

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-548690

(P2022-548690A)

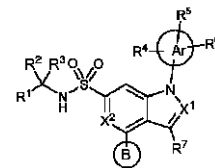
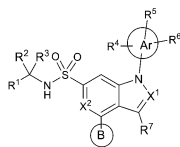
(43)公表日 令和4年11月21日(2022.11.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	417/04 (2006.01)	C 0 7 D	417/04	C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 6 3
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 6 5
A 6 1 K	31/433(2006.01)	A 6 1 K	31/433		4 C 0 7 2
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14		4 C 0 8 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全123頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-517374(P2022-517374)	(71)出願人	520292006		
(86)(22)出願日	令和2年9月18日(2020.9.18)		アイディアヤ バイオサイエンスーズ,		
(85)翻訳文提出日	令和4年4月26日(2022.4.26)		インコーポレイティド		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/051486		アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4		
(87)国際公開番号	WO2021/055744		0 8 0, サウス サンフランシスコ, シ		
(87)国際公開日	令和3年3月25日(2021.3.25)		ョアライン コート 7 0 0 0, スイート		
(31)優先権主張番号	62/903,438		3 5 0		
(32)優先日	令和1年9月20日(2019.9.20)	(74)代理人	100099759		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 青木 篤		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100123582		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(弁理士 三橋 真二		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100117019		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 渡辺 陽一		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100141977		
	最終頁に続く		弁理士 中島 勝		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 P A R G阻害剤としての4 - 置換インドールおよびインダゾールスルホンアミド誘導体

(57)【要約】

本発明では、下記化学式



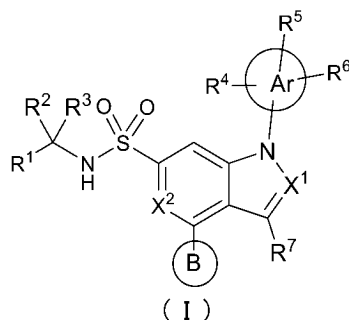
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここでR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Ar、X¹、X²、および環Bは本明細書で提供するような意味を有する。提供する化合物は、有用なポリADP-リボースグリコヒドラーゼ(PARG)阻害剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 (I) の化合物：

【化 1】



10

(式中：X¹はNまたはC R⁸からなる群から選択され、ここでR⁸は水素、ハロ、C₁₋₂アルキル、およびC₁₋₂ハロアルキルであり；

X²はN、CH、およびCFからなる群から選択され；

R¹は水素、シアノ、ホルミル、-CONH₂、-CH₂OH、-CH₂OC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルキル、およびC₁₋₂ハロアルキルからなる群から選択され；

R²およびR³はC₁₋₂アルキルであり；または

R²およびR³はそれらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成し；

Arは5員ヘテロアリールであり；

R⁴はC₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、ヒドロキシC₁₋₃アルキル、-C(O)Hおよびシアノからなる群から選択され；

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立に、存在しないか、または水素、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆ハロアルコキシからなる群から選択され；

R⁷は、水素、重水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルからなる群から選択される；および

環Bは、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、または架橋ヘテロシクリルであり、ここで環Bのフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、および架橋ヘテロシクリルは、R^a、R^b、および/またはR^cで置換され、ここでR^aは水素、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(O)R^d(R^dが水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである)、-C(O)OR^e(R^eが水素またはC₁₋₆アルキルである)、-C(O)NR^fR^g(R^fおよびR^gは水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アミノC₁₋₆アルキル、およびヒドロキシC₁₋₆アルキルから独立に選択され；またはR^fおよびR^gはそれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリルを形成する)、または-S(O)₂NR^hRⁱ(R^hおよびRⁱは水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アミノC₁₋₆アルキル、またはヒドロキシC₁₋₆アルキルから独立に選択され；またはR^hおよびRⁱはそれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリルを形成する)であり、そしてR^bおよびR^cは水素、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆ハロアルコキシから独立に選択される；または

環Bは、R^a、R^b、および/またはR^cで置換された5～6員ヘテロシクリルであり、ここでR^bおよびR^cは隣接する環の頂点上にあり、そして結合してN、O、およびSから選択される0～2個の追加のヘテロ原子環頂点を有する4～6員ヘテロシクリルを形成し、そしてR^aは水素、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハ

20

30

40

50

ロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^d$ (R^d が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである)、 $-C(O)OR^e$ (R^e が水素または C_{1-6} アルキルである)、 $-C(O)NR^fR^g$ (R^f および R^g は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、およびヒドロキシ C_{1-6} アルキルから独立に選択され；または R^f および R^g はそれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリルを形成する)、および $-S(O)_2NR^hR^i$ (R^h および R^i は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、またはヒドロキシ C_{1-6} アルキルから独立に選択され；または R^h および R^i は、それらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリルを形成する)から選択される；および

10

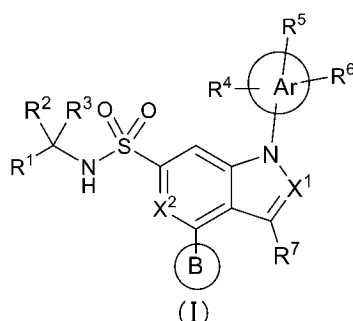
さらにここで R^a のヘテロアリールおよびヘテロシクリル； R^d のフェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル、 R^f および R^g がそれらが結合している窒素と結合することで形成されるヘテロシクリル、および R^h および R^i がそれらが結合している窒素と結合することで形成されるヘテロシクリルは、それぞれ独立に、置換されないか、または C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから選択される1、2、または3つの置換基で置換される)；
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

下記化学式(I)の化合物：

【化2】

20



30

(式中： X^1 はNまたは CR^8 からなる群から選択され、ここで R^8 は水素、ハロ、 C_{1-2} アルキル、および C_{1-2} ハロアルキルであり；

X^2 はN、CH、およびCFからなる群から選択され；

R^1 は水素、シアノ、ホルミル、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC_{1-2}$ アルキル、 C_{1-2} アルキル、および C_{1-2} ハロアルキルからなる群から選択され；

R^2 および R^3 は C_{1-2} アルキルであり；または

R^2 および R^3 はそれらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成し；

Arは5員ヘテロアリールであり；

R^4 は C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル、 $-C(O)H$ およびシアノからなる群から選択され；

40

R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、存在しないか、または水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシからなる群から選択され；

R^7 は水素、重水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルからなる群から選択される；および

環Bは、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、または架橋ヘテロシクリルであり、ここで環Bのフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、および架橋ヘテロシクリルは、 R^a 、 R^b 、および/または R^c で置換され、ここで R^a は水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、C

50

1-6ハロアルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₆アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、
 - C (O) R^d (R^dが水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル
 、フェニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである)、- C (O) O R^e (R^e
 が水素またはC₁₋₆アルキルである)、- C (O) N R^f R^g (R^fおよびR^gは水素、C₁₋₆
 アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アミノ C₁₋₆アルキル、およびヒドロキシ C₁₋₆アルキ
 ルから独立に選択され；またはR^fおよびR^gはそれらが結合している窒素原子と一緒に
 ヘテロシクリルを形成する)、または - S (O)₂ N R^h Rⁱ (R^hおよびRⁱは水素、C₁₋₆
 アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アミノ C₁₋₆アルキル、またはヒドロキシ C₁₋₆アルキ
 ルから独立に選択され；またはR^hおよびRⁱはそれらが結合している窒素原子と一緒に
 ヘテロシクリルを形成する) であり、そしてR^bおよびR^cは水素、C₁₋₆アルキル、ヒドロ
 キシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆ハロアルコキシから独
 立に選択される；および

10

さらにここでR^aのヘテロアリールおよびヘテロシクリル；R^dのフェニル、ヘテロア
 リール、およびヘテロシクリル、R^fおよびR^gがそれらが結合している窒素と結合する
 ことで形成されるヘテロシクリル、およびR^hおよびRⁱがそれらが結合している窒素と結
 合することで形成されるヘテロシクリルは、それぞれ独立に、置換されないか、またはC
 1-6アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆
 ハロアルコキシから選択される1、2、または3つの置換基で置換される) ；
 またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項3】

X¹がNである、請求項1または請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容さ
 れる塩。

【請求項4】

X¹がC R⁸である、請求項1または請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許
 容される塩。

【請求項5】

R⁸が水素、フルオロ、メチル、エチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチ
 ルである、請求項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R⁸が水素である、請求項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項7】

X²がCHまたはCFである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物、または
 その薬学的に許容される塩。

【請求項8】

X²がNである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に
 許容される塩。

【請求項9】

R¹が水素、シアノ、メチル、またはエチルである、請求項1から8のいずれか一項に
 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R¹が水素である、請求項9に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項11】

R¹がシアノである、請求項9に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R¹がメチルである、請求項9に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R⁷が水素、重水素、フルオロ、クロロ、メチル、ジフルオロメチル、またはトリフル
 オロメチルである、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的
 に許容される塩。

【請求項14】

50

R^7 が水素、クロロ、またはフルオロである、請求項 13 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^2 および R^3 が C_{1-2} アルキルである、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成する、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

Ar がイミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、チアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、または1, 3, 4 - チアジアゾリルである、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

Ar が1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルである、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R^4 が分子の残りの部分の窒素原子に結合している Ar の原子とメタの位置にある Ar の炭素原子に結合している、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^4 がメチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、または $C(O)H$ である、請求項 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R^4 がジフルオロメチル、シアノ、または $C(O)H$ である、請求項 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R^4 がジフルオロメチルである、請求項 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

R^5 および R^6 が水素であるかまたは存在しない、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

環 B が R^a 、 R^b 、および/または R^c で置換されたフェニルである、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

環 B が R^a 、 R^b 、および/または R^c で置換されたヘテロアリールである、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

環 B がイミダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはインダゾリルであり、各環は R^a 、 R^b 、および/または R^c で置換され、ここで R^a が水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^d$ (R^d が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである)、 $-C(O)OR^e$ (R^e が水素または C_{1-6} アルキルである)、 $-C(O)NR^fR^g$ (R^f および R^g は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、およびヒドロキシ C_{1-6} アルキルから独立に選択される)であり、そして R^b および R^c が水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択され；およびさらにこ

10

20

30

40

50

【請求項 27】

【請求項 28】

20

R^aが分子の残りの部分に環 B が結合している環原子とパラの位置にある環 B の原子に結合する、請求項 27 または 28 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

40

50

3] ヘプト - 2 - イル、2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デク - 8 - イル、7 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 3 . 0] オクト - 3 - イル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 3 - イル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 5] ノン - 6 - イル、7 - オキサ - 3, 6, 8 - トリアザピシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 3 - イル、3 - ピロリノ [3, 4 - c] ピラゾール - 2 - イル、3, 6 - ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプト - 3 - イル、2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノン - 7 - イルであり、各環が R^aで任意に置換され、ここで R^aが水素またはアルキルである、請求項 31 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

前記化合物が表 1 の群または実施例 1 から 115 から選択される、請求項 1 の化合物、またはその薬学的(pharmaceutically)に許容される塩。

10

【請求項 34】

請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項 35】

治療方法を必要とする対象における癌治療方法であって、請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効量で前記対象に投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年9月20日に出願された米国仮出願第62/903,438号の35 U. S. C. 119(e)に基づく利益を主張し、その全体は、すべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

連邦政府による資金提供を受けた研究開発による発明の権利に関する記載

該当無し。

【0003】

コンパクトディスクで提出された「配列表」、表、またはコンピュータプログラムリストの添付書類の参照

30

該当無し。

【背景技術】

【0004】

本発明の背景

癌は、制御不能かつ無秩序な細胞増殖により引き起こされる。このよくある急激な増殖の結果、腫瘍内には高レベルの酸化ストレスが生じ、DNAを損傷し、そして突然変異率の大幅な増加をもたらす。そのため、腫瘍細胞はDNA損傷修復機構に関与し、それに大きく依存する。

【0005】

40

一本鎖切断(SSBs)は細胞に生じる最も一般的なタイプの病変であり、PARP(ポリADP-リボースグリコヒドラーゼ)はPARPと共に、多くの他のタンパク質とともに一本鎖切断修復(SSBR)および塩基除去修復(BER)と呼ばれる別の修復機構に関与している。

【0006】

一本鎖DNA修復中に最も早く生じる事象の一つは、PARP(ポリADP-リボースポリメラーゼ)が切断部に結合し、PARP自体へポリADP-リボース(PAR)が急速に合成することである。この分子構造は、他のDNA修復タンパク質、最初はXRCC1を連れてくるためのシグナルとして機能し、その後切断部を修復することになる(Mortusewicz, Fouquerelら.2011)。これらのPAR鎖によって開始されたシグナルは

50

、PAR グリコヒドロラーゼ (PAR G) という酵素によって急速に分解されるため、短命である。PAR P が PAR に結合すると、その触媒活性が低下し、それゆえ PAR G の活性によって PAR P をその触媒活性型に戻することを促進する (Curtin and Szabo 2013)。

【0007】

PAR G は核、ミトコンドリアおよび細胞質に存在するアイソフォームを有する単一遺伝子として存在している。グリコヒドロラーゼ活性を持つタンパク質としては他に、ミトコンドリアに局在する AR H 3 が知られているのみである (Mashimo, Kato ら. 2014)。PAR G は、DNA 修復における直接的な役割で主に知られているが、スプライシング、転写およびエピジェネティック経路において PAR シグナルに影響を与える (Ji and Tulin 2009) (Le May, Iltis ら. 2012) (Dahl, Maturi ら. 2014) (Guastafierro, Catizone ら. 2013) (Caiafa, Guastafierro ら. 2009)。

10

【0008】

癌細胞は他の DNA 修復機構が機能しなくなると、特定の DNA 修復経路に依存するようになることがある。二重鎖切断修復に関与するタンパク質に変異を有する腫瘍は、SSBR の PAR P 阻害剤に対してしばしばより感受性が高い。PAR G の枯渇が SSBR を阻害し、BRCA 2 欠損細胞の生存率を低下させるといいういくつかのエビデンスが既にある (Fathers, Drayton ら. 2012)。しかしながら、他の腫瘍の変異は二本鎖 DNA 修復機構の欠損 (いわゆる「BRCA - ness」) が生じ、それによって腫瘍細胞を PAR G 阻害に感作させることがある。

20

【0009】

PAR G の枯渇は、多くのマウスおよびヒトモデル系において研究されている。PAR G が無いまたは欠損したマウスの細胞は、実験的および臨床的 DNA 損傷剤に対する感受性の増加を示す。しかしながら、PAR G の欠損はすべての薬剤 (例えば、ゲムシタピン、カンプトテシン) には感受性を示さないことから、これは特定の DNA 損傷修復経路、化学および放射線療法において PAR G の機能が特異的であることを示唆している (Fujihara, Ogino ら. 2009) (Shirai, Fujimori ら. 2013) (Zhou, Feng ら. 2010) (Zhou, Feng ら. 2011)。

【0010】

ヒトでは、PAR G の枯渇は肺がん、子宮頸がんおよび膵臓がん細胞を - 放射線または実験的 DNA 損傷剤 (例えば、過酸化水素、メチルメタンスルホネート) に感作させる (Ame, Fouquerel ら. 2009) (Nakadate, Kodera ら. 2013) (Shirai, Poetsch ら. 2013)。

30

【0011】

PAR P 阻害剤は、合成致死または化学療法感受性の概念を探索する多くの臨床試験が現在進行中である。PAR P 阻害剤に対する臨床的な耐性については既に記載されており (Drost and Jonkers 2014) (Barber, Sandhu ら. 2013)、それゆえ DNA 損傷修復機構を標的とした代替の阻害剤を見つけ出す必要がある。PAR G の枯渇は、PAR P 1 の枯渇と同程度に SSBR の割合減少をもたらすため、PAR G 阻害は PAR P 阻害剤耐性細胞において治療上の優位性を提供することができる (Fisher, Hochegger ら. 2007) (Fisher, Hochegger ら. 2007)。さらに、PAR G の枯渇は、乳がん細胞において PAR P の枯渇とは著しく異なる遺伝子発現パターンを示すことが報告されている (Frizzell, Gamble ら. 2009)。

40

【0012】

現在のモデルでは PAR G 枯渇は PAR P 依存的な DNA 修復効果をもたらすものの、最近の研究では PAR P 阻害とは異なるメカニズムが示されている。遺伝子毒性刺激後、PAR G 枯渇は、PAR P 枯渇とは対照的に、NAD レベルの低下を招く。これにより肺がん細胞死が引き起こされ、これはエネルギー障害の結果であり得る (Erdelyi, Bai ら. 2009)。

【0013】

細胞透過性 PAR G 阻害剤は、PAR G への特異性に疑問があり、かつバイオアベラビ

50

リティに限度があるタンニン酸またはガロタンニンなどの化合物に限定されている。

【 0 0 1 4 】

本発明の目的は、細胞透過性 P A R G 阻害剤を提供することである。

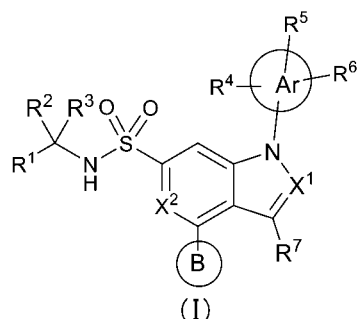
【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 1 5 】

概要

一態様において、本明細書では、下記化学式 (I) の化合物：

【 化 1 】



10

(式中：X¹はNまたはC R⁸からなる群から選択され、ここでR⁸は水素、ハロ、C₁₋₂アルキル、およびC₁₋₂ハロアルキルであり；

20

X²はN、CH、およびCFからなる群から選択され；

R¹は水素、シアノ、ホルミル、-CONH₂、-CH₂OH、-CH₂OC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルキル、およびC₁₋₂ハロアルキルからなる群から選択され；

R²およびR³はC₁₋₂アルキルであり；または

R²およびR³はそれらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成し；

Arは5員ヘテロアリールであり；

R⁴はC₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、ヒドロキシC₁₋₃アルキル、-C(O)Hおよびシアノからなる群から選択され；

R⁵およびR⁶は、それぞれ独立に、存在しないか、または水素、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆ハロアルコキシからなる群から選択され；

30

R⁷は水素、重水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルからなる群から選択される；および

環Bは、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、または架橋ヘテロシクリルであって、ここで環Bのフェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、および架橋ヘテロシクリルは、R^a、R^b、および/またはR^cで置換され、ここでR^aは水素、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(O)R^d(R^dが水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである)、-C(O)OR^e(R^eが水素またはC₁₋₆アルキルである)、-C(O)NR^fR^g(R^fおよびR^gは水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アミノC₁₋₆アルキル、およびヒドロキシC₁₋₆アルキルから独立に選択され；またはR^fおよびR^gはそれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリルを形成する)、または-S(O)₂NR^hRⁱ(R^hおよびRⁱは水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アミノC₁₋₆アルキル、またはヒドロキシC₁₋₆アルキルから独立に選択され；またはR^hおよびRⁱはそれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリルを形成する)であり、そしてR^bおよびR^cは水素、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆ハロアルコキシから独立に選択される；または

40

50

環 B は、 R^a 、 R^b 、および/または R^c で置換された 5 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、ここで R^b および R^c は隣接する環の頂点上にあり、そして結合して N、O、および S から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子環頂点を有する 4 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、そして R^a は水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^d$ (R^d が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクリルである)、 $-C(O)OR^e$ (R^e が水素または C_{1-6} アルキルである)、 $-C(O)NR^fR^g$ (R^f および R^g は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、およびヒドロキシ C_{1-6} アルキルから独立に選択され；または R^f および R^g はそれらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリルを形成する)、および $-S(O)_2NR^hR^i$ (R^h および R^i は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、またはヒドロキシ C_{1-6} アルキルから独立に選択され；または R^h および R^i は、それらが結合している窒素原子と一緒にヘテロシクリルを形成する) から選択される；および

10

さらにここで R^a のヘテロアリアルおよびヘテロシクリル； R^d のフェニル、ヘテロアリアル、およびヘテロシクリル、 R^f および R^g ならびに R^h および R^i が形成するヘテロシクリルが置換されないか、または C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、または 3 つの置換基で置換される)；またはその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0016】

別の態様において、本明細書では、化学式 (I) の化合物 (またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩、および一つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。

【0017】

別の態様において、本明細書では、治療に使用するための、本明細書で記載されるような化学式 (I) の化合物 (またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩、または医薬組成物を提供する。

【0018】

別の態様において、本明細書では、癌治療に使用するための、本明細書で記載されるような化学式 (I) の化合物 (またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩、または医薬組成物を提供する。一実施形態において、その癌はヒトの癌である。

30

【0019】

別の態様において、本明細書では、PARG 阻害作用の生成に使用するための、本明細書で記載されるような化学式 (I) の化合物 (またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩、または医薬組成物を提供する。

【0020】

別の態様において、本明細書では、癌治療に使用するための医薬品製造における化学式 (I) の化合物 (またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。適切には、その医薬品はヒトの癌治療に使用するためのものである。

40

【0021】

別の態様において、本明細書では、PARG 阻害作用の生成に使用するための医薬品製造における化学式 (I) の化合物 (またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0022】

別の態様において、本明細書で提供されることは、*in vitro* または *in vivo* における PARG 阻害方法であり、上記方法は化学式 (I) の化合物 (またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩を有効量で細胞に接触させることを含む。

【0023】

50

別の態様において、本明細書で提供されることは、*in vitro*または*in vivo*における細胞増殖阻害方法であり、上記方法は化学式(I)の化合物(またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩を有効量で細胞に接触させることを含む。

【0024】

別の態様において、本明細書で提供されることは、かかる治療が必要な患者に対する癌治療方法であり、上記方法は本明細書で記載されるような化学式(I)の化合物(またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩、または医薬組成物の治療有効量を上記患者に投与することを含む。

【0025】

別の態様において、本明細書で提供されることは、PARG阻害活性の試験化合物におけるPARG活性を同定する方法であり、上記方法は(i)試験化合物を単離されたPARG酵素、ビオチン化-PAR化PARP基質と接触させ、PARG反応予備混合物を形成する方法；(ii)PARG反応予備混合物を検出抗体およびストレプトアビジン-ユーロピウムと接触させて、PARG反応混合物を形成する方法；および(iii)PARG反応混合物の蛍光強度を測定する方法であって、ここで上記方法は化学式(I)(またはその任意の実施形態)によって表されるポジティブコントロール試料を用いて工程(i)~(iii)を実施することをさらに含む。

【0026】

別の態様において、本明細書で記載されるような化学式(I)の化合物(またはその任意の実施形態)、またはその薬学的に許容される塩の合成方法を提供する。

【0027】

別の態様において、本明細書では、本明細書で記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、本明細書で記載される合成方法によって得ることが可能、または得られる、または直接得られる。

【0028】

別の態様において、本明細書では、本明細書で提示される任意の一つの合成方法における使用に適する、本明細書に記載される新規中間体を提供する。

【0029】

本発明における任意の一つの特定の態様の好ましい、適切な、および任意の特徴はまた、任意の他の態様の好ましい、適切な、および任意の特徴でもある。

【0030】

図面の簡単な説明

該当無し。

【0031】

発明の詳細な説明

本発明がさらに説明される前に、本発明は本明細書に明記される特定の実施形態に限定されるものでないことを理解されるべきであり、本明細書で使用される用語は特定の実施形態を説明することのみを目的とし、制限することを意図したものではないこともまた理解されるべきである。

【0032】

値の範囲が提供される場合、文脈上別段の解釈を必要としない限り、その範囲の上限値と下限値との間に存在する、下限値の10分の1の単位までの各介在値(intervening value)と、その記載範囲の任意の他の記載値または介在値(intervening value)とが本発明に包含されると理解される。これらの小さな範囲の下限と上限値は、そのより小さい範囲に独立に含まれることがあり、そしてまた記載の範囲で任意の特定の除外された限界値を条件として、本発明内に包含される。記載の範囲が限界値の一方または両方を含む場合、それらの含まれる限界値の一方または両方を除いた範囲もまた本発明に含まれる。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、この発明が属する技術分野における通常の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を

10

20

30

40

50

有する。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は文脈上明らかに明記されていない限り、複数形の対象物を含む。本特許請求の範囲は、任意の要素を除外するように作成され得ることにさらに留意される。したがって、本記述は、請求項の要素の詳述に関連して「のみ(solely)」、「のみ(only)」などのような排他的な用語を使用したり、「否定的な(negative)」限定を使用するための前提となることを意図している。

【 0 0 3 4 】

本明細書で論じた刊行物は、本出願の出願日前のそれらの開示のためにのみ提供されるものである。さらに、提供された公開日は、実際の公開日と異なることがあり、独立に確認する必要がある。

【 0 0 3 5 】

概要

本明細書では、例えば、PARGを阻害するための化合物および組成物、およびそれを含む医薬組成物を提供する。また、本明細書では、例えばPARGの阻害によって媒介される疾患、障害または状態、またはその症状を治療または予防する方法も提供される。

【 0 0 3 6 】

定義

別段の指示がない限り、次に示す用語は、以下に明記する意味を有するものとする。他の用語は、本明細書内の他の箇所に規定される。

【 0 0 3 7 】

「アルキル」という用語は、それ自体または他の置換基の一部として、別段の記載がない限り、指定の数の炭素原子数(すなわち、C₁₋₈は1~8個の炭素を意味する)を有する飽和直鎖または分枝鎖状炭化水素ラジカルを意味する。アルキルには、C₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₅、C₁₋₆、C₁₋₇、C₁₋₈、C₁₋₉、C₁₋₁₀、C₂₋₃、C₂₋₄、C₂₋₅、C₂₋₆、C₃₋₄、C₃₋₅、C₃₋₆、C₄₋₅、C₄₋₆およびC₅₋₆などの任意の炭素数を含み得る。アルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどを含む。

【 0 0 3 8 】

「アルキレン」という用語は、示された炭素原子数を有する直鎖または分枝状の飽和炭化水素ラジカルを指し、少なくとも二つの他の基を結合する、すなわち二価の炭化水素ラジカルを指す。アルキレンに結合した二つの部位は、アルキレン基の同じ原子または異なる原子に結合されることができる。代表的なアルキレン基には、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、ペンチレンおよびヘキシレンを含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 3 9 】

「架橋(bridged)ヘテロシクリル」は、(X)_n基により結合された2つの隣接しない環原子を有する5~7員飽和単環式複素環を意味し、nは1~3であり、各XはCRR'、NR、S(O)_{n1}、またはOであって、ここで一つ以上のXがNR、S(O)_{n1}またはOであり、そしてRおよびR'が独立にHまたはメチルである(本明細書では、「架橋(bridging)」基と呼ばれることもある)。N、O、およびS(O)_{n1}から独立に選択される1~3個のヘテロ原子をさらに有する5~7員複素環であり、残りの環原子が炭素であり、ここでn1は0~2の整数である。例には、2-アザピシクロ[2.2.2]オクタン、キヌクリジン、7-オキサピシクロ[2.2.1]ヘプタンなどを含むが、これらに限定されるものではない。さらなる例には、3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタンなどを含む。

【 0 0 4 0 】

「シクロアルキル」という用語は、示された環原子数(例えば、C₃₋₆シクロアルキル

10

20

30

40

50

）を有する飽和炭化水素環を指す。シクロアルキルは、別段の指示がない限り、 C_{1-6} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、またはシアノから独立に選択される1、2または3つの置換基で任意に置換される。代表例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0041】

本明細書で使用される「縮合(fused)ヘテロシクリル」という用語は、N、N（酸化物）、O、S、SOおよびSO₂から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である4～7個の環原子の飽和単環を意味し、さらにここでヘテロシクリル環が、別段の指示がない限り、各々本明細書で記載されるように、フェニル、5または6員ヘテロアリール、または C_{3-6} シクロアルキルの隣接する2つの環員と縮合される。縮合ヘテロシクリルは、任意の環原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。明確にするために、飽和単環の環原子の数には、縮合基と共有される2個の共通の環頂点（例えば、フェニル、5または6員のヘテロアリール、または C_{3-6} シクロアルキル）を含む。加えて、縮合ヘテロシクリル基のシクロアルキル部分は、本特許請求の範囲で記載されるように置換される。縮合ヘテロシクリルの非限定的な例には、2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]-ジオキシニル、2-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニルなどを含む。

10

【0042】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それ自身または他の置換基の一部として、別段の指示がない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。

20

【0043】

「ハロアルキル」という用語は、1～5個のハロ原子で置換された、上記に記載されたようなアルキルを意味し、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含む。例えば、「 C_{1-4} ハロアルキル」という用語は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含む。

【0044】

「アルコキシ」および「ハロアルコキシ」という用語は、各々本明細書で記載され、酸素原子を介して分子の残りの部分に結合している、アルキル基およびハロアルキル基をそれぞれ指す。

30

【0045】

「アミノアルキル」という用語は、一つのNR₂で置換された、上記に記載されたようなアルキルを意味し、RおよびR'が独立に水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、または- COC_{1-6} アルキルである。例えば、「アミノ C_{1-6} アルキル」という用語は、NH₂メチル、メチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、アセチルアミノエチルなどを含むことを意味する。

【0046】

「アリール」という用語は、別段の指示がない限り、芳香族、炭化水素基を意味し、単環または複素環（3環まで）であることができ、それらは互いに縮合または共有結合されている。アリール基の非限定的な例には、フェニル、ナフチル、およびピフェニルを含む。

40

【0047】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～10員芳香族環を指し、ここで窒素および硫黄原子は任意に酸化されており、窒素原子（複数可）は任意に四級化されている。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。ヘテロアリール基の非限定的な例には、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル(pyrimindinyl)、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリ

50

ル、ベンズイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどを含む。

【 0 0 4 8 】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、およびSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である飽和または部分的に不飽和である4～10員単環式または二環式環を指す。窒素および硫黄原子は、任意に酸化され、窒素原子（複数可）は任意に四級化され、複素環の1個または2個の環炭素原子は-C=（O）基により置換され得る。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例には、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、ピペリジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエンなどを含む。ヘテロシクロアルキル基は、環炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例には、ピリジン-2（H）-オンを含む。

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用される「スピロヘテロシクリル」という用語は、5～12環原子の飽和または部分的に不飽和の二環式環を意味し、ここで1～3個の環原子はN、N（酸化物）、O、S、SOおよびSO₂から独立に選択されるヘテロ原子で、残りの原子は炭素であり、さらに2つの環が1つの共通の原子で共に結合されている。スピロヘテロシクリルの非限定的な例には、6-アザスピロ[3.4]オクタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル、4-オキサスピロ[2.4]ヘプタニル、スピロ[3.5]ノン-6-エン、および2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナニルを含む。

【 0 0 5 0 】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、上記に記載されているように、1つまたは2つのヒドロキシで置換されたアルキルを意味する。例えば、「ヒドロキシC₁₋₄アルキル」という用語は、ヒドロキシメチル、1-または2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルなどを含むことを意味する。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する場合、本明細書で示される任意の化学構造中の単結合、二重結合または三重結合と交差する波線「

~~~~~

」は、その単結合、二重結合、または三重結合の接着点が分子の残りの部分に結合することを表す。さらに、環（例えばフェニル環）の中心に伸びる結合は、任意の利用可能な環頂点における結合を示すことを意味する。当業者は、環に結合しているとして示された複数の置換基は、安定な化合物を提供し、そうでなければ立体的に適合する環頂点を占めることを理解することになる。

#### 【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素（O）、窒素（N）、硫黄（S）およびシリコン（Si）を含むことを意味する。

#### 【 0 0 5 3 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載される化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的毒性の無い酸または塩基で調製される化学式（I）の化合物の塩を含むことを意味する。化学式（I）の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性形態を、原液(neat)または適切な不活性溶媒のいず

れかで十分な量の所望の塩基と接触することで得ることができる。薬学的に許容される無機塩基に由来する塩の例には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガナ(manganous)、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩には、置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミンなどを含む第一級、第二級、および第三級アミンの塩、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む。化学式 (I) の化合物が比較的塩基性の官能性を含むときには、酸付加塩はそのような化合物の中性形態を、原液(neat)または適切な不活性溶媒のいずれかで十分な量の所望の酸と接触させることで得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素(monohydrog encarbonic)、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、硫酸一水素、ヒドリド酸、またはリン酸などの無機酸に由来するもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的無毒性の有機酸に由来する塩を含む。また、アルギン酸などのアミノ酸の塩など、およびグルクロン酸やガラクトン酸(galactunoric acids)などの有機酸の塩も含む(例えば、Berge, S.M.ら, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照)。本発明の特定の化合物は、塩基性および酸性官能基の両方を含み、化合物を塩基または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする。

#### 【0054】

化学式 (I) の化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を従来の方法で単離することにより、再生成することができる。化合物の親形態は様々な塩形態と、極性溶媒中の溶解性などの特定の物理的性質が異なるが、それ以外は、塩は本発明の目的のための化合物の親形態と等価である。塩形態に加えて、本明細書ではプロドラッグ形態である化学式 (I) の化合物を提供する。化学式 (I) の化合物のプロドラッグは、生理的条件下で容易に化学変化を受けて化学式 (I) の化合物を提供するそれらの化合物である。加えて、プロドラッグは、ex vivo環境において、化学的または生化学的な方法により化学式 (I) の化合物に変換されることができる。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬を用いて経皮貼付剤のリザーバーに入れた場合、化学式 (I) の化合物にゆっくりと変換されることができる。プロドラッグは、本明細書の他の箇所により詳細に記載される。

#### 【0055】

化学式 (I) の特定の化合物は、非溶媒和形態と並んで水和形態を含む溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本発明の範囲内に包含されることが意図される。化学式 (I) の特定の化合物は、多結晶形態または非晶質形態で存在することができる。一般に、全ての物理的形態は、本発明により企図される使用と等価であり、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

#### 【0056】

化学式 (I) の特定の化合物は、不斉炭素原子(光学中心)または二重結合を有する; ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体および個々の異性体(例えば、別々のエナンチオマー)はすべて、本発明の範囲内に包含されることが意図される。立体化学的な描写が示されている場合、異性体の一方が存在し、他方の異性体を実質的に無い化合物を指すことを意味する。他の異性体が「実質的に無い」とは、2つの異性体の比率が少なくとも80/20、より好ましくは90/10、または95/5またはそれ以上であることを示す。いくつかの実施形態では、異性体のうちの1つが少なくとも99%の量で存

在することになる。

【0057】

化学式(Ⅰ)の化合物はまた、そのような化合物を構成する一つまたは複数の原子において、非天然な割合の原子同位体を含んでよい。同位体の非天然な割合は、自然界に見られる量から当該原子の100%からなる量までの範囲と定義することができる。例えば、当該化合物は例としてトリチウム( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )または炭素-14( $^{14}\text{C}$ )などの放射性同位体、または重水素( $^2\text{H}$ )または炭素-13( $^{13}\text{C}$ )などの非放射性同位体を組み込んでよい。そのような同位体のバリエーションは、本出願内の他の場所に記載されたものに対して追加の有用性を提供することができる。例えば、本発明の化合物の同位体変種は、これらに限定されるものではないが、診断および/またはイメージング試薬、または細胞毒性/放射性毒性治療剤として含み、追加の有用性を見出すことができる。さらに、化学式(Ⅰ)の化合物の同位体変種は、治療中の安全性、忍容性または有効性の向上に寄与し得る薬物動態学的および薬力学的特性を変化させることができる。化学式(Ⅰ)の化合物の全ての同位体変種は、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

10

【0058】

「患者」または「対象」という用語は、ヒトまたはヒト以外の動物(例えば、哺乳類)を指すために互換的に使用される。一実施形態において、その患者または対象はヒトである。

【0059】

「投与」、「投与する」などの用語は、それらを例えば対象、細胞、組織、器官、または体液に適用する場合、例えばPARG阻害剤、それを含む医薬組成物、または診断薬を対象、細胞、組織、器官、または体液に接触させることを指す。細胞である場合において、投与は試薬の細胞への接触(例えば、*in vitro*または*ex vivo*)、ならびに流体が細胞と接触している流体への試薬の接触を含む。

20

【0060】

「治療する」、「治療すること」、「治療」などの用語は、対象を苦しめている疾患、障害、または状態の根本原因の少なくとも一つ、または対象を苦しめている疾患、障害、状態に関連する症状の少なくとも一つを一時的または永久的に排除、低減、抑制、軽減または改善するように、疾患、障害または状態、またはその症状が診断、観察された後に開始される一連の行動(PARG阻害剤またはそれを含む医薬組成物の投与など)を指す。したがって、治療には活動中の疾患を阻害すること(例えば、疾患、障害または状態またはそれらに関連する臨床症状の発症またはさらなる進行を阻止すること)を含む。

30

【0061】

本明細書で使用される「治療が必要」という用語は、対象が治療を必要とするまたは治療から恩恵を得ることになる医師または他の介護者による判断を意味する。この判断は、外科医の、または介護者の専門技術の範囲内にある様々な要因に基づいてなされる。

【0062】

「予防する」、「予防すること」、「予防」などの用語は、一般に、特定の疾患、障害、または状態を有する傾向がある対象との関連において、疾患、障害、状態などを発症する対象のリスクを、一時的にまたは永久的に、予防し、抑制し、阻害し、または低下(例えば、臨床症状の欠如によって規定されるように)させるために、またはこれらの発生を遅延させるように開始される(例えば、疾患、障害、状態、もしくはこれらの症状の発生の前に)一連の行為(PARG阻害剤またはそれを含む医薬組成物の投与など)を指す。場合によっては、これらの用語は、疾患、障害、または状態の進行を遅らせること、または有害な状態もしくはそうでなければ望ましくない状態へのこれらの進行を阻害することをも指す。

40

【0063】

本明細書で使用される「予防が必要」という用語は、対象が予防的ケアを必要とするまたは予防的ケアから恩恵を得ることになる医師または他の介護者による判断を意味する。

50



この判断は、外科医の、または介護者の専門技術の範囲内にある様々な要素に基づいてなされる。

【 0 0 6 4 】

P A R Gに関連する「阻害すること」および「低下すること」という用語、またはこれらの用語の任意の変形は、所望の結果を達成するための任意の測定可能な減少または完全な阻害を含む。例えば、約 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 %、またはそれ以上の正常と比較した P A R G 活性の低下があり得る。本明細書で使用される約 (about) とは、所定の値の  $\pm 10\%$  以内、好ましくは  $\pm 5\%$  以内を意味する。

10

【 0 0 6 5 】

「治療上有効な量」というフレーズは、単独でまたは医薬組成物の一部として、および単回投与でまたは一連の投与の一部として、対象に投与する場合に疾患、障害または状態の任意の症状、態様または特徴に対して任意の検出可能な、正の作用を有することができる量で薬剤を対象に投与することを意味する。治療上有効な量は、関連する生理学的作用を測定することによって確認することができ、そして投与レジメンおよび対象の状態の診断解析などに関連して調整することができる。一例として、投与後の特定の時間における P A R G 阻害剤（または、例えば、その代謝物）の血清レベルの測定は、治療上有効な量が使用されたかどうかを示すものであってよい。

【 0 0 6 6 】

20

「実質的に純粋」という用語は、成分が組成物の総含量の約 5 0 % を超え、および典型的には総含量の約 6 0 % を超えて構成することを示す。より典型的には、「実質的に純粋」とは全組成物の少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 % またはそれ以上が目的の成分である組成物であることを指す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 6 7 】

1 . 実施形態 1 において、化学式 ( I ) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、概要で記載された通りである。

【 0 0 6 8 】

2 . 実施形態 2 において、実施形態 1 に記載の化学式 ( I ) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、 $X^1$  が N である。

30

【 0 0 6 9 】

3 . 実施形態 3 において、実施形態 1 に記載の化学式 ( I ) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は  $X^1$  が  $CR^8$  である。実施形態 3 の第一の下位実施形態において、化学式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^8$  が、水素、フルオロ、メチル、エチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである。実施形態 3 の第二の下位実施形態において、化学式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^8$  が、水素、フルオロ、またはメチルである。実施形態 3 の第三の下位実施形態において、化学式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^8$  が水素である。実施形態 3 の第四の下位実施形態において、化学式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^8$  がハロ、 $C_{1-2}$  アルキル、または  $C_{1-2}$  ハロアルキルである。

40

【 0 0 7 0 】

4 . 実施形態 4 において、実施形態 1 から 3 のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 ( I ) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、 $X^2$  が C H または C F である。実施形態 4 の第一の下位実施形態において、化学式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $X^2$  が C H である。

【 0 0 7 1 】

5 . 実施形態 5 において、実施形態 1 から 3 のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 ( I ) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、 $X^2$  が N である。

50

## 【 0 0 7 2 】

6. 実施形態 6 において、実施形態 1 から 5 のいずれか一つの実施形態およびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、 $R^1$  が水素、シアノ、メチル、またはエチルである。実施形態 6 の第一の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^1$  が水素である。実施形態 6 の第二の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^1$  がシアノである。実施形態 6 の第三の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^1$  がメチルである。実施形態 6 の第四の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^1$  が  $C_{1-2}$  アルキルである。実施形態 6 の第五の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^1$  が  $-CONH_2$  である。実施形態 6 の第六の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^1$  がシアノまたは  $C_{1-2}$  アルキルである。実施形態 6 の第六の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^1$  がシアノ、 $C_{1-2}$  アルキル、または  $-CONH_2$  である。実施形態 6 の第七の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^1$  がシアノまたは  $-CONH_2$  である。

10

## 【 0 0 7 3 】

7. 実施形態 7 において、実施形態 1 から 6 のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、 $R^7$  が水素、重水素、フルオロ、クロロ、メチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである。実施形態 7 の第一の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^7$  が、水素、クロロ、またはフルオロである。実施形態 7 の第二の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^7$  が水素である。実施形態 7 の第二の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^7$  がハロである。実施形態 7 の第三の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^7$  が  $C_{1-6}$  アルキル、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルである。

20

## 【 0 0 7 4 】

8. 実施形態 8 において、実施形態 1 から 7 のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、 $R^2$  および  $R^3$  が  $C_{1-2}$  アルキルである。実施形態 8 の第一の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^2$  および  $R^3$  が独立にメチルまたはエチル、好ましくはメチルである。

30

## 【 0 0 7 5 】

9. 実施形態 9 において、実施形態 1 から 7 のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、 $R^2$  および  $R^3$  がそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピルを形成する。

## 【 0 0 7 6 】

10. 実施形態 10 において、実施形態 1 から 9 のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、 $Ar$  がイミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、チアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、または 1, 3, 4 - チアジアゾリルである。実施形態 10 の第一の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $Ar$  が 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルである。実施形態 10 の第二の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $Ar$  がイミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、チアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、または 1, 3, 4 - チアジアゾリルである。実施形態 10 の第三の下位実施形態において、化学式 (I) の化

40

50

合物またはその薬学的に許容される塩は、Arが1, 2, 4-チアジアゾリル、または1, 3, 4-チアジアゾリルである。

【0077】

11. 実施形態11において、実施形態1から10のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>4</sup>が分子の残りの部分の窒素原子に結合しているArの原子にメタの位置にあるArの炭素原子に結合している。実施形態11の第一の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>4</sup>がメチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、またはC(OH)である。実施形態11の第二の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>4</sup>がジフルオロメチル、シアノ、またはC(O)Hである。実施形態11の第三の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>4</sup>がジフルオロメチルである。実施形態11の第四の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>4</sup>がシアノである。実施形態11の第五の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>4</sup>がC<sub>1-3</sub>ハロアルキルである。実施形態11の第六の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>4</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル、-C(O)Hまたはシアノである。実施形態11の第六の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>4</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキルまたはヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキルである。

10

20

【0078】

12. 実施形態12において、実施形態1から11のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれ独立に水素であるか、または存在しない。実施形態12の第一の下位実施形態において、実施形態1から11のいずれか一つに記載の化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が存在しない。実施形態12の第二の下位実施形態において、実施形態1から11のいずれか一つに記載の化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が水素である。

【0079】

13. 実施形態13において、実施形態1から12のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、環BがC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。実施形態13の第一の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、環Bがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

30

【0080】

14. 実施形態14において、実施形態1から12のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、概要の項で記載されたように環BがR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、および/またはR<sup>c</sup>で置換されたフェニルである。実施形態14の第一の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、環BがR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、および/またはR<sup>c</sup>で置換されたフェニルであって、ここでR<sup>a</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロ、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロアリール、-C(O)R<sup>d</sup>(R<sup>d</sup>が水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである)、-C(O)OR<sup>e</sup>(R<sup>e</sup>が水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルである)、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>(R<sup>f</sup>およびR<sup>g</sup>が水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、およびヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルから独立に選択される)であり、そしてR<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロ、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシから独立に選択され；そしてさらにここでR<sup>a</sup>のヘテロアリール；R<sup>d</sup>のフェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、置換されないか、またはC<sub>1-6</sub>アルキル、およびC<sub>1-6</sub>ハロアルキルから独立に

40

50

選択される 1、2、または 3 つの置換基で置換される。実施形態 14 の第二の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、環 B が  $R^a$  で置換されたフェニルであって、ここで  $R^a$  は  $-C(O)NR^fR^g$  ( $R^f$  および  $R^g$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、およびヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルから独立に選択される) である。

#### 【0081】

15. 実施形態 15 において、実施形態 1 から 12 のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、概要の項で記載されたように環 B が  $R^a$ 、 $R^b$ 、および / または  $R^c$  で置換されたヘテロアリールである。実施形態 15 の第一の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、環 B がイミダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはインダゾリルであり、各環は  $R^a$ 、 $R^b$ 、および / または  $R^c$  で置換され、ここで  $R^a$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^d$  ( $R^d$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである)、 $-C(O)OR^e$  ( $R^e$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキルである)、 $-C(O)NR^fR^g$  ( $R^f$  および  $R^g$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、またはヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルから独立に選択される) であり、そして  $R^b$  および  $R^c$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、および  $C_{1-6}$  ハロアルコキシから独立に選択され；およびさらにここで  $R^a$  のヘテロアリール； $R^d$  のフェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、置換されないか、または  $C_{1-6}$  アルキル、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルから独立に選択される 1、2、または 3 つの置換基で置換される。実施形態 15 の第二の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、環 B がイミダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはインダゾリルであり、各環は  $R^a$  で置換され、ここで  $R^a$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、または  $C_{1-6}$  アルコキシ、好ましくは水素、メチル、またはメトキシである。実施形態 15 の第三の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、環 B がイミダゾリル、ピリダジニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはインダゾリルであり、各環は  $R^a$  で置換され、ここで  $R^a$  が  $C_{1-6}$  アルキル、または  $C_{1-6}$  アルコキシである。

#### 【0082】

16. 実施形態 16 において、実施形態 1 から 12 のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、概要の項で記載されたように環 B が  $R^a$ 、 $R^b$ 、および / または  $R^c$  で置換されたヘテロシクリルである。実施形態 16 の第一の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、環 B がモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、アゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジニル、またはピペラジニルであり、各環は  $R^a$ 、 $R^b$ 、および / または  $R^c$  で置換され、ここで  $R^a$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリール、 $-C(O)R^d$  ( $R^d$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである)、 $-C(O)OR^e$  ( $R^e$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキルである)、 $-C(O)NR^fR^g$  (ここで  $R^f$  および  $R^g$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、およびヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルから独立に選択される) であり、そして  $R^b$  および  $R^c$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、および  $C_{1-6}$  ハロアルコキシから独立に選択され；そしてさらに、 $R^a$  のヘテロアリール； $R^d$  のフェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、置換されないか、または  $C_{1-6}$  アルキル、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルから独立に選択される 1、2、または 3 つの置換基で置換される。実施形態 16 の第一の下位実施形態の第

一の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、環 B がモルホリン - 4 - イル、1, 1 - ジオキソチオリモルホリン - 4 - イル、アゼチン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、またはピペラジン - 1 - イルであり、 $R^a$  は、分子の残りの部分に各環を結合する環原子にパラの位置で結合される。実施形態 16 の第二の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^a$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリールであり、 $-C(O)R^d$  ( $R^d$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである)、 $-C(O)OR^e$  ( $R^e$  が  $C_{1-6}$  アルキルである)、 $-C(O)NR^fR^g$  ( $R^f$  および  $R^g$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、およびアミノ  $C_{1-6}$  アルキルから独立に選択される) であり、そして  $R^b$  および  $R^c$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、およびハロから独立に選択され；そしてさらに、 $R^a$  のヘテロアリール； $R^d$  のヘテロシクリルは、置換されないか、または  $C_{1-6}$  アルキル、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルから独立に選択される 1、2、または 3 つの置換基で置換される。実施形態 16 の第三の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^a$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、またはヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルである。実施形態 16 の第四の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^a$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、またはヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルであり、)、そして  $R^b$  および  $R^c$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、およびハロから独立に選択される。実施形態 16 の第四の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^a$  が  $-C(O)R^d$  ( $R^d$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである)、 $-C(O)OR^e$  ( $R^e$  が  $C_{1-6}$  アルキルである)、 $-C(O)NR^fR^g$  ( $R^f$  および  $R^g$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、およびアミノ  $C_{1-6}$  アルキルから独立に選択される) であり、そして  $R^b$  および  $R^c$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、およびハロから独立に選択され；そしてさらに  $R^d$  のヘテロシクリルは置換されないか、または  $C_{1-6}$  アルキル、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルから独立に選択される 1、2、または 3 つの置換基で置換される。実施形態 16 の第五の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^a$  がヘテロアリールであり、そして  $R^b$  および  $R^c$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、およびハロから独立に選択され；そしてさらに  $R^a$  のヘテロアリールは  $C_{1-6}$  アルキル、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルから独立に選択される 1、2、または 3 つの置換基で置換される。実施形態 16 の第六の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 $R^a$  が  $-C(O)NR^fR^g$  ( $R^f$  および  $R^g$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、およびアミノ  $C_{1-6}$  アルキルから独立に選択される) であり、そして  $R^b$  および  $R^c$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、およびハロから独立に選択される。

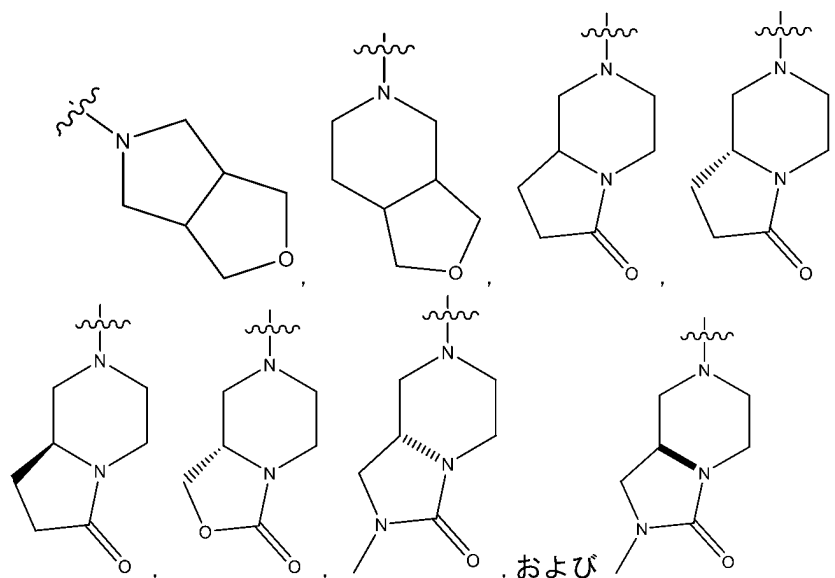
#### 【0083】

17. 実施形態 17 において、実施形態 1 から 12 のいずれか一つおよびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、環 B が二環式ヘテロシクリル(bicyclic heterocyclyl)、縮合ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、または架橋ヘテロシクリルであり、各環は概要の項で記載されたように  $R^a$ 、 $R^b$ 、および / または  $R^c$  で置換される。いくつかの実施形態において、環 B は  $R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  で置換された N、O、および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子環頂点を有する 5 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、ここで  $R^b$  および  $R^c$  は隣接する環頂点上にあり、結合して N、O および S から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子環頂点を有する 4 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する。実施形態 17 の第一の下位実施形態において、化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、環 B が 2 - オキサスピロ [3.5] ノン - 6 - エン - 7 - イル、2 - オキサスピロ [3.5] ノン - 7 - イル、2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デク - 8 - イル、9 - オキサ - 3 - アザスピロ [5.5] ウ

ンデカ - 3 - イル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル、1 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 7 - イル、1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デク - 8 - イル、6 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプト - 2 - イル、2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デク - 8 - イル、7 - オキサ - 3 - アザピシクロ [ 3 . 3 . 0 ] オクタ - 3 - イル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 3 - イル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - イル、7 - オキソ - 3 , 6 , 8 - トリアザピシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 3 - イル、3 - ピロリノ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 2 - イル、3 , 6 - ジアザピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプト - 3 - イル、2 , 7 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 7 - イルであり、各環は  $R^a$  で任意に置換され、 $R^a$  は水素またはアルキルである。いくつかの実施形態において、環 B は下記化学式

10

【化 2】



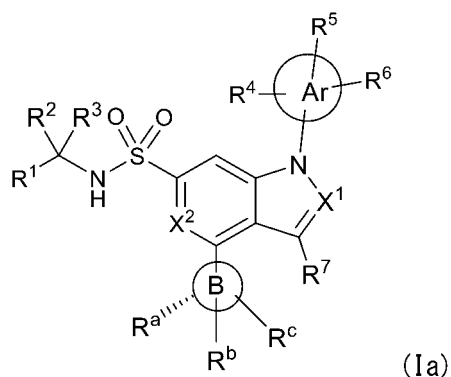
20

からなる群から選択される。

18. 実施形態 18 において、実施形態 1 から 13、16、および 17 のいずれか一つ、およびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、化学式 (I) の化合物が、下記化学式 (Ia) :

30

【化 3】



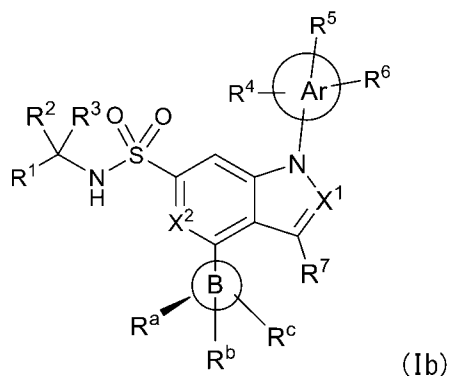
40

またはその薬学的に許容される塩で表される。

19. 実施形態 19 において、実施形態 1 から 13、16、および 17 のいずれか一つ、およびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、化学式 (I) の化合物が、下記化学式 (Ib) :

50

## 【化 4】

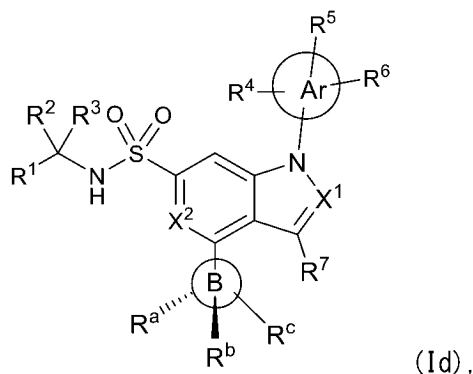
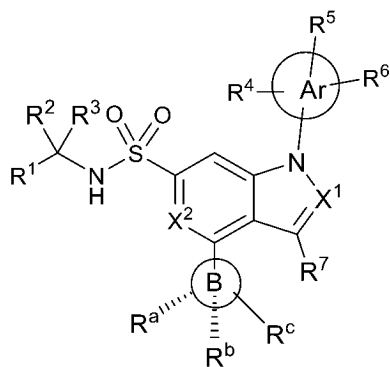


10

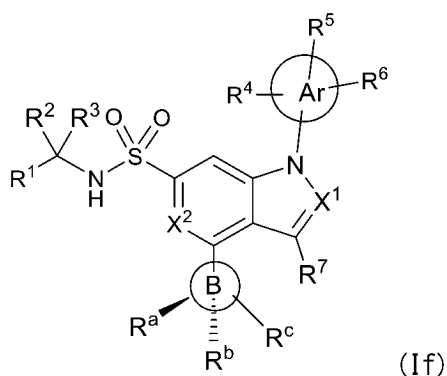
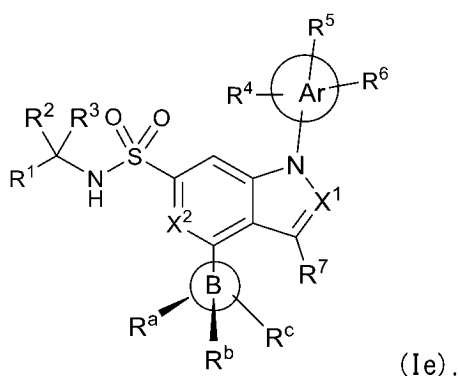
またはその薬学的に許容される塩で表される。

20．実施形態 20 において、実施形態 1 から 13、16、および 17 のいずれか一つ、およびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、化学式 (I) の化合物が、下記化学式 (Ic)、下記化学式 (Id)、下記化学式 (Ie)、または下記化学式 (If)：

## 【化 5】



20



30

またはその薬学的に許容される塩で表される。

21．実施形態 21 において、実施形態 1 から 9、および 11 から 20 のいずれか一つ、およびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、Ar が 1, 3, 4 - オキサジアゾリルではない。

22．実施形態 22 において、実施形態 1 から 9、および 11 から 20 のいずれか一つ、およびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、Ar が 1, 2, 4 - オキサジアゾリルではない。

23．実施形態 23 において、実施形態 1 から 9、および 11 から 20 のいずれか一つ、およびそれに含まれる下位実施形態に記載の化学式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、Ar が 1, 2, 4 - オキサジアゾリルおよび 1, 3, 4 - オキサジアゾ

50

リルではない。

24. 実施形態24において、実施形態1から9および11から23のいずれか一つおよびそれらに含まれる下位実施形態に記載の化学式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、Arがイミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、チアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、または1,3,4-チアジアゾリルである。実施形態24の第一の下位実施形態において、化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、Arが1,3,4-チアジアゾール-2-イルである。

#### 【0084】

生物活性

添付の実施例の項に記載されたPARG酵素および細胞アッセイは、本発明の化合物の薬理学的効果を測定するために使用することができる。

#### 【0085】

化学式(I)の化合物の薬理学的特性は構造変化によって変化するものの、予想通り、本発明の化合物はこれらのPARGアッセイにおいて活性を示す。

#### 【0086】

一般に、本発明の化合物は、本明細書に記載のPARG酵素アッセイにおいて10 μM以下のIC<sub>50</sub>を実証し、本発明の好ましい化合物は1000 nM以下、または500 nM以下のIC<sub>50</sub>を示し、および本発明の最も好ましい化合物は200 nM以下のIC<sub>50</sub>を実証する。

#### 【0087】

一般に、本発明の化合物は、本明細書に記載のPARG細胞アッセイにおいて1 μM以下のIC<sub>50</sub>を実証し、本発明の好ましい化合物は500 nM以下のIC<sub>50</sub>、および本発明の最も好ましい化合物は200 nM以下のIC<sub>50</sub>を実証する。

#### 【0088】

医薬組成物

薬学的に許容される希釈剤または担体に関連して、化学式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物もまた提供される。

#### 【0089】

組成物は、経口使用（例えば、錠剤、トローチ、硬カプセルまたは軟カプセル、水性または油性の懸濁液、乳剤、分散性の粉末または顆粒、シロップまたはエリキシルとして）、局所使用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性または油性の溶液または懸濁液として）、吸入による投与（例えば、微細化された粉末または液体エアロゾルとして）、吹気(insufflation)による投与（例えば、微細化された粉末として）または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内または筋肉内投与のための無菌の水性または油性溶液として、または直腸投与のための座薬として）に適した形態であることができる。

#### 【0090】

組成物は、当業界で周知の従来の薬学的添加剤を使用して従来の手順によって得ることができる。したがって、経口使用を意図した組成物は、例えば、一つまたは複数の着色料、甘味料、香料および/または防腐剤を含んでもよい。

#### 【0091】

癌治療に使用するための化学式(I)の化合物またはその薬学的塩の有効量は、本明細書で言及される増殖状態を治療または予防し、その進行を遅らせ、および/またはその状態に関する症状を軽減させるのに十分な量である。

#### 【0092】

一つまたは複数の添加剤と組み合わせて一つの剤形を製造する有効成分の量は、治療される個人および特定の投与経路に依存して必然的に異なるものになる。例えば、ヒトへの経口投与を意図した製剤は、一般に、例えば組成物全体の重量の約5～約98%の範囲で変動し得る適切かつ便利な添加剤の量と共に配合された0.5 mg～0.5 gの化学式(I)の化合物またはその薬学的塩（より適切には0.5～100 mg、例えば1～30 m

10

20

30

40

50



g)を含むことになる。

【0093】

化学式(I)の化合物の治療または予防目的のための投与量のサイズは、周知の医学の原則に従って、状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、および投与経路によって当然変動することになる。

【0094】

治療または予防の目的で化学式(I)の化合物またはその薬学的塩を使用することにおいて、一般に、例えば0.1mg/kg~75mg/kg体重の範囲の1日量を受けるように投与し、必要に応じて分割して投与されることになる。一般に、非経口投与する場合は、より低用量で投与されることになる。したがって、例えば、静脈内または腹腔内投与では、一般に、例えば、0.1mg/kg~30mg/kg体重の範囲の用量が使用されることになる。同様に、吸入による投与の場合、例えば、0.05mg/kg~25mg/kg体重の範囲の用量が使用されることになる。経口投与も、特に錠剤の形態が適切である。典型的には、単位投与剤形は、本発明の化合物を約0.5mg~0.5g含有することになる。

10

【0095】

治療用途および応用

本明細書は、PARG阻害剤として機能する化合物を提供する。

【0096】

それゆえ、本発明は*in vitro*または*in vivo*におけるPARG酵素活性阻害方法を提供し、前記方法は化学式(I)またはその薬学的塩を有効量で細胞と接触させることを含む。

20

【0097】

本発明はまたは、*in vitro*または*in vivo*において、PARP1またはARH3酵素活性よりもPARG酵素活性を選択的に阻害する方法を提供し、前記方法は化学式(I)の化合物またはその薬学的塩を有効量で細胞に接触させることを含む。

【0098】

本発明はまた、かかる治療を必要とする患者においてPARG活性が関与する疾患または障害を治療する方法を提供し、前記方法は前記患者に治療有効量の化学式(I)の化合物またはその薬学的塩、または本明細書に記載される医薬組成物を投与することを含む。

30

【0099】

本明細書はまた、*in vitro*または*in vivo*における細胞増殖阻害方法を提供し、前記方法は有効量の化学式(I)の化合物またはその薬学的塩を細胞に接触させることを含む。

【0100】

本明細書は、かかる治療を必要とする患者における増殖性障害を治療する方法であり、前記方法は、前記患者に、治療有効量の本明細書で記載されるような化学式(I)の化合物またはその薬学的塩、または医薬組成物を投与することを含む。

【0101】

本明細書は、かかる治療を必要とする患者における癌を治療する方法であり、前記方法は、前記患者に、治療有効量の本明細書で記載されるような化学式(I)の化合物またはその薬学的塩、または医薬組成物を投与することを含む。

40

【0102】

本明細書は、治療に使用するための本明細書で記載されるような化学式(I)の化合物またはその薬学的塩、または医薬組成物を提供する。

【0103】

本明細書は、増殖状態の治療に使用するための本明細書で記載されるような化学式(I)の化合物またはその薬学的塩、または医薬組成物を提供する。

【0104】

本明細書は、癌治療に使用するための本明細書で記載されるような化学式(I)の化合

50

物またはその薬学的塩、または医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、その癌はヒトの癌である。

【0105】

本明細書は、PARG酵素活性阻害に使用するための本明細書で記載された化学式(I)の化合物またはその薬学的塩を提供する。

【0106】

本明細書は、PARG活性が関与する疾患または障害の治療に使用するための本明細書で記載される化学式(I)の化合物またはその薬学的塩を提供する。

【0107】

本明細書は、増殖状態の治療のための薬剤の製造における本明細書で記載された化学式(I)の化合物またはその薬学的塩の使用を提供する。 10

【0108】

本明細書は、癌治療のための薬剤の製造において、本明細書で記載された化学式(I)の化合物またはその薬学的塩の用途を提供する。適切には、その薬剤はヒトの癌治療に使用されるためのものである。

【0109】

本明細書は、PARG酵素活性阻害のための薬剤の製造における化学式(I)の化合物またはその薬学的塩の用途を提供する。

【0110】

本明細書は、PARP1またはARH3酵素活性よりもPARG酵素活性を選択的に阻害するための薬剤の製造における化学式(I)の化合物またはその薬学的塩の用途を提供する。 20

【0111】

本明細書は、PARG活性が関与する疾患または障害を治療するための薬剤の製造における化学式(I)の化合物またはその薬学的塩の用途を提供する。

【0112】

「増殖性障害」という用語は、本明細書において互換的に使用され、*in vitro* または *in vivo* にかかわらず、望ましくない過剰または異常な細胞の望ましくないまたは制御されていない増殖、例えば、腫瘍性または過形成性増殖に関連するものである。増殖状態の例には、悪性新生物および腫瘍、癌、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば、結合組織の）、およびアテローム性動脈硬化症を含むが、これらに限定されるものではなく、前悪性および悪性細胞増殖を含むがこれらに限定されるものではない。任意の細胞種には、肺、結腸、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、脾臓、脳、および皮膚を含むが、これに限定されるものではなく、治療されることができる。 30

【0113】

化学式(I)の化合物またはその薬学的塩の抗増殖作用は、(それらのPARG酵素活性阻害によって)ヒトの癌治療において特に応用性を有する。

【0114】

抗癌作用は、細胞増殖の調節、血管新生(新しい血管の形成)の阻害、転移(原発巣から腫瘍が広がること)の阻害、浸潤(腫瘍細胞が近くの正常な構造に広がること)の阻害、またはアポトーシス(プログラムされた細胞死)の促進を含むが、これに限定されるものではなく、一つまたは複数のメカニズムによって生じ得る。 40

【0115】

本発明の特定の実施形態において、治療される増殖状態とは、癌である。

【0116】

投与経路

化学式(I)の化合物またはその薬学的塩またはこれらの化合物を含む医薬組成物は、全身的/末梢的または局所的(すなわち、所望の作用部位)に関わらず、任意の便利な投与経路により対象に投与することができる。

【0117】

投与経路は、これらに限定されるものではないが；経口（例えば摂取による）；バツカル；舌下；経皮（例えば、パッチ、絆創膏などによるものを含む）；経粘膜（例えば、パッチ、絆創膏などによるものを含む）；鼻腔内（例えば、鼻腔用スプレーによる）；眼球（例えば、点眼剤による）；肺（例えば、例えばエアロゾルを介して、例えば口または鼻を介して使用する吸入または吹送（insufflation）療法による）；直腸（例えば、坐剤または浣腸による）；膣（例えば、ペッサリーによる）；非経口、例えば皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内（intracapsular）、被膜下（subcapsular）、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内（intrasternal）を含む注射による；デポまたはリザーバーの埋め込み（例えば皮下または筋肉内）を含む。

10

# 【0118】

## 併用療法

本明細書で先に記載された抗増殖治療は、単独療法として適用されてもよいし、または化学式（I）の化合物またはその薬学的塩に加えて、従来の手術または放射線療法または化学療法を含んでもよい。このような化学療法には、次に示すカテゴリーの抗腫瘍剤の一つまたは複数を含んでもよい：アルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミドおよびニトロソウレア）；代謝拮抗剤（例えばゲムシタビン、および抗葉酸剤、例えば、5-フルオロウラシルおよびテガフルなどのフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、およびヒドロキシ尿素）；抗腫瘍抗生物質（例えば、31ecarbonat、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンなどのアントラサイクリン）；有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびピノレルビシンなどのピンカアルカロイド、およびタキソールおよびタキソテルなどの31ecarboおよびポロ様キナーゼ阻害剤）；およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエピボドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン）；抗エストロゲン剤などの細胞増殖阻害剤（例えばタモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン）、抗アンドロゲン剤（例えばピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、黄体ホルモン剤（例えば酢酸メゲストロール）、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、ボラゾールおよびエキセメスタン）およびフィナステリドなどの5- $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤；抗浸潤剤[例えば4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン(AZD0530；国際特許出願WO 01/94341)などのc-Srcキナーゼファミリー阻害剤、N-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミド(31ecarbona, BMS-354825；J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)およびボスチニブ(SKI-606)、およびマリマスタットなどのメタロプロテナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能またはヘパラナーゼに対する抗体の阻害剤]；成長因子機能阻害剤：例えば、かかる阻害剤は、成長因子抗体および成長因子受容体抗体（例えば、抗erbB2抗体トラスツズマブ[ハーセプチン<sup>TM</sup>]、抗EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1抗体セツキシマブ[アービタックス、C225]、および任意の成長因子または成長因子受容体抗体は、Sternら(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)により開示されている)を含む；かかる阻害剤はまた、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリー阻害剤（例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、ZD

20

30

40

50

1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン(CI 1033)などのEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブなどのerbB2チロシンキナーゼ阻害剤)も含む;肝細胞増殖因子ファミリー阻害剤;インスリン増殖因子ファミリー阻害剤;イマチニブおよび/またはニロチニブ(AMN107)などの血小板由来増殖因子ファミリー阻害剤;セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤(例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、ソラフェニブ(BAY 43-9006)、チピファルニブ(R115777)およびロナファルニブ(SCH66336))、MEKおよび/またはAKTキナーゼを介した細胞32ecarbo 10  
naの阻害剤、c-kit阻害剤、ablキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、Plt3キナーゼ阻害剤、CSF-1Rキナーゼ阻害剤、IGF受容体(インスリン様成長因子)キナーゼ阻害剤などのRas/Raf 32ecarbona阻害剤);オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528およびAX39459)およびCDK2 20  
および/またはCDK4阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤;血管内皮増殖因子の作用を阻害するものなどの抗血管新生剤、[例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ(アバスチン<sup>TM</sup>)および例えば、パンデタニブ(ZD6474)、バタラニブ(PTK787)、スニチニブ(SU11248)、アキシチニブ(AG-013736)、パゾパニブ(GW 786034)および4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キナゾリン(AZD2171;WO 00/47212内の実施例240)、国際特許出願WO97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856およびWO 98/13354に開示されているような化合物などのVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、および他のメカニズムによって作用する化合物(例えば、リノマイド、インテグリン v 3機能の阻害剤およびアンギオスタチン)];コンプレタスタチンA4および国際特許出願WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434およびWO 02/08213に開示 30  
されている化合物などの血管損傷剤;例えば、ジボテンタン(ZD4054)またはアトラセンタンのエンドセリン受容体アンタゴニスト;アンチセンス療法、例えば、ISIS 2503、抗ras-アンチセンスなどの上記にリストされたターゲットに直接作用するそれらのもの;遺伝子治療アプローチ、例えば、変異p53または変異BRCA1またはBRCA2などの変異遺伝子を置換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を用いるそれらのものなどのGDEPT(遺伝子標的酵素プロドラッグ療法)アプローチ、および多剤耐性遺伝子療法などの化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を高めるアプローチを含む;および例えば、インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインのトランスフェクションなどの、患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるex vivoおよびin vivoアプローチ、T細胞の応答化(anergy)を低減するアプローチ、サイトカインをトランスフェクションした樹状細胞などのトランスフェクション免疫 40  
細胞を用いるアプローチ、サイトカインをトランスフェクションした腫瘍細胞株を用いるアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を用いるアプローチなどの免疫治療アプローチ、などの腫瘍内科学で使用される他の抗増殖/抗悪性腫瘍薬およびその組み合わせ。

#### 【0119】

特定の実施形態において、本明細書で先に記載された抗増殖性治療は、化学式(I)の化合物またはその薬学的塩に加えて、従来の手術または放射線療法または化学療法を含んでよい。

#### 【0120】

かかる併用治療は、治療の個々の成分の同時、連続、または別々の投与方法によって達成することができる。かかる組み合わせ製品は、本明細書で先に記載された投与量範囲内 50

の本発明の化合物およびその承認された投与量範囲内の他の薬学的に活性な薬剤を使用する。

#### 【0121】

本発明のこの態様によれば、化学式(I)の化合物またはその薬学的塩を含む癌(例えば、固形腫瘍を含む癌)の治療に使用するための組み合わせ、および他の抗腫瘍剤が提供される。

#### 【0122】

本発明のこの態様によれば、癌(例えば、固形腫瘍を含む癌)などの増殖性状態の治療に使用するための組み合わせであって、化学式(I)の化合物またはその薬学的塩、および上記本明細書に記載された抗腫瘍剤の任意の一つを含む組み合わせが提供される。

10

#### 【0123】

本発明のさらなる態様において、本明細書の上記に挙げられたものから任意に選択される別の抗腫瘍剤との組み合わせにおいて癌治療に使用するための化学式(I)の化合物またはその薬学的塩が提供される。

#### 【0124】

本明細書において、「組み合わせ」という用語が使用される場合、これは、同時、別々または連続的な投与を指すことを理解されたい。本発明の一態様では、「組み合わせ」は、同時投与を指す。本発明の別の態様では、「組み合わせ」は、別々の投与を指す。本発明のさらなる態様では、「組み合わせ」は、連続投与を指す。投与が連続的または別々である場合、第二の成分の投与の遅延は、組み合わせの有益な効果を失うようなものであるべきではない。

20

#### 【0125】

本発明のさらなる態様によれば、薬学的に許容される希釈剤または担体と関連するものにおいて、抗腫瘍剤(任意に本明細書で上に挙げたものから選択される)と組み合わせ、化学式(I)の化合物またはその薬学的塩を含む医薬組成物が提供される。

#### 【実施例】

#### 【0126】

##### 実施例

以下の参照(中間体)および実施例(最終化合物)は、当業者に本発明の製造方法および使用方法の完全な開示および説明を提供するように提示されており、本発明者らがそれらの発明とみなす範囲を限定するものではなく、以下の実験が行われたことまたはそれらが行われ得る実験の全てであることを表すことを意図するものでもない。現在形で書かれた例示的な記述は、必ずしも実行されたものではなく、むしろ、そこに記述された性質のデータなどを生成するために実行することができることを理解されたい。使用される数値(例えば、量、温度など)に関して正確さを確保するための努力がなされているが、いくつかの実験誤差および偏差を考慮されるべきである。

30

#### 【0127】

別段の指示がない限り、部品は重量部、分子量は重量平均分子量、温度は摂氏( )、および圧力は大気圧またはそれに近い圧力である。次に示すものを含む、標準的な略語が使用される:  $\mu\text{g}$  = マイクログラム;  $\mu\text{l}$  または  $\mu\text{L}$  = マイクロリットル;  $\text{mM}$  = ミリモラー;  $\mu\text{M}$  = マイクロモラー;  $\text{aa}$  = アミノ酸(複数可);  $\text{Ac}_2\text{O}$  = 無水酢酸;  $\text{AcCl}$  = 塩化アセチル;  $\text{ACN}$  = アセトニトリル;  $\text{AIBN} = 2, 2' - \text{アゾビス}(2 - \text{メチルプロピオニトリル})$ ;  $\text{BID} = 1 \text{ 日 } 2 \text{ 回}$ ;  $\text{BINAP} = 2, 2' - \text{ビス}(\text{ジフェニルホスフィノ}) - 1, 1' - \text{ビナフチル}$ ;  $\text{Bo}_2\text{O}$  または  $(\text{Bo}_2)_2\text{O} = \text{ジ} - \text{tert} - \text{ブチルカーボネート}$ ;  $\text{bp}$  = 塩基対(複数可);  $\text{BSA}$  = ウシ血清アルブミン;  $\text{BW}$  = 体重;  $\text{d}$  = ダブレット;  $\text{dd}$  = ダブルダブレット;  $\text{DEAD} = \text{ジエチルアゾジカルボキシレート}$ ;  $\text{DIBAL} = \text{ジイソブチルアルミニウムヒドリド}$ ;  $\text{DIEA} = \text{N, N} - \text{ジイソプロピルエチルアミン}$ ;  $\text{DIPA} = \text{N, N} - \text{ジイソプロピルエチアミン}$ ;  $\text{dl}$  または  $\text{dL}$  = デシリットル;  $\text{DMA} = \text{ジメチルアセトアミド}$ ;  $\text{DMAP} = \text{ジメチルアミノピリジン}$ ;  $\text{DME} = 1, 2 - \text{ジメトキシエタン}$ ;  $\text{DMM} = \text{ダルベッコ改変イーグル培地}$ ;  $\text{DMF} =$

40

50

N, N - ジメチルホルムアミド ; DMSO = ジメチルスルホキシド ; d p p f = 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ; DTT = ジチオスレイトール ; EDTA = エチレンジアミン四酢酸 ; ES = エレクトロスプレー ; EtOAc または EA = 酢酸エチル ; EtOH = エタノール ; g = グラム ; h または hr = 時間 ( 複数可 ) ; HATU = 2 - ( 1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ; HEPES = 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 ( 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid ) ; HOAc = 酢酸 ; HPLC = 高速液体クロマトグラフィー ; HPLC = 高圧液体クロマトグラフィー ; i . m . = 筋肉内の ( に ) ; i . p . = 腹腔内の ( に ) ; IHC = 免疫組織化学 ; IPA = イソプロピルアルコール ; kb = キロベース ( 複数可 ) ; kDa = キロダルトン ; kg = キログラム ; l または L = リットル ; LC = 液体クロマトグラフィー ; LCMS = 液体クロマトグラフィー質量分析 ; m / z = 質量電荷比 ; M = モーラー ; m = 多重線 ; MeCN = アセトニトリル ; MeOH = メタノール ; MeSO<sub>2</sub>Cl = メタンスルホニルクロリド ; mg = ミリグラム ; min = 分 ( 複数可 ) ; min = 分 ; ml または mL = ミリリットル ; mM = ミリモーラー ; MS = 質量分析 ; MsCl = メタンスルホニルクロリド ; N = 正常 ; NADPH = ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸 ; NBS = N - ブロモスクシンイミド ; ng = ナノグラム ; nm = ナノメートル ; nM = ナノモーラー ; NMP = N - メチルピロリドン ; NMR = 核磁気共鳴 ; ns = 統計的に有意でない ; nt = スクレオチド ( 複数可 ) ; PBS = リン酸緩衝生理食塩水 ; Pd / C = パラジウム炭素 ; Pd<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> = トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ; Pd ( d p p f ) Cl<sub>2</sub> = 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン - パラジウム ( II ) ジクロリド ; PE = 石油エーテル ; QD = 毎日 ; QM = 毎月 ; QW = 毎週 ; rac = ラセミ ; Rt = 保持時間 ; s = シングレット ; s または sec = 秒 ( 複数可 ) ; sat . = 飽和 ; SC または SQ = 皮下の ( に ) ; t = トリプレット ; TBAB = テトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド ; TEA = トリエチルアミン ; TFA = トリフルオロ酢酸 ; THF = テトラヒドロフラン ; TLC = 薄層クロマトグラフィー ; TMSCl = トリメチルシリルクロリド ; TsOH = p - トルエンスルホン酸 ; U = 単位 ; wt = 野生型。

10

20

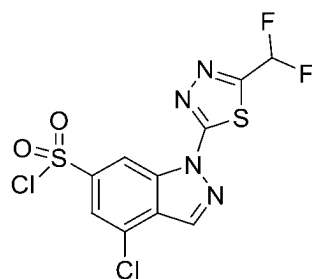
# 【 0 1 2 8 】

参照 1

30

4 - クロロ - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホニルクロリドの合成

# 【 化 6 】



40

## 工程 1 : 6 - ( ベンジルチオ ) - 4 - クロロ - 1 H - インダゾールの合成

500 mL 3 口丸底フラスコ内の 1 , 4 - ジオキサン ( 150 mL ) 中の 6 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 H - インダゾール ( 15 . 00 g、64 . 800 mmol、1 . 00 当量 ) およびフェニルメタンチオール ( 24 . 14 g、194 . 364 mmol、3 . 00 当量 ) の攪拌混合物に、窒素雰囲気下、室温でキサントホス ( 3 . 75 g、6 . 481 mmol、0 . 10 当量 ) および DIEA ( 25 . 13 g、194 . 440 mmol、3 . 00 当量 ) を少しずつ添加した。上記の混合物に、Pd<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> - CHCl<sub>3</sub> ( 2 . 97 g、3 . 243 mmol、0 . 05 当量 ) を室温で少しずつ添加した。得られた混合物

50

を窒素雰囲気下、100 でさらに3時間攪拌した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH（100：1）で溶出）により精製し、表題化合物（16.5 g）を得た。

#### 【0129】

工程2：2-（6-（ベンジルチオ）-4-クロロ-1H-インダゾール-1-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾールの合成

250 mL 3口丸底フラスコ内のDMF（100 mL）中の6-（ベンジルスルファニル）-4-クロロ-1H-インダゾール（5.1 g、18.561 mmol、1当量）および2-ブromo-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール（7.98 g、37.122 mmol、2当量）の攪拌溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（6.05 g、18.569 mmol、1.00当量）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、60 で1時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチし、水層をEtOAcで抽出した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH（100/1）で溶出）により精製して、表題化合物（7 g）を得た。

10

#### 【0130】

工程3：4-クロロ-1-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1H-インダゾール-6-スルホニルクロリドの合成

500 mL 3口丸底フラスコ内のMeCN（200.00 mL）中の2-（6-（ベンジルチオ）-4-クロロ-1H-インダゾール-1-イル）-5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール（20.00 g、48.915 mmol、1.00当量）およびAcOH（2.5 mL）およびH<sub>2</sub>O（5.00 mL）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、0 で1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン（14.46 g、73.394 mmol、1.50当量）を少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、0 で2時間攪拌し、その後真空下で濃縮して、褐色の固体として表題化合物（30 g、粗製）を得た。粗生成物をさらに精製することなく直接次の工程で使用した。

20

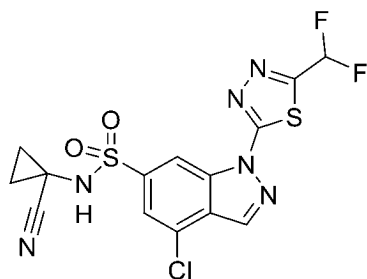
#### 【0131】

参照2

4-クロロ-N-（1-シアノシクロプロピル）-1-〔5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル〕-1H-インダゾール-6-スルホンアミドの合成

30

#### 【化7】



40

ピリジン（300 mL）を入れた2 L 3口丸底フラスコに、4-クロロ-1-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1H-インダゾール-6-スルホニルクロリド（30.00 g、77.886 mmol、1.00当量）および1-アミノシクロプロパン-1-カルボニトリルヒドロクロリド塩（17.14 g、77.904 mmol、1.00当量）を0 で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、その後溶液のpH値をHCl（1 mol/L）で5に調整し、その後酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：MeOH（50：1）で溶出）により精製して、表題化合物（17 g）を得た。LCMS（ES, m/z

50

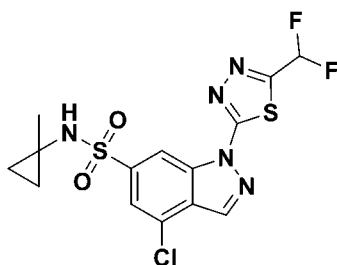
) : [ M + H ] <sup>+</sup> 4 3 1

【 0 1 3 2 】

参照 3

4 - クロロ - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - N - ( 1 - メチルシクロプロピル ) インダゾール - 6 - スルホンアミドの合成

【 化 8 】



10

5 0 m L 3 口丸底フラスコ中の 1 - メチルシクロプロパン - 1 - アミン ヒドロクロリド ( 0 . 5 0 g 、 4 . 6 4 8 m m o l 、 1 . 2 0 当量 ) およびピリジン ( 2 2 . 5 m L ) の攪拌溶液に、 4 - クロロ - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホニルクロリド ( 1 . 5 0 g 、 3 . 8 9 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌し、その後真空下で濃縮した。溶液の p H 値を H C l ( 1 m o l / L ) で 5 に調整し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( P E / E A ( 1 / 1 ) で溶出 ) により精製して、表題化合物 ( 4 1 0 m g ) を得た。L C M S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 4 2 0

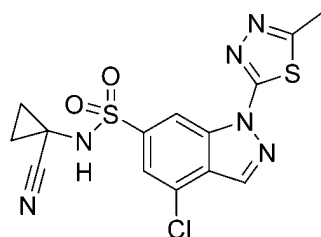
20

【 0 1 3 3 】

参照 4

4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド

【 化 9 】



30

参照 2 の工程 2 において、 2 - ブロモ - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾールを 2 - ブロモ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾールに置換することにより、上記参照 2 および 3 に記載の手順に従って、表題化合物を調製した。

【 0 1 3 4 】

40

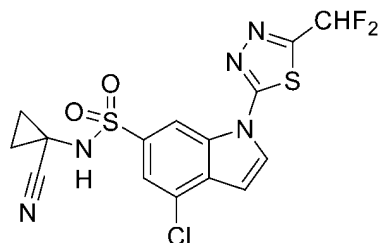
参照 5

4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 6 - スルホンアミドの合成

50



## 【化 1 0】



参照 2 の工程 2 において、上記参照 2 および 3 に記載されたように進めるが、参照 2 の工程 2 において 6 - プロモ - 4 - クロロ - 1 H - インダゾールを 6 - プロモ - 4 - クロロ - 1 H - インドールに置換することにより、表題化合物を調製した。

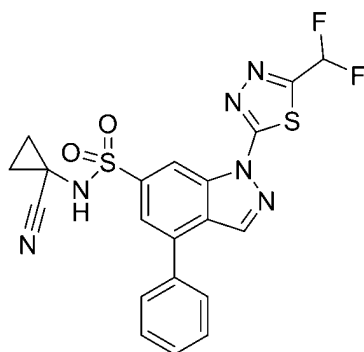
10

## 【 0 1 3 5】

## 実施例 1

1 [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - フェニル - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 1 1】



20

8 mL バイアル内のジオキサン ( 1 . 5 mL ) 中の 4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 1 0 0 mg 、 0 . 2 3 2 mmol 、 1 当量 ) 、 フェニルボロン酸 ( 1 4 1 . 5 1 mg 、 1 . 1 6 1 mmol 、 5 . 0 0 当量 ) および  $K_2CO_3$  ( 6 4 . 1 6 mg 、 0 . 4 6 4 mmol 、 2 当量 ) の攪拌溶液に、Pd ( D t B P F )  $Cl_2$  ( 1 5 . 1 3 mg 、 0 . 0 2 3 mmol 、 0 . 1 当量 ) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、80 で一晩攪拌し、その後水でクエンチした。水層を EtOAc で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ( DCM : MeOH = 7 0 : 1 ) により精製して、粗生成物 ( 6 0 mg ) を得た。粗生成物を、Prep - HPLC ( カラム : X B r i d g e P r e p O B D C 1 8 カラム 3 0 × 1 5 0 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 ( 0 . 0 5 %  $NH_3 \cdot H_2O$  ) 、移動相 B : ACN ; 流速 : 6 0 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 4 0 % B から 5 3 % B ; 2 5 4 ; 2 2 0 nm ; RT 5 . 6 7 分 ) により精製し、白色固体として表題化合物 ( 2 9 . 4 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] + 4 7 3 ; 1 H - NMR ( 3 0 0 MHz , DMSO - d 6 , ppm ) 1 . 2 9 - 1 . 5 1 ( m , 4 H ) , 7 . 4 6 - 7 . 7 1 ( m , 4 H ) , 7 . 7 . 8 3 ( d , 2 H ) , 7 . 9 8 ( s , 1 H ) , 8 . 9 3 ( s , 1 H ) , 9 . 0 4 ( s , 1 H ) , 9 . 5 0 ( b r s , 1 H ) .

30

40

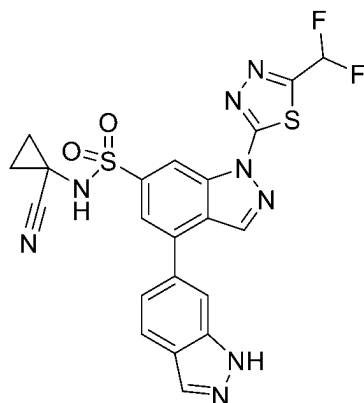
## 【 0 1 3 6】

## 実施例 2

1 - [ ( { 4 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

50

## 【化 1 2】



10

フェニルボロン酸を1H-インダゾール-6-イルボロン酸に置換することにより、上記実施例1に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>513; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 13.35(s, 1H), 9.54(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.01-8.04(m, 2H), 7.91(s, 1H), 7.46-7.82(m, 2H), 1.34-1.54(m, 4H)。

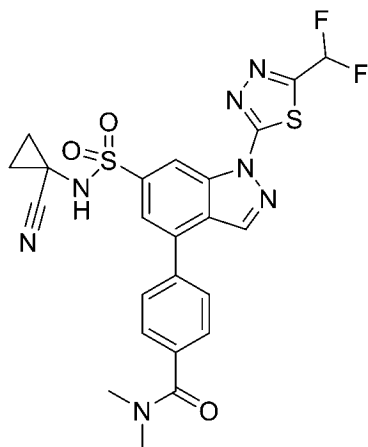
20

## 【0137】

## 実施例3

[4-(1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-6-{[(シアノシクロプロピル)アミノ]スルホニル}(1H-インダゾール-4-イル))フェニル]-N,N-ジメチルカルボキサミドの合成

## 【化 1 3】



30

フェニルボロン酸を4-(ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸に置換することにより、上記実施例1に記載されたように表題化合物調製した。LCMS(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>544; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.52(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.90-7.87(d, 2H), 7.82-7.46(m, 3H), 3.04-3.01(d, 6H), 1.52-1.34(m, 4H)。

40

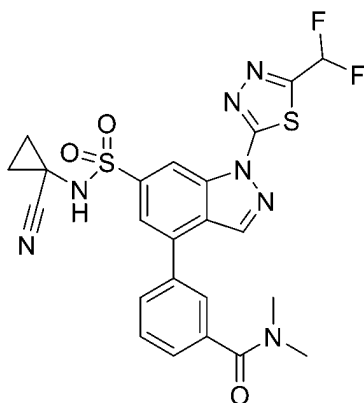
## 【0138】

## 実施例4

[3-(1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-6-{[(シアノシクロプロピル)アミノ]スルホニル}(1H-インダゾール-4-イル))フェニル]-N,N-ジメチルカルボキサミドの合成

50

## 【化 1 4】



10

フェニルボロン酸を 3 - (ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸に置換することにより、実施例 1 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 544 ; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.52 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 - 7.92 (d, 1H), 7.51 - 7.81 (m, 4H), 3.01 - 3.04 (d, 6H), 1.47 - 1.51 (m, 2H), 1.35 - 1.39 (m, 2H).

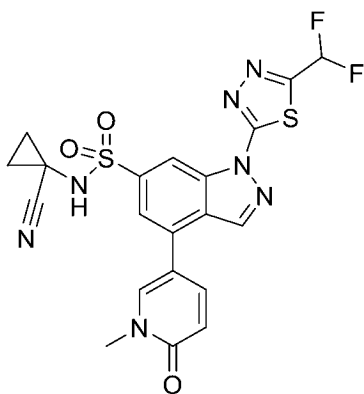
20

## 【0139】

## 実施例 5

N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - スルホンアミドの合成

## 【化 1 5】



30

フェニルボロン酸を 1 - メチル - 6 - オキソピリジン - 3 - イルボロン酸に置換することにより、上記実施例 1 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> = 504 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.46 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.90 - 7.91 (m, 2H), 7.63 - 7.88 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.23 - 1.49 (m, 4H).

40

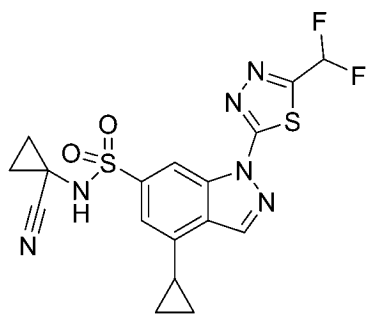
## 【0140】

## 実施例 6

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - シクロプロピル - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

50

## 【化 1 6】



10

8 mL バイアル内のジオキサン (1.5 mL) 中で 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1H - インダゾール - 6 - スルホンアミド (100 mg、0.232 mmol、1 当量) およびシクロプロピルボロン酸 (99.69 mg、1.161 mmol、5 当量)、 $K_2CO_3$  (64.16 mg、0.464 mmol、2 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で  $Pd(DtBPF)Cl_2$  (15.13 mg、0.023 mmol、0.1 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、100 で一晩攪拌し、その後水でクエンチした。水層を EtOAc で抽出し、合わせた EtOAc 抽出物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (DCM : MeOH = 80 : 1) により精製して、粗生成物 (70 mg) を得た。粗生成物を Prep - HPLC (カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム 30 x 150 mm 5  $\mu$ m ; 移動相 A : 水 (0.05 %  $NH_3 \cdot H_2O$ )、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 35 % B から 47 % B ; 254 ; 220 nm ; RT 5.68 分) により精製し、表題化合物 (31.3 mg) を得た。LCMS (ES, m/z) :  $[M+H]^+ 437$  ;  $^1H$  - NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ , ppm) 0.95 - 1.01 (m, 2H), 1.20 - 1.31 (m, 4H), 1.42 - 1.48 (d, 2H), 2.62 - 2.70 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.51 - 7.79 (t, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.36 (brs, 1H).

20

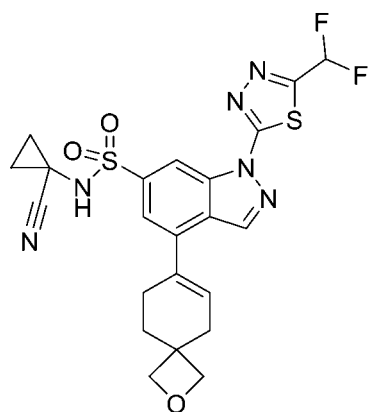
## 【0141】

## 実施例 7

30

1 - [( { 1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (2 - オキサスピロ [3.5] ノン - 6 - エン - 7 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 1 7】



40

工程 1 : 2 - オキサスピロ [3.5] ノン - 6 - エン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

THF (20 mL) 中の 2 - オキサスピロ [3.5] ノナン - 7 - オン (1.00 g、7.134 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、-78 で LiHM

50

D S ( 1 4 3 2 . 3 6 m g 、 8 . 5 6 0 m m o l 、 1 . 2 0 当量 ) を滴下して添加した。その混合物を 2 時間攪拌した後、1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - トリフルオロメタンスルホニルメタンスルホンアミド ( 3 8 2 2 . 6 0 m g 、 1 0 . 7 0 0 m m o l 、 1 . 5 0 当量 ) を - 7 8 で滴下して添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌し、その後飽和 N H <sub>4</sub> C l ( 水溶液 ) でクエンチした。生成物を E t O A c で抽出し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( P E / E t O A c ( 1 0 / 1 ) で溶出 ) により精製して、表題化合物 ( 1 . 2 g ) を得た。

#### 【 0 1 4 2 】

工程 2 : 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 2 - オキサスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - エン - 7 - イル ) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの合成

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 2 0 m L 丸底フラスコ中に、2 - オキサスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - エン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホネート ( 2 0 0 . 0 0 m g 、 0 . 7 3 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) 、ピス ( ピナコラート ) ジボロン ( 2 2 3 . 8 7 m g 、 0 . 8 8 2 m m o l 、 1 . 2 当量 ) 、 P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 5 3 . 7 5 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l 、 0 . 1 0 当量 ) 、 K O A c ( 2 1 6 . 3 0 m g 、 2 . 2 0 4 m m o l 、 3 当量 ) およびジオキサン ( 5 . 0 0 m L ) を入れた。得られた溶液をオイルバス中で 8 0 で 1 2 時間攪拌し、真空下で濃縮し、さらに精製することなく直接次の工程で使用した。

#### 【 0 1 4 3 】

工程 3 : 1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 2 - オキサスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - エン - 7 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 8 m L 丸底フラスコ中に、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 2 - オキサスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - エン - 7 - イル ) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 2 0 0 . 0 0 m g 、 0 . 8 0 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) 、4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 3 4 4 . 4 6 m g 、 0 . 8 0 0 m m o l 、 1 当量 ) 、 P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 9 2 . 3 9 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l 、 0 . 1 0 当量 ) 、 K O A c ( 2 3 5 . 4 0 m g 、 2 . 3 9 9 m m o l 、 3 当量 ) 、ジオキサン ( 2 . 0 0 m L ) 、 H <sub>2</sub> O ( 2 . 0 0 m L ) を入れた。得られた溶液をオイルバス中で 1 0 0 で 3 時間攪拌し、その後水でクエンチした。得られた溶液を E t O A c で抽出し、合わせた E t O A c 抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。残留物を酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 / 1 ) でシリカゲルカラムにアブライした。粗生成物 ( 1 7 0 m g ) を P r e p - H P L C ( カラム : X B r i d g e P r e p O B D C <sub>18</sub> カラム、3 0 × 1 5 0 m m 5 μ m ; 移動相 A : 水 ( 0 . 0 5 % N H <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O ) 、移動相 B : A C N ; 流速 : 6 0 m L / 分 ; グラジエント : 1 0 分で 2 9 % B から 5 0 % B ; 2 5 4 ; 2 2 0 n m ; R T 8 . 2 8 分 ) により精製して、表題化合物 ( 7 5 m g ) を得た。L C M S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 1 9 ; 1 H - N M R - ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> , p p m ) 9 . 4 3 ( b r s , 1 H ) , 8 . 9 7 ( s , 1 H ) , 8 . 9 1 ( s , 1 H ) , 7 . 7 6 ( s , 1 H ) , 7 . 4 5 - 7 . 8 0 ( t , 1 H ) , 6 . 3 1 ( s , 1 H ) , 4 . 4 4 ( d d , 4 H ) , 2 . 6 6 ( d , 4 H ) , 2 . 0 8 ( t , 2 H ) , 1 . 3 2 - 1 . 5 2 ( m , 4 H ) .

#### 【 0 1 4 4 】

##### 実施例 8

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 2 - オキサスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 7 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

10

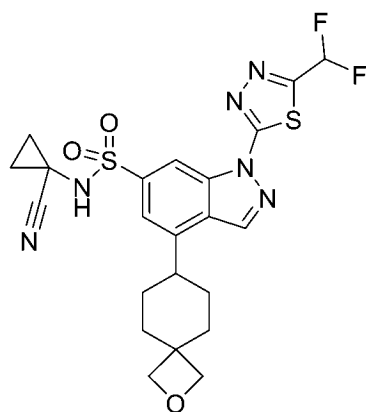
20

30

40

50

## 【化 1 8】



10

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 25 mL 丸底フラスコ中に、1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 2 - オキサスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - エン - 7 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリル ( 110 . 00 mg , 0 . 212 mmol , 1 . 00 当量 ) 、 Pd / C ( 11 . 06 mg , 0 . 104 mmol , 0 . 49 当量 ) 、および MeOH ( 11 . 00 mL ) を入れた。得られた溶液を水素雰囲気下、室温で 12 時間攪拌し、その後固体をフィルターで除去した。得られた混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 / 1 ) で溶出した。粗生成物 ( 75 mg ) を Prep - HPLC ( カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム、30 x 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 ( 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) 、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 40 % B から 50 % B ; 254 ; 220 nm ; RT 6 . 35 分 ) により精製し、表題化合物 ( 2 . 9 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 521 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 29 - 9 . 44 ( br s , 1 H ) , 9 . 05 ( s , 1 H ) , 8 . 84 ( s , 1 H ) , 7 . 69 ( s , 1 H ) , 7 . 44 - 7 . 80 ( t , 1 H ) , 4 . 46 ( s , 2 H ) , 4 . 30 ( s , 2 H ) , 3 . 17 - 3 . 25 ( m , 1 H ) , 2 . 25 ( d , 2 H ) , 1 . 90 ( d , 2 H ) , 1 . 50 - 1 . 76 ( m , 4 H ) , 1 . 22 - 1 . 42 ( m , 4 H ) .

20

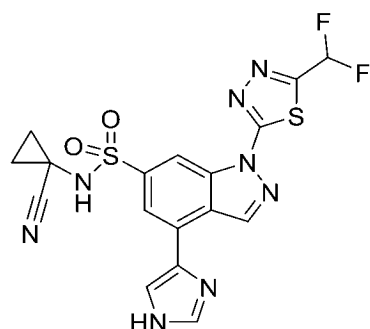
30

## 【 0 1 4 5 】

## 実施例 9

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - イミダゾール - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 1 9】



40

工程 1 : 1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - ( 1 - トリチル ( trytyl ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

50

8 mL バイアル内のトルエン (3 mL) 中の 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド (150 mg、0.348 mmol、1 当量) および 4 - (トリブチルスタンニル) - 1 - (トリフェニルメチル) - 1 H - イミダゾール (417.42 mg、0.696 mmol、2 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (80.47 mg、0.070 mmol、0.2 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 110 で一晩攪拌した。水 / 氷の添加により反応をクエンチし、水層を EtOAc で抽出した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物を Prep - TLC (PE : EtOAc = 2 : 1) により精製して、表題化合物 (200 mg) を得た。

10

#### 【0146】

工程 2 : 1 - [(1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 4 - イミダゾール - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 6 - イル} スルホニル) アミノ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

8 mL バイアル内の DCM (2 mL) および MeOH (2 mL) 中で 1 - [(1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - (1 - トリチル (trytyl) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル} スルホニル) アミノ] シクロプロパンカルボニトリル (190 mg、0.270 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、室温で 1, 4 - ジオキサン (1 mL) 中の HCl (ガス) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチした。水層を DCM で抽出し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (DCM : MeOH = 25 : 1) で精製して、粗生成物 (50 mg) を得た。粗生成物は Prep - HPLC (カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (0.05 % NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O)、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 17 % B から 27 % B ; 254 ; 220 nm ; RT 6.08 分) で精製し、表題化合物 (27.0 mg) を得た。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 463 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 1.24 - 1.34 (m, 2H), 1.44 - 1.49 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 12.70 (s, 1H)。

20

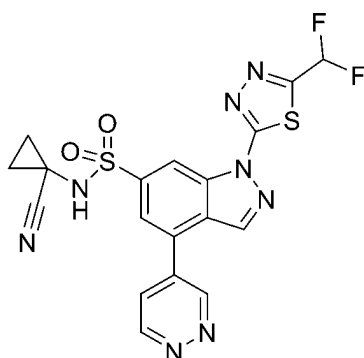
30

#### 【0147】

##### 実施例 10

1 - [(1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 4 - ピリダジン - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 6 - イル} スルホニル) アミノ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

#### 【化 20】



40

5 mL 密閉チューブに、4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド (200 mg、0.464 mmol、1 当量)、DME (1.6 mL)、H<sub>2</sub>O (0.4 mL)、4 - (トリブチルスタンニル) ピリダジン (342.72

50

mg、0.928 mmol、2当量)、およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(53.64 mg、0.046 mmol、0.1当量)を入れた。最終反応混合物を窒素雰囲気下、140℃で2時間マイクロ波照射した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物をPrep-TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=30:1)で精製して、粗生成物を得た。粗生成物(60 mg)をPrep-HPLC(カラム:XBridge Prep OBD C18 カラム 30×150 mm 5 μm; 移動相A:水(0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)、移動相B:ACN; 流速:60 mL/分; グラジエント:7分で15% Bから26% B; 254; 220 nm; RT 6.55分)で精製し、表題化合物(15 mg)を与えた。LCMS(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 475; <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.73(d, 1H), 9.48(d, 1H), 9.15(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.15-8.18(m, 2H), 7.64(t, 1H), 1.45-1.50(m, 2H), 1.23-1.36(m, 2H)。

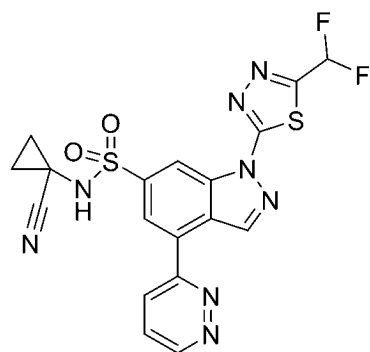
10

## 【0148】

## 実施例11

1-[({1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-ピリダジン-3-イル-1H-インダゾール-6-イル}スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化21】



20

4-(トリブチルスタンニル)ピリダジンを3-(トリブチルスタンニル)ピリダジンに置換することにより、上記実施例10に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 475; <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.71(s, 1H), 9.50(d, 1H), 9.15(s, 1H), 9.11(d, 1H), 8.13-8.19(m, 2H), 7.64(t, 1H), 1.46-1.50(m, 2H), 1.31-1.35(m, 2H)。

30

## 【0149】

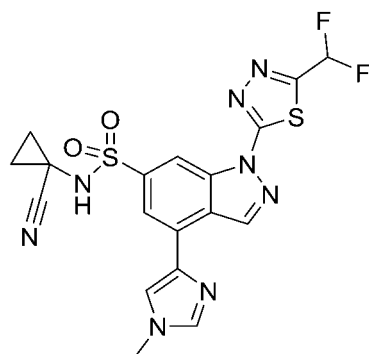
## 実施例12

1-[({1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル}スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

40



## 【化 2 2】



10

8 mL バイアル内のトルエン (4 mL) 中の 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1H - インダゾール - 6 - スルホンアミド (200 mg、0.464 mmol、1 当量) および 1 - メチル - 4 - (トリブチルスタンニル) - 1H - イミダゾール (344.60 mg、0.928 mmol、2 当量) の攪拌溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53.64 mg、0.046 mmol、0.1 当量) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、110 で一晩攪拌し、得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を DCM / PE = 1 / 4 (5 mL) で再結晶化し、粗生成物 (200 mg、粗製) を得た。粗生成物を Prep - HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム 19 \* 250 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O)、移動相 B: ACN; 流速: 20 mL / 分; グラジエント: 11 分で 30% B から 30% B; 254; 220 nm; RT 9.08 分) で精製し、表題化合物 (62.5 mg) を得た。LCMS (ES, m/z): [M + H]<sup>+</sup> 477; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 1.22 - 1.43 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.50 (brs, 1H)。

20

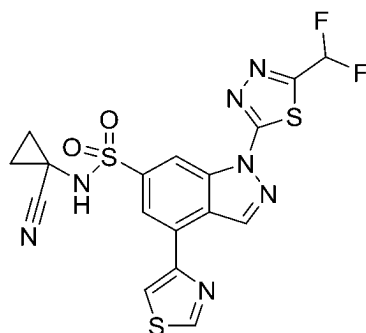
## 【0150】

## 実施例 13

30

1 - [(1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 4 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル} スルホニル) アミノ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 2 3】



40

8 mL バイアル内のトルエン (2 mL) 中の 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 1H - インダゾール - 6 - スルホンアミド (100 mg、0.232 mmol、1 当量) および 4 - (トリブチルスタンニル) - 1, 3 - チアゾール (173.70 mg、0.464 mmol、2 当量) の攪拌溶液に Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26.82 mg、0.023 mmol、0.1 当量) を添加した。得られた混合物を 110 で一晩攪拌した。得られ

50

た混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をDCM/PE(1:1、2mL)から再結晶し、粗生成物(70mg、粗製)を得た。粗生成物をPrep-HPLC(カラム:SunFire C18 OBD Prepカラム、100オングストローム、5 $\mu$ m、19 $\times$ 250mm; 移動相A:水(1%HAC)、移動相B:MeOH; 流速:20mL/分; グラジエント:7分で75%Bから85%B; 254/220nm; RT6.12分)で精製し、表題化合物(36.1mg)を得た。LCMS(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>480; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.20-1.60(m, 4H), 7.63(t, 1H), 8.46(s, 1H), 8.69(s, 1H), 9.02(s, 1H), 9.30(s, 1H), 9.43(s), 9.51-9.62(broad s, 1H).

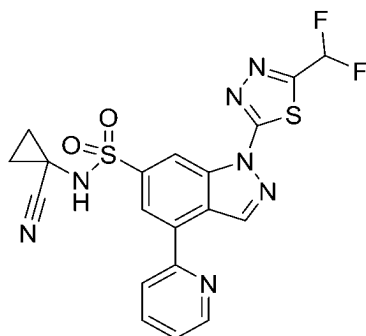
10

## 【0151】

## 実施例14

1-[({1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-(2-ピリジル)-1H-インダゾール-6-イル}スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化24】



20

1-メチル-4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾールを2-(トリブチルスタンニル)ピリジンに置換することによって、上記実施例12に記載したように表題化合物を調製した。LCMS(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>474; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.55(s, 1H), 9.30(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.89(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.07-8.20(m, 2H), 7.64(t, 1H), 7.57-7.60(m, 1H), 1.35-1.47(m, 4H).

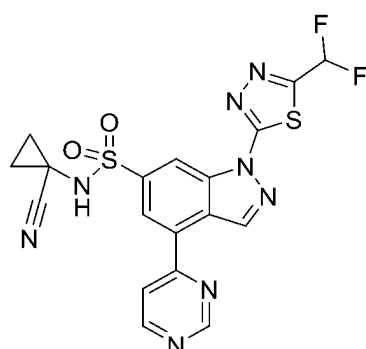
30

## 【0152】

## 実施例15

1-[({1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-ピリミジン-4-イル-1H-インダゾール-6-イル}スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化25】



40

1-メチル-4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾールを4-(トリブチル

50

スタンニル)ピリミジンに置換することによって、上記実施例 12 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 475; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.33-1.51 (m, 4H), 7.64 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

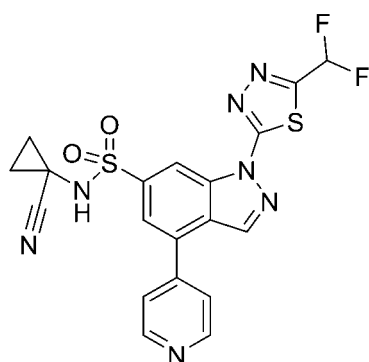
# 【0153】

## 実施例 16

1-[(1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-(4-ピリジル)-1H-インダゾール-6-イル]スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

10

# 【化26】



20

1-メチル-4-(トリブチルスタンニル)-1H-インダゾールを4-(トリブチルスタンニル)ピリジンに置換することによって、上記実施例 12 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 474; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.10 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.46-7.84 (m, 3H), 1.23-1.57 (m, 4H)。

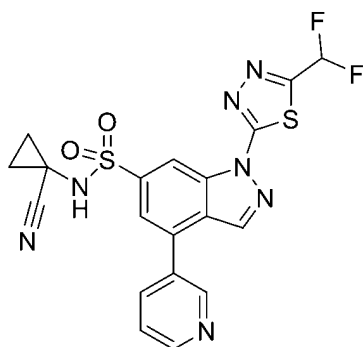
# 【0154】

30

## 実施例 17

1-[(1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-(3-ピリジル)-1H-インダゾール-6-イル]スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

# 【化27】



40

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 15 mL 密閉チューブ中に、窒素雰囲気下で 4-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-1-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-1H-インダゾール-6-スルホンアミド (200 mg, 0.464 mmol, 1 当量)、3-(トリブチルスタンニル)ピリジン (341.81 mg, 0.928 mmol, 2 当量)、トルエン (2 mL)、および Pd (

50

$\text{PPh}_3)_4$  (53.64 mg、0.046 mmol、0.1 当量) を入れた。得られた溶液を窒素雰囲気下で 110 で一晚攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) に溶解し、Prep-TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH = 50:1) で精製して、白色固体として粗生成物 (100 mg, 粗製) を得た。粗生成物を Prep-HPLC (カラム: xbridge Prep OBD C18 カラム 19 \* 250 mm、5  $\mu\text{m}$ ; 移動相 A: 水 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )、移動相 B: ACN; 流速: 20 mL/分; グラジエント: 10 分で 39% B から 46% B; 254; 220 nm;  $r_t$ : 8.38 分) により精製し、表題化合物 (15.1 mg) を得た。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ 474$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) 9.54 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.03 - 9.01 (m, 2H), 8.79 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.37 - 1.34 (m, 2H).

10

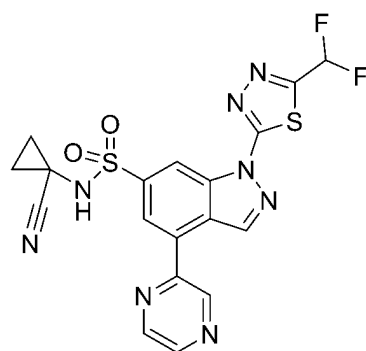
【0155】

## 実施例 18

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - ピラジン - 2 - イル - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 28】

20



8 mL バイアル内のトルエン (4 mL) 中の 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 1H - インダゾール - 6 - スルホンアミド (200 mg、0.464 mmol、1 当量) および 2 - (トリブチルスτανニル) ピラジン (342.72 mg、0.928 mmol、2 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (53.64 mg、0.046 mmol、0.1 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 110 で一晚攪拌した。反応を水でクエンチし、水層を EtOAc で抽出した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物を DCM / ヘキサン (1:9、10 mL) に溶解し、結晶性固体として粗生成物 (100 mg) を得た。粗生成物を Prep-HPLC (カラム: XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、5  $\mu\text{m}$ 、19 \* 150 mm; 移動相 A: 水 (1% HAc)、移動相 B: ACN; 流速: 20 mL/分; グラジエント: 7 分で 38% B から 63% B; 254 / 220 nm;  $R_T$  6.83 分) により精製し、表題化合物 (54.7 mg) を得た。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ 475$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) 1.32 - 1.39 (m, 2H), 1.43 - 1.52 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.95 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.46 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

30

40

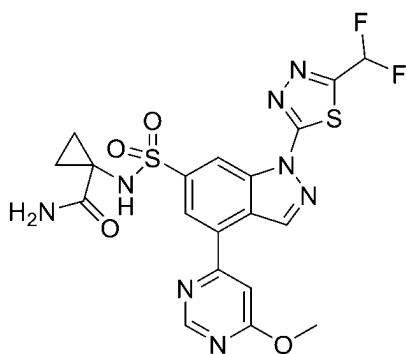
【0156】

## 実施例 19

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル } ス

50

ルホニル) アミノ] シクロプロパンカルボキサミドの合成  
【化 2 9】



10

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 15 mL 密閉チューブ中に、4 - メトキシ - 6 - (トリブチルスタンニル) ピリミジン (1389.76 mg、3.482 mmol、3.00 当量)、1 - [1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) インダゾール - 6 - スルホンアミド] シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (500 mg、1.161 mmol、1.00 当量)、トルエン (5 mL) および Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (201.16 mg、0.174 mmol、0.15 当量) を入れた。得られた溶液を 110 で一晩攪拌し、その後水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物を Prep - TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 50:1) で精製し、粗生成物を得た。粗生成物 (20 mg) を Prep - HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム 19 \* 250 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、移動相 B: ACN; 流速: 20 mL/分; グラジエント: 8 分で 47% B から 57% B; 254; 220 nm; RT 5.83 分) により精製して、表題化合物 (3.3 mg) を得た。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 523; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.14 - 1.18 (m, 2H), 0.88 - 0.98 (m, 2H)。

20

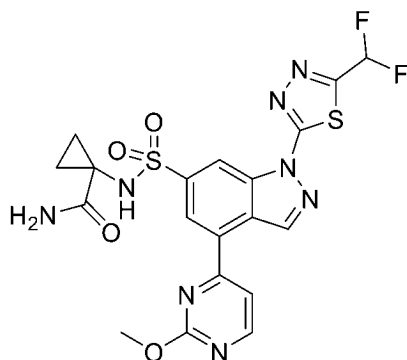
30

## 【0157】

## 実施例 20

1 - [(1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル} スルホニル) アミノ] シクロプロパンカルボキサミドの合成

## 【化 30】



40

4 - メトキシ - 6 - (トリブチルスタンニル) ピリミジンに 2 - メトキシ - 4 - (トリブチルスタンニル) ピリミジンに置換し、上記実施例 19 に記載されたように表題化合物

50

を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 523 ; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.31 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.14 - 1.18 (m, 2H), 0.88 - 0.98 (m, 2H) .

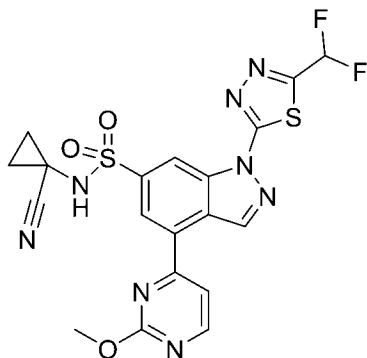
【0158】

#### 実施例 2 1

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

10

【化 3 1】



20

8 mL の密閉チューブ内に、1 - [ 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 4 - ( 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル ) インダゾール - 6 - スルホンアミド ] シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ( 14.00 mg、0.033 mmol、1.00 当量 )、ピペリジン ( 0.20 mL )、および TFAA ( 20.50 mg、0.098 mmol、3 当量 ) を入れた。得られた溶液を窒素雰囲気下、0 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物を Prep-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 30 : 1) により精製して、粗生成物を得た。粗生成物 ( 12 mg ) を Prep-HPLC (カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 ( 0.05 % NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O )、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 20 % B から 40 % B ; 254 ; 220 nm ; RT 6.22 分) で精製し、表題化合物 ( 2.1 mg ) を得た。LCMS (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 505 ; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.48 - 9.70 (brs, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.32 - 1.50 (m, 4H) .

30

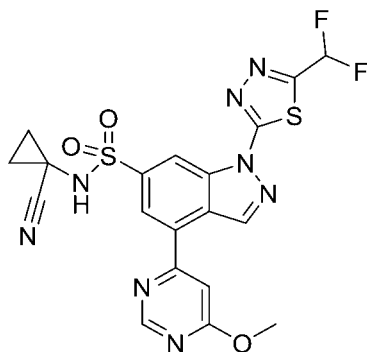
【0159】

#### 実施例 2 2

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 6 - メトキシピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

## 【化 3 2】



10

8 mL の密閉チューブ内に、1 - [ 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 4 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ] シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (90.00 mg、0.172 mmol、1.00 当量)、DCM (0.90 mL)、Et<sub>3</sub>N (104.3 mg、1.033 mmol、6 当量)、および TFAA (108.36 mg、0.516 mmol、3 当量) を入れた。得られた溶液を窒素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 30:1) により精製し、粗生成物を得た。粗生成物 (50 mg) を Prep - HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 移動相 B: ACN; 流速: 20 mL/分; グラジエント: 8 分で 55% B から 68% B; 254; 220 nm; RT 6.22 分) により精製して、白色固体として表題化合物 (3.2 mg、4.14%) を得た。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 505; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.46 - 7.81 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.30 - 1.53 (m, 4H)。

20

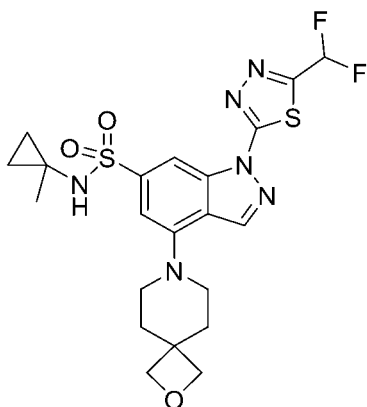
## 【0160】

## 実施例 23

30

( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノン - 7 - イル) (1 H - インダゾール - 6 - イル) } スルホニル) (メチルシクロプロピル) アミンの合成

## 【化 3 3】



40

8 mL バイアル内のジオキサン (2.50 mL) 中の 4 - クロロ - 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - N - (1 - メチルシクロプロピル) インダゾール - 6 - スルホンアミド (250.00 mg、0.595 mmol、1.00 当量) および 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン シュウ酸塩 (258

50

． 69 mg、1.191 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に、BINAP (185.39 mg、0.298 mmol、0.5 当量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (873.04 mg、2.680 mmol、4.5 当量)、および  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  (53.47 mg、0.238 mmol、0.4 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 100 で一晩攪拌し、その後飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) でクエンチした。水層を EA で抽出し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (DCM: MeOH = 25:1) により精製して、黄色固体として粗生成物 150 mg を得た。粗生成物を Prep-HPLC (カラム: XBridge Prep OBD  $\text{C}_{18}$  カラム、30 × 150 mm 5  $\mu\text{m}$ ; 移動相 A: 水 (10 mmol / l  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL / 分; グラジエント: 7 分で 44 % B から 54 % B; 254; 220 nm; RT 7.02 分) で精製し、表題化合物 (9.4 mg) を得た。LCMS (ES, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 511;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.34 - 3.36 (m, 4H), 2.02 - 2.08 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.65 (t, 2H), 0.40 (t, 2H).

10

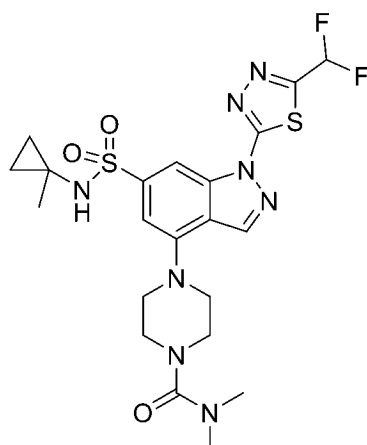
【0161】

実施例 24

[4 - (1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 6 - {(メチルシクロプロピル) アミノ} スルホニル} (1H - インダゾール - 4 - イル)) ピペラジニル] - N, N - ジメチルカルボキサミドの合成

20

【化 34】



30

8 mL バイアル内の THF (3.00 mL) 中の 4 - クロロ - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - N - (1 - メチルシクロプロピル) インダゾール - 6 - スルホンアミド (500.00 mg、1.191 mmol、1.00 当量) および N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (374.46 mg、2.382 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (106.95 mg、0.476 mmol、0.4 当量)、Ruphos (222.29 mg、0.476 mmol、0.4 当量) および t-BuONa (286.12 mg、2.977 mmol、2.5 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 70 で一晩攪拌し、その後飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) でクエンチした。水層を EA で抽出し、有機物を真空下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (DCM: MeOH = 25:1) により精製し、黄色固体として 100 mg の粗生成物を得た。粗生成物を Prep-HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 × 150 mm、5  $\mu\text{m}$ ; 移動相 A: (sater 10 mmol / l  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL / 分; グラジエント: 7 分で 45 % B から 55 % B; 254; 220 nm; RT 6.38 分) で精製し、表題化合物 (2.4 mg) を得た。LCMS (ES, m/z

40

50



) :  $[M+H]^+$  : 541 ;  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.35 - 3.50 (m, 8H), 2.81 (s, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.66 (t, 2H), 0.41 (t, 2H).

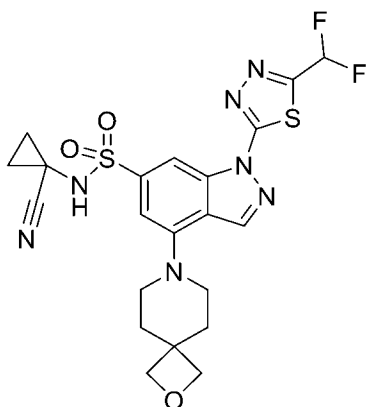
【0162】

#### 実施例 25

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 7 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 35】

10



20

8 mL バイアル内のジオキサン (2.00 mL) 中の 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド (200.00 mg、0.464 mmol、1.00 当量) および 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン ; ギ酸 (160.82 mg、0.928 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で  $Cs_2CO_3$  (605.01 mg、1.857 mmol、4.00 当量)、RuPhos (43.32 mg、0.093 mmol、0.20 当量) および RuPhos Palladacycle Gen. 3 (38.83 mg、0.046 mmol、0.10 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 100 で 4 時間攪拌し、その後飽和  $NH_4Cl$  (水溶液) でクエンチした。水層を EtOAc で抽出し、有機物を減圧下で濃縮した、残留物を Prep - TLC (DCM : MeOH = 30 : 1) で精製した。粗生成物を Prep - HPLC (カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム 19 \* 250 mm, 5  $\mu$ m ; 移動相 A : 水 (10 mmol / L  $NH_4HCO_3$ )、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; グラジエント : 8 分で 50 % B から 65 % B ; 254 ; 220 nm ; RT 6.88 分) により精製し、表題化合物 (13.1 mg) を得た。LCMS (ES, m/z) :  $[M+H]^+$  522 ;  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) 1.30 - 1.33 (m, 2H), 1.43 - 1.46 (m, 2H), 2.04 - 2.05 (m, 4H), 3.34 - 3.37 (m, 4H), 4.40 (s, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

30

40

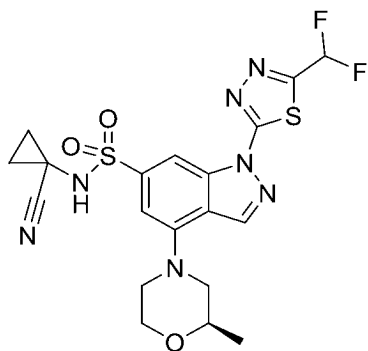
【0163】

#### 実施例 26

1 - [ ( { 4 - ( (2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

50

## 【化 3 6】



10

15 mL の密閉チューブに、窒素雰囲気下で 4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 500 . 00 mg 、 1 . 161 mmol 、 1 . 00 当量 ) 、 ( 2 R ) - 2 - メチルモルホリン ( 234 . 78 mg 、 2 . 321 mmol 、 2 当量 ) 、 ジオキサン ( 5 . 00 mL ) 、  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 756 . 26 mg 、 2 . 321 mmol 、 2 当量 ) 、 RuPhos ( 108 . 31 mg 、 0 . 232 mmol 、 0 . 2 当量 ) 、 および RuPhos Palladacycle Gen . 3 ( 97 . 06 mg 、 0 . 116 mmol 、 0 . 10 当量 ) を入れた。得られた溶液を窒素雰囲気下で 100

20

で一晩攪拌し、その後飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 水溶液 ) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH = 30 : 1 ) により精製し、粗生成物を得た。粗生成物 ( 60 mg ) を Prep - HPLC ( カラム : Xbridge Prep OBD C18 カラム 30 x 150 mm 5  $\mu\text{m}$  ; 移動相 A : 水 ( 0 . 05 %  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ) 、 移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 27 % B から 37 % B ; 254 ; 220 nm ; rt : 6 . 50 分 ) により精製し、表題化合物 ( 19 . 3 mg ) を得た。LCMS ( ES , m/z ) :  $[\text{M} + \text{H}]^+ 496$  ;  $^1\text{H}$  - NMR ( 300 MHz , DMSO -  $d_6$  , ppm ) 9 . 34 ( brs , 1 H ) , 9 . 00 ( s , 1 H ) , 8 . 52 ( s , 1 H ) , 7 . 61 ( t , 1 H ) , 7 . 18 ( s , 1 H ) , 3 . 96 - 4 . 02 ( m , 1 H ) , 3 . 68 - 3 . 84 ( m , 4 H ) , 3 . 04 ( t , 1 H ) , 2 . 73 ( t , 1 H ) , 1 . 50 - 1 . 41 ( m , 2 H ) , 1 . 36 - 1 . 28 ( m , 2 H ) , 1 . 21 ( d , 3 H ) .

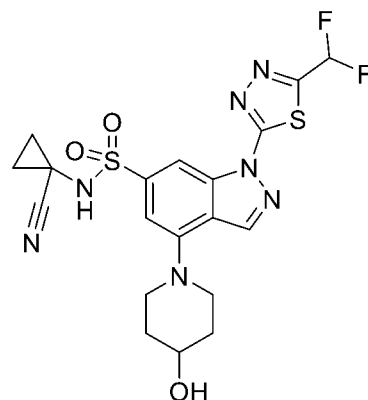
30

## 【 0 1 6 4 】

## 実施例 27

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 3 7】



40

50

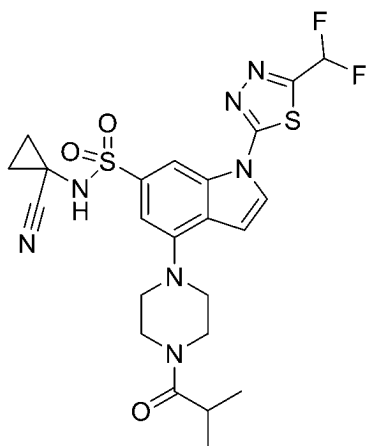
(2R)-2-メチルモルホリンをピペリジン-4-オールに置換することにより、実施例26に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>496; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.31(t, 2H), 1.41-1.46(m, 2H), 1.62-1.68(m, 2H), 1.90-1.98(m, 2H), 3.12-3.23(m, 2H), 3.70-3.79(m, 3H), 4.82(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.61(t, 1H), 8.44(s, 1H), 8.89(s, 1H), 9.32(s, 1H)。

【0165】

#### 実施例28

1-[({1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-[4-(2-メチルプロパノイル)ピペラジニル]インドール-6-イル}スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化38】



20

20mLバイアル内の1,4-ジオキサン(10mL)中の4-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-1-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-インドール-6-スルホンアミド(600.00mg、1.396mmol、1.00当量)および2-メチル-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オンTFA塩(709.81mg、2.792mmol、2.00当量)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下でRuPhos(260.54mg、0.558mmol、0.40当量)、RuPhosPalladacycleGen.3(466.98mg、0.558mmol、0.40当量)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1591.81mg、4.886mmol、3.50当量)を添加した。得られた混合物を90℃で一晩攪拌し、その後飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)(6mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を真空下で濃縮し、残留物をPrep-TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=25:1)により精製し、粗生成物(95mg)を得た。粗生成物をPrep-HPLC(カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm, 5μm; 移動相A:水(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)、移動相B:ACN; 流速:60mL/分; グラジエント:7分で40%Bから50%B; 254/220nm; RT:6.22分)により精製し、表題化合物(2.5mg)を得た。LCMS(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>550; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.10(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.17(d, 1H), 7.64(t, 1H), 7.22(s, 1H), 7.13(d, 1H), 3.76(d, 4H), 3.21(d, 4H), 2.96(sep, 1H), 1.39(dd, 2H), 1.26(dd, 2H), 1.06(d, 6H)。

30

40

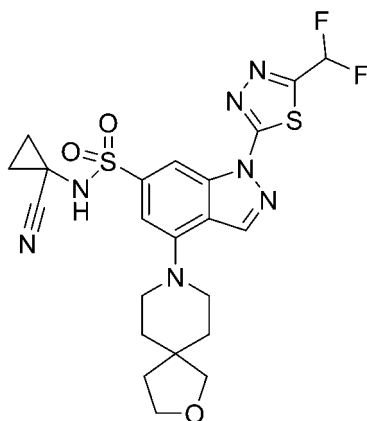
【0166】

#### 実施例29

1-[({1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)

50

〕 - 4 - ( 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デク - 8 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 3 9】



10

8 mL バイアル内の 1, 4 - ジオキサン ( 4 mL ) 中の 4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 400.00 mg、0.928 mmol、1.00 当量 ) および 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカンヒドロクロリド ( 329.91 mg、1.857 mmol、2.00 当量 ) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 1058.76 mg、3.250 mmol、3.50 当量 ) RuPhos P alladacycle Gen. 3 ( 155.30 mg、0.186 mmol、0.2 当量 ) および RuPhos ( 43.32 mg、0.093 mmol、0.10 当量 ) を添加した。溶液を 90 で一晩攪拌し、その後飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 水溶液 ) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH = 20 : 1 ) により精製し、粗生成物を得た。粗生成物 ( 60 mg ) を Prep - HPLC ( カラム : XBridge Phenyl OBD カラム、5  $\mu\text{m}$ 、19 \* 150 mm ; 移動相 A : 水 ( 10 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  )、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; グラジエント : 8 分で 42 % B から 52 % B ; 254 ; 220 nm ; rt : 8.13 分 ) により精製し、表題化合物 ( 10.7 mg ) を得た。LCMS ( ES, m/z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 536 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm ) 9.34 ( s, 1H ), 8.90 ( s, 1H ), 8.46 ( s, 1H ), 7.61 ( t, 1H ), 7.18 ( d, 1H ), 3.80 ( t, 2H ), 3.43 - 3.55 ( m, 6H ), 1.77 - 1.84 ( m, 6H ), 1.40 - 1.50 ( m, 2H ), 1.28 - 1.35 ( m, 2H ) .

20

30

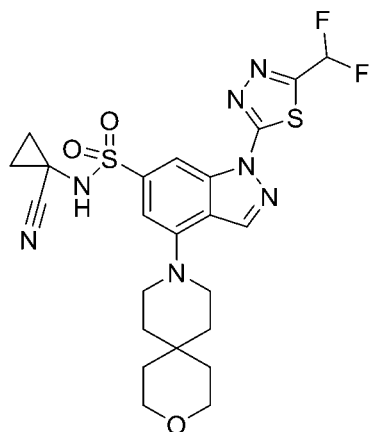
【 0 1 6 7 】

実施例 30

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 9 - オキサ - 3 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカ - 3 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

## 【化 4 0】



10

15 mLの密閉チューブ内に、4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 500 . 00 mg、1 . 161 mmol、1 . 00 当量 )、3 - オキサ - 9 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ( 360 . 33 mg、2 . 321 mmol、2 当量 )、ジオキサン ( 5 mL )、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 756 . 26 mg、2 . 321 mmol、2 当量 )、RuPhos Palladacycle Gen . 3 ( 97 . 06 mg、0 . 116 mmol、0 . 1 当量 )、および RuPhos ( 108 . 31 mg、0 . 232 mmol、0 . 2 当量 ) を入れた。得られた溶液を 90 で一晩攪拌し、その後飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 水溶液 ) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH = 40 : 1 ) により精製し、粗生成物を得た。粗生成物 ( 18 mg ) を Prep - HPLC ( カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム 19 \* 250 mm、5  $\mu\text{m}$  ; 移動相 A : 水 ( 10 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  )、移動相 B : MeOH - HPLC ; 流速 : 20 mL / 分 ; グラジエント : 8 分で 65 % B から 79 % B ; 254 ; 220 nm ; rt : 6 . 87 分 ) により精製し、表題化合物 ( 2 . 1 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ]  $^+$  550 ;  $^1\text{H}$  - NMR ( 300 MHz ,  $\text{DMSO}-d_6$  , ppm ) 9 . 31 ( brs , 1 H ) , 8 . 89 ( s , 1 H ) , 8 . 42 ( s , 1 H ) , 7 . 60 ( t , 1 H ) , 7 . 16 ( s , 1 H ) , 3 . 56 - 3 . 62 ( m , 4 H ) , 3 . 41 - 3 . 49 ( m , 4 H ) , 1 . 69 - 1 . 81 ( m , 4 H ) , 1 . 45 - 1 . 55 ( m , 4 H ) , 1 . 40 - 1 . 42 ( m , 2 H ) , 1 . 25 - 1 . 37 ( m , 2 H ) .

20

30

## 【 0 1 6 8 】

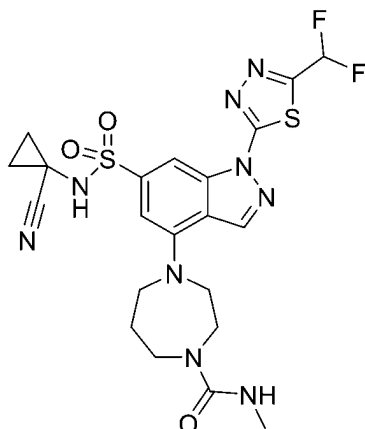
## 実施例 3 1

[ 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( シアノシクロプロピル ) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ( 1 , 4 - ジアザパーヒドロエピニル ) ] - N - メチルカルボキサミドの合成

40

50

## 【化 4 1】



10

3 - オキサ - 9 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカンを N - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキサミド T F A 塩に置換することによって、上記実施例 3 0 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 555 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.28 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.30 - 6.32 (d, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.51 - 2.52 (m, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.24 - 1.44 (m, 4H) .

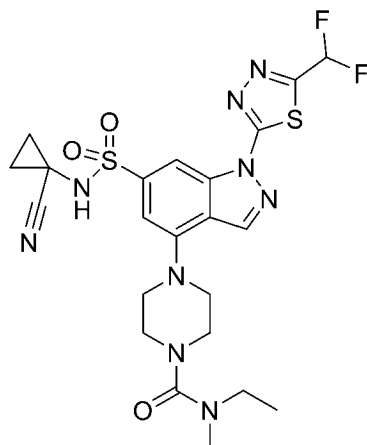
20

## 【0169】

## 実施例 3 2

[ 4 - ( 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ (シアノシクロプロピル) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ピペラジニル ] - N - エチル - N - メチルカルボキサミドの合成

## 【化 4 2】



30

40

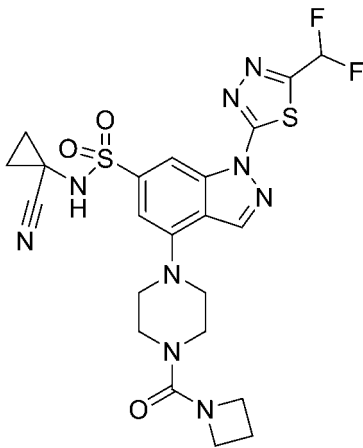
3 - オキサ - 9 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカンを N - エチル - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩に置換することによって、上記実施例 3 0 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 566 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.447 (d, 4H), 3.39 (d, 4H), 3.18 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.43 - 1.46 (m, 2H), 1.23 - 1.29 (m, 2H), 1.10 (t, 3H) .

## 【0170】

50

## 実施例 3 3

1 - [ ( { 4 - [ 4 - ( アゼチジニルカルボニル ) ピペラジニル ] - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 4 3】



10

3 - オキサ - 9 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカンをアゼチジン - 1 - イル ( ピペラジン - 1 - イル ) メタノン T F A 塩に置換することによって、上記実施例 3 0 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 564 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 32 ( br s , 1 H ) , 8 . 95 ( s , 1 H ) , 8 . 49 ( s , 1 H ) , 7 . 60 ( t , 1 H ) , 7 . 15 ( s , 1 H ) , 3 . 95 ( t , 4 H ) , 3 . 73 - 3 . 45 ( m , 8 H ) , 2 . 18 ( p , 2 H ) , 1 . 40 - 1 . 47 ( m , 2 H ) , 1 . 28 - 1 . 35 ( m , 2 H ) .

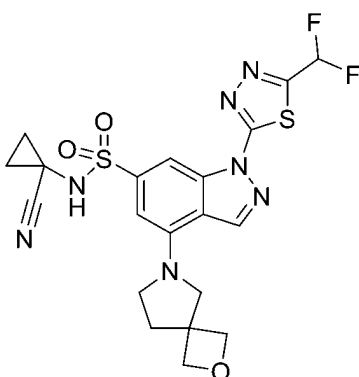
20

【 0 1 7 1 】

## 実施例 3 4

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 4 4】

30



40

3 - オキサ - 9 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカンを2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン シュウ酸塩に置換することによって、上記実施例 3 0 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> = 508 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 27 ( s , 1 H ) , 8 . 90 ( s , 1 H ) , 8 . 20 ( s , 1 H ) , 7 . 60 ( t , 1 H ) , 6 . 77 ( d , 1 H ) , 4 . 64 ( dd , 4 H ) , 3 . 95 ( s , 2 H ) , 3 . 69 ( t , 2 H ) , 2 . 37 ( t , 2 H ) , 1 . 42 - 1 . 51 ( m , 2 H ) , 1 . 20 - 1 . 32 ( m , 2 H ) .

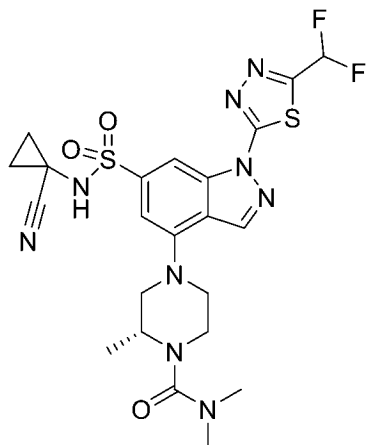
【 0 1 7 2 】

50

## 実施例 3 5

〔 ( 2 R ) - 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( シアノシクロプロピル ) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) - 2 - メチルピペラジニル ] - N , N - ジメチルカルボキサミドの合成

## 【化 4 5】



10

3 - オキサ - 9 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカンを ( R ) - N , N , 2 - トリメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩に置換することによって、上記実施例 3 0 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> : 566 ; <sup>1</sup> H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 31 ( s , 1 H ) , 8 . 86 ( s , 1 H ) , 8 . 49 ( s , 1 H ) , 7 . 62 ( t , 1 H ) , 7 . 17 ( s , 1 H ) , 3 . 97 ( dd , 1 H ) , 3 . 69 ( d , 1 H ) , 3 . 60 ( d , 1 H ) , 3 . 42 - 3 . 44 ( m , 2 H ) , 3 . 30 - 3 . 32 ( m , 1 H ) , 3 . 18 - 3 . 24 ( m , 1 H ) , 2 . 81 ( s , 6 H ) , 1 . 46 - 1 . 47 ( m , 2 H ) , 1 . 28 - 1 . 39 ( m , 5 H ) .

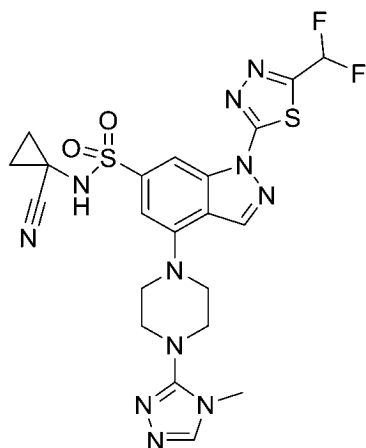
20

## 【0173】

## 実施例 3 6

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - [ 4 - ( 4 - メチル ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ) ピペラジニル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 4 6】



40

3 - オキサ - 9 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカンを 1 - ( 4 - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピペラジンに置換することによって、上記実施例 3 0 に記載さ

50



れたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 562; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.26 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.56-3.62 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.37-3.38 (m, 4H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.30-1.33 (m, 2H).

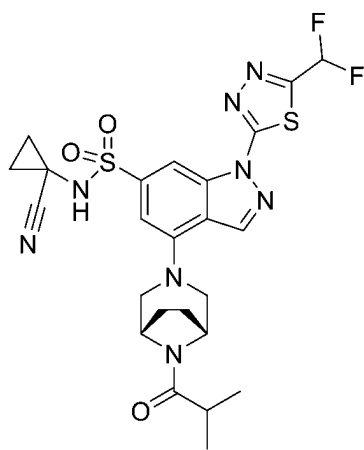
【0174】

#### 実施例 37

1-[( { 4-[ (1S, 5R)-8-(2-メチルプロパノイル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]-1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-1H-インダゾール-6-イル} スルホニル) アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

10

【化 47】



20

3-オキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカンを1-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロパン-1-オン TFA 塩に置換することによって、上記実施例 30 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 577; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 8.91 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.23 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.86 (p, 1H), 1.84-2.00 (m, 4H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.12-1.21 (m, 2H), 1.06 (dd, 6H).

30

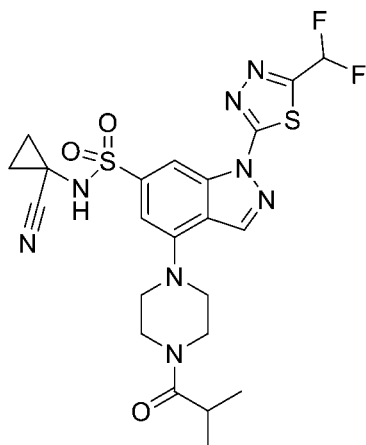
【0175】

#### 実施例 38

1-[( { 1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-[4-(2-メチルプロパノイル)ピペラジニル]-1H-インダゾール-6-イル} スルホニル) アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

## 【化 4 8】



10

3 - オキサ - 9 - アザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカンを 2 - メチル - 1 - ( ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オンに置換することによって、上記実施例 3 0 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 5 1 ; <sup>1</sup> H - NMR ( 3 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 3 4 ( s , 1 H ) , 8 . 9 8 ( s , 1 H ) , 8 . 5 0 ( s , 1 H ) , 7 . 6 1 ( t , 1 H ) , 7 . 1 7 ( s , 1 H ) , 3 . 7 7 ( d , 4 H ) , 3 . 4 8 ( b r s , 4 H ) , 2 . 9 5 ( p , 1 H ) , 1 . 3 9 - 1 . 4 7 ( m , 2 H ) , 1 . 2 9 - 1 . 3 4 ( m , 2 H ) , 1 . 0 6 ( d , 6 H ) .

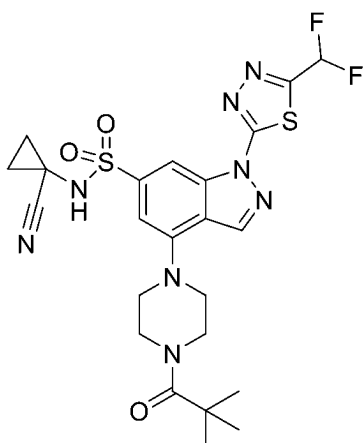
20

## 【 0 1 7 6 】

## 実施例 3 9

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - [ 4 - ( 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) ピペラジニル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 4 9】



30

40

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 2 5 m L 丸底フラスコ中に、4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 4 0 0 . 0 0 m g 、 0 . 9 2 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) 、 2 , 2 - ジメチル - 1 - ( ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ヒドロクロリド ( 5 7 5 . 7 5 m g 、 2 . 7 8 5 m m o l 、 3 当量 ) 、 RuPhos ( 1 7 3 . 3 0 m g 、 0 . 3 7 1 m m o l 、 0 . 4 当量 ) 、 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 2 1 0 . 0 2 m g 、 3 . 7 1 4 m m o l 、 4 当量 ) 、 ジオキサン ( 8 . 0 0 m L ) 、 および RuPhos Palladacycle Gen . 3 ( 3 1 0 . 6 1 m g 、 0 . 3 7 1 m m o l 、 0 . 4 当量 ) を入れた。得られた溶液にオイルバス中で 9 0 ° で 1 2 時間攪拌し、その後水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機物を食塩水

50

で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー〔シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）〕により精製して、表題化合物（１４ｍｇ）を得た。LCMS（ES， $m/z$ ）：[ $M+H$ ]<sup>+</sup> 565；<sup>1</sup>H-NMR（４００MHz，DMSO-*d*<sub>6</sub>，ppm） 9.28（br s，１H），8.98（s，１H），8.51（s，１H），7.62（m，１H），7.18（s，１H），3.84（s，４H），3.47（s，４H），1.46 - 1.40（m，２H），1.33 - 1.29（m，２H），1.26（s，9H）。

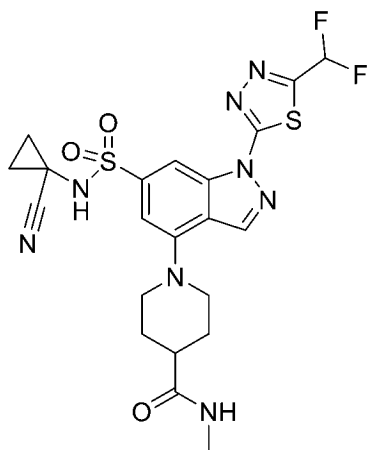
【０１７７】

#### 実施例４０

〔１ - ( １ - [ ５ - (ジフルオロメチル) ( １ , ３ , ４ - チアジアゾール - ２ - イル ) ] - ６ - { [ (シアノシクロプロピル) アミノ ] スルホニル } ( １ H - インダゾール - ４ - イル ) ( ４ - ピペリジル ) 〕 - N - メチルカルボキサミドの合成

10

【化５０】



20

窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持した１５ｍＬ密閉チューブ中に、４ - クロロ - N - ( １ - シアノシクロプロピル ) - １ - [ ５ - (ジフルオロメチル) - １ , ３ , ４ - チアジアゾール - ２ - イル ] インダゾール - ６ - スルホンアミド（３００．００ｍｇ、０．６９６mmol、１．００当量）、N - メチルピペリジン - ４ - カルボキサミド（１９７．８１ｍｇ、１．３９３mmol、２．００当量）、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（６８０．６３ｍｇ、２．０８９mmol、３当量）、ジオキサン（３．００mL）、RuPhos（３２．４９ｍｇ、０．０７０mmol、０．１当量）、およびRuPhosPdG3（２３２．９６ｍｇ、０．２７９mmol、０．４０当量）を入れた。得られた溶液を９０℃で一晩攪拌した。反応物を室温で水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物を真空下で濃縮し、残留物をPrep-TLC（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：MeOH = 20：1）により精製して、粗生成物を得た。粗生成物（１５０ｍｇ）をPrep-HPLC（カラム：Ultimate XB-C4 21.2 \* 250mm 5um；移動相A：水（０．１％FA）、移動相B：ACN；流速：６０mL／分；グラジエント：７分で３８％Bから４６％B；２５４／２２０nm；RT 6.33分）により精製し、表題化合物（４１．７ｍｇ、１１．１％）を得た。LCMS（ES， $m/z$ ）：[ $M+H$ ]<sup>+</sup> 537；<sup>1</sup>H-NMR（３００MHz，DMSO-*d*<sub>6</sub>，ppm） 9.33（br s，１H），8.89（s，１H），8.45（s，１H），7.81（d，１H），7.60（t，１H），7.16（s，１H），3.97（d，２H），3.03 - 3.09（m，２H），2.60（d，３H），2.36 - 2.41（m，１H），1.78 - 1.82（m，４H），1.39 - 1.47（m，２H），1.26 - 1.34（m，２H）。

30

40

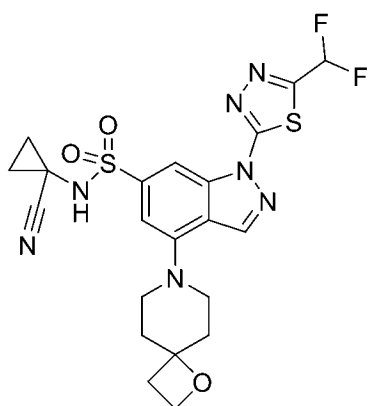
【０１７８】

#### 実施例４１

１ - [ ( { １ - [ ５ - (ジフルオロメチル) ( １ , ３ , ４ - チアジアゾール - ２ - イル ) ] - ４ - ( １ - オキサ - ７ - アザスピロ [ ３ . ５ ] ノン - ７ - イル ) - １ H - インダゾール

50

10

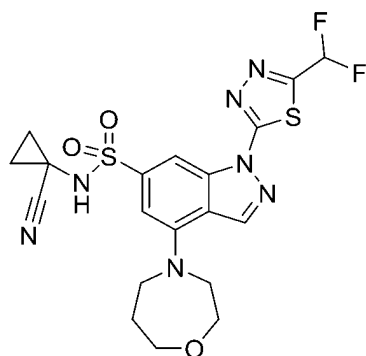


20

30

### 实施例 4 2

40



50

ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (300.00 mg、0.696 mmol、1.00 当量)、ジオキサン (5.00 mL)、1, 4 - オキサゼパンヒドロクロリド (191.64 mg、1.393 mmol、2.00 当量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (680.63 mg、2.089 mmol、3.00 当量)、RuPhos (129.97 mg、0.279 mmol、0.40 当量)、および RuPhos Palladacycle Gen. 3 (232.96 mg、0.279 mmol、0.40 当量) を添加した。得られた溶液を窒素雰囲気下で 90 で一晩攪拌した。得られた混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を真空下で濃縮し、残留物を Prep TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH = 30:1) により精製して、表題化合物 (40.7 mg) を得た。LCMS (ES, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+ 496$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) 9.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.97 - 6.96 (d, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 6H), 3.69 (t, 2H), 2.04 - 2.01 (m, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 2H)。

10

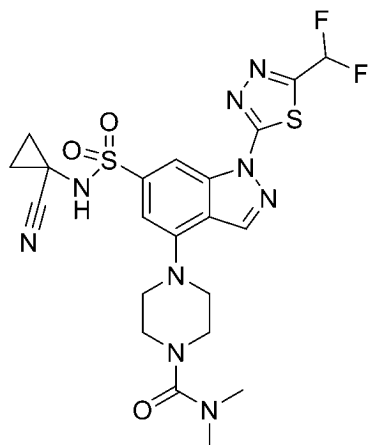
## 【0180】

## 実施例 43

[4 - (1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 6 - {[(シアノシクロプロピル)アミノ]スルホニル} (1H - インダゾール - 4 - イル)) ピペラジニル] - N, N - ジメチルカルボキサミドの合成

20

## 【化53】



30

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 15 mL の密閉チューブ中に、4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (300.00 mg、0.696 mmol、1.00 当量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (680.63 mg、2.089 mmol、3 当量)、ジオキサン (3.00 mL)、N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (131.37 mg、0.836 mmol、1.2 当量)、RuPhos (32.49 mg、0.070 mmol、0.1 当量)、および RuPhos Palladacycle Gen. 3 (58.24 mg、0.070 mmol、0.1 当量) を入れた。得られた溶液を 90 で一晩攪拌した。反応は室温で水でクエンチし、水層を EtOAc で抽出した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物を Prep - TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH = 20:1) により精製して、粗生成物を得た。粗生成物 (150 mg) は Prep - HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 x 150 mm 5  $\mu\text{m}$ ; 移動相 A: 水 (0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL / 分; グラジエント: 7 分で 20% B から 35% B; 254; 220 nm; RT 6.77 分) により精製し、表題化合物 (57.4 mg) を得た。LCMS (ES, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+ 552$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)

40

50

m) 9.33 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.31 - 3.43 (m, 8H), 2.79 (s, 6H), 1.39 - 1.44 (t, 2H), 1.26 - 1.36 (m, 2H).

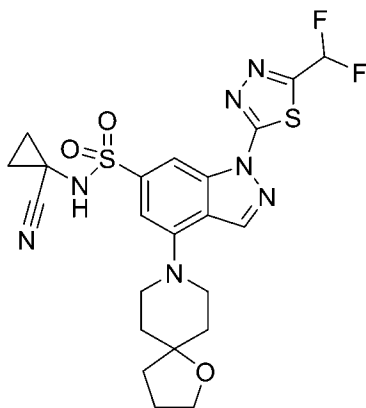
【0181】

#### 実施例 44

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4.5 ] デク - 8 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 54】

10



20

N, N - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボキサミドを 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [ 4.5 ] デカンに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 536; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.33 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.41 - 3.56 (m, 4H), 1.68 - 1.97 (m, 8H), 1.40 - 1.50 (m, 2H), 1.20 - 1.36 (m, 2H).

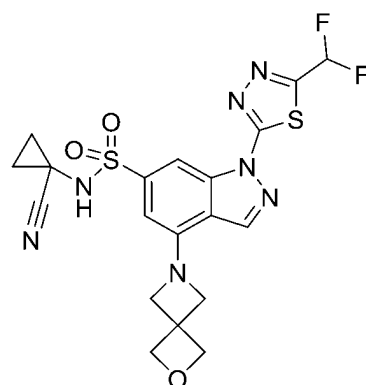
【0182】

#### 実施例 45

30

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (6 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 3.3 ] ヘプト - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 55】



40

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドをビス ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3.3 ] ヘプタン ) シュウ酸塩に置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 494; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.30 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.58 (s, 1H

50

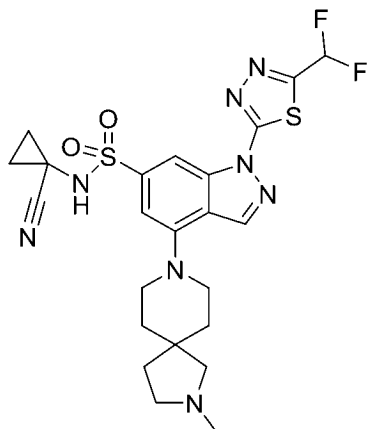
), 4.88 (s, 4H), 4.47 (s, 4H), 1.40 - 1.46 (m, 2H), 1.25 - 1.33 (m, 2H).

【0183】

#### 実施例 46

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (2 - メチル - 2, 8 - ジアザスピロ [ 4.5 ] デク - 8 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化56】



10

20

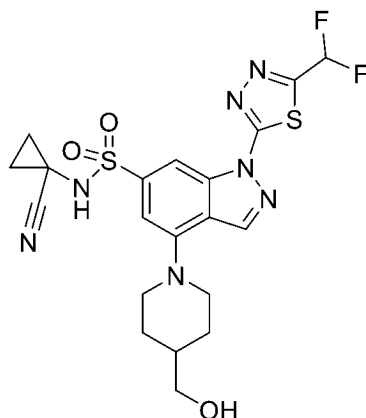
N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを 2 - メチル - 2, 8 - ジアザスピロ [ 4.5 ] デカン ヘミオキサレート塩に置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 549; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.20 - 9.50 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.25 - 3.47 (m, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.65 - 1.83 (m, 6H), 1.29 - 1.46 (m, 4H).

【0184】

#### 実施例 47

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - [ 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジル ] - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化57】



40

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドをピペリジン - 4 - イル メタノールに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS - PH (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 510; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.32 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.56 (t, 1H), 3

50

. 89 (d, 2H), 3.33 - 3.35 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.63 - 1.66 (m, 1H), 1.40 - 1.45 (m, 4H), 1.32 - 1.37 (t, 2H).

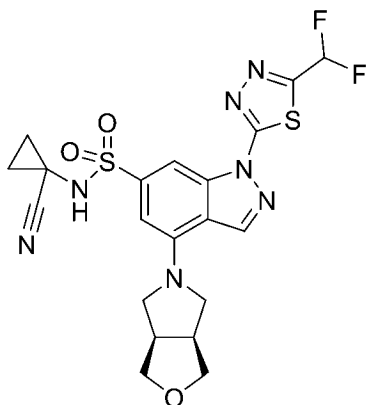
【0185】

#### 実施例 48

1 - [ ( { 4 - ( ( 1S, 5R ) - 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 0 ] オクト - 3 - イル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 58】

10



20

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを cis - ヘキサヒドロ - 1H - フロ [ 3, 4 - c ] ピロール ヒドロクロリドに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 508; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.27 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.85 - 3.93 (m, 4H), 3.73 (dd, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.42 - 1.45 (m, 2H), 1.28 - 1.30 (t, 2H).

30

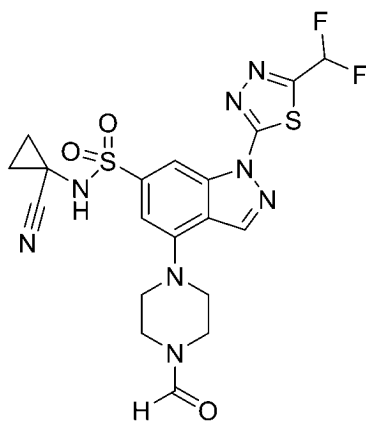
【0186】

#### 実施例 49

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 4 - ホルミルピペラジニル ) - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 59】

40



N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドをピペラジン - 1 - カルバルデヒドに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。L

50



CMS (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> : 509 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.27 - 9.42 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.13 (brs, 1H), 7.49 - 7.74 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.39 - 3.58 (m, 4H), 1.22 - 1.48 (m, 4H) .

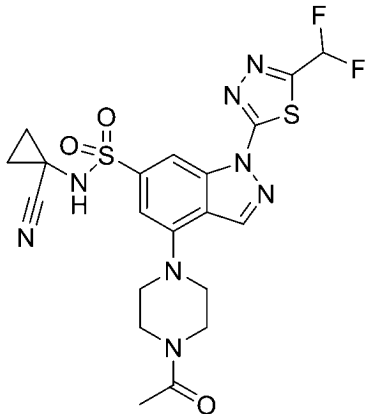
【0187】

#### 実施例 50

1 - [ ( { 4 - ( 4 - アセチルピペラジニル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

10

【化60】



20

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを 1 - ( ピペラジン - 1 - イル ) エタノンに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> : 509 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.43 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.47 (d, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 1.32 (s, 2H) .

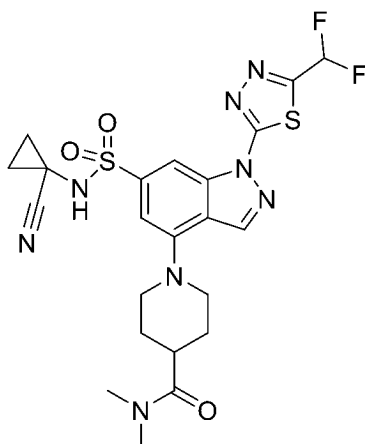
30

【0188】

#### 実施例 51

[ 1 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( シアノシクロプロピル ) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ( 4 - ピペリジル ) ] - N, N - ジメチルカルボキサミドの合成

【化61】



40

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを N, N - ジメチルピペリジン - 4

50

- カルボキサミドに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 551; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.32 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.13 - 3.17 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.90 - 2.97 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.81 - 1.90 (m, 4H), 1.43 - 1.46 (m, 2H), 1.25 - 1.30 (m, 2H)。

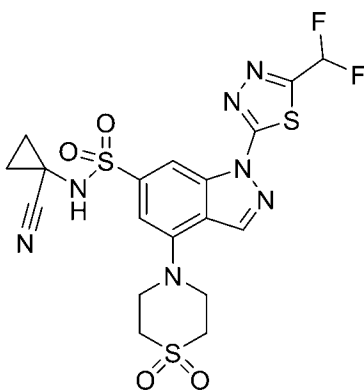
【0189】

#### 実施例 52

N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 4 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) - 1H - インダゾール - 6 - スルホンアミドの合成

10

【化 62】



20

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドをチオモルホリン 1, 1 - ジオキシドに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 530; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.24 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.40 (s, 4H), 1.40 - 1.44 (t, 2H), 1.27 - 1.34 (m, 2H)。

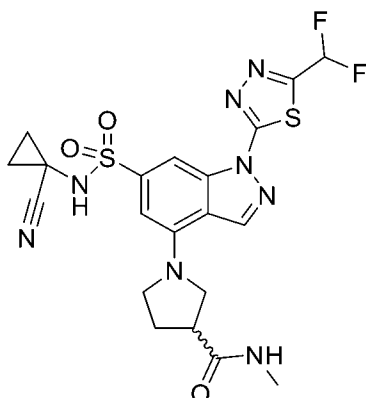
30

【0190】

#### 実施例 53

[1 - (1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 6 - {[ (シアノシクロプロピル) アミノ ] スルホニル } (1H - インダゾール - 4 - イル)) ピロリジン - 3 - イル] - N - メチルカルボキサミドの合成

【化 63】



40

50

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを N - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミドに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 523 ; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.26 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.70 - 3.82 (m, 4H), 3.19 (p, 1H), 2.64 - 2.65 (d, 3H), 2.15 - 2.38 (m, 2H), 1.42 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.30 (m, 2H) .

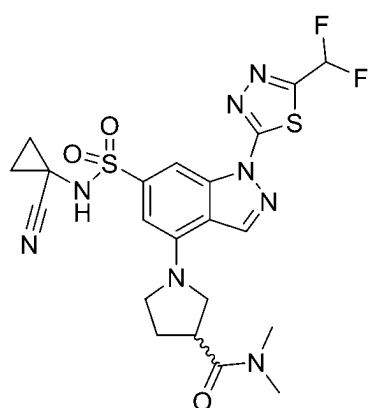
【0191】

実施例 54

10

[1 - (1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 6 - {[(シアノシクロプロピル)アミノ]スルホニル} (1H - インダゾール - 4 - イル))ピロリジン - 3 - イル] - N, N - ジメチルカルボキサミドの合成

【化64】



20

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを N, N - ジメチルピロリジン - 3 - カルボキサミドに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 537 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.62 - 3.89 (m, 5H), 3.12 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 1.39 - 1.48 (m, 2H), 1.22 - 1.38 (m, 2H) .

30

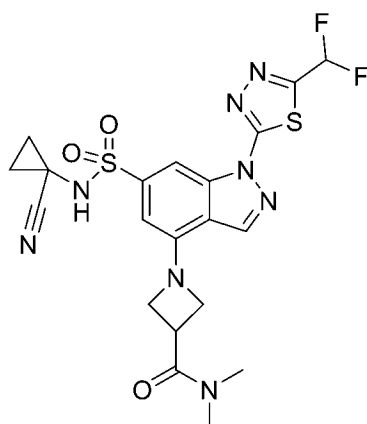
【0192】

実施例 55

[1 - (1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 6 - {[(シアノシクロプロピル)アミノ]スルホニル} (1H - インダゾール - 4 - イル))アゼチジン - 3 - イル] - N, N - ジメチルカルボキサミドの合成

40

## 【化 6 5】



10

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを N, N - ジメチルアゼチジン - 3 - カルボキサミド ヒドロクロリド塩に置換することによって、上記実施例 4 3 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 523; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.23 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.49 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.95 - 4.10 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.41 - 1.43 (m, 2H), 1.27 - 1.29 (m, 2H).

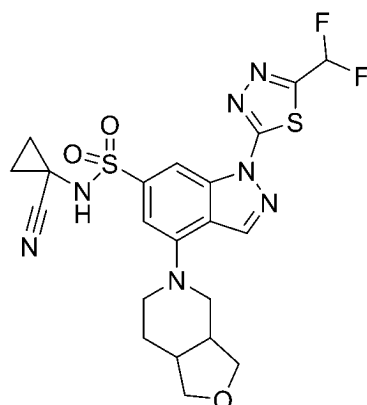
20

## 【0193】

## 実施例 5 6

1 - [(1 - [5 - (ジフルオロメチル)(1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 4 - (cis - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ - [4.3.0]ノン - 3 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル}スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 6 6】



30

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドをオクタヒドロフロ[3, 4 - c]ピリジン ヒドロクロリド塩に置換することによって、上記実施例 4 3 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 522; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.69 (dd, 1H), 3.58 - 3.63 (m, 3H), 3.42 - 3.51 (m, 2H), 2.64 - 2.67 (m, 1H), 2.50 - 2.51 (m, 1H), 2.00 - 2.04 (m, 1H), 1.77 - 1.79 (m, 1H), 1.42 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.32 (m, 2H).

40

## 【0194】

50

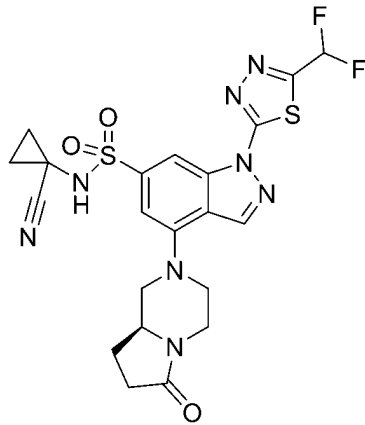
50

## 【 0 1 9 6 】

## 実施例 5 9

1 - [ ( { 4 - ( ( 1 S ) - 7 - オキソ - 3 , 6 - ジアザピシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 3 - イル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【 化 6 9 】



10

N , N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを ( S ) - ヘキサヒドロピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 6 ( 2 H ) - オン ヒドロクロリド塩に置換することによって、上記実施例 4 3 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 535 ; <sup>1</sup> H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 35 ( s , 1 H ) , 8 . 99 ( s , 1 H ) , 8 . 52 ( s , 1 H ) , 7 . 61 ( t , 1 H ) , 7 . 22 ( d , 1 H ) , 3 . 97 ( d , 2 H ) , 3 . 85 - 3 . 89 ( m , 2 H ) , 3 . 14 ( dt , 1 H ) , 2 . 94 ( dt , 1 H ) , 2 . 80 ( t , 1 H ) , 2 . 29 - 3 . 33 ( m , 2 H ) , 2 . 20 - 2 . 26 ( m , 1 H ) , 1 . 65 - 1 . 70 ( m , 1 H ) , 1 . 44 ( dd , 2 H ) , 1 . 32 ( dd , 2 H ) .

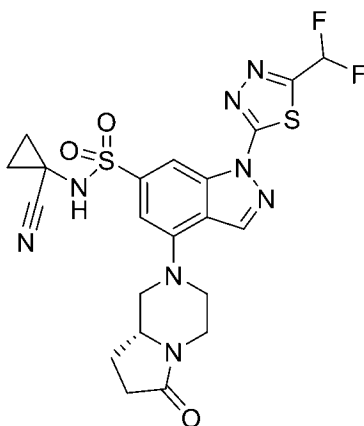
20

## 【 0 1 9 7 】

## 実施例 6 0

1 - [ ( { 4 - ( ( 1 R ) - 7 - オキソ - 3 , 6 - ジアザピシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 3 - イル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【 化 7 0 】



30

40

N , N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを ( R ) - ヘキサヒドロピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 6 ( 2 H ) - オンヒドロクロリド塩に置換することによって上記実

50

施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 535 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.35 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.85 - 3.89 (m, 2H), 3.13 (dt, 1H), 2.94 (dt, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 2H), 2.20 - 2.26 (m, 1H), 1.67 - 1.70 (m, 1H), 1.45 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H) .

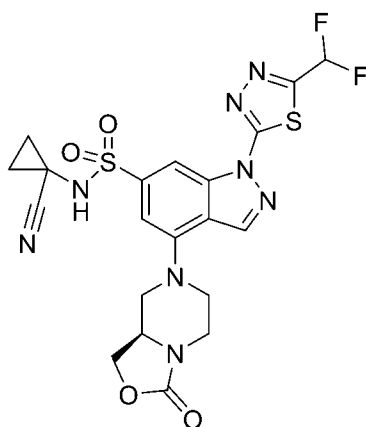
【0198】

実施例 61

1 - [ ( { 4 - ( ( 1 R ) - 7 - オキソ - 8 - オキサ - 3 , 6 - ジアザビシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 3 - イル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

10

【化 71】



20

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを ( R ) - ヘキサヒドロ - 3 H - オキサゾロ [ 3 , 4 - a ] ピラジン - 3 - オン ヒドロクロリド塩に置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 537 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.37 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 1H), 2.95 - 3.07 (m, 2H), 1.46 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H) .

30

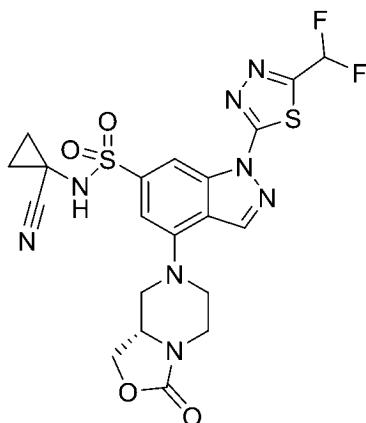
【0199】

実施例 62

1 - [ ( { 4 - ( ( 1 S ) - 7 - オキソ - 8 - オキサ - 3 , 6 - ジアザビシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 3 - イル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

## 【化 7 2】



10

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを (S) - ヘキサヒドロ - 3 H - オキサゾロ [3, 4 - a] ピラジン - 3 - オン ヒドロクロリド塩に置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 537 ; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 1H), 2.95 - 3.07 (m, 2H), 1.46 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H)

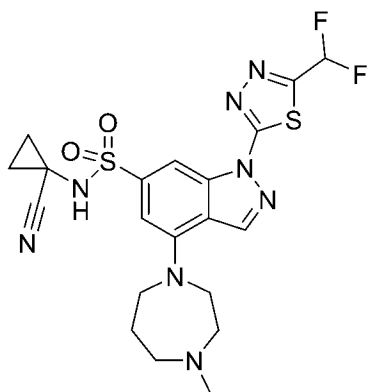
20

## 【0200】

## 実施例 63

1 - [(1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 4 - (4 - メチル (1, 4 - ジアザパーヒドロ - エピニル)) - 1H - インダゾール - 6 - イル} スルホニル) アミノ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 7 3】



30

40

N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを N - メチルホモピペラジンに置換することによって、上記実施例 43 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> : 509 ; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.28 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.79 - 2.81 (m, 2H), 2.54 - 2.56 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.03 - 2.04 (m, 2H), 1.443 (dd, 2H), 1.26 (dd, 2H) .

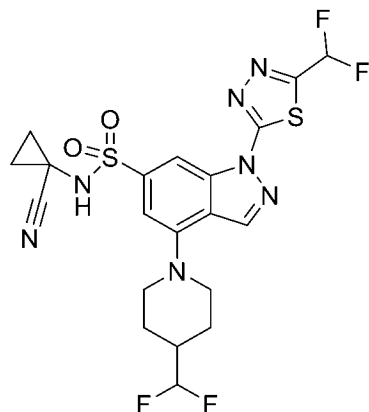
## 【0201】

## 実施例 64

50



1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) ピペリジル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 7 4】



10

N , N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを 4 - ( ジフルオロメチル ) ピペリジン ヒドロクロリド塩に置換することによって、上記実施例 4 3 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> : 535 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 33 ( s , 1 H ) , 8 . 91 ( s , 1 H ) , 8 . 47 ( s , 1 H ) , 7 . 60 ( t , 1 H ) , 7 . 18 ( d , 1 H ) , 6 . 02 ( td , 1 H ) , 3 . 93 ( d , 2 H ) , 3 . 06 ( t , 2 H ) , 2 . 13 - 2 . 28 ( m , 1 H ) , 1 . 86 - 1 . 94 ( m , 2 H ) , 1 . 67 ( qd , 2 H ) , 1 . 43 ( dd , 2 H ) , 1 . 32 ( dd , 2 H ) .

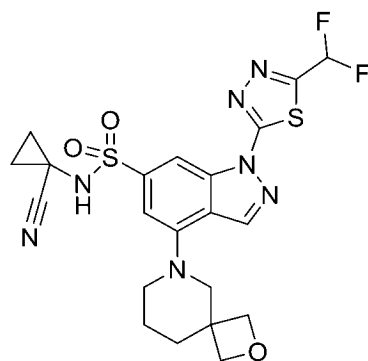
20

【 0 2 0 2 】

## 実施例 6 5

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 6 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 7 5】

30



40

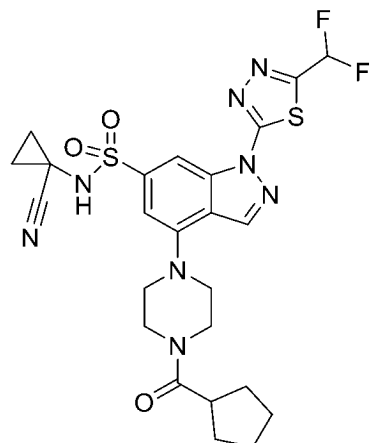
N , N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン シュウ酸塩に置換することによって、上記実施例 4 3 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> : 522 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 36 ( s , 1 H ) , 8 . 87 ( s , 1 H ) , 8 . 51 ( s , 1 H ) , 7 . 62 ( t , 1 H ) , 7 . 24 ( s , 1 H ) , 4 . 38 ( dd , 4 H ) , 3 . 66 ( s , 2 H ) , 3 . 29 - 3 . 38 ( m , 2 H ) , 1 . 91 ( t , 2 H ) , 1 . 75 ( brs , 2 H ) , 1 . 47 ( dd , 2 H ) , 1 . 34 ( dd , 2 H ) .

【 0 2 0 3 】

50

## 実施例 6 6

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - [ 4 - ( シクロペンチルカルボニル ) ピペラジニル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 7 6】



10

N , N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを 1 - シクロペンタンカルボニルピペラジン T F A 塩に置換することによって、上記実施例 4 3 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] + 5 7 7 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> , p p m ) 9 . 2 9 ( b r s , 1 H ) , 8 . 9 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 0 ( s , 1 H ) , 7 . 6 1 ( t , 1 H ) , 7 . 1 6 ( s , 1 H ) , 3 . 7 5 - 3 . 8 6 ( m , 4 H ) , 3 . 4 6 ( s , 4 H ) , 3 . 0 1 - 3 . 1 1 ( m , 1 H ) , 1 . 7 2 - 1 . 9 0 ( m , 4 H ) , 1 . 5 7 - 1 . 7 0 ( m , 4 H ) , 1 . 4 5 - 1 . 5 1 ( m , 2 H ) , 1 . 2 0 - 1 . 3 0 ( m , 2 H ) .

20

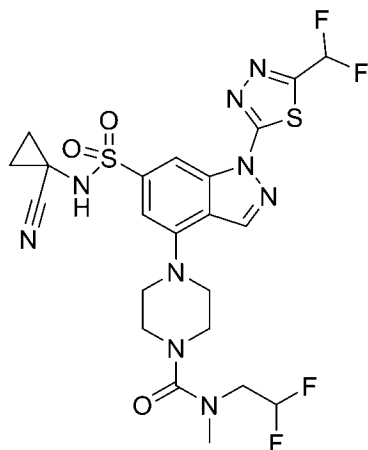
【 0 2 0 4 】

## 実施例 6 7

N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) [ 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( シアノシクロプロピル ) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ピペラジニル ] - N - メチルカルボキサミドの合成

30

【化 7 7】



40

2 0 m L バイアル中に、4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 2 5 0 . 0 0 m g 、 0 . 5 8 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) 、ジオキサン ( 5 . 0 0 m L ) 、 N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - N - メチルピペラジン - 1 - カル

50

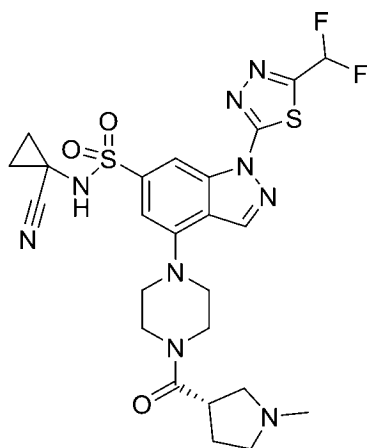
ボキサミド (144.30 mg、0.696 mmol、1.20 当量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (283.60 mg、0.870 mmol、1.50 当量)、 $\text{RuPhos}$  (108.31 mg、0.232 mmol、0.40 当量)、および  $\text{RuPhos Palladacycle Gen. 3}$  (194.13 mg、0.232 mmol、0.40 当量) を添加した。得られた溶液を窒素雰囲気下で 90 で一晩攪拌し、その後  $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。 $\text{Prep-TLC}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{MeOH}$  = 30:1) で精製して粗生成物を得て、これを  $\text{Prep-HPLC}$  (カラム:  $\text{XBridge Shield RP18 OBD}$  カラム、5  $\mu\text{m}$ 、19 \* 150 mm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  + 0.1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), 移動相 B:  $\text{ACN}$ ; 流速: 20 mL/分; グラジエント: 10 分で 43% B から 47% B; 254/220 nm; RT 9.32 分) により精製して、表題化合物 (55.6 mg) を得た。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ 602$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 9.33 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.21 (tt, 1H), 3.62 (td, 2H), 3.47 - 3.45 (m, 8H), 2.99 (s, 3H), 1.44 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H).

## 【0205】

## 実施例 68

1 - { [ (4 - { 4 - [ ( (3S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) カルボニル ] ピペラジニル } - 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 1H - インダゾール - 6 - イル) スルホニル ] アミノ } シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 78】



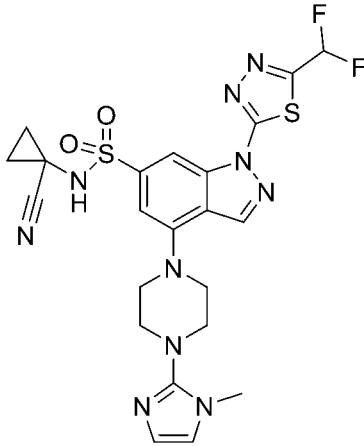
N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを (S) - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノン TFA 塩に置換することによって上記実施例 67 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ 592$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 9.33 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.76 (d, 4H), 3.44 (d, 4H), 2.78 (t, 1H), 2.51 - 2.60 (m, 3H), 2.30 - 2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.95 - 2.01 (m, 2H), 1.40 (dd, 2H), 1.27 (dd, 2H).

## 【0206】

## 実施例 69

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - [ 4 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) ピペラジニル ] - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 7 9】



10

N - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミドを 1 - ( 1 - メチルイミダゾール - 2 - イル ) ピペラジン ヒドロクロリド塩に置換することによって上記実施例 6 7 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 561 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 36 ( s , 1 H ) , 9 . 02 ( s , 1 H ) , 8 . 54 ( s , 1 H ) , 7 . 62 ( t , 1 H ) , 7 . 25 ( s , 1 H ) , 6 . 93 ( d , 1 H ) , 6 . 65 ( d , 1 H ) , 3 . 58 ( t , 4 H ) , 3 . 53 ( s , 3 H ) , 3 . 27 ( t , 4 H ) , 1 . 46 ( dd , 2 H ) , 1 . 33 ( dd , 2 H ) .

20

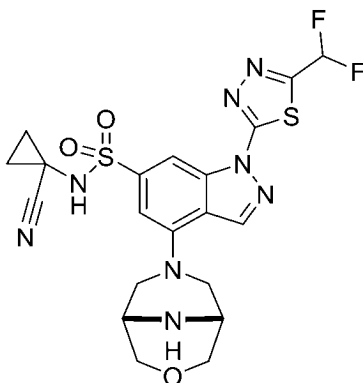
## 【 0 2 0 7 】

## 実施例 7 0

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 7 - オキサ - 3 , 9 - ジアザビシクロ - [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 8 0】

30



40

工程 1 : 1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( N - Boc - 7 - オキサ - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 3 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

8 mL バイアル内のジオキサン ( 4 . 00 mL ) 中の 4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 400 . 00 mg 、 0 . 929 mmol 、 1 . 00 当量 ) および tert - ブチル 3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] - ノナン - 9 - カルボキシレート ( 423 . 91 mg 、 1 . 858 mmol 、 2 .

50

0.0 当量) の攪拌溶液を、窒素雰囲気下で RuPhos (173.30 mg、0.372 mmol、0.40 当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (756.26 mg、2.322 mmol、2.50 当量)、RuPhos Palladacycle Gen. 3 (310.61 mg、0.372 mmol、0.40 当量) に添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 90 で一晩攪拌し、その後飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチした。水層を EA で抽出し、合わせた画分を真空下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (DCM: MeOH = 25:1) により精製して、黄色固体として粗生成物 100 mg を得た。粗生成物 (150 mg) を Prep-HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、19 × 250 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、移動相 B: ACN; 流速: 25 mL/分; グラジエント: 7 分で 56% B から 66% B; 254; 220 nm; RT 5.83 分) により精製して、淡黄色固体として表題化合物 (15 mg) を得た。

10

#### 【0208】

工程 2: 1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (7 - オキサ - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [3.3.1] ノン - 3 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

8 mL バイアル中の 1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (N - Boc - 7 - オキサ - 3, 9 - ジアザピシクロ [3.3.1] ノン - 3 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリル (15 mg、0.024 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で DCM (0.3 mL) および TFA (0.1 mL) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で一晩 12 時間攪拌した。反応を飽和 NaCl (水溶液) でクエンチし、水層を EA で抽出した。得られた混合物を真空下で濃縮し、粗生成物 (20 mg) を Prep-HPLC で次に示す条件 (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 7 分で 27% B から 40% B; 254; 220 nm; RT 5.63 分) により精製して、表題化合物 (5.2 mg) を得た。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 523; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.22 (brs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.98 (dd, 4H), 3.80 (d, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.44 (dd, 2H), 1.28 (dd, 2H)。

20

30

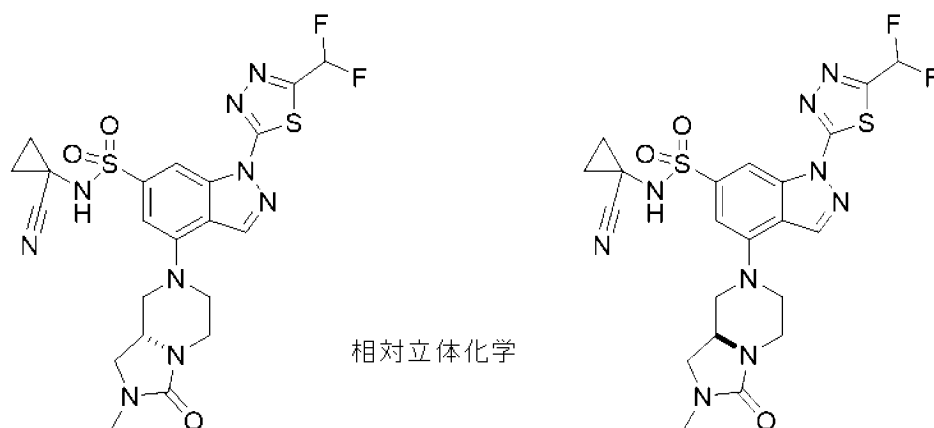
#### 【0209】

実施例 71 および 72

1 - [ ( { 4 - (8 - メチル - 7 - オキサ - 3, 6, 8 - トリアザピシクロ [4.3.0] ノン - 3 - イル) - 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

## 【化 8 1】



10

20 mL バイアル内のジオキサン (7.00 mL) 中で 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (700.00 mg、1.625 mmol、1.00 当量) および 2 - メチル - ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - オン ヒドロクロリド (622.81 mg、3.250 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に、RuPhos (303.27 mg、0.650 mmol、0.40 当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1852.84 mg、5.687 mmol、3.50 当量) および RuPhos 20  
 Palladacycle Gen. 3 (543.56 mg、0.650 mmol、0.40 当量) を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 90 で一晩攪拌した。反応を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチし、水層を EA で抽出した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物を Prep - TLC (DCM : MeOH = 25 : 1) により精製して、黄色固体として粗生成物 220 mg を得た。粗生成物を Prep - SFC (カラム : CHIRALPAK IA - 3, 4.6 \* 50 mm、3 μm ; 移動相 A : Hex (0.1% DEA)、移動相 B : EtOH ; 流速 : 1 mL / 分 ; グラジエント : 50% B から 50% ; エナンチオマー A RT 2.77 分 ; エナンチオマー B RT 2.40 分) により精製して、1 - [ ( { 4 - (8 - メチル - 7 - オキソ - 3, 6, 8 - トリアザビシクロ [4.3.0] ノン - 3 - イル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリル エナンチオマー A (37.7 mg) およびエナンチオマー B (33.4 mg) を得た。

20

30

## 【0210】

特性評価 実施例 71 (エナンチオマー A) : LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 550 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.38 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.73 - 3.98 (m, 4H), 3.46 (t, 1H), 3.22 (td, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.85 - 2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H) .

40

## 【0211】

特性評価 実施例 72 (エナンチオマー B) : LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 550 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.35 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.67 - 3.98 (m, 4H), 3.46 (t, 1H), 3.31 (td, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.85 - 2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.45 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H) .

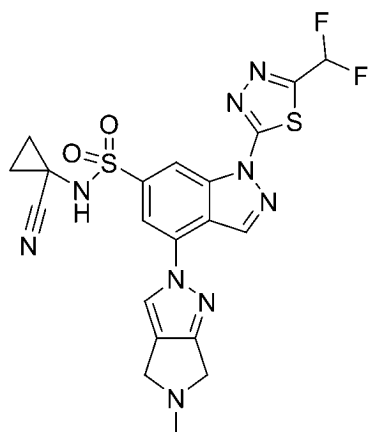
## 【0212】

## 実施例 73

1 - [ ( { 1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル

50

〕 - 4 - ( 5 - メチル ( 3 - ピロリノ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール - 2 - イル ) ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 8 2】



10

8 mL バイアル内のジオキサン ( 5 . 0 0 mL ) 中の 4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 4 0 0 . 0 0 mg 、 0 . 9 2 8 mmol 、 1 . 0 0 当量 ) および 5 - メチル - 2 H , 4 H , 6 H - ピロリノ [ 3 , 4 - c ] ピラゾール ( 2 2 8 . 6 9 mg 、 1 . 8 5 7 mmol 、 2 . 0 0 当量 ) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で室温で  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 7 5 6 . 2 6 mg 、 2 . 3 2 1 mmol 、 2 . 5 0 当量 ) 、 t - B u X P h o s ( 7 8 . 8 5 mg 、 0 . 1 8 6 mmol 、 0 . 2 0 当量 ) および t - B u X P h o s P d - G 3 ( 7 3 . 7 2 mg 、 0 . 0 9 3 mmol 、 0 . 1 0 当量 ) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 6 0 で一晩攪拌し、その後飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 水溶液 ) でクエンチした。水層を E t O A c で抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。残留物を P r e p - T L C (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{MeOH}$  = 3 0 : 1 ) により精製し、粗生成物 ( 3 0 0 mg ) を得た。粗生成物を P r e p - H P L C ( カラム : X B r i d g e P r e p O B D C 1 8 カラム、3 0 × 1 5 0 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 ( 0 . 0 5 %  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ) 、移動相 B :  $\text{ACN}$  ; 流速 : 6 0 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 2 2 % B から 3 3 % ; 2 5 4 ; 2 2 0 nm ; R T 5 . 3 3 分 ) により精製し、表題化合物 ( 8 2 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) :  $[\text{M} + \text{H}]^+ 5 1 8$  ;  $^1\text{H}$  - NMR ( 3 0 0 MHz ,  $\text{DMSO}-d_6$  , ppm ) 9 . 5 4 ( br s , 1 H ) , 9 . 1 5 ( s , 1 H ) , 8 . 8 6 ( s , 1 H ) , 8 . 4 3 ( s , 1 H ) , 8 . 0 9 ( d , 1 H ) , 7 . 6 2 ( t , 1 H ) , 3 . 7 7 ( d , 4 H ) , 2 . 5 2 - 2 . 6 0 ( m , 3 H ) , 1 . 4 5 ( dd , 2 H ) , 1 . 3 3 ( dd , 2 H ) .

20

30

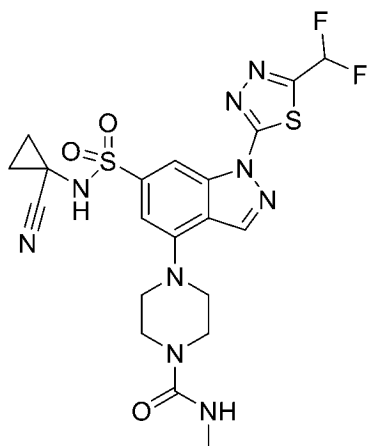
#### 【 0 2 1 3 】

##### 実施例 7 4

4 - ( 6 - ( N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) スルファモイル ) - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミドの合成

40

## 【化 8 3】



10

8 mL バイアル内のジオキサン (3.00 mL) 中の 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (300.00 mg、0.696 mmol、1.00 当量) および N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド TFA 塩 (335.93 mg、1.393 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で RuPhos (129.97 mg、0.279 mmol、0.40 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (336.83 mg、2.437 mmol、3.50 当量)、および RuPhos Palladacycle Gen. 3 (232.96 mg、0.279 mmol、0.40 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 90 で一晩攪拌し、その後飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチした。水層を EtOAc で抽出し、有機層を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (DCM : MeOH = 25 : 1) により精製し、黄色固体として粗生成物 100 mg を得た。粗生成物を Prep - HPLC (カラム : Xbridge Phenyl OBD カラム、5 μm、19 \* 150 mm ; 移動相 A : 水 (10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; グラジエント : 8 分で 42 % B から 52 % B ; 254 ; 220 nm ; Rt : 8.13 分) により精製し、表題化合物 (40.7 mg) を得た。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 538 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.35 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.57 - 3.64 (m, 4H), 3.43 - 4.44 (m, 4H), 2.62 (d, 3H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H) .

20

30

## 【0214】

## 実施例 75

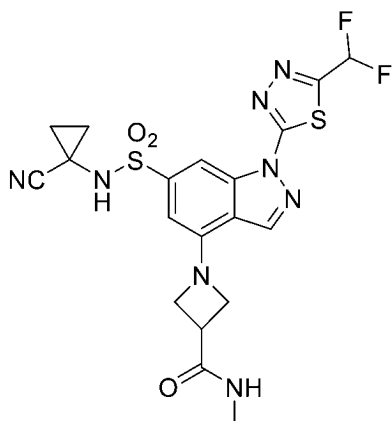
1 - (6 - (N - (1 - シアノシクロプロピル) スルファモイル) - 1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) - N - メチルアゼチジン - 3 - カルボキサミドの合成

40

50



## 【化 8 4】



10

N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩を N - メチルアゼチジン - 3 - カルボキサミド T F A 塩に置換することによって、上記実施例 7 4 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 509 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.52 - 3.65 (m, 1H), 2.65 (d, 3H), 1.25 - 1.45 (m, 4H) .

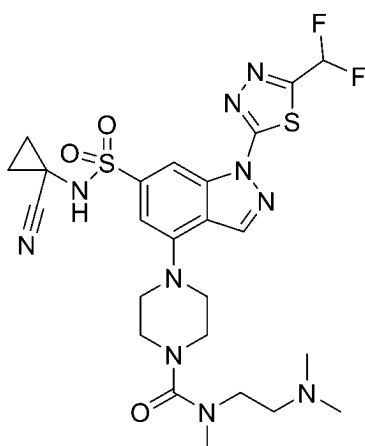
20

## 【0215】

## 実施例 7 6

[4 - (1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 6 - {[(シアノシクロプロピル)アミノ]スルホニル} (1H - インダゾール - 4 - イル)) ピペラジニル] - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - メチルカルボキサミドの合成

## 【化 8 5】



30

40

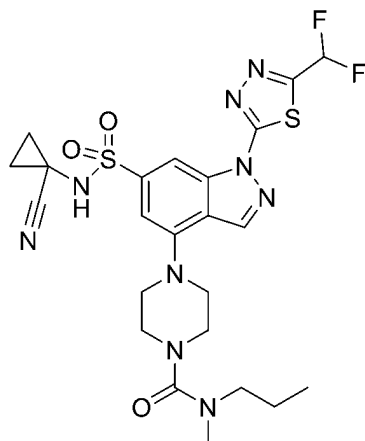
N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩を N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩に置換することによって、上記実施例 7 4 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 609 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.32 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.38 (s, 4H), 3.27 (t, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.41 (t, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.30 - 1.46 (m, 4H) .

## 【0216】

## 実施例 7 7

50

[ 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( シアノシクロプロピル ) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ピペラジニル ] - N - メチル - N - プロピルカルボキサミドの合成  
【化 8 6】



10

N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩を N - メチル - N - プロピルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩に置換することによって、上記実施例 7 4 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [ M + H ]<sup>+</sup> 580 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.37 - 3.47 (m, 8H), 3.10 - 3.15 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.54 (q, 2H), 1.44 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H), 0.84 (t, 3H) .

20

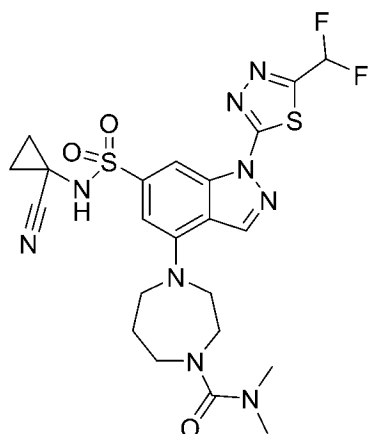
【0217】

実施例 7 8

[ 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( シアノシクロプロピル ) アミノ ] - スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ( 1 , 4 - ジアザパーヒドロエピニル ) ] - N , N - ジメチルカルボキサミドの合成

30

【化 8 7】



40

N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩を N , N - ジメチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキサミド T F A 塩に置換することによって、上記の実施例 7 4 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z) : [ M + H ]<sup>+</sup> 566 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.30 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.97 (s

50

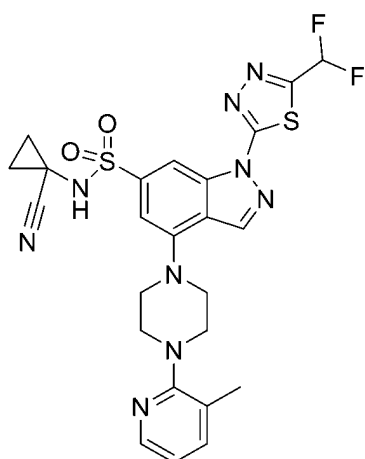
, 1 H), 3.87 - 3.91 (m, 4 H), 3.59 (s, 2 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 2.65 (s, 6 H), 2.03 - 2.08 (d, 2 H), 1.26 - 1.45 (m, 4 H).

【0218】

#### 実施例 79

1 - [( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - [ 4 - (3 - メチル (2 - ピリジル) ) - ピペラジニル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 88】



10

20

N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド TFA 塩を 1 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン ジヒドロクロリド ヒドロクロリド塩に置換することによって、上記実施例 74 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M + H]<sup>+</sup> 572; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.01 (br s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 3.61 (t, 4 H), 3.38 (t, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.45 (t, 2 H), 1.32 (dd, 2 H).

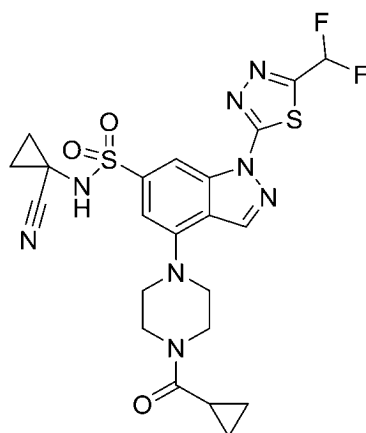
30

【0219】

#### 実施例 80

1 - [( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - [ 4 - (シクロプロピルカルボニル) ピペラジニル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 89】



40

N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド TFA 塩を 1 - シクロプロパンカルボニ

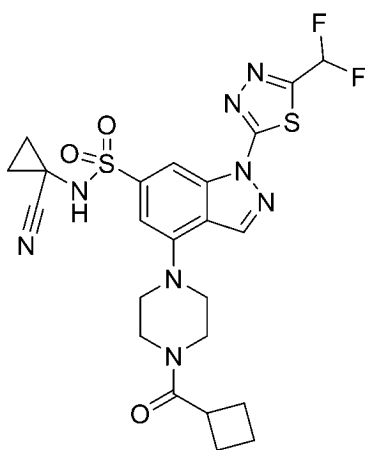
50

ルピペラジンに置換することによって、上記実施例 74 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 549; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.34 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.48-3.55 (m, 4H), 3.17 (d, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H), 0.70-0.80 (m, 4H).

#### 実施例 81

1-[(1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-[4-(シクロブチルカルボニル)ピペラジニル]-1H-インダゾール-6-イル}スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 90】



N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド TFA 塩を 1-シクロブタンカルボニルピペラジン TFA 塩に置換することによって、上記実施例 74 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 563; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.47-7.74 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.41-3.47 (m, 5H), 2.12-2.27 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

【0220】

#### 実施例 82

1-[(1-[4-[(3R)-3-メチル-4-(2-メチルプロパノイル)ピペラジニル]-1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]]-1H-インダゾール-6-イル}スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

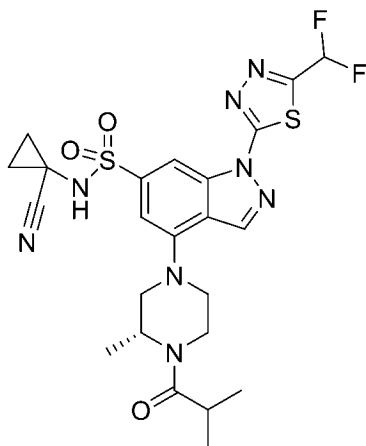
20

30

40

50

## 【化 9 1】



10

N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩を ( R ) - 2 - メチル - 1 - ( 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン T F A 塩に置換することによって、上記実施例 7 4 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 565 ; <sup>1</sup> H - NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 32 ( s , 1 H ) , 8 . 86 ( s , 1 H ) , 8 . 7 ( s , 1 H ) , 7 . 60 ( t , 1 H ) , 7 . 14 ( brs , 1 H ) , 4 . 70 ( brs , 1 H ) , 4 . 20 - 4 . 55 ( m , 1 H ) , 3 . 97 ( brs , 1 H ) , 3 . 86 ( d , 1 H ) , 3 . 73 ( d , 2 H ) , 3 . 00 - 3 . 20 ( m , 1 H ) , 2 . 91 ( p , 1 H ) , 1 . 32 - 1 . 50 ( m , 3 H ) , 1 . 20 - 1 . 30 ( m , 4 H ) , 1 . 04 - 1 . 06 ( d , 6 H ) .

20

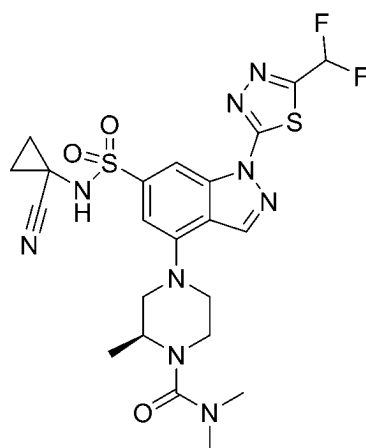
## 【 0 2 2 1 】

## 実施例 8 3

[ ( 2 S ) - 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( シアノシクロプロピル ) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) - 2 - メチルピペラジニル ] - N , N - ジメチルカルボキサミドの合成

## 【化 9 2】

30



40

8 mL バイアル内のジオキサン ( 2 . 50 mL ) 中の 4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 250 . 00 mg 、 0 . 580 mmol 、 1 . 00 当量 ) および ( S ) - N , N , 2 - トリメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド T F A 塩 ( 312 . 50 mg 、 1 . 161 mmol 、 2 . 00 当量 ) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で RuPhos ( 108 . 31 mg 、 0 . 232 mmol 、 0 . 40 当量 ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 280 . 69 mg 、 2 . 031 mmol 、 3 . 5 当量 ) および RuPhos P

50

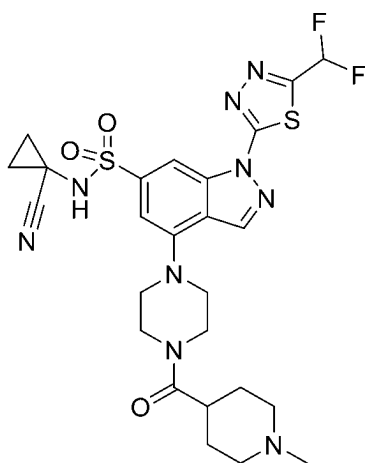
alladacycle Gen. 3 (194.13 mg、0.232 mmol、0.40 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 90 で一晩攪拌し、その後飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) でクエンチした。水層を EA で抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (DCM: MeOH = 25:1) により精製し、黄色固体として粗生成物 30 mg を得た。粗生成物を Prep-HPLC (カラム: XBridge Prep OBD  $\text{C}_{18}$  カラム、 $30 \times 150 \text{ mm } 5 \mu\text{m}$ ; 移動相 A: 水 ( $10 \text{ mmol/L NH}_4\text{HCO}_3$ )、移動相 B: ACN; 流速:  $60 \text{ mL/分}$ ; グラジエント: 7 分で 35% B から 45% B; 254; 220 nm; RT: 5.92 分) により精製し、表題化合物 (3.2 mg) を得た。LCMS (ES, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+ 566$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) 9.30 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.28 - 3.30 (m, 1H), 3.18 - 3.24 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 1.44 (d, 2H), 1.31 - 1.33 (m, 5H).

【0222】

#### 実施例 85

1 - { [ (1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - {4 - [ (1 - メチル (4 - ピペリジル) ) - カルボニル] ピペラジニル} - 1H - インダゾール - 6 - イル) スルホニル] アミノ } シクロプロパンカルボニトリルの合成

#### 【化 93】



(S) - N, N, 2 - トリメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド TFA 塩を (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) (ピペラジン - 1 - イル) メタノン TFA 塩に置換することによって、上記実施例 83 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+ 606$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) 9.33 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.76 (d, 4H), 3.46 (d, 4H), 2.79 (d, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (td, 2H), 1.59 - 1.65 (m, 4H), 1.40 (dd, 2H), 1.29 (dd, 2H).

#### 【0223】

#### 実施例 84

1 - [ ( { 1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - [4 - (4 - メチル (3 - ピリジル) ) ピペラジニル] - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

10

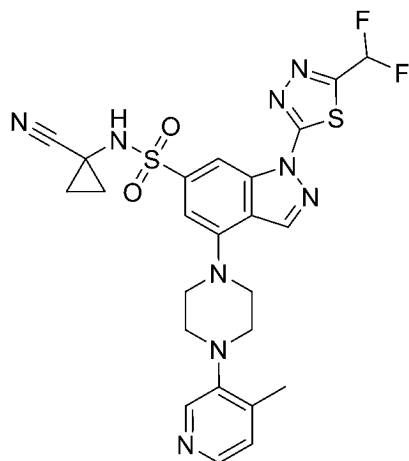
20

30

40

50

## 【化 9 4】



10

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 25 mL 丸底フラスコ中に、4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (170.00 mg、0.395 mmol、1.00 当量)、1 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ピペラジン TFA 塩 (210 mg、1.184 mmol、3 当量)、RuPhos Palladacycle Gen. 3 (132.01 mg、0.158 mmol、0.4 当量)、RuPhos (73.65 mg、0.158 mmol、0.4 当量)、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (514.26 mg、1.578 mmol、4 当量)、ジオキサン (3.40 mL) を入れた。得られた溶液をオイルバス中で 90 °C で 12 時間攪拌し、その後水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 1) で溶出した。粗生成物を Prep - HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、19 \* 250 mm、10 μm; 移動相 A: 水 (0.1 % FA)、移動相 B: ACN; 流速: 20 mL / 分; グラジエント: 7 分で 33 % B から 50 % B; 254 / 220 nm; RT: 5.87 分) により精製し、表題化合物 (2.7 mg) を得た。LCMS (ES, m/z): [M + H]<sup>+</sup> 572; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.24 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.43 (dd, 2H), 1.33 (dd, 4H)。

20

30

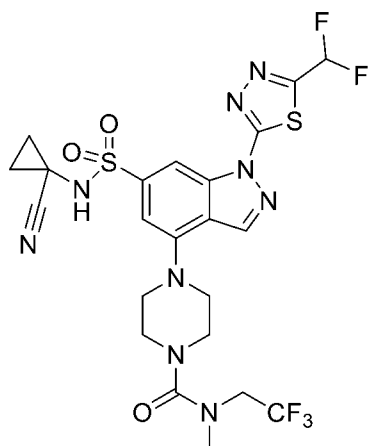
## 【0224】

## 実施例 86

[4 - (1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 6 - {[(シアノシクロプロピル) アミノ] スルホニル} (1H - インダゾール - 4 - イル)) ピペラジニル] - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) カルボキサミドの合成

40

## 【化 9 5】



10

20 mL 密封チューブ内の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (250.00 mg、0.580 mmol、1.00 当量) および N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド TFA 塩 (375.14 mg、1.161 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で  $K_2CO_3$  (280.69 mg、2.031 mmol、3.50 当量)、RuPhos (108.31 mg、0.232 mmol、0.40 当量) および RuPhos Palladacycle Gen. 3 (194.13 mg、0.232 mmol、0.40 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 90 で一晩攪拌した。反応は飽和  $NH_4Cl$  (水溶液) でクエンチし、その後水で希釈した。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ( $CH_2Cl_2$  : MeOH = 30 : 1) により精製して、粗生成物 (50 mg) を得て、 $CH_2Cl_2$  : ヘキサン (1 : 10、1 mL) からの結晶化により精製して、表題化合物 (20.7 mg) を得た。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 620 ; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.35 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.48 (s, 8H), 3.05 (s, 3H), 1.45 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H) .

20

30

## 【0225】

## 実施例 87

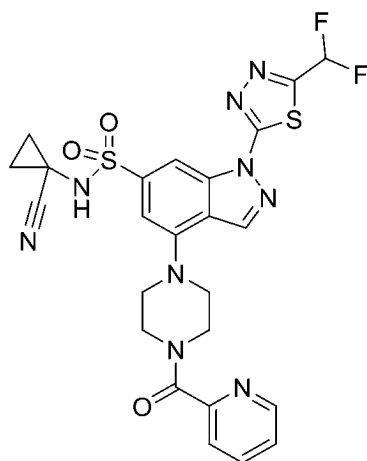
1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - [ 4 - (2 - ピリジルカルボニル) ピペラジニル ] - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

50



## 【化 9 6】



10

20 mL バイアル中に、4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 300 . 00 mg 、 0 . 696 mmol 、 1 . 00 当量 ) 、 ジオキサン ( 5 . 00 mL ) 、 1 - ( ピリジン - 2 - カルボニル ) ピペラジン ( 266 . 32 mg 、 1 . 393 mmol 、 2 . 00 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 288 . 71 mg 、 2 . 089 mmol 、 3 . 00 当量 ) 、 RuPhos ( 129 . 97 mg 、 0 . 279 mmol 、 0 . 40 当量 ) 、 RuPhos Palladacycle Gen . 3 ( 232 . 96 mg 、 0 . 279 mmol 、 0 . 40 当量 ) に入れた。得られた溶液を窒素雰囲気下で 90 ° で一晩攪拌した。得られた混合物を  $H_2O$  3 x 5 mL で洗浄した。得られた溶液を酢酸エチル 2 x 5 mL で抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (  $CH_2Cl_2$  : MeOH = 30 : 1 ) により精製し、1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - [ 4 - ( 2 - ピリジルカルボニル ) ピペラジニル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリル ( 9 . 7 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 586 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 33 ( s , 1 H ) , 8 . 97 ( s , 1 H ) , 8 . 64 ( d , 1 H ) , 8 . 51 ( s , 1 H ) , 7 . 98 ( td , 1 H ) , 7 . 67 ( d , 1 H ) , 7 . 61 ( t , 3 H ) , 7 . 53 ( dd , 1 H ) , 7 . 19 ( d , 1 H ) , 3 . 95 ( s , 2 H ) , 3 . 75 ( s , 2 H ) , 3 . 58 ( s , 2 H ) , 3 . 48 ( s , 2 H ) , 1 . 45 ( dd , 2 H ) , 1 . 32 ( dd , 2 H ) .

20

30

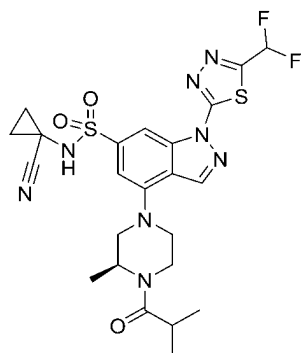
## 【 0 2 2 6 】

## 実施例 88

1 - [ ( { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - メチル - 4 - ( 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジニル ] - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

## 【化 9 7】



10

20 mL 密閉チューブ中に、8 mL バイアル中の 4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 300 . 00 mg 、 0 . 696 mmol 、 1 . 00 当量 ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 336 . 83 mg 、 2 . 437 mmol 、 3 . 5 当量 ) 、 ジオキサン ( 3 . 00 mL ) を入れ、 ( S ) - 2 - メチル - 1 - ( 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン TFA 塩 ( 373 . 62 mg 、 1 . 393 mmol 、 2 当量 ) 、 RuPhos Pd Gen . 3 ( 232 . 96 mg 、 0 . 279 mmol 、 0 . 4 当量 ) および RuPhos ( 129 . 97 mg 、 0 . 279 mmol 、 0 . 40 当量 ) を添加した。混合物を窒素雰囲気下で 90 ° で一晩攪拌し、その後室温で飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 水溶液 ) でクエンチした。水層を EtOAc で抽出し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ( DCM : MeOH = 30 : 1 ) により精製し、粗生成物 ( 120 mg ) を得た。粗生成物を Prep - HPLC ( カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム、19 \* 250 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 ( 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0 . 1 % NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O ) 、移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 45 % B から 60 % B ; 254 / 220 nm ; RT : 9 . 50 分 ) により精製し、表題化合物 ( 3 . 3 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 565 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 15 ( br s , 1 H ) , 8 . 84 ( s , 1 H ) , 8 . 46 ( s , 1 H ) , 7 . 61 ( t , 1 H ) , 7 . 13 ( s , 1 H ) , 4 . 65 - 4 . 75 ( m , 1 H ) , 4 . 20 - 4 . 55 ( m , 1 H ) , 3 . 88 - 3 . 95 ( m , 1 H ) , 3 . 84 ( d , 1 H ) , 3 . 72 ( d , 2 H ) , 3 . 10 - 3 . 20 ( m , 1 H ) , 2 . 91 ( p , 1 H ) , 1 . 24 - 1 . 45 ( m , 7 H ) , 1 . 04 ( d , 6 H ) .

20

30

## 【 0 2 2 7 】

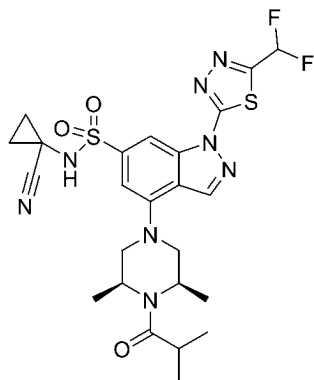
## 実施例 8 9

1 - [ ( { 4 - [ cis - 3 , 5 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジニル ] - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

50

## 【化 9 8】



10

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 20 mL 丸底フラスコ中に、4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (600.00 mg、1.393 mmol、1.00 当量)、1 - (cis - 2, 6 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン TFA 塩 (513.29 mg、2.785 mmol、2.00 当量)、RuPhos (259.95 mg、0.557 mmol、0.40 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (577.42 mg、4.178 mmol、3.00 当量)、ジオキサン (10.00 mL)、および RuPhos Pd Gen. 3 (465.91 mg、0.557 mmol、0.40 当量) を入れた。得られた溶液をオイルバス中で 90 °C で 12 時間攪拌し、その後水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにアプライし、ジクロロメタン / メタノール (20 / 1) で溶出して、粗生成物 (8 mg) を得た。粗生成物を Prep - HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL / 分; グラジエント: 7 分で 43 % B から 55 % B; 254; 220 nm; RT: 6.38 分) により精製し、表題化合物 (1.3 mg) を得た。LCMS (ES, m/z): [M + H]<sup>+</sup> 579; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.23 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.58 - 4.70 (m, 1H), 4.25 - 4.40 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.05 - 3.30 (m, 2H), 2.89 (p, 1H), 1.30 - 1.54 (m, 8H), 1.20 - 1.29 (m, 2H), 1.07 (d, 6H)。

20

30

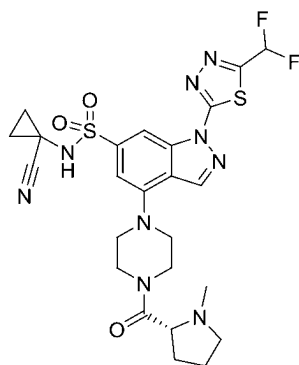
## 【0228】

## 実施例 90

1 - { [ (4 - { 4 - [ ( (2R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) カルボニル ] ピペラジニル } - 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 1H - インダゾール - 6 - イル) スルホニル ] アミノ } シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

## 【化 9 9】



10

1 - (cis - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン T F A 塩を 1 - (メチル - D - プロリル) ピペラジン T F A 塩に置換することによって、上記実施例 8 9 に記載されたように表題化合物を調製した。L C M S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 9 2 ; <sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> , p p m ) 9 . 2 1 ( b r s , 1 H ) , 8 . 9 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 0 ( s , 1 H ) , 7 . 6 1 ( t , 1 H ) , 7 . 1 7 ( s , 1 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 6 8 ( b r t , 4 H ) , 3 . 5 9 - 3 . 4 1 ( b r d , 4 H ) , 3 . 1 9 ( t , 1 H ) , 2 . 9 7 ( s , 1 H ) , 2 . 2 6 ( s , 3 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 1 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 - 2 . 1 8 ( m , 1 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 7 9 ( m , 3 H ) , 1 . 4 2 ( t , 2 H ) , 1 . 3 0 ( t , 2 H ) .

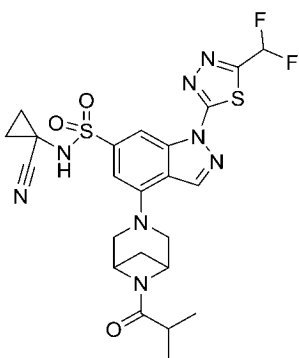
20

## 【 0 2 2 9】

## 実施例 9 1

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - [ 6 - ( 2 - メチルプロパノイル ) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプト - 3 - イル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 1 0 0】



30

1 - (cis - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン T F A 塩を 1 - ( 3 , 6 - ジアザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタン - 6 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン T F A 塩に置換することによって上記実施例 8 9 に記載されたように表題化合物 1 を調製した。L C M S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 6 3 ; H - <sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> , p p m ) 9 . 2 8 ( s , 1 H ) , 8 . 8 4 ( s , 1 H ) , 8 . 3 0 ( s , 1 H ) , 7 . 6 0 ( t , 1 H ) , 6 . 8 6 ( d , 1 H ) , 4 . 8 5 ( s , 2 H ) , 4 . 1 3 ( b r s , 1 H ) , 3 . 7 8 ( o b s b r s , 1 H ) , 3 . 7 4 ( d , 1 H ) , 3 . 4 9 ( d , 1 H ) , 2 . 8 8 ( q , 1 H ) , 2 . 6 0 ( p , 1 H ) , 1 . 7 4 ( d , 1 H ) , 1 . 3 2 - 1 . 4 2 ( m , 2 H ) , 1 . 1 5 - 1 . 2 4 ( m , 2 H ) , 0 . 9 2 ( d , 3 H ) , 0 . 6 3 ( d , 3 H ) .

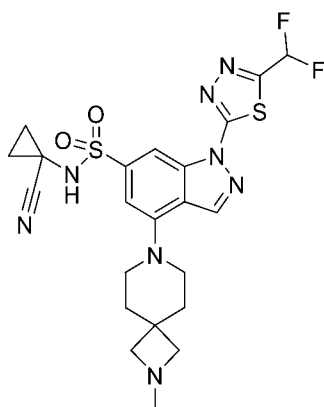
40

## 【 0 2 3 0】

50

## 実施例 9 2

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 2 - メチル - 2 , 7 - ジアザスピロ - [ 3 . 5 ] ノン - 7 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 1 0 1】



10

8 mL バイアル内のジオキサン ( 5 . 0 0 mL ) 中の 4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 5 0 0 . 0 0 mg 、 1 . 1 6 0 mmol 、 1 . 0 0 当量 ) および 2 - メチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン ( 5 4 2 . 4 8 mg 、 3 . 8 6 8 mmol 、 2 . 0 0 当量 ) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で RuPhos ( 3 6 1 . 0 3 mg 、 0 . 7 7 3 mmol 、 0 . 4 当量 ) 、 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 1 8 4 7 . 6 0 mg 、 8 . 7 0 3 mmol 、 4 . 5 当量 ) 、 RuPhos Palladacycle Gen . 3 ( 6 4 7 . 1 0 mg 、 0 . 7 7 3 mmol 、 0 . 4 当量 ) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 9 0 ° で一晩 1 2 時間攪拌し、その後飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチした。水層を EtOAc で抽出し、得られた有機層を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ( DCM : MeOH = 2 5 : 1 ) により精製し、黄色固体として粗生成物 2 6 0 mg を得た。粗生成物 ( 2 6 0 mg ) を Prep - HPLC ( カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム、3 0 × 1 5 0 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 ( 0 . 0 5 % NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O ) 、 移動相 B : ACN ; 流速 : 6 0 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 2 1 % B から 3 7 % B ; 2 5 4 ; 2 2 0 nm ; RT : 6 . 7 3 分 ) により精製し、表題化合物 ( 5 1 . 0 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> : <sup>1</sup>H - NMR ( 3 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 8 . 8 7 ( s , 1 H ) , 8 . 4 5 ( s , 1 H ) , 7 . 6 1 ( t , 1 H ) , 7 . 1 6 ( d , 1 H ) , 3 . 3 5 - 3 . 3 8 ( m , 4 H ) , 3 . 0 4 ( s , 4 H ) , 2 . 2 8 ( s , 3 H ) , 1 . 9 2 ( t , 4 H ) , 1 . 4 3 ( dd , 2 H ) , 1 . 3 0 ( dd , 2 H ) .

20

30

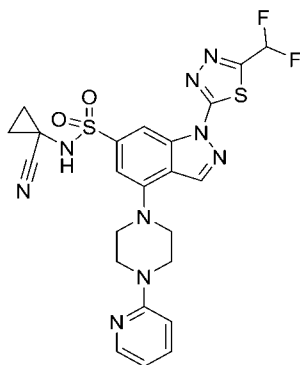
【 0 2 3 1 】

## 実施例 9 3

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 4 - ( 2 - ピリジル ) ピペラジニル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

40

## 【化 1 0 2】



10

8 mL バイアル内のジオキサン (3.00 mL) 中の 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (300.00 mg、0.696 mmol、1.00 当量) および 1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン (227.32 mg、1.393 mmol、2.00 当量) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で RuPhos (129.97 mg、0.279 mmol、0.4 当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (62.53 mg、0.279 mmol、0.4 当量) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (567.20 mg、1.741 mmol、2.5 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 90 で一晩攪拌し、その後飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) の添加によりクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (DCM : MeOH = 25 : 1) により精製し、黄色固体として粗生成物 (200 mg) を得た。粗生成物を Prep - HPLC (カラム : XBridge Prep OBD C<sub>18</sub> カラム、30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 48 % B から 58 % B ; 254 ; 220 nm ; RT 1 : 6.28 分) により精製し、表題化合物 (30.6 mg) を得た。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 558.2 ; <sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.33 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.42 - 7.77 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 3.76 - 3.78 (m, 4H), 3.58 - 3.59 (m, 4H), 1.43 (dd, 2H), 1.31 (dd, 2H).

20

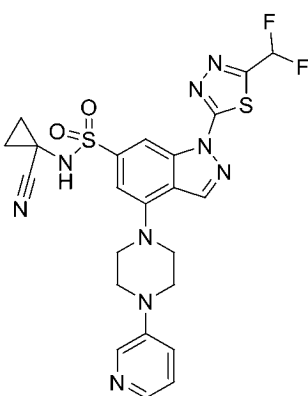
30

## 【0 2 3 2】

## 実施例 9 4

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (4 - (3 - ピリジル) ピペラジニル) - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 1 0 3】



40

50

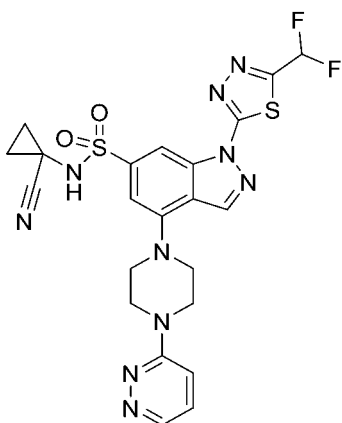
1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジンを 1 - (ピリジン - 3 - イル) ピペラジンヒドロクロリド塩に置換することによって、上記実施例 9 3 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 558; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.35 (brs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.39 - 7.77 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 3.40 - 3.65 (m, 8H), 1.39 (dd, 2H), 1.27 (dd, 2H)。

【0233】

実施例 9 5

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - (4 - ピリダジン - 3 - イル ピペラジニル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 1 0 4】



20

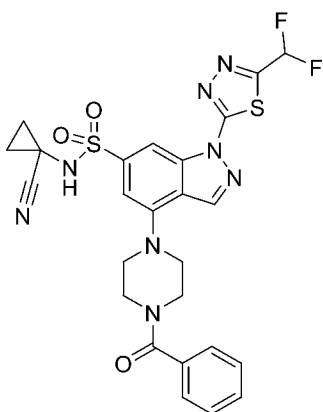
1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジンを 3 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリダジンヒドロクロリドに置換することによって、上記実施例 9 3 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 559; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.34 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.62 (obst, 1H), 7.40 (obstd, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.64 (s, 4H), 1.44 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H)。

【0234】

実施例 9 6

1 - [ ( { 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 4 - [ 4 - (フェニルカルボニル) ピペラジニル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 1 0 5】



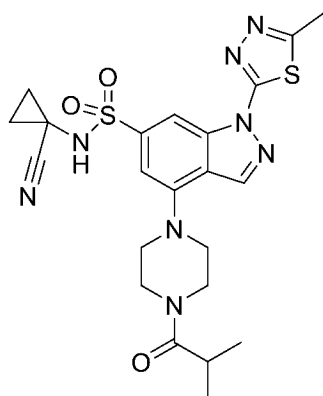
40

50

1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジンを 1 - ベンゾイルピペラジンに置換することによって、上記実施例 93 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M + H]<sup>+</sup> 585; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.60 (obst, 1H), 7.49 (s, 5H), 7.18 (s, 1H), 3.51 - 3.90 (m, 8H), 3.31 (s, 4H), 1.43 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).  
【0235】

#### 実施例 97

1 - [ ( { 1 - ( 5 - メチル ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ) - 4 - [ 4 - ( 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジニル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化106】



20

15 mL 密閉チューブ中に、4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 300.00 mg、0.696 mmol、1.00 当量 )、ジオキサン ( 4.00 mL )、2 - メチル - 1 - ( ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン TFA 塩 ( 265.57 mg、1.044 mmol、1.5 当量 )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 288.71 mg、2.089 mmol、3 当量 )、RuPhos ( 32.49 mg、0.070 mmol、0.1 当量 )、RuPhos Palladacycle Gen. 3 ( 58.24 mg、0.070 mmol、0.1 当量 ) を添加した。得られた溶液を 90 で一晩攪拌した。反応を室温で飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 水溶液 ) でクエンチし、水層を EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。残留物を Prep-TLC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 50 : 1 ) により精製し、粗生成物を得た。粗生成物 ( 80 mg ) を Prep-HPLC ( カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 ( 0.05 % NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O )、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; グラジエント : 7 分で 17 % B から 37 % B ; 254 ; 220 nm ; RT : 5.88 分 ) により精製し、表題化合物 ( 39.2 mg ) を得た。LCMS (ES, m/z): [M + H]<sup>+</sup> 515; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.29 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.76 - 3.79 (m, 4H), 3.45 (s, 4H), 2.96 (p, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.44 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H), 1.05 (d, 6H).  
【0236】

40

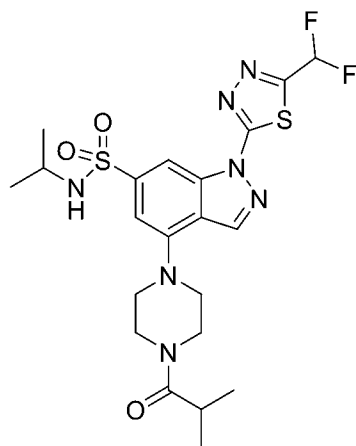
#### 実施例 98

1 - [ 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( メチルエチル ) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ピペラジニル ] - 2 - メチルプロパン - 1 - オンの合成

50



## 【化 1 0 7】



10

工程 1 : 4 - クロロ - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - N - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミドの合成

10 mL 丸底フラスコ中に 4 - クロロ - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホニルクロリド ( 900 . 00 mg、2 . 337 mmol、1 . 00 当量 )、プロパン - 2 - アミン ( 151 . 93 mg、2 . 570 mmol、1 . 1 当量 )、およびピリジン ( 369 . 65 mg、4 . 673 mmol、2 当量 ) を入れた。得られた生成物を窒素雰囲気下で室温で一晩攪拌し、水層を EA で抽出した。得られた混合物を真空で濃縮し、残留物を Prep - TLC ( DCM : MeOH = 25 : 1 ) により精製し、淡黄色固体として表題化合物 ( 250 mg ) を得た。

20

## 【 0 2 3 7 】

工程 2 : 1 - [ 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( メチルエチル ) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ピペラジニル ] - 2 - メチルプロパン - 1 - オンの合成

8 mL バイアル中の 4 - クロロ - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - N - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 240 . 00 mg、0 . 588 mmol、1 . 00 当量 ) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で 2 - メチル - 1 - ( ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン TFA 塩 ( 299 . 24 mg、1 . 177 mmol、2 当量 )、RuPhos ( 219 . 68 mg、0 . 471 mmol、0 . 8 当量 )、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 671 . 07 mg、2 . 060 mmol、3 . 5 当量 )、RuPhos Palladacycle Gen . 3 ( 196 . 87 mg、0 . 235 mmol、0 . 40 当量 )、およびジオキサン ( 3 . 00 mL ) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 90 ° で一晩攪拌し、その後飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 水溶液 ) でクエンチした。水層を EA で抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ( DCM : MeOH = 25 : 1 ) により精製し、黄色固体として粗生成物 ( 200 mg ) を得た。粗生成物を Prep - HPLC ( カラム : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 \* 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 ( 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> )、移動相 B : ACN ; 流速 : 60 mL / 分 ; グラジエント : 8 分で 36 B % から 46 % B ; 254 ; 220 nm ; RT : 7 . 03 分 ) により精製し、表題化合物 ( 30 . 7 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 528 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 8 . 93 ( s , 1 H ) , 8 . 45 ( s , 1 H ) , 7 . 83 ( s , 1 H ) , 7 . 60 ( t , 1 H ) , 7 . 17 ( s , 1 H ) , 3 . 77 ( d , 4 H ) , 3 . 45 ( d , 4 H ) , 3 . 30 - 3 . 27 ( m , 1 H ) , 2 . 95 ( p , 1 H ) , 1 . 04 ( d , 6 H ) , 0 . 97 ( d , 6 H ) .

30

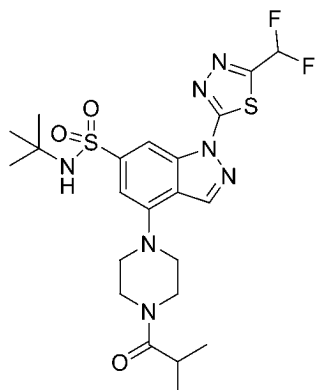
40

## 【 0 2 3 8 】

実施例 99

50

1 - [ 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( tert - ブチル ) アミノ ] スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ピペラジニル ] - 2 - メチルプロパン - 1 - オンの合成  
【化 1 0 8】



10

工程 1 : N - ( tert - ブチル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミドの合成

表題化合物 N - ( tert - ブチル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミドは、プロパン - 2 - アミンを tert - ブチルアミンに置換することにより、4 - クロロ - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - N - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミドとして調製した。

20

【 0 2 3 9】

工程 2 : 1 - [ 4 - ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 6 - { [ ( tert - ブチル ) アミノ ] - スルホニル } ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) ) ピペラジニル ] - 2 - メチルプロパン - 1 - オンの合成

20 mL バイアル中の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 mL ) 中の 2 - メチル - 1 - ( ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン TFA 塩 ( 492 . 99 mg、1 . 939 mmol、2 . 00 当量 ) および N - ( tert - ブチル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 400 . 00 mg、0 . 969 mmol、1 . 00 当量 ) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で RuPhos ( 180 . 96 mg、0 . 388 mmol、0 . 40 当量 )、RuPhos Palladacycle Gen . 3 ( 324 . 34 mg、0 . 388 mmol、0 . 40 当量 ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 468 . 96 mg、3 . 393 mmol、3 . 50 当量 ) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 90 で一晩攪拌し、その後飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 水溶液 ) でクエンチし、EtOAc で抽出して、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 25 / 1 ) により精製して、粗生成物 ( 230 mg ) を得た。粗生成物を MeOH に溶解して、沈殿物を得て、これはろ過により回収し、その後真空下で乾燥させて、表題化合物 ( 189 . 7 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 542 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 8 . 92 ( s , 1 H ) , 8 . 48 ( s , 1 H ) , 7 . 78 ( s , 1 H ) , 7 . 60 ( m , 1 H ) , 7 . 22 ( d , 1 H ) , 3 . 77 ( dd , 4 H ) , 3 . 44 ( d , 4 H ) , 3 . 46 - 3 . 42 ( d , 4 H ) , 2 . 95 ( p , 1 H ) , 1 . 11 ( s , 9 H ) , 1 . 05 ( d , 6 H ) .

30

40

【 0 2 4 0】

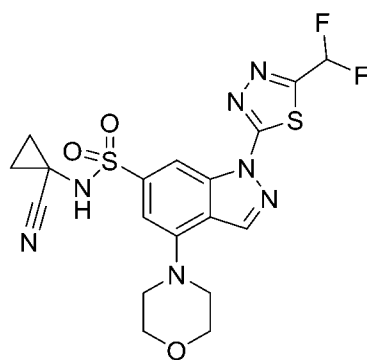
実施例 100

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ

50

## ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 1 0 9】



10

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 20 mL 密閉チューブ中に、4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 500 mg、1 . 161 mmol、1 当量 )、t - BuONa ( 278 . 83 mg、2 . 901 mmol、2 . 50 当量 )、t - BuOH ( 5 mL )、モルホリン ( 1011 . 09 mg、11 . 606 mmol、10 . 00 当量 )、および t - BuXPhos - PdG3 ( 86 . 73 mg、0 . 116 mmol、0 . 10 当量 ) を入れた。得られた溶液を 80 で一晩攪拌し、得られた溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 水溶液 ) で希釈した。得られた溶液を DCM で抽出し、DCM 抽出物を水で洗浄し、その後真空下で濃縮した。得られた残留物 ( 50 mg ) を Prep - TLC ( DCM : MeOH = 60 : 1 ) により精製して、表題化合物 ( 12 . 5 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 482 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 35 ( s , 1 H ) , 8 . 99 ( d , 1 H ) , 8 . 52 ( s , 1 H ) , 7 . 61 ( t , 1 H ) , 7 . 18 ( d , 1 H ) , 3 . 87 ( t , 4 H ) , 3 . 41 ( t , 4 H ) , 1 . 44 ( dd , 2 H ) , 1 . 32 ( dd , 2 H ) .

20

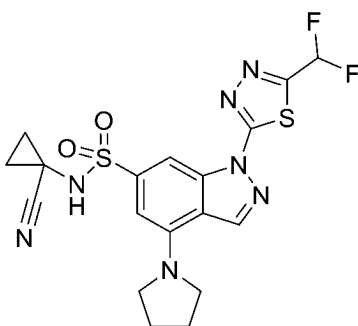
【 0 2 4 1】

## 実施例 1 0 1

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ピロリジニル - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

30

【化 1 1 0】



40

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 20 mL 密閉チューブ中に、4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 500 mg、1 . 161 mmol、1 当量 )、t - BuONa ( 278 . 83 mg、2 . 901 mmol、2 . 5 当量 )、t - BuOH ( 5 mL )、ピロリジン ( 412 . 71 mg、5 . 803 mmol、5 当量 )、および t BuXPhos Pd G3 ( 92 . 19 mg、0 . 116 mmol、0 . 1 当量 ) を入れた。得られた溶液を 80 で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物を Prep - TLC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 20 : 1 )

50

により精製し、粗生成物を得た。粗生成物 (20 mg) を Prep-HPLC (カラム: SunFire C18 OBD Prepカラム、100 オングストローム、5  $\mu$ m、19 x 250 mm; 移動相 A: 水 (1% 酢酸)、移動相 B: ACN; 流速: 20 mL/分; グラジエント: 7 分で 60% B から 74% B; 254; 220 nm; RT: 6.95 分) により精製して、表題化合物 (1.4 mg) を得た。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 466; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 8.74 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.20 - 3.80 (H<sub>2</sub>O obs peak), 2.05 (s, 4H), 1.71 (s, 5H), 0.78 - 1.04 (m, 4H)。

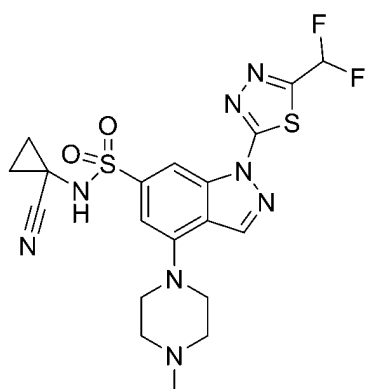
【0242】

10

#### 実施例 102

1 - [(1 - [5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 4 - (4 - メチルピペラジニル) - 1H - インダゾール - 6 - イル} スルホニル) アミノ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 111】



20

25 mL 3 口丸底フラスコ内の t-BuOH (5.00 mL) 中の 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (500.00 mg、1.161 mmol、1.00 当量)、1 - メチルピペラジン (581.23 mg、5.803 mmol、5 当量)、t-BuONa (278.83 mg、2.901 mmol、2.5 当量) および t-BuXPhos Pd G3 (92.19 mg、0.116 mmol、0.1 当量) の溶液を、窒素雰囲気下で 80 °C で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、その後残留物を Prep-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 20:1) で精製して、粗生成物 (20 mg) を得た。粗生成物を Prep-HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム 30 x 150 mm 5  $\mu$ m; 移動相 A: 水 (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 7 分で 20% B から 40% B; 254; 220 nm; Rt: 6.22 分) により精製し、表題化合物 (4.5 mg) を得た。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 495; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.44 (brs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.62 (brs, 4H), 3.10 (brs, 4H), 2.62 (brs, 3H), 1.45 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H)。

30

40

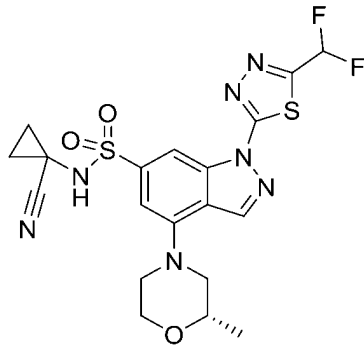
【0243】

#### 実施例 103

(S) - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - メチルモルホリノ) - 1H - インダゾール - 6 - スルホンアミドの合成

50

## 【化 1 1 2】



10

15 mL の密閉チューブ中に、窒素雰囲気下で 4 - クロロ - N - ( 1 - シアノシクロプロピル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロ - メチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド ( 500 . 00 mg 、 1 . 161 mmol 、 1 . 00 当量 ) 、 ( 2 S ) - 2 - メチルモルホリン ( 234 . 78 mg 、 2 . 321 mmol 、 2 . 00 当量 ) 、 t - BuOH ( 5 . 00 mL ) 、 t - BuONa ( 278 . 83 mg 、 2 . 901 mmol 、 2 . 50 当量 ) 、 および t - BuXPhos - Pd - G3 ( 129 . 01 mg 、 0 . 162 mmol 、 0 . 14 当量 ) を入れた。得られた溶液を窒素雰囲気下で 100 で一晩攪拌し、その後飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 水溶液 ) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 40 : 1 ) により精製し、粗生成物を得た。粗生成物 ( 20 mg ) を Prep - HPLC ( カラム : Xbridge Prep OBD C18 カラム 19 \* 250 mm 、 5 μm ; 移動相 A : 水 ( 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) 、 移動相 B : ACN ; 流速 : 20 mL / 分 ; グラジエント : 8 分で 51 % B から 61 % B ; 254 ; 220 nm ; rt : 7 . 77 分 ) により精製して、表題化合物 ( 1 . 6 mg ) を得た。LCMS ( ES , m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 496 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , ppm ) 9 . 35 ( s , 1 H ) , 9 . 00 ( s , 1 H ) , 8 . 52 ( s , 1 H ) , 7 . 61 ( t , 1 H ) , 7 . 17 ( d , 1 H ) , 4 . 00 ( d , 1 H ) , 3 . 63 - 3 . 84 ( m , 4 H ) , 3 . 05 ( t , 1 H ) , 2 . 74 ( t , 1 H ) , 1 . 45 ( dd , 2 H ) , 1 . 33 ( dd , 2 H ) , 1 . 21 ( d , 3 H ) .

20

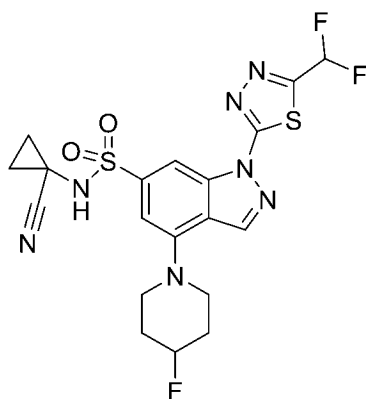
30

## 【 0 2 4 4 】

## 実施例 104

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 4 - フルオロピペリジル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 1 1 3】



40

( 2 S ) - 2 - メチルモルホリンを 4 - フルオロピペリジン ヒドロクロリド塩に置換することによって、上記実施例 103 に記載されたように表題化合物を調製した。LCM

50

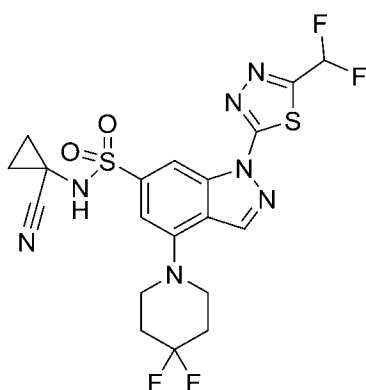
S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 4 9 8 ; <sup>1</sup> H - N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> , p p m ) 9 . 3 5 ( b r s , 1 H ) , 8 . 9 5 ( s , 1 H ) , 8 . 4 9 ( s , 1 H ) , 7 . 6 2 ( t , 1 H ) , 7 . 2 0 ( s , 1 H ) , 4 . 8 6 - 5 . 2 3 ( m , 1 H ) , 3 . 5 2 - 3 . 6 7 ( m , 2 H ) , 3 . 4 1 - 3 . 5 1 ( m , 3 H ) , 2 . 0 8 - 2 . 2 9 ( m , 2 H ) , 1 . 8 8 - 2 . 0 2 ( m , 2 H ) , 1 . 4 4 ( d d , 2 H ) , 1 . 3 4 ( d d , 2 H ) .

【 0 2 4 5 】

実施例 1 0 5

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成 10

【 化 1 1 4 】



20

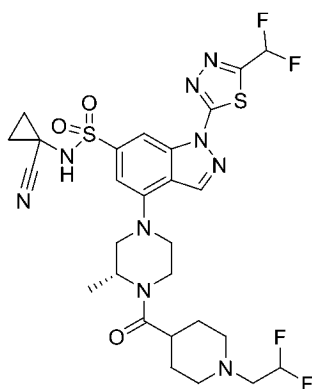
( 2 S ) - 2 - メチルモルホリンを 4 , 4 - ジフルオロピペリジンに置換することによって上記実施例 1 0 3 に記載されたように表題化合物を調製した。L C M S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 1 6 ; <sup>1</sup> H - N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> , p p m ) 9 . 3 9 ( s , 1 H ) , 8 . 9 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 4 ( s , 1 H ) , 7 . 6 2 ( t , 1 H ) , 7 . 2 4 ( s , 1 H ) , 3 . 5 9 ( t , 4 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 3 0 ( m , 4 H ) , 1 . 4 4 - 1 . 4 8 ( m , 2 H ) , 1 . 3 2 - 1 . 3 7 ( m , 2 H ) . 30

【 0 2 4 6 】

実施例 1 0 6

1 - ( { [ 4 - ( ( 3 R ) - 4 - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ( 4 - ピペリジル ) ] カルボニル } - 3 - メチルピペラジニル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ) シクロプロパンカルボニトリルの合成

【 化 1 1 5 】



40

工程 1 : ベンジル ( R ) - 4 - ( 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 50

## 4 - カルボニル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持した 100 mL 丸底フラスコ中に、ベンジル (3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.00 g、4.268 mmol、1.00 当量)、1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (0.98 g、4.268 mmol、1 当量)、EDCI (1.23 g、6.402 mmol、1.5 当量)、HOBT (0.87 g、6.402 mmol、1.5 当量)、DIEA (1.65 g、12.804 mmol、3 当量)、DMF (10.00 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌し、その後水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗生成物を Flash - Prep - HPLC (Intel Flash - 1 : カラム 18、移動相、30 分以内に CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O = 1 : 1 から CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O = 2 : 1 まで増加) により精製して、表題化合物 (1.7 g) を得た。

10

## 【0247】

工程 2 : ベンジル (R) - 3 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持した 100 mL 丸底フラスコ中に、ベンジル (R) - 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.65 g、3.815 mmol、1.00 当量)、TFA (5.00 mL)、および DCM (20.00 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌し、その後濃縮して、表題化合物 (2.4 g) を得た。

20

## 【0248】

工程 3 : ベンジル (R) - 4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持した 100 mL 丸底フラスコ中に、ベンジル (R) - 3 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2.35 g、6.658 mmol、1.00 当量)、1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヨードエタン (2.56 g、13.316 mmol、2 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.76 g、19.970 mmol、3.00 当量)、および DMF (30.00 mL) を入れた。得られた溶液をオイルバス中で 80 °C で 12 時間攪拌し、その後水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにアプライし、酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 3) で溶出し、表題化合物 (1 g) を得た。

30

## 【0249】

工程 4 : (R) - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノールの合成

窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持した 100 mL 丸底フラスコ中に、ベンジル (R) - 4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 g、2.442 mmol、1.00 当量)、Pd/C (200.00 mg、1.879 mmol、0.77 当量)、および THF (20 mL) を入れた。得られた溶液を水素雰囲気下で室温で 12 時間攪拌した。固体をろ過し、得られた混合物を濃縮して、無色オイルとして表題化合物 (560 mg) (83 %) を得た。

40

## 【0250】

工程 5 : 1 - ( { [ 4 - ( (3R) - 4 - { [ 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) (4 - ピペリジン) ] カルボニル } - 3 - メチル - ピペラジン ] - 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 1H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル } - アミノ } シクロプロパンカルボニトリルの合成

窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持した 25 mL 丸底フラスコ中に、4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [ 5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] インダゾール - 6 - スルホンアミド (400.00 mg、0.9

50

928 mmol、1.00 当量)、PH-IDE-B-0489-4 (383.46 mg、1.393 mmol、1.50 当量)、RuPhos (173.30 mg、0.371 mmol、0.40 当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (907.51 mg、2.785 mmol、3.00 当量)、ジオキサン (5.00 mL)、および RuPhos Palladacycle Gen. 3 (310.61 mg、0.371 mmol、0.4 当量)を入れた。得られた溶液をオイルバス中で 90 で 7 時間攪拌し、その後濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール (15/1) と共にシリカゲルカラムにアプライした。粗生成物 (150 mg) を Prep-HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)、移動相 B: ACN; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 7 分で 38% B から 50% B; 254; 220 nm; RT: 7.05 分) により精製し、表題化合物 (54.8 mg) を得た。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 670; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.12 (tt, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.45 - 4.23 (m, 1H), 3.96 - 3.65 (m, 3H), 3.34 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 2.98 (m, 1H), 2.92 (d, 2H), 2.72 (td, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 4H), 1.46 - 1.37 (m, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 4H)。

10

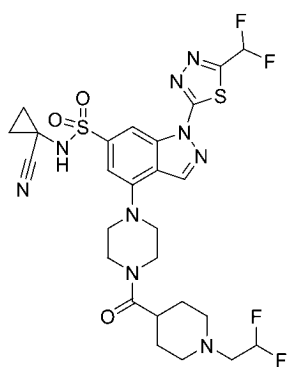
20

【0251】

## 実施例 107

1 - ( { [ 4 - ( 4 - { [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ( 4 - ピペリジル ) ] カルボニル } ピペラジニル ) - 1 - [ 5 - ( ジフルオロ - メチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル ] スルホニル } アミノ ) シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 116】



30

工程 1 におけるベンジル (3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート をベンジルピペラジン - 1 - カルボキシレートに置換することによって、上記実施例 106 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 656; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.23 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.12 (tt, 1H), 3.77 (d, 4H), 3.46 (brs, 4H), 2.93 (d, 2H), 2.61 - 2.76 (m, 3H), 2.24 (td, 2H), 1.59 - 1.65 (m, 4H), 1.43 (dd, 2H), 1.31 (dd, 2H)。

40

【0252】

## 実施例 108

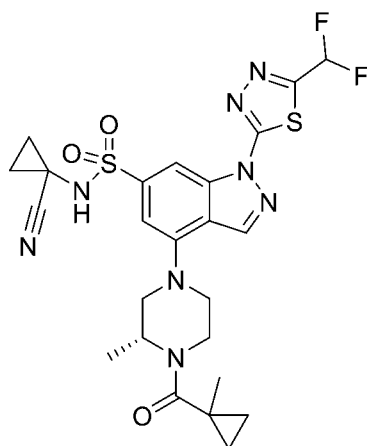
1 - { [ ( 4 - { ( 3R ) - 3 - メチル - 4 - [ ( メチルシクロプロピル ) カルボニル ] ピペラジニル } - 1 - [ 5 - ( ジフルオロ - メチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール -

50



2 - イル) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル) スルホニル] アミノ} シクロプロパンカルボニトリルの合成

【化 1 1 7】



10

20 mL バイアル内の DMF (6 mL) 中の (R) - (1 - メチルシクロプロピル) (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン TFA 塩 (400.00 mg、1.427 mmol、1.00 当量) および 4 - クロロ - N - (1 - シアノシクロプロピル) - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] インダゾール - 6 - スルホンアミド (307.42 mg、0.714 mmol、0.50 当量) の攪拌混合物に、窒素雰囲気下で RuPhos (133.19 mg、0.285 mmol、0.20 当量)、RuPhos Palladacycle Gen. 3 (238.71 mg、0.285 mmol、0.20 当量) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (813.70 mg、2.497 mmol、1.75 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で 100 ° で一晩攪拌した。反応を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチし、EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 25 : 1) により精製し、粗生成物 (100 mg) を得た。粗生成物を Prep - HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1 % NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O)、移動相 B : ACN ; 流速: 60 mL / 分; グラジエント: 9 分で 37 % B から 47 % B ; 254 ; 220 nm ; RT : 8.47 分) により精製し、表題化合物 (11.1 mg) を得た。LCMS (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 577 ; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, ppm) 9.23 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.57 (brs, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.45 - 1.43 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 8H), 0.87 (dd, 2H), 0.58 (s, 2H) .

20

30

【0253】

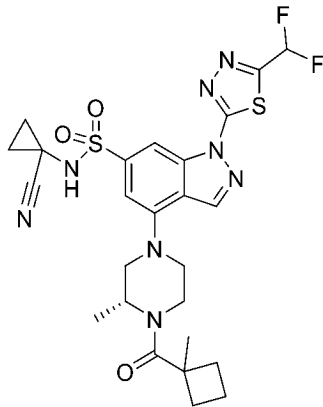
40

実施例 109

1 - { [ (4 - { (3R) - 3 - メチル - 4 - [ (メチルシクロブチル) カルボニル] ピペラジニル } - 1 - [5 - (ジフルオロ - メチル) (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル) スルホニル] アミノ} シクロプロパンカルボニトリルの合成

50

## 【化 1 1 8】



10

(R) - (1 - メチルシクロプロピル) (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン TFA 塩を (R) - (1 - メチルシクロブチル) (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン TFA 塩に置換することによって、上記実施例 108 に記載されたように表題化合物を調製した。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 591; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.25 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.41 - 4.01 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.25 - 2.85 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.00 - 1.78 (m, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 6H), 1.31 - 1.25 (m, 4H).

20

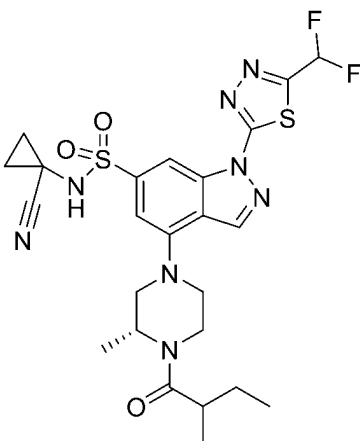
## 【0254】

## 実施例 110

1 - [(4 - [(3R) - 3 - メチル - 4 - (2 - メチルブタノイル) ピペラジニル] - 1 - [5 - (ジフルオロメチル) - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)] - 1H - インダゾール - 6 - イル] スルホニル) アミノ] シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 1 1 9】

30



40

工程 1: tert - ブチル (3R) - 3 - メチル - 4 - (2 - メチル - ブタノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート の合成

20 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル (3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (817.08 mg、4.080 mmol、1.00 当量)、2 - メチルブタン酸 (500.00 mg、4.896 mmol、1.2 当量)、EDCI (1173.11 mg、6.119 mmol、1.5 当量)、DIEA (790.90 mg、6.119 mmol、1.5 当量)、HOBT (826.88 mg、6.119 mmol、

50

1.5当量)、DMF(10.00mL)を入れた。得られた溶液を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。水層をEAで抽出し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(DCM:MeOH=25:1)により精製し、淡黄色固体として表題化合物(1.2g、77.46%)を得た。

#### 【0255】

工程2: 2-メチル-1-((R)-2-メチルピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン トリフルオロアセテートの合成

20mLの丸底フラスコ中に、tert-ブチル(3R)-3-メチル-4-(2-メチル-ブタノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.2g、4.219mmol、1.00当量)、DCM(6.00mL)、TFA(2.00mL)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮して、オレンジ色のオイルとして表題化合物(1g、91.58%)を得た。

#### 【0256】

工程3: 1-[(4-[ (3R)-3-メチル-4-(2-メチルブタノイル)ピペラジニル]-1-[5-(ジフルオロメチル)-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-1H-インダゾール-6-イル]スルホニル)アミノ]シクロプロパンカルボニトリルの合成

4-クロロ-N-(1-シアノシクロプロピル)-1-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-1H-インダゾール-6-スルホンアミド(381.52mg、0.886mmol、1.00当量)、2-メチル-1-((R)-2-メチルピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン トリフルオロ酢酸(500mg、1.771mmol、2.00当量)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で8mLバイアル内でRuPhos(330.58mg、0.708mmol、0.80当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1009.85mg、3.099mmol、3.50当量)、ジオキサン(4.00mL)、およびRuPhos Palladacycle Gen.3(296.26mg、0.354mmol、0.40当量)を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で100で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)の添加によってクエンチし、EAで抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(DCM:MeOH=25:1)により精製し、黄色固体として粗生成物30mgを得た。粗生成物をPrep-HPLC(カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、30\*150mm、5um;移動相A:水(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、移動相B:ACN;流速:60mL/分;グラジエント:8分で36%Bから46%B;254;220nm;RT:7.03分)により精製し、表題化合物(2.4mg)を得た。LCMS(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>579; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 8.87(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.61(t, 1H), 7.15(s, 1H), 4.73(s, 1H), 4.20-4.55(m, 1H), 3.60-4.10(m, 3H), 3.00-3.25(m, 1H), 2.68-2.82(m, 1H), 1.51-1.68(m, 1H), 1.35-1.49(m, 4H), 1.22-1.33(m, 5H), 1.04(d, 3H), 0.86(t, 3H)。

#### 【0257】

##### 実施例111

1-{[(1-[5-(ジフルオロメチル)-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-4-{4-[ (メチルシクロプロピル)カルボニル]ピペラジニル}-1H-インダゾール-6-イル]スルホニル]アミノ}シクロプロパンカルボニトリルの合成

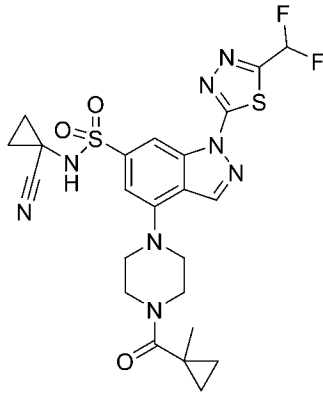
10

20

30

40

## 【化 1 2 0】



10

(R) - (1 - メチルシクロプロピル) (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン  
T F A 塩を (1 - メチルシクロプロピル) - (ピペラジン - 1 - イル) メタノン T F A  
塩に置換することによって、上記実施例 1 0 8 に記載されたように表題化合物を調製した。  
L C M S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 6 3 ; <sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M  
S O - d <sub>6</sub> , p p m ) 9 . 3 0 ( s , 1 H ) , 8 . 9 8 ( s , 1 H ) , 8 . 5 1 ( s ,  
1 H ) , 7 . 6 0 ( t , 1 H ) , 7 . 1 9 ( s , 1 H ) , 3 . 8 2 ( s , 4 H ) , 3 . 4  
8 ( s , 4 H ) , 1 . 4 4 ( d d , 2 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 2 9 ( m , 5 H ) , 0 . 8 7  
( t , 2 H ) , 0 . 5 9 ( t , 2 H ) .

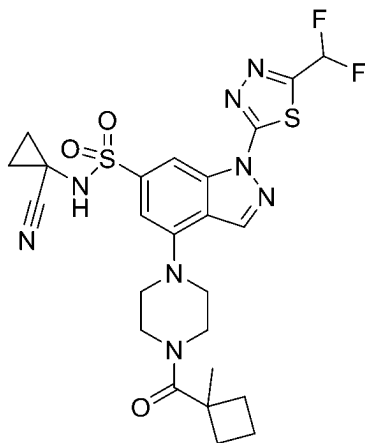
20

## 【 0 2 5 8】

## 実施例 1 1 2

1 - { [ ( 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - { 4 - [ ( メチルシクロブチル ) カルボニル ] ピペラジニル } - 1 H - インダ  
ゾール - 6 - イル ) スルホニル ] アミノ } シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 1 2 1】



30

40

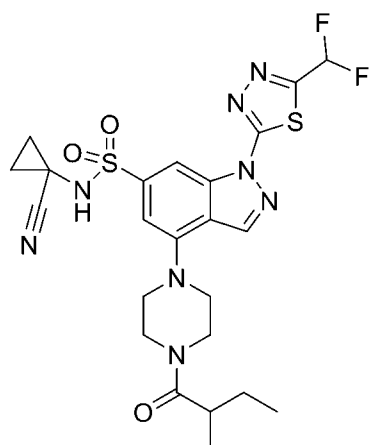
(R) - (1 - メチルシクロプロピル) (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン  
T F A 塩を (1 - メチルシクロブチル) - (ピペラジン - 1 - イル) メタノン T F A 塩  
に置換することによって、上記実施例 1 0 8 に記載されたように表題化合物を調製した。  
L C M S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 7 7 ; <sup>1</sup> H - N M R ( 3 0 0 M H z , D M S  
O - d <sub>6</sub> , p p m ) 8 . 8 8 ( s , 1 H ) , 8 . 4 6 ( s , 1 H ) , 7 . 5 6 ( t , 1  
H ) , 7 . 1 6 ( s , 1 H ) , 3 . 6 2 - 3 . 5 6 ( m , 3 H ) , 3 . 5 5 - 3 . 5 0 ( m , 1 H ) , 3 . 3 9 ( s , 4 H ) , 2 . 4 6 - 2 . 4 1 ( m , 2 H ) , 2 . 0 6 - 1 .  
8 2 ( m , 3 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 6 0 ( m , 1 H ) , 1 . 4 1 ( s , 3 H ) , 1 . 2 2  
- 1 . 1 8 ( m , 2 H ) , 1 . 1 5 - 1 . 1 0 ( m , 2 H ) .

## 【 0 2 5 9】

50

## 実施例 1 1 3

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - [ 4 - ( 2 - メチルブタノイル ) ピペラジニル ] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 1 2 2】



10

( R ) - ( 1 - メチル - シクロプロピル ) ( 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メタノン T F A 塩を 2 - メチル - 1 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ブタン - 1 - オン T F A 塩に置換することによって上記実施例 1 0 8 に記載されたように表題化合物を調製した。L C M S ( E S , m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 6 5 ; <sup>1</sup> H - N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> , p p m ) 9 . 3 1 ( s , 1 H ) , 8 . 9 8 ( s , 1 H ) , 8 . 5 1 ( s , 1 H ) , 7 . 6 1 ( t , 1 H ) , 7 . 1 7 ( d , 1 H ) , 3 . 7 8 - 3 . 8 2 ( m , 4 H ) , 3 . 4 8 ( s , 4 H ) , 2 . 7 9 ( q , 1 H ) , 1 . 6 2 ( s p t , 1 H ) , 1 . 4 4 ( d d , 2 H ) , 1 . 2 5 - 1 . 4 2 ( m , 3 H ) , 1 . 0 3 ( d , 3 H ) , 0 . 8 7 ( t , 3 H ) .

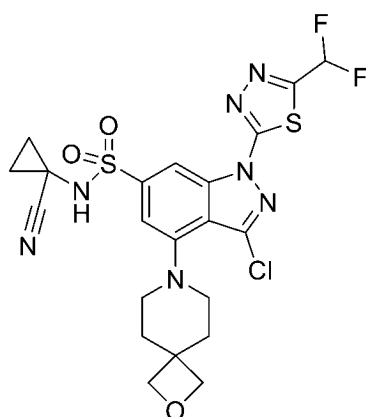
20

【 0 2 6 0 】

## 実施例 1 1 4

1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 3 - クロロ - 4 - ( 2 - オキサ - 7 - アザ - スピロ [ 3 . 5 ] ノン - 7 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリルの合成  
【化 1 2 3】

30



40

2 0 m L バイアル中に、1 - [ ( { 1 - [ 5 - ( ジフルオロメチル ) ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ] - 4 - ( 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノン - 7 - イル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル } スルホニル ) アミノ ] シクロプロパンカルボニトリル ( 2 0 0 . 0 0 m g 、 0 . 3 8 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) 、 D M F ( 4 . 0 0 m

50

L)、およびNCS(76.81mg、0.575mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、その後H<sub>2</sub>Oで洗浄した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮し、残留物をPrep-TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=50:1)により精製し、粗生成物を得た。粗生成物をPrep-HPLC(カラム:Atlantis HILIC OBDカラム 19\*150mm 5um;移動相A:水(0.05%TFA)、移動相B:ACN;流速:60mL/分;グラジエント:7分で56%Bから58%B;254/220nm;Rt:6.2分)により精製し、表題化合物(8.6mg)を得た。LCMS(ES,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=556;<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm) 9.67(s,1H),9.05(s,1H),8.92(s,1H),7.61(t,1H),4.43(s,4H),3.31(s,4H),2.02-2.09(m,4H),1.25-1.46(m,4H).

10

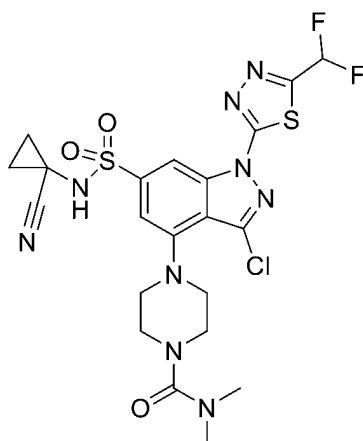
# 【0261】

## 実施例115

[4-(1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-3-クロロ-6-{[(シアノシクロプロピル)-アミノ]スルホニル}(1H-インダゾール-4-イル))ピペラジニル]-N,N-ジメチルカルボキサミドの合成

# 【化124】

20



30

20mLバイアル中に、[4-(1-[5-(ジフルオロメチル)(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)]-6-{[(シアノシクロプロピル)アミノ]スルホニル}(1H-インダゾール-4-イル))ピペラジニル]-N,N-ジメチルカルボキサミド(300.00mg、0.544mmol、1.00当量)、DMF(5.00mL)、およびNCS(145.25mg、1.088mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、その後H<sub>2</sub>Oで洗浄した。得られた溶液をエチルで抽出し、合わせた抽出物を真空下で濃縮した。粗生成物をDCM/PE(1/5、3mL)から結晶化し、その後Prep-HPLC(カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30x150mm 5um;移動相A:水(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、移動相B:ACN;流速:60mL/分;グラジエント:7分で30%Bから55%B;254;220nm;RT:6.7分)により精製し、表題化合物(79.9mg)を得た。LCMS(ES,m/z):[M+H]<sup>+</sup>586;<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm) 9.61(s,1H),9.05(s,1H),8.96(s,1H),7.61(t,1H),3.44-3.31(m,8H),2.81(s,6H),1.45(t,2H),1.29(t,2H).

40

# 【0262】

## 生物学の実施例

## 実施例1

## PARG酵素阻害アッセイ

50

### 酵素学的 $IC_{50}$ アッセイ

PARG 酵素を化合物または担体 (DMSO) およびビオチン化 PAR 化 PARP 基質と共にマイクロタイタープレートでインキュベートした。検出抗体およびストレプトアビジン - ユーロピウムを添加し、その後インキュベートし、プレートの蛍光強度を読み取った。蛍光強度が低いコントロール (DMSO) は酵素反応を阻害していないことを、一方で蛍光強度が高いコントロール (酵素なし) は酵素反応を完全に阻害していることを表す。

材料:

酵素

・ PARG

10

o hPARG: 250 pM、His - tagged, Peak Proteins、  
0.96 mg/mL (8.58  $\mu$ M)

o 基質: 30 nM

o 反応時間: 70 分

基質: hPARP1、His - および TEV - tagged, Peak Proteins、  
14  $\mu$ M

検出抗体: 抗 - His モノクローナル抗体 - ULight, PerkinElmer カタ  
ログ # TRF0105 - M

ストレプトアビジン - ユーロピウム: PerkinElmer カタログ # AD0062

アッセイバッファー: 50 mM Tris - HCl pH 7.4、50 mM KCl、3 mM  
EDTA、0.4 mM EGTA、1 mM DTT、0.01% Tween 20、0.01  
% BSA

20

温度: 23

総量: 20  $\mu$ L

コントロール:

・ 0% 阻害コントロール: DMSO

・ 100% 阻害コントロール: 酵素無し

酵素反応および検出:

1. 5  $\mu$ L の 3 × 最終濃度の試験化合物または DMSO をマイクロタイタープレートの適  
切なウェルに移す。

30

2. プレートを 1000 rpm で 1 分間遠心分離する。

3. アッセイバッファー中の酵素の 5  $\mu$ L の 3 × 最終濃度またはアッセイバッファー単  
独で適切なウェルに移す。

4. プレートを 1000 rpm で 1 分間遠心分離する。

5. プレートを室温で 1 時間インキュベートする。

6. アッセイバッファー中の 5  $\mu$ L の 3 × 基質を全てのテストウェルに移す。

7. プレートを 1000 rpm で 1 分間遠心分離する。

8. プレートを室温で 10 分間インキュベートする。

9. アッセイバッファー中の 5  $\mu$ L の 3 × 検出抗体およびストレプトアビジン - ユーロピ  
ウム混合物を全てのテストウェルに移す。

40

10. プレートを 1000 rpm で 1 分間遠心する。

11. プレートを室温で 1 時間インキュベートする。

12. プレートリーダー (例えば、Infinite M1000) でプレートを読み取  
る。

【0263】

実施例 1 から 115 の化学式 (I) の化合物の TR - FRET  $IC_{50}$  値は、以下の表  
1 に提供される。

【0264】

実施例 2

PARG の阻害 細胞アッセイ

50

PARGを阻害する本明細書に開示される化合物の能力は、以下に記載されるように測定した。端的には、HeLa細胞を本開示の化合物で1時間処理し、続いてDNAアルキル化剤のメチルメタンスルホネート(MMS)でさらに1時間処理した後、細胞を3.7%ホルムアルデヒドで固定した。細胞を0.5%Triton-X100で透過処理し、5%ヤギ血清でブロッキングし、ポリ(ADP)リボース(PAR)ポリマーに対するマウスモノクローナル抗体を4°Cで一晩インキュベートした。細胞を洗浄し、Alexafluor488結合二次抗体を核染色液(Hoechst33342)とともに室温で1時間インキュベートした。洗浄後、細胞の画像を取得し、ハイコンテントイメージング顕微鏡およびソフトウェアで解析した。PAR鎖の2つの測定値は、PARフォーサイ(PARフォーサイIC<sub>50</sub>)として定量化された核フォーサイ(488nm範囲0.3~2.0μmフォーサイにおける蛍光シグナル)のバックグラウンドに対する平均強度で定量化された。PARフォーサイシグナルが>1.3である細胞は陽性(PAR%陽性IC<sub>50</sub>)と見なされ、陽性細胞の割合が定量化された。PARフォーサイまたは陽性細胞の割合の増加は、より多くのPAR鎖が存在することを示しており、PARG阻害の大きさを提供する。実施例1から115における化学式(I)の化合物のPARフォーサイIC<sub>50</sub>値は、以下の表1に提供される。

10

## 【0265】

## 実施例3

## 細胞生存率アッセイ

HCC1806-XRCC1KD(ノックダウン)細胞を、透明な平底96ウェル白色プレートに2000細胞/ウェルで播種した。24時間後、本開示の化合物を30μMから開始して添加し、1:3希釈で9点の用量反応曲線を作成した。本開示の化合物は、プレートの一番外側のウェルを除いて、Tecanデジタルディスペンサーで添加した。すべての処理は二回行われた。4日間のインキュベーション後、50ulのCellTiter-Glo(Promega)を各ウェルに添加した。試薬とともに15分間インキュベートした後、プレートリーダー(TECAN)を使用して発光を読み取った。プレート内のDMSO処理ウェルの平均値を算出した。すべてのデータポイントは、DMSOの平均値で正規化した。各サンプルのコントロール%をDMSO処理したコントロールサンプルと比較した。曲線は、4パラメータ阻害モデル(レーベンバーグ-マーカートアルゴリズム)を使用して、対照%対log[化合物濃度]として適合した。

20

30

$$Fit = (A + ((B - A) / (1 + ((C / x) ^ D))))$$

$$Res = (y - fit)$$

## 【0266】

実施例1から115における式(I)の化合物のPARGi(HCC1806-shXRCC1)細胞生存率を以下の表1に提供する。

## 【0267】

## 表1

## TR-FRETおよびPARフォーサイアッセイ

\*\*\*\* <= 0.1 μM, 0.1 μM < \*\*\* <= 0.3 μM, 0.3 μM < \*\* <= 1 μM, 1 μM < \* < 10 μM

40

## HCC1806-shXRCC1 PARGi生存率

\*\*\*\* < 1 μM, 1 μM <= \*\*\* < 10 μM, 10 μM <= \*\* < 20 μM, 20 μM <= \* <= 30 μM

## 【0268】



【表 1 - 1】

| 実施例番号 | TR-FRET<br>IC <sub>50</sub> (μM) | PAR フォーサイ<br>IC <sub>50</sub> (μM) | PARGi<br>細胞生存率 |
|-------|----------------------------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | *                                | *                                  | *              |
| 2     | *                                |                                    | *              |
| 3     | ***                              |                                    | **             |
| 4     | **                               |                                    | *              |
| 5     | ****                             | **                                 | *              |
| 6     | *                                | *                                  | *              |
| 7     | **                               | **                                 | ***            |
| 8     | ***                              | ****                               | ***            |
| 9     | **                               | *                                  |                |
| 10    | ***                              | *                                  |                |
| 11    | ***                              | *                                  |                |
| 12    | **                               | **                                 |                |
| 13    | **                               | **                                 |                |
| 14    | **                               | *                                  | **             |
| 15    | ****                             | **                                 | ***            |
| 16    | ***                              | *                                  |                |
| 17    | **                               | *                                  |                |
| 18    | ***                              | *                                  |                |
| 19    | **                               | *                                  |                |
| 20    | **                               | *                                  |                |
| 21    | ***                              | **                                 | ***            |
| 22    |                                  | **                                 |                |
| 23    | ****                             | ****                               | ****           |
| 24    | ****                             | ****                               | ****           |
| 25    | ****                             | ****                               | ****           |
| 26    | ****                             | ***                                | ***            |
| 27    | ****                             | **                                 | ***            |
| 28    | ****                             | ****                               | ****           |
| 29    | ***                              | **                                 |                |
| 30    | **                               | *                                  |                |
| 31    | **                               |                                    | **             |
| 32    | ****                             | ****                               | ****           |
| 33    | ****                             | ****                               | ***            |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

|    |      |      |      |
|----|------|------|------|
| 34 | **   |      | *    |
| 35 | **** | **** | **** |
| 36 | **** |      | **   |
| 37 |      | **** | ***  |
| 38 | **** | **** | **** |
| 39 | **** | **** | **** |
| 40 | **** | *    | **   |
| 41 | ***  | **   | ***  |
| 42 | *    |      |      |
| 43 | **** | **** | **** |
| 44 | **   | *    | ***  |
| 45 | ***  | **   | *    |
| 46 | ***  | *    | ***  |
| 47 | **** | **   | ***  |
| 48 | ***  | **   | ***  |
| 49 |      | **   | ***  |
| 50 | **** | **   | ***  |
| 51 | ***  | **   | **   |
| 52 | **** | **   | ***  |
| 53 | ***  |      | **   |
| 54 | ***  |      | **   |
| 55 | **   |      |      |
| 56 | **   |      | **   |
| 57 | **** | **** | **** |
| 58 | **** |      | ***  |
| 59 | **** | **   | ***  |
| 60 | **** | ***  | ***  |
| 61 | **** |      | ***  |
| 62 | **** |      |      |
| 63 | **** |      | **   |
| 64 | *    |      | *    |
| 65 | **   |      |      |
| 66 | **** | **** | ***  |
| 67 | **** | **** | **** |
| 68 | **** | *    | ***  |
| 69 | **** | **** | **** |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

|     |      |      |      |
|-----|------|------|------|
| 70  | ***  |      |      |
| 71  | **** | ***  | ***  |
| 72  | **** | ***  | ***  |
| 73  | ***  | *    |      |
| 74  | **** |      | ***  |
| 75  | **   |      | *    |
| 76  | **** |      | ***  |
| 77  | **** | **** | **** |
| 78  | ***  |      |      |
| 79  | **   | ***  | ***  |
| 80  | **** | **** | ***  |
| 81  |      | **** | **** |
| 82  | **** | **** | **** |
| 83  | **** | **** | **** |
| 84  | **   | ***  | ***  |
| 85  | **** | *    | ***  |
| 86  | **** | **** | **** |
| 87  | **** | **** | ***  |
| 88  | **** | **** | ***  |
| 89  | **** | **** | ***  |
| 90  | **** | *    | ***  |
| 91  | *    | *    | *    |
| 92  | **   |      | **   |
| 93  | *    | **   | ***  |
| 94  | **   | **   | ***  |
| 95  | **** | ***  | ***  |
| 96  | **** | **** | ***  |
| 97  | **** | ***  | ***  |
| 98  | ***  | *    | ***  |
| 99  | ***  | *    | ***  |
| 100 | ***  | **   | ***  |
| 101 | *    | *    |      |
| 102 | ***  | **   |      |
| 103 | ***  | ***  | ***  |
| 104 | **   | **   | ***  |
| 105 | *    | **   |      |

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

|     |      |      |      |
|-----|------|------|------|
| 106 | **** | **** | ***  |
| 107 | **** | ***  | ***  |
| 108 | **** | **** | **** |
| 109 | **** | **** | **** |
| 110 | **** | ***  | **** |
| 111 | **** | **** | **** |
| 112 | **** | **** | **** |
| 113 | **** | **** | **** |
| 114 | *    | **   | **   |
| 115 | **   | **   | **   |

10

## 【 0 2 6 9 】

## 参考文献

- [1] Ame, J. C., E. Fouquerel, L. R. Gauthier, D. Biard, F. D. Boussin, F. D. Antzer, G. de Murcia and V. Schreiber (2009). "Radiation-induced mitotic catastrophe in PARP-deficient cells." *J Cell Sci* 122(Pt 12): 1990-2002.
- [2] Barber, L. J., S. Sandhu, L. Chen, J. Campbell, I. Kozarewa, K. Fenwick, I. Assiotis, D. N. Rodrigues, J. S. Reis Filho, V. Moreno, J. Mateo, L. R. Molife, J. De Bono, S. Kaye, C. J. Lord and A. Ashworth (2013). "Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor." *J Pathol* 229(3): 422-429.
- [3] Blenn, C., P. Wyrsh and F. R. Althaus (2011). "The ups and downs of tannins as inhibitors of poly(ADP-ribose)glycohydrolase." *Molecules* 16(2): 1854-1877.
- [4] Caiafa, P., T. Guastafierro and M. Zampieri (2009). "Epigenetics: poly(ADP-ribosylation) of PARP-1 regulates genomic methylation patterns." *FASEB J* 23(3): 672-678.
- [5] Curtin, N. J. and C. Szabo (2013). "Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond." *Mol Aspects Med* 34(6): 1217-1256.
- [6] Dahl, M., V. Maturi, P. Lonn, P. Papoutsoglou, A. Zieba, M. Vanlandewijck, L. P. van der Heide, Y. Watanabe, O. Soderberg, M. O. Hottiger, C. H. Heldin and A. Moustakas (2014). "Fine-tuning of Smad protein function by poly(ADP-ribose) polymerases and poly(ADP-ribose) glycohydrolase during transforming growth factor beta signaling." *PLoS One* 9(8): e103651.
- [7] Drost, R. and J. Jonkers (2014). "Opportunities and hurdles in the treatment of BRCA1-related breast cancer." *Oncogene* 33(29): 3753-3763.
- [8] Erdelyi, K., P. Bai, I. Kovacs, E. Szabo, G. Mocsar, A. Kakuk, C. Szabo, P. Gergely and L. Virag (2009). "Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells." *FASEB J* 23(10): 3553-3563.
- [9] Fathers, C., R. M. Drayton, S. Solovieva and H. E. Bryant (2012). "Inhibition of poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) specifically kills BRCA2-deficient tumor cells." *Cell Cycle* 11(5): 990-997.

20

30

40

50

- [10] Fisher, A. E., H. Hochegger, S. Takeda and K. W. Caldecott (2007). "Poly(ADP-ribose) polymerase 1 accelerates single-strand break repair in concert with poly(ADP-ribose) glycohydrolase." *Mol Cell Biol* 27(15): 5597-5605.
- [11] Frizzell, K. M., M. J. Gamble, J. G. Berrocal, T. Zhang, R. Krishnakumar, Y. Cen, A. A. Sauve and W. L. Kraus (2009). "Global analysis of transcriptional regulation by poly(ADP-ribose) polymerase-1 and poly(ADP-ribose) glycohydrolase in MCF-7 human breast cancer cells." *J Biol Chem* 284(49): 33926-33938.
- [12] Fujihara, H., H. Ogino, D. Maeda, H. Shirai, T. Nozaki, N. Kamada, K. Jishage, S. Tanuma, T. Takato, T. Ochiya, T. Sugimura and M. Masutani (2009). "Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase deficiency sensitizes mouse ES cells to DNA damaging agents." *Curr Cancer Drug Targets* 9(8): 953-962. 10
- [13] Guastafierro, T., A. Catizone, R. Calabrese, M. Zampieri, O. Martella, M. G. Bacalini, A. Reale, M. Di Girolamo, M. Miccheli, D. Farrar, E. Klenova, F. Ciccarone and P. Caiafa (2013). "ADP-ribose polymer depletion leads to nuclear Ctf re-localization and chromatin rearrangement(1)." *Biochem J* 449(3): 623-630.
- [14] Ji, Y. and A. V. Tulin (2009). "Poly(ADP-ribosylation) of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins modulates splicing." *Nucleic Acids Res* 37(11): 3501-3513. 20
- [15] Le May, N., I. Iltis, J. C. Ame, A. Zhovmer, D. Biard, J. M. Egly, V. Schreiber and F. Coin (2012). "Poly (ADP-ribose) glycohydrolase regulates retinoic acid receptor-mediated gene expression." *Mol Cell* 48(5): 785-798.
- [16] Mashimo, M., J. Kato and J. Moss (2014). "Structure and function of the ARH family of ADP-ribosyl-acceptor hydrolases." *DNA Repair (Amst)*.
- [17] Mortusewicz, O., E. Fouquerel, J. C. Ame, H. Leonhardt and V. Schreiber (2011). "PARG is recruited to DNA damage sites through poly(ADP-ribose)- and PCNA-dependent mechanisms." *Nucleic Acids Res* 39(12): 5045-5056. 30
- [18] Nakadate, Y., Y. Kodera, Y. Kitamura, T. Tachibana, T. Tamura and F. Koizumi (2013). "Silencing of poly(ADP-ribose) glycohydrolase sensitizes lung cancer cells to radiation through the abrogation of DNA damage checkpoint." *Biochem Biophys Res Commun* 441(4): 793-798.
- [19] Shirai, H., H. Fujimori, A. Gunji, D. Maeda, T. Hirai, A. R. Poetsch, H. Harada, T. Yoshida, K. Sasai, R. Okayasu and M. Masutani (2013). "Parg deficiency confers radio-sensitization through enhanced cell death in mouse ES cells exposed to various forms of ionizing radiation." *Biochem Biophys Res Commun* 435(1): 100-106. 40
- [20] Shirai, H., A. R. Poetsch, A. Gunji, D. Maeda, H. Fujimori, H. Fujihara, T. Yoshida, H. Ogino and M. Masutani (2013). "PARG dysfunction enhances DNA double strand break formation in S-phase after alkylation DNA damage and augments different cell death pathways." *Cell Death Dis* 4: e656.
- [21] Sun, Y., T. Zhang, B. Wang, H. Li and P. Li (2012). "Tannic acid, an inhibitor of poly(ADP-ribose) glycohydrolase, sensitizes ovarian carcinoma cells to cisplatin." *Anticancer Drugs* 23(9): 979-990.
- [22] Zhou, Y., X. Feng and D. W. Koh (2010). "Enhanced DNA accessibility 50

ty and increased DNA damage induced by the absence of poly(ADP-ribose) hydrolysis." *Biochemistry* 49(34): 7360-7366.

[23] Zhou, Y., X. Feng and D. W. Koh (2011). "Synergistic cytotoxicity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and absence of poly(ADP-ribose) glycohydrolase involves chromatin decondensation." *Int J Oncol* 39(1): 121-127.

10

20

30

40

50

## 【手続補正書】

【提出日】令和4年7月5日(2022.7.5)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0118

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0118】

## 併用療法

本明細書で先に記載された抗増殖治療は、単独療法として適用されてもよいし、または化学式(I)の化合物またはその薬学的塩に加えて、従来の手術または放射線療法または化学療法を含んでもよい。このような化学療法には、次に示すカテゴリーの抗腫瘍剤の一つまたは複数を含んでもよい：アルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミドおよびニトロソウレア）；代謝拮抗剤（例えばゲムシタピン、および抗葉酸剤、例えば、5-フルオロウラシルおよびテガフルなどのフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、およびヒドロキシ尿素）；抗腫瘍抗生物質（例えば、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンなどのアントラサイクリン）；有糸分裂阻害剤（例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシンおよびビノレルピシンなどのピンカアルカロイド、タキソール、タキソテル、およびボロ様キナーゼ阻害剤）；およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエピポドフィロトキシシン、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン）；抗エストロゲン剤などの細胞増殖阻害剤（例えばタモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン）、抗アンドロゲン剤（例えばピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、黄体ホルモン剤（例えば酢酸メゲストロール）、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、ボラゾールおよびエキセメスタン）およびフィナステリドなどの5-レダクターゼ阻害剤；抗浸潤剤〔例えば4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン(AZD0530；国際特許出願WO 01/94341)などのc-Srcキナーゼファミリー阻害剤、N-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミド(BMS-354825；J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)およびボスチニブ(SKI-606)、およびマリマスタットなどのメタロプロテナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能またはヘパラナーゼに対する抗体の阻害剤〕；成長因子機能阻害剤：例えば、かかる阻害剤は、成長因子抗体および成長因子受容体抗体（例えば、抗erbB2抗体トラストズマブ[ハーセプチン<sup>TM</sup>]、抗EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1抗体セツキシマブ[アービタックス、C225]、および任意の成長因子または成長因子受容体抗体は、Sternerら(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)により開示されている)を含む；かかる阻害剤はまた、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリー阻害剤（例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、ZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン(CI 1033)などのEGFRファミリーチ

ロシキナーゼ阻害剤、ラパチニブなどの *erbB2* チロシキナーゼ阻害剤) も含む；肝細胞増殖因子ファミリー阻害剤；インスリン増殖因子ファミリー阻害剤；イマチニブおよび／またはニロチニブ (AMN107) などの血小板由来増殖因子ファミリー阻害剤；セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤 (例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、ソラフェニブ (BAY 43-9006)、チピファルニブ (R115777) およびロナファルニブ (SCH66336))、MEK および／または AKT キナーゼなどの阻害剤、*c-kit* 阻害剤、*abl* キナーゼ阻害剤、PI3 キナーゼ阻害剤、Plt3 キナーゼ阻害剤、CSF-1R キナーゼ阻害剤、IGF 受容体 (インスリン様成長因子) キナーゼ阻害剤などの *Ras/Raf* 阻害剤)；オーロラキナーゼ阻害剤 (例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 および AX39459) および CDK2 および／または CDK4 阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤；血管内皮増殖因子の作用を阻害するものなどの抗血管新生剤、[ 例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ (アバスチン<sup>TM</sup>) および例えば、パンデタニブ (ZD6474)、パタラニブ (PTK787)、スニチニブ (SU11248)、アキシチニブ (AG-013736)、パゾパニブ (GW786034) および 4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) キナゾリン (AZD2171；WO 00/47212 内の実施例 240)、国際特許出願 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 および WO 98/13354 に開示されているような化合物などの VEGF 受容体チロシキナーゼ阻害剤、および他のメカニズムによって作用する化合物 (例えば、リノマイド、インテグリン  $\alpha_v\beta_3$  機能の阻害剤およびアンギオスタチン)]；コンブレタスタチン A4 および国際特許出願 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 および WO 02/08213 に開示されている化合物などの血管損傷剤；例えば、ジボテンタン (ZD4054) またはアトラセンタンのエンドセリン受容体アンタゴニスト；アンチセンス療法、例えば、ISIS 2503、抗 *ras*-アンチセンスなどの上記にリストされたターゲットに直接作用するそれらのもの；遺伝子治療アプローチ、例えば、変異 p53 または変異 BRC A1 または BRC A2 などの変異遺伝子を置換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を用いるそれらのものなどの GDEPT (遺伝子標的酵素プロドラッグ療法) アプローチ、および多剤耐性遺伝子療法などの化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を高めるアプローチを含む；および例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインのトランスフェクションなどの、患者の腫瘍細胞の免疫原性を高める *ex vivo* および *in vivo* アプローチ、T 細胞の応答化 (anergy) を低減するアプローチ、サイトカインをトランスフェクションした樹状細胞などのトランスフェクション免疫細胞を用いるアプローチ、サイトカインをトランスフェクションした腫瘍細胞株を用いるアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を用いるアプローチなどの免疫治療アプローチ、などの腫瘍内科学で使用される他の抗増殖／抗悪性腫瘍薬およびその組み合わせ。

10

20

30

40

50



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2020/051486

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61P35/00 A61K31/519 C07D417/04 C07D417/14<br>ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61P A61K C07D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No.                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO 2016/097749 A1 (CANCER REC TECH LTD<br>[GB]) 23 June 2016 (2016-06-23)<br>in particular claims 4 and 10-11;<br>pages 74,105, paragraphs 1,84 - page 115;<br>claims; examples 115, 126-127<br>-----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1-35                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input 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 :<br><table border="0"> <tr> <td>           "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br/>           "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br/>           "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)<br/>           "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br/>           "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td>           "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<br/>           "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<br/>           "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<br/>           "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                      | "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>3 November 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date of mailing of the international search report<br><br>12/11/2020 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Authorized officer<br><br>Seelmann, Marielle                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/051486

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| W0 2016097749 A1                          | 23-06-2016          | AU 2015365602 A1           | 29-06-2017          |
|                                           |                     | BR 112017012707 A2         | 02-01-2018          |
|                                           |                     | CA 2969298 A1              | 23-06-2016          |
|                                           |                     | CN 107295799 A             | 24-10-2017          |
|                                           |                     | EP 3233845 A1              | 25-10-2017          |
|                                           |                     | HK 1245253 A1              | 24-08-2018          |
|                                           |                     | IL 252745 A                | 31-03-2020          |
|                                           |                     | JP 6673920 B2              | 25-03-2020          |
|                                           |                     | JP 2017538750 A            | 28-12-2017          |
|                                           |                     | KR 20170095370 A           | 22-08-2017          |
|                                           |                     | RU 2017125520 A            | 21-01-2019          |
|                                           |                     | SG 11201704843Q A          | 28-07-2017          |
|                                           |                     | US 2018194738 A1           | 12-07-2018          |
|                                           |                     | US 2020165208 A1           | 28-05-2020          |
|                                           |                     | W0 2016097749 A1           | 23-06-2016          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## 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 | 31/4439(2006.01) | A 6 1 K | 31/4439      |
| A 6 1 K | 31/501(2006.01)  | A 6 1 K | 31/501       |
| A 6 1 K | 31/506(2006.01)  | A 6 1 K | 31/506       |
| A 6 1 K | 31/497(2006.01)  | A 6 1 K | 31/497       |
| A 6 1 K | 31/438(2006.01)  | A 6 1 K | 31/438       |
| C 0 7 D | 491/107(2006.01) | C 0 7 D | 491/107      |
| A 6 1 K | 31/496(2006.01)  | A 6 1 K | 31/496       |
| A 6 1 K | 31/5377(2006.01) | A 6 1 K | 31/5377      |
| A 6 1 K | 31/454(2006.01)  | A 6 1 K | 31/454       |
| A 6 1 K | 31/551(2006.01)  | A 6 1 K | 31/551       |
| C 0 7 D | 487/08(2006.01)  | C 0 7 D | 487/08       |
| A 6 1 K | 31/4995(2006.01) | A 6 1 K | 31/4995      |
| A 6 1 K | 31/553(2006.01)  | A 6 1 K | 31/553       |
| C 0 7 D | 471/10(2006.01)  | C 0 7 D | 471/10 1 0 1 |
| C 0 7 D | 491/048(2006.01) | C 0 7 D | 491/048      |
| A 6 1 K | 31/541(2006.01)  | A 6 1 K | 31/541       |
| C 0 7 D | 487/04(2006.01)  | C 0 7 D | 487/04 1 4 0 |
| A 6 1 K | 31/4985(2006.01) | A 6 1 K | 31/4985      |
| C 0 7 D | 498/04(2006.01)  | C 0 7 D | 498/04 1 0 5 |
| C 0 7 D | 498/08(2006.01)  | C 0 7 D | 498/08       |
| A 6 1 K | 31/5386(2006.01) | A 6 1 K | 31/5386      |
|         |                  | C 0 7 D | 487/04 1 3 8 |

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

( 特許庁注 : 以下のものは登録商標 )

1 . T W E E N

2 . T R I T O N

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 ジェイムズ クリフォード サットン , ジュニア

アメリカ合衆国 , カリフォルニア 9 4 0 8 0 , サウス サンフランシスコ , ショアライン コート  
7 0 0 0 , スイート 3 5 0

(72)発明者 マイケル パトリック ディロン

アメリカ合衆国 , カリフォルニア 9 4 0 8 0 , サウス サンフランシスコ , ショアライン コート  
7 0 0 0 , スイート 3 5 0

F ターム ( 参考 ) 4C050 AA01 AA03 AA04 BB02 BB04 BB05 BB07 CC04 CC08 CC15

CC16 CC18 EE01 EE02 FF01 GG01 GG03 HH04

4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 CC67 CC72 DD22 EE01

4C065 AA16 BB01 BB04 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK09 LL01  
PP17 PP18 QQ05

4C072 AA01 AA03 BB02 CC02 CC11 DD10 EE03 EE07 FF08 GG01  
GG07 HH01 HH07 JJ03 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC85 BC88 CB02 CB05 CB22 GA07 GA08  
GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC41