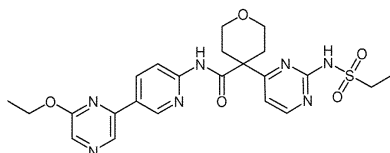


【化 2】



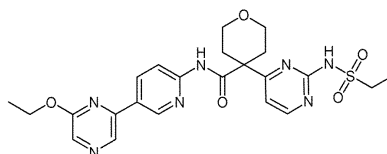
またはその薬学的に許容される塩及び/もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の、N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (エチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド :

10

【化 3】



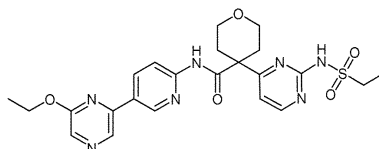
の薬学的に許容される塩及び溶媒和物。

20

【請求項 4】

請求項 2 に記載の、N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (エチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド :

【化 4】



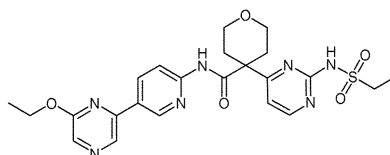
30

の薬学的に許容される溶媒和物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の、N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (エチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド :

【化 5】



40

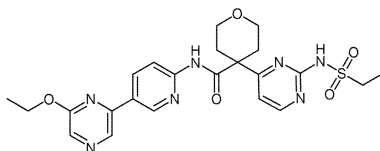
の薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (エチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド :

50

【化 6】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 2 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩及び/または溶媒和物を含む、医薬組成物。

10

【請求項 8】

対象における T 細胞及び/または B 細胞の増殖の低減における使用のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

対象における、炎症性皮膚疾患；急性及び/または慢性 GVHD；急性リンパ増殖性症候群（ALPS）；全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、もしくは皮膚ループス；移植；重症筋無力症、多発性硬化症もしくは強皮症/全身性硬化症；がんの治療または予防における使用のための；あるいは、対象における、血管損傷または血管の手術からの回復の向上、及び新生内膜及び再狭窄に関連する疾病率ならびに死亡率の低減における使用のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

がんの治療における使用のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記がんが、血液癌である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記血液癌が、急性骨髄性白血病、血管免疫芽球形 T 細胞性リンパ腫、B 細胞性急性リンパ芽球形白血病、スイート症候群、T 細胞性非ホジキンリンパ腫、T 細胞性急性リンパ芽球形白血病、B 細胞性非ホジキンリンパ腫、有毛細胞性白血病、ホジキンリンパ腫、リンパ芽球形リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、形質細胞性骨髄腫、縦隔原発 B 細胞性大細胞型リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、及び慢性リンパ球性白血病からなる群より選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 13】

前記がんが、非血液癌である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記非血液癌が、膀胱癌、乳癌、黒色腫、神経芽細胞腫、悪性胸膜中皮腫、及び肉腫からなる群より選択される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

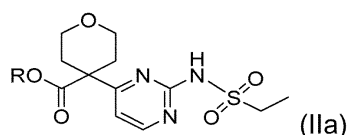
ヒト対象に使用するための、請求項 7 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 16】

下記式（II a）の化合物：

【化 7】



（式中、R は H、C₁ ~ 4 アルキル、またはベンジルである）

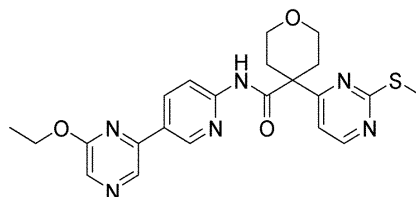
50

または、その塩。

【請求項 17】

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド (I N T C 1 8 2) :

【化 8】



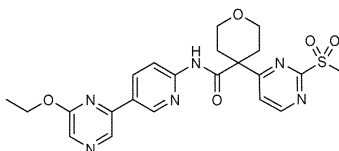
10

である化合物、またはその塩。

【請求項 18】

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド (I N T C 2 0 4) :

【化 9】



20

である化合物、またはその塩。

【請求項 19】

天然の同位体形態である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、及び/又は溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、かかる化合物の製造方法、関連する中間体、かかる化合物を含む組成物、及び特に細胞増殖に関連する障害の治療または予防におけるシチジン三リン酸シンターゼ 1 阻害剤としてのかかる化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヌクレオチドは、デオキシリボ核酸 (DNA) やリボ核酸 (RNA) 合成などの細胞代謝過程の重要な基礎的要素である。ヌクレオチドには 2 種類あり、これらはプリン塩基またはピリミジン塩基のいずれかを含み、それらの両方共代謝過程にとって重要である。このことに基づいて、ヌクレオチド合成のさまざまな場面を標的とする多くの治療法が開発されており、いくつかの治療法はプリンヌクレオチドの生成を阻害し、いくつかの治療法はピリミジンヌクレオチドまたは両者の生成を阻害する。

40

【0003】

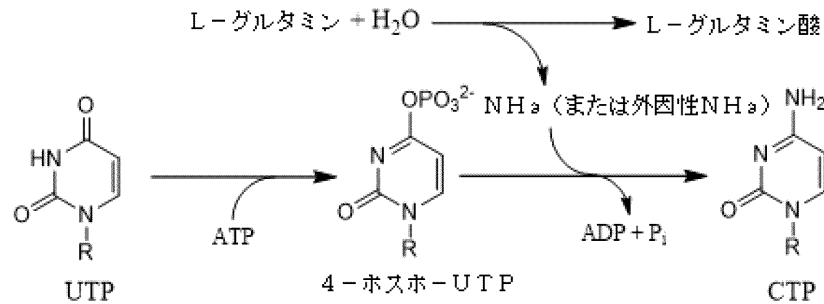
ピリミジンヌクレオチドであるシチジン 5' - 三リン酸 (CTP) は、DNA 及び RNA の同化作用だけでなく、リン脂質及びタンパク質のシアル化にとっても必要な前駆体である。CTP は、サルベージ経路と、CTP シンターゼ (またはシンテターゼ) 1 及び 2 (CTPS1 及び CTPS2) の 2 種の酵素に依拠するデノボ合成経路の 2 つに源を発する (Evans and Guy 2004; Higgins, et al. 2007; Ostrand, et al. 1998)。

50

【0004】

CTPS1及びCTPS2は、ウリジン三リン酸(UTP)及びグルタミンの、シチジン三リン酸(CTP)及びL-グルタミン酸への変換を触媒する。

【化1】



10

【0005】

どちらの酵素もN末端シテターゼドメイン及びC末端グルタミナーゼドメインの2つのドメインを有する(Kursula, et al., 2006)。シテターゼドメインは、リン酸をアデノシン三リン酸(ATP)からUTPの4位に転移させ、活性化された中間体である4-ホスホ-UTPを生じさせる。グルタミナーゼドメインは、保存された活性部位であるシステインとの共有結合によるチオエステル中間体を介して、グルタミンからアンモニアを生成させ、グルタミン酸が生成する。このアンモニウムは、トンネルを介してグルタミナーゼドメインからシテターゼドメインに移動するか、または外部のアンモニウムに由来することができる。次いで、このアンモニウムはシテターゼドメインによって使用され、4-ホスホ-UTPからCTPが生成する(Lieberman, 1956)。

20

【0006】

CTPSは、ヒト及びその他の真核生物において2種のアイソザイム、CTPS1及びCTPS2として存在するが、上記2種のアイソザイム間の機能の違いは未だ完全には解明されていない(van Kuilenburg, et al., 2000)。

【0007】

免疫システムは感染から保護し、したがって、当該の個体が曝露される可能性のある多種多様な病原体に迅速に応答するように進化してきた。この応答はさまざまな形をとることができるが、免疫集団の拡大及び分化は重要な要素であり、したがって迅速な細胞増殖と緊密にリンクしている。この中において、CTPシテターゼ活性は、DNA合成、及びリンパ球の活性化に続く迅速な拡大に重要な役割を果たしているように思われる(Fairbanks, et al., 1995; van den Berg, et al., 1995)。

30

【0008】

CTPS1がヒトリンパ球増殖において重要な酵素であるという確たる臨床上的確認は、抗原受容体媒介性の活性化に反応して活性化T細胞及びB細胞が増殖する能力が損なわれることを特徴とし、特徴的且つ生命を脅かす免疫不全を引き起こす、この酵素における機能喪失ホモ接合変異(rs145092287)が特定されたことに伴うものであった。活性化CTPS1が欠失した細胞はCTPのレベルが低下していることが明らかになった。CTPS1が欠失した細胞において、野生型CTPS1を発現させるか、またはシチジンを添加することによって正常なT細胞増殖が回復した。静止期リンパ球ではCTPS1の発現が低いことが見出されたが、これらの細胞の活性化後には急速に上方制御された。他の組織におけるCTPS1の発現は概して低かった。CTPS2はさまざまな細胞や組織中に普遍的に発現しているように思われるが低レベルであり、患者のなおもインタクトなCTPS2が変異したCTPS1を補充することができないことが、CTPS1が、患者において影響を受ける免疫集団にとって重要な酵素であることを後押ししている(M

40

50

artin, et al. 2014)。

【0009】

全体として、これらの知見は、CTPS1がいくつかの重要な免疫細胞集団によって必要とされるCTPの供給に対する要求を満たすために必要な重要な酵素であることを示唆している。

【0010】

通常、免疫応答は、宿主組織を標的とするいずれかの応答を制御しながら、確実に感染から保護するように厳密に調節されている。ある状況においては、この過程の制御が有効でなく、免疫媒介性の病理につながる。広範囲にわたるヒトの疾患は、免疫系の種々の要素によって媒介されるかかる不適当な応答に起因すると考えられている。

10

【0011】

Tリンパ球及びBリンパ球などの細胞集団が幅広い自己免疫疾患及びその他の疾患において果たすと考えられている役割を前提とすると、CTPS1は新しい種類の免疫抑制剤の標的となる。したがって、CTPS1の阻害は、ヒト変異患者の表現型によって強調される、活性化リンパ球ならびに、ナチュラルキラー細胞、粘膜関連不変T(MAIT)細胞、及び不変ナチュラルキラーT細胞などの選択された他の免疫細胞集団の阻害に対する新しいアプローチを提供する(Martin, et al. 2014)。

【0012】

がんは多くの細胞型及び組織を冒すが、根底にある原因は細胞分裂の制御の崩壊である。この過程は非常に複雑であり、複数の経路の綿密な協調を要し、それらの多くが完全にキャラクタライズされてはいない。細胞分裂は当該細胞のDNA及び他の構成要素の有効な複製を要する。核酸合成を標的とすることにより細胞の複製する能力を妨害することが、長年にわたるがん治療における中心的なアプローチとなっている。この方法で作用する治療薬の例は、6-チオグアニン、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン、及びペメトレキセドである。

20

【0013】

上記に示すように、核酸複製の重要な基礎的要素の提供に関与する経路はプリン及びピリミジン合成経路であり、ピリミジン生合成は腫瘍及び新生細胞中で上方制御されることが観測されている。

【0014】

CTPS活性は、多くの血液学由来及び非血液学由来のどちらの腫瘍型においても上方制御される。但し、患者間で異種性が見られる。高い酵素レベルと化学療法剤に対する耐性もリンクしている。

30

【0015】

現時点で、CTPS1及びCTPS2ががんにおいて果たす明確な役割は完全には明らかになっていない。数種の非選択的CTPS阻害剤が腫瘍学の適応症向けに第I/I I相の治験まで開発されたが、毒性及び効能の問題に起因して中止となった。

【0016】

上記の開発段階の阻害剤のほとんどが、ヌクレオシド類似体プロドラッグ(3-デアザウリジン、CPEC、カルボジン)であり、これらは、ピリミジン生合成に含まれるキナーゼ、すなわち、ウリジン/シチジンキナーゼ、ヌクレオシドリン酸-キナーゼ(NMP-キナーゼ)、及びヌクレオシドニリン酸キナーゼ(NDP-キナーゼ)によって活性化三リン酸化代謝産物へと変換される。残りの阻害剤(アシビジン、DON)がグルタミンの反応性類似体であり、CTPSのグルタミンナーゼドメインを不可逆的に阻害する。ゲムシタビンもCTPSに対して何らかの阻害活性を有すると報告されている(McCluskey et al., 2016)。

40

【0017】

したがってCTPSは、がん分野における重要な標的と思われる。全ての上記化合物の性質は、他の経路に対する作用が、これらの化合物が腫瘍の阻害において示す効能に寄与する可能性が高い性質である。

50

【0018】

したがって選択的なCTPS阻害剤は、腫瘍の治療に対して上記に代わる魅力的なアプローチを提供する。CTPS1及びCTPS2に対する異なる効能を有する化合物は、これらの酵素に対するそれらの化合物の相対的な依存性に応じて、異なる腫瘍を標的とする重要な機会を提供する可能性がある。

【0019】

CTPS1は、血管損傷または血管の手術後の血管平滑筋の増殖において役割を担うことも示唆されている(Tang, et al., 2013)。

【0020】

現在までに知られている限り、選択的CTPS1阻害剤は開発されていない。最近、CTPS1選択的阻害性ペプチドCTpep-3が特定されている。しかしながら、CTpep-3の阻害効果は細胞を含まないアッセイにおいて見られたものであり、細胞の文脈におけるものではない。但し、これは予想外のものではない。というのも、上記ペプチドは上記細胞に侵入している可能性が低く、したがって治療薬として容易に開発可能ではない(Sakamoto, et al., 2017)。

10

【0021】

要約すると、入手可能な情報及びデータは、血管平滑筋細胞などの他の選択された細胞型に対しても効果の可能性を有するCTPS1の阻害剤が、多くの免疫細胞集団及びがん細胞集団の増殖を低減するであろうことを強く示唆している。したがって、CTPS1の阻害剤が、病理がこれらの集団によって引き起こされる広範な適応症において、治療または

20

【0022】

CTPS1阻害剤は、さまざまな組織中の免疫系の選択された構成要素、及び一般的には移植細胞及び組織の拒絶、移植片関連の疾患または障害、アレルギー、ならびに自己免疫疾患などの関連する病理または病的状態を阻害するための新しいアプローチを提供する。さらに、CTPS1阻害剤は、さまざまながん適応症における、及び対象における血管損傷または血管の手術からの回復の向上、及び新生内膜及び再狭窄に関連する疾病率ならびに死亡率の低減における治療上の可能性を提供する。

【0023】

国際特許出願WO2019/106156、WO2019/106146、WO2019/179652、WO2019/180244、及びWO2020/083975は、CTPS1阻害剤を開示する。

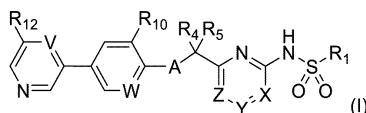
30

【発明の概要】

【0024】

本発明は、式(I)：

【化2】



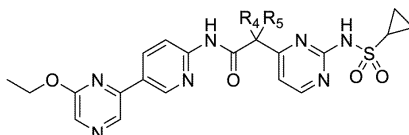
40

の化合物であって、

式中、

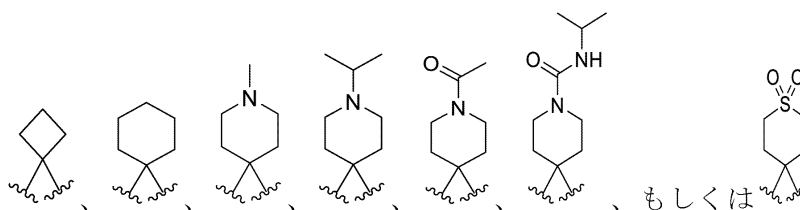
(a) A、V、W、X、Y、Z、R₁、R₁₀、及びR₁₂が以下：

【化3】



50

の通りである場合に、 R_4 及び R_5 は、 R_4 及び R_5 が結合する炭素原子と共に、
【化 4】

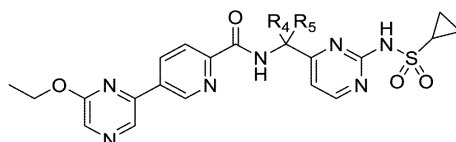


を形成するか、または、

10

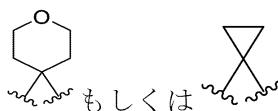
(b) A、V、W、X、Y、Z、 R_1 、 R_{10} 、及び R_{12} が以下：

【化 5】



の通りである場合に、 R_4 及び R_5 は、 R_4 及び R_5 が結合する炭素原子と共に
【化 6】

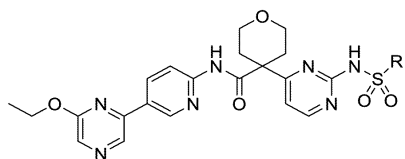
20



を形成するか、または、

(c) A、V、W、X、Y、Z、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、及び R_{12} が以下：

【化 7】



30

の通りである場合に、 R_1 は、

【化 8】

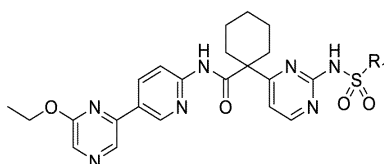


40

であるか、または、

(d) A、V、W、X、Y、Z、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、及び R_{12} が以下：

【化 9】



の通りである場合に、 R_1 は、

50

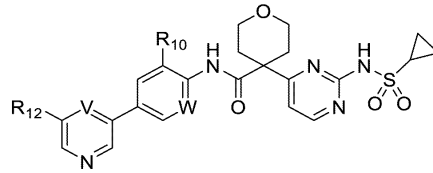
【化10】



であるか、または、

(e) A、X、Y、Z、R₁、R₄、及びR₅が以下：

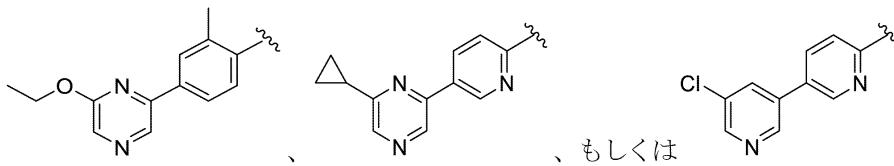
【化11】



10

の通りである場合に、V、W、R₁₀、及びR₁₂は、

【化12】

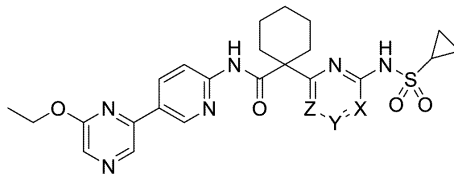


20

であるか、または

(f) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：

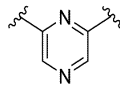
【化13】



30

の通りである場合に、Z、X、及びYは

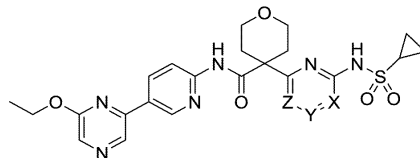
【化14】



であるか、または

(g) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：

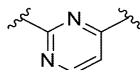
【化15】



40

の通りである場合に、Z、X、及びYは

【化16】

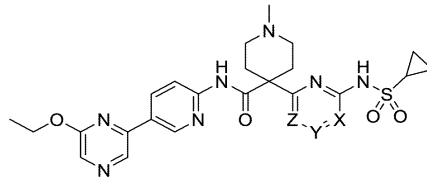


50

であるか、または

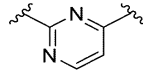
(h) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：

【化17】



の通りである場合に、Z、X、及びYは

【化18】



である、

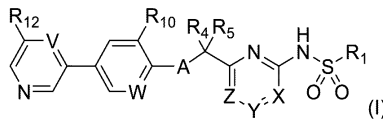
上記化合物を提供する。

【0025】

本発明はまた、

式(I)：

【化19】

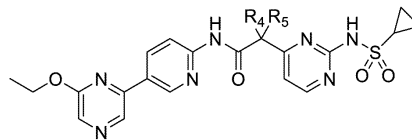


の化合物であって、

式中、

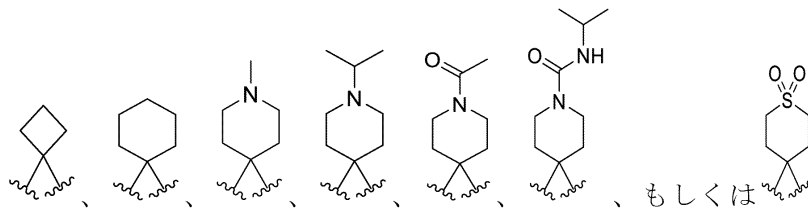
(a) A、V、W、X、Y、Z、R₁、R₁₀、及びR₁₂が以下：

【化20】



の通りである場合に、R₄及びR₅は、R₄及びR₅が結合する炭素原子と共に、

【化21】



を形成するか、または、

(b) A、V、W、X、Y、Z、R₁、R₁₀、及びR₁₂が以下：

10

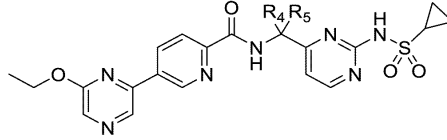
20

30

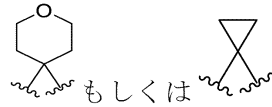
40

50

【化 2 2】



の通りである場合に、 R_4 及び R_5 は、 R_4 及び R_5 が結合する炭素原子と共に
【化 2 3】

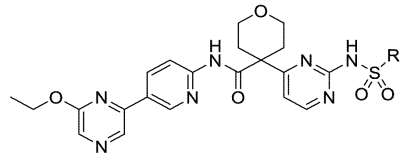


10

を形成するか、または、

(c) A、V、W、X、Y、Z、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、及び R_{12} が以下：

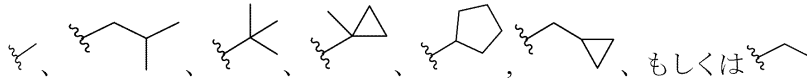
【化 2 4】



20

の通りである場合に、 R_1 は、

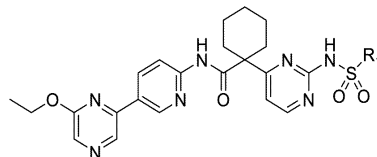
【化 2 5】



であるか、または、

(d) A、V、W、X、Y、Z、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、及び R_{12} が以下：

【化 2 6】



の通りである場合に、 R_1 は、

【化 2 7】



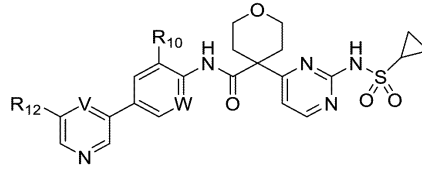
40

であるか、または、

(e) A、X、Y、Z、 R_1 、 R_4 、及び R_5 が以下：

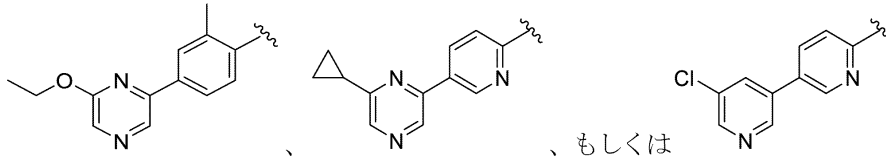
50

【化 2 8】



の通りである場合に、V、W、R₁₀、及びR₁₂は、

【化 2 9】

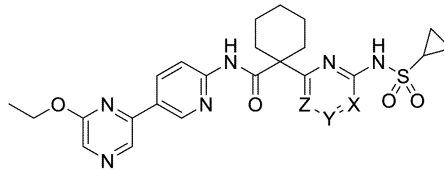


10

であるか、または

(f) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：

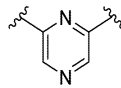
【化 3 0】



20

の通りである場合に、Z、X、及びYは

【化 3 1】

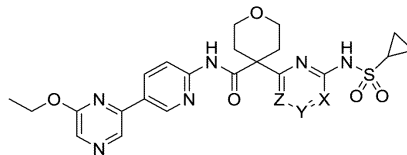


30

であるか、または

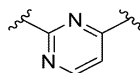
(g) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：

【化 3 2】



の通りである場合に、Z、X、及びYは

【化 3 3】



40

である、

上記化合物も提供する。

【0026】

式(I)の化合物は、その塩及び/または溶媒和物及び/またはその誘導体の形態で提供されてもよい。好適には、上記化合物は、薬学的に許容されるその塩及び/または溶媒

50

和物及び/またはその誘導体の形態で提供されてもよい。特に、式(Ⅰ)の化合物は、薬学的に許容される塩などの、薬学的に許容される塩及び/または溶媒和物の形態で提供されてもよい。

【0027】

特に対象におけるCTPS1の阻害またはT細胞及び/もしくはB細胞の増殖の低減が有益であろう疾患もしくは障害などの、関連する疾患もしくは障害の予防または治療における使用のための医薬としての使用のための、式(Ⅰ)の化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩及び/または溶媒和物及び/またはその誘導体も提供される。

【0028】

さらに、それを必要とする対象に、式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはその誘導体を投与することによる、対象におけるCTPS1の阻害方法またはT細胞及び/もしくはB細胞の増殖の低減が有益であろう疾患もしくは障害などの、関連する疾患もしくは障害の予防または治療方法が提供される。

10

【0029】

さらに、対象におけるCTPS1の阻害またはT細胞及び/もしくはB細胞の増殖の低減が有益であろう疾患もしくは障害などの、関連する疾患もしくは障害の予防または治療のための医薬の製造における、式(Ⅰ)の化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩及び/または溶媒和物及び/またはその誘導体の使用が提供される。

【0030】

上記疾患または障害は、乾癬または扁平苔癬などの炎症性皮膚疾患；ステロイド耐性急性GVHDなどの急性及び/または慢性GVHD；急性リンパ増殖性症候群(ALPS)；全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、もしくは皮膚ループス；及び移植から選択されることが好適である。さらに、上記疾患または障害は、重症筋無力症、多発性硬化症、及び強皮症/全身性硬化症から選択されてもよい。

20

【0031】

がんの治療における使用のための、式(Ⅰ)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはその誘導体も提供される。

【0032】

さらに、それを必要とする対象に、式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはその誘導体を投与することによる、対象のがんの治療方法が提供される。

30

【0033】

さらに、対象のがんの治療のための医薬の製造における、式(Ⅰ)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはその誘導体の使用が提供される。

【0034】

対象における血管損傷または血管の手術からの回復の向上、及び新生内膜及び再狭窄に関連する疾病率ならびに死亡率の低減における使用のための、式(Ⅰ)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはその誘導体も提供される。

40

【0035】

さらに、それを必要とする対象に、式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはその誘導体を投与することによる、対象における血管損傷または血管の手術からの回復の向上方法、及び新生内膜及び再狭窄に関連する疾病率ならびに死亡率の低減方法が提供される。

【0036】

さらに、対象における血管損傷または血管の手術からの回復の向上、及び新生内膜及び再狭窄に関連する疾病率ならびに死亡率の低減のための医薬の製造における、式(Ⅰ)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはその誘導体の使用が提供される。

50

【0037】

式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはその誘導体と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物も提供される。

【0038】

式(I)の化合物及び式(I)の化合物の調製に有用な新規中間体の調製方法も提供される。

【発明を実施するための形態】

【0039】

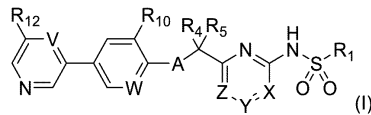
本発明は、上記の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩/もしくは溶媒和物を提供する。

10

【0040】

本発明はまた、式(I)：

【化34】



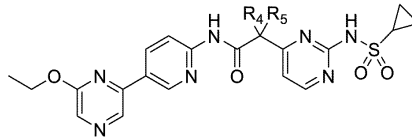
の化合物であって、

20

式中、

(a) A、V、W、X、Y、Z、R₁、R₁₀、及びR₁₂が以下：

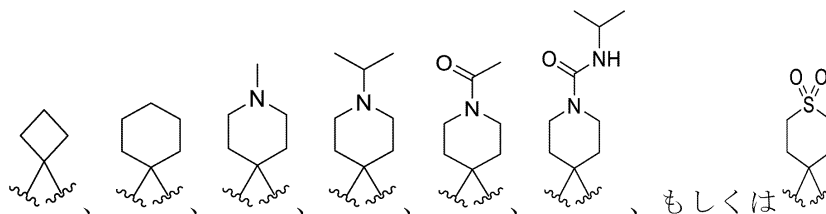
【化35】



の通りである場合に、R₄及びR₅は、R₄及びR₅が結合する炭素原子と共に、

30

【化36】

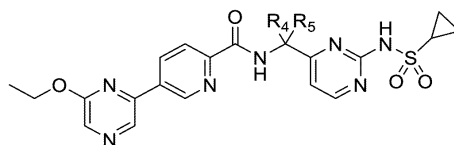


を形成するか、または、

(b) A、V、W、X、Y、Z、R₁、R₁₀、及びR₁₂が以下：

40

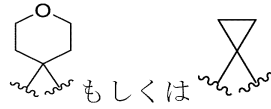
【化37】



の通りである場合に、R₄及びR₅は、R₄及びR₅が結合する炭素原子と共に

50

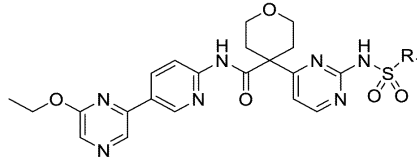
【化38】



を形成するか、または、

(c) A、V、W、X、Y、Z、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：

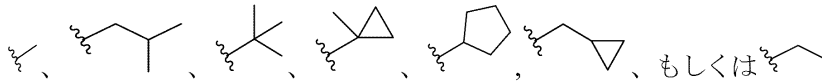
【化39】



10

の通りである場合に、R₁は、

【化40】

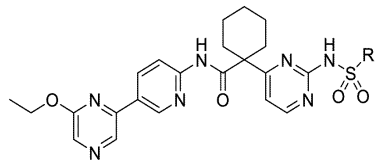


20

であるか、または、

(d) A、V、W、X、Y、Z、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：

【化41】



30

の通りである場合に、R₁は、

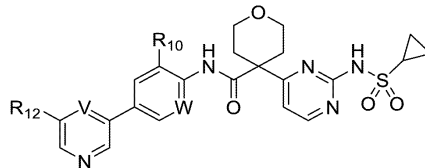
【化42】



であるか、または、

(e) A、X、Y、Z、R₁、R₄、及びR₅が以下：

【化43】

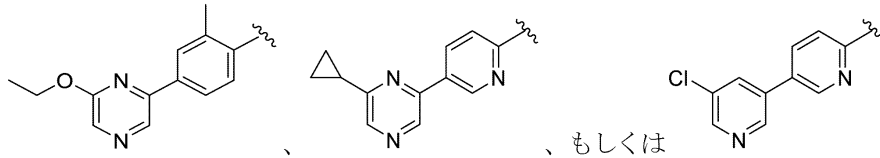


40

の通りである場合に、V、W、R₁₀、及びR₁₂は、

50

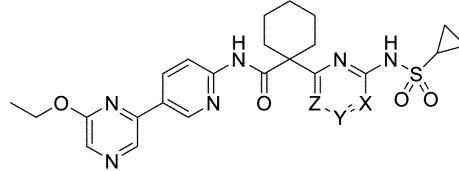
【化 4 4】



であるか、または

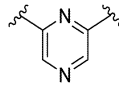
(f) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及び R₁₂ が以下：

【化 4 5】



の通りである場合に、Z、X、及び Y は

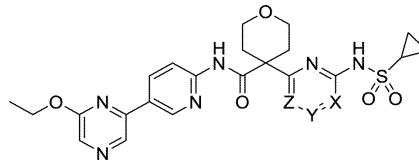
【化 4 6】



であるか、または

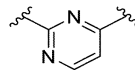
(g) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及び R₁₂ が以下：

【化 4 7】



の通りである場合に、Z、X、及び Y は

【化 4 8】



である

上記化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩ならびに / または溶媒和物も提供する。

【0041】

本発明は、以下の化合物を提供する。

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (メチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド、

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (2 - (メチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド、

1 - (6 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピラジン - 2 - イル) - N - (5 - (6

10

20

30

40

50

- エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド、

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド、

4 - (4 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 2 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

4 - (2 - (シクロペンタンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - ((1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド、

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - カルボキサミド、

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N 4 - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N 1 - イソプロピルピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキサミド、

4 - (2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピコリンアミド、

1 - アセチル - 4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - ((2 - メチルプロピル) スルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - シクロプロピルピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 ' - クロロ - [3 , 3 ' - ビピリジン] - 6 - イル) - 4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、

N - (1 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロピル) - 5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピコリンアミド、

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド、

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (

10

20

30

40

50

エチルスルホンアミド)ピリミジン - 4 - イル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド、及び

4 - (2 - (シクロプロピルメチルスルホンアミド)ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド。

【 0 0 4 2 】

本発明は以下の化合物：

4 - (4 - (シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン - 2 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミドも提供する。

【 0 0 4 3 】

本発明の化合物は、薬学的に許容されるその塩及び/または溶媒和物及び/またはその誘導体の形態で提供されてもよい。特に、式 (I) の化合物は、薬学的に許容される塩などの、薬学的に許容される塩及び/または溶媒和物の形態で提供されてもよい。

【 0 0 4 4 】

特に興味深い本発明の化合物は、実施例の方法(またはそれに相当する方法)を使用して、CTPS 1 に関して1 u M 以下、特に1 0 0 n M 以下のIC₅₀を示す化合物である。

【 0 0 4 5 】

特に興味深い本発明の化合物は、実施例の方法(またはそれに相当する方法)を使用して、CTPS 2 と比較してCTPS 1 に対して、2 ~ 3 0 倍、好適には3 0 倍を超えて6 0 倍まで、またはより好適には、6 0 倍を超える選択性を示す化合物である。望ましくは、選択性は、ヒトCTPS 2 と比較してCTPS 1 に対してである。

【 0 0 4 6 】

医薬における使用には、式 (I) の化合物の塩は薬学的に許容される必要があることが理解されよう。式 (I) の化合物の調製の際などの他の文脈においては、式 (I) の化合物の薬学的に許容されない塩が有用である場合がある。好適な薬学的に許容される塩は当業者には明白であろう。薬学的に許容される塩としては、Berge et al . (1 9 7 7) によって記載される塩が挙げられる。かかる薬学的に許容される塩としては酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、またはリン酸、及び有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、またはナフタレンスルホン酸を用いて形成することができる。他の塩、例えば、シュウ酸塩またはギ酸塩を、例えば、式 (I) の化合物の単離に使用してもよく、よってこれらも本発明の範囲に含まれる。

【 0 0 4 7 】

式 (I) の化合物のいくつかは、当量の酸もしくは塩基との酸または塩基の付加塩を形成する場合がある。本発明は全ての化学量論的及び非化学量論的形態をその範囲内に包含する。

【 0 0 4 8 】

式 (I) の化合物は、結晶性の形態または非晶性の形態で調製される場合があり、結晶性の場合には、任意選択で、例えば水和物として溶媒和していてもよい。本発明は、化学量論的溶媒和物(例えば水和物)ならびに種々の量の溶媒(例えば水)を含む化合物をその範囲内に包含する。

【 0 0 4 9 】

本発明は式 (I) の化合物の薬学的に許容される誘導体を包含すること、及びこれらの誘導体が本発明の範囲内に包含されることが理解されよう。

【 0 0 5 0 】

本明細書では、「薬学的に許容される誘導体」は、式 (I) の化合物のエステルまたはかかるエステルの塩などの、任意の薬学的に許容されるプロドラッグを包含し、該プロドラッグは、被投与者に投与された際に、(直接または間接的に)式 (I) の化合物または

10

20

30

40

50

その活性な代謝産物もしくは残分を与える。

【0051】

本発明は、全ての幾何異性体型、互変異性体型、及び光学異性体型、ならびにそれらの混合物（例えばラセミ混合物）を含む、式（I）の全ての異性体及びそれらの薬学的に許容される誘導体を包含する。式（I）の化合物中にさらにキラル中心が存在する場合には、本発明は、それらの混合物を含む全ての可能なジアステレオマーをその範囲内に包含する。異なる異性体型は、従来の方法によって互いに分離もしくは分割することができ、あるいは任意の所与の異性体は、従来合成方法によってまたは立体特異的合成もしくは不斉合成によって得ることができる。

【0052】

本開示は、(i) 所与の原子番号の全ての原子が、天然において支配的である質量数（または質量数の混合物）を有する形態（本明細書では「天然の同位体形態」と呼ぶ）であるか、または(ii) 1つ以上の原子が、原子番号は同一であるが質量数が天然において支配的な原子の質量数とは異なる形態（本明細書では「非天然の異なる同位体の形態」と呼ぶ）であるかのいずれかを問わず、本発明の化合物の全ての同位体の形態を包含する。原子は天然に質量数の混合物として存在する可能性があることを理解されたい。用語「非天然の異なる同位体の形態」は、天然において通常存在し難い質量数を有する所与の原子番号の原子（本明細書では「一般的ではない同位体」と呼ぶ）の割合が、天然に存在する割合と比較して、その原子番号の原子の数で、20%超、50%超、75%超、90%超、95%超、または99%超増加している実施形態も包含する）後者の実施形態は、「同位体が濃縮された異なる形態」と呼ぶ）。用語「非天然の異なる同位体の形態」はまた、一般的ではない同位体の割合が天然に存在する割合に比較して低下している実施形態も包含する。同位体の形態は放射性の形態（すなわち、該形態に放射性同位体が組み込まれている）及び非放射性の形態を含んでいてもよい。放射性の形態は通常、同位体が濃縮された異なる形態となる。

【0053】

したがって、化合物の非天然の異なる同位体の形態は、1つ以上の原子において、重水素（ ^2H または D ）、炭素11（ ^{11}C ）、炭素13（ ^{13}C ）、炭素14（ ^{14}C ）、窒素13（ ^{13}N ）、窒素15（ ^{15}N ）、酸素15（ ^{15}O ）、酸素17（ ^{17}O ）、酸素18（ ^{18}O ）、リン32（ ^{32}P ）、硫黄35（ ^{35}S ）、塩素36（ ^{36}Cl ）、塩素37（ ^{37}Cl ）、フッ素18（ ^{18}F ）、ヨウ素123（ ^{123}I ）、ヨウ素125（ ^{125}I ）などの人工的なもしくは一般的ではない同位体を含む場合があり、または1つ以上の原子において、天然において支配的な割合と比較して増加した割合の上記同位体を含む場合がある。

【0054】

放射性同位体を含む非天然の異なる同位体の形態は、例えば、薬物及び/または基質の組織分布の検討に使用される場合がある。放射性同位体であるトリチウム、すなわち ^3H 、及び炭素14、すなわち ^{14}C は、それらを組み入れることが容易であり、且つ検出が迅速にできるという点からこの目的に特に有用である。重水素、すなわち ^2H または D を組み入れた非天然の異なる同位体の形態は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増大または必要用量の低減に起因する特定の治療上の利点を与える場合があり、したがって、いくつかの場合に好ましい場合がある。さらに、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などの陽電子放射同位体を組み入れた非天然の異なる同位体の形態を調製することもでき、これらの形態は、基質の受容体占有率を調べるための陽電子放射断層撮影（PET）による検討において有用となる。

【0055】

一実施形態において、本発明の化合物は天然の同位体形態で提供される。

【0056】

一実施形態において、本発明の化合物は非天然の異なる同位体の形態で提供される。特定の実施形態において、上記非天然の異なる同位体の形態は、化学構造中の1つ以上の原

10

20

30

40

50

子に水素が特定されている本発明の化合物に、重水素（すなわち ^2H または D ）が組み入れられた形態である。一実施形態において、本発明の化合物の上記原子は、放射性ではない同位体形態である。一実施形態において、本発明の化合物の1つ以上の原子は、放射性である同位体形態である。放射性同位体は安定同位体であることが好適である。上記非天然の異なる同位体の形態は薬学的に許容される形態であることが好適である。

【0057】

一実施形態において、本発明の化合物であって、該化合物の単一の原子が非天然の異なる同位体の形態で存在する上記化合物が提供される。別の実施形態において、本発明の化合物であって、2つ以上の原子が非天然の異なる同位体の形態で存在する上記化合物が提供される。

10

【0058】

非天然の異なる同位体の形態は、概括的には、当業者に公知の従来の技法によって、または本明細書に記載の製造方法、例えば、添付の実施例に記載の、天然の同位体形態を調製するための製造方法に類似の製造方法によって調製することができる。したがって、非天然の異なる同位体の形態は、適宜の同位体が異なる（または標識された）反応剤を、実施例で使用される通常の反応剤に代えて使用することによって調製することができる。式（I）の化合物は医薬組成物における使用が意図されることから、該化合物はそれぞれ、好ましくは実質的に純粋な形態、例えば、純度が少なくとも60%、より好適には純度が少なくとも75%、好ましくは少なくとも85%、特に純度が少なくとも98%（%は重量に対する重量基準で）で提供されることが容易に理解されよう。本化合物の純度が低い調製物が、本医薬組成物に使用されるより純度の高い形態を調製するために使用される場合がある。

20

【0059】

概括的には、式（I）の化合物は、本技術分野の当業者に公知の有機合成技法、ならびに以下に記載の代表的な方法、実施例中の方法、及びそれらの改変形によって製造することができる。

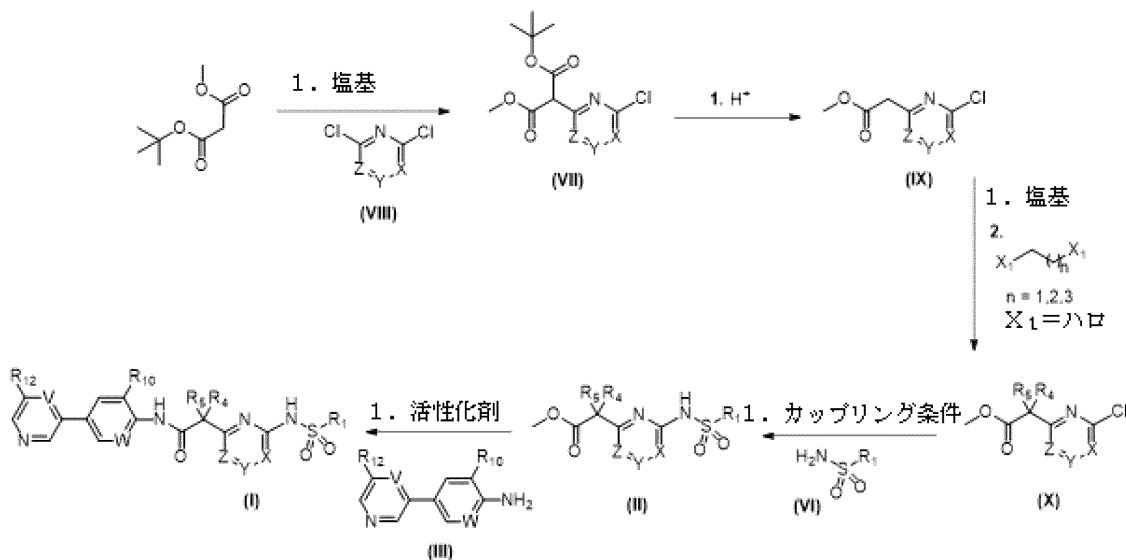
【0060】

概括的な経路

本発明の化合物の例を都合よく調製することができる概括的な経路を以下に概説する。

【化49】

スキーム1



40

【0061】

概括的には、且つスキーム1に示すように、一般式（I）の化合物は、一般式（VII I）の化合物から5ステッププロセスによって得ることができる。例えば、化合物P23

50

6、P 2 3 7、P 2 3 8、P 2 3 9、P 2 4 0、P 2 5 2、及びP 2 5 3を、この経路に開示される方法を使用して製造することができる。まず、化合物(V I I I)をスキーム1中に示す非対称マロン酸エステルと反応させることができる。例えば、DMFなどの溶媒中、(V I I I)の存在下で、上記非対称マロン酸エステルをCs₂CO₃などの塩基で処理し、80 といった高温に加熱し、続いて水系での後処理により式(V I I)の化合物が得られる。次いでこの中間体化合物を、この段階において、TFAなどの強酸を使用することによって開始される脱カルボキシル化により脱保護して、中間体誘導体(I X)が得られる。Z = CHである(I X)などの特定の中間体は市販されている。アルキル化剤の存在下での一般式(I X)の化合物の炭酸カリウムなどの無機塩基との反応により、エステルに対するアルファ位におけるアルキル化が生じる。R₄及びR₅が結合して上記に定義されたC₆シクロアルキル環を形成する式(I)の化合物の場合、かかる化合物は、水酸化ナトリウムなどの無機塩基の存在下、1, 2 - ジブromoエタンまたは1, 3 - ジブromoブタンなどのジハロアルカンを用いた二重アルキル化によって調製することができる。R₄及びR₅が、R₄及びR₅が結合する炭素と共にC₆ヘテロシクロアルキルを形成する式(I)の化合物の場合、MeCNなどの溶媒中、Cs₂CO₃などの塩基の存在下、60 といった高温での、ジハロヘテロアルカン(BrCH₂CH₂OCH₂CH₂Brなど)を使用した二重アルキル化、及びそれに続く直接カラムクロマトグラフィーを用いて、式(X)の化合物を得ることができる。

10

【0062】

パラジウムにより触媒される中間体(X)のスルファミノ化を、無機塩基、例えば炭酸カリウムの存在下、[t-BuXPhosPd(アリル)]OTfまたはt-BuXPhos-Pd-G3などの触媒及び置換スルホンアミド求核剤(VI)を使用して実施して、中間体誘導体(II)を形成することができる。あるいは、中間体(X)のスルファミノ化を、無機塩基、例えばCs₂CO₃及びN-メチルピロリドンなどの溶媒の存在下、置換スルホンアミド求核剤(VI)を使用して実施して、中間体誘導体(II)を形成することができる。4M HCl水溶液中で希釈後に沈殿させることにより(II)を得ることができる。

20

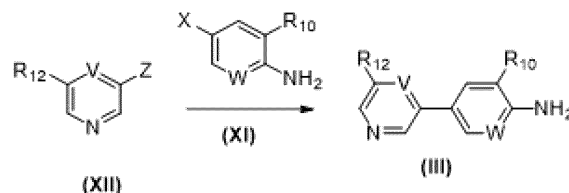
【0063】

最終的な一般式(I)の化合物は、トリメチルアルミニウム(通常2.0Mのトルエンまたはヘプタン溶液)を用いたエステル部分の活性化及びアミン(III) (市販されているまたは以下のスキーム2のようにして調製される)の添加による中間体(II)の変換によって調製することができる。あるいは、式(I)の化合物は、iPrMgCl、LiHMDS、またはKOtBuなどの塩基を使用した、室温での強塩基によって媒介される化合物(II)と(III)の間のアミド形成によって得ることもできる。

30

【化50】

スキーム2



40

Z = B(OH)₂, B(pin), 及びX = Br, Cl; または
Z = Br, Cl, 及びX = B(OH)₂, B(pin)

【0064】

W、V、R₁₀、及びR₁₂が上記で定義された通りである式(III)の中間体は、Suzuki条件下での、一般式(XII)のボロン酸(エステル)(式中、Zはジヒドロキシボリル基またはジアルキルオキシボリル基、通常は4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル基を表す)の式(XI)の化合物(式中、

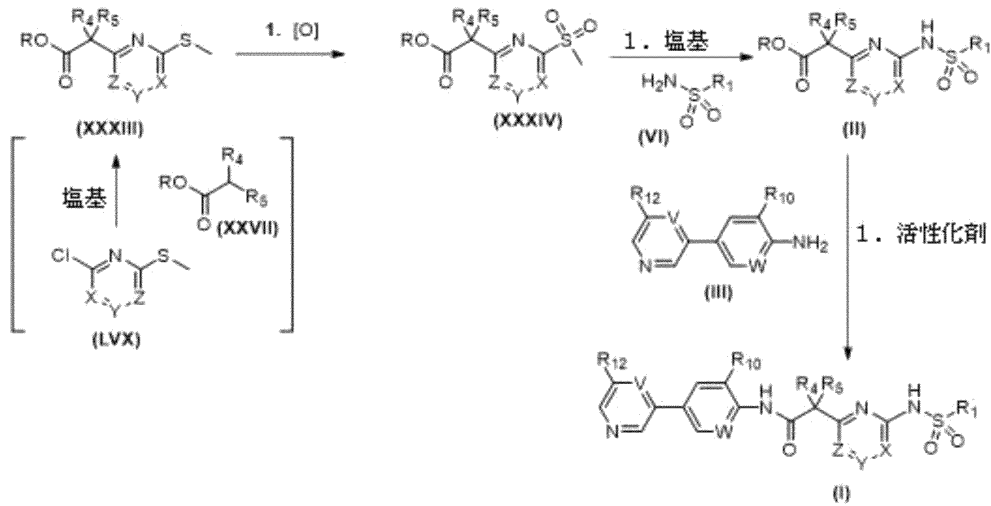
50

Xはハライドを表す)とのカップリングによって合成することができる。あるいは、Xはジヒドロキシボリル基またはジアルキルオキシボリル基、通常は4,4,5,5-テトラメチル-1,3,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基を表し、Zはハライドを表す。Suzuki法によるカップリングは、例えば、ジオキサンと水の溶媒混合物中、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体などの触媒及び炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下で、加熱することによって実施することができる。

【0065】

【化51】

スキーム3a



Rは、H、C₁~4アルキル(例えばメチル及びエチル)、またはベンジルである。概括的には、且つスキーム3aに示すように、R₁、X、Y、Z、V、W、R₁₀、及びR₁₂が上記で定義された通りであり、且つ例えば、R₄及びR₅が、R₄及びR₅が結合する炭素原子と共にC₃~6ヘテロシクロアルキル環またはC₄シクロアルキル環を形成する式(I)の化合物は、式(LVX)の化合物から4ステップで調製することができる。例えば、化合物P241、P243、及びP259は、この経路を使用して製造することができる。式(XXXVII)の中間体を、LiHMDSなどの塩基の存在下で式(LVX)の化合物とカップリングさせて、式(XXXIII)の化合物を得ることができる。一般式(XXXIII)のチオエーテルを、mCPBAなどの酸化剤の存在下でスルホン(XXXIV)に変換することができる。このスルホン基を、Cs₂CO₃などの塩基及びN-メチルピロリドンなどの溶媒の存在下、第一級スルホンアミド(VI)で置換することにより、式(II)の化合物が得られる。式(I)の化合物は、iPrMgCl、LiHMDS、またはKotBuなどの塩基を使用した、室温での強塩基によって媒介される化合物(II)と(III)の間のアミド形成によって得ることができる。

【0066】

10

20

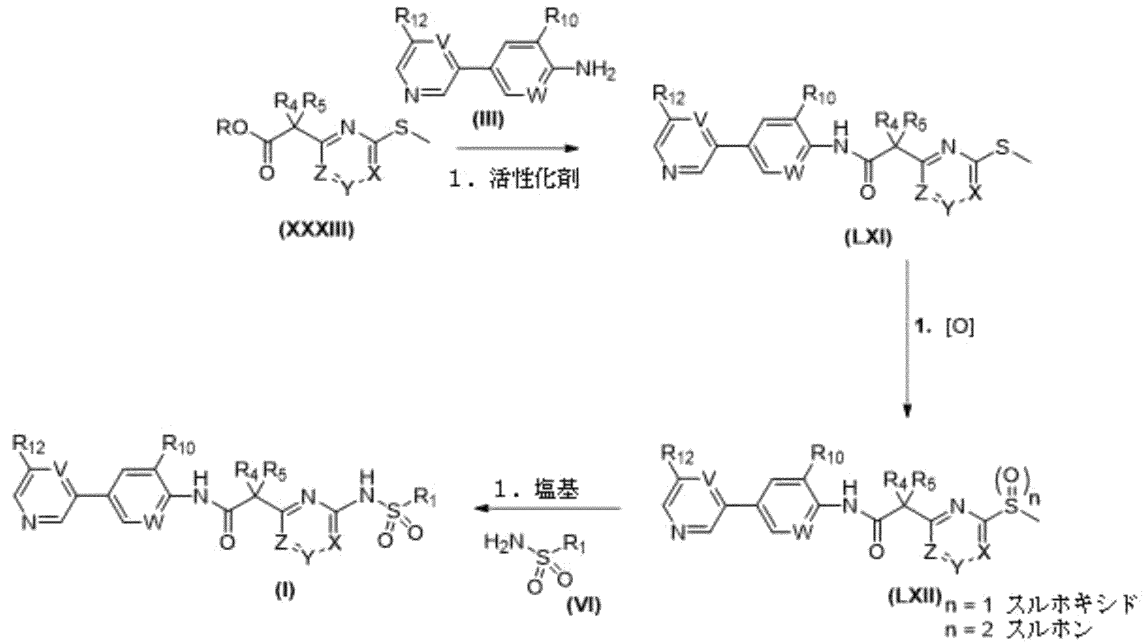
30

40

50

【化52】

スキーム3b



Rは、H、C₁~4アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルである。概括的には、且つスキーム3bに示すように、R₁、X、Y、Z、V、W、R₁₀、及びR₁₂が上記で定義された通りであり、且つ例えば、R₄及びR₅が、R₄及びR₅が結合する炭素原子と共にC₃~6ヘテロシクロアルキル環を形成する式(I)の化合物は、式(XXXIII)の化合物から3ステップで調製することができる。例えば、化合物P231、P232、P233、P234、P245、P246、P247、P250、P262、及びP263は、この経路を使用して製造することができる。式(LXI)の化合物は、iPrMgCl、LiHMDS、またはKotBuなどの塩基を使用した、室温での強塩基によって媒介される化合物(XXXIII)と(III)の間のアミド形成によって得ることができる。一般式(LXI)のチオエーテルを、mCPBAなどの酸化剤の存在下でスルホキシド(n=1)またはスルホン(n=2)(LXII)に変換することができる。このスルホキシド基またはスルホン基を、Cs₂CO₃などの塩基及びN-メチルピロリドンなどの溶媒の存在下、第一級スルホンアミド(VI)で置換することにより、式(I)の化合物が得られる。

【0067】

10

20

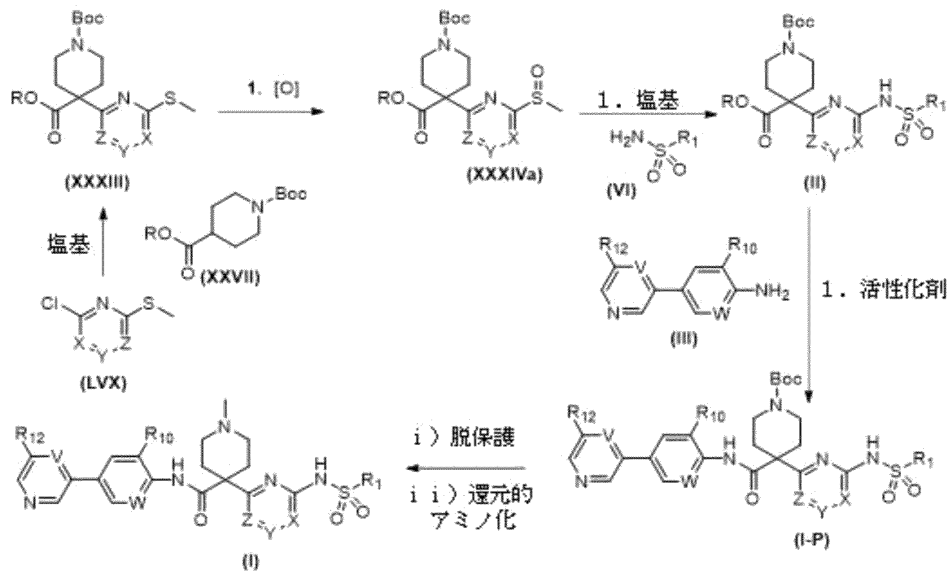
30

40

50

【化53】

スキーム 3c



10

R は、H、C₁~₄アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルである。概括的には、且つスキーム 3c に示すように、R₁、X、Y、Z、V、W、R₄、R₅、R₁₀、及び R₁₂ が上記で定義された通りである式 (I) の化合物は、式 (LVX) の化合物から 5 ステップで調製することができる。例えば、化合物 P 3 1 9 はこの経路を使用して製造することができる。式 (XXXVII) の中間体を、LiHMDS などの塩基の存在下で式 (LVX) の化合物とカップリングさせて、式 (XXXIII) の化合物を得ることができる。一般式 (XXXIII) のチオエーテルを、mCPBA などの酸化剤の存在下でスルホキシド (XXXIVa) に変換することができる。このスルホキシド基を、Cs₂CO₃ などの塩基及び N-メチルピロリドンなどの溶媒の存在下、第一級スルホンアミド (VI) で置換することにより、式 (II) の化合物が得られる。式 (I) の化合物は、iPrMgCl、LiHMDS、または KOtBu などの塩基を使用した、室温での強塩基によって媒介される化合物 (II) と (III) の間のアミド形成、ならびにそれに続く、TFA などの強酸を使用した Boc 基の除去、及び標準的な条件下での還元的アミノ化によって得ることができる。

20

30

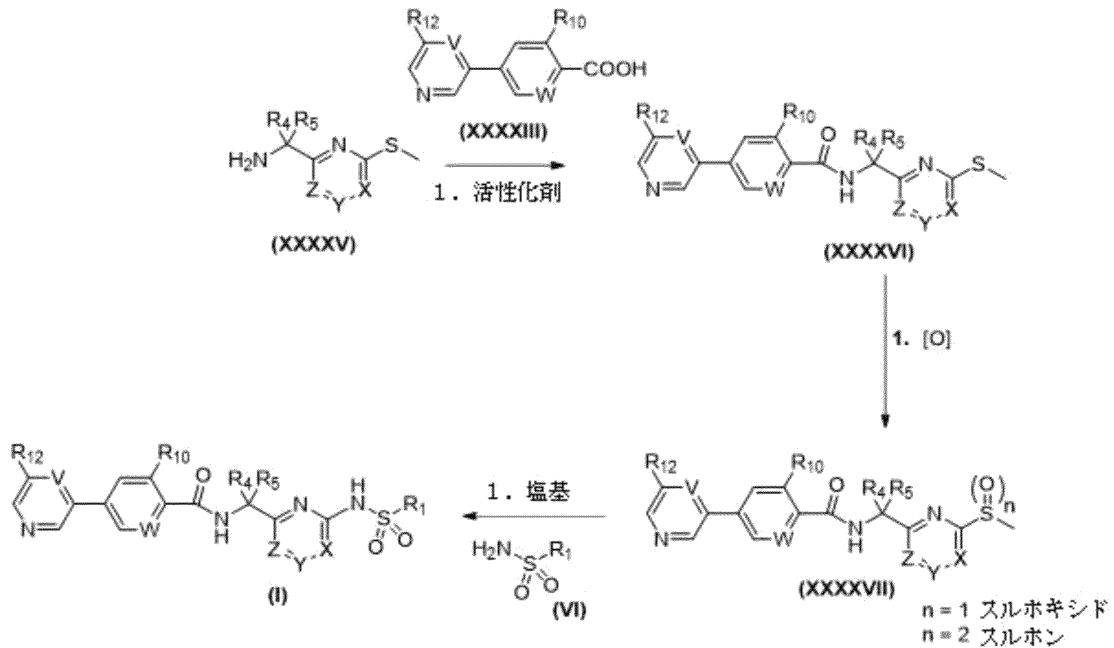
【0068】

40

50

【化 5 4】

スキーム 3 d



10

20

式中、R は、H、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルである。概括的には、且つスキーム 3 d に示すように、 R_1 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、 W 、 R_{10} 、及び R_{12} が上記で定義された通りであり、且つ例えば、 R_4 及び R_5 が、 R_4 及び R_5 が結合する炭素原子と共に C_6 ヘテロシクロアルキル環を形成する式 (I) の化合物は、式 (XXXV) の化合物から 3 ステップで調製することができ、式 (XXXV) の化合物は実施例に示す方法により利用される。例えば、化合物 P 2 4 9 及び P 2 5 7 はこの経路を使用して製造することができる。式 (XXXVI) の化合物は、 iPrMgCl 、 LiHMDS 、または KOtBu などの塩基を使用した、室温での強塩基によって媒介される化合物 (XXXVII) と (XXXV) の間のアミド形成によって得ることができる。一般式 (XXXVII) のチオエーテルを、 mCPBA などの酸化剤の存在下でスルホキシド ($n=1$) またはスルホン ($n=2$) (XXXVII) に変換することができる。このスルホキシド基またはスルホン基を、 Cs_2CO_3 などの塩基及び N -メチルピロリドンなどの溶媒の存在下、第一級スルホンアミド (VI) で置換することにより、式 (I) の化合物が得られる。

30

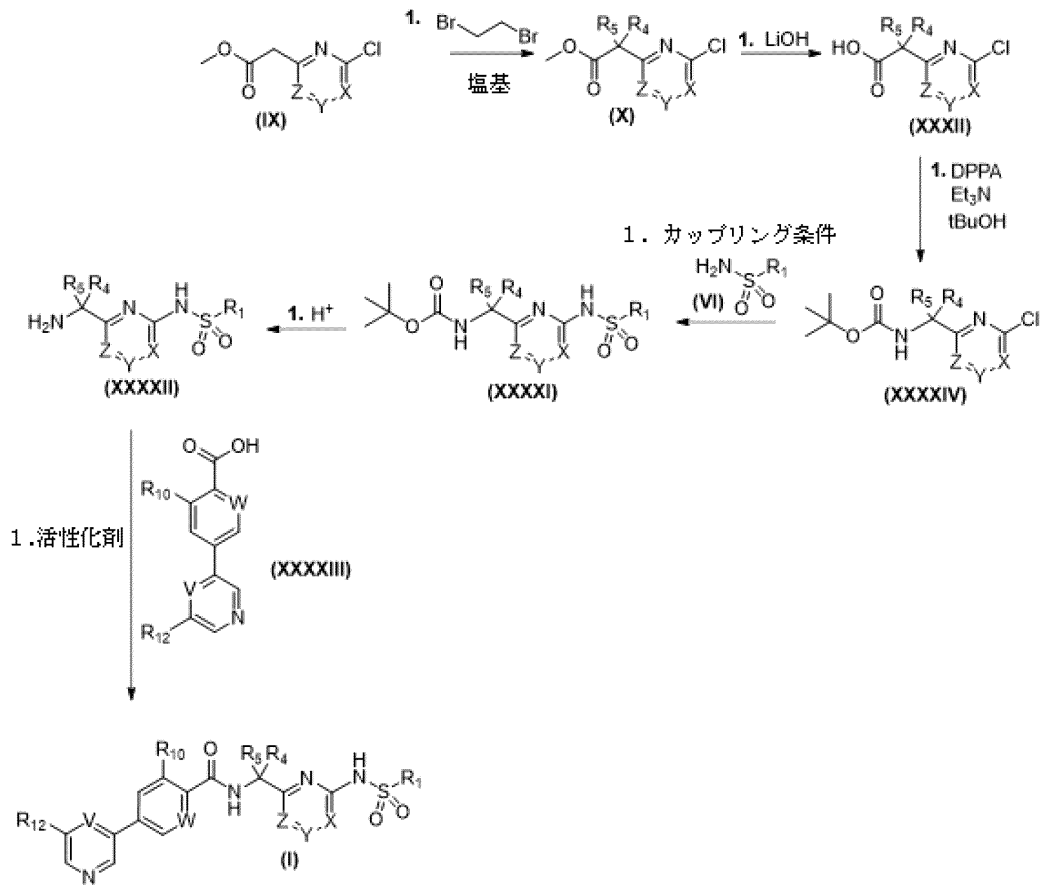
【0069】

40

50

【化 5 5】

スキーム 4



R_1 、 V 、 W 、 R_{10} 、 R_{12} が上記で定義された通りであり、 X が N であり、 Y が CH であり、 Z が CH であり、且つ R_4 及び R_5 が、 R_4 及び R_5 が結合する炭素と共に C_3 シクロアルキルまたは C_6 ヘテロシクロアルキル環を形成する一般式(I)の化合物は、スキーム4に示すように、6ステッププロセスで得ることができる。例えば、化合物P249及びP257はこの経路を使用して調製することができる。まず、誘導体(IX)をアルキルハライドと反応させて、 R_4 及び R_5 が結合して C_3 シクロアルキル環を形成する一般式(X)の化合物を得ることができる。あるいは、誘導体(IX)をヘテロアルキルビスハライド(例えば $Br-CH_2CH_2OCH_2CH_2-Br$)と反応させ、 R_4 及び R_5 を結合させて上記に定義された C_6 ヘテロシクロアルキル環を形成させることができる、一般式(X)の化合物を得ることができる。カルボン酸(XXXII)は、THF/MeOHなどの溶媒混合物中で水酸化リチウムなどのアルカリ金属塩基を用いたメチルエステル(X)の加水分解によって得ることができる。例えば、トリエチルアミン及びtert-ブタノールの存在下、ジフェニルホスホリルアジドを使用して、クルチウス転位を行って、(XXXIV)などのカルバミン酸エステルを得ることができる。次いで対応するスルホンアミド(XXXI)を、既にスキーム1に記載した条件を使用したパラジウムで触媒されるスルファミノ化によって利用することができる。次に、スキーム5に従って調製したピアリールカルボン酸(XXXIII)と共にカップリング剤を使用することにより、アミドカップリング条件を使用して、式(XXXI)を一般式(I)のアミドへと変換することができる。

【0070】

10

20

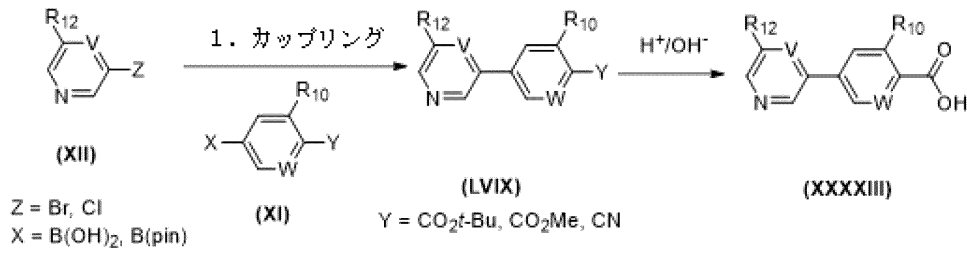
30

40

50

【化56】

スキーム5



10

W、V、R₁₀、及びR₁₂が上記で定義された通りである式(XXXIII)の中間体は、Suzuki条件下での、一般式(XII)の芳香族ハライドの、一般式(XI)のボロン酸(エステル)(式中、Xは4,4,5,5-テトラメチル-1,3,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基などのジヒドロキシボリル基またはジアルキルオキシボリル基を示す)とのカップリングにより、スキーム5に示すようにして合成することができる。Suzuki法によるカップリングは、例えば、窒素雰囲気などの不活性雰囲気下、ジオキササンと水の溶媒混合物中、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・CH₂Cl₂付加物などの触媒及び炭酸セシウムなどの無機塩基の存在下で加熱することによって実施され、式(LVIX)の化合物が得られる。一般式(XXXIII)のカルボン酸は、CH₂Cl₂の溶媒中、TFAなどの強酸を用いたt-ブチルエステルの脱保護、THF/MeOHなどの溶媒混合物中での、NaOHなどのアルカリ金属水酸化物を使用したメチルエステルの加水分解、または濃塩酸などの強酸を使用したニトリルの加水分解のいずれかによって得られる。

20

【0071】

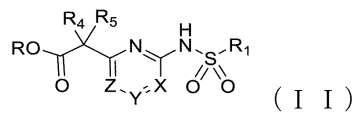
本発明の中間体

本発明はまた、式(II)~(LVIX)の化合物などの、式(I)の化合物の合成における新規な中間体にも関する。特に興味深い中間体は、可変の基及び関連する選択が式(I)の化合物に関して上記で定義された通りである、以下の一般式の化合物、すなわち、

- ・式(II)：

30

【化57】

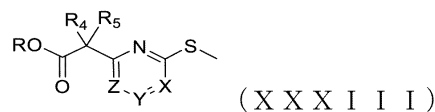


の化合物であって、式中、Rは、H、C₁~4アルキル(例えばメチル及びエチル)、またはベンジルである上記化合物、

- ・式(XXXIII)：

40

【化58】



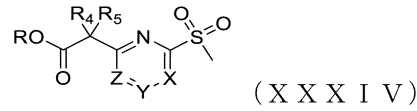
の化合物であって、

式中、Rは、H、C₁~4アルキル(例えばメチル及びエチル)、またはベンジルである上記化合物、

- ・式(XXXIV)：

50

【化 5 9】



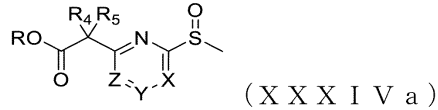
の化合物であって、

式中、Rは、H、C₁~4アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルである上記化合物、

・式 (XXXIVa) :

10

【化 6 0】



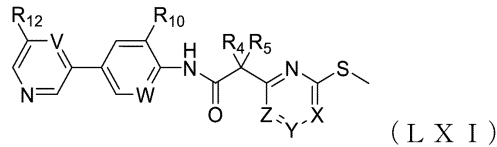
の化合物であって、

式中、Rは、H、C₁~4アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルである上記化合物、

・式 (LXI) :

20

【化 6 1】



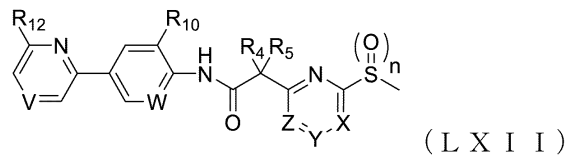
の化合物であって、

(LXI)中の全ての変数は、本明細書の他所で定義された通りである上記化合物、

・式 (LXII) :

30

【化 6 2】



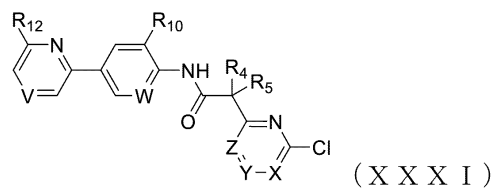
の化合物であって、

(LXII)中の全ての変数は、本明細書の他所で定義された通りである上記化合物、

・式 (XXXI) :

40

【化 6 3】

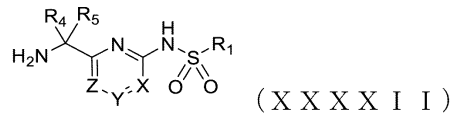


の化合物であって、

(XXXI)中の全ての変数は、本明細書の他所で定義された通りである上記化合物、

50

・式 (X X X X I I) :
【化 6 4】

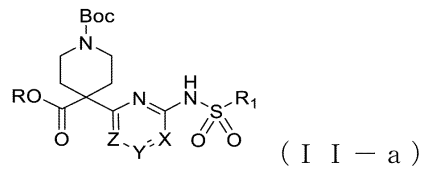


の化合物であって、

(X X X X I I) 中の全ての変数は、本明細書の他所で定義された通りである上記化合物の中間体である。

【 0 0 7 2】

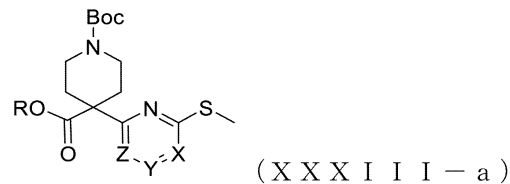
・式 (I I - a) :
【化 6 5】



の化合物であって、

式中、Rは、H、C₁~4アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルであり、X、Y、Z、及びR₁は本明細書で定義された通りである上記化合物、

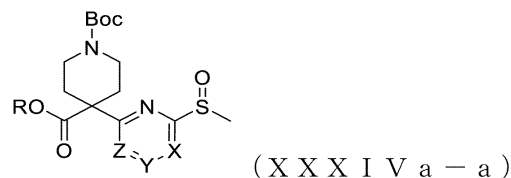
・式 (X X X I I I - a) :
【化 6 6】



の化合物であって、

式中、Rは、H、C₁~4アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルであり、X、Y、及びZは定義された通りである上記化合物、

・式 (X X X I V a - a) :
【化 6 7】



の化合物であって、

式中、Rは、H、C₁~4アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルであり、X、Y、及びZは本明細書で定義された通りである上記化合物からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩もまた提供される。

【 0 0 7 3】

式 (I - P) :

10

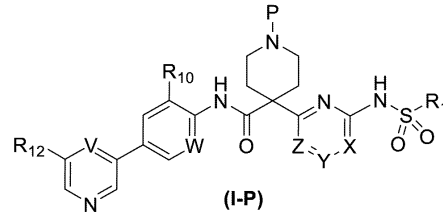
20

30

40

50

【化68】



の化合物であって、

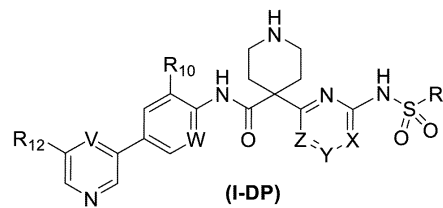
式中、PはBocなどの適宜の窒素保護基であり、残余の変数は本明細書で定義された通りである上記化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩もまた提供される。

10

【0074】

式(I-DP)：

【化69】



20

の化合物であって、

式中、全ての変数は本明細書で定義された通りである上記化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩もまた提供される。

【0075】

- ・ 中間体INTC180～INTC183、
- ・ 中間体INTC185、
- ・ 中間体INTC189、
- ・ 中間体INTC193～INTC196、
- ・ 中間体INTC200、
- ・ 中間体INTC202、
- ・ 中間体INTC204、
- ・ 中間体INTC206、
- ・ 中間体INTC209、
- ・ 中間体INTC211、
- ・ 中間体INTC213、
- ・ 中間体INTC217、
- ・ 中間体INTC219～INTC222、
- ・ 中間体INTC241～INTC243、ならびに
- ・ 中間体INTC246及びINTC247

30

を含む、実施例に記載の全ての中間体が本発明の態様として包含される。

【0076】

式(II)～(LXI)の化合物のいずれか1種などの、本明細書に開示の中間体のいずれか1種の、薬学的に許容される塩などの塩が本発明の態様として包含される。

【0077】

治療方法

本発明の式(I)の化合物はCTPS1の阻害剤としての有用性を有する。

【0078】

したがって、本発明はまた、特にCTPS1の阻害剤が有益である疾患もしくは障害、例えば、本明細書で後述する疾患及び障害の治療または予防における医薬としての使用の

40

ための、式(I)の化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩及び/または溶媒和物及び/またはその誘導体も提供される。

【 0 0 7 9 】

本発明は、それを必要とする対象に有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体を投与することを含む、CTPS1の阻害方法が有益な疾患もしくは障害、例えば、本明細書で後述する疾患及び障害の治療または予防方法を提供する。

【 0 0 8 0 】

本発明はまた、CTPS1の阻害方法が有益な疾患もしくは障害、例えば、本明細書で後述する疾患及び障害の治療または予防のための医薬の製造における、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体の使用も提供する。

10

【 0 0 8 1 】

CTPS1の阻害剤が有益な上記疾患または障害は、T細胞及び/またはB細胞の増殖の低減が有益であろう疾患または障害であることがより好適である。

【 0 0 8 2 】

本発明はまた、CTPS1の阻害における使用のための、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体の使用も提供する。

【 0 0 8 3 】

本発明は、対象におけるCTPS1の阻害方法であって、上記対象に有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体を投与することを含む、上記方法を提供する。

20

【 0 0 8 4 】

本発明はまた、対象におけるCTPS1の阻害のための医薬の製造における、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体の使用も提供する。

【 0 0 8 5 】

本発明はまた、対象におけるT細胞及び/またはB細胞の増殖の低減における使用のための、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体も提供する。

30

【 0 0 8 6 】

本発明は、対象におけるT細胞及び/またはB細胞の増殖の低減方法であって、上記対象に有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体を投与することを含む、上記方法を提供する。

【 0 0 8 7 】

本発明はまた、対象におけるT細胞及び/またはB細胞の増殖の低減のための医薬の製造における、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体の使用も提供する。

【 0 0 8 8 】

CTPS1の阻害剤が有益な上記疾患または障害は、T細胞及び/またはB細胞の増殖の低減が有益であろう疾患または障害であることがより好適である。

40

【 0 0 8 9 】

本明細書で使用される用語「治療(treatment)」または「治療(treating)」は、病状もしくはその症状の制御、緩和、軽減、または調整を包含する。

【 0 0 9 0 】

用語「予防(prophylaxis)」または「予防(preventing)」は、本明細書では、対象の疾患もしくは障害の症状の予防、または苦痛を受けている対象の疾患もしくは障害の症状の再発の予防を意味するために使用され、苦痛の完全な予防には限定されない。

50

【 0 0 9 1 】

上記疾患または障害は、移植細胞及び組織の拒絶、移植片関連の疾患または障害、アレルギー、ならびに自己免疫疾患から選択されることが好適である。

【 0 0 9 2 】

一実施形態において、上記疾患または障害は移植細胞及び組織の拒絶である。対象は、心臓、腎臓、肺、肝臓、膵臓、膵島、脳組織、胃、大腸、小腸、隔膜、皮膚、気管、骨、骨髄（または骨髄から末梢血へと動態化された造血細胞もしくは臍帯血細胞を含む造血前駆体細胞及び幹細胞の任意の他の供給源）、筋肉、あるいは膀胱からなる群より選択される移植組織を移植されていてもよい。本発明の化合物は、対象におけるドナーの組織、細胞、移植片、もしくは器官の移植の拒絶に関連する免疫応答の予防または抑制に有用である。

10

【 0 0 9 3 】

さらなる実施形態において、上記疾患または障害は移植片関連の疾患または障害である。移植片関連の疾患または障害は、骨髄移植に関連する移植片対宿主病（GVHD）などのGVHD、及び、例えば、皮膚、筋肉、神経、膵島、器官、肝臓の実質細胞などを含む、器官、組織、または細胞の移植片の移植（例えば、組織、もしくは細胞の同種移植片または異種移植片）に起因するまたは関連する免疫障害、及び宿主対移植片病（HVGD）を包含する。本発明の化合物は、被移植者におけるかかる移植の急性拒絶の予防もしくは抑制において、及び/または被移植者におけるかかる移植の拒絶を予防する（例えば、糖尿病の対象の患者におけるドナーからのインスリン産生膵島細胞の移植の拒絶を抑制する）ための長期の維持療法にとって有用な場合がある。したがって、本発明の化合物は、宿主対移植片病（HVGD）及び移植片対宿主病（GVHD）の予防に有用である。

20

【 0 0 9 4 】

CTPS1阻害剤は、移植の前、後、及び/または移植中に投与されてもよい。いくつかの実施形態において、上記CTPS1阻害剤は、移植の前及び/または後に周期的に対象に投与されてもよい。

【 0 0 9 5 】

別の実施形態において、上記疾患または障害はアレルギーである。

【 0 0 9 6 】

さらなる実施形態において、上記免疫関連の疾患または障害は自己免疫疾患である。本明細書では、「自己免疫疾患」は、対象の自己の組織に向けられた疾患または障害である。自己免疫疾患の例としては、アジソン病、成人発症型ステイル病、円形脱毛症、アルツハイマー病、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連脈管炎、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群（ヒューズ症候群）、無形成性貧血、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化巣、アトピー性皮膚炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性下垂体炎（リンパ球性下垂体炎）、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群、自己免疫性心筋炎、自己免疫性好中球減少症、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、免疫抑制治療を要する自己炎症性疾患、無精子症、ベーチェット病、ベルガー病、水疱性類天疱瘡、心筋症、心血管疾患、難治性セリアック病（I型及びII型）を含むセリアック病、慢性疲労免疫不全症候群（CFIDS）、慢性特発性多発神経炎、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（CIPD）、慢性再発性多発神経障害（ギラン・バレー症候群）、チャーク・ストラウス症候群（CSS）、癩痕性類天疱瘡、寒冷凝集素症（CAD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、クレスト症候群、クリオグロブリン症候群（Cryoglobulin Syndromes）、皮膚ループス、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、後天性表皮水疱症、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、眼球突出症、線維筋痛症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）（1型血球貪食性リンパ組織球症を含む）、組織球増殖症/組織球性障害、橋本甲状腺炎、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、IGA腎症、免疫増殖性疾患または障害、炎症性腸疾患（IBD）、間質性肺疾患、若年性関節炎、若年性特発性関節炎（JIA）、川崎病、ランバート・イトン筋無力症候群、扁平苔癬、限局性

30

40

50

強皮症、ループス腎炎、メニエール病、微小血管症性溶血性貧血、顕微鏡的多発血管炎、ミラー・フィッシャー症候群/急性散在性脳脊髄神経根障害、混合性結合組織疾患、多発性硬化症(MS)、筋肉リウマチ、筋痛性脳脊髄炎(ME)、重症筋無力症、眼性炎症、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群(ホイッティカー症候群)、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変症/自己免疫性胆管症、原発性糸球体腎炎、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、真正赤血球性貧血、レイノー現象、ライター症候群/反応性関節炎、再発性多発性軟骨炎、再狭窄、リウマチ熱、リウマチ性疾患、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強皮症/全身性硬化症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、スウィート症候群(熱性好中球性皮膚病)、全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性強皮症、高安動脈炎、側頭動脈炎/巨細胞動脈炎、甲状腺炎、1型糖尿病、2型糖尿病、ブドウ膜炎、脈管炎、白斑、ウェゲナー肉芽腫症、及びX連鎖リンパ球増殖性疾患が挙げられるが、これらに限定はされない。

10

【0097】

・アロ反応性に関連しない、以下を含む疾患または障害：

- * 円形脱毛症、アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬、扁平苔癬、乾癬性関節炎、白斑、
- * ブドウ膜炎、
- * 強直性脊椎炎、ライター症候群/反応性関節炎、
- * 再生不良性貧血、自己免疫性リンパ増殖症候群/障害、血球貪食性リンパ組織球症、
- * 1型糖尿病、及び
- * 難治性セリアック病

20

・移植組織及び移植器官の急性拒絶；骨髄細胞または造血前駆体細胞及び/または幹細胞を含む同種異形細胞の任意の他の供給源の移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)を含む、主としてT細胞の活性化及び増殖によって駆動される疾患または障害が特に興味深い。

【0098】

・病原性自己抗体の関与が十分にキャラクタライズされている、以下を含む疾患または障害：

- * アレルギー、
- * 癬痕性類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、後天性表皮水疱症、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡、疱疹状皮膚炎、
- * ANCA関連脈管炎及び顕微鏡的多発血管炎、脈管炎、ウェゲナー肉芽腫症；チャーグ・ストラウス症候群(CSS)、結節性多発動脈炎、クリオグロブリン症候群及び本態性混合型クリオグロブリン血症、
- * 全身性エリテマトーデス(SLE)、抗リン脂質症候群(ヒューズ症候群)、皮膚ループス、ループス腎炎、混合性結合組織疾患、
- * 甲状腺炎、橋本甲状腺炎、グレーブス病、眼球突出症、
- * 自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、ITP、悪性貧血、真正赤血球性貧血、微小血管症性溶血性貧血、

30

- * 原発性糸球体腎炎、ベルガー病、グッドパスチャー症候群、IgA腎症、及び
- * 慢性特発性多発性神経炎、慢性炎症性脱髄性多発神経障害(CIPD)、慢性再発性多発神経障害(ギラン・バレー症候群)、ミラー・フィッシャー症候群、全身硬直症候群、ランバート・イトン筋無力症候群、重症筋無力症、

40

・B細胞の関与があまり明確にキャラクタライズされておらず(時として抗CD20モノクローナル抗体または免疫グロブリンの静脈内注入の効力によって説明されているが)、該関与が病原性抗体の産生に対応していないか、またはそれに限定されない可能性が高い(それにもかかわらず、非病原性抗体が時として報告され、またはさらに多くの場合に診断用バイオマーカーとして存在し且つ使用される)、以下を含む疾患及び障害：

- * アジソン病、自己免疫性卵巣炎及び無精子症、多腺性症候群(ホイッティカー症候群)、シュミット症候群、

50

* 自己免疫性心筋炎、心筋症、川崎病、
 * 関節リウマチ、シェーグレン症候群、混合性結合組織疾患、多発性筋炎及び皮膚筋炎、多発性軟骨炎、
 * 原発性糸球体腎炎、
 * 多発性硬化症、
 * 自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変症 / 自己免疫性胆管症、
 * 移植器官の超急性拒絶、
 * 移植片または移植の慢性拒絶、
 * 慢性移植片対宿主反応 / 骨髄細胞または造血前駆体細胞の移植後の疾患を含む、T細胞及びB細胞の活性化及び増殖によって駆動され、B細胞の重要な関与を伴う疾患または障害も興味深い。

10

【0099】

さらに、
 ・ COPD、特発性肺線維症、間質性肺疾患、サルコイドーシス、
 ・ B細胞及び病原性抗体も関与する可能性がある成人発症型スティル病、若年性特発性関節炎、全身性硬化症、クレスト症候群；スウィート症候群；高安動脈炎、側頭動脈炎 / 巨細胞動脈炎、
 ・ 潰瘍性胆管炎 (ulcerative cholangitis)、クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患 (IBD)、原発性硬化性胆管炎を含む、機序がT細胞の活性化 / 増殖と、先天的免疫細胞及び他の炎症性細胞の分集団 (マクロファージまたは顆粒球などの骨髄細胞を含む) 及び常在性細胞 (線維芽細胞及び内皮細胞などの) の活性化 / 増殖の間で共有される疾患または障害も興味深い。

20

【0100】

* アルツハイマー病、心血管症候群、2型糖尿病、再狭窄、慢性疲労免疫不全症候群 (CFIDS)
 ・ 以下を含む自己免疫性リンパ増殖障害：
 * 自己免疫性リンパ増殖症候群及びX連鎖リンパ球増殖性疾患を含む、機序が十分にキャラクタライズされないままであるが、該機序がT細胞の活性化及び増殖を含む疾患または障害も興味深い。

【0101】

上記疾患または障害は、乾癬もしくは扁平苔癬などの炎症性皮膚疾患；ステロイド耐性急性GVHDなどの急性及び / もしくは慢性GVHD；急性リンパ増殖性症候群；全身性エリテマトーデス、ループス腎炎もしくは皮膚ループス；または移植から選択されることが好適である。さらに、上記疾患または障害は、重症筋無力症、多発性硬化症、及び強皮症 / 全身性硬化症から選択されてもよい。

30

【0102】

式(I)の化合物はがんの治療に使用することもできる。

【0103】

したがって、一実施形態において、がんの治療における使用のための式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物及び / もしくはその誘導体が提供される。

40

【0104】

さらに、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物及び / もしくはその誘導体を対象に投与することによる、対象のがんの治療方法が提供される。

【0105】

さらに、対象のがんの治療のための医薬の製造における、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物及び / もしくはその誘導体の使用が提供される。

【0106】

50

上記がんは、急性骨髄性白血病、血管免疫芽球形T細胞性リンパ腫、B細胞性急性リンパ芽球形白血病、スイート症候群、T細胞性非ホジキンリンパ腫（ナチュラルキラー細胞/T細胞性リンパ腫、成人T細胞性白血病/リンパ腫、腸管症型T細胞性リンパ腫、肝脾T細胞性リンパ腫、及び皮膚T細胞性リンパ腫を含む）、T細胞性急性リンパ芽球形白血病、B細胞性非ホジキンリンパ腫（パーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫を含む）、有毛細胞性白血病、ホジキンリンパ腫、リンパ芽球形リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、形質細胞性骨髄腫、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患（慢性骨髄性白血病、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症、真性多血症など）、または慢性リンパ球性白血病などの血液癌であることが好適である。

10

【0107】

あるいは、上記がんは、膀胱癌、乳癌、黒色腫、神経芽細胞腫、悪性胸膜中皮腫、及び肉腫からなる群より選択される非血液癌などの非血液癌である。

【0108】

さらに、式（I）の化合物は、対象における血管損傷または血管の手術からの回復の向上、及び新生内膜及び再狭窄に関連する疾病率ならびに死亡率の低減における使用されてもよい。例えば、式（I）の化合物は、新生内膜形成の予防、軽減、または抑制に使用されてもよい。医療機器もしくは移植片を対象に挿入または移植した後に新生内膜形成を予防、軽減、または抑制するために、挿入または移植の前に該機器を有効量の、式（I）の化合物を含む組成物で処理してもよい。上記機器は、対象に一時的に挿入される機器であっても、または永続的に移植される機器であってもよい。いくつかの実施形態において、上記機器は手術用の機器である。医療機器の例としては、針、カニューレ、カテーテル、シャント、バルーン、及びステント及び弁などのインプラントが挙げられるが、これらに限定はされない。

20

【0109】

上記対象は哺乳動物であることが好適であり、特に上記対象はヒトである。

【0110】**医薬組成物**

治療に使用する場合、本発明の化合物は通常医薬組成物として投与される。本発明は、式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物（例えば塩）及び/もしくは誘導体と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

30

【0111】

一実施形態において、本明細書に記載の疾患もしくは障害の治療または予防における使用のための、式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物（例えば塩）及び/もしくは誘導体を含む医薬組成物も提供される。

【0112】

さらなる実施形態において、それを必要とする対象に有効量の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物（例えば塩）及び/もしくは誘導体を投与することを含む、本明細書に記載の疾患もしくは障害の予防または治療方法が提供される。

40

【0113】

本発明はまた、本明細書に記載の疾患もしくは障害の治療または予防のための医薬の製造における、式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物（例えば塩）及び/もしくは誘導体を含む医薬組成物の使用も提供する。

【0114】

式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくは誘導体は、任意の利便性のある方法、例えば、経口投与、非経口投与、頬側投与、舌下投与、経鼻投与、直腸内投与、または経皮投与、及びそれらに応じて適合させた医薬組

50

成物によって投与することができる。

【0115】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはそれらの誘導体は、局所的に、例えば、目、腸、または皮膚に投与されてもよい。したがって、一実施形態において、任意選択で1種以上の局所的に許容される希釈剤または担体との組み合わせで本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0116】

本発明の医薬組成物は皮膚に局所送達されてもよい。経皮投与に好適な組成物としては、軟膏、ゲル剤、及び貼付剤が挙げられる。かかる医薬組成物は好適に、クリーム剤、ローション剤、フォーム剤、粉末剤、ペースト剤、またはチンキ剤の形態であってもよい。

10

【0117】

本医薬組成物は好適に、ビタミンD3(例えばカルシポトリオール及びマキサカルシトール)、ステロイド(例えば、プロピオン酸フルチカゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール)、レチノイド(例えばタザロテン)、コールタール、及びジトラノールを含んでいてもよい。局所用医薬は多くの場合互いに組み合わせで(例えばビタミンD3とステロイド)またはサリチル酸などのさらなる薬剤と組み合わせで使用される。

【0118】

本発明の医薬組成物は目に局所送達されてもよい。かかる医薬組成物は好適に、点眼薬または軟膏の形態であってもよい。

【0119】

本発明の医薬組成物は腸に局所送達されてもよい。かかる医薬組成物は好適に、錠剤またはカプセル剤の形態などで経口送達されるか、または坐剤の形態などで直腸送達されてもよい。

20

【0120】

遅延放出製剤はカプセル剤の形態であることが好適である。

【0121】

経口投与された場合に活性である式(I)の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩及び/もしくは溶媒和物及び/もしくはそれらの誘導体は、液体または固体、例えば、シロップ剤、懸濁液剤、乳液剤、錠剤、カプセル剤、またはロゼンジ剤として製剤化されてもよい。

30

【0122】

液体製剤は一般的に、適宜の液体担体(複数可)、例えば、水、エタノール、もしくはグリセリンなどの水性溶媒、ポリエチレングリコールもしくは油などの非水性溶媒中の、活性成分(式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体など)の懸濁液あるいは溶液から構成されることとなる。上記製剤はまた、懸濁化剤、防腐剤、香味料、及び/または着色料を含んでいてもよい。

【0123】

錠剤の形態の組成物は、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、ラクトース、スクロース、及びセルロースなどの、固体製剤の調製に慣用的に使用される任意且つ適宜の担体(複数可)を使用して製剤化することができる。

40

【0124】

カプセル剤の形態の組成物は、例えば、標準的な担体を使用して、活性成分(式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物(例えば塩)及び/もしくは誘導体など)を含む小丸剤を調製し、次いで硬質ゼラチンカプセル中に充填してもよい、あるいは、任意且つ適宜の医薬担体(複数可)、例えば、水性ガム、セルロース、ケイ酸塩、もしくは油を使用して分散液または懸濁液を調製し、この分散液または懸濁液を軟質ゼラチンカプセル中に充填してもよい、慣的なカプセル化手順を使用して製剤化することができる。

【0125】

一般的な非経口組成物は、無菌の水性担体または非経口的に許容される油、例えば、ポ

50

リエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油、またはゴマ油中の活性成分（式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物（例えば塩）及び/もしくは誘導体など）の溶液あるいは懸濁液から構成される。あるいは、上記溶液を凍結乾燥し、次いで投与の直前に適宜の溶媒を用いて再構成してもよい。

【0126】

経鼻投与用組成物は、利便性よくエアロゾル、適剤、ゲル剤、及び粉末剤として製剤化することができる。エアロゾル製剤は一般的には、薬学的に許容される水性もしくは非水性溶媒中の活性成分の溶液または微細な懸濁液を含み、噴霧装置と共に使用するためのカートリッジもしくは詰替え用の形態をとることができる密封容器中の、無菌形態での単回または複数回用量で提供される。あるいは、上記密封容器は、単回用量鼻吸入器または計量弁を備えるエアロゾル投与器などの使い捨て投与器であってもよい。上記剤形がエアロゾル投与器からなる場合には、圧縮ガス、例えば空気、またはフッ化塩化炭化水素もしくはヒドロフルオロカーボンなどの有機噴射剤であってよい噴射剤を含むこととなる。エアロゾル剤形はまた、ポンプ式噴霧器の形態をとっていてもよい。

10

【0127】

頬側投与または舌下投与に好適な組成物としては、活性成分が、糖及びアラビアガム、トラガカント、またはゼラチン及びグリセリンなどの担体と共に製剤化された錠剤、ロゼンジ剤、及びトローチ剤が挙げられる。

【0128】

直腸投与用組成物は、カカオバターなどの従来の坐剤基剤を含む坐剤の形態であることが好都合である。

20

【0129】

本組成物は、錠剤、カプセル剤、またはアンプルなどの単位剤形であることが好適である。

【0130】

本組成物は、投与方法に応じて、例えば、0.1重量%～100重量%、例えば10～60重量%の活性物質を含んでいてもよい。本組成物は、投与方法に応じて、0重量%～99重量%、例えば40～90重量%の担体を含んでいてもよい。本組成物は、投与方法に応じて、0.05mg～2000mg、例えば1.0mg～500mgの活性物質を含んでいてもよい。本組成物は、投与方法に応じて、50mg～1000mg、例えば100mg～400mgの担体を含んでいてもよい。後述する障害の治療または予防に使用される本化合物の用量は、通常の方法で、当該障害の重篤度、当該の患者の体重、及び他の同様の因子に伴って変化することとなる。但し、一般的な指針として、好適な単位用量は0.05mg～500mgであってよく、かかる単位用量は1日1回を超えて、例えば1日に2回または3回投与されてもよい。かかる治療は何週間または何ヶ月にわたってもよい。

30

【0131】

本発明は、さらなる態様において、さらなる薬学的に許容される活性成分または複数の活性成分との、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、及び/または誘導体を含む組み合わせ（例えば式（I）の化合物または薬学的に許容されるその誘導体を含む組み合わせ）を提供する。

40

【0132】

本発明は、さらなる薬学的に許容される活性成分または複数の活性成分との組み合わせにおける使用のための式（I）の化合物を提供する。

【0133】

本化合物が他の治療薬との組み合わせで使用される場合、上記化合物は、任意の利便性のある経路で、別個に、逐次的に、または同時に投与されてもよい。

【0134】

最適な組み合わせは当該の疾患または障害に依存する場合がある。可能な組み合わせとしては、5-アミノサリチル酸、またはそのプロドラッグ（スルファサラジン、オルサラ

50

ジン、またピサラジドなど)；コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはブデソニド)；免疫抑制剤(例えば、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、シクロホスファミド、6-メルカプトプリン、または抗リンパ球(または抗胸腺細胞)グロブリン)；抗TNF-抗体(例えば、インフリキシマブ、アダリブマブ、セルトリズマブペゴル、またはゴリムマブ)；抗IL12/IL23抗体(例えば、ウステキヌマブ)；抗-IL6または抗IL6R抗体、抗IL17抗体または小分子IL12/IL23阻害剤(例えば、アピリモド)；抗-4-7抗体(例えば、ベドリズマブ)；MAdCAM-1遮断薬(例えば、PF-00547659)；細胞接着分子-4-インテグリンに対する抗体(例えば、ナタリズマブ)；IL2受容体サブユニットに対する抗体(例えば、ダクリズマブまたはバシリキシマブ)；JAK1及びJAK3阻害剤を含むJAK阻害(例えば、トファシチニブ、バリシチニブ、R348)；Syk阻害剤及びそれらのプロドラッグ(例えば、フォスタマチニブ及びR-406)；ホスホジエステラーゼ-4阻害剤(例えば、テトミラスト)；HMPL-004；プロバイオテックス；デルサラジン；セマピモド/CPSI-2364；ならびにプロテインキナーゼC阻害剤(例えばAEB-071)からなる一覧から選択される1種以上の活性薬剤を含む組み合わせが挙げられる。

【0135】

がんに対しては、上記さらなる薬学的に許容される活性成分は、ピンブラスチン、パクリタキセル、及びドセタキセルなどの有糸分裂阻害薬；アルキル化剤、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、ダカルバジン、及びシクロホスファミド；代謝拮抗薬、例えば、5-フルオロウラシル、サイトシンアラビノシド、及びヒドロキシ尿素；挿入剤、例えば、アドリアマイシン及びブレオマイシン；トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、エトポシド、トポテカン、及びイリノテカン；チミジル酸シンターゼ阻害剤、例えば、ラルチトレキセド；PI3キナーゼ阻害剤、例えば、イデラリシブ；mTOR阻害剤、例えば、エヴェロリムス及びテムシロリムス；プロテアソーム阻害剤、例えば、ボルテゾミブ；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、例えば、パノピノスタットまたはボリノスタット；ならびにビスモデギブなどのヘッジホッグ経路遮断薬から選択されてもよい。

【0136】

上記さらなる薬学的に許容される活性成分は、例えば、アキシチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、及びスニチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤から選択されてもよい。

【0137】

抗がん抗体が併用療法に含まれていてもよく、オララツマブ、ダラツムマブ、ネチツムマブ、ジヌツキシマブ、トラズツズマブエムタンシン、ペルツズマブ、オビヌツズマブ、ブレンツキシマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、カツマキソマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、トシツモマブ、トラズツズマブ、ゲンツズマブオゾガマイシン、及びリツキシマブからなる群より選択されてもよい。

【0138】

本発明の化合物または医薬組成物はまた、放射線療法と併用されてもよい。

【0139】

上記で言及された組み合わせのいくつかは、医薬製剤の形態での使用に利便性よく提供されてもよく、したがって、薬学的に許容される担体または賦形剤を共に含む上記に規定された組み合わせを含む医薬製剤は、本発明のさらなる態様を構成する。かかる組み合わせの個々の成分は、別個の医薬製剤中または組み合わせた医薬製剤中で逐次的にまたは同時に投与されてもよい。組み合わせの個々の成分はまた、同一のまたは異なる経路を通して投与されてもよい。

【0140】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその誘導体が、同一の病状に対して活性な第2の治療薬との組み合わせで使用される場合、それぞれの化合物の用量は当該化合物が

10

20

30

40

50

単独で使用される場合の用量とは異なる場合がある。適当な用量は、当業者であれば容易に理解しよう。

【0141】

医療機器

一実施形態において、本発明の化合物または上記化合物を含む医薬組成物は、医療機器中に組み入れることが可能になるように製剤化されてもよく、そのようにして、本明細書に開示の疾病を予防または治療するための、本化合物または組成物の当該部位への直接の適用を提供する。

【0142】

一実施形態において、本発明の化合物またはその医薬組成物は、それらを医療機器に対するコーティング中に含有させることによって製剤化される。例えば、本化合物を所定の時間にわたって放出することが可能なポリマーコーティングなどの、利用することができるさまざまなコーティングが存在する。本化合物またはその医薬組成物は、直接医療機器中に包埋することができる。いくつかの実施形態において、本化合物は、上記機器上または機器中に、本化合物の放出及び送達を促進するマイクロ粒子またはリポソームなどの送達ビヒクル中でコーティングされる。いくつかの実施形態において、本化合物または医薬組成物は上記コーティング中に混和性である。

10

【0143】

いくつかの実施形態において、上記医療機器は、ステントなどの血管インプラントである。ステントは、医療において血管抵抗を予防または除去するために利用される。上記インプラントは抵抗が生じた血管中に挿入され、それにより抵抗が生じた血管が拡張される。血管の移植後に隣接する細胞が過度に増殖することにより、血管、特に上記インプラントの端部において抵抗が生じ、それにより該インプラントの有効性が低下する。例えば動脈硬化性狭窄の排除のために人の動脈に血管インプラントが挿入される場合、該血管インプラントの端部において1年以内に内膜肥厚が起こる可能性があり、新たな狭窄が再度生じる（再狭窄）。

20

【0144】

したがって、いくつかの実施形態において、上記ステントは、本発明の化合物もしくはその医薬組成物、及び任意選択で、標的シグナル、送達ビヒクル、またはそれらの組み合わせを含む組成物でコーティングされるか、または該組成物が充填されている。多くのステントが市販され、または他の形態で当該技術分野において公知である。

30

【0145】

いくつかの実施形態において、上記ステントは薬物溶出ステントである。当該技術分野において、血管壁組織に対する人工的な半径方向の支えとなりながら、同時に治療部位に治療用の物質を送達する、さまざまな薬物溶出ステントが公知である。ステントを始めとする腔内器具は、時には外表面が薬物放出作用物、成長因子などの物質でコーティングされている。ステントであって、中央の管腔から薬物が溶出することが可能になるように、側壁を通り抜ける孔またはポートを備える中空の管状構造を有する上記ステントも開発されている。上記ステントの上記中空の特質により、当該ステントの側壁中のポートまたは孔を介して送達される薬物溶液を中央の管腔に充填することが可能になるが、この中空の管状構造は血管中で十分に足場となるのにふさわしい機械的強度を有していない場合がある。

40

【0146】

いくつかの実施形態において、上記機器はまた、本発明の化合物またはその医薬組成物及び、抗血小板薬、抗凝固薬、抗炎症剤、抗菌剤、代謝拮抗薬、追加の抗新生内膜薬、追加の抗増殖薬、免疫調節剤、抗増殖薬、遊走及び細胞外マトリクス産生に影響を与える薬剤、血小板沈着または血栓の形成に影響を与える薬剤、ならびに Sousa et al. (2003) 及び Salu et al. (2004) に記載の薬剤などの、血管の治療及び再内皮化を促進する薬剤を含む、但しこれらに限定されない1種以上のさらなる治療薬でコーティングされているか、または上記機器にはそれらが含浸されている。

50

【0147】

抗血栓剤の例としては、ヘパリン（低分子量ヘパリンを含む）、R-ヒルジン、ヒルログ、アルガトロバン、エフェガトラン、ダニ抗凝固ペプチド、及びPpackが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0148】

抗増殖薬の例としては、パクリタキセル（タキソール）、QP-2、ピンクリスチン、メトトレキサート、アンジオペプチン（Angiopeptin）、マイトマイシン、BCP 678、アンチセンスc-myc、ABT 578、アクチノマイシン-D、レストンASE（RestenASE）、1-クロロ-デオキシアデノシン（1-Chlor-deoxyadenosin）、PCNAリボザイム、及びセレコキシブが挙げられるが、これらに限定はされない。

10

【0149】

抗再狭窄薬の例としては、シロリムス（ラパマイシン）、タクロリムス、Biores t、ミゾリピン、シクロスポリン、インターフェロン-1b、レフルノミド、トラニラスト、コルチコステロイド、ミコフェノール酸、及びビスホスホネートなどの免疫調節剤が挙げられるが、これらに限定はされない。

【0150】

抗遊走薬（anti-migratory agents）及び細胞外マトリクス調節薬の例としては、ハロフジノン、プロピルヒドロキシラーゼ阻害剤、C-プロテイナーゼ阻害剤、MMP阻害剤、パチマスタット、プロブコールが挙げられるが、これらに限定はされない。

20

【0151】

抗血小板薬の例としてはヘパリンが挙げられるが、これに限定はされない。

【0152】

創傷治癒薬及び内皮化促進剤の例としては、血管内皮成長因子（「VEGF」）、17-エストラジオール、Tkase阻害剤、BCP 671、スタチン、一酸化窒素（「NO」）ドナー、及び内皮前駆細胞（「EPC」）抗体が挙げられる。

【0153】

冠状動脈用途を除いて、他の適応症に対しては、薬物及び活性薬剤をステントまたはステントのコーティング中に組み入れてもよい。例えば、泌尿器科の用途においては、感染症の予防のためにステントまたはステントのコーティング中に抗菌剤を組み入れてもよい。消化器科及び泌尿器科の用途においては、癌腫の局所治療のために、活性薬剤をステントまたはステントのコーティング中に組み入れてもよい。ステントを、追跡、位置決め、及び他の目的のために、インビボで画像化させるように、造影剤、放射線不透過性マーカー、もしくは他の添加剤をステント中またはステント上に組み入れることも有利な場合がある。かかる添加剤をステントまたはステントのコーティングを製造するのに使用する、またはステントの一部もしくは全部に吸収させるか、それらの表面上で融解させるか、またはそれらの表面上に噴霧する吸収性組成物に添加してもよい。この目的のための好ましい添加剤としては、銀、ヨウ素、及びヨウ素で標識した化合物、硫酸バリウム、酸化ガドリニウム、ビスマス誘導体、酸化ジルコニウム、カドミウム、タングステン、金、タンタル、ビスマス、白金、イリジウム、及びロジウムが挙げられる。これらの添加剤は、ミクロンもしくはナノサイズの粒子またはナノ粒子であってよいが、これらに限定はされない。放射線不透過性は蛍光透視法またはX線分析によって測定することができる。

30

40

【0154】

本発明の化合物及び1種以上のさらなる薬剤、またはそれらの医薬組成物は、本化合物及び1種以上のさらなる薬剤、もしくはそれらの医薬組成物を加工の前に吸収性材料中に充填する、及び/またはステントの表面上に上記薬剤（複数可）をコーティングすることによってステント中に組み入れることができる。薬剤の放出の速度は、本化合物及び1種以上のさらなる薬剤、もしくはそれらの医薬組成物に対する吸収性材料の比率、吸収性材料の分子量、本化合物及び1種以上のさらなる薬剤、もしくは医薬組成物の組成、吸収性が

50

リマーの組成、コーティングの厚さ、コーティング層の数及びそれらの相対的な厚さ、ならびに / または本化合物及び 1 種以上のさらなる薬剤、もしくは医薬組成物の濃度を变化させることを含む多数の方法によって制御することができる。吸収性ポリマーを含むポリマー及び他の材料のトップコートに活性薬剤コーティングに被覆して、放出の速度を制御してもよい。例えば、活性薬剤を含む P 4 H B でコーティングされた金属製ス TENT の上に P 4 H B をトップコートとして被覆してもよい。

【 0 1 5 5 】

本発明を以下の非限定的な実施例により更に例示する。

【実施例】

【 0 1 5 6 】

本明細書で使用する略語を以下に定義する。定義されていないいずれの略語も、それらの一般的に受け入れられている意味を有することが意図される。

【表 1】

略語

Ac	アセチル (C (O) CH ₃)	
AcOH	氷酢酸	
AlMe ₃	トリメチルアルミニウム	
aq	水性	
Ar	芳香環	20
BEH	エチレン架橋型ハイブリッド	
Bispin	ビス (ピナコラト) ジボロン ; 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン	
Bz	ベンジル (CH ₂ -フェニル)	
Boc	t e r t - ブチルオキシカルボニル保護基	
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
CSH	表面チャージハイブリッド	
d	二重線	30
DABAL -Me ₃	トリメチルアルミニウムと 1, 4 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン の付加物	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	N, N - ジイソプロピルエチレンアミン	
ジオキサン	1, 4 - ジオキサン	
DMAP	4 - ジメチルアミノピリジン	
DME	ジメトキシエタン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	40
DMP	デス・マーチンペルヨージナン	
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド	

dppf	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
(ES ⁺)	エレクトロスプレーイオン化、ポジティブモード	
(ES ⁻)	エレクトロスプレーイオン化、ネガティブモード	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
Et	エチル	
EtI	ヨウ化エチル	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
g	グラム	10
Hal	ハロゲン	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
hr(s)	時間	
IC ₅₀	50%阻害濃度	
iPr	イソプロピル	
iPrMgCl	塩化イソプロピルマグネシウム	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	20
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジジシラジド	
LiOH	水酸化リチウム	
(M+H) ⁺	プロトン化分子イオン	
(M-H) ⁻	非プロトン化分子イオン	
M	モル濃度	
mCPBA	メタークロロペルオキシ安息香酸	
mL	ミリリットル	
mm	ミリメートル	
mmol	ミリモル	
Me	メチル	30
MeCN	アセトニトリル	
MeI	ヨードメタン	
MeOH	メタノール	
MesCl	塩化メタンスルホニル	
MHz	メガヘルツ	
min(s)	分	
MSD	質量選択検出器	
m/z	質量/電荷比	
N ₂	窒素ガス	
NH ₃	アンモニア	40

NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
NaBH(OAc) ₃	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
nm	ナノメートル	
NMR	核磁気共鳴 (分光分析)	
NSFI	N-フルオロベンゼンスルホンイミド	
P4HB	ポリ (4-ヒドロキシブチラート)	
PDA	フォトダイオードアレイ	10
Pd 170	クロロ (クロチル) (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル) パラジウム (I I) または X P h o s P d (クロチル) C l	
Pd 174	アリル (2-ジ- <i>t e r t</i> -ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) パラジウム (I I) トリフラートまたは [<i>t B u</i> X P h o s P d (アリル)] O T f	
[Pd(allyl)Cl ₂] ₂	ビス (アリル) ジクロロジパラジウム	
PdCl ₂ (dppf)	[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)	20
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
PMB	4-メトキシベンジル	
prep HPLC	分取高速液体クロマトグラフィー	
Ph	フェニル	
pos/neg	ポジティブ/ネガティブ	
q	四重線	
RF/MS	R a p i d F i r e 質量分析	
RT	室温	
Rt	保持時間	
RP	逆相	
s	一重線	30
S _N Ar	芳香族求核置換反応	
sat	飽和	
SCX	固体担持カチオン交換 (樹脂)	
Selectfluor	N-クロロメチル-N'-フルオロトリエチレンジアンモニウムビス (テトラフルオロボラート)	
t	三重線	
tBu	<i>t e r t</i> -ブチル	
T3P	2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド	
TBME	<i>t e r t</i> -ブチルメチルエーテル	40

TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
[t-BuXPhos Pd(allyl)]OTf	アリル (2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) パラジウム (II) トリフラート	
THF	テトラヒドロフラン	
TMP	2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジニル	
TMSOK	カリウムトリメチルシラノラート	10
TTIP	チタンテトライソプロポキシド	
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	
UV	紫外線	
v/v	体積/体積	
VWD	可変波長検出器	
wt	重量	
um	マイクロメートル	
uL	マイクロリットル	
°C	摂氏度	20

【0157】

概括的手順

すべての出発物質及び溶媒は、商業的供給源から入手するか、または文献に従って調製した。別段の明示がない限り、全ての反応は攪拌下で実施した。有機溶液は定法により無水硫酸マグネシウム上で脱水した。水素化はThales H-cube流通式反応器において、記載した条件下で実施した。

【0158】

カラムクロマトグラフィーは、示した量を使用し、予め充填されたシリカ (230 ~ 400メッシュ、40 ~ 63um) カートリッジ上で実施した。SCXはSupelcoより購入し、使用する前に1M塩酸で処理した。別段の明示がない限り、精製する必要がある反応混合物は、まずMeOHで希釈し、数滴のAcOHで酸性にした。この溶液をSCX上に直接ロードし、MeOHで洗浄した。次いで、0.7M NH₃のMeOH溶液で洗浄することにより所望の物質を溶離させた。

【0159】

分取逆相高速液体クロマトグラフィー

- ・分取HPLC
- ・酸性での分取

Waters X-Select CSHカラム C18、5um (19 x 50mm)、流速28mL/分、6.5分にわたる0.1% v/vギ酸を含むH₂O - MeCN勾配、254nmのUV検出を使用して溶離。

【0160】

塩基性での分取

Waters X-Bridge分取カラム C18、5um (19 x 50mm)、流速28mL/分、6.5分にわたる10mM NH₄HCO₃ - MeCN勾配、254nmのUV検出を使用して溶離。

【0161】

分析方法

LCMS分析方法に対する逆相HPLC条件

【0162】

HPLC酸性：酸性LCMS 4分(5~95%)

分析LCMSを、0.1%ギ酸のMeCN溶液/0.1%ギ酸の水溶液の勾配で溶離するWaters X-Select CSH C18、2.5um、4.6x30mmカラムを使用して実施した。0.00~3.00分を2.5mL/分での5~95%の0.1%ギ酸のMeCN溶液の勾配とし、3.01~3.5分を4.5mL/分でのフラッシュとする。3.60~4.00分を2.5mL/分での5% MeCNへのカラム再平衡化とする。254nmでAgilent 1260 Infinity VWDを使用して、溶離ピークのUVスペクトルを測定した。ポジティブ/ネガティブ切り替えで運転するAgilent 6120 MSDを使用して、質量スペクトルを測定した。

【0163】

HPLC塩基性：塩基性LCMS 4分(5~95%)

分析LCMSを、MeCN/10mM炭酸水素アンモニウム水溶液の勾配で溶離するWaters X-Select BEH C18、2.5um、4.6x30mmカラムを使用して実施した。0.00~3.00分を2.5mL/分での5~95%のMeCNの勾配とし、3.01~3.5分を4.5mL/分でのフラッシュとする。3.60~4.00分を2.5mL/分での5% MeCNへのカラム再平衡化とする。254nmでAgilent 1260 Infinity VWDを使用して、溶離ピークのUVスペクトルを測定した。ポジティブ/ネガティブ切り替えで運転するAgilent 6120 MSDを使用して、質量スペクトルを測定した。

【0164】

UPLC分析方法に対する逆相HPLC条件

UPLC酸性：酸性UPLC 3分

分析UPLC/MSを、0.1%ギ酸のMeCN溶液/0.1%ギ酸の水溶液の勾配で溶離するWaters Acquity CSH C18、1.7um、2.1x30mmカラムを使用して実施した。開始点を5% MeCNとし、0.0~0.11分にこれを保持することで勾配を構築する。0.11~2.15分を5~95%の勾配とし、2.15~2.56分をフラッシュとする。2.56~2.83分を5% MeCNへのカラム再平衡化とする。Acquity PDAを使用して溶離ピークのUVスペクトルを測定し、ESIポジティブ/ネガティブ切り替えのAcquity QDa検出器を使用して質量スペクトルを記録した。

【0165】

酸性UPLC2 酸性UPLC 1分

分析UPLC/MSを、0.1%ギ酸のMeCN溶液/0.1%ギ酸の水溶液の勾配で溶離するWaters Acquity CSH C18、1.7um、2.1x30mmカラムを使用して実施した。開始点を5% MeCNとし、0.0~0.08分にこれを保持することで勾配を構築する。0.08~0.70分を5~95%の勾配とし、0.7~0.8分をフラッシュとする。0.8~0.9分を5% MeCNへのカラム再平衡化とする。Acquity PDAを使用して溶離ピークのUVスペクトルを測定し、ESIポジティブ/ネガティブ切り替えのAcquity QDa検出器を使用して質量スペクトルを記録した。

【0166】

UPLC塩基性：塩基性UPLC 3分

分析UPLC/MSを、MeCN/10mM炭酸水素アンモニウム水溶液の勾配で溶離するWaters Acquity BEH C18、1.7um、2.1x30mmカラムを使用して実施した。開始点を5% MeCNとし、0.0~0.11分にこれを保持することで勾配を構築する。0.11~2.15分を5~95%の勾配とし、2.15~2.56分をフラッシュとする。2.56~2.83分を5% MeCNへのカラム再平衡化とする。Acquity PDAを使用して溶離ピークのUVスペクトルを測定し、ESIポジティブ/ネガティブ切り替えのAcquity QDa検出器を使用して質量スペクトルを記録した。

10

20

30

40

50

【0167】

塩基性UPLC2 塩基性UPLC 1分

分析UPLC/MSを、MeCN/10mM炭酸水素アンモニウム水溶液の勾配で溶離するWaters Acquity BEH C18、1.7 μ m、2.1 \times 30mmカラムを使用して実施した。開始点を5% MeCNとし、0.0~0.08分にこれを保持することで勾配を構築する。0.08~0.70分を5~95%の勾配とし、0.7~0.8分をフラッシュとする。0.8~0.9分を5% MeCNへのカラム再平衡化とする。Acquity PDAを使用して溶離ピークのUVスペクトルを測定し、ESIポジティブ/ネガティブ切り替えのAcquity QDa検出器を使用して質量スペクトルを記録した。

10

【0168】

全ての測定においてカラム温度は40 である。注入容積は3 μ Lであり、流速は0.77mL/分である。全ての測定においてPDA走査は210~400nmである。

【0169】

・¹H NMR分光分析

400MHzのBruker Avance III分光器または500MHzのBruker Avance III HD分光器において、残留する未重水素化溶媒を基準として使用して¹H NMRスペクトルを得て、別段の明示がない限りDMSO-d₆中で測定した。

【0170】

・中間体の調製

公知の合成中間体は商業的供給源より入手するか、または刊行された文献の手順を用いて入手した。さらなる中間体は、本明細書に記載の代表的な合成プロセスによって調製した。

20

【0171】

方法1、2、もしくは11（本明細書の後述を参照のこと）またはB、C、E、F、J、P、Q、もしくはRのいずれも、式(I)の化合物の合成において使用することができる。例えば、X=N、Y=CH、及びZ=CHである化合物を使用して示したスキームは、X、Y、及びZが特許請求の範囲において定義された通りである化合物の合成にも使用することができる。

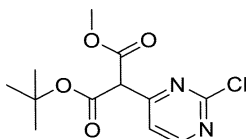
30

【0172】

・ジエステル中間体の調製

2-(2-クロロピリミジン-4-イル)マロン酸1-(tert-ブチル)3-メチルINTC1

【化70】



40

氷冷、攪拌下のマロン酸tert-ブチルメチル(20.5mL、121mmol)のTHF(160mL)溶液に、NaH(鉱油中60wt%、5.10g、128mmol)を少しずつ添加した。この反応混合物を0 で20分間、次いで室温で60分間、水素の発生が止むまで攪拌した。次いで2,4-ジクロロピリミジン(10g、67.1mmol)を添加し、得られた混合物を70 で3時間攪拌した。この反応混合物を放冷し、NH₄Cl(飽和水溶液、500mL)とEtOAc(500mL)との間で分配させ、2つの相を分離し、有機層を相分離器に通した。この粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(220gのカラム、0~30%のEtOAc/イソヘキサン)によって精製して、2-(2-クロロピリミジン-4-イル)マロン酸1-tert-ブチル3-メ

50

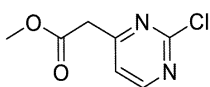
チル (13.1 g、44.3 mmol、66% 収率) を透明な淡黄色油状物として得た; R_t 2.09 分 (HPLC 酸性); m/z 230 ($M+H-tBu$)⁺ (ES^+) 及び 287 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.83 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0173】

・クロロピリミジンの脱カルボキシル化

・2-(2-クロロピリミジン-4-イル)酢酸メチル INT C 4

【化71】



10

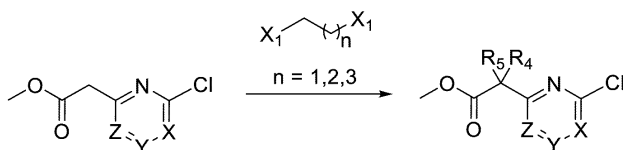
氷冷、攪拌下の2-(2-クロロピリミジン-4-イル)マロン酸1-tert-ブチル3-メチル INT C 1 (12.1 g、42.2 mmol) のDCM (50 mL) 溶液に、TFA (55.3 mL、717 mmol) を滴加した。この反応混合物を25℃で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をEtOAc (200 mL) に溶解し、NaHCO₃ (200 mL) で塩基性化し、有機層を単離し、相分離器に通し、真空中で溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (220 g のカートリッジ、0~50% のEtOAc / イソヘキサン) によって精製して、2-(2-クロロピリミジン-4-イル)酢酸メチル (7.12 g、37.8 mmol、90% 収率) を淡黄色油状物として得た。 R_t 1.16 分 (HPLC 酸性); m/z 187 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)。

20

【0174】

・方法B: アルキル化

【化72】



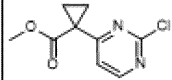
30

氷冷、攪拌下の、DMF またはアセトンなどの適宜の極性非プロトン性溶媒 (10 倍容量) 中の2-(2-クロロピリミジン-4-イル)酢酸メチルの混合物に、塩基 (2.5~5 当量) を添加した。20 分後に、アルキルハライド (1~5 当量) を添加した。この反応器を0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。この反応混合物をNH₄Cl 水溶液または1M HCl 水溶液でクエンチし、20分間攪拌し、次いでEtOAc で抽出した。有機相を脱水し (相分離器)、濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーによって精製した。

40

【表 2】

表 1 : 以下の中間体は方法 B に従って製造した。

INTC	名称/構造 (明示がない限りキラ ル中心を含む全ての 例はラセミ体)	合成方法、 [LCMS 方法]、 m/z (M+H) ⁺ 、 (Rt(分))	¹ H NMR 化学シフトデ ータ (明示がない限り DMSO-d ₆)	塩基、 RX、 溶媒
INTC13	1-(2-クロロピリミジ ン-4-イル)シクロプロ パン-1-カルボン酸メ チル 	INTC4 を使用 した方法 B、 [UPLC 酸性]、 213、(1.05)	8.78 - 8.62 (m, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 4H)	NaOH、 BrCH ₂ CH ₂ Br DMF

10

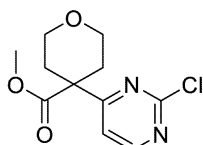
【0175】

・アルキル化によるヘテロ環形成

・4-(2-クロロピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル INTC52

【化73】

20



0 の 2-(2-クロロピリミジン-4-イル)酢酸メチル INTC4 (2.0 g、10.7 mmol) の DMF (10 mL、10.7 mmol) 溶液に、NaOH (0.986 g、24.6 mmol) を添加した。この反応混合物を 0 で 20 分間攪拌し、次いで 1-ブromo-2-(2-ブromoエトキシ)エタン (1.8 mL、12.9 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 23 時間攪拌した。この反応混合物を 1 M HCl (水溶液、53.6 mL、53.6 mmol) を用いて酸性化し、その後 DCM (70 mL) で抽出した。相分離器カートリッジを用いて相を分離し、水相をさらに DCM (2 × 50 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機分を真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (80 g のカラム、0 ~ 50% の EtOAc / イソヘキサン) によって精製して、4-(2-クロロピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル (1.83 g、5.57 mmol、52% 収率) を黄色油状物として得た。Rt 1.56 分 (HPLC、酸性) ; m/z 257 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 2H)。

30

40

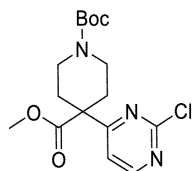
【0176】

・エノラート S_NAR によるヘテロ環形成

4-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 4-メチル INTC66

50

【化74】

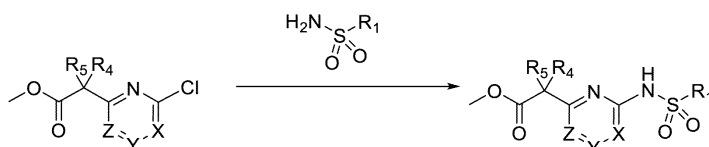


氷冷、攪拌下の、ピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 4 - メチル (340 mg、1.40 mmol) 及び 2, 4 - ジクロロピリミジン (200 mg、1.34 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、LiHMDS (1.61 mL、1.61 mmol) を一度に添加した。この反応混合物を自然に室温まで加温し、2時間攪拌した。この反応混合物を NaH₂PO₄ (水溶液、1 M、3 mL) の添加によってクエンチした。生成物を DCM (2 × 10 mL) で抽出した。1つにまとめた有機抽出液を疎水性相分離器により脱水し、真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (24 g のカラム、0 ~ 50% の EtOAc / イソヘキサン) によって精製して、4 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 4 - メチル (315 mg、0.66 mmol、49% 収率) を無色油状物として得た。R_t 2.29 分 (HPLC、酸性) ; m/z 255 (³⁵Cl M - Boc + H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0177】

・方法 C : 芳香族ハライドからのスルホンアミドの形成

【化75】



ジオキサン (40 倍容量) に 2 - クロロピリミジン中間体 (1 当量)、スルホンアミド (1.2 当量)、及び塩基 (2 当量) を溶解した。この混合物を脱気し (N₂、5 分間)、次いで必要に応じて触媒 (5 mol%) を添加した。得られた混合物を、窒素下、90 °C で 2 時間加熱した。この混合物をろ過し、EtOAc または DCM で洗浄し、得られたる液を濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィー また 適宜の溶媒を用いた粉体化によって精製した。

10

20

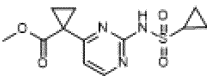
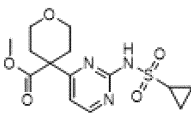
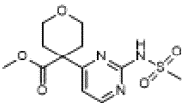
30

40

50

【表 3】

表 2：以下の中間体は方法Cに従って製造した。

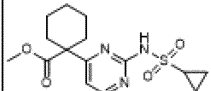
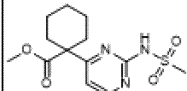
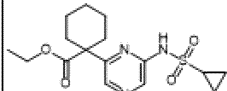
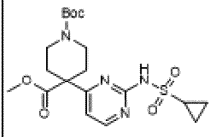
INTC	名称/構造 (明示がない限りキラル中心を含む全ての例はラセミ体)	合成方法、 [LCMS 方法]、m/z (M+H) ⁺ 、 (Rt(分))	¹ H NMR 化学シフトデータ (明示がない限り DMSO-d ₆)	触媒、 塩基、 溶媒
INTC28	1-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル 	INTC13 を使用した方法 C、[UPLC 酸性]、298 (0.93)	11.19 (s, 1H), 8.57 - 8.43 (m, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 4H), 1.15 - 0.98 (m, 4H)	Pd 174、 Cs ₂ CO ₃ 、 ジオキサン
INTC53	4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル 	INTC52 を使用した方法 C [UPLC、酸性]、342 (0.88)	11.30 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.91 - 0.87 (m, 2H)	Pd 174、 Cs ₂ CO ₃ 、 ジオキサン
INTC219	4-(2-(メチルスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル 	INTC52 を使用した方法 C、[HPLC 酸性]、316 (1.20)	11.37 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H)	Cs ₂ CO ₃ 、 NMP

10

20

30

40

INTC220	1-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸メチル 	INTC180 を使用した方法 C、 [HPLC 酸性]、340 (1.99)	11.24 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 3H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.23 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H)	Cs ₂ CO ₃ 、 NMP	10
INTC221	1-(2-(メチルスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸メチル 	INTC180 を使用した方法 C、 [UPLC 酸性]、314 (1.14)	11.29 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 3H), 1.45 - 1.26 (m, 3H)	Cs ₂ CO ₃ 、 NMP	20
INTC222	1-(6-(シクロプロパンスルホンアミド)ピラジン-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸エチル 	INTC181 を使用した方法 C、 [HPLC 酸性]、354 (2.15)	データ収集せず	Cs ₂ CO ₃ 、 NMP	
INTC77	4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 4-メチル 	INTC66 を使用した方法 C、 [HPLC 酸性]、385(M-tBu+H) (2.08)	11.30 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 1.08 - 1.00 (m, 2H)	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ 、 ジオキサン	30

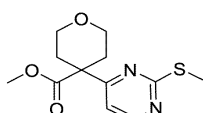
40

【 0 1 7 8 】

チオエーテル経由のテトラヒドロピラン誘導体

4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル I N T C 1 7 8

【 化 7 6 】

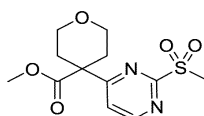


50

30 の、4 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン (0.55 g、3.42 mmol) 及びテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (494 mg、3.42 mmol) のTHF (5 mL) 溶液に、LiHMDS (1 MのTHF溶液) (4.11 mL、4.11 mmol) を滴加した。この反応混合物を30 で5分間攪拌し、次いで水 (100 mL) に注ぎ込み、EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。この有機抽出液を飽和食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、ろ過し、真空中で溶媒を除去して、4 - (2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (915 mg、3.24 mmol、95%収率) を淡黄色油状物として得た。Rt 1.74分 (HPLC酸性); m/z 269 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H)。【0179】

10

・4 - (2 - (メチルスルホニル)ピリミジン - 4 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル INT C 179
【化77】



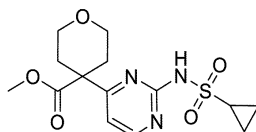
20

攪拌下の4 - (2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル INT C 178 (915 mg、3.24 mmol) のDCM (50 mL) 溶液にmCPBA (1.60 g、7.13 mmol) を滴加し、得られた反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を飽和NaHCO₃ (水溶液、200 mL) 中に注ぎ込み、DCM (3 x 100 mL) で抽出した。有機抽出液を飽和NaHCO₃ (水溶液、100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で逐次洗浄し、脱水し (MgSO₄)、ろ過し、真空中で溶媒を除去して、4 - (2 - (メチルスルホニル)ピリミジン - 4 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (1.10 g、3.30 mmol、定量的収率) を粘稠なガム状物として得た。Rt 1.20分 (HPLC酸性); m/z 301 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H)。【0180】

30

・4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン - 4 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル INT C 53
【化78】

40



4 - (2 - (メチルスルホニル)ピリミジン - 4 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル INT C 179 (1.0 g、3.33 mmol) 及びシクロプロパンスルホンアミド (0.52 g、4.33 mmol) のNMP (100 mL) 溶液に炭酸セシウム (3.25 g、9.99 mmol) を添加し、90 で1時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、この混合物をMTBE (2 x

50

100 mL) で洗浄し、希 HCl (20 mL) を用いて水層を pH 3 にゆっくりと酸性化した。生成した沈殿をろ過して、4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン - 4 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (755 mg、2.21 mmol、66% 収率) を無色固体として得た。Rt. 0.88 (UPLC、酸性)、m/z 342 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.30 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 4H)。

10

【0181】

方法 J : 加水分解

【化79】



エステル (1 当量) の MeOH (3 倍容量) 及び THF (3 倍容量) の溶液に 2 M LiOH (水溶液、2 当量) を添加し、得られた反応混合物を 50 °C で 2 時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、次いで 1 M HCl (水溶液) で pH 3 になるまで酸性化した。この溶液を EtOAc で抽出し、有機相を相分離器に通し、溶媒を除去した。この化合物を粗製のまま使用するか、または逆相クロマトグラフィーによって精製した。

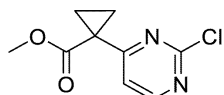
20

【0182】

・アルキル化

・1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボン酸メチル INT C 146 [INT C 13 と同等]

【化80】



30

2 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル)酢酸メチル (3 g、16.08 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、NaOH (1.93 g、48.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 15 分間撹拌し、その後 1, 2 - ジブロモエタン (2.77 mL、32.2 mmol) を滴加し、室温で 3 時間撹拌した。この混合物を飽和 NH₄Cl (水溶液、100 mL) に注ぎ込み、EtOAc (40 mL) で希釈した。相を分離し、水相を EtOAc (2 x 40 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を脱水し (Na₂SO₄)、ろ過し、真空中で溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (120 g のカラム、0 ~ 50% の EtOAc / イソヘキサン) によって精製して、1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボン酸メチル (1.78 g、8.12 mmol、51% 収率) を無色油状物として得た。Rt 1.05 分 (UPLC、塩基性) ; m/z 213 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.68 - 1.63 (m, 2H), 1.59 (dt, J = 5.1, 2.9 Hz, 2H)。

40

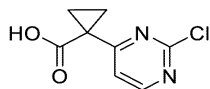
【0183】

加水分解

1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル)シクロプロパンカルボン酸 INT C 147

50

【化 8 1】



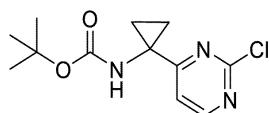
1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボン酸メチル INT C 1 4 6 を使用し、方法 J により調製して、1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボン酸 (定量的収率) を無色固体として得た。R t 0 . 8 3 分 (U P L C 酸性) ; m / z 1 9 9 (M + H) ⁺ (E S ⁺) 。 N M R データは記録していない。

【 0 1 8 4 】

・クルチウス

(1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) シクロプロピル) カルバミン酸 tert - ブチル INT C 1 4 8

【化 8 2】



1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボン酸 INT C 1 4 7 (1 . 8 5 g 、 9 . 3 1 m m o l) の tert - ブタノール (1 5 m L) 及びトルエン (1 5 m L) 溶液に、E t ₃ N (1 . 4 9 m L 、 1 0 . 3 m m o l) 及び DPPA (2 . 2 3 m L 、 9 . 7 8 m m o l) を続けて添加した。得られた混合物を 9 0 ° で 4 時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、飽和 N a H C O ₃ (水溶液、5 0 m L) 及び E t O A c (3 0 m L) で希釈した。相を分離し、水層を E t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出した。1 つにまとめた有機層を脱水し (N a ₂ S O ₄) 、ろ過し、真空中で溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (1 2 0 g のカラム、0 ~ 5 0 % の E t O A c / イソヘキサン) によって精製して、(1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) シクロプロピル) カルバミン酸 tert - ブチル (1 . 0 2 g 、 3 . 3 3 m m o l 、 3 6 % 収率) を無色固体として得た。R t 1 . 2 6 分 (U P L C 酸性) ; m / z 2 7 0 (M + H) ⁺ (E S ⁺) 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 8 . 6 3 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 7 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 1 . 4 2 (s , 9 H) , 1 . 3 5 - 1 . 2 1 (m , 4 H) 。

【 0 1 8 5 】

・芳香族ハライドからのスルホンアミドの形成

10

20

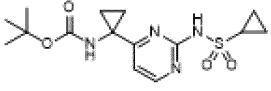
30

40

50

【表 4】

表 3 : 以下の中間体は上記に記載の方法 C に従って製造した。

INTC	名称/構造 (明示がない限りキラル中心を含む全ての例はラセミ体)	合成方法、 [LCMS 方法]、m/z (M+H) ⁺ 、 (Rt(分))	¹ H NMR 化学シフトデータ (明示がない限り DMSO-d ₆)	触媒、 塩基、 溶媒
INTC153	(1-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)シクロプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル 	INTC148 を使用した方法 C、[UPLC 酸性]、355 (1.11)	11.07 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.12 - 1.01 (m, 4H), 0.95 - 0.84 (m, 4H)	Pd 174、 Cs ₂ CO ₃ 、 ジオキサン

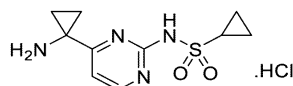
10

【0186】

・脱保護：B o c

・N - (4 - (1 - アミノシクロプロピル) ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩 I N T C 1 5 6

【化 8 3】



20

(1 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロピル) カルバミン酸 tert - ブチル I N T C 1 5 3 (2 0 0 m g 、 0 . 5 6 4 m m o l) のジオキサン (2 m L) 溶液に、H C l (4 M ジオキサン溶液) (1 . 4 1 m L 、 5 . 6 4 m m o l) を添加し、得られた溶液を室温で 1 8 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、N - (4 - (1 - アミノシクロプロピル) ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩 (1 6 4 m g 、 0 . 5 6 4 m m o l 、 定量的収率) を僅かに黄色の固体として得て、これをさらに如何なる精製も行うことなく使用した。R t 0 . 3 9 分 (U P L C 酸性) ; m / z 2 5 5 (M + H) ⁺ (E S ⁺) 。 N M R データは収集していない。

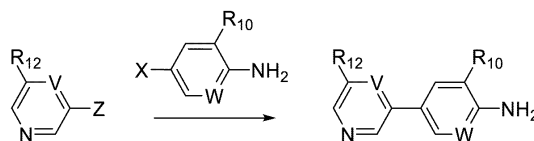
30

【0187】

・アミン中間体の調製

・方法 E : ハロアニリンのヘテロ芳香族ボロナートとの S u z u k i カップリング

【化 8 4】



Z = B(OH)₂, B(pin)
X = Br, Cl

40

溶媒 (3 倍容量) 中の A r 1 - X (1 当量) 及び A r 2 - Z (1 当量) 、 ならびに塩基 (2 . 5 当量) の溶液を脱気し (N ₂ 、 5 分間) 、 4 0 に加熱し、すぐに P d 触媒 (3 m

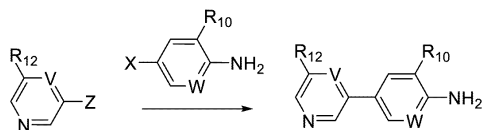
50

0.1%) を添加し、この反応混合物をさらに脱気し (N₂、5 分間)、その後 90 °C で 90 分間加熱した。この反応混合物を室温まで放冷した。通例では、所望の化合物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0188】

・方法 F : ヘテロ芳香族ハライドのアニリンボロナートとの Suzuki カップリング

【化 8 5】



Z = Br, Cl
X = B(OH)₂, B(pin)

10

脱気した (N₂、5 分間) Ar₁-X (1 当量)、Ar₂-Z (1 当量)、及び塩基 (3 当量、6.85 mmol) の溶媒 (3 倍容量) 中の溶液に、Pd 触媒 (5 mol%) を添加した。次いでこの溶液をさらに脱気し (N₂、5 分間)、次に 90 °C で 2 時間加熱し、その後室温まで放冷した。通例では、所望の化合物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0189】

・アニリン

20

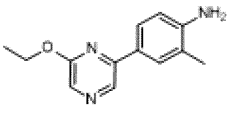
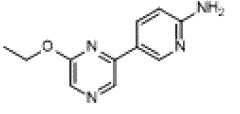
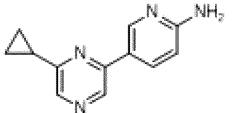
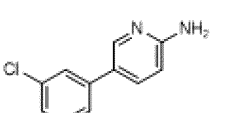
30

40

50

【表 5】

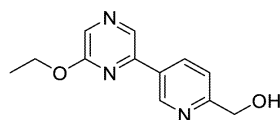
表 4：以下の中間体は方法 E 及び F に従って製造した。

INTD	名称/構造 (明示がない限り キラル中心を含む 全ての例はラセミ 体)	合成方法、 [LCMS 方 法]、m/z (M+H) ⁺ 、 (Rt(分))	¹ H NMR 化学シフトデー タ (明示がない限り DMSO- d6)	触媒、 塩基、 溶媒
INTD27	4-(6-エトキシピラ ジン-2-イル)-2-メ チルアニリン 	方法 F、 [UPLC 塩基 性]、230、 (1.27)	8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 2H), 6.75 - 6.61 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.51 - 4.33 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 3H)	PdCl ₂ (dppf)、 K ₃ PO ₄ 、 ジオキサン
INTD33	5-(6-エトキシピラ ジン-2-イル)ピリ ジン-2-アミン 	方法 F、 [UPLC、塩基 性]、217、 (0.98)	8.70 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	PdCl ₂ (dppf)、 Cs ₂ CO ₃ 、 ジオキサン
INTD54	5-(6-シクロプロピ ルピラジン-2-イ ル)ピリジン-2-ア ミン 	方法 F、 LCMS データ なし	8.82 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 4H)	PdCl ₂ (dppf)、 K ₂ CO ₃ 、 ジオキサン
INTD57	5'-クロロ-[3,3'-ピ ピリジン]-6-アミ ン 	方法 E、 [HPLC 酸 性]、205、 (0.48)	8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H)	PdCl ₂ (dppf)、 K ₃ PO ₄ 、 ジオキサン

【0190】

(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノール INTD
84

【化86】

(5-プロモピリジン-2-イル)メタノール (1.00 g、5.32 mmol)、B
ispin (1.5 g、5.91 mmol)、及び KOAc (1.6 g、16.0 mmol)

10

20

30

40

50

1) のジオキサン (20 mL) 中の懸濁液を 30 で加熱し、次いで脱気した (N₂)。PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (0.217 g, 0.266 mmol) を添加し、この反応混合物を 90 で 2 時間加熱した。この反応混合物を 40 に冷却し、すぐに 2 - クロロ - 6 - エトキシピラジン (900 mg, 5.68 mmol)、Cs₂CO₃ (3.47 g, 10.6 mmol)、及び水 (5 mL) を添加した。この混合物を脱気し (N₂)、次いで PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (0.217 g, 0.266 mmol) を添加し、この混合物を再度脱気した (N₂)。次いでこの反応混合物を 90 で 18 時間加熱した。この反応混合物を途中まで濃縮し (約 5 mL まで)、次いで水 (20 mL) 及び EtOAc (50 mL) を用いて取り出し、セライトを通し、EtOAc (20 mL) で溶離させた。次いでこれらの相を水 (20 mL) で希釈し、分配させた。有機相を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、ろ過し、シリカ (5 g) 上で濃縮した。粗生成物をシリカ上でのクロマトグラフィー (40 g のカートリッジ、0 ~ 100% の EtOAc / イソヘキサン) によって精製して、(5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノール (675 mg, 2.86 mmol, 54% 収率) を褐色固体として得た。Rt 1.24 分 (HPLC、酸性); m/z 232 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.27 - 9.09 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

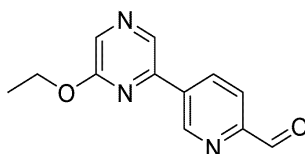
10

20

【0191】

5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピコリンアルデヒド INTD85

【化87】



30

(5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノール INTD84 (375 mg, 3.18 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液を二酸化マンガ (3 g, 34.5 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いでセライトを通してろ過し、シリカ (4 g) 上で濃縮した。粗生成物をシリカ上でのクロマトグラフィー (24 g のカートリッジ、0 ~ 100% の EtOAc / イソヘキサン) によって精製して、5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピコリンアルデヒド (309 mg, 1.32 mmol, 42% 収率) を無色固体として得た。Rt 1.85 分 (HPLC、酸性); m/z 230 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 10.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.55 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (ddd, J = 8.1, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

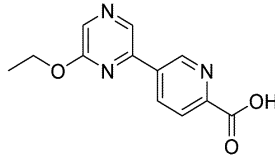
40

【0192】

5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピコリン酸 INTD86

50

【化 8 8】



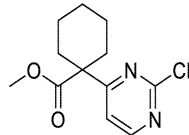
5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピコリンアルデヒド INTD85 (302 mg、1.32 mmol) の DMF (5 mL) 溶液をオキソン (1.02 g、1.66 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で 4 日間撹拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、ろ過した。次いでこのろ液を EtOAc (10 mL) 中にすくい入れ、40 で加熱し、流動性のよい懸濁液を得た。次いでこれを滴下によってイソヘキサン (10 mL) で処理し、室温に冷却し、ろ過して、5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピコリン酸 (240 mg、0.93 mmol、71% 収率) を無色固体として得た。Rt 1.45 分 (HPLC、酸性) ; m/z 246 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (s, 1H), 9.46 - 9.38 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0193】

・アルキル化による炭素環形成

・ 1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル INT C 180

【化 8 9】



室温の 2 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) 酢酸メチル (0.98 g、4.73 mmol) の MeCN (0.25 mL) 溶液に、炭酸セシウム (3.08 g、9.45 mmol) を少しずつ添加した。この反応混合物を 60 で加熱した。この反応混合物に、15 分間にわたって 1, 5 - ジブロモペンタン (0.77 mL、5.67 mmol) を滴下し、この反応混合物を 70 で 2 時間加熱し、次いで室温に冷却した。この反応混合物を水 (100 mL) 及び MTBE (100 mL) で希釈した。相を分離した。1つにまとめた有機分を脱水し (MgSO₄)、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (24 g のカートリッジ、0 ~ 50% の EtOAc / イソヘキサン) によって精製して、1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル (858 mg、71%) を無色油状物として得た ; Rt 2.23 分 (HPLC 酸性) ; m/z 255 (M+H)⁺ (ES⁺) 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.49 - 1.26 (m, 2H)。

【0194】

1 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸エチル INT C 181

10

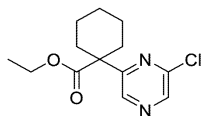
20

30

40

50

【化90】



2 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) 酢酸エチル (0.82 g、4.09 mmol) を使用し、70 で3時間攪拌し、INTC180の場合と同様に調製して、1 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸エチル (423 mg、4.9 mmol、37%収率) を無色固体として得た; R_t 2.55分 (HPLC酸性); m/z 269 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.60 - 1.41 (m, 5H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

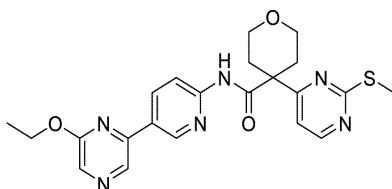
10

【0195】

・N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキサミド INTC182

【化91】

20



方法11を用い、4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル INTC178 (1.0当量)、5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン INTD33 (1.0当量)、及び *i*-PrMgCl (2.0当量) を使用して調製して、N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキサミド (5.5 g、11.67 mmol、48%収率) を淡黄色固体として得た; R_t 2.35分 (HPLC酸性); m/z 453 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.20 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 5H, DMSOのピークにより不明確), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

30

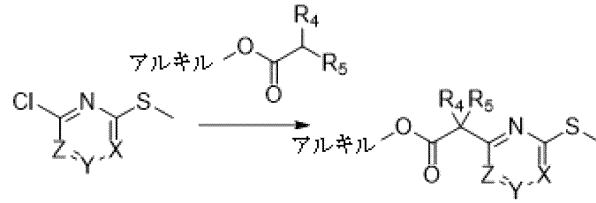
40

【0196】

・方法P: 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) - ヘテロ環状化合物を使用したSNAR

50

【化 9 2】



ヘテロ芳香族クロリド（1当量）及びエステル（1当量）のTHF（5～20倍容量）溶液を30℃に加熱し、ここにLiHMDS（1.25当量、1～1.5M THF溶液）を添加した。この反応混合物をこの温度で最長3時間攪拌し、次いで水に注ぎ込み、EtOAcで抽出した。有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、ろ過し、真空中で溶媒を除去して、所望の化合物を得た。必要な場合は、粗生成物を順相クロマトグラフィーによって精製した。

10

20

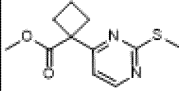
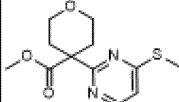
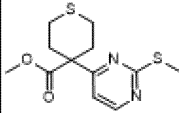
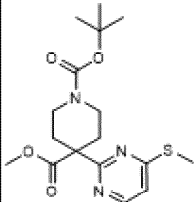
30

40

50

【表 6】

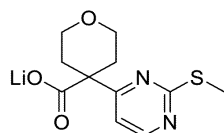
表 5：以下の中間体は方法 P に従って製造した。

INTC	名称/構造 (明示がない限りキラル中心を含む全ての例はラセミ体)	合成方法、 [LCMS 方法]、 m/z (M+H) ⁺ 、 (Rt(分))	¹ H NMR 化学シフトデータ (明示がない限り DMSO-d ₆)
INTC183	1-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)シクロブタン-1-カルボン酸メチル 	方法 P、[HPLC 酸性]、239 (2.04)	データ収集せず
INTC185	4-(4-(メチルチオ)ピリミジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル 	方法 P、[HPLC 酸性]、269 (1.77)	8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 2H), 2.52 (s, 3H) 2.28 - 2.13 (m, 4H)
INTC189	4-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸メチル 	方法 P、[HPLC 酸性]、285 (2.15)	8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H)
INTC241	4-(4-(メチルチオ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル)4-メチル 	方法 P、[UPLC 酸性]、(M-tBu)+H 312、 (1.57)	8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)。3H が観測されず、DMSO のピークにより不明確。

【 0 1 9 7 】

4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸リチウム I N T C 1 9 3

【化 9 3】



4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸メチル (2 g 、 7 . 4 5 m m o l) I N T C 1 7 8 の T H F (1 0 m L) 溶

10

20

30

40

50

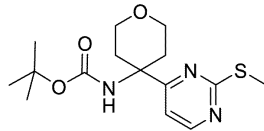
液に水酸化リチウム一水和物 (0.38 g、8.94 mmol) の水 (5 mL) 溶液を添加した。得られた混合物を室温で7日間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (5 mL) 及び水 (5 mL) で希釈し、相を分離し、水相をさらに EtOAc (5 mL) で洗浄した。この水相を真空中で濃縮して、4-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸リチウム (1.85 g、6.75 mmol、91% 収率) を無色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。Rt 0.48 分 (UPLC 2、酸性); m/z 255 (CO₂H+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR データは収集していない。

【0198】

・クルチウス

・(4-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル INT C 194

【化94】

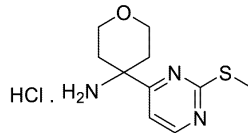


4-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸リチウム INT C 193 (2.5 g、8.65 mmol) 及び T3P (EtOAc 中 50 wt%) (0.78 mL、10.38 mmol) を使用し、90 °C で 18 時間攪拌し、INT C 148 の場合と同様に調製して、(4-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (214 mg、0.605 mmol、7% 収率) を無色油状物として得た; Rt 1.22 分 (UPLC 酸性); m/z 326 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.56 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

【0199】

4-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン・HCl INT C 195

【化95】



(4-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル INT C 194 を使用し、INT C 156 の場合と同様に調製して、4-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン・HCl (210 mg、0.698 mmol、定量的収率) を無色固体として得た; Rt 0.43 分 (UPLC 塩基性); m/z 226 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.92 - 8.81 (m, 2H), 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H)。

【0200】

・アミドの形成

10

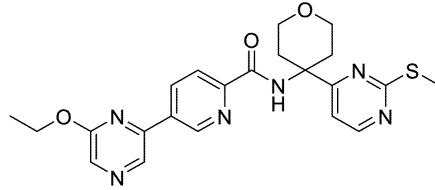
20

30

40

50

・ 5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピコリンアミド I N T C 1 9 6
【化 9 6】



10

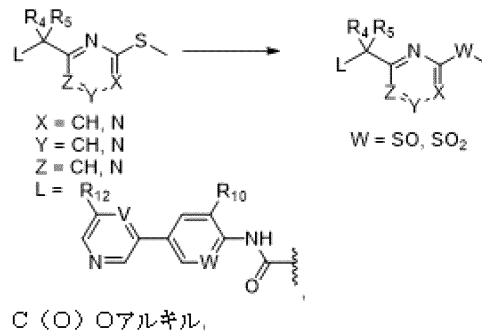
方法 1 を用い、4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン塩酸塩 I N T C 1 9 5 (1 . 0 当量) 及び 5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピコリン酸 I N T D 8 6 (1 . 1 当量) を使用して調製して、5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) - N - (4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピコリンアミド (3 5 % 収率) を無色油状物として得た。R t 0 . 6 6 分 (U P L C 酸性) ; m / z 4 5 4 (M + H) + (E S +) 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 4 5 (d d , J = 2 . 2 , 0 . 8 H z , 1 H) , 9 . 0 1 - 8 . 9 7 (m , 2 H) , 8 . 6 9 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 5 6 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (d d , J = 8 . 2 , 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 4 . 5 3 (q , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 3 . 8 7 - 3 . 8 1 (m , 2 H) , 3 . 7 1 - 3 . 6 3 (m , 2 H) , 3 . 1 7 (d , J = 5 . 2 H z , 3 H) , 2 . 4 1 - 2 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 2 8 - 2 . 1 8 (m , 2 H) , 1 . 4 3 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) 。

20

【 0 2 0 1 】

方法 Q : チオエーテルのスルホンまたはスルホキシドへの酸化

【化 9 7】



30

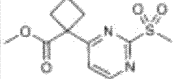
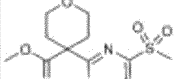
攪拌下のチオエーテル (1 当量) の D C M (2 0 ~ 5 0 倍容量) 溶液に、m C P B A (2 . 2 当量) を少しずつ添加し、内部温度を室温に維持した。得られた混合物を室温でさらに 3 時間攪拌した。この反応混合物飽和 N a ₂ S O ₃ 水溶液に注ぎ込み、D C M で抽出した。有機抽出液を飽和 N a H C O ₃ 水溶液及び飽和食塩水で逐次洗浄し、脱水し (M g S O ₄) 、ろ過し、真空中で溶媒を除去して、所望の化合物を得た。

40

50

【表 7】

・表 6：以下の中間体は方法Qに従って製造した。

INTC	名称構造 (明示がない限りキラル中心を含む 全ての例はラセミ体)	合成方法、 [LCMS 方法]、 m/z (M+H) ⁺ 、 (Rt(分))	¹ H NMR 化学シフトデータ (明示がない限り DMSO-d ₆)
INTC200	1-(2(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)シクロブタン-1-カルボン酸メチル 	INTC183 を使用した方法 Q、[HPLC 酸性]、271 (1.45)	8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H)
INTC202	4-(4(メチルスルホニル)ピリミジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル 	INTC185 を使用した方法 Q、[HPLC 酸性]、301 (1.33)	9.26 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 5H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.39 - 2.18 (m, 4H)

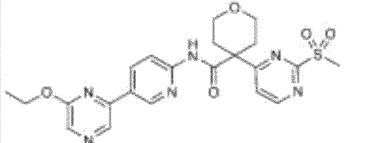
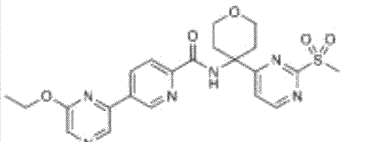
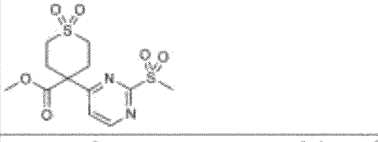
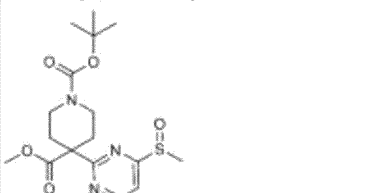
10

20

30

40

50

INTC204	<p>N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド</p> 	INTC182 を使用した方法 Q、[HPLC 酸性]、485 (1.94)	10.40 (s, 1H), 9.09 (d, J=5.3 Hz, 1H), 9.04 (dd, J=2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 2H, obscured by DMSO peak), 2.33-2.22 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H)
INTC206	<p>5-(6-エトキシピラジン-2-イル)-N-(4-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピコリンアミド</p> 	INTC196 を使用した方法 Q、[UPLC 2 酸性]、486 (0.57)	9.46 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.05 - 8.98 (m, 2H), 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.52 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 3H)
INTC209	<p>4-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシドメチル</p> 	INTC189 を使用した方法 Q、[UPLC 酸性 2]、349 (0.38)	8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H)
INTC242	<p>4-(4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル)4-メチル</p> 	INTC241 を使用した方法 Q、[UPLC 酸性]、(M-Boc)+H1 284、(0.57)	NMR を記録していない

【 0 2 0 2 】

10

20

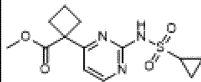
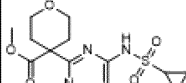
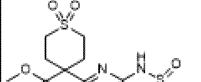
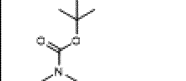
30

40

50

【表 8】

表 7：以下の中間体は下記する方法 R に従って製造した。

INTC	名称/構造 (明示がない限りキラル中心を含む全ての例はラセミ体)	合成方法、 [LCMS 方法]、 m/z (M+H) ⁺ 、 (Rt(分))	¹ H NMR 化学シフトデータ (明示がない限り DMSO-d6)	塩基、 溶媒
INTC211	1-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)シクロブタン-1-カルボン酸メチル 	INTC200 を使用した方法 R、 [HPLC 酸性]、 312 (1.63)	11.28 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.15 - 1.00 (m, 4H)	Cs ₂ CO ₃ 、 NMP
INTC213	4-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル 	INTC202 を使用した方法 R、 [HPLC 酸性]、 342 (1.42)	11.30 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 2.33 - 2.08 (m, 4H), 1.26 - 1.02 (m, 4H)	Cs ₂ CO ₃ 、 NMP
INTC217	4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-デオピラン-4-カルボン酸メチル 1,1-ジオキシド 	INTC209 を使用した方法 R、 [HPLC 酸性]、 390 (1.28)	11.39 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 5H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 2H)	Cs ₂ CO ₃ 、 NMP
INTC243	4-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル) 4-メチル 	INTC242 及びシクロプロピルスルホンアミドを使用した方法 R、 [HPLC 酸性]、 (M-Boc)+H 341、 (2.03)	11.31 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.18 - 2.05 (m, 4H), 1.40 (s, 10H), 1.15 - 1.05 (m, 4H)	Cs ₂ CO ₃ 、 NMP

10

20

30

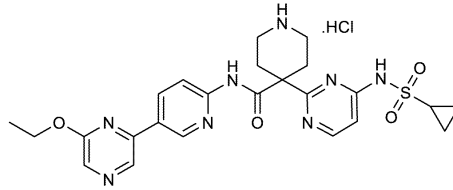
40

【 0 2 0 3】

・ 4 - (4 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 2 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 I N T C 2 4 7

50

【化 9 8】

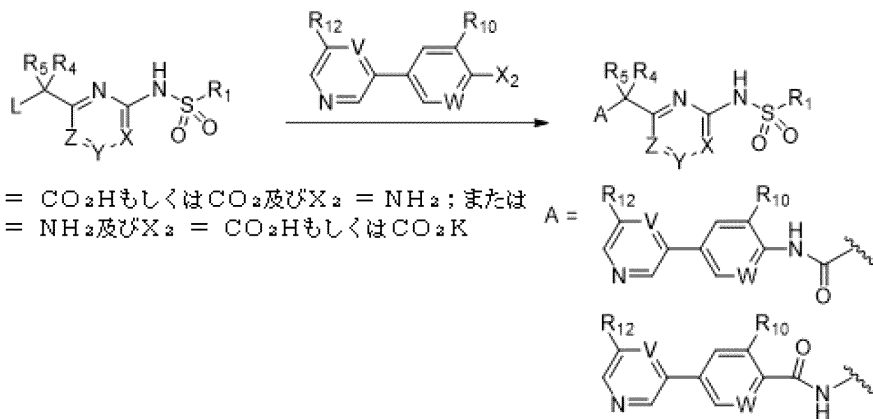


この化合物はINTC246のHClを用いたBoc脱保護によって調製した；[HPLC酸性]，521，(1.30)。

【0204】

- ・実施例の調製
- ・アミドの形成
- ・方法1：HATUを使用したアミドカップリング

【化 9 9】

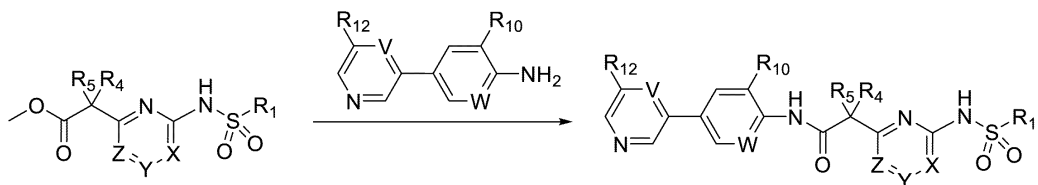


攪拌下の、上記酸またはカリウム塩（1当量、X₂ = CO₂HまたはCO₂K）、及びDIPEA（6当量）のDMF（15倍容量）中の懸濁液に、上記アニリンまたはアミン（1当量）及びHATU（1.5当量）を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。MeOH及び2M NaOH（水溶液）を添加した。この混合物を30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。水相を1M HCl（水溶液）でpH6に酸性化し、生成物をDCM中に抽出した。有機分を1つにまとめ、脱水し（相分離器）、真空中で濃縮した。粗生成物を順相もしくは逆相クロマトグラフィーまたは両者の組み合わせによって精製した。

【0205】

- ・方法2：エステルからのAlMe₃媒介アミドカップリング

【化 1 0 0】



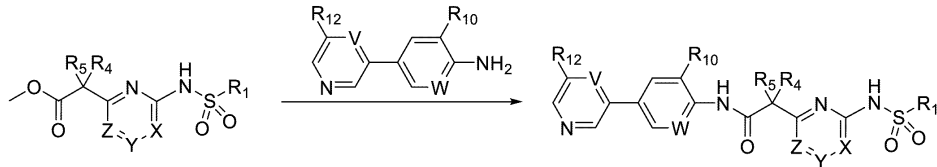
氷冷したアニリン（2当量）のトルエン（40倍容量）溶液にAlMe₃（2.0Mヘプタン溶液、2当量）を添加した。この混合物をこの温度で5分間、次いで室温で10分間攪拌した。この溶液にエステル（1当量）を一度に添加し、得られた混合物を80℃で2時間加熱及び攪拌した。この反応混合物を氷浴中で冷却し、MeOH（10倍容量）で慎重にクエンチした。20分間攪拌した後、この混合物をDCM/MeOH（10倍容量

)の混合物中で希釈し、セライトを通してろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物を逆相または順相クロマトグラフィーによって精製した。

【0206】

・方法11：エステルからの*i*-PrMgCl媒介アミドカップリング

【化101】



10

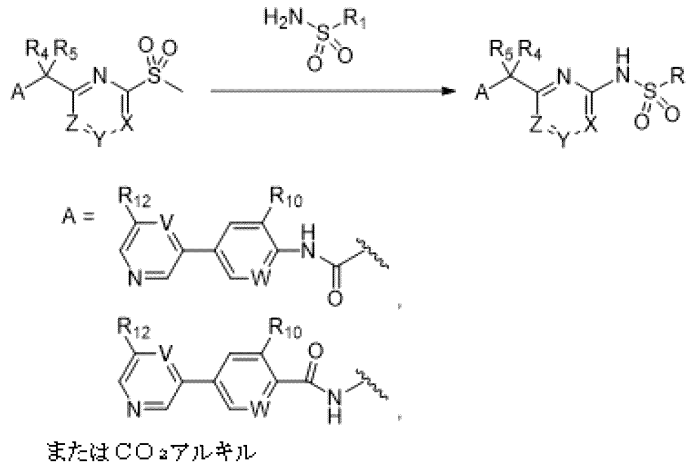
氷冷したアニリン(1.1当量)のTHF(10~50倍容量)溶液に、*i*-PrMgCl(2.0M THF溶液、2.0当量)を、内部温度を10より低く維持するように5~15分間かけて滴加した。この反応混合物を45分間かけて室温に加温し、次いでエステル(1.0当量)のTHF(5~20倍容量)を5~15分間かけて滴加した。この反応混合物を周囲温度で5~15分間攪拌し、次いでさらに*i*-PrMgCl(2.0M THF溶液、2.0当量)を5~20分間かけて滴加した。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いでこの溶液を1M HCl(水溶液)にゆっくりと注ぎ、EtOAcで抽出した。有機分を1つにまとめ、脱水し(相分離器)、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相もしくは順相クロマトグラフィーまたは両者の組み合わせによって精製した。

20

【0207】

・方法R：芳香族スルホンからのスルホンアミドの形成

【化102】



30

スルホン(1.0当量)及び第一級スルホンアミド(1.1~2.0当量)の、NMPなどの極性非プロトン性溶媒(5~100倍容量)の溶液に、炭酸セシウムなどの無機塩基(3当量)を添加し、40~90で1~3時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、水(50~100倍容量)で希釈し、この混合物をMTBE(100倍容量)で洗浄し、水相をHClなどの適宜の酸でpH5に酸性化した。生成した沈殿をろ過して、所望のスルホンアミド生成物を得た。

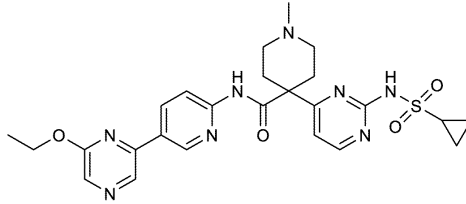
40

【0208】

・4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリジン-4-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド P231

50

【化103】

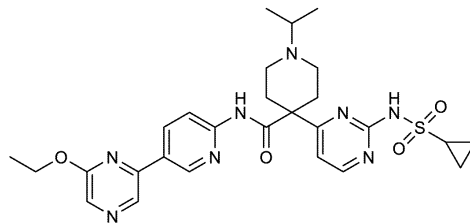


4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 P 1 4 0 (0 . 1 g , 0 . 1 7 8 m m o l) の D C M (2 m L) 溶液に、A c O H (0 . 1 m L , 1 . 7 5 m m o l) 及びホルムアルデヒド (0 . 1 m L , 1 . 3 4 m m o l) を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで N a B H (O A c) 3 (0 . 1 1 3 g , 0 . 5 3 5 m m o l) を添加し、20時間攪拌を続けた。この反応混合物を真空中で濃縮し、R P F l a s h C 1 8 上でのクロマトグラフィー (1 2 g のカラム、25 ~ 60 % M e C N / 水 0 . 1 % ギ酸) によって精製して、4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド (2 8 m g , 0 . 0 5 1 m m o l , 2 9 % 収率) を無色固体として得た。R t 0 . 8 3 分 (U P L C 、 酸性) ; m / z 5 3 9 (M + H) + (E S +) ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 9 7 (s , 1 H) , 9 . 0 2 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 5 4 - 8 . 4 6 (m , 2 H) , 8 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 2 1 - 8 . 1 4 (m , 1 H) , 7 . 1 2 - 7 . 0 7 (m , 1 H) , 4 . 4 8 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 2 4 - 3 . 1 7 (m , 1 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 3 (m , 4 H) , 2 . 3 9 - 2 . 2 5 (m , 2 H) , 2 . 2 5 - 2 . 1 6 (m , 2 H) , 2 . 1 5 (s , 3 H) , 1 . 4 0 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 1 . 0 3 - 0 . 9 7 (m , 2 H) , 0 . 8 7 - 0 . 8 0 (m , 2 H) 。 1 つの交換可能なプロトンが観測されない。

【0209】

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - カルボキサミド P 2 3 2

【化104】



4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 P 1 4 0 及びアセトンを使用し、P 2 3 1 の場合と同様に調製して、4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - カルボキサミド (2 0 % 収率) を無色固体として得た。R t 0 . 8 8 分 (U P L C 、 酸性) ; m / z 5 6 7 (M + H) + (E S +) ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 7 8 (s , 1 H) , 9 . 0 2 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 8 1 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d d , J = 8 . 7 , 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 3 (

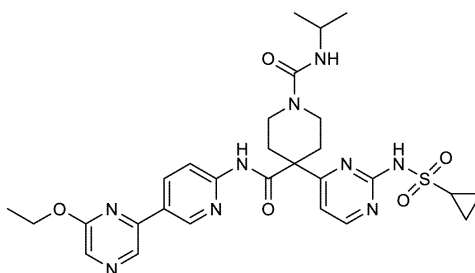
s, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.63 - 0.58 (m, 2H)。1つの交換可能なプロトンが観測されず、1つのプロトンがDMSOのピークにより不明確。

【0210】

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン - 4 - イル) - N4 - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N1 - イソプロピルピペリジン - 1, 4 - ジカルボキサミド P 2 3 3

10

【化105】



20

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 P 1 4 0 (0.1 g、0.178 mmol)のDCM (2 mL)溶液に、TEA (0.08 mL、0.57 mmol)及びイソプロピルイソシアナート (0.02 mL、0.187 mmol)を添加した。この反応混合物を室温で24時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、RP Flash C18上でのクロマトグラフィー (12 gのカートリッジ、5 ~ 50%のMeCN / 10 mM炭酸水素アンモニウム)によって精製して、4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン - 4 - イル) - N4 - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N1 - イソプロピルピペリジン - 1, 4 - ジカルボキサミド (69 mg、0.111 mmol、62%収率)を無色固体として得た。Rt 1.31分 (UPLC、酸性); m/z 610 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.29 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.75 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 8H), 0.91 - 0.84 (m, 2H)。

30

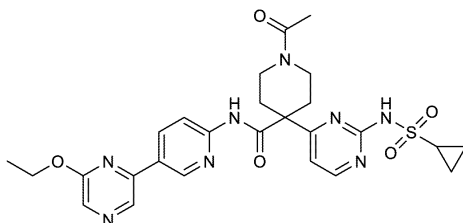
40

【0211】

1 - アセチル - 4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド P 2 3 4

50

【化106】



4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 P 1 4 0 及び無水酢酸を使用し、P 2 3 3 の場合と同様に調製した。この粗製物質をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (1 2 g のカートリッジ、0 ~ 1 0 0 % の E t O A c / イソヘキサン、次いで 1 0 % M e O H / D C M でフラッシュ) によって精製して、褐色油状物を得て、これを M e C N (1 m L) に溶解し、M T B E を沈殿が生じるまで添加した。この沈殿をろ過により単離し、さらに M T B E (2 x 1 0 m L) で洗浄し、1 - アセチル - 4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (5 1 m g 、 0 . 0 8 8 m m o l 、 2 4 % 収率) を淡褐色固体として得た。R t 1 . 2 0 分 (U P L C 、 酸性) ; m / z 5 6 7 (M + H) + (E S +) ; ¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 1 . 3 0 (s , 1 H) , 1 0 . 2 3 (s , 1 H) , 9 . 0 3 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 8 5 (s , 1 H) , 8 . 6 3 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 8 . 5 1 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 4 . 4 8 (q , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 3 . 9 6 - 3 . 9 0 (m , 1 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 4 (m , 1 H) , 3 . 4 9 - 3 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 2 8 - 3 . 2 1 (m , 1 H) , 3 . 2 0 - 3 . 1 4 (m , 1 H) , 2 . 4 7 - 2 . 4 3 (m , 1 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 2 (m , 1 H) , 2 . 1 2 - 2 . 0 5 (m , 1 H) , 2 . 0 2 (s , 3 H) , 1 . 4 0 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 1 . 0 9 - 1 . 0 3 (m , 2 H) , 0 . 9 0 - 0 . 8 3 (m , 2 H) 。 1 つのプロトンが D M S O のピークにより不明確。

【0212】

10

20

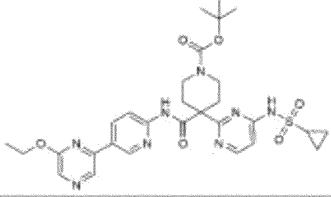
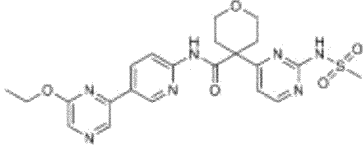
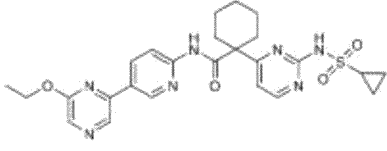
30

40

50

【表 9】

・表 8 : 特定の中間体ならびに実施例 P 2 3 6 ~ P 2 6 3 及び P 1 4 0 の調製方法及びキャラクタリゼーションデータ

INCT 番号または P 番号	名称構造 (明示がない限りキラル中心を含む全ての例はラセミ体)	合成方法、 [LCMS 方法]、 m/z (M+H) ⁺ 、 (Rt(分))	¹ H NMR 化学シフトデータ (明示がない限り DMSO-d ₆)
INTC246	4-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-2-イル)-4-((5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 	INTC243 及び INTD33 を使用する方法 11、 [UPLC 酸性]、 625、(1.66)	11.32 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 2.32 - 2.29 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.08 (s, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H)
P236	N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-(メチルスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド 	INTC219 及び INTD33 を使用する方法 2、 [HPLC 酸性]、 500、(1.92)	11.38 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
P237	1-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド 	INTC220 及び INTD33 を使用する方法 2:[UPLC 酸性]、 524、(1.62)	11.27 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.04 - 9.00 (m, 1H), 8.86 - 8.81 (m, 1H), 8.62 - 8.58 (m, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 2H), 1.57 - 1.54 (m, 5H), 1.45 - 1.27 (m, 4H), 1.07 - 1.03 (m, 2H), 0.89 - 0.85 (m, 2H)

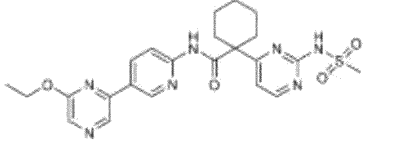
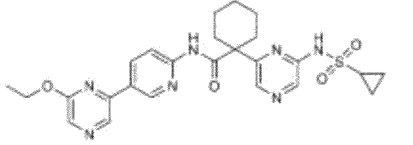
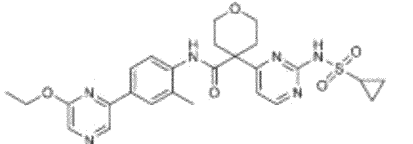
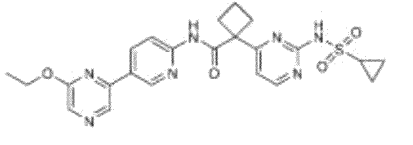
10

20

30

40

50

P238	<p>N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-(メチルスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド</p> 	<p>INTC221 及び INTD33 を使用する 方法 2:[UPLC 酸性]、 498、(1.52)</p>	<p>11.33 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.35 (s, 1H)</p>
P239	<p>1-(6-(シクロプロパンスルホンアミド)ピラジン-2-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド</p> 	<p>INTC222 及び INTD33 を使用する 方法 2:[HPLC 酸性]、 524、(2.47)</p>	<p>11.01 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.00 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 2H(水のピークと重なる)), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.58 (s, 5H), 1.44-1.31 (m, 4H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.91 - 0.76 (m, 2H)</p>
P240	<p>4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)-N-(4-(6-エトキシピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC53 及び INTD27 を使用する 方法 2:[HPLC 酸性]、 539、(2.09)</p>	<p>11.37 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.62 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 1.07-0.96 (m, 2H)</p>
P241	<p>1-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド</p> 	<p>INTC211 及び INTD33 を使用する 方法 11:[HPLC 酸性]、 496、(2.24)</p>	<p>11.30 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.07 - 8.99 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14-1.02 (m, 2H), 0.97-0.84 (m, 2H)</p>

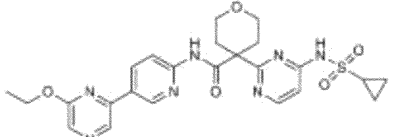
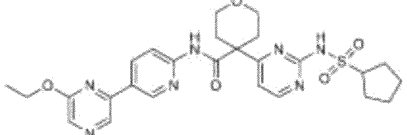
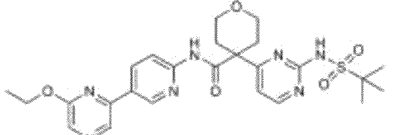
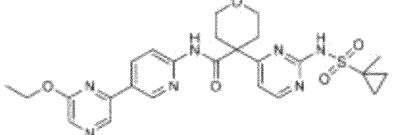
10

20

30

40

50

P243	<p>4-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-2-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC213 及び INTD33 を使用する 方法 11:[HPLC 酸性]、526、(2.09)</p>	<p>11.33 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.01 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.30 - 8.18 (m, 2H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 4H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 0.99 - 0.88 (m, 2H)</p>
P245	<p>4-(2-(シクロペンタンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC204 を使用する 方法 R: [UPLC 酸性]、554、(1.42)</p>	<p>11.18 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.02 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 7.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.12 - 2.11 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 5H)</p>
P246	<p>4-(2-((1,1-ジメチルエチル)スルホンアミド)ピリミジン-4-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC204 を使用する 方法 R:[UPLC 酸性]、542、(1.36)</p>	<p>10.86 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.04 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.58 (m, 4H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H)</p>
P247	<p>N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-((1-メチルシクロプロパン)1-スルホンアミド)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC204 を使用する 方法 R: [UPLC 酸性]、540、(1.36)</p>	<p>11.13 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 4H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.53 - 1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 - 0.79 (m, 2H)</p>

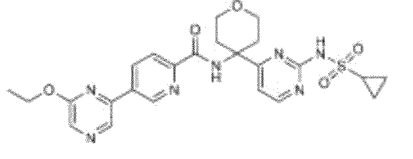
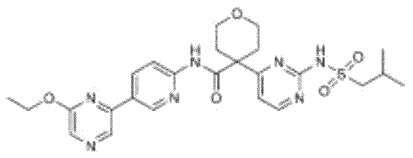
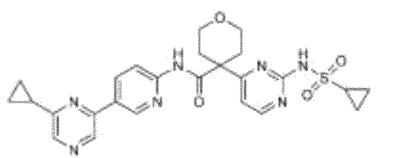
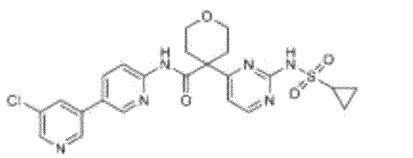
10

20

30

40

50

P249	<p>N-(4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピコリンアミド</p> 	<p>INTC206 を使用する 方法 R:[UPLC 酸性]、 526、(1.25)</p>	<p>11.22 (s, 1H), 9.44 (d, J=2.2 Hz, 1H), 9.00-8.97 (m, 2H), 8.69 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.43 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.10-1.06 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 2H)</p>
P250	<p>N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-(2-メチルプロピル)スルホンアミド)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC204 を使用する 方法 R: [HPLC 酸性]、 542、(2.24)</p>	<p>11.31 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.45 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.09 (hept, J=6.6 Hz, 1H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 6H)</p>
P252	<p>4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)-N-(5-(6-シクロプロピルピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド</p> 	<p>を使用する 方法 11:INTC53 及び INTD54、[HPLC 酸性]、522、 (2.04)</p>	<p>11.32 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.06-8.94 (m, 2H), 8.66-8.56 (m, 2H), 8.47 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.25-8.12 (m, 1H), 7.25 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.32-2.15 (m, 3H), 1.13-1.01 (m, 6H), 0.93-0.82 (m, 2H)</p>
P253	<p>N-(5-クロロ-[3,3'-ピピリジン]-6-イル)-4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン-4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC53 及び INTD57 を使用する 方法 11:[HPLC 酸 性]、515、(1.92)</p>	<p>11.31 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.66-8.59 (m, 2H), 8.35 (t, J=2.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.96-0.78 (m, 2H)</p>

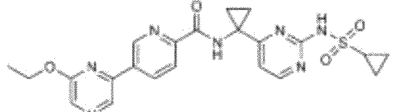
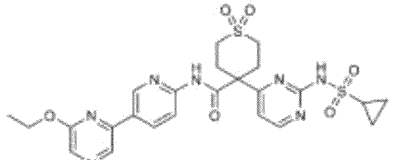
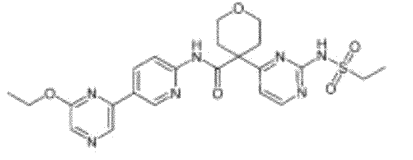
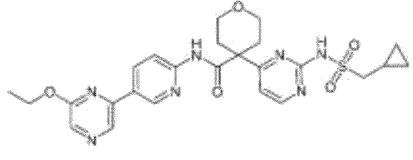
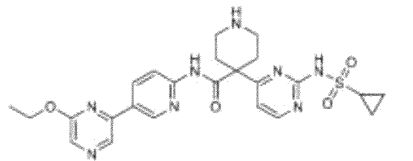
10

20

30

40

50

P257	<p>N-(1-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン4-イル)シクロプロピル)-5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピコリンアミド</p> 	<p>INTC156 及び INTD86 を使用する 方法 1:[UPLC 酸性]、 482、(1.28)</p>	<p>11.12 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 5H), 1.10 - 1.03 (m, 4H)</p>
P259	<p>4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン4-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン4-カルボキサミド 1,1-ジオキソ</p> 	<p>INTC21 及び INTD33 を使用する 方法 11:[UPLC 酸性]、 574、(1.23)</p>	<p>11.39 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 - 1.02 (m, 2H), 0.91 - 0.83 (m, 2H)</p>
P262	<p>N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-(エチルスルホンアミド)ピリミジン4-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC204 を使用する 方法 R:[UPLC 酸性]、 514、(1.27)</p>	<p>11.22 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.52 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.13 - 1.08 (m, 3H)</p>
P263	<p>4-(2-(シクロプロピルメチルスルホンアミド)ピリミジン4-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC204 を使用する 方法 R:[UPLC 酸性]、 540、(1.36)</p>	<p>11.29 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 1H), 0.46 - 0.38 (m, 2H), 0.12 - 0.06 (m, 2H)</p>
P140	<p>4-(2-(シクロプロパンスルホンアミド)ピリミジン4-イル)-N-(5-(6-エトキシピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン4-カルボキサミド</p> 	<p>INTC77 及び INTD33 を使用する 方法 2、続いて HCl による Boc 脱保護、 [UPLC 酸性]、 525、0.86)</p>	<p>11.38 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.91 - 8.76 (m, 2H), 8.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 0.96 - 0.87 (m, 2H)</p>

10

20

30

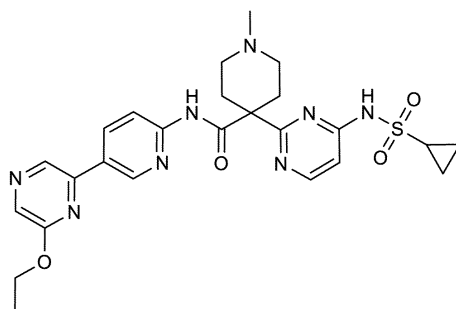
40

50

【0213】

4 - (4 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 2 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド P 3 1 9

【化107】



10

INTC247 (1 0 0 m g 、 8 5 w t % 、 1 当量、 0 . 1 5 m m o l) の D C M (2 m L) 溶液に、AcOH (8 2 m g 、 7 8 μ L 、 9 当量、 1 . 4 m m o l) 及びホルムアルデヒド (9 8 m g 、 9 0 μ L 、 3 7 w t % 、 8 当量、 1 . 2 m m o l) を添加し、この反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3 当量、 0 . 4 5 m m o l) を添加した。この反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (8 0 g のカラム、 1 0 ~ 5 0 % の MeOH / EtOAc) によって精製して、4 - (4 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 2 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド (6 5 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 7 8 %) を白色固体として得た。Rt 0 . 8 6 分 (U P L C 、 酸性) ; m / z 5 3 9 (M + H) + (E S +) ; ¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 9 1 (s , 1 H) , 9 . 0 1 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 4 9 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 8 . 1 1 (s , 1 H) , 6 . 4 9 (s , 1 H) , 4 . 4 8 (q , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 3 . 3 0 (s , 3 H) , 3 . 2 0 - 3 . 1 5 (m , 3 H) , 2 . 8 2 (s , 2 H) , 2 . 7 0 - 2 . 6 1 (m , 3 H) , 2 . 3 8 - 2 . 3 5 (m , 1 H) , 1 . 4 0 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 0 . 8 8 - 0 . 8 4 (m , 2 H) , 0 . 7 5 - 0 . 7 2 (m , 2 H) 。 1 つの H が観測されない。

20

30

【0214】

・生物学的実施例

・生物学的実施例 1 - ヒトCTPS1 酵素の阻害

着目する標的に対して発明された化合物の酵素阻害活性を ADP - Glo (商標) Max アッセイ (Promega , UK) を使用して測定した。ヒトCTPS1 に関するアッセイは、50mM Tris、10mM MgCl₂、0.01% Tween - 20 を含み、それに応じて pH 8 . 0 の 1 × アッセイバッファー中で実施した。最後に、使用直前に、上記 1 × アッセイバッファーに、最終濃度 2 mM となるように L - システインを添加した。別段の明示がない限り、全ての試薬は Sigma - Aldrich 製である。ヒト全長活性 C 末端 FLAG His₈ - tag CTPS1 (UniProtKB - P 1 7 8 1 2 , C T P S 1 [1 - 5 9 1] - G G D Y K D D D D K G G H H H H H H H H (C T P S 1 [1 - 5 9 1] - 配列番号 1)) を Proteros biostructures GmbH から入手した。

40

【0215】

・アッセイ手順

3 × ヒトCTPS1 タンパク質を、1 × アッセイバッファー中で、当該の反応に必要な

50

最終的な作業タンパク質濃度に調製した。ウェル当り2 u Lの3 x ヒトCTPS1タンパク質をウェル当り2 u Lの3 x 被検化合物(1 x アッセイバッファー中で、被検化合物向けに設計した濃度反応曲線に応じた適宜の最終的な3 x 化合物濃度になるように化合物溶液を調製した)と25 で10分間混合した。ウェル当り2 u Lの容量の予備混合した基質混合物(ADP-Glo(商標)Maxキット由来のUltraPure ATP(0.31 mM)、GTP(0.034 mM)、UTP(0.48 mM)、及びL-グルタミン(0.186 mM))を添加することによって酵素反応を開始させ、この混合物を、密封プレート条件下、500回転/分(rpm)で一定の攪拌をしながら、25 で、測定された当該反応の線形期内の適宜の長さの時間インキュベートした。ADP-Glo(商標)Max試薬を60分間添加し(6 u L/ウェル)、続いてADP-Glo(商標)Max現像試薬を60分間添加し(12 u L/ウェル)、その後マイクロプレートリーダー(EnVision(登録商標)Multilabel Reader、Perkin Elmer)でシグナルを検出した。上記アッセイの過程において、それぞれの試薬の添加に続いて、アッセイプレートを500 rpmで30秒間、パルス遠心分離した。

10

【0216】

すべてのケースにおいて、上記酵素はATPをADPへと変換し、ADP-Glo(商標)Max試薬はその後、反応系中に残存するすべての内因性ATPを枯渇させる。ADP-Glo(商標)Max検出試薬は、酵素的に産生された上記ADPをATPへと再変換し、基質としてATPを酵素ルシフェラーゼに対する基質ルシフェリンを用いて、光を発生させ、これが検出可能な蛍光を生み出す。測定される蛍光シグナルは上記酵素反応によって産生されたADPの量に直接比例し、化合物で処理することによってこのシグナルが低下すれば、酵素阻害が実証される。各濃度の化合物によって生じる阻害率は、以下に示す式を使用して算出した。

20

【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = 1 - \frac{(\text{平均値}_{\text{最小}} - \text{平均値}_{\text{阻害}})}{(\text{平均値}_{\text{最小}} - \text{平均値}_{\text{最大}})} \times 100$$

次いで阻害率を化合物濃度に対してプロットし、得られた濃度 - 反応曲線から50%阻害濃度(IC50)が決定された。

30

【0217】

試験したすべての式(I)の化合物に関するデータを以下に示す。

【表10】

表9：有効性範囲によって群分けしたヒトCTPS1酵素阻害データ(++ > 0.1~1マイクロモル濃度の範囲のIC50を示す、+++ ≤ 0.1マイクロモル濃度のIC50を示す)

P	CTPS1
P231	++
P232	++
P233	+++
P234	+++
P236	+++
P237	+++
P238	+++
P239	+++

P	CTPS1
P240	+++
P241	+++
P243	+++
P245	++
P246	++
P247	++
P249	++
P250	++

P	CTPS1
P252	+++
P253	+++
P257	++
P259	+++
P262	+++
P263	++
P319	+++

40

【0218】

50

このアッセイにおいて、試験を行った全ての本発明の化合物が、CTPS1酵素の阻害を示すことが見出された。その結果、これらの化合物は、CTPS1の阻害に有用性があることを期待することができる。本発明の化合物はまた、研究用ツールとしての、例えば、CTPSアッセイにおける使用に関して、有用性があることも期待される。

【0219】

生物学の実施例2 - RapidFire/MSに基づく酵素選択性アッセイ

RapidFire/MS分析によるヒトCTPS1対CTPS2選択性評価

本発明の化合物の、着目するそれぞれのイソ型に対する酵素阻害活性を、最適化されたRapidFire高処理質量分析(RF/MS)アッセイ方式を使用して測定することができる。ヒトCTPS1及びCTPS2の両方に関するRF/MSアッセイは、50mM HEPES (Merck)、20mM MgCl₂、5mM KCl、1mM DTT、0.01% Tween-20からなり、それに応じてpH8.0のアッセイバッファー中で実施することができる。ヒト全長活性C末端FLAG-His-tag CTPS1 (UniProtKB - P17812, CTPS1 [1-591] - GGDKDDDDKGGHHHHHHHH (CTPS1 [1-591] - 配列番号1)) を Proteos biostructures GmbHから入手することができる。ヒト全長活性C末端FLAG-His-Aviをタグ付けしたCTPS2 (UniProtKB - Q9NRF8, CTPS2 [1-586] - DYKDDDDKHHHHHHHGLNDIFEAQKIEWHE (ヒトCTPS2 [1-586] - 配列番号2)) を Harker Bioから入手することができる。

【0220】

アッセイ手順

ヒトCTPS (1または2) タンパク質を、1×アッセイバッファー中で、当該の反応に必要な最終的な作業タンパク質濃度に調製することができる。アコースティック (ECHO) デリバリーを使用して、ウェル当り2µl容積の2×CTPS (1または2) タンパク質を40nLの化合物と混合し、25°Cで10分間インキュベートしてもよい。続いて、ウェル当り2µLの、アッセイバッファー中の2×基質混合物を添加することによって、それぞれのイソ型の酵素反応を開始させることができる。hCTPS1の場合：ATP (0.3mM)、UTP (0.2mM)、GTP (0.07mM)、及びL-グルタミン (0.1mM)。hCTPS2の場合：ATP (0.1mM)、UTP (0.04mM)、GTP (0.03mM)、及びL-グルタミン (0.1mM)。それぞれの混合物を、25°Cで、イソ型毎に測定された当該反応の線形期内の適宜の長さの時間インキュベートすることができる。60µLの停止溶液 (0.5µM ¹³C₉ - ¹⁵N₃ - CTPを含む1%ギ酸H₂O溶液) を添加し、直後にプレートを熱シールし、4,000rpmで10分間遠心分離することができる。遠心分離後に、プレートを、API4000トリプル四重極質量分析計 (RF/MS) と結合したAgilent RapidFire微小流体固相抽出システム上にロードし、分析を行うことができる。

【0221】

すべてのケースにおいて、上記酵素はUTPをCTPに変換する。非常に特異的且つ高感度の多重反応モニタリング (multiple reaction monitoring) (MRM) MS法を、上記酵素反応の生成物であるCTP、及び生成物の安定同位体標識標準物質である¹³C₉ - ¹⁵N₃ - CTPの検出に対して最適化することができる。データ解析用に読み出し値を、生成物CTPと内部標準¹³C₉ - ¹⁵N₃ - CTPとのピーク面積の比として計算することができる。データの報告には以下の式を使用することができる。

【数2】

10

20

30

40

50

$$R = \frac{P}{IS}$$

(R = 比/読み出し値、P = 生成物のシグナル面積、IS = 内部標準のシグナル面積)

【0222】

各スクリーニングプレートに関し、陰性対照 (DMSO) 値及び陽性対照値の平均値を使用して、それぞれのアッセイウィンドウ (S/B) 及び Z' 値を計算した。以下の式に従って、それぞれの対照値の中央値を使用して阻害率を算出した。

10

【数3】

$$I = \frac{R_{\text{陰性}} - R_{\text{試料}}}{R_{\text{陰性}} - R_{\text{陽性}}} \%$$

(I = 阻害率、R_{陰性} = 陰性対照読み出し値の中央値、R_{陽性} = 陽性対照読み出し値の中央値、R_{試料} = 試料の読み出し値)

【0223】

次いで、阻害率を化合物濃度に対してプロットし、50%阻害濃度 (IC₅₀) を得られた濃度 - 反応曲線から決定した。

20

【0224】

続いて、CTPS1とCTPS2との間の選択性の倍率を以下の式：

【数4】

$$\text{選択性の倍率} = \frac{\text{CTPS2 IC}_{50}}{\text{CTPS1 IC}_{50}}$$

に従って算出した。

【0225】

上記アッセイでは特定の式 (I) の化合物を試験した。すべての被検化合物に関するデータを以下に示す。

30

40

50

【表 1 1】

表 1 0 : 2 ~ 3 0 倍 (+)、 > 3 0 ~ 6 0 倍 (++)、 または > 6 0 倍 (+++) の群に分けた選択性データ

P	CTPS1
P231	+++
P232	+++
P233	+++
P234	+++
P236	+++
P237	+++
P238	+++

P	CTPS1
P239	+++
P240	+
P241	+++
P243	+++
P245	+++
P246	+++
P247	+++

P	CTPS1
P249	+++
P250	+++
P252	+++
P253	++
P319	+++

10

20

【 0 2 2 6 】

生物学的実施例 2 に記載のアッセイにおいて試験した全ての化合物は、CTPS 2 よりも CTPS 1 に対して少なくとも 2 倍の選択性を有し、多くの化合物が CTPS 1 に対する 6 0 倍を超える選択性を有することが見出された。特に、これらの化合物は、それによって選択的な CTPS 1 阻害性化合物が有益な疾患の治療における有用性があることを期待することができる。

【 0 2 2 7 】

本明細書及び添付の特許請求の範囲全体を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、語「含む (comprise)」及び「含む (comprises)」及び「含む (comprising)」などの変化形は、記載された整数、ステップ、整数の群またはステップの群を含むが、任意の他の整数、ステップ、整数の群またはステップの群を排除しないことを意味すると理解されよう。

30

【 0 2 2 8 】

本記述及び特許請求の範囲がその一部を形成する出願は、任意の後願に関して優先権のベースとして使用することができる。係る後願の特許請求の範囲は、本明細書に記載の任意の特徴または特徴の組み合わせを対象としてもよい。上記特許請求の範囲は、製品、組成物、プロセス、または使用の特許請求の範囲の形態をとっていてもよく、例として且つ限定はされないが、添付の特許請求の範囲を含んでいてもよい。

【 0 2 2 9 】

特許及び特許出願を含む、但しこれらに限定されない、本明細書に引用されるすべての刊行物は、全文が記載されているのと同様に援用されることが具体的且つ個別に示されているのと同様に、本明細書に援用される。

40

【 0 2 3 0 】

引用文献

Evans, D. R. & Guy, H. I. Mammalian pyrimidine biosynthesis: fresh insights into an ancient pathway. *J. Biol. Chem.* 279, 33035 - 33038 (2004).

Fairbanks, L. D. et al. Importance of ribonucleotide availability to proliferating

50

T-lymphocytes from healthy humans. Disproportionate expansion of pyrimidine pools and contrasting effects of de novo synthesis inhibitors. *J. Biol. Chem.* 270, 29682-29689 (1995).

Higgins, M. J. et al. Regulation of human cytidine triphosphate synthetase 1 by glycogen synthase kinase 3. *J. Biol. Chem.* 282, 29493-29503 (2007).

Kursula, P. et al. Structure of the synthetase domain of human CTP synthetase, a target for anticancer therapy. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* 62 (Pt7): 613-617 (2006). 10

Lieberman I. Enzymatic amination of uridine triphosphate to cytidine triphosphate. *The J. Biol. Chem.* 222 (2): 765-75 (1956).

Martin E. et al. CTP synthase 1 deficiency in humans reveals its central role in lymphocytes proliferation. *Nature.* Jun 12; 510(7504):288-92 (2014). Erratum in: *Nature.* Jul 17; 511(7509):370 (2014). 20

McCluskey GD et al., Exploring the Potent Inhibition of CTP Synthase by Gemcitabine-5'-Triphosphate. *Chembiochem.* 17, 2240-2249 (2016).

Ostrander, D. B. et al. Effect of CTP synthetase regulation by CTP on phospholipid synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 273, 18992-19001 (1998). 30

Sakamoto K. et al. Identification of cytidine-5-triphosphate synthase1-selective inhibitory peptide from random peptide library displayed on T7 phage. *Peptides.* 2017;94:56-63 (2017).

Salu et al. Drug-eluting stents: a new treatment in the prevention of restenosis Part I: experimental studies. *Acta Cardiol.* 59, 51-61 (2004).

Sousa J. E. et al. Drug-Eluting Stents. *Circulation.* 107 (2003) 2274 (Part I), 2283 (Part II). 40

Tang R. et al. CTP synthase 1, a smooth muscle-sensitive therapeutic target for effective vascular repair. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 33(10), 1-19, (2013).

van den Berg, A. A. et al. Cytidine triphosphate (CTP) synthetase activity during cell cycle progression in normal and malignant T-lymphocytic cells. *Eur. J. Cancer* 3 50

1, 108-112 (1995).

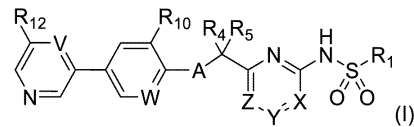
van Kuilenburg, A.B.P. et al. Identification of a cDNA encoding an isoform of human CTP synthetase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1492548-552 (2000).

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

式(I):

(化1)



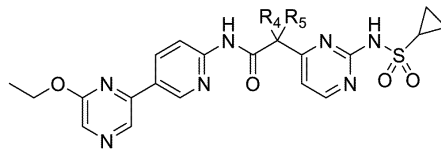
10

の化合物であって、

式中、

(a) A、V、W、X、Y、Z、R₁、R₁₀、及びR₁₂が以下:

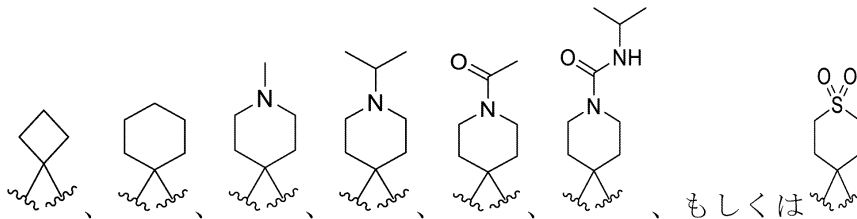
(化2)



20

の通りである場合に、R₄及びR₅は、R₄及びR₅が結合する炭素原子と共に、

(化3)

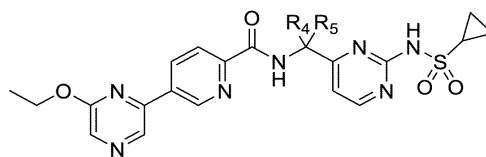


30

を形成するか、または、

(b) A、V、W、X、Y、Z、R₁、R₁₀、及びR₁₂が以下:

(化4)

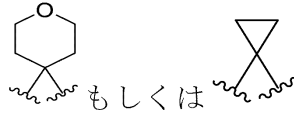


40

の通りである場合に、R₄及びR₅は、R₄及びR₅が結合する炭素原子と共に

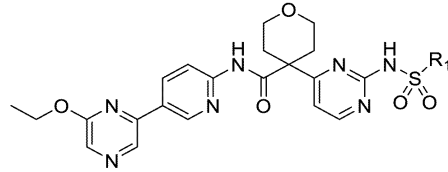
(化5)

50



を形成するか、または、

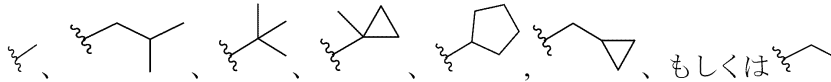
(c) A、V、W、X、Y、Z、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：
(化6)



10

の通りである場合に、R₁は、

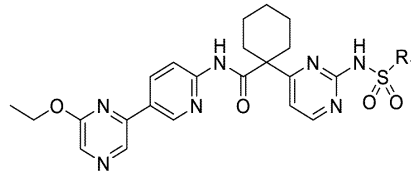
(化7)



20

であるか、または、

(d) A、V、W、X、Y、Z、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：
(化8)



30

の通りである場合に、R₁は、

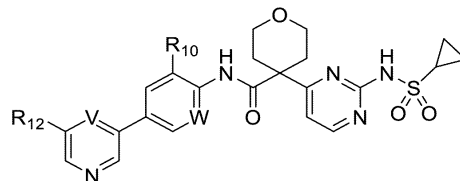
(化9)



であるか、または、

(e) A、X、Y、Z、R₁、R₄、及びR₅が以下：
(化10)

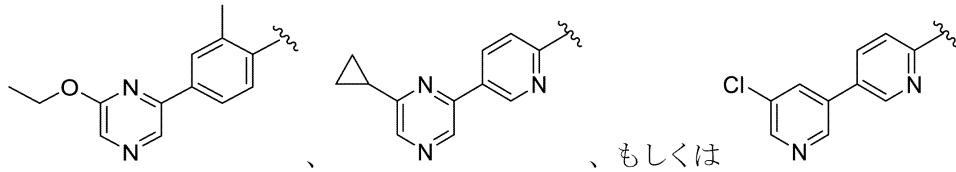
40



の通りである場合に、V、W、R₁₀、及びR₁₂は、

(化11)

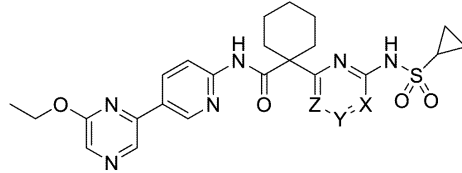
50



であるか、または

(f) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：
(化12)

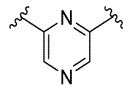
10



の通りである場合に、Z、X、及びYは

(化13)

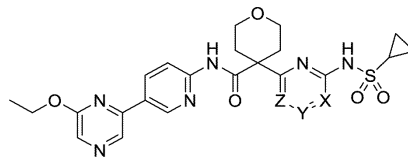
20



であるか、または

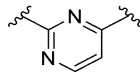
(g) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：
(化14)

30



の通りである場合に、Z、X、及びYは

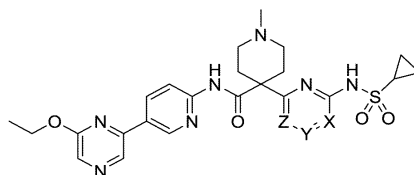
(化15)



であるか、または

(h) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：
(化16)

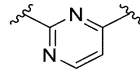
40



の通りである場合に、Z、X、及びYは

(化17)

50



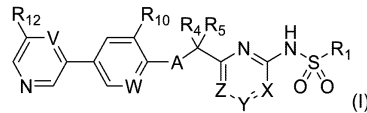
である

前記化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩ならびに/または溶媒和物。

(態様 2)

式 (I) :

(化 18)



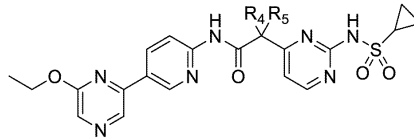
10

の化合物であって、

式中、

(a) A、V、W、X、Y、Z、R₁、R₁₀、及び R₁₂ が以下：

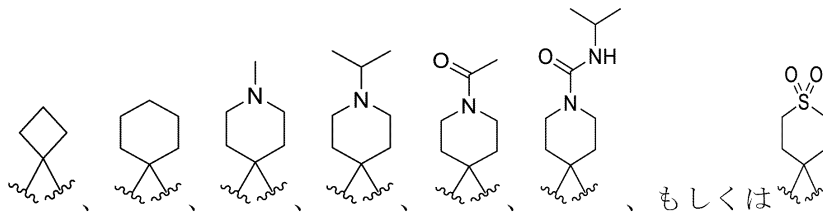
(化 19)



20

の通りである場合に、R₄ 及び R₅ は、R₄ 及び R₅ が結合する炭素原子と共に、

(化 20)

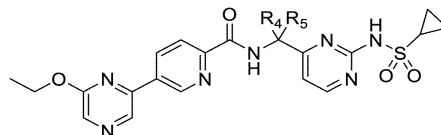


30

を形成するか、または、

(b) A、V、W、X、Y、Z、R₁、R₁₀、及び R₁₂ が以下：

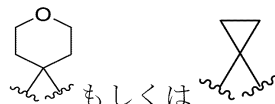
(化 21)



40

の通りである場合に、R₄ 及び R₅ は、R₄ 及び R₅ が結合する炭素原子と共に

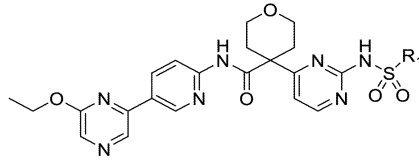
(化 22)



50

を形成するか、または、

(c) A、V、W、X、Y、Z、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：
(化23)



の通りである場合に、R₁は、

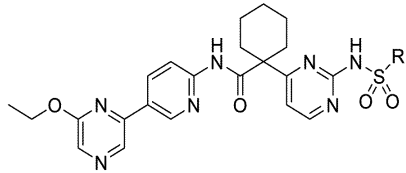
(化24)



10

であるか、または、

(d) A、V、W、X、Y、Z、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：
(化25)



の通りである場合に、R₁は、

(化26)

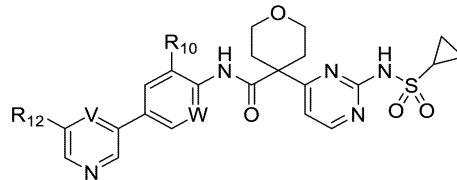


20

30

であるか、または、

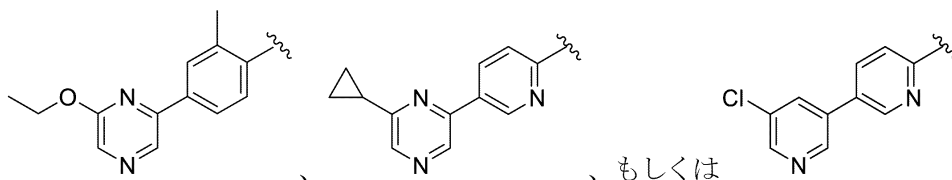
(e) A、X、Y、Z、R₁、R₄、及びR₅が以下：
(化27)



40

の通りである場合に、V、W、R₁₀、及びR₁₂は、

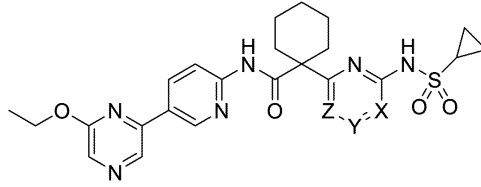
(化28)



50

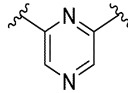
であるか、または

(f) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：
(化29)



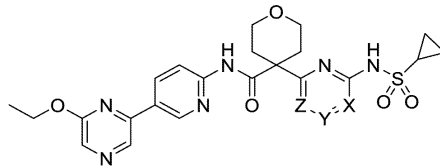
10

の通りである場合に、Z、X、及びYは
(化30)



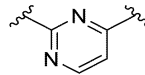
であるか、または

(g) A、V、W、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂が以下：
(化31)



20

の通りである場合に、Z、X、及びYは
(化32)



30

である

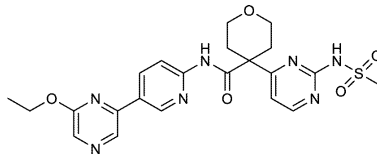
前記化合物である態様1に記載の化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩ならびに/
または溶媒和物。

(態様3)

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (
メチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カル
ボキサミド

(化33)

40



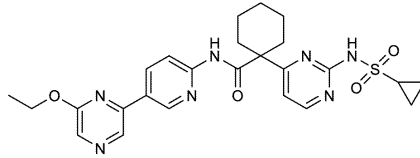
である、態様1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和
物。

(態様4)

1 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (

50

6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド
(化 3 4)

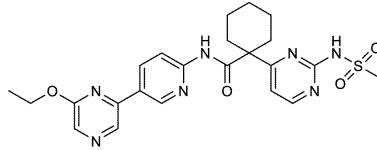


10

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物。

(態様 5)

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (2 - (
メチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド
(化 3 5)

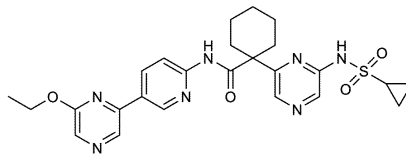


20

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物。

(態様 6)

1 - (6 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピラジン - 2 - イル) - N - (5 - (6
- エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサ
ミド
(化 3 6)

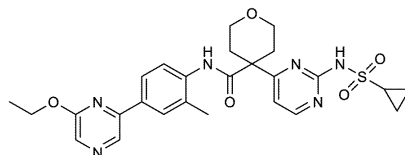


30

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物。

(態様 7)

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - (
6 - エトキシピラジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン
- 4 - カルボキサミド
(化 3 7)



40

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和

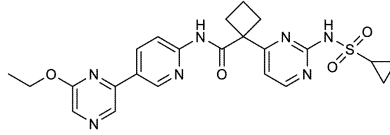
50

物。

(態様 8)

1 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド

(化 3 8)



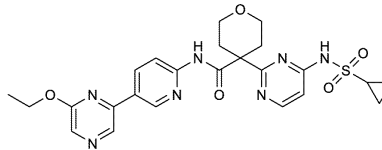
10

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 9)

4 - (4 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 2 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

(化 3 9)



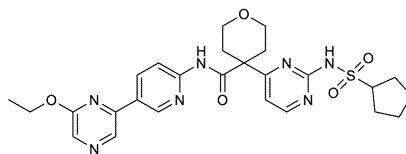
20

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 1 0)

4 - (2 - (シクロペンタンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

(化 4 0)



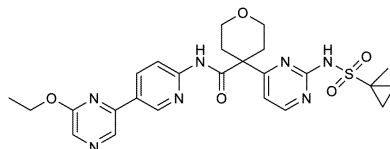
30

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 1 1)

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (1 - メチルシクロプロパン) - 1 - スルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

(化 4 1)



40

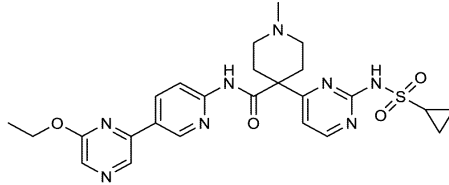
50

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 1 2)

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド

(化 4 2)



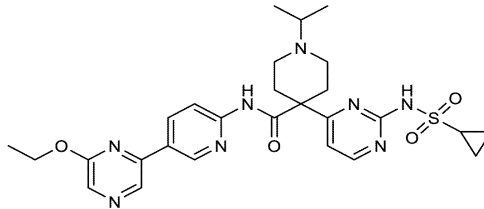
10

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 1 3)

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - カルボキサミド

(化 4 3)



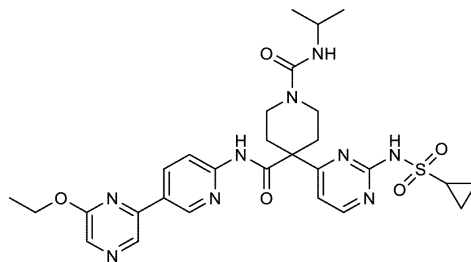
20

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 1 4)

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N 4 - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - N 1 - イソプロピルピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキサミド

(化 4 4)



30

40

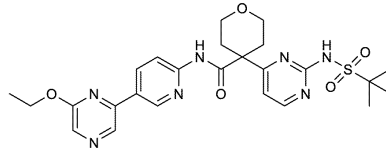
である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 1 5)

4 - (2 - ((1 , 1 - ジメチルエチル) スルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2

50

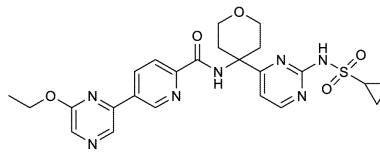
H - ピラン - 4 - カルボキサミド
(化 4 5)



である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 1 6)

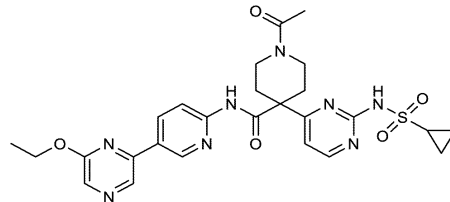
N - (4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピコリンアミド
(化 4 6)



である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 1 7)

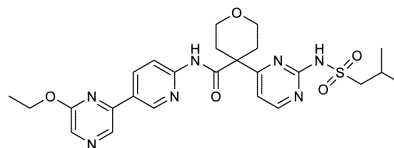
1 - アセチル - 4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド
(化 4 7)



である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 1 8)

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (2 - メチルプロピル) スルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド
(化 4 8)



である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

10

20

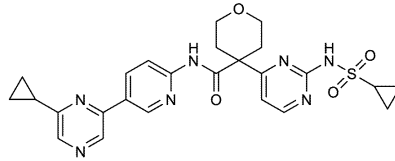
30

40

50

(態様 1 9)

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - シクロプロピルピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド
(化 4 9)

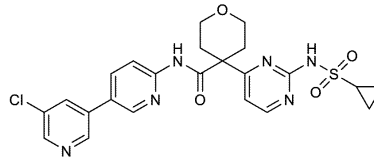


10

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 2 0)

N - (5 ' - クロロ - [3 , 3 ' - ビピリジン] - 6 - イル) - 4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド
(化 5 0)

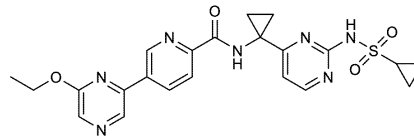


20

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 2 1)

N - (1 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) シクロプロピル) - 5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピコリンアミド
(化 5 1)

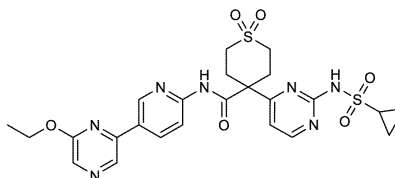


30

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び/もしくは溶媒和物。

(態様 2 2)

4 - (2 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド
(化 5 2)



40

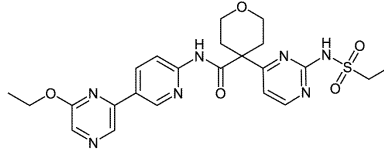
50

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物。

(態様 23)

N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (2 - (エチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

(化 53)



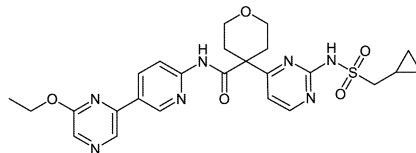
10

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物。

(態様 24)

4 - (2 - (シクロプロピルメチルスルホンアミド) ピリミジン - 4 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

(化 54)



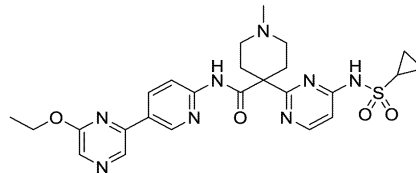
20

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物。

(態様 25)

4 - (4 - (シクロプロパンスルホンアミド) ピリミジン - 2 - イル) - N - (5 - (6 - エトキシピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド

(化 55)



30

40

である、態様 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩及び / もしくは溶媒和物。

(態様 26)

薬学的に許容される塩の形態である、態様 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 27)

塩の形態ではない、態様 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 28)

医薬としての使用のための、態様 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 29)

対象における T 細胞及び / または B 細胞の増殖の低減における使用のための、態様 28

50

に記載の化合物。

(態様 30)

乾癬または扁平苔癬などの炎症性皮膚疾患；ステロイド耐性急性GVHDなどの急性及び／または慢性GVHD；急性リンパ増殖性症候群（ALPS）；全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、もしくは皮膚ループス；移植；重症筋無力症、多発性硬化症もしくは強皮症／全身性硬化症；血液癌などがんの治療または予防における使用のための；あるいは、対象における血管損傷または血管の手術からの回復の向上、及び新生内膜及び再狭窄に関連する疾病率ならびに死亡率の低減における使用のための、態様 28 に記載の化合物。

(態様 31)

前記血液癌が、急性骨髄性白血病、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫、B細胞性急性リンパ芽球性白血病、スイート症候群、T細胞性非ホジキンリンパ腫（ナチュラルキラー細胞／T細胞性リンパ腫、成人T細胞性白血病／リンパ腫、腸管症型T細胞性リンパ腫、肝脾T細胞性リンパ腫、及び皮膚T細胞性リンパ腫を含む）、T細胞性急性リンパ芽球性白血病、B細胞性非ホジキンリンパ腫（バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫を含む）、有毛細胞性白血病、ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、形質細胞性骨髄腫、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患（慢性骨髄性白血病、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症、真性多血症など）、及び慢性リンパ球性白血病からなる群より選択される、態様 30 に記載の化合物。

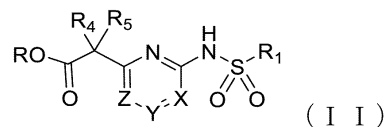
(態様 32)

態様 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

(態様 33)

式 (I I) :

(化 56)



の化合物であって、

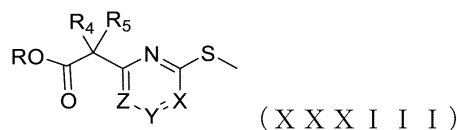
式中、RはH、C₁ ~ 4アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルであり、X、Y、Z、R₁、R₄、及びR₅は態様 1 で定義された通りである

前記化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩。

(態様 34)

式 (X X X I I I) :

(化 57)



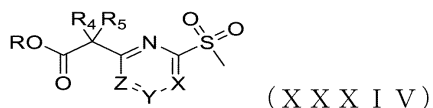
の化合物であって、

式中、RはH、C₁ ~ 4アルキル（例えばメチル及びエチル）、またはベンジルであり、X、Y、Z、R₁、R₄、及びR₅は態様 1 で定義された通りである

前記化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩。

(態様 35)

式 (XXXIV) :
(化58)



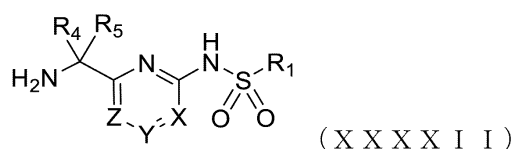
の化合物であって、

式中、RはH、C₁~4アルキル(例えばメチル及びエチル)、またはベンジルであり、
X、Y、Z、R₁、R₄、及びR₅は態様1で定義された通りである
前記化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩。

10

(態様36)

式 (XXXXII) :
(化59)



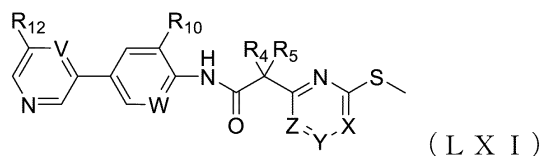
20

の化合物であって、

式中、RはH、C₁~4アルキル(例えばメチル及びエチル)、またはベンジルであり、
X、Y、Z、R₁、R₄、及びR₅は態様1で定義された通りである
前記化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩。

(態様37)

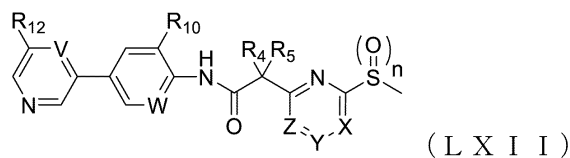
・式 (LXI) :
(化60)



30

の化合物、

・式 (LXII) :
(化61)

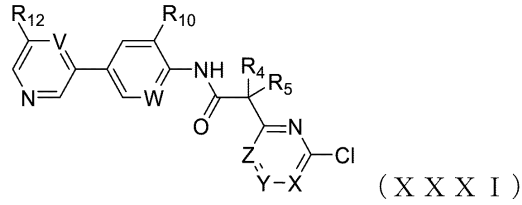


40

の化合物、及び

・式 (XXXXI) :
(化62)

50



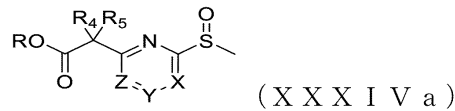
の化合物であって、

式中、W、V、Z、Y、X、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂は態様1で定義された通りである

前記化合物からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩。
(態様38)

式(XXXIVa)：

(化63)



の化合物であって、

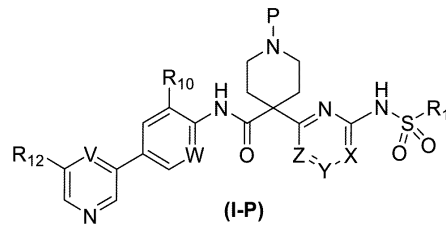
式中、RはH、C₁~4アルキル(例えばメチル及びエチル)、またはベンジルであり、X、Y、Z、R₄、及びR₅は態様1で定義された通りである

前記化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩。

(態様39)

式(I-P)：

(化64)



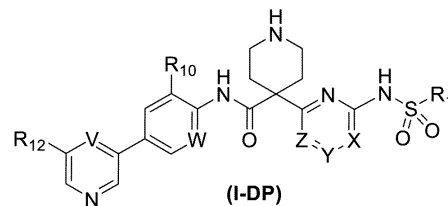
の化合物であって、

式中、PはBocなどの適宜の窒素保護基であり、W、V、Z、Y、X、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂は態様1で定義された通りである

前記化合物、及び

式(I-DP)：

(化65)



の化合物であって、

式中、W、V、Z、Y、X、R₁、R₄、R₅、R₁₀、及びR₁₂は態様1で定義され

た通りである

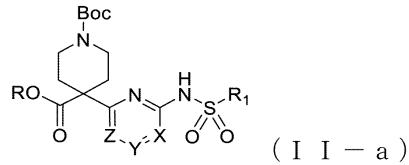
前記化合物

からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩。

(態様40)

・式(II-a) :

(化66)



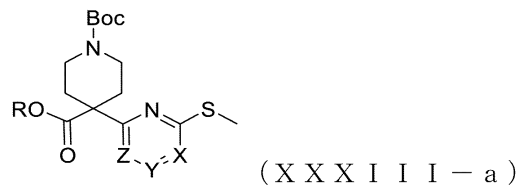
10

式中、RはH、C₁~4アルキル(例えばメチル及びエチル)、またはベンジルであり、X、Y、Z、及びR₁は態様1で定義された通りである

化合物、

・式(XXXIII-a) :

(化67)



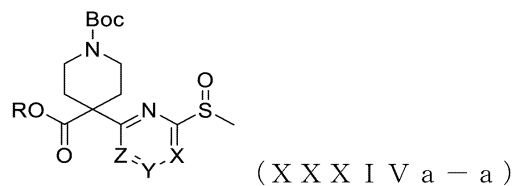
20

式中、RはH、C₁~4アルキル(例えばメチル及びエチル)、またはベンジルであり、X、Y、及びZは態様1で定義された通りである

化合物、

・式(XXXIVa-a) :

(化68)



30

式中、RはH、C₁~4アルキル(例えばメチル及びエチル)、またはベンジルであり、X、Y、及びZは態様1で定義された通りである

化合物からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩。

(態様41)

INTC180~INTC183、INTC185、INTC189、INTC193
~INTC196、INTC200、INTC202、INTC204、INTC206
、INTC209、INTC211、INTC213、INTC217、INTC219
~INTC222、INTC241~INTC243、INTC246、及びINTC2
47からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩などの塩。

(態様42)

前記式(I)の化合物が天然の同位体形態である、態様1~27のいずれか1項に記載の化合物、使用のための化合物、または組成物。

40

50

【配列表】

0007595593000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00

(54)【発明の名称】 ジン - 4 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド誘導体及び関連化合物
(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

フット ストリート ビオシティ シー/オー シグネチャー ディスカバリー エルティーディー

(72)発明者

デービッド カズン

英国 エヌジー 1 1 ジーアール ノッティンガムシャー ノッティンガム ベニーフット ストリート
ビオシティ シー/オー シグネチャー ディスカバリー エルティーディー

(72)発明者

エマ ブラックハム

英国 エヌジー 1 1 ジーアール ノッティンガムシャー ノッティンガム ベニーフット ストリート
ビオシティ シー/オー シグネチャー ディスカバリー エルティーディー

(72)発明者

ゲラント ジョーンズ

英国 エヌジー 1 1 ジーアール ノッティンガムシャー ノッティンガム ベニーフット ストリート
ビオシティ シー/オー シグネチャー ディスカバリー エルティーディー

(72)発明者

ジョセフ ウリグルワース

英国 エヌジー 1 1 ジーアール ノッティンガムシャー ノッティンガム ベニーフット ストリート
ビオシティ シー/オー シグネチャー ディスカバリー エルティーディー

(72)発明者

ローナ ダフィー

英国 エヌジー 1 1 ジーアール ノッティンガムシャー ノッティンガム ベニーフット ストリート
ビオシティ シー/オー シグネチャー ディスカバリー エルティーディー

(72)発明者

ルイーズ パーチ

英国 エヌジー 1 1 ジーアール ノッティンガムシャー ノッティンガム ベニーフット ストリート
ビオシティ シー/オー シグネチャー ディスカバリー エルティーディー

(72)発明者

バスカル ジョージ

フランス セデックス 06 75272 パリ ルエ デ セーブル 101 シー/オー ステップ フ
ァーマ エス . エー . エス

(72)発明者

サレフ アーメド

英国 エヌジー 1 1 ジーアール ノッティンガムシャー ノッティンガム ベニーフット ストリート
ビオシティ シー/オー シグネチャー ディスカバリー エルティーディー

審査官 石田 傑

(56)参考文献

特表 2016 - 523818 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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