濾液を重炭酸ナトリウムを用いて中和し、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン中で攪拌し、沈殿物を濾過によって除去した。濾液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/酢酸エチル勾配)によって精製して、533mg(収率42%)の標記化合物を得た。

20

【0506】

LC-MS(方法1): R_t =0.86分;MS(ESIpos): m/z =218[M+H]⁺

【0507】

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ [ppm]:1.312(7.33),1.320(1.77),1.330(16.00),1.337(3.67),1.347(7.38),1.355(1.71),2.518(1.06),2.523(0.76),4.084(0.40),4.102(1.25),4.119(1.23),4.240(2.17),4.258(6.84),4.275(6.76),4.292(2.07),7.789(0.81),7.810(0.95),7.823(3.04),7.825(3.53),7.845(4.33),8.019(3.52),8.021(4.07),8.041(3.36),8.043(2.79),8.116(0.87),8.136(0.75),8.347(0.49),9.241(3.90)。

30

【0508】

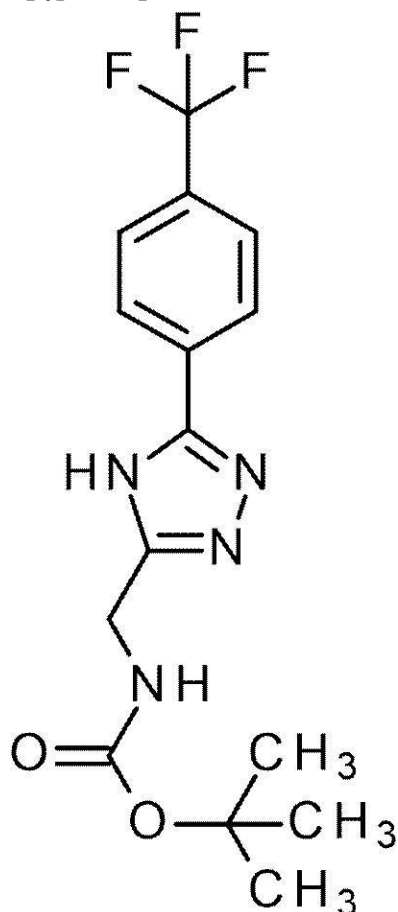
(中間体52)

tert-ブチル({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)カルバメート

40

50

【化 7 2】



10

20

【0509】

エチル 4-（トリフルオロメチル）ベンゼン-1-カルボキシイミデート（（中間体 51）、100mg、373 μ mol）をアセトニトリル（3mL）に溶解し、tert-ブチル（2-ヒドラジニル-2-オキシエチル）カルバメート（70.6mg、373 μ mol）を加え、混合物を50℃で一晩、及び105℃で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／エタノール勾配）によって精製して、119mg（収率93%）の標記化合物を得た。

30

【0510】

LC-MS（方法2）：R_t=0.88分；MS（ESIpos）：m/z=343 [M+H]⁺

【0511】

¹H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ [ppm]：1.035（0.94），1.052（2.01），1.070（1.04），1.285（0.46），1.400（16.00），2.518（2.67），2.523（1.77），2.673（0.43），4.282（1.58），4.296（1.52），5.759（0.44），7.454（0.44），7.828（1.72），7.848（1.91），8.173（2.38），8.194（2.06）。

40

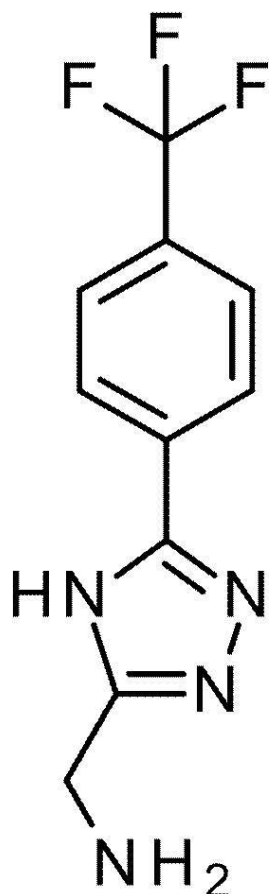
【0512】

（中間体 53）

1- {5- [4-（トリフルオロメチル）フェニル] -4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル} メタンアミン

50

【化 7 3】



10

20

【0513】

tert-ブチル（{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル）カルバメート（（中間体52）、117mg、342μmol）をメタノール（1.4mL）に溶解した。HClのジオキサン（850μL、8mmol 4M；CAS-RN：[7647-01-0]）溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン中に準備し、トリエチルアミン（1mL）を加え、混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、アミノ相、ジクロロメタン／エタノール勾配）によって精製して、77.0mg（収率93%）の標記化合物を得た。

30

【0514】

LC-MS（方法2）：R_t=0.63分；MS（ESI pos）：m/z=243 [M+H]⁺

【0515】

¹H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ [ppm]：1.232（0.42），2.518（5.36），2.522（3.49），2.673（0.89），3.874（16.00），7.807（3.11），7.827（3.43），8.179（3.34），8.199（2.96），8.201（2.50）。

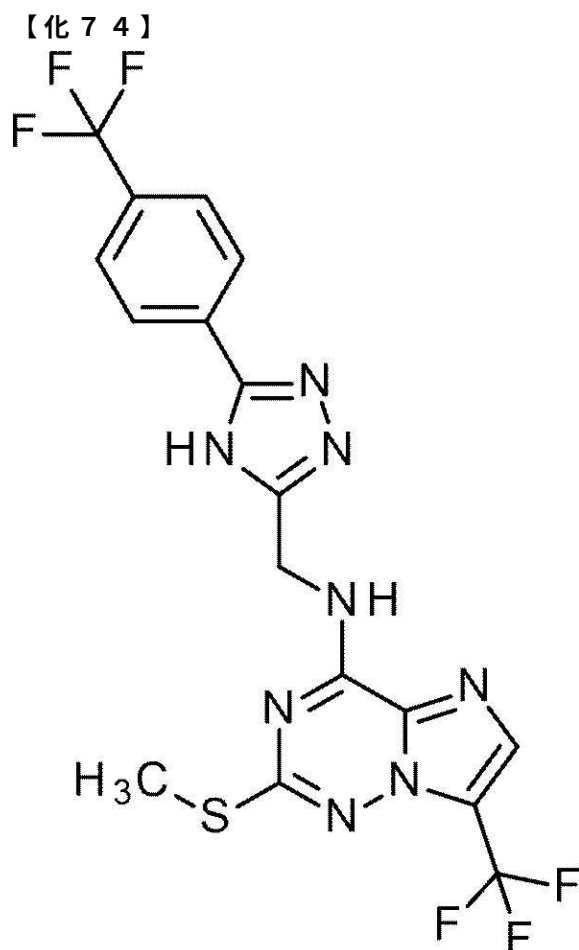
40

【0516】

（中間体54）

2-（メチルスルファニル）-7-（トリフルオロメチル）-N-（{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

50



10

20

30

40

50

【0517】

2, 4-ビス(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン((中間体32)、75.0mg、268 μ mol)及び1-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル}メタンアミン((中間体53)、71.3mg、294 μ mol)をアセトニトリル(5mL)中に準備した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン(190 μ L、1.1mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物をマイクロ波内、150℃で2時間、160℃で2時間、及び180℃で1時間攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、アセトニトリルを用いて洗浄して、65.0mg(収率51%)の標記化合物を得た。

【0518】

LC-MS(方法2): R_t = 1.02分; MS(ESIpos): m/z = 475 [$M+H$] $^+$

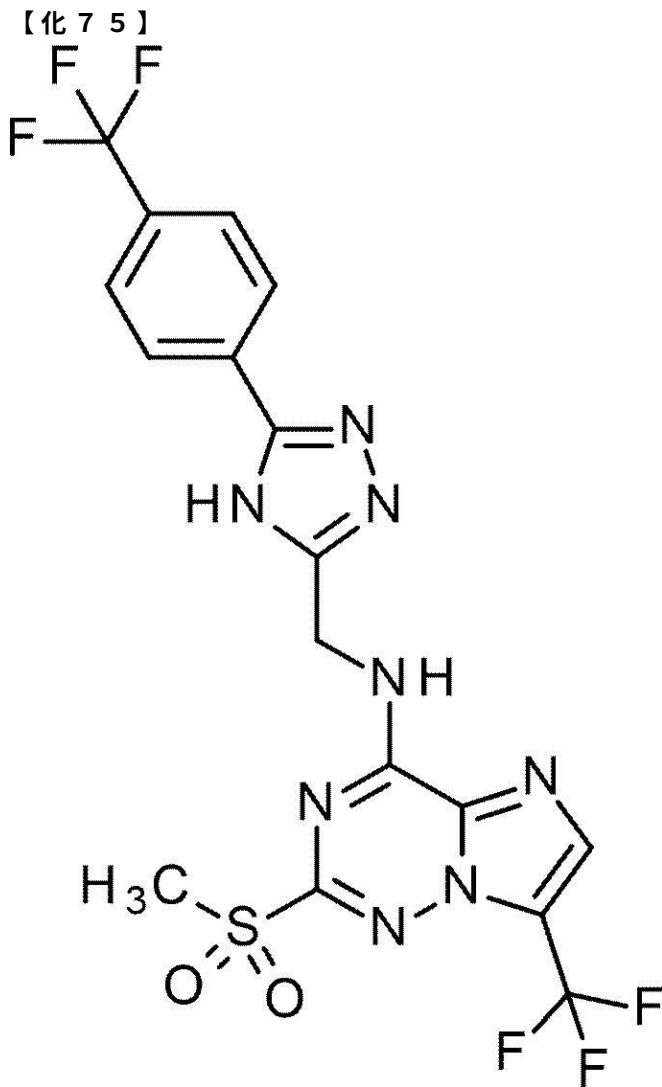
【0519】

^1H -NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.332(0.40), 2.416(16.00), 2.518(2.28), 2.522(1.49), 2.673(0.41), 4.886(4.44), 7.823(2.32), 7.844(2.57), 8.118(2.86), 8.121(2.97), 8.173(2.88), 8.193(2.47)。

【0520】

(中間体55)

2-(メタンスルホニル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル}メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン



10

20

30

40

50

【0521】

2-(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン((中間体54)、60.0mg、126 μ mol)をジクロロメタン(3.0mL)中に準備し、水浴を用いて冷却し、mCPBA(113mg、純度77%、506 μ mol;CAS-RN:[937-14-4])を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて抽出した。有機層を疎水性フィルター上で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、アミノ相、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって精製して、62.0mg(収率97%)の標記化合物を得た。

【0522】

LC-MS(方法2): R_t =0.84分;MS(ESIpos): m/z =507[M+H]⁺

【0523】

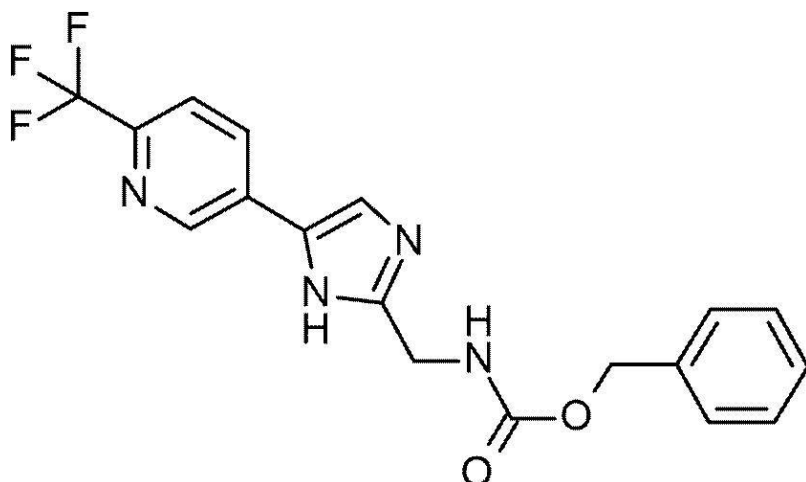
¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ [ppm]:0.904(0.41),1.052(0.52),2.518(3.63),2.522(2.40),3.313(16.00),3.330(10.73),3.390(0.61),4.986(3.13),5.758(0.56),7.830(1.71),7.851(1.94),8.173(2.32),8.193(2.01),8.360(2.02),8.362(2.14)。

【0524】

(中間体56)

ベンジル ({ 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) カルバメート

【化76】



10

【0525】

N - [(ベンジルオキシ) カルボニル] グリシン (1 . 5 0 g 、 7 . 1 7 m m o l) 及び炭酸セシウム (1 . 1 7 g 、 3 . 5 9 m m o l ; C A S - R N : [5 3 4 - 1 7 - 8]) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 3 m L) に溶解し、室温で1時間攪拌した。2 - ブロモ - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] エタン - 1 - オン (1 . 9 2 g 、 7 . 1 7 m m o l) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。その後、キシレン (4 5 m L) 及び酢酸アンモニウム (1 3 . 8 g 、 1 7 9 m m o l ; C A S - R N : [6 3 1 - 6 1 - 8]) を加え、混合物を120℃で19時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。水層を酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、疎水性フィルターを通して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残渣をメチル - t e r t - ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって除去した。濾液をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / エタノール勾配) によって精製して、278 mg (収率11%) の標記化合物を得た。

20

30

【0526】

L C - M S (方法 2) : $R_t = 1.07$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 377$ [$M + H$] $^+$

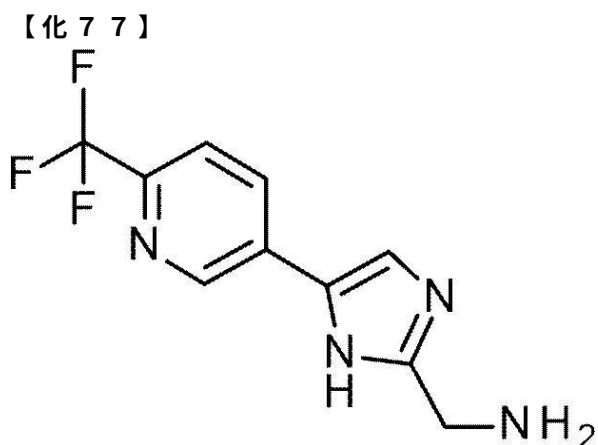
【0527】

(中間体57)

1 - { 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メタンアミン

40

50



10

【0528】

ベンジル（{5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル）カルバメート（（中間体56）、275mg、658μmol）を臭化水素（5.0mL、純度32%、29mmol；CAS-RN：[10035-10-6]）の酢酸溶液と室温で22時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンを加え、混合物を濃縮した。残渣をメチル-tert-ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、メチル-tert-ブチルエーテルを用いて洗浄し、乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、アミノ相、ジクロロメタン／エタノール勾配）によって精製して、98.0mg（収率57%）の標記化合物を得た。

20

【0529】

LC-MS（方法2）：R_t=0.76分；MS（ESIpos）：m/z=243 [M+H]⁺

【0530】

¹H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ [ppm]：1.226（0.44），1.792（0.45），1.884（1.47），1.953（2.27），2.080（9.69），2.332（1.14），2.518（6.94），2.522（4.26），2.711（1.16），2.778（2.12），2.938（3.01），3.161（2.07），3.624（6.36），3.639（7.52），3.654（6.65），3.668（3.80），3.741（2.06），3.931（0.90），4.157（4.95），4.209（0.75），4.224（0.71），4.478（3.46），4.492（3.47），6.997（1.44），7.125（1.48），7.252（1.41），7.872（0.41），7.887（2.24），7.908（3.59），7.928（5.35），7.948（5.75），7.975（2.32），7.995（2.53），8.011（2.32），8.026（1.79），8.031（1.94），8.043（16.00），8.090（0.42），8.128（0.87），8.169（0.54），8.189（0.48），8.364（3.81），8.368（3.86），8.385（4.18），8.388（4.29），8.473（0.63），8.706（2.53），8.848（0.59），8.978（0.77），8.993（1.48），9.008（0.78），9.159（0.50），9.179（5.36），9.184（5.22）。

30

40

【0531】

あるいは、第1のバッチでは、tert-ブチル〔（5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル）メチル〕カルバメート（（中間体74）、707mg、2.56mmol）、5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（839mg、3.07mmol；CAS-RN：[1218790-39-6]）及び炭酸カリウム（1.06g、7.67mmol）を1，4-ジオキサン（15mL）及び水（5mL）中に準備した。1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリド（187mg、256μmol）

50

l ; C A S - R N : [7 2 2 8 7 - 2 6 - 4]) を加えた。混合物をアルゴンでフラッシュし、マイクロ波内 130℃で1時間攪拌した。tert-ブチル [(5 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] カルバメート ((中間体 7 4) 、 6 0 5 m g 、 2 . 1 9 m m o l) 、 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (7 1 8 m g 、 2 . 6 3 m m o l ; C A S - R N : [1 2 1 8 7 9 0 - 3 9 - 6]) 及び炭酸カリウム (9 0 8 m g 、 6 . 5 7 m m o l) の第 2 のバッチを 1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) 及び水 (5 m L) に溶解した。1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) クロリド (1 6 0 m g 、 2 1 9 μ m o l ; C A S - R N : [7 2 2 8 7 - 2 6 - 4]) を加えた。混合物をアルゴンでフラッシュし、マイクロ波内 130℃で1時間攪拌した。2つの反応混合物を合わせ、濃縮し、ジクロロメタンとエタノールとの混合物中で攪拌した。沈殿物を濾過によって除去した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、アミノ相、ジクロロメタン / 酢酸エチル勾配) によって精製して、1340mgのtert-ブチル ({ 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) カルバメートを得た。

10

【 0 5 3 2 】

L C - M S (方法 1) : R_t = 0 . 8 9 分 ; M S (E S I p o s) : m / z = 3 4 3 [M + H]⁺

【 0 5 3 3 】

tert-ブチル ({ 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) カルバメート (1 . 3 3 g 、 3 . 8 9 m m o l) のメタノール (1 6 L) 溶液に、H C l の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (9 . 7 m L 、 4 . 0 M 、 3 8 . 9 m m o l C A S - R N : [7 6 4 7 - 0 1 - 0]) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと攪拌した。沈殿物を濾過によって回収して、946mgの標記化合物を粗生成物塩化水素塩として得、これをさらに精製することなく使用した。

20

【 0 5 3 4 】

(中間体 5 8)

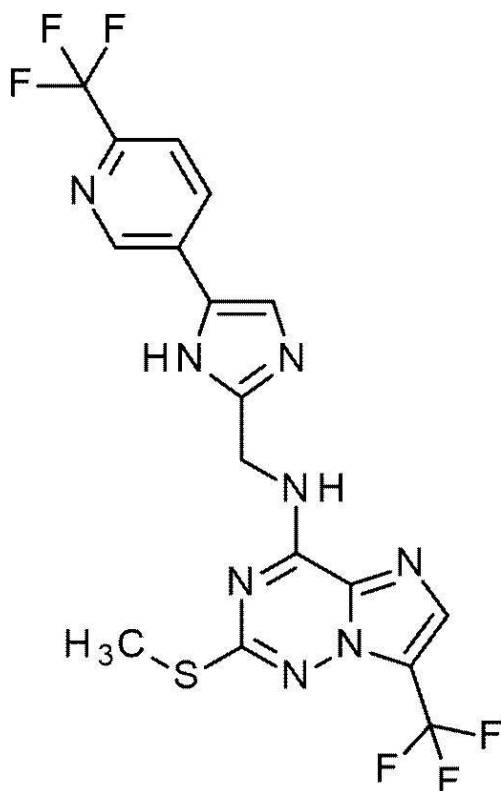
2 - (メチルスルファニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - N - ({ 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } メチル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

30

40

50

【化 7 8】



10

20

【0535】

2, 4-ビス(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン((中間体32)、99.9mg、357 μ mol)及び1-{5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}メタンアミン((中間体57)、95.0mg、392 μ mol)をアセトニトリル(3mL)中に準備した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン(250 μ L、1.4mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物をマイクロ波内150℃で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。沈殿物を濾過によって回収し、水を用いて洗浄し、50℃でメチル-tert-ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、メチル-tert-ブチルエーテルを用いて洗浄し、乾燥させて、64.0mg(収率34%)の標記化合物を得た。

30

【0536】

LC-MS(方法2): R_t = 1.25分; MS(ESI pos): m/z = 475 [M+H]⁺

【0537】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.102(0.32), 2.073(0.62), 2.323(0.34), 2.327(0.48), 2.331(0.35), 2.440(16.00), 2.452(1.21), 2.461(0.34), 2.518(2.28), 2.523(1.45), 2.579(0.23), 2.665(0.40), 2.669(0.56), 2.673(0.38), 4.816(4.71), 5.094(0.25), 5.931(0.19), 7.844(1.26), 7.865(1.39), 7.901(1.92), 7.933(0.17), 8.104(3.00), 8.106(3.13), 8.146(0.20), 8.314(0.89), 8.334(0.80), 9.124(1.66), 9.731(0.23), 12.231(0.22)。

40

【0538】

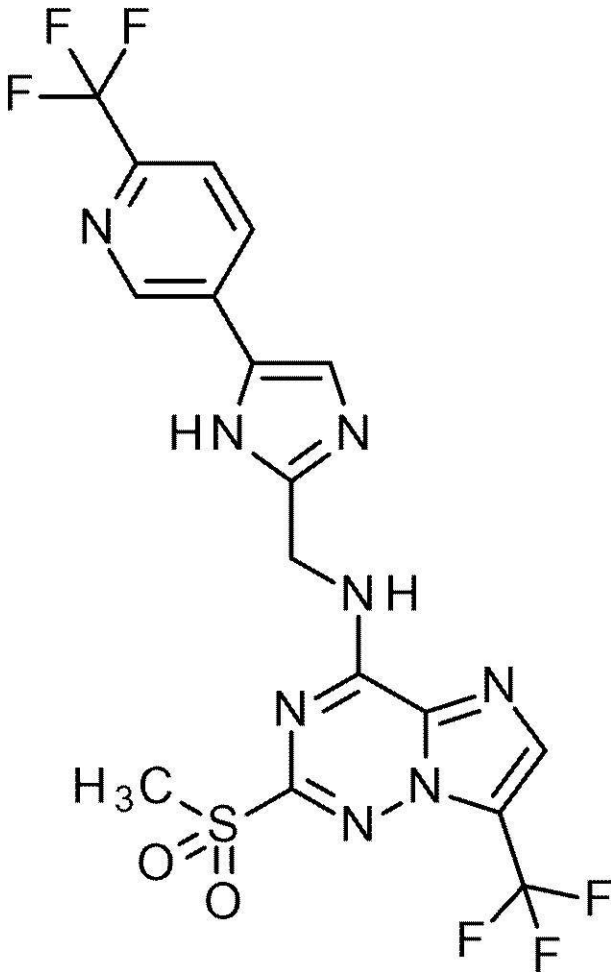
(中間体59)

2-(メタンスルホニル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[6-(トリ

50

フルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1H-イミダゾール-2-イル} メチル) イミ
 ダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【化79】



10

20

30

40

【0539】

2-(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-イル} メチル) イミ
 ダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン ((中間体58)、60.0 mg、126 μmol) をジクロロメタン (2 mL) 中に準備し、2℃に冷却し、mC
 PBA (65.5 mg、純度77%、379 μmol; CAS-RN: [937-14-4]) を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム溶液 (50%、水溶液) で希釈し、室温で1時間攪拌した。層を分離し、水相をジクロロメタンを用いて抽出した。合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム溶液 (50%、水溶液)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄した。有機相を疎水性フィルターを通して濾過し、濃縮して、62.5 mgの標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0540】

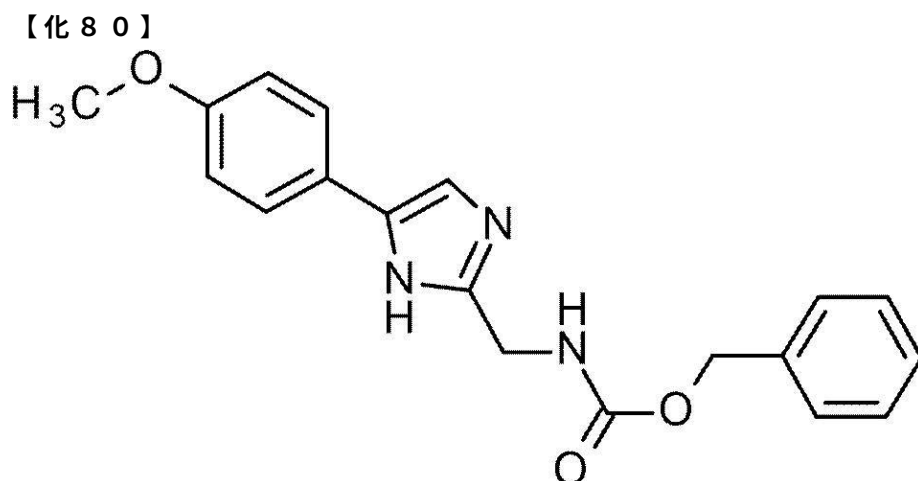
LC-MS (方法2) : $R_t = 1.07$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 507$ [M+H]⁺

【0541】

(中間体60)

ベンジル { [5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] メチル } カルバメート

50



10

【0542】

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]グリシン(1.50g、7.17mmol)及び炭酸セシウム(1.17g、3.59mmol;CAS-RN:[534-17-8])をN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-オン(1.64g、7.17mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。その後、キシレン(45mL)及び酢酸アンモニウム(9.21g、120mmol;CAS-RN:[631-61-8])を加え、混合物を120℃で19時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。水層を酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、疎水性フィルターを通して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残渣をメチル-tert-ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、メチル-tert-ブチルエーテルを用いて洗浄し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって精製して、1.28g(収率48%)の標記化合物を得た。

20

【0543】

LC-MS(方法2):R_t=1.05分;MS(ESIpos):m/z=338[M+H]⁺

30

【0544】

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ [ppm]:2.332(0.22),2.518(0.99),2.523(0.64),2.819(0.31),2.931(0.24),3.307(0.24),3.384(0.19),3.747(16.00),3.764(2.00),3.798(0.23),3.840(0.83),3.848(0.30),4.236(2.90),4.251(3.02),5.028(0.26),5.059(6.02),6.880(2.99),6.903(3.17),6.949(0.50),6.970(0.51),7.092(0.19),7.114(0.31),7.122(0.42),7.270(0.37),7.290(0.36),7.302(0.57),7.312(0.92),7.323(1.06),7.333(0.86),7.343(0.82),7.363(8.48),7.374(5.26),7.543(0.48),7.565(0.47),7.644(2.52),7.665(2.46),7.749(0.47),7.763(0.87),7.777(0.45),8.128(0.16),9.202(0.27),11.851(0.72),12.184(0.18).

40

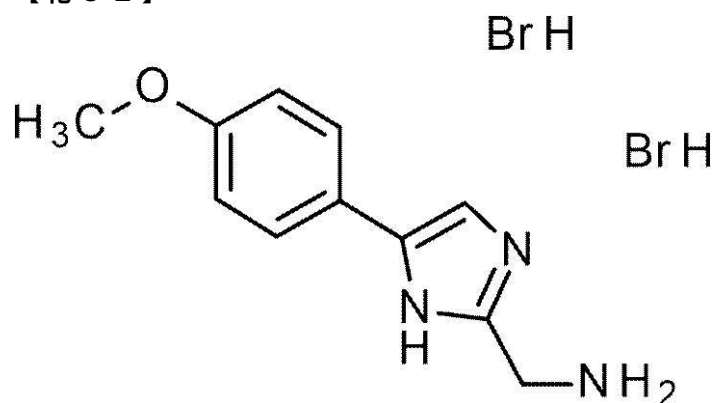
【0545】

(中間体61)

1-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン臭化水素

50

【化 8 1】



10

【0546】

ベンジル { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] メチル } カルバメート ((中間体 60) 、 1.28 g 、 3.79 mmol) を臭化水素 (5.0 mL 、 純度 32 % 、 29 mmol ; CAS - RN : [10035 - 10 - 6]) の酢酸溶液と室温で 23 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンを加え、混合物を濃縮した。残渣をメチル - tert - ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、メチル - tert - ブチルエーテルを用いて洗浄し、減圧下で乾燥させて、1.37 g (収率 93 %) の標記化合物を得た。

20

【0547】

LC - MS (方法 2) : $R_t = 0.68$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 204$ [M + H]⁺

【0548】

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ [ppm] : 1.905 (6.34) , 2.332 (0.74) , 2.518 (4.59) , 2.522 (2.87) , 2.888 (0.96) , 2.933 (1.39) , 3.622 (2.15) , 3.696 (2.20) , 3.745 (2.18) , 3.772 (2.07) , 3.826 (1.92) , 3.838 (3.46) , 3.847 (1.73) , 3.896 (1.02) , 3.983 (0.84) , 4.291 (7.41) , 4.705 (0.39) , 7.070 (9.40) , 7.091 (10.13) , 7.113 (0.74) , 7.707 (1.85) , 7.714 (16.00) , 7.719 (4.92) , 7.731 (4.80) , 7.736 (14.47) , 7.744 (1.63) , 7.851 (0.19) , 7.913 (3.62) , 8.127 (0.44) , 8.133 (0.44) , 8.149 (0.43) , 8.495 (2.55) , 9.202 (0.68) .

30

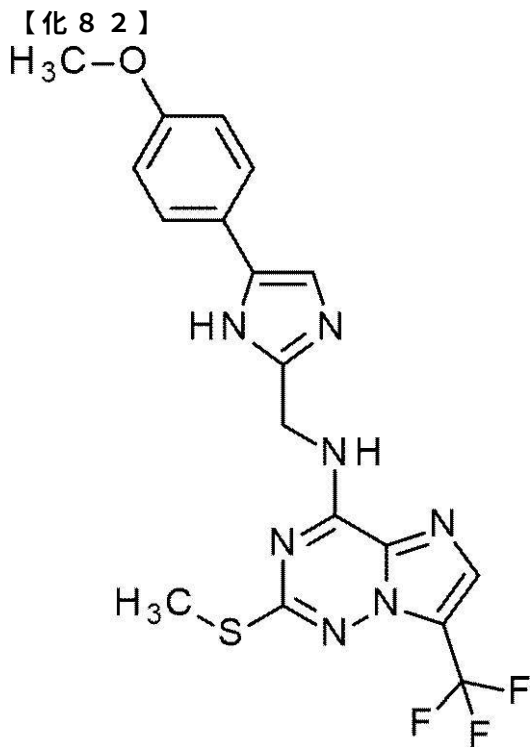
【0549】

(中間体 62)

N - { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] メチル } - 2 - (メチルスルファニル) - 7 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

40

50



10

20

30

40

50

【0550】

2, 4-ビス(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン(中間体32)、454mg、1.62mmol)及び1-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン臭化水素(中間体61)、650mg、1.78mmol)をアセトニトリル(12mL)中に準備した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン(1.1mL、6.5mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物をマイクロ波内150℃で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、疎水性フィルターを通して濾過して粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって精製して、480mg(収率57%)の標記化合物を得た。

【0551】

LC-MS(方法2): $R_t = 1.18$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 436$ [M+H]⁺

【0552】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.782(0.31), 0.801(0.79), 0.814(0.19), 0.820(0.44), 0.883(0.46), 0.901(1.02), 0.920(0.48), 0.991(0.22), 1.009(0.24), 1.035(0.35), 1.053(1.32), 1.071(1.87), 1.088(0.79), 1.159(1.03), 1.525(0.20), 1.544(0.20), 2.065(1.25), 2.079(0.46), 2.091(0.17), 2.336(0.18), 2.418(0.30), 2.438(0.55), 2.451(16.00), 2.461(0.61), 2.518(1.90), 2.522(1.23), 2.660(0.19), 2.917(0.21), 3.349(1.14), 3.363(0.51), 3.367(0.28), 3.381(0.17), 3.705(0.23), 3.732(2.22), 3.745(14.66), 3.756(1.74), 3.784(0.47), 3.798(0.41), 3.822(0.49), 4.764(2.35), 4.777(2.28), 4.940(0.20), 5.378(0.35), 6.881(3.21), 6.903(3.28), 6.947(0.41), 6.969(0.41), 7.1

2.8 (0.33), 7.397 (2.14), 7.401 (2.01), 7.497 (0.61), 7.514 (0.37), 7.535 (0.38), 7.603 (0.48), 7.608 (0.17), 7.625 (0.47), 7.644 (3.19), 7.666 (2.81), 8.063 (0.25), 8.092 (3.42), 8.094 (3.49), 9.663 (0.76), 11.791 (0.85), 12.100 (0.19).

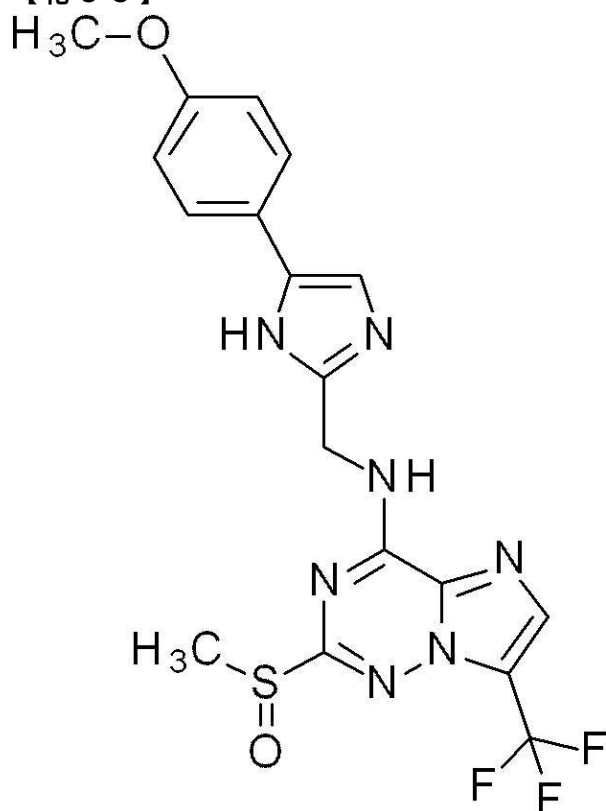
【0553】

(中間体63)

N- {[5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}-2-(メチルスルフィニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

【化83】



20

30

【0554】

N- {[5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}-2-(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (中間体62)、480mg、882μmol) をジクロロメタン (8mL) 中に準備し、2℃に冷却し、mCPBA (457mg、純度77%、2.65mmol; CAS-RN: [937-14-4]) を加え、混合物を室温で22時間攪拌した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム溶液 (50%、水溶液) で希釈し、室温で30分間攪拌した。層を分離し、水相をジクロロメタンを用いて抽出した。合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム溶液 (50%、水溶液)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄した。有機相を疎水性フィルターを通して濾過し、濃縮して、494mgの標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

40

【0555】

LC-MS (方法2): $R_t = 1.01$ 分; MS (ESI neg): $m/z = 450$ [M-H]⁻

【0556】

50

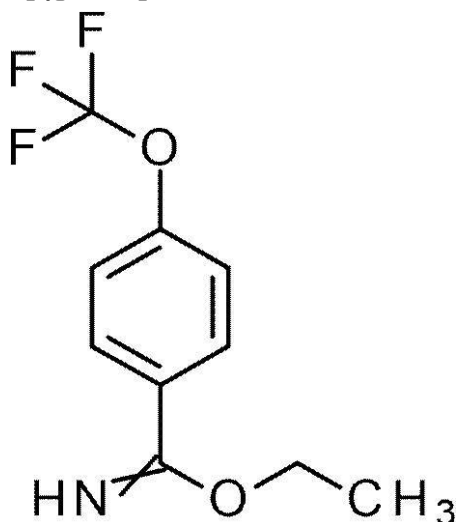
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.231 (0.45), 2.518 (3.20), 2.523 (2.03), 2.673 (0.69), 2.869 (16.00), 2.888 (2.57), 2.895 (0.59), 2.918 (0.49), 3.164 (0.63), 3.646 (0.54), 3.730 (1.06), 3.744 (15.91), 3.797 (0.45), 3.811 (0.41), 3.863 (0.55), 4.819 (3.39), 4.824 (3.70), 4.862 (0.66), 6.882 (1.68), 6.903 (1.89), 7.408 (1.25), 7.641 (1.63), 7.662 (1.42), 8.271 (3.18), 11.824 (0.59).

【0557】

(中間体64)

エチル 4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-カルボキシイミデート

【化84】



【0558】

第1のバッチ

4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル (780 μL 、5.3 mmol; CAS-RN: [332-25-2]) をエタノール (5 mL) 中に準備し、氷浴を用いて冷却し、塩化アセチル (2.7 mL、37 mmol; CAS-RN: [75-36-5]) を滴下し、混合物を室温で一晩、及び 50 $^{\circ}\text{C}$ で2日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン及びトリエチルアミンを加え、混合物を再び濃縮した。

【0559】

第2のバッチ

4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル (780 μL 、5.3 mmol; CAS-RN: [332-25-2]) をエタノール (4.6 mL) 中に準備し、氷浴を用いて冷却し、塩化アセチル (2.7 mL、37 mmol; CAS-RN: [75-36-5]) を滴下し、混合物を 50 $^{\circ}\text{C}$ で29時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン及びトリエチルアミンを加え、混合物を再び濃縮した。

【0560】

第1及び第2のバッチを合わせ、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/酢酸エチル勾配) によって精製して、1.75 g (収率70%) の標記化合物を得た。

【0561】

LC-MS (方法1): R_t = 0.81分; MS (ESI pos): m/z = 234 [$M+H$] $^{+}$

【0562】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.297 (7.1

10

20

30

40

50

2), 1.305 (1.43), 1.314 (16.00), 1.323 (2.97), 1.332 (7.27), 1.340 (1.32), 2.518 (0.89), 2.522 (0.58), 4.074 (0.95), 4.091 (0.96), 4.218 (2.01), 4.235 (6.40), 4.253 (6.21), 4.270 (1.88), 7.396 (0.51), 7.399 (0.58), 7.419 (0.63), 7.421 (0.59), 7.428 (0.41), 7.435 (2.70), 7.438 (2.98), 7.455 (2.11), 7.457 (3.38), 7.460 (2.99), 7.932 (0.74), 7.939 (7.34), 7.944 (1.98), 7.956 (2.01), 7.961 (6.42), 7.969 (0.65), 8.028 (1.21), 8.050 (1.18), 9.057 (3.85).

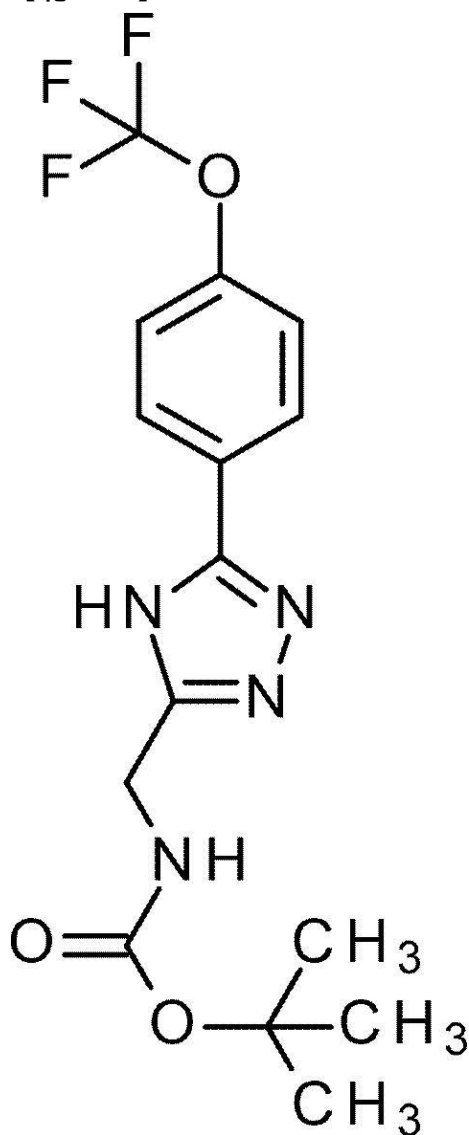
10

【0563】

(中間体65)

tert-ブチル(5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチルカルバメート

【化85】



20

30

40

【0564】

エチル4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-カルボキシイミデート((中間体64)、750mg、純度87%、2.80mmol)をアセトニトリル(15mL)に溶解した。tert-ブチル(2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)カルバメート(529mg、2.80mmol; CAS-RN: [6926-09-6])を加え、混合物

50

を 50℃で一晩、105℃で32時間、及び室温で週末にわたって攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、アセトニトリルを用いて洗浄して、546mg（収率54%）の標記化合物を得た。

【0565】

LC-MS（方法1）： $R_t = 1.17$ 分；MS（ESI neg）： $m/z = 357$ [M-H]⁻

【0566】

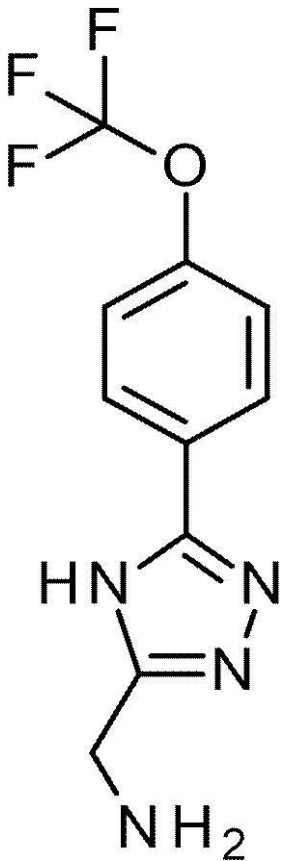
¹H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ [ppm]：1.287（0.41），1.397（16.00），2.518（1.25），2.522（0.83），4.260（1.23），4.275（1.18），7.457（1.23），7.478（1.22），8.065（0.49），8.072（4.47），8.077（1.29），8.089（1.25），8.094（4.02），8.101（0.43）。

【0567】

（中間体66）

1- {5- [4-（トリフルオロメトキシ）フェニル] -4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル} メタンアミン

【化86】



【0568】

tert-ブチル（{5- [4-（トリフルオロメトキシ）フェニル] -4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル）カルバメート（（中間体65）、483mg、1.35mmol）をメタノール（5.5mL）に溶解した。HClのジオキサン（3.4mL、13mmol、4M；CAS-RN：[7647-01-0]）溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。ジクロロメタン及びトリエチルアミン（1mL）を加え、混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、アミノ相、ジクロロメタン／エタノール勾配）によって精製して、328mg（収率78%）の標記化合物を得た。

【0569】

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.70$ 分 ; MS (ESI neg) : $m/z = 257$ [M-H]⁻

【0570】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.883 (0.78), 0.901 (1.67), 0.920 (0.86), 1.013 (0.62), 1.022 (0.64), 1.032 (1.18), 1.035 (1.01), 1.040 (0.58), 1.052 (1.83), 1.058 (0.48), 1.070 (0.82), 1.171 (0.52), 1.227 (1.53), 1.798 (1.01), 1.808 (0.46), 1.826 (0.42), 1.930 (1.19), 2.064 (1.85), 2.244 (1.17), 2.419 (0.41), 2.437 (0.44), 2.518 (6.55), 2.523 (4.62), 3.349 (2.10), 3.367 (1.93), 3.386 (2.16), 3.411 (1.45), 3.428 (1.68), 3.446 (1.59), 3.464 (0.96), 4.284 (0.44), 4.298 (0.44), 4.382 (0.55), 4.451 (1.27), 7.386 (0.52), 7.406 (0.64), 7.437 (12.52), 7.457 (13.77), 8.080 (16.00), 8.090 (3.90), 8.101 (14.96), 8.131 (1.19), 8.179 (0.40).

10

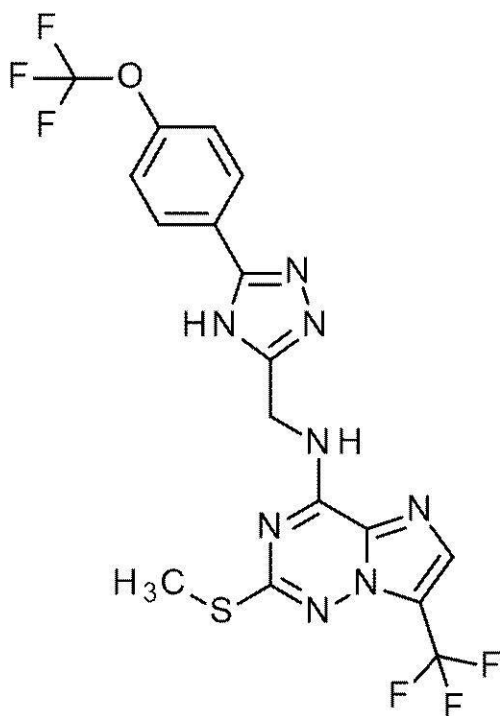
【0571】

(中間体67)

2-(メチルスルファニル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル} メチル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

20

【化87】



30

40

【0572】

2,4-ビス(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン((中間体32)、150mg、535 μ mol)及び1-{5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メタンアミン((中間体66)、166mg、642 μ mol)をアセトニトリル(10mL)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(370 μ L、2.1mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物をマイクロ波内180℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。残渣をカラムクロ

50

マトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル勾配）によって精製した。得られた沈殿物を濾過によって回収して、104mg（収率39%）の標記化合物を得た。

【0573】

LC-MS（方法1）： $R_t = 1.37$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 491$ [M+H]⁺

【0574】

¹H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ [ppm]：0.840（0.41），0.852（0.57），0.857（1.13），1.237（0.92），2.318（0.48），2.419（16.00），2.518（14.05），2.523（10.18），2.678（0.64），4.865（2.66），5.759（0.58），7.456（1.79），7.476（1.93），8.066（0.81），8.073（7.35），8.078（2.61），8.089（2.18），8.095（6.92），8.102（1.00），8.117（4.38），9.808（0.65）。

10

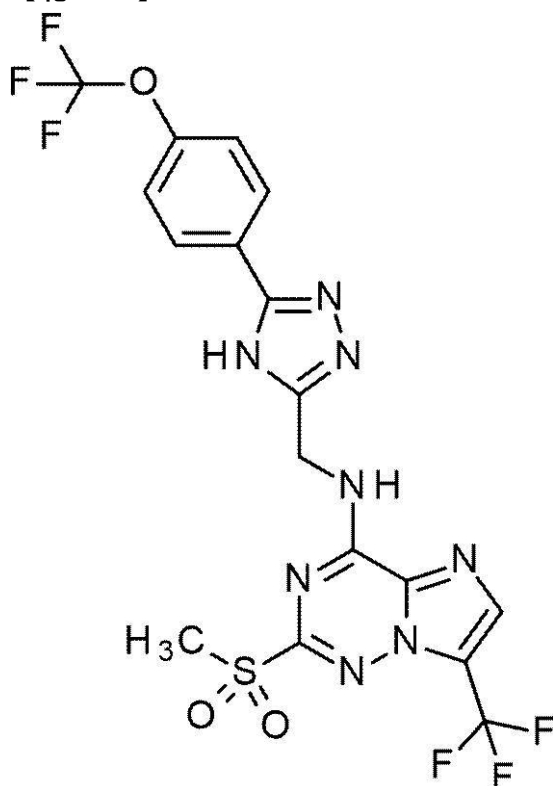
【0575】

（中間体68）

2-（メタンスルホニル）-N-（{5-[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル）-7-（トリフルオロメチル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

20

【化88】



30

40

【0576】

2-（メチルスルファニル）-N-（{5-[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル）-7-（トリフルオロメチル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（（中間体67）、102mg、208μmol）をジクロロメタン（5mL）中に準備し、水浴を用いて冷却し、mCPBA（186mg、純度77%、832μmol；CAS-RN：[937-14-4]）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて抽出した。有機層を疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸

50

エチル勾配)によって精製して、94.0mg(収率87%)の標記化合物を得た。

【0577】

LC-MS(方法2): $R_t = 0.89$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 523$ [$M+H$]⁺

【0578】

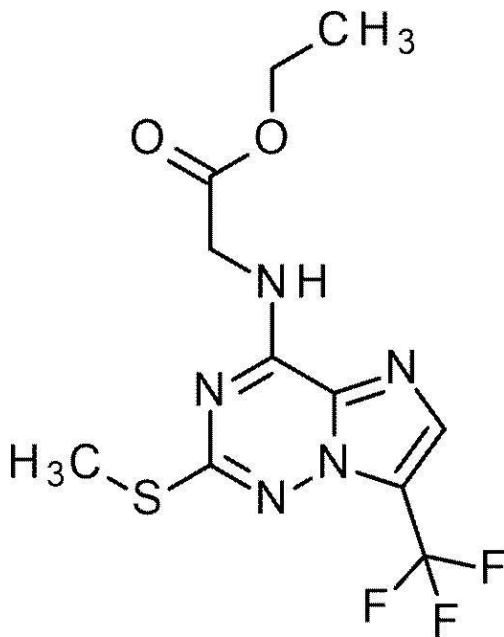
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154(1.08), 1.172(2.36), 1.190(1.24), 1.987(4.66), 2.518(1.54), 2.522(1.01), 3.316(2.22), 3.330(16.00), 3.345(0.43), 4.017(0.99), 4.034(0.98), 5.758(1.50), 8.071(1.35), 8.093(1.22), 8.368(0.64).

【0579】

(中間体69)

エチルN-[2-(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]グリシネート

【化89】



【0580】

2,4-ビス(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン((中間体32)、2.00g、7.14mmol)をアセトニトリル(40mL)に溶解した。エチルグリシネート塩化水素(1/1)(1.49g、10.7mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.0mL、29mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を70℃で5日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水で希釈した。沈殿物を濾過によって回収し、減圧下60℃で乾燥させて、2.11g(収率87%)の標記化合物を得た。

【0581】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.26$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 336$ [$M+H$]⁺

【0582】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.183(4.82), 1.189(0.46), 1.201(10.88), 1.218(4.91), 2.459(16.00), 2.468(0.48), 2.482(1.01), 2.518(1.41), 2.523(1.04), 4.117(1.32), 4.135(4.13), 4.152(4.04), 4.170(1.22), 4.209(2.92)

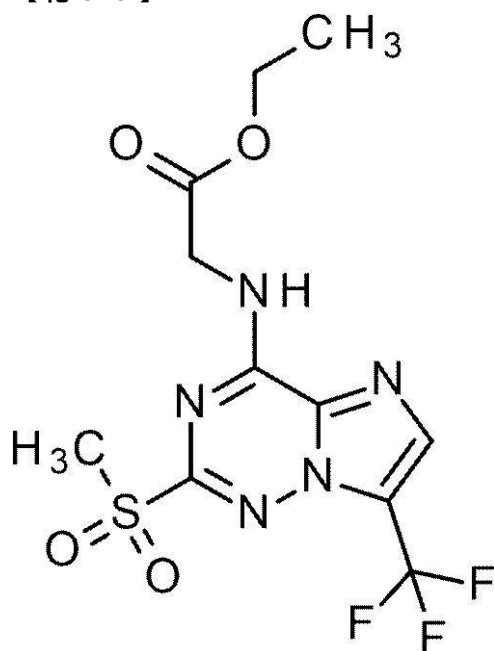
, 4. 223 (2. 92), 8. 110 (2. 36), 8. 112 (2. 43), 9. 604 (0. 46), 9. 620 (0. 95), 9. 634 (0. 44).

【0583】

(中間体70)

エチル N- [2- (メタンスルホニル) -7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] グリシネート

【化90】



10

20

【0584】

エチル N- [2- (メチルスルファニル) -7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] グリシネート ((中間体69)、2. 11 g、6. 29 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、氷浴を用いて冷却し、3-クロロベンゼン-1-カルボペルオキシ酸 (2. 82 g、純度77%、12. 6 mmol; CAS-RN: [937-14-4]) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えることによって、反応混合物を塩基性 pH に調整した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液及びブラインを用いて洗浄し、疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮して、2. 08 g (収率90%) の標記化合物を得た。

30

【0585】

LC-MS (方法1): $R_t = 0. 97$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 368$ [M+H]⁺

【0586】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1. 184 (0. 30), 1. 189 (1. 77), 1. 201 (0. 26), 1. 207 (3. 93), 1. 225 (1. 76), 2. 518 (0. 60), 2. 523 (0. 42), 2. 879 (0. 31), 3. 331 (16. 00), 3. 347 (7. 13), 3. 380 (0. 42), 4. 127 (0. 47), 4. 144 (1. 47), 4. 162 (1. 47), 4. 180 (0. 44), 4. 343 (1. 49), 5. 758 (0. 31), 8. 366 (0. 88), 8. 369 (0. 93), 10. 257 (0. 25).

40

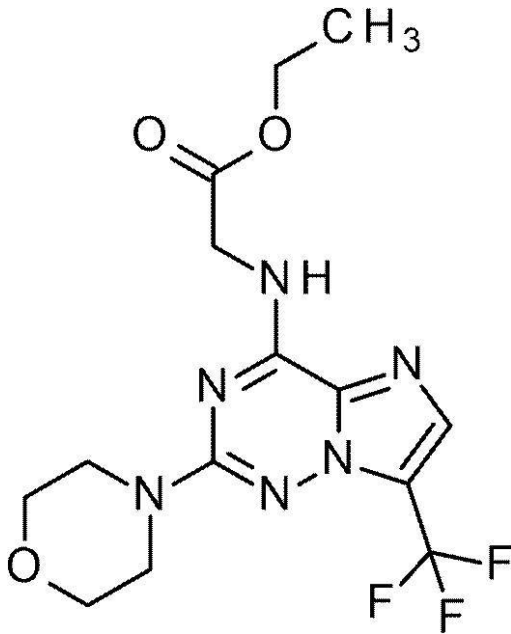
【0587】

(中間体71)

エチル N- [2- (モルホリン-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] グリシネート

50

【化 9 1】



10

【0588】

エチル N-[2-(メタンスルホニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]グリシネート (中間体 70)、2.08 g、5.66 mmol をアセトニトリル (40 mL) に溶解した。モルホリン (1.5 mL、17 mmol; CAS-RN: [110-91-8]) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.0 mL、17 mmol; CAS-RN: [7087-68-5]) を加え、混合物を 70℃ で 7 日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル勾配) によって精製して、450 mg (収率 21%) の標記化合物を得た。

20

【0589】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.19$ 分; MS (ESI neg): $m/z = 373$ [M-H]⁻

30

【0590】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.163 (7.21), 1.180 (16.00), 1.194 (0.95), 1.198 (7.26), 2.518 (2.66), 2.523 (1.93), 3.504 (3.12), 3.514 (5.18), 3.528 (4.63), 3.638 (4.65), 3.651 (5.48), 3.662 (3.34), 4.097 (2.08), 4.114 (6.76), 4.132 (6.70), 4.148 (5.00), 4.162 (4.49), 7.938 (3.97), 7.940 (4.10), 9.276 (0.76), 9.290 (1.65), 9.305 (0.77).

40

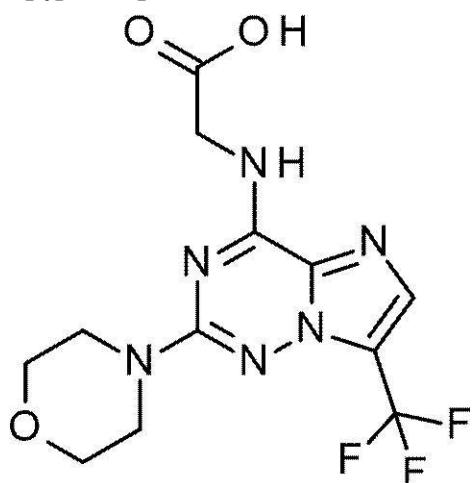
【0591】

(中間体 72)

N-[2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]グリシン

50

【化 9 2】



10

【0 5 9 2】

エチル N-〔2-（モルホリン-4-イル）-7-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-イル〕グリシネート（（中間体 7 1）、450 mg、1.20 mmol）をテトラヒドロフラン（25 mL）及びエタノール（10 mL）に溶解した。水酸化リチウム水溶液（3.0 mL、1.0 M、3.0 mmol；CAS-RN：〔1310-65-2〕）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水で希釈した。クエン酸溶液（50%、水溶液）を用いて、水相をわずかに酸性の pH に調整した。得られた沈殿物を濾別し、水を用いて洗浄し、固体を乾燥させて、381 mg（収率 90%）の標記化合物を得た。

20

【0 5 9 3】

LC-MS（方法 1）： $R_t = 0.99$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 347$ [M+H]⁺

【0 5 9 4】

¹H-NMR（500 MHz，DMSO-d₆） δ [ppm]：1.232（0.44），2.365（1.56），2.369（0.70），2.515（7.16），2.518（7.04），2.522（5.54），3.521（9.69），3.530（15.21），3.540（13.44），3.644（13.74），3.655（16.00），3.664（10.34），4.070（11.53），4.082（11.51），7.927（11.79），9.058（1.63），9.069（2.98），9.080（1.57）。

30

【0 5 9 5】

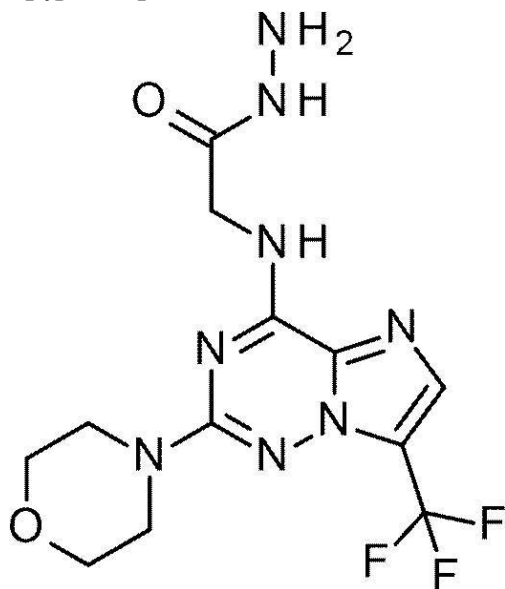
（中間体 7 3）

2-〔〔2-（モルホリン-4-イル）-7-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-イル〕アミノ〕アセトヒドラジド

40

50

【化 9 3】



10

【0596】

N-[2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル][1,2,4]トリアジン-4-イル]グリシン(中間体72)、380mg、1.10mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解した。ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(356mg、2.19mmol; CAS-RN: [530-62-1])を加え、混合物を還流しながら6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ヒドラジンのテトラヒドロフラン(5.5mL、1.0M、5.5mmol; CAS-RN: [302-01-2])溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層をブラインを用いて洗浄し、疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメチル-tert-ブチルエーテル中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、メチル-tert-ブチルエーテルを用いて洗浄し、乾燥させて、330mg(収率79%)の標記化合物を得た。

20

【0597】

LC-MS(方法1): $R_t = 0.90$ 分; MS(ESI neg): $m/z = 359$ [M-H]⁻

30

【0598】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154(0.80), 1.173(1.59), 1.190(0.84), 1.758(0.40), 1.988(3.18), 2.337(0.76), 2.518(10.46), 2.523(7.42), 3.516(8.95), 3.527(15.32), 3.540(13.47), 3.599(0.55), 3.643(13.36), 3.656(16.00), 3.667(9.74), 3.996(9.49), 4.010(9.36), 4.035(0.87), 4.222(5.55), 4.373(0.78), 4.388(0.76), 4.496(1.16), 7.906(11.75), 8.631(0.55), 8.948(1.85), 8.963(3.75), 8.977(1.80), 9.167(4.32)。

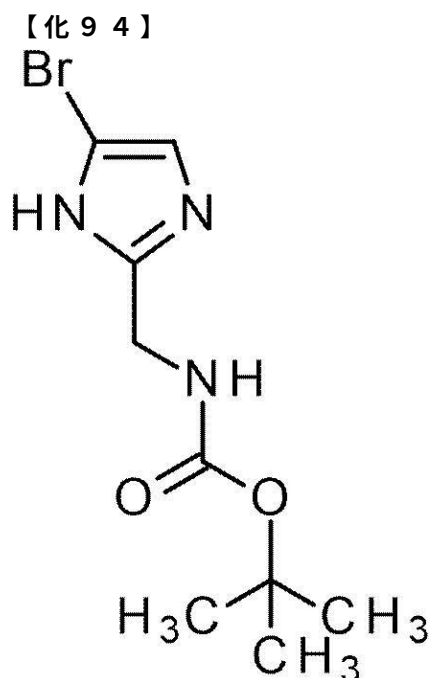
40

【0599】

(中間体74)

tert-ブチル[(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]カルバメート

50



10

【0600】

tert-ブチル〔(1H-イミダゾール-2-イル)メチル〕カルバメート(654 mg、3.32 mmol; CAS-RN: [203664-05-5])をN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)中に準備し、-50℃に冷却し、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(590 mg、3.32 mmol; CAS-RN: [128-08-5])を加え、混合物を室温まで温めた。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(1. シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配; 2. シリカゲルアミノ相、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって2回精製して、313 mg(収率34%)の標記化合物を得た。

20

【0601】

LC-MS(方法1): Rt=0.78分; MS(ESIpos): m/z=276 [M+H]⁺

30

【0602】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.323(0.41), 1.363(0.92), 1.384(16.00), 2.518(0.90), 2.523(0.71), 2.563(0.78), 2.728(0.40), 2.889(0.47), 4.077(2.12), 4.091(2.05), 4.248(0.16), 5.758(0.19), 7.019(0.20), 7.022(0.20), 7.112(2.09), 7.116(2.09), 7.259(0.32), 7.273(0.56), 7.287(0.30), 12.127(0.39).

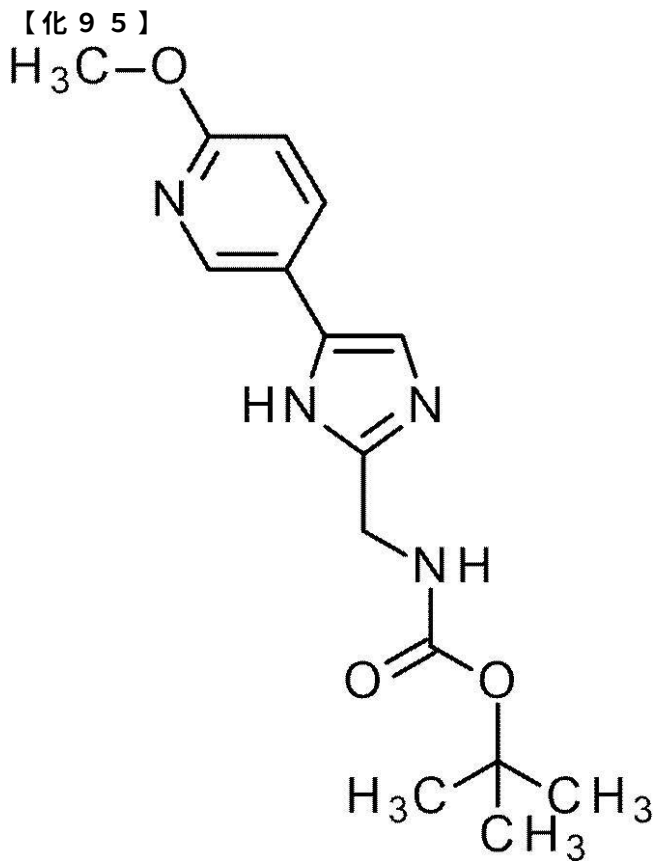
【0603】

(中間体75)

40

tert-ブチル{[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}カルバメート

50



10

20

30

40

50

【0604】

tert-ブチル [(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]カルバメート (中間体74)、50.0mg、181μmol)、(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (22.2mg、145μmol; CAS-RN: [163105-89-3]) 及び炭酸カリウム (62.6mg、435μmol) の第1のバッチを1,4-ジオキサン (3mL) 及び水 (1mL) に溶解した。1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド (6.6mg、9μmol; CAS-RN: [72287-26-4]) を加えた。混合物をアルゴンでフラッシュし、80℃で一晩攪拌した。tert-ブチル [(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]カルバメート (中間体74)、101mg、366μmol)、(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (67.1mg、439μmol; CAS-RN: [163105-89-3]) 及び炭酸カリウム (153mg、1.10mmol) の第2のバッチを1,4-ジオキサン (6.1mL) 及び水 (2mL) に溶解した。1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド (13.4mg、18.3μmol; CAS-RN: [72287-26-4]) を加えた。混合物をアルゴンでフラッシュし、80℃で3時間攪拌した。2つの反応混合物を合わせ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲルNH₂、ジクロロメタン/酢酸エチル勾配) によって精製して、116mgの標記化合物を得た。

【0605】

LC-MS (方法2): Rt=0.93分; MS (ESI pos): m/z=305 [M+H]⁺

【0606】

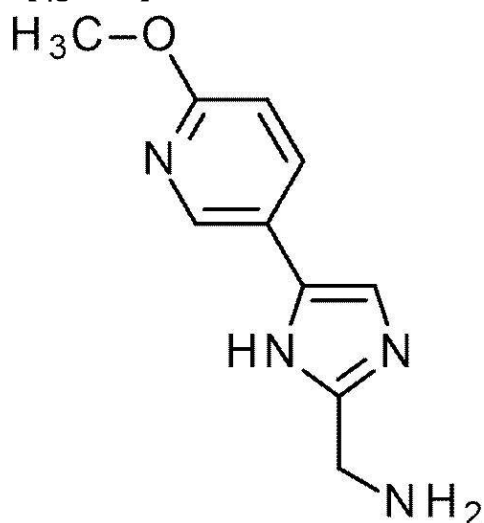
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.066 (0.97), 1.154 (0.42), 1.172 (0.89), 1.190 (0.45), 1.233 (0.41), 1.385 (11.05), 1.399 (16.00), 1.987 (1.44), 2.336 (0.21), 2.518 (3.43), 2.522 (2.24), 2.660 (0.22), 3.842 (15.36), 3.857 (0.91)

), 4.017 (0.31), 4.035 (0.32), 4.077 (0.89), 4.091 (0.88), 4.114 (0.67), 4.128 (0.70), 4.157 (1.97), 4.171 (2.02), 4.209 (0.18), 4.214 (0.18), 6.780 (1.93), 6.801 (1.86), 6.855 (0.16), 6.875 (0.17), 6.976 (0.16), 7.114 (1.05), 7.190 (0.20), 7.208 (0.28), 7.274 (0.58), 7.289 (0.74), 7.302 (0.35), 7.461 (2.04), 7.466 (2.00), 7.480 (0.16), 7.552 (0.22), 7.987 (1.49), 7.993 (1.38), 8.009 (1.34), 8.014 (1.38), 8.515 (1.73), 8.519 (1.73), 11.870 (0.62), 12.132 (0.17).
【0607】

10

(中間体76)

1-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン
【化96】



20

【0608】

30

tert-ブチル{[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}カルバメート((中間体75)、110mg、361 μ mol)に、HClの1,4-ジオキサン(1.8mL、4.0M、7.2mmol CAS-RN: [7647-01-0])溶液を加えた。1,4-ジオキサン(5.0mL)を加え、混合物を室温で90分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって精製して、44mg(収率59%)の標記化合物を得た。

【0609】

LC-MS(方法2): Rt=0.62分; MS(ESIpos): m/z=205 [M+H]⁺

40

【0610】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.052 (0.17), 1.231 (0.77), 1.840 (2.05), 2.332 (0.50), 2.336 (0.25), 2.518 (2.76), 2.523 (1.97), 2.678 (0.24), 3.333 (2.17), 3.428 (0.34), 3.445 (0.25), 3.461 (0.21), 3.641 (3.62), 3.657 (0.17), 3.679 (3.27), 3.727 (16.00), 3.860 (0.33), 5.760 (0.88), 6.782 (1.89), 6.804 (1.99), 6.867 (0.23), 7.101 (1.90), 7.430 (0.59), 7.978 (1.70),

50

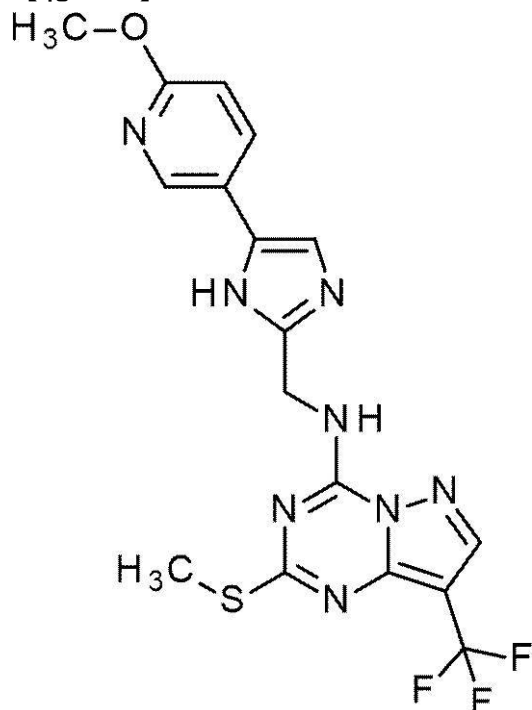
7.984 (1.83), 8.000 (1.66), 8.006 (1.75), 8.505 (2.23), 8.509 (2.35).

【0611】

(中間体77)

N- { [5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル} -2-(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

【化97】



10

20

【0612】

2,4-ビス(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン ((中間体42)、69.2mg、247 μmol) 及び1-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタンアミン ((中間体76)、42.0mg、206 μmol) をアセトニトリル (2mL) に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (110 μL、620 μmol; CAS-RN: [7087-68-5]) を加え、混合物を60℃で1時間、及び50℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配) によって精製して、54mg (収率50%) の標記化合物を得た。

30

【0613】

LC-MS (方法2): Rt=1.16分; MS (ESIpos): m/z=437 [M+H]⁺

40

【0614】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.035 (1.34), 1.053 (2.72), 1.070 (1.22), 1.232 (0.64), 2.318 (0.55), 2.337 (0.52), 2.464 (4.56), 2.474 (16.00), 2.518 (6.97), 2.523 (5.36), 2.660 (0.56), 2.679 (0.55), 3.422 (0.43), 3.435 (0.44), 3.845 (15.64), 4.355 (0.43), 4.739 (0.99), 4.791 (3.81), 5.759 (14.97), 6.791 (1.60), 6.812 (1.72), 7.526 (1.83), 7.530 (1.82), 7.993 (1.18), 8.000 (1.25), 8.015 (1.11), 8.021 (1.19), 8.

50

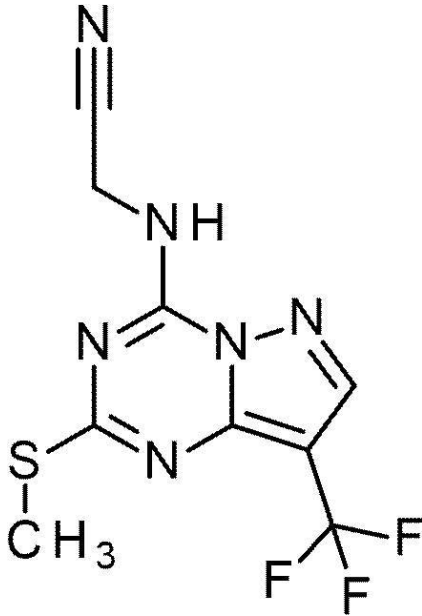
4.89 (0.80), 8.502 (3.44), 8.523 (1.71), 8.528 (1.70), 9.651 (0.51), 11.953 (0.75).

【0615】

(中間体78)

{[2-(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ}アセトニトリル

【化98】



10

20

【0616】

2,4-ビス(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン(中間体42)、1.93g、6.89mmol)をアセトニトリル(50mL)中に準備した。アミノアセトニトリル塩化水素(956mg、10.3mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.8mL、28mmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を70℃で24時間攪拌した。アミノアセトニトリル塩化水素(637mg、6.8mmol)を加え、混合物を70℃で3時間、及び80℃で18時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/酢酸エチル勾配)によって精製した。生成物をペンタン中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、1.30g(収率60%)の標記化合物を得た。

30

【0617】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.12$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 289$ [M+H]⁺

【0618】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.102 (0.48), 1.349 (0.79), 1.366 (0.84), 2.518 (1.47), 2.523 (1.00), 2.547 (0.43), 2.567 (16.00), 4.564 (6.50), 8.437 (0.58), 8.527 (3.56), 9.819 (0.53).

40

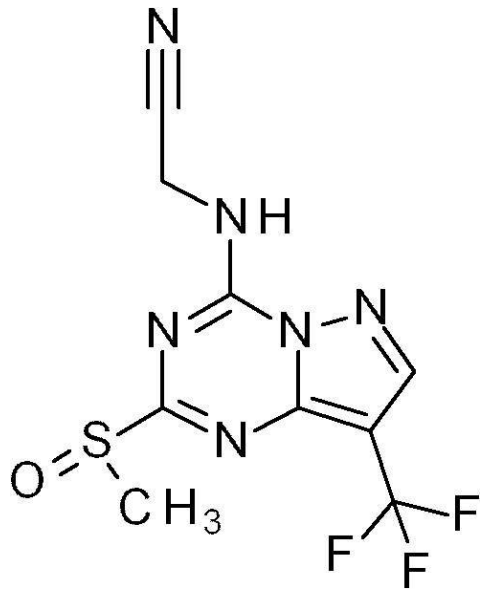
【0619】

(中間体79)

{[2-(メチルスルフィニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ}アセトニトリル

50

【化 9 9】



10

【0620】

{ [2-(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} アセトニトリル ((中間体78)、4.01 g、13.9 mmol) をジクロロメタン (100 mL) 中に準備し、氷浴を用いて冷却し、3-クロロベンゼン-1-カルボペルオキシ酸 (4.68 g、純度77%、20.9 mmol; CAS-RN: [937-14-4]) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、ジクロロメタンを用いて洗浄した。固体を乾燥させ、重炭酸ナトリウム水溶液中で攪拌した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、1.91 g (収率43%) の標記化合物を得た。

20

【0621】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.74 分; MS (ESI pos) : m/z = 305 [M+H]⁺

【0622】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.518 (0.96), 2.523 (0.67), 2.961 (16.00), 3.420 (0.64), 4.600 (0.40), 4.644 (3.43), 4.653 (3.34), 4.697 (0.44), 8.750 (3.35), 10.300 (0.74) .

30

【0623】

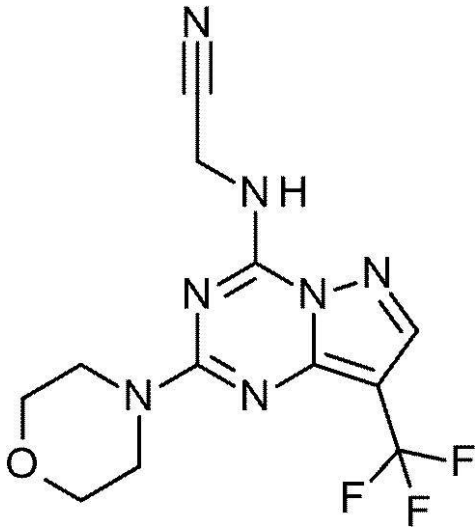
(中間体80)

{ [2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} アセトニトリル

40

50

【化 100】



10

【0624】

{ [2-(メタンスルフィニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ } アセトニトリル ((中間体 79)、1.90 g、6.24 mmol) 及びモルホリン (1.6 mL、19 mmol; CAS-RN: [110-91-8]) をアセトニトリル (75 mL) 中に準備した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.3 mL、19 mmol; CAS-RN: [7087-68-5]) を加え、混合物を 70 °C で一晩攪拌した。反応混合物を水に注いだ。沈殿物を濾過によって回収し、水を用いて洗浄し、乾燥させて、1.89 g (収率 92%) の標記化合物を得た。

20

【0625】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.07$ 分; MS (ESI neg) : $m/z = 326$ [M-H]⁻

【0626】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.073 (4.21), 2.332 (0.70), 2.518 (3.63), 2.522 (2.49), 2.673 (0.71), 3.655 (4.78), 3.666 (8.17), 3.679 (6.81), 3.803 (2.80), 4.521 (16.00), 8.262 (9.35), 9.354 (1.01) .

30

【0627】

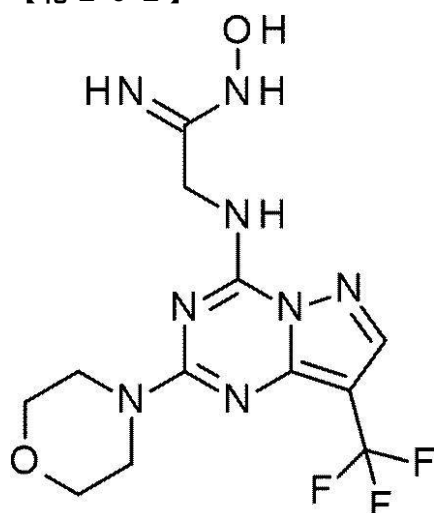
(中間体 81)

N-ヒドロキシ { [2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ } エタンイミドアミド

40

50

【化 1 0 1】



10

【0 6 2 8】

{ [2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} アセトニトリル ((中間体 80)、1.89 g、5.78 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解した。ヒドロキシルアミン塩化水素 (1.81 g、26.0 mmol) 及びトリエチルアミン (3.6 mL、26 mmol; CAS-RN: [121-44-8]) を加え、混合物を室温で72時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、メタノールを用いて洗浄し、乾燥させて、1.94 g (収率91%) の標記化合物を得た。

20

【0 6 2 9】

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.80$ 分; MS (ESI neg) : $m/z = 359$ [M-H]⁻

【0 6 3 0】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.331 (0.67), 2.518 (4.09), 2.523 (2.78), 2.673 (0.67), 3.632 (4.35), 3.642 (7.80), 3.655 (6.70), 3.706 (0.42), 3.750 (5.09), 4.063 (3.75), 4.070 (3.70), 5.475 (6.09), 8.205 (8.75), 8.668 (1.51), 9.144 (16.00) .

30

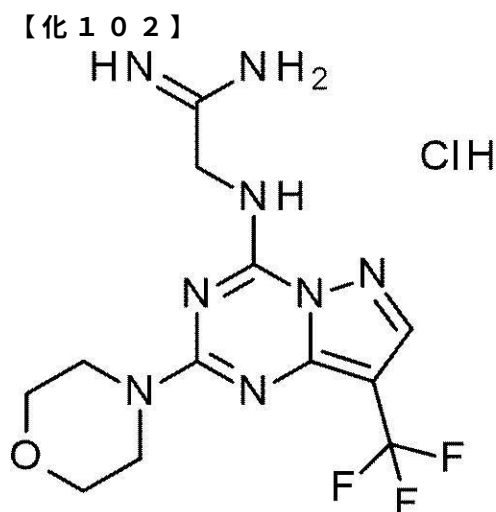
【0 6 3 1】

(中間体 82)

{ [2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} エタンイミドアミド塩化水素

40

50



10

【0632】

N-ヒドロキシ { [2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1,5-a] [1,3,5] トリアジン-4-イル] アミノ } エタンイミドアミド (中間体 81)、264 mg、733 μmol を 10 mL のエタノール/水 (1:1) の混合物中に準備した。鉄 (246 mg、4.40 mmol; CAS-RN: [7439-89-6]) を加え、混合物を 100°C に加熱した。1 N HCl の 3 mL のエタノール/水 (1:1) 溶液を滴下し、混合物を 100°C で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト上で熱濾過し、エタノールを用いて洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をエタノールで希釈し、数回濃縮し、乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC [Waters Autopurification system; カラム: Waters XBridge C18 100*30 mm*5 μm ; 溶離液 A: 水 (0.1% TFA (99%))、溶離液 B: アセトニトリル; 勾配: 0.0~0.5 分 14% B (25~70 mL/分)、0.51~5.5 分 14~34% B; 流量 70 mL/分; 検出器: DAD スキャン 210~400 nm] によって精製して、112 mg (収率 39%) の標記化合物を得た。

20

【0633】

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.77$ 分; MS (ESI neg): $m/z = 343$ [M-H]⁻

30

【0634】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.232 (0.67), 2.075 (1.36), 2.332 (2.81), 2.336 (1.20), 2.518 (16.00), 2.523 (11.27), 2.673 (2.82), 2.678 (1.24), 3.651 (13.08), 3.678 (5.48), 3.728 (13.39), 3.741 (13.95), 3.751 (9.46), 4.395 (7.41), 4.410 (6.68), 6.964 (2.00), 7.091 (2.31), 7.219 (2.01), 8.208 (3.24), 8.265 (12.16), 8.803 (7.71), 8.938 (7.68), 9.023 (1.72), 9.037 (3.67), 9.052 (1.66)。

40

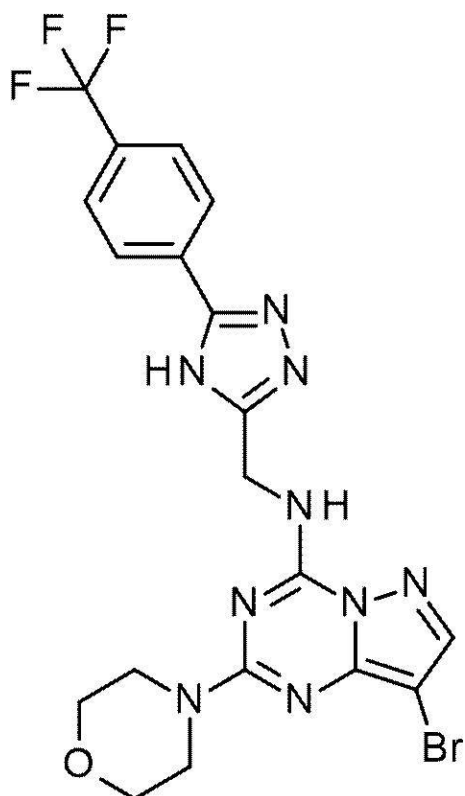
【0635】

(実施例 1)

8-ブromo-2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル} メチル)ピラゾロ [1,5-a] [1,3,5] トリアジン-4-アミン

50

【化 1 0 3】



10

20

【0 6 3 6】

2- { [8-ブromo-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} アセトヒドラジド ((中間体 11)、80.0 mg、216 μmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-カルボキシイミドアミド塩化水素 (1/1) (58.1 mg、259 μmol) 及びナトリウムエチレート (29.3 mg、431 μmol ; CAS-RN: [141-52-6]) を N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) に溶解した。混合物をマイクロ波内 180 °C で 45 分間

30

【0 6 3 7】

LC-MS (方法 2) : $R_t = 0.91$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 526$ [M+H]⁺

【0 6 3 8】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.232 (0.62), 1.249 (0.43), 2.337 (1.11), 2.518 (13.96), 2.523 (9.58), 2.679 (1.11), 3.539 (8.34), 3.650 (8.96), 4.818 (3.09), 7.838 (3.09), 7.976 (0.80), 7.996 (1.11), 8.031 (16.00), 8.111 (0.99), 8.130 (0.74), 8.167 (7.41), 8.187 (6.42), 9.176 (1.30), 14.117 (0.62) .

40

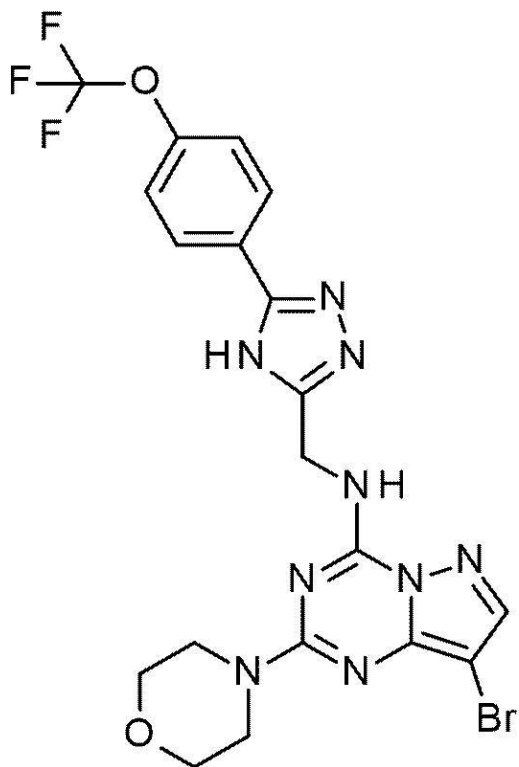
【0 6 3 9】

(実施例 2)

8-ブromo-2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル} メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

50

【化 1 0 4】



10

20

【0 6 4 0】

2- { [8-ブロモ-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} アセトヒドラジド ((中間体 11)、80.0 mg、216 μmol)、4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-カルボキシイミドアミド塩化水素 (1/1) (62.2 mg、259 μmol ; CAS-RN : [121219-95-2]) 及びナトリウムエチレート (29.3 mg、431 μmol ; CAS-RN : [141-52-6]) をN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) に溶解した。混合物をマイクロ波内180℃で45分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (HT塩基性) によって精製して、38.7 mg (収率32%) の標記化合物を得た。

30

【0 6 4 1】

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.97$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 540$ [M+H]⁺

【0 6 4 2】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.332 (1.21), 2.336 (0.52), 2.518 (9.19), 2.523 (6.70), 2.540 (1.41), 2.673 (1.21), 3.542 (5.02), 3.642 (5.41), 3.654 (6.40), 4.787 (4.52), 7.453 (3.37), 7.473 (3.59), 8.025 (16.00), 8.039 (0.41), 8.058 (1.05), 8.064 (9.35), 8.070 (2.92), 8.081 (2.76), 8.087 (8.39), 8.093 (1.02), 9.141 (0.63) .

40

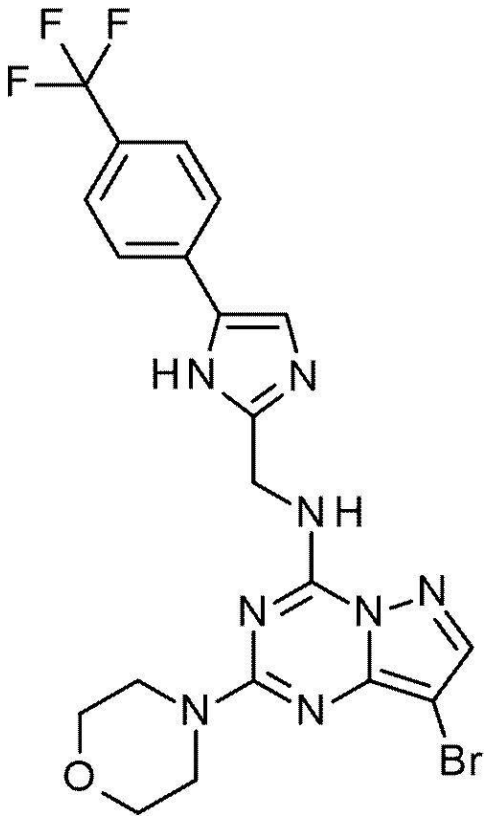
【0 6 4 3】

(実施例 3)

8-ブロモ-2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル} メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

50

【化 1 0 5】



10

20

【0 6 4 4】

{ [8-ブromo-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ } エタンイミドアミド塩化水素 (1/1) ((中間体 15)、150 mg、383 μmol) 及び 2-ブromo-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] エタン-1-オン (133 mg、498 μmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) に溶解した。炭酸セシウム (499 mg、1.53 mmol; CAS-RN: [534-17-8]) を加え、反応混合物を 90 °C で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (HT 塩基性) によって精製して、20.5 mg (収率 9%) の標記化合物を得た。

30

【0 6 4 5】

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.26$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 523$ [M+H]⁺

【0 6 4 6】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.331 (1.20), 2.336 (0.53), 2.518 (5.84), 2.522 (3.97), 2.539 (0.45), 2.669 (1.63), 2.673 (1.20), 3.561 (5.09), 3.669 (6.27), 3.682 (6.83), 3.693 (3.87), 3.903 (0.43), 4.716 (3.81), 4.729 (3.55), 7.656 (4.56), 7.676 (5.15), 7.729 (4.29), 7.733 (4.35), 7.755 (0.45), 7.815 (0.43), 7.931 (5.12), 7.952 (4.24), 8.013 (16.00), 8.026 (0.99), 9.024 (1.44), 12.125 (1.71).

40

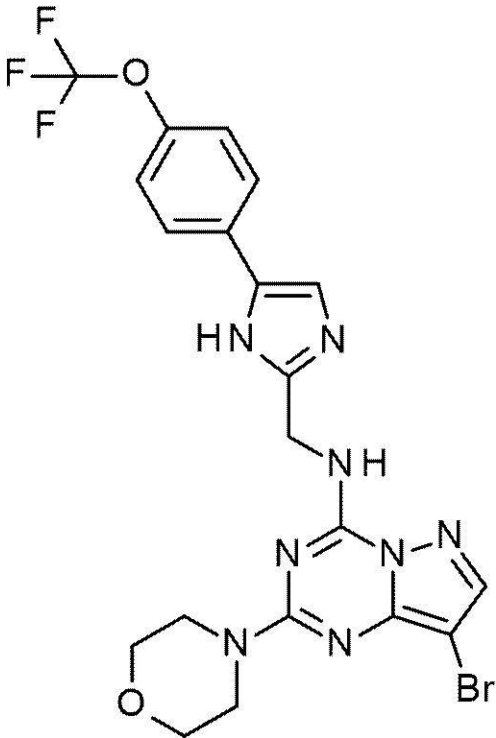
【0 6 4 7】

(実施例 4)

8-ブromo-2-(モルホリン-4-イル)-N-({ 5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル } メチル) ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

50

【化 1 0 6】



10

20

【0 6 4 8】

{ [8-ブromo-2-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル] アミノ} エタンイミドアミド塩化水素 (1/1) ((中間体 15)、150 mg、383 μmol) 及び 2-ブromo-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] エタン-1-オン (141 mg、498 μmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) に溶解した。炭酸セシウム (499 mg、1.53 mmol; CAS-RN: [534-17-8]) を加え、反応混合物を 90°C で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (HT 塩基性) によって精製して、22.7 mg (収率 10%) の標記化合物を得た。

30

【0 6 4 9】

LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.28$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 539$ [M+H]⁺

【0 6 5 0】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.327 (1.81), 2.331 (1.33), 2.336 (0.60), 2.518 (6.27), 2.523 (4.19), 2.669 (1.87), 2.673 (1.33), 2.678 (0.63), 3.564 (4.91), 3.670 (6.03), 3.683 (6.54), 3.693 (3.62), 4.702 (3.68), 4.715 (3.40), 7.298 (3.95), 7.318 (4.43), 7.591 (4.25), 7.596 (4.19), 7.706 (0.51), 7.728 (0.45), 7.818 (0.90), 7.825 (7.44), 7.830 (2.38), 7.841 (2.23), 7.846 (6.51), 7.854 (0.72), 8.009 (16.00), 8.023 (1.11), 9.007 (1.42), 12.022 (1.66) .

40

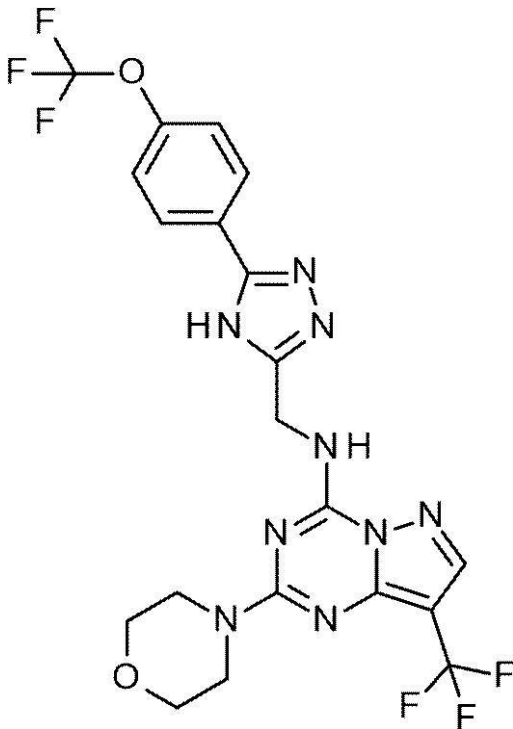
【0 6 5 1】

(実施例 5)

2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル} メチル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

50

【化 1 0 7】



10

20

【0 6 5 2】

2- { [2- (モルホリン-4-イル) -8- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ} アセトヒドラジド ((中間体 24)、125 mg、347 μmol) 及び 4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼン-1-カルボキシイミドアミド塩化水素 (1/1) (100 mg、416 μmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解した。ナトリウムエチレート (47.2 mg、694 μmol ; CAS-RN: [141-52-6]) を加え、混合物をマイクロ波内 180°C で 45 分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取 HPLC (HT 酸) によって精製して、87.2 mg (収率 47%) の標記化合物を得た。

30

【0 6 5 3】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.33$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 530$ [M+H]⁺

【0 6 5 4】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.336 (0.86), 2.518 (12.00), 2.523 (8.22), 2.674 (1.86), 2.678 (0.86), 3.548 (5.90), 3.669 (9.47), 4.804 (4.11), 7.455 (3.75), 7.474 (3.89), 8.061 (1.96), 8.068 (16.00), 8.073 (4.95), 8.085 (4.88), 8.090 (13.84), 8.097 (1.68), 8.247 (15.14), 9.300 (1.42).

40

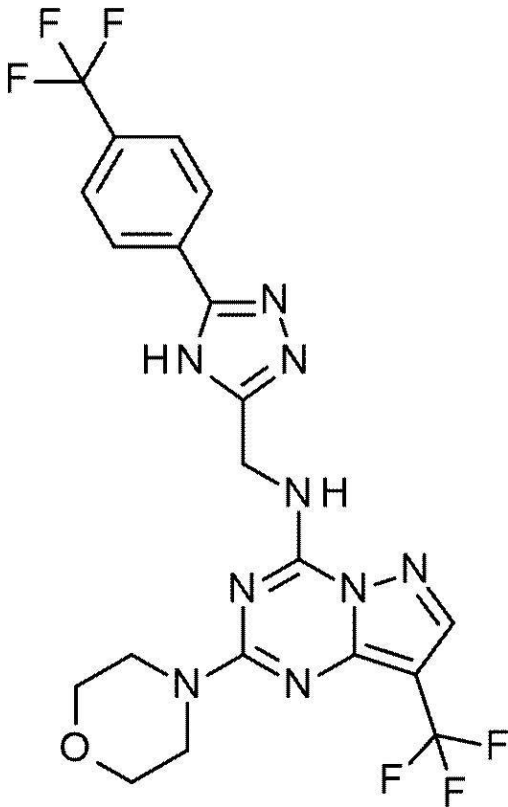
【0 6 5 5】

(実施例 6)

2- (モルホリン-4-イル) -8- (トリフルオロメチル) -N- ({5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル} メチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

50

【化 108】



10

20

【0656】

2- { [2- (モルホリン-4-イル) -8- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ} アセトヒドラジド ((中間体 24)、125 mg、347 μmol) 及び 4- (トリフルオロメチル) ベンゼン-1-カルボキシイミドアミド塩化水素 (1/1) (93.5 mg、416 μmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解した。ナトリウムエチレート (47.2 mg、694 μmol ; CAS-RN: [141-52-6]) を加え、混合物をマイクロ波内 180 °C で 45 分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取 HPLC (HT 酸) によって精製して、49.6 mg (収率 28%) の標記化合物を得た。

30

【0657】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.31$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 514$ [M+H]⁺

【0658】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.331 (1.94), 2.518 (13.23), 2.523 (8.62), 2.673 (1.93), 3.546 (6.18), 3.668 (10.32), 4.829 (5.64), 7.825 (5.47), 7.845 (5.97), 8.170 (10.26), 8.190 (8.84), 8.252 (16.00), 9.321 (1.98), 14.158 (0.49) .

40

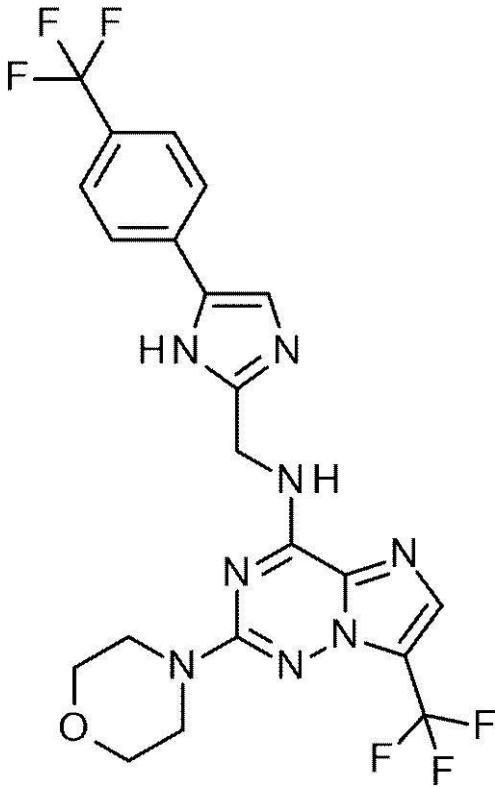
【0659】

(実施例 7)

2- (モルホリン-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) -N- ({5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル} メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

50

【化 1 0 9】



10

20

【0 6 6 0】

2- (メタンスルホニル) - 4 - (メチルスルファニル) - 7 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン ((中間体 3 3)、50.0 mg、160 μmol) 及び 1 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル} メタンアミン ((中間体 3 6)、42.5 mg、176 μmol) をアセトニトリル (3 mL) に溶解した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (112 μL 、640 μmol ; CAS - RN : [7087 - 68 - 5]) を加え、混合物をマイクロ波内 150 °C で 2 時間攪拌した。粗反応混合物にモルホリン (9.5 mg、109 μmol ; CAS - RN : [110 - 91 - 8]) を加え、混合物を 70 °C で 1 時間、及び 60 °C で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / 酢酸エチル / エタノール勾配) によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / エタノール勾配) によって精製して、5.0 mg (収率 9 %) の標記化合物を得た。

30

【0 6 6 1】

LC - MS (方法 2) : $R_t = 1.32$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 513$ [M + H]⁺

【0 6 6 2】

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ [ppm] : 0.851 (0.83), 1.230 (4.70), 1.256 (1.35), 1.295 (0.49), 1.352 (0.45), 1.906 (0.59), 2.326 (3.56), 2.332 (2.48), 2.335 (1.12), 2.518 (16.00), 2.522 (10.40), 2.668 (3.58), 2.673 (2.51), 2.678 (1.15), 3.499 (5.56), 3.510 (5.16), 3.572 (5.44), 3.584 (5.57), 4.742 (3.76), 4.756 (3.64), 7.656 (3.21), 7.676 (3.81), 7.720 (3.05), 7.725 (3.02), 7.819 (0.53), 7.841 (0.84), 7.926 (5.84), 7.933 (3.80), 7.953 (2.99), 8.195 (0.44), 9.318 (0.87), 9.332 (1.66), 9.346 (0.78), 12.079 (1.38)

40

50

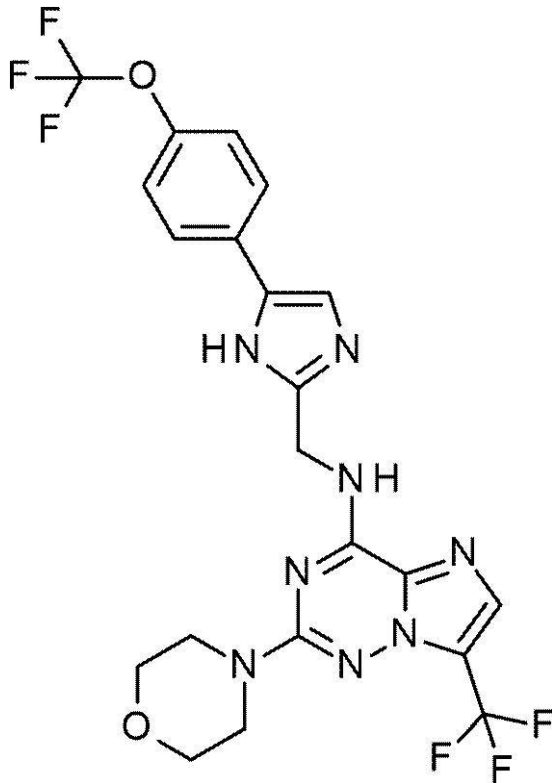
) .

【0663】

(実施例8)

2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【化110】



10

20

【0664】

2-(メタンスルホニル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(中間体39)、32.0mg、61.4μmol)をアセトニトリル(1.0mL)に溶解した。モルホリン(7.0μL、80μmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(32μL、180μmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を70℃で23時間攪拌した。モルホリン(100μL、562.5μmol)を加え、反応混合物を70℃でさらに48時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取HPLC(HT塩基性)によって精製して、8.0mg(収率23%)の標記化合物を得た

30

【0665】

LC-MS(方法2): $R_t = 1.38$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 529$ [M+H]⁺

40

【0666】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.833(0.58), 0.850(0.94), 1.232(5.94), 2.540(16.00), 3.500(12.25), 3.512(10.90), 3.575(11.56), 3.587(11.98), 4.730(7.91), 4.744(7.47), 7.297(6.77), 7.317(7.50), 7.383(0.55), 7.403(0.55), 7.584(6.84), 7.588(6.76), 7.706(0.58), 7.727(0.54), 7.827(10.52), 7.849(9.55), 7.9

50

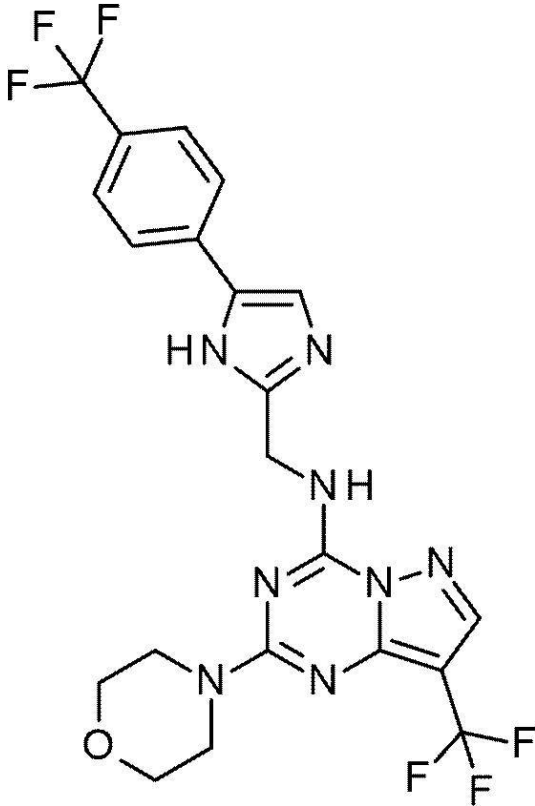
23 (10.19), 9.303 (1.84), 9.317 (3.56), 9.331 (1.70), 11.972 (3.15).

【0667】

(実施例9)

2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

【化111】



10

20

30

【0668】

2-(メタンスルホニル)-8-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン(中間体46)、100mg、純度60%、119μmol)をアセトニトリル(2.0mL)に溶解した。モルホリン(13μL、150μmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(62μL、360μmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を70℃で72時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取HPLC(HT塩基性)によって精製して、19.6mg(収率32%)の標記化合物を得た

40

【0669】

LC-MS(方法2): $R_t = 1.33$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 513$ [M+H]⁺

【0670】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.845(0.47), 1.227(2.65), 2.518(4.44), 2.535(1.40), 3.561(7.54), 3.681(11.16), 3.692(13.17), 4.733(8.43), 7.655(6.47), 7.676(7.54), 7.734(8.15), 7.931(7.29), 7.951(6.13), 8.229(16.00), 8.473(0.41), 9.180(2.09), 12.128(2.08).

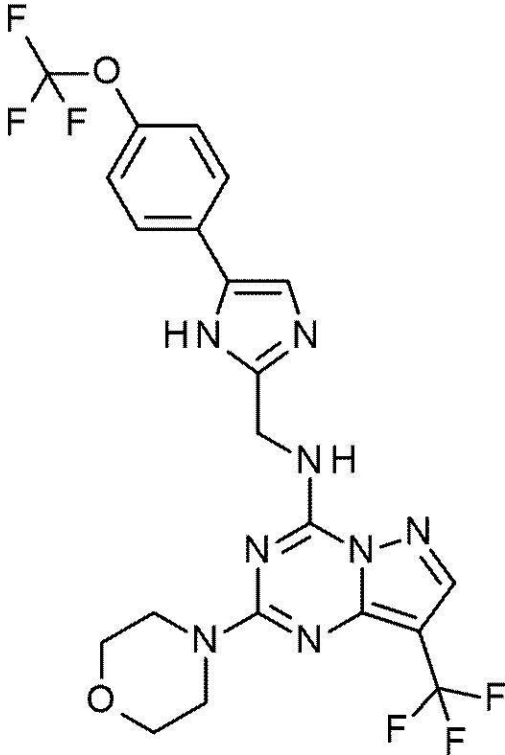
50

【0671】

(実施例10)

2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

【化112】



10

20

【0672】

2-(メタンスルホニル)-N-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン((中間体50)、80.0mg、純度66%、101 μ mol)をアセトニトリル(2.0mL)に溶解した。モルホリン(12 μ L、130 μ mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(53 μ L、300 μ mol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を70℃で20時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取HPLC(HT塩基性)によって精製して、16.5mg(収率30%)の標記化合物を得た。

30

【0673】

LC-MS(方法2): $R_t = 1.33$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 529$ [M+H]⁺

40

【0674】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.850(0.51), 0.940(0.59), 0.957(0.58), 1.232(2.65), 2.332(1.63), 2.336(0.72), 2.518(8.13), 2.523(5.17), 2.673(1.65), 3.567(6.91), 3.686(10.74), 3.698(12.18), 3.708(7.00), 4.722(7.07), 7.300(6.81), 7.321(7.50), 7.388(0.48), 7.405(0.44), 7.599(6.88), 7.602(6.71), 7.706(0.48), 7.725(0.44), 7.828(11.73), 7.833(4.12), 7.845(3.84), 7.850(10.35), 8.229(16.00),

50

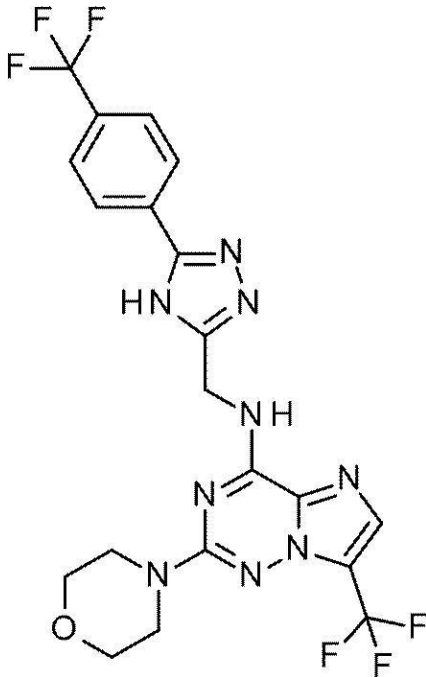
9.165 (1.85), 12.025 (2.88).

【0675】

(実施例11)

2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【化113】



10

20

【0676】

2-(メタンスルホニル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン((中間体55)、60.0mg、118μmol)をアセトニトリル(2.2mL)に溶解した。モルホリン(41μL、470μmol;CAS-RN:[110-91-8])及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(100μL、590μmol;CAS-RN:[7087-68-5])を加え、混合物を70℃で6時間攪拌した。モルホリン(3mL、34.4mmol;CAS-RN:[110-91-8])を加え、混合物を100℃で3時間、及び室温で5日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/酢酸エチル勾配)によって精製して、29.0mg(収率43%)の標記化合物を得た。

30

【0677】

LC-MS(方法2): $R_t=0.99$ 分;MS(ESIpos): $m/z=514$ [M+H]⁺

40

【0678】

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ [ppm]:0.851(0.86),1.232(2.44),1.983(0.99),2.005(0.46),2.337(1.16),2.518(16.00),2.523(11.15),2.571(0.46),2.635(1.02),2.647(1.22),2.678(1.21),3.357(1.07),3.371(2.95),3.381(0.99),3.392(0.72),3.416(0.66),3.454(6.26),3.465(10.96),3.477(10.18),3.499(0.99),3.506(1.08),3.519(1.06),3.530(1.17),3.549(11.18),3.561(12.39),3.572(7.74),3.659(0.97)

50

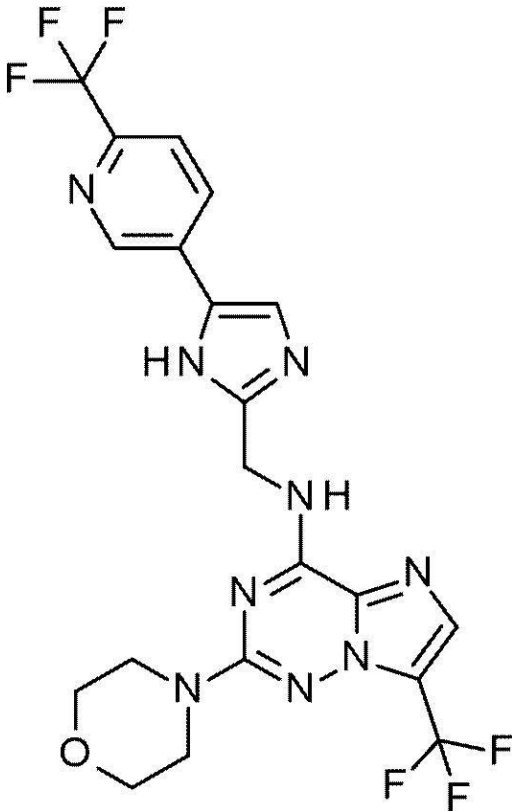
, 3.672 (0.96), 4.829 (5.25), 4.840 (5.24), 7.822 (6.57), 7.843 (7.15), 7.885 (0.51), 7.942 (9.05), 7.943 (9.25), 8.166 (8.88), 8.186 (7.65), 9.470 (2.23), 14.150 (0.48).

【0679】

(実施例12)

2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【化114】



【0680】

2-(メタンスルホニル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン((中間体59)、62.0 mg、純度20%、24.5 μmol)をアセトニトリル(1.0 mL)に溶解した。モルホリン(2.8 μL、32 μmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(13 μL、73 μmol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を70℃で23時間攪拌した。モルホリン(4.3 μL、49.1 μmol)を加え、混合物を70℃で24時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取HPLC[Waters Autopurification system; カラム: Kinetex Evo C18 150×30 mm×5 μm; 溶離液A: 水(0.2%アンモニア水(32%))、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0~0.5分35%B(35~70 mL/分)、0.5~5.5分35~65%B; 流量70 mL/分; 温度: 25℃; 検出器: DADスキャン210~400 nm; 分析方法: 機器: Waters Acquity UPLCMS Single Quad; カラム: Kinetex Evo C18 2.0 μm, 100×2.1 mm; 溶離液A: 水+0.2体積%アンモニア水(32%); 溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0~4.0分1~99%B、4.0~5.0分99%B; 流量: 0.8 mL/分; 温度: 40℃; D

A D スキャン：210～400 nm] によって精製して、3.6 mg (収率 27%) の標記化合物を得た。

【0681】

LC-MS: $R_t = 3.06$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 514$ [M+H]⁺
【0682】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.232 (1.72), 1.351 (0.52), 2.074 (0.42), 2.336 (1.21), 2.518 (16.00), 2.523 (10.72), 3.387 (1.17), 3.495 (4.10), 3.507 (3.72), 3.571 (3.90), 3.583 (4.16), 4.758 (2.21), 4.771 (2.12), 7.841 (1.72), 7.862 (1.89), 7.877 (2.80), 7.930 (3.35), 8.307 (1.05), 8.331 (0.95), 8.509 (0.51), 9.118 (1.92), 9.366 (0.82), 12.225 (0.87).

10

【0683】

あるいは、2-(メチルスルファニル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン ((中間体 58) 、450 mg、949 μ mol) を 0℃ でジクロロメタン (25 mL) 中に準備し、mCPBA (818 mg、4.74 mmol; CAS-RN: [937-14-4]) を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。モルホリン (4.0 mL、45.9 mmol) を加え、ジクロロメタンを 60℃、及び 700 mbar の減圧で除去した。残りの混合物を 70℃ で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配) によって精製した。生成物をジクロロメタン中で攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、133 mg の標記化合物を得た。

20

【0684】

LC-MS (方法 2): $R_t = 1.22$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 514$ [M+H]⁺

【0685】

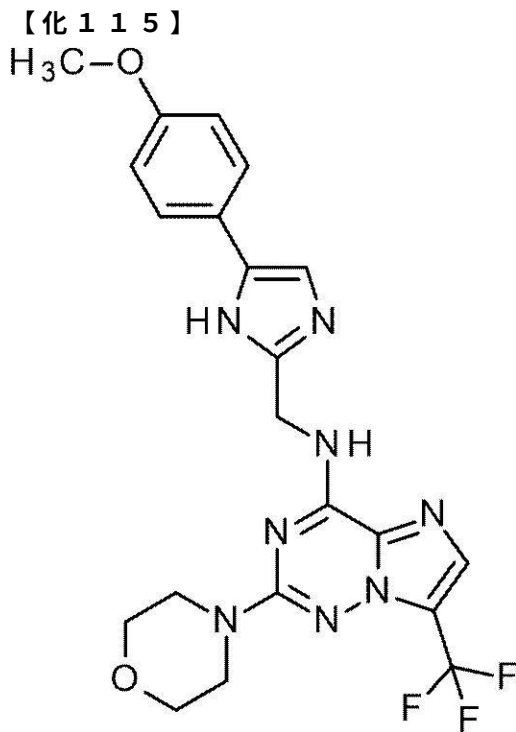
30

(実施例 13)

N- { [5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル} -2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

40

50



10

20

30

40

50

【0686】

2-(メタンスルフィニル)-N-{[5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(中間体63)、47.2mg、純度88%、92.0 μ mol)をアセトニトリル(1.0mL)に溶解した。モルホリン(10 μ L、120 μ mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(48 μ L、280 μ mol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物を70℃で22時間攪拌した。モルホリン(38 μ L、456 μ mol)を加え、混合物を70℃でさらに48時間攪拌した。モルホリン(38 μ L、456 μ mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(80 μ L、466 μ mol; CAS-RN: [7087-68-5])を加え、混合物をマイクロ波内70℃で72時間、及び140℃で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を分取HPLC(H₂O/MeCN塩基性)によって精製して、24.5mg(収率51%)の標記化合物を得た。

【0687】

LC-MS(方法2): R_t=1.18分; MS(ESI pos): m/z=475 [M+H]⁺

【0688】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.231(1.23), 2.332(0.80), 2.336(0.50), 2.518(3.88), 2.522(2.51), 2.673(0.68), 3.508(6.32), 3.519(5.12), 3.582(5.57), 3.594(5.68), 3.668(0.43), 3.743(16.00), 4.714(3.16), 4.727(2.73), 6.878(3.51), 6.900(3.70), 6.933(0.44), 6.948(0.47), 6.970(0.46), 7.371(2.56), 7.375(2.50), 7.512(0.44), 7.530(0.44), 7.637(3.73), 7.658(3.44), 7.918(5.21), 9.288(1.08), 11.782(1.34)。

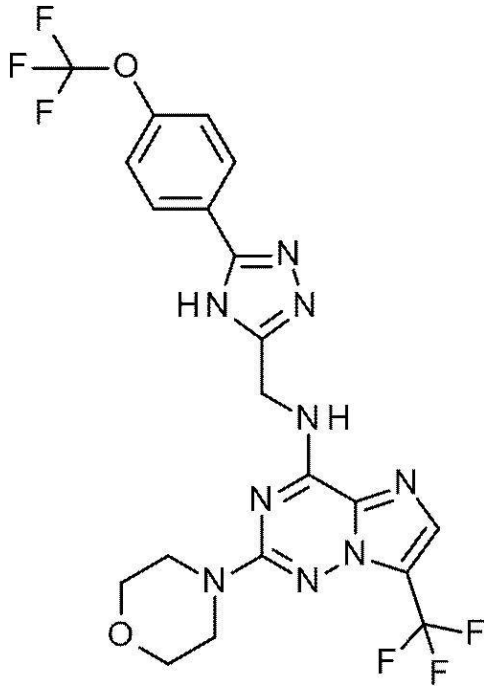
【0689】

(実施例14)

2-(モルホリン-4-イル)-N-(5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-N-methylmorpholine-4-carboxamide

ル] - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル} メチル) - 7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【化116】



10

20

【0690】

2- (メタンスルホニル) - N- ({ 5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル} メチル) - 7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン ((中間体68)、90.0mg、172 μmol) にモルホリン (1.0mL、11.5mmol; CAS-RN: [110-91-8]) を加え、混合物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC (HT酸) によって精製して、33.0mg (収率36%) の標記化合物を得た。

30

【0691】

LC-MS (方法2) : R_t = 1.12分; MS (ESIpos) : m/z = 530 [M+H]⁺

【0692】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.232 (0.85), 1.353 (0.43), 2.327 (3.27), 2.331 (2.23), 2.337 (0.99), 2.518 (12.81), 2.523 (8.92), 2.669 (3.32), 2.674 (2.30), 2.678 (1.01), 3.457 (6.86), 3.468 (11.89), 3.480 (10.70), 3.502 (0.81), 3.552 (11.86), 3.564 (12.77), 3.575 (7.07), 4.806 (5.18), 4.816 (5.06), 7.452 (5.45), 7.473 (5.68), 7.937 (9.67), 7.939 (9.67), 8.057 (2.16), 8.064 (16.00), 8.070 (4.85), 8.082 (4.85), 8.087 (14.29), 8.094 (1.53), 9.449 (2.36), 14.042 (0.56) .

40

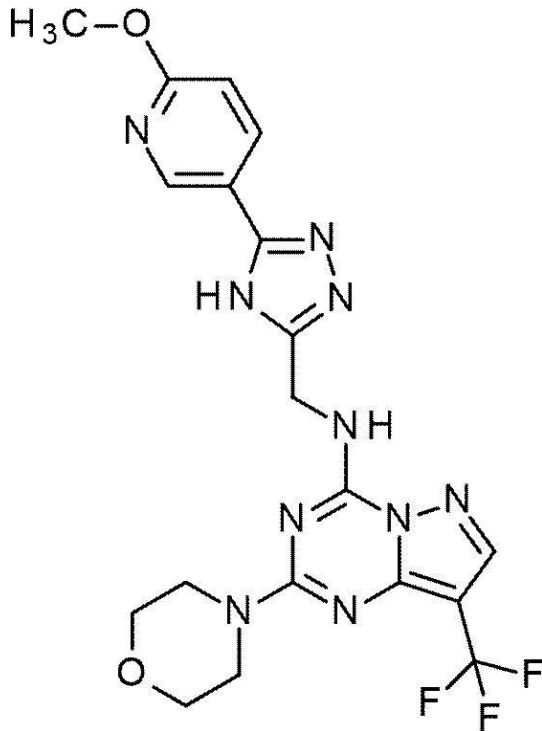
【0693】

(実施例15)

N- { [5- (6-メトキシピリジン-3-イル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] メチル } - 2- (モルホリン-4-イル) - 8- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

50

【化 1 1 7】



10

20

【0 6 9 4】

2- { [2- (モルホリン-4-イル) -8- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ } アセトヒドラジド ((中間体 2 4) 、100 mg、278 μmol) 及び 6-メトキシピリジン-3-カルボキシイミド アミド塩化水素 (1/1) (62.5 mg、333 μmol) を N, N-ジメチルホルム アミド (3.0 mL) に溶解した。ナトリウムエチレート (37.8 mg、555 μmol ; CAS-RN: [141-52-6]) を加え、混合物をマイクロ波内 180 °C で 45 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (HT 酸) によって精製して、38.4 mg (収率 28 %) の標記化合物を得た。

30

【0 6 9 5】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 477$ [M+H]⁺

【0 6 9 6】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.074 (2.19), 2.327 (1.02), 2.331 (0.72), 2.518 (4.40), 2.523 (2.92), 2.669 (1.01), 2.673 (0.72), 3.554 (1.97), 3.677 (3.10), 3.896 (16.00), 4.788 (1.20), 6.915 (0.89), 6.936 (0.90), 8.182 (1.76), 8.187 (1.85), 8.203 (1.66), 8.209 (1.78), 8.245 (4.39), 8.732 (2.46), 8.736 (2.44), 9.287 (0.52) .

40

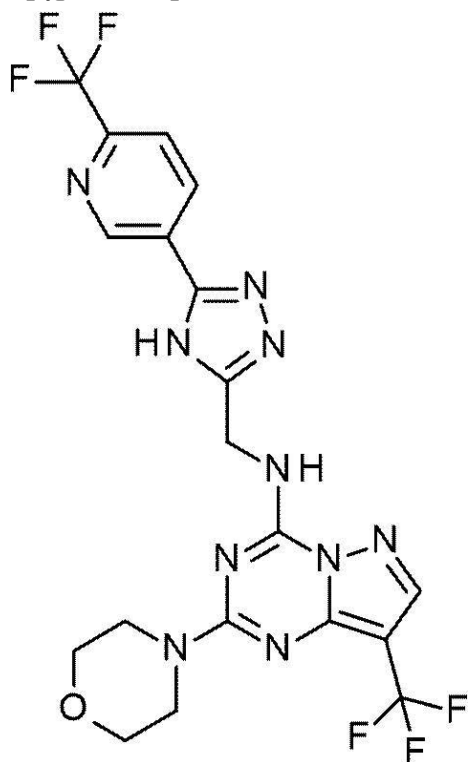
【0 6 9 7】

(実施例 16)

2- (モルホリン-4-イル) -8- (トリフルオロメチル) -N- ({5- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル} メチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

50

【化 1 1 8】



10

20

【0 6 9 8】

2- { [2- (モルホリン-4-イル) -8- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ} アセトヒドラジド ((中間体 24)、100mg、278 μmol) 及び 6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキシイミドアミド塩化水素 (1/1) (75.1mg、333 μmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0mL) に溶解した。ナトリウムエチレート (37.8mg、555 μmol ; CAS-RN: [141-52-6]) を加え、混合物をマイクロ波内 180°C で 45 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (HT 酸) によって精製して、78.2mg (収率 55%) の標記化合物を得た。

30

【0 6 9 9】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.21$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 515$ [M+H]⁺

【0 7 0 0】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.074 (1.00), 2.331 (2.52), 2.336 (1.16), 2.518 (16.00), 2.523 (10.83), 2.669 (3.52), 2.673 (2.47), 3.549 (5.79), 3.663 (9.01), 4.858 (6.94), 7.999 (5.86), 8.019 (6.30), 8.258 (15.79), 8.550 (4.08), 8.554 (3.85), 8.571 (3.55), 8.574 (3.64), 9.302 (7.08), 9.307 (7.00), 9.355 (2.10), 14.336 (0.63) .

40

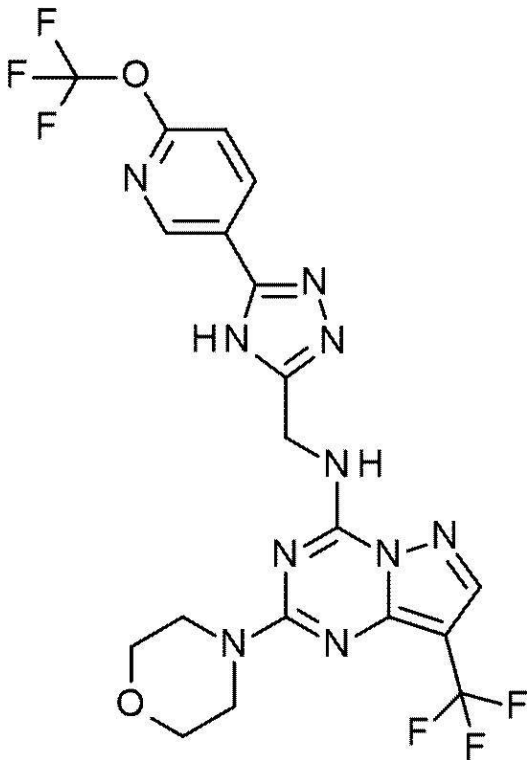
【0 7 0 1】

(実施例 17)

2- (モルホリン-4-イル) -N- ({5- [6- (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル] -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル} メチル) -8- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

50

【化 1 1 9】



10

20

【0 7 0 2】

2- { [2- (モルホリン-4-イル) -8- (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] アミノ} アセトヒドラジド ((中間体 24)、100 mg、278 μmol) 及び 6- (トリフルオロメトキシ) ピリジン-3-カルボキシイミドアミド塩化水素 (1/1) (80.5 mg、333 μmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解した。ナトリウムエチレート (37.8 mg、555 μmol ; CAS-RN: [141-52-6]) を加え、混合物をマイクロ波内 180 °C で 1 時間及び 45 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (HT 酸) によって精製して、29.9 mg (収率 20%) の標記化合物を得た。

30

【0 7 0 3】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.26$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 531$ [M+H]⁺

【0 7 0 4】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.331 (2.73), 2.336 (1.20), 2.428 (1.04), 2.518 (16.00), 2.523 (11.12), 2.673 (2.75), 2.678 (1.27), 3.551 (6.26), 3.663 (7.94), 4.842 (3.51), 7.378 (1.70), 7.398 (1.86), 8.253 (11.89), 8.477 (5.75), 8.483 (6.18), 8.498 (5.51), 8.505 (5.71), 8.891 (8.86), 8.895 (8.84), 9.346 (2.00), 14.147 (1.70) .

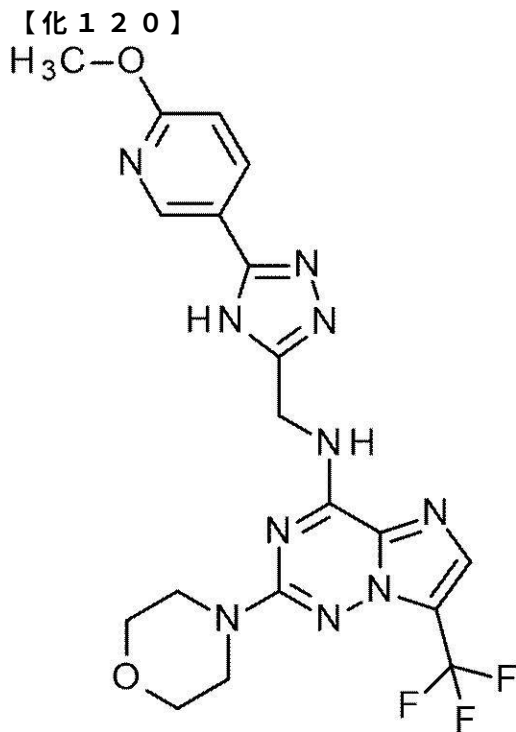
40

【0 7 0 5】

(実施例 18)

N- { [5- (6-メトキシピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] メチル} -2- (モルホリン-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

50



10

20

30

40

50

【0706】

2- { [2- (モルホリン-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ} アセトヒドラジド ((中間体 73)、100mg、278 μmol) 及び 6-メトキシピリジン-3-カルボキシイミドアミド塩化水素 (1/1) (62.5mg、333 μmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.5mL) に溶解した。ナトリウムエチレート (37.8mg、555 μmol ; CAS-RN: [141-52-6]) を加え、混合物をマイクロ波内 180°C で 45 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (HT 酸) によって精製して、標記化合物の 32.4mg (収率 25%) の第 1 のバッチと、20.4mg (収率 14%) の第 2 のバッチとを得た。

【0707】

LC-MS (方法 2) : $R_t = 0.82$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 477$ [M+H]⁺

【0708】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.327 (0.60), 2.332 (0.43), 2.518 (2.75), 2.523 (1.88), 2.673 (0.43), 3.476 (3.01), 3.488 (2.71), 3.559 (3.15), 3.572 (3.43), 3.582 (1.91), 3.894 (16.00), 4.801 (1.14), 6.911 (0.89), 6.933 (0.92), 7.934 (2.53), 8.177 (1.72), 8.184 (1.80), 8.200 (1.53), 8.205 (1.72), 8.728 (2.18), 8.732 (2.21), 8.734 (1.99), 9.436 (0.55) .

【0709】

LC-MS (方法 2) : $R_t = 0.82$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 477$ [M+H]⁺

【0710】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.518 (2.88), 2.523 (2.15), 3.466 (1.67), 3.476 (2.88), 3.488 (2.57), 3.559 (2.93), 3.572 (3.16), 3.582 (1.76), 3.894 (16.00), 4.801 (1.16), 6.912 (1.

06), 6.934 (1.09), 7.935 (2.40), 8.177 (1.62), 8.184 (1.79), 8.200 (1.52), 8.205 (1.72), 8.726 (1.95), 8.728 (2.10), 8.732 (2.03), 9.436 (0.49).

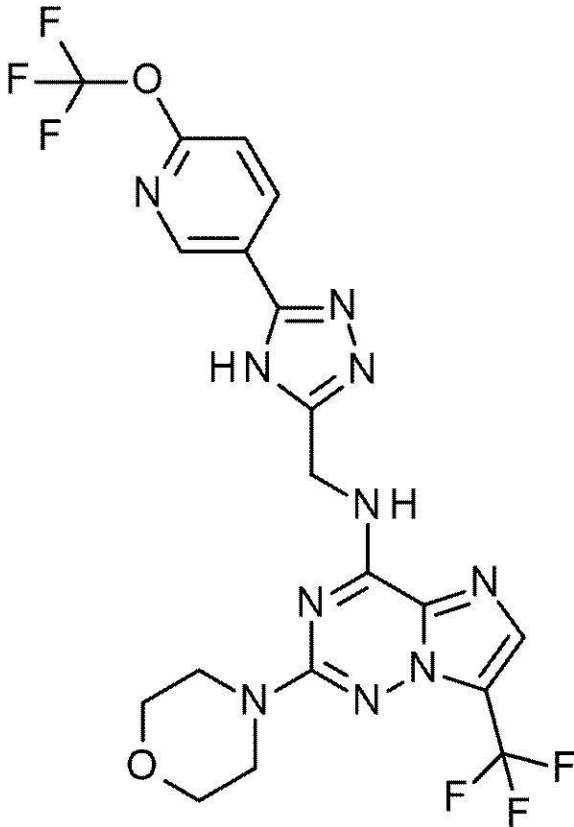
【0711】

(実施例19)

2-(モルホリン-4-イル)-N-({5-[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【化121】

10



20

30

【0712】

2-{ [2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ}アセトヒドラジド((中間体73)、65.0mg、180μmol)及び6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-カルボキシイミドアミド塩化水素(1/1)(52.3mg、216μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.6mL)に溶解した。ナトリウムエチレート(24.6mg、361μmol;CAS-RN:[141-52-6])を加え、混合物をマイクロ波内180℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(HT酸)によって精製して、21.4mg(収率22%)の標記化合物を得た。

40

【0713】

LC-MS(方法1): R_t =1.26分;MS(ESIpos): m/z =531[M+H]⁺

【0714】

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ [ppm]: 2.332(2.97), 2.336(1.27), 2.518(16.00), 2.523(11.43), 2.678(1.28), 3.150(1.33), 3.451(7.68), 3.462(13.58), 3.475(12.50), 3.504(0.77), 3.554(12.87), 3.566(14.30), 3.577(8.25), 4.832(6

50

. 98), 4.844 (7.00), 7.385 (7.34), 7.406 (7.67), 7.941 (11.19), 7.943 (11.81), 8.472 (8.66), 8.478 (8.51), 8.494 (7.69), 8.499 (7.81), 8.884 (9.40), 8.890 (9.27), 8.892 (9.19), 9.476 (3.08), 14.167 (0.65).

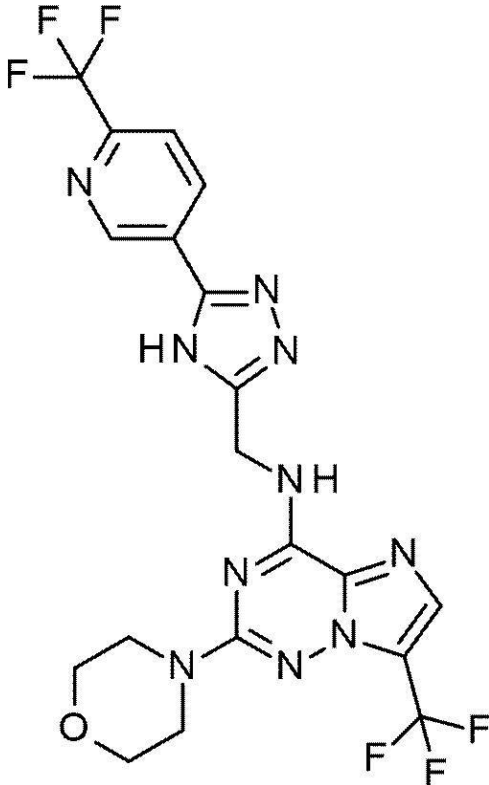
【0715】

(実施例20)

2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-N-({5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

【化122】



20

30

【0716】

2-{[2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ}アセトヒドラジド((中間体73)、100mg、278 μ mol)及び6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシイミドアミド塩化水素(1/1)(75.1mg、333 μ mol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.6mL)に溶解した。ナトリウムエチレート(37.8mg、555 μ mol;CAS-RN:[141-52-6])を加え、混合物をマイクロ波内180℃で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(HT酸)によって精製した。粗生成物をジクロロメタン中で撹拌し、沈殿物を濾別し、減圧下60℃で乾燥させて、67.3mg(収率47%)の標記化合物を得た。

40

【0717】

LC-MS(方法1): R_t =1.21分;MS(ESIpos): m/z =515[M+H]⁺

【0718】

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ [ppm]:2.074(2.34),2.331(1.28),2.518(6.59),2.523(4.38),3.448(8.78),3.459(15.36),3.471(13.85),3.500(0.70),3.550(14.31),3.563(16.00),3.573

50

(9.14), 4.859 (8.58), 4.873 (8.46), 7.946 (12.28), 7.948 (12.70), 7.995 (6.53), 8.016 (6.94), 8.545 (4.92), 8.549 (4.64), 8.565 (4.27), 8.569 (4.34), 9.297 (8.46), 9.302 (8.30), 9.489 (2.15), 9.503 (4.38), 9.516 (2.05), 14.296 (0.84).

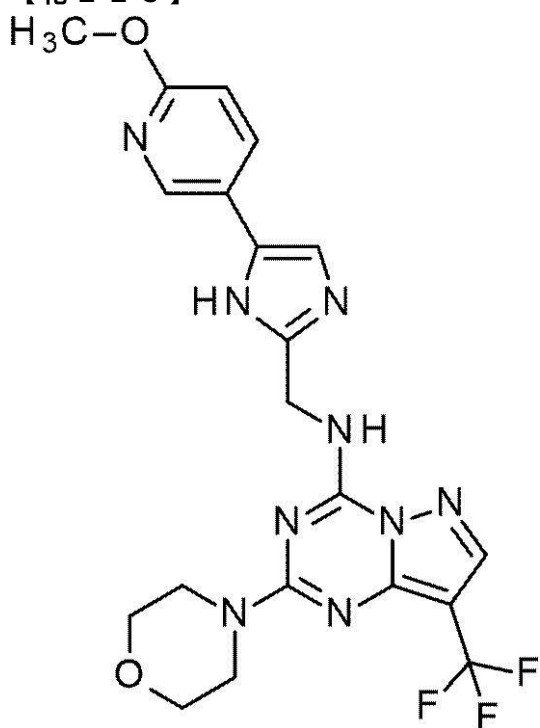
【0719】

(実施例21)

N- {[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}-2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

10

【化123】



20

30

【0720】

N- {[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}-2-(メチルスルファニル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン ((中間体77)、53.0mg、121 μmol) を0℃でジクロロメタン(5mL)に溶解し、3-クロロベンゼン-1-カルボペルオキシ酸(83.8mg、486 μmol; CAS-RN: [937-14-4])を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。モルホリン(1.1mL、12mmol; CAS-RN: [110-91-8])を加え、溶媒を減圧下60℃で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/エタノール勾配)によって精製して、17.0mg(収率29%)の標記化合物を得た。

40

【0721】

LC-MS(方法1): $R_t = 0.94$ 分; MS(ESI pos): $m/z = m/z = 476$ [M+H]⁺

【0722】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.232 (0.80), 2.327 (2.04), 2.332 (1.46), 2.336 (0.65), 2.518 (7.38), 2.523 (5.63), 2.669 (2.03), 2.673 (1.40), 2.678 (0.58), 3.573 (2.03), 3.691 (2.8

50

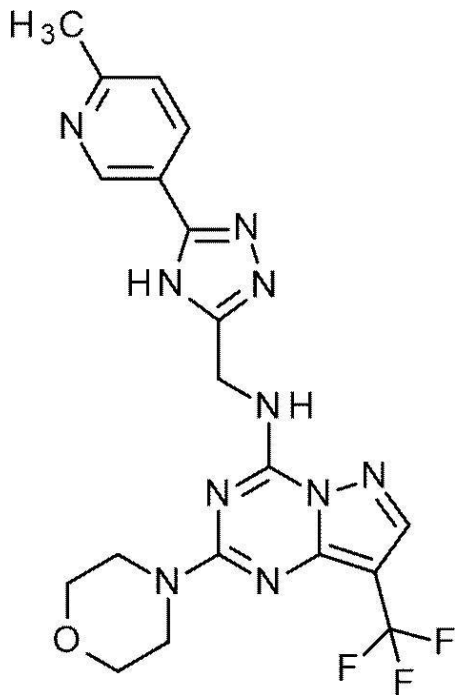
6), 3.703 (3.22), 3.714 (1.87), 3.843 (16.00), 4.714 (1.97), 4.727 (1.82), 5.759 (0.95), 6.788 (1.85), 6.807 (1.83), 6.809 (1.95), 7.502 (2.19), 7.507 (2.08), 7.989 (1.54), 7.995 (1.55), 8.010 (1.30), 8.016 (1.52), 8.228 (4.00), 8.515 (1.75), 8.517 (1.89), 8.522 (1.88), 9.149 (0.43), 9.164 (0.88), 9.178 (0.41), 11.950 (0.81).

【0723】

(実施例22)

N- {[5-(6-メチルピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

【化124】



【0724】

2- {[2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ}アセトヒドラジド((中間体24)、100mg、278 μmol)及び6-メチルピリジン-3-カルボキシイミドアミド塩化水素(1/1)(57.2mg、333 μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)に溶解した。ナトリウムエチレート(37.8mg、555 μmol; CAS-RN: [141-52-6])を加え、混合物をマイクロ波内180℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(HT塩基性)によって精製して、23.9mg(収率18%)の標記化合物を得た。

【0725】

LC-MS(方法2): $R_t = 0.75$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 461$ [M+H]⁺

【0726】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.229 (0.45), 2.327 (2.61), 2.331 (1.91), 2.336 (1.07), 2.518 (11.32), 2.523 (7.48), 2.669 (2.60), 2.673 (1.85), 2.678 (0.86), 2.775 (0.43), 3.559 (7.

59), 3.629 (1.45), 3.642 (1.34), 3.674 (10.04), 3.687 (11.71), 3.697 (7.13), 3.986 (0.55), 4.783 (16.00), 5.758 (9.06), 7.318 (5.54), 7.338 (5.73), 8.143 (4.78), 8.149 (4.93), 8.163 (4.46), 8.169 (4.63), 8.208 (0.41), 8.234 (13.51), 8.538 (1.66), 8.998 (6.48), 9.002 (6.61).

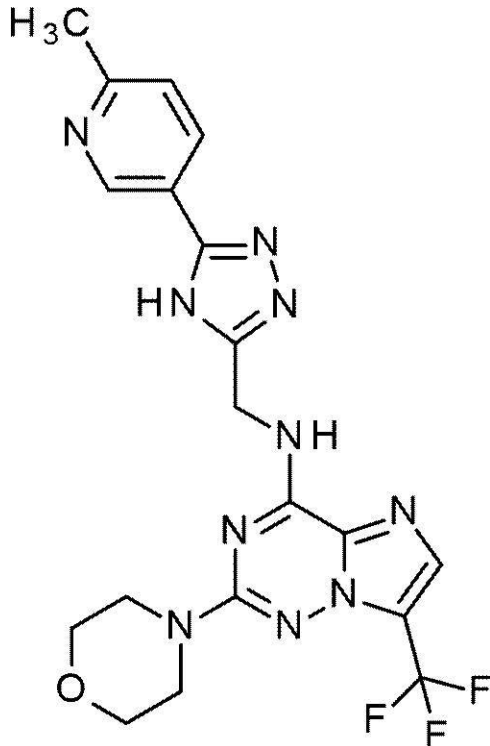
【0727】

(実施例23)

N- {[5-(6-メチルピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

【化125】



20

30

【0728】

2- {[2-(モルホリン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ} アセトヒドラジド ((中間体73)、62.0mg、172μmol) 及び6-メチルピリジン-3-カルボキシイミドアミド塩化水素(1/1)(35.4mg、206μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)に溶解した。ナトリウムエチレート(23.4mg、344μmol; CAS-RN: [141-52-6])を加え、混合物をマイクロ波内180℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(HT塩基性)によって精製して、22.2mg(収率25%)の標記化合物を得た。

40

【0729】

LC-MS(方法2): $R_t = 0.77$ 分; MS(ESI pos): $m/z = 461$ [M+H]⁺

【0730】

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.035 (0.47), 1.052 (0.91), 1.070 (0.44), 1.229 (0.51), 2.327 (3.11), 2.331 (2.23), 2.518 (16.00), 2.523 (10.14), 2.669 (3.11), 2.673 (2.24), 3.466 (8.15), 3.476 (13.94), 3.489 (13.10), 3.539 (1.8

50

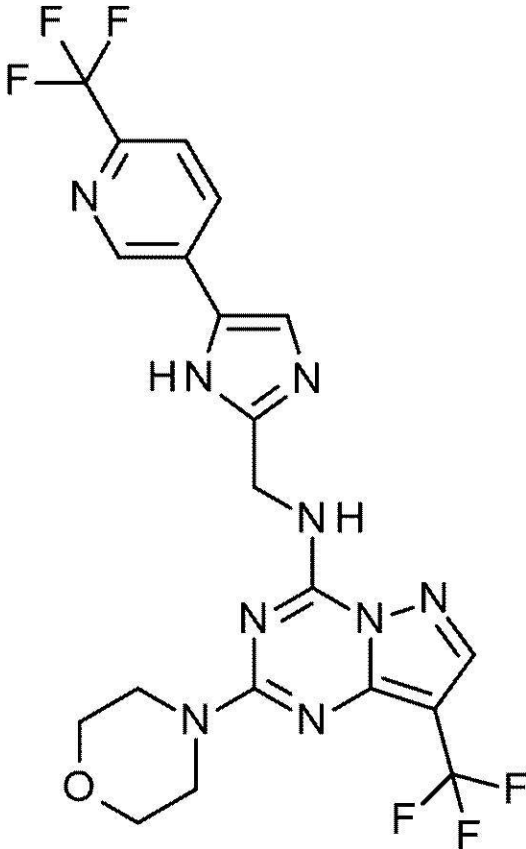
2), 3.558 (13.19), 3.570 (14.30), 3.581 (8.21), 3.643 (0.75), 3.655 (0.82), 4.807 (14.63), 5.759 (3.44), 7.333 (6.39), 7.353 (6.73), 7.934 (10.61), 8.147 (5.47), 8.153 (5.46), 8.167 (5.03), 8.173 (5.22), 8.536 (1.99), 8.999 (7.59), 9.003 (7.57), 9.423 (0.72).

【0731】

(実施例24)

2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)-N-({5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

【化126】



【0732】

N-ヒドロキシ { [2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ } エタンイミドアミド ((中間体82)、50.0mg、145μmol) 及び重炭酸ナトリウム (67.1mg、799μmol; CAS-RN: [144-55-8]) をテトラヒドロフラン (2mL) 及び水 (0.75mL) に溶解し、70℃で攪拌した。2-ブロモ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エタン-1-オン (38.9mg、145μmol) をテトラヒドロフラン (1mL) に溶解し、混合物に滴下した。反応混合物を70℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル及び水で希釈した。相を分離し、水相を酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機層を疎水性フィルター上で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これを分取HPLC [Waters Autopurification system; カラム: Waters XBridge C18 100*30mm*5μm; 溶離液A: 水 (0.1%ギ酸)、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0.0~0.5分32%B (25~70mL/分)、0.51~5.5分32~52%B; 流量70mL/分; 検出器: DADスキャン210~400nm] によって精製して、1.3

mg (収率 2 %) の標記化合物を得た。

【0733】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.17$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 514$ [M+H]⁺

【0734】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.233 (0.78), 2.327 (3.73), 2.331 (2.68), 2.336 (1.20), 2.518 (16.00), 2.523 (10.68), 2.669 (3.76), 2.673 (2.63), 2.678 (1.19), 3.566 (2.76), 3.682 (4.11), 3.694 (4.90), 4.748 (2.61), 4.759 (2.57), 7.845 (1.82), 7.866 (2.05), 7.891 (2.28), 8.177 (2.37), 8.237 (6.32), 8.311 (1.22), 8.331 (1.11), 9.121 (2.30), 9.216 (0.97), 12.265 (1.10) .

10

【0735】

実験セクションー生物学的アッセイ

選択された生物学的アッセイでは、実施例を 1 又は複数回試験した。複数回試験した場合、データは、平均値又は中央値のいずれかとして報告されており、

・算術平均値とも呼ばれる平均値は、得られた値の和を試験した回数で割ったものを表し、

20

・中央値は、昇順又は降順にランク付けされた際の値の群の中央の数を表す。データセット内の値の数が奇数である場合、中央値は中央の値である。データセット内の値の数が偶数である場合、中央値は、2 つの中央の値の算術平均である。

【0736】

実施例を 1 又は複数回合成した。複数回合成した場合、生物学的アッセイからのデータは、1 又は複数の合成バッチの試験から得られたデータセットを利用して計算された平均値又は中央値を表す。

【0737】

以下の表のいずれかの空の欄は、それぞれの化合物がそのアッセイで試験されていないことを意味する。

30

【0738】

1. CDK12 及び CDK13 キナーゼ活性アッセイで使用した CDK12 / Cyc K 及び CDK13 / Cyc K の発現及び精製

1.1 昆虫デスティネーションベクターにおける CDK 12 / 13、Cyc K 及び CAK1 のクローニング

以下のタンパク質配列をコードする cDNA を、Sf9 / Hi-5 昆虫細胞内での発現のためにコドン最適化し、Thermo Fischer Scientific の GeneArt Technology によって合成した。

【0739】

ヒト CDK12 wt / DN (Acc. Q9NYV4)、CDK13 (Q14004)、Cyc K (O75909)、及びサッカロマイセス・セレビシエ (saccharomyces cerevisiae) CAK1 (P43568) 完全長配列をクローニングに使用した。これらの cDNA はまた、Gateway Technology を使用して以下のデスティネーションベクターにサブクローニングするために、5' 末端及び 3' 末端に att 部位配列をコードしていた。

40

【0740】

強力なポリヘドリンプロモーターを有するバキュロウイルスベクターを使用することにより、目的の組み込まれた遺伝子への Tobacco Edg e ウイルス切断部位を有する His タグの N 末端融合がもたらされる。サッカロマイセス・セレビシエ CAK1 (P43568) 完全長配列のみを、タグを含まない目的の遺伝子を提供する昆虫ベクターに

50

クローニングした。

【0741】

1. 2 配列

H i s - C D K 1 2 (a a Q 6 9 6 - S 1 0 8 2)

MTSHHHHHHS SMGSRTSLYK KAGSDYDIPT TENLYF
QGQP YKKRPKICCP RYGERRQTES DWGKRCVDKF DI
IGIIGEGT YGQVYKAKDK DTGELVALKK VRLDNEKEG
F PITAIREIKI LRQLIHRSVV NMKEIVTDKQ DALDF
KKDKG AFYLVFEYMD HDLMGLLESG LVHFSEDDHIK S
FMKQLMEGL EYCHKKNFLH RDIKCSNILL NNSGQIKL
AD FGLARLYNSE ESRPYTNKVI TLWYRPPPELL LGEE
RYTPAI DVWSCGCILG ELFTKKPIFQ ANLELAQLEL
ISRLCGSPCP AVWPDVIKLP YFNTMKPKKQ YRRRLRE
EFS FIPSAALDLL DHMLTLDPSK RCTAEQTLQS DFL
KDVELSK MAPPDLPWQ DCHELWSKKR RRQRQSGVVV
EPPPSKTSR KETTSGTSTE PVKNS

10

【0742】

H i s - C D K 1 2 - D N (a a Q 6 9 6 - S 1 0 8 2 ; K 7 5 6 A ; D 8 7 7 N)

MTSHHHHHHS SMGSRTSLYK KAGSDYDIPT TENLYF
QGQP YKKRPKICCP RYGERRQTES DWGKRCVDKF DI
IGIIGEGT YGQVYKAKDK DTGELVALAK VRLDNEKEG
F PITAIREIKI LRQLIHRSVV NMKEIVTDKQ DALDF
KKDKG AFYLVFEYMD HDLMGLLESG LVHFSEDDHIK S
FMKQLMEGL EYCHKKNFLH RDIKCSNILL NNSGQIKL
AN FGLARLYNSE ESRPYTNKVI TLWYRPPPELL LGEE
RYTPAI DVWSCGCILG ELFTKKPIFQ ANLELAQLEL
ISRLCGSPCP AVWPDVIKLP YFNTMKPKKQ YRRRLRE
EFS FIPSAALDLL DHMLTLDPSK RCTAEQTLQS DFL
KDVELSK MAPPDLPWQ DCHELWSKKR RRQRQSGVVV
EPPPSKTSR KETTSGTSTE PVKNS

20

30

【0743】

H i s - C D K 1 3 (a a Q 6 7 3 - P 1 0 5 9)

MTSHHHHHHS SMGSRTSLYK KAGSDYDIPT TENLYF
QGQL HSKRRPKICG PRYGETKEKD IDWGKRCVDK FD
IIGIIGEG TYGQVYKARD KDTGEMVALK KVRLDNEKE
G FPITAIREIK ILRQLTHQSI INMKEIVTDK EDALD
FKDKG GAFYLVFEYM DHDLMGLLES GLVHFNENHI K
SFMRQLMEG LDYCHKKNFL HRDIKCSNILL LNNRGQIK
LA DFGGLARLYSS EESRPYTNKV ITLWYRPPPEL LLGE
ERYTPA IDVWSCGCIL GELFTKKPIF QANQELAQLE
LISRICGSPC PAVWPDVIKL PYFNTMKPKK QYRRKLR
EEF VFIPAAALDL FDYMLALDPS KRCTAEQALQ CEF
LRDVEPS KMPPPDLPLW QDCHELWSKK RRRQKQMGMT
DDVSTIKAPR KDLSLGLDDS RTNTP

40

【0744】

H i s - C D K 1 3 - D N (a a Q 6 7 3 - P 1 0 5 9 ; K 7 3 4 A ; D 8 5 5 N)

MTSHHHHHHS SMGSRTSLYK KAGSDYDIPT TENLYF
QGQL HSKRRPKICG PRYGETKEKD IDWGKRCVDK FD
IIGIIGEG TYGQVYKARD KDTGEMVALA KVRLDNEKE
G FPITAIREIK ILRQLTHQSI INMKEIVTDK EDALD

50

FKKDK GAFYLVFEYM DHDLMLGLES GLVHFNENHI K
SFMRQLMEG LDYCHKKNFL HRDIKCSNIL LNNRGQIK
LA NFGLARLYSS EESRPYTNKV ITLWYRPPPEL LLGE
ERYTPA IDVWSCGCI L GELFTKKPIF QANQELAQLE
LISRICGSPC PAVWPDVIKL PYFNTMKPKK QYRRKLR
EEF VFIPAAALDL FDYMLALDPS KRCTAEQALQ CEF
LRDVEPS KMPPPDLPLW QDCHELWSKK RRRQKQMGMT
DDVSTIKAPR KDLSLGLDD S RTNTP

【0745】

His-CycK (aa M1-S300)

MTSHHHHHHS SMGSRTSLYK KAGSDYDIPT TENLYF
QGMK ENKENSSPSV TSANLDHTKP CWYWDKKDLA HT
PSQLEGLD PATEARYRRE GARFIFDVGT RLGLHYDTL
A TGIIFYFHRFY MFHSFKQFPR YVTGACCLFL AGKVE
ETPKK CKDIIKTARS LLNDVQFGQF GDDPKKEEVMV L
ERILLQTIK FDLQVEHPYQ FLLKYAKQLK GDKNKIQK
LV QMAWTFVND S LCTTSLSLQWE PEIIAVAVMY LAGR
LCKFEI QEWT SKPMYR RWWEQFVQDV PVDVLEDICH
QILDLYSQGK QQMPHHTPHQ LQQPPSLQPT PQVPQVQ
QSQ PSQSSEPS

【0746】

CAK1 (aa M1-P368)

MKLD SIDITH CQLVKSTRTA RIYRSDTYAI KCLALD
FDIP PHNAKFEVSI LNKLG NKCKH ILPLLESKAT DN
NDLLLLFP FEEMNLYEFM QMHYKRDRRK KNPYYDLLN
P SIPIVADPPV QKYTNQLDVN RYSL SFFRQM VEGIA
FLHEN KIIHRDIKPQ NIMLTNNTST VSPKLYIIDF G
ISYDMANNS Q TSAEPMDSK VTDISTGIYK APEVLFGV
KC YDGGVDVWSL LIIISQWFQR ETSRMGHVPA MIDD
GSDDMN SDGSDFRLIC SIFEKLGIPS IQKWEEVAQH
GSVDAFVGMF GADGDGKYVL DQEKDVQISI VERNMPR
LDE IADVKKVKQKF INCILGMVSF SPNERWSCQR ILQ
ELEKP

【0747】

1.3 CDK12-CycK及びCDK13-CycK複合体の発現

Hi-5昆虫細胞をInsect Xpress Medium (Lonza # B
E12-730Q)中で培養し、同時感染のために、感染多重度(MOI)を有する以下
のバキュロウイルスを複合体の発現に使用した:MOI1.0を有するCDK12及びC
DK13;MOI0.5を有するCycK及びCAK1。

【0748】

8L waver内で72時間かけて、懸濁液中で増殖させたHi-5細胞を 2×10^6 細胞/mLの密度まで同時感染させることによって、複合体形成を行った。細胞を遠心
分離(10分、170g、4℃)によって採取し、細胞ペレットを-80℃で保存した。

【0749】

1.4 CDK12及びCDK13複合体の精製

Ni-Sepharose High Performance (GE Healthcare #17-5268-02)又はHiSTrap (商標)HP (GE Healthcare #17-5247-01/05)を使用するアフィニティークロマトグラ
フィーによって、His-CDK12/His-CycK/CAK1複合体又はHis-
CDK13/His-CycK/CAK1複合体の精製を達成した。

【0750】

細胞ペレットを溶解緩衝液（50ミリモル／L Hepes pH7.5、500ミリモル／L NaCl、40ミリモル／L イミダゾール、10%グリセロール；0.5% NP40、ベンゾナーゼ（150U／10g細胞ペレット）、1ミリモル／L DTT、及び1×Complete EDTA不含プロテアーゼ阻害剤カクテル（Roche #1873580））に再懸濁した。

【0751】

溶解物を氷上で30分間インキュベートし、遠心分離（1時間、4℃、27500×g）によって清澄化した。タンパク質を、Ni-Sepharose又はHisTrap HP材料を使用して4℃で一晩かけて捕捉し、CDK12／13洗浄緩衝液（50ミリモル／L Hepes pH7.5、500ミリモル／L NaCl、40ミリモル／L イミダゾール、10%グリセロール、1ミリモル／L DTT）を用いて洗浄し、イミダゾールの勾配（40～500ミリモル／L）を使用することによって洗浄緩衝液を用いて溶出した。

10

【0752】

イミダゾールを除去するために、CDK12／13 DS緩衝液（50ミリモル／L Hepes pH7.5、500ミリモル／L NaCl、10%グリセロール、1ミリモル／L DTT）に対してZeba（商標）Desalt Spin Columns（Pierce #89893）を用いて、溶出したタンパク質複合体を脱塩した。

20

【0753】

クーマシー染色ゲル中の標準としてBSAを使用して、最終濃度を濃度測定的に計算した。溶出画分を等分し、液体窒素を使用して衝撃凍結した。

【0754】

以下のアッセイでは、本発明の化合物のインビトロ活性を実証することができる。

【0755】

2. 生化学キナーゼアッセイ

2.1 CDK12／CycK低ATPキナーゼアッセイ

以下の段落に記載される、TR-FRET（TR-FRET＝時間分解蛍光エネルギー移動）に基づくCDK12／CycK活性阻害アッセイを使用して、10マイクロモル／L アデノシン三リン酸（ATP）での本発明の化合物のCDK12／CycK阻害活性を定量した。

30

【0756】

ヒト組換えCDK12とヒト組換えCycKとの複合体（いずれも上記のN末端Hisタグ付き、発現及び精製）を酵素として使用した。例えば、Biosyntan社（Berlin-Buch, Germany）から購入することができるビオチン化ペプチドビオチン-Ahx-KFELLPTPLSPSRRSGL（アミド型のC末端）をキナーゼ反応のための基質として使用した。

【0757】

アッセイのために、DMSO中の試験化合物100倍濃縮溶液50ナノLを黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート又は黒色1536ウェルマイクロタイタープレート（いずれもGreiner Bio-One, Frickenhausen, Germany）のいずれかにピペットで入れ、水性アッセイ緩衝液〔25ミリモル／L HEPES pH7.5、20ミリモル／L MgCl₂、5ミリモル／L β-グリセロホスフェート、2ミリモル／L EGTA、1.0ミリモル／L ジチオトレイトール、0.01%（v／v）Nonidet-P40（Sigma）、0.01%（w／v）ウシ血清アルブミン〕中のCDK12／CycK溶液2マイクロLを加え、混合物を22℃で15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物と酵素との予備結合を可能にした。次いで、アッセイ緩衝液中の3マイクロLの溶液ATP（16.7マイクロモル／L⇒5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は10マイクロモル／Lである）と基質（1.67マイクロモル／L⇒5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は1マイクロモル／

40

50

Lである)とを加えることによってキナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を22℃で60分の反応時間にわたってインキュベートした。CDK12/CycKの濃度を酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するように適切に選択したところ、典型的な濃度は約2ナノモル/Lであった。EDTA水溶液(66.7ミリモル/L HEPES pH7.5中133ミリモル/L EDTA、0.27%(w/v)ウシ血清アルブミン)中のTR-FRET検出試薬(125ナノモル/Lストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]、及び0.67ナノモル/L Cell Signalling [# 13748]製の抗ホスホ-c-Myc (Ser 62) (E1J4K)抗体、及び2ナノモル/L LANCE EU-W1024標識抗ウサギIgG抗体[Perkin-Elmer、製品番号0083])溶液3マイクロLを加えることによって、反応を停止させた。

10

【0758】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートして、リン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬との複合体の形成を可能にした。続いて、Euキレートからストレプトアビジン-XLへの共鳴エネルギー移動を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのため、TR-FRETリーダー、例えば、Pherastar FS (BMG Lab technologies, Offenbourg, Germany)又はViewlux (Perkin-Elmer)で、350nmでの励起後の620nm及び665nmでの蛍光発光を測定した。665nm及び622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とした。データを正規化した(阻害剤を用いない酵素反応=0%阻害、酵素を用いない他の全アッセイ成分=100%阻害)。通常、20マイクロモル/L~0.07ナノモル/L(20マイクロモル/L、5.7マイクロモル/L、1.6マイクロモル/L、0.47マイクロモル/L、0.13マイクロモル/L、38ナノモル/L、11ナノモル/L、3.1ナノモル/L、0.9ナノモル/L、0.25ナノモル/L、及び0.07ナノモル/L、段階希釈によるDMSO中の100倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別個に調製した希釈系列、正確な濃度は、使用したピペッターに応じて異なり得る)の範囲内の11の異なる濃度で、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレート上で試験化合物を試験し、Genedata Screener(商標)ソフトウェアを使用してIC₅₀値を計算した。

20

【0759】

30

2.2 CDK12/CycK高ATPキナーゼアッセイ

本発明の文脈では、用語「IC₅₀ CDK12 hATP」は、本明細書中以下のこのセクション(2.2)に記載されるアッセイに従って得られるIC₅₀値、すなわち、高(2mM)ATPでのCDK12の阻害に関するIC₅₀値を指す。

【0760】

以下の段落に記載される、TR-FRET(TR-FRET=時間分解蛍光エネルギー移動)に基づくCDK12/CycK活性阻害アッセイを使用して、2ミリモル/Lアデノシン三リン酸(ATP)での本発明の化合物のCDK12/CycK阻害活性を定量した。

【0761】

40

ヒト組換えCDK12とヒト組換えCycKとの複合体(いずれも上記のN末端Hisタグ付き、発現及び精製)を酵素として使用した。例えば、Biosyntan社(Berlin-Buch, Germany)から購入することができるビオチン化ペプチドビオチン-Ahx-KFELLPTPLSPSRRLSG(L(アミド型のC末端))をキナーゼ反応のための基質として使用した。

【0762】

アッセイのために、DMSO中の試験化合物100倍濃縮溶液50ナノLを黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート又は黒色1536ウェルマイクロタイタープレート(いずれもGreiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)のいずれかにピペットで入れ、水性アッセイ緩衝液[25ミリモル/L HEP

50

ES pH 7.5、20ミリモル/L $MgCl_2$ 、5ミリモル/L β -グリセロホスフェート、2ミリモル/L EGTA、1.0ミリモル/L ジチオトレイトール、0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)、0.01% (w/v) ウシ血清アルブミン] 中のCDK12/CycK溶液2マイクロLを加え、混合物を22℃で15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物と酵素との予備結合を可能にした。次いで、アッセイ緩衝液中の3マイクロLの溶液ATP (3.33ミリモル/L $\Rightarrow$ 5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は2ミリモル/Lである) と基質 (1.67マイクロモル/L $\Rightarrow$ 5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は1マイクロモル/Lである) とを加えることによってキナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を22℃で60分の反応時間にわたってインキュベートした。CDK12/CycKの濃度を酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するように適切に選択したところ、典型的な濃度は約0.75ナノモル/Lであった。EDTA水溶液 (66.7ミリモル/L HEPES pH 7.5中133ミリモル/L EDTA、0.27% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中のTR-FRET検出試薬 (125ナノモル/L ストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]、及び0.67ナノモル/L Cell Signalling [# 13748] 製の抗ホスホ-c-Myc (Ser 62) (E1J4K) 抗体、及び2ナノモル/L LANCE EU-W1024 標識抗ウサギIgG抗体 [Perkin-Elmer、製品番号0083]) 溶液3マイクロLを加えることによって、反応を停止させた。

10

20

30

40

50

【0763】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートして、リン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬との複合体の形成を可能にした。続いて、Euキレートからストレプトアビジン-XLへの共鳴エネルギー移動を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのため、TR-FRETリーダー、例えば、Pherastar FS (BMG Lab technologies, Offenbourg, Germany) 又はViewlux (Perkin-Elmer) で、350nmでの励起後の620nm及び665nmでの蛍光発光を測定した。665nm及び622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とした。データを正規化した (阻害剤を用いない酵素反応=0%阻害、酵素を用いない他の全アッセイ成分=100%阻害)。通常、20マイクロモル/L~0.07ナノモル/L (20マイクロモル/L、5.7マイクロモル/L、1.6マイクロモル/L、0.47マイクロモル/L、0.13マイクロモル/L、38ナノモル/L、11ナノモル/L、3.1ナノモル/L、0.9ナノモル/L、0.25ナノモル/L、及び0.07ナノモル/L、段階希釈によるDMSO中の100倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別個に調製した希釈系列、正確な濃度は、使用したピペッターに応じて異なり得る) の範囲内の11の異なる濃度で、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレート上で試験化合物を試験し、Genedata Screener (商標) ソフトウェアを使用してIC₅₀値を計算した。

【0764】

【表 2】

表 1. CDK12/サイクリンK、2mM ATP (高ATP)、IC₅₀-[mol/l] (中央値)

実施例 番号	CDK12/サイクリンK、2mM ATP(高ATP)、 IC ₅₀ -[mol/l](中央値)
1	1.83E-06
2	7.50E-07
3	2.67E-07
4	3.48E-08
5	2.62E-07
6	7.36E-07
7	2.63E-08
8	8.34E-09
9	9.21E-09
10	7.59E-09
11	3.23E-08
12	3.09E-09

実施例 番号	CDK12/サイクリンK、2mM ATP(高ATP)、 IC ₅₀ -[mol/l](中央値)
13	1.23E-08
14	
15	5.26E-07
16	7.91E-08
17	5.96E-09
18	4.16E-08
19	4.14E-09
20	1.19E-08
21	
22	4.89E-07
23	1.60E-07
24	1.51E-08

10

20

【0765】

2.3 CDK13/CycK低ATPキナーゼアッセイ

以下の段落に記載される、TR-FRET (TR-FRET=時間分解蛍光エネルギー移動)に基づくCDK13/CycK活性阻害アッセイを使用して、10マイクロモル/L アデノシン三リン酸 (ATP) での本発明の化合物のCDK13/CycK阻害活性を定量した。

【0766】

ヒト組換えCDK13とヒト組換えCycKとの複合体 (いずれも上記のN末端Hisタグ付き、発現及び精製) を酵素として使用した。例えば、Biosyntan社 (Berlin-Buch, Germany) から購入することができるビオチン化ペプチドビオチン-Ahx-KFELLPTPLSPSRRLSG (アミド型のC末端) をキナーゼ反応のための基質として使用した。

30

【0767】

アッセイのために、DMSO中の試験化合物100倍濃縮溶液50ナノLを黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート又は黒色1536ウェルマイクロタイタープレート (いずれもGreiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) のいずれかにピペットで入れ、水性アッセイ緩衝液 [25ミリモル/L HEPES pH7.5、20ミリモル/L MgCl₂、5ミリモル/L β-グリセロホスフェート、2ミリモル/L EGTA、1.0ミリモル/L ジチオトレイトール、0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)、0.01% (w/v) ウシ血清アルブミン] 中のCDK13/CycK溶液2マイクロLを加え、混合物を22℃で15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物と酵素との予備結合を可能にした。次いで、アッセイ緩衝液中の3マイクロLの溶液ATP (16.7マイクロモル/L=>5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は10マイクロモル/Lである) と基質 (1.67マイクロモル/L=>5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は1マイクロモル/Lである) とを加えることによってキナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を22℃で60分の反応時間にわたってインキュベートした。CDK13/CycKの濃度を酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するように適切に選択したところ、典型的な濃度は約5ナノモル/Lであった。EDTA水溶液 (66.7ミリモル/L HEPES pH7.5中133ミリモル/L EDTA、0.27% (w/v) ウシ血清

40

50

アルブミン)中のTR-FRET検出試薬(125ナノモル/Lストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]、及び0.67ナノモル/L Cell Signalling [# 13748]製の抗ホスホ-c-Myc (Ser 62) (E1J4K)抗体、及び2ナノモル/L LANCE EU-W1024標識抗ウサギIgG抗体[Perkin-Elmer、製品番号0083])溶液3マイクロLを加えることによって、反応を停止させた。

【0768】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートして、リン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬との複合体の形成を可能にした。続いて、Euキレートからストレプトアビジン-XLへの共鳴エネルギー移動を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのため、TR-FRETリーダー、例えば、Pherastar FS (BMG Lab technologies, Offenbourg, Germany)又はViewlux (Perkin-Elmer)で、350nmでの励起後の620nm及び665nmでの蛍光発光を測定した。665nm及び622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とした。データを正規化した(阻害剤を用いない酵素反応=0%阻害、酵素を用いない他の全アッセイ成分=100%阻害)。通常、20マイクロモル/L~0.07ナノモル/L(20マイクロモル/L、5.7マイクロモル/L、1.6マイクロモル/L、0.47マイクロモル/L、0.13マイクロモル/L、38ナノモル/L、11ナノモル/L、3.1ナノモル/L、0.9ナノモル/L、0.25ナノモル/L、及び0.07ナノモル/L、段階希釈によるDMSO中の100倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別個に調製した希釈系列、正確な濃度は、使用したピペッターに応じて異なり得る)の範囲内の11の異なる濃度で、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレート上で試験化合物を試験し、Genedata Screener (商標)ソフトウェアを使用してIC₅₀値を計算した。

【0769】

2.4 CDK2/CycEキナーゼアッセイ

以下の段落に記載されるCDK2/CycE TR-FRETアッセイを使用して、本発明の化合物のCDK2/CycE阻害活性を定量した。

【0770】

昆虫細胞(Sf9)内で発現させ、グルタチオン-セファロースアフィニティークロマトグラフィーによって精製した、GST及びヒトCDK2の組換え融合タンパク質並びにGST及びヒトCycEの組換え融合タンパク質をProQinase GmbH (Freiburg, Germany)から購入した。例えば、JERINI peptide technologies社(Berlin, Germany)から購入することができる、ビオチン化ペプチドビオチン-Ttds-YISPLKSPYKISEG(アミド型のC末端)をキナーゼ反応のための基質として使用した。

【0771】

アッセイのために、DMSO中の試験化合物100倍濃縮溶液50ナノLを黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート又は黒色1536ウェルマイクロタイタープレート(いずれもGreiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで入れ、水性アッセイ緩衝液[50ミリモル/L Tris/HCl pH8.0、10ミリモル/L MgCl₂、1.0ミリモル/Lジチオトレイトール、0.1ミリモル/Lオルトバナジウム酸ナトリウム、0.01%(v/v)Nonidet-P40(Sigma)]中のCDK2/CycE溶液2マイクロLを加え、混合物を22℃で15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物と酵素との予備結合を可能にした。次いで、アッセイ緩衝液中の3マイクロLのアデノシン三リン酸溶液(ATP、3.33ミリモル/L=>5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は2ミリモル/Lである)と基質(1.25マイクロモル/L=>5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は0.75マイクロモル/Lである)とを加えることによってキナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を22℃で25分の反応時間にわたってインキュベートした。CDK

2 / Cyc E の濃度を酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するように適切に選択したところ、典型的な濃度は 10 ng/ml の範囲内であった。EDTA 水溶液 (100 mM HEPES pH 7.5 中 167 mM EDTA、 0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中の TR-FRET 検出試薬 (0.333 mM マイクロモル/L ストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]、及び 1.67 nM BD Pharmingen [# 558389] 製の抗RB (pSer807/pSer811) 抗体、及び 2 nM LANCE EU-W1024 標識抗マウスIgG抗体 [Perkin-Elmer、製品番号AD0077、代替として、Cisbio Bioassays製のテルビウム-クリプテート標識抗マウスIgG抗体を使用することができる]) 溶液 3 mL を加えることによって、反応を停止させた。

10

【0772】

得られた混合物を 22°C で1時間インキュベートして、リン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬との複合体の形成を可能にした。続いて、Euキレートからストレプトアビジン-XLへの共鳴エネルギー移動を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのため、TR-FRETリーダー、例えば、Pherastar (BMG Lab technologies, Offenbourg, Germany) 又はViewlux (Perkin-Elmer) で、 350 nm での励起後の 620 nm 及び 665 nm での蛍光発光を測定した。 665 nm 及び 622 nm での発光の比をリン酸化基質の量の尺度とした。データを正規化した (阻害剤を用いない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を用いない他の全アッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、 20 mM マイクロモル/L ~ 0.07 nM ナノモル/L (20 mM マイクロモル/L、 5.7 mM マイクロモル/L、 1.6 mM マイクロモル/L、 0.47 mM マイクロモル/L、 0.13 mM マイクロモル/L、 38 nM ナノモル/L、 11 nM ナノモル/L、 3.1 nM ナノモル/L、 0.9 nM ナノモル/L、 0.25 nM ナノモル/L、及び 0.07 nM ナノモル/L、段階希釈によるDMSO中の 100 倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別個に調製した希釈系列、正確な濃度は、使用したピペッターに応じて異なり得る) の範囲内の 11 の異なる濃度で、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレート上で試験化合物を試験し、Genedata Screener (商標) ソフトウェアを使用して IC_{50} 値を計算した。

20

【0773】

30

【表3】

表2. CDK2/サイクリン E、 2 mM ATP (高ATP)、 IC_{50} - [mol/l]

実施例 番号	CDK2/サイクリン E、 2 mM ATP (高 ATP)、 IC_{50} -[mol/l] (中央値)	実施例 番号	CDK2/サイクリン E、 2 mM ATP (高 ATP)、 IC_{50} -[mol/l] (中央値)
1	$9.81\text{E-}06$	13	$1.63\text{E-}05$
2	$1.12\text{E-}05$	14	$> 2.00\text{E-}5$
3	$7.92\text{E-}06$	15	$3.12\text{E-}06$
4	$1.04\text{E-}05$	16	$4.05\text{E-}06$
5	$> 2.00\text{E-}5$	17	$6.72\text{E-}06$
6	$> 2.00\text{E-}5$	18	$> 5.71\text{E-}6$
7	$> 2.00\text{E-}5$	19	$> 2.00\text{E-}5$
8	$> 2.00\text{E-}5$	20	$> 5.71\text{E-}6$
9	$> 2.00\text{E-}5$	21	$6.39\text{E-}06$
10	$> 2.00\text{E-}5$	22	$3.12\text{E-}06$
11	$> 2.00\text{E-}5$	23	$2.86\text{E-}06$
12	$> 2.00\text{E-}5$	24	$7.82\text{E-}06$

40

【0774】

50

2.5 CDK9/CycT1高ATPキナーゼアッセイ

以下の段落に記載されるCDK9/CycT1 TR-FRETアッセイを使用して、酵素及び試験化合物のブレインキュベーション後の高ATP濃度での本発明の化合物のCDK9/CycT1阻害活性を定量した。

【0775】

昆虫細胞内で発現させ、Ni-NTAアフィニティークロマトグラフィーによって精製した組換え完全長Hisタグ付きヒトCDK9及びCycT1をLife Technologies（カタログ番号PV4131）から購入した。例えば、JERINI peptide technologies社（Berlin, Germany）から購入することができる、ビオチン化ペプチドビオチン-Ttds-YISPLKSPYKISEG（アミド型のC末端）をキナーゼ反応のための基質として使用した。

【0776】

アッセイのために、DMSO中の試験化合物100倍濃縮溶液50ナノLを黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート又は黒色1536ウェルマイクロタイタープレート（いずれもGreiner Bio-One, Frickenhausen, Germany）のいずれかにピペットで入れ、水性アッセイ緩衝液[50ミリモル/L Tris/HCl pH8.0、10ミリモル/L MgCl₂、1.0ミリモル/Lジチオトレイトール、0.1ミリモル/Lオルトバナジウム酸ナトリウム、0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中のCDK9/CycT1溶液2マイクロLを加え、混合物を22℃で15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物と酵素との予備結合を可能にした。次いで、アッセイ緩衝液中の3マイクロLのアデノシン三リン酸溶液(ATP、3.3ミリモル/L=>5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は2ミリモル/Lである)と基質(1.25マイクロモル/L=>5マイクロLアッセイ体積中最終濃度は0.75マイクロモル/Lである)とを加えることによってキナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を22℃で25分の反応時間にわたってインキュベートした。CDK9/CycT1の濃度を酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するように適切に選択したところ、典型的な濃度は0.5マイクロg/mlの範囲内であった。EDTA水溶液(100ミリモル/L HEPES pH7.5中167ミリモル/L EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン)中のTR-FRET検出試薬(0.33マイクロモル/L ストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]、及び1.67ナノモル/L BD Pharmingen [# 558389]製の抗RB(pSer807/pSer811)抗体、及び2ナノモル/L LANCE EU-W1024標識抗マウスIgG抗体[Perkin-Elmer、製品番号AD0077])溶液3マイクロLを加えることによって、反応を停止させた。

【0777】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートして、リン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬との複合体の形成を可能にした。続いて、Euキレートからストレプトアビジン-XLへの共鳴エネルギー移動を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのため、TR-FRETリーダー、例えば、Pherastar (BMG Lab technologies, Offenbourg, Germany)又はViewlux (Perkin-Elmer)で、350nmでの励起後の620nm及び665nmでの蛍光発光を測定した。665nm及び622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とした。データを正規化した(阻害剤を用いない酵素反応=0%阻害、酵素を用いない他の全アッセイ成分=100%阻害)。通常、20マイクロモル/L~0.07ナノモル/L(20マイクロモル/L、5.7マイクロモル/L、1.6マイクロモル/L、0.47マイクロモル/L、0.13マイクロモル/L、38ナノモル/L、11ナノモル/L、3.1ナノモル/L、0.9ナノモル/L、0.25ナノモル/L、及び0.07ナノモル/L、段階希釈によるDMSO中の100倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別個に調製した希釈系列、正確な濃度は、使用したピペッターに応じて異なり得る)の範囲内の

11の異なる濃度で、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレート上で試験化合物を試験し、Genedata Screener（商標）ソフトウェアを使用してIC₅₀値を計算した。

【0778】

【表4】

表3. CDK9/サイクリンT1、2mM ATP（高ATP）、IC₅₀-[mol/1]

実施例 番号	CDK9/サイクリンT1、2mM ATP（高ATP）、 IC50-[mol/1]（中央値）
1	4.58E-06
2	6.35E-06
3	1.54E-05
4	> 2.00E-5
5	1.78E-05
6	> 2.00E-5
7	> 2.00E-5
8	> 2.00E-5
9	> 1.91E-5
10	> 2.00E-5
11	> 2.00E-5
12	> 2.00E-5

実施例 番号	CDK9/サイクリンT1、2mM ATP（高ATP）、 IC50-[mol/1]（中央値）
13	2.78E-06
14	> 2.00E-5
15	
16	
17	
18	3.40E-07
19	5.06E-07
20	8.47E-07
21	3.05E-06
22	1.89E-06
23	6.24E-07
24	3.56E-06

10

20

【0779】

3. qRT-PCRアッセイ：MDA-MB-231、CAL-120におけるBRCA1、ATR、MCL1

組織培養ヒトMDA-MB-231ヒト乳がん細胞を、24ウェルマイクロタイタープレート内、200,000細胞/ウェルで、1ウェル当たり500マイクロLで播種した。24時間後、細胞を24時間連続して試験物質に曝露した（Tecan HP D300 Dispenserを用いて物質を加えた）。Qiagen RNeasy Mini Kit（#74106）を使用してRNAを調製し、NanoDrop Equipmentを使用してRNAを定量し、SuperScript VILOキット（ThermoFisher #11755050）を使用して600ナノグラムのRNAをcDNAに変換し、続いてqPCR増幅を行った。BRCA1及びATRの遺伝子発現をRT-qPCRによって測定し、GAPDHハウスキーピング遺伝子発現に対して正規化した。qPCRプライマーセットは、ThermoFisher Scientific/Applied Biosystems：BRCA1、# Hs 01556193；ATR、# Hs 00992123；GAPDH、# Hs 03929097から購入した。

30

40

【0780】

50

【表 5】

表 4. MDA-MB-231 細胞及び CAL-120 細胞内の BRCA1 mRNA 発現の阻害。

実施例番号	RTqPCR-MDA-MB-231、 IC50[mol/l]、 BRCA1(中央値)	RTqPCR-CAL-120、 IC50[mol/l]、 BRCA1(中央値)
1	5.14 E-7	
2	2.72 E-7	
3		
4	6.94 E-9	
5	1.09 E-7	
6		
7		
8	3.82 E-8	
9	1.02 E-7	
10	3.73 E-8	
11		
12	7.57 E-9	
13	5.71 E-8	
14		
15		
16		
17		
18	7.15 E-8	
19	3.45 E-8	
20	5.38 E-8	
21	9.88 E-8	
22		
23	1.02 E-7	
24	2.95 E-8	

10

20

30

40

50

【0781】

4. 増殖アッセイ：MDA-MB-231、CAL-120

American Type Culture Collection (ATCC) から、又は Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ、German Collection of Microorganisms and Cell Cultures) からヒト腫瘍細胞を最初に入手した。96 ウェルマルチタイタープレートに、10% ウシ胎児血清を補充したそれぞれの増殖培地 200 マイクロ L 中 4,000 細胞/ウェルの密度で、培養した腫瘍細胞 (CAL-120、ヒト乳がん細胞、DSMZ ACC-459; MDA-MB-231、ヒト乳がん細胞、ATCC HTB-26) を播種した。24 時間後、一方のプレート (ゼロ点プレート) の細胞をクリスタルバイオレット (下記を参照) によって染色し、他方のプレートの培地に、Tecan HP D300 Digital Dispenser を使用して様々な濃度 (0 マイクロモル/L、及び 0.01 ~ 10 マイクロモル/L の範囲内; 溶媒ジメチルスルホキシドの最終濃度を 0.1% に調整した) の試験物質を補充した。細胞を試験物質の存在下で 4 日間インキュベートした。クリスタルバイオレットによって細胞を染色することによって細胞増殖を決定した: 20 マイクロ L / 測定点の 11% グルタルアルデヒド溶液を室温で 15 分間かけて加えることによって細胞を固定した。固定した細胞を水を用いて 3 回洗浄した後、プレートを室温で乾

燥させた。100マイクロL／測定点の0.1%クリスタルバイオレット溶液（pH3.0）を加えることによって細胞を染色した。染色した細胞を水を用いて3回洗浄した後、プレートを室温で乾燥させた。100マイクロL／測定点の10%酢酸溶液を加えることによって色素を溶解した。595nmの波長での測光によって吸光度を決定した。測定値をゼロ点プレート（=0%）の吸光度及び未処理（0μM）細胞（=100%）の吸光度に正規化することによって、細胞数の変化（パーセント）を計算した。4パラメータフィットによってIC50値（最大効果の50%での阻害濃度）を決定した。

【0782】

【表6】

表5. 本発明の化合物の抗増殖データ

実施例 番号	Prolif-MDA MB-231 IC50-[mol/l] (中央値)	Prolif-CAL-12 0 IC50-[mol/l] (中央値)
1		5.80E-07
2		3.70E-07
3		1.73E-07
4	1.23E-07	1.03E-07
5	3.19E-07	3.19E-07
6	7.77E-07	2.24E-07
7	9.05E-08	1.03E-07
8	1.14E-07	9.07E-08
9	1.90E-07	1.09E-07
10	1.23E-07	6.98E-08
11	4.34E-07	4.19E-07
12	2.25E-08	1.48E-08

実施例 番号	Prolif-MDA MB-231 IC50-[mol/l] (中央値)	Prolif-CAL-12 0 IC50-[mol/l] (中央値)
13	8.59E-08	2.92E-08
14	3.19E-07	2.48E-07
15	2.59E-07	3.55E-07
16	1.79E-07	2.11E-07
17	1.12E-07	8.81E-08
18	7.21E-08	1.04E-07
19	3.75E-08	6.32E-08
20	5.29E-08	8.35E-08
21	9.83E-08	9.90E-08
22	2.86E-07	3.33E-07
23	7.58E-08	9.93E-08
24	2.17E-08	3.02E-08

【0783】

5. 増殖アッセイ：CDK12分解剤耐性MDA-MB-231及びCAL-120
国際公開第2021/116178号からの漸増濃度のCDK12分解剤化合物実施例4の存在下でのCAL-120ヒト乳がん細胞（DSMZ ACC-459）及びMDA-MB-231ヒト乳がん細胞（ATCC HTB-26）の増殖によって、CDK12分解剤耐性細胞を生成した。実施例4の初期濃度は、CAL-120細胞では2.0E-08Mであり、MDA-MB-231細胞では4.6E-08Mであり、増殖アッセイにおける細胞の阻害の約2倍IC50に相当した。処理した細胞が回復し、再び増殖した後、化合物実施例4の濃度を3倍IC50に増加させた。この手順を以下の濃度段階に従って繰り返した：4.5倍IC50、6倍IC50、7.5倍IC50、9倍IC50、12倍IC50、15倍IC50、20倍IC50、25倍IC50、30倍IC50（MDA-MB-231細胞では最高濃度）、50倍IC50（CAL-120細胞では最高濃度）。この手順は、化合物実施例4の30倍IC50濃度（6.9E-07M）の存在下で増殖する「MDA-MB-231-CDK12d-res」と命名したMDA-MB-231細胞プールの生成と、化合物実施例4の50倍IC50濃度（5.0E-07M）の存在下で増殖する「CAL-120-CDK12d-res」と命名したCAL-120細胞プールの生成とをもたらした。

【0784】

CAL-120-CDK12d-res、MDA-MB-231-CDK12d-resの増殖に対する試験化合物の阻害効果を決定するために、96ウェルマルチタイタープレートに、10%ウシ胎児血清を補充したそれぞれの増殖培地200マイクロL中4,000細胞／ウェルの密度で細胞を播種した。24時間後、一方のプレート（ゼロ点プレー

ト)の細胞をクリスタルバイオレット(下記を参照)によって染色し、他方のプレートの培地に、Tecan HP D300 Digital Dispenserを使用して様々な濃度(0マイクロモル/L、及び0.01~10マイクロモル/Lの範囲内;溶媒ジメチルスルホキシドの最終濃度を0.1%に調整した)の試験物質を補充した。細胞を試験物質の存在下で4日間インキュベートした。クリスタルバイオレットによって細胞を染色することによって細胞増殖を決定した:20マイクロL/測定点の11%グルタルアルデヒド溶液を室温で15分間かけて加えることによって細胞を固定した。固定した細胞を水を用いて3回洗浄した後、プレートを室温で乾燥させた。100マイクロL/測定点の0.1%クリスタルバイオレット溶液(pH3.0)を加えることによって細胞を染色した。染色した細胞を水を用いて3回洗浄した後、プレートを室温で乾燥させた。100マイクロL/測定点の10%酢酸溶液を加えることによって色素を溶解した。595nmの波長での測光によって吸光度を決定した。測定値をゼロ点プレート(=0%)の吸光度及び未処理(0μM)細胞(=100%)の吸光度に正規化することによって、細胞数の変化(パーセント)を計算した。4パラメータフィットによってIC50値(最大効果の50%での阻害濃度)を決定した。

10

【0785】

【表7】

表6、本発明の化合物及び比較例化合物の抗増殖データ

実施例番号	Prolif-MDA MB-231 IC50-[mol/l](中央値)	Prolif-MDA MB-231-CDK12d-res IC50-[mol/l](中央値)	比	Prolif-CAL-120 IC50-[mol/l](中央値)	Prolif-CAL-120-CDK12d-res IC50-[mol/l](中央値)	比
比較例 国際公開第 2021/116178 号、実施例4	2.53E-08	9.36E-07	37. 0	1.20E-08	7.34E-07	61. 2
比較例 国際公開第 2021/116178 号、実施例273	6.00E-09	4.27E-07	71. 1	4.49E-09	3.20E-07	71. 3
比較例 国際公開第 2021/116178 号、実施例274	6.74E-09	1.52E-07	22. 6	4.89E-09	1.02E-07	20. 9
7	9.05E-08	1.56E-07	1.7	1.03E-07	1.12E-07	1.1
8	1.14E-07	1.78E-07	1.6	9.07E-08	1.73E-07	1.9
9	1.90E-07	1.50E-07	0.8	1.09E-07	1.05E-07	1.0
10	1.23E-07	1.56E-07	1.3	6.98E-08	1.39E-07	2.0
12	2.25E-08	3.10E-08	1.4	1.48E-08	2.21E-08	1.5
17	1.12E-07	1.56E-07	1.4	8.81E-08	1.34E-07	1.5
18	7.21E-08	2.88E-07	4.0	1.04E-07	2.52E-07	2.4
19	3.75E-08	1.03E-07	2.7	6.32E-08	9.71E-08	1.5
20	5.29E-08	1.55E-07	2.9	8.35E-08	1.18E-07	1.4
24	2.17E-08	6.26E-08	2.9	3.02E-08	4.07E-08	1.3

20

30

40

【0786】

表6のデータは、強いCDK12/サイクリンKタンパク質分解活性を示す、国際公開第2021/116178号の比較例化合物が、耐性細胞株MDA-MB-231-CDK12d-res及びCAL-120-CDK12d-resに対して、親細胞株MDA-MB-231及びCAL-120の20~70分の1未満の抗増殖効力を示すことを実証している。対照的に、本発明の化合物は、耐性細胞株及び親細胞株に対する同様の抗増殖効力(4以下の比)を特徴とする。

50

【0787】

6. 増殖アッセイ：細胞株パネル

American Type Culture Collection (ATCC) から、Cell Line Services GmbH (CLS) から、Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ、German Collection of Microorganisms and Cell Cultures) から、Japanese Cancer Research Resources Bank (JCRB) から、Public Health Englandから、European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC) から、Asterand Biosciencesから、又はNational Cancer Institute (NCI) からヒト腫瘍細胞を最初に入手した。96ウェルマルチタイタープレートに、10%ウシ胎児血清を補充したそれぞれの増殖培地200マイクロL中、表6に示す密度で、培養した腫瘍細胞を播種した。24時間後、一方のプレート（ゼロ点プレート）の細胞をクリスタルバイオレット（下記を参照）によって染色し、他方のプレートの培地に、Tecan HP D300 Digital Dispenserを使用して様々な濃度（0マイクロモル/L、及び0.003～3マイクロモル/Lの範囲内；溶媒ジメチルスルホキシドの最終濃度を0.1%に調整した）の試験物質を補充した。細胞を試験物質の存在下で4日間インキュベートした。クリスタルバイオレットによって細胞を染色することによって細胞増殖を決定した：20マイクロL／測定点の11%グルタルアルデヒド溶液を室温で15分間かけて加えることによって細胞を固定した。固定した細胞を水を用いて3回洗浄した後、プレートを室温で乾燥させた。100マイクロL／測定点の0.1%クリスタルバイオレット溶液（pH3.0）を加えることによって細胞を染色した。染色した細胞を水を用いて3回洗浄した後、プレートを室温で乾燥させた。100マイクロL／測定点の10%酢酸溶液を加えることによって色素を溶解した。595nmの波長での測光によって吸光度を決定した。測定値をゼロ点プレート（=0%）の吸光度及び未処理（0μM）細胞（=100%）の吸光度に正規化することによって、細胞数の変化（パーセント）を計算した。4パラメータフィットによってIC50値（最大効果の50%での阻害濃度）を決定した。

【0788】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 7. 本発明の実施例番号 7 及び 8 に関する抗増殖性細胞株パネルデータ (結果カテゴリー、IC50 (平均)、A: $\leq 3.0 \times 10^{-8}$ [mol/l]、B: 3.0×10^{-8} [mol/l] ~ 1.0×10^{-7} [mol/l]、C: $\geq 1.0 \times 10^{-7}$ [mol/l])

細胞株	供給元	適応症	細胞密度、細胞/ウェル	結果カテゴリー 実施例 7/8
AU565	ATCC CRL-2351	乳癌、HER2 陽性	4000	B / A
BT474	ATCC HTB-20	乳癌、HER2 陽性	4000	B / B
EFM192A	DSMZ ACC 258	乳癌、HER2 陽性	4000	C / C
HCC1419	ATCC CRL-2326	乳癌、HER2 陽性	4000	B / B
HCC1954	ATCC CRL-2338	乳癌、HER2 陽性	4000	B / B
CAL-120	DSMZ ACC 549	乳癌、トリプルネガティブ	4000	C / B
HCC1143	DSMZ ACC 517	乳癌、トリプルネガティブ	4000	C / C
HCC1806	ATCC CRL-2335	乳癌、トリプルネガティブ	4000	C / B
MDA-MB-231	DSMZ ACC 732	乳癌、トリプルネガティブ	4000	B / C
MDA-MB-468	NCI	乳癌、トリプルネガティブ	4000	B / B
HUH-7	JRBC 0403	肝癌	4000	B / B
JHH-7	JRBC 1031	肝癌	4000	C / B
NCI-H1299	ATCC CRL-5803	肺癌、非小細胞	4000	C / C
HT-144	ATCC HTB-63	黒色腫	4000	B / B
COV318	ECACC #7071903	卵巣癌	4000	C / C

10

20

【0789】

7. CDK12タンパク質レベル: Protein Simple (CDK12、CAL-120)、ウェスタンブロット (CDK9、12、13)

CAL-120ヒト乳がん細胞 (DSMZ ACC 459) を、2mLの増殖培地 (DMEM、10% FCS、グルタミン) を含有する6ウェルプレートに300,000細胞/ウェルで播種し、加湿インキュベーター内37℃で24時間インキュベートした。試験化合物を様々な濃度で加え、対照ウェルに溶媒 (DMSO) を入れ、プレートを37℃でさらに18時間インキュベートした。細胞をPBSを用いて2回洗浄し、掻き取ることによって75マイクロL溶解緩衝液 (MSD-Puffer (MSD、#R60TX-2)、+1% SDS+PhosSTOP (Roche #04906837001)+complete mini (Roche #04693159001)) に溶解した。溶解物をQiashredderに2回通した後、14,000rpmで30~50秒間遠心分離した。上清を-20℃で保存した。供給者のマニュアルに従ってPEGGY SUE装置又はSALLY SUE装置を用いてProtein Simple 66-440 kDa (Protein Simple #SM-S002) サイズアッセイカラムにタンパク質溶解物0.4マイクログラムを適用することによって、タンパク質を分離した。抗ヒトCDK12抗体 (Cell Signaling Technologies (CST) #11793) を1:25希釈で使用し、抗ヒトHSP90抗体 (CST #4877) を1:5,000希釈で使用して、CDK12及びHSP90 (ローディング対照) を検出した。Protein Simple Compassソフトウェアを使用して、CDK12及びHSP90のピーク面積を決定した。各試料についてCDK12/HSP90ピーク面積の比を計算し、DC50値 (ビヒクル処理対照と比較して50%減少を達成するための分解濃度) を4パラメータフィットによって決定した。

30

40

【0790】

標準的なプロトコルに従ってウェスタンブロット分析を行った。CDK12及びCDK

50

13の検出のためにNuPAGE 3～8%トリスアセテートゲル(ThermoFisher)を使用するか、又はCDK9の検出のためにNuPAGE 4～12%ビスートリスゲル(ThermoFisher)を使用するポリアクリルアミドゲル電気泳動に、1レーン当たり40マイクログラムのタンパク質溶解物を供し、続いて、BioRad Transblot Turbo装置を使用してニトロセルロースメンブレンにタンパク質を移した。ローディング対照では、ウサギ抗CDK12抗体(CST # 11793)、ウサギ抗CDK13抗体(Novus # NB 100-68268)、抗CDK9抗体(CST # 2316)、及び抗HSP90抗体(Becton Dickinson # 610419)又は抗GAPDH抗体(Zytomed # RGM2-6C5)によってメンブレンをブローブした。

10

【0791】

8. CDK12核タンパク質レベル：免疫蛍光／高含有量分析

【0792】

本発明の文脈内では、用語「DC50 CDK12」は、本明細書中以下のこのセクション(7)に記載されるアッセイに従って得られるDC50値、すなわち、CDK12の分解に関するDC50値を指す。

【0793】

用量応答において50ナノLの化合物を含有する1536ウェルマイクロタイタープレート(800細胞／ウェル)に、CAL-120ヒト乳がん細胞(DSMZ ACC 459)を播種する。対照ウェルにDMSO又は実施例4を入れた。次いで、プレートを加湿インキュベーター内37℃で24時間インキュベートし、4%PFAを用いて10分間固定する。次いで、標準的なIFプロトコルを使用して、CDK12(Cell Signalling CDK12 Antibody # 11973、ウサギ、1:100希釈)に対して免疫蛍光(IF)を行う。次いで、細胞をHoechst 33342(Life Technologies、H-1399、0.1マイクロg／ml)によって染色し、自動共焦点顕微鏡システム(例えば、Perkin Elmer Opera Phenix)を用いて画像化する。カスタム生成スクリプト(MetaXpress)を使用した自動画像解析によって、核及び細胞質の強度、並びに核／細胞質の強度比を決定する。次いで、データをGenedata Screenerソフトウェアに移し、DMSO及び対照に対して正規化し、DC50値(対照と比較して核CDK12染色強度の50%減少を達成するための分解濃度)を報告する。

20

30

【0794】

【表9】

表9. 免疫蛍光CDK12分解—DC50. [mol/L]

実施例番号	CDK12 分解 IF、 DC50-[mol/L](中央 値)		
1	2.38E-06	11	9.20E-07
2	> 2.79E-6	12	> 1.00E-6
3	> 2.88E-6	13	1.20E-07
4	> 1.00E-6	14	6.65E-07
5	1.00E-06	15	> 1.00E-6
6	1.00E-06	16	> 1.00E-6
7	6.71E-07	17	> 1.00E-6
8	8.93E-07	18	> 1.00E-6
9	9.50E-07	19	
10	> 1.00E-6	20	> 1.00E-6
		21	> 1.00E-6
		22	> 1.00E-6
		23	> 1.00E-6
		24	> 1.00E-6

40

50

【0795】

【表10】

表10. 阻害IC₅₀ CDK12高ATPと分解DC₅₀ CDK12との比

実施例番号	(IC ₅₀ CDK12 高ATP)と (分解 DC ₅₀ CDK12)との比		
		12	< 3.09E-3
		13	0.1
		14	
1	0.77	15	< 0.53
2	< 0.27	16	< 0.08
3	< 0.09	17	< 5.96E-3
4	< 0.03	18	< 0.04
5	0.26	19	
6	0.74	20	< 0.01
7	0.04	21	
8	9.34E-03	22	< 0.49
9	9.69E-03	23	< 0.16
10	< 7.59E-3	24	< 0.02
11	0.04		

10

【0796】

9. サイクリンK核タンパク質レベル：免疫蛍光／高含有量分析

用量応答において50ナノLの化合物を含有する1536ウェルマイクロタイタープレート(800細胞／ウェル)に、CAL-120ヒト乳がん細胞(DSMZ ACC 459)を播種する。対照ウェルにDMSO又は実施例4を入れた。次いで、プレートを加湿インキュベーター内37℃で24時間インキュベートし、4%PFAを用いて10分間固定する。次いで、標準的なIFプロトコルを使用して、サイクリンK(ThermoFisher Scientific CCNK Antibody # PA5-85020、ウサギ、1:200希釈)に対して免疫蛍光(IF)を行う。次いで、細胞をHoechst 33342(Life Technologies、H-1399、0.1マイクロg／ml)によって染色し、自動共焦点顕微鏡システム(例えば、Perkin Elmer Opera Phenix)を用いて画像化する。カスタム生成スクリプト(MetaXpress)を使用した自動画像解析によって、核及び細胞質の強度、並びに核／細胞質の強度比を決定する。次いで、データをGenedata Screenerソフトウェアに移し、DMSO及び対照に対して正規化し、DC50値(対照と比較して核CCNK染色強度の50%減少を達成するための分解濃度)を報告する。

20

30

【0797】

【表11】

表11. 免疫蛍光サイクリンK分解—DC₅₀ [mol/L]

実施例番号	サイクリンK分解 IF、 DC ₅₀ -[mol/L](中央値)		
		10	2.28E-07
		11	> 1.00E-6
1		15	> 1.00E-6
2		17	> 1.00E-6
4		18	> 1.00E-6
5	> 1.00E-6	20	> 1.00E-6
6	> 1.00E-6	23	1.24E-07
8	> 1.00E-6	24	> 1.00E-6

40

【0798】

10. インビボ異種移植モデル

ヒトがんのマウス異種移植モデルを対象として、試験化合物の抗腫瘍活性を調査した。

50

この目的のために、マウスに特定のヒト腫瘍細胞を皮下又は同所移植した。20～30 mm²の平均腫瘍サイズで、動物を処置群及び対照群に無作為化し（n＝10動物／群）、ビヒクルのみ又は化合物（製剤：80%PEG400／20%水；適用経路：p.o.／per os、経口；用量／スケジュール：5mg／kg 1日1回（QD）、5mg／kg 1日2回（2QD）2日投与／5日非投与）を用いて処置を開始した。経口適用量は10 mL／kgであった。1日2回の適用間の時間間隔は6～7時間であった。未処置対照群が≤225 mm²の面積の腫瘍を有する場合、実験を終了した。腫瘍サイズ及び体重を週3回決定した。体重の変化は、処置関連毒性（>10%＝重篤な体重減少、及び回復までの処置停止、>20%＝毒性、終了）の尺度であった。電子ノギス〔長さ（mm）×幅（mm）〕によって腫瘍面積を検出した。インビボ抗腫瘍有効性は、試験終了時の腫瘍面積を用いて、式〔（x日目の処置群の腫瘍面積）－（最初の処置の前日の処置群の腫瘍面積）〕／〔（x日目の対照群の腫瘍面積）－（最初の処置の前日の対照群の腫瘍面積）〕によって計算したT／C比（処置／対照）として提示されている。0.5未満のT／Cを有する化合物を活性（有効）と定義する。SigmaStatソフトウェアを使用して統計分析を評価した。一元配置分散分析を行い、ペアワイズ比較手順（Dunnの方法）によって対照との差を比較した。

10

【0799】

11. CYP阻害アッセイ

CYP媒介性代謝に対する新しい薬物候補の阻害能を評価するためにインビトロアッセイを使用することは、同時投与された薬物との薬物相互作用の可能性を最小限に抑える戦略の一部として有効であることが示されている。

20

【0800】

リード最適化期中に、5つのヒトシクロムP450アイソフォーム（CYP1A2、2C8、2C9、2D6及び3A4）に対する試験化合物の阻害効力を決定した。CYP3A4の場合、代謝的に活性なインキュベーション系において試験化合物の30分間のプレインキュベーション時間を適用することによって、時間依存性阻害能も試験した。漸増濃度の試験化合物の非存在下及び存在下で、ヒト肝ミクロソーム（プールされた、男性ドナー及び女性ドナー30例超）を個々のCYPアイソフォーム選択的標準プローブ（フェナセチン、アモジアキン、ジクロフェナク、デキストロメトルフアン及びミダゾラム）とインキュベートした。さらに、標準的な阻害剤の阻害効力を陽性対照として含めた（CYP1A2についてはフルボキサミン、CYP2C8についてはモンテルカスト、CYP2C9についてはスルファフェナゾール、CYP2D6についてはフルオキセチン、CYP3A4についてはケトコナゾール、及びCYP3A4プレインキュベーションについてはミベフラジル）。直線性、及び代謝産物の代謝回転に関して、インキュベーション条件（タンパク質及び基質の濃度、インキュベーション時間）を最適化した。インキュベーション培地は、1ミリモル／L EDTA、NADPH再生系（1ミリモル／L NADP、5ミリモル／L グルコース6-ホスフェート、グルコース6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ（1.5 U／mL））を含有する50ミリモル／L リン酸カリウム緩衝液（pH 7.4）からなる。Freedom Evo Workstation（Tecan, Crailsheim, FRG）を用いて、96ウェルプレート内37℃で連続希釈及びインキュベーションを行った。200 µLの最終インキュベーション体積を使用した。それぞれの内部標準を含有する100 µLのアセトニトリルを加えることによって反応を停止させた。遠心分離後、上清をLC-MS/MSによって分析した。パラセタモール（CYP1A2）、デスエチルアモジアキン（CYP2C8）、4'-ヒドロキシジクロフェナク（CYP2C9）、デキストロメトルフアン（CYP2D6）及び1'-ヒドロキシミダゾラム（CYP3A4）の定量のためのLC-MS/MSシステムは、陽性[M+H]⁺イオンを生成するために使用したエレクトロスプレーイオン化（ESI）インターフェース Turboionspray（登録商標）interface）と、Agilent HP 1290液体クロマトグラフ（Agilent Technologies, Waldbronn, Germany）と、HTS PALオートサンプラー（CTC Analy

30

40

50

t i c s , Z w i n g e n , S w i t z e r l a n d) とを装備した Q T R A P 6 5 0 0 (登録商標) L C - M S / M S システム (A p p l i e d B i o s y s t e m s , M D S S c i e n c e , O n t a r i o , C a n a d a) を備えていた。

【0801】

データ分析：試験化合物（阻害剤）の存在下での C Y P 媒介性活性を、対応する、阻害剤を有しない対照試料のパーセンテージとして表した。シグモイド型曲線をデータに当てはめ、試験阻害剤の濃度と対比した対照活性パーセントのプロットの非線形最小二乗回帰分析を使用して、酵素阻害パラメータ I C 5 0 を計算した。

【0802】

12. ラット肝細胞におけるインビトロ代謝安定性の調査

2 段階灌流法によって、H a n W i s t a r ラット由来の肝細胞を新たに単離した。灌流後、肝臓をラットから慎重に取り出した：肝臓被膜を開け、氷冷ウィリアムズ培地 E (W M E) を含むペトリ皿に肝細胞を穏やかに振り出した。得られた細胞懸濁液を滅菌ガーゼを通して濾過し、50 mL フアルコンチューブに入れ、室温で3分間 50 × g で遠心分離した。細胞ペレットを30 mL の W M E に再懸濁し、P e r c o l l (登録商標) 勾配を通して 100 × g で2回遠心分離した。肝細胞を W M E を用いて再び洗浄し、5 % F C S を含有する培地に再懸濁した。トリパンブルー排除によって細胞生存率を決定した。

【0803】

代謝安定性アッセイのために、 1.0×10^6 個の生活細胞 / mL の密度で、ガラスバイアルに 5 % F C S を含有する W M E 中に肝細胞を分配した。試験化合物を 1 マイクロモル / L の最終濃度まで加えた。インキュベーション中、肝細胞懸濁液を 580 r p m で連続的に振盪し、アリコートをして 2、8、16、30、45 及び 90 分の時点で採取し、これに等体積の冷メタノールを直ちに加えた。試料を -20 °C で一晩凍結し、その後 3000 r p m で15分間遠心分離し、L C M S / M S 検出を備えた A g i l e n t 1200 H P L C システムを用いて上清を分析した。

【0804】

濃度-時間プロットから、試験化合物の半減期を決定した。半減期から、固有クリアランスを計算した。追加のパラメータである肝血流、インビボ及びインビトロの肝細胞の量とともに。以下の式： $CL' \text{ 固有 } [mL / (分 * kg)] = k_{el} [1 / 分] / ((cell_{inc} / \text{インキュベーション体積 } [mL]) * fu, inc) * (cell_{inc} / \text{肝重量 } [g]) * (比肝重量 [g 肝臓 / kg 体重])$ ； CL 十分に攪拌した血液 $[L / (h * kg)] = (QH [L / (h * kg)] * fu, 血液 * CL' \text{ 固有 } [L / (h * kg)]) / (QH [L / (h * kg)] + fu, 血液 * CL' \text{ 固有 } [L / (h * kg)])$ ； $F_{max} = 1 - CL \text{ 血液} / QH$ を使用して、並びに以下のパラメータ値：肝血流 (QH) - $4.2 L / h / kg$ ラット；比肝重量 - $32 g / kg$ ラット体重；インビボ肝細胞 - 1.1×10^8 細胞 / g 肝臓、インビトロ肝細胞 - $1.0 \times 10^6 / mL$ ； fu, inc 、及び fu 、血液を 1 とするを使用して、肝臓インビボ血液クリアランス (CL 血液) 及び最大経口バイオアベイラビリティ (F_{max}) を計算した。

【0805】

13. P X R 核内受容体活性化

【0806】

D P X 2 細胞 (2 つのヒト C Y P 3 A 4 プロモーター、P u r a c y p , C a r l s b a d , C A の制御下で、ヒト P X R に対するベクターとルシフェラーゼレポーター遺伝子とを安定に同時トランスフェクトした肝細胞腫細胞株) を製造者の指示に従って以下の修正を加えて培養した：細胞を 384 ウェルプレートに播種し、加湿空気中 37 °C / 5 % C O 2 で培養した。読取りの 24 時間前に、49.8 マイクロモル / L の最高試験濃度で開始し、2 ナノモル / L で終了する約 1 : 3 の 10 点連続希釈で化合物を用いて細胞を処理した。陽性対照と同じようにリファンピシンをインキュベートした。加えて、発光シグナルを正規化するために、100 % 活性化に対応する 16.7 マイクロモル / L の濃度のリファンピシン、及び 0 % 活性化に対応する、バックグラウンド発光のための D M S O と

10

20

30

40

50

もに（それぞれ $n = 32$ ウェル）、細胞をインキュベートした。細胞を溶解し、製造者の指示に従ってルシフェラーゼ基質 ONE-Glo（商標）Reagent（Promega, Madison WI, USA）とともにインキュベートし、プレートリーダーで発光シグナルを検出した。リファンピシン対照の 10% を超えるルシフェラーゼ活性の濃度依存的増加を PXR トランス活性化として分類した

【0807】

14. ラットにおけるインビボ薬物動態

インビボ薬物動態実験のために、試験化合物を、雄 Wistar ラットに、十分に忍容される量の PEG 400 などの可溶化剤を使用して溶液として製剤化した $0.3 \sim 1 \text{ mg/kg}$ の用量で静脈内投与し、 $0.5 \sim 10 \text{ mg/kg}$ の用量で胃内投与した。

10

【0808】

静脈内投与後の薬物動態のために、試験化合物を i. v. ボーラスとして与え、血液試料を投与の 2 分後、8 分後、15 分後、30 分後、45 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後及び 24 時間後に採取した。予測される半減期に応じて、後の時点（例えば、48 時間、72 時間）で追加の試料を採取した。胃内投与後の薬物動態のために、試験化合物を絶食ラットに胃内投与し、投与の 5 分後、15 分後、30 分後、45 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後及び 24 時間後に血液試料を採取した。予測される半減期に応じて、後の時点（例えば、48 時間、72 時間）で追加の試料を採取した。血液をリチウム-ヘパリンチューブ（Monovetten（登録商標）、Sarstedt）に回収し、3000 rpm で 15 分間遠心分離した。上清（血漿）からの $100 \mu\text{L}$ のアリコートを取り、 $400 \mu\text{L}$ の冷アセトニトリルを加えることによって沈殿させ、 -20°C で一晩凍結した。その後、試料を解凍し、3000 rpm、 4°C で 20 分間遠心分離した。LCMS/MS 検出を伴う Agilent 1200 HPLC システムを使用して、分析試験のために上清のアリコートを採取した。PK 計算ソフトウェアを使用する非コンパートメント分析によって、PK パラメータを計算した。

20

【0809】

i. v. 後の濃度-時間プロファイルから導出される PK パラメータ：CL 血漿：試験化合物の総血漿クリアランス (L/kg/h)；CL 血液：試験化合物の総血液クリアランス： $\text{CL 血漿} \times C_p / C_b$ (L/kg/h)、 C_p / C_b は血漿中及び血液中の濃度の比である。i. g. 後の濃度時間プロファイルから計算される PK パラメータ： C_{max} ：最大血漿濃度 (mg/L)； $C_{\text{max norm}}$ ： $C_{\text{max}} \div$ 投与用量 (kg/L)； T_{max} ： C_{max} が観察された時点 (h)。i. v. 濃度-時間プロファイル及び i. g. 濃度-時間プロファイルの両方から計算されるパラメータ： AUC_{norm} ： $t = 0$ 時間から無限（外挿）までの濃度-時間曲線下面積 $\div$ 投与用量 ($\text{kg} \times \text{h/L}$)； $AUC(0 - t_{\text{last}})_{\text{norm}}$ ： $t = 0$ 時間から血漿濃度を測定することができた最後の時点までの濃度-時間曲線下面積 $\div$ 投与用量 ($\text{kg} \times \text{h/L}$)； $t_{1/2}$ ：最終半減期 (h)；F：経口バイオアベイラビリティ：胃内投与後の AUC_{norm} $\div$ 静脈内投与後の AUC_{norm} (%)。

30

【配列表】

2025502240000001.xml

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/050208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/53 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/116178 A1 (BAYER AG [DE]; DEUTSCHES KREBSFORSCH [DE]) 17 June 2021 (2021-06-17) see claim 1 and e.g. examples 26, 40, 50 and 80 as CDK12 inhibitors -----	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2023

Date of mailing of the international search report

04/04/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2023/050208

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/050208

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021116178 A1	17-06-2021	AU 2020399184 A1	23-06-2022
		CA 3164112 A1	17-06-2021
		CN 115023427 A	06-09-2022
		EP 4073072 A1	19-10-2022
		TW 202146416 A	16-12-2021
		WO 2021116178 A1	17-06-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 487/04 1 4 4
C 1 2 N 9/12

Z N A

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

カスターニエンアレー 2 5

(72)発明者

ジーマイスター、ゲルハルト

ドイツ連邦共和国 1 3 5 0 3 ベルリン ライマースヴァルダー シュタイク 2 6

(72)発明者

シュタイゲマン、パトリック

ドイツ連邦共和国 1 3 1 5 6 ベルリン ブランケンブルガー シュトラーセ 3 3

(72)発明者

ヴェングナー、アンチェ マルグレート

ドイツ連邦共和国 1 3 0 8 6 ベルリン シェーンシュトラーセ 1 1アー

(72)発明者

ベマー、ウルフ

ドイツ連邦共和国 1 6 5 4 8 グリーニッケ ライプツィガー シュトラーセ 4 9

(72)発明者

リーナウ、フィリップ

ドイツ連邦共和国 1 0 9 6 7 ベルリン ヤーンシュトラーセ 1 3

(72)発明者

ヴェスターマン、フランク

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 0 ハイデルベルク イム・ノイエンハイマー・フェルト 2 8 0 ドイツчес・クレプスフォルシュングスツェントルム シュティフトウンク デス オフェンリッшен レクツ イノベーションズ・マネジмент 内、テ-0 1 0

(72)発明者

グリム、ハノ

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 0 ハイデルベルク イム・ノイエンハイマー・フェルト 2 8 0 ドイツчес・クレプスフォルシュングスツェントルム シュティフトウンク デス オフェンリッшен レクツ イノベーションズ・マネジмент 内、テ-0 1 0

(72)発明者

ハーブスト-ノールツィ、フリーデリーケ

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 0 ハイデルベルク イム・ノイエンハイマー・フェルト 2 8 0 ドイツчес・クレプスフォルシュングスツェントルム シュティフトウンク デス オフェンリッшен レクツ イノベーションズ・マネジмент 内、テ-0 1 0

(72)発明者

ディーター、ゼバスティアン

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 0 ハイデルベルク イム・ノイエンハイマー・フェルト 2 8 0 ドイツчес・クレプスフォルシュングスツェントルム シュティフトウンク デス オフェンリッшен レクツ イノベーションズ・マネジмент 内、テ-0 1 0

(72)発明者

クレト、ジーナ

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 0 ハイデルベルク イム・ノイエンハイマー・フェルト 2 8 0 ドイツчес・クレプスフォルシュングスツェントルム シュティフトウンク デス オフェンリッшен レクツ イノベーションズ・マネジмент 内、テ-0 1 0

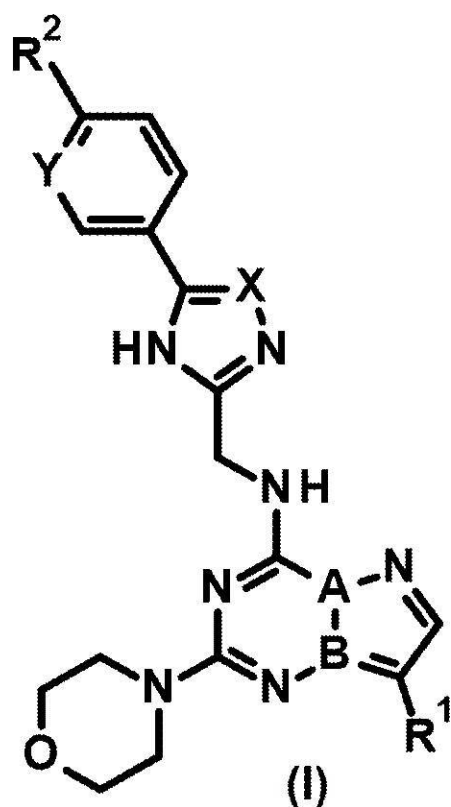
F ターム (参考)

4C084 AA19 NA05 ZB211 ZB261 ZB262 ZB271 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB21

ZB26 ZB27 ZC20 ZC75

【要約の続き】



(式中、A、B、X、Y、R¹、R²及びR³は、本明細書に記載及び定義される通りである)、該化合物を調製する方法、該化合物を調製するのに有用な中間体化合物、該化合物を含む医薬組成物及び組合せ、並びに唯一の薬剤として、又は他の活性成分と組み合わせて、疾患、特にがん障害などの過剰増殖性障害を治療及び／又は予防するための医薬組成物を製造するための該化合物の使用を提供する。