

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-543976

(P2024-543976A)

(43)公表日 令和6年11月26日(2024.11.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	C S P 4 C 0 5 7
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1 4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全136頁) 最終頁に続く

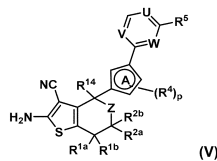
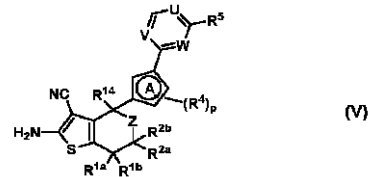
(21)出願番号	特願2024-532508(P2024-532508)	(71)出願人	503385923
(86)(22)出願日	令和4年11月30日(2022.11.30)		ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
(85)翻訳文提出日	令和6年7月25日(2024.7.25)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル ハイム アム ライン ピンガー シュトラ ーセ 1 7 3
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/083906	(71)出願人	511183973
(87)国際公開番号	WO2023/099592		ヴァンダービルト ユニバーシティー VANDERBILT UNIVERS ITY
(87)国際公開日	令和5年6月8日(2023.6.8)		アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 4 0 、ナッシュビル、ウエスト エンド アベ ニュー 2 2 0 1、カークランド ホール 3 0 5
(31)優先権主張番号	63/284,751		
(32)優先日	令和3年12月1日(2021.12.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/284,788		
(32)優先日	令和3年12月1日(2021.12.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 癌の処置のための環化2 - アミノ - 3 - シアノチオフェン及び誘導体

(57)【要約】

本発明は、式(V) (式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、Z、R⁴、R⁵、R¹⁴、A、p、U、V及びWは、特許請求の範囲及び明細書に与えられる意味を有する)の化合物、KRASの阻害剤としてのそれらの使用、そのような化合物を含有する医薬組成物及び製剤、並びにそれらの医薬品としての使用/医療用途、特に、腫瘍性疾患の治療及び/又は予防のための薬剤としてのそれらの使用を包含する。

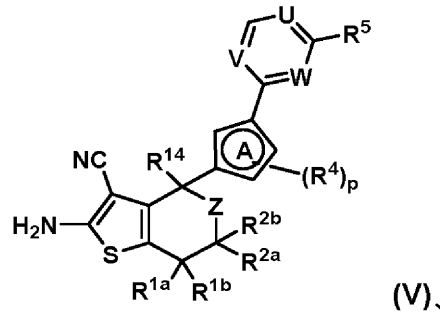


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (V) :

【化 8 8】



(V)、

10

(式中、

R^{1a} 及び R^{1b} はいずれも、独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクリルからなる群より選択され、

R^{2a} 及び R^{2b} はいずれも、独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクリルからなる群より選択され、並びに / あるいは

20

任意選択的に、 R^{1a} 又は R^{1b} の一方及び R^{2a} 又は R^{2b} の一方は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン環を形成し、

Z は、 $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$ であり、

各 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクリルからなる群より選択されるか、又は

R^{6a} 及び R^{6b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン環を形成し、

30

n は、0、1 及び 2 からなる群より選択され、

R^{14} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクリルからなる群より選択され、

W は、窒素 ($-N=$) 又は $-CH=$ であり、

V は、窒素 ($-N=$) 又は $-CH=$ であり、

U は、窒素 ($-N=$) 又は $-C(R^{11})=$ であり、

R^{11} は、水素、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

40

環 A は 5 員ヘテロアリーレンであり、

各 R^4 は、存在する場合、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択され、

p は、0、1、2 及び 3 からなる群より選択され、

R^5 は、ハロゲン、又は任意選択的に 1 以上の同一の若しくは異なる C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは 5 ~ 6 員ヘテロシクリルで置換されている 3 ~ 11 員ヘテロシクリルであり、前記 C_{1-6} アルキルは、任意選択的にシクロプロピルで置換されているか、又は

50

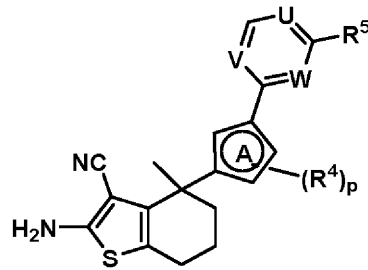
R⁵ は、3～11員ヘテロシクリルで置換された -O-C₁～6アルキルであり、前記3～11員ヘテロシクリルは、任意選択的に1以上の同一の又は異なる R^{1 2} で置換されており、

各 R^{1 2} は、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-C(O)-O-C₁～6アルキルハロゲン及び3～11員ヘテロシクリルからなる群より選択される)の化合物、又はその塩。

【請求項2】

式(Va)：

【化89】



(Va)、

10

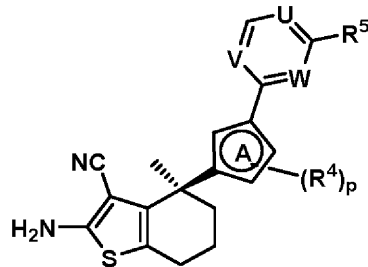
(式中、A、V、U、W、p、R⁴及びR⁵は、請求項1と同様に定義される)のものである、請求項1に記載の化合物又はその塩。

20

【請求項3】

式(Vb)：

【化90】



(Vb)、

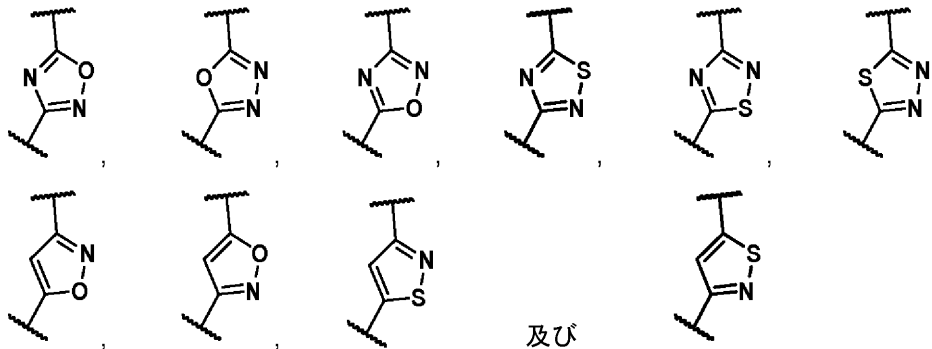
30

(式中、A、V、U、W、p、R⁴及びR⁵は、請求項1と同様に定義される)のものである、請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

環Aが、

【化91】



及び

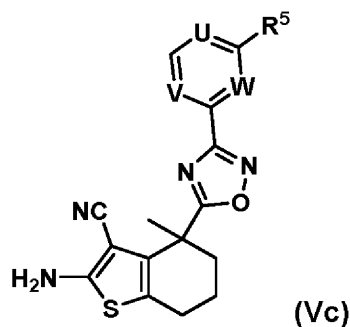
40

から選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項5】

50

式 (V c) :
【化 9 2】

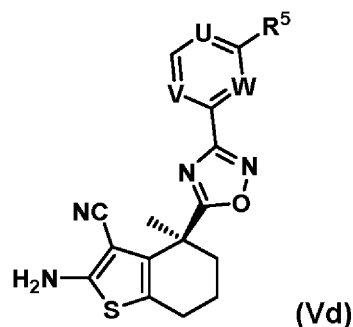


10

(式中、V、U、W及び R^5 は、請求項1と同様に定義される)
のものである、請求項1~4のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項6】

式 (V d) :
【化 9 3】



20

(式中、V、U、W及び R^5 は、請求項1と同様に定義される)
のものである、請求項1~5のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項7】

30

R^5 が、ハロゲン又は任意選択的に1以上の同一の若しくは異なる C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ若しくは5~6員ヘテロシクリルで置換されている3~11員ヘテロシクリルであり、前記 C_{1-6} アルキルは、任意選択的にシクロプロピルで置換されているか、又は

R^5 が、3~11員ヘテロシクリルで置換された $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、前記3~11員ヘテロシクリルは、任意選択的に1以上の同一の又は異なる $\text{R}^{1,2}$ で置換されており、

各 $\text{R}^{1,2}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン及び3~11員のヘテロシクリルからなる群より選択される、

請求項1~6のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

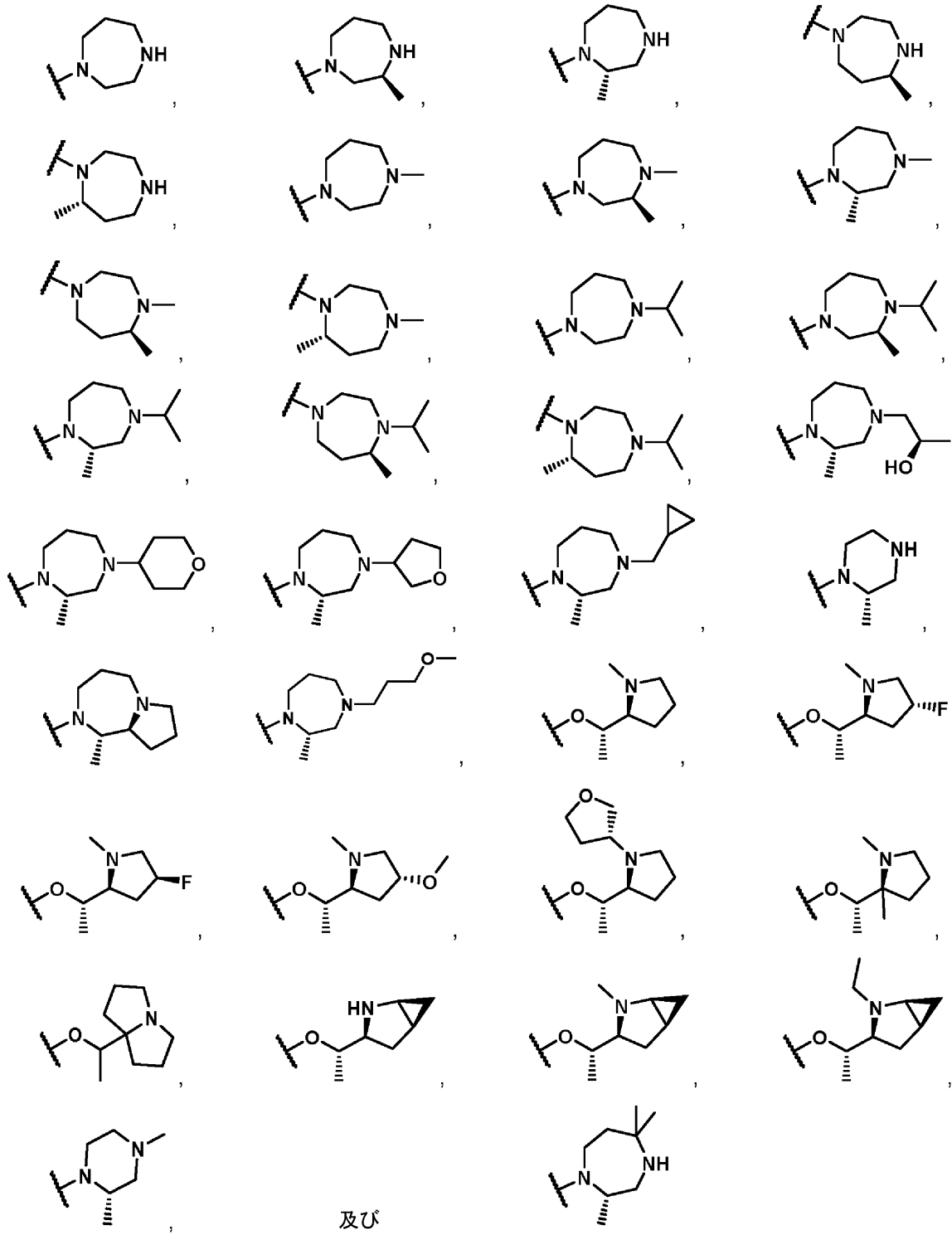
40

【請求項8】

R^5 が、

50

【化 9 4】



10

20

30

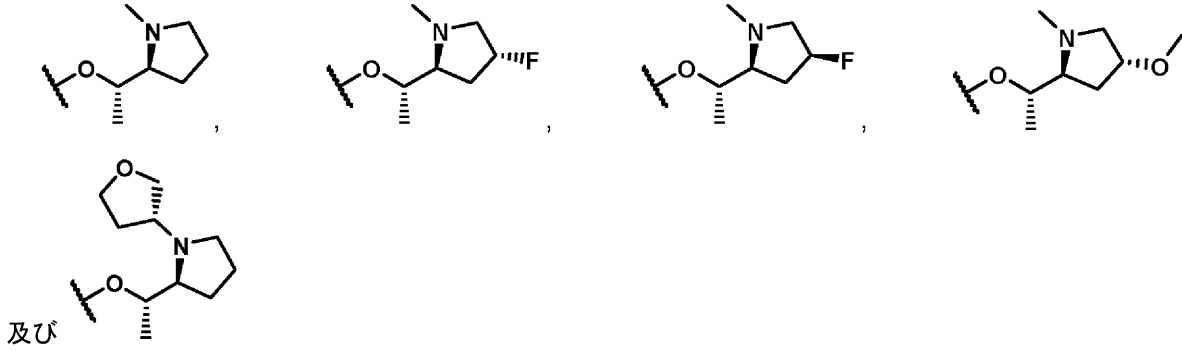
40

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項 9】

R⁵ が、

【化 9 5】



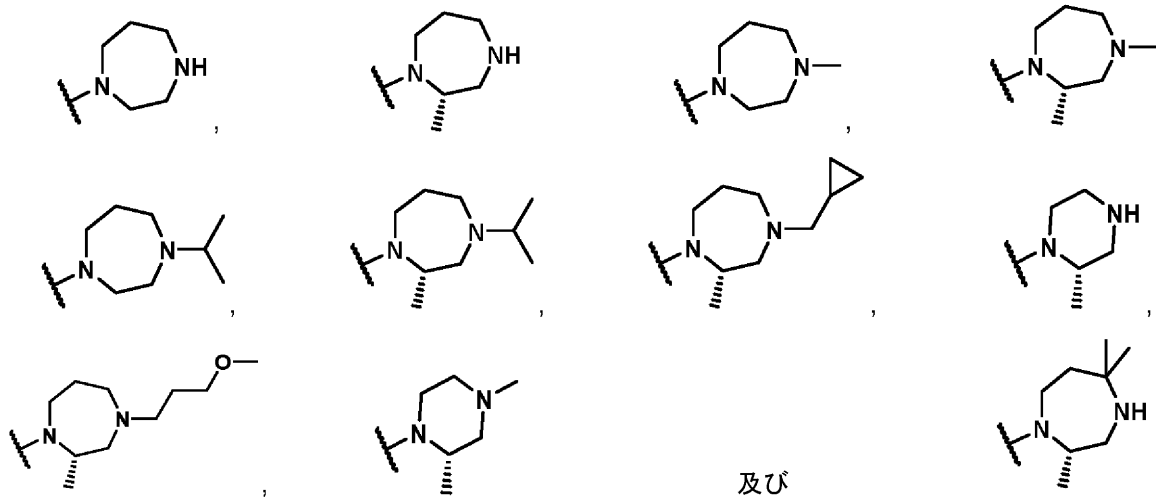
10

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項 1 0】

R⁵ が、

【化 9 6】



20

30

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項 1 1】

W が、窒素 (- N =) であり、

V が、窒素 (- N =) であり、

U が、 = C (R^{1 1}) - であり、

R^{1 1} が、水素、ハロゲン及び C₁ ~ 4 アルコキシから選択される、

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項記載の化合物又は塩。

【請求項 1 2】

W が、窒素 (- N =) であり、

V が、 - C H = であり、

U が、窒素 (- N =) である、

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項記載の化合物又は塩。

【請求項 1 3】

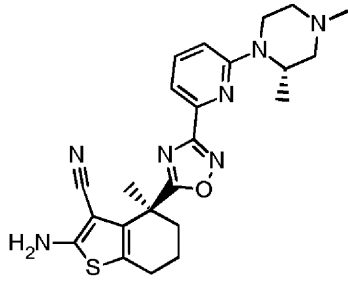
次式のもの：

40

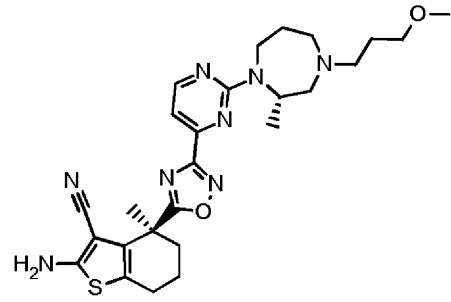
50

【化 9 7】

V-1

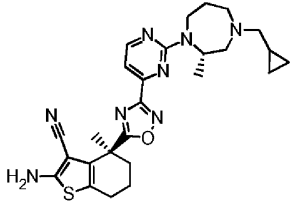


V-2

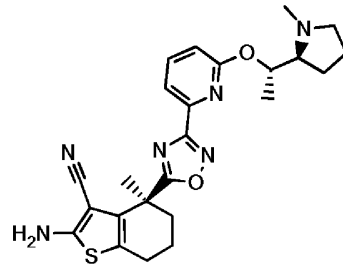


10

V-3

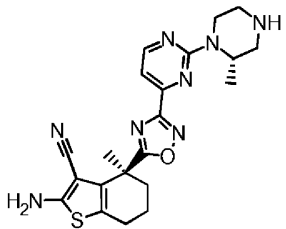


V-8

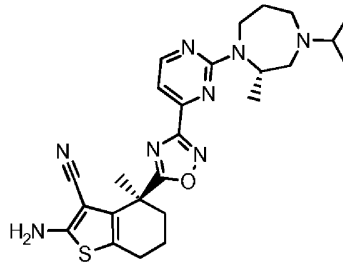


20

V-4

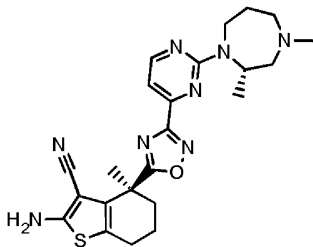


V-9

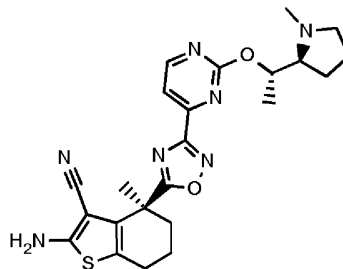


30

V-5

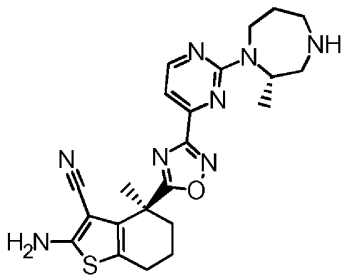


V-10

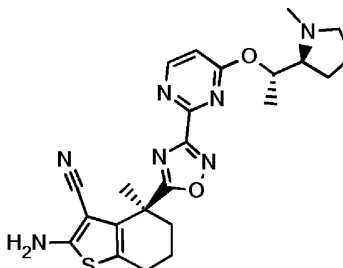


40

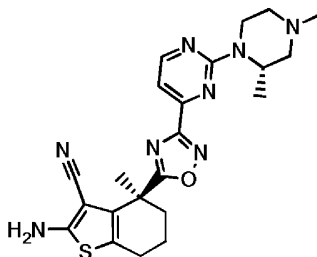
V-6



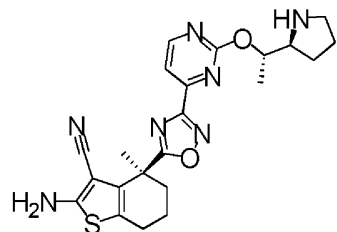
V-11



V-7

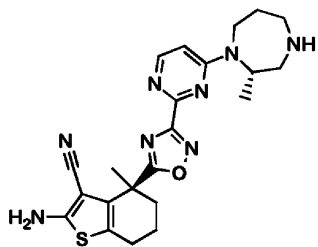


V-12

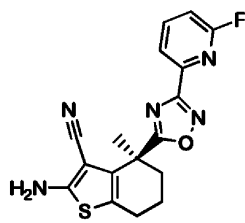


50

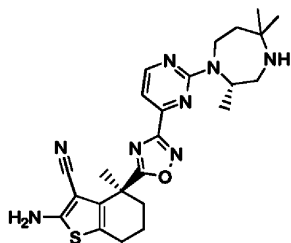
V-13



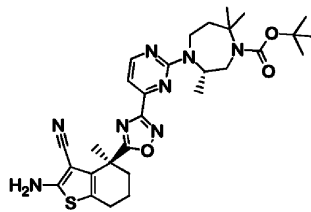
V-18



V-14

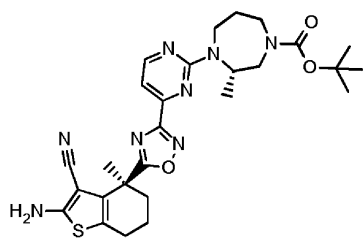


V-19

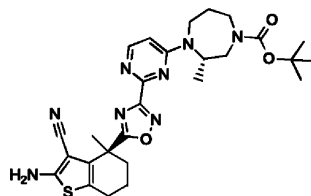


10

V-15

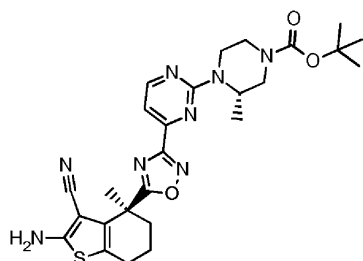


V-20

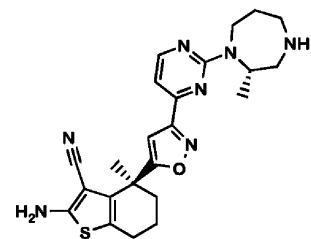


20

V-16

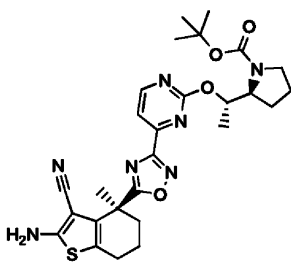


V-21

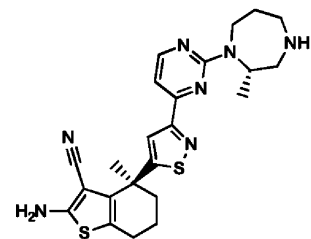


30

V-17

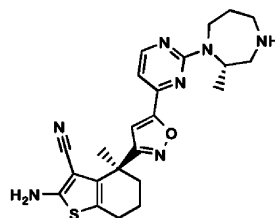


V-22



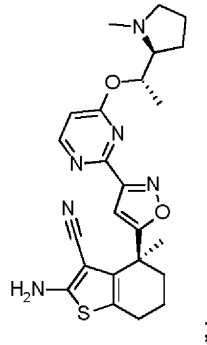
40

V-23

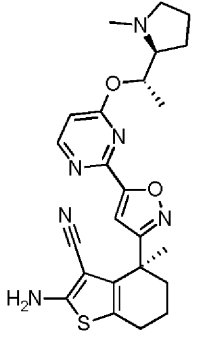


50

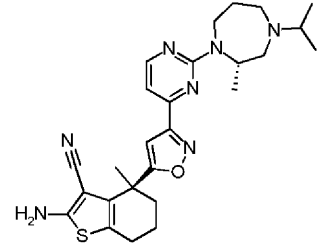
V-24



V-25

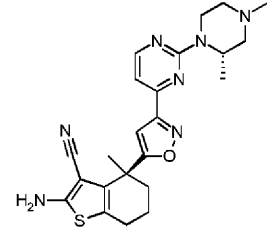


V-26



及び

V-27



10

20

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 4】

医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 5】

癌の治療及び / 又は予防に使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 6】

前記化合物又はその薬学的に許容し得る塩が、1 以上の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて投与される、請求項 1 5 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 7】

前記癌が、膵臓癌、肺癌、結腸直腸癌、胆管癌、虫垂癌、多発性骨髄腫、黒色腫、子宮癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、急性骨髄性白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、食道癌、胃食道癌、慢性リンパ性白血病、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膠芽腫、腎癌及び肉腫からなる群より選択される、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

40

【請求項 1 8】

前記癌が、K R A S 変異又は K R A S 野生型の増幅を有する腫瘍細胞を含む、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 9】

前記 K R A S 変異が、K R A S G 1 2 C、K R A S G 1 2 D、K R A S G 1 2 V 及び K R A S G 1 3 D からなる群より選択される、請求項 1 8 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1 以上の他の薬理的に活性な物質とを含む、医薬組成物。

50

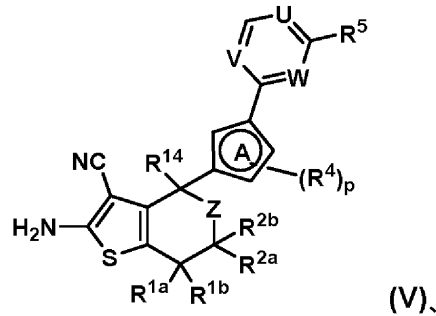
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(V)：

【化1】



10

(式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、Z、R⁴、R⁵、R¹⁴、A、p、U、V及びWは、特許請求の範囲及び明細書に記載の意味を有する)の環化2-アミノ-3-シアノチオフェン及び誘導体、KRASの阻害剤としてのそれらの使用、そのような化合物を含有する医薬組成物及び製剤、並びにそれらの医薬品としての使用/医療用途、特に、腫瘍学的疾患、例えば癌の治療及び/又は予防のための薬剤としてのそれらの使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

V-Ki-ras2 Kirstenラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ(KRAS)は、GTP結合状態又はGDP結合状態のいずれかで細胞内に存在する、タンパク質のRasファミリの小さなGTPアーゼである(McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl), 2016, 94(3): 253-8; Nimnual et al., Sci. STKE, 2002, 2002(145): pe36)。NF1等のGTPアーゼ活性化タンパク質(GAP)の結合は、Rasファミリタンパク質のGTPアーゼ活性を増加させる。SOS1(Son of Sevenless1)等のグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)の結合は、Rasファミリタンパク質からのGDPの放出を促進し、GTP結合を可能にする(Chardin et al., Science, 1993, 260(5112): 1338-43)。GTP結合状態にあるとき、Rasファミリタンパク質は活性であり、C-RAF及びホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)を含むエフェクタータンパク質と会合して、RAF/マイトジェン又は細胞外シグナル調節キナーゼ(MEK/ERK)経路、PI3K/AKT/ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)経路及びRalGDS(Ralグアニンヌクレオチド解離刺激因子)経路を促進する(McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl), 2016, 94(3): 253-8; Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell, 2005, 7(3): 205-6)。これらの経路は、増殖、生存、代謝、運動性、血管新生、免疫及び成長等の多様な細胞プロセスに影響を及ぼす(Young et al., Adv. Cancer Res., 2009, 102: 1-17; Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell, 2005, 7(3): 205-6)。

30

40

【0003】

Rasファミリタンパク質における癌関連変異は、それらの内因性及びGAP誘導性GTPアーゼ活性を抑制して、GTP結合/活性変異Rasファミリタンパク質の集団の増加をもたらす(McCormick et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2015, 19(4): 451-4; Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9): 1325-35)。これは、次に、変異Rasファミリタンパク質の下流のエフェクター経路(例えば、RAF/M

50

E K / E R K、P I 3 K / A K T / m T O R、R a l G D S 経路) の持続的な活性化をもたらす。K R A S 変異 (例えばアミノ酸 G 1 2、G 1 3、Q 6 1、A 1 4 6) は、肺癌、結腸直腸癌及び膵臓癌を含む様々なヒト癌に見られる (C o x e t a l . , N a t . R e v . D r u g D i s c o v . , 2 0 1 4 , 1 3 (1 1) : 8 2 8 - 5 1)。R a s ファミリタンパク質 / R a s 遺伝子における変化 (例えば、変異、過剰発現、遺伝子増幅) はまた、E G F R 抗体セツキシマブ及びパニツムマブ (L e t o e t a l . , J . M o l . M e d . (B e r l) . 2 0 1 4 J u l ; 9 2 (7) : 7 0 9 - 2 2) 並びに E G F R チロシンキナーゼ阻害剤オシメルチニブ / A Z D 9 2 9 1 (O r t i z - C u a r a n e t a l . , C l i n . C a n c e r R e s . , 2 0 1 6 , 2 2 (1 9) : 4 8 3 7 - 4 7 ; E b e r l e i n e t a l . , C a n c e r R e s . , 2 0 1 5 , 7 5 (1 2) : 2 4 8 9 - 5 0 0) 等の抗癌剤に対する耐性機構として記載されている。

10

【 0 0 0 4 】

胃癌、胃食道接合部癌及び食道癌等の腫瘍適応症のサブセットでは、野生型 (W T) K R A S 癌原遺伝子の顕著な増幅がドライバー変化として作用し、この遺伝子型を有する腫瘍モデルを、インビトロ及びインビボで K R A S 依存性 (addicted to) にする (W o n g e t a l . N a t M e d . , 2 0 1 8 , 2 4 (7) : 9 6 8 - 9 7 7)。対照的に、非増幅 K R A S W T 細胞株は、K R A S の活性化を間接的に引き起こす遺伝子の二次的变化を有しない限り、K R A S 非依存性である (M e y e r s e t a l . , N a t G e n e t . , 2 0 1 7 , 4 9 : 1 7 7 9 - 1 7 8 4)。これらのデータに基づいて、K R A S W T 標的化活性を有する K R A S 標的化剤について処置域が予想される。

20

【 0 0 0 5 】

例えば K R A S のコドン 1 2 に影響を及ぼす遺伝子変化は、この位置に天然に存在するグリシン残基を種々のアミノ酸、とりわけアスパラギン酸 (G 1 2 D 変異又は K R A S G 1 2 D)、システイン (G 1 2 C 変異又は K R A S G 1 2 C)、バリン (G 1 2 V 変異又は K R A S G 1 2 V) 等に置換する。同様に、K R A S のコドン 1 3、6 1 及び 1 4 6 内の変異は、K R A S 遺伝子に共通して見られる。全体として、K R A S 変異は、肺癌の 3 5 %、結腸直腸癌の 4 5 %、及び膵臓癌の最大 9 0 % で検出可能である (H e r d e i s e t a l . , C u r r O p i n S t r u c t B i o l . , 2 0 2 1 , 7 1 : 1 3 6 - 1 4 7)。

30

【 0 0 0 6 】

要約すると、野生型又は変異 K R A S (例えば、G 1 2 D、G 1 2 V 及び G 1 2 C) の結合剤 / 阻害剤は、抗癌効果をもたらすと予想される。

【 0 0 0 7 】

したがって、K R A S、特に 1 2 若しくは 1 3 位において変異した K R A S によって媒介される癌、及び / 又は野生型増幅 K R A S 媒介癌の処置に有効であり、望ましい薬理学的特性 (代謝安定性、血漿タンパク質結合、溶解性及び透過性を含むが、これらに限定されない) も有する、新たな化合物を開発することが必要とされている。

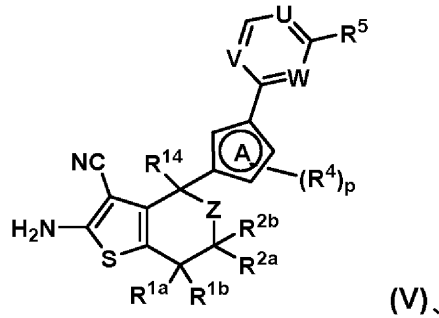
【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

40

今般、驚くべきことに、式 (V) :

【化2】



10

(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 Z 、 R^4 、 R^5 、 R^{14} 、 A 、 p 、 U 、 V 及び W は、以下に示す意味を有する)の化合物が、KRASの阻害剤として作用し、細胞増殖の制御に関与することが見出された。したがって、本発明による化合物は、例えば、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の処置に使用することができる。

【0009】

驚くべきことに、本明細書に記載される化合物は、抗腫瘍活性を有し、悪性疾患から生じる制御されない細胞増殖を阻害するのに有用であることが分かった。この抗腫瘍活性は、とりわけ、位置12又は13において変異したKRAS、好ましくはG12D、G12V若しくはG13D変異KRASの阻害、又はWT KRAS、特にKRAS WT増幅の阻害に由来すると考えられる。有利には、化合物は、特定のKRAS変異体、好ましくはKRAS G12Dに対して選択的であり得るか、又は増幅されたKRAS野生型を含むKRAS変異体のパネルに対して有効であり得る。

20

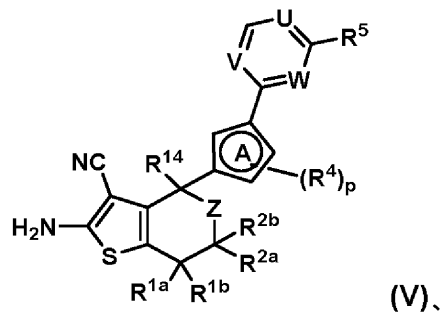
【0010】

更に、本発明の化合物は、有利には、代謝安定性、血漿タンパク質結合、溶解性及び透過性を含むがこれらに限定されない、望ましい薬理学的特性を有する。

【0011】

したがって、第1の態様では、本発明は、式(V)：

【化3】



30

(式中、

R^{1a} 及び R^{1b} はいずれも、独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3~5員ヘテロシクリルからなる群より選択され、

40

R^{2a} 及び R^{2b} はいずれも、独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3~5員ヘテロシクリルからなる群より選択され、並びに/あるいは

任意選択的に、 R^{1a} 若しくは R^{1b} の一方及び R^{2a} 若しくは R^{2b} の一方は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロパン環を形成し、

Z は、 $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$ であり、

50

各 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクルからなる群より選択されるか、又は

R^{6a} 及び R^{6b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン環を形成し、

n は、0、1 及び 2 からなる群より選択され、

R^{14} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクルからなる群より選択され、

W は、窒素 ($-N=$) 又は $-CH=$ であり、

V は、窒素 ($-N=$) 又は $-CH=$ であり、

U は、窒素 ($-N=$) 又は $-C(R^{11})=$ であり、

R^{11} は、水素、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

環 A は、5 員ヘテロアリーレンであり、

各 R^4 は、存在する場合、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクルからなる群より独立して選択され、

p は、0、1、2 及び 3 からなる群より選択され、

R^5 は、ハロゲン、又は任意選択的に 1 以上の同一の若しくは異なる C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは 5 ~ 6 員ヘテロシクルで置換されている 3 ~ 11 員ヘテロシクルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルは、任意選択的にシクロプロピルで置換されているか、又は

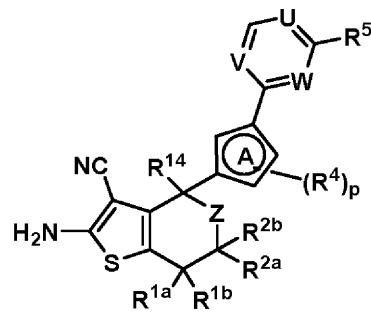
R^5 は、3 ~ 11 員ヘテロシクルで置換された $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、3 ~ 11 員ヘテロシクルは、任意選択的に 1 以上の同一の又は異なる R^{12} で置換されており、

各 R^{12} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキルハロゲン及び 3 ~ 11 員ヘテロシクルからなる群より選択される) の化合物、又はその塩に関する。

【0012】

別の態様では、本発明は、式 (V^*) :

【化 4】



(V^*),

(式中、

R^{1a} 及び R^{1b} はいずれも、独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクルからなる群より選択され、

R^{2a} 及び R^{2b} はいずれも、独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$

アルキル)、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3~5員ヘテロシクリルからなる群より選択され、並びに/あるいは

任意選択的に、 R^{1a} 若しくは R^{1b} の一方及び R^{2a} 若しくは R^{2b} の一方は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン環を形成し、

Zは、 $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$ であり、

各 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3~5員ヘテロシクリルからなる群より選択されるか、

又は R^{6a} 若しくは R^{6b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン環を形成し、

nは、0、1及び2からなる群より選択され、

R^{14} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3~5員ヘテロシクリルからなる群より選択され、

Wは、窒素($-N=$)又は $-CH=$ であり、

Vは、窒素($-N=$)又は $-CH=$ であり、

Uは、窒素($-N=$)又は $-C(R^{11})=$ であり、

各 R^{11} は、水素、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

環Aは5員ヘテロアリーレンであり、

各 R^4 は、存在する場合、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ- C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び3~5員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択され、

pは、0、1、2及び3からなる群より選択され、

R^5 は、ハロゲン又は任意選択的に1以上の同一の若しくは異なる C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ若しくは5~6員ヘテロシクリルで置換されている3~11員ヘテロシクリルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルは、任意選択的にシクロプロピルで置換されているか、又は

R^5 は、3~11員ヘテロシクリルで置換された $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、3~11員ヘテロシクリルは、任意選択的に1以上の同一の又は異なる R^{12} で置換されており、

各 R^{12} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン及び3~11員ヘテロシクリルからなる群より選択される)

の化合物、又はその塩に関する。

【0013】

以下の実施形態及び態様は、特に明記しない限り、式(V)及び式(V*)に適用することができることを理解されたい。

【0014】

別の態様では、本発明は、式(V'):

10

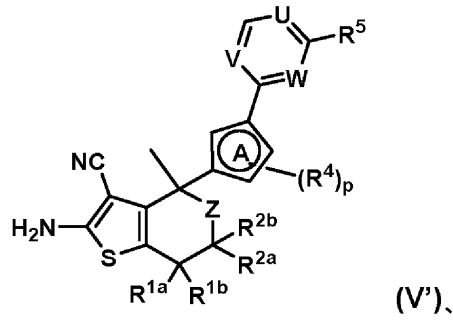
20

30

40

50

【化5】



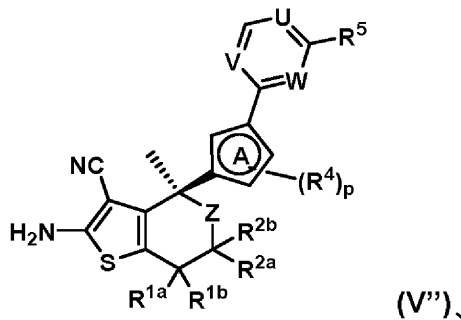
10

(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 Z 、 R^4 、 R^5 、 A 、 p 、 U 、 V 及び W は、本明細書に示される意味を有する)の化合物、又はその塩に関する。

【0015】

別の態様では、本発明は、式(V''):

【化6】



20

(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 Z 、 R^4 、 R^5 、 A 、 p 、 U 、 V 及び W は本明細書に示される意味を有する)の化合物又はその塩に関する。

30

【0016】

別の態様では、本発明は、 R^{1a} 及び R^{1b} がいずれも、独立して水素及び C_{1-4} アルキルからなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0017】

別の態様では、本発明は、 R^{2a} 及び R^{2b} がいずれも、独立して水素及びハロゲンからなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0018】

別の態様では、本発明は、 R^{1a} 及び R^{1b} がいずれも、独立して水素及びメチルからなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0019】

別の態様では、本発明は、 R^{2a} 及び R^{2b} がいずれも、独立して水素及びフッ素からなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

40

【0020】

別の態様では、本発明は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 及び R^{2b} が水素である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0021】

別の態様では、本発明は、 Z が $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$ であり、 n が0からなる群より選択される、本発明の化合物又はその塩に関する。

【0022】

別の態様では、本発明は、 Z が $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$ であり、 n が1であり、各 R

50

R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクリルからなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0023】

別の態様では、本発明は、Z が $-CH_2-$ である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0024】

別の態様では、本発明は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 及び R^{2b} が水素であり、Z が $-CH_2-$ である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

10

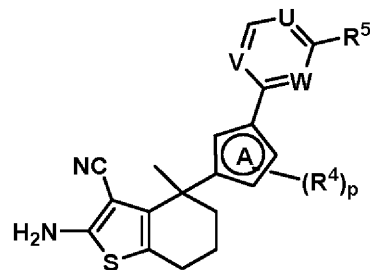
【0025】

別の態様では、本発明は、Z が $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$ であり、n が 2 であり、各 R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-5} シクロアルキル及び 3 ~ 5 員ヘテロシクリルからなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0026】

別の態様では、本発明は、式 (Va) :

【化7】



(Va)、

20

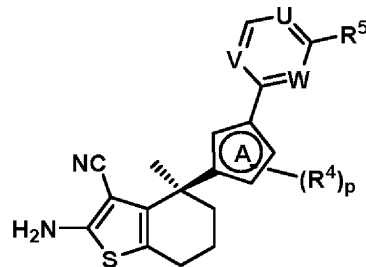
(式中、A、V、U、W、p、 R^4 及び R^5 は本明細書で定義される) の化合物、又はその塩に関する。

30

【0027】

別の態様では、本発明は、式 (Vb) :

【化8】



(Vb)、

40

(式中、A、V、U、W、p、 R^4 及び R^5 は本明細書で定義される) の化合物、又はその塩に関する。

【0028】

別の態様では、本発明は、p が 0 である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0029】

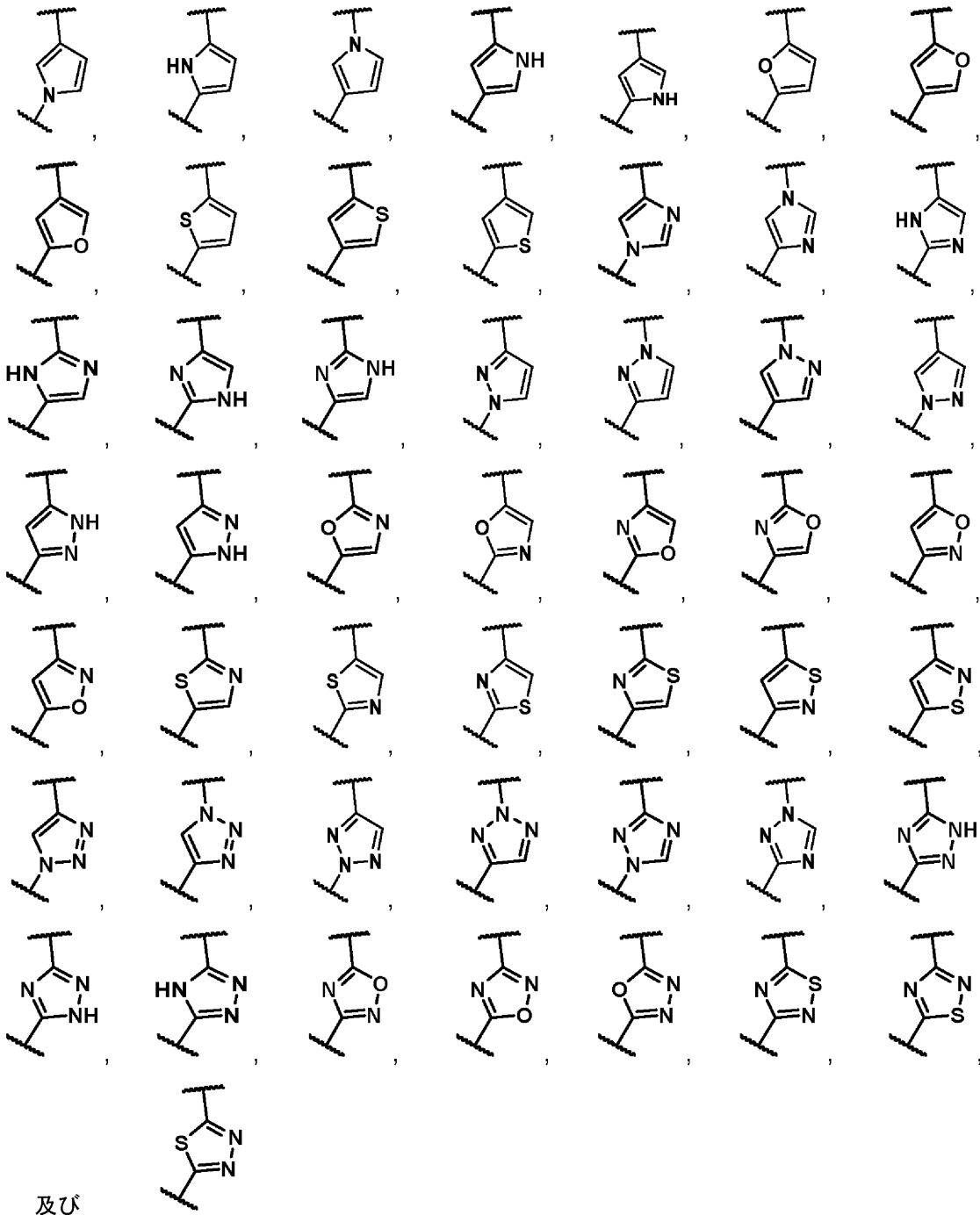
別の態様では、本発明は、環 A がピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール及びトリアゾールからなる群より選択される環である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

50

【0030】

別の態様では、本発明は、環 A が以下のもの：

【化9】



10

20

30

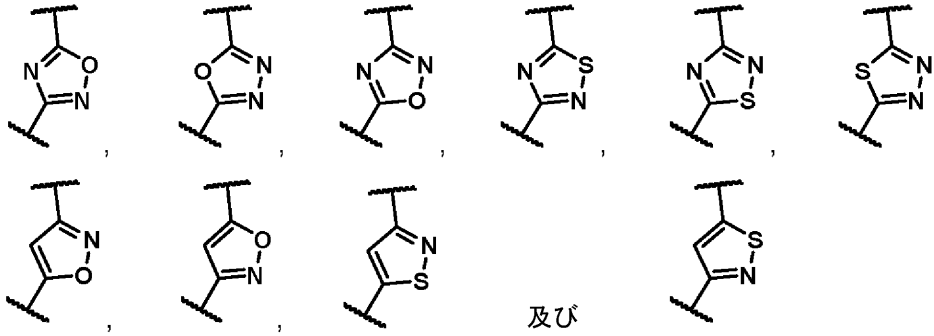
40

からなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0031】

別の態様では、本発明は、環 A が以下のもの：

【化 1 0】



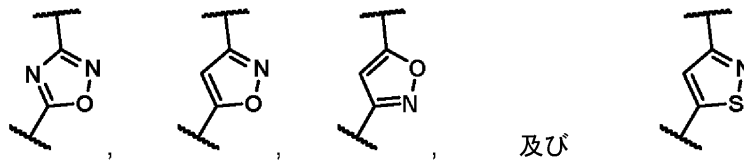
10

から選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【 0 0 3 2】

別の態様では、本発明は、環 A が以下のもの：

【化 1 1】



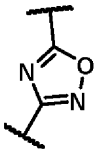
20

から選択される、本発明の化合物又はその塩に関する。

【 0 0 3 3】

別の態様では、本発明は、環 A が以下のもの：

【化 1 2】



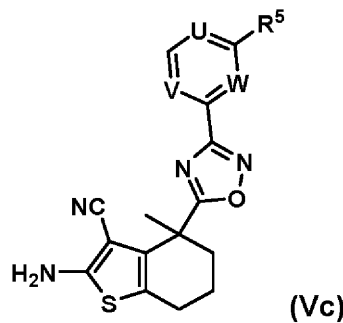
30

である、本発明の化合物又はその塩に関する。

【 0 0 3 4】

別の態様では、本発明は、式 (V c)：

【化 1 3】



40

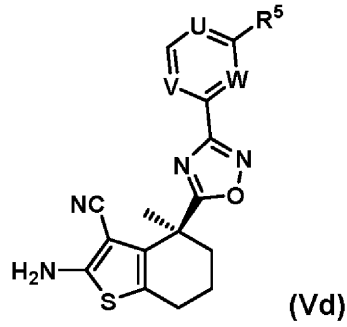
(式中、V、U、W及びR⁵は本明細書で定義される)の化合物、又はその塩に関する。

【 0 0 3 5】

別の態様では、本発明は、式 (V d)：

50

【化 1 4】



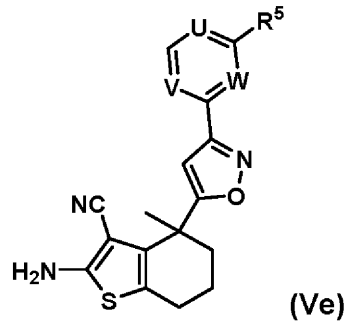
10

(式中、V、U、W及びR⁵は本明細書で定義される)
の化合物、又はその塩に関する。

【0036】

別の態様では、本発明は、式(Ve)：

【化 1 5】



20

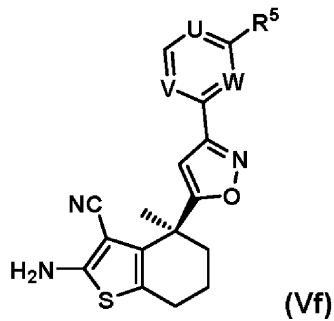
(式中、V、U、W及びR⁵は本明細書で定義される)
の化合物、又はその塩に関する。

【0037】

別の態様では、本発明は、式(Vf)：

30

【化 1 6】



40

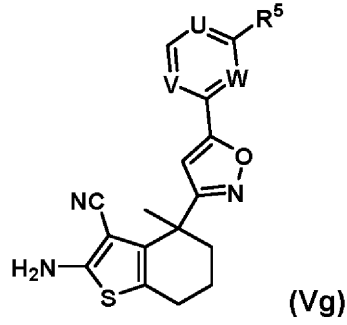
(式中、V、U、W、及びR⁵は本明細書で定義される)
の化合物、又はその塩に関する。

【0038】

別の態様では、本発明は、式(Vg)：

50

【化 1 7】



(Vg)

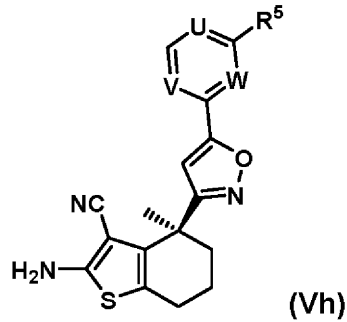
10

(式中、V、U、W及びR⁵は本明細書で定義される)
の化合物、又はその塩に関する。

【0039】

別の態様では、本発明は、式(Vh)：

【化 1 8】



(Vh)

20

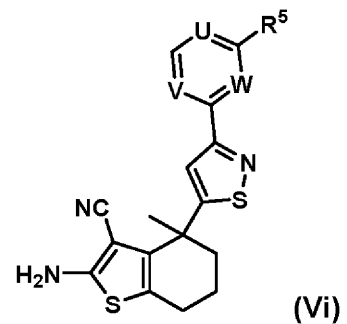
(式中、V、U、W及びR⁵は本明細書で定義される)
の化合物、又はその塩に関する。

【0040】

別の態様では、本発明は、式(Vi)：

30

【化 1 9】



(Vi)

40

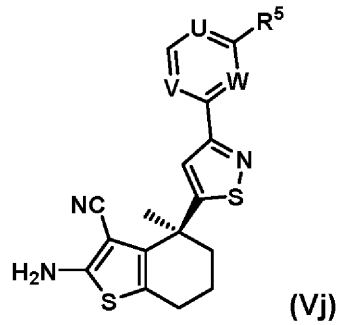
(式中、V、U、W及びR⁵は本明細書で定義される)
の化合物、又はその塩に関する。

【0041】

別の態様では、本発明は、式(Vj)：

50

【化 2 0】



10

(式中、V、U、W、及びR⁵は本明細書で定義される)
の化合物、又はその塩に関する。

【0042】

別の態様では、本発明は、W、V及びUの少なくとも1つが窒素である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0043】

別の態様では、本発明は、Wが窒素(-N=)であり、Vが窒素(-N=)であり、Uが=C(R¹¹)-であり、R¹¹が、水素、ハロゲン及びC₁~4アルコキシから選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

20

【0044】

別の態様では、本発明は、Wが-CH=であり、Vが窒素(-N=)であり、Uが=C(R¹¹)-であり、各R¹¹が、水素、ハロゲン及びC₁~4アルコキシから選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0045】

別の態様では、本発明は、Vが-CH=であり、Wが窒素(-N=)であり、Uが=C(R¹¹)-であり、各R¹¹が、水素、ハロゲン及びC₁~4アルコキシから選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0046】

別の態様では、本発明は、R¹¹が水素、-F、-Cl及び-O-CH₃から選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

30

【0047】

別の態様では、本発明は、Vが窒素(-N=)であり、Wが-CH=であり、Uが窒素(-N=)である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0048】

別の態様では、本発明は、Wが窒素(-N=)であり、Vが-CH=であり、Uが窒素(-N=)である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0049】

別の態様では、本発明は、WがCH=であり、Vが-CH=であり、Uが窒素(-N=)である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

40

【0050】

別の態様では、本発明は、Wが窒素(-N=)であり、Vが窒素(-N=)であり、Uが窒素(-N=)である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0051】

一態様では、本発明は、

R⁵が、ハロゲン又は任意選択的に1以上の同一の若しくは異なるC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ若しくは5~6員ヘテロシクリルで置換されている3~11員ヘテロシクリルであり、前記C₁~6アルキルは任意選択的にシクロプロピルで置換されているか、又は

R⁵が、3~11員ヘテロシクリルで置換された-O-C₁~6アルキルであり、3~

50

1 1員ヘテロシクリルは、任意選択的に1以上の同一の又は異なる $R^{1,2}$ で置換されており、

各 $R^{1,2}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン及び3~11員ヘテロシクリルからなる群より選択される、

本発明の化合物に関する。

【0052】

別の態様では、本発明は、 R^5 が塩素である、本発明の化合物又はその塩に関する。

【0053】

別の態様では、本発明は、 R^5 がフッ素である、本発明の化合物又はその塩に関する。

【0054】

別の態様では、本発明は、 R^5 が、ハロゲン又は任意選択的に1以上の同一の若しくは異なる C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル若しくは5~6員ヘテロシクリルで置換されている6~11員ヘテロシクリルであり、 C_{1-6} アルキルが、任意選択的にシクロプロピルで置換されている、本発明の化合物、又はその塩に関する。

10

【0055】

別の態様では、本発明は、 R^5 が、ハロゲン又は任意選択的に1以上の同一の若しくは異なる C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ若しくは5~6員ヘテロシクリルで置換されている6~11員ヘテロシクリルであり、 C_{1-6} アルキルが、任意選択的にシクロプロピルで置換されている、本発明の化合物、又はその塩に関する。

20

【0056】

別の態様では、本発明は、 R^5 が、任意選択的に1以上の独立して選択される C_{1-4} アルキルで置換されている7員ヘテロシクリルからなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0057】

別の態様では、本発明は、

R^5 が、5~9員ヘテロシクリルで置換された $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、5~9員ヘテロシクリルが、任意選択的に1以上の同一の又は異なる $R^{1,2}$ で置換されており、

各 $R^{1,2}$ が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキルハロゲン及び5~6員ヘテロシクリルからなる群より選択される、

本発明の化合物、又はその塩に関する。

30

【0058】

別の態様では、本発明は、

R^5 が、5~9員ヘテロシクリルで置換された $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、5~9員ヘテロシクリルが、任意選択的に1以上の同一の又は異なる $R^{1,2}$ で置換されており、

各 $R^{1,2}$ が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン及び5~6員ヘテロシクリルからなる群より選択される、

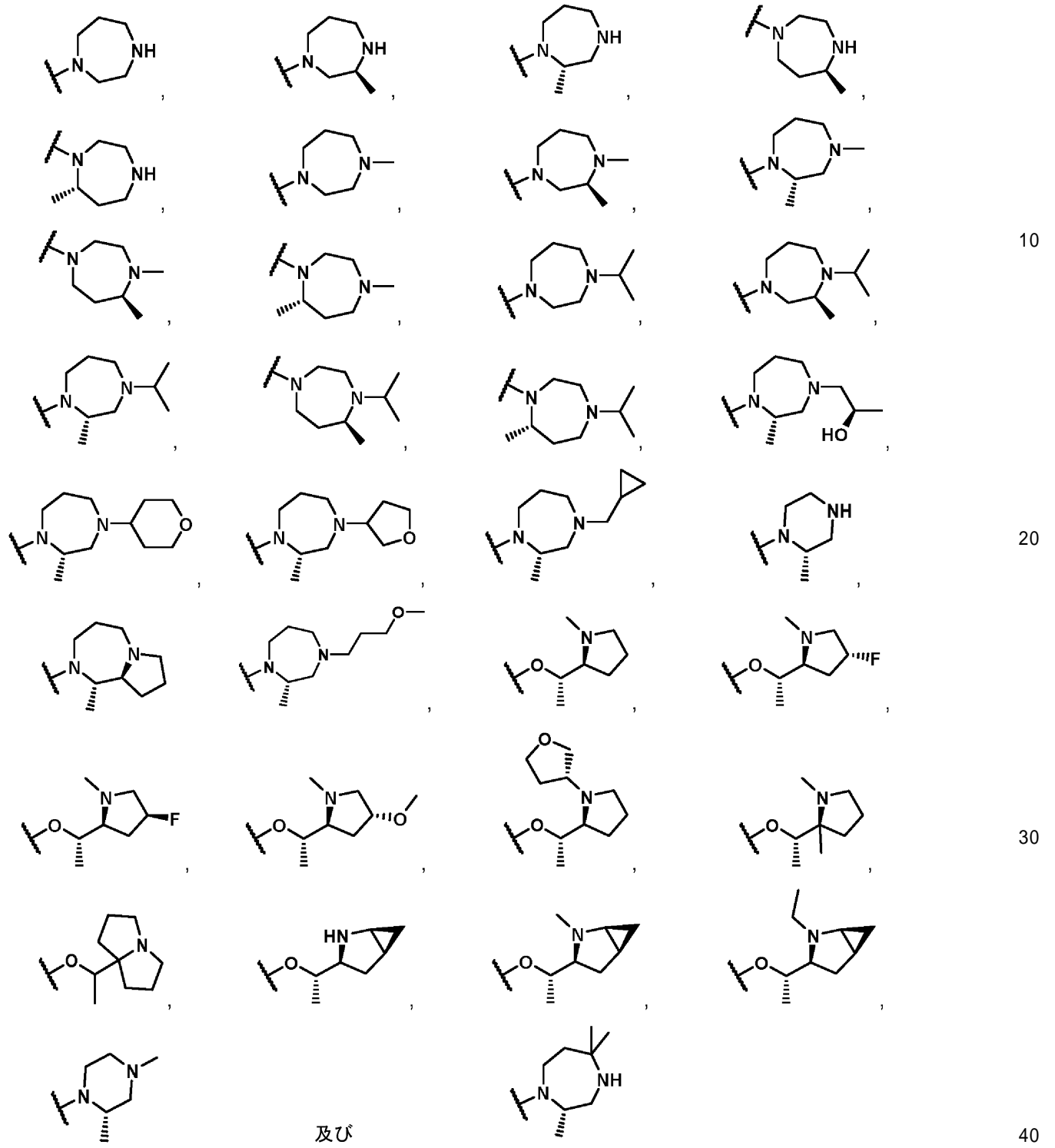
本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0059】

別の態様では、本発明は、 R^5 が以下のもの：

40

【化 2 1】

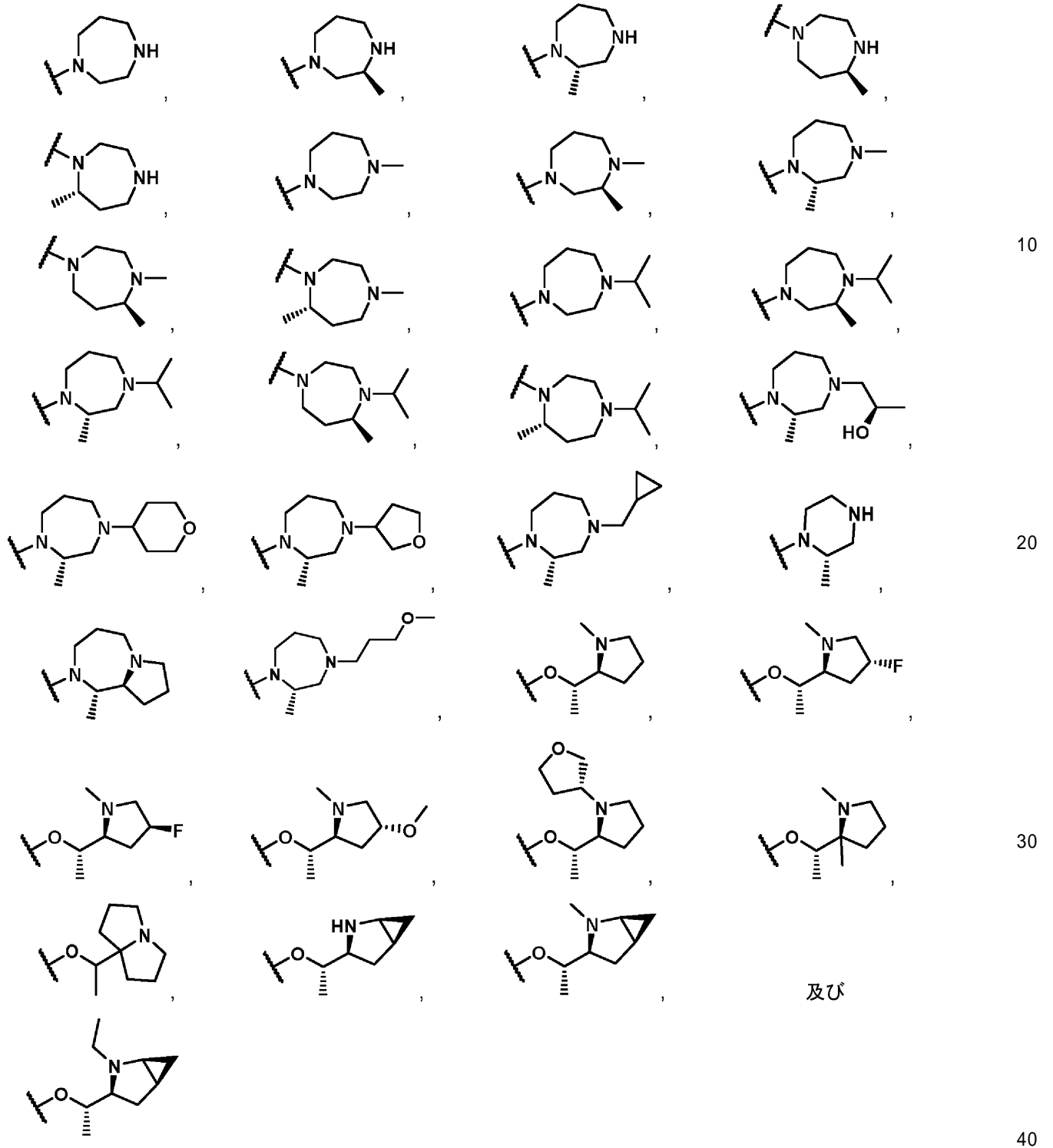


からなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0060】

別の態様では、本発明は、R⁵が以下のもの：

【化 2 2】

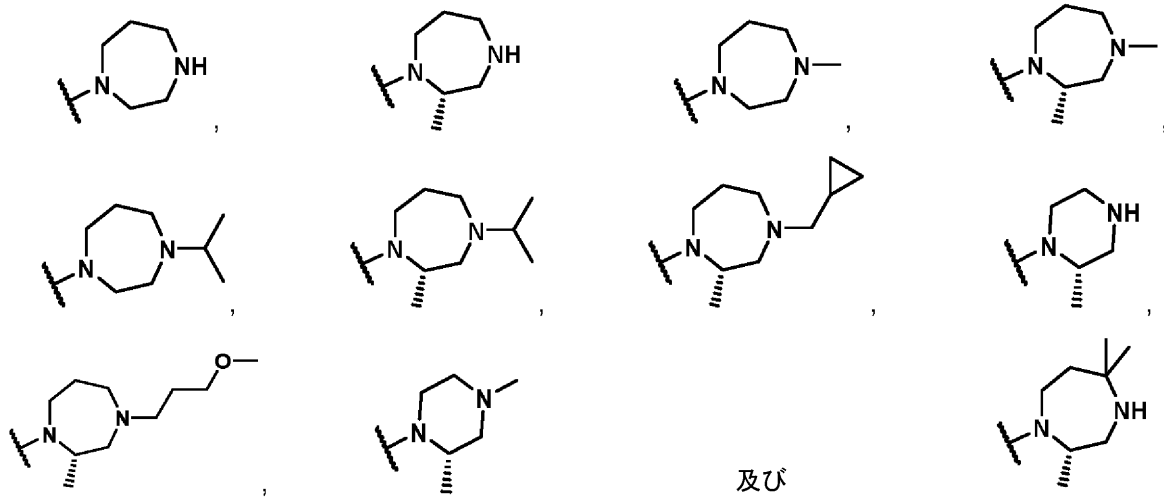


からなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0061】

別の態様では、本発明は、R⁵が以下のもの：

【化23】



10

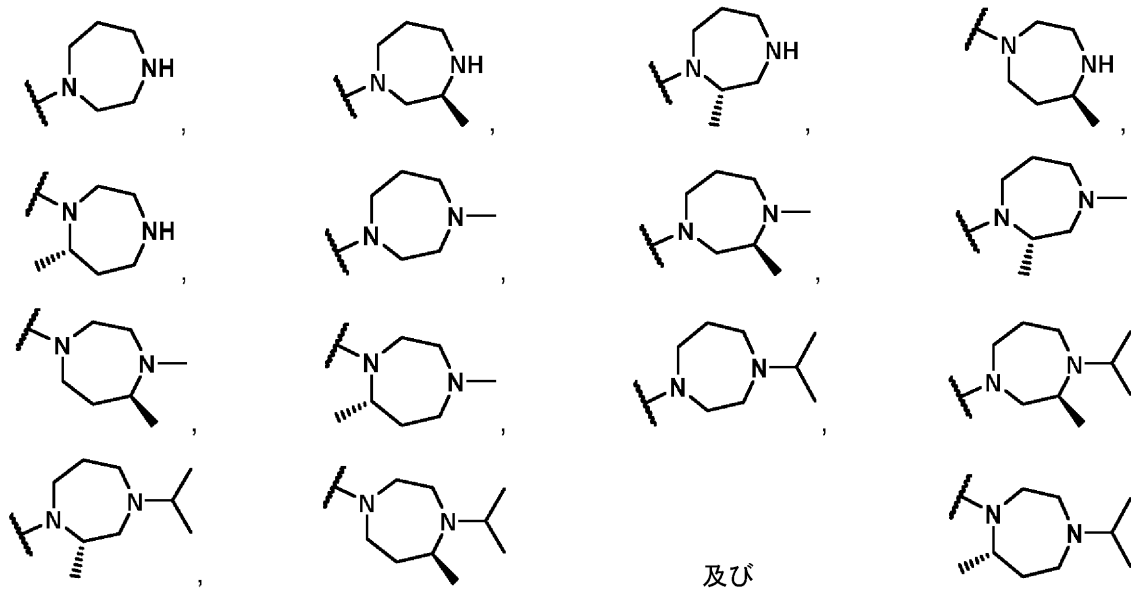
及び

からなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0062】

別の態様では、本発明は、R⁵が以下のもの：

【化24】



20

30

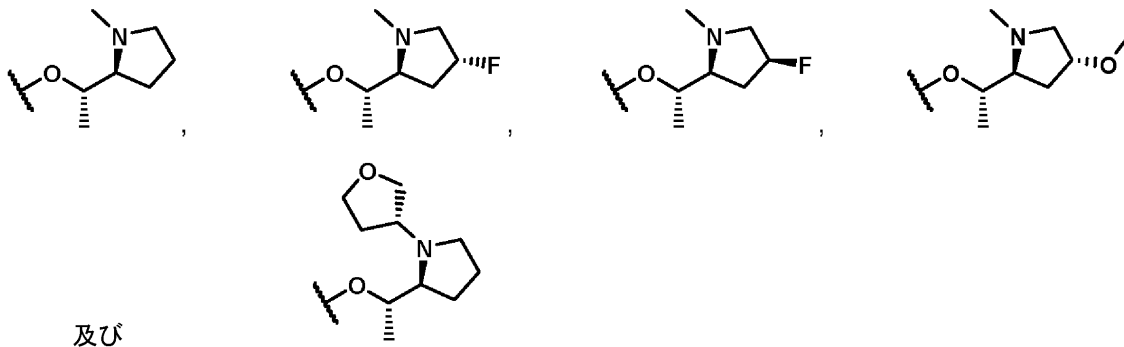
及び

からなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0063】

別の態様では、本発明は、R⁵が以下のもの：

【化25】



及び

40

50

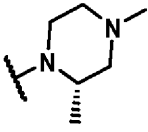
からなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0064】

別の態様では、本発明は、

R⁵が以下のもの：

【化26】



10

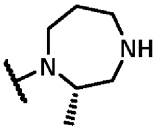
である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0065】

別の態様では、本発明は、

R⁵が以下のもの：

【化27】



20

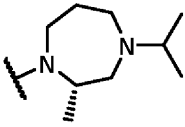
である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0066】

別の態様では、本発明は、

R⁵が以下のもの：

【化28】



30

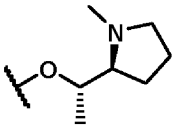
である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0067】

別の態様では、本発明は、

R⁵が以下のもの：

【化29】



40

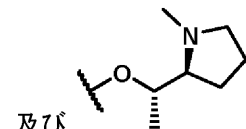
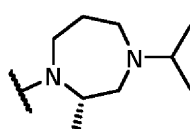
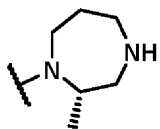
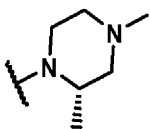
である、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0068】

別の態様では、本発明は、

R⁵が以下のもの：

【化30】



及び

50

からなる群より選択される、本発明の化合物、又はその塩に関する。

【0069】

本発明の好ましい実施形態は、例示化合物 V - 1 ~ V - 27 及びその任意のサブセットである。

【0070】

本発明の好ましい実施形態は、例示化合物 V - 1 ~ V - 11、V - 24 ~ V - 27 及びその任意のサブセットである。

【0071】

本発明の好ましい実施形態は、例示化合物 V - 1 ~ V - 11、V - 24 ~ V - 27 及びその任意のサブセットである。

10

【0072】

式 (V)、(V^{*}) (V')、(V'')、(Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg)、(Vh)、(Vi)、(Vj) - 又はそれらの部分式の任意の2つ以上の態様及び/又は好ましい実施形態は、式 (V)、(V^{*}) (V')、(V'')、(Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg)、(Vh)、(Vi)、(Vj) - 又はそれらの部分式の更なる態様及び/又は好ましい実施形態を得るために、化学的に安定な構造をもたらす任意の方法で組み合わせることができることを理解されたい。

【0073】

本発明は更に、本発明の化合物（その全ての実施形態を含む）の水和物、溶媒和物、多形、代謝産物、誘導體、立体異性体及びプロドラッグに関する。

20

【0074】

本発明は更に、本発明の化合物（その全ての実施形態を含む）の水和物に関する。

【0075】

本発明は更に、本発明の化合物（その全ての実施形態を含む）の溶媒和物に関する。

【0076】

例えば、エステル基を有する本発明の化合物（その全ての実施形態を含む）は、生理的条件下でエステルが切断されるプロドラッグである可能性があり、かつ本発明の一部でもある。

【0077】

本発明は更に、本発明の化合物（その全ての実施形態を含む）の薬学的に許容し得る塩に関する。

30

【0078】

本発明は更に、本発明の化合物（その全ての実施形態を含む）と、無機又は有機の酸又は塩基との薬学的に許容し得る塩に関する。

【0079】

医薬組成物

本発明の更なる目的は、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、医薬組成物である。

【0080】

一態様では、当該医薬組成物は、任意選択的に1以上の他の薬理学的に活性な物質を含む。当該1以上の他の薬理学的に活性な物質は、本明細書で定義される薬理学的に活性な物質又は組合せパートナーであり得る。

40

【0081】

本発明による化合物を投与するのに適した医薬組成物は、当業者には明らかであり、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ、トローチ、液剤、懸濁剤（特に、注射（皮下、静脈内、筋肉内）及び注入用の液剤、懸濁剤又は他の混合物（注射剤））、エリキシル剤、シロップ剤、サシェ剤、乳剤、吸入剤又は分散性粉末が挙げられる。本発明の化合物の含有量は、組成物全体の、0.1 ~ 90重量%の範囲、好ましくは0.5 ~ 50重量%、すなわち、以下に指定される投与量範囲を達成するのに十分な量であるべきであ

50

る。指定された用量は、必要に応じて、1日に数回与えられてもよい。

【0082】

適切な錠剤は、例えば、本発明の化合物を公知の薬学的に許容し得る賦形剤、例えば不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤及び/又は滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤はまた、いくつかの層を含み得る。

【0083】

コーティング錠は、錠剤コーティングに通常使用される賦形剤、例えば、コリドン又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で、錠剤と同様に製造されたコアをコーティングすることによって適宜調製され得る。遅延放出を達成するため、又は不適合を防止するために、コアは多数の層からなり得る。同様に、錠剤コーティングは、場

10

【0084】

1以上の本発明の化合物又は1以上の他の薬学的に活性な物質との組合せを含有するシロップ又はエリキシルは、サッカリン、シクラマート、グリセロール又は糖等の甘味料及び風味増強剤、例えばバニリン又はオレンジ抽出物等の香味剤のような賦形剤を更に含有し得る。それらはまた、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の懸濁補助剤又は増粘剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物等の湿潤剤、又はp-ヒドロキシベンゾアート等の保存剤のような賦形剤を含有し得る。

【0085】

注射及び注入用の溶液は、通常の方法で、例えば、等張剤、p-ヒドロキシベンゾアート等の保存剤、又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩等の安定剤のような賦形剤を添加して、任意選択的に乳化剤及び/又は分散剤を使用して調製されるが、水が希釈剤として使用される場合、例えば、任意選択的に有機溶媒を溶媒和剤又は溶解助剤として使用し、注射バイアル又はアンプル又は注入ボトルに移してもよい。

20

【0086】

本発明の1以上の化合物又は1以上の他の薬学的活性物質との組合せを含有するカプセルは、例えば、化合物/活性物質をラクトース又はソルビトール等の不活性賦形剤と混合し、それらをゼラチンカプセルに充填することによって調製することができる。

【0087】

適切な坐剤は、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコール又はその誘導体等の、この目的のために提供される賦形剤と混合することによって作製され得る。

30

【0088】

使用され得る賦形剤としては、例えば、水、パラフィン(例えば、石油留分)等の薬学的に許容し得る有機溶媒、植物油(例えば、落花生油又はゴマ油)、単官能性又は多官能性アルコール(例えば、エタノール又はグリセロール)、担体、例えば天然鉱物粉末(例えば、カオリン、粘土、タルク、石灰(chalk))、合成鉱物粉末(例えば、高分散のケイ酸及びケイ酸塩)、糖(例えば、ショ糖(cane sugar)、ラクトース及びグルコース)、乳化剤(例えば、リグニン、亜硫酸パルプ廃液(spent sulphite liquors)、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン)及び滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム)が挙げられる。

40

【0089】

医薬組成物は、通常の方法によって、好ましくは経口又は経皮経路によって、最も好ましくは経口経路によって投与される。経口投与のために、錠剤は当然ながら、上述の賦形剤とは別に、種々の賦形剤、例えばデンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチン等と共に、更なる賦形剤、例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを含有してもよい。更に、錠剤化プロセスには、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク等の滑沢剤を同時に使用することができる。水性懸濁液の場合、活性物質は、上記の賦形剤に加えて、様々な風味増強剤又は着色剤と組み合わせてもよい。

50

【0090】

非経口使用のために、適切な液体賦形剤を含む活性物質の溶液を使用することができる。

【0091】

1日当たりに適用可能な本発明の化合物の投与量範囲は、通常1mg~2000mg、好ましくは250~1250mgである。

【0092】

しかしながら、体重、年齢、投与経路、疾患の重症度、薬物に対する個別の応答、その処方
の性質及び薬物が投与される時間又は間隔（1日に1回又は複数回の用量による連続
的又は断続的な処置）に応じて、指定された量から逸脱することが必要な場合がある。し
たがって、場合によっては、上記の最小用量未満を使用すれば十分なこともあるが、他の
場合、上限を超えなければならないこともある。大量に投与する場合、多数回のより少な
い用量に分けて1日にわたって分散させることが賢明となり得る。

10

【0093】

したがって、更なる態様では、本発明は、少なくとも1つ（好ましくは1つ）の本発明
の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む
、医薬組成物に関する。

【0094】

本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びそのような化合物及び塩を含む医薬
組成物はまた、他の薬理的に活性な物質、例えば他の抗新生物化合物（例えば、化学療
法）と同時投与されてもよく、すなわち組み合わせで使用されてもよい（更に以下の併用
処置を参照）。

20

【0095】

そのような組合せの要素は、当業者に慣用的な方法によって、及び単剤療法で使用され
るように、例えば経口、経腸、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、経皮若しくは
皮下注射、又はインプラント）、経鼻、膺、直腸、又は局所投与経路によって（依存的に
又は独立的に）投与され得、また各投与経路に適した従来の非毒性の薬学的に許容し得る
賦形剤を含有する適切な投与単位製剤で、単独又は一緒に製剤化され得る。

【0096】

組合せは、単一又は分割された、処置上有効な1日用量で投与され得る。組合せの活性
成分は、単剤療法において処置上有効であるような用量で、又は、単剤療法において使用
される用量よりも低い
が、組み合わせた場合に所望の（合わせた）処置有効量をもたらす
ような用量で投与され得る。

30

【0097】

しかしながら、2つ以上の活性物質（active substances or principles）の併用
が相乗効果をもたらす場合、所望の処置作用を依然として達成しながら、投与される同物
質の1つ、複数又は全ての量を減少させることも可能であり得る。これは、例えば、1以
上の同物質の使用（同物質がそれらの通常
の量で使用される場合の）に関連する任意の望
ましくない副作用を、所望の薬理的又は処置的効果を依然として得ながら回避、制限又
は低減するために有用であり得る。

40

【0098】

したがって、更なる態様では、本発明はまた、本発明の化合物又はその薬学的に許容し
得る塩と、1以上（好ましくは1つ又は2つ、最も好ましくは1つ）の他の薬理的に活
性な物質とを含む、医薬組成物に関する。

【0099】

更なる態様では、本発明はまた、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び1
以上（好ましくは1つ又は2つ、最も好ましくは1つ）の他の薬理的に活性な物質を含
む医薬製剤に関する。

【0100】

同時投与又は組み合わせで使用される医薬組成物は、キットの形態で提供することもで

50

きる。

【0101】

したがって、更なる態様では、本発明はまた、

・本発明の化合物と、任意選択的に1以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、第1の医薬組成物又は剤形、及び

・別の薬理的に活性な物質と、任意選択的に1以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、第2の医薬組成物又は剤形を含む、キットに関する。

【0102】

一態様では、そのようなキットは、更に別の薬理的に活性な物質と、任意選択的に1以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、第3の医薬組成物又は剤形を含む。 10

【0103】

医療用途 - 処置方法

適応症 - 患者集団

本発明は、KRAS、好ましくは残基12において変異したKRASを阻害する化合物、例えば、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A及びKRAS G12Rの阻害剤、好ましくは、KRAS G12C及び/又はKRAS G12Dの阻害剤、又はKRAS G12Dに選択的な阻害剤；並びに、KRAS野生型（好ましくは増幅されたもの）、残基13において変異したKRAS（例えばKRAS G13D）、又は残基61において変異したKRAS（例えばKRAS Q61H）を阻害する化合物に関する。特に、本発明の化合物（その全ての実施形態を含む）は、KRAS、好ましくは残基12において変異したKRAS、例えばKRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、より好ましくはG12Dによって、又はKRAS野生型の増幅によって、又は残基13において変異したKRAS、例えばKRAS G13Dによって、又は残基61において変異したKRAS、例えばKRAS Q61Hによって媒介される疾患及び/又は状態の治療及び/又は予防に潜在的に有用である。 20

【0104】

したがって、更なる態様では、本発明は、医薬品として使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。 30

【0105】

更なる態様では、本発明は、ヒト又は動物の身体の処置方法に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0106】

更なる態様では、本発明は、KRAS、好ましくは残基12において変異したKRAS、例えばKRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、より好ましくはG12Dによって、又はKRAS野生型の増幅によって、又は残基13において変異したKRAS、例えばKRAS G13Dによって媒介される疾患及び/又は状態の治療及び/又は予防に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。 40

【0107】

更なる態様では、本発明は、KRAS、好ましくは残基12において変異したKRAS、例えばKRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、より好ましくはG12Dによって、又はKRAS野生型の増幅によって、又は残基13において変異したKRAS、例えばKRAS G13Dによって媒介される疾患及び/又は状態を治療及び/又は予防するための医薬品の製造における、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関する。

【0108】

更なる態様では、本発明は、KRAS、好ましくは残基12において変異したKRAS、例えばKRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、より好ましく 50

はG12Dによって、又はKRAS野生型の増幅によって、又は残基13において変異したKRAS、例えばKRAS G13Dによって媒介される疾患及び/又は状態を治療及び/又は予防する方法であって、処置有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩をヒトに投与することを含む、方法に関する。

【0109】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0110】

更なる態様では、本発明は、ヒト又は動物の身体の癌を処置及び/又は予防する方法に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

10

【0111】

更なる態様では、本発明は、癌を治療及び/又は予防するための医薬品の製造における本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関する。

【0112】

更なる態様では、本発明は、処置有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩をヒトに投与することを含む、癌を治療及び/又は予防する方法に関する。

【0113】

好ましくは、本明細書で定義される癌(上記又は下記)は、KRAS変異を含む。特に、KRAS変異は、例えば、KRAS遺伝子及びKRASタンパク質の変異、例えば過剰発現KRAS、増幅KRAS又はKRAS、残基12において変異したKRAS、残基13において変異したKRAS、残基61において変異したKRAS、残基146において変異したKRAS、特にKRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12S、KRAS G13C、KRAS G13D、KRAS G13V、KRAS Q61H、KRAS Q61E、KRAS Q61P、KRAS A146P、KRAS A146T、KRAS A146Vを含む。KRASは、これらの変異/変化の1以上を提示し得る。

20

【0114】

好ましくは、本明細書で定義される癌(上記又は下記)は、KRAS変異に加えて、又はKRAS変異の代わりに、BRAF変異を含む。当該BRAF変異は特に、例えばZ. Yao, Nature, 2017, 548, 234-238に定義される、クラスIII BRAF変異である。

30

【0115】

好ましくは、本明細書で定義される癌(上記又は下記)は、KRAS変異に加えて、又はKRAS変異の代わりに、EGFR、MET及びERBB2変異を含む、受容体チロシンキナーゼ(RTK)の変異を含む。

【0116】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、癌は、KRAS変異を含み、当該KRAS変異は、好ましくは、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G13D;又はKRAS野生型の増幅、KRAS遺伝子の増幅若しくはKRASの過剰発現からなる群より選択される。

40

【0117】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防のための医薬品の製造における本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関し、癌は、KRAS変異を含み、当該KRAS変異は、好ましくは、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G13D;又はKRAS野生型の増幅、KRAS遺伝子の増幅又はKRASの過剰発現からなる群より選択される。

【0118】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防のための方法であって、処置有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩をヒトに投与することを含み、癌がK

50

R A S 変異を含み、当該 K R A S 変異が、好ましくは K R A S G 1 2 C、K R A S G 1 2 D、K R A S G 1 2 V、K R A S G 1 3 D；又は K R A S 野生型の増幅、K R A S 遺伝子の増幅若しくは K R A S の過剰発現からなる群より選択される、方法に関する。

【0119】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、癌は K R A S G 1 2 D 変異を含む。

【0120】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、癌は K R A S G 1 2 V 変異を含む。

【0121】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、癌は K R A S G 1 3 D 変異を含む。

【0122】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、癌は野生型増幅 K R A S を含む。

【0123】

別の態様は、患者の K R A S 状態と、本発明の化合物による処置に対する潜在的感受性との間の関連性を同定することに基づく。よって、本発明の化合物等の K R A S 阻害剤を、他の療法に抵抗性であり得る、K R A S に依存する疾患を有する患者を処置するために有利に使用することができる。したがって、これは、本発明の化合物による処置のための患者、特に癌患者を選択するための機会、方法及びツールを提供する。選択は、処置される腫瘍細胞が、(好ましくは増幅された)野生型、又は残基 1 2 において変異した K R A S (好ましくは G 1 2 C、G 1 2 D 若しくは G 1 2 V 遺伝子)、又は残基 1 3 において変異した K R A S (好ましくは G 1 3 D 遺伝子)を有するか否かに基づく。したがって、K R A S 遺伝子の状態をバイオマーカーとして使用して、本発明の化合物による処置を選択することが有利であり得ることを示すことができる。

【0124】

1つの態様によれば、本発明の化合物による処置のための患者を選択するための方法であって、

- ・患者からの腫瘍細胞含有試料を提供することと、

- ・患者の腫瘍細胞含有試料中の K R A S 遺伝子が、野生型(位置 1 2 におけるグリシン)又は変異型(位置 1 2 におけるシステイン、アスパラギン酸、バリン、アラニン又はアルギニン、位置 1 3 におけるアスパラギン酸、増幅及び/又は過剰発現) K R A S タンパク質をコードしているかどうかを決定することと、

- ・それに基づいて、本発明の化合物による処置のための患者を選択することと、

を含む、方法が提供される。

【0125】

方法は、実際の患者試料単離工程を含むか、又は除外することができる。

【0126】

別の態様によれば、K R A S 変異又は K R A S 野生型の増幅を有する腫瘍細胞を伴う癌を処置するのに使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0127】

別の態様によれば、G 1 2 C 変異体、G 1 2 D 変異体、G 1 2 V 変異体、G 1 2 A 変異体、G 1 3 D 変異体若しくは G 1 2 R 変異体の K R A S 遺伝子又は K R A S 野生型の増幅を保持する腫瘍細胞を有する癌を処置するのに使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0128】

別の態様によれば、G 1 2 C 変異体、G 1 2 D 変異体、G 1 2 V 変異体若しくは G 1 3 D 変異体の K R A S 遺伝子又は K R A S 野生型の増幅を保持する腫瘍細胞を有する癌を処

10

20

30

40

50

置するのに使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0129】

別の態様によれば、G12D変異KRAS遺伝子を保持する腫瘍細胞を有する癌を処置するのに使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0130】

別の態様によれば、G12V変異KRAS遺伝子を保持する腫瘍細胞を有する癌を処置するのに使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0131】

別の態様によれば、G13D変異KRAS遺伝子を保持する腫瘍細胞を有する癌を処置するのに使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。 10

【0132】

別の態様によれば、野生型増幅KRAS又は過剰発現KRASを保持する腫瘍細胞を有する癌を処置するのに使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が提供される。

【0133】

別の態様によれば、G12C変異体、G12D変異体、G12V変異体、G12A変異体、G13D変異体若しくはG12R変異体のKRAS遺伝子又はKRAS野生型遺伝子の増幅を保有する腫瘍細胞を有する癌を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩をヒトに投与することを含む、方法が提供される。 20

【0134】

別の態様によれば、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を投与することを含む、G12C変異体、G12D変異体、G12V変異体、G12A変異体、G13D変異体若しくはG12R変異体のKRAS遺伝子又はKRAS野生型遺伝子の増幅を保有する腫瘍細胞を有する癌を処置する方法が提供される。

【0135】

腫瘍又は癌がG12C KRAS変異を含むかどうかの決定は、KRASタンパク質をコードするヌクレオチド配列を評価することによって、KRASタンパク質のアミノ酸配列を評価することによって、又は推定KRAS変異タンパク質の特徴を評価することによって、行うことができる。野生型ヒトKRASの配列は当技術分野で公知である。KRASヌクレオチド配列中の変異を検出する方法は、当業者に公知である。これらの方法は、ポリメラーゼ連鎖反応-制限断片長多型(PCR-RFLP)アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応-一本鎖コンフォメーション多型(PCR-SSCP)アッセイ、リアルタイムPCRアッセイ、PCR配列決定、変異対立遺伝子特異的PCR増幅(MASA)アッセイ、直接配列決定、プライマー伸長反応、電気泳動、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、ハイブリダイゼーションアッセイ、TaqManアッセイ、SNP遺伝子型決定アッセイ、高分解能融解アッセイ及びマイクロアレイ分析を含むが、これらに限定されない。ある実施形態では、試料は、リアルタイムPCRによってG12C KRAS変異について評価される。リアルタイムPCRでは、KRAS G12C変異に特異的な蛍光プローブが使用される。変異が存在する場合、プローブが結合し、蛍光が検出される。ある実施形態では、KRAS G12C変異は、KRAS遺伝子の特定の領域(例えば、エクソン2及び/又はエクソン3)の直接配列決定法を使用して同定される。この技術は、配列決定された領域における全ての可能な変異を同定するであろう。KRASタンパク質における変異を検出するための方法は、当業者に公知である。これらの方法は、変異タンパク質に特異的な結合剤(例えば、抗体)を用いたKRAS変異の検出、タンパク質電気泳動、ウエスタンブロッティング及び直接ペプチド配列決定を含むが、これらに限定されない。 30 40

【0136】

腫瘍又は癌がG12C KRAS変異を含むか否かを決定する方法は、様々な試料を使用することができる。ある実施形態では、試料は、腫瘍又は癌を有する対象から採取され 50

る。ある実施形態では、試料は新鮮な腫瘍／癌試料である。ある実施形態では、試料は凍結腫瘍／癌試料である。ある実施形態では、試料はホルマリン固定パラフィン包埋試料である。ある実施形態では、試料は細胞溶解物に加工されている。ある実施形態では、試料はDNA又はRNAに加工されている。ある実施形態では、試料は液体生検であり、試験は血液試料に対し、血液中を循環している腫瘍由来の癌細胞、又は血液中にある腫瘍細胞由来のDNA片を探すために行われる。

【0137】

同様に、腫瘍又は癌が、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A、KRAS G13D及びKRAS G12R変異を含むか否か、又はKRAS野生型であるか否か、好ましくは増幅されているか否かを決定することができる。

10

【0138】

好ましくは、本明細書で定義及び開示される方法及び使用（上記及び下記）に従って、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩で治療／予防される疾患／状態／癌／腫瘍／癌細胞は、膵臓癌、肺癌、結腸直腸癌、胆管癌、虫垂癌、多発性骨髄腫、黒色腫、子宮癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、急性骨髄性白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、子宮頸癌、頭頸部扁平上皮癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道癌、胃食道癌、慢性リンパ性白血病、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、神経膠芽腫、腎臓癌及び肉腫からなる群より選択される。

【0139】

好ましくは、本明細書で定義及び開示される（上及び下）方法及び使用に従って、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩で治療／予防される疾患／状態／癌／腫瘍／癌細胞は、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、結腸直腸癌（CRC）、胃癌、胃食道接合部癌（GEJC）及び食道癌からなる群より選択される。

20

【0140】

別の態様では、本明細書で定義及び開示される（上及び下）方法及び使用に従って、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩で治療／予防される疾患／状態／癌／腫瘍／癌細胞は、膵臓癌（好ましくは膵管腺癌（PDAC））、肺癌（好ましくは非小細胞肺癌（NSCLC））、胃癌、胆管癌及び結腸直腸癌（好ましくは結腸直腸腺癌）からなる群より選択される。好ましくは、当該膵臓癌、肺癌、胆管癌、結腸直腸癌（CRC）、膵管腺癌（PDAC）、非小細胞肺癌（NSCLC）又は結腸直腸腺癌は、KRAS変異、特にKRAS G12D又はKRAS G12V変異を含む。好ましくは（これまでの好ましい実施形態の代わりに、又はそれらと組み合わせ）、当該非小細胞肺癌（NSCLC）は、NF1遺伝子に変異（特に機能喪失変異）を含む。

30

【0141】

別の態様では、本明細書で定義及び開示される（上記及び下記）方法及び使用による本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩で治療／予防される疾患／状態／癌／腫瘍／癌細胞は、胃癌、卵巣癌又は食道癌であり、当該胃癌又は食道癌は、好ましくは、胃腺癌（GAC）、食道腺癌（EAC）及び胃食道接合部癌（GEJC）からなる群より選択される。好ましくは、当該胃癌、卵巣癌、食道癌、胃腺癌（GAC）、食道腺癌（EAC）又は胃食道接合部癌（GEJC）は、KRAS変異又は野生型増幅KRASを含む。

40

【0142】

特に好ましくは、本明細書で定義及び開示される（上記及び下記）方法及び使用に従って、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩で治療／予防される癌は、以下

- ・位置12（好ましくは、G12C、G12D、G12V、G12A、G12R変異）、位置13（好ましくはG13D）のKRAS変異又はKRAS野生型の増幅を有する肺腺癌（好ましくは非小細胞肺癌（NSCLC））、

- ・位置12（好ましくは、G12C、G12D、G12V、G12A、G12R変異）、13位（好ましくはG13D）のKRAS変異又はKRAS野生型の増幅を有する結腸直腸腺癌、

- ・位置12（好ましくはKRAS、好ましくはG12C、G12D、G12V、G12

50

A、G12R変異)、位置13(好ましくはG13D)のRAS変異又はKRAS野生型の増幅を有する膵臓腺癌(好ましくは膵管腺癌(PDAC))からなる群より選択される。

【0143】

好ましくは、本明細書で使用される「癌」(上記又は下記)は、薬剤耐性癌、及び1つ、2つ又はそれを超えるライン(lines)の、単剤療法、又は1以上の抗癌剤との併用療法に失敗した癌を含む。特に、「癌」(及びその任意の実施形態)は、KRAS G12C阻害剤による処置に耐性のある任意の癌(特に、上記及び下記に定義される癌種)を指す。

【0144】

様々な抵抗機構が既に報告されている。例えば、以下の論文は、KRAS G12C阻害剤による処置後の患者における耐性を記載する:(i)Awad MM, Liu S, Rybkin, II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition in cancer. N Engl J Med 2021; 384: 2382-93及び(ii)Tanaka N, Lin JJ, Li C, Ryan MB, Zhang J, Kiedrowski LA, et al. Clinical acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation. Cancer Discov 2021; 11: 1913-22.

【0145】

別の態様では、本明細書において定義及び開示される方法及び使用(上記及び下記)に従って、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩で治療/予防される疾患/状態/癌/腫瘍/癌細胞は、RASopathyであり、好ましくは、これは神経線維腫症1型(NF1)、ヌーナン症候群(NS)、多発性黒子を伴うヌーナン症候群(NSML)(LEOPARD症候群とも呼ばれる)、毛細血管奇形・動静脈奇形症候群(CM-AVM)、コステロ症候群(CS)、心臓・顔・皮膚症候群(CFC)、レギウス症候群(NF1様症候群としても公知)及び遺伝性歯肉線維腫症からなる群より選択される。

【0146】

更に、以下の癌、腫瘍及び他の増殖性疾患は、それらに限定されることなく、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩で処置することができる。好ましくは、本明細書中(上記及び下記)に開示されるような処置方法、方法、使用、使用のための化合物及び使用のための医薬組成物は、位置12におけるKRAS変異(好ましくは、G12C、G12D、G12V、G12A、G12R変異)又はKRAS野生型の増幅を有する以下の疾患/状態/癌/腫瘍(すなわち、それぞれの細胞)の処置において適用され、あるいは、これらは、本明細書中に記載及び/又は参照されるような、位置12におけるKRAS変異(好ましくは、G12C、G12D、G12V、G12A、G12R変異)又はKRAS野生型の増幅を有すると同定されている:

【0147】

頭頸部の癌/腫瘍/癌腫:例えば、鼻腔、副鼻腔、鼻咽頭、口腔(口唇、歯肉、歯槽堤、臼後三角、口底、舌、硬口蓋、頬粘膜を含む)、中咽頭(舌の基部、扁桃腺、扁桃毛様体、軟口蓋、扁桃窩、咽頭壁を含む)、中耳、喉頭(声門上、声門、声門下、声帯を含む)、下咽頭、唾液腺(小唾液腺を含む)の腫瘍/癌/癌腫;

肺の癌/腫瘍/癌腫:例えば、非小細胞肺癌(NSCLC)(扁平上皮癌、紡錘細胞癌、腺癌、大細胞癌、明細胞癌、気管支肺胞)、小細胞肺癌(SCLC)(燕麦細胞癌、中間細胞癌、混合型燕麦細胞癌);

縦隔の新生物:例えば、神経原性腫瘍(神経線維腫、神経鞘腫、悪性シュワン細胞腫、神経肉腫、神経節芽細胞腫、神経節細胞腫、神経芽細胞腫、褐色細胞腫、傍神経節腫を含

10

20

30

40

50

む)、胚細胞腫瘍(セミノーマ、奇形腫、非セミノーマを含む)、胸腺腫瘍(胸腺腫、胸腺脂肪腫、胸腺癌、胸腺カルチノイドを含む)、間葉性腫瘍(線維腫、線維肉腫、脂肪腫、脂肪肉腫、粘液腫、中皮腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、黄色肉芽腫、間葉腫、血管腫、血管内皮腫、血管周囲細胞腫、リンパ血管腫、リンパ血管周囲細胞腫、リンパ脈管筋腫を含む)；

胃腸(GI)管の癌/腫瘍/癌腫：例えば、食道、胃(胃癌)、胃食道接合部癌、膵臓、肝臓及び胆管(肝細胞癌(HCC)、例えば小児HCC、線維層板HCC、複合HCC、紡錘細胞HCC、淡明細胞型HCC、巨細胞型HCC、癌肉腫HCC、硬化性HCC；肝芽腫；胆管癌；胆管細胞癌；肝嚢胞腺癌；血管肉腫、血管内皮腫、平滑筋肉腫、悪性シュワン細胞腫、線維肉腫、クラッキン腫瘍を含む)、胆嚢、肝外胆管、小腸(十二指腸、空腸、回腸を含む)、大腸(盲腸、結腸、直腸、肛門；結腸直腸癌、消化管間質腫瘍(GIST)を含む)、泌尿生殖器系(腎臓、例えば腎盂、腎細胞癌(RCC)、腎芽腫(ウィルムス腫瘍)、副腎腫、グラビッツ腫瘍；尿管；膀胱、例えば、尿膜癌、尿路上皮癌；尿道、例えば遠位、球膜、前立腺；前立腺(アンドロゲン依存性、アンドロゲン非依存性、去勢抵抗性、ホルモン非依存性、ホルモン不応性)、陰茎を含む)胃癌の腫瘍/癌/癌腫；

10

精巣の癌/腫瘍/癌腫：例えばセミノーマ、非セミノーマ、

婦人科の癌/腫瘍/癌腫：例えば、卵巣、卵管、腹膜、子宮頸部、外陰部、膣、子宮体(子宮内膜、基底を含む)の腫瘍/癌腫/癌腫；

乳房の癌/腫瘍/癌腫：例えば、乳癌(浸潤性乳管、コロイド、小葉浸潤性、管状、腺嚢胞性、乳頭状、髄様、粘液性)、ホルモン受容体陽性乳癌(エストロゲン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌)、Her2陽性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、乳房のパジェット病；

20

内分泌系の癌/腫瘍/癌腫：例えば、内分泌腺、甲状腺(甲状腺癌腫/腫瘍；乳頭状、濾胞状、未分化、髄様)、副甲状腺(副甲状腺癌/腫瘍)、副腎皮質(副腎皮質癌/腫瘍)、下垂体(プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫を含む)、胸腺、副腎、松果体、頸動脈体、膵島細胞腫瘍、傍神経節、膵臓内分泌腫瘍(PET；非機能性PET、PPoma、ガストリノーマ、インスリノーマ、VIPoma、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、GRFoma、ACTHoma)、カルチノイド腫瘍の腫瘍/癌/癌腫；

軟部組織の肉腫：例えば、線維肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、カポジ肉腫、グロムス腫瘍、血管周囲細胞腫、滑膜肉腫、腱鞘の巨細胞腫、胸膜及び腹膜の孤発性線維性腫瘍、びまん性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)、顆粒細胞腫瘍、明細胞肉腫、メラノサイト性シュワン細胞腫、神経肉腫、神経芽腫、神経膠芽腫、神経上皮腫、骨外ユーイング肉腫、傍神経節腫、骨外軟骨肉腫、骨外骨肉腫、間葉腫、肺胞部肉腫、上皮様肉腫、腎外横紋筋肉腫、線維形成性小細胞腫瘍；

30

骨の肉腫：例えば、骨髄腫、細網細胞肉腫、軟骨肉腫(中心性、末梢性、明細胞、間葉性軟骨肉腫を含む)、骨肉腫(傍骨性、骨膜性、高悪性度表面、小細胞、放射線誘発性骨肉腫、パジェット肉腫を含む)、ユーイング腫瘍、悪性巨細胞腫、アダマンチノーマ、(線維性)組織球腫、線維肉腫、脊索腫、小円形細胞肉腫、血管内皮腫、血管周囲細胞腫、骨軟骨腫、類骨骨腫、骨芽腫、好酸球性肉芽腫、軟骨芽腫；

40

中皮腫：例えば、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫；

皮膚の癌：例えば、基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌、黒色腫(皮膚、表在性の広がり、悪性黒子、先端黒子、結節性、眼内黒色腫を含む)、光線性角化症、眼瞼癌；

中枢神経系及び脳の新生物：例えば、星状細胞腫(大脳、小脳、びまん性、原線維性、退形成性、毛様細胞性、原形質性、大円形細胞性)、神経膠芽腫、神経膠腫、乏突起膠腫、乏星細胞腫、上衣腫、上衣芽腫、脈絡叢腫瘍、髄芽腫、髄膜腫、シュワン細胞腫、血管芽腫、血管腫、血管周囲細胞腫、神経腫、神経節神経腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、神経鞘腫(例えば、聴神経)、脊髄軸腫瘍；

リンパ腫及び白血病：例えば、B細胞非ホジキンリンパ腫(NHL)(小リンパ球性リ

50

ンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞様リンパ腫（LPL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞リンパ腫（DLCL）、バーキットリンパ腫（BL）を含む）、T細胞非ホジキンリンパ腫（未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、末梢T細胞リンパ腫（PTCL）を含む）、リンパ芽球性T細胞リンパ腫（T-LBL）、成人T細胞リンパ腫、リンパ芽球性B細胞リンパ腫（B-LBL）、免疫細胞腫、慢性B細胞リンパ球性白血病（B-CLL）、慢性T細胞リンパ球性白血病（T-CLL）、B細胞小リンパ球性リンパ腫（B-SLL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTL）、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）、免疫芽細胞腫、ホジキン病（HD）（結節性リンパ球優位性HD（NLPHD）、結節性硬化症HD（NSHD）、混合細胞性HD（MCHD）、リンパ球リッチ古典的HD、リンパ球枯渇HD（LDHD）を含む）、大顆粒リンパ球性白血病（LGL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性／骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性／リンパ芽球性白血病（ALL）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病／リンパ性白血病（CLL）、前リンパ球性白血病（PLL）、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄／骨髄性白血病（CML）、骨髄腫、多発性骨髄腫（MM）、形質細胞腫、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）；

原発部位が不明の癌（CUP）；

体内のそれらの特定の位置／起源によって特徴付けられる上記の全ての癌／腫瘍／癌腫は、原発腫瘍及びそれに由来する転移性腫瘍の両方を含むことを意味する。

【0148】

上記の全ての癌／腫瘍／癌腫は、それらの組織病理学的分類によって更に区別され得る。

上皮癌、例えば扁平上皮癌（SCC）（上皮内癌、表在浸潤性、疣状癌、偽肉腫、未分化、移行細胞、リンパ上皮）、腺癌（AC）（高分化型、粘液性、乳頭状、多形性巨細胞、管、小細胞、印環細胞、紡錘細胞、明細胞、燕麦細胞、コロイド、腺扁平上皮、粘膜表皮様、腺様嚢胞）、粘液性嚢胞腺癌、腺房細胞癌、大細胞癌、小細胞癌、神経内分泌腫瘍（小細胞癌、傍神経節腫、カルチノイド）；癌細胞癌；

非上皮癌、例えば肉腫（線維肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、巨細胞肉腫、リンパ肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、血管肉腫、リンパ血管肉腫、神経線維肉腫）、リンパ腫、黒色腫、生殖細胞腫瘍、血液学的新生物、混合型及び未分化癌；

【0149】

本発明の化合物は、ファーストライン、セカンドライン、又は任意の更なるラインの処置に関連して、処置レジメンで使用され得る。

【0150】

本発明の化合物は、任意選択的に放射線療法及び／又は手術と組み合わせて、上記の疾患／状態／癌／腫瘍の予防、短期又は長期処置に使用することができる。

【0151】

本明細書（上記及び下記）に開示されるような処置方法、方法、使用及び使用のための化合物は、本明細書に開示又は定義されるような本発明の任意の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、及び本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩（それぞれが本発明の化合物の全ての個々の実施形態又は一般的なサブセットを含む）を含む任意の医薬組成物又はキットを用いて行うことができる。

【0152】

併用処置

本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びそのような化合物又は塩を含む医薬組成物はまた、他の薬理的に活性な物質、例えば他の抗新生物化合物（例えば、化学療法）と同時投与され得るか、又は他の処置、例えば放射線又は外科的介入と組み合わせて、手術前又は術後のアジュバントのいずれかとして使用され得る。好ましくは、同時投与のための薬理的に活性な物質は、抗新生物化合物である。

【0153】

10

20

30

40

50

したがって、更なる態様では、本発明は、本明細書で先に定義されるような使用のための本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、ここで、当該化合物は、1以上の他の薬理的に活性な物質の前に、後に、又は一緒に投与される。

【0154】

更なる態様では、本発明は、本明細書で先に定義されるような使用のための本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、ここで、当該化合物は、1以上の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて投与される。

【0155】

更なる態様では、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の本明細書で先に定義されるような使用に関し、ここで、当該化合物は、1以上の他の薬理的に活性な物質の前、後又は一緒に投与される。

10

【0156】

更なる態様では、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が、処置有効量の1以上の他の薬理的に活性な物質の前、後又は一緒に投与される、本明細書で先に定義される方法（例えば、治療及び/又は予防のための方法）に関する。

【0157】

更なる態様では、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が、処置有効量の1以上の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて投与される、本明細書で先に定義される方法（例えば、治療及び/又は予防のための方法）に関する。

【0158】

更なる態様では、本発明は、癌を治療及び/又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、処置有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び処置有効量の1以上の他の薬理的に活性な物質を投与することを含み、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が、1以上の他の薬理的に活性な物質と同時に、平行して、連続的に、引き続いて、交互に、又は別々に投与される、方法に関する。

20

【0159】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防のための方法であって、それを必要とする患者に、処置有効量の、残基12又は13において変異したKRASの阻害剤、例えばKRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A、KRAS G13D及び/又はKRAS G12R阻害剤、好ましくはKRAS G12C、KRAS G12D又は選択的KRAS G12D阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩と、処置有効量の1以上の他の薬理的に活性な物質を投与することを含み、阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩が、1以上の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて投与される、方法に関する。

30

【0160】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防のための方法であって、それを必要とする患者に、処置有効量の増幅又は過剰発現されたKRAS野生型の阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩、及び処置有効量の1以上の他の薬理的に活性な物質を投与することを含み、阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩が、1以上の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて投与される、方法に関する。

40

【0161】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関し、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、1以上の他の薬理的に活性な物質と同時に、平行して、連続的に、引き続いて、交互に、又は別々に投与される。

【0162】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防に使用するための、残基12又は13において変異したKRASの阻害剤、例えばKRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A、KRAS G13D及び/又はKRAS G12R阻害剤、好ましくはKRAS G12C、KRAS G12D又は選択的KRAS

50

S G 1 2 D 阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩に関し、阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩は、1以上の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて投与される。

【0163】

更なる態様では、本発明は、癌の治療及び/又は予防に使用するための、増幅された若しくは過剰発現されたK R A S野生型の阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩に関し、阻害剤又はその薬学的に許容し得る塩は、1以上の他の薬理的に活性な物質と組み合わせて投与される。

【0164】

更なる態様では、本発明は、

・本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩、及び任意選択的に1以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含む第1の医薬組成物又は剤形と、 10

・別の薬理的に活性な物質、及び任意選択的に1以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含む第2の医薬組成物又は剤形と、

を含む、癌の治療及び/又は予防に使用するためのキットであって、

第1の医薬組成物は、第2の及び/又は追加の医薬組成物又は剤形と同時に、平行して、連続的に、引き続いて、交互に、又は別々に投与される、キットに関する。

【0165】

一態様では、当該使用のためのキットは、更に別の薬理的に活性な物質と、任意選択的に1以上の薬学的に許容し得る賦形剤とを含む第3の医薬組成物又は剤形を含む、第3の医薬組成物又は剤形を含む。 20

【0166】

本発明の更なる実施形態では、本発明による組合せ、キット、使用、方法及び使用のための化合物(全ての実施形態を含む)の成分(すなわち、組合せパートナ)が同時に投与される。

【0167】

本発明の更なる実施形態では、本発明による組合せ、キット、使用、方法及び化合物(全ての実施形態を含む)の成分(すなわち、組合せパートナ)が平行して投与される。

【0168】

本発明の更なる実施形態では、本発明による組合せ、キット、使用、方法及び使用のための化合物(全ての実施形態を含む)の成分(すなわち、組合せパートナ)が連続的に投与される。 30

【0169】

本発明の更なる実施形態では、本発明による組合せ、キット、使用、方法及び使用のための化合物(全ての実施形態を含む)の成分(すなわち、組合せパートナ)が引き続いて投与される。

【0170】

本発明の更なる実施形態では、本発明による組合せ、キット、使用、方法及び使用のための化合物(全ての実施形態を含む)の成分(すなわち、組合せパートナ)が交互に投与される。 40

【0171】

本発明の更なる実施形態では、本発明による組合せ、キット、使用、方法及び使用のための化合物(全ての実施形態を含む)の成分(すなわち、組合せパートナ)が別々に投与される。

【0172】

本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩(全ての個々の実施形態又は化合物の一般的なサブセットを含む)と一緒に/組み合わせて使用される、又は本明細書(上記及び下記)に定義される医療用途、使用、治療及び/又は予防の方法、医薬組成物において使用される、薬理的に活性な物質は、以下のいずれか1以上から選択することができる(好ましくは、これらの全ての実施形態で使用される1つ又は2つの追加の薬理的に活性 50

な物質がある) :

【0173】

1. EGF R及び/又はEr b B 2 (H E R 2) 及び/又はEr b B 3 (H E R 3) 及び/又はEr b B 4 (H E R 4) 又はそれらの任意の変異体の阻害剤

a. 不可逆的阻害剤 : 例えば、アファチニブ、ダコミチニブ、カネルチニブ、ネラチニブ、アピチニブ、ボゾチニブ、AV 4 1 2、PF - 6 2 7 4 4 8 4、HK I 3 5 7、オルムチニブ、オシメルチニブ、アルモネルチニブ、ナザルチニブ、ラゼルチニブ、ペリチニブ ;

b. 可逆的阻害剤 : 例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、サピチニブ、ラパチニブ、バリチニブ、バンデタニブ、TAK - 2 8 5、AEE 7 8 8、BMS 5 9 9 6 2 6 / AC - 4 8 0、GW 5 8 3 3 4 0 ;

c. 抗EGF R抗体 : 例えば、ネシツムマブ、パニツムマブ、セツキシマブ、アミパンタマブ ;

d. 抗HER 2抗体 : 例えば、ペルツズマブ、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン ;

e. 変異EGF Rの阻害剤 ;

f. エクソン20変異を有するHER 2の阻害剤 ;

g. 好ましい不可逆的阻害剤はアファチニブであり、

h. 好ましい抗EGF R抗体はセツキシマブである。

【0174】

2. MEK及び/又はその変異体の阻害剤

a. 例えば、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、レファメチニブ ;

b. トラメチニブが好ましい

c. 国際公開公報第2013 / 136249号に開示されているMEK阻害剤 ;

d. 国際公開公報第2013 / 136254号に開示されているMEK阻害剤

【0175】

3. SOS 1及び/又はその任意の変異体の阻害剤 (すなわち、例えば、SOS 1に結合し、SOS 1と(変異)Rasタンパク質、例えばKRASとの間のタンパク質 - タンパク質相互作用を防止することによって、SOS 1のGEF機能を調節/阻害する化合物)

a. 例えばBAY - 2 9 3 ;

b. 国際公開公報第2018 / 115380号に開示されているようなSOS 1阻害剤 ;

c. 国際公開公報第2019 / 122129号に開示されているようなSOS 1阻害剤 ;

d. 国際公開公報第2020 / 180768号、国際公開公報第2020 / 180770号、国際公開公報第2018 / 172250号及び国際公開公報第2019 / 201848号に開示されているようなSOS 1阻害剤

【0176】

4. YAP 1、WWTR 1、TEAD 1、TEAD 2、TEAD 3及び/又はTEAD 4の阻害剤

a. TEAD転写因子の可逆的阻害剤 (例えば、国際公開公報第2018 / 204532号に開示されている) ;

b. TEAD転写因子の不可逆的阻害剤 (例えば、国際公開公報第2020 / 243423号に開示されている) ;

c. YAP / TAZ : : TEAD相互作用のタンパク質 - タンパク質相互作用阻害剤 (例えば、国際公開公報第2021 / 186324号に開示されている) ;

d. TEADパルミトイル化の阻害剤。

【0177】

10

20

30

40

50

5. 腫瘍溶解性ウイルス
- 【0178】
6. RASワクチン
- a. 例えば、TG02 (Targovax)。
- 【0179】
7. 細胞周期阻害剤
- a. 例えば、CDK4/6及び/又はその任意の変異体の阻害剤
- i. 例えば、バルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、トリラシクリブ、PF-06873600；
- ii. 好ましいのはバルボシクリブ及びアベマシクリブである； 10
- iii. 最も好ましいのはアベマシクリブである；
- b. 例えばビンカルカロイド
- i. 例えば、ビノレルビン。
- c. 例えばオーロラキナーゼ及び/又はその任意の変異体の阻害剤
- i. 例えば、アリセルチブ、パラセルチブ。
- 【0180】
8. PTK2 (= FAK) 及び/又はその任意の変異体の阻害剤
- a. 例えば、TAE226、BI853520。
- 【0181】
9. SHP2 及び/又はその任意の変異体の阻害剤 20
- a. 例えば、SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、IACS-13909。
- 【0182】
10. PI3キナーゼ (= PI3K) 及び/又はその任意の変異体の阻害剤
- a. 例えばPI3K 及び/又はその任意の変異体の阻害剤
- i. 例えば、アルペリシブ、セラベリシブ、GDC-0077、HH-CYH33、AMG511、ブパルリシブ、ダクトリシブ、ピクチリシブ、タセリシブ。
- 【0183】
11. FGFR1 及び/又はFGFR2 及び/又はFGFR3 及び/又はそれらの任意の変異体の阻害剤 30
- a. 例えばボナチニブ、インフィグラチニブ、ニンテダニブ。
- 【0184】
12. AXL 及び/又はその任意の変異体の阻害剤
- 【0185】
13. タキサン
- a. 例えば、パクリタキセル、nab-パクリタキセル、ドセタキセル；
- b. 好ましいのはパクリタキセルである。
- 【0186】
14. 白金含有化合物 40
- a. 例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン
- b. 好ましいのはオキサリプラチンである。
- 【0187】
15. 代謝拮抗物質
- a. 例えば、5-フルオロウラシル、カベシタピン、フロクスウリジン、シタラピン、ゲムシタピン、ペメトレキセド、トリフルリジンとチピラシルとの組合せ (= TAS102)；
- b. 好ましいのは5-フルオロウラシルである。
- 【0188】
16. 免疫療法剤
- a. 例えば免疫チェックポイント阻害剤 50

i . 例えば、抗CTLA4 mAb、抗PD1 mAb、抗PD-L1 mAb、抗PD-L2 mAb、抗LAG3 mAb、抗TIM3 mAb；

ii . 抗PD1 mAbが好ましい；

iii . 例えば、イピリマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、チスレリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ピジリズマブ、PDR-001 (=スパルタリズマブ)、AMG-404、エザベンリマブ；

iv . ニボルマブ、ペンブロリズマブ、エザベンリマブ及びPDR-001 (=スパルタリズマブ)が好ましい；

v . 最も好ましいのは、エザベンリマブ、ペンブロリズマブ及びニボルマブである。

【0189】

17 . トポイソメラーゼ阻害剤

a . 例えば、イリノテカン、リポソームイリノテカン (nal-IRI)、トポテカン、エトポシド；

b . 最も好ましいのは、イリノテカン及びリポソームイリノテカン (nal-IRI) である。

【0190】

18 . A-Raf及び/又はB-Raf及び/又はC-Raf並びに/又はそれらの任意の変異体の阻害剤

a . 例えば、エンコラフェニブ、ダブルフェニブ、ベムラフェニブ、PLX-8394、RAF-709 (=国際公開公報第2014/151616号の実施例131)、LXH254、ソラフェニブ、LY-3009120 (=国際公開公報第2013/134243号の実施例1)、リフィラフェニブ、TAK-632、アゲラフェニブ、CCT196969、RO5126766、RAF265。

【0191】

19 . mTORの阻害剤

a . 例えば、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス、ゾタロリムス、サバニセルチブ、Torin 1、ダクトリシブ、GDC-0349、VS-5584、ピストセルチブ、AZD8055。

【0192】

20 . エピジェネティックレギュレータ

a . 例えば、BET阻害剤

i . 例えば、JQ-1、GSK 525762、OTX-015、CPI-0610、TEN-010、OTX-015、PLX51107、ABBV-075、ABBV-744、BMS986158、TGI-1601、CC-90010、AZD5153、I-BET151、BI 894999；

【0193】

21 . IGF1/2及び/又はIGF1-R及び/又はその任意の変異体の阻害剤

a . 例えば、キセンツズマブ (国際公開公報第2010/066868号の抗体60833)、MEDI-573 (=デュシギツマブ)、リンシチニブ。

【0194】

22 . Srcファミリーキナーゼ及び/又はその任意の変異体の阻害剤

a . 例えば、SrcAサブファミリーのキナーゼ及び/又はその任意の変異体の阻害剤、すなわち、Src、Yes、Fyn、Fgr及び/又はその任意の変異体の阻害剤；

b . 例えば、SrcBサブファミリーのキナーゼ及び/又はその任意の変異体の阻害剤、すなわち、Lck、Hck、Blk、Lyn及び/又はその任意の変異体の阻害剤；

c . 例えば、Frkサブファミリーのキナーゼ及び/又はその任意の変異体の阻害剤、すなわち、Frk及び/又はその任意の変異体の阻害剤；

d . 例えば、ダサチニブ、ポナチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、KX-01、サラカチニブ、KX2-391、SU 6656、WH-4-023。

【0195】

10

20

30

40

50

23. アポトーシス調節因子

- a. 例えばMDM2阻害剤、例えばp53（好ましくは機能性p53、最も好ましくはwt p53）とMDM2及び/又はその任意の変異体との間の相互作用の阻害剤；
- i. 例えば、HDM-201、NVP-CGM097、RG-7112、MK-8242、RG-7388、SAR405838、AMG-232、DS-3032、RG-7775、APG-115；
- ii. 好ましいのは、HDM-201、RG-7388及びAMG-232である；
- iii. 国際公開公報第2015/155332号に開示されているMDM2阻害剤；
- iv. 国際公開公報第2016/001376号に開示されているMDM2阻害剤；
- v. 国際公開公報第2016/026937号に開示されているMDM2阻害剤；
- vi. 国際公開公報第2017/060431号に開示されているMDM2阻害剤；
- b. 例えばPARP阻害剤；
- c. 例えばMCL-1阻害剤；
- i. 例えば、AZD-5991、AMG-176、AMG-397、S64315、S63845、A-1210477；

10

【0196】

24. c-MET及び/又はその任意の変異体の阻害剤

- a. 例えば、サボリチニブ、カボザチニブ、フォレチニブ；
- b. MET抗体、例えば、エミベツズマブ、アミバンタマブ；

【0197】

25. ERK及び/又はその任意の変異体の阻害剤

- a. 例えば、ウリキセルチニブ、LTT462；

20

【0198】

26. ファルネシルトランスフェラーゼ及び/又はその任意の変異体の阻害剤

- a. 例えばチピファルニブ；

本明細書で先に記載されるような（組み合わせた）使用及び方法（例えば、治療及び/又は予防のための方法）の更なる実施形態では、1つの他の薬理的に活性な物質が、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の前、後又は一緒に投与され、ここで、当該1つの他の薬理的に活性な物質は、以下のものである。

- ・ SOS1阻害剤；又は
- ・ MEK阻害剤；又は
- ・ トラメチニブ、又は
- ・ 抗PD-1抗体；又は
- ・ エザベンリマブ；又は
- ・ セツキシマブ；又は
- ・ アファチニブ；又は
- ・ 所与の適応症における標準処置（SOC）；又は
- ・ PI3キナーゼ阻害剤；又は
- ・ TEADバルミトイル化の阻害剤；又は
- ・ YAP/TAZ；又は
- ・ TEAD阻害剤

30

40

【0199】

本明細書で先に記載されるような（組み合わせた）使用及び方法（例えば、治療及び/又は予防のための方法）の更なる実施形態では、1つの他の薬理的に活性な物質が、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて投与され、ここで、当該1つの他の薬理的に活性な物質は、以下のものである。

- ・ SOS1阻害剤；又は
- ・ MEK阻害剤；又は
- ・ トラメチニブ；又は
- ・ 抗PD-1抗体；又は
- ・ エザベンリマブ；又は

50

- ・セツキシマブ；又は
- ・アフアチニブ；又は
- ・所与の適応症における標準処置（S o C）；又は
- ・P I 3キナーゼ阻害剤；又は
- ・T E A Dパルミトイル化の阻害剤；又は
- ・Y A P / T A Z ； T E A D阻害剤

【0200】

本明細書で先に記載されるような（組み合わせた）使用及び方法（例えば、治療及び／又は予防のための方法）の更なる態様では、2つの他の薬理的に活性な物質が、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の前に、後に、又は一緒に投与され、ここで、当該2つの他の薬理的に活性な物質は、以下のものである。

10

- ・M E K阻害剤及びS O S 1阻害剤；又は
- ・トラメチニブ及びS O S 1阻害剤；又は
- ・抗P D - 1抗体（好ましくはエザベンリマブ）及び抗L A G - 3抗体；又は
- ・抗P D - 1抗体（好ましくはエザベンリマブ）及びS O S 1阻害剤；又は
- ・M E K阻害剤並びにE G F R阻害剤及び／又はE r b B 2（H E R 2）阻害剤及び／又はその任意の変異体の阻害剤からなる群より選択される阻害剤；又は
- ・S O S 1阻害剤並びにE G F R阻害剤及び／又はE r b B 2（H E R 2）阻害剤及び／又はそれらの任意の変異体の阻害剤からなる群より選択される阻害剤；又は
- ・M E K阻害剤及びアフアチニブ；又は
- ・M E K阻害剤及びセツキシマブ；又は
- ・トラメチニブ及びアフアチニブ；又は
- ・トラメチニブ及びセツキシマブ；又は
- ・S O S 1阻害剤及びアフアチニブ；又は
- ・S O S 1阻害剤及びセツキシマブ；又は
- ・S O S 1阻害剤及びT E A Dパルミトイル化の阻害剤；又は
- ・S O S 1阻害剤及びY A P / T A Z ； T E A D阻害剤。

20

【0201】

本明細書で先に記載されるような（組み合わせた）使用及び方法（例えば、治療及び／又は予防のための方法）の更なる態様では、2つの他の薬理的に活性な物質が、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて投与され、ここで、当該2つの他の薬理的に活性な物質は、以下のものである。

30

- ・M E K阻害剤及びS O S 1阻害剤；又は
- ・トラメチニブ及びS O S 1阻害剤；又は
- ・抗P D - 1抗体（好ましくはエザベンリマブ）及び抗L A G - 3抗体；又は
- ・抗P D - 1抗体（好ましくはエザベンリマブ）及びS O S 1阻害剤；又は
- ・M E K阻害剤、並びにE G F R阻害剤及び／又はE r b B 2（H E R 2）阻害剤及び／又はその任意の変異体の阻害剤からなる群より選択される阻害剤；又は
- ・S O S 1阻害剤並びにE G F R阻害剤及び／又はE r b B 2（H E R 2）阻害剤及び／又はそれらの任意の変異体の阻害剤からなる群より選択される阻害剤；又は
- ・M E K阻害剤及びアフアチニブ；又は
- ・M E K阻害剤及びセツキシマブ；又は
- ・トラメチニブ及びアフアチニブ；又は
- ・トラメチニブ及びセツキシマブ；又は
- ・S O S 1阻害剤及びアフアチニブ；又は
- ・S O S 1阻害剤及びセツキシマブ；又は
- ・S O S 1阻害剤及びT E A Dパルミトイル化の阻害剤；又は
- ・S O S 1阻害剤及びY A P / T A Z ； T E A D阻害剤。

40

【0202】

本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩（本発明の化合物の全ての個々の実施形

50

態又は一般的なサブセットを含む)と一緒に/組み合わせても使用され得る、又は本明細書に定義される(上記及び下記)医学的用途、使用、治療及び/又は予防の方法、医薬組成物、キットにおいても使用され得る、追加の薬理的に活性な物質(複数可)には、それに限定されないが、以下のものが含まれる: ホルモン、ホルモン類似体及び抗ホルモン(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン)、LHRHアゴニスト及びアンタゴニスト(例えば、酢酸ゴセレリン、ルプロリド)、成長因子及び/又はそれらの対応する受容体(成長因子、例えば血小板由来成長因子(PDGF)、線維芽細胞成長因子(FGF)、血管内皮成長因子(VEGF)、上皮成長因子(EGF)、インスリン様成長因子(IGF)、ヒト上皮成長因子(HER、例えばHER2、HER3、HER4)及び肝細胞成長因子(HGF)等、並びに/又はそれらの対応する受容体)の阻害剤(阻害剤は、例えば(抗)成長因子抗体、(抗)成長因子受容体抗体及びチロシンキナーゼ阻害剤、例えばセツキシマブ、ゲフィチニブ、アフアチニブ、ニンテダニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ボスチニブ、ペバシズマブ及びトラスツズマブである);代謝拮抗剤(例えば、葉酸代謝拮抗薬、例えば、メトトレキサート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体、例えば、5-フルオロウラシル(5-FU)、リボヌクレオシド及びデオキシリボヌクレオシド類似体、カベシタピン及びゲムシタピン、プリン及びアデノシン類似体、例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリピン及びペントスタチン、シタラピン(arac)、フルダラビン);抗腫瘍抗生物質(例えば、ドキシソルピシン、ドキシル(ペグ化リポソームドキシソルピシン塩酸塩)、myocet(非ペグ化リポソームドキシソルピシン)、ダウノルピシン、エピルピシン及びイダルピシン等のアントラサイクリン、マイトマイシン-C、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン);白金誘導体(例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン);アルキル化剤(例えば、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソ尿素、例えば、カルムスチン及びロムスチン等、チオテパ);有糸分裂阻害剤(例えばピンカアルカロイド、例えばピンブラスチン、ビンデシン、ビノレルピン及びピンクリスチン;及びタキサン、例えばパクリタキセル、ドセタキセル);血管新生阻害剤(例えば、タスキニモド)、チューブリン阻害剤;DNA合成阻害剤、PARP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤(例えばエピポドフィロトキシシン、例えばエトポシド及びエトポホス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン)、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤(例えば、PK1阻害剤、Raf阻害剤、A-Raf阻害剤、B-Raf阻害剤、C-Raf阻害剤、mTOR阻害剤、mTORC1/2阻害剤、PI3K阻害剤、PI3K阻害剤、二重mTOR/PI3K阻害剤、STK33阻害剤、AKT阻害剤、PLK1阻害剤、CDKの阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えばPTK2/FAK阻害剤)、タンパク質-タンパク質相互作用阻害剤(例えば、IAP阻害剤/SMAC模倣物、Mcl-1、MDM2/MDMX)、MEK阻害剤、ERK阻害剤、FLT3阻害剤、BRD4阻害剤、IGF-1R阻害剤、TRAILR2アゴニスト、Bcl-xL阻害剤、Bcl-2阻害剤(例えば、ベネトクラックス)、Bcl-2/Bcl-xL阻害剤、Erbb受容体阻害剤、BCR-ABL阻害剤、ABL阻害剤、Src阻害剤、ラパマイシン類似体(例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダホロリムス、シロリムス)、アンドロゲン合成阻害剤、アンドロゲン受容体阻害剤、DNMT阻害剤、HDAC阻害剤、ANG1/2阻害剤、CYP17阻害剤、放射性医薬品、プロテアソーム阻害剤(例えば、カルフィルゾミブ)、免疫療法剤、例えば免疫チェックポイント阻害剤(例えば、CTLA4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG3、及びTIM3結合分子/免疫グロブリン、例えばイピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ)、ADCC(抗体依存性

10

20

30

40

50

細胞媒介細胞傷害性)エンハンサ(例えば、抗CD33抗体、抗CD37抗体、抗CD20抗体)、t細胞エンゲージャ(例えば、CD3×BCMA、CD3×CD33、CD3×CD19のような、二重特異性T細胞エンゲージャ(BiTEs)(登録商標))、PSMA×CD3)、腫瘍ワクチン、免疫調節薬、例えばSTINGアゴニスト、並びに種々の化学療法剤、例えばアミホスチン、アナグレリッド、クロドロナート、フィルグラスチン、インターフェロン、インターフェロンアルファ、ロイコポリン、プロカルバジン、レバミゾール、メスナ、ミトタン、パミドロナート及びポルフィマーを含む)。

【0203】

本発明による組合せ、組成物、キット、方法、使用、医薬組成物又は使用のための化合物は、活性成分(active ingredients or components)の同時、平行、連続、引き続いで、交互又は別々の投与を想定し得ることを理解されたい。本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1以上の他の薬理的に活性な物質は、依存的又は独立して投与、製剤化してよく、例えば、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、1以上の他の薬理的に活性な物質は、同じ医薬組成物/剤形の一部として投与してもよく、又は、好ましくは、別個の医薬組成物/剤形で投与してもよいことが理解されるであろう。

10

【0204】

これに関連して、本発明の意味の範囲内の「組合せ」又は「組み合わせた」は、2つ以上の活性成分の混合又は組合せから生じ、固定及び非固定の(例えば、自由な)組合せ(キットを含む)及び使用の両方、例えば、成分の同時、平行、連続、引き続いて、交互又は別々の使用を含む製品を含むが、これらに限定されない。「固定された組合せ」という用語は、単一の実体又は投薬量の形態で、活性成分が患者に同時に投与されることを意味する。「固定されていない組合せ」という用語は、活性成分が、特定の時間制限なしに、同時に、平行して、又は順次、別々の実体として患者に投与され、そのような投与が、患者の体内に処置有効レベルの化合物を提供することを意味する。

20

【0205】

本発明の式の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び1以上の他の薬理的に活性な物質の投与は、活性成分を同時投与することによって、例えば、それらを1つの単一又は2つ以上の別個の製剤又は剤形で、同時に又は平行して投与することによって行われ得る。あるいは、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及び1以上の他の薬理的活性物質の投与は、活性成分を連続的に又は交互に、例えば2つ以上の別個の製剤又は剤形で投与することによって行われ得る。

30

【0206】

例えば、同時投与は、実質的に同時に投与することを含む。この投与形態は、「平行」投与とも呼ばれ得る。同時投与は、活性薬剤を同じ一般的な期間内に、例えば、同じ日に投与することを含むが、必ずしも同時に投与する必要はない。交互の投与には、ある期間、例えば数日又は1週間にわたって1つの薬剤を投与し、その後のある期間、例えば数日又は1週間にわたって他の薬剤を投与し、次いでそのパターンを1サイクル以上繰り返すことが含まれる。連続的又は引き続いての投与は、1つの薬剤の、1以上の用量を使用した第1の期間(例えば、数日間又は1週間にわたって)の投与と、これに続く、他の薬剤(複数可)の、1以上の用量を使用した第2の期間及び/又は追加の期間(例えば、数日間又は1週間にわたって)の投与を含む。重複するスケジュールを使用することもでき、これは、必ずしも規則的な順序に従わず、処置期間にわたって異なる日に活性薬剤を投与することを含む。例えば、使用される薬剤及び対象の状態に応じて、これらの一般的なガイドラインの変形も使用され得る。

40

【0207】

定義

本明細書で具体的に定義されていない用語には、本開示及び文脈に照らして当業者によってそれらに与えられるであろう意味が与えられるべきである。しかしながら、本明細書で使用される場合、そうでない旨の指定がない限り、以下の用語は示された意味を有し、

50

以下の規則が遵守される。

【0208】

接頭辞 $C_x - y$ (式中、 x 及び y はそれぞれ正の整数 ($x < y$) を表す) の使用は、直接関連して指定及び言及される、鎖若しくは環構造又は鎖と環構造の組合せが、全体として最大 y 個及び最小 x 個の炭素原子からなり得ることを示す。

【0209】

1 又は複数のヘテロ原子を含有する基 (例えば、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル (heterocyclylalkyl)) のメンバの数の表示は、全ての環メンバの原子の総数、又は全ての環及び炭素鎖メンバの総数に関する。

10

【0210】

炭素鎖及び炭素環構造の組合せからなる基 (例えば、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル) の炭素原子の数の表示は、全ての炭素環及び炭素鎖メンバの炭素原子の総数に関する。明らかに、環構造は少なくとも3つのメンバを有する。

【0211】

一般に、2つ以上のサブ基を含む基 (例えば、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル) の場合、最後に名のあるサブ基がラジカル結合点であり、例えば、置換基アリール - C_{1-6} アルキルは、アリール基であって C_{1-6} アルキル基に結合しているものを意味し、その後者が、コア又は置換基が結合している基に結合している。

20

【0212】

HO 、 H_2N 、 $(O)S$ 、 $(O)_2S$ 、 NC (シアノ)、 $HOOC$ 、 F_3C 等の基では、当業者は、基自体の遊離原子価から、分子へのラジカル結合点を知ることができる。

【0213】

「本発明の化合物」という表現及びその文法上の変形は、式 (V) 、 (V^*) 、 (V') 、 (V'') 、 (Va) 、 (Vb) 、 (Vc) 、 (Vd) 、 (Ve) 、 (Vf) 、 (Vg) 、 (Vh) 、 (Vi) 、 (Vj) の化合物 (本明細書で定義されるそのすべての塩、態様及び好ましい実施形態を含む) を含む。本発明の化合物、又は式 (V) 、 (V^*) 、 (V') 、 (V'') 、 (Va) 、 (Vb) 、 (Vc) 、 (Vd) 、 (Ve) 、 (Vf) 、 (Vg) 、 (Vh) 、 (Vi) 、 (Vj) の化合物への任意の言及は、それぞれの (サブ) 態様及び実施形態への言及を含むことが意図される。

30

【0214】

アルキルは、一価の飽和炭化水素鎖を表し、これは、直鎖 (非分岐) 及び分岐形態の両方で存在し得る。アルキルが置換されている場合、置換は、いずれの場合も、全ての水素を有する炭素原子に対して、単置換又は多置換によって、互いに独立して行われ得る。

【0215】

「 C_{1-5} アルキル」という用語には、例えば、 $H_3C -$ 、 $H_3C - CH_2 -$ 、 $H_3C - CH_2 - CH_2 -$ 、 $H_3C - CH(CH_3) -$ 、 $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2 -$ 、 $H_3C - CH_2 - CH(CH_3) -$ 、 $H_3C - CH(CH_3) - CH_2 -$ 、 $H_3C - C(CH_3)_2 -$ 、 $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -$ 、 $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH(CH_3) -$ 、 $H_3C - CH_2 - CH(CH_3) - CH_2 -$ 、 $H_3C - CH(CH_3) - CH_2 - CH_2 -$ 、 $H_3C - CH_2 - C(CH_3)_2 -$ 、 $H_3C - C(CH_3)_2 - CH_2 -$ 、 $H_3C - CH(CH_3) - CH(CH_3) -$ 及び $H_3C - CH_2 - CH(CH_2CH_3) -$ が含まれる。

40

【0216】

アルキルの更なる例は、メチル (Me ; $-CH_3$)、エチル (Et ; $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n -プロピル; $n-Pr$; $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル ($i-Pr$; iso -プロピル; $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n -ブチル; $n-Bu$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (iso -ブチル; $i-Bu$; $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-ブチル (sec -ブチル; $sec-Bu$; $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$)、

50

(CH_3) CH_2CH_3)、2-メチル-2-プロピル(*tert*-ブチル; *t*-Bu; -C(CH_3) $_3$)、1-ペンチル(*n*-ペンチル; - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ペンチル(-CH(CH_3) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ペンチル(-CH(CH_2CH_3) $_2$)、3-メチル-1-ブチル(*iso*-ペンチル; - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ $_2$)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH_3)CH(CH_3) $_2$)、2,2-ジメチル-1-プロピル(ネオ-ペンチル; - $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$ $_3$)、2-メチル-1-ブチル(- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-ヘキシル(*n*-ヘキシル; - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ヘキシル(-CH(CH_3) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル(-CH(CH_2CH_3)($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$))、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH_3) $_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH_3)CH(CH_3) CH_2CH_3)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH_3) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ $_2$)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH_3)(CH_2CH_3) $_2$)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3) $_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH_3) $_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ $_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH_3)C(CH_3) $_3$)、2,3-ジメチル-1-ブチル(- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$)、2,2-ジメチル-1-ブチル(- $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$ $_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3,3-ジメチル-1-ブチル(- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$ $_3$)、2-メチル-1-ペンチル(- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-1-ペンチル(- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-ヘプチル(*n*-ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシル、3-メチル-1-ヘキシル、2,2-ジメチル-1-ペンチル、2,3-ジメチル-1-ペンチル、2,4-ジメチル-1-ペンチル、3,3-ジメチル-1-ペンチル、2,2,3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル(*n*-オクチル)、1-ノニル(*n*-ノニル); 1-デシル(*n*-デシル)等である。

10

20

【0217】

更なる定義のない、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の用語は、全ての異性体形態が含まれる、対応する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味する。

【0218】

アルキルについての上記の定義は、アルキルが別の(組み合わされた)基、例えば $\text{C}_x\text{-}_y$ アルキルアミノ又は $\text{C}_x\text{-}_y$ アルキルオキシの一部である場合にも適用される。

30

【0219】

アルキレンという用語もまた、アルキルから誘導することができる。アルキレンは、アルキルとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、アルキル中の水素原子を除去することによって生成される。対応する基は、例えば- CH_3 及び- $\text{CH}_2\text{-}$ 、- CH_2CH_3 及び- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 又は >CHCH_3 等である。

【0220】

「 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキレン」という用語は、例えば-(CH_2)-、-($\text{CH}_2\text{-CH}_2$)-、-(CH(CH_3))-、-($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$)-、-(C(CH_3) $_2$)-、-(CH(CH_2CH_3))-、-(CH(CH_3)- CH_2)-、-($\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)$)-、-($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$)-、-($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)$)-、-(CH(CH_3)- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$)-、-($\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)$ - CH_2)-、-($\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)$ $_2$)-、-(C(CH_3) $_2\text{-CH}_2$)-、-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-、-($\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$)-、-(CH(CH_2CH_3)- CH_2)-、-(CH($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$))-、-(CH($\text{CH}(\text{CH}_3)$) $_2$)-及び-C(CH_3)(CH_2CH_3)-を含む。

40

【0221】

アルキレンの他の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチ

50

レン、1 - メチルプロピレン、1, 1 - ジメチルエチレン、1, 2 - ジメチルエチレン、ペンチレン、1, 1 - ジメチルプロピレン、2, 2 - ジメチルプロピレン、1, 2 - ジメチルプロピレン、1, 3 - ジメチルプロピレン、ヘキシレン等である。

【0222】

更なる定義のない、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等の一般用語は、対応する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体を意味し、すなわち、プロピレンは1 - メチルエチレンを含み、ブチレンは1 - メチルプロピレン、2 - メチルプロピレン、1, 1 - ジメチルエチレン及び1, 2 - ジメチルエチレンを含む。

【0223】

アルキレンの上記の定義は、アルキレンが別の(組み合わせされた)基、例えば $\text{HO} - \text{C}_x - \text{y}$ アルキレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_x - \text{y}$ アルキレンオキシの一部である場合にも適用される。

10

【0224】

アルキルとは異なり、アルケニルは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子は、 $\text{C} - \text{C}$ 二重結合によって一緒に結合しており、1個の炭素原子は1個の $\text{C} - \text{C}$ 二重結合の一部でのみありうる。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキルにおいて、隣接する炭素原子上の2個の水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して第2の結合を形成する場合、対応するアルケニルが形成される。

【0225】

アルケニルの例は、ビニル(エテニル)、プロパ - 1 - エニル、アリル(プロパ - 2 - エニル)、イソプロペニル、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、2 - メチル - プロパ - 2 - エニル、2 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチル - プロパ - 2 - エニル、1 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチリデンプロピル、ペンタ - 1 - エニル、ペンタ - 2 - エニル、ペンタ - 3 - エニル、ペンタ - 4 - エニル、3 - メチル - ブタ - 3 - エニル、3 - メチル - ブタ - 2 - エニル、3 - メチル - ブタ - 1 - エニル、ヘキサ - 1 - エニル、ヘキサ - 2 - エニル、ヘキサ - 3 - エニル、ヘキサ - 4 - エニル、ヘキサ - 5 - エニル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 3 - エニル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 2 - エニル、2 - メチリデン - 3 - メチルブチル、2, 3 - ジメチル - ブタ - 1 - エニル、ヘキサ - 1, 3 - ジエニル、ヘキサ - 1, 4 - ジエニル、ペンタ - 1, 4 - ジエニル、ペンタ - 1, 3 - ジエニル、ブタ - 1, 3 - ジエニル、2, 3 - ジメチルブタ - 1, 3 - ジエン等である。

20

30

【0226】

更なる定義のない、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル等の一般用語は、対応する数の炭素原子を有する考えられる全ての異性体を意味し、すなわちプロペニルはプロパ - 1 - エニル及びプロパ - 2 - エニルを含み、ブテニルはブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、1 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチル - プロパ - 2 - エニル等を含む。

【0227】

アルケニルは、任意選択的に、二重結合に関してシス若しくはトランス又はE若しくはZ配向で存在していてもよい。

40

【0228】

アルケニルについての上記の定義は、アルケニルが別の(組み合わせされた)基の一部である場合、例えば、 $\text{C}_x - \text{y}$ アルケニルアミノ又は $\text{C}_x - \text{y}$ アルケニルオキシにおいても適用される。

【0229】

アルキレンとは異なり、アルケニレンは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子は、 $\text{C} - \text{C}$ 二重結合によって互いに結合しており、1個の炭素原子は、1個の $\text{C} - \text{C}$ 二重結合の一部でのみありうる。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義したアルキレンにおいて、隣接する炭素原子上の2個の水素原子が形式的に除

50

去され、遊離原子価が飽和して第2の結合を形成する場合、対応するアルケニレンが形成される。

【0230】

アルケニレンの例は、エテニレン、プロペニレン、1-メチルエテニレン、ブテニレン、1-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン、1,2-ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1,1-ジメチルプロペニレン、2,2-ジメチルプロペニレン、1,2-ジメチルプロペニレン、1,3-ジメチルプロペニレン、ヘキセニレン等である。

【0231】

更なる定義のない、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン等の一般用語は、対応する数の炭素原子を有する考えられる全ての異性体を意味し、すなわちプロペニレンは1-メチルエテニレンを含み、ブテニレンは1-メチルプロペニレン、2-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン及び1,2-ジメチルエテニレンを含む。

10

【0232】

アルケニレンは、任意選択的に、二重結合に関してシス若しくはトランス又はE若しくはZ配向で存在してもよい。

【0233】

アルケニレンについての上記の定義は、アルケニレンが別の(組み合わせされた)基の一部である場合、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ アルケニレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ アルケニレンオキシにおいても適用される。

20

【0234】

アルキルとは異なり、アルキニルは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子は、C-C三重結合によって一緒に結合している。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキルにおいて、隣接する炭素原子上の2個の水素原子がいずれの場合にも形式的に除去され、遊離原子価が飽和して2個の更なる結合を形成する場合、対応するアルキニルが形成される。

【0235】

アルキニルの例は、エチニル、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、1-メチル-プロパ-2-イニル、ペンタ-1-イニル、ペンタ-2-イニル、ペンタ-3-イニル、ペンタ-4-イニル、3-メチル-ブタ-1-イニル、ヘキサ-1-イニル、ヘキサ-2-イニル、ヘキサ-3-イニル、ヘキサ-4-イニル、ヘキサ-5-イニル等である。

30

【0236】

更なる定義のない、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等の一般的な用語は、対応する数の炭素原子を有する考えられる全ての異性体を意味し、すなわち、プロピニルはプロパ-1-イニル及びプロパ-2-イニルを含み、ブチニルはブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、1-メチル-プロパ-1-イニル、1-メチル-プロパ-2-イニル等を含む。

【0237】

炭化水素鎖が少なくとも1つの二重結合及び少なくとも1つの三重結合の両方を有する場合、定義により、それはアルキニルサブグループに属する。

40

【0238】

アルキニルについての上記の定義は、アルキニルが別の(組み合わせされた)基の一部である場合、例えば、 C_{x-y} アルキニルアミノ又は C_{x-y} アルキニルオキシにおいても適用される。

【0239】

アルキレンとは異なり、アルキニレンは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子は、C-C三重結合によって互いに結合している。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキレンにおいて、隣接する炭素原子上の2個の水素原子がいずれの場合も形式的に除去され、遊離原子価が飽和して2個の更なる結合

50

を形成する場合、対応するアルキニレンが形成される。

【0240】

アルキニレンの例は、エチニレン、プロピニレン、1-メチルエチニレン、ブチニレン、1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1,1-ジメチルプロピニレン、2,2-ジメチルプロピニレン、1,2-ジメチルプロピニレン、1,3-ジメチルプロピニレン、ヘキシニレン等である。

【0241】

更なる定義のない、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等の一般用語は、対応する数の炭素原子を有する考えられる全ての異性体を意味し、すなわち、プロピニレンは1-メチルエチニレンを含み、ブチニレンは1-メチルプロピニレン、2-

10

【0242】

アルキニレンについての上記の定義は、アルキニレンが別の(組み合わせられた)基の一部である場合、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ アルケニレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ アルケニレンオキシにおいても適用される。

【0243】

ヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄原子を意味する。

【0244】

ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)は、炭化水素鎖の1以上の水素原子を互いに独立して、同一でも異なってもよいハロゲン原子で置き換えることによって、先に定義されたアルキル(アルケニル、アルキニル)から誘導される。ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)が更に置換される場合、置換は、いずれの場合も、水素を有する全ての炭素原子に対して、単置換又は多置換の形態で互いに独立して行われ得る。

20

【0245】

ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)の例は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{C})-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 等である。

30

【0246】

先に定義されたハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)から、ハロアルキレン(ハロアルケニレン、ハロアルキニレン)という用語も誘導される。ハロアルキレン(ハロアルケニレン、ハロアルキニレン)は、ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)とは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ハロアルキル(ハロアルケニル、ハロアルキニル)から水素原子を除去することによって形成される。

【0247】

対応する基は、例えば、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 及び $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 及び $-\text{CHFCH}_2\text{F}-$ 又は $>\text{CFCH}_2\text{F}$ 等である。

40

【0248】

上記の定義は、対応するハロゲン含有基が別の(組み合わせられた)基の一部である場合にも適用される。

【0249】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及び/又はヨウ素原子を示す。

【0250】

シクロアルキルは、単環式シクロアルキル、二環式シクロアルキル及びスピロ-シクロアルキルというサブグループから構成される。環系は飽和しており、結合した炭素原子によって形成される。二環式シクロアルキルにおいて、2つの環は、それらが少なくとも2

50

つの炭素原子を共通に有するように、互いに結合される。スピロ - シクロアルキルでは、1つの炭素原子（スピロ原子）が、2つの環に同時に属する。

【0251】

シクロアルキルが置換される場合、置換は、全ての水素を有する炭素原子上で、それぞれの場合に単置換又は多置換の形態で互いに独立して行われ得る。シクロアルキル自体が、環系のあらゆる適切な位置を介して、分子に置換基として連結されていてもよい。

【0252】

シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ[2・2・0]ヘキシル、ビスクロ[3・2・0]ヘプチル、ビスクロ[3・2・1]オクチル、ビスクロ[2・2・2]オクチル、ビスクロ[4・3・0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビスクロ[4・4・0]デシル（デカヒドロナフチル）、ビスクロ[2・2・1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビスクロ[4・1・0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビスクロ[3・1・1]ヘプチル（ピナニル）、スピロ[2・5]オクチル、スピロ[3・3]ヘプチル等である。

【0253】

シクロアルキルについての上記の定義は、シクロアルキルが別の（組み合わされた）基の一部である場合、例えば、 C_{x-y} シクロアルキルアミノ、 C_{x-y} シクロアルキルオキシ又は C_{x-y} シクロアルキルアルキルにおいても適用される。

【0254】

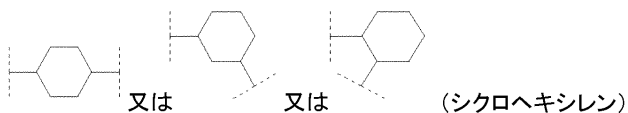
シクロアルキルの遊離原子価が飽和している場合、脂環が得られる。

【0255】

したがって、シクロアルキレンという用語を、先に定義されたシクロアルキルから誘導することができる。シクロアルキレンは、シクロアルキルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルキルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば：

シクロヘキシルと、

【化31】



である。

【0256】

シクロアルキレンの上記の定義は、シクロアルキレンが別の（組み合わされた）基の一部である場合、例えば、 $HO - C_{x-y}$ シクロアルキレンアミノ又は $H_2N - C_{x-y}$ シクロアルキレンオキシにおいても適用される。

【0257】

シクロアルケニルは、単環式シクロアルケニル、二環式シクロアルケニル及びスピロ - シクロアルケニルというサブグループから構成される。しかし、これらの系は不飽和であり、すなわち、少なくとも1つのC - C二重結合が存在するが、芳香族系は存在しない。本明細書で先に定義されたシクロアルキルにおいて、隣接する環炭素原子上の2個の水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して第2の結合を形成する場合、対応するシクロアルケニルが得られる。

【0258】

シクロアルケニルが置換される場合、置換は、全ての水素を有する炭素原子上で、それぞれの場合に単置換又は多置換の形態で互いに独立して行われ得る。シクロアルケニル自体が、環系のあらゆる適切な位置を介して、分子に置換基として連結されていてもよい。

【0259】

シクロアルケニルの例は、シクロプロパ - 1 - エニル、シクロプロパ - 2 - エニル、シクロブタ - 1 - エニル、シクロブタ - 2 - エニル、シクロペ -

10

20

30

40

50

ンタ - 2 - エニル、シクロペンタ - 3 - エニル、シクロヘキサ - 1 - エニル、シクロヘキサ - 2 - エニル、シクロヘキサ - 3 - エニル、シクロヘプタ - 1 - エニル、シクロヘプタ - 2 - エニル、シクロヘプタ - 3 - エニル、シクロヘプタ - 4 - エニル、シクロプタ - 1 , 3 - ジエニル、シクロペンタ - 1 , 4 - ジエニル、シクロペンタ - 1 , 3 - ジエニル、シクロペンタ - 2 , 4 - ジエニル、シクロヘキサ - 1 , 3 - ジエニル、シクロヘキサ - 1 , 5 - ジエニル、シクロヘキサ - 2 , 4 - ジエニル、シクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル、シクロヘキサ - 2 , 5 - ジエニル、ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 , 5 - ジエニル (ノルボルナ - 2 , 5 - ジエニル)、ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エニル (ノルボルネニル)、スピロ [4 , 5] デカ - 2 - エニル等である。

【 0 2 6 0 】

シクロアルケニルについての上記の定義は、シクロアルケニルが別の (組み合わされた) 基の一部である場合、例えば、 $C_x - y$ シクロアルケニルアミノ、 $C_x - y$ シクロアルケニルオキシ又は $C_x - y$ シクロアルケニルアルキルにおいても適用される。

【 0 2 6 1 】

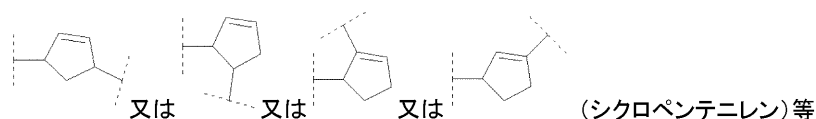
シクロアルケニルの遊離原子価が飽和している場合、不飽和脂環が得られる。

【 0 2 6 2 】

したがって、シクロアルケニレンという用語を、先に定義されたシクロアルケニルから誘導することができる。シクロアルケニルとは異なり、シクロアルケニレンは二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルケニルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば：

シクロペンテニルと、

【 化 3 2 】



である。

【 0 2 6 3 】

シクロアルケニレンについての上記の定義は、シクロアルケニレンが別の (組み合わされた) 基の一部である場合、例えば、 $HO - C_x - y$ シクロアルケニレンアミノ又は $H_2N - C_x - y$ シクロアルケニレンオキシにおいても適用される。

【 0 2 6 4 】

アリールは、少なくとも1つの芳香族炭素環を有する単環式、二環式又は三環式炭素環を表す。好ましくは、それは、6個の炭素原子を有する単環式基 (フェニル) 又は9若しくは10個の炭素原子を有する二環式基 (2個の6員環、又は5員環を有する1個の6員環) を意味し、ここで、第2の環は芳香族であってもよいが、部分的に飽和していてもよい。

【 0 2 6 5 】

アリールが置換される場合、置換は、全ての水素を有する炭素原子上で、それぞれの場合に単置換又は多置換の形態で互いに独立して行われ得る。アリール自体が、環系のあらゆる適切な位置を介して、分子に置換基として連結されていてもよい。

【 0 2 6 6 】

アリールの例は、フェニル、ナフチル、インダニル (2 , 3 - ジヒドロインデニル)、インデニル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル、テトラリニル)、ジヒドロナフチル (1 , 2 - ジヒドロナフチル)、フルオレニル等である。最も好ましいのはフェニルである。

【 0 2 6 7 】

アリールの上記の定義は、アリールが別の (組み合わされた) 基の一部である場合、例えばアリールアミノ、アリールオキシ又はアリールアルキル等のにも適用される。

10

20

30

40

50

【0268】

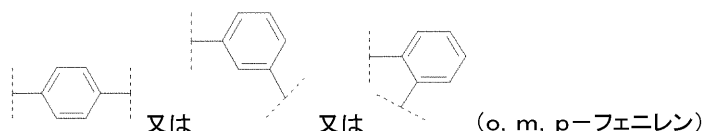
アリールの遊離原子価が飽和している場合、芳香族基が得られる。

【0269】

アリーレンという用語もまた、先に定義されたアリールから誘導することができる。アリーレンは、アリールとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、アリールから水素原子を除去することによって形成される。対応する基は、例えば：

フェニルと、

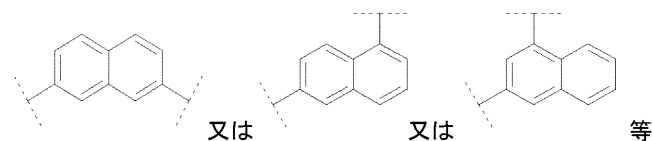
【化33】



10

ナフチルと、

【化34】



20

である。

【0270】

アリーレンの上記の定義は、アリーレンが別の（組み合わせられた）基の一部である場合、例えばH O - アリーレンアミノ又はH₂N - アリーレンオキシ等のものにも適用される。

【0271】

ヘテロシクリルは、先に定義されたシクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールから、炭化水素環中の基 - CH₂ - の1以上を互いに独立して基 - O - 、 - S - 若しくは - NH - で置換することによって、又は基 = CH - の1以上を基 = N - で置換することによって誘導される環系を示し、ここで、合計で5個以下のヘテロ原子が存在していてもよく、少なくとも1個の炭素原子が、2個の酸素原子の間及び2個の硫黄原子の間、又は酸素原子と硫黄原子との間に存在しなければならず、環は全体として化学的安定性を有さなければならない。ヘテロ原子は、任意選択的に全ての可能な酸化段階（硫黄 スルホキシド - SO - 、スルホン - SO₂ - ; 窒素 N - オキシド）で存在していてもよい。ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ芳香環は存在しない、すなわち、ヘテロ原子は芳香族系の一部ではない。

30

【0272】

シクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールからの誘導體化の直接的な結果は、単環式ヘテロシクリル、二環式ヘテロシクリル、三環式ヘテロシクリル及びスピロ - ヘテロシクリルというサブグループのヘテロシクリル（飽和形態又は不飽和形態で存在し得る）が構成されることである。

40

【0273】

不飽和は、問題の環系に少なくとも1つの二重結合が存在するが、ヘテロ芳香族系は形成されていないことを意味する。二環式ヘテロシクリルにおいて、2つの環は、それらが少なくとも2つの（ヘテロ）原子を共通に有するように互いに連結される。スピロ - ヘテロシクリルでは、1つの炭素原子（スピロ原子）が、2つの環に同時に属する。

【0274】

ヘテロシクリルが置換される場合、置換は、いずれの場合も、水素を有する全ての炭素原子及び / 又は窒素原子上で、単置換又は多置換の形態で互いに独立して行われ得る。ヘテロシクリル自体が、環系のあらゆる適切な位置を介して、分子に置換基として連結され

50

ていてもよい。ヘテロシクリル上の置換基は、ヘテロシクリルのメンバの数に含まれない。

【0275】

ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキシド、チオモルホリニル-S, S-ジオキシド、1,3-ジオキサラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1,4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル-S, S-ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル-S-オキシド、テトラヒドロチエニル-S, S-ジオキシド、ホモチオモルホリニル-S-オキシド、2,3-ジヒドロアゼット、2H-ピロリル、4H-ピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザ-ピシクロ[5.1.0]オクチル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプチル、8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクチル、3,8-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクチル、2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプチル、1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクチル、3,8-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクチル、3,9-ジアザ-ピシクロ[4.2.1]ノニル、2,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.2]ノニル、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシル、1-オキサ-3,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル、2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプチル、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノニル、2,6-ジアザ-スピロ[3.4]オクチル、3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデシル、2,8-ジアザ-スピロ[4,5]デシル等である。

10

20

【0276】

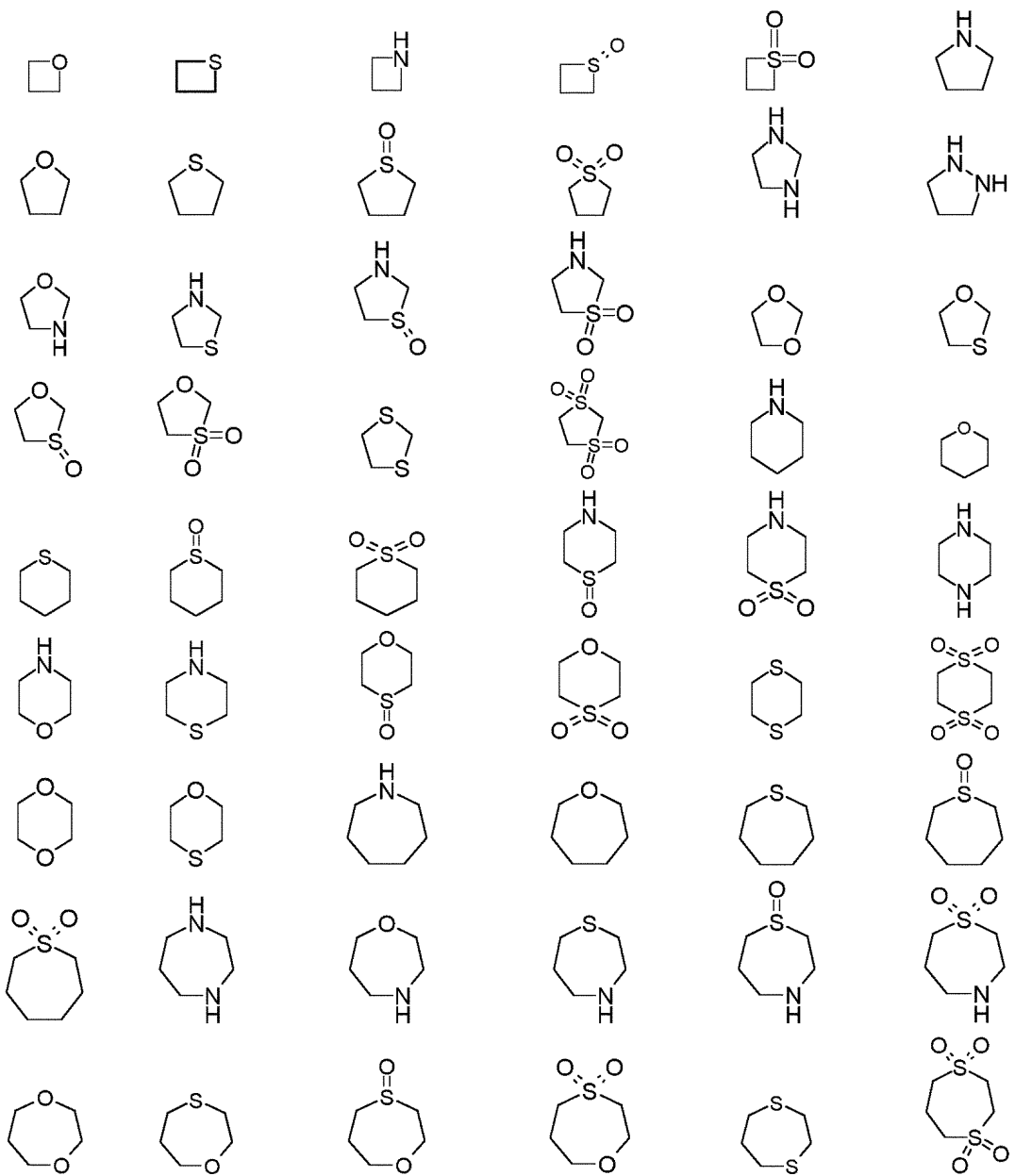
更なる例は、以下に示される構造であり、これは、各水素担持原子を介して(水素が交換されて)結合され得る。

30

40

50

【化 3 5】



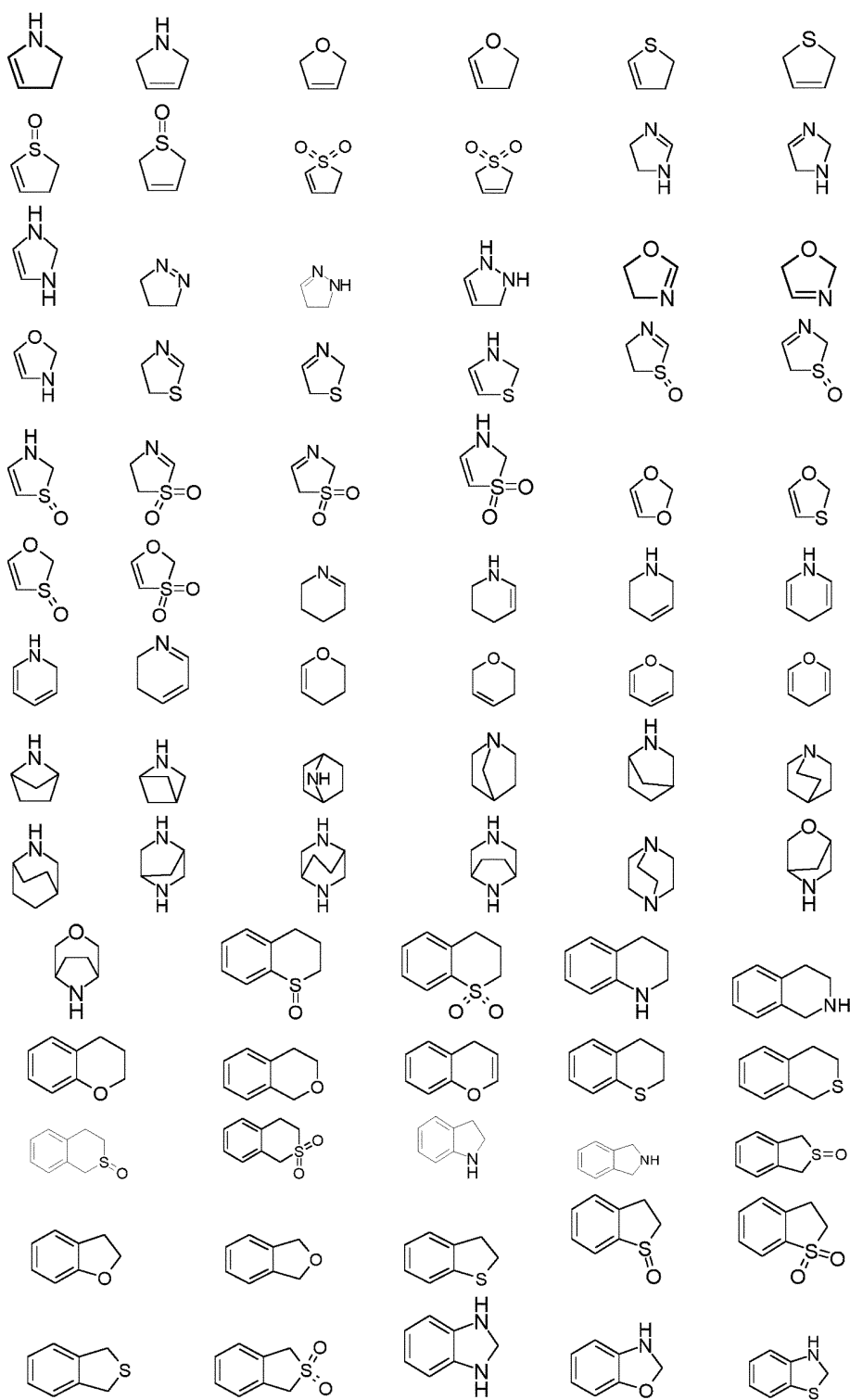
10

20

30

40

50



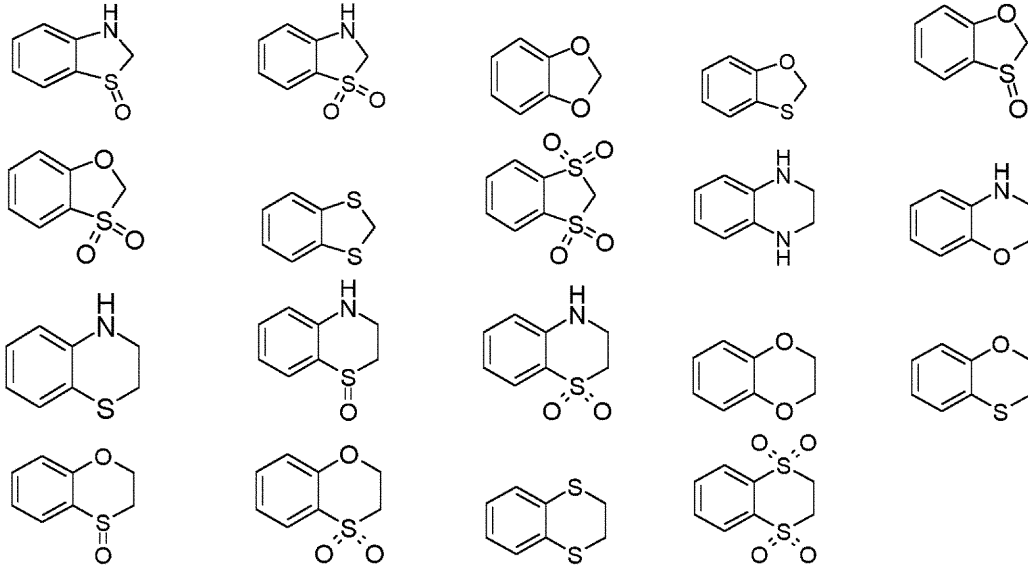
10

20

30

40

50



10

【0277】

好ましい単環式ヘテロシクリルは4～7員であり、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を有する。

20

【0278】

好ましい単環式ヘテロシクリルは、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル及びアゼチジニルである。

【0279】

好ましい二環式ヘテロシクリルは、6～10員であり、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を有する。

【0280】

好ましい三環式ヘテロシクリルは9員であり、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を有する。

【0281】

好ましいスピロ-ヘテロシクリルは7～11員であり、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を有する。

30

【0282】

ヘテロシクリルの上記の定義は、ヘテロシクリルが別の(組み合わせられた)基の一部である場合、例えば、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシ又はヘテロシクリルアルキルにおいても適用される。

【0283】

ヘテロシクリルの遊離原子価が飽和している場合、複素環が得られる。

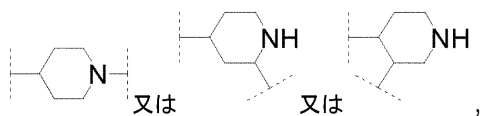
【0284】

ヘテロシクリレンという用語もまた、先に定義されたヘテロシクリルから誘導される。ヘテロシクリルとは異なり、ヘテロシクリレンは二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロシクリルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば：

40

ピペリジニルと、

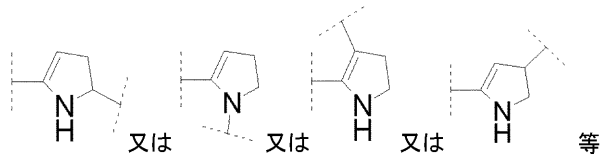
【化36】



2,3-ジヒドロ-1H-ピロリルと、

50

【化 3 7】



である。

【0285】

ヘテロシクリレンの上記の定義は、ヘテロシクリレンが別の（組み合わせられた）基の一部である場合、例えば、 HO -ヘテロシクリレンアミノ又は H_2N -ヘテロシクリレンオキシにおいても適用される。

10

【0286】

ヘテロアリアルは、対応するアリール又はシクロアルキル（シクロアルケニル）と比較すると、1個又は複数の炭素原子の代わりに、窒素、硫黄及び酸素の中から互いに独立して選択される1個又は複数の同一の又は異なるヘテロ原子を含有し、得られる基は化学的に安定でなければならない、単環式ヘテロ芳香環、又は少なくとも1個のヘテロ芳香環を有する多環式環を示す。ヘテロアリアルが存在の必要条件是、ヘテロ原子及びヘテロ芳香族系である。

【0287】

ヘテロアリアルが置換される場合、置換は、水素を有する全ての炭素原子及び/又は窒素原子上で、それぞれの場合に単置換又は多置換の形態で互いに独立して行われ得る。ヘテロアリアル自体が、炭素及び窒素の両方の環系の全ての適切な位置を介して、分子に置換基として連結されていてもよい。ヘテロアリアル上の置換基は、ヘテロアリアル上のメンバの数に含まれない。

20

【0288】

ヘテロアリアル例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、ピリミドピリジル、プリニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド等である。

30

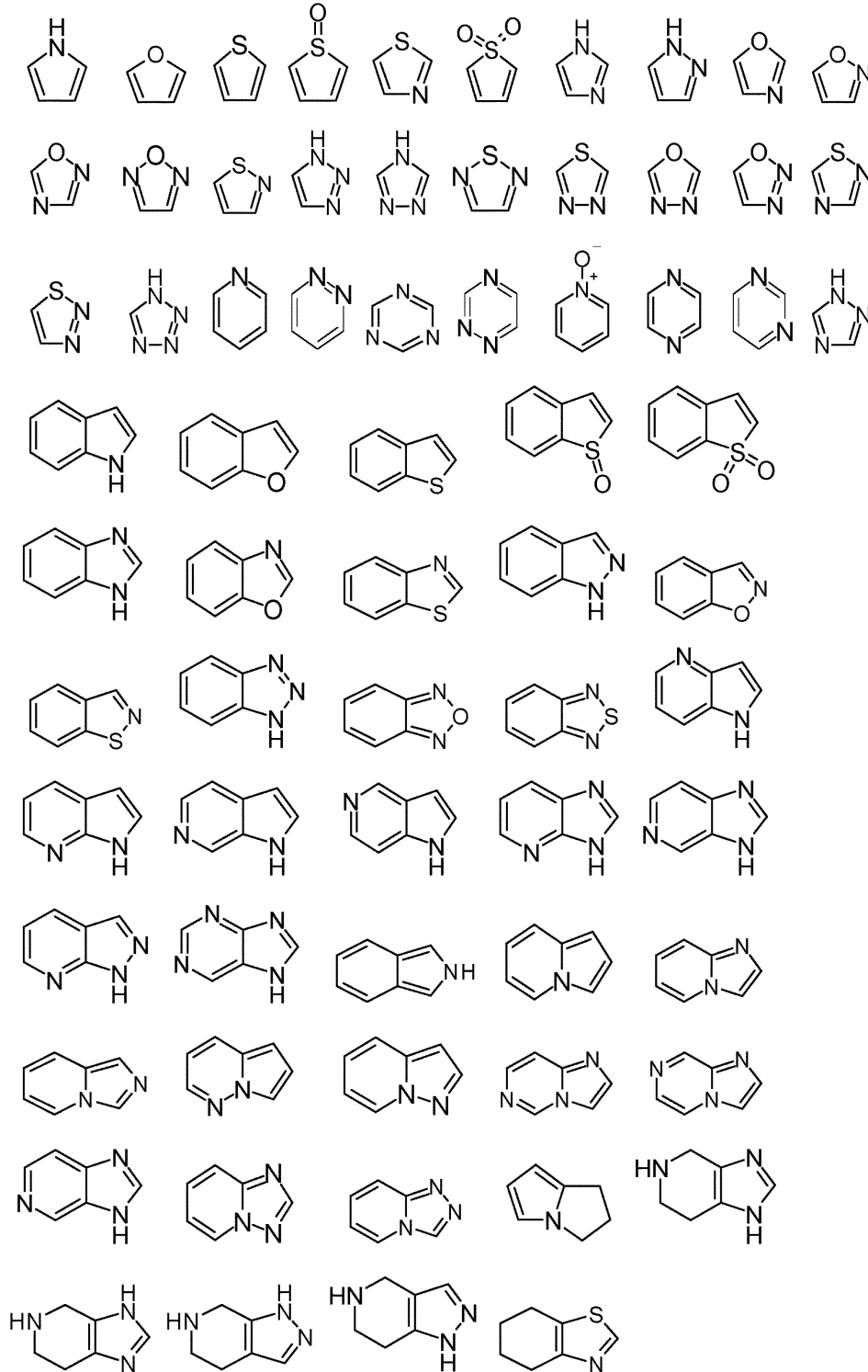
40

【0289】

更なる例は、以下に示される構造であり、これは、各水素担持原子を介して（水素が交換されて）結合され得る。

50

【化 3 8】



10

20

30

40

【0290】

好ましくは、ヘテロアリアルは、それぞれが酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、5～6員単環式又は9～10員二環式である。

【0291】

ヘテロアリアルの上記の定義は、ヘテロアリアルが別の(組み合わせられた)基の一部である場合、例えば、ヘテロアリアルアミノ、ヘテロアリアルオキシ又はヘテロアリアルアルキルにおいても適用される。

【0292】

ヘテロアリアルの遊離原子価が飽和している場合、ヘテロ芳香族基が得られる。

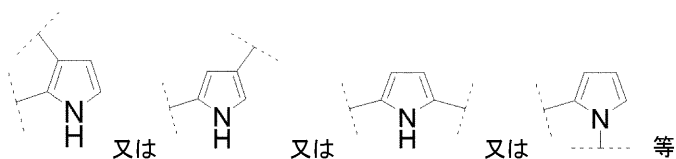
50

【0293】

ヘテロアリーレンという用語もまた、先に定義されたヘテロアリアルから誘導される。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリアルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロアリアルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば：

ピロリルと、

【化39】



10

である。

【0294】

ヘテロアリーレンの上記の定義は、ヘテロアリーレンが別の（組み合わされた）基の一部である場合、例えば、HO-ヘテロアリーレンアミノ又はH₂N-ヘテロアリーレンオキシにおいても適用される。

【0295】

置換されているとは、検討中の原子に直接結合している水素原子が、別の原子又は別の原子の群（置換基）によって置換されていることを意味する。出発条件（水素原子の数）に応じて、1つの原子に対して単置換又は多置換が起こり得る。特定の置換基による置換は、置換基及び置換される原子の許容される原子価が互に対応し、かつ置換が安定な化合物（すなわち、例えば転位、環化又は脱離によって、自発的に変換されない化合物）をもたらす場合にのみ可能である。

20

【0296】

= S、= NR、= NOR、= NNRR、= NN(R)C(O)NRR、= N₂等の二価置換基は、炭素原子上の置換基のみでありうるが、二価置換基= O及び= NRは、硫黄上の置換基でもありうる。一般に、置換は、二価置換基によるものは環系においてのみ行われ得、2つのジェミナル水素原子、すなわち置換前に飽和している同じ炭素原子に結合している水素原子の置換を必要とする。したがって、二価置換基による置換は、環系の基 - CH₂ - 又は硫黄原子（= O基又は= NR基のみ、1つ又は2つの= O基が可能であり、又は例えば、1つの= O基及び1つの= NR基であり、各基が自由電子対を置換する）でのみ可能である。

30

【0297】

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：特に明記しない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式又は名称は、互変異性体及び全ての立体、光学及び幾何異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等）及びそれらのラセミ体、並びに種々の比率の別個のエナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、又はそのような異性体及びエナンチオマーが存在する場合のいずれかの前述の形態の混合物、並びにその塩（薬学的に許容し得る塩を含む）及びその溶媒和物、例えば水和物（遊離化合物の溶媒和物及び水和物、又は化合物の塩の溶媒和物及び水和物を含む）を包含するものとする。

40

【0298】

一般に、実質的に純粋な立体異性体は、当業者に公知の合成原理に従って、例えば、対応する混合物の分離によって、立体化学的に純粋な出発物質を使用することによって、及び / 又は立体選択的合成によって、得ることができる。例えば、ラセミ体の分割によって、又は合成によって（例えば、光学活性出発物質から出発して、及び / 又はキラル試薬を使用することによって）光学活性体を調製する方法は、当技術分野で公知である。

【0299】

エナンチオマー的に純粋な本発明の化合物又は中間体は、不斉合成によって、例えば、

50

公知の方法（例えば、クロマトグラフィ分離又は結晶化によって）によって分離することができる、適切なジアステレオマー化合物又は中間体の調製及びその後の分離によって、及び／又はキラル出発物質、キラル触媒若しくはキラル補助剤等のキラル試薬を使用することによって、調製することができる。

【0300】

更に、対応するラセミ混合物からエナンチオマー的に純粋な化合物を調製する方法、例えば、キラル固定相での対応するラセミ混合物のクロマトグラフィ分離によるもの、又は適切な分割剤を使用したラセミ混合物の分割によるもの（例えば、光学活性な酸若しくは塩基を用いたラセミ化合物のジアステレオマー塩形成、その後の塩の分割及び塩からの所望の化合物の放出によるもの、又は対応するラセミ化合物の光学活性なキラル補助試薬を用いた誘導体化、その後のジアステレオマー分離及びキラル補助基の除去によるもの、又はラセミ体の速度論的分割によるもの（例えば酵素的分割によるもの）、適切な条件下での鏡像体結晶の集合体からのエナンチオ選択的結晶化によるもの、又は光学活性キラル補助剤の存在下での適切な溶媒からの（分別）結晶化によるもの等）は、当業者に公知である。

10

【0301】

塩：「薬学的に許容し得る」という語句は、本明細書では、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適しており、かつ合理的な利益／リスク比に見合った化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指すために使用される。

20

【0302】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容し得る塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩を作製することによって修飾されている、開示される化合物の誘導体を指す。薬学的に許容し得る塩の例は、アミン等の塩基性残基の無機又は有機酸塩；カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩又は有機塩等を含むが、これらに限定されない。

【0303】

例えば、そのような塩には、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ゲンチシン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、4-メチル-ベンゼンスルホン酸、リン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸及び酒石酸からの塩が含まれる。

30

【0304】

更なる薬学的に許容し得る塩は、アンモニア、L-アルギニン、カルシウム、2,2'-イミノビスエタノール、L-リジン、マグネシウム、N-メチル-D-グルカミン、カリウム、ナトリウム及びトリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタンからのカチオンを用いて形成され得る。

【0305】

本発明の薬学的に許容し得る塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分又は酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を、水中、又はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、若しくはアセトニトリル等の有機希釈剤、又はそれらの混合物中で、十分な量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製することができる。

40

【0306】

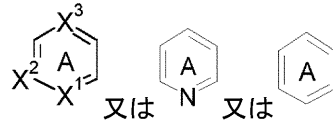
上記以外の酸の塩、例えば、本発明の化合物を精製又は単離するのに有用なもの（例えば、トリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部をなす。

【0307】

例えば、以下：

50

【化 4 0】

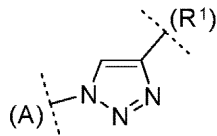


のような表現において、文字 A は、例えば、問題の環の他の環への取り付けを示すことを容易にするための、環指定の機能を有する。

【0308】

それらがどの隣接基に、どの原子価で結合するかを決定することが重要である二価基の場合、必要であれば、対応する結合パートナーは、以下の表現のように、明確化を目的として括弧内に示される。

【化 4 1】



又は $(R^2) - C(=O)NH -$ 若しくは $(R^2) - NHC(=O) -$ 。

【0309】

そのような明確化がなされていない場合、二価基は両方向に結合することができ、すなわち、例えば、 $-C(=O)NH-$ は $-NHC(=O)-$ も含む（逆もまた同様である）。

【0310】

基又は置換基は、対応する基の指定（例えば、 R^a 、 R^b 等）を伴って、多数の選択肢となる（alternative）基 / 置換基の中から選択されることが多い。そのような基が、本発明による化合物を定義するために分子の異なる部分において繰り返し使用される場合、様々な使用は互いに完全に独立していると思なされるべきであることが指摘される。

【0311】

本発明の目的のための処置有効量は、病気の症状を取り除くことができるか、又はこれらの症状を予防若しくは緩和することができるか、又は処置された患者の生存を延長する、物質の量を意味する。

【0312】

略語のリスト

10

20

30

40

50

【表 1】

Ac	アセチル	
ACN	アセトニトリル	
aq.	水性	
ATP	アデノシン三リン酸	
Bn	ベンジル	
Boc	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル	10
Bu	ブチル	
c	濃度	
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
d	日	
TLC	薄層クロマトグラフィ	
Davephos	2-ジメチルアミノ-2'-ジシクロヘキシルアミノホスフィノビフェニル	
DBU	1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン	20
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
DIPEA	<i>N</i> -エチル- <i>N,N</i> -ジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基)	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMAP	4- <i>N,N</i> -ジメチルアミノピリジン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	30
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EGTA	エチレングリコール四酢酸	
equiv. 又は eq.	当量	40

ESI	エレクトロスプレーイオン化	
Et	エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
h	時間	10
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル ーウロニウムヘキサフルオロホスファート	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
HPLC	高速液体クロマトグラフィ	
<i>i</i>	iso	
conc.	濃縮	
LC	液体クロマトグラフィ	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	20
sln.	溶液	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
min	分	
MPLC	中圧液体クロマトグラフィ	
MS	質量分析	
MTBE	メチル <i>tert</i> -ブチルエーテル	30
NMM	<i>N</i> -メチルモルホリン	
NMP	<i>N</i> -メチルピロリドン	
NP	順相	
n.a.	入手不可能	
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
Ph	フェニル	
Pr	プロピル	40

PTSA	<i>p</i> -トルエンスルホン酸	
Py	ピリジン	
rac	ラセミ体	
red.	還元	
Rf (R _f)	保持係数	
RP	逆相	10
RRLC	高速分離液体クロマトグラフィ	
rt	周囲温度	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィ	
S _N	求核置換	
TBAF	テトラブチルアンモニウムフッ化物	
TBDMS	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル	
TBME	<i>tert</i> -ブチルメチルエーテル	20
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)- <i>N,N,N',N'</i> -テトラメチルーウロニウムテトラフルオロボラート	
tBu	<i>tert</i> -ブチル	
TEA	トリエチルアミン	
temp.	温度	
<i>tert</i>	第三級	
Tf	トリフラート	
TFA	トリフルオロ酢酸	30
THF	テトラヒドロフラン	
t _{Ret}	保持時間(HPLC)	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン	
TsOH	<i>p</i> -トルエンスルホン酸	
UPLC	超高速液体クロマトグラフィ	
UV	紫外線	
wt	重量	40

【 0 3 1 3 】

実施例

本発明の特徴及び利点は、本発明の原理をその範囲を制限することなく例として示す以下の詳細な例から明らかになるであろう。

【 0 3 1 4 】

本発明による化合物の調製

一般

特に明記しない限り、全ての反応は、化学実験室で一般的に使用される方法を使用して、市販されている装置で行われる。空気及び / 又は水分に敏感な出発材料は保護ガス下で

貯蔵され、対応する反応及びそれによる操作は保護ガス（窒素又はアルゴン）下で行われる。

【0315】

化合物が構造式及びその命名法の両方によって表される場合、矛盾が生じた場合、構造式が決定的である。

【0316】

マイクロ波反応は、Biotage製の開始剤/反応器内、又はCEM製のExplorer内、又はAnton Paar製のSynthos 3000又はMonowave 3000内で、密閉容器（好ましくは2、5又は20mL）内で、好ましくは攪拌しながら行う。

10

【0317】

クロマトグラフィ

薄層クロマトグラフィは、Merck製のガラス上の既製のシリカゲル60 TLCプレート（蛍光指示薬F-254付き）で行う。

【0318】

本発明による例示化合物の分取高圧クロマトグラフィ（RP HPLC）は、Waters（名称：SunFire（商標）Prep C18、OBD（商標）10µm、50x150mm又はSunFire（商標）Prep C18、OBD（商標）5µm、30x50mm又はXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）10µm、50x150mm又はXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）5µm、30x150mm又はXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）5µm、30x50mm）及びYMC（名称：Actus-Triart Prep C18、5µm、30x50mm）製のカラムを用いてAgilent又はGilsonシステムで行う。

20

【0319】

異なる勾配のH₂O/アセトニトリルを使用して化合物を溶出し、一方、Agilentシステムの場合、5%酸性改質剤（HCOOH 20mL~H₂O 1L/アセトニトリル（1/1））を水に添加する（酸性条件）。Gilsonシステムの場合、水に0.1% HCOOHを添加する。

【0320】

Agilentシステムの塩基性条件下でのクロマトグラフィには、H₂O/アセトニトリル勾配も使用するが、5%塩基性改質剤（H₂Oにより1LまでのNH₄HCO₃ 50g + NH₃ 50mL（H₂O中25%））を添加することによって水をアルカリ性にする。Gilsonシステムの場合、水を以下のようにアルカリ性にする：NH₄HCO₃ 溶液 5mL（H₂O 1L中15.8g）及びNH₃ 2mL（H₂O中2.8%）をH₂O 1Lに補充する。

30

【0321】

本発明による中間体及び例示化合物の超臨界流体クロマトグラフィ（SFC）は、以下のカラムを有するJASCO SFCシステムで行う：Chiralcel OJ（250x20mm、5µm）、Chiralpak AD（250x20mm、5µm）、Chiralpak AS（250x20mm、5µm）、Chiralpak IC（250x20mm、5µm）、Chiralpak IA（250x20mm、5µm）、Chiralcel OJ（250x20mm、5µm）、Chiralcel OD（250x20mm、5µm）、Phenomenex Lux C2（250x20mm、5µm）。

40

【0322】

中間体及び最終化合物の分析HPLC（反応制御）は、Waters（名称：XBridge（商標）C18、2.5µm、2.1x20mm又はXBridge（商標）C18、2.5µm、2.1x30mm又はAquity UPLC BEH C18、1.7µm、2.1x50mm）及びYMC（名称：Triart C18、3.0µm、2

50

. 0 x 30 mm) 及び Phenomenex (名称: Luna C18、5.0 μm、2.0 x 30 mm) 製のカラムを使用して行う。分析装置は、それぞれの場合に質量検出器も備えている。

【0323】

HPLC 質量分析 / UV 分光法

本発明による例示化合物を特徴付けるための保持時間 / MS - ESI⁺ は、HPLC - MS 装置 (質量検出器付き高速液体クロマトグラフィ) を使用して生成される。注入ピークで溶出する化合物に保持時間 $t_{Ret.} = 0.00$ を与える。

【0324】

方法 A

HPLC Agilent 1100 システム
MS 1200 Series LC / MSD (API - ES⁺ / - 3000 V, Quadrupole, G6140)
MSD シグナル設定 スキャン pos / neg 120 - 900 m / z
検出シグナル 315 nm (帯域幅 170 nm、基準オフ)
スペクトル範囲 230 ~ 400 nm
ピーク幅 < 0.01 分
カラム Waters、XBridge C18、2.5 μm、2.1 x 20 mm カラム
カラム温度 60
溶媒 A: H₂O 中 20 mM NH₄HCO₃ / NH₃ pH 9
B: ACN HPLC グレード
流量 1.00 mL / 分
勾配 0.00 ~ 1.50 分 10% ~ 95% B
1.50 ~ 2.00 分 95% B
2.00 ~ 2.10 分 95% ~ 10% B

【0325】

方法 B

HPLC Agilent 1260 システム
MS 1200 Series LC / MSD (MM - ES⁺ APCI⁺ / - 3000 V, Quadrupole, G6130)
検出 UV: 254 nm (帯域幅 8、基準オフ)
UV: 230 nm (帯域幅 8、基準オフ)
UV スペクトル範囲: 190 ~ 400 nm; 工程: 4 nm
MS: ポジティブ及びネガティブモード
質量範囲 100 ~ 800 m / z
カラム Waters; 第 186003389; XBridge BEH C18、2.5 μm、30 x 2.1 mm
カラム温度 45
溶媒 A: H₂O 中 5 mM NH₄HCO₃ / 19 mM NH₃; B: ACN (HPLC グレード)
流量 1.40 mL / 分
勾配 0.00 ~ 1.00 分: 5% B ~ 100% B
1.00 ~ 1.37 分: 100% B
1.37 ~ 1.40 分: 100% B ~ 5% B

【0326】

方法 C

HPLC Agilent 1260 Series
MS Agilent LC / MSD Quadrupole
検出 MS: ポジティブ及びネガティブモード
質量範囲 100 ~ 750 m / z

カラム Waters X-Bridge BEH C18、2.5 μm、2.1 x 30 mm X P

カラム温度 45

溶媒 A : H₂O 中 20 mM NH₄HCO₃ / 30 mM NH₃ ; B : ACN (HPLC グレード)

流量 1.40 mL / 分

勾配 0.00 ~ 1.00 分 : 15 % B ~ 95 % B

1.00 ~ 1.30 分 : 95 % B

【0327】

方法 D

HPLC Agilent 1100 / 1200 システム

MS 1200 Series LC / MSD (MM-ES + APCI + / - 3000 V、Quadrupole、G6130B)

MSD シグナル設定 スキャン pos 150 ~ 750

検出シグナル UV 254 nm、230 nm、214 nm (帯域幅 8、基準オフ)

スペクトル 範囲 : 190 ~ 400 nm ; スリット : 4 nm

ピーク幅 > 0.0031 分 (0.063 秒応答時間、80 Hz)

カラム Waters、第186003389、X-Bridge BEH C18、2.5 μm、2.1 x 30 mm) カラム

カラム温度 45

溶媒 A : H₂O 中 5 mM NH₄HCO₃ / 18 mM NH₃ (pH = 9.2)

B : ACN (HPLC グレード)

流量 1.4 mL / 分

勾配 0.0 ~ 1.0 分 15 % ~ 95 % B

1.0 ~ 1.1 分 95 % B

停止時間 : 1.3 分

【0328】

方法 E

HPLC Agilent 1100 / 1200 システム

MS 1200 Series LC / MSD (MM-ES + APCI + / - 3000 V、Quadrupole、G6130B)

MSD シグナル設定 スキャン pos / neg 150 ~ 750

検出シグナル UV 254 nm、230 nm、214 nm (帯域幅 8、基準オフ)

スペクトル 範囲 : 190 ~ 400 nm ; スリット : 4 nm

ピーク幅 > 0.0031 分 (0.063 秒応答時間、80 Hz)

カラム Waters、第186003389、X-Bridge BEH C18、2.5 μm、2.1 x 30 mm) カラム

カラム温度 45

溶媒 A : H₂O 中 5 mM NH₄HCO₃ / 18 mM NH₃ (pH = 9.2)

B : ACN (HPLC グレード)

流量 1.4 mL / 分

勾配 0.0 ~ 1.0 分 15 % ~ 95 % B

1.0 ~ 1.1 分 95 % B

停止時間 : 1.3 分

【0329】

方法 F

HPLC Agilent 1100 / 1200 システム

MS 1200 Series LC / MSD (API-ES + / - 3000 / 3500 V、Quadrupole、G6140A)

MSD シグナル設定 スキャン pos / neg 150 ~ 750

10

20

30

40

50

検出シグナル UV 254 nm、230 nm、214 nm (帯域幅 10、基準オフ)
 スペクトル 範囲：190 ~ 400 nm；スリット：4 nm
 ピーク幅 > 0.0031分 (0.063秒応答時間、80 Hz)
 カラム YMC；第TA12S03-0302WT；Triart C18、3 μm、
 12 nm；30 x 2.0 mmカラム
 カラム温度 45
 溶媒 A：H₂O + 0.11%ギ酸
 B：ACN + 0.1%ギ酸 (HPLCグレード)
 流量 1.4 mL / 分
 勾配 0.0 ~ 1.0分 15% ~ 95% B
 1.0 ~ 1.1分 95% B
 停止時間：1.23分

10

【0330】

方法G

UPLC - MS Waters Acquity - UPLC - SQ Detector - 2
 MSDシグナル設定 スキャンpos & Neg 100 ~ 1500、
 電源電圧：キャピラリVol (kV) - 3.50、コーン (V) : 50
 電源温度：脱溶媒温度 () : 350
 原料ガス流量：脱溶媒和 (L / Hr) : 750、コーン (L / Hr) : 50

20

検出シグナル ダイオードアレイ

スペクトル 範囲：200 ~ 400 nm；分解能：1.2 nm

サンプリング速度 10ポイント / 秒

カラム AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 x 50 mm

カラム温度 35

溶媒 A：ACN中0.07%ギ酸

B：水中0.07%ギ酸

流量 0.6 mL / 分

勾配 0.0 ~ 0.30分 97% B

0.30 ~ 2.20分 97% ~ 2% B

2.20 ~ 3.30分 2% B

3.30 ~ 4.50分 2% ~ 97% B

4.50 ~ 4.51分 97% B

30

【0331】

方法H

UPLC - MS Waters Acquity - Binary Solvent M
 anager - UPLC - SQ Detector - 2

MSDシグナル設定 スキャンpos & Neg 100 ~ 1500、

電源電圧：キャピラリVol (kV) - 3.50、コーン (V) : 50

電源温度：脱溶媒温度 () : 350

原料ガス流量：脱溶媒和 (L / Hr) : 750、コーン (L / Hr) : 50

40

検出シグナル ダイオードアレイ

スペクトル 範囲：200 ~ 400 nm；分解能：1.2 nm

サンプリング速度 10ポイント / 秒

カラム AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 x 50 mm

カラム温度 35

溶媒 A：ACN中0.07%ギ酸

B：水中0.07%ギ酸

流量 0.6 mL / 分

勾配 0.0 ~ 0.40分 97% B

0.40 ~ 2.50分 97% ~ 2% B

50

2.50 ~ 3.40分 2% B
 3.40 ~ 3.50分 2% ~ 97% B
 3.50 ~ 4.0分 97% B

【0332】

方法I

LC-MS Waters Arc-HPLC-SQ Detector-2

MSDシグナル設定 ESIスキャンpos & neg

キャピラリ電圧3.50Kv コーン電圧30V 脱溶媒ガス 750L/hr 脱溶媒温度
 350

カラム X-Bridge C18、4.6 x 75mm、3.5μ

10

カラム温度 35

溶媒 A: 水中10mM 酢酸アンモニウム

B: ACN

流量 1.0mL/分

勾配 0.0 ~ 0.75分 5% B

0.75 ~ 1.50分 5% ~ 40% B

1.50 ~ 5.0分 40% ~ 98% B

5.0 ~ 7.0分 98% B

【0333】

方法J

LC-MS Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2

MSDシグナル設定 ESIスキャンpos & neg

キャピラリ電圧3.50Kv コーン電圧50V 脱溶媒ガス 750L/h 脱溶媒温度3
 50

カラム Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2

カラム温度 35

溶媒 A: ACN中の0.05% TFA

B: 水中0.05% TFA

流量 0.6mL/分

勾配 0.0 ~ 0.3分 97% B

0.3 ~ 2.2分 97% ~ 2% B

2.2 ~ 3.3分 2% B

30

【0334】

方法K

LC-MS Waters Arc-HPLC-SQ Detector-2

MSDシグナル設定 ESIスキャンpos & neg

キャピラリ電圧3.50Kv コーン電圧30V 脱溶媒ガス 750L/hr 脱溶媒温度
 350

カラム X-Bridge C18、4.6 x 50mm、3.5μ

40

カラム温度 35

溶媒 A: 水中10mM 酢酸アンモニウム

B: ACN

流量 2.0mL/分

勾配 0.0 ~ 0.2分 10% B

0.2 ~ 2.50分 10% ~ 75% B

2.50 ~ 3.0分 75% ~ 100% B

3.0 ~ 4.8分 100% B

【0335】

方法L

HPLC Agilent 1260 Series

50

MS Agilent LC/MSD Quadrupole
 検出 MS: ポジティブ及びネガティブモード
 質量範囲 550 ~ 1200 m/z
 カラム Waters X-Bridge BEH C18、2.5 μm、2.1 x 30 mm XP
 カラム温度 45
 溶媒 A: H₂O中20 mM NH₄HCO₃ / 30 mM NH₃; B: ACN (HPLCグレード)
 流量 1.40 mL / 分
 勾配 0.00 ~ 1.50分: 50% B ~ 95% B
 1.50 ~ 2.00分: 95% B
【0336】
 方法M
 HPLC Agilent 1260 Series
 MS Agilent LC/MSD Quadrupole
 検出 MS: ポジティブ及びネガティブモード
 質量範囲 550 ~ 1200 m/z
 カラム Waters X-Bridge BEH C18、2.5 μm、2.1 x 30 mm XP
 カラム温度 45
 溶媒 A: H₂O中20 mM NH₄HCO₃ / 30 mM NH₃; B: ACN (HPLCグレード)
 流量 1.40 mL / 分
 勾配 0.00 ~ 1.00分: 50% B ~ 95% B
 1.00 ~ 1.30分: 95% B
【0337】
 方法N
 HPLC Agilent 1260 Series
 MS Agilent LC/MSD Quadrupole
 検出 MS: ポジティブ及びネガティブモード
 質量範囲 100 ~ 750 m/z
 カラム YMC-Triart C18、3 μm、12 nm、2.0 x 30 mm
 カラム温度: 45
 溶媒 A: H₂O + 0.1%ギ酸; B: ACN (HPLCグレード) + 0.1%ギ酸
 流量: 1.40 mL / 分
 勾配: 0.00 ~ 1.00分: 15% B ~ 95% B
 1.00 ~ 1.30分: 95% B
【0338】
 方法O
 HPLC Waters - Alliance 2996
 検出シグナル PDA Detector
 スペクトル 範囲: 200 ~ 400 nm; 分解能: 1.2 nm
 サンプリング速度 1ポイント/秒
 ELS Dパラメータ ガス圧: 50 PSI、ドリフトチューブ温度: 50、ゲイン: 500
 カラム Atlantis T3 (4.6 x 250 mm) 5.0 μm
 カラム温度 周囲
 溶媒 A: 水中10 mM 酢酸アンモニウム
 B: ACN
 流量 0.7 mL / 分

勾配 0.0 ~ 1.20分 2% B
 1.2 ~ 10.0分 2% ~ 98% B
 10.0 ~ 12.0分 98% B
 12.0 ~ 14.0分 97% ~ 2% B
 14.0 ~ 16.0分 2% B

【0339】

方法P

UPLC - MS Waters Acquity - UPLC - SQ Detector - 2

MSDシグナル設定 スキャン ポジティブ&ネガティブ100 ~ 1500、

電源電圧：キャピラリ電圧 (kV) - 3.50、コーン (V) : 50

10

電源温度：脱溶媒温度 () : 350

原料ガス流量：脱溶媒和 (L/Hr) : 650

検出シグナル ダイオードアレイ

スペクトル 範囲：200 ~ 400 nm ; 分解能：1.2 nm

サンプリング速度 10ポイント/秒

ELSDパラメータ：GAS : 2.0 SLM、ネブライザー温度：40、蒸発温度
 : 45

カラム AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 x 50 mm

カラム温度 50

溶媒 A : 水中0.05%ギ酸

20

B : ACN中0.05%ギ酸

流量 0.6 mL / 分

勾配 0.0 ~ 2.20分 3% ~ 98% B

2.20 ~ 3.20分 98% B

3.20 ~ 3.50分 98% ~ 3% B

3.50 ~ 4.20分 2% B

【0340】

方法Q

HPLC - MS 2998 PDA Detector 及び SQ Detector - 2

を有する Waters Arc - HPLC

30

MSDシグナル設定 スキャン Pos & Neg 100 ~ 1500、

電源電圧：キャピラリ電圧 (kV) - 3.50、コーン (V) : 30

電源温度：脱溶媒温度 () : 350

原料ガス流量：脱溶媒和 (L/h) : 750

検出シグナル PDA Detector

スペクトル 範囲：200 ~ 400 nm ; 分解能：1.2 nm

サンプリング速度 10ポイント/秒

カラム X - Bridge C18、4.6 x 50 mm、3.5 μm

カラム温度 35

溶媒 A : 水中10 mM 酢酸アンモニウム

40

B : ACN

流量 1.0 mL / 分

勾配 0.0 ~ 0.75分 5% B

0.75 ~ 1.50分 5% ~ 40% B

1.50 ~ 5.0分 40% ~ 98% B

5.0 ~ 7.0分 98% B

7.0 ~ 9.0分 98% ~ 5% B

9.0 ~ 10.01分 5% B

【0341】

方法R

50

HPLC Agilent 1200システム
 カラム Chiralpak IE、5.0 μm、2.1 x 150 mmカラム
 カラム温度 40
 溶媒 EtOH / ヘプタン 1 : 1 + 0.1% ジエチルアミン (定組成)
 流量 0.60 mL / 分

GCMS

【0342】

方法X

UPLC-MS Waters ZQ / 3100 / SQD2 質量分析計と組み合わせた
 Waters Acquity H Class LCシステム 10
 MSDシグナル設定 スキャン pos & Neg 100 ~ 1500、
 検出シグナル ダイオードアレイ
 スペクトル 範囲 : 190 ~ 400 nm ; 分解能 : 1.2 nm
 カラム YMC triart C18カラム (3 μm、33 x 2.1 mm)
 カラム温度 30

溶媒 A : 水中 5 mM 酢酸アンモニウム / 水中 0.05% ギ酸

B : アセトニトリル中 5 mM 酢酸アンモニウム : 水 (90 : 10) / 水中 0.05%
 ギ酸

流量 1 mL / 分

勾配 0.0 ~ 0.75分 2% B 20

0.75 ~ 1.00分 2% ~ 10% B

1.00 ~ 2.00分 10% ~ 98% B

2.00 ~ 2.50分 98% B

2.50 ~ 2.90分 98% ~ 2% B

2.90 ~ 3.00分 2% B

【0343】

方法Y

HPLC Agilent 1100システム
 MS 1200 Series LC / MSD (API-ES+ / - 3000 V, Qu
 adrupol, G6140) 30
 MSDシグナル設定 スキャン pos / neg 120 - 1500 m / z
 検出シグナル 315 nm (帯域幅 170 nm、基準オフ)
 スペクトル範囲 230 ~ 400 nm
 ピーク幅 < 0.01分

カラム Waters、XBridge C18、2.5 μm、2.1 x 20 mmカラム

カラム温度 60

溶媒 A : 20 mM 水溶液 NH₄HCO₃ / NH₃ pH 9

B : ACN HPLCグレード

流量 1.00 mL / 分

勾配 0.00 ~ 1.50分 10% ~ 95% B 40

1.50 ~ 2.00分 95% B

2.00 ~ 2.10分 95% ~ 10% B

【0344】

方法Z

UPLC-MS Waters Acquity - Binary Solvent M
 anager - UPLC - SQ Detector - 2

MSDシグナル設定 スキャン pos & Neg 100 ~ 1500、

電源電圧 : キャピラリ Vol (kV) - 3.50、コーン (V) : 50

電源温度 : 脱溶媒温度 () : 350

原料ガス流量 : 脱溶媒和 (L / Hr) : 700、コーン (L / Hr) : 50 50

検出シグナル ダイオードアレイ

スペクトル範囲：200～400 nm；分解能：1.2 nm

サンプリング速度 10ポイント/秒

カラム AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 x 50 mm

カラム温度 35

溶媒 A：ACN中0.07%ギ酸

B：水中0.07%ギ酸

流量 0.6 mL/分

勾配 0.0～0.40分 97% B

0.40～2.50分 97%～2% B

2.50～3.40分 2% B

3.40～3.50分 2%～97% B

3.50～4.0分 97% B

10

【0345】

GCMS

方法U

GC 7693を備えたAgilent Technologies - 7890B GC System Auto Sampler及び5977A MSD

注入温度 230

カラム流量 2.0 mL/分

溶媒遅延 1.5分

スプリット比 10：01

カラムオープン温度プログラム 100 / 1分、20 / 分 / 310° / 5分

総運転時間 16分

界面温度 150

イオン源温度 230

ガス He

カラム及びカラム寸法 ZB - 5MS (30m x 0.32mm ; 1 μm)

MSDスキャン範囲 50 - 900

20

【0346】

30

方法V

GC 7693を備えたAgilent Technologies - 7890B GC System Auto Sampler及び5977A MSD

注入温度 230

カラム流量 2.0 mL/分

溶媒遅延 1.5分

スプリット比 10：01

カラムオープン温度プログラム 40 / 2分、15 / 分 / 200° / 1分、25 / 分 / 310° / 0分、

総運転時間 18分

40

界面温度 150

イオン源温度 230

ガス He

カラム及びカラム寸法 ZB - 5MS (30m x 0.32mm ; 1 μm)

MSDスキャン範囲 50 - 900

【0347】

方法W

GC 7693を備えたAgilent Technologies - 7890B GC System Auto Sampler及び5977A MSD

注入温度 230

50

カラム流量 2.0 mL / 分
 溶媒遅延 1.5 分
 スプリット比 10 : 0 1
 カラムオープン温度プログラム 60 / 3分、20 / 分 / 310 ° / 2分
 総運転時間 18分
 界面温度 150
 イオン源温度 230
 ガス He
 カラム及びカラム寸法 ZB - 5MS (30m x 0.32mm ; 1µm)

【0348】

10

方法 SFC - 1
 製造 Waters UPC² - MS
 ソフト Empower 3
 MS QDa
 カラム CHIRALCEL OX - 3 (4.6 x 150MM) 3µm
 A - 溶媒 CO₂
 B 溶媒 ACN
 総流量 3g / 分
 共溶媒の% 15
 ABPR 1500 psi
 温度 30
 PDA 範囲 200nm ~ 400nm
 解像度 1.2nm
 MSパラメータ -
 QDa MSスキャン範囲 100Da ~ 1000Da
 コーン電圧
 ポジティブスキャン 20V
 ネガティブスキャン 15V

20

【0349】

30

本発明による化合物及び中間体は、一般式の置換基が本明細書で前に与えられた意味を有する、以下に記載される合成方法によって調製される。これらの方法は、本発明の主題及びこれらの実施例に特許請求される化合物の範囲を制限することなく、本発明の例示として意図されている。出発化合物の調製が記載されていない場合、それらは市販されているか、それらの合成は先行技術に記載されているか、又はそれらは本明細書に記載の公知の先行技術の化合物若しくは方法と同様に調製され得る、すなわち、これらの化合物を合成することは有機化学者の技能の範囲内である。文献に記載されている物質は、公開されている合成方法に従って調製することができる。以下の化学構造が、例えば非対称に置換された炭素原子等の立体中心の正確な構成なしに示されている場合、両方の構成がそのような表現に含まれ開示されていると見なされる。ラセミ体の立体中心の表現は、(他の定義された立体中心が存在しない場合)両方のエナンチオマー又は他の全ての潜在的なジアステレオマー及びエナンチオマー(追加の、定義された、又は定義されていない立体中心が存在する場合)を常に取り込み、開示するとみなされるものとする。

40

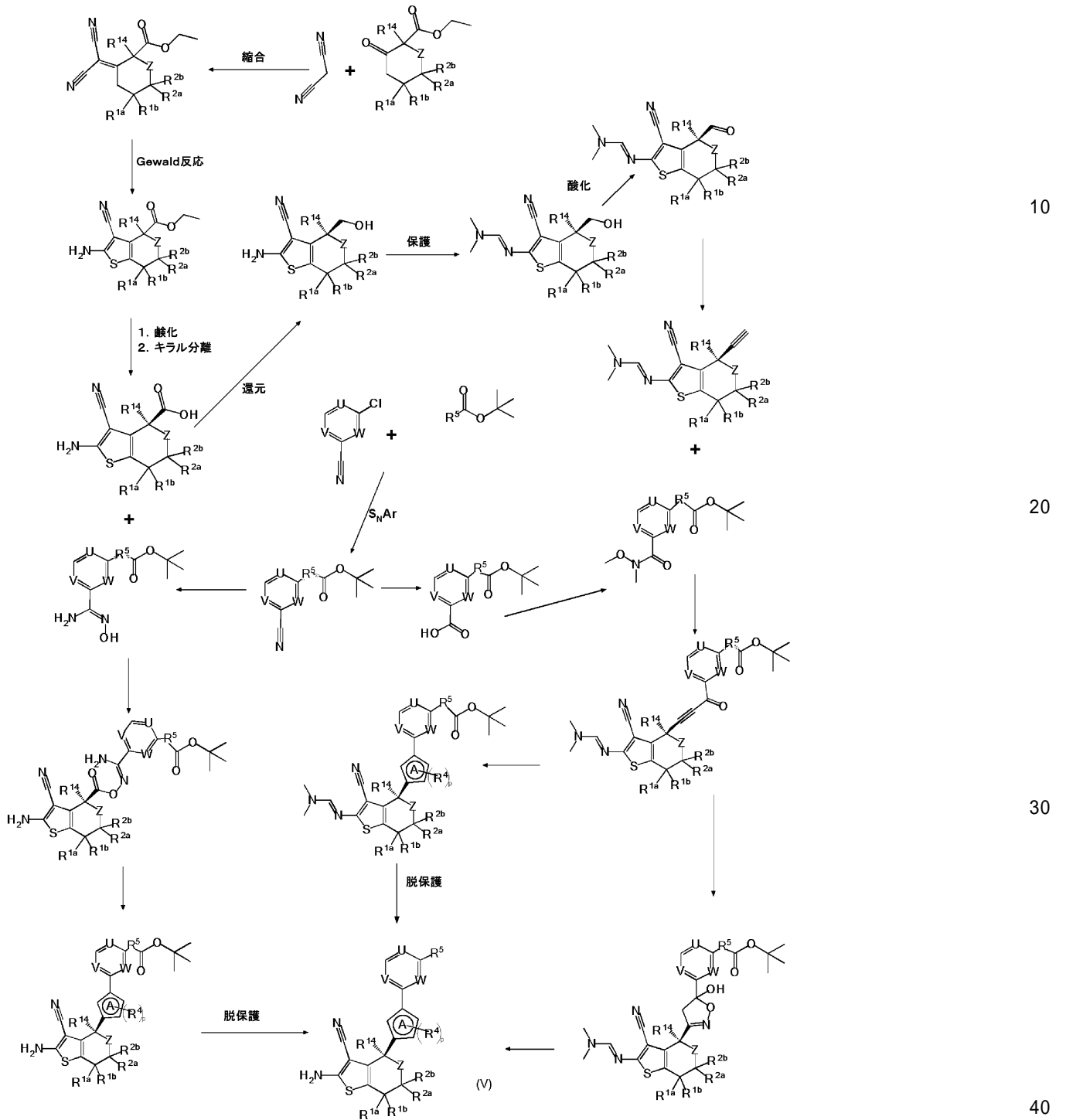
【0350】

例えば、本発明の特定の化合物は、以下のスキーム1に記載の手順に従って作製することができる。

50

【化42】

スキーム1:

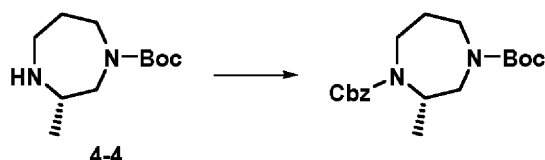


【0351】

様々な構造ブロックの合成

1 - ベンジル 4 - tert - ブチル (2 S) - 2 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 , 4 - ジカルボキシラートの合成に関する実験手順

【化 4 3】

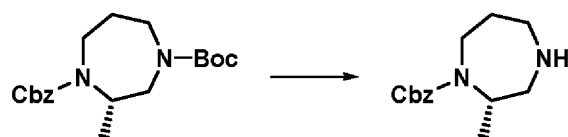


Tert - ブチル (3 S) - 3 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラート (5 0 0 mg、2 . 3 3 mmol) を、トリエチルアミン (4 8 5 μ L、3 . 5 mmol、1 . 5 当量) と共に乾燥 T H F (5 . 0 0 mL) に溶解し、混合物を 0 に冷却した。クロロギ酸ベンジル (5 1 9 μ L、3 . 5 mmol、1 . 5 当量) を少量ずつ加え、混合物を 2 時間 10 攪拌し、一晩かけて室温にした。完全な変換の後、水を混合物に加え、生成物を D C M で抽出し、合わせた抽出物を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物 (1 - ベンジル 4 - tert - ブチル (2 S) - 2 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 , 4 - ジカルボキシラート) を、更に精製することなく次の工程に使用した。 (H P L C 法 B、 $t_{ret} = 0 . 7 6 6$ 分、 $[M + H] ^ + = 2 4 9 / 2 9 3$)。

【 0 3 5 2】

ベンジル (2 S) - 2 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

【化 4 4】

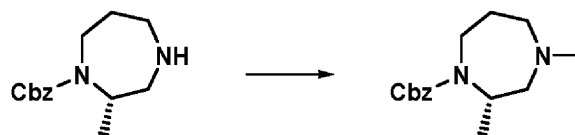


1 - ベンジル 4 - tert - ブチル (2 S) - 2 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 , 4 - ジカルボキシラート (8 1 3 mg、2 . 3 3 mmol) を、D C M (2 5 . 0 0 mL) に溶解し、H C l (ジオキサン中 4 M、1 1 . 6 7 mL、4 6 . 6 6 mmol、2 0 . 0 当量) で処理した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を減圧下で濃縮し、生成物を塩基性逆相クロマトグラフィーにより単離した (勾配溶出 : 水中 1 0 % ~ 7 0 % アセトニトリル) 。 (H P L C 法 B、 $t_{ret} = 0 . 4 7 8$ 分、 $[M + H] ^ + = 2 4 9$ 30)。

【 0 3 5 3】

ベンジル (2 S) - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

【化 4 5】



ベンジル (2 S) - 2 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラート (4 . 0 g、1 6 . 1 2 mmol) を、乾燥 D C M (5 0 . 0 0 mL) に溶解し、ホルムアルデヒド (水中 3 7 %、1 . 2 1 mL、1 6 . 1 2 mmol、1 . 0 0 当量) 及び酢酸 (9 2 μ L、1 . 6 1 mmol、0 . 1 0 当量) で処理した。混合物を 1 5 分間攪拌し、次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6 . 3 3 5 g、2 9 . 0 0 mmol、1 . 8 0 当量) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。完全な変換の後、水を混合物に加え、生成物を D C M で抽出し、合わせた抽出物を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物 (ベンジル (2 S) - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラート) を順相クロマトグラフィーにより精製した (D C M / M e O H) 。

【 0 3 5 4】

10

20

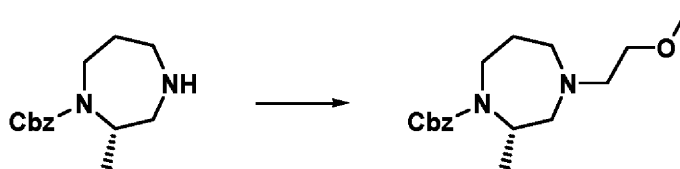
30

40

50

ベンジル (2S) - 4 - (2 - メトキシエチル) - 2 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

【化 4 6】



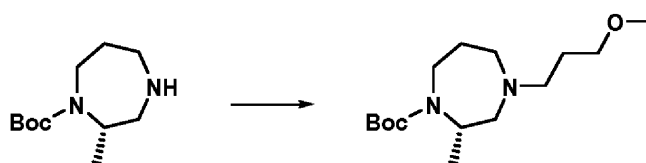
乾燥 DMF (5.00 mL) 中のベンジル (2S) - 2 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (250.0 mg、1.00 mmol) の攪拌した溶液に、 K_2CO_3 (0.303 g、2.51 mmol、2.50 当量) を加え、続いて 1 - プロモ - 2 - メトキシ - エタン (0.122 g、1.00 mmol、1.00 当量) を加えた。反応混合物を 80 で 16 時間攪拌した。完全な変換の後、水を混合物に加え、生成物を EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製した (DCM / MeOH)。

10

【0355】

tert - ブチル (2S) - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 2 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

【化 4 7】



20

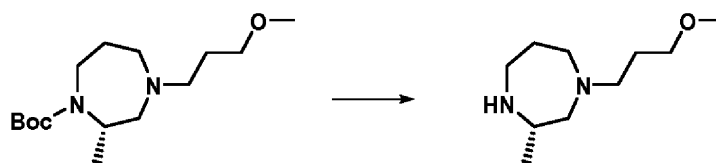
ACN 中の (S) - tert - ブチル 2 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (500.0 mg、2.33 mmol) の攪拌した溶液に、 K_2CO_3 (1.612 g、11.66 mmol、5.0 当量) を加え、続いて 1 - プロモ - 3 - メトキシ - プロパン (535.5 mg、3.50 mmol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を 45 で 16 時間攪拌した。完全な変換の後、水を混合物に加え、生成物を EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製した (DCM / MeOH 0 ~ 10 % 勾配)。

30

【0356】

(3S) - 1 - (3 - メトキシプロピル) - 3 - メチル - 1, 4 - ジアゼパンの合成に関する実験手順

【化 4 8】



40

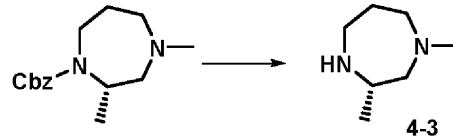
MeOH 中の tert - ブチル (2S) - 4 - (3 - メトキシプロピル) - 2 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (100.0 mg、0.35 mmol) の攪拌した溶液に、濃 HCl (0.595 mg、5.875 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。完全な変換の後、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を更に精製することなくそのまま使用した。

【0357】

(3S) - 1, 3 - ジメチル - 1, 4 - ジアゼパンの合成に関する実験手順

50

【化 4 9】



ベンジル (2S) - 2, 4 - ジメチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラート (3.00 g、11.44 mmol) を、MeOH (20.0 mL) に溶解し、パラジウム (10%担持炭、360 mg) を加えた。混合物を、水素化反応器内で5 barの水素圧下、室温で16時間撹拌した。完全な変換の後、触媒を濾別し、そして残留物を濃縮した。粗生成物を、精製することなく続く工程に使用した。

10

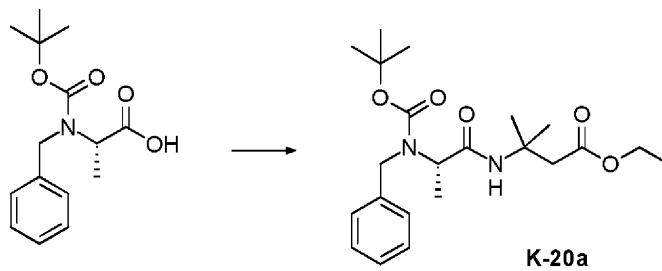
【0358】

更なる中間体は、類似の方法で利用可能である。

【0359】

K - 20 a の合成に関する実験手順

【化 5 0】



20

DCM (200 mL) 中の (2S) - 2 - {ベンジル [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ} プロパン酸 (24.00 g、85.92 mmol、1.0 当量) の撹拌した溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (24.71 g、128.88 mmol、1.5 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (19.74 g、128.88 mmol、1.5 当量)、及び NEt₃ (47.81 mL、343, 67 mmol、4.0 当量) を加えた。反応混合物を室温で5分間撹拌した。3 - アミノ - 3 - メチル - 酪酸エチルエステル塩酸塩 (23.41 g、128.88 mmol、1.5 当量) を加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、K - 20 a を得た。

30

【表 2】

表 1

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC 法
K-20a		1.99	407	X

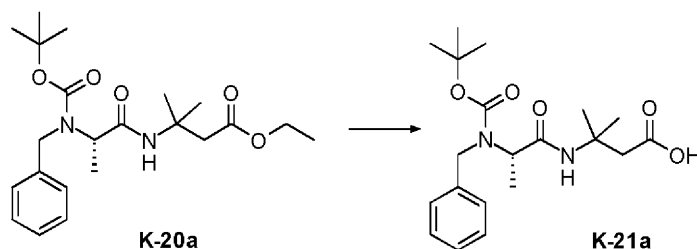
40

【0360】

K - 21 a の合成に関する実験手順

50

【化 5 1】



THF (40 mL) 及び水 (20 mL) 中の K - 20 a (16.00 g、39.36 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、水酸化リチウム (2.48 g、59.04 mmol、1.5 当量) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を水で希釈し、そして有機層を分離した。水層を EtOAc で洗浄した。水層をクエン酸で酸性化し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物 K - 21 a を、更に精製することなく次の工程で使用した。

10

【表 3】

表 2

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-21a		1.60	279	X

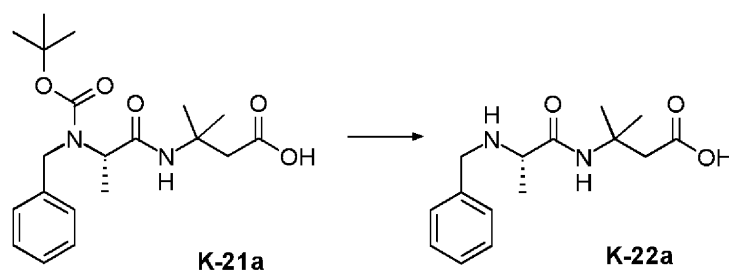
20

【0361】

30

K - 22 a の合成に関する実験手順

【化 5 2】



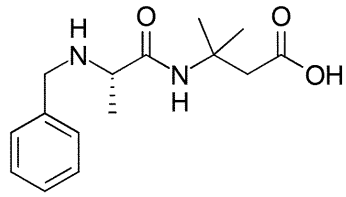
40

DCM (100 mL) 中の中間体 K - 21 a (20.00 g、52.84 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、HCl (200 mL、1,4 ジオキサン中 4 N) を加え、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。完全な変換の後、揮発物を減圧下で除去して、粗生成物を得た。粗生成物をペンタンでトリチュレートして中間体 K - 22 a を与え、これを他のいかなる精製もすることなく次の工程で使用した。

50

【表 4】

表 3

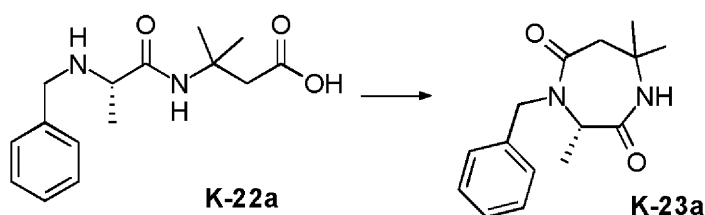
#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
K-22a		1.30	279	X

10

【0362】

K-23aの合成に関する実験手順

【化53】

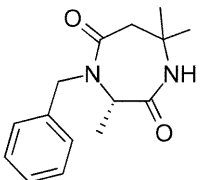


20

DCM (800 mL) 中の TBTU (25.95 g、80.83 mmol、1.5 当量) の攪拌した懸濁液に、DCM (800 mL) 中の中間体 K-22a (15.00 g、53.89 mmol、1.0 当量) 及び DIPEA (28.73 mL、161.67 mmol、3.0 当量) の溶液を 0 でゆっくりと加え、反応混合物を室温まで放温し、そして 16 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチした。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体 K-23a を与えた。

【表 5】

表 4

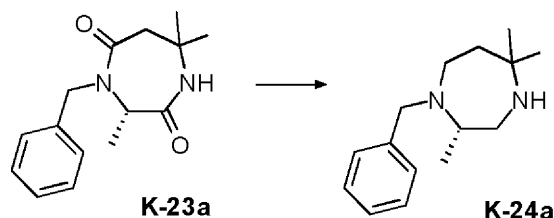
#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
K-23a		1.48	261	X

30

【0363】

K-24aの合成に関する実験手順

【化54】



40

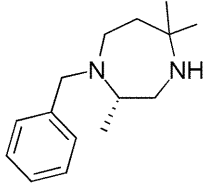
THF (50.00 mL) 中の中間体 K-23a (9.00 g、34.57 mmol、1

50

． 0 当量) の攪拌した溶液に、水素化アルミニウムリチウム溶液 (5 . 2 6 mL、 1 3 8 . 2 8 mmol、 4 . 0 当量、 T H F 中 1 M) を 0 で加え、反応混合物を室温まで放温し、そして室温で 1 0 分間攪拌した。反応混合物を 8 0 に加熱し、 1 6 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、飽和 N a ₂ S O ₄ 溶液のゆっくりとした添加により注意深くクエンチした。相を分離し、水層を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体 K - 2 4 a を生成した。

【表 6】

表 5

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-24a		1.48	233	X

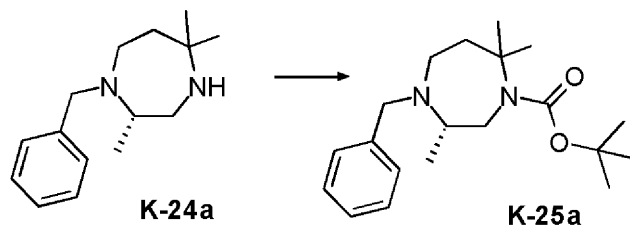
10

【 0 3 6 4】

K - 2 5 a の合成に関する実験手順

20

【化 5 5】

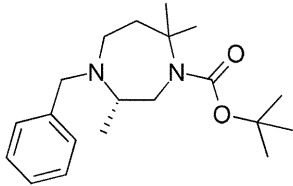


D C M (1 0 mL) 中 の 中 間 体 K - 2 4 a (1 . 0 0 g、 4 . 1 3 mmol、 1 . 0 当量) の攪拌した溶液に、N E t ₃ (3 . 4 3 mL、 2 4 . 7 8 mmol、 6 . 0 当量) 及び B o c 無水物 (2 . 0 0 g、 9 . 0 8 mmol、 2 . 2 当量) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、アセトニトリルに溶解し、クロマトグラフィーにより精製して、中間体 K - 2 5 a を生成した。

30

【表 7】

表 6

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-25a		1.74	333	X

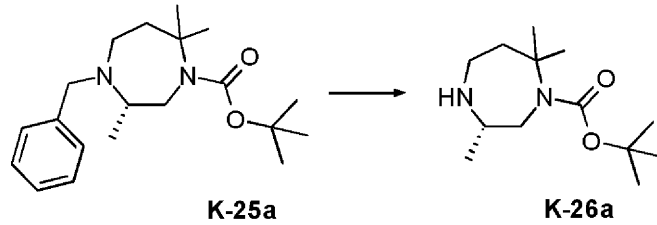
40

【 0 3 6 5】

K - 2 6 a の合成に関する実験手順

50

【化56】



水素化反応器内のMeOH(40 mL)中の中間体K-25a(846 mg、2.545 mmol、1.0当量)の溶液に、Pd/C(10%、150.00 mg)を加えた。反応混合物を、5 barのH₂圧力下で3時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去して、中間体K-26aを与えた。

【表8】

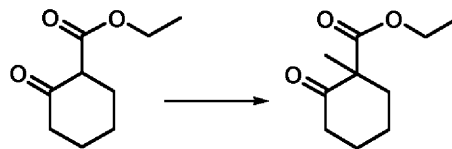
表7

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-26a		1.09	243	X

【0366】

エチル 1 - メチル - 2 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

【化57】

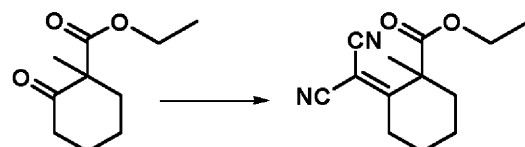


THF(2.0 L)中の水素化ナトリウム、(鉱油中60%、25.85 g、646.3 mmol、1.1当量)の懸濁液に、エチル 2 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート(93.46 mL、587.5 mmol、1.0当量)を0~10 で滴下した。混合物を10 で30分攪拌し、次にヨウ化メチル(55.11 mL、881.3 mmol、1.5当量)を混合物に10 で滴下した。混合物を一晩かけて室温にした。完全な変換の後、反応混合物を0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。生成物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、エチル 1 - メチル - 2 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレートを与え、これを更に精製することなく次の工程に使用した。(HPLC法 A、t_{ret} = 1.14分、[M+H]⁺ = 185)。

【0367】

エチル 2 - (ジシアノメチリデン) - 1 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

【化58】



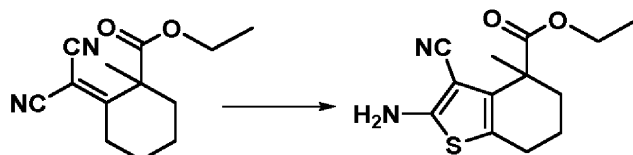
トルエン (1 . 0 3 L) 中のエチル 1 - メチル - 2 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1 0 8 . 0 g 、 5 8 6 . 2 mmol) の溶液に、マロノニトリル (5 8 . 0 4 g 、 8 7 9 . 3 mmol 、 1 . 5 当量) を加え、続いて酢酸アンモニウム (9 . 0 4 g 、 1 1 7 . 2 mmol 、 0 . 2 当量) 及び酢酸 (1 3 . 4 1 mL 、 2 3 4 . 5 mmol 、 0 . 4 当量) を室温で加えた。混合物を 1 1 0 で 1 6 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を E t O A c で希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物 エチル 2 - (ジシアノメチリデン) - 1 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレートを与えた。この粗物質を、更に精製することなく次の工程に使用した (Naumann et al. , Pharmazie 51 (1996) , 4 も参照) 。

【 0 3 6 8 】

10

エチル 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 4 - カルボキシレートの合成に関する実験手順

【 化 5 9 】



D M F (3 . 0 L) 中のエチル 2 - (ジシアノメチリデン) - 1 - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (2 5 0 . 0 g 、 1 . 1 mol) の溶液に、硫黄 (6 8 . 9 g 、 2 . 2 mol 、 2 . 0 当量) 及び L - プロリン (2 4 . 8 g 、 0 . 2 2 mol 、 0 . 2 当量) を加え、得られた混合物を 8 0 で 1 2 時間攪拌した。完全な変換の後、混合物を E t O A c と水に分配し、そして有機層を収集した。さらに、水層を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーに通して精製して、エチル 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 4 - カルボキシレートを生成した。

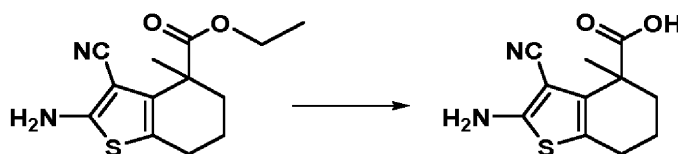
20

【 0 3 6 9 】

2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 4 - カルボン酸の合成に関する実験手順

30

【 化 6 0 】



エチル 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 4 - カルボキシレート (7 8 . 0 mg 、 0 . 3 mmol 、 1 . 0 当量) を、E t O H (1 . 5 mL) に溶解し、水酸化カリウム (水中 4 M 、 0 . 3 7 mL 、 1 . 5 mmol 、 5 . 0 当量) を加えた。混合物を 7 8 で 1 6 時間攪拌した。完全な変換の後、水及び E t O A c を反応混合物に加え、水相の p H を、K H S O 4 溶液 (水中 1 0 %) を用いて p H 4 に調整し、生成物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、酸性逆相クロマトグラフィー (勾配溶出 : 水中 2 0 % ~ 9 0 % アセトニトリル) により精製して、2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 4 - カルボン酸を生成した。

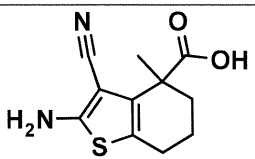
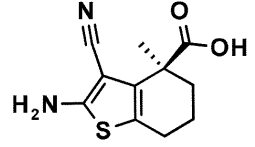
40

【 0 3 7 0 】

粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製し、エナンチオマーは分取 S F C で分離することができる。

50

【表 9】
表 8

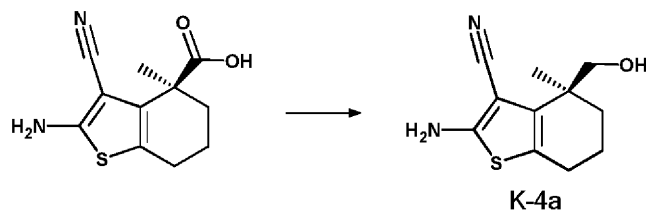
構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
	0.22	237	A
	0.25	237	A

10

【0371】

K-4aの合成に関する実験手順

【化61】



20

THF (300 mL) 中の 2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-カルボン酸 (22.00 g、93.11 mmol、1.0 当量) の溶液に、CDI (17.12 g、102.42 mmol、1.1 当量) を加え、混合物を 50 で 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、5 mL の水に懸濁した水素化ホウ素ナトリウム (10.78 g、279.32 mmol、3.0 当量) を、反応混合物にゆっくりと加えた (発熱反応)。添加後、混合物を 1 時間攪拌し、その後、水 (250 mL) のゆっくりとした添加によりクエンチした。THF を真空下で除去し、得られた混合物を EtOAc で抽出した (3 × 120 mL)。合わせた有機層を水で洗浄し (3 × 100 mL)、有機層を MgSO₄ で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物 K-4a を更に精製することなく次の工程に使用した。

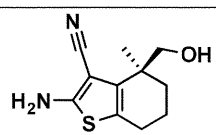
30

【0372】

以下の中間体 K-4 (表 9) は、異なる中間体から類似の方法で利用可能である。粗生成物 K-4 は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 10】

表 9

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
K-4a		0.91	223	Y

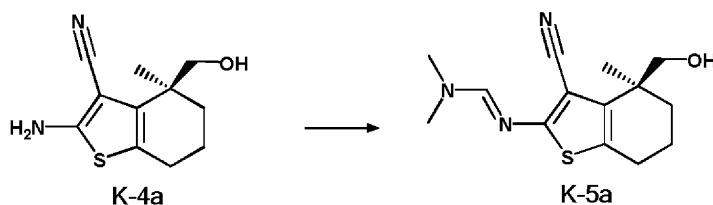
40

【0373】

K-5aの合成に関する実験手順

50

【化62】



K-4a (21.10 g、75.93 mmol、純度80%、1.0当量)を、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(57.6 g、454.37 mmol、純度94%、6.0当量)と混合し、混合物が澄明な溶液になるまで、超音波浴で15分間照射した。水(200 mL)を加え、沈殿物が形成されるまで反応混合物を室温で30分間撹拌した。沈殿物を濾過し、水(100 mL)を加えた。混合物を超音波浴中で15分間照射し、沈殿物を濾過した。沈殿物をイソプロパノール(25 mL)で洗浄し、真空下、45で一晩乾燥して、K-5aを与え、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

10

【0374】

以下の中間体K-5(表10)は、異なる中間体K-4から出発して類似の方法で利用可能である。粗生成物K-5は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表11】

表10

20

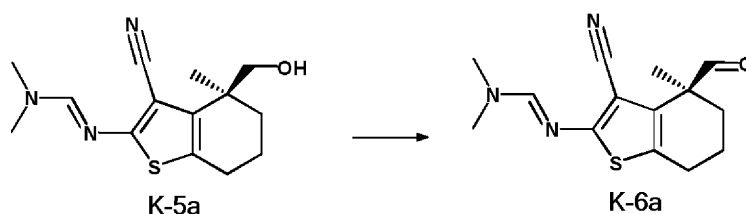
#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
K-5a		1.11	278	Y

【0375】

K-6aの合成に関する実験手順

【化63】

30



DCM(120 mL)中の塩化オキサリル(12.2 mL、144.20 mmol、2.5当量)の溶液を-78に冷却した。DCM(60 mL)中の乾燥DMSO(18.44 mL、259.57 mmol、4.5当量)の溶液を、反応混合物に滴下した(発熱反応)。混合物を-78で30分間撹拌した。K-5a(16.00 g、57.68 mmol、1.0当量)を、反応混合物にゆっくりと加えた。混合物を-78で30分間撹拌し、トリメチルアミン(71.96 mL、519.32 mmol、9.0当量)を滴下した。反応混合物を室温にゆっくりと温め、更に2時間撹拌した。水及びDCMを混合物に加え、相を分離した。水層をDCMで2回抽出し、合わせた有機層を水で3回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で除去して、粗中間体K-6aを与え、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

40

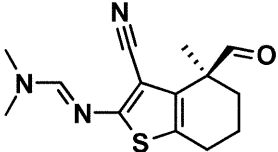
【0376】

以下の中間体K-6(表11)は、異なる中間体K-5から出発して類似の方法で利用可能である。粗生成物K-6は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

50

【表 1 2】

表 1 1

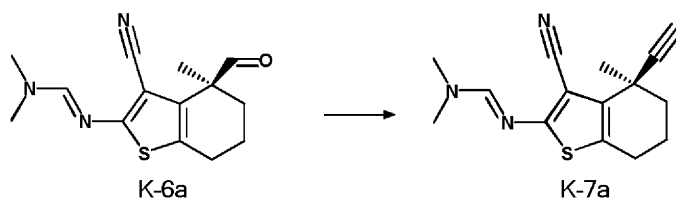
#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-6a		1.21	276	Y

10

【0377】

K - 7 a の合成に関する実験手順

【化 6 4】



K - 6 a (1 5 . 9 0 g、 5 7 . 7 5 mmol、 1 . 0 当量)、 C s ₂ C O ₃ (2 2 . 5 8 g、 6 9 . 2 6 mmol、 1 . 2 当量) 及び Me O H (1 2 0 mL) の混合物を 0 に冷却し、 Me O H (5 mL) 中の Bestmann-Ohira 試薬 (ジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホナート ; 1 2 . 2 0 g、 6 3 . 5 2 mmol、 1 . 1 当量) の溶液を、反応混合物に滴下した。0 で 3 時間後、反応混合物を室温にゆっくりと温めた。完全な変換の後、 Me O H を真空下で除去し、そして水 (5 0 0 mL) 及び Et O A c (5 0 0 mL) を混合物に加えた。相を分離し、水層を Et O A c で 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 3 回洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥し、そして溶媒を真空下で除去した。残留物をジエチルエーテルで混合し、室温で 3 0 分間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、更に 3 0 分間攪拌し、その後それを濾過し、少量の冷ジエチルエーテルで洗浄した。沈殿物を真空下、 4 5 で乾燥して、中間体 K - 7 a を与え、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

20

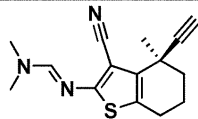
30

【0378】

以下の中間体 K - 7 (表 1 2) は、異なる中間体 K - 6 から出発して類似の方法で利用可能である。粗生成物 K - 7 は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製する。

【表 1 3】

表 1 2

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-7a		1.33	272	Y

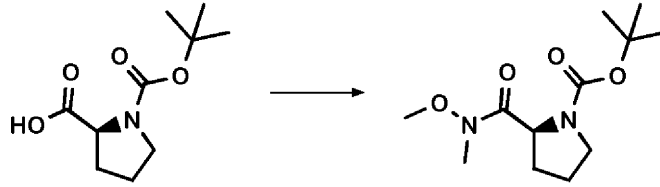
40

【0379】

tert - ブチル (2 S) - 2 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

50

【化65】



DMF (400 ml) 中の Boc-プロリン (25 g、116.15 mmol、1.0 当量) 及び N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (20.39 g、209.06 mmol、1.8 当量) の攪拌した溶液に、EDCI 塩酸塩 (33.4 g、174.2 mmol、1.5 当量)、HOBT (26.68 g、174.2 mmol、1.5 当量) 及び TEA (35.25 mg、348.44 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を 100 で 3 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水 (250 ml) 及び飽和重炭酸ナトリウム溶液 (250 ml) で希釈した。混合物を EtOAc で抽出し、分離した有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3 * 500 ml) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を淡黄色の油状物として得た。(HPLC 法 A; $t_{ret} = 1.03$ 分; $[M+H]^+ = 281$)

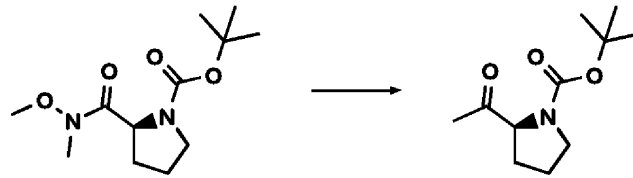
10

【0380】

tert-ブチル (2S) - 2 - アセチルピロリジン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

20

【化66】



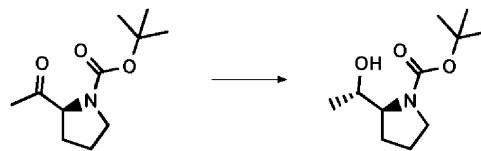
前工程 (26.83 g、103.9 mmol、1.0 当量) からの粗生成物に、THF (400 ml) を溶解し、メチルマグネシウムブロミド (THF 中 3.4 M、109.2 g、332.37 mmol、3.2 当量) を 0 で加え、2 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を飽和塩化ナトリウム溶液 (500 ml) の添加によりクエンチし、そして EtOAc (3 * 500 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を淡黄色の油状物として得た。(HPLC 法 A; $t_{ret} = 1.05$ 分; $[M+H - Boc]^+ = 114$)

30

【0381】

tert-ブチル (2S) - 2 - [(1S) - 1 - ヒドロキシエチル] - ピロリジン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

【化67】



40

THF (200 ml) 中の (R) - メチルオキサザボロリジン (5.427 g、19.58 mmol、0.2 当量) の溶液に、ボラン-ジメチルスルフィド錯体 (THF 中 2 M、54.41 g、127.27 mmol、1.3 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に、THF (100 ml) に溶解した (S) - tert-ブチル 2 - アセチルピロリジン - 1 - カルボキシラート (20.88 g、97.9 mmol、1.0 当量) の溶液をゆっくりと加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を MeOH で注意深くクエンチし、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてシクロヘ

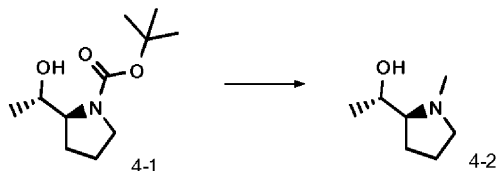
50

キサン / EtOAc (15 ~ 45%) を用いる NP カラムクロマトグラフィーにより精製した。画分を含む生成物を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (2S) - 2 - [(1S) - 1 - ヒドロキシエチル]ピロリジン - 1 - カルボキシラートを生成した。(HPLC法 A; $t_{ret} = 1.11$ 分; $[M+H]^+ = 238$)

【0382】

(1S) - 1 - [(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]エタン - 1 - オールの合成に関する実験手順

【化68】



10

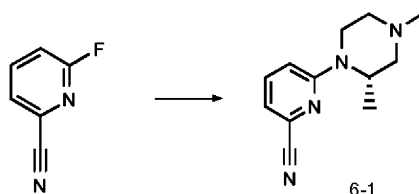
Tert-ブチル (2S) - 2 - [(1S) - 1 - ヒドロキシエチル]ピロリジン - 1 - カルボキシラート (15.36 g, 71.35 mmol, 1.0 当量) を、水素化アルミニウムリチウム溶液 (THF 中 2 M, 97.4 g, 214 mmol, 3.0 当量) で処理し、80 で1時間撹拌した。完全な変換の後、水 (4 ml) の添加により氷浴中で冷却しながら、反応混合物をクエンチした。沈殿した Li-塩を除去し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、45 の浴温にて100 mbar 圧力で注意深く濃縮して、生成物 (1S) - 1 - [(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]エタン - 1 - オールを無色の油状物として生成した。(HPLC法 A, $t_{ret} = 0.2$ 分; $[M+H]^+ = 130$)

20

【0383】

6 - [(2S) - 2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]ピリジン - 2 - カルボニトリルの合成に関する実験手順

【化69】



30

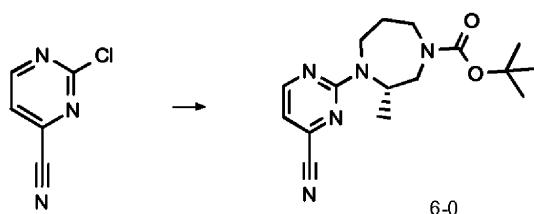
NMP 中の (S) - 1, 3 - ジメチル - ピペラジン (280.6 mg, 2.46 mmol, 2.0 当量) 及び 2 - シアノ - 6 - フルオロピリジン (150 mg, 1.23 mmol, 1.0 当量) の溶液に、DIPEA (398.9 mg, 3.07 mmol, 2.5 当量) を室温で加えた。反応混合物を 80 で一晩撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を室温に冷やし、水及び ACN を加えた。この粗物質をカラムクロマトグラフィーにより精製して、6 - [(2S) - 2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]ピリジン - 2 - カルボニトリルを与えた。(HPLC法 A; $t_{ret} = 1.16$ 分; $[M+H]^+ = 217$)

40

【0384】

Tert-ブチル (3S) - 4 - (4 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

【化70】



50

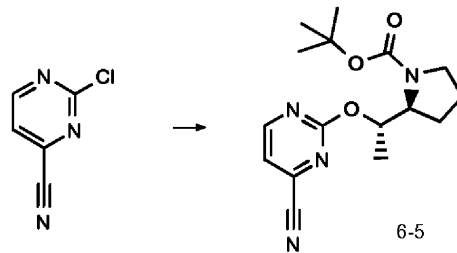
DMSO (4 ml、4, 5 V) 中の (S) - tert - ブチル - 3 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (846.0 mg、214.30 mmol、1.0 当量) 及び 2 - クロロピリミジン - 4 - カルボニトリル (528.9 mg、139.54 mmol、1.0 当量) の溶液に、TEA (1.1 ml、101.19 mmol、2.0 当量) を室温で加えた。反応混合物を 80 で 1 時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を室温に冷やし、水及び EtOAc を加えた。相を分離した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製した。(HPLC 法 A; $t_{ret} = 1.38$ 分; $[M + H - \text{イソブテン}]^+ = 262$)

【0385】

10

Tert - ブチル (2S) - 2 - [(1S) - 1 - [(4 - シアノピリミジン - 2 - イル) オキシ]エチル]ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成に関する実験手順

【化71】



20

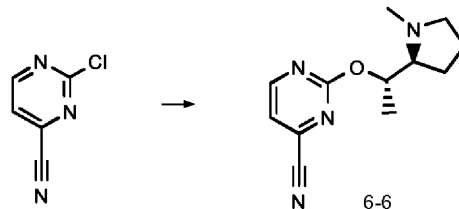
DMA (20 mL) 中の 2 - クロロピリミジン - 4 - カルボニトリル (5.00 g、35.83 mmol、1.0 当量) 及び (S) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシ - エチル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル - エステル (9.25 g、42.99 mmol、1.2 当量) の撹拌した溶液に、炭酸セシウム (23.35 g、71.66 mmol、2.0 当量) を室温で加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル (2S) - 2 - [(1S) - 1 - [(4 - シアノピリミジン - 2 - イル) オキシ]エチル] - ピロリジン - 1 - カルボキシレートを与えた。(HPLC 法 A; $t_{ret} = 1.95$ 分; $[M + H]^+ = 219$)。

30

【0386】

2 - [(1S) - 1 - [(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]エトキシ]ピリミジン - 4 - カルボニトリルの合成に関する実験手順

【化72】



40

ACN (50.0 ml、20 V) 中の 2, 4 - ジクロロピリミジン (2.5 g、17.91 mmol、1.0 当量) 及び (1S) - 1 - [(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]エタノール (2.8 g、21.67 mmol、1.2 当量) の溶液に、炭酸カリウム (3.7 g、26.87 mmol、1.5 当量) を加えた。反応物を 60 で 3 時間撹拌した。完全な変換の後、反応物を濾過し、蒸発させて、粗生成物を与え、これをフラッシュクロマトグラフィーに通して精製した。(HPLC 法 A、 $t_{ret} = 1.03$ 分; $[M + H]^+ = 233$)

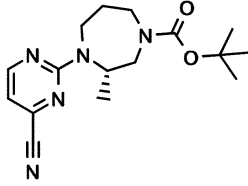
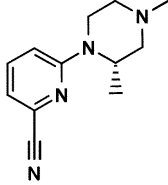
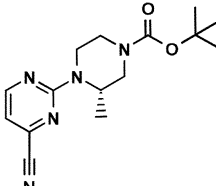
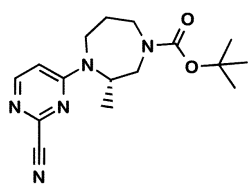
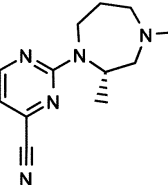
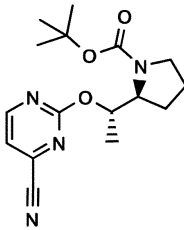
【0387】

50

以下の中間体は、異なるニトリルを用いて類似の方法で利用可能である。

【表 1 4】

表 1 3

	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
6-0		1.38	262 (-イソ-ブテン)	A
6-1		1.16	217	A
6-2		1.41	248	A
6-3		1.23	318	A
6-4		1.05	238	A
6-5		1.35	219 (- Boc)	A

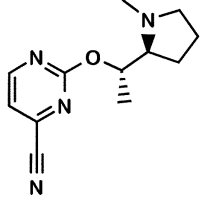
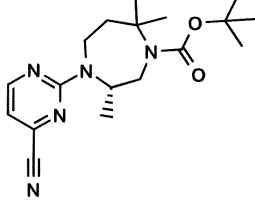
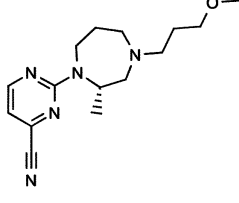
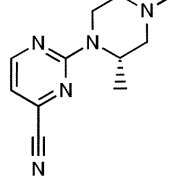
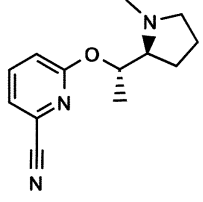
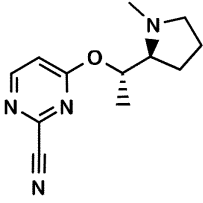
10

20

30

40

50

	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
6-6		1.94	233	A
6-7		2.39	346	Z
6-8		-	-	-
6-9		0.9	218	A
6-10		-	-	-
6-11		1.14	233	A

10

20

30

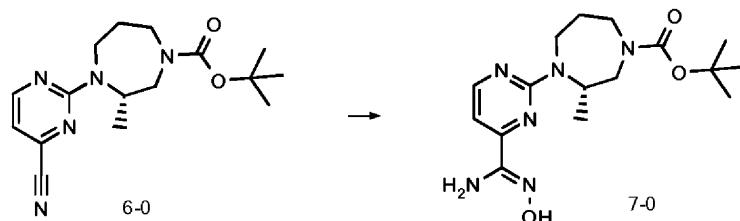
40

【0388】

Tert - ブチル (3S) - 4 - { 4 - [(Z) - N' - ヒドロキシ - カルバムイミドイル] ピリミジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

50

【化 7 3】



EtOH (270 ml、8.0 V) 中の tert-ブチル (3S)-4-(4-シアノピリミジン-2-イル)-3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート (33.85 g、106.65 mmol、1.0 当量) の溶液に、水中 50% ヒドロキシルアミン溶液 (13.05 ml、213.30 mmol、2.0 当量) を室温で加えた。反応混合物を 60 で 1 時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮して、tert-ブチル (3S)-4-{4-[(Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル]ピリミジン-2-イル}-3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを与え、これを更に精製することなく次の工程に使用した。(HPLC 法 A; $t_{ret} = 1.12$ 分; $[M+H]^+ = 351$)

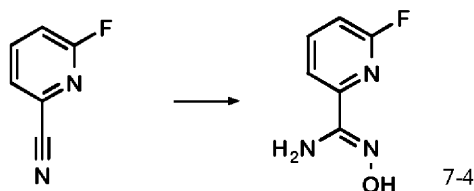
10

【0389】

6-フルオロ-N'-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシイミドアミドの合成に関する実験手順

20

【化 7 4】



EtOH 中の 2-シアノ-6-フルオロピリジン (Enamine EN-300-99870) (1.07 g、8.325 mmol、1.0 当量) の溶液に、水中 50% ヒドロキシルアミン溶液 (1.1 g、16.65 mmol、2.0 当量) を室温で加えた。反応混合物を 80 で 10 分間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮して、6-フルオロ-N'-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシイミドアミドを与え、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

30

【0390】

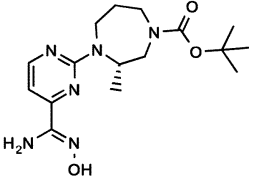
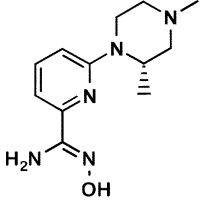
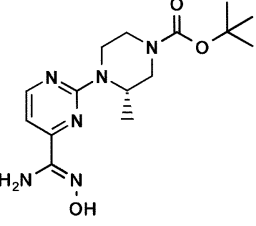
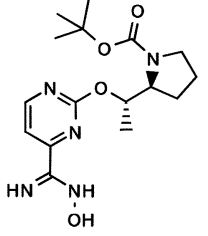
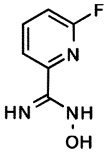
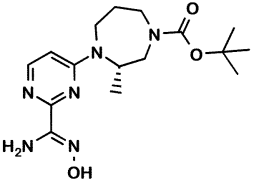
以下の中間体は、類似の方法で利用可能である。

40

50

【表 1 5】

表 1 4

	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
7-0		1.12	351	A
7-1		0.30	250	E
7-2		1.14	337	A
7-3		1.73	352	A
7-4		0.31	156	A
7-5		1.00	351	A

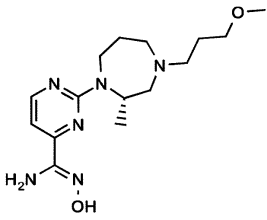
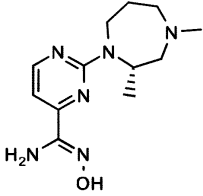
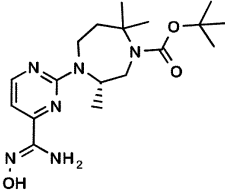
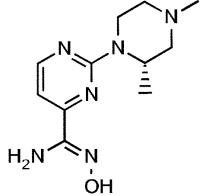
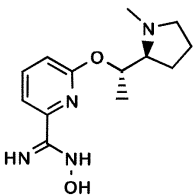
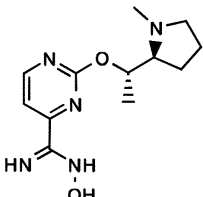
10

20

30

40

50

	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
7-6		0.39	323	E
7-7		0.70	265	A
7-8		2.22	379	G
7-9		0.76	251	A
7-10		-	-	-
7-11		0.77	266	A

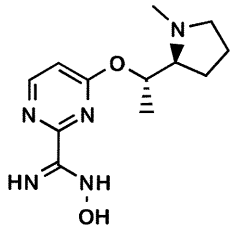
10

20

30

40

50

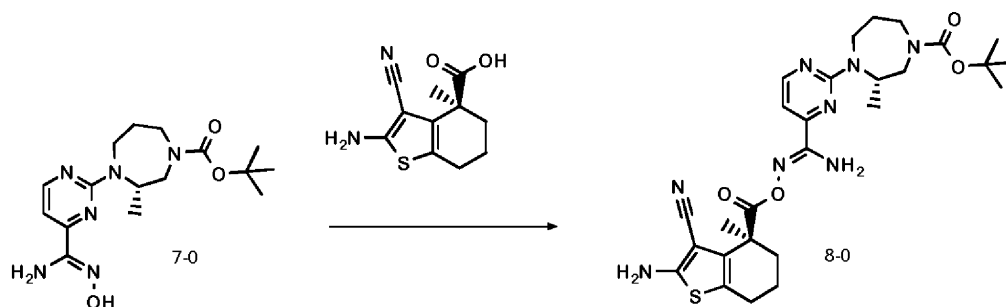
	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
7-12		0.32	266	E

10

【0391】

tert - ブチル (3 S) - 4 - { 4 - [(Z) - N ' - [(Z) - (4 S) - 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 4 - カルボニルオキシ] カルバミドイル] - ピリミジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシラートの合成に関する実験手順

【化75】



20

DMSO (10 ml) 中の (4 S) - 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 4 - カルボン酸 (2 . 53 g 、 10 . 70 mmol 、 1 . 0 当量) の攪拌した溶液に、TEA (2 . 17 g 、 21 . 40 mmol 、 2 . 0 当量) 及び O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウム - ヘキサフルオロホスファート (hexafluorophosphat) (HATU 、 4 . 27 g 、 11 . 24 mmol 、 1 . 10 当量) を室温で加えた。混合物を室温で15分間攪拌した。Tert - ブチル (3 S) - 4 - { 4 - [(Z) - N ' - ヒドロキシカルバミドイル] ピリミジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (3 . 75 g 、 10 . 70 mmol 、 1 . 0 当量) を室温で加え、一晚攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を水及び EtOAc で希釈した。相を分離した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗物質をカラムクロマトグラフィー (勾配溶出 : DCM 中 0 ~ 5 % MeOH) により精製して、tert - ブチル (3 S) - 4 - { 4 - [(Z) - N ' - [(Z) - (4 S) - 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 4 - カルボニルオキシ] カルバミドイル] ピリミジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレートを与えた。 (HPLC 法 A ; t_{ret} = 1 . 43 分 ; [M + H] ⁺ = 513)

30

40

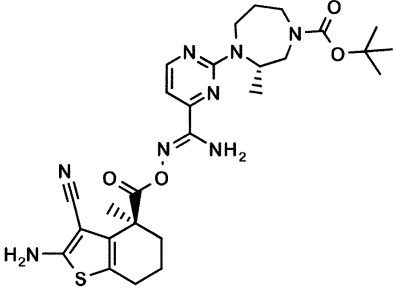
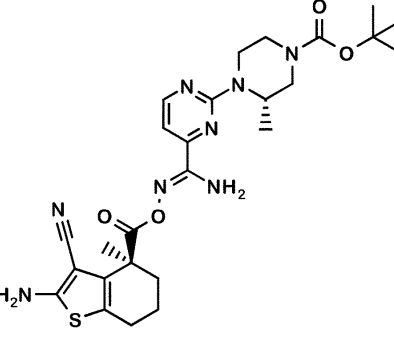
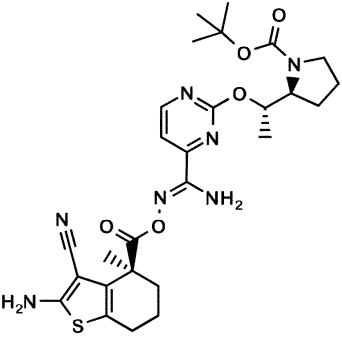
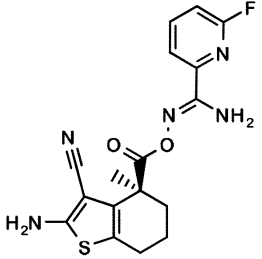
【0392】

以下の中間体は、類似の方法で利用可能である。

50

【表 16】

表 15

	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
8-0		1.43	512 (-イソブテン)	A
8-1		1.42	555	A
8-2		1.92	570	A
8-3		1.16	374	A

10

20

30

40

50

	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
8-4		1.28	569	A
8-5		0.64	541	E
8-6		1.26	483	A
8-7		2.18	597	G

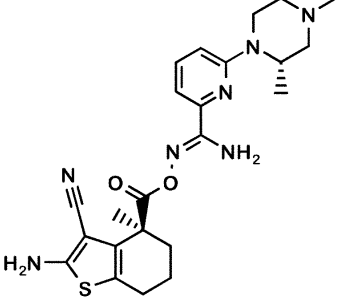
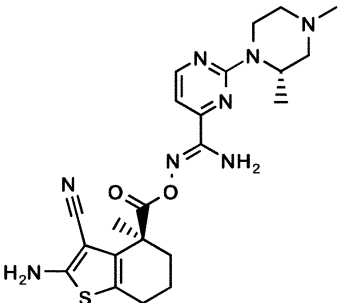
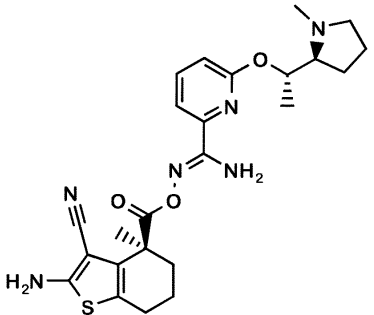
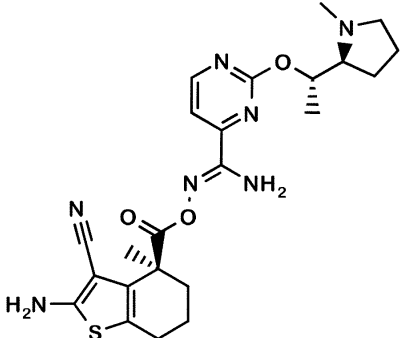
10

20

30

40

50

	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
8-8		1.27	468	A
8-9		1.28	469	A
8-10		-	-	-
8-11		1.24	484	A

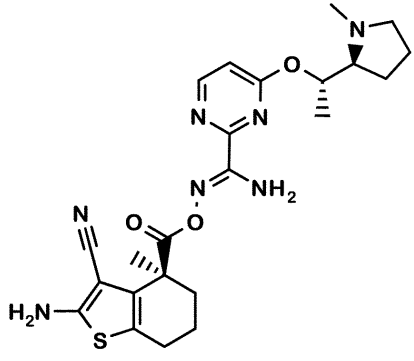
10

20

30

40

50

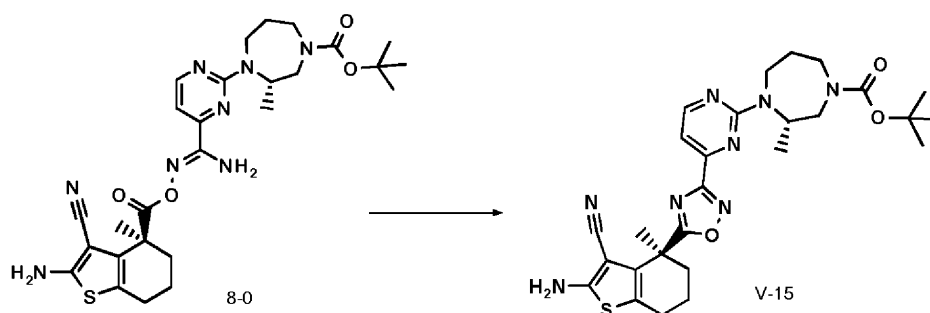
	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
8-12		0.56	484	E

10

【0393】

V-15の合成に関する実験手順

【化76】



20

【0394】

方法 A

THF (20 mL) 中の tert-ブチル (3S)-4-{4-[(Z)-N'-[(Z)-(4S)-2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-カルボニルオキシ]カルバミドイル]ピリミジン-2-イル}-3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート (2.35 g、4.13 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、テトラブチル水酸化アンモニウム (水中 40 重量%、2.95 mL、4.55 mmol、1.1 当量) を室温で加え、30 分間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を水及び EtOAc で希釈した。相を分離した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗物質をカラムクロマトグラフィー (勾配溶出: DCM 中 0~10% MeOH) により精製して、tert-ブチル (3S)-4-(4-{5-[(4S)-2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ピリミジン-2-イル)-3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを与えた。(HPLC 法 A; $t_{ret} = 1.51$ 分; $[M+H]^+ = 551$)

30

40

【0395】

方法 B

THF (40 mL) 中の tert-ブチル (3S)-4-{4-[(Z)-N'-[(Z)-(4S)-2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-カルボニルオキシ]カルバミドイル]ピリミジン-2-イル}-3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート (2.00 g、3.51 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、DBU (1.98 mL、14.04 mmol、4.0 当量) を室温で加えた。反応混合物を 70 °C で一晩攪拌した。完全な変換の後、反応

50

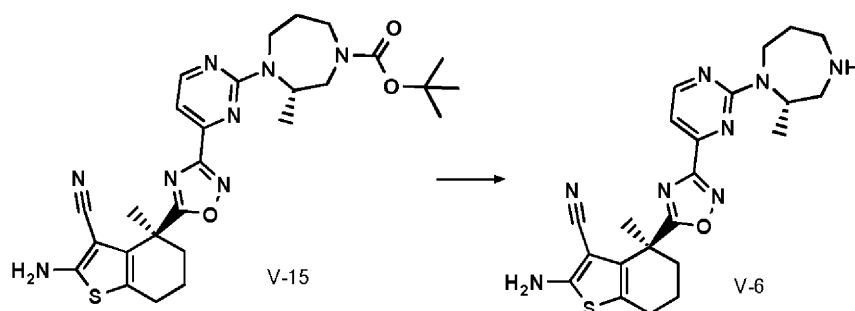
混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、*tert*-ブチル (3*S*)-4-(4-{5-[(4*S*)-2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ピリミジン-2-イル)-3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートを与えた (HPLC法 LCMS3、*basisch_1*; *t_{ret}* = 1.51分; [M+H]⁺ = 551)

【0396】

(4*S*)-2-アミノ-4-メチル-4-(3-{2-[(2*S*)-2-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル]ピリミジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリルの合成に関する実験手順

10

【化77】



20

MeOH (350 mL、18.4V) 中の *tert*-ブチル (3*S*)-4-(4-{5-[(4*S*)-2-アミノ-3-シアノ-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ピリミジン-2-イル)-3-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート (20.00 g、34.52 mmol、1.0当量) の攪拌した溶液に、濃 HCl (32.88 mL、345.21 mmol、10.0当量) を室温に加えた。反応混合物を 50 で 2 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、そして水で希釈した。水相を DCM で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、(4*S*)-2-アミノ-4-メチル-4-(3-{2-[(2*S*)-2-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル]ピリミジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリルを与え、これを更に精製することなく次の工程に使用した。(HPLC法 A; *t_{ret}* = 1.21分; [M+H]⁺ = 451)

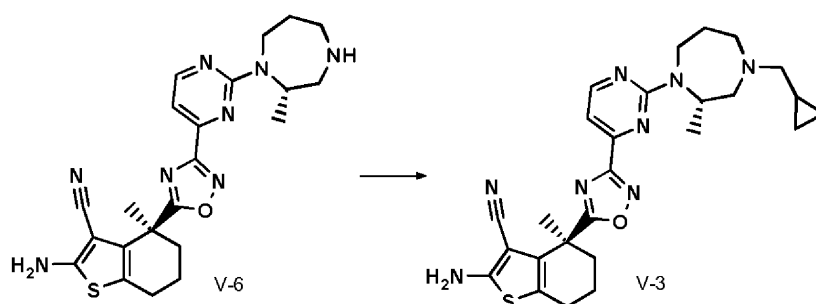
30

【0397】

(4*S*)-2-アミノ-4-(3-{2-[(2*S*)-4-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル]ピリミジン-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリルの合成に関する実験手順

40

【化78】



50

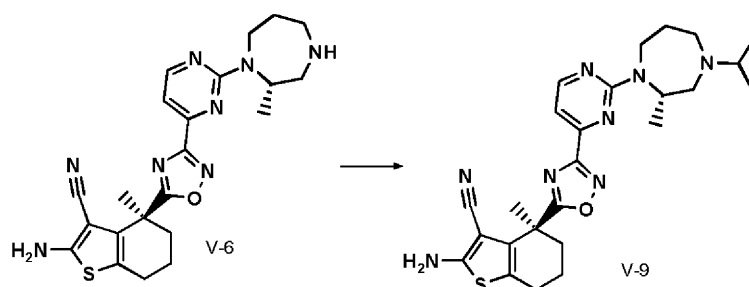
DMF (1 ml、33.3 V) 中の (4S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 4 - (3 - { 2 - [(2S) - 2 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル]ピリミジン - 4 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - カルボニトリル (30 mg、0.057 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、シクロプロパンカルボキサールデヒド (4.02 mg、0.057 mmol、1.0 当量) を室温で加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (36.44 mg、0.172 mmol、3.0 当量) を加え、反応混合物を更に30分間室温で攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を水で希釈し、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、(4S) - 2 - アミノ - 4 - (3 - { 2 - [(2S) - 4 - (シクロプロピルメチル) - 2 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル]ピリミジン - 4 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - カルボニトリルを与えた。

10

【0398】

(4S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 4 - (3 - { 2 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル]ピリミジン - 4 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - カルボニトリルの合成に関する実験手順

【化79】



20

ACN (25 ml、16.7 V) 中の (4S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 4 - (3 - { 2 - [(2S) - 2 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル]ピリミジン - 4 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - カルボニトリル (1.5 g、3.33 mmol、1.0 当量) 及び炭酸カリウム (2.3 g、16.65 mmol、5.0 当量) の攪拌した溶液に、2 - ヨードプロパン (622.5 mg、3.66 mmol、1.1 当量) を室温で加えた。反応混合物を45℃で24時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を水で希釈した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、(4S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 4 - (3 - { 2 - [(2S) - 2 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル]ピリミジン - 4 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチオフェン - 3 - カルボニトリルを与えた。

30

40

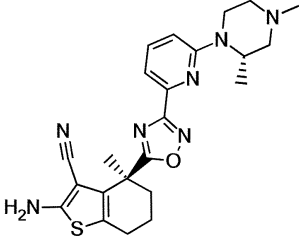
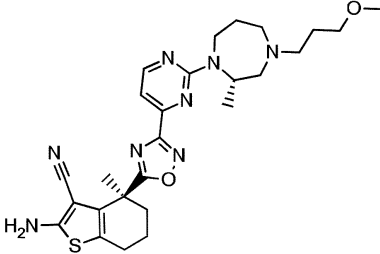
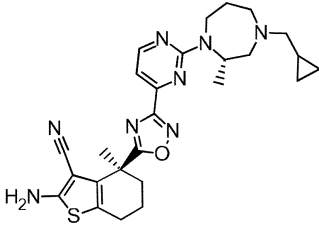
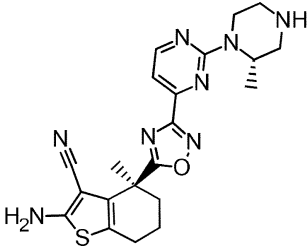
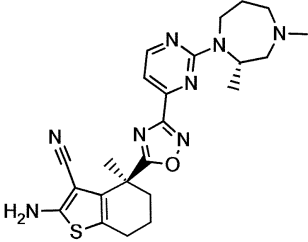
【0399】

以下の中間体及び化合物は、例示された実施例に記載のように類似の方法で調製することができる。

50

【表 1 7】

表 1 6

	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
V-1		1.39	450	A
V-2		1.40	523	A
V-3		1.54	505	A
V-4		1.21	437	A
V-5		1.38	465	A

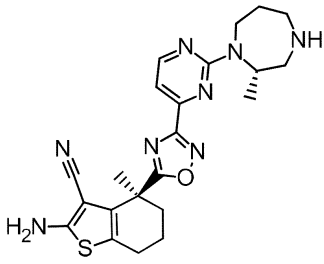
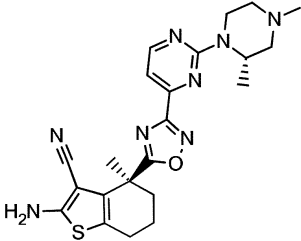
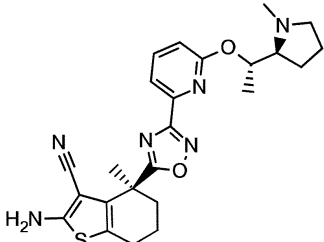
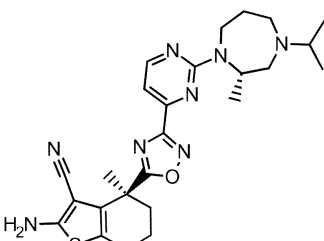
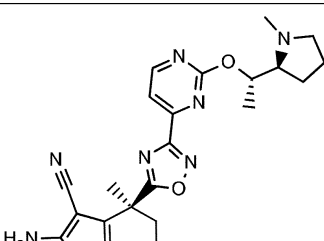
10

20

30

40

50

	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
V-6		1.26	451	A
V-7		1.39	451	A
V-8		1.48	465	A
V-9		1.54	493	A
V-10		1.33	466	A

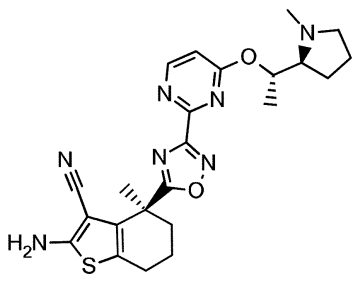
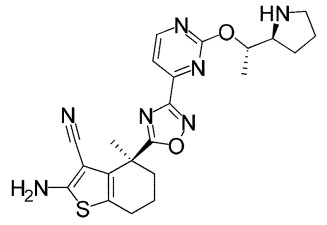
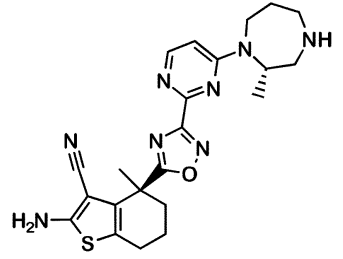
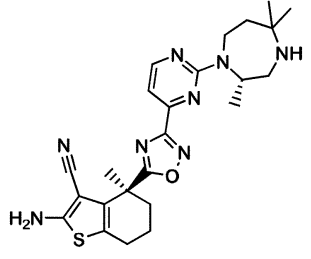
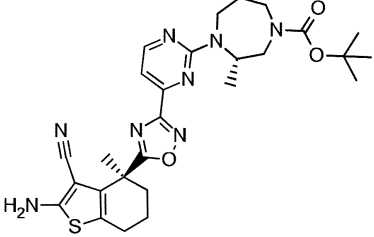
10

20

30

40

50

	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
V-11		1.31	466	A
V-12		1.09	452	A
V-13		-	-	-
V-14		0.7	479	E
V-15		1.52	551	A

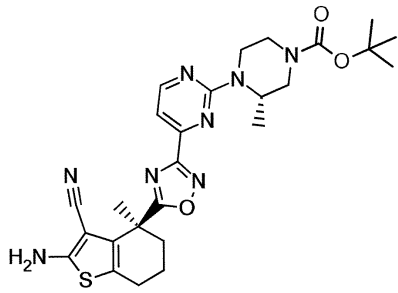
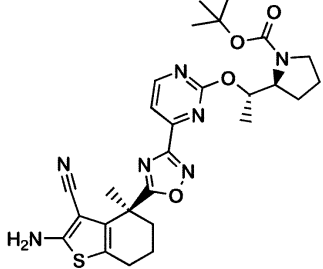
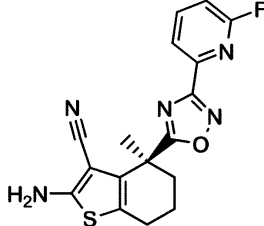
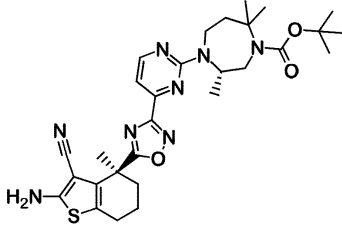
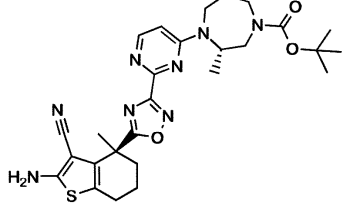
10

20

30

40

50

	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
V-16		1.54	537	A
V-17		1.94	552	-
V-18		1.26	356	A
V-19		2.52	579	H
V-20		1.36	551	A

10

20

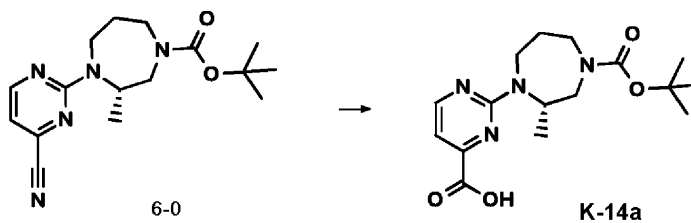
30

40

【 0 4 0 0 】

K - 1 4 a の合成に関する実験手順

【 化 8 0 】

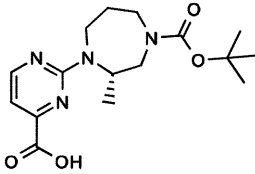


50

EtOH (4.0 ml) 中の K-14a (534 mg、1.68 mmol、1.0 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (水中 4 M、1.00 ml 40.0 mmol、2.4 当量) を加え、還流下で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、クエン酸 (水中 5%) で酸性化した。水及び EtOAc を加え、相を分離した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物 K-14a (表 17) を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【表 18】

表 17

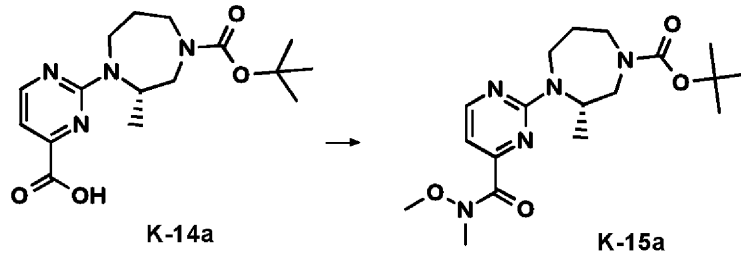
#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-14a		0.77	337	Y

10

【0401】

K-15a の合成に関する実験手順

【化 81】



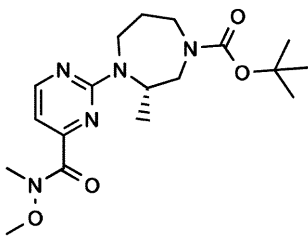
20

乾燥 THF (3.0 mL、7.5 V) 中の K-14a (481.0 mg、1.43 mmol、1.0 当量) の撹拌した溶液に、DIPEA (1.27 mL、7.15 mmol、5.0 当量) 及び HATU (598 mg、1.57 mmol、1.1 当量) を加え、室温で 15 分間撹拌した。N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (278.9 mg、2.86 mmol、2.0 当量) を加え、室温で 1 時間撹拌した。完全な変換の後、反応混合物を水及び EtOAc で希釈し、そして相を分離した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗 K-15a (表 18) を得た。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製した。

30

【表 19】

表 18

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-15a		1.22	380	Y

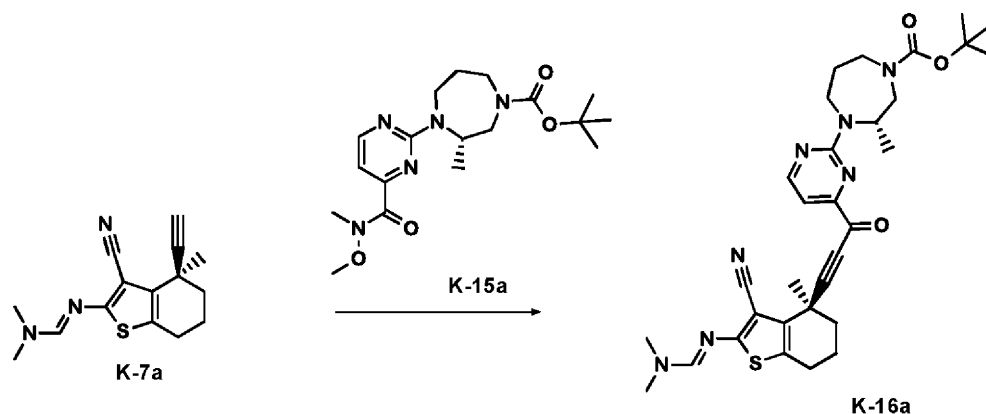
40

【0402】

K-16a の合成に関する実験手順

50

【化 8 2】



10

THF (7 mL) 中の K-7a (230 mg、0.85 mmol、1.0 当量) 及び K-15a (389.0 mg、1.025 mmol、1.2 当量) の溶液に、LiHMDS (3.39 mL、3.39 mmol、4.00 当量、THF 中 1 M) を -78 で滴下し、-78 で 10 分間撹拌した。完全な変換の後、反応物を室温まで放温し、水でクエンチし、そして EtOAc で希釈した。相を分離し、水層を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル及び水に溶解し、クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 K-16a (表 19) を与えた。

20

【表 20】

表 19

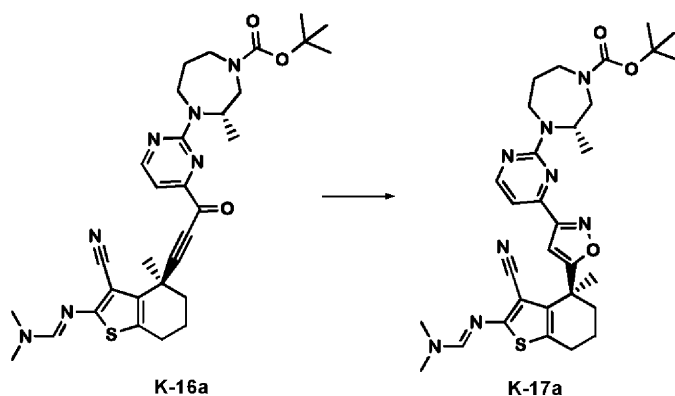
#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-16a		1.64	590	Y

30

【0403】

K-17a の合成に関する実験手順

【化 8 3】



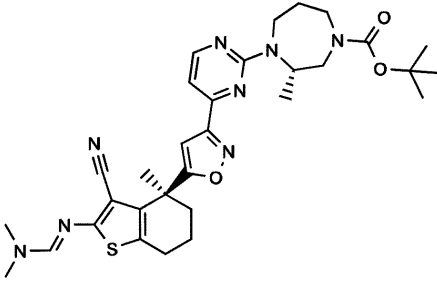
40

50

EtOH (1 mL) 中の K-16a (100 mg、0.17 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (60.1 mg、0.85 mmol、5.0 当量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。完全な変換の後、反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、そして室温で 2 時間攪拌した。混合物をアセトニトリル及び水で希釈し、濾過し、クロマトグラフィーにより精製して、所望の中間体 K-17a (表 20) を与えた。

【表 21】

表 20

#	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
K-17a		1.64	605	Y

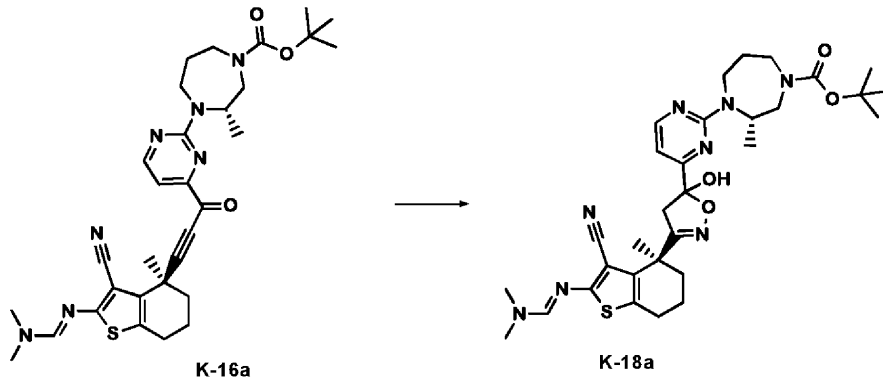
10

【0404】

20

K-18a の合成に関する実験手順

【化 84】



30

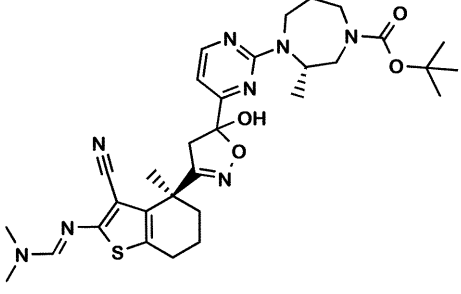
ACN (0.5 mL) 中の K-16a (45 mg、0.076 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、ヒドロキシルアミン溶液 (水中 50%、70.14 μ L、1.145 mmol、15.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。変換の完了後、反応混合物をアセトニトリル及び水で希釈し、濾過し、クロマトグラフィーにより精製して、所望の中間体 K-18a (表 21) を与えた。

40

50

【表 2 2】

表 2 1

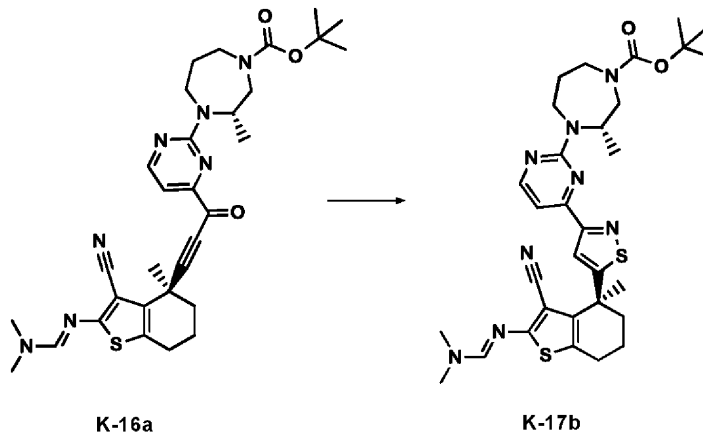
#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-18a		1.48	621	Y

10

【0405】

K-17bの合成に関する実験手順

【化85】



20

30

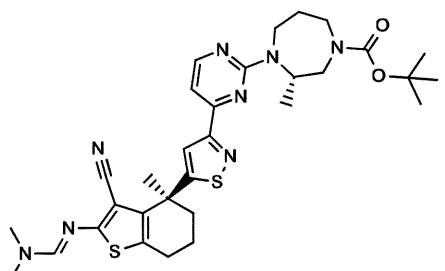
メタノール (2 mL) 中の K-16a (85.0 mg、0.144 mmol、1.0 当量) の溶液に、ヒドロキシシルアミン-O-スルホン酸 (32.6 mg、0.288 mmol、2.0 当量) を加えた。反応混合物を 40 分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム (30.3 mg、0.360 mmol、2.5 当量) 及び硫化水素ナトリウム (20.2 mg、0.360 mmol、2.5 当量) を、反応混合物に加え、それを 18 時間攪拌した。更なる炭酸水素ナトリウム (36.3 mg、0.432 mmol、3.0 当量) 及び硫化水素ナトリウム (24.2 mg、0.432 mmol、3.0 当量) を加え、反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。相を分離し、水層を DCM で抽出した (5 回)。有機層を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、中間体 K-17b (表 2 2) を与えた。

40

50

【表 2 3】

表 2 2

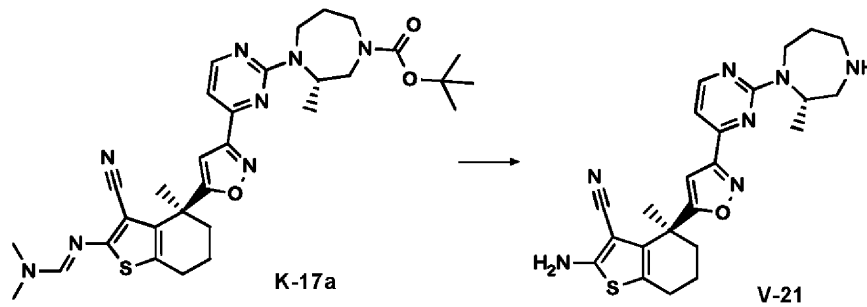
#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
K-17b		1.69	581	Y

10

【0406】

V-21の合成に関する実験手順

【化86】



20

THF (1 mL) 中の K-17a (114.0 mg、0.19 mmol、1.0 当量) の攪拌した溶液に、HCl (水中 2 M、0.94 mL、1.89 mmol、10.0 当量) を室温で加えた。反応混合物を 65 で 2 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水及びアセトニトリルで希釈し、2 M NaOH の添加によりアルカリ性 pH にした。それを、塩基性条件を用いて逆相クロマトグラフィーにより精製して、V-21

30

【0407】

以下の化合物 (表 2 3) は、異なる中間体 K-17 を用いて類似の方法で利用可能である。粗生成物 K-17 は、必要に応じてクロマトグラフィーにより精製した。

40

50

【表 2 4】

表 2 3

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
V-21		1.26	450	Y
V-22		1.31	466	Y

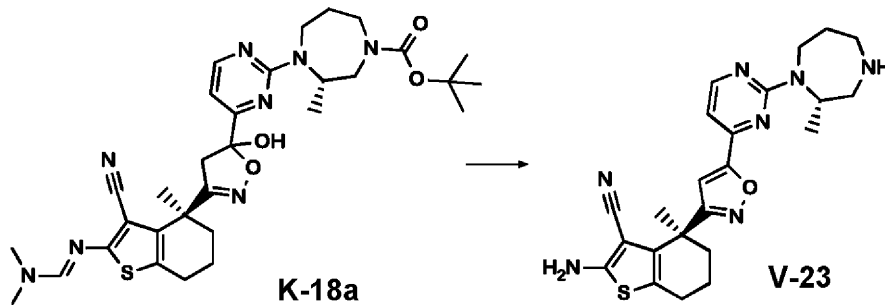
10

20

【0408】

V - 2 3 の合成に関する実験手順

【化 8 7】



30

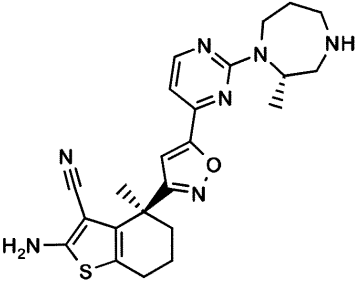
THF (0.5 mL) 中の K - 18 a (40.0 mg、0.06 mmol、1.0 当量) の
 攪拌した溶液に、HCl (水中 2 M、0.32 mL、0.64 mmol、10.0 当量) を
 室温で加えた。反応混合物を 65 °C で 3 時間攪拌した。完全な変換の後、反応混合物を減
 圧下で濃縮し、水及びアセトニトリルで希釈し、NaOH (水中 2 M) の添加により塩基
 性化した。混合物をクロマトグラフィーにより精製して、V - 23 (表 2 4) を生成した

40

50

【表 2 5】

表 2 4

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
V-23		1.26	450	Y

10

【0409】

本発明による式(V)の以下の化合物は、本明細書に記載の手順に従い、そして対応する構造ブロックを用いて同様にして得ることもできる：

20

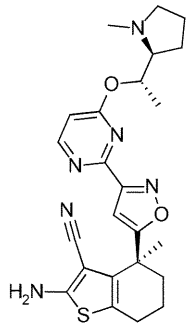
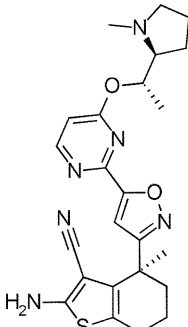
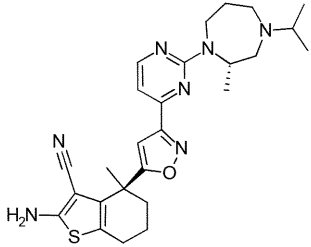
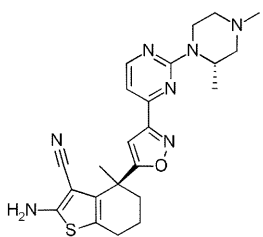
30

40

50

【表 2 6】

表 2 5

#	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
V-24		465	1.36	A
V-25		465	1.38	A
V-26		492	1.55	A
V-27		450	1.43	A

10

20

30

【0410】

40

以下の実施例は、本発明をこれらの実施例に限定することなく、本発明による化合物の生物学的活性を記載する。

【0411】

KRAS : SOS1 AlphaScreen 結合アッセイ

このアッセイは、(変異した)KRASに結合する本発明による化合物が、SOS1と(変異した)KRAS、例えばKRAS WT、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V又はKRAS G13Dとの間のタンパク質 - タンパク質相互作用を阻害する効力を調べるために使用することができる。これは、SOS1のGEF機能を阻害し、その不活性なGDP結合状態に対応する(変異した)KRASタンパク質をロックする。このアッセイ設定における低いIC₅₀値は、SOS1とKRASとの間の

50

タンパク質 - タンパク質相互作用の強い阻害を示す：

【0412】

アッセイの説明：

これらのアッセイは、Perkin ElmerによるAlpha Screen技術を使用して、KRAS変異タンパク質 - タンパク質相互作用に対する化合物の阻害効果を測定する。

【0413】

以下の（変異体）酵素形態のKRAS及び相互作用タンパク質が、これらのアッセイにおいて所与の濃度で使用される。

KRAS (G12D) 1 - 169、N末端6 Hisタグ、C末端aviタグ (Xtal BioStructures, Inc.) ; 10 nM 最終アッセイ濃度及びSOS1 564 - 1049、N末端229 GSTタグ、TEV切断部位 (Viva Biotech Ltd) ; 5 nM 最終アッセイ濃度；

KRAS (G12C) 1 - 169、精製用N末端6 Hisタグ、切断、C末端aviタグ、ピオチン化、変異：C51S、C80L、C118S (社内) ; 7.5 nM 最終アッセイ濃度及びSOS1 564 - 1049、N末端229 GSTタグ、TEV切断部位 (Viva Biotech Ltd) ; 5 nM 最終アッセイ濃度；

KRAS (G12V) 1 - 169、精製用N末端6 Hisタグ、切断、C末端aviタグ、ピオチン化、TEV切断部位、変異：C118S、GDP負荷 (社内) ; 10 nM 最終アッセイ濃度及びSOS1 564 - 1049、N末端229 GSTタグ、TEV切断部位 (Viva Biotech Ltd) ; 10 nM 最終アッセイ濃度；

KRAS (G13D) 1 - 169、精製用N末端6 Hisタグ、切断、C末端aviタグ、ピオチン化、TEV切断部位、変異：C118S、GDP負荷 (社内) ; 10 nM 最終アッセイ濃度及びSOS1 564 - 1049、N末端229 GSTタグ、TEV切断部位 (Viva Biotech Ltd) ; 10 nM 最終アッセイ濃度；

KRAS (WT) 1 - 169、精製用N末端6 Hisタグ、切断、C末端aviタグ、ピオチン化、TEV切断部位、変異：C118S、GDP負荷 (社内) ; 最終アッセイ濃度10 nM及びSOS1 564 - 1049、N末端229 GSTタグ、TEV切断部位 (Viva Biotech Ltd) ; 10 nM 最終アッセイ濃度。

【0414】

Labcyte Echo 55xを備えたAccess Labcyte Work stationを使用して、DMSOに溶解した試験化合物をアッセイプレート (Proxiplate 384 PLUS、白色、PerkinElmer ; 6008289) に分注する。100 µMの選択された最高アッセイ濃度について、化合物溶液 150 nLを10 mM DMSO化合物ストック溶液から移す。化合物当たり一連の11倍希釈物をアッセイプレートに移し、化合物希釈物を二連で試験する。DMSOをバックフィルとして加えて、総体積を150 nLとする。

【0415】

アッセイは、100ルクス未満の暗い部屋で完全自動化ロボットシステムで実行される。化合物希釈物 150 nLに、アッセイ緩衝液 (1x PBS、0.1% BSA、0.05% Tween 20) 中のKRAS変異タンパク質、SOS1 (最終アッセイ濃度は上記参照) 及びGDPヌクレオチド (シグマG7127 ; 10 µM 最終アッセイ濃度) を含む混合物 10 µLをカラム1~24に添加する。

【0416】

30分間のインキュベーション時間後、アッセイ緩衝液中のAlpha Screen ビーズ混合物 5 µLをカラム1~23に添加する。ビーズ混合物は、それぞれ10 µg/ml 最終アッセイ濃度のアッセイ緩衝液中のAlphaLISA Glutathione Acceptor Beads (PerkinElmer、カタログ番号AL109) 及びAlphaScreen Streptavidin Donor Beads (PerkinElmerカタログ番号6760002) からなる。

【0417】

プレートを、暗化されたインキュベータにおいて室温で維持する。更に60分間のインキュベーション時間の後、シグナルを、PerkinElmerのAlphaScreen仕様を使用してPerkinElmer Envision HTS Multilabel Readerで測定する。

【0418】

各プレートは、希釈手順（プレートごと又は連続）に応じて最大16ウェルの陰性対照（試験化合物の代わりにDMSO；KRAS変異体：：SOS1 GDPミックス及びビーズミックス；カラム23）及び16ウェルの陽性対照（試験化合物の代わりにDMSO；KRAS変異体：ビーズミックスなしのSOS1 GDPミックス；カラム24）含有する。

10

【0419】

内部対照として、KRAS変異体：：SOS1相互作用の公知の阻害剤を各化合物プレートで測定することができる。

【0420】

IC50値を計算し、4パラメトリック・ロジスティックモデルを使用して、Boehringer Ingelheim's MEGALAB IC50アプリケーションで分析する。

【0421】

本明細書に開示される例示化合物の表は、上記アッセイを使用して決定されたIC50値を含有する（表26参照）。

20

【表27】

表26

実施例番号	KRAS G12D IC ₅₀ (nM)	KRAS G12C IC ₅₀ (nM)	KRAS G12V IC ₅₀ (nM)	KRAS G13D IC ₅₀ (nM)	KRAS WT IC ₅₀ (nM)
V-1	26	31	52	928	125
V-2	3	6	6		
V-3	3	6	5		
V-4	15	23			
V-5	7	8			
V-6	12	15			
V-7	16	22			
V-8	7	9	9	176	28
V-9	5	5			
V-10	5	7			
V-11	3	5	8		13
V-24	2	4			
V-25	9	14	11		
V-26	2	7			
V-27	8	24	18		

30

40

【0422】

Ba/F3細胞モデル生成及び増殖アッセイ

Ba/F3細胞をDSMZ（ACC300、ロット17）から注文し、RPMI-1640（ATCC 30-2001）+10%FCS+10ng/mL IL-3中、37、5%CO₂雰囲気増殖させる。KRAS G12変異体（すなわち、G12D、G12C、G12V）を含有するプラスミドは、GeneScriptから入手する。KRAS G12依存性Ba/F3モデルを作製するために、Ba/F3細胞に、KRAS G12

50

アイソフォームを有するベクター含有するレトロウイルスを形質導入する。白金 - E 細胞 (Cell Biolabs) をレトロウイルスのパッケージングに使用する。レトロウイルスを Ba / F 3 細胞に添加する。感染を確実にするために、ポリブレン 4 $\mu\text{g} / \text{mL}$ を添加し、細胞を破碎する。感染効率は、細胞分析装置を用いて GFP 陽性細胞を測定することにより確認される。10% ~ 20% の感染効率を有する細胞を更に培養し、1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ でのピューロマイシン選択を開始する。対照として、親 Ba / F 3 細胞を使用して選択状態を示す。選択は、親 Ba / F 3 細胞培養物が死滅した場合に成功したと見なされる。KRAS G12 変異の形質転換能を評価するために、増殖培地に IL - 3 はもはや補充されない。空のベクターを有する Ba / F 3 細胞を対照として使用する。実験を行う約 10 日前に、ピューロマイシンを除外する。

10

【0423】

増殖アッセイのために、Ba / F 3 細胞を増殖培地 (RPMI - 1640 + 10% FCS) 中 1.5×10^3 細胞 / 60 μL で 384 ウェルプレートに播種する。Labcyte Echo 550 又は 555 音響ディスペンサーを備えた Access Labcyte Workstation を使用して、化合物を添加する。全ての処理は、技術的な複製で行われる。処理した細胞を 5% CO_2 と共に 37 °C で 72 時間インキュベートする。生存性染色剤である AlamarBlue (商標) (ThermoFisher) を添加し、PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader で蛍光を測定する。生データを、Boehringer Ingelheim の専売ソフトウェア MegaLab (プログラム PRISM に基づくカーブフィッティング、GraphPad Inc.) にインポートし、分析する。

20

【0424】

このアッセイで測定した本発明による代表的な化合物の IC_{50} 値を表 27 に示す。

【表 28】

表 27

実施例 番号	KRAS G12D Ba/F3 IC_{50} (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC_{50} (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC_{50} (nM)
V-1	961	1274	1436
V-2	256	371	917
V-3	214	409	516
V-4	823	831	1082
V-5	293	493	640
V-6	801	811	1074
V-7	1089	1235	1678
V-8	390	481	443
V-9	51	64	76
V-10	214	291	361
V-11	93	94	113
V-24	108	105	
V-25	961	940	6064
V-26	79	95	
V-27	525	1434	1695

30

40

【0425】

ERK リン酸化アッセイ

ERK リン酸化アッセイを使用して、化合物がインビトロで KRAS G12C 変異ヒト癌細胞株における KRAS G12C 媒介シグナル伝達を阻害する効力を調べる。これは、RAS G12C タンパク質シグナル伝達カスケードを妨害することによって、本発明による化合物の分子作用様式を実証する。このアッセイ設定における低い IC_{50} 値は

50

、本発明による化合物の高い効力を示す。本発明による化合物は、KRAS G12C変異ヒト癌細胞株におけるERKリン酸化に対する阻害効果を示すことが観察され、したがってRAS G12Cタンパク質シグナル伝達に対する化合物の分子作用様式が確認される。

【0426】

ERKリン酸化アッセイを、以下のヒト細胞株を使用して行う：

NCI-H358 (ATCC (ATCC CRL-5807) : KRAS G12C変異を有するヒト肺癌 (アッセイ1) 及びNCI-H358_Cas9_SOS2、すなわち、SOS2がロックされた同じ細胞株 (アッセイ2)。SOS2タンパク質ノックアウトのためのgRNAの産生のための設計されたDNA配列含有するベクターは、Sigma Aldrichから入手する。NCI-H358 SOS2ノックアウト細胞株を作製するために、Cas9エンドヌクレアーゼを発現するNCI-H358細胞をXtreme Gene 9 試薬及び対応するプラスミドでトランスフェクトする。トランスフェクション効率は、細胞分析装置を用いてGFP陽性細胞を測定することによって確認される。GFP陽性細胞を回収し、更に増殖させる。これらのGFP陽性細胞プールを単一細胞希釈し、ウエスタンブロット及びゲノムDNA配列決定分析によって、SOS2ノックアウトクローンを同定する。

10

【0427】

アッセイに使用した材料：

RPMI-1640 Medium (ATCC (登録商標) 30-2001 (商標))
 HyClone (SH30071.03) からのウシ胎児血清 (FBS)
 Thermo Fischer Scientificからの非必須アミノ酸 (11140035)
 Thermo Fischer Scientificからのピルバート (11360039)
 Thermo Fischer ScientificからのGlutamax (35050061)
 Greiner Bio-Oneからの384 plates (781182)
 PerkinElmer Inc. からのProxiplate (商標) 384 (6008280)
 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) Assay Kit (ALSU-PERK-A500)
 SigmaからのEGF (E4127)
 Acceptor Mix : PerkinElmerからのProtein A Acceptor Beads (6760137M)
 Donor Mix : PerkinElmerからのAlphaScreen Streptavidin-coated Donor Beads (6760002)
 トラメチニブ
 Sigma Aldrichからのスタウロスポリン (S6942)

20

30

【0428】

アッセイ設定：

細胞を、Greiner TC 384 plates中の10% FBS、非必須アミノ酸、ピルバート及びglutamaxを含むRPMI 60µL中にウェル当たり40,000細胞で播種する。細胞を室温で1時間インキュベートし、次いで加湿雰囲気中37及び5%CO₂のインキュベータ内で一晚インキュベートする。次いで、Labcyte Echo 550 deviceを使用して、化合物溶液 60nL (10mM DMSOストック溶液) を添加する。前述のインキュベータ内での1時間のインキュベーション後、培地を遠心分離後に除去し、プロテアーゼ阻害剤、100nM トラメチニブ + 100nM スタウロスポリンを添加したAlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204) Assay Kitからの1

40

50

・6倍溶解緩衝液 20 μ Lの添加によって細胞を溶解する。振盪しながら室温で20分間インキュベートした後、各ライセート試料 6 μ Lを384-well Proxiplateに移し、AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204) Assay Kitを用いてpERK (Thr202/Tyr204)について分析する。Acceptor Mix 3 μ L及びDonor Mix 3 μ Lを、減光下に加え、シグナルをPerkinElmer Envision HTS Multilabel Readerで測定する前に、暗所において室温で2時間インキュベートする。生データを、Boehringer Ingelheimの専売ソフトウェアMegaLab (プログラムPRISMに基づくカーブフィッティング、GraphPad Inc.)にインポートし、分析する。

10

【0429】

同様に、記載されたアッセイ (pERK減少; SureFire) は、様々なKRAS変異又はKRAS野生型を有する追加の細胞株に対して行うことができ、細胞バックグラウンドにおける様々な追加のKRASアレルに対する化合物の活性の測定及び決定を可能にする。

【0430】

このアッセイで測定した本発明による代表的な化合物のIC₅₀値を表28に示す (アッセイ2からのIC₅₀は*でマークされ、他はすべてアッセイ1からのものである)。

【表29】

表28

20

実施例番号	IC ₅₀ H358 pERK [nM]
V-1	252
V-2	23
V-3	24
V-4	130
V-5	38
V-6	75
V-7	137
V-8	55
V-9	12
V-10	12
V-11	7
V-24	19
V-25	100

30

【0431】

変異癌細胞株を用いた更なる増殖アッセイ

40

・NCI-H358 CTG増殖アッセイ (120時間) (NSCLC、G12C)
 NCI-H358細胞 (ATCC No. CRL-5807) を、RPMI-1640 ATCC-Formulation 100 μ L (Gibco # A10491) + 10% FCS (ウシ胎児血清) (アッセイ1) においてウェル当たり2000細胞の密度でwhite bottom opaque 96 well plates (PerkinElmerカタログ番号5680) に分注するか、又はRPMI-1640 ATCC-Formulation 60 μ L (Gibco # A10491) + 10% FCS (ウシ胎児血清) (アッセイ2) においてウェル当たり200細胞の密度でblack 384-well plates、平たい透明な底 (Greiner、PNR.781091) に分注する。細胞を、5% CO₂の加湿組織培養インキュベータ内で37 °Cで一晩インキュ

50

ベートする。化合物 (DMSO 中 10 mM ストック) を、HP Digital Dispenser D300 (Tecan) (アッセイ 1) 又は ECHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) (アッセイ 2) を使用して対数用量系列で添加し、添加された DMSO について正規化し、DMSO 対照を含む。T0 時点の測定では、化合物添加時に未処理細胞を分析する。プレートを 120 時間インキュベートし、CellTiter-Glo 発光細胞生存性試薬 (Promega 製品コード G7570) を用いて細胞生存性を測定する。生存率 (対照のパーセントとして記載) は、DMSO 対照中の細胞の RLU で割った各ウェルの相対発光単位 RLU として定義される。IC₅₀ 値は、4 パラメータモデルを使用して非線形回帰によって生存率測定値から決定される。

10

【0432】

・NCI-H2122 CTG 増殖アッセイ (120 時間) (NSCLC、G12C)
CTG アッセイは、CellTiter Glow Assay Kit (Promega G7571) を使用して、NCI-H2122 細胞 (ATCC CRL-5985) の増殖を定量的に測定するように設計される。細胞を、ウシ胎児血清 (Life Technologies, Gibco BRL、カタログ番号 10270-106) を補充した RPMI 培地 (ATCC) 中で成長させる。「0 日目」に、200 個の NCI-H2122 細胞を、black 384-well plate、平たい透明な底 (Greiner、PNr. 781091) の RPMI 60 µL ATCC+10% FCS+Penstrep に播種する。次いで、細胞をプレート内で CO₂ インキュベータ中 37 °C で一晩インキュベートする。1 日目に、DMSO 対照を含む ECHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) を用いて化合物 (DMSO 中 10 mM ストック) を添加する。プレートを 120 時間インキュベートし、CellTiter-Glo 発光細胞生存性試薬 (Promega 製品コード G7570) を用いて細胞生存性を測定する。生存率 (対照のパーセントとして記載) は、DMSO 対照中の細胞の RLU で割った各ウェルの相対発光単位 RLU として定義される。IC₅₀ 値は、4 パラメータモデルを使用して非線形回帰によって生存率測定値から決定される。

20

【0433】

・AsPC-1 CTG 増殖アッセイ (120 時間) (膵臓癌、G12D)
CTG アッセイは、CellTiter Glow Assay Kit (Promega G7571) を使用して、AsPC-1 細胞 (ATCC CRL-5985) の増殖を定量的に測定するように設計される。細胞を、ウシ胎児血清 (Life Technologies, Gibco BRL、カタログ番号 10270-106) を補充した RPMI 培地 (ATCC) 中で成長させる。「0 日目」に、2000 個の AsPC-1 細胞を、384-well plate、平たい透明な底 (Greiner、PNr. 781091) の RPMI 60 µL ATCC+10% FCS+Penstrep に播種する。次いで、細胞をプレート内で CO₂ インキュベータ中 37 °C で一晩インキュベートする。1 日目に、DMSO 対照を含む ECHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) を用いて化合物 (DMSO 中 10 mM ストック) を添加する。プレートを 120 時間インキュベートし、CellTiter-Glo 発光細胞生存性試薬 (Promega 製品コード G7570) を用いて細胞生存性を測定する。生存率 (対照のパーセントとして記載) は、DMSO 対照中の細胞の RLU で割った各ウェルの相対発光単位 RLU として定義される。IC₅₀ 値は、4 パラメータモデルを使用して非線形回帰によって生存率測定値から決定される。

30

40

【0434】

・GP2D 増殖アッセイ (120 時間) (結腸直腸癌、G12D)
GP2D 細胞 (ATCC No. CRL-5807) を、DMEM 40 µl (Sigma、D6429) + 1 x GlutaMAX (Gibco、35050038) + 10% FCS (ウシ胎児血清) 中、500 細胞/ウェルの密度で、white 384-well

50

l plates、平たい白色底 (PerkinElmer、6007680) に分注する。細胞を、5% CO₂ の加湿組織培養インキュベータ内で37 °Cで一晩インキュベートする。化合物 (DMSO中の10mM ストック) を、HP Digital Dispenser D300 (Tecan) を使用して、DMSO対照及び添加したDMSOの正規化を含む対数用量系列で添加する。T0時点の測定では、化合物添加時に未処理細胞を分析する。プレートを120時間インキュベートし、CellTiter-Glo発光細胞生存性試薬 (Promega製品コードG7570) を用いて細胞生存性を測定する。生存率 (対照のパーセントとして記載) は、DMSO対照中の細胞のRLUで割った各ウェルの相対発光単位RLUとして定義される。IC₅₀値は、4パラメータモデルを使用して非線形回帰によって生存率測定値から決定される。

10

【0435】

・SAS CTG増殖アッセイ (120時間) (HNSCC、wt増幅)

SAS細胞 (JCRB0260) をDMEM 60 μL : F12 (Gibco 31330-038) + 10%ウシ胎児血清 (HyClone、PNr.: SH30084.03) 中300細胞/ウェルの密度で384-well plates、平たい透明な底 (Greiner、PNr.781091) に分注し、CO₂インキュベータ内で37 °Cで一晩インキュベートする。翌日、DMSO対照を含むCHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) を用いて化合物 (DMSO中10mM ストック) を添加する。プレートを120時間インキュベートし、CellTiter-Glo発光細胞生存性試薬 (Promega製品コードG7570) を用いて細胞生存性を測定する。生存率 (対照のパーセントとして記載) は、DMSO対照中の細胞のRLUで割った各ウェルの相対発光単位RLUとして定義される。IC₅₀値は、4パラメータモデルを使用して非線形回帰によって生存率測定値から決定される。

20

【0436】

・SK-CO-1 CTG増殖アッセイ (120時間) (CRC、G12V)

SK-CO-1細胞 (ATCC HTB-39) を、EMEM 60 μL (Sigma M5650) + 10%ウシ胎児血清 (HyClone、PNr.: SH30084.03) 中、500細胞/ウェルの密度で、384-well plates、平たい透明な底 (Greiner、PNr.781091) に分注し、CO₂インキュベータにおいて37 °Cで一晩インキュベートする。翌日、DMSO対照を含むCHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) を用いて化合物 (DMSO中10mM ストック) を添加する。プレートを120時間インキュベートし、CellTiter-Glo発光細胞生存性試薬 (Promega製品コードG7570) を用いて細胞生存性を測定する。生存率 (対照のパーセントとして記載) は、DMSO対照中の細胞のRLUで割った各ウェルの相対発光単位RLUとして定義される。IC₅₀値は、4パラメータモデルを使用して非線形回帰によって生存率測定値から決定される。

30

【0437】

・LOVO CTG増殖アッセイ (120時間) (CRC、G13D)

LOVO細胞 (ATCC CCL-229) をDMEM 60 μL (Sigma D6429) + 10%ウシ胎児血清 (HyClone、PNr.: SH30084.03) において1000細胞/ウェルの密度で384-well plates、平たい透明な底 (Greiner、PNr.781091) に分注し、CO₂インキュベータにおいて37 °Cで一晩インキュベートする。翌日、DMSO対照を含むCHO acoustic liquid handler system (Beckman Coulter) を用いて化合物 (DMSO中10mM ストック) を添加する。プレートを120時間インキュベートし、CellTiter-Glo発光細胞生存性試薬 (Promega製品コードG7570) を用いて細胞生存性を測定する。生存率 (対照のパーセントとして記載) は、DMSO対照中の細胞のRLUで割った各ウェルの相対発光単位RLUとして定義さ

40

50

れる。IC₅₀値は、4パラメータモデルを使用して非線形回帰によって生存率測定値から決定される。

【0438】

示された細胞株においてこれらのアッセイで測定された本発明による代表的な化合物のIC₅₀値を表29に示す。

【表30】

表29

実施例 番号	H358 (アッセイ 1) IC ₅₀ (nM)	H358 (アッセイ 2) IC ₅₀ (nM)	AsPC-1 IC ₅₀ (nM)	GP2D IC ₅₀ (nM)	SAS IC ₅₀ (nM)	SK-CO-1 IC ₅₀ (nM)	LOVO IC ₅₀ (nM)
V-1		937	7243		8024	4803	8467
V-8		230	3946		3100	6654	1431
V-9	698	1192					
V-10	5408						
V-11		244	3698	152	3330	737	193

10

【0439】

代謝（ミクロソーム）安定性アッセイ

試験化合物の代謝分解を、プールされた肝臓ミクロソーム（マウス（MLM）、ラット（RLM）又はヒト（HLM））を用いて37℃でアッセイする。時点当たり最終インキュベーション体積48μLは、TRIS緩衝液（pH7.5；0.1M）、塩化マグネシウム（6.5mM）、ミクロソームタンパク質（マウス/ラットは0.5mg/mL、ヒト検体は1mg/mL）及び最終濃度1μMの試験化合物を含有する。37℃での短いプレインキュベーション期間の後、NADPH（1.2μL、10mM）の添加によって反応を開始させ、異なる時点（0、5、15、30、60分）の後に一定分量を溶媒に移すことによって反応を終了させる。更に、NADPH非依存性分解をNADPHなしのインキュベーションでモニターし、アセトニトリルの添加によって最後の時点で終了する。クエンチしたインキュベーションを遠心分離（4,000rpm、15分）によってペレット化する。上清の一定分量をLC-MS/MSによってアッセイして、個々の試料中の親化合物の濃度を定量する。

20

30

【0440】

インビトロ固有クリアランス（CL_{int}、インビトロ）を、ミクロソームインキュベーション中の試験薬物の消失の時間経過から計算する。各プロットは、 $C(t) = C_0 * \exp(-k_e * t)$ として一次除去速度定数に適合され、式中、C(t)及びC₀は、インキュベーション時間tでの未変化の試験薬物の濃度であり、プレインキュベーションでの濃度及びk_eは、未変化の薬物の消失速度定数である。続いて、CL_{int}、インビトロ（μL分⁻¹・量タンパク質）値を、式 $CL_{int}、インビボ = CL_{int}、インビトロ * (インキュベーション体積(mL) / 量タンパク質(mg)) * (量タンパク質(mg) / g肝臓組織) * (肝臓重量 / 体重)$ によるインキュベーションパラメータからインビボで予測CL_{int}、インビトロ（mL分⁻¹・kg⁻¹）に変換する。

40

【0441】

種間比較をより良くするために、予測クリアランスは、個々の種における肝臓血流のパーセント[%QH]（mL分⁻¹・kg⁻¹）として表される。一般に、種を越えた化合物の高い安定性（低い%QHに対応する）が望まれる。

【0442】

表30は、本発明による化合物の選択のためのHLMの開示されたアッセイで得られた代謝安定性データを示す。

50

【表 3 1】

表30:

実施例 番号	HLM QH [%]
V-1	93
V-2	>95
V-3	>95
V-4	83
V-5	94
V-6	77
V-7	95
V-8	>88
V-9	>88
V-10	87
V-11	81
V-27	>88

10

【0 4 4 3】

血漿タンパク質結合アッセイ (P P B)

血漿への試験化合物の結合を、平衡透析 (E D) 及び液体クロマトグラフィとインターフェースされた定量的質量分析 (L C - M S) を使用して決定した。手短に言えば、E D は、5 ~ 1 0 k g / m o l 分子量カットオフを有する半透膜によって分離された2つのチャンバからなる透析装置を用いて行った。一方のチャンバを、1 ~ 1 0 μ m o l / L 試験化合物を含有する P B S 中の 1 0 % F C S で満たし、他方のチャンバを、デキストラン含有する又は含まないリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) で満たした。透析チャンバを 3 7 ° C で 3 ~ 5 時間インキュベートした。インキュベーション後、各チャンバの一定分量からタンパク質を沈殿させ、血漿含有区画 (c 血清) 及び緩衝液含有区画 (c 緩衝液) の上清中の試験化合物の濃度を L C - M S によって決定した。結合していない試験化合物 (血漿に結合していない) の割合 (f_u) を以下の式に従って計算した:

20

【数 1】

$$f_u[\%] = \frac{C_{\text{緩衝液}}}{C_{\text{血漿}}} \times 100$$

30

【0 4 4 4】

表 3 1 は、本発明による化合物の選択について開示されたアッセイで得られた代謝安定性データを示す。

【表 3 2】

表31:

実施例 番号	PPB 10% FCS (%fu)
V-1	21
V-8	51
V-11	61

40

【0 4 4 5】

C Y P 3 A 4 アッセイ (M B I 3 A 4) の機構に基づく阻害:

C Y P 3 A 4 に対する時間依存性阻害を、基質としてミダゾラム (1 5 μ M) を用いてヒト肝ミクロソーム (0 . 0 2 m g / m L) でアッセイする。試験化合物及び水対照 (試験化合物を含まないウェル) を、N A D P H (1 m M) の存在下で、ヒト肝ミクロソーム 2 5 μ M 濃度 (0 . 2 m g / m L) と 0 分間及び 3 0 分間プレインキュベートする。プ

50

レインキュベーション後、インキュベート物を 1 : 10 に希釈し、基質ミダゾラムを主なインキュベーション (15 分) のために添加する。主なインキュベーションをアセトニトリルでクエンチし、ヒドロキシ - ミダゾラムの形成を LC / MS - MS によって定量する。0 分間のプレインキュベーションからの形成に対する 30 分間のプレインキュベーションからのヒドロキシ - ミダゾラムの形成を読み出しとして使用する。100 % 未満の値は、基質ミダゾラムが、0 分間のプレインキュベーションと比較して、30 分間のプレインキュベーションでより低い程度まで代謝されることを意味する。一般に、30 分間のプレインキュベーション時の効果は低いことが望ましい (100 % に近い値に対応する / 水対照で決定された値と異なる) 。

【 0 4 4 6 】

表 3 2 は、本発明による化合物の選択について開示されたアッセイで得られたデータを示す。

【 表 3 3 】

表32:

実施例 番号	MBI 3A4 [%]
V-1	65
V-4	75
V-5	55
V-7	57
V-9	49
V-10	65
V-27	71

【 0 4 4 7 】

溶解度測定 (DMSO 溶液沈殿法)

試験化合物の 10 mM DMSO 原液を使用して、その水溶性を決定する。DMSO 溶液を水性媒体 (pH = 4 . 5 又は 6 . 8 の McIlvaine 緩衝液) で希釈して最終濃度 250 μM にする。周囲温度で 24 時間振盪した後、潜在的に形成された沈殿物を濾過によって除去する。濾液中の試験化合物の濃度は、公知の濃度のアセトニトリル / 水 (1 : 1) に試験化合物を完全に溶解した参照溶液のシグナルにシグナルを較正することによって、LC - UV 法によって決定される。

【 0 4 4 8 】

表 3 3 は、本発明による化合物の選択について開示されたアッセイで得られたデータを示す。

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表33:

実施例 番号	溶解度 [$\mu\text{g/ml}$] pH 4.5	溶解度 [$\mu\text{g/ml}$] pH 6.8
V-1	>110	76
V-2	>130	100
V-3	>100	82
V-4	>97	>91
V-5	>100	92
V-6	88	85
V-8	>96	>95
V-9	>110	>110
V-10	>110	>110
V-11	>116	>116
V-24	>110	>110
V-25	>110	>100
V-26	>100	95
V-27	>93	18

10

【0 4 4 9】

20

Caco-2 アッセイ

このアッセイは、化合物が細胞膜を通過する可能性、経口吸収の程度、並びに化合物が取り込み輸送体及び/又は流出輸送体によって能動的に輸送されるかどうかに関する情報を提供する。透過性フィルタ支持体（Corning、カタログ番号3391）上で成長させた分極コンフルエントなCaco-2細胞単層にわたる透過性測定を使用する。アッセイ緩衝液（128.13mM NaCl、5.36mM KCl、1mM MgSO₄、1.8mM CaCl₂、4.17mM NaHCO₃、1.19mM Na₂HPO₄、0.41mM NaH₂PO₄、15mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸（HEPES）、20mM グルコース、pH 7.4）中の10 μM 試験化合物溶液を、ドナー区画とレシーバ区画との間にCaco-2細胞の単層含有する細胞チャンバのドナー区画に添加した。レシーバ及びドナー区画は、アッセイ緩衝液中0.25%ウシ血清アルブミン（BSA）を含有する。単層を横切る化合物の受動拡散及び/又は能動輸送は、頂端から基底側（a-b）及び基底側から頂端（b-a）方向の両方で測定される。a-b透過性（PappAB）は、腸から血液への薬物吸収を表し、b-a透過性（PappBA）は、受動的透過性、並びにCaco-2細胞上に発現される流出及び取り込みトランスポーターによって媒介される能動的輸送機構の両方を介して、血液から腸に戻る薬物分泌を表す。37で25~30分間のプレインキュベーション後、所定の時点（0、30、60及び90分）で、試料をそれぞれ受容体区画及びドナー区画から採取した。試料中の試験化合物の濃度をHPLC/MS/MSによって測定し、ドナー区画からの試料をアッセイ緩衝液で1:50（v:v）に希釈し、レシーバ区画からの試料を希釈せずに測定した。

30

40

【0 4 5 0】

a-b（PappAB）及びb-a（PappBA）方向の見かけの透過率は、以下の式に従って計算される。

【数 2】

$$P_{app} [cm/s] = \frac{1}{A \cdot C_{don}} \cdot \frac{V_{rec} \cdot \Delta C_{rec}}{\Delta t}$$

Vrec [mL] : レシーバ区画内の緩衝液体積

50

$C_{don} [\mu\text{mol}/\text{mL}]$: $t = 0$ でのドナー区画中の試験化合物の濃度

C_{rec} : インキュベーション時間の開始時と終了時のレシーバ区画中の試験化合物の濃度の差

t : インキュベーション時間

$V_{rec} \cdot C_{rec} / t [\mu\text{mol}/\text{分}]$: 1時間当たりに受容区画に移動した化合物の量

$A [\text{cm}^2]$: フィルタ表面

【0451】

C_{aco-2} 流出比 (ER) は、 P_{appBA} / P_{appAB} の比として計算される。

【0452】

表34は、本発明による化合物の選択について開示されたアッセイで得られたデータを示す。

【表35】

表34:

実施例 番号	Caco ER	Caco PappAB ($\times 10^{-6}$ cm/秒)
V-1	0.7	25.6
V-2	1.5	26.4
V-4	9.8	5.0
V-5	1.7	21.4
V-6	19.0	1.2
V-7	0.7	32.2
V-8	1.3	20.9
V-9	0.9	27.0
V-10	3.2	11.3
V-11	3.0	13.0
V-27	0.5	14.0

以下の製剤例は、その範囲を制限することなく本発明を例示する。

【0453】

医薬製剤の例

【表36】

A)	錠剤	錠剤当たり
	本発明の活性物質	100 mg
	ラクトース	140 mg
	コーンスターチ	240 mg
	ポリビニルピロリドン	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		=====
		500 mg

【0454】

微細に粉碎された活性物質、ラクトース及びコーンスターチの一部と一緒に混合する。混合物をふるい分けし、次いでポリビニルピロリドンの水溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。顆粒、残りのコーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムをふるい分けし、一緒に混合する。混合物を圧縮して、適切な形状及びサイズの錠剤を製造する。

【 0 4 5 5 】

【 表 3 7 】

B)	錠剤	錠剤当たり	
	本発明の活性物質	80 mg	
	ラクトース	55 mg	
	コーンスターチ	190 mg	
	微結晶セルロース	35 mg	10
	ポリビニルピロリドン	15 mg	
	カルボキシメチルデンプンナトリウム	23 mg	
	ステアリン酸マグネシウム	2 mg	
		400 mg	

【 0 4 5 6 】

微細に粉碎された活性物質、コーンスターチの一部、ラクトース、微結晶セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、混合物をふるい分けし、残りのコーンスターチ及び水と共に加工して顆粒を形成し、これを乾燥させ、ふるい分けする。カルボキシメチルデンプンナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、混合物を圧縮して適切なサイズの錠剤を形成する。

【 0 4 5 7 】

【 表 3 8 】

C)	錠剤	錠剤当たり	
	本発明の活性物質	25 mg	
	ラクトース	50 mg	30
	微結晶セルロース	24 mg	
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg	
		100 mg	

【 0 4 5 8 】

活性物質、ラクトース及びセルロースと一緒に混合する。混合物をふるい分けし、次いで、水で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させるか、乾式造粒するか、又はステアリン酸マグネシウムと直接最終ブレンドし、適切な形状及びサイズの錠剤に圧縮する。湿式造粒する場合、追加のラクトース又はセルロース及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混合物を圧縮して、適切な形状及びサイズの錠剤を製造する。

【 0 4 5 9 】

【表 3 9】

D) アンプル溶液

本発明の活性物質	50 mg
塩化ナトリウム	50 mg
注射用水	5 mL

【 0 4 6 0 】

活性物質をそれ自体の pH で、又は任意選択的に pH 5 . 5 ~ 6 . 5 で水に溶解し、塩化ナトリウムを添加してそれを等張にする。得られた溶液を発熱物質を含まないように濾過し、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いでアンプルを滅菌し、融着によって密封する。アンプルは、5 mg、25 mg 及び 50 mg の活性物質を含有する。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2022/083906
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D413/14	C07D417/14	A61P35/00
		A61K31/506
		A61K31/4245
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/118877 A1 (LILLY CO ELI [US]) 17 June 2021 (2021-06-17) abstract * compounds *; pages 132-150 examples 1-61 claims 1-29	1-20
A	----- WO 2018/140599 A1 (ARAXES PHARMA LLC [US]) 2 August 2018 (2018-08-02) abstract * compounds *; page 42 example 1 claims 1-49	1-20
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 14 February 2023	Date of mailing of the international search report 21/02/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Dunet, Guillaume	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2022/083906

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 2021/120890 A1 (NOVARTIS AG [CH]; LIU BO [CN]) 24 June 2021 (2021-06-24) abstract * compounds *; pages 63-67 examples 1-94 claims 1-49</p> <p>-----</p>	1-20
A	<p>WO 2018/102453 A1 (BANTAM PHARMACEUTICAL LLC [US]) 7 June 2018 (2018-06-07) abstract * compounds *; pages 42-51 examples 1-3 claims 1-106</p> <p>-----</p>	1-20
A	<p>CN 113 683 616 A (GUANGZHOU BAITING MEDICINE TECH CO LTD) 23 November 2021 (2021-11-23) abstract * compounds *; pages 23-27 claims 1-17</p> <p>-----</p>	1-20
A	<p>US 2018/177767 A1 (LANMAN BRIAN ALAN [US] ET AL) 28 June 2018 (2018-06-28) abstract * compounds *; pages 49-111 claims 1-93</p> <p>-----</p>	1-20
X,P	<p>WO 2021/245051 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; UNIV VANDERBILT [US]) 9 December 2021 (2021-12-09) abstract * compounds *; pages 169-173 * compounds *; pages 176-186 claims 1-46</p> <p>-----</p>	1-20
X,P	<p>WO 2021/245055 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; UNIV VANDERBILT [US]) 9 December 2021 (2021-12-09) abstract * compounds *; pages 152-275 claims 1-27</p> <p>-----</p>	1-20

10

20

30

40

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/083906

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2021118877 A1	17-06-2021	AR 120700 A1	09-03-2022		
		AU 2020402701 A1	02-06-2022		
		BR 112022009557 A2	02-08-2022		
		CA 3161162 A1	17-06-2021		
		CN 114828964 A	29-07-2022		
		CO 2022008091 A2	10-06-2022		
		CR 20220258 A	03-07-2022		
		DK 3886991 T3	03-10-2022		
		DO P2022000117 A	15-07-2022		
		EC SP22046699 A	29-07-2022		
		EP 3886991 A1	06-10-2021		
		ES 2929700 T3	01-12-2022		
		HR P20221301 T1	23-12-2022		
		IL 293394 A	01-07-2022		
		JP 7023421 B2	21-02-2022		
		JP 2022508469 A	19-01-2022		
		KR 20220087566 A	24-06-2022		
		LT 3886991 T	10-11-2022		
		MA 54327 A	13-04-2022		
		PL 3886991 T3	21-11-2022		
		PT 3886991 T	17-10-2022		
		RS 63719 B1	30-11-2022		
		SI 3886991 T1	30-11-2022		
		TW 202136274 A	01-10-2021		
		US 2021179633 A1	17-06-2021		
		WO 2021118877 A1	17-06-2021		
		WO 2018140599 A1	02-08-2018	EP 3573964 A1	04-12-2019
				US 2019389851 A1	26-12-2019
WO 2018140599 A1	02-08-2018				
WO 2021120890 A1	24-06-2021	AR 120855 A1	23-03-2022		
		AU 2020410531 A1	28-07-2022		
		CA 3165148 A1	24-06-2021		
		CN 114929342 A	19-08-2022		
		CO 2022008344 A2	30-06-2022		
		CR 20220281 A	01-07-2022		
		DO P2022000124 A	31-07-2022		
		EC SP22047876 A	29-07-2022		
		EP 4076662 A1	26-10-2022		
		IL 293893 A	01-08-2022		
		KR 20220114064 A	17-08-2022		
		PE 20221910 A1	23-12-2022		
		TW 202136241 A	01-10-2021		
		US 2022363670 A1	17-11-2022		
		UY 38990 A	30-07-2021		
		WO 2021120890 A1	24-06-2021		
		WO 2021124222 A1	24-06-2021		
		WO 2018102453 A1	07-06-2018	AU 2017366901 A1	11-07-2019
BR 112019011044 A2	08-10-2019				
CA 3081983 A1	07-06-2018				
CN 110603254 A	20-12-2019				
EP 3548482 A1	09-10-2019				
IL 266930 A	31-07-2019				
JP 2019536785 A	19-12-2019				
RU 2019120233 A	11-01-2021				
US 2019345152 A1	14-11-2019				

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/083906

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2018102453 A1	07-06-2018
CN 113683616	A	23-11-2021	NONE
US 2018177767	A1	28-06-2018	AU 2017379074 A1 18-07-2019
			AU 2022204026 A1 30-06-2022
			BR 112019012976 A2 31-12-2019
			CA 3048217 A1 28-06-2018
			CL 2019001762 A1 18-10-2019
			CL 2020000784 A1 28-08-2020
			CN 110366550 A 22-10-2019
			CO 2019006598 A2 28-06-2019
			CR 20190338 A 09-09-2019
			DK 3558955 T3 25-10-2021
			EA 201991528 A1 16-01-2020
			EP 3558955 A2 30-10-2019
			EP 4001269 A1 25-05-2022
			ES 2894255 T3 14-02-2022
			HR P20211642 T1 21-01-2022
			HU E056777 T2 28-03-2022
			IL 267495 A 29-08-2019
			IL 287223 A 01-12-2021
			JP 6858861 B2 14-04-2021
			JP 7073554 B2 23-05-2022
			JP 2020504738 A 13-02-2020
			JP 2021100960 A 08-07-2021
			JP 2022110053 A 28-07-2022
			KR 20190097201 A 20-08-2019
			LT 3558955 T 10-11-2021
			MA 47107 A 31-03-2021
			NZ 754994 A 23-12-2022
			PE 20191207 A1 10-09-2019
			PH 12019501670 A1 04-11-2019
			PL 3558955 T3 27-12-2021
			PT 3558955 T 19-10-2021
			SG 10201913491P A 30-03-2020
			SG 11201906223T A 27-08-2019
			SI 3558955 T1 31-12-2021
			UA 124474 C2 22-09-2021
			US 2018177767 A1 28-06-2018
			US 2020069657 A1 05-03-2020
			US 2022168280 A1 02-06-2022
			WO 2018119183 A2 28-06-2018
			ZA 201904548 B 25-03-2020
WO 2021245051	A1	09-12-2021	AU 2021285032 A1 08-12-2022
			BR 112022023462 A2 20-12-2022
			CA 3183656 A1 09-12-2021
			CO 2022017049 A2 06-02-2023
			IL 298633 A 01-01-2023
			TW 202210474 A 16-03-2022
			US 2021380574 A1 09-12-2021
			WO 2021245051 A1 09-12-2021
			WO 2021245055 A1 09-12-2021
WO 2021245055	A1	09-12-2021	AU 2021285032 A1 08-12-2022
			BR 112022023462 A2 20-12-2022
			CA 3183656 A1 09-12-2021

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/083906

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CO 2022017049 A2	06-02-2023
		IL 298633 A	01-01-2023
		TW 202210474 A	16-03-2022
		US 2021380574 A1	09-12-2021
		WO 2021245051 A1	09-12-2021
		WO 2021245055 A1	09-12-2021

10

20

30

40

50

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 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 7
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 9 1
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/551(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 39/395(2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 35/768(2015.01)	A 6 1 K 35/768	
A 6 1 K 31/475(2006.01)	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 31/337(2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/282(2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 31/513(2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/7068(2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/436(2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/573(2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
C 0 7 D 239/94 (2006.01)	C 0 7 D 239/94	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
C 0 7 D 215/44 (2006.01)	C 0 7 D 215/44	
C 0 7 D 491/056 (2006.01)	C 0 7 D 491/056	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 519/04 (2006.01)	C 0 7 D 519/04	
C 0 7 D 305/14 (2006.01)	C 0 7 D 305/14	
C 0 7 D 239/553 (2006.01)	C 0 7 D 239/553	A
C 0 7 H 19/073 (2006.01)	C 0 7 H 19/073	
C 0 7 D 498/18 (2006.01)	C 0 7 D 498/18	
C 0 7 J 5/00 (2006.01)	C 0 7 J 5/00	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

3 0 5 Kirkland Hall , 2 2 0 1 West End Avenue , Nashvil
le , Tennessee 3 7 2 4 0 , U . S . A .

(74)代理人 110001508

弁理士法人 津国

(72)発明者 プロカー , ヨアヒム

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラーセ 1 7 3、ベーリ
ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 アボット , ジェイソン

アメリカ合衆国、テネシー 3 7 2 4 0、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2 2 0 1

- 、カークランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティー
 ツイ, ジェンウェン
 (72)発明者 アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201
- 、カークランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティー
 フェシク, スティーヴン・ダブリュー
 (72)発明者 アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201
- 、カークランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティー
 ゴウルナー, アンドレアス
 (72)発明者 ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 173、ベーリン
 ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
 (72)発明者 ホッジズ, ティム
 アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201
- 、カークランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティー
 リトル, アンドリュー
 (72)発明者 アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201
- 、カークランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティー
 マントゥリディス, アンドレアス
 (72)発明者 ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 173、ベーリン
 ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
 (72)発明者 ファン, ジェイソン
 アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201
- 、カークランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティー
 サルカール, ドルバ
 (72)発明者 アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201
- 、カークランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティー
 スメスルス, クリステイアン・アラン・パウル
 (72)発明者 ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 173、ベーリン
 ンガー・インゲルハイム・インターナショナル・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
 (72)発明者 スン, チー
 アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201
- 、カークランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティー
 ウォーターソン, アレックス
 (72)発明者 アメリカ合衆国、テネシー 37240、ナッシュビル、ウエスト・エンド・アベニュー 2201
- 、カークランド・ホール 305、ヴァンダービルト・ユニバーシティー
- F ターム (参考) 4C057 BB02 CC02 CC03 DD01 LL40 LL42
 4C076 AA12 AA37 BB01 BB11 CC27 DD23 DD41 DD67 EE16 EE31
 EE38 FF01 FF11
 4C084 AA19 MA02 MA17 MA35 MA52 MA66 NA05 ZB26 ZB27 ZC75
 4C085 AA14 EE03 GG01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC29 BC43 BC67 BC71 BC73 BC79
 CB05 CB09 CB21 CB22 CB27 DA10 EA17 GA04 GA07 GA08 GA09
 GA10 GA12 MA01 MA02 MA04 MA17 MA35 MA52 MA66 NA05 NA14
 ZB26 ZB27 ZC75
 4C087 AA01 BC83 MA02 NA05 ZB26 ZB27 ZC75
 4C091 AA01 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH03 JJ03 KK12
 LL01 MM03 NN01 PA03 PA05 PA09 PB02 QQ01
 4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA02 MA04 MA37 MA55 MA72 MA86
 NA05 ZB26 ZB27 ZC75