

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5856151号
(P5856151)

(45) 発行日 平成28年2月9日 (2016.2.9)

(24) 登録日 平成27年12月18日 (2015.12.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/82 (2006.01)

C O 7 D 213/82 C S P

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 42 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-510297 (P2013-510297)
 (86) (22) 出願日 平成23年5月12日 (2011.5.12)
 (65) 公表番号 特表2013-529199 (P2013-529199A)
 (43) 公表日 平成25年7月18日 (2013.7.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/036242
 (87) 国際公開番号 W02011/143422
 (87) 国際公開日 平成23年11月17日 (2011.11.17)
 審査請求日 平成26年5月9日 (2014.5.9)
 (31) 優先権主張番号 61/333,854
 (32) 優先日 平成22年5月12日 (2010.5.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 210, ボストン, ノーザン アベニ
 ュー 50
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

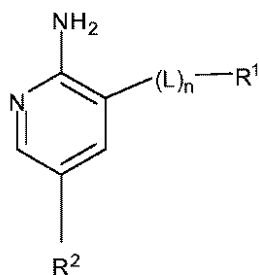
(54) 【発明の名称】 ATRキナーゼ阻害剤として有用な2-アミノピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I :

【化 6 2】



III

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R² は - Q であり、Q は、窒素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の単環式環であり、各 Q は 1 ~ 4 個の J^Q 基で独立して必要に応じて置換されており、

L は - C (O) N H - であり、

n は 0 または 1 であり、

20

R^1 は、オキサジアゾリルまたはイソオキサゾリルであり、 R^1 は 1 ~ 5 個の J^1 基で必要に応じて置換されており、

J^Q および J^1 はそれぞれ独立してハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $V-R$ または $-(V^2)$ $m-Q^3$ であり、

V は、 $S(O)_2$ であり、

V^2 は、 $S(O)_2$ であり、

m は 0 または 1 であり、

Q^3 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和または不飽和単環式環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の飽和または不飽和二環式環であり、各 Q^3 は 1 ~ 5 個の J^{Q^3} で必要に応じて置換されており、

J^{Q^3} はハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $X-R$ または $-(X)_p-Q^4$ であり、

p は 0 または 1 であり、

X は、 C_{1-10} 脂肪族であり、ここで、前記 C_{1-6} 脂肪族の 1 ~ 3 個のメチレン単位は、 $-NR$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ または $S(O)$ で必要に応じて置き換えられており、 X は、1 ~ 4 個の NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 $CO(C_{1-4}$ 脂肪族)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、 $SO(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $SO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $SO_2NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $SO_2NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $C(O)(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $NHSO_2(C_{1-4}$ 脂肪族) または $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $SO_2(C_{1-4}$ 脂肪族) で必要に応じて独立して置換されており、前記 C_{1-4} 脂肪族は、1 ~ 3 個のハロで必要に応じて置換されており、

Q^4 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和または不飽和単環式環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の飽和または不飽和二環式環であり、各 Q^4 は 1 ~ 5 個の J^{Q^4} で必要に応じて置換されており、

J^{Q^4} はそれぞれ独立してハロ、 CN 、または C_{1-4} アルキルであり、ここで、最大で 2 個のメチレン単位は、 O 、 N 、 S 、 $C(O)$ 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ で必要に応じて置き換えられており、

R は、 H または C_{1-4} アルキルであり、前記 C_{1-4} アルキルは、1 ~ 4 個のハロで必要に応じて置換されている、

ただし、 R^1 がイソオキサゾリルである場合、 R^1 は、ピリジニル環に結合する R^1 の環原子に隣接する環原子において J^1 で置換されない、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

n が 0 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^1 が、1 個の J^1 で必要に応じて置換されている、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

J^1 が $-(V^2)_m-Q^3$ であり、 m は 0 である、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

J^1 がフェニルである、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

J^{Q^3} がハロまたは $X-R$ である、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

J^1 が、 CH_2NHCH_3 、メチルまたはフルオロで必要に応じて置換されているフェニルである、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

n が 1 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

Q が芳香族である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^2 が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはチエニルである、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^2 がピリジニルである、請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 12】

Q が非芳香族である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^2 が 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルまたは N - アルキルピリドンである、請求項 12 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

J^Q が $V - R$ または $-(V^2)_m - Q^3$ である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 15】

R が C_{1-4} アルキルであり、 Q^3 が、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和または不飽和単環式環である、請求項 14 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

n が 0 または 1 であり、 R^2 がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニルまたは 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルであり、 J^Q が $V - R$ または $-(V^2)_m - Q^3$ であり、 R が C_{1-4} アルキルであり、 Q^3 は、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員単環式環である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

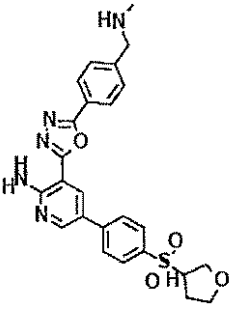
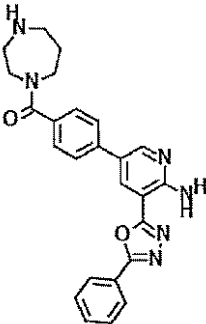
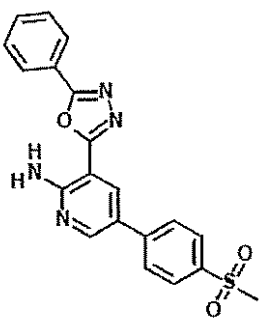
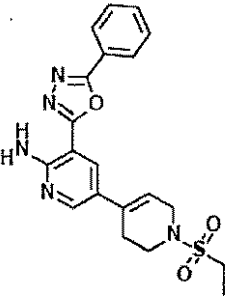
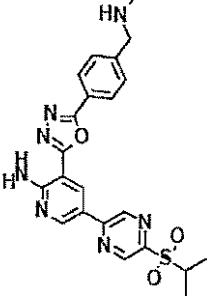
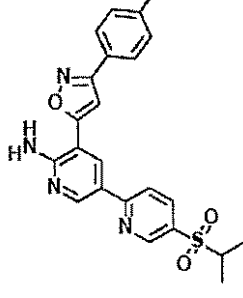
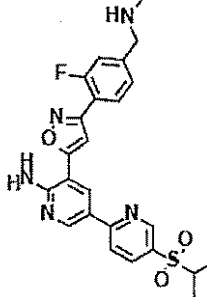
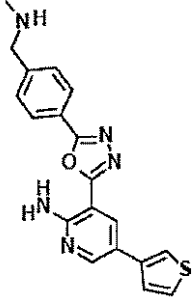
【請求項 17】

n が 0 または 1 であり、 J^1 が、 CH_2NHCH_3 、メチルまたはフルオロで必要に応じて置換されているフェニルであり、 R^2 がフェニル、ピリジニル、ピラジニル、チエニルまたは 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルであり、 J^Q が SO_2 (フラニル)、または SO_2 (C_{1-6} アルキル) である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

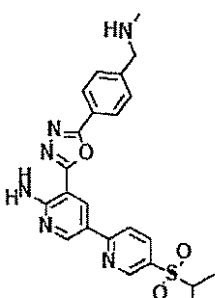
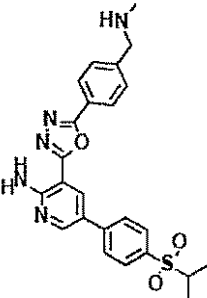
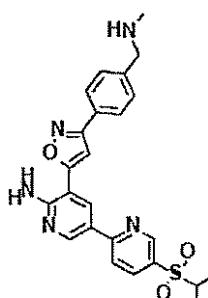
【請求項 18】

以下の

【表 7 - 1】

		
III-1	III-2	III-3
		
III-4	III-5	III-6
		
	III-8	III-9

【表 7 - 2】

		
III-10	III-11	III-12

から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその誘導体を含む、患者における癌を治療するための組成物。

【請求項 2 1】

追加の治療剤が前記患者にさらに投与され、前記追加の治療剤が、DNA 損傷因子であり、および治療される疾患に適しており；前記追加の治療剤が、単一剤形として前記組成物と一緒に、または複数剤形の一部として前記組成物と別個に投与されることを特徴とする、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記 DNA 損傷因子が、選択された化学療法または放射線治療である、請求項 2 1 に記載の組成物。

10

【請求項 2 3】

前記 DNA 損傷因子が、電離放射線、放射線類似作用ネオカルジノスタチン、白金酸塩剤、トポ I 阻害剤、トポ II 阻害剤、代謝拮抗物質、アルキル化剤、アルキルスルホネート、または抗生物質から選択される、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記 DNA 損傷因子が、電離放射線、白金酸塩剤、トポ I 阻害剤、トポ II 阻害剤、または抗生物質から選択される、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記白金酸塩剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、四硝酸トリプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン、プロリダクおよびアロプラチンから選択され、前記トポ I 阻害剤が、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン / SN 3 8、ルビテカンおよびベロテカンから選択され、前記トポ II 阻害剤が、エトボシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクリルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシンおよびテニポシドから選択され、前記代謝拮抗物質が、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ペントスタチン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、チオグアニン、メルカプトプリン、フルオロウラシル、カベシタビン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲンシタビン、アザシチジンおよびヒドロキシ尿素から選択され、前記アルキル化剤が、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、ブレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ホテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、プスルファン、マンノスルファン、トレスルファン、カルボコン、チオ T E P A、トリアジコン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、およびプリカマイシンから選択される、請求項 2 4 に記載の組成物。

20

30

【請求項 2 6】

前記白金酸塩剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、またはサトラプラチンから選択され、前記トポ I 阻害剤が、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン / SN 3 8、ルビテカンから選択され、前記トポ II 阻害剤が、エトボシドから選択され、前記代謝拮抗物質が、メトトレキサート、ペメトレキセド、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲンシタビン、6 - メルカプトプリン、または 5 - フルオロウラシルから選択され、前記アルキル化剤が、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、トリアゼン、アルキルスルホネート、プロカルバジン、またはアジリジンから選択され、前記抗生物質が、ヒドロキシ尿素、アントラサイクリン、アントラセンジオン、またはストレプトマイセスファミリーから選択される、請求項 2 5 に記載の組成物。

40

【請求項 2 7】

前記 DNA 損傷因子が、白金酸塩剤または電離放射線である、請求項 2 4 に記載の組成

50

物。

【請求項 28】

前記癌が、以下の癌：口腔：頬腔、唇、舌、口腔、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞または類表皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、胞巣状（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、咽頭、腺腫、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋腫）、脾臓（管癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺腫、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺腫、管状腺腫、絨毛状腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸 - 直腸、結腸直腸；直腸、尿生殖路：腎臓（腺腫、ウィルム腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺腫）、前立腺（腺腫、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性癌、悪性奇形腫、絨毛癌、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：ヘパトーム（肝細胞癌）、肝内胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆管経路；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、キサントーム、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星細胞腫、髄芽腫、グリオーマ、上皮細胞腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性グリア芽腫、希突起グリオーマ、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、グリオーマ、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性腺癌、粘液性腺癌、未分類癌〕、顆粒膜 - 髄膜細胞腫、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺腫、線維肉腫、メラノーマ）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋腫）、ファロピウス管（癌）、乳房；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、ケラトアカントーマ、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚繊維腫、ケロイド、乾癬；甲状腺：乳頭状甲状腺癌腫、小胞状甲状腺癌腫、未分化甲状腺癌腫、髄質甲状腺癌腫、多発性内分泌腺腫 2 A 型、多発性内分泌腺腫 2 B 型、家族性髄質甲状腺癌腫、褐色細胞腫、傍神経節腫；ならびに副腎：神経芽細胞腫から選択される固形腫瘍である、請求項 20 から 27 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記癌が、肺癌、頭頸部癌、脾臓癌、胃癌、および脳腫瘍から選択される、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、癌細胞における細胞死を促進するための組成物。

【請求項 31】

請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、DNA 損傷からの細胞修復を予防するための組成物。

【請求項 32】

請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、生物学的試料における ATR を阻害するための組成物。

【請求項 33】

前記生物学的試料が細胞である、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 34】

請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、DNA 損傷因子に細胞を感作させるための組成物。

【請求項 35】

前記細胞が、ATM シグナル伝達カスケードにおける欠陥を有する癌細胞である、請求

10

20

30

40

50

項 3 0、3 1、3 3 および 3 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記欠陥が、A T M、p 5 3、C H K 2、M R E 1 1、R A D 5 0、N B S 1、5 3 B P 1、M D C 1 または H 2 A X の 1 種または複数種の変化した発現または活性である、請求項 3 5 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記細胞が、D N A 損傷腫瘍遺伝子を発現する癌細胞である、請求項 3 0、3 1、3 3 および 3 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記癌細胞が、K - R a s、N - R a s、H - R a s、R a f、M y c、M o s、E 2 F、C d c 2 5 A、C D C 4、C D K 2、サイクリン E、サイクリン A および R b の 1 種または複数種の変化した発現または活性を有する、請求項 3 7 に記載の組成物。

10

【請求項 3 9】

放射線増感剤または化学療法増感剤としての使用のための組成物であって、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物 またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 4 0】

癌を治療するための単一剤（単剤療法）としての使用のための組成物であって、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物 またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 4 1】

20

D N A 損傷応答（D D R）欠陥を伴う癌を有する患者を治療するための組成物であって、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物 またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 4 2】

前記欠陥が、A T M、p 5 3、C H K 2、M R E 1 1、R A D 5 0、N B S 1、5 3 B P 1、M D C 1、または H 2 A X の突然変異または欠失である、請求項 4 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

30

（発明の背景）

A T R（「A T M および R a d 3 関連」）キナーゼは、D N A 損傷に対する細胞応答に関与するタンパク質キナーゼである。A T R キナーゼは、A T M（「血管拡張性失調症変異」）キナーゼおよび多くの他のタンパク質と作用し、通常 D N A 損傷応答（「D D R」）と称される D N A 損傷に対する細胞の応答を調節する。D D R は、細胞周期チェックポイントを活性化させることにより、D N A 修復を活性化させ、生存を促進し、細胞周期進行を遅らせ、これにより修復の時間を与える。D D R がないと、細胞は D N A 損傷に対していっそう感受性であり、D N A 複製などの内因性細胞過程または癌治療に通常使用される外因性 D N A 損傷因子により誘発される D N A 損傷から容易に死亡する。

【0 0 0 2】

40

健康な細胞は、D D R キナーゼ A T R を含む D N A 修復のための多数の種々のタンパク質に依存し得る。一部の場合には、これらのタンパク質は、機能的に冗長な D N A 修復過程を活性化させることにより互いに代償し得る。一方、多くの癌細胞は、それらの D N A 修復過程、例えば、A T M 信号伝達の一部に欠陥を持ち、したがって、A T R を含む、それらの残存する無傷の D N A 修復タンパク質に、より大きい依存性を示す。

【0 0 0 3】

さらに、多くの癌細胞は、活性化腫瘍遺伝子を発現するかまたは主要な腫瘍抑制因子を欠き、これにより、これらの癌細胞を D N A 複製の無調節段階に陥りやすくさせることができ、そして次に D N A 損傷を引き起こす。A T R は、破壊された D N A 複製への応答における D D R の重要な要素として関連づけられてきた。結果として、これらの癌細胞は、

50

健康な細胞より生存のための A T R 活性により依存している。したがって、A T R 阻害剤は、単独でまたは D N A 損傷因子と組み合わせて用いられて、癌治療に有用であり得るが、その理由は、それらが健康な正常細胞における細胞生存より、多くの癌細胞における細胞生存にとって重要である D N A 修復機構を停止させるからである。

【 0 0 0 4 】

実際、A T R 機能の崩壊（例えば、遺伝子欠失による）は、D N A 損傷因子の非存在下と存在下の両方において、癌細胞死を促進させることが示されている。これは、A T R 阻害剤が、単剤としておよび放射線療法または遺伝毒性化学療法に対する強力な増感剤として有効であり得ること示唆している。

【 0 0 0 5 】

A T R ペプチドは、文献で公知の様々な方法によって発現させ、単離することができる（例えば、非特許文献 1 を参照されたい；また非特許文献 2 ；非特許文献 3 ；および非特許文献 4 も参照されたい）。

【 0 0 0 6 】

これらの理由のために、単独の薬剤としてまたは放射線療法もしくは遺伝毒性化学療法との併用療法として、癌の治療のための強力で選択的な A T R 阻害剤の開発の必要性がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 0 7 】

【非特許文献 1】Unsal - Kacmaz ら、PNAS 99 : 10 巻、6 6 7 3 ~ 6 6 7 8 頁、2 0 0 2 年 5 月 1 4 日

【非特許文献 2】Kumagai ら、Cell、1 2 4 巻、9 4 3 ~ 9 5 5 頁、2 0 0 6 年 3 月 1 0 日

【非特許文献 3】Unsal - Kacmaz ら、Molecular and Cellular Biology、2 0 0 4 年 2 月、1 2 9 2 ~ 1 3 0 0 頁

【非特許文献 4】Hall - Jackson ら、Oncogene 1 9 9 9 年、1 8 巻、6 7 0 7 ~ 6 7 1 3 頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

（発明の概要）

本発明は、A T R タンパク質キナーゼの阻害剤として有用なピリジン化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物；本発明の化合物を使用して様々な疾患、障害および状態を治療する方法；本発明の化合物を調製するためのプロセス；本発明の化合物の調製のための中間体；ならびに生物学および病理学的現象におけるキナーゼの研究；このようなキナーゼに媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；および新規のキナーゼ阻害剤の比較評価などのインビトロ利用において本化合物を使用する方法に関する。これらの化合物は、単剤として癌を治療する予想外の能力を有している。これらの化合物は、シスプラチンなどの他の抗癌剤との併用で驚くべき相乗効果も示す。

本発明は、例えば、以下を提供する：

（項目 1）

式 I I I：

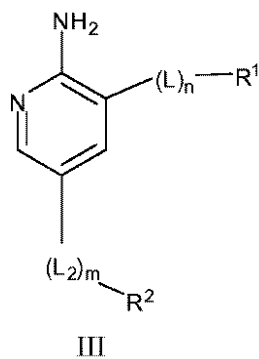
10

20

30

40

【化 6 2】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩（式中、

L_2 は、 $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族鎖であり、ここで、前記鎖の最大で 3 個のメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ - または $-CO-$ で必要に応じて置き換えられており、

R' は H または $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり、

m は 0 または 1 であり、

R^2 は $-Q$ または $-Q-Q^1$ であり、

Q は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の単環式環であり、各 Q は 1 ~ 4 個の J^Q 基で独立して必要に応じて置換されており

20

Q は必要に応じて Q^1 と縮合して縮合二環式環 $Q-Q^1$ を形成しているか、または Q および Q^1 は必要に応じて 1 個の炭素原子において一つに連結されて、スピロ環の二環式環 $Q-Q^1$ を形成しているか、または Q および Q^1 は一緒になって架橋型二環式環 $Q-Q^1$ を形成しており、前記架橋は 1 ~ 3 個の原子長であり、

Q^1 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の単環式環であり、各 Q^1 は 1 ~ 4 個の J^{Q^1} 基で独立して必要に応じて置換されており、

L は $-C(O)NH-$ または $-C(O)N(C_{1 \sim 6} \text{ アルキル })-$ であり、

n は 0 または 1 であり、

30

R^1 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式アリールまたはヘテロアリール環であり、前記単環式アリールまたはヘテロアリール環は必要に応じて別の環と縮合して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式アリールまたはヘテロアリール環を形成しており、 R^1 は 1 ~ 5 個の J^1 基で必要に応じて置換されており、

J^Q 、 J^{Q^1} および J^1 はそれぞれ独立してハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $V-R$ または $-(V^2)_m-Q^3$ であり、

V は、 $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族鎖であり、ここで、0 ~ 3 個のメチレン単位は、酸素、窒素、硫黄、 $C(O)$ 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ で必要に応じて独立して置き換えられており、

V は、1 ~ 6 個の J^V で必要に応じて置換されており、

40

V^2 は、 $C_{1 \sim 10}$ 脂肪族鎖であり、ここで、0 ~ 3 個のメチレン単位は、酸素、窒素、硫黄、 $C(O)$ 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ で必要に応じて独立して置き換えられており、 V は、1 ~ 6 個の J^{V^2} で必要に応じて置換されており、

m は 0 または 1 であり、

Q^3 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和または不飽和単環式環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の飽和または不飽和二環式環であり、各 Q^3 は 1 ~ 5 個の J^{Q^3} で必要に応じて置換されており、

J^V および J^{V^2} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $NH(C_{1 \sim 4} \text{ 脂肪族 })$ 、 $N(C_{1 \sim 4} \text{ 脂肪族 })_2$ 、 OH 、 $O(C_{1 \sim 4} \text{ 脂肪族 })$ 、

50

CO_2H 、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、 $\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ または $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ であり、前記 $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$ はハロで必要に応じて置換されており、

J^{Q^3} はハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $\text{X}-\text{R}$ または $-(\text{X})_p-\text{Q}^4$ であり、

p は0または1であり、

X は、 $\text{C}_{1-10}\text{脂肪族}$ であり、ここで、前記 $\text{C}_{1-6}\text{脂肪族}$ の1～3個のメチレン単位は、 $-\text{NR}$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ または $\text{S}(\text{O})$ で必要に応じて置き換えられており、 X は、1～4個の NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$ 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、 $\text{SO}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ または $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ で必要に応じて独立して置換されており、前記 $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$ は、1～3個のハロで必要に応じて置換されており、

Q^4 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～8員の飽和または不飽和単環式環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～6個のヘテロ原子を有する8～10員の飽和または不飽和二環式環であり、各 Q^4 は1～5個の J^{Q^4} で必要に応じて置換されており、

J^{V} 、 J^{V^2} および J^{Q^4} はそれぞれ独立してハロ、 CN 、または $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ であり、ここで、最大で2個のメチレン単位は、 O 、 N 、 S 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ または $\text{S}(\text{O})_2$ で必要に応じて置き換えられており、

R は、 H または $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ であり、前記 $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ は、1～4個のハロで必要に応じて置換されている)。

(項目2)

m が0である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

n が0である、項目2に記載の化合物。

(項目4)

R^1 がイソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルである、項目1～3のいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

R^1 が、1個の J^1 で必要に応じて置換されている、項目4に記載の化合物。

(項目6)

J^1 が $-(\text{V}^2)_m-\text{Q}^3$ であり、 m は0である、項目5に記載の化合物。

(項目7)

J^1 がフェニルである、項目6に記載の化合物。

(項目8)

J^{Q^3} がハロまたは $\text{X}-\text{R}$ である、項目7に記載の化合物。

(項目9)

J^1 が、 CH_2NHCH_3 、メチルまたはフルオロで必要に応じて置換されているフェニルである、項目5に記載の化合物。

(項目10)

n が1である、項目1に記載の化合物。

(項目11)

L が $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ であり、 R^1 がフェニルである、項目10に記載の化合物。

(項目12)

10

20

30

40

50

Q が芳香族である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 13)

R² が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはチエニルである、項目 12 に記載の化合物。

(項目 14)

R² がピリジニルである、項目 13 に記載の化合物。

(項目 15)

Q が非芳香族である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 16)

R² が 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルまたは N - アルキルピリドンである、項目 15 に記載の化合物。

10

(項目 17)

J^Q が V - R または - (V²)_m - Q³ である、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 18)

V が S(O)₂ または C(O) であり、V² が S(O)₂ または C(O) である、項目 17 に記載の化合物。

(項目 19)

R が C₁₋₄ アルキルであり、Q³ が、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和または不飽和単環式環である、項目 18 に記載の化合物。

20

(項目 20)

n が 0 または 1 であり、L が - C(O)NH - であり、R¹ がフェニル、オキサジアゾリルまたはイソオキサゾリルであり、m が 0 であり、R² がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニルまたは 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルであり、J^Q が V - R または - (V²)_m - Q³ であり、V は SO₂ または CO であり、R は C₁₋₄ アルキルであり、V² は S(O)₂ または C(O) であり、Q³ は、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員単環式環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 21)

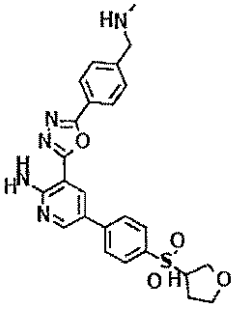
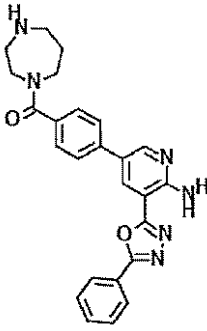
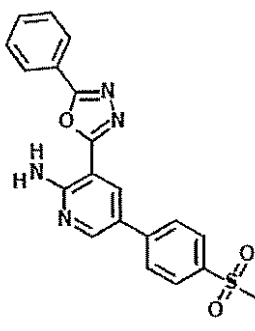
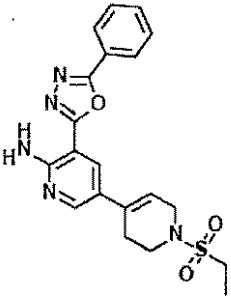
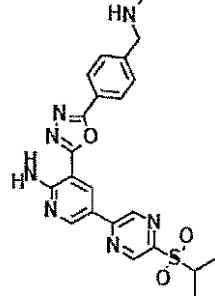
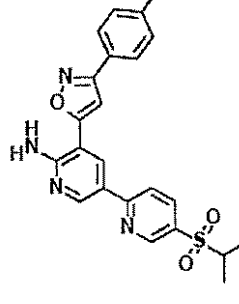
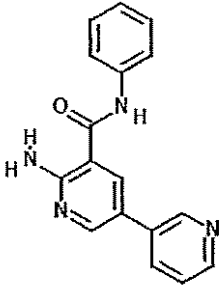
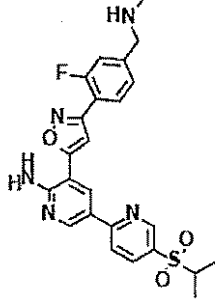
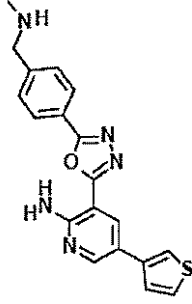
n が 0 または 1 であり、L が - C(O)NH - であり、R¹ がフェニル、オキサジアゾリルまたはイソオキサゾリルであり、J¹ が、CH₂NHCH₃、メチルまたはフルオロで必要に応じて置換されているフェニルであり、m が 0 であり、R² がフェニル、ピリジニル、ピラジニル、チエニルまたは 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルであり、J^Q が SO₂ (フラニル)、CO (ホモピペラジニル) または SO₂ (C₁₋₆ アルキル) である、項目 1 に記載の化合物。

30

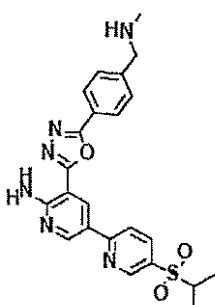
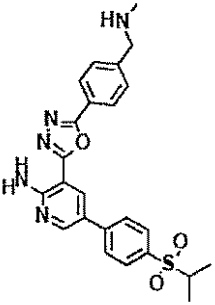
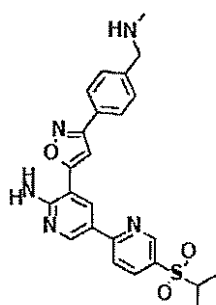
(項目 22)

以下の

【表 7 - 1】

		
III-1	III-2	III-3
		
III-4	III-5	III-6
		
III-7	III-8	III-9

【表 7 - 2】

		
III-10	III-11	III-12

から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 3)

項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む薬

学的組成物。

(項目24)

項目1から22のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその誘導体を投与する段階を含む、患者における癌を治療するための方法。

(項目25)

前記患者に、DNA損傷因子から選択される追加の治療剤を投与する段階をさらに含み、前記追加の治療剤が、治療される疾患に適しており；前記追加の治療剤が、単一剤形として前記化合物と一緒に、または複数剤形の一部として前記化合物と別個に投与される、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記DNA損傷因子が、選択された化学療法または放射線治療である、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記DNA損傷因子が、電離放射線、放射線類似作用ネオカルジノスタチン、白金酸塩剤、トポI阻害剤、トポII阻害剤、代謝拮抗物質、アルキル化剤、アルキルスルホネート、代謝拮抗物質、または抗生物質から選択される、項目25に記載の方法。

(項目28)

前記DNA損傷因子が、電離放射線、白金酸塩剤、トポI阻害剤、トポII阻害剤、または抗生物質から選択される、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記白金酸塩剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、四硝酸トリプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン、プロリダクおよびアロプラチンから選択され、前記トポI阻害剤が、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルピテカンおよびベロテカンから選択され、前記トポII阻害剤が、エトボシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクリルピシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ビラルビシン、バルルビシン、ゾルビシンおよびテニボシドから選択され、前記代謝拮抗物質が、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ペントスタチン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、チオグアニン、メルカプトプリン、フルオロウラシル、カベシタビン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲンシタビン、アザシチジンおよびヒドロキシ尿素から選択され、前記アルキル化剤が、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、プレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ホテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレスルファン、カルボコン、チオTEPA、トリアジコン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、およびプリカマイシンから選択される、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記白金酸塩剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、またはサトラプラチンから選択され、前記トポI阻害剤が、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルピテカンから選択され、前記トポII阻害剤が、エトボシドから選択され、前記代謝拮抗物質が、メトトレキサート、ペメトレキセド、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲンシタビン、6-メルカプトプリン、または5-フルオロウラシルから選択され、前記アルキル化剤が、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、トリアゼン、アルキルスルホネート、プロカルバジン、またはアジリジンから選択され、前記抗生物質が、ヒドロキシ尿素、アントラサイクリン、アントラセンジオン、またはストレプトマイセスファミリーから選択される、項目29に記載の方法。

(項目31)

前記DNA損傷因子が、白金酸塩剤または電離放射線である、項目28に記載の方法。
(項目32)

前記癌が、以下の癌：口腔：頬腔、唇、舌、口腔、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞または類表皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、胞巣状（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、咽頭、腺腫、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋腫）、膵臓（管癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺腫、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺腫、管状腺腫、絨毛状腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸 - 直腸、結腸直腸；直腸、尿生殖路：腎臓（腺腫、ウィルム腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺腫）、前立腺（腺腫、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性癌、悪性奇形腫、絨毛癌、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：ヘパトーム（肝細胞癌）、肝内胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆管経路；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、キサントーマ、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星細胞腫、髄芽腫、グリオーマ、上衣細胞腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性グリア芽腫、希突起グリオーマ、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、グリオーマ、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性腺癌、粘液性腺癌、未分類癌〕、顆粒膜 - 髄膜細胞腫、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺腫、線維肉腫、メラノーマ）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋腫）、ファロピウス管（癌）、乳房；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、ケラトアカントーマ、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚繊維腫、ケロイド、乾癬；甲状腺：乳頭状甲状腺癌腫、小胞状甲状腺癌腫、未分化甲状腺癌腫、髄質甲状腺癌腫、多発性内分泌腺腫2A型、多発性内分泌腺腫2B型、家族性髄質甲状腺癌腫、褐色細胞腫、傍神経節腫；ならびに副腎：神経芽細胞腫から選択される固形腫瘍である、項目24から31のいずれか一項に記載の方法。

(項目33)

前記癌が、肺癌、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、および脳腫瘍から選択される、項目32に記載の方法。

(項目34)

項目1から22のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与する段階を含む、癌細胞における細胞死を促進する方法。

(項目35)

項目1から22のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与する段階を含む、DNA損傷からの細胞修復を予防する方法。

(項目36)

生物学的試料におけるATRを阻害する方法であって、項目1から22のいずれか一項に記載の化合物を前記生物学的試料と接触させる段階を含む方法。

(項目37)

前記生物学的試料が細胞である、項目36に記載の方法。

(項目38)

項目1から22のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与する段階を含む、DNA損傷因子に細胞を感作させる方法。

(項目39)

前記細胞が、ATMシグナル伝達カスケードにおける欠陥を有する癌細胞である、項目

10

20

30

40

50

24から38のいずれか一項に記載の方法。

(項目40)

前記欠陥が、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1またはH2AXの1種または複数種の変化した発現または活性である、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記細胞が、DNA損傷腫瘍遺伝子を発現する癌細胞である、項目24から38のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記癌細胞が、K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、サイクリンE、サイクリンAおよびRbの1種または複数種の変化した発現または活性を有する、項目41に記載の方法。

10

(項目43)

放射線増感剤または化学療法増感剤としての項目1から22のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目44)

癌を治療するための単剤(単剤療法)としての項目1から22のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目45)

DNA損傷応答(DDR)欠陥を伴う癌を有する患者を治療するための項目1から22のいずれか一項に記載の化合物の使用。

20

(項目46)

前記欠陥が、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、またはH2AXの突然変異または欠失である、項目45に記載の使用。

【発明を実施するための形態】

【0009】

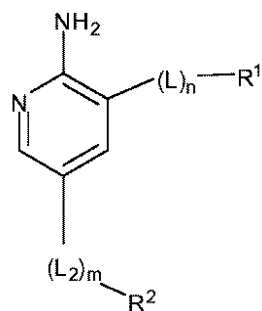
(発明の詳細な説明)

本発明の一態様は式III:

【0010】

【化1】

30



III

40

の化合物またはその薬学的に許容される塩(式中、

L₂は、C₁~₁₀脂肪族鎖であり、ここで、前記鎖の最大で3個のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R')-または-CO-で必要に応じて置き換えられており、

R'はHまたはC₁~₄アルキルであり、

mは0または1であり、

R²は-Qまたは-Q-Q¹であり、

Qは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する3~8員の単環式環であり、各Qは1~4個のJ^Q基で独立して必要に応じて置換されており、

Qは必要に応じてQ¹と縮合して縮合二環式環Q-Q¹を形成しているか、またはQおよ

50

び Q^1 は必要に応じて1個の炭素原子において一つに連結されて、スピロ環の二環式環 $Q-Q^1$ を形成しているか、または Q および Q^1 は一緒になって架橋型二環式環 $Q-Q^1$ を形成しており、前記架橋は1~3個の原子長であり、

Q^1 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する3~8員の単環式環であり、各 Q^1 は1~4個の J^{Q^1} 基で独立して必要に応じて置換されており、

L は $-C(O)NH-$ または $-C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル })-$ であり、

n は0または1であり、

R^1 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の単環式アリールまたはヘテロアリール環であり、前記単環式アリールまたはヘテロアリール環は必要に応じて別の環と縮合して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0~6個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式アリールまたはヘテロアリール環を形成しており、 R^1 は1~5個の J^1 基で必要に応じて置換されており、

J^Q 、 J^{Q^1} および J^1 はそれぞれ独立してハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $V-R$ または $-(V^2)_m-Q^3$ であり、

V は、 C_{1-10} 脂肪族鎖であり、ここで、0~3個のメチレン単位は、酸素、窒素、硫黄、 $C(O)$ 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ で必要に応じて独立して置き換えられており、 V は1~6個の J^V で必要に応じて置換されており、

V^2 は、 C_{1-10} 脂肪族鎖であり、ここで、0~3個のメチレン単位は、酸素、窒素、硫黄、 $C(O)$ 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ で必要に応じて独立して置き換えられており、 V は、1~6個の J^{V^2} で必要に応じて置換されており、

m は0または1であり、

Q^3 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する3~8員の飽和または不飽和単環式環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0~6個のヘテロ原子を有する8~10員の飽和または不飽和二環式環であり、各 Q^3 は1~5個の J^{Q^3} で必要に応じて置換されており、

J^V および J^{V^2} はそれぞれ独立して、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-4} 脂肪族、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 CO_2H 、 $CO(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $NHCO(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})CO(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $SO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $NHSO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ または $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})SO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ であり、前記 C_{1-4} 脂肪族はハロで必要に応じて置換されており、

J^{Q^3} はハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $X-R$ または $-(X)_p-Q^4$ であり、

p は0または1であり、

X は、 C_{1-10} 脂肪族であり、ここで、前記 C_{1-6} 脂肪族の1~3個のメチレン単位は、 $-NR$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ で必要に応じて置き換えられており、 X は、1~4個の NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 $CO(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $SO(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $SO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $SO_2NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $SO_2NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})C(O)(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $NHSO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ または $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})SO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ で必要に応じて独立して置換されており、前記 C_{1-4} 脂肪族は、1~3個のハロで必要に応じて置換されており、

Q^4 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する3~8員の飽和または不飽和単環式環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0~6個のヘテロ原子を有する8~10員の飽和または不飽和二環式環であり、各 Q^4 は1~5個の J^{Q^4} で必要に応じて置換されており、

J^{Q4} はハロ、CN または C_{1-4} アルキルであり、ここで、最大で 2 個のメチレン単位は、O、N、S、C(O)、S(O) または $S(O)_2$ で必要に応じて置き換えられており、

R は、H または C_{1-4} アルキルであり、ここで、前記 C_{1-4} アルキルは、1 ~ 4 個のハロで必要に応じて置換されている)

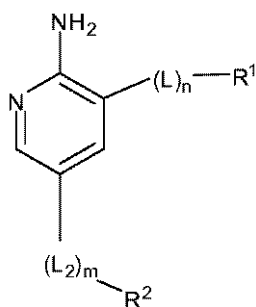
を提供する。

【0011】

本発明の別の態様は式 III' :

【0012】

【化 2】



III'

の化合物またはその薬学的に許容される塩(式中、

L₂ は、 C_{1-10} 脂肪族鎖であり、ここで、前記鎖の最大で 3 個のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R')- または -CO- で必要に応じて置き換えられており、

R' は H または C_{1-4} アルキルであり、

m は 0 または 1 であり、

R² は -Q または -Q-Q¹ であり、

Q は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の単環式環であり、各 Q は 1 ~ 4 個の J^Q 基で独立して必要に応じて置換されており、

Q は必要に応じて Q¹ と縮合して縮合二環式環 Q-Q¹ を形成しているか、または Q および Q¹ は必要に応じて 1 個の炭素原子において一つに連結されて、スピロ環の二環式環 Q-Q¹ を形成しているか、または Q および Q¹ は一緒になって架橋型二環式環 Q-Q¹ を形成しており、前記架橋は 1 ~ 3 個の原子長であり、

Q¹ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の単環式環であり、各 Q¹ は 1 ~ 4 個の J^{Q1} 基で独立して必要に応じて置換されており、

L は -C(O)NH- または -C(O)N(C_{1-6} アルキル)- であり、

n は 0 または 1 であり、

R¹ は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式アリールまたはヘテロアリール環であり、前記単環式アリールまたはヘテロアリール環は必要に応じて別の環と縮合して、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 6 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式アリールまたはヘテロアリール環を形成しており、R¹ は 1 ~ 5 個の J^1 基で必要に応じて置換されており、

J^Q 、 J^{Q1} 、 J^1 および J^2 はそれぞれ独立してハロ、-CN、-NO₂、V-R または -(V²)_m-Q³ であり、

V は、 C_{1-10} 脂肪族鎖であり、ここで、0 ~ 3 個のメチレン単位は、酸素、窒素、硫黄、C(O)、S(O) または $S(O)_2$ で必要に応じて独立して置き換えられており、

V は、1 ~ 6 個の J^V で必要に応じて置換されており、

V² は、 C_{1-10} 脂肪族鎖であり、ここで、0 ~ 3 個のメチレン単位は、酸素、窒素、硫黄、C(O)、S(O) または $S(O)_2$ で必要に応じて独立して置き換えられており

、Vは、1～6個の J^{V^2} で必要に応じて置換されており、
mは0または1であり、

Q^3 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～8員の飽和または不飽和単環式環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～6個のヘテロ原子を有する8～10員の飽和または不飽和二環式環であり、各 Q^3 は1～5個の J^{Q^3} で必要に応じて置換されており、

J^V および J^{V^2} はそれぞれ独立して、ハロゲン、CN、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-4} 脂肪族、 $NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、OH、 $O(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 CO_2H 、 $CO(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、 $NHCO(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂肪族})CO(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $SO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $NHSO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ または $N(C_{1-4} \text{脂肪族})SO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ であり、前記 C_{1-4} 脂肪族はハロで必要に応じて置換されており、

J^{Q^3} はハロ、オキソ、CN、 NO_2 、X-Rまたは $-(X)_p-Q^4$ であり、

pは0または1であり、

Xは、 C_{1-10} 脂肪族であり、ここで、前記 C_{1-6} 脂肪族の1～3個のメチレン単位は、-NR、-O-、-S-、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ または $S(O)$ で必要に応じて置き換えられており、Xは、1～4個の NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、OH、 $O(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 NO_2 、CN、 $CO(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、 $SO(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $SO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $SO_2NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $SO_2NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂肪族})C(O)(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $NHSO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ または $N(C_{1-4} \text{脂肪族})SO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ で必要に応じて独立して置換されており、前記 C_{1-4} 脂肪族は、1～3個のハロで必要に応じて置換されており、

Q^4 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～8員の飽和または不飽和単環式環、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～6個のヘテロ原子を有する8～10員の飽和または不飽和二環式環であり、各 Q^4 は1～5個の J^{Q^4} で必要に応じて置換されており、

J^{Q^4} はハロ、CN、または C_{1-4} アルキルであり、ここで、最大で2個のメチレン単位は、O、N、S、 $C(O)$ 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ で必要に応じて置き換えられており、

Rは、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、前記 C_{1-4} アルキルは、1～4個のハロで必要に応じて置換されている)

を提供する。

【0013】

一部の実施形態では、mは0である。

【0014】

他の実施形態では、nは0である。一部の実施形態では、 R^1 はイソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルである。一部の実施形態によれば、 R^1 は、1個の J^1 で必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、 J^1 は、mが0である $-(V^2)_m-Q^3$ である。他の実施形態では、 J^1 はフェニルである。さらに他の実施形態では、 J^{Q^3} はハロまたはX-Rである。一部の実施形態では、 J^1 は、 CH_2NHCH_3 、メチルまたはフルオロで必要に応じて置換されているフェニルである。

【0015】

他の実施形態では、nは1である。一部の実施形態では、Lは $-C(O)NH-$ であり、 R^1 はフェニルである。

【0016】

別の実施形態によれば、Qは芳香族である。一部の実施形態では、 R^2 はフェニル、ピ

10

20

30

40

50

リジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはチエニルである。他の実施形態では、 R^2 はピリジニルである。

【0017】

一部の実施形態では、 Q は、1 個の J^Q で必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、 J^Q は SO_2 (C_{1-6} アルキル)、 SO_2 (フラニル) または CO (ホモピペラジニル) である。

【0018】

別の実施形態によれば、 Q は非芳香族である。一部の実施形態では、 R^2 は 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルまたは N - アルキルピリドンである。

【0019】

別の実施形態によれば、 J^2 は $V - R$ または $-(V^2)_m - Q^3$ である。一部の実施形態では、 V は $S(O)_2$ または $C(O)$ であり、 V^2 は $S(O)_2$ または $C(O)$ である。一部の実施形態では、 R は C_{1-4} アルキルであり、 Q^3 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和または不飽和単環式環である。

【0020】

別の実施形態によれば、 J^Q は $V - R$ または $-(V^2)_m - Q^3$ である。一部の実施形態では、 V は $S(O)_2$ または $C(O)$ であり、 V^2 は $S(O)_2$ または $C(O)$ である。一部の実施形態では、 R は C_{1-4} アルキルであり、 Q^3 は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和または不飽和単環式環である。

【0021】

一部の実施形態によれば、 R^2 は J^2 で必要に応じて置換されている。

【0022】

別の実施形態によれば、 n は 0 または 1 であり、 L は $-C(O)NH-$ であり、 R^1 はフェニル、オキサジアゾリルまたはイソオキサゾリルであり、 m は 0 であり、 R^2 はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニルまたは 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルであり、 J^2 は $V - R$ または $-(V^2)_m - Q^3$ であり、 V は SO_2 または CO であり、 R は C_{1-4} アルキルであり、 V^2 は $S(O)_2$ または $C(O)$ であり、 Q^3 は、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員単環式環である。

【0023】

別の実施形態によれば、 n は 0 または 1 であり、 L は $-C(O)NH-$ であり、 R^1 はフェニル、オキサジアゾリルまたはイソオキサゾリルであり、 m は 0 であり、 R^2 はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニルまたは 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルであり、 J^Q は $V - R$ または $-(V^2)_m - Q^3$ であり、 V は SO_2 または CO であり、 R は C_{1-4} アルキルであり、 V^2 は $S(O)_2$ または $C(O)$ であり、 Q^3 は、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員単環式環である。

【0024】

別の実施形態によれば、 n は 0 または 1 であり、 L は $-C(O)NH-$ であり、 R^1 はフェニル、オキサジアゾリルまたはイソオキサゾリルであり、 J^1 は CH_2NHCH_3 、メチルまたはフルオロで必要に応じて置換されているフェニルであり、 m は 0 であり、 R^2 はフェニル、ピリジニル、ピラジニル、チエニルまたは 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルであり、 J^2 は SO_2 (フラニル)、 CO (ホモピペラジニル) または SO_2 (C_{1-6} アルキル) である。

【0025】

別の実施形態では、以下の表：

【0026】

10

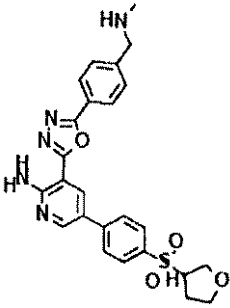
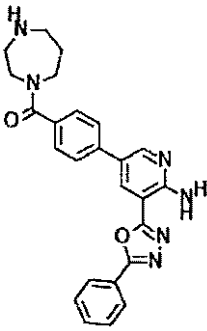
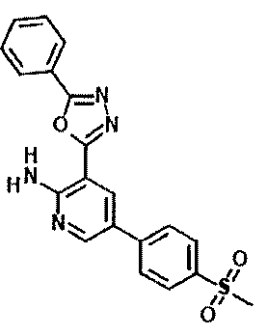
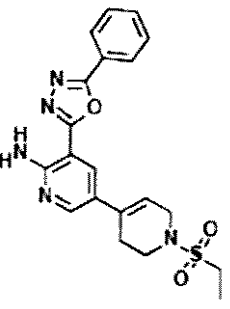
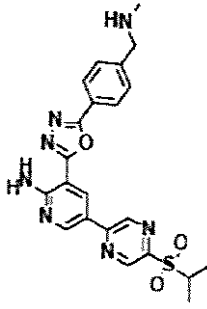
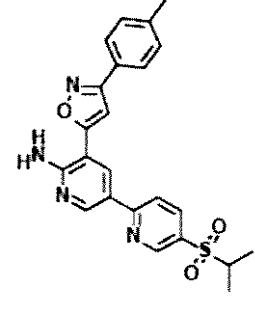
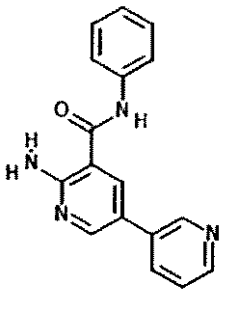
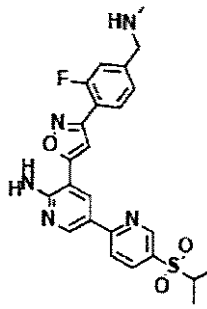
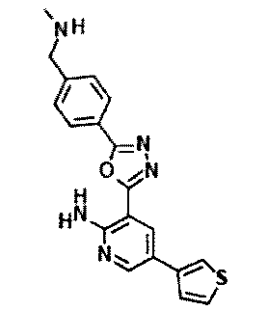
20

30

40

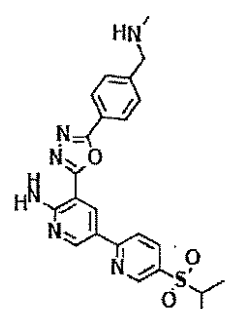
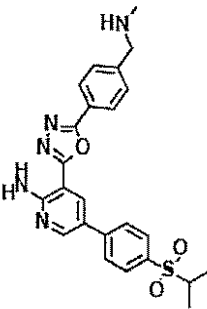
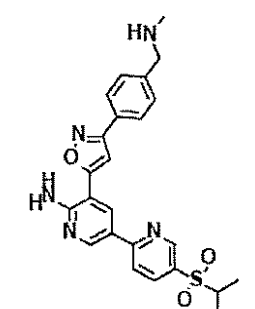
【表 3 - 1】

表 III

		
III-1	III-2	III-3
		
III-4	III-5	III-6
		
III-7	III-8	III-9

【 0 0 2 7 】

【表 3 - 2】

		
III-10	III-11	III-12

からの化合物が提供される。

【 0 0 2 8 】

一部の実施形態では、その可変基は、上記表の化合物を含む開示化合物において示されているとおりである。

【0029】

本発明の化合物は、本明細書で一般的に記載されるものを含み、本明細書で開示されるクラス、サブクラス、および種でさらに例示される。本明細書で用いられる場合、特に断りのない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために、化学的元素は、元素の周期律表、C A S バージョン、Handbook of Chemistry and Physics (第75版)に従って特定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito:1999年、および「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版、Smith, M. B.およびMarch, J. 編、John Wiley & Sons、New York:2001年に記載されており、それらの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0030】

本明細書で記載される場合、原子の特定の数値範囲は、その中の任意の整数を含む。例えば、1~4個の原子を有する基は、1、2、3、または4個の原子を有し得る。

【0031】

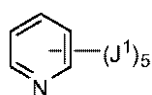
本明細書で記載される場合、本発明の化合物は、本明細書で一般的に説明されるか、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種で例示されるとおりの1種または複数種の置換基で必要に応じて置換され得る。「必要に応じて置換された」という表現は、「置換されたかもしくは非置換の」という表現と交換して用いられる。一般に、「必要に応じて」という用語が、前に置かれるか否かにかかわらず、「置換された」という用語は、所与の構造における水素ラジカルの特定の置換基のラジカルによる置き換えを指す。特に断りのない限り、必要に応じて置換された基は、その基のそれぞれ置換可能な位置に置換基を有することができ、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、特定の群から選択される2個以上の置換基で置換することができ、該置換基は、あらゆる位置で同じかまたは異なってもよい。本発明で想定される置換基の組合せは好ましくは、安定かまたは化学的に可能な化合物の形成をもたらすものである。

【0032】

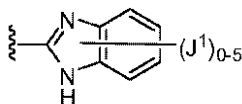
特に断りのない限り、環の中心から引かれた結合で連結される置換基は、その置換基が環の任意の位置に結合できることを意味する。例えば、以下の例 i では、J¹ は、ピリジル環上の任意の位置に結合することができる。二環式環については、両方の環を通して引かれた結合は、その置換基が、二環式環の任意の位置から結合できることを示す。例えば、以下の例 ii では、J¹ は、5員環に（例えば、窒素原子上に）、および6員環に結合することができる。

【0033】

【化3】



i



ii

本明細書で用いられる場合、「安定な」という用語は、本明細書で開示される1つ以上の目的で、それらの生成、検出、回収、精製、および使用を可能にする条件下に置いた場合、実質的に変化しない化合物を指す。一部の実施形態において、安定な化合物または化学的に可能な化合物は、水分または他の化学的反応性条件の非存在下、40℃以下の温度で少なくとも1週間保存される場合に、実質的に変化しないものである。

【0034】

本明細書で用いられる場合、「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和

しているか、または分子の残部への単一の結合点を有する1つもしくは複数の不飽和を含む、直鎖（すなわち、非分枝鎖）、分枝鎖、または環状の、置換されているかまたは非置換の炭化水素鎖を意味する。

【0035】

特に断りのない限り、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含む。一部の実施形態では、脂肪族基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含む。脂肪族基は、直鎖または分枝鎖の、置換されているかまたは非置換のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基であり得る。具体的な例には、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*sec*-ブチル、ビニル、*n*-ブテニル、エチニル、および *tert*-ブチルが含まれるが、これらに限定されない。脂肪族基は、環状基であっても、直鎖状または分枝鎖状基と環状基の組合せを有していてもよい。そうした脂肪族基の種類の例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $CH_2CH_2CH(CH_3)-$ シクロヘキシルが含まれる。

【0036】

「脂環式」（または「炭素環」もしくは「カルボシクリル」）という用語は、分子の残部への単一の結合点を有する、完全に飽和しているかまたは1個もしくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではない、単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素を指し、ここで、前記二環式環系における任意の個々の環は、3～7員を有する。脂環式基の例には、シクロアルキル基およびシクロアルケニル基が含まれるが、これらに限定されない。具体的な例には、シクロヘキシル、シクロプロペニル、およびシクロブチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0037】

本明細書で用いられる「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」という用語は、1つまたは複数の環員が、独立して選択されるヘテロ原子である非芳香族の、単環式、二環式、または三環式環系を意味する。一部の実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」基は、1つまたは複数の環員が、酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立して選択されるヘテロ原子である、3から14の環員を有し、系における各環は、3から7つの環員を含む。

【0038】

複素環の例には、3-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンゾイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-テトラヒドロピペラジニル、2-テトラヒドロピペラジニル、3-テトラヒドロピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、5-ピラゾリニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、5-イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、および1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オンが含まれるが、これらに限定されない。

【0039】

環式基（例えば、脂環式および複素環）は、線状に縮合していても、架橋していても、スピロ環式であってもよい。

【0040】

「ヘテロ原子」という用語は、1種または複数種の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケ

10

20

30

40

50

イ素（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態または；複素環式環の置換可能な窒素、例えば、N（3，4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルにおけるような）、NH（ピロリジニルにおけるような）またはNR⁺（N - 置換ピロリジニルにおけるような）を含む）を意味する。

【0041】

本明細書で用いられる場合、「不飽和の」という用語は、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。当業者に公知であるように、不飽和基は、部分的に不飽和または完全に不飽和であり得る。部分的な不飽和基の例には、ブテン、シクロヘキセン、およびテトラヒドロピリジンが含まれるが、これらに限定されない。完全不飽和基は、芳香族、反芳香族、または非芳香族であり得る。完全不飽和基の例には、フェニル、シクロオクタテトラエン、ピリジル、チエニル、および1 - メチルピリジン - 2（1H） - オンが含まれるが、これらに限定されない。

【0042】

本明細書で用いられる場合、「アルコキシ」、または「チオアルキル」という用語は、酸素原子（「アルコキシ」）または硫黄原子（「チオアルキル」）を介して結合した、前に定義されたとおりのアルキル基を指す。

【0043】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロ脂肪族」、および「ハロアルコキシ」という用語は、場合によっては、1個または複数のハロゲン原子で置換された、アルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。この用語には、例えば、-CF₃および-CF₂CF₃などのペルフルオロアルキル基が含まれる。

【0044】

「ハロゲン」、「ハロ」、および「ハラ（hal）」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0045】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリーロキシアルキル」におけるようなより大きな部分の一部として用いられる「アリール」という用語は、合計5から14個の環員を有する、単環式、二環式、および三環式の環系を指し、系における少なくとも1つの環は芳香族であり、系における各環は3から7つの環員を含む。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と交換して用いることができる。

【0046】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリーロキシアルキル」におけるようなより大きな部分の一部として用いられる「ヘテロアリール」という用語は、合計で5から14個の環員を有する、単環式、二環式、および三環式の環系を指し、系における少なくとも1つの環は芳香族であり、系における少なくとも1つの環は、1個または複数のヘテロ原子を含み、系における各環は3から7個の環員を含む。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」という用語または「複素環式芳香族」という用語と交換して用いることができる。ヘテロアリール環の例には、2 - フラニル、3 - フラニル、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3 - ピリダジニル）、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5 - テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2 - トリアゾリルおよび5 - トリアゾリル）、2 - チエニル、3 - チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、インドリル（例えば、2 - インドリル）、ピラゾリル（例えば、2 - ピラゾリル）、イソチアゾリル、1，2，3 - オキサジアゾリル、1，2，5 - オキサジアゾリル、1，2，4 - オキサジアゾリル、1，2，3 - トリアゾリル、1，2，3 - チアジアゾリル、1，3，4 - チアジアゾリル、1，2，5 - チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1，3，5 - トリアジニル、キノリニル（

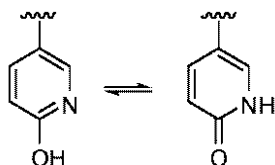
例えば、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル)、およびイソキノリニル (例えば、1 - イソキノリニル、3 - イソキノリニル、または4 - イソキノリニル) が含まれるが、これらに限定されない。

【0047】

「ヘテロアリール」という用語は、2つの異なる形態間で平衡にある特定の種類のヘテロアリール環を含むことを理解すべきである。より具体的には、例えばヒドロピリジンおよびピリジノンなどの種 (ならびにヒドロキシピリミジンおよびピリミジノンのような) は「ヘテロアリール」の定義に包含されることを意味するものとする。

【0048】

【化4】



本明細書で用いられる「保護基 (protecting group)」および「保護基 (protective group)」という用語は交換可能であり、複数の反応性部位を有する化合物における1個または複数の所望の官能基を一時的に封鎖するために用いられる作用物質を指す。ある特定の実施形態では、保護基は、以下の特性の1つもしくは複数、または好ましくはすべてを有する：a) 官能基に対して良好な収率で選択的に付加されて、保護された基質を与え、これは、b) 他の反応性部位の1つまたは複数で行われる反応に安定であり；c) 再生されて、脱保護された官能基を攻撃しない反応剤で良好な収率で選択的に除去可能である。当業者に理解されるように、一部の場合に、この反応剤は、化合物における他の反応性基を攻撃しない。他の場合に、この反応剤はまた、化合物における他の反応性基と反応し得る。保護基の例は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、Greene, T.W., Wuts, P.G.の「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、New York: 1999年 (およびこの本の他の版) に詳述されている。本明細書で用いられる場合、「窒素保護基」という用語は、多官能性化合物における1個または複数の所望の窒素反応性部位を一時的に封鎖するために用いられる作用物質を指す。好ましい窒素保護基は、上記保護基について例示された特性も保有し、ある特定の例示的な窒素保護基は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、Greene, T.W., Wuts, P.G.における、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、New York: 1999年の第7章にも詳述されている。

【0049】

一部の実施形態では、アルキルまたは脂肪族鎖のメチレン単位は、別の原子または基で必要に応じて置き換えられる。このような原子または基の例には、窒素、酸素、硫黄、-C(O)-、-C(=N-CN)-、-C(=NR)-、-C(=NOR)-、-SO-、および-SO₂-が含まれるが、これらに限定されない。これらの原子または基は、より大きな基を形成するために組み合わせることができる。このようなより大きな基の例には、-OC(O)-、-C(O)CO-、-CO₂-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、および-NRSO₂NR- (ここで、Rは、例えば、HまたはC₁-₆脂肪族である) が含まれるが、これらに限定されない。これらの基は、単結合、二重結合、または三重結合を介して脂肪族鎖のメチレン単位に結合できることが理解されるべきである。二重結合を介して脂肪族鎖に結合している任意選択の置き換えの例 (この場合は、窒素原子) は、-CH₂CH=N-CH₃である。一部の場合に、特に終末端において、任意選択の置き換えは、三重結合を介して脂肪族基に結合すること

10

20

30

40

50

ができる。この一例は、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{N}$ である。この状況において、末端窒素は、別の原子に結合していないことが理解されるべきである。

【0050】

「メチレン単位」という用語が分枝鎖状メチレン単位または置換されたメチレン単位を指すこともできることも理解すべきである。例えば、イソプロピル部分 $[-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$ では、最初に挙げた「メチレン単位」を窒素原子（例えば、 NR ）で置き換えるとジメチルアミン $[-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ がもたらされることになる。こうした場合、当業者は、窒素原子はそれと結合した追加の原子をもたず、この場合「 NR 」からの「 R 」は存在しないことを理解されよう。

【0051】

10

特に断らない限り、この任意選択の置き換えは、化学的に安定な化合物を形成する。任意選択の置き換えは、鎖内および鎖のいずれかの末端の両方で、または鎖内もしくは鎖のいずれかの末端で、すなわち、結合点および終末端の両方で、または結合点もしくはさらに終末端でも行われ得る。2つの任意選択の置き換えは、それが化学的に安定な化合物をもたらす限り、分子鎖内で互いに隣接していてもよい。例えば、 C_3 脂肪族は、2個の窒素原子で必要に応じて置き換えられ、 $-\text{C}-\text{N}-\text{N}$ を形成し得る。任意選択の置き換えは、鎖中の炭素原子のすべてを完全に置き換え得る。例えば、 C_3 脂肪族は、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、および $-\text{NR}-$ で必要に応じて置き換えられ、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}-$ （尿素）を形成し得る。

【0052】

20

特に断らない限り、置き換えが終末端で行われる場合、その置き換え原子は、終末端上の水素原子に結合している。例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ のメチレン単位が、 $-\text{O}-$ で必要に応じて置き換えられる場合、得られる化合物は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり得る。末端原子が、遊離の原子価電子をまったく含まない場合、水素原子は、終末端で必要でないことが理解されるべきである（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{N}$ ）。

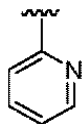
【0053】

特に断らない限り、本明細書で表現される構造は、その構造の異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、配座異性体、および回転異性体）型すべてを含むことも意図される。例えば、それぞれの不斉中心に対する R および S 配置、 (Z) および (E) 二重結合異性体、ならびに (Z) および (E) 配座異性体は、本発明に含まれる。当業者に理解されるように、置換基は、任意の回転可能な結合の周りを自由に回転できる。例えば、

30

【0054】

【化5】

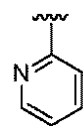


として描かれた置換基は、

40

【0055】

【化6】



も表す。

【0056】

したがって、本化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、配座異性体、および回転異性体の混合物は、本発明の範囲内である。

50

【 0 0 5 7 】

特に断らない限り、本発明の化合物の互変異性体のすべては、本発明の範囲内である。

【 0 0 5 8 】

さらに、特に断らない限り、本明細書で表現される構造は、1種または複数種の、同位体富化された原子が存在するという点でのみ異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または¹³Cもしくは¹⁴C富化炭素による炭素の置き換えを除いて、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【 0 0 5 9 】

薬学的に許容される塩

本発明の化合物は、処理のために遊離の形態で、または適切な場合は、薬学的に許容される塩として存在し得る。

【 0 0 6 0 】

「薬学的に許容される塩」は、受容者に投与した際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝産物もしくは残基を直接的または間接的に供与することができる、本発明の化合物の任意の非毒性の塩を意味する。本明細書で用いられる場合、「その阻害的に活性な代謝産物または残基」という用語は、その代謝産物または残基も、A T Rタンパク質キナーゼの阻害剤であることを意味する。

【 0 0 6 1 】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S . M . B e r g e r は、参照により本明細書で組み込まれる、J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s、1997年、66巻、1~19頁に薬学的に許容される塩について詳細に記述している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適切な無機酸、有機酸、無機塩基および有機塩基から誘導されるものを含む。これらの塩は、本化合物の最終的な単離および精製の最中にインサイチュで調製され得る。酸付加塩は、1) その遊離塩基形態の精製化合物を適切な有機酸または無機酸と反応させ、2) このように形成された塩を単離することによって調製され得る。

【 0 0 6 2 】

薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸）もしくは有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸）と形成されるアミノ基の塩、またはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【 0 0 6 3 】

塩基付加塩は、1) 酸形態の精製化合物を適切な有機塩基または無機塩基と反応させ、2) そのようにして形成された塩を単離することによって調製され得る。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、リチウム、およびカリウム）、

10

20

30

40

50

アルカリ土類金属（例えば、マグネシウムおよびカルシウム）、アンモニウムおよび N^+ （ C_{1-4} アルキル）₄の塩が含まれる。本発明は、本明細書で開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物を、このような四級化により得ることができる。

【0064】

さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合に、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリースルホン酸塩などの対イオンを用いて形成される非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンのカチオンが含まれる。他の酸および塩基（それら自体は薬学的に許容されないが）は、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される酸または塩基付加塩を得る際に中間体として有用な塩の調製に用いることができる。

10

【0065】

略語

以下の略語が用いられる：

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

20

【0066】

化合物の使用

本発明の一態様では、ATRキナーゼの阻害剤であり、したがって、ATRが、疾患、状態、または障害に関与している疾患、状態、または障害を治療するかまたはその重症度を軽減するのに有用である化合物が提供される。

【0067】

本発明の別の態様では、過剰または異常細胞増殖を特徴とする疾患、障害、および状態の治療に有用である化合物が提供される。このような疾患は、増殖性または過剰増殖性疾患を含む。増殖性および過剰増殖性疾患の例には、癌および骨髄増殖性障害が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0068】

一部の実施形態では、前記化合物は式IIIの化合物からなる群から選択される。「癌」という用語には、以下の癌が含まれるが、これらに限定されない：口腔：頬腔、唇、舌、口腔、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞または類表皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、胞巣状（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、咽頭、腺腫、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋腫）、膵臓（管癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピボーマ）、小腸（small bowel or small intestine）（腺腫、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（large bowel or large intestine）（腺腫、管状腺腫、絨毛状腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸 - 直腸（colon - rectum）、結腸直腸（colorectal）；直腸、尿生殖路：腎臓（腺腫、ウィルム腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺腫）、前立腺（腺腫、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性癌、悪性奇形腫、絨毛癌、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：ヘパトーム（肝細胞癌）、肝内胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆管経路；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫

40

50

、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫 (osteochondroma) (骨軟骨性外骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫 (chondromyxofibroma)、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋 (骨腫、血管腫、肉芽腫、キサントーマ、変形性骨炎)、髄膜 (髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳 (星細胞腫、髄芽腫、グリオーマ、上衣細胞腫、胚細胞腫 [松果体腫]、多形性グリア芽腫、希突起グリオーマ、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、グリオーマ、肉腫)；婦人科：子宮 (子宮内膜癌)、子宮頸部 (子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣 (卵巣癌 [漿液性腺癌、粘液性腺癌、未分類癌]、顆粒膜 - 髄膜細胞腫、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部 (扁平上皮癌、上皮内癌、腺腫、線維肉腫、メラノーマ)、膣 (明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫 (胎児性横紋筋腫)、ファロピオ管 (癌)、胸；血液学的：血液 (骨髄性白血病 [急性および慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキンス病、非ホジキンスリンパ腫 [悪性リンパ腫] 毛髪様細胞、リンパ性障害；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カボジ肉腫、ケラトアカントーマ、異形成母斑 (moles dysplastic nevi)、脂肪腫、血管腫、皮膚繊維腫、ケロイド、乾癬；甲状腺：乳頭状甲状腺癌腫、小胞状甲状腺癌腫、未分化甲状腺癌腫、髄質甲状腺癌腫、多発性内分泌腺腫 2 A 型、多発性内分泌腺腫 2 B 型、家族性髄質甲状腺癌腫、褐色細胞腫、傍神経節腫；ならびに副腎：神経芽細胞腫。

【0069】

したがって、本明細書で与えられる「癌細胞」という用語は、上で特定された状態のいずれか1つを罹っている細胞を含む。一部の実施形態では、癌は、結腸直腸癌、甲状腺癌、または乳癌から選択される。

【0070】

「骨髄増殖性障害」という用語には、真性赤血球増加症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生症、好酸球増加症候群、若年性骨髄単球性白血病、全身性肥満細胞疾患、および造血器障害、特に急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性前骨髄球性白血病 (APL)、および急性リンパ球性白血病 (ALL) などの障害が含まれる。

【0071】

薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグ

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグは、本明細書で特定される障害を治療または予防するための組成物に用いることもできる。

【0072】

本発明の化合物は、薬学的に許容される誘導体としても存在し得る。

【0073】

「薬学的に許容される誘導体」は、必要としている患者に投与した際に、本明細書で別に記載されるとおりの化合物、またはその代謝産物もしくは残基を直接的または間接的に提供することができる付加体または誘導体である。薬学的に許容される誘導体の例には、エステルおよびこのようなエステルの塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0074】

「薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグ」は、受容者に投与した際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝産物もしくは残基を直接的または間接的に提供することができる、本発明の化合物の任意の薬学的に許容されるエステル、エステルの塩または他のその誘導体もしくは塩を意味する。特に好都合な誘導体またはプロドラッグは、親種に比べて、このような化合物が患者に投与される場合に本発明の化合物の生物学的利用能を増加させる (例えば、経口投与された化合物を血液中により容易に吸収させることによって) か、または親化合物の生物学的区画 (例えば、脳またはリンパ系) への送達を増強するものである。

【0075】

本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグには、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルが含まれるが、これらに限定されない。

【0076】

薬学的組成物

本発明は、ATRキナーゼの阻害剤として有用である化合物および組成物も提供する。

【0077】

本発明の一態様は、本明細書で記載される化合物のいずれかを含み、そして必要に応じて、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む、薬学的に許容される組成物を提供する。

10

【0078】

本明細書で用いられる場合、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルは、所望される特定の剤形に適した溶媒、希釈剤、もしくは他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などのすべてを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980年)には、薬学的に許容される組成物を製剤化において使用される種々の担体およびその調製のための公知技術が開示されている。例えば任意の望ましくない生物学的効果をもたらす、またはそうでなければ薬学的に許容される組成物の任意の他の成分（複数可）と有害な様式で相互作用することによって、任意の従来の担体媒体が本発明の化合物と配合禁忌である場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内にあることが企図される。

20

【0079】

薬学的に許容される担体として役立ち得る物質の一部の例には、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、もしくはソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩もしくは電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウムなど）、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖類（ラクトース、グルコースおよびスクロースなど）；デンプン（トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど）；セルロースおよびその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど）；粉末状トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（ココアバターおよび坐薬ワックスなど）；油（落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油など）；グリコール（プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなど）；エステル（オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど）；寒天；緩衝剤（水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど）；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール、およびリン酸塩緩衝液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の非毒性の適合性滑沢剤が含まれるが、これらに限定されず、また、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および酸化防止剤も、製剤者の判断に従って本組成物中に存在してもよい。

30

40

【0080】

併用療法

本発明の別の態様は、癌の治療を必要としている被験体において癌を治療する方法であって、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、および追加の治療剤を投与する段階を含む方法に関する。一部の実施形態では、前記方法は、本化合物またはその薬学的に許容される塩、および追加の治療剤を逐次的にまたは共投与する段階を含む。

【0081】

一部の実施形態では、前記追加の治療剤は抗癌剤である。他の実施形態では、前記追加

50

の治療剤はDNA損傷因子である。さらに他の実施形態では、前記追加の治療剤は、放射線療法剤、化学療法剤、または放射線療法もしくは化学療法と併用して通常使用される他の作用物質、例えば、放射線増感剤および化学療法増感剤などから選択される。

【0082】

当業者に公知であるように、放射線増感剤は、放射線療法と併用して使用され得る作用物質である。放射線増感剤は、限定されるものではないが、癌細胞を放射線療法に対してより感受性にさせること、放射線療法と相乗効果で働いて、改善された相乗効果を与えること、放射線療法と加算的に作用すること、または周囲の健康な細胞を放射線療法で引き起こされる損傷から保護することを含む様々な異なる仕方で働く。同様に、化学療法増感剤は、化学療法と併用して使用され得る作用物質である。同様に、化学療法増感剤は、限定されるものではないが、癌細胞を化学療法に対してより感受性にさせること、化学療法と相乗効果で働いて、改善された相乗効果を与えること、化学療法に対して加算的に作用すること、または健康な細胞を化学療法で引き起こされる損傷から保護することを含む様々な異なる仕方で働く。

10

【0083】

本発明の化合物と併せて使用され得るDNA損傷因子の例には、白金酸塩剤 (Platinating agent)、例えば、カルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチンおよび他の誘導体；トポI阻害剤、例えば、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルピテカンおよび他の誘導体；代謝拮抗物質、例えば、葉酸ファミリー (メトトレキサート、ペメトレキセドおよび関連物質)；プリン拮抗剤およびピリミジン拮抗剤 (チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲンシタピン、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル (5FU) および関連物質)；アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード (シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロールエタミン、イホスファミドおよび関連物質)；ニトロソ尿素 (例えば、カルムスチン)；トリアゼン (ダカルバジン、テモゾロミド)；アルキルスルホネート (例えば、ブスルファン)；プロカルバジンおよびアジリジン；抗生物質、例えば、ヒドロキシ尿素、アントラサイクリン (ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシンおよび他の誘導体)；アントラセンジオン (ミトキサントロンおよび関連物質)；ストレプトマイセスファミリー (ブレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン)；ならびに紫外線が含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【0084】

本発明の発明作用物質と併用して使用され得る他の療法または抗癌剤には、外科的処置、放射線療法 (ほんの数例において、数例を挙げると、ガンマ放射線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、および全身放射性同位体)、内分泌療法、生物学的反応修飾物質 (数例を挙げると、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子 (TNF))、発熱療法および凍結療法、任意の有害事象を軽減する作用物質 (例えば、制吐剤)、ならびに他の認可化学療法薬物 (本明細書で記載されるDNA損傷因子、紡錘体毒 (ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、バクリタクセル)、ポドフィロトキシン (エトポシド、イリノテカン、トポテカン)、ニトロソ尿素 (カルムスチン、ロムスチン)、無機イオン (シスプラチン、カルボプラチン)、酵素 (アスパラギナーゼ)、およびホルモン (タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、およびメゲストロール)、グリベック (商標)、アドリアマイシン、デキサメタゾン、およびシクロホスファミドが含まれるが、これらに限定されない) が含まれる。

40

【0085】

本発明の化合物はまた、以下の治療剤を併用する癌の治療において有用であり得る：アバレリクス (Plenaxis depot (登録商標))、アルデスロイキン (Prokin (登録商標))、アルデスロイキン (Proleukin (登録商標))、アレムツズマブ (Campath (登録商標))、アリトレチノイン (Panretin (登録商標))、アロプリノール (Zyloprim (登録商標))；アルトレタミン (Hexalen (登録商標))、アミフォスチン (Ethyol (登録商標))、アナストロ

50

ザール (Arimidex (登録商標))、三酸化ヒ素 (Trisenox (登録商標))、アスパラギナーゼ (Elspar (登録商標))、アザシチジン (Vidaza (登録商標))、ベバクチマブ (bevacuzimab) (Avastin (登録商標))、ベキサロテンカプセル (Targretin (登録商標))、ベキサロテンゲル (Targretin (登録商標))、ブレオマイシン (Blenoxane (登録商標))；
 ボルテゾミブ (Velcade (登録商標))、ブスルファン静脈用 (Busulfex (登録商標))、ブスルファン経口用 (Myleran (登録商標))、カルステロン (Methosarb (登録商標))、カペシタビン (Xeloda (登録商標))、カルボプラチン (Paraplatin (登録商標))、カルムスチン (BCNU (登録商標))、BiCNU (登録商標))、カルムスチン (Gliadel (登録商標))、Pol
 lifeprosan 20インプラント付カルムスチン (Gliadel Wafer (登録商標))、セレコキシブ (Celebrex (登録商標))、セツキシマブ (Erb
 itux (登録商標))、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、シスプラチン (Platinol (登録商標))、クラドリピン (cladribine) (Le
 ustatin (登録商標))、2 - CdA (登録商標))、クロファラビン (Clolar (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、Neosar (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan Injection (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan Tablet (登録商標))、シタラビン (Cytosar - U (登録商標))、シタラビンリボソーム (cytarabine li
 posomal) (DepoCyt (登録商標))、ダカルバジン (DTIC - Dom
 e (登録商標))、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD (Cosmegen (登録商標))、ダルベポエチンアルファ (Aranesp (登録商標))、ダウノルビシンリボ
 ソーム (DanuoXome (登録商標))、ダウノルビシン、ダウノマイシン (Dau
 norubicin (登録商標))、ダウノルビシン、ダウノマイシン (Cerubid
 ine (登録商標))、デニロイキンディフチトクス (Denileukin dift
 itox) (Ontak (登録商標))、デクスラゾキサ (Zinecard (登録商標))、ドセタキセル (Taxotere (登録商標))、ドキソルビシン (Adria
 mycin PFS (登録商標))、ドキソルビシン (Adriamycin (登録商標))、Rubex (登録商標))、ドキソルビシン (Adriamycin PFS In
 jection (登録商標))、ドキソルビシンリボソーム (Doxil (登録商標))
 、プロピオン酸ドロモスタノロン (dromostanolone (登録商標))、プロ
 ピオン酸ドロモスタノロン (masterone injection (登録商標))、
 ElliottのB溶液 (Elliott's B Solution (登録商標))、
 エピルビシン (Ellence (登録商標))、エポエチンアルファ (epogen (登録商標))、エルロチニブ (Tarceva (登録商標))、エストラムスチン (Emc
 yt (登録商標))、エトポシドホスフェート (Etopophos (登録商標))、エ
 トポシド、VP - 16 (Vepesid (登録商標))、エキセメスタン (Aromas
 in (登録商標))、フィルグラスチム (Neupogen (登録商標))、フロクスウ
 リジン (動脈内用) (FUDR (登録商標))、フルダラビン (Fludara (登録商標))、フルオロウラシル、5 - FU (Aducril (登録商標))、フルベストラ
 ント (Faslodex (登録商標))、ゲフィチニブ (Iressa (登録商標))、ゲ
 ムシタビン (Gemzar (登録商標))、ゲムツズマブオゾガマイシン (Mylota
 rg (登録商標))、酢酸ゴセレリン (Zoladex Implant (登録商標))
 、酢酸ゴセレリン (Zoladex (登録商標))、酢酸ヒストレリン (histrel
 in acetate) (Histrelin implant (登録商標))、ヒドロ
 キシ尿素 (Hydrea (登録商標))、イブリツモマブチウキセタン (Zevalin
 (登録商標))、イダルビシン (Idamycin (登録商標))、イホスファミド (I
 FEX (登録商標))、メシル酸イマチニブ (Gleevec (登録商標))、インター
 フェロンアルファ2a (Roferon A (登録商標))、インターフェロンアルファ
 - 2b (Intron A (登録商標))、イリノテカン (Camptosar (登録商

10

20

30

40

50

標))、レナリドマイド (Revlimid (登録商標))、レトロゾール (Femara (登録商標))、ロイコボリン (Wellcovorin (登録商標))、Leucovorin (登録商標))、酢酸ロイプロリド (Eligard (登録商標))、レバミゾール (Ergamisol (登録商標))、ロムスチン、CCNU (CeeBU (登録商標))、メクロレタミン (meclorethamine)、ナイトロジェンマスタード (Mustargen (登録商標))、酢酸メゲストロール (Megace (登録商標))、メルファラン、L-PAM (Alkeran (登録商標))、メルカプトプリン、6-MP (Purinethol (登録商標))、メスナ (Mesnex (登録商標))、メスナ (Mesnex tabs (登録商標))、メトトレキサート (Methotrexate (登録商標))、メトキサレン (Uvadex (登録商標))、マイトマイシン C (Mutamycin (登録商標))、ミトタン (Lysodren (登録商標))、ミトキサントロン (Novantrone (登録商標))、ナンドロロンフェンプロピオネート (nandrolone phenpropionate) (Durabolin-50 (登録商標))、ネララビン (Arranon (登録商標))、ノフェツモマブ (Nofetumomab) (Verluma (登録商標))、オブレルベキン (Neumega (登録商標))、オキサリプラチン (Eloxatin (登録商標))、パクリタキセル (Paxene (登録商標))、パクリタキセル (Taxol (登録商標))、パクリタキセルタンパク質結合粒子 (Abraxane (登録商標))、パリフェルミン (pallifermin) (Kepivance (登録商標))、パミドロネート (Aredia (登録商標))、ペガデマーズ (pegademase) (Adagen (Pegademase Bovine) (登録商標))、ペグアスパラガーゼ (Oncaspar (登録商標))、ペグフィルグラスチム (Neulasta (登録商標))、ベメトレキセド二ナトリウム (Alimta (登録商標))、ペントスタチン (Nipent (登録商標))、ピボプロマン (Vercyte (登録商標))、プリカマイシン、ミトラマイシン (Mithracin (登録商標))、ポルフィマーナトリウム (Photofrin (登録商標))、プロカルバジン (Matulane (登録商標))、キナクリン (Atabrine (登録商標))、ラスブリカーゼ (Elitek (登録商標))、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、サルグラモスチム (Leukine (登録商標))、サルグラモスチム (Prokine (登録商標))、ソラフェニブ (Nexavar (登録商標))、ストレプトゾシン (Zanosar (登録商標))、マレイン酸スニチニブ (Sutent (登録商標))、タルク (Sclerosol (登録商標))、タモキシフェン (Nolvadex (登録商標))、テモゾロマイド (Temodar (登録商標))、テニボシド、VM-26 (Vumon (登録商標))、テストラクトン (Teslac (登録商標))、チオグアニン、6-TG (Thioguanine (登録商標))、チオテパ (Thioplex (登録商標))、トボテカン (Hycamtin (登録商標))、トレミフェン (Fareston (登録商標))、トシツモマブ (Bexxar (登録商標))、トシツモマブ/I-131トシツモマブ (Bexxar (登録商標))、トラスツズマブ (Herceptin (登録商標))、トレチノイン、ATR A (Vesanoïd (登録商標))、ウラシルマスタード (Uracil Mustard Capsules (登録商標))、バルルピシン (Valstar (登録商標))、ピンブラスチン (Velban (登録商標))、ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、ピノレルピン (Navelbine (登録商標))、ゾレドロネート (zoledronate) (Zometa (登録商標)) およびボリノスタット (Zolinz a (登録商標))。

【0086】

最新の癌療法の総合的な検討には、それらの内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>におけるFDA承認の腫瘍学薬剤の一覧、およびThe Merck Manual、第17版、1999年を参照されたい。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 7 】

被験体への投与のための組成物

A T R キナーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、動物またはヒトへの投与のために、薬学的組成物へと製剤化され得る。本明細書で記載される疾患または状態を治療または予防するのに有効な量の A T R 阻害剤、および薬学的に許容される担体を含むこれらの薬学的組成物は、本発明の別の実施形態である。

【 0 0 8 8 】

治療に必要な化合物の正確な量は、被験体の種、年齢、および全般的な状態、感染の重症度、特定の作用物質、その投与方式などに依存して、被験体ごとに変わる。本発明の化合物は好ましくは、投与の容易性および投薬量の均一性のために、投薬量単位の形態に製剤化される。本明細書で用いられる「投薬量単位の形態」という表現は、治療される患者に適した作用物質の物理的に別個の単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の総一日使用は、妥当な医学的判断の範囲内で担当医師により決定される。任意の特定の患者または生物に対する具体的な有効な用量レベルは、治療される障害およびその障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成；患者の年齢、体重、全般的健康、性および食事；投与時間、投与経路、および用いられる特定の化合物の排泄率；治療期間；用いられる特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物、および医学分野で周知の同様の因子を含む様々な因子に依存する。本明細書で用いられる場合、「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【 0 0 8 9 】

一部の実施形態では、これらの組成物は、1種または複数種の追加の治療剤を必要に応じてさらに含む。例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤は、増殖性疾患および癌を治療するために、本発明の化合物と組み合わせることができる。これらの組成物が組み合わせることができる公知の作用物質の例は、「併用療法」のセクションにて上記の通り列挙されており、また本明細書全体を通して記載される。一部の実施形態では、組み合わせた調製物の同時使用、別個での使用、または逐次使用が提供される。

【 0 0 9 0 】

投与方式および剤形

本発明の薬学的に許容される組成物は、ヒトおよび他の動物に、治療される感染の重症度に依存して、経口、直腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏または点滴剤によってのように）、頬側（経口または鼻腔スプレーとして）などで投与され得る。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日当たり被験体の体重に対して約 0 . 0 1 m g / k g 体重から約 5 0 m g / k g 体重、好ましくは約 1 m g / k g 体重から約 2 5 m g / k g 体重の投薬量レベルで、1日1回または複数回、経口または非経口投与され得る。

【 0 0 9 1 】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。本活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に用いられる不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、プロピレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤の他に、経口組成物には、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤なども含まれ得る。

【 0 0 9 2 】

注射調製物、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術によって製剤化され得る。滅菌注射用調製物は、非毒

性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば、1, 3 - ブタンジオール溶液であってもよい。用いられ得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル溶液、U . S . P . および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の固定油は、溶媒または懸濁化媒体として従来通り用いられる。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油が用いられ得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

【0093】

注射剤は、例えば、細菌保持フィルターを通する過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解もしくは分散させ得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を取り込むことによって滅菌され得る。

【0094】

本発明の化合物の効果を延長させるために、皮下または筋肉注射からの本化合物の吸収を遅延させることがしばしば望ましい。これは、水難溶性の結晶性または非晶質の物質の液体懸濁液を使用することによって行われ得る。次いで、本化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、そして次に、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された化合物形態の遅延吸収は、本化合物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることにより達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコシドなどの生分解性ポリマー中に本化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成させることによって作製される。化合物対ポリマーの比および用いられる特定のポリマーの性質に依存して、化合物放出の速度は制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が含まれる。デポー注射用剤は、生体組織に適合するマイクロエマルジョンまたはリポソーム中に本化合物を捕捉させることによって調製される。

【0095】

直腸または腔投与のための組成物は好ましくは、本発明の化合物を適当な非刺激性賦形剤または担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、または周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって直腸または腔内で融解して本活性化合物を放出する坐薬ワックスと混合することにより調製され得る坐薬である。

【0096】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。このような固体剤形では、本活性化合物は、少なくとも1種の不活性の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウムおよび/またはa) 充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなど、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、およびi) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含むこともできる。

【0097】

同様の種類の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質充填 (s o f t - f i l l e d) および硬質充填 (h a r d - f i l l e d) ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティングおよび薬学的製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルで調製され得る。それらは、乳白剤を必要に応じて含有し得、また、腸管の特定の部分のみでまたは優先的にその部分で、必要に応じて遅延様式で、本活性成分 (複数可) を放出する組成のものであ

10

20

30

40

50

り得る。使用され得る包埋組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。同様の種類の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質充填および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いることができる。

【0098】

本活性化合物は、1種または複数種の上記賦形剤とともにマイクロカプセル化形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび薬学的製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。このような固体剤形では、本活性化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性な希釈剤と混合され得る。このような剤形は、通常の慣例と同様に、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、打錠滑沢剤および他の打錠助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースも含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。それらは、乳白剤を必要に応じて含有し得、また、腸管の特定の部分のみでまたは優先的にその部分で、必要に応じて遅延様式で、本活性成分（複数可）を放出する組成のものであり得る。用いることのできる包埋組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。

10

【0099】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形には、軟膏剤、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、散剤、液剤、スプレー、吸入剤またはパッチが含まれる。本活性成分は、薬学的に許容される担体、および必要に応じて任意の必要とされる保存剤または緩衝剤と滅菌条件下で混合される。眼科用製剤、点耳剤、および点眼液も、本発明の範囲内にあると企図される。さらに、本発明では、身体への化合物の制御された送達をもたらすという追加の利点を有する経皮パッチの使用が企図される。このような剤形は、本化合物を適当な媒体に溶解または分散させることにより作製され得る。吸収促進剤はまた、皮膚を横断する本化合物のフラックスを増加させるために用いられ得る。その速度は、速度制御膜を与えるかまたは本化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることにより制御され得る。

20

【0100】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーで、局所的に、直腸に、鼻腔に、頬側に、膣にまたは包埋貯蔵器を介して投与され得る。本明細書で用いられる「非経口の」という用語には、皮下、静脈内、筋内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、鞘内、肝内、病変内および頭蓋内の注射または輸液技術が含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、本組成物は、経口的に、腹腔内にまたは静脈内に投与される。

30

【0101】

本発明の組成物の滅菌注射用形態は、水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、当技術分野で公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール溶液であってもよい。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来通りに用いられる。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めて、任意の無刺激性固定油が用いられ得る。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンで、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油と同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、またはエマルションおよび懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤において通常用いられる同様の分散剤も含有し得る。他の通常用いられる界面活性剤、例えば、Tween、Span、および薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造に通常用いられる他の乳化剤または生物学的利用能増強剤も、製剤目的で使用され得る

40

50

。

【0102】

本発明の薬学的組成物は、限定されるものではないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液または液剤を含む任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。経口使用するための錠剤の場合、通常用いられる担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれるが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も通常添加される。カプセル剤の形態での経口投与をするために、有用な希釈剤にはラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁液が経口使用に必要とされる場合、本活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と混合される。必要に応じて、ある特定の甘味剤、香味剤または着色剤も添加され得る。

10

【0103】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与するための坐薬の形態で投与され得る。これらは、本剤を、室温で固体であるが直腸温度で液体であり、したがって、直腸で融解して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤と混合することにより調製され得る。このような物質には、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。

【0104】

本発明の薬学的組成物はまた、特に、治療の標的が、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含めて、局所適用により容易に到達できる領域または器官を含む場合、局所投与され得る。適当な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれのために容易に調製される。

20

【0105】

下部腸管に対する局所適用は、直腸坐薬製剤（上記参照）または適当な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチも使用され得る。

【0106】

局所適用するために、本薬学的組成物は、1種または複数種の担体に懸濁または溶解させた本活性成分を含有する適当な軟膏で製剤化され得る。本発明の化合物の局所投与のための担体には、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が含まれるが、これらに限定されない。あるいは、本薬学的組成物は、1種または複数種の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解させた本活性成分を含有する適当なローションまたはクリームに製剤化され得る。適当な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0107】

眼科的使用のために、本薬学的組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤と一緒にまたはそれ無しで、等張性のpH調整滅菌食塩水中の微粉化懸濁液として、または好ましくは、等張性のpH調整滅菌食塩水中の溶液として製剤化され得る。あるいは、眼科的使用のために、本薬学的組成物は、ワセリンなどの軟膏に製剤化され得る。

【0108】

本発明の薬学的組成物は、鼻腔エアロゾルまたは吸入によっても投与され得る。このような組成物は、薬学的製剤の技術分野で周知の技術によって調製され、ベンジルアルコールもしくは他の適当な保存剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中溶液として調製され得る。

40

【0109】

単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせられ得るタンパク質キナーゼ阻害剤の量は、治療される宿主、特定の投与方法に依存して変わる。好ましくは、本組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の投薬量の阻害剤がこれらの組成物を受ける患者に投与され得るように製剤化されるべきである。

【0110】

50

任意の特定の患者のための特定の投薬量および治療計画は、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的健康、性、食事、投与時間、排泄率、薬物組合せ、および治療する医師の判断ならびに治療される特定の疾患の重症度を含む、様々な要因に依存する。阻害剤の量は、本組成物中の特定の化合物にも依存する。

【0111】

別の薬剤と一緒に投与

治療または予防される特定のタンパク質キナーゼ媒介状態に依存して、その状態を治療または予防するために通常投与される追加の薬剤が、本発明の化合物と一緒に投与され得る。

【0112】

追加の薬剤は、多剤投与計画の一部として、本タンパク質キナーゼ阻害剤含有化合物または組成物と別個に投与され得る。あるいは、そういった追加の薬剤は、単一組成物中のタンパク質キナーゼ阻害剤と一緒に混合された単一剤形の一部であり得る。

【0113】

本発明の別の態様は、癌の治療を必要としている被験体の癌を治療する方法であって、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、および抗癌剤を逐次的に投与するかまたは共投与する段階を含む方法に関する。一部の実施形態では、前記抗癌剤は、白金酸塩剤、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、またはサトラプラチンおよび他の誘導体；トポI阻害剤、例えば、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン/ SN38、ルビテカンおよび他の誘導体；代謝拮抗物質、例えば、葉酸ファミリー（メトトレキサート、ペメトレキセドおよび関連物質）；プリンファミリー（チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリンおよび関連物質）；ピリミジンファミリー（シタラビン、ゲンシタビン、5-フルオロウラシルおよび関連物質）；アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード（シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロールエタミン、イホスファミドおよび関連物質）；ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン）；トリアゼン（ダカルバジン、テモゾロミド）；アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）；プロカルバジンおよびアジリジン；抗生物質、例えば、ヒドロキシ尿素；アントラサイクリン（ドキソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシンおよび他の誘導体）；アントラセンジオン（ミトキサントロンおよび関連物質）；ストレプトマイセスファミリー（ブレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン）；ならびに紫外線から選択される。

【0114】

生物学的試料

ATRキナーゼの阻害剤として、本発明の化合物および組成物は、生物学的試料にも有用である。本発明の一態様は、生物学的試料におけるATRキナーゼ活性の阻害に関し、この方法は、前記生物学的試料を本明細書で記載される化合物または前記化合物を含む組成物と接触させる段階を含む。本明細書で用いられる場合、「生物学的試料」という用語は、限定なしに、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、もしくは他の体液、またはこれらの抽出物を含めて、インビトロまたはエキスピボの試料を意味する。「本明細書で記載される化合物」という用語は、式IIIの化合物を含む。

【0115】

生物学的試料におけるATRキナーゼ活性の阻害は、当業者に公知である様々な目的に有用である。このような目的の例には、輸血、臓器移植、および生物学的試料の保存が含まれるが、これらに限定されない。

【0116】

タンパク質キナーゼの研究

本発明の別の態様は、生物学的および病理学的現象におけるタンパク質キナーゼの研究；このようなタンパク質キナーゼに媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；および新規のタンパク質キナーゼ阻害剤の比較評価に関する。このような使用の例には、酵素アッ

セイおよび細胞系アッセイなどの生物学的アッセイが含まれるが、これらに限定されない。

【0117】

タンパク質キナーゼ阻害剤としての本化合物の活性は、インビトロ、インビボ、または細胞株でアッセイされ得る。インビトロアッセイには、活性化キナーゼのキナーゼ活性またはATP合成酵素活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが含まれる。代替りのインビトロアッセイは、阻害剤がタンパク質キナーゼに結合する能力を定量し、結合前に阻害剤を放射性標識化し、阻害剤/キナーゼ複合体を単離し、結合した放射性標識の量を決定することによって、または新規の阻害剤が公知の放射性リガンドに結合したキナーゼと一緒にインキュベートされる場合、競争実験を行うことによって測定され得る。ATRの阻害剤として本発明で用いられる化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例で示される。

10

【0118】

本発明の別の態様では、本明細書で記載される化合物をATRキナーゼと接触させることにより酵素活性を調節するための方法が提供される。

【0119】

治療の方法

一態様では、本発明では、ATRキナーゼが疾患状態に関与している疾患、状態、または障害を治療するかまたはその重症度を軽減するための方法が提供される。別の態様では、本発明では、酵素活性の阻害が疾患の治療に関与しているATRキナーゼ疾患、状態、または障害を治療するかまたはその重症度を軽減するための方法が提供される。別の態様では、本発明では、ATRキナーゼに結合することにより酵素活性を阻害する化合物で、疾患、状態、または障害を治療するかまたはその重症度を軽減するための方法が提供される。別の態様では、ATRキナーゼの酵素活性をATRキナーゼ阻害剤で阻害することによりキナーゼ疾患、状態、または障害を治療するかまたはその重症度を軽減するための方法が提供される。

20

【0120】

本発明の一態様は、患者におけるATRキナーゼ活性を阻害する方法であって、患者に本明細書で記載される化合物、または前記化合物を含む組成物を投与する段階を含む方法に関する。一部の実施形態では、前記方法は、増殖性および過剰増殖性疾患、例えば、癌から選択される状態を治療または予防するために使用される。

30

【0121】

本発明の別の態様では、増殖性または過剰増殖性疾患を治療もしくは予防するか、またはその重症度を軽減するための方法であって、有効量の化合物、または化合物を含む薬学的に許容される組成物を、それを必要としている被験体に投与する段階を含む方法が提供される。一部の実施形態では、前記被験体は患者である。本明細書で用いられる場合、「患者」という用語は、動物、好ましくはヒトを意味する。

【0122】

一部の実施形態では、前記方法は、癌を治療または予防するために使用される。一部の実施形態では、前記方法は、固形腫瘍を伴うある種の癌を治療または予防するために使用される。さらに別の実施形態では、前記癌は、以下の癌から選択される：口腔：頬腔、唇、舌、口腔、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞または類表皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、胞巣状（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、咽頭、腺腫、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋腫）、膵臓（管癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（small bowel or small intestines）（腺腫、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（large bowel or large intestines）（腺腫、管状腺腫、絨毛状

40

50

腺腫、過誤腫、平滑筋腫)、結腸、結腸-直腸(colon-rectum)、結腸直腸(colorectal);直腸、尿生殖路:腎臓(腺腫、ウィルム腫瘍[腎芽腫]、リンパ腫)、膀胱および尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺腫)、前立腺(腺腫、肉腫)、精巣(セミノーマ、奇形腫、胎児性癌、悪性奇形腫、絨毛癌、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫);肝臓:ヘパトーム(肝細胞癌)、肝内胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆管経路;骨:骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫 脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性外骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫;神経系:頭蓋(骨腫、血管腫、肉芽腫、キサントーマ、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星細胞腫、髄芽腫、グリオーマ、上衣細胞腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形性グリア芽腫、希突起グリオーマ、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髓神経線維腫、髄膜腫、グリオーマ、肉腫);婦人科:子宮(子宮内膜癌)、子宮頸部(子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣(卵巣癌[漿液性腺癌、粘液性腺癌、未分類癌]、顆粒膜-髄膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮癌、上皮内癌、腺腫、線維肉腫、メラノーマ)、膣(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋腫)、ファロピウス管(癌)、乳房;皮膚:悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カボジ肉腫、ケラトアカントーマ、異形成母斑(moles dysplastic nevi)、脂肪腫、血管腫、皮膚繊維腫、ケロイド、乾癬;甲状腺:乳頭状甲状腺癌腫、小胞状甲状腺癌腫、未分化甲状腺癌腫、髄質甲状腺癌腫、多発性内分泌腺腫2A型、多発性内分泌腺腫2B型、家族性髄質甲状腺癌腫、褐色細胞腫、傍神経節腫;ならびに副腎:神経芽細胞腫。

10

20

【0123】

一部の実施形態では、癌は、本明細書で記載される癌から選択される。一部の実施形態では、前記癌は、肺癌、頭頸部癌、脾臓癌、胃癌、または脳腫瘍(brain cancer)である。

【0124】

ある特定の実施形態では、本化合物または薬学的に許容される組成物の「有効量」は、前記疾患を治療するのに有効な量である。本発明の方法によって、本化合物および組成物は、前記疾患を治療するかまたはその重症度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与され得る。

30

【0125】

一態様では、患者におけるATRを阻害するための方法であって、本明細書で記載されるとおりの、本明細書で記載される化合物を投与する段階を含む方法が提供される。別の実施形態では、癌を治療する方法であって、前記可変基は本明細書で定義されるとおりである本明細書で記載される化合物を患者に投与する段階を含む方法が提供される。

【0126】

一部の実施形態では、DNA損傷因子から選択される追加の治療剤を前記患者に投与する段階を含み;ここで、前記追加の治療剤は、治療される疾患に適切であり、前記追加の治療剤は、単一剤形として前記化合物と一緒にまたは複数剤形の一部として前記化合物と別個に投与される。

40

【0127】

一部の実施形態では、前記DNA損傷因子は、電離放射線、放射線類似作用ネオカルチノスタチン、白金酸塩剤、トポI阻害剤、トポII阻害剤、代謝拮抗物質、アルキル化剤、アルキルスルホネート、代謝拮抗物質または抗生物質から選択される。他の実施形態では、前記DNA損傷因子は、電離放射線、白金酸塩剤、トポI阻害剤、トポII阻害剤、または抗生物質から選択される。

【0128】

白金酸塩剤の例には、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチンおよび他の誘導体が含まれる。他の白金酸塩剤には、ロバプラチン、

50

およびトリプラチンが含まれる。他の白金酸塩剤には、テトラニトレート、ピコプラチン、サトラプラチン、プロリンダクおよびアロプラチンが含まれる。

【0129】

トポⅠ阻害剤の例には、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン／SN38、ルビテカンおよび他の誘導体が含まれる。他のトポⅠ阻害剤にはペロテカンが含まれる。

【0130】

トポⅡ阻害剤の例には、エトポシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクリルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシンおよびテニポシドが含まれる。

【0131】

代謝拮抗物質の例には、葉酸ファミリー、プリンファミリー（プリンアンタゴニスト）、またはピリミジンファミリー（ピリミジンアンタゴニスト）のメンバーが含まれる。葉酸ファミリーの例は、メトトレキサート、ペメトレキセドおよび関連物質が含まれ、プリンファミリーの例には、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、および関連物質が含まれ、ピリミジンファミリーの例には、シタラビン、ゲンシタビン、5-フルオロウラシル（5FU）および関連物質が含まれる。

【0132】

代謝拮抗物質の一部の他の具体例には、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ペントスタチン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、チオグアニン、メルカプトプリン、フルオロウラシル、カペシタビン、テガフル、カルモフル、フロクスウリジン、シタラビン、ゲンシタビン、アザシチジンおよびヒドロキシ尿素が含まれる。

【0133】

アルキル化剤の例には、ナイトロジェンマスタード、トリアゼン、アルキルスルホネート、プロカルバジンおよびアジリジンが含まれる。ナイトロジェンマスタードの例には、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシルおよび関連物質が含まれ、ニトロソ尿素の例には、カルムスチンが含まれ、トリアゼンの例には、ダカルバジンおよびテモゾロミドが含まれ、アルキルスルホネートの例には、ブスルファンが含まれる。

【0134】

アルキル化剤の他の具体例には、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、プレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ホテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレスルファン、カルボコン、チオTEPA、トリアジコン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンおよびプリカマイシンが含まれる。

【0135】

抗生物質の例には、マイトマイシン、ヒドロキシ尿素；アントラサイクリン、アントラセンジオン、ストレプトマイセスファミリーが含まれる。アントラサイクリンの例には、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよび他の誘導体が含まれ、アントラセンジオンの例には、ミトキサントロンおよび関連物質が含まれ、ストレプトマイセスファミリーの例には、ブレオマイシン、マイトマイシンC、およびアクチノマイシンが含まれる。

【0136】

ある特定の実施形態では、前記白金酸塩剤は、シスプラチンまたはオキサリプラチンであり、前記トポⅠ阻害剤はカンプトテシンであり、前記トポⅡ阻害剤はエトポシドであり、前記抗生物質はマイトマイシンである。他の実施形態では、前記白金酸塩剤は、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、またはサトラプラチンから選択され、前記トポⅠ阻害剤は、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン／SN3

10

20

30

40

50

8、ルビテカンから選択され、前記トポII阻害剤は、エトポシドから選択され、前記代謝拮抗物質は、葉酸ファミリー、プリンファミリー、またはピリミジンファミリーのメンバーから選択され、前記アルキル化剤は、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、トリアゼン、アルキルスルホネート、プロカルバジン、またはアジリジンから選択され、前記抗生物質は、ヒドロキシ尿素、アントラサイクリン、アントラセンジオン、またはストレプトマイセスファミリーから選択される。

【0137】

別の実施形態では、癌細胞における細胞死を促進する方法であって、本明細書で記載される化合物、または前記化合物を含む組成物を患者に投与する段階を含む方法が提供される。

10

【0138】

さらに別の実施形態では、癌細胞におけるDNA損傷の細胞修復を予防する方法であって、本明細書で記載される化合物、または前記化合物を含む組成物を患者に投与する段階を含む方法が提供される。さらに別の実施形態では、癌細胞におけるDNA損傷によって引き起こされる細胞修復を予防する方法であって、式IIIの化合物、または前記化合物を含む組成物を患者に投与する段階を含む方法が提供される。

【0139】

別の実施形態では、DNA損傷因子に対して細胞を感作させる方法であって、本明細書で記載される化合物、または前記化合物を含む組成物を患者に投与する段階を含む方法が提供される。

20

【0140】

一部の実施形態では、該方法は、ATMシグナル伝達カスケードに欠陥を有する癌細胞に対して使用される。一部の実施形態では、前記欠陥は、以下の1種または複数種の変化した発現または活性である：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1またはH2AX。別の実施形態では、該細胞は、DNA損傷腫瘍遺伝子を発現する癌細胞である。一部の実施形態では、前記癌細胞は、以下の1種または複数種の変化した発現または活性を有する：K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、Cdc25A、CDC4、CDK2、サイクリンE、サイクリンAおよびRb。

【0141】

さらに別の実施形態では、放射線増感剤または化学療法増感剤としての本明細書で記載される化合物の使用が提供される。

30

【0142】

さらに他の実施形態では、癌を治療するための単一の薬剤（単独療法）としての式IIIの化合物の使用が提供される。一部の実施形態では、式IIIの化合物は、DNA損傷応答（DDR）欠陥を持つ癌を有する患者を治療するために使用される。他の実施形態では、前記欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、またはH2AXの突然変異または損失である。

【0143】

スキーム

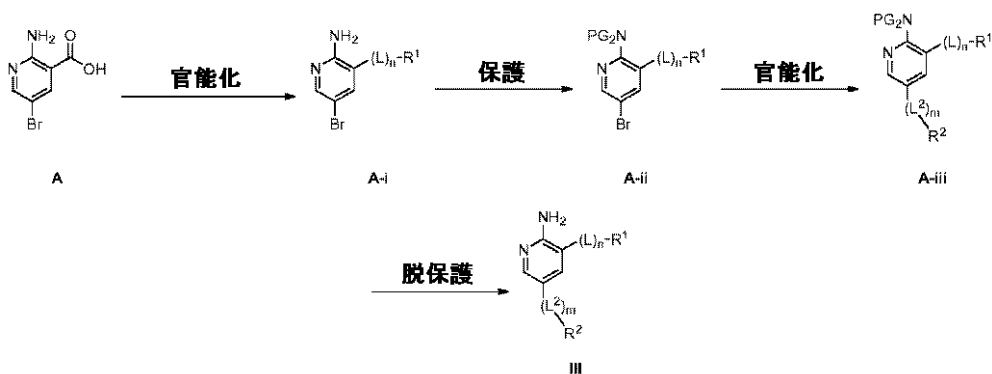
本開示の化合物は、一般に当業者に公知の工程を用いて本明細書に照らして調製することができる。これらの化合物は、これらに限定されないが、LCMS（液体クロマトグラフィー質量分析）およびNMR（核磁気共鳴）を含む公知の方法で分析することができる。以下に示すのは、本開示の化合物の調製の仕方を概略的に例示する一連の一般的スキームである。

40

【0144】

【化 7】

スキーム A



10

スキーム A は式 I I I の化合物を作製するための一般的方法を表す。ピリジン A のカルボン酸を、標準的条件を用いてアミドまたはカルボン酸から誘導される官能基に変換して式 A - i の化合物を得る。特定の場合、式 A - i の化合物を、S N A r 反応か、またはこれらに限定されないが、鈴木反応、菌頭反応、スティルカップリング、ブッフバルト - ハートウィッグ反応およびカルボニル化反応などの様々な公知の金属媒介反応によって直接官能化して式 I I I の化合物を得ることができる。あるいは、式 A - i の化合物を、これに限定されないが B O C (^t ブチルカルバメート) などの適切なアミン保護基 P G で保護して式 A - i i の化合物を得る。R ¹ 上の J ¹ 置換基に、これらに限定されないが、臭素化反応および求核置換反応などの当業者に公知の反応によってさらなる官能化を施すことができる。式 A - i i の化合物を、S N A r 反応か、またはこれらに限定されないが、鈴木反応、菌頭反応、スティルカップリング、ブッフバルト - ハートウィッグ反応およびカルボニル化反応などの様々な公知の金属媒介反応によって官能化して式 A - i i i の化合物を得ることができる。R ² 上の J ^Q または J ^Q ¹ 置換基に、これらに限定されないが、アシル化反応およびアミド結合形成反応などの当業者に公知の反応によってさらなる官能化を施すことができる。これらに限定されないが、H C l または T F A での処理などの当業者に公知の標準的な条件下で、式 A - i i i の化合物から窒素保護基 P G ' を除去して式 I I I の化合物を得る。さらに、R ² 上の J ^Q もしくは J ^Q ¹ 置換基または R ¹ 上の J ¹ 置換基に、この段階で、これらに限定されないが、臭素化反応、求核置換反応、アシル化反応およびアミド結合形成反応などの当業者に公知の反応によってさらなる官能化を施すことができる。

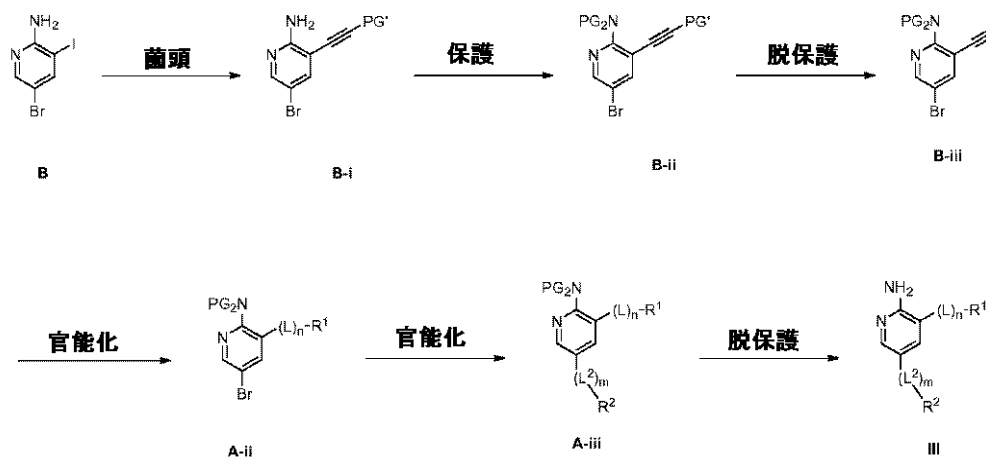
20

30

【 0 1 4 5 】

【化 8】

スキーム B



40

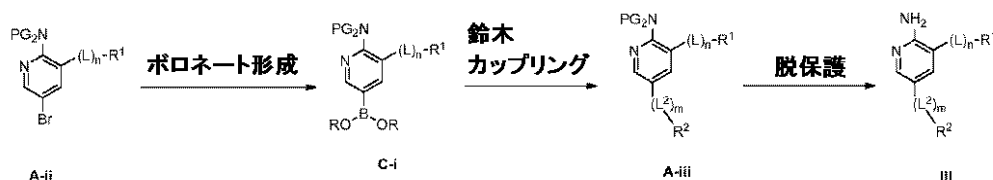
50

スキーム B は、 $(L)_n R^1$ をアルキン官能基から誘導することができる式 I I I の化合物を作製するための一般的方法を表す。ヨード - ピリジン B を菌頭条件下で、適切に保護されたアルキンと反応させて式 B - i の化合物を得る。適切なアルキン保護基 PG' には、これらに限定されないが、TMS、TES または TIPS が含まれる。次いで式 B - i の化合物を、これに限定されないが BOC (t ブチルカルバメート) などの適切なアミン保護基 PG で保護して式 B - ii の化合物を得る。次いでこの例の化合物を、これに限定されないが水性塩基での処理などの当業者に公知の標準的な条件下で選択的に脱保護してアルキン保護基 PG' を除去して式 B - iii の化合物を得る。これらの化合物を、当業界で公知の反応条件下でさらに仕上げ処理して式 A - iii の化合物を得る。 R^1 上の任意の J^1 置換基に、これらに限定されないが、臭素化反応および求核置換反応などの反応によってさらなる官能化を施すことができる。式 A - iii の化合物を、 $SNAr$ 反応か、またはこれらに限定されないが、鈴木反応、菌頭反応、スティルカップリング、ブッフバルト - ハートウィック反応およびカルボニル化反応などの様々な公知の金属媒介反応によって官能化して式 A - iii の化合物を得ることができる。 R^2 上の J^Q または J^{Q1} 置換基に、これらに限定されないが、アシル化反応およびアミド結合形成反応などの反応によってさらなる官能化を施すことができる。標準的条件下での式 A - iii の化合物からの窒素保護基 PG' の除去によって式 I I I の化合物を得る。さらに、 R^2 上の J^Q もしくは J^{Q1} 置換基または R^1 上の J^1 置換基に、この段階で、これらに限定されないが、臭素化反応、求核置換反応、アシル化反応およびアミド結合形成反応などの当業者に公知の反応によってさらなる官能化を施すことができる。

【0146】

【化9】

スキーム C



スキーム C は式 I I I の化合物を作製するための一般的方法を表す。式 A - iii の化合物は、上記スキーム A および B に概要を示した方法論を用いて調製することができる。これらの化合物を、これに限定されないがパラジウム触媒によるボロネート形成などの当業者に公知の標準的な条件下で反応させて式 C - i の化合物を得る。これらの化合物に、これらに限定されないが鈴木反応などの金属媒介カップリング反応を施して式 A - iii の化合物を得ることができる。 R^2 上の J^Q または J^{Q1} 置換基に、これらに限定されないが、アシル化反応およびアミド結合形成反応などの当業者に公知の反応によってさらなる官能化を施すことができる。これらに限定されないが、 HCl または TFA での処理などの当業者に公知の標準的な条件下での式 A - iii の化合物からの窒素保護基 PG' の除去によって式 I I I の化合物を得る。さらに、 R^2 上の J^Q もしくは J^{Q1} 置換基または R^1 上の J^1 置換基に、この段階で、これらに限定されないが、臭素化反応、求核置換反応、アシル化反応およびアミド結合形成反応などの当業者に公知の反応によってさらなる官能化を施すことができる。

【実施例】

【0147】

(実施例)

本発明がより完全に理解されるように、以下の調製実施例および試験実施例を示す。これらの実施例は単に例示目的であり、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。 1H -NMR スペクトルは、Bruker DPX 400 装置を用いて 400 MHz で記録した。質量分析試料は、エレクトロスプレーイオン化を用いて単一 MS

モードで操作される MicroMass Quattro Micro 質量分析計で分析した。

【0148】

(実施例1)

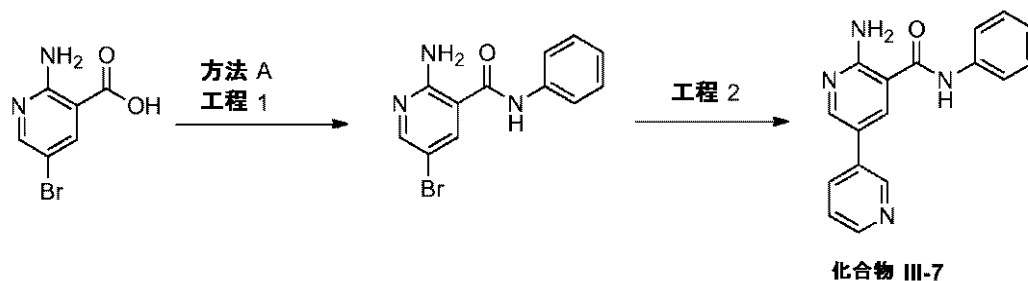
2-アミノ-N-フェニル-5-(3-ピリジル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物III-7)

【0149】

【化10】

スキームI

10



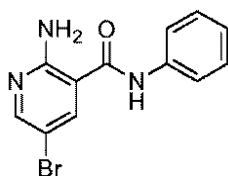
方法A

工程1: 2-アミノ-5-ブロモ-N-フェニルピリジン-3-カルボキサミド

20

【0150】

【化11】



THF (2.0 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-3-カルボン酸 (203 mg、0.9354 mmol)、アニリン (87.11 mg、85.23 μL、0.9354 mmol)、1-メチルスルホニルベンゾトリアゾール (276.7 mg、1.403 mmol) および DIPEA (241.8 mg、325.9 μL、1.871 mmol) の混合物を、マイクロ波にて 160 °C で 10 分加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物を EtOAc と 2 M NaOH に分配した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮して生成物を黄色の固体 (174 mg、64% 収率) として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO-d₆) 7.77 (br s, 2H), 8.18 (d, 1H) および 8.32 (d, 1H); ppm; MS (ES⁺) 293.94。

30

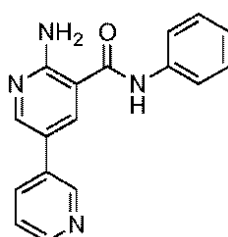
【0151】

工程2: 2-アミノ-N-フェニル-5-(3-ピリジル)ピリジン-3-カルボキサミド

40

【0152】

【化12】



ジオキサン (1.40 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモ-N-フェニル-ピリジン-

50

3 - カルボキサミド (230 mg、0.5511 mmol)、3 - ピリジルボロン酸 (74.45 mg、0.6057 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (31.85 mg、0.02756 mmol) および炭酸カリウム (2 M の 551.5 μ L、1.103 mmol) の混合物をマイクロ波にて 170 で 10 分間加熱した。反応物をろ過して Pd 残渣を除去し、EtOAc と水に分配した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮し、MeCN と共に摩砕した。得られた固体を EtOAc から結晶化して純粋な生成物を淡褐色の固体 (98 mg、43% 収率) として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) 7.12 (1H, t), 7.23 (2H, brs), 7.38 (2H, t), 7.48 (1H, dd), 7.69 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.14 (1H, dt), 8.42 (1H, d), 8.54 (1H, dd), 8.56 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.28 (1H, s) ppm; MS (ES⁺) 290.7。

【0153】

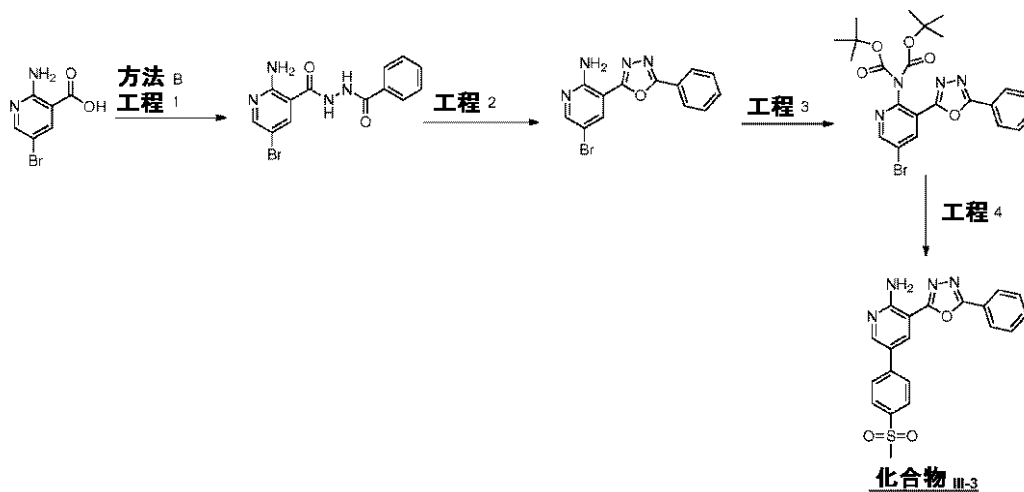
(実施例 2)

5 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (5 - フェニル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミン (化合物 III-3)

【0154】

【化13】

スキーム II

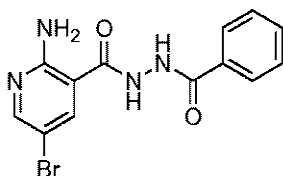


方法 B :

工程 1 : 2 - アミノ - 5 - ブロモ - N' - (フェニルカルボニル)ピリジン - 3 - カルボヒドラジド

【0155】

【化14】



TBTU (2.219 g、6.912 mmol) およびトリエチルアミン (466.3 mg、642.3 μ L、4.608 mmol) を、DMF (40.00 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (1 g、4.608 mmol) およびベンゾヒドラジド (752.9 mg、5.530 mmol) の溶液に添加し、得られた溶液を周囲温度で週末にわたって攪拌した。反応物を水 / EtOAc で処理し、有機物を分離し

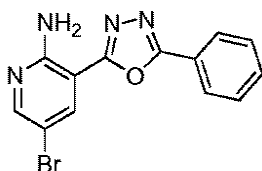
た。有機層を水(3×)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮して黄色油状物を得た。これをエーテルと共に摩砕し、高減圧下で乾燥して生成物を灰白色の固体(1.177g、62%収率)として得た。これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。MS(ES⁺) 336.86。

【0156】

工程2: 5-ブromo-3-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン

【0157】

【化15】



10

ポリリン酸(84% w/vの4.006mL、41.04mmol)を100に加熱し、25分間かけて分割して2-アミノ-N'-ベンゾイル-5-ブromoニコチノヒドrazid(673mg、1.626mmol)で処理した。反応混合物を110で2時間攪拌し、次いで周囲温度に冷却した。水を添加し、混合物を塩基性化(1M NaOHを用いて)し、DCM(×3)で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮して生成物を白色の固体(372mg、72%収率)として得た。¹H NMR(400.0MHz, DMSO) 7.54(s, 2H), 7.62-7.68(m, 3H), 8.22-8.25(m, 2H), 8.32(d, J = 2.5 Hz, 1H)および8.50(d, J = 2.5 Hz, 1H) ppm; MS(ES⁺) 318.86。

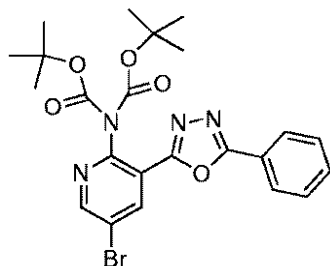
20

【0158】

工程3: tert-ブチルN-[5-ブromo-3-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-ピリジル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート

【0159】

【化16】



30

5-ブromo-3-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン(556mg、1.753mmol)をDCM(8.31mL)とTHF(8.31mL)の混合液に懸濁させ、DMAP(21.42mg、0.1753mmol)で処理し、次いでBOC無水物(1.148g、1.208mL、5.259mmol)を少量ずつ添加した。反応物を周囲温度で48時間攪拌し、次いで減圧濃縮し、DCMに再溶解させ、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、次いでブラインで洗浄した。有機物を分離し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion(商標)、12gカラム、0~30% EtOAc/石油エーテル)で精製して所望生成物を得た(762mg、84%収率)。¹H NMR(400.0MHz, DMSO) 1.27(18H, s), 7.69(3H, m), 8.16(2H, m), 8.95(2H, m) ppm; MS(ES⁺) 520.01。

40

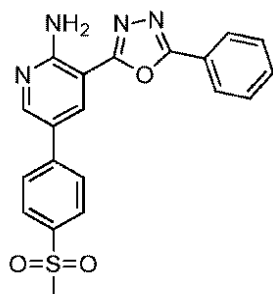
50

【 0 1 6 0 】

工程 4 : 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 3 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン

【 0 1 6 1 】

【 化 1 7 】



10

トルエン (2 . 2 5 0 m L) および水 (2 5 0 . 0 μ L) の中の *tert* - ブチル *N* - [5 - プロモ - 3 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - ピリジル] - *N* - *tert* - ブトキシカルボニル - カルバメート (2 5 0 m g 、 0 . 4 8 3 2 m m o l) 、 (4 - メチルスルホニルフェニル) ボロン酸 (1 1 6 . 0 m g 、 0 . 5 7 9 8 m m o l) 、 4 - ジ *tert* - ブチルホスファニル - *N* , *N* - ジメチル - アニン ; ジクロロパラジウム (3 . 4 2 1 m g 、 0 . 0 0 4 8 3 2 m m o l) および K_2CO_3 (1 3 3 . 6 m g 、 0 . 9 6 6 4 m m o l) の混合物を 1 0 0 で 4 8 時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、DCM および水で希釈した。有機層を分離し、1 M $NaOH$ 溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) 、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残留物を DCM と共に摩砕して所望の生成物を桃色の固体 (7 0 m g 、 3 7 % 収率) として得た。 1H NMR (4 0 0 . 0 M H z , DMSO) 3 . 2 7 (s , 3 H) , 7 . 6 4 - 7 . 6 9 (m , 5 H) , 8 . 0 1 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 8 . 0 7 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 8 . 2 5 - 8 . 2 7 (m , 2 H) , 8 . 6 6 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) および 8 . 7 2 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) p p m ; MS (ES^+) 3 9 2 . 9 。

20

【 0 1 6 2 】

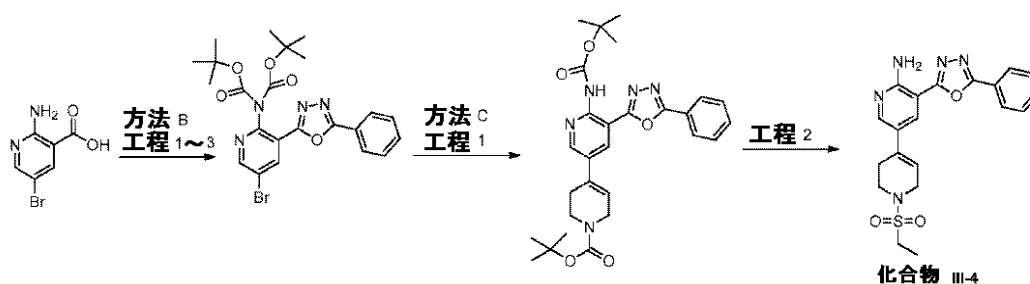
(実施例 3)

5 - (1 - エチルスルホニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (化合物 III - 4)

【 0 1 6 3 】

【 化 1 8 】

スキーム III



40

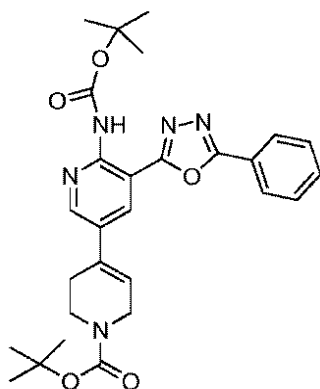
方法 C :

工程 1 : *tert* - ブチル 4 - (6 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート

50

【 0 1 6 4 】

【 化 1 9 】



10

DMF (3 . 0 0 0 m L) 中の *tert* - ブチル *N* - [5 - ブロモ - 3 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - ピリジル] - *N* - *tert* - ブトキシカルボニル - カルバメート (3 0 0 m g 、 0 . 5 7 9 9 m m o l) 、 *tert* - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート (2 1 5 . 2 m g 、 0 . 6 9 5 9 m m o l) 、 ジクロロパラジウム ; トリエチルホスファン (1 2 . 0 0 m g 、 0 . 0 2 9 0 0 m m o l) および Na_2CO_3 (1 8 4 . 4 m g 、 1 . 7 4 0 m m o l) の混合物を 6 0 ° で 1 6 時間加熱した。分析により、出発原料が残留していることが示された。そこで反応物を、マイクロ波にて 1 4 0 ° でさらに 2 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM および水で希釈し、2 つの層を分離した。有機物を 1 M NaOH 溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) 、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル) で精製して所望の生成物 (1 4 2 m g 、 4 7 % 収率) を得た。これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。MS (ES^+) 3 0 2 . 3 1 。

20

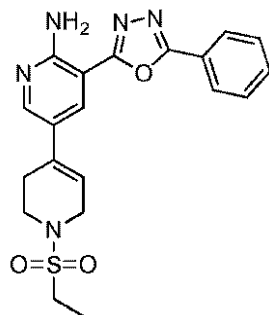
【 0 1 6 5 】

工程 2 : 5 - (1 - エチルスルホニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン

30

【 0 1 6 6 】

【 化 2 0 】



40

tert - ブチル 4 - [6 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - ピリジル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート (1 4 1 . 7 m g 、 0 . 2 7 2 7 m m o l) を DCM (2 m L) に溶解させ、周囲温度で TFA (3 7 3 . 1 m g 、 2 5 2 . 1 μL 、 3 . 2 7 2 m m o l) で処理した。反応物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。得られた残留物を DCM に再溶解させ、トリエチルアミン (5 5 . 1 9 m g 、 7 6 . 0 2 μL 、 0 . 5 4 5 4 m m o l) で処理し、次いでエタンスルホニルクロリド (1 7 . 5 4 m g 、 1 2 . 9 3 μL 、 0 . 1 3 6 4 m m o l) で処理した。混合物を周囲温度で 1

50

6時間撹拌し、次いで減圧濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLC[Waters Sunfire C18、10mM、100 カラム、勾配10%~95%のB(溶媒A:0.05%TFA水溶液、溶媒B:CH₃CN)、25mL/分で16分間かけて]で精製した。画分を収集し、重炭酸ナトリウムカートリッジを通過させ、凍結乾燥して表題化合物を灰白色の固体(47mg、42%収率)として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1.25 (t, 3H), 2.67 (br s, 2H), 3.16 (br s, 2H), 3.47 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 6.25 (br s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.64 - 7.69 (m, 3H), 8.22 - 8.24 (m, 2H), 8.29 (s, 1H) および 8.39 (s, 1H) ppm; MS (ES⁺) 411.95。

10

【0167】

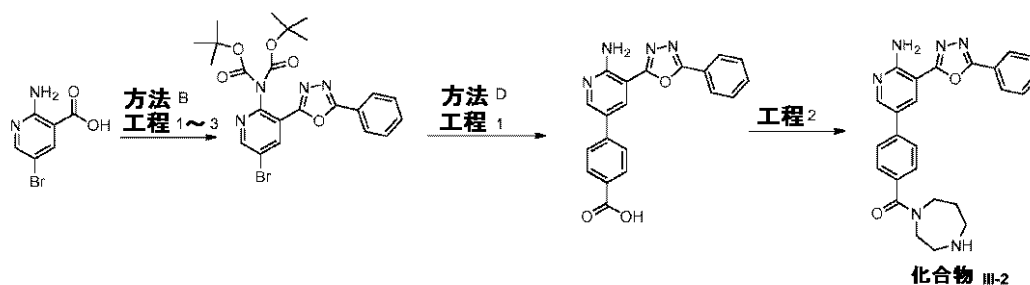
(実施例4)

[4-[6-アミノ-5-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-ピリジル]フェニル]-(1,4-ジアゼパン-1-イル)メタノン(化合物III-2)

【0168】

【化21】

スキームIV



20

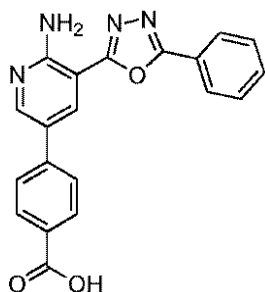
方法D:

工程1: 4-(6-アミノ-5-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)安息香酸

30

【0169】

【化22】



40

tert-ブチルN-[5-ブロモ-3-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-ピリジル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート(198.7mg、0.3841mmol)、4-ポロノ安息香酸(63.74mg、0.3841mmol)およびNa₂CO₃(81.42mg、0.7682mmol)の混合物をMeCN(3.213mL)/水(3.213mL)に懸濁させ、脱ガスした(窒素/真空サイクル)。次いで反応物をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(44.39mg、0.03841mmol)で処理し、再度脱ガスし、マイクロ波にて110℃で30分間加熱した。反応物を水(0.5mL)で処理し、マイクロ波にて110℃でさらに30分間加熱した。反応混合物をDCMで洗浄し、水相をpH1に酸性化し(1M HClを添加して)、得られた沈殿物をろ別し、水で洗浄して生成物を

50

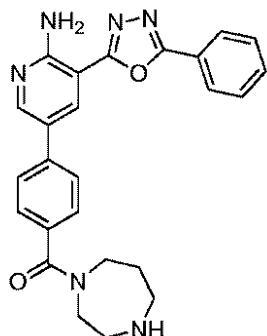
オレンジ色の固体 (75 mg、55 % 収率) として得た。MS (ES⁺) 359 . 14。

【 0170 】

工程 2 : [4 - [6 - アミノ - 5 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - ピリジル] フェニル] - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メタノン

【 0171 】

【 化 23 】



10

DMSO (1 . 282 mL) 中の 4 - (6 - アミノ - 5 - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) 安息香酸 (75 . 4 mg、0 . 2104 mmol)、カルボニルジイミダゾール (68 . 23 mg、0 . 4208 mmol)、DMA P (2 . 570 mg、0 . 02104 mmol) および DIPEA (81 . 58 mg、109 . 9 μ L、0 . 6312 mmol) の溶液を 1 , 4 - ジアゼパン (63 . 22 mg、0 . 6312 mmol) で処理し、得られた溶液を周囲温度で 16 時間撹拌した。反応物を TBTU (67 . 56 mg、0 . 2104 mmol) で処理し、次いで 1 , 4 - ジアゼパン (63 . 22 mg、0 . 6312 mmol) および DMF (1 . 282 mL) で処理し、60 でさらに 48 時間撹拌した。反応物を TBTU (135 . 12 mg (0 . 4208 mmol) でさらに処理し、60 でさらに 5 時間加熱した。反応混合物を EtOAc / 水で希釈し、2 つの層を分離した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残留物を逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 mM、100 カラム、勾配 10 % ~ 95 % の B (溶媒 A : 0 . 05 % TFA 水溶液、溶媒 B : CH₃CN)、25 mL / 分で 16 分間かけて] で精製した。画分を収集し、重炭酸ナトリウムカートリッジを通過させ、凍結乾燥して表題化合物 (31 mg、33 % 収率) を得た。¹H NMR (400 . 0 MHz, DMSO)

20

1 . 69 (s , 1 H) , 1 . 79 (s , 1 H) , 2 . 68 (s , 1 H) , 2 . 79 - 2 . 86 (m , 2 H) , 2 . 98 (t , J = 4 . 9 Hz , 1 H) , 3 . 42 (dd , J = 5 . 9 , 12 . 8 Hz , 2 H) , 3 . 67 (d , J = 5 . 3 Hz , 2 H) , 7 . 50 (dd , J = 3 . 4 , 7 . 9 Hz , 2 H) , 7 . 56 (s , 2 H) , 7 . 63 - 7 . 71 (m , 3 H) , 7 . 84 (q , J = 3 . 9 Hz , 2 H) , 8 . 25 - 8 . 27 (m , 3 H) , 8 . 59 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) および 8 . 66 (d , J = 2 . 2 Hz , 1 H) ppm ; MS (ES⁺) 441 . 2。

30

40

【 0172 】

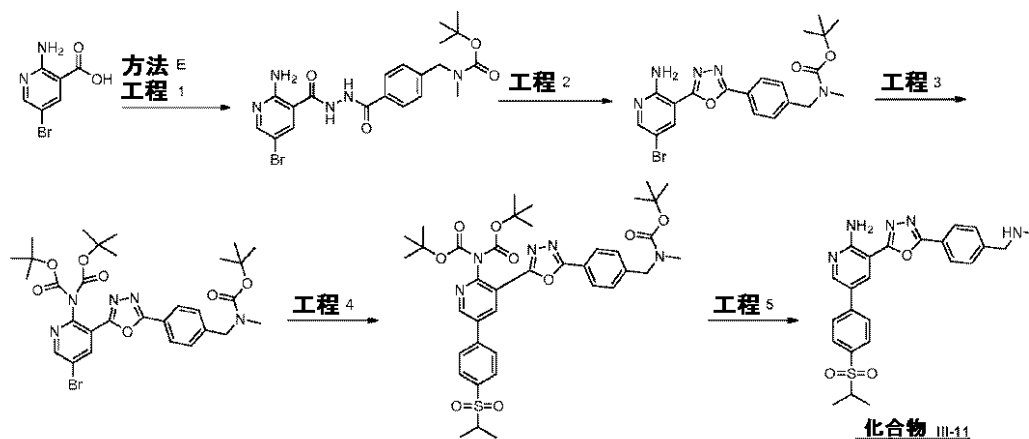
(実施例 5)

5 - (4 - イソプロピルスルホニルフェニル) - 3 - [5 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピリジン - 2 - アミン (化合物 III - 11)

【 0173 】

【化 2 4】

スキーム V



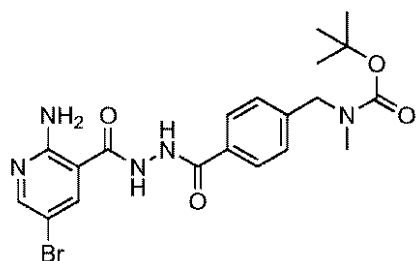
10

方法 E

工程 1 : tert - ブチル N - [[4 - [[(2 - アミノ - 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルボニル) アミノ] カルバモイル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート
【 0 1 7 4 】

【化 2 5】

20



2 - アミノ - 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (7 7 6 . 9 m g 、 3 . 5 8 0 m m o l) およびトリエチルアミン (7 2 4 . 5 m g 、 9 9 7 . 9 μ L 、 7 . 1 6 0 m m o l) を D M F (8 m L) 中の tert - ブチル N - [[4 - (ヒドラジンカルボニル) フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート (1 g 、 3 . 5 8 0 m m o l) の攪拌溶液に添加した。攪拌されているこのスラリーに T B T U (1 . 7 2 4 g 、 5 . 3 7 0 m m o l) を添加し、混合物を周囲温度で 6 0 時間攪拌した。混合物を Et O A c / 水で希釈し、層を分離した。混合物を酢酸エチル (× 3) で抽出し、合わせた抽出物を Na H C O ₃ 飽和水溶液 (× 1) およびブライン (× 1) で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (I S C O C o m p a n i o n (商標) 、 1 2 g カラム、0 ~ 1 0 0 % Et O A c / 石油エーテル) で精製し、生成物を含む画分を減圧濃縮した。残留物をアセトニトリルと摩砕して所望の副表題生成物をクリーム色の固体 (9 9 2 m g 、 5 8 % 収率) として得た。¹ H N M R (4 0 0 . 0 M H z , D M S O) 1 . 3 9 - 1 . 4 5 (m , 9 H) , 2 . 8 0 (s , 3 H) , 4 . 4 5 (s , 2 H) , 7 . 2 8 (s , 2 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 7 . 9 0 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 8 . 2 0 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 4 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 1 0 . 5 0 (s , 1 H) および 1 0 . 5 4 (s , 1 H) p p m ; M S (E S ⁺) 4 8 0 . 2 。

30

40

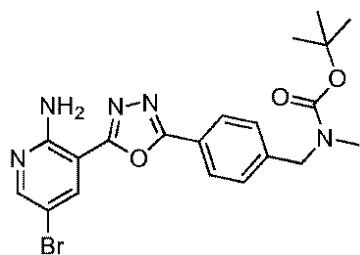
【 0 1 7 5 】

工程 2 : tert - ブチル N - [[4 - [5 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジン) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート

50

【 0 1 7 6 】

【 化 2 6 】



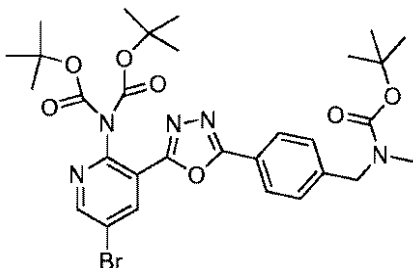
tert - ブチル N - [[4 - [[(2 - アミノ - 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルボ
 ニル) アミノ] カルバモイル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート (9 9 2
 . 3 m g , 2 . 0 7 4 m m o l) を乾燥 Me C N (1 5 m L) に溶解させ、窒素雰囲気下
 、氷浴中で冷却した。DIPEA (8 0 4 . 2 m g , 1 . 0 8 4 m L , 6 . 2 2 2 m m o
 1) をシリンジで添加し、次いでジブプロモ (トリフェニル) ホスホラン (1 . 1 8 5 g 、
 2 . 6 9 6 m m o l) を少量ずつ添加し、反応物を 1 5 時間かけて周囲温度に加温した。
 Me C N (1 5 m L) およびジブプロモ (トリフェニル) ホスホラン (4 3 7 . 7 m g , 1
 . 0 3 7 m m o l) をさらに添加し、反応混合物を周囲温度で 1 0 分間撹拌した。沈殿物
 をろ過により単離し、ろ液を減圧濃縮した。ろ液を Me C N (1 5 m L) に再溶解させ、
 0 に冷却した。DIPEA (8 0 4 . 2 m g , 1 . 0 8 4 m L , 6 . 2 2 2 m m o l)
 を添加し、次いでジブプロモ (トリフェニル) ホスホラン (4 3 7 . 7 m g , 1 . 0 3 7 m
 m o l) を添加し、反応混合物を 0 で 3 0 分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得
 られた残留物をカラムクロマトグラフィー (I S C O C o m p a n i o n (商 標) 、 4
 0 g カラム、0 ~ 5 0 % E t O A c / 石油エーテル) で精製し、生成物を含む画分を減圧
 濃縮した。残留物を先に得られた沈殿物と合わせて副表題生成物を白色の固体 (6 8 2 m
 g 、残留 O P P h ₃ について補正して 6 3 % 収率) として得た。¹ H N M R (4 0 0
 . 0 M H z , D M S O) 1 . 3 9 - 1 . 4 6 (d , 9 H) , 4 . 4 8
 (d , J = 1 0 . 5 H z , 2 H) , 7 . 4 6 (d , J = 8 . 1
 H z , 2 H) , 8 . 2 2 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 8 . 3 2
 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) および 8 . 4 9 (d , J = 2 . 4 H
 z , 1 H) p p m ; M S (E S ⁺) 4 6 2 . 1 。

【 0 1 7 7 】

工程 3 : tert - ブチル N - [[4 - [5 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカル
 ボニル) アミノ] - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 -
 イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート

【 0 1 7 8 】

【 化 2 7 】



tert - ブチル N - [[4 - [5 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 1
 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメー
 ト (6 8 1 . 5 9 m g , 1 . 3 1 0 m m o l) を D C M (9 m L) および T H F (9 m L
) に懸濁させ、DMAP (1 6 . 0 0 m g , 0 . 1 3 1 0 m m o l) を添加した。BOC
₂ O (8 5 7 . 7 m g , 9 0 2 . 8 μ L , 3 . 9 3 0 m m o l) を分割して添加し、反応
 物を周囲温度で 6 時間撹拌した。DIPEA (3 3 8 . 6 m g , 4 5 6 . 3 μ L , 2 . 6

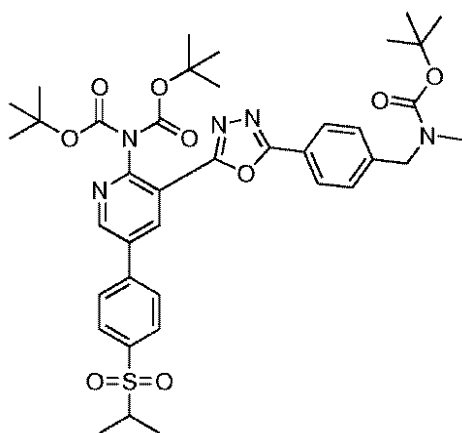
20 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で65時間撹拌した。BOC₂O (571.8 mg、2.620 mmol) をさらに添加し、反応物を60 で17時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し残留物をDCMに再溶解させた。有機層をNaHCO₃ 飽和水溶液 (×4) およびブライン (×1) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、24 g カラム、0~25% EtOAc / 石油エーテル) で精製して副表題化合物を黄色の泡状物 (711 mg、82% 収率) として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1.26 (s, 18H), 1.37 - 1.45 (m, 9H), 2.85 (br s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H) および 8.95 (d, J = 2.7 Hz, 2H) ppm; MS (ES⁺) 562.1 (m - BOC)。

【0179】

工程4: tert - ブチル N - [[4 - [5 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - イソプロピルスルホニルフェニル) - 3 - ピリジル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート

【0180】

【化28】



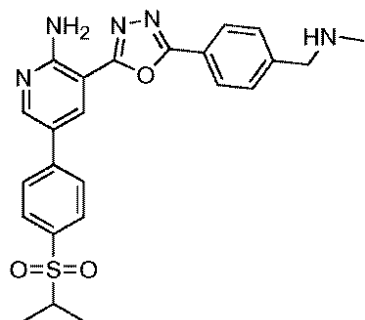
tert - ブチル N - [[4 - [5 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - プロモ - 3 - ピリジル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート (120 mg、0.1817 mmol) を DMF (1.2 mL) に溶解させ、2 - (4 - イソプロピルスルホニルフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (84.57 mg、0.2726 mmol) および Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (7.516 mg、0.01817 mmol) を添加した。2 M Na₂CO₃ 水溶液 (272.6 μL、0.5451 mmol) を添加し、反応物を封管中 80 で1時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc / 水で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (×3)、ブライン (×2) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、4 g カラム、0~50% EtOAc / 石油エーテル) で精製して純粋でない副表題化合物を黄色油状物 (136 mg) として得た。これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

【0181】

工程5: 5 - (4 - イソプロピルスルホニルフェニル) - 3 - [5 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピリジン - 2 - アミン

【0182】

【化 29】



10

TFA (1.011 g、683.1 μ L、8.870 mmol) を、DCM (5 mL) 中の tert - ブチル N - [[4 - [5 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - イソプロピルスルホニルフェニル) - 3 - ピリジル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート (135.5 mg、0.1774 mmol) の攪拌溶液に添加し、反応物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ジエチルエーテルと摩砕した。得られた沈殿物をろ過により単離し、DCM / MeOH に再溶解させた。ろ液を重炭酸ナトリウムカートリッジに通過させた。ろ液を SCX2 カラムに通し、MeOH で洗浄した。生成物を MeOH 中の 3.5 M アンモニアで溶出し、画分を減圧濃縮した。残留物を DCM / ジエチルエーテルと摩砕して表題化合物をクリーム色の固体 (26 mg、32 % 収率) として得た。 ¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1 H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1 H d 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.54 (s, 3 H), 3.48 - 3.50 (m, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 3 H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 3 H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) および 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) ppm; MS (ES⁺) 464.3。

20

【0183】

以下の化合物もまた、方法 E に概要を示したのと同様の方法を用いて調製することができる：

30

3 - [5 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 5 - (3 - チエニル) ピリジン - 2 - アミン (化合物 III - 9)。

¹ H NMR (400.0 MHz, DMSO) 2.62 - 2.68 (m, 3 H), 4.28 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 4 H), 7.97 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) および 8.89 (s, 2 H) ppm; MS (ES⁺) 364.2。

40

【0184】

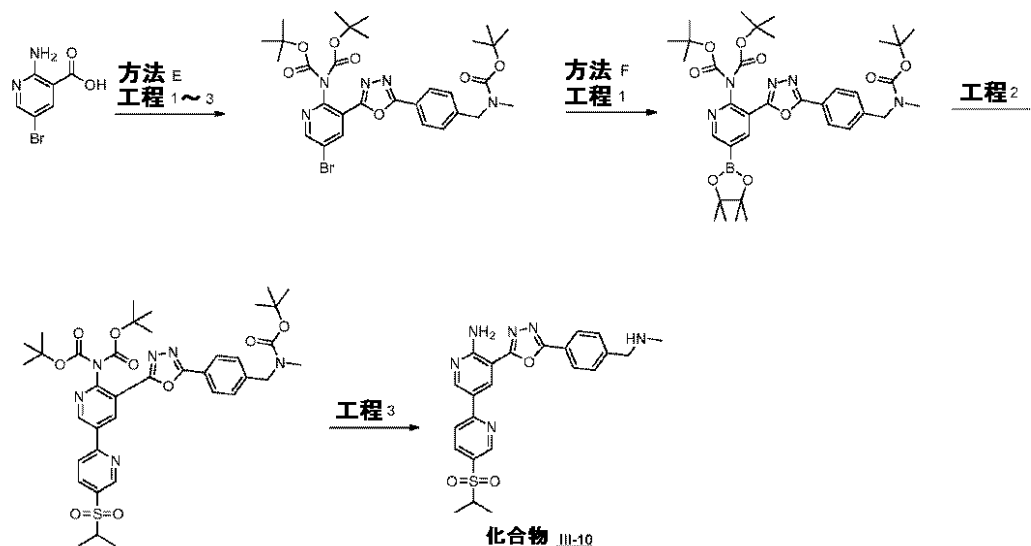
(実施例 6)

5 - (5 - イソプロピルスルホニル - 2 - ピリジル) - 3 - [5 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピリジン - 2 - アミン (化合物 III - 10)

【0185】

【化 3 0】

スキーム VI



10

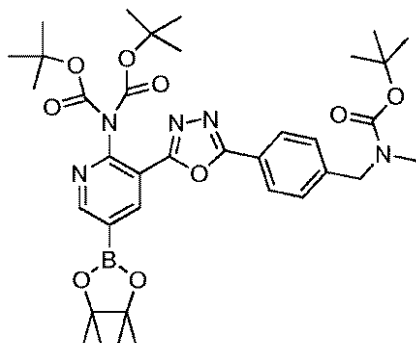
方法 F

工程 1: tert - ブチル N - [[4 - [5 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 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) - 3 - ピリジル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート

20

【 0 1 8 6 】

【 化 3 1 】



30

ジオキサン (2 mL) 中の tert - ブチル N - [[4 - [5 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - プロモ - 3 - ピリジル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート (100 mg 、 0 . 1514 mmol) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (57 . 67 mg 、 0 . 2271 mmol) および KOAc (44 . 58 mg 、 0 . 4542 mmol) の混合物を脱ガスし、窒素雰囲気下に置いた。PdCl₂ (dppf) . DCM (12 . 36 mg 、 0 . 01514 mmol) を一括して添加し、反応混合物を 95 で 1 . 5 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次の工程で直接使用した。

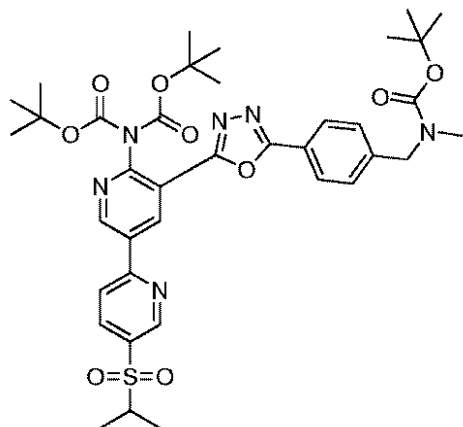
40

【 0 1 8 7 】

工程 2 : tert - ブチル N - [[4 - [5 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (5 - イソプロピルスルホニル - 2 - ピリジル) - 3 - ピリジル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート

【 0 1 8 8 】

【化 3 2】



10

方法F工程1からの反応混合物をDMF(2mL)で希釈し、2-ブロモ-5-イソプロピルスルホニル-ピリジン[化合物I-7a;方法F-1にしたがって調製](48mg、0.1817mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(6.263mg、0.01514mmol)および2M Na₂CO₃水溶液(227.1μL、0.4542mmol)を添加した。反応物を窒素で脱ガスし、封管中95℃で2時間撹拌した。反応混合物をEtOAcとブラインに分配し、水層をEtOAc(×2)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(×3)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。粗製残留物を、さらに精製することなく脱保護工程で使用した。

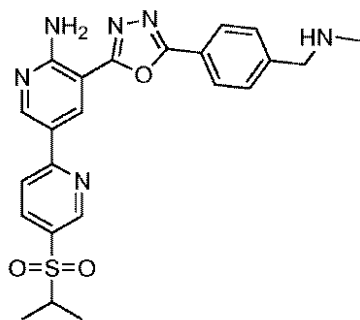
20

【0189】

工程3:5-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)-3-[5-[4-(メチルアミノメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピリジン-2-アミン

【0190】

【化 3 3】



30

方法F工程2からの残留物をDCM(10mL)に溶解させ、TFA(2mL、25.96mmol)を添加した。反応物を周囲温度で15時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCM(×2)およびエーテル(×2)と共沸した。この物質を逆相分取HPLC[Waters Sunfire C18、10μM、100カラム、勾配10%~95%のB(溶媒A:0.05%TFA水溶液、溶媒B:CH₃CN)、25mL/分で16分間かけて]で精製した。画分を収集し、重炭酸ナトリウムカートリッジを通して、凍結乾燥して表題化合物を灰白色の固体(11.4mg、16%収率)として得た。¹H NMR(400.0MHz, DMSO) 1.23(d, J=6.8Hz, 6H), 2.30(s, 3H), 3.56(七重線, 1H), 3.77(s, 2H), 7.60(d, 2H), 7.91(s, 2H), 8.16(d, 2H), 8.29(dd, 1H), 8.36(d, 1H), 9.00(d, 1H), 9.03(d, 1H)および9.12(d, 1H) ppm; MS(ES⁺) 465.3。

40

【0191】

50

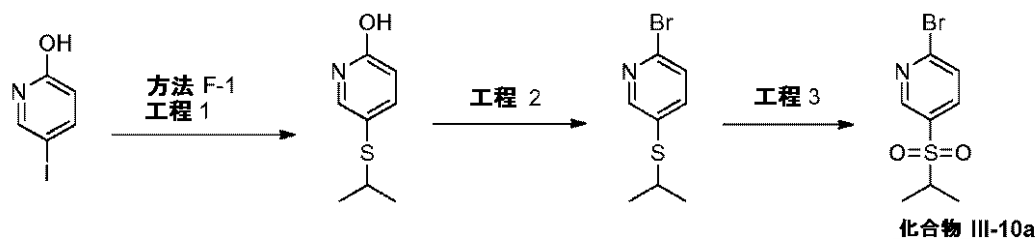
(実施例 6 a)

2 - プロモ - 5 - イソプロピルスルホニル - ピリジン (化合物 III - 10 a)

【0192】

【化34】

スキーム VIa



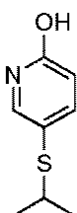
10

方法 F - 1

工程 1 : 5 - イソプロピルスルファニルピリジン - 2 - オール

【0193】

【化35】



20

I P A (7 m L) 中の 5 - ヨードピリジン - 2 - オール (1 g 、 4 . 5 2 5 m m o l) 、プロパン - 2 - チオール (6 8 9 . 3 m g 、 8 4 0 . 6 μ L 、 9 . 0 5 0 m m o l) 、エチレングリコール (8 4 2 . 9 m g 、 7 5 7 . 3 μ L 、 1 3 . 5 8 m m o l) 、 C u I (1 7 2 . 4 m g 、 0 . 9 0 5 0 m m o l) および炭酸カリウム (1 . 8 7 7 g 、 1 3 . 5 8 m m o l) を、マイクロ波条件下、1 2 0 で 2 時間加熱した。混合物をセライトでろ過し、D C M で洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (I S C O C o m p a n i o n (商標) 、 4 0 g カラム、 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / 石油エーテルで溶出し、また、D C M でロードした) で精製した。画分を合わせて、減圧濃縮し、残留物を E t O A c (1 0 m L) に再溶解させ、 0 . 5 g の 3 - メルカプトプロピルエチルスルフィドシリカと 4 5 分間攪拌した。シリカをろ過により除去し、溶媒を減圧下で除去して副表題化合物をベージュ色油状物として得た。これをさらに精製することなく使用した。

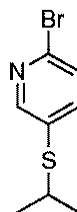
30

【0194】

工程 2 : 2 - プロモ - 5 - イソプロピルスルファニル - ピリジン

【0195】

【化36】



40

D M F (5 m L) を、 5 - イソプロピルスルファニルピリジン - 2 - オール (7 6 5 . 8 m g 、 4 . 5 2 5 m m o l) と P O B r ₃ (5 . 1 8 9 g 、 1 8 . 1 0 m m o l) の周囲温度での攪拌混合物に徐々に添加した。 1 0 分後、反応混合物を 9 5 で 1 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷を徐々に添加してクエンチした。水層を E t O A c (\times 3) で抽出し、合わせた有機物を N a H C O ₃ 飽和水溶液 (\times 3) 、ブライン (\times

50

1) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、80 g カラム、0 ~ 20 % EtOAc / 石油エーテルで溶出し、また、DCM でロードした) で精製して副表題生成物を灰白色の固体 (661 mg、63 % 収率、65 % 純度) として得た。 ^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.58 (七重線, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz, 1H) および 8.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H) ppm; MS (ES^+) 231.7。

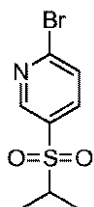
【0196】

10

工程 3 : 2 - ブロモ - 5 - イソプロピルスルホニル - ピリジン

【0197】

【化 37】



mCPBA (1.595 g、7.118 mmol) を無水 DCM (10 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - イソプロピルスルファニル - ピリジン (661 mg、2.847 mmol) の攪拌溶液に 0 で、窒素雰囲気下にて分割して添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間にわたって加温した。反応物を、1 M NaOH 水溶液を添加してクエンチし、層を分離した。水相を DCM (×3) で抽出し、合わせた有機抽出物をチオ硫酸ナトリウム (×2) およびブライン (×1) で洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、40 g カラム、0 ~ 100 % EtOAc / ガソリンで溶出し、また、DCM でロードした) で精製して副表題生成物を白色の固体 (517 mg、69 % 収率) として得た。 ^1H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 3.58 (七重線, 1H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 2.6, 8.3$ Hz, 1H) および 8.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H) ppm; MS (ES^+) 266.0。

20

30

【0198】

(実施例 6b)

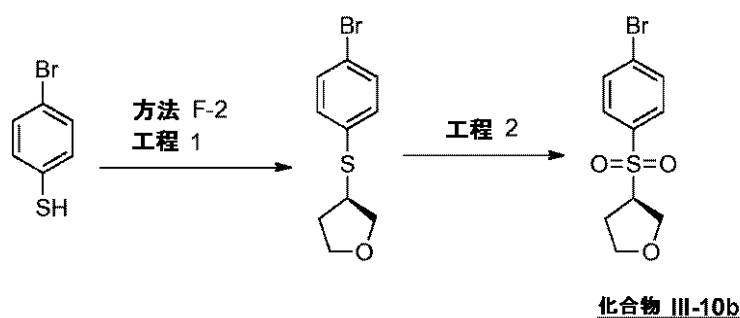
(3R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) スルホニルテトラヒドロフラン (化合物 III-10b)

【0199】

【化 38】

スキーム VIb

40



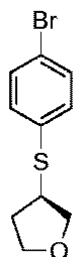
50

方法 F - 2

工程 1 : (3 R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) スルファニルテトラヒドロフラン

【 0 2 0 0 】

【 化 3 9 】



10

DMF (1 2 . 0 0 m L) 中の (3 S) - 3 - ヨードテトラヒドロフラン [米国特許出願公開第 2 0 0 6 0 0 4 0 1 8 号に概要が示されている方法によって調製] (1 . 2 g 、 6 . 0 6 1 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 6 7 5 g 、 1 2 . 1 2 m m o l) の周囲温度での懸濁液に、 4 - ブロモベンゼンチオール (1 . 1 4 6 g 、 6 . 0 6 1 m m o l) を添加した。得られた懸濁液をこの温度で一晩撹拌した。水を添加し、次いで水層を DCM (× 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$) 、ろ過し、減圧濃縮して副表題化合物を透明な油状物として得た。これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

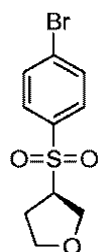
20

【 0 2 0 1 】

工程 2 : (3 R) - 3 - (4 - ブロモフェニル) スルホニルテトラヒドロフラン

【 0 2 0 2 】

【 化 4 0 】



30

方法 F - 2 工程 1 において単離された油状物を DCM (1 2 . 0 0 m L) に溶解させ、 3 - クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (2 . 3 0 0 g 、 1 3 . 3 3 m m o l) を添加した。得られた溶液を周囲温度で一晩撹拌した。 $NaHCO_3$ 飽和水溶液を反応混合物に添加し、次いで DCM (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 × 2 0 m L) で洗浄し、 ($MgSO_4$) 、ろ過し、減圧濃縮して副表題化合物を白色の固体 (1 . 0 g 、 5 7 % 収率) として得た。 1H NMR (4 0 0 . 0 M H z , $CDCl_3$) 2 . 1 8 - 2 . 2 5 (m , 1 H) , 2 . 3 5 - 2 . 4 6 (m , 1 H) , 3 . 7 6 - 3 . 9 9 (m , 4 H) , 4 . 1 9 (d d , 1 H) , 7 . 7 5 - 7 . 8 1 (m , 4 H) p p m ; MS (ES^+) 2 9 3 . 0 。

40

【 0 2 0 3 】

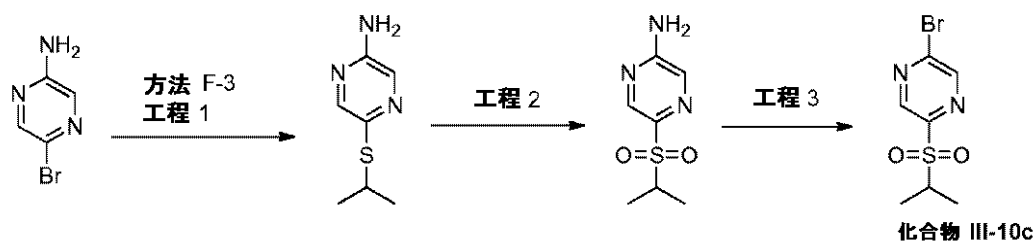
(実施例 6 c)

5 - イソプロピルスルホニルピラジン - 2 - アミン (化合物 I I I - 1 0 c)

【 0 2 0 4 】

【化 4 1】

スキーム VIc



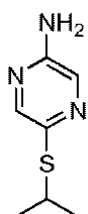
10

方法 F - 3

工程 1 : 5 - イソプロピルスルファニルピラジン - 2 - アミン

【 0 2 0 5 】

【化 4 2】



20

ナトリウム - 2 - プロパンチオレート (2 . 2 5 6 g 、 2 0 . 6 9 m m o l) を D M F (1 5 m L) 中の 5 - プロモピラジン - 2 - アミン (3 g 、 1 7 . 2 4 m m o l) の攪拌溶液に添加し、マイクロ波条件下、100 で4時間加熱した。追加のナトリウム - 2 - プロパンチオレート (2 . 2 5 6 g 、 2 0 . 6 9 m m o l) を添加し、反応物をマイクロ波条件下、100 でさらに1時間加熱した。水を添加し、混合物を E t O A c (× 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (× 3) 、ブライン (× 1) で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、ろ過し、減圧濃縮して副表題化合物をベージュ色の油状物として得た。これをさらに精製することなく使用した。

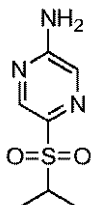
【 0 2 0 6 】

30

工程 2 : 5 - イソプロピルスルホニルピラジン - 2 - アミン

【 0 2 0 7 】

【化 4 3】



5 - イソプロピルスルファニルピラジン - 2 - アミン (3 . 5 g 、 1 6 . 4 8 m m o l) を無水 D C M (6 5 m L) に溶解させ、反応混合物を氷浴中で冷却した。3 - クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (9 . 2 3 3 g 、 4 1 . 2 0 m m o l) を分割して添加し、反応混合物を周囲温度で16時間かけて加温した。得られた沈殿物をろ過により単離し、D C M で洗浄した。ろ液を 1 M N a O H (× 3) および飽和チオ硫酸ナトリウム (× 3) で洗浄した。有機抽出物を乾燥し (M g S O ₄) 、ろ過し、乾燥するまで蒸発させてオレンジ色の固体を得た。これをアセトニトリルと摩砕して副表題化合物を白色の固体 (6 5 0 m g 、 1 9 % 収率) として得た。¹ H N M R (4 0 0 . 0 M H z , D M S O) 1 . 1 8 (d d , J = 7 . 0 , 9 . 5 H z , 6 H) , 3 . 4 1 - 3 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 6 0 (s , 2 H) , 7 . 9 5 - 7 . 9 6 (m , 1 H) および 8 . 3 8 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) p p m ;

40

50

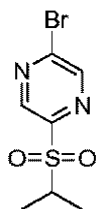
MS (ES⁺) 202.2。

【0208】

工程3：2 - ブロモ - 5 - イソプロピルスルホニル - ピラジン

【0209】

【化44】



10

5 - イソプロピルスルホニルピラジン - 2 - アミンを酢酸中の臭化水素酸 (45% w/v の 2.150 mL、11.96 mmol) と酢酸 (649.6 μ L) の急速攪拌混合物に 0 で添加し、次いで臭素 (1.433 g、462.0 μ L、8.967 mmol) を 10 分間かけて徐々に滴下した。水 (2.275 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (515.5 mg、237.8 μ L、7.472 mmol) の溶液を 10 分間かけて滴下し、反応混合物を 0 でさらに 15 分間攪拌した。反応混合物を 16 mL の NaHCO₃ 飽和水溶液で、0 で塩基性化し、DCM ($\times 3$) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Company (商標)、40 g カラム、0 ~ 100% EtOAc / ガソリンで溶出し、また、DCM でロードした) で精製して副表題生成物をクリーム色の固体 (349 mg、44% 収率) として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1.24 (d, 6H), 3.69 (七重線, 1H), 9.04 (s, 1H) および 9.17 (s, 1H); MS (ES⁺) 267.0。

20

【0210】

以下の化合物もまた、方法 F に概要を示したのと同様の方法論を用いて調製することができる：

3 - [5 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 5 - [4 - [(3R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル]スルホニルフェニル]ピリジン - 2 - アミン (化合物 III - 1)

30

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 3.60 - 3.90 (m, 5H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.50 (br s, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 2H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H) および 8.75 (s, 1H) ppm; MS (ES⁺) 492.1。

5 - (5 - イソプロピルスルホニルピラジン - 2 - イル) - 3 - [5 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル]ピリジン - 2 - アミン (化合物 III - 5)

40

¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.60 - 3.68 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.00 (m, 1H), 9.20 (m, 2H) および 9.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H) ppm; MS (ES⁺) 466.1。

【0211】

(実施例 7)

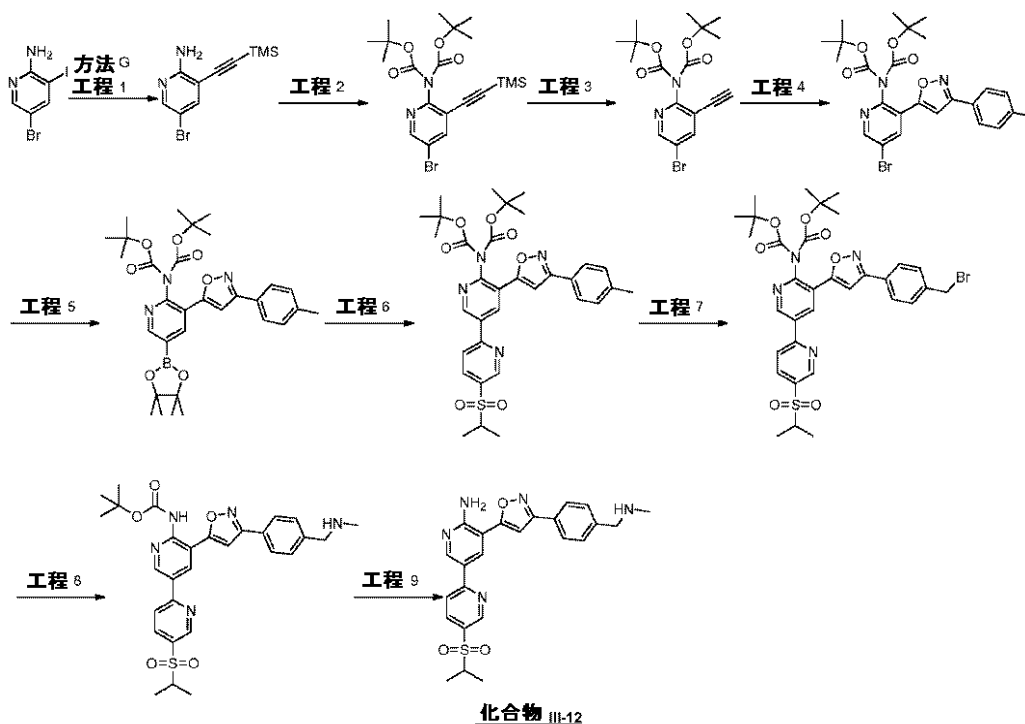
50

5 - (5 - イソプロピルスルホニル - 2 - ピリジル) - 3 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール - 5 - イル]ピリジン - 2 - アミン (化合物 I I - 12)

【0212】

【化45】

スキーム VII

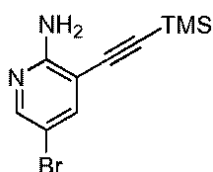


方法 G

工程 1 : 5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - アミン

【0213】

【化46】



2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ヨードピリジン (105.28 g、0.3522 mol)、CuI (0.6708 g、3.522 mmol) および PdCl₂(PPh₃)₂ (2.472 g、3.522 mmol) を乾燥 THF (210 mL) に溶解させ、脱ガスした (真空 / 窒素サイクル × 4)。Et₃N (107.0 g、0.1474 L、1.057 mol) および TMS - アセチレン (44.97 g、0.06471 L、0.4579 mol) を添加し、得られた混合物を周囲温度で 1 時間 15 分攪拌した。反応物を氷浴中で冷却し、エーテル (210 mL) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 30 分攪拌し、セライトでろ過し、セライトをエーテルで十分に洗浄した。ろ液を減圧下濃縮して褐色 / 黒色の固体を得た。これを最小限必要な DCM に再溶解させ、カラムクロマトグラフィー (DCM で溶出して) で精製した。生成物を含む画分を減圧濃縮し、残留物をシクロヘキサンから結晶化した。沈殿物をろ過により単離して副標題化合物を白色の粉末 (80.25 g、84% 収率) として得た。分析データは市販の化合物と同一であった。

【0214】

工程 2 : tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - トリメチルシリルエチニル)

10

20

30

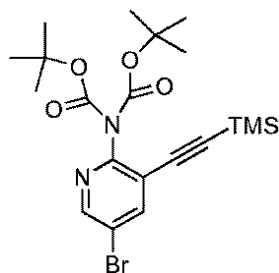
40

50

- 2 - ピリジル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート

【0215】

【化47】



10

BOC₂O (2.191 g、2.306 mL、10.04 mmol) および DMAP (40.88 mg、0.3346 mmol) を無水 DCM (30 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - (2 - トリメチルシリルエチニル) ピリジン - 2 - アミン (900.8 mg、3.346 mmol) の周囲温度での攪拌溶液に添加した。反応物をこの温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液で希釈し、層を分離した。有機抽出物を NaHCO₃ (×1)、ブライン (×1) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、40 g カラム、0 ~ 10 % EtOAc / 石油エーテルで溶出し、また、DCM でロードした) で精製して副表題生成物を灰白色の固体 (1.05 g、67 % 収率) として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) 0.00 (s, 9H), 1.14 (s, 18H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H) および 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ppm; MS (ES⁺) 471.0。

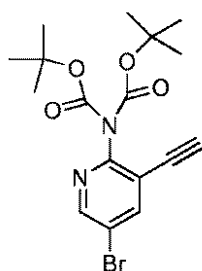
20

【0216】

工程 3: tert - ブチル N - (5 - ブロモ - 3 - エチニル - 2 - ピリジル) - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート

【0217】

【化48】



30

2 M Na₂CO₃ 水溶液 (639.0 μL、1.278 mmol) を DMF (1.5 mL) 中の tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - トリメチルシリルエチニル) - 2 - ピリジル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (500 mg、1.065 mmol) の攪拌溶液に添加し、得られた懸濁液を周囲温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc、水で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc (×2) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 (×3)、ブライン (×2) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮して副表題化合物を灰白色の固体 (424 mg、100 % 収率) として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1.34 (s, 18H), 4.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H) および 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ppm; MS (ES⁺) 399.1。

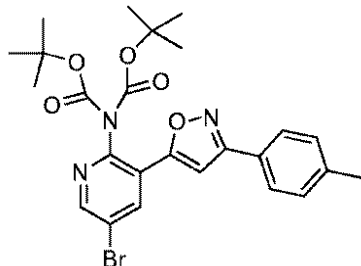
40

【0218】

工程 4: tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [3 - (p - トリル) イソオキサゾ

50

ール - 5 - イル] - 2 - ピリジル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート
 【0219】
 【化49】



10

THF (10 mL) 中の tert - ブチル N - (5 - ブロモ - 3 - エチニル - 2 - ピリ
 ジル) - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (423 mg、1.065 mmol) および N - ヒドロキシ - 4 - メチル - ベンズイミドイルクロリド (212.5 mg、1.065 mmol) [Bioorganic & Medicinal Chemistry、17 巻 (13 号)、4773 ~ 4785 頁; 2009 年] の周囲温度での溶
 液に Et₃N (129.3 mg、178.1 μL、1.278 mmol) を滴下した。混
 合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで 65 °C で 2 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、
 残留物を DCM に再溶解させ、NaHCO₃ 飽和水溶液 (×2) およびブライン (×1)
) で洗浄した。有機画分を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をカラ
 ムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、40 g カラム、0 ~ 20% EtOAc / 石油エーテルで溶出し、また、DCM でロードした) で精製して副表題
 生成物を白色の固体 (472 mg、84% 収率) として得た。¹H NMR (400.
 0 MHz, DMSO) 1.28 (s, 18H), 2.39 (s, 3H), 7.39 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.68 (d,
 2H), 8.73 (d, 1H) および 8.82 (d, 1H) ppm; MS (ES⁺) 532.0。

20

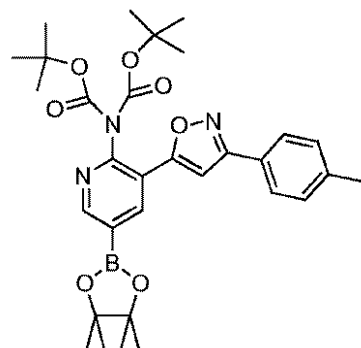
【0220】

工程 5: tert - ブチル N - tert - ブトキシカルボニル - N - [3 - [3 - (p -
 トリル) イソオキサゾール - 5 - イル] - 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 - ピリジル] カルバメート

30

【0221】

【化50】



40

ジオキサン (10 mL) 中の tert - ブチル N - [5 - ブロモ - 3 - [3 - (p - ト
 リル) イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジル] - N - tert - ブトキシカルボ
 ニル - カルバメート (472 mg、0.8899 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロ
 ン (339.0 mg、1.335 mmol) および KOAc (262.0 mg、2.670 mmol) の混合物を脱ガスし、窒素雰囲気下に置いた。PdCl₂ (dppf) · D
 CM (72.67 mg、0.08899 mmol) を一括して添加し、反応混合物を 95
 °C で 1.5 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、EtOAc / ブラインで希釈した

50

。層を分離し、水層をEtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をフルオロシル(fluorosil)の充填物に(DCMでロードして)通し、0~50%EtOAc/石油エーテルで溶出して副表題生成物を灰白色の固体(427mg、83%収率)として得た。¹H NMR(400.0 MHz, DMSO) 1.26(s, 18H), 1.37(s, 12H), 2.38(s, 3H), 7.37(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.82(d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.51(d, J = 1.8 Hz, 1H)および8.79(d, J = 1.6 Hz, 1H) ppm; MS(ES⁺) 340.1。

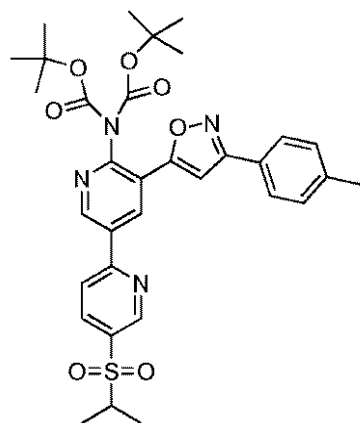
【0222】

10

工程6: tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[5-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)-3-[3-(p-トリル)イソオキサゾール-5-イル]-2-ピリジル]カルバメート

【0223】

【化51】



20

DMF(10mL)中のtert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[3-[3-(p-トリル)イソオキサゾール-5-イル]-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-ピリジル]カルバメート(426mg、0.7377mmol)および2-プロモ-5-イソプロピルスルホニル-ピリジン(233.8mg、0.8852mmol)の混合物を脱ガスし、窒素雰囲気下に置いた。Pd(PPh₃)₂Cl₂(30.51mg、0.07377mmol)を添加し、反応物を再度脱ガスした。2M Na₂CO₃水溶液(1.106mL、2.213mmol)を添加し、反応物を95℃で2時間撹拌した。反応混合物をEtOAcとブラインに分配し、水層をEtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(×3)およびブライン(×2)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion(商標)、40gカラム、0~50%EtOAc/石油エーテルで溶出し、また、DCMでロードした)で精製して副表題生成物を黄色の固体(344mg、74%収率)として得た。¹H NMR(400.0 MHz, DMSO) 1.24(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.29(s, 18H), 2.40(s, 3H), 3.64(七重線, 1H), 7.40(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63(s, 1H), 7.83(d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.47(dd, 1H), 8.58(d, 1H), 9.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.17(d, 1H)および9.42(d, J = 2.2 Hz, 1H) ppm; MS(ES⁺) 635.2。

30

40

【0224】

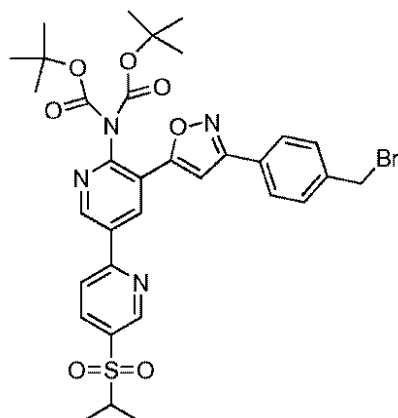
工程7: tert-ブチルN-[3-[3-[4-(ブROMOMETHYL)フェニル]イソオキサゾール-5-イル]-5-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)-2-ピ

50

リジル] - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート

【 0 2 2 5 】

【 化 5 2 】



10

tert - ブチル N - tert - ブトキシカルボニル - N - [5 - (5 - イソプロピル
スルホニル - 2 - ピリジル) - 3 - [3 - (p - トリル) イソオキサゾール - 5 - イル]
- 2 - ピリジル] カルバメート (2 4 5 m g 、 0 . 3 8 6 0 m m o l) を E t O A c (2
. 5 m L) に懸濁させ、次いで N B S (8 9 . 3 1 m g 、 0 . 5 0 1 8 m m o l) および
A I B N (6 . 3 3 8 m g 、 0 . 0 3 8 6 0 m m o l) を添加した。混合物を 8 5 で加
熱し、明るいランプのもとに 2 時間置いた。反応混合物を周囲温度に冷却し、NaHCO
3 飽和水溶液 / ブライン (1 : 1 、 × 2) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) 、ろ過し、減
圧濃縮して純粋でない副表題化合物を淡褐色泡状物として得た。これをさらに精製するこ
となく次の工程で使用了。

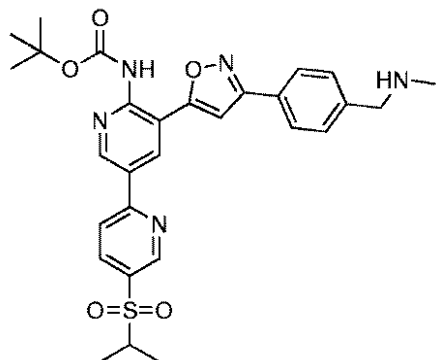
20

【 0 2 2 6 】

工程 8 : tert - ブチル N - [5 - (5 - イソプロピルスルホニル - 2 - ピリジル)
- 3 - [3 - [4 - (メチルアミノメチル) フェニル] イソオキサゾール - 5 - イル] -
2 - ピリジル] カルバメート

【 0 2 2 7 】

【 化 5 3 】



30

40

tert - ブチル N - [3 - [3 - [4 - (ブロモメチル) フェニル] イソオキサゾー
ル - 5 - イル] - 5 - (5 - イソプロピルスルホニル - 2 - ピリジル) - 2 - ピリジル]
- N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (2 7 5 . 5 m g 、 0 . 3 8 6 1 m
m o l) をエタノール (1 m L) / D C M (1 m L) に溶かし、この溶液を、封管中で攪
拌されているメチルアミン (3 . 6 3 4 g 、 3 8 . 6 1 m m o l) に添加した。反応物を
周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 / ブ
ライン (1 : 1 、 × 2) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) 、ろ過し、減圧濃縮した。残留
物をカラムクロマトグラフィー (I S C O C o m p a n i o n (商標) 、 2 4 g カラム
、 0 ~ 1 0 % M e O H / D C M で溶出し、また、D C M でロードした) で精製して副表題
生成物をベージュ色の固体 (1 0 5 . 4 m g 、 4 8 % 収率) として得た。 ¹ H N M R

50

(400.0 MHz, DMSO) 1.23 (d, 6H), 1.32 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.62 (七重線, 1H), 3.72 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.40 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.28 (d, 1H) および 10.06 (br s, 1H) ppm; MS (ES⁺) 564.2。

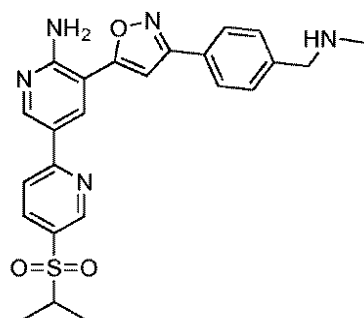
【0228】

工程9: 5-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)-3-[3-[4-(メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン

10

【0229】

【化54】



20

TFA (1 mL、12.98 mmol) を、DCM (5 mL) 中の tert-ブチル N-[5-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)-3-[3-[4-(メチルアミノメチル)フェニル]イソオキサゾール-5-イル]-2-ピリジル]カルバメート (105 mg、0.1863 mmol) の攪拌懸濁液に添加し、反応物を周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を DCM (×2) およびエーテル (×2) と共沸した。反応混合物を 2 g の SCX-2 カートリッジに通し、MeOH/DCM で洗浄した。生成物を、MeOH 中の 2 M NH₃ でカートリッジ洗浄して溶出した。画分を収集し、減圧濃縮し、残留物を凍結乾燥して表題化合物をクリーム色の固体 (30 mg、35% 収率) として得た。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.56 (七重線, 1H), 3.73 (s, 2H), 7.06 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.24 - 8.31 (m, 2H), 8.74 (d, 1H), 8.99 (dd, 1H) および 9.02 (d, 1H) ppm; MS (ES⁺) 464.1。

30

【0230】

(実施例8)

5-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)-3-[3-(p-トリル)イソオキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン (化合物 III-6)

40

【0231】

スキーム VIII



【化 5 6】

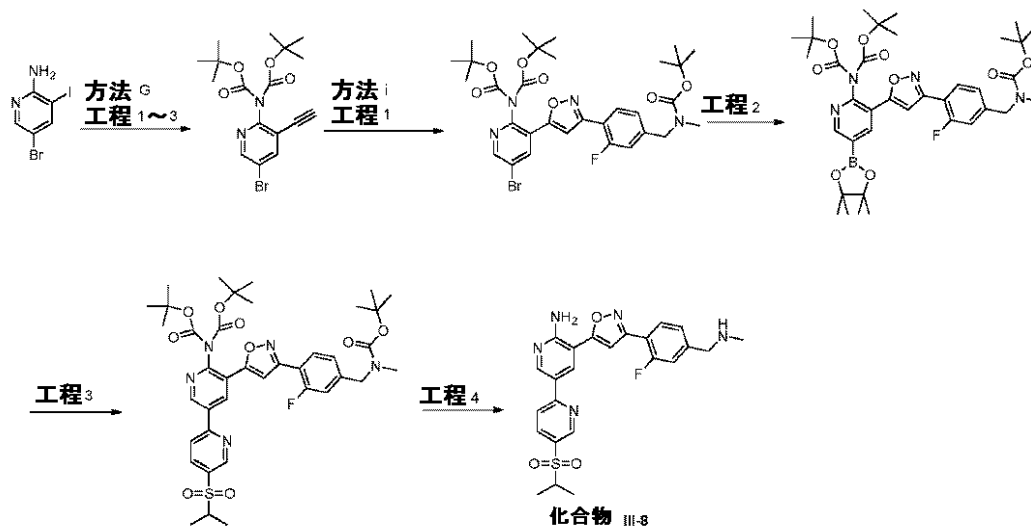


30

【 0 2 3 4 】

40

【化 5 7】
スキーム IX



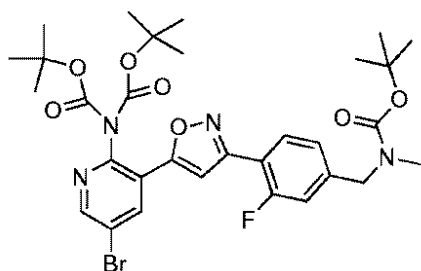
10

方法 I

工程 1: tert - ブチル (5 - ブロモ - 3 - (3 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) メチル) - 2 - フルオロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) (tert - ブトキシカルボニル) カルバメート

【 0 2 3 5 】

【化 5 8】



30

NCS (62.52 mg、0.4682 mmol) を、DMF (930.0 μ L) 中の tert - ブチル 3 - フルオロ - 4 - ((ヒドロキシイミノ) メチル) ベンジル (メチル) カルバメート [Bioorganic & Medicinal Chemistry、17 巻 (13 号)、4773 ~ 4785 頁 ; 2009 年に記載されているのと同様の方法で調製した] (132.2 mg、0.4682 mmol) の溶液に添加し、混合物を 55 で 15 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、tert - ブチル N - (5 - ブロモ - 3 - エチニル - 2 - ピリジル) - N - tert - ブトキシカルボニル - カルバメート (186 mg、0.4682 mmol) および Et₃N (56.85 mg、78.31 μ L、0.5618 mmol) を添加した。混合物を周囲温度で 45 分間攪拌し、次いで 65 で 1 時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (5 mL)、水 (5 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (2 \times 5 mL) でさらに抽出し、合わせた有機抽出物を水 (3 \times 10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、12 g カラム、0 ~ 100 % EtOAc / 石油エーテルで溶出し、また、DCM でロードした) で精製して純粋でない副表題生成物を粘着性の黄色油状物として得た。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【 0 2 3 6 】

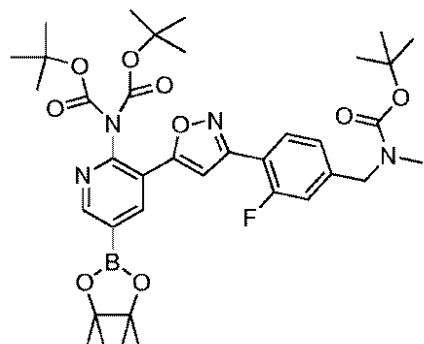
工程 2: tert - ブチル N - [[4 - [5 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカル

50

ボニル)アミノ]-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)-3-ピリジル]イソオキサゾール-3-イル]-3-フルオロ-フェニル]メチル]-N-メチル-カルバメート

【0237】

【化59】



10

ジオキサン(6.626mL)中のtert-ブチルN-[[4-[5-[2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-ブromo-3-ピリジル]イソオキサゾール-3-イル]-3-フルオロ-フェニル]メチル]-N-メチル-カルバメート(381.3mg、0.4615mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(175.8mg、0.6922mmol)およびKOAc(135.8mg、1.384mmol)の混合物を脱ガスし、窒素雰囲気下に置いた。PdCl₂(dppf)・DCM(37.69mg、0.04615mmol)を一括して添加し、反応混合物を95℃で1.5時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、EtOAc/ブラインで希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をfluorosilの充填物にDCMでロードして通し、0~50%EtOAc/石油エーテルで溶出した。関連する画分を合わせて、減圧濃縮して純粋でない副産物化合物を得た。これをさらに精製することなく使用した。

20

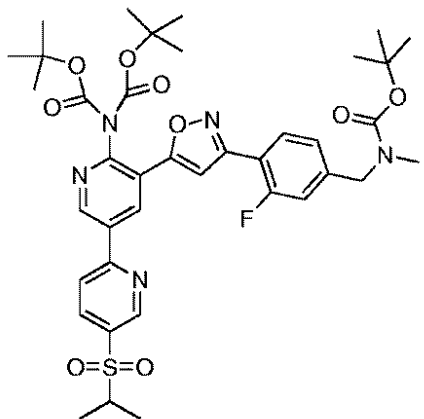
【0238】

工程3: tert-ブチルN-[[4-[5-[2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピリジル)-3-ピリジル]イソオキサゾール-3-イル]-3-フルオロ-フェニル]メチル]-N-メチル-カルバメート

30

【0239】

【化60】



40

DMF(3mL)中のtert-ブチルN-[[4-[5-[2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-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)-3-ピリジル]イソオキサゾール-3-イル]-3-フルオロ-フェニル]メチル]-N-メチル-カルバメート(322.6mg、0.3339

50

mmol) および 2 - ブロモ - 5 - イソプロピルスルホニル - ピリジン (105.8 mg、0.4007 mmol) の混合物を脱ガスし、窒素雰囲気下に置いた。Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (13.81 mg、0.03339 mmol) を添加し、反応物を再度脱ガスした。2 M Na₂ CO₃ 水溶液 (501.0 μL、1.002 mmol) を添加し、反応物を 95 で 2 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc とブラインに分配し、水層を EtOAc (× 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (× 3) およびブライン (× 2) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、40 g カラム、DCM でロードして、また、0 ~ 50 % EtOAc / 石油エーテルで溶出した) で精製して純粋でない副表題化合物を黄色油状物として得た。これを精製することなく次の工程で使用した。

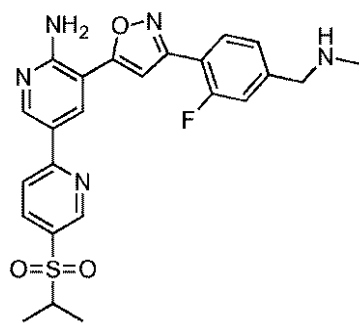
10

【 0240 】

工程 4 : 3 - [3 - [2 - フルオロ - 4 - (メチルアミノメチル) フェニル] イソオキサゾール - 5 - イル] - 5 - (5 - イソプロピルスルホニル - 2 - ピリジル) ピリジン - 2 - アミン

【 0241 】

【 化 61 】



20

TFA (1.724 g、1.165 mL、15.12 mmol) を、DCM (7 mL) 中の tert - ブチル N - [[4 - [5 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (5 - イソプロピルスルホニル - 2 - ピリジル) - 3 - ピリジル] イソオキサゾール - 3 - イル] - 3 - フルオロ - フェニル] メチル] - N - メチル - カルバメート (198.7 mg、0.1652 mmol) の撹拌溶液に添加し、反応物を周囲温度で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を DCM (× 2) およびエーテル (× 2) と共沸した。この物質を逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 μM、100 カラム、勾配 10 % ~ 95 % の B (溶媒 A : 0.05 % TFA 水溶液、溶媒 B : CH₃CN)、25 mL / 分で 16 分間かけて] で精製した。画分を収集し、重炭酸ナトリウムカートリッジを通過させ、凍結乾燥して表題化合物を白色の固体 (6 mg、7 % 収率) として得た。1H NMR (400.0 MHz, DMSO)

30

1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.20 - 2.30 (m, 3H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 7.05 (br s, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 1H), 8.25 - 8.40 (m, 2H) および 8.80 (s, 1H) ppm; MS (ES⁺) 482.0。

40

【 0242 】

【表 4 - 1】

分析データ

化合物 番号	正確な 質量 (ES+)	LCMS 保持時間 (分)	HNMR
III-1	492.1	0.58	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.10 - 2.20 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 3.60 - 3.90 (m, 5H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.50 (br s, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 2H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H) and 8.75 (s, 1H) ppm
III-2	441.2	3	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.69 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.79 - 2.86 (m, 2H), 2.98 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 5.9, 12.8 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 3.4, 7.9 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 3H), 7.84 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 8.25 - 8.27 (m, 3H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H) and 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H) ppm
III-3	392.9	2.94	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 3.27 (s, 3H), 7.64 - 7.69 (m, 5H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.25 - 8.27 (m, 2H), 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H) and 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H) ppm
III-4	411.95	3.52	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.25 (t, 3H), 2.67 (br s, 2H), 3.16 (br s, 2H), 3.47 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 6.25 (br s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.64 - 7.69 (m, 3H), 8.22 - 8.24 (m, 2H), 8.29 (s, 1H) and 8.39 (s, 1H) ppm
III-5	466.1	0.6	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.60 - 3.68 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.00 (m, 1H), 9.20 (m, 2H) and 9.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H) ppm
III-6	435.1	0.92	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.56 (sept, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.24 - 8.31 (m, 2H), 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.99 (d, 1H) and 9.02 (d, 1H) ppm
III-7	290.7	2.43	H-CD3CN 9.5 bs (2H), 9.15 s (1H), 9.07 s (1H), 8.83 d (1H), 8.65 m (2H), 8.4 s (1H), 8.0 m (1H), 7.7 m (2H), 7.45 m (2H), 7.25 m (1H)
III-8	482	0.63	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.20 - 2.30 (m, 3H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 7.05 (br s, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 1H), 8.25 - 8.40 (m, 2H) and 8.80 (s, 1H) ppm
III-9	364.2	0.67	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 2.62 - 2.68 (m, 3H), 4.28 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 4H), 7.97 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H) and 8.89 (s, 2H) ppm

10

20

30

40

【表 4 - 2】

III-10	465.3	0.65	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.56 (sept, 1H), 3.77 (s, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.91 (s, 2H), 8.16 (d, 2H), 8.29 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.03 (d, 1H) and 9.12 (d, 1H) ppm
III-11	464.3	0.6	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.48 - 3.50 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H) and 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H) ppm
III-12	464.1	0.62	H NMR (400.0 MHz, DMSO) d 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.56 (sept, 1H), 3.73 (s, 2H), 7.06 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.24 - 8.31 (m, 2H), 8.74 (d, 1H), 8.99 (dd, 1H) and 9.02 (d, 1H) ppm

10

(実施例 10)

細胞 ATR 阻害アッセイ

ヒドロキシ尿素で処理した細胞中の ATR 基質ヒストン H2AX のリン酸化を検出するために免疫蛍光顕微鏡アッセイを用いて細胞内 ATR を阻害するそれらの能力について、化合物をスクリーニングすることができる。10%ウシ胎児血清 (JRH Biosciences 12003)、1:100 に希釈したペニシリン/ストربتマイシン溶液 (Sigma P7539) および 2 mM の L-グルタミン (Sigma G7513) を補充したマッコイ 5A 培地 (Sigma M8403) において、HT29 細胞を、96 ウェル黒色イメージングプレート (BD353219) に 1 ウェル当たり 14,000 個の細胞で蒔き、5%CO₂ 中 37℃ で一晩付着させる。次いで、最終濃度 25 μM から細胞培地に 3 倍の連続希釈で化合物を添加し、細胞を 5%CO₂ 中 37℃ でインキュベートする。15 分後、ヒドロキシ尿素 (Sigma H8627) を添加して最終濃度 2 mM にする。

20

【0244】

ヒドロキシ尿素で 45 分間処理した後、すべて室温において、細胞を PBS で洗浄し、PBS (Polysciences Inc 18814) で希釈した 4%ホルムアルデヒド中で 10 分間固定し、PBS 中 0.2% Tween-20 (洗浄緩衝液) で洗浄し、PBS 中 0.5% Triton X-100 に 10 分間浸透させる。次いで、細胞を洗浄緩衝液で 1 回洗浄し、洗浄緩衝液 (ブロック緩衝剤) で希釈した 10%ヤギ血清 (Sigma G9023) 中、室温で 30 分間ブロッキングする。H2AX リン酸化レベルを検出するために、次いで細胞を、ブロック緩衝液中 1:250 に希釈した一次抗体 (マウスモノクローナル抗リン酸化ヒストン H2AX Ser139 抗体; 最新情報 05-636) 中室温で 1 時間インキュベートする。次いで、細胞を、洗浄緩衝液で 5 回洗浄し、その後、それぞれ、洗浄緩衝液で 1:500 および 1:5000 に希釈した、二次抗体 (ヤギ抗マウス Alexa Fluor 488 複合抗体; Invitrogen A11029) と Hoechst 染色液 (Invitrogen H3570) の混合物中、暗所に室温で 1 時間インキュベートする。次いで、細胞を洗浄緩衝液で 5 回洗浄し、最後に 100 μL の PBS をそれぞれのウェルに添加し、その後画像化する。

30

40

【0245】

リン酸化 H2AX Ser139 および DNA 染色を定量化するために、BD Pathway 855 Bioimager および Attovision ソフトウェア (BD Biosciences、バージョン 1.6/855) をそれぞれ用いて、Alexa Fluor 488 および Hoechst 強度について画像化する。次いで、BD Image Data Explorer ソフトウェア (BD Biosciences バージョン 2.2.15) を用いて、20x の倍率での 9 画像のモンタージュにおけるリン酸化 H2AX - ポジティブ核のパーセンテージを、それぞれのウェルについて計算する。

50

リン酸化H2AX - ポジティブ核は、ヒドロキシ尿素で処理されていない細胞における平均Alexa Fluor 488強度の1.75倍のAlexa Fluor 488強度を有する目的のHoechst - ポジティブ領域と定義する。H2AXポジティブ核のパーセンテージを最終的に、それぞれの化合物について濃度に対してプロットし、細胞内ATR阻害についてのIC50を、Prismソフトウェア(Macintosh用GraphPad Prismバージョン3.0cx、GraphPad Software、San Diego California、USA)を用いて決定する。

【0246】

本明細書で記載される化合物は、当業界で公知の他の方法に従って試験することもできる(Sarkariaら、「Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine」: Cancer Research 59巻: 4375~5382頁(1999年); Hicksonら、「Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM」, Cancer Research 64巻: 9152~9159頁(2004年); Kimら、「Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members」, The Journal of Biological Chemistry, 274巻(53号): 37538~37543頁(1999年); およびChiangら、「Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family」, Methods Mol. Biol. 281巻: 125~41頁(2004年)を参照されたい)。

【0247】

(実施例11)

ATR阻害アッセイ:

放射性ホスフェート取り込みアッセイ(radioactive-phosphate incorporation assay)を用いて、化合物がATRキナーゼを阻害する能力についてスクリーニングした。アッセイは、50mMのTris/HCl(pH 7.5)、10mMのMgCl₂および1mMのDTTの混合物中で実施した。最終基質濃度は、10μM[³³P]ATP(3mCi ³³P ATP/mmol ATP、Perkin Elmer)および800μM標的ペプチド(ASELPASQPQPFSAKKK)であった。

【0248】

アッセイは、5nMの完全長ATRの存在下25℃で実施した。アッセイ原液緩衝液は、ATPおよび目的の試験化合物を除いて、上に挙げた試薬すべてを含めて調製した。13.5μLの原液を96ウェルプレートに入れ、続いて2連で試験化合物の連続希釈液(通常、15μMの最終濃度から出発し、3倍の連続希釈で)を含む2μLのDMSO原液を添加した(最終DMSO濃度7%)。プレートを25℃で10分間ブレインキュベートし、15μL[³³P]ATPを添加して反応を開始させた(最終濃度10μM)。

【0249】

2mMのATPを含む30μLの0.1Mリン酸を添加して、反応を24時間後に停止させた。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター96ウェルプレート(Millipore、カタログ番号MAPHN0B50)を100μLの0.2Mリン酸で前処理し、次いで45μLの停止アッセイ混合物を添加した。プレートを5×200μLの0.2Mリン酸で洗浄した。乾燥後、100μLのOptipase[SuperMix]液体シンチレーションカクテル(Perkin Elmer)をウェルに添加し、次いでシ

ンチレーション計数 (1 4 5 0 Microbeta Liquid Scintillation Counter、Wallac) を実施した。

【 0 2 5 0 】

データ点のすべてについて平均バックグラウンド値を除いた後、Prismソフトウェアパッケージ (Macintosh用GraphPad Prism バージョン3.0c x、GraphPad Software、San Diego California、USA) を用いて、Ki (app) データを初速度データの非線形回帰分析から計算した。

【 0 2 5 1 】

以下は、本開示の化合物のATR阻害Ki値を示す表である。10 nM以下のKi値を有する化合物は「+++」で印される。10 nMを超え、100 nM以下のKi値を有する化合物は「++」で印される。100 nMを超え、5 μM以下のKi値を有する化合物は「+」で印される。

【 0 2 5 2 】

【表 5】

化合物番号	Ki 値
III-1	+++
III-2	++
III-3	++
III-4	++
III-5	+++
III-6	++
III-7	+
III-8	+++
III-9	++
III-10	+++
III-11	+++
III-12	+++

(実施例 1 2)

シスプラチン感作アッセイ

96時間細胞生存率 (MTS) アッセイを用いて、HCT116結腸直腸癌細胞をシスプラチンに感作させる化合物の能力について、化合物をスクリーニングすることができる。10%ウシ胎児血清 (JRH Biosciences 12003)、1:100に希釈したペニシリン/ストレプトマイシン溶液 (Sigma P7539) および2mM L-グルタミン (Sigma G7513) を補充した150 μlのマッコイ5A培地 (Sigma M8403) において、シスプラチンへのATMシグナル伝達において欠陥を有するHCT116細胞 (Kimら; Oncogene 21巻:3864頁 (2002年) を参照されたい。また、Takemuraら; JBC 281巻:30814頁 (2006年) も参照されたい) を、96ウェルボリスチレンプレート (Costar 3596) に、ウェル当たり470個の細胞で蒔き、5%CO₂中37℃で一晩付着させる。次いで、化合物とシスプラチンを、200 μlの最終細胞容積でいくつかの濃度の完全マトリックスとして、10 μMの最高最終濃度から2倍の連続希釈で細胞培地に同時に添加し、次いで細胞を5%CO₂中37℃でインキュベートする。96時間後、40 μlのMTS試薬 (Promega G358a) を各ウェルに添加し、細胞を5%CO₂中37℃で1時間インキュベートする。最後に、SpectraMax Plus 384リーダー (Molecular Devices) を用いて490 nmで吸光度を測定し、シスプラチンだけのIC₅₀を、1/3以下に (小数第1位まで) 低減させるのに要する化合物の濃度を報告し得る (CP3シフト) 。

【 0 2 5 3 】

【表 6】

化合物番号	CP3 シフト (μ M)
III-8	.234
III-10	.078
III-11	.156
III-12	.156

本発明のいくつかの実施形態を説明してきたが、本発明者らの基本実施例は、本発明の化合物、方法およびプロセスを利用する他の実施形態を与えるように変更され得ることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、本明細書で例として示された特定の実施形態による範囲よりは、むしろ添付の特許請求の範囲により定義されるべきであることが理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
			A 6 1 P	1/18	
			A 6 1 P	1/00	

(72)発明者 シャリエ, ジャン - ダミアン

イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アピンドン, ミルトン パーク, ユニット 88

(72)発明者 デュラント, スティーブン ジョン

イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アピンドン, ミルトン パーク, ユニット 88

(72)発明者 ネグテル, ロナルド マルセレス アルフォンサス

イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アピンドン, ミルトン パーク, ユニット 88

(72)発明者 リーパー, フィリップ マイケル

イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オックスフォードシャー, アピンドン, ミルトン パーク, ユニット 88

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 特表2009-533327(JP,A)

国際公開第2009/053737(WO,A1)

国際公開第2009/106885(WO,A1)

国際公開第2009/111280(WO,A1)

国際公開第2009/099982(WO,A1)

国際公開第2006/124874(WO,A1)

国際公開第2009/005638(WO,A1)

特表2010-513433(JP,A)

国際公開第2008/025820(WO,A1)

特表2009-530233(JP,A)

特表2009-503103(JP,A)

特表2013-517264(JP,A)

特表2013-505900(JP,A)

特表2014-518545(JP,A)

特表2014-510072(JP,A)

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010年, Vol.18, p.707-718

REGISTRY(STN)[online], 2004年, RN 726138-31-4

Molecular Cell, 2009年, Vol.36, p.560-570

European Journal of Organic Chemistry, 2002年, p.2288-2291

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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