

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7229176号

(P7229176)

(45)発行日 令和5年2月27日(2023.2.27)

(24)登録日 令和5年2月16日(2023.2.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/71 (2006.01)

C 0 7 D 213/71

C S P

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

C 0 7 D 213/74

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/44

請求項の数 14 (全62頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-563699(P2019-563699)

(86)(22)出願日 平成30年2月7日(2018.2.7)

(65)公表番号 特表2020-506970(P2020-506970  
A)

(43)公表日 令和2年3月5日(2020.3.5)

(86)国際出願番号 PCT/GB2018/050346

(87)国際公開番号 WO2018/146472

(87)国際公開日 平成30年8月16日(2018.8.16)

審査請求日 令和3年1月25日(2021.1.25)

(31)優先権主張番号 62/455,641

(32)優先日 平成29年2月7日(2017.2.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/594,794

(32)優先日 平成29年12月5日(2017.12.5)

最終頁に続く

(73)特許権者 517344169

オブリーク セラピューティクス アーペー

スウェーデン 4 1 3 4 6 ヨーテボリ

アルヴィド ヴァーグレンス ベッカ

2 0

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 ベンジャミン・ペルクマン

スウェーデン・S E - 1 1 3・5 2・ス

トックホルム・ドゥーベルンスガタン・

8 5

最終頁に続く

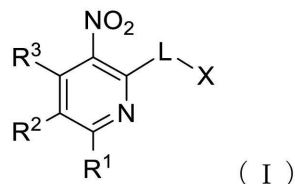
(54)【発明の名称】 ヒドロカルビルスルホニル置換ピリジンおよび癌の治療におけるそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、

【化1】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Lが、 $-S(O)_n-$ を表し、

nが、2または1を表し、

Xが、Yから独立して選択された1つ以上の基で任意選択により各々置換されていてもよいC<sub>1-12</sub>アルキル、C<sub>2-12</sub>アルケニル、またはC<sub>2-12</sub>アルキニルを表し、R<sup>1</sup>が、ハロ、 $-N(CH_3)_2$ もしくは $-OCH_3$ を表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、各々、Hを表し、各Yが、独立して、ハロ、R<sup>a3</sup>、 $-CN$ 、 $-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}$ 、 $-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}$ 、 $-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}$ 、 $-A^{d2}-S(O)_qR^{f3}$ 、 $-A^{e2}-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$ 、 $-A^{f2}-S(O)_qOR^{i3}$ 、 $-N_3$ 、

-  $N(R^j{}^3)R^k{}^3$ 、-  $N(H)CN$ 、-  $NO_2$ 、-  $ONO_2$ 、-  $OR^1{}^3$ 、-  $SR^m{}^3$ 、  
または = O を表し、  
各  $Q^a{}^2 \sim Q^c{}^2$  が、独立して、= O、= S、=  $NR^n{}^3$ 、または =  $N(OR^o{}^3)$  を表し、

各  $A^a{}^2 \sim A^f{}^2$  が、独立して、単結合、-  $N(R^p{}^3)$  -、または - O - を表し、

各  $R^a{}^3$  が、独立して、 $G^2{}^b$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロシクリル、 $G^2{}^c$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいアリール、または  $G^2{}^d$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

各  $R^f{}^3$  が、独立して、 $G^2{}^a$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよい  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $G^2{}^b$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロシクリル、 $G^2{}^c$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいアリール、又は  $G^2{}^d$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

各  $R^b{}^3$ 、 $R^c{}^3$ 、 $R^d{}^3$ 、 $R^e{}^3$ 、 $R^g{}^3$ 、 $R^h{}^3$ 、 $R^i{}^3$ 、 $R^j{}^3$ 、 $R^k{}^3$ 、 $R^l{}^3$ 、 $R^m{}^3$ 、 $R^n{}^3$ 、 $R^o{}^3$ 、および  $R^p{}^3$  が、独立して、H、独立して  $G^2{}^a$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよい  $C_1 \sim 6$  アルキル、独立して  $G^2{}^b$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロシクリル、独立して  $G^2{}^c$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいアリール、または独立して  $G^2{}^d$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロアリールを表すか、または

任意の 2 つの  $R^c{}^3$  および  $R^d{}^3$ 、 $R^g{}^3$  および  $R^h{}^3$ 、および / または  $R^j{}^3$  および  $R^k{}^3$  が、それらが結合する窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成するように一緒に連結し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択により含有してもよく、またこの環が、独立して  $G^2{}^b$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロシクリル、独立して  $G^2{}^c$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいアリール、または独立して  $G^2{}^d$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロアリール、および = O から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよく、

各  $G^2{}^a$  が、独立して、八口、-  $CN$ 、-  $N(R^j{}^4)R^k{}^4$ 、-  $OR^l{}^4$ 、-  $SR^m{}^4$ 、または = O を表し、

各  $G^2{}^b$  が、独立して、八口、 $R^a{}^4$ 、-  $CN$ 、-  $N(R^j{}^4)R^k{}^4$ 、-  $OR^l{}^4$ 、-  $SR^m{}^4$ 、または = O を表し、

各  $G^2{}^c$  および  $G^2{}^d$  が、独立して、八口、 $R^a{}^4$ 、-  $CN$ 、-  $A^a{}^3 - C(Q^a{}^4)R^b{}^4$ 、-  $A^b{}^3 - C(Q^b{}^3)N(R^c{}^4)R^d{}^4$ 、-  $A^c{}^3 - C(Q^c{}^3)OR^e{}^4$ 、-  $A^d{}^3 - S(O)_q R^f{}^4$ 、-  $A^e{}^3 - S(O)_q N(R^g{}^4)R^h{}^4$ 、-  $A^f{}^3 - S(O)_q OR^i{}^4$ 、-  $N_3$ 、-  $N(R^j{}^4)R^k{}^4$ 、-  $N(H)CN$ 、-  $NO_2$ 、-  $ONO_2$ 、-  $OR^l{}^4$ 、または -  $SR^m{}^4$  を表し、

各  $Q^a{}^3 \sim Q^c{}^3$  が、独立して、= O、= S、=  $NR^n{}^4$ 、または =  $N(OR^o{}^4)$  を表し、

各  $A^a{}^3 \sim A^f{}^3$  が、独立して、単結合、-  $N(R^p{}^4)$  -、または - O - を表し、

各  $R^a{}^4$  および  $R^f{}^4$  が、独立して、 $G^3{}^a$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよい  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $G^3{}^b$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロシクリル、 $G^3{}^c$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいアリール、 $G^3{}^d$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

各  $R^b{}^4$ 、 $R^c{}^4$ 、 $R^d{}^4$ 、 $R^e{}^4$ 、 $R^g{}^4$ 、 $R^h{}^4$ 、 $R^i{}^4$ 、 $R^j{}^4$ 、 $R^k{}^4$ 、 $R^l{}^4$ 、 $R^m{}^4$ 、 $R^n{}^4$ 、 $R^o{}^4$ 、および  $R^p{}^4$  が、独立して、H、各々が独立して  $G^3{}^a$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよい  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル、または独立して  $G^3{}^b$  から選択された 1 つ以上の基

10

20

30

40

50

で任意選択により置換されていてもよいヘテロシクリル、独立して  $G^{3c}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいアリアル、または独立して  $G^{3d}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよいヘテロアリアルを表すか、または

$R^{c4}$  および  $R^{d4}$ 、 $R^{g4}$  および  $R^{h4}$ 、および / または  $R^{j4}$  および  $R^{k4}$  のうちのいずれかが、それらが結合する窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成するように一緒に連結されて、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択により含有してもよく、またこの環が、独立して  $G^{3b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよく、

各  $G^{3a}$  および  $G^{3b}$  が、独立して、ハロ、 $R^{a5}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b5})R^{c5}$ 、 $-OR^{d5}$ 、 $-SR^{e5}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a5}$  が、独立して、各々が独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、または  $C_{2-6}$  アルキニルを表し、

各  $R^{b5}$ 、 $R^{c5}$ 、 $R^{d5}$ 、および  $R^{e5}$  が、独立して、H、または各々が  $G^4$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニルを表すか、または

各  $R^{b5}$  および  $R^{c5}$  が、それらが結合する窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成するように一緒に連結され、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択により含有してもよく、またこの環が、独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択により置換されていてもよく、

各  $G^4$  が、独立して、ハロ、 $R^{a6}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b6})R^{c6}$ 、 $-OR^{d6}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a6}$  が、独立して、各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、または  $C_{2-6}$  アルキニルを表し、

各  $R^{b6}$ 、 $R^{c6}$ 、および  $R^{d6}$  が、独立して、H、または各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニルを表し、

各  $p$  および  $q$  が、独立して、1 または 2 を表し、

ここで、上記のアルキル及びアルケニル基は、それぞれ、直鎖状、分枝鎖状、又は環状であることができ、上記のアルキニル基は、それぞれ、直鎖状又は分枝鎖状であることができる、

但し、式 I の前記化合物が、

(A)

2 - ((1 - クロロプロパン - 2 - イル)スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン

2 - ((6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル)スルホニル)エタン - 1 - スルホンアミド、

2 - ((2 - クロロエチル)スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、

2 - ((4 - クロロブタン - 2 - イル)スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、

2 - ((6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル)スルホニル)エタン - 1 - スルホニルクロリド、

2 - ((3 - クロロ - 2 - メチルプロピル)スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、

2 - ((3 - クロロプロピル)スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、

6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - (ビニルスルホニル)ピリジン、及び

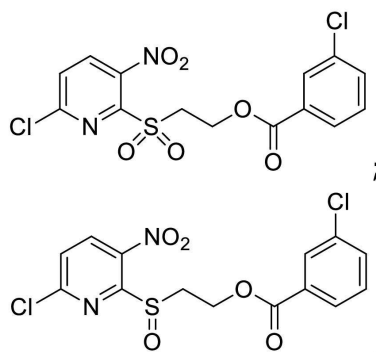
6 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン、

のいずれも表さず、

かつ、以下の化合物：

(B)

## 【化 2】



10

を除くことを条件とする、化合物。

## 【請求項 2】

X が、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 8 アルキニルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

X が C<sub>1</sub> アルキルを表すとき、X が、少なくとも 1 つの Y 基で置換されている、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

各 Y が、独立してハロ、R<sup>a3</sup>、-CN、-C(O)N(R<sup>c3</sup>)R<sup>d3</sup>、-N(R<sup>p3</sup>)C(O)R<sup>b3</sup>、-C(O)OR<sup>e3</sup>、-N(R<sup>j3</sup>)R<sup>k3</sup>、-OR<sup>l3</sup>、-SR<sup>m3</sup>、または =O を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項 5】

各 Y が、独立してハロ、R<sup>a3</sup>、-C(O)N(R<sup>c3</sup>)R<sup>d3</sup>、-N(H)C(O)R<sup>b3</sup>、-C(O)OR<sup>e3</sup>、-N(R<sup>j3</sup>)R<sup>k3</sup>、または -OR<sup>l3</sup> を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

医薬品としての使用のための、但し書き (A) および (B) を含まない、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義される化合物を含む薬剤。

30

## 【請求項 7】

癌の治療における使用のための、前記但し書き (A) および (B) を含まない、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義される化合物を含む薬剤。

## 【請求項 8】

癌の治療用医薬品の製造のための、前記但し書き (A) および (B) を含まない、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に定義される化合物の使用。

## 【請求項 9】

前記癌が、  
肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫などの軟組織癌；  
気管支癌、肺胞または細気管支癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫などの肺癌；  
食道癌、胃癌、膵臓癌、小腸癌、大腸癌などの消化器系の癌；  
腎臓癌、膀胱癌、および尿道癌、前立腺癌、精巣癌などの尿生殖路癌；  
肝癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫などの肝臓癌；  
骨原性肉腫、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、多発性骨髄腫、悪性巨細胞軟骨腫、軟骨腫、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、および巨細胞腫などの骨癌；  
頭蓋癌、髄膜癌、脳癌、脊髄癌などの頭部および/または神経系の癌；  
子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌、外陰癌、陰癌、卵管癌などの婦人科癌；  
血液癌、骨髄癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫などの血液癌；

40

50

悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、母斑異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイドなどの皮膚癌；神経線維腫症および副腎；神経芽細胞腫、からなる群から選択される、請求項 7 に記載の薬剤。

【請求項 10】

前記癌が、固形腫瘍癌である、請求項 7 に記載の薬剤。

【請求項 11】

前記但し書き (A) および (B) を含まない、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義される化合物と、任意選択により場合によっては 1 種以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、および / または担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 12】

(A) 前記但し書き (A) および (B) を含まない、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義される化合物と、

(B) 癌の治療に有用である 1 種以上の他の治療薬と、を含み、

成分 (A) および (B) の各々が、任意選択により場合によっては 1 種以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合して製剤化される、組み合わせ製品。

【請求項 13】

(a) 請求項 1.1 に記載の薬学的組成物と、

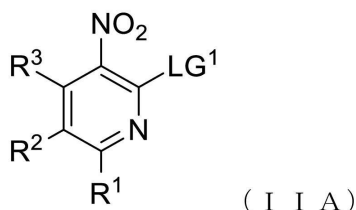
(b) 任意選択により場合によっては 1 種以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合での、癌の治療に有用である 1 種以上の他の治療薬と、を含み、これらの成分 (a) および (b) は各々、他方と共に投与するのに好適な形態で提供される、パーツキット。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義される化合物の調製のための方法であって、

(i) n が 2 を表す場合、式 I I A の化合物であって、

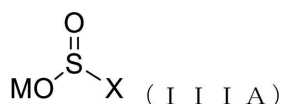
【化 3】



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義されたとおりであり、 $LG^1$  が、好適な脱離基を表す、化合物と、

式 I I I A の化合物であって、

【化 4】



式中、X が、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義されたとおりであり、M が、アルカリ金属イオンを表す、化合物、との、

好適な酸の存在下および好適な溶媒の存在下、および任意選択により場合によっては好適な相間移動触媒の存在下での反応、

(ii) n が 2 を表す場合、式 I I B の化合物であって、

10

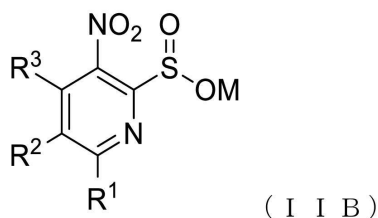
20

30

40

50

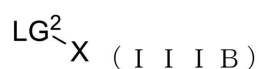
## 【化 5】



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義されたとおりであり、 $M$ が、アルカリ金属イオンを表す、化合物と、  
式 I I I B の化合物であって、

10

## 【化 6】



式中、 $X$ が、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義されたとおりであり、 $LG^2$ が、好適な脱離基を表す、化合物、との、  
好適な酸の存在下および好適な溶媒の存在下、および任意選択により場合によっては好適な相間移動触媒の存在下での反応、

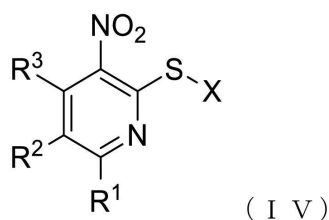
( i i i )  $n$  が 2 を表す場合、式 I I A の化合物と、式 I I I A の化合物との、好適な金属ハロゲン化物の存在下および好適な溶媒の存在下での反応、

20

( i v )  $n$  が 2 を表す場合、式 I I B の化合物と、式 I I I B の化合物との、好適な金属ハロゲン化物の存在下および好適な溶媒の存在下での反応、

( v ) 式 I V の化合物であって、

## 【化 7】

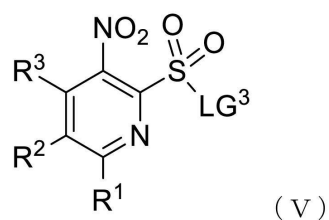


30

式中、 $R^1 \sim R^3$  および  $X$  が、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義されたとおりである、化合物、と、好適な酸化剤との、好適な溶媒の存在下および任意選択により場合によっては水の存在下での反応、及び

( v i )  $n$  が 2 を表す場合、式 V の化合物であって、

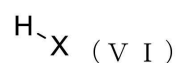
## 【化 8】



40

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義されたとおりであり、 $LG^3$ が、好適な脱離基を表す、化合物、と、  
式 V I の化合物であって、

## 【化 9】



50

式中、Xが、請求項1～5のいずれか一項に定義されるとおりである、化合物との、好適なルイス酸の存在下および好適な溶媒の存在下での反応、のうちのいずれか一つの反応を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物および組成物、および癌の治療におけるそれらの使用に関する。具体的に、本発明は、グルタチオンレダクターゼの最小限の阻害でチオレドキシンレダクターゼの特異的かつ強力な阻害を介して癌を治療するための新規化合物、組成物、および方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

本明細書で明らかに先に公表された文書のリストまたは議論は、その文書が最新技術の一部であるか、または共通の一般知識であることを認めるものと必ずしも解釈されるべきではない。

【0003】

癌遺伝子の役割に対する理解の増大、および新たな抗癌治療および診断の開発により、癌患者の平均寿命は改善されているが、依然として、乳癌、頭頸部癌、黒色腫、膠芽腫、白血病、および結腸癌および肺癌などの癌に対するより有効で毒性の低い治療法を見出す医学的必要性が高い。

20

【0004】

活性酸素種の過剰な産生は、それらのゆがんだ代謝および誇張された複製駆動のために癌細胞の共通の特徴であることはよく知られている。癌細胞は、頑強な抗酸化防御機構の付随的な上方制御を介して、それらの不自然に高い活性酸素種の産生を生き残ることができる。

【0005】

放射線療法および化学療法プロトコルは、抗酸化防御機構と競合し、複数の細胞区画および標的を標的とすることにより、適合する閾値を超えて活性酸素種レベルをさらに増加させる。したがって、内因性活性酸素種の産生に対する癌細胞の感作は、癌細胞死をさらに誘発する可能性がある。対照的に、正常細胞は、酸化ストレスに対抗する能力を確保していた。これを念頭に置いて、活性酸素種のレベルをさらに増加させることができれば、または活性酸素種に対する細胞防御を故意に損なうことができれば、これらの系は、抗癌療法の考えられる作用機序を可能にするのに役立ち得る(Luo, J., Solimini, N. L. & Elledge, S. J., Cell, 136, 823 (2009)、Trachootham, D., Alexandre, J. & Huang, P., Nat Rev Drug Discov, 8, 579 (2009))。

30

【0006】

癌細胞の酸化ストレスに対する耐性の増大は、ヒトおよび他の哺乳動物における2つの主要な抗酸化剤系、すなわちグルタチオン系およびチオレドキシン系の活性化を通じて起こり得る。したがって、グルタチオン系およびチオレドキシン系の同時阻害は、抗癌活性の機序として提案されてきた(Harris, I. S., et al., Cancer Cell 27, 211 (2015)、Mandal, P. K., et al., Cancer Res, 70, 9505 - 9514 (2010)、Fath, M. A., Ahmad, I. M., Smith, C. J., Spence, J. & Spitz, D. R., Clin Cancer Res., 17, 6206 (2011))。

40

【0007】

サイトゾルチオレドキシンレダクターゼは、全体サイトゾルチオレドキシン系の重要な酵素であり、これは順に、シグナル伝達事象および抗酸化剤活性のカスケードに関与する(Arner, E. S. J., Biochim Biophys Acta, 1790, 495 - 526 (2009))。様々な癌におけるサイトゾルチオレドキシンレダクターゼ

50

の高い発現レベルは、より重篤な癌表現型、化学療法薬耐性、および予後不良と関連している。

#### 【0008】

しかしながら、通常の非癌細胞は、生存のためにグルタチオン系またはチオレドキシン系のいずれかを必要とするため (Arner, E. S. & Holmgren, A., Eur J Biochem, 267, 6102 (2000)、Lillig, C. H., Berndt, C. & Holmgren, A., Biochim Biophys Acta, 1780, 1304 (2008)、Prigge, J. R., et al., Free Radic Biol Med, 52, 803 (2012))、主要な望ましくない毒性を誘発することなく、これらの抗酸化剤系の両方を治療的に標的とすることは困難である。

10

#### 【0009】

抗癌治療のためのいくつかの化学療法プロトコルは、細胞の他の成分と一緒に、サイトゾルチオレドキシンレダクターゼの阻害を伴うことが示唆されている (Becker, K. et al. Eur. J. Biochem., 267, 6118 (2000))。例えば、放射線感作薬およびチオレドキシンレダクターゼ阻害剤として市販されているモテキサフィンガドリニウムもまた、強力なリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤である (Hashemy, S. I., Ungerstedt, J. S., Zahedi Avval, F. & Holmgren, A., J Biol Chem, 281, 10691 (2006))。強力なチオレドキシンレダクターゼ阻害剤であるオーラノフィンは、同時に局在化し、ミトコンドリアを損傷する (Cox, A. G., K. K., Arner, E. S. & Hampton, M. B., Biochem Pharmacol, 76, 1097-1109 (2008)、Krishnamurthy, D., et al., J Med Chem, 51, 4790 (2008)、Rigobello, M. P., Folda, A., Baldoin, M. C., Scutari, G. & Bindoli, A., Free Radic Res, 39, 687 (2005))。

20

#### 【0010】

チオレドキシンレダクターゼの構造および機能、その阻害に関連する生物学的効果、例えば癌治療の機序としてのその可能性、および可能性のある阻害剤として以前に開示された化合物は、Zhang, B. et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents (2016) において検討されている。

30

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0011】

【文献】国際特許出願第WO 03 / 093250号

欧州特許出願第EP 220857号

米国特許出願第4456469号

欧州特許出願第EP 35893号

国際特許出願第WO 2015 / 081813号

中国特許出願第CN 105503827号

中国第CN 105085483号

中国第CN 104987324号

中国第CN 10467221号

国際特許出願第WO 97 / 08147号

ドイツ特許出願第DE 19531348号

国際特許出願第WO 99 / 36391号

国際特許出願第WO 2007 / 124546号

国際特許出願第WO 95 / 29897号

国際特許出願第WO 98 / 54139号

国際特許出願第WO 99 / 010320号

国際特許出願第WO 99 / 017777号

40

50



国際特許出願第WO 01 / 064642号

中国特許出願第CN 102206172号

国際特許出願第WO 2007 / 076875号

【非特許文献】

【0012】

【文献】Luo, J., Solimini, N. L. & Elledge, S. J., Cell, 136, 823 (2009)

Trachootham, D., Alexandre, J. & Huang, P., Nat Rev Drug Discov, 8, 579 (2009)

Harris, I. S., et al., Cancer Cell 27, 211 (2015)

Mandal, P. K., et al., Cancer Res, 70, 9505-9514 (2010)

Fath, M. A., Ahmad, I. M., Smith, C. J., Spence, J. & Spitz, D. R., Clin Cancer Res., 17, 6206 (2011)

Arner, E. S. J., Biochim Biophys Acta, 1790, 495-526 (2009)

Arner, E. S. & Holmgren, A., Eur J Biochem, 267, 6102 (2000)

Lillig, C. H., Berndt, C. & Holmgren, A., Biochim Biophys Acta, 1780, 1304 (2008)

Prigge, J. R., et al., Free Radic Biol Med, 52, 803 (2012)

Becker, K. et al. Eur. J. Biochem., 267, 6118 (2000)

Hashemy, S. I., Ungerstedt, J. S., Zahedi Avval, F. & Holmgren, A., J Biol Chem, 281, 10691 (2006)

Cox, A. G., K. K., Arner, E. S. & Hampton, M. B., Biochem Pharmacol, 76, 1097-1109 (2008)

Krishnamurthy, D., et al., J Med Chem, 51, 4790 (2008)

Rigobello, M. P., Folda, A., Baldoin, M. C., Scutarì, G. & Bindoli, A., Free Radic Res, 39, 687 (2005)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、同時に制限された毒性副作用を提示する新たな効率的抗癌治療を得る手段として、グルタチオン系の機能を支持する密接に関連するフラボタンパク質グルタチオンレダクターゼを標的とすることなく、サイトゾルチオレドキシンレダクターゼを特異的かつ強力に標的とする新規化合物の開発および使用に関する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

特に、本発明者らは、新規のピリジニルスルホン化合物が、グルタチオンレダクターゼの著しい阻害を引き起こすことなく、酵素の強力に結合する（また場合によっては、効果的に不可逆的な）阻害剤として作用することによって、サイトゾルチオレドキシンレダクターゼの高度に選択的な阻害を達成できることを予想外に見出した。

【0015】

具体的には、グルタチオンレダクターゼよりもチオレドキシンレダクターゼを選択的に

10

20

30

40

50

強力に阻害することにより、新規のピリジニルスルホンは、正常細胞に対する最小限の一般的な毒性効果で、機能不全の酸化還元状態を有する癌形態に対して有効である可能性がある。そのような阻害剤はまた、放射線療法または他の化学療法的アプローチと共に使用されるのに好適な補助療法であり得る。これらの驚くべき結果に基づき、本発明は、癌の新たな治療法を提供することを目的とする。

【0016】

ある特定のアルキルスルホニル - ニトロピリジンは、合成されているかまたは市販されているが、Talík, Z., et al., Prace Naukowe Akademii Ekonomicznej imienia Oskara Langego we Wrocławiu 255, 137 (1984)、Talík, T., Talík, Z., Pol. J. Chem., 52, 163 (1978) and Moshchitski i, S. D., et al., Khim. Get. Soedin., 802 (1975) に記載されているように、それらは全く使い物にならないとみなされていると主張されている。

10

【0017】

国際特許出願第WO03/093250号は、CNS関連障害に使用される化合物合成のための中間体としての、例えば6 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジンを特許請求している。

【0018】

欧州特許出願第EP220857号は、例えば6 - (イソブチルスルホニル) - 5 - ニトロピリジン - 2 - イルメタンスルホネート、および殺虫剤、殺ダニ剤および殺線虫剤としてのその使用を特許請求している。

20

【0019】

Jamouille, J. C., et al., Ann. Pharm. Fr. 41, 61 (1983) は、殺寄生虫剤としてある特定のアルキルスルホニル - ニトロピリジンについて記載している。

【0020】

ある特定のアルキルスルホニル - ニトロピリジンは、Jamouille, J. C., Lapiere, C. L., J. Pharm. Belg. 30, 114 (1975) に挙げられている。

30

【0021】

米国特許出願第4456469号および欧州特許出願第EP35893号は除草剤としてある特定のアルキルスルホニル - ニトロピリジンについて記載している。

【0022】

国際特許出願第WO2015/081813号および中国特許出願第CN105503827号、同第CN105085483号、同第CN104987324号および同第CN10467221号は、アルキルスルホニル基で置換されたある特定のニトロピリジンが合成中間体として使用されている癌の治療に有用な化合物について記載している。

【0023】

国際特許出願第WO97/08147号およびドイツ特許出願第DE19531348号は、農業用途のための殺菌剤としてある特定のアルキルスルホニルニトロピリジンについて記載している。

40

【0024】

国際特許出願第WO99/36391号は、治療薬として2つのベンゼンスルホンアミドを記載している。どちらもニトロ置換基を有するピリジン環を含まない。

【0025】

国際特許出願第WO2007/124546号は、ウイルス感染症の治療に有用な3 - シアノ - 4, 6 - ジアリール置換ピリジンを記載している。しかしながら、例示された化合物のいずれも、スルホニル部分を介して任意選択に置換されたアルキル基に連結されたニトロ置換ピリジンを含有しない。

50

## 【 0 0 2 6 】

国際特許出願第 W O 9 5 / 2 9 8 9 7 号は、ある特定の ( H <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> ) A T P a s e 阻害剤およびウイルス感染症を治療することにおけるそれらの使用を記載している。しかしながら、例示された化合物のいずれも、スルホニル部分を介して任意選択に置換されたアルキル基に連結されたニトロ置換ピリジンを含むしない。

## 【 0 0 2 7 】

国際特許出願第 W O 9 8 / 5 4 1 3 9 号は、例えば、スルホニル基を介してプロピルに連結されたピリジンの調製のための方法について記載している。しかしながら、例示された化合物のいずれも、スルホニル部分を介して任意選択に置換されたアルキル基に連結されたニトロ置換ピリジンを含むしない。

10

## 【 0 0 2 8 】

国際特許出願第 W O 9 9 / 0 1 0 3 2 0 号および同第 W O 9 9 / 0 1 7 7 7 7 号は、ある特定の化合物および癌などの状態を治療することにおけるそれらの使用について記載している。しかしながら、例示された化合物のいずれも、スルホニル部分を介して任意選択に置換されたアルキル基に連結されたニトロ置換ピリジンを含むしない。

## 【 0 0 2 9 】

国際特許出願第 W O 0 1 / 0 6 4 6 4 2 号は、ある特定の化合物および凝固障害を治療することにおけるそれらの使用を記載している。しかしながら、例示された化合物のいずれも、スルホニル部分を介して任意選択に置換されたアルキル基に連結されたニトロ置換ピリジンを含むしない。

20

## 【 0 0 3 0 】

中国特許出願第 C N 1 0 2 2 0 6 1 7 2 号は、ある特定の抗ウイルス化合物を記載している。しかしながら、例示された化合物のいずれも、スルホニル部分を介して任意選択に置換されたアルキル基に連結されたニトロ置換ピリジンを含むしない。

## 【 0 0 3 1 】

国際特許出願第 W O 2 0 0 7 / 0 7 6 8 7 5 号は、セロトニントランスポーターに作用する化合物について記載している。しかしながら、例示された化合物のいずれも、スルホニル部分を介して任意選択に置換されたアルキル基に連結されたニトロ置換ピリジンを含むしない。

## 【 図面の簡単な説明 】

30

## 【 0 0 3 2 】

【 図 1 】 異種移植片腫瘍体積を、 2 5 日間のキャリパー測定を使用して評価した結果を表す。

【 図 2 】 異種移植片腫瘍体積を、 2 5 日間のキャリパー測定を使用して評価した結果を、図 2 に提供する。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 3 3 】

現在、スルホニル部分を介して任意選択に置換されたアルキル、アルケニル、またはアルキニル基に連結されたある特定のニトロ置換ピリジンは、そのような化合物を癌の治療において有用にする驚くべき特性を有することが見出されている。

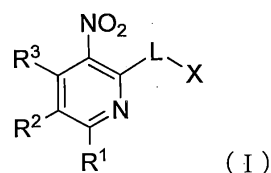
40

## 【 0 0 3 4 】

本発明の化合物

本発明の第 1 の態様では、式 I の化合物

## 【 化 1 】



50

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

L が、 $-S(O)_n-$  を表し、

n が、2 または 1 を表し、

X が、Y から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に各々置換された  $C_{1-12}$  アルキル、 $C_{2-12}$  アルケニル、または  $C_{2-12}$  アルキニルを表し、

$R^1$  が、ハロ、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、 $-OR^{l1}$ 、または  $-SR^{m1}$  を表し、

$R^2$  および  $R^3$  が、各々独立して、H、ハロ、 $R^{a1}$ 、 $-CN$ 、 $-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}$ 、 $-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}$ 、 $-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}$ 、 $-A^{d1}-S(O)_pR^{f1}$ 、 $-A^{e1}-S(O)_pN(R^{g1})R^{h1}$ 、 $-A^{f1}-S(O)_pOR^{i1}$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、 $-N(H)CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、 $-OR^{l1}$ 、または  $-SR^{m1}$  を表し、

各  $A^{a1} \sim A^{f1}$  が、独立して、単結合、 $-N(R^{p1})-$ 、または  $-O-$  を表し、

各  $Q^{a1} \sim Q^{c1}$  が、独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{n1}$ 、または  $=N(OR^{o1})$  を表し、

各  $R^{a1}$  および  $R^{f1}$  が、独立して、各々が独立して  $G^{1a}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニル、独立して  $G^{1b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、独立して  $G^{1c}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、または独立して  $G^{1d}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表し、

各  $R^{b1}$ 、 $R^{c1}$ 、 $R^{d1}$ 、 $R^{e1}$ 、 $R^{g1}$ 、 $R^{h1}$ 、 $R^{i1}$ 、 $R^{j1}$ 、 $R^{k1}$ 、 $R^{l1}$ 、 $R^{m1}$ 、 $R^{n1}$ 、 $R^{o1}$ 、および  $R^{p1}$  が、独立して、H、各々が独立して  $G^{1a}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニル、独立して  $G^{1b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、独立して  $G^{1c}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、または独立して  $G^{1d}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表し、

$R^{c1}$  および  $R^{d1}$ 、 $R^{g1}$  および  $R^{h1}$ 、および / または  $R^{j1}$  および  $R^{k1}$  のうちのいずれかが、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して、 $G^{1b}$ 、各々が 1 つ以上の  $G^{1a}$  で任意選択に置換された  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニル、または  $C_{2-3}$  アルキニル、および  $=O$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各  $G^{1a}$  および  $G^{1b}$  が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{a2})R^{b2}$ 、 $-OR^{c2}$ 、 $-SR^{d2}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a2}$ 、 $R^{b2}$ 、 $R^{c2}$ 、および  $R^{d2}$  が、独立して、H、または各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニルを表すか、または

$R^{a2}$  および  $R^{b2}$  が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立してフルオロから選択された 1 つ以上の基、および各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニル、または  $C_{2-3}$  アルキニルで任意選択に置換され、

各 Y が、独立して、ハロ、 $R^{a3}$ 、 $-CN$ 、 $-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}$ 、 $-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}$ 、 $-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}$ 、 $-A^{d2}-S(O)_qR^{f3}$ 、 $-A^{e2}-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$ 、 $-A^{f2}-S(O)_qOR^{i3}$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{j3})R^{k3}$ 、 $-N(H)CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、 $-OR^{l3}$ 、 $-SR^{m3}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $Q^{a2} \sim Q^{c2}$  が、独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{n3}$ 、または  $=N(OR^{o3})$  を表し、

10

20

30

40

50

各  $A^{a2} \sim A^{f2}$  が、独立して、単結合、 $-N(R^{p3})-$ 、または  $-O-$  を表し、

各  $R^{a3}$  が、独立して、 $G^{2b}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、 $G^{2c}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、または  $G^{2d}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表し、

各  $R^{f3}$  が、独立して、 $G^{2a}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $G^{2b}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、 $G^{2c}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、 $G^{2d}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表し、

10

各  $R^{b3}$ 、 $R^{c3}$ 、 $R^{d3}$ 、 $R^{e3}$ 、 $R^{g3}$ 、 $R^{h3}$ 、 $R^{i3}$ 、 $R^{j3}$ 、 $R^{k3}$ 、 $R^{l3}$ 、 $R^{m3}$ 、 $R^{n3}$ 、 $R^{o3}$ 、および  $R^{p3}$  が、独立して、 $H$ 、独立して  $G^{2a}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、独立して  $G^{2b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、または独立して  $G^{2c}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、または独立して  $G^{2d}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表すか、または

任意の 2 つの  $R^{c3}$  および  $R^{d3}$ 、 $R^{g3}$  および  $R^{h3}$ 、および / または  $R^{j3}$  および  $R^{k3}$  が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^{2b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、独立して  $G^{2c}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、または独立して  $G^{2d}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリール、および  $=O$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

20

各  $G^{2a}$  が、独立して、八口、 $-CN$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、 $-OR^{l4}$ 、 $-SR^{m4}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $G^{2b}$  が、独立して、八口、 $R^{a4}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、 $-OR^{l4}$ 、 $-SR^{m4}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $G^{2c}$  および  $G^{2d}$  が、独立して、八口、 $R^{a4}$ 、 $-CN$ 、 $-A^{a3}-C(Q^{a4})R^{b4}$ 、 $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$ 、 $-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}$ 、 $-A^{d3}-S(O)_qR^{f4}$ 、 $-A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}$ 、 $-A^{f3}-S(O)_qOR^{i4}$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、 $-N(H)CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、 $-OR^{l4}$ 、または  $-SR^{m4}$  を表し、

30

各  $Q^{a3} \sim Q^{c3}$  が、独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{n4}$ 、または  $=N(OR^{o4})$  を表し、

各  $A^{a3} \sim A^{f3}$  が、独立して、単結合、 $-N(R^{p4})-$ 、または  $-O-$  を表し、

各  $R^{a4}$  および  $R^{f4}$  が、独立して、 $G^{3a}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $G^{3b}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、 $G^{3c}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、 $G^{3d}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表し、

40

各  $R^{b4}$ 、 $R^{c4}$ 、 $R^{d4}$ 、 $R^{e4}$ 、 $R^{g4}$ 、 $R^{h4}$ 、 $R^{i4}$ 、 $R^{j4}$ 、 $R^{k4}$ 、 $R^{l4}$ 、 $R^{m4}$ 、 $R^{n4}$ 、 $R^{o4}$ 、および  $R^{p4}$  が、独立して、 $H$ 、各々が独立して  $G^{3a}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル、独立して  $G^{3b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、または独立して  $G^{3c}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、または独立して  $G^{3d}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表すか、または

$R^{c4}$  および  $R^{d4}$ 、 $R^{g4}$  および  $R^{h4}$ 、および / または  $R^{j4}$  および  $R^{k4}$  のうちのいずれかが、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^{3b}$

50

から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各  $G^{3a}$  および  $G^{3b}$  が、独立して、ハロ、 $R^{a5}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b5})R^{c5}$ 、 $-OR^{d5}$ 、 $-SR^{e5}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a5}$  が、独立して、各々が独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、または  $C_{2-6}$  アルキニルを表し、

各  $R^{b5}$ 、 $R^{c5}$ 、 $R^{d5}$ 、および  $R^{e5}$  が、独立して、 $H$ 、または各々が  $G^4$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニルを表すか、または

各  $R^{b5}$  および  $R^{c5}$  が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各  $G^4$  が、独立して、ハロ、 $R^{a6}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b6})R^{c6}$ 、 $-OR^{d6}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a6}$  が、独立して、各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、または  $C_{2-6}$  アルキニルを表し、

各  $R^{b6}$ 、 $R^{c6}$ 、および  $R^{d6}$  が、独立して、 $H$ 、または各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニルを表し、

各  $p$  および  $q$  が、独立して、1 または 2 を表し、

これらの化合物は本明細書では本発明の化合物と呼ぶことができるが、

但し、式 I の化合物は、

(A)

2 - ((1 - クロロプロパン - 2 - イル) スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン

2 - ((6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) スルホニル) エタン - 1 - スルホンアミド、

2 - ((2 - クロロエチル) スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、

2 - ((4 - クロロブタン - 2 - イル) スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、

2 - ((6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) スルホニル) エタン - 1 - スルホニルクロリド、

2 - ((3 - クロロ - 2 - メチルプロピル) スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、

2 - ((3 - クロロプロピル) スルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、

6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - (ビニルスルホニル) ピリジン、

6 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン、

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2 - (メチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン、

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) - 2 - (メチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン、もしくは

6 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 2 - (エチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン；

または

(B)

2 - (ブチルスルフィニル) - 3 - ニトロ - ピリジン；

または

(C)

3 - [(3 - ニトロ - 2 - ピリジニル) スルフィニル] - 2 - プロピオン酸メチルエステル、

3 - [(3 - ニトロ - 2 - ピリジニル) スルフィニル] - 2 - プロピオン酸エチルエス

10

20

30

40

50

テル、

6 - [ ( 2 - メチルプロピル ) スルフィニル ] - 5 - ニトロ - 2 - メタンスルホネート  
- 2 - ピリジノール、

3 - クロロ - 2 - [ ( 6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ) スルフィニル ] - 安息香酸エチルエステル、

3 - ニトロ - 2 - [ ( 4 - ピペリジニルメチル ) スルフィニル ] - ピリジン、

3 - ニトロ - 2 - [ ( 3 - ピロリジニルメチル ) スルフィニル ] - ピリジン、

3 - ニトロ - 2 - [ ( 3 - ピペリジニルメチル ) スルフィニル ] - ピリジン、

3 - ニトロ - 2 - [ ( 2 - ピロリジニルメチル ) スルフィニル ] - ピリジン、

3 - ニトロ - 2 - [ ( 2 - ピペリジニルメチル ) スルフィニル ] - ピリジン、

4 - [ [ ( 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ) スルフィニル ] メチル ] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチルエステル、

3 - [ [ ( 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ) スルフィニル ] メチル ] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチルエステル、

3 - [ [ ( 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ) スルフィニル ] メチル ] - 1 - ピロリジンカルボン酸 , 1 , 1 - ジメチルエチルエステル、

2 - [ [ ( 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ) スルフィニル ] メチル ] - 1 - ピロリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチルエステル、

2 - [ [ ( 3 - ニトロ - 2 - ピリジニル ) スルフィニル ] メチル ] - 1 - ピペリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチルエステル、

6 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ] - 2 - ( メチルスルフィニル ) - 3 - ニトロ - ピリジン、もしくは

6 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ] - 2 - ( エチルスルフィニル ) - 3 - ニトロ - ピリジン、を表さないことを条件とする、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

#### 【 0 0 3 5 】

疑義を回避するために、但し書きを含まない式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩は、本明細書において本発明の化合物と称され得る。同様に、本発明の第 1 の態様の化合物への言及は、但し書きを含む本発明の第 1 の態様に定義されている式 I の化合物、およびその薬学的に許容される塩を指す。そのように、本発明の第 1 の態様の化合物は、本発明の化合物の特定の実施形態を表す。

#### 【 0 0 3 6 】

当業者は、本発明の化合物への本明細書中の言及が、その全ての実施形態および特定の形態への言及を含むことを理解するであろう。

#### 【 0 0 3 7 】

他に示されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

#### 【 0 0 3 8 】

薬学的に許容される塩には、酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、従来の手段によって、例えば、本発明の化合物の遊離酸または遊離塩基形態と、1 当量以上の適切な酸または塩基とを、任意で溶媒中、または塩が不溶である媒体中で反応させ、次いで、標準的な技法を使用して（例えば、真空下、凍結乾燥またはろ過によって）、該溶媒または該媒体を除去することによって形成されてもよい。塩はまた、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによって、調製されてもよい。

#### 【 0 0 3 9 】

挙げてもよい特定の酸付加塩には、カルボン酸塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、デカン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、ステアリン酸塩、アクリル酸塩、カプロン酸塩、プロピオール酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、 - ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシ酪酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、*o*-アセトキシ安息香酸塩、サリチル酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、桂皮酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、馬尿酸塩、フタル酸塩またはテレフタル酸塩)、ハロゲン塩(例えば、塩化物塩、臭化物塩またはヨウ化物塩)、スルホネート塩(例えば、ベンゼンスルホネート、メチル-、ブromo-またはクロロ-ベンゼンスルホネート、キシレンスルホネート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、プロパンスルホネート、ヒドロキシエタンスルホネート、1-または2-ナフタレンスルホネートまたは1,5-ナフタレンジスルホネート塩)または硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩または硝酸塩などが含まれる。

#### 【0040】

挙げてもよい特定の塩基付加塩には、アルカリ金属(Na塩およびK塩など)、アルカリ土類金属(Mg塩およびCa塩など)、有機塩基(エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミンおよびリジンなど)および無機塩基(例えば、アンモニアおよび水酸化アルミニウム)によって形成される塩が含まれる。より具体的には、挙げてもよい塩基付加塩には、Mg塩、Ca塩が含まれ、また最も具体的には、K塩およびNa塩が含まれる。

#### 【0041】

疑念を回避するために、本発明の化合物は、固体として存在してもよく、したがって、本発明の範囲は、その全ての非晶質、結晶、および部分結晶形態を含み、油として存在してもよい。本発明の化合物が結晶および部分結晶形態で存在する場合、そのような形態は、本発明の範囲に含まれる溶媒和物を含んでもよい。本発明の化合物はまた、溶液中にも存在し得る。

#### 【0042】

本発明の化合物は、二重結合を含んでもよく、したがって各個々の二重結合についてE(entgegen)およびZ(zusammen)幾何異性体として存在してもよい。全てのそのような異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

#### 【0043】

本発明の化合物はまた、互変異性を呈してもよい。全ての互変異性形およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

#### 【0044】

本発明の化合物はまた、1個以上の不斉炭素原子を含み得、それ故に光学的および/またはジアステレオ異性を呈し得る。ジアステレオ異性体は、従来の技法、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶化を使用して分離することができる。様々な立体異性体は、従来の、例えば分別結晶化またはHPLC技法を使用して化合物のラセミ混合物または他の混合物を分離することにより単離することができる。または、所望の光学異性体は、ラセミ化またはエピマー化を引き起こさないであろう条件下で適切な光学活性出発物質を反応させること(すなわち「キラルプール」法)によって、適切な出発物質を、後に誘導体化(すなわち、動的分解能を含む分解能)によって適切な段階で除去することができる「キラル助剤」と反応させ、例えば、ホモキラル酸を用いて、次いで、クロマトグラフィーなどの従来の手段によるジアステレオマー誘導体の分離によって、または全て当業者に既知の条件下で適切なキラル試薬もしくはキラル触媒と反応させることによって作製されてもよい。全ての立体異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

#### 【0045】

本明細書中で使用される場合、ハロおよび/またはハロゲンへの言及は、独立して、フルオロ、クロロ、ブromo、およびヨード(例えば、フルオロおよびクロロ)を指す。

#### 【0046】

10

20

30

40

50



別段の指定がない限り、本明細書で定義される  $C_1 \sim z$  アルキル基（ここで、 $z$  は範囲の上限である）は、直鎖であり得るか、または十分な数（すなわち、必要に応じて最小 2 もしくは 3 個）の炭素原子がある場合、分枝鎖状および/または環状であり得る（したがって、 $C_3 \sim z$  シクロアルキル基を形成する）。十分な数（すなわち最小 4 個）の炭素原子があるとき、そのような基はまた、部分的に環状であってもよい（したがって、 $C_3 \sim z$  部分シクロアルキル基を形成する）。挙げてよい部分環状アルキル基には、シクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルエチルが含まれる。十分な数の炭素原子があるとき、そのような基はまた、多環式（例えば、二環式もしくは三環式）またはスピロ環状であり得る。

#### 【0047】

別段の指定がない限り、本明細書で定義される  $C_2 \sim z$  アルケニル基（ここで、 $z$  は範囲の上限である）は、直鎖であり得るか、または十分な数（すなわち、必要に応じて最小 3 個）の炭素原子があるとき、分枝鎖状および/もしくは環状であり得る（したがって、 $C_4 \sim z$  シクロアルケニル基を形成する）。十分な数（すなわち最小 5 個）の炭素原子があるとき、そのような基はまた、部分環状であり得る。挙げてよい部分環状アルケニル基には、シクロペンテニルメチルおよびシクロヘキセニルメチルが含まれる。十分な数の炭素原子があるとき、そのような基はまた、多環式（例えば、二環式もしくは三環式）またはスピロ環状であり得る。

#### 【0048】

別段の指定がない限り、本明細書で定義される  $C_2 \sim z$  アルキニル基（ここで、 $z$  は範囲の上限である）は、直鎖であり得るか、または十分な数（すなわち、最小 4）の炭素原子があるとき、分枝鎖状であり得る。

#### 【0049】

疑義を回避するために、当業者は、アルキルという用語が、飽和炭化水素部分を指すのに対して、アルケニルという用語は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む不飽和炭化水素部分を指し、アルキニルという用語は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を含む不飽和炭化水素を指し、アルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、まとめてヒドロカルビル基と称され得ることを理解するであろう。さらに、そのような不飽和炭化水素部分は、その中に含まれる最も高い不飽和度を参照して言及される（例えば、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合および少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を含む炭化水素部分は、アルキニルと称されるが、そのような部分はまた、「アルケニルアルキニル」などのような用語を使用して言及されることがある。

#### 【0050】

本明細書中で使用される場合、ヘテロシクリルという用語は、非芳香族単環式および二環式ヘテロシクリル基を指し（これらの基は、さらに架橋され得る）、環系中の原子の少なくとも 1 個（例えば、1 ~ 4 個）が、炭素以外のもの（すなわち、ヘテロ原子）であり、環系中の原子の総数は、3 ~ 12 の間（例えば、5 ~ 10 の間、最も好ましくは 3 ~ 8 の間、例えば、5 員または 6 員のヘテロシクリル基）である。さらに、そのようなヘテロシクリル基は飽和していて、ヘテロシクロアルキルを形成し得るか、または不飽和であって、1 以上の炭素 - 炭素、または可能であれば炭素 - ヘテロ原子もしくはヘテロ原子 - ヘテロ原子二重および/もしくは三重結合を含有して、例えば  $C_2 \sim z$ （例えば、 $C_4 \sim z$ ）ヘテロシクロアルケニル（ここで、 $z$  は範囲の上限である）または  $C_7 \sim z$  ヘテロシクロアルキニル基を形成し得る。挙げてよい  $C_2 \sim z$  ヘテロシクリル基には、7 - アザビシクロ - [2.2.1] ヘプタニル、6 - アザビシクロ [3.1.1] ヘプタニル、6 - アザビシクロ [3.2.1] - オクタニル、8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタニル、アジリジニル、アゼチジニル、2,3 - ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピロリル（2,5 - ジヒドロピロリルを含む）、ジオキサニル（1,3 - ジオキサニルを含む）、ジオキサニル（1,3 - ジオキサニルおよび 1,4 - ジオキサニルを含む）、ジチアニル（1,4 - ジチアニルを含む）、ジチオラニル（1,3 - ジチオラニルを含む）、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、7 - オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、6 - オキサビシクロ [

10

20

30

40

50

3, 2, 1] - オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、3 - スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル（例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジニルおよび 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル）、チエタニル、チイラニル、チオラニル、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル、トリチアニル（1, 3, 5 - トリチアニルを含む）、トロパニルなどが含まれる。ヘテロシクリル基上の置換基は、適切な場合、ヘテロ原子を含む環系中の任意の原子上に位置し得る。さらに、置換基が別の環式化合物である場合、環式化合物は、ヘテロシクリル基上の単一原子を介して結合され、いわゆる「スピロ」化合物を形成し得る。ヘテロシクリル基の結合点は、（適切な場合）さらなるヘテロ原子（窒素原子など）を含む環系内の任意の原子、または環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介していてもよい。ヘテロシクリル基はまた、N - または S - 酸化形態であり得る。

10

#### 【0051】

本明細書で言及されるとき各出現において、挙げてもよい特定のヘテロシクリル基には、3 ~ 8 員ヘテロシクリル基（例えば、4 ~ 6 員ヘテロシクリル基）が含まれる。

#### 【0052】

本明細書で使用され得るように、アリールという用語は、C<sub>6</sub> ~ 14（例えば、C<sub>6</sub> ~ 10）への言及を含む。そのような基は、単環式または二環式であってもよく、二環式であるとき、全体的にまたは部分的に芳香族あり得る。挙げてもよい C<sub>6</sub> ~ 10 アリール基には、フェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、インダニルなど（例えば、フェニル、ナフチルなど、例えばフェニル）が含まれる。疑義を回避するために、アリール基上の置換基の結合点は、環系の任意の炭素原子を介していてもよい。

20

#### 【0053】

本明細書で使用され得るように、ヘテロアリール（またはヘテロ芳香族）という用語は、酸素、窒素、および/または硫黄から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有する 5 ~ 14（例えば、5 ~ 10）員ヘテロ芳香族基への言及を含む。そのようなヘテロアリール基は、1 つ、2 つ、または 3 つの環を含み得、これらのうち少なくとも 1 つは芳香族である。ヘテロアリール/ヘテロ芳香族基上の置換基は、適切な場合、ヘテロ原子を含む環系中の任意の原子上に位置し得る。ヘテロアリール/ヘテロ芳香族基の結合点は、（適切な場合）ヘテロ原子を含む環系中の任意の原子を介していてもよい。二環式ヘテロアリール/ヘテロ芳香族基は、1 つ以上のさらなる芳香族または非芳香族複素環に融合されたベンゼン環を含んでもよく、この場合、多環式ヘテロアリール/ヘテロ芳香族基の結合点は、ベンゼン環またはヘテロアリール/ヘテロ芳香族環もしくは複素環を含む任意の環を介していてもよい。挙げてもよいヘテロアリール/ヘテロ芳香族基の例には、ピリジニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、イミダゾピリミジニル、イミダゾチアゾリル、チエノチオフェニル、ピリミジニル、フロピリジニル、インドリル、アザインドリル、ピラジニル、ピラゾロピリミジニル、インダゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、およびプリニルが含まれる。ヘテロアリール/ヘテロ芳香族基の酸化物もまた、本発明の範囲内に包含される（例えば、N - オキシド）。上記のように、ヘテロアリールは、一方の環が芳香族である（他方は芳香族であってもなくてもよい）多環式（例えば、二環式）基を含む。したがって、挙げてもよい他のヘテロアリール基には、例えば、ベンゾ[1, 3]ジオキサソリル、ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール、3, 4 - ジヒドロベンゾ[1, 4]オキサジニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、インドリニル、5H, 6H, 7H - ピロロ[1, 2-b]ピリミジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、チオクロマニルなどが含まれる。

30

40

50

## 【 0 0 5 4 】

疑義を回避するために、本明細書で使用される場合、ヘテロ原子への言及は、当業者によって理解されるようにそれらの通常の意味をとるであろう。挙げてもよい特定のヘテロ原子には、リン、セレン、テルル、ケイ素、ホウ素、酸素、窒素、および硫黄（例えば、酸素、窒素、および硫黄）が含まれる。

## 【 0 0 5 5 】

疑義を回避するために、多環式（例えば、二環式）基への言及（例えば、ヘテロシクリル基の文脈で用いられるとき）は、そのような環を直鎖に変換するために2つより多くの切断が必要な環系を指し、そのような切断の最小数は、定義された環の数に対応する（例えば、二環式という用語は、環を直鎖に変換するために最小2つの切断が必要であることを示し得る）。疑義を回避するために、二環式（例えば、ヘテロシクリル基の文脈で用いられるとき）は、二環系の第2の環が第1の環の隣接する2つの原子間に形成される基を指し得、また2つの隣接していない原子が、（必要に応じて）アルキレンまたはヘテロアルキレン鎖のいずれかによって連結されている基も指し得、後者の基は、架橋されていると称され得る。

10

## 【 0 0 5 6 】

疑義を回避するために、アリール基またはヘテロアリール基が、=Oなどの二重結合を介して基で置換されているとき、該アリール基またはヘテロアリール基は、部分的に芳香族であり、すなわち、該アリール基またはヘテロアリール基は、少なくとも1つの環が芳香族ではない少なくとも2つの環からなる。

20

## 【 0 0 5 7 】

本発明はまた、1個以上の原子が、通常自然界で見られる原子量または質量数（または自然界に見られる最も豊富なもの）とは異なる原子量または質量数を有する原子で置き換えられているという事実はあるが、本明細書に列挙されたものと同じである、本発明の同位体的に標識された化合物も包含する。本明細書で特定される任意の特定の原子または元素の全ての同位体は、本発明の化合物の範囲内であると考えられる。したがって、本発明の化合物はまた、重水素化合物、すなわち、1個以上の水素原子が、水素同位体重水素で置き換えられている化合物も含む。

## 【 0 0 5 8 】

疑義を回避するために、本発明の化合物中の2つ以上の置換基の同一性が同じであり得る場合、それぞれの置換基の実際の同一性は、決して相互依存しない。例えば、2つ以上のY基が存在する状況において、それらのY基は、同じでも異なってもよい。同様に、2つ以上のY基が存在し、各々が $R^{a3}$ を表す場合、問題の $R^{a3}$ 基は、同じでも異なってもよい。同様に、2つ以上の $R^{a1}$ が存在し、各々独立して、1つ以上の $G^{1a}$ 基で置換された $C_{1-6}$ アルキルを表す場合、各 $G^{1a}$ の同一性は、決して相互依存的ではない。

30

## 【 0 0 5 9 】

疑義を回避するために、「 $A^{a1} \sim A^{f1}$ 」などの用語が本明細書で使用されるとき、これは、 $A^{a1}$ 、 $A^{b1}$ 、 $A^{c1}$ 、 $A^{d1}$ 、 $A^{e1}$ 、および $A^{f1}$ を包括的に意味することが当業者によって理解されるであろう。特に明記しない限り、同じ論法が本明細書で使用される他のそのような用語にも当てはまる。

40

## 【 0 0 6 0 】

当業者は、本発明の主題である本発明の化合物が、安定であるものを含むことを認識するであろう。すなわち、本発明の化合物は、例えば反応混合物から有用な純度までの、単離に耐えるほどに十分に頑強なものを含む。

## 【 0 0 6 1 】

本発明の開示から逸脱することなく、本明細書で言及される本発明の全ての実施形態および特定の特徴を単独で、または本明細書で言及される他の実施形態および/または特定の特徴と組み合わせて採用することができる（したがって、本明細書に開示されるように、より具体的な実施形態および具体的な特徴を記載する）。

50

## 【 0 0 6 2 】

挙げてもよい本発明の特定の化合物には、 $n$  が 2 を表すものが含まれる。

## 【 0 0 6 3 】

挙げてもよい本発明のさらなる化合物には、 $n$  が 1 を表す化合物が含まれる。

## 【 0 0 6 4 】

挙げてもよい本発明の特定の化合物は、 $X$  が、 $C_1 \sim 8$  アルキル、 $C_2 \sim 8$  アルケニル、または  $C_2 \sim 8$  アルキニル（例えば  $C_2 \sim 8$  アルキル）を表すものが含まれる。

## 【 0 0 6 5 】

より具体的には、挙げてもよい本発明の化合物には、

$X$  が  $C_1$  アルキルを表すとき（ $X$  が  $C_1 \sim 8$  アルキルを表す実施形態においてなど）、 $X$  は少なくとも 1 つの（例えば 1 つの） $Y$  基で置換され、および / または（例えばおよび）

$X$  が  $C_1$  アルキル以外を表すとき（ $X$  が  $C_1 \sim 8$  アルキルを表す実施形態においてなど、 $X$  が  $C_2 \sim 8$  アルキルを表す場合）、 $X$  は、少なくとも 1 つの（例えば 1 つの） $Y$  基で任意選択に置換される（例えば  $X$  は非置換である）ものが含まれる。

## 【 0 0 6 6 】

したがって、本発明の化合物の具体的な実施形態では、 $X$  は、非置換  $C_1$  アルキルを表さない（が、疑義を回避するために、本明細書に記載の任意の実施形態のそのような特徴は、本明細書では「但し書き」とは呼ばない）。

## 【 0 0 6 7 】

挙げてもよい本発明のさらなる化合物には、 $X$  が、非置換の  $C_1 \sim 12$  アルキル、 $C_2 \sim 12$  アルケニル、または  $C_2 \sim 12$  アルキニルを表すものが含まれる（例えば、 $C_2 \sim 8$  アルキルなどの、 $C_2 \sim 8$  アルキル、 $C_2 \sim 8$  アルケニル、または  $C_2 \sim 8$  アルキニル）。

## 【 0 0 6 8 】

挙げてもよい本発明のなおさらなる化合物には、 $X$  が、非置換の  $C_3 \sim 8$  アルキル、 $C_3 \sim 8$  アルケニル、または  $C_3 \sim 8$  アルキニルを表すものが含まれる（例えば、環状または部分環状の  $C_3 \sim 6$  アルキルなど、 $C_3 \sim 8$  アルキル）。

## 【 0 0 6 9 】

挙げてもよい本発明のなおさらなる化合物には、 $X$  が、非置換の  $C_1 \sim 12$  アルキル、 $C_2 \sim 12$  アルケニル、または  $C_2 \sim 12$  アルキニルを表すものが含まれる（例えば、 $C_2 \sim 8$  アルキルなどの、 $C_2 \sim 8$  アルキル、 $C_2 \sim 8$  アルケニル、または  $C_2 \sim 8$  アルキニル）。

## 【 0 0 7 0 】

挙げてもよい本発明の特定の化合物には、各  $Y$  が独立してハロ、 $R^{a3}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ 、 $-N(R^{p3})C(O)R^{b3}$ （例えば、 $-N(H)C(O)R^{b3}$ ）、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-N(R^{j3})R^{k3}$ 、 $-OR^{l3}$ 、 $-SR^{m3}$  または  $=O$  を表すものが含まれる。

## 【 0 0 7 1 】

挙げてもよい本発明のより具体的な化合物には、各  $Y$  が独立してハロ（例えば、フルオロ）、または特に  $R^{a3}$ 、 $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ 、 $-N(H)C(O)R^{b3}$ 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-N(R^{j3})R^{k3}$ 、または  $-OR^{l3}$  を表すものが含まれる。

## 【 0 0 7 2 】

挙げてもよい本発明の特定の化合物（すなわち、本発明の第 1 の態様の化合物を含む式 I の化合物）には、以下のものが含まれる：

$X$  が、 $Y$  から独立して選択された 1 つ以上の基で置換された  $C_2 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば、 $C_2 \sim 3$  アルキルなどの  $C_2 \sim 6$  アルキル）を表し、

各  $Y$  が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-A^{a2}-C(O)R^{b3}$ 、 $-A^{b2}-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ 、 $-A^{c2}-C(O)OR^{e3}$ 、 $-A^{d2}-S(O)_qR^{f3}$ 、 $-A^{e2}-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$ 、 $-N(R^{j3})R^{k3}$ 、 $-OR^{l3}$ 、 $-SR^{m3}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $Q^{a2} \sim Q^{c2}$  が、独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{n3}$ 、または  $=N(OR^{o3})$  を表

10

20

30

40

50

し、

各  $A^{a2} \sim A^{e2}$  が、独立して、単結合、 $-N(R^{p3})-$ 、または  $-O-$  を表し、

各  $R^{f2}$  が、独立して、各々が独立して  $G^{2a}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば、 $C_1 \sim 6$  アルキル）、独立して  $G^{2b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、独立して  $G^{2c}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、独立して  $G^{2d}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表し、

各  $R^{b3}$ 、 $R^{c3}$ 、 $R^{d3}$ 、 $R^{e3}$ 、 $R^{g3}$ 、 $R^{h3}$ 、 $R^{j3}$ 、 $R^{k3}$ 、 $R^{l3}$ 、 $R^{m3}$ 、 $R^{n3}$ 、 $R^{o3}$ 、および  $R^{p3}$  が、独立して、H、各々が独立して  $G^{2a}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）、独立して  $G^{2b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、または独立して  $G^{2c}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、または独立して  $G^{2d}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表すか、または

任意の 2 つの  $R^{c3}$  および  $R^{d3}$ 、 $R^{g3}$  および  $R^{h3}$ 、および / または  $R^{j3}$  および  $R^{k3}$  が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^{2b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリル、独立して  $G^{2c}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリール、または独立して  $G^{2d}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリール、および  $=O$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各  $G^{2a}$  が、独立して、八口、 $-CN$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、 $-OR^{l4}$ 、 $-SR^{m4}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $G^{2b}$  が、独立して、八口、 $R^{a4}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、 $-OR^{l4}$ 、 $-SR^{m4}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $G^{2c}$  および  $G^{2d}$  が、独立して、八口、 $R^{a4}$ 、 $-CN$ 、 $-A^{a3}-C(Q^{a3})R^{b4}$ 、 $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$ 、 $-A^{c3}-C(Q^{c4})OR^{e4}$ 、 $-A^{d3}-S(O)_qR^{f4}$ 、 $-A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}$ 、 $-A^{f3}-S(O)_qOR^{i4}$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、 $-N(H)CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、 $-OR^{l4}$ 、または  $-SR^{m4}$  を表し、

各  $Q^{a3} \sim Q^{c3}$  が、独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{n4}$ 、または  $=N(OR^{o4})$  を表し、

各  $A^{a3} \sim A^{f3}$  が、独立して、単結合、 $-N(R^{p4})-$ 、または  $-O-$  を表し、

各  $R^{a3}$  および  $R^{f3}$  が、独立して、各々が独立して  $G^{3a}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）、または独立して  $G^{3b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表し、

各  $R^{b4}$ 、 $R^{c4}$ 、 $R^{d4}$ 、 $R^{e4}$ 、 $R^{g4}$ 、 $R^{h4}$ 、 $R^{i4}$ 、 $R^{j4}$ 、 $R^{k4}$ 、 $R^{l4}$ 、 $R^{m4}$ 、 $R^{n4}$ 、 $R^{o4}$ 、および  $R^{p4}$  が、独立して、H、各々が独立して  $G^{3a}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）、または独立して  $G^{3b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表すか、または

$R^{c4}$  および  $R^{d4}$ 、 $R^{g4}$  および  $R^{h4}$ 、および / または  $R^{j4}$  および  $R^{k4}$  のうちのいずれかが、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^{3b}$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各  $G^{3a}$  および  $G^{3b}$  が、独立して、八口、 $R^{a5}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b5})R^{c5}$ 、 $-OR^{d5}$ 、 $-SR^{e5}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a5}$  が、独立して、各々が独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置

10

20

30

40

50

換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）を表し、

各  $R^{b5}$ 、 $R^{c5}$ 、 $R^{d5}$ 、および  $R^{e5}$  が、独立して、H、各々が  $G^4$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）を表すか、または

各  $R^{b5}$  および  $R^{c5}$  が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各  $G^4$  が、独立して、ハロ、 $R^{a6}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b6})R^{c6}$ 、 $-OR^{d6}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a6}$  が、独立して、1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）を表し、

各  $R^{b6}$ 、 $R^{c6}$ 、および  $R^{d6}$  が、独立して、H、または各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）を表し、および / または（例えばおよび）

各  $p$  および  $q$  が、独立して、1 または 2 を表す。

#### 【0073】

挙げてもよい本発明のより具体的な化合物には、

$X$  が、 $Y$  から独立して選択された 1 つ以上の基で置換された  $C_2 \sim 8$  アルキル（例えば、 $C_2 \sim 5$  アルキル）を表し、

各  $Y$  が、独立して、フルオロ、 $-N(H)-C(O)R^{b3}$ 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-N(H)-S(O)_2R^{f3}$ 、 $-S(O)_2R^{f3}$ 、 $-N(H)-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$ 、 $-N(R^{j3})R^{k3}$ 、または  $-OR^{l3}$  を表し、

各  $R^{b3}$ 、 $R^{e3}$ 、 $R^{f3}$ 、 $R^{g3}$ 、 $R^{h3}$ 、 $R^{e3}$ 、 $R^{j3}$ 、 $R^{k3}$ 、および  $R^{l3}$  が、独立して、H、もしくは  $C_1 \sim 3$  アルキル、もしくは任意の 2 つの  $R^{g3}$  と  $R^{h3}$  を表し、および / または  $R^{j3}$  および  $R^{k3}$  が一緒に結合して、それらが結合している窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環は任意選択に 1 つのさらなる窒素を含有し、この環は任意選択に 1 つ以上の  $C_1 \sim 3$  アルキルで置換されているものが含まれる。

#### 【0074】

挙げてもよい本発明のなにより具体的な化合物には、

$X$  が、 $Y$  から独立して選択された 1 つ以上の基で置換された  $C_2 \sim 5$  アルキル、 $C_2 \sim 5$  アルケニル、または  $C_2 \sim 5$  アルキニル（例えば  $C_2 \sim 5$  アルキル）を表し、

各  $Y$  が、独立して、フルオロ、 $-N(R^{j3})R^{k3}$ 、または  $-OR^{l3}$  を表し、および / または、

各  $R^{j3}$ 、 $R^{k3}$ 、および  $R^{l3}$  は、独立して、H、または  $C_1 \sim 3$  アルキル（例えば  $-CH_3$ ）を表すか、または

$R^{j3}$  および  $R^{k3}$  が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環（例えば、5 ~ 6 員環）を形成し、この環が、さらに 1 つの窒素を任意選択に含有し、またこの環が、1 つ以上の（例えば 1 つの） $C_1 \sim 3$  アルキル（例えば  $-CH_3$ ）で任意選択に置換されているものが含まれる。

#### 【0075】

挙げてもよい本発明の具体的な化合物には、

$X$  が、各々任意選択に  $Y$  で置換されている（例えば、 $X$  がある特定の実施形態において非置換であるか、または  $X$  が 1 つの  $Y$  で置換されているなど少なくとも 1 つの  $Y$  で置換されている） $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニルまたは  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば、 $C_1 \sim 4$  アルキルなど、 $C_1 \sim 6$  アルキル）を表し、

$Y$  が  $R^{a3}$  を表し、

$R^{a3}$  が、 $G^{2b}$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表し、

各  $G^{2b}$  が、独立して、ハロ、 $R^{a4}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{b4}$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$

10

20

30

40

50

、 $-OR^{14}$ 、 $-SR^{m4}$ 、または $=O$ を表し、

各 $R^{a4}$ が、独立して、各々が独立して $G^{3a}$ から選択された1つ以上の基で任意選択に置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、もしくは $C_{2-6}$ アルキニル（例えば $C_{1-6}$ アルキル）、または独立して $G^{3b}$ から選択された1つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表し、

各 $R^{b4}$ 、 $R^{j4}$ 、 $R^{k4}$ 、 $R^{l4}$ 、および $R^{m4}$ が、独立して、 $G^{3a}$ から独立して選択された1つ以上の基で任意選択に置換された $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、もしくは $C_{2-6}$ アルキニル（例えば $C_{1-6}$ アルキル）、または独立して $G^{3b}$ から選択された1つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表し、

$R^{j4}$ および $R^{k4}$ が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に3～6員環を形成し、この環が、さらに1つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して $G^{3b}$ から選択された1つ以上の基で任意選択に置換され、

各 $G^{3a}$ および $G^{3b}$ が、独立して、八口、 $R^{a5}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b5})R^{c5}$ 、 $-OR^{d5}$ 、 $-SR^{e5}$ 、または $=O$ を表し、

各 $R^{a5}$ が、独立して、各々が独立して $G^4$ から選択された1つ以上の基で任意選択に置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、または $C_{2-6}$ アルキニル（例えば $C_{1-6}$ アルキル）を表し、

各 $R^{b5}$ 、 $R^{c5}$ 、 $R^{d5}$ 、および $R^{e5}$ が、独立して、 $H$ 、または各々が $G$ から独立して選択された1つ以上の基で任意選択に置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、もしくは $C_{2-6}$ アルキニル（例えば $C_{1-6}$ アルキル）を表すか、または

各 $R^{b5}$ および $R^{c5}$ が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に3～6員環を形成し、この環が、さらに1つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して $G^4$ から選択された1つ以上の基で任意選択に置換され、

各 $G^4$ が、独立して、八口、 $R^{a6}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b6})R^{c6}$ 、 $-OR^{d6}$ 、または $=O$ を表し、

各 $R^{a6}$ が、独立して、各々が1つ以上のフルオロで任意選択に置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、または $C_{2-6}$ アルキニル（例えば $C_{1-6}$ アルキル）を表し、

各 $R^{b6}$ 、 $R^{c6}$ 、および $R^{d6}$ が、独立して、 $H$ 、または各々が1つ以上のフルオロで任意選択に置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、もしくは $C_{2-6}$ アルキニル（例えば $C_{1-6}$ アルキル）を表し、および/または（例えばおよび）

各 $p$ および $q$ が、独立して、1または2を表すものが含まれる。

【0076】

挙げてもよい本発明のより具体的な化合物には、

$X$ が、各々任意選択に $Y$ で置換されている（例えば、 $X$ がある特定の実施形態において非置換であるか、または $X$ が1つの $Y$ で置換されているなど少なくとも1つの $Y$ で置換されている） $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニルまたは $C_{2-6}$ アルキニル（例えば、 $C_{1-4}$ アルキルなど、 $C_{1-6}$ アルキル）を表し、

$Y$ が $R^{a3}$ を表し、

$R^{a3}$ が、 $G^{2b}$ から独立して選択された1つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表し、

各 $G^{2b}$ が、独立して、八口、 $R^{a4}$ 、 $-C(O)R^{b4}$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、 $-OR^{l4}$ 、または $=O$ を表し、

各 $R^{a4}$ が独立して、 $G^{3a}$ から独立して選択された1つ以上の基で各々が任意選択に置換された $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、または $C_{2-4}$ アルキニル（例えば $C_{1-4}$ アルキル）を表し、

各 $R^{b4}$ 、 $R^{j4}$ 、 $R^{k4}$ 、および $R^{l4}$ が、独立して、 $H$ 、または各々が $G^{3a}$ から独立して選択された1つ以上の基で任意選択に置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、もしくは $C_{2-6}$ アルキニル（例えば $C_{1-6}$ アルキル）を表し、

各 $G^{3a}$ が、独立してフルオロ、 $R^{a5}$ 、 $-OR^{d5}$ 、または $=O$ を表し、

各 $R^{a5}$ が、独立して、1つ以上のフルオロで任意選択に置換された $C_{1-4}$ アルキル、

C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル（例えば C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル）を表し、および / または（例えばおよび）

各 R<sup>d 5</sup> が、独立して、H、または各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル（例えば C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル）を表すものが含まれる。

#### 【0077】

挙げてもよい本発明のなおよびより具体的な化合物には、

X が、各々任意選択に Y で置換されている（例えば、X がある特定の実施形態において非置換であるか、または X が 1 つの Y で置換されているなど少なくとも 1 つの Y で置換されている）C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル（例えば、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル）を表し、

Y が R<sup>a 3</sup> を表し、

R<sup>a 3</sup> が、1 つ以上の（例えば 1 つの）G<sup>2 b</sup> で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表し、

各 G<sup>2 b</sup> が、独立して R<sup>a 4</sup>、または - C ( O ) R<sup>b 4</sup> を表し、および / または（例えばおよび）

各 R<sup>a 4</sup> および R<sup>b 4</sup> が、独立して C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル（例えば、- CH<sub>3</sub>）を表すものが含まれる。

#### 【0078】

さらに挙げてもよい本発明のより具体的な化合物には、

X が、任意選択に Y で置換されている（例えば、X がある特定の実施形態において非置換であるか、または X が 1 つの Y で置換されているなど少なくとも 1 つの Y で置換されている）C<sub>1</sub> ~ 2 アルキルを表し、

Y が、R<sup>a 3</sup> を表し、および / または（例えばおよび）

R<sup>a 3</sup> が、非置換ピペリジニルなどのピペリジニル（例えば、1 - ピペリジニル）を表すものが含まれる。

#### 【0079】

挙げてもよい本発明の具体的な化合物には、

X が、各々任意選択に Y で置換されている（例えば、X がある特定の実施形態において非置換であるか、または X が 1 つの Y で置換されているなど少なくとも 1 つの Y で置換されている）C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル（例えば、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル）を表し、

Y が R<sup>a 3</sup> を表し、

R<sup>a 3</sup> が、G<sup>2 c</sup> から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたアリールを表し、

各 G<sup>2 c</sup> が、独立して、ハロ、R<sup>a 4</sup>、- CN、- A<sup>a 3</sup> - C ( Q<sup>a 3</sup> ) R<sup>b 4</sup>、- A<sup>b 3</sup> - C ( Q<sup>b 3</sup> ) N ( R<sup>c 4</sup> ) R<sup>d 4</sup>、- A<sup>c 3</sup> - C ( Q<sup>c 3</sup> ) O R<sup>e 4</sup>、- A<sup>d 3</sup> - S ( O ) q R<sup>f 4</sup>、- A<sup>e 3</sup> - S ( O ) q N ( R<sup>g 4</sup> ) R<sup>h 4</sup>、- A<sup>f 3</sup> - S ( O ) q O R<sup>i 4</sup>、- N<sub>3</sub>、- N ( R<sup>j 4</sup> ) R<sup>k 4</sup>、- N ( H ) CN、- NO<sub>2</sub>、- ONO<sub>2</sub>、- O R<sup>l 4</sup>、または - S R<sup>m 4</sup> を表し、

各 Q<sup>a 3</sup> ~ Q<sup>c 3</sup> が、独立して、= O、= S、= N R<sup>n 4</sup>、または = N ( O R<sup>o 4</sup> ) を表し、

各 A<sup>a 3</sup> ~ A<sup>f 3</sup> が、独立して、単結合、- N ( R<sup>p 4</sup> ) -、または - O - を表し、

各 R<sup>a 4</sup> および R<sup>f 4</sup> が、独立して、各々が独立して G<sup>3 a</sup> から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、もしくは C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル（例えば C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル）、または独立して G<sup>3 b</sup> から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表し、

各 R<sup>b 4</sup>、R<sup>c 4</sup>、R<sup>d 4</sup>、R<sup>e 4</sup>、R<sup>g 4</sup>、R<sup>h 4</sup>、R<sup>i 4</sup>、R<sup>j 4</sup>、R<sup>k 4</sup>、R<sup>l 4</sup>、R<sup>m 4</sup> R<sup>n 4</sup>、R<sup>o 4</sup>、および R<sup>p 4</sup> が、独立して、H、各々が独立して G<sup>3 a</sup> から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、もしくは

10

20

30

40

50



C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル (例えば C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)、または独立して G<sup>3b</sup> から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表すか、または

R<sup>c4</sup> および R<sup>d4</sup>、R<sup>g4</sup> および R<sup>h4</sup>、および / または R<sup>j4</sup> および R<sup>k4</sup> のうちのいずれかが、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して G<sup>3b</sup> から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各 G<sup>3a</sup> および G<sup>3b</sup> が、独立して、ハロ、R<sup>a5</sup>、-CN、-N(R<sup>b5</sup>)R<sup>c5</sup>、-OR<sup>d5</sup>、-SR<sup>e5</sup>、または =O を表し、

各 R<sup>a5</sup> が、独立して、各々が独立して G<sup>4</sup> から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル (例えば C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル) を表し、

各 R<sup>b5</sup>、R<sup>c5</sup>、R<sup>d5</sup>、および R<sup>e5</sup> が、独立して、H、各々が G<sup>4</sup> から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル (例えば C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル) を表すか、または

各 R<sup>b5</sup> および R<sup>c5</sup> が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して G<sup>4</sup> から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各 G<sup>4</sup> が、独立して、ハロ、R<sup>a6</sup>、-CN、-N(R<sup>b6</sup>)R<sup>c6</sup>、-OR<sup>d6</sup>、または =O を表し、

各 R<sup>a6</sup> が、独立して、各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル (例えば C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル) を表し、

各 R<sup>b6</sup>、R<sup>c6</sup>、および R<sup>d6</sup> が、独立して、H、または各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、もしくは C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル (例えば C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル) を表し、および / または (例えば および)

各 p および q が、独立して、1 または 2 を表すものが含まれる。

#### 【0080】

挙げてもよい本発明のより具体的な化合物には、

X が、各々任意選択に Y で置換されている (例えば、X がある特定の実施形態において非置換であるか、または X が 1 つの Y で置換されているなど少なくとも 1 つの Y で置換されている) C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル (例えば、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル) を表し、

Y が R<sup>a3</sup> を表し、

R<sup>a3</sup> が、G<sup>2c</sup> から独立して選択された 1 つ以上の (例えば 1 つまたは 2 つの) 基で任意選択に置換されたアリールを表し、

各 G<sup>2c</sup> が、独立して、ハロ、R<sup>a4</sup>、-CN、-A<sup>a3</sup>-C(O)R<sup>b4</sup>、-A<sup>b3</sup>-C(O)N(R<sup>c4</sup>)R<sup>d4</sup>、-A<sup>c3</sup>-C(O)OR<sup>e4</sup>、-A<sup>d3</sup>-S(O)<sub>q</sub>R<sup>f4</sup>、-A<sup>e3</sup>-S(O)<sub>q</sub>N(R<sup>g4</sup>)R<sup>h4</sup>、-N(R<sup>j4</sup>)R<sup>k4</sup>、または -OR<sup>l4</sup> を表し、

各 A<sup>a3</sup> ~ A<sup>c3</sup> が、独立して、単結合、または -N(R<sup>p4</sup>)- を表し、

各 R<sup>a4</sup> および R<sup>f4</sup> が、独立して、各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル (例えば C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル) を表し、

各 R<sup>b4</sup>、R<sup>c4</sup>、R<sup>d4</sup>、R<sup>e4</sup>、R<sup>g4</sup>、R<sup>h4</sup>、R<sup>j4</sup>、R<sup>k4</sup>、R<sup>l4</sup>、および R<sup>p4</sup> が、独立して、H、または各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、もしくは C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル (例えば、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル) を表すか、または

R<sup>c4</sup> および R<sup>d4</sup>、R<sup>g4</sup> および R<sup>h4</sup>、および / または R<sup>j4</sup> および R<sup>k4</sup> のうちのいずれかが、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して G<sup>3b</sup> から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

10

20

30

40

50

各  $G^{3b}$  が、独立してフルオロ、 $R^{a5}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a4}$  が、独立して、1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-3}$  アルキルを表し、および / または (例えばおよび)

各  $p$  および  $q$  が、独立して、1または2を表すものが含まれる。

#### 【0081】

挙げてもよい本発明のなおより具体的な化合物には、

$X$  が、各々任意選択に  $Y$  で置換されている (例えば、 $X$  がある特定の実施形態において非置換であるか、または  $X$  が1つの  $Y$  で置換されているなど少なくとも1つの  $Y$  で置換されている)  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、または  $C_{2-4}$  アルキニル (例えば、 $C_{1-4}$  アルキル) を表し、

$Y$  が  $R^{a3}$  を表し、

$R^{a3}$  が、 $G^{2c}$  で任意選択に置換されたアリールを表し、

$G^{2c}$  が、ハロ、 $R^{a4}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$ 、 $-C(O)OR^{e4}$ 、 $-S(O)_2R^{f4}$ 、 $-S(O)_2N(R^{g4})R^{h4}$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、または  $-OR^{l4}$  を表し、

各  $R^{a4}$  および  $R^{f4}$  が、独立して、各々が1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、または  $C_{2-6}$  アルキニル (例えば  $C_{1-6}$  アルキル) を表し、および / または (例えばおよび)

各  $R^{c4}$ 、 $R^{d4}$ 、 $R^{e4}$ 、 $R^{g4}$ 、 $R^{h4}$ 、 $R^{j4}$ 、 $R^{k4}$ 、 $R^{l4}$ 、および  $R^{l4}$  が、独立して、 $H$ 、または各々が1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニル (例えば、 $C_{1-6}$  アルキル) を表すものが含まれる。

#### 【0082】

さらに挙げてもよい本発明のより具体的な化合物には、各  $G^{2c}$  が、フルオロ、クロロ、 $CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、または  $-OCH_3$  を表すものが含まれる。

#### 【0083】

挙げてもよい本発明の具体的な化合物には、

$X$  が、各々任意選択に  $Y$  で置換されている (例えば、 $X$  がある特定の実施形態において非置換であるか、または  $X$  が1つの  $Y$  で置換されているなど少なくとも1つの  $Y$  で置換されている)  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニルまたは  $C_{2-6}$  アルキニル (例えば、 $C_{1-4}$  アルキルなど、 $C_{1-6}$  アルキル) を表し、

$Y$  が  $R^{a2}$  を表し、

$R^{a2}$  が、 $G^{2d}$  から独立して選択された1つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロアリールを表し、

各  $G^{2d}$  が、独立して、ハロ、 $R^{a4}$ 、 $-CN$ 、 $-A^{a3}-C(Q^{a3})R^{b4}$ 、 $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$ 、 $-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}$ 、 $-A^{d3}-S(O)_qR^{f4}$ 、 $-A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}$ 、 $-A^{f3}-S(O)_qOR^{i4}$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、 $-N(H)CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、 $-OR^{l4}$ 、または  $-SR^{m4}$  を表し、

各  $Q^{a3} \sim Q^{c3}$  が、独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{n4}$ 、または  $=N(OR^{o4})$  を表し、

各  $A^{a3} \sim A^{f3}$  が、独立して、単結合、 $-N(R^{p4})-$ 、または  $-O-$  を表し、

各  $R^{a4}$  および  $R^{f4}$  が、独立して、各々が独立して  $G^{3a}$  から選択された1つ以上の基で任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニル (例えば  $C_{1-6}$  アルキル)、または独立して  $G^{3b}$  から選択された1つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表し、

各  $R^{b4}$ 、 $R^{c4}$ 、 $R^{d4}$ 、 $R^{e4}$ 、 $R^{g4}$ 、 $R^{h4}$ 、 $R^{i4}$ 、 $R^{j4}$ 、 $R^{k4}$ 、 $R^{l4}$ 、 $R^{m4}$ 、 $R^{n4}$ 、 $R^{o4}$ 、および  $R^{p4}$  が、独立して、 $H$ 、各々が独立して  $G^{3a}$  から選択された1つ以上の基で任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは

10

20

30

40

50

は  $C_2 \sim 6$  アルキニル (例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル)、または独立して  $G^3$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表すか、または

$R^{c4}$  および  $R^{d4}$ 、 $R^{g4}$  および  $R^{h4}$ 、および / または  $R^{j4}$  および  $R^{k4}$  のうちのいずれかが、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^3$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各  $G^3$  <sup>a</sup> および  $G^3$  <sup>b</sup> が、独立して、ハロ、 $R^{a5}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b5})R^{c5}$ 、 $-OR^{d5}$ 、 $-SR^{e5}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a5}$  が、独立して、各々が独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル (例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル) を表し、

各  $R^{b5}$ 、 $R^{c5}$ 、 $R^{d5}$ 、および  $R^{e5}$  が、独立して、H、または各々が  $G^4$  から独立して選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル (例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル) を表すか、または

各  $R^{b5}$  および  $R^{c5}$  が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

各  $G^4$  が、独立して、ハロ、 $R^{a6}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{b6})R^{c6}$ 、 $-OR^{d6}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a6}$  が、独立して、各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル (例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル) を表し、

各  $R^{b6}$ 、 $R^{c6}$ 、および  $R^{d6}$  が、独立して、H、または各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル (例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル) を表し、および / または (例えばおよび)

各 p および q が、独立して、1 または 2 を表すものが含まれる。

#### 【0084】

挙げてもよい本発明のより具体的な化合物には、

X が、各々任意選択に Y で置換されている (例えば、X がある特定の実施形態において非置換であるか、または X が 1 つの Y で置換されているなど少なくとも 1 つの Y で置換されている)  $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_2 \sim 4$  アルケニル、または  $C_2 \sim 4$  アルキニル (例えば、 $C_1 \sim 4$  アルキル) を表し、

Y が  $R^{a3}$  を表し、

$R^{a3}$  が、 $G^2$  <sup>d</sup> から独立して選択された 1 つ以上の (例えば 1 つまたは 2 つの) 基で任意選択に置換されたヘテロアリアルを表し、

各  $G^2$  <sup>d</sup> が、独立して、ハロ、 $R^{a3}$ 、 $-CN$ 、 $-A^{a3}-C(O)R^{b4}$ 、 $-A^{b3}-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$ 、 $-A^{c3}-C(O)OR^{e4}$ 、 $-A^{d3}-S(O)_qR^{f4}$ 、 $-A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、または  $-OR^{l4}$  を表し、

各  $A^{a3} \sim A^{c3}$  が、独立して、単結合、または  $-N(R^{p4})-$  を表し、

各  $R^{a4}$  および  $R^{f4}$  が、独立して、各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル (例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル) を表し、

各  $R^{b4}$ 、 $R^{c4}$ 、 $R^{d4}$ 、 $R^{e4}$ 、 $R^{g4}$ 、 $R^{h4}$ 、 $R^{j4}$ 、 $R^{k4}$ 、 $R^{l4}$ 、および  $R^{p4}$  が、独立して、H、または各々が 1 つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル (例えば、 $C_1 \sim 6$  アルキル) を表すか、または

$R^{c4}$  および  $R^{d4}$ 、 $R^{g4}$  および  $R^{h4}$ 、および / または  $R^{j4}$  および  $R^{k4}$  のうちのいずれかが、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^3$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換され、

10

20

30

40

50

各  $G^{3b}$  が、独立してフルオロ、 $R^{a5}$ 、または  $=O$  を表し、

各  $R^{a5}$  が、独立して、1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-3}$  アルキルを表し、および / または ( および )

各  $p$  および  $q$  が、独立して、1または2を表すものが含まれる。

#### 【0085】

挙げてもよい本発明のなおより具体的な化合物には、

$X$  が、各々任意選択に  $Y$  で置換されている (例えば、 $X$  がある特定の実施形態において非置換であるか、または  $X$  が1つの  $Y$  で置換されているなど少なくとも1つの  $Y$  で置換されている)  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、または  $C_{2-4}$  アルキニル (例えば、 $C_{1-4}$  アルキル) を表し、

$Y$  が  $R^{a3}$  を表し、

$R^{a3}$  が、 $G^{2d}$  で任意選択に置換されたヘテロアリールを表し、

$G^{2d}$  が、ハロ、 $R^{a4}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$ 、 $-C(O)OR^{e4}$ 、 $-S(O)_2R^{f4}$ 、 $-S(O)_2N(R^{g4})R^{h4}$ 、 $-N(R^{j4})R^{k4}$ 、または  $-OR^{l4}$  を表し、

各  $R^{a4}$  および  $R^{f4}$  が、独立して、各々が1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、または  $C_{2-6}$  アルキニル (例えば  $C_{1-6}$  アルキル) を表し、および / または (例えばおよび)

各  $R^{c4}$ 、 $R^{d4}$ 、 $R^{e4}$ 、 $R^{g4}$ 、 $R^{h4}$ 、 $R^{j4}$ 、 $R^{k4}$ 、 $R^{l4}$ 、および  $R^{l4}$  が、独立して、 $H$ 、または各々が1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニル (例えば、 $C_{1-6}$  アルキル) を表すものが含まれる。

#### 【0086】

さらに挙げてもよい本発明のより具体的な化合物には、

$R^{a3}$  が、 $G^{2d}$  で任意選択に置換された (例えば、非置換の) ヘテロアリール (例えば、フラニル (例えば、2-フラニル) またはピラジニル) を表し、および / または (例えばおよび)

$G^{2d}$  が、フルオロ、クロロ、もしくは  $C_{1-3}$  アルキル (例えば  $-CH_3$ ) を表すものが含まれる。

#### 【0087】

挙げてもよい本発明の特定の化合物は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が、各々独立して  $H$ 、ハロ (例えばクロロなどの、クロロまたはフルオロ)、 $R^{a1}$ 、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、 $-OR^{l1}$ 、または  $-SR^{m1}$ 、(例えば、 $H$ 、ハロ (例えばクロロなどの、クロロまたはフルオロ)、 $R^{a1}$ 、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、または  $-OR^{l1}$ ) を表すものが含まれる。

#### 【0088】

挙げてもよい本発明のより具体的な化合物には、

各  $R^{a1}$  および  $R^{f1}$  が、独立して、各々が独立して  $G^{1a}$  から選択された1つ以上の基で任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニル、または独立して  $G^{1b}$  から選択された1つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表し、

各  $R^{b1}$ 、 $R^{c1}$ 、 $R^{d1}$ 、 $R^{e1}$ 、 $R^{g1}$ 、 $R^{h1}$ 、 $R^{i1}$ 、 $R^{j1}$ 、 $R^{k1}$ 、 $R^{l1}$ 、 $R^{m1}$ 、 $R^{n1}$ 、 $R^{o1}$ 、および  $R^{p1}$  が、独立して、 $H$ 、各々が独立して  $G^{1a}$  から選択された1つ以上の基で任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニル、または独立して  $G^{1b}$  から選択された1つ以上の基で任意選択に置換されたヘテロシクリルを表すか、または

$R^{c1}$  および  $R^{d1}$ 、 $R^{g1}$  および  $R^{h1}$ 、および / または  $R^{j1}$  および  $R^{k1}$  のうちのいずれかが、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に3~6員環を形成し、この環が、さらに1つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立してハロ、および各々が1つ以上のハロで任意選択に置換された  $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニル、または  $C_{2-3}$  アルキニル、および  $=O$  から選択された1つ以上の基で任意選択に置

10

20

30

40

50

換されているものが含まれる。

【0089】

挙げてもよい本発明のなにより具体的な化合物には、

$R^1$  が、ハロ（例えばクロロ）、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、 $-OR^{l1}$ 、または  $-SR^{m1}$ （例えばハロ、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、または  $-OR^{l1}$ ）を表し、

各  $R^2$  および  $R^3$  が、各々独立して、H、ハロ、 $R^{a1}$ 、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、 $-OR^{l1}$ 、または  $-SR^{m1}$ （例えば、H、ハロ、 $R^{a1}$ 、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、または  $-OR^{l1}$ ）、および/または（例えば、および）

各  $R^{a1}$ 、 $R^{j1}$ 、 $R^{k1}$ 、 $R^{l1}$ 、および  $R^{m1}$  が、独立して、各々が1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば、 $-CH_3$  などの  $C_1 \sim 6$  アルキル）を表すものが含まれる。

10

【0090】

挙げてもよい具体的な実施形態では、 $R^{c1}$  および  $R^{d1}$ 、および/または  $R^{g1}$  および  $R^{h1}$  のみが、または本明細書に記載の方法と一緒に連結され得る。

【0091】

例えば、挙げてもよい式 I の化合物（すなわち本発明の化合物）には、

$R^1$  が、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、または  $-OR^{l1}$  を表し、

各  $R^2$  および  $R^3$  が、各々独立して H、または  $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、 $-OR^{l1}$ 、または任意選択に1つの  $G^{1b}$  で置換されたヘテロシクリルを表し、

各  $R^{j1}$  および  $R^{k1}$  が、独立して、H、または  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、もしくは  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）を表し、

20

または、 $R^{j1}$  および  $R^{k1}$  が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と3～6員環を形成し、この環が、さらに1つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $C_1 \sim 3$  アルキルから選択された1つ以上の基で任意選択に置換され、

各  $R^{l1}$  が、独立して、各々が1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）（例えば、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、または  $-CF_3$  基を形成する）を表し、および/または（および）

$G^{1b}$  が、 $C_1 \sim 3$  アルキル、および  $=O$  を表すものが含まれる。

【0092】

30

挙げてもよい本発明のさらなる化合物には、 $R^2$  および  $R^3$  が、各々独立して、H、ハロ（例えばクロロなどのフルオロまたはクロロ）、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、または  $-OR^{l1}$  を表すものが含まれる。

【0093】

具体的には、挙げてもよい本発明の化合物には、

$R^1$  が、ハロ（例えばクロロ）、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、または  $-OR^{l1}$  を表し、

各  $R^2$  および  $R^3$  が、各々独立して、H、ハロ（例えばクロロ）、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、または  $-OR^{l1}$  を表し、

各  $R^{l1}$  が、独立して、1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）（ $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、または  $CF_3$  基などの）の基）を表し、および/または（例えばおよび）

40

各  $R^{j1}$  および  $R^{k1}$  が、独立して、1つ以上のフルオロで任意選択に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、または  $C_2 \sim 6$  アルキニル（例えば  $C_1 \sim 6$  アルキル）（ $-CH_3$  基など）を表すものが含まれる。

【0094】

例えば、挙げてもよい本発明の特定の化合物には、

$R^1$  が、 $-OR^{l1}$  を表し、

各  $R^2$  および  $R^3$  が、各々独立して H、または  $-OR^{l1}$  を表し、および/または（および）

各  $R^{l1}$  が、独立して、1つ以上のフルオロ（例えば  $-CF_3$  を形成する）任意選択に置

50

換された  $C_1 \sim 6$  アルキル（例えば、 $-CH_3$  を形成する）を表すものが含まれる。

【0095】

挙げてもよい本発明の特定の化合物には、 $R^2$  および  $R^3$  が H を表すものが含まれる。

【0096】

例えば、特定の実施形態では、

$R^2$  および  $R^3$  が、H を表し、および / または（例えばおよび）

$R^1$  が、1 つ以上のフルオロ（例えば、 $-OCH_3$ ）で任意選択に置換された  $-OC_1 \sim 6$  アルキルを表す、本発明の化合物が提供される。

【0097】

さらなる実施形態では、

$R^2$  および  $R^3$  が、H を表し、および / または（例えばおよび）

$R^1$  が、ハロ（例えば、クロロ）、 $-N(CH_3)_2$ 、もしくは  $-OCH_3$  を表す、本発明の化合物が提供される。

【0098】

なおさらなる実施形態では、

$R^2$  および  $R^3$  が、H を表し、および / または（例えばおよび）

$R^1$  が、 $-OCH_3$  を表す、本発明の化合物が提供される。

【0099】

本明細書で上に示されるように、本明細書に記載の特定の特徵および実施形態は、本発明の教示から逸脱することなく組み合わせることができる。

【0100】

例えば、本発明の特定の実施形態（例えば、本発明の第 1 の態様の特定の実施形態）では、

X が、非置換の  $C_1 \sim 12$  アルキル、 $C_1 \sim 12$  アルケニル、または  $C_1 \sim 12$  アルキニル（例えば、環状または部分環状  $C_3 \sim 6$  アルキルを含む、 $C_2 \sim 8$  アルキル）を表し、

$R^1$  が、ハロ、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、または  $-OR^{l1}$  を表し、

各  $R^2$  および  $R^3$  が、独立して、H、ハロ、 $R^{a1}$ 、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 、または  $-OR^{l1}$  を表す、本発明の化合物が提供される。

【0101】

挙げてもよい本発明の特定の実施形態では、

X が、非置換の  $C_2 \sim 8$  アルキル基を表すか、

X が、非置換の環状もしくは部分環状  $C_3 \sim 6$  アルキル基を表すか、

X が、式 I で定義されたヘテロシクリル基で置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル（それらの全ての特徴および実施態様を含む）を表すか、

X が、式 I で定義されたアリール基で置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル（それらの全ての特徴および実施態様を含む）を表すか、

X が、式 I で定義された単環式ヘテロアリール基で置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル（それらの全ての特徴および実施態様を含む）を表すか、

X が、式 I で定義された 5 員環ヘテロアリール基で置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル（それらの全ての特徴および実施態様を含む）を表すか、

X が、式 I で定義された 6 員環ヘテロアリール基で置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル（それらの全ての特徴および実施態様を含む）を表すか、または

X が、式 I で定義された二環式ヘテロアリール基で置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル（それらの全ての特徴および実施態様を含む）を表す、本発明の化合物が提供される。

【0102】

疑義を回避するために、本発明の特定の実施形態では、 $R^2$  および  $R^3$  が H を表し、 $R^1$  が、

$-OR^{l1}$ （例えば  $-OCH_3$ ）、

$-N(R^{j1})R^{k1}$ （例えば  $-N(CH_3)_2$ ）、または

クロロを表す、本発明の化合物が提供される。

## 【0103】

疑義を回避するために、当業者は、各  $G^{3c}$  および  $G^{3d}$  が、 $G^{3a}$  および  $G^{3b}$  に対して、対応する  $G^{2c}$  および  $G^{2d}$  基が  $G^{2a}$  および  $G^{2b}$  に対して解釈されるのと同様に、すなわち、

$G^{3c}$  および  $G^{3d}$  が、独立して、八口、 $R^{a5}$ 、 $-CN$ 、 $-A^{a4}-C(Q^{a4})R^{b5}$ 、 $-A^{b4}-C(Q^{b4})N(R^{c5})R^{d5}$ 、 $-A^{c4}-C(Q^{c4})OR^{e5}$ 、 $-A^{d5}-S(O)_qR^{f5}$ 、 $-A^{e4}-S(O)_qN(R^{g5})R^{h5}$ 、 $-A^{f4}-S(O)_qOR^{i5}$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{j5})R^{k5}$ 、 $-N(H)CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、 $-OR^{l5}$ 、または  $-SR^{m5}$  を表し、

各  $Q^{a4} \sim Q^{c4}$  が、独立して、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{n5}$ 、または  $=N(OR^{o5})$  を表し、

各  $A^{a4} \sim A^{f4}$  が、独立して、単結合、 $-N(R^{p5})-$ 、または  $-O-$  を表し、

各  $R^{f5} \sim R^{p5}$  が、独立して、 $H$ 、または各々が独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニルを表すか、または各  $R^{g5}$  および  $R^{h5}$ 、および  $R^{j5}$  および  $R^{k5}$  が、一緒に連結されて、それらが結合される窒素原子と一緒に 3 ~ 6 員環を形成し、この環が、さらに 1 つのヘテロ原子を任意選択に含有し、またこの環が、独立して  $G^4$  から選択された 1 つ以上の基で任意選択に置換されることを理解するであろう。

## 【0104】

挙げてもよい本発明の特定の化合物（式 I の化合物、およびそれらの全ての実施形態および特定の形態を含む）には、本明細書に提供される実施例の化合物、またはその薬学的に許容される塩が含まれる。

## 【0105】

例示的化合物が特定の塩形態で得られたことが示される場合、当業者は、挙げてもよい本発明の特定の化合物が、その化合物の遊離塩基または遊離酸を（必要に応じて）含み、逆もまた同様であることを理解するであろう。さらに、例示的化合物が特定の塩形態で得られたことが示される場合、挙げてもよい本発明の特定の化合物は、その化合物の他の（すなわち異なる）薬学的に許容される塩を含む。

## 【0106】

したがって、疑義を回避するために、挙げてもよい本発明の特定の化合物には、

2 - ベンジルスルホニル - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - シクロペンチルスルホニル - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - ヘキシルスルホニル - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - ベンジルスルホニル - 6 - クロロ - 3 - ニトロピリジン、  
 6 - クロロ - 2 - (シクロペンチルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン、  
 6 - クロロ - 2 - (ヘキシルスルホニル) - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - ベンジルスルホニル - 6 - ジメチルアミノ - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - シクロペンチルスルホニル - 6 - ジメチルアミノ - 3 - ニトロピリジン、  
 6 - ジメチルアミノ - 2 - ヘキシルスルホニル - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - (エチルスルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - (イソプロピルスルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - (オクチルスルホニル)ピリジン、  
 2 - (シクロプロピルスルホニル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ((5, 5, 5 - トリフルオロペンチル)スルホニル)ピリジン、

$N-(2-((6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)スルホニル)エチル)アセトアミド$ 、

メチル 3 - ((6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル)スルホニル)プロパノエート、

3 - ((6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル)スルホニル)プロパン - 1 -

プロパノール、

6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ( ( 2 - ピリジン - 1 - イル ) スルホニル ) ピリジン、  
 2 - ( ( 2 - クロロベンジル ) スルホニル ) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - ( ( 3 - クロロベンジル ) スルホニル ) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - ( ( 4 - クロロベンジル ) スルホニル ) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 2 - ( ( 4 - フルオロベンジル ) スルホニル ) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン、  
 6 - メトキシ - 2 - ( ( 4 - メチルベンジル ) スルホニル ) - 3 - ニトロピリジン、  
 6 - メトキシ - 2 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) スルホニル ) - 3 - ニトロピリジン、  
 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ( ( 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル ) スルホ  
 ニル ) ピリジン、

10

6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ( オフェネチルスルホニル ) ピリジン、  
 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ( ( 3 - フェニルプロピル ) スルホニル ) ピリジン、  
 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - ( ( 2 - フェノキシエチル ) スルホニル ) ピリジン、  
 2 - ( ( フラン - 2 - イルメチル ) スルホニル ) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン  
 、および

2 - ( 2 - ( ( 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル ) スルホニル ) エチル )  
 ピラジン、

およびその薬学的に許容される塩が含まれる。

【 0 1 0 7 】

組成物および医学的使用

20

上記で考察したように、本発明の化合物、したがってそれを含む組成物およびキットは、医薬品として有用である。

【 0 1 0 8 】

本発明の第 2 の態様によれば、医薬品として使用するための、上に定義された本発明の化合物（すなわち、本発明の第 1 の態様において、全ての実施形態およびその中の特定の特徴を含むが、但し書きは含まない）が提供される。さらに、医薬に使用するための、上に定義したような本発明の化合物が提供される。

【 0 1 0 9 】

本発明の第 2 の態様の特定の実施態様では、本発明の化合物は、但し書き（B）を有する（すなわち、本発明の第 1 の態様に定義された通りの但し書き（B）を含む）本発明の化合物である。

30

【 0 1 1 0 】

本発明の第 2 の態様の特定の実施形態では、本発明の化合物は、本発明の第 1 の態様の化合物である（すなわち、但し書きを含む）。

【 0 1 1 1 】

本明細書に示されるように、本発明の化合物は、癌の治療において特に有用であり得る。

【 0 1 1 2 】

したがって、本発明の第 3 の態様では、癌の治療で使用するための、上に定義された（すなわち、本発明の第 1 の態様において、その中の全ての実施形態および特定の特徵を含むが、但し書きを含まない）本発明の化合物が提供される。

40

【 0 1 1 3 】

本発明の代替の第 3 の態様では、癌の治療用の医薬品の製造における、上に定義されたような本発明の化合物の使用が提供される。

【 0 1 1 4 】

本発明のさらに代替の第 3 の態様では、癌の治療を必要としている患者に、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、癌の治療方法が提供される。

【 0 1 1 5 】

本発明の第 3 の態様の特定の実施態様では、本発明の化合物は、但し書き（B）を有する（すなわち、本発明の第 1 の態様に定義された通りの但し書き（B）を含む）本発明の化合物である。

50



## 【 0 1 1 6 】

本発明の第 3 の態様の特定の実施形態では、本発明の化合物は、本発明の第 1 の態様の化合物である（すなわち、但し書きを含む）。

## 【 0 1 1 7 】

当業者は、特定の状態の「治療」（または同様に、その状態を「治療する」こと）についての言及は、医学分野におけるそれらの通常の意味であると理解するであろう。特に、この用語は、上記状態に関連する 1 つ以上の臨床症状の重篤度の低下を達成することを意味してもよい。例えば、癌の場合、存在する癌細胞の量の低減を達成することを指すことができる（例えば、固形腫瘍を形成する癌の場合、腫瘍体積の低減によって示される）。

## 【 0 1 1 8 】

本明細書で使用される場合、患者への言及は、哺乳動物（例えば、ヒト）患者を含む、治療される生体を指す。

## 【 0 1 1 9 】

本明細書で使用される場合、有効量という用語は、治療された患者に治療効果を与える化合物の量を指す。その効果は、客観的（すなわち、ある試験またはマーカーによって測定可能）または主観的（すなわち、対象が効果の指標を与えるか、および / または効果を感じる）であってもよい。

## 【 0 1 2 0 】

本発明の化合物はそれ自体で薬理学的活性を有し得るが、本発明の化合物のある特定の薬学的に許容される（例えば「保護された」）誘導体が存在し、または調製され得、それらはそのような活性を有さない場合があり得るが、非経口または経口投与された後に体内で代謝されて本発明の化合物を形成し得る。したがって、そのような化合物（該化合物はいくらかの薬理学的活性を有し得るが、但し、そのような活性は該化合物が代謝される活性化化合物の活性よりもかなり低い）は、本発明の化合物の「プロドラッグ」として記載され得る。

## 【 0 1 2 1 】

本明細書で使用する場合、プロドラッグについての言及は、経腸または非経口投与（例えば経口または非経口投与）後の所定の時間内に、実験的に（*experimentally*）検出可能な量で本発明の化合物を形成する化合物を含む。本発明の化合物の全てのプロドラッグは本発明の範囲内に含まれる。

## 【 0 1 2 2 】

さらに、本発明のある特定の化合物は、それ自体では薬理学的活性を全く有さないかまたは最小の薬理学的活性を有し得るが、非経口または経口投与された後に、体内で代謝されて、それ自体で薬理学的活性を有する本発明の他の化合物を形成し得る。そのような化合物（いくらかの薬理学的活性を有し得るが、そのような活性は、該化合物が代謝される本発明の活性化化合物の活性よりもかなり低い）はまた、「プロドラッグ」として記載され得る。

## 【 0 1 2 3 】

したがって、本発明の化合物は、薬理学的活性を有する、および / または経口もしくは非経口投与後に体内で代謝されて薬理学的活性を有する化合物を形成するため有用である。

## 【 0 1 2 4 】

理論に拘束されることを望まないが、*n* が 1 を表す本発明の化合物は、インビボで代謝されて、*n* が 2 を表す対応する本発明の化合物を形成し得ると考えられる。

## 【 0 1 2 5 】

本明細書に示されるように、本発明の化合物は、癌（すなわち、特定の癌）の治療に有用であり得る。

## 【 0 1 2 6 】

挙げてもよい特定の癌には、以下を含む群から選択されるものが含まれる。

肉腫（例えば、血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋肉腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫などの軟組織癌；

10

20

30

40

50

気管支癌（例えば、扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（または細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫などの肺癌（非小細胞肺癌を含む）；

食道癌（例えば、扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃癌（例えば、癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓癌（例えば、膵管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸癌（例えば、腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸癌（例えば、腺癌、尿細管腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）などの消化器系の癌；

腎臓癌（例えば、腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道癌（例えば、扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺癌（例えば、腺癌、肉腫）、精巣（例えば、セミノーマ、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌腫、肉腫、間質細胞癌腫、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）などの尿生殖路癌；

肝癌（例えば、肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫などの肝臓癌；

骨原性肉腫（例えば、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（例えば、網状細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞軟骨腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（例えば、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、および巨細胞腫などの骨癌；

頭蓋骨の癌（例えば、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜腫（例えば、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫）、脳（例えば、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫）、胚芽腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄（例えば、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）などの頭部および/または神経系の癌；

子宮癌（例えば、子宮内膜癌）、子宮頸癌（子宮頸癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巣癌（例えば、卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜卵胞膜細胞腫、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）、外陰の癌（例えば、扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、陰癌（例えば、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（例えば、癌腫）などの婦人科癌；

血液および骨髄癌（例えば、骨髄性白血病（急性および慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、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）などの血液癌；

悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、母斑異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイドなどの皮膚癌；神経線維腫症および副腎；および

神経芽細胞腫。

#### 【0127】

本明細書中で使用される場合、癌細胞などへの言及は、上記で同定された状態のうちのいずれか1つに罹患している細胞への言及を含む。

#### 【0128】

挙げてもよいより具体的な癌には、本明細書に提供される実施例で使用される細胞株に対応するものが含まれる。

#### 【0129】

例えば、挙げてもよい特定の癌には、乳癌（乳腺癌など、例えば、転移性乳腺癌）および/または神経膠芽腫（多形神経膠芽腫など）が含まれる。

#### 【0130】

挙げてもよいより具体的な癌には、以下が含まれる。

頭頸部癌（咽頭癌など、例えば、咽頭扁平上皮癌）；

結腸癌（結腸直腸癌など）；

皮膚癌（類表皮（皮膚）癌など）；

消化器系の癌（膵臓癌など、例えば、膵管癌）；

乳癌（乳腺癌など、例えば、転移性乳腺癌）；

10

20

30

40

50

肺癌（癌腫など）；および  
血液癌（白血病など、例えば、急性単球性白血病）。

【0131】

特定の実施形態では、癌は、固形腫瘍癌である。

【0132】

より具体的な実施形態では、癌は、膵臓癌、卵巣癌、および結腸直腸癌から選択される。

【0133】

例えば、ある特定の実施形態では、癌は、結腸直腸癌（Ras変異を処理するものを含む）、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、および神経膠腫から選択される。

【0134】

他の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌、卵巣癌、転移性乳癌、膵臓癌、肝胆癌（肝細胞癌、胆管癌、および胆管細胞癌を含む）、および胃癌から選択される。

【0135】

さらなる実施形態では、癌は、結腸直腸癌（Ras変異を含む）、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、肝胆癌（肝細胞癌、胆管癌、および胆管細胞癌を含む）、胃癌、精巣癌、および頭頸部扁平上皮癌から選択される。

【0136】

本発明のある特定の実施形態では、癌は、白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、および慢性リンパ性白血病を含む）、リンパ腫（マンツル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、および非ホジキンリンパ腫を含む）、および前立腺癌から

【0137】

当業者は、本発明の化合物による治療が、同じ状態に対するさらなる治療（複数可）をさらに含む（すなわち、組み合わせる）ことができることを理解するであろう。特に、本発明の化合物による治療は、当業者に知られているように、癌の治療に有用である1種以上の他の治療薬による治療および/または癌の治療（手術による治療など）で使用される1種以上の物理的方法などの、癌治療の手段と組み合わせることができる。

【0138】

特に、本発明の化合物による治療は、活性酸素種の増加を引き起こすことができる（例えば、引き起こすことが実証され得る）治療薬または物理的方法で治療されているか、または治療されたことのある患者において（すなわち、その状態の治療の一部として、例えば本発明の化合物による治療の1ヶ月以内、例えば2週間以内、例えば1週間以内、または特に同日に）行うことができる。

【0139】

疑義を回避するために、当業者は、活性酸素種の増加を引き起こすことができる（例えば、引き起こすことが実証され得る）治療薬または物理的方法は、それ自体では必ずしも有効な治療ではないかもしれないが、本発明の化合物と組み合わせて使用されるときに有効になるであろうことを理解するであろう。

【0140】

疑義を回避するために、当業者は、本発明の化合物がまた、癌の治療に有用である1種以上の他の治療薬および/または癌の治療で使用される1種以上の物理的方法（手術による治療など）（そのような方法は、活性酸素種の増加を引き起こさない）と組み合わせて使用され得ることを理解するであろう。

【0141】

特に、本発明の化合物による治療は、放射線療法で治療されているかまたは治療されたことのある患者において行われ得る。

【0142】

したがって、

癌の治療を必要とする患者において、それを行う方法であって、放射線療法による治療と組み合わせて（すなわち、同時にまたは順次に）治療有効量の本発明の化合物を患者に

10

20

30

40

50

投与する方法、および

放射線療法でも治療されている患者において癌を治療するのに使用するための本発明の化合物もまた提供される。

【0143】

本発明の化合物は、通常、経口、静脈内、皮下、口腔内、直腸、経皮、経鼻、気管内、気管支、舌下、鼻腔内、局所、任意の他の非経口経路によって、または吸入を介して、薬学的に許容される剤形で投与される。

【0144】

本発明の化合物は、単独で投与することができるか、または経口投与用の錠剤、カプセル剤、もしくはエリキシル剤、直腸投与用の坐剤、非経口もしくは筋肉内投与用の無菌溶液もしくは懸濁液などを含む、既知の薬学的組成物／製剤によって投与することができる。

10

【0145】

したがって、本発明の第4の態様によれば、上に定義された（すなわち、本発明の第1の態様において、その中の全ての実施形態および特定の特徴を含むが、但し書きは含まない）本発明の化合物と、任意選択に1種以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、および／または担体とを（例えば、混合して含む薬学的組成物／製剤が提供される。

【0146】

本発明の第4の態様の特定の実施形態では、本発明の化合物は、但し書き（B）を有する（すなわち、本発明の第1の態様で定義された通りの但し書き（B）を含む）本発明の化合物である。

20

【0147】

本発明の第4の態様の特定の実施形態では、本発明の化合物は、本発明の第1の態様の化合物である（すなわち、但し書きを含む）。

【0148】

当業者は、特定の用途（および同様に、本発明の化合物に関する用途および使用方法）に関する本発明の化合物に対する本明細書での言及がまた、本明細書に記載の本発明の化合物を含む薬学的組成物にも適用され得ることを理解するであろう。

【0149】

本発明の化合物は、錠剤またはカプセル剤、例えば経口摂取される徐放性カプセル剤の形態で投与することができる。または、本発明の化合物は、液体形態であってもよく、経口的にまたは注射によって摂取されてもよい。本発明の化合物はまた、例えば皮膚に適用することができる坐剤、またはクリーム剤、ゲル剤、およびフォーム剤の形態であってもよい。さらに、それらは鼻腔内にまたは肺を介して適用される吸入剤の形態であり得る。

30

【0150】

当業者は、本発明の化合物が全身的におよび／または局所的に（すなわち、特定の部位で）作用し得ることを理解するであろう。

【0151】

本発明の化合物は、経口、静脈内、皮下、口腔、直腸、皮膚、鼻腔、気管、気管支、他の非経口経路によって、または吸入を介して、薬学的に許容される剤形で投与することができる。または、特に本発明の化合物が局所的に作用することが意図される場合、本発明の化合物は、局所的に投与することができる。

40

【0152】

したがって、特定の実施形態では、薬学的組成物は、錠剤もしくはカプセル剤、経口もしくは注射により摂取される液体形態、坐剤、クリーム剤、ゲル剤、フォーム剤、または吸入剤（例えば、鼻腔内投与される）を含む、薬学的に許容される剤形で提供される。疑念を回避するために、そのような実施形態では、本発明の化合物は、固体（例えば、固体分散物）、液体（例えば、溶液中）、またはミセルの形態などの他の形態で存在してもよい。

【0153】

より具体的な実施形態では、薬学的製剤は、錠剤またはカプセル剤の形態、経口的にま

50

たは注射によって摂取される液体形態（例えば、静脈内注射に適した形態）で提供される。特に、注射は、従来の手段を使用して行うことができ、マイクロニードルの使用を含み得る。

【 0 1 5 4 】

例えば、本発明の化合物（すなわち、活性成分）の効力および物理的特性に応じて、挙げてもよい薬学的製剤には、活性成分が少なくとも 1 重量％（または少なくとも 1 0 ％、少なくとも 3 0 重量％、もしくは少なくとも 5 0 重量％）で存在するものが含まれる。すなわち、医薬組成物の他の成分（すなわちアジュバント、希釈剤、および担体の添加）に対する活性成分の比は少なくとも 1 : 9 9（もしくは少なくとも 1 0 : 9 0、少なくとも 3 0 : 7 0、または少なくとも 5 0 : 5 0）である。

10

【 0 1 5 5 】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物はまた、癌の治療において有用である 1 つ以上の他の治療薬（すなわち、異なる、例えば、式 I の化合物以外の薬剤）と組み合わせることができる。1 つ以上の他の治療薬と合わせて本発明の化合物を投与するそのような組み合わせ製品は、別々の製剤として提供してもよく、ここでは、それらの製剤うちの少なくとも 1 つは本発明の化合物を含み、少なくとも 1 つは他の治療薬を含み、または組み合わせ製剤として提供（すなわち製剤化）されてもよい（すなわち、本発明の化合物および 1 つ以上の他の治療薬を含む単一製剤として提供されてもよい）。

【 0 1 5 6 】

したがって、本発明の第 5 の態様によれば、

20

（ A ）上に定義された（すなわち、本発明の第 1 の態様において、その中の全ての実施形態および特定の特徴を含むが、但し書きは含まない）本発明の化合物と、

（ B ）癌の治療に有用である 1 種以上の他の治療薬と、を含む組み合わせ製品が提供され、

成分（ A ）および（ B ）の各々が、任意選択に 1 種以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合して製剤化される、組み合わせ製品が提供される。

【 0 1 5 7 】

本発明の第 6 の態様では、パーツキットが提供され、このパーツキットは、

（ a ）上に定義された（すなわち、本発明の第 4 の態様における）薬学的製剤と、

（ b ）任意選択に 1 種以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合して、癌の治療に有用である 1 種以上の他の治療薬とを含み、

30

これらの成分（ a ）および（ b ）は各々、他方と共に（すなわち、同時にまたは順次に）投与するのに好適な形態で提供される。

【 0 1 5 8 】

本発明の第 5 および第 6 の態様の特定の実施形態では、本発明の化合物は、但し書き（ B ）を有する（すなわち、本発明の第 1 の態様で定義された通りの但し書き（ B ）を含む）本発明の化合物である。

【 0 1 5 9 】

当業者は、本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩を、様々な用量で（例えば、上記の製剤として）投与することができ、好適な用量は、当業者によって容易に決定されることを理解するであろう。経口、肺、および局所投与量（および皮下投与量、但し、これらの投与量は相対的により低くてもよい）は、1 日あたり約 0 . 0 1  $\mu$  g / k g 体重（ $\mu$  g / k g / 日）～約 2 0 0  $\mu$  g / k g / 日、好ましくは、約 0 . 0 1 ～約 1 0  $\mu$  g / k g / 日、より好ましくは、約 0 . 1 ～約 5 . 0  $\mu$  g / k g / 日の範囲であり得る。例えば、経口投与される場合、そのような化合物による処置は、典型的には約 0 . 0 1  $\mu$  g ～約 2 0 0 0 m g、例えば、約 0 . 1  $\mu$  g ～約 5 0 0 m g または 1  $\mu$  g ～約 1 0 0 m g（例えば 2 0  $\mu$  g ～約 8 0 m g）の活性成分を含有する製剤の投与を含み得る。静脈内投与される場合、最も好ましい用量は、定速注入中において約 0 . 0 0 1 ～約 1 0  $\mu$  g / k g / 時の範囲であろう。有利には、治療は、そのような化合物および組成物を 1 日 1 回用量で投与することを含んでもよく、または 1 日の総投与量を 1 日 2 回、3 回、もしくは 4 回の

40

50

分割用量で（例えば、本明細書に記載の用量を参照して１日２回、例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、もしくは４０ｍｇの用量を１日２回）投与することができる。

【０１６０】

いずれの場合でも、医師または当業者は、個々の患者に最も適した実際の投与量を決定することができ、これは投与経路、治療される状態の種類および重篤度、および治療される特定の患者の種、年齢、体重、性別、腎機能、肝機能、および応答によって変化する可能性が高い。上述の投与量は、平均の場合の例であり、当然のことながら、より高いまたはより低い投与量範囲が妥当である個々の事例があり得、それらも本発明の範囲内に含まれる。

【０１６１】

化合物／組成物の調製

本明細書で定義される医薬組成物／製剤、組み合わせ製品、およびキットは、標準的および／または容認されている製薬プラクティスに従って調製することができる。

【０１６２】

したがって、本発明のさらなる態様では、上に定義された薬学的組成物／製剤を調製するための方法が提供され、該方法は、上に定義された本発明の化合物を１種以上の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と関連付けることを含む。

【０１６３】

本発明のさらなる態様では、上に定義された組み合わせ製品またはパーツキットを調製するための方法が提供され、該方法は、上に定義された本発明の化合物を、癌の治療に有用である他の治療薬および少なくとも１種の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と関連付けることを含む。

【０１６４】

本明細書中で使用される場合、関連付けることへの言及は、２つの構成要素が互いに組み合わせて投与するのに適格とすることを意味し得る。

【０１６５】

したがって、２つの成分を互いに「関連付ける」ことによって、上に定義されたパーツキットを調製するための方法に関して、該パーツキットの２つの成分が、

(i) 別々の製剤（すなわち、互いに独立して）として提供されてもよく、その後、併用療法において互いに組み合わせて併用されるか、または

(ii) 併用療法において互いに併用するための「コンビネーションパック」の別個の構成要素として一緒に包装され提示されてもよいと考えられる。

【０１６６】

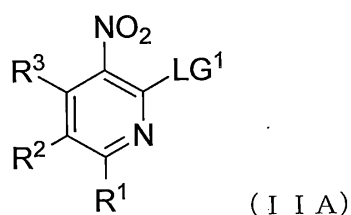
本明細書に記載の本発明の化合物は、以下に提供される実施例に記載されるものなどの、当業者に周知の技法に従って調製することができる。

【０１６７】

本発明の第７の態様によれば、上に定義された本発明の第１の態様の化合物（すなわち、本発明の化合物であるが、但し書きを含む）を調製するための方法が提供され、該方法は、

(i)  $n$  が 2 を表す場合、式 I I A の化合物であって、

【化 2】



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が、本明細書で（すなわち、本発明の化合物、またはその

10

20

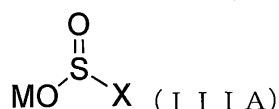
30

40

50

任意の特定の特徴もしくは実施形態について) 定義されたとおりであり、 $LG^1$  が、式 I I I A の化合物を有する好適な脱離基 (ハロなど、例えばクロロ) を表し、

【化 3】

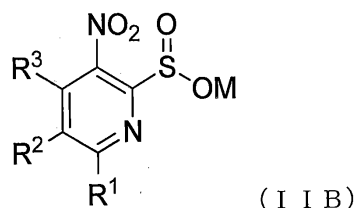


式中、X が、本明細書で (すなわち、本発明の化合物、またはその任意の特定の特徴もしくは実施形態について) 定義されたとおりであり、

好適な酸 (濃酸など、例えば濃硫酸、例えば濃 HCl、例えば濃 HCl 水溶液) の存在下、および好適な溶媒 (極性有機溶媒など、例えば、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン) の存在下、および任意選択に好適な相間移動触媒 (四級アンモニウム塩など、例えばテトラ - ブチルアンモニウムクロリド) の存在下、M が、アルカリ金属イオン (Na イオンなど) を表す、反応、

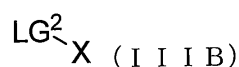
(i i) n が 2 を表す場合、式 I I B の化合物であって、

【化 4】



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が、本明細書で (すなわち、本発明の化合物、またはその任意の特定の特徴もしくは実施形態について) 定義されたとおりであり、M が、式 I I I B の化合物を有するアルカリ金属イオン (Na イオンなど) を表し、

【化 5】



式中、X が、式 I において本明細書で (すなわち、本発明の化合物、またはその任意の特定の特徴もしくは実施形態について) 定義されたとおりであり、 $LG^2$  が、好適な酸 (濃酸など、例えば濃硫酸、例えば濃 HCl、例えば濃 HCl 水溶液) の存在下、および好適な溶媒 (極性有機溶媒など、例えば N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン) の存在下、および任意選択に好適な相間移動触媒 (四級アンモニウム塩など、例えばテトラ - ブチルアンモニウムクロリド) の存在下、好適な脱離基 (ハロなど、例えばクロロ) を表す、反応、

(i i i) n が 2 を表す場合、好適な金属ハロゲン化物の存在下 (好適な金属ヨウ化物 (例えば CuI) または好適な金属臭化物 (例えば CuBr) など、該金属ハロゲン化物は、過剰に、例えば少なくとも 2 モル等量の式 I I A の化合物および / もしくは式 I I I A の化合物に対応する量で存在し得る)、および当業者に既知の条件下で好適な溶媒 (極性有機溶媒など、例えば N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、もしくは 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン) の存在下での、上に定義された式 I I A の化合物と、上に定義された式 I I I A の化合物との反応、

(i v) n が 2 を表す場合、好適な金属ハロゲン化物の存在下 (好適な金属ヨウ化物 (例えば CuI) または好適な金属臭化物 (例えば CuBr) など、該金属ハロゲン化物は、過剰に、例えば少なくとも 2 モル等量の式 I I B の化合物および / もしくは I I I B の

10

20

30

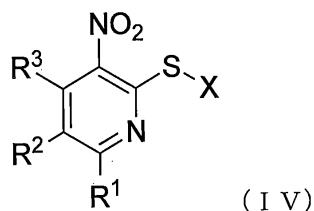
40

50

化合物に対応する量で存在し得る)、および当業者に既知の条件下で好適な溶媒(極性有機溶媒など、例えばN,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、もしくは3-ジメチル-2-イミダゾリジノン)の存在下での、上に定義された式IIBの化合物と、上に定義された式IIIBの化合物との反応、

(v)式IVの化合物であって、

【化6】



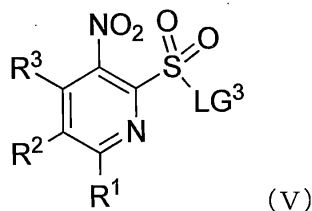
10

式中、R<sup>1</sup>~R<sup>3</sup>およびXが、本明細書で(すなわち、本発明の化合物、またはその任意の特定の特徴もしくは実施形態について)定義されたとおりである、化合物と、好適な酸化剤(すなわち、所望の酸化度を達成するために必要な方法で選択および使用される酸化剤、例えば次亜塩素酸塩、例えば次亜塩素酸ナトリウム、ペルオキシ硫酸塩、例えばペルオキシ硫酸カリウム(Oxone)、過カルボン酸、例えばメタ-クロロペルオキシ安息香酸(mCPBA)、もしくは過マンガン酸カリウム)との、好適な溶媒(極性有機溶媒など、例えばN,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、もしくはテトラヒドロフラン)の存在下、および任意選択に当業者に既知の条件下で水の存在下での反応、

20

(vi)nが2を表す場合、式Vの化合物であって、

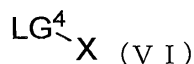
【化7】



30

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>が、本明細書で(すなわち、本発明の化合物、またはその任意の特定の特徴もしくは実施形態について)定義されたとおりであり、LG<sup>3</sup>が、好適な脱離基(ハロなど、例えばクロロ)を表す、化合物と、式VIの化合物であって、

【化8】



40

式中、Xが、本明細書で(すなわち、本発明の化合物、またはその任意の特定の特徴もしくは実施形態について)定義されたとおりであり、LG<sup>4</sup>が、好適な脱離基(ボロン酸など)を表す、化合物との、好適な触媒(好適な金属ハロゲン化物、例えばCuBr、またはフェナントロリン)の存在下、および好適な溶媒(有機溶媒など、例えばジクロロメタンまたはジクロロエタン)の存在下での反応、を含む。

【0168】

式IIA、IIB、IIIA、IIIB、IV、V、およびVIの化合物は、市販されているか、文献において既知であるか、または本明細書に記載の方法での類推によって、もしくは従来の合成手順によって、標準技法に従い、入手可能な出発材料から適切な試薬

50



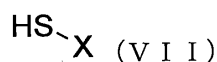
および反応条件を使用して得ることができる。これに関して、当業者は、特に、B. M. TrostおよびI. Flemingによる“Comprehensive Organic Synthesis”, Pergamon Press, 1991を参照し得る。使用し得るさらなる参考文献には、J. A. Joule, K. MillsおよびG. F. Smithによる“Heterocyclic Chemistry”, 第3版, Chapman & Hallより出版、A. R. Katritzky, C. W. ReesおよびE. F. V. Scrivenによる“Comprehensive Heterocyclic Chemistry II”, Pergamon Press, 1996、および“Science of Synthesis”, Volumes 9 - 17 (Heteroarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006が含まれる。

10

【0169】

特に、式IVの化合物は、式VIIの化合物であって、

【化9】



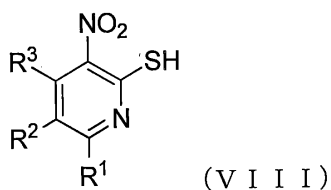
式中、Xが、本明細書で（すなわち、本発明の化合物、またはその任意の特定の特徵もしくは実施形態について）定義されたとおりである、化合物と、本明細書において上に定義された式IIAの化合物との、当業者に既知の条件下、例えば好適な塩基（金属炭酸塩など、例えば炭酸カリウム、金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、またはアミン塩基、例えばトリエチルアミン）の存在下、および当業者に既知の条件下、好適な溶媒（極性有機溶媒など、例えばN, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミドもしくはテトラヒドロフラン、または極性有機溶媒および水の混合物）の存在下での反応によって調製され得る。

20

【0170】

同様に、式IVの化合物は、式VIIIの化合物であって、

【化10】



30

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>が、本明細書で（すなわち、本発明の化合物、またはその任意の特定の特徵もしくは実施形態について）定義されたとおりである、化合物と、本明細書に記載の式IIIBの化合物との、当業者に既知の条件下での反応によって調製され得る（例えば、式IIIBの化合物中に存在するR<sup>4</sup>基が、十分に電子求引性でない場合、反応は、好適な触媒、例えばパラジウム(II)酢酸塩または銅酸化物の存在下で行うことができ、この場合、好適な塩基は、アルカリ金属tert - ブトキシド、Kt - OBuなどであり得る）。

40

【0171】

同様に、式VIIおよびVIIIの化合物は、市販されているか、文献において既知であるか、または本明細書に記載の方法での類推によって、もしくは従来の合成手順によって、標準技法に従い、入手可能な出発材料から適切な試薬および反応条件を使用して得ることができる。

【0172】

置換基R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup>、およびYは本明細書で上に定義されたように、当業者に周知の方法

50

によって式 I の化合物の調製のための上述の方法の後または間に、1 回以上修飾されてもよい。そのような方法の例には、置換、還元、酸化、脱水素化、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、エーテル化、ハロゲン化、およびニトロ化が含まれる。前駆体基は、反応順序の間いつでも、異なるそのような基または式 I で定義された基に変えることができる。当業者はまた、A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn および C. W. Rees による "Comprehensive Organic Functional Group Transformations", Pergamon Press, 1995、および / または R. C. Larock による "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 1999 を参照し得る。

10

#### 【0173】

本発明の化合物は、それらの反応混合物から単離され、必要な場合には当業者に既知のものなどの従来技術を用いて精製することができる。したがって、本明細書に記載の本発明の化合物の調製方法は、最終工程として、本発明の化合物の単離および任意の精製（例えば、式 I の化合物の単離および任意の精製）を含んでもよい。

#### 【0174】

上記および下記の方法において、中間体化合物の官能基を保護基によって保護する必要があることは当業者によって理解されるであろう。官能基の保護および脱保護は、先に言及したスキームにおける反応の前または後に行ってもよい。

#### 【0175】

保護基は、当業者に周知であって以下に記載されるような技法に従って適用および除去することができる。例えば、本明細書に記載の保護された化合物 / 中間体は、標準的な脱保護技術を用いて、保護されていない化合物に化学的に変換することができる。関与する化学の種類は、保護基の必要性および種類および合成を達成するための順序を決定付けるであろう。保護基の使用は、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999) に完全に記載されている。

20

#### 【0176】

本発明のさらなる態様では、本明細書で定義された式 IV の化合物（すなわち、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および X は、本明細書で定義されたとおりであり、その全ての特定の特徵および実施形態を含む）、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

30

#### 【0177】

挙げてもよい式 IV の特定の化合物は、本明細書に提供される実施例において調製されるもの、およびその薬学的に許容される塩を含む。

#### 【0178】

本発明の化合物は、上記の適応症での使用のためであろうと他での使用のためであろうと、先行技術で既知の化合物よりも、より効果的であり、より毒性が低く、より長く作用し、より効力があり、より副作用が少なく、より吸収されやすく、および / もしくははより優れた薬物動態プロファイル（例えば、より高い経口バイオアベイラビリティおよび / またはより低いクリアランス）を有し、および / または他の有用な薬理学的、物理的、または化学的特性を有し得るという利点を有し得る。特に、本発明の化合物は、インビボでより有効でありおよび / または有利な特性を示すという利点を有し得る。

40

#### 【0179】

理論に拘束されることを望むものではないが、チオレドキシンレダクターゼの阻害は、NADPH 還元されたが、酸化されていないチオレドキシンレダクターゼの顕著な固有の求核性と組み合わせた小分子阻害剤の強い求電子性の利用によって得られ、他の細胞経路または酵素の主な標的化なしに、該酵素の選択的かつ強力な阻害をもたらすと考えられる。

#### 【0180】

さらに、正常な非癌細胞は、グルタチオン系の機能が維持されているため、機能的なサ

50

イトゾルチオレドキシンレダクターゼ酵素がなくても生存できるが、癌細胞は、サイトゾルチオレドキシンレダクターゼが特異的に阻害されると生存できないと考えられている。

【実施例】

【0181】

本発明を以下の実施例によって説明するが、ここで以下の略語を用いることができる。

【表1】

aq	水溶液	
BSA	ウシ血清アルブミン	
conc	濃縮	10
DMA	N、N'-ジメチルアセトアミド	
DMF	N、N'-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DTNB	5, 5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
GSSG	グルタチオンジスルフィド	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	
HRMS	高分解能質量分析	
mCPBA	メタクロロ過安息香酸	
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸塩	20
NMR	核磁気共鳴	
PBS	リン酸緩衝ブライン	
rt	室温	

【0182】

下記の合成において特定された出発物質および化学試薬は、Sigma Aldrichなどの多数の供給業者から市販されている。

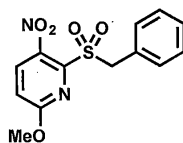
【0183】

命名法とグラフで示される化合物の構造との間に食い違いがある場合には、後者が支配的である（与えられ得る実験的詳細と矛盾しない限りおよび／または文脈から明らかな限り）。最終化合物の名称は、例えば、ChemBioDraw Ultra 14を使用して構造に変換することができる。

【0184】

実施例1：2-ベンジルスルホニル-6-メトキシ-3-ニトロピリジン

【化11】



(a) 2-(ベンジルチオ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン

2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン(0.20g、1.06mmol)、ベンジルメルカプタン(0.14mL、1.17mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.18g、1.29mmol)、およびDMF(1mL)の混合物を、室温で3時間撹拌した。混合物を水に注ぎ入れ、ろ過して、副題化合物を得た(0.29g、98%)。

【0185】

(b) 2-ベンジルスルホニル-6-メトキシ-3-ニトロピリジン

NaOCl(水溶液、10%、1.36mL、2.29mmol)を、2-(ベンジルチオ)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン(0.29g、1.04mmol)、氷酢酸

(0.08 mL、1.34 mmol)、およびDMF (1 mL) の攪拌混合物に室温で滴加した。混合物を室温で14時間攪拌し、水に注ぎ入れた。NaOH水溶液(20% (w/v))でpHを約9に調整した。5秒間攪拌した後、混合物を綿栓に通してろ過し、水で洗浄した。栓をジクロロメタンですすぎ、ジクロロメタンを蒸発させて、標題化合物を油として得た(0.02 g、6%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.08 - 8.04 (1H, m), 7.41 - 7.30 (5H, m), 7.02 - 6.98 (1H, m), 4.83 (2H, s), 3.97 (3H, s);

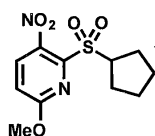
$^{13}\text{C}$  - NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 163.9, 148.4, 136.2, 131.5, 129.3, 128.9, 126.5, 115.7, 60.2, 55.6;

ESI - MS: 309 [M + H]<sup>+</sup>.

【0186】

実施例2: 2-シクロペンチルスルホニル-6-メトキシ-3-ニトロピリジン

【化12】



2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジンおよびシクロペンチルメルカプタンから、実施例1、工程(a)および(b)の手順に従って標題化合物を調製した。化合物をクロマトグラフィーにより精製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.12 - 8.07 (1H, m), 7.06 - 7.00 (1H, m), 4.39 - 4.29 (1H, m), 4.08 (3H, s), 2.25 - 2.14 (2H, m), 2.08 - 1.97 (2H, m), 1.91 - 1.80 (2H, m), 1.74 - 1.62 (2H, m);

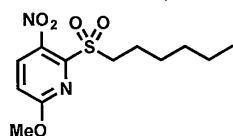
$^{13}\text{C}$  - NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 164.0, 149.2, 136.4, 115.4, 77.2, 61.4, 55.5, 27.4, 26.3;

ESI - MS: 287 [M + H]<sup>+</sup>.

【0187】

実施例3: 2-ヘキシルスルホニル-6-メトキシ-3-ニトロピリジン

【化13】



2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジンおよびヘキシルメルカプタンから、実施例1、工程(a)および(b)の手順に従って表題化合物を調製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.16 - 8.12 (1H, m), 7.07 - 7.04 (1H, m), 4.08 (3H, s), 3.59 - 3.54 (2H, m), 1.92 - 1.82 (2H, m), 1.52 - 1.41 (2H, m), 1.36 - 1.26 (4H, m), 0.92 - 0.84 (3H, m).

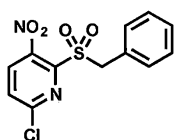
$^{13}\text{C}$  - NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 164.1, 149.2, 136.6, 115.6, 55.6, 55.5, 53.5, 31.3, 28.3, 22.4, 22.2, 14.0;

ESI - MS: 303 [M + H]<sup>+</sup>.

【0188】

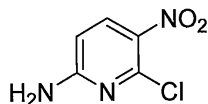
## 実施例 4 : 2 - ベンジルスルホニル - 6 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

## 【化 1 4】



## (a) 6 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン

## 【化 1 5】

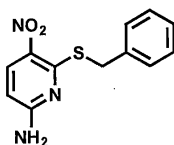


濃縮した  $\text{HNO}_3$  (2.39 mL、35.00 mmol) を、濃縮した  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (56 mL、1050 mmol) および 6 - クロロピリジン - 2 - アミン (3.00 g、23.34 mmol) の混合物に 0 で滴加した。混合物を 0 で 4 時間攪拌し、氷水に注ぎ入れた。混合物を  $\text{EtOAc}$  (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を得た (1.38 g、34%)。

## 【0189】

## (b) 6 - (ベンジルチオ) - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン

## 【化 1 6】

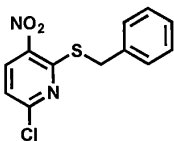


6 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン (0.26 g、1.50 mmol)、ベンジルメルカプタン (0.19 mL、1.65 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.25 g、1.83 mmol)、および DMF (2.1 mL) の混合物を、80 °C で 3.5 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、産生物をヘキサンの添加によって沈殿させて、副題化合物を得た (0.32 g、83%)。

## 【0190】

## (c) 2 - (ベンジルチオ) - 6 - クロロ - 3 - ニトロピリジン

## 【化 1 7】



亜硝酸イソアミル (0.30 mL、2.23 mmol) を、5 - ニトロ - 6 - (ピリジン - 2 - イルチオ) ピリジン - 2 - アミン (0.29 g、1.12 mmol)、 $\text{CuCl}_2$  (0.30 g、2.24 mmol)、および MeCN (5 mL) の攪拌混合物に室温で添加した。混合物を 60 で 14 時間攪拌し、酸性水 (1N HCl、4 mL) に注ぎ入れ、 $\text{EtOAc}$  (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液

10

20

30

40

50

(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を得た(0.11 g、36%)。

【0191】

(d) 2-ベンジルスルホニル-6-クロロ-3-ニトロピリジン

mCPBA(0.11 g、0.45 mmol)を、6-クロロ-3-ニトロ-2-(ピリジン-2-イルチオ)ピリジン(0.06 g、0.20 mmol)、および $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7 mL)の攪拌混合物に0 で少量ずつ添加した。混合物を室温で60時間攪拌し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(3 mL)に0°Cで注ぎ入れた。相を分離し、有機層を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(2×5 mL)およびブライン(5 mL)で抽出した。合わせた有機相を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。粗混合物をクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た(0.05 g、71%)。

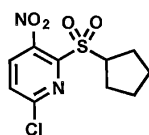
$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.10(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.67(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.43-7.41(m, 2H), 7.37-7.32(m, 3H), 4.85(s, 2H)。

$^{13}\text{C}$ -NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 153.1, 150.0, 144.6, 136.0, 131.7, 129.4, 129.1, 129.0, 126.1, 59.7; ESI-MS: 313 [M+H]<sup>+</sup>。

【0192】

実施例5: 6-クロロ-2-(シクロペンチルスルホニル)-3-ニトロピリジン

【化18】



6-クロロピリジン-2-アミンおよびシクロペンチルメルカプタンから、実施例4、工程(a)~(d)の手順に従って表題化合物を調製した。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.14(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.71(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.31(tt,  $J=9.0, 6.8$  Hz, 1H), 2.21-2.10(m, 2H), 2.10-1.99(m, 2H), 1.90-1.79(m, 2H), 1.76-1.63(m, 2H)。

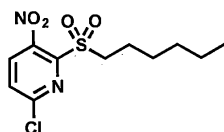
$^{13}\text{C}$ -NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 153.2, 150.7, 144.6, 135.9, 128.8, 61.8, 27.3, 26.3;

ESI-MS: 291 [M+H]<sup>+</sup>。

【0193】

実施例6: 6-クロロ-2-(ヘキシルスルホニル)-3-ニトロピリジン

【化19】



6-クロロピリジン-2-アミンおよびヘキシルメルカプタンから、実施例4、工程(a)~(d)の手順に従って表題化合物を調製した。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.18(d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.73(d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 3.63-3.51(m, 2H), 1.96-1.79(m, 2H), 1.55-1.40(m, 2H), 1.35-1.29(m, 4H)

), 0.95 - 0.82 (m, 3H);

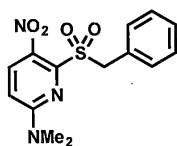
$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 153.4, 150.6, 144.2, 136.1, 129.1, 53.5, 31.2, 28.1, 22.4, 22.0, 14.0;

ESI-MS: 307  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0194】

実施例7: 2-ベンジルスルホニル-6-ジメチルアミノ-3-ニトロピリジン

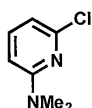
【化20】



10

(a) 6-クロロ-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン

【化21】



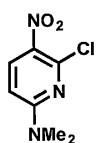
20

2,6-ジクロロピリジン (2.20 g、14.9 mmol) および DMF (11.5 mL、148.7 mmol) の混合物をマイクロ波照射下、180 で1時間加熱した。混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を得た (2.12 g、91%)。

【0195】

(b) 6-クロロ-N,N-ジメチル-5-ニトロピリジン-2-アミン

【化22】



30

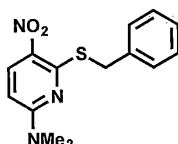
濃縮した  $\text{HNO}_3$  (0.9 mL、13.52 mmol) を、濃縮した  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (32.4 mL、608.6 mmol) および 6-クロロ-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン (2.12 g、13.5 mmol) の混合物に0 で滴加した。混合物を0 で1.5時間攪拌し、氷水に注ぎ入れた。混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を得た (0.89 g、33%)。

40

【0196】

(c) 6-(ベンジルチオ)-N,N-ジメチル-5-ニトロピリジン-2-アミン

【化23】



50

6 - クロロ - N , N - ジメチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 0 . 1 5 g , 0 . 7 4 m m o l ) 、 ベンジルメルカプタン ( 0 . 1 0 m L , 0 . 8 2 m m o l ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 3 g , 0 . 9 1 m m o l ) 、 および DMF ( 1 m L ) の混合物を、80 で1時間撹拌した。混合物を水に注ぎ入れ、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥させて副題化合物 ( 0 . 2 0 g , 9 3 % ) を得た。

【 0 1 9 7 】

( d ) 6 - ジメチルアミノ - 3 - ニトロ - 2 - ( ピリジン - 2 - イルスルホニル ) ピリジン mCPBA ( 0 . 3 6 g , 1 . 5 2 m m o l ) を、6 - ( ベンジルチオ ) - N , N - ジメチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 0 . 2 0 g , 0 . 6 9 m m o l ) 、 および  $CH_2Cl_2$  ( 8 m L ) の撹拌混合物に0 で少量ずつ添加した。混合物を室温で5時間撹拌し、飽和  $K_2CO_3$  水溶液 ( 5 m L ) に注ぎ入れた。相を分離し、水層を  $CH_2Cl_2$  で抽出した。合わせた有機相を飽和  $Na_2SO_4$  水溶液および  $NaHSO_3$  混合物で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を  $H_2O/EtOH$  ( 1 : 9 ) から再結晶化して、表題化合物 ( 0 . 1 5 g , 6 9 % ) を得た。

$^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 8 . 0 9 ( 1 H , d ,  $J = 9 . 3$  H z ) , 7 . 4 7 - 7 . 4 1 ( 2 H , m ) , 7 . 3 7 - 7 . 3 2 ( 3 H , m ) , 6 . 5 8 ( 1 H , d ,  $J = 9 . 3$  H z ) , 4 . 8 7 ( 2 H , s ) , 3 . 2 0 ( 6 H , s ) ;

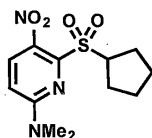
$^{13}C$  - NMR ( 1 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 1 5 8 . 0 , 1 5 1 . 6 , 1 3 5 . 8 , 1 3 1 . 8 , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 8 , 1 2 7 . 1 , 1 0 7 . 4 , 5 9 . 3 , 3 8 . 7 ;

ESI - MS : 3 3 2 [ M + H ]  $^+$  .

【 0 1 9 8 】

実施例 8 : 2 - シクロペンチルスルホニル - 6 - ジメチルアミノ - 3 - ニトロピリジン

【 化 2 4 】



2 , 6 - ジクロロピリジンおよびシクロペンチルメルカプタンから実施例 7、工程 ( a ) ~ ( d ) の手順に従って、標題化合物を調製した。化合物は沈殿せず、代わりにクロマトグラフィーにより精製した。

$^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 8 . 0 9 ( 1 H , d ,  $J = 9 . 3$  H z ) , 6 . 5 9 ( 1 H , d ,  $J = 9 . 3$  H z ) , 4 . 4 4 ( 1 H , t t ,  $J = 9 . 1$  , 6 . 7 H z ) , 3 . 2 3 ( 6 H , s ) , 2 . 2 1 - 2 . 1 1 ( 2 H , m ) , 2 . 0 9 - 1 . 9 8 ( 2 H , m ) , 1 . 8 9 - 1 . 7 8 ( 2 H , m ) , 1 . 7 1 - 1 . 5 9 ( 2 H , m ) ;

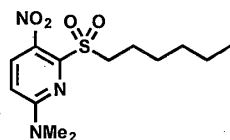
$^{13}C$  - NMR ( 1 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 1 5 8 . 0 , 1 5 1 . 9 , 1 3 5 . 8 , 1 0 7 . 1 , 6 0 . 8 , 3 8 . 6 , 2 7 . 7 , 2 6 . 3 ;

ESI - MS : 3 0 0 [ M + H ]  $^+$  .

【 0 1 9 9 】

実施例 9 : 6 - ジメチルアミノ - 2 - ヘキシルスルホニル - 3 - ニトロピリジン

【 化 2 5 】



2 , 6 - ジクロロピリジンおよびヘキシルメルカプタンから、実施例 7、工程 ( a ) ~ ( d ) の手順に従って表題化合物を調製した。化合物は沈殿せず、代わりにクロマトグラ



フィーにより精製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.13 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 3.61 - 3.56 (2H, m), 3.23 (6H, s), 1.94 - 1.84 (2H, m), 1.51 - 1.40 (2H, m), 1.36 - 1.27 (4H, m), 0.91 - 0.84 (3H, m);

$^{13}\text{C}$  - NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 158.1, 151.9, 136.0, 107.3, 53.3, 38.7, 31.4, 28.5, 22.5, 22.5, 14.1;

ESI - MS: 316  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

【0200】

2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジンおよび適切なアルキルチオールから、  
実施例 1 工程 a、および実施例 4 工程 d の手順に従って、以下の例示的化合物を調製した。

10

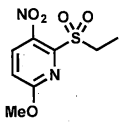
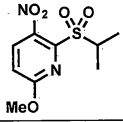
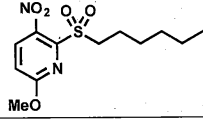
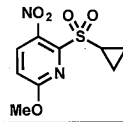
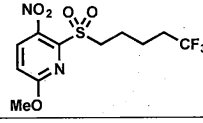
20

30

40

50

【表 2】

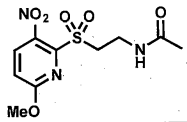
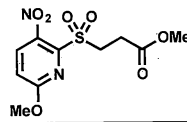
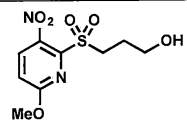
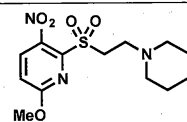
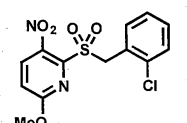
実施例	化学構造	MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> ]
	名称	
	<sup>1</sup> H-NMR [溶媒、δ]	
10		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> ] = (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+H)の計算値 : 247.04) 実測値 : 247.1]
	2-(エチルスルホニル)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.48 (d, J=9Hz, 1H), 7.36 (d, J=9Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 2H), 1.26 (t, J=7Hz, 3H)]	
11		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> ] = (C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+H)の計算値 : 261.06) 実測値 : 261.1]
	2-(イソプロピルスルホニル)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.04 (d, J=9Hz, 1H), 7.03 (d, J=9Hz, 1H), 4.07-4.06 (m, 4H), 1.43 (d, J=7Hz, 6H)]	
12		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> ] = (C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+H)の計算値 : 331.13) 実測値 : 331.2]
	6-メトキシ-3-ニトロ-2-(オクチルスルホニル)ピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.13 (d, J=9Hz, 1H), 7.04 (d, J=8Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.56 (t, J=8Hz, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 8H), 0.86 (m, 3H)]	
13		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> ] = (C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S+H)の計算値 : 259.04) 実測値 : 259.1]
	2-(シクロプロピルスルホニル)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.48 (d, J=9Hz, 1H), 7.35 (d, J=9Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.16-1.15 (m, 2H)]	
14		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> ] = (C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+H)の計算値 : 343.06) 実測値 : 342.8]
	6-メトキシ-3-ニトロ-2-((5,5,5-トリフルオロペンチル)スルホニル)ピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.48 (d, J=9Hz, 1H), 7.37 (d, J=9Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.76 (t, J=8Hz, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 2H)]	

10

20

30

40

15		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S+Hの計算値 : 304.06) 実測値 : 304.2]
	N-(2-((6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)スルホニル)エチル)アセトアミド	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.48 (d, J=9Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.35 (d, J=9Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (t, J=7Hz, 2H), 3.45 (q, J=7Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)]	
16		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S+Hの計算値 : 305.05) 実測値 : 305.1]
	メチル3-((6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)スルホニル)プロパノエート	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.49 (d, J=9Hz, 1H), 7.37 (d, J=9Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 5H), 3.59 (s, 3H), 2.84 (t, J=7Hz, 2H)]	
17		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S+Hの計算値 : 277.05) 実測値 : 277.1]
	3-((6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)スルホニル)プロパン-1-プロパノール	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.15 (d, J=9Hz, 1H), 7.05 (d, J=9Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.85-3.73 (m, 4H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 1H)]	
18		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S+Hの計算値 : 330.11) 実測値 : 330.2]
	6-メトキシ-3-ニトロ-2-((2-ピリジン-1-イル)スルホニル)ピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.07 (d, J=9Hz, 1H), 7.03 (d, J=9Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.76 (t, J=7Hz, 2H), 2.85 (t, J=7Hz, 2H), 2.31 (broad s, 4H), 1.27 (broad s, 6H)]	
19		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+Hの計算値 : 343.02) 実測値 : 342.8]
	2-((2-クロロベンジル)スルホニル)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.48 (d, J=9Hz, 1H), 7.55-7.37 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)]	

10

20

30

40

50

20		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+H)の計算値: 343.02) 実測値: 343.0]
	2-(3-クロロベンジル)スルホニル)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.46 (d, J=9Hz, 1H), 7.49-7.28 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)]	
21		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+H)の計算値: 343.02) 実測値: 343.0]
	2-(4-クロロベンジル)スルホニル)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.09 (d, J=9Hz, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.02 (d, J=9Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)]	
22		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+H)の計算値: 327.05) 実測値: 327.0]
	2-(4-フルオロベンジル)スルホニル)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.09 (d, J=9Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)]	
23		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+H)の計算値: 323.07) 実測値: 323.2]
	6-メトキシ-2-(4-メチルベンジル)スルホニル)-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.06 (d, J=9Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.13 (d, J=8Hz, 2H), 6.99 (d, J=9Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)]	
24		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S+H)の計算値: 339.07) 実測値: 339.2]
	6-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)スルホニル)-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.08 (d, J=9Hz, 1H), 7.30 (d, J=8Hz, 2H), 6.99 (d, J=9Hz, 1H), 6.86 (d, J=8Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)]	

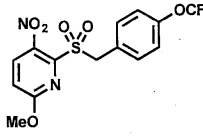
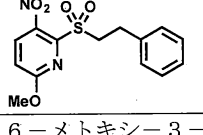
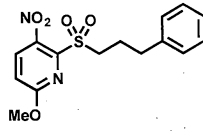
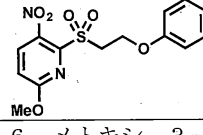
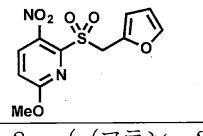
10

20

30

40

50

25		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S+Hの計算値: 393.04) 実測値: 392.8]
	6-メトキシ-3-ニトロ-2-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)スルホニル)ピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.46 (d, J=9Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (s, 3H)]	
26		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+Hの計算値: 323.07) 実測値: 323.1]
	6-メトキシ-3-ニトロ-2-(2-フェニルエチルスルホニル)ピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.11 (d, J=9Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.00 (d, J=9Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H)]	
27		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S+Hの計算値: 337.07) 実測値: 337.1]
	6-メトキシ-3-ニトロ-2-(3-フェニルプロピルスルホニル)ピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.46 (d, J=9Hz, 1H), 7.34 (d, J=9Hz, 1H), 7.32-7.15 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (t, J=7Hz, 2H), 2.73 (t, J=7Hz, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H)]	
28		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S+Hの計算値: 339.07) 実測値: 338.8]
	6-メトキシ-3-ニトロ-2-(2-フェノキシエチルスルホニル)ピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.15 (d, J=9Hz, 1H), 7.21 (d, J=8Hz, 2H), 7.02 (d, J=9Hz, 1H), 6.95 (t, J=7Hz, 1H), 6.62 (d, J=8Hz, 2H), 4.50 (t, J=6Hz, 2H), 4.10 (t, J=6Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)]	
29		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S+Hの計算値: 299.04) 実測値: 299.0]
	2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [CDCl <sub>3</sub> , δ 8.13 (d, J=9Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.02 (d, J=9Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)]	

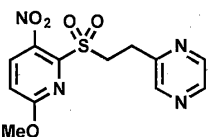
10

20

30

40

50

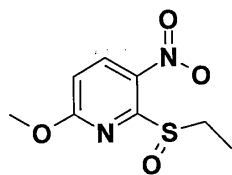
30		MS [m/z (M+H) <sup>+</sup> = (C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S+Hの計算値 : 325.06) 実測値 : 325.1]
	2-(2-((6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)スルホニル)エチル)ピラジン	
	<sup>1</sup> H-NMR [DMSO-d <sub>6</sub> , δ 8.62 (s, 1H), 8.53-8.50 (m, 1H), 8.49-8.46 (m, 2H), 7.33 (d, J=9Hz, 1H), 4.20 (t, J=7Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H)]	

10

## 【0201】

実施例31: 2-エタンスルフィニル-6-メトキシ-3-ニトロ-ピリジン

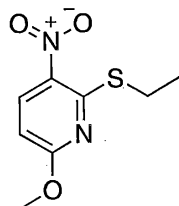
## 【化26】



20

(a) 2-エタンスルファニル-6-メトキシ-3-ニトロ-ピリジン

## 【化27】



30

ジメチルホルムアミド(50 mL)中の6-メトキシ-2-クロロ-3-ニトロピリジン(5 g、26.59 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(4.44 g、31.95 mmol)およびエタントール(1.81 g、29.25 mmol)を室温で添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。反応の進行は、LCMSによってモニターした。反応混合物を氷冷水(35 mL)でクエンチし、固体を反応混合物から沈殿させた。固体をろ過し、氷冷水(3×30 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、副題化合物を黄色の固体として得た(4.8 g、84.24%)。

40

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.49 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.21 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.3 Hz, 3H);

LCMS [m/z (M+H)<sup>+</sup>] 215 (MW calc = 214) R<sub>t</sub> = 1.69

## 【0202】

(b) 2-エタンスルフィニル-6-メトキシ-3-ニトロ-ピリジン

ジクロロメタン(100 mL)中の工程(a)から得た化合物(4.8 g、22.42 mmol)の溶液に、m-クロロ過安息香酸(8.84 g、51.40 mmol)を室温で添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。反応の進行は、LCMSによってモニ

50

ターした。反応混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、飽和亜硫酸ナトリウム溶液 (2 × 80 mL)、続いてブライン (1 × 80 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗産生物を得て、これをヘキサン中 80 % の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を黄色固体として得た (2.6 g、60.61%)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.55 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)  
MS [m/z (M+H) $^+$ ] 231 (MW calc = 230),  $R_t = 1.66$

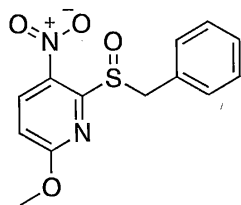
における HPLC 純度 = 220 nm : 99.38 %

10

【0203】

実施例 32 : 2 - ベンジルスルフィニル - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ピリジン

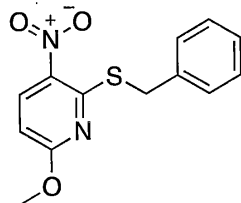
【化 28】



20

(a) 2 - ベンジルスルファニル - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ピリジン

【化 29】



30

ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 6 - メトキシ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (5.0 g、26.59 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (4.441 g、32.181 mmol) およびベンジルメルカプタン (3.595 g、28.98 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応の進行は、LCMS によってモニターした。反応混合物を氷冷水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。有機層を水 (3 × 50 mL)、続いてブライン (1 × 50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗産生物を得て、これをヘキサン中 2 % の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を淡い黄色固体として得た (3.2 g、43.55%)。

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.51 (d,  $J = 8.96$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.96$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (s, 3H);

LCMS [m/z (M+H) $^+$ ] 277 (MW calc = 276);  $R_t = 1.83$

【0204】

(b) 2 - ベンジルスルフィニル - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ピリジン

ジクロロメタン (30 mL) 中の 2 - ベンジルスルファニル - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ピリジン (2.0 g、72.46 mmol) の溶液に、m - クロロ過安息香酸 (1.87 g、10.87 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。

50

反応の進行は、LCMSによってモニターした。反応混合物をジクロロメタン（15 mL）で希釈し、飽和亜硫酸ナトリウム溶液（2 × 10 mL）、続いてブライン（1 × 20 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗産生物を得て、これをヘキサン中40%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を黄色固体として得た（2.0 g、94.42%）。

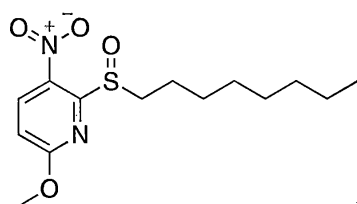
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.56 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 3H), 7.21 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.96$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H);

LCMS [ $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ ] 293 (MW calc = 292);  $R_t = 1.74$ ; 10  
 におけるHPLC純度 = 220 nm: 98.98%

【0205】

実施例33: 6-メトキシ-3-ニトロ-2-オクチルスフィニル-ピリジン

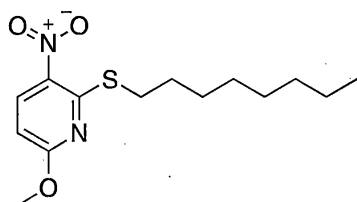
【化30】



20

(a) 6-メトキシ-3-ニトロ-2-オクチルスルファニル-ピリジン

【化31】



30

ジメチルホルムアミド（50 mL）中の6-メトキシ-2-クロロ-3-ニトロピリジン（10 g、53.191 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（8.8 g、63.829 mmol）およびオクタン-1-チオール（8.54 g、58.51 mmol）を室温で添加した。反応混合物を、室温で12時間撹拌した。反応の進行は、LCMSによってモニターした。反応混合物を氷冷水（100 mL）でクエンチし、酢酸エチル（200 mL）で抽出した。有機層を水（3 × 75 mL）、続いてブライン（1 × 50 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗産生物を得て、これをヘキサン中10%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を黄色固体として得た（13 g、82%）。

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.48 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.3 - 1.2 (m, 8H), 0.86 - 0.83 (m, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz) 164.0, 158.0, 137.3, 135.8, 106.4, 54.5, 31.1, 30.0, 28.57, 28.52, 28.38, 21.9, 13.8;

LCMS [ $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$ ] 299 (MW calc = 298)  $R_t = 2.12$

【0206】

50



(b) 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - オクチルスルファニル - ピリジン

ジクロロメタン (10 mL) 中の 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - 2 - オクチルスルファニル - ピリジン (600 mg、2.013 mmol) の溶液に、m - クロロ過安息香酸 (519 mg、3.020 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を、室温で 4 時間撹拌した。反応の進行は、LCMS によってモニターした。反応混合物を亜硫酸ナトリウムと重炭酸ナトリウム (1 : 1) 溶液で 20 分間クエンチした。反応混合物をジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出し、組み合わせた有機層をブライン (1 × 20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗産生物を得て、これをヘキサン中 50 % の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物を褐色の粘着質の液体として得た (430 g、68 %)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO -  $d_6$ , 400 MHz) 8.54 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.67 (m, 1H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 8H), 0.88 - 0.81 (m, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO -  $d_6$ , 100 MHz) 165.8, 161.6, 137.2, 136.8, 112.5, 55.1, 53.8, 31.0, 28.44, 28.4, 27.7, 22.4, 21.9, 13.7;

MS [ $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>] 315 (MW calc = 314);  $R_t$  = 1.92;

における HPLC 純度 = 220 nm : 99.80 %

【0207】

生物学的実施例

生物学的実施例 1 : 組み換え TrxR1 および GR の阻害

組み換えチオレドキシンレダクターゼ 1 (TrxR1) およびグルタチオンレダクターゼ (GR) の小分子阻害を、96 ウェルプレート形式で調べた。30 nM の TrxR1 を、50 mM のトリス (pH 7.5) および 2 mM の EDTA 緩衝液中、250  $\mu$ M の NADPH、0.1 mg/mL の BSA、および様々な濃度の化合物 (最終 1 % DMSO) の存在下で 15 分間インキュベートした。インキュベーション期間に続いて、2 mM の DTNB を各ウェルに添加し、412 nm での O.D. の変化を追跡した。DMSO ビヒクルを使用し、TrxR1 (ブランク) 対照を使用せずに活性率を決定した。2 nM の GR を、50 mM のトリス (pH 7.5) および 2 mM の EDTA 緩衝液中、250  $\mu$ M の NADPH、0.1 mg/mL の BSA、および様々な濃度の化合物 (最終 1 % DMSO) の存在下で 15 分間インキュベートした。インキュベーション期間に続いて、1 mM の GSSG を各ウェルに添加し、340 nm での O.D. の変化を追跡した。DMSO ビヒクルを使用し、GR (ブランク) 対照を使用せずに活性率を決定した。

【0208】

生物学的実施例 1 に記載のアッセイを使用して、以下の IC<sub>50</sub> 値を得た。得られた結果を、下記の表 1 に提供する。

10

20

30

40

50

## 【表 3】

表 1

実施例 #	Tr x Rアッセイ IC <sub>50</sub> (nM)	GRアッセイ IC <sub>50</sub> (μM)
1	18.2	>100 μM
2	1030	>100 μM
3	489	>100 μM
4	39.2	18.1
5	181	60.5
6	56.0	8.76
7	276	>100 μM
8	188	>100 μM
9	333	>100 μM
10	124	>100 μM
11	204	>100 μM
12	12.3	>100 μM
13	160	>100 μM
14	96.9	>100 μM
15	122	>100 μM
16	60.6	>100 μM
17	103	>100 μM
18	1.52	>100 μM
19	7.60	>100 μM
20	7.16	>100 μM
21	4.35	>100 μM
22	5.05	>100 μM
23	14.51	>100 μM
24	25.3	>100 μM
25	1.03	>100 μM
26	18.8	>100 μM
27	7.33	>100 μM
28	20.3	>100 μM
29	6.78	>100 μM
30	66.9	>100 μM
31	131.3	>100 μM
32	76.5	—
33	500	85.4

## 【0209】

生物学的実施例 2：頭頸部癌細胞生存率アッセイ

25 nMの亜セレン酸塩を含有する10% FBS培地の存在下、FaDu細胞を96ウェル黒色光学プレートに2000細胞/ウェルでプレーティングした。翌日、細胞を様々な濃度の実施例1の化合物（最終0.1% DMSO）で処理し、72時間インキュベートした。インキュベーション後、Cell-Quant Blue試薬を各ウェルに添加し、さらに3時間インキュベートした。蛍光をex: 530 nm/em: 590 nmで読み取り、生存率をDMSOビヒクルを使用し、無細胞（ブランク）対照を使用せずに決定した。

## 【0210】

生物学的実施例2に記載のアッセイを使用して、以下のIC<sub>50</sub>値を得た。得られた結果を、下記の表2に提供する。

## 【表 4】

表 2

実施例 #	F a D u 細胞 I C 5 0 ( $\mu$ M)
1	0. 2 8
2	3. 6 5
3	0. 4 5
4	0. 6 6
5	1. 0 1
6	0. 7 1
7	2. 8 8
8	6. 9 7
9	1 2. 6 9

10

## 【 0 2 1 1 】

生物学的実施例 3：乳癌細胞生存率アッセイ

2 5 n M の亜セレン酸塩を含有する 1 0 % F B S 培地の存在下、M D A - M B - 2 3 1 細胞を 9 6 ウェル黒色光学プレートに 2 0 0 0 細胞 / ウェルでプレーティングした。翌日、細胞を様々な濃度の化合物（最終 0 . 1 % D M S O）で処理し、7 2 時間インキュベートした。インキュベーション後、A l a m a r B l u e 試薬を各ウェルに添加し、さらに 3 時間インキュベートした。蛍光を e x : 5 3 0 n m / e m : 5 9 0 n m で読み取り、生存率を D M S O ビヒクルを使用し、無細胞（ブランク）対照を使用せずに決定した。

20

## 【 0 2 1 2 】

生物学的実施例 3 に記載のアッセイを使用して、以下の I C 5 0 値を得た。得られた結果を、下記の表 3 に提供する。

## 【表 5】

表 3

実施例 #	M D A - M B - 2 3 1 細胞生存率 I C 5 0 ( $\mu$ M)
1	3. 8 1
1 0	2. 9 5
1 2	4. 5 1
1 4	5. 6
1 5	1 1. 3 6
1 6	8. 0 9
1 7	1 2. 4 6
1 9	1. 8
2 0	3. 2
2 1	4. 1
2 2	1. 8 5
2 4	3. 5
2 6	5. 2 2
2 7	7. 1 3
2 8	5. 2 4
2 9	4. 3 6
3 0	2. 6 6

30

40

## 【 0 2 1 3 】

50

#### 生物学の実施例 4：癌細胞生存率アッセイ

乳癌および膠芽腫細胞株を、10% FBS 培地の存在下、96 ウェルプレートに 4000 細胞/ウェルでプレーティングした。翌日、細胞を様々な濃度の実施例化合物（最終 0.1% DMSO）で処理し、72 時間インキュベートした。インキュベーション後、MTT アッセイを実施して細胞生存率を得た。生存率は、DMSO ビヒクルを使用し、細胞（ブランク）対照を使用せずに決定した。

##### 【0214】

生物学の実施例 4 に記載のアッセイを使用して、以下の IC<sub>50</sub> 値を得た。得られた結果を、下記の表 4 に提供する。

##### 【表 6】

表 4

実施例 #	U-87MG IC <sub>50</sub> (μM)	MDA-MB-231 IC <sub>50</sub> (μM)	MDA-MB-468 IC <sub>50</sub> (μM)
1	6.11	1.8	2.89
10	5.95	5.12	3.16
11	6	7.1	4.9
13	6.92	5.91	4.68
14	7.52	7.73	3.88
15	16.27	18.4	5.47
16	5.23	4.9	3.9
17	19.53	>33 μM	9.77
31	6.22	3.51	3.23
32	2.48	1.42	0.64
33	9.25	3.84	1.85

##### 【0215】

#### 生物学の実施例 5：インビボマウス試験

胸腺欠損ヌードマウスの乳房脂肪パッドに  $5 \times 10^6$  の MDA-MB-231 乳癌細胞を同所性接種し、腫瘍が  $80 \sim 120 \text{ mm}^3$  の平均体積に達したときの処置のために無作為化した（各群において  $N = 12$ ）。

##### 【0216】

マウスを静脈内注射（IV）もしくは腹腔内注射（IP）により  $25 \text{ mg/kg}$  の実施例 10 の化合物で、または静脈内注射によりビヒクル単独で、最初の 5 日間は 1 日 1 回、続いて 2 日間治療せず、次いで 2 週間と 4 日の間週に 3 回、合計 12 回投与した。

##### 【0217】

異種移植片腫瘍体積を、25 日間のキャリパー測定を使用して評価した。得られた結果を、図 1 に提供する。

##### 【0218】

#### 生物学の実施例 6：インビボマウス試験

胸腺欠損ヌードマウスの乳房脂肪パッドに  $5 \times 10^6$  の MDA-MB-231 乳癌細胞を同所性接種し、腫瘍が  $80 \sim 120 \text{ mm}^3$  の平均体積に達したときの処置のために無作為化した（各群において  $N = 12$ ）。

##### 【0219】

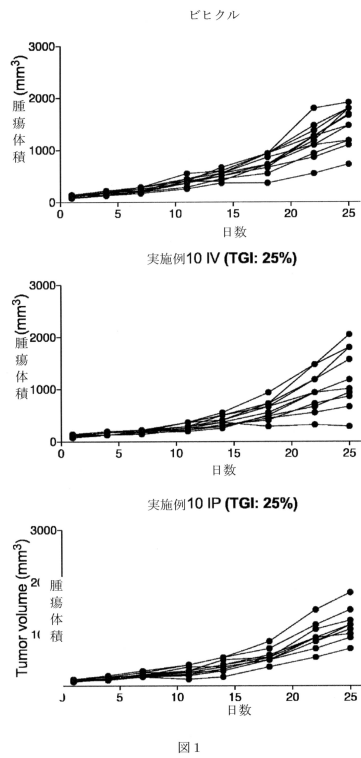
マウスを静脈内注射により、 $10 \text{ mg/kg}$  の実施例 10 の化合物で、 $10 \text{ mg/kg}$  の実施例 12 の化合物で、もしくは  $5 \text{ mg/kg}$  の実施例 31 の化合物で、または静脈内注射により対応するビヒクルで、5 日投与 2 日休み（5/2）の投与計画を使用して 1 日 1 回、実験期間中治療した。

##### 【0220】

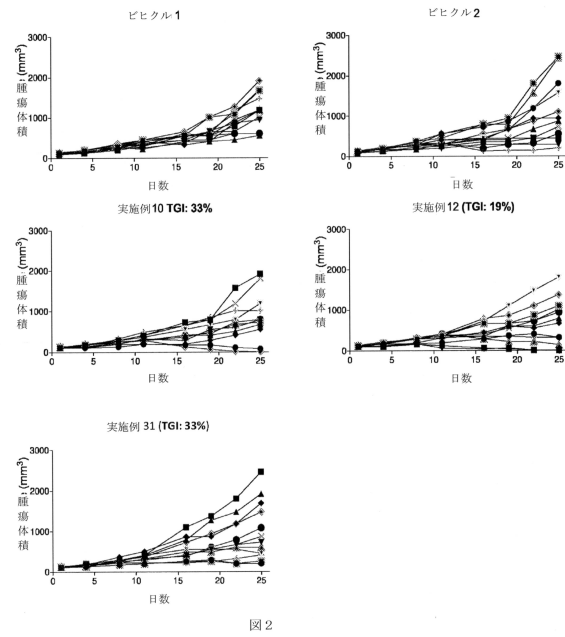
異種移植片腫瘍体積を、25日間のキャリパー測定を使用して評価した。得られた結果を、図2に提供する。

【図面】

【図1】



【図2】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/443 (2006.01)	A 6 1 K	31/443	
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## 前置審査

## (72)発明者 エドガルス・スナ

ラトビア・L V - 1 0 0 4・リガ・アルスンガス・5 ア

## (72)発明者 ヴィリアム・スタッフォード

スウェーデン・S E - 1 2 3・5 6・ファルスタ・ペッパーヴァーゲン・4 0・エルゲーホー・1  
3 0 1

## (72)発明者 マルティンシュ・プリエデ

ラトビア・L V - 1 0 3 9・リガ・ビケルニエク・7 7 - 4 6

審査官 神谷 昌克

## (56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 1 5 0 2 3 ( J P , A )

特開昭 6 3 - 1 6 6 8 6 5 ( J P , A )

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 5 0 8 1 6 ( U S , A 1 )

国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 7 2 5 5 ( W O , A 2 )

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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