

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-502174

(P2024-502174A)

(43)公表日 令和6年1月17日(2024.1.17)

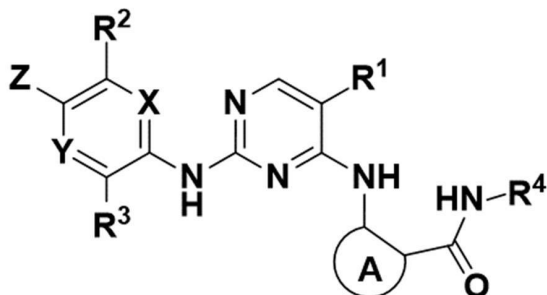
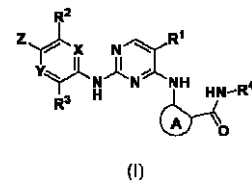
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 239/48 (2006.01)	C 0 7 D 239/48	4 C 0 5 0
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 6 3
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	4 C 0 6 5
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 7 2
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全216頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-541657(P2023-541657)	(71)出願人	518201430
(86)(22)出願日	令和4年1月7日(2022.1.7)		オンタリオ・インスティテュート・フォー
(85)翻訳文提出日	令和5年9月6日(2023.9.6)		ー・キャンサー・リサーチ (オーアイシ
(86)国際出願番号	PCT/CA2022/050014		ーアール)
(87)国際公開番号	WO2022/147620		カナダ国オンタリオ エム5ジー・0エ
(87)国際公開日	令和4年7月14日(2022.7.14)		イ3, トロント, ユニバーシティ・アベ
(31)優先権主張番号	63/134,739		ニュー 661, スウィート 510
(32)優先日	令和3年1月7日(2021.1.7)	(71)出願人	518417983
(33)優先権主張国・地域又は機関			ザ ガバニング カウンシル オブ ザ ユ
	米国(US)		ニバーシティ オブ トロント
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		THE GOVERNING COUNC
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		IL OF THE UNIVERSITY
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		OF TORONTO
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		カナダ オンタリオ エム5ジー 1エル
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		5, トロント, カレッジ ストリート 1
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 N U A Kキナーゼの阻害剤としてのチエニル及びシクロアルキルアミノピリミジン化合物、その組成物及び使用

(57)【要約】

本願は、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグに関し、また、これらの化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグを含む組成物に関し、並びにN U A Kキナーゼを阻害又はブロックすることにより治療可能である疾病、障害又は病態、例えばがん及び線維症、のの治療における様々な使用に関する。

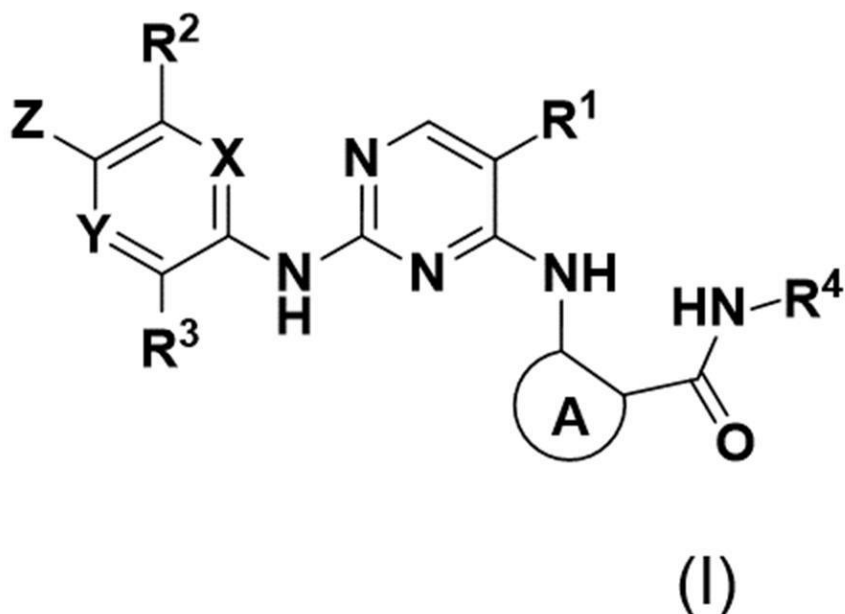


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグ
:

【化 1】



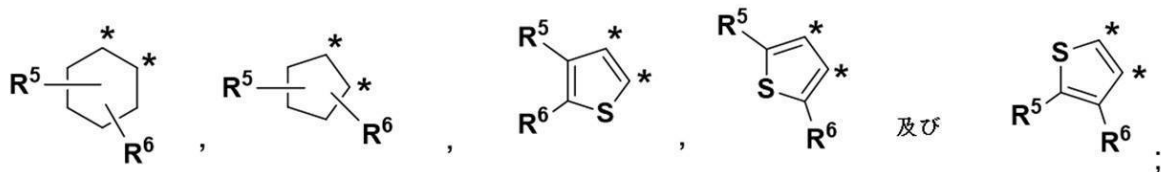
10

20

式中：

A は、

【化 2】



30

から選択され；

* は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R¹ は、H、ハロ、C 1～4 アルキル、O C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、O C 1～4 ハロアルキル、C N、C 1～4 ヒドロキシアルキル及び O C 1～4 ヒドロキシアルキルから選択され；

40

R² は、H、ハロ、C N、C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、O C 1～4 アルキル及び O C 1～4 ハロアルキルから選択され；

R³ は、C 1～4 フルオロアルキル及び O C 1～4 フルオロアルキルから選択され；

R⁴ は、H、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから選択され；

R⁵ 及び R⁶ は、H、ハロ、C N、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

X は、C R^a 及び N から選択され；

Y は、C R^b 及び N から選択され；

R^a 及び R^b は、H、ハロ、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

50

Zは、C 1～6アルキレンNR⁷R⁸、OC 1～6アルキレンNR⁷R⁸、NR⁹C 1～6アルキレンNR⁷R⁸、NR⁹C 1～6アルキレンOR⁷及びNR⁷R⁸から選択されるか；又は

ZとR²とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3～12シクロアルキル及びC 3～12ヘテロシクロアルキルから選択される環Bを形成し、前記環Bは、ハ口、=O、OH、C 1～6アルキル、C 3～6シクロアルキル、アリール、C 5～6ヘテロアリール、C 3～6ヘテロシクロアルキル、C 1～6アルキレンC 3～6シクロアルキル、C 1～6アルキレンアリール、C 1～6アルキレンC 5～6ヘテロアリール、C 1～6アルキレンC 3～6ヘテロシクロアルキル、C(O)C 1～6アルキル、OC 1～6アルキル、OC 1～6アルキレンOC 1～6アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C 1～6アルキル)、C(O)N(C 1～6アルキル)(C 1～6アルキル)、NHC(O)C 1～6アルキル、N(C 1～6アルキル)C(O)C 1～6アルキル、NH₂、NH(C 1～6アルキル)、N(C 1～6アルキル)(C 1～6アルキル)、SC 1～6アルキル、S(O)C 1～6アルキル及びSO₂C 1～6アルキルから選択される1つ若しくは複数の置換基によって任意に(optionally)置換され、前記環B上の前記任意に存在する(optional)置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハ口、C 1～6アルキル、OC 1～6アルキル、C 1～6ハ口アルキル及びOC 1～6ハ口アルキルのうちの1つ若しくは複数によって任意に(optionally)置換され；

R⁷は、H、C 1～6アルキル、C 3～10シクロアルキル、C 3～10ヘテロシクロアルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルキレンC 3～10シクロアルキル、C 1～6アルキレンC 3～10ヘテロシクロアルキル、C 1～6アルキルアルキレンOR¹⁰、及びC 1～6アルキルアルキレンNR¹⁰R¹¹から選択され、R⁷の全てのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基は、ハ口、C 1～6アルキル及びC 1～6ハ口アルキルのうちの1つ若しくは複数によって任意に(optionally)置換され；

R⁸は、H、C 1～6アルキル及びC 1～6ハ口アルキルから選択されるか；又は

R⁷とR⁸とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3～12ヘテロシクロアルキルを形成し、該C 3～12ヘテロシクロアルキルは、NR¹²、O、S、S(O)及びSO₂から選択される1つのさらなるヘテロ部分を任意に(optionally)含み、また、ハ口、=O、OH、C 1～6アルキル、C 3～6シクロアルキル、アリール、C 5～6ヘテロアリール、C 3～6ヘテロシクロアルキル、C 1～6アルキレンC 3～6シクロアルキル、C 1～6アルキレンアリール、C 1～6アルキレンC 5～6ヘテロアリール、C 1～6アルキレンC 3～6ヘテロシクロアルキル、C(O)C 1～6アルキル、OC 1～6アルキル、OC 1～6アルキレンOC 1～6アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C 1～6アルキル)、C(O)N(C 1～6アルキル)(C 1～6アルキル)、NHC(O)C 1～6アルキル、N(C 1～6アルキル)C(O)C 1～6アルキル、NH₂、NH(C 1～6アルキル)、N(C 1～6アルキル)(C 1～6アルキル)、SC 1～6アルキル、S(O)C 1～6アルキル及びSO₂C 1～6アルキルから選択される1つ若しくは複数の置換基によって任意に(optionally)置換されており、R⁷及びR⁸によって形成された前記C 3～12ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する(optional)置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハ口、C 1～6アルキル、OC 1～6アルキル、C 1～6ハ口アルキル及びOC 1～6ハ口アルキルのうちの1つ若しくは複数によって任意に(optionally)置換され；並びに

R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、H、C 1～6アルキル及びC 1～6ハ口アルキルから独立して選択される。

【請求項2】

R¹は、H、Cl、F、Br、I、CN、CH₃、CH₂OH、OCH₃、OCF₃、OCF₂H、OCH₂F、CF₃、CF₂H及びCH₂Fから選択される、請求項1に記

載の化合物。

【請求項 3】

R^1 は、 Cl 、 CH_3 、及び CF_3 から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 は、 Cl 及び CF_3 から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 は、 H 、 F 、 Cl 、 CN 及び CH_3 から選択される、請求項 1 ～ 請求項 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 は、 H 及び F から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R^3 は、 CF_3 、 CF_2H 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 及び OCH_2F から選択される、請求項 1 ～ 請求項 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 は、 CF_3 及び $OCHF_2$ から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 は $OCHF_2$ である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^4 は、 H 及び CH_3 から選択される、請求項 1 ～ 請求項 9 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R^4 は H である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^5 及び R^6 は、 H 及び CH_3 から独立して選択される、請求項 1 ～ 請求項 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^5 及び R^6 は H である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

X は CH である、請求項 1 ～ 請求項 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

Y は、 CH 、 N 、 CF 及び CCH_3 から選択される、請求項 14 に記載の化合物。

30

【請求項 16】

Y は、 CH 及び CF から選択される、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

Z は、 $C1 \sim 4$ アルキレン NR^7R^8 、 $OC1 \sim 4$ アルキレン NR^7R^8 、 $NR^9C1 \sim 4$ アルキレン NR^7R^8 、 $NR^9C1 \sim 4$ アルキレン OR^7 及び NR^7R^8 から選択され、 R^7 及び R^8 は、 H 及び $C1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される、請求項 1 ～ 請求項 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

Z は、 $C1 \sim 4$ アルキレン NR^7R^8 、 $OC1 \sim 4$ アルキレン NR^7R^8 、 $NR^9C1 \sim 4$ アルキレン NR^7R^8 、 $NR^9C1 \sim 4$ アルキレン OR^7 及び NR^7R^8 から選択され、 R^7 と R^8 とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、 $C4 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、該 $C4 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、 NR^{12} 、 O 及び S から選択される 1 つのさらなるヘテロ部分を任意に (optionally) 含み、また、ハロ及び $C1 \sim 6$ アルキルのうちの 1 つ若しくは複数によって任意に (optionally) 置換されている、請求項 1 ～ 請求項 16 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 19】

Z は、 NR^7R^8 であり、 R^7 と R^8 とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、 $C4 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、該 $C4 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルは、 NR^{12} 、 O 及び S から選択される 1 つのさらなるヘテロ部分を任意に (optionally) 含

50

10

20

30

【化 3】



50

10

20

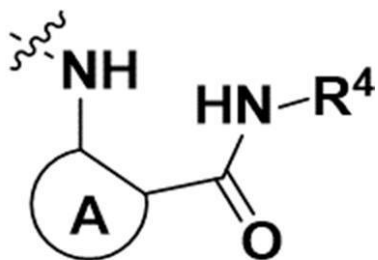
30

環 B は：

40

【請求項 27】

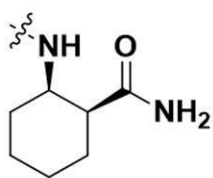
【化 5】



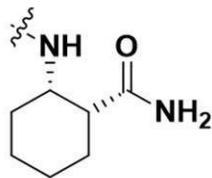
10

は：

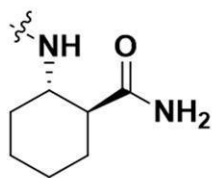
【化 6】



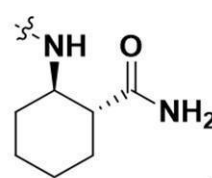
,



,

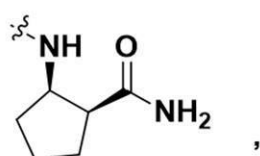


,

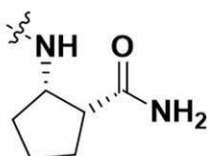


,

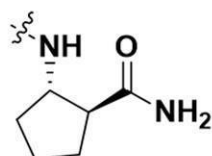
20



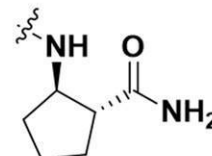
,



,



及び



,

から選択され、式中、

【化 7】



30

は、式 I の化合物中のこの基の結合点である、請求項 1 ～ 請求項 26 のいずれか一項に記載の化合物。

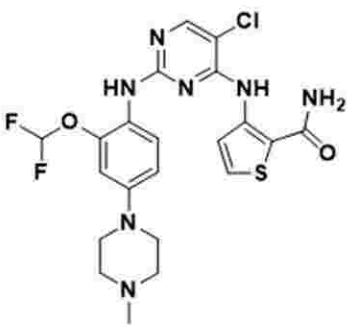
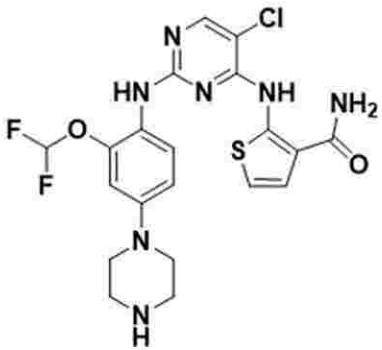
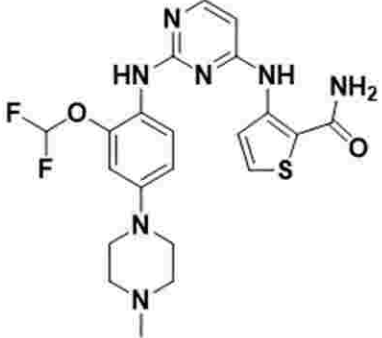
【請求項 28】

前記化合物は、

40

50

【表 1 - 1】

化合物 I D	構造	化合物名
I-1		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-2		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-3		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

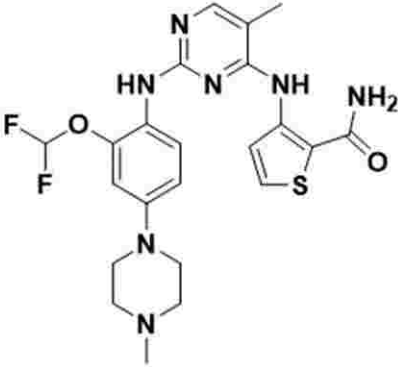
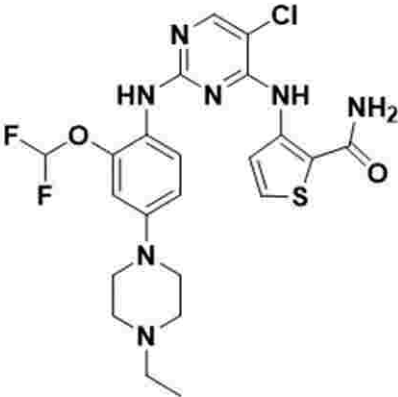
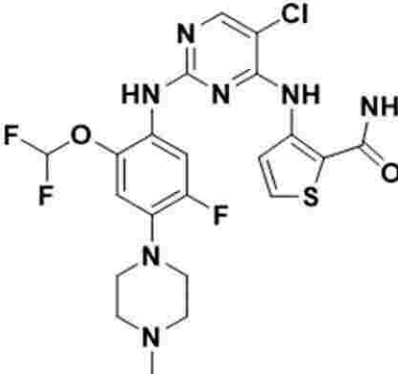
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物 I D	構造	化合物名
I-4		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-5		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-6		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物 I D	構造	化合物名
I-7		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルチオフェン-2-カルボキサミド
I-8		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-9		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物 I D	構造	化合物名
I-10		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-11		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-12		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

10

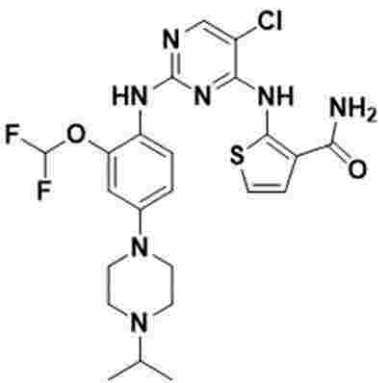
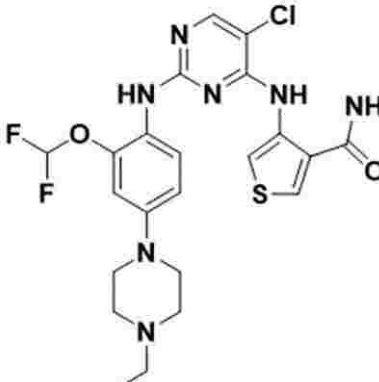
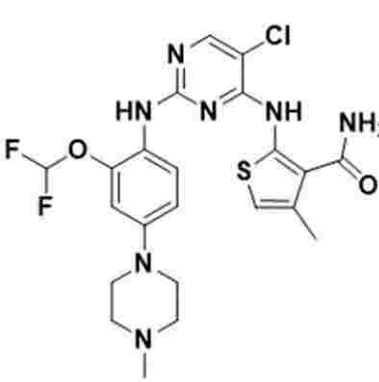
20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物 I D	構造	化合物名
I-13		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-14		4-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-15		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物 I D	構造	化合物名
I-16		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-17		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-18		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド

10

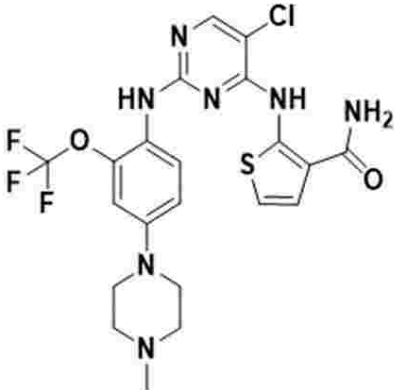
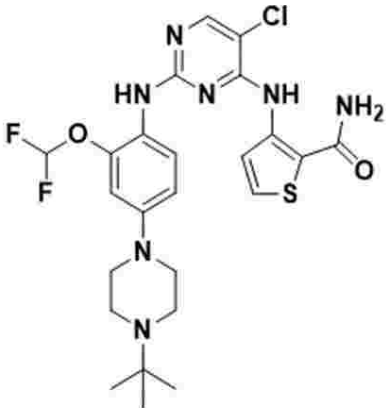
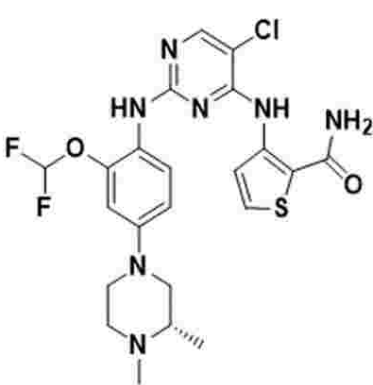
20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物 I D	構造	化合物名
I-19		2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-20		3-((2-((4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-21		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

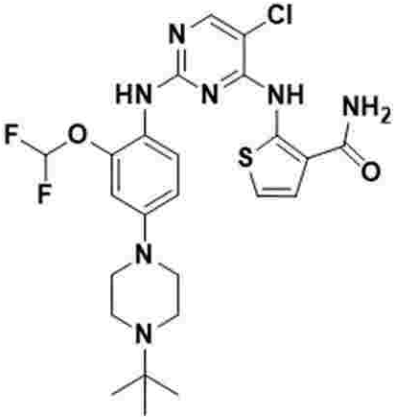
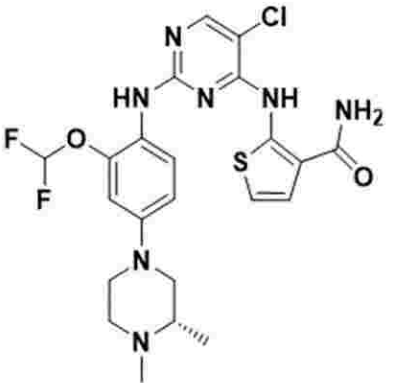
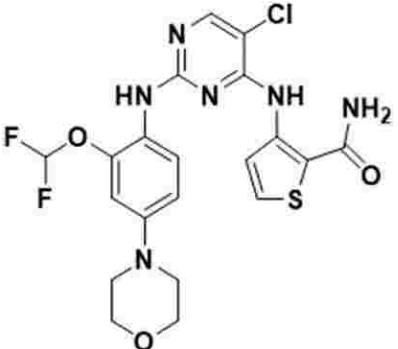
20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物 I D	構造	化合物名
I-22		2-((2-((4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-23		(S)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-24		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-モルホリノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

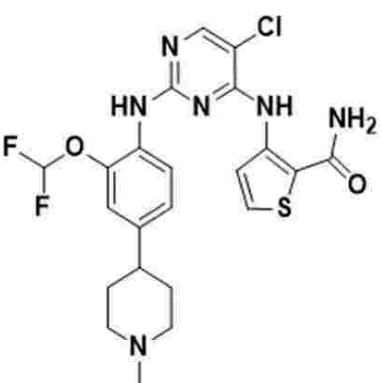
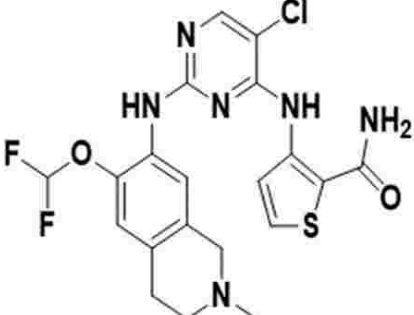
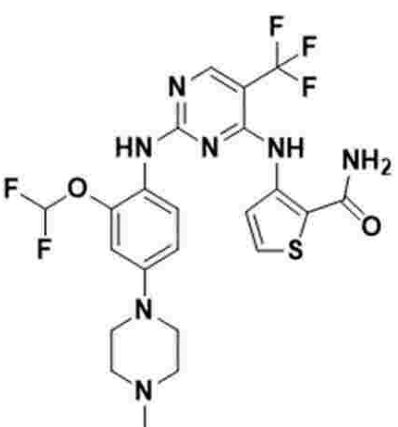
20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物 I D	構造	化合物名
I-25		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-26		3-((5-クロロ-2-((6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-27		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

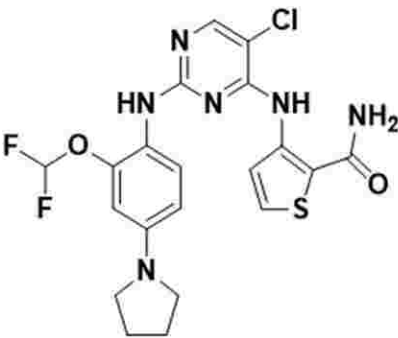
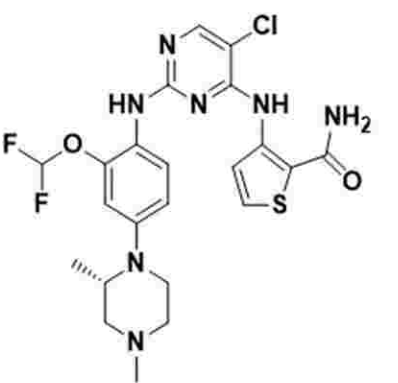
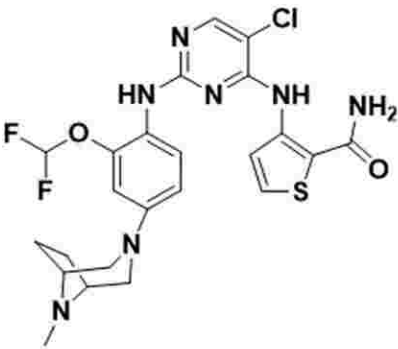
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

化合物 I D	構造	化合物名
I-28		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-29		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-30		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

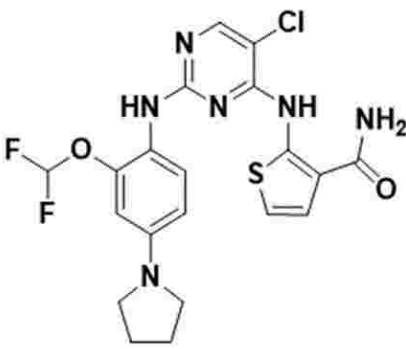
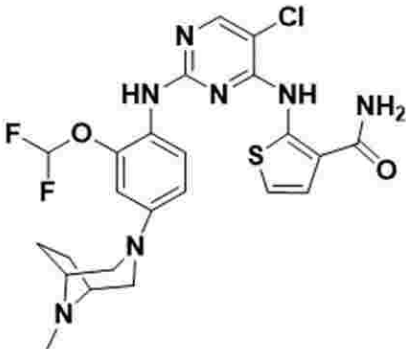
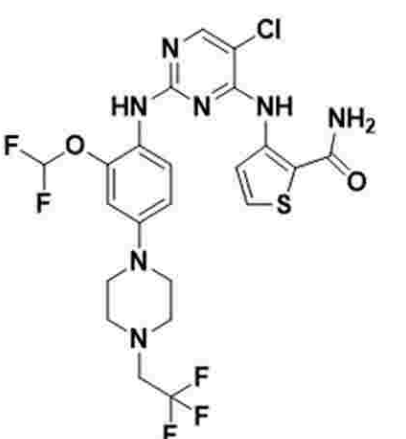
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

化合物 I D	構造	化合物名
I-31		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-32		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-33		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

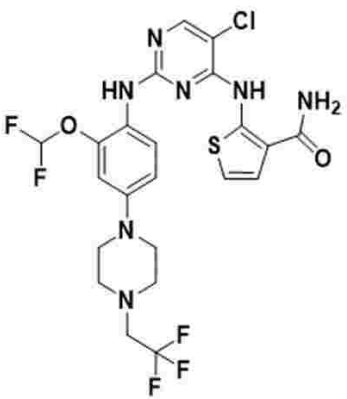
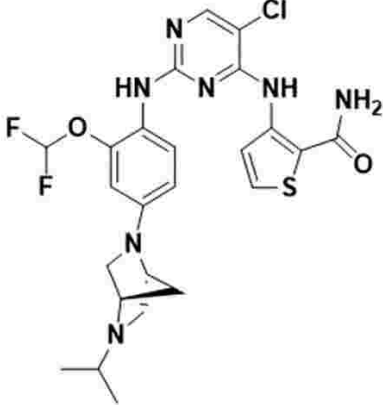
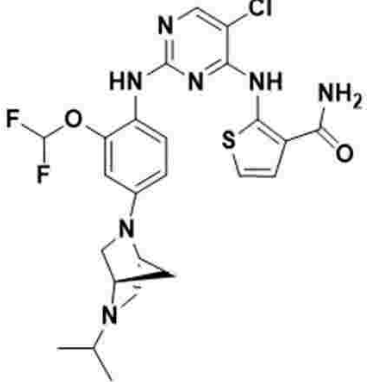
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物 I D	構造	化合物名
I-34		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-35		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-イソプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-36		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-イソプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド

10

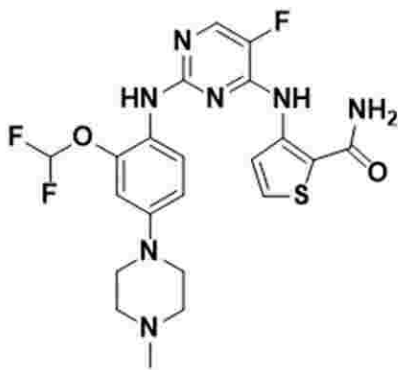
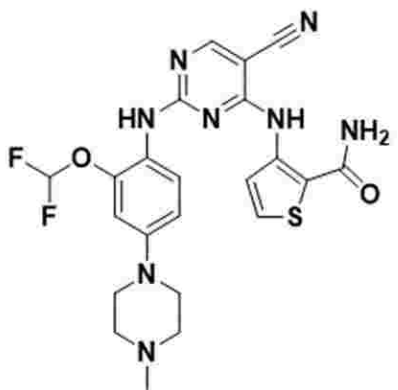
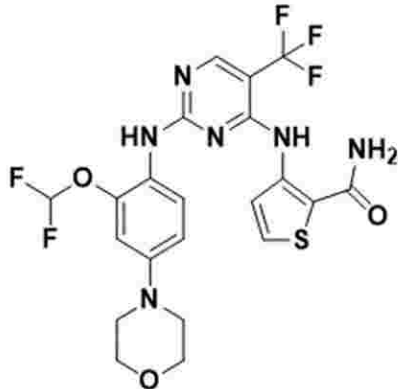
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

化合物 I D	構造	化合物名
I-37		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-38		3-((5-シアノ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-39		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-モルホリノフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

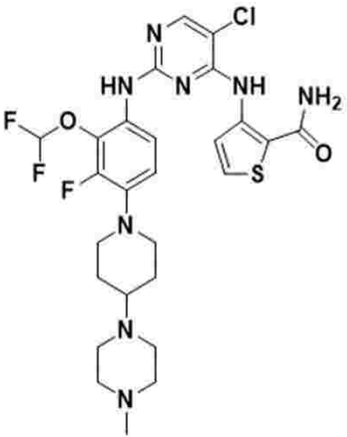
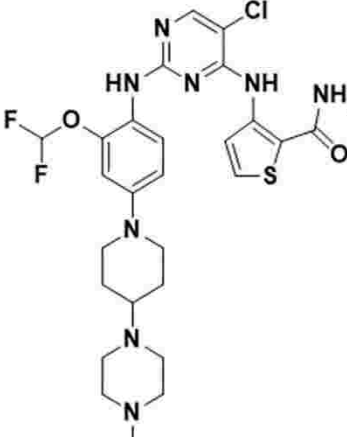
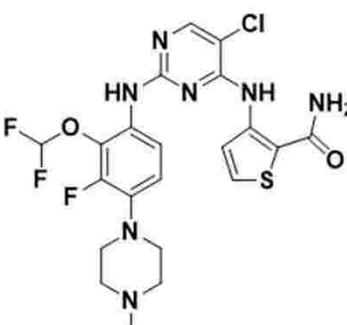
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物 I D	構造	化合物名
I-40		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-41		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-42		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

化合物 I D	構造	化合物名
I-43		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-44		(R)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-45		(R)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

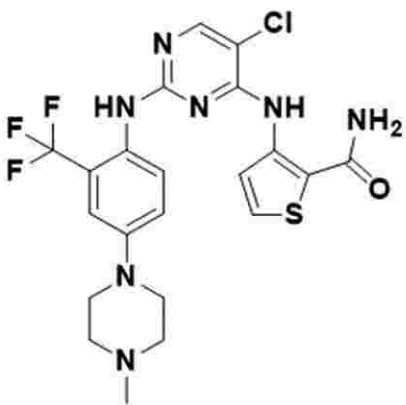
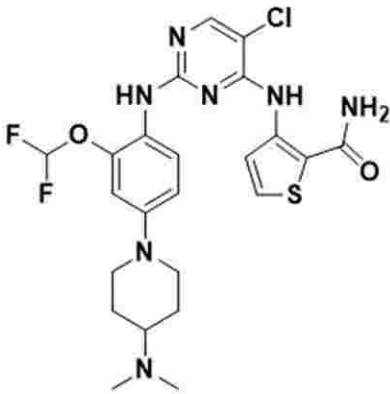
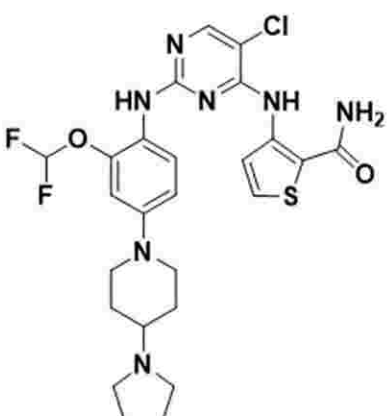
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

化合物 I D	構造	化合物名
I-46		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-47		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-48		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

化合物 I D	構造	化合物名
I-52		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-53		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(8-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-54		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(9-メチル-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

化合物 I D	構造	化合物名
I-55		(R)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-56		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-57		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

化合物 I D	構造	化合物名
I-58		3-((2-((4-([1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-59		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミド
I-60		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

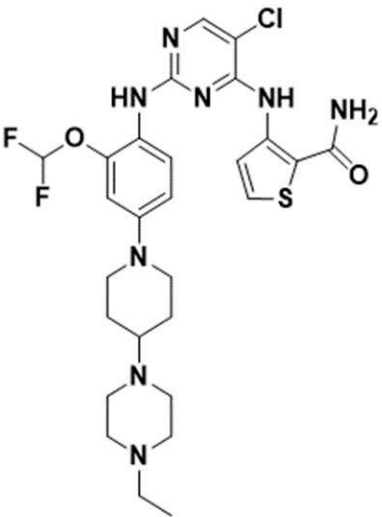
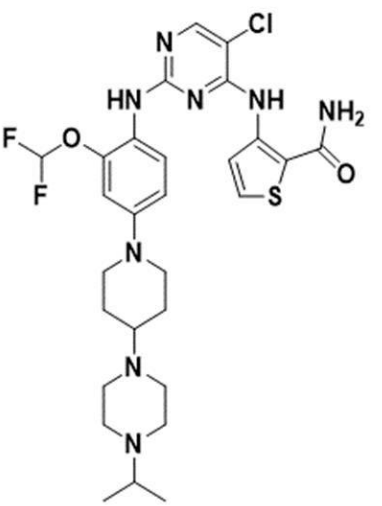
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

化合物 I D	構造	化合物名
I-61		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-62		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

化合物 I D	構造	化合物名
I-63		3-((2-((4-(4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-64		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

化合物 I D	構造	化合物名
I-65		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-66		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-67		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

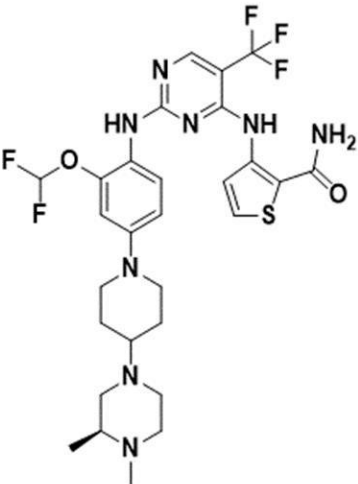
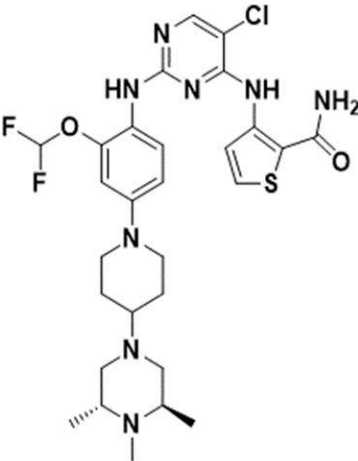
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

化合物 I D	構造	化合物名
I-68		(S)-3-((2-((2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-69		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3R,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

化合物 I D	構造	化合物名
I-70		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロ メトキシ)-4-(4-(2,4-ジメチルピペラ ジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェ ニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミ ノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-71		(R)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロ メトキシ)-4-(4-(ヘキサヒドロピロロ [1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピペリ ジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミ ジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カ ルボキサミド

10

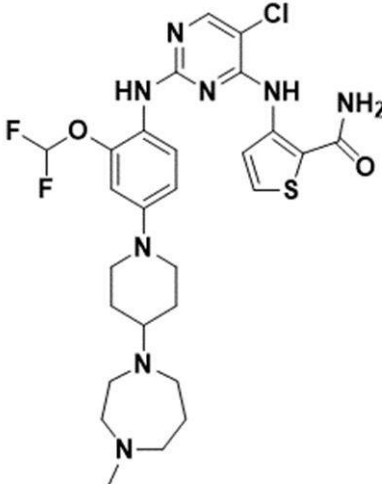
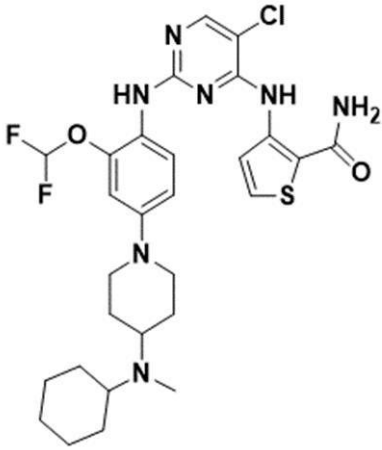
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

化合物 I D	構造	化合物名
I-72		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-73		3-((5-クロロ-2-((4-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

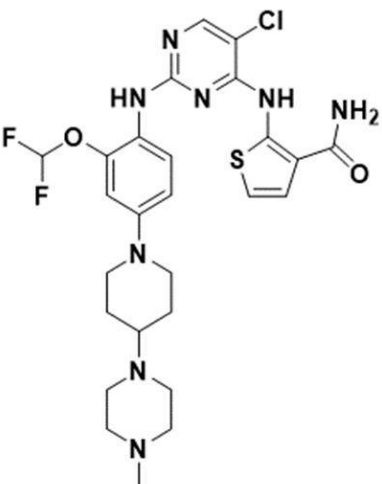
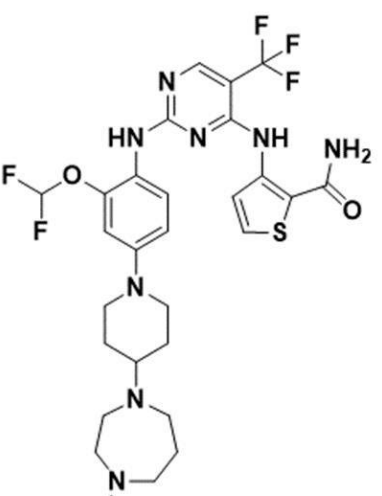
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

化合物 I D	構造	化合物名
I-74		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-75		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

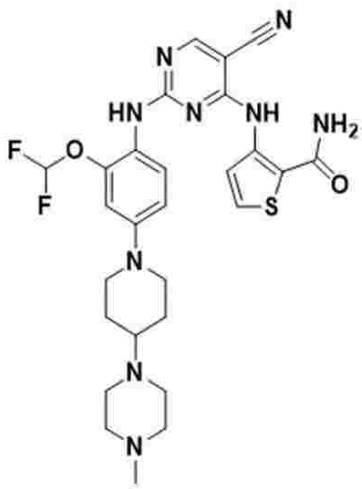
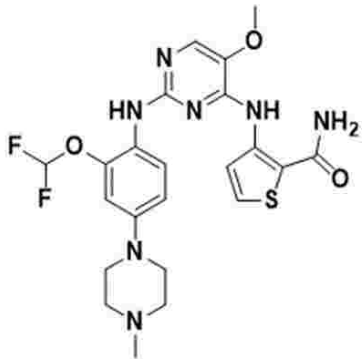
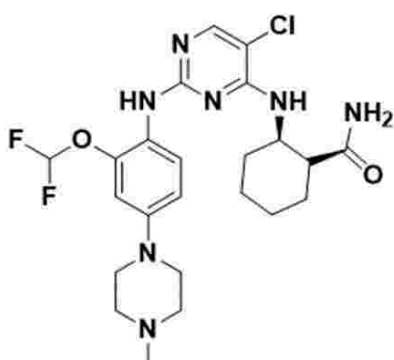
【表 1 - 2 8】

化合物 I D	構造	化合物名
I-76		3-((2-((4-([1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-77		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

【表 1 - 2 9】

化合物 I D	構造	化合物名
I-78		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-79		3-((2-((4-(4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

【表 1 - 3 0】

化合物 I D	構造	化合物名
I-80		3-((5-シアノ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-81		3-((5-メトキシ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-82		(1R,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

10

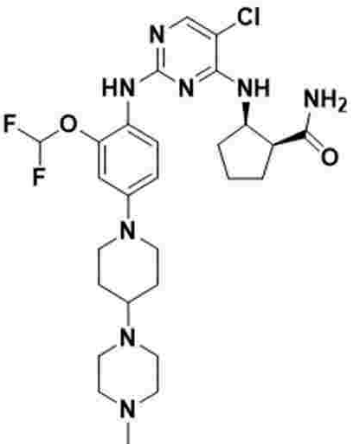
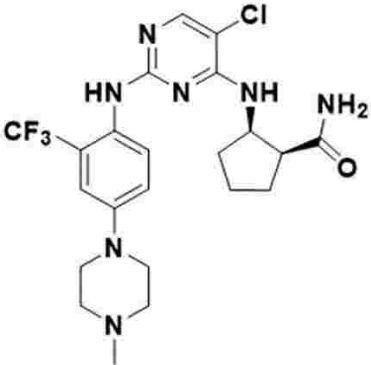
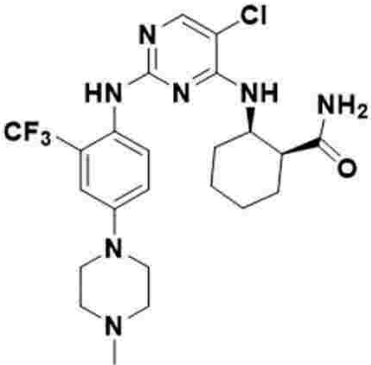
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

化合物 I D	構造	化合物名
I-83		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフル オロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラ ジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェ ニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミ ノ)シクロペンタン-1-カルボキサミド
I-84		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチ ルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオ ロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジ ン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1- カルボキサミド
I-85		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチ ルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオ ロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジ ン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1- カルボキサミド

10

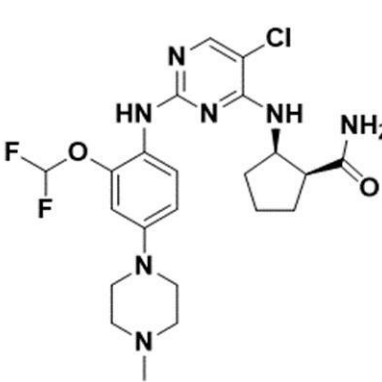
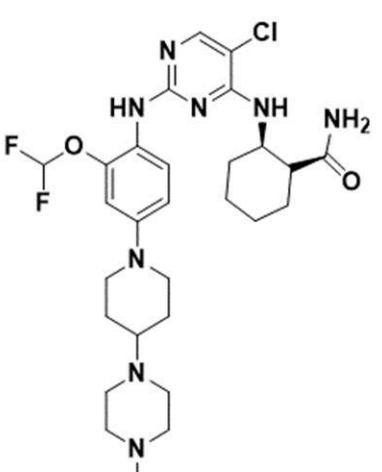
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

化合物 I D	構造	化合物名
I-86		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフル オロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジ ン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジ ン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1- カルボキサミド 及び
I-87		(1R,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフル オロメトキシ)-4-(4-メチルピペラ ジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェ ニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミ ノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

10

20

30

、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

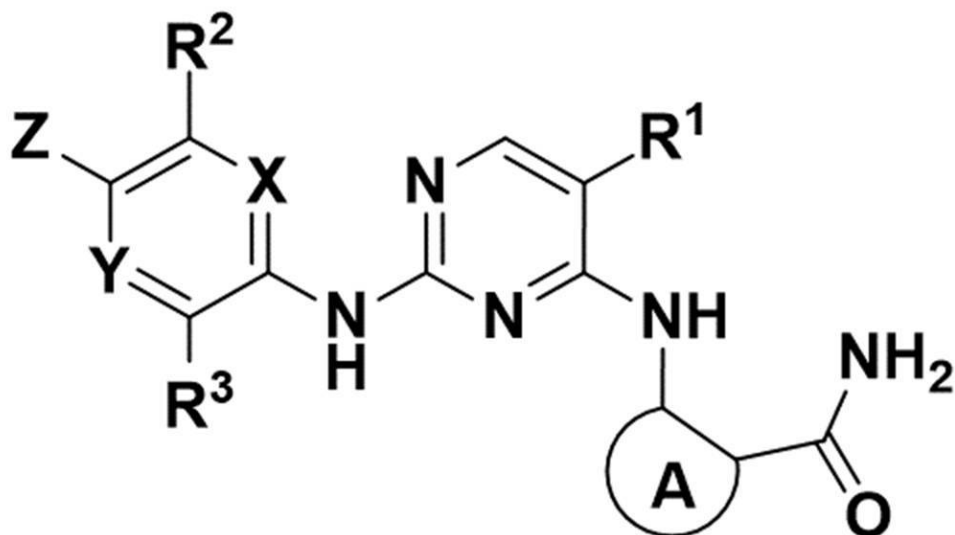
【請求項 2 9】

式 I - A の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグ：

40

50

【化 8】



10

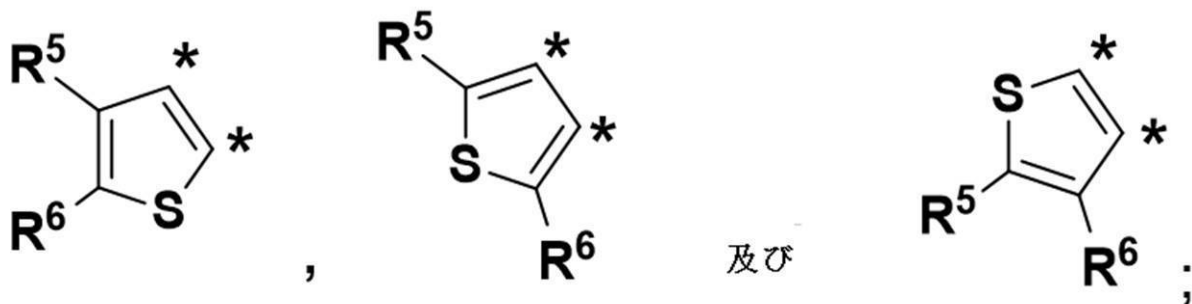
(I-A)

20

式中：

A は、

【化 9】



30

から選択され；

* は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R^1 は、H、ハロ、CN、C 1 ~ 4 アルキル、OC 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 ハロアルキル、OC 1 ~ 4 ハロアルキル、CN から選択され；

R^2 は、H、ハロ、CN、C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 ハロアルキル、OC 1 ~ 4 アルキル及び OC 1 ~ 4 ハロアルキルから選択され；

40

R^3 は、C 1 ~ 4 フルオロアルキル及び OC 1 ~ 4 フルオロアルキルから選択され；

R^5 及び R^6 は、H、ハロ、CN、C 1 ~ 4 アルキル及び C 1 ~ 4 ハロアルキルから独立して選択され；

X は、C R^a 及び N から選択され；

Y は、C R^b 及び N から選択され；

R^a 及び R^b は、H、ハロ、C 1 ~ 4 アルキル及び C 1 ~ 4 ハロアルキルから独立して選択され；

Z は、N R^7 R^8 から選択されるか；又は

Z と R^2 とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3 ~ 12 シクロアルキル

50

及び C 3 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキルから選択される環 B を形成し、前記環 B は、ハロ、
= O、OH、C 1 ~ 6 アルキル、C 3 ~ 6 シクロアルキル、アリール、C 5 ~ 6 ヘテロア
リール、C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 6 シクロアルキル、
C 1 ~ 6 アルキレンアリール、C 1 ~ 6 アルキレン C 5 ~ 6 ヘテロアリール、C 1 ~ 6 ア
ルキレン C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル、O C 1 ~ 6 アルキル、O C 1 ~ 6 アルキレン O
C 1 ~ 6 アルキル、NH (C 1 ~ 6 アルキル)、N (C 1 ~ 6 アルキル) (C 1 ~ 6 アル
キル)、S C 1 ~ 6 アルキル、S (O) C 1 ~ 6 アルキル及び S O₂ C 1 ~ 6 アルキルか
ら選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意に (optionally) 置換され、前記環 B
上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シク
ロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C
1 ~ 6 アルキル、O C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 ハロアルキル及び O C 1 ~ 6 ハロアルキ
ルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；

10

R⁷ は、C 1 ~ 6 アルキル、C 3 ~ 1 0 シクロアルキル、C 3 ~ 1 0 ヘテロシクロアル
キル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 1 0 シクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 1 0 ヘ
テロシクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキルアルキレン O R¹⁰、及び C 1 ~ 6 アルキルアル
キレン N R¹⁰ R¹¹ から選択され、R⁷ の全てのアルキル基、アルキレン基、ヘテロシ
クロアルキル基及びシクロアルキル基も、ハロ、C 1 ~ 6 アルキル及び C 1 ~ 6 ハロアル
キルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；

R⁸ は、H、C 1 ~ 6 アルキル及び C 1 ~ 6 ハロアルキルから選択されるか；又は

R⁷ と R⁸ とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3 ~ 1 2 ヘテロシクロ
アルキルを形成し、該 C 3 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキルは、N R¹²、O、S、S (O)
及び S O₂ から選択される 1 つのさらなるヘテロ部分を任意に (optionally) 含み、ま
た、ハロ、OH、= O、C 1 ~ 6 アルキル、C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 3 ~ 6 ヘテロシ
クロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~
6 ヘテロシクロアルキル、NH (C 1 ~ 6 アルキル)、N (C 1 ~ 6 アルキル) (C 1 ~
6 アルキル)、S C 1 ~ 6 アルキル、S (O) C 1 ~ 6 アルキル及び S O₂ C 1 ~ 6 アル
キルから選択される 1 つ若しくは複数の置換基によって任意に (optionally) 置換され
ており、R⁷ 及び R⁸ によって形成された前記 C 3 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキル上の前記
任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキ
ル基及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、C 1 ~ 6 アルキル、O C 1 ~ 6 アルキル、C
1 ~ 6 ハロアルキル及び O C 1 ~ 6 ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (
optionally) 置換され；並びに

20

30

R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² は、H、C 1 ~ 6 アルキル及び C 1 ~ 6 ハロアルキル
から独立して選択される。

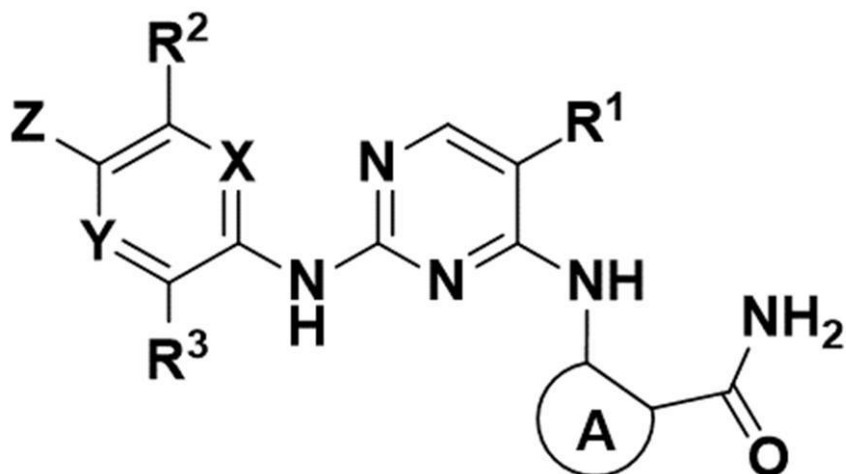
【請求項 30】

式 I - B の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラ
ッグ；

40

50

【化 1 0】



10

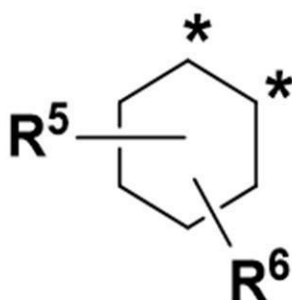
(I-B)

20

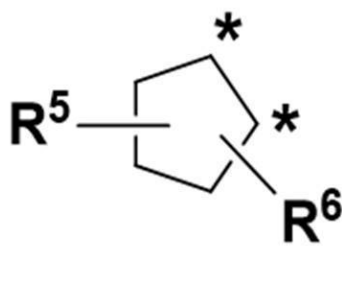
であって、前記式中：

A は、

【化 1 1】



及び



30

から選択され；

* は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R^1 は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、OC 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 ハロアルキル、CN から選択され；

R^2 は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 アルキル及び OC 1～4 ハロアルキルから選択され；

40

R^3 は、C 1～4 フルオロアルキル及び OC 1～4 フルオロアルキルから選択され；

R^5 及び R^6 は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

X は、C R^a 及び N から選択され；

Y は、C R^b 及び N から選択され；

R^a 及び R^b は、H、ハロ、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

Z は、N $R^7 R^8$ から選択されるか；又は

Z と R^2 とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3～12 シクロアルキル及び C 3～12 ヘテロシクロアルキルから選択される環 B を形成し、前記環 B は、ハロ、

50

= O、OH、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、アリール、C₅～6ヘテロアリール、C₃～6ヘテロシクロアルキル、C₁～6アルキレンC₃～6シクロアルキル、C₁～6アルキレンアリール、C₁～6アルキレンC₅～6ヘテロアリール、C₁～6アルキレンC₃～6ヘテロシクロアルキル、OC₁～6アルキル、OC₁～6アルキレンOC₁～6アルキル、NH(C₁～6アルキル)、N(C₁～6アルキル)(C₁～6アルキル)、SC₁～6アルキル、S(O)C₁～6アルキル及びSO₂C₁～6アルキルから選択される1つ又は複数の置換基によって任意に(optionally)置換され、前記環B上の前記任意に存在する(optional)置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C₁～6アルキル、OC₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル及びOC₁～6ハロアルキルのうちの1つ又は複数によって任意に(optionally)置換され；

10

R⁷は、C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、C₃～10ヘテロシクロアルキル、C₁～6アルキレンC₃～10シクロアルキル、C₁～6アルキレンC₃～10ヘテロシクロアルキル、C₁～6アルキルアルキレンOR¹⁰、及びC₁～6アルキルアルキレンNR¹⁰R¹¹から選択され、R⁷の全てのアルキル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基も、ハロ、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルのうちの1つ又は複数によって任意に(optionally)置換され；

R⁸は、H、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから選択されるか；又は

R⁷とR⁸とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C₃～12ヘテロシクロアルキルを形成し、該C₃～12ヘテロシクロアルキルは、NR¹²、O、S、S(O)及びSO₂から選択される1つのさらなるヘテロ部分を任意に(optionally)含み、また、ハロ、=O、OH、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、C₃～6ヘテロシクロアルキル、C₁～6アルキレンC₃～6シクロアルキル、C₁～6アルキレンC₃～6ヘテロシクロアルキル、NH(C₁～6アルキル)、N(C₁～6アルキル)(C₁～6アルキル)、SC₁～6アルキル、S(O)C₁～6アルキル及びSO₂C₁～6アルキルから選択される1つ若しくは複数の置換基によって任意に(optionally)置換されており、R⁷及びR⁸によって形成された前記C₃～12ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する(optional)置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、C₁～6アルキル、OC₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル及びOC₁～6ハロアルキルのうちの1つ又は複数によって任意に(optionally)置換され；並びに

20

30

R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、H、C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルから独立して選択される。

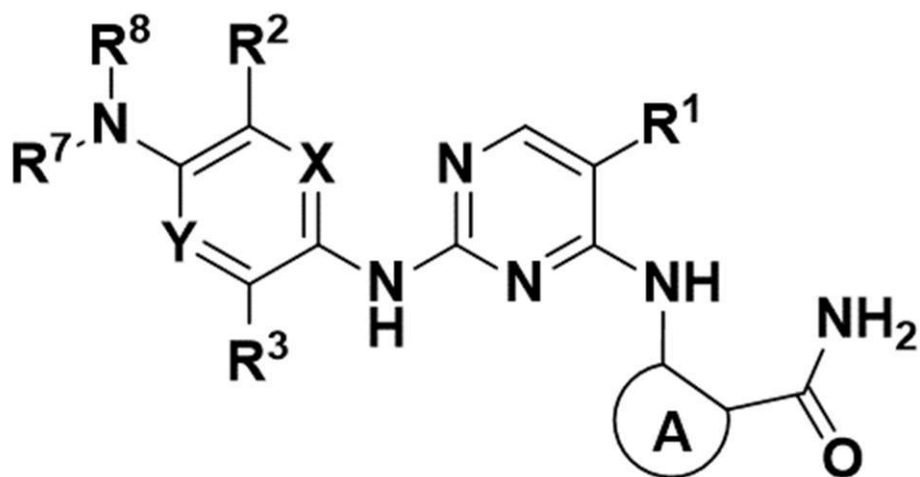
【請求項31】

式I-Cの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグ：

40

50

【化 1 2】



10

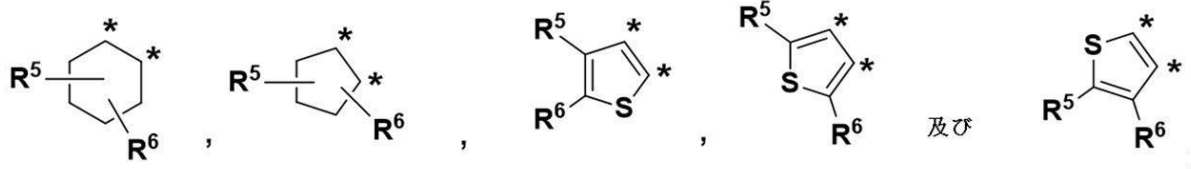
(I-C)

20

式中：

A は、

【化 1 3】



から選択され；

30

* は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R¹ は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、OC 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 ハロアルキル、CN から選択され；

R² は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 アルキル及び OC 1～4 ハロアルキルから選択され；

R³ は、C 1～4 フルオロアルキル及び OC 1～4 フルオロアルキルから選択され；

R⁵ 及び R⁶ は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

X は、CR^a 及び N から選択され；

Y は、CR^b 及び N から選択され；

40

R^a 及び R^b は、H、ハロ、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

R⁷ は、C 1～6 アルキル、C 3～10 シクロアルキル、C 3～10 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～10 シクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～10 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキルアルキレン OR¹⁰、及び C 1～6 アルキルアルキレン NR¹⁰ R¹¹ から選択され、R⁷ の全てのアルキル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基も、ハロ、C 1～6 アルキル及び C 1～6 ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；

R⁸ は、H、C 1～6 アルキル及び C 1～6 ハロアルキルから選択されるか；又は

R⁷ と R⁸ とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3～12 ヘテロシクロ

50

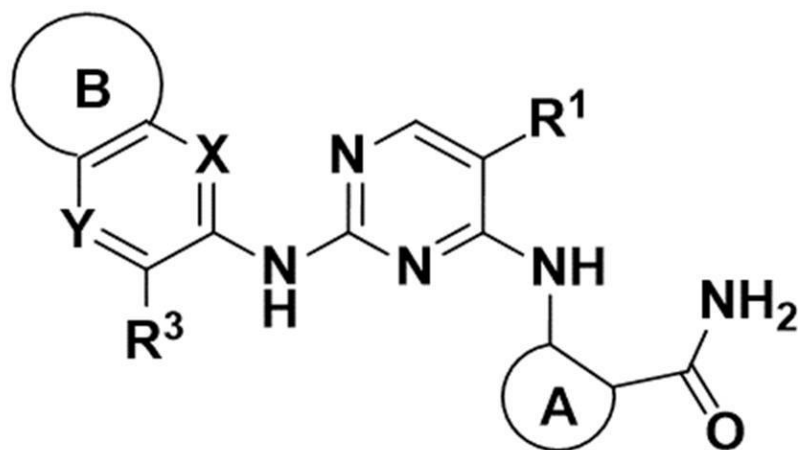
アルキルを形成し、該 C 3 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキルは、 NR^{12} 、O、S、S(O) 及び SO_2 から選択される 1 つのさらなるヘテロ部分を任意に (optionally) 含み、また、ハロ、=O、OH、C 1 ~ 6 アルキル、C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル、NH (C 1 ~ 6 アルキル)、N (C 1 ~ 6 アルキル) (C 1 ~ 6 アルキル)、SC 1 ~ 6 アルキル、S(O) C 1 ~ 6 アルキル及び SO_2 C 1 ~ 6 アルキルから選択される 1 つ若しくは複数の置換基によって任意に (optionally) 置換されており、 R^7 及び R^8 によって形成された前記 C 3 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、C 1 ~ 6 アルキル、OC 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 ハロアルキル及び OC 1 ~ 6 ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；並びに

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、H、C 1 ~ 6 アルキル及び C 1 ~ 6 ハロアルキルから独立して選択される。

【請求項 3 2】

式 I - D の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグ：

【化 1 4】

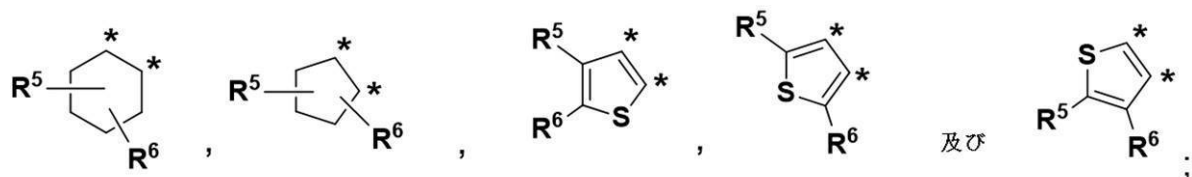


(I-D)

式中：

A は、

【化 1 5】



から選択され；

* は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R^1 は、H、ハロ、CN、C 1 ~ 4 アルキル、OC 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 ハロアルキル、OC 1 ~ 4 ハロアルキル、CN から選択され；

R^2 は、H、ハロ、CN、C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 ハロアルキル、OC 1 ~ 4 アル

キル及びOC1～4ハロアルキルから選択され；

R³は、C1～4フルオロアルキル及びOC1～4フルオロアルキルから選択され；

R⁵及びR⁶は、H、ハロ、CN、C1～4アルキル及びC1～4ハロアルキルから独立して選択され；

Xは、CR^a及びNから選択され；

Yは、CR^b及びNから選択され；

R^a及びR^bは、H、ハロ、C1～4アルキル及びC1～4ハロアルキルから独立して選択され；

環Bは、C3～12シクロアルキル及びC3～12ヘテロシクロアルキルから選択され、前記環Bは、ハロ、=O、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、アリール、C5～6ヘテロアリール、C3～6ヘテロシクロアルキル、C1～6アルキレンC3～6シクロアルキル、C1～6アルキレンアリール、C1～6アルキレンC5～6ヘテロアリール、C1～6アルキレンC3～6ヘテロシクロアルキル、OC1～6アルキル、OC1～6アルキレンOC1～6アルキル、NH(C1～6アルキル)、N(C1～6アルキル)(C1～6アルキル)、SC1～6アルキル、S(O)C1～6アルキル及びSO₂C1～6アルキルから選択される1つ又は複数の置換基によって任意に(optionally)置換され、前記環B上の前記任意に存在する(optional)置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C1～6アルキル、OC1～6アルキル、C1～6ハロアルキル及びOC1～6ハロアルキルのうちの1つ又は複数により任意に(optionally)置換されている。

10

20

【請求項33】

医薬組成物であって、1種若しくは複数種の請求項1～請求項32のいずれか一項に記載の化合物並びに医薬的に許容可能なキャリア及び／又は希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項34】

医薬として使用するための、1種又は複数種の請求項1～請求項32のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項35】

有効量の、1種若しくは複数種の請求項1～請求項32のいずれか一項に記載の化合物又は請求項33に記載の組成物を、細胞に投与することを含む、生物サンプル内又は対象内における細胞におけるNUAK2及び／又はNUAK1を阻害する方法。

30

【請求項36】

治療有効量の、1種若しくは複数種の請求項1～請求項32のいずれか一項に記載の化合物又は請求項33に記載の組成物を、治療を必要としている対象に投与することを含む、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾病、障害又は病態を治療する方法。

【請求項37】

NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である前記疾病、障害又は病態は、腫瘍性疾患である、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である前記疾病、障害又は病態は、がんである、請求項36に記載の方法。

40

【請求項39】

前記がんは、細胞がNUAK2及び／又はNUAK1をコードする遺伝子の増加した発現を示す任意のがんである、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記がんは、固形腫瘍である、請求項38に記載の方法。

【請求項41】

前記がんは、乳がん、結腸がん、膀胱がん、皮膚がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、骨がん及び神経膠芽腫のうちの1つ又は複数から選

50

択される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 42】

NUAK2 及び／又は NUAK1 を阻害することにより治療可能である疾病、障害又は病態は、線維症である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 43】

前記線維症は、肝線維症、肺線維症又は腎線維症のうちの 1 つ又は複数である、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

治療有効量の、1 種若しくは複数種の請求項 1～請求項 32 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 33 に記載の組成物を、NUAK2 及び／又は NUAK1 を阻害することにより治療可能である治療可能である疾病、障害又は病態の治療のために有用である他の薬剤と組み合わせて、治療を必要としている対象に投与することを含む、NUAK2 及び／又は NUAK1 を阻害することにより治療可能である疾病、障害又は病態を治療する方法。

10

【請求項 45】

NUAK2 及び／又は NUAK1 を阻害することにより治療可能である前記疾病、障害又は病態は、がん及び／又は線維症である、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

NUAK2 及び／又は NUAK1 を阻害することにより治療可能である前記疾病、障害又は病態はがんであり、前記 1 種若しくは複数種の化合物は、1 つ若しくは複数の追加のがん治療と組み合わされて投与される、請求項 44 に記載の方法。

20

【請求項 47】

前記追加のがん治療は、放射線療法、化学療法、抗体療法、低分子療法、免疫療法、ホルモン療法及び抗血管新生療法のうちの 1 つ又は複数から選択される、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記抗体療法は、抗 PD1 抗体及び／又は抗 PD-L1 抗体を用いた治療である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記低分子療法は、チロシンキナーゼ阻害剤を用いた治療である、請求項 47 に記載の方法。

30

【請求項 50】

有効量の、1 種若しくは複数種の請求項 1～請求項 32 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 33 に記載の組成物を、細胞核への YAP/TAZ の局在の阻害を必要としている細胞に投与することを含む、細胞核への YAP/TAZ の局在を阻害する方法。

【請求項 51】

有効量の、1 種若しくは複数種の請求項 1～請求項 32 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 33 に記載の組成物を、治療を必要としている対象に投与することを含む、細胞核への YAP/TAZ の局在を阻害することによって疾病、障害又は病態を治療する方法。

40

【請求項 52】

細胞核への YAP/TAZ の局在を阻害することにより治療可能である前記疾病、障害又は病態は、細胞が TAZ 及び／又は YAP の増大した活性化を示す任意のがん又は線維症である、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記がんは、乳がん、膀胱がん、肝臓がん、ヒトメラノーマ、結腸直腸がん、肝細胞がん、胆管細胞がん、中皮腫、骨肉腫及び神経膠芽腫のうちの 1 つ又は複数から選択される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記線維症は、肝線維症、肺線維症及び／又は腎線維症である、請求項 52 に記載の方

50

法。

【請求項 5 5】

N U A K 2 及び N U A K 1 の両方が阻害される、請求項 3 5 ～請求項 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

N U A K 2 の阻害は、N U A K 1 の阻害より大きい、請求項 3 5 ～請求項 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

N U A K 2 及び／又は N U A K 1 の阻害は、前記対象における 1 種又は複数種の他のキナーゼの阻害と比べて選択的である、請求項 3 5 ～請求項 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 5 8】

前記他のキナーゼは、オーロラ A キナーゼである、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記対象は哺乳類である、請求項 3 5 ～請求項 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

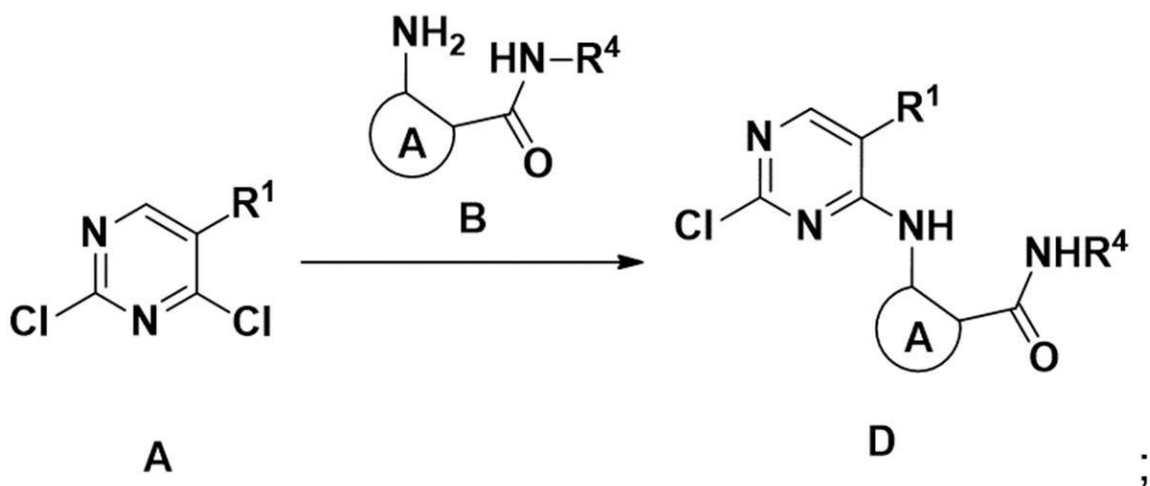
前記対象はヒトである、請求項 3 5 ～請求項 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

(a) R^1 が式 I に定義される通りであるか又はそれを保護したもの (protected version thereof) である式 A の置換ジクロロピリミジンと、 R^4 及び環 A が式 I に定義される通りであるか又はそれを保護したもの (protected version thereof) である式 B のオルトアミノカルボキサミドと塩基性条件下で、反応させて、式 D の化合物を与えることと：

20

【化 1 6】

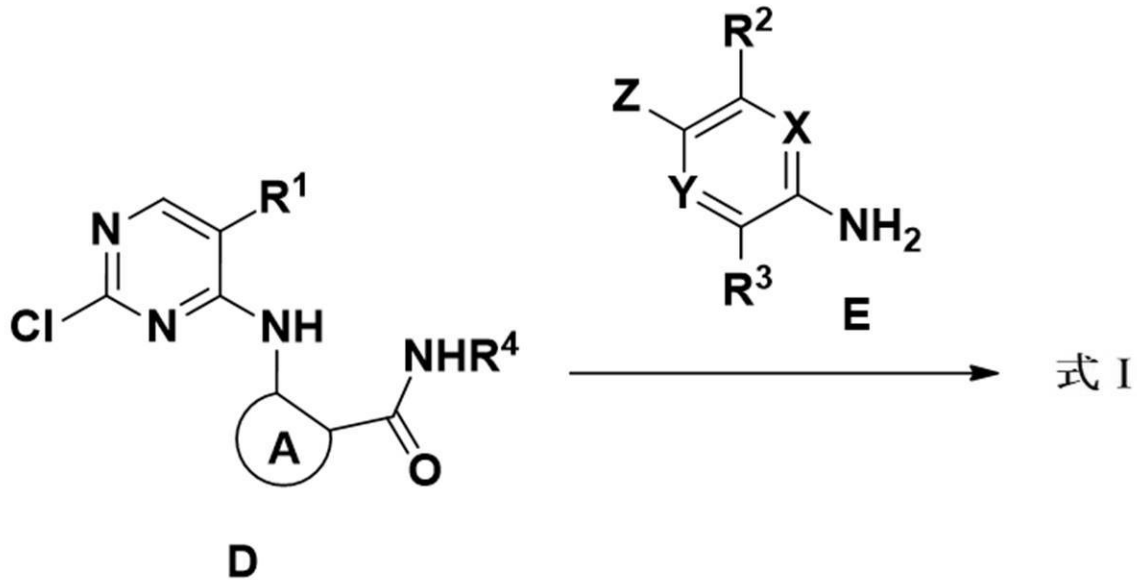


30

(b) 式 D の化合物を、 R^2 、 R^3 、X、Y 及び Z が式 I に定義される通りであるか又はそれを保護したもの (protected version thereof) である式 E のアニリンと酸性条件下又は塩基性条件下で反応させて、必要なら保護基を除去した後に、式 I の化合物を与えることと：

40

【化 17】



10

、を含む、請求項 1 ～ 32 のいずれか一項に記載の化合物を調製する方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、チエニル及びシクロアルキルアミノピリミジン化合物、該チエニル及びシクロアルキルアミノピリミジン化合物を調製する方法、該チエニル及びシクロアルキルアミノピリミジン化合物を含む組成物、及び治療における該チエニル及びシクロアルキルアミノピリミジン化合物の使用に関する。より詳細には、本願は、がん及び線維症など、NUAKキナーゼを阻害又はブロックすることにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療において有用なチエニル及びシクロアルキルアミノピリミジン化合物に関する。

【背景技術】

30

【0002】

関連出願との相互参照

本願は、2021年1月7日に出願された米国特許仮出願第63／134,739号の優先権を主張し、該米国特許仮出願の開示はその全体が参照により本明細書に取り込まれる。

【0003】

Salvador/Warts/Hippo経路としても知られているHippoシグナル伝達経路は、細胞増殖及びアポトーシスの調節により動物における器官の大きさを制御する。この経路の名前は、ショウジョウバエにおいて特定されたその主要シグナル伝達成分のうちの1つである、脊椎動物においてMST1/2として知られるタンパク質キナーゼHippo (Hpo) から取られたものである。この遺伝子における変異は、組織の異常成長、又は「カバ」様表現型をもたらす。Hippoシグナル伝達経路は、細胞接触及び細胞骨格再構成を含む多様な細胞外刺激 (extracellular cues) に応答して組織成長及び器官形成を調節する (Cell 2015, 163, 811; Cancer Cell 2016, 29, 783)。機構的には、転写エフェクターYAP及びTAZがリン酸化され、それによって、腫瘍抑制キナーゼMST及びLATSからなるコアカセットにより阻害される。ほとんどの固形腫瘍では、YAP/TAZはHippoキナーゼカセットから切り離され、したがって構成的に核に存在し、発がん促進転写プログラムをドライブする。YAP/TAZ活性は、がん幹細胞形質の増殖、遊走、浸潤及び維持を促進する (Cell 2015, 163, 811)。活性YAP/TAZは、がんの特徴である

40

50

が、経路成分の変異はめったになく、したがって、新たな、標的対象にすることが可能なノードを特定することについての差し迫ったニーズがある。経路活性を *in vitro* 又は *in vivo* で回復させる化合物は、以前に記載されていない。

【0004】

体系的な物理的及び機能的スクリーニングを用いて、よく研究されていないAMPKファミリーキナーゼであるが、NUAK1と最も密接に関連しているNUAK2（以前はSNARKと呼ばれていた）が、Hippo経路のがん関連ネガティブ調節因子として特定された[Nat Commun. 2018, 9(1):3510; Nat Commun. 2018, 9(1):4834]。NUAKアイソフォームは、遍在的に発現され、そして、N末端キナーゼドメイン（残基55～306、NUAK1）、それに続くC末端領域を有するが、C末端領域はNUAK1とNUAK2との間で類似しているものの、はっきりとしたドメインあるいは他のタンパク質との相同性を有しない。NUAK1アイソフォーム及びNUAK2アイソフォームは両方とも、MYPT1（ミオシンホスファターゼ標的サブユニット1）をSer445でリン酸化する。いくつかのがん細胞株においてsiRNA、shRNA及びCRISPRを用いたNUAK2発現を抑制する又は市販ツール化合物(WZ4003又はON123300)を用いてNUAK活性を薬理的に阻害することは、(1)手動又は自動免疫蛍光共焦点顕微鏡(IF)を用いて決定した場合、YAP/TAZ核局在のブロックをもたらし、また、(2)標的遺伝子発現のPCR解析により測定した場合、転写機能を減衰させる[Nat Commun. 2018, 9(1):3510; Nat Commun. 2018, 9(1):4834]。興味深いことに、YAP/TAZは、NUAK2発現を転写的に活性化することができ、このことは、NUAK2がYAP/TAZの発がん促進活性をポジティブに増強するフィードフォワードループを明らかにするものである。したがって、NUAK2を阻害することによってこの発がん促進ループを破壊することは、このため魅力ある治療標的である。

【0005】

最近、MYCにドライブされる腫瘍がNUAK活性に依存しており、スプライソソームの完全機能が前記腫瘍の生存に関係することも実証された[Mol Cell. 2020, 77(6):1322-1339]。MYCは、細胞増殖及び細胞分裂に必要な遺伝子発現をドライブし、多くの腫瘍において調節解除される。MYCそれ自体は、低分子ベースの薬理的介入では難治性であることが示されており、他の可能性ある標的—具体的には、MYC増幅を有する若しくは別の形で調節解除されたMYCを含むがん細胞において生存に寄与するタンパク質又は経路—へと薬物探索努力の焦点の多くを移させる。RNA干渉(RNAi)によるNUAK1の枯渇は、アポトーシスを、特にMYCを過剰発現する骨肉腫細胞において誘導した[Nature. 2012, 483(7391):608-12]。NUAK1活性低下は、PNUTS-PP1βの調節解除によって、スプライシングを損ない、スプライシングされていない転写産物の蓄積をもたらすと思われる。これらの結果は、調節解除されたMYCは、転写伸長におけるチェックポイント制御を無効にし、これにより、チェックポイント制御が無効でない場合には伸長停止及び／又は早すぎる終止を引き起こすことになるはずのNUAK1機能不全によるスプライシング欠陥が無視され、非産生的(non-productive)伸長複合体におけるRNAP IIのトラッピングをもたらすことを示唆している。したがって、がんにおけるhippo経路の調節に加えて、NUAK活性の阻害も、MYCにドライブされる腫瘍の増殖を阻害することにおいて重要な役割を果たし得る。

【0006】

積み重ねられてきた証拠は、YAP/TAZが他の確立されたシグナル伝達経路と協働的な態様で機能すること、特に、TGFβ及びWntシグナル伝達経路とのクロストーク、も示している(Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2015, 309, L756-L767; Cell 2012, 151, 1443-1456)。重要なことに、がん免疫学の文脈では、TGFβは、抗腫瘍免疫応答を調節することにおいて重要な役割を有し、がん患者における抗PD-1-PD-L1治療

10

20

30

40

50

に対する抵抗性に寄与することが示されている（ACS Med. Chem. Lett. 2018, 9, 1117）。したがって、抗PD1抗体又は抗PD-L1抗体と組み合わせ、TGFβ経路（NUAK-YAP/TAZ阻害による）を標的とすることは、抵抗性を克服して、より効果的な抗腫瘍応答を得ることを助け得る。

【0007】

NUAK-YAP/TAZ-TGFβシグナル伝達軸を阻害することから潜在的に利益を得る可能性がある他の適応症は、線維症である。線維症は、慢性炎症又は化学的及び機械的傷害などの組織傷害又は器官傷害に対する応答である。病的状況では、線維症は、最終的に正常な器官構造を破壊し、器官機能の喪失へとつながる、細胞外マトリックス（ECM）、主にはコラーゲン、の進行性蓄積を特徴とする無制御の過程へと進行する。線維症における重要なステップは、細胞外マトリックス（ECM）を沈着し、この活性化過程をドライブする主因であるTGFβを分泌する活性筋線維芽細胞へと無活動線維芽細胞が変換されることである（Science 2002, 296:1646-1647）。肝臓、肺、及び腎臓などのいくつかの器官に影響を与える線維症は、工業化社会においては高ければ死亡数のうち45%までの要因である（J. Clin. Invest. 2007, 117, 524-529; Front. Pharmacol. 2017, 8, 855）。現在の治療法は、治癒的療法というよりほとんどが支持療法であり、この疾患に対処する治療能力を有する薬剤を特定する差し迫ったニーズがある。YAP/TAZ及びTGFβシグナル伝達を調節するNUAK阻害は、線維症を治療するための新規手法である。

【0008】

以前に報告されたNUAK阻害剤は、作用強度及び選択性を欠き、理想的でない。このことは、新たな、強力で選択的なNUAK阻害剤が必要とされていることを示唆している。NUAKなどの特定のキナーゼと結合する化合物を特定しようとする設計努力は、複数のキナーゼ標的の阻害をもたらす得、化合物安全性に対する治療上の影響を有し得る。そのようなオフターゲットキナーゼの1つはオーロラキナーゼA（AurA）であり、これを阻害すると、好中球減少症及び血液毒性などの望ましくない悪影響をもたらす（Semin. Oncol. 2015, 42(6), 832-848）。したがって、NUAKキナーゼに対して作用が強く、AurAに対してよりも選択性が高い化合物を特定することは、副作用が低減されたりガンドを見出す手段である。

【0009】

例えば、がん及び線維症の治療のための強力なNUAKキナーゼを提供するニーズがいまだ存在する。さらに、オーロラAキナーゼなどの他のキナーゼに対してと比べての選択性を有するNUAKキナーゼ阻害剤を提供するニーズがある。

【発明の概要】

【0010】

本願は、NUAKキナーゼ（NUAK2及び／又はNUAK1）の特定の阻害剤、並びにHippo経路の調節によるがん及び線維症の治療のための該阻害剤の使用を記載する。加えて、本願は、オーロラA阻害剤と比べて選択的であり、したがって、改善された安全性及び治療可能性を有するNUAK阻害剤を記載している。

【0011】

したがって、本願は、式Iの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグを包含する。

10

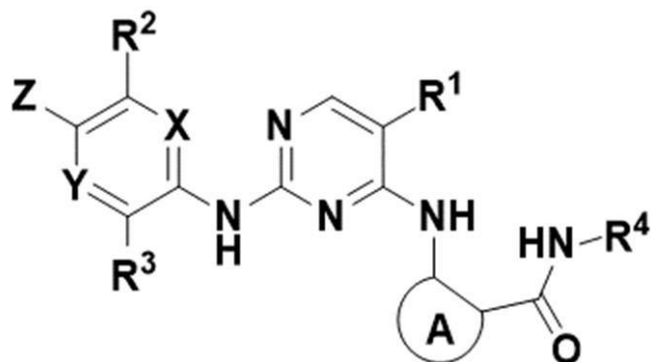
20

30

40

50

【化 1】

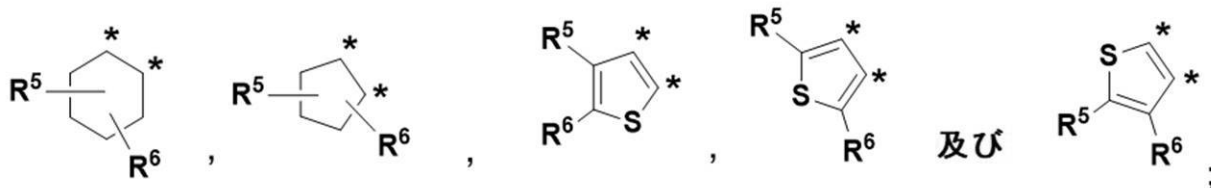


10

式中：

A は、

【化 2】



20

から選択され；

＊は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R¹ は、H、ハロ、C 1～4 アルキル、OC 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 ハロアルキル、CN、C 1～4 ヒドロキシアルキル及び OC 1～4 ヒドロキシアルキルから選択され；

R² は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 アルキル及び OC 1～4 ハロアルキルから選択され；

30

R³ は、C 1～4 フルオロアルキル及び OC 1～4 フルオロアルキルから選択され；

R⁴ は、H、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから選択され；

R⁵ 及び R⁶ は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

X は、CR^a 及び N から選択され；

Y は、CR^b 及び N から選択され；

R^a 及び R^b は、H、ハロ、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

Z は、C 1～6 アルキレン NR⁷ R⁸、OC 1～6 アルキレン NR⁷ R⁸、NR⁸ C 1～6 アルキレン NR⁷ R⁸、NR⁸ C 1～6 アルキレン OR⁷ 及び NR⁷ R⁸ から選択されるか；又は、

40

Z と R² とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3～13 シクロアルキル及び C 3～12 ヘテロシクロアルキルから選択される環 B を形成し、前記環 B は、ハロ、=O、OH、C 1～6 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、アリール、C 5～6 ヘテロアリール、C 3～6 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～6 シクロアルキル、C 1～6 アルキレンアリール、C 1～6 アルキレン C 5～6 ヘテロアリール、C 1～6 アルキレン C 3～6 ヘテロシクロアルキル、C(O) C 1～6 アルキル、OC 1～6 アルキル、OC 1～6 アルキレン OC 1～6 アルキル、C(O) NH₂、C(O) NH(C 1～6 アルキル)、C(O) N(C 1～6 アルキル)(C 1～6 アルキル)、NHC(O) C 1～6 アルキル、N(C 1～6 アルキル) C(O) C 1～6 アルキル、NH₂、NH(C

50

1～6アルキル)、N(C1～6アルキル)(C1～6アルキル)、SC1～6アルキル、S(O)C1～6アルキル及びSO₂C1～6アルキルから選択される1つ若しくは複数の置換基によって任意に(optionally)置換され、前記環B上の前記任意に存在する(optional)置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C1～6アルキル、OC1～6アルキル、C1～6ハロアルキル及びOC1～6ハロアルキルのうちの1つ若しくは複数によって任意に(optionally)置換され;

R⁷は、H、C1～6アルキル、C3～10シクロアルキル、C3～10ヘテロシクロアルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルキレンC3～10シクロアルキル、C1～6アルキレンC3～10ヘテロシクロアルキル、C1～6アルキルアルキレンOR¹⁰、及びC1～6アルキルアルキレンNR¹⁰R¹¹から選択され、R⁷の全てのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基は、ハロ、C1～6アルキル及びC1～6ハロアルキルのうちの1つ若しくは複数によって任意に(optionally)置換され;

R⁸は、H、C1～6アルキル及びC1～6ハロアルキルから選択されるか;又は

R⁷とR⁸とは結合してこれらの間の原子と一緒にあって、C3～12ヘテロシクロアルキルを形成し、該C3～12ヘテロシクロアルキルは、NR¹²、O、S、S(O)及びSO₂から選択される1つのさらなるヘテロ部分を任意に(optionally)含み、また、ハロ、=O、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、アリール、C5～6ヘテロアリール、C3～6ヘテロシクロアルキル、C1～6アルキレンC3～6シクロアルキル、C1～6アルキレンアリール、C1～6アルキレンC5～6ヘテロアリール、C1～6アルキレンC3～6ヘテロシクロアルキル、C(O)C1～6アルキル、OC1～6アルキル、OC1～6アルキレンOC1～6アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C1～6アルキル)、C(O)N(C1～6アルキル)(C1～6アルキル)、NH(C1～6アルキル)、N(C1～6アルキル)C(O)C1～6アルキル、NH₂、NH(C1～6アルキル)、N(C1～6アルキル)(C1～6アルキル)、SC1～6アルキル、S(O)C1～6アルキル及びSO₂C1～6アルキルから選択される1つ若しくは複数の置換基によって任意に(optionally)置換されており、R⁷及びR⁸によって形成された前記C3～12ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する(optional)置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C1～6アルキル、OC1～6アルキル、C1～6ハロアルキル及びOC1～6ハロアルキルのうちの1つ若しくは複数によって任意に(optionally)置換され;そして

R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、H、C1～6アルキル及びC1～6ハロアルキルから独立して選択される。

【0012】

本願は、1種又は複数種の本願の化合物並びにキャリア及び/又は希釈剤を含む組成物も包含する。いくつかの実施形態では、前記組成物は、1種又は複数種の本願の化合物並びに医薬的に許容可能なキャリア及び/又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【0013】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は医薬として使用される。したがって、本願は、医薬としての使用のための1種又は複数種の本願の化合物も包含する。

【0014】

本願の化合物は、NUAK2及び/又はNUAK1を阻害又はブロックすること(NUAK2及び/又はNUAK1がYAP/TAZの細胞質局在を促進することを含む)、並びにYAP/TAZ標的遺伝子発現の転写機能を減弱することが示された。したがって、本願の化合物は、NUAK2及び/又はNUAK1(より特にはNUAK2)を阻害するのに有用である。したがって、本願は、NUAK2及び/又はNUAK1を阻害することを必要としている細胞又は対象に、有効量の1種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、NUAK2及び/又はNUAK1を阻害する方法も包含する。

【0015】

本願は、細胞又は対象においてNUAK2及び／又はNUAK1を阻害するための、1種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、細胞又は対象においてNUAK2及び／又はNUAK1を阻害するために使用するための1種又は複数種の本願の化合物をさらに包含する。

【0016】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、NUAK2及び／又はNUAK1（より特にはNUAK2）を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療するために有用である。したがって、本願は、治療を必要としている細胞又は対象に、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療方法も包含する。

10

【0017】

本願は、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びにNUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療において使用するための1種又は複数種の本願の化合物をさらに包含する。

【0018】

いくつかの実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、腫瘍性障害である。いくつかの実施形態では、前記治療は、治療を必要としている対象において、腫瘍性障害の少なくとも1つの症状を緩和、例えば細胞増殖を減少又は腫瘍量を減少、するのに有効な量の1種又は複数種の本願の化合物の投与又は使用を含む。

20

【0019】

いくつかの実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは、乳がん、結腸がん、膀胱がん、皮膚がん、頭頸部がん、肝臓がん、骨がん及び神経膠芽腫などの固形がんから選択される。

【0020】

いくつかの実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、線維症である。線維症は、慢性炎症又は化学的及び機械的傷害などの組織傷害又は器官傷害に対する応答である。病的状況では、線維症は、最終的に正常な器官構造を破壊し、器官機能の喪失につながる細胞外マトリックス（ECM）、主にコラーゲン、の進行性蓄積を特徴とする無制御の過程へと進行する。線維症における重要（relevant）ステップは、細胞外マトリックス（ECM）を沈着し、この活性化過程をドライブする主因であるTGFβを分泌する活性筋線維芽細胞へと無活動線維芽細胞が変換されることである（Science 2002, 296:1646-1647）。線維症は、肝臓、肺、及び腎臓などいくつかの器官に影響を与える。

30

【0021】

いくつかの実施形態では、前記線維症は、腎線維症、肺（肺性）線維症及び肝線維症などの線維性疾患から選択される。

40

【0022】

いくつかの実施形態では、前記治療は、治療を必要としている対象において、線維症の少なくとも1つの症状を緩和する、例えばコラーゲンなどの細胞外マトリックス（ECM）の蓄積を低減する、のに有効な量の1種又は複数種の本願の化合物の投与又は使用を含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することによ

50

り直接的又は間接的に影響を受ける、無制御の及び／又は異常な細胞活性に付随する疾患、障害又は病態である。ある他の実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性は、細胞における増殖活性である。

【0024】

いくつかの実施形態では、本願は、細胞に、有効量の1種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、細胞における増殖活性の阻害方法も包含する。

【0025】

いくつかの実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がん及び／又は線維症であり、1種又は複数種の本願の化合物を、1つ若しくは複数の追加のがん治療及び／又は抗線維症治療と組み合わせて、投与する又は使用する。ある他の実施形態では、前記追加の治療は、1つ又は複数の放射線療法、化学療法、抗体療法（抗PD1抗体及び／又は抗PD-L1抗体を含む）などの標的療法、並びにチロシンキナーゼ阻害剤療法、免疫療法、ホルモン療法及び抗血管新生療法などの低分子療法から選択される。

10

【0026】

本願は、本願の化合物を調製する方法をさらに包含する。一般的プロセス及び具体的プロセスは、後述の実施例でより詳細に説明される。

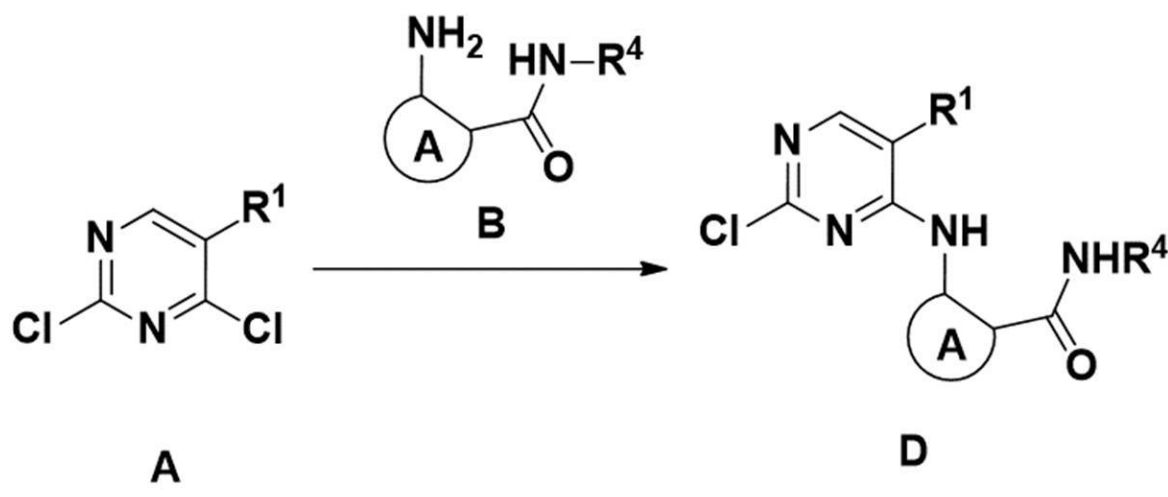
【0027】

いくつかの実施形態では、本願は：

20

(a) 塩基性条件下で、式Aの置換ジクロロピリミジン（式中、 R^1 は式Iにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）を、式Bのオルトアミノカルボキサミド（式中、 R^4 及び環Aは式Iにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）と反応させて、式Dの化合物を与えることと；

【化3】



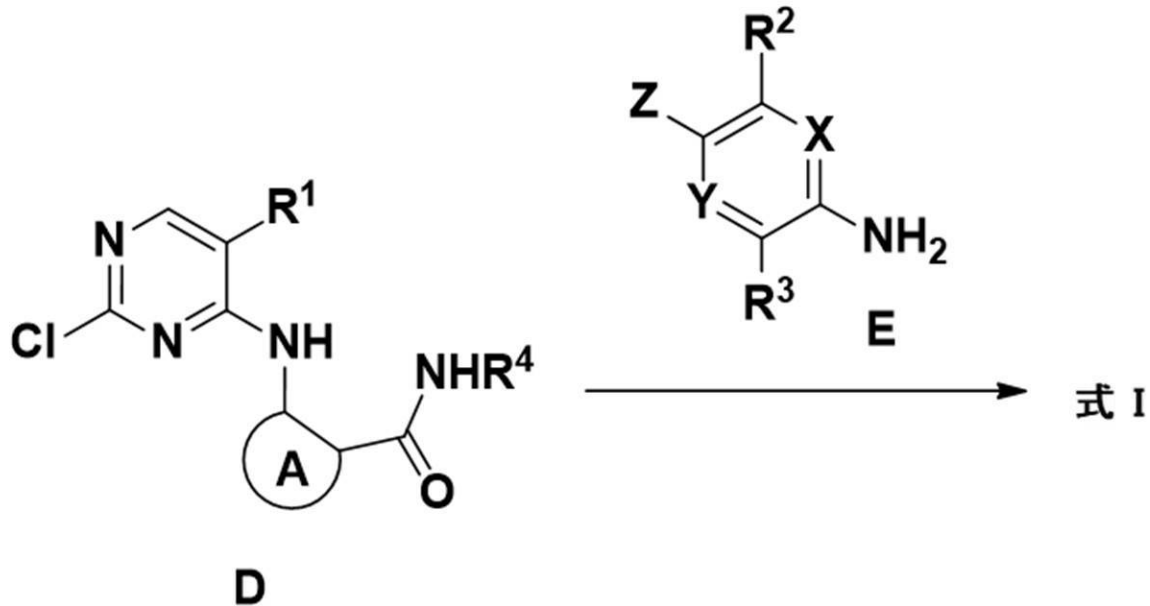
30

40

(b) 酸性条件下又は塩基性条件下で、式Dの化合物を、式Eのアニン（式中、 R^2 、 R^3 、X、Y及びZは式Iにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）と反応させて、必要なら保護基を除去した後に、式Iの化合物を与えることと；

50

【化 4】



10

20

を含む、本願の化合物を調製する方法を包含する。

【0028】

本願の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。ただし、詳細な説明及び具体例は、本願の実施形態を示すものではあるが、例示として与えられるだけであって、特許請求の範囲はこれらの実施形態により限定されるべきでなく、明細書全体と整合する最も広い解釈が与えられるべきであることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0029】

本願を、添付の図面を参照してより詳細に説明する：

30

【0030】

【図1】図1は、例示的化合物I-1及び先行技術化合物WZ-4003について行われた細胞アッセイにおけるYAP/TAZ核局在の結果を示す。

【0031】

【図2】図2は、例示的化合物I-1について行われた細胞でのpMYPT1アッセイの結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0032】

I. 定義

特に断りの無い限り、このセクション及び他のセクションに記載されている定義及び実施形態は、それらが適していることが当業者により理解される、本開示に記載されている本願の全ての実施形態及び態様に適用可能であることが意図されたものである。

40

【0033】

本願は、当業者により使用される多くの化学用語及び略語を参照する。とはいえ、明瞭さと一貫性のために、選択された用語の定義を与える。

【0034】

本開示において用いられる場合、単語「含む」(comprising) (及び、含む (comprising) の任意の語形、例えば「含む」(現在形) (三人称単数に付随するs有り又は無し))、「有する」(having) (及び、有する (having) の任意の語形、例えば「有する」(現在形) (三人称単数に付随するs有り又は無し))、「含む」(includin

50

g) (及び、含む (including) の任意の語形、例えば「含む」(現在形) (三人称単数に付随する s 有り又は無し))、並びに「含む」(containing) (及び、含む (containing) の任意の語形、例えば「含む」(現在形) (三人称単数に付随する s 有り又は無し)) の語は、包含的で開放しており、追加の、記載されていない要素又はプロセス／方法ステップを排除しない。

【0035】

本開示において用いられる場合、単語「からなる」及びその派生形は、記載された特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップの存在を特定し、また、他の、記載されていない特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップの存在を排除する閉じた用語であることが意図されている。

10

【0036】

本開示において用いられる場合、用語「～本質的になる」は、記載された特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップ、並びに、これらの特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップの基本的かつ新規の特性 (単数又は複数) に実質的に影響しないもの、の存在を特定することを意図している。

【0037】

本開示において用いられる場合、「実質的に」、「約」及び「おおよそ」などの程度についての用語は、最終結果が大きくは変わらない (not significantly changed) ような被修飾語のずれの合理的な量を意味する。これらの程度についての用語は、ずれが、該用語が修飾する対象の語の意味を否定しないのであれば、修飾対象の語から少なくとも ±5% のずれを含むものと解釈されるべきである。

20

【0038】

本願で使用されるとき、単数形「a」、「an」、及び「the」は、そうではないことを文脈が明らかに指示している場合以外は、複数の対象物も含む。例えば、「a 化合物」を含む実施形態は、1 種類の化合物を有するある態様、あるいは 2 種以上の追加的化合物を有するある態様を提示するものと理解すべきである。「追加的」又は「第 2 の」成分、例えば追加的又は第 2 の化合物、を含む実施形態においては、本開示でいう第 2 の成分とは、それ以外の成分あるいは第 1 の成分とは化学的に異なる。「第 3 の」成分は、それ以外の第 1 及び第 2 の成分とは異なり、さらなる列挙された又は「追加的な」成分は同様に異なる。

30

【0039】

本開示において用いられる場合、用語「及び／又は」は、列挙されたものが個別に又は組み合わせで、存在する又は用いられることを意味する。実質的に、この用語は、列挙されたもののうちの「少なくとも 1 つ」あるいは「1 つ又は複数」が用いられる又は存在することを意味する。

【0040】

本願中で特に断りの無い限り又は当業者が他の意味に理解するものでない限り、本願で使用される命名法は、一般的に、“Nomenclature of Organic Chemistry” (Pergamon Press, 1979) セクション A、B、C、D、E、F、及び H に記載されている例及び規則に従う。任意に (optionally)、化合物の名称は、化学命名プログラム: ACD/ChemSketch、バージョン 5.09 / 2001 年 9 月 (Advanced Chemistry Development, Inc. カナダ国トロント) を用いて生成されてもよい。

40

【0041】

本開示において用いられる場合、用語「本願の化合物」及びこれに類する用語は、式 I の化合物を表すが、これにはその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグも含まれる。

【0042】

本開示において用いられる場合、用語「本願の組成物」及びこれに類する用語は、1 種又は複数種の本願の化合物及び少なくとも 1 種の追加の成分を含む組成物を表す。

50

【0043】

本開示において用いられる場合、用語「適した」（「好適」）は、特定の化合物又は条件の選択が、行うべき特定の合成操作、及び変換される種（species）が何であるかに依存するが、その選択は、当業者のスキルの十分に範囲内であることを意味している。本開示に記載の全ての化学合成方法ステップは、所望の製品を提供するのに十分な条件の下で行われるものとする。例えば反応溶媒、反応時間、反応温度、反応圧力、反応物比、反応が無水又は不活性雰囲気で行われるべきであるかどうか等、全ての反応条件は、所望の生成物の収率を最大化するために変動させることができることを、当業者は理解するであろうし、またそれを行うことは当業者のスキルの範囲内である。

【0044】

本開示に記載されている化合物は、少なくとも1つの不斉中心を有する場合がある。化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、化合物はジアステレオマーとして存在してもよい。全てのそのような異性体及び任意の比率でのそれらの混合物が、本願の範囲内に包含されることが理解されるべきである。化合物の立体化学は、本開示に列挙された所与の化合物において示されている通りであってよいが、該化合物は、代替的な立体化学を有する同じ本願の化合物を特定量（例えば、20%未満、適切には10%未満、より適切には5%未満）を含んでもよいこともさらに理解されるべきである。分離された、純粋な、若しくは部分的に純粋化された光学異性体としての任意の光学異性体、又はそれらのラセミ混合物は、本願の範囲内に含まれることが意図される。

【0045】

本願の化合物は、種々の互変異性形態で存在してもよく、化合物が形成するいかなる互変異性体も、本願の範囲内に含まれることが意図される。

【0046】

本願の化合物は、種々の多形相で存在することができ、いかなる多形も本願の範囲内に含まれるものとする。

【0047】

本開示において用いられる場合、用語「保護基」又は「PG」及びこれに類する用語は、分子の反応性部分を保護又はマスクして、前記分子の異なる部分を操作又は反応させている際に前記分子のそれら反応性部分における副反応を防止する化学的部分を指す。前記操作又は反応が完了した後に、前記分子の残りの部分を破壊あるいは分解しない条件下で保護基は除去される。適切な保護基の選択は、当業者がなすことができる。多くの従来の保護基が当技術分野で知られており、例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999 and in Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)に記載されている。

【0048】

本開示において用いられる場合、用語「細胞」は、単一の細胞又は複数の細胞を表し、細胞培養液内における細胞であっても、あるいは対象内における細胞であっても、包含する。

【0049】

本開示において用いられる場合、用語「対象」は、哺乳類を含め、動物界の全ての構成員を含む。したがって、本願の方法及び使用は、ヒト治療用途及び獣医学用途の両方に適用可能である。

【0050】

用語「医薬的に許容可能な」は、対象の治療に適合することを意味する。

【0051】

用語「医薬的に許容可能なキャリア」は、有効成分（例えば、1種又は複数種の本願の化合物）と混合されて医薬組成物、すなわち対象への投与を可能とする剤形、の形成を可能とする、非毒性の溶媒、分散剤、製剤添加剤（excipient）、アジュバント又はその

10

20

30

40

50

他の材料を意味する。

【0052】

用語「医薬的に許容可能な塩」は、対象の治療に適した、又は適合する、酸付加塩あるいは塩基付加塩を意味する。

【0053】

対象の治療に適切な又は適合した (compatible) 酸付加塩は、任意の塩基性化合物の任意の非毒性の有機酸付加塩又は無機酸付加塩である。酸付加塩を形成する塩基性化合物としては、例えば、アミン基を含む化合物が挙げられる。適切な塩を形成する例示的無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸、並びにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムなどの酸性金属塩が挙げられる。適切な塩を形成する例示的有機酸としては、モノカルボン酸、ジカルボン酸、及びトリカルボン酸が挙げられる。そのような有機酸の例示は、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ビルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、p-トルエンスルホン酸、並びにメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、及び2-ヒドロキシエタンスルホン酸などその他のスルホン酸である。一酸塩 (monoacid salt) が形成されても、あるいは二酸塩 (diacid salt) が形成されてもよく、あるいはそのような酸は、水和された形態、溶媒和された形態、又は実質的に無水の形態のいずれで存在してもよい。一般に、酸付加塩は、その遊離塩基の形態と比べて、水及び様々な親水性有機溶媒への可溶性がより高く、一般に、より高い融点を示す。適切な塩の選択基準は、当業者の知るところであろう。他の医薬的に許容可能でない塩、例えばシュウ酸塩であるがこれに限定されない、は、例えば、実験用途のための本願の化合物の単離において使用してもよく、またはその後の医薬的に許容可能な酸付加塩への変換のために使用してよい。

10

20

【0054】

対象の治療に適切な又は適合した (compatible) 塩基付加塩は、任意の酸性化合物の任意の非毒性の有機塩基付加塩又は無機塩基付加塩である。塩基付加塩を形成する酸性化合物としては、例えば、カルボン酸基を含む化合物が挙げられる。適切な塩を形成する例示的無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、又は水酸化バリウム、並びにアンモニアが挙げられる。適切な塩を形成する例示的有機塩基としては、イソプロピルアミン、メチルアミン、トリメチルアミン、ピコリン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、EGFRaine、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂、などの脂肪族、脂環式、又は芳香族の有機アミン、等々が挙げられる。例示的有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである [例えば、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19 参照]。適切な塩の選択が有用でありうるが、これは、化合物の他の部分のエステル官能基がもし存在するならば、該エステル官能基が加水分解されないようにする点で有用でありうる。適切な塩の選択基準は、当業者が知るところであろう。

30

40

【0055】

本願の化合物のプロドラッグは、例えば、利用可能なヒドロキシ基、チオール基、アミノ基又はカルボキシル基と形成された従来のエステルであってよい。プロドラッグとして利用されてきたいくつかの一般的なエステルは、フェニルエステル、脂肪族 (C1~C24) エステル、アシルオキシメチルエステル、カルバメート及びアミノ酸エステルである

50

。

【0056】

本開示において用いられる場合、用語「溶媒和物」は、適切な溶媒の分子が結晶格子に取り込まれた、化合物又は化合物の塩若しくはプロドラッグを意味する。適切な溶媒は、投与された投薬量では生理学的に許容可能である。適切な溶媒の例は、エタノール、水、等々である。水が溶媒である場合、分子は「水和物」と呼ばれる。

【0057】

本開示において用いられる場合、用語「不活性有機溶媒」は、任意の所与の反応において結合される化合物中に存在する官能基と非反応性であるとして一般的に考えられ、このため所望の合成変換を干渉も阻害もしない溶媒を表す。有機溶媒は、典型的には非極性であり、水溶液に不溶性である化合物を溶解する。

10

【0058】

本開示において用いられる場合、用語「アルキル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、直鎖又は分岐鎖の飽和アルキル基を意味する。着目するアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭語「C_{n1}～C_{n2}」によって表される。例えば、用語「C₁～6アルキル」は、1個、2個、3個、4個、5個又は6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。特に断りの無い限り、全てのアルキル基は、任意に (optionally)、フルオロ置換されている。

【0059】

用語「アルキレン」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、直鎖又は分岐鎖の飽和アルキレン基、すなわち、その末端のうち2つに置換基を含む飽和炭素鎖を意味する。着目するアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭語「C_{n1}～n₂」により示される。例えば、用語「C₁～10アルキレン」は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個又は10個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。

20

【0060】

本開示において用いられる場合、用語「アルケニル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、少なくとも1つの二重結合を含む直鎖又は分岐鎖の不飽和アルキル基を意味する。着目するアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭語「C_{n1}～n₂」によって表される。したがって、例えば、用語「C₂～6アルケニル」とは、2個、3個、4個、5個、又は6個の炭素原子及び少なくとも1つの二重結合を有するアルケニル基を意味する。

30

【0061】

本開示において用いられる場合、用語「アルキニル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、少なくとも1つの三重結合を含む直鎖又は分岐鎖の不飽和のアルキニル基を意味する。着目するアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭語「C_{n1}～n₂」によって表される。例えば、用語「C₂～6アルキニル」は、2個、3個、4個、5個、又は6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。

【0062】

本開示において用いられる場合、用語「シクロアルキル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、3～10個の炭素原子及び1つ又は複数の環を含む飽和炭素環基を意味する。着目するシクロアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭語「C_{n1}～n₂」によって表される。例えば、用語「C₃～10シクロアルキル」は、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、又は10個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

40

【0063】

本開示において用いられる場合、用語「アリール」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、少なくとも1つの芳香族環を含む炭素環基を指し、6～10個の炭素原子を含む。

50

【0064】

本開示において用いられる場合、用語「ヘテロシクロアルキル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、3～10個の原子を含む非芳香族環であって、該原子のうちの1つ又は複数がO、S、及びNから選択されるヘテロ原子であり、残りの原子がCである非芳香族環を少なくとも1つ含む環式基を指す。ヘテロシクロアルキル基は、飽和でも不飽和(つまり、1つ又は複数の二重結合を含む)でもよい。ヘテロシクロアルキル基が接頭語C_{n1}～n₂を含むときには、この接頭語は、対応する炭素環基中における炭素原子の数を表し、ここで、環原子のうち1つ又は複数、好適には1～5個が、上記で規定されたヘテロ原子によって置き換えられている。ヘテロシクロアルキル基は、任意に(optionally)、ベンゾ縮環している。

10

【0065】

本開示において用いられる場合、用語「ヘテロアリール」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、5～10個の原子を含むヘテロ芳香族環であって、該原子のうちの1つ又は複数がO、S、及びNから選択されるヘテロ原子であり、残りの原子がCであるヘテロ芳香族環を少なくとも1つ含む環式基を指す。ヘテロアリール基が接頭語C_{n1}～n₂を含むときには、この接頭語は、対応する炭素環基中における炭素原子の数を表し、ここで、環原子のうち1つ又は複数、好適には1～5個が、上記で規定されたヘテロ原子によって置き換えられている。ヘテロアリール基は、任意に(optionally)、ベンゾ縮環している。

20

【0066】

アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基、及びシクロアルキル基を含め、全ての環式基は、1つの環を含む(つまり、単環式)又は複数の環を含む(つまり多環式)。環式基が複数の環を含む場合、それら複数の環は縮環していても、橋架けしていても、又はスピロ縮環していてもよい。

【0067】

本開示において用いられる場合、用語「ベンゾ縮環」とは、ベンゼン環が他の環と縮環している多環式基を指す。

【0068】

第1の環が第2の環と「縮環」しているとは、第1の環と第2の環とが互いの間で2つの隣接する原子を共有していることを意味する。

30

【0069】

第1の環が第2の環と「橋架け」しているとは、第1の環と第2の環とが互いの間で2つの隣接していない原子を共有していることを意味する。

【0070】

第1の環が第2の環と「スピロ縮環」しているとは、第1の環と第2の環とが互いの間で1つの原子を共有していることを意味する。

【0071】

用語「フルオロ置換された」とは、着目する基中の利用可能な水素原子のうち1つ又は複数(全ての場合も含む)がフッ素で置き換えられていることを表す。

【0072】

用語「ハロ置換された」とは、着目する基中の利用可能な水素原子のうち1つ又は複数(全ての場合も含む)がハロゲンで置き換えられていることを表す。

40

【0073】

用語「ヒドロキシ置換」とは、着目する基中の利用可能な水素原子のうち1つ又は複数(全ての場合も含む)がヒドロキシル(OH)で置き換えられていることを表す。

【0074】

本開示において用いられる場合、用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、ハロゲン原子を表し、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む。

【0075】

50

「利用可能な水素原子」又は「利用可能な原子」における用語「利用可能な」とは、他の原子又は基によって置き換えることが可能なことが当業者に知られているであろう原子を指す。

【0076】

本開示において用いられる場合、用語「任意に (optionally) 置換された」は、直目する基が無置換であるか又は置換されていることを意味する。

【0077】

本開示において用いられる場合、用語「atm」は、標準気圧 (atmosphere) を表す。

【0078】

本開示において用いられる場合、用語「MS」は、質量分析を表す。

【0079】

本開示において用いられる場合、用語「LCMS」は、液体クロマトグラフィー質量分析を表す。

【0080】

本開示において用いられる場合、用語「LRMS」は、低解像度質量分析を表す。

【0081】

本開示において用いられる場合、用語「NMR」は、核磁気共鳴を表す。

【0082】

本開示において用いられる場合、用語「aq.」は、水性を表す。

【0083】

本開示において用いられる場合、用語「N」、例えば「4N」における用語「N」は、「当量/L」を示す規定度の単位記号を表す。

【0084】

本開示において用いられる場合、用語「M」、例えば「4M」における用語「M」は、「モル/L」を示すモル濃度の単位記号を表す。

【0085】

本開示において用いられる場合、用語「DCM」は、ジクロロメタンを表す。

【0086】

本開示において用いられる場合、用語「DIPEA」は、N, N-ジイソプロピルエチルアミンを表す。

【0087】

本開示において用いられる場合、用語「DMF」は、ジメチルホルムアミドを表す。

【0088】

本開示において用いられる場合、用語「THF」は、テトラヒドロフランを表す。

【0089】

本開示において用いられる場合、用語「DMSO」は、ジメチルスルホキシドを表す。

【0090】

本開示において用いられる場合、用語「EtOAc」は、酢酸エチルを表す。

【0091】

本開示において用いられる場合、用語「MeOH」は、メタノールを表す。

【0092】

本開示において用いられる場合、用語「EtOH」は、エタノールを表す。

【0093】

本開示において用いられる場合、用語「AcOH」は、酢酸を表す。

【0094】

本開示において用いられる場合、用語「MeCN」又は「ACN」は、アセトニトリルを表す。

【0095】

本開示において用いられる場合、用語「HCl」は、塩酸を表す。

10

20

30

40

50

【0096】

本開示において用いられる場合、用語「TFA」は、トリフルオロ酢酸を表す。

【0097】

本開示において用いられる場合、用語「TFAA」は、無水トリフルオロ酢酸を表す。

【0098】

本開示において用いられる場合、用語「Tf₂O」は、無水トリフル酸とも知られている、無水トリフルオロメタンスルホン酸を表す。

【0099】

本開示において用いられる場合、用語「CV」は、カラム用量を表す。

【0100】

本開示において用いられる場合、用語「Hex」は、ヘキサンを表す。

【0101】

本開示において用いられる場合、用語「PBS」は、リン酸系バッファを表す。

【0102】

本開示において用いられる場合、用語「IPA」は、イソプロピルアルコールを表す。

【0103】

本開示において用いられる場合、用語「HATU」は、ヘキサフルオロリン酸アザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウムとしても知られている、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートを表す。

【0104】

本開示において用いられる場合、用語「N-Boc」は、tert-ブトキシカルボニル保護基を表す。

【0105】

本開示において用いられる場合、用語「dba」は、ジベンジルデンアセトンを表す。

【0106】

本開示において用いられる場合、用語「dppf」は、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを表す。

【0107】

本開示において用いられる場合、用語「RT」は、室温を表す。

【0108】

本開示において用いられる場合、用語「DCE」は、1,2-ジクロロエタンを表す。

【0109】

本開示において用いられる場合、用語「TPP」は、トリフェニルホスフィンを表す。

【0110】

本開示において用いられる場合、用語「TLC」は、薄層クロマトグラフィーを表す。

【0111】

本開示において用いられる場合、用語「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーを表す。

【0112】

本開示において用いられる場合、用語「PPA」は、ポリリン酸を表す。

【0113】

本開示において用いられる場合、用語「TEA」又は「Et₃N」は、トリエチルアミンを表す。

【0114】

本開示において用いられる場合、用語「DMA P」は、4-ジメチルアミノピリジンを表す。

【0115】

本開示において用いられる場合、用語「MOPS」は、3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸を表す。

10

20

30

40

50

【0116】

本開示において用いられる場合、用語「EDTA」は、エチレンジアミン四酢酸を表す。

【0117】

本開示において用いられる場合、用語「ATP」は、アデノシン三リン酸を表す。

【0118】

本開示において用いられる場合、用語「FBS」は、ウシ胎児血清を表す。

【0119】

本開示において用いられる場合、用語「MEM」は、最少必須培地を表す。

【0120】

本開示において用いられる場合、用語「治療する」又は「治療」とは、当技術分野でよく知られているように、臨床結果等の有益な又は所望の結果を得るための手法を意味する。有益又は所望の臨床結果は、1つ又は複数の症状又は病態の軽減又は改善、疾患、障害若しくは病態の程度の低下、疾患、障害若しくは病態の安定化された（つまり、悪化していない）状態、疾患、障害若しくは病態の広がり、防止、疾患、障害若しくは病態の進行の遅延又は速度低下、疾患、障害若しくは病態の状態の改善又は緩和、疾患、障害若しくは病態の再発の減少、及び寛解（部分的であっても完全なものであっても）を含みうるがこれらに限定されず、また、これらは検出可能なものであっても、検出できないものであってもよい。「治療する」及び「治療」は、治療を受けない場合の期待生存時間と比しての延長された生存時間を意味してもよい。本開示において用いられる場合は、「治療する」及び「治療」は、予防的な処置をも包含する。

【0121】

疾患、障害、又は病態を「緩和する」（palliating）とは、疾患、障害、又は病態を治療しない場合と比べて、疾患、障害、又は病態の程度及び／又は望ましくない臨床所見が減じられる、及び／又は進行の経時変化（time course）が遅くされる又は長くされることを意味する。

【0122】

本開示において用いられる場合、用語本開示で用いられる用語「防止」又は「予防」、又はその同義語は、患者が、NUAK2及び／若しくはNUAK1の阻害により治療可能な疾患、障害、若しくは病態で苦しめられるリスク若しくは確率、あるいはNUAK2及び／若しくはNUAK1の阻害により治療可能な疾患、障害、若しくは病態に付随した症状を呈するリスク若しくは確率の減少を指す。

【0123】

本開示において用いられる場合、用語「有効量」又は「治療有効量」は、所望の結果を達成するために必要な投薬量及び期間において有効な、ある本願の化合物又は1種若しくは複数種の本願の化合物の量を意味する。

【0124】

本開示において用いられる場合、表現「NUAK2及び／又はNUAK1を阻害する」とは、細胞においてNUAK2及び／又はNUAK1のキナーゼ活性又は機能を阻害する、ブロックする及び／又は破壊することを表す。前記阻害する、ブロックする及び／又は破壊することは、前記細胞において治療効果を起こす。

【0125】

「阻害すること、ブロックすること及び／又は破壊すること」とは、その化合物が存在していないことを除けばそれ以外同じ条件の場合と比較しての、化合物の存在下における何らかの検出可能な阻害、ブロック及び／又は破壊を意味する。

【0126】

本開示において用いられる場合、用語「NUAK」とは、それぞれAMPK関連タンパク質キナーゼ5（ARK5）又はSNARKとしても知られるNUAKファミリーSNF1様キナーゼ1及び2、又はその任意の機能的変異体若しくはアナログを表す。

【0127】

10

20

30

40

50

本開示において用いられる場合、用語「投与された」とは、治療有効量の、ある本願の化合物又は１種若しくは複数種の本願の化合物、又は本願の組成物を、細胞又は対象に投与することを意味する。

【０１２８】

本開示において用いられる場合、用語「腫瘍性障害（neoplastic disorder）」とは、自律的に増殖又は複製する能力を有する細胞を特徴とする疾患、障害又は病態、例えば、増殖性細胞成長を特徴とする異常な状態又は病態を表す。本開示において用いられる場合、用語「腫瘍（neoplasm）」とは、腫瘍性障害を有する対象において細胞の異常増殖及び／又は異常分裂から生じた組織塊を表す。腫瘍は、良性（子宮筋腫及び色素性母斑など）、潜在的に悪性（上皮内がん）又は悪性（すなわち、がん）であり得る。

10

【０１２９】

本開示において用いられる場合、用語「線維症」とは、結合組織の肥厚及び瘢痕化である疾患、障害又は病態を表し、これは、通常は傷害により生じる。

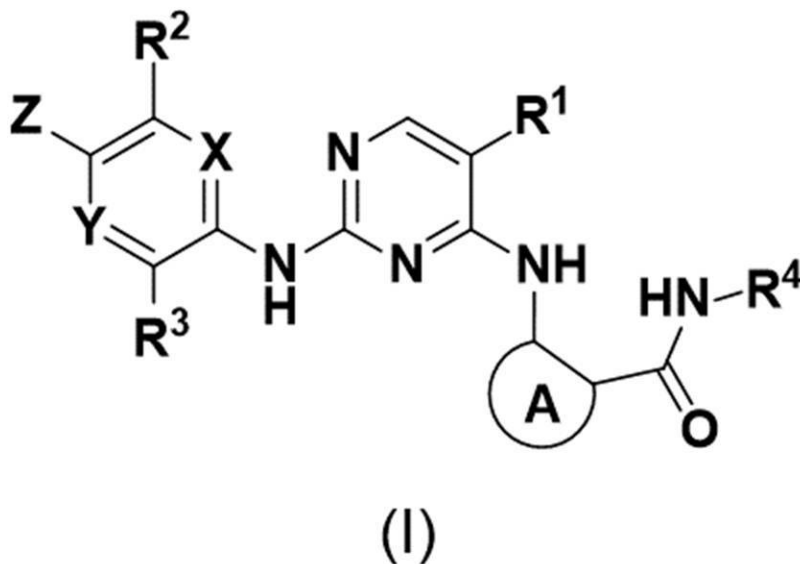
【０１３０】

Ⅰ．化合物

本願は、式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグを包含する。

【化５】

20



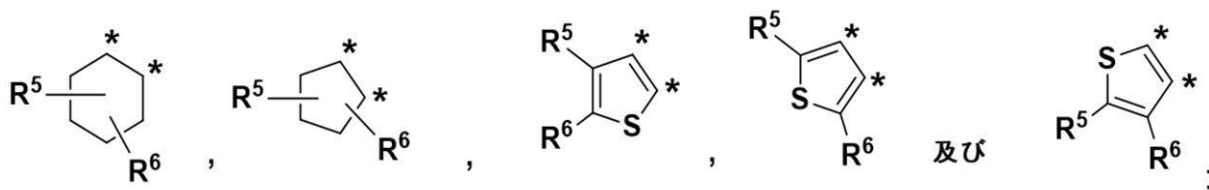
30

式中：

A は、

【化６】

40



* は、式Ⅰの化合物における A についての結合点であり；

R¹ は、H、ハロ、C 1～4 アルキル、O C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、O C 1～4 ハロアルキル、C N、C 1～4 ヒドロキシアルキル及び O C 1～4 ヒドロキシアルキルから選択され；

50

R^2 は、H、ハロ、CN、C1～4アルキル、C1～4ハロアルキル、OC1～4アルキル及びOC1～4ハロアルキルから選択され；

R^3 は、C1～4フルオロアルキル及びOC1～4フルオロアルキルから選択され；

R^4 は、H、C1～4アルキル及びC1～4ハロアルキルから選択され；

R^5 及び R^6 は、H、ハロ、CN、C1～4アルキル及びC1～4ハロアルキルから独立して選択され；

X は、 CR^a 及び N から選択され；

Y は、 CR^b 及び N から選択され；

R^a 及び R^b は、H、ハロ、C1～4アルキル及びC1～4ハロアルキルから独立して選択され；

10

Z は、C1～6アルキレン NR^7R^8 、OC1～6アルキレン NR^7R^8 、 NR^9C1 ～6アルキレン NR^7R^8 、 NR^9C1 ～6アルキレンOR⁷及び NR^7R^8 から選択されるか；又は

Zと R^2 とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C3～12シクロアルキル及びC3～12ヘテロシクロアルキルから選択される環Bを形成し、前記環Bは、ハロ、=O、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、アリール、C5～6ヘテロアリール、C3～6ヘテロシクロアルキル、C1～6アルキレンC3～6シクロアルキル、C1～6アルキレンアリール、C1～6アルキレンC5～6ヘテロアリール、C1～6アルキレンC3～6ヘテロシクロアルキル、C(O)C1～6アルキル、OC1～6アルキル、OC1～6アルキレンOC1～6アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C1～6アルキル)、C(O)N(C1～6アルキル)(C1～6アルキル)、NHC(O)C1～6アルキル、N(C1～6アルキル)C(O)C1～6アルキル、NH₂、NH(C1～6アルキル)、N(C1～6アルキル)(C1～6アルキル)、SC1～6アルキル、S(O)C1～6アルキル及びSO₂C1～6アルキルから選択される1つ若しくは複数の置換基によって任意に(optionally)置換され、前記環B上の前記任意に存在する(optional)置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C1～6アルキル、OC1～6アルキル、C1～6ハロアルキル及びOC1～6ハロアルキルのうちの1つ若しくは複数によって任意に(optionally)置換され；

20

R^7 は、H、C1～6アルキル、C3～10シクロアルキル、C3～10ヘテロシクロアルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルキレンC3～10シクロアルキル、C1～6アルキレンC3～10ヘテロシクロアルキル、C1～6アルキルアルキレンOR¹⁰、及びC1～6アルキルアルキレン $NR^{10}R^{11}$ から選択され、 R^7 の全てのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基は、ハロ、C1～6アルキル及びC1～6ハロアルキルのうちの1つ若しくは複数によって任意に(optionally)置換され；

30

R^8 は、H、C1～6アルキル及びC1～6ハロアルキルから選択されるか；又は

R^7 と R^8 とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C3～12ヘテロシクロアルキルを形成し、該C3～12ヘテロシクロアルキルは、 NR^{12} 、O、S、S(O)及びSO₂から選択される1つのさらなるヘテロ部分を任意に(optionally)含み、また、ハロ、=O、OH、C1～6アルキル、C3～6シクロアルキル、アリール、C5～6ヘテロアリール、C3～6ヘテロシクロアルキル、C1～6アルキレンC3～6シクロアルキル、C1～6アルキレンアリール、C1～6アルキレンC5～6ヘテロアリール、C1～6アルキレンC3～6ヘテロシクロアルキル、C(O)C1～6アルキル、OC1～6アルキル、OC1～6アルキレンOC1～6アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C1～6アルキル)、C(O)N(C1～6アルキル)(C1～6アルキル)、NHC(O)C1～6アルキル、N(C1～6アルキル)C(O)C1～6アルキル、NH₂、NH(C1～6アルキル)、N(C1～6アルキル)(C1～6アルキル)、SC1～6アルキル、S(O)C1～6アルキル及びSO₂C1～6アルキルから選択される1つ若しくは複数の置換基によって任意に(optionally)置換されており、 R^7 及び R^8 に

40

50

よって形成された前記 C 3 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C 1 ~ 6 アルキル、O C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 ハロアルキル及び O C 1 ~ 6 ハロアルキルのうちの 1 つ若しくは複数によって任意に (optionally) 置換され；並びに

R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² は、H、C 1 ~ 6 アルキル及び C 1 ~ 6 ハロアルキルから独立して選択される。

【0131】

いくつかの実施形態では、R¹ は、H、Cl、F、Br、I、CN、CH₃、CH₂OH、OCH₃、OCF₃、OCF₂H、OCH₂F、CF₃、CF₂H 及び CH₂F から選択される。いくつかの実施形態では、R¹ は、Cl、CH₃、及び CF₃ から選択される。いくつかの実施形態では、R¹ は、Cl 及び CF₃ から選択される。

10

【0132】

いくつかの実施形態では、R² は、H、F、Cl、CN、及び CH₃ から選択される。いくつかの実施形態では、R² は、H 及び F から選択される。

【0133】

いくつかの実施形態では、R³ は、CF₃、CF₂H、CH₂F、OCF₃、OCHF₂ 及び OCH₂F から選択される。いくつかの実施形態では、R³ は、CF₃ 及び OCHF₂ から選択される。いくつかの実施形態では、R³ は、OCHF₂ である。

20

【0134】

いくつかの実施形態では、R⁴ は、H 及び CH₃ から選択される。いくつかの実施形態では、R⁴ は、H である。

【0135】

いくつかの実施形態では、R⁵ 及び R⁶ は、H 及び CH₃ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、R⁵ 及び R⁶ は、H である。

【0136】

いくつかの実施形態では、X は、CH、N、CF 及び CCH₃ から選択される。いくつかの実施形態では、X は、CH である。

【0137】

いくつかの実施形態では、Y は、CH、N、CF 及び CCH₃ から選択される。いくつかの実施形態では、Y は、CH 及び CF から選択される。

30

【0138】

いくつかの実施形態では、Z は、C 1 ~ 4 アルキレン NR⁷R⁸、OC 1 ~ 4 アルキレン NR⁷R⁸、NR⁹C 1 ~ 4 アルキレン NR⁷R⁸、NR⁹C 1 ~ 4 アルキレン OR⁷ 及び NR⁷R⁸ から選択され、R⁷、R⁸ 及び R⁹ は、H 及び C 1 ~ 6 アルキルから独立して選択される。

【0139】

いくつかの実施形態では、Z は、C 1 ~ 4 アルキレン NR⁷R⁸、OC 1 ~ 4 アルキレン NR⁷R⁸、NR⁹C 1 ~ 4 アルキレン NR⁷R⁸、NR⁹C 1 ~ 4 アルキレン OR⁷ 及び NR⁷R⁸ から選択され、R⁷ と R⁸ とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 4 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキルを形成し、該 C 4 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキルは、NR¹²、O 及び S から選択される 1 つのさらなるヘテロ部分を任意に (optionally) 含み、また、ハロ及び C 1 ~ 6 アルキルのうちの 1 つ若しくは複数によって任意に (optionally) 置換されている。

40

【0140】

いくつかの実施形態では、Z は、NR⁷R⁸ であり、R⁷ と R⁸ とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 4 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキルを形成し、該 C 4 ~ 1 2 ヘテロシクロアルキルは、NR¹²、O 及び S から選択される 1 つのさらなるヘテロ部分を任意に (optionally) 含み、また、ハロ、=O、C 1 ~ 6 アルキル、C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル、NH (C 1 ~ 6 アルキル)、N (C 1 ~ 6 アル

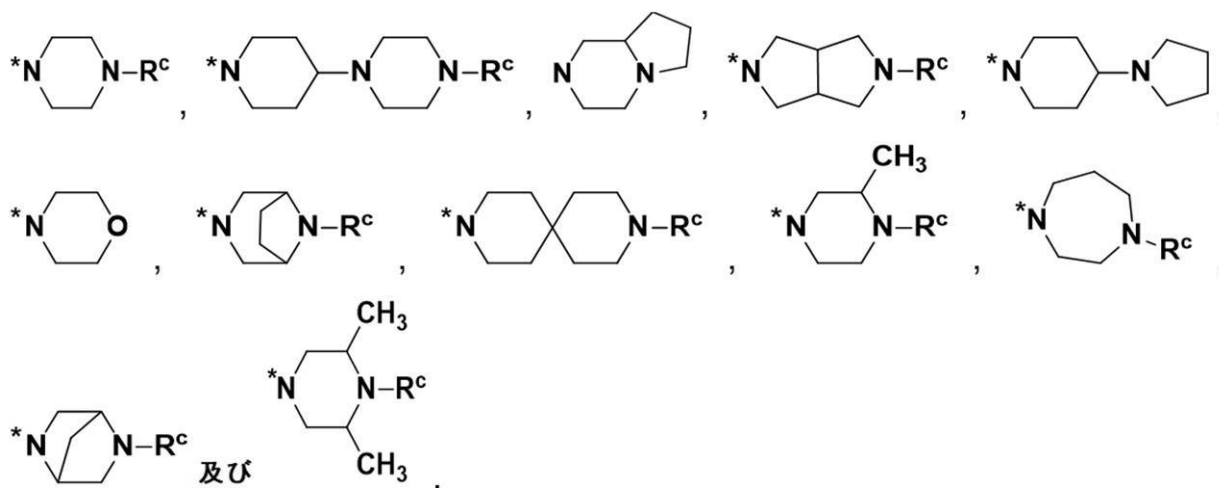
50

10

20

30

【化 7】



40

【 0 1 4 5 】

50

いくつかの実施形態では、ZとR²とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C5～10シクロアルキル及びC5～10ヘテロシクロアルキルから選択される環Bを形成し、前記環Bは、八口、=O、C1～4アルキル、C3～6シクロアルキル、アリール

、C 5～6 ヘテロアリール、C 3～6 ヘテロシクロアルキル、C 1～4 アルキレン C 3～6 シクロアルキル、C 1～4 アルキレンアリール、C 1～4 アルキレン C 5～6 ヘテロアリール、C 1～4 アルキレン C 3～6 ヘテロシクロアルキル、C (O) C 1～4 アルキル、O C 1～4 アルキル、O C 1～4 アルキレン O C 1～4 アルキル、C (O) NH₂、C (O) NH (C 1～4 アルキル)、C (O) N (C 1～4 アルキル) (C 1～4 アルキル)、NHC (O) C 1～4 アルキル、N (C 1～4 アルキル) C (O) C 1～4 アルキル、NH₂、NH (C 1～4 アルキル)、N (C 1～4 アルキル) (C 1～4 アルキル)、S C 1～4 アルキル、S (O) C 1～4 アルキル及び S O₂ C 1～4 アルキルから選択される1つ又は複数の置換基によって任意に (optionally) 置換され、前記環 B 上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C 1～4 アルキル、O C 1～4 アルキル、C 1～4 フルオロアルキル及び O C 1～4 フルオロアルキルのうちの1つ又は複数により任意に (optionally) 置換されている。いくつかの実施形態では、環 B は、ハロ、=O 及び C 1～4 アルキルから選択される1つ又は複数の置換基によって任意に (optionally) 置換されている C 5～7 シクロアルキル及び C 5～8 ヘテロシクロアルキルから選択される。

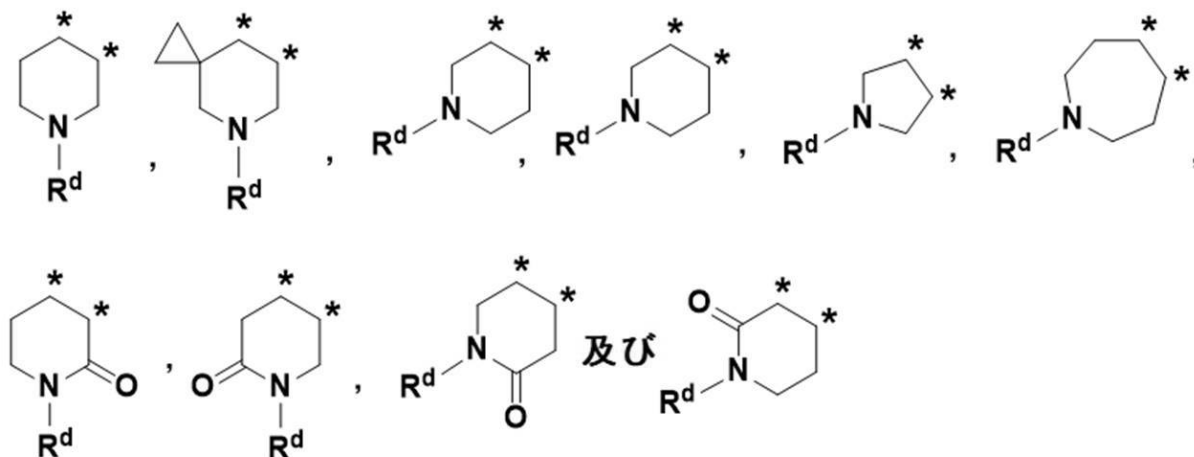
10

【0147】

いくつかの実施形態では、環 B は、

【化8】

20



30

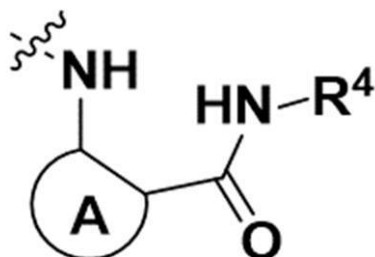
から選択され、式中、R^d は、H 及び C 1～6 アルキルから選択され、* は、式 I の化合物における環 B についての結合点である。

【0148】

いくつかの実施形態では、

【化9】

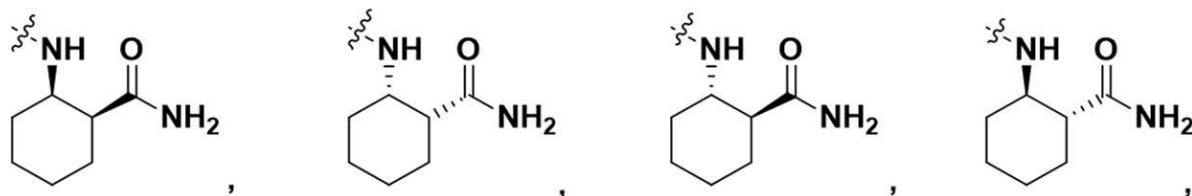
40



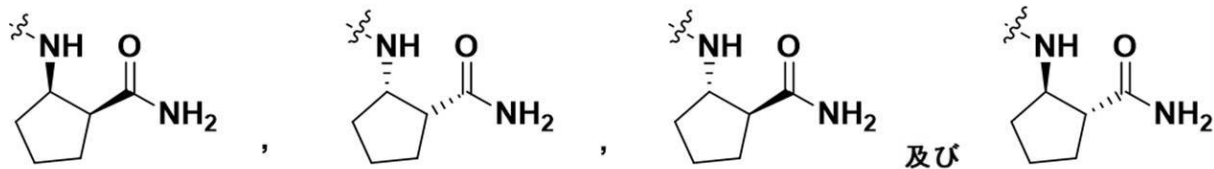
は、

50

【化 1 0】



10



から選択され、式中、

【化 1 1】



20

は、式 I の化合物におけるこの基についての結合点である。

【 0 1 4 9】

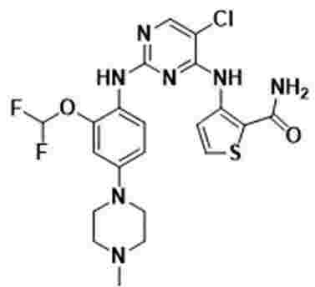
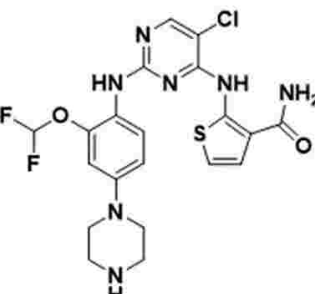
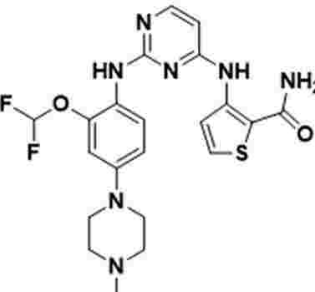
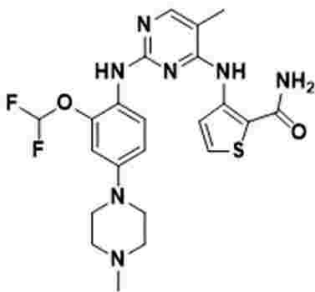
いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-1		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-2		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-3		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-4		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

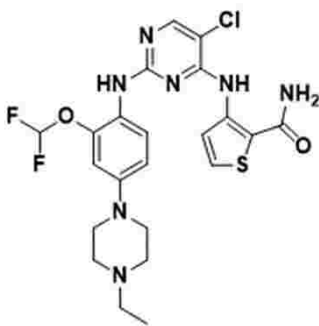
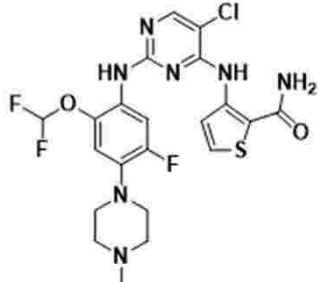
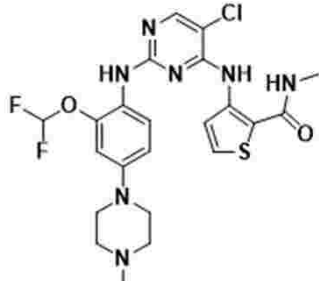
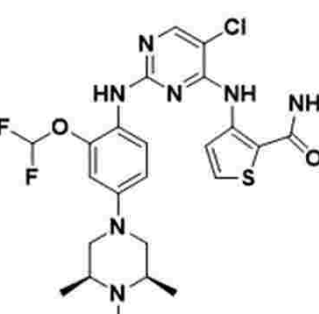
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-5		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)ア ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン -2-カルボキサミド
I-6		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 5-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミ ノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-7		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ア ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチル チオフェン-2-カルボキサミド
I-8		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン- 1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イ ル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-9		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-10		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-11		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド

10

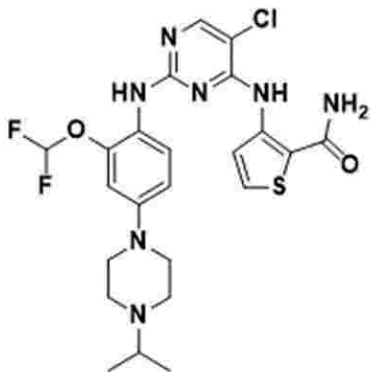
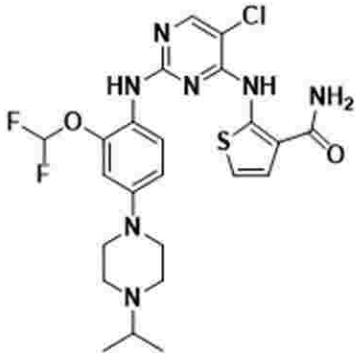
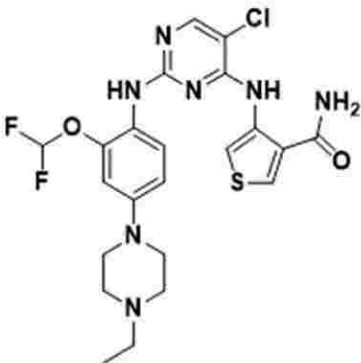
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-12		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェ ニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チ オフエン-2-カルボキサミド 塩酸塩
I-13		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェ ニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チ オフエン-3-カルボキサミド
I-14		4-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)ア ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン -3-カルボキサミド

10

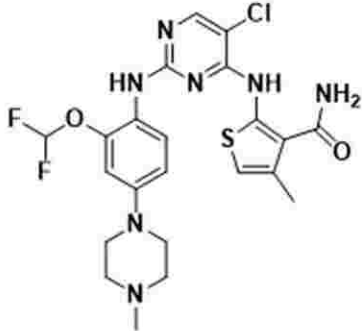
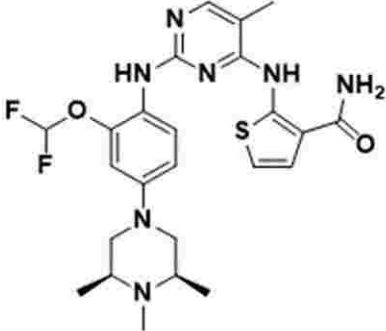
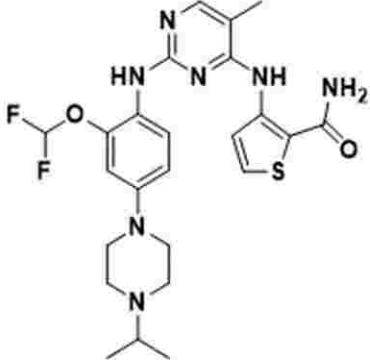
20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-15		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-メチルチオフェン-3-カルボキサミド
I-16		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-17		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

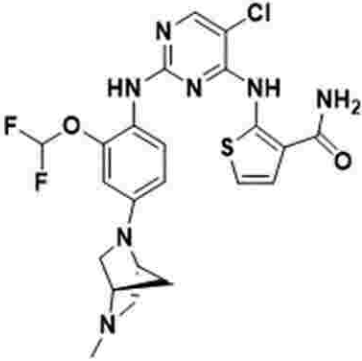
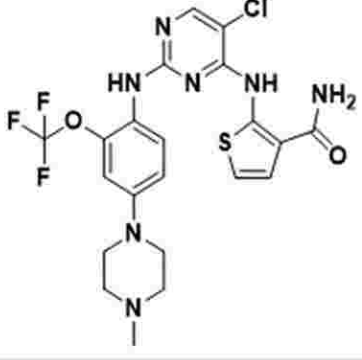
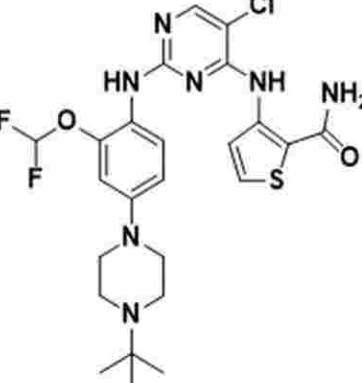
20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-18		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-19		2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-20		3-((2-((4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

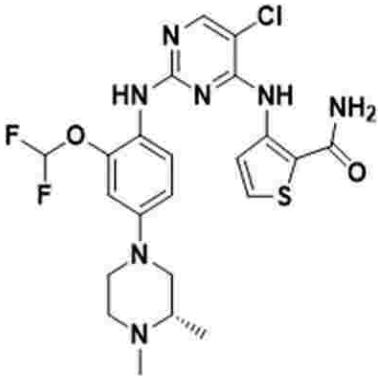
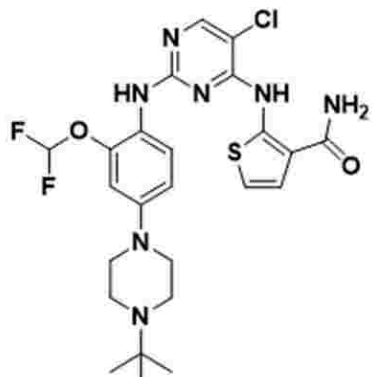
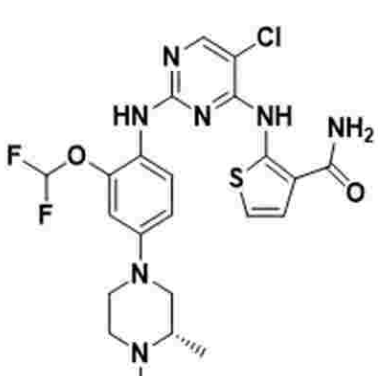
20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-21		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-22		2-((2-((4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-23		(S)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1－8】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-24		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-ホルホリノフェニル)アミノ)ピリミジン- 4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミ ド
I-25		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ア ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン -2-カルボキサミド
I-26		3-((5-クロロ-2-((6-(ジフルオロメトキシ)- 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリ ン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミ ノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

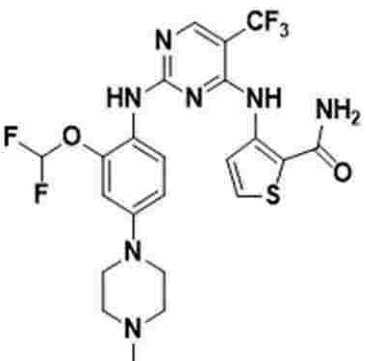
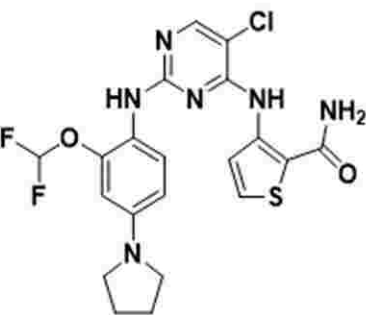
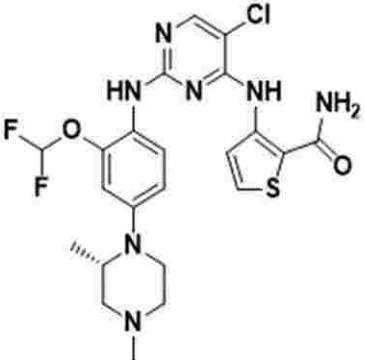
20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-27		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-28		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-29		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-30		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オ クタン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン -4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミ ド
I-31		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピ リミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カル ボキサミド
I-32		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オ クタン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン -4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミ ド

10

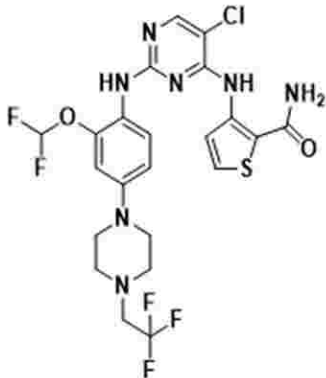
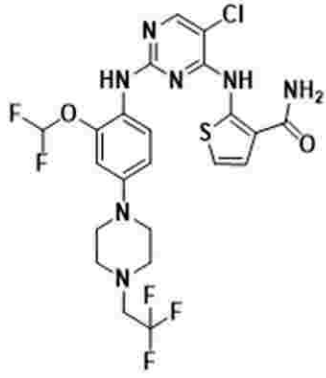
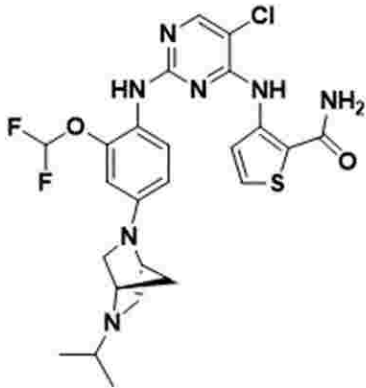
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-33		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-34		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-35		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-イソプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

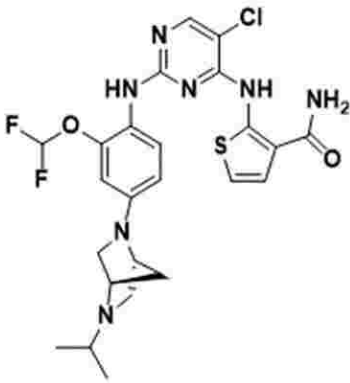
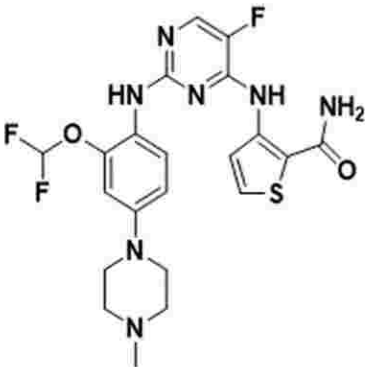
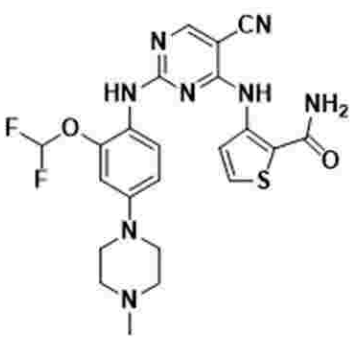
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-36		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-イソプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-37		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-38		3-((5-シアノ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

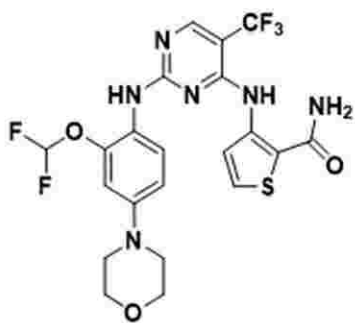
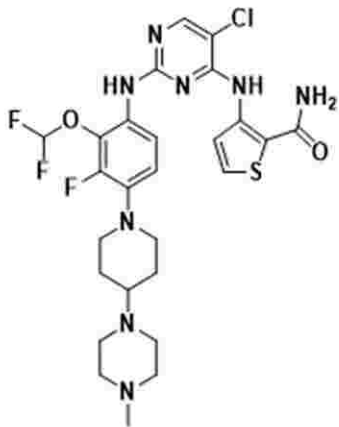
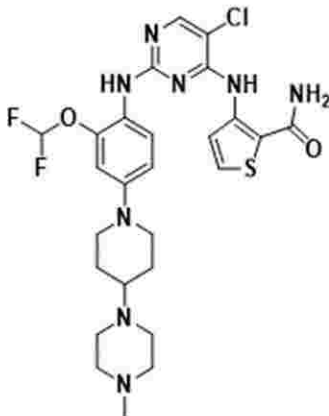
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-39		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-ホルホルノフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-40		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-41		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

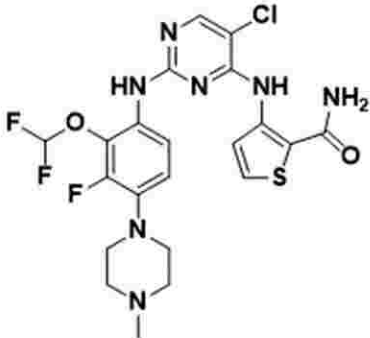
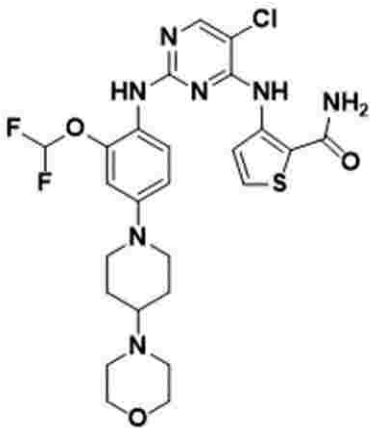
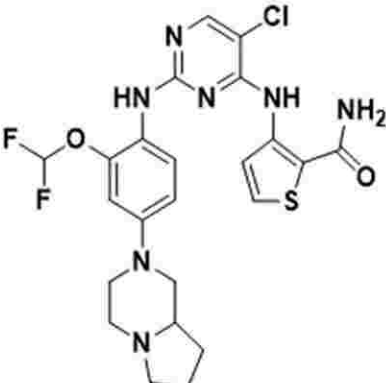
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-42		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-43		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-44		(R)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

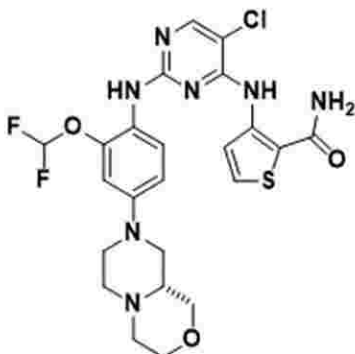
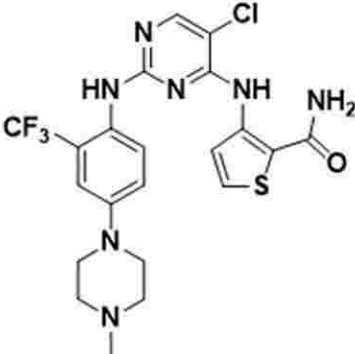
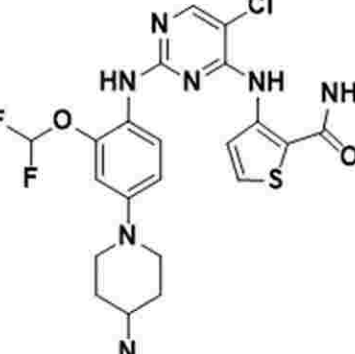
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-45		(R)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-46		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-47		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

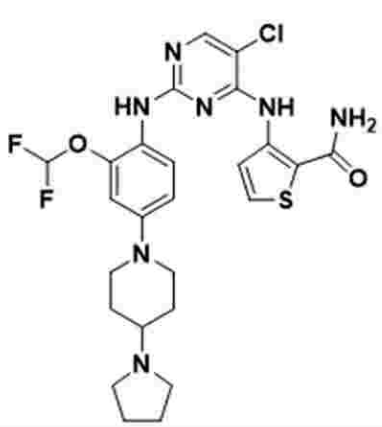
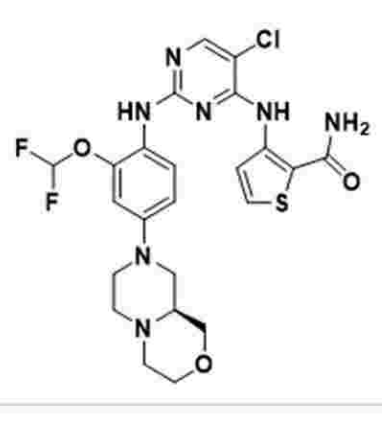
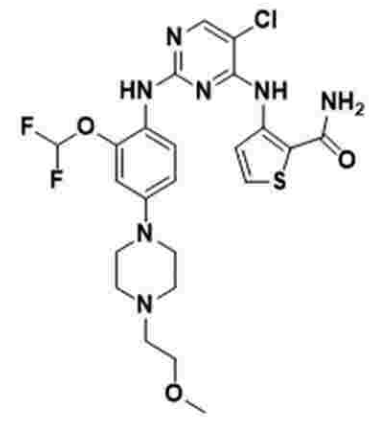
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-48		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-49		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-50		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

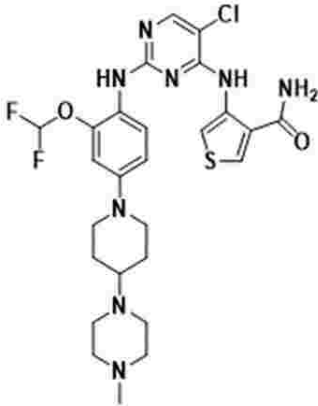
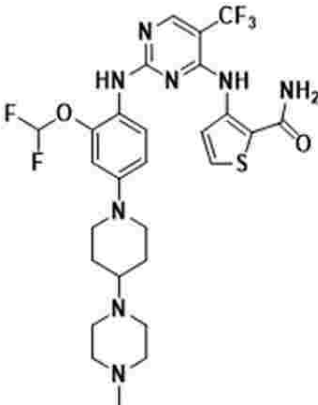
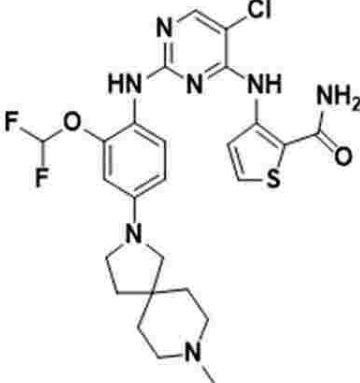
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-51		4-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-52		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-53		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(8-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

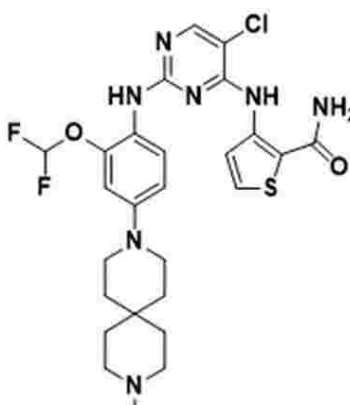
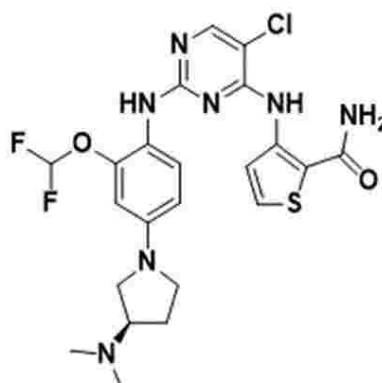
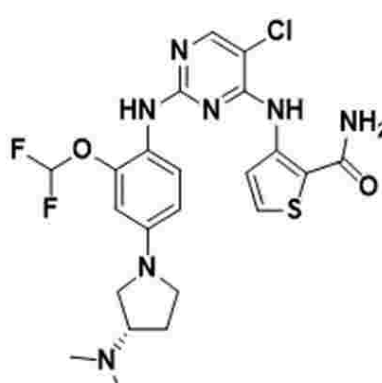
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-54		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(9-メチル-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-55		(R)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-56		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

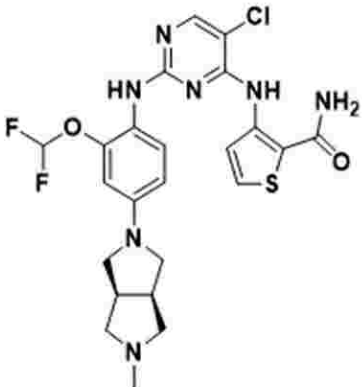
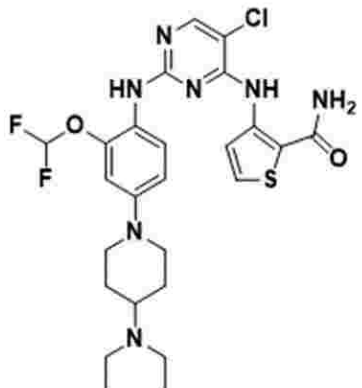
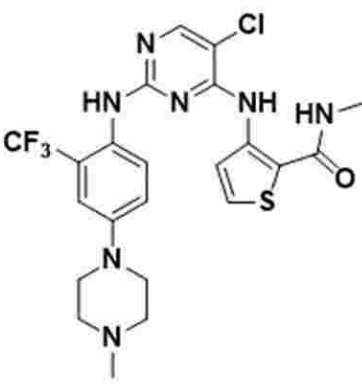
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-57		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-58		3-((2-((4-([1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-59		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

10

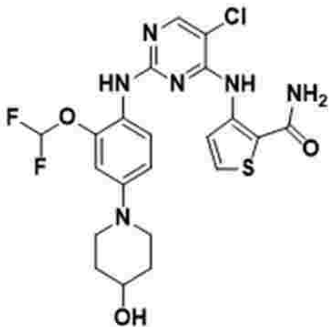
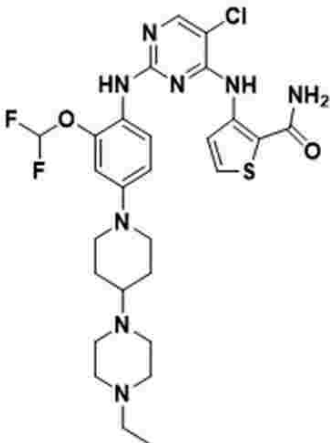
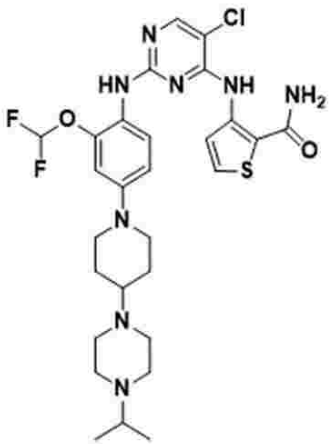
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-60		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニ ル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオ フェン-2-カルボキサミド
I-61		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジ ン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4- イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-62		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピ ペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジ ン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサ ミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-63		3-((2-((4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-64		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-65		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

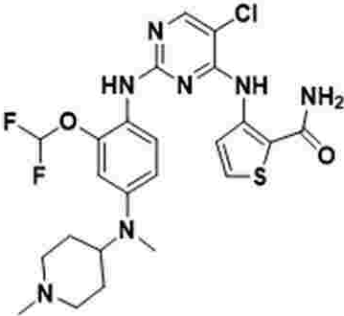
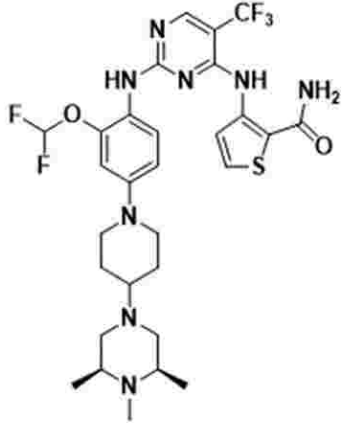
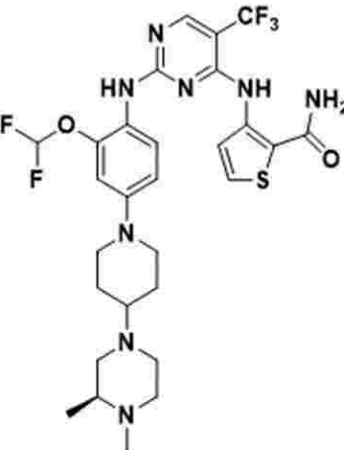
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-66		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-67		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-68		(S)-3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

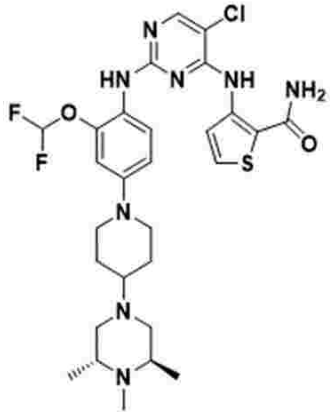
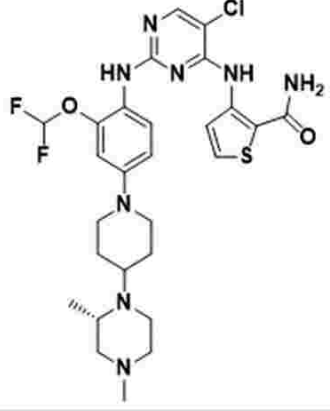
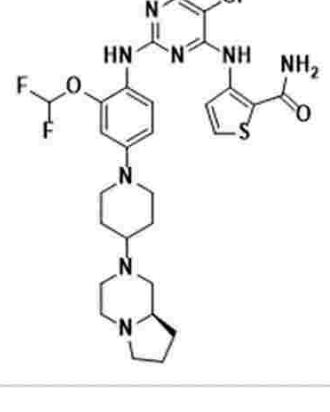
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-69		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-((3R,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジ ン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)ア ミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン -2-カルボキサミド
I-70		(S)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミ ジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキ サミド
I-71		(R)-3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラ ジン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)フェニ ル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオ フェン-2-カルボキサミド

10

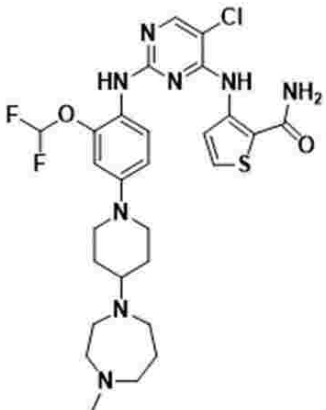
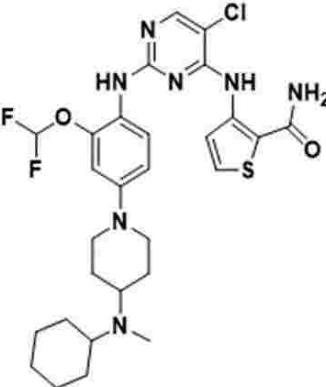
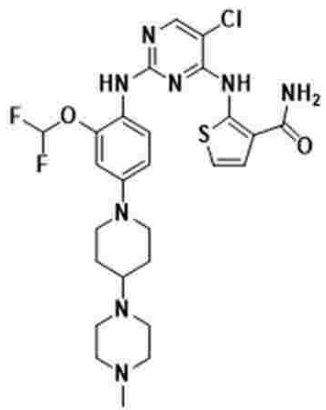
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-72		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピ ペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジ ン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサ ミド
I-73		3-((5-クロロ-2-((4-(4-(シクロヘキシル(メ チル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフル オロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン- 4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミ ド
I-74		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)- 4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジ ン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4- イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド

10

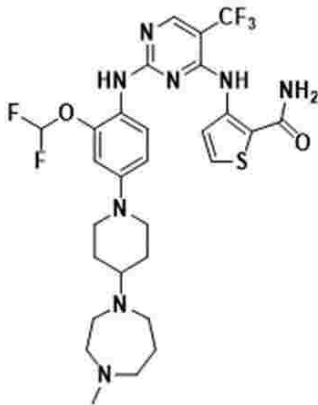
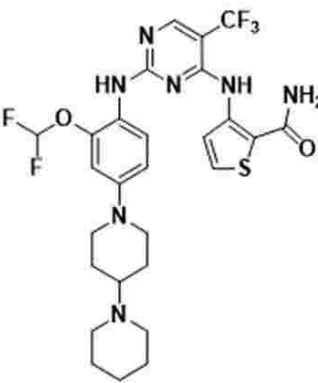
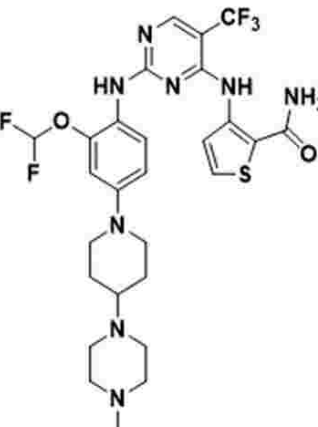
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-75		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-76		3-((2-((4-([1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-77		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

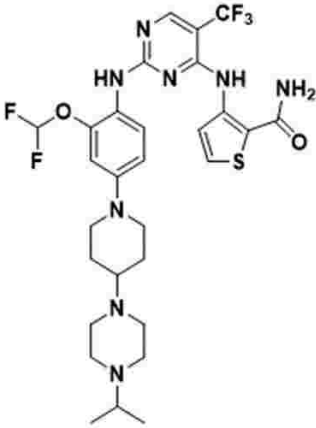
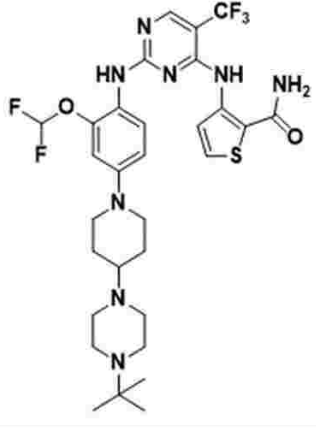
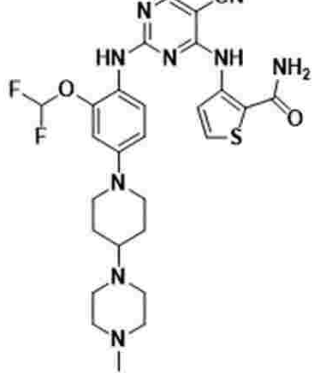
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-78		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-79		3-((2-((4-(4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-80		3-((5-シアノ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

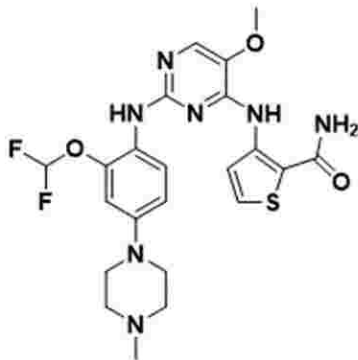
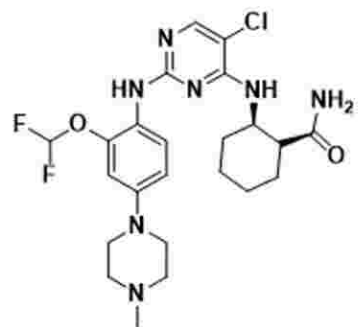
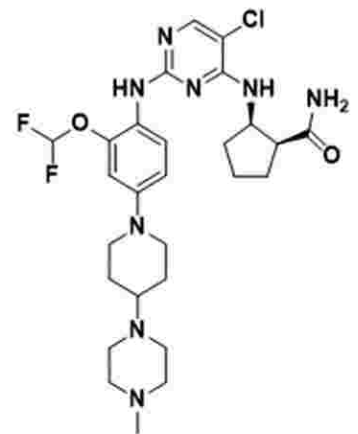
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-81		3-((5-メトキシ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-82		(1R,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド
I-83		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-84		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピ ペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル) フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミ ノ)シクロペンタン-1-カルボキサミド
I-85		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピ ペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル) フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミ ノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド
I-86		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメ トキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フ ェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ) シクロペンタン-1-カルボキサミド and

10

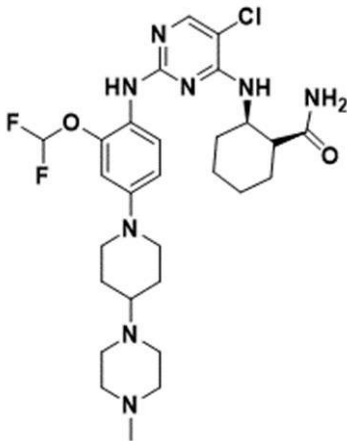
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

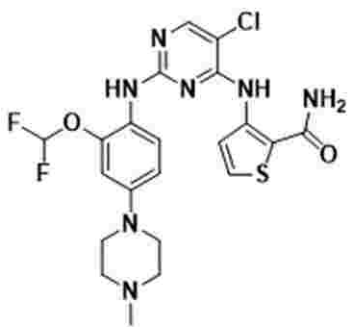
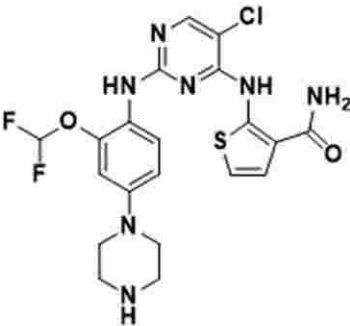
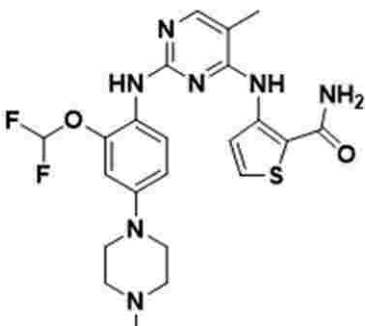
化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-87		(1R,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロ メトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イ ル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピ リミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1- カルボキサミド

又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグから選択される。

【 0 1 5 0】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

【表 1 - 3 0】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-1		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-2		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-4		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

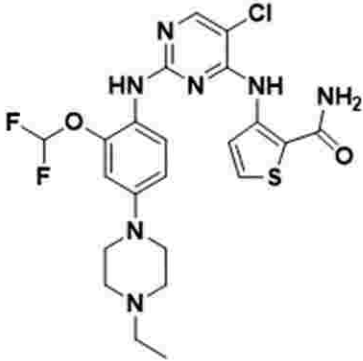
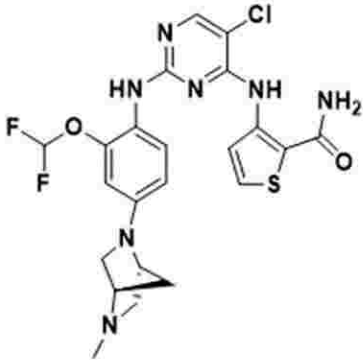
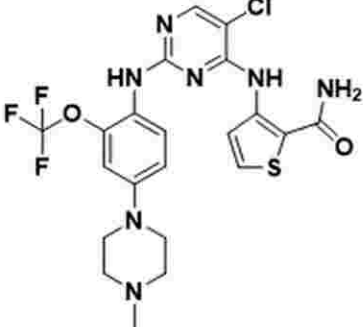
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-5		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-9		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-10		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

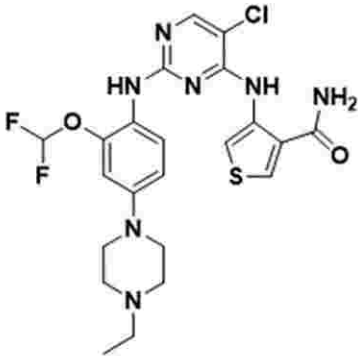
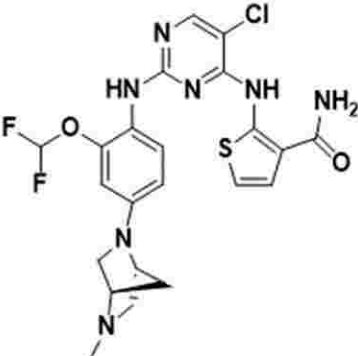
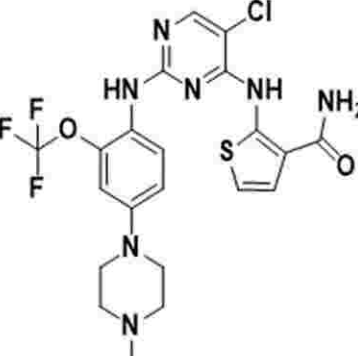
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-14		4-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-18		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-19		2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド

10

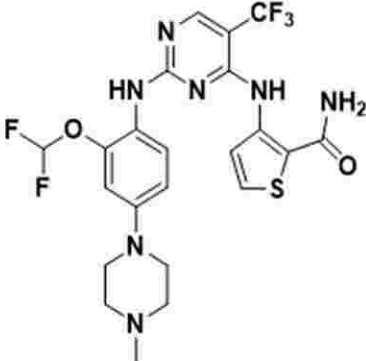
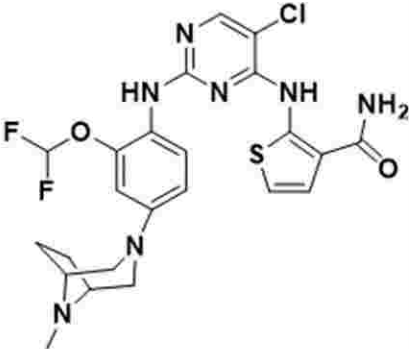
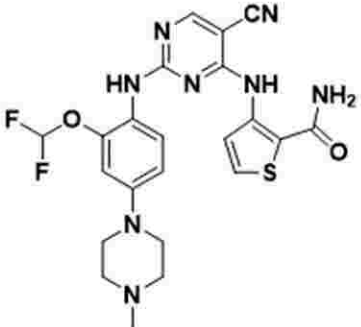
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-27		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-32		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド
I-38		3-((5-シアノ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド

10

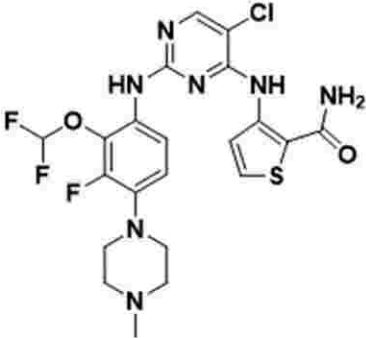
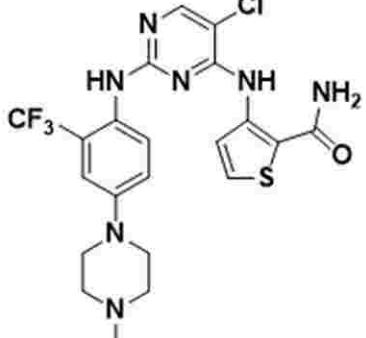
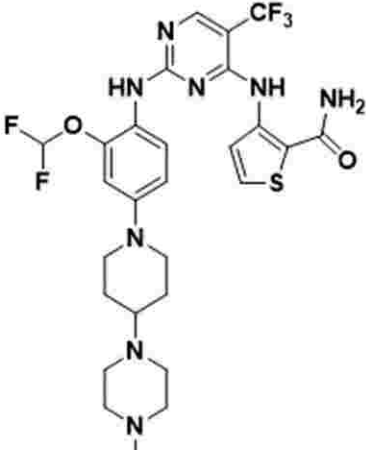
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-42		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-46		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-52		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

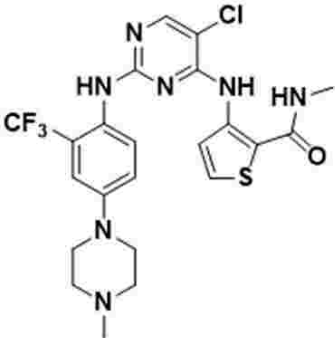
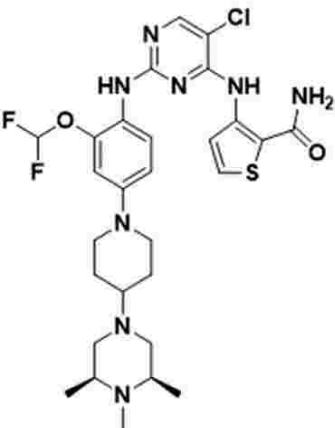
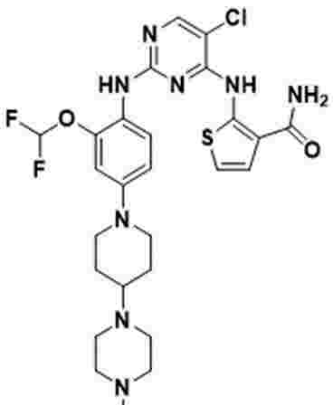
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-59		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミド
I-64		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-74		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド

10

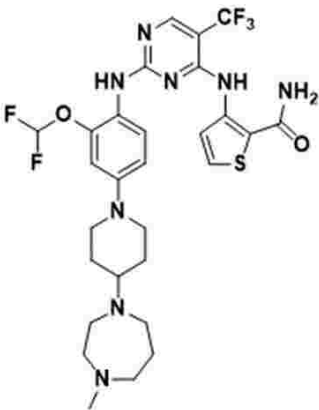
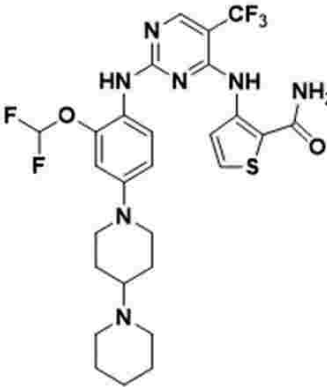
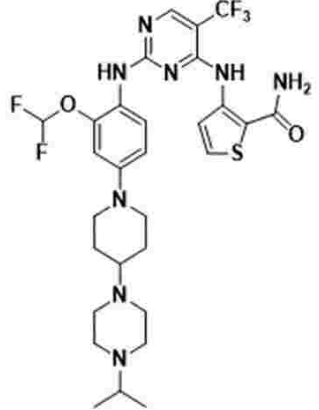
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-75		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-76		3-((2-((4-([1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-78		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

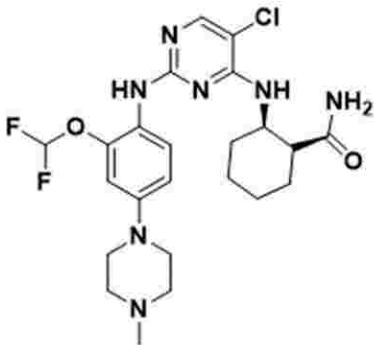
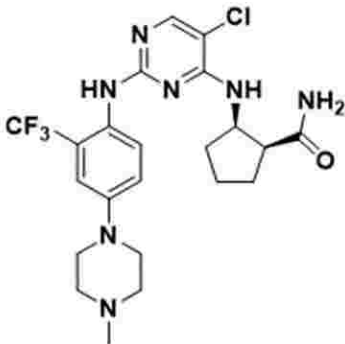
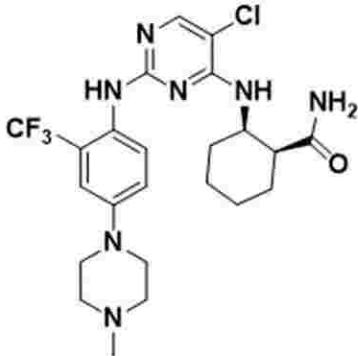
20

30

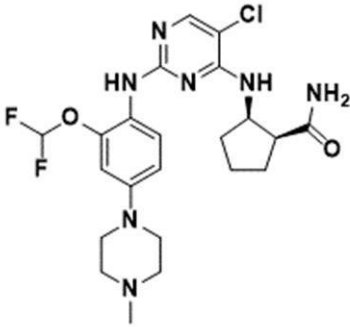
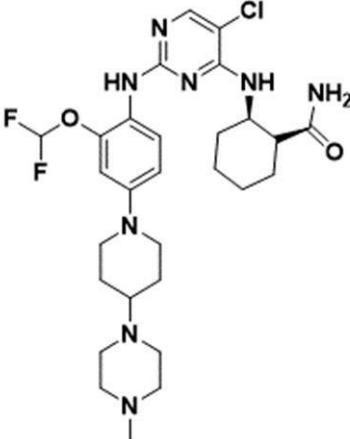
40

50

【表 1 - 3 7】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-82		(1R,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロ メトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イ ル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル) アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド
I-84		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピ ペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチ ル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル) アミノ)シクロペンタン-1-カルボキサミド
I-85		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピ ペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチ ル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル) アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

【表 1 - 3 8】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-86		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロ メトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イ ル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル) アミノ)シクロペンタン-1-カルボキサミド
		and
I-87		(1R,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロ メトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1- イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミ ノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキ サン-1-カルボキサミド

又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグから選択される。

【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

10

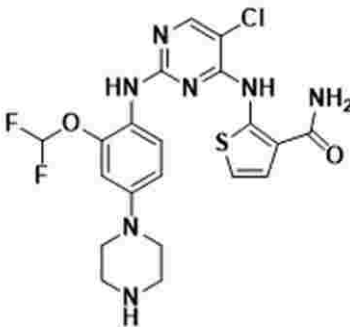
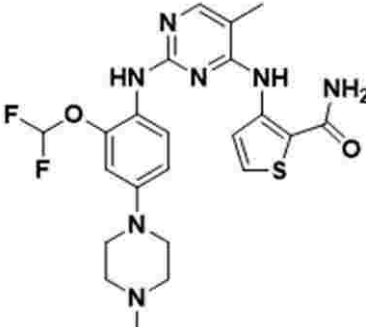
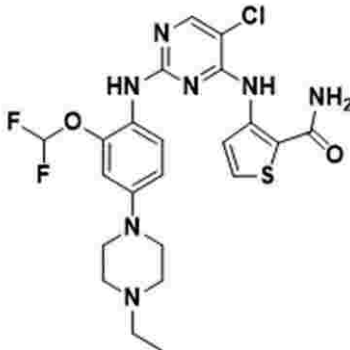
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-2		2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-4		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-5		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

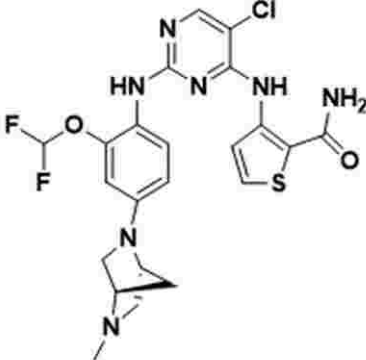
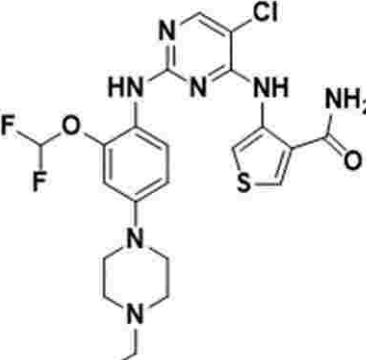
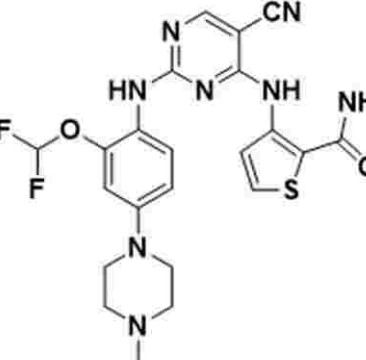
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-9		3-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド
I-14		4-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキサミド
I-38		3-((5-シアノ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド

10

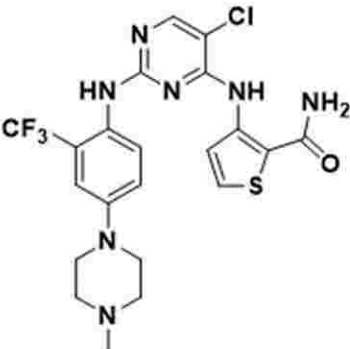
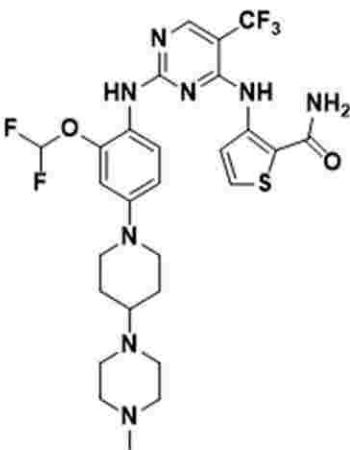
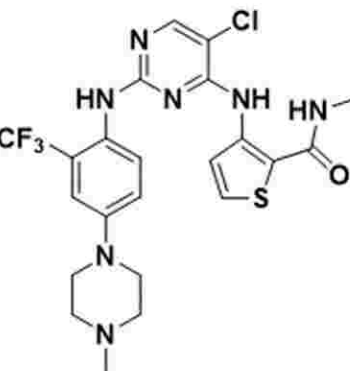
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-46		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-52		3-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド
I-59		3-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

化合物 I D	構造	IUPAC 化学名
I-82		(1R,2R)-2-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロ メトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミ ノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド and
I-85		(1S,2R)-2-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピ ペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル) フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミ ノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

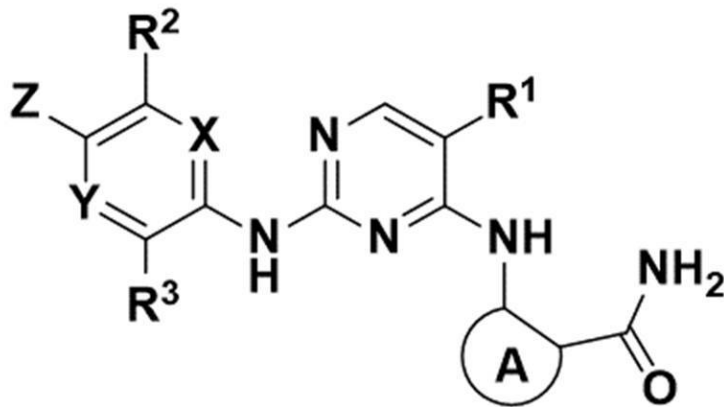
50

又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグから選択される。

【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I - A の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグである：

【化 1 2】



10

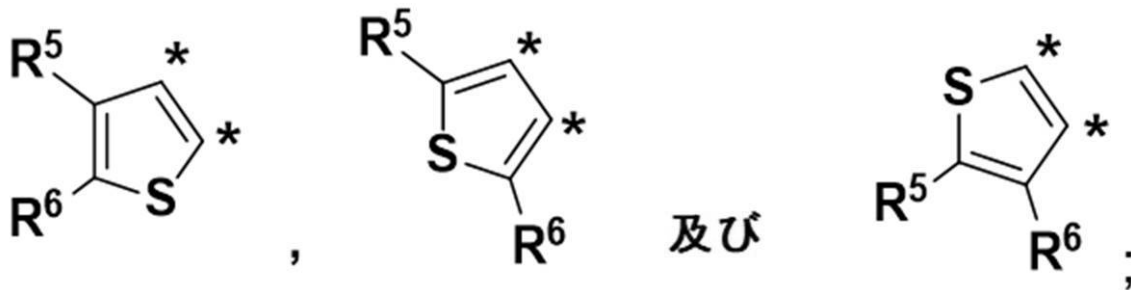
(I-A)

式中：

A は、

20

【化 1 3】



30

から選択され；

* は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R¹ は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、OC 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 ハロアルキル、CN から選択され；R² は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 アルキル及び OC 1～4 ハロアルキルから選択され；R³ は、C 1～4 フルオロアルキル及び OC 1～4 フルオロアルキルから選択され；R⁵ 及び R⁶ は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

40

X は、C R^a 及び N から選択され；Y は、C R^b 及び N から選択され；R^a 及び R^b は、H、ハロ、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；Z は、N R⁷ R⁸ から選択されるか；又は

Z と R² とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3～12 シクロアルキル及び C 3～12 ヘテロシクロアルキルから選択される環 B を形成し、前記環 B は、ハロ、=O、OH、C 1～6 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、アリール、C 5～6 ヘテロアリール、C 3～6 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～6 シクロアルキル、C 1～6 アルキレンアリール、C 1～6 アルキレン C 5～6 ヘテロアリール、C 1～6 ア

50

ルキレン C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル、O C 1 ~ 6 アルキル、O C 1 ~ 6 アルキレン O C 1 ~ 6 アルキル、NH (C 1 ~ 6 アルキル)、N (C 1 ~ 6 アルキル) (C 1 ~ 6 アルキル)、S C 1 ~ 6 アルキル、S (O) C 1 ~ 6 アルキル及び S O₂ C 1 ~ 6 アルキルから選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意に (optionally) 置換され、前記環 B 上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C 1 ~ 6 アルキル、O C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 ハロアルキル及び O C 1 ~ 6 ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；

R⁷ は、C 1 ~ 6 アルキル、C 3 ~ 10 シクロアルキル、C 3 ~ 10 ヘテロシクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 10 シクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 10 ヘテロシクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキルアルキレン O R¹⁰、及び C 1 ~ 6 アルキルアルキレン N R¹⁰ R¹¹ から選択され、R⁷ の全てのアルキル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基も、ハロ、C 1 ~ 6 アルキル及び C 1 ~ 6 ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；

R⁸ は、H、C 1 ~ 6 アルキル及び C 1 ~ 6 ハロアルキルから選択されるか；又は

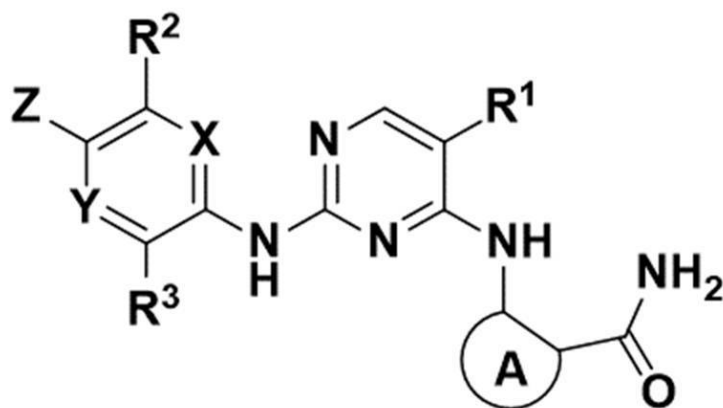
R⁷ と R⁸ とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3 ~ 12 ヘテロシクロアルキルを形成し、該 C 3 ~ 12 ヘテロシクロアルキルは、N R¹²、O、S、S (O) 及び S O₂ から選択される 1 つのさらなるヘテロ部分を任意に (optionally) 含み、また、ハロ、= O、OH、C 1 ~ 6 アルキル、C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 1 ~ 6 アルキレン C 3 ~ 6 ヘテロシクロアルキル、NH (C 1 ~ 6 アルキル)、N (C 1 ~ 6 アルキル) (C 1 ~ 6 アルキル)、S C 1 ~ 6 アルキル、S (O) C 1 ~ 6 アルキル及び S O₂ C 1 ~ 6 アルキルから選択される 1 つ若しくは複数の置換基によって任意に (optionally) 置換されており、R⁷ 及び R⁸ によって形成された前記 C 3 ~ 12 ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、C 1 ~ 6 アルキル、O C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 ハロアルキル及び O C 1 ~ 6 ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；並びに

R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² は、H、C 1 ~ 6 アルキル及び C 1 ~ 6 ハロアルキルから独立して選択される。

【0153】

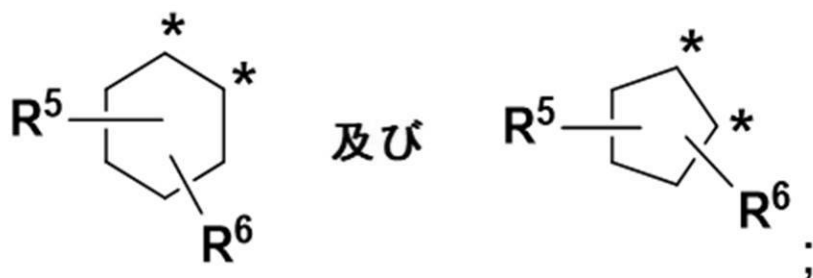
いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I-B の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグである：

【化 14】



(I-B)

式中：
A は、
【化 1 5】



10

から選択され；

* は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R^1 は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、OC 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 ハロアルキル、CN から選択され；

R^2 は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 アルキル及び OC 1～4 ハロアルキルから選択され；

R^3 は、C 1～4 フルオロアルキル及び OC 1～4 フルオロアルキルから選択され；

R^5 及び R^6 は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

X は、 CR^a 及び N から選択され；

Y は、 CR^b 及び N から選択され；

R^a 及び R^b は、H、ハロ、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

Z は、 NR^7R^8 から選択されるか；又は

Z と R^2 とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3～12 シクロアルキル及び C 3～12 ヘテロシクロアルキルから選択される環 B を形成し、前記環 B は、ハロ、=O、OH、C 1～6 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、アリール、C 5～6 ヘテロアリール、C 3～6 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～6 シクロアルキル、C 1～6 アルキレンアリール、C 1～6 アルキレン C 5～6 ヘテロアリール、C 1～6 アルキレン C 3～6 ヘテロシクロアルキル、OC 1～6 アルキル、OC 1～6 アルキレン OC 1～6 アルキル、NH (C 1～6 アルキル)、N (C 1～6 アルキル) (C 1～6 アルキル)、SC 1～6 アルキル、S (O) C 1～6 アルキル及び SO_2 C 1～6 アルキルから選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意に (optionally) 置換され、前記環 B 上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C 1～6 アルキル、OC 1～6 アルキル、C 1～6 ハロアルキル及び OC 1～6 ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；

30

R^7 は、C 1～6 アルキル、C 3～10 シクロアルキル、C 3～10 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～10 シクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～10 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキルアルキレン OR^{10} 、及び C 1～6 アルキルアルキレン $NR^{10}R^{11}$ から選択され、 R^7 の全てのアルキル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基も、ハロ、C 1～6 アルキル及び C 1～6 ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；

40

R^8 は、H、C 1～6 アルキル及び C 1～6 ハロアルキルから選択されるか；又は

R^7 と R^8 とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3～12 ヘテロシクロアルキルを形成し、該 C 3～12 ヘテロシクロアルキルは、 NR^{12} 、O、S、S (O) 及び SO_2 から選択される 1 つのさらなるヘテロ部分を任意に (optionally) 含み、ま

50

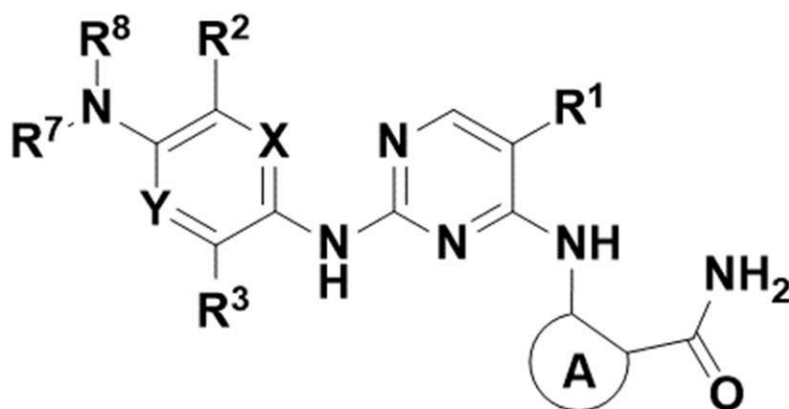
た、ハロ、=O、OH、C 1～6 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、C 3～6 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキレンC 3～6 シクロアルキル、C 1～6 アルキレンC 3～6 ヘテロシクロアルキル、NH (C 1～6 アルキル)、N (C 1～6 アルキル) (C 1～6 アルキル)、SC 1～6 アルキル、S (O) C 1～6 アルキル及びSO₂C 1～6 アルキルから選択される1つ若しくは複数の置換基によって任意に (optionally) 置換されており、R⁷ 及び R⁸ によって形成された前記 C 3～12 ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、C 1～6 アルキル、OC 1～6 アルキル、C 1～6 ハロアルキル及びOC 1～6 ハロアルキルのうちの1つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；並びに

R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² は、H、C 1～6 アルキル及びC 1～6 ハロアルキルから独立して選択される。

【0154】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I-C の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグである：

【化16】

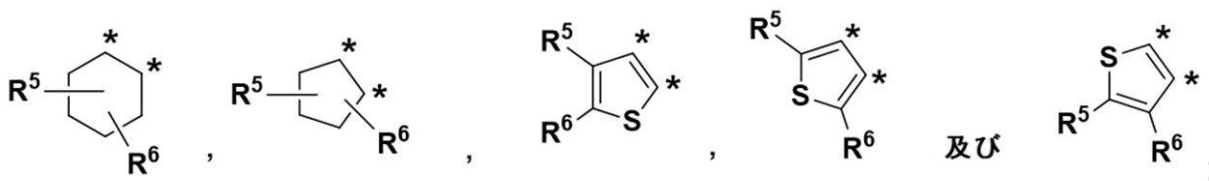


(I-C)

式中、

A は、

【化17】



から選択され；

*は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R¹ は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、OC 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 ハロアルキル、CN から選択され；

R² は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 アルキル及びOC 1～4 ハロアルキルから選択され；

R³ は、C 1～4 フルオロアルキル及びOC 1～4 フルオロアルキルから選択され；

R⁵ 及び R⁶ は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル及びC 1～4 ハロアルキルから独

立して選択され；

Xは、C R^a 及び N から選択され；

Yは、C R^b 及び N から選択され；

R^a 及び R^b は、H、ハロ、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

R⁷ は、C 1～6 アルキル、C 3～10 シクロアルキル、C 3～10 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～10 シクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～10 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキルアルキレン O R¹⁰、及び C 1～6 アルキルアルキレン N R¹⁰ R¹¹ から選択され、R⁷ の全てのアルキル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基も、ハロ、C 1～6 アルキル及び C 1～6 ハロアルキルのうちの1つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；

10

R⁸ は、H、C 1～6 アルキル及び C 1～6 ハロアルキルから選択されるか；又は

R⁷ と R⁸ とは結合して、これらの間の原子と一緒にあって、C 3～12 ヘテロシクロアルキルを形成し、該 C 3～12 ヘテロシクロアルキルは、N R¹²、O、S、S (O) 及び S O₂ から選択される1つのさらなるヘテロ部分を任意に (optionally) 含み、また、ハロ、=O、OH、C 1～6 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、C 3～6 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～6 シクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～6 ヘテロシクロアルキル、NH (C 1～6 アルキル)、N (C 1～6 アルキル) (C 1～6 アルキル)、S C 1～6 アルキル、S (O) C 1～6 アルキル及び S O₂ C 1～6 アルキルから選択される1つ若しくは複数の置換基によって任意に (optionally) 置換されており、R⁷ 及び R⁸ によって形成された前記 C 3～12 ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、C 1～6 アルキル、O C 1～6 アルキル、C 1～6 ハロアルキル及び O C 1～6 ハロアルキルのうちの1つ又は複数によって任意に (optionally) 置換され；並びに

20

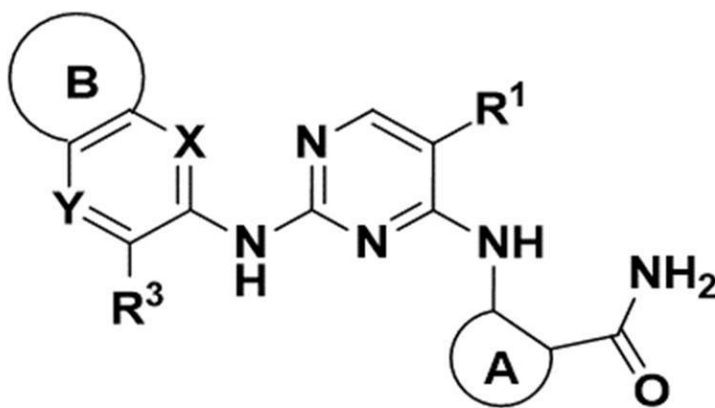
R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² は、H、C 1～6 アルキル及び C 1～6 ハロアルキルから独立して選択される。

【0155】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I-D の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグである；

30

【化18】



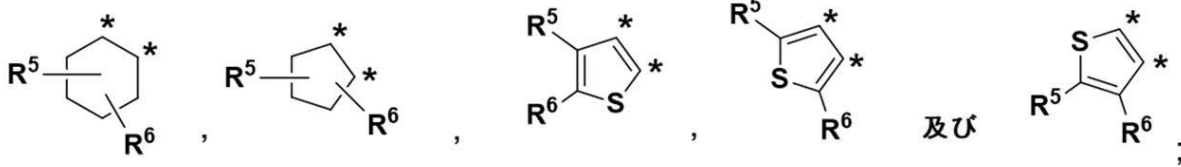
40

(I-D)

式中、Aは、

50

【化 1 9】



から選択され；

*は、式 I の化合物における A についての結合点であり；

R¹ は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、OC 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 ハロアルキル、CN から選択され；

R² は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル、C 1～4 ハロアルキル、OC 1～4 アルキル及び OC 1～4 ハロアルキルから選択され；

R³ は、C 1～4 フルオロアルキル及び OC 1～4 フルオロアルキルから選択され；

R⁵ 及び R⁶ は、H、ハロ、CN、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

X は、CR^a 及び N から選択され；

Y は、CR^b 及び N から選択され；

R^a 及び R^b は、H、ハロ、C 1～4 アルキル及び C 1～4 ハロアルキルから独立して選択され；

環 B は、C 3～12 シクロアルキル及び C 3～12 ヘテロシクロアルキルから選択され、前記環 B は、ハロ、=O、OH、C 1～6 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、アリール、C 5～6 ヘテロアリール、C 3～6 ヘテロシクロアルキル、C 1～6 アルキレン C 3～6 シクロアルキル、C 1～6 アルキレンアリール、C 1～6 アルキレン C 5～6 ヘテロアリール、C 1～6 アルキレン C 3～6 ヘテロシクロアルキル、OC 1～6 アルキル、OC 1～6 アルキレン OC 1～6 アルキル、NH (C 1～6 アルキル)、N (C 1～6 アルキル) (C 1～6 アルキル)、SC 1～6 アルキル、S (O) C 1～6 アルキル及び SO₂ C 1～6 アルキルから選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意に (optionally) 置換され、前記環 B 上の前記任意に存在する (optional) 置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、C 1～6 アルキル、OC 1～6 アルキル、C 1～6 ハロアルキル及び OC 1～6 ハロアルキルのうちの 1 つ又は複数により任意に (optionally) 置換されている。

【0156】

式 I の化合物についての R¹～R¹²、R^a、R^b、X、Y、Z、環 A 及び環 B の上記実施形態は、式 I-A、式 I-B、式 I-C 及び式 I-D の化合物にも当てはまる。

【0157】

本願の化合物は、1 種又は複数種のキャリア及び／又は希釈剤を用いて従来のやり方で適切に組成物へと調合される。したがって、本願は、1 種又は複数種の本願の化合物及びキャリアを含む組成物も包含する。本願の化合物は、インビボでの投与に適した生物学的に適合性の形態の、対象への投与用の医薬組成物へと適切に調合される。したがって、本願はさらに、1 種又は複数種の本願の化合物及び医薬的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物も包含する。

【0158】

本願の化合物は、当業者に理解されるとおりの、選択された投与ルートに応じた種々の形態で対象に投与されてよい。例えば、本願の化合物は、例えば、経口、非経口、頬側、舌下、鼻腔、直腸、パッチ、(周期的又は連続的な送達のための) ポンプ又は経皮での投与により投与されてよく、医薬組成物はそれに応じて製剤化されてよい。適切な組成物を選択及び調製するための従来の手順及び原料は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2000 - 20th edition) 及び 1999 年に発行された The United St

ates Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。

【0159】

非経口投与としては、静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻腔、肺内（例えば、エアロゾルの使用による）、髄腔内、直腸、及び局所（パッチ又はその他の経皮送達デバイスの使用が挙げられる）の投与モードが挙げられる。非経口投与は、選択された期間にわたる連続的な輸液によるものであってもよい。

【0160】

本願の化合物は経口投与されてもよく、これは、例えば、不活性の希釈剤又は同化可能な可食キャリアを用いて行われ、あるいはこれは硬質シェル又は軟質シェルのゼラチンカプセルに封入され、あるいはこれは錠剤へと圧縮され、あるいは、食餌の食物と共に直接取り込まれる。経口治療投与のために、前記化合物は製剤添加剤（excipient）と共に取り込まれてもよく、経口摂取可能な（ingestible）錠剤、バツカル錠、トローチ、カプセル、カプレット、ペレット、顆粒、ロゼンジ、チューイングガム、パウダー、シロップ、エリキシル、ウェハ、水溶液、水性懸濁液、等々の形態で用いられてもよい。錠剤の場合、用いられるキャリアとしては、ラクトース、コーンスターチ、クエン酸ナトリウム、及びリン酸の塩が挙げられる。医薬的に許容可能な製剤添加剤としては、結合剤（例えば、予備ゼラチン化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；フィラー（例えば、ラクトース、マイクロクリスタリンセルロース、若しくはリン酸カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、若しくはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン若しくはデンプングリコール酸ナトリウム）；又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。錠剤は、当技術分野で周知の方法でコーティングされてもよい。経口投与用の錠剤、カプセル、カプレット、ペレット、又は顆粒の場合、活性成分の放出を制御するように設計されたEudragits（登録商標）等のpH感受性腸溶性コーティングが任意に(optionally)用いられる。経口投薬形態としては、改変放出(modified release)製剤、例えば速放性製剤及び時限放出(timed-release)製剤、も挙げられる。改変放出製剤の例には、例えば、持続放出(SR)、長期放出(extended-release)(ER、XR、若しくはXL)、時間放出(time-release)若しくは時限放出(timed-release)、放出制御(CR)、又は連続放出(continuous-release)(CR若しくはContin)が含まれ、例えば、コーティングされた錠剤、浸透圧送達デバイス、コーティングされたカプセル、マイクロカプセル化されたマイクロスフェア、凝集粒子（例えば、分子篩型粒子の凝集粒子）、又は微細な中空の浸透性繊維束、あるいは、線維性のポケットへと集積若しくは保持されている刻まれた(chopped)中空の浸透性繊維群の形態で用いられる。時限放出組成物は、例えば、リポソームとして、あるいは本願の化合物が（マイクロカプセル化、多層コーティング等により）差示的に分解可能なコーティングにより保護された製剤として、製剤化されてもよい。リポソーム送達系としては、例えば、微小な(small)単層膜(unilamellar)ベシクル、大きな(large)単層膜(unilamellar)ベシクル、及び多層膜(multilamellar)ベシクルが挙げられる。リポソームは、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリンアミン、若しくはホスファチジルコリン、から形成されてもよい。カプセル形態での経口投与のためには、有用なキャリア又は希釈剤として、ラクトース及び乾燥されたコーンスターチが挙げられる。

【0161】

経口投与用の液体調製物は、例えば、溶液、シロップ、又は懸濁液の形態を取ってもよく、あるいは、使用前に水若しくはその他の適切な溶媒(vehicle)を用いて構成するための乾燥製品として適切に提示される。水性の懸濁液及び／又は乳化液を経口投与する場合には、本願の化合物は、乳化剤及び／又は懸濁剤と組み合わせられた油相中に好適に懸濁又は溶解される。所望によっては、特定の甘味料及び／又は矯味剤及び／又は着色料を添加してもよい。このような経口投与用の液体調製物は、医薬的に許容可能な添加剤を用いて従来手法で調製される。医薬的に許容可能な添加剤としては、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、若しくは可食硬化脂肪）；乳化剤（例

10

20

30

40

50

えば、レシチン若しくはアカシア)；非水性溶媒 (vehicle)(例えば、アーモンドオイル、油性エステル、若しくはエチルアルコール)；及び保存料 (例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、又はソルビン酸)がある。有用な希釈剤としては、ラクトース及び高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0162】

例えば注入用製品の調製のために、本願の化合物を凍結乾燥させて、得られた凍結乾燥物を用いることも可能である。

【0163】

本願の化合物は非経口で投与されてもよい。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤と適切に混合された、水を溶媒とする (in water) 本願の化合物の溶液を調製することができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSO、及びこれらの混合物中 (アルコールと共に若しくはアルコールを用いずに) における、及びオイル中における、分散液を調製することもできる。通常の保存及び使用条件の下では、これらの調製物は微生物の増殖を防止するための保存料を含む。当技術分野における当業者は、適切な製剤をどのようにして調製するかを知っている。非経口投与のためには、普通、本願の化合物の無菌溶液を調製し、該溶液のpHを適切に調整して緩衝化する。静脈内使用のためには、調製物が等張となるように溶質の総濃度を制御すべきである。眼への投与 (ocular administration) のためには、軟膏又は点眼可能な液体を、アプリケーション又はスポイト等の当技術分野で知られた眼への送達システムによって、送達してもよい。このような組成物は、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、若しくはポリビニルアルコール等の粘膜疑似物質、ソルビン酸、EDTA、若しくは塩化ベンザルコニウム (benzyl chromium chloride) 等の保存料、並びに通常量の希釈剤若しくはキャリアを含んでもよい。肺投与のためには、エアロゾルの形成を可能にするのに適するよう、希釈剤又はキャリアが選択されよう。

【0164】

本願の化合物は、注入による非経口投与のために製剤化されてもよく、これには、従来のカテーテル挿入技術又は輸液も含まれる。注入用の製剤は、例えば、添加された保存料と共に単位投薬形態で、例えばアンプル内に又は複数回投与用容器内に、与えられる。組成物は、油性又は水性の溶媒 (vehicle) における無菌の懸濁液、溶液、又は乳化液等の形態を取ってもよく、懸濁剤、安定剤、及び／又は分散剤等の製剤化剤を含んでもよい。全ての場合に、当該形態は無菌でなければならず、また、容易に注射が可能である程度に流動性でなければならない。あるいは、本願の化合物は、好適には、例えば発熱物質を含まない無菌水といった適切な溶媒 (vehicle) を用いて使用前に再構成するための無菌パウダー形態である。

【0165】

鼻腔投与のための組成物は、便利なように、エアロゾル、ドロップ、ゲル、及びパウダーとして製剤化されてもよい。

【0166】

鼻腔内投与又は吸入による投与のためには、対象である患者によって絞られ若しくはポンプされるポンプスプレー容器から溶液、乾燥パウダー製剤、若しくは懸濁液の形態で、あるいは加圧された容器又はネブライザーからのエアロゾルスプレーとしての形態で、本願の化合物は便利に送達される。エアロゾル製剤は、典型的には、生理的に許容可能な水性又は非水性の溶媒中における本願の化合物の溶液又は微懸濁液を含み、普通は、封がされた容器中における無菌形態の単回用量又は多数回用量として与えられる。該容器は、噴霧装置と共に用いるためのカートリッジ又は詰め替えの形態を取ってもよい。あるいは、前記の封がされた容器は、単位分配装置、例えば単回用量鼻腔吸入器若しくは使用後に廃棄されることが意図された計量バルブが装着されたエアロゾル分配器であってもよい。投薬形態がエアロゾルディスペンサーを含む場合、それは噴射剤も含むこととなる。噴射剤は、例えば、圧縮空気、又はフルオロクロロ炭化水素等の有機噴射剤等の、圧縮ガスであってもよい。好適な噴射剤としては、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタ

ン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヘプタフルオロアルカン、二酸化炭素、又はその他の適切なガスが挙げられるが、これらに限定されない。加圧されたエアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を分配するバルブを設けることにより、適切に決定される。加圧された容器又はネブライザーは、活性化合物の溶液又は懸濁液を含んでもよい。吸入器又は送気器に用いるためのカプセル及びカートリッジ（例えばゼラチンからなる）は、例えば、本願の化合物と、ラクトース若しくはデンプン等の適切なパウダーベースとのパウダー混合物を含んで調合されてもよい。エアロゾル投薬形態は、ポンプアトマイザーの形態を取ってもよい。

【0167】

頬側又は舌下投与に適した組成物としては、錠剤、ロゼンジ、及びトローチが挙げられ、ここで、本願の化合物は、糖、アカシア、トラガント、又はゼラチン及びグリセリン等のキャリアと共に製剤化される。直腸投与のための組成物は、便利には、ココアバター等の従来の坐薬ベースを含む坐薬の形態である。

10

【0168】

坐薬形態の本願の化合物は、膣、尿道、及び直腸投与に有用である。そのような坐薬は、一般的に、室温では固体であるが体温で溶解する物質混合物で構成されている。そのようなビヒクル (vehicle) を作るのに一般的に用いられる物質としては、カカオ脂（カカオバターとしても知られる）、グリセリン化ゼラチン、その他のグリセリド、植物硬化油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物、及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。坐薬投薬形態のさらなる説明については、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, pp. 1530-1533を参照のこと。

20

【0169】

本願の化合物は、標的化可能なドラッグキャリアとしての可溶性ポリマーと結合させられてもよい。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンが挙げることができる。さらに、本願の化合物は、薬の制御放出を達成するのに有用なクラスが生分解性ポリマーに結合させられてもよく、そのような生分解性ポリマーとしては、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸との共重合体、ポリε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロック共重合体がある。

30

【0170】

本願の化合物は、その医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／又はプロドラッグを含め、単独で適切に用いられるが、一般的には、1種又は複数種の本願の化合物（活性成分）が医薬的に許容可能なキャリアを伴った医薬組成物の形態で投与される。投与態様に応じて、医薬組成物は、約0.05重量%～約99重量%又は約0.10重量%～約70重量%の活性成分（1種又は複数種の本願の化合物）、及び、約1重量%～約99.95重量%又は約30重量%～約99.90重量%の医薬的に許容可能なキャリアを含み、ここで、全ての重量パーセント値は、全組成物を基準としている。

40

【0171】

本願の化合物は単独で使用してもよく、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療するのに有用である他の既知の剤と組み合わせて使用してもよい。NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療するために有用である他の剤と組み合わせて使用される場合、本願の化合物をそうした剤と同時に投与することは1つの実施形態である。本開示においては、対象に対する2つの物質の「同時期の投与」とは、それら2つの物質が個体において同時に生物学的に活性であるようにそれら2つの物質のそれぞれを与えることを意味する。投与の正確な詳細は互いの存在下におけるそれら2つの物質の薬物動態に

50

依存するが、薬物動態が適していれば、2つの物質を互いに数時間以内の時間差で投与すること、あるいは一方の物質を他方の物質の投与の24時間以内に投与することさえ、含みうる。適切な投薬レジメンを設計することは、当業者にとって日常手法的である。ある特定の実施形態では、2つの物質は実質的に同時に、つまり、互いに数分以内の時間差で、あるいは両方の物質を含む単一の組成物中で、投与される。剤の組み合わせが対象に非同時期的に投与されることは、本発明のさらなる実施形態である。ある実施形態では、本願の化合物は、他の治療剤と、別々の単位投薬形態で同時に又は順々に、あるいは単一の単位投薬形態と一緒に、投与される。したがって、本願は、1種又は複数種の本願の化合物（つまり、式Iの化合物）、追加的治療剤、及び医薬的に許容可能なキャリアを含む単一の単位投薬形態を提供する。

10

【0172】

本願の化合物の投薬量は多くの因子に依存して変動し、それらとしては例えば、化合物の薬物動態特性、投与態様、服用者（recipient）の年齢、健康、及び体重、症状の性質及び程度、治療の頻度、並びに（もしあるなら）並行する（concurrent）治療の種類、並びに治療を受ける対象内における化合物のクリアランス速度が挙げられる。当業者は、上記の因子に基づいて適切な投薬量を決定することができる。本願の化合物は適切な投薬量で最初に投与されてよく、投薬量は臨床反応に応じて必要に応じ調整されてもよい。投薬量は、一般に、本願の化合物の血清レベルを約 $0.01\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $1000\mu\text{g}/\text{cc}$ 又は約 $0.1\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $100\mu\text{g}/\text{cc}$ に維持するように選択される。代表的な例としては、1種又は複数種の本願の化合物の経口投薬量は成人の場合1日あたり約 0.05mg ～1日あたり約 1000mg 、好適には1日あたり約 0.1mg ～1日あたり約 500mg 、より好適には1日あたり約 1mg ～1日あたり約 200mg の範囲となる。非経口投与の場合、代表的な量は、約 $0.001\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ 又は約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ が投与される。経口投与の場合、代表的な量は、約 $0.001\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ 又は約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ である。坐剤形態での投与の場合、代表的な量は、約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 又は約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ である。本願の化合物は、1日1回投与、1週1回投与、又は1月1回の用量で投与されるか、あるいは、1日の全用量が1日2回、1日3回、又は1日4回の用量に分割される。

20

30

【0173】

明確にしておくとして、上記において、用語「化合物」は、1種又は複数種の化合物が指される実施形態も包含する。同様に、用語「本願の化合物」は、1種のための化合物が指される実施形態も包含する。

【0174】

III. 方法及び使用

本願の化合物は、細胞においてNUAK2及び／又はNUAK1を阻害又はブロックすることが可能であることが示されている。前記化合物は、腫瘍細胞増殖を阻害し、また、細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害することも示されている。

40

【0175】

したがって、本願は、有効量の1種又は複数種の本願の化合物を前記細胞に投与することを含む、生物サンプル内あるいは対象内の細胞におけるNUAK2及び／又はNUAK1を阻害する方法も包含する。本願は、細胞におけるNUAK2及び／又はNUAK1を阻害するための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに細胞におけるNUAK2及び／又はNUAK1を阻害するための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害するために使用するための1種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【0176】

本願の化合物はNUAK2及び／又はNUAK1を阻害することが示されたため、本願

50

の化合物は、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより疾患、障害若しくは病態を治療するのに有用である。したがって、本願の化合物は、医薬として有用である。したがって、本願は、医薬としての使用のための1種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【0177】

本願は、治療を必要としている対象に、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療する方法も包含する。

【0178】

本願は、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びにNUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療において使用するための1種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【0179】

上記したように、「NUAK」は、それぞれAMPK関連タンパク質キナーゼ5 (ARK5) 又はSNARKとしても知られているNUAKファミリーSNF1様キナーゼ1及び2に属するタンパク質キナーゼである。いくつかの実施形態では、これらのセリン／スレオニン-タンパク質キナーゼは、ヒトにおいては、Journal of Biological Chemistry 2003, 278 (1): 48-53に開示されているアミノ酸配列を含むNUAK1 (遺伝子ID: 9891) 及びNUAK2 (遺伝子ID: 81788) 遺伝子によってコードされる酵素である。

【0180】

ある実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、腫瘍性障害である。したがって、本願は、治療を必要としている対象に、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、腫瘍性障害の治療方法も包含する。本願は、腫瘍性障害の治療のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに腫瘍性障害の治療のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、腫瘍性障害を治療するのに使用するための1種又は複数種の本願の化合物を包含する。ある実施形態では、前記治療は、かかる治療を必要としている対象において、腫瘍性障害の少なくとも1つの症状を緩和する、特に例えば細胞増殖を低減する又は腫瘍量を低減する、のに有効な量である。

【0181】

本願の化合物は、がん細胞の増殖を阻害することが実証された。したがって、本願のある他の実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がんである。したがって、本願は、治療を必要としている対象に、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、がんの治療方法も包含する。本願は、がんの治療のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びにがんの治療のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願はさらに、がんを治療するのに使用するための1種又は複数種の本願の化合物を包含する。ある実施形態では、前記化合物は、がんの素因を有する対象、例えばがんの素因を有する哺乳類、におけるがんの予防のために投与又は使用される。

【0182】

いくつかの実施形態では、前記がんは、細胞がNUAK1及び／又はNUAK2をコードする遺伝子の増加した発現を示す任意のがんである。「増加した発現」とは、対応する正常又は健康な細胞におけるNUAK1及び／又はNUAK2をコードする遺伝子の発現と比較して、前記細胞におけるNUAK1及び／又はNUAK2をコードする遺伝子の発現の何らかの増加を意味する。

【0183】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、前記がんは、固形腫瘍、乳がん、結腸がん、膀胱がん、皮膚がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、骨がん及び神経膠芽腫のうちの1つ又は複数から選択される。いくつかの実施形態では、前記がんは乳がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは皮膚がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは頭頸部がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは結腸直腸がん（C R C）である。いくつかの実施形態では、前記がんは肺がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは膵臓がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは卵巣がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは前立腺がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、前記がんは骨肉腫である。

【0184】

10

上に記載したように、MYCにドライブされる腫瘍はNUAK活性に依存し、スプライソソームの完全機能がその生存のために重要である[Mol Cell. 2020, 77(6):1322-1339]。MYCは、細胞増殖及び細胞分裂に必要な遺伝子発現をドライブし、多くの腫瘍において調節解除される。したがって、いくつかの実施形態では、1種又は複数種の本願の化合物を用いて治療されるがんは、MYCファミリーがん遺伝子が増幅又はその他の形で調節解除されているがんである（例えば、Signal Transduction and Targetted Therapy, 2018, vol. 3, Article 5参照）。

【0185】

20

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、YAP/TAZが細胞の核に局在することを阻害することが分かった。したがって、本願は、有効量の1種又は複数種の本願の化合物を、細胞の核へのYAP/TAZの局在の阻害を必要としている細胞に投与することを含む、細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害する方法も包含する。また、細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害するための1種又は複数種の本願の化合物の使用、細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害する医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、及び細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害するために使用するための1種又は複数種の本願の化合物も包含される。

【0186】

30

本願は、有効量の1種又は複数種の本願の化合物を、治療を必要としている対象に投与することを含む、細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害することによる疾患、障害又は病態の治療方法も包含する。また、細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害することにより疾患、障害又は病態を治療するための1種又は複数種の本願の化合物の使用、細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害することにより疾患、障害又は病態を治療する医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、及び細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害することにより疾患、障害又は病態を治療するために使用するための1種又は複数種の本願の化合物も包含される。

【0187】

40

上に記載したように、積み重ねられてきた証拠は、YAP/TAZが他の確立されたシグナル伝達経路と協働的な態様で機能すること、特に、TGFβ及びWntシグナル伝達経路とのクロストーク、も示している(Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2015, 309, L756-L767; Cell 2012, 151, 1443-1456)。したがって、いくつかの実施形態では、細胞の核へのYAP/TAZの局在を阻害することにより治療される疾患、障害又は病態は、直接的であっても間接的であっても、TGFβ及びWntシグナル伝達経路の阻害から利益を得るものである。

【0188】

いくつかの実施形態では、細胞核へのYAP/TAZの局在を阻害することにより治療される疾患、障害又は病態は、細胞がTAZ及び/又はYAPの増加した活性化を示している任意のがん又は線維症である。「増加した活性化」とは、対応する正常又は健康な細胞におけるTAZ及び/又はYAPの活性化と比較して、前記細胞におけるTAZ及び/

50

又はYAPの活性化の何らかの増加を意味する。いくつかの実施形態では、前記がんは、乳がん、膀胱がん、肝臓がん、ヒトメラノーマ、結腸直腸がん、肝細胞がん、胆管細胞がん、中皮腫、骨肉腫及び神経膠芽腫のうちの1つ又は複数から選択される。いくつかの実施形態では、前記線維症は、肝線維症、肺線維症及び／又は腎線維症である。

【0189】

NUAK-YAP/TAZ-TGF β シグナル伝達軸を阻害することから潜在的に利益を得る他の適応症は、線維症である。線維症は、慢性炎症又は化学的及び機械的傷害などの組織傷害又は器官傷害に対する応答である。病的状況では、線維症は、最終的に正常な器官構造を破壊し、器官機能喪失へとつながる細胞外マトリックス(ECM)、主にコラーゲン、の進行性蓄積を特徴とする無制御の過程へと進行する。線維症における重要なステップは、細胞外マトリックス(ECM)を沈着し、この活性化過程をドライブする主因であるTGF β を分泌する活性筋線維芽細胞へと無活動線維芽細胞が変換されることである(Science 2002, 296:1646-1647)。肝臓、肺、及び腎臓などのいくつかの器官に影響を与える線維症は、工業化社会における死亡数の高ければ45%までの要因である(J. Clin. Invest. 2007, 117, 524-529; Front. Pharmacol. 2017, 8, 855)。現在の治療法は、治療的療法ではなくほとんど支持療法であり、この疾患に対処する治療能力を有する薬剤を特定する差し迫ったニーズがある。YAP/TAZ及びTGF β シグナル伝達を調節するNUAK阻害は、線維症を治療するための新規アプローチである。

【0190】

いくつかの実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性に付随する疾患、障害又は病態である。ある他の実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性は、細胞における増殖活性である。したがって、本願は、細胞に有効量の1種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、細胞における増殖活性を阻害する方法も包含する。本願は、細胞における増殖活性の阻害のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに、細胞における増殖活性の阻害のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、細胞における増殖活性を阻害するために使用するための1種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【0191】

本願は、細胞に有効量の1種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、生物サンプル内あるいは対象内の細胞におけるNUAK2及び／又はNUAK1を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性を阻害する方法も包含する。本願は、細胞におけるNUAK2及び／又はNUAK1を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性の阻害のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに、細胞におけるNUAK2及び／又はNUAK1を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性の阻害のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、細胞におけるNUAK2及び／又はNUAK1を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性を阻害するために使用するための1種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【0192】

本願は、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のために有用である他の剤と組み合わせて、治療を必要としている対象に投与することを含む、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療する方法も包含する。本願は、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害す

ることにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療に有用である他の既知の剤と組み合わせての1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための医薬の調製のための、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療に有用である他の既知の剤と組み合わせての1種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療するために使用するための、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療に有用である他の既知の剤と組み合わせての1種又は複数種の本願の化合物をさらに包含する。ある実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がん及び／又は線維症である。

10

【0193】

さらなる実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がんであり、前記1種若しくは複数種の化合物を、1つ若しくは複数の追加のがん治療と組み合わせて投与する。ある他の実施形態では、追加のがん治療は、放射線療法、化学療法、抗体療法などの標的療法、並びにチロシンキナーゼ阻害剤療法、免疫療法、ホルモン療法及び抗血管新生療法などの低分子療法から選択される。

【0194】

上に記載したように、積み重ねられてきた証拠は、YAP／TAZが他の確立されたシグナル伝達経路と協働的な態様で機能すること、特に、TGFβ及びWntシグナル伝達経路とのクロストーク、も示している(Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2015, 309, L756-L767; Cell 2012, 151, 1443-1456)。重要なことに、がん免疫学の文脈では、TGFβは、抗腫瘍免疫応答を調節することにおいて重要な役割を有し、がん患者における抗PD-1-PD-L1治療に対する抵抗性に寄与することが示されている(ACS Med. Chem. Lett. 2018, 9, 1117)。したがって、抗PD1抗体又は抗PD-L1抗体と組み合わせて、TGFβ経路(NUAK-YAP／TAZ阻害による)を標的とすることは、抵抗性を克服して、より効果的な抗腫瘍応答を得ることを助けうる。したがって、いくつかの実施形態では、1種又は複数種の本願の化合物は、抗PDI及び／若しくは抗PD-L1抗体を用いた治療と組み合わされて、又は抗PDI及び／若しくは抗PD-L1抗体の使用と組み合わされて、投与される。

20

30

【0195】

いくつかの実施形態では、NUAK2及びNUAK1は両方とも、本願の使用及び本願の方法において阻害される。いくつかの実施形態では、本願の使用及び本願の方法において、NUAK2の阻害はNUAK1の阻害より大きい。いくつかの実施形態では、NUAK2及び／又はNUAK1の阻害は、細胞又は対象における1種若しくは複数種の他のキナーゼの阻害と比べて選択的である。いくつかの実施形態では、他のキナーゼは、オーロラAキナーゼである。

【0196】

いくつかの実施形態では、対象は、哺乳類である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

40

【0197】

本願の治療方法及び使用は、典型的には、本願の医薬組成物中における有効量の1種又は複数種の本願の化合物を投与する又は使用することを含むものであることは、当業者が理解するであろう。例えば、NUAK2及び／又はNUAK1の阻害により治療可能な疾患、障害又は病態を治療する文脈では、有効量は、例えば、1種若しくは複数種の化合物を投与しない場合の阻害と比べてNUAK2／NUAK1を阻害する量である。有効量は、対象の疾患状態、年齢、性別及び／又は体重などの因子に応じて変わり得る。有効量に相当することになる所与の化合物の量は、所与の薬物又は化合物、医薬調合、投与ルート

50

、病態、疾患又は障害の種類、治療される対象のアイデンティティ、等、様々な因子に応じて変動することになるが、とはいえ、当業者によって日常的により決定することができる。有効量とは、当該量による処置の後に、疾患、障害又は病態症状の改善又は減少として現れるものである。いくつかの実施形態では、疾患ががんである場合、有効である量は、腫瘍の数、増殖速度、大きさ及び／又は分布の減少を引き起こす。

【0198】

治療方法は、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を対象に投与することを含み、任意に (optionally)、単回投与からなるか又は一連の投与 (複数) を含み、任意に (optionally)、1つ又は複数の他の治療薬の同時並行 (concurrent) での投与又は使用を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本願の化合物は、週に一度以上投与されてもよい。いくつかの実施形態では、所与の治療について、前記化合物は、2週間若しくは3週間に約1回、又は週に約1回～1日に約1回、対象に投与されてもよい。他の実施形態では、前記化合物は、1日に1回、2回、3回、4回、5回、又は6回投与される。治療期間の長さは様々な因子に依存し、例えば、疾患、障害、若しくは病態の重篤度、対象の年齢、本願の化合物の濃度及び／若しくは活性、及び／又はこれらの組み合わせである。治療に用いられる化合物の有効投薬量は、特定の治療レジメンの過程において増加又は減少してもよいことも理解されよう。投薬量の変更は、当技術分野で既知の標準的な診断アッセイにより生じ、また、明らかなものとなる。いくつかの場合には、慢性投与が必要でありうる。例えば、対象を治療するのに十分な量及び期間、前記化合物は対象に投与される。いくつかの実施形態では、治療は、予防的治療を含む。例えば、早期がんを有する対象を、進行を防ぐために治療することができ、あるいは、寛解中の対象を、再発を防ぐために本願の化合物又は組成物を用いて治療することができる。

10

20

【0199】

IV. 本願の化合物を調製する方法

本願の化合物は、種々の合成プロセスにより調製できる。特定の構造的特徴及び／又は置換基の選択は、一つのプロセスを別のプロセスに優先して選択することに影響し得る。所与の式Iの化合物を調製する特定のプロセスを選択することは、当業者の作業範囲の範囲内にある。本願の化合物を調製するためのいくつかの出発物質は、商用の化学品供給元から入手可能である。例えば以下に記載するもの等の他の出発物質は、当業者に周知の単純な変換を用いて、入手可能な前駆体から容易に調製される。

30

【0200】

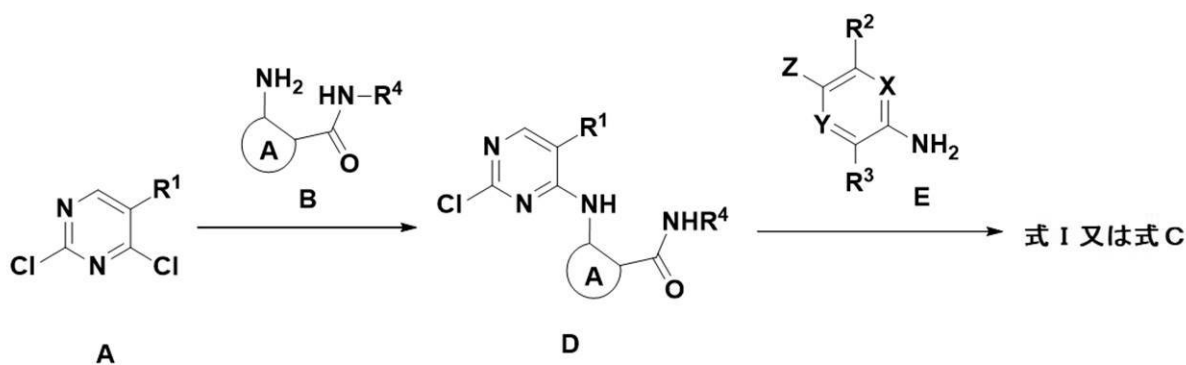
式Iの化合物は、一般に、以下のスキームに示されたプロセスによって調製することができる。以下に示されている構造式では、特に断りの無い限り、記号 (variables) は、式Iにおいて定義される通りである。 R^3 がC1～4フルオロアルキル及びOC1～4フルオロアルキルではない比較化合物も同様のプロセスによって調製された。これらの比較化合物は本開示において式「C」化合物と特定されている。当業者は、下記スキームに描かれた反応の多くは、酸素及び水に敏感であることを理解し、必要であれば、無水で不活性な雰囲気下で反応を行うことを知っているであろう。反応温度及び反応時間は、例示目的で示されるだけであり、当業者が理解するように収率を最適化するために変動されてもよい。

40

【0201】

したがって、いくつかの実施形態では、式Iの化合物及び式Cの比較化合物は、スキーム1に示されるように調製される。

【化 2 0】



10

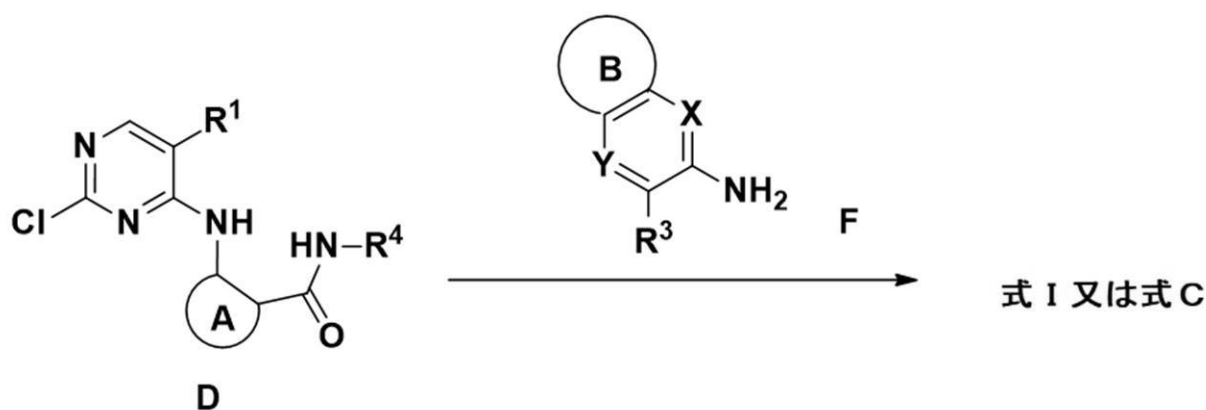
スキーム 1

【0 2 0 2】

したがって、いくつかの実施形態では、置換ジクロロピリミジン A (R^1 は式 I に定義される通りであるか又はそれを保護したもの (protected version thereof) である) を、オルトアミノカルボキサミド、B (R^4 及び環 A は式 I に定義される通りであるか又はそれを保護したもの (protected version thereof) である) と塩基性条件下でカップリングして、化合物 D を与え、その後、この化合物 D を、種々の式 E のアニリン (R^2 、 R^3 、X、Y 及び Z は式 I に定義される通りであるか又はそれを保護したもの (protected version thereof) である) で酸性又は塩基性条件下で処理して、必要なら保護基を除去した後に、式 I 又は式 C の化合物を与える。

20

【化 2 1】



30

スキーム 2

40

【0 2 0 3】

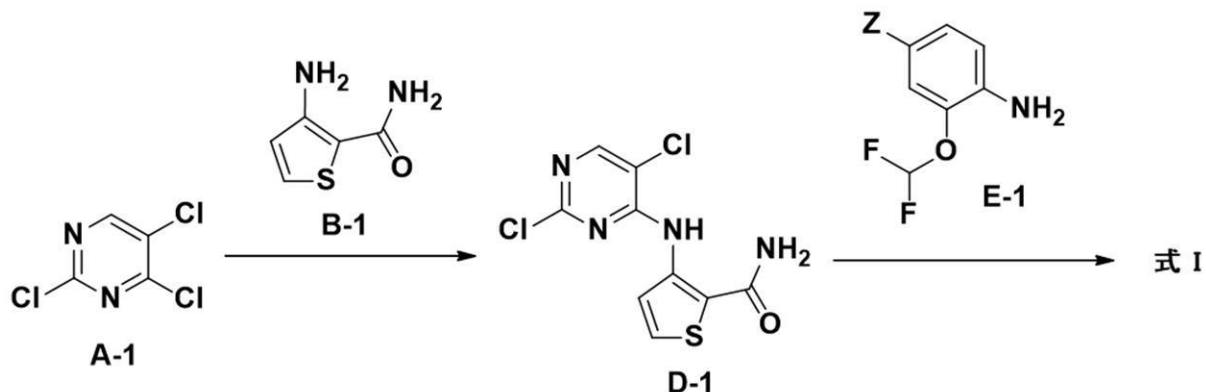
ある代替的な実施形態では、スキーム 2 に示すように、中間体 D (R^1 、 R^4 及び環 A は式 I に定義される通りであるか又はそれを保護したもの (protected version thereof) である) を、様々な式 F のアミノイソキノリン又はアミノアザイソキノリン (R^3 及び環 B は式 I に定義される通りであるか又はそれを保護したもの (protected version thereof) である) と酸性又は塩基性条件下でカップリングして、必要なら保護基を除去した後に、式 I 又は式 C の化合物を与える。

【0 2 0 4】

50

いくつかの実施形態では、X及びYが共に炭素であり、R¹がC₁であり、環Aが3-アミノ置換チオフエンであり、R²及びR⁴が共にHであり、R³がOCF₂Hである式Iの化合物が、スキーム3に示されるように調製される。

【化22】



10

【0205】

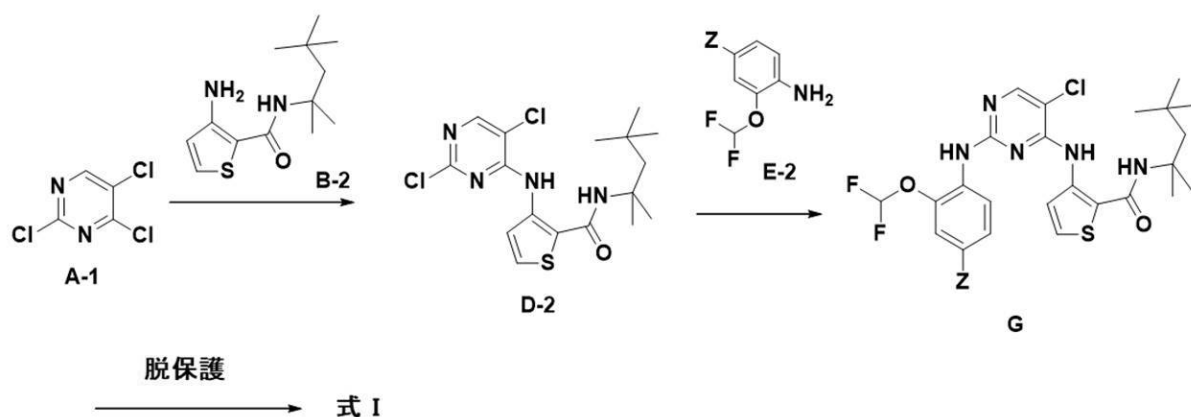
したがって、市販の2,4,5-トリクロロピリミジンA-1を、例えば、3-アミノ-2-チオフエンカルボキサミンB-1で処理することで、中間体D-1が与えられる。D-1をアニリンE-1（Zは式Iに定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）とカップリングさせることで、必要なら保護基を除去した後に、式Iの化合物が与えられる。

20

【0206】

ある代替的な実施形態では、式Iの化合物は、スキーム4に示されるように調製することもできる。

【化23】



30

40

【0207】

したがって、2,4,5-トリクロロピリミジンA-1を、保護されたカルボキサミド-*tert*-ブチル 3-アミノ-2-チオフエンカルボキサミンであるB-1（3-アミノ-2-チオフエンカルボン酸及び*tert*-ブチルアミンのHATU媒介カップリングから調製）で処理することで、中間体D-2が与えられる。スキーム4に示されるように、Zが式Iに定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）

50

であるアニリン E-2 を用いて D-2 を酸性又は塩基性条件下で（例えば、 TF_2O 、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 ）処理することで中間体 G が与えられ、次いで、中間体 G を酸媒介脱保護条件（例えば、 TFA ）に付すことで、必要であれば他の保護基を除去して、やはり式 I の化合物が与えられる。

【0208】

一般的には、上記反応は、適切な不活性有機溶媒中で、所望の化合物の収率を最適化することになる温度及び時間行う。適切な不活性有機溶媒の例としては、2-プロパノール、ジメチルホルムアミド（ DMF ）、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン（ THF ）、トルエン、等々が挙げられるが、これらに限定されない。

【0209】

本願の化合物の塩は、一般的には、不活性有機化合物中に中性化合物を溶解させ、所望の酸又は塩基いずれかを添加し、生じた塩をろ過又はその他の既知の手段により単離することにより形成される。

【0210】

本願の化合物の溶媒和物の形成は、化合物及び溶媒和物に応じて変動することになる。一般には、溶媒和物は、適切な溶媒中に化合物を溶解させ、冷却によって又は貧溶媒を用いることによって溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は、典型的には、環境条件下で乾燥又は共沸される。特定の溶媒和物を形成するのに適切な条件の選択は、当業者がなすことができる。

【0211】

本願の化合物のプロドラッグは、例えば、利用可能なヒドロキシ基、チオール基、アミノ基又はカルボキシル基との間で形成された従来のエステルであってよい。例えば、利用可能なヒドロキシ基又はアミノ基を、塩基の存在下で、活性化された酸を用いて、そして任意には（optionally）は不活性溶媒中で（例えば、ピリジン中の酸塩化物）、アシル化してもよい。

【実施例】

【0212】

以下の非限定的な実施例は、本願を例示するものである：

化合物の合成及び特性決定

酸性条件下でのアニリンカップリングのための一般的方法。

【0213】

マイクロ波バイアル中のアニリン（1.1当量～1.5当量）及びクロロピリミジン（1当量）の混合物に、 IPA （0.05M～1M）及び数滴の濃 HCl （1滴～1.6滴/ mmol ）を添加した。生じた混合物を、 130°C ～ 140°C で2時間～4時間（ほとんどの場合 140°C で3時間）マイクロ波装置で照射した。溶媒の蒸発後、残渣を DCM に溶解させ、 NaHCO_3 水溶液で塩基化した。 DCM で抽出後、合わせた抽出物を濃縮し、 MeOH 又は EtOAc を用いてトリチュレーションして所望の生成物を得た。あるいは、粗混合物を、分取 HPLC により精製して所望の生成物を得た。

【0214】

アニリンが、より塩基性であるアミンに N-Boc 部分を有する場合、ワンポット反応として同時に脱 Boc が起こった。

3-（（5-クロロ-2-（（2-ジフルオロメトキシ）-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）ピリミジン-4-イル）アミノ）チオフエン-2-カルボキサミド（化合物 E-1）の合成

10

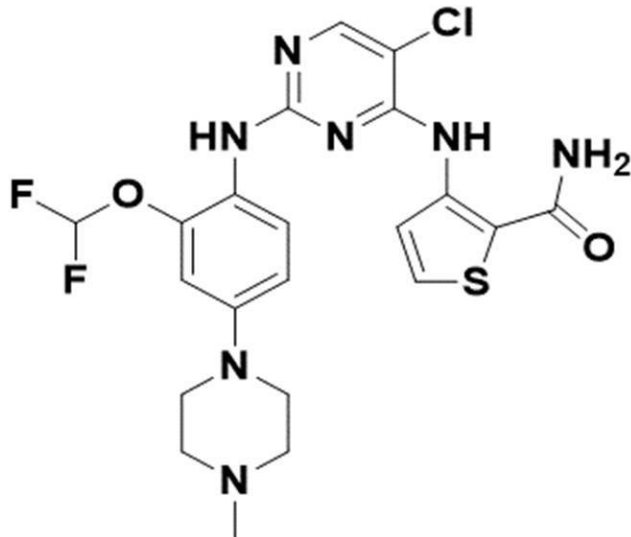
20

30

40

50

【化 2 4】

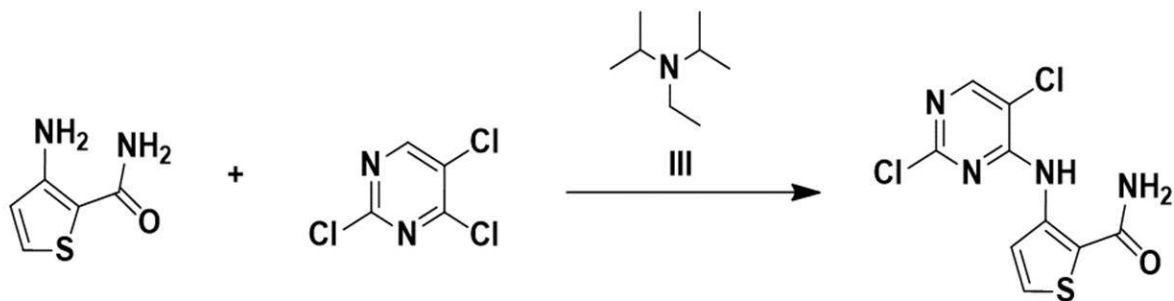


10

ステップ 1：3-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミドの合成

20

【化 2 5】



30

【0215】

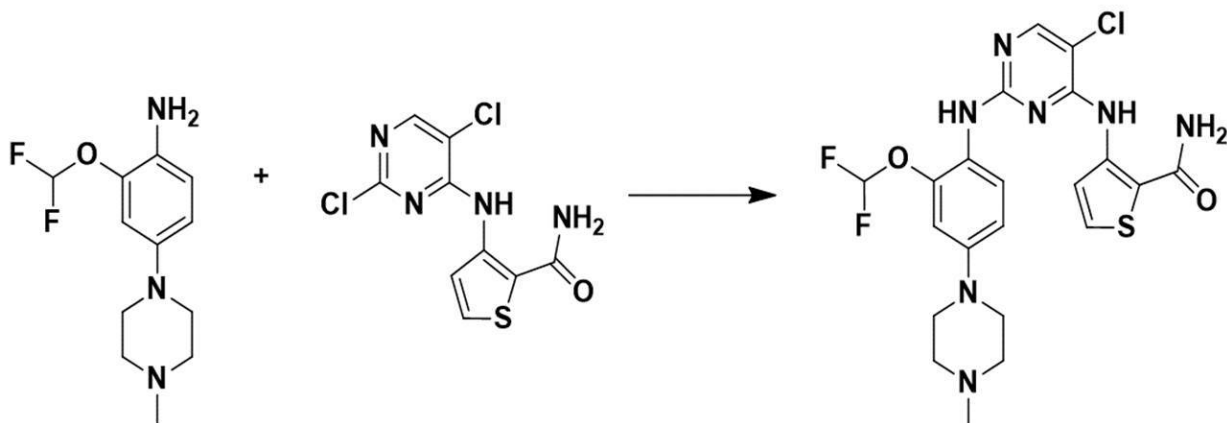
室温の2-プロパノール(10ml)中における3-アミノチオフエン-2-カルボキサミド([Aldrich]、0.500g、3.52mmol)の溶液に、2,4,5-トリクロロピリミジン([Aldrich]、0.366ml、3.20mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン([Aldrich]、0.668ml、3.84mmol)を添加した。得られた溶液を80℃へと16時間加熱した後、室温まで冷却した。観察された沈殿物を、ろ過により回収し、2-プロパノールで繰り返し洗浄して、所望の生成物を白色粉末として得た。該生成物は、16時間真空乾燥させてから、後の反応において使用した。(収率=0.569g、62%)。LRMS: 289.2/293.4(+ve)

40

ステップ 2：3-((5-クロロ-2-((2-ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミドの合成

50

【化 2 6】



10

【0216】

室温の2-プロパノール（3 mL）中における3-（（2，5-ジクロロピリミジン-4-イル）アミノ）チオフェン-2-カルボキサミド（[上記参照]、0.100 g、0.346 mmol）の溶液に、2-（ジフルオロメトキシ）-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）アニリン（[Enamine]、0.089 g、0.346 mmol）及び塩酸（III [Aldrich]、0.058 mL、0.692 mmol）を添加した。得られた溶液を、120℃へと16時間加熱した（数時間後には完了したかも知れないので反応をモニターする；特にマイクロ波を用いた場合）後、室温まで冷却し、水（50 mL）及び1 N NaOH溶液（5 mL、pH > 8になることを確認）で希釈した。水層をEtOAc（3×40 mL）で抽出処理し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、暗色固体を得た。この固体を、シリカクロマトグラフィー（Biotage SNAP 25 g カラム、溶離液として0～40% MeOH/EtOAc、26 CV）により精製して、白色粉末を得て（ヘキサンを用いてEtOAcからトリチュレーションによりさらに回収した）、これを16時間真空乾燥させた。（収率＝0.153 g、87%）。¹H NMR（500 MHz，MeOD-d₄）δ 8.04（s，1H），7.56（d，J＝8.8 Hz，1H），7.44（d，J＝5.3 Hz，1H），6.94（d，J＝8.8 Hz，1H），6.86（s，1H），6.73（t，J＝7.4.2 Hz，1H），3.29（s，4H），3.10（s，1H），2.72（s，4H），2.43（s，3H）；MS（ESI）m/z 510.3 [M+H]⁺；LRMS：508.42（-ve）及び510.55（+ve）。

20

30

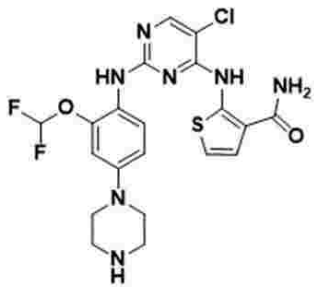
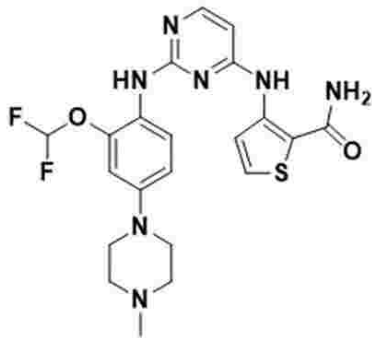
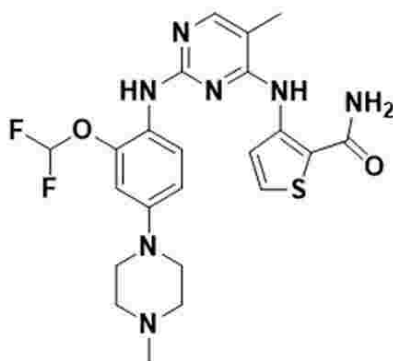
【0217】

同様にして、以下の式Iの化合物又は式Cの比較化合物を合成した：

40

50

【表 1 - 4 3】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-2		93%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.76 – 6.75 (m, 1H), 6.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 4H), 3.03 – 2.99 (m, 4H); MS (ESI) m/z 496.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-3		24%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 4H), 2.71 – 2.64 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI) m/z 476.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-4		25%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.73 (t, J = 74.9 Hz, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 4H), 2.80 – 2.71 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z 490.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

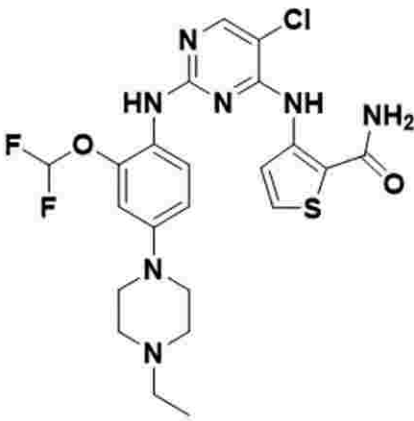
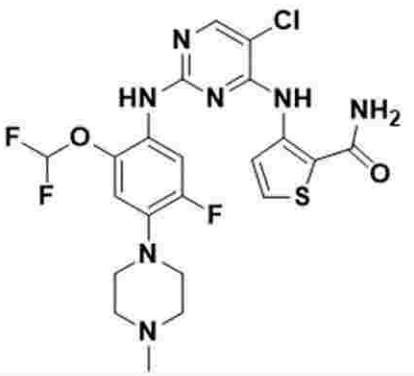
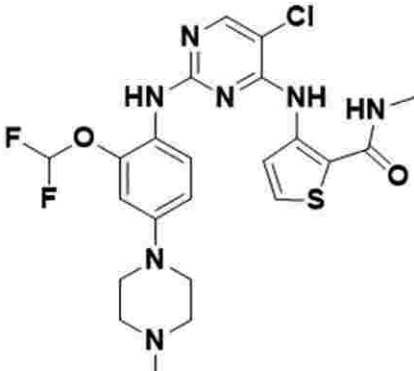
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-5		56%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.04 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.73 (s, 4H), 2.58 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 524.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-6		41%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 1H), 6.77 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI) m/z 528.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-7		49%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.04 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 6.71 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.71 – 2.63 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI) m/z 524.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

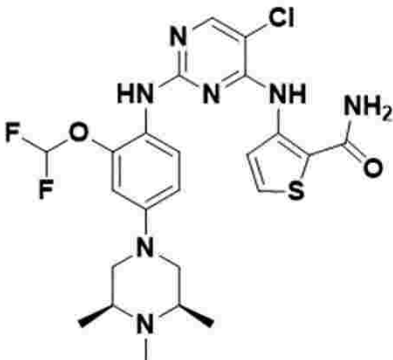
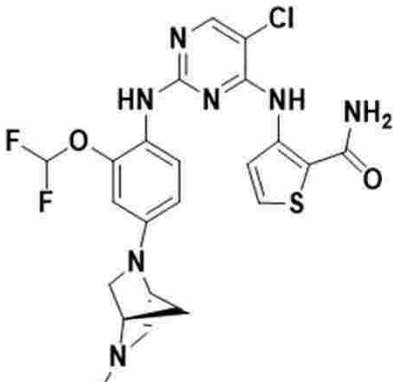
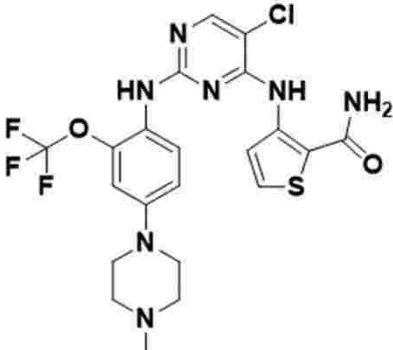
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-8		56%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 - 7.93 (m, 2H), 7.80 - 7.42 (m, 3H), 7.32 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.58 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.10 (br d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 538.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-9		3%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 2H), 6.58 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.45 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.88 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 31.1 Hz, 4H), 2.04 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 10.4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 522.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-10		35%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 4H), 2.77 - 2.64 (m, 4H), 2.41 (s, 3H); MS (ESI) m/z 528.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

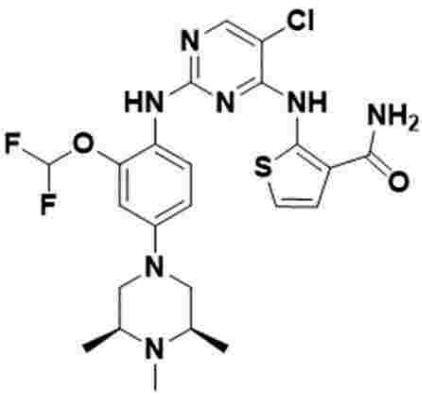
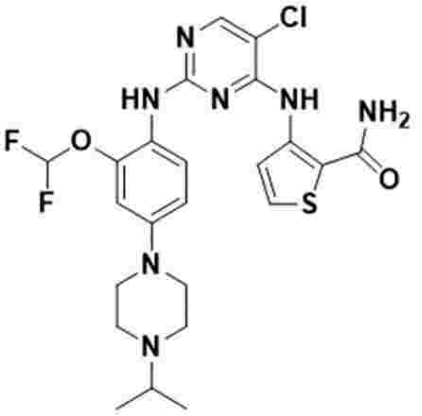
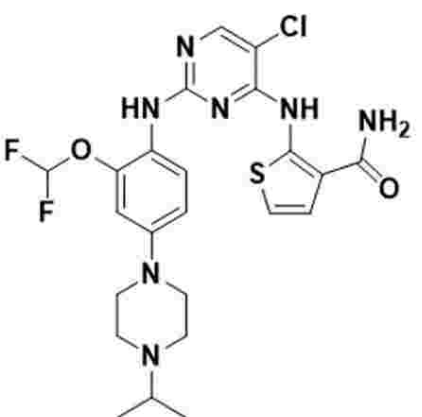
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-11		46%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.55 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.93 (br dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 3H), 3.60 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 538.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-12		46%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.11 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.96 (br dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.74 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.37 (m, 4H), 3.29 - 3.08 (m, 5H), 1.33 (d, J = 5.6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 538.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-13		51%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.53 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.94 (br dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.56 (m, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.83 - 2.69 (m, 5H), 1.17 (br d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 538.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

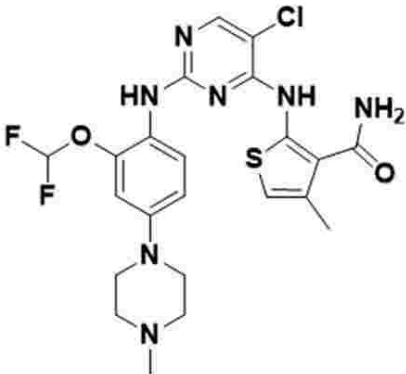
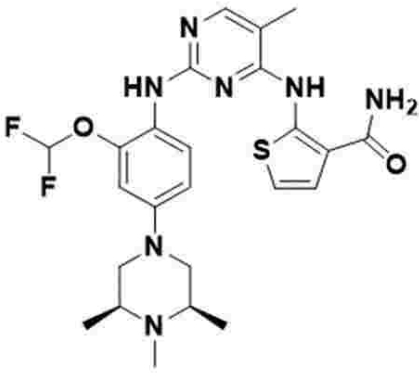
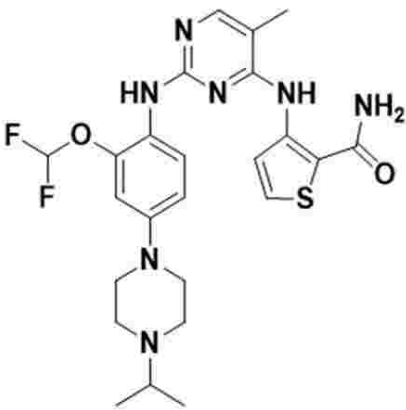
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-15		23%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.56 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.55 (m, 2H), 6.45 (br s, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 4H), 2.86 - 2.70 (m, 4H), 2.48 (br s, 3H), 2.43 (s, 3H); MS (ESI) m/z 524.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-16		43%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.58 (m, 2H), 3.58 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.53 - 2.46 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 518.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-17		44%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.56 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 4H), 2.82 - 2.72 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 518.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

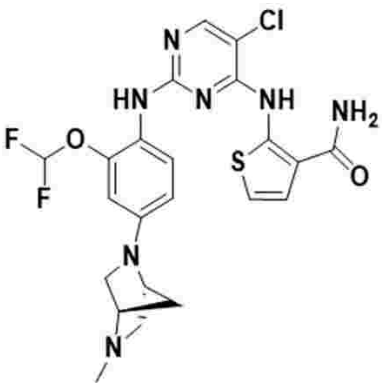
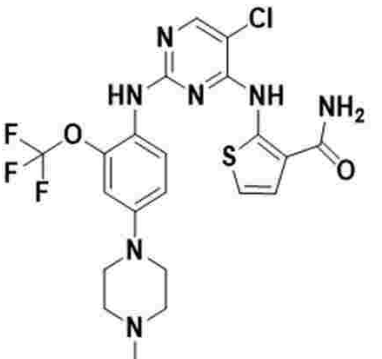
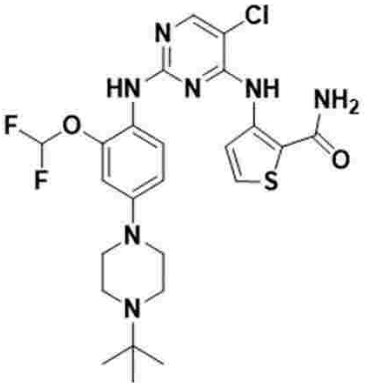
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-18		54%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.48 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 9.5 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 522.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-19		55%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 4H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 2.41 (s, 3H); MS (ESI) m/z 528.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-20		58%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.04 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.54 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.90 - 2.79 (m, 4H), 1.19 (s, 9H); MS (ESI) m/z 552.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

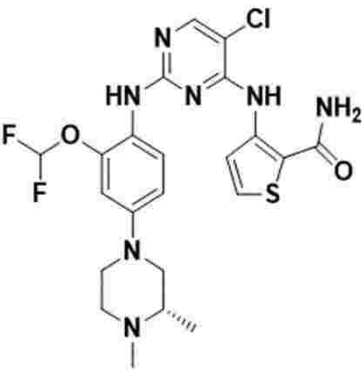
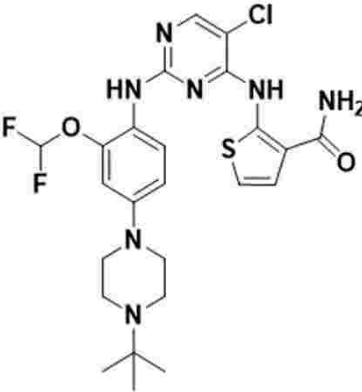
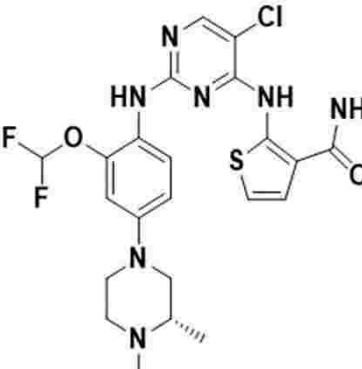
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-21		54%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.55 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 524.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-22		55%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.52 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.55 (m, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 1.19 (s, 9H); MS (ESI) m/z 552.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-23		56%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.07 (s, 1H), 7.55 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.56 (m, 3H), 3.60 (br dd, J = 12.2, 19.1 Hz, 2H), 2.99 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 4H), 1.21 (br d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 524.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

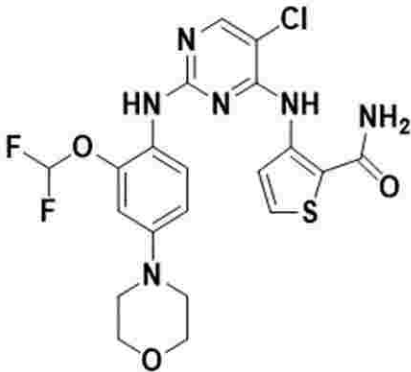
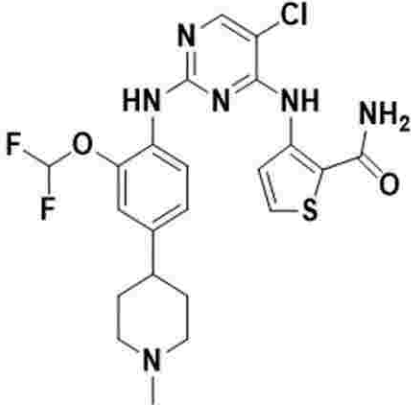
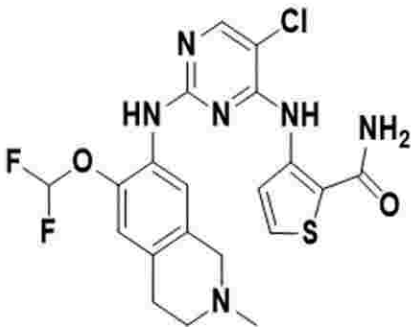
20

30

40

50

【表 1 - 5 0】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-24		38%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.46 (d, J = 92.0 Hz, 4H), 7.21 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 4H), 3.14 (s, 4H); MS (ESI) m/z 497.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-25		48%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.55 (s, 4H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.77 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 1.67 (dd, J = 21.5, 11.9 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 509.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-26		47%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.37 (br s, 2H), 7.01 (t, J = 74.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.60 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 481.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

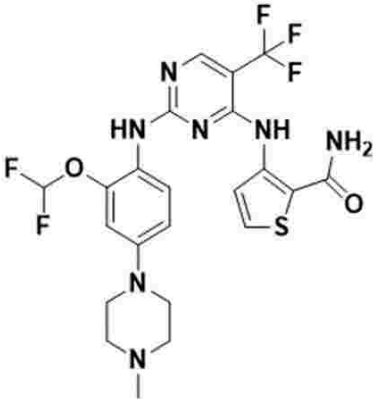
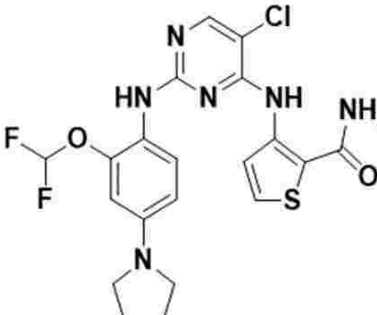
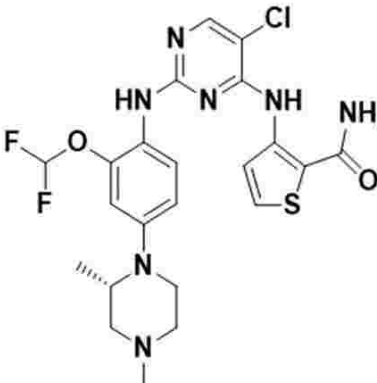
20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-27		17%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.28 (s, 1H), 8.17 - 7.65 (m, 1H), 7.48 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.86 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 4H), 2.71 - 2.64 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI) m/z 544.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-28		59%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.14 - 8.03 (m, J = 3.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 - 6.50 (m, 2H), 6.45 - 6.42 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 4H); MS (ESI) m/z 481.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-29		13%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.10 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.56 (m, 2H), 3.82 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 3.7 Hz, 2H), 2.45 (br t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 524.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

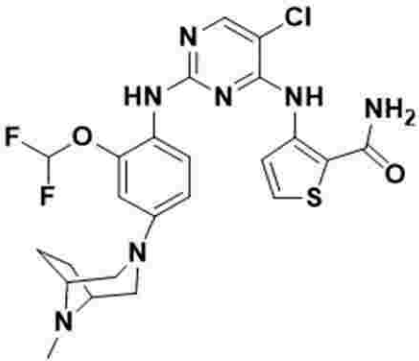
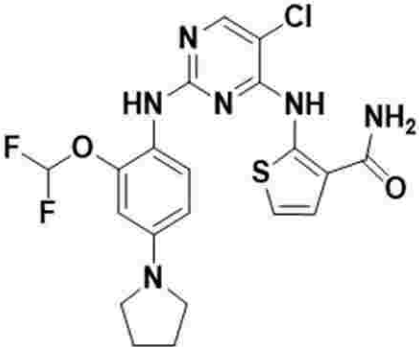
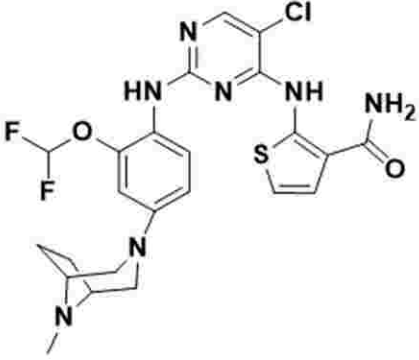
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-30		61%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.51 (m, 3H), 3.49 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.86 (br d, J = 7.7 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 536.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-31		25%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.50 (m, 3H), 6.45 - 6.41 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 4H); MS (ESI) m/z 481.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-32		46%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.45 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.85 - 6.52 (m, 3H), 3.48 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.03 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.86 (br d, J = 7.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 536.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-33		50%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.88 - 6.54 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 4H); MS (ESI) m/z 578.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-34		37%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.88 - 6.55 (m, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 4H); MS (ESI) m/z 578.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-35		49%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.11 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 6.87 - 6.52 (m, 2H), 6.48 (br s, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.01 (br s, 2H), 1.17 - 1.05 (m, 6H); MS (ESI) m/z 550.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

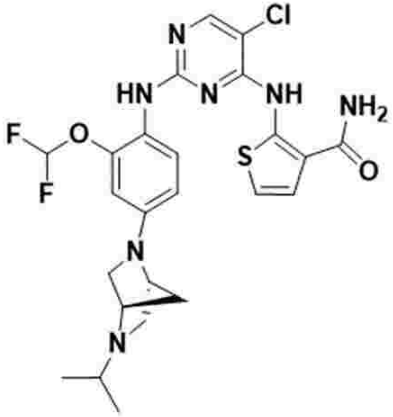
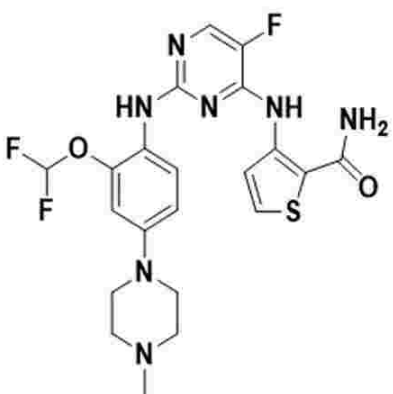
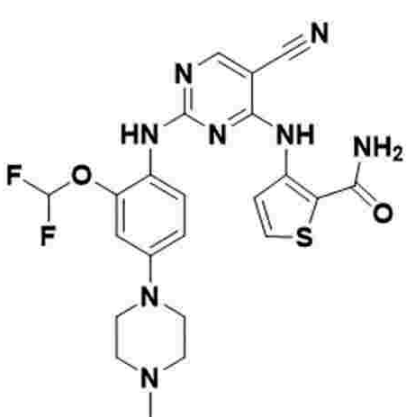
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

化合物 I D	構造	(全体)) 収率	NMR & MS
I-36		34%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.04 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.86 - 6.53 (m, 3H), 6.47 (br s, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.41 - 3.37 (m, J = 13.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.01 (br s, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 6H); MS (ESI) m/z 550.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-37		34%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.46 (m, 3H), 7.39 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 6.84 (br dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 4H), 2.31 - 2.21 (m, 3H); MS (ESI) m/z 494.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-38		41%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 - 11.75 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.70 - 8.41 (m, 1H), 7.67 (br s, 4H), 7.28 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 4H), 2.34 - 2.21 (m, 3H); MS (ESI) m/z 501.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

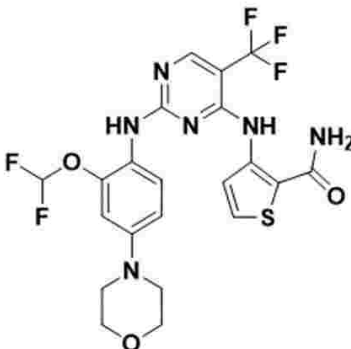
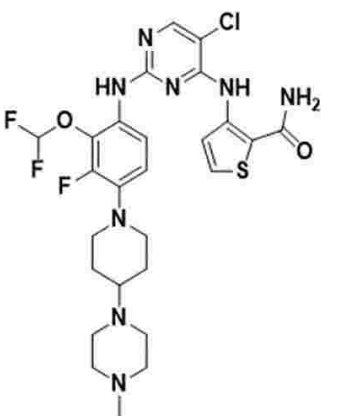
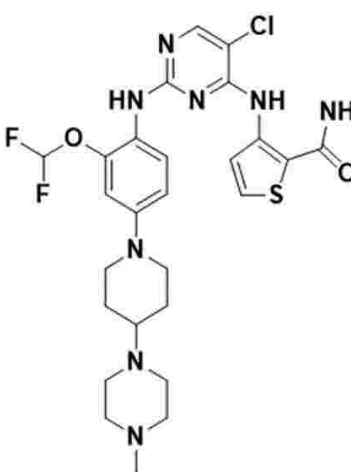
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-39		37%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.00 - 7.34 (m, 4H), 7.31 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 6.85 (m, 2H), 6.80 (br s, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.21 - 3.12 (m, J = 5.0 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 531.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-40		18%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.57 (br s, 3H), 7.29 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.96 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 3.39 (br s, 6H), 2.71 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.33 (dd, J = 29.6, 6.5 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.58 (dt, J = 20.5, 10.2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 611.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-41		27%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.06 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (t, J = 74.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.71 (br s, 4H), 2.56 (br s, 4H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.67 (ddd, J = 24.2, 12.3, 3.7 Hz, 2H); MS (ESI) m/z

10

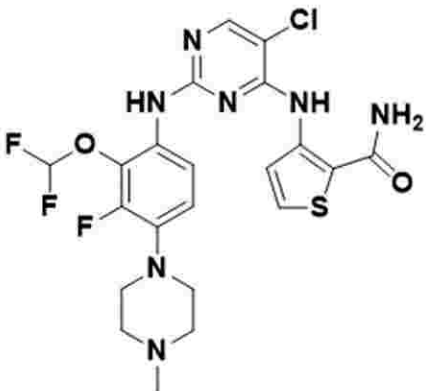
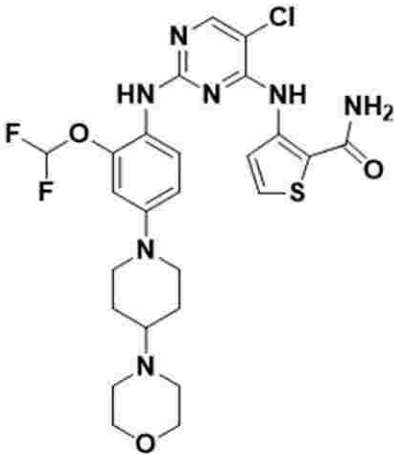
20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
			593.5 [M+H] ⁺
I-42		12%	¹ H NMR (500 MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 1.9, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (t, <i>J</i> = 73.7 Hz, 1H), 3.21 - 3.16 (m, 4H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 528.1 [M+H] ⁺
I-43		9%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.58 (br s, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 74.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.58 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 4H), 2.75 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.31 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.49 (dd, <i>J</i> = 20.2, 11.4 Hz, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 580.4 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

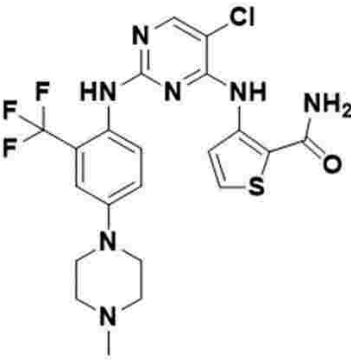
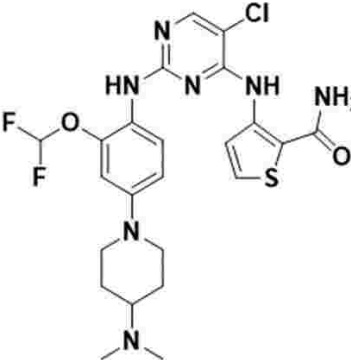
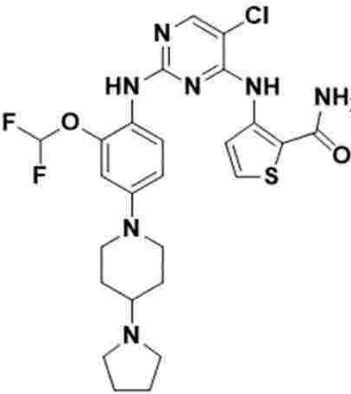
10

20

30

40

【表 1 - 5 8】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-46		20%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 2.73 - 2.69 (m, 4H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI) m/z 512.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-47		39%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 - 7.36 (m, 4H), 7.31 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 6.85 (br dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.73 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 7H), 1.86 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 538.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-48		41%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 - 7.39 (m, J = 4.9 Hz, 4H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 3.68 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.82 (br t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.92 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.70 (br s, 4H), 1.53 (br d, J = 11.1 Hz,

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 0】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-52		19%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.85 - 7.34 (m, 4H), 7.25 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 6.84 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 3.77 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 627.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-53		57%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 - 7.29 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.29 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.45 - 2.25 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 4H); MS (ESI) m/z 564.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-54		14%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 - 7.96 (m, 2H), 7.81 - 7.42 (m, 3H), 7.32 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 4H), 2.36 - 2.24 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.62 - 1.52 (m, 4H), 1.52 - 1.41 (m, 4H); MS (ESI) m/z 578.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

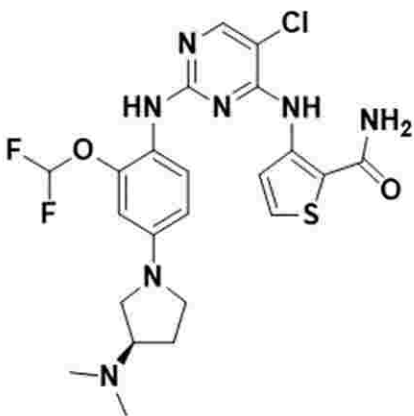
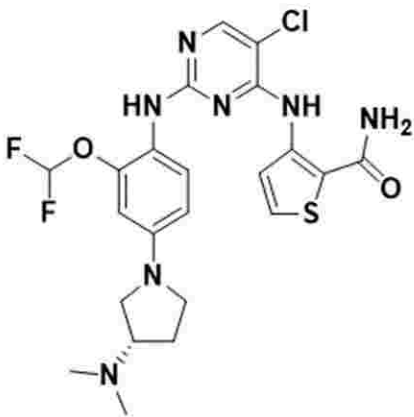
20

30

40

50

【表 1 - 6 1】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-55		65%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 11.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 - 7.92 (m, 2H), 7.84 - 7.38 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 75.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.47 (br t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.07 (br t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 7H), 1.85 (br dd, <i>J</i> = 9.5, 11.5 Hz, 1H); MS (ESI) <i>m/z</i> 524.3 [M+H] ⁺
I-56		38%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.57 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.97 - 8.28 (m, 2 H), 7.35 - 7.83 (m, 3 H), 7.23 (d, <i>J</i> =8.68 Hz, 1 H), 7.01 (t, <i>J</i> =75.00 Hz, 1 H), 6.40 - 6.50 (m, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 3.47 (br t, <i>J</i> =8.13 Hz, 1 H), 3.37 - 3.42 (m, 1 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 3.07 (br t, <i>J</i> =8.56 Hz, 1 H), 2.83 (br s, 1 H), 2.14 - 2.27 (m, 7 H), 1.85 (br s, 1 H); MS (ESI) <i>m/z</i> 524.2 [M+H] ⁺

10

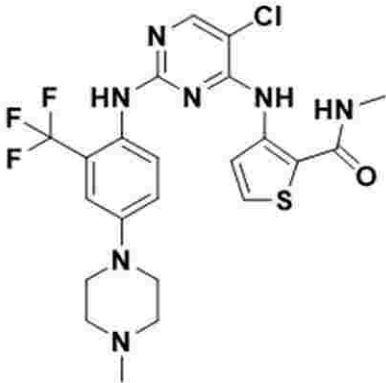
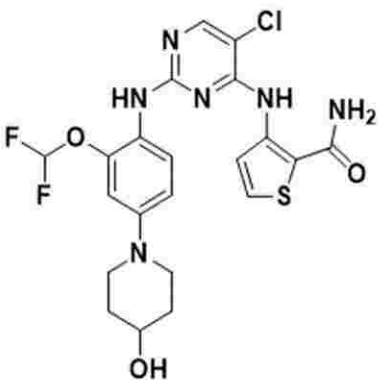
20

30

40

50

【表 1 - 6 3】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-59		24%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 4H), 2.75 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 526.3 [M+H] ⁺
I-60		17%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 – 7.38 (m, 5H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 74.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.67 (dt, <i>J</i> = 4.3, 8.8 Hz, 1H), 3.56 (td, <i>J</i> = 3.9, 12.4 Hz, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 511.4 [M+H] ⁺

10

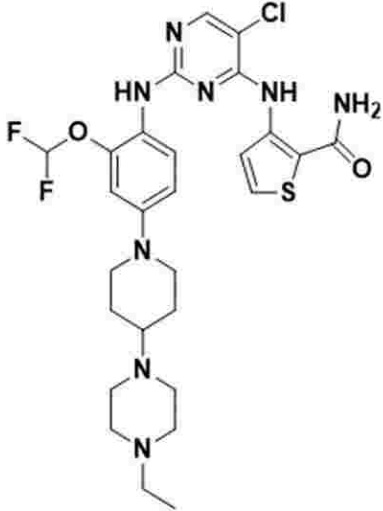
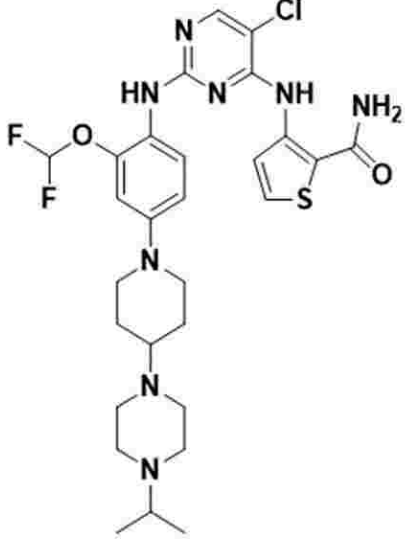
20

30

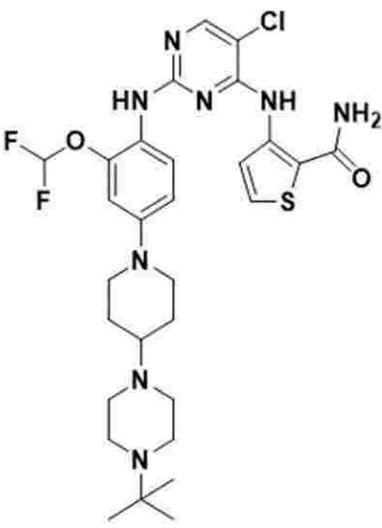
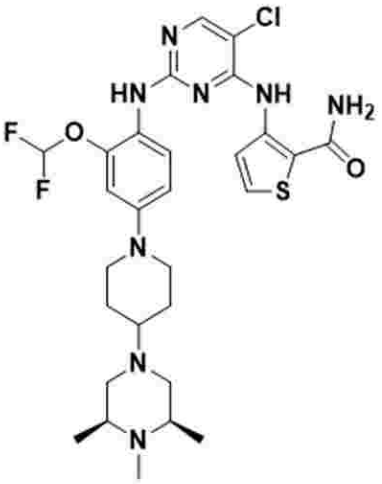
40

50

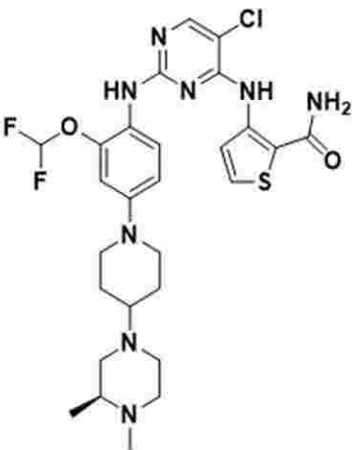
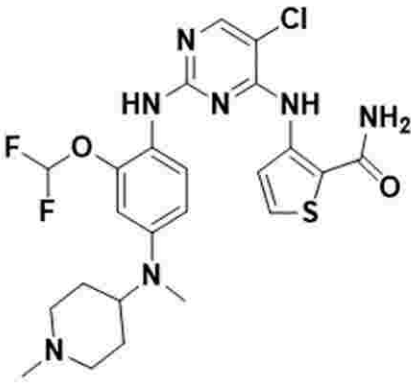
【表 1 - 6 4】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-61		15%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 - 7.38 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 74.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 3.75 (br d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 7H), 1.87 (br d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 607.4 [M+H] ⁺
I-62		26%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 - 7.36 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 74.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.75 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.75 (br t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.58 (br dd, <i>J</i> = 6.7, 12.6 Hz, 2H), 2.45 (br s, 4H), 2.32 (br s, 1H), 1.87 (br d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) <i>m/z</i> 621.4 [M+H] ⁺

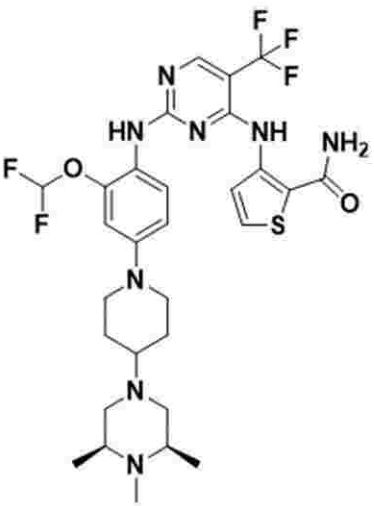
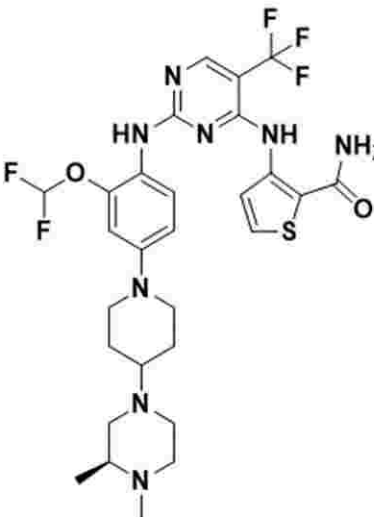
【表 1 - 6 5】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-63		22%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 - 7.37 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 74.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 3.75 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.87 (br d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.01 (s, 9H); MS (ESI) <i>m/z</i> 635.4 [M+H] ⁺
I-64		24%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 - 7.29 (m, 4H), 6.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (br d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.82 (br t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.22 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (br d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 621.4 [M+H] ⁺

【表 1 - 6 6】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-65		23%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 - 7.39 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 74.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 1H), 3.75 (br d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 5H), 2.31 (br s, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 607.5 [M+H] ⁺
I-66		13%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 - 7.37 (m, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 75.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.86 (br d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (dq, <i>J</i> = 3.6, 12.0 Hz, 2H), 1.61 (br d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 538.4 [M+H] ⁺

【表 1 - 6 7】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-67		15%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.00 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (br d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.20 - 6.84 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 3.77 (br d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 4H), 2.34 - 2.00 (m, 6H), 1.98 - 1.81 (m, 4H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.08 - 0.93 (m, 6H); MS (ESI) <i>m/z</i> 655.7 [M+H] ⁺
I-68		19%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.07 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.21 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 3.78 (br d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.03 - 2.70 (m, 5H), 2.42 - 1.79 (m, 9H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.09 - 0.93 (m, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 641.7 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

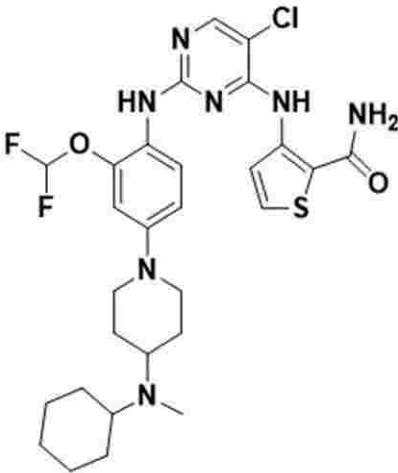
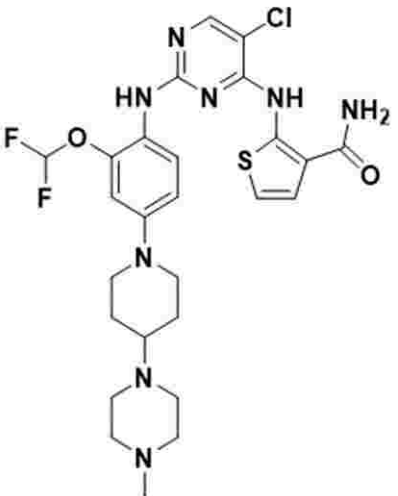
20

30

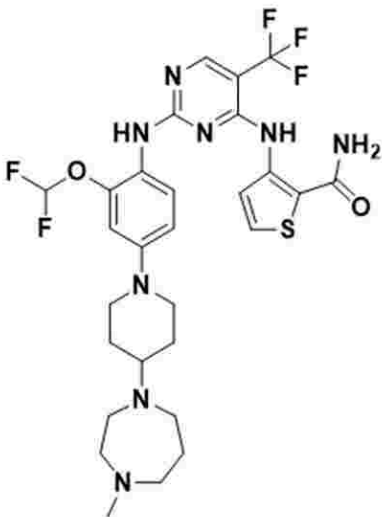
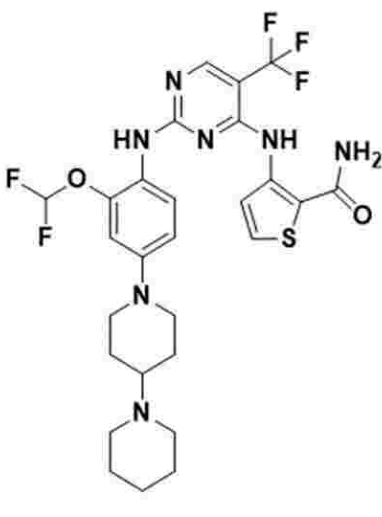
20

30

【表 1 - 7 0】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-73		7%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.61 (s, 1H), 9.32 - 9.18 (m, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 - 7.26 (m, 4H), 7.22 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (br s, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 2H), 2.90 - 2.66 (m, 4H), 2.25 - 1.93 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.51 (m, 2H), 1.43 - 1.27 (m, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 1H); MS (ESI) <i>m/z</i> 606.5 [M+H] ⁺
I-74		17%	¹ H NMR (500 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.71 (t, <i>J</i> = 74.4 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 4H), 2.76 - 2.62 (br m, 4H), 2.61 - 2.48 (br m, 4H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.67 (ddd, <i>J</i> = 24.2, 12.3, 3.8 Hz, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 593.7 [M+H] ⁺

【表 1 - 7 1】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-75		10%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.75 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.86 - 7.33 (m, 4H), 7.26 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.20 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 6H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.28 (br s, 3H), 1.84 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 641.6 [M+H] ⁺
I-76		17%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 11.75 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.95 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.20 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 3.88 - 3.85 (m, 1H), 3.79 (br d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.84 - 2.82 (m, 1H), 2.75 (br t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 1.85 (br d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 6H), 1.45 - 1.35 (m, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 612.6 [M+H] ⁺

10

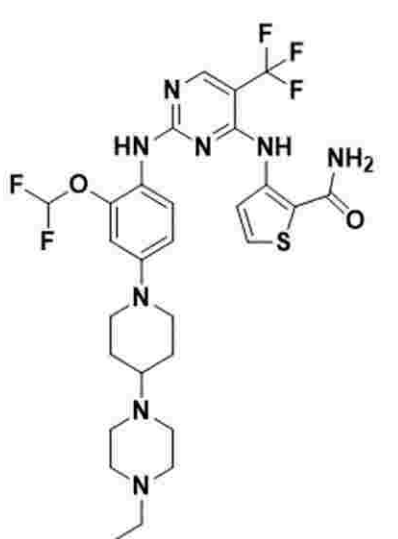
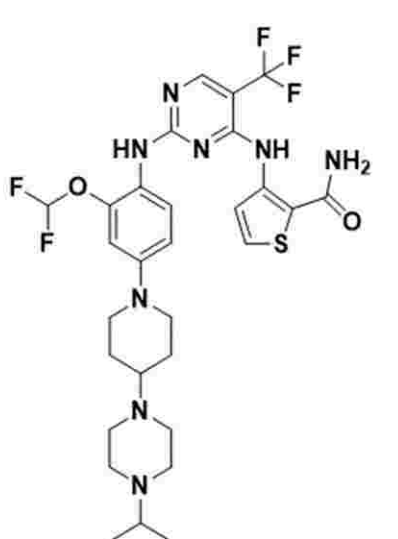
20

30

40

50

【表 1 - 7 2】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-77		31%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.98 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.20 - 6.84 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 3.78 (br d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 2.78 (br t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.24 (m, 7H), 1.88 (br d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 641.6 [M+H] ⁺
I-78		26%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.75 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.01 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 3.77 (br d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 2.77 (br t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 5H), 1.88 (br d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) <i>m/z</i> 655.7 [M+H] ⁺

10

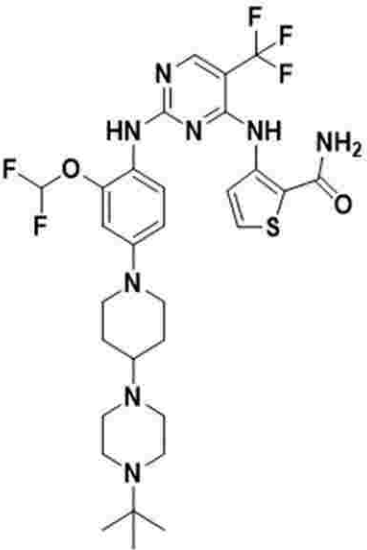
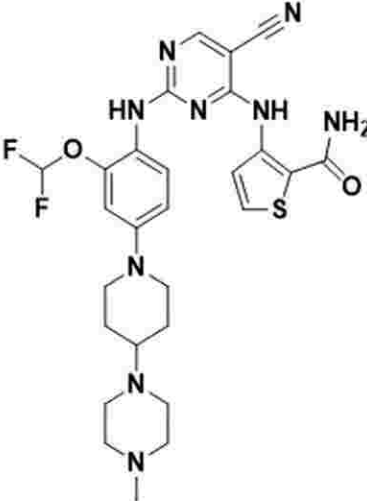
20

30

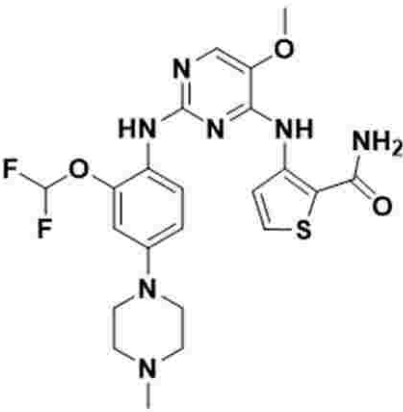
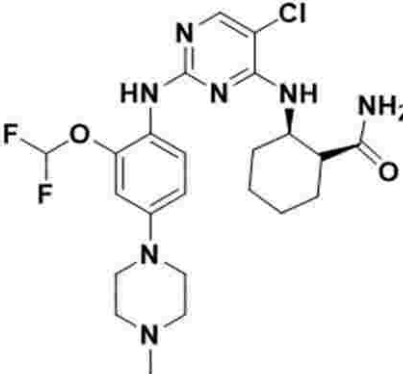
40

50

【表 1 - 7 3】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-79		31%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.75 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.99 - 7.32 (m, 4H), 7.25 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 - 6.82 (m, 2H), 6.78 (br s, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.88 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.01 (s, 9H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ = -59.95, -80.35.; MS (ESI) m/z 669.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$
I-80		8%	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.69 - 8.38 (m, 1H), 8.08 - 7.37 (m, 4H), 7.25 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 6.84 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.43 - 2.21 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.87 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 584.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【表 1 - 7 4】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-81		26%	¹ H NMR (500 MHz, METHANOL-d ₄) δ = 8.19 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.59 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 4H), 2.71 - 2.63 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (471 MHz, METHANOL-d ₄) δ = -81.95. MS (ESI) <i>m/z</i> 506.3 [M+H] ⁺
I-82		35%	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 4H), 7.81 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 4H), 6.84 - 6.79 (m, 6H), 6.66 (s, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 4H), 3.25 - 3.17 (m, 15H), 2.83 (dt, <i>J</i> = 8.4, 4.3 Hz, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 16H), 2.37 (s, 12H), 2.14 (dt, <i>J</i> = 12.0, 5.9 Hz, 4H), 2.02 (ddd, <i>J</i> = 13.6, 10.1, 6.7 Hz, 4H), 1.76 - 1.60 (m, 16H), 1.56 - 1.46 (m, 9H); MS (ESI) <i>m/z</i> 510.4 [M+H] ⁺

10

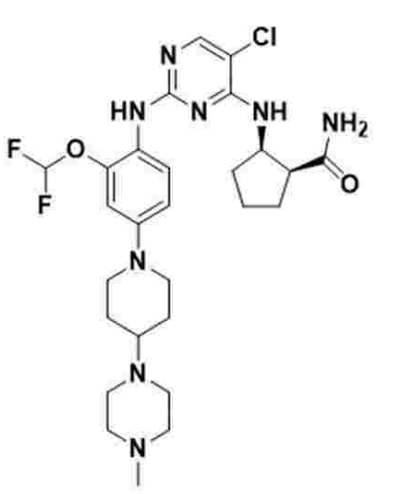
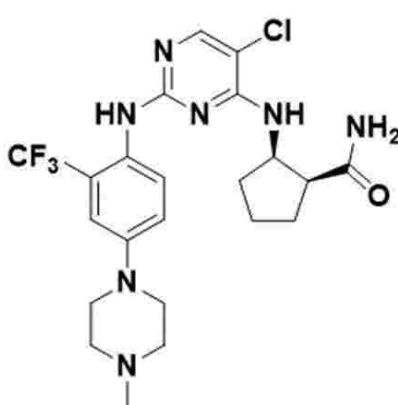
20

30

40

50

【表 1 - 7 5】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-83		6%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.84 (s, 20H), 7.77 (s, 17H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 21H), 7.46 (s, 18H), 7.16 (s, 5H), 7.01 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 28H), 6.86 (s, 6H), 6.82 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 18H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 21H), 6.64 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 19H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 12.7, 6.3 Hz, 23H), 3.59 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 40H), 2.77 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.9 Hz, 24H), 2.64 – 2.54 (m, 47H), 2.33 – 2.16 (m, 104H), 2.06 (s, 60H), 1.87 – 1.62 (m, 160H), 1.59 (s, 44H), 1.54 – 1.35 (m, 84H); MS (ESI) <i>m/z</i> 579.6 [M+H] ⁺
I-84		19%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 4H), 2.72 (dd, <i>J</i> = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.85 – 1.66 (m, 3H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 1H); MS (ESI) <i>m/z</i> 498.4 [M+H] ⁺

10

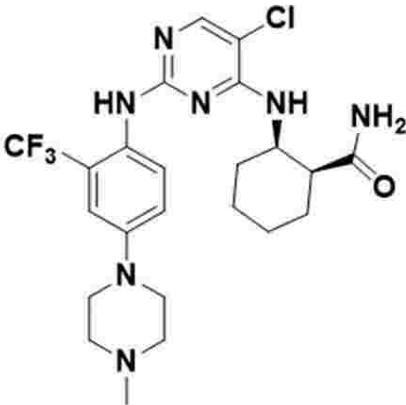
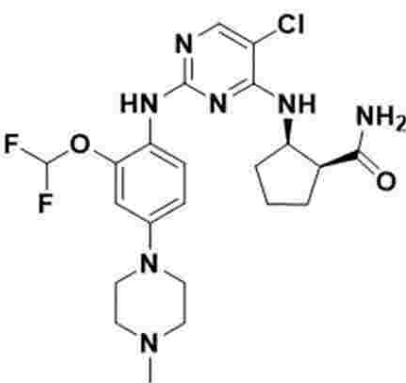
20

30

40

50

【表 1 - 7 6】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-85		29%	¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.21 – 3.16 (m, 4H), 2.60 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.50 – 1.34 (m, 4H), 1.30 – 1.22 (m, 1H); MS (ESI) <i>m/z</i> 498.4 [M+H]⁺
I-86		26%	¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.93 (s, 27H), 7.85 (s, 25H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 29H), 7.55 (s, 30H), 7.24 (s, 9H), 7.09 (d, J = 3.0 Hz, 43H), 6.94 (s, 9H), 6.91 (d, J = 6.6 Hz, 28H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 32H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 28H), 4.35 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 33H), 3.15 – 3.07 (m, 113H), 2.85 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 33H), 2.49 – 2.41 (m, 116H), 2.23 (s, 85H), 1.95 – 1.85 (m, 90H), 1.81 – 1.69 (m, 64H), 1.59 – 1.51 (m, 33H); MS (ESI) <i>m/z</i> 496.5 [M+H]⁺

10

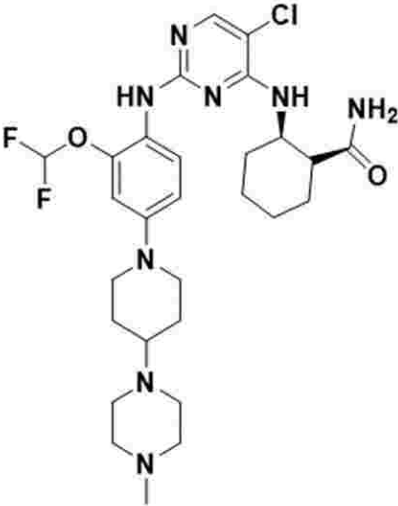
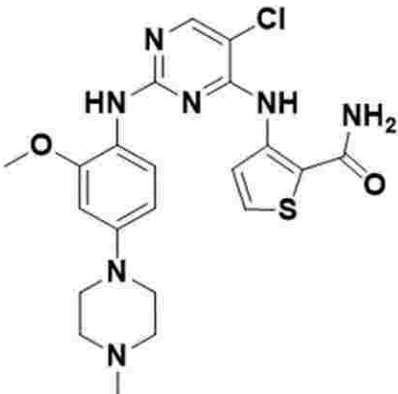
20

30

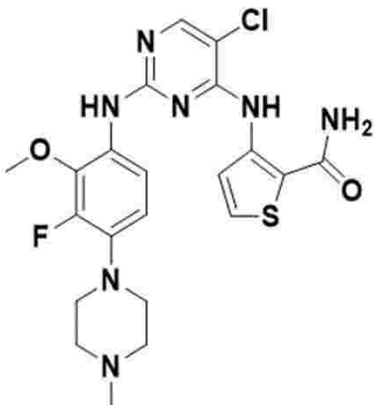
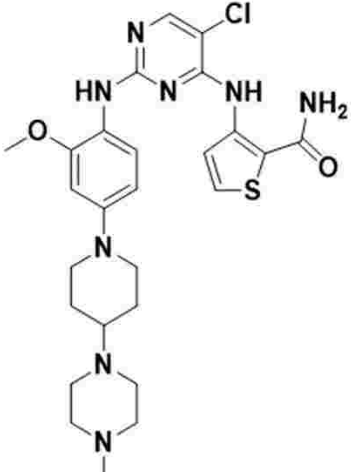
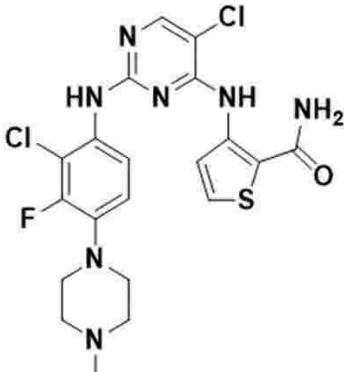
40

50

【表 1 - 7 7】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
I-87		33%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.93 (s, 16H), 7.85 (s, 14H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 16H), 7.46 (s, 16H), 7.23 (s, 5H), 7.08 (s, 9H), 7.04 (s, 15H), 6.93 (s, 5H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 17H), 6.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 31H), 4.07 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 17H), 3.67 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 33H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 14.7, 8.9 Hz, 52H), 2.49 – 2.41 (m, 30H), 2.36 – 2.25 (m, 63H), 2.14 (s, 48H), 2.04 – 1.94 (m, 37H), 1.84 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 36H), 1.62 – 1.44 (m, 100H), 1.43 – 1.36 (m, 34H), 1.37 – 1.23 (m, 28H); MS (ESI) <i>m/z</i> 593.8 [M+H] ⁺
C-1		24%	¹ H NMR (500 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 474.5 [M+H] ⁺

【表 1 - 7 8】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
C-2		76%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.19 (br d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 6.82 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 2.73 - 2.64 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); MS (ESI) m/z 492.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
C-3		21%	^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 8.17 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.72 (dd, $J = 58.7, 46.9$ Hz, 9H), 2.43 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.70 (dt, $J = 20.8, 10.3$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 557.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
C-4		19%	^1H NMR (500 MHz, METHANOL- d_4) δ 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 4H), 2.74 - 2.66 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI) m/z 496.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

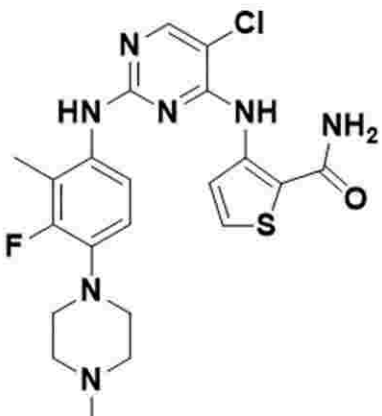
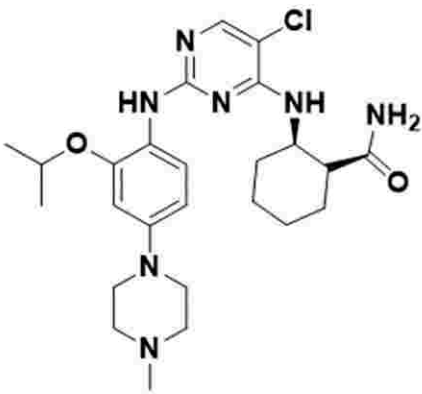
20

30

40

50

【表 1 - 7 9】

化合物 I D	構造	(全体) 収率	NMR & MS
C-5		77%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 - 7.32 (m, 4H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.09 - 2.94 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H); MS (ESI) <i>m/z</i> 476.2 [M+H] ⁺
C-6		22%	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.65 (dt, <i>J</i> = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 4H), 2.70 (dd, <i>J</i> = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (ddd, <i>J</i> = 20.5, 15.0, 8.7 Hz, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H); MS (ESI) <i>m/z</i> 502.6 [M+H] ⁺

【 0 2 1 8 】

中間体の調製

上記ステップ 1 と同様の方法で、以下の中間体化合物を合成した：

10

20

30

40

50

【表 1 - 8 0】

中間体	名称	収率及び質量
	3-((2-クロロ-5 メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド 精密質量: 268.02	収率 65% LCMS [M] ⁺ 269
	3-((2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド 精密質量: 321.99	収率 36% LCMS [M] ⁺ 323
	3-((5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド 精密質量: 331.91	収率 56% LCMS [M] ⁺ 333
	3-((2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド 精密質量: 271.99	収率 71% LCMS [M] ⁺ 273
	3-((2-クロロ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド 精密質量: 279.00	収率 38% LCMS [M] ⁺ 280
	3-((2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-2-カルボキサミド 精密質量: 254.00	収率 66% LCMS [M] ⁺ 255
	2-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボキサミド	収率 29% LCMS [M] ⁺ 289

10

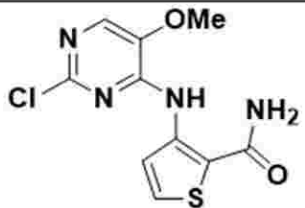
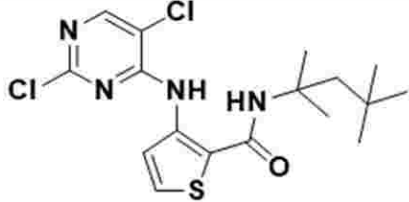
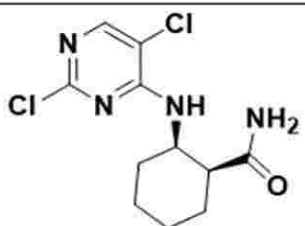
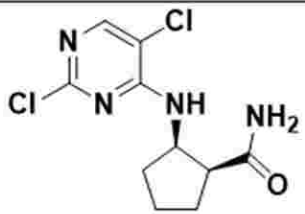
20

30

40

50

【表 1 - 8 1】

	精密質量: 287.96	
	3-((2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)チオフェン-2-カルボキサミド 精密質量: 284.01	収率 34% LCMS [M] ⁺ 285
	3-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド 精密質量: 400.09	収率 81% LCMS [M] ⁺ 401
	(1S,2R)-2-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド 精密質量: 288.05	収率 89% LCMS [M] ⁺ 289
	(1S,2R)-2-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボキサミド 精密質量: 274.04	収率 85% LCMS [M] ⁺ 275

10

20

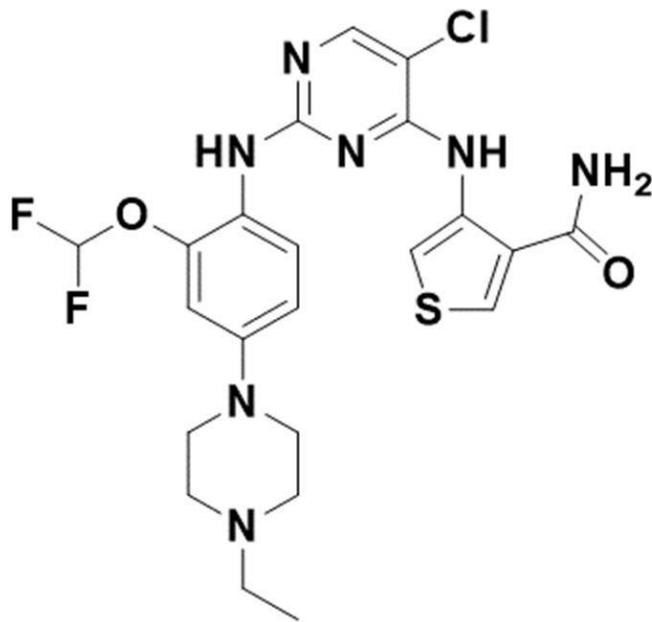
30

4 - ((5 - クロロ - 2 - ((2 - ジフルオロメトキシ) - 4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) チオフェン - 3 - カルボキサミド (化合物 I - 1 4) の合成

40

50

【化 2 7】

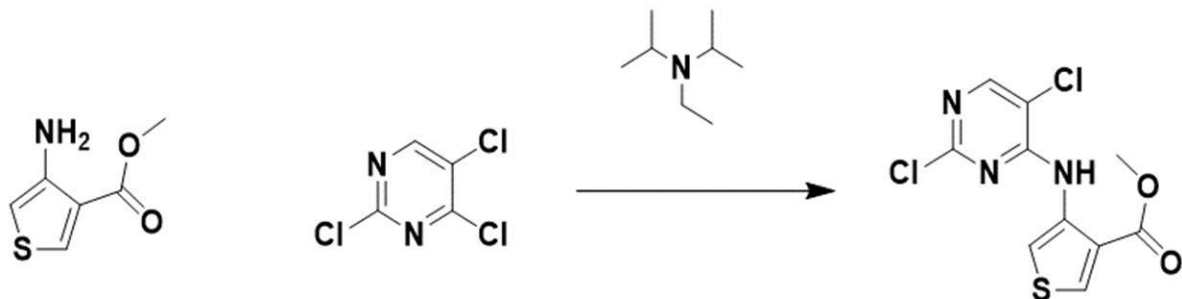


10

20

ステップ 1：4-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボン酸メチルメチルの合成

【化 2 8】



30

【0219】

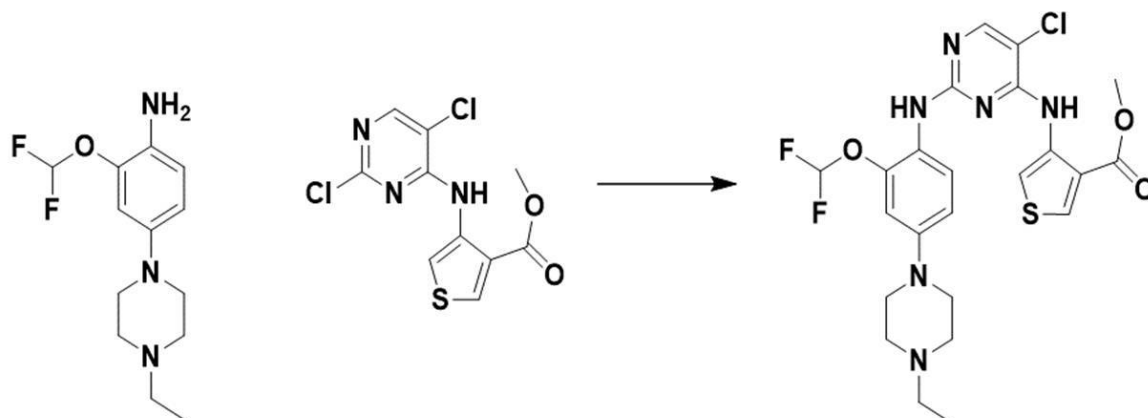
室温の2-プロパノール（10 ml）中における4-アミノチオフエン-3-カルボン酸メチル（0.566 g、3.60 mmol）の溶液に、2,4,5-トリクロロピリミジン（0.413 ml、3.60 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.752 ml、4.32 mmol）を添加した。得られた溶液を80℃へと16時間加熱した後、室温まで冷却した。観察された沈殿物を、ろ過により回収し、2-プロパノールで繰り返し洗浄して、明褐色粉末を得て、これを16時間真空乾燥させて、56%の収率で見出しの化合物を得て、これを後の反応において直接使用した。LRMS：304.29 (+ve)

40

ステップ 2：4-((5-クロロ-2-((2-ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)チオフエン-3-カルボン酸メチルの合成

50

【化 2 9】



10

【0 2 2 0】

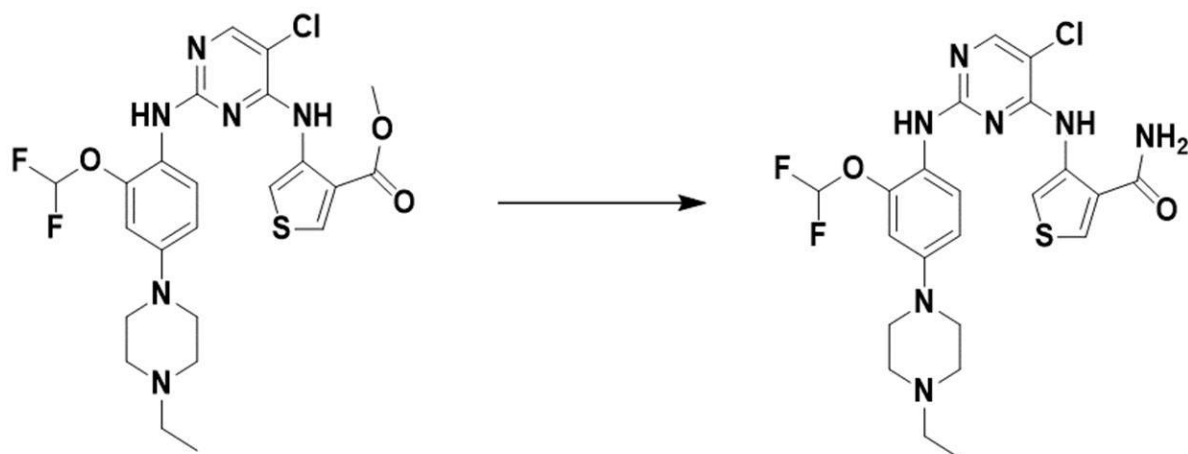
室温の2-ブロパノール（7 mL）中における4-（（2，5-ジクロロピリミジン-4-イル）アミノ）チオフエン-3-カルボン酸メチル（0.350 g、1.151 mmol）の溶液に、2-（ジフルオロメトキシ）-4-（4-エチルピペラジン-1-イル）アニリン（0.312 g、1.151 mmol）及び塩酸（0.096 mL、1.151 mmol）を添加した。得られた溶液を120℃へと16時間加熱した後、室温まで冷却し、1 N NaOH溶液（50 mL）で希釈した。水層をEtOAc（3×40 mL）で抽出処理し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、黒色固体を得た。この固体を最小量のEtOAc中に溶解させ、ヘキサンを用いてトリチュレーションして、ベージュ色固体（収率83%）を得て、これを真空下24時間乾燥させた。LRMS：539.50（+ve）

20

ステップ3：4-（（5-クロロ-2-（（2-ジフルオロメトキシ）-4-（4-エチルピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）ピリミジン-4-イル）アミノ）チオフエン-3-カルボキサミドの合成

【化 3 0】

30



40

【0 2 2 1】

室温のメタノール（MeOH）（2 mL）中における4-（（5-クロロ-2-（（2-ジフルオロメトキシ）-4-（4-エチルピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）ピリミジン-4-イル）アミノ）チオフエン-3-カルボン酸メチル（0.150 g、0.278 mmol）の溶液に、メタノール中の7 Nアンモニア溶液（3.98 mL、27.8 mmol）を添加した。得られた溶液を75℃へと16時間加熱した後、室温まで冷

50

却し、1 N NaOH 溶液 (40 mL) で希釈した。水層を EtOAc (3 × 40 mL) で抽出処理し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、黒色固体を得た。この固体を、シリカクロマトグラフィー (Biotage SNAP 25 g カラム、溶離液として 0 ~ 30 % MeOH / EtOAc、26 CV) により精製して、ベージュ色粉末を得て (ヘキサンを用いて EtOAc からさらにトリチュレーションした)、これを 24 時間真空乾燥させた。LRMS: 522.33 (−ve) 524.58 (+ve) ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 8.15 (d, J = 3.4 Hz, 7H), 7.99 (s, 7H), 7.76 (s, 7H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 7H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 8H), 6.88 – 6.84 (m, 9H), 6.70 (s, 4H), 6.56 (s, 2H), 3.32 – 3.29 (m, 27H), 2.79 (s, 27H), 2.64 (q, J = 7.2 Hz, 15H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 21H)。

10

【0222】

化合物 I-51 を、同様な方法で、全体収率 23 % で調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.40 – 2.25 (br m, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H); MS (ESI) m/z 593.5 [M+H]⁺。

20

化合物の合成における試薬としての市販のアニリン

【0223】

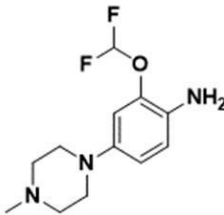
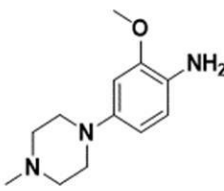
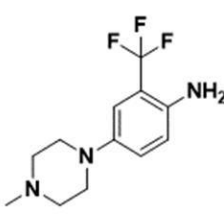
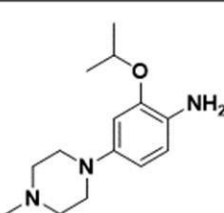
以下は、上記方法においてピリミジンコアとカップリングさせられた市販アニリンのリストである。

30

40

50

【表 1 - 8 2】

アニリン	名称
	2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン
	2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン
	4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)アニリン
	2-イソプロポキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン

10

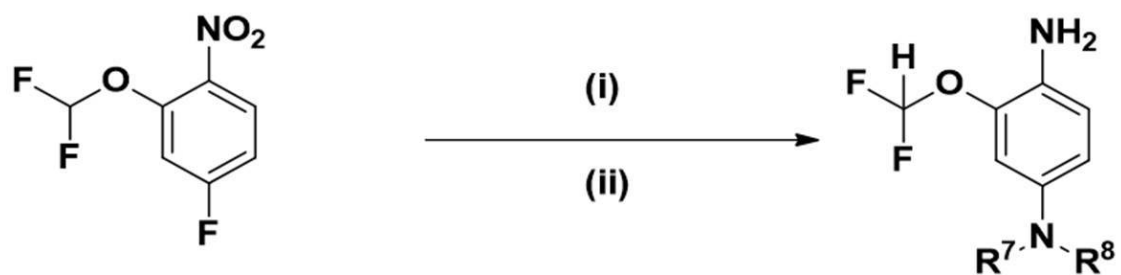
20

化合物の合成における試薬としてのアニリンの調製

方法 A :

30

【化 3 1】

i) HNR^7R^8 、 K_2CO_3 、DMF、 60°C ;ii) ヒドラジン (aq)、ラネーニッケル、メタノール、 50°C

40

スキーム 5

【0 2 2 4】

2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン (414 mg、2 mmol、1当量) 及び cis-1,2,6-トリメチルピペラジン (282 mg、2.2

50

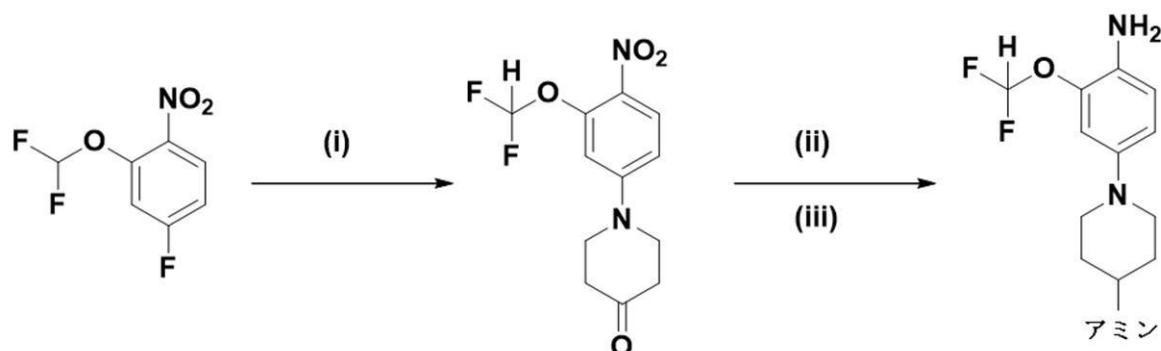
mmol、1.1当量)を入れた30mLバイアルに、DMF(5mL)及び K_2CO_3 (415mg、3mmol、1.5当量)を添加した。得られた混合物を、60℃で30分間攪拌した。 H_2O (25mL)を反応混合物にゆっくりと添加し、生じた黄色沈殿物を吸引ろ過により回収し、 H_2O で洗浄し、空気乾燥させて黄色固体を得た。LC-MS計算値 $[C_{14}H_{19}F_2N_3O_3+H]^+$ 316.1;実測値316.4

【0225】

上記黄色固体を、MeOH(40mL)に再溶解させた。ヒドラジン-水和物(0.39mL、8mmol、4当量)を添加し、次いで、ラネーニッケル2800(137mg、1.6mmol、0.7当量)を添加した。得られた混合物を、50℃で20分間加熱した。ヒドラジン-水和物(0.19mL、4mmol、2当量)をさらに添加し、次いで、ラネーニッケル2800(69mg、0.8mmol)を添加した。得られた混合物を、50℃で15分間加熱した。混合物をろ過し、MeOH(10mL)でリンスし、ろ液を濃縮し、乾燥させて、暗紫色油状物(14.762-14.223g=539mg、2ステップを通して収率94%)を得た。 $[C_{14}H_{21}F_2N_3O+H]^+$ についてLC-MS計算値286.17;実測値286.36。

方法B(還元的アミノ化法、次いで還元)

【化32】



i) ピペリジノン、HCl、 K_2CO_3 、DMF、60℃

ii) アミン、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、DCE、50℃

(iii) ヒドラジン(aq)、ラネーニッケル、メタノール、50℃

スキーム6

【0226】

2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン(1.41mL、10mmol)及びピペリジン-4-オンHCl(1.424g、10.5mmol)を入れた50mLバイアルに、DMF(20mL)及び K_2CO_3 (2.90g、21mmol)を添加した。得られた混合物を、60℃で1時間攪拌した。攪拌しながら H_2O (100mL)で反応停止(quench)させ、生じた沈殿物をろ過により回収し、 H_2O (20mL)でリンスし、空気乾燥及び乾燥させて、1-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オン(黄色固体、2.784g、95%)を得た。MS(ESI) m/z 287.2 $[M+H]^+$ 。

【0227】

1-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オン(859mg、3mmol)及びアミン(例えば、1-エチルピペラジン;360mg、3.15mmol)を投入された50mLバイアルに、DCE(10mL)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(954mg、4.5mmol)を添加し、次いで2滴のHOAcを添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。DCMを用いて水性後処理(aqueous workup)を行って、黄色油状物を得た。

【0228】

上記黄色油状物を、MeOH（20 mL）に再溶解させた。ヒドラジン-水和物（0.58 mL、12 mmol）を添加し、次いで、ラネ-ニッケル2800（129 mg、1.5 mmol）を添加した。得られた混合物を、室温で1時間攪拌した。ラネ-ニッケル2800（129 mg、1.5 mmol）をさらに添加し、得られた混合物を室温で30分間攪拌し、ろ過し、MeOH（20 mL）でリンスした。ろ液を濃縮し、乾燥させて、2-（ジフルオロメトキシ）-4-（4-（4-エチルピペラジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）アニリン（褐色結晶固体、934 mg、2ステップを通して80%、純度91.32%）を得た。MS（ESI） m/z 355.5 [M+H]⁺。

10

【0229】

同様にして以下の化合物を調製した：

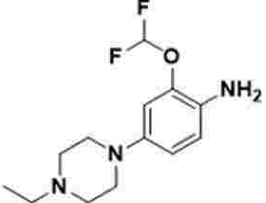
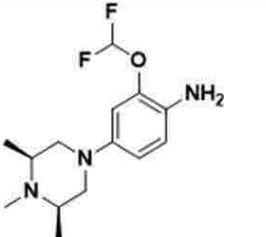
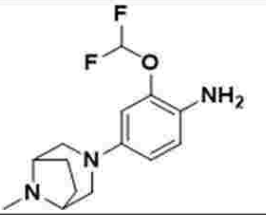
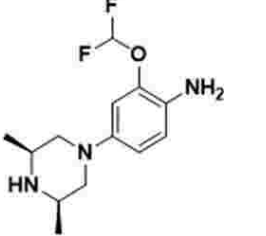
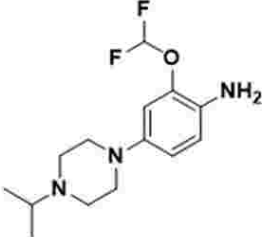
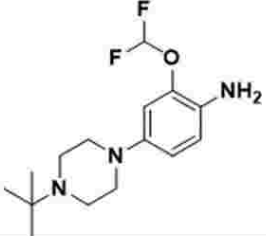
20

30

40

50

【表 1 - 8 3】

方法	アニリン	名称	収率及び質量
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)アニリン	収率 98%, LCMS [M+1] ⁺ 272
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 285.17	収率 56%, LCMS [M] ⁺ 286
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)アニリン 精密質量: 283.15	収率 61%, LCMS [M] ⁺ 284
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)アニリン	収率 86%, LCMS [M] ⁺ 241.95
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 285.17	収率 46%, LCMS [M] ⁺ 286
A		4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)アニリン 精密質量: 299.18	収率 58%, LCMS [M] ⁺ 300

10

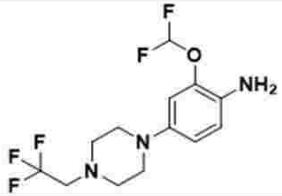
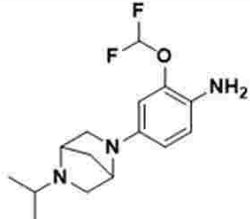
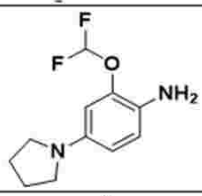
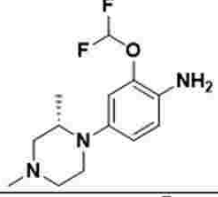
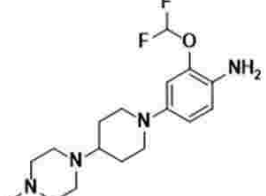
20

30

40

50

【表 1 - 8 4】

A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 325.12	収率 50%, LCMS [M] ⁺ 326
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アニリン 精密質量: 269.13	収率 99%, LCMS [M] ⁺ 298
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(5-イソプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アニリン 精密質量: 297.17	収率 99%, LCMS [M] ⁺ 298
A		(S)-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 271.15	収率 54%, LCMS [M] ⁺ 272
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 228.11	収率 59%, LCMS [M] ⁺ 229
A		(S)-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 271.15	収率 13%, LCMS [M] ⁺ 272
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 340.21	収率 94%, LCMS [M] ⁺ 341

10

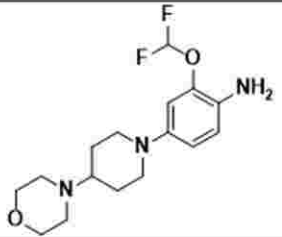
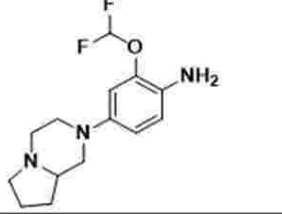
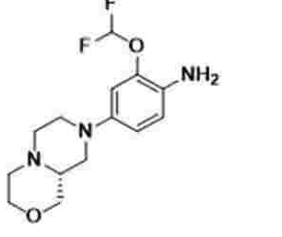
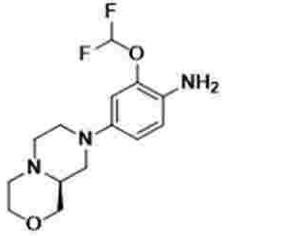
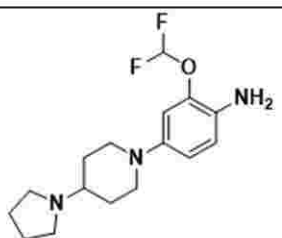
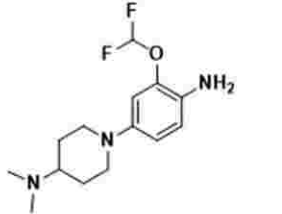
20

30

40

50

【表 1 - 8 5】

A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-モ ルホリノピペリジン-1-イル)アニ リン 精密質量: 327.18	収率 94%, LCMS [M] ⁺ 328
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ヘキ サヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン- 2(1H)-イル)アニリン 精密質量: 283.15	収率 94%, LCMS [M] ⁺ 286
A		(R)-2-(ジフルオロメトキシ)-4- (ヘキサヒドロピラジノ[2,1- c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル) アニリン 精密質量: 299.14	収率 100%, LCMS [M] ⁺ 300
A		(S)-2-(ジフルオロメトキシ)-4- (ヘキサヒドロピラジノ[2,1- c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル) アニリン 精密質量: 299.14	収率 100%, LCMS [M] ⁺ 300
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4- (ピロリジン-1-イル)ピペリジン- 1-イル)アニリン 精密質量: 311.18	収率 87%, LCMS [M] ⁺ 312
A		1-(4-アミノ-3-(ジフルオロメト キシ)フェニル)-N,N-ジメチルピ ペリジン-4-アミン 精密質量: 285.17	収率 94%, LCMS [M] ⁺ 286

10

20

30

40

50

【表 1 - 8 6】

A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 301.16	収率 94%, LCMS [M] ⁺ 286
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(8-メチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)アニリン 精密質量: 311.18	収率 94%, LCMS [M] ⁺ 312
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(9-メチル-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)アニリン 精密質量: 325.20	収率 90%, LCMS [M] ⁺ 326
A		(R)-1-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 精密質量: 271.15	収率 87%, LCMS [M] ⁺ 272
A		(S)-1-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン 精密質量: 271.15	収率 100%, LCMS [M] ⁺ 272
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)アニリン 精密質量: 283.15	収率 88%, LCMS [M] ⁺ 284

10

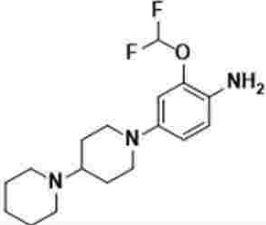
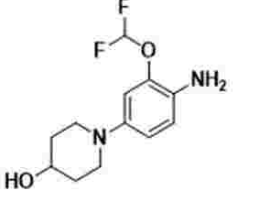
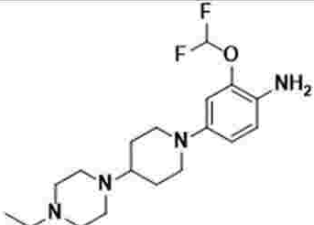
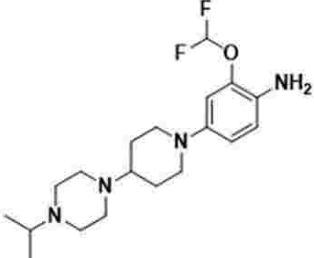
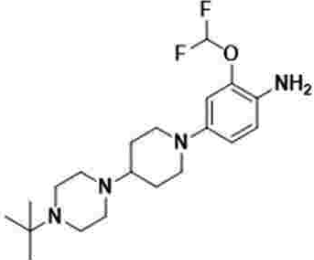
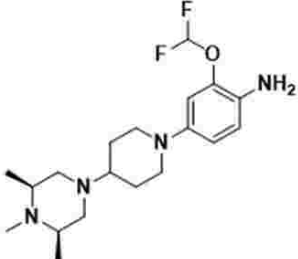
20

30

40

50

【表 1 - 8 7】

A		4-([1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)アニリン 精密質量: 325.20	収率 100%, LCMS [M] ⁺ 326
A		1-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-オール 精密質量: 258.12	収率 100%, LCMS [M] ⁺ 259
B		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 354.22	収率 80%, LCMS [M] ⁺ 355
B		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 368.24	収率 79%, LCMS [M] ⁺ 369
B		4-(4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)アニリン 精密質量: 382.25	収率 96%, LCMS [M] ⁺ 383
B		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 368.24	収率 79%, LCMS [M] ⁺ 369

10

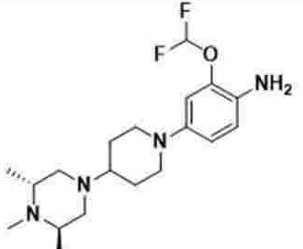
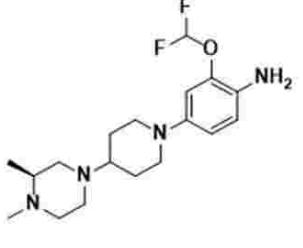
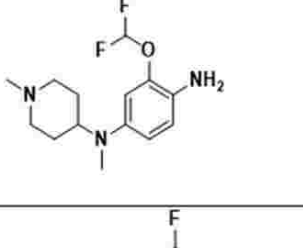
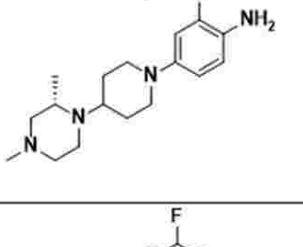
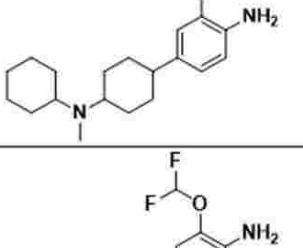
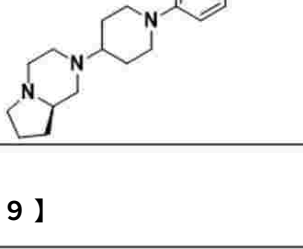
20

30

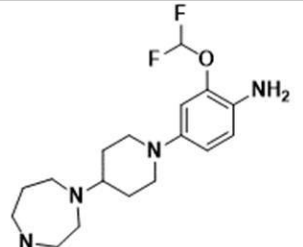
40

50

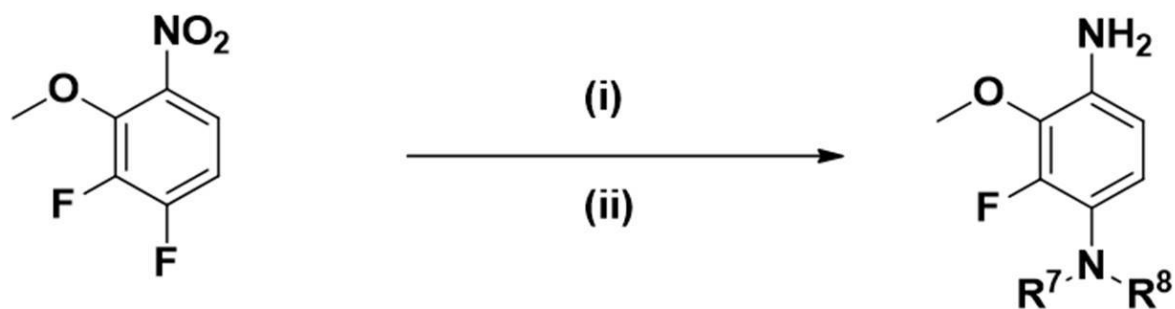
【表 1 - 8 8】

B		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3R,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 368.24	収率 43%, LCMS [M] ⁺ 369
B		(S)-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 354.22	収率 97%, LCMS [M] ⁺ 355
B		3-(ジフルオロメトキシ)-N1-メチル-N1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン 精密質量: 285.17	収率 79%, LCMS [M] ⁺ 286
B		(S)-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 354.22	収率 66%, LCMS [M] ⁺ 355
B		4-(4-(シクロヘキシル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-(ジフルオロメトキシ)アニリン 精密質量: 352.23	収率 43%, LCMS [M] ⁺ 353
B		(R)-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 366.22	収率 74%, LCMS [M] ⁺ 367

【表 1 - 8 9】

B		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 354.22	収率 86%, LCMS [M] ⁺ 355
---	---	--	---

一般的方法 C：アニリンの合成（アミン置換、次いでニトロ還元）
【化 3 3】



10

i) HNR^7R^8 、 K_2CO_3 、DMF、 60°C

ii) ヒドラジン (aq)、ラネーニッケル、メタノール、 50°C

スキーム 7

【0230】

DMF (0.4 M) 中におけるフルオロニトロベンゼン／ピリジン (1 当量) 及び置換ピペラジン又はその HCl 塩若しくはジ HCl 塩 (1 当量～1.1 当量) の混合物に、 K_2CO_3 (遊離塩基に対して 3 当量；HCl 塩、ジ HCl 塩に対して 3.5 当量～4 当量) を添加した。得られた混合物を、 60°C ～ 70°C で 30 分間～1 時間攪拌した。室温まで冷却後、 H_2O (25 mL) を反応混合物にゆっくりと添加し、生じた沈殿物を吸引ろ過により回収し、 H_2O で洗浄し、空気乾燥させてニトロ中間体を固体として得た。沈殿が生成されない場合、EtOAc 抽出による通常の水性後処理 (aqueous workup) を行い、ニトロ中間体を油状物又は固体として得た。

20

【0231】

MeOH (0.2～0.5 M) 中における上記ニトロ中間体の溶液又は懸濁液を、ヒドラジン-水和物 (4 当量) 及びラネーニッケル 2800 (0.5 当量～0.8 当量) で処理した。得られた混合物を、15 分間～1 時間、室温で攪拌するか又は 50°C で加熱した。完了しない場合、追加のヒドラジン-水和物 (1 当量～2 当量) 及びラネーニッケル 2800 (0.1 当量～0.4 当量) を添加し、得られた混合物を 50°C で 15～30 分間加熱した。ろ過及び MeOH でリンスした後、ろ液を濃縮し、乾燥させて、所望のアニリンを固体又は油状物として得た。

30

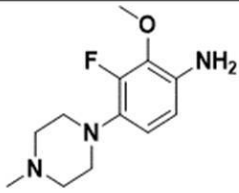
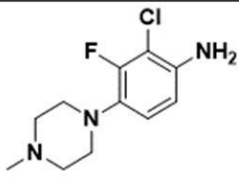
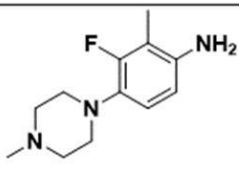
【0232】

以下のアニリンを、一般的方法 C を用いて調製した：

40

50

【表 1 - 9 0】

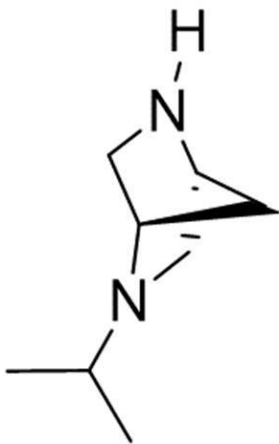
方法	アニリン	名称	収率及び質量
C		3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 239.14	収率 76 %; LCMS [M+H] ⁺ 240
C		2-クロロ-3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 243.09	2 ステップ を通じての 収率 98%; LCMS [M+H] ⁺ 244
C		3-フルオロ-2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 223.15	2 ステップ を通じての 収率 89% ; LCMS [M+H] ⁺ 224

10

20

(1S, 4S) - 2-イソプロピル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンの合成
【化 3 4】

30



40

【0233】

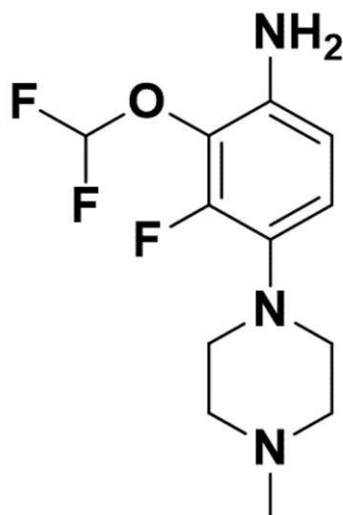
DCE (20 mL) 中における (1S, 4S) - (−) - 2-Boc-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (991 mg、5 mmol) の溶液に、アセトン (1.1 mL、15 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.70 g、8 m

50

mol) 及び 2 滴の HOAc を添加した。得られた混合物を、室温で一晩攪拌した。溶媒を全て除去し、生じた残渣を TFA (18 mL) で処理し、50℃で 1.5 時間加熱した。溶媒を全て除去し、得られた淡ベージュ色スラリーを真空乾燥させて、粗 (1S, 4S) - 2-イソプロピル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタンを得た。

2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) アニリンの合成

【化 35】



10

20

【0234】

150 mL ガラスボンベ (glass bomb) 中の 2, 3-ジフルオロ-6-ニトロフェノール (3.50 g、20 mmol) 及び 1-メチルピペラジン (4.66 mL、21 mmol) 及び アセトニトリル (50 mL) の混合物を、110℃で 4.5 時間加熱した。これを H₂O (50 mL) で希釈し、pH が約 8 になるまで NaHCO₃ 飽和水溶液で塩基化し、DCM (200 mL × 2) で抽出処理した。溶媒を除去して、橙色固体を得て、これを、DCM/MeOH (2 mL/20 mL) を用いてトリチュレーションして、2-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロフェノール (橙色固体、2.216 g) を得た。MS (ESI) m/z 256.2 [M+H]⁺。

30

【0235】

上記橙色固体を、DMF (10 mL) に再溶解させ、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (1.525 g、10 mmol) 及び炭酸カリウム (2.76 g、20 mmol) で処理した。得られた混合物を、100℃で 3 時間加熱した。水性後処理 (aqueous workup) により暗褐色油状物を得た。

【0236】

(前ステップからの) 粗暗褐色油状物 (8.33 mmol と推定) を、MeOH (50 mL) に再溶解させた。ヒドラジン-水和物 (1.21 mL、25 mmol) を添加し、次いで、ラネーニッケル 2800 (428 mg、5 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで、50℃で 45 分間加熱し、ろ過し、MeOH (20 mL) でリンスした。ろ液を濃縮し、乾燥させて、2-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) アニリン (暗褐色油状物、1.984 g、3 ステップを通して 24%、純度 65.87%) を得た。MS (ESI) m/z 276.3 [M+H]⁺。

40

同様な方法で、以下の化合物を調製した。

50

3 × 10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、粗化合物 8-2 (0.87 g、83%) を明褐色固体として得たが、これは次ステップにおいて使用するのに十分な純度があった; LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ 232.1$ 。

【0238】

ステップ 2: 1-エチル-4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル) ピペラジン (8-3) の合成

DMF (5 mL) 中における粗化合物 8-2 (0.5 g、2.2 mmol) の溶液に、該溶液を攪拌しながら、 K_2CO_3 (0.899 g、6.5 mmol) 及び 1-エチルピペラジン (0.552 mL、4.4 mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。反応混合物を 80 °C へと 16 時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷冷水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出処理し、氷冷塩水 (2 × 10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、粗生成物を褐色ゴム状液体として得て; 次いで、これを Grace Reveleris (商標) R シリカフラッシュカートリッジ (12 g カラム) を用い、溶離液として DCM 中の 2% ~ 3% メタノールを用いて精製して、化合物 8-3 (0.34 g、60%) を黄色油状物として得た; LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ 266.1$ 。

10

【0239】

ステップ 3: 5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェノール (8-4) の合成

47% HBr 水溶液 (42 mL) の溶液に、該溶液を攪拌しながら、化合物 8-3 (4.03 g、15.2 mmol) を添加し、この混合物を 105 °C へと 18 時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷冷 NaHCO_3 飽和溶液 (50 mL) に注いで、pH 8 に調整し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出処理した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、粗化合物 8-4 (3.8 g、定量的) を得たが、これは次ステップにおいて使用するのに十分な純度であった。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ 252$ 。

20

【0240】

ステップ 4: 1-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)-4-エチルピペラジン (8-5) の合成

DMF (35 mL) 中における粗化合物 8-4 (3.44 g、13.7 mmol) の溶液に、該溶液を攪拌しながら、 K_2CO_3 (2.0825 g、15.1 mmol) 及び 2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸の Na 塩 (2.506 g、16.4 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。次いで、反応混合物を 90 °C へと 9 時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、冷水 (3 × 25 mL) で洗浄し、次いで、塩水 (2 × 25 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、粗化合物 8-5 (3.8 g、92%) を褐色油状物として得たが、これは次ステップにおいて使用するのに十分な純度であった。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ 302$ 。

30

【0241】

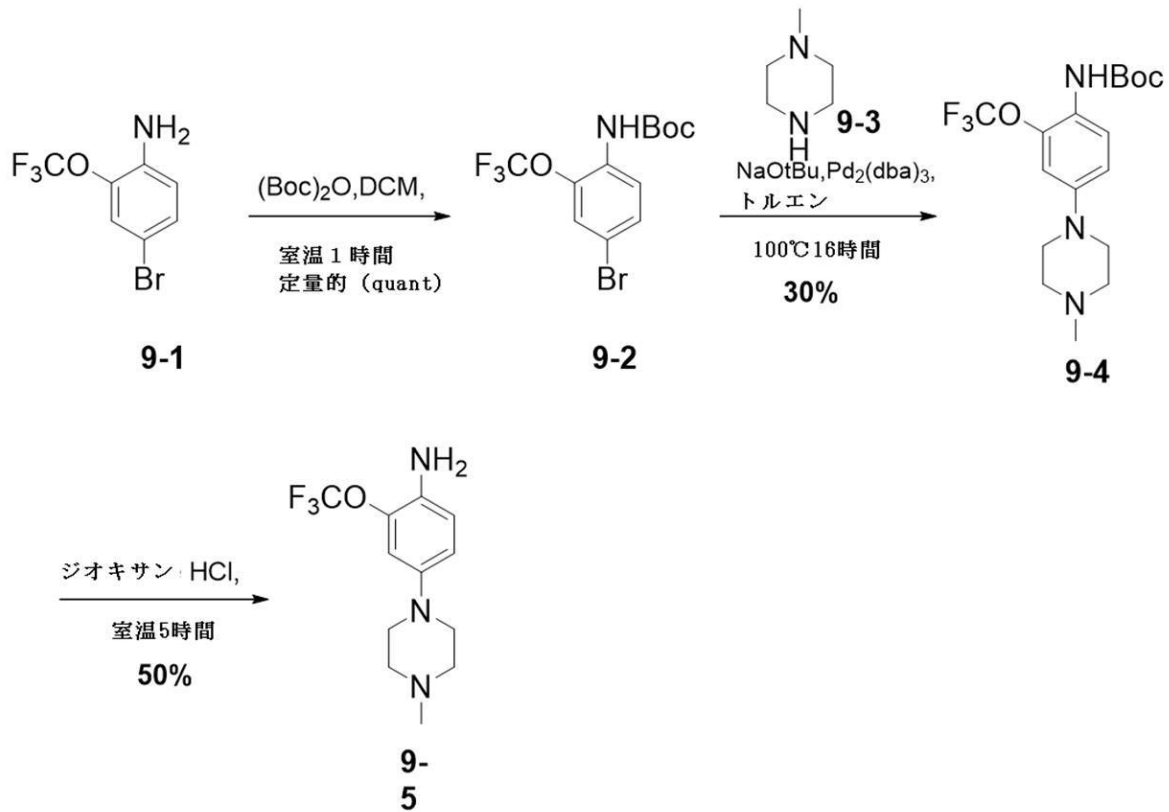
ステップ 5: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル) アニリン 8-6 の合成

エタノール (10 mL) 中における粗化合物 5 (1 g、3.3 mmol) の溶液に、該溶液を攪拌しながら、10% Pd/C (0.1 g、10% 重量/重量) をアルゴン下で添加し、次いで、 H_2 雰囲気 (風船圧) 下において室温で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、Celite (商標) 床を通してろ過し; これを MeOH (200 mL) で洗浄した。ろ液を真空下濃縮して粗残渣を得て; これを溶離液として石油エーテル中の 10% ~ 30% 酢酸エチルを用いたカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ) により精製して、2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル) アニリン (0.64 g、71%) を暗赤色油状物として得た。LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ 272.1$ 。

40

50

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (9-5) の合成
【化37】



スキーム 9

【0242】

ステップ1：(4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(9-2)の合成：

DCM(60mL)中における化合物9-1(6g、23.4mmol)の溶液を、該溶液を攪拌しながら、TEA(4.8mL、35.1mmol)を二炭酸ジ-tert-ブチル(7.6mL、35.1mmol)で処理し、次いで、DMAP(0.572g、35.1mmol)で、0℃から室温まで1時間処理した。反応混合物を氷水(1×200mL)に注ぎ、DCM(1×200mL)で抽出処理した。分離された有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗化合物9-2(7g、定量的)をオフホワイトの固体として得た；LCMS[M+H]⁺356.2。

【0243】

ステップ2：(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(9-4)の合成：

トルエン(70mL)中における化合物9-2(7g、19.7mmol)の溶液を、該溶液を攪拌しながら、化合物9-3(3.5mL、31.6mmol)、NaO-t-Bu(2.3g、23.6mmol)で処理し、次いで、Daviphos(0.75g、2.0mmol)で処理し、15分間脱気し、次いで、Pd₂(dba)₃(0.365g、2.0mmol)を添加した。反応混合物を120℃へと16時間加熱した後、室温まで冷却した。次いで、反応混合物を、Celite床を通してろ過し、これをDCM(300mL)中の5%メタノールで洗浄した。次いで、合わせたろ液を減圧下濃縮して、粗残渣を得て：これを、100%石油エーテルを溶離液として用いたカラムクロマトグ

ラフィー（中性アルミナ）によって精製して、化合物 9-4（4 g（LCMS により純度 33%）、30%）を褐色液体として得た；LCMS $[M+H]^+ 376.4$ 。

【0244】

ステップ 3：4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-（トリフルオロメトキシ）アニリン（9-5）の合成

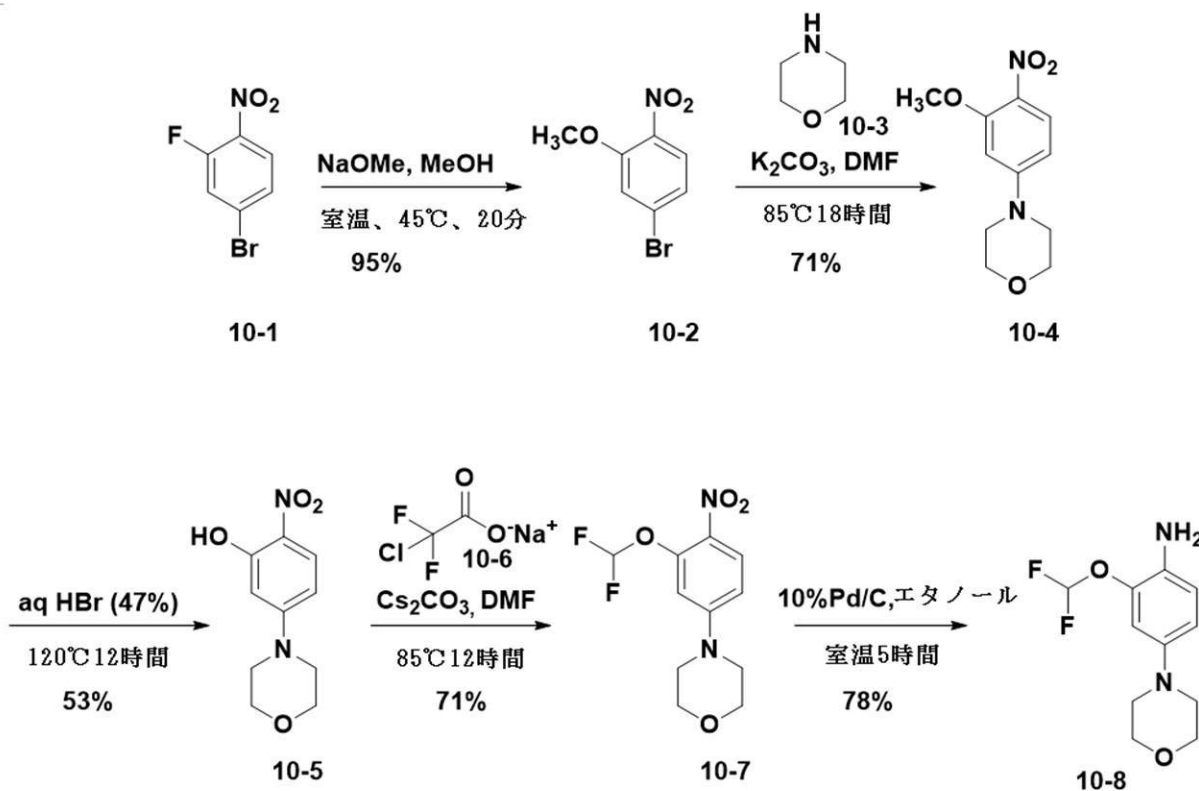
4 M ジオキサン・HCl（20 mL）中における化合物 9-4（4 g（LCMS により純度 33%）、4.8 mmol）の溶液に、5 時間室温へと放置した。溶媒を減圧下濃縮し、反応混合物を氷水（1×100 mL）に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウムを用いて塩基化し、DCM（1×200 mL）で抽出処理した。分離された有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗残渣を得た；これを、分取 HPLC によって精製して、4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-（トリフルオロメトキシ）アニリン（0.5 g、50%）を褐色ゴム状液体として得た。LCMS $[M+H]^+ 276.1$ 。

10

2-（ジフルオロメトキシ）-4-モルホリノアニリン（10-8）の合成
【化38】

20

30



スキーム 10

【0245】

40

ステップ 1：4-ブロモ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン（10-2）の合成

メタノール（150 mL）中における化合物 10-1（15 g、68.5 mmol）の溶液に、該溶液を攪拌しながら、MeOH（18.5 mL）中の 30% NaOMe を室温で添加し、40°C で 20 分間攪拌した。次いで、反応混合物を、氷水（500 mL）で希釈し；生じた沈殿物をろ過し、水（100 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、粗化合物 10-2（15 g、95%）を淡黄色固体として得た。粗化合物を、さらなる精製無しに次ステップ用とした；LCMS $[M+H]^+ 232.1$ 。

【0246】

ステップ 2：4-（3-メトキシ-4-ニトロフェニル）モルホリン（10-4）の合成

50

DMF (150 mL) 中における化合物 10-3 (15 g、65 mmol) の溶液に、該溶液を攪拌しながら、炭酸カリウム (35.84 g、260 mmol) を添加し、次いで、化合物 3 (16.8 mL、195 mmol) を添加し、反応混合物を 85 °C で 18 時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水 (300 mL) で希釈し；得られた沈殿物をろ過し、水 (200 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物 10-4 (11 g、71 %) を淡黄色固体として得た。粗化合物を、さらなる精製無しに次ステップ用とした；LCMS [M+H]⁺ 239。

【0247】

ステップ 3：5-モルホリノ-2-ニトロフェノール (10-5) の合成

攪拌された 47 % HBr 水溶液 (30 mL) 中における化合物 10-4 (3 g、12.6 mmol) の溶液に、反応混合物を 120 °C で 12 時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水に注ぎ、NaHCO₃ で塩基化し、EtOAc (3×300 mL) で抽出処理した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗化合物 10-5 (1.5 g、53 %) を緑色固体として得た。粗化合物を、さらなる精製無しに次ステップ用とした。LCMS [M+H]⁺ 225。

10

【0248】

ステップ 4：4-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)モルホリン (10-7) の合成

DMF (25 mL) 中における化合物 10-5 (1.5 g、6.7 mmol) の溶液に、該溶液を攪拌しながら、炭酸セシウム (6.52 g、20.1 mmol) を添加し、次いで、化合物 10-6 (1.11 g、7.35 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水に注ぎ、EtOAc (2×200 mL) で抽出処理した。合わせた有機層を、冷やした水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗化合物を得た。粗生成物を n-ペンタン (50 mL) 中の 10 % ジエチルエーテルでトリチュレーションし、生じた沈殿物をろ過し、真空乾燥させて、化合物 10-7 (1.3 g、71 %) を緑色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 275。

20

【0249】

ステップ 5：2-(ジフルオロメトキシ)-4-モルホリノアニリン (10-8) の合成

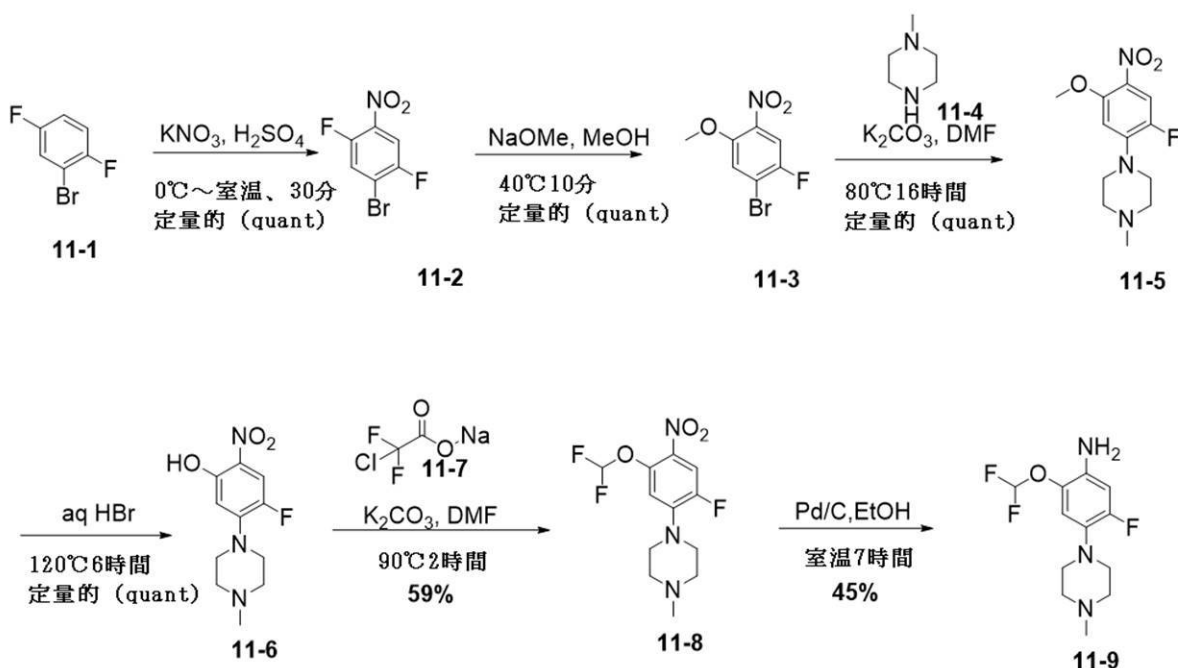
30

エタノール (30 mL) 中における化合物 10-7 (1.3 g、4.7 mmol) の溶液に、10 % Pd/C (0.7 g) を、室温において水素風船圧下で 5 時間添加した。反応混合物を、Celite パッドを通してろ過し、メタノール (100 mL) で洗浄した。ろ液を真空下濃縮して粗化合物を得て、これを溶離液として石油エーテル中の 10 % ~ 20 % EtOAc を用いたカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) によって精製して、2-(ジフルオロメトキシ)-4-モルホリノアニリン (0.9 g、収率 78 %) を褐色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 245。

2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (11-9) の合成

40

【化 3 9】



10

20

スキーム 1 1

【0250】

ステップ1：1-ブromo-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(11-2)の合成

0℃へと冷却した濃H₂SO₄(60mL)中における化合物11-1(6g、31.2mmol)の溶液に、該溶液を攪拌しながら、硝酸カリウム(3.1g、31.2mmol)を添加した。次いで、反応混合物を、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、水で希釈し、EtOAc(2×200mL)で抽出処理した。合わせた有機層を、塩水(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗化合物11-2(7g、定量的)をオフホワイトの固体として得た。LC-MS:m/z 312.17(M+H)；

30

【0251】

ステップ2：1-ブromo-2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン(11-3)の合成

メタノール(70mL)中における化合物11-2(7g、29.5mmol)の溶液に、該溶液を攪拌しながら、MeOH(8.8mL)中における30%NaOMeを室温で添加し、40℃で10分間攪拌した。反応混合物を、氷水(500mL)で希釈し；得られた沈殿物をろ過し、水(100mL)で洗浄し、乾燥させて、粗化合物11-3(6g、定量的)をオフホワイトの固体として得た。粗化合物を、さらなる精製無しに、次ステップ用とした。

40

【0252】

ステップ3：1-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン(11-5)の合成

0℃に冷却したDMF(60mL)中における化合物11-3(6g(定量的)、24.0mmol)の溶液に、該溶液を攪拌しながら、炭酸カリウム(9.9g、72.0mmol)を添加し、次いで、化合物11-4(5.3mL、48.1mmol)を添加し

50

、得られた反応混合物を80℃で16時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水(300mL)で希釈し；生じた沈殿物をろ過し、水(100mL)で洗浄し、乾燥させて、粗化合物11-5(6.2g、定量的)を黄色固体として得た。粗化合物を、さらなる精製無しに、次ステップ用とした。LC-MS： m/z 270.4 (M+H)；
【0253】

ステップ4：4-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェノール(11-6)の合成：

48% HBr 水溶液(300mL)中における化合物11-5(6.2g、23.0mmol)の溶液に、該溶液を攪拌しながら、反応混合物を120℃で6時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水に注ぎ、NaHCO₃ 水溶液で塩基化し、EtOAc(2×500mL)で抽出処理した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗化合物11-6(5g、(定量的))を褐色固体として得た。粗化合物を、さらなる精製無しに、次ステップ用とした。LCMS： m/z 256.4 ([M+H]⁺)；

10

【0254】

ステップ5：1-(5-ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン(11-8)の合成

0℃に冷却したDMF(50mL)中における化合物11-6(5g、19.6mmol)の溶液に、該溶液を攪拌しながら、炭酸カリウム(2.7g、19.6mmol)を添加し、次いで、化合物11-7(3.2g、21.5mmol)を添加し、得られた混合物を90℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水に注ぎ、EtOAc(2×200mL)で抽出処理した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗化合物を得た。粗生成物を、溶離液として石油エーテル中の70% EtOAcを用いたカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ)により精製して、化合物11-8(3.5g、収率59%)を褐色液体として得た。LC-MS： m/z 306.4 (M+H)。

20

【0255】

ステップ6：2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(11-9)の合成：

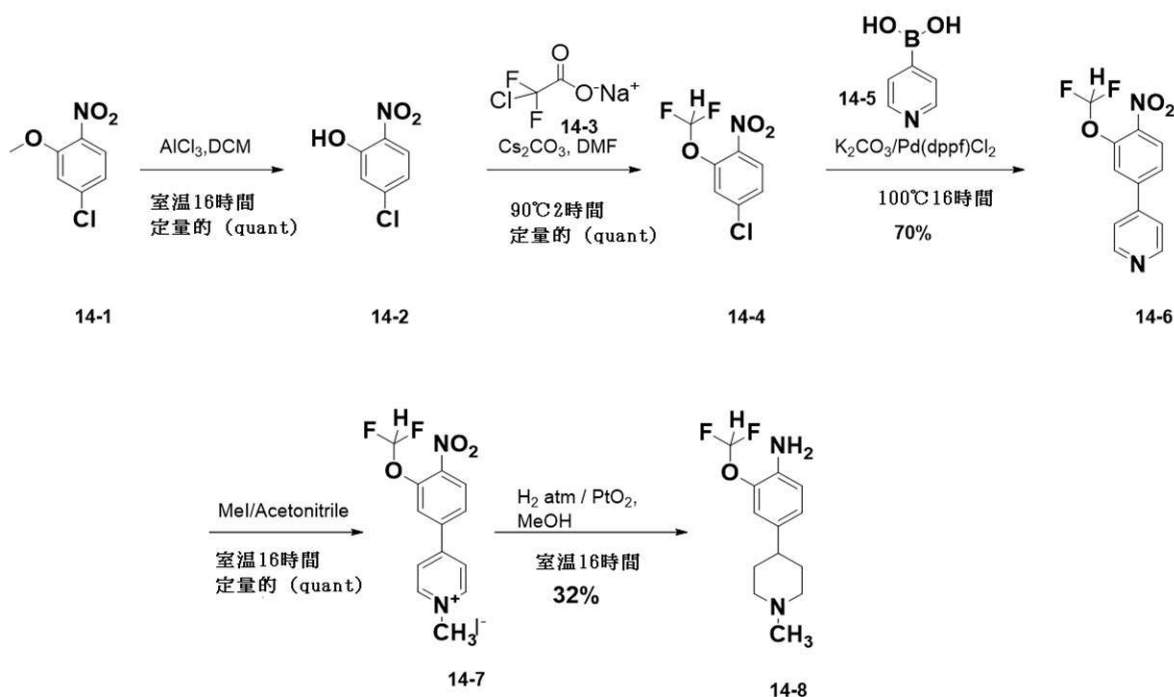
EtOH(40mL)中における化合物11-8(3.5g、11.4mmol)の溶液に、10% Pd/C(0.6g)を、室温で水素風船圧下において6時間添加した。反応混合物を、Celiteパッドを通してろ過し、メタノール(100mL)で洗浄した。ろ液を真空下濃縮して粗化合物を得て；これを溶離液として石油エーテル中の10% EtOAcを用いたカラムクロマトグラフィー(塩基性アルミナ)により精製して、2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(1.4g、収率45%)を褐色液体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ 6.95 (t, J=7.4Hz, 1H), δ 6.7 (d, J=8.4Hz, 1H), δ 6.55 (d, J=1.4Hz, 1H), δ 4.94 (br s, 2H), δ 2.83 (t, J=4.4Hz, 4H), δ 2.42 (s, 4H), δ 2.19 (s, 3H)；LC-MS： m/z 276.2 (M+H)。

30

40

2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリン(14-8)の合成

【化 4 0】



10

20

スキーム 1 2

【0 2 5 6】

ステップ 1：5-クロロ-2-ニトロフェノール（14-2）の合成：

DCM（100 mL）中における化合物 14-1（10 g、53.3 mmol）の溶液に、 AlCl_3 （14.2 g、106.6 mmol）を、0°Cにおいて分割して添加し、次いで、室温で16時間攪拌した。反応混合物を、氷水（200 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×200 mL）で抽出処理した。分割した有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮して、化合物 14-2（8 g、定量的）を淡黄色固体として得て、これは、次ステップにおいて使用するのに十分な純度であった。

30

【0 2 5 7】

ステップ 2：4-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）-1-ニトロベンゼン（14-4）の合成：

0°Cに冷却したDMF（50 mL）中における化合物 14-2（5 g、29.0 mmol）の溶液に、該溶液を攪拌しながら、炭酸セシウム（9.4 g、29.0 mmol）を添加し、次いで、化合物 14-3（4.8 g、31.9 mmol）を添加し、得られた反応混合物を90°Cで2時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水に注ぎ、EtOAc（2×200 mL）で抽出処理した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮して、化合物 14-4（4 g、定量的）を淡黄色液体として得て、これは、次ステップにおいて使用するのに十分な純度であった。

40

【0 2 5 8】

ステップ 3：4-（3-（ジフルオロメトキシ）-4-ニトロフェニル）ピリジン（14-6）の合成：

ジオキサン： H_2O （48 mL：12 mL）中における化合物 14-4（6 g、26.9 mmol）、化合物 14-5（3.9 g、32.2 mmol）、炭酸セシウム（21.9 g、67.2 mmol）の脱気された懸濁液に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ （0.7 g、0.9 mmol）を添加し、次いで、反応混合物を、再度、10分間アルゴンで脱気した。反応混合物を100°Cで16時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物

50

を、C e l l i t e床を通してろ過し、これをD C M中の10%メタノール(600mL)で洗浄した。次いで、合わせたろ液を減圧下濃縮して、粗残渣を得て、これを、D C M中の5~10%メタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ)により精製して、化合物14-6(5g、70%)を褐色固体として得た。

【0259】

ステップ4: 4-(3-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)-1-メチルピリジン-1-イウム(14-7)の合成:

アセトン(30mL)中における化合物14-6(3g、11.2mmol)の溶液に、該溶液を攪拌しながら、ヨードメタン(3.5mL、56.3mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。固形物を取り出し、ろ過し、真空乾燥させて、化合物14-7(3.5g、定量的)を黄色固体として得て、これは、次ステップにおいて使用するのに十分な純度であった。

10

【0260】

ステップ5: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリン(14-8)の合成

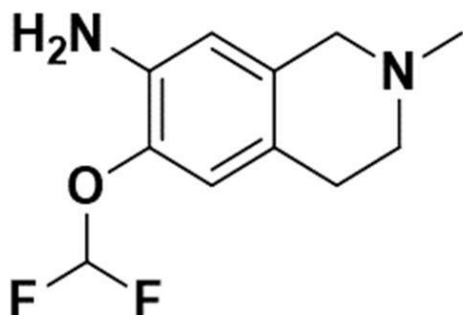
メタノール(105mL)中における化合物14-7(3.5g、12.4mmol)の溶液に、酸化白金(1.1g、4.98mmol)をアルゴン下で添加し、次いで、H₂雰囲気(風船圧)下において室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を、C e l l i t e床を通してろ過し、これをメタノール(300mL)で洗浄した。ろ液を真空下濃縮して粗化合物を得て、これを溶離液として石油エーテル中の70%~80%酢酸エチルを用いたカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により精製して、2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリン(1g、32%)を褐色液体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.18-6.80(m, 3H), δ 6.7(d, J=8.8Hz, 1H), δ 4.83(br s, 2H), δ 2.8(d, J=11.2Hz, 2H), δ 2.30-2.18(m, 1H), δ 2.10(s, 3H), δ 1.93-1.87(m, 2H), δ 1.65(d, J=10.8Hz, 2H), δ 1.67-1.49(m, 2H); LCMS m/z 257.47([M+H]⁺):

20

2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンの合成

30

【化41】



40

【0261】

LiCl(1400mg、33.0mmol)を、無水DMF(12mL)中における6-メトキシ-2-メチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(1300mg、5.50mmol)の溶液に添加した。混合物を140℃で16時間攪拌した(TLC)。溶液を真空で濃縮し、残渣を、CH₂Cl₂(40mL)に溶解させ、この溶液を、1N HCl(水溶液)で洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、真空で濃縮して、見出しの化合物(1.20g、98%)を黄橙色固体として得て、

50

これを次ステップにおいて直接使用した。

【0262】

20 mL バイアルに、6-ヒドロキシ-2-メチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(1.10 g、4.95 mmol、1.0当量)、アセトニトリル(15.0 mL)及び6M KOH水溶液(9.9 mL)を入れた。混合物を、室温で迅速に攪拌し、 HCF_2OTf (1.876、14.85 mmol、3.0当量)を一度に添加した。注：反応は、発熱反応である。混合物を、2分間激しく攪拌した。反応産物を、 H_2O (8 mL)で希釈し、DCM(2×25 mL)で抽出処理した。合わせた有機層を、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 0~100%)により精製して見出しの化合物を淡黄色固体として得た(933 mg、69%)。

10

【0263】

THF(5 mL)中における6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(240 mg、2.1 mmol)の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体(2.0 M、3 mL)を添加した。得られた混合物を還流下で14時間攪拌し、次いで、室温でMeOHをゆっくり添加して反応停止(quench)させ、還流下で2時間攪拌した。揮発物を減圧下除去し、残渣を、0%~10% MeOH/DCMで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、7-メトキシ-2-メチル-8-ニトロ-2,3,4-S-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンを黄味がかった褐色固体として得た(240 mg、97%)。

20

【0264】

MeOH(5 mL)及びAcOH(1 mL)中における6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(230 mg、0.891 mmol)の溶液に、亜鉛粉末(582 mg、8.91 mmol)を添加した。得られた混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、溶媒を真空下除去した。残渣を、 NH_4OH で中和し、DCMで抽出処理した。揮発性化合物を減圧下除去して、6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミンを淡褐色固体として得た(162 mg、80%)。粗生成物を、さらなる精製無しに、次ステップにおいて使用した。

【0265】

30

生物アッセイ

NUAK2 酵素アッセイ

低分子NUAK阻害剤を特定するため、生化学的NUAK2 酵素アッセイを、Eurofinsに外注した。このアッセイは、完全長組み換え酵素を用いて放射分析により行った。NUAK2(h)を、8mM MOPS pH7.0、0.2mM EDTA、300 μM KKKVSRSGLYRSPSPENLNRP、10mM 酢酸マグネシウム及び[9-33P]-ATP(必要に応じた比活性及び濃度)と共にインキュベートした。反応を、Mg/ATP混合物の添加により開始した。室温における40分間のインキュベーション後、リン酸を0.5%の濃度まで添加することによって反応停止させた。次いで、10 μL の反応産物を、P30フィルターマット上にスポットし、0.425%リン酸で4分間4回及びメタノールで1回洗浄した後、乾燥及びシンチレーション測定した。オーロラA及びNUAK1に対して、化合物をルーチン的にカウンタースクリーニングした。結果は表1に示されるが、表中でIC₅₀は、以下の範囲において報告される：

40

式I)の化合物に関して、A：0.1 nM~10 nM；B：11 nM~100 nM；C：101 nM~1000 nM；D：>1000 nM。

表1：NUAK2、NUAK1及びオーロラAの阻害についての本願の代表的化合物及び比較化合物のIC₅₀(nM)

50

【表 1－9 2】

化合物 ID	NUAK2 (IC ₅₀ , nM)	NUAK1 (IC ₅₀ , nM)	AUR-A (IC ₅₀ , nM)
I-1	A	B	C
I-2	B	B	D
I-3	C	C	D
I-4	B	B	D
I-5	B	B	D
I-6	B	B	C
I-7	B	B	C
I-8	A	A	B
I-9	A	B	C
I-10	A	B	D
I-11	A	B	C
I-12	A	A	B
I-13	A	B	B
I-14	A	A	C
I-15	B	B	C
I-16	B	B	C
I-17	B	B	C
I-18	A	B	C
I-19	B	C	D
I-20	A	A	C
I-21	A	A	B
I-22	B	B	B
I-23	B	B	C

10

20

30

40

50

【表 1－9 3】

化合物 ID	NUAK2 (IC ₅₀ , nM)	NUAK1 (IC ₅₀ , nM)	AUR-A (IC ₅₀ , nM)
I-24	B	B	B
I-25	B	B	C
I-26	B	C	C
I-27	A	A	C
I-28	C	B	C
I-29	B	B	C
I-30	A	B	C
I-31	D	C	D
I-32	B	B	C
I-33	C	C	C
I-34	C	C	C
I-35	B	B	C
I-36	B	B	C
I-37	B	B	C
I-38	A	B	C
I-39	B	B	C
I-40	C	C	D
I-41	B	B	C
I-42	B	B	D
I-43	A	B	C
I-44	A	B	C
I-45	B	B	C
I-46	B	B	D

10

20

30

40

50

【表 1－9 4】

化合物 ID	NUAK2 (IC ₅₀ , nM)	NUAK1 (IC ₅₀ , nM)	AUR-A (IC ₅₀ , nM)
I-47	B	A	B
I-48	A	A	B
I-49	B	B	C
I-50	B	B	B
I-51	A	A	B
I-52	A	A	B
I-53	B	B	C
I-54	B	B	C
I-55	B	A	C
I-56	B	A	C
I-57	A	A	C
I-58	A	A	C
I-59	B	D	D
I-60	B	B	B
I-61	B	B	B
I-62	B	B	C
I-63	B	A	C
I-64	A	B	C
I-65	B	B	C
I-66	B	B	C
I-67	B	B	C
I-68	B	B	C
I-69	A	B	B

10

20

30

40

50

【表 1 - 9 5】

化合物 ID	NUAK2 (IC ₅₀ , nM)	NUAK1 (IC ₅₀ , nM)	AUR-A (IC ₅₀ , nM)
I-70	B	B	B
I-71	B	B	B
I-72	B	B	C
I-73	B	B	C
I-74	B	B	D
I-75	A	B	C
I-76	A	B	C
I-77	A	A	C
I-78	B	B	C
I-79	B	B	C
I-80	B	B	C
I-81	B	C	ND
I-82	A	B	C
I-83	B	B	C
I-84	B	C	D
I-85	B	C	D
I-86	B	B	D
I-87	B	B	D
C-1	A	A	B
C-2	A	A	C
C-3	B	B	C
C-4	A	A	C

【表 1 - 9 6】

化合物 ID	NUAK2 (IC ₅₀ , nM)	NUAK1 (IC ₅₀ , nM)	AUR-A (IC ₅₀ , nM)
C-5	A	B	C
C-6	C	D	D

10

20

30

40

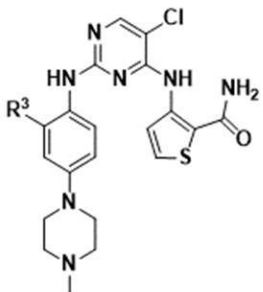
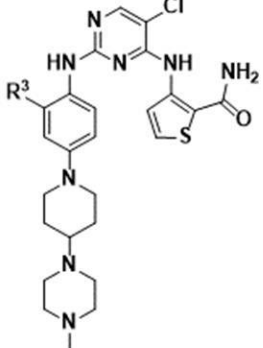
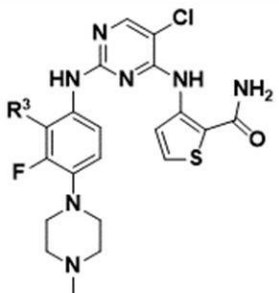
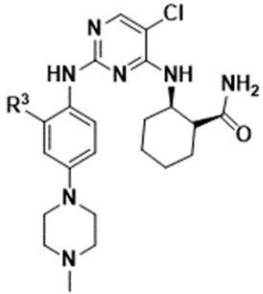
50

【 0 2 6 6 】

R³ が C 1 ～ 4 フルオロアルキル及び O C 1 ～ 4 フルオロアルキルから選択される本願の化合物は、R³ がフッ素化されていないアルキル又は C しなど他の類似の基を含む対応する化合物と比較して、特にオーロラ A キナーゼと比べた場合の N U A K 2 の阻害についての改良された選択性の傾向を示した（表 2 参照）。

表 2：対応する比較化合物と比較しての本願の化合物についての N U A K 2 選択性

【表 2】

構造	化合物番号	R ³	AUR-A (IC ₅₀ , nM)/NUAK2 (IC ₅₀ , nM)
	I-1	OCHCF ₂	40
	I-10	OCF ₃	115
	I-44	CF ₃	137
	C-1	OCH ₃	6
	I-41	OCHCF ₂	30
	C-3	OCH ₃	6
	I-42	OCHCF ₂	86
	C-2	OCH ₃	71
	C-4	Cl	50
	C-5	CH ₃	14
	I-82	OCHCF ₂	176
	I-85	CF ₃	526
	C-6	OCH(CH ₃) ₂	14

【 0 2 6 7 】

細胞ベース Y A P / T A Z 局在アッセイ

本願の化合物を、Y A P / T A Z が細胞の核に局在することを阻害する上でのそれら化

10

20

30

40

50

合物の能力について、Nature Communications, 2018, 9: 3510に概説されているアッセイを用いて試験した。クローバーYAPを発現するMDA-MB-231の生細胞イメージングを、 $\times 40$ でNAが1.2のPlan Apochromat (Carl Zeiss) 対物レンズを備えたAxioObserver Z1倒立顕微鏡 (Carl Zeiss) 上で、改良された横河電機CSU-X1スキャンヘッドと共にカスタムWAVE-FX-X1スピンドиск共焦点システム (Quorum Technologies) を用いて行った。細胞を35mmガラス底皿 (MatTek, P35G-1.5-14-C) にプレーティングし、イメージングの間、 37°C 及び5% CO_2 のステージトッピンキュベーター内に維持した。細胞を、5% FBSを含むフェノールレッドフリーRPMI培地 (Thermo Fisher Scientific, 11835030) 中で培養し、200nM SiR-DNA (Spirochrome, SC007) をイメージング1時間前に添加して核を可視化した。クローバーYAPの局在を、10分毎に2時間モニターした。Velocityソフトウェアを、画像取得及び画像処理のために使用した。化合物1-1は、YAP/TAZの各局剤の阻害における顕著な向上を示した (図1参照のこと)。

10

【0268】

細胞ベースのホスホ-MYPT1アッセイ：

生化学NUAKアッセイにおいて十分な活性を有する化合物を、それら化合物の標的化活性を確認するために細胞ベースのアッセイで評価した。NUAK2基質であるMYPT1に対する抗体は、内因性MYPT1タンパク質中のリン酸化Ser445エピトープを特異的に認識するものであり、細胞においてNUAK2阻害剤によるターゲット・エンゲージメントを直接的に評価することを可能とするため、この抗体を利用した (Biochem J. 2014 457 (Pt1): 215-225; Biochem J. 2014 461 (Pt2): 233-245)。

20

MDA-MB-231細胞を、化合物I-1 (500nM) の非存在下 (DMSO) 又は存在下で1時間インキュベートした。細胞を、プロテアーゼ阻害剤及びホスファターゼ阻害剤を含むRIPAバッファ (50mM トリス-HCl、150mM NaCl、1mM EDTA、0.1% SDS、1% NP-40、0.5% デオキシコール酸ナトリウム) 中で 4°C で30分間溶解した。サンプルを、ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) によって分離し、ニトロセルロースに転写し、pSer445 MYPT1又はACTINの検出のために免疫ブロッティングした。このアッセイの結果は図2に示されるが、そこでは、例示化合物I-1によるNUAK2の阻害が細胞におけるp-MYPT1の形成を阻害している。

30

【0269】

(c) 腫瘍細胞増殖阻害アッセイ

MDA-MB-231細胞を、384ウェルプレートに、50 μl の培地 (10% FBS、100mg/mlのNormocin (Invivogen社) 及び50mg/mlのゲンタマイシン (Invitrogen社)) を含むアルファ-MEM) 中に1,000細胞/ウェルで播種した。次いで、細胞が接着するように、プレートを一晩インキュベートした。HP D300デジタルディスペンサーを使用して、濃度範囲16点 (高用量10 μM ~低用量5nM) にわたってDMSO又は試験化合物を細胞に投与した。プレートを、加湿された5% CO_2 インキュベーター内で 37°C においてインキュベートした。5日後、プレートをインキュベーターから取り出し、室温に平衡させた。次いで、同体積のATP-liteアッセイ試薬を各ウェルに添加し、サンプルをメーカーによる使用説明 (Perkin Elmer) に従って処理した。次いで、発光シグナルを、超高感度 (US) 発光検出器を備えたEnvisionプレートリーダーを用いて測定した。

40

【0270】

本願の代表的化合物に関する結果を表3に示す。

表3：乳腺腫瘍細胞株MDA-MB-231における本願の化合物についての代表的NUAK阻害剤の抗増殖

50

【表 3】

化合物 I D	腫瘍成長阻害(IC ₅₀ , uM)
I-1	0.195
I-30	0.144
I-38	0.120
I-41	0.202
I-42	0.653
I-52	0.142
I-75	0.120
I-78	0.096
I-82	0.858
I-87	0.932

10

20

【0271】

本願を、現時点で好ましい例であると考えられているものを参照して説明したが、本願は、開示された例には限定されないことが理解されるべきである。反対に、本願は、添付の特許請求の範囲の精神及び範囲内に含まれる様々な変更及び均等な構成を包含することが意図されている。

【0272】

全ての刊行物、特許及び特許出願は、それぞれの刊行物、特許又は特許出願が参照によりその全体が取り込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同程度にその全体が参照により本開示に取り込まれる。本願における用語が参照により本開示に取り込まれた文献と異なる定義となっていることが分かった場合、本開示に与えられている定義が前記用語の定義となるものとする。

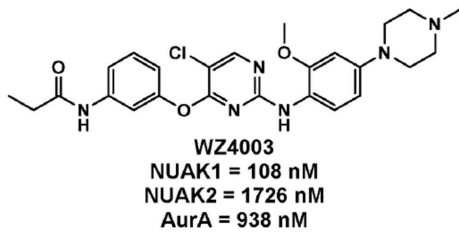
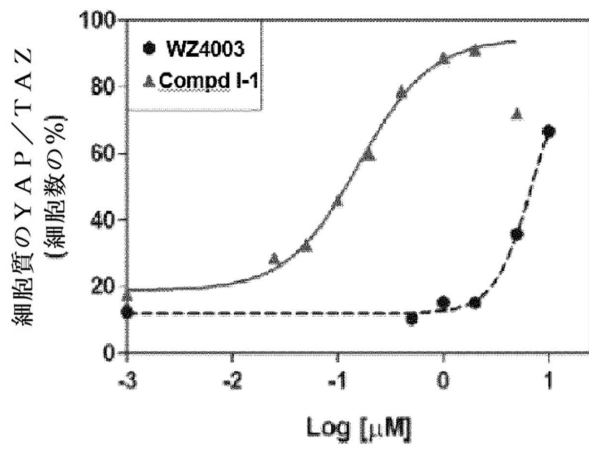
30

40

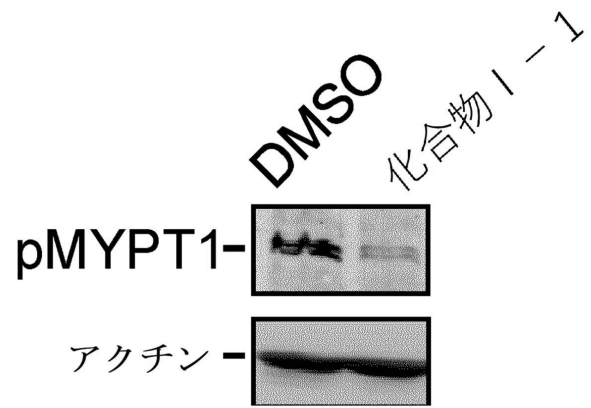
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2022/050014
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 409/14</i> (2006.01), <i>A61K 31/506</i> (2006.01), <i>A61K 31/551</i> (2006.01), <i>A61K 31/5383</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>C07D 239/48</i> (2006.01) (more IPCs on the last page) CPC: <i>C07D 409/14</i> (2020.01), <i>A61P 35/00</i> (2020.01), <i>C07D 239/48</i> (2020.01), <i>C07D 241/36</i> (2020.01), <i>C07D 409/12</i> (2020.01), <i>C07D 451/02</i> (2020.01) (more CPCs on the last page) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) CPC (2020.01): <i>C07D 409/14</i> , <i>A61P 35/00</i> , <i>C07D 239/48</i> , <i>C07D 241/36</i> , <i>C07D 409/12</i> , <i>C07D 451/02</i> , <i>C07D 471/10</i> , <i>C07D 487/04</i> and <i>C07D 498/04</i> ; IPC (2006.01): <i>C07D 409/14</i> , <i>A61K 31/5383</i> , <i>A61K 31/506</i> , <i>A61K 31/551</i> , <i>A61P 35/00</i> , <i>C07D 239/48</i> , <i>C07D 241/36</i> , <i>C07D 409/12</i> , <i>C07D 451/02</i> , <i>C07D 471/10</i> , <i>C07D 487/04</i> and <i>C07D 498/04</i>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC (2006.01): <i>C07D 401/12</i> , <i>C07D 403/12</i> , <i>C07D 241/20</i> , <i>A61K 31/505</i> and <i>A61K 31/5377</i>		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Databases: Questel ORBIT, Canadian Patent Database, STM, SCOPUS and STN (CAPlus and Registry) Keywords: pyrimidine, NUAk, YAP, TAZ, yes associated protein, HIPPO, SNARK, cyclohexyl, cyclopentyl and thiophenyl		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO2008/077885A2 (ZAHN, S. et al.) 3 July 2008 (03-07-2008) Whole document, in particular, Scheme A (page 12) and examples in table (page 41), such as examples 1-6 and 10)	1-23, 27, 30, 31, 33, 34 and 61 1-23, 27, 30, 31, 33-61
X Y	WO2005/118544A2 (LI, H. et al.) 15 December 2005 (15-12-2005) Whole document; in particular, structures IIa-IId (page 4), synthesis scheme (page 41), compounds 15a-15d as outlined in sections 7.3- 7.7 (page 59-65), and at least compounds 107, 156, 157, 194, 196 and 202-207	1-27, 30, 31, 33, 34 and 61 1-27, 30, 31 and 33-61 1-4, 10, 12-16, 24, 25, 29, 32, 33 and 34
X Y	WO2008/051547A1 (AHMED, G. et al.) 2 May 2008 (02-05-2008) Registry Numbers: 1022961-98-3, 1022967-29-8, 1022967-41-4 and 1022968-57-5	1-4, 10, 12-16, 24, 25, 29, 32-60
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 04 March 2022 (04-03-2022)		Date of mailing of the international search report 12 April 2022 (12-04-2022)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Diane Burke-Terreau (819) 639-8622

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2022/050014

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	OTT, G.R. et al., " <i>Discovery of a Potent Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase with in Vivo Antitumor Activity</i> ". ACS Medicinal Chemistry Letters, 1 September 2010 (01-09-2010), Vol. 1(9), pp. 493-498 Abstract, Table 1 (compounds 11 and 12) and synthesis scheme 1	1-4, 10-16, 24, 25, 27, 30 and 32-34 1-4, 10-16, 24, 25, 27, 30 and 32-60
X Y	US2006/027069A1 (WONG, B.) 28 November 2006 (28-11-2006) Whole document; in particular, compounds 2 and 87	1, 2, 5, 6, 10-16, 18-21, 27, 30, 31, 33 and 34 1, 2, 5, 6, 10-16, 18-21, 27, 30, 31, 33-60
X Y	WO2007/072158A2 (ARCARI, J. et al.) 28 June 2007 (28-06-2007) Registry Number 942488-90-6 and compound 111	1-4, 10, 12-16, 24, 30, 33 and 34 1-4, 10, 12-16, 24, 30, 33-60
Y	FAISAL, M. et al., " <i>Development and Therapeutic Potential of NUAks Inhibitors</i> ". Journal of Medicinal Chemistry, 24 December 2020 (24-12-2020), Vol. 64, pp. 2-25 Whole document; in particular, abstract, section 4 (pages 10-14), Figure 11, Figure 12 (pyrimidine-2,4-diamine NUAks inhibitors, especially compound 27: CEP-28122) and section 5.2.4 (pages 16-17)	34-60
A	CHENG, M. et al., " <i>CEP-28122, a Highly Potent and Selective Orally Active Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase with Antitumor Activity in Experimental Models of Human Cancers</i> ". Molecular Cancer Therapeutics, March 2012 (03-2012), Vol. 11(3), pp. 670-679 Abstract and Figure 1	1, 30 and 32-34
A	YANG, H. et al., " <i>Optimization of WZ4003 as NUAk Inhibitors Against Human Colorectal Cancer</i> ". European Journal of Medicinal Chemistry, 4 December 2020 (04-12-2020), Vol. 210, pp. 1-19 Abstract, Figure 1: compounds WZ4003 and HTH-02-006; and Table 1	1, 29-31 and 33-60
A	CA2810900A1 (DALGARNO, D.C. et al.) 19 April 2012 (19-04-2012) Whole document; in particular, claim 24 and compounds VIc and VIe; process disclosed to prepare pyrimidine diamine compounds in Schemes 1A and 1B (page 29)	1-61
A	CA2696824A1 (MARSILJE, T. et al.) 12 March 2009 (12-03-2009) Whole document; in particular, compounds 4 and specific examples 68-70; process disclosed to prepare intermediates 5 and 8 combined with examples 1 and 3 (paragraphs 83, 86, 108, 111 and 113)	1-61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2022/050014

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		PL2091918T3	27 February 2015 (27-02-2015)
		PT2091918E	24 November 2014 (24-11-2014)
		RS53588B1	27 February 2015 (27-02-2015)
		SI2091918T1	30 January 2015 (30-01-2015)
		SM201000108A	19 January 2011 (19-01-2011)
		SM201000108B	18 January 2012 (18-01-2012)
		SMAP200900058A	19 January 2010 (19-01-2010)
		SMP200900058B	12 November 2010 (12-11-2010)
		SV2009003290A	17 August 2010 (17-08-2010)
		TN2009000225A1	18 October 2010 (18-10-2010)
		TW200831486A	01 August 2008 (01-08-2008)
		TWI410416B	01 October 2013 (01-10-2013)
		TW201124402A	16 July 2011 (16-07-2011)
		TWI413641B	01 November 2013 (01-11-2013)
		UA100846C2	11 February 2013 (11-02-2013)
		US2008176881A1	24 July 2008 (24-07-2008)
		US8039479B2	18 October 2011 (18-10-2011)
		US2011190259A1	04 August 2011 (04-08-2011)
		US8372858B2	12 February 2013 (12-02-2013)
		US2011257155A1	20 October 2011 (20-10-2011)
		US8377921B2	19 February 2013 (19-02-2013)
		US2011257154A1	20 October 2011 (20-10-2011)
		US8399450B2	19 March 2013 (19-03-2013)
		US2010298295A1	25 November 2010 (25-11-2010)
		US8440681B2	14 May 2013 (14-05-2013)
		US2013005748A1	03 January 2013 (03-01-2013)
		US8957081B2	17 February 2015 (17-02-2015)
		US2015105390A1	16 April 2015 (16-04-2015)
		WO2008073687A2	19 June 2008 (19-06-2008)
		WO2008073687A3	31 July 2008 (31-07-2008)
		WO2009032668A2	12 March 2009 (12-03-2009)
		WO2009032668A3	24 September 2009 (24-09-2009)
		WO2009032694A1	12 March 2009 (12-03-2009)
		WO2009032703A1	12 March 2009 (12-03-2009)
		ZA200903601B	26 January 2011 (26-01-2011)
		ZA201005313B	25 May 2011 (25-05-2011)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050014

IPC:

C07D 241/36 (2006.01), **C07D 409/12** (2006.01), **C07D 451/02** (2006.01), **C07D 471/10** (2006.01),
C07D 487/04 (2006.01), **C07D 498/04** (2006.01)

10

CPC:

C07D 471/10 (2020.01), **C07D 487/04** (2020.01), **C07D 498/04** (2020.01)

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050014

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2008077885A2	03 July 2008 (03-07-2008)	WO2008077885A3	14 August 2008 (14-08-2008)
		CA2673184A1	03 July 2008 (03-07-2008)
		EP2109605A2	21 October 2009 (21-10-2009)
		EP2109605B1	20 February 2013 (20-02-2013)
		JP2010513406A	30 April 2010 (30-04-2010)
		US2010144706A1	10 June 2010 (10-06-2010)
WO2005118544A2	15 December 2005 (15-12-2005)	WO2005118544A3	16 February 2006 (16-02-2006)
		AT494280T	15 January 2011 (15-01-2011)
		AT506953T	15 May 2011 (15-05-2011)
		AU2004265288A1	24 February 2005 (24-02-2005)
		AU2005307849A1	26 May 2006 (26-05-2006)
		AU2005307849B2	15 November 2012 (15-11-2012)
		AU2011200367A1	17 February 2011 (17-02-2011)
		AU2011200367B2	26 July 2012 (26-07-2012)
		BRPI0413018A	03 October 2006 (03-10-2006)
		BRPI0413018B1	26 December 2018 (26-12-2018)
		BRPI0413018B8	25 May 2021 (25-05-2021)
		BRPI0516795A	23 September 2008 (23-09-2008)
		CA2533377A1	24 February 2005 (24-02-2005)
		CA2533377C	27 November 2012 (27-11-2012)
		CA2566531A1	15 December 2005 (15-12-2005)
		CA2580150A1	26 May 2006 (26-05-2006)
		CA2580150C	22 October 2013 (22-10-2013)
		CN1849318A	18 October 2006 (18-10-2006)
		CN1849318B	12 October 2011 (12-10-2011)
		CN101171012A	30 April 2008 (30-04-2008)
		CN101171012B	17 April 2013 (17-04-2013)
		CN102358738A	22 February 2012 (22-02-2012)
		CY1112743T1	10 February 2016 (10-02-2016)
		CY1114445T1	31 August 2016 (31-08-2016)
		DE102005054092A1	06 July 2006 (06-07-2006)
		DE602004032446D1	09 June 2011 (09-06-2011)
		DE602005025803D1	17 February 2011 (17-02-2011)
		DK1656372T3	01 July 2013 (01-07-2013)
		DK1663242T3	01 August 2011 (01-08-2011)
		DK1824489T3	26 April 2011 (26-04-2011)
		EP1656372A2	17 May 2006 (17-05-2006)
		EP1656372B1	10 April 2013 (10-04-2013)
		EP1663242A2	07 June 2006 (07-06-2006)
		EP1663242B1	27 April 2011 (27-04-2011)
		EP1694652A1	30 August 2006 (30-08-2006)
		EP1763514A2	21 March 2007 (21-03-2007)
		EP1824489A2	29 August 2007 (29-08-2007)
		EP1824489B1	05 January 2011 (05-01-2011)
		ES2296477A1	16 April 2008 (16-04-2008)
		ES2296477B2	28 September 2011 (28-09-2011)
		ES2359416T3	23 May 2011 (23-05-2011)
		ES2365223T3	26 September 2011 (26-09-2011)
		ES2421139T3	29 August 2013 (29-08-2013)
		FR2877944A1	19 May 2006 (19-05-2006)
		GB0523012D0	21 December 2005 (21-12-2005)
		GB2420559A	31 May 2006 (31-05-2006)
		GB2420559B	06 August 2008 (06-08-2008)
		HK1091209A1	12 January 2007 (12-01-2007)
		HK1114338A1	31 October 2008 (31-10-2008)
		HRP20130602T1	31 July 2013 (31-07-2013)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050014

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		IL173299D0	11 June 2006 (11-06-2006)
		IL173299A	31 May 2015 (31-05-2015)
		IL181923D0	04 July 2007 (04-07-2007)
		IL181923A	29 March 2012 (29-03-2012)
		ITMI20052171A1	16 May 2006 (16-05-2006)
		JP2007501793A	01 February 2007 (01-02-2007)
		JP4741491B2	03 August 2011 (03-08-2011)
		JP2007538092A	27 December 2007 (27-12-2007)
		JP4812763B2	09 November 2011 (09-11-2011)
		JP2008520580A	19 June 2008 (19-06-2008)
		JP4812770B2	09 November 2011 (09-11-2011)
		JP2007500722A	18 January 2007 (18-01-2007)
		JP4886511B2	29 February 2012 (29-02-2012)
		JP2007514775A	07 June 2007 (07-06-2007)
		JP2011178814A	15 September 2011 (15-09-2011)
		JP2011256198A	22 December 2011 (22-12-2011)
		KR20060056353A	24 May 2006 (24-05-2006)
		KR101201603B1	14 November 2012 (14-11-2012)
		KR20070085571A	27 August 2007 (27-08-2007)
		KR101335917B1	03 December 2013 (03-12-2013)
		KR20120062863A	14 June 2012 (14-06-2012)
		MX2007005807A	18 October 2007 (18-10-2007)
		NO20060992L	28 February 2006 (28-02-2006)
		NO333771B1	16 September 2013 (16-09-2013)
		NO20073068L	15 June 2007 (15-06-2007)
		NZ545270A	30 April 2010 (30-04-2010)
		NZ554419A	30 September 2010 (30-09-2010)
		PL1656372T3	30 August 2013 (30-08-2013)
		PL1824489T3	30 September 2011 (30-09-2011)
		PT1656372E	27 June 2013 (27-06-2013)
		RS20060073A	05 June 2008 (05-06-2008)
		RS53109B	30 June 2014 (30-06-2014)
		RU2006106180A	10 September 2007 (10-09-2007)
		RU2356901C2	27 May 2009 (27-05-2009)
		RU2007122381A	20 December 2008 (20-12-2008)
		RU2416604C2	20 April 2011 (20-04-2011)
		SG145698A1	29 September 2008 (29-09-2008)
		SI1656372T1	30 August 2013 (30-08-2013)
		SI1663242T1	30 September 2011 (30-09-2011)
		SI1824489T1	31 May 2011 (31-05-2011)
		UA88660C2	10 November 2009 (10-11-2009)
		UA91000C2	25 June 2010 (25-06-2010)
		US2005209224A1	22 September 2005 (22-09-2005)
		US7122542B2	17 October 2006 (17-10-2006)
		US2007167439A1	19 July 2007 (19-07-2007)
		US7452879B2	18 November 2008 (18-11-2008)
		US2005192301A1	01 September 2005 (01-09-2005)
		US7511137B2	31 March 2009 (31-03-2009)
		US2007225495A1	27 September 2007 (27-09-2007)
		US7560466B2	14 July 2009 (14-07-2009)
		US2008312438A1	18 December 2008 (18-12-2008)
		US7582648B2	01 September 2009 (01-09-2009)
		US2006035891A1	16 February 2006 (16-02-2006)
		US7754714B2	13 July 2010 (13-07-2010)
		US2008009494A1	10 January 2008 (10-01-2008)
		US7858633B2	28 December 2010 (28-12-2010)
		US2007179140A1	02 August 2007 (02-08-2007)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050014

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US7863286B2	04 January 2011 (04-01-2011)
		US2007299060A1	27 December 2007 (27-12-2007)
		US7868013B2	11 January 2011 (11-01-2011)
		US2008027045A1	31 January 2008 (31-01-2008)
		US7884111B2	08 February 2011 (08-02-2011)
		US2009176981A1	09 July 2009 (09-07-2009)
		US8030483B2	04 October 2011 (04-10-2011)
		US2008051412A1	28 February 2008 (28-02-2008)
		US8044054B2	25 October 2011 (25-10-2011)
		US2009137589A1	28 May 2009 (28-05-2009)
		US8101627B2	24 January 2012 (24-01-2012)
		US2005234049A1	20 October 2005 (20-10-2005)
		US8178671B2	15 May 2012 (15-05-2012)
		US2011152518A1	23 June 2011 (23-06-2011)
		US8410093B2	02 April 2013 (02-04-2013)
		US2006167249A1	27 July 2006 (27-07-2006)
		US8546398B2	01 October 2013 (01-10-2013)
		US2011190271A1	04 August 2011 (04-08-2011)
		US8809341B2	19 August 2014 (19-08-2014)
		US2015011002A1	08 January 2015 (08-01-2015)
		US9598432B2	21 March 2017 (21-03-2017)
		US2013210814A1	15 August 2013 (15-08-2013)
		US9725419B2	08 August 2017 (08-08-2017)
		US2009318687A1	24 December 2009 (24-12-2009)
		US9751893B2	05 September 2017 (05-09-2017)
		US2018072756A1	15 March 2018 (15-03-2018)
		US10259826B2	16 April 2019 (16-04-2019)
		US2020017523A1	16 January 2020 (16-01-2020)
		US11230554B2	25 January 2022 (25-01-2022)
		US2005113398A1	26 May 2005 (26-05-2005)
		US2008009484A1	10 January 2008 (10-01-2008)
		US2008021020A1	24 January 2008 (24-01-2008)
		US2012253039A1	04 October 2012 (04-10-2012)
		WO2005012294A1	10 February 2005 (10-02-2005)
		WO2005012294A8	29 December 2005 (29-12-2005)
		WO2005013996A2	17 February 2005 (17-02-2005)
		WO2005013996A3	09 June 2005 (09-06-2005)
		WO2005016893A2	24 February 2005 (24-02-2005)
		WO2005016893A3	09 June 2005 (09-06-2005)
		WO2005063722A1	14 July 2005 (14-07-2005)
		WO2006055561A2	26 May 2006 (26-05-2006)
		WO2006055561A3	22 May 2008 (22-05-2008)
		ZA200601460B	30 April 2008 (30-04-2008)
		ZA200702180B	25 September 2008 (25-09-2008)
WO2008051547A1	02 May 2008 (02-05-2008)	AR063527A1	28 January 2009 (28-01-2009)
		AU2007309427A1	02 May 2008 (02-05-2008)
		AU2007309427B2	28 February 2013 (28-02-2013)
		CA2669111A1	02 May 2008 (02-05-2008)
		CA2669111C	12 April 2016 (12-04-2016)
		CL2007003049A1	16 May 2008 (16-05-2008)
		CN101535276A	16 September 2009 (16-09-2009)
		CN101535276B	28 August 2013 (28-08-2013)
		EP2222647A1	01 September 2010 (01-09-2010)
		EP2222647B1	05 August 2015 (05-08-2015)
		EP2684874A1	15 January 2014 (15-01-2014)
		EP2684874B1	17 May 2017 (17-05-2017)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050014

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		ES2555803T3 ES2633318T3 HK1147748A1 IL198150D0 IL198150A JP2010507665A JP5512274B2 MX2009004426A NZ576425A TW200833686A TW1432427B US2009221555A1 US8148391B2 US2012165519A1 US8552186B2	08 January 2016 (08-01-2016) 20 September 2017 (20-09-2017) 19 August 2011 (19-08-2011) 24 December 2009 (24-12-2009) 30 June 2014 (30-06-2014) 11 March 2010 (11-03-2010) 04 June 2014 (04-06-2014) 12 August 2009 (12-08-2009) 27 April 2012 (27-04-2012) 16 August 2008 (16-08-2008) 01 April 2014 (01-04-2014) 03 September 2009 (03-09-2009) 03 April 2012 (03-04-2012) 28 June 2012 (28-06-2012) 08 October 2013 (08-10-2013)
US2006270694A1	30 November 2006 (30-11-2006)	CA2604551A1 EP1883302A2 EP1883302A4 JP2008540436A WO2007027238A2 WO2007027238A3	08 March 2007 (08-03-2007) 06 February 2008 (06-02-2008) 20 May 2009 (20-05-2009) 20 November 2008 (20-11-2008) 08 March 2007 (08-03-2007) 13 September 2007 (13-09-2007)
WO2007072158A2	28 June 2007 (28-06-2007)	WO2007072158A3 WO2007072158A8 AR058399A1 AU2006327871A1 BRPI0620324A2 CA2634646A1 CA2634646C CN101346380A CN101346380B CR10095A DOP2006000289A EA200801287A1 EA014551B1 ECSP088563A EP1966207A2 GT200600517A HN2006042221A IL191555D0 JP2009520807A JP4332590B2 KR20080077026A KR101060051B1 MA30075B1 MEP0908A NL2000375A1 NL2000375C2 NO20082338L PE20071138A1 RS20080272A SV2008002969A TNSN08270A1 TW200736258A UA89123C2 US2008234303A1	27 December 2007 (27-12-2007) 14 August 2008 (14-08-2008) 30 January 2008 (30-01-2008) 28 June 2007 (28-06-2007) 08 November 2011 (08-11-2011) 28 June 2007 (28-06-2007) 10 April 2012 (10-04-2012) 14 January 2009 (14-01-2009) 29 February 2012 (29-02-2012) 17 July 2008 (17-07-2008) 31 July 2007 (31-07-2007) 30 October 2008 (30-10-2008) 30 December 2010 (30-12-2010) 30 July 2008 (30-07-2008) 10 September 2008 (10-09-2008) 13 September 2007 (13-09-2007) 18 January 2010 (18-01-2010) 29 December 2008 (29-12-2008) 28 May 2009 (28-05-2009) 16 September 2009 (16-09-2009) 20 August 2008 (20-08-2008) 29 August 2011 (29-08-2011) 01 December 2008 (01-12-2008) 10 February 2010 (10-02-2010) 25 June 2007 (25-06-2007) 03 January 2008 (03-01-2008) 25 June 2008 (25-06-2008) 29 December 2007 (29-12-2007) 15 July 2009 (15-07-2009) 17 August 2010 (17-08-2010) 30 October 2009 (30-10-2009) 01 October 2007 (01-10-2007) 25 December 2009 (25-12-2009) 25 September 2008 (25-09-2008)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050014

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US7820648B2 UY30051A1 ZA200804488B	26 October 2010 (26-10-2010) 31 July 2007 (31-07-2007) 27 May 2009 (27-05-2009)
CA2810900A1	19 April 2012 (19-04-2012)	AU20111315831A1 AU20111315831B2 BR112013008816A2 CN103153064A CN103153064B CN104814970A EA201390550A1 EP2627179A1 EP2627179A4 IL225351D0 JP2013539795A KR20130139999A MX2013004086A US2014024620A1 WO2012051587A1	28 March 2013 (28-03-2013) 22 January 2015 (22-01-2015) 28 June 2016 (28-06-2016) 12 June 2013 (12-06-2013) 22 April 2015 (22-04-2015) 05 August 2015 (05-08-2015) 30 August 2013 (30-08-2013) 21 August 2013 (21-08-2013) 02 April 2014 (02-04-2014) 27 June 2013 (27-06-2013) 28 October 2013 (28-10-2013) 23 December 2013 (23-12-2013) 05 July 2013 (05-07-2013) 23 January 2014 (23-01-2014) 19 April 2012 (19-04-2012)
CA2696824A1	12 March 2009 (12-03-2009)	AR064197A1 AR077849A2 AR107966A2 AU2007333394A1 AU2007333394B2 AU2007333394C1 AU2008296479A1 AU2008296545A1 AU2008296545B2 AU2010210018A1 AU2010210018B2 AU2010210019A1 AU2010210019B2 AU2010210019C1 BRPI0720264A2 BRPI0722383A2 BRPI0722384A2 BRPI0815979A2 CA2671744A1 CA2671744C CL2007003552A1 CL2011001863A1 CN101616895A CN102317268A CN103641816A CN103641833A CO6231028A2 CR10832A CU20090102A7 CU23829B1 CY1115898T1 DK2091918T3 DOP2011000074A EA201000366A1 EA017252B1 EA200970557A1 EA017405B1	18 March 2009 (18-03-2009) 28 September 2011 (28-09-2011) 04 July 2018 (04-07-2018) 19 June 2008 (19-06-2008) 03 February 2011 (03-02-2011) 18 August 2011 (18-08-2011) 12 March 2009 (12-03-2009) 12 March 2009 (12-03-2009) 29 September 2011 (29-09-2011) 02 September 2010 (02-09-2010) 02 February 2012 (02-02-2012) 02 September 2010 (02-09-2010) 02 August 2012 (02-08-2012) 14 February 2013 (14-02-2013) 10 May 2011 (10-05-2011) 05 June 2012 (05-06-2012) 12 June 2012 (12-06-2012) 13 June 2017 (13-06-2017) 19 June 2008 (19-06-2008) 28 August 2012 (28-08-2012) 18 July 2008 (18-07-2008) 13 January 2012 (13-01-2012) 30 December 2009 (30-12-2009) 11 January 2012 (11-01-2012) 19 March 2014 (19-03-2014) 19 March 2014 (19-03-2014) 20 December 2010 (20-12-2010) 14 July 2009 (14-07-2009) 11 July 2011 (11-07-2011) 15 October 2012 (15-10-2012) 13 April 2016 (13-04-2016) 01 December 2014 (01-12-2014) 31 August 2012 (31-08-2012) 30 August 2010 (30-08-2010) 30 November 2012 (30-11-2012) 30 December 2009 (30-12-2009) 28 December 2012 (28-12-2012)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050014

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		EA017405B9	30 May 2014 (30-05-2014)
		EA201100688A1	30 December 2011 (30-12-2011)
		EA019941B1	30 July 2014 (30-07-2014)
		EA201100687A1	30 December 2011 (30-12-2011)
		EA019966B1	30 July 2014 (30-07-2014)
		ECSP099500A	28 August 2009 (28-08-2009)
		ECSP109500A	30 July 2010 (30-07-2010)
		EP2091918A2	26 August 2009 (26-08-2009)
		EP2091918B1	27 August 2014 (27-08-2014)
		EP2190826A2	02 June 2010 (02-06-2010)
		EP2311807A1	20 April 2011 (20-04-2011)
		EP2311807B1	11 November 2015 (11-11-2015)
		EP2537830A1	26 December 2012 (26-12-2012)
		EP3012249A1	27 April 2016 (27-04-2016)
		ES2524009T3	03 December 2014 (03-12-2014)
		ES2559528T3	12 February 2016 (12-02-2016)
		GEP20156282B	11 May 2015 (11-05-2015)
		GT200900147A	27 January 2010 (27-01-2010)
		HK1134290A1	23 April 2010 (23-04-2010)
		HN2009001145A	25 November 2011 (25-11-2011)
		HRP20141260T1	13 March 2015 (13-03-2015)
		HUS1500049I1	30 October 2017 (30-10-2017)
		IL198936D0	17 February 2010 (17-02-2010)
		IL230972D0	31 March 2014 (31-03-2014)
		IL230972A	30 November 2016 (30-11-2016)
		JO2980B1	15 March 2016 (15-03-2016)
		JO3403B1	20 October 2019 (20-10-2019)
		JP2010512329A	22 April 2010 (22-04-2010)
		JP5208123B2	12 June 2013 (12-06-2013)
		JP2012229240A	22 November 2012 (22-11-2012)
		JP5513558B2	04 June 2014 (04-06-2014)
		JP2010538004A	09 December 2010 (09-12-2010)
		JP2013144683A	25 July 2013 (25-07-2013)
		KR20090087127A	14 August 2009 (14-08-2009)
		KR101149295B1	05 July 2012 (05-07-2012)
		KR20100050557A	13 May 2010 (13-05-2010)
		KR101174201B1	16 August 2012 (16-08-2012)
		KR20110117195A	26 October 2011 (26-10-2011)
		KR101364277B1	21 February 2014 (21-02-2014)
		LTC2091918I2	10 April 2017 (10-04-2017)
		LU92785I2	03 November 2015 (03-11-2015)
		MA30923B1	02 November 2009 (02-11-2009)
		ME00811B	20 March 2012 (20-03-2012)
		MX2009006081A	17 June 2009 (17-06-2009)
		MX2010002336A	25 March 2010 (25-03-2010)
		MY148427A	30 April 2013 (30-04-2013)
		NL300763I1	09 February 2016 (09-02-2016)
		NL300763I2	09 February 2016 (09-02-2016)
		NO20092472L	02 September 2009 (02-09-2009)
		NO338069B1	25 July 2016 (25-07-2016)
		NO2016014I1	10 August 2016 (10-08-2016)
		NO2016014I2	10 August 2016 (10-08-2016)
		NO20160333A1	29 February 2016 (29-02-2016)
		NZ577197A	25 February 2011 (25-02-2011)
		NZ590601A	30 September 2011 (30-09-2011)
		PE20081447A1	20 November 2008 (20-11-2008)
		PE20120814A1	26 July 2012 (26-07-2012)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	C S P
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0	
A 6 1 K 31/5383(2006.01)	C 0 7 D 498/04 1 1 1	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/551(2006.01)	C 0 7 D 471/10 1 0 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 39/395(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	
	C 0 7 D 409/14	

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

0 0 , スイート 4 1 3 , バンティング インスティテュート

Banting Institute, 100 College Street, Suite 4
13, Toronto, Ontario M5G 1L5, Canada

- (71)出願人 517304738
シナイ ヘルス システム
カナダ国, オンタリオ州 エム5ジー 1エックス5, トロント, 600 ユニバーシティ アベニュー
- (74)代理人 110001519
弁理士法人太陽国際特許事務所
- (72)発明者 アルーアワル、リマ
カナダ国 M5S 2X8 オンタリオ トロント、ベイ ストリート 1166、スイート 2201
- (72)発明者 アッティサーノ、リリアーナ
カナダ国 M5P 1V4 オンタリオ トロント、アードモア ロード 7
- (72)発明者 イサーク、メトヴィン
カナダ国 L6P 2C1 オンタリオ ブランプトン、レイノルズ アベニュー 17
- (72)発明者 リウ、ヨン
カナダ国 L6H 3K5 オンタリオ オークヴィル、ハークロフト コート 1066
- (72)発明者 スマイル、デイヴィッド
カナダ国 M4V 3B9 オンタリオ トロント、バルモラル アベニュー 1、スイート 207
- (72)発明者 ユーリン、デイヴィッド
カナダ国 M5M 4N3 オンタリオ トロント、リドリー ブールバード 268、スイート 809
- (72)発明者 ウラナ、ジェフ
カナダ国 M5P 1V4 オンタリオ トロント、アードモア ロード 7

F ターム (参考) 4C050 AA03 BB04 CC04 CC08 DD02 DD03 EE02 FF01 GG01 HH03
HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB09 CC29 CC92 DD10 DD29 EE01
4C065 AA09 BB04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK09 PP03
PP06 PP11 QQ05
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE07 FF08 GG01 HH07 UU01
4C084 AA19 NA05 ZC202 ZC751
4C085 AA14 BB01 BB11 EE03

F ターム (参考)

**4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 BC50 BC54 BC73 CB22 GA03
 GA07 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 MA52 MA55 NA14 ZB26 ZC20**