

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-540773  
(P2016-540773A)

(43) 公表日 平成28年12月28日(2016.12.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
<b>C07D 471/04</b> (2006.01)	C07D 471/04	106	4C050
<b>C07D 487/04</b> (2006.01)	C07D 487/04	144	4C065
<b>A61P 35/00</b> (2006.01)	C07D 487/04	CSP	4C084
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 35/00		4C086
<b>A61K 31/5025</b> (2006.01)	A61P 43/00	111	4C206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-536710 (P2016-536710)	(71) 出願人	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
(86) (22) 出願日	平成25年12月6日 (2013.12.6)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月13日 (2016.7.13)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/073482		
(87) 國際公開番号	W02015/084384		
(87) 國際公開日	平成27年6月11日 (2015.6.11)		

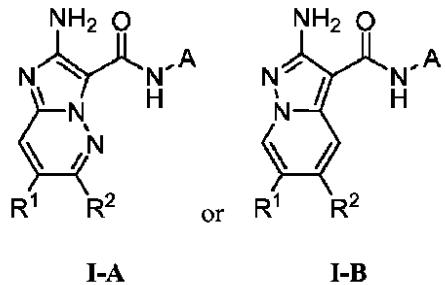
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ATRキナーゼの阻害剤として有用な化合物

## (57) 【要約】

本発明は、ATRプロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物；本発明の化合物を使用する種々の疾患、障害、および状態の処置の方法；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；ならびに生物学的現象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より媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに新しいキナーゼ阻害剤の比較評価などのインピトロ用途において、これらの化合物を使用する方法に関する。

本発明の化合物は、式I-Aおよび式I-B：

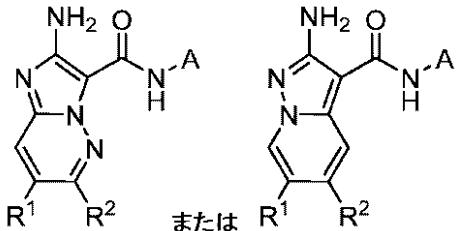


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I - A および式 I - B :

## 【化 4 0】



I-A

I-B

10

から選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、式 I - A および式 I - B において：

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して、H、-C(J<sup>1</sup>)<sub>2</sub>CN、ハロ、-(L<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-W、またはMから選択されるか；あるいは

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素または硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する、5員～6員の芳香環または非芳香環を形成し；R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> によって形成される該環は、0個～3個の存在のJ<sup>2</sup> で必要に応じて置換されており；

J<sup>2</sup> は独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する、3員～7員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または3個までのメチレン単位が-O-、-NR-、-C(O)-、もしくは-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられている、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族鎖から選択され；J<sup>2</sup><sup>5</sup> は、0個～3個の存在のJ<sup>2</sup> で必要に応じて置換されており；

J<sup>1</sup> は独立して、HまたはC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキルから選択されるか；あるいは

J<sup>1</sup> の2個の存在は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、必要に応じて置換された3員～4員の炭素環式環を形成し；

M および L<sup>1</sup> は、3個までのメチレン単位が、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられている、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>脂肪族であり、L<sup>1</sup> およびMの各々は、0個～3個の存在のJ<sup>1</sup>～<sup>5</sup>で必要に応じて置換されており；

J<sup>1</sup>～<sup>5</sup> は独立して、ハロ、-CN、またはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>脂肪族鎖から選択され、ここで該脂肪族鎖の2個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられているか；あるいは

n は独立して、0または1から選択され；

W は独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する、3員～7員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する、7員～12員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の二環式環から選択され；ここでWは、0個～5個の存在のJ<sup>W</sup> で必要に応じて置換されており；

J<sup>W</sup> は独立して、-CN；ハロ；-CF<sub>3</sub>；2個までのメチレン単位が、-O-、-NR-、-C(O)-、もしくは-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられている、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>脂肪族；または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する、3員～6員の非芳香環から選択されるか；あるいは

同じ原子上のJ<sup>W</sup> の2個の存在は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素、または硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する3員～6員の環を形成するか；あるいは

J<sup>W</sup> の2個の存在は、Wと一緒にになって、6員～10員の飽和または部分不飽和の有橋環系を形成し；

環 A は独立して：

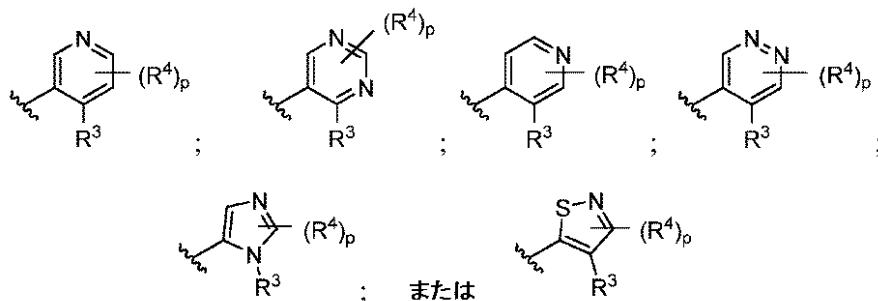
20

30

40

50

## 【化41】



10

から選択され；

$R^3$  は独立して、 $- (L^2)_k - Q^1$  または  $T$  から選択され；

$L^2$  および  $T$  は各々独立して、 $C_{1 \sim 10}$  脂肪族鎖であり、ここで該脂肪族鎖の 3 個までのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S(O)_z-$ 、または $-C(O)-$ で必要に応じて置き換えられており； $L^2$  および  $T$  の各々は独立して、0 個～5 個の存在の  $J^{LT}$  で置換されており；

$J^{LT}$  は独立して、ハロ、 $-CN$ 、または  $C_{1 \sim 4}$  脂肪族鎖から選択され、ここで該脂肪族鎖の 2 個までのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-S(O)_z-$  で必要に応じて置き換えられており；

$k$  は、0 または 1 であり；

20

$Q^1$  は独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する、3 員～7 員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 個～5 個のヘテロ原子を有する、7 員～12 員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の二環式環から選択され；ここで  $Q^1$  は独立して、0 個～5 個の存在の  $J^Q$  で置換されており；

$J^Q$  は独立して、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； $Q^2$ ；または  $C_{1 \sim 8}$  脂肪族鎖から選択され、ここで該脂肪族鎖の 3 個までのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-S(O)_z-$  で必要に応じて置き換えられており； $J^Q$  の各存在は、0 個～3 個の存在の  $J^R$  によって必要に応じて置換されているか；あるいは

同じ原子上の  $J^Q$  の 2 個の存在は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～6 員の環を形成し；ここで  $J^Q$  の 2 個の存在によって形成される該環は、0 個～3 個の存在の  $J^X$  で必要に応じて置換されているか；あるいは

30

$J^Q$  の 2 個の存在は、 $Q^1$  と一緒にになって、6 員～10 員の、飽和または部分不飽和の有橋環系を形成し；

$Q^2$  は独立して、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する、3 員～7 員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 個～5 個のヘテロ原子を有する、7 員～12 員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の二環式環であり；

$J^R$  は独立して、ハロ； $-CN$ ； $=O$ ； $O$ ； $Q^3$ ；または  $C_{1 \sim 6}$  脂肪族鎖から選択され、ここで該脂肪族鎖の 2 個までのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-S(O)_z-$  で必要に応じて置き換えられており；各  $J^R$  は、0 個～3 個の存在の  $J^P$  で必要に応じて置換されているか；あるいは

40

同じ原子上の  $J^R$  の 2 個の存在は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～6 員の環を形成し；ここで  $J^R$  の 2 個の存在によって形成される該環は、0 個～3 個の存在の  $J^X$  で必要に応じて置換されているか；あるいは

$J^R$  の 2 個の存在は、 $Q^2$  と一緒にになって、6 員～10 員の、飽和または部分不飽和の有橋環系を形成し；

$Q^3$  は、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する、

50

3員～7員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；酸素、窒素もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する、7員～12員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の二環式環であり；

$J^X$ は独立して、ハロまたは $C_{1\sim 4}$ 脂肪族鎖から選択され、ここで該脂肪族鎖の2個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられているか；あるいは

$J^P$ は独立して、ハロ；-CN；=O；脂肪族鎖の2個までのメチレン単位が、-O-、-NR-、-C(O)-、もしくは-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられている、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族鎖；または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する、3員～6員の非芳香環から選択され；各 $J^P$ は、0個～3個の $J^M$ で必要に応じて置換されているか；あるいは

同じ原子上の $J^P$ の2個の存在は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素、または硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する3員～6員の環を形成し；

$J^P$ の2個の存在は、 $Q^3$ と一緒にになって、6員～10員の、飽和または部分不飽和の有橋環系を形成し；

$R^4$ は独立して、H；ハロ；-CN；0個～3個の存在のフルオロで必要に応じて置換されている $C_{1\sim 2}$ アルキル； $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル；3員～4員のヘテロシクリル；または $C_{1\sim 3}$ 脂肪族鎖から選択され、ここで該脂肪族鎖の2個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられており；

$J^M$ は独立して、ハロまたは $C_{1\sim 6}$ 脂肪族から選択され；

$z$ は、0、1、または2であり；

$p$ は、0、1、または2であり；そして

$R$ は独立して、Hまたは $C_{1\sim 4}$ 脂肪族から選択される、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

## 【請求項2】

$R^1$ はHである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

$R^1$ は独立して、 $CH_2CN$ またはハロから選択される、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項4】

$R^1$ はFである、請求項2に記載の化合物。

## 【請求項5】

$R^2$ はHである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項6】

$R^2$ は $CF_3$ である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項7】

$R^1$ および $R^2$ はHである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項8】

$R^1$ および $R^2$ は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素または硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する6員非芳香環を形成する、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項9】

$J^Z$ は3員～7員のヘテロシクリルである、請求項8に記載の化合物。

## 【請求項10】

$J^Z$ はオキセタニルである、請求項9に記載の化合物。

## 【請求項11】

$p$ は0である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項12】

$p$ は1である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 3】

R<sup>4</sup> はハロである、請求項 1 2 に記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

R<sup>4</sup> はフルオロである、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

R<sup>3</sup> は - (L<sup>2</sup>)<sub>k</sub> - Q<sup>1</sup> である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 6】

k は 1 である、請求項 1 5 に記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

L<sup>2</sup> は - O - である、請求項 1 6 に記載の化合物。

10

## 【請求項 1 8】

k は 0 である、請求項 1 5 に記載の化合物。

## 【請求項 1 9】

Q<sup>1</sup> は独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、3 員 ~ 7 員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環から選択される、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 2 0】

Q<sup>1</sup> は 3 員 ~ 7 員のヘテロシクリルである、請求項 1 9 に記載の化合物。

## 【請求項 2 1】

20

Q<sup>1</sup> は独立して、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 3 - オキサジナニル、1, 3 - チアジナニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロイミダゾリル、1, 3 - テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、1, 4 - チアゼパニル、およびアゼチジニルから選択される、請求項 2 0 に記載の化合物。

## 【請求項 2 2】

Q<sup>1</sup> は独立して、ピペリジニルから選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

30

J<sup>Q</sup> は C<sub>1</sub> ~ 6 脂肪族鎖であり、ここで該脂肪族鎖の 3 個までのメチレン単位は、- O - 、 - N R - 、または - C (O) - で必要に応じて置き換えられている、請求項 1 5 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 2 4】

J<sup>Q</sup> はメチルである、請求項 2 3 に記載の化合物。

## 【請求項 2 5】

30

J<sup>Q</sup> は独立して、- C (O) - または C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから選択される、請求項 2 3 に記載の化合物。

## 【請求項 2 6】

J<sup>Q</sup> は - C (O) - である、請求項 2 5 に記載の化合物。

## 【請求項 2 7】

40

J<sup>R</sup> は、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、3 員 ~ 6 員のヘテロシクリルである、請求項 2 3 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 2 8】

J<sup>R</sup> はピペラジニルである、請求項 2 7 に記載の化合物。

## 【請求項 2 9】

40

J<sup>P</sup> は独立して、- C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、オキセタニル、またはアゼチジニルから選択される、請求項 2 3 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 3 0】

J<sup>P</sup> は - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルである、請求項 2 9 に記載の化合物。

## 【請求項 3 1】

J<sup>P</sup> はオキセタニルである、請求項 2 9 に記載の化合物。

50

## 【請求項 3 2】

R<sup>3</sup> は T である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

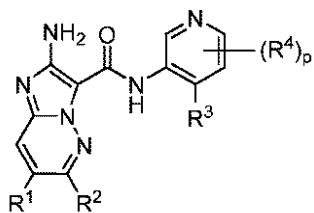
## 【請求項 3 3】

T は -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である、請求項 3 2 に記載の化合物。

## 【請求項 3 4】

式 I - A - i :

## 【化 4 2】



10

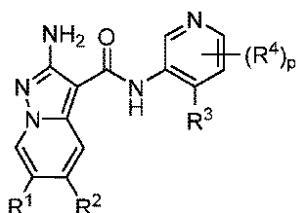
**V-A-i**

を有する、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 3 5】

式 V - B - i :

## 【化 4 3】



20

**V-B-i**

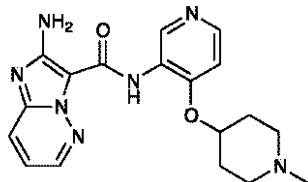
を有する、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 3 6】

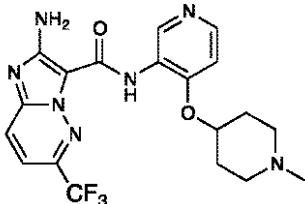
以下 :

30

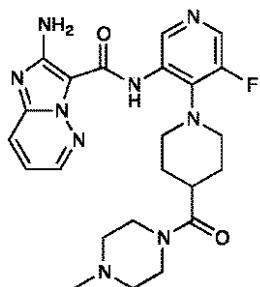
## 【化44】



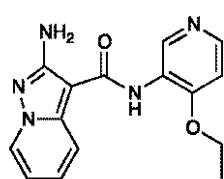
I-A-1



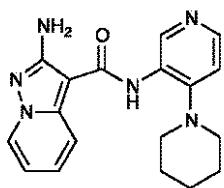
I-A-2



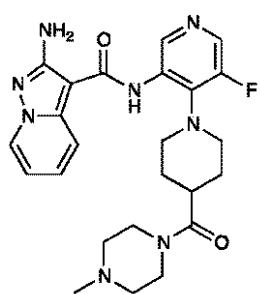
I-A-3



I-B-1



I-B-2



I-B-3

から選択される、請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項37】

請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

## 【請求項38】

患者においてがんを処置する方法であって、請求項1～37のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体を投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項39】

前記患者に、DNA損傷因子から独立して選択されるさらなる治療剤を投与する工程をさらに包含し；該さらなる治療剤は、処置される疾患に対して適切であり；そして該さらなる治療剤は、前記化合物と一緒に1つの剤形として、または前記化合物とは別に複数の剤形の一部として、投与される、請求項38に記載の方法。

## 【請求項40】

前記DNA損傷因子は、選択された化学療法または放射線処置である、請求項39に記載の方法。

## 【請求項41】

前記DNA損傷因子は独立して、電離放射線、放射線類似作用ネオカルチノスタチン、白金製剤、Topo I阻害剤、Topo 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40に記載の方法。

## 【請求項42】

前記DNA損傷因子は独立して、電離放射線、白金製剤、Topo I阻害剤、Topo II阻害剤、代謝拮抗物質、アルキル化剤、またはアルキルスルホネートから選択される、請求項41に記載の方法。

## 【請求項43】

前記DNA損傷因子は独立して、電離放射線、白金製剤、Topo I阻害剤、Topo II阻害剤、または抗生物質から選択される、請求項41に記載の方法。

## 【請求項44】

前記白金製剤は独立して、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダブ

ラチン、ロバプラチン、四硝酸トリプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン、プロリンダク、およびアロプラチンから選択され、前記Topo I阻害剤は、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン / SN38、ルビテカンおよびベロテカンから選択され、前記Topo II阻害剤は、エトポシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクラルビシン、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、ゲムシタビン、アザシチジン、およびヒドロキシウレアから選択され、前記アルキル化剤は、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロフォスファミド、クロラムブシリ、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、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボクオン、チオテバ、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトプロニトール、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、およびブリカマイシンから選択される、請求項42に記載の方法。  
10

【請求項45】

前記白金製剤は独立して、시스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Topo I阻害剤は、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン / SN38、ルビテカンから選択され、前記Topo 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、メトトレキサート、ペメトレキセド、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン、または5-フルオロウラシルから選択され、前記アルキル化剤は、ナイトロジエンマスター、ニトロソウレア、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、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジョン、またはストレプトミセス系から選択される、請求項44に記載の方法。  
20

【請求項46】

前記DNA損傷因子は独立して、白金製剤または電離放射線から選択される、請求項44に記載の方法。  
30

【請求項47】

前記代謝拮抗物質はゲムシタビンである、請求項42に記載の方法。

【請求項48】

前記DNA損傷因子は電離放射線である、請求項42に記載の方法。

【請求項49】

前記DNA損傷因子は、시스プラチンまたはカルボプラチンから独立して選択される白金製剤である、請求項42に記載の方法。

【請求項50】

前記DNA損傷因子は、エトポシドから選択されるTopo II阻害剤である、請求項42に記載の方法。  
40

【請求項51】

前記DNA損傷因子は、テモゾロミドから選択されるアルキル化剤である、請求項42に記載の方法。

【請求項52】

前記DNA損傷因子は独立して、시스プラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、エトポシド、テモゾロミド、または電離放射線のうちの1つまたはより多くから選択される、請求項42に記載の方法。

【請求項53】

前記さらなる治療剤は、ゲムシタビン、시스プラチンまたはカルボプラチン、およびエ

トポシドのうちの 1 つまたはより多くから選択される、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記がんは、以下のがん：口部：口腔、口唇、舌、口、咽頭、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形種、肺：気管支癌（扁平細胞または類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃腸：食道（扁平上皮癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、脾臓（脾管腺癌、脾島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫瘍、ビポーマ）、小腸（small bowel or small intestine）（腺癌、リンパ腫、類癌腫瘍、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）（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸・直腸、大腸直腸、直腸、尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌腫、絨毛腫瘍、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、良性中皮腫、脂肪腫）、肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆道、骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーディング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫瘍および巨細胞腫瘍、神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣芽腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形膠芽細胞腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、婦人科／女性：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性囊胞腺癌、粘液性囊胞腺癌、非分類癌〕、悪性顆粒膜・莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形種）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）、乳房、皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺髓様癌、多発性内分泌腺腫瘍 2 A 型、多発性内分泌腺腫瘍 2 B 型、家族性甲状腺髓様がん、褐色細胞腫、傍神経節腫、ならびに副腎：神経芽腫から選択される固形腫瘍である、請求項 3 8 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記がんは、肺のがんまたは脾臓のがんから選択される、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記がんは肺がんである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記肺がんは、非小細胞肺がんまたは小細胞肺がんである、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記肺がんは小細胞肺がんであり、そして前記さらなる治療剤は、シスプラチニンおよびエトポシドである、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記肺がんは非小細胞肺がんであり、そして前記さらなる治療剤は、ゲムシタビンおよびシスプラチニンである、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記非小細胞肺がんは扁平非小細胞肺がんである、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記がんは、肺がん、頭頸部がん、脾臓がん、胃がん、または脳がんから選択される、請求項 3 8 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 2】

10

20

30

40

50

前記がんは、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、胆管がん、頭頸部がん、膀胱がん、結腸直腸がん、膠芽腫、食道がん、乳がん、肝細胞癌、または卵巣がんから選択される、請求項38～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項63】

前記がんは乳がんであり、そして前記さらなる治療剤はシスプラチンである、請求項62に記載の方法。

【請求項64】

前記がんはトリプルネガティブ乳がんである、請求項63に記載の方法。

【請求項65】

前記さらなる治療剤はゲムシタピンであり、そして前記がんは膵臓がんである、請求項46に記載の方法。 10

【請求項66】

膵臓がんを処置する方法であって、患者に、ゲムシタピンから選択されるさらなる治療剤、放射線治療またはゲムシタピンと放射線治療との両方と合わせて、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項67】

膵臓がん細胞の、化学療法または放射線治療から選択されるがん治療に対する感受性を増大させる方法であって、患者に請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を投与することによる、方法。

【請求項68】

前記化学療法はゲムシタピンである、請求項67に記載の方法。

【請求項69】

前記がん治療はゲムシタピンである、請求項67に記載の方法。

【請求項70】

前記がん治療は放射線である、請求項67に記載の方法。

【請求項71】

前記がん治療は、ゲムシタピンおよび放射線である、請求項59に記載の方法。

【請求項72】

膵臓がん細胞において、Chk1(Ser 345)のリン酸化を阻害する方法であって、請求項1～37のいずれか1項に記載の化合物を、ゲムシタピン(100nM)および/または放射線(6Gy)と合わせて投与する工程を包含する、方法。 30

【請求項73】

膵臓がん細胞を化学放射線に対して感作させる方法であって、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を、化学放射線と合わせて投与することによる、方法。

【請求項74】

前記化学放射線は、ゲムシタピンおよび放射線である、請求項44に記載の方法。

【請求項75】

低酸素性膵臓がん細胞を放射線増感させる方法であって、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を、放射線治療と合わせて投与することによる、方法。

【請求項76】

低酸素性膵臓がん細胞を感作させる方法であって、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を、化学療法と合わせて投与することによる、方法。

【請求項77】

前記がん細胞は、PSN-1、MiaPaca-2またはPanCMがん細胞である、請求項73～76のいずれか1項に記載の方法。

【請求項78】

損傷により誘導される細胞周期チェックポイントを破壊する方法であって、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を、放射線治療および/またはゲムシタピンと合わせて投与することによる、方法。

【請求項79】

10

20

30

40

50

臍臍がん細胞において、相同組換えによるDNA損傷の修復を阻害する方法であって、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を、放射線治療および/またはゲムシタビンと合わせて投与することによる、方法。

【請求項80】

前記化合物は患者に投与される、請求項74～79のいずれか1項に記載の方法。

【請求項81】

前記化合物は臍臍がん細胞に投与される、請求項74～79のいずれか1項に記載の方法。

【請求項82】

前記臍臍がん細胞は、PSN-1、Miapaca-2またはPanc-1から選択される臍臍細胞系統由来である、請求項81に記載の方法。 10

【請求項83】

非小細胞肺がんを処置する方法であって、患者に、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を、シスプラチニンまたはカルボプラチニン、エトポシド、および電離放射線のうちの1つまたはより多くのさらなる治療剤と合わせて投与する工程を包含する、方法。

【請求項84】

がん細胞において細胞死を促進する方法であって、患者に請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項85】

DNA損傷からの細胞修復を防止する方法であって、患者に請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。 20

【請求項86】

生物学的サンプルにおいてATRを阻害する方法であって、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を該生物学的サンプルと接触させる工程を包含する、方法。

【請求項87】

前記生物学的サンプルは細胞である、請求項86に記載の方法。

【請求項88】

細胞をDNA損傷因子に対して感作させる方法であって、患者に請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項89】

前記細胞は、ATMシグナル伝達カスケードに欠損を有するがん細胞である、請求項39～88のいずれか1項に記載の方法。 30

【請求項90】

前記欠損は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP、またはSMC1のうちの1つまたはより多くの変化した発現または活性である、請求項89に記載の方法。

【請求項91】

前記欠損は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1またはH2AXのうちの1つまたはより多くの変化した発現または活性である、請求項89に記載の方法。 40

【請求項92】

前記細胞は、DNA損傷がん遺伝子を発現するがん細胞である、請求項39～88のいずれか1項に記載の方法。

【請求項93】

前記がん細胞は、K-Ras、N-Ras、H-Ras、Raf、Myc、Mos、E2F、CDC25A、CDC4、CDK2、サイクリンE、サイクリンAおよびRbのうちの1つまたはより多くの変化した発現または活性を有する、請求項92に記載の方法。

【請求項94】

前記がん、がん細胞、または細胞は、塩基除去修復タンパク質に欠損を有する、請求項39～88のいずれか1項に記載の方法。 50

## 【請求項 9 5】

前記塩基除去修復タンパク質は、UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNAグリコシラーゼ)；APE1、APEX2 (APエンドヌクレアーゼ)；LIG1、LIG3 (DNAリガーゼIおよびIII)；XRCC1 (LIG3アクセサリー)；PNK、PNKP (ポリヌクレオチドキナーゼおよびホスファターゼ)；PARP1、PARP2 (ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ)；PolB、PolG (ポリメラーゼ)；FEN1 (エンドヌクレアーゼ)またはアブラタキシンである、請求項94に記載の方法。

## 【請求項 9 6】

前記塩基除去修復タンパク質は、PARP1、PARP2、またはPolBである、請求項95に記載の方法。 10

## 【請求項 9 7】

前記塩基除去修復タンパク質は、PARP1またはPARP2である、請求項96に記載の方法。

## 【請求項 9 8】

前記患者にさらなる治療剤を投与する工程をさらに包含し、該剤は、塩基除去修復タンパク質を阻害または調節する、請求項39～97のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 9 9】

前記塩基除去修復タンパク質は、UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 (DNAグリコシラーゼ)；APE1、APEX2 (APエンドヌクレアーゼ)；LIG1、LIG3 (DNAリガーゼIおよびIII)；XRCC1 (LIG3アクセサリー)；PNK、PNKP (ポリヌクレオチドキナーゼおよびホスファターゼ)；PARP1、PARP2 (ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ)；PolB、PolG (ポリメラーゼ)；FEN1 (エンドヌクレアーゼ)またはアブラタキシンから選択される、請求項98に記載の方法。 20

## 【請求項 10 0】

前記塩基除去修復タンパク質は、PARP1、PARP2、またはPolBから選択される、請求項99に記載の方法。

## 【請求項 10 1】

前記塩基除去修復タンパク質は、PARP1またはPARP2から選択される、請求項100に記載の方法。 30

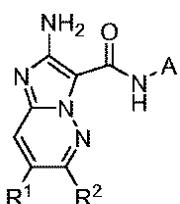
## 【請求項 10 2】

前記剤は、オラパリブ (AZD2281もしくはKU-0059436としても公知)、イニパリブ (BSI-201もしくはSAR240550としても公知)、ベリパリブ (ABT-888としても公知)、ルカパリブ (PF-01367338としても公知)、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673、またはAZD2461から選択される、請求項91に記載の方法。

## 【請求項 10 3】

式I-A：

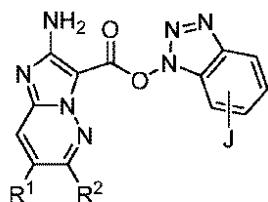
## 【化45】



I-A

の化合物を調製するプロセスであって、式6：

## 【化46】



6

の化合物を、アミド結合を形成するために適切な条件下で反応させる工程を包含し、ここで

10

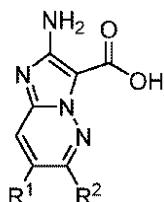
Jは、HまたはC1であり；そして

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびAは、請求項1～36において定義されたとおりである、プロセス。

## 【請求項104】

式5：

## 【化47A】

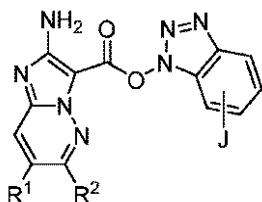


20

5

の化合物を、活性化エステルを形成するために適切な条件下で反応させることによって、式6：

## 【化47B】



30

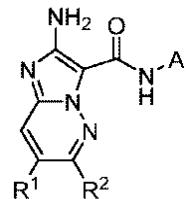
6

の化合物を調製する工程をさらに包含する、請求項103に記載のプロセス。

## 【請求項105】

式I-A：

## 【化49】

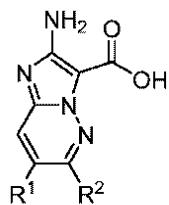


40

I-A

の化合物を調製するプロセスであって、式5：

## 【化 5 0】



5

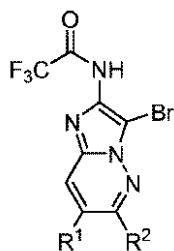
の化合物を、アミド結合を形成するために適切な条件下で反応させる工程を包含し、ここで R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および A は、請求項 1～36 において定義されたとおりである、プロセス。

10

## 【請求項 106】

式 4：

## 【化 5 1 A】

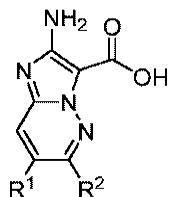


20

4

の化合物を金属触媒条件下で反応させて、カルボン酸を生成することによって、式 5：

## 【化 5 1 B】



30

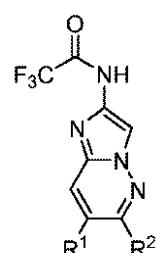
5

の化合物を調製する工程をさらに包含する、請求項 103～105 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

## 【請求項 107】

式 3：

## 【化 5 3 A】

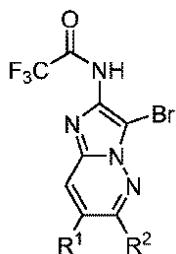


40

3

の化合物を適切なハロゲン化条件下で反応させることによって、式 4：

## 【化 5 3 B】



4

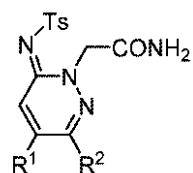
10

の化合物を調製する工程をさらに包含する、請求項 106 に記載のプロセス。

## 【請求項 108】

式 2 :

## 【化 5 5 A】

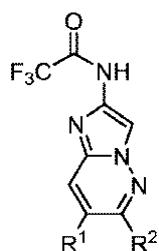


2

20

の化合物を適切な環化条件下で反応させることによって、式 3 :

## 【化 5 5 B】



30

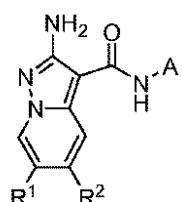
3

の化合物を調製する工程をさらに包含する、請求項 107 に記載のプロセス。

## 【請求項 109】

式 I - B :

## 【化 5 7】

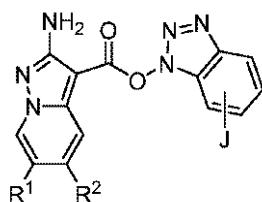


40

I-B

の化合物を調製するプロセスであって、式 6 :

## 【化58】



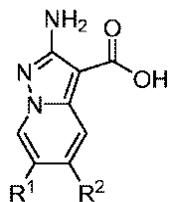
10

の化合物を、アミド結合を形成するために適切な条件下で反応させる工程を包含し、ここでR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A、およびJは、請求項1～36において定義されたとおりである、プロセス。10

## 【請求項110】

式9：

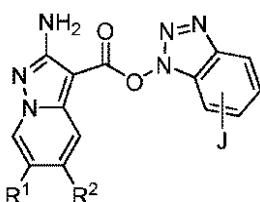
## 【化59A】



9

の化合物を、活性化エステルを形成するために適切な条件下で反応させることによって、  
式10：

## 【化59B】



20

10

の化合物を調製する工程をさらに包含する、請求項109に記載のプロセス。

## 【請求項111】

式I-B：

## 【化61】



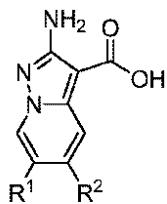
30

I-B

の化合物を調製するプロセスであって、式9：

40

## 【化 6 2】



9

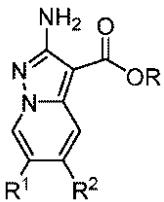
10

の化合物を、アミド結合を形成するために適切な条件下で反応させる工程を包含し、ここで R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および A は、請求項 1～36 において定義されたとおりである、プロセス。

## 【請求項 112】

式 8：

## 【化 6 3 A】

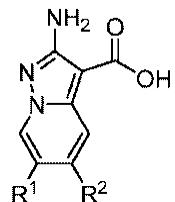


20

8

の化合物を、官能基相互変換を起こすために適切な条件下で反応させて、カルボン酸を形成することによって、式 9：

## 【化 6 3 B】



30

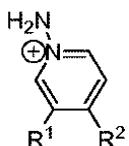
9

の化合物を調製する工程をさらに包含する、請求項 109～111 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

## 【請求項 113】

式 7：

## 【化 6 5 A】

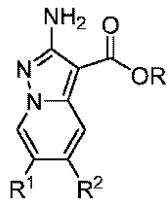


40

7

の化合物を適切な環化条件下で反応させることによって、式 8：

## 【化65B】



8

の化合物を調製する工程をさらに包含する、請求項112に記載のプロセス。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

## 発明の背景

ATR（「ATMおよびRad3関連」）キナーゼは、特定の形態のDNA損傷（例えば、二本鎖切断および複製ストレス）に対する細胞応答に関するプロテインキナーゼである。ATRキナーゼはATM（「毛細血管拡張性運動失調変異遺伝子」）キナーゼおよび多くの他のタンパク質と一緒に働いて、二本鎖DNA切断および複製ストレスに対する細胞応答（一般に、DNA損傷応答（「DDR」）と呼ばれる）の調節を行う。DDRはDNA修復を刺激し、生存を促進し、細胞周期チェックポイントの活性化により細胞周期進行を失速させることで修復の時間を与える。DDRがない場合、細胞はDNA損傷に対してより敏感になり、DNA複製などの内因性細胞プロセスや、がん治療において一般的に使用される外因性DNA損傷因子により誘導されるDNA疾患によって容易に死滅する。

20

## 【0002】

健常な細胞は、DDRキナーゼATRおよびATMを含むDNA修復用の多数の様々なタンパク質に依存し得る。いくつかの場合において、これらのタンパク質は、機能的に冗長なDNA修復プロセスを活性化することによって、互いに補償することができる。一方、多くのがん細胞はそのDNA修復プロセス（例えばATMシグナル伝達）のうちのいくつかにおける欠陥を内包しており、従って、ATRを含む無傷の残存DNA修復タンパク質に対してより大きな依存性を示す。

30

## 【0003】

さらに、多くの癌細胞は活性化された腫瘍遺伝子を発現しているか、あるいは主要な腫瘍抑制遺伝子を欠いており、これによりこれらのがん細胞はDNA複製の調節不全フェーズの影響を受けやすくあり得、これは次に、DNA損傷を引き起す。ATRは、DNA複製の破壊に応答するDDRの重要な構成要素とされている。その結果、これらのがん細胞は、健常な細胞に比べ、生存するためにATR活動により依存的になる。したがってATR阻害剤は、単独使用で、またはDNA損傷因子と組み合わせて使用することによって、がん処置に有用であり得る。なぜなら、健常な正常細胞にとってよりも多くのがん細胞にとって細胞生存のために重要なDNA修復機構を、ATR阻害剤がシャットダウンするからである。

40

## 【0004】

実際に、ATR機能の破壊（例えば遺伝子欠損により）は、DNA損傷因子の非存在下と存在下の両方において、がん細胞の死を促進することが示されている。このことは、ATR阻害剤が単剤として、および放射線治療または遺伝子毒性化学療法に対する強力な増感剤としての両方において、有効であり得ることを示唆する。

## 【0005】

ATRペプチドは、文献で知られている様々な方法を用いて発現させ単離することができる（例えば、Uensal-Kacmazら, PNAS 99:10, pp 6673-6678, 2002年5月14日を参照のこと；Kumagaiら. Cell 124,

50

pp 943-955, 2006年3月10日; Unsäl-Kacmazら. Molecular and Cellular and Cellular Biology, 2004年2月, p 1292-1300; および Hall-Jacksonsら. Oncogene 1999, 18, 6707-6713もまた参照のこと)。

これらの全ての理由から、がんの処置のための、単剤として、または放射線治療もしくは遺伝子毒性化学療法との併用療法としてのいずれかで、強力かつ選択的なATR阻害剤の開発が必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

10

【非特許文献1】Uensäl-Kacmazら, PNAS 99: 10, pp 6673-6678, 2002年5月14日

【非特許文献2】Kumagaiら. Cell 124, pp 943-955, 2006年3月10日

【非特許文献3】Unsal-Kacmazら. Molecular and Cellular Biology, 2004年2月, p 1292-1300

【非特許文献4】Hall-Jacksonsら. Oncogene 1999, 18, 6707-6713

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【0007】

発明の要旨

本発明は、ATRプロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物；本発明の化合物を使用する種々の疾患、障害、および状態の処置の方法；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；ならびに生物学的現象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より媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに新しいキナーゼ阻害剤の比較評価などのインビトロ用途において、これらの化合物を使用する方法に関する。

【0008】

30

本発明の化合物は、非常に強力なATR阻害剤である。これらの化合物はまた、併用療法において、シスプラチンおよびゲムシタビンなどの他のがん薬との驚くべき相乗性を示す。

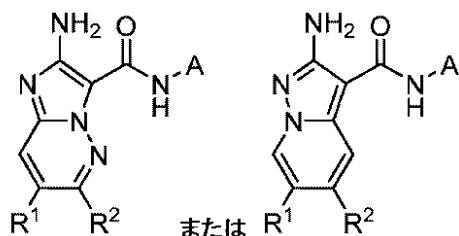
【発明を実施するための形態】

【0009】

発明の詳細な説明

本発明の1つの局面は、式I-Aおよび式I-B：

【化1】



40

I-A

I-B

から独立して選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式I-Aおよび式I-Bにおいて：

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、-C(J<sup>1</sup>)<sub>2</sub>CN、ハロ、-(L<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-W、またはMから選択されるか；あるいは

50

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素または硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する、5 員～6 員の芳香環または非芳香環を形成し；R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> によって形成される環は、0 個～3 個の存在の J<sup>2</sup> で必要に応じて置換されており；

J<sup>2</sup> は独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する、3 員～7 員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または 3 個までのメチレン単位が、-O-、-NR-、-C(O)-、もしくは-S(O)<sub>z</sub>- で必要に応じて置き換えられている、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> 脂肪族鎖から選択され；J<sup>2</sup> は、0 個～3 個の存在の J<sup>2</sup> で必要に応じて置換されており；

J<sup>1</sup> は独立して、H または C<sub>1</sub>～<sub>2</sub> アルキルから選択されるか；あるいは 10

J<sup>1</sup> の 2 個の存在は、これらが結合している炭素原子と一緒にになって、必要に応じて置換された 3 員～4 員の炭素環式環を形成し；

M および L<sup>1</sup> は、3 個までのメチレン単位が、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>- で必要に応じて置き換えられている、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub> 脂肪族であり、L<sup>1</sup> および M の各々は、0 個～3 個の存在の J<sup>L M</sup> で必要に応じて置換されており；

J<sup>L M</sup> は独立して、ハロ、-CN、または C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> 脂肪族鎖から選択され、ここでこの脂肪族鎖の 2 個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>- で必要に応じて置き換えられているか；あるいは

n は独立して、0 または 1 から選択され；

W は独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 0 個～5 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の二環式環から選択され；ここで W は、0 個～5 個の存在の J<sup>W</sup> で必要に応じて置換されており； 20

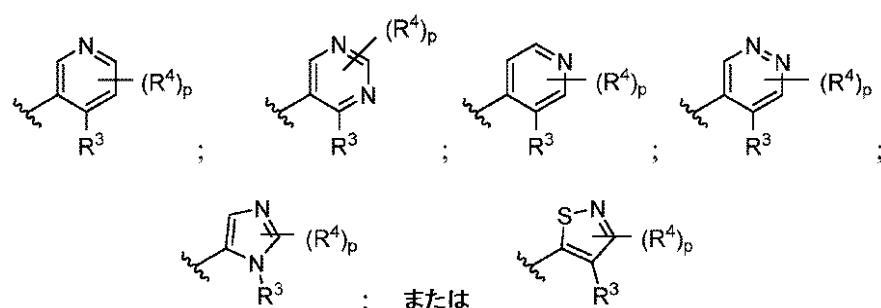
J<sup>W</sup> は独立して、-CN；ハロ；-CF<sub>3</sub>；2 個までのメチレン単位が -O-、-NR-、-C(O)-、もしくは-S(O)<sub>z</sub>- で必要に応じて置き換えられている C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> 脂肪族；または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～6 員の非芳香環から選択されるか；あるいは

同じ原子上の J<sup>W</sup> の 2 個の存在は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～6 員の環を形成するか；あるいは 30

J<sup>W</sup> の 2 個の存在は、W と一緒にになって、6 員～10 員の飽和または部分不飽和の有橋環系を形成し；

環 A は独立して；

【化 2】



から選択され；

R<sup>3</sup> は独立して、- (L<sup>2</sup>)<sub>k</sub> - Q<sup>1</sup> または T から選択され；

L<sup>2</sup> および T は各々独立して、C<sub>1</sub>～<sub>10</sub> 脂肪族鎖であり、ここでこの脂肪族鎖の 3 個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-S(O)<sub>z</sub>-、または-C(O)- で必要に応じて置き換えられており；L<sup>2</sup> および T の各々は独立して、0 個～5 個の存在の J<sup>L T</sup> で置換されており； 40

$J^L$  は独立して、ハロ、-CN、または $C_{1-4}$ 脂肪族鎖から選択され、ここでこの脂肪族鎖の2個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられており；

$k$ は、0または1であり；

$Q^1$ は独立して、酸素、窒素もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する、3員～7員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する、7員～12員の、完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の二環式環から選択され；ここで $Q^1$ は独立して、0個～5個の存在の $J^Q$ で置換されており；

$J^Q$ は独立して、ハロ；-CN；=O； $Q^2$ ；または $C_{1-8}$ 脂肪族鎖から選択され、ここでこの脂肪族鎖の3個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられており； $J^Q$ の各存在は、0個～3個の存在の $J^R$ によって必要に応じて置換されているか；あるいは

同じ原子上の $J^Q$ の2個の存在は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する3員～6員の環を形成し；ここで $J^Q$ の2個の存在によって形成されたこの環は、0個～3個の存在の $J^X$ で必要に応じて置換されているか；あるいは

$J^Q$ の2個の存在は、 $Q^1$ と一緒にになって、6員～10員の飽和または部分不飽和の有橋環系を形成し；

$Q^2$ は独立して、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～7員の完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する7員～12員の完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の二環式環であり；

$J^R$ は独立して、ハロ；-CN；=O；=O； $Q^3$ ；または $C_{1-6}$ 脂肪族鎖から選択され、ここでこの脂肪族鎖の2個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられており；各 $J^R$ は、0個～3個の存在の $J^P$ で必要に応じて置換されているか；あるいは

同じ原子上の $J^R$ の2個の存在は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する3員～6員の環を形成し；ここで $J^R$ の2個の存在によって形成されたこの環は、0個～3個の存在の $J^X$ で必要に応じて置換されているか；あるいは

$J^R$ の2個の存在は、 $Q^2$ と一緒にになって、6員～10員の飽和または部分不飽和の有橋環系を形成し；

$Q^3$ は、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～7員の完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環；または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～5個のヘテロ原子を有する7員～12員の完全飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の二環式環であり；

$J^X$ は独立して、ハロまたは $C_{1-4}$ 脂肪族鎖から選択され、ここでこの脂肪族鎖の2個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられているか；あるいは

$J^P$ は独立して、ハロ；-CN；=O； $C_{1-6}$ 脂肪族鎖であって、この脂肪族鎖の2個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられているもの；または酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する3員～6員の非芳香環から選択され；各 $J^P$ は、0個～3個の $J^M$ で必要に応じて置換されているか；あるいは

同じ原子上の $J^P$ の2個の存在は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する3員～6員の環を形成するか；あるいは

$J^P$ の2個の存在は、 $Q^3$ と一緒にになって、6員～10員の飽和または部分不飽和の有橋環系を形成し；

10

20

30

40

50

$R^4$  は独立して、H；ハロ；-CN；0個～3個の存在のフルオロで必要に応じて置換されているC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキル；C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル；3員～4員のヘテロシクリル；またはC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>脂肪族鎖から選択され、ここでこの脂肪族鎖の2個までのメチレン単位は、-O-、-NR-、-C(O)-、または-S(O)<sub>z</sub>-で必要に応じて置き換えられており；

J<sup>M</sup> は独立して、ハロまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族から選択され；

zは、0、1、または2であり；

pは、0、1、または2であり；そして

Rは独立して、HまたはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>脂肪族から選択される。

【0010】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>はHである。

【0011】

別の実施形態において、R<sup>1</sup>は独立して、CH<sub>2</sub>CNまたはハロから選択される。さらに他の実施形態において、R<sup>1</sup>はFである。

【0012】

他の実施形態において、R<sup>2</sup>はHである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>はCF<sub>3</sub>である。

【0013】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はHである。

【0014】

別の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、これらが結合している原子と一緒にになって、酸素、窒素または硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する6員非芳香環を形成する。

【0015】

他の実施形態において、J<sup>Z</sup>は、3員～7員のヘテロシクリルである。なお別の実施形態において、J<sup>Z</sup>はオキセタニルである。

【0016】

いくつかの実施形態において、pは0である。別の実施形態において、pは1である。

【0017】

他の実施形態において、R<sup>4</sup>はハロである。さらに他の実施形態において、R<sup>4</sup>はフルオロである。

【0018】

本発明の別の局面において、R<sup>3</sup>は-(L<sup>2</sup>)<sub>k</sub>-Q<sup>1</sup>である。

【0019】

本発明のなお別の局面において、kは1である。他の局面において、kは0である。

【0020】

いくつかの実施形態において、L<sup>2</sup>は-O-である。

【0021】

さらに他の実施形態において、Q<sup>1</sup>は独立して、酸素、窒素または硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する、3員～7員の、完全飽和、部分不飽和、または芳香族の単環式環から選択される。別の実施形態において、Q<sup>1</sup>は、3員～7員のヘテロシクリルである。なお別の実施形態において、Q<sup>1</sup>は独立して、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,3-オキサジナニル、1,3-チアジナニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロイミダゾリル、1,3-テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-チアゼパニル、およびアゼチジニルから選択される。いくつかの実施形態において、Q<sup>1</sup>はピペリジニルである。

【0022】

他の実施形態において、J<sup>Q</sup>はC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族鎖であり、ここでこの脂肪族鎖の3個ま

10

20

30

40

50

でのメチレン単位は、-O-、-NR-、または-C(O)-で必要に応じて置き換えられている。別の実施形態において、J<sup>Q</sup>はメチルである。さらに他の実施形態において、J<sup>Q</sup>は独立して、-C(O)-またはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルから選択される。なお別の実施形態において、J<sup>Q</sup>は-C(O)-である。

## 【0023】

いくつかの実施形態において、J<sup>R</sup>は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1個~3個のヘテロ原子を有する、3員~6員のヘテロシクリルである。別の実施形態において、J<sup>R</sup>はピペラジニルである。

## 【0024】

なお別の実施形態において、J<sup>P</sup>は独立して、-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、オキセタニル、またはアゼチジニルから選択される。別の実施形態において、J<sup>P</sup>は-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。他の実施形態において、J<sup>P</sup>はオキセタニルである。

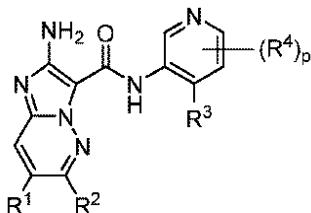
## 【0025】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>はTである。別の実施形態において、Tは-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。

## 【0026】

本発明の別の局面は、式I-A-i:

## 【化3】



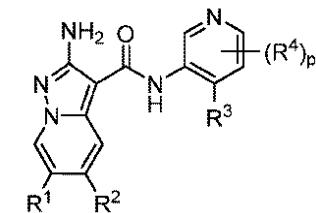
I-A-i

の化合物を提供する。

## 【0027】

本発明の別の局面は、式I-B-i:

## 【化4】



I-B-i

の化合物を提供する。

## 【0028】

別の例において、本発明の化合物は、表1に表されている。本発明の化合物は、様々な互変異性形態で表されてもよいことが、当業者によって理解される。

10

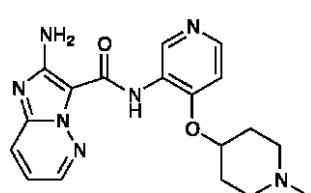
20

30

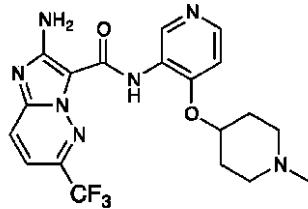
40

【表1】

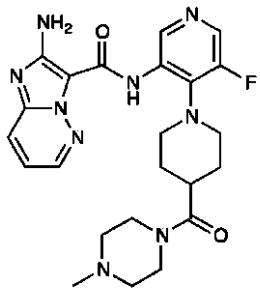
表 1



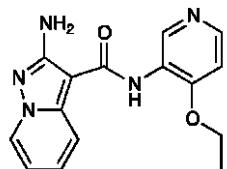
I-A-1



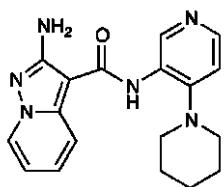
I-A-2



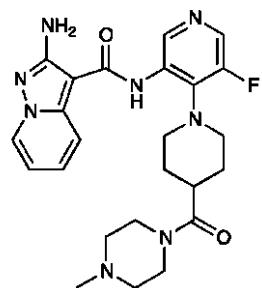
I-A-3



I-B-1



I-B-2

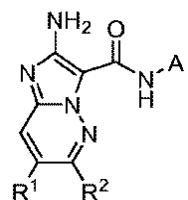


I-B-3

【0029】

本発明の別の局面は、式I-A：

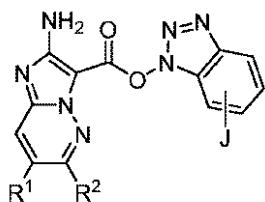
【化5】



I-A

の化合物を調製するプロセスを提供し、このプロセスは、式6：

【化6】



6

の化合物を、アミド結合を形成するために適切な条件下で反応させる工程を包含し、式6において、

J、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびAは、本明細書中で定義されるとおりである。

10

20

30

40

50

## 【0030】

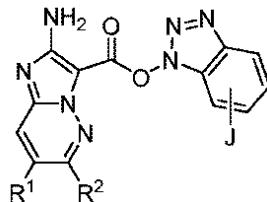
1つの実施形態において、アミド結合を形成するために適切な条件は、式6の化合物を、ヘテロ芳香族アミンと、非プロトン性溶媒の存在下で反応させることを包含する。いくつかの実施形態において、この非プロトン性溶媒は、NMP、必要に応じて置換されたピリジン、またはDMFから選択される。他の実施形態において、この非プロトン性溶媒は、必要に応じて置換されたピリジンである。他の実施形態において、このヘテロ芳香族アミンは、3-アミノピリジンである。

## 【0031】

本発明のなお別の局面は、式6：

## 【化7】

10

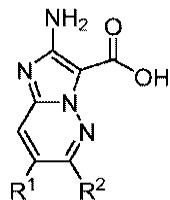


6

の化合物を調製するプロセスであって、式5：

## 【化8】

20



5

の化合物を、活性化エステルを形成するために適切な条件下で反応させることによる、プロセスを提供する。

30

## 【0032】

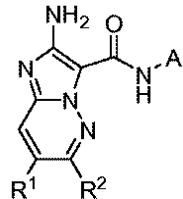
いくつかの実施形態において、活性化エステルを形成するために適切な条件は、式5の化合物を、アミドカップリング剤と、有機塩基の存在下で反応させることを包含する。別の実施形態において、この有機塩基は、脂肪族アミンである。さらに他の実施形態において、この有機塩基は独立して、トリエチルアミンまたはDIEAから選択される。1つ以上の実施形態において、このアミドカップリング剤は独立して、EDCI、TBTU、TCTU、HATU、T3P、またはCOMUから選択される。なお別の実施形態において、このアミドカップリング剤は独立して、TBTUまたはTCTUから選択される。別の実施形態において、このアミドカップリング剤はTCTUである。

## 【0033】

40

本発明の他の実施形態は、式I-A：

## 【化9】

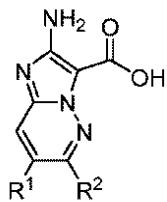


I-A

50

の化合物を調製するプロセスを提供し、このプロセスは、式 5：

【化 1 0】



5

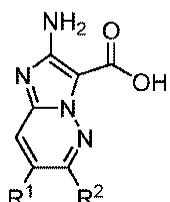
10

の化合物を、アミド結合を形成するために適切な条件下で反応させる工程を包含し、ここで R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および A は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0 0 3 4】

本発明の別の実施形態は、式 5：

【化 1 1】

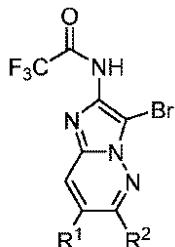


20

5

の化合物を調製するプロセスであって、式 4：

【化 1 2】



30

4

の化合物を、金属触媒条件下で反応させて、カルボン酸を生成することによる、プロセスを提供する。

【0 0 3 5】

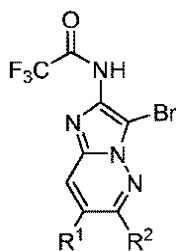
いくつかの実施形態において、カルボン酸を生成するための金属触媒条件は、1) 式 4 の化合物をパラジウム触媒と、CO および溶媒の存在下で反応させること；ならびに 2) 1) から得られた生成物を加水分解条件に供して、カルボン酸を生成することを包含する。他の実施形態において、このパラジウム触媒は Pd (dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM である。さらに他の実施形態において、この溶媒はアルコールである。いくつかの実施形態において、この溶媒はメタノールである。なお別の実施形態において、加水分解条件は、1) から得られた生成物を、水性媒体中で水性アルカリと反応させることを包含する。さらに他の実施形態において、この水性アルカリは独立して、NaOH、KOH、または LiOH から選択される。別の実施形態において、この水性媒体はメタノール (methanol) である。

40

【0 0 3 6】

本発明のさらに他の実施形態は、式 4：

## 【化13】

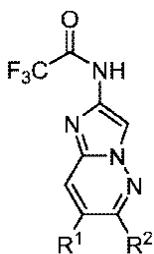


4

10

の化合物を調製するプロセスであって、式3：

## 【化14】



3

20

の化合物を、適切なハロゲン化条件下で反応させることによる、プロセスを提供する。

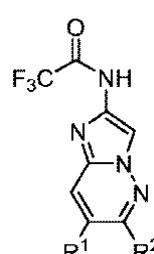
## 【0037】

いくつかの実施形態において、適切なハロゲン化条件は、式3の化合物を、NBSまたはNISと、溶媒の存在下で反応させることを包含する。他の実施形態において、この溶媒はアセトニトリルである。

## 【0038】

本発明の別の局面は、式3：

## 【化15】



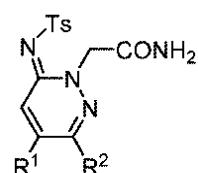
30

3

の化合物を調製することを提供し、これは、式2：

## 【化16】

40



2

の化合物を、適切な環化条件下で反応させることによる。

## 【0039】

いくつかの実施形態において、適切な環化条件は、式2の化合物をTFAAと溶媒の存

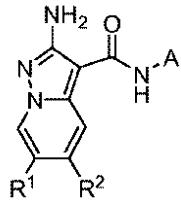
50

在下で反応させることを包含する。別の実施形態において、この溶媒は D C M である。

【 0 0 4 0 】

本発明のなお別の局面は、式 I - B :

【 化 1 7 】

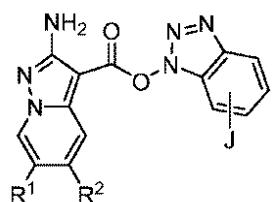


10

**I-B**

の化合物を調製するプロセスを提供し、このプロセスは、式 6 :

【 化 1 8 】



20

**10**

の化合物を、アミド結合を形成するために適切な条件下で反応させることを包含し、ここで :

J、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびAは、本明細書中で定義されるとおりである。

【 0 0 4 1 】

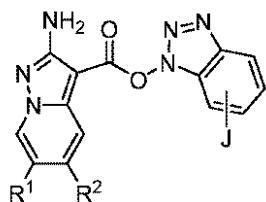
1つの実施形態において、アミド結合を形成するために適切な条件は、式 6 の化合物を、ヘテロ芳香族アミンと、非プロトン性溶媒の存在下で反応させることを包含する。いくつかの実施形態において、この非プロトン性溶媒は、NMP、必要に応じて置換されたピリジン、またはDMFから選択される。他の実施形態において、この非プロトン性溶媒は、必要に応じて置換されたピリジンである。他の実施形態において、このヘテロ芳香族アミンは、3-アミノピリジンである。

30

【 0 0 4 2 】

本発明のいくつかの局面は、式 10 :

【 化 1 9 】

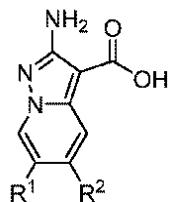


40

**10**

の化合物を調製するプロセスであって、式 9 :

## 【化 2 0】



9

の化合物を、活性化エステルを形成するために適切な条件下で反応させることによる、プロセスを提供する。 10

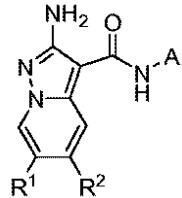
## 【0 0 4 3】

いくつかの実施形態において、活性化エステルを形成するために適切な条件は、式5の化合物を、アミドカップリング剤と、有機塩基の存在下で反応させることを包含する。別の実施形態において、この有機塩基は脂肪族アミンである。さらに他の実施形態において、この有機塩基は独立して、トリエチルアミンまたはDIPAから選択される。1つ以上の実施形態において、このアミドカップリング剤は独立して、EDCI、TBTU、TCTU、HATU、T3P、またはCOMUから選択される。なお別の実施形態において、このアミドカップリング剤は独立して、TBTUまたはTCTUから選択される。別の実施形態において、このアミドカップリング剤はTCTUである。 20

## 【0 0 4 4】

本発明のさらに他の実施形態は、式I-B：

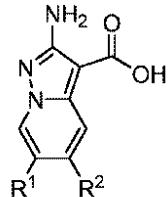
## 【化 2 1】



I-B

の化合物を調製するプロセスを提供し、このプロセスは、式9： 30

## 【化 2 2】



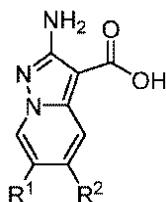
9

の化合物を、アミド結合を形成するために適切な条件下で反応させる工程を包含し、ここでR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびAは、本明細書中で定義されるとおりである。 40

## 【0 0 4 5】

本発明の別の実施形態は、式9：

## 【化23】

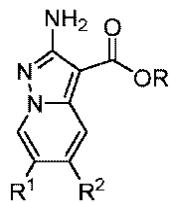


9

の化合物を調製するプロセスであって、式8：

10

## 【化24】



8

の化合物を、適切な加水分解条件で反応させて、カルボン酸を形成することによる、プロセスを提供する。

20

## 【0046】

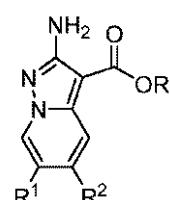
別の実施形態において、適切な加水分解条件は、式8の化合物を、水性アルカリと、水性媒体中で反応させることを包含する。さらに他の実施形態において、この水性アルカリは、NaOH、KOH、またはLiOHから選択される。なお別の実施形態において、この水性媒体はメタノールである。

## 【0047】

本発明のなお別の実施形態は、式8：

## 【化25】

30

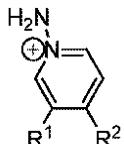


8

の化合物を調製するプロセスであって、式7：

## 【化26】

40



7

の化合物を、適切な環化条件下で反応させることによる、プロセスを提供する。

## 【0048】

いくつかの実施形態において、適切な環化条件は、式7の化合物を、マロネート誘導体と、プロトン性溶媒中で反応させることを包含する。他の実施形態において、このマロネート誘導体は、3-アルコキシ-3-イミノプロパノエート、または3-エトキシ-3-

50

イミノ - プロパン酸エチル塩酸塩から選択される。さらに他の実施形態において、このプロトン性溶媒はアルコールである。別の実施形態において、このプロトン性溶媒はエタノールである。

【0049】

本願の目的で、 $J^Q$  の 2 個の存在が、 $Q^1$  と一緒にになって有橋環系を形成する場合、この $J^Q$  の 2 個の存在は、 $Q^1$  の別々の原子に結合することが、理解される。さらに、 $J^R$  の 2 個の存在が、 $Q^2$  と一緒にになって有橋環系を形成する場合、この $J^R$  の 2 個の存在は、 $Q^2$  の別々の原子に結合する。さらに、 $J^T$  の 2 個の存在が、 $Q^3$  と一緒にになって有橋環系を形成する場合、この $J^T$  の 2 個の存在は、 $Q^3$  の別々の原子に結合する。最後に、 $J^W$  の 2 個の存在が、 $W$ と一緒にになって有橋環系を形成する場合、この $J^W$  の 2 個の存在は、 $W$ の別々の原子に結合する。

10

【0050】

さらに、○における矢印は、配位結合を表すことが、当業者によって理解される。

【0051】

本願の目的で、用語実施形態、例、および局面は、交換可能に使用されることが理解される。

【0052】

本発明の化合物には、本明細書に一般的に記述されるものが含まれ、さらに本明細書で開示されるクラス、サブクラス、および種によって表わされる。本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、下記の定義が適用される。本発明の目的で、化学元素は、C A S 版「Handbook of Chemistry and Physics」第 75 版の元素周期表に従って識別される。さらに、有機化学の一般的原理は「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 および「March's Advanced Organic Chemistry」第 5 版, 編者 Smith, M. B. および March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 に記載されており、これらの全内容が本明細書中に参考として援用される。

20

【0053】

本明細書中で記載される場合、原子の指定された数の範囲は、その中の任意の整数を含む。例えば、1 個 ~ 4 個の原子を有する基は、1 個、2 個、3 個、または 4 個の原子を有し得る。

30

【0054】

本明細書中で使用される場合、本発明の化合物は、本明細書に一般的に示されるように、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示されるように、必要に応じて 1 個またはより多くの置換基で置換され得る。句「必要に応じて置換された」は、句「置換されたまたは置換されていない」と交換可能に使用されることが理解される。一般に、用語「置換された」は、用語「必要に応じて」により先行されるか否かにかかわらず、指定されている置換基のラジカルで、与えられた構造中の水素ラジカルを置き換えることをいう。他に示されない限り、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し得、任意の所定の構造における 1 つより多くの位置が、特定の基から選択された 1 つより多くの置換基で置換され得るとき、この置換基はそれぞれの位置で同じであっても異なっていてもよい。本発明によって想定される置換基の組み合せは、好ましくは、安定化合物、または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

40

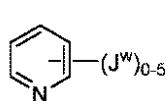
【0055】

他に示されない限り、環の中心から描かれる結合によって接続される置換基は、この環の任意の位置に結合し得る。例えば、以下の例 i において、 $J^W$  は、例えばピリジル環上の、任意の位置に結合し得る。二環式環については、両方の環を通って描かれる結合は、その置換基が、この二環式環の任意の位置から結合し得ることを示す。例えば、以下の例 ii において、 $J^W$  は、5 員環（例えば、窒素原子上）に結合しても、6 員環に結合して

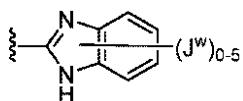
50

もよい。

【化27】



i



ii

【0056】

用語「安定」とは、本明細書中で使用される場合、化合物の生成、検出、回収、精製、および本明細書中に開示される目的のうちの1つまたはより多くのための使用を可能にする条件に供されるときに、実質的に変化しない化合物をいう。いくつかの実施形態において、安定な化合物または化学的に実行可能な化合物とは、40またはそれ未満の温度で、水分も他の化学的に反応性の条件も存在しない状態で維持される場合に、少なくとも1週間にわたり、実質的に変化しない化合物である。

10

【0057】

用語「配位結合 (dative bond)」とは、本明細書中で使用される場合、分子種間の相互作用の際に形成される配位結合 (coordination bond) であって、これらの分子種のうちの一方が、形成される錯体において共有されるべき電子対のドナーとして働き、そして他方がアクセプターとして働くものと定義される。

20

【0058】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」とは、本明細書中で使用される場合、完全飽和であるかまたは1個もしくはより多くの不飽和単位を含み、分子の残部への1個の結合点を有する、直鎖（すなわち、非分枝）、分枝、または環状の、置換または非置換の炭化水素鎖を意味する。

【0059】

他に特定されない限り、脂肪族基は、1個～20個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1個～10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、1個～8個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含み、そしてなお他の実施形態において、脂肪族基は、1個～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、置換または非置換の、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基であり得る。具体的な例としては、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、sec-ブチル、ビニル、n-ブテニル、エチニル、およびtert-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。脂肪族基はまた、環状であり得るか、または直鎖基もしくは分枝鎖基と環式基との組み合わせを有し得る。このような型の脂肪族基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-シクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0060】

用語「脂環式」（または「炭素環」または「カルボシクリル」）とは、完全飽和であるかまたは1個もしくはより多くの不飽和単位を含むが芳香族ではなく、分子の残部への1つの結合点を有する、単環式C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>炭化水素または二環式C<sub>8</sub>～C<sub>12</sub>炭化水素であって、この二環式環系における任意の個々の環は、3～7の員を有するものをいう。脂環式基の例としては、シクロアルキル基およびシクロアルケニル基が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な例としては、シクロヘキシル、シクロプロピル、およびシクロブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0061】

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」とは、本明細書中で使用される場合、非芳香族の、単環式、二環式、または三環式の環系であって、1個またはより多くの環員が、独立して選択されるヘテロ原子であるものを意味する。いくつかの実施形

50

態において、「複素環」基、「ヘテロシクリル」基、または「複素環式」基は、3～14の環員を有し、ここで1個またはより多くの環員は、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り、そしてこの系内の各環は、3～7の環員を含む。

【0062】

複素環の例としては、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-チアゾリジニル、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-オンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0063】

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

20

【0064】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素、リン、あるいはケイ素(窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素または複素環式環の置換可能な窒素の第四級化形態(例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおいてのよう)、NH(ピロリジニルにおいてのよう)もしくはNR<sup>+</sup>(N置換ピロリジニルにおいてのよう)を含めて)のうちの1つあるいは1つより多くを意味する。

30

【0065】

用語「不飽和」とは、本明細書中で使用される場合、ある部分が、1つまたはより多くの不飽和単位を有することを意味する。当業者によって公知であるように、不飽和基は、部分不飽和であっても完全不飽和であってもよい。部分不飽和基の例としては、ブテン、シクロヘキセン、およびテトラヒドロピリジンが挙げられるが、これらに限定されない。完全不飽和基は、芳香族であっても、反芳香族であっても、非芳香族であってもよい。完全不飽和基の例としては、フェニル、シクロオクタテトラエン、ピリジル、チエニル、および1-メチルピリジン-2(1H)-オンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0066】

用語「アルコキシ」、または「チオアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、酸素原子(「アルコキシ」)または硫黄原子(「チオアルキル」)を介して結合している、先に定義されたようなアルキル基をいう。

40

用語「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」とは、1個またはより多くのハロゲン原子で置換されている、場合に応じてアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。この用語は、ペルフルオロ化アルキル基(例えば、-CF<sub>3</sub>および-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)を包含する。

【0067】

用語「ハロゲン」、「ハロ」、および「hal」とは、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0068】

単独でか、または「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、もしくは「アリールオキシアルキル」などのより大きい部分の一部として使用される用語「アリール」とは、合計5～14の環員を有する単環式、二環式、および三環式の環系であって、その系内の少なくとも1個の環は芳香族であり、そしてその系内の各環が3～7の環員を含むもの

50

をいう。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。

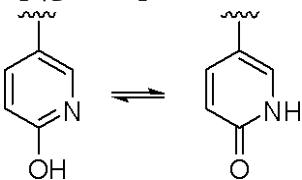
【0069】

単独でか、または「ヘテロアリールアルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」などのより大きい部分の一部として使用される用語「ヘテロアリール」とは、合計5~14の環員を有する単環式、二環式、および三環式の環系であって、その系内の少なくとも1個の環は芳香族であり、その系内の少なくとも1個の環は、1個またはより多くのヘテロ原子を含み、そしてその系内の各環が3~7の環員を含むものをいう。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。ヘテロアリール環の例としては、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、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、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば、2-インドリル）、ピラゾリル（例えば、2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ブリニル、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）、ならびにイソキノリニル（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）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

用語「ヘテロアリール」は、2つの異なる形態の間で平衡状態で存在する、特定の型のヘテロアリール環を包含することが理解されるべきである。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（ならびに同様に、ヒドロキシピリミジンおよびピリミジノン）などの種は、「ヘテロアリール」の定義の範囲に含まれることが意図される。

【化28】



【0071】

用語「保護基（protecting group）」および「保護基（protective group）」は、本明細書中で使用される場合、交換可能であり、そして複数の反応性部位を有する化合物において、1つまたはより多くの所望の官能基を一時的に遮断するために使用される剤をいう。特定の実施形態において、保護基は、以下の特徴のうちの1つもしくはより多く、または全てを有する：a) 保護された基材を与えるために良好な収率で官能基に選択的に富化される、すなわち、b) 他の反応性部位のうちの1つまたはより多くにおいて起こる反応に対して安定である；およびc) 再生された脱保護された官能基を攻撃しない試薬によって、良好な収率で選択的に除去可能である。当業者によって理解されるように、いくつかの場合において、これらの試薬は、その化合物中の他の反応性基を攻撃しない。他の場合において、これらの試薬はまた、その化合物中の他の反応性基と反応しないかもしれない。保護基の例は、Greene, T. W., Wuts, P. G 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版, John Wiley & Sons, New York: 1999（およびこの書籍の他の版）に詳述されており、その全内容は、本明細書中に参考として

10

20

30

40

50

援用される。用語「窒素保護基」とは、本明細書中で使用される場合、多官能性化合物中の1つまたはより多くの所望の窒素反応性部位を一時的に遮断するために使用される剤をいう。好ましい窒素保護基もまた、上で保護基について例示された特徴を有し、そして特定の例示的な窒素保護基もまた、Greene, T. W., Wuts, P. G 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版, John Wiley & Sons, New York: 1999の第7章に詳述されており、その全内容は、本明細書中に参考として援用される。

#### 【0072】

いくつかの実施形態において、アルキル鎖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としては、窒素、酸素、硫黄、-C(=O)-、-C(=N-CN)-、-C(=NR)-、-C(=NOR)-、-SO-、および-SO<sub>2</sub>-が挙げられるが、これらに限定されない。これらの原子または基は、一緒にになって、より大きい基を形成し得る。このようなより大きい基の例としては、-OC(=O)-、-C(=O)CO-、-CO<sub>2</sub>-、-C(=O)NR-、-C(=N-CN)、-NR<sub>2</sub>CO-、-NR<sub>2</sub>C(=O)O-、-SO<sub>2</sub>NR-、-NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>2</sub>C(=O)NR-、-OC(=O)NR-、および-NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR-が挙げられるが、これらに限定されず、ここでRは、例えば、HまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>脂肪族である。これらの基は、脂肪族鎖のメチレン単位に、単結合、二重結合、または三重結合を介して結合し得ることが理解されるべきである。脂肪族鎖に二重結合を介して結合する必要に応じた置き換えの例（この場合には、窒素原子）は、-CH<sub>2</sub>CH=N-CH<sub>3</sub>である。いくつかの場合において、特に末端において、必要に応じた置き換えは、脂肪族基に三重結合を介して結合し得る。これの一例は、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡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ないことが理解されるべきである。

10

20

30

40

#### 【0073】

用語「メチレン単位」はまた、分枝メチレン単位または置換メチレン単位をいい得ることもまた理解されるべきである。例えば、イソプロピル部分[-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]において、最初に記載される「メチレン単位」を置き換える窒素原子（例えば、NR）は、ジメチルアミン[-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]をもたらす。これらののような例において、当業者は、この窒素原子にはいかなるさらなる原子も結合していないこと、および「NR」由来の「R」はこの場合には存在しないことを理解する。

#### 【0074】

他に示されない限り、必要に応じた置き換えは、化学的に安定な化合物を形成する。必要に応じた置き換えは、その鎖の鎖中および/またはいずれかの端部の両方で；すなわち、結合点で、および/または末端でもの両方で、起こり得る。2つの必要に応じた置き換えはまた、それが化学的に安定な化合物をもたらす限り、鎖中で互いに隣接し得る。例えば、C<sub>3</sub>脂肪族は、2個の窒素原子により必要に応じて置き換えられて、-C-N-Nを形成し得る。これらの必要に応じた置き換えはまた、鎖中の炭素原子の全てを完全に置き換え得る。例えば、C<sub>3</sub>脂肪族は、-NR-、-C(=O)-、および-NR-により必要に応じて置き換えられて、-NRC(=O)NR-（尿素）を形成し得る。

#### 【0075】

他に示されない限り、この置き換えが末端で起こる場合、この置き換え原子は、その末端の水素原子に結合する。例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>のメチレン単位が-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、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであり得る。別の例において、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>のメチレン単位が-NH-で必要に応じて置き換えられる場合、得られる化合物は、-NHC<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>であり得る。末端原子が自由原子価電子を含まない場合、水素原子はその末端に必要とされない（例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=Oまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡N）ことが理解されるべきである。

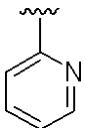
#### 【0076】

他に示されない限り、本明細書中に図示される構造はまた、その構造の全ての異性（例

50

えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何、配座、および回転)形態を含むことが意図される。例えば、各不斉中心についてのR配置およびS配置、(Z)および(E)の二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)の配座異性体は、本発明に含まれる。当業者に理解されるように、ある置換基は、任意の回転可能な結合の周りで自由に回転し得る。例えば、

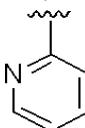
【化29】



10

と描かれる置換基は、

【化30】



もまた表す。

【0077】

従って、本化合物の単一の立体化学的異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何、配座、および回転混合物は、本発明の範囲内である。

20

【0078】

他に示されない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内である。

【0079】

さらに、他に示されない限り、本明細書中に図示される構造はまた、1つまたはより多くの同位体富化された原子の存在のみが異なる化合物を包含することを意図される。例えば、ジュウテリウムもしくはトリチウムによる水素の置き換え、または<sup>13</sup>C富化炭素もしくは<sup>14</sup>C富化炭素による炭素の置き換え以外には、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プローブまたは分析用ツールとして、有用である。

30

薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、包接化合物(chlatrate)、プロドラッグ、および他の誘導体

【0080】

本明細書中に記載される化合物は、遊離形態でか、または適用可能である場合、塩として存在し得る。薬学的に受容可能である塩が特に興味深い。なぜなら、これらの塩は、医療目的で以下に記載される化合物を投与する際に有用であるからである。薬学的に受容可能ではない塩は、製造プロセスにおいて、単離および精製の目的で、ならびにいくつかの例においては、本発明の化合物またはその中間体の立体異性体形態を分離する際に使用するため、有用である。

40

【0081】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の副作用(例えば、毒性、刺激、およびアレルギー応答など)なしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、そして合理的な利益/危険比に見合う、化合物の塩をいう。

40

【0082】

薬学的に受容可能な塩は、当該分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、薬学的に受容可能な塩を、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19(本明細書中に参考として援用される)に詳細に記載する。

50

本明細書中に記載される化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機酸および無機塩基、ならびに有機酸および有機塩基から誘導されるものが挙げられる。これらの塩は、この化合物の最終的な単離および精製中に、インサイチュで調製され得る。

【0083】

本明細書中に記載される化合物が、塩基性基、または充分に塩基性であるバイオ同配体を含む場合、酸付加塩は、1) 精製した化合物をその遊離塩基形態で、適切な有機酸または無機酸と反応させ、そして2) そ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。実際には、酸付加塩は、使用のためにより好都合な形態であり得、そしてその塩の使用は、その遊離塩基形態の使用に等しい。

【0084】

薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）または有機酸（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、あるいは当該分野において使用される他の方法（例えば、イオン交換）を使用することによって形成された、アミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、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、シクロペニタントロピオン酸塩、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、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩（p a l m o a t e）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが挙げられる。

【0085】

本明細書中に記載される化合物が、カルボキシル基または充分に酸性であるバイオ同配体を含む場合、塩基付加塩は、1) 精製した化合物をその酸形態で、適切な有機塩基または無機塩基と反応させ、そして2) そ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。実際には、塩基付加塩の使用は、より好都合であり得、そして塩形態の使用は本質的に、その遊離酸形態の使用に等しい。適切な塩基から誘導された塩としては、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）塩、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）塩、アンモニウム塩ならびにN<sup>+</sup>(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)<sub>4</sub>塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の第四級化を想定する。水または油に可溶性または分散可能である生成物もまた、このような第四級化によって得られ得る。

【0086】

塩基付加塩としては、薬学的に受容可能な金属塩およびアミン塩が挙げられる。適切な金属塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、亜鉛、マグネシウム、およびアルミニウムが挙げられる。ナトリウム塩およびカリウム塩が、通常好ましい。さらなる薬学的に受容可能な塩としては、適切である場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸およびアリールスルホン酸などの対イオンを使用して形成された、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオンが挙げられる。適切な無機塩基付加塩は、金属塩基から調製され、これには、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、および水酸化亜鉛などが挙げられる。適切なアミン塩基付加塩は、その低い毒性および医学用途のための受容可能性に起因して医薬品化学において頻繁に使用されるアミンから、調製される。アンモニア、エチレン

10

20

30

40

50

ジアミン、N-メチル-グルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、およびジシクロヘキシリアミンなどが、適切な塩基付加塩の例である。

#### 【0087】

他の酸および塩基が、それら自体では薬学的に受容可能ではなくても、本明細書中に記載される化合物およびその薬学的に受容可能な酸付加塩または塩基付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製において、使用され得る。

10

#### 【0088】

本発明は、異なる薬学的に受容可能な塩の混合物／組み合わせ物、およびまた、化合物の遊離形態と薬学的に受容可能な塩との混合物／組み合わせ物を包含することが理解されるべきである。

#### 【0089】

本明細書中に記載される化合物はまた、薬学的に受容可能な溶媒和物(例えば、水和物)および包接化合物として存在し得る。本明細書で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な溶媒和物」とは、1つまたはより多くの薬学的に受容可能な溶媒分子の、本明細書中に記載される化合物の1つへの会合から形成される、溶媒和物である。用語溶媒和物は、水和物(例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、および四水和物など)を包含する。

20

#### 【0090】

本明細書で使用される場合、用語「水和物」とは、非共有結合性の分子間力により結合した、化学量論的量または非化学量論的量の水をさらに含む、本明細書中に記載される化合物またはその塩を意味する。

#### 【0091】

本明細書で使用される場合、用語「包接化合物(c l a t h r a t e)」とは、内部に捕捉されたゲスト分子(例えば、溶媒もしくは水)を有する空間(例えば、チャネル)を含む結晶格子の形態の、本明細書中に記載される化合物またはその塩を意味する。

30

#### 【0092】

本明細書中に記載される化合物に加えて、これらの化合物の薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグもまた、本明細書で同定される障害を処置または予防するための組成物中で使用され得る。

#### 【0093】

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」としては、レシピエントに投与されると、直接または間接的にのいずれかで、本明細書中に記載される化合物またはその阻害活性を有する代謝産物もしくは残基を提供することが可能である、本明細書中に記載される化合物の任意の薬学的に受容可能なエステル、エステルの塩、または他の誘導体が挙げられる。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、このような化合物が患者に投与されるときに、その化合物のバイオアベイラビリティを(例えば、経口投与された化合物が血液中により容易に吸収されることを可能にすることによって)増大させるもの、または生物学的区画(例えば、脳もしくはリンパ系)への親化合物の送達を、その親種と比較して増強させるものである。

40

#### 【0094】

本明細書で使用される場合、他に示されない限り、用語「プロドラッグ」とは、生物学的条件下(インピトロまたはインピボ)で加水分解、酸化、または他の方法で反応して、本明細書中に記載される化合物を提供し得る、化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でのこのような反応の際に活性になり得るか、またはプロドラッグ

50

は、その未反応形態で活性を有し得る。本発明において想定されるプロドラッグの例としては、生体加水分解性部分（例えば、生体加水分解性アミド、生体加水分解性エステル、生体加水分解性カルバメート、生体加水分解性カーボネート、生体加水分解性ウレイド、および生体加水分解性ホスフェートアナログ）を含む、本発明の化合物のアナログまたは誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグの他の例としては、-NO、-NO<sub>2</sub>、-ONO、または-ONO<sub>2</sub>部分を含む、本明細書中に記載される化合物の誘導体が挙げられる。プロドラッグは代表的に、周知の方法（例えば、BURGER'S MEDICAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 編, 第5版)により記載される方法）を使用して、調製され得る。

10

## 略語

## 【0095】

以下の略語が使用される：

DMSO	ジメチルスルホキシド	
DCM	ジクロロメタン	
ATP	アデノシン三リン酸	
<sup>1</sup> H NMR	プロトン核磁気共鳴	
HPLC	高速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	
Rt	保持時間	20
RT	室温	
TEA	トリエチルアミン	
NMP	N-メチルピロリドン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
Bp	沸点	
THF	テトラヒドロフラン	
TMSCl	トリメチルシリルクロリド	30
TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
TBME	t er t - ブチルメチルエーテル	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DCE	ジクロロエタン	
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
DMF	ジメチルホルムアミド	
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	40
T3P	プロピルホスホン酸無水物	
COMU	1-[(1-(シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)-ジメチルアミノ-モルホリノ)]ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
TCTU	O-(6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド。	

## 化合物の使用

## 【0096】

本発明の1つの局面は、ATRキナーゼの阻害剤であり、従って、ATRが疾患、状態、もしくは障害に関する被験体または患者において、その疾患、状態、もしくは障害を処

50

置するため、またはそれらの重篤度を軽減するために有用である、化合物を提供する。

【0097】

本明細書中で使用される場合、用語「被験体」および「患者」は、交換可能に使用される。用語「被験体」および「患者」とは、動物をいい、より特定すると、ヒトをいう。1つの実施形態において、この被験体は、非ヒト動物（例えば、ラットまたはイヌ）である。好ましい実施形態において、この被験体はヒトである。

【0098】

本発明の別の局面は、過剰または異常な細胞増殖により特徴付けられる疾患、障害、および状態の処置に有用な化合物を提供する。そのような疾患としては、増殖性または過剰増殖性疾患が挙げられる。増殖性または過剰増殖性疾患の例としては、がんおよび骨髄増殖性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0099】

いくつかの実施形態において、これらの化合物は、式I-AまたはI-Bの化合物からなる群より選択される。用語「がん」としては、以下のがん：口部：口腔、口唇、舌、口、咽頭、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫、肺：非小細胞、気管支癌（扁平細胞または類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃腸：食道（扁平上皮癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（膵管腺癌、膵島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫瘍、ビポーマ）、小腸（small bowel or small intestine）（腺癌、リンパ腫、類癌腫瘍、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）（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸・直腸、大腸直腸、直腸、尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌腫、絨毛腫瘍、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、良性中皮腫、脂肪腫）、肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆道、骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーリング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫瘍および巨細胞腫瘍、神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣芽腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形膠芽細胞腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、婦人科／女性：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性囊胞腺癌、粘液性囊胞腺癌、非分類癌〕、悪性顆粒膜・莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）、乳房；血液学的：血液（骨髓性白血病〔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）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕ヘアリーセル；リンパ球様障害；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、未分化甲状腺がん、甲状腺髄様癌、多発性内分泌腺腫瘍2A型、多発性内分泌腺腫瘍2B型、家族性甲状腺髄様がん、褐色細胞腫、傍神経節腫、ならびに副腎：神経芽腫が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0100】

いくつかの実施形態において、このがんは、肺のがんまたは膵臓のがんから選択される。他の実施形態において、このがんは、肺がん、頭頸部がん、膵臓がん、胃がん、または脳がんから選択される。なお他の実施形態において、このがんは、非小細胞肺がん、小細

50

胞肺がん、膵臓がん、胆管がん、頭頸部がん、膀胱がん、結腸直腸がん、膠芽腫、食道がん、乳がん、肝細胞癌、または卵巣がんから選択される。

【0101】

いくつかの実施形態において、このがんは肺がんである。他の実施形態において、この肺がんは、非小細胞肺がんまたは小細胞肺がんである。別の実施形態において、このがんは非小細胞肺がんである。なお別の実施形態において、この非小細胞肺がんは扁平非小細胞肺がんである。

【0102】

従って、用語「癌性細胞」は、本明細書で提供される場合、上で同定された状態のいずれか1つに冒された細胞を含む。いくつかの実施形態において、がんは、結腸直腸がん、甲状腺がん、または乳がんから選択される。他の実施形態において、このがんはトリプルネガティブ乳がんである。

10

【0103】

用語「骨髄増殖性疾患」は、例えば真性赤血球増加症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、好酸球増加症候群、若年性骨髓単球性白血病、全身性マスト細胞症、および造血障害などの障害を包含し、特に、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性前骨髓球性白血病(APL)、および急性リンパ性白血病(ALL)を包含する。

20

薬学的組成物

【0104】

本発明はまた、ATRキナーゼの阻害剤として有用な化合物および組成物を提供する。

【0105】

本発明の1つの局面は、本明細書中に記載される化合物の任意のもの、および必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む、薬学的に受容可能な組成物を提供する。

【0106】

薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルは、本明細書で使用される場合、望ましい特定の剤形に適切な、任意のあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、および滑沢剤などを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E.W. Martin (Mack Publishing Co.、Easton, Pa.、1980)は、薬学的に受容可能な組成物の製剤化のために使用される様々なキャリア、およびその調製のための公知の技術を開示している。何らかの従来のキャリア媒体が本発明の化合物と不適合である(例えば、何らかの望ましくない生物学的影響をもたらすことによって、または薬学的に受容可能な組成物の他の任意の成分と他の有害な様式で相互作用することによって)場合を除き、その使用は、本発明の範囲内にあることが想定される。

30

【0107】

薬学的に受容可能なキャリアとして働き得る材料の例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質(例えば、ヒト血清アルブミン)、緩衝物質(例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム)、植物性飽和脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質(例えば、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、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、蝸、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンプロックコポリマー、羊毛脂、糖(例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース)；デンプン(例えば、コーンスタークおよびジャガイモデンプン)；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)；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；滑石；賦形剤(例えば、カカオ脂および坐剤蝸)；油(例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油)；グリコール(例えば、

40

50

プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール) ; エステル(例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル) ; 寒天；緩衝剤(例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム)；アルギン酸；発熱性物質を含まない水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性適合性滑沢剤(例えば、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)が挙げられるがこれらに限定されず、そして着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香味矯臭剤および香料、防腐剤および酸化防止剤もまた、製剤者の判断により本組成物中に存在し得る。

#### 併用療法

##### 【0108】

本発明の別の局面は、処置を必要としている被験体におけるがんの処置方法に関し、この方法は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、さらなる治療剤とを投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、この化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、さらなる治療剤との、逐次投与または同時投与を包含する。

10

##### 【0109】

本明細書中で使用される場合、用語「合わせて」または「同時投与」は、交換可能に使用され得、1つより多くの治療(例えば、1つまたはより多くの治療剤)の使用をいう。この用語の使用は、治療(例えば、治療剤)が被験体に施される順序を制限しない。

##### 【0110】

いくつかの実施形態において、このさらなる治療剤は抗がん剤である。他の実施形態において、このさらなる治療剤はDNA損傷因子である。なお他の実施形態において、このさらなる治療剤は、放射線治療、化学療法、または放射線治療もしくは化学療法と代表的に一緒に使用される他の剤(例えば、放射線増感剤および化学的増感剤)から選択される。なお他の実施形態において、このさらなる治療剤は電離放射線である。

20

##### 【0111】

当業者に公知であるように、放射線増感剤は、放射線治療と合わせて使用され得る剤である。放射線増感剤は様々な異なる様式で働き、がん細胞を放射線治療に対して感作すること、放射線治療と相乗作用して改善された相乗効果を提供すること、放射線治療と相加的に作用すること、または周囲の健常な細胞を放射線治療により引き起こされる損傷から保護することが挙げられるが、これらに限定されない。同様に、化学的増感剤は、化学療法と合わせて使用され得る剤である。同様に、化学的増感剤は様々な異なる様式で働き、癌細胞を化学療法に対して感作すること、化学療法と相乗作用して改善された相乗効果を提供すること、化学療法と相加的に作用すること、または周囲の健常な細胞を化学療法により引き起こされる損傷から保護することが挙げられるが、これらに限定されない。

30

##### 【0112】

本発明の化合物と合わせて使用され得るDNA損傷因子の例としては、白金製剤(Platinating agent)(例えば、カルボプラチニン、ネダプラチニン、サトララチニンおよび他の誘導体)；Topo I阻害剤(例えば、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))；プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト(チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル(5FU)および関連物質)；アルキル化剤(例えば、ナイトロジエンマスターード(シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミドおよび関連物質))；ニトロソウレア(例えば、カルムスチン)；トリアゼン(ダカルバジン、テモゾロミド)；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、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン(ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよび他の誘導体))；アントラセンジオン(ミトキサントロンおよび関連物質)；ストレプトミセス系(ブレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン)；ならびに紫外光が挙げられるが、これらに限定されない。

40

##### 【0113】

50

本発明の剤と併用され得る他の治療または抗がん剤としては、外科手術、放射線治療（例えば、線照射、中性子線放射線治療、電子線放射線治療、プロトン療法、近接照射療法、全身放射性同位体などが挙げられるが、ほんの数例である）、内分泌治療、生物応答モディファイア（インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壞死因子（TNF）などが挙げられるが、ほんの数例である）、温熱療法および低温療法、任意の有害作用を軽減する剤（例えば、制吐剤）、ならびに他の認可された化学療法剤が挙げられ、これには、本明細書中に列挙されているDNA損傷因子、紡錘体毒（ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル）、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）、ニトロソウレア（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチニン、カルボプラチニン）、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）、Gleevec<sup>TM</sup>、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挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0114】

本発明の化合物はさらに、以下の治療剤のうちのいずれかと併用してがんを治療する際に有用であり得る：アバレリックス（Plenaxis depot（登録商標））；アルデスロイキン（Prokine（登録商標））；アルデスロイキン（Proleukin（登録商標））；アレムツズマブ（Alemtuzumab）（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））；アミホスチン（Ethynodiol（登録商標））；アナストロゾール（Arimidex（登録商標））；三酸化ヒ素（Trisenox（登録商標））；アスパラギナーゼ（Elspar（登録商標））；アザシチジン（Vidaza（登録商標））；ベバシズマブ（bevacizumab）（Avastin（登録商標））；ベキサロテンカプセル剤（Targretin（登録商標））；ベキサロテンゲル剤（Targretin（登録商標））；ブレオマイシン（Blenoxane（登録商標））；ボルテゾミブ（Velcade（登録商標））；ブスルファン静脈内用（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（Methosar（登録商標））；カペシタビン（Xeloda（登録商標））；カルボプラチニン（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））；ポリフェプロザン20インプラントを有するカルムスチン（Gliadel Wafer（登録商標））；セレコクシブ（Celebrex（登録商標））；セツキシマブ（cetuximab）（Erbitux（登録商標））；クロラムブシリル（Leukeran（登録商標））；シスプラチニン（Platinol（登録商標））；クラドリビン（Leustatin（登録商標）、2-CDA（登録商標））；クロファラビン（Clofarabin（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 Injection（登録商標））；シタラビン（Cytosar-U（登録商標））；シタラビンリポソーム（Depocyt（登録商標））；ダカルバジン（DTIC-Dome（登録商標））；ダクチノマイシン、アクチノマイシンD（Cosmegen（登録商標））；ダルベポエチンアルファ（Aranesp（登録商標））；ダウノルビシンリポソーム（Danuoxome（登録商標））；ダウノルビシン、ダウノマイシン（Daunorubicin（登録商標））；ダウノルビシン、ダウノマイシン（Cerubidine（登録商標））；デニロイキンジフチトクス（Ontak（登録商標））；デクスラゾサン（Zinecard（登録商標））；ドセタキセル（Taxotere（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注射用（登録商標））；ドキソルビシンリポソーム（Doxil（登録商標））；プロピオン酸ドロモスタンロン（dromostanolone（登録商

10

20

30

40

50

標) ) ; プロピオン酸ドロモスタノロン (m a s t e r o n e 注射用 (登録商標) ) ; エリオットB液 (E l l i o t t ' s B S o l u t i o n (登録商標) ) ; エピルビシン (E l l e n c e (登録商標) ) ; エポエチンアルファ (e p o g e n (登録商標) ) ; エルロチニブ (T a r c e v a (登録商標) ) ; エストラムスチン (E m c y t (登録商標) ) ; エトポシドリン酸塩 (E t o p o p h o s (登録商標) ) ; エトポシド、V P - 1 6 (V e p e s i d (登録商標) ) ; エキセメスタン (A r o m a s i n (登録商標) ) ; フィルグラスチム (N e u p o g e n (登録商標) ) ; フロクスウリジン (動脈内) (F U D R (登録商標) ) ; フルダラビン (F l u d a r a (登録商標) ) ; フルオロウラシル、5 - F U (A d r u c i l (登録商標) ) ; フルベストラント (F a s l o d e x (登録商標) ) ; ゲフィチニブ (I r e s s a (登録商標) ) ; ゲムシタビン (G e m z a r (登録商標) ) ; ゲムツズマブオゾガマイシン (M y l o t a r g (登録商標) ) ; ゴセレリン酢酸塩 (Z o l a d e x I m p l a n t (登録商標) ) ; ゴセレリン酢酸塩 (Z o l a d e x (登録商標) ) ; ヒストレリン酢酸塩 (H i s t r e l i n i m p l a n t (登録商標) ) ; ヒドロキシウレア (H y d r e a (登録商標) ) ; イブリツモマブチウキセタン (Z e v a l i n (登録商標) ) ; イダルビシン (I d a m y c i n (登録商標) ) ; イホスファミド (I F E X (登録商標) ) ; メシル酸イマチニブ (G l e e v e c (登録商標) ) ; インターフェロン 2 a (R o f e r o n A (登録商標) ) ; インターフェロン - 2 b (I n t r o n A (登録商標) ) ; イリノテカン (C a m p t o s a r (登録商標) ) ; レナリドミド (R e v l i m i d (登録商標) ) ; レトロゾール (F e m a r a (登録商標) ) ; ロイコボリン (W e l l c o v o r i n (登録商標) 、L e u c o v o r i n (登録商標) ) ; ロイプロリド酢酸塩 (E l i g a r d (登録商標) ) ; レバミゾール (E r g a m i s o l (登録商標) ) ; ロムスチン、C C N U (C e e B U (登録商標) ) ; メクロレタミン、ナイトロジエンマスター (M u s t a r g e n (登録商標) ) ; メグストロール酢酸塩 (M e g a c e (登録商標) ) ; メルファラン、L - P A M (A l k e r a n (登録商標) ) ; メルカブトプリン、6 - M P (P u r i n e t h o l (登録商標) ) ; メスナ (M e s n e x (登録商標) ) ; メスナ (M e s n e x t a b s (登録商標) ) ; メトレキサート (M e t h o t r e x a t e (登録商標) ) ; メトキサレン (U v a d e x (登録商標) ) ; マイトマイシンC (M u t a m y c i n (登録商標) ) ; ミトタン (L y s o d r e n (登録商標) ) ; ミトキサントロン (N o v a n t r o n e (登録商標) ) ; フェニルプロピオン酸ナンドロロン (D u r a b o l i n - 5 0 (登録商標) ) ; ネララビン (A r r a n o n (登録商標) ) ; ノフェツモマブ (V e r l u m a (登録商標) ) ; オプレルベキン (N e u m e g a (登録商標) ) ; オキサリプラチン (E l o x a t i n (登録商標) ) ; パクリタキセル (P a x e n e (登録商標) ) ; パクリタキセル (T a x o l (登録商標) ) ; パクリタキセルタンパク質結合粒子剤 (A b r a x a n e (登録商標) ) ; パリフェルミン (K e p i v a n c e (登録商標) ) ; パミドロネート (A r e d i a (登録商標) ) ; ペガデマーゼ (A d a g e n (P e g a d e m a s e B o v i n e ) (登録商標) ) ; ペグアスバルガーゼ (O n c a s p a r (登録商標) ) ; ペグフィルグラスチム (N e u l a s t a (登録商標) ) ; ペメトレキセドニナトリウム (A l i m t a (登録商標) ) ; ペントスタチン (N i p e n t (登録商標) ) ; ピボプロマン (V e r c y t e (登録商標) ) ; プリカマイシン、ミトラマイシン (M i t h r a c i n (登録商標) ) ; ポルフィマーナトリウム (P h o t o f r i n (登録商標) ) ; プロカルバジン (M a t u l a n e (登録商標) ) ; キナクリン (A t a b r i n e (登録商標) ) ; ラスブリカーゼ (E l i t e k (登録商標) ) ; リツキシマブ (R i t u x a n (登録商標) ) ; サルグラモスチム (L e u k i n e (登録商標) ) ; サルグラモスチム (P r o k i n e (登録商標) ) ; ソラフェニブ (N e x a v a r (登録商標) ) ; ストレプトゾシン (Z a n o s a r (登録商標) ) ; スニチニブマレイン酸塩 (S u t e n t (登録商標) ) ; タルク (S c l e r o s o l (登録商標) ) ; タモキシフェン (N o l v a d e x (登録商標) ) ; テモゾロマイド (T e m o d a r (登録商標) ) ; テニポシド、V M - 2 6 (V u m o n (登録商標) ) ; テストラクトン (T e s l a c (登録商標) ) ; チオグアニン、6 - T 10

20

30

40

50

G (Thioguanine (登録商標)) ; チオテパ (Thioplex (登録商標)) ; トポテカン (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)) ; ト拉斯ツズマブ (Herceptin (登録商標)) ; トレチノイン、ATRA (Vesanoid (登録商標)) ; ウラシルマスター (Uracil Mustard カプセル剤 (登録商標)) ; バルルビシン (Valstar (登録商標)) ; ピンプラスチン (Velban (登録商標)) ; ピンクリスチン (Oncovin (登録商標)) ; ピノレルビン (Navelbine (登録商標)) ; ゾレドロネート (Zometa (登録商標)) およびボリノスタット (Zolinda (登録商標))。

10

## 【0115】

最新のがん治療についての総合的な議論については、http://www.nci.nih.gov/、http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htmのFDA認可腫瘍薬リスト、およびThe Merck Manual, 第17版, 1999を参照のこと。これらは内容の全体が本明細書中に参考として援用される。

被験体に投与するための組成物

## 【0116】

ATRキナーゼ阻害剤またはその薬物学的塩は、動物またはヒトに投与するための薬学的組成物に製剤化することができる。これらの薬学的組成物は、本明細書中に記載されている疾患または状態を処置または予防するために有効な量のATR阻害剤と、薬学的に受容可能なキャリアとを含み、これらは本発明の別の実施形態である。

20

## 【0117】

治療に必要な化合物の正確な量は、被験体の種、年齢、および一般的な状態、障害の重篤度、具体的な剤、その投与様式などに依存して、被験体ごとに異なる。本発明の化合物は好ましくは、投与のしやすさおよび投与量の均一性のために、投与単位の形態で製剤化される。本明細書で使用される表現「投与単位の形態」は、処置されるべき患者に適した、物理的に別個になっている単位の薬物をいう。しかし、本発明の化合物および組成物の1日の総使用量は、妥当な医学的判断の範囲内で主治医により決定されることが理解される。任意の特定の患者または生物に対する具体的な有効用量レベルは、処置される障害およびその障害の重篤度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の化合物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；投与時間、経路、および用いられる特定の化合物の排出速度；処置の持続時間；用いられる特定の化合物、用いられる特定の化合物と併用または同時に使用される薬物、ならびに医学分野に周知である同様の要素を含む、様々な要素に依存する。用語「患者」は、本明細書中で使用される場合、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。

30

## 【0118】

いくつかの実施形態において、これらの組成物は必要に応じてさらに、1種またはより多くのさらなる治療剤を含む。例えば、増殖性疾患およびがんを処置するために、化学療法剤または他の抗増殖剤が、本発明の化合物と組み合わせられ得る。これらの組成物を組み合わせることができる公知の剤の例は、上記「併用療法」の項の下、および本明細書全体にわたって列挙されている。いくつかの実施形態は、組み合わせた調製物の同時使用、別個使用、または逐次使用を提供する。

40

投与様式および剤形

## 【0119】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、処置される障害の重篤度に応じて、ヒトおよび他の動物に、経口、直腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所的（粉末、軟膏、または滴下薬として）、または口内（口腔または鼻腔スプレーとして）などによって、投与され得る。特定の実施形態において、本発明の化合物は、経口または非経口で、望ましい治療効果を得るために、1日に1回またはそれより多く、被験体の体重あたり1日あたり約0.50

0.1 mg / kg ~ 約 5.0 mg / kg、好ましくは約 1 mg / kg ~ 約 2.5 mg / kg の投与レベルで投与され得る。別の例において、本発明の化合物は、経口または非経口で、望ましい治療効果を得るために、1日に1回またはそれより多く、被験体の体重あたり1用量あたり約 0.01 mg / kg ~ 約 5.0 mg / kg、好ましくは約 1 mg / kg ~ 約 2.5 mg / kg の投与レベルで投与され得る。あるいは、本発明の化合物の投薬計画は、変化し得る。

#### 【 0120 】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁物、シロップ、およびエリキシルが挙げられるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、この液体剤形は、当該分野において一般的に使用される不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒）、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、落花生油、コーン油、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、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香味・香料、およびアジュバントもまた含み得る。

10

#### 【 0121 】

例えば滅菌された注射可能な水性または油性の懸濁物などの注射可能な調製物は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、公知の技術に従って調剤化され得る。滅菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の、滅菌された注射可能な溶液、懸濁物またはエマルジョン（例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リングル液、U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌された不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として従来用いられている。この目的で、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる、任意のブランドの不揮発性油が用いられ得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射可能物の調製に使用される。

20

#### 【 0122 】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルタでの濾過によって、または滅菌固形組成物（これらは、使用前に滅菌水もしくは他の注射可能な媒体に溶解もしくは分散され得る）の形態で殺菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

30

#### 【 0123 】

本発明の化合物の効果を延長させる目的で、皮下注射用製剤または筋肉内注射からのこの化合物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶性または非晶質の金属の液体懸濁物の使用によって達成され得る。これにより、この化合物の吸収速度は、溶解速度に依存し、これは次に、結晶のサイズおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の遅延吸収は、油ビヒクル中にこの化合物を溶解または懸濁させることによって達成される。注射用デポー形態は、例えばポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中にこの化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。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、化合物放出の速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。デポー注射可能な製剤はまた、身体組織に適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を封入することによって調製される。

40

#### 【 0124 】

直腸または膣での投与のための組成物は、好ましくは坐剤であり、これは、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、従って、直腸または膣の腔内で融解し、活性化合物を放出する、適切な非刺激性の賦形剤またはキャリア（例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤蝋）と、本発明の化合物を混合することによって調製され得る。

50

## 【0125】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1種の不活性な、薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア（例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム）、ならびに/あるいはa)充填剤または增量剤（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、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシア）、c)湿潤剤（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、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウム）、e)溶液遅延剤（例えば、パラフィン）、f)吸収促進剤（例えば、第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）、h)吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイトクレー）、ならびにi)滑沢剤（例えば、滑石、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、その剤形はまた、緩衝剤を含有し得る。

10

## 【0126】

類似の型の固体組成物はまた、ラクトースもしくは乳糖などの賦形剤、および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いられ得る。錠剤、糖剤、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、および医薬製剤分野において周知である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。これらは必要に応じて、不透明化剤を含み得、そしてまた、活性成分を、腸管の特定の部分のみで（または優先的に）、必要に応じて遅延様式で放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質および蠍が挙げられる。類似の型の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などのビヒクル、ならびに高分子量ポリエチレングリコールおよび同様物を用いて、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。

20

## 【0127】

活性化合物はまた、上記のような1つまたはより多くの賦形剤を含む、マイクロカプセル形態であり得る。錠剤、糖剤、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、および医薬製剤分野において周知である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。そのような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1種の不活性希釈剤（例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン）と混合され得る。そのような剤形はまた、通常の実施として、不活性希釈剤以外のさらなる物質（例えば、錠剤化滑沢剤ならびに他の錠剤化助剤（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））をさらに含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、その剤形はまた、緩衝剤を含み得る。これらは必要に応じて、不透明化剤を含み得、そしてまた、活性成分を、腸管の特定の部分のみで（または優先的に）、必要に応じて遅延様式で放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質および蠍が挙げられる。

30

## 【0128】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチが挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に受容可能なキャリア、および必要に応じて任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤、および点眼剤もまた、本発明の範囲内であることが想定される。さらに、本発明は、身体への化合物の制御された送達を提供するというさらなる利点を有する、経皮パッチの使用を想定する。そのような剤形は、適切な媒体中に化合物を溶解または懸濁させることによって作製され得る。吸収増強剤もまた、皮膚を通しての化合物の流入を増大させるために使用され得る。この速度は、速度制御膜を提供すること、またはポリマーマトリックスもしくはゲル内に化合物を分

40

50

散させることのいずれかによって、制御され得る。

【0129】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入スプレーによって、局所、直腸、鼻、頬、膣、または移植されたレザバによって投与され得る。用語「非経口」としては、本明細書中で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病変内および頭蓋内への注射または点滴の技術が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、これらの組成物は、経口、腹腔内、または静脈内で投与される。

【0130】

本発明の組成物の滅菌された注射可能な形態は、水性または油性の懸濁物であり得る。これらの懸濁物は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、当該分野において公知である技術に従って調剤化され得る。滅菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の、滅菌された注射可能な溶液または懸濁物（例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌された不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として従来用いられている。この目的で、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる、任意のブランドの不揮発性油が用いられ得る。脂肪酸（例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体であって、特にそのポリオキシエチレン化されたもの）が、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはヒマシ油）と同様に、注射可能物の調製のために有用である。これらの油溶液または油懸濁物はまた、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類似の分散剤）を含み得、これらは、エマルジョンおよび懸濁物が挙げられる薬学的に受容可能な剤形の製剤化において一般的に使用されている。他の一般的に使用されている界面活性剤（例えば、Tween、Span）、および他の乳化剤、あるいは薬学的に受容可能な固体、液体、または他の剤形の製造において一般的に使用されているバイオアベイラビリティー増強剤もまた、製剤化の目的で使用され得る。

10

20

30

40

【0131】

本発明の薬学的組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁物または溶液が挙げられるこれらに限定されない経口で受容可能な任意の剤形で経口投与され得る。経口使用の錠剤の場合、一般的に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスタークが挙げられるが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、一般的に添加される。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスタークが挙げられる。経口使用のために水性懸濁物が必要である場合、その活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と合わせられる。所望であれば、特定の甘味料、矯味矯臭剤、または着色料もまた添加され得る。

【0132】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、経直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、剤を、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、従って、直腸内で融解して薬物を放出する、適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製され得る。そのような材料としては、カカオ脂、蜜蠟、およびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0133】

本発明の薬学的組成物はまた、特に処置の標的が局所適用により容易にアクセス可能な領域または器官（目、皮膚、または下部腸管の疾患が挙げられる）を含む場合に、局所投与され得る。適切な局所製剤は、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。

【0134】

下部腸管への局所適用は、直腸坐剤製剤（上記を参照のこと）または適切な浣腸製剤で行われ得る。局所経皮パッチもまた使用され得る。

【0135】

局所適用のために、これらの薬学的組成物は、1種またはより多くのキャリア中に懸濁

50

または溶解された活性成分を含有する適切な軟膏に製剤化され得る。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、鉛油、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、乳化蟻、および水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この薬学的組成物は、1種またはより多くの薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切なローションまたはクリームに製剤化され得る。適切なキャリアとしては、鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル蟻、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、および水が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0136】

10

眼での使用のために、これらの薬学的組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含むかもしくは含まずに、pH調整された等張滅菌生理食塩水中の微細化懸濁物として、または好ましくは、pH調整された等張滅菌生理食塩水中の溶液として、製剤化され得る。あるいは、眼での使用のために、これらの薬学的組成物は、ワセリンなどの軟膏に製剤化され得る。

## 【0137】

20

本発明の薬学的組成物はまた、鼻用のエアロゾルまたは吸入によって投与され得る。そのような組成物は、製剤処方の分野において周知である技術に従って調製され、そしてベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティ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、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

## 【0138】

1個の剤形を製造するためにキャリア材料と合わせられ得るプロテインキナーゼ阻害剤の量は、処置される宿主、具体的な投与様式に依存して異なる。好ましくは、これらの組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の阻害剤の投薬量が、これらの組成物を与える患者に投与され得るように、製剤化されるべきである。あるいは、0.01~50mg/kg体重/用量の投薬量の阻害剤が、これらの化合物を受ける患者に投与され得る。

## 【0139】

30

任意の特定の患者についての具体的な投薬量および処置レジメンは、種々の要因（用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、および処置する医師の判断、ならびに処置されるべき特定の疾患の重篤度が挙げられる）に依存することもまた、理解されるべきである。阻害剤の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

## 別の剤と一緒に投与

## 【0140】

30

処置または予防されるべき特定のプロテインキナーゼ媒介性状態に依存して、その状態を処置または予防するために通常投与されるさらなる薬物が、本発明の化合物と一緒に投与され得る。

## 【0141】

40

これらのさらなる剤は、複数投薬量レジメンの一部として、プロテインキナーゼ阻害剤含有化合物または組成物とは別個に投与され得る。あるいは、これらの剤は、単一の組成物中にプロテインキナーゼ阻害剤と混合された、単一の剤形の一部であり得る。

## 【0142】

50

本発明の別の局面は、がんの処置を必要とする被験体において癌を処置する方法に関し、この方法は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、抗がん剤との逐次投与または併用投与を包含する。いくつかの実施形態において、この抗がん剤は、白金製剤（例えば、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、ネダプラチニン、またはサトラプラチニン、および他の誘導体）；Topo 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 ( メトレキサート、ペメトレキセドおよび関連物 ) ) ; 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 ) ; ピリミジンファミリー ( シタラビン、ゲムシタビン、5 - フルオロウラシルおよび関連物 ) 、アルキル化剤 ( 例えば、ナイトロジエンマスター ( シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミドおよび関連物質 ) ) ; ニトロソウレア ( 例えば、カルムスチン ) ; トリアゼン ( ダカルバジン、テモゾロミド ) ; 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、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン ( ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシンおよび他の誘導体 ) ) ; アントラセンジオン ( ミトキサンtronおよび関連物質 ) ; ストレプトミセス系 ( ブレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン ) ; ならびに紫外光から選択される。 10

#### 【 0 1 4 3 】

別の実施形態は、本発明の化合物を、塩基除去修復タンパク質を阻害または調節するさらなる治療剤と一緒に投与することを提供する。いくつかの実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、UNG、SMUG1、MBD4、TDG、OGG1、MYH、NTH1、MPG、NEIL1、NEIL2、NEIL3 ( DNAグリコシラーゼ ) ;APE1、APEX2 ( APEエンドヌクレアーゼ ) ;LIG1、LIG3 ( DNAリガーゼIおよびIII ) ;XRCC1 ( LIG3アクセサリー ) ;PNK、PNKP ( ポリヌクレオチドキナーゼおよびホスファターゼ ) ;PARP1、PARP2 ( ポリ ( ADP - リボース ) ポリメラーゼ ) ;POLB、POLG ( ポリメラーゼ ) ;FEN1 ( エンドヌクレアーゼ ) またはアプラタキシンから選択される。他の実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、PARP1、PARP2、またはPOLBから選択される。なお他の実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、PARP1またはPARP2から選択される。いくつかの実施形態において、この剤は、オラパリブ ( AZD2281またはKU-0059436としても公知 ) 、イニパリブ ( BSI-201またはSAR240550としても公知 ) 、ベリパリブ ( ABT-888としても公知 ) 、ルカパリブ ( PF-01367338としても公知 ) 、CEP-9722、INO-1001、MK-4827、E7016、BMN673、あるいはAZD2461から選択される。 20

#### 生物学的サンプル

#### 【 0 1 4 4 】

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また、生物学的サンプルにおいて有用である。本発明の1つの局面は、生物学的サンプルにおいてATRキナーゼ活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルを、本明細書中に記載される化合物、またはその化合物を含有する組成物と接触させる工程を包含する。用語「生物学的サンプル」とは、本明細書中で使用される場合、インビトロまたはエキソビオのサンプルを意味し、これらとしては、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、および血液、唾液、尿、便、精液、涙、もしくは他の体液またはその抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。用語「本明細書中に記載される化合物」には、式I-AおよびI-Bの化合物が含まれる。 30

#### 【 0 1 4 5 】

生物学的サンプルにおけるATRキナーゼ活性の阻害は、当業者に公知である種々の目的に有用である。そのような目的の例としては、輸血、臓器移植、および生物学的標本保存が挙げられるが、これらに限定されない。 40

#### プロテインキナーゼの研究

#### 【 0 1 4 6 】

本発明の別の局面は、生物学的現象および病理学的現象におけるプロテインキナーゼの研究、そのようなプロテインキナーゼにより媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究、ならびに新たなプロテインキナーゼ阻害剤の比較評価に関連する。そのような用途の例としては、酵素アッセイおよび細胞ベースのアッセイなどの生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。 50

## 【0147】

化合物のプロテインキナーゼ阻害剤としての活性は、インビトロ、インビボ、または細胞株においてアッセイされ得る。インビトロアッセイとしては、活性化したキナーゼのキナーゼ活性またはATPアーゼ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、阻害剤がプロテインキナーゼに結合する能力を定量し、これは阻害剤が結合する前に放射標識し、阻害剤／キナーゼ複合体を単離し、そして結合した放射標識の量を決定すること、または新しい阻害剤が、既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競合実験を実施することのいずれかによって、測定することができる。ATRの阻害剤として本発明に利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下実施例に記載されている。

10

## 【0148】

本発明の別の局面は、本明細書中に記載される化合物をATRキナーゼと接触させることによって、酵素活性を調節する方法を提供する。

## 処置の方法

## 【0149】

1つの局面において、本発明は、ATRキナーゼが疾患状態に関与する疾患、状態または障害を処置するか、またはその重篤度を軽減するための方法を提供する。別の局面において、本発明は、酵素活性の阻害が疾患の処置に関与するATRキナーゼ疾患、状態または障害を処置するか、またはその重篤度を軽減するための方法を提供する。別の局面において、本発明は、ATRキナーゼに結合することにより酵素活性を阻害する化合物を用いて、疾患、状態または障害を処置するか、またはその重篤度を軽減するための方法を提供する。別の局面は、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って、キナーゼ疾患、状態または障害を処置するか、またはその重篤度を軽減するための方法を提供する。

20

## 【0150】

本発明の1つの局面は、患者においてATRキナーゼ活性を阻害する方法に関し、この方法は、本明細書中に記載される化合物、またはその化合物を含有する組成物を患者に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、がんなどの増殖性疾患および過剰増殖性疾患から選択される状態を処置または予防するために使用される。

30

## 【0151】

本発明の別の局面は、有効量の化合物、または化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物を、それらを必要としている被験体に投与する工程を包含する、増殖性疾患または過剰増殖性疾患を処置するか、予防するか、またはその重篤度を軽減するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、がんを処置または予防するために使用される。いくつかの実施形態において、この方法は、固形腫瘍を有する型のがんを処置または予防するために使用される。なお別の実施形態において、このがんは、以下のがんから選択される：口部：口腔、口唇、舌、口、咽頭、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫、肺：非小細胞、気管支癌（扁平細胞または類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃腸：食道（扁平上皮癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、脾臓（脾管腺癌、脾島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫瘍、ビポーマ）、小腸（small bowel or small intestine）（腺癌、リンパ腫、類癌腫瘍、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）（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸・直腸、大腸直腸、直腸、尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌腫、絨毛腫瘍、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、良性中皮腫、脂肪腫）、肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆道、骨：骨原性肉腫

40

50

(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫瘍および巨細胞腫瘍、神経系：頭蓋(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣芽腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形膠芽細胞腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)、婦人科：子宮(子宮内膜癌)、子宮頸部(子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成)、卵巣(卵巣癌[漿液性囊胞腺癌、粘液性囊胞腺癌、非分類癌])、悪性顆粒膜・莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、腎(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(癌)、乳房、皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺髄様癌、多発性内分泌腺腫瘍2A型、多発性内分泌腺腫瘍2B型、家族性甲状腺髄様がん、褐色細胞腫、傍神経節腫、ならびに副腎：神経芽腫。

10

## 【0152】

いくつかの実施形態において、このがんは、本明細書中に記載されるがんから選択される。いくつかの実施形態において、このがんは、肺がん、頭頸部がん、膵臓がん、胃がん、または脳がんである。他の実施形態において、このがんは、肺または膵臓のがんから選択される。

20

## 【0153】

なお他の実施形態において、このがんは、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、胆管がん、頭頸部がん、膀胱がん、結腸直腸がん、膠芽腫、食道がん、乳がん、肝細胞癌、または卵巣がんから選択される。

30

## 【0154】

いくつかの実施形態において、この肺がんは小細胞肺がんであり、そしてさらなる治療剤は、シスプラチニンおよびエトポシドである。他の例において、この肺がんは非小細胞肺がんであり、そしてこのさらなる治療剤は、ゲムシタビンおよびシスプラチニンである。なお他の実施形態において、この非小細胞肺がんは扁平非小細胞肺がんである。別の実施形態において、このがんは乳がんであり、そしてこのさらなる治療剤はシスプラチニンである。他の実施形態において、このがんはトリプルネガティブ乳がんである。

## 【0155】

特定の実施形態において、化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効量」とは、上記疾患を処置するために効果のある量である。本発明の方法によれば、化合物および組成物は、この疾患を処置するか、またはその重篤度を軽減するために有効な、任意の量および投与経路を使用して投与され得る。

40

## 【0156】

1つの局面は、本明細書中に記載される化合物を、本明細書中に記載されるように投与する工程を包含する、患者においてATRを阻害する方法を提供する。別の実施形態は、本明細書中に記載される化合物を患者に投与する工程を包含する、がんを処置する方法を提供し、ここでその変数は、本明細書中で定義される通りである。

## 【0157】

いくつかの実施形態は、DNA損傷因子から選択されるさらなる治療剤をこの患者に投与することを含み、このさらなる治療剤は、処置される疾患に適切なものであり、そしてこのさらなる治療剤は、上記化合物と一緒に単一剤形として、または複数剤形の一部として上記化合物とは別個に、投与される。

## 【0158】

いくつかの実施形態において、この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、白金製剤、Topo I阻害剤、Topo 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

50

れる。他の実施形態において、このDNA損傷因子は、電離放射線、白金製剤、Topo I阻害剤、Topo II阻害剤、または抗生物質から選択される。

【0159】

白金製剤の例としては、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挙げられる。他の白金製剤としては、ロバプラチン、およびトリプラチニン(Triplatin)が挙げられる。他の白金製剤としては、テトラニトロート(Tetranitrate)、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ニンが挙げられる。

【0160】

Topo I阻害剤の例としては、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挙げられる。他のTopo I阻害剤としては、ベロテカンが挙げられる。

10

【0161】

Topo II阻害剤の例としては、エトボシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクラルビシン、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挙げられる。

【0162】

代謝拮抗物質の例としては、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)のメンバーが挙げられる。葉酸ファミリーの例としては、メトトレキサート、ペメトレキセドおよび関連物質が挙げられる。プリンファミリーの例としては、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、6-メルカブトプリン、および関連物質が挙げられる。ピリミジンファミリーの例としては、シタラビン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル(5FU)および関連物質が挙げられる。

20

【0163】

代謝拮抗物質のいくつかの他の具体的な例としては、アミノブテリン、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、メルカブトプリン、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、ゲムシタビン、アザシチジンおよびヒドロキシウレアが挙げられる。

30

【0164】

アルキル化剤の例としては、ナイトロジエンマスター、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挙げられる。ナイトロジエンマスターの例としては、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挙げられる。ニトロソウレアの例としては、カルムスチンが挙げられる。トリアゼンの例としては、ダカルバジンおよびテモゾロミドが挙げられる。アルキルスルホネートの例としては、ブスルファンが挙げられる。

【0165】

アルキル化剤のいくつかの他の具体的な例としては、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロフォスファミド、クロラムブシル、メルファラン、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、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボクオン、チオテバ、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトプロニトール、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトイマイシンおよびプリカマイシンが挙げられる。

40

【0166】

抗生物質の例としては、マイトイマイシン、ヒドロキシウレア；アントラサイクリン、アントラセンジオン、ストレプトミセス系が挙げられる。アントラサイクリンの例としては、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挙げられる。アン

50

トラセンジョンの例としては、ミトキサントロンおよび関連物質が挙げられる。ストレプトミセス系としては、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挙げられる。

【0167】

特定の実施形態において、この白金製剤は、シスプラチンまたはオキサリプラチンであり；このTopo I阻害剤はカンプトテシンであり；このTopo II阻害剤はエトポシドであり；そしてこの抗生物質はマイトマイシンである。他の実施形態において、この白金製剤は、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、またはサトラプラチンから選択され；このTopo I阻害剤は、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン／SN38、ルビテカンから選択され；このTopo II阻害剤は、エトポシドから選択され；この代謝拮抗物質は、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；このアルキル化剤は、ナイトロジェンマスター、ニトロソウレア、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；そしてこの抗生物質は、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジョン、またはストレプトミセス系から選択される。

10

【0168】

いくつかの実施形態において、このさらなる治療剤は電離放射線である。他の実施形態において、このさらなる治療剤は、シスプラチンまたはカルボプラチンである。なお他の実施形態において、このさらなる治療剤はエトポシドである。なお他の実施形態において、このさらなる治療剤はテモゾロミドである。

20

【0169】

特定の実施形態において、このさらなる治療剤は、以下のもののうちの1つまたはより多く：シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、エトポシド、テモゾロミド、または電離放射線から選択される。

30

【0170】

別の実施形態は、本明細書中に記載される化合物を別の公知の臍臓がん処置と合わせて投与することによって、臍臓がんを処置する方法を提供する。本発明の1つの局面は、本明細書中に記載される化合物をゲムシタビンと合わせて投与することを包含する。いくつかの実施形態において、この臍臓がんは、以下の細胞系統：PSN-1、Miapaca-2またはPanC-1のうちの1つを含む。別の局面によれば、このがんは、以下の原発性腫瘍系統：PanC-MまたはMRC5のうちの1つを含む。

30

【0171】

本発明の別の局面は、本明細書中に記載される化合物を放射線治療と合わせて投与することを包含する。なお別の局面は、本明細書中に記載される化合物を放射線処置と合わせて投与することによって、放射線により誘導されるG2/Mチェックポイントを根絶する方法を提供する。

40

【0172】

別の局面は、臍臓がん細胞に、本明細書中に記載される化合物を、1つまたはより多くのがん治療と合わせて投与することによって、臍臓がんを処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、この化合物は、化学放射線、化学療法、および/または放射線治療と合わせられる。当業者により理解されるように、化学放射線とは、化学療法（例えば、ゲムシタビン）と放射線との両方を含む処置レジメンをいう。いくつかの実施形態において、この化学療法はゲムシタビンである。

【0173】

なお別の局面は、本明細書中に記載される化合物をがん治療と合わせて投与することによって、ゲムシタビンまたは放射線治療から選択されるがん治療に対する臍臓がん細胞の感受性を増大させる方法を提供する。

【0174】

いくつかの実施形態において、このがん治療はゲムシタビンである。他の実施形態において、このがん治療は放射線治療である。なお別の実施形態において、このがん治療は化

50

学放射線である。

【0175】

別の局面は、膵臓がん細胞においてChk1 (Ser345) のリン酸化を阻害する方法を提供し、この方法は、ゲムシタビン (100nM) および/または放射線 (6Gy) での処置後に、膵臓がん細胞に本明細書中に記載される化合物を投与する工程を包含する。

【0176】

別の局面は、本明細書中に記載される化合物を、放射線治療と合わせて腫瘍細胞に投与することによって、低酸素性のPSN-1、Miapaca-2またはPanCM腫瘍細胞を放射線増感させる方法を提供する。

10

【0177】

なお別の局面は、本明細書中に記載される化合物を、ゲムシタビンと合わせて腫瘍細胞に投与することによって、低酸素性のPSN-1、Miapaca-2またはPanCM腫瘍細胞を感作させる方法を提供する。

【0178】

別の局面は、本明細書中に記載される化合物を腫瘍細胞に、化学放射線と合わせて投与することによって、PSN-1およびMiapaca-2腫瘍細胞を化学放射線に対して感作させる方法を提供する。

20

【0179】

別の局面は、本明細書中に記載される化合物を放射線治療と合わせて膵臓がん細胞に投与することによって、損傷により誘導される細胞周期チェックポイントを破壊する方法を提供する。

【0180】

別の局面は、本明細書中に記載される化合物を、以下の処置：化学放射線、化学療法、および放射線治療のうちの1つまたはより多くと合わせて投与することによって、膵臓がん細胞において、相同組換えによるDNA損傷の修復を阻害する方法を提供する。

【0181】

いくつかの実施形態において、この化学療法はゲムシタビンである。

【0182】

別の局面は、本明細書中に記載される化合物をゲムシタビンおよび放射線治療と合わせて投与することによって、膵臓がん細胞において、相同組換えによるDNA損傷の修復を阻害する方法を提供する。

30

【0183】

いくつかの実施形態において、この膵臓がん細胞は、PSN-1、Miapaca-2またはPanC-1から選択される膵臓細胞系統由来である。

【0184】

他の実施形態において、これらの膵臓がん細胞は、がん患者中にある。

【0185】

本発明の別の局面は、非小細胞肺がんを処置する方法を提供し、この方法は、患者に、本明細書中に記載される化合物を、以下のさらなる治療剤：シスプラチニまたはカルボプラチニ、エトポシド、および電離放射線のうちの1つまたはより多くと合わせて投与する工程を包含する。いくつかの実施形態は、患者に、本明細書中に記載される化合物を、シスプラチニまたはカルボプラチニ、エトポシド、および電離放射線と合わせて投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、この組み合わせ物は、シスプラチニ、エトポシド、および電離放射線である。他の実施形態において、この組み合わせ物は、カルボプラチニ、エトポシド、および電離放射線である。

40

【0186】

別の実施形態は、がん細胞において細胞死を促進する方法を提供し、この方法は、患者に、本明細書中に記載される化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

50

## 【0187】

なお別の実施形態は、がん細胞においてDNA損傷の細胞修復を防止する方法を提供し、この方法は、患者に、本明細書中に記載される化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。なお別の実施形態は、がん細胞において、DNA損傷により引き起こされる細胞修復を防止する方法を提供し、この方法は、患者に、式Iの化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

## 【0188】

別の実施形態は、DNA損傷因子に対して細胞を感作させる方法を提供し、この方法は、患者に、本明細書中に記載される化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

10

## 【0189】

いくつかの実施形態において、この方法は、ATMシグナル伝達カスケードに欠損を有するがん細胞に対して使用される。いくつかの実施形態において、この欠損は、以下：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP、またはSMC1のうちの1つまたはより多くの変化した発現または活性である。他の実施形態において、この欠損は、以下：ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1またはH2AXのうちの1つまたはより多くの変化した発現または活性である。別の実施形態によれば、この方法は、がん、がん細胞、またはDNA損傷がん遺伝子を発現する細胞に対して使用される。

20

## 【0190】

別の実施形態において、この細胞は、DNA損傷がん遺伝子を発現するがん細胞である。いくつかの実施形態において、このがん細胞は、以下：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のうちの1つまたはより多くの変化した発現または活性を有する。

## 【0191】

別の実施形態によれば、この方法は、がん、がん細胞、または塩基除去修復に関与するタンパク質（「塩基除去修復タンパク質」）に欠陥を有する細胞に対して使用される。腫瘍が塩基除去修復に欠陥を有するか否かを決定するための、当該分野において公知である多数の方法が存在する。例えば、各塩基除去修復遺伝子（例えば、UNG、PARP1、またはLIG1）のゲノムDNAまたはmRNA産物のいずれかの配列決定は、その遺伝子産物の機能または発現を調節すると予測される変異が存在するか否かを確認するために、腫瘍のサンプルに対して実施され得る（Wangら, Cancer Research 52:4824 (1992)）。

30

変異の不活性化に加えて、腫瘍細胞は、DNA修復遺伝子のプロモーター領域を過剰メチル化することによってこのDNA修復遺伝子を調節し得、遺伝子発現の減少をもたらし得る。これは最も一般的に、目的の塩基除去修復遺伝子のプロモーターにおけるメチル化レベルを定量するためのメチル化特異的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を使用して評価される。塩基除去修復遺伝子プロモーターメチル化の分析は、市販で利用可能である（[http://www.sabiosciences.com/dna\\_methylation\\_product/HTML/MEAH-421A.html](http://www.sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAH-421A.html)）。

40

## 【0192】

最後に、塩基除去修復遺伝子の発現レベルは、例えば定量的逆転写酵素結合ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）および免疫組織化学（immunohistochemistry）（IHC）などの標準的な技術を使用して、各遺伝子のそれぞれmRNAおよびタンパク質産物のレベルを直接定量することによって評価され得る（Shinmuraら, Carcinogenesis 25:2311 (2004)、Shinmuraら, Journal of Pathology 225:414 (2011)）。

## 【0193】

50

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

【0194】

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

10

【0195】

上に記載された方法(遺伝子配列、プロモーターメチル化およびmRNA発現)はまた、目的の他の遺伝子またはタンパク質(例えば、腫瘍により発現されるDNA損傷腫瘍遺伝子、または細胞のATMシグナル伝達カスケードにおける欠損)の状態(例えば、発現または変異)を特徴付けるために使用され得る。

【0196】

なお別の実施形態は、放射線増感剤または化学的増感剤としての、本明細書中に記載される化合物の使用を提供する。

20

【0197】

なお他の実施形態は、がんを処置するための単剤(単剤療法)としての、式Iの化合物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、DNA損傷応答(DDR)欠損を有するがんを有する患者を処置するために使用される。他の実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、またはH2AXの変異または欠損である。

使用のための化合物および組成物

【0198】

1つの実施形態は、放射線増感剤または化学的増感剤として使用するための、本明細書中に記載されるような化合物または組成物を提供する。別の実施形態は、がんを処置するための単剤(単剤療法)として使用するための、本明細書中に記載されるような化合物または組成物を提供する。

30

【0199】

別の実施形態は、DNA損傷応答(DDR)欠陥を伴うがんを有する患者を処置するための、本明細書中に記載されるような化合物または組成物を提供する。いくつかの実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、またはH2AXの変異または欠損である。いくつかの他の実施形態において、この欠陥は、ATM、p53、CHK2、MRE11、RAD50、NBS1、53BP1、MDC1、H2AX、MCPH1/BRIT1、CTIP、またはSMC1の変異または欠損である。

40

【0200】

別の実施形態は、がんを処置するための、本明細書中に記載される化合物または組成物を提供する。いくつかの実施形態において、この化合物または組成物は、本明細書中に記載されるさらなる治療剤とさらに合わせられる。いくつかの実施形態において、この化合物または組成物は、本明細書中に記載されるDNA損傷因子とさらに合わせられる。

【0201】

いくつかの実施形態において、このがんは、本明細書中に記載される経路に欠陥を有する。

医薬の製造

【0202】

1つの実施形態は、放射線増感剤または化学的増感剤として使用するための医薬の製造

50

における、本明細書中に記載される化合物または組成物の使用を提供する。別の実施形態は、がんを処置するための単剤（単剤療法）として使用するための医薬の製造における、本明細書中に記載される化合物または組成物の使用を提供する。

#### 【0203】

なお別の実施形態は、DNA損傷応答（DDR）欠陥を伴うがんを有する患者を処置するための医薬の製造における、本明細書中に記載される化合物または組成物の使用を提供する。

#### 【0204】

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

#### 【0205】

別の実施形態は、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書中に記載される化合物または組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、この化合物または組成物は、本明細書中に記載されるさらなる治療剤（例えば、DNA損傷因子）と合わせられる。別の実施形態において、このがんは、本明細書中に記載される経路に欠陥を有する。

#### 【実施例】

#### 【0206】

##### 実験材料および方法

全ての市販の溶媒および試薬を、そのまま使用した。マイクロ波反応を、CEM Discoveryマイクロ波を使用して行った。フラッシュクロマトグラフィーを、例えば、ISCO<sup>(C)</sup> CombiFlash<sup>R</sup> Companion<sup>TM</sup>システムで、0%から100%のEtOAc/石油エーテルの勾配で溶出して行った。当該分野において公知である他の方法もまた、フラッシュクロマトグラフィーを実施するために利用した。サンプルを、シリカに予め吸収させて用いた。記載される場合、超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)を、Berger Minigram SFC機で行った。全ての<sup>1</sup>H NMRスペクトルを、Bruker Avance III 500機器を使用して、500MHzで記録した。MSサンプルを、Waters SQD質量分析計で、正イオンモードと負イオンモードとで動作するエレクトロスプレーイオン化操作を用いて分析した。クロマトグラフィーを使用して、サンプルをこの質量分析計に導入した。実験の詳細に他に記載されない限り、全ての最終生成物は、95%以上の純度を有した。HPLC純度を、Waters Acuity UPLCシステムで、Waters UPLC BEH C8 1.7μm, 2.1×50mmカラムおよびVanguard BEH C8 1.7μm, 2.1×5mm保護カラムを備え付けたWaters SQD MS機器を用いて測定した。

#### 【0207】

本明細書中で使用される場合、用語「R<sub>t</sub>(min)」とは、その化合物に関連する、分の単位でのHPLCの保持時間をいう。他に示されない限り、報告される保持時間を得るために利用したHPLC方法は、以下に記載されるとおりである：

##### HPLC方法

機器：Waters Acuity UPLC-MS；  
 カラム：Vanguard BEH C8 1.7μm, 2.1×50mm保護カラムを備えるWaters UPLC BEH C8 1.7μm, 2.1×50mm；  
 カラム温度：45；  
 移動相A：水中10mMのギ酸アンモニウム：アセトニトリル95:5, pH9；  
 移動相B：アセトニトリル；  
 検出：210~400nm；

10

20

30

40

50

勾配：0～0.40分間：2%のB, 0.40～4.85分間：2%のBから98%のB, 4.85～4.90分間：98%のBから2%のB, 4.90～5.00分間：2%のBで保持；

流量：0.6mL/分。

実施例およびスキーム

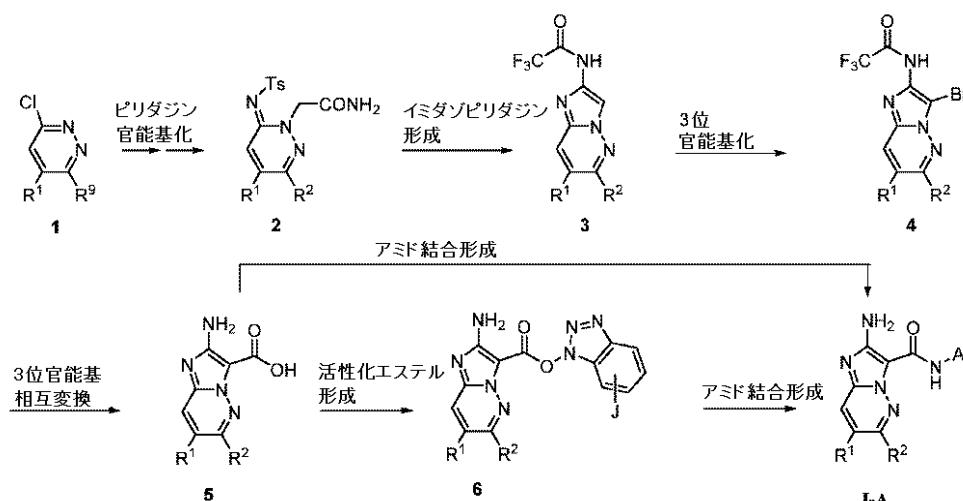
【0208】

本開示の化合物を、本明細書を考慮して、当業者に一般的に公知である工程を使用して調製し得る。これらの化合物を、公知の方法（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）が挙げられるが、これらに限定されない）によって分析し得る。以下の一般スキームおよび実施例は、本開示の化合物を調製する方法を図示する。これらの実施例は、説明のみを目的とするのであり、本発明の範囲をいかなる方法でも限定すると解釈されるべきではない。

10

スキーム1：式I-Aの化合物の調製のための一般アプローチ

【化31】



20

【0209】

本発明の化合物I-Aは、スキーム1に図示される方法と類似の方法に従って、合成され得る。

30

【0210】

クロロピリダジン1を操作して官能基化し、2を形成させ得、最終的に閉環を起こさせ得、そしてイミダゾピリダジン3を形成し得る。このピリダジン官能基化工程において、中間体2は、1)市販の4-メチルベンゼンスルホンアミドの陰イオンの、NaHまたはNaHMDSなどの強塩基との、適切な非プロトン性溶媒（例えば、DMSO）中での反応による、クロロピリダジン1への付加；および2)得られた生成物の、適切な3-ハロピリダジン（例えば、中間体1）との反応によって、生成される。適切な温度（例えば、50）および時間（例えば、18時間）が、この芳香族求核置換（SNAr）が完了まで進むために、必要とされ得る。単離されたら、このトシリアミノピリダジンは次いで、-ハロアミド（例えば、ヨードアセトアミド）で、脂肪族アミンなどの塩基（例えば、Et<sub>3</sub>NまたはDIPA）の存在下で、適切な溶媒（例えば、DMF）中で、アルキル化され得る。

40

【0211】

このイミダゾピリダジン形成工程において、中間体2は、TFAAと、適切な溶媒（例えば、DCM）中で反応させられて、中間体3を生成する。

【0212】

3位のハロゲン化は、中間体4をもたらし、これは、官能基相互変換の手順を受けて、カルボン酸5を与え得る。この3位の官能基化工程において、中間体3は、当業者に公知である試薬（例えば、NBSまたはNIS）を使用して、アセトニトリルなどの適切な溶

50

媒中に、3位でハロゲン化されて、中間体4を与える。

【0213】

この3位の官能基相互変換において、3位のハロゲン（例えば、中間体4の場合にはブロモ）は、対応するエステルを得る目的で、金属触媒下でのカルボニル挿入工程に供され得る。具体的には、中間体4は、パラジウム触媒（例えば、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM）と、COの雰囲気下で、アルコール溶媒（例えば、メタノール）中で反応して、3位にメチルエステルを与える。次いで、このエステルは、当業者に公知である加水分解条件に供され、対応するカルボン酸5を得る。例えば、中間体4は、水性アルカリ（例えば、NaOH、KOH、LiOH）で、水性媒体（例えば、MeOH/水）中で処理されて、酸5を生成し得る。

10

【0214】

この活性化エステル形成工程において、カルボン酸5は、当業者に公知であるアミドカップリング剤と反応させられ得る。このカップリング剤が適切に選択される場合、これらの反応は、急速に（約1時間）、室温で、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、DIPEA）の存在下で進行して、活性化エステル6を与える。例えば、アミドカップリング剤であるTBTUまたはTCTUが使用される場合、化合物6は、この反応混合物の濾過によって、容易に得られる。

【0215】

アミド結合の形成前の活性化エステル6の形成は、式I-Aの化合物を調製するための二工程手順を代表するが、5の、本発明の式I-Aの化合物へのインサイチュでの転換もまた可能である。ある種類の活性化エステルが利用され得（単離されるか、またはインサイチュで形成される）そして当業者に公知である（例えば、TBTU [J=H]、TCTU [J=Cl]、HATU、T3P、COMUカップリング剤）。

20

【0216】

このアミド結合形成工程において、活性化エステル6は、置換ヘテロ芳香族アミンと反応して、本発明の化合物I-Aを与える。このアミドカップリングのための反応条件は一般に、非プロトン性溶媒（例えば、NMP、必要に応じて置換されたピリジン、DMFなど）中で、加熱（例えば、90またはより高温）を伴う。

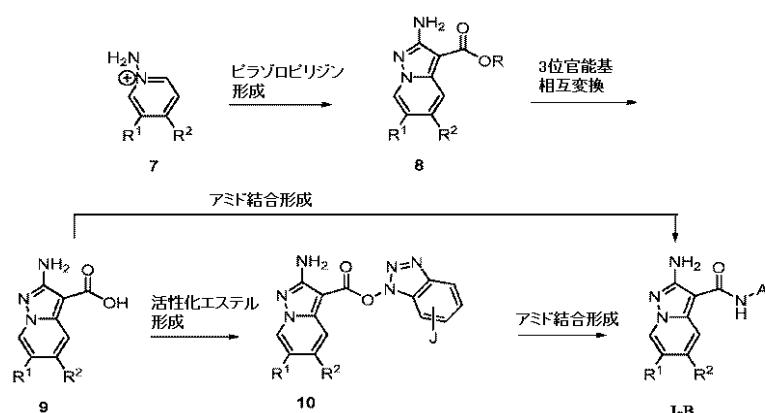
【0217】

あるいは、上記2つの工程は、合わせられ得る。カルボン酸5が、アミド結合形成のための出発点として使用され得、活性化エステルは、上に記載されたものと同じアミドカップリング剤を使用して、インサイチュで生成される。

30

スキーム2：式I-Bの化合物の調製のための一般アプローチ

【化32】



40

【0218】

本発明の化合物I-Bは、スキーム2に図示される方法と類似の方法に従って、合成され得る。

【0219】

ピリジン-1-イウム-1-アミン7は、環化反応に従事して、ピラゾロピリジン8を

50

形成し得る。このピラゾロピリジン形成工程において、ピリジン-1-イウム-1-アミンヨージド7が、3-アルコキシ-3-イミノプロパノエート（例えば、3-エトキシ-3-イミノ-プロパン酸エチル塩酸塩）などのマロネート誘導体で、アルコール（例えば、エタノール）などのプロトン性溶媒中で処理されて、中間体8を生成し得る。

## 【0220】

次いで、官能基相互変換の手順（例えば、加水分解）は、カルボン酸9を与える。この3位官能基相互変換において、エステル8は次いで、当業者に公知である加水分解条件に供されて、対応するカルボン酸9をもたらし得る。例えば、化合物8は、水性アルカリ（例えば、NaOH、KOH、またはLiOH）で、水性媒体（例えば、MeOH／水）中で処理されて、酸9を生成し得る。

10

## 【0221】

この活性化エステル形成工程において、カルボン酸9は、当業者に公知であるアミドカップリング剤と反応させられ得る。このカップリング剤が適切に選択される場合（例えば、TBTUまたはTCTU）、この反応は、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、DIPPEA）の存在下で、NMPなどの非プロトン性溶媒中で進行して、活性化エステル10を与える。

## 【0222】

アミド結合形成前の、活性化エステル10の形成は、式I-Bの化合物を調製するために可能であるが、9の、本発明の式I-Bの化合物へのインサイチュでの転換が好ましい。ある種類の活性化エステルが利用され得（単離されるかまたはインサイチュで形成される）そして当業者に公知である（例えば、[B=J]、TCTU[J=Cl]、HATU、T3P、COMUカップリング剤）。

20

## 【0223】

このアミド結合形成工程において、活性化エステル10は、置換ヘテロ芳香族アミンと反応させられて、本発明の化合物I-Bを与える。このアミドカップリングのための反応条件は一般に、非プロトン性溶媒（例えば、NMP、必要に応じて置換されたピリジン、DMFなど）中で、加熱（例えば、90またはより高温）を伴う。

20

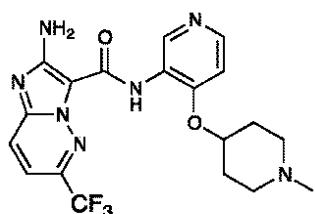
## 【0224】

あるいは、上記2つの工程は、組み合わせられ得る。カルボン酸10が、アミド結合形成のための出発点として使用され得、活性化エステルは、上記のものと同じアミドカップリング剤を使用して、インサイチュで生成し得る。

30

実施例1：2-アミノ-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド（化合物I-A-2）

## 【化33】



40

## I-A-2

工程1：2-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド2

## 【0225】

NaH (281.3mg, 7.034mmol)を、4-メチルベンゼンスルホンアミド(1.004g, 5.862mmol)のDMSO(10mL)中の搅拌溶液に添加し、そしてこの反応物を周囲温度で15分間搅拌した。3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン(1.07g, 5.862mmol)を添加し、そしてこの反応混合物

50

を 50 で 18 時間加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、そして 1M の HCl および EtOAc の添加によりクエンチした。その層を分離し、そしてその水層を EtOAc で抽出した(2回)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し(1回)、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion, 80 g カラム, 0 から 100% の EtOAc / 石油エーテルで溶出、乾式充填)により精製して、4-メチル-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミドをベージュの固体として得た(906 mg, 収率 49%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。LCMS (M+H)<sup>+</sup> 318.0。 10

## 【0226】

DMF (7 mL) 中の溶液中の 4-メチル-N-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(906 mg, 2.855 mmol) に、DIPPEA (487.1 mg, 656.5 μL, 3.769 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 0 で 1 時間攪拌した。次いで、2-ヨードアセトアミド(644.2 mg, 3.483 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 15 時間かけて周囲温度まで温めた。水を添加し、そしてこの混合物を EtOAc で抽出した(3回)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し(3回)、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、表題化合物 2 を桃色固体として得た(1.02 g, 収率 95%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) 8.29 (dq, J = 9.9, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。LCMS (M+H)<sup>+</sup> 375.1。 工程 2 : 2, 2, 2-トリフルオロ- N-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトアミド 3 20

## 【0227】

TFAA (2.5 mL, 17.99 mmol) を、2-(6-(p-トリルスルホニルイミノ)-3-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1-イル)アセトアミド(1.01 g, 2.698 mmol) の DCM (12.5 mL) 中の攪拌懸濁物にゆっくりと添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1.5 時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣を DCM と飽和水性 NaHCO<sub>3</sub>との間で分配した。その層を分離し、そしてその水層を DCM で抽出した(2回)。合わせた有機抽出物を飽和水性 NaHCO<sub>3</sub>(2回) およびブライン(1回)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、所望の化合物 3 をベージュの固体として得た(703 mg, 収率 88%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) 12.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.42 (dt, J = 9.5, 0.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H)。LCMS (M+H)<sup>+</sup> 299.1。 30

工程 3 : N-(3-プロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド 4 40

## 【0228】

NBS (461.7 mg, 2.594 mmol) を、2,2,2-トリフルオロ- N-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]アセトアミド(703 mg, 2.358 mmol) の MeCN (5 mL) 中の攪拌懸濁物に少しづつ添加し、そしてこの反応物を 0 で 30 分間攪拌した。水を添加し、そして生じた沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、そして乾燥させて、表題化合物 4 をカラシ色の固体として得た(692 mg, 収率 78%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) 12.18 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.5, 0.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H)。LCMS 50

(M + H) + 378.9。

工程4：2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸5

【0229】

E t<sub>3</sub> N (234.9 mg, 323.6 μL, 2.321 mmol)、N-[3-プロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド4 (250 mg, 0.6631 mmol) およびPd(dppf)C<sub>12</sub>.DCM (81.22 mg, 0.09946 mmol) のメタノール(2 mL)中の混合物をCOの雰囲気下に置き、そしてこの反応物を60で17時間加熱した。この混合物を周囲温度まで冷却し、次いでメタノールで洗い流しながらセライトで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion, 40 g カラム, 0から100%のEtOAc/石油エーテルで溶出, DCM中で充填)により精製して、2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸メチルを淡黄色固体として得た(57 mg, 収率33%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.03 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。LCMS (M + H) + 261.1。

【0230】

メタノール(5 mL)中の2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸メチル(56.9 mg, 0.2187 mmol)を水(2 mL)中の水酸化リチウム水和物(32.12 mg, 0.7654 mmol)で処理し、そして得られた懸濁物を70で2時間加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、そしてその溶媒を減圧中で除去した。この混合物を水に溶解させ、そして氷浴内で冷却し、そして2 MのHClでpH 1まで酸性にした。この混合物を30分間攪拌し、そして生じた沈殿物を濾過により単離し、さらなる水で洗浄し、そして減圧中で乾燥させて、表題化合物5をベージュの固体として得た(55 mg, 収率約100%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.86 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H)。LCMS (M + H) + 247.0。

工程5：2-アミノ-N-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド

【0231】

TBTU (82.97 mg, 0.2584 mmol)を、2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸5 (53 mg, 0.2153 mmol) およびDIPPEA (33.40 mg, 45.01 μL, 0.2584 mmol) のNMP(1 mL)中の攪拌溶液に添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2分間攪拌した。4-[(1-メチル-4-ピペリジル)オキシ]ピリジン-3-アミン(66.95 mg, 0.3230 mmol)を添加し、そしてこの反応物を密封チューブ内100で15時間加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、そしてこの反応混合物を、5 g のSCX-2カートリッジ(MeOHで予め洗浄)に通すことによって、精製した。このカートリッジをDCM/MeOH混合物で洗浄し、次いでその生成物を、MeOH/DCM混合物中2 MのNH<sub>3</sub>で溶出した。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその物質を逆相分取HPLC [Waters Sunfire C18, 10 μM, 100カラム, 勾配10%~95%のB(溶媒A:水中0.05%のTFA; 溶媒B:CH<sub>3</sub>CN)を16分間にわたり25 mL/minで]により精製した。その溶媒をエバポレートして、表題化合物I-A-2の-TFA塩を黄色固体として得た(22.7 mg, 収率19%)。

10

20

30

40

50

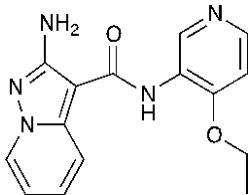
## 【0232】

以下の化合物を、実施例1に記載される方法と類似の方法に従って調製した：

2-アミノ-N-[(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドI-A-1；および  
2-アミノ-N-[(5-フルオロ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドI-A-3。

実施例2：2-アミノ-N-[(4-エトキシピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物I-B-1)

## 【化34】



工程1：2-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル8

## 【0233】

ピリジン-1-イウム-1-アミンヨージド7(5g, 22.52mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.781g, 56.30mmol)および3-エトキシ-3-イミノ-プロパン酸エチル塩酸塩(5.701g, 24.77mmol)のEtOH(50mL)中の混合物を60で20時間加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その残渣をEtOAcと飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液との間で分配した。その水層をEtOAcで抽出し(2回)、そして合わせた有機抽出物を飽和水性NaHC<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2回)、ブライン(1回)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion, 120gカラム, 0から70%のEtOAc/石油エーテルで溶出, DCM中で充填)により精製して、表題生成物8を黄色固体として得た(556mg, 収率12%)。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) 8.49(dt, 1H), 7.72(ddd, 1H), 7.43(ddd, 1H), 6.92(td, 1H), 6.10(s, 2H), 4.28(q, 2H), 1.34(t, 3H)。LCMS(M+H)<sup>+</sup> 206.1。

工程2：2-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸9

## 【0234】

メタノール(10mL)中の2-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル8(450mg, 2.193mmol)を水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(322.1mg, 7.676mmol)で処理し、そして得られた懸濁物を7時間加熱還流した。この反応物を周囲温度まで冷却し、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その残渣を氷冷水に溶解させ、そして2MのHClでpH1まで酸性にした。この混合物を30分間攪拌し、そして生じた沈殿物を濾過により単離し、さらなる水で洗浄し、そして減圧中で乾燥させて、表題化合物9を桃色固体として得た(298mg, 収率77%)。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) 12.11(br s, 1H), 8.46(dt, 1H), 7.70(dt, 1H), 7.39(ddd, 1H), 6.88(td, 1H), 6.06(s, 2H)。LCMS(M+H)<sup>+</sup> 178.1。

工程3：2-アミノ-N-[(4-エトキシピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

## 【0235】

DIPSEA(54.71mg, 73.73μL, 0.4233mmol)およびTBTUテトラフルオロボレート(99.66mg, 0.3104mmol)を、2-アミノピ

10

20

30

40

50

ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボン酸 9 ( 5 0 m g , 0 . 2 8 2 2 m m o l ) および 4 - エトキシピリジン - 3 - アミン ( 4 6 . 7 8 m g , 0 . 3 3 8 6 m m o l ) の、N M P ( 1 m L ) 中の攪拌懸濁物に添加した。周囲温度で約 5 分間攪拌した後に、この反応物を密封チューブ内 1 0 0 °で 1 6 時間加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、そしてこの反応混合物を、5 g の S C X - 2 カートリッジ ( M e O H で予め洗浄) に通すことによって精製した。このカートリッジを D C M / M e O H 混合物で洗浄し、次いで、その生成物を、M e O H / D C M 混合物中 2 M の N H 3 で溶出した。その物質を、逆相分取 H P L C [ W a t e r s S u n f i r e C 1 8 , 1 0 μ M , 1 0 0 カラム, 勾配 0 % ~ 1 0 0 % の B ( 溶媒 A : 水中 0 . 1 % の N H 3 ; 溶媒 B : M e C N ) を 1 4 分間にわたり 2 5 m L / m i n で ] により精製した。その溶媒をエバポレートして、表題化合物 I - B - 1 を白色固体として得た ( 4 4 m g , 収率 5 0 % ) 。

10

## 【 0 2 3 6 】

以下の化合物を、実施例 2 に記載される方法と類似の方法に従って調製した：

2 - アミノ - N - ( 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド I - B - 2 ; および  
2 - アミノ - N - ( 5 - フルオロ - 4 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド I - B - 3 。

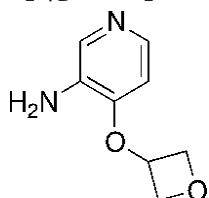
## 【 0 2 3 7 】

以下の新規中間体の合成が、本願に記載される化合物のうちのいくつかの調製のために必要とされた。

20

調製 1 : 4 - ( オキセタン - 3 - イルオキシ ) ピリジン - 3 - アミン

## 【 化 3 5 】



工程 1 : 3 - ニトロ - 4 - ( オキセタン - 3 - イルオキシ ) ピリジン

30

## 【 0 2 3 8 】

N a H ( 1 6 4 . 0 m g , 4 . 1 0 0 m m o l ) を、オキセタン - 3 - オール ( 2 8 0 . 4 m g , 3 . 7 8 5 m m o l ) の T H F ( 1 0 . 0 0 m L ) 中の攪拌溶液に少しづつ添加して、白色沈殿物を形成させた。この反応混合物を周囲温度で 1 0 分間攪拌し、次いで、4 - クロロ - 3 - ニトロ - ピリジン ( 5 0 0 m g , 3 . 1 5 4 m m o l ) の T H F ( 3 m L ) 中の懸濁物に滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この反応を水 ( 2 0 m L ) でクエンチし、そして酢酸エチル ( 3 × 2 0 m L ) で分配した。合わせた有機物をブラインドで洗浄し、乾燥させ ( M g S O 4 ) 、濾過し、そしてエバポレートにより乾固させて、所望の生成物をベージュの固体として得た ( 4 9 9 m g , 8 1 % ) 。 L C - M S ( M + H ) + 1 9 8 . 1 ; 1 H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O ) 9 . 0 6 ( s , 1 H ) , 8 . 6 6 ( d , J = 5 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 6 0 ( t t , J = 6 . 0 , 4 . 7 H z , 1 H ) , 4 . 9 9 ( d d d , J = 7 . 9 , 6 . 0 , 1 . 1 H z , 2 H ) , 4 . 6 1 ( d d d , J = 7 . 7 , 4 . 7 , 1 . 1 H z , 2 H ) 。

40

工程 2 : 4 - ( オキセタン - 3 - イルオキシ ) ピリジン - 3 - アミン

## 【 0 2 3 9 】

3 - ニトロ - 4 - ( オキセタン - 3 - イルオキシ ) ピリジン ( 4 9 9 m g ) をメタノール ( 1 0 m L ) に溶解させ、そして C 担持 P d ( 湿潤、 D e g u s s a ) を添加した。この反応混合物を窒素で 2 回フラッシュし、次いで水素雰囲気下で 3 時間攪拌した。この反

50

応混合物を、予め湿らせた（メタノール、5 mL）セライトカートリッジ（2.5 g）で濾過し、そしてメタノール（25 mL）で洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮して、所望の生成物を淡橙色油状物として得た（432 mg, 97.7%）。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 196.3; 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.32 (tt, J = 6.0, 4.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.95 (ddd, J = 7.1, 6.0, 1.0 Hz, 2H), 4.59 (ddd, J = 7.3, 4.8, 1.0 Hz, 2H)。

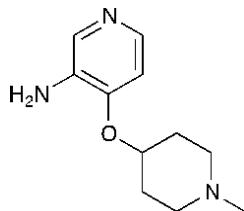
## 【0240】

10

以下の中間体を、調製1に報告される手順と類似の手順に従って調製した：

4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-アミン

## 【化36】

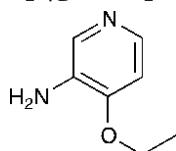


20

; および

4-エトキシピリジン-3-アミン

## 【化37】



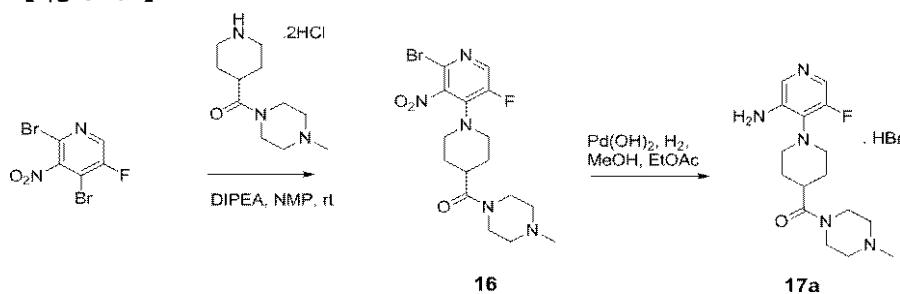
。

調製2：(1-(3-アミノ-5-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン（臭化水素酸塩）17

30

スキーム3

## 【化38】



40

工程1：(1-(2-プロモ-5-フルオロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン 16

## 【0241】

丸底フラスコに、NMP（160 mL）中の（4-メチルピペラジン-1-イル）-（4-ピペリジル）メタノン二塩酸塩（16.45 g, 57.89 mmol）およびDIPA（23.20 g, 31.27 mL, 179.5 mmol）を入れた。2,4-ジプロモ-5-フルオロ-3-ニトロ-ピリジン（17.36 g, 57.89 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を窒素雰囲気下室温で一晩攪拌した。さらなる（4-メチルピ

50

ペラジン - 1 - イル) - (4 - ピペリジル) メタノン二塩酸塩 (1.65 g, 0.1当量) および D I P E A (1 mL, 0.1当量) を添加し、そして室温でさらに3時間攪拌した。この混合物を E t O A c で希釈し、水で洗浄した(3回)。その水層を E t O A c で抽出し(3回)、そして合わせた有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物をクロマトグラフィー(330 gのSiO<sub>2</sub>, 0%から5%のMeOH(10%の水酸化アンモニウムを含む)/DCM)により精製して、生成物を黄色固体として得た(20.24 g, 81%)。MS (ES+) 432.0。

工程2: (1 - (3 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン臭化水素酸塩 17a

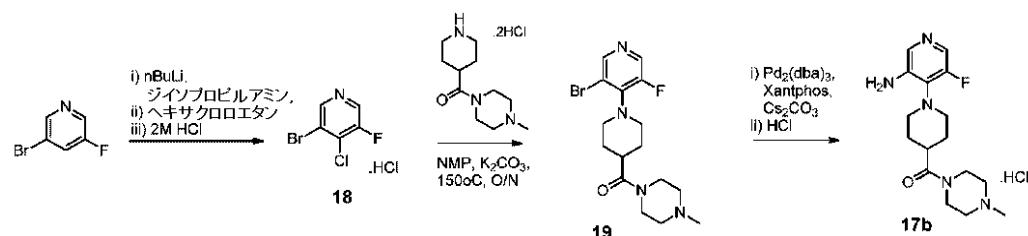
【0242】

[1 - (2 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 - ニトロ - 4 - ピリジル) - 4 - ピペリジル] - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン 16 (20.24 g, 47.04 mmol) を MeOH (389 mL) / E t O A c (78 mL) に溶解 / 懸濁させ、そして Pd(OH)<sub>2</sub> (1.651 g, 2.352 mmol) を添加した。得られた混合物を減圧 / 窒素サイクル(5回)により脱気し、そしてその大気を減圧 / 水素サイクル(5回)により交換した。この反応混合物を水素雰囲気下(バルーン)で6時間激しく攪拌した。さらなる Pd(OH)<sub>2</sub> (4.95 g) を添加し、そしてこの反応混合物を水素下で一晩攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗い流した。その濾液を減圧中で濃縮すると、橙色ガム状物質が残った。およそ 150 mL のエタノールを添加し、そしてこの混合物を b u c h i で 10 分間回転させ、この時間中に、黄色沈殿物が形成された。この懸濁物を 5 分間高音波処理し、次いで、その固体を濾過により集め、最小量のエタノールで洗浄し、そして吸引により 1 時間乾燥させて、生成物を淡黄色固体として得た。その濾液を減圧中で濃縮することによって、生成物の 2 番目の収穫を得た。次いで、その残渣を最小量のエタノールでスラリー化し、そして 5 分間超音波処理し、次いで固体を濾過により集め、吸引により乾燥させると、生成物の 2 番目の収穫が黄色固体として残った。生成物の両方の収穫を合わせて、生成物を黄色固体として得た(15.8 g, 79%)。MS (ES+) 322.2。

調製3: (1 - (3 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン (塩酸塩) 17

スキーム4

【化39】



工程1: 3 - プロモ - 4 - クロロ - 5 - フルオロピリジン 塩酸塩 18

【0243】

-78に冷却したジイソプロピルアミン(6.899 g, 9.555 mL, 68.18 mmol)のTHF(75 mL)中の溶液に、ブチルリチウム(ヘキサン中2.5 Mを25 mL, 62.5 mmol)を添加した。この反応混合物を-20まで温め、次いで冷却して-78に戻した。3 - プロモ - 5 - フルオロ - ピリジン(10 g, 56.82 mmol)のTHF(25 mL)中の溶液を、温度を-70未満に維持しながら滴下により添加した(およそ30分間)。この反応混合物を-78で30分間攪拌し、次いで1,1,1,2,2,2 - ヘキサクロロエタン(14.8 g, 62.5 mmol)のTHF(20 mL)中の溶液を、温度を-70未満に維持しながら(およそ30分間にわたり)、滴下により添加した。この混合物を-78で20分間攪拌し、室温まで温め、冷

10

20

30

50

却して 0 に戻し、そして水 (100 mL) でクエンチした。次いで、EtOAc (400 mL) を添加し、そして有機層を分離し、水 (2回)、ブライン (1回) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中で濃縮すると、褐色固体が残った。その固体をペンタン (100 mL) 中で 10 分間摩碎し、次いで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、生成物を褐色油状物として得、これは、静置すると結晶性の固体に変わった。

11.85 g, 89%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)。

【0244】

3-プロモ-4-クロロ-5-フルオロ-ピリジン (7.56 g, 32.18 mmol) のペンタン (100 mL) 中の溶液に、塩化水素 (エーテル中 2 M) (2 M を 17.7 mL, 35.4 mmol) を添加した。オフホワイトの沈殿物が即座に形成された。この混合物を 5 分間攪拌し、次いで、この固体を濾過により集め、ペンタンで洗浄し、そして吸引により乾燥させて、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た (4.79 g, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)。

工程 2 : (1-(3-プロモ-5-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル) (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン 19

【0245】

(4-メチルピペラジン-1-イル) - (4-ピペリジル) メタノン二塩酸塩 (50.65 g, 178.2 mmol)、3-プロモ-4-クロロ-5-フルオロ-ピリジン塩酸塩 18 (40 g, 162 mmol) および炭酸二カリウム (94.04 g, 680.4 mmol) の NMP (400 mL) 中の混合物を 150 で一晩加熱した。この混合物を室温まで冷却し、次いで濾過して無機塩を除去し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を EtOAc (800 mL) に溶解させ、ブライン (100 mL × 4) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、褐色粘性油状物を得た。この残渣をシリカゲルカラム (およそ 800 g のシリカ) により精製し、生成物を DCM 中でシリカに充填し、次いで 3% のメタノール (10% の水酸化アンモニウムを含む) / DCM で溶出して、所望の生成物を褐色油状物として得、これは、静置すると結晶化した (27.44 g, 44%)。MS (ES+) 387.1。

工程 3 : (1-(3-アミノ-5-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル) (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン塩酸塩 17 b

【0246】

Pd<sub>2</sub>(dba<sub>3</sub>) (3.818 g, 4.169 mmol) および Xantphos (4.824 g, 8.337 mmol) を、ジフェニルメタンイミン (16.62 g, 15.39 mL, 91.71 mmol)、[1-(3-プロモ-5-フルオロ-4-ピリジル)-4-ピペリジル] - (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン 19 (32.12 g, 83.37 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81.49 g, 250.1 mmol) の、ジオキサン (550 mL) 中の脱気 (3回の減圧 / N<sub>2</sub> サイクル) 混合物に、丸底フラスコ内 N<sub>2</sub> 下で添加した。この反応混合物を、窒素で、2回の減圧 / N<sub>2</sub> サイクルによりフラッシュし、次いで N<sub>2</sub> 下 100 で一晩攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、次いで EtOAc (1 L) と水 (100 mL) との間で分配した。その有機層を分離し、水 (2 × 100 mL)、ブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、暗橙色粘性油状物を得た (56.15 g)。次いで、この粗製残渣を THF (482 mL) および塩化水素 (300 mL の 2 M, 600 mmol) に溶解させ、そしてこの混合物を 60 で 30 分間加熱した。THF を減圧中で除去し、そして残った水溶液を EtOAc で洗浄し (2回)、次いで 2 M の NaOH 溶液 (およそ 310 mL) で pH = 8 まで塩基性にし、そして EtOAc で抽出した (3回)。合わせた有機抽出物をブライン (1回) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、橙色固体を得た (25.44 g)。この橙色固体をジオキサン (300 mL) に溶解させ、次いでジオキサン中 4 M の HCl (19.8 mL, 79.16 mL) 50

m o l ) を 1 0 分間かけてゆっくりと添加した。この混合物を 2 0 分間攪拌し、そして形成した沈殿物を濾過により集め、ジオキサン ( およそ 1 0 0 m L ) 、ジエチルエーテル ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、吸引により乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た ( 2 5 . 1 3 g , 8 4 % ) 。 M S ( E S + ) 3 2 2 . 2 。

## 【化 3 9 A】

## 化合物の分析データ

化合物番号	LCMS ES +	LCMS (Rt min)	HNMR
I-A-1	368.2	1.79	<sup>1</sup> HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 2.22 (br s, 2H), 2.11 (br s, 2H), 1.84 (br s, 2H).
I-A-2	436.1	2.22	<sup>1</sup> HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 and 9.68 (2 x s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 9.47 and 9.29 (2 x s, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 and 7.50 (2 x br s, 1H), 7.16 (s, 2H), 5.15 and 4.94 (2 x s, 1H), 3.61 to 3.58 and 3.34 to 3.30 (2 x m, 2H), 3.17 - 2.99 (m, 2H), 2.83 and 2.74 (2 x d, 3H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.36 - 2.02 (m, 2H), 1.92 to 1.86 (m, 1H).
I-A-3	482.2	2.1	<sup>1</sup> HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.96 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.58 (br d, 1H), 4.36 (br d, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 4H), 3.40 (t, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.80 (br d, 2H).
I-B-1	298.1	1.93	<sup>1</sup> HNMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.22 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (dt, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.93 (td, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.46 (t, 3H).
I-B-2	337.0	2.37	<sup>1</sup> HNMR (500MHz, DMSO-d6) 1.56 (6, brs), 5.53 (4H, brs), 6.20 (2H, brs), 6.92 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.53 (1h, d), 9.05 (1H, s).
I-B-3	481.0	2.1	<sup>1</sup> HNMR (500MHz, DMSO-d6) 1.71 - 1.95 (4H, m), 2.83 (3H, s), 2.91 - 3.09 (4H, m), 3.15 - 3.21 (4H, m), 3.29 - 3.45 (3H, m), 4.23 (1H, brs), 4.50 (1H, brs), 6.23 (2H, brs), 6.98 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.57 (1H, dd), 9.12 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.75 (1H, brs).

10

20

30

40

## 実施例 3 : 細胞 A T R 阻害アッセイ :

## 【 0 2 4 7 】

化合物を、ヒドロキシウレアで処理した細胞において、 A T R 基質ヒストン H 2 A X のリン酸化を検出する免疫蛍光顕微鏡アッセイを使用して、細胞内 A T R を阻害する能力についてスクリーニングし得る。 H T 2 9 細胞を、 9 6 ウェルの黒色撮像プレート ( B D 3 5 3 2 1 9 ) 中で、 1 0 % のウシ胎仔血清 ( J R H B i o s c i e n c e s 1 2 0 0 3 ) 、 1 : 1 0 0 に希釈したペニシリン / ストレプトマイシン溶液 ( S i g m a P 7 5 3 9 ) 、および 2 m M の L - グルタミン ( S i g m a G 7 5 1 3 ) を補充した M c C o y の 5 A 培地 ( S i g m a M 8 4 0 3 ) 中で、 1 個のウェルあたり 1 4 , 0 0 0 個の細胞でプレートし、そして 5 % C O <sub>2</sub> 中、 3 7 ℃ で一晩付着させる。次いで、 2 5 μ M

50

の最終濃度から3倍連続希釈で、細胞培地に化合物を加え、そしてこれらの細胞を5%CO<sub>2</sub>中、37℃で培養する。15分後、ヒドロキシウレア(Sigma H8627)を加えて、最終濃度を2mMにする。

#### 【0248】

ヒドロキシウレアでの処理の45分後、細胞をPBSで洗い、PBSに希釈した4%のホルムアルデヒド(Poly sciences Inc 18814)で10分間固定し、PBS中0.2%のTween-20(洗浄緩衝液)で洗浄し、PBS中0.5%の Triton X-100で10分間透過性にする(これらを全て、室温で行う)。次いで、細胞を洗浄緩衝液で1回洗い、そして室温で30分間、洗浄緩衝液で希釈液した10%のヤギ血清(Sigma G9023)(ロック緩衝液)中でロックする。H2AXリン酸化レベルを検出するために、細胞を次いで、ロック緩衝液で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; Upstate 05-636)中でさらに1時間室温で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、洗浄緩衝液でそれぞれ1:500および1:500に希釈した二次抗体(ヤギ抗マウスAlexa Fluor 488結合抗体; Invitrogen A11029)とHoechst染料(Invitrogen H3570)との混合物中で、暗所室温で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、そして最後に、100μLのPBSを各ウェルに添加し、その後、撮像を行う。

#### 【0249】

細胞を、BD Pathway 855 BioimagerおよびAttovisionソフトウェア(BD Biosciences、バージョン1.6/855)を使用して、Alexa Fluor 488およびHoechstの強度について撮像して、それぞれリン酸化H2AX Ser139およびDNA染色を定量する。次いで、倍率20倍での9枚の画像のモンタージュで、BD Image Data Explorerソフトウェア(BD Biosciences、バージョン2.2.15)を使用して、各ウェルについてリン酸化H2AX陽性の核の百分率を計算する。リン酸化H2AX陽性の核は、ヒドロキシウレアで処理されていない細胞の平均Alexa Fluor 488強度の1.75倍であるAlexa Fluor 488強度を含む目的のHoechst陽性領域として定義される。H2AX陽性の核の百分率を、最終的に各化合物の濃度に対してプロットし、そして細胞内ATR阻害のIC50を、Prismソフトウェア(GraphPad Prism、バージョン3.0cx(Macintosh用)、GraphPad Software、San Diego、California、USA)を用いて決定する。

#### 【0250】

本明細書中に記載される化合物をまた、当該分野において公知である他の方法に従って試験され得る(Sarkariaら、「Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent」, Caffeine:Cancer Research 59:4375~5382(1999); Hicksonら、「Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM」Cancer Research 64:9152~9159(2004); Kimら、「Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members」The Journal of Biological Chemistry, 274(53):37538~37543(1999); およびChiangら、「Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoino

10

20

30

40

50

s i t i d e - 3 - k i n a s e - r e l a t e d k i n a s e f a m i l y 」 M e t h o d s M o l . B i o l . 2 8 1 : 1 2 5 ~ 4 1 ( 2 0 0 4 ) を 参 照 の こ と ) 。

実施例 4 : A T R 阻害アッセイ :

【 0 2 5 1 】

化合物を、放射性同位体リン酸塩取込みアッセイを用いて、これらの化合物が A T R キナーゼを阻害する能力についてスクリーニングした。アッセイを、50 mMのTris/HCl (pH 7.5)、10 mMのMgCl<sub>2</sub>および1 mMのDTTの混合物中で実施した。最終的な基質濃度は10 μMの[ - 33P]ATP (3 mCi 33P ATP / mmol ATP、Perkin Elmer) および800 μMの標的ペプチド (ASEL P A S Q P Q P F S A K K K) であった。

10

【 0 2 5 2 】

アッセイを、5 nMの全長 ATR の存在下で、25 で実施した。アッセイ用ストック緩衝液を、ATP および目的の試験化合物を除いて、上で列挙された全ての試薬を含めて調製した。13.5 μLのストック溶液を96 ウェルプレートに入れ、その後、試験化合物の連続希釈物 (代表的には最終濃度 15 μM から開始して、3 倍連続希釈) を含む DMSOストック 2 μL を 2 連で添加した (最終 DMSO 濃度 7 %)。プレートを 25 で 10 分間予めインキュベーションし、そして 15 μL の[ - 33P]ATP を添加することによって反応を開始させた (最終濃度 10 μM)。

【 0 2 5 3 】

24 時間後に、2 mMのATP を含む 0.1 M のリン酸 30 μL を添加することによって、反応を停止させた。マルチスクリーンリン酸セルロースフィルター 96 ウェルプレート (Millipore、カタログ番号 MAPHN0B50) を 0.2 M のリン酸 100 μL で前処理し、その後、45 μL の停止したアッセイ混合物を添加した。プレートを 5 × 200 μL の 0.2 M のリン酸で洗浄した。乾燥後、100 μL の Optiphase 「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、その後、シンチレーション計数を行った (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter、Wallac)。

20

【 0 2 5 4 】

全てのデータ点について平均バックグラウンド値を差し引いた後、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prism、バージョン 3.0c x (Macintosh用)、GraphPad Software、San Diego、California、USA) を使用して、初速度データの非線形回帰分析から、Ki (app) データを計算した。

30

【 0 2 5 5 】

以下の表 2 は、本開示の化合物の、ATR 阻害 Ki 値を示す。0.01 μM 未満の Ki 値を有する化合物に、「+++」の印をつける。0.01 μM より高いが 1 μM 未満である Ki 値を有する化合物に、「++」の印をつける。1 μM より高いが 5 μM 未満である Ki 値を有する化合物に、「+」の印をつける。

【表2】

表2

化合物番号	ATR Ki
I-A-1	++
I-A-2	++
I-A-3	++
I-B-1	++
I-B-2	-----
I-B-3	+

10

## 実施例5：シスプラチン感作アッセイ

## 【0256】

化合物を、96h細胞バイアビリティ(MTS)アッセイを使用して、シスプラチンに20  
対してHCT116結腸直腸がん細胞をこれらの化合物が感作する能力に関してスクリーニングし得る。シスプラチンに対するATMシグナル伝達の欠陥を有するHCT116細胞(Kimら; Oncogene 21:3864 (2002)を参照のこと; またTakemuraら; JBC 281:30814 (2006)も参考のこと)を、96ウェルのポリスチレンプレート(Costar 3596)中で、10%のウシ胎仔血清(JRHBiosciences 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のL-グルタミン(Sigma G7513)を補充した150μlのMcCoyの5A培地(Sigma M8403)中で、1個のウェルあたり470個の細胞でプレートし、5%CO<sub>2</sub>中、37

で一晩付着させる。次いで、最終細胞体積200μl中の濃度のフルマトリックスとして、トップ最終濃度10μMから2倍連続希釈で、化合物とシスプラチンとを同時に細胞培地に添加し、次いで細胞を、5%CO<sub>2</sub>中、37でインキュベートする。96時間後、40μlのMTS試薬(Promega G358a)を各ウェルに添加し、そして細胞を5%CO<sub>2</sub>中、37で1時間インキュベートする。最後に、Spectramax Plus 384測定器(Molecular Devices)を使用して、吸光度を490nmで測定し、そしてシスプラチンのIC<sub>50</sub>を単独で少なくとも3分の1(小数点以下1桁)に低減するために必要な化合物の濃度を報告し得る。

20

## 【0257】

以下の表3は、本開示の化合物のシスプラチン感作値を示す。0.02μM未満のシスプラチン感作値を有する化合物に、「+++」の印をつける。0.02μMより高いが0.2μM未満であるシスプラチン感作値を有する化合物に、「++」の印をつける。0.2μMより高いが5μM未満であるシスプラチン感作値を有する化合物に、「+」の印をつける。

30

40

## 【表3】

表3

化合物番号	シスプラチン 感作アッセイ
I-A-1	++
I-A-2	++
I-A-3	+++
I-B-1	+++
I-B-2	-----
I-B-3	+

## 実施例6：単剤HCT116活性

## 【0258】

化合物を、96h細胞バイアビリティ(MTS)アッセイを使用して、HCT116結腸直腸がん細胞に対する単剤活性に関してスクリーニングし得る。HCT116を、96ウェルのポリスチレンプレート(Costar 3596)中で、10%のウシ胎仔血清(JRH Biosciences 12003)、1:100に希釀したペニシリン/ストレプトマイシン溶液(Sigma P7539)、および2mMのL-グルタミン(Sigma G7513)を補充した150μlのMcCoyの5A培地(Sigma M8403)中で、1個のウェルあたり470個の細胞でプレートし、5%CO<sub>2</sub>中、37で一晩付着させる。次いで、最終細胞体積200μl中の濃度のフルマトリックスとして、トップ最終濃度10μMから2倍連続希釀で、化合物を細胞培地に添加し、次いで細胞を、5%CO<sub>2</sub>中、37でインキュベートする。96時間後、40μlのMTS試薬(Promega G358a)を各ウェルに添加し、そして細胞を5%CO<sub>2</sub>中、37で1時間インキュベートする。最後に、SpectraMax Plus 384測定器(Molecular Devices)を使用して、吸光度を490nmで測定し、そしてIC50値を計算し得る。

## 実施例7：ATR複合体阻害アッセイ

## 【0259】

化合物を、パートナータンパク質ATRIP、CLK2およびTopBP1の存在下で、放射性同位体リン酸塩取込みアッセイを用いて、これらの化合物が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。アッセイを、50mMのTris/HCl(pH 7.5)、10mMのMgCl<sub>2</sub>および1mMのDTTの混合物中で実施した。最終的な基質濃度は10μMの[g-33P]ATP(3.5μCi 33P ATP/nmol ATP, Perkin Elmer, Massachusetts, USA)および800μMの標的ペプチド(ASELPASQPPFSAKKK, Isca Biocchemicals, Cambridgeshire, UK)であった。

## 【0260】

アッセイを、4nMの全長ATR、40nMの全長ATRIP、40nMの全長CLK2および600nMのTopBP1(A891-S1105)の存在下で、25で実施した。酵素ストック緩衝液を、標的ペプチド、ATPおよび目的の試験化合物を除いて、上で列挙された全ての試薬を含めて調製した。この酵素ストックを、25で30分間予めインキュベートした。8.5μLの酵素ストック溶液を96ウェルプレートに入れ、その後、試験化合物の連続希釀物(代表的には最終濃度1.5μMから開始して、2.5倍連続希釀)を含むDMSOストック2μLおよび5μlの標的ペプチドを2連で添加した(最終DMSO濃度7%)。プレートを25で10分間予めインキュベーションし、そして15μLの[g-33P]ATPを添加することによって反応を開始させた(最終濃

度 10  $\mu$  M)。

【0261】

20時間後に、2 mMのATPを含む0.3 Mのリン酸30  $\mu$  Lを添加することによって、反応を停止させた。リン酸セルロースフィルター96ウェルプレート(Multiscreen HTS MAPHNOB50, Merck-Millipore, Massachusetts, USA)を0.1 Mのリン酸100  $\mu$  Lで前処理し、その後、45  $\mu$  Lの停止したアッセイ混合物を添加した。プレートを5 × 200  $\mu$  Lの0.1 Mのリン酸で洗浄した。乾燥後、50  $\mu$  LのOptiphase「SuperMix」液体シンチレーションカクテル(Perkin Elmer, Massachusetts, USA)をウェルに添加し、その後、シンチレーション計数を行った(Wallac 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Perkin Elmer, Massachusetts, USA)。

【0262】

全てのデータ点について平均バックグラウンド値を差し引いた後、Prismソフトウェアパッケージ(GraphPad Prism、バージョン6.0c(Macintosh用)、GraphPad Software Inc., San Diego, USA)を使用して、初速度データの非線形回帰分析から、Ki(app)データを計算した。

【0263】

以下の表4は、本開示の化合物のATR阻害Ki値を示す。0.01  $\mu$  M未満のKi値を有する化合物に、「+++」の印をつける。0.01  $\mu$  Mより高いが1  $\mu$  M未満であるKi値を有する化合物に、「++」の印をつける。1  $\mu$  Mより高いが5  $\mu$  M未満であるKi値を有する化合物に、「+」の印をつける。

【表4】

表4

化合物番号	ATR Ki
I-A-1	+++
I-B-1	+++
I-B-3	+++

【0264】

本発明の多くの実施形態を記載したので、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提供するために、これらの基本的な例を変化させることができることが明らかである。従って、本発明の範囲は、本明細書で実施例として提示された特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきであることが理解される。

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月4日(2016.8.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2016540773000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2013/073482
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 C07D487/04 A31P35/00 A61K31/437 ADD.
--

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

B. FIELDS SEARCHED
--------------------

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D
---

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/100342 A1 (UNIV MONTREAL [CA]; BOUVIER MICHEL [CA]; MARINIER ANNE [CA]; RUEL REJE) 2 August 2012 (2012-08-02) claim 1 -----	1-113
X	WO 2011/003065 A2 (GENENTECH INC [US]; GIBBONS PAUL [US]; HANAN EMILY [US]; LIU WENDY [US] 6 January 2011 (2011-01-06) claim 1 ----- -/-	1-35, 37-113

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
--	--

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
---	--

29 January 2014	06/02/2014
-----------------	------------

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
--------------------------------------	--------------------

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bareyt, Sébastien
--	-------------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2013/073482

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SONA HUBACKOVA ET AL: "Regulation of the PML tumor suppressor in drug-induced senescence of human normal and cancer cells by JAK/STAT-mediated signaling", CELL CYCLE, vol. 9, no. 15, 1 August 2010 (2010-08-01), pages 3085-3099, XP055098453, ISSN: 1538-4101, DOI: 10.4161/cc.9.15.12521 the whole document -----	1-113

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/073482

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2012100342	A1	02-08-2012	CA WO	2825098 A1 2012100342 A1	02-08-2012 02-08-2012	02-08-2012
WO 2011003065	A2	06-01-2011	AU CA CN CO CR EP JP KR MA PE RU SG US WO	2010266188 A1 2767097 A1 102482284 A 6491081 A2 20120053 A 2448941 A2 2012532112 A 20120097473 A 33502 B1 05752012 A1 2012103487 A 177454 A1 2012190665 A1 2011003065 A2	02-02-2012 06-01-2011 30-05-2012 31-07-2012 21-05-2012 09-05-2012 13-12-2012 04-09-2012 01-08-2012 25-05-2012 10-08-2013 28-02-2012 26-07-2012 06-01-2011	02-02-2012 06-01-2011 30-05-2012 31-07-2012 21-05-2012 09-05-2012 13-12-2012 04-09-2012 01-08-2012 25-05-2012 10-08-2013 28-02-2012 26-07-2012 06-01-2011

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 41/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 K 41/00	
	C 1 2 N 9/99	Z N A

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

(72) 発明者 ボヨール, ディーン

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88

(72) 発明者 シャリエ, ジーン - ダミアン

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88

(72) 発明者 デイビス, ク里斯

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88

(72) 発明者 デュラント, スティーブン

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88

(72) 発明者 エチェバリア イ ハリディ, ゴルカ

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88

(72) 発明者 フレイス, ダミアン

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88

(72) 発明者 ケイ, デイビッド

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88

(72) 発明者 ネグテル, ロナルド

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86-88

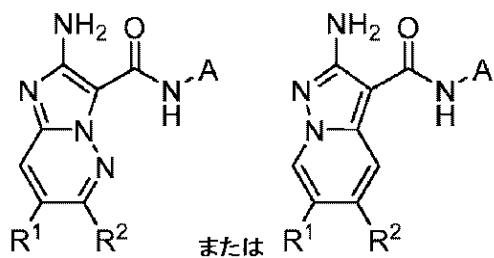
(72) 発明者 ピンダー, ジョアン

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン,

ミルトン パーク, ジュビリー アベニュー 86 - 88

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 FF03 GG04 HH04  
 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK08 LL07 PP12  
 PP13 PP15 QQ02 QQ05  
 4C084 AA11 AA19 AA20 MA13 MA17 MA22 MA23 MA24 MA31 MA35  
 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA59 MA60 MA66 NA14  
 ZB261 ZB262 ZC201 ZC202  
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 EA11 EA17 HA12 HA24 HA26  
 HA28 MA01 MA02 MA03 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA24  
 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA59 MA60  
 MA66 MA67 NA14 ZB26 ZC20  
 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 JB16 KA01 MA01 MA02 MA03 MA04  
 MA33 MA37 MA42 MA43 MA44 MA51 MA55 MA57 MA61 MA63  
 MA72 MA75 MA76 MA79 MA80 MA86 MA87 NA14 ZB26 ZC20

【要約の続き】



I-A

I-B

によって表されるか、または薬学的に受容可能な塩であり、ここでこれらの可変物は、本明細書中に定義されるとおりである。