

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-515337

(P2011-515337A)

(43) 公表日 平成23年5月19日 (2011.5.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 221/12 (2006.01)	C O 7 D 221/12 C S P	4 B O 5 O
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 2 Z	4 C O 3 4
C O 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 6	4 C O 6 3
C O 7 D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 A	4 C O 6 5
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 4 3	4 C O 7 1
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 799 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-548932 (P2010-548932)	(71) 出願人	510232865
(86) (22) 出願日	平成21年2月28日 (2009.2.28)		サイレンン ファーマシューティカルズ、
(85) 翻訳文提出日	平成22年10月26日 (2010.10.26)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/035609		アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
(87) 国際公開番号	W02009/108912		21, サン ディエゴ, ナンシー リ
(87) 国際公開日	平成21年9月3日 (2009.9.3)		ッジ ドライブ 5820, スイート
(31) 優先権主張番号	61/067,845		200
(32) 優先日	平成20年2月29日 (2008.2.29)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/103,908	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成20年10月8日 (2008.10.8)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼモジュレーター

(57) 【要約】

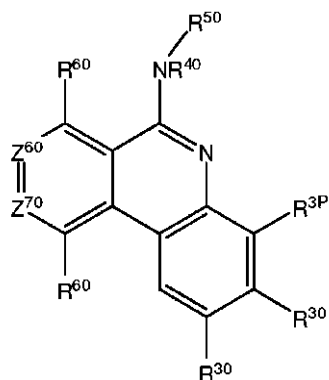
本発明は、部分的には、特定の生物学的活性を有する分子に関し、これらの生物学的活性としては、例えば、細胞増殖を阻害すること、プロテインキナーゼ活性を調節すること、およびポリメラーゼ活性を調節することが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の分子は、P I Mキナーゼ活性および／またはF M S様チロシンキナーゼ (F I t) 活性を調節し得る。本発明はまた、部分的には、このような分子を使用するための方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I A :

【化 1 5 7】



(IA)

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I A において：

Z^{60} および Z^{70} は独立して、N または CR^{60} であり、ただし、 Z^{60} および Z^{70} のうちの少なくとも一方は N であり；

各 R^{30} および各 R^{60} は独立して、H、または必要に応じて置換された C 1 ~ C 8 アルキル基、C 2 ~ C 8 ヘテロアルキル基、C 2 ~ C 8 アルケニル基、C 2 ~ C 8 ヘテロアルケニル基、C 2 ~ C 8 アルキニル基、C 2 ~ C 8 ヘテロアルキニル基、C 1 ~ C 8 アシル基、C 2 ~ C 8 ヘテロアシル基、C 6 ~ C 10 アリール基、C 5 ~ C 12 ヘテロアリール基、C 7 ~ C 12 アリールアルキル基、もしくは C 6 ~ C 12 ヘテロアリールアルキル基であるか、

20

あるいは各 R^{30} および各 R^{60} は、ハロ、OR、 NR_2 、 $NROR$ 、 $NRNR_2$ 、SR、SOR、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRC SNR_2$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、または NO_2 であり得、

ここで各 R は独立して、H、または C 1 ~ C 8 アルキル、C 2 ~ C 8 ヘテロアルキル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 ヘテロアルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、C 2 ~ C 8 ヘテロアルキニル、C 1 ~ C 8 アシル、C 2 ~ C 8 ヘテロアシル、C 6 ~ C 10 アリール、C 5 ~ C 10 ヘテロアリール、C 7 ~ C 12 アリールアルキル、または C 6 ~ C 12 ヘテロアリールアルキルであり、

30

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の N、O または S を必要に応じて含む 3 員 ~ 8 員の環を形成し得；

そして各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、および NO_2 から選択される 1 つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

40

ここで各 R' は独立して、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 2 ~ C 6 ヘテロアルキル、C 1 ~ C 6 アシル、C 2 ~ C 6 ヘテロアシル、C 6 ~ C 10 アリール、C 5 ~ C 10 ヘテロアリール、C 7 ~ 12 アリールアルキル、または C 6 ~ 12 ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ヘテロアルキル、C 1 ~ C 6 アシル、C 1 ~ C 6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および =O から選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2 つの R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3 員 ~ 7 員の環を形成し得、

各 R^{40} は、H、または C₁ ~ C₆ アルキル、C 2 ~ C 6 ヘテロアルキル、および C 1 ~ C 6 アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

50

各 R^{50} は独立して、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$ ヘテロアルキル、ならびに $C_{3 \sim 8}$ 炭素環式環および $C_{3 \sim 8}$ 複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、該炭素環式環および複素環式環は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式環または複素環式環に必要に応じて縮合されているか；

あるいは R^{50} は、必要に応じて置換された $C_{3 \sim 8}$ 炭素環式環または $C_{3 \sim 8}$ 複素環式環で置換された、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、または $C_{2 \sim 10}$ ヘテロアルキルであり得；

各 $-NR^{40}R^{50}$ において、 R^{40} および R^{50} は、 N と一緒になって、必要に応じて置換された 3 員～8 員の環を形成し得、該環は、 N 、 O および S から選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得；そして

各 R^{3P} は、極性置換基を表す、化合物。

【請求項 2】

Z^{60} が N であり、そして Z^{70} が CH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Z^{70} が N であり、そして Z^{60} が CH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

各 R^{60} および R^{40} が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{3P} が、必要に応じて置換されたイミダゾール環またはトリアゾール環である、請求項 1 に記載の化合物。

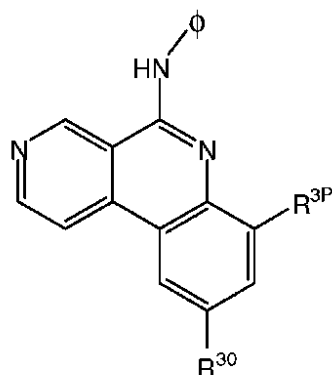
【請求項 6】

R^{50} が、非置換フェニル、またはハロ、シアノ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $COOR^{40}$ 、および $SO_2NR^{40}R^{50}$ から選択される 1 個～3 個の置換基で置換されたフェニルであり、そして該置換基のうちの 1 つ以上が、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシ、 $C2 \sim C6$ アルケニル、および $C2 \sim C6$ アルキニルから選択される必要に応じて置換された基であり得る、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 IB：

【化 158】



IB

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物であって、式 IB において、

R^{30} は、請求項 1 について定義されたとおりであり、そして

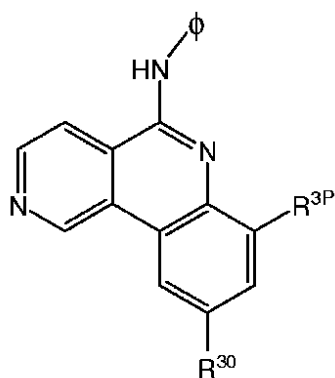
R^{3P} は、必要に応じて置換されたイミダゾール環またはトリアゾール環であり；そして

各 Φ は独立して、必要に応じて置換されたフェニルを表す、化合物。

【請求項 8】

式 I C :

【化 1 5 9】



IC

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物であって、式 I C において、

R^{30} は、請求項 1 について定義されたとおりであり、そして

R^{3P} は、必要に応じて置換されたイミダゾール環またはトリアゾール環であり；そして

20

各 Φ は独立して、必要に応じて置換されたフェニルを表す、化合物。

【請求項 9】

Φ が、非置換フェニル、またはハロ、シアノ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $COOR^{40}$ 、および $SO_2NR^{40}R^{50}$ から選択される 1 個～3 個の置換基で置換されたフェニルであり、そして該置換基のうちの 1 つ以上が、C 1～C 6 アルキル、C 1～C 6 アルコキシ、C 2～C 6 アルケニル、および C 2～C 6 アルキニルから選択される必要に応じて置換された基であり得る、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{50} が、必要に応じて置換された $C_3 \sim 8$ 炭素環式環または $C_3 \sim 8$ 複素環式環であり、該環の各々が、さらなる必要に応じて置換された炭素環式環または複素環式環が必要に応じて縮合され得る、請求項 1 に記載の化合物。

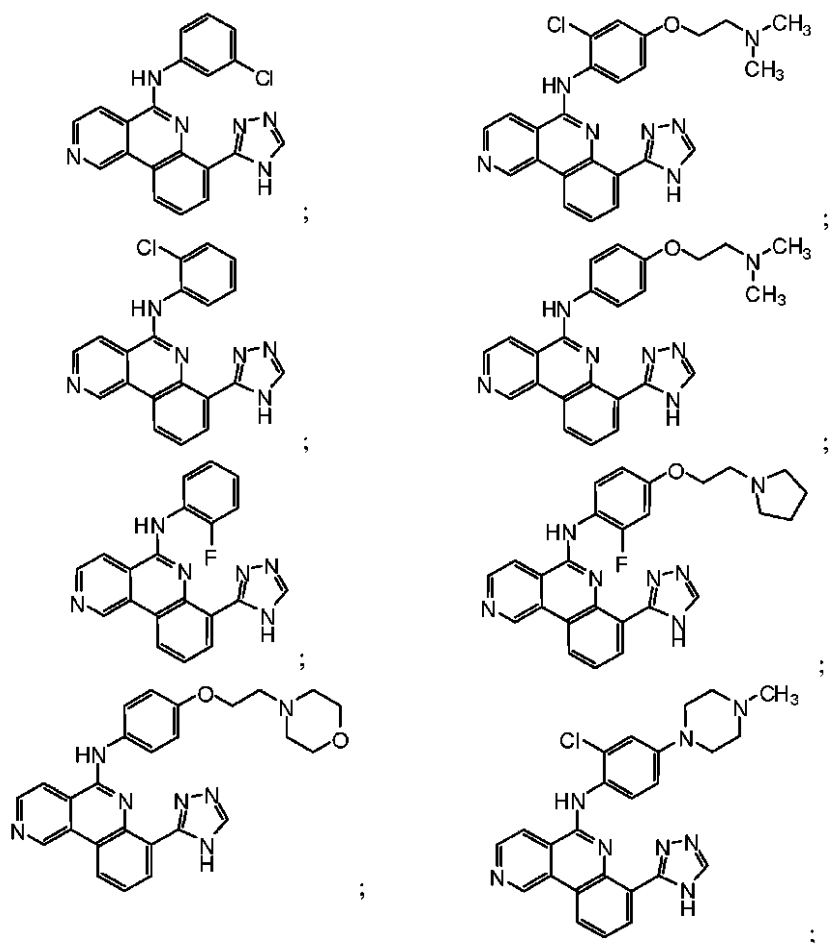
30

【請求項 11】

前記必要に応じて置換された $C_3 \sim 8$ 炭素環式環または $C_3 \sim 8$ 複素環式環が、必要に応じて置換された芳香族環またはヘテロ芳香族環である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

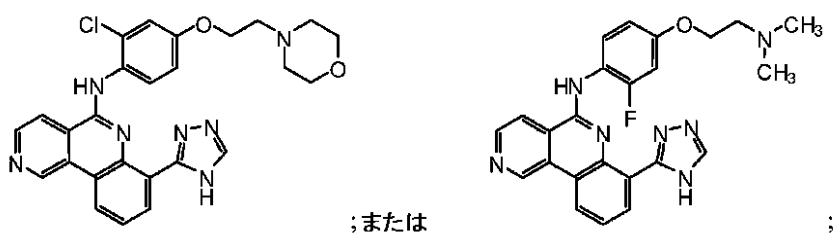
【化 1 6 0】



10

20

【化 1 6 1】



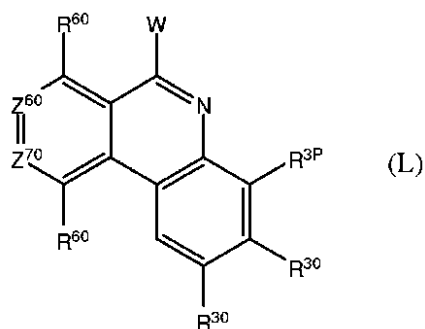
30

またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、化合物。

【請求項 1 3】

式 L :

【化 1 6 2】



40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 L において：

Z^{60} および Z^{70} は独立して、N または CR^{60} であり、ただし、 Z^{60} および Z^{70} のうちの少なくとも一方は N であり；

50

各 R^{30} および各 R^{60} は独立して、H、または必要に応じて置換された、C1～C8アルキル基、C2～C8ヘテロアルキル基、C2～C8アルケニル基、C2～C8ヘテロアルケニル基、C2～C8アルキニル基、C2～C8ヘテロアルキニル基、C1～C8アシル基、C2～C8ヘテロアシル基、C6～C10アリール基、C5～C12ヘテロアリール基、C7～C12アリールアルキル基、もしくはC6～C12ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各 R^{30} および各 R^{60} は、ハロ、OR、 NR_2 、 $NROR$ 、 $NRNR_2$ 、SR、SOR、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRC SNR_2$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、CN、COOR、 $CONR_2$ 、OOCR、COR、または NO_2 であり得、

ここで各Rは独立して、H、またはC1～C8アルキル、C2～C8ヘテロアルキル、C2～C8アルケニル、C2～C8ヘテロアルケニル、C2～C8アルキニル、C2～C8ヘテロアルキニル、C1～C8アシル、C2～C8ヘテロアシル、C6～C10アリール、C5～C10ヘテロアリール、C7～C12アリールアルキル、もしくはC6～C12ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、OまたはSを必要に応じて含む3員～8員の環を形成し得；

そして各R基、および2つのR基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、 NR'_2 、SR'、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CSNR'_2$ 、 $NR'C(=NR')NR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、CN、COOR'、 ONR'_2 、OOCR'、COR'、および NO_2 から選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各R'は独立して、H、C1～C6アルキル、C2～C6ヘテロアルキル、C1～C6アシル、C2～C6ヘテロアシル、C6～C10アリール、C5～C10ヘテロアリール、C7～12アリールアルキル、またはC6～12ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C1～C4アルキル、C1～C4ヘテロアルキル、C1～C6アシル、C1～C6ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得、

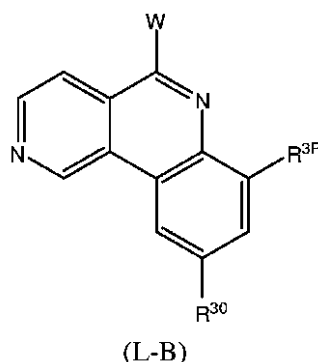
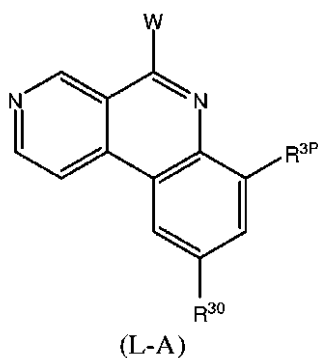
各 R^{3P} は、極性置換基を表し；そして

各Wは、必要に応じて置換されたアリール環、必要に応じて置換されたヘテロアリール環、または必要に応じて置換されたC₃～₈シクロアルキル環を表す、化合物。

【請求項14】

式L-Aまたは式L-B：

【化163】



の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

R³P が、必要に応じて置換されたイミダゾール環またはトリアゾール環である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物。

【請求項 17】

請求項 13 に記載の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物。

【請求項 18】

細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、該細胞の増殖を阻害するために有効な量の、請求項 1 に記載の式 I A の構造を有する化合物と接触させる工程を包含する、方法。

10

【請求項 19】

前記細胞ががん細胞株である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記がん細胞株が、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、造血がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がんの細胞株である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記細胞が、被験体中の腫瘍である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

細胞を、式 I A の構造を有する化合物と接触させる工程が、細胞アポトーシスを誘導する、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 23】

異常な細胞増殖に関連する状態を処置する方法であって、請求項 1 に記載の式 I A の構造を有する化合物を、該処置を必要とする被験体に、該細胞増殖状態を処置するために有効な量で投与する工程を包含する、方法。

【請求項 24】

前記細胞増殖状態が腫瘍関連がんである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記がんが、結腸直腸、乳房、肺、肝臓、膵臓、リンパ節、結腸、前立腺、脳、頭部および頸部、皮膚、肝臓、腎臓、血液および心臓のがんである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記細胞増殖状態が非腫瘍がんである、請求項 23 に記載の方法。

30

【請求項 27】

前記非腫瘍がんが造血がんである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記造血がんが急性骨髄性白血病である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記白血病が難治性 A M L であるか、または該 A M L が変異型 F 1 t 3 に関連する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

被験体における疼痛または炎症を処置する方法であって、請求項 1 に記載の式 I A の化合物を、該処置を必要とする被験体に、該疼痛または該炎症を処置するために有効な量で投与する工程を包含する、方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、米国仮出願番号 61/067,845 (2008 年 2 月 29 日出願)、および米国仮出願番号 61/103,908 (2008 年 10 月 8 日出願) に対する優先権の利益を主張する。これらの各々の内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0002】

50

(発明の分野)

本発明は、部分的には、特定の生物学的活性を有する分子に関し、これらの生物学的活性としては、例えば、細胞増殖を阻害すること、セリンスレオニンプロテインキナーゼ活性を調節すること、およびチロシンキナーゼ活性を調節することが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の分子は、カゼインキナーゼ (CK) 活性 (例えば、CK 2 活性)、PIMキナーゼ活性 (例えば、PIM-1 活性、PIM-2 活性および／または PIM-3 活性) ならびに／あるいはFMS様チロシンキナーゼ (Flt) 活性 (例えば、Flt-3 活性) を調節する。本発明はまた、部分的には、このような分子を使用する方法に関する。

【背景技術】

10

【0003】

(背景技術)

PIMプロテインキナーゼ (密接に関連するPIM-1、PIM-2、およびPIM-3が挙げられる) は、広範な生物学的プロセス (例えば、細胞の生存、増殖、および分化) に関連している。PIM-1は、腫瘍形成に高度に関連する多数のシグナル伝達経路に参与する [非特許文献1に概説されている]。これらの多くは、細胞周期の進行およびアポトーシスに参与する。PIM-1は、アポトーシス前因子BAD (Bcl2関連死プロモーター、アポトーシスインヒビター) の不活性化によって、抗アポトーシス因子として働くことが示されている。この知見は、細胞死の防止におけるPIM-1の直接的役割を示唆する。なぜなら、BADの不活性化は、Bcl-2活性を増強し得、これによって、細胞生存を促進し得るからである [非特許文献2]。PIM-1はまた、細胞周期進行のポジティブレギュレーターとして認識されている。PIM-1は、Cdc25Aを結合してリン酸化し、これは、そのホスファターゼ活性の増加およびG1/S移行の促進をもたらす [非特許文献3に概説されている]。さらに、G1/S進行を阻害するサイクリンキナーゼインヒビターp21^{Waf}は、PIM-1により不活性化されることが見出された [非特許文献4]。さらに、リン酸化によって、PIM-1は、C-TAK1を不活性化させ、そしてCdc25Cを活性化させ、これは、G2/M移行の加速を生じる [非特許文献5]。

20

【0004】

PIM-1は、造血増殖において必須の役割を果たすようである。キナーゼ活性PIM-1は、gp130媒介性STAT3増殖シグナルのために必要とされる [非特許文献6]。PIM-1は、多数の腫瘍および異なる型の腫瘍細胞株において、過剰発現するか、または変異さえし、そしてゲノムの不安定性をもたらす。Fedorovらは、白血病を処置するための開発における第III段階化合物であるLY333531が、選択的PIM-1インヒビターであると結論付けた。非特許文献7。PIM-1がヒト腫瘍 (前立腺がん、口腔がん、およびパーキットリンパ腫が挙げられる) に参与することを示す証拠が公開されている (GaidanoおよびDalla Faver, 1993)。これらの知見の全ては、ヒトがん (種々の腫瘍および造血がんが挙げられる) の開始および進行におけるPIM-1の重要な役割を示し、従って、PIM-1活性の低分子インヒビターは、有望な治療戦略である。

30

40

【0005】

さらに、PIM-2およびPIM-3は、PIM-1と重なった機能を有し、そして1つより多くのアイソフォームの阻害は、さらなる治療利点を提供し得る。しかし、PIMのインヒビターが、種々の他のキナーゼの阻害を介してインビボでほとんどまたは全く影響を有さないことが、時々好ましい。なぜなら、このような効果は、副作用または予測不可能な結果を引き起こしやすいからである。例えば、非特許文献7 (非特異的キナーゼインヒビターが引き起こし得る効果を議論する) を参照のこと。従って、いくつかの実施形態において、本発明は、PIM-1、PIM-2、およびPIM-3のうちの少なくとも1つ、またはこれらのいずれかの組み合わせの選択的インヒビターであり、同時に本明細書中にさらに記載されるように、特定の他のヒトキナーゼに対しては実質的に低い活性を

50

有する、化合物を提供する。

【0006】

がんにおける P I M-3 についての役割の示唆は、最初に、P I M 3 遺伝子転写が N I H 3 T 3 細胞の E W S / E T S 誘導性悪性形質転換においてアップレギュレートされることを示す転写プロファイリング実験により提唱された。これらの結果は、P I M-3 がヒトおよびマウスの肝細胞癌および膵臓がんにおいて選択的に発現されるが、正常な肝組織または膵臓組織においては発現されないことを示すように拡張された。さらに、P I M-3 m R N A およびタンパク質は、複数のヒト膵臓がん細胞株およびヒト肝細胞がん細胞株において、構成的に発現される。

【0007】

P I M-3 過剰発現と腫瘍形成を促進する機能的役割との間の関連は、P I M-3 を過剰発現するヒト膵臓癌細胞株およびヒト肝細胞癌細胞株における R N A i 研究の結果として生じた。これらの研究において、内因性 P I M-3 タンパク質の切断は、これらの細胞のアポトーシスを促進した。P I M-3 がアポトーシスを抑制する分子機構は、部分的には、アポトーシス前タンパク質 B A D のリン酸化の変調によって実施される。B A D タンパク質をリン酸化する P I M-1 と P I M-2 との両方と同様に、s i R N A による P I M-3 タンパク質のノックダウンは、S e r 1 1 2 における B A D リン酸化の低下を生じる。従って、P I M-1 および P I M-2 と同様に、P I M-3 は、内胚葉起源のがん（例えば、膵臓がんおよび肝臓がん）のアポトーシスのサプレッサーとして働く。さらに、膵臓がんの従来の治療は臨床結果が乏しいので、P I M-3 は、この不治の疾患の首尾よい制御に対する新規な重要な分子標的の代表であり得る。

【0008】

2008 A A C R A n n u a l M e e t i n g において、S u p e r G e n は、急性骨髄性白血病（A M L）異種移植片モデルにおいて腫瘍回帰を引き起こす、リード P I M キナーゼインヒビター S G I-1776 を同定したと発表した（アブストラクト番号 4974）。「A p o t e n t s m a l l m o l e c u l e P I M k i n a s e i n h i b i t o r w i t h a c t i v i t y i n c e l l l i n e s f r o m h e m a t o l o g i c a l a n d s o l i d m a l i g n a n c i e s」との表題の口頭発表において、D r . S t e v e n W a r n e r は、S u p e r G e n の C L I M B （T M）技術を科学者がどのように使用して、低分子 P I M キナーゼインヒビターの作製を可能にするモデルを構築したかを詳述した。S G I-1776 は、P I M キナーゼの強力かつ選択的なインヒビターとして同定され、アポトーシスおよび細胞周期の停止を誘導し、これによって、ホスホ-B A D レベルの低下およびインビトロでの m T O R 阻害の増強を引き起こした。最も顕著なことには、S G I-1776 は、M V-4-11（A M L）異種移植片モデルおよび M O L M-13（A M L）異種移植片モデルにおいて、有意な腫瘍回帰を誘導した。このことは、P I M キナーゼのインヒビターが、白血病を処置するために使用され得ることを実証する。

【0009】

F e d o r o v らは、非特許文献 7 において、P I M-1 キナーゼの選択的インヒビター（L y 5333 ' 531）が、A M L 患者由来の白血病細胞の細胞増殖を抑制し、そして細胞死を誘導することを示した。P I M-3 は、膵臓がん細胞において発現され、一方で、正常膵臓細胞においては発現されないことが示された。このことは、P I M-3 が膵臓がんに対する良好な標的であるはずであることを実証する。非特許文献 8。

【0010】

特定のがん（白血病が挙げられる）に対する有用な標的であることが示された別のキナーゼは、F l t 3 キナーゼ（F M S 様チロシンキナーゼ 3）である。F l t 3 は、難治性 A M L 患者において優勢であるので、F l t 3 のインヒビターは、このような患者を処置するために有用である。S m i t h らは、C E P-701 と呼ばれるアルカロイドを報告した。C E P-701 は、F l t 3 の強力なインヒビターであり、そして最小の用量関連毒性で、試験された被験体において臨床応答を提供した。非特許文献 9。P I M と F l t

10

20

30

40

50

3との両方に対して活性な二重インヒビターは、いずれかの標的のみのインヒビターより有利であり得る。具体的には、過剰なF l t 3活性は難治性A M Lに関連するので、P I MおよびF l t 3の二重インヒビター（例えば、本明細書中に開示される化合物）は、難治性A M Lを処置するために有用である。

【0011】

さらに、F l t 3インヒビターは、炎症を処置するために有用である。F l t 3のインヒビターは、マウス喘息モデルを使用して、マウスにおける気道炎症を処置するために有効であることが示されている。非特許文献10。従って、本発明の化合物は、F l t 3の過剰な活性に関連する状態（気道炎症および喘息などの炎症が挙げられる）を処置するために有用である。

10

【0012】

まとめると、これらの結果は、P I MキナーゼおよびF l t 3キナーゼのインヒビターが、特定の型のがんを処置するために有用であることを実証する。従って、P I M-1、P I M-2、P I M-3、および／またはF l t 3のシグナル伝達を特異的に阻害、調節および／または変調する化合物の同定は、異常な細胞増殖に関連する疾患状態（例えば、がん）を処置または予防するための手段として望ましい。本発明は、この必要性に取り組み、そしてがん、炎症および疼痛を処置するために有用な、化合物、組成物および方法を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

20

【0013】

【非特許文献1】BachmannおよびMoroy, Internat. J. Biochem. Cell Biol., 37, 726-730 (2005)

【非特許文献2】Ahoら, FEBS Letters, 571, 43-49 (2004)

【非特許文献3】Losmanら, JBC, 278, 4800-4805 (1999)

【非特許文献4】Wangら, Biochim. Biophys. Act. 1593, 45-55 (2002)

【非特許文献5】Bachmanら, JBC, 279, 48319-48 (2004)

【非特許文献6】Hiranoら, Oncogene 19, 2548-2556, (2000)

30

【非特許文献7】O. Fedorovら, PNAS 104 (51), 20523-28 (2007年12月)

【非特許文献8】Liら, Cancer Res. 66 (13), 6741-47 (2006)

【非特許文献9】Smithら, Blood, 第103巻 (10), 3669-76 (2004)

【非特許文献10】Edwanら, J. Immunology, 5016-23 (2004)

【発明の概要】

40

【課題を解決するための手段】

【0014】

（発明の開示）

本発明は、部分的には、特定の生物学的活性を有する化合物を提供し、これらの生物学的活性としては、細胞増殖を阻害すること、新脈管形成を阻害すること、およびプロテインキナーゼ活性を変調することが挙げられるが、これらに限定されない。これらの分子は、カゼインキナーゼ2 (CK2) 活性、P I Mキナーゼ活性、および／またはF M S様チロシンキナーゼ3 (F l t) 活性を変調し得、従って、生物学的機能（例えば、A T Pからタンパク質基質またはペプチド基質へのγリン酸移動を阻害すること、新脈管形成を阻害すること、細胞増殖を阻害すること、および細胞アポトーシスを誘導することが挙げら

50

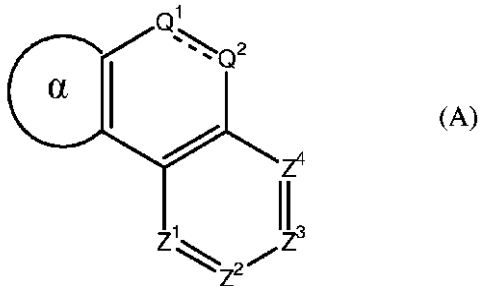
れるが、これらに限定されない)に影響を与え得る。本発明はまた、部分的には、新規化合物およびそのアナログを調製する方法、ならびにこれらを使用する方法を提供する。上記分子を他の薬剤と組み合わせて含有する組成物、およびこのような分子を他の薬剤と組み合わせて使用する方法もまた、提供される。

【0015】

本発明の化合物は、一般式(A)：

【0016】

【化1】



10

を有し、一般式(A)において、αと標識された基は、Q¹を含む環に縮合した、5員～6員の芳香族環またはヘテロ芳香族環を表し、ここでαは、1つ以上の窒素原子を環員として必要に応じて含む6員アリール環、またはチオフエンおよびチアゾールから選択される五員アリール環であり；

20

Q¹はC=Xであり、Q²はNR⁵であり、そしてQ¹とQ²との間の結合は単結合であるか；またはQ¹はC-X-R⁵であり、Q²はNであり、そしてQ¹とQ²との間の結合は二重結合であり；そして

ここでXは、O、SまたはNR⁴を表し、そしてZ¹～Z⁸ならびにR⁴およびR⁵は、以下で定義されるとおりであり；

ただし、式(A)におけるQ¹がC-NHΦであり、ここでΦは必要に応じて置換されたフェニルである場合であって；

αと標識された環が少なくとも1つのNを環員として含む六員環である場合、存在する少なくとも1つのR³は、極性置換基でなければならず、または各R³がHである場合、Φは置換されていなければならず；そして

30

αと標識された環がフェニルであり、そしてZ¹～Z⁴のうちの3つがCHを表す場合、Z²はC-OR^{''}ではあり得ず、そしてZ³は、NH₂、NO₂、NHC(=O)R^{''}またはNHC(=O)-OR^{''}ではあり得ず、ここでR^{''}はC₁～C₄アルキルである。

【0017】

本発明はまた、式(A)の化合物の薬学的に受容可能な塩を包含する。従って、本発明の化合物の各々において、式(A)は、Q¹またはQ²のいずれかを介して基R⁵に連結された、縮合三環式環を表す。このことは、以下にさらに記載される。

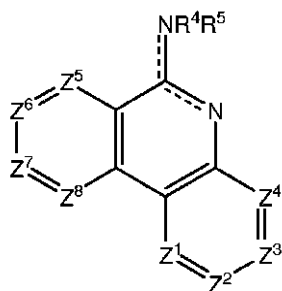
【0018】

従って、本明細書において、式I、II、IIIおよびIV：

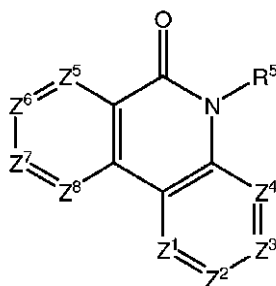
【0019】

40

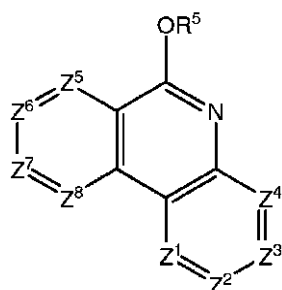
【化 2】



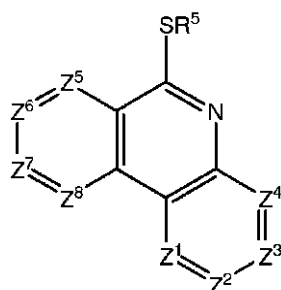
式 I



式 II



式 III



式 IV

10

20

30

40

50

の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグおよび互変異性体が提供され、式 I、II、III および IV において、

各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 は、N または CR^3 であり；

Z^5 、 Z^6 、 Z^7 および Z^8 の各々は、 CR^6 または N であり；

各 R^3 および各 R^6 は独立して、H、または必要に応じて置換された C1～C8 アルキル基、C2～C8 ヘテロアルキル基、C2～C8 アルケニル基、C2～C8 ヘテロアルケニル基、C2～C8 アルキニル基、C2～C8 ヘテロアルキニル基、C1～C8 アシル基、C2～C8 ヘテロアシル基、C6～C10 アリール基、C5～C12 ヘテロアリール基、C7～C12 アリールアルキル基、もしくは C6～C12 ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各 R^3 および各 R^6 は、ハロ、OR、 NR_2 、 $NROR$ 、 $NRNR_2$ 、SR、SOR、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCONR_2$ 、 $NRCsNR_2$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、CN、COOR、 $CONR_2$ 、OOCR、COR、極性置換基、カルボキシバイオ同配体 (carboxy bioisostere)、または NO_2 であり得、

ここで各 R は独立して、H、または C1～C8 アルキル、C2～C8 ヘテロアルキル、C2～C8 アルケニル、C2～C8 ヘテロアルケニル、C2～C8 アルキニル、C2～C8 ヘテロアルキニル、C1～C8 アシル、C2～C8 ヘテロアシル、C6～C10 アリール、C5～C10 ヘテロアリール、C7～C12 アリールアルキル、もしくは C6～C12 ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の N、O または S を必要に応じて含む 3 員～8 員の環を形成し得；

そして各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、 $=O$ 、 $=N-CN$ 、 $=N-OR'$ 、 $=NR'$ 、 OR' 、 NR'_2 、 SR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'C sNR'_2$ 、 $NR'C(=NR')NR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、CN、COOR'、 ONR'_2 、OOCR'、COR'、および NO_2 から選択される 1 つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各 R' は独立して、H、C1～C6 アルキル、C2～C6 ヘテロアルキル、C1～C6 アシル、C2～C6 ヘテロアシル、C6～C10 アリール、C5～C10 ヘテロア

リール、C 7～1 2 アリールアルキル、またはC 6～1 2 ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C 1～C 4 アルキル、C 1～C 4 ヘテロアルキル、C 1～C 6 アシル、C 1～C 6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および＝Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得、

R⁴は、H、またはC₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、およびC₁～C₆アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

各R⁵は独立して、H、またはC₁～₁₀アルキル、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀ヘテロアルキル、C₃～₈炭素環式環、およびC₃～₈複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式環および複素環式環は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式もしくは複素環式に必要に応じて縮合しているか；あるいはR⁵は、必要に応じて置換されたC₃～₈炭素環式環またはC₃～₈複素環式環で置換された、C₁～₁₀アルキル、C₂～₁₀アルケニル、またはC₂～₁₀ヘテロアルキルであり；そして

各-NR⁴R⁵において、R⁴およびR⁵は、Nと一緒に、必要に応じて置換された3員～8員の環を形成し得、該環は、N、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得；

ただし、式(I)における-NR⁴R⁵が-NHΦであり、ここでΦは必要に応じて置換されたフェニルである場合であって；

Z⁵～Z⁸のうちの少なくとも1つがNである場合、存在する少なくとも1つのR³は、極性置換基でなければならない、または各R³がHである場合、Φは置換されなければならない；そして

Z⁵～Z⁸の各々がCR⁶であり、そしてZ¹～Z⁴のうちの3つがCHを表す場合、Z²はC-OR''ではあり得ず、そしてZ³は、NH₂、NO₂、NHC(=O)R''またはNHC(=O)-OR''ではあり得ず、ここでR''はC₁～C₄アルキルである。

【0020】

特定の実施形態において、式I、II、III、およびIVの構造を有する化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステルおよび互変異性体が提供され、式I、II、III、およびIVにおいて、

各Z¹、Z²、Z³、およびZ⁴は、NまたはCR³であり；

Z⁵、Z⁶、Z⁷およびZ⁸の各々は、NまたはCR⁶であり；

Z¹～Z⁴のうちの1つもしくは2つがNであるか、またはいずれもNではなく、そしてZ⁵～Z⁸のうちの1つもしくは2つがNであるか、またはいずれもNではなく；

各R³および各R⁶は独立して、H、または必要に応じて置換されたC₁～C₈アルキル基、C₂～C₈ヘテロアルキル基、C₂～C₈アルケニル基、C₂～C₈ヘテロアルケニル基、C₂～C₈アルキニル基、C₂～C₈ヘテロアルキニル基、C₁～C₈アシル基、C₂～C₈ヘテロアシル基、C₆～C₁₀アリール基、C₅～C₁₂ヘテロアリール基、C₇～C₁₂アリールアルキル基、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各R³および各R⁶は独立して、ハロ、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCO₂R、NRCO₂NR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、極性置換基、カルボキシバイオ同配体、またはNO₂であり、

ここで各Rは独立して、H、またはC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上の

N、OまたはSを必要に応じて含む3員～8員の環を形成し得；

そして各R基、および2つのR基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各R'は独立して、H、C1～C6アルキル、C2～C6ヘテロアルキル、C1～C6アシル、C2～C6ヘテロアシル、C6～C10アリール、C5～C10ヘテロアリール、C7～12アリールアルキル、またはC6～12ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々はハロ、C1～C4アルキル、C1～C4ヘテロアルキル、C1～C6アシル、C1～C6ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得；

R⁴は、H、またはC1～C6アルキル、C2～C6ヘテロアルキル、およびC1～C6アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

各R⁵は独立して、H、またはC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀ヘテロアルキル、C₃₋₈炭素環式環、およびC₃₋₈複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式環および複素環式環は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式もしくは複素環式に必要に応じて縮合しているか；あるいはR⁵は、必要に応じて置換されたC₃₋₈炭素環式環またはC₃₋₈複素環式環で置換された、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、またはC₂₋₁₀ヘテロアルキルであり；そして

各-NR⁴R⁵において、R⁴およびR⁵は、Nと一緒にあって、必要に応じて置換された3員～8員の環を形成し得、この環は、N、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得；

ただし、式(I)における-NR⁴R⁵が-NHΦであり、ここでΦは必要に応じて置換されたフェニルである場合であって；

Z⁵～Z⁸の全てがCHであるか、またはZ⁵～Z⁸のうちの1つがNである場合、Z¹～Z⁴のうちの少なくとも1つはCR³であり、そして少なくとも1つのR³は、非水素置換基でなければならないか；あるいは

各R³がHである場合、Φは置換されていないか；あるいは

Z⁵～Z⁸の全てがCHであるか、またはZ⁵～Z⁸のうちの1つがNである場合、Z²はC-OR''ではなく、そしてZ³は、NH₂、NO₂、NHC(=O)R''またはNHC(=O)-OR''ではなく、ここでR''はC1～C4アルキルである。

【0021】

式I、II、III、およびIVの特定の実施形態において、Z⁵、Z⁶、Z⁷およびZ⁸のうちの1つ、2つ、3つまたは4つはNである。Z⁵、Z⁶、Z⁷およびZ⁸のうちの2つがNである実施形態について、これらの環窒素原子は隣接し得るか（例えば、Z⁵およびZ⁶における窒素原子、Z⁶およびZ⁷における窒素原子、もしくはZ⁷およびZ⁸における窒素原子）、または1つもしくは2つの環位置だけ離れていてもよい（例えば、Z⁵およびZ⁷における窒素原子、Z⁶およびZ⁸における窒素原子、もしくはZ⁵およびZ⁸における窒素原子）。頻繁な実施形態において、少なくとも1つのR³置換基は、極性置換基（例えば、カルボン酸またはその塩、エステルもしくはバイオ同配体）である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのR³は、例えば、カルボン酸含有置換基もしくはカルボキシレートバイオ同配体、またはその塩もしくはエステルである。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのR³は、カルボン酸含有置換基またはその塩である。特定の実施形態において、少なくとも1つのR³は、カルボキサミドである。他の実施形態において、少なくとも1つのR³は、SO₂NR₂、NRSO₂R、NR

CONR_2 、 NRC SNR_2 、 $\text{NRC} (= \text{NR}) \text{NR}_2$ 、 NRC OOR 、 NRC OR 、または CONR_2 で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、 H 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アシル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ ヘテロアシル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキル、もしくは $\text{C}_6 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアリールアルキルである。

【0022】

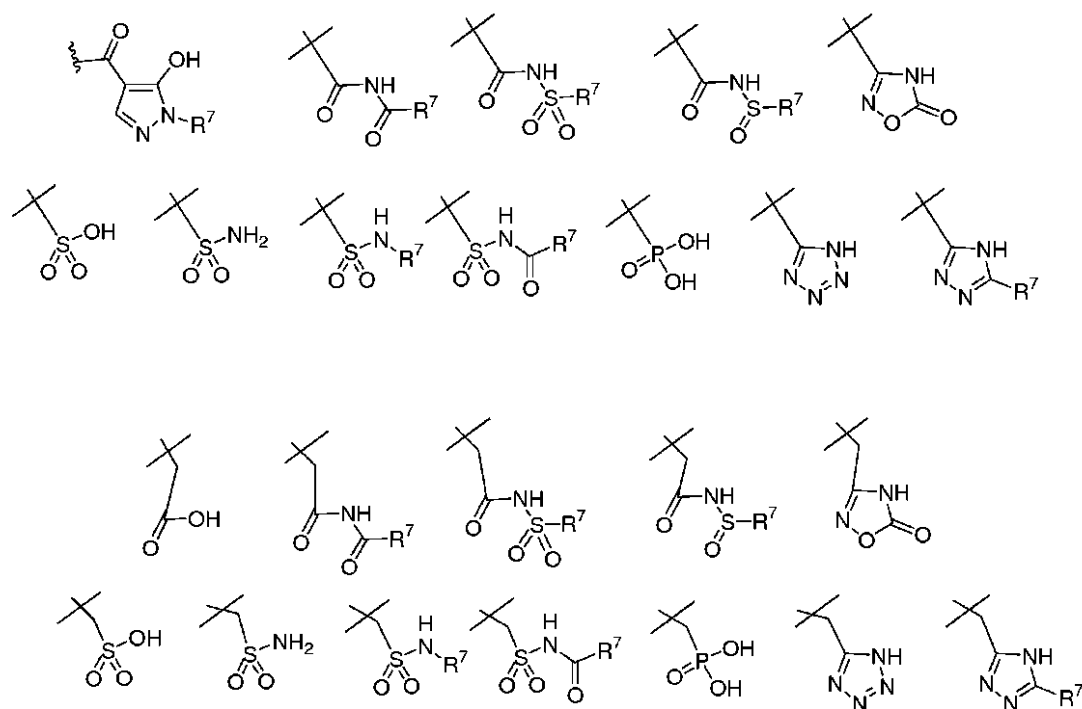
用語「極性置換基」とは、本明細書中で使用される場合、電気双極子、および必要に応じて、双極子モーメントを有する、任意の置換基をいう（例えば、非対称極性置換基は双極子モーメントを有し、そして対称極性置換基は双極子モーメントを有さない）。極性置換基としては、水素結合を受容または供与する置換基、および生理学的 pH レベルの水溶液中で少なくとも部分的な正電荷または負電荷を有する基が挙げられる。特定の実施形態において、極性置換基とは、別の化学部分との非共有水素結合において、電子を受容または供与し得る置換基である。特定の実施形態において、極性置換基は、カルボキシ、カルボキシバイオ同配体、または約 7～8 の pH において優勢に陰イオンとして存在する他の酸から誘導される部分から選択される。他の極性置換基としては、 OH もしくは NH を含む基、エーテル酸素、アミン窒素、酸化された硫黄もしくは窒素、カルボニル、ニトリル、および窒素含有複素環式環または酸素含有複素環式環（芳香族であれ非芳香族であれ）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、 R^3 により表される極性置換基は、カルボキシレートまたはカルボキシレートバイオ同配体である。

【0023】

「カルボキシレートバイオ同配体」または「カルボキシバイオ同配体」とは、本明細書中で使用される場合、生理学的 pH においてかなりの程度まで負に荷電すると予測される部分をいう。特定の実施形態において、カルボキシレートバイオ同配体は、

【0024】

【化3】



ならびにこれらの塩およびプロドラッグからなる群より選択される部分であり、ここで各 R^7 は独立して、 H 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 炭素環式環、および $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式環および複素環式は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式環または複素環式環に必要に応じて縮合されているか；

あるいは R^7 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim 8$ 炭素環式環または $C_3 \sim 8$ 複素環式環で置換された、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、または $C_2 \sim 10$ ヘテロアルキルである。特定の実施形態において、極性置換基（例えば、 R^{3P} ）は、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボキサミド、テトラゾール、トリアゾール、イミダゾール、カルボキシメタンスルホンアミド、オキサジアゾール、オキソチアジアゾール、チアゾール、アミノチアゾールおよびヒドロキシチアゾールからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、存在する少なくとも1つの R^3 は、カルボン酸もしくはその塩、またはそのエステルもしくはバイオ同配体である。特定の実施形態において、存在する少なくとも1つの R^3 は、カルボン酸含有置換基またはその塩、エステルもしくはバイオ同配体である。後者の実施形態において、 R^3 置換基は、例えば、カルボン酸（またはその塩、エステルもしくはバイオ同配体）に結合した $C1 \sim C10$ アルキルまたは $C1 \sim C10$ アルケニルであり得、そしていくつかの実施形態において、 R^3 置換基は、 $-NHCOOCH_2CH_3$ ではない。

10

【0025】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、 R^{3P} は、トリアゾール環またはイミダゾール環であり、これは、置換されていても置換されていなくてもよく、そして好ましくは、トリアゾール環またはイミダゾール環の炭素原子を介して、縮合三環式部分に結合する。 R^{3P} は、頻繁には、2-イミダゾリル環または3-トリアゾリル環であり、これらの各々は、非置換であっても置換されていてもよい。これらの環がNにおいて置換されている場合、代表的に、 $C1 \sim C6$ アルキルまたは $C1 \sim C6$ アシルで置換され、あるいはこの環の炭素原子において置換されている場合、ハロで置換される。非置換3-トリアゾールは、 R^{3P} について好ましい基である。

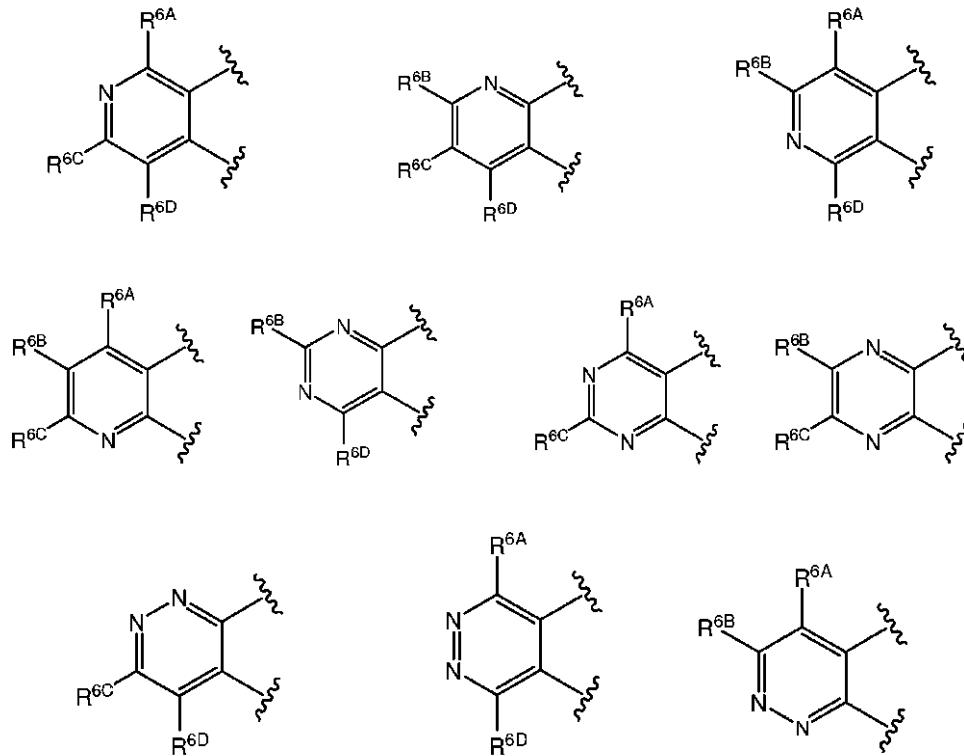
20

【0026】

特定の実施形態において、 $Z^1 \sim Z^4$ および $Z^5 \sim Z^8$ のうちの少なくとも1つは、窒素原子であり、そして1つ以上の環窒素原子は、 $Z^1 \sim Z^4$ を含む環内または $Z^5 \sim Z^8$ を含む環内に位置し得、その結果、各環は独立して、必要に応じて置換された、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環またはピラジン環である。例えば、 $Z^5 \sim Z^8$ を含む環内の1つ以上の環窒素原子は、以下のように配置し得：

【0027】

【化 4】



10

20

ここで各 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} および R^{6D} は独立して、式 I、II、III または IV の化合物に関連して上で定義された R^6 置換基から選択される。

【0028】

特定の実施形態において、2つの隣接する $Z^1 \sim Z^4$ または $Z^5 \sim Z^8$ の両方が N になることはない。

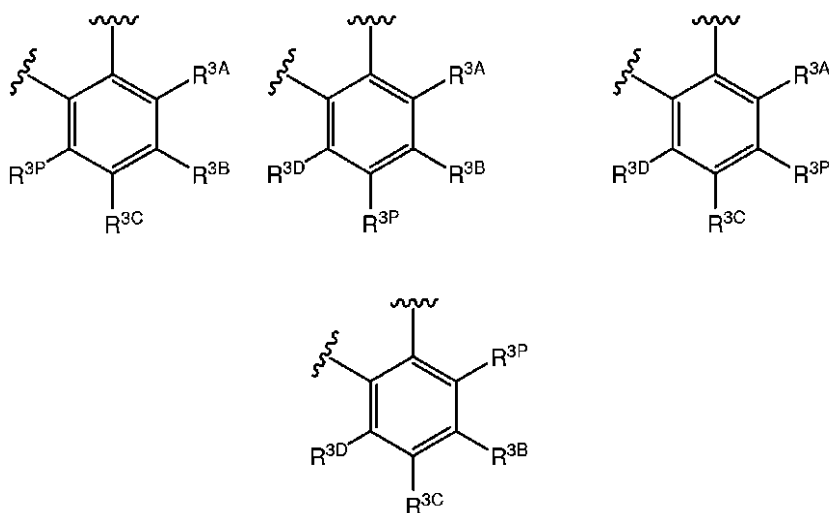
【0029】

極性置換基は、式 I、II、III または IV における $Z^1 \sim Z^4$ を含む環上の任意の位置に存在し得、そしてこの環は、1つ、2つ、3つまたは4つの極性置換基を含み得る。特定の実施形態において、 $Z^1 \sim Z^4$ の各々は CR^3 であり得、そして R^3 置換基のうちの1つは、 $Z^1 \sim Z^4$ を含む環内の位置のうちのいずれか1つに配置された、極性置換基（例えば、カルボキシレートまたはカルボン酸エステル、カルボキサミドまたはテトラゾール）であり得る：

30

【0030】

【化 5】



40

50

ここで $R^3 P$ は極性置換基であり、そして各 $R^3 A$ 、 $R^3 B$ 、 $R^3 C$ および $R^3 D$ は独立して、式 I、II、III または IV の化合物に関連して上で定義されたような R^3 置換基から選択される。

【0031】

上記式の化合物の特定の実施形態において、 R^4 は H である。いくつかの実施形態において、 R^4 は H または CH_3 であり、そして R^5 は、必要に応じて置換された 3 員～8 員の環であり、この環は、芳香族であっても非芳香族であってもよく、そして炭素環式であっても複素環式であってもよいが、あるいは R^5 は、このような必要に応じて置換された 3 員～8 員の環で置換された $C_{1 \sim 10}$ アルキル基である。特定の実施形態において、 R^5 は、必要に応じて置換された、五員、六員、または七員の、炭素環式環または複素環式環であり、そして時々、必要に応じて置換されたフェニル環である。

10

【0032】

式 I の化合物に関するいくつかの実施形態において、 R^4 は H または CH_3 であり、そして R^5 は、1 つ以上のハロゲン（例えば、F、Cl）、フルオロアルキル（例えば、 CF_3 ）またはアセチレン置換基で置換されたフェニルであり、これらの置換基は時々、このフェニル環において、3 位、4 位または 5 位、あるいはこれらの組み合わせ（例えば、3 位および 5 位）に存在する。

【0033】

R^5 は、特定の実施形態において、必要に応じて置換されたフェニル環置換基、ピリジル環置換基、モルホリノ環置換基、ピペリジニル環置換基またはピロリジニル環置換基で置換された $C_{1 \sim 3}$ アルキルであるか、あるいはヒドロキシルまたは $-NR^4 R^4$ で置換されており、ここで R^4 は、上で定義されたとおりである（例えば、 R^5 は、 $-N(CH_3)_2$ で置換された $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり得る）。他の実施形態において、 R^5 は、 $SO_2 NR_2$ 、 $NRSO_2 R$ 、 $NRC ONR_2$ 、 $NRC OOR$ 、 $NRC OR$ 、または $CONR_2$ で置換された $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、H、または $C_{1 \sim C_8}$ アルキル、 $C_{2 \sim C_8}$ ヘテロアルキル、 $C_{2 \sim C_8}$ アルケニル、 $C_{2 \sim C_8}$ ヘテロアルケニル、 $C_{2 \sim C_8}$ アルキニル、 $C_{2 \sim C_8}$ ヘテロアルキニル、 $C_{1 \sim C_8}$ アシル、 $C_{2 \sim C_8}$ ヘテロアシル、 $C_{6 \sim C_{10}}$ アリール、 $C_{5 \sim C_{10}}$ ヘテロアリール、 $C_{7 \sim C_{12}}$ アリールアルキル、もしくは $C_{6 \sim C_{12}}$ ヘテロアリールアルキルである。 R^3 により表される極性基は、いくつかの実施形態において、カルボキシ置換基、カルボキシル置換基（例えば、カルボキシメチル）、テトラゾール置換基またはカルボキサミド置換基（例えば、 $-CONH_2$ ）置換基である。他の実施形態において、 R^3 は、カルボキシレートバイオ同配体を表す。

20

30

【0034】

特定の実施形態における R^6 置換基（例えば、 R^{6B} ）は時々、 $-NR^4 R^5$ 置換基（例えば、 $-NH-(C_{1 \sim C_6} \text{アルキル})$ 部分（例えば、 $-NH-CH_3$ ））である。いくつかの実施形態において、この化合物は、式 I の構造を有し； R^4 は H または CH_3 であり； R^5 は、必要に応じて置換された五員、六員または七員の炭素環式環または複素環式環であり、そして時々、必要に応じて置換されたフェニル環であり；そして 1 つの R^3 は、カルボン酸または塩、エステル、カルボキサミドもしくはカルボキシレートバイオ同配体である。いくつかの実施形態において、この化合物は、式 I の構造を有し； R^4 は H または CH_3 であり； R^5 は、必要に応じて置換された五員、六員または七員の炭素環式環または複素環式環であり、そして時々、必要に応じて置換されたフェニル環であり；そして Z^5 、 Z^6 、 Z^7 および Z^8 のうちの 1 つまたは 2 つは N である。

40

【0035】

式 I、II、III または IV の化合物のいくつかの実施形態において、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 の各々は CR^3 であり、そして少なくとも 1 つの R^3 は H であるか、または少なくとも 2 つの R^3 は H である。しばしば、少なくとも 1 つの R^6 は H であるか、または少なくとも 2 つの R^6 は H である。いくつかの実施形態において、(i) 各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 および Z^8 は CR^3 であり、そして Z^7 は窒素であるか；

50

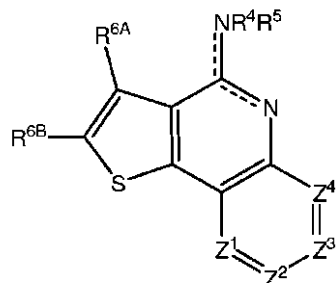
または (i i) 各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^6 、 Z^7 および Z^8 は CR^3 であり、そして Z^5 は窒素であるか；または (i i i) 各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^6 、および Z^8 は CR^3 であり、そして Z^5 および Z^7 の各々は窒素である。存在する少なくとも1つの R^3 が極性置換基であること以外には、存在する各 R^3 および／または各 R^6 は、特定の実施形態において、水素である。いくつかの実施形態において、各 R^{3A} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} および R^{6D} は H であり、そして R^{3B} は、極性置換基（例えば、カルボキシレート、カルボン酸、テトラゾール）である。

【0036】

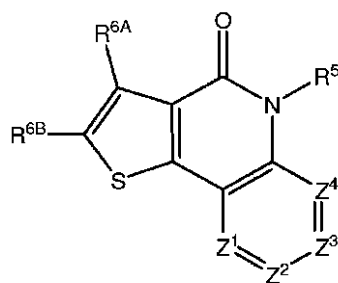
本明細書中で、式 V、VI、VII または VIII：

【0037】

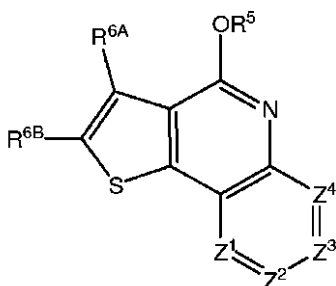
【化6】



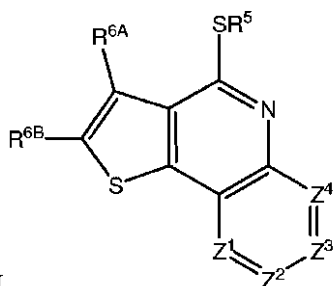
式 V



式 VI



式 VII



式 VIII

の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグおよび互変異性体もまた提供され、式 V、VI、VII および VIII において、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^4 および R^5 は、式 I、II、III および IV の化合物に関して上で定義されており、そして各 R^{6A} および R^{6B} は独立して、式 I、II、III および IV の化合物に関連して上で定義された R^6 置換基から選択される。

【0038】

式 I、II、III および IV の化合物についてと同様に、好ましい実施形態において、存在する少なくとも1つの R^3 は、極性置換基（例えば、上記極性置換基）である。頻繁な実施形態において、少なくとも1つの R^3 置換基は、極性置換基（例えば、カルボン酸またはその塩、エステルもしくはバイオ同配体）である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの R^3 は、例えば、カルボン酸含有置換基またはカルボキシレートバイオ同配体、あるいはその塩またはエステルである。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの R^3 は、カルボン酸含有置換基またはその塩である。他の実施形態において、少なくとも1つの R^3 は、カルボキサミドである。式 I、II、III および IV の化合物に関して記載される実施形態は、式 V、VI、VII および VIII の化合物に対してもまた適用され得る。

【0039】

特定の実施形態において、式 V、VI、VII および VIII の構造を有する化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステルおよび互変異性体が提供され、式 V、VI、VII および VIII において、

各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 は独立して、N または CR^3 であり、そして Z^1 、 Z

10

20

30

40

50

²、Z³、およびZ⁴のうちの1つもしくは2つがNであるか、またはいずれもNではなく；

各R³、R^{6A}およびR^{6B}は独立して、H、または必要に応じて置換されたC₁～C₈アルキル基、C₂～C₈ヘテロアルキル基、C₂～C₈アルケニル基、C₂～C₈ヘテロアルケニル基、C₂～C₈アルキニル基、C₂～C₈ヘテロアルキニル基、C₁～C₈アシル基、C₂～C₈ヘテロアシル基、C₆～C₁₀アリール基、C₅～C₁₂ヘテロアリール基、C₇～C₁₂アリールアルキル基、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各R³、R^{6A}およびR^{6B}は独立して、ハロ、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCO₂NR₂、NRC₂SNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、極性置換基、カルボキシバイオ同配体、CONR₂、OOCR、COR、またはNO₂であり、

10

ここで各Rは独立して、H、またはC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、OまたはSを必要に応じて含む3員～8員の環を形成し得；

20

そして各R基、および2つのR基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'C₂SNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各R'は独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

30

そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得、

R⁴は、H、またはC₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、およびC₁～C₆アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

各R⁵は独立して、H、またはC₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀ヘテロアルキル、C₃～C₈炭素環式環、およびC₃～C₈複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式環および複素環式環は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式もしくは複素環式に必要に応じて縮合しているか；あるいはR⁵は、必要に応じて置換されたC₃～C₈炭素環式環またはC₃～C₈複素環式環で置換された、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルキルであり；そして

40

各-NR⁴R⁵において、R⁴およびR⁵は、Nと一緒にあって、必要に応じて置換された3員～8員の環を形成し得、この環は、N、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得る。

【0040】

式V、VI、VIIおよびVIIIの化合物に関するいくつかの実施形態において、Z¹、Z²、Z³、およびZ⁴の各々はCR³であり、そして少なくとも1つのR³はHであるか、または少なくとも2つのR³はHである。しばしば、R^{6A}およびR^{6B}のうち

50

の少なくとも1つはHであり、そして時々、 R^{6A} および R^{6B} の各々がHである。特定の実施形態において、存在する少なくとも1つの R^3 が極性置換基であること以外には、存在する各 R^3 ならびに／または R^{6A} および R^{6B} の各々は、Hである。いくつかの実施形態において、各 R^{3A} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^{6A} および R^{6B} はHであり、そして R^{3B} は極性置換基（例えば、カルボキシレートバイオ同配体、カルボン酸、カルボキサミドまたはテトラゾール）である。

【0041】

式Vの化合物に関する特定の実施形態において、 R^4 はHまたは CH_3 であり、そして R^5 は、必要に応じて置換された、五員、六員、または七員の炭素環式環または複素環式環（例えば、必要に応じて置換されたフェニル環）である。式Vの化合物に関するいくつかの実施形態において、 R^4 はHまたは CH_3 であり、そして R^5 は、1つ以上のハロゲン（例えば、F、Cl）、トリフルオロアルキル（例えば、 CF_3 ）、またはアセチレン置換基で置換されたフェニル環であり、これらの置換基は時々、3位、4位もしくは5位、またはこれらの組み合わせ（例えば、3位および5位）に存在する。 R^5 は、特定の実施形態において、必要に応じて置換されたフェニル置換基、ピリジル置換基、モルホリノ置換基、ピロリル置換基、またはピロリジニル置換基で置換された C_{1-3} アルキル、あるいはヒドロキシルまたは置換基- NR^4R^4 で置換された C_{1-3} アルキルであり、ここで R^4 は、上で定義されたとおりである（例えば、 R^5 は、 $-N(CH_3)_2$ で置換された C_{1-3} アルキルであり得る）。他の実施形態において、 R^5 は、 SO_2NR_2 、 NR_2SO_2R 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRC SNR_2$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、または $CONR_2$ で置換された C_{1-3} アルキルであり、ここで各Rは独立して、H、または $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルである。特定の実施形態において、 R^6 置換基（例えば、 R^{6A} または R^{6B} ）は時々、 $-NR^4R^5$ 置換基（例えば、 $-NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 部分（例えば、 $-NH-CH_3$ ））である。他の実施形態において、 R^{6A} および R^{6B} の各々はHである。

10

20

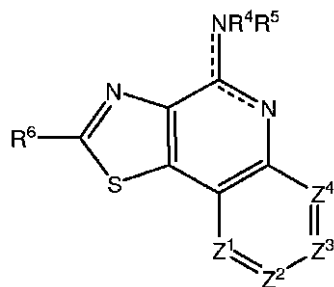
【0042】

式IX、X、XIおよびXII：

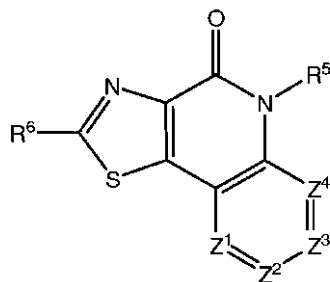
【0043】

30

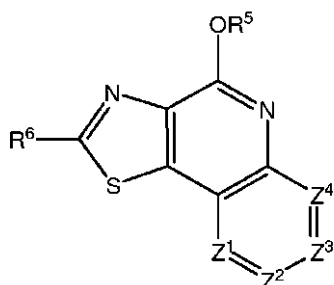
【化 7】



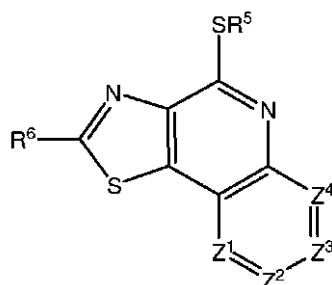
式 IX



式 X



式 XI



式 XII

10

の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグおよび互変異性体もまた提供され、式 IX、X、XI および XII において、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R⁴、R⁵ および R⁶ は、式 I、II、III および IV の化合物に関連して上で定義されている。

20

【0044】

式 I、II、III および IV の化合物についてと同様に、頻繁な実施形態において、存在する少なくとも1つの R³ は、極性置換基（例えば、上記極性置換基（例えば、カルボン酸、カルボキシレート、カルボキサミド、テトラゾール））である。式 IX の化合物について、R⁴ と R⁵ との両方が水素にはならず、そして独立して、H、-Y⁰ または -LY¹ であり、ここで Y⁰ は、必要に応じて置換された5員環または必要に応じて置換された6員環（例えば、複素環式環または炭素環式環であり、各々が、アリールまたは非アリールである）であり、Y¹ は、必要に応じて置換された5員アリール環または必要に応じて置換された6員アリール環であり、そして L は、C1～C20 アルキルリンカーまたは C1～C20 アルキレンリンカーである。

30

【0045】

いくつかの実施形態において、式 IX、X、XI および XII の構造を有する化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステルおよび互変異性体が提供され、式 IX、X、XI および XII において、

各 Z¹、Z²、Z³、および Z⁴ は N または CR³ であり、そして Z¹、Z²、Z³、および Z⁴ のうちの1つもしくは2つが N であるか、またはいずれも N ではなく；

各 R³ および R⁶ は独立して、H、または必要に応じて置換された C1～C8 アルキル基、C2～C8 ヘテロアルキル基、C2～C8 アルケニル基、C2～C8 ヘテロアルケニル基、C2～C8 アルキニル基、C2～C8 ヘテロアルキニル基、C1～C8 アシル基、C2～C8 ヘテロアシル基、C6～C10 アリール基、C5～C12 ヘテロアリール基、C7～C12 アリールアルキル基、もしくは C6～C12 ヘテロアリールアルキル基であるか、

40

あるいは各 R³ および R⁶ は、ハロ、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCsNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、極性置換基、カルボキシバイオ同配体、CONR₂、OOCR、COR、または NO₂ であり得、

ここで各 R は独立して、H、または C1～C8 アルキル、C2～C8 ヘテロアルキル、

50

C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 ヘテロアルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、C 2 ~ C 8 ヘテロアルキニル、C 1 ~ C 8 アシル、C 2 ~ C 8 ヘテロアシル、C 6 ~ C 10 アリール、C 5 ~ C 10 ヘテロアリール、C 7 ~ C 12 アリールアルキル、もしくは C 6 ~ C 12 ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の N、O または S を必要に応じて含む 3 員 ~ 8 員の環を形成し得；

そして各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、= O、= N - C N、= N - O R'、= N R'、O R'、N R' ₂、S R'、S O ₂ R'、S O ₂ N R' ₂、N R' S O ₂ R'、N R' C O N R' ₂、N R' C S N R' ₂、N R' C (= N R') N R' ₂、N R' C O O R'、N R' C O R'、C N、C O O R'、C O N R' ₂、O O C R'、C O R'、および N O ₂ から選択される 1 つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各 R' は独立して、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 2 ~ C 6 ヘテロアルキル、C 1 ~ C 6 アシル、C 2 ~ C 6 ヘテロアシル、C 6 ~ C 10 アリール、C 5 ~ C 10 ヘテロアリール、C 7 ~ 12 アリールアルキル、または C 6 ~ 12 ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ヘテロアルキル、C 1 ~ C 6 アシル、C 1 ~ C 6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および = O から選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2 つの R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3 員 ~ 7 員の環を形成し得；

R⁴ は、H、または C₁ ~ C₆ アルキル、C 2 ~ C 6 ヘテロアルキル、および C 1 ~ C 6 アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

各 R⁵ は独立して、H、または C₁ ~ ₁₀ アルキル、C₂ ~ ₁₀ アルケニル、C₂ ~ ₁₀ ヘテロアルキル、C₃ ~ ₈ 炭素環式環、および C₃ ~ ₈ 複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式環および複素環式環は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式もしくは複素環式に必要に応じて縮合しているか；あるいは R⁵ は、必要に応じて置換された C₃ ~ ₈ 炭素環式環または C₃ ~ ₈ 複素環式環で置換された、C₁ ~ ₁₀ アルキル、C₂ ~ ₁₀ アルケニル、または C₂ ~ ₁₀ ヘテロアルキルであり；そして

各 - N R⁴ R⁵ において、R⁴ および R⁵ は、N と一緒になって、必要に応じて置換された 3 員 ~ 8 員の環を形成し得、この環は、N、O および S から選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得る。

【0046】

式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I および V I I I の化合物に関して記載される実施形態は、式 I X、X、X I および X I I の化合物にも適用され得る。式 I X、X、X I および X I I の化合物に関するいくつかの実施形態において、Z¹、Z²、Z³、および Z⁴ の各々は C R³ であり、そして少なくとも 1 つの R³ は H であるか、または少なくとも 2 つの R³ は H である。R⁶ はしばしば H であり、そして特定の実施形態において、存在する各 R⁶ および R³ は、存在する少なくとも 1 つの R³ が極性置換基であること以外は、H である。いくつかの実施形態において、各 R^{3A}、R^{3C}、R^{3D} および R⁶ は H であり、そして R^{3B} は、極性置換基（例えば、カルボキシレート、カルボン酸、カルボキサミド、またはテトラゾール）である。

【0047】

式 I X の化合物に関する特定の実施形態において、R⁴ は H または C H₃ であり、そして R⁵ は、必要に応じて置換された、五員、六員、または七員の炭素環式環または複素環式環（例えば、必要に応じて置換されたフェニル環）である。式 I X の化合物に関するいくつかの実施形態において、R⁴ は H または C H₃ であり、そして R⁵ は、1 つ以上のハロゲン（例えば、F、C l）またはアセチレン置換基で置換されたフェニル環であり、これらの置換基は時々、3 位、4 位もしくは 5 位、またはこれらの組み合わせ（例えば、3 位および 5 位）に存在する。R⁵ は、特定の実施形態において、必要に応じて置換された

フェニル置換基、ピリジル置換基、モルホリノ置換基、ピロリル置換基、またはピロリジニル置換基で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、あるいはヒドロキシル置換基または $-NR^4$ R^4 (例えば、 $-N(CH_3)_2$) 置換基で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである。他の実施形態において、 R^5 は、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRC SNR_2$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、または $CONR_2$ で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、 H 、または $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルである。 R^6 は、特定の実施形態において時々、 $-NR^4R^5$ 置換基 (例えば、 $-NH-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 部分 (例えば、 $-NH-CH_3$)) である。

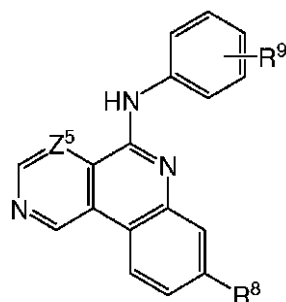
10

【0048】

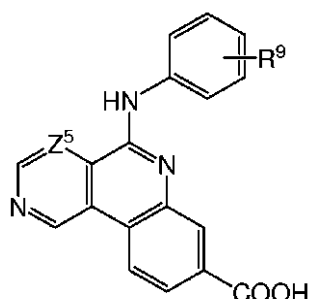
本明細書中でまた、式 $XIII$ 、 XIV 、 XV および XVI :

【0049】

【化8】

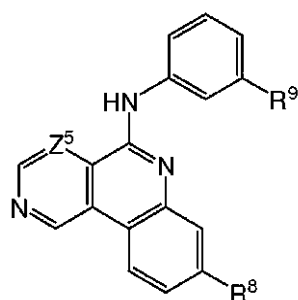


式 XIII

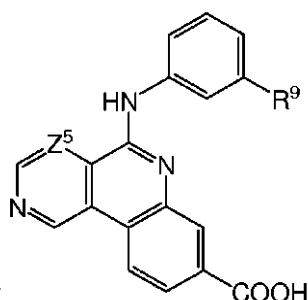


式 XIV

20



式 XV



式 XVI

30

の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグおよび互変異性体が提供され、式 $XIII$ 、 XIV 、 XV および XVI において、

Z_5 は N または CR_6A であり；

各 R_6A 、 R_6B 、 R_6C および R_8 は独立して、 H 、または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル基、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル基、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル基、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル基、 $C_1 \sim C_8$ アシル基、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、 $C_5 \sim C_{12}$ ヘテロアリール基、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル基、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキル基であるか、

40

あるいは各 R_6A 、 R_6B 、 R_6C および R_8 は独立して、 H 、 CF_3 、 CFN 、 OR 、 NR_2 、 $NROR$ 、 $NRNR_2$ 、 SR 、 SOR 、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRC SNR_2$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、 CN 、 $COOR$ 、カルボキシバイオ同配体、 $CONR_2$ 、 $OOCR$ 、 COR 、または NO_2 であり、

R_9 は独立して、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロア

50

ルキル基、C₂～C₈アルケニル基、C₂～C₈ヘテロアルケニル基、C₂～C₈アルキニル基、C₂～C₈ヘテロアルキニル基、C₁～C₈アシル基、C₂～C₈ヘテロアシル基、C₆～C₁₀アリール基、C₅～C₁₂ヘテロアリール基、C₇～C₁₂アリールアルキル基、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキル基であるか、あるいは

R₉は独立して、ハロ、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCO₂R、NRCO₂NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、またはNO₂であり、

ここで各Rは独立して、H、またはC₁～C₈アルキル、C₂～C₈ヘテロアルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈ヘテロアルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₂～C₈ヘテロアルキニル、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、OまたはSを必要に応じて含む3員～8員の環を形成し得；

そして各R基、および2つのR基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各R'は独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得；

nは0～4であり；そして

pは0～4である。

【0050】

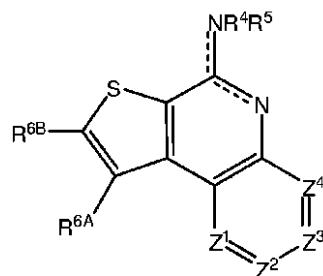
式XIII、XIV、XVおよびXVIの化合物についての特定の実施形態において、Z⁵はNである。いくつかの実施形態において、R⁸は、カルボキシ部分（例えば、カルボキシレートまたはカルボン酸）である。特定の実施形態において、R⁹は、-C≡CR、-C≡CH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CFN、-C≡N、-ORまたはハロゲンから選択される。いくつかの実施形態において、R⁹は、ハロゲン、-C≡CRまたは-C≡CHから選択される。特定の実施形態において、R⁹は、ハロゲンまたは-C≡CHから選択され、そしていくつかの実施形態において、R⁹は、ハロゲン、クロロ、ブロモ、または-C≡CHである。

【0051】

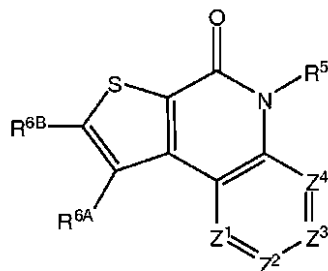
本明細書中で、式XVII、XVIII、XIXまたはXX：

【0052】

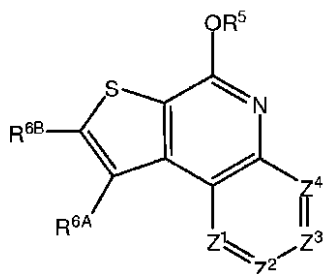
【化 9】



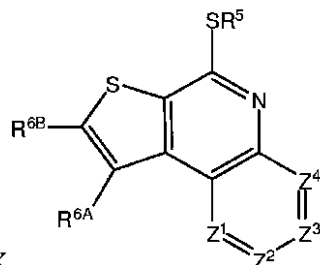
式 XVII



式 XVIII



式 XIX



式 XX

10

の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグおよび互変異性体もまた提供され、式 XVII、XVIII、XIXおよびXXにおいて、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^4 および R^5 は、式 I、II、IIIおよびIVの化合物に関して上で定義されており、そして各 R^{6A} および R^{6B} は独立して、式 I、II、IIIおよびIVの化合物に関して上で定義された R^6 置換基から選択される。

20

【0053】

式 I、II、IIIおよびIVの化合物についてと同様に、頻繁な実施形態において、存在する少なくとも1つの R^3 は、極性置換基（例えば、上記極性置換基）である。式 I、II、IIIおよびIVの化合物に関して記載される実施形態は、式 XVII、XVIII、XIXまたはXXの化合物にもまた適用され得る。

【0054】

特定の実施形態において、式 XVII、XVIII、XIXまたはXXの構造を有する化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステルおよび互変異性体が提供され、式 XVII、XVIII、XIXおよびXXにおいて、

30

各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 は独立して、Nまたは CR^3 であり、そして Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 のうちの1つもしくは2つがNであるか、またはいずれもNではなく；

各 R^3 、 R^{6A} および R^{6B} は独立して、H、または必要に応じて置換されたC1～C8アルキル基、C2～C8ヘテロアルキル基、C2～C8アルケニル基、C2～C8ヘテロアルケニル基、C2～C8アルキニル基、C2～C8ヘテロアルキニル基、C1～C8アシル基、C2～C8ヘテロアシル基、C6～C10アリール基、C5～C12ヘテロアリール基、C7～C12アリールアルキル基、もしくはC6～C12ヘテロアリールアルキル基であるか、

40

あるいは各 R^3 、 R^{6A} および R^{6B} は独立して、ハロ、OR、 NR_2 、 $NROR$ 、 $NRNR_2$ 、SR、SOR、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCNR_2$ 、 $NRC(SNR_2)$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、CN、COOR、極性置換基、カルボキシバイオ同配体、 $CONR_2$ 、OOCR、COR、または NO_2 であり、

ここで各Rは独立して、H、またはC1～C8アルキル、C2～C8ヘテロアルキル、C2～C8アルケニル、C2～C8ヘテロアルケニル、C2～C8アルキニル、C2～C8ヘテロアルキニル、C1～C8アシル、C2～C8ヘテロアシル、C6～C10アリール、C5～C12ヘテロアリール、C7～C12アリールアルキル、またはC6～

50

C₁₂ヘテロアリーールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、OまたはSを必要に応じて含む3員～8員の環を形成し得；

そして各R基、および2つのR基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各R'は独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリーール、C₅～C₁₀ヘテロアリーール、C₇～C₁₂アリーールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリーールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得；

R⁴は、H、またはC₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、およびC₁～C₆アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

各R⁵は独立して、H、またはC₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀ヘテロアルキル、C₃～C₈炭素環式環、およびC₃～C₈複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式基および複素環式基は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式もしくは複素環式に必要に応じて縮合しているか；あるいはR⁵は、必要に応じて置換されたC₃～C₈炭素環式環またはC₃～C₈複素環式環で置換された、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルキルであり；そして

各-NR⁴R⁵において、R⁴およびR⁵は、Nと一緒にあって、必要に応じて置換された3員～8員の環を形成し得、この環は、N、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得る。

【0055】

式XV I I、XV I I I、X I XまたはX Xの化合物に関するいくつかの実施形態において、Z¹、Z²、Z³、およびZ⁴の各々はCR³であり、そして少なくとも1つのR³はHであるか、または少なくとも2つのR³はHである。しばしば、R^{6A}およびR^{6B}のうちの少なくとも1つがHであり、そして時々、R^{6A}およびR^{6B}の各々がHである。特定の実施形態において、存在する少なくとも1つのR³が極性置換基であること以外は、存在する各R³ならびに／またはR^{6A}およびR^{6B}の各々はHである。いくつかの実施形態において、各R^{3A}、R^{3C}、R^{3D}、R^{6A}およびR^{6B}はHであり、そしてR^{3B}は極性置換基（例えば、カルボキシレートバイオ同配体、カルボン酸、カルボキサミド、またはテトラゾール）である。

【0056】

式XV I Iの化合物に関する特定の実施形態において、R⁴はHまたはCH₃であり、そしてR⁵は、必要に応じて置換された、五員、六員、または七員の炭素環式環または複素環式環（例えば、必要に応じて置換されたフェニル環）である。式XV I Iの化合物に関するいくつかの実施形態において、R⁴はHまたはCH₃であり、そしてR⁵は、1つ以上のハロゲン（例えば、F、Cl）、フルオロアルキル（例えば、CF₃）またはアセチレン置換基で置換されたフェニル環であり、これらの置換基は時々、3位、4位もしくは5位、またはこれらの組み合わせ（例えば、3位および5位）に存在する。R⁵は、特定の実施形態において必要に応じて置換されたフェニル置換基、ピリジル置換基、モルホリノ置換基、ピロリル置換基、またはピロリジニル置換基で置換されたC₁～C₃アルキル、あるいはヒドロキシ置換基または置換基-NR⁴R⁴で置換されたC₁～C₃アルキルで

あり、ここで R^4 は、上で定義されたとおりである（例えば、 $-N(CH_3)_2$ ）。他の実施形態において、 R^5 は、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRCS NR_2$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、または $CONR_2$ で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、 H 、または $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルである。特定の実施形態において、 R^6 置換基（例えば、 R^{6A} または R^{6B} ）は、時々、ハロ、または $-NR^4R^5$ 置換基（例えば、 $-NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 部分（例えば、 $-NH-CH_3$ ））である。

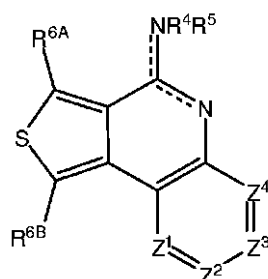
10

【0057】

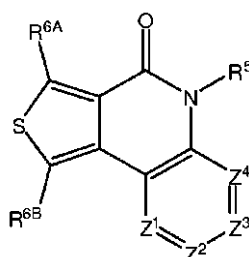
本明細書中で、式XXI、XXII、XXIIIまたはXXIV：

【0058】

【化10】

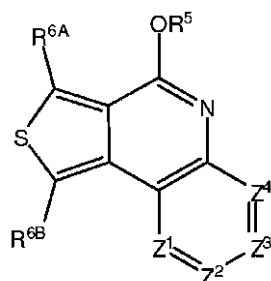


式XXI

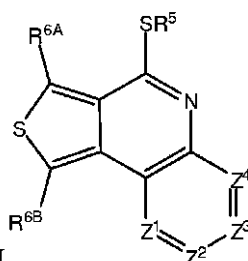


式XXII

20



式XXIII



式XXIV

30

の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグおよび互変異性体もまた提供され、式XXI、XXII、XXIIIおよびXXIVにおいて、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^4 および R^5 は、式I、II、IIIおよびIVの化合物に関して上で定義されており、そして各 R^{6A} および R^{6B} は独立して、式I、II、IIIおよびIVの化合物に関連して上で定義された R^6 置換基から選択される。式I、II、IIIおよびIVの化合物についてと同様に、頻繁な実施形態において、存在する少なくとも1つの R^3 は、極性置換基（例えば、上記極性置換基）である。式I、II、IIIおよびIVの化合物に関して記載される実施形態は、式XXI、XXII、XXIIIまたはXXIVの化合物にもまた適用され得る。

40

【0059】

特定の実施形態において、式XXI、XXII、XXIIIまたはXXIVの構造を有する化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステルおよび互変異性体が提供され、式XXI、XXII、XXIIIおよびXXIVにおいて、

各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 は独立して、 N または CR^3 であり、そして Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 のうちの1つもしくは2つが N であるか、またはいずれも N ではなく；

各 R^3 、 R^{6A} および R^{6B} は独立して、 H 、または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル基、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル基、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル基、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル基、 $C_1 \sim C_8$

50

アシル基、C 2～C 8 ヘテロアシル基、C 6～C 10 アリール基、C 5～C 12 ヘテロアリール基、C 7～C 12 アリールアルキル基、もしくはC 6～C 12 ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各R³、R^{6A}およびR^{6B}は独立して、ハロ、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRC SNR₂、NRC (=NR) NR₂、NRC OOR、NRC OR、CN、COOR、極性置換基、カルボキシバイオ同配体、CONR₂、OOCR、COR、またはNO₂であり、

ここで各Rは独立して、H、またはC 1～C 8 アルキル、C 2～C 8 ヘテロアルキル、C 2～C 8 アルケニル、C 2～C 8 ヘテロアルケニル、C 2～C 8 アルキニル、C 2～C 8 ヘテロアルキニル、C 1～C 8 アシル、C 2～C 8 ヘテロアシル、C 6～C 10 アリール、C 5～C 10 ヘテロアリール、C 7～C 12 アリールアルキル、もしくはC 6～C 12 ヘテロアリールアルキルであり、

10

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、OまたはSを必要に応じて含む3員～8員の環を形成し得；

そして各R基、および2つのR基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'CSNR'₂、NR'C (=NR') NR'₂、NR'C OR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

20

ここで各R'は独立して、H、C 1～C 6 アルキル、C 2～C 6 ヘテロアルキル、C 1～C 6 アシル、C 2～C 6 ヘテロアシル、C 6～C 10 アリール、C 5～C 10 ヘテロアリール、C 7～12 アリールアルキル、またはC 6～12 ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C 1～C 4 アルキル、C 1～C 4 ヘテロアルキル、C 1～C 6 アシル、C 1～C 6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得；

R⁴は、H、またはC₁～C₆ アルキル、C 2～C 6 ヘテロアルキル、およびC 1～C 6 アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

30

各R⁵は独立して、H、またはC₁～₁₀ アルキル、C₂～₁₀ アルケニル、C₂～₁₀ ヘテロアルキル、C₃～₈ 炭素環式環、およびC₃～₈ 複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式環および複素環式環は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式もしくは複素環式に必要に応じて縮合しているか；あるいはR⁵は、必要に応じて置換されたC₃～₈ 炭素環式環またはC₃～₈ 複素環式環で置換された、C₁～₁₀ アルキル、C₂～₁₀ アルケニル、またはC₂～₁₀ ヘテロアルキルであり；そして

各-NR⁴R⁵において、R⁴およびR⁵は、Nと一緒にあって、必要に応じて置換された3員～8員の環を形成し得、この環は、N、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得る。

40

【0060】

式XXI、XXII、XXIIIまたはXXIVの化合物に関するいくつかの実施形態において、Z¹、Z²、Z³、およびZ⁴の各々はCR³であり、そして少なくとも1つのR³はHであるか、または少なくとも2つのR³はHである。しばしば、R^{6A}およびR^{6B}のうちの少なくとも1つはHであり、そして時々、R^{6A}およびR^{6B}の各々はHである。特定の実施形態において、存在する少なくとも1つのR³が極性置換基であること以外には、存在する各R³ならびに／またはR^{6A}およびR^{6B}の各々は、Hである。いくつかの実施形態において、各R^{3A}、R^{3C}、R^{3D}、R^{6A}およびR^{6B}はHであり、そしてR^{3B}は極性置換基（例えば、カルボキシレートバイオ同配体、カルボン酸、

50

カルボキサミド、またはテトラゾール)である。

【0061】

式XXIの化合物に関する特定の実施形態において、 R^4 はHまたは CH_3 であり、そして R^5 は、必要に応じて置換された、五員、六員、または七員の炭素環式環または複素環式環(例えば、必要に応じて置換されたフェニル環)である。式XXIの化合物に関するいくつかの実施形態において、 R^4 はHまたは CH_3 であり、そして R^5 は、1つ以上のハロゲン(例えば、F、Cl)、フルオロアルキル(例えば、 CF_3)、またはアセチレン置換基で置換されたフェニル環であり、これらの置換基は時々、3位、4位もしくは5位、またはこれらの組み合わせ(例えば、3位および5位)に存在する。 R^5 は、特定の実施形態において、必要に応じて置換されたフェニル置換基、ピリジル置換基、モルホリノ置換基、ピロリル置換基、またはピロリジニル置換基で置換された $C_{1\sim3}$ アルキル、あるいはヒドロキシル置換基または置換基- NR^4R^4 で置換された $C_{1\sim3}$ アルキルであり、ここで R^4 は、上で定義されたとおりである(例えば、 $-N(CH_3)_2$)。他の実施形態において、 R^5 は、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRCS NR_2$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、または $CONR_2$ で置換された $C_{1\sim3}$ アルキルであり、ここで各Rは独立して、H、または $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1\sim C_8$ アシル、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、 $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7\sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6\sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルである。特定の実施形態における R^6 置換基(例えば、 R^{6A} または R^{6B})は時々、ハロ、または $-NR^4R^5$ 置換基(例えば、 $-NH-(C_1\sim C_6$ アルキル)部分(例えば、 $-NH-CH_3$))である。

10

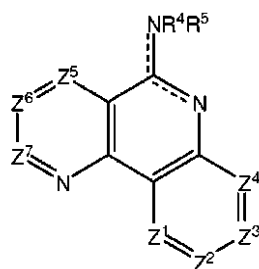
20

【0062】

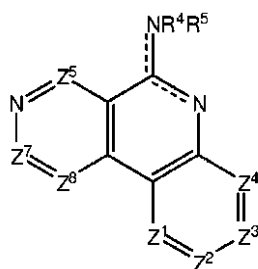
本明細書中で、式XXV、XXVIおよびXXVII:

【0063】

【化11】



式XXV

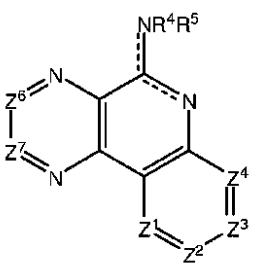


式XXVI

30

【0064】

【化12】



式XXVI

40

の化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグおよび互変異性体がまた提供され、式XXV、XXVIおよびXXVIIにおいて、

各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、および Z^4 は、Nまたは CR^3 であり;

Z^5 、 Z^6 、 Z^7 および Z^8 の各々は、 CR^6 であり;

各 R^3 および各 R^6 は独立して、H、または必要に応じて置換された $C_1\sim C_8$ アルキル基、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアルキル基、 $C_2\sim C_8$ アルケニル基、 $C_2\sim C_8$ ヘテロアルケ

50

ニル基、C 2～C 8アルキニル基、C 2～C 8ヘテロアルキニル基、C 1～C 8アシル基、C 2～C 8ヘテロアシル基、C 6～C 10アリール基、C 5～C 12ヘテロアリール基、C 7～C 12アリールアルキル基、もしくはC 6～C 12ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各R³および各R⁶は、ハロ、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCO NR₂、NRC SNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、またはNO₂であり得、

ここで各Rは独立して、H、またはC 1～C 8アルキル、C 2～C 8ヘテロアルキル、C 2～C 8アルケニル、C 2～C 8ヘテロアルケニル、C 2～C 8アルキニル、C 2～C 8ヘテロアルキニル、C 1～C 8アシル、C 2～C 8ヘテロアシル、C 6～C 10アリール、C 5～C 10ヘテロアリール、C 7～C 12アリールアルキル、もしくはC 6～C 12ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、OまたはSを必要に応じて含む3員～8員の環を形成し得；

そして各R基、および2つのR基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各R'は独立して、H、C 1～C 6アルキル、C 2～C 6ヘテロアルキル、C 1～C 6アシル、C 2～C 6ヘテロアシル、C 6～C 10アリール、C 5～C 10ヘテロアリール、C 7～C 12アリールアルキル、またはC 6～C 12ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C 1～C 4アルキル、C 1～C 4ヘテロアルキル、C 1～C 6アシル、C 1～C 6ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得、

R⁴は、H、またはC₁～C₆アルキル、C 2～C 6ヘテロアルキル、およびC 1～C 6アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

各R⁵は独立して、H、またはC₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀ヘテロアルキル、C₃～C₈炭素環式環、およびC₃～C₈複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式環および複素環式環は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式もしくは複素環式に必要に応じて縮合しているか；あるいはR⁵は、必要に応じて置換されたC₃～C₈炭素環式環またはC₃～C₈複素環式環で置換された、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、またはC₂～C₁₀ヘテロアルキルであり；そして

各-NR⁴R⁵において、R⁴およびR⁵は、Nと一緒にあって、必要に応じて置換された3員～8員の環を形成し得、この環は、N、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得；

ただし、-NR⁴R⁵が-NHΦであり、ここでΦは必要に応じて置換されたフェニルである場合であって；

存在する少なくとも1つのR³は極性置換基でなければならない、または各R³がHである場合、Φは置換されていないなければならない。

【0065】

式XXV、XXVI、またはXXVIIの化合物に関するいくつかの実施形態において、Z¹、Z²、Z³、およびZ⁴の各々はCR³であり、そして少なくとも1つのR³はHであるか、または少なくとも2つのR³はHである。しばしば、R⁶のうちの少なくとも1つはHであり、そして時々、R⁶の各々がHである。特定の実施形態において、存在

10

20

30

40

50

する少なくとも1つの R^3 が極性置換基であること以外には、存在する各 R^3 ならびに／または R^{6A} および R^{6B} の各々は、Hである。いくつかの実施形態において、各 R^{3A} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、および R^6 はHであり、そして R^{3B} は極性置換基（例えば、カルボキシレートバイオ同配体、カルボン酸、カルボキサミド、またはテトラゾール）である。式I、II、IIIおよびIVの化合物に関して記載される実施形態は、式XXV、XXVI、またはXXVIIの化合物に対してもまた適用可能である。

【0066】

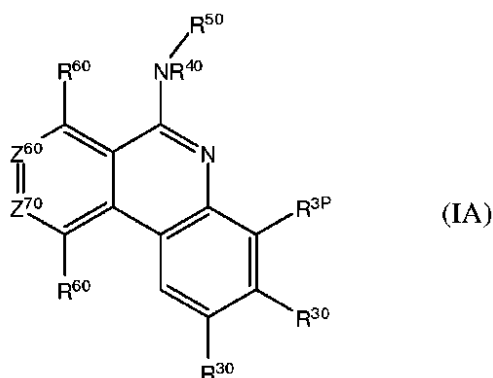
式XXV、XXVI、またはXXVIIの化合物に関する特定の実施形態において、 R^4 はHまたは CH_3 であり、そして R^5 は、必要に応じて置換された、五員、六員、または七員の炭素環式環または複素環式環（例えば、必要に応じて置換されたフェニル環）である。いくつかの実施形態において、 R^4 はHまたは CH_3 であり、そして R^5 は、1つ以上のハロゲン（例えば、F、Cl）、フルオロアルキル（例えば、 CF_3 ）、またはアセチレン置換基で置換されたフェニル環であり、これらの置換基は時々、3位、4位もしくは5位、またはこれらの組み合わせ（例えば、3位および5位）に存在する。 R^5 は、特定の実施形態において、必要に応じて置換されたフェニル置換基、ピリジル置換基、モルホリノ置換基、ピロリル置換基、またはピロリジニル置換基で置換された C_{1-3} アルキル、あるいはヒドロキシル置換基または置換基- NR^4R^4 で置換された C_{1-3} アルキルであり、ここで R^4 は、上で定義されたとおりである（例えば、 $-N(CH_3)_2$ ）。他の実施形態において、 R^5 は、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRC SNR_2$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、または $CONR_2$ で置換された C_{1-3} アルキルであり、ここで各Rは独立して、H、または $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアルキニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロアシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキル、もしくは $C_6 \sim C_{12}$ ヘテロアリールアルキルである。 R^6 置換基は、特定の実施形態において時々、ハロ、または $-NR^4R^5$ 置換基（例えば、 $-NH-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 部分（例えば、 $-NH-CH_3$ ））である。

【0067】

式Iの化合物のいくつかの実施形態において、本発明は、PIMキナーゼ（特に、PIM1キナーゼおよび／またはPIM2キナーゼ）に対する活性を有する化合物を提供する。式IA（ならびにIBおよびIC）の化合物は、これらのPIMキナーゼのうちの少なくとも1つのインヒビターであり、従って、過剰なPIM活性により特徴付けられるかまたは関連する状態を処置するために有用である。本発明のこの局面は、式IA、IBおよびICを有する化合物、1種以上の薬学的に受容可能な賦形剤および／またはキャリアと混合された少なくとも1つのこのような化合物を含有する薬学的組成物、ならびに状態（例えば、本明細書中に記載されるがん）ならびに疼痛および炎症を処置するためにこれらの化合物を使用する方法を提供する。これらの化合物は、この式：

【0068】

【化13】



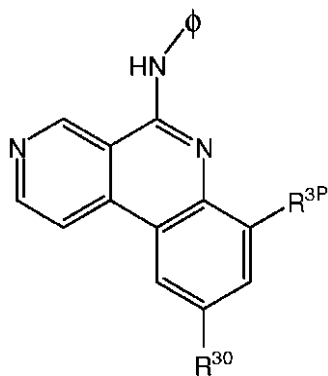
またはその薬学的に受容可能な塩を有する。

【0069】

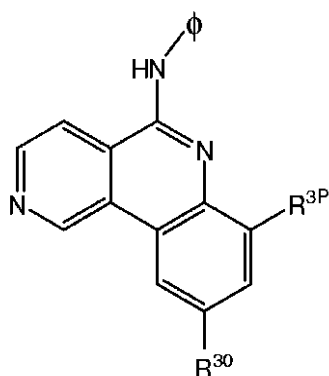
特定の好ましい実施形態において、式 I A の化合物は、式 I B または I C :

【0070】

【化14】



IB



IC

10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【0071】

式 I A、I B、および I C の化合物において：

Z⁶⁰ および Z⁷⁰ は独立して、N または C R⁶⁰ であり、ただし、Z⁶⁰ および Z⁷⁰ のうちの少なくとも一方は N であり；

20

各 R³⁰ および各 R⁶⁰ は独立して、H、または必要に応じて置換された C 1 ~ C 8 アルキル基、C 2 ~ C 8 ヘテロアルキル基、C 2 ~ C 8 アルケニル基、C 2 ~ C 8 ヘテロアルケニル基、C 2 ~ C 8 アルキニル基、C 2 ~ C 8 ヘテロアルキニル基、C 1 ~ C 8 アシル基、C 2 ~ C 8 ヘテロアシル基、C 6 ~ C 10 アリール基、C 5 ~ C 12 ヘテロアリール基、C 7 ~ C 12 アリールアルキル基、もしくは C 6 ~ C 12 ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各 R³⁰ および各 R⁶⁰ は、ハロ、OR、NR₂、NROR、NRNR₂、SR、SOR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCO NR₂、NRC SNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、または NO₂ であり得、

30

ここで各 R は独立して、H、または C 1 ~ C 8 アルキル、C 2 ~ C 8 ヘテロアルキル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 ヘテロアルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、C 2 ~ C 8 ヘテロアルキニル、C 1 ~ C 8 アシル、C 2 ~ C 8 ヘテロアシル、C 6 ~ C 10 アリール、C 5 ~ C 10 ヘテロアリール、C 7 ~ C 12 アリールアルキル、もしくは C 6 ~ C 12 ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の N、O または S を必要に応じて含む 3 員 ~ 8 員の環を形成し得；

そして各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、および NO₂ から選択される 1 つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

40

ここで各 R' は独立して、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 2 ~ C 6 ヘテロアルキル、C 1 ~ C 6 アシル、C 2 ~ C 6 ヘテロアシル、C 6 ~ C 10 アリール、C 5 ~ C 10 ヘテロアリール、C 7 ~ 12 アリールアルキル、または C 6 ~ 12 ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ヘテロアルキル、C 1 ~ C 6 アシル、C 1 ~ C 6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および =O から選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されており；

50

そしてここで、2つの R' は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得、

各 R^{40} は、H、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキル、および $C_1 \sim C_6$ アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

各 R^{50} は独立して、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim 8$ 炭素環式環、および $C_3 \sim 8$ 複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式環および複素環式環は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式または複素環式に必要に応じて縮合しているか；

あるいは R^{50} は、必要に応じて置換された $C_3 \sim 8$ 炭素環式環または $C_3 \sim 8$ 複素環式環で置換された、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、または $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルであり得；

各 $-NR^{40}R^{50}$ において、 R^{40} および R^{50} は、Nと一緒にあって、必要に応じて置換された3員～8員の環を形成し得、この環は、N、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得；

各 R^{3P} は、極性置換基を表し；

そして各 Φ は独立して、必要に応じて置換されたフェニルを表す。

【0072】

式IA、IBおよびICの化合物の薬学的に受容可能な塩および互変異性体もまた、本発明の範囲に含まれる。

【0073】

式IAのいくつかの化合物において、 Z^{60} はNであり得、一方で、 Z^{70} はCHであるか、または Z^{70} はNであり得、一方で Z^{60} はCHである。これらの化合物のうちのいくつかにおいて、 R^{40} は、H、または $C_1 \sim C_6$ アシル基、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。これらの化合物のうちのいくつかにおいて、 R^{50} は、必要に応じて置換されたフェニル基であるか、または R^{50} は $-(CH_2)_q-RG$ であり得、ここでqは、0～2の整数であり、そしてRGは、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、およびシクロプロパンから選択される、必要に応じて置換された環を表す。式IAの好ましい実施形態は、 R^{50} が必要に応じて置換されたフェニル（すなわち、 Φ ）である化合物を包含する。

【0074】

式IAのいくつかの化合物において、各 R^{30} は独立して、Hまたはハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。好ましくは、これらの化合物において、少なくとも1つの R^{30} はHである。

【0075】

R^{3P} は極性置換基であり、そして式Iの化合物について上に記載された極性置換基のうちのいずれかであり得る。式IAの化合物のいくつかの実施形態において、 R^{3P} は、トリアゾール環またはイミダゾール環であり、これは、置換されていても置換されていなくてもよく、そして好ましくは、このトリアゾール環またはイミダゾール環の炭素原子を介して、式IAにおける縮合三環式部分に結合している。他の実施形態において、 R^{3P} は、カルボン酸またはその塩、エステルもしくはバイオ同配体である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの R^3 は、例えば、カルボン酸含有置換基またはカルボキシレートバイオ同配体、あるいはその塩またはエステルである。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの R^3 は、カルボン酸含有置換基またはその塩である。他の実施形態において、 R^{3P} は、式 $-C(O)NR^{40}R^{50}$ のアミド基を表し、ここで $NR^{40}R^{50}$ は、上で定義されたとおりである。他の実施形態において、 R^{3P} は、エステル基 $-COOR^{80}$ を表し、ここで R^{80} は、Hまたは必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式Iの化合物に関連して記載された R^{3P} の実施形態は、本明細書中で、式IA、IB、およびICの化合物についてもまた有用である。式I、IA、IB、およびICの化合物に関連して記載された R^{3P} の実施形態は、式L、L-AおよびL-Bの化合物についてもまた有用である。

10

20

30

40

50

【0076】

式 I B または I C の化合物において、 R^{30} は代表的に、H またはハロである。 R^{3P} は、頻繁に、2-イミダゾリル環または 3-トリアゾリル環であり、これらの各々は、非置換であっても置換されていてもよい。これらの環が N において置換されている場合、これらは代表的に、C1～C6 アルキルまたは C1～C6 アシルで置換されているか、あるいはこの環の炭素原子で置換されている場合、ハロで置換されている。非置換 3-トリアゾールは、 R^{3P} について好ましい基である。

【0077】

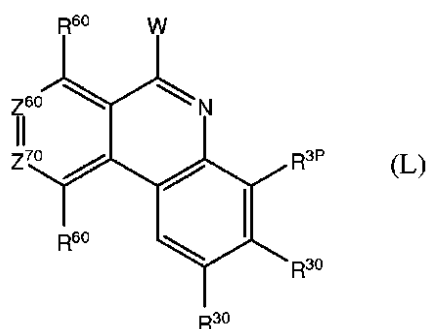
式 I B または I C の化合物において、 Φ は、必要に応じて置換されたフェニルであり、これは、非置換フェニルであっても、1 個～3 個の置換基で置換されたフェニルであってもよい。いくつかの実施形態において、フェニル環上の置換基は、ハロ、シアノ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $COOR^{40}$ 、および $SO_2NR^{40}R^{50}$ から選択され、そしてこれらの置換基のうちの 1 つ以上は、C1～C6 アルキル、C1～C6 アルコキシ、C2～C6 アルケニル、および C2～C6 アルキニルから選択される必要に応じて置換された基であり得る。

【0078】

本発明のいくつかの実施形態において、この化合物は、式 L、L-A および L-B の構造を有する。本発明のこの局面は、式 L を有する化合物、1 種以上の薬学的に受容可能な賦形剤および／またはキャリアと混合された少なくとも 1 つのこのような化合物を含有する薬学的組成物、ならびに本明細書中に記載される状態（例えば、がん、炎症または疼痛）を処置するためにこれらの化合物を使用する方法を提供する。これらの化合物は、この式：

【0079】

【化 15】



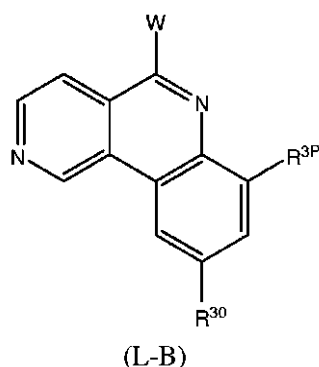
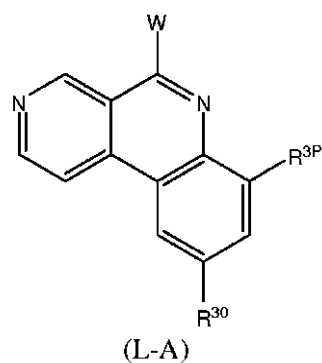
またはその薬学的に受容可能な塩を有する。

【0080】

特定の好ましい実施形態において、式 L の化合物は、式 L-A または L-B：

【0081】

【化 16】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を包含する。

【0082】

式 L、L-A および L-B の化合物において：

Z^{60} および Z^{70} は独立して、N または CR^{60} であり、ただし、 Z^{60} および Z^{70} のうちの少なくとも一方は N であり；

各 R^{30} および各 R^{60} は独立して、H、または必要に応じて置換された C1～C8 アルキル基、C2～C8 ヘテロアルキル基、C2～C8 アルケニル基、C2～C8 ヘテロアルケニル基、C2～C8 アルキニル基、C2～C8 ヘテロアルキニル基、C1～C8 アシル基、C2～C8 ヘテロアシル基、C6～C10 アリール基、C5～C12 ヘテロアリール基、C7～C12 アリールアルキル基、もしくは C6～C12 ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各 R^{30} および各 R^{60} は、ハロ、OR、 NR_2 、 $NROR$ 、 $NRNR_2$ 、S
R、SOR、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRC SNR_2$
、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、CN、COOR、 $CONR_2$ 、
OOCR、COR、または NO_2 であり得、

ここで各 R は独立して、H、または C1～C8 アルキル、C2～C8 ヘテロアルキル、
C2～C8 アルケニル、C2～C8 ヘテロアルケニル、C2～C8 アルキニル、C2～C8
ヘテロアルキニル、C1～C8 アシル、C2～C8 ヘテロアシル、C6～C10 アリール、
C5～C10 ヘテロアリール、C7～C12 アリールアルキル、もしくは C6～C12
ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の
N、O または S を必要に応じて含む 3 員～8 員の環を形成し得；

そして各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ
、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、 NR'_2 、SR'、 SO_2R'
、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CSNR'_2$ 、 NR'
 $C(=NR')NR'_2$ 、 $NR'COOR'$ 、 $NR'COR'$ 、CN、COOR'、 $CONR'_2$ 、
OOCR'、COR'、および NO_2 から選択される 1 つ以上の置換基で必要
に応じて置換され、

ここで各 R' は独立して、H、C1～C6 アルキル、C2～C6 ヘテロアルキル、C1
～C6 アシル、C2～C6 ヘテロアシル、C6～C10 アリール、C5～C10 ヘテロア
リール、C7～12 アリールアルキル、または C6～12 ヘテロアリールアルキルであり
、これらの各々は、ハロ、C1～C4 アルキル、C1～C4 ヘテロアルキル、C1～C6
アシル、C1～C6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および =O から選択される 1 つ
以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2 つの R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテ
ロ原子を必要に応じて含む、3 員～7 員の環を形成し得、

各 R^{3P} は、極性置換基を表し；

そして各 W は、必要に応じて置換されたアリール環、ヘテロアリール環、または C₃～
₈ シクロアルキル環を表す。

【0083】

式 L、L-A および L-B の化合物の薬学的に受容可能な塩および互変異性体もまた、
本発明の範囲内に含まれる。

【0084】

式 L、L-A および L-B のいくつかの実施形態において、各 R^{3P} は、必要に応じて
置換されたイミダゾール環またはトリアゾール環を表す。

【0085】

式 L のいくつかの化合物において、 Z^{60} は N であり得、一方で Z^{70} は CH であるか
、または Z^{70} は N であり得、一方で Z^{60} は CH である。

【0086】

式 L、L-A および L-B のいくつかの実施形態において、W は、単環式の 6 員芳香族
環もしくは 5 員～6 員のヘテロ芳香族環、または縮合二環式の 8 員～10 員の芳香族環も
しくはヘテロ芳香族環を表し、これらの環の各々は、必要に応じて置換され得る。いくつ

10

20

30

40

50

かのこのような実施形態において、Wは、フェニル、ナフチル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、ピロール、チアゾール、およびイソチアゾールからなる群より選択される、必要に応じて置換された芳香族環またはヘテロ芳香族環を表す。

【0087】

式Lの好ましい実施形態は、Wが必要に応じて置換されたフェニル環である化合物を包含する。他の実施形態において、Wは、必要に応じて置換されたC3～8シクロアルキル環を表す。時々、Wはシクロプロピルである。

【0088】

式Lのいくつかの実施形態において、各R30は独立して、H、ハロまたはC1～C6アルキルである。好ましくは、これらの化合物において、少なくとも1つのR30はHである。

10

【0089】

R3Pは極性置換基であり、そして式IA、IBおよびICの化合物について上に記載された極性置換基のうちのいずれかであり得る。式Lのいくつかの実施形態において、R3Pは、トリアゾール環またはイミダゾール環であり、これは、置換されていても置換されていなくてもよく、そして好ましくは、このトリアゾール環またはイミダゾール環の炭素原子を介して、式Lにおける縮合三環式部分に結合している。

【0090】

式L-AまたはL-Bの化合物において、R30は代表的に、Hまたはハロである。R3Pは頻繁に、2-イミダゾリル環または3-トリアゾリル環であり、これらの各々は、非置換であっても置換されていてもよい。これらの環がNにおいて置換されている場合、これらは代表的に、C1～C6アルキルまたはC1～C6アシルで置換されているか、あるいはこの環の炭素原子において置換されている場合、ハロで置換されている。非置換3-トリアゾールは、R3Pについて好ましい基である。

20

【0091】

式L-AまたはL-Bのいくつかの実施形態において、Wは、必要に応じて置換されたフェニルであり、このフェニルは、非置換フェニルであっても、1個～3個の置換基で置換されたフェニルであってもよい。いくつかの実施形態において、フェニル環上の置換基は、ハロ、シアノ、CF3、-OCF3、COOR40、およびSO2NR40R50から選択され、そしてこれらの置換基のうちの1つ以上が、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C2～C6アルケニル、およびC2～C6アルキニルから選択される必要に応じて置換された基であり得、ここでR40およびR50の各々は、式IAについて定義されている。

30

【0092】

本明細書中ではまた、本明細書中に記載される式(式IA、IB、IC、L、L-AおよびL-Bが挙げられる)のうちのいずれかの化合物、ならびに少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤、あるいは2種以上の薬学的に受容可能なキャリアおよび/または賦形剤を含有する、薬学的組成物が提供される。式Iの化合物は、式IA、IBおよびICの化合物を包含し得ることが理解される。薬学的組成物は、本明細書中に記載される処置において利用され得る。

40

【0093】

CK2タンパク質、PIMタンパク質またはFltタンパク質と相互作用する候補分子を同定する方法もまた提供され、この方法は、CK2プロテインキナーゼ、PIMプロテインキナーゼまたはFltプロテインキナーゼおよび本明細書中に記載される化合物を含有する組成物を、候補分子と、この化合物とこのプロテインキナーゼとが相互作用する条件下で接触させる工程、ならびにこの候補分子なしで、プロテインキナーゼと相互作用する化合物の量が、この化合物とこのプロテインキナーゼとの間のコントロール相互作用に対して調節されるか否かを決定する工程であって、これによって、このコントロール相互作用に対してこのプロテインキナーゼと相互作用する化合物の量を調節する候補分子が、

50

このプロテインキナーゼと相互作用する候補分子として識別される、工程を包含する。

【0094】

特定の実施形態において、このタンパク質は、細胞系または無細胞系に存在する。このタンパク質、この化合物または分子は、いくつかの実施形態において、固相と会合している。特定の実施形態において、この化合物とこのタンパク質との間の相互作用は、検出可能な標識を介して検出され、この場合、いくつかの実施形態において、このタンパク質が検出可能な標識を含み、そして特定の実施形態において、この化合物が検出可能な標識を含む。この化合物とこのタンパク質との間の相互作用は、時々、検出可能な標識を用いずに検出される。

【0095】

特定の実施形態において、このタンパク質は、C K 2 タンパク質（例えば、配列番号 1、2 または 3 のアミノ酸配列を含む C K 2 タンパク質、あるいはそれらの実質的に同一なバリエーション）である。

【0096】

【化 17】

配列番号 1 (NP_001886; カゼインキナーゼ II α 1 サブユニットアイソフォーム a [Homo sapiens])

```
1  msgpvpsrar vytdvnthrp reywdyeshv vewgnqddyq lvrklgrgky sevfeainit
61  nnekvvvkil kpvkkkkikr eikilenlrg gpniitladi vkdpvsrtpa lvfehnntd
121 fkqlyqtltd ydirfymyei lkaldychsm gimhrdvkph nvmidhehrk lrlidwglae
181 fyhpgqeynv rvasryfkqp ellvdyqmyd ysldmwsllgc mlasimifrke pffhghdnyd
241 qlvriakvlg tedlydyidk ynielddprfn dilgrhsrkr werfvhsenq hlvspealdf
301 ldkllrydhq srltareame hpyfytvkvk qarmgssssmp ggstpvssan mmsgissvpt
361 psplgplags pviaaanplg mpvpaaagaq q
```

配列番号 2 (NP_808227; カゼインキナーゼ II α 1 サブユニットアイソフォーム a [Homo sapiens])

```
1  msgpvpsrar vytdvnthrp reywdyeshv vewgnqddyq lvrklgrgky sevfeainit
61  nnekvvvkil kpvkkkkikr eikilenlrg gpniitladi vkdpvsrtpa lvfehnntd
121 fkqlyqtltd ydirfymyei lkaldychsm gimhrdvkph nvmidhehrk lrlidwglae
181 fyhpgqeynv rvasryfkqp ellvdyqmyd ysldmwsllgc mlasimifrke pffhghdnyd
241 qlvriakvlg tedlydyidk ynielddprfn dilgrhsrkr werfvhsenq hlvspealdf
301 ldkllrydhq srltareame hpyfytvkvk qarmgssssmp ggstpvssan mmsgissvpt
361 psplgplags pviaaanplg mpvpaaagaq q
```

配列番号 3 (NP_808228; カゼインキナーゼ II α 1 サブユニットアイソフォーム b [Homo sapiens])

```
1  myeilkaldy chsmgimhrd vkphnvmidh ehrklrlidw glaefyhpgq eynvrvasry
61  fgkpellvdy qmydysldmw slgcm lasmi frkepffhgh dnydqlvria kvlgtedlyd
121 yidkynield prfndilgrh srkrwerfvh senqhlvspe aldfldkllr ydhqsrltar
181 eamehpyfyt vvkdgarmgs ssmppggstpv ssanmmsgis svptpsplgp lagspviaaa
241 nplgmpvpaa agaqq
```

C K 2 タンパク質、P I M タンパク質、または F l t タンパク質の活性を調節する方法がまた提供され、これらの方法は、このタンパク質を含む系を、このタンパク質の活性を調節するために有効な量の、本明細書中に記載される化合物と接触させる工程を包含する。特定の実施形態において、このタンパク質の活性が阻害され、そして時々、このタンパク質は、C K 2 タンパク質（例えば、配列番号 1、2 または 3 のアミノ酸配列を含む C K 2 タンパク質、あるいはそれらの実質的に同一なバリエーション）である。他の実施形態において、このタンパク質は、P I M タンパク質または F l t タンパク質である。特定の実施形態において、この系は細胞であり、そして他の実施形態において、この系は無細胞系である。このタンパク質またはこの化合物は、特定の実施形態において、固相と会合し得る。

【0097】

細胞増殖を阻害する方法もまた提供され、これらの方法は、細胞を、該細胞の増殖を阻害するために有効な量の本明細書中に記載される化合物と接触させる工程を包含する。これらの細胞は、時々、細胞株（例えば、がん細胞株（例えば、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、造血がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がんの細胞株））である。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態において、このがん細胞株は、乳がん、前立腺がんまたは膵臓がんの細胞株である。これらの細胞は、時々、組織内に存在し、被験体内に存在し得、時折、腫瘍内に存在し、そして時々、被験体内の腫瘍に存在する。特定の実施形態において、この方法は、細胞アポトーシスを誘導する工程をさらに包含する。細胞は、時々、黄斑変性を有する被験体由来である。

【0098】

異常な細胞増殖に関連する状態を処置する方法もまた提供され、これらの方法は、本明細書中に記載される化合物を、この処置を必要とする被験体に、細胞増殖状態を処置するために有効な量で投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この細胞増殖状態は、腫瘍関連がんである。このがんは、時々、乳房、前立腺、膵臓、肺、結腸直腸、皮膚、または卵巣のがんである。いくつかの実施形態において、この細胞増殖状態は、非腫瘍がん（例えば、造血がん）である。他の実施形態において、この細胞増殖状態は、いくつかの実施形態において、黄斑変性である。

10

【0099】

がんまたは炎症障害の処置を必要とする被験体において、がんまたは炎症障害を処置する方法もまた提供され、これらの方法は、この被験体に、このような障害を処置するために有用な、治療有効量の治療剤を投与する工程；およびこの被験体に、CK2、PIMまたはFltを阻害する分子を、この治療剤の所望の効果を増強するために有効な量で投与する工程を包含する。特定の実施形態において、CK2、PIMまたはFltを阻害する分子は、本発明に記載されるような式I、IA、IB、IC、L、L-AもしくはL-Bの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。いくつかの実施形態において、CK2、PIMまたはFltを阻害する分子は、上に示される公知化合物、本明細書中に提供される表のうちの1つの化合物、またはこれらの化合物のうちの1つの薬学的に受容可能な塩である。いくつかの実施形態において、CK2、PIMまたはFltを阻害する分子により増強される治療剤の所望の効果は、細胞増殖の低下である。特定の実施形態において、CK2、PIMまたはFltを阻害する分子により増強される治療剤の所望の効果は、少なくとも1つの型の細胞のアポトーシスの増加である。

20

【0100】

いくつかの実施形態において、治療剤、およびCK2、PIMまたはFltを阻害する分子は、実質的に同時に投与される。治療剤、およびCK2、PIMまたはFltを阻害する分子は、時々、被験体により同時に使用される。治療剤、およびCK2、PIMまたはFltを阻害する分子は、特定の実施形態において、1つの薬学的組成物に組み合わせられる。

30

【0101】

本明細書中に記載される化合物および単離されたタンパク質を含有する、組成物がまた提供される。このタンパク質は、時々、CK2タンパク質（例えば、配列番号1、2または3のアミノ酸配列を含むCK2タンパク質、あるいはそれらの実質的に同一なバリエーション）である。いくつかの実施形態において、このタンパク質は、PIMタンパク質である。他の実施形態において、このタンパク質は、Fltタンパク質である。特定の組成物は、本明細書中に記載される化合物を、細胞と組み合わせて含有する。この細胞は、細胞株（例えば、がん細胞株）由来であり得る。後者の実施形態において、このがん細胞株は、時々、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、造血がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がんの細胞株である。

40

【0102】

本発明のこれらおよび他の実施形態は、以下の説明に記載される。

【図面の簡単な説明】

【0103】

【図1】図1は、CK2活性の阻害を示すアッセイデータを図示する。

【図2A】図2Aは、ICRマウスに静脈内投与および経口投与した後の、本明細書中に記載される化合物の経時的な平均血漿中濃度を示す。

50

【図 2 B】図 2 B は、I C R マウスに静脈内投与および経口投与した後の、本明細書中に記載される化合物の経時的な平均血漿中濃度を示す。

【図 3 A】図 3 A は、本明細書中に記載される化合物を投与された腫瘍保有異種移植片動物における経時的な腫瘍体積を示す。

【図 3 B】図 3 B は、本明細書中に記載される化合物を投与された腫瘍保有異種移植片動物における経時的な体重を示す。

【図 3 C】図 3 C は、個々の動物における腫瘍に対する化合物の効果を図示する。

【図 3 D】図 3 D は、個々の動物における腫瘍に対する化合物の効果を図示する。

【図 4 A】図 4 A は、本明細書中に記載される化合物を投与された腫瘍保有異種移植片動物における経時的な腫瘍体積を示す。

【図 4 B】図 4 B は、本明細書中に記載される化合物を投与された腫瘍保有異種移植片動物における経時的な体重を示す。

【発明を実施するための形態】

【0104】

(発明を実施するための形態)

本明細書中に提供される式の化合物(式 I A、I B、I C、L、L-A または L-B の化合物が挙げられる)は、生物学的活性(細胞増殖を阻害することが挙げられるが、これに限定されない)を示し得る。このような式の化合物は、例えば、C K 2 活性、P I M 活性および/または F l t 活性を調節し得る。従って、このような化合物は、当業者により多数の用途で利用され得る。例えば、本明細書中に記載される化合物は、(i) プロテインキナーゼ活性(例えば、C K 2 活性)の調節、(i i) P I M 活性(例えば、P I M-1 活性)の調節、(i i i) F M S 様チロシンキナーゼ(F l t) 活性(例えば、F l t-3 活性)の調節、(i v) 細胞増殖の調節、(v) アポトーシスの調節、および(v i) 細胞増殖関連障害、疼痛または炎症の処置(例えば、単独での投与もしくは別の分子との同時投与)が挙げられるがこれらに限定されない、用途を見出し得る。

【0105】

「必要に応じて置換された」とは、本明細書中で使用される場合、記載される特定の基が水素ではない置換基を有しても、その基が1つ以上の水素ではない置換基を有さなくてもよいことを示す。他に特定されない場合、存在し得るこのような置換基の総数は、記載される基の非置換形態に存在する H 原子の数に等しい。任意の置換基が二重結合を介して付着する場合(例えば、カルボニル酸素(=O))、この基は利用可能な2の原子価を占めるので、含まれ得る置換基の総数は、利用可能な原子価の数に従って減少する。

【0106】

本発明の化合物はしばしば、塩として調製され得るように、イオン性基を有する。この場合、その化合物が参照される場合は常に、薬学的に受容可能な塩もまた使用され得ることが当該分野において理解される。これらの塩は、無機酸または有機酸を含む酸付加塩であり得るか、あるいはこれらの塩は、本発明の化合物の酸性形態である場合、無機塩基または有機塩基から調製され得る。頻繁に、これらの化合物は、薬学的に受容可能な酸または塩基の付加生成物として調製される薬学的に受容可能な塩として調製されるかまたは使用される。適切な薬学的に受容可能な酸および塩基は、当該分野において周知であり、そして酸付加塩を形成するためには、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、乳酸、クエン酸、または酒石酸であり、そして塩基性塩を形成するためには、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、カフェイン、種々のアミンなどである。適切な塩の調製のための方法は、当該分野において十分に確立されている。いくつかの場合において、これらの化合物は、酸性官能基と塩基性官能基との両方を含み得、この場合、これらの化合物は、2つのイオン価基を有し得るが依然として電荷を有さない。

【0107】

いくつかの場合において、本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を含む。本発明は、単離された立体異性体形態の各々、および種々の程度のキラル純度の立体異性体の混合物(ラセミ混合物が挙げられる)を包含する。本発明はまた、形成され得る種々のジアス

10

20

30

40

50

テレオマーおよび互変異性体を包含する。本発明の化合物はまた、1つより多くの互変異性形態で存在し得る。本明細書中での1つの互変異性体との記載は、簡便にする目的のみであり、示される形態の他の互変異性体を包含することもまた理解される。

【0108】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」は、直鎖、分枝鎖および環状の、一価のヒドロカルビル基およびこれらの組み合わせであって、非置換である場合にはCおよびHのみを含むものを包含する。例としては、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシル、シクロペンチルエチル、2-プロペニル、3-ブチニルなどが挙げられる。このような各基の炭素原子の総数は、時々、本明細書中に記載される。例えば、この基が10個までの炭素原子を含み得る場合、1~10CまたはC1~C10またはC1~10と表され得る。ヘテロ原子（代表的に、N、OおよびS）が炭素原子を置き換えてもよい場合（例えば、ヘテロアルキル基においてのように）、その基を記載する数は、例えば、依然としてC1~C6と記載されても、その基の炭素原子の数と、記載される環または鎖の骨格中の炭素原子に対する置き換えとして含まれるこのようなヘテロ原子の数とを合わせた合計を表す。

【0109】

代表的に、本発明のアルキル置換基、アルケニル置換基およびアルキニル置換基は、1~10C（アルキル）または2~10C（アルケニルもしくはアルキニル）を含む。好ましくは、これらの置換基は、1~8C（アルキル）または2~8C（アルケニルもしくはアルキニル）を含む。時々、これらの置換基は、1~4C（アルキル）または2~4C（アルケニルもしくはアルキニル）を含む。1つの基は、2つより多くの型の多重結合、または1つより多くの多重結合を含み得る。このような基は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む場合、用語「アルケニル」の定義に含まれ、そして少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む場合、用語「アルキニル」の定義に含まれる。

【0110】

アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、しばしば、置換が化学的に意味をなす程度まで、必要に応じて置換される。代表的な置換基としては、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR、=NR、OR、NR₂、SR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCO NR₂、NRC SNR₂、NRC(=NR)NR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、C≡CR、COOR、CONR₂、OOCR、COR、およびNO₂が挙げられるが、これらに限定されず、ここで各Rは独立して、H、C1~C8アルキル、C2~C8ヘテロアルキル、C1~C8アシル、C2~C8ヘテロアシル、C2~C8アルケニル、C2~C8ヘテロアルケニル、C2~C8アルキニル、C2~C8ヘテロアルキニル、C6~C10アリール、またはC5~C10ヘテロアリールであり、そして各Rは、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、C≡CR'、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂で必要に応じて置換されており、ここで各R'は独立して、H、C1~C8アルキル、C2~C8ヘテロアルキル、C1~C8アシル、C2~C8ヘテロアシル、C6~C10アリールまたはC5~C10ヘテロアリールである。アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基はまた、C1~C8アシル、C2~C8ヘテロアシル、C6~C10アリールまたはC5~C10ヘテロアリールにより置換され得、これらの各々は、特定の基について適切な置換基により置換され得る。

【0111】

「アセチレン」置換基とは、必要に応じて置換された2~10Cアルキニル基であり、そして式-C≡C-R^aのものであり、ここでR^aは、H、またはC1~C8アルキル、C2~C8ヘテロアルキル、C2~C8アルケニル、C2~C8ヘテロアルケニル、C2~C8アルキニル、C2~C8ヘテロアルキニル、C1~C8アシル、C2~C8ヘテロアシル、C6~C10アリール、C5~C10ヘテロアリール、C7~C12アリールア

ルキル、もしくはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、そして各R^a基は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂からなる群より選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換されており、ここで各R'は独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₂～C₆ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₅～C₁₀ヘテロアリール、C₇～C₁₂アリールアルキル、またはC₆～C₁₂ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および=Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得る。いくつかの実施形態において、-C≡C-R^aのR^aは、HまたはMeである。

10

【0112】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、および「ヘテロアルキニル」などは、対応するヒドロカルビル（アルキル、アルケニルおよびアルキニル）基と同様に定義されるが、「ヘテロ」との用語は、骨格残基内に1個～3個のOヘテロ原子、Sヘテロ原子またはNヘテロ原子あるいはこれらの組み合わせを含む基をいい、従って、対応するアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基の少なくとも1つの炭素原子は、特定されるヘテロ原子のうちの1つにより置き換えられて、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、またはヘテロアルキニル基を形成する。アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基のヘテロ原子についての代表的かつ好ましいサイズは一般に、対応するヒドロカルビル基についてと同じであり、従って、ヘテロ形に存在し得る置換基は、ヒドロカルビル基について上に記載される置換基と同じである。化学的安定性の理由により、他に特定されない限り、このような基は、ニトロ基またはスルホニル基においてのようにNまたはS上にオキシ基が存在する場合を除いて、2つより多くの連続したヘテロ原子を含まないこともまた理解される。

20

【0113】

「アルキル」は、本明細書中で使用される場合、シクロアルキル基およびシクロアルキルアルキル基を包含するが、用語「シクロアルキル」は、本明細書中で、環炭素原子を介して結合する炭素環式非芳香族基を記載するために使用され得、そして「シクロアルキルアルキル」は、アルキルリンカーを介して分子に接続される炭素環式非芳香族基を記載するために使用され得る。同様に、「ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を環員として含み、そして環原子（CであってもNであってもよい）を介して分子に接続される、非芳香族環式基を記載するために使用され得、そして「ヘテロシクリルアルキル」は、リンカーを介して別の分子に接続されるような基を記載するために使用され得る。シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、およびヘテロシクリルアルキル基のために適切なサイズおよび置換基は、アルキル基について上に記載されたサイズおよび置換基と同じである。本明細書中で使用される場合、これらの用語はまた、その環が非芳香族である限り、1つまたは2つの二重結合を含む環を包含する。

30

40

【0114】

本明細書中で使用される場合、「アシル」は、カルボニル炭素原子の2つの利用可能な原子価位置のうちの1つに結合した、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基またはアリールアルキル基を含む基を包含し、そしてヘテロアシルとは、カルボニル炭素以外の少なくとも1つの炭素が、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置き換えられている、対応する基をいう。従って、ヘテロアシルとしては、例えば、-C(=O)ORおよび-C(=O)NR₂、ならびに-C(=O)-ヘテロアリールが挙げられる。

【0115】

50

アシル基およびヘテロアシル基は、これらがカルボニル炭素原子の開いた原子価を介して付着している任意の基または分子に結合する。代表的に、これらは、C 1～C 8 アシル基（ホルミル、アセチル、ピバロイル、およびベンゾイルが挙げられる）、ならびにC 2～C 8 ヘテロアシル基（メトキシアセチル、エトキシカルボニル、および4-ピリジノイルが挙げられる）である。ヒドロカルビル基、アリール基、およびアシル基またはヘテロアシル基を含むこのような基のヘテロ形は、アシル基またはヘテロアシル基の対応する成分の各々について一般的に適切な置換基であると本明細書中に記載された置換基で置換され得る。

【0116】

「芳香族」部分または「アリール」部分とは、芳香族性という周知の特徴を有する、単環式部分または縮合二環式部分をいう。例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。同様に、「ヘテロ芳香族」および「ヘテロアリール」とは、環員として、O、SおよびNから選択される1つ以上のヘテロ原子を含む、このような単環式環系または縮合二環式環系をいう。ヘテロ原子の含有は、5員環および6員環における芳香族性を可能にする。代表的なヘテロ芳香族系としては、単環式C 5～C 6 芳香族基（例えば、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、およびイミダゾリル）、ならびにこれらの単環式基のうちの1つをフェニル環またはヘテロ芳香族単環式基のうちのいずれかと縮合させてC 8～C 10 二環式基を形成することにより形成される縮合二環式部分（例えば、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ピラゾロピリジル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニルなど）が挙げられる。環系全体にわたる電子分布の観点で芳香族性の特徴を有する、単環式系または縮合環二環式系の任意のものが、この定義に含まれる。この定義はまた、その分子の残りの部分に直接付着する環が少なくとも芳香族性の特徴を有する、二環式基を包含する。代表的に、これらの環系は、5個～12個の環員原子を含む。好ましくは、単環式アリールは、6個の環員を含み、そして単環式ヘテロアリールは、5個～6個の環員を含み、そして二環式のアリールおよびヘテロアリールは、8個～10個の環員を含む。

【0117】

アリール部分およびヘテロアリール部分は、種々の置換基（C 1～C 8 アルキル、C 2～C 8 アルケニル、C 2～C 8 アルキニル、C 5～C 12 アリール、C 1～C 8 アシル、およびこれらのヘテロ形が挙げられる）で置換され得、これらの置換基の各々は、それら自体がさらに置換されてもよい。アリール部分およびヘテロアリール部分のための他の置換基としては、ハロ、OR、NR₂、SR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRC ONR₂、NRC SNR₂、NRC (=NR) NR₂、NRC OOR、NRC OR、CN、C≡CR、COOR、CONR₂、OOCR、COR、およびNO₂が挙げられ、ここで各Rは独立して、H、C 1～C 8 アルキル、C 2～C 8 ヘテロアルキル、C 2～C 8 アルケニル、C 2～C 8 ヘテロアルケニル、C 2～C 8 アルキニル、C 2～C 8 ヘテロアルキニル、C 6～C 10 アリール、C 5～C 10 ヘテロアリール、C 7～C 12 アリールアルキル、またはC 6～C 12 ヘテロアリールアルキルであり、そして各Rは必要に応じて、アルキル基について上に記載されたように置換される。アリール基またはヘテロアリール基の置換基は、もちろん、このような各型の置換基に対して適切であるように、またはその置換基の各成分に対して適切であるように、本明細書中に記載される基でさらに置換され得る。従って、例えば、アリールアルキル置換基は、そのアリール部分において、アリール基について代表的であると本明細書中に記載された置換基で置換され得、そしてこの置換基はさらに、そのアルキル部分において、アルキル基について代表的または適切であると本明細書中に記載された置換基で置換され得る。

【0118】

同様に、「アリールアルキル」および「ヘテロアリールアルキル」とは、それらの付着点に、連結基（例えば、アルキレン（置換または非置換の、飽和または不飽和の、環状リンカーまたは非環状リンカーが挙げられる））を介して結合している、芳香族環系および

ヘテロ芳香族環系をいう。代表的に、このリンカーは、C 1～C 8 アルキルまたはそのヘテロ形である。これらのリンカーはまた、カルボニル基を含み得、従って、これらのリンカーが、アシル部分またはヘテロアシル部分としての置換基を提供することを可能にする。アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基におけるアリール環またはヘテロアリール環は、アリール基について上に記載されたものと同じ置換基で置換され得る。好ましくは、アリールアルキル基は、アリール基について上で定義された基で必要に応じて置換されたフェニル環、および非置換であるかまたは1つもしくは2つのC 1～C 4 アルキル基もしくはヘテロアルキル基で置換されたC 1～C 4 アルキレンを含み、ここでこのアルキル基またはヘテロアルキル基は、必要に応じて環化して、シクロプロパン、ジオキソラン、またはオキサシクロペンタンなどの環を形成し得る。同様に、ヘテロアリールアルキル基は、好ましくは、アリール基に対して代表的な置換基であると上で記載された基で必要に応じて置換されたC 5～C 6 単環式ヘテロアリール基、および非置換であるか、または1つもしくは2つのC 1～C 4 アルキル基もしくはヘテロアルキル基で置換されたC 1～C 4 アルキレンを含むか、あるいはヘテロアリールアルキル基は、必要に応じて置換されたフェニル環またはC 5～C 6 単環式ヘテロアリール基、および非置換であるか、または1つもしくは2つのC 1～C 4 アルキル基もしくはヘテロアルキル基で置換されたC 1～C 4 ヘテロアルキレンを含み、ここでこのアルキル基またはヘテロアルキル基は、必要に応じて環化して、シクロプロパン、ジオキソラン、またはオキサシクロペンタンなどの環を形成し得る。

10

20

【0119】

アリールアルキル基またはヘテロアリールアルキル基が、必要に応じて置換されていると記載される場合、これらの置換基は、その基のアルキル部分もしくはヘテロアルキル部分、またはアリール部分もしくはヘテロアリール部分のいずれに存在してもよい。アルキル部分またはヘテロアルキル部分に必要なに応じて存在する置換基は、必要に応じて、アルキル基について一般的に上で記載されたものと同じである。アリール部分またはヘテロアリール部分に必要なに応じて存在する置換基は、アリール基について一般的に上で記載されたものと同じである。

【0120】

「アリールアルキル」基とは、本明細書中で使用される場合、置換されていない場合のヒドロカルビル基であり、そして環およびアルキレンまたは類似のリンカーの炭素原子の総数により記載される。従って、ベンジル基はC 7 アリールアルキル基であり、そしてフェニルエチルはC 8 アリールアルキルである。

30

【0121】

「ヘテロアリールアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、リンカー基を介して付着したアリール基を含む部分をいい、そしてアリール部分の少なくとも1つの環原子、または連結基の1つの原子がN、OおよびSから選択されるヘテロ原子である点で、「アリールアルキル」とは異なる。ヘテロアリールアルキル基は、本明細書中で、環とリンカーとを合わせた原子の総数に従って記載され、そしてヘテロアリールリンカーを介して連結したアリール基；ヒドロカルビルリンカー（例えば、アルキレン）を介して連結したヘテロアリール基；およびヘテロアルキルリンカーを介して連結したヘテロアリール基を包含する。従って、例えば、C 7 ヘテロアリールアルキルは、ピリジルメチル、フェノキシ、およびN-ピロリルメトキシを包含する。

40

【0122】

「アルキレン」とは、本明細書中で使用される場合、二価のヒドロカルビル基をいう。なぜなら、この基は二価であるので、2つの他の基と一緒に連結し得るからである。代表的に、この用語は-(CH₂)_n-をいい、ここでnは1～8であり、そして好ましくは、nは1～4であるが、特定される場合、このアルキレンはまた、他の基により置換され得、従って、他の長さであり得、そして開いた原子価は、鎖の両端にある必要はない。従って、-CH(Me)-および-C(Me)₂-はまた、アルキレンと称され得る。なぜなら、シクロプロパン-1, 1-ジイルなどの環状基であり得るからである。アルキレン基

50

が置換される場合、これらの置換基としては、本明細書中に記載されるようなアルキル基に対して代表的に存在する置換基が挙げられる。

【0123】

一般に、任意のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、もしくはアリール基またはアリールアルキル基、あるいは置換基中に含まれるこれらの基のうちの1つの任意のヘテロ形は、それ自体が必要に応じて、さらなる置換基により置換され得る。これらの置換基の性質は、これらの置換基が他に説明されない場合、第一級置換基自体に関連して記載される性質と類似である。従って、例えば、 R^7 がアルキルである実施形態において、このアルキルは、 R^7 についての実施形態として列挙される残りの置換基により必要に応じて置換され得る（これが化学的意味をなす場合、およびこれがアルキル自体について提供されたサイズ限定を損なわない場合（例えば、アルキルまたはアルケニルにより置換されるアルキルは、実際に、これらの実施形態についての炭素原子の上限を超え、従って、包含されない））。しかし、アリール、アミノ、アルコキシ、 $=O$ などにより置換されるアルキルは、本発明の範囲内に含まれ、そしてこれらの置換基の原子は、記載されるアルキル基、アルケニル基などを説明するために使用される数に含まれない。置換基の数が特定得されていない場合、各これらのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基アシル基、またはアリール基は、その離容易可能な原子価に従う数の置換基で置換され得る。具体的には、これらの基のうちの任意のものは、例えば、その利用可能な原子価のいずれかまたは全てにおいて、フッ素原子で置換され得る。

【0124】

「ヘテロ形」とは、本明細書中で使用される場合、指定された炭素環式基の少なくとも1つの炭素原子が、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子で置き換えられている、アルキル、アリール、またはアシルなどの基の誘導体をいう。従って、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、およびアリールアルキルのヘテロ形は、それぞれ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアシル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルである。オキソ基がNまたはSと結合してニトロ基またはスルホニル基を形成する場合を除いて、2つ以下のN原子、O原子またはS原子が、通常、連続して接続されることが理解される。

【0125】

「ハロ」とは、本明細書中で使用される場合、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。フルオロおよびクロロが、しばしば好ましい。

【0126】

「アミノ」とは、本明細書中で使用される場合、 NH_2 をいうが、アミノが「置換された」または「必要に応じて置換された」と記載される場合、この用語は、 $NR'R''$ を包含し、ここで各 R' および R'' は独立して、Hであるか、あるいはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、アリール基、もしくはアリールアルキル基、またはこれらの基のうちの1つのヘテロ形であり、そしてアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、アリール基、もしくはアリールアルキル基、またはこれらの基のうちの1つのヘテロ形の各々是对応する基について適切であると本明細書中に記載された置換基で必要に応じて置換されている。この用語はまた、 R' および R'' が一緒に連結して3員～8員の環を形成し、この環が飽和であっても不飽和であっても芳香族であってもよく、そして環員としてN、OおよびSから独立して選択される1個～3個のヘテロ原子を含み、そしてアルキル基について適切であると記載された置換基で必要に応じて置換されている形態を包含するか、あるいは $NR'R''$ が芳香族基である場合、これは、ヘテロアリール基について代表的であると記載された置換基で必要に応じて置換されている。

【0127】

本明細書中で使用される場合、用語「炭素環」とは、環内に炭素原子のみを含む環状化合物をいい、一方で、「複素環」とは、ヘテロ原子を含む環状化合物をいう。炭素環式構造および複素環式構造は、単環式環系、二環式環系、または三環式環系を有する化合物を包含する。炭素環式環および複素環式環は、飽和であっても、部分不飽和であっても、芳

香族であってもよい。

【0128】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロ原子」とは、炭素でも水素でもない任意の原子（例えば、窒素、酸素または硫黄）をいう。

【0129】

複素環の代表的な例としては、テトラヒドロフラン、1, 3-ジオキソラン、2, 3-ジヒドロフラン、ピラン、テトラヒドロピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン、イソオキサゾール、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、オクタヒドロピロロ[3, 4-b]ピリジン、ペラジン、ピラジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2, 4-ジオン、1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン、インドール、チアゾール、ベンゾチアゾール、チアジアゾール、チオフエン、テトラヒドロチオフエン、1, 1-ジオキシド、ジアゼピン、トリアゾール、グアニジン、ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H- β -カルボリン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ラクトン、アジリジン、アゼチジン、ピペリジン、ラクタムが挙げられるが、これらに限定されず、ヘテロアリアルもまた包含し得る。ヘテロアリアルその他の代表的な例としては、フラン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、イミダゾール、ベンゾイミダゾールおよびトリアゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0130】

本明細書中で使用される場合、用語「無機置換基」とは、炭素を含まないか、または水素以外の元素に結合した炭素を含まない、置換基（例えば、炭素原子、一酸化炭素、二酸化炭素、およびカーボネート）をいう。無機置換基の例としては、ニトロ、ハロゲン、アジド、シアノ、スルホニル、スルフィニル、スルホネート、ホスフェートなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0131】

用語「処置する」および「処置」とは、本明細書中で使用される場合、疾患または状態を改善すること、軽減すること、低下させること、および症状を除くことをいう。本明細書中に記載される候補分子または化合物は、処方物または医薬中に治療有効量で存在し得る。治療有効量とは、生物学的効果（例えば、特定の細胞（例えば、がん細胞）のアポトーシス、特定の細胞の増殖の減少）をもたらす得る量、または例えば、疾患もしくは状態の改善、軽減、低下、もしくは症状の除去をもたらす得る量である。これらの用語はまた、細胞増殖速度を低下または停止させること（例えば、腫瘍の増殖を遅くするかまたは止めること）、あるいは増殖しているがん細胞の数を減少させること（例えば、腫瘍の一部または全てを除去すること）をいい得る。これらの用語はまた、微生物に感染した系（すなわち、細胞、組織、または被験体）内の微生物の力価を低下させること、微生物伝播の速度を遅くすること、微生物感染に関連する症状の数または症状の影響を低下させること、および／あるいは系から検出可能な量の微生物を除去することに適用可能である。微生物の例としては、ウイルス、細菌および真菌が挙げられるが、これらに限定されない。従って、本発明は、原生動物障害を処置する方法を提供し、これらの原生動物障害は、例えば、原生動物の寄生生物症であり、神経学的状態（例えば、統合失調症、パラノイア）を担う寄生性の原生動物による感染、および免疫無防備患者における脳炎、ならびにシャーガス病が挙げられる。本発明はまた、種々のウイルス疾患（ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、単純疱疹ウイルス（HSV）、エプスタインバーウイルス（EBV）、ヒトサイトメガロウイルス、C型肝炎ウイルスおよびB型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、ボルナ病ウイルス、アデノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルスならびに水痘-帯状疱疹ウイルスが挙げられる）を処置する方法を提供する。これらの障害を処置する方法は、処置を必要とする被験体に、有効量の式AのCK2インヒビターを投与する工程を包含する。

【0132】

がんまたは細胞増殖障害に関して、「処置する」または「処置」はまた、本明細書中で使用される場合、ヒトにおける疾患状態の処置を網羅し、この疾患状態は、異常な細胞増殖、過剰な細胞増殖、および／または望ましくない細胞増殖により特徴付けられ、そしてこの処置は、(i) ヒトにおいてその疾患状態が起こることを防止すること（このようなヒトがこの疾患状態に罹患しやすいがこの疾患状態を有するとはまだ診断されていない場合）；(ii) この疾患状態を阻害すること（すなわち、発症を止めること）；(iii) この疾患状態が新たな位置に広がることを阻害すること（例えば、腫瘍の転移を遅くするかまたは防止すること）；ならびに(iv) この疾患状態を軽減すること（すなわち、この疾患状態の回帰を引き起こすこと）のうちの少なくとも1つを含む。

10

【0133】

炎症状態に関して、「処置する」または「処置」は、被験体における炎症の予防（炎症が起こると予測される場合）、または炎症の症状（赤み、膨潤、これらに関連する疼痛、もしくは上昇した体温）を有する被験体における炎症の症状のうちの1つ以上の程度もしくは持続時間の低下を包含する。

【0134】

本明細書において使用される場合、用語「アポトーシス」とは、内因性の細胞の自己破壊プログラムまたは自殺プログラムを指す。誘因性刺激に応答して、細胞は、細胞収縮、細胞膜の泡化(b l e b b i n g)ならびに染色質の凝縮および断片化を含む事象のカスケードを経験する。これらの事象の後、膜結合型粒子クラスター（アポトーシス体）への細胞の変換へと到り、その後、この膜結合型粒子クラスター（アポトーシス体）は、マクロファージにより包まれる。

20

【0135】

本発明は、一部では、本明細書において記載される発明の範囲にある少なくとも1つの化合物を含む薬学的組成物、および本明細書に記載される化合物を使用する方法を提供する。例えば、本発明は、一部では、C K 2 タンパク質、P i m タンパク質または F l t タンパク質と相互作用する候補分子を同定するための方法を提供し、この方法は、C K 2 タンパク質、P i m タンパク質または F l t タンパク質、および本明細書において記載される分子を含む組成物を、候補分子と接触させる工程；ならびに上記タンパク質と相互作用する本明細書において記載される分子の量が調節されるか否かを決定し、それによって。上記タンパク質と相互作用する本明細書において記載される分子の量を調節する候補分子が、上記タンパク質と相互作用する候補分子として同定される、工程；を包含する。

30

【0136】

また、プロテインキナーゼ活性を調節するための方法も提供される。プロテインキナーゼは、アデノシン三リン酸から、ペプチド基質またはタンパク質基質におけるセリンアミノ酸もしくはスレオニンアミノ酸への γ -リン酸の転移（セリン／スレオニンプロテインキナーゼ）、チロシンアミノ酸への γ -リン酸の転移（チロシンプロテインキナーゼ）、チロシン、セリン、もしくはスレオニンの γ -リン酸の転移（二重特異性プロテインキナーゼ）、またはヒスチジンアミノ酸への γ -リン酸の転移（ヒスチジンプロテインキナーゼ）を触媒する。従って、本明細書において、プロテインキナーゼタンパク質を含むシステムを、上記プロテインキナーゼの活性を調節（例えば、阻害）するために有効な量の本明細書において記載される化合物と接触させる工程；を包含する方法が包含される。いくつかの実施形態において、上記プロテインキナーゼの活性は、上記タンパク質の触媒活性（例えば、アデノシン三リン酸からペプチド基質またはタンパク質基質への γ -リン酸の転移を触媒すること）である。特定の実施形態において、プロテインキナーゼと相互作用する候補分子を同定するための方法が提供され、この方法は、プロテインキナーゼおよび本明細書において記載される化合物を含む組成物を、上記化合物および上記タンパク質が相互作用する条件下で候補分子と接触させる工程；ならびに上記プロテインキナーゼと相互作用する化合物の量が、上記候補分子がない状態における上記化合物と上記プロテインキナーゼとの間でのコントロール相互作用に対して調節されるか否かを決定し、それによ

40

50

って、上記プロテインキナーゼと相互作用する化合物の量を上記コントロール相互作用に対して調節する候補分子が、上記プロテインキナーゼと相互作用する候補分子として同定される、工程；を包含する。そのような実施形態におけるシステムは、無細胞システムであっても、または細胞を含むシステム（例えば、インビトロ）であってもよい。いくつかの実施形態における上記のプロテインキナーゼ、化合物、または分子は、固相と会合している。特定の実施形態において、上記化合物と上記プロテインキナーゼとの間の相互作用は、検出可能な標識を介して検出され、この場合、いくつかの実施形態においては、上記プロテインキナーゼが、検出可能な標識を含み、特定の実施形態においては、上記化合物が、検出可能な標識を含む。上記化合物と上記プロテインキナーゼとの間の相互作用は、時には、検出可能な標識を用いずに検出される。

10

【0137】

また、プロテインキナーゼおよび本明細書において記載される化合物を含む、組成物が提供される。特定の実施形態においては、上記組成物中の化合物は、化合物A2でも、化合物A1でも、化合物A3でもない。いくつかの実施形態においては、上記組成物中のプロテインキナーゼは、セリンスレオニンキナーゼまたはチロシンプロテインキナーゼである。特定の実施形態において、上記プロテインキナーゼは、化合物結合活性を有するプロテインキナーゼフラグメントである。いくつかの実施形態において、上記組成物中のプロテインキナーゼは、CK2、Pimサブファミリープロテインキナーゼ（例えば、PIM1、PIM2、PIM3）、またはFltサブファミリープロテインキナーゼ（例えば、FLT1、FLT3、FLT4）のサブユニット（例えば、触媒サブユニット、SH2ドメイン、SH3ドメイン）であるか、あるいは上記のサブユニットを含む。特定実施形態において、上記組成物は、細胞を含まず、時には、上記プロテインキナーゼは、組換えタンパク質である。

20

【0138】

上記プロテインキナーゼは、任意の供給源（例えば、哺乳動物由来の細胞、サル由来の細胞、またはヒト由来の細胞）に由来し得る。本明細書において開示される化合物によって阻害され得るかまたは阻害され得る可能性があるセリンスレオニンプロテインキナーゼの例としては、CK2、CK2 α 2、Pimサブファミリーキナーゼ（例えば、PIM1、PIM2、PIM3）、CDK1／サイクリンB、c-Raf、Mer、MEK、HIPK3、HIPK2、およびZIPKの、ヒトバージョンが挙げられるが、これらに限定はされない。セリンスレオニンプロテインキナーゼは、時には、ヒトCK2における45位のロイシン、163位のメチオニン、および174位のイソロイシンに対応する位置のアミノ酸のうちの1つ以上を含むサブファミリーメンバーである。そのようなプロテインキナーゼの例としては、CK2、STK10、HIPK2、HIPK3、DAPK3、DYK2、およびPIM-1のヒトバージョンが挙げられるが、これらに限定はされない。本明細書において開示される化合物により阻害され得るかまたは阻害され得る可能性があるチロシンプロテインキナーゼの例としては、Fltサブファミリーメンバー（例えば、FLT1、FLT2、FLT3、FLT3（D835Y）、FLT4）のヒトバージョンが挙げられるが、これらに限定はされない。本明細書において開示される化合物により阻害され得るかまたは阻害され得る可能性がある二重特異性プロテインキナーゼの例としては、DYRK2が挙げられるが、これらに限定はされない。プロテインキナーゼのヌクレオチド配列およびアミノ酸配列ならびに試薬は、公に入手可能である（例えば、ワールドワイドウェブURL ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez／およびInvitrogen.com）。例えば、種々のヌクレオチド配列が、以下のアクセッション番号（PIM1について、NM_002648.2およびNP_002639.1；PIM2について、NM_006875.2およびNP_006866.2；PIM3について、XM_938171.2およびXP_943264.2；FLT3について、NM_004119.2およびNP_004110.2；FLT4について、NM_002020.3およびNP_002011.2；ならびにFLT1についてNP_002010.2）を使用して

30

40

50

アクセスされ得る。

【0139】

本発明はまた、一部では、異常な細胞増殖に関連する状態を処置するための方法を提供する。例えば、被験体において細胞増殖性状態を処置する方法が提供され、その方法は、本明細書において記載される化合物を、被験体において細胞増殖性状態を処置する必要がある被験体に対して、その細胞増殖性状態を処置するために有効な量で投与する工程；を包含する。上記被験体は、例えば、研究動物（例えば、げっ歯類、イヌ、ネコ、サル）（必要に応じて、異種移植片腫瘍（例えば、ヒト腫瘍）などの腫瘍を含む）であっても、ヒトであってもよい。細胞増殖性状態は、時には、腫瘍または非腫瘍癌（結腸直腸癌、乳癌、肺癌、肝臓癌、膵臓癌、リンパ節癌、結腸癌、前立腺癌、脳の癌、頭部頸部癌、皮膚癌、肝臓癌、腎臓癌、血液および心臓の癌（例えば、白血病、リンパ腫、癌腫）が挙げられるが、これらに限定されない）。いくつかの実施形態において、上記細胞増殖性状態は、非腫瘍癌である。いくつかのそのような実施形態において、上記非腫瘍癌は、造血癌である。具体的な実施形態において、上記造血癌は、急性骨髄性白血病である。いくつかのそのような実施形態において、上記白血病は、難治性（*refractory*）急性骨髄性白血病（AML）であるか、または上記急性骨髄性白血病（AML）は、変異型 *Flt3* に関連する。

10

【0140】

また、炎症に関連する状態または疼痛に関連する状態を処置するための方法が、提供される。例えば、被験体において疼痛を処置するための方法が提供され、その方法は、本明細書において記載される化合物を、疼痛を処置する必要がある被験体に対して、その炎症を処理するために有効な量で投与する工程；を包含する。上記被験体は、例えば、研究動物（例えば、げっ歯類、イヌ、ネコ、サル）であっても、ヒトであってもよい。

20

【0141】

炎症に関連する状態および疼痛に関連する状態としては、酸逆流、胸焼け、挫蒼、アレルギーおよび感受性（*sensitivity*）、アルツハイマー病、喘息、アテローム性動脈硬化症、気管支炎、心臓炎、セリアック病、慢性疼痛、クローン病、肝硬変、結腸炎、痴呆、皮膚炎、糖尿病、ドライアイ、水腫、気腫、湿疹、線維筋痛症、胃腸炎、歯肉炎、心臓病、肝炎、高血圧、インスリン抵抗性、間質性膀胱炎、関節痛／関節炎／関節リウマチ、代謝症候群（症候群 X）、筋炎、腎炎、肥満、骨減少症、糸球体腎炎（GN）、若年性腎嚢胞性疾患、I 型腎症（NPHP）、骨粗鬆症、パーキンソン病、グアム（Guam）ーパーキンソン痴呆、核上麻痺、クーフス病、およびピック病、ならびに記憶障害、脳虚血、精神分裂病、歯周疾患、多発性動脈炎、多発性軟骨炎、乾癬、強皮症、副鼻腔炎、シェーグレン症候群、痙攣性結腸、全身性ガンジダ症、腱炎、尿路感染症、膣炎、炎症性癌（例えば、炎症性乳癌）などが挙げられるが、これらに限定はされない。

30

【0142】

疼痛または炎症に対する本明細書中の化合物の効果を決定するための方法は、公知である。例えば、研究動物におけるホルマリン刺激性疼痛挙動が、疼痛の処置を評価するために本明細書において記載される化合物の投与後にモニターされ得る（例えば、*Lira, Pain* 115（1-2）：182-90（2005））。また、例えば、炎症促進性分子（例えば、IL-8、GRO- α 、MCP-1、TNF α および iNOS）の調節が、炎症の処置を評価するために本明細書において記載される化合物の投与後にモニターされ得る（例えば、*Parharら, Int J Colorectal Dis.* 22（6）：601-9（2006））。従って、本明細書中の化合物が炎症または疼痛を減少するか否かを決定するための方法もまた、提供され、この方法は、システムを、疼痛シグナルまたは炎症シグナルの活性を調節（例えば、阻害）するために有効な量の本明細書において記載される化合物と接触させる工程；を包含する。

40

【0143】

また、炎症または疼痛を減少する化合物を同定するための方法が提供され、この方法は、システムを、本明細書において記載される式のうちの 1 つの化合物（式 I A の化合物、

50

式 I B の化合物、式 I C の化合物、式 L の化合物、式 L - A の化合物、または式 L - B の化合物が挙げられる) と接触させる工程; および疼痛シグナルまたは炎症シグナルを検出し、それによって、コントロール分子に対して上記疼痛シグナルを調節する化合物が、疼痛の炎症を減少する化合物として同定される、工程; を包含する。疼痛シグナルの非限定的な例は、ホルマリン刺激性疼痛挙動であり、炎症シグナルの例としては、炎症促進性分子レベルが挙げられるが、これに限定はされない。

【0144】

本発明は従って、一部では、被験体において新脈管形成を調節するための方法、および被験体において異常な新脈管形成に関連する状態(増殖性糖尿病性網膜症)を処置するための方法に関する。

【0145】

C K 2 はまたアテローム性動脈硬化症の病因において役割を果たすことが示されており、ずれ応力層流(laminar shear stress flow)を維持することによりアテローム発生を予防し得る。C K 2 は、血管新生において役割を果たし、C K 2 は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)の低酸素誘導性活性化を媒介することが示されている。C K 2 はまた、骨格筋および骨組織に関連する疾患(例えば、心筋細胞肥大、インスリンシグナル伝達障害およびインスリン抵抗性、低リン酸血症、および骨マトリックス鉱質化不全(inadequate bone matrix mineralization)が挙げられる)に参与する。

【0146】

従って、一局面において、本発明は、これらの状態を処置するための方法を提供し、その方法は、そのような処置を必要とする被験体に対して、有効量のC K 2 インヒビター(例えば、式 A の化合物)を投与する工程; を包含する。

【0147】

従って、本明細書中の化合物が、新脈管形成を調節するか否かを決定するための方法が提供され、その方法は、システムを、新脈管形成または新脈管形成に関連するシグナルを調節(例えば、阻害)するために有効な量の本明細書において記載される化合物と接触させる工程; を包含する。新脈管形成に関連するシグナルは、新脈管形成促進性増殖因子(例えば、VEGF)のレベルである。新脈管形成の調節を評価するための方法(例えば、ヒト内皮管形成の分析(BD BiosciencesからのBD BioCoat™ Angiogenesis System))は、公知である。また、新脈管形成を調節する化合物を同定するための方法が提供され、その方法は、システムを、本明細書において記載される式のうちの1つの化合物(式 I A の化合物、式 I B の化合物、式 I C の化合物、式 L の化合物、式 L - A の化合物、または式 L - B の化合物が挙げられる)と接触させる工程; ならびに上記システムにおける新脈管形成または新脈管形成シグナルを検出し、それにより、コントロール分子に対して新脈管形成または新脈管形成シグナルを調節する化合物は、新脈管形成を調節する化合物として同定される、工程; を包含する。また、新脈管形成状態を処置するための方法が提供され、その方法は、本明細書において記載される化合物を、新脈管形成状態を処置する必要がある被験体に対して、その新脈管形成状態を処置するために有効な量で投与する工程; を包含する。新脈管形成状態としては、固形腫瘍癌、静脈瘤(varicose)疾患などが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0148】

本発明はまた、一部では、被験体において免疫応答を調節するための方法、および被験体において異常な免疫応答に関連する状態を処置するための方法に関する。従って、本明細書中の化合物が免疫応答を調節するか否かを決定するための方法が提供され、その方法は、システムを、免疫応答または免疫応答に関連するシグナルを調節(例えば、阻害)するために有効な量の本明細書において記載される化合物と接触させる工程; を包含する。免疫調節活性と関連するシグナルとしては、例えば、T細胞増殖の刺激、サイトカイン(例えば、インターロイキン、インターフェロン- γ 、およびTNF)の抑制または誘導が

10

20

30

40

50

挙げられる。免疫調節活性を評価する方法は、当該分野において公知である。免疫応答を調節する化合物を同定するための方法もまた提供され、その方法は、システムを、本明細書において記載される式のうちの1つの化合物（式I Aの化合物、式I Bの化合物、式I Cの化合物、式Lの化合物、式L-Aの化合物、または式L-Bの化合物が挙げられる）あるいはその薬学的に受容可能な塩と接触させる工程；ならびにシステムにおける免疫調節活性または免疫調節活性に関連するシグナルを検出し、それにより、コントロール分子に対して免疫応答を調節する家具汚物が免疫応答調節化合物として同定される、工程；を包含する。

【0149】

また、被験体における異常な免疫応答に関連する状態を処置するための方法が提供され、その方法は、本明細書において記載される化合物を、異常な免疫応答に関連する状態を処置する被験体に対して、上記状態を処置するために有効な量で投与する工程；を包含する。異常な免疫応答により特徴付けられる状態としては、臓器移植片拒絶、喘息、自己免疫障害（関節リウマチが挙げられる）、多発性硬化症、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、混合型結合組織疾患（MCTD）、クローン病、および潰瘍性大腸炎が挙げられるが、これらに限定はされない。特定の実施形態において、免疫応答は、本明細書中の化合物を、mTOR経路メンバーまたは関連経路（例えば、mTOR、PI3キナーゼ、AKT）の生物学的活性を調節（例えば、阻害）する分子と組み合わせて投与することにより、調節され得る。特定の実施形態において、上記のmTOR経路メンバーまたは関連経路の生物学的活性を調節する分子は、ラパマイシンである。特定の実施形態において、本明細書において記載される化合物を、mTOR経路メンバーまたは関連経路の生物学的活性を調節する分子（例えば、ラパマイシン）と組み合わせて含む組成物もまた、提供される。

【0150】

好ましい実施形態において、上記化合物は、本明細書において提供される表のうちの1つにおける式I A、式I B、式I C、式L、式L-A、または式L-Bの化合物、あるいはこれらの化合物のうちの1つの薬学的に受容可能な塩である。

【0151】

上記の化合物の任意の適切な処方物が、投与用に調製され得る。任意の適切な投与経路（経口経路、非経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、経皮経路、局所経路、および皮下経路が挙げられるが、これらに限定はされない）が、使用され得る。処置されるべき被験体、投与様式、および望ましい処置の型（例えば、予防、防御、治療）に依存して、上記化合物は、これらのパラメーターに相応しい様式で処方される。各々の投与経路のために適切な処方物の調製は、当該分野で公知である。そのような処方の方法および技術の要旨が、Remington's Pharmaceutical Sciences、最新版、Mack Publishing Co.、Easton、PA（本明細書において参考として援用される）において見出される。各々の物質または2つの物質の組み合わせの処方法は、一般的には、希釈剤が挙げられ、ならびにいくつかの場合には、アジュバント、緩衝剤、保存剤などが挙げられる。投与されるべき物質はまた、リボソーム性組成物中で、またはマイクロエマルジョンとして、投与され得る。

【0152】

注射のために、処方物は、液体溶液または懸濁物として、あるいは注射前に液体中の溶液または懸濁物のために適切な固体形態として、あるいはエマルジョンとして、従来の形態で調製され得る。適切な賦形剤としては、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロールなどが挙げられる。そのような組成物はまた、ある量の非毒性補助物質（例えば、湿潤剤もしくは乳化剤、pH緩衝剤など（例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレートなど）を含み得る。

【0153】

薬物のための種々の徐放システムもまた考案されており、本発明の化合物に適用され得る。例えば、米国特許第5,624,667号（その方法は、本明細書において参考とし

て援用される)を参照のこと。

【0154】

全身投与はまた、比較的に非侵襲的な方法(例えば、坐剤、経皮パッチ、経粘膜送達、および鼻内投与の使用)を包含し得る。経口投与もまた、本発明の化合物のために適切である。適切な形態としては、当該分野において理解されるように、シロップ、カプセル、錠剤が挙げられる。

【0155】

動物被験体またはヒト被験体への投与のために、上記の化合物の適切な投与量は、しばしば、 $0.01\text{ mg/kg} \sim 15\text{ mg/kg}$ であり、時には $0.1\text{ mg/kg} \sim 10\text{ mg/kg}$ である。投与量レベルは、その状態の性質、薬物効力、患者の状態、実施者の判断、ならびに投与の頻度および様式に依存する。しかし、そのようなパラメーターの最適化は、当業者の通常レベルの範囲内にある。

【0156】

(治療組成物)

本発明の化合物は、単独で使用されても、別の治療剤と組み合わせて使用されてもよい。本発明は、状態(例えば、癌、炎症、および免疫障害)を処置するための方法を提供し、その方法は、そのような処置を必要とする被験体に対して、上記障害を処置するために有用な治療剤を治療上有効な量投与する工程;および同じ被験体に対して、本発明の調節因子を治療上有効な量投与する工程;による。CK2調節因子、Pim調節因子、またはFlt調節因子は、CK2タンパク質、Pimタンパク質、またはFltタンパク質の生物学的活性を阻害または増強する因子であり、本明細書において以後は概して「調節因子」と呼ばれる。上記の治療剤および調節因子は、別個の薬学的組成物としてか、または単一の薬学的組成物中で混合されるかのいずれかで、一緒に投与され得る。上記の治療剤および調節因子はまた、別々に(種々の回数および種々の頻度を含む)投与され得る。上記の調節因子は、任意の公知経路(例えば、経口的に、静脈内に、筋肉内に、鼻内になど)によって投与され得る。上記の治療剤もまた、任意の従来経路によって投与され得る。多くの実施形態において、上記の調節因子および治療剤のうちの少なくとも1つそして必要に応じて両方が、経口投与され得る。

【0157】

組み合わせて使用される場合、いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、本発明の化合物と別の治療剤との両方を含む単一の薬学的投与処方物として投与され得る。他の実施形態において、別個の投与処方物が投与される。本発明の化合物と他の治療剤とは、本質的には同じ時点で(例えば、同時に)投与されても、または例えば、ずらした別個の時点で投与されてもよい。特定の例において、上記の組み合わせの個々の成分は、別個に、治療クルの間の異なる時点で投与されても、または同時に、分割した形態または単一の組み合わせ形態で投与されてもよい。本発明は、例えば、同時の処置、ずらした処置、または交互の処置を提供する。従って、本発明の化合物は、同じ薬学的組成物において、別の治療剤と同時に投与され得る。本発明の化合物は、別の薬学的組成物において投与され得る。本発明の化合物は、例えば、秒単位、分単位、時間単位、日単位、または週単位の時差で、他の治療剤の前に投与され得るか、あるいは他の治療剤が本発明の化合物の前に、投与され得る。ずらした処置の例において、本発明の化合物を用いる1クルの治療が投与された後に、他の治療剤を用いる1クルの治療が投与され得るか、または逆の順序の処置が使用され得、各成分を用いる処置が複数シリーズ使用され得る。本発明の特定の例において、ある成分(例えば、本発明の化合物または他の治療剤)が、哺乳動物に対して、他の成分またはその誘導体産物とその哺乳動物の血流中に残っている間に投与される。他の例において、第2の成分が、第1の成分またはその誘導体のすべてもしくはほとんどがその哺乳動物の血流から消えた後に投与される。

【0158】

本発明の化合物は、アルキル化剤、新脈管形成インヒビター、抗体、代謝拮抗剤、抗有糸分裂剤、抗増殖剤、オーロラ(aurora)キナーゼインヒビター、Bcr-Abl

キナーゼインヒビター、生物学的応答調節剤、サイクリン依存性キナーゼインヒビター、細胞周期インヒビター、シクロオキシゲナーゼ-2インヒビター、白血病ウイルス性癌遺伝子ホモログ (ErbB2) レセプターインヒビター、増殖因子インヒビター、熱ショックタンパク質 (HSP)-90インヒビター、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) インヒビター、ホルモン治療剤、免疫剤 (immunological)、インターカレート性 (intercalating) 抗生物質、キナーゼインヒビター、ラパマイシン (rapamycin) インヒビターの哺乳動物標的、マイトジェン活性化細胞外シグナル調節性キナーゼインヒビター、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、白金化学療法剤、polo様キナーゼインヒビター、プロテアソームインヒビター、プリンアナログ、ピリミジンアナログ、レセプターチロシンキナーゼインヒビター、レチノイド/デルトイド (deltoid)、植物アルカロイド、トポイソメラーゼインヒビターなどと組み合わせて使用された場合に、有用である。

10

【0159】

本発明の化合物は、アルキル化剤、新脈管形成インヒビター、抗体、代謝拮抗剤、抗有糸分裂剤、抗増殖剤、オーロラ (aurora) キナーゼインヒビター、Bcr-Abl キナーゼインヒビター、生物学的応答調節剤、サイクリン依存性キナーゼインヒビター、細胞周期インヒビター、シクロオキシゲナーゼ-2インヒビター、白血病ウイルス性癌遺伝子ホモログ (ErbB2) レセプターインヒビター、増殖因子インヒビター、熱ショックタンパク質 (HSP)-90インヒビター、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) インヒビター、ホルモン治療剤、免疫剤 (immunological)、インターカレート性 (intercalating) 抗生物質、キナーゼインヒビター、ラパマイシン (rapamycin) インヒビターの哺乳動物標的、マイトジェン活性化細胞外シグナル調節性キナーゼインヒビター、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、白金化学療法剤、polo様キナーゼインヒビター、プロテアソームインヒビター、プリンアナログ、ピリミジンアナログ、レセプターチロシンキナーゼインヒビター、レチノイド/デルトイド (deltoid)、植物アルカロイド、トポイソメラーゼインヒビターなどと組み合わせて使用された場合に、有用である。

20

【0160】

アルキル化剤としては、アルトレトアミン (altretamine)、AMD-473、AP-5280、アパジキノン (apaziquone)、ベンダムスチン (bendamustine)、ブロスタリシン (brotaliacin)、ブスルファン (busulfan)、カルボクオン (carboquone)、カルムスチン (carmustine) (BCND)、クロラムブシル (chlorambucil)、VNP 40101M、シクロホスファミド、デカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン (fotemustine)、グルフォスファミド (glufosfamide)、イフォスファミド (ifosfamide)、KW-2170、ロムスチン (lomustine) (CCNU)、マフォスファミド (mafosfamide)、メルファラン、マイトビロニトール (mitobronitol)、マイトラクトール (mitolactol)、ニムスチン、ナイトロジェンマスタードN-オキシド、ラニムスチン (ranimustine)、テモゾロミド (temozolomide)、チオテパ、トレオスルファン (treosulfan)、トロフォスファミド (trofosfamide) などが挙げられる。

30

40

【0161】

新脈管形成インヒビターとしては、内皮特異的レセプターチロシンキナーゼ (Tie-2) インヒビター、上皮増殖因子レセプター (EGFR) インヒビター、インスリン増殖因子-2レセプター (IGFR-2) インヒビター、マトリックスメタロプロテイナーゼ-2 (MMP-2) インヒビター、マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9) インヒビター、血小板由来増殖因子レセプター (PDGFR) インヒビター、トロンボスポンジンアナログ、脈管内皮増殖因子レセプターチロシンキナーゼ (VEGFR) インヒビターなどが挙げられる。

50

【0162】

オーロラ (aurora) キナーゼインヒビターとしては、AZD-1152、MLN-8054、VX-680などが挙げられる。

【0163】

Bcr-Abl キナーゼインヒビターとしては、BMS-354825、イマチニブ (imatinib) などが挙げられる。

【0164】

CDKインヒビターとしては、AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、フラボピリドール (flavopyridol)、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、セリシクリブ (seliciclib) (CYC202、R-ロスコビチン (R-roscovitine))、ZK-304709などが挙げられる。

10

【0165】

COX-2 インヒビターとしては、ABT-963、エトリコキシブ (etoricoxib)、バルデコキシブ (valdecoxib)、BMS347070、セレコキシブ (celecoxib)、COX-189 (ルミラコキシブ (lumiracoxib))、CT-3、デラコキシブ (deracoxib)、JTE-522、4-メチル-2-(3, 4-ジメチルフェニル)-1-(4スルファモイルフェニル-1H-ピロール)、MK-663エトリコキシブ (etoricoxib)、NS-398、パレコキシブ (parecoxib)、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、ロフェコキシブ (rofecoxib) などが挙げられる。

20

【0166】

EGFRインヒビターとしては、ABX-EGF、抗EGFRイムノリボソーム (immunoliposome)、EGFワクチン、EMD-7200、セツキシマブ (cetuximab)、HR3、IgA抗体、ゲフィチニブ (gefitinib)、エルロチニブ (erlotinib)、TP-38、EGFR融合タンパク質、ラパチニブ (lapatinib) などが挙げられる。

【0167】

ErbB2レセプターインヒビターとしては、CP-724-714、CI-1033 (カネルチニブ (canertinib))、トラスツズマブ (trastuzumab)、ラパチニブ (lapatinib)、ペルツズマブ (pertuzumab)、TAK-165、GW-572016 (イオナファルニブ (ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2 (HER2ワクチン)、APC-8024 (HER-2ワクチン)、抗HER/2neu二重特異性抗体、B7. her2 IgG3、AS HER2三機能性 (trifunctional) 二重特異性抗体、mAB AR-209、mAB 2B-1などが挙げられる。

30

【0168】

ヒストンデアセチラーゼインヒビターとしては、デプシペプチド (depsipeptide)、LAQ-824、MS-275、トラボキシシン (trapoxin)、ヒドロキサム酸スベロイルアニリド (SAHA)、TSA、バルプロ酸などが挙げられる。

40

【0169】

HSP-90インヒビターとしては、17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、ゲルダナマイシン (geldanamycin)、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB (登録商標)、NCS-683664、PU24FCI、PU-3、ラジシコール (radicicol)、SNX-2112、STA-9090、VER49009などが挙げられる。

。

【0170】

MEKインヒビターとしては、ARRY-142886、ARRY-438162、P

50

D-325901、PD-98059などが挙げられる。

【0171】

mTORインヒビターとしては、AP-23573、CC1-779、エベロリムス (everolimus)、RAD-001、ラパマイシン、テムシロリムス (temsirolimus) などが挙げられる。

【0172】

非ステロイド性抗炎症薬としては、サルサラート (salsalate)、ジフルニサル (diflunisal)、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン (nabumetone)、ピロキシカム (piroxicam)、イブプロフィン (ibuprofen) クリーム、ナプロキセン (naproxen)、ジクロフェナク (diclofenac)、インドメタシン、スリンダク (sulindac)、トルメチン (tolmetin)、エトドラク (etodolac)、ケトロラク (ketorolac)、オキサプロジン (oxaprozin) などが挙げられる。

10

【0173】

PDGFRインヒビターとしては、C-451、CP-673、CP-868596などが挙げられる。

【0174】

白金化学療法剤としては、シスプラチン、オキサリプラチン (oxaliplatin)、エプタプラチン (eptaplatin)、ロバプラチン (lobaplatin)、ネダプラチン (nedaplatin)、カルボプラチン (carboplatin)、サトラプラチン (satraplatin) などが挙げられる。

20

【0175】

polo様キナーゼインヒビターとしては、B1-2536などが挙げられる。

【0176】

トロンボスポンジンアナログとしては、ABT-510、ABT-567、ABT-898、TSP-1などが挙げられる。

【0177】

VEGFRインヒビターとしては、ベバシズマブ (bevacizumab)、ABT-869、AEE-788、RPI-4610、アキシチニブ (axitinib) (AG-13736)、AZD-2171、CP-547, 632、1M-862、ペガプタニブ (pegaptanib)、ソラフェニブ (sorafenib)、パゾパニブ (pazopanib)、PTK-787/ZK-222584、スニチニブ (sunitinib)、VEGFトラップ、バタラニブ (vatalanib)、バンデタニブ (vandetanib) などが挙げられる。

30

【0178】

代謝拮抗剤としては、ペメトレキセド (pemetrexed)、5-アザシチジン (5-azacitidine)、カペシタビン (capecitabine)、カルモフル (carmofur)、クラドリビン (cladribine)、クロファラビン (clofarabine)、シタラビン (cytarabine)、シトシンアラビノシド、デシタビン (decitabine)、デフェロキサミン (deferroxamine)、ドキシフルリジン (doxifluridine)、エフロルニチン (eflornithine)、EICAR、エノシタビン (enocitabine)、エトニルシチジン (ethnilycytidine)、フルダラビン (fludarabine)、ヒドロキシ尿素、5-フルオロウラシル (5-FU) (単独、またはロイコボリンとの組み合わせ)、ゲムシタビン (gemcitabine)、ヒドロキシ尿素、メルファラン (melphalan)、メルカプトプリン (mercaptopurine)、6-メルカプトプリンリボシド (6-mercaptopurine riboside)、メトトレキサート、ミコフェノール酸 (mycophenolic acid)、ネララビン (nelarabine)、ノラトレキセド (nolatrexed)、オクフォサート (ocfosate)、ペリトレキソール (pelitrexol)、ペントスタチン、

40

50

ラルチトレキセド (ralt it rexed)、リバビリン (Ribavirin)、トリアピン (tr iapine)、トリメトレキサート (trimet rexate)、S-1、チアゾフルイン (t iazofurin)、テガフル (tegafur)、TS-1、ビダラビン (vidarabine)、UFTなどが挙げられる。

【0179】

抗生物質としては、インターカレート性 (intercalating) 抗生物質、アクラルビシン (acl arubicin)、アクチノマイシンD、アムルビシン (amrubicin)、アンナマイシン (annamycin)、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、リポソーム性ドキソルビシン、エルサミトルシン (elsamitrucin)、エピルブシン (epirbucin)、グラルビシン (glarbuicin)、イダルビシン (idarubicin)、マイトマイシンC、ネモルビシン (nemorubicin)、ネオカルジノスタチン (neocarzinostatin)、ペプロマイシン (peplomycin)、ピラルビシン (pirarubicin)、レベッカマイシン (rebeccamycin)、スチマラマー (stimalamer)、ストレプトゾシン、バルルビシン (valrubicin)、ジノスタチン (zinostatin) などが挙げられる。

【0180】

トポイソメラーゼインヒビターとしては、アクラルビシン (acl arubicin)、9-アミノカンプトテシン、アモナフィド (amonafide)、アムサクリン (amsacrine)、ベカテカリン (becatecarin)、ベロテカン (belotecan)、BN-80915、イリノテカン (irinotecan)、カンプトテシン、デクスラゾキサン (dexrazoxine)、ジフロメテカン (diflomotecan)、エドテカリン (edotecarin)、エピルビシン (epirubicin)、エトポシド、エキサテカン (exatecan)、10-ヒドロキシカンプトテシン、ジマテカン (gimatecan)、ルルトテカン (lurtotecan)、ミトザントロン、オラテシン (orathecin)、ピラルブシン (pirarbutin)、ピキサントロン (pixantrone)、ルビテカン (rubitecan)、ソブゾキサン (sobuzoxane)、SN-38、タフルポシド (tafluposide)、トポテカンなどが挙げられる。

【0181】

抗体としては、ベバシズマブ (bevacizumab)、CD40特異的抗体、chTNT-1/B、デノスマブ (denosumab)、セツキシマブ (cetuximab)、ザノリムマブ (zanolimumab)、IGF1R特異的抗体、リンツズマブ (lintuzumab)、エドレコロマブ (edrecolomab)、WX-G250、リタキシマブ (rituximab)、チシリムマブ (ticilimumab)、トラストツジマブ (trastuzumab) などが挙げられる。

【0182】

ホルモン療法剤としては、アナストロゾール (anastrozole)、エキセメスタン (exemestane)、アルゾキシフェン (arzoxyfene)、ビカルタミド (bicalutamide)、セトロレリクス (cetrorelix)、デガレリクス (degarelix)、デスロレリン (deslorelin)、トリロスタン、デキサメタゾン、フルタミド、ラロキシフェン、ファドロゾール (fadrozole)、トレミフェン (toremifene)、フルベストラント (fulvestrant)、レトロゾール (letrozole)、フォルメスタン (formestane)、グルココルチコイド、ドキセルカルシフェロール (doxercalciferol)、ラソフォキシフェン (lasofoxyfene)、酢酸ロイプロリド、メゲステロール (megesterol)、ミフェプリストン、ニルタミド (nilutamide)、クエン酸タモキシフェン、プレジゾン (predisone)、フィナステリド、リロスタン (rilostane)、ブセレリン (buserelin)、トリプトレリン (triptorelin)、黄体化ホルモン放出ホルモン (LHRH)、バンタス (va

10

20

30

40

50

ntas)、トリロスタン、フォスレリン (fosrelin) (ゴセレリン) などが挙げられる。

【0183】

デルトイド (deltoid) およびレチノイドとしては、セオカルシトール (seocalcitol) (EB 1089、CB1093)、レキサカルシトール (lexacalcitrol) (KH1060)、フェンレチニド (fenretinide)、アリレチノイン (aliretinoin)、リボソーム性トレチノイン、ベキサロテン (bexarotene)、LGD-1550などが挙げられる。

【0184】

植物アルカロイドとしては、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン (vinorelbine) などが挙げられるが、これらに限定はされない。

10

【0185】

プロテアソームインヒビターとしては、ボルテゾミブ (bortezomib)、MG132、NPI-0052、PR-171などが挙げられる。

【0186】

免疫剤 (immunological) の例としては、インターフェロンおよび他の免疫増強剤が挙げられる。インターフェロンとしては、インターフェロン α 、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン β 、インターフェロン γ -1a、インターフェロン γ -1b、インターフェロン γ -n1、またはそれらの組み合わせなどが挙げられる。

20

【0187】

他の因子としては、ALFAFERONE (登録商標)、BAM-002、タソネルミン (tasonermin)、トシツモマブ (tositumomab)、アレムツズマブ (alemtuzumab)、CTLA4 (細胞傷害性リンパ球抗原4)、デカルバジン (decarbazine)、デニロイキン (denileukin)、エプラツズマブ (epratuzumab)、レノグラスチム (lenograstim)、レンチナン (lentinan)、白血球 α インターフェロン、イミキモッド (imiquimod)、MDX-010、黒色腫ワクチン、ミツモマブ (mitumomab)、モルグラモスチム (molgramostim)、ゲムツズマブ (gemtuzumab)、オゾガミシン (ozogamicin)、フィルグラスチム (filgrastim)、OncoVAC-CL、オレゴボマブ (oregovomab)、ペムツモマブ (pemtumomab) (Y-muHMFGL)、シプロイセル (sipuleucel)-T、サルグラモスチン (sargaramostim)、シゾフィラン (sizofilan)、テセロイキン (teceleukin)、TheraCys (登録商標) (BCG生菌 (live))、ユベニメクス (ubenimex)、VIRULIZIN (登録商標)、Z-100、WF-10、アルデスロイキン (aldesleukin)、サイマルファシン (thymalfasin)、ダクリズマブ (daclizumab)、イブリツモマブ・チウキセタン (Ibritumomab tiuxetan) などが挙げられる。

30

【0188】

生物学的応答調節剤とは、生物または生物応答の防御機構 (例えば、組織細胞の生存、増殖、または分化) を、それが抗腫瘍活性を有するように改変 (調節) する因子であり、生物学的応答調節剤としては、クレスチン (krestin)、レンチナン (lentinan)、シゾフィラン (sizofiran)、ピシバニル (picibanil) PF-3512676 (CpG-8954)、ユベニメクス (ubenimex) などが挙げられる。

40

【0189】

ピリミジンアナログとしては、シタラビン (ara C)、シトシンアラビノシド、ドキシフルリジン (doxifluridine)、フルダラビン (fludarabine)、5-FU (5-フルオロウラシル)、フロクスウリジン、ゲムシタビン (gemc

50

itabine)、ラチトレキセド(ratitrexed)、トリアセチルウリジントロキサシタビン(troxacitabine)などが挙げられる。

【0190】

プリンアナログとしては、チオグアニンおよびメルカプトプリンが挙げられる。

【0191】

抗有糸分裂剤としては、バタブリン(batabulin)、エポチロン(epothilone) D、N-(2-((4ヒドロキシフェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、イクサベピロン(ixabepilone) (BMS 247550)、パクリタキセル、ドセタキセル、PNU100940(109881)、パツピロン(patupilone) (エポチロン(epothilone) B)、XRP-9881、ビンフルニン(vinflunine)、ZK-EPOなどが挙げられる。

10

【0192】

本発明の化合物はまた、放射線治療の効力を増強する放射線増感剤として使用されることが意図される。放射線治療の例としては、外部ビーム放射線治療、遠隔放射線療法、近接照射療法(brachtherapy)、ならびに密封線源放射線治療(sealed source radiotherapy)および非密封線源放射線治療(unsealed source radiotherapy)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0193】

さらに、本発明の化合物は、他の化学療法剤(例えば、ABI-007、ABT-100(ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター)、ロバスタチン、ポリI:ポリC12U、エキシスリンド(exisulind)、パミンドロン酸(pamidronic acid)、アルグラビン(arglabin)、L-アスパラギナーゼ、アタメスタン(atamestane)(1-メチル-3,17-ジオン-アンドロスター-1,4-ジエン)、タザロトン(tazarotne)、AVE-8062、BEC2(ミツモマブ(mitomomab))、カケクチンまたはカケキシ(cachexin)(腫瘍壊死因子)、カンバキシ(canvaxin)(ワクチン)、CeaVac(商標)(癌ワクチン)、ケルモロイキン(celmo leukin)、ヒスタミン二塩酸塩、ヒトパピローマウイルスワクチン、シクロホスファミド;ドキソルビシン;ピンクリスチン;プレドニゾン、酢酸シプロテロン、コンブレストアチン(combrestatin)A4P、DAB(389)EGFまたはTransMID-107RTM(ジフテリア毒素)、ダカルバジン、ダクチノマイシン、5,6-ジメチルキサンテノン(xanthene)-4-酢酸(DMXAA)、エニルウラシル(eniluracil)、乳酸スクアラミン、T4N5リポソームローション、ジスコデルモリド(discodermolide)、DX-8951f(エキサテカンメシレート(exatecan mesylate))、エンザスタウリン(enzastaurin)、EP0906、四価ヒトパピローマウイルス(6型、11型、16型、18型)組換えワクチン、ガストリミュン(gastrimmune)、ゲナセンス(genasense)、GMK(ガングリオシド結合体ワクチン)、GVAX(登録商標)(前立腺癌ワクチン)、ハロフジノン(halofuginone)、ヒステレリン(histerelin)、ヒドロキシカルバミド、イバンドロン酸(ibandronic acid)、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(シントレデキン・ベスドトクス(cintr edekin besudotox))、IL-13シュードモナス体外毒素、インターフェロンα、インターフェロンγ、ミファミルチド(mifamurtide)、ロナファミブ(lonafamib)、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸(folate)、ミルテフォシン(miltefosine)(ヘキサデシルホスホコリン)、AE-941、グルクロン酸トリメトレキサート、ペントスタチン、ONCONASE(登録商標)(リボヌクレアーゼ酵素)、ONCOPHAGE(登録商標)(黒色腫ワクチン処置)、OncoVAX(IL-2ワクチン)、ルビテカン(rubitecan)、OSID

20

30

40

50

EM（登録商標）（抗体ベースの細胞薬物）、OvaRex（登録商標）MAb（マウスモノクローナル抗体）、パクリタキセル、20（S）プロトパナキサジオール（protopanaxadiol）（aPPD）と20（S）プロトパナキサトリオール（protopanaxatriol）（aPPT）を含むニンジン由来のアグリコンサポニン、パニツムマブ（panitumumab）、PANVAC（登録商標）-VF（研究中の癌ワクチン）、ペガスパルガーゼ（pegaspargase）、PEGインターフェロンA、フェノキシジオール（phenoxodiol）、プロカルバジン、レビマスタート（rebimastat）、カツマキシマブ（catumaxomab）、レナリドミド（lenalidomide）、RSR13（エファプロキシラル（efaproxiral））、ランレオチド（lanreotide）、アシトレチン（acitretin）、スタウロスポリン（staurosporine）（Streptomyces staurospores）、タラボスタート（talabostat）（PTI00）、ベキサロテン（bexarotene）、DHA-パクリタキセル、TLK286、テミリフェン（temilifene）、テモゾロミド（temozolomide）、テスミリフェン（tesmilifene）、サリドマイド、STn-KLH、サイミタク（thymitaq）（2-アミノ-3,4-ジヒドロ-6-メチル-4-オキソ-5-（4ピリジルチオ）-キナゾリン二塩酸塩）、TNFerade（商標）（アデノベクター：腫瘍壊死因子αの遺伝子を含むDNAキャリア）、ボセンタン（bosentan）、トレチノイン（Retin-A）、テトランドリン（tetrandrine）、三酸化砒素、VIRULIZIN（登録商標）、ウクライン（ukrain）（クサノオウ（the greater celandine）植物由来のアルカロイドの誘導体）、ビタキシン（vitaxin）（抗αvβ3抗体）、モテキサフィン・ガドリニウム（motexafin gadolinium）、アトラセンタン（atrasentan）、パクリタキセル・ポリグルメクス（paclitaxel poliglumex）、トラベクトジン（trabectedin）、ZD-6126、デキサラゾキサン（dexrazoxane）、ゾメタ（zometa）（ゾレンドロン酸（zolendronic acid））、ゾルビシン（zorubicin）など）と組み合わせられ得る。

10

20

【0194】

特定の実施形態において、本発明の調節因子化合物は、特定の四重鎖構造を形成し得るDNA領域に結合することにより作用し得る治療剤と組み合わせて使用され得る。そのような実施形態において、その治療剤は、それ自体が抗癌活性を有するが、その活性は、調節因子と組み合わせて使用された場合に増強される。この相乗作用効果によって、この治療剤は、同レベルまたはより高レベルの少なくとも1つの望ましい効果を達成しながら、より低投与量で投与されることが可能になる。

30

【0195】

調節因子は、癌を処置するために別個に活性であり得る。上記の併用療法のために、治療剤と組み合わせて使用される場合、調節因子の投与量は、しばしば、その調節因子が同じ状態または同じ被験体を処置するために単独で使用される場合に必要とされる投与量の1/2～1/10となる。治療剤と組み合わせて使用するために適切な上記調節因子の量の決定は、当該分野において公知の方法によって容易に決定される。

40

【0196】

以下の実施例は、本発明を例証するものであり、本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0197】

（実施例1）

式I、II、IIIおよびIVの化合物を合成するためのプロセス

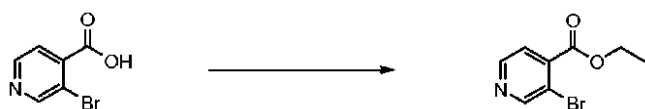
（プロセス1）

エタノール（100mL）中の3-ブロモ-4-ピリジンカルボン酸（3.0g, 14.9mmol）を、濃硫酸（5mL）で処理した。

50

【0198】

【化18】

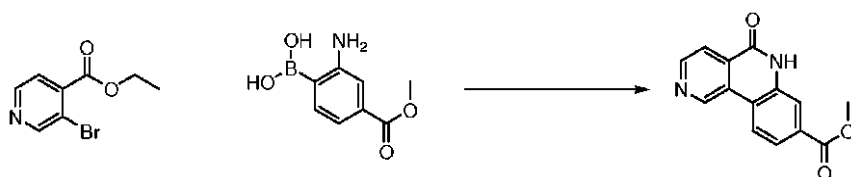


この混合物を還流させ、この時点で、全てのものが溶液になった。還流状態で12時間後、LCMSは、この反応が完了したことを示した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてロータリーエバポレーターで、その元の体積の3分の1まで濃縮した。次いで、この混合物を250 mLの酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性重炭酸ナトリウムで2回洗浄した。ロータリーエバポレーターでの濃縮により、3.25 gのエチルエステルを黄色がかった油状物として得、これは、引き続く化学変換のために十分に純粋であった。LCMS (ESI) 216.2 (M+1)⁺。

10

【0199】

【化19】



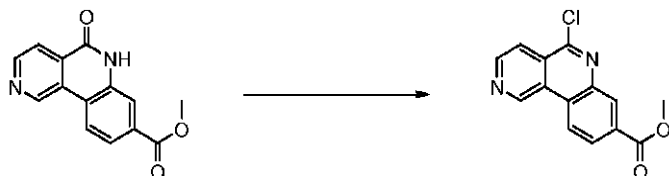
20

3-ブロモ-4-ピリジンカルボン酸エチル (1.15 g, 5.0 mmol)、2-アミノ-4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (1.04 g, 4.5 mmol)、酢酸ナトリウム (1.64 g, 20 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド(ジクロロメタンと錯化) (182 mg, 0.25 mmol) およびジメチルホルムアミド (7.5 mL) を、フラスコ内で合わせた。このフラスコを排気して窒素で満たすことを2回行い、125℃で12時間、またはLCMSがいずれの出発物質も存在しないことを示すまで、攪拌しながら加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして水 (100 mL) を添加して、褐色沈殿物を形成させた。この沈殿物を濾過して、637 mgの5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-8-カルボン酸メチルを得た。LCMS (ESI) 255.4 (M+1)⁺。

30

【0200】

【化20】

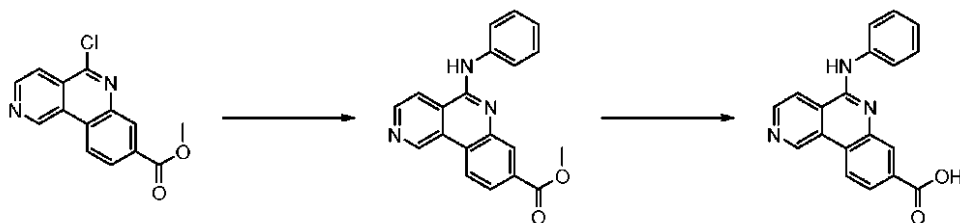


5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-8-カルボン酸メチル (200 mg, 0.787 mmol) をオキシ塩化リン (1 mL) と合わせ、そして加熱還流した。2時間後、LCMSは、いずれの出発物質も存在しないことを示した。揮発性物質を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、そして飽和水性重炭酸ナトリウムで2回洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して、5-クロロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-8-カルボン酸メチル (140 mg) を灰色がかった固体として得た。LCMS (ESI) 273.3 (M+1)⁺。

40

【0201】

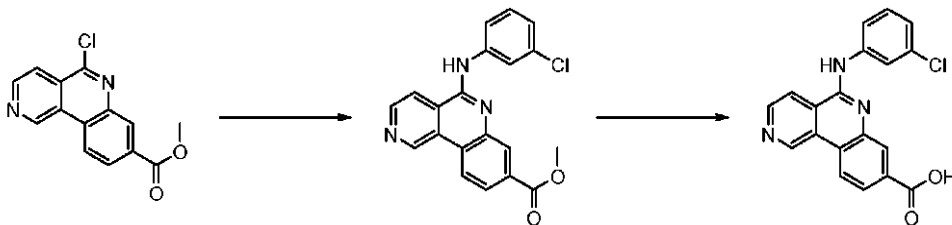
【化 2 1】



5-クロロベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-8-カルボン酸メチル (20 mg, 0.074 mmol) をアニリン (60 mg, 0.65 mmol) および N-メチルピロリジノン (0.2 mL) とマイクロ波チューブ内で合わせ、そしてこの混合物を 120 °C で 10 分間加熱し、この時点で、LCMS は、いずれの出発物質も存在しないことにより示される場合に、この反応が完了したことを示した。次いで、この混合物を HPLC により精製してエステル (22 mg) を得たか、または 6 N 水酸化ナトリウムで処理して酸 (19 mg) を得てもよい。LCMS (ESI) 316.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 10.17 (1H, s), 9.67 (1H, br), 8.99 (1H, d, 5.9 Hz), 8.83 (1H, d, 8.6 Hz), 8.62 (1H, d, 5.9 Hz), 8.24 (1H, d, 1.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.93 (1H, dd, 8.2, 1.6 Hz), 7.43 (1H, d, 7.4 Hz), 7.41 (1H, d, 7.4 Hz), 7.10 (1H, m)。

【0202】

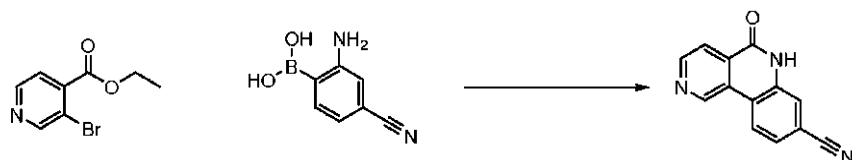
【化 2 2】



5-クロロベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-8-カルボン酸メチル (232 mg, 0.853 mmol) を meta-クロロアニリン (217 mg, 1.71 mmol) および N-メチルピロリジノン (1 mL) とフラスコ内で合わせ、そしてこの混合物を 80 °C で 2 時間加熱し、この時点で、LCMS は、いずれの出発物質も存在しないことにより示される場合に、この反応が完了したことを示した。この混合物を CH₂Cl₂ に溶解し、飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。この材料をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, EtOAc / ヘキサン の 1 : 1 ~ 9 : 1 の勾配) により精製して、エステルを得た。この材料をメタノールおよび 6 N 水性 NaOH に溶解し、そしてこの混合物を 50 °C で 30 分間攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去した。その残渣を、酢酸 / THF / メタノールから、ヘキサンと酢酸エチルとの混合物を使用して沈殿させた。濾過および乾燥により、147 mg の 5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-8-カルボン酸を得た。LCMS (ESI) 350 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 9.02 (d, J = 5.6, 1H), 8.89 (d, J = 8.8, 1H), 8.62 (d, J = 5.6, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 1.6, 1H), 8.10 (br d, J = 8, 1H), 7.99 (dd, J = 2, J = 8.4, 1H), 7.46 (t, J = 8.0, 1H), 7.16 (br d, J = 7.2, 1H) ppm。

【0203】

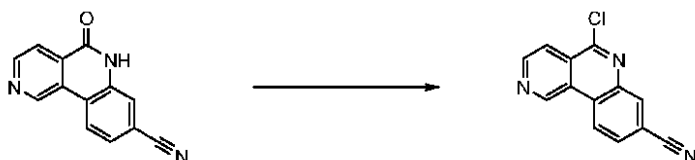
【化 2 3】



酢酸ナトリウム（410 mg, 5 mmol）および1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリド（ジクロロメタンと錯化）（36 mg, 0.05 mmol）を、3-ブロモ-4-ピリジンカルボン酸エチル（230 mg, 1.0 mmol）および2-アミノ-4-シアノフェニルボロン酸塩酸塩（179 mg, 0.9 mmol）の混合物に添加した。この混合物を出口バブラーに接続し、そして120℃で18時間加熱し、この時点で、LCMS分析は、出発物質の消失に基づいて、この反応がなされたことを示した。室温まで冷却した後に、水を添加し、そしてその暗色固体を濾過し、そしてジクロロメタンで洗浄して、5-オキソ-5, 6-ジヒドロベンゾ[c][2, 6]ナフチリジン-8-カルボニトリル（156 mg）を灰色固体として得、これは、引き続く化学変換のために十分に純粋であった。LCMS（ESI）222.4（M+1）⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）12.2（1H, s）, 9.96（1H, s）, 8.90（1H, d, 5.1 Hz）, 8.77（1H, d, 8.2 Hz）, 8.13（1H, d, 5.1 Hz）, 7.73（1H, dd 8.2, 1.6 Hz）, 7.70（1H, d, 1.6 Hz）。

【0204】

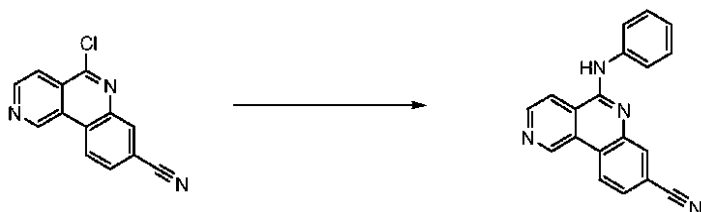
【化 2 4】



オキシ塩化リン（2 mL）を、5-オキソ-5, 6-ジヒドロベンゾ[c][2, 6]ナフチリジン-8-カルボニトリル（150 mg, 0.66 mmol）に添加した。この混合物を3時間加熱還流し、この時点で、LCMS分析は、いずれの出発物質も存在しないことを示した。揮発性物質を減圧下で除去し、そしてその粗製生成物をジクロロメタンに溶解し、ブラインおよび飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後に、その粗製生成物を酢酸エチルおよびヘキサンで粉砕して、5-クロロベンゾ[c][2, 6]ナフチリジン-8-カルボニトリル（125 mg）を得た。LCMS（ESI）240.3（M+1）⁺。

【0205】

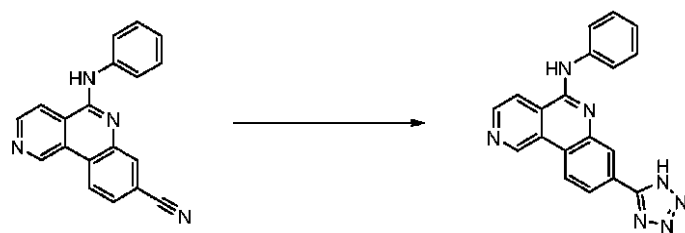
【化 2 5】



5-クロロベンゾ[c][2, 6]ナフチリジン-8-カルボニトリル（30 mg, 0.13 mmol）、アニリン（60 mg, 0.65 mmol）およびジメチルホルムアミド（0.2 mL）の混合物を、マイクロ波反応器内で120℃で10分間加熱した。LCMSは、出発物質が存在しないことを示した。この混合物を水で希釈し、そして数分間静置すると、5-(フェニルアミノ)ベンゾ[c][2, 6]ナフチリジン-8-カルボニトリル（25 mg）がオフホワイトの固体として沈殿した。LCMS（ESI）297.3（M+1）⁺。

【0206】

【化26】



アジ化ナトリウム（65 mg，1 mmol）および塩化アンモニウム（53 mg，1 mmol）を、ジメチルホルムアミド（0.2 mL）中の5-（フェニルアミノ）ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-8-カルボニトリル（25 mg，0.084 mmol）の粗製混合物に添加した。この混合物を120℃で18時間加熱し、この時点で、LCMS分析は、いずれの出発物質も存在しないことを示した。この混合物を水で希釈し、そして分取HPLCにより精製して、N-フェニル-8-（1H-テトラゾール-5-イル）ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-5-アミン（14 mg）を得た。LCMS（ESI）340.3（M+1）⁺。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）10.11（1 H，s），8.96（1 H，d，5.9 Hz），8.85（1 H，d，8.2 Hz），8.53（1 H，d，5.5 Hz），8.47（1 H，s），8.16（1 H，d，8.6 Hz），7.88（1 H，s），7.86（1 H，d，0.8 Hz），7.57-7.51（3 H，m），7.36-7.31（2 H，m）。

10

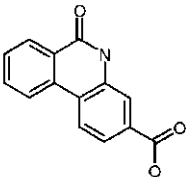
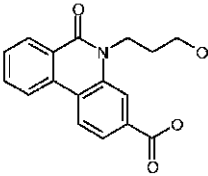
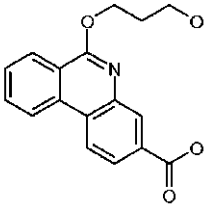
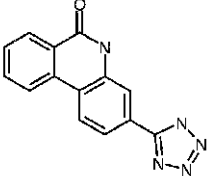
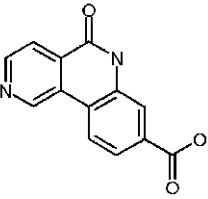
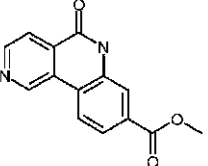
20

【0207】

代表的な化合物を、本明細書中以下で表1に記載する。

【0208】

【表 1 - 1】

表1		
化合物	分子量	LCMS (ES) <u>m/z</u>
	239.2	240 [M+1] ⁺
	297.3	298 [M+1] ⁺
	297.3	298 [M+1] ⁺
	263.3	264 [M+1] ⁺
	240.2	241 [M+1] ⁺
	254.2	255 [M+1] ⁺

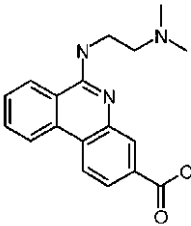
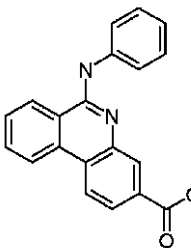
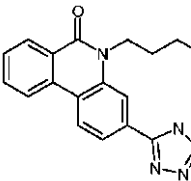
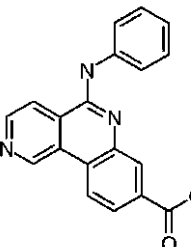
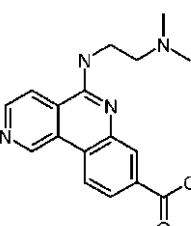
10

20

30

【 0 2 0 9 】

【表 1 - 2】

化合物	分子量	LCMS (ES) <u>m/z</u>
	309.4	310 [M+1] ⁺
	314.3	315 [M+1] ⁺
	321.3	322 [M+1] ⁺
	315.3	316 [M+1] ⁺
	310.4	311 [M+1] ⁺

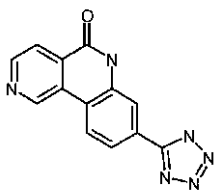
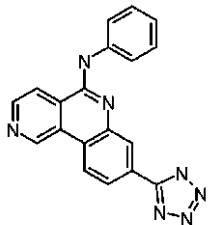
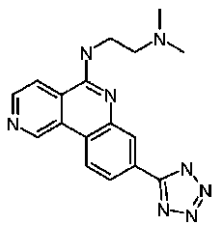
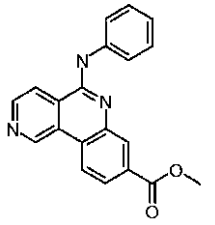
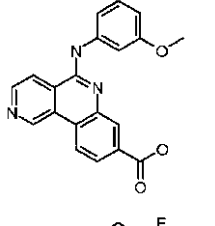
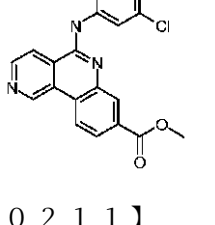
10

20

30

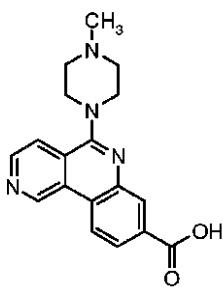
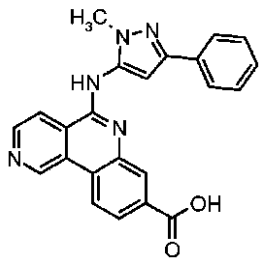
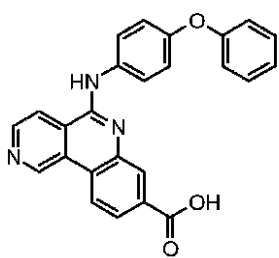
【 0 2 1 0 】

【表 1 - 3】

化合物	分子量	LCMS (ES) <u>m/z</u>	
	264.3	265 [M+1] ⁺	10
	339.4	340 [M+1] ⁺	
	334.4	335 [M+1] ⁺	20
	329.4	330 [M+1] ⁺	
	345.4	346 [M+1] ⁺	30
	367.8	368 [M+1] ⁺	40

【 0 2 1 1 】

【表 1 - 4】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	322.36	323
	395.41	396
	407.42	408

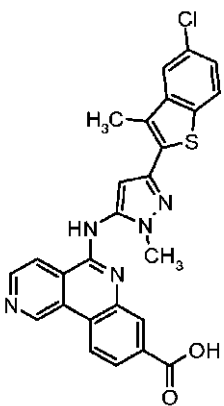
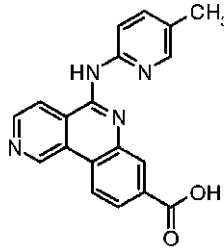
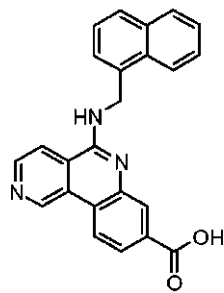
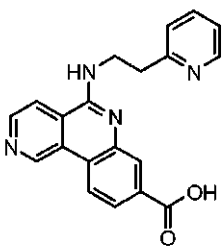
10

20

【 0 2 1 2 】

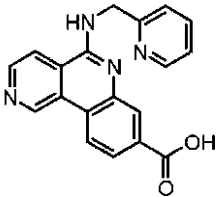
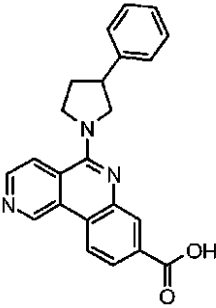
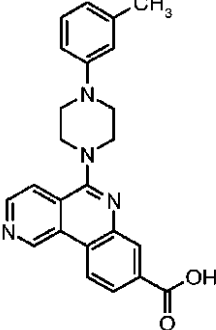
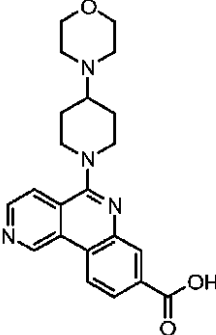
30

【表 1 - 5】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	499.97	500	10
	330.34	331	20
	379.41	380	30
	344.37	345	40

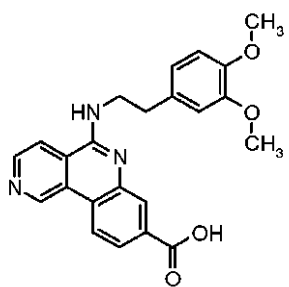
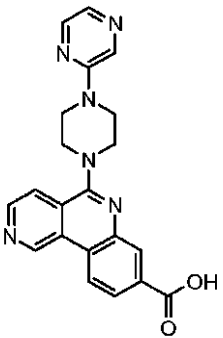
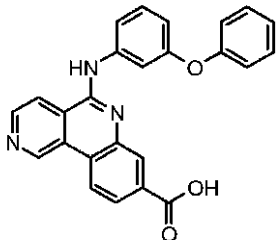
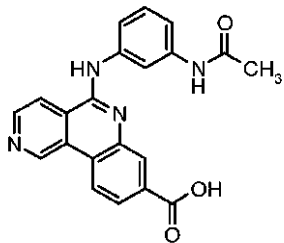
【 0 2 1 3 】

【表 1 - 6】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	330.34	331	10
	369.42	370	20
	398.46	399	30
	392.45	393	40

【 0 2 1 4 】

【表 1 - 7】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	403.43	404
	386.41	387
	407.42	408
	372.38	373

10

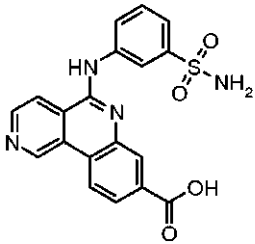
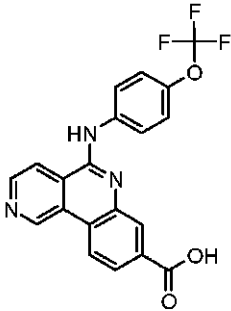
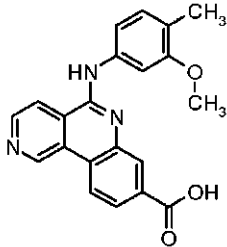
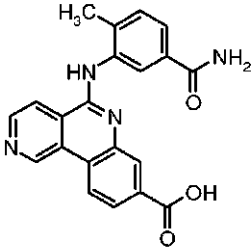
20

30

40

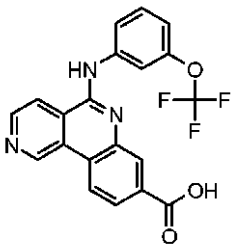
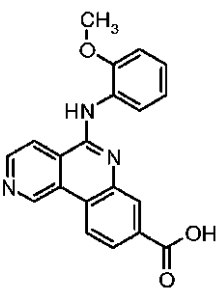
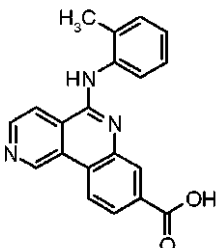
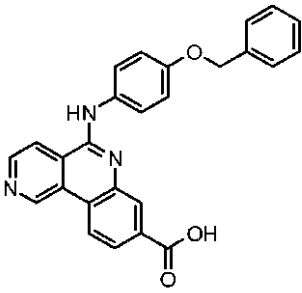
【 0 2 1 5 】

【表 1 - 8】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	394.40	395	10
	399.32	400	20
	359.38	360	
	372.38	373	30

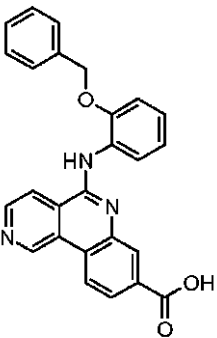
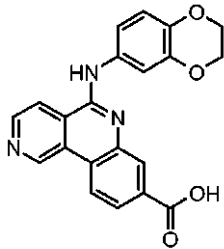
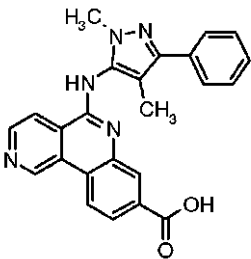
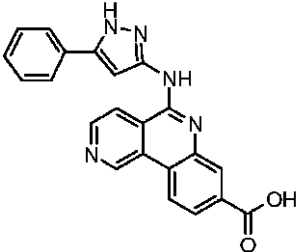
【 0 2 1 6 】

【表 1 - 9】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
 <chem>COc1ccc(OC(=O)c2ccc3c(c2)cnc4cccnc34)cc1</chem>	399.32	400	10
 <chem>COc1ccc(NC2=CN3C(=C(C=C3)C(=O)O)C=C2)cc1</chem>	345.35	346	20
 <chem>CC1=CC=C(NC2=CN3C(=C(C=C3)C(=O)O)C=C2)C=C1</chem>	329.35	330	
 <chem>COc1ccc(NC2=CN3C(=C(C=C3)C(=O)O)C=C2)cc1</chem>	421.45	422	30

【 0 2 1 7 】

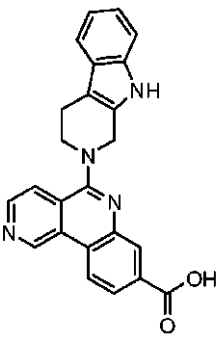
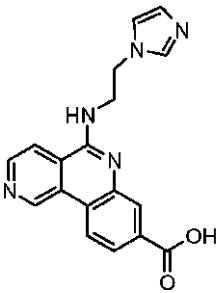
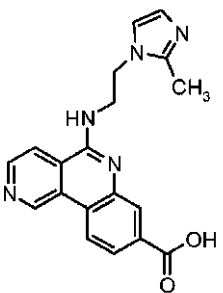
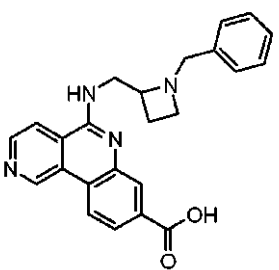
【表 1 - 1 0】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	421.45	422	10
	373.36	374	20
	409.44	410	30
	381.39	382	

【 0 2 1 8】

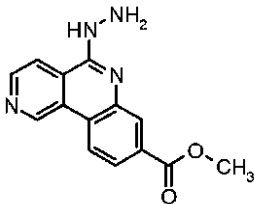
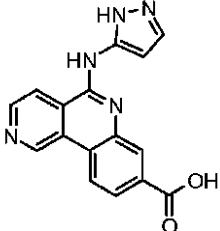
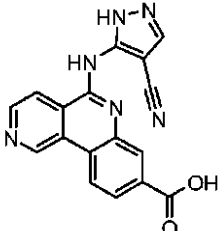
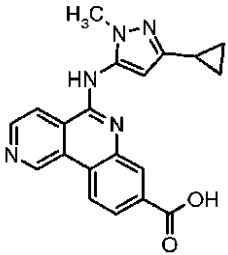
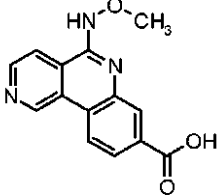
40

【表 1 - 1 1】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	394.43	395	10
	333.34	334	20
	347.37	348	30
	398.46	399	40

【0 2 1 9】

【表 1 - 1 2】

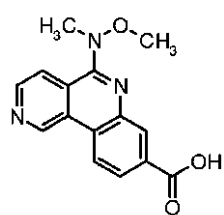
構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	268.27	269	10
	305.29	306	
	330.30	331	20
	359.38	360	30
	269.26	270	40

【 0 2 2 0 】

【表 1 - 1 3】

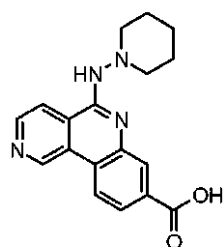
構造

MW

LCMS
(ES) m/z
[M+1]⁺
284

283.28

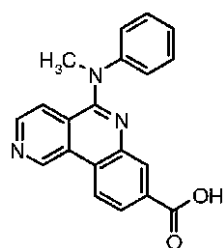
10



322.36

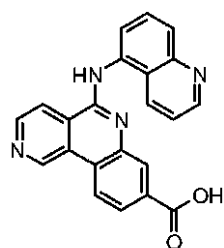
323

20



329.35

330



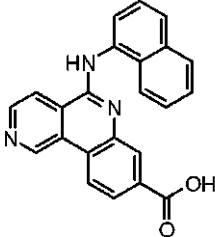
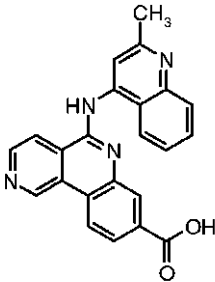
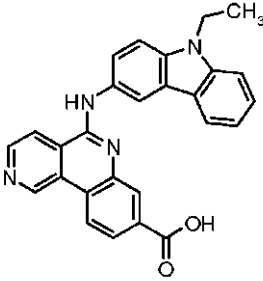
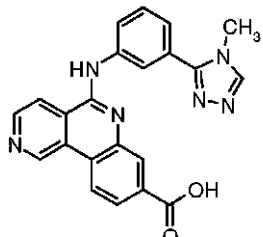
366.37

367

30

【 0 2 2 1】

【表 1 - 1 4】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	365.38	366
	380.40	381
	432.47	433
	396.40	397

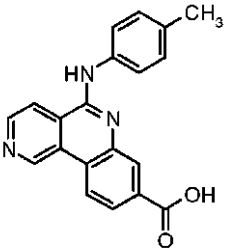
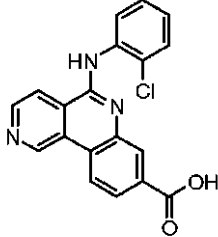
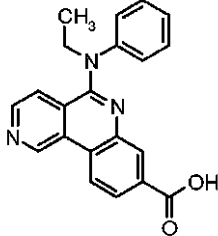
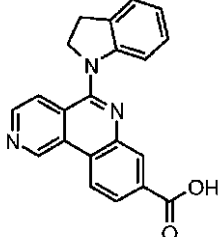
10

20

30

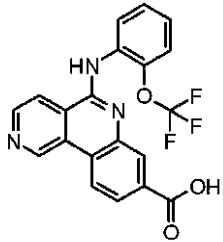
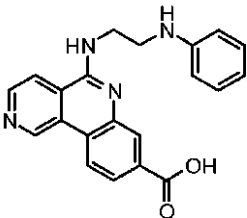
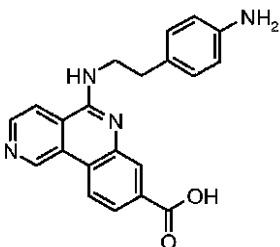
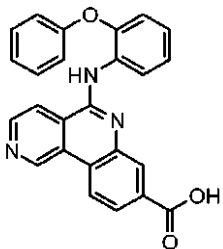
【 0 2 2 2 】

【表 1 - 1 5】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	329.35	330	10
	349.77	350	20
	343.38	344	
	341.36	342	30

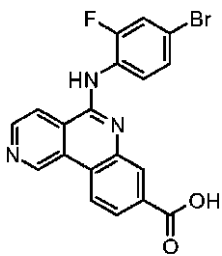
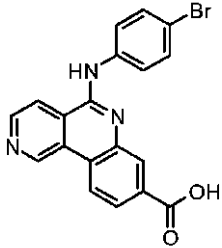
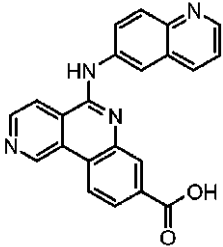
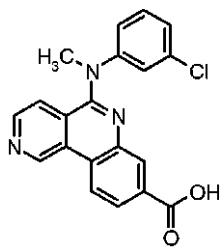
【 0 2 2 3 】

【表 1 - 1 6】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	399.32	400	10
	358.39	359	
	358.39	359	20
	407.42	408	30

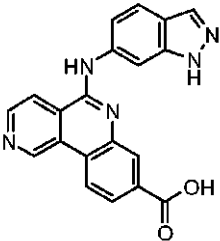
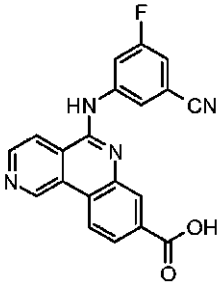
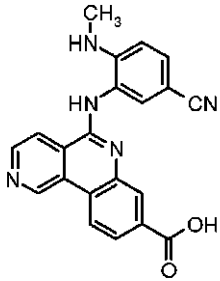
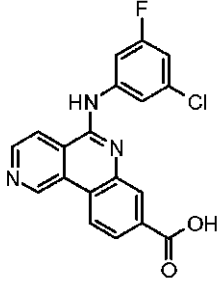
【 0 2 2 4】

【表 1 - 1 7】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	412.21	413	10
	394.22	395	20
	366.37	367	
	363.80	364	30

【 0 2 2 5 】

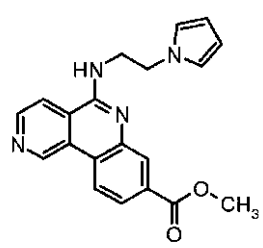
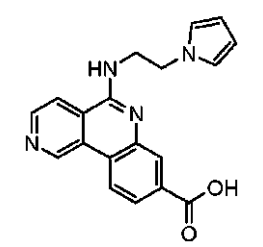
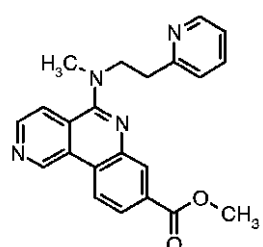
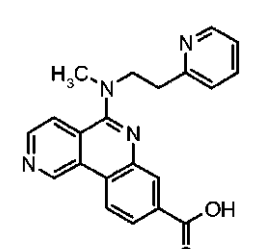
【表 1 - 1 8】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	355.35	356	10
	358.33	359	20
	369.38	370	30
	367.76	367	

【 0 2 2 6】

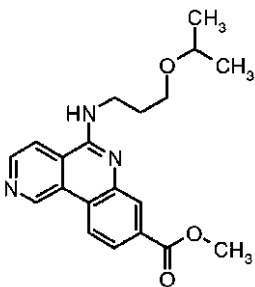
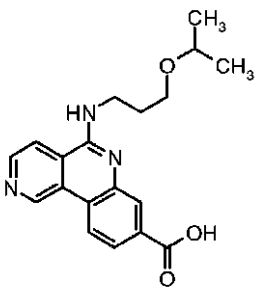
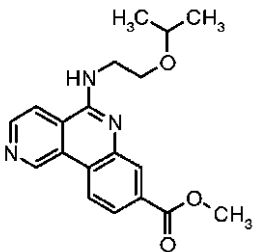
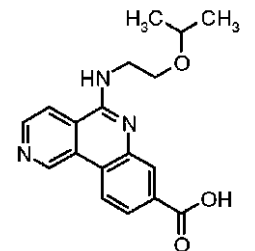
40

【表 1 - 1 9】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	346.38	347	10
	332.36	333	
	372.42	373	20
	358.39	359	30

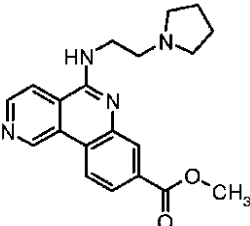
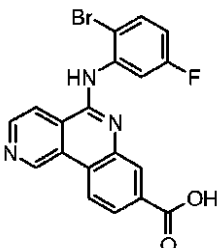
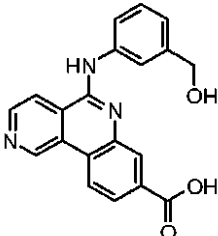
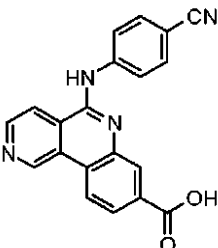
【 0 2 2 7 】

【表 1 - 2 0】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	353.41	354	10
	339.39	340	20
	339.39	340	
	325.36	326	30

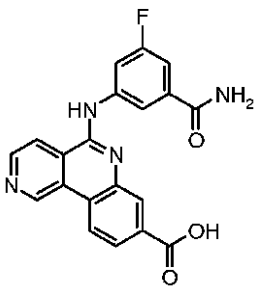
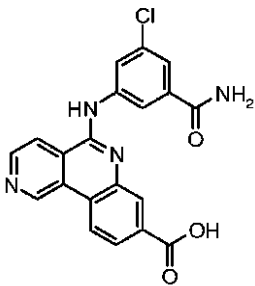
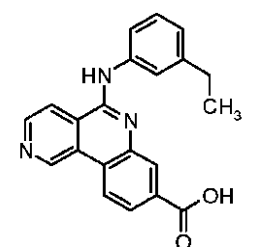
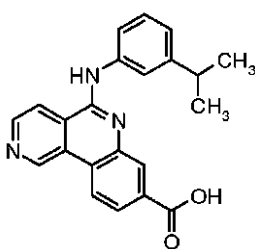
【 0 2 2 8 】

【表 1 - 2 1】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
 <chem>COC(=O)c1ccc2nc(NCCN3CCCC3)c3ccncc23</chem>	350.41	351	10
 <chem>OC(=O)c1ccc2nc(Nc3cc(F)cc(Br)c3)c3ccncc23</chem>	412.21	413	20
 <chem>OC(=O)c1ccc2nc(NCc3ccccc3O)c3ccncc23</chem>	345.35	346	
 <chem>OC(=O)c1ccc2nc(Nc3ccc(C#N)cc3)c3ccncc23</chem>	340.33	341	30

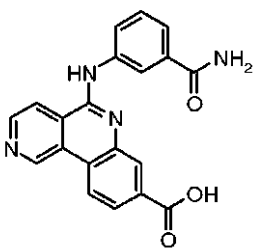
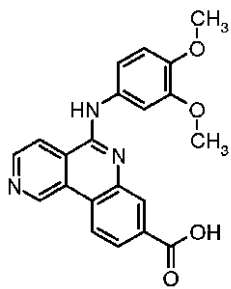
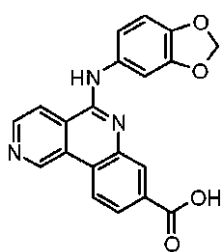
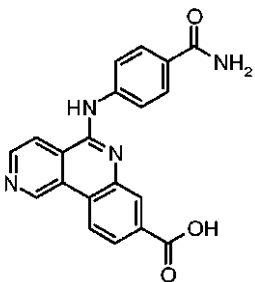
【 0 2 2 9 】

【表 1 - 2 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	376.34	377	10
	392.80	394	20
	343.38	344	
	357.41	358	30

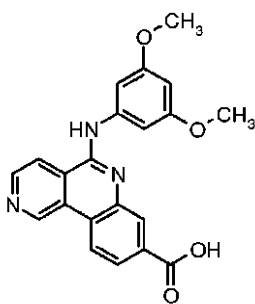
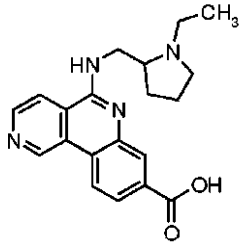
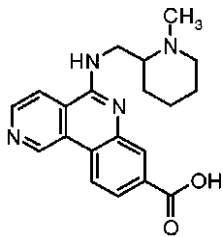
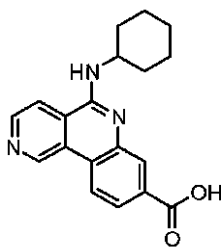
【 0 2 3 0 】

【表 1 - 2 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	358.35	359	10
	375.38	376	20
	359.33	360	
	358.35	359	30

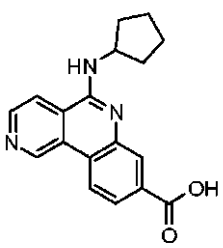
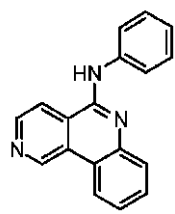
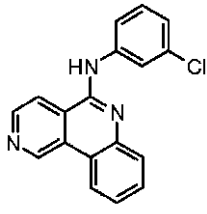
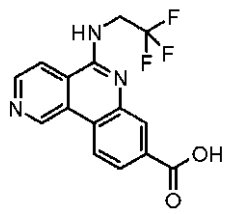
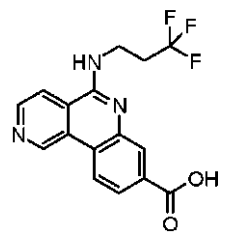
【 0 2 3 1】

【表 1 - 2 4】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	375.38	376	10
	350.41	351	20
	350.41	351	
	321.37	322	30

【 0 2 3 2 】

【表 1 - 2 5】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	307.35	308	10
	271.32	272	
	305.76	306	20
	321.1	322	30
	335.1	336	40

【 0 2 3 3】

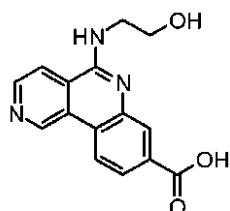
【表 1 - 2 6】

構造

MW

LCMS
(ES) m/z
[M+1]⁺
284

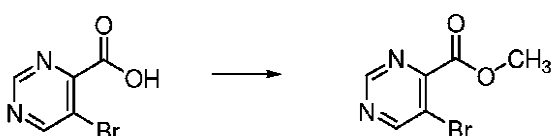
283.1



(プロセス 2)

【0 2 3 4】

【化 2 7】



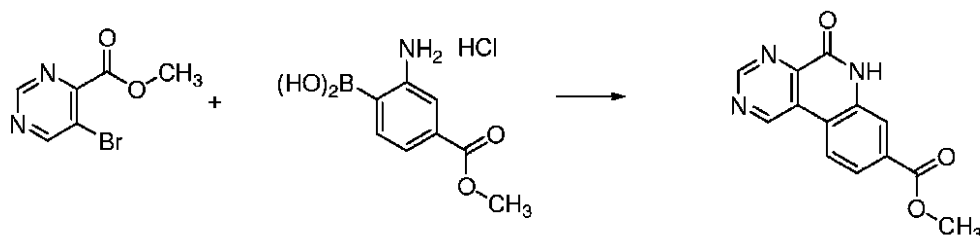
5-ブロモピリミジン-4-カルボン酸（米国特許第 4, 1 1 0, 4 5 0 号に記載される手順に従って調製した）（1. 0 当量, 6. 1 4 g, 3 0. 2 mmol）を CH_2Cl_2 （1 0 0 mL）に懸濁させた。オキサリクロリド（1. 1 当量, 2. 9 mL, 3 3. 0 mmol）を添加し、続いて 2 滴の DMF を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。その残渣を MeOH（5 0 mL）に溶解し、そして加熱した。減圧中で MeOH を蒸発させた後に、その化合物を CH_2Cl_2 に溶解し、そして予め充填されたシリカゲルカラムに注いだ。その材料を、ヘキサン中 2 0 % の酢酸エチルを使用して溶出した。その溶媒のエバポレーションにより、メチル-5-ブロモピリミジン-4-カルボキシレートを得た（2. 5 4 g, 収率 3 9 %）。LCMS (ES) : 9 5 % 純粋, m/z 2 1 7 $[\text{M}]^+$; 2 1 9 $[\text{M}+2]^+$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 MHz) δ 4. 0 4 (s, 3 H), 9. 0 2 (s, 1 H), 9. 2 1 (s, 1 H) ppm。

【0 2 3 5】

(プロセス 3)

【0 2 3 6】

【化 2 8】



酢酸ナトリウム（4. 0 当量, 1. 9 2 g, 2 3. 4 1 mmol）および 1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリド（ジクロロメタンと錯化）（0. 0 5 当量, 2 1 4 mg, 0. 2 9 mmol）を、メチル-5-ブロモピリミジン-4-カルボキシレート（1. 0 当量, 1. 2 7 g, 5. 8 5 mmol）および 2-アミノ-4-（メトキシカルボニル）フェニルボロン酸塩酸塩（1. 0 当量, 1. 3 5 g, 5. 8 5 mmol）の、無水 DMF（1 0 mL）中の混合物に添加した。この混合物を窒素雰囲気下で、1 2 0 °C で 1 8 時間攪拌した。水およびブラインを添加し、そして残留する固体不純物を濾別した。その材料を CH_2Cl_2 （4 ×）で抽出し、そして合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させた。 CH_2Cl_2 のエバポレーション後、その残渣を減

10

20

30

40

50

圧中で加熱することにより、残っているDMFをエバポレートした。得られた固体をCH₂Cl₂で粉碎し、濾過し、そして乾燥させて、5-オキソ-5,6-ジヒドロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチルをベージュ色の固体として得た(127mg, 収率8.5%)。LCMS(ES): >80%純粋, m/z 256 [M+1]⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.79(s, 3H), 7.81(d, J=8.0, 1H), 8.68(d, J=8.8, 1H), 9.49(s, 1H), 10.19(s, 1H), 12.37(s, 1H) ppm。

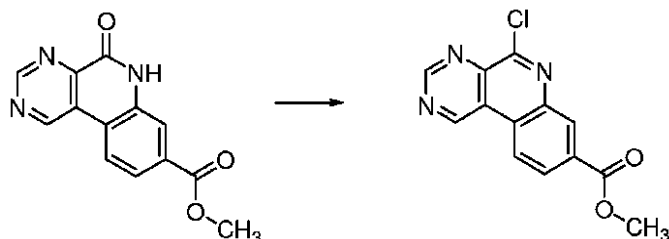
【0237】

(プロセス4)

【0238】

【化29】

10



バイアル中で、5-オキソ-5,6-ジヒドロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチル(1.0当量, 151mg, 0.59mmol)を、トルエン(1mL)中で、DIEA(1.5当量, 155μl, 0.89mmol)およびPOCl₃(5当量, 270μl, 3.0mmol)と混合した。この混合物を120℃で1時間攪拌し、そして室温まで冷却した。氷および水を添加した後に、この化合物をCH₂Cl₂(4×)で抽出した。この溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてセライトのパッドで濾過した。揮発性物質のエバポレーション後、この材料を酢酸エチルとヘキサンとの混合物で粉碎し、濾過し、そして乾燥させて、5-クロロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチルを淡褐色の綿状の固体としてを得た。(115mg, 収率71%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 274 [M+1]⁺。 ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.96(s, 3H), 8.37(dd, J=1.6, J=8.4, 1H), 8.60(d, J=1.6, 1H), 9.15(d, J=8.8, 1H), 9.74(s, 1H), 10.61(s, 1H) ppm。

20

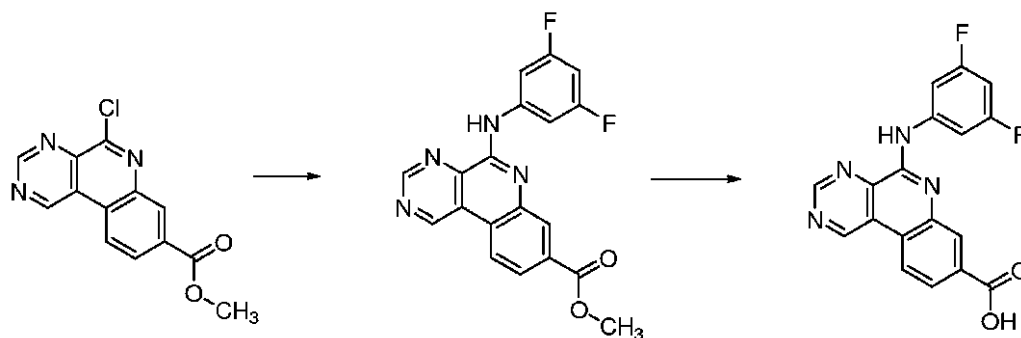
30

【0239】

(プロセス5)

【0240】

【化30】



40

5-クロロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチル(10mg)をNMP(0.1mL)中の3,5-ジフルオロアニリン(100mg)と混合した。この反応混合物をマイクロ波下120℃で10分間加熱した。水を添加し、そしてこの材料をCH₂Cl₂で抽出した。その溶媒を除去した。酢酸エチルとヘキサンとの混合物中での粉碎、および濾過により、5-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)ピリミド[4,5-

50

c] キノリン-8-カルボン酸メチルを得た。この材料をTHFとMeOHとの1:1混合物(2ml)に懸濁させ、そして水酸化リチウムの5N水溶液を添加した。この混合物を室温で5時間激しく攪拌した。水および6N塩酸を添加して、期待した材料の沈殿を誘導した。この固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、そしてMeOHに懸濁させた。濾過および乾燥により、5-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸を黄色固体として得た(4mg, 収率31%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 353 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 6.90 (br t, $J=9.6$, 1H), 8.02 (dd, $J=1.6$, $J=8.0$, 1H), 8.18 (br d, $J=10.8$, 2H), 8.34 (d, $J=1.6$, 1H), 8.86 (d, $J=8.4$, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.44 (s, 1H) ppm。

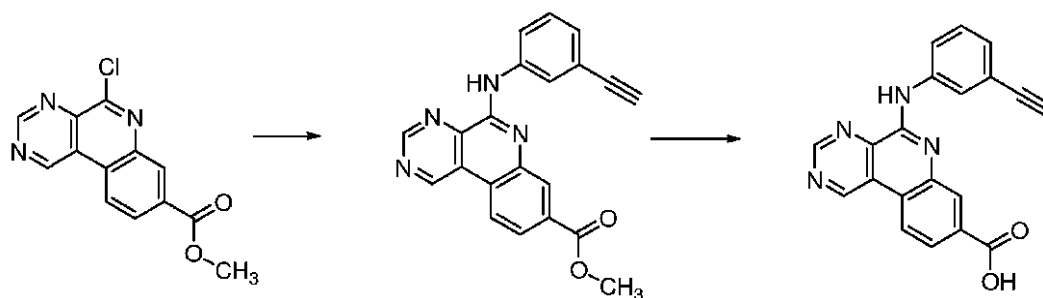
10

【0241】

(プロセス6)

【0242】

【化31】



20

5-(3-エチニルフェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸を、同じ方法を使用して、5-クロロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチルおよび3-エチニルアニリンから出発して調製した。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 341 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 4.20 (s, 1H), 7.19 (d, $J=7.6$, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$, 1H), 7.99 (dd, $J=1.6$, $J=8.4$, 1H), 8.30 (d, $J=1.6$, 1H), 8.34 (dd, $J=1.6$, $J=8.0$, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.85 (d, $J=8.8$, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 10.43 (s, 1H) ppm。

30

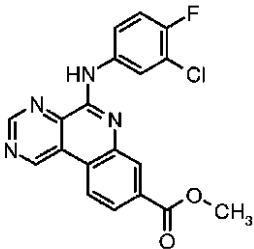
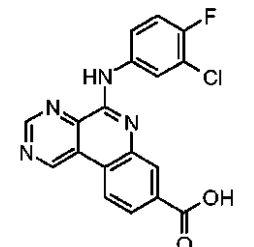
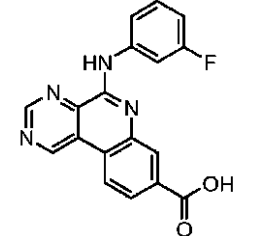
【0243】

代表的なアナログ(表2)を、同じ方法により、5-クロロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチルおよび適切なアミンを使用して調製した。

【0244】

【表 2 - 1】

表2

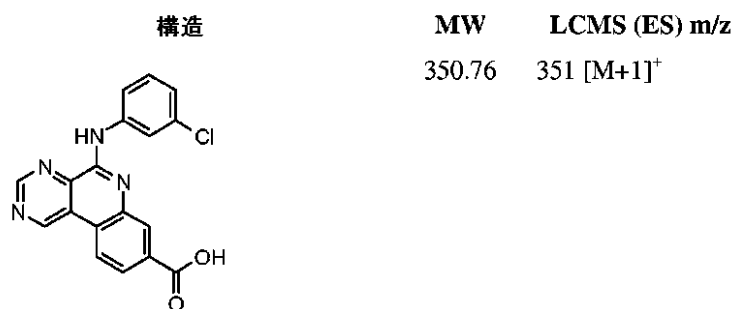
構造	MW	LCMS (ES) m/z
	382.78	383 [M+1] ⁺
	368.75	369[M+1] ⁺
	334.30	335 [M+1] ⁺

10

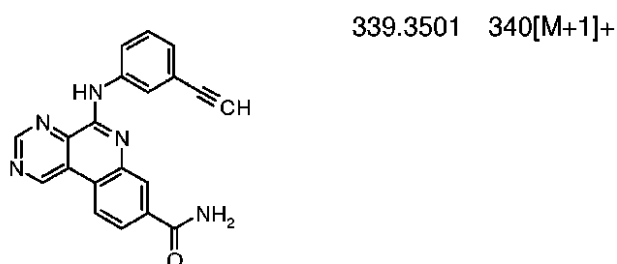
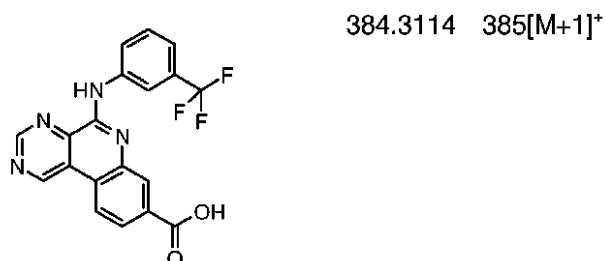
20

【 0 2 4 5 】

【表 2 - 2】



10



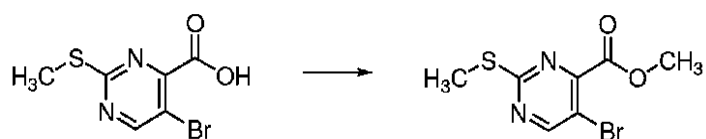
20

(プロセス 7)

【0246】

【化32】

30



メチル-5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレートを、メチル-5-ブロモピリミジン-4-カルボキシレートの調製についてプロセス 2 において使用された手順に従って調製した。LCMS (ES) : >90% 純粋, m/z 263 [M]⁺, 265 [M+2]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.59 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 8.71 (s, 1H) ppm。

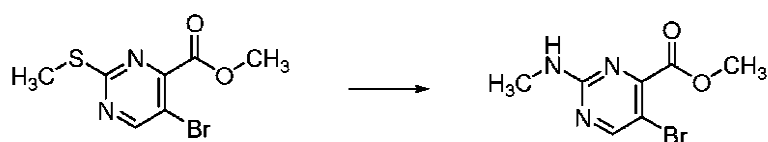
【0247】

(プロセス 8)

【0248】

【化33】

40



メチル-5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボキシレート (1.0 当量, 661 mg, 2.52 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解した。メタク

50

ロロ過安息香酸（m-c p b a，77%純粋等級，2.5当量，1.42g，6.34mmol）を添加し、そしてこの混合物を室温で1時間攪拌した。得られた懸濁物に無水THF（10mL）、メチルアミン塩酸塩（10当量，1.7g，25.18mmol）およびDIEA（10当量，4.3mL，24.69mmol）を添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。その溶媒を減圧中で除去し、その後、CH₂Cl₂および重炭酸ナトリウム飽和水溶液を添加した。これらの2つの相をデカンテーションし、そしてCH₂Cl₂での抽出をさらに2回実施した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてその溶媒をエバポレートした。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中20%～30%の酢酸エチル）による精製により、5-ブロモ-2-（メチルアミノ）ピリミジン-4-カルボン酸メチルをオフホワイトの固体として得た（461mg，収率75%）。LCMS（ES）：>95%純粋，m/z 246 [M]⁺，248 [M+2]⁺。

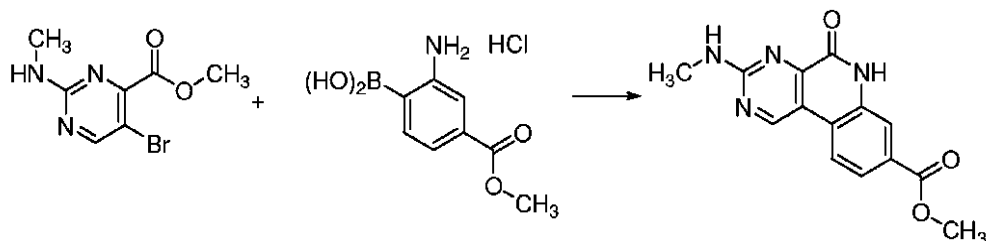
10

【0249】

（プロセス9）

【0250】

【化34】



20

酢酸ナトリウム（3.0当量，240mg，2.93mmol）および1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリド（ジクロロメタンと錯化）（0.05当量，36mg，0.049mmol）を、5-ブロモ-2-（メチルアミノ）ピリミジン-4-カルボン酸メチル（1.0当量，240mg，0.975mmol）および2-アミノ-4-（メトキシカルボニル）フェニルボロン酸塩酸塩（1.0当量，226mg，0.98mmol）の無水DMF（2mL）中の混合物に添加した。この混合物をマイクロ波で120℃で加熱しながら10分間攪拌した。水の添加により期待した化合物の沈殿を誘導し、これを濾過し、そして乾燥させた。3-（メチルアミノ）-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチル（57mg，収率21%）。LCMS（ES）：>80%純粋，m/z 285 [M+1]⁺。

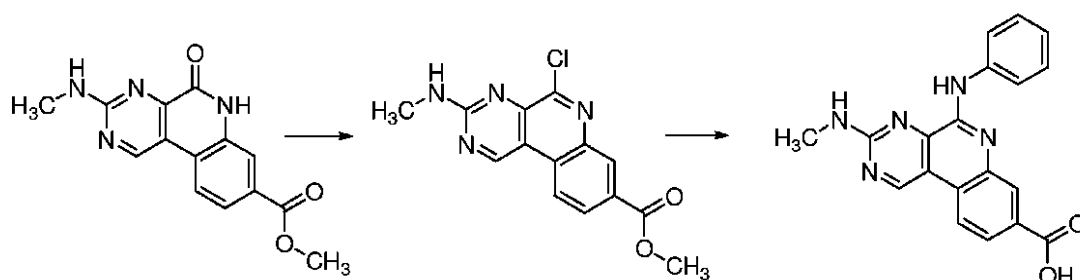
30

【0251】

（プロセス10）

【0252】

【化35】



40

3-（メチルアミノ）-5-（フェニルアミノ）ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸を、プロセス3および4に記載される方法を使用して、3-（メチルアミノ）-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチルから出発して調製した。最終生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、

50

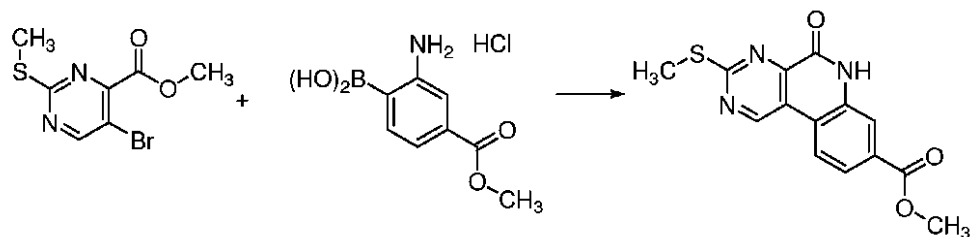
そして黄色固体として単離した (0.35 mg)。LCMS (ES) : >95% 純粋, m/z 346 $[M+1]^+$ 。

【0253】

(プロセス11)

【0254】

【化36】



10

マイクロ波容器中で、5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボン酸メチル (1.0 当量, 274 mg, 1.18 mmol)、2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸塩酸塩 (1.2 当量, 329 mg, 1.42 mmol)、および酢酸ナトリウム (3.0 当量, 291 mg, 3.55 mmol) を無水DMF (2 mL) 中で混合した。この混合物を、この溶液に窒素ガスを10分間吹き込むことにより脱気し、そしてこの反応物を、マイクロ波下120℃で30分間加熱した。冷却後、抽出した材料をNMPから粉砕した。この固体を濾過し、水に懸濁させ、濾過し、そして乾燥させた。この材料をAcOEt中で粉砕し、そして濾過して、黄色固体を得た。同じ手順を、同じ量の材料を使用して9回繰り返し、3-(メチルチオ)-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチルを生成した (283 mg, 収率10%)。LCMS (ES) : >95% 純粋, m/z 302 $[M+1]^+$, $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.71 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.80 (dd, $J=1.6$, $J=8.4$, 1H), 7.97 (d, $J=1.6$, 1H), 8.59 (d, $J=8.8$, 1H), 9.98 (s, 1H), 12.34 (s, 1H) ppm。

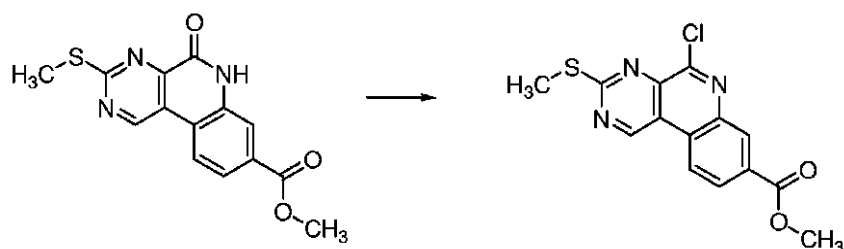
20

【0255】

(プロセス12)

【0256】

【化37】



40

3-(メチルチオ)-5-オキソ-5,6-ジヒドロピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチル (1.0 当量, 279 mg, 0.926 mmol) をトルエン (2 mL) に懸濁させた。POCl₃ (2 mL) およびDIEA (0.5 mL) を添加し、そしてこの混合物を120℃で5時間攪拌した。その揮発性物質を減圧中で除去し、そしてCH₂Cl₂を添加した。その有機相を飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、水で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。この溶液をセライトンパッドで濾過し、そしてその溶媒を減圧中で除去した。この材料をヘキサンおよびAcOEt中で粉砕し、濾過し、そして乾燥させて、5-クロロ-3-(メチルチオ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチルをベージュ色の固体として得た (184 mg, 収率63%)。LCMS (ES) : >95% 純粋, m/z 320 $[M+1]^+$, 322 $[M+3]^+$ 。

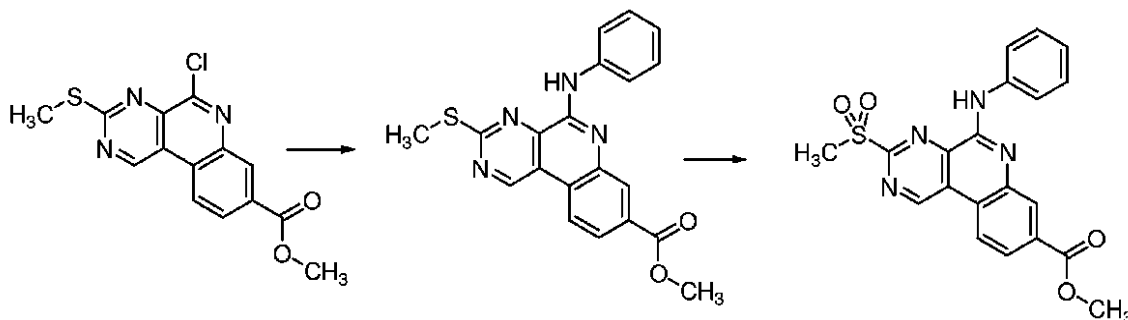
50

【0257】

(プロセス13)

【0258】

【化38】



10

5-クロロ-3-(メチルチオ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチル(1.0当量, 182mg, 0.57mmol)を、NMP(1ml)中でアニリン(0.5mL)と混合した。この混合物をマイクロ波下120℃で10分間加熱した。水を添加し、そして得られた固体を濾過し、そして乾燥させた。この化合物をEtOAcおよびヘキサン中で粉砕し、そして濾過して、3-(メチルチオ)-5-(フェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチルを黄色固体として得た。LCMS(ES): >95%純粋, m/z 377 [M+]⁺。この材料をCH₂Cl₂(4mL)に懸濁させ、そしてメタクロロ過安息香酸(77%純粋, 2.5当量, 165mg, 0.737mmol)を少量ずつ添加した。1時間後、さらなる量(100mg)のmcpbaを添加し、そしてこの混合物を1.5時間攪拌した。さらなるCH₂Cl₂の添加後、その有機相を水(4×)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そしてその溶液をシリカゲルのパッドで濾過した(MeOH/CH₂Cl₂混合物で溶出した)。その溶媒のエバポレーション後、3-(メチルスルホニル)-5-(フェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチルを黄色固体として単離した(166mg, 収率72%)。LCMS(ES): >95%純粋, m/z 409 [M+]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.77(s, 3H), 3.93(s, 3H), 7.15(t, J=7.2, 1H), 7.45(t, J=7.6, 2H), 7.99(d, J=2.0, J=8.4, 1H), 8.16(d, J=7.6, 2H), 8.28(d, J=2.0, 1H), 8.89(d, J=8.8, 1H), 9.76(s, 1H), 10.61(s, 1H) ppm。

20

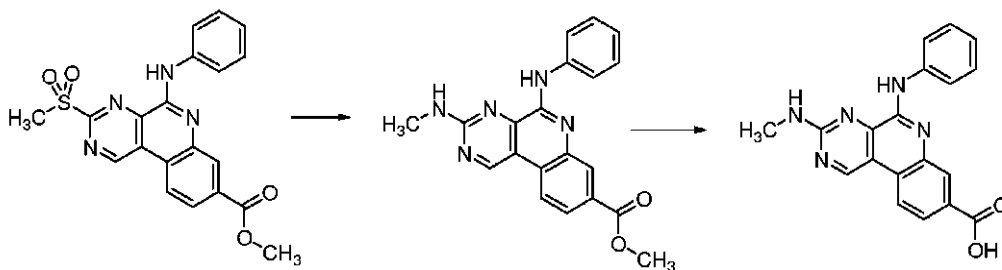
30

【0259】

(プロセス14)

【0260】

【化39】



40

閉じたバイアル中で、3-(メチルスルホニル)-5-(フェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸メチル(1.0当量, 62mg, 0.152mmol)を、DMF(1ml)中でメチルアミン塩酸塩(100mg)、DIEA(260ul)と混合した。この混合物を60℃で40分間攪拌した。水の添加により、3-(メチルアミノ)-5-(フェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン

50

酸メチルの沈殿を誘導し、これを濾過により単離した。この材料をTHF、MeOHおよび水（4 mL）の1：1：1混合物に懸濁させ、そしてLiOH（200 mg）の存在下60℃で1.5時間激しく攪拌した。水性HClを添加して、pH=1に達せさせた。この固体を濾過し、乾燥させ、そしてAcOEt／ヘキサン中で粉砕して、3-（メチルアミノ）-5-（フェニルアミノ）ピリミド〔4, 5-c〕キノリン-8-カルボン酸を黄色固体として得た（40 mg, 収率74%）。LCMS（ES）：>95%純粋, m/z 346 [M+1]⁺。

【0261】

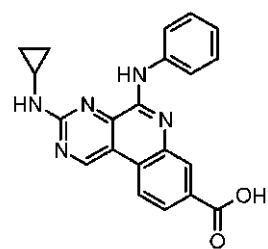
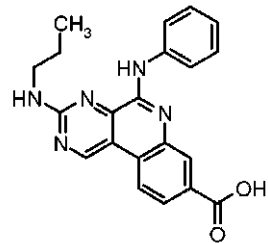
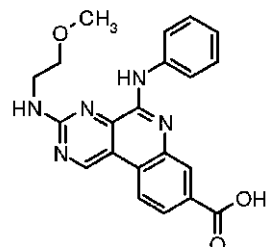
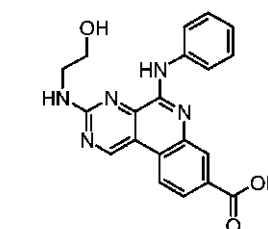
以下のアナログ（表3）を、同じ方法を使用して調製した。分取HPLCによる精製およびGenevacエバポレーション後、材料を固体として単離した。

10

【0262】

【表3-1】

表3

構造	分子量	LCMS (ES) m/z
	371.39	372 [M+1] ⁺
	373.41	374 [M+1] ⁺
	389.41	390 [M+1] ⁺
	375.38	376 [M+1] ⁺

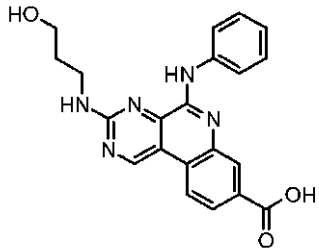
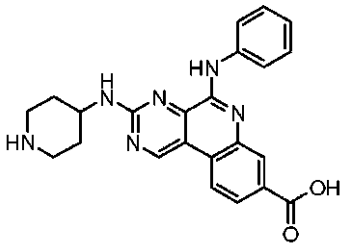
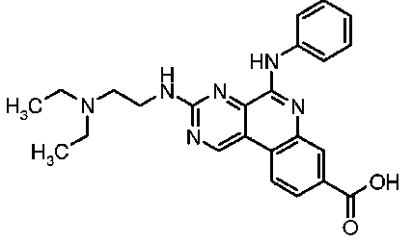
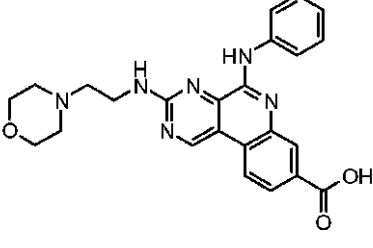
20

30

40

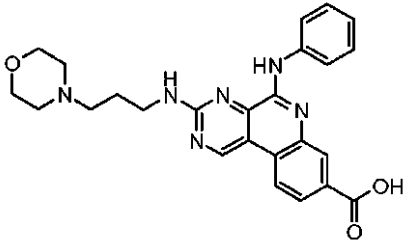
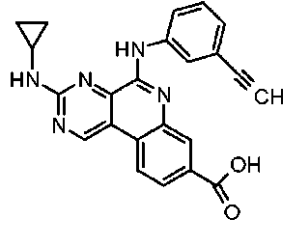
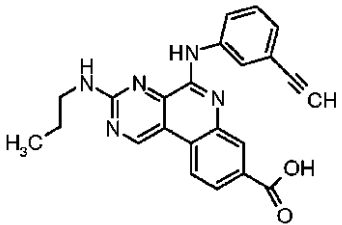
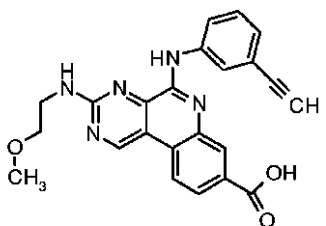
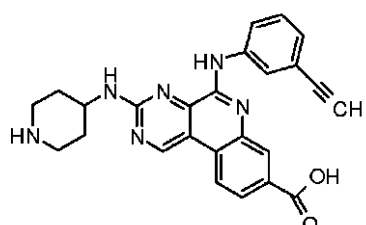
【0263】

【表 3 - 2】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	389.41	390 [M+1] ⁺	10
	414.46	415 [M+1] ⁺	
	430.50	431 [M+1] ⁺	20
	444.49	445 [M+1] ⁺	30

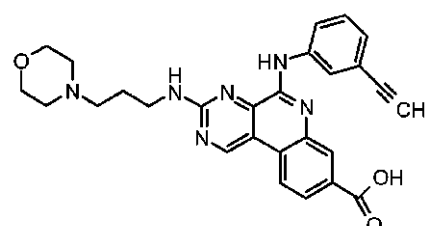
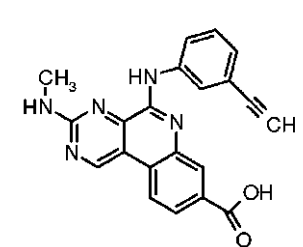
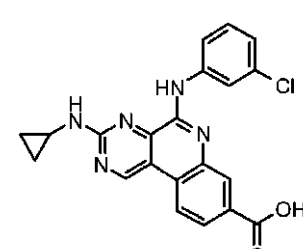
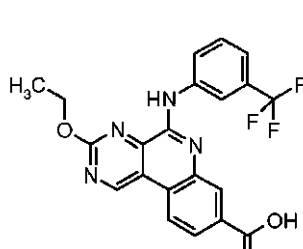
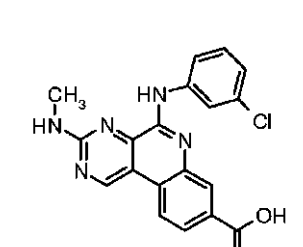
【 0 2 6 4 】

【表 3 - 3】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	458.51	459 [M+1] ⁺	10
	395.41	396 [M+1] ⁺	
	397.43	398 [M+1] ⁺	20
	413.43	414 [M+1] ⁺	30
	438.48	439 [M+1] ⁺	40

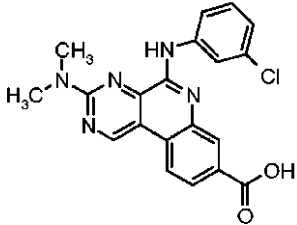
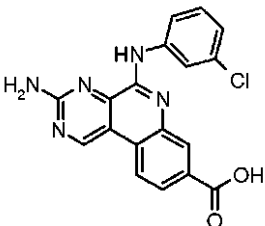
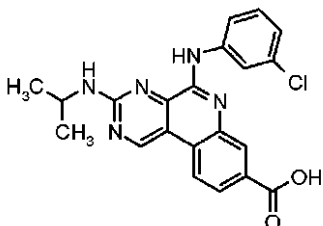
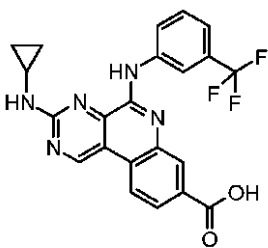
【 0 2 6 5 】

【表 3 - 4】

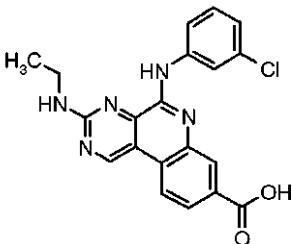
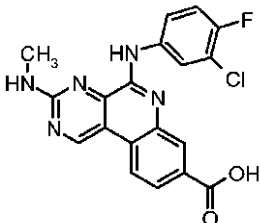
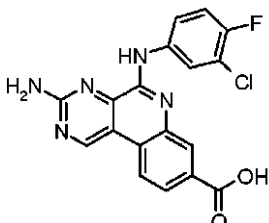
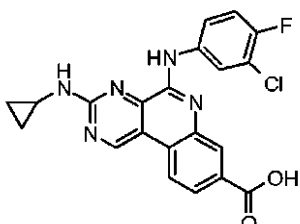
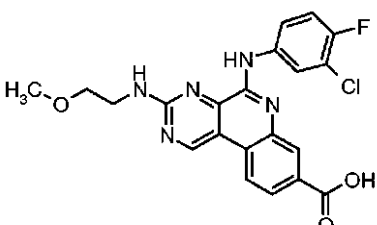
構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	482.53	483 [M+1] ⁺	10
	369.38	370 [M+1] ⁺	
	405.84	406[M+1] ⁺	20
	428.36	429 [M+1] ⁺	30
	379.80	380 [M+1] ⁺	40

【 0 2 6 6 】

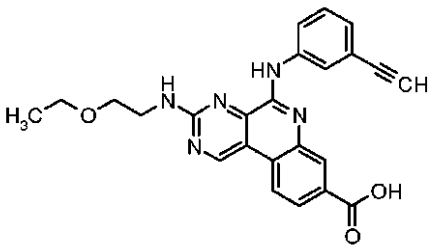
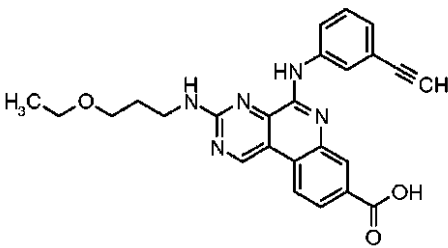
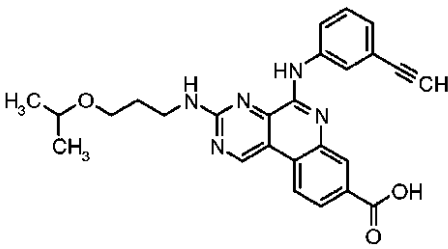
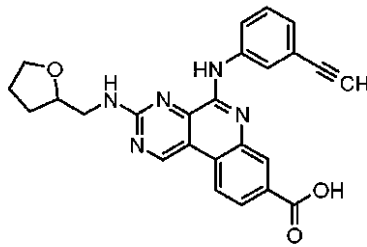
【表 3 - 5】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	393.83	394 [M+1] ⁺	10
	365.77	366 [M+1] ⁺	20
	407.85	408 [M+1] ⁺	30
	439.39	440 [M+1] ⁺	40
【 0 2 6 7 】			

【表 3 - 6】

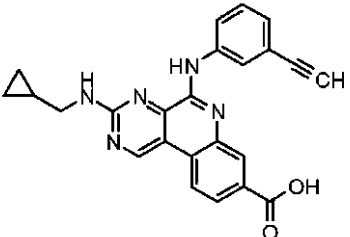
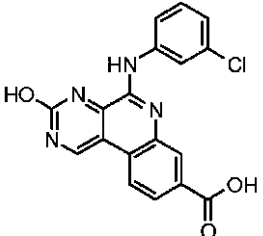
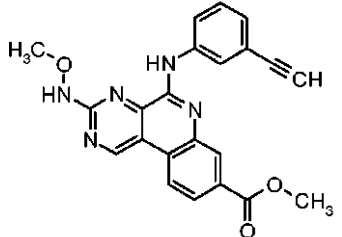
構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	393.83	397 [M+1] ⁺	10
	397.79	398 [M+1] ⁺	
	383.76	384 [M+1] ⁺	20
	423.83	424 [M+1] ⁺	30
	441.84	442 [M+1] ⁺	40
【 0 2 6 8 】			

【表 3 - 7】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	427.46	428 [M+1] ⁺	10
	441.48	442 [M+1] ⁺	20
	455.51	456 [M+1] ⁺	30
	439.47	440 [M+1] ⁺	40

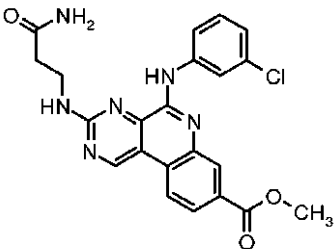
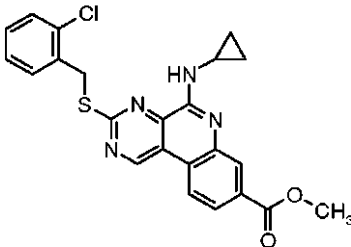
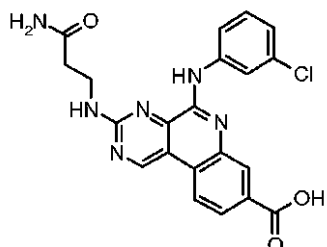
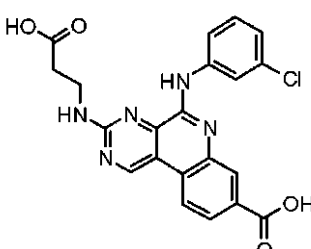
【 0 2 6 9 】

【表 3 - 8】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	409.44	410 [M+1] ⁺	10
	366.76	367 [M+1] ⁺	20
	399.40	400 [M+1] ⁺	30

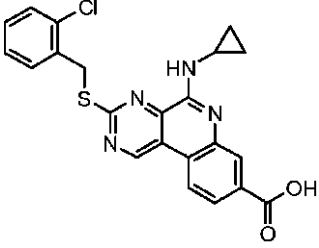
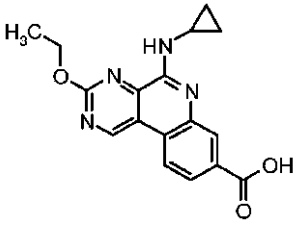
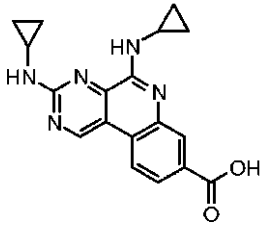
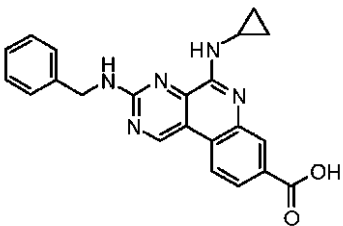
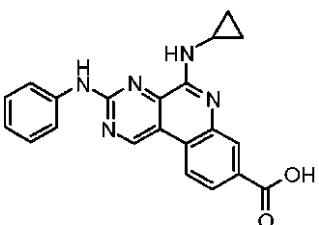
【 0 2 7 0 】

【表 3 - 9】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	450.88	451 [M+1] ⁺	10
	450.94	451 [M+1] ⁺	
	436.85	437[M+1] ⁺	20
	437.84	438 [M+1] ⁺	30

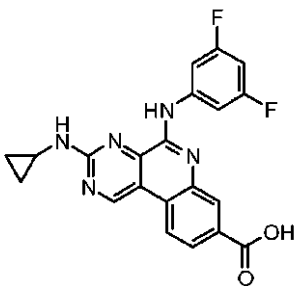
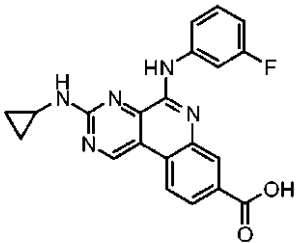
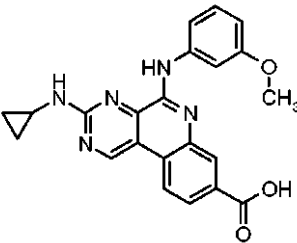
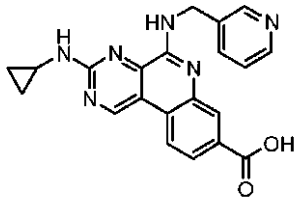
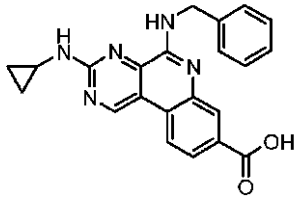
【 0 2 7 1 】

【表 3 - 1 0】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	436.91	437 [M+1] ⁺	10
	324.33	325 [M+1] ⁺	
	335.36	336 [M+1] ⁺	20
	385.42	386 [M+1] ⁺	30
	371.39	372 [M+1] ⁺	40

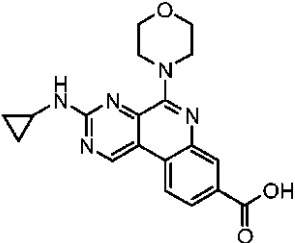
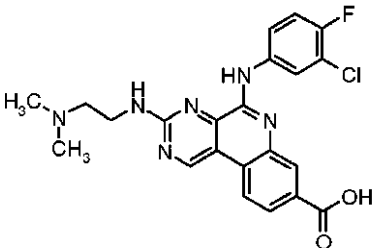
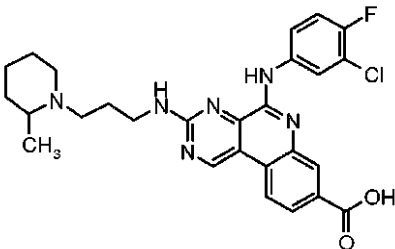
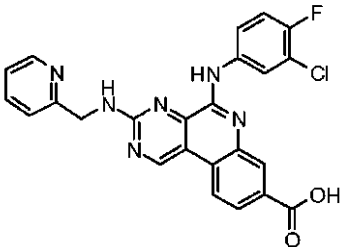
【 0 2 7 2 】

【表 3 - 1 1】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	407.37	408[M+1] ⁺	10
	389.38	390 [M+1] ⁺	20
	401.42	402 [M+1] ⁺	
	386.41	387 [M+1] ⁺	30
	385.42	386 [M+1] ⁺	40

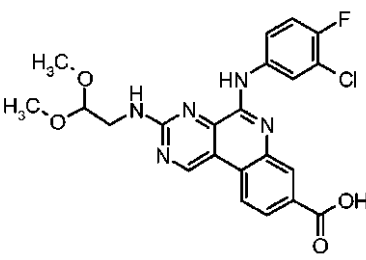
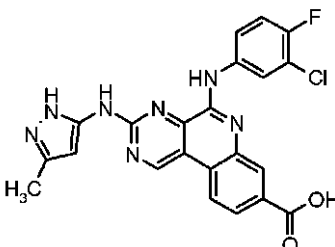
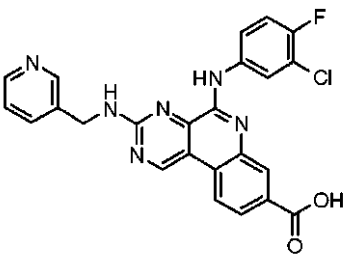
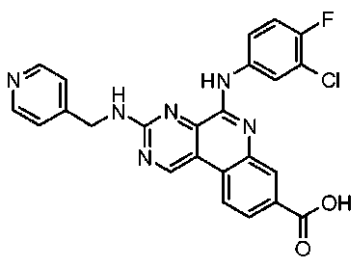
【 0 2 7 3 】

【表 3 - 1 2】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	365.39	366 [M+1] ⁺	10
	454.88	455 [M+1] ⁺	20
	523.00	524 [M+1] ⁺	30
	474.87	475 [M+1] ⁺	40

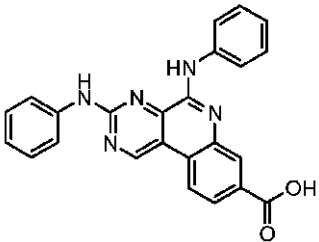
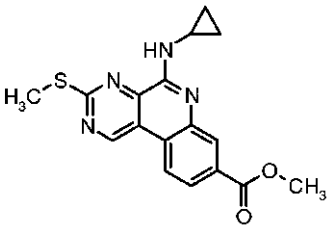
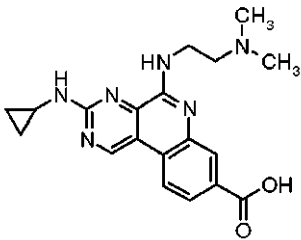
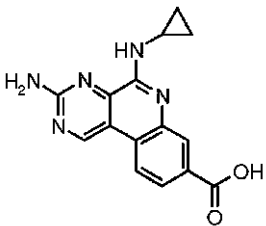
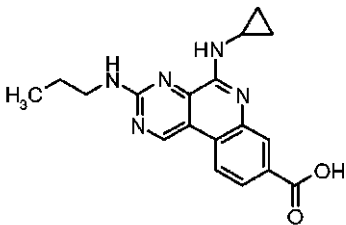
【 0 2 7 4】

【表 3 - 1 3】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	471.87	472 [M+1] ⁺	10
	463.85	464 [M+1] ⁺	
	474.87	475 [M+1] ⁺	20
	474.87	475[M+1] ⁺	30

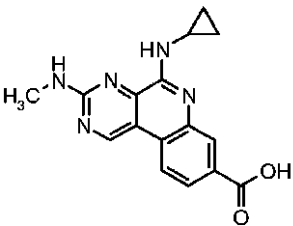
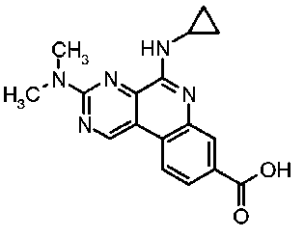
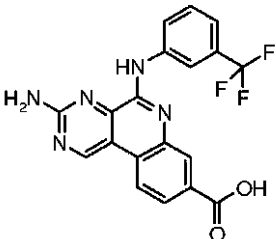
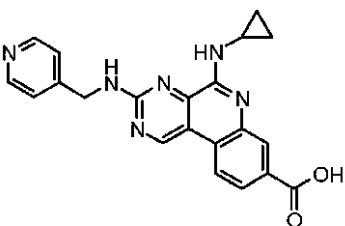
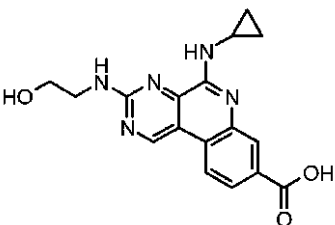
【 0 2 7 5】

【表 3 - 1 4】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	407.42	408 [M+1] ⁺	10
	340.40	341[M+1] ⁺	
	366.42	367 [M+1] ⁺	20
	295.30	296 [M+1] ⁺	30
	337.38	338 [M+1] ⁺	40

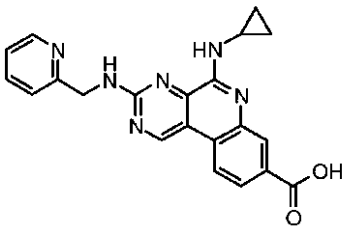
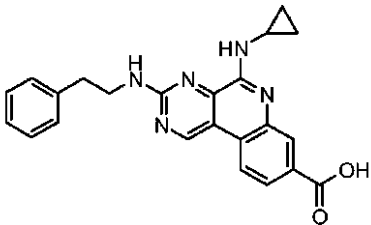
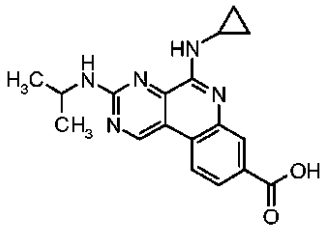
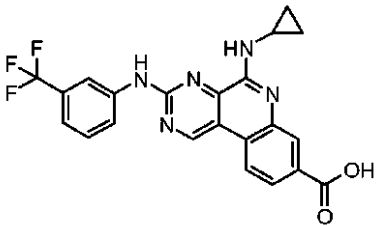
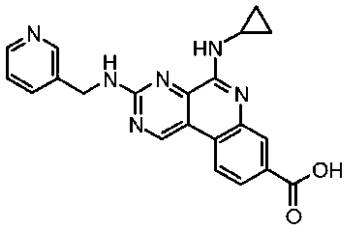
【 0 2 7 6 】

【表 3 - 1 5】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	309.32	310 [M+1] ⁺	10
	323.35	324 [M+1] ⁺	
	399.33	400 [M+1] ⁺	20
	386.41	387 [M+1] ⁺	30
	339.35	340 [M+1] ⁺	40

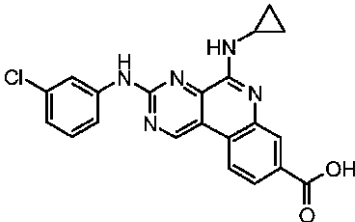
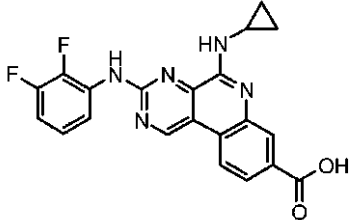
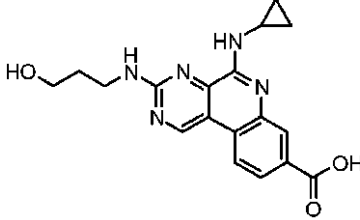
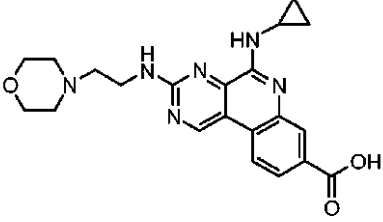
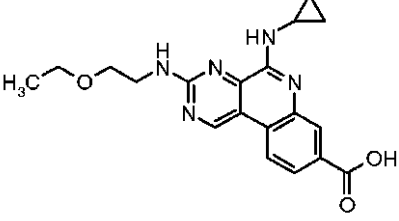
【 0 2 7 7 】

【表 3 - 1 6】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	386.41	387 [M+1] ⁺	10
	399.45	400 [M+1] ⁺	
	337.38	338 [M+1] ⁺	20
	439.39	440 [M+1] ⁺	30
	386.41	387 [M+1] ⁺	40

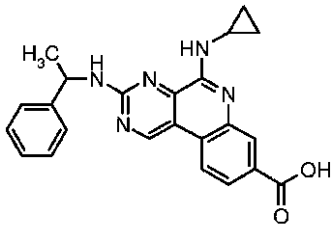
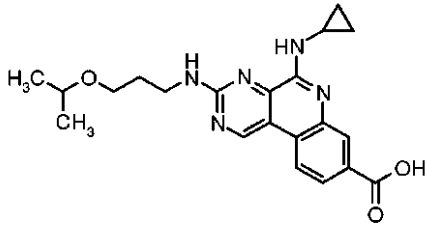
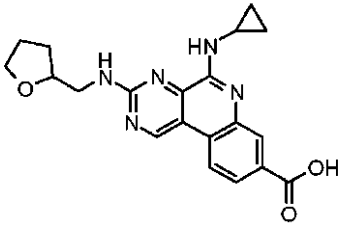
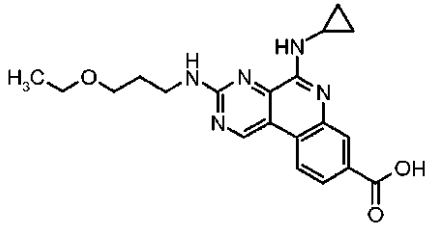
【 0 2 7 8 】

【表 3 - 1 7】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	405.84	406 [M+1] ⁺	10
	407.37	408 [M+1] ⁺	
	353.38	354 [M+1] ⁺	20
	408.45	409 [M+1] ⁺	30
	367.40	368 [M+1] ⁺	40

【 0 2 7 9 】

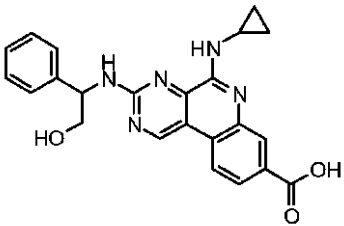
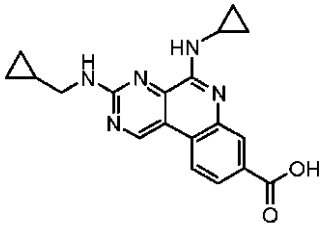
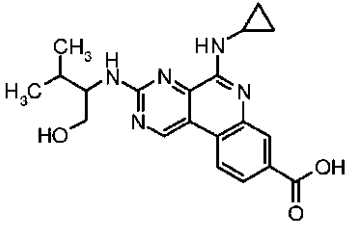
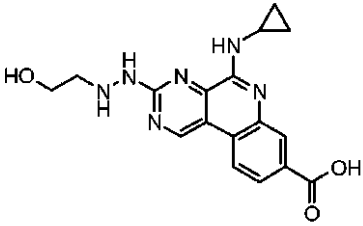
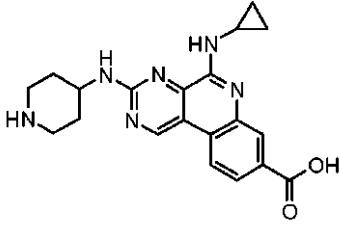
【表 3 - 1 8】

構造	分子量	LCMS (ES) m/z	
	399.45	400 [M+1] ⁺	10
	395.45	396 [M+1] ⁺	
	379.41	380 [M+1] ⁺	20
	381.43	382 [M+1] ⁺	30

【 0 2 8 0】

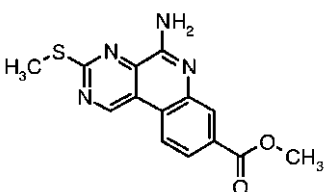
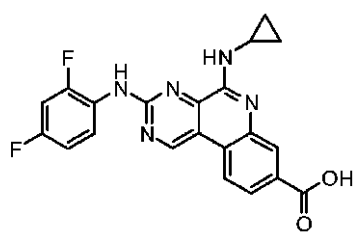
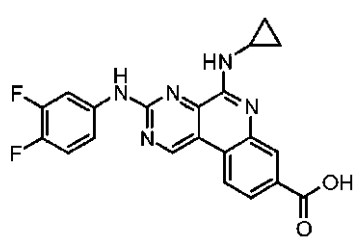
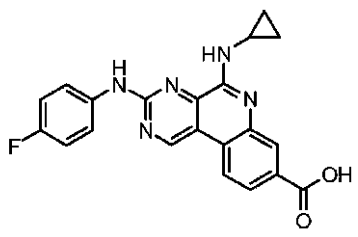
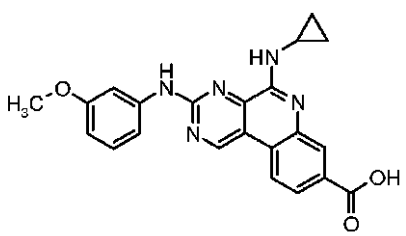
40

【表 3 - 1 9】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	415.44	416	10
	349.39	350	
	381.43	382	20
	354.36	355	30
	378.43	379	40

【 0 2 8 1 】

【表 3 - 2 0】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	300.34	301	10
	407.37	408	
	407.37	408	20
	389.38	390	30
	401.42	402	40

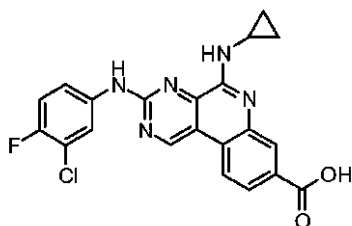
【 0 2 8 2 】

【表 3 - 2 1】

構造

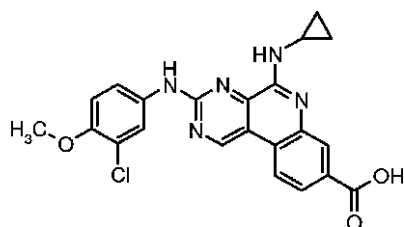
MW LCMS (ES)
m/z [M+1]⁺

423.83 424



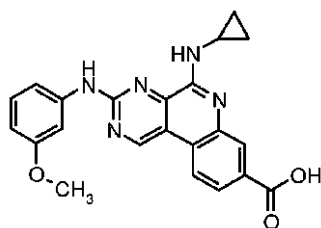
10

435.86 436

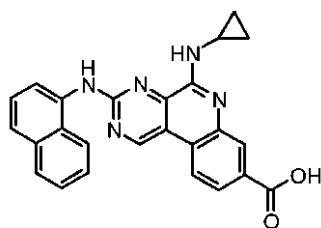


20

401.42 402

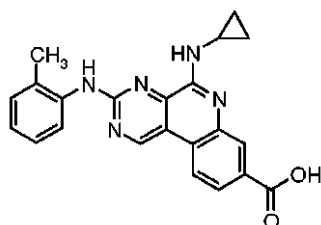


421.45 422



30

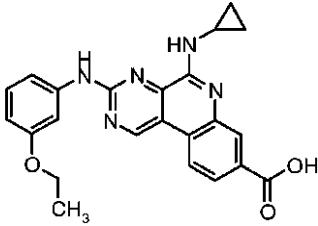
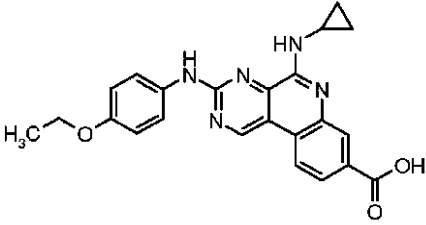
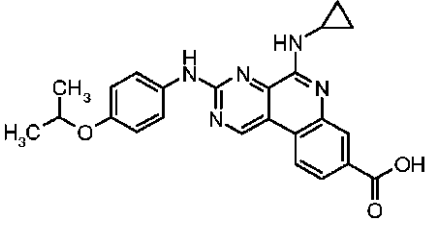
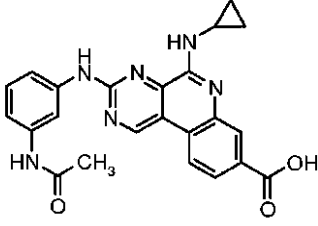
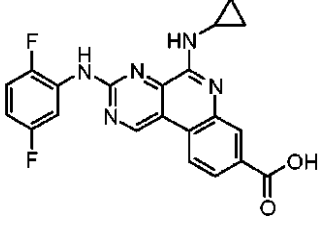
385.42 386



40

【 0 2 8 3 】

【表 3 - 2 2】

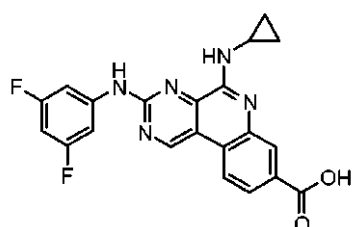
構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	415.44	416	10
	415.44	416	
	429.47	430	20
	428.44	429	30
	407.37	408	40

【 0 2 8 4 】

【表 3 - 2 3】

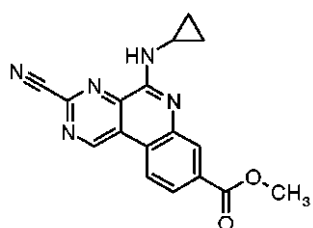
構造

MW

LCMS (ES)
m/z [M+1]⁺

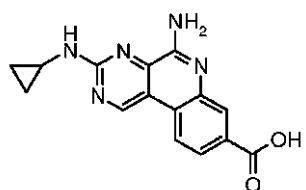
407.37 408

10



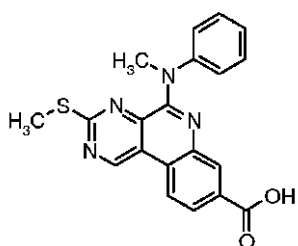
319.32 320

20



295.30 296

30



376.43 377

40

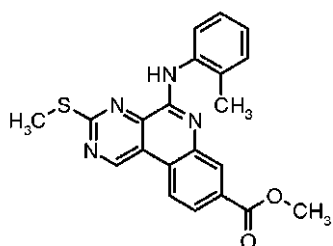
【 0 2 8 5】

【表 3 - 2 4】

構造

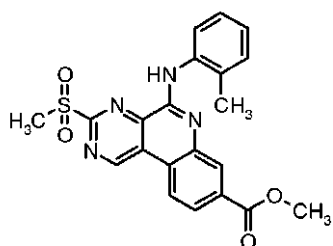
MW LCMS (ES)
m/z [M+1]⁺

390.46 391



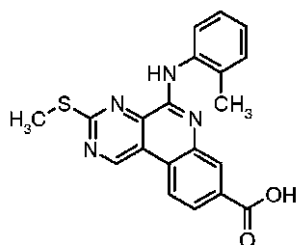
10

422.46 423

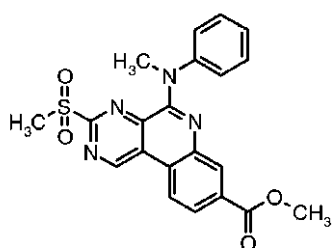


20

376.43 377



422.46 423



30

【 0 2 8 6 】

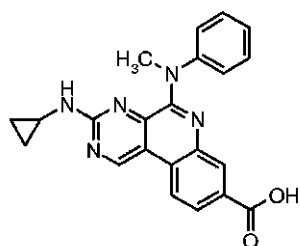
【表 3 - 2 5】

構造

MW

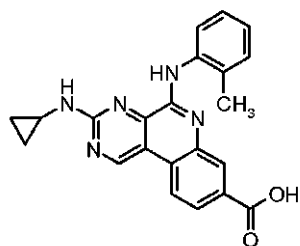
LCMS (ES)
m/z [M+1]⁺

385.42 386



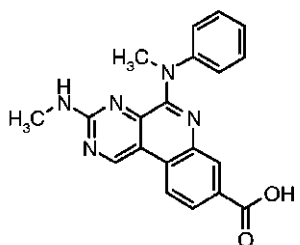
10

385.42 386

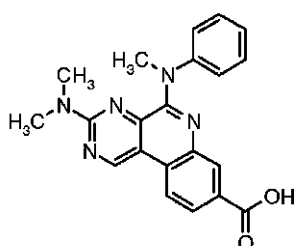


20

359.38 360



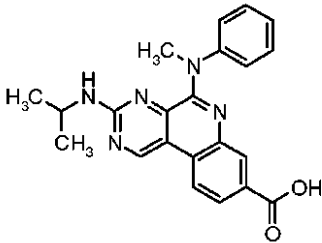
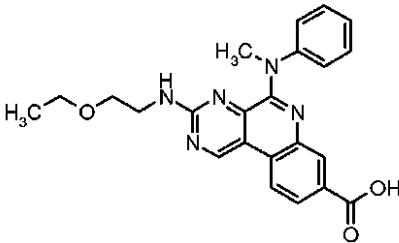
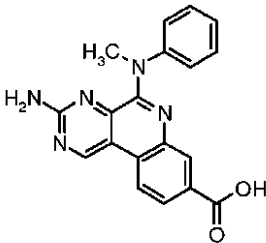
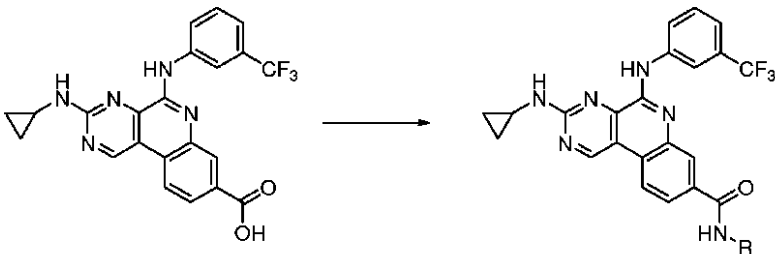
373.41 374



30

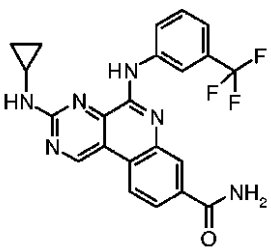
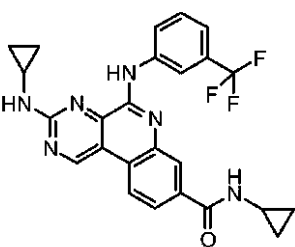
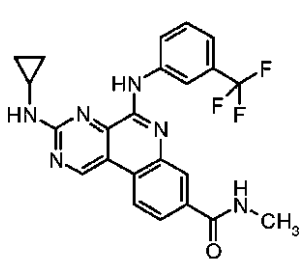
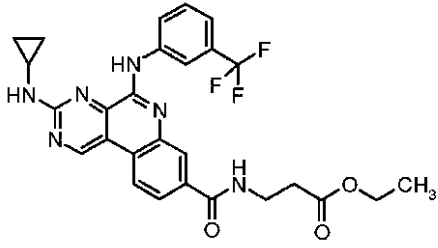
【 0 2 8 7 】

【表 3-26】

構造	MW LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	387.43 388	10
	417.46 418	
	345.35 346	20
(プロセス 15)		
【0288】		
【化40】		
		30
3-(シクロプロピルアミノ)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸(20 mg)を、NMP(0.5 mL)中で2当量の適切な第一級アミンと混合した。HOBt(14 mg)、トリエチルアミン(13 μL)およびEDCI(18 mg)を添加し、そしてこの混合物を70℃で1時間攪拌した。水およびHClを添加し、そしてこの材料を濾過により単離した。このプロトコルを使用して、表4に示される化合物を調製した。		
【0289】		

【表 4 - 1】

表4

構造	MW	LCMS (ES) m/z
	438.41	439 [M+1] ⁺
	478.47	479 [M+1] ⁺
	452.43	453 [M+1] ⁺
構造	MW	LCMS(ES)m/z, [M+1] ⁺
	538.52	539

10

20

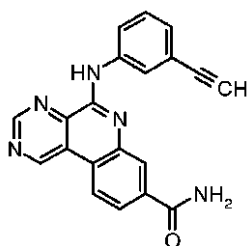
30

【 0 2 9 0 】

【表 4 - 2】

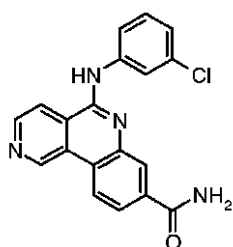
構造

MW LCMS(ES)m/z,
[M+1]⁺
339.35 340

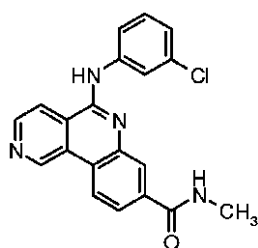


10

348.79 349

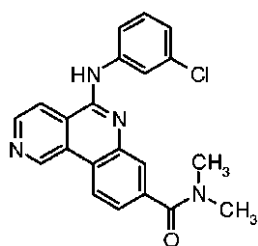


362.81 363



20

376.84 377



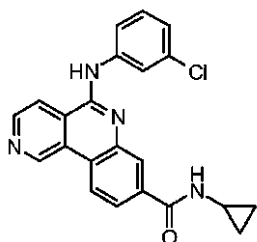
30

【 0 2 9 1】

【表 4 - 3】

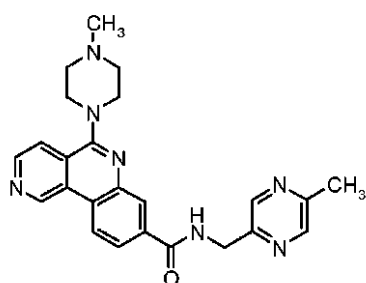
構造

MW LCMS(ES)m/z,
388.85 [M+1]⁺
389



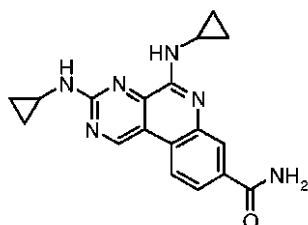
10

427.50 428

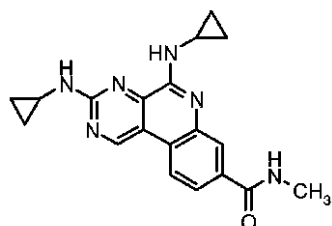


20

334.38 335



348.40 349



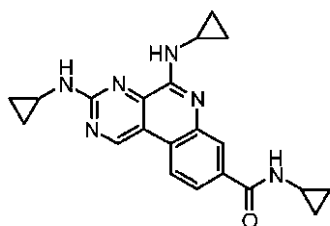
30

【 0 2 9 2 】

【表 4 - 4】

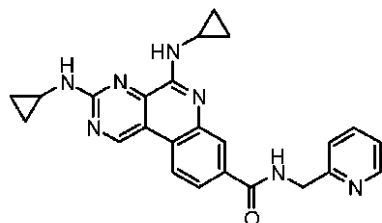
構造

MW LCMS(ES)m/z,
[M+1]⁺
374.44 375



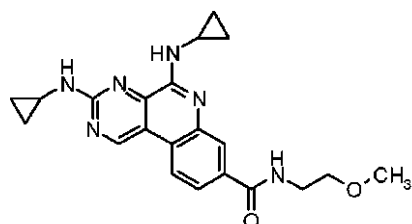
10

425.49 426



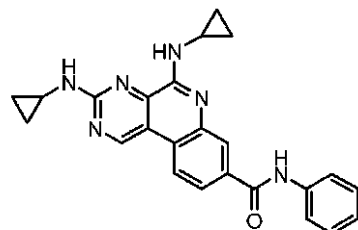
392.45 393

20



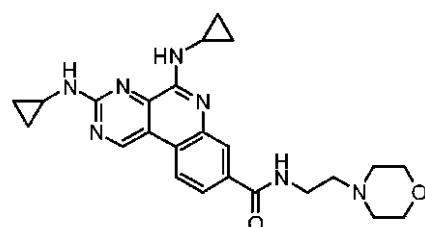
410.47 411

30



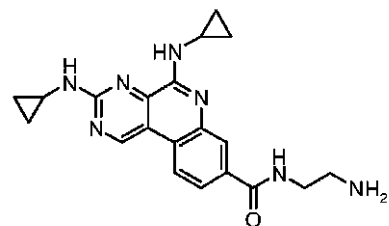
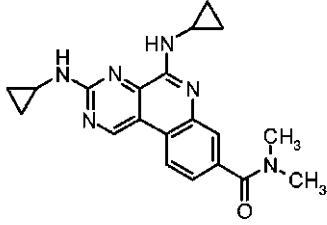
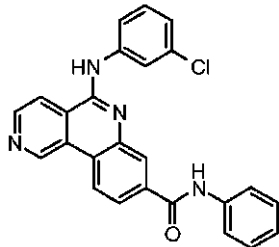
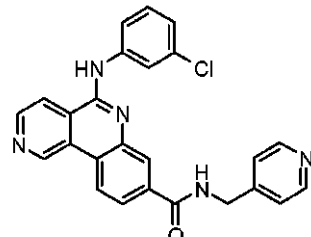
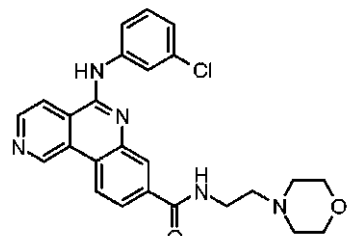
447.53 448

40



【 0 2 9 3 】

【表 4 - 5】

構造	MW	LCMS(ES)m/z, [M+1] ⁺	
	377.44	378	10
	362.43	363	
	424.88	425	20
	439.90	440	30
	461.94	462	40

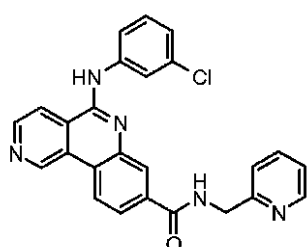
【 0 2 9 4 】

【表 4 - 6】

構造

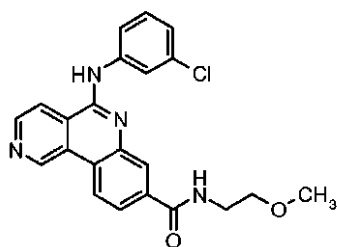
MW LCMS(ES)m/z,
[M+1]⁺

10



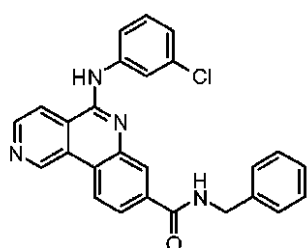
439.90 440

20



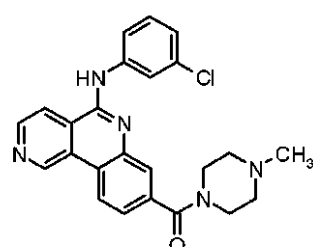
406.86 407

30



438.91 439

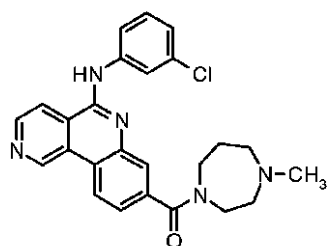
40



431.92 432

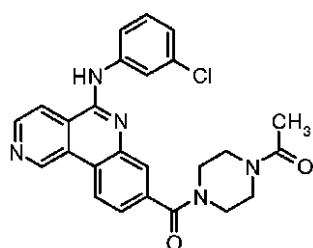
【表 4 - 7】

構造

MW LCMS(ES)m/z,
[M+1]⁺

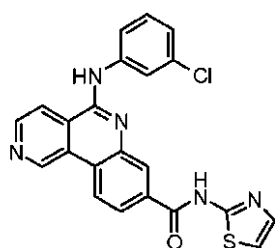
445.94 446

10



459.93 460

20

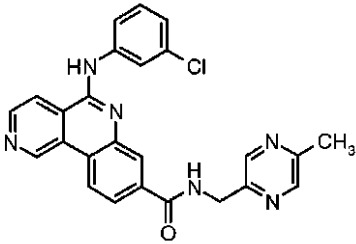
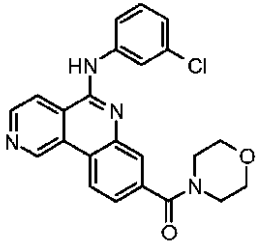
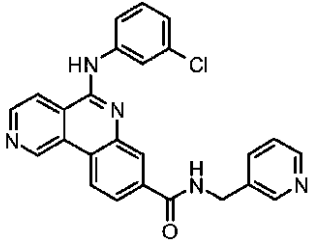
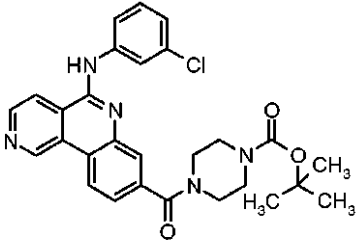


431.90 432

30

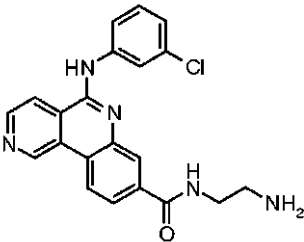
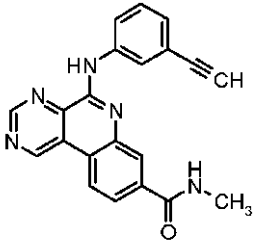
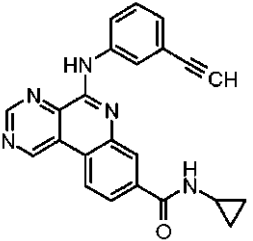
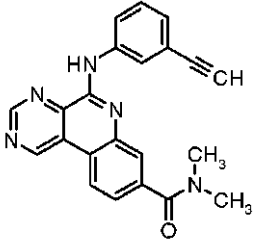
【 0 2 9 6 】

【表 4 - 8】

構造	MW	LCMS(ES)m/z, [M+1] ⁺	
	454.91	455	10
	418.88	419	
	439.90	440	20
	518.01	519	30

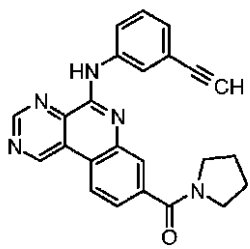
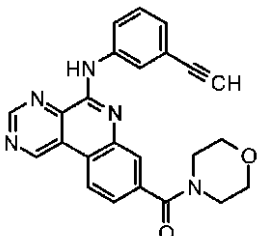
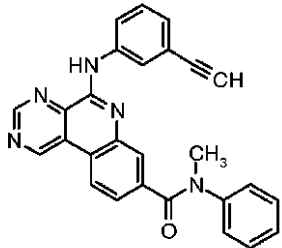
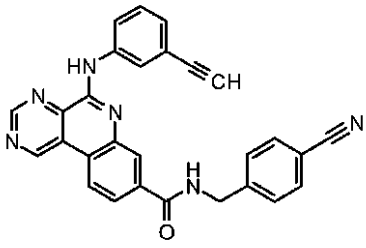
【 0 2 9 7 】

【表 4 - 9】

構造	MW	LCMS(ES)m/z, [M+1] ⁺	
	391.85	392	10
	353.38	354	
	379.41	380	20
	367.40	368	30

【 0 2 9 8 】

【表 4 - 1 0】

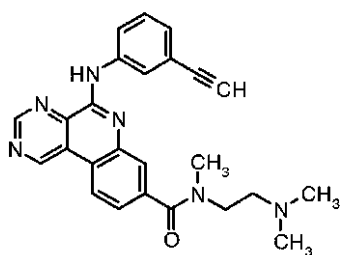
構造	MW	LCMS(ES)m/z, [M+1] ⁺	
	393.44	394	10
	409.44	410	
	429.47	430	20
	454.48	455	30

【 0 2 9 9】

【表 4 - 1 1】

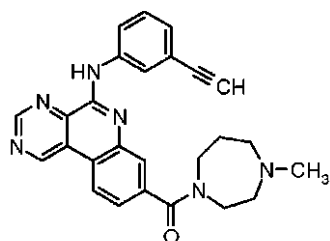
構造

MW LCMS(ES)m/z,
[M+1]⁺
424.50 425



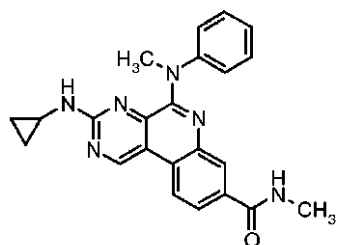
10

436.51 437

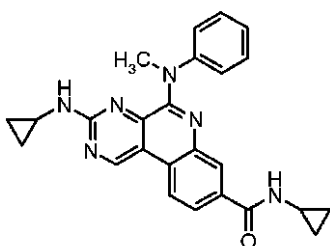


20

398.46 399



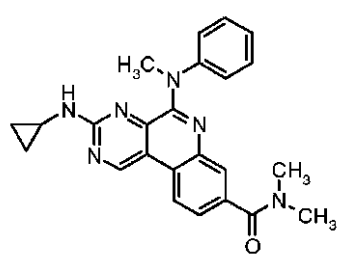
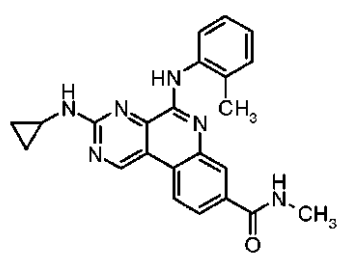
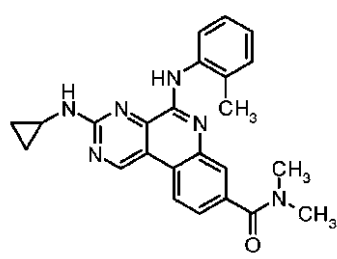
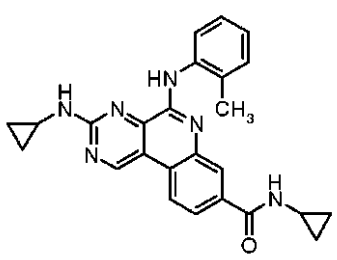
424.50 425



30

【 0 3 0 0】

【表 4 - 1 2】

構造	MW	LCMS(ES)m/z, [M+1] ⁺
	412.49	413
	398.46	399
	412.49	413
	424.50	425

10

20

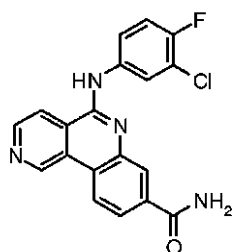
30

【 0 3 0 1】

【表 4 - 1 3】

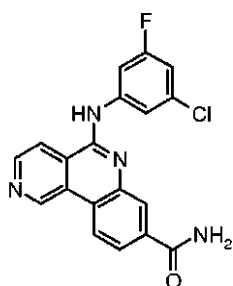
構造

MW LCMS(ES)m/z,
366.78 [M+1]⁺
368



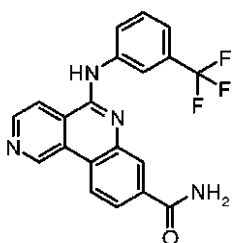
10

366.78 368



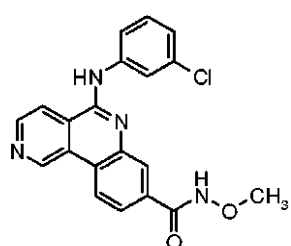
20

382.34 383



378.81 380

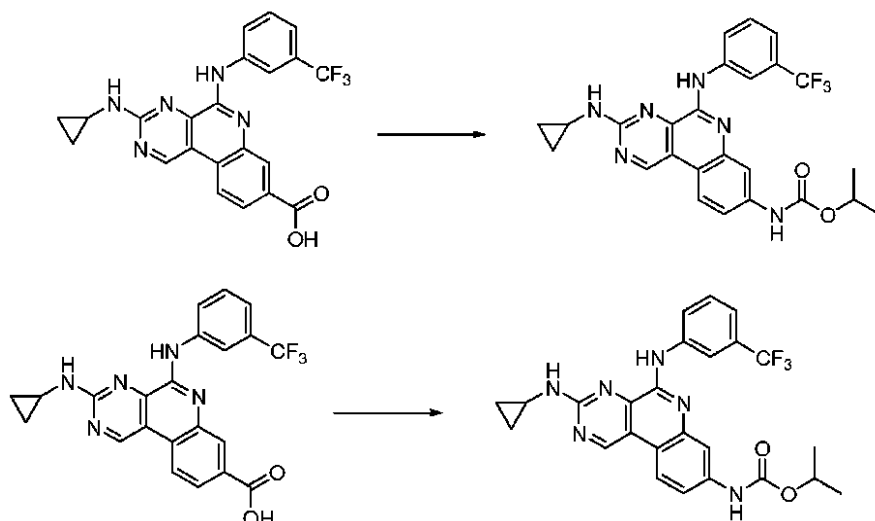
30



(プロセス 16)

【0302】

【化 4 1】



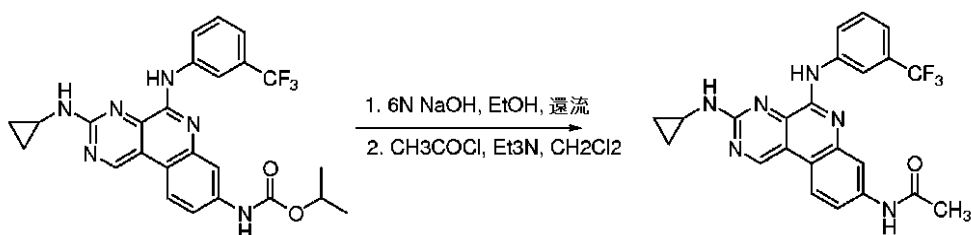
10

20

3-(シクロプロピルアミノ)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-カルボン酸(100mg, 0.23mmol)を、イソプロパノール(8mL)中で、ジフェニルホスホリルアジド(50 μ L, 0.23mmol)およびトリエチルアミン(34 μ L, 0.23mmol)と反応させた。この混合物を95℃で3時間攪拌した。その溶媒を除去し、そしてその残渣を水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去した。CH₂Cl₂の添加は固体の形成を誘導し、これを濾別し、そして乾燥させて、3-(シクロプロピルアミノ)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-イルカルバミン酸イソプロピルを得た。LCMS(ES): 90%純粋, m/z 497 [M+1]⁺。

【0303】

【化 4 2】



30

40

EtOH(3mL)中の3-(シクロプロピルアミノ)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-イルカルバミン酸イソプロピル(60mg)に、1. 5mLのNaOH溶液(6N)を添加し、そしてこの混合物を3時間加熱還流した。EtOHを除去し、そして得られた残渣をジクロロメタンと水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。ジクロロメタンを除去し、そして得られた黄色固体をさらに精製せずに次の工程において使用した。19. 5mgの黄色固体をジクロロメタン(3mL)に溶解し、そして塩化アセチル(7.4 μ L)を添加し、続いてトリエチルアミン(14.54 μ L)を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。水およびジクロロメタンを添加し、そして有機層を単離し、1N NaOH、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣を、分取TLC(ジクロロメタン-メタノール(9-1))で溶出)により精製して、N-(3-(シクロプロピルアミノ)-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)ピリミド[4,5-c]キノリン-8-イル)アセトアミドを得た。LCMS(ES) m/z 453 [M+1]⁺。

【0304】

(実施例 2)

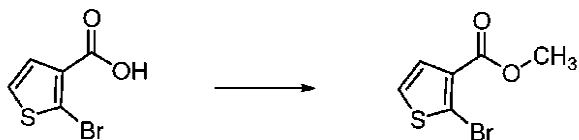
50

(式 V、VI、VII および VIII の化合物を合成するためのプロセス)

(プロセス 1)

【0305】

【化 4 3】



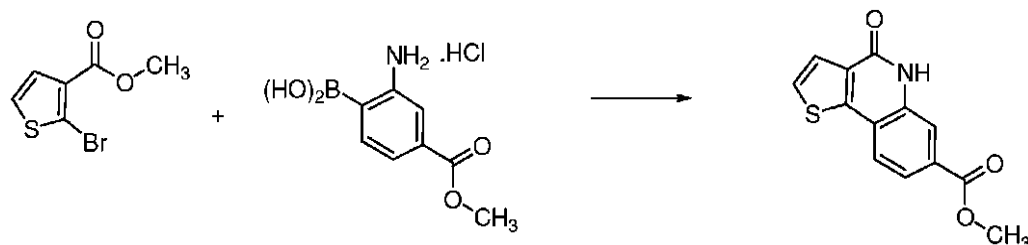
2-ブロモ-3-チオフエンカルボン酸 (1.0 当量, 12.56 g, 60.66 mmol) を CH_2Cl_2 (200 mL) に懸濁させた。塩化オキサリル (1.1 当量, 5.9 mL, 67.16 mmol) および 5 滴の DMF を添加し、気体の形成を誘導した。この混合物を室温で一晩攪拌し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。得られた固体を乾燥メタノール (150 mL) に懸濁させ、そしてこの混合物を加熱して沸騰させた。溶媒のエバポレーションにより、2-ブロモ-3-チオフエンカルボン酸メチル (13.16 g, 収率 98%) を組成褐色油状物として得た。LCMS (ES): 99% 純粋, m/z 検出されず; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.88 (s, 3H), 7.23 (d, $J = 5.6$, 1H), 7.56 (d, $J = 5.6$, 1H) ppm。

【0306】

(プロセス 2)

【0307】

【化 4 4】



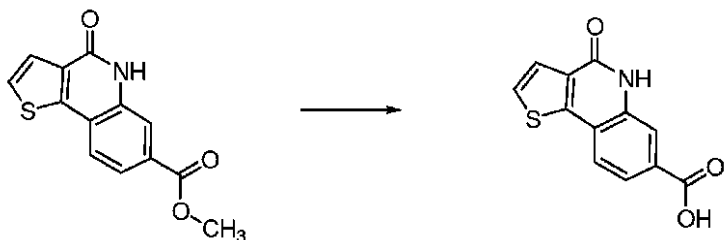
マイクロ波容器中で、2-ブロモ-3-チオフエンカルボン酸メチル (1.0 当量, 260 mg, 1.18 mmol)、2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)フェニル硼酸塩酸塩 (1.1 当量, 300 mg, 1.30 mmol)、酢酸ナトリウム (3.0 当量, 292 mg, 3.56 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.05 当量, 31 mg, 0.059 mmol) を無水 DMF (2 mL) 中で一緒に混合した。この混合物をマイクロ波オーブン中 120 °C で 10 分間加熱した。水を添加し、そしてその固体を濾過し、そして乾燥させた。その材料を CH_2Cl_2 に懸濁させ、濾過し、そして乾燥させて、4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチルを黄色固体として得た (152 mg, 収率 50%)。LCMS (ES): 95% 純粋, m/z 260 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.99 (s, 3H), 7.54 (d, $J = 5.2$, 1H), 7.79 (d, $J = 4.8$, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.4$, $J = 1.6$, 1H), 8.03 (d, $J = 1.2$, 1H) ppm。

【0308】

(プロセス 3)

【0309】

【化 4 5】



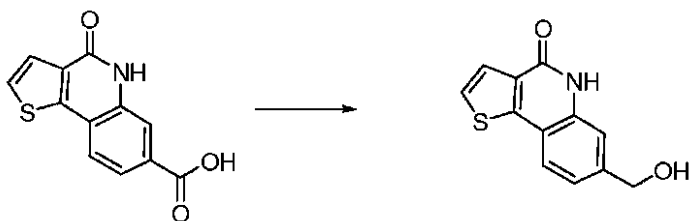
4-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ [3, 2-c] キノリン-7-カルボン酸メチル (1. 0 当量, 618 mg, 2. 38 mmol) を、MeOH、THF、および水の 10 ml の混合物 (1 : 1 : 1, v : v : v) に懸濁させた。LiOH (2. 0 当量, 114 mg, 4. 76 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で 2 時間攪拌した。さらなる量の LiOH (114 mg) を添加しそしてこの混合物を 1 時間攪拌した。LiOH (50 mg) を添加し、そしてこの混合物をさらに 2 時間攪拌した。水を添加し、そしてこの溶液をセライトのパッドで濾過した。このセライトのパッドを、水性 1 N NaOH で徹底的に洗浄した。この溶液を 6 N 水性 HCl で酸性化して、期待した材料の沈殿を誘導した。濾過および乾燥により、4-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ [3, 2-c] キノリン-7-カルボン酸を黄色固体として得た (562 mg, 収率 96%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 246 $[M+1]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7. 61 (d, $J=5. 2$, 1H), 7. 73 (dd, $J=1. 6$, $J=8. 0$, 1H), 7. 88 (d, $J=5. 6$, 1H), 7. 92 (d, $J=8. 4$, 1H), 8. 02 (d, $J=1. 6$, 1H), 11. 92 (s, 1H), 13. 21 (br. s, 1H) ppm.

【0310】

(プロセス 4)

【0311】

【化 4 6】



4-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ [3, 2-c] キノリン-7-カルボン酸 (1. 0 当量, 38 mg, 0. 155 mmol) をジオキサン (1 mL) に懸濁させた。LiAlH₄ (7. 0 当量, 40 mg, 1. 05 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 100 °C で 45 分間攪拌した。水を添加し、次いで MeOH および CH₂Cl₂ を添加した。固体の塩を濾別し、そして MeOH および CH₂Cl₂ で洗浄した。減圧中での揮発性物質のエバポレーション後、その材料を、NMP、MeOH および水の混合物に溶解し、そして分取 HPLC により精製した。Genevac エバポレーションにより、7-(ヒドロキシメチル) チエノ [3, 2-c] キノリン-4 (5H) -オンをオフホワイトの固体として得た (12 mg, 34%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 232 $[M+1]^+$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 4. 56 (s, 2H), 7. 15 (d, $J=7. 6$, 1H), 7. 39 (br. s, 1H), 7. 55 (d, $J=5. 2$, 1H), 7. 73 (d, $J=5. 2$, 1H), 7. 76 (d, $J=8. 0$, 1H), 11. 73 (s, 1H) ppm.

【0312】

(プロセス 5)

【0313】

10

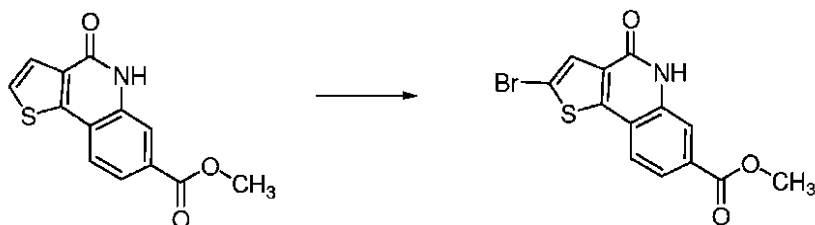
20

30

40

50

【化 4 7】



4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチル (1.0当量, 17mg, 0.066mmol) を、クロロホルム (0.3mL) および酢酸 (0.1mL) の混合物に懸濁させた。NBS を添加し (9.5当量, 112mg, 0.63mmol)、そしてこの混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。水および水性アンモニアを添加し、そしてその材料を CH₂Cl₂ (2×) で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去して、2-ブロモ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチルを得た (17mg, 76%)。LCMS (ES): >85% 純粋, m/z 338 [M]⁺, 340 [M+2]⁺; ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD, 9:1, 400MHz) δ 3.99 (s, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.4, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.88 (br d, J=8, 1H), 8.05 (br s, 1H) ppm。

10

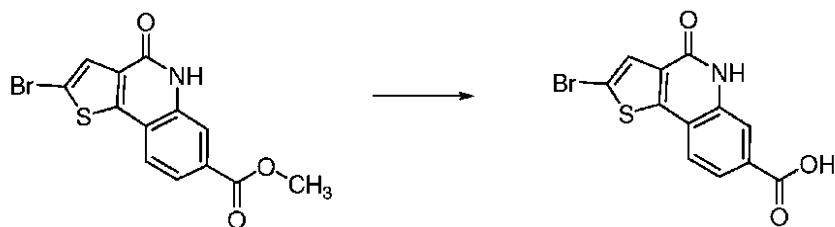
20

【0314】

(プロセス 6)

【0315】

【化 4 8】



30

2-ブロモ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチル (1.0当量, 17mg, 0.050mmol) を、MeOH/THF/水の 1:1:1 混合物 (0.6mL) に懸濁させた。LiOH (39mg) を添加し、そしてこの混合物を室温で 1 時間攪拌した。水および 6N HCl を添加し、そして得られた沈殿物を濾過した。その材料を分取 HPLC により精製した。Genevac エバポレーションにより、2-ブロモ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸を固体として得た (2.1mg, 収率 13%)。LCMS (ES): >95% 純粋, m/z 324 [M]⁺, 326 [M+2]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.75 (s, 1H), 7.75 (dd, J=1.6, J=8.0, 1H), 7.90 (d, J=8.4, 1H), 8.03 (d, J=1.6, 1H), 12.06 (s, 1H) ppm。

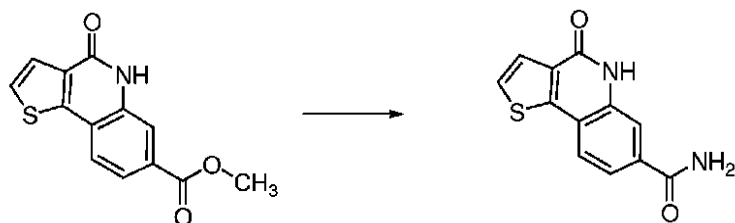
40

【0316】

(プロセス 7)

【0317】

【化 4 9】



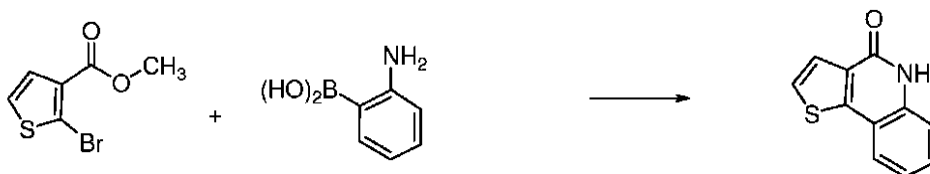
閉じた容器内で、4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチル(44mg, 0.170mmol)を濃水性アンモニア(1ml)に懸濁させた。この混合物を100℃で一晩攪拌した。水性1N NaOHを添加し、そしてこの混合物を室温で2時間攪拌した。その固体を濾過し、そして乾燥させて、4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボキサミドを褐色固体として得た(13mg, 収率32%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 245 $[M+1]^+$ 。

【0318】

(プロセス8)

【0319】

【化 5 0】



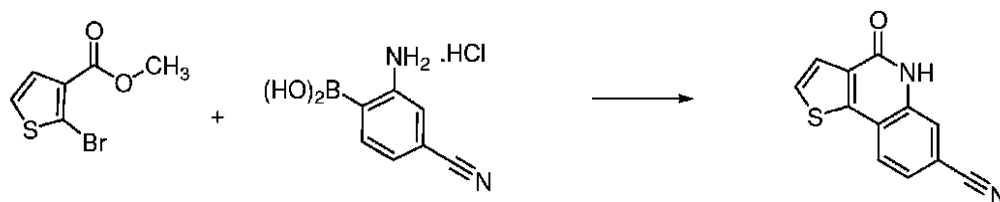
マイクロ波容器中で、2-ブロモ-3-チオフエンカルボン酸メチル(1.0当量, 64mg, 0.29mmol)、2-アミノフェニルボロン酸(1.2eq, 48mg, 0.35mmol)、酢酸ナトリウム(3.0当量, 71mg, 0.86mmol)およびPdCl₂(dppf)(0.1当量, 15mg, 0.028mmol)を無水DMF(0.2mL)中で一緒に混合した。この混合物をマイクロ波オーブン中120℃で5分間加熱した。その材料を分取HPLCにより精製した。アセトニトリルをエバポレートし、そしてこの化合物をCH₂Cl₂(3×)で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去した。EtOH中での再結晶により、チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンを淡褐色の結晶性固体として得た(7mg, 収率12%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 202 $[M+1]^+$; ¹H NMR(CDCl₃/CD₃OD, 9:1, 400MHz) δ 7.28(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.43-7.50(m, 2H), 7.74(d, J=4.4, 1H), 7.82(d, J=7.6, 1H) ppm。

【0320】

(プロセス9)

【0321】

【化 5 1】



マイクロ波容器中で、2-ブロモ-3-チオフエンカルボン酸メチル(1.0当量, 250mg, 1.13mmol)、2-アミノ-3-シアノフェニルボロン酸HCl(1.

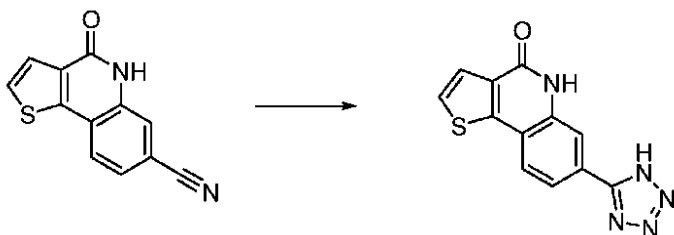
1 当量, 250 mg, 1.24 mmol)、酢酸ナトリウム (3.0 当量, 278 mg, 3.39 mmol) および PdCl₂(dppf) (0.007 当量, 4.3 mg, 0.0082 mmol) を無水 DMF (2.5 mL) 中で一緒に混合した。この混合物をマイクロ波オーブン中 120 °C で 10 分間加熱した。水を添加し、そしてこの材料を CH₂Cl₂ で抽出した。その有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去した。得られた固体を AcOEt 中で超音波処理し、濾過し、そして乾燥させて、4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボニトリルをベージュ色の固体として得た (121 mg, 収率 48%)。LCMS (ES): 95% 純粋, m/z 227 [M+1]⁺。

【0322】

(プロセス 10)

【0323】

【化 52】



10

20

4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボニトリル (1.0 当量, 20 mg, 0.088 mmol) を無水 DMF (0.15 mL) に溶解した。アジ化ナトリウム (4.0 当量, 23 mg, 0.354 mmol) および塩化アンモニウム (4.0 当量, 19 mg, 0.354 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 120 °C で一晩攪拌した。この反応混合物を冷却し、そして水を添加した。水性 6N HCl の添加は、沈殿物の形成を誘導した。濾過および減圧中での乾燥後、7-(1H-テトラゾール-5-イル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンが緑色がかった固体として単離された (18 mg, 収率 76%)。LCMS (ES): 95% 純粋, m/z 270 [M+1]⁺, 242 [M+1-N₂]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.64 (d, J = 5.2, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6, J = 8.4, 1H), 7.89 (d, J = 5.2, 1H), 8.09 (d, J = 8.0, 1H), 8.16 (d, J = 1.6, 1H), 12.03 (s, 1H) ppm。

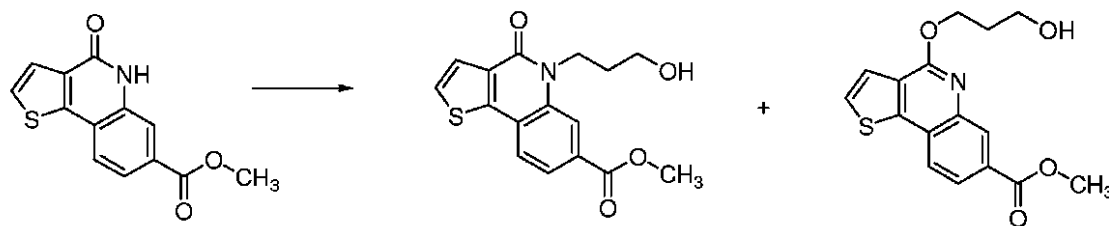
30

【0324】

(プロセス 11)

【0325】

【化 53】



40

4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチル (1.0 当量, 18 mg, 0.069 mmol) を無水 DMF (0.4 mL) に溶解した。K₂CO₃ (7.0 当量, 70 mg, 0.506 mmol) および 3-ブロモ-1-プロパノール (16 当量, 100 μl, 1.144 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 100 °C で 1.5 時間攪拌した。水を添加した後に、この混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去した。化合物 8 および化合物 9 を、シリカゲルでの分取 TLC (ヘキサン中 30% の AcOEt

50

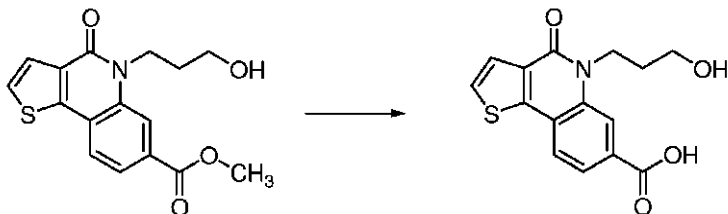
で2回、次いでヘキサン中50%のAcOEtで1回溶出した)により分離した。その極性が低い方の化合物は、4-(3-ヒドロキシプロポキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチル(12mg)である。LCMS(ES):80%純粋, m/z 318 $[M+1]^+$ 。その極性が高い方の化合物は、5-(3-ヒドロキシプロピル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチル(19mg)である。LCMS(ES):80%純粋, m/z 318 $[M+1]^+$ 。これらの2つの化合物を、さらに精製せずに次の工程のために使用した。

【0326】

(プロセス12)

【0327】

【化54】



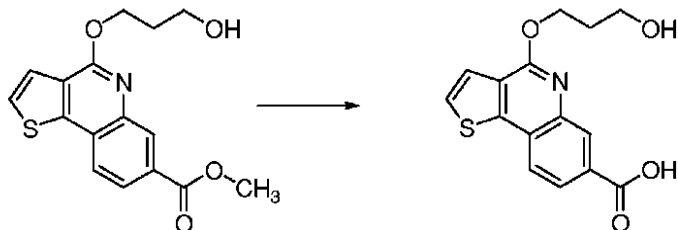
5-(3-ヒドロキシプロピル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチル(1.0当量, 19mg, 0.060mmol)を、THF、MeOHおよび水の1:1:1混合物(0.5mL)に溶解した。LiOH(40mg)を添加し、そして得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。水、MeOHおよびHClを添加し、そしてその溶液を分取HPLCにより精製した。Genevacエバポレーションにより5-(3-ヒドロキシプロピル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸を白色固体として得た(4mg, 収率22%)。LCMS(ES):95%純粋, m/z 304 $[M+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 9:1, 400MHz) δ 2.08 (q, $J=6.0$, 2H), 3.61 (t, $J=5.2$, 2H), 4.62 (t, $J=6.0$, 2H), 7.53 (d, $J=5.2$, 1H), 7.77 (d, $J=5.2$, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$, 1H), 7.99 (dd, $J=1.2$, $J=8.4$, 1H), 8.26 (d, $J=0.8$, 1H) ppm。

【0328】

(プロセス13)

【0329】

【化55】



4-(3-ヒドロキシプロポキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチルを、プロセス12において使用された手順に従って調製した。4-(3-ヒドロキシプロポキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸を固体として単離した(3mg, 収率26%)。LCMS(ES):95%純粋, m/z 304 $[M+1]^+$ 。

【0330】

(プロセス14)

【0331】

10

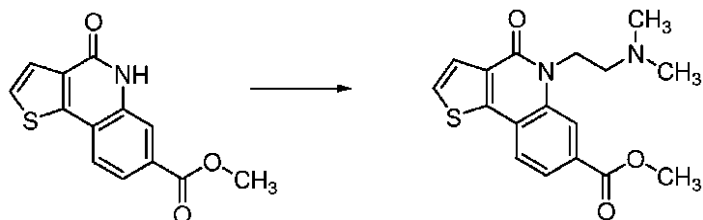
20

30

40

50

【化 5 6】



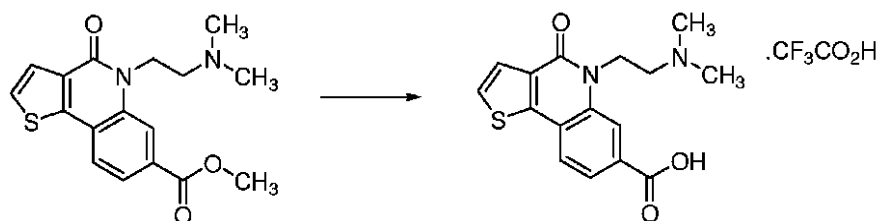
5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチルを、プロセス11において使用された手順に従って、4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチルおよび2-ジメチルアミノエチルクロリドから出発して調製した。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 331 $[M+1]^+$ 。

【0332】

(プロセス15)

【0333】

【化 5 7】



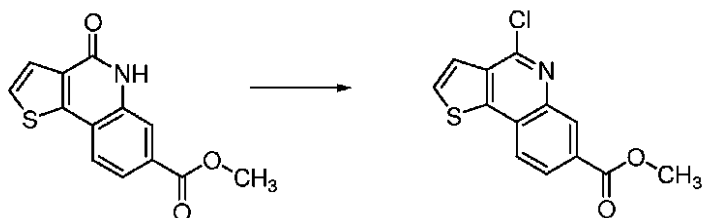
5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸を、プロセス12において使用された手順に従って調製した。分取HPLCおよびGenevacエバポレーションは、その材料をTFA塩として与えた。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 317 $[M+1]^+$, ^1H NMR(CDCl₃/CD₃OD, 9:1, 400MHz) δ 3.06(s, 6H), 3.50(t, $J=7.6$, 2H), 4.88(t, $J=7.6$, 2H), 7.53(d, $J=5.2$, 1H), 7.73(d, $J=5.6$, 1H), 7.89(d, $J=8.4$, 1H), 7.95(br d, $J=8.4$, 1H), 8.2(br s, 1H) ppm。

【0334】

(プロセス16)

【0335】

【化 5 8】



4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸メチル(1.0当量, 1.50g, 5.79mmol)を乾燥トルエン(15mL)に懸濁させた。POCl₃(1.2当量, 0.64mmol, 6.99mmol)およびDIEA(0.8当量, 0.81mmol, 4.65mmol)を添加し、そしてこの混合物を120℃で3時間、窒素雰囲気下で激しく攪拌した。この混合物を、氷および水の添加により加水分解させた。この化合物をCH₂Cl₂(4×)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてその黒色溶液をセライトのパッドで濾過した。減圧中での揮

10

20

30

40

50

発性物質のエバポレーション後、得られた固体をAcOEtとヘキサンとの混合物中で粉碎した。濾過および乾燥により、4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボン酸メチルを、黄色の綿状の固体として得た(1.14 g, 収率71%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 278 $[M+1]^+$, ^1H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 4.01 (s, 3H), 7.72 (d, $J=4.8$, 1H), 7.74 (d, $J=5.2$, 1H), 8.14 (d, $J=8.4$, 1H), 8.25 (d, $J=8.4$, 1H), 8.85 (d, $J=1.6$, 1H) ppm。

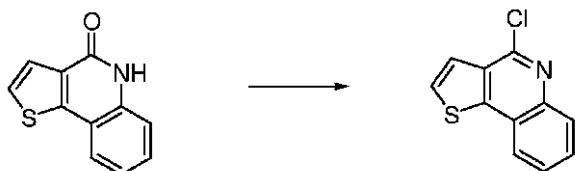
【0336】

(プロセス17)

【0337】

【化59】

10



4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリンを、プロセス16において使用された手順に従って、チエノ[3, 2-c]キノリン-4(5H)-オンから出発して調製した。4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリンを固体として単離した(71 mg, 収率93%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 220 $[M+1]^+$, 223 $[M+3]^+$ 。

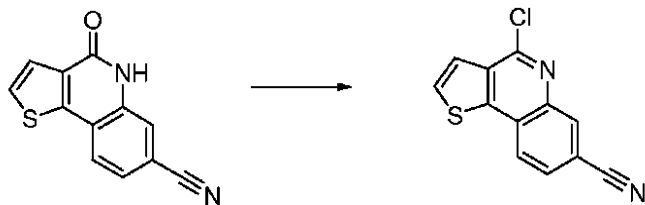
20

【0338】

(プロセス18)

【0339】

【化60】



30

4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリルを、プロセス16において使用された手順に従って調製した。4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリルが、黄色の綿状の固体として単離された(833 mg, 収率77%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 245 $[M+1]^+$, 247 $[M+3]^+$ 。

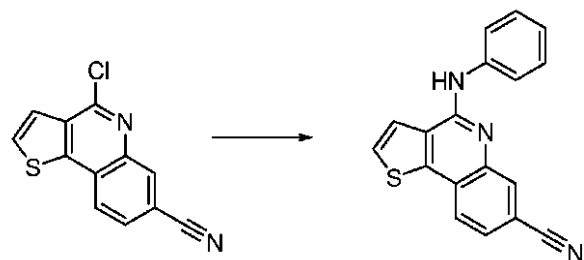
【0340】

(プロセス19)

【0341】

【化61】

40



4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリル(1.0当量, 23 mg, 0.094 mmol)、アニリン(0.1 mL)およびNMP(0.1 mL)を、バイアル中で混合した。この混合物をマイクロ波オーブン中120℃で10分間加熱した。

50

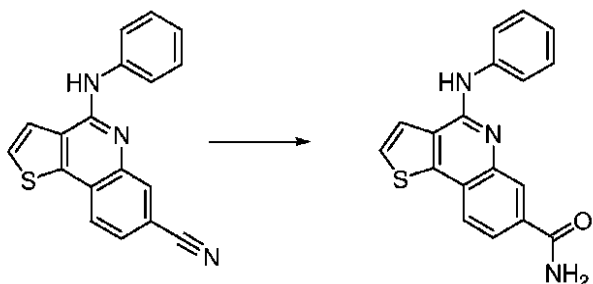
水を添加し、そして得られた固体である 4-(フェニルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリルを濾過し、そして乾燥させた。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 302 $[M+1]^+$ 。

【0342】

(プロセス20)

【0343】

【化62】



10

4-(フェニルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリル (34 mg, 0.113 mmol) を NMP (0.3 mL) に溶解した。30% 水性 H_2O_2 (0.2 mL) を添加し、続いて 6N NaOH (50 μ l) を添加した。この混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。過剰量の 30% 水性 H_2O_2 (0.3 mL) および 6N NaOH (100 μ l) を添加すると、70% の変換が、30 分後に達成された。水を添加し、そしてその固体を濾過し、そして乾燥させた。完全な変換を達成する目的で、この材料を同じ条件下でさらに反応させた。4-(フェニルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボキサミドが固体として単離された (30 mg, 収率 83%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 320 $[M+1]^+$ 。

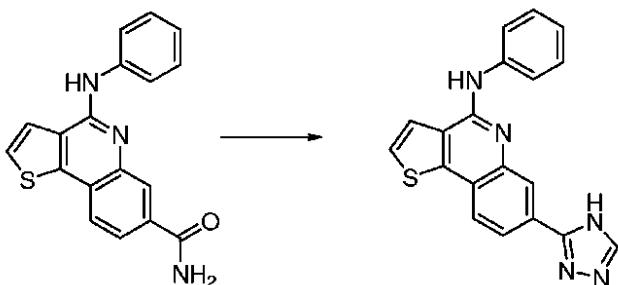
20

【0344】

(プロセス21)

【0345】

【化63】



30

4-(フェニルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボキサミド (28 mg, 0.088 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールに懸濁させ、そしてこの混合物を 80 °C で窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去した。酢酸 (0.5 mL) および無水ヒドラジン (0.1 mL)、そしてこの混合物を 115 °C で 1 時間攪拌した。水およびブラインを添加し、そしてその固体を濾過した。その材料を分取 HPLC により精製した。Genevac エバポレーションおよび AcOEt/ヘキサン中での粉碎により、N-フェニル-7-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4-アミンをオフホワイトの固体として得た (9 mg, 収率 30%)。LCMS (ES) : 94% 純粋, m/z 344 $[M+1]^+$ 。

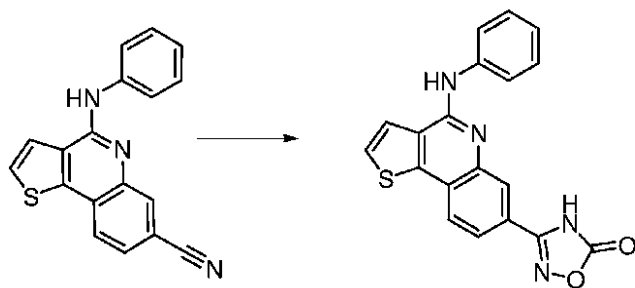
40

【0346】

(プロセス22)

【0347】

【化 6 4】



10

4-(フェニルアミノ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボニトリル(1.0当量, 27mg, 0.0897mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(10当量, 62mg, 0.892mmol)および K_2CO_3 (10当量, 124mg, 0.896mmol)をEtOH(0.5mL)中で混合し、そしてこの混合物をマイクロ波下100℃で10分間加熱した。その固体を濾過により除去し、そしてEtOHで洗浄した。その溶媒を減圧中で除去した。その粗製材料をクロロホルム(0.5mL)に懸濁させた。クロロギ酸エチル(20 μ l)およびトリエチルアミン(20 μ l)を添加し、そしてこの混合物を室温で10分間攪拌した。 CH_2Cl_2 を添加し、そしてその有機相をブラインで洗浄した。その有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、そしてその溶媒を除去した。その粗製材料をNMP(1mL)に懸濁させ、そしてマイクロ波下160℃で10分間加熱した。その材料を分取HPLCにより精製した。Genevacエバポレーションにより3-(4-(フェニルアミノ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オンをオフホワイトの固体として得た(7mg, 収率22%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 361 $[M+1]^+$ 。

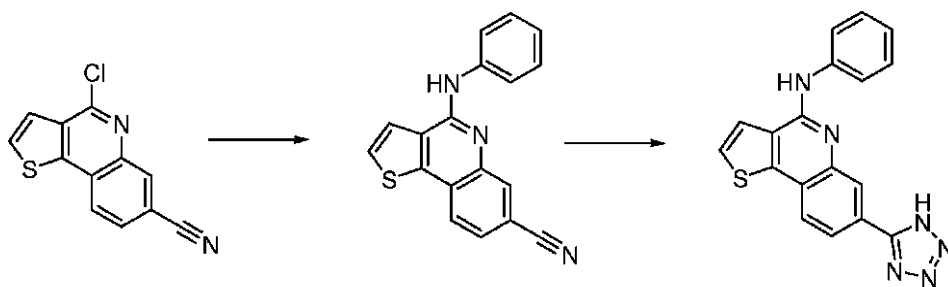
20

【0348】

(プロセス23)

【0349】

【化 6 5】



30

4-クロロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボニトリル(1.0当量, 23mg, 0.094mmol)、アニリン(0.1mL)およびNMP(0.1mL)を、バイアル中で混合した。この混合物をマイクロ波オーブン中120℃で10分間加熱した。水を添加し、そして得られた固体である4-(フェニルアミノ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボニトリルを濾過し、そして乾燥させた。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 302 $[M+1]^+$ 。この材料をバイアル中で、DMF(0.5mL)、 NH_4Cl (50mg)および NaN_3 (50mg)と混合した。この混合物を120℃で3時間攪拌した。水の添加および濾過後、N-フェニル-7-(1H-テトラゾール-5-イル)チエノ[3,2-c]キノリン-4-アミンがベージュ色の固体として単離された(13mg, 収率41%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 345 $[M+1]^+$, 317 $[M+1-N_2]^+$ 。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 7.07(t, $J=7.2$, 1H), 7.40(t, $J=7.6$, 2H), 8.00(dd, $J=1.6$, $J=8.4$, 1H), 8.04(d, $J=5.2$, 1H), 8.10(dd,

40

50

$J = 1.2$, $J = 8.8$, $2H$), 8.19 (d, $J = 8.0$, $1H$), 8.25 (d, $J = 5.6$, $1H$), 8.43 (d, $J = 1.6$, $1H$), 9.34 (s, $1H$) ppm。

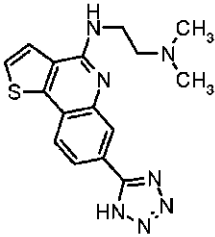
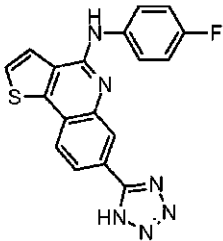
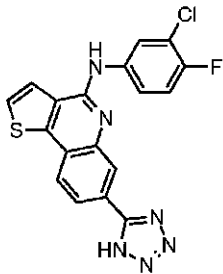
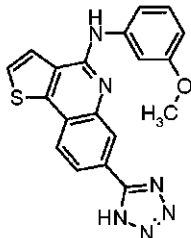
【0350】

代表的なアナログ（表5）を、同じ方法により、4-クロロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボニトリルおよび適切なアミンを使用して調製した。マイクロ波反応のために使用した反応温度は、 120°C ～ 180°C の範囲であった。テトラゾールの合成後、その材料を、分取HPLC/Genevacエバポレーションにより単離した。いくつかの例において、これらの材料は、この反応混合物に水を添加した後に沈殿したので、濾過により単離した。

【0351】

【表5-1】

表5

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	339.42	340 [M+1] ⁺
	362.38	363 [M+1] ⁺
	396.83	397 [M+1] ⁺
	374.42	375 [M+1] ⁺

【0352】

10

20

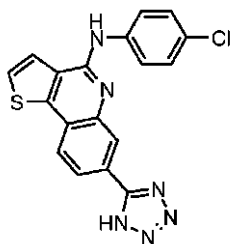
30

40

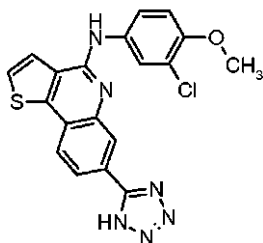
【表 5 - 2】

構造

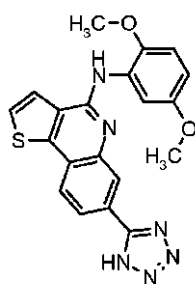
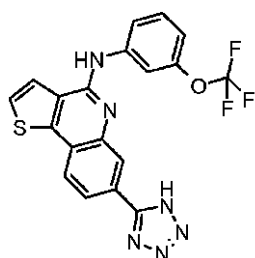
M.W. LCMS (ES) m/z

378.84 379 [M+1]⁺

10

408.86 409 [M+1]⁺

20

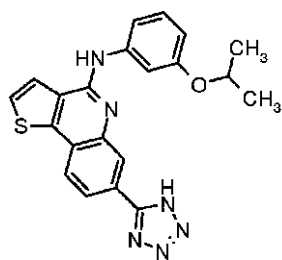
404.45 405 [M+1]⁺428.39 429 [M+1]⁺

30

【 0 3 5 3 】

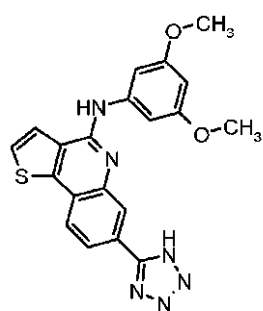
【表 5 - 3】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z



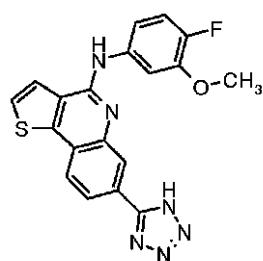
402.47	403 [M+1] ⁺

10

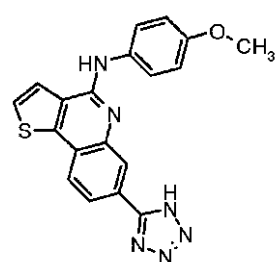


404.45	405 [M+1] ⁺

20



392.41	393 [M+1] ⁺

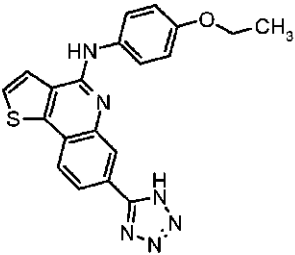
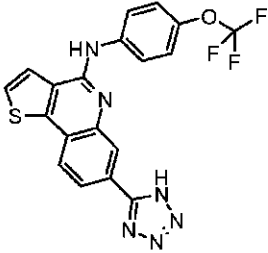
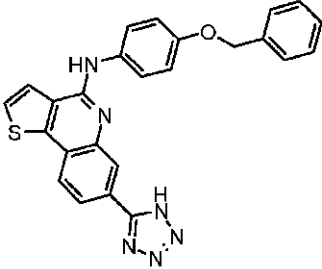
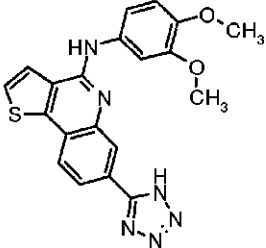


374.42	375 [M+1] ⁺

30

【 0 3 5 4 】

【表 5 - 4】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	388.45	389 [M+1] ⁺
	428.39	429 [M+1] ⁺
	450.52	451 [M+1] ⁺
	404.45	405 [M+1] ⁺

10

20

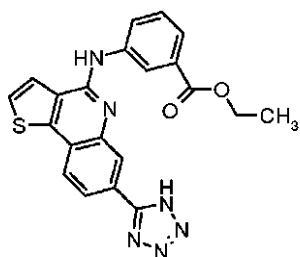
30

【 0 3 5 5 】

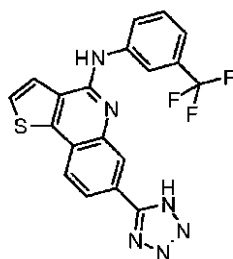
【表 5 - 5】

構造

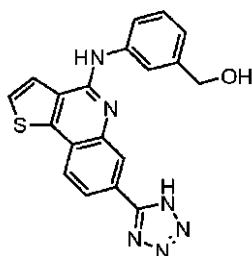
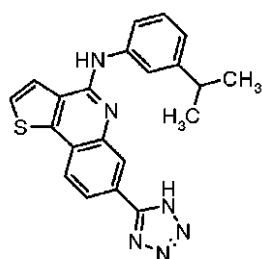
M.W. LCMS (ES) m/z

416.46 417 [M+1]⁺

10

412.39 413 [M+1]⁺

20

374.42 375 [M+1]⁺386.47 387 [M+1]⁺

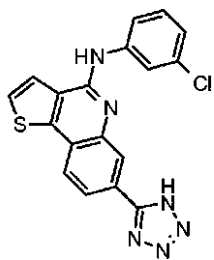
30

【 0 3 5 6 】

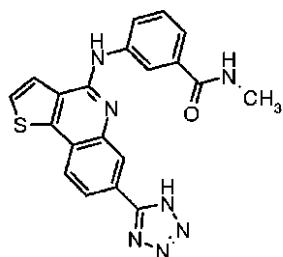
【表 5 - 6】

構造

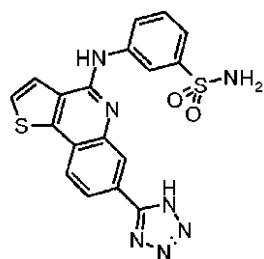
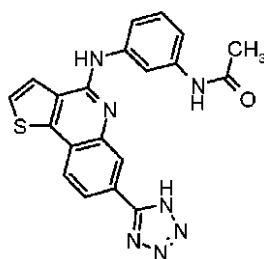
M.W. LCMS (ES) m/z

378.84 379 [M+1]⁺

10

401.44 402 [M+1]⁺

20

423.47 424 [M+1]⁺401.44 402 [M+1]⁺

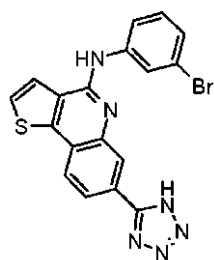
30

【 0 3 5 7】

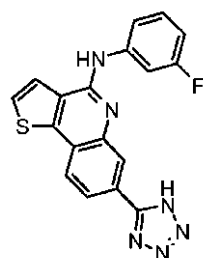
【表 5 - 7】

構造

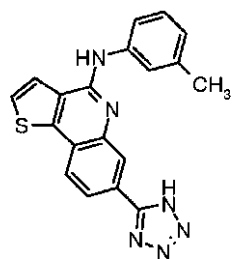
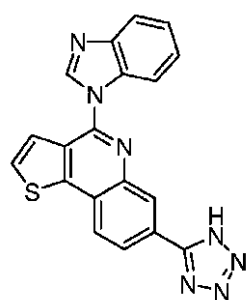
M.W. LCMS (ES) m/z

423.29 424 [M+1]⁺

10

362.38 363 [M+1]⁺

20

358.42 359 [M+1]⁺369.40 370[M+1]⁺

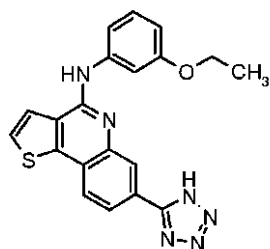
30

【 0 3 5 8 】

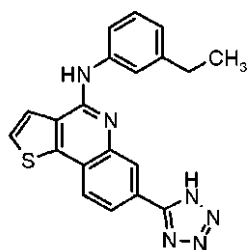
【表 5 - 8】

構造

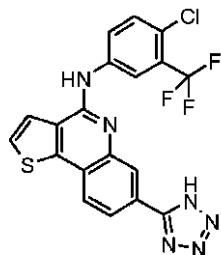
M.W. LCMS (ES) m/z

388.45 389[M+1]⁺

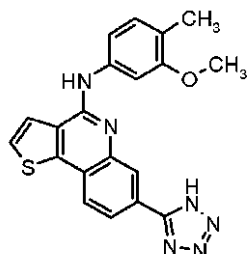
10

372.45 373[M+1]⁺

20

358.42 359[M+1]⁺446.84 447[M+1]⁺

30

388.45 389[M+1]⁺

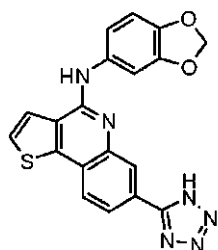
40

【 0 3 5 9】

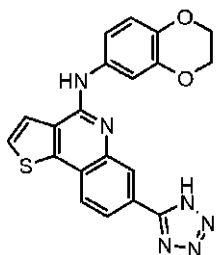
【表 5 - 9】

構造

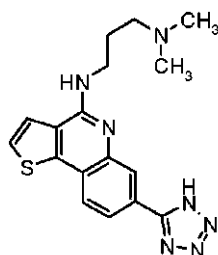
M.W. LCMS (ES) m/z

388.40 389[M+1]⁺

10

402.43 403[M+1]⁺

20

353.44 354[M+1]⁺

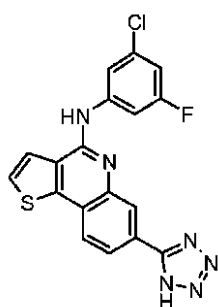
30

【 0 3 6 0】

【表 5 - 1 0】

構造

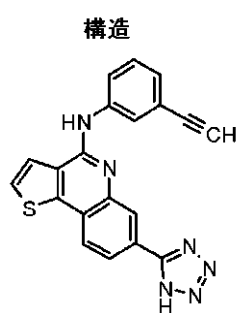
M.W. LCMS (ES) m/z

396.83 397 [M+1]⁺

40

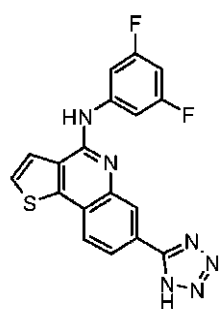
【 0 3 6 1】

【表 5 - 1 1】



M.W. 368.41 LCMS (ES) m/z 369[M+1]⁺

10

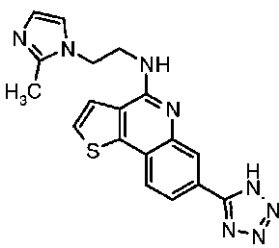
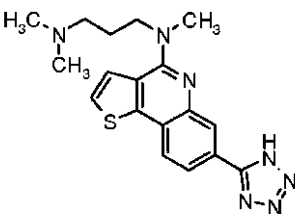
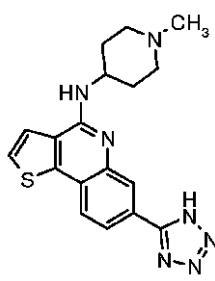
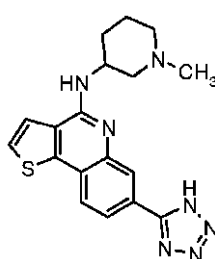


380.37 381[M+1]⁺

20

【 0 3 6 2】

【表 5 - 1 2】

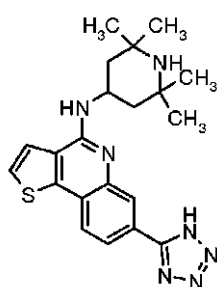
構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	376.44	377	10
	367.47	368	
	365.46	366	20
	365.46	366	30

【 0 3 6 3】

【表 5 - 1 3】

構造

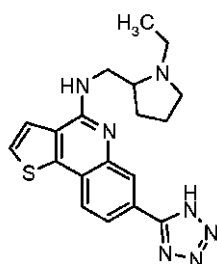
MW

LCMS
(ES) m/z,
[M+1]⁺

407.54

408

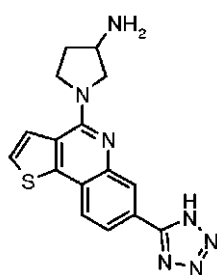
10



379.48

380

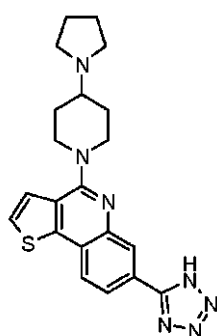
20



337.40

338

30



405.52

406

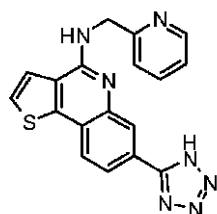
40

【 0 3 6 4】

【表 5 - 1 4】

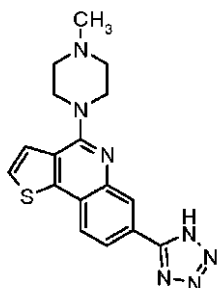
構造

MW LCMS
(ES) m/z,
[M+1]⁺
359.41 360



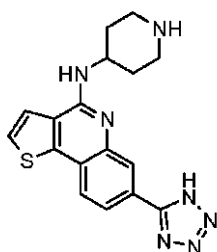
10

351.43 352

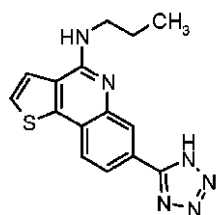


20

351.43 352



310.38 311



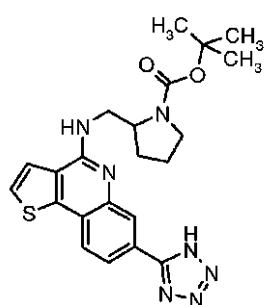
30

【 0 3 6 5】

【表 5 - 1 5】

構造

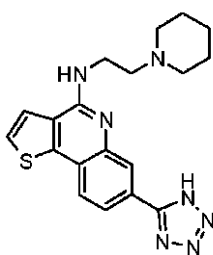
MW

LCMS
(ES) m/z,
[M+1]⁺

451.54

452

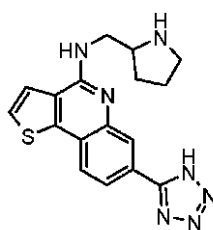
10



379.48

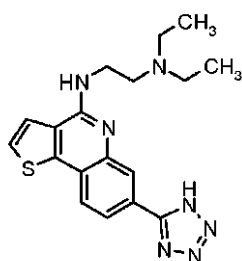
380

20



351.43

352



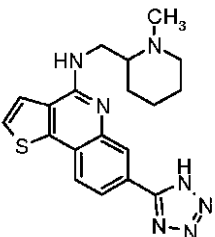
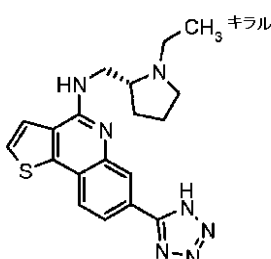
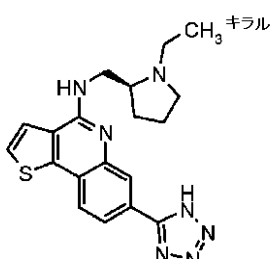
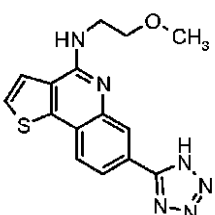
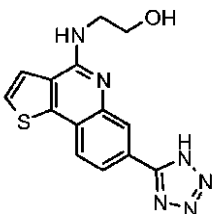
367.47

368

30

【 0 3 6 6 】

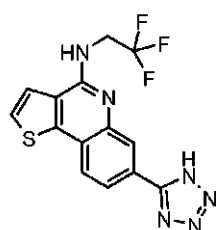
【表 5 - 1 6】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	379.48	380	10
	379.48	380	20
	379.48	380	
	326.38	327	30
	312.35	313	40

【 0 3 6 7 】

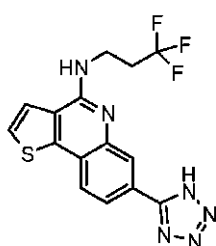
【表 5 - 1 7】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺



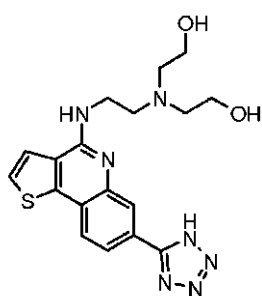
350.32 351

10



364.35 365

20



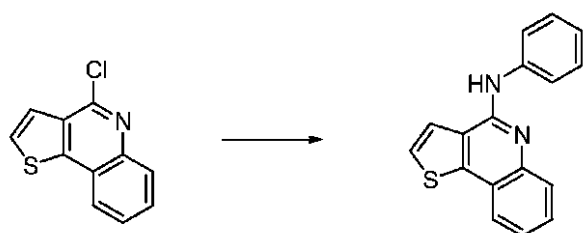
399.47 400

30

(プロセス 2 4)

【 0 3 6 8】

【化 6 6】



40

4-クロロチエノ [3, 2-c] キノリン (23 mg) をアニリン (0.1 mL) およ
び NMP (0.1 mL) と混合し、そしてこの混合物をマイクロ波オーブ
ン中 120 °C で 10 分間加熱した。NMP (0.8 mL) を添加し、そして
その化合物を分取 HPLC により精製した。Genevac エバポレー
ションにより N-フェニルチエノ [3, 2-c] キノリン-4-アミンを桃
色固体として得た (31 mg, 定量的)。LCMS (ES) : 95 % 純粋,
m/z 277 [M+1]⁺。

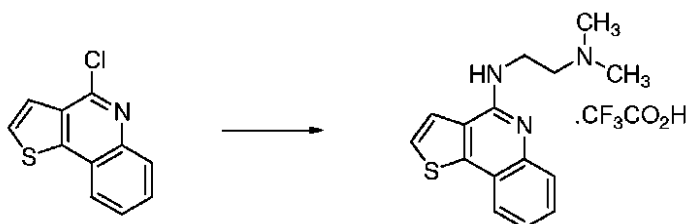
50

【0369】

(プロセス25)

【0370】

【化67】



10

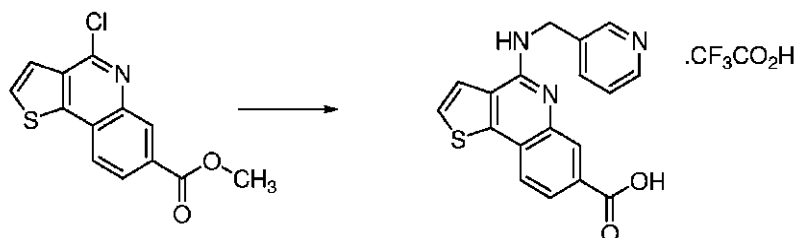
N1, N1-ジメチル-N2-(チエノ[3, 2-c]キノリン-4-イル)エタン-1, 2-ジアミンを、プロセス24の手順に従って、N, N-ジメチルエチレンジアミンを使用して調製した。分取HPLCおよびGenevacエバポレーションにより、期待した材料をTFA塩として得た。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 272 $[M+1]^+$ 。

【0371】

(プロセス26)

【0372】

【化68】



20

4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボキシレート (10 mg, 0.036 mmol) をNMP (0.1 mL) および3-アミノメチルピリジン (0.1 mL) に懸濁させた。この混合物をマイクロ波オーブン中120℃で10分間加熱した。この反応混合物をNMPとMeOHとの混合物に溶解し、そしてそのエステル中間体を分取HPLCにより精製した。その溶媒のGenevacエバポレーション後、得られた固体をTHFおよびMeOH (0.6 mL) の1:1混合物に溶解した。5N水性LiOH (0.2 mL) を添加し、そしてこの混合物を室温で17時間撹拌した。水および水性HClを添加し、そして4-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボン酸の溶液を分取HPLCにより精製した。Genevacエバポレーションにより溶媒を除去して、化合物4-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボン酸を白色固体として得た (10 mg, 収率62%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 336 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.23 (s, 2H), 7.71-7.78 (m, 4H), 8.11 (d, $J=5.6$, 1H), 8.47 (d, $J=8.0$, 1H), 8.49 (d, $J=0.8$, 1H), 8.62 (d, $J=5.2$, 1H), 8.97 (s, 1H) ppm。

30

40

【0373】

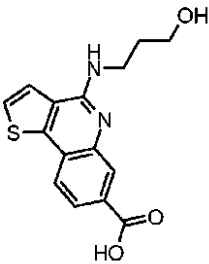
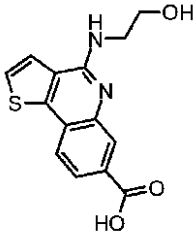
代表的なアナログ (表6) を、同じ方法により、4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボキシレートおよび適切なアミンを使用して調製した。マイクロ波反応のために使用した反応温度は、120℃~180℃の範囲であった。エステルの加水分解後、その材料を、分取HPLC/Genevacエバポレーションにより単離した。いくつかの例において、その材料は、加水分解混合物の酸性化後に沈殿したので、濾過により単離した。

【0374】

50

【表 6 - 1】

表6

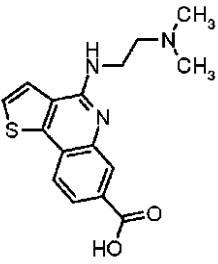
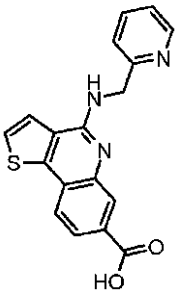
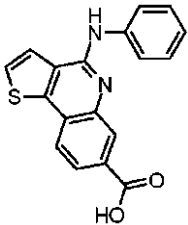
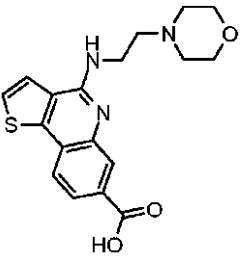
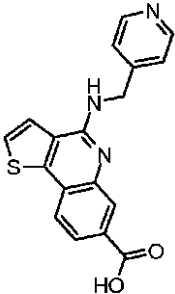
構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	302.35	303 [M+1] ⁺
	288.32	289 [M+1] ⁺

10

【 0 3 7 5 】

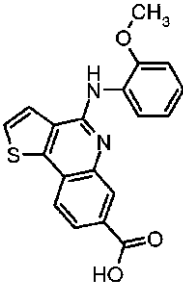
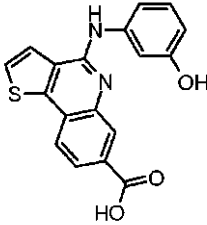
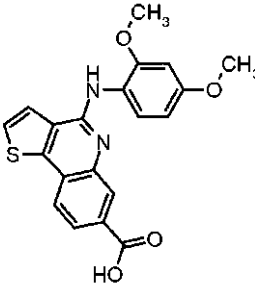
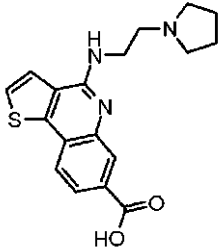
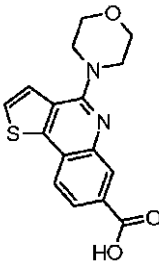
20

【表 6 - 2】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	315.39	316 [M+1] ⁺	10
	335.38	336 [M+1] ⁺	
	320.37	321 [M+1] ⁺	20
	357.43	358 [M+1] ⁺	30
	335.38	336 [M+1] ⁺	40

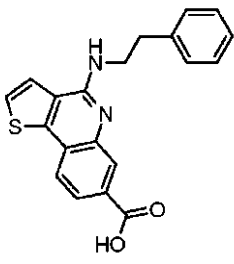
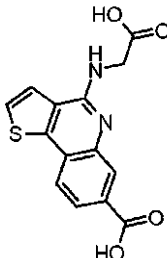
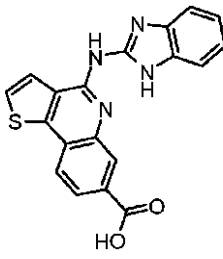
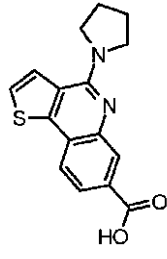
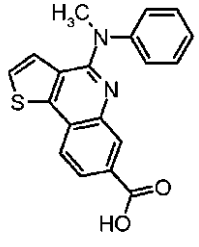
【 0 3 7 6 】

【表 6 - 3】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	350.39	351 [M+1] ⁺	10
	336.36	337 [M+1] ⁺	
	380.42	381 [M+1] ⁺	20
	341.43	342 [M+1] ⁺	30
	314.36	315 [M+1] ⁺	40

【 0 3 7 7 】

【表 6 - 4】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	348.42	349 [M+1] ⁺
	302.31	303 [M+1] ⁺
	360.39	361 [M+1] ⁺
	298.36	299 [M+1] ⁺
	334.39	335 [M+1] ⁺

10

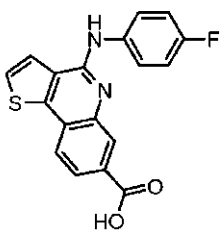
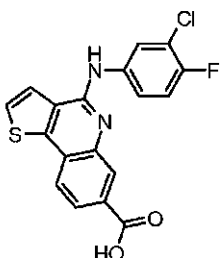
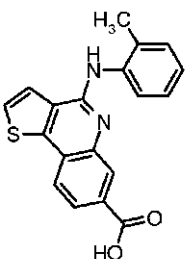
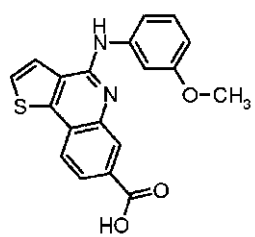
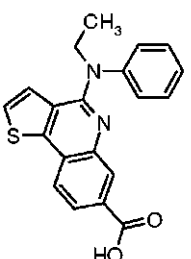
20

30

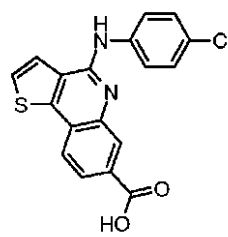
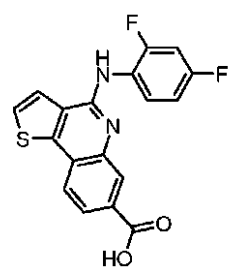
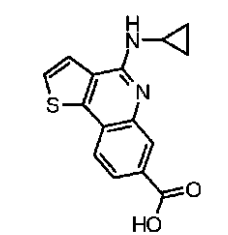
40

【 0 3 7 8 】

【表 6 - 5】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	338.36	339 [M+1] ⁺	10
	372.80	373 [M+1] ⁺	
	334.39	335 [M+1] ⁺	20
	350.39	351 [M+1] ⁺	30
	348.42	349 [M+1] ⁺	40
【 0 3 7 9 】			

【表 6 - 6】

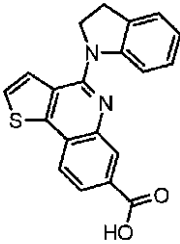
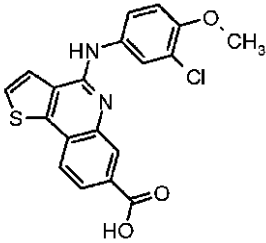
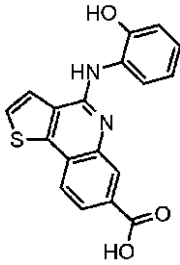
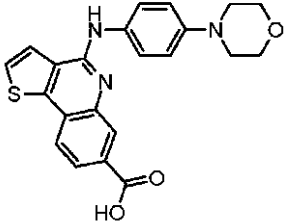
構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	354.81	355 [M+1] ⁺
	356.35	357 [M+1] ⁺
	284.33	285 [M+1] ⁺

10

20

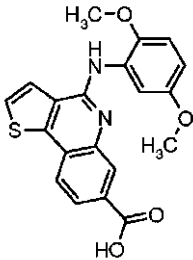
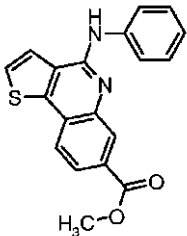
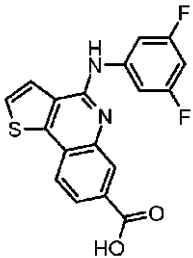
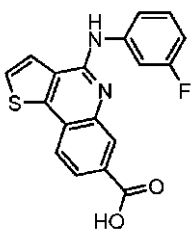
【 0 3 8 0 】

【表 6 - 7】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	346.40	347[M+1] ⁺	10
	384.84	385[M+1] ⁺	
	336.36	337[M+1] ⁺	20
	405.47	406[M+1] ⁺	30

【 0 3 8 1 】

【表 6 - 8】

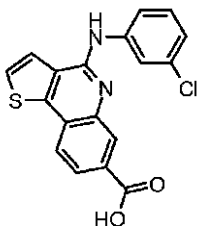
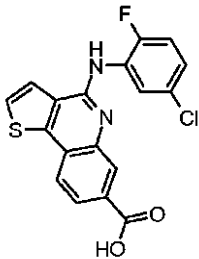
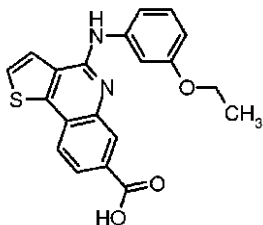
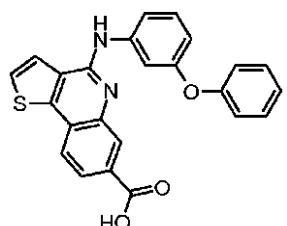
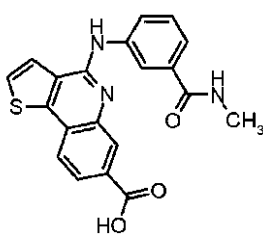
構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
 <chem>COc1cc(Nc2c3ccsc3c(c2)C(=O)O)ccc1OC</chem>	380.42	381[M+1] ⁺
 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c3ccsc3n2Nc4ccccc4</chem>	334.39	335[M+1] ⁺
 <chem>OC(=O)c1ccc2c(c1)c3ccsc3n2Nc4cc(F)cc(F)c4</chem>	356.35	357[M+1] ⁺
 <chem>OC(=O)c1ccc2c(c1)c3ccsc3n2Nc4ccccc4F</chem>	338.36	339[M+1] ⁺

10

20

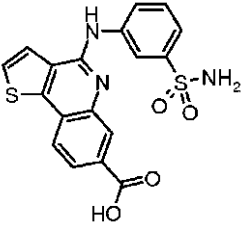
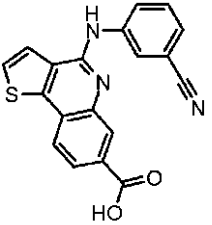
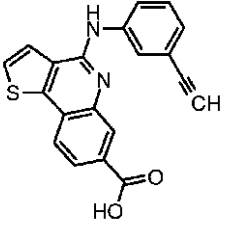
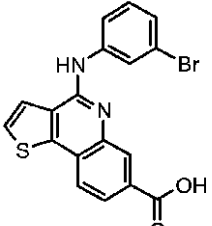
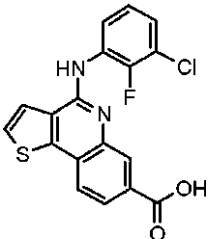
30

【表 6 - 9】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	354.81	355[M+1] ⁺	10
	372.80	373[M+1] ⁺	
	364.42	365[M+1] ⁺	20
	412.46	413[M+1] ⁺	30
	377.42	378[M+1] ⁺	40

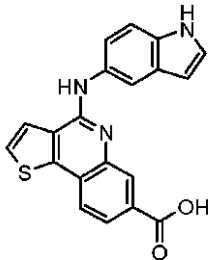
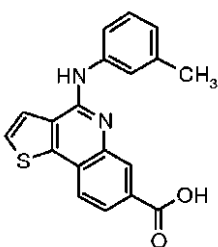
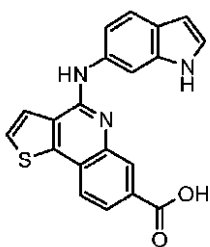
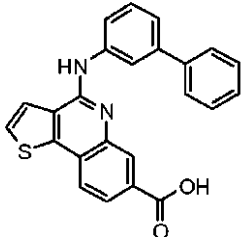
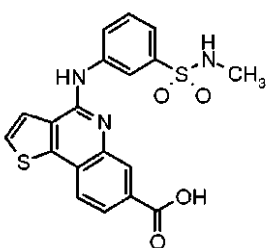
【 0 3 8 3 】

【表 6 - 1 0】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	399.44	400[M+1] ⁺	10
	345.37	346[M+1] ⁺	
	344.39	345[M+1] ⁺	20
	399.26	400[M+1] ⁺	30
	372.80	373[M+1] ⁺	40

【 0 3 8 4】

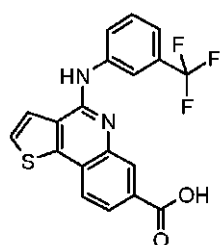
【表 6 - 1 1】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	359.40	360[M+1] ⁺	10
	334.39	335[M+1] ⁺	
	359.40	360[M+1] ⁺	20
	396.46	397[M+1] ⁺	30
	413.47	414[M+1] ⁺	40

【 0 3 8 5 】

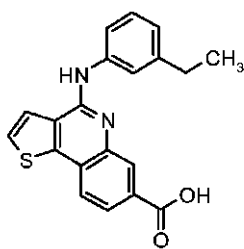
【表 6 - 1 2】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z



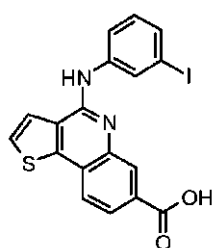
388.36	389[M+1] ⁺

10



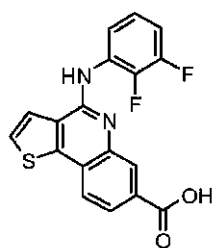
348.42	349[M+1] ⁺

20



446.26	447[M+1] ⁺

30

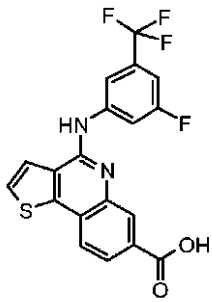
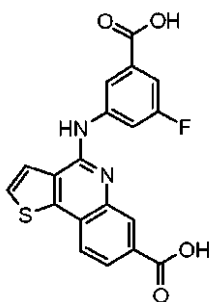
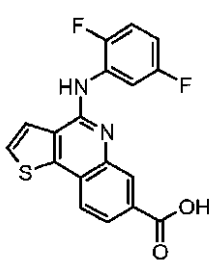
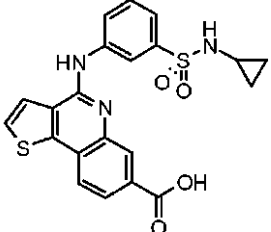


356.35	357[M+1] ⁺

40

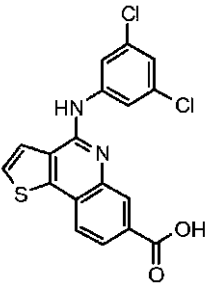
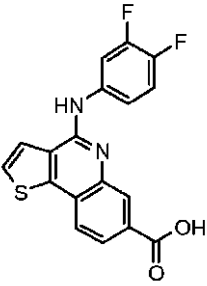
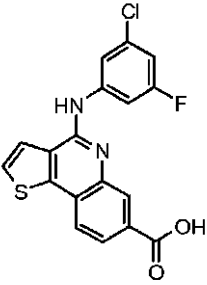
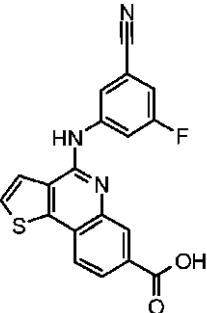
【 0 3 8 6】

【表 6 - 1 3】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	406.35	407[M+1] ⁺	10
	382.37	383[M+1] ⁺	20
	356.35	357[M+1] ⁺	
	439.51	440[M+1] ⁺	30

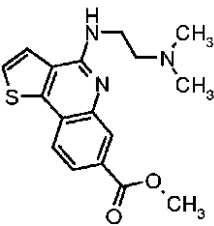
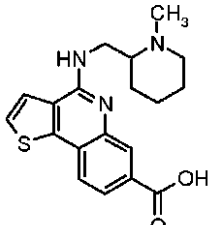
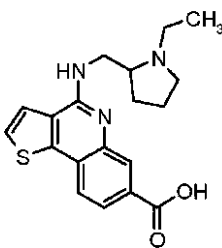
【 0 3 8 7 】

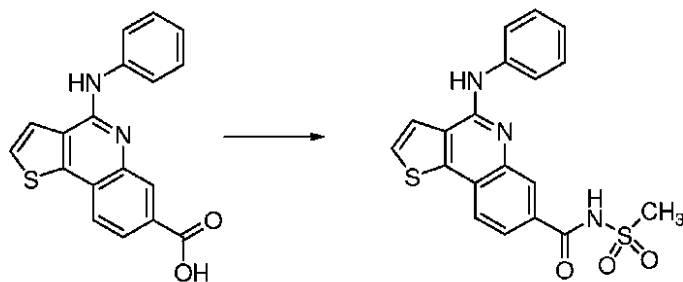
【表 6 - 1 4】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	389.26	390[M+1] ⁺	10
	356.35	357[M+1] ⁺	20
	372.80	373[M+1] ⁺	30
	363.37	364[M+1] ⁺	

【 0 3 8 8 】

【表 6 - 1 5】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	329.42	330	10
	355.45	356	
	355.45	356	20
(プロセス 27)			
【0389】			
【化69】			30



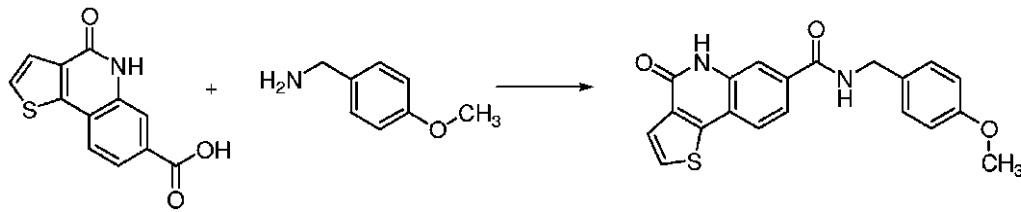
4-(フェニルアミノ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸(6mg)を、メチルスルホンアミド(120mg)、EDCI(80mg)およびDMAP(20mg)と無水DMF(0.5mL)中で反応させた。5時間後、水を添加し、そしてその溶液を分取HPLCに供した。Genevacエバポレーションにより、N-(メチルスルホニル)-4-(フェニルアミノ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボキサミドを固体として得た(6mg, 収率81%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 398 [M+1]⁺。

【0390】

(プロセス28)

【0391】

【化 7 0】



バイアル中で、4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸(1.0当量, 20mg, 0.081mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(2.0当量, 22mg, 0.162mmol)、パラ-メトキシベンジルアミン(2.0当量, 21 μ l, 0.162mmol)およびトリエチルアミン(2.0当量, 23 μ l, 0.165mmol)を無水DMF(0.5mL)に溶解した。EDCI(2.0当量, 31mg, 0.162mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を70℃で一晩攪拌した。MeOH(0.5mL)および水(2mL)を添加し、そして得られた沈殿物を濾過し、そして乾燥させた。この材料をAcOEt中で粉砕し、濾過し、そして乾燥させて、オフホワイトの固体を得た(19mg, 収率65%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 365 [M+1]⁺, ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.71(s, 3H), 4.40(d, J=6.0, 2H), 6.88(d, J=8.8, 2H), 7.24(d, J=8.8, 2H), 7.60(d, J=5.6, 1H), 7.69(dd, J=1.6, J=8.0, 1H), 7.84(d, J=5.6, 1H), 7.90(s, 1H), 7.91(d, J=8.8, 1H), 9.11(t, J=5.6, 1H) ppm。

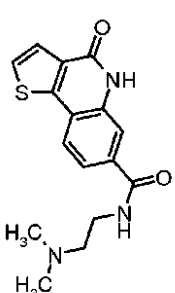
【0392】

以下の代表的なアナログ(表7)を、これらのプロセスにより、4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸および適切なアミンを使用して調製した。いくつかの例において、これらの材料を分取HPLCにより精製し、そしてGenevacエバポレーション後に乾燥固体として単離した。

【0393】

【表7-1】

表7

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	315.39	316 [M+1] ⁺

【0394】

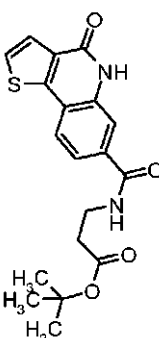
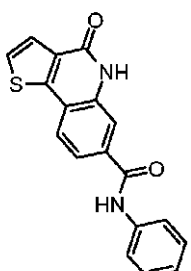
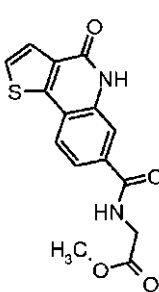
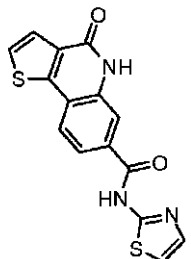
10

20

30

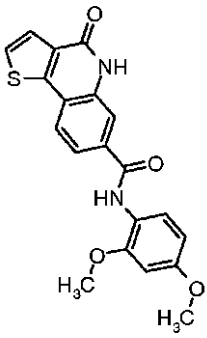
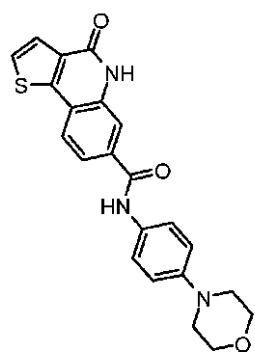
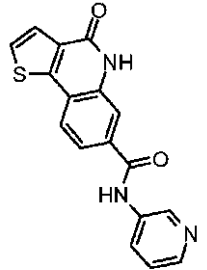
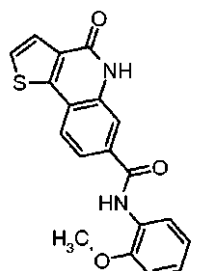
40

【表 7 - 2】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	372.44	373 [M+1] ⁺	10
	320.37	321 [M+1] ⁺	20
	316.33	316 [M+1] ⁺	
	327.38	328 [M+1] ⁺	30

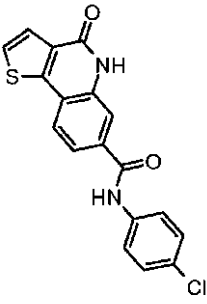
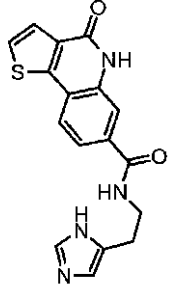
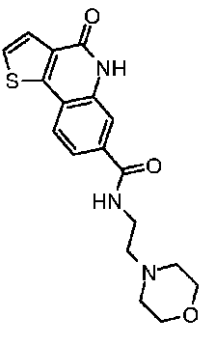
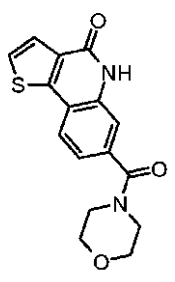
【 0 3 9 5 】

【表 7 - 3】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	380.42	381 [M+1] ⁺	10
	405.47	406 [M+1] ⁺	20
	321.35	322 [M+1] ⁺	30
	350.39	351 [M+1] ⁺	40

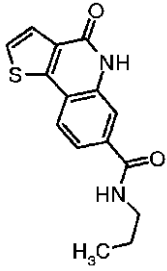
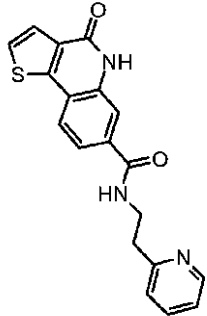
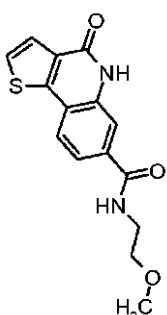
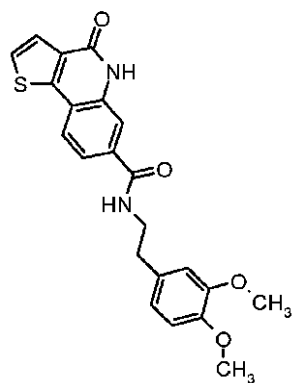
【 0 3 9 6 】

【表 7 - 4】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	354.81	355 [M+1] ⁺	10
	338.38	339 [M+1] ⁺	20
	357.43	358 [M+1] ⁺	
	314.36	315 [M+1] ⁺	30

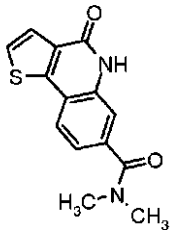
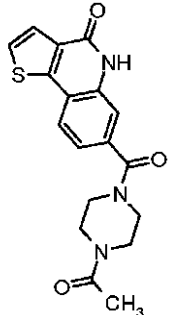
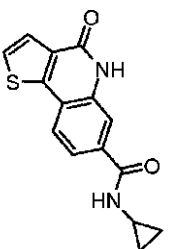
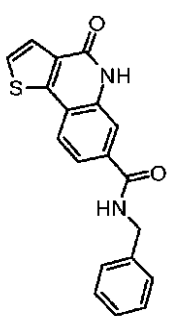
【 0 3 9 7 】

【表 7 - 5】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	286.35	287 [M+1] ⁺	10
	349.41	350 [M+1] ⁺	20
	302.35	303 [M+1] ⁺	30
	408.47	409 [M+1] ⁺	40

【 0 3 9 8 】

【表 7 - 6】

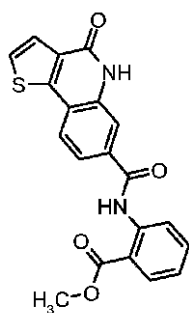
構造	M.W.	LCMS (ES) m/z	
	272.32	273 [M+1] ⁺	10
	355.41	356 [M+1] ⁺	
	284.33	285 [M+1] ⁺	20
	334.39	335 [M+1] ⁺	30

【 0 3 9 9 】

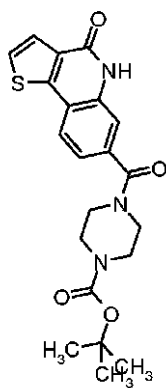
【表 7 - 7】

構造

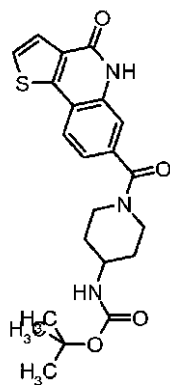
M.W. LCMS (ES) m/z

378.40 379 [M+1]⁺

10

413.49 414 [M+1]⁺

20

427.52 428 [M+1]⁺

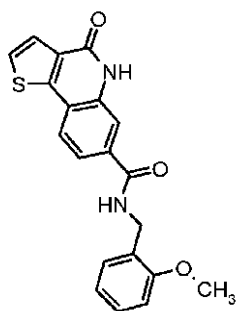
30

【 0 4 0 0 】

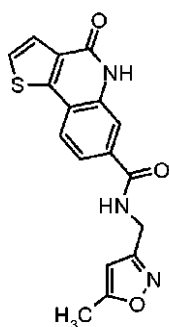
【表 7 - 8】

構造

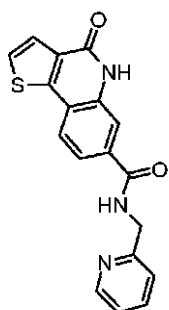
M.W. LCMS (ES) m/z

364.42 365[M+1]⁺

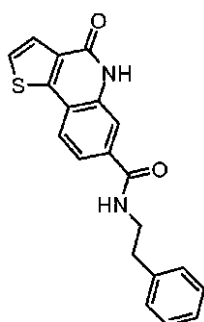
10

339.37 340 [M+1]⁺

20

335.38 336 [M+1]⁺

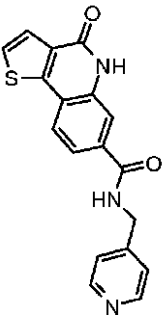
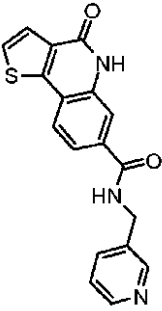
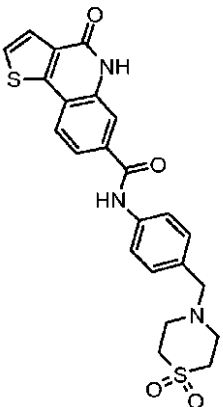
30

348.42 349 [M+1]⁺

40

【 0 4 0 1】

【表 7 - 9】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	335.38	336 [M+1] ⁺
	335.38	336 [M+1] ⁺
	467.56	468 [M+1] ⁺

10

20

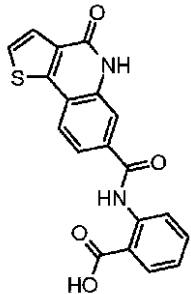
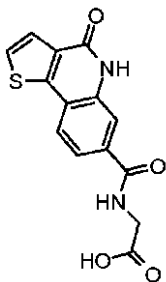
30

以下の代表的なアナログ（表 8）を、それらの対応するメチルエステルから調製した。
これらの化合物を、化合物 15 について利用された加水分解手順に従って調製した。

【 0 4 0 2 】

【表 8】

表8

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	364.37	365 [M+1] ⁺
	302.31	303 [M+1] ⁺

10

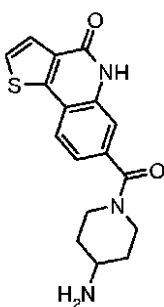
20

以下の代表的なアナログ（表 9）を、それらの対応する *tert*-ブチルエステルまたは *N*-Boc 保護された前駆体から調製した。これらの前駆体を、CH₂Cl₂ 中 30 % のトリフルオロ酢酸で 2 時間処理した。減圧中での揮発性物質の除去により、期待した材料を得た。

【0403】

【表 9-1】

表9

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	327.40	328 [M+1] ⁺

30

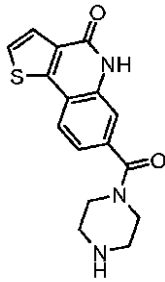
【0404】

40

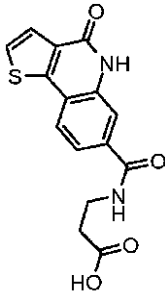
【表 9 - 2】

構造

M.W. LCMS (ES) m/z

313.37 314 [M+1]⁺

10

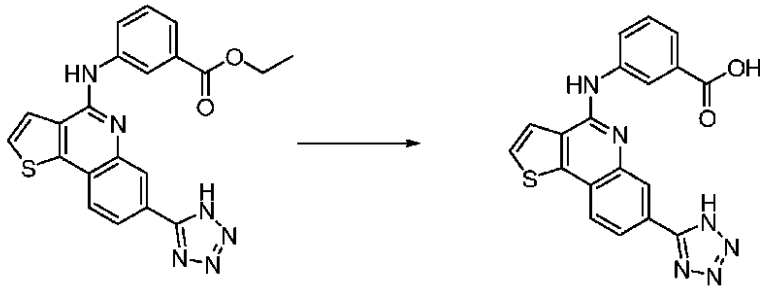
316.33 317[M+1]⁺

20

(プロセス 29)

【0405】

【化 71】



30

3-(7-(1H-テトラゾール-5-イル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4-イルアミノ)安息香酸エチル(1.0当量, 7.6mg, 0.018mmol)を、THF、MeOHおよび水の1:1:1混合物に懸濁させた。水酸化リチウムを添加し(40mg, 1.66mmol)、そしてこの混合物を室温で1時間攪拌した。水および塩酸を添加し、そして得られた固体を濾過し、そして乾燥させて、3-(7-(1H-テトラゾール-5-イル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4-イルアミノ)安息香酸を固体として得た。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 389 [M+1]⁺。

【0406】

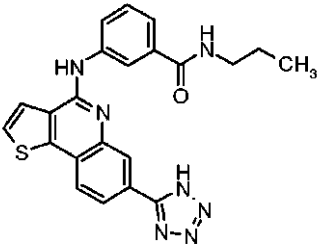
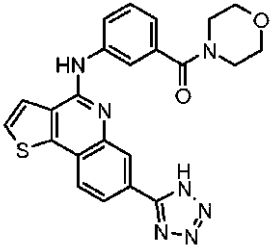
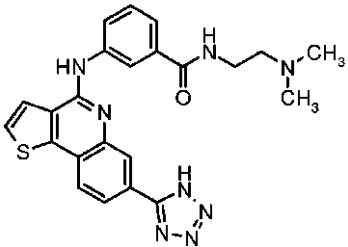
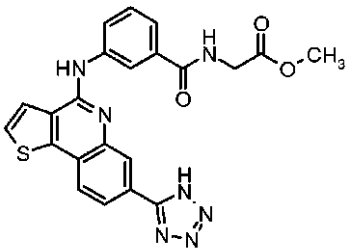
以下の代表的なアナログ(表10)を、3-(7-(1H-テトラゾール-5-イル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4-イルアミノ)安息香酸および適切なアミンを、プロセス28に記載される手順を使用して反応させることにより調製した。これらの材料を分取HPLCにより精製し、そしてGenevacエバポレーション後に乾燥固体として単離した。

40

【0407】

【表 10 - 1】

表10

構造	MW	LCMS (ES) m/z
	429.50	430[M+1] ⁺
	457.51	458[M+1] ⁺
	458.54	459[M+1] ⁺
	459.48	460[M+1] ⁺

10

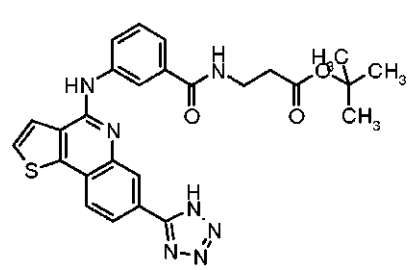
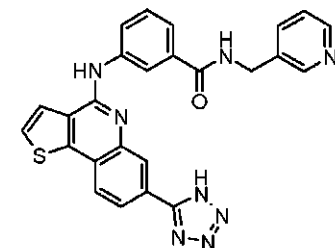
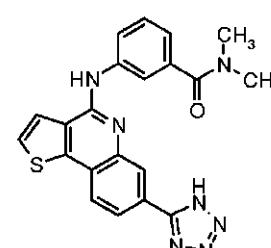
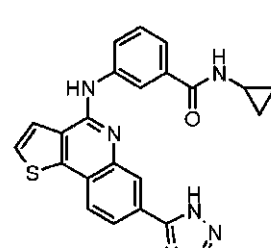
20

30

【 0 4 0 8 】

40

【表 10 - 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z
	515.59	516[M+1] ⁺
	478.53	479[M+1] ⁺
	415.47	416[M+1] ⁺
	427.48	428[M+1] ⁺

10

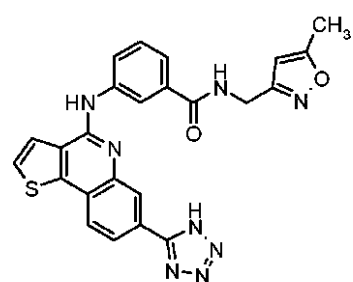
20

30

【0409】

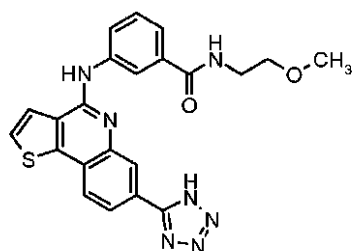
【表 10 - 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z



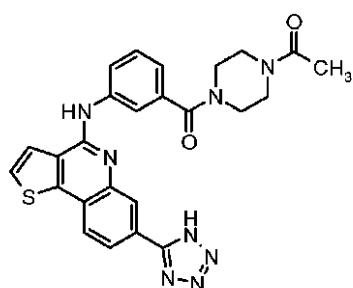
482.52	483[M+1] ⁺

10



445.50	446[M+1] ⁺

20



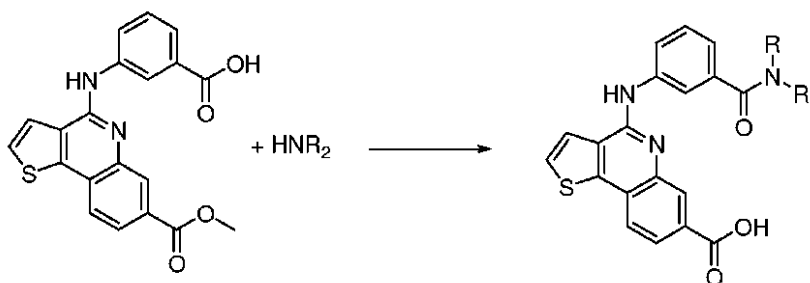
498.56	499[M+1] ⁺

30

(プロセス 30)

【0410】

【化72-1】



40

以下の代表的なアナログ（表 11）を、3-（7-（メトキシカルボニル）チエノ〔3, 2-c〕キノリン-4-イルアミノ）安息香酸および適切なアミンを、プロセス 28 に記載される反応条件を使用して反応させることにより調製した。プロセス 29 に記載される条件を使用してのエステルの加水分解により、以下のアナログを得た。

【0411】

【表 1 1 - 1】

表11

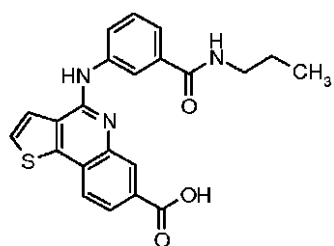
構造

MW

LCMS (ES)

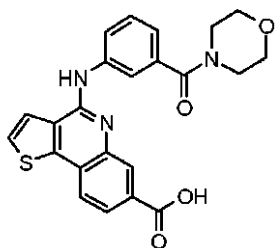
m/z

405.47

406[M+1]⁺

10

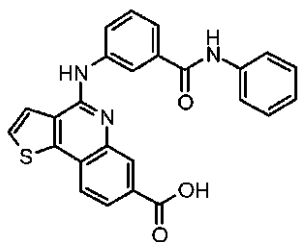
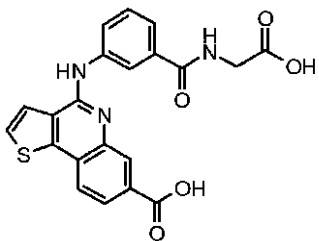
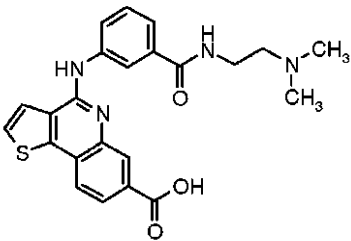
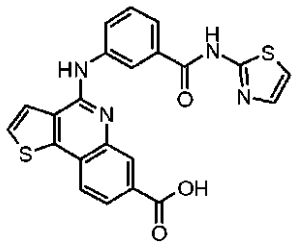
433.48

434[M+1]⁺

20

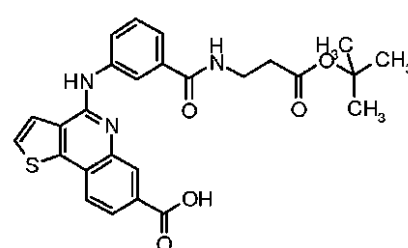
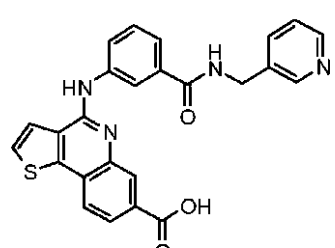
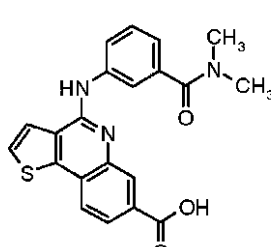
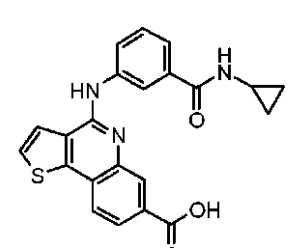
【 0 4 1 2 】

【表 1 1 - 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z	
	439.49	440[M+1] ⁺	10
	421.43	422[M+1] ⁺	
	434.51	435[M+1] ⁺	20
	446.50	447[M+1] ⁺	30

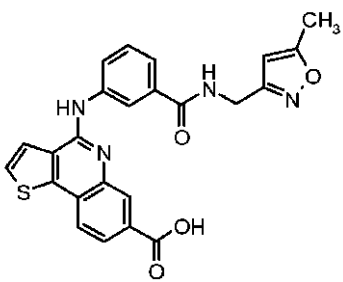
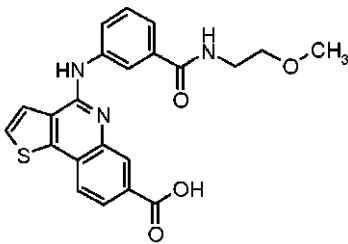
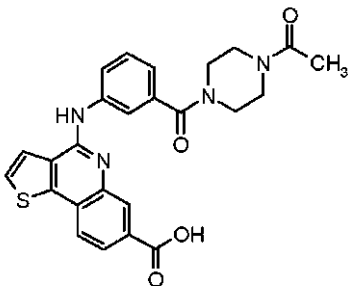
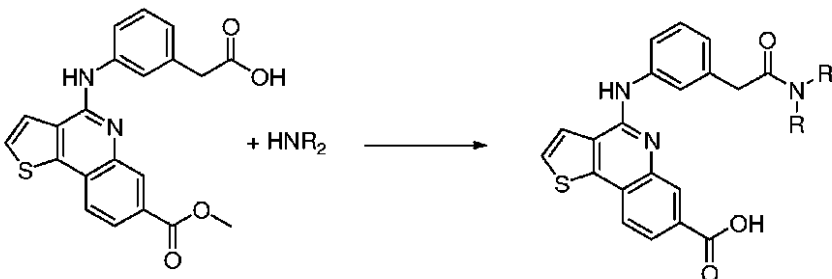
【 0 4 1 3 】

【表 1 1 - 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z	
 <chem>CC(C)(C)C(=O)NCC(=O)Nc1nc2cc(C(=O)O)ccc2s1</chem>	491.56	492[M+1] ⁺	10
 <chem>c1ccncc1CNCC(=O)Nc2nc3cc(C(=O)O)ccc3s2</chem>	454.50	455[M+1] ⁺	20
 <chem>CN(C)C(=O)Nc1nc2cc(C(=O)O)ccc2s1</chem>	391.44	392[M+1] ⁺	
 <chem>C1CC1NC(=O)Nc2nc3cc(C(=O)O)ccc3s2</chem>	403.45	404[M+1] ⁺	30

【 0 4 1 4 】

【表 1 1 - 4】

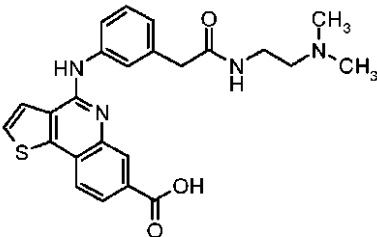
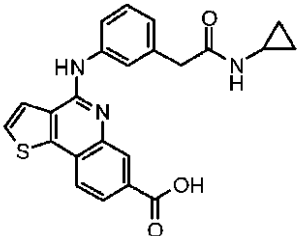
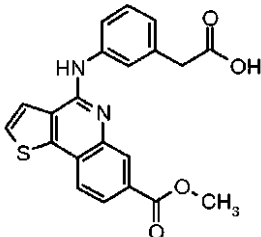
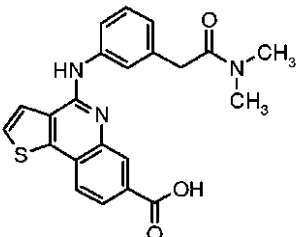
構造	MW	LCMS (ES) m/z	
	458.49	459[M+1] ⁺	10
	421.47	422[M+1] ⁺	20
	474.53	475[M+1] ⁺	30
(プロセス 3 1)			
【0 4 1 5】			
【化 7 2 - 2】			
			40

以下の代表的なアナログ（表 1 2）を、2-（3-（7-（メトキシカルボニル）チエノ〔3, 2-c〕キノリン-4-イルアミノ）フェニル）酢酸および適切なアミンを、プロセス 3 0 に記載される反応条件を使用して反応させることにより調製した。

【0 4 1 6】

【表 1 2 - 1】

表12

構造	MW	LCMS (ES) m/z	
	448.54	449[M+1] ⁺	10
	417.48	418[M+1] ⁺	20
	392.43	393[M+1] ⁺	
	405.47	406[M+1] ⁺	30

【 0 4 1 7 】

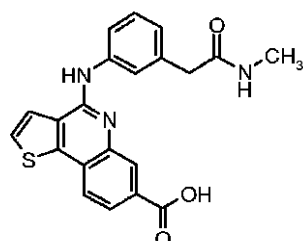
【表 1 2 - 2】

構造

MW

LCMS (ES)

m/z

391.44 392[M+1]⁺

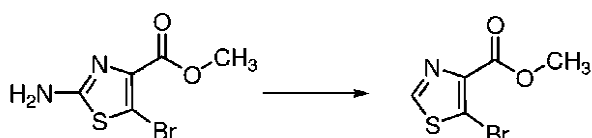
(実施例 3)

(式 I X、X、X I および X I I の化合物を合成するためのプロセス)

(プロセス 1)

【0 4 1 8】

【化 7 3】



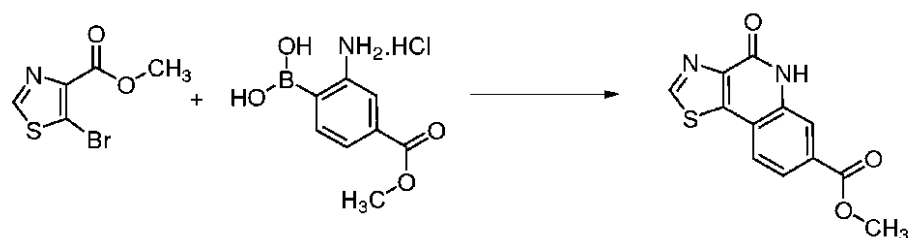
2-アミノ-4-ブロモチアゾール-4-カルボン酸メチル (1.0 当量, 100 mg, 0.42 mmol) を無水 DMF (0.8 mL) に溶解した。この混合物を窒素雰囲気下で 80 °C に加熱した。この熱混合物に、tert-ブチルニトリル (1.2 当量, 60 μ l, 0.50 mmol) の DMF (0.8 mL) 中の溶液を滴下した。数分後、気体の発生がないことが、この反応の完了を示した。この混合物を冷却し、そして予め充填されたシリカゲルカラムに注いだ。ヘキサン、次いで AcOEt / ヘキサン (2 : 8) を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、5-ブロモチアゾール-4-カルボン酸メチルを黄色固体として得た (49 mg, 収率 53%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 222 [M]⁺, 224 [M+2]⁺。

【0 4 1 9】

(プロセス 2)

【0 4 2 0】

【化 7 4】



マイクロ波容器中で、5-ブロモチアゾール-4-カルボン酸メチル (1.0 当量, 97 mg, 0.44 mmol)、2-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 HCl (1.1 当量, 111 mg, 0.48 mmol)、酢酸ナトリウム (3.0 当量, 1

10

20

30

40

50

0.7 mg, 1.31 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.05 当量, 11 mg, 0.022 mmol) を無水 DMF (1 mL) 中で一緒に混合した。この混合物をマイクロ波オーブン中 120 °C で 10 分間加熱した。水を添加し、そしてこの材料を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そしてその溶媒をエバポレーションにより除去した。その材料を、 CH_2Cl_2 と MeOH との混合物に溶解し、そしてこの溶液をセライトのパッドで濾過した。揮発性物質のエバポレーションにより、粗製 4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸メチルを黒色固体として得た (44 mg, 収率 39%)。少量の化合物を、分析目的で分取 HPLC に供した。LCMS (ES): 95% 純粋, m/z 261 $[\text{M}+1]^+$ 。

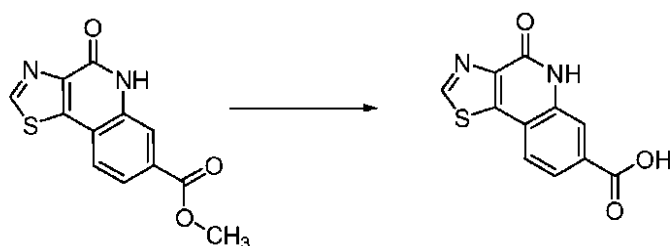
10

【0421】

(プロセス 3)

【0422】

【化 75】



20

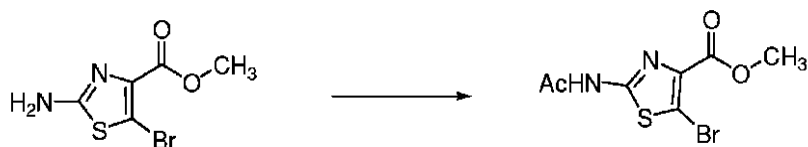
4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸メチル (35 mg, 0.12 mmol) および LiOH (60 mg, 0.83 mmol) を、THF、MeOH および水の (1:1:1, v:v:v) 混合物 (0.6 mL) 中で 2 時間撹拌した。6 N 水性 NaOH を添加し、そしてこの溶液をセライトで濾過した。この溶液を酸性化し、そして得られた固体を濾過した。分取 HPLC 精製および Genevac エバポレーションにより、4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸を白色固体として得た (0.8 mg)。LCMS (ES): 95% 純粋, m/z 247 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0423】

(プロセス 4)

【0424】

【化 76】



30

2-アミノ-4-ブロモチアゾール-4-カルボン酸メチル (1.0 当量, 2.0 g, 8.44 mmol) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解した。無水酢酸 (1.5 当量, 1.2 mL, 12.66 mmol) およびトリエチルアミン (1.1 当量, 1.3 mL, 9.28 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 100 °C で 1 時間撹拌した。得られた固体を濾過し、AcOEt 中で粉碎し、次いで再度濾過した。乾燥後、2-アセトアミド-5-ブロモチアゾール-4-カルボン酸メチルがベージュ色の固体として単離された (1.81 g, 収率 77%)。LCMS (ES): 95% 純粋, m/z 280 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.25 (s, 3H), 3.95 (s, 3H) ppm。

40

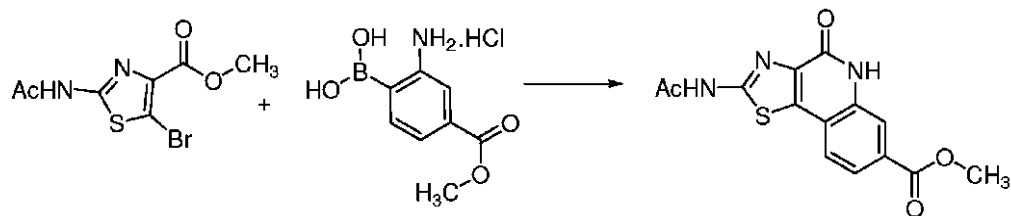
【0425】

(プロセス 5)

【0426】

50

【化 77】



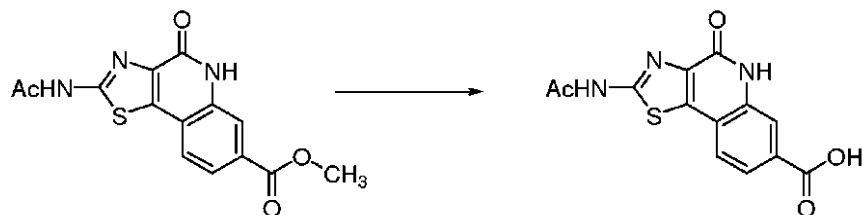
2-アセトアミド-4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸メチルを、プロセス2において使用された手順に従って、2-アセトアミド-5-ブロモチアゾール-4-カルボン酸メチルから出発して調製した。2-アセトアミド-4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸メチルが黒色固体として単離された(106mg, 収率37%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 318 $[M+1]^+$ 。

【0427】

(プロセス6)

【0428】

【化 78】



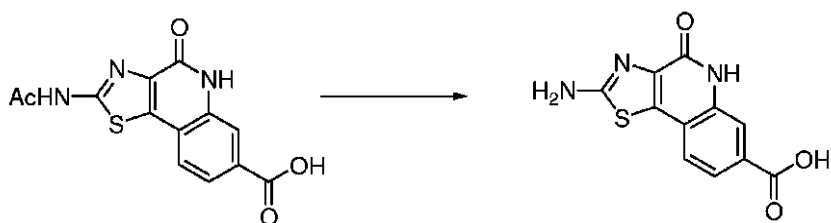
2-アセトアミド-4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸を、プロセス3の手順に従って、2-アセトアミド-4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸メチルから出発して調製した。2-アセトアミド-4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸が黒色固体として単離された(14mg, 収率44%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 304 $[M+1]^+$, ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 2.22(s, 3H), 7.74(dd, $J=1.2$, $J=8.0$, 1H), 7.89(d, $J=8.4$, 1H), 8.03(d, $J=1.6$, 1H), 12.07(s, 1H), 12.80(s, 1H) ppm。

【0429】

(プロセス7)

【0430】

【化 79】



2-アセトアミド-4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸(102mg, 0.34mmol)を120℃で、水性6N HCl中で一晩攪拌した。水を添加し、そしてこの化合物を濾過し、そして乾燥させて、2-アミノ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸を黒色固体として得た(76mg, 収率86%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 2

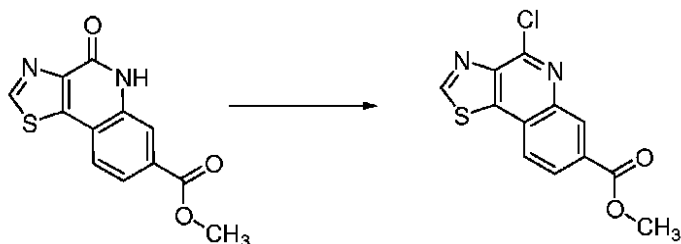
62 $[M+1]^+$, $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.60 (d, $J=8.4$, 1H), 7.70 (dd, $J=1.2$, $J=8.0$, 1H), 7.99 (d, $J=1.2$, 1H), 11.94 (s, 1H) ppm.

【0431】

(プロセス8)

【0432】

【化80】



10

4-オキソ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸メチル (1.0当量, 0.62 g, 2.38 mmol) をトルエンに懸濁させた。DIEA (1.5当量, 1.22 ul, 3.57 mmol) および POCl_3 (2.3当量, 507 ul, 5.47 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 120°C で1時間激しく攪拌した。水、氷および CH_2Cl_2 を添加し、そして得られたエマルジョンをセライトで濾過した。その有機相をデカンテーションし、そしてその水相をさらに CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去して、4-クロロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸メチルを得た (0.31 g, 収率47%)。LCMS (ES): $>90\%$ 純粋, m/z 279 $[M+1]^+$ 。

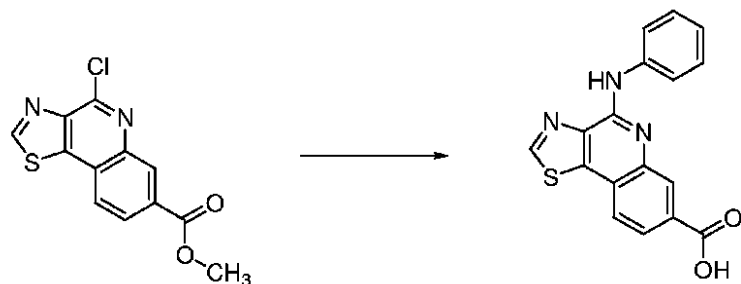
20

【0433】

(プロセス9)

【0434】

【化81】



30

マイクロ波容器中で、4-クロロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸メチル (1.0当量, 23 mg, 0.084 mmol) およびアニリン (13当量, 0.1 ml, 1.1 mmol) をNMP (0.1 mL) 中で混合した。この混合物をマイクロ波オーブン中 120°C で10分間加熱した。その中間体エステルを分取HPLCにより精製し、そしてGenevacエバポレーション後に固体として単離した。この固体をTHF、MeOHおよび水の (1:1:1, v:v:v) 混合物 (0.6 mL) 中で、LiOH (41 mg) と一緒に室温で2時間攪拌した。HClおよび水を添加し、その有機溶媒をエバポレートし、そしてその溶液を2時間静置した。ゆっくりと形成した沈殿物を濾過し、そして乾燥させて、4-(フェニルアミノ)チアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸を固体として得た (2工程にわたって収率8%)。LCMS (ES): $>95\%$ 純粋, m/z 322 $[M+1]^+$ 。

40

【0435】

代表的なアナログ (表13) を、同じプロセスにより、4-クロロチアゾロ[4,5-c]キノリン-7-カルボン酸メチルおよび適切なアミンを使用して調製した。マイクロ波反応のために使用した反応温度は、 120°C ~ 180°C の範囲であった。最終生成物の

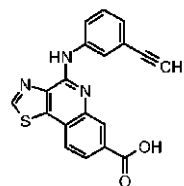
50

合成後、その材料を、分取HPLC／Genevacエバポレーションにより単離した。
いくつかの例において、材料が酸性化後に沈殿したので、濾過により単離した。

【0436】

【表13-1】

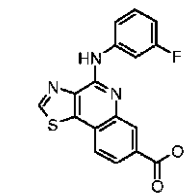
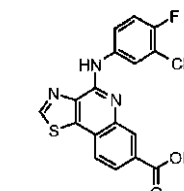
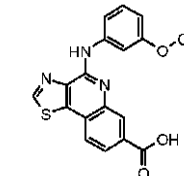
表13

構造	MW	LCMS (ES) m/z
	345.37	346 [M+1] ⁺

10

【0437】

【表13-2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z
	339.34	340 [M+1] ⁺
	373.79	374 [M+1] ⁺
	351.38	352 [M+1] ⁺

20

30

(実施例4)

(無細胞インビトロアッセイにおけるCK2およびPARPの活性の調節)

本明細書において記載される化合物の調節活性を、無細胞CK2アッセイにおいてインビトロで評価した。本明細書において記載される化合物の調節活性を、無細胞PRRPアッセイにおいてインビトロで評価した。これらのアッセイは、本明細書の以下に記載される。

40

【0438】

(CK2アッセイ)

水溶液中の試験化合物(容積10μl)を、10μlのアッセイ希釈緩衝液(Assay Dilution Buffer)(ADB; 20mM MOPS, pH 7.2, 25mM β-グリセロリン酸, 5mM EGTA, 1mM オルトバナジン酸ナトリウムおよび1mM ジチオスレイトール)と、10μlの基質ペプチド(RRRDDDDSDDD, 濃度1mMでADB中に溶解)と、10μlの組換えヒトCK2(ADB中に25ng溶解; Upstate)とを含む反応混合物に添加した。反応を、10μlのATP溶液(Solution)(90% 75mM MgCl₂、75μM ATP(ADB中に

50

溶解) ; 10% [γ -33P] ATP (ストック1 mCi / 100 μ l ; 3000 Ci / mmol (Perkin Elmer) の添加により開始し、30℃にて10分間維持した。この反応を、100 μ l の0.75%リン酸によりクエンチし、その後、ホスホセルロースフィルタープレート (Millipore) に移し、これに通して濾過した。各ウェルを0.75%リン酸で5回洗浄した後、このプレートを減圧下で5分間乾燥させ、その後、15 μ l のシンチレーション液を各ウェルに添加し、残留放射能を、Wallac ルミネセンスカウンター計数管を使用して測定した。

【0439】

(PARPアッセイ)

RARPアッセイは、化学発光PARPアッセイキット (Trevigen) を使用して行う。簡単に述べると、ヒストン (Histone) でコートしたストリップウェルにおいて、1×PARP緩衝液 (高純度の水で希釈した20×PARP緩衝液と15 μ l の希釈したPARP-HSA酵素 (1×PARP緩衝液中に希釈、0.1単位 / ウェル) とを混合することにより調製) 中に溶解した10 μ l の試験化合物を25 μ l のPARPカクテル (10×PARPカクテルおよび10×活性化DNA (両方2.5 μ l / ウェル) ならびに20 μ l / ウェルの1×PARP緩衝液から調製) に添加することにより、反応を行う。この反応を周囲温度にて60分間インキュベートし、その後、その液を除く。ウェルをPBS (200 μ l) で4回洗浄した後、50 μ l のSTREP-HRP (西洋ワサビペルオキシダーゼ) 溶液 (1×Strep-Diluent中に500倍希釈) を添加し、その反応を周囲温度にて30分間インキュベートした。その液を除き、ウェルをPBS (200 μ l) で4回洗浄した後、各々50 μ l のPeroxyGlo AおよびPeroxyGlo B (化学発光西洋ワサビペルオキシダーゼ基質) を添加し、得られた化学発光を、SpectraMax M5プレートリーダーにおいて定量する。

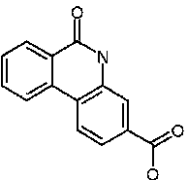
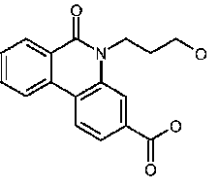
【0440】

表14A、表14B、および表15～表18は、CK2活性および / またはPARP活性に対する化合物の調節効果を示す。

【0441】

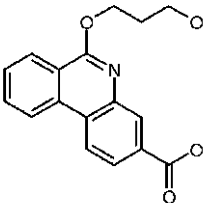
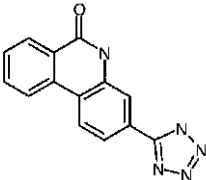
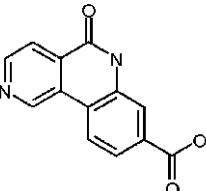
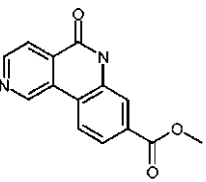
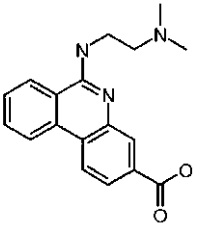
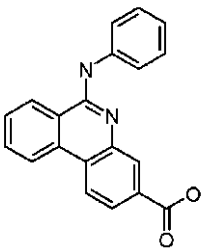
【表14-1】

表14A

化合物	CK2阻害	PARP阻害
	28% (5 μ Mにおいて)	IC ₅₀ = 0.070 μ M
	29% (5 μ Mにおいて)	IC ₅₀ = 0.060 μ M

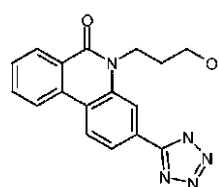
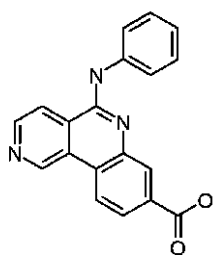
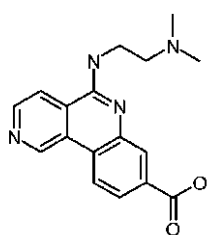
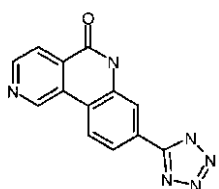
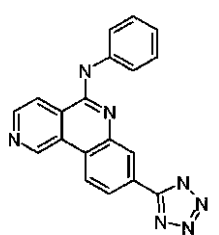
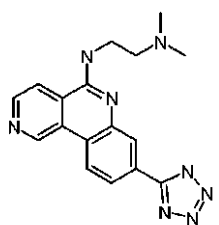
【0442】

【表 1 4 - 2】

	38% (5 μ Mにおいて)	$IC_{50} = 0.40 \mu$ M	
	$IC_{50} = 2 \mu$ M	$IC_{50} = 0.030 \mu$ M	10
	$IC_{50} = 0.18 \mu$ M	$IC_{50} = 1.0 \mu$ M	
	$IC_{50} = 2.5 \mu$ M	$IC_{50} = 0.80 \mu$ M	20
	$IC_{50} = 1.0 \mu$ M	15% (1 μ Mにおいて)	
	$IC_{50} = 1.6 \mu$ M	9% (1 μ Mにおいて)	30

【 0 4 4 3 】

【表 1 4 - 3】

16% (2.5 μ Mにおいて) 33% (1 μ Mにおいて) $IC_{50} = 0.013 \mu M$ 96% (1 μ Mにおいて)46% (1 μ Mにおいて)78% (1 μ Mにおいて)62 % (1 μ Mにおいて)

【 0 4 4 4 】

10

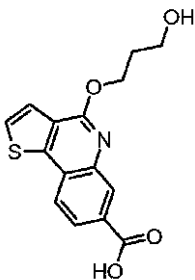
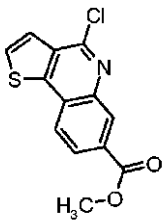
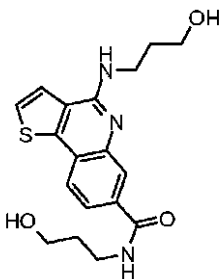
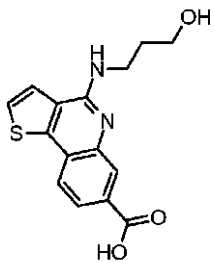
20

30

40

【表 1 4 - 4】

表14B

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM
	1.2			
	>10			
	>10			
	0.67			

10

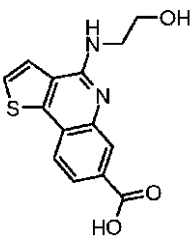
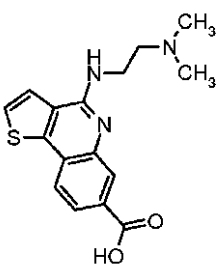
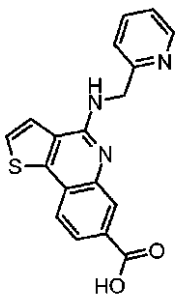
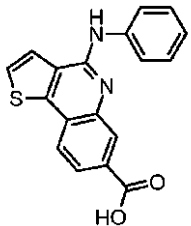
20

30

【 0 4 4 5】

40

【表 1 4 - 5】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM
	1.1			
	0.27			
	0.95			
	0.32			

10

20

30

【 0 4 4 6 】

【表 1 4 - 6】

構造

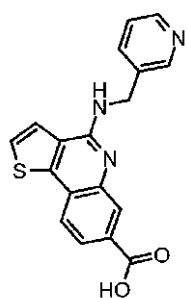
CK2 IC50 (uM)

CK2 % 阻害

5uM

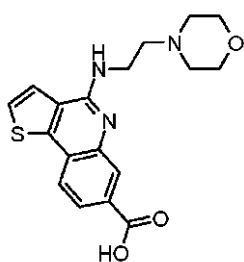
2.5 uM

1.0 uM



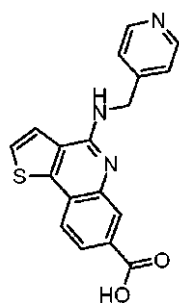
0.9

10



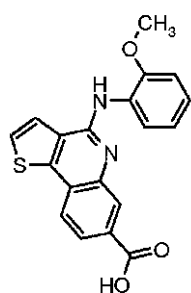
1.22

20



0.43

30

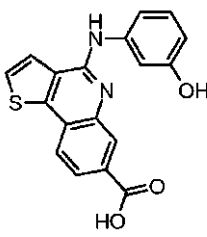
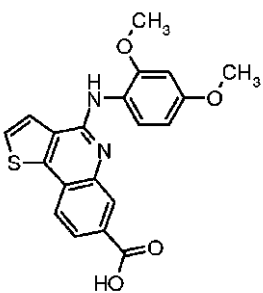
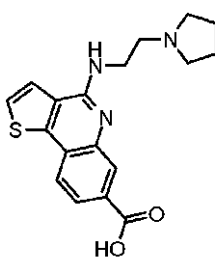
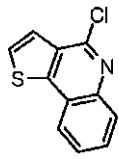
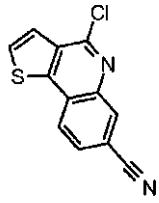


0.55

40

【 0 4 4 7】

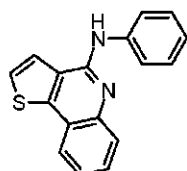
【表 1 4 - 7】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害			
		5uM	2.5 uM	1.0 uM	
	0.35				10
	2				20
		84%			
	>5				30
		63%			40

【 0 4 4 8 】

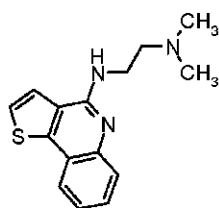
【表 1 4 - 8】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM



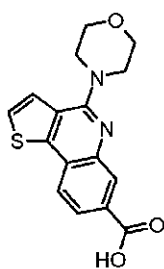
0%

10



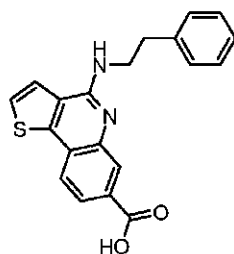
0%

20



28%

30

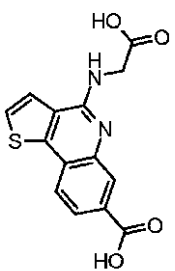
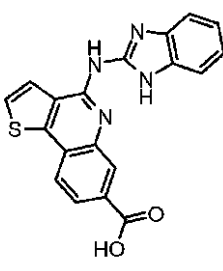
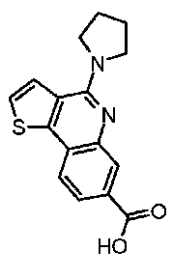
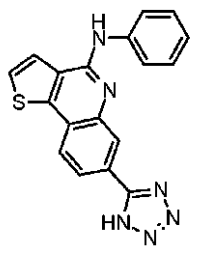


78%

40

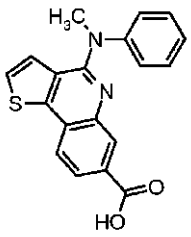
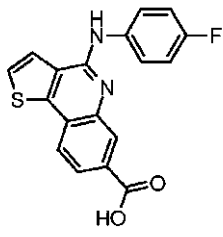
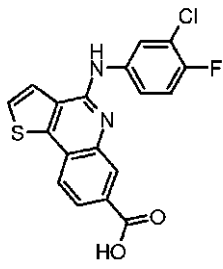
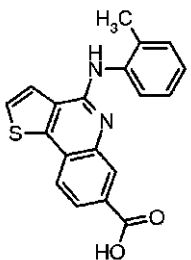
【 0 4 4 9】

【表 1 4 - 9】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害			
		5uM	2.5 uM	1.0 uM	
			0%		10
			0%		20
			29%		
	0.19				30

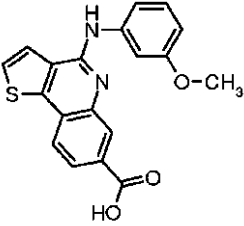
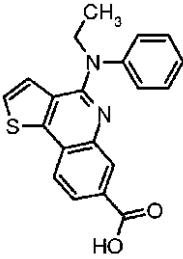
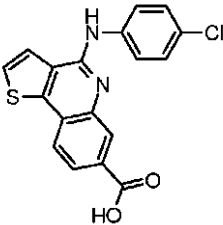
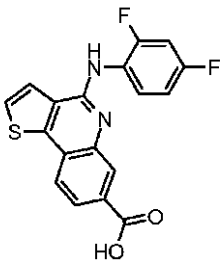
【 0 4 5 0 】

【表 1 4 - 1 0】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害			
		5uM	2.5 uM	1.0 uM	
	1.5				10
	0.31				20
	0.15				
	1.1				30

【 0 4 5 1】

【表 1 4 - 1 1】

構造	CK2 IC ₅₀ (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM
	0.12			
			18%	
	0.21			
	0.67			

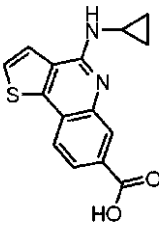
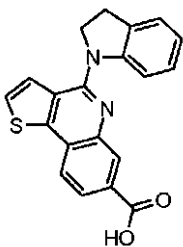
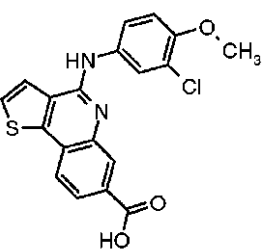
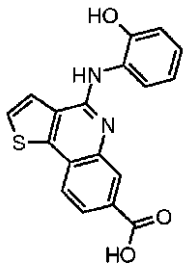
10

20

30

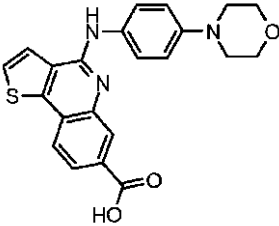
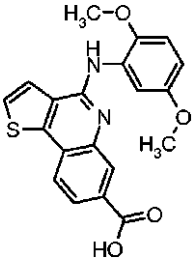
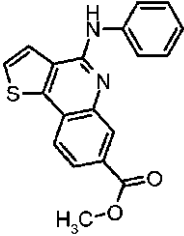
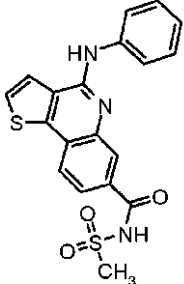
【 0 4 5 2 】

【表 1 4 - 1 2】

構造	CK2 IC ₅₀ (uM)	CK2 % 阻害			
		5uM	2.5 uM	1.0 uM	
	0.97				10
	0.58				
	0.43				20
	0.82				30

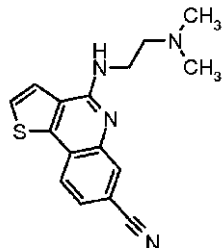
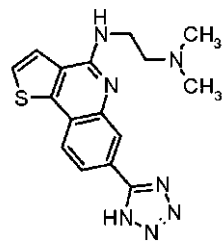
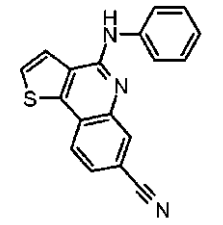
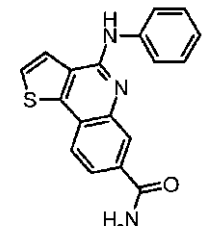
【 0 4 5 3】

【表 1 4 - 1 3】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害			
		5uM	2.5 uM	1.0 uM	
	1.17				10
	0.43				20
			5%		
			0%		30

【 0 4 5 4】

【表 1 4 - 1 4】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM
				0%
				70%
				0%
				0%

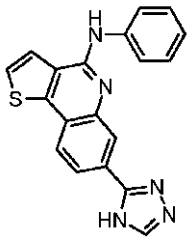
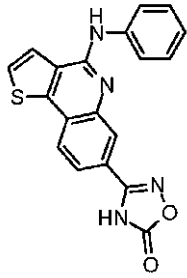
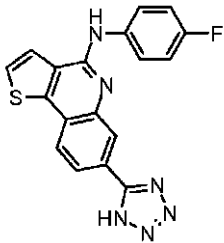
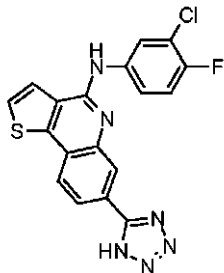
10

20

30

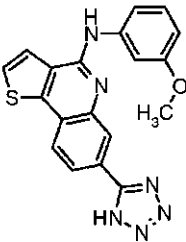
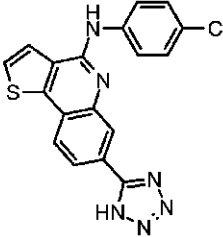
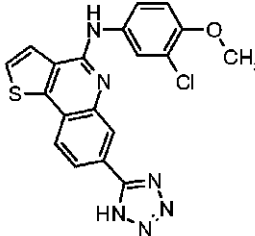
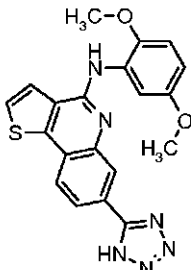
【 0 4 5 5】

【表 1 4 - 1 5】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害			
		5uM	2.5 uM	1.0 uM	
				0%	10
				0%	20
				71%	
				84%	30

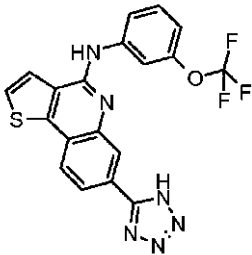
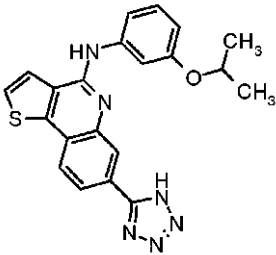
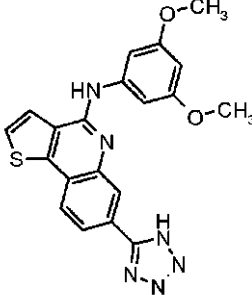
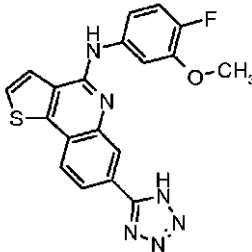
【 0 4 5 6】

【表 1 4 - 1 6】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害			
		5uM	2.5 uM	1.0 uM	
				80%	10
				77%	20
				75%	
				61%	30

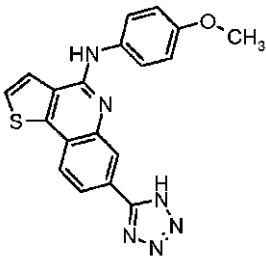
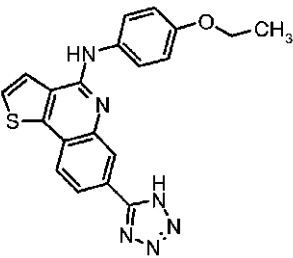
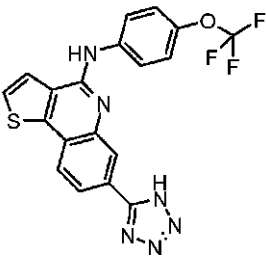
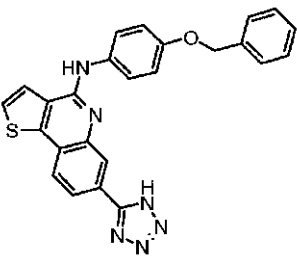
【 0 4 5 7 】

【表 1 4 - 1 7】

構造	CK2 IC ₅₀ (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM
				65%
				10
				68%
				20
				77%
				30
				60%
				40

【 0 4 5 8】

【表 1 4 - 1 8】

構造	CK2 IC ₅₀ (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM
				
				
				
				

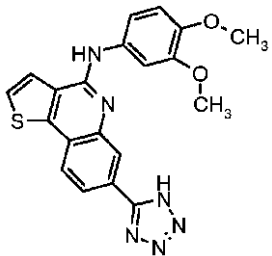
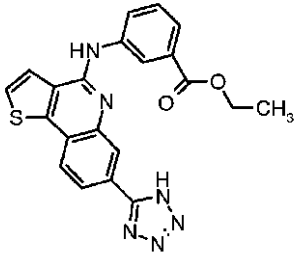
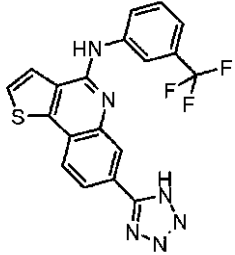
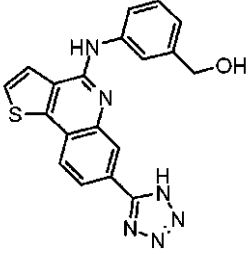
10

20

30

【 0 4 5 9】

【表 1 4 - 1 9】

構造	CK2 IC ₅₀ (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM
				
				
				
				

10

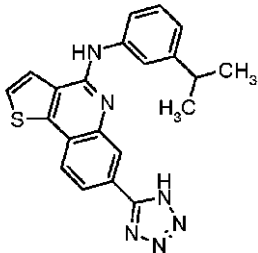
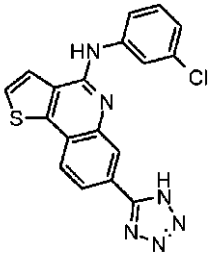
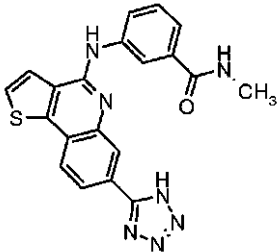
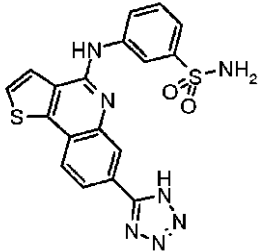
20

30

【 0 4 6 0】

40

【表 1 4 - 2 0】

構造	CK2 IC ₅₀ (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM
				
				
				
				

10

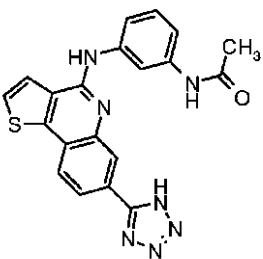
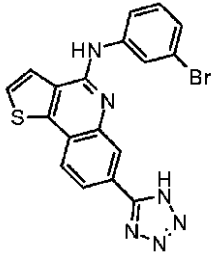
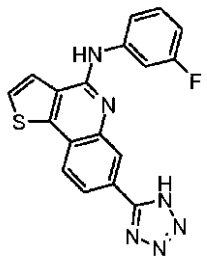
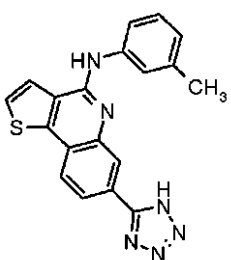
20

30

40

【 0 4 6 1】

【表 1 4 - 2 1】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM
				
				
				
				

10

20

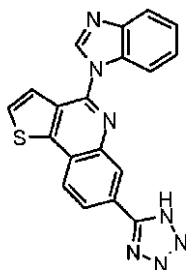
30

【 0 4 6 2 】

40

【表 1 4 - 2 2】

構造	CK2 IC50 (uM)	CK2 % 阻害		
		5uM	2.5 uM	1.0 uM



10

表 1 5 は、P A R P および C K 2 に対する化合物の調節効果を示す。

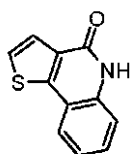
【 0 4 6 3】

【表 1 5 - 1】

表15

構造	PARP	PARP	PARP	CK2	CK2
	20 uM における %阻害	1uM における %阻害	IC50(uM)	10 uM における %阻害	IC50 (uM)

20



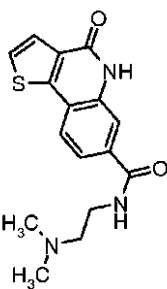
0

.

.

0

.



85

.

.

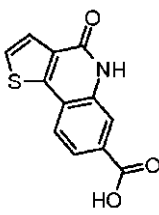
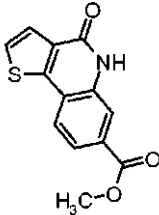
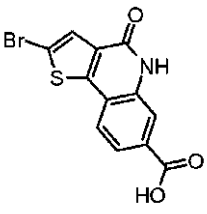
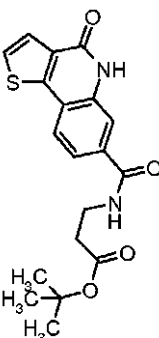
.

.

30

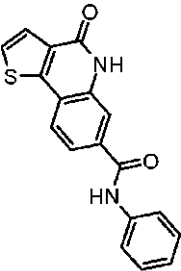
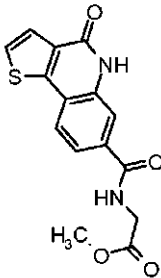
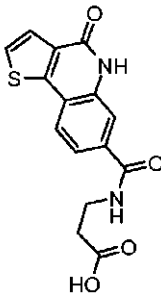
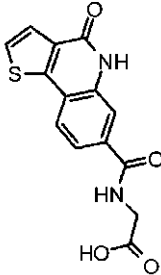
【 0 4 6 4】

【表 1 5 - 2】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	90	58	1	77	4
10					
	84	27	.	17	
20					
	84	39	.	5	
	82	40	.	8	.
30					

【 0 4 6 5 】

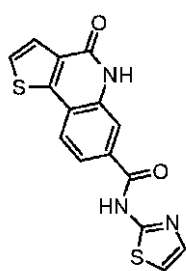
【表 1 5 - 3】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	22	0	.	22	.
10					
	93	47	.	10	.
20					
	95	35	.	16	
30					
	97	31	.	12	
40					

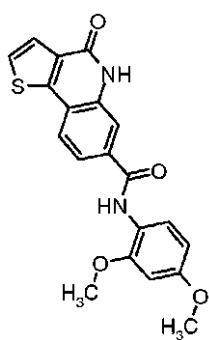
【 0 4 6 6 】

【表 1 5 - 4】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)



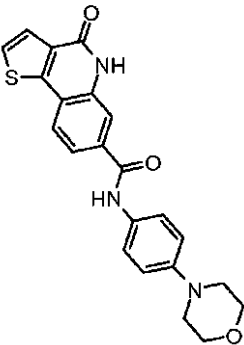
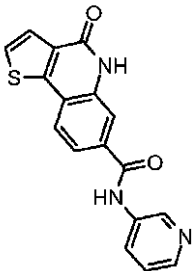
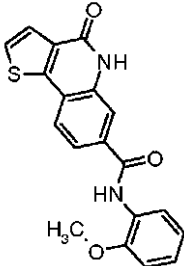
52	0	.	10



32	0	.	3

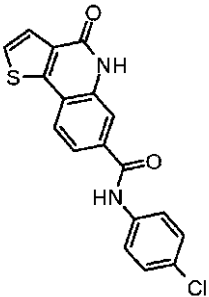
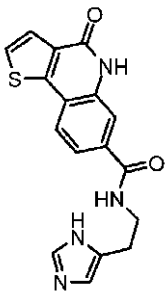
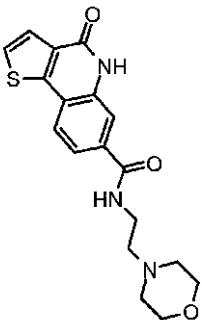
【 0 4 6 7 】

【表 1 5 - 5】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	37	0	.	-3	10
	62	0	.	-9	20
	24	0	.	-7	30

【 0 4 6 8 】

【表 1 5 - 6】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	55	0	.	-10	
	97	83	0.2	7	
	96	77	0.5	-9	

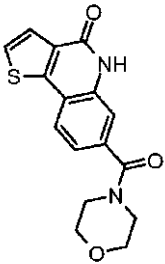
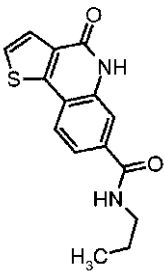
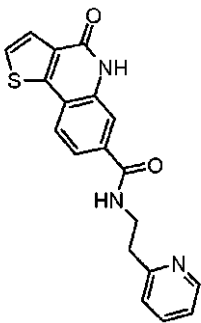
10

20

30

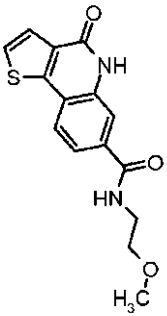
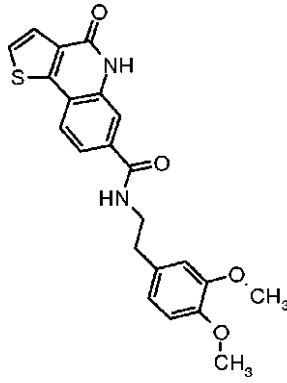
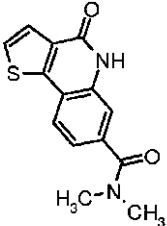
【 0 4 6 9】

【表 1 5 - 7】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	95	82	0.4	2	
10					
	88	65	1	-34	
20					
	83	55	1	-24	
30					

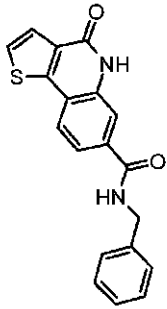
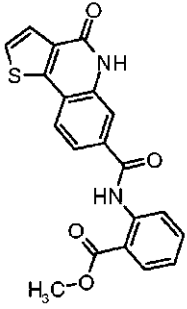
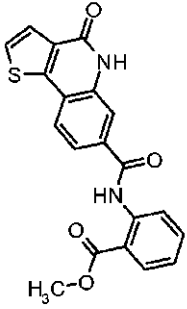
【 0 4 7 0 】

【表 15-8】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	93	65	0.4	-19	
10					
	67	15	.	-22	
20					
	97	89	0.2	3	
30					

【0471】

【表 15-10】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	.	.	.	-1	.
	.	24	.	5	.
	.	.	.	-16	.

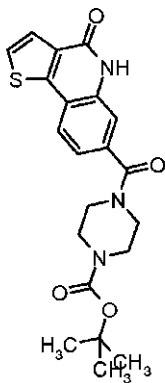
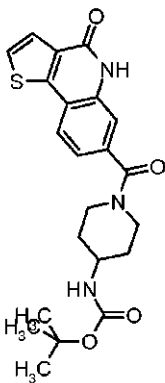
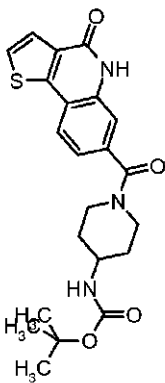
10

20

30

【0473】

【表 1 5 - 1 1】

構造	PARP 20 uM における %阻害	PARP 1uM における %阻害	PARP IC50(uM)	CK2 10 uM における %阻害	CK2 IC50 (uM)
	.	72	0.3	-25	.
	.	49	.	10	.
	.	.	.	1	.

10

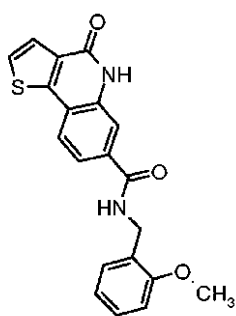
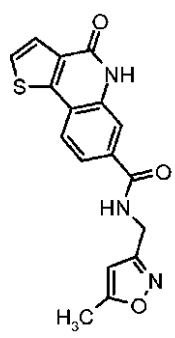
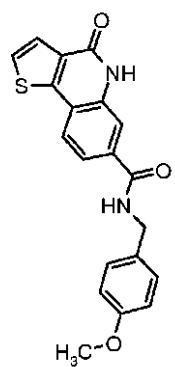
20

30

40

【 0 4 7 4 】

【表 1 5 - 1 2】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	.	27	.	8	.
	.	67	0.5	-13	.
	.	45	.	1	.

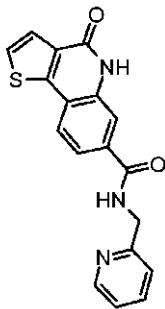
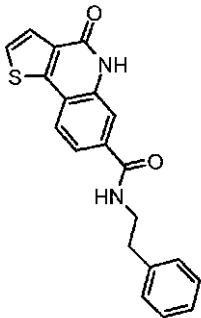
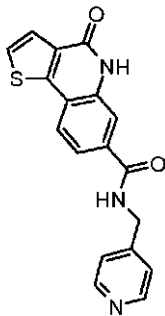
10

20

30

【 0 4 7 5】

【表 1 5 - 1 3】

構造	PARP 20 uM における %阻害	PARP 1uM における %阻害	PARP IC50(uM)	CK2 10 uM における %阻害	CK2 IC50 (uM)
	.	71	1	3	.
	.	64	0.5	1	.
	.	75	1	-13	.

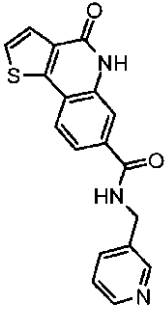
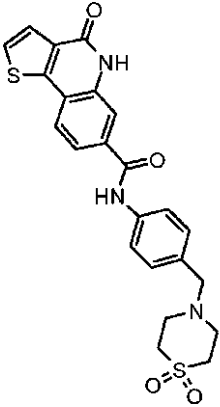
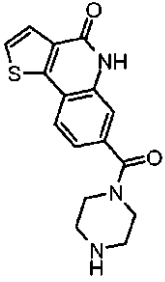
10

20

30

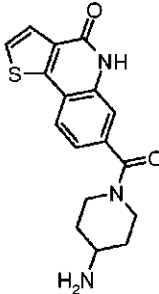
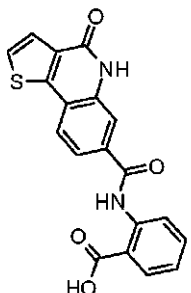
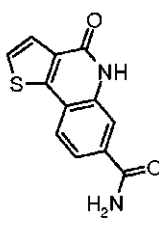
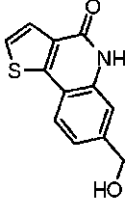
【 0 4 7 6】

【表 1 5 - 1 4】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)	
	.	71	.	-24	.	10
	.	29	.	-1	.	20
	.	96	0.03	-27	.	30

【 0 4 7 7 】

【表 15 - 15】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	.	96	0.02	-3	.
	.	12	.	41	.
	.	79	0.06	-14	.
	.	74	0.4	3	.

10

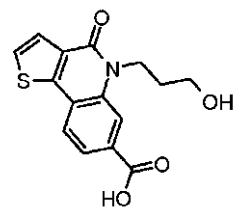
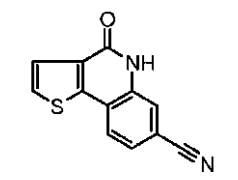
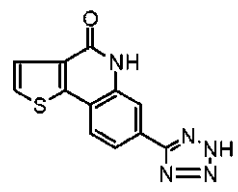
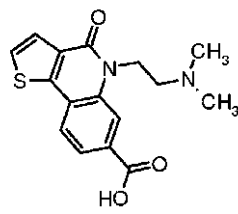
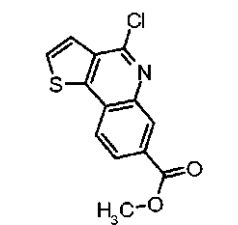
20

30

40

【 0 4 7 8 】

【表 15 - 16】

構造	PARP 20 μ M における %阻害	PARP 1 μ M における %阻害	PARP IC50(μ M)	CK2 10 μ M における %阻害	CK2 IC50 (μ M)
	.	21	.	48	2.8
	.	51	0.5	-5	.
	.	39	.	86	0.9
	.	5	.	44	12.5
	.	18	.	18	.

10

20

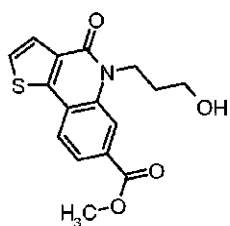
30

40

【 0 4 7 9 】

【表 15 - 17】

構造

PARP
20 μ M
における
%阻害PARP
1 μ M
における
%阻害PARP
IC50(μ M)CK2
10 μ M
における
%阻害CK2
IC50
(μ M)

40

10

【 0 4 8 0 】

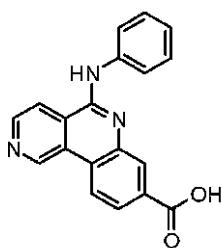
【表 16 - 1】

表16

構造

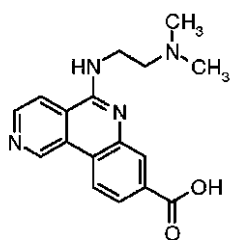
CK2: IC50
(μ M)
(15 μ M ATP)CK2: IC50
(μ M)
(20 μ M ATP)

20



0.006

0.01



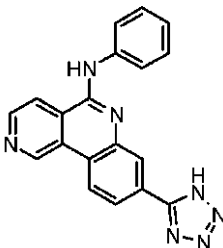
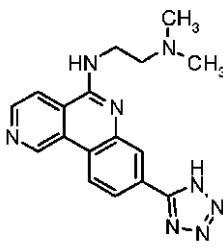
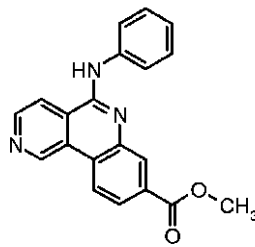
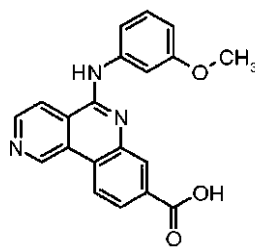
0.025

0.019

30

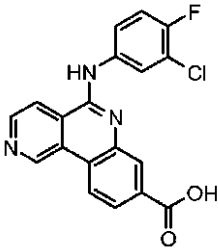
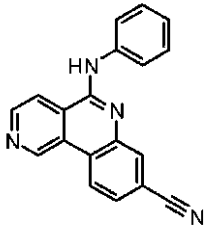
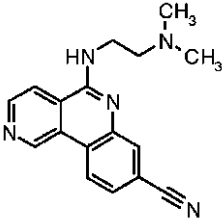
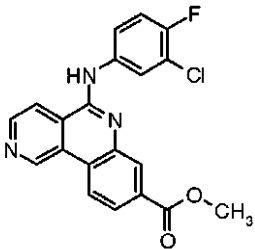
【 0 4 8 1 】

【表 16-2】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)	
	0.07	0.06	10
	0.311	0.13	20
	0.113	0.2	
	0.004	0.007	30

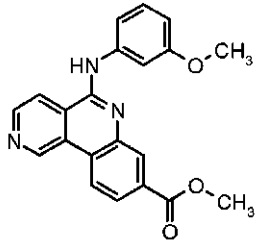
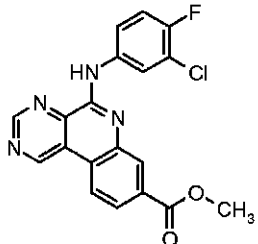
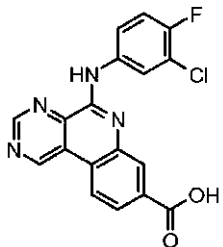
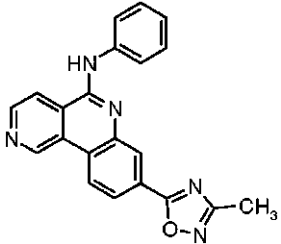
【0482】

【表 16-3】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)	
	0.004	0.006	10
			20
			
	1.469	1.661	30

【0483】

【表 16-4】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)
	25	10
		20
	0.01	
		30

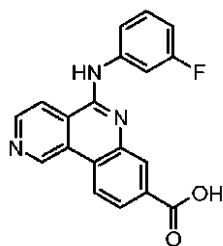
【0484】

【表 16-5】

構造

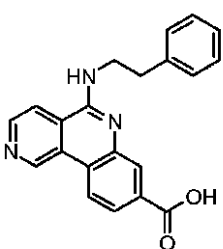
CK2: IC₅₀
(μ M)
(15 μ M ATP)

CK2: IC₅₀
(μ M)
(20 μ M ATP)



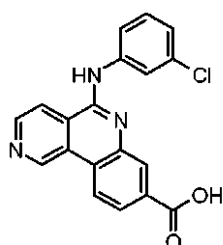
0.005

10



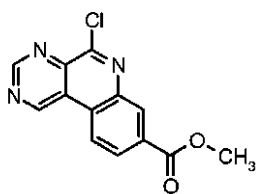
0.003

20



0.002

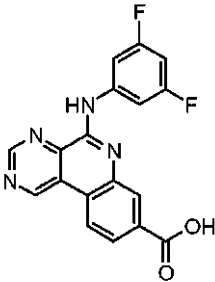
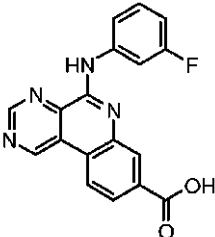
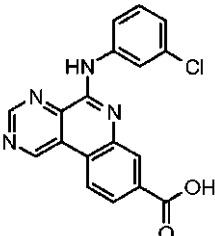
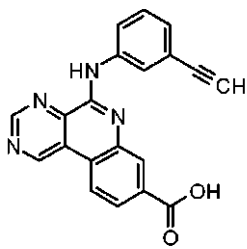
30



0.651

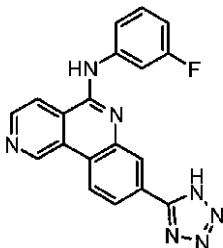
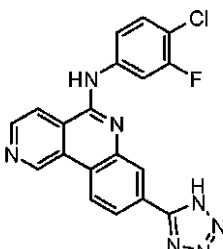
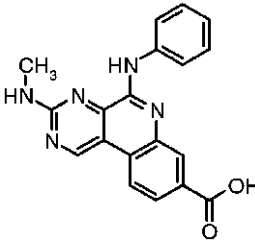
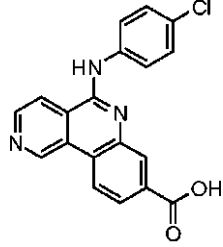
【0485】

【表 1 6 - 6】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)	
	0.006		10
	0.006		20
	0.007		30
	0.006		

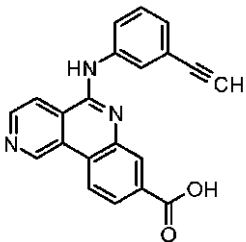
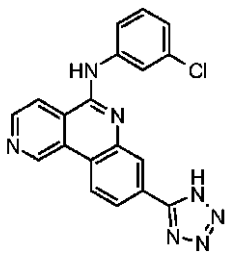
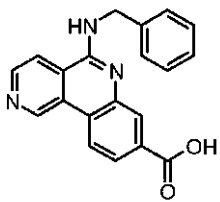
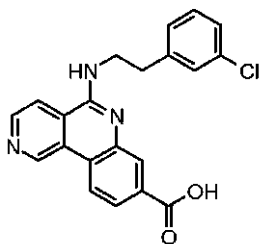
【 0 4 8 6】

【表 16-7】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)	
	0.047		10
	0.052		20
	0.019		30
	0.007		

【0487】

【表 16-8】

構造	CK2: IC ₅₀ (uM) (15uM ATP) 0.003	CK2: IC ₅₀ (uM) (20um ATP)	
			10
	0.045		20
	0.009		
	0.005		30

【0488】

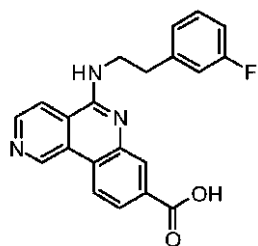
【表 16-9】

構造

CK2: IC₅₀
(μ M)
(15 μ M ATP)

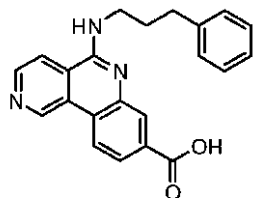
CK2: IC₅₀
(μ M)
(20 μ M ATP)

0.007

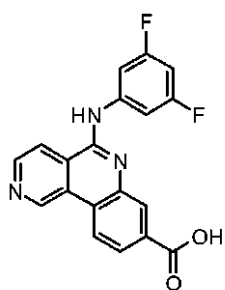


10

0.016

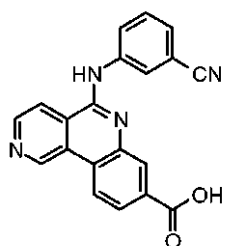


0.005



20

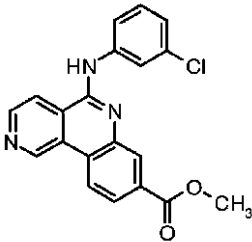
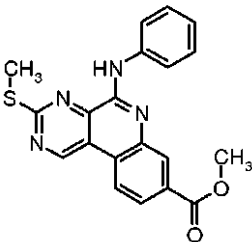
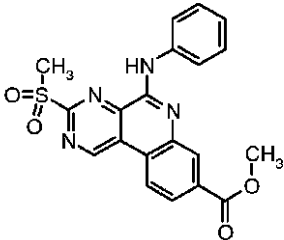
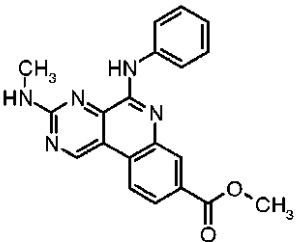
0.004



30

【0489】

【表 16-10】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)
	>0.5	
10		
	>0.5	
20		
	>0.5	
	>0.5	
30		

【0490】

【表 16 - 11】

構造

CK2: IC50

CK2: IC50

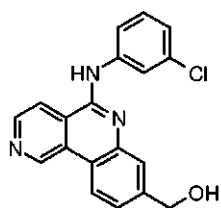
(uM)

(uM)

(15uM ATP)

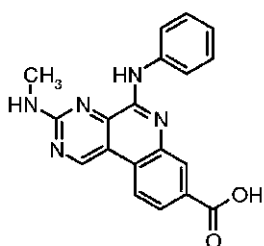
(20um ATP)

0.711



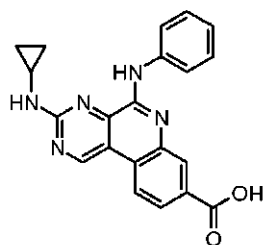
10

0.018

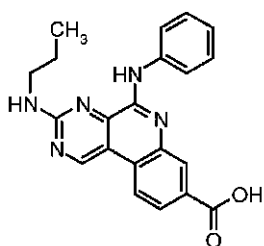


20

0.027



0.051



30

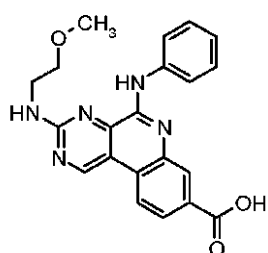
【0491】

【表 1 6 - 1 2】

構造

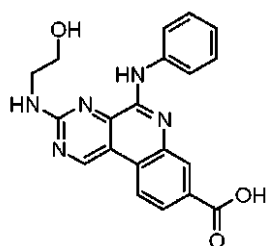
CK2: IC50
(uM)
(15uM ATP)

CK2: IC50
(uM)
(20um ATP)



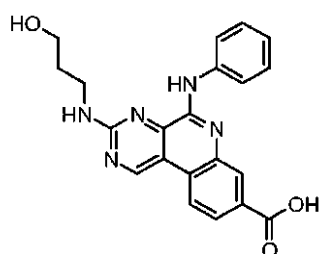
0.069

10

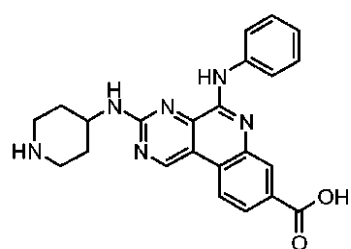


0.02

20



0.026

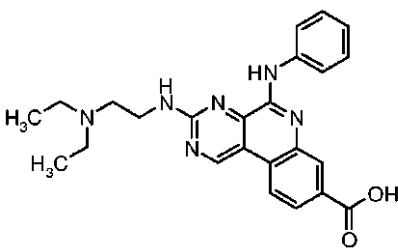
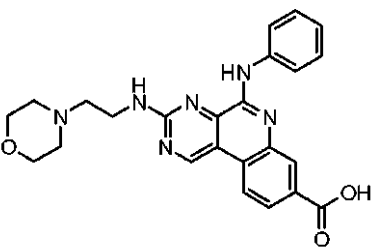
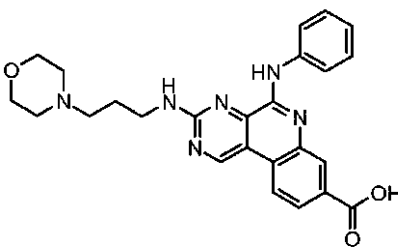
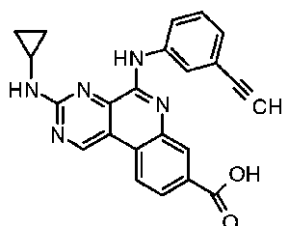


0.056

30

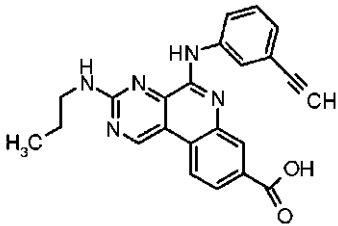
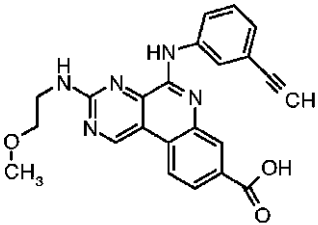
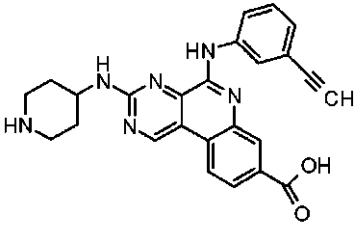
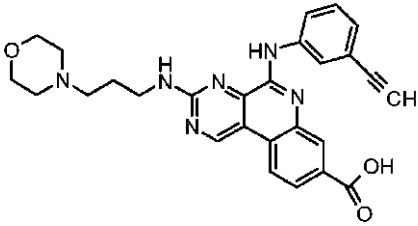
【 0 4 9 2】

【表 16 - 13】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)	
	0.163		10
	0.107		20
	0.089		
	0.046		30

【0493】

【表 16-14】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)	
	0.06		10
	0.04		20
	0.144		
	0.25		30

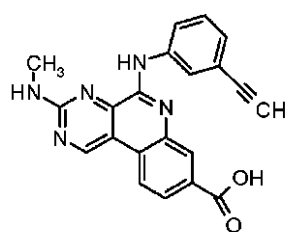
【0494】

【表 1 6 - 1 5】

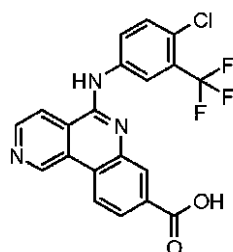
構造

CK2: IC₅₀
(uM)
(15uM ATP)

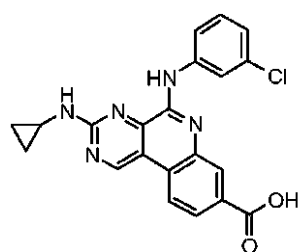
CK2: IC₅₀
(uM)
(20um ATP)



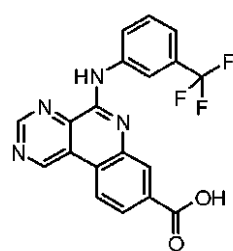
10



20



0.013



0.011

30

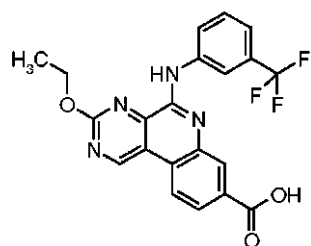
【 0 4 9 5】

【表 16-16】

構造

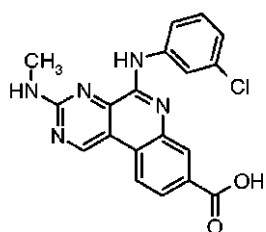
CK2: IC₅₀
(μ M)
(15 μ M ATP)

CK2: IC₅₀
(μ M)
(20 μ M ATP)



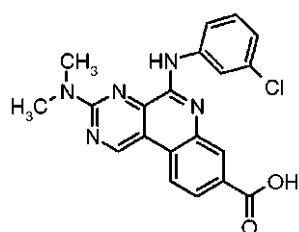
>0.75

10



0.018

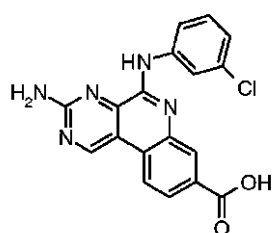
20



> 0.75

0.004

30



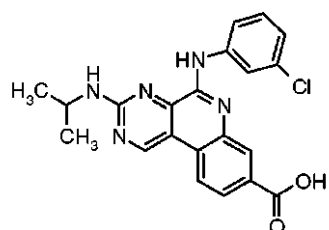
【0496】

【表 16-17】

構造

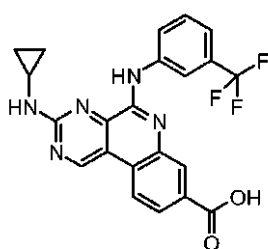
CK2: IC50
(μM)
(15 μM ATP)

CK2: IC50
(μM)
(20 μM ATP)



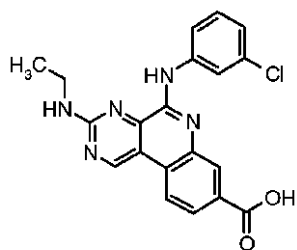
0.134

10

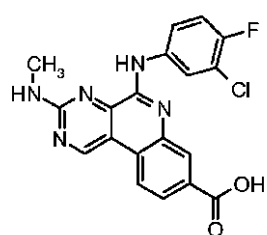


0.009

20



0.03

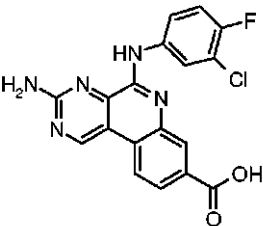
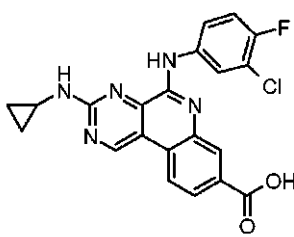
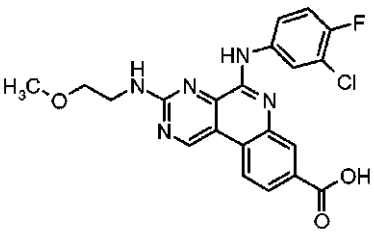
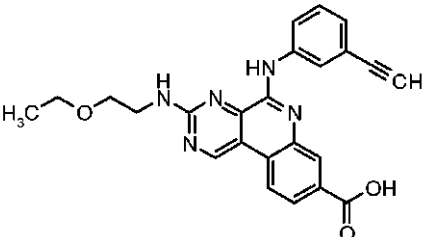


0.02

30

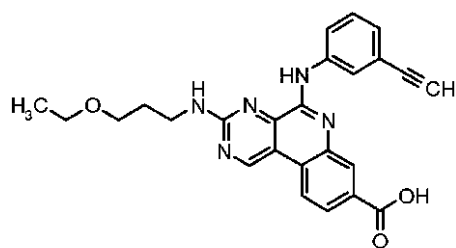
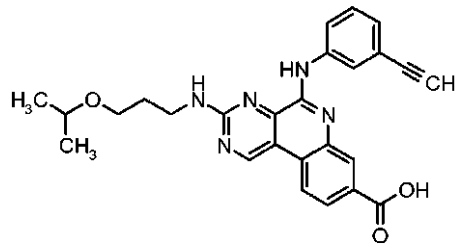
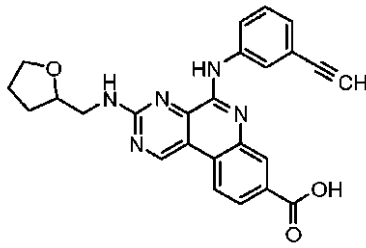
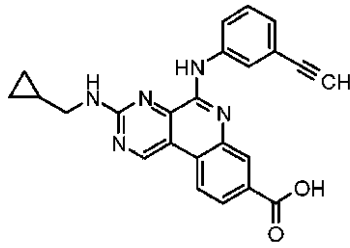
【0497】

【表 16-18】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)	
	0.007		10
	0.083		20
	0.052		
	0.171		30

【0498】

【表 16-19】

構造	CK2: IC ₅₀ (uM) (15uM ATP)	CK2: IC ₅₀ (uM) (20um ATP)	
	0.107		10
	0.349		20
	0.114		
	0.05		30

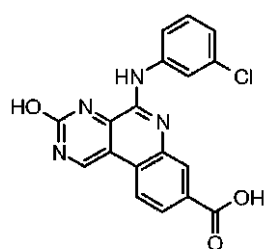
【0499】

【表 16-20】

構造

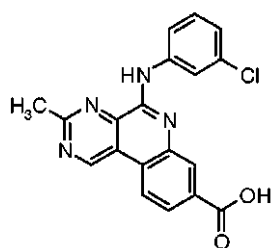
CK2: IC₅₀
(μ M)
(15 μ M ATP)

CK2: IC₅₀
(μ M)
(20 μ M ATP)



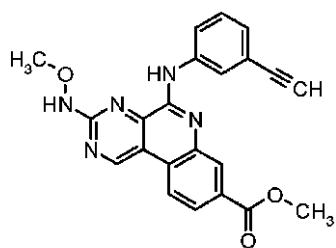
0.214

10

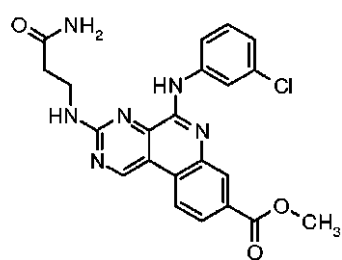


0.172

20



> 0.75



> 0.75

30

【0500】

【表 1 6 - 2 1】

構造

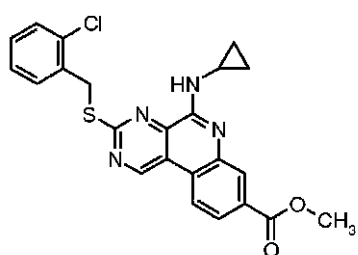
CK2: IC₅₀CK2: IC₅₀

(uM)

(uM)

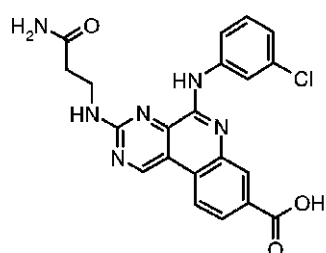
(15uM ATP)

(20um ATP)



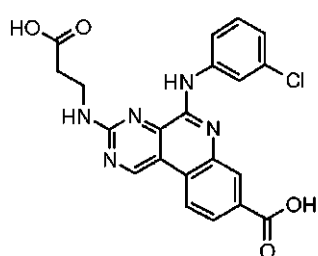
> 0.75

10

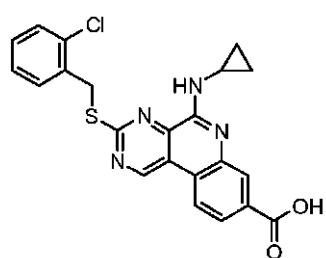


0.028

20



0.021



> 0.75

30

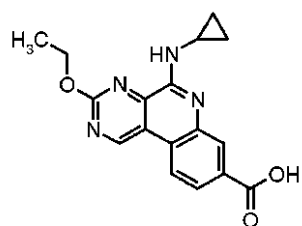
【 0 5 0 1】

【表 16-22】

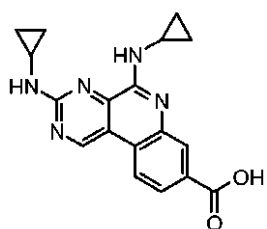
構造

CK2: IC₅₀
(μ M)
(15 μ M ATP)

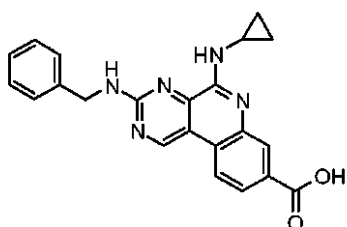
CK2: IC₅₀
(μ M)
(20 μ M ATP)



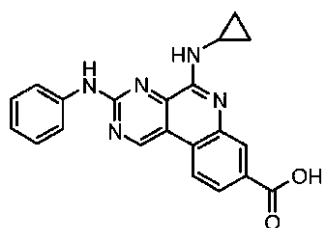
10



20



0.059



0.026

30

【0502】

【表 1 6 - 2 3】

構造

CK2: IC₅₀CK2: IC₅₀

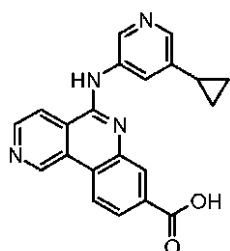
(uM)

(uM)

(15uM ATP)

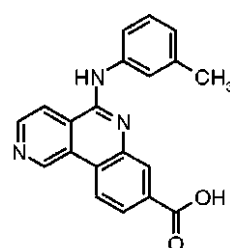
(20um ATP)

>0.75



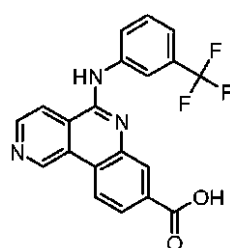
10

0.006



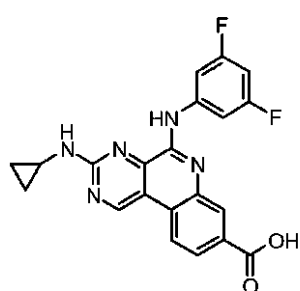
20

0.011



0.102

30



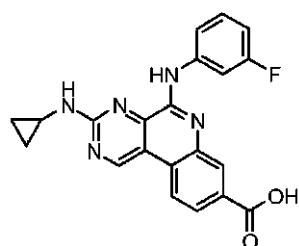
【 0 5 0 3】

【表 16-24】

構造

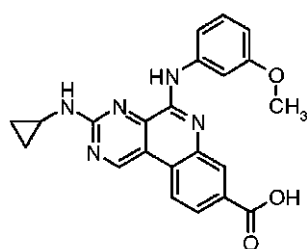
CK2: IC₅₀
(μ M)
(15 μ M ATP)

CK2: IC₅₀
(μ M)
(20 μ M ATP)



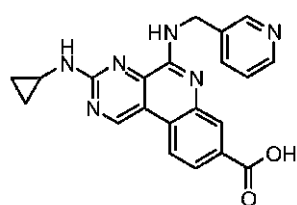
0.086

10

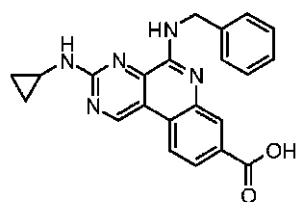


0.134

20



0.018



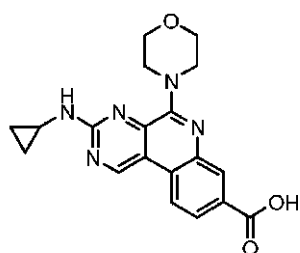
0.035

30

【0504】

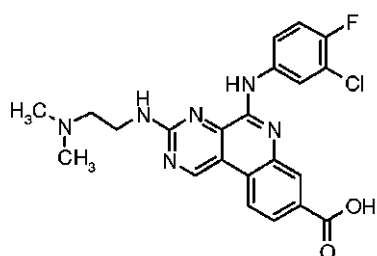
【表 16-25】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)



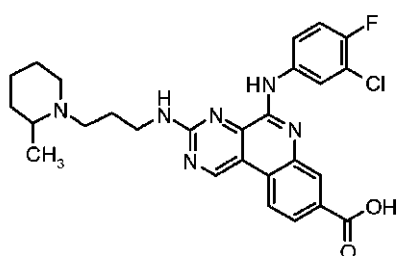
> 0.75

10

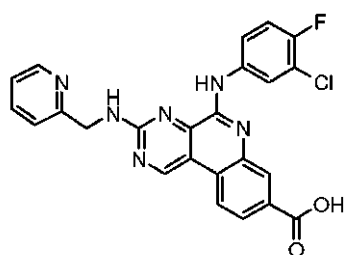


0.168

20



0.686

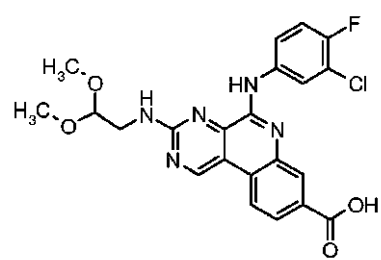
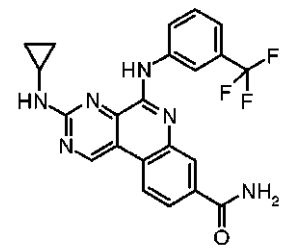
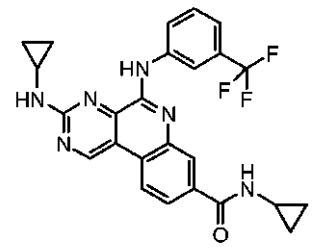
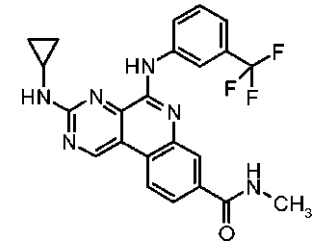


0.356

30

【0505】

【表 16-26】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)
	0.103	
	> 0.75	
	> 0.75	
	> 0.75	

10

20

30

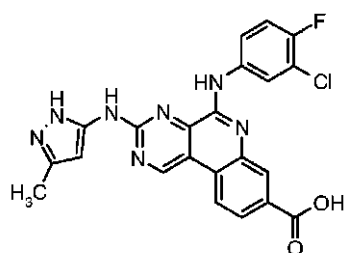
【0506】

【表 16-27】

構造

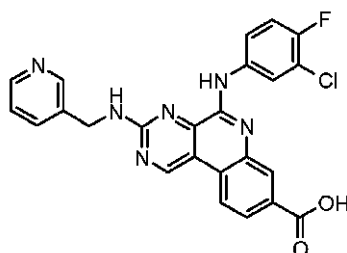
CK2: IC₅₀
(μ M)
(15 μ M ATP)

CK2: IC₅₀
(μ M)
(20 μ M ATP)



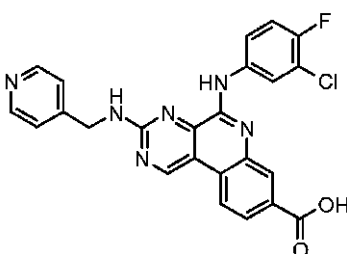
0.513

10



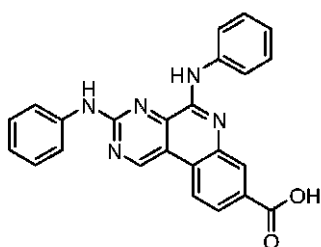
0.027

20



0.185

30



【0507】

【表 16 - 28】

構造

CK2: IC50

CK2: IC50

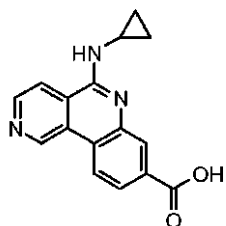
(uM)

(uM)

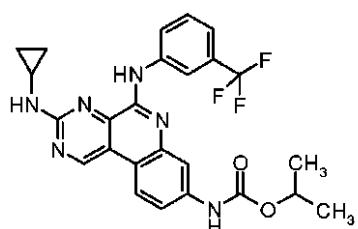
(15uM ATP)

(20um ATP)

0.016

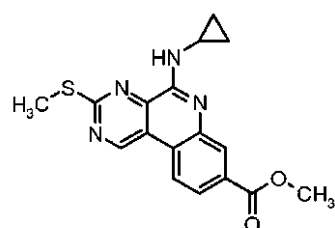


10

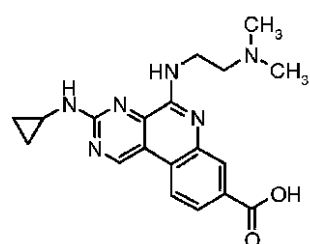


> 0.75

20



> 0.75



> 0.75

30

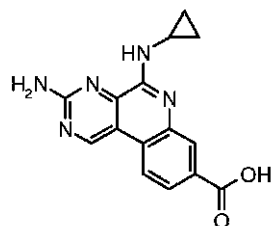
【0508】

【表 16-29】

構造

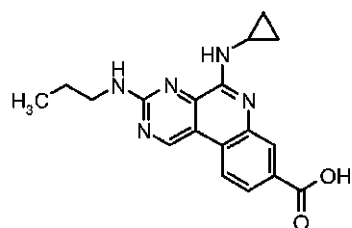
CK2: IC₅₀
(μ M)
(15 μ M ATP)

CK2: IC₅₀
(μ M)
(20 μ M ATP)



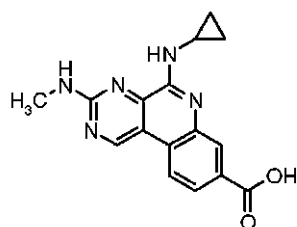
0.023

10

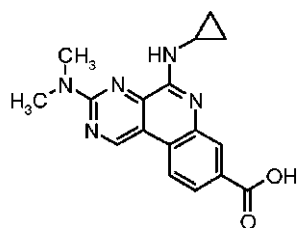


0.015

20



0.014



>0.75

30

【0509】

【表 16-30】

構造

CK2: IC₅₀CK2: IC₅₀

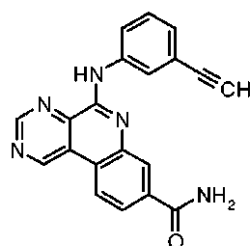
(uM)

(uM)

(15uM ATP)

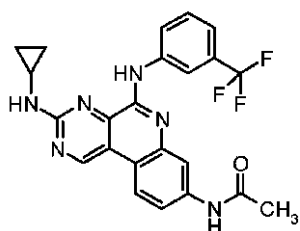
(20um ATP)

0.087



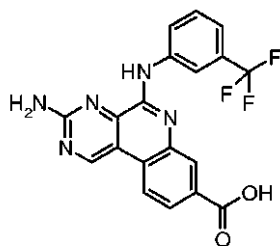
10

> 0.75

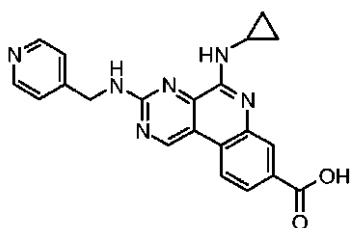


20

0.014



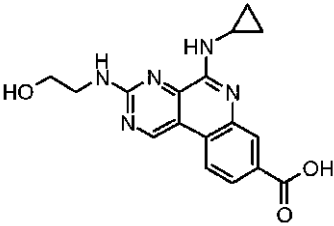
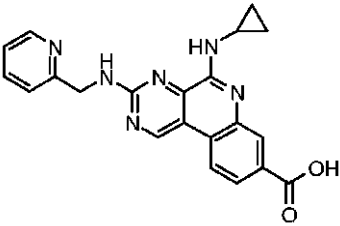
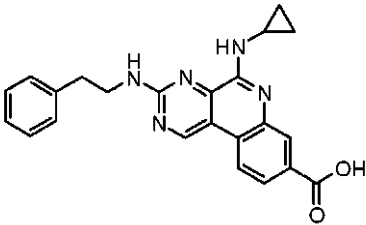
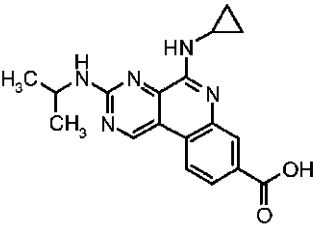
0.093



30

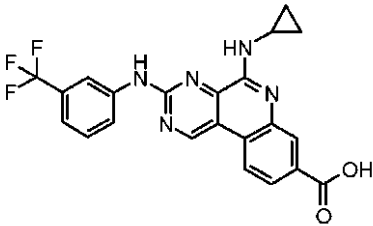
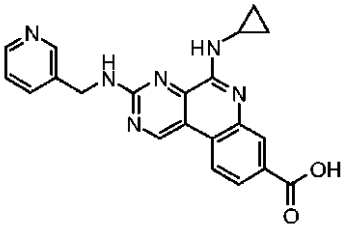
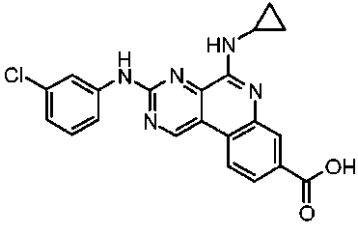
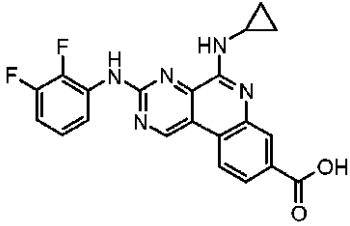
【0510】

【表 16-31】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)	
	0.01		10
	0.035		20
	0.033		
	0.02		30

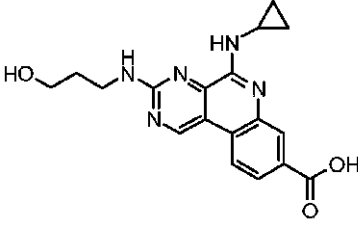
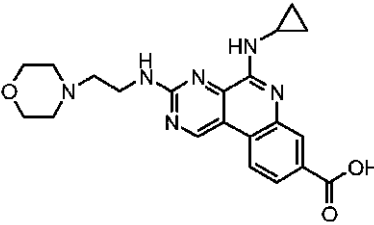
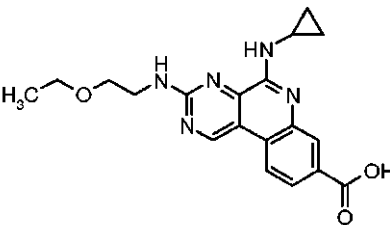
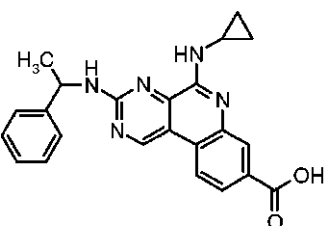
【0511】

【表 16-32】

構造	CK2: IC ₅₀ (μ M) (15 μ M ATP) 0.198	CK2: IC ₅₀ (μ M) (20 μ M ATP)
		10
		20
		
		30

【0512】

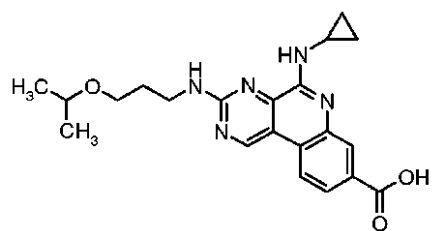
【表 1 6 - 3 3】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)
		10
		20
		
		30

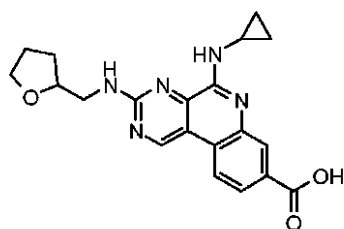
【 0 5 1 3 】

【表 1 6 - 3 4】

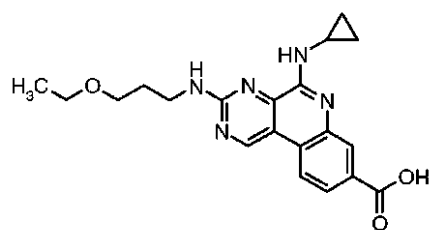
構造	CK2: IC50	CK2: IC50
	(uM)	(uM)
	(15uM ATP)	(20um ATP)



10



20



【 0 5 1 4】

30

【表 17-2】

構造

CK2: IC50

CK2:

(uM)

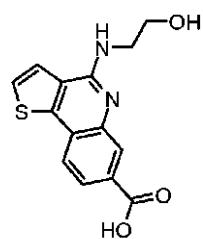
IC50(uM)

(15uMATP)

(20uMATP)

1.258

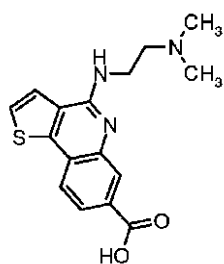
1.1



10

0.102

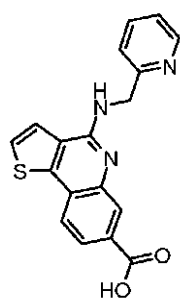
0.277



20

0.622

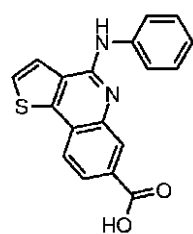
0.872



30

0.092

0.31



【0516】

【表 17-3】

構造

CK2: IC50

CK2:

(uM)

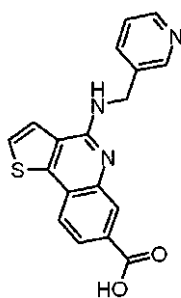
IC50(uM)

(15uMATP)

(20uMATP)

0.367

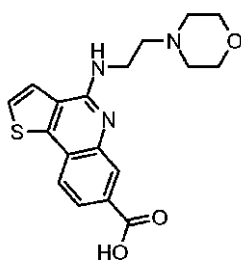
0.9



10

0.922

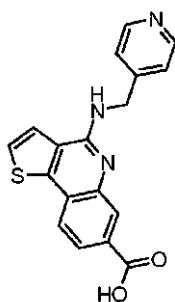
1.22



20

0.168

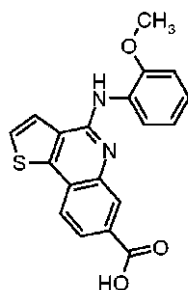
0.518



30

0.171

0.55



40

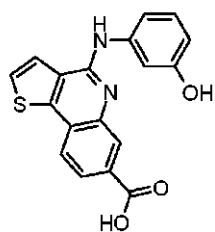
【0517】

【表 1 7 - 4】

構造

CK2: IC50
(uM)
(15uMATP)

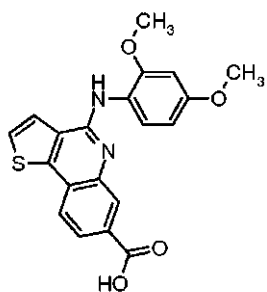
CK2:
IC50(uM)
(20uMATP)



0.507

0.369

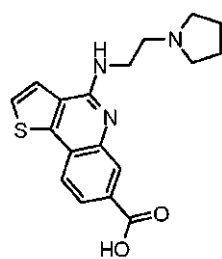
10



0.771

2

20



0.231

0.28

30

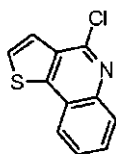
【 0 5 1 8 】

【表 17-5】

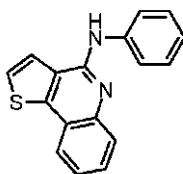
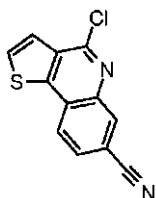
構造

CK2: IC₅₀
(μ M)
(15 μ M ATP)

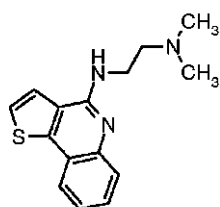
CK2:
IC₅₀(μ M)
(20 μ M ATP)



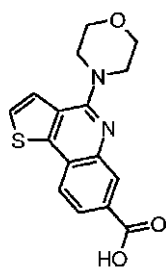
10



20



30



40

【0519】

【表 1 7 - 6】

構造

CK2: IC50

CK2:

(uM)

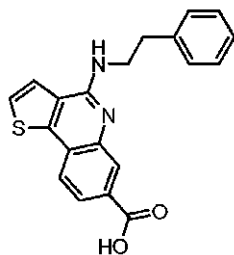
IC50(uM)

(15uMATP)

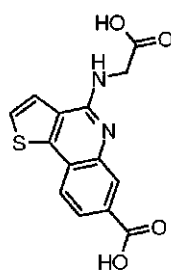
(20uMATP)

0.516

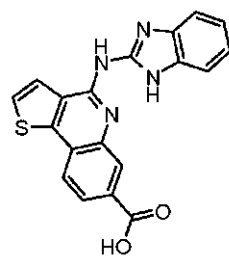
1.006



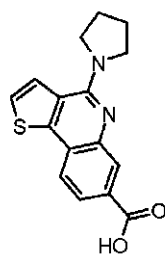
10



20



30



【 0 5 2 0】

【表 17-7】

構造

CK2: IC50

CK2:

(uM)

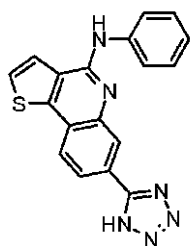
IC50(uM)

(15uMATP)

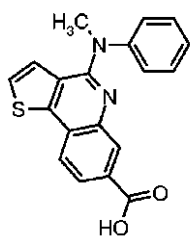
(20uMATP)

0.096

0.189

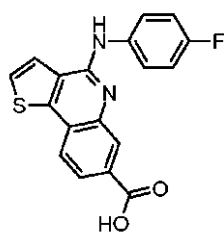


10



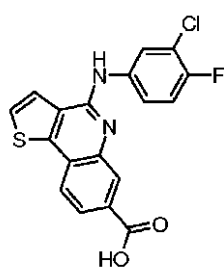
1.5

20



0.219

0.31



0.15

30

【0521】

【表 17-8】

構造

CK2: IC50

(uM)

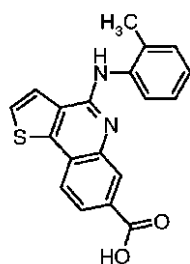
(15uMATP)

CK2:

IC50(uM)

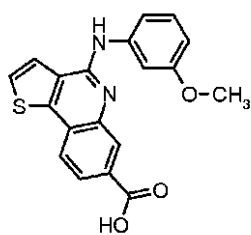
(20uMATP)

1.1

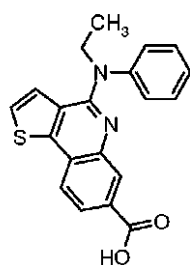


10

0.12

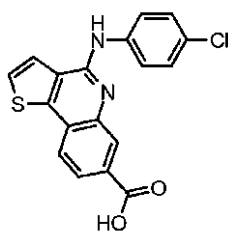


20



30

0.21



【0522】

【表 17-9】

構造

CK2: IC50

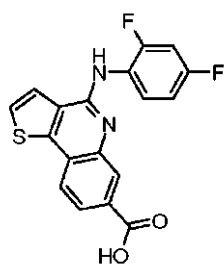
(uM)

(15uMATP)

CK2:

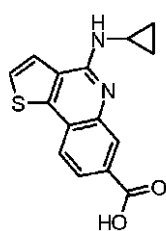
IC50(uM)

(20uMATP)



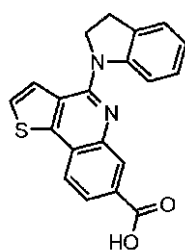
0.67

10



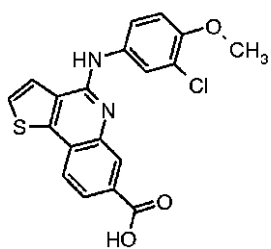
0.97

20



0.32

0.58



0.131

0.43

30

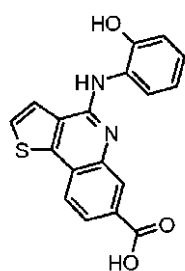
【0523】

【表 17-10】

構造

CK2: IC50
(μ M)
(15 μ M ATP)

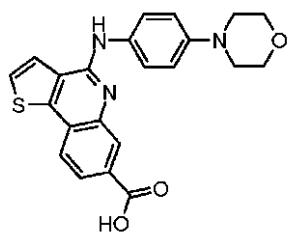
CK2:
IC50(μ M)
(20 μ M ATP)



0.257

0.82

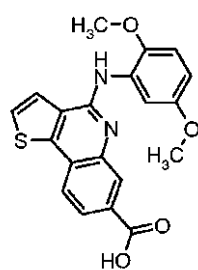
10



0.666

1.17

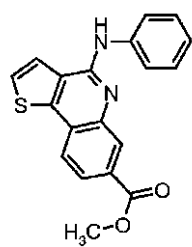
20



0.238

0.431

30



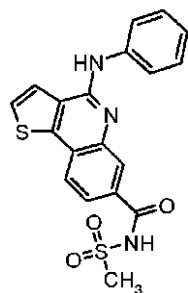
【0524】

【表 17 - 11】

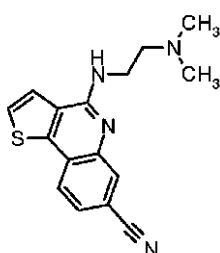
構造

CK2: IC50
(μM)
(15 μM ATP)

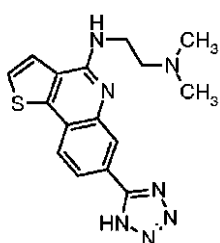
CK2:
IC50(μM)
(20 μM ATP)



10



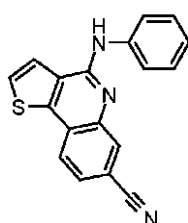
20



0.252

0.31

30



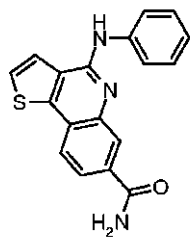
【0525】

【表 1 7 - 1 2】

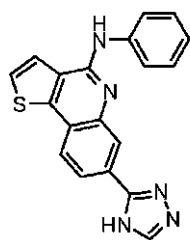
構造

CK2: IC50
(uM)
(15uMATP)

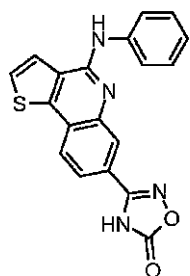
CK2:
IC50(uM)
(20uMATP)



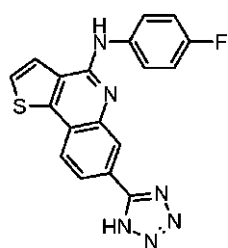
10



20



30



0.371

0.372

【 0 5 2 6】

40

【表 1 7 - 1 3】

構造

CK2: IC₅₀

CK2:

(uM)

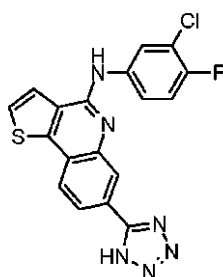
IC₅₀(uM)

(15uMATP)

(20uMATP)

0.194

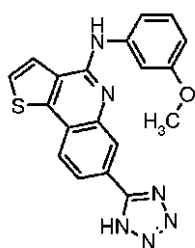
0.382



10

0.172

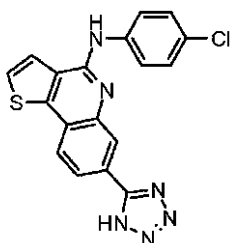
0.3



20

0.233

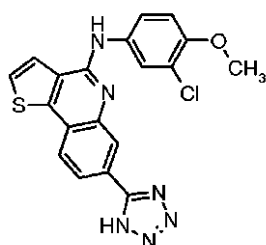
0.407



30

0.256

0.462



【 0 5 2 7】

40

【表 17 - 14】

構造

CK2: IC50

CK2:

(uM)

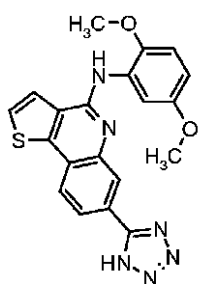
IC50(uM)

(15uMATP)

(20uMATP)

0.358

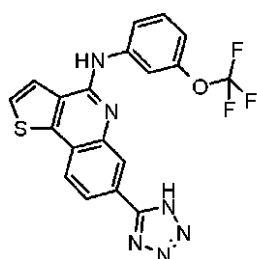
10



10

0.611

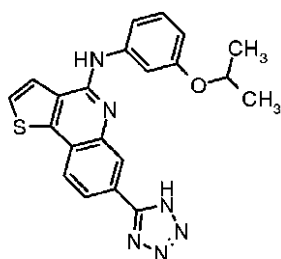
0.392



20

0.42

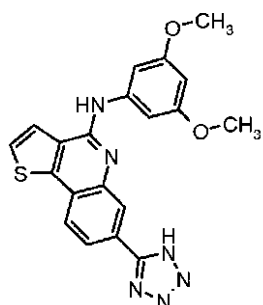
0.27



30

0.348

0.35



40

【0528】

【表 17 - 15】

構造

CK2: IC50

CK2:

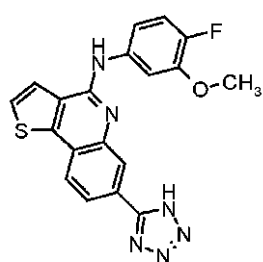
(uM)

IC50(uM)

(15uMATP)

(20uMATP)

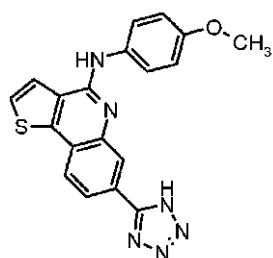
10



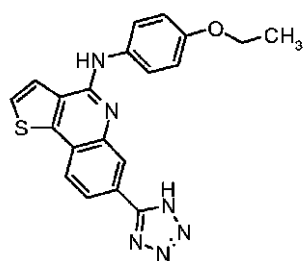
0.812

0.89

20



30



【0529】

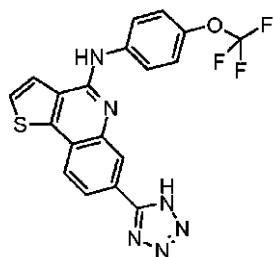
40

【表 17 - 16】

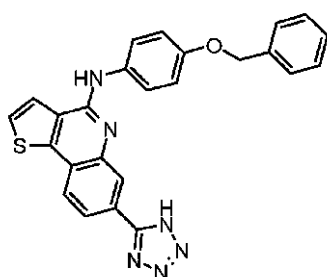
構造

CK2: IC50
(uM)
(15uMATP)

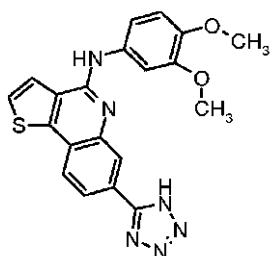
CK2:
IC50(uM)
(20uMATP)



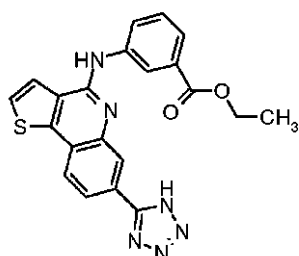
10



20



30



40

【0530】

【表 17-17】

構造

CK2: IC50

CK2:

(uM)

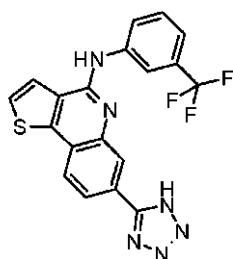
IC50(uM)

(15uMATP)

(20uMATP)

0.458

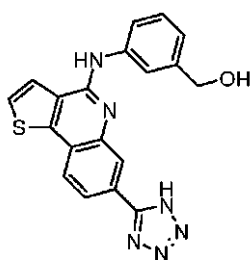
0.406



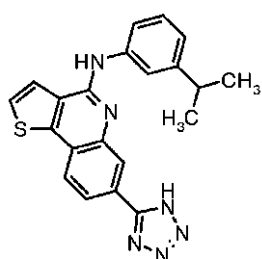
10

0.154

0.216



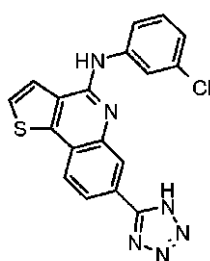
20



30

0.129

0.181



【0531】

40

【表 17 - 18】

構造

CK2: IC50

CK2:

(uM)

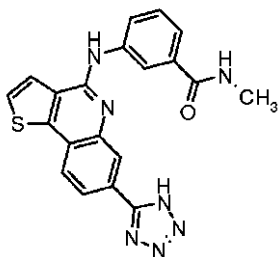
IC50(uM)

(15uMATP)

(20uMATP)

0.171

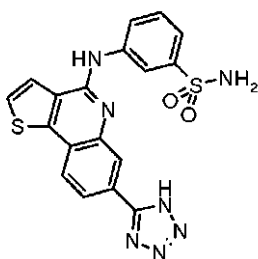
0.283



10

0.198

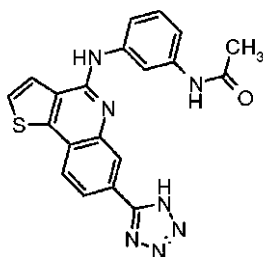
0.268



20

0.485

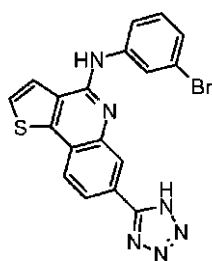
0.524



30

0.122

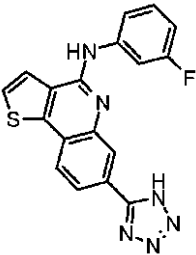
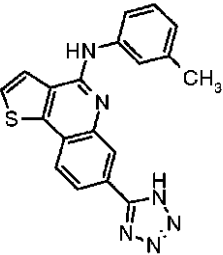
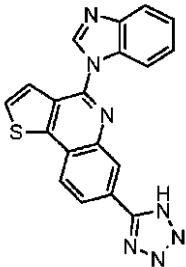
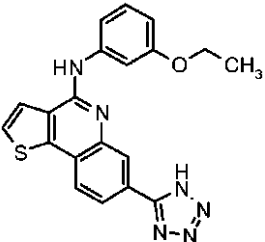
0.14



【 0 5 3 2 】

40

【表 17 - 19】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uMATP)	CK2: IC50(uM) (20uMATP)
	0.075	0.096
	0.235	0.375
		
	0.346	0.423

10

20

30

40

【 0 5 3 3 】

【表 17 - 20】

構造

CK2: IC₅₀

CK2:

(uM)

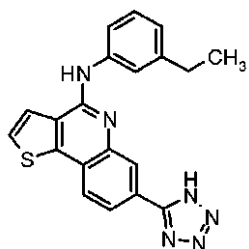
IC₅₀(uM)

(15uMATP)

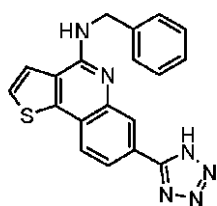
(20uMATP)

0.358

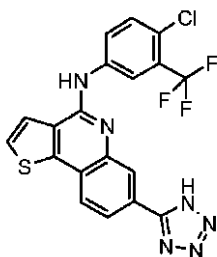
0.509



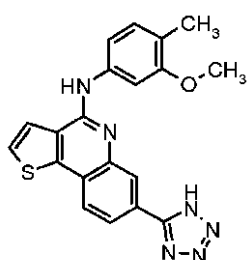
10



20



30



【 0 5 3 4】

【表 17 - 21】

構造

CK2: IC50

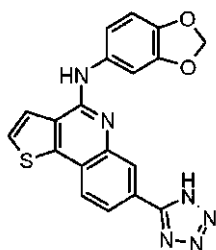
CK2:

(uM)

IC50(uM)

(15uMATP)

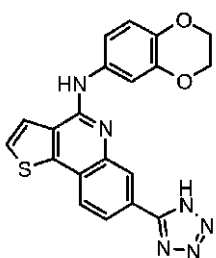
(20uMATP)



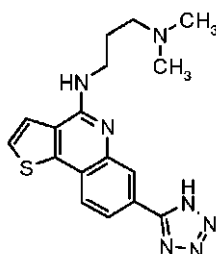
10

0.29

0.63

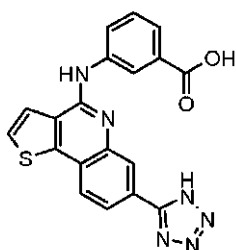


20



30

0.135



【 0 5 3 5 】

【表 17 - 22】

構造

CK2: IC50

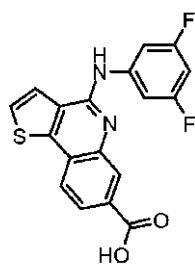
CK2:

(uM)

IC50(uM)

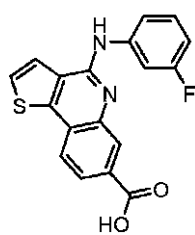
(15uMATP)

(20uM ATP)



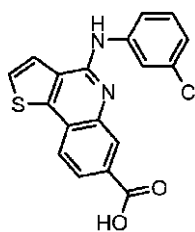
0.07

10

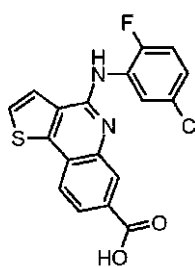


0.068

20



0.032

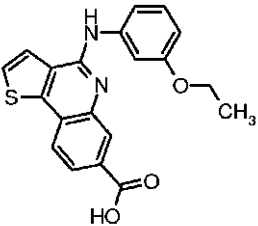
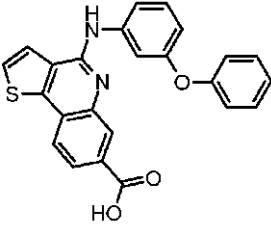
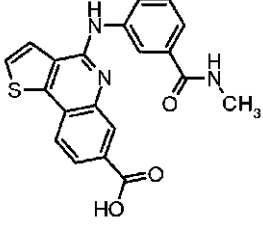
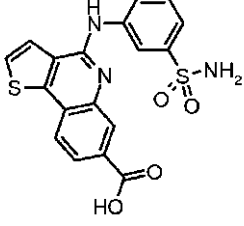


0.07

30

【0536】

【表 17 - 23】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uMATP)	CK2: IC50(uM) (20uMATP)	
	0.126		10
	0.395		20
	0.129		
	0.103		30

【 0 5 3 7 】

【表 17-24】

構造

CK2: IC50

CK2:

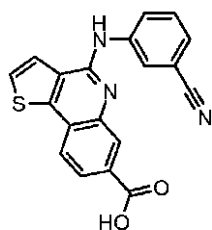
(uM)

IC50(uM)

(15uMATP)

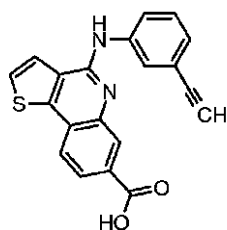
(20uMATP)

0.081



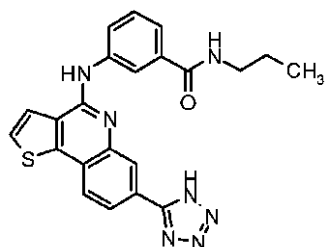
10

0.028



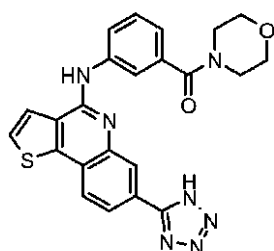
20

0.38



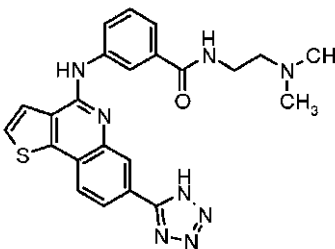
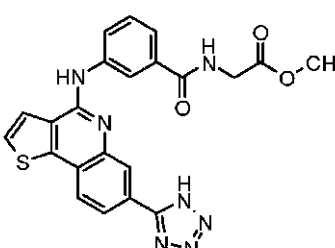
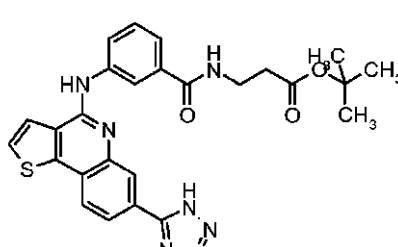
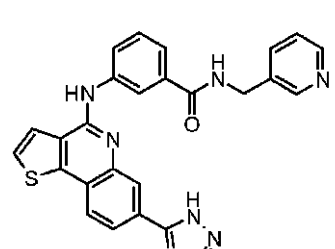
0.502

30



【0538】

【表 17 - 25】

構造	CK2: IC50 (uM) (15uMATP)	CK2: IC50(uM) (20uM ATP)
	0.549	
	0.24	
		
	0.363	

10

20

30

【0539】

【表 17 - 26】

構造

CK2: IC50

CK2:

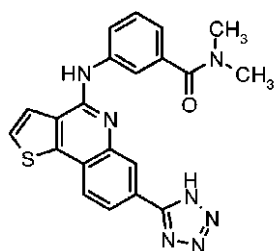
(uM)

IC50(uM)

(15uMATP)

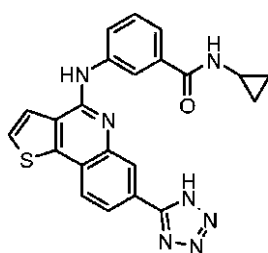
(20uMATP)

0.318



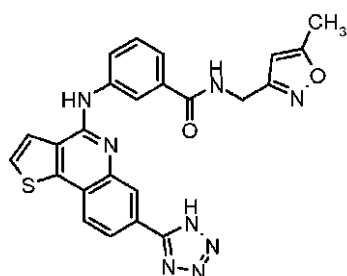
10

0.237



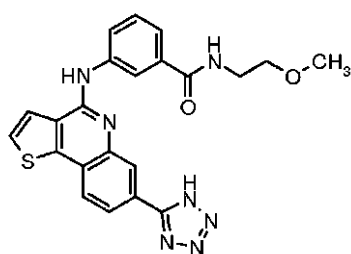
20

0.288



30

0.251



【 0 5 4 0 】

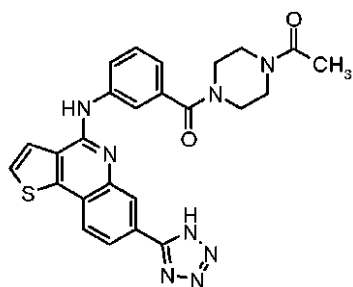
40

【表 17-27】

構造

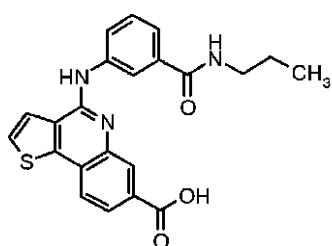
CK2: IC50
(μM)
(15 μM ATP)CK2:
IC50(μM)
(20 μM ATP)

0.303



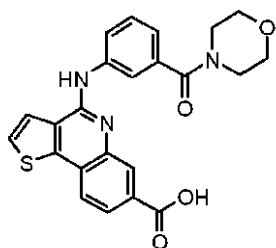
10

0.224

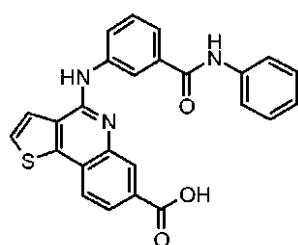


20

0.307



30



40

【0541】

【表 17 - 28】

構造

CK2: IC50

CK2:

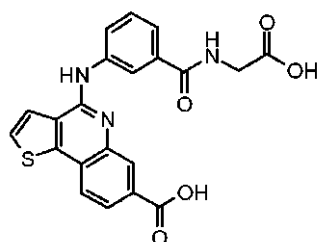
(uM)

IC50(uM)

(15uMATP)

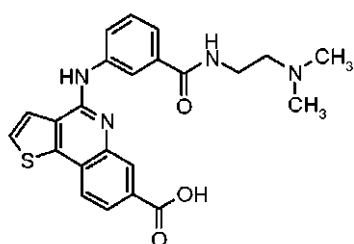
(20uMATP)

0.192

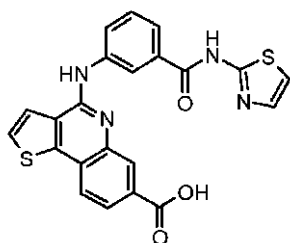


10

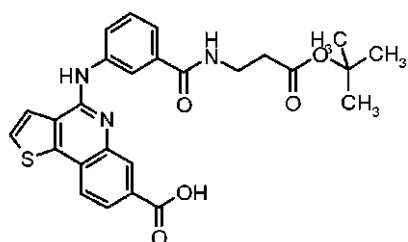
0.366



20



30



【 0 5 4 2 】

【表 17-29】

構造

CK2: IC50

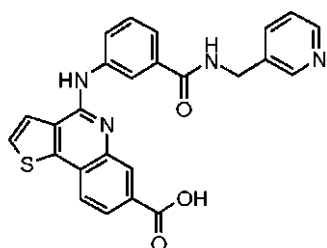
CK2:

(uM)

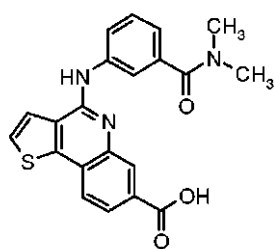
IC50(uM)

(15uMATP)

(20uM ATP)

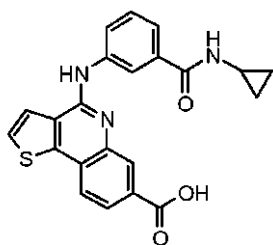


10

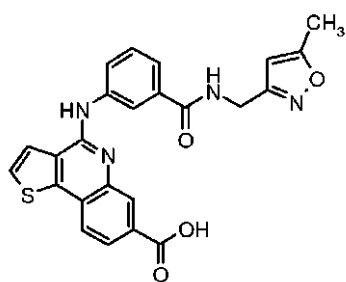


20

0.221



30



【0543】

40

【表 17 - 30】

構造

CK2: IC50

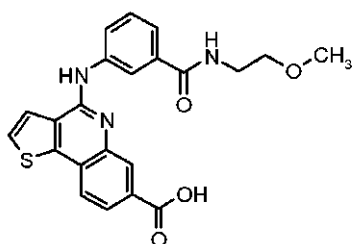
CK2:

(uM)

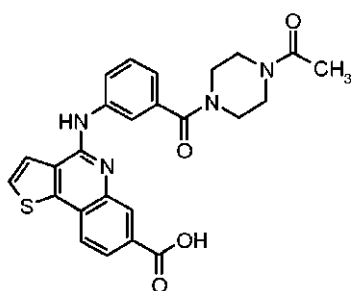
IC50(uM)

(15uMATP)

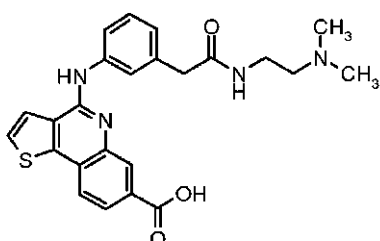
(20uMATP)



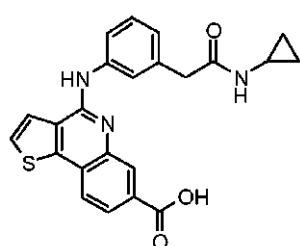
10



20



30



【 0 5 4 4 】

【表 1 7 - 3 1】

構造

CK2: IC50

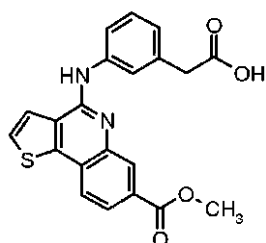
CK2:

(uM)

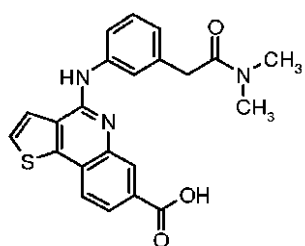
IC50(uM)

(15uMATP)

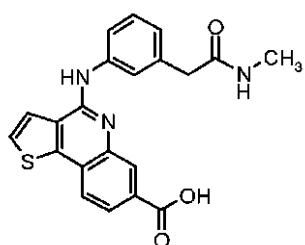
(20uM ATP)



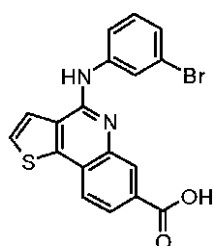
10



20



0.137



0.187

30

【 0 5 4 5】

【表 17-32】

構造

CK2: IC50

(uM)

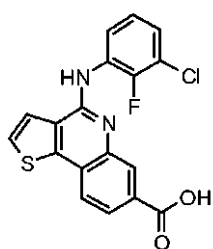
(15uMATP)

0.335

CK2:

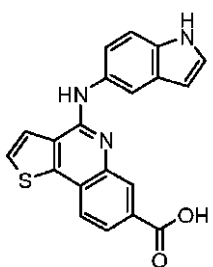
IC50(uM)

(20uMATP)



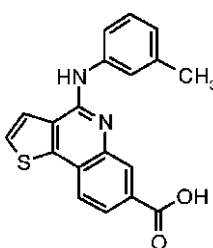
10

0.156



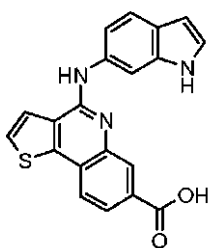
20

0.09



30

0.121



【0546】

【表 17-33】

構造

CK2: IC50

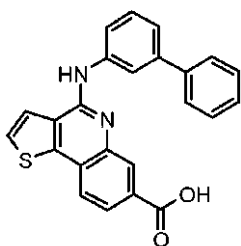
CK2:

(uM)

IC50(uM)

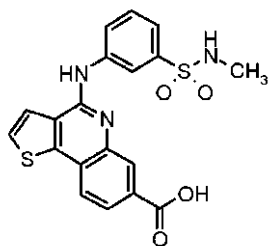
(15uMATP)

(20uMATP)



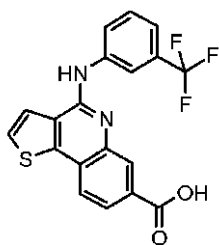
10

0.281



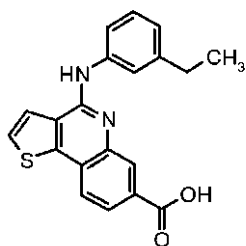
20

0.061



30

0.242



【0547】

【表 17-34】

構造

CK2: IC50

CK2:

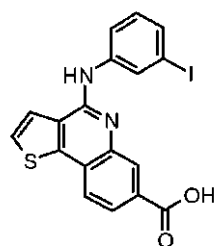
(uM)

IC50(uM)

(15uMATP)

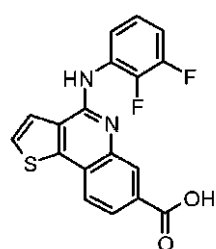
(20uMATP)

0.091



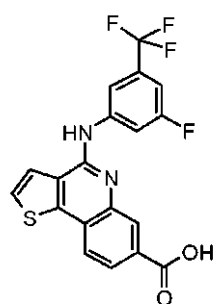
10

0.256



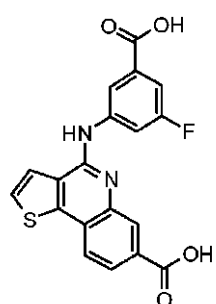
20

0.156



30

0.127



40

【0548】

【表 17 - 35】

構造

CK2: IC50

CK2:

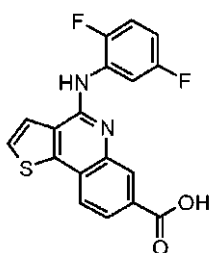
(uM)

IC50(uM)

(15uMATP)

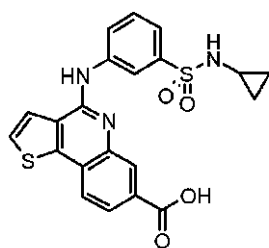
(20uMATP)

0.138



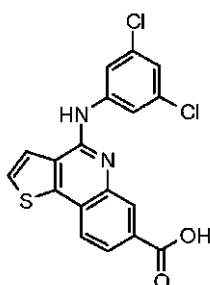
10

0.116



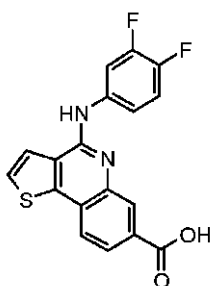
20

0.035



30

0.127



40

【0549】

【表 17 - 36】

構造

CK2: IC50

(uM)

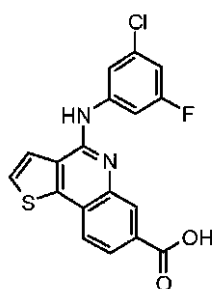
(15uMATP)

0.076

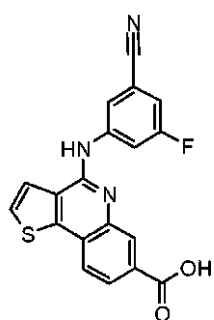
CK2:

IC50(uM)

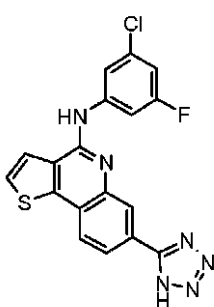
(20uMATP)



10



20



30

【0550】

【表 17-37】

構造

CK2: IC50

CK2:

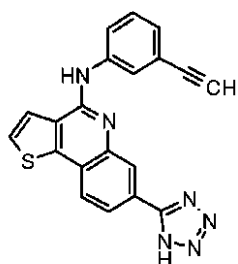
(uM)

IC50(uM)

(15uMATP)

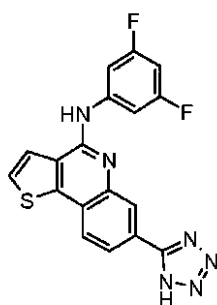
(20uM ATP)

0.141



10

0.204



20

【0551】

【表 18-1】

表18

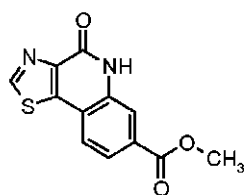
構造

CK2:IC50 (uM)

CK2: IC50 (uM)

(15uM ATP)

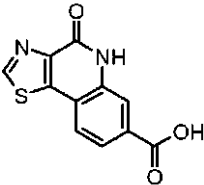
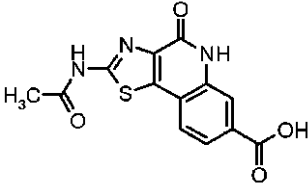
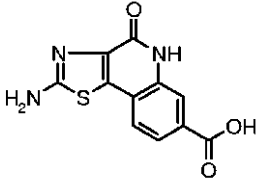
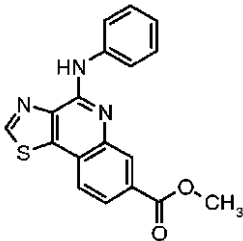
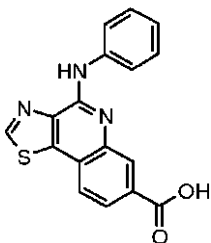
(20um ATP)



30

【0552】

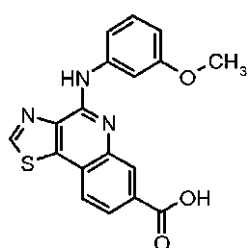
【表 18-2】

構造	CK2:IC50 (uM) (15uM ATP)	CK2: IC50 (uM) (20um ATP)	
		4.7	10
			
		3.4	20
			30
	0.169	0.219	40

【0553】

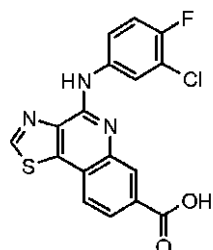
【表 18-3】

構造

CK2:IC50 (uM)
(15uM ATP)CK2: IC50 (uM)
(20um ATP)

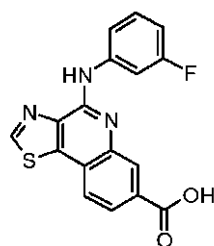
0.037

10



0.12

20



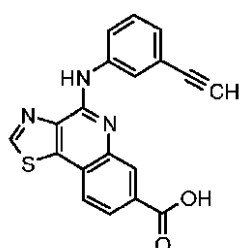
0.146

30

【 0 5 5 4 】

【表 18-4】

構造

CK2:IC50 (uM)
(15uM ATP)CK2: IC50 (uM)
(20um ATP)

0.044

40

(実施例 5)

(細胞増殖調節活性)

50

Alamar Blue 色素（4℃で保存、20 μl / ウェルを使用）を使用する例示的な細胞増殖アッセイプロトコルを、本明細書の以下に記載する。

【0555】

（96ウェルプレートの状況および化合物処理）

- 細胞を分割してトリプシン処理する。
- 血球計を使用して細胞を計数する。
- 100 μl の培地中で1ウェルあたり4,000～5,000個の細胞をプレートし、以下のプレート配置に従って96ウェルプレート中に播種する。細胞培地のみをB10～B12に添加する。ウェルB1～B9は細胞を含むが、化合物は添加されない。

【0556】

【数1】

	1	2	4	5	7	8	10	11
	3		6		9		12	
A					空			
B	化合物の添加なし				培地のみ			
C	10nM		100nM		1uM		10uM	コントロール
D	10nM		100nM		1uM		10uM	化合物1
E	10nM		100nM		1uM		10uM	化合物2
F	10nM		100nM		1uM		10uM	化合物3
G	10nM		100nM		1uM		10uM	化合物4
H					空			

- 上記のプレート配置において示される濃度で100 μl の2×薬物希釈物を各ウェルに添加する。同時に、100 μl の培地をコントロールウェル（ウェルB10～B12）に添加する。総容量は200 μl / ウェルである。

- 加湿インキュベーターにおいて、37℃、5% CO₂にて4時間インキュベートする。

- 20 μl のAlamar Blue 試薬を各ウェルに添加する。

- 加湿インキュベーターにおいて37℃、5% CO₂にて4時間インキュベートする。

- 励起波長544 nmおよび発光波長590 nmにおける蛍光を、マイクロプレートリーダーを使用して記録する。

【0557】

上記のアッセイにおいて、細胞を試験化合物とともに約4時間培養し、その後、上記の色素を細胞に添加し、非還元型色素の蛍光を約4時間後に検出する。種々の型の細胞（例えば、HCT-116ヒト結腸直腸癌細胞、PC-3ヒト前立腺癌細胞、およびMia PaCaヒト膵臓癌細胞）を、上記アッセイにおいて使用し得る。例示的な化合物の抗増殖効果を、本明細書の以下に提供する。

【0558】

10

20

30

【表 19-1】

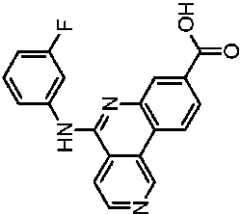
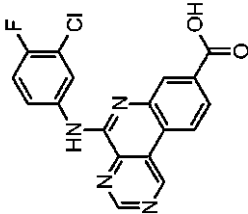
[illegible]

【表 1 9 - 2 】

IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50	IC50 (uM)
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)	
A549	MCF-7	LNCaP	1.11	Raji	HL-60	K-562

16.65

構造



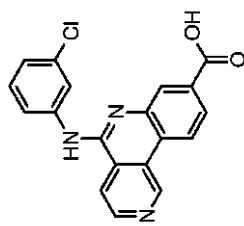
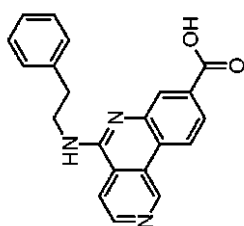
【表 19-3】

IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP		Raji	HL-60	K-562
47.04	14.71	8.60				
6.59	17.68	4.89	6.66	3.32	2.64	2.99

10

20

構造



30

【表 1 9 - 4】

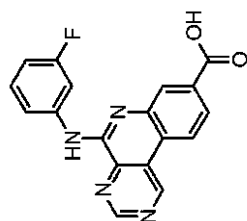
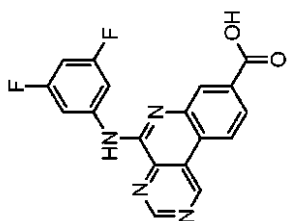
IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
24.58	2.02	1.83	3.10	8.47	1.85
					K-562
					2.41

14.10	1.06	1.36	0.84	4.51	9.68
					1.77

10

20

構造



30

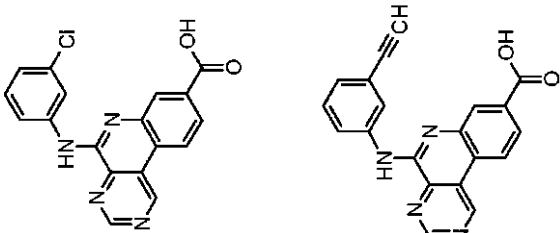
【 0 5 6 2】

40

【表 1 9 - 5】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60	K-562
28.46	1.79	1.56	1.18		7.35	1.13
21.21	1.27	1.40	4.25	3.38	4.49	1.20

構造



【表 1 9 - 6】

IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)
K-562	HL-60	Raji	MDAMB231	LNCaP	MCF-7	A549
40.62			> 50	< 0.2	> 50	> 50

> 50

> 50

48.24

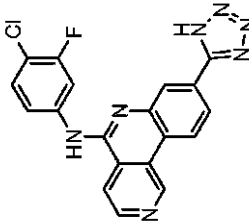
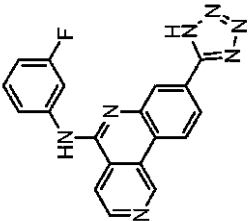
5.94

> 50

10

20

構造

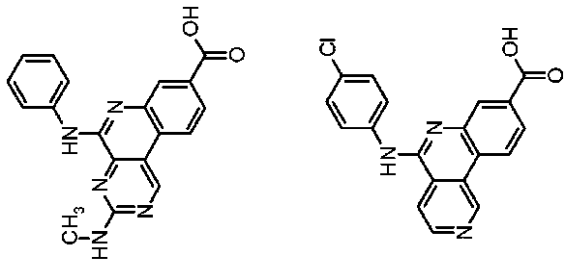


30

【表 1 9 - 7 】

IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60	K-562
13.86	3.40	1.44	2.38	4.97	0.73	1.68
9.74	0.76	7.39	3.79	5.46	3.74	8.65

構造



【 0 5 6 5 】

10

20

30

【表 1 9 - 8】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60	K-562
30.24	1.43	17.08	11.80	4.28	5.59	3.33

31.21

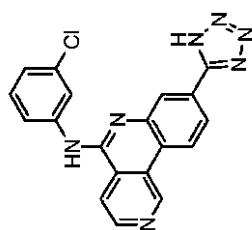
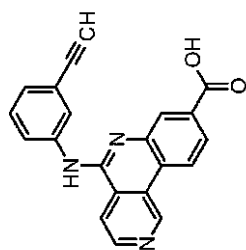
> 50

37.38

> 50

> 50

構造



10

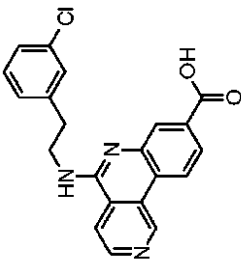
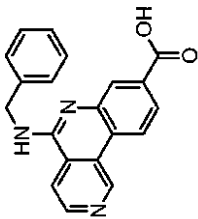
20

30

【表 1 9 - 9】

IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP				
32.50	47.63	13.91	14.22	37.98		9.18

構造



【 0 5 6 7】

10

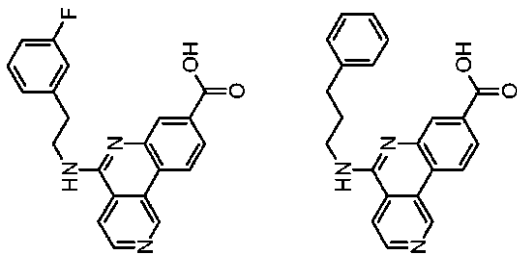
20

30

【表 1 9 - 1 0】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60	K-562
47.17	> 50	10.30	5.83			8.11
> 50	> 50	10.43	7.66			7.17

構造

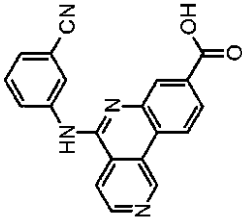
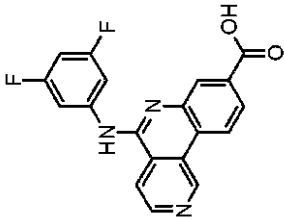


【 0 5 6 8】

【表 1 9 - 1 1】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60	K-562
27.37	1.89	10.76	11.04	6.35	4.81	3.26
> 50	40.95	15.51	28.65			9.15

構造



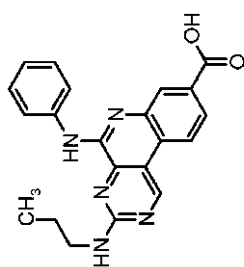
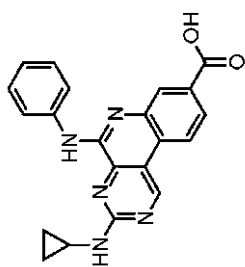
【表 1 9 - 1 2 】

IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP		Raji	HL-60	K-562

0.73

18.16

構造



【 0 5 7 0 】

10

20

30

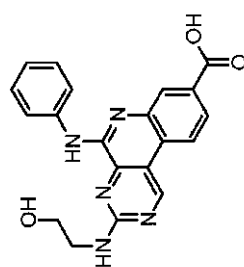
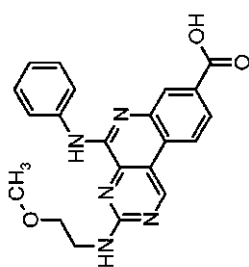
【表 1 9 - 1 3】

IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

24.45

> 50

構造



【 0 5 7 1】

10

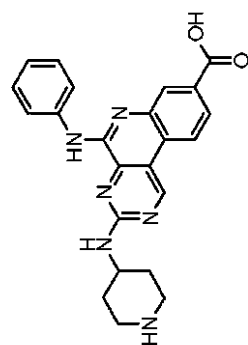
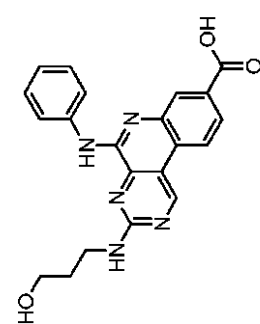
20

30

40

【表 1 9 - 1 4】

IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)
K-562	HL-60	Raji		LNCaP	
			48.21	MCF-7	
				A549	



【 0 5 7 2】

10

20

30

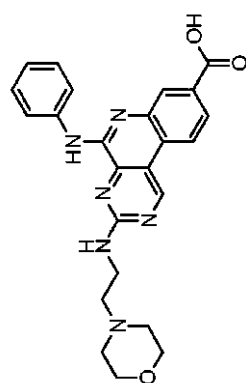
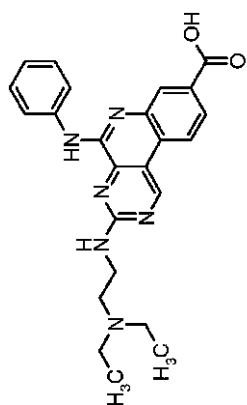
【表 1 9 - 1 5】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

10.51

2.44

構造



10

20

30

【 0 5 7 3】

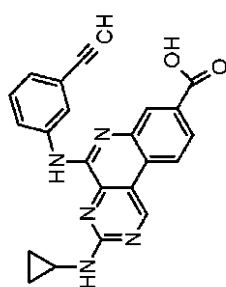
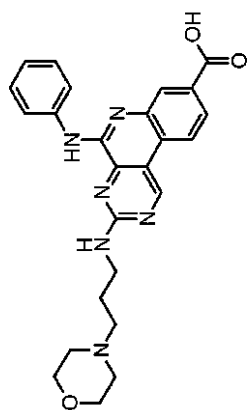
【表 1 9 - 1 6】

IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

> 50

4.90

構造



10

20

30

【 0 5 7 4】

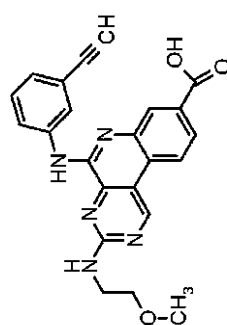
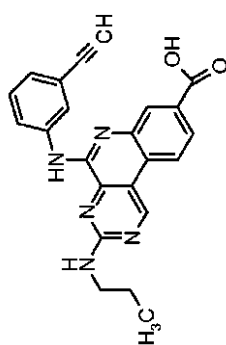
【表 19 - 17】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

10.44

4.74

構造



10

20

30

【0575】

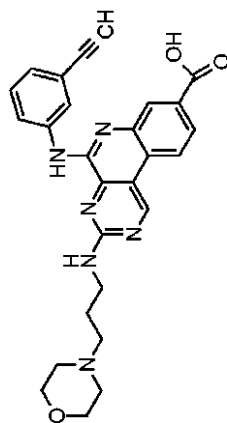
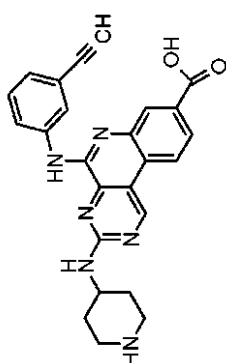
【表 19 - 18】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

> 50

12.45

構造



10

20

30

【0576】

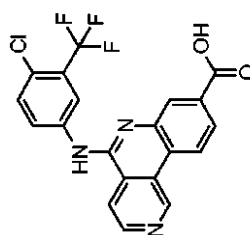
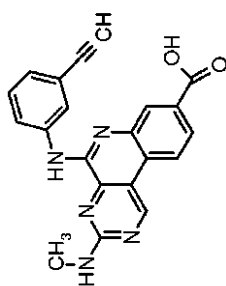
【表 1 9 - 1 9】

IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

5.21

4.43

構造



10

20

30

【 0 5 7 7】

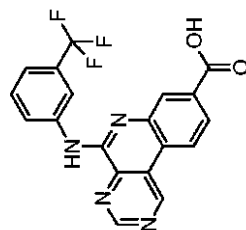
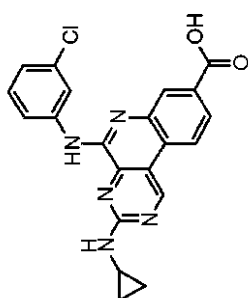
【表 1 9 - 2 0】

IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

3.93

2.93

構造



10

20

30

【 0 5 7 8】

【表 1 9 - 2 1】

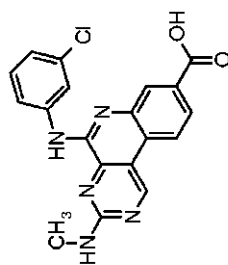
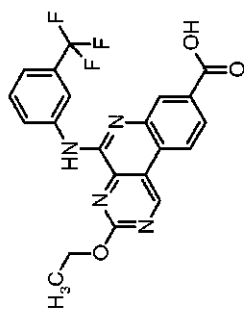
IC50
(uM) K-562IC50
(uM) HL-60IC50
(uM) RajiIC50 (uM)
MDAMB231

26.52

IC50
(uM) LNCaPIC50
(uM) MCF-7IC50
(uM) A549

8.28

構造



10

20

30

【 0 5 7 9】

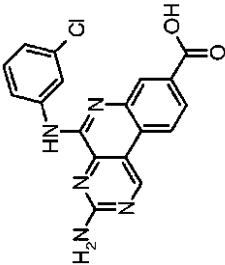
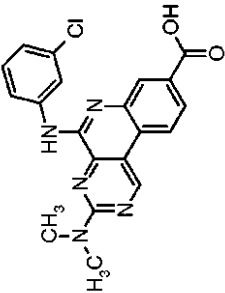
【表 1 9 - 2 2】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

9.82

4.12

構造



【表 1 9 - 2 3】

IC50
(uM) K-562

IC50
(uM) HL-60

IC50
(uM) Raji

IC50 (uM)
MDAMB231

20.77

IC50
(uM) LNCaP

IC50
(uM) MCF-7

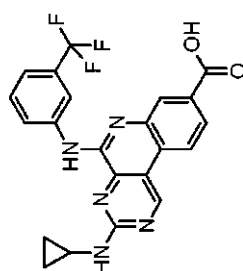
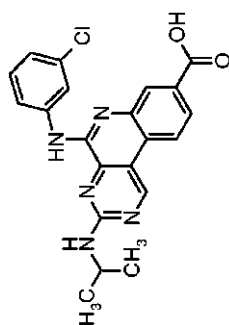
IC50
(uM) A549

9.19

10

20

構造



30

【 0 5 8 1】

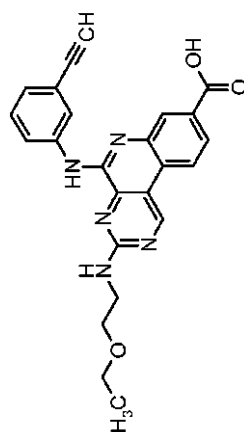
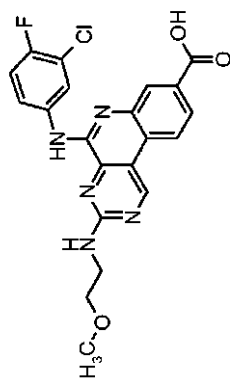
【表 1 9 - 2 6】

IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

12.63

31.58

構造



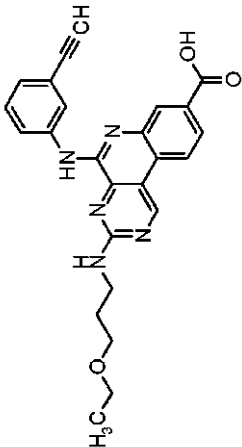
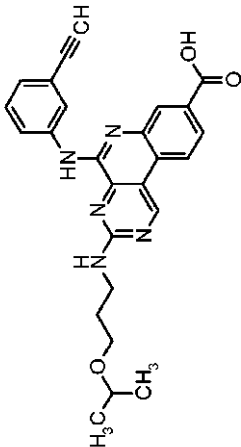
10

20

30

【 0 5 8 4】

【表 19-27】

構造	IC50 (uM)	A549 (uM)	MCF-7 (uM)	LNCaP (uM)	MDAMB231 (uM)	Raji (uM)	HL-60 (uM)	K-562 (uM)
	5.22							
	7.05							

【 0 5 8 5 】

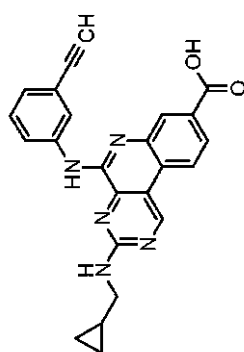
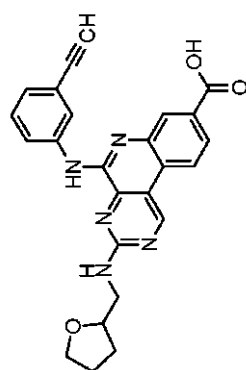
【表 1 9 - 2 8】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

8.38

2.63

構造



10

20

30

【 0 5 8 6】

【表 1 9 - 2 9】

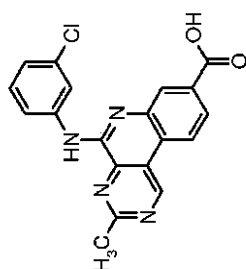
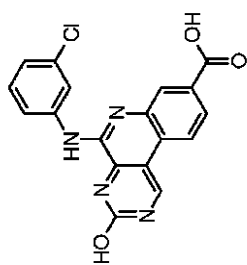
IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP	> 50	Raji	HL-60	K-562

5.48

10

20

構造



30

【 0 5 8 7 】

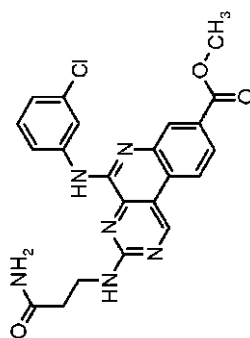
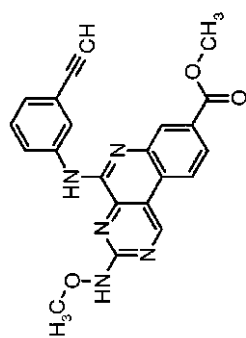
【表 19 - 30】

IC50	IC50	IC50	IC50 (nM)	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)	(uM)
K-562	HL-60	Raji		LNCaP	MCF-7	A549

> 50

27.18

構造



【 0 5 8 8 】

10

20

30

40

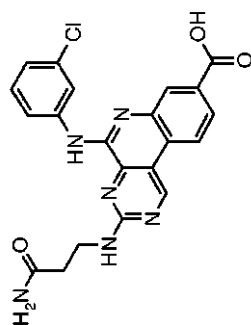
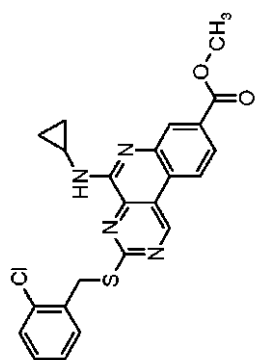
【表 19 - 31】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

7.23

> 50

構造



10

20

30

【 0 5 8 9 】

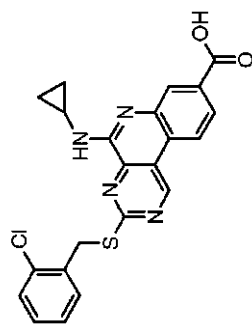
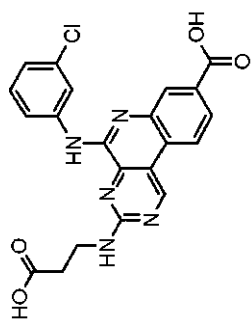
【表 1 9 - 3 2】

IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	HL-60	K-562
A549	MCF-7	LNCaP			

> 50

> 50

構造



10

20

30

【 0 5 9 0】

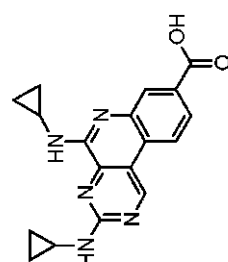
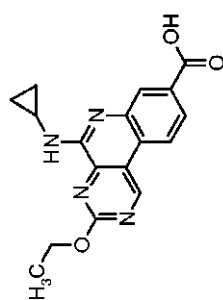
【表 1 9 - 3 3】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

> 50

7.22

構造



10

20

30

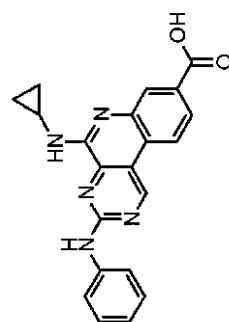
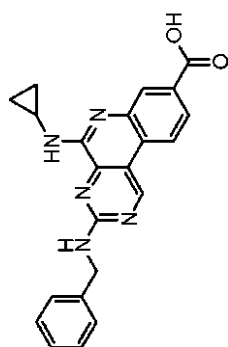
【 0 5 9 1】

【表 1 9 - 3 4】

IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	
K-562	HL-60	Raji		LNCaP	
			23.54	MCF-7	
				A549	

6.88

構造



10

20

30

【 0 5 9 2】

【表 19-35】

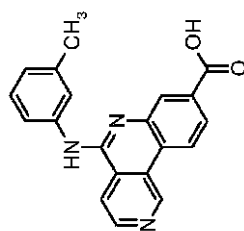
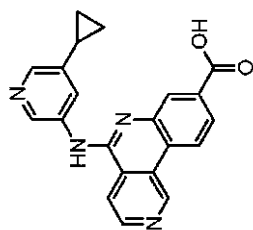
IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP	> 50	Raji	HL-60	K-562

17.50

10

20

構造



30

【0593】

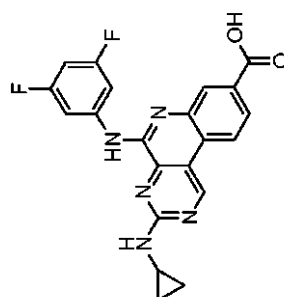
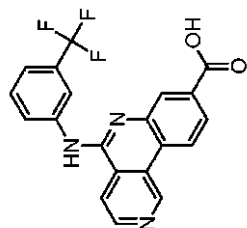
【表 1 9 - 3 6】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

13.02

23.04

構造



【 0 5 9 4】

10

20

30

40

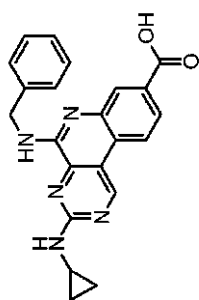
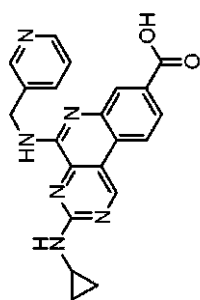
【表 1 9 - 3 8】

IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

> 50

> 50

構造



【 0 5 9 6】

10

20

30

40

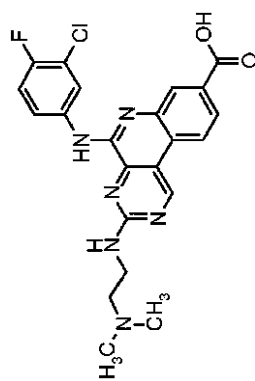
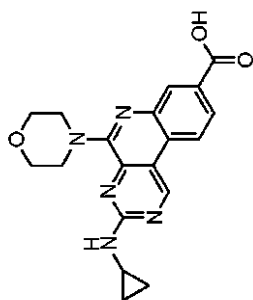
【表 1 9 - 3 9】

IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

> 50

> 50

構造



10

20

30

【 0 5 9 7 】

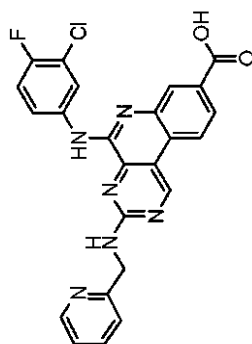
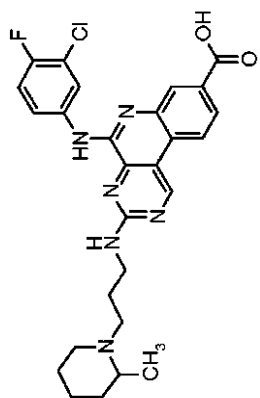
【表 1 9 - 4 0】

IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)	IC50 (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

9.66

33.72

構造



【 0 5 9 8】

10

20

30

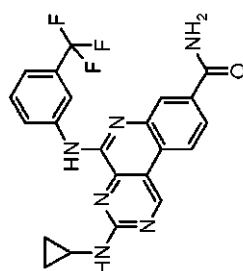
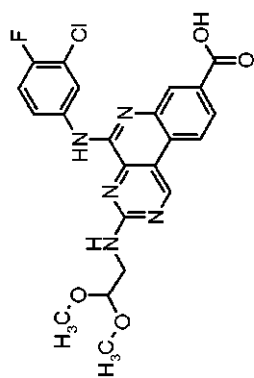
40

【表 1 9 - 4 1】

IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)	(uM)
K-562	HL-60	Raji	25.43	LNCaP	MCF-7	A549

> 50

構造



10

20

30

【 0 5 9 9】

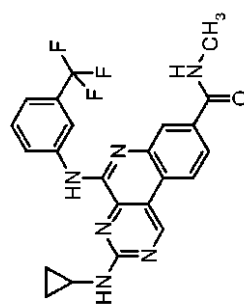
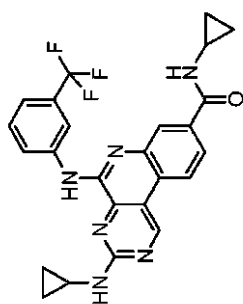
【表 1 9 - 4 2】

IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

39.84

10.47

構造



【 0 6 0 0】

10

20

30

40

【表 1 9 - 4 3】

IC50
(uM) K-562

IC50
(uM) HL-60

IC50
(uM) Raji

IC50 (uM)
MDAMB231

> 50

IC50
(uM) LNCaP

IC50
(uM) MCF-7

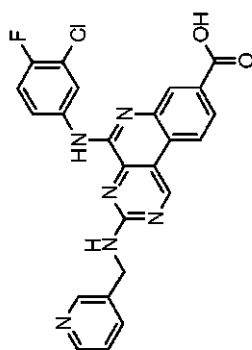
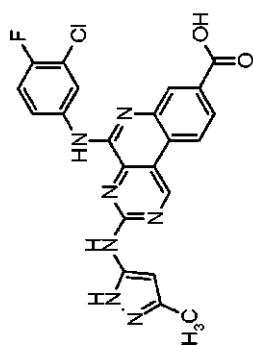
IC50
(uM) A549

5.48

10

20

構造



30

【 0 6 0 1】

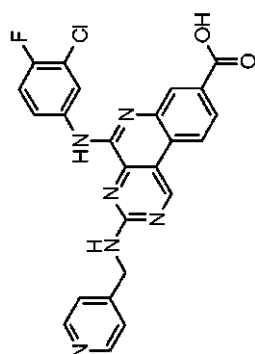
【表 1 9 - 4 4】

IC50
(uM) K-562IC50
(uM) HL-60IC50
(uM) RajiIC50 (nM)
MDAMB231

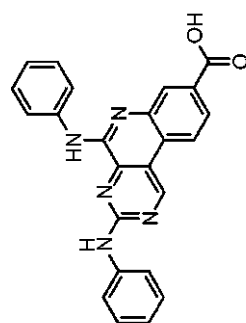
12.11

IC50
(uM) LNCaPIC50
(uM) MCF-7IC50
(uM) A549

構造



19.23



10

20

30

【 0 6 0 2】

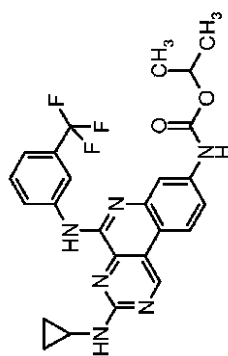
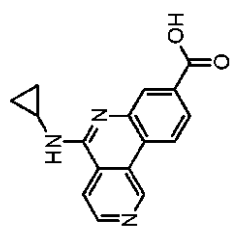
【表 1 9 - 4 5】

IC50	IC50	IC50	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)	(uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

> 50

4.27

構造



10

20

30

【 0 6 0 3】

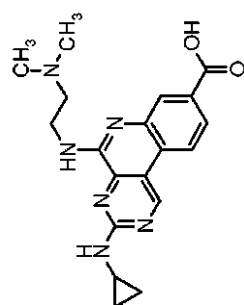
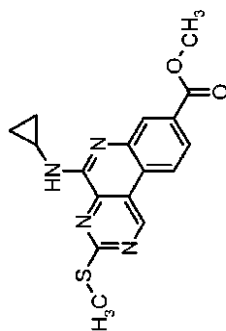
【表 1 9 - 4 6】

IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	MCF-7	A549
K-562	HL-60	Raji		LNCaP		

34.23

> 50

構造



10

20

30

【 0 6 0 4】

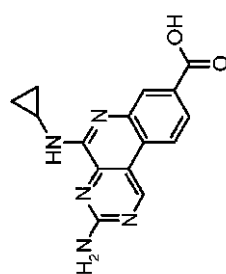
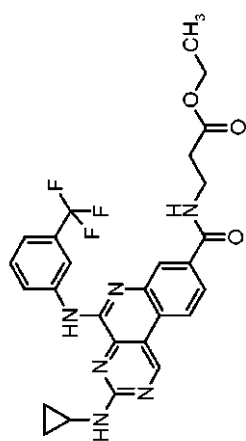
【表 1 9 - 4 7】

IC ₅₀ (uM)	IC ₅₀ (uM)	IC ₅₀ (uM)	IC ₅₀ (uM)	IC ₅₀ (uM)	IC ₅₀ (uM)
A549	MCF-7	LNCaP	MDAMB231	Raji	HL-60
					K-562

2.52

> 50

構造



【 0 6 0 5】

10

20

30

【表 19 - 48】

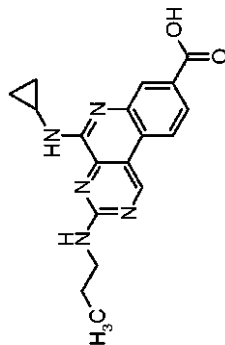
IC50	IC50	IC50	IC50 (uM)	IC50	IC50	IC50
(uM)	(uM)	(uM)	MDAMB231	(uM)	(uM)	(uM)
K-562	HL-60	Raji		LNCaP	MCF-7	A549

4.36

10

20

構造



30

(実施例 6)

(内因性 CK 2 活性の調節)

40

ヒト白血病 Jurkat T 細胞株を、RPMI 1640 (Cambrex) (10 %ウシ胎仔血清および 50 ng/ml ゲンタマイシン (Gentamycin) を補充した) 中で維持した。処理前に、細胞を洗浄し、密度約 10^6 細胞/ml にて 1 %ウシ胎仔血清含有培地中に再懸濁し、示した量の薬物の存在下で 2 時間インキュベートした。細胞を遠心分離により回収し、低張性緩衝液 (20 mM Tris/HCl (pH 7.4) ; 2 mM EDTA ; 5 mM EGTA ; 10 mMメルカプトエタノール ; 10 mM NaF ; 1 μ Mオカダ酸 (Okadaic acid) ; 10 % (v/v) グリセロール ; 0.05 % NP-40 ; 1 %プロテアーゼインヒビターカクテル) を使用して溶解し、清澄にした溶解物から得たタンパク質を、アッセイ希釈緩衝液 (Assay Dilution Buffer) (ADB ; 20 mM MOPS (pH 7.2) 、25 m

50

M β-グリセロリン酸、5 mM EGTA、1 mM オルトバナジン酸ナトリウムおよび 1 mM ジチオスレイトール) 中に $1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ になるまで希釈した。20 μl の希釈タンパク質に対して、10 μl の基質ペプチド (RRRDDDSDDD (濃度 1 mM にて ADB 中に希釈)) および 10 μl の PKA インヒビターカクテル (Upstate) を添加した。10 μl の ATP 溶液 (90% 75 mM MgCl_2 、100 μM ATP (ADB 中に溶解)) ; 10% [γ - ^{33}P] ATP (ストック 1 mCi / 100 μl ; 3000 Ci / mmol (Perkin Elmer)) を添加することにより反応を開始し、32 °C にて 15 分間維持した。この反応を 100 μl の 0.75% リン酸でクエンチし、その後、ホスホセルロースフィルタープレート (Millipore) に移し、それを通して濾過した。各ウェルを 0.75% リン酸で 5 回洗浄した後、残留する放射能を、Wallac ルミネセンス計数管を使用して測定した。

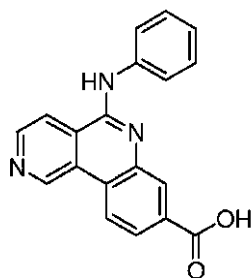
10

【0606】

上記のアッセイにより評価した 2 つの化合物の調節活性を、図 1 に示す。上記化合物の構造は、以下に提供される：

【0607】

【化 8 2】

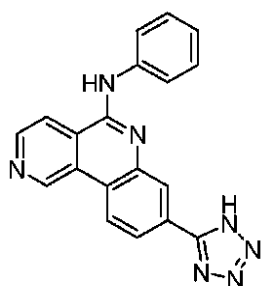


化合物 1

20

【0608】

【化 8 3】



化合物 2.

30

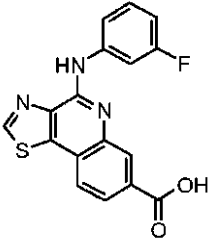
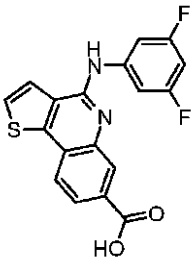
図 1 に示されるように、上記の 2 つの化合物の各々が、未処理コントロールと比較して顕著に内因性 CK2 活性を阻害した。上記の 2 つの化合物の各々はまた、参照化合物である 4, 5, 6, 7-テトラブロモベンゾトリアゾール (TBB) (公知の CK2 インヒビター (Ruzzene ら, Biochem J. 15:364 (Pt 1):41-7 (2002))) と比較して強力に内因性 CK2 活性を阻害した。

【0609】

40

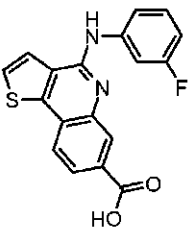
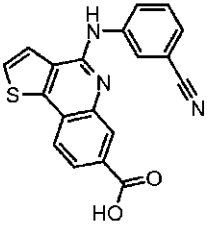
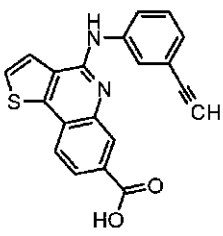
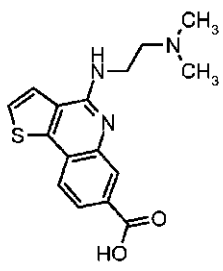
【表 20 - 1】

表20: 内因性CK2活性の調節

構造	内因性CK2活性 の調節 IC50 (uM)	
	25.8	10
	4.338	20

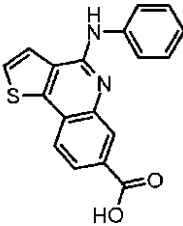
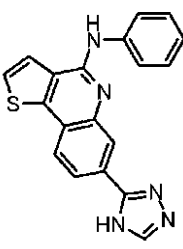
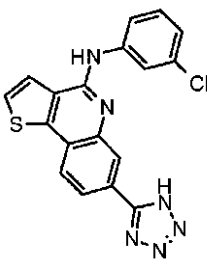
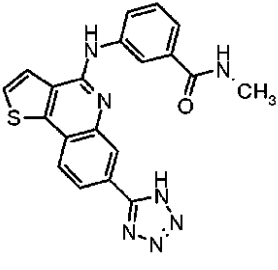
【 0 6 1 0 】

【表 2 0 - 2】

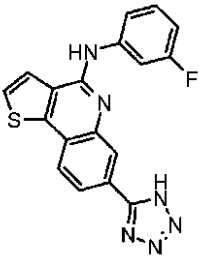
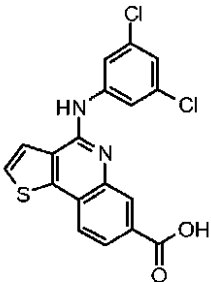
構造	内因性CK2活性 の調節 IC ₅₀ (uM)	
	3.564	10
	10.66	20
	8.36	
	50	30

【 0 6 1 1】

【表 20-3】

構造	内因性CK2活性 の調節 IC ₅₀ (uM)	
	15.7	10
	50	20
	9.59	30
	37.89	40
【 0 6 1 2 】		

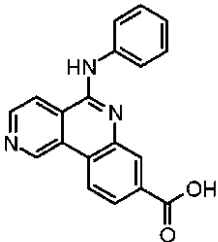
【表 20-4】

構造	内因性CK2活性 の調節 IC ₅₀ (uM)	
	4.426	10
	0.58	20

【0613】

【表 21-1】

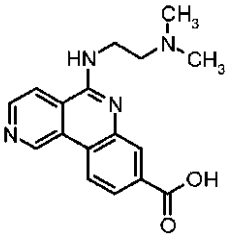
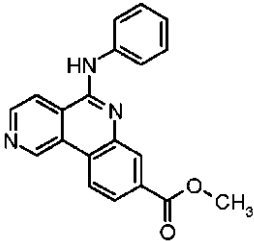
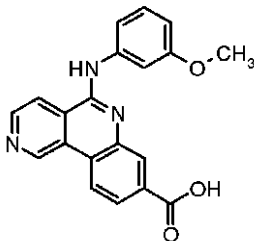
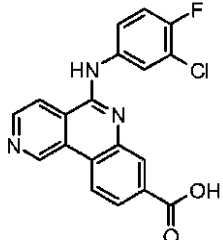
表21: 内因性CK2活性の調節

構造	内因性CK2活性 の調節 IC ₅₀ (uM)	
	7.4	30

【0614】

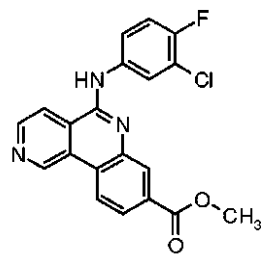
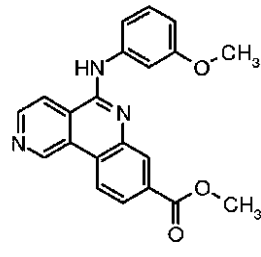
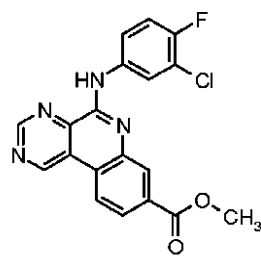
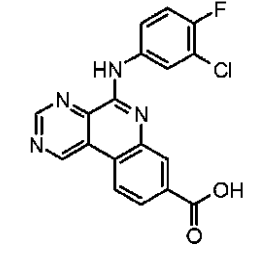
40

【表 2 1 - 2】

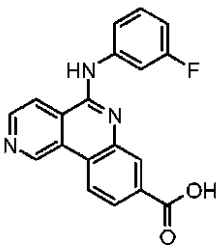
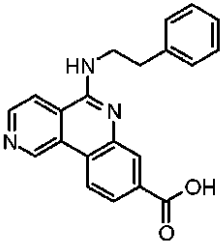
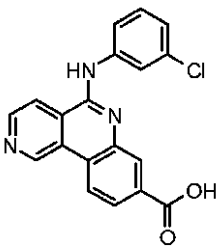
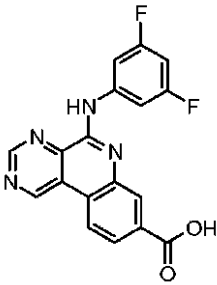
構造	内因性CK2活性 の調節 IC50 (uM)	
	> 50	10
	19.87	20
	2.325	30
	0.464	

【 0 6 1 5 】

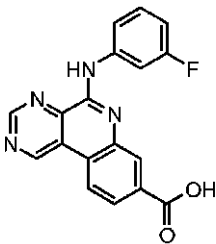
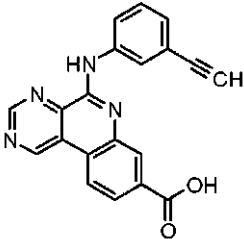
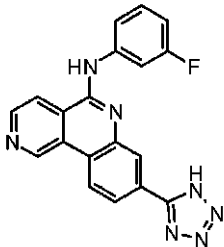
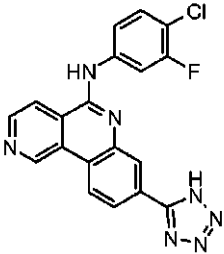
【表 2 1 - 3】

構造	内因性CK2活性 の調節 IC ₅₀ (uM)	
	7.066	10
	> 50	20
	> 50	30
	1.056	40
【 0 6 1 6 】		

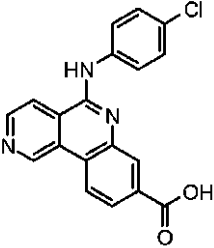
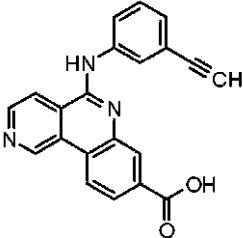
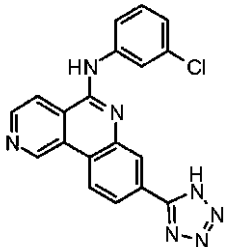
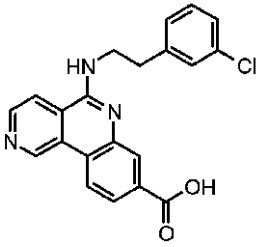
【表 2 1 - 4】

構造	内因性CK2活性 の調節 IC50 (uM)	
	2.933	10
	0.688	20
	0.1	30
	0.269	40
【 0 6 1 7 】		

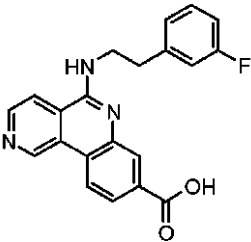
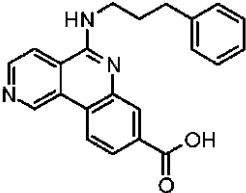
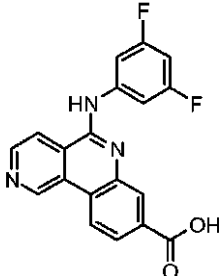
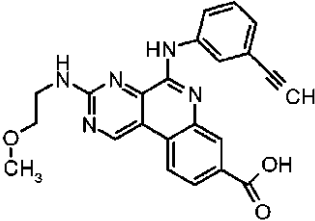
【表 2 1 - 5】

構造	内因性CK2活性 の調節 IC ₅₀ (uM)	
	0.026	10
	0.098	20
	0.63	30
	0.22	40
【 0 6 1 8 】		

【表 2 1 - 6】

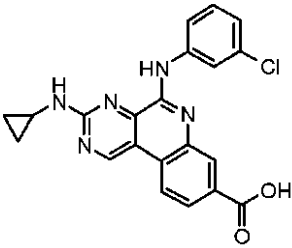
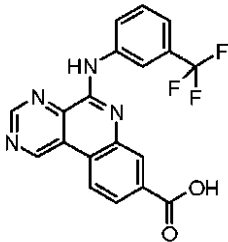
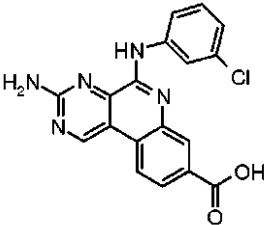
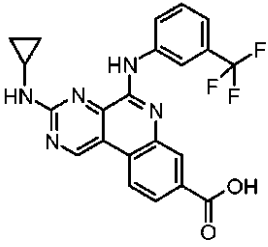
構造	内因性CK2活性 の調節 IC50 (uM)	
	0.017	10
	0.07	20
	1.016	30
	0.64	
【 0 6 1 9 】		40

【表 2 1 - 7】

構造	内因性CK2活性 の調節 IC50 (uM)	
	3.6	10
	2.5	20
	1.351	30
	0.01	

【 0 6 2 0 】

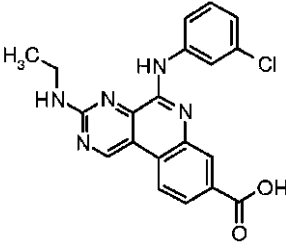
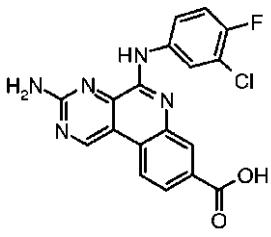
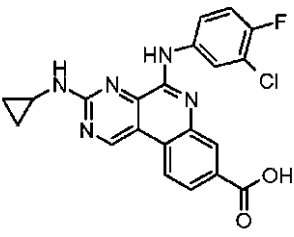
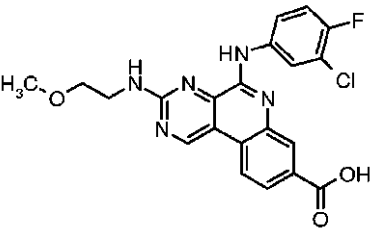
【表 2 1 - 8】

構造	内因性CK2活性 の調節 IC ₅₀ (uM)	
	0.01	10
	0.098	20
	0.044	30
	0.01	

【 0 6 2 1】

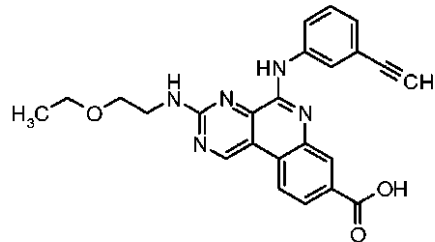
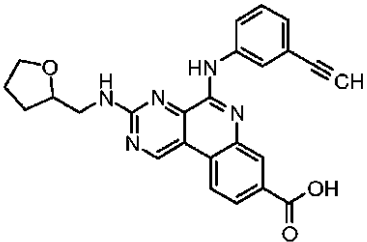
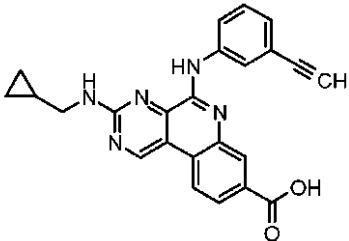
40

【表 2 1 - 9】

構造	内因性CK2活性 の調節 IC50 (uM)	
	0.01	10
	0.044	20
	0.03	30
	0.047	

【 0 6 2 2 】

【表 2 1 - 1 0】

構造	内因性CK2活性 の調節 IC50 (uM)	
	0.172	10
	0.011	20
	0.027	30

(実施例 7)

(薬物動態特性の評価)

薬物の薬物動態特性を、ICRマウスにおいて、それぞれ5mg/kgおよび25mg/kgの薬物の静脈内(IV)ボラス投与および経口(PO)投与後に調査した。血液サンプルを所定時間に収集し、血漿を分離した。血漿は、投与の5分間後、15分間後および30分間後、ならびに1時間後、2時間後、4時間後、8時間後、および24時間後に収集した血液サンプルから分離した。

【0623】

薬物の薬物動態特性を、SDラットおよびビーグル犬においても、同様の方法を使用した薬物の静脈内(IV)ボラス投与および経口(PO)投与後に調査した。血液サンプルを所定時間に収集し、血漿を分離した。

【0624】

薬物レベルを、下記のLC/MS/MS法により定量した。非コンパートメント薬物動態解析を、静脈内投与に適用した。線形台形公式を使用してAUC(0-24)を計算した。消失半減期(terminal $t_{1/2}$)および C_0 を、それぞれ、最後の3つのデータ点および最初の3つのデータ点を使用して計算した。

【0625】

バイオ分析(bioanalysis)を、Quattro Micro LC/MS/MS装置をMRM検出モードにて内部標準(IS)を用いて使用することによって実施

10

20

30

40

50

した。簡単に述べると、15 μ L 血漿サンプルを、120 μ L のアセトニトリルを用いるタンパク質沈殿を使用して、分析用に調製した。その上清を96ウェルプレートに移し、Phenomenex Polar-RP HPLCカラムを使用するLC-MS/MS分析に供した。移動相は、水中10mMの NH_4HCO_3 （溶液A）およびメタノール中の10mM NH_4HCO_3 （溶液B）であった。カラムは、最初に25%溶液Bを用いて平衡化し、その後、100%溶液Bを用いて5分間にわたって平衡化した。この方法は、1 ng/mL ~ 10,000 ng/mLの動的範囲（dynamic range）を有した。その分析物の定量は、バイオ分析サンプルリストに従って、2つの限界決定（bracketing）較正曲線を用いてバッチ様式で実施した。

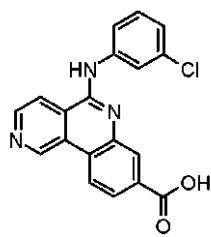
【0626】

10

下記の化合物A1の薬物動態プロファイルおよび薬物動態パラメーター計算値が、図2Aおよび表22において示される。

【0627】

【化84】



A1

20

（表22。ICRマウスにおける5 mg/kgの静脈内（IV）投与後の薬物動態パラメーター計算値および25 mg/kgの経口（PO）投与後の薬物動態パラメーター計算値）

【0628】

【表22】

PKパラメータ	IV	PO	単位
用量	5	25	mg/kg
AUC _(0-8 h)	2910	1580	ng.h.ml ⁻¹
AUC _(0-24 h)	3337	2915	
AUC _(0-inf)	3364	3149	
C _{max-obs}	N/A	343	ng/mL
C _{p0-exp}	13201	N/A	ng/mL
T _{max}	N/A	0.25	hr
K _{el}	0.1586	0.1076	hr ⁻¹
t _{1/2}	4.4	6.4	hr
V _d	9.4	N/A	L/kg
CL _s	1.5	N/A	L/kg/hr
F(0-8 h)	N/A	10.9	%
F(0-inf h)	N/A	18.7	%

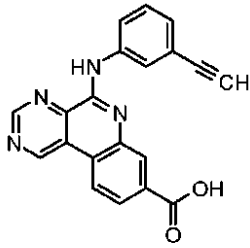
30

下記の試験化合物の薬物動態プロファイルおよび薬物動態パラメーター計算値が、図2Bおよび表23において示される。

40

【0629】

【化 8 5 - 1】



A2

10

(表 2 3。I C R マウスにおける静脈内 (I V) 投与後の薬物動態パラメーター計算値および経口 (P O) 投与後の薬物動態パラメーター計算値)

【0 6 3 0】

【表 2 3】

PK パラメータ	IV	PO	単位
用量	3.4	24.5	mg/kg
AUC _(0-8 h)	3716	6005	
AUC _(0-24 h)	4806	9120	ng.h.mL ⁻¹
AUC _(0-Inf)	4898	10895	ng.h.mL ⁻¹
C _{max} -obs	4744	1600.5	ng/mL
C _{p0} -exp	5631	N/A	ng/mL
T _{max}	N/A	0.5	hr
K _{el}	0.1418	0.0594	hr ⁻¹
<i>t</i> _{1/2}	4.9	11.7	hr
V _d	4.9	N/A	L/kg
CL _s	0.7	N/A	L/kg/hr
F _(0-24 h)	N/A	26.5	%
F _(0-Inf)	N/A	31.1	%

20

イヌにおける試験化合物 A 1 の薬物動態プロフィールおよび薬物動態パラメーター計算値が、表 2 4 において示される。ラットにおける試験化合物 A 1 の薬物動態プロフィールおよび薬物動態パラメーター計算値が、表 2 5 において示される。

【0 6 3 1】

(表 2 4。ビーグル犬における静脈内 (I V) 投与後の試験化合物 A 1 の薬物動態パラメーター計算値および経口 (P O) 投与後の試験化合物 A 1 の薬物動態パラメーター計算値)

【0 6 3 2】

30

【表 2 4】

PK パラメータ	IV	PO	IV MC	PO MC	単位
用量	0.80	3.80	0.80	3.80	mg/kg
AUC _(0-8 h)	345	1024	633	1775	
AUC _(0-12 h)	349	1064	N/A	N/A	ng.h.mL ⁻¹
AUC _(0-Inf)	352	1073	633	1804	ng.h.mL ⁻¹
Cmax-obs	1043	494.7	1979	908	ng/mL
Cp0-exp	1406	N/A	2723	N/A	ng/mL
Tmax	N/A	0.5	N/A	0.25	hr
Kel	0.5546	0.5546	N/D	0.4318	hr ⁻¹
<i>t</i> _{1/2}	1.2	1.2	N/D	N/D	hr
Vd	4.1	N/A	N/D	N/D	L/kg
CL _s	2.3	N/A	N/D	N/D	L/kg/hr
F _(0-8 h)	N/A	62.5	N/A	59.0	%
F _(0-12 h)	N/A	64.2	N/A	N/A	%
F _(0-Inf)	N/A	64.1	N/A	N/A	%

10

(表 2 5。S D ラットにおける静脈内 (I V) 投与後の試験化合物 A 1 の薬物動態パラメーター計算値および経口 (P O) 投与後の試験化合物 A 1 の薬物動態パラメーター計算値)

【0 6 3 3】

【表 2 5】

PKパラメータ	IV	PO	単位
用量	2.50	12.50	mg/kg
AUC _(0-12 h)	13119	19025	ng.h.mL ⁻¹
AUC _(0-24 h)	14352	25858	ng.h.mL ⁻¹
AUC _(0-Inf)	13997	26587	ng.h.mL ⁻¹
Cmax-obs	21339	4207.4	ng/mL
Cp0-exp	27117	N/A	mg/mL
Tmax	N/A	1.0	hr
Kel	0.0707	0.1529	hr ⁻¹
<i>t</i> _{1/2}	9.8	4.5	hr
Vd	2.5	N/A	L/kg
CL _s	0.2	N/A	L/kg/hr
F _(0-12 h)	N/A	29.0	%
F _(0-24 h)	N/A	36.0	%
F _(0-Inf)	N/A	38.0	%

20

30

ビーグル犬および S D ラットにおける試験化合物 A 2 の薬物動態プロフィールおよび薬物動態パラメーター計算値が、表 2 6 において示される。

【0 6 3 4】

(表 2 6。静脈内 (I V) 投与後の試験化合物 A 2 の薬物動態パラメーター計算値および経口 (P O) 投与後の試験化合物 A 2 の薬物動態パラメーター計算値)

【0 6 3 5】

【表 2 6】

PK パラメータ	IV SDラット	PO SD-ラット	IV イヌ	PO イヌ	単位
用量	1.56	8.06	2.00	7.50	mg/kg
AUC _(0-8 h)	35755	55808	1394	2253	
AUC _(0-12 h)	39194	73945	1414	2315	ng.h.mL ⁻¹
AUC _(0-Inf)	36659	80286	1437	2355	ng.h.mL ⁻¹
C _{max} -obs	34264.8	6668.3	3070.8	1212.8	ng/mL
C _{p0} -exp	47935	N/A	3847	N/A	ng/mL
T _{max}	N/A	2.0	N/A	1.0	hr
K _{el}	0.1215	0.1077	0.1360	0.2092	hr ⁻¹
t _{1/2}	5.7	6.4	5.1	3.3	hr
V _d	0.6	N/A	10.2	N/A	L/kg
CL _s	0.1	N/A	1.4	N/A	L/kg/hr
F _(0-8 h)	N/A	31.2	N/A	43.1	%
F _(0-12 h)	N/A	37.7	N/A	43.7	%
F _(0-Inf)	N/A	43.8	N/A	43.7	%

10

(実施例 8)

(腫瘍抑制における化合物の効力の評価)

化合物 A 1 および化合物 A 2 (上記において示される) のインビボ活性を、腫瘍を保有する異種移植マウスへの静脈内投与および経口投与によって評価した。インビボ実験は、動物実験委員会 (Animal Use and Care Committee) により認可されたプロトコルに従った。雌 NCr nu/nu マウスを Taconic Farms から購入し、群れを、12 時間/12 時間の光サイクルにおいて換気したラック型 (rack) システムにおいて収容した。すべての収容 (housing) 物質および水は、使用前にオートクレーブ処理した。それらのマウスには、γ 線処理した実験室食および酸性化した水を任意に与えた。

20

【0636】

腫瘍サイズ (mm³) は、式 $(l \times w^2) / 2$ (式中 w = 腫瘍の幅 (mm)、 l = 腫瘍の長さ (mm)) を使用して算出した。腫瘍重量は、1 mg は 1 mm³ の腫瘍体積に等しいと仮定して推定した。

【0637】

化合物 A 1 の静脈内投与のために、動物の右脇腹に 5×10^6 Mia Paca 細胞を皮下接種した。腫瘍を週に 2 回モニターし、腫瘍が研究に適したサイズに達したら毎日モニターした。研究 1 日目に、動物を $n = 5$ の処置群に無作為化し、群の平均腫瘍サイズは 160 mm³ であった。

30

【0638】

【数 2】

群1	平均	160.966	UTC
群2	平均	161.816	Gemzar
群3	平均	161.807	30mg/kg CK2 化合物
群4	平均	159.621	60mg/kg CK2 化合物
% 差		1.363	

40

SD 1.034.

動物に、14 回 (dose) のビヒクル、ジェムザール (Gemzar) (100 mg/kg、3 日毎 (Q3D)) または化合物 A 1 (30 mg/kg または 60 mg/kg のいずれか) を、毎日 (QD) の静脈内投与により投与した。腫瘍体積測定値 (図 3 A) および体重 (図 3 B) を、3 日目、6 日目、8 日目、10 日目、13 日目および 15 日目に記録した。特定の未処理コントロール動物の写真および 60 mg/kg の化合物 A 1 を投

50

与した動物の写真を、図 3 C および図 3 D に示す。化合物 A 1 は、「C K 2 インヒビター」と図 3 A、図 3 B、図 3 C および図 3 D では呼ばれている。

【0639】

化合物 A 1 はまた、M i a P a c a 異種移植動物に経口投与した。化合物 A 1 は、腫瘍増殖を阻害した。化合物 A 1 は、ナトリウム塩 (10 mg/mL) として 2% PEG 300 を用いて処方し、リン酸ナトリウム緩衝液を使用して pH 8.4 に緩衝化した。化合物 A 1 を動物に 100 mg/kg (毎日 (QD) × 8) 投与し、その後 200 mg/kg (毎日 (QD) × 5) 投与した場合、未処理群と比較して腫瘍増殖を顕著に阻害した。80 mg/kg を静脈内 (IP) 投与で 3 日毎 (Q3D) に投与したジェムザール (Gemzar) (商標) を、ポジティブコントロールとして使用した。化合物 A 1 はまた、M C F-7 異種移植片を保有する動物に 100 mg/kg での経口投与によって送達し、P C-3 異種移植片を保有する動物に 150 mg/kg での経口投与によって送達した。両方の研究セットにおいて、化合物 A 1 は腫瘍増殖を顕著に阻害した。

10

【0640】

化合物 A 1 は腫瘍において C K 2 活性を減少することもまた、決定された。腫瘍における C K 2 活性の評価によって、化合物 A 1 で処理した動物由来の腫瘍は、化合物 A 1 で処理していない動物またはジェムザール (Gemzar) (商標) で処理した動物に由来する腫瘍の C K 2 活性のうちの約 40% を有することが示された。

【0641】

動物の血漿および腫瘍における化合物 A 1 の分布を評価した。30 mg/kg の化合物 A 1 (静脈内投与 (IV)) を投与した動物、60 mg/kg の化合物 A 1 (静脈内投与 (IV)) を投与した動物、および 200 mg/kg の化合物 A 1 (経口投与) を投与した動物において、それぞれ、約 6.8 μM、約 2.2 μM、および約 9.5 μM の化合物 A 1 が血漿において同定され、それぞれ、約 42.9 μM、約 7.0 μM および約 6.4 μM の化合物 A 1 を腫瘍において同定された。

20

【0642】

カスパーゼ染色もまた、腫瘍の化合物 A 1 処理に関するバイオマーカーとして評価した。静脈内 (IV) 投与により 60 mg/kg の化合物 A 1 で処理した動物において、カスパーゼ 3 細胞染色レベルは、未処理コントロール細胞におけるよりも 4 倍高かった。これらの結果は、カスパーゼ 3 細胞染色が、細胞増殖の阻害および腫瘍阻害をモニターするための有用なバイオマーカーであり得ることを示唆する。

30

【0643】

化合物 A 1 が、A 549 (ヒト肺癌細胞) 異種移植マウスおよび B X-P C 3 (ヒト膵臓癌細胞) 異種移植マウスにおける腫瘍増殖を顕著に阻害したこともまた、決定された。この化合物は、そのような決定のために経口投与により送達した。化合物 A 2 の評価のために、この化合物は、腫瘍を保有する異種移植マウスへの静脈内投与および腹腔内投与により送達した。動物の右脇腹に、 5×10^6 B C-P C 3 細胞を皮下接種した。腫瘍を毎週 2 回モニターし、それらの腫瘍が研究のために適切なサイズに達したら毎日モニターした。研究 1 日目に、動物を $n = 8$ の処理群 (ポジティブコントロール群およびネガティブコントロール群については、 $n = 5$) への無作為化した。群の腫瘍平均サイズは 97 mm^3 であった。

40

【0644】

【数 3】

群1	平均	97.80	UTC
群2	平均	96.95	Gemzar Q3D
群3	平均	96.68	50mg/kg CX-5011 IV BID x10日間
群4	平均	98.95	60mg/kg CX-5011 IV QD x17日間
群5	平均	96.51	100mg/kg CX-5011 IP BID x17日間

%差 2.50

SD 1.01

10

動物に、17回(dose)のビヒクル、ジェムザール(Gemzar)(100mg/kg、3日毎(Q3D))または化合物(60mg/kgを毎日(QD)の静脈内投与、または100mg/kgを1日2回(BID)の静脈内投与)を投与した。1つの群(番号3)には、10回(dose)の化合物(50mg/kgを1日2回(BID)の静脈内投与)を投与した。腫瘍体積測定値および体重を、1日目、4日目、7日目、11日目、13日目、15日目および18日目に記録した。データは、化合物A2が腫瘍進行を顕著に阻害しつつ(図4A)、体重を顕著には変化させなかった(図4B)ことを示した。MiaPaca異種移植片を保有する動物への化合物A2の50mg/kgでの静脈内(I V)投与による送達、60mg/kgでの静脈内(I V)投与による送達、100mg/kgでの腹腔内(I P)投与による送達は、腫瘍進行を顕著に阻害した。また、MDA-MB-231異種移植片を保有する動物への化合物A2の30mg/kgでの静脈内(I V)投与による送達、60mg/kgでの静脈内(I V)投与による送達、200mg/kgでの経口投与による送達は、腫瘍進行を顕著に阻害した。MiaPaca異種移植片を保有する動物への化合物A2の100mg/kgで毎日(QD)×8および200mg/kgで毎日(QD)×6の経口投与による送達は、腫瘍進行を顕著に阻害した。pH10.0かつ10mg/mLでの化合物A2のメグルミン塩を、これらの研究のための経口処方物として使用した。

20

【0645】

30

化合物A2の腫瘍薬物動態研究を、30mg/kgのこの化合物を毎日(QD)×6静脈内(I V)投与して実施した。血漿サンプル、血液サンプル、および腫瘍サンプルを1日目、4日目、および6日目に取得し、3匹の動物を各時点で屠殺した。約3日後に定常状態に達し、そのターミナルの傾き(terminal slope)は減少し、その半減期は倍増し、最大濃度は6日後に4倍～5倍高く、4日目と6日目との間で顕著な差異はなかった。

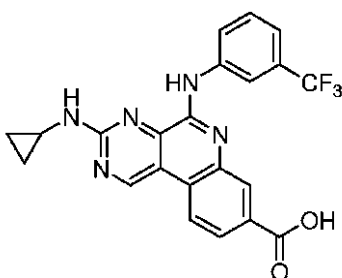
【0646】

MiaPaca異種移植片を保有するマウスへ静脈内(I V)投与により化合物A3を送達するとまた、腫瘍進行を顕著に阻害した。

【0647】

40

【化85-2】



化合物 A3

(実施例 9)

50

(非CK2プロテインキナーゼ活性の調節)

本明細書中に記載される化合物を、CK2以外のプロテインキナーゼに対するインビトロ調節活性についてプロファイリングする。そのインビトロ分析は、公知のプロトコル(例えば、ワールドワイドウェブアドレス upstate.com/img/pdf/KP_Assay_Protocol_Booklet_v3.pdf に記載されるアッセイプロトコル)を使用して実施する。本明細書中に記載される化合物を、それらのアッセイにおいてスクリーニングし、CK2以外のプロテインキナーゼに対する調節活性およびCK2特異性またはPARP特異性に基づいて優先順位を付ける。

【0648】

(実施例10)

10

(内皮管形成アッセイによる新脈管形成阻害の評価)

ヒト内皮管形成アッセイを、96ウェルBD BioCoat(登録商標) Angiogenesis System(BD Biosciences)を使用して、製造業者が推奨するプロトコルを使用して実施した。

【0649】

簡単に述べると、HUVEC細胞(ATCCから得た)を、マトリゲルコート済プレートの96ウェルの各々において、10% FBSを含む150 μ l培地中に4 $\times$ 10⁵細胞/mlにて、種々の濃度の化合物A2の存在下または不在下で懸濁した。そのプレートを37 $^{\circ}$ Cにおいて18時間インキュベートした。その細胞を、カルセイン(calcein)AMを用いて染色し、その結果を、蛍光顕微鏡または位相差によって可視化した。化合物A2は、上記のアッセイにおいて、濃度範囲1 μ M~5 μ Mにわたって管形成を阻害したことが観察された。

20

【0650】

(実施例11)

(無細胞インビトロアッセイにおけるプロテインキナーゼ活性の調節)

数種の化合物の生物学的活性を、種々のプロテインキナーゼアッセイにおいて試験した。

【0651】

(無細胞インビトロアッセイにおけるPIM-1キナーゼ活性の調節)

95%の20mM MOPS(pH7.2)および5% DMSO中に溶解した試験化合物(10ml)を、10 μ lの5 $\times$ 反応緩衝液(40mM MOPS(pH7.0), 5mM EDTA)、10 μ lの基質ペプチド(KKRNRTLTV(水中に濃度1mMにて溶解))、10mlの組換えヒトPIM1(4ngがPIM1希釈緩衝液(20mM MOPS(pH7.0); EDTA 1mM; 5%グリセロール; 0.01% Brj 35; 0.1%; 0.1% 2-メルカプトエタノール; 1mg/ml BSA中に溶解)を含む反応混合物に添加した。反応を、10 μ lのATP溶液(49%(15mM MgCl₂; 75 μ M ATP) 1%([γ -33P]ATP:ストック1mCi/100 μ l; 3000Ci/mmol(Perkin Elmer)))を添加することにより阻害し、30 $^{\circ}$ Cにて10分間維持した。その反応を、100 μ lの0.75%リン酸でクエンチし、その後、ホスホセルロースフィルタープレート(Millipore)に移してそれを通して濾過した。各ウェルを0.75%リン酸で4回洗浄した後、残留放射能をWallacルミネセンスカウンター計数管を使用して測定した。

30

40

【0652】

(無細胞インビトロアッセイにおけるFLT-3キナーゼ活性の調節)

FLT-3阻害を、ペプチドEAIYAAPFAKKKの組換えヒトFLT-3リン酸化の阻害を反応混合物(20mM Hepes(pH7.5), 10mM MgCl₂, 1mM EGTA, 0.02% Brj 35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1mM Na₃VO₄, 2mM DTT, および1% DMSOを含む)中で10 μ M ATPを使用して測定することによって、決定した。

【0653】

50

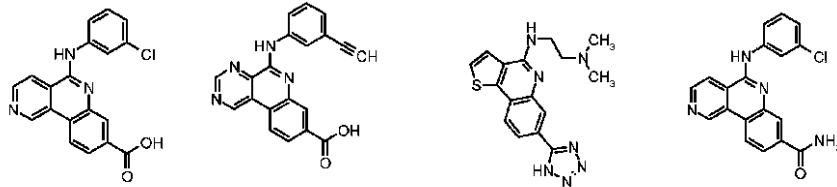
(標準化した放射分析キナーゼアッセイにおけるプロテインキナーゼ活性の調節)

化合物を、他のプロテインキナーゼに対する活性についてさらに試験した。プロテインキナーゼ阻害 IC_{50} データを、個々のキナーゼ各々について標準化した放射分析キナーゼアッセイを使用して決定した。これらのアッセイは、目的キナーゼによる ^{33}P 標識基質タンパク質のフィルター結合を含む。各々の IC_{50} 値を、10段階の薬物濃度範囲にわたって決定した。反応条件は、ワールドワイドウェブURL upstate.com/discovery/services/ic50_profiler.q から入手可能である。

【0654】

【数4】

キナーゼ



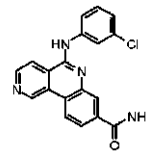
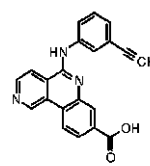
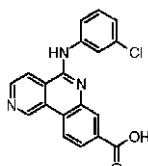
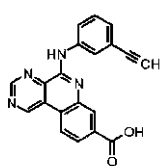
PIM1	46;35	108	40	
PIM2	599	>1,000	66	
PIM3	204	>1,000	58	
CK2 α 1	3		96	102
CK2 α 2	1	1	78	39
DYRK2	91	354		138
FLT3(D835Y)				1
FLT3	35	721		9
HIPK2				86
LCK				240
MELK				184
CDK1/サイクリンB	56	226		
RAF1	238			
FLT4	316	815		
GSK3B	512			
HIPK3	45	56		
RPS6KA1	390			
DAPK3	17			

以下のキナーゼ阻害データを、個々のキナーゼ各々について標準化した放射分析キナーゼアッセイを使用して決定した。これらのアッセイは、目的キナーゼによる ^{33}P 標識基質タンパク質のフィルター結合を含む。各々の活性パーセンテージを、その薬物の 0.5 μM 濃度において決定した。反応条件は、ワールドワイドウェブURL upstate.com/discovery/services/ic50_profiler.q から入手可能である。

【0655】

【数 5】

キナーゼ



ABL1	9	7	20	14
ALK	-12	-4	-20	-2
ARK5	-8	-18	14	5
ASK	-16	-18	-1	2
AURKA	6	-3	3	11
Blk(m)	0	14	33	
BMX	-18	-4	8	
BRK	-10	10	18	
CAMK1	-4	-2	1	4
CDK1/サイクリンB	48	86	84	63
CDK2/サイクリンA	37	60	53	53
CDK6/サイクリンD3	-8	3	12	6
CDK7/サイクリンH/MAT1	23	42	36	57
CDK9/サイクリンT1	0	24	27	45
CHK1	1	12	13	-1
CK1 γ 1	-5	8	10	7
CK1 γ 2	-7	19	35	-5
CK1 γ 3	0	24	32	-5
CK2 α 1	102	112	97	84
CK2 α 2	107	103	100	96
cKit(h)	-14	2	15	-10
cKit(D816H)	-1	40	87	63
cKit(V560G)	-11	19	69	75
RAF1	31	72	62	62
CSK	-46	-32	-9	14
DDR2	-9	-4	12	5
DRAK1	38	73	65	-5
DYRK2	50	95	55	82
eEF-2K(h)	-6	3	-8	-3
EGFR	-23	-2	24	15
EGFR(L858R)	11	56	24	63
EGFR(L861Q)	21	56	59	70
EGFR(T790M)	8	15	16	43
EGFR(T790M,L858R)	-21	5	26	48
EPHA5	-25	-35	12	8
EPHA7	1	2	5	0
EPHB4	-44	-31	-8	-16
ERBB4	-26	-1	17	33
FAK	3	-13	-2	4

10

20

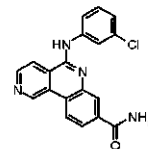
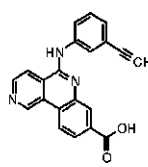
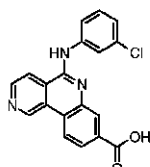
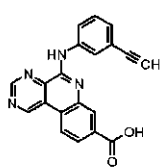
30

40

【 0 6 5 6 】

【数 6】

キナーゼ



FER	-3	-17	6	8
FES	-39	-33	1	-2
FGFR1	-3	16	23	17
FGFR2	-7	0	11	9
FLT1	5	28	75	19
FLT3(D835Y)	83	91	97	99
FLT3	58	82	90	100
FLT4	101	81	101	40
CSF1R	-74	-3	-12	52
FYN	-14	18	18	32
GSK3B	44	55	28	26
HCK	-11	25	26	28
HIPK2	89	85	96	89
HIPK3	90	93	91	57
IGF1R	27	21	-9	-23
IKK α	-1	-2	3	-13
INSR	-5	-6	-7	0
IRAK4	-19	-14	4	12
JAK2	1	2	38	-4
VEGFR2	33	61	55	15
LCK	37	58	33	79
LOK	16	78	72	56
LYN	8;-9	21;13	20	16
ERK2	5	6	21	15
MAPKAPK2	-7	3	-12	-2
MEK1	-36	7	4	8
MELK	51	71	77	73
MER	54	82	86	62
MET	-22	-21	-16	-6
MAP2K7 β	-33	-32	7	12
MLK1	20	43	21	49
Mnk2	37	79	-2	32
MSK2	44	34	41	9
MST1	4	20	-3	15
NEK2	23	66	73	13
p70S6K	20	32	36	8
PAK2	-12	-12	1	4
PDGFRA	-9	-6	-2	5
PDGFRA(D842V)	-9	17	78	64

10

20

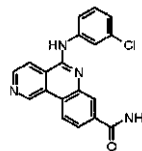
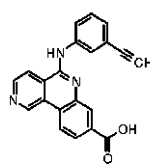
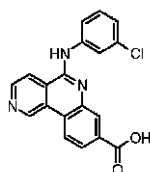
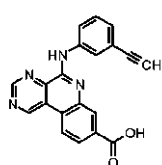
30

40

【 0 6 5 7 】

【数 7】

キナーゼ



PDGFRB	-10	-2	-2	3
PKD1	-10	-9	8	7
PIM1	73	94	75	18
PKA	-6;10	2;22	-9	-1
AKT1	-4	1	7	7
PRKCA	1	0	9	1
PRKCT	-11	-3	10	1
PRKd_nM2	-7	-4	0	25
PRKG1	-5	1	-4	4
PLK3	-6	3	-1	0
MAPKAPK5	7	1	22	22
ROCK-I	3	4	12	11
RON	-6	-6	9	-3
ROS	-10	-8	5	-3
TYRO3	-9	14	22	2
RPS6KA1	22	60	54	55
PLK2	-17	12	30	9
Src(1-530)	-1	16	11	
SRPK1	34	31	63	7
TAK1	-1	4	6	12
TIE2	1	2	-12	45
TRKA	10	76	56	62
YES	-9	18	34	30
ZAP70	-18	-8	2	-2
DAPK3	88	93	87	34
ABL1(T315D)	-7	0		
ALK4	-15	-27		
ABL2	2	7		
AXL	16	59		
BRSK1	-1	-3		
BRSK2	7	15		
BTK	-5	-8		
CAMK2B	11	14		
CAMK2G	36	40		
CAMK2D	41;6	40;22		
CAMK4	2	3		
CDK2/サイクリンE	-13	0		
CDK3/サイクリンE	-19	-3		
CDK5/p25	4	34		

10

20

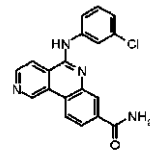
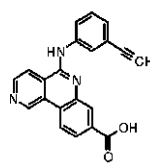
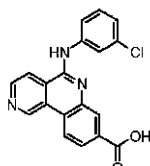
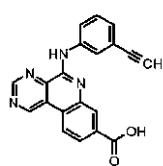
30

40

【 0 6 5 8 】

【数 8】

キナーゼ



10

CDK5/p35	-7	26
CHK2	5	20
CHK2(I157T)(h)	3	15
CHK2(R145W)(h)	0	6
CK1δ	-4	5
cKit(D816V)	2	17
cKit(V654A)	8	9
CLK3	83	103
SRC	-2	1
DAPK1	58	77
DAPK2	91	94
DCAMKL2	-3	2
DMPK	4	3
EPHA1	-6	7
EPHA2	2	16
EPHA3	-6	2
EPHA4	-3	10
EPHA8	-15	-10
EPHB1	1	21
EPHB2	13	29
EPHB3	-36	-24
FGFR1(V561M)	12	16
FGFR2(N549H)	4	18
FGFR3	-2	3
FGFR4	14	14
FGR	39	38
GCK	1	26
GRK5	11	74
GRK6	-2	44
GSK3A	51	56
GSG2	4	45
HIPK1	90	89
IKK β	5	13
IRAK1	4	32
INSRR	-21	-18
ITK;Itk(h)	0	4
JAK3	8	37
JNK1A1	-9	-7
JNK2A2	-7	-12

22

20

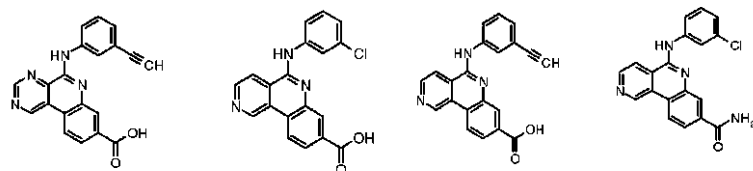
30

40

【 0 6 5 9 】

【数 9】

キナーゼ



JNK3	-3	4
LIMK1	3	4
LKB1	-2	19
MAPK2	-4	-1
MAPK2(m)	-6	-7
MAPKAPK3	-8	5
MARK1	0	6
MINK	-13	-7
MKK4(m)	-2	-17
MEK6	6	11
MLCK	-3	-4
MRCKA	-10	-19
MRCKB	0	-4
MSK1	19	16
MSSK1	-3	11
MST2	-6	-8
MST3	0	17
MUSK	-6	3
NEK11	-2	0
NEK3	-12	-9
NEK6	-3	-1
NEK7	-14	-20
NLK	3	24
PAK3	21	16
PAK4	-12	-12
PAK5	-8	-10
PAK6	-14	-1
PAR-1B α	7	8
PASK	87	85
PDGFRB(V561D)	-4	13
PIM2	25	39
PIM3	13	55
AKT2	-10	-11
AKT3	0	-5
PRKCB1	0	2
PRKCB2	1	8
PRKCG	0	6
PRKCD	7	0
PRKCE	0	-9

10

20

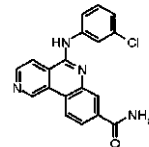
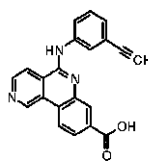
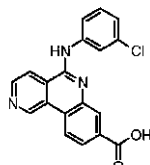
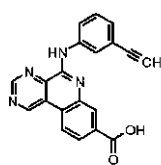
30

40

【 0 6 6 0 】

【数 1 0】

キナーゼ



PRKCZ	-9	-12		10
PRKCN	2	-3		
PRKCI	-5	-4		
PRKCM	-4	-5		
PRKG2	2	-10		
PRK2	3	8		
PRKX	3	-2		
FRK	3	5		
Pyk2	-3	-1		
RET	14	38	35	
RIPK2	2	26		
ROCK-II	-4	1		
RPS6KA3	34	67	53	20
RPS6KA2	37	65	59	
RPS6KA6	22	80	65	
p38- α	1	33		
p38- α (T106M)	-8	-3		
p38- β	5	-1		
p38- γ	12	21		
p38- δ	-1	7		
SGK	-1	9		
SGK2	2	4		
SGK3	2	-4		
SLK	-15	-10		
SRPK2	36	34		
STK33	0	67		30
SYK	-9	10		
TAO2	3	14		
TAO3	22	57		
TBK1	70	97		
TLK2	8	35		
TRKB	10	24		
TSSK1	-18	-12		
TSSK2	-9	-11		
VRK2	-3	-3		
WNK2	11	4		
WNK3	-17	15		
mTOR			15	40
PLK1			-1	

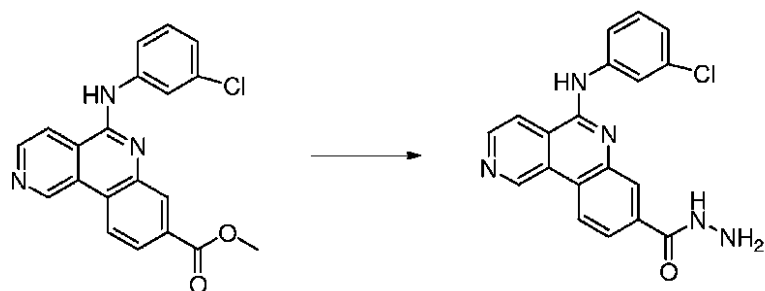
(実施例 1 2)

(合成プロセス)

(プロセス 1)

【0 6 6 1】

【化 8 5 - 3】



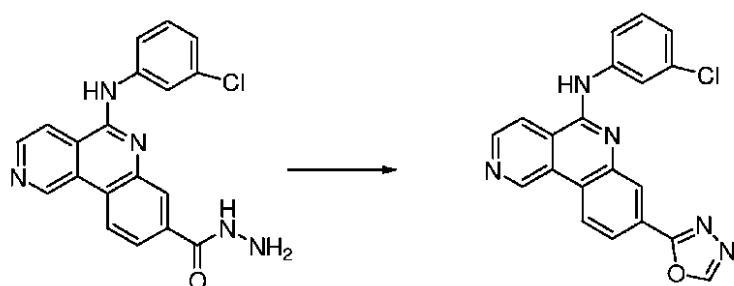
5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-8-カルボン酸メチル(47mg, 0.129mmol)をメタノール(1mL)とヒドラジン水和物(1mL)との混合物に懸濁させた。3滴のDMFを添加し、そしてこの混合物を60℃～70℃で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去した。得られた材料をAcOEt/ヘキサンに懸濁させ濾過し、そして乾燥させて、5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-8-カルボヒドラジドを固体としてを得た(47mg, 収率100%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 364 [M+1]⁺。

【0662】

(プロセス2)

【0663】

【化 8 5 - 4】



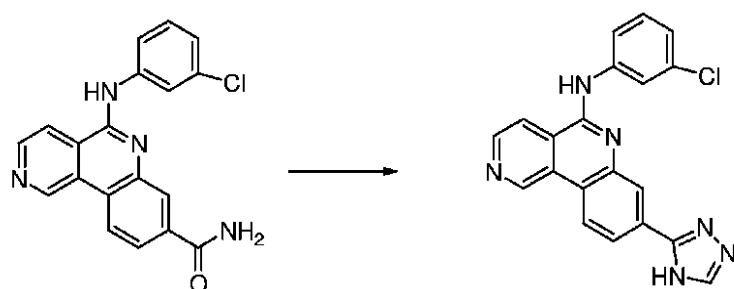
5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-8-カルボヒドラジド(1.0当量, 21mg, 0.057mmol)をオルトギ酸トリエチル(0.5mL)に懸濁させ、そしてこの混合物をマイクロ波反応器内で120℃で80分間反応させた。冷却の際に形成された沈殿物を濾過し、そして乾燥させて、N-(3-クロロフェニル)-8-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-5-アミンを固体として得た(12mg, 収率56%)。LCMS(ES): 95%純粋, m/z 374 [M+1]⁺。

【0664】

(プロセス3)

【0665】

【化 8 6】



5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-8-カルボキサミド(1.0当量, 36mg)を、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2mL)中80℃で4時間攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去した。酢酸(0.5

m L) およびヒドラジン水和物 (0.1 mL) を添加した。この混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。水を添加し、そしてその固体を濾過して試みた。CH₂Cl₂ とヘキサンとの混合物中での粉碎後、N-(3-クロロフェニル)-8-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-5-アミンが固体として単離された (22 mg, 収率 67%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 373 [M+1]⁺。

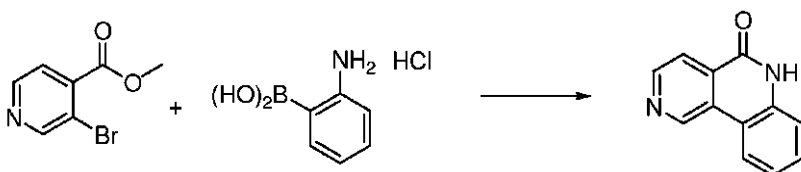
【0666】

(プロセス 4)

【0667】

【化 87】

10



3-ブロモイソニコチン酸メチル (1.0 当量, 1.76 g, 7.65 mmol)、2-アミノフェニルボロン酸塩酸塩 (1.0 当量, 1.33 g, 7.67 mmol) および炭酸セシウム (2.0 当量, 4.99 g, 15.31 mmol) をジオキサン (15 mL) に懸濁させた。この混合物を、窒素を 10 分間吹き込むことにより脱気した。PdCl₂(dppf) (0.05 当量, 280 mg, 0.383 mmol) を添加し、そしてこの混合物を還流しながら 2 時間攪拌した。得られた固体を濾過し、メタノール、水およびメタノールで洗浄し、そして乾燥させた。ベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-5 (6H)-オンがオフホワイトの固体として単離された (823 mg, 収率 55%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 197 [M+1]⁺。

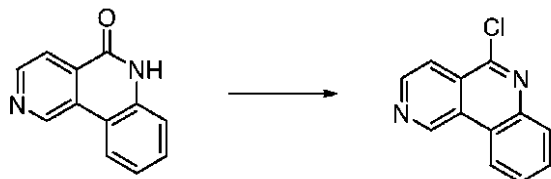
20

【0668】

(プロセス 5)

【0669】

【化 88】



30

ベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-5 (6H)-オン (1.0 当量, 813 mg, 4.15 mmol) を、オキシ塩化リン (5.0 当量, 2 mL, 21.84 mmol) およびアセトニトリル (10 mL) 中で攪拌した。この混合物を還流しながら 5 時間攪拌した。この混合物を氷に注ぎ、そして得られた固体を濾過し、そして乾燥させた。5-クロロベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジンが灰色固体として単離された (459 mg, 収率 52%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 215 [M+1]⁺。

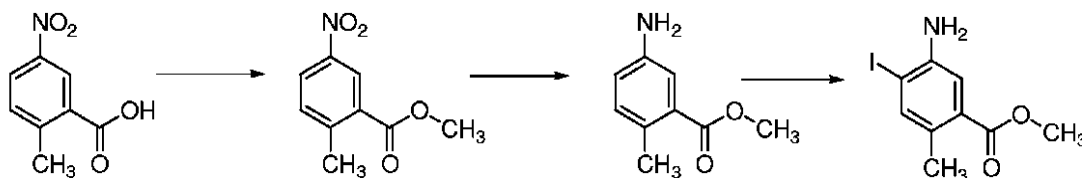
40

【0670】

(プロセス 6)

【0671】

【化 89】



50

2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (24 g) をメタノール (240 mL) および濃硫酸 (8 mL) に溶解した。この混合物を還流しながら一晩攪拌した。冷却すると、エステルの結晶が析出した。この材料を濾過により単離して、2-メチル-5-ニトロ安息香酸メチルを白色固体として得た (19.0 g, 収率74%)。材料の2回目の回収物 (4.92 g, 収率19%) が、濃縮して母液に水を添加すると単離された。

【0672】

2-メチル-5-ニトロ安息香酸メチル (5.06 g) をメタノール (100 mL) に懸濁させた。この混合物を、窒素を15分間吹き込むことにより脱気した。Pd/C 10% 湿潤 Degussa 型 E101 NE/WW (260 mg) を添加し、そしてこの混合物を水素雰囲気下 (バルーン) で一晩攪拌した。その懸濁物を濾過し、そしてその溶媒をエバポレートして、5-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを橙色油状物として得た (4.18 g, 収率97%)。

【0673】

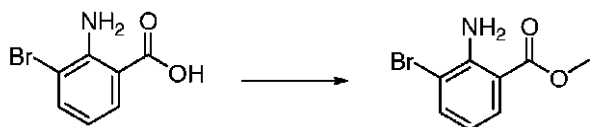
5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル (1.0 当量, 3.75 g) を酢酸 (70 mL) に溶解した。N-ヨードスクシンイミド (1.0 当量, 5.27 g) を、60分間かけて少しずつ添加した。この混合物を室温で30分間攪拌した。酢酸をエバポレートした。その残渣を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、そして飽和炭酸ナトリウム (80 mL) で中和した。その有機層を1Mチオ硫酸ナトリウム (2×40 mL)、次いで水 (2×40 mL) およびブライン (2×40 mL) で洗浄した。この材料をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~30%の酢酸エチルの勾配) により精製して、5-アミノ-4-ヨード-2-メチル安息香酸メチルを黄橙色固体として得た (3.19 g, 収率49%)。GCMS > 95% 純粋, m/z 291。¹H NMR (400 MHz, DMSO, d₆) δ 2.30 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.27 (br s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.54 (s, 1H)。

【0674】

(プロセス7)

【0675】

【化90】



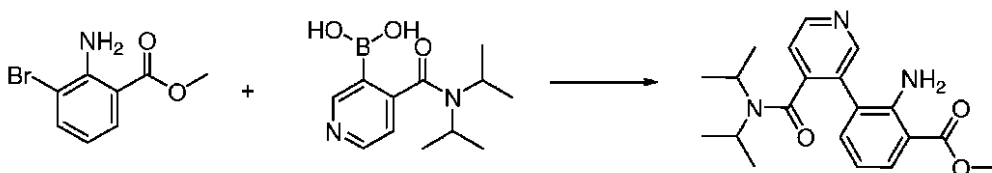
2-アミノ-3-ブロモ安息香酸 (1.00 g) をメタノール (10 mL) および濃硫酸 (1 mL) と混合した。この混合物を還流しながら31時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、そして飽和水背重炭酸ナトリウムを注意深く添加した。その固体をCH₂Cl₂ (3×) で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去して、2-アミノ-3-ブロモ安息香酸メチルを半結晶性の固体として得た (976 mg, 収率91%)。LCMS (ES): > 85% 純粋, m/z 230 [M+1]⁺。

【0676】

(プロセス8)

【0677】

【化91】



2-アミノ-3-ブロモ安息香酸メチル (1.0 当量, 652 mg, 2.61 mmol)

）および 4-（ジイソプロピルカルバモイル）ピリジン-3-イルボロン酸（PCT 特許出願 WO 2005/105814 に記載される手順に従って調製した、1.0 当量，600 mg，2.61 mmol）を、5%の水を含むジオキサン（6 mL）中で、炭酸セシウム（2.0 当量，1.699 g，5.21 mmol）と合わせた。この混合物を、窒素を 10 分間吹き込むことにより脱気した。PdCl₂（dppf）（0.05 当量，95 mg）を添加し、そしてこの反応物を還流しながら 2 時間攪拌した。ジオキサンをエバポレートし、水を添加し、そしてその材料を CH₂Cl₂（3×）で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去した。この材料をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液 CH₂Cl₂ 中 0.5%の MeOH）により精製して、2-アミノ-3-（4-（ジイソプロピルカルバモイル）ピリジン-3-イル）安息香酸メチルを緑色がかった泡状物として得た（244 mg，収率 31%）。LCMS（ES）：>95% 純粋，m/z 356 [M+1]⁺。

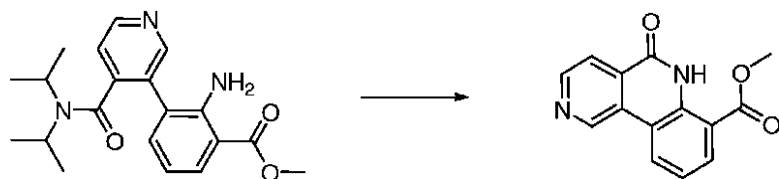
10

【0678】

（プロセス 9）

【0679】

【化 92】



20

2-アミノ-3-（4-（ジイソプロピルカルバモイル）ピリジン-3-イル）安息香酸メチル（1.0 当量，244 mg，0.686 mmol）を窒素雰囲気下で無水 THF（1.5 mL）に溶解した。NaHMDS 溶液（THF 中 1.0 M，2.0 当量，1.4 mL，1.4 mmol）を注射器を介して滴下した。得られた懸濁物を室温で 1 時間攪拌した。この反応を、塩化アンモニウムの飽和水溶液の添加によりクエンチした。形成した固体を濾過し、そして乾燥させた。メタノール中での粉碎および濾過後、5-オキソ-5，6-ジヒドロベンゾ[*c*] [2，6] ナフチリジン-7-カルボン酸メチルが灰色の綿状の固体として単離された（93 mg，収率 53%）。LCMS（ES）：>95% 純粋，m/z 255 [M+1]⁺。

30

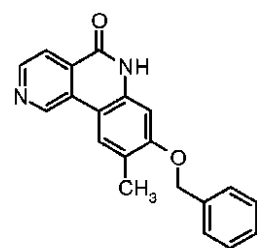
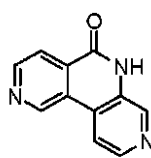
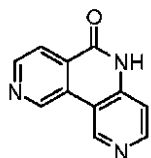
【0680】

以下の表中の分子を、類似の 2 工程手順を使用して、4-（ジイソプロピルカルバモイル）ピリジン-3-イルボロン酸および適切な 2-ヨードアミンまたは 2-ブロモアミンから調製した：

【0681】

【表 2 7 - 1】

表27

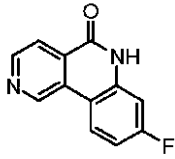
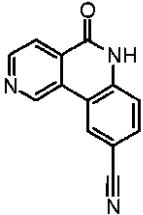
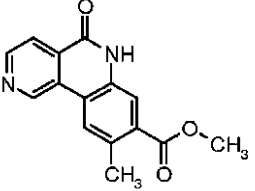
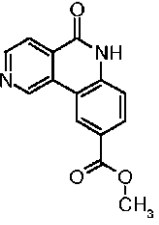
構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺
	316.35	317
	197.19	198
	197.19	198

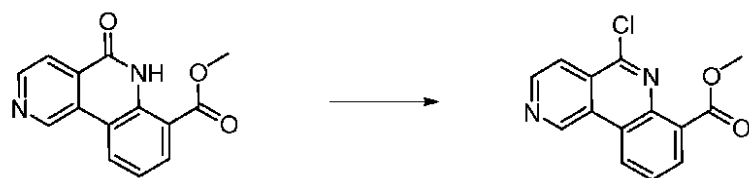
10

20

【 0 6 8 2 】

【表 27-2】

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	214.20	215	10
	280.20	281	
	221.21	222	20
	268.27	269	30
	254	255	
(プロセス10)			40
【0683】			
【化93】			



5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸
メチル(1.0当量, 85mg, 0.334mmol)を、オキシ塩化リン(2mL)中

120℃で2時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去した。氷および水を添加した。得られた固体を濾過し、そして乾燥させて、5-クロロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルを固体として得た(84mg, 収率92%)。LCMS(ES): >95%純粋, m/z 273 $[M+1]^+$ 。

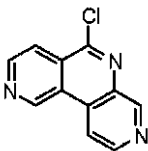
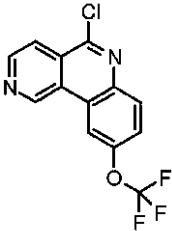
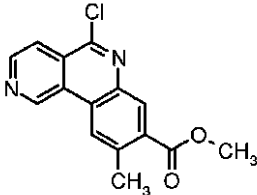
【0684】

以下の表中の分子を、類似の手順を使用して調製した:

【0685】

【表28-1】

表28

構造	MW	LCMS(ES) m/z , $[M+1]^+$
	215.64	216
	298.65	299
	286.71	287

10

20

30

【0686】

【表 28-2】

構造

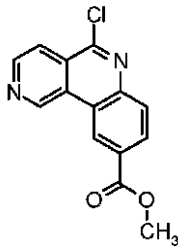
MW

LCMS(ES)

m/z,

[M+1]⁺

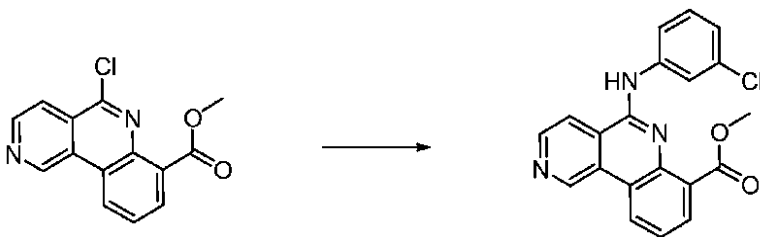
272.69 273



(プロセス 11)

【0687】

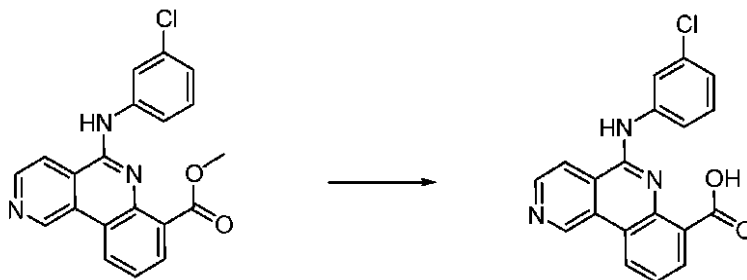
【化94】



5-クロロベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-7-カルボン酸メチル (1.0 当量, 48 mg, 0.176 mmol) および 3-クロロアニリン (3.0 当量, 60 μ l, 0.56 mmol) を、マイクロ波で加熱しながら 120 °C で、NMP (0.3 mL) 中で 10 分間攪拌した。水を添加し、そしてその固体を濾過により単離した。メタノール中での粉碎および濾過により、5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-7-カルボン酸メチルを固体として得た (29 mg, 収率 45%)。LCMS (ES) : > 85% 純粋, m/z 364 [M+1]⁺。

【0688】

【化95】



5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-7-カルボキシレート (29 mg) を、エタノール (2 mL) および 6 N 水性 NaOH (1 mL) 中

10

20

30

40

50

で、60℃で30分間攪拌した。水およびHClを添加してpH=1に達せさせた。得られた沈殿物を濾過し、水およびブラインで洗浄して、得た。LCMS(ES)：>95% 純粋， m/z 350 $[M+1]^+$ 。

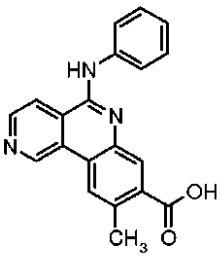
【0689】

以下の表中の分子を、類似の手順を使用して調製した。

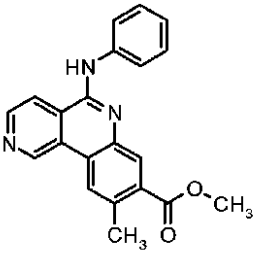
【0690】

【表29-1】

表29

構造	MW	LCMS(ES) m/z $[M+1]^+$
	329.35	330

10

	343.38	344

20

【0691】

【表 2 9 - 2】

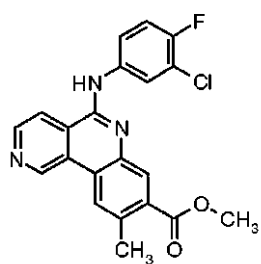
構造

MW

LCMS(ES)
m/z [M+1]⁺

395.81

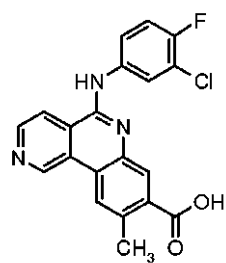
396



10

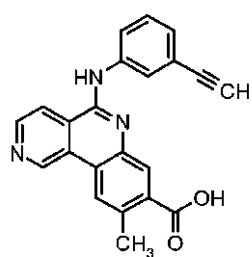
381.79

382



353.37

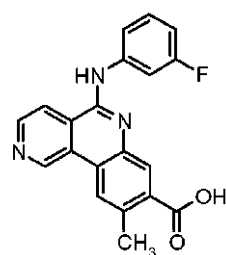
354



20

347.34

348



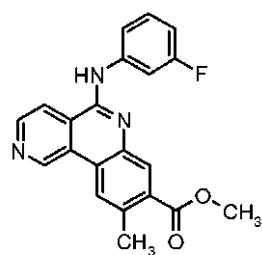
30

【 0 6 9 2】

【表 2 9 - 3】

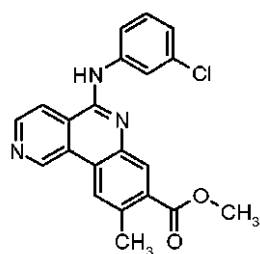
構造

MW LCMS(ES)
m/z [M+1]⁺
361.37 362



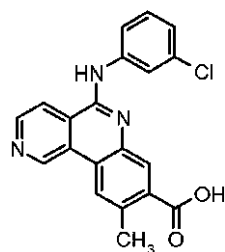
10

377.82 378



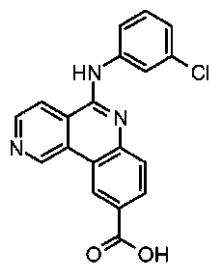
20

363.80 364



構造

MW LCMS
(ES)
[M+1]⁺
349.77 350



30

40

【 0 6 9 3】

【表 29-4】

構造

MW

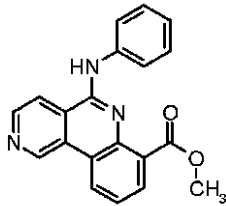
LCMS

(ES)

[M+1]⁺

329.35

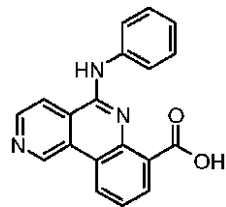
330



10

315.33

316

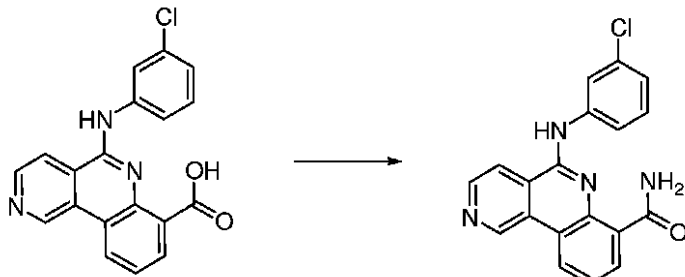


20

(プロセス12)

【0694】

【化96】



30

5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸(20mg)を、NMP(0.4mL)中で、HOBt・H₂O(40mg)、塩化アンモニウム(40mg)、DIEA(100μl)およびEDCI(50mg)と70℃で1時間反応させた。水を添加し、そしてその沈殿物を濾過して乾燥させた。メタノール中での粉碎および濾過後、5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボキサミドが固体として単離された(8mg)。LCMS(ES): >95%純粋, m/z 349 [M+1]⁺。

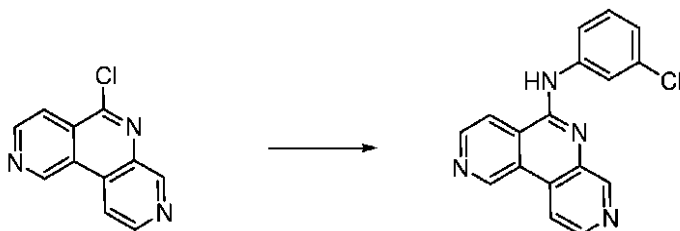
【0695】

(プロセス13)

40

【0696】

【化97】



5-クロロピリド[4,3-c][1,7]ナフチリジン(10mg)を、NMP(0

50

． 3 m L）中で、3-クロロアニリン（60 u l）と混合し、そしてこの混合物を 120 °C で 10 分間加熱した。水を添加し、そして得られた固体を濾過し、そして乾燥させた。N-（3-クロロフェニル）ピリド [4, 3-c] [1, 7] ナフチリジン-5-アミンが固体として単離された（5 m g）。LCMS（ES）> 95 % 純粋，m/z 307 [M + 1]⁺。

【0697】

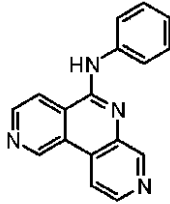
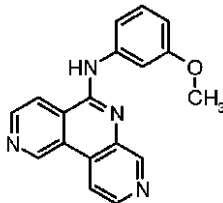
以下の表中の分子を、類似の手順を使用して調製した。

【0698】

【表30-1】

表30

10

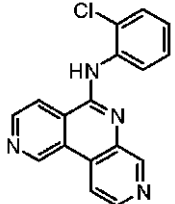
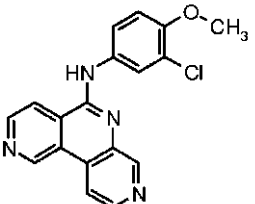
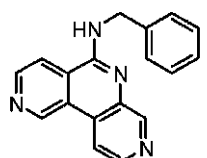
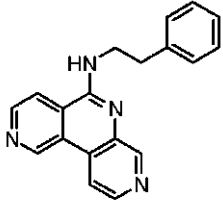
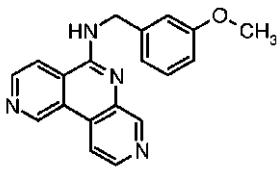
構造	MW	LCMS
		(ES)
		m/z
		[M+1] ⁺
	272.30	273
	302.33	303

20

【0699】

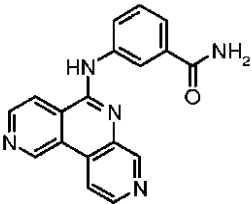
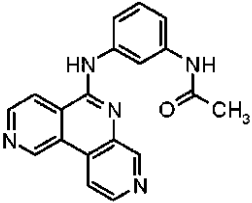
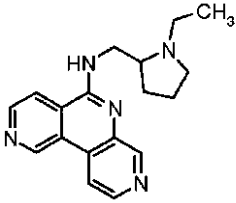
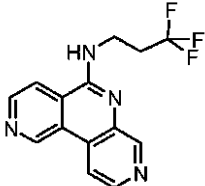
30

【表 3 0 - 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	306.75	307	10
	336.78	337	20
	286.33	287	
	300.36	301	30
	316.36	317	40

【 0 7 0 0 】

【表 30-3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	315.33	316
	329.36	330
	307.39	308
	292.26	293

10

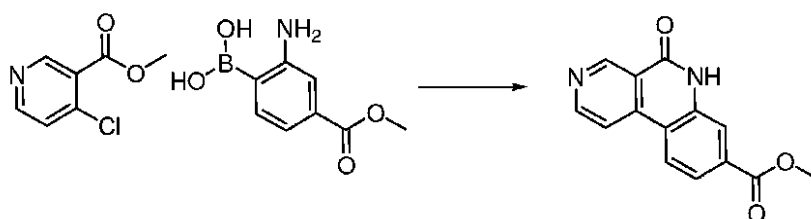
20

30

(プロセス14)

【0701】

【化98】



40

4-クロロニコチン酸メチル (1.68 g, 6.05 mmol)、2-アミノ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸塩酸塩 (3.17 g, 13.70 mmol)、 Cs_2CO_3 (8.90 g, 27.32 mmol)、および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (335 mg, 0.46 mmol) のジオキサン (5% H_2O , 60 mL) 中の溶液を、還流しながら40分間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、その沈殿物を濾過により収集

50

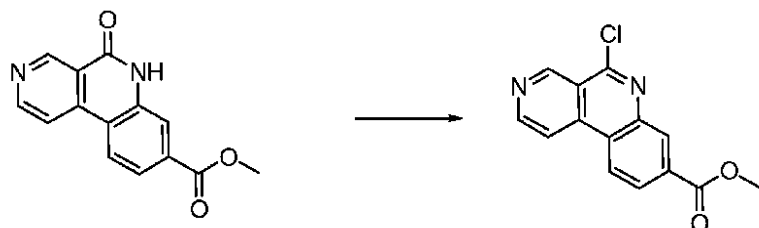
し、そして洗浄して（ジオキサン、 H_2O 、次いで $MeOH$ ）、所望のラクタムを得た（ 2.07 g ， 90% ）。LCMS（ES）： $>95\%$ 純粋， $m/z\ 255\ [M+1]^+$ 。

【0702】

（プロセス15）

【0703】

【化99】



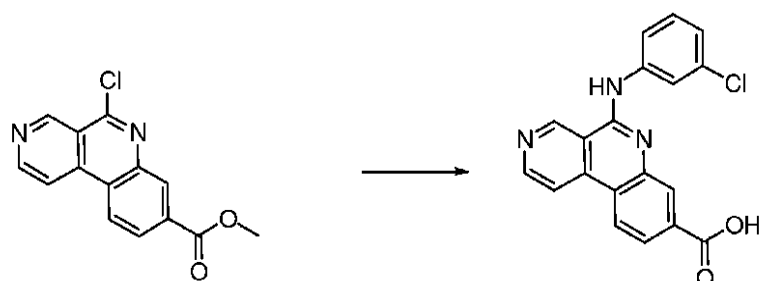
10

5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[c][2,7]ナフチリジン-8-カルボン酸メチル（ 650 mg ， 2.56 mmol ）の $POCl_3$ （ 4.0 mL ）中の溶液を、 120°C で 2.5 h 加熱した。この反応物を減圧下で濃縮し、そして ACN （ 20 mL ）および H_2O （ 40 mL ）で希釈した。この溶液を $NaOH$ （ 3 N ）で中和し、そして得られた沈殿物を濾過により収集して、所望の塩化物を得た（ 600 mg ， 86% ）。LCMS（ES）： $>95\%$ 純粋， $m/z\ 273\ [M+1]^+$ 。

【0704】

20

【化100】



5-クロロベンゾ[c][2,7]ナフチリジン-8-カルボン酸メチル（ 60 mg ， 0.22 mmol ）および3-クロロアニリン（ 50 uL ）の NMP （ 1.0 mL ）中の溶液を、 80°C で 1 h 加熱した。水性 $NaOH$ （ 3 N ， 0.3 mL ）を添加し、そして加熱をさらに 30 分 間続けた。この反応物を室温まで冷却し、そして沈殿物が形成するまで HCl （ 1 N ）を添加した。その固体を濾過により収集し、そして ACN で洗浄して、所望の生成物を得た（ 50 mg ， 77% ）。LCMS（ES）： $>95\%$ 純粋， $m/z\ 350\ [M+1]^+$ 。

30

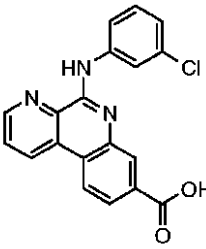
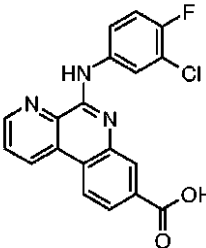
【0705】

以下の表中の分子を、類似の手順を使用して調製した。

【0706】

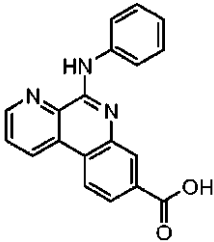
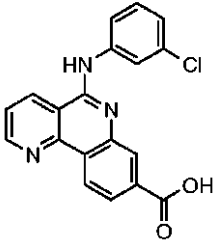
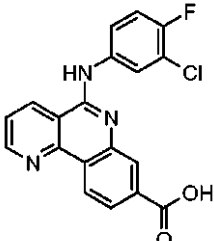
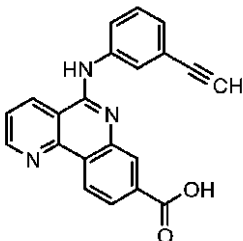
【表 3 1 - 1】

表31

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	349.77	350	10
	367.76	368	20

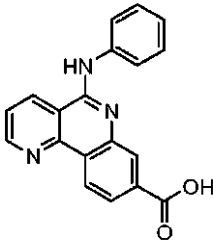
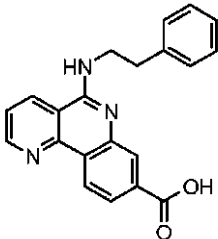
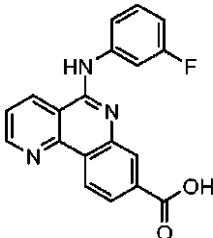
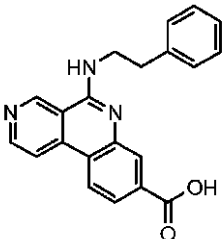
【 0 7 0 7 】

【表 3 1 - 2】

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	315.33	316	10
	349.77	350	20
	367.76	368	
	339.35	340	30

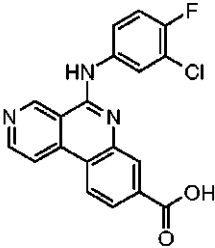
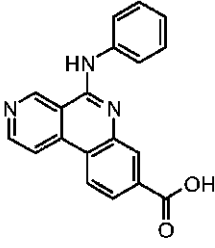
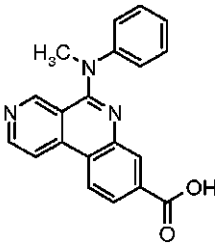
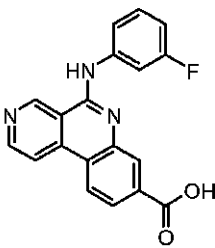
【 0 7 0 8 】

【表 3 1 - 3】

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	315.33	316	10
	343.38	344	20
	333.32	334	30
	343.38	344	

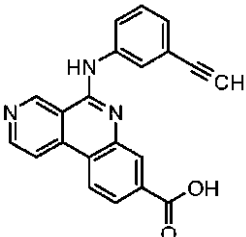
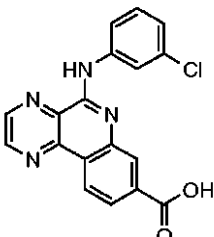
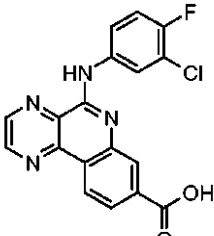
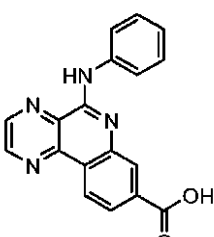
【 0 7 0 9 】

【表 3 1 - 4】

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	367.76	368	10
	315.33	316	20
	329.35	330	
	333.32	334	30

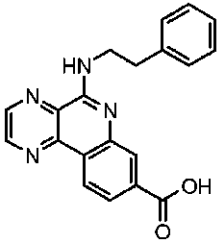
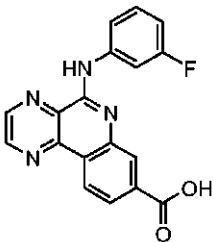
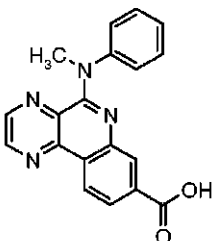
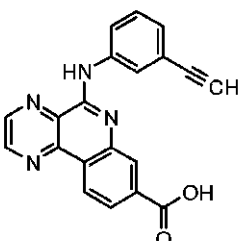
【 0 7 1 0 】

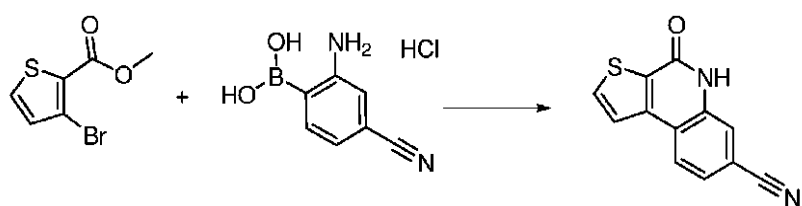
【表 3 1 - 5】

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	339.35	340	10
	350.76	351	20
	368.75	369	
	316.31	317	30

【 0 7 1 1 】

【表 3 1 - 6】

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	344.37	345	10
	334.30	335	20
	330.34	331	30
	340.33	341	40
(プロセス 16) 【0712】 【化101】			50



メチル-3-ブロモチオフェンカルボキシレート (1.0 当量, 2.42 g, 10.95 mmol)、2-アミノ-4-シアノフェニルボロン酸塩酸塩 (1.05 当量, 2.28 g, 11.49 mmol) および炭酸セシウム (2.0 当量, 7.13 g, 21.9 mmol) を用いて、

mol) を、5%の水を含有するジオキサン (25 mL) に懸濁させた。この混合物を、窒素を10分間吹き込むことにより脱気した。PdCl₂(dppf) (0.05当量, 400 mg, 0.55 mmol) を添加し、そしてこの混合物を還流しながら1.5時間攪拌した。この混合物を冷却し、その固体を濾過し、ジオキサン、水およびメタノールで洗浄した。減圧中で乾燥させた後に、4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]キノリン-7-カルボニトリルが固体として単離された (1.81 g, 収率73%)。LCMS (ES) m/z 227 [M+1]⁺。

【0713】

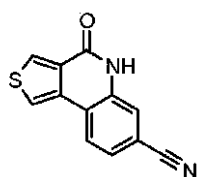
以下の表中の分子を、類似の手順を使用して調製した：

【0714】

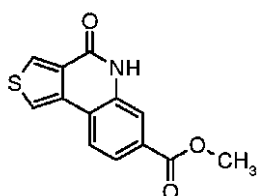
【表32】

表32

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺



226.3 227

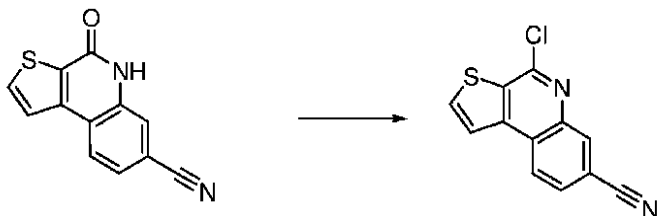


259.0 260

(プロセス17)

【0715】

【化102】



4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]キノリン-7-カルボニトリル (1.0当量, 1.22 g, 5.40 mmol) を、アセトニトリル (12 mL) およびオキシ塩化リン (5.0当量, 2.5 mL, 26.8 mmol) 中で6時間、還流状態で攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去し、水および氷を添加した。得られた固体を濾過し、水およびブラインで洗浄して、4-クロロチエノ[2,3-c]キノリン-7-カルボニトリルを淡褐色固体として得た (1.18 g, 収率90%)。LCMS (ES) >95% 純粋, m/z 245 [M+1]⁺。

【0716】

以下の表中の分子を、類似の手順を使用して調製した：

【0717】

10

20

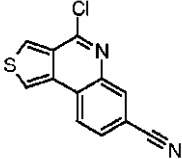
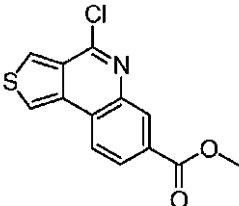
30

40

50

【表 3 3】

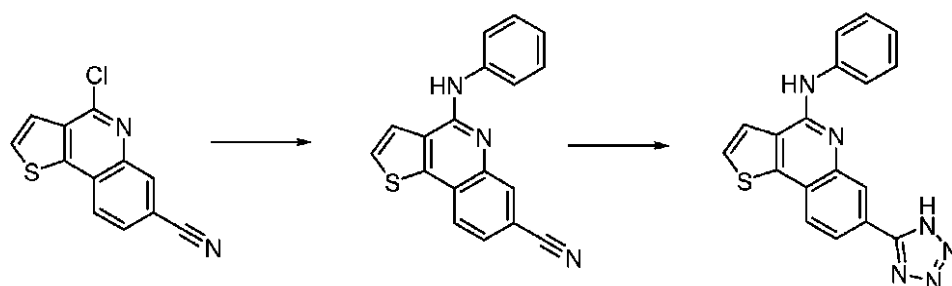
表33

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	244	245	10
	277	278	20

(プロセス 18)

【0718】

【化103】



30

4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリル (1.0当量, 23 mg, 0.094 mmol)、アニリン (0.1 mL) および NMP (0.1 mL) を、バイアル中で混合した。この混合物をマイクロ波オーブン中 120 °C で 10 分間加熱した。水を添加し、そして得られた固体である 4-(フェニルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリルを濾過し、そして乾燥させた。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 302 [M+1]⁺。この材料をバイアル中で、DMF (0.5 mL)、NH₄Cl (50 mg) および NaN₃ (50 mg) と混合した。この混合物を 120 °C で 3 時間撹拌した。水の添加および濾過後、N-フェニル-7-(1H-テトラゾール-5-イル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4-アミンがベージュ色の固体として単離された (13 mg, 収率 41%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 345 [M+1]⁺, 317 [M+1-N₂]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.07 (t, J=7.2, 1H), 7.40 (t, J=7.6, 2H), 8.00 (dd, J=1.6, J=8.4, 1H), 8.04 (d, J=5.2, 1H), 8.10 (dd, J=1.2, J=8.8, 2H), 8.19 (d, J=8.0, 1H), 8.25 (d, J=5.6, 1H), 8.43 (d, J=1.6, 1H), 9.34 (s, 1H) ppm。

40

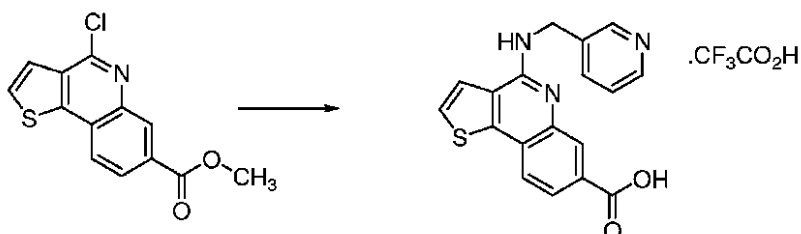
【0719】

50

(プロセス 19)

【0720】

【化104】



10

4-クロロチエノ〔3, 2-c〕キノリン-7-カルボキシレート (10 mg, 0.036 mmol) を NMP (0.1 mL) および 3-アミノメチルピリジン (0.1 mL) に懸濁させた。この混合物をマイクロ波オーブン中 120 °C で 10 分間加熱した。この反応混合物を NMP と MeOH との混合物に溶解し、そしてそのエステル中間体を分取 HPLC により精製した。その溶媒の Genevac エバポレーション後、得られた固体を THF と MeOH との 1 : 1 混合物 (0.6 mL) に溶解した。5 N 水性 LiOH (0.2 mL) を添加し、そしてこの混合物を室温で 17 時間撹拌した。水および水性 HCl を添加し、そして 4-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)チエノ〔3, 2-c〕キノリン-7-カルボン酸の溶液を分取 HPLC により精製した。Genevac エバポレーションにより溶媒を除去して、化合物 4-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)チエノ〔3, 2-c〕キノリン-7-カルボン酸を白色固体として得た (10 mg, 収率 62%)。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 336 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.23 (s, 2H), 7.71–7.78 (m, 4H), 8.11 (d, J = 5.6, 1H), 8.47 (d, J = 8.0, 1H), 8.49 (d, J = 0.8, 1H), 8.62 (d, J = 5.2, 1H), 8.97 (s, 1H) ppm。

20

【0721】

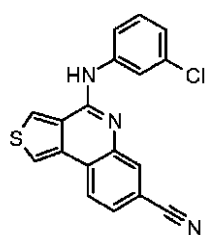
以下の表中の分子を、プロセス 18 および プロセス 19 と類似の手順を使用して、適切な出発物質を使用して調製した。

【0722】

【表 3 4 - 1】

表34

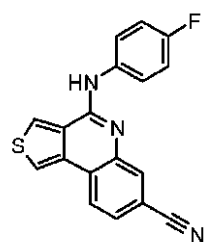
構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺



335.81

336

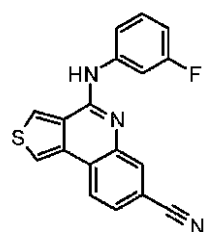
10



319.36

320

20



319.36

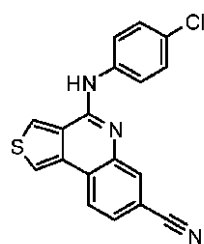
320

30

【 0 7 2 3 】

【表 3 4 - 2】

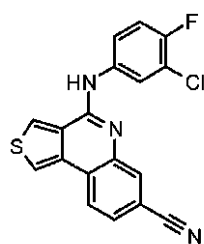
構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺



335.81

336

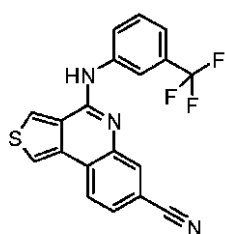
10



353.80

354

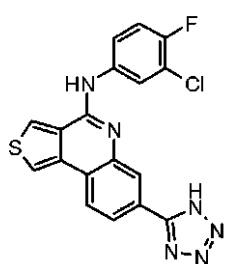
20



369.36

370

30



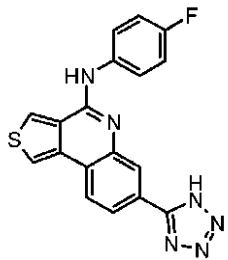
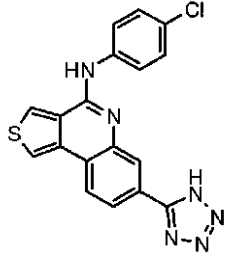
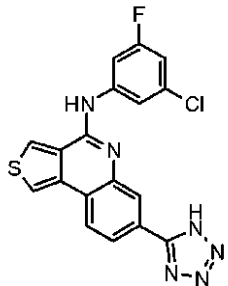
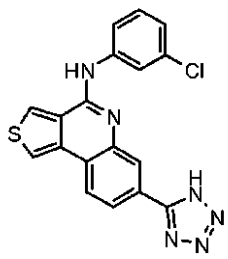
396.83

397

【 0 7 2 4 】

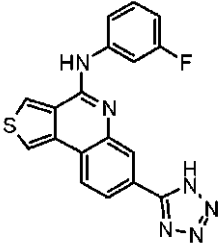
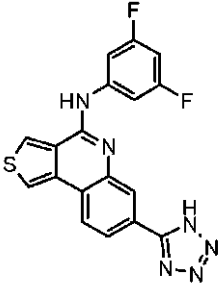
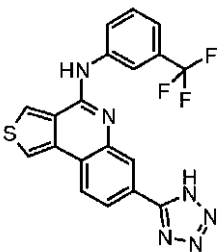
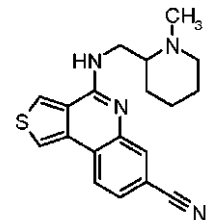
40

【表 3 4 - 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	362.38	363	10
	378.84	379	20
	396.83	397	30
	378.84	379	40

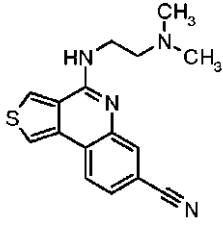
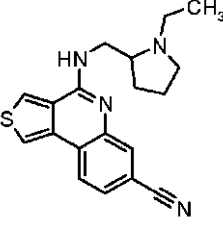
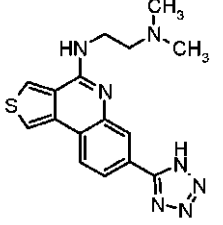
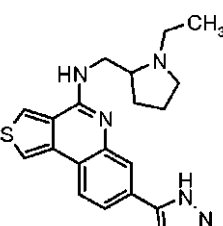
【 0 7 2 5 】

【表 3 4 - 4】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	362.38	363	10
	380.37	381	20
	412.39	413	30
	336.45	337	40

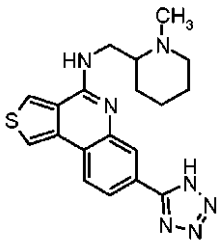
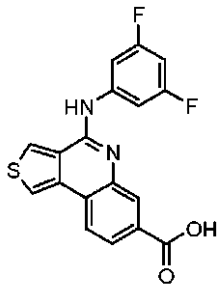
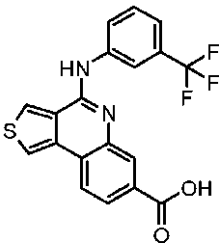
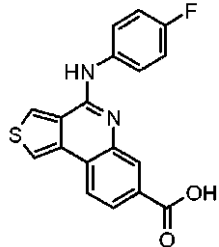
【 0 7 2 6】

【表 3 4 - 5】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	296.39	297	10
	336.45	337	20
	339.42	340	
	379.48	380	30

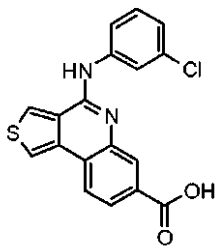
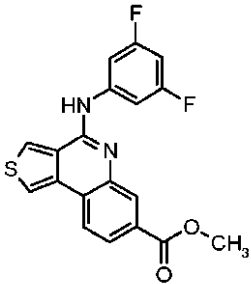
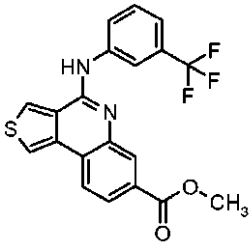
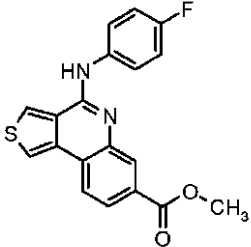
【 0 7 2 7 】

【表 3 4 - 6】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	379.48	380	10
	356.35	357	20
	388.36	389	30
	338.36	339	40

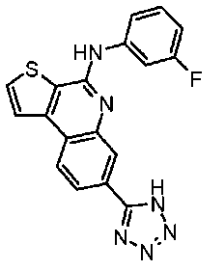
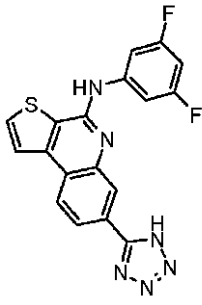
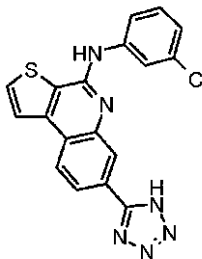
【 0 7 2 8 】

【表 3 4 - 7】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	354.81	355	10
	370.37	371	20
	402.39	403	30
	352.38	353	40

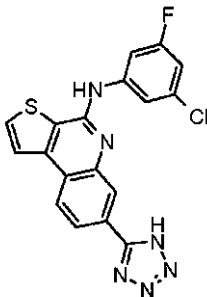
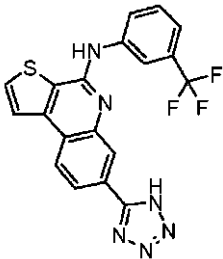
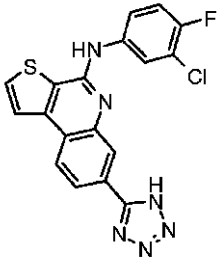
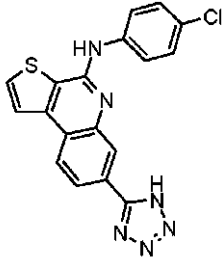
【 0 7 2 9】

【表 3 4 - 8】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	362.38	363	10
	380.37	381	20
	378.84	379	30

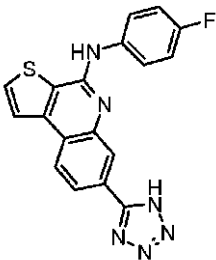
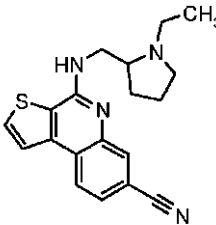
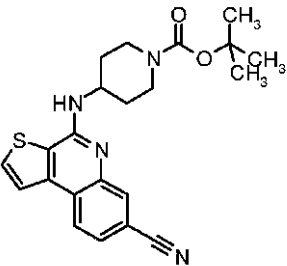
【 0 7 3 0 】

【表 3 4 - 9】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	396.83	397	10
	412.39	413	20
	396.83	397	30
	378.84	379	40

【 0 7 3 1】

【表 3 4 - 1 0】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺
	362.38	363
	336.45	337
	408.52	409

【 0 7 3 2】

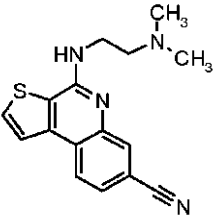
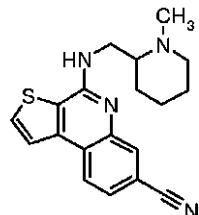
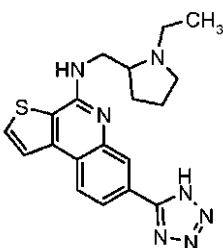
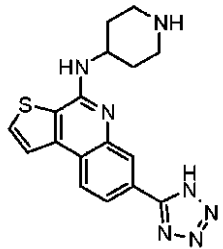
10

20

30

40

【表 3 4 - 1 1】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺
	296.39	297
	336.45	337
	379.48	380
	351.43	352

10

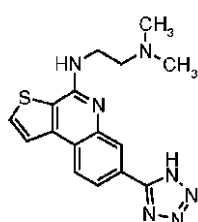
20

30

【 0 7 3 3 】

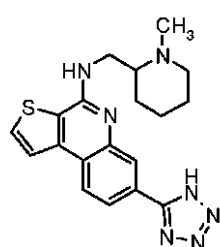
【表 3 4 - 1 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺



339.42	340

10



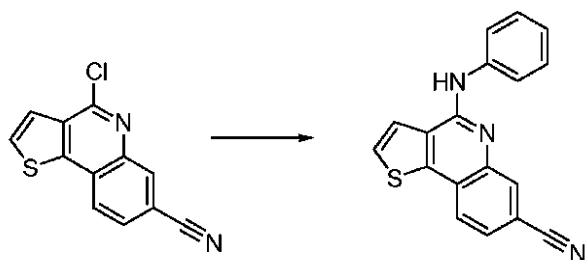
379.48	380

20

(プロセス 20)

【0734】

【化105】



30

4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリル (1.0 当量, 23 mg, 0.094 mmol)、アニリン (0.1 mL) および NMP (0.1 mL) を、バイアル中で混合した。この混合物をマイクロ波オーブン中 120 °C で 10 分間加熱した。水を添加し、そして得られた固体である 4-(フェニルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリルを濾過し、そして乾燥させた。LCMS (ES) : 95% 純粋, m/z 302 [M+1]⁺。

【0735】

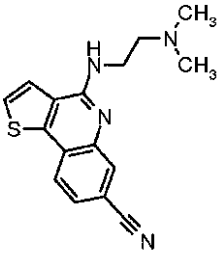
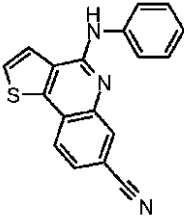
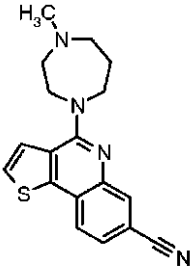
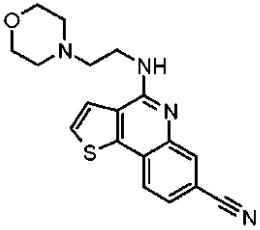
40

以下の表中の分子を、類似の手順を使用して調製した。

【0736】

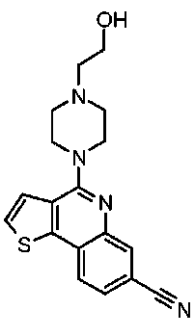
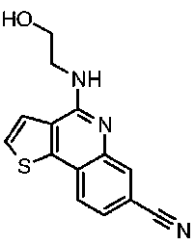
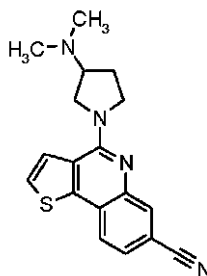
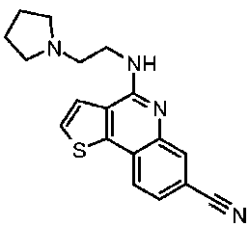
【表 3 5 - 1】

表35

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	296.39	297	10
	301.37	302	20
	322.43	323	30
	338.43	339	40

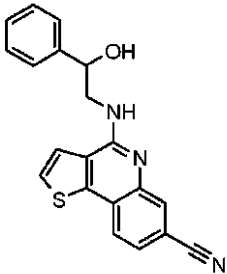
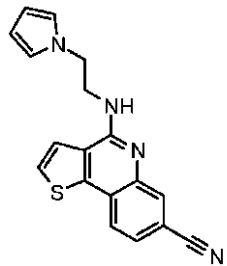
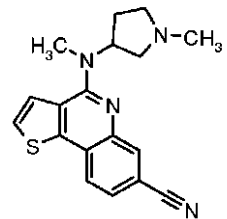
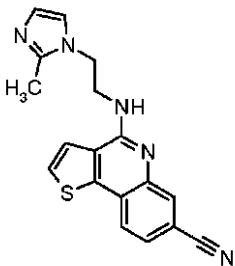
【 0 7 3 7 】

【表 3 5 - 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	338.43	339	10
	269.32	270	20
	322.43	323	30
	322.43	323	40

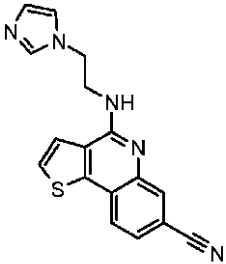
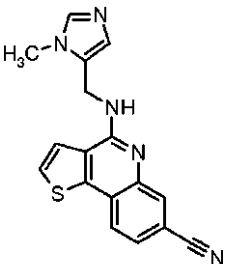
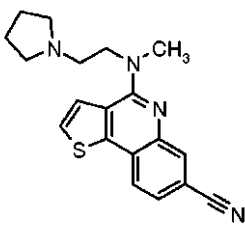
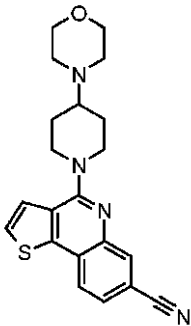
【 0 7 3 8 】

【表 3 5 - 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	345.42	346	10
	318.40	319	20
	322.43	323	30
	333.41	334	40

【 0 7 3 9 】

【表 3 5 - 4】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	319.38	320	10
	319.38	320	20
	336.45	337	30
	378.49	379	40

【 0 7 4 0 】

【表 3 5 - 5】

構造

MW

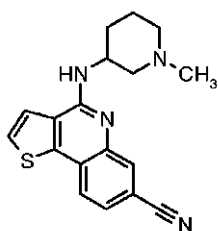
LCMS

(ES)

m/z,

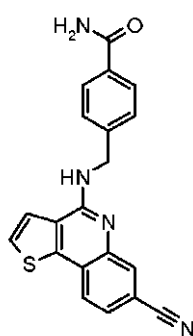
[M+1]⁺

10



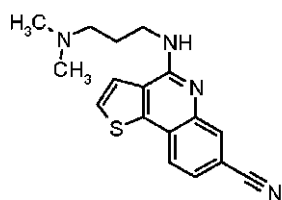
322.43 323

20



358.42 359

30

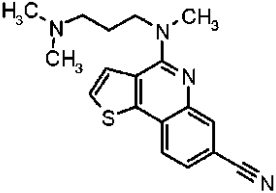
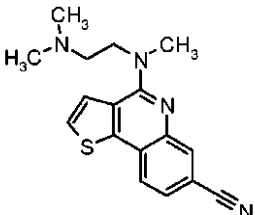
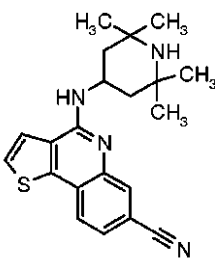
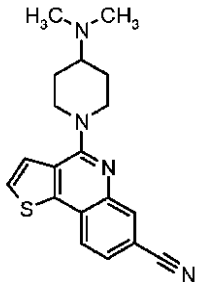


310.42 311

40

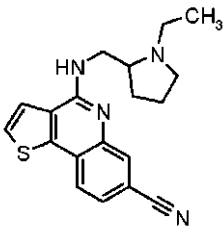
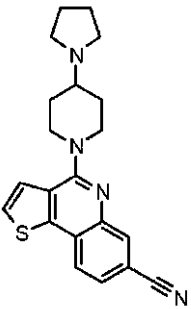
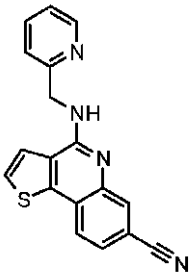
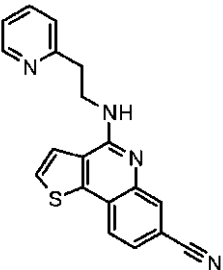
【 0 7 4 1 】

【表 3 5 - 6】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	324.44	325	10
	310.42	311	20
	364.51	365	
	336.45	337	30

【 0 7 4 2 】

【表 3 5 - 7】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	336.45	337	10
	362.49	363	20
	316.38	317	30
	330.41	331	40

【 0 7 4 3 】

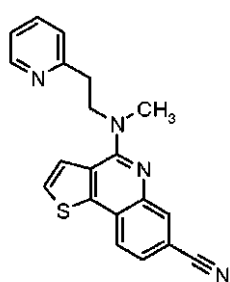
【表 3 5 - 8】

構造

MW

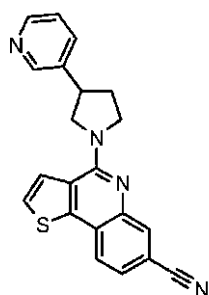
LCMS
(ES)
 m/z ,
[M+1]⁺

10



344.43 345

20

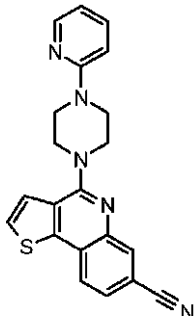
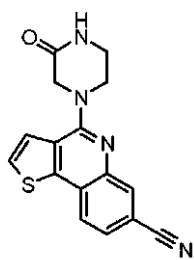
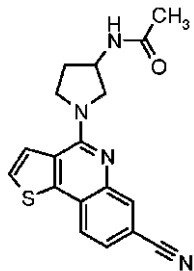


356.44 357

30

【 0 7 4 4】

【表 3 5 - 9】

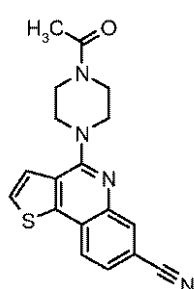
構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	371.46	372	10
	308.36	309	20
	336.41	337	30

【 0 7 4 5 】

【表 3 5 - 1 0】

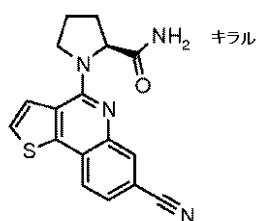
構造

MW LCMS
(ES)
m/z,
[M+1]⁺



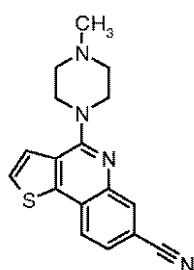
336.41 337

10



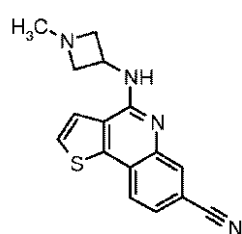
322.38 323

20



308.40 309

30

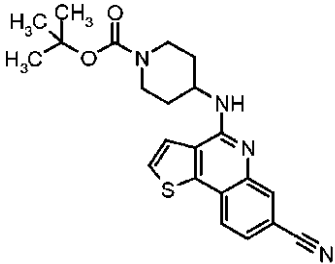
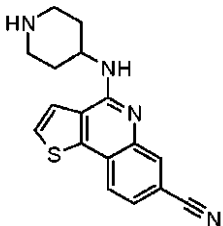
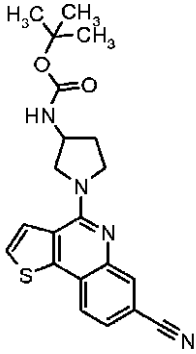
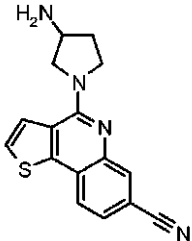


294.37 295

【 0 7 4 6】

40

【表 3 5 - 1 1】

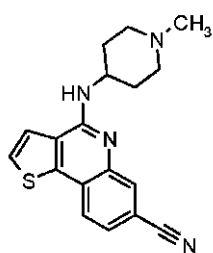
構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	408.52	409	10
	308.40	309	20
	394.49	395	30
	294.37	295	40

【 0 7 4 7 】

【表 3 5 - 1 2】

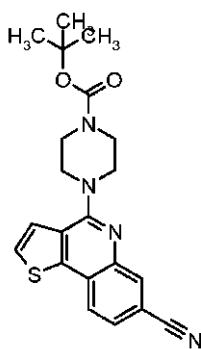
構造

MW

LCMS
(ES)
m/z,
[M+1]⁺

322.43 323

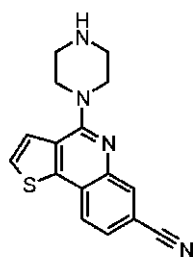
10



394.49 395

20

30

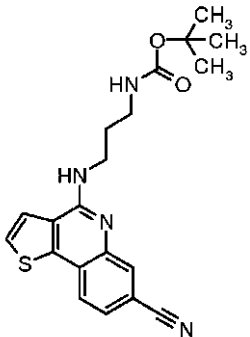
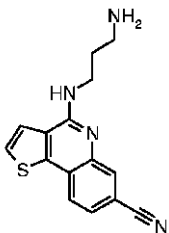
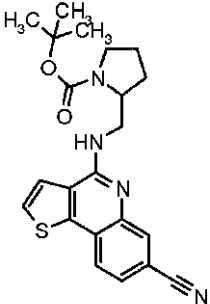


294.37 295

40

【 0 7 4 8 】

【表 3 5 - 1 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	382.48	383	10
	282.36	283	20
	408.52	409	30

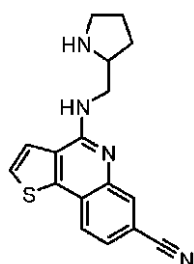
【 0 7 4 9 】

【表 3 5 - 1 4】

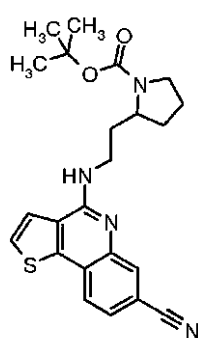
構造

MW LCMS
(ES)
m/z,
[M+1]⁺

308.40 309

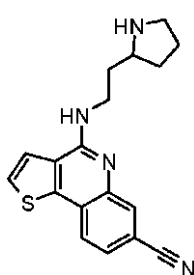


10



422.54 423

20

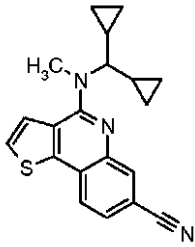
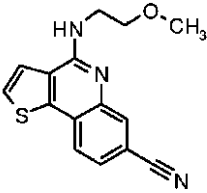
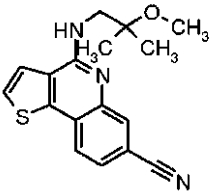
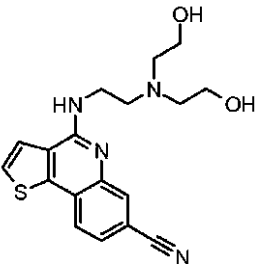


322.43 323

30

【 0 7 5 0】

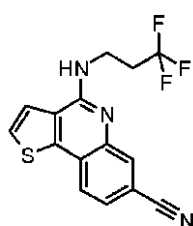
【表 3 5 - 1 5】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺	
	333.45	334	10
	283.35	284	20
	311.40	312	
	356.44	357	30

【0 7 5 1】

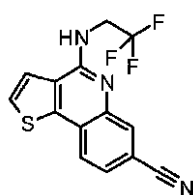
【表 3 5 - 1 6】

構造	MW	LCMS (ES) m/z, [M+1] ⁺



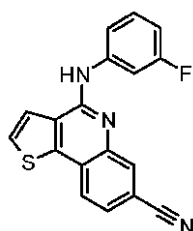
321.32 322

10



307.29 308

20



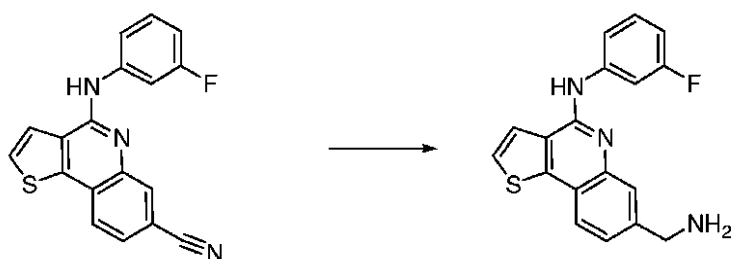
319.36 320

(プロセス 2 1)

30

【0 7 5 2】

【化 1 0 6】



40

カリウム *t*-ブトキシド (59 mg, 0.53 mmol) および EtOH で洗浄した EtOH (50 mL) 中の Raney ニッケルの溶液に、EtOH (5 mL) 中の 4-(3-フルオロフェニルアミノ)チエノー[3, 2-*c*]キノリン-7-カルボニトリル (560 mg, 1.75 mmol) を添加した。この反応混合物に H₂ を満たし、室温で 3 h 攪拌した。Raney-ニッケルをセライトでの濾過により除去し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。Et₂O 中での粉碎により、所望のアミン (300 mg, 53%) を白色固体として得た。LCMS (ES) : >95% 純粋, m/z 324 [M+1]⁺。

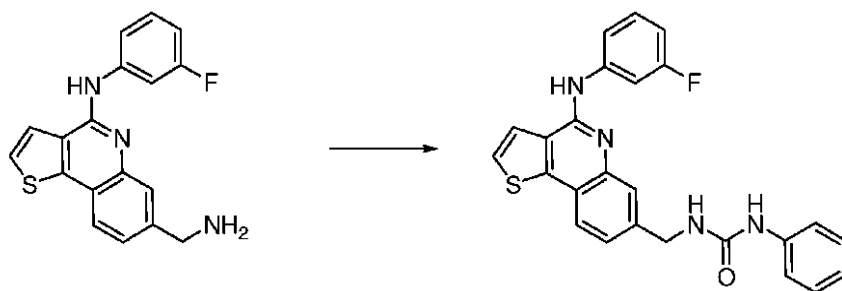
【0 7 5 3】

(プロセス 2 2)

【0 7 5 4】

50

【化 1 0 7】



10

7-(アミノメチル)-N-(3-フルオロフェニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4-アミン(30mg, 0.09mmol)のDCM(2mL)中の溶液に、イソシアネ酸フェニル(10 μ L, 0.09mmol)を添加した。沈殿物が即座に出現し、これを濾過により収集して、所望の尿素を白色固体として得た。LCMS(ES): >95% 純粋, m/z 443 $[M+1]^+$ 。

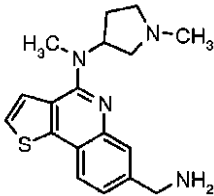
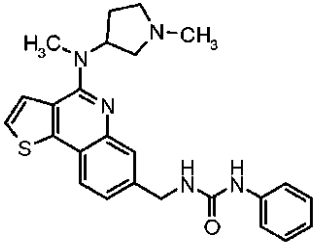
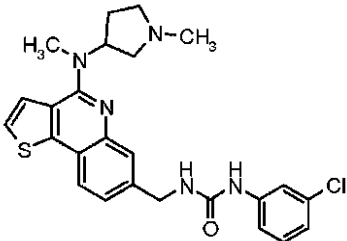
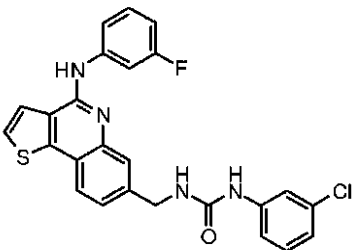
【0755】

以下の表中の分子を、類似の手順を使用して、対応するアミンおよびイソシアネートまたはクロリドのいずれかから調製した。

【0756】

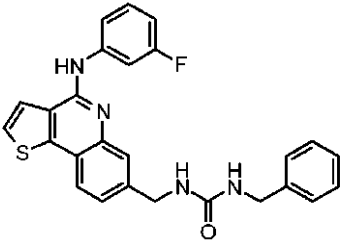
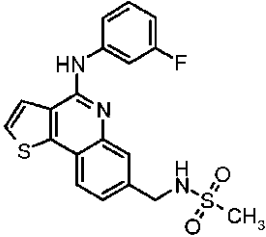
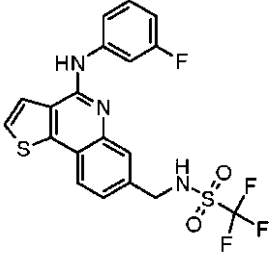
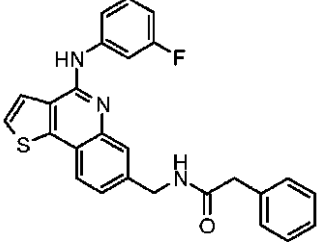
【表 3 6 - 1】

表36

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	326.46	327	10
	445.58	446	20
	480.02	480	30
	476.95	477	

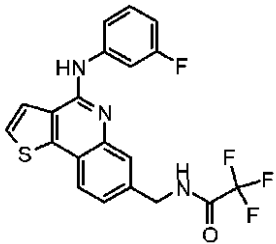
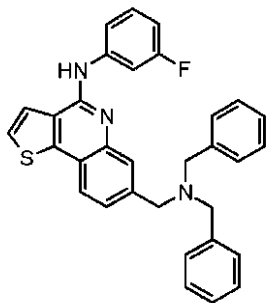
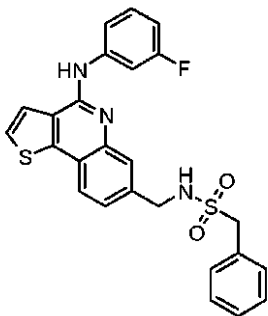
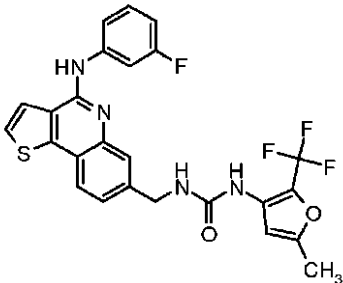
【 0 7 5 7 】

【表 3 6 - 2】

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	456.53	457	10
	401.48	402	20
	455.45	456	30
	441.52	442	

【 0 7 5 8 】

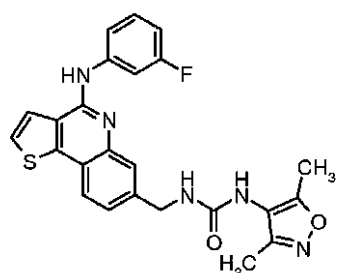
【表 3 6 - 3】

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺	
	419.40	420	10
	503.63	504	20
	477.57	478	30
	514.49	515	40

【 0 7 5 9 】

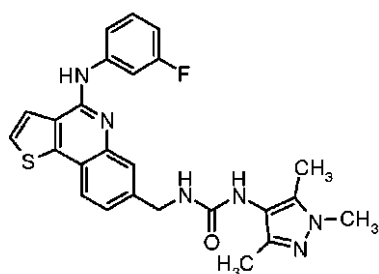
【表 3 6 - 4】

構造	MW	LCMS(ES) m/z, [M+1] ⁺



461.51

462



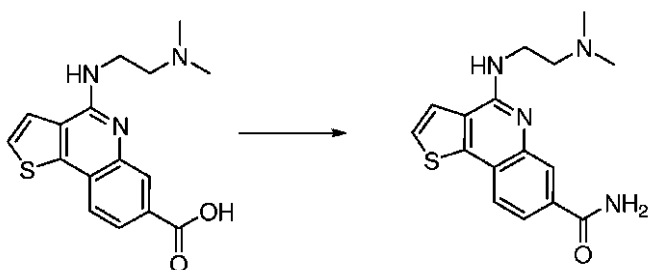
474.55

475

(プロセス 23)

【0760】

【化108】



40

4-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボン酸(1.0当量, 100mg)を、塩化アンモニウム(2.0当量, 34mg)、DIEA(114μl)、HOBT・H₂O(2.0当量, 86mg)、EDCI(2.0当量, 122mg)とNMP(3mL)中で混合した。この混合物を、LCMS監視が完全な反応を示すまで、70℃で攪拌した。水を添加し、そのpHを10に調整し、そしてその材料をCH₂Cl₂で抽出した。その溶媒のエバポレーション後、その材料を分取HPLCにより精製した。Genevacエバポレーションにより4-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)チエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボキサミドのTFA塩を黄色固体として得た(92mg, 収率69%)。LCMS(ES)>95%純粋, m/

50

z 3 1 5 [M + 1]⁺。

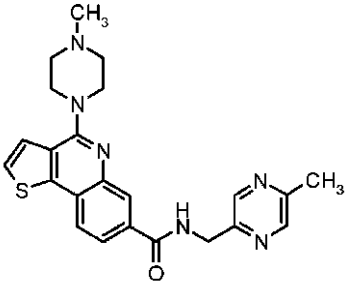
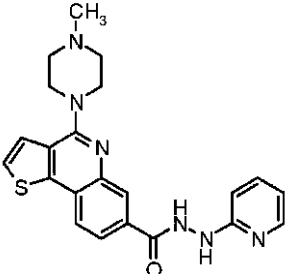
【 0 7 6 1 】

以下の表中の分子を、類似の手順を使用して調製した。

【 0 7 6 2 】

【表 3 7 - 1 】

表37

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	432.54	433	10
	418.51	419	20

【 0 7 6 3 】

30

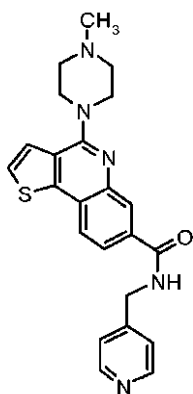
【表 3 7 - 2】

構造

MW

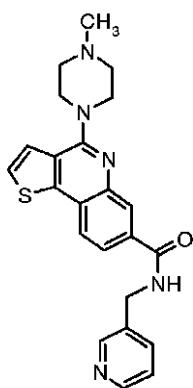
LCMS
(ES) m/z
[M+1]⁺

417.53 418



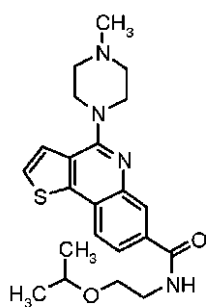
10

417.53 418



20

412.55 413

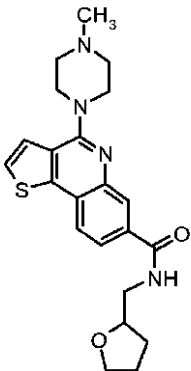
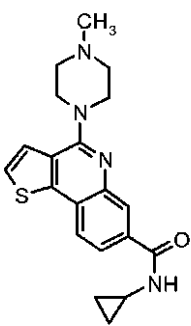
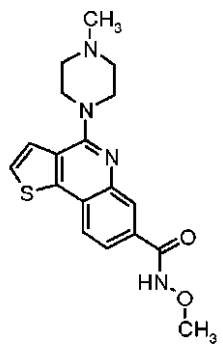


30

【 0 7 6 4 】

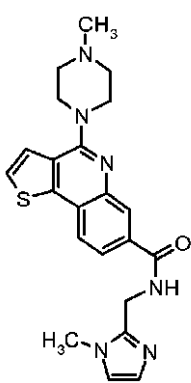
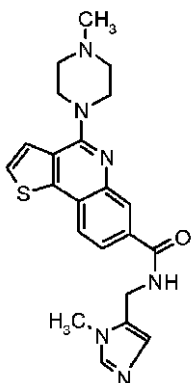
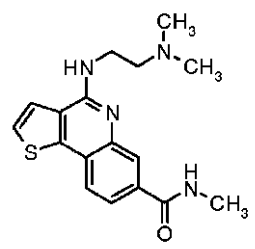
40

【表 3 7 - 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	410.53	411	10
	366.48	367	20
	356.44	357	30

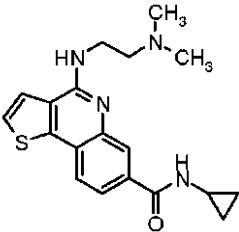
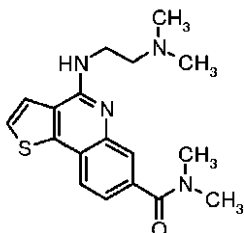
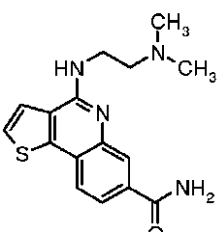
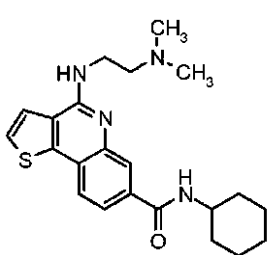
【 0 7 6 5 】

【表 3 7 - 4】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	420.53	421	10
	420.53	421	20
	328.43	329	30

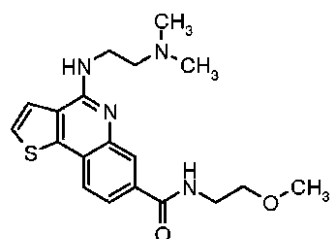
【0 7 6 6】

【表 3 7 - 5】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	354.47	355	10
	342.46	343	20
	314.41	315	
	396.55	397	30

【 0 7 6 7 】

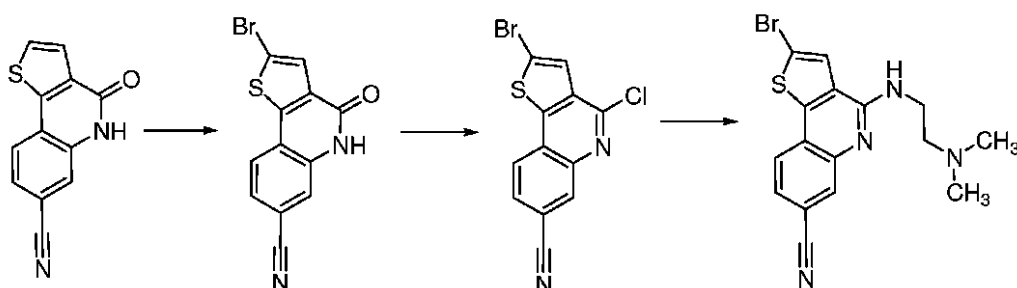
【表 37-6】

構造	MW	LCMS
		(ES) m/z
		[M+1] ⁺
	372.48	373

(プロセス 24)

【0768】

【化109】



4-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリル (1.0当量, 350mg, 1.55mmol) をN-ブロモスクシンイミド (1.1当量, 303mg, 1.70mmol) と酢酸 (4mL) 中で混合した。この混合物を100℃で4時間攪拌した。この混合物を80℃まで冷却し、さらなるNBS (303mg) を添加し、そしてこの混合物を一晩攪拌した。水を添加し、そしてこの材料を濾過して乾燥させた。メタノール中での粉碎および濾過により、2-ブロモ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリルを灰色固体として得た (396mg, 収率84%)。LCMS (ES) > 80% 純粋, m/z 305 [M]⁺, 307 [M+2]⁺。

【0769】

この粗製材料を、オキシ塩化リン (5.0当量, 0.6mL, 6.33mmol) で、アセトニトリル (4mL) 中で還流しながら4時間処理した。さらなるPOCl₃ (2mL) を添加し、そしてこの混合物を110℃で7時間加熱した。揮発性物質を除去し、氷を添加し、そしてその固体を濾過した。酢酸エチル/ヘキサン中で粉碎して濾過した後に、2-ブロモ-4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリルが固体として単離された (324mg, 収率78%)。LCMS (ES) > 80% 純粋, m/z 323 [M]⁺, 325 [M+2]⁺。

【0770】

2-ブロモ-4-クロロチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリル (1.0当量, 309mg, 0.955mmol) およびN, N-ジメチレンジアミン (3.0当量, 312μL, 2.85mmol) をNMP (1mL) 中で混合した。この混合物をマイクロ波下100℃で10分間加熱した。水を添加し、そしてその固体を濾過した。この材料を、熱酢酸エチル中での粉碎により精製した。2-ブロモ-4-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリルが固体として単離された (252mg, 収率70%)。LCMS (ES) > 95% 純粋, m/z 375 [M]⁺, 377 [M+2]⁺。

10

20

30

40

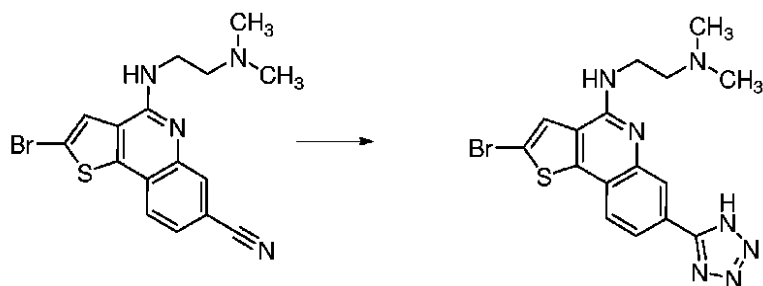
50

【0771】

(プロセス25)

【0772】

【化110】



10

2-ブロモ-4-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリル(20mg)をアジ化ナトリウム(50mg)および塩化アンモニウム(50mg)とDMF中で混合した。この混合物を120℃で3時間た。水を添加し、そしてその固体を濾過により単離した(6mg)。LCMS(ES)>95%純粋, m/z 418 $[M]^+$, 420 $[M+2]^+$ 。

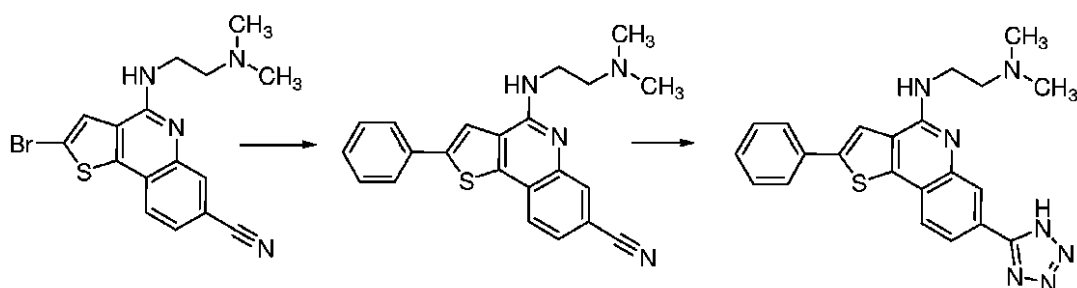
【0773】

(プロセス26)

【0774】

【化111】

20



30

2-ブロモ-4-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)チエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリル(1.0当量, 55mg, 0.146mmol)、ベンゼンボロン酸(2.0当量, 36mg, 0.295mmol)、炭酸セシウム(2.0当量, 95mg, 0.292mmol)およびPdCl₂(dppf)(0.05当量, 5mg, 0.068mmol)を、5%の水を含有するジオキサン(0.5mL)中で混合した。この混合物をマイクロ波下120℃で10分間加熱した。水の添加および濾過後、4-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-2-フェニルチエノ[3, 2-c]キノリン-7-カルボニトリルが固体として単離された。LCMS(ES) m/z 373 $[M+1]^+$ 。

【0775】

この固体をDMF(0.5mL)に溶解し、そしてアジ化ナトリウム(100mg)および塩化アンモニウム(100mg)で、120℃で1.5時間処理した。水を添加し、そしてその固体の濾過により、N1, N1-ジメチル-N2-(2-フェニル-7-(1H-テトラゾール-5-イル)チエノ[3, 2-c]キノリン-4-イル)エタン-1, 2-ジアミンを得た(35mg)。LCMS(ES)>85%純粋, m/z 416 $[M+1]^+$ 。

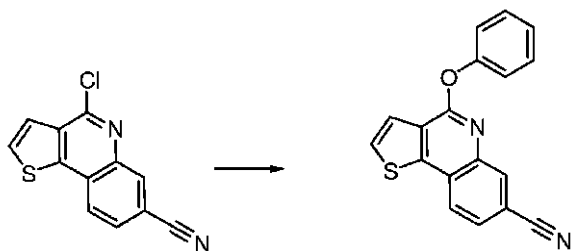
40

【0776】

(プロセス27)

【0777】

【化 1 1 2】



フェノール（2.0当量，85mg）を無水DMFに溶解した。60%水素化ナトリウム（2.0当量，36mg）を添加し、そしてこの反応混合物を数分間攪拌した。4-クロロチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボニトリル（1.0当量，110mg）をこの混合物に添加し、そしてその反応物全体を100℃で2日間攪拌した。水を添加し、そしてその固体を濾過し、そして乾燥させた。4-フェノキシチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボニトリルが固体として単離された（114mg）。LCMS（ES）>95%純粋， m/z 303 $[M+1]^+$ 。

10

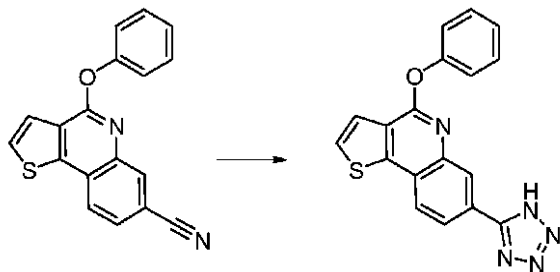
【0778】

（プロセス28）

【0779】

【化 1 1 3】

20



オーブンで乾燥させたフラスコに、窒素雰囲気下で、アジ化ナトリウム（1.4当量，84mg）を入れた。Et₂AlCl（1.4当量，1.08mlのトルエン中1.8M溶液）を注射器を介して添加した。この混合物を室温で4時間攪拌した。4-フェノキシチエノ[3,2-c]キノリン-7-カルボニトリル（1.0当量，20mg）をバイアルに入れた。Et₂AlN₃溶液（0.15mL）を添加し、そして得られた混合物を80℃で5日間攪拌した。この混合物をNaOHの溶液により処理し、そしていくらかの亜硝酸ナトリウムを添加した（pH=13~14）。そのpHを、HCl 6Nで1.5に調整した。その材料を酢酸エチルで抽出した。その材料を、K₂CO₃飽和水溶液を使用して有機相から抽出した。そのpHをHCl 6Nで2.5に調整し、そしてその材料を酢酸エチルで抽出した。その溶媒をエバポレートして、4-フェノキシ-7-（1H-テトラゾール-5-イル）チエノ[3,2-c]キノリンを得た。LCMS（ES）>95%純粋， m/z 303 $[M+1]^+$ 。

30

【0780】

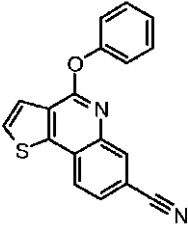
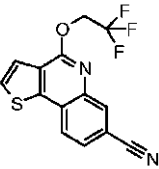
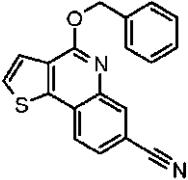
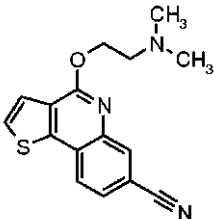
以下の表中の分子を、プロセス27およびプロセス28と類似の手順を使用して、調製した。

40

【0781】

【表 3 8 - 1】

表38

構造	MW	LCMS (ES)m/z, [M+1] ⁺
	302.35	303
	308.28	309
	316.38	317
	297.37	298

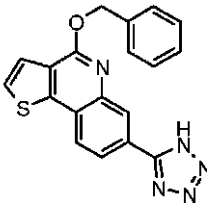
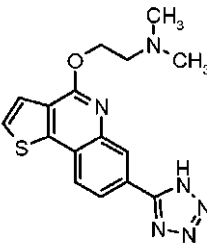
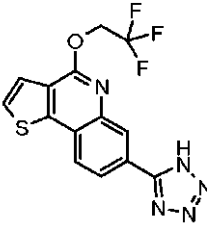
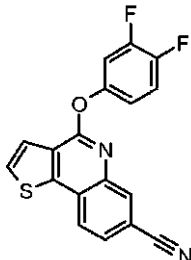
10

20

30

【 0 7 8 2 】

【表 3 8 - 2】

構造	MW	LCMS (ES)m/z, [M+1] ⁺	
	359.40	360	10
	340.40	341	20
	351.31	352	
	338.33	339	30

【 0 7 8 3 】

【表 3 8 - 3】

構造

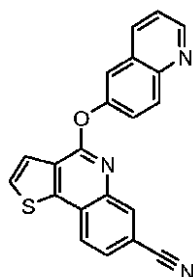
MW

LCMS

(ES)m/z,

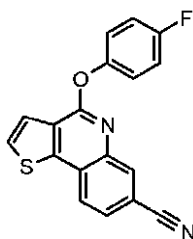
[M+1]⁺

353.40 354



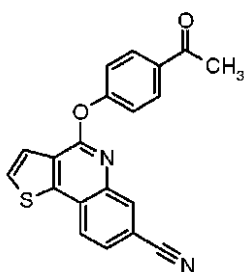
10

320.34 321



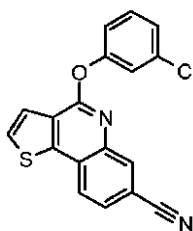
20

344.39 345



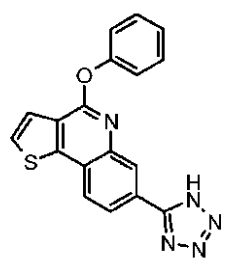
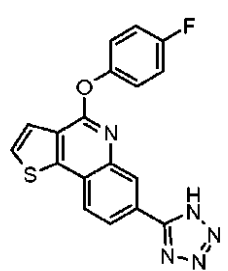
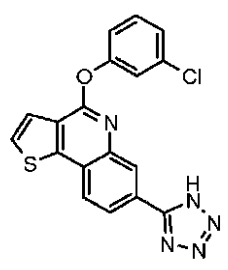
30

336.79 337



【 0 7 8 4】

【表 3 8 - 4】

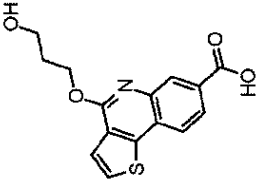
構造	MW	LCMS (ES)m/z, [M+1]+	
	345.38	346	10
	363.37	364	20
	379.82	380	30

種々の化合物についての生物学的活性を、以下の表に要約する。

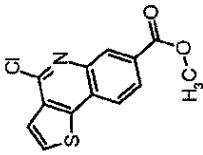
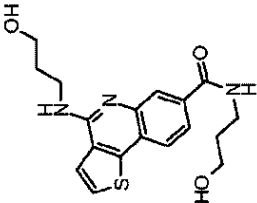
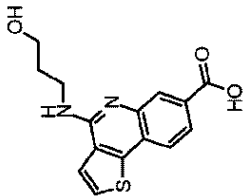
【 0 7 8 5】

【表 3 9 - 1】

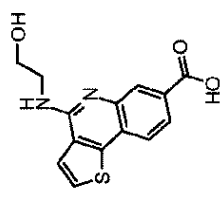
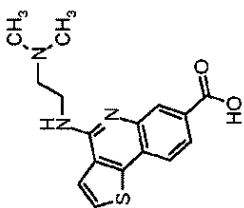
表39

構造	無細胞アッセイ における調節活性 IC50 (uM)						細胞増殖調節活性				
	PIM-1: %阻害 500nM	PIM1	CK2 (20um ATP)	CK2(15um ATP)	CK2: %阻害 500nM	FLT-3 (uM)	HCT- 116 (uM)	HCT- 116 (uM)	Jurkat (uM)	K-562 (uM)	MV-4- 11 (uM)
	-34.721		1.2	0.995				10			

【表 3 9 - 2】

10	10	10
		0.748
		0.67
-30.004	-24.665	-0.688
		

【表 3 9 - 3】

	-49.418	1.1	1.258	10			
	83.428	0.103	0.278	0.102	10	26.018	> 10
							> 10

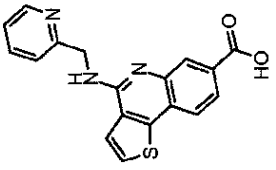
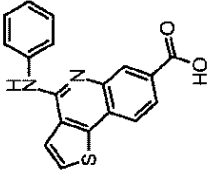
10

20

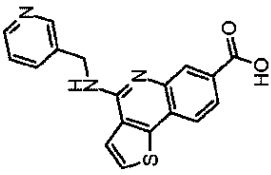
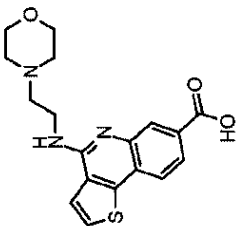
30

40

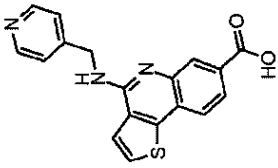
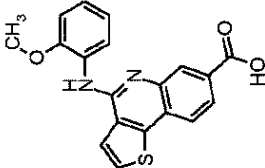
【表 3 9 - 4】

	8.326
	> 10
	6.116
	> 10
10	10
0.622	0.092
0.875	0.32
	0.454
-36.568	15.679
	

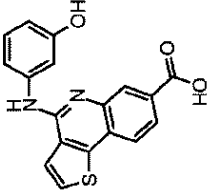
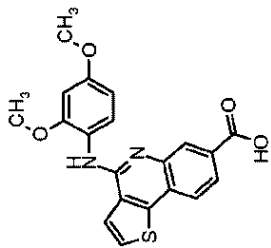
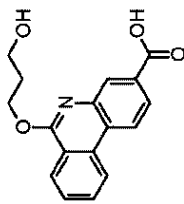
【表 3 9 - 5】

10	10
0.367	0.922
0.9	1.22
59.969	-10.031
	

【表 3 9 - 6】

10	10
0.168	0.171
0.527	0.55
71.259	0.445
	

【表 3 9 - 7】

10	10	10
0.507	0.771	
0.37	2	
6.497	3.875	1.05
		

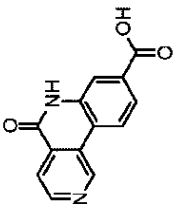
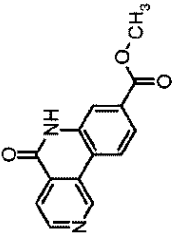
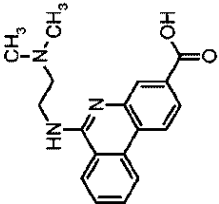
10

20

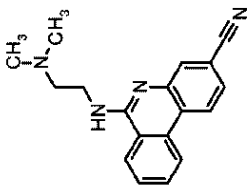
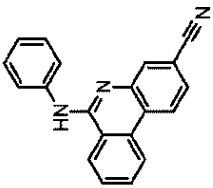
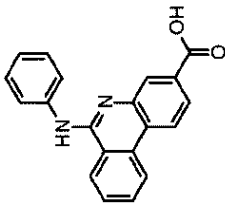
30

40

【表 3 9 - 8】

10	10	10
0.084	1.027	0.569
0.18	2.5	1
1.035	0.802	34.995
		

【表 3 9 - 9】

0.5	10	10
		> 2.5
		1.6
-63.591	-65.42	28.133
		

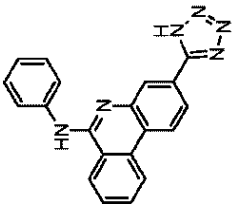
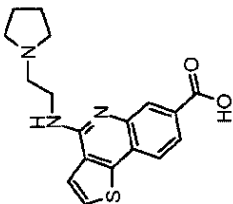
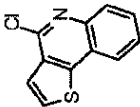
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 0】

		> 10	
		> 10	
10	10	10	
	0.231		
	0.28		
	0.244		
15.754	67.244	-22.124	
			

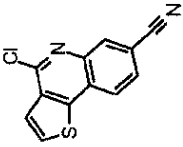
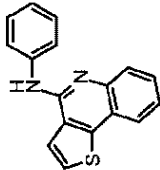
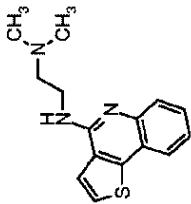
10

20

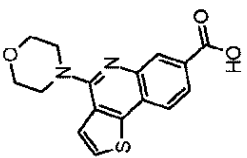
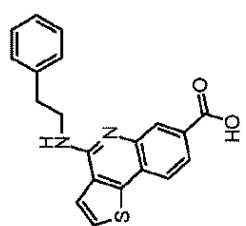
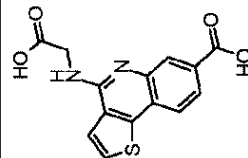
30

40

【表 3 9 - 1 1】

10	10	2.3
-20.218	-22.009	-25.185
		

【表 3 9 - 1 2】

10	10	10
	0.516	
	1.006	
35.744	19.939	-26.078
		

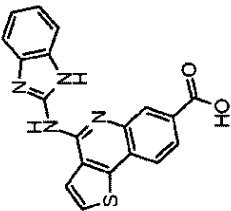
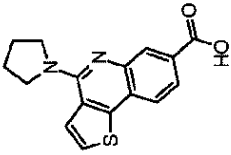
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 3】

	10	10
	-40.065	-16
		

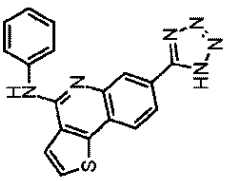
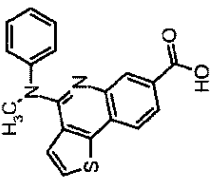
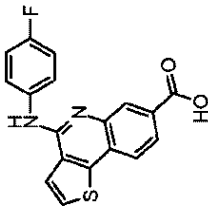
10

20

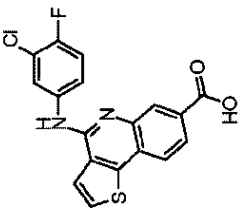
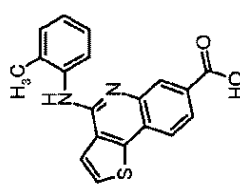
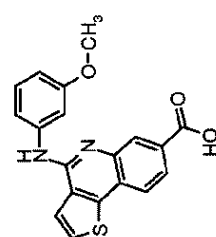
30

40

【表 3 9 - 1 4】

	70.879	0.262	0.19	0.096			10	> 10	1.086
	61.399	0.404	1.5				10	> 10	> 10
	66.705	0.32	0.31	0.219			10		

【表 3 9 - 1 5】

	80.781	0.257	0.15	0.096		10	> 10	0.455
	-15.51		1.1	0.97		10		
	23.408		0.12	0.077		10		

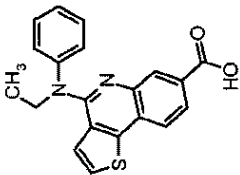
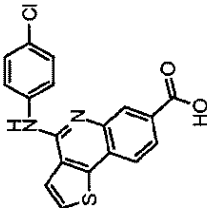
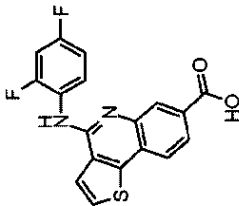
10

20

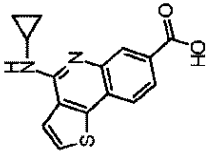
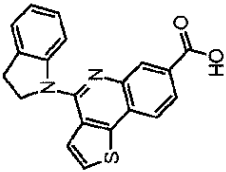
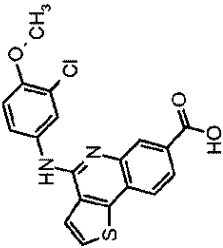
30

40

【表 3 9 - 1 6】

		0.258	
		> 10	
10	10	10	10
	0.178	0.823	
	0.21	0.67	
	0.289	0.362	
35.414	69.128	67.178	
			

【表 3 9 - 1 7】

10	10	10
0.807	0.32	0.131
0.97	0.58	0.43
37.385	-9.953	-2.651
		

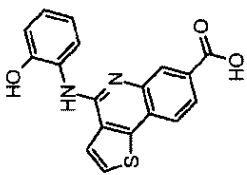
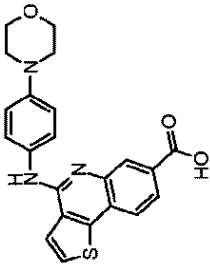
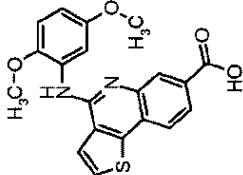
10

20

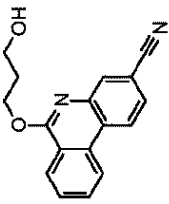
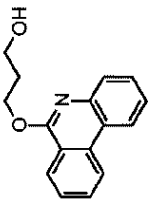
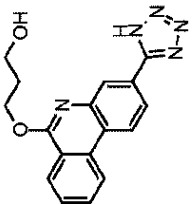
30

40

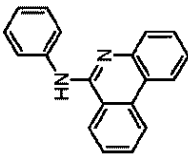
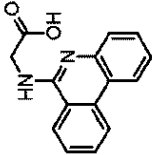
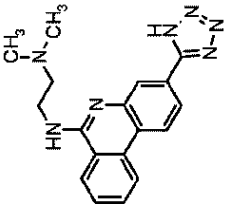
【表 3 9 - 1 8】

10	10	10
0.257	0.666	0.238
0.82	1.17	0.431
-3.124	1.171	-3.223
		

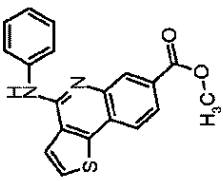
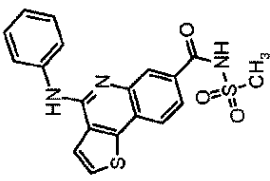
【表 3 9 - 1 9】

10	10	10
3.044	7.284	40.811
		

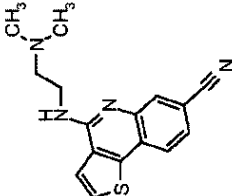
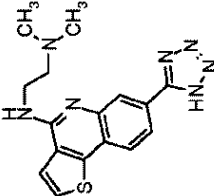
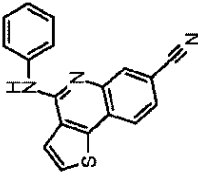
【表 3 9 - 2 0】

10	10	10
-23.853	-17.542	56.924
		

【表 3 9 - 2 1】

10	10
2.592	-15.713
	

【表 3 9 - 2 2】

	-3.839	0.047	0.31	0.252	-2.848	0.4	> 10	> 10	
	92.87	0.047	0.31	0.252	-2.848	0.4	> 10	> 10	
	-22.328								

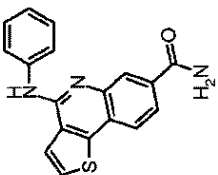
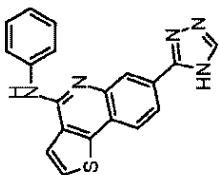
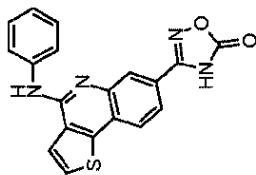
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 3】

	6.257	
	7.597	
8.7	4.9	10
-38.122	-3.302	5.779
		

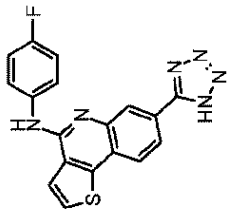
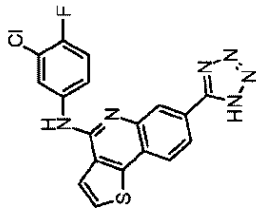
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 4】

	4.528	
	> 10	
	10	10
	0.371	0.194
	0.372	0.382
	0.174	0.702
	74.316	67.411
		

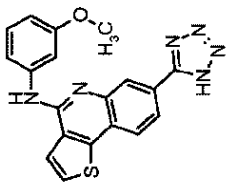
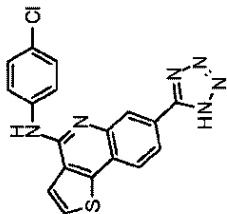
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 5】

	10	10
	0.172	0.233
	0.3	0.407
	0.352	0.501
	55.664	66.357
		

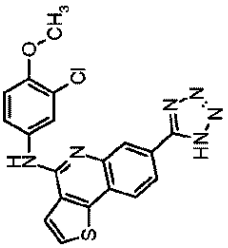
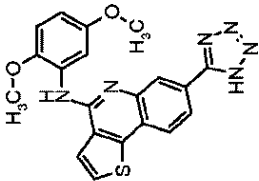
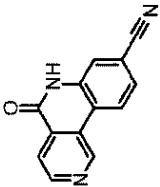
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 6】

		> 10
10	10	
0.256	0.358	
0.462	10	
25.563	21.756	-16.047
		

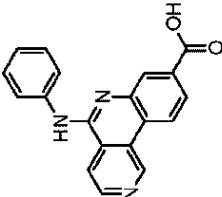
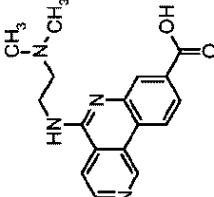
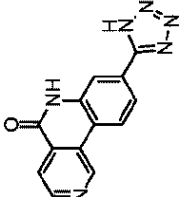
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 7】

	21.873	1.02	0.01	0.006	100.145				13.289	23.672	4.014	6.447
	63.579	0.242	0.019	0.025					> 10	23.792	> 10	> 10
	3.296								15			

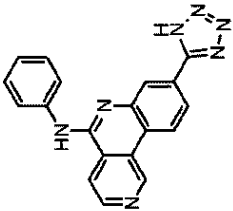
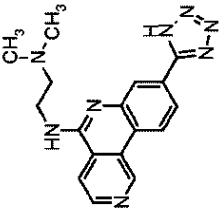
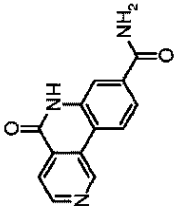
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 8】

> 10	> 10	> 10
0.07	0.311	
0.06	0.13	
33.144	38.052	4.178
		

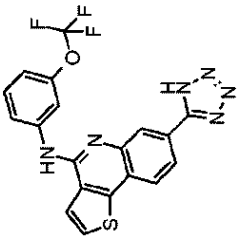
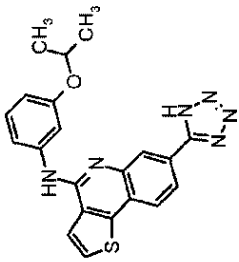
10

20

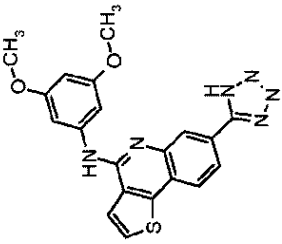
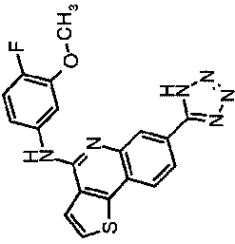
30

40

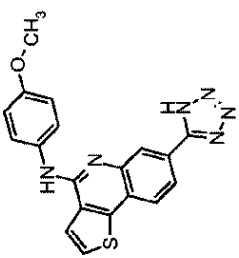
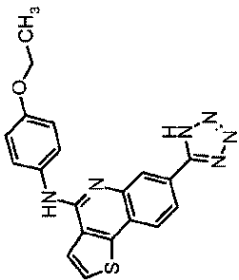
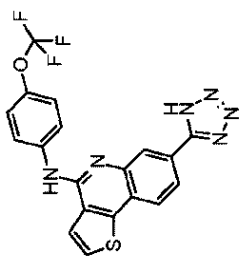
【表 3 9 - 2 9】

15	> 10
0.611	0.42
0.42	0.27
30.731	31.92
	

【表 3 9 - 3 0】

15	> 10
0.348	0.812
0.35	0.89
0.465	
55.827	34.951
	

【表 3 9 - 3 1】

> 10	> 10	> 10
> 1.1		
62.952	46.132	32.467
		

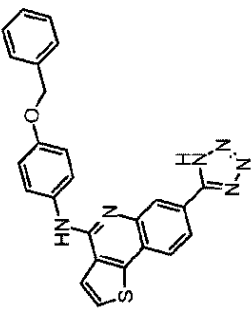
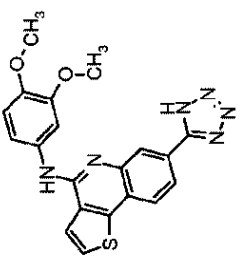
10

20

30

40

【表 3 9 - 3 2】

	15	> 10
		0.809
	9.03	55.549
	 	

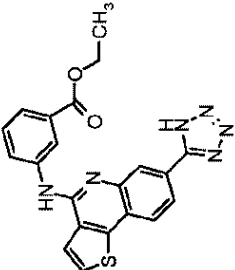
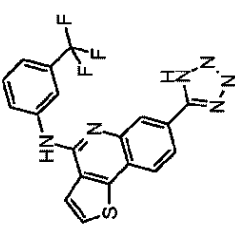
10

20

30

40

【表 3 9 - 3 3】

		0.093
		> 10
	> 10	> 10
		> 0.4
		0.458
		0.406
		0.205
	34.021	59.03
		

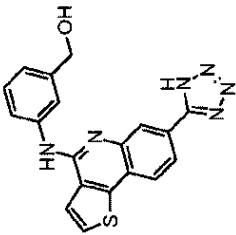
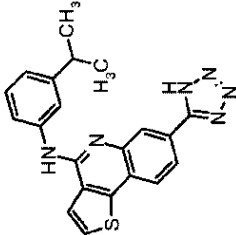
10

20

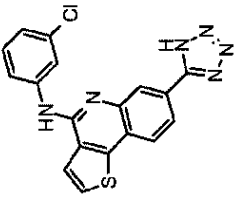
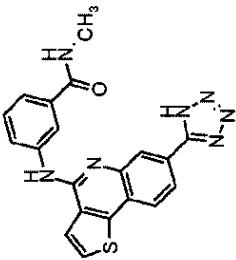
30

40

【表 3 9 - 3 4】

	0.609	
	> 10	
	15	> 10
	0.154	
	0.216	
	0.162	
	87.626	35.938
		

【表 3 9 - 3 5】

	8.888	4.222
	15	>10
	0.129	0.171
	0.181	0.283
	0.345	0.329
	83.349	81.719
		

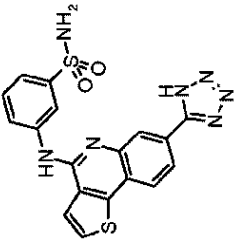
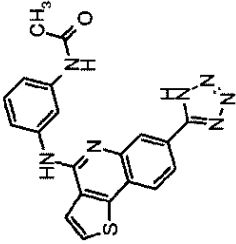
10

20

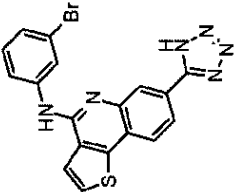
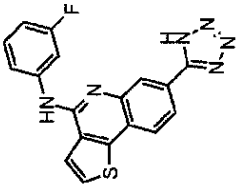
30

40

【表 3 9 - 3 6】

	> 10	
	> 10	
	> 10	15
	0.198	0.485
	0.268	0.524
	0.088	
	83.858	27.077
	 	

【表 3 9 - 3 7】

	0.549	0.525
	> 10	> 10
		5.11
	> 10	15
		> 0.4
		87.59
	0.122	0.075
	0.14	0.096
	0.22	0.138
	65.881	78.628
		

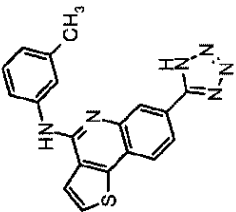
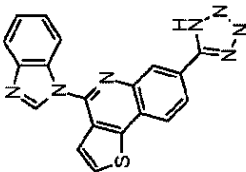
10

20

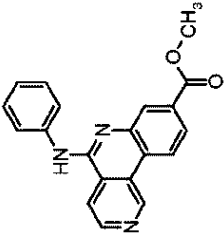
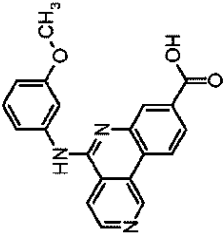
30

40

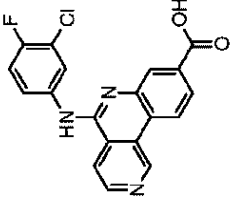
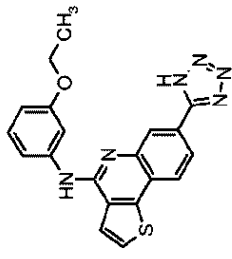
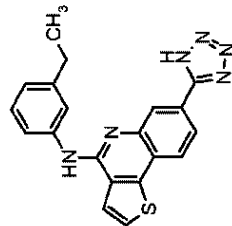
【表 3 9 - 3 8】

	15	15
	0.235	
	0.375	
	0.386	> 1.1
	58.044	71.589
		

【表 3 9 - 3 9】

		1.119
		5.856
	6.831	6.517
	15	> 10
		0.009
	0.113	0.004
	0.2	0.007
		0.088
	-3.017	75.919
		

【表 3 9 - 4 0】

	82.028	0.115	0.006	0.004	0.041	4.336	2.683	7.444	1.7
		57.652	0.384	0.423	0.346	> 10			
		61.042	> 1.1	0.509	0.358	> 10			
									

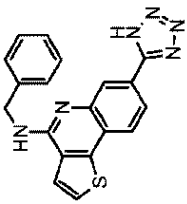
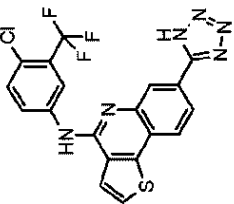
10

20

30

40

【表 3 9 - 4 1】

	> 10	> 10
	-21.224	-46.388
		

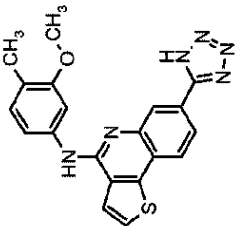
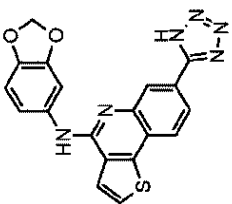
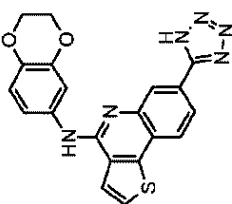
10

20

30

40

【表 3 9 - 4 2】

> 10	> 10	> 10
		0.29
		0.63
34.124	17.972	26.725
		

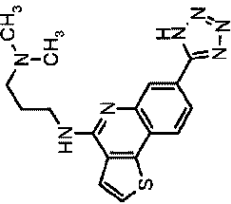
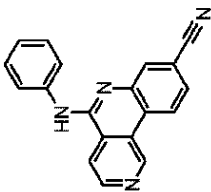
10

20

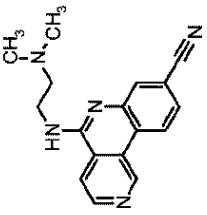
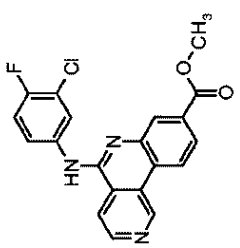
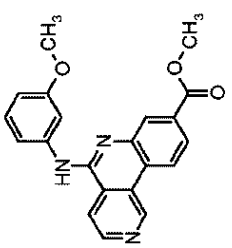
30

40

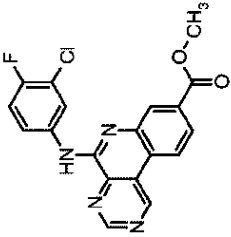
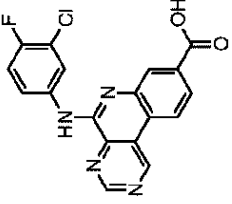
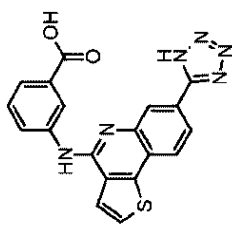
【表 3 9 - 4 3】

	15	6.896
	0.511	
	58.153	2.124
		

【表 3 9 - 4 4】

	4.249	3.402
1.604	3.939	15
	1.469	> 2.5
	1.661	
-11.505	10.23	19.442
		

【表 3 9 - 4 5】

20.261	4.286	
> 10	> 10	15
6.259	99.163	79.122
	0.01	0.135
	0.368	0.648
-17.88	54.779	58.044
		

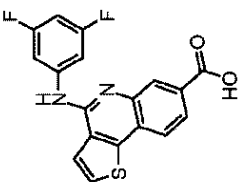
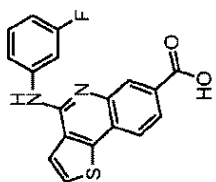
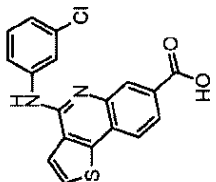
10

20

30

40

【表 3 9 - 4 6】

	84.375	0.082		0.07	84.652	> 10	5.855	> 10	0.333
	82.723	0.136		0.068	84.968	> 10	5.925	> 10	0.475
	81.078	0.391		0.032	94.192	15	12.363		

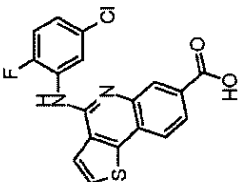
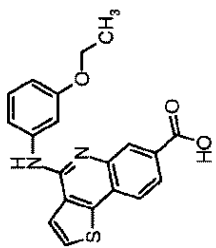
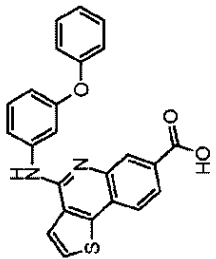
10

20

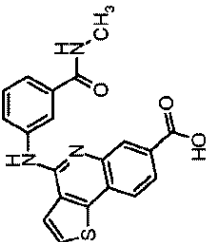
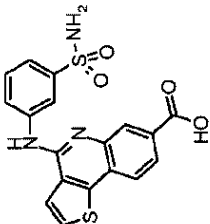
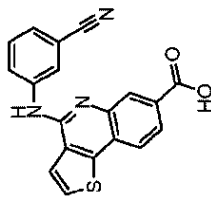
30

40

【表 3 9 - 4 7】

17.642		
> 10	> 10	> 10
86.553	78.381	59.832
0.07	0.126	0.395
0.42		
52.79	16.805	-10.177
		

【表 3 9 - 4 8】

	18.31				0.129	75.49			> 10	8.686		
	21.733				0.103	83.303			> 10	10.159		
	71.405	0.213			0.081	91.712			15	17.611	> 10	0.226

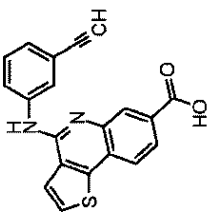
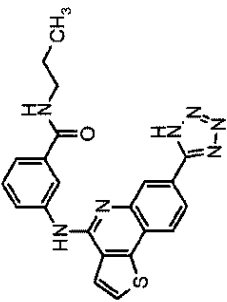
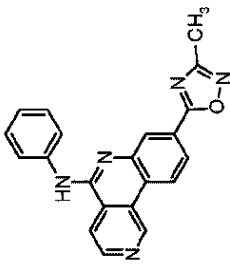
10

20

30

40

【表 3 9 - 4 9】

13.571		
15	15	> 10
96.506	66.492	27.173
0.028	0.38	
		> 1.1
26.036	47.706	32.697
		

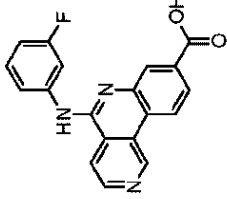
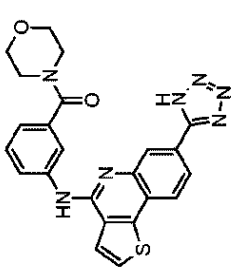
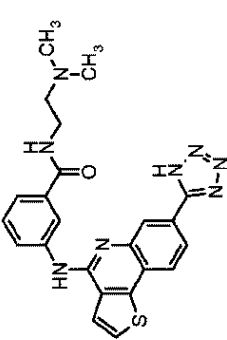
10

20

30

40

【表 3 9 — 5 0】

	96.115	0.143		0.005	99.605				3.189	> 10	2.282
	20.991			0.502	58.802					> 10	
	71.063	0.38		0.549	63.541					> 10	

10

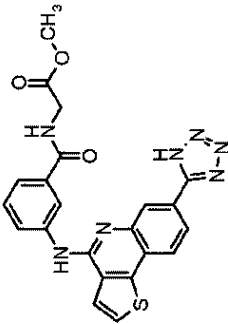
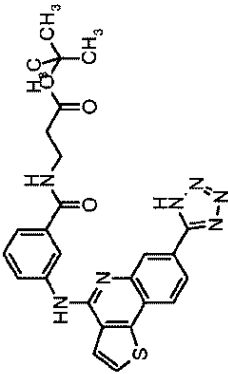
20

30

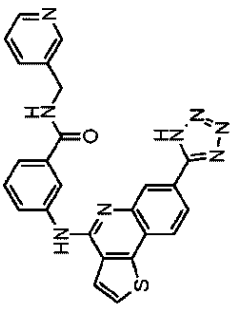
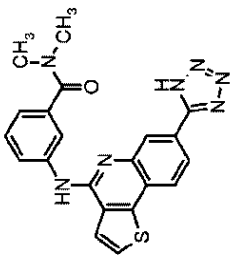
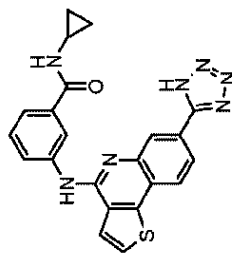
40

50

【表 3 9 - 5 1】

	> 10	> 10
	80.931	40.455
	0.24	
	48.035	-11.727
		

【表 3 9 - 5 2】

		6.973
> 10	> 10	> 10
64.678	71.772	79.18
0.363	0.318	0.237
29.587	49.094	46.755
		

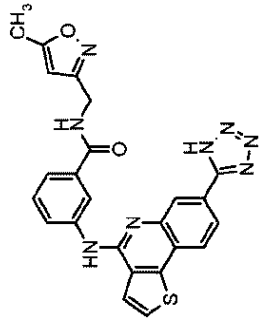
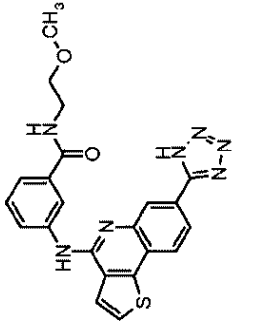
10

20

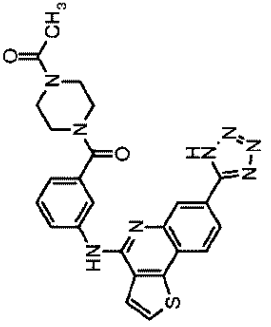
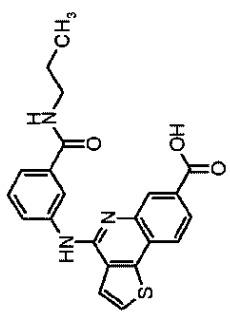
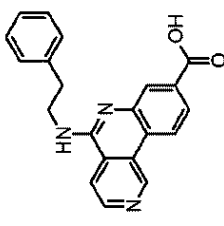
30

40

【表 3 9 - 5 3】

	> 10	> 10
	68.853	72.159
	0.288	0.251
		0.581
	37.569	55.402
		

【表 3 9 - 5 4】

		11.106
> 10	> 10	> 10
70.649	77.094	100.142
0.303	0.224	0.003
		0.536
48.436	13.29	80.935
		

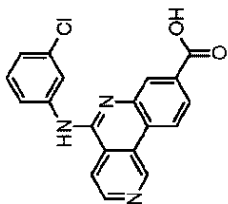
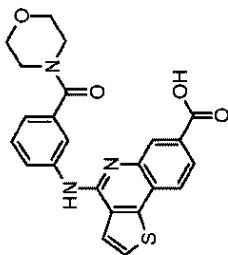
10

20

30

40

【表 3 9 - 5 5】

	1.676	
	4.388	
	3.417	
	5.092	> 10
	0.016	
	101.868	70.294
	0.002	0.307
	0.075	
	89.956	46.375
		

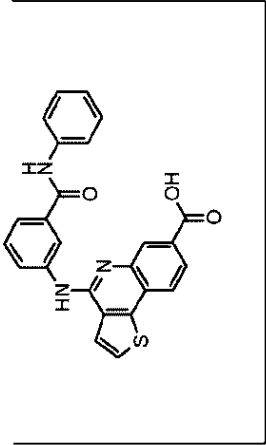
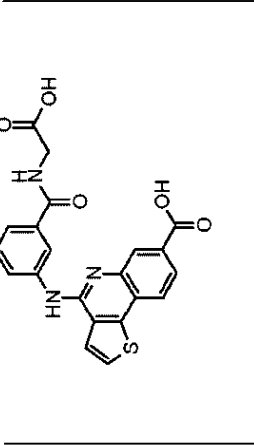
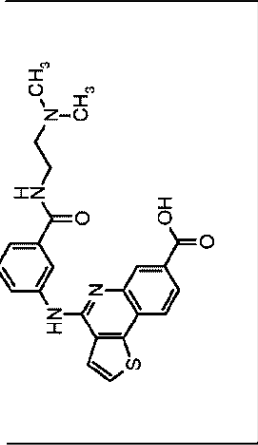
10

20

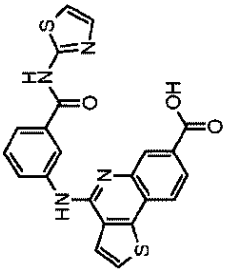
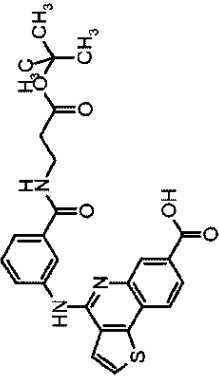
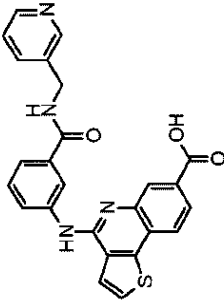
30

40

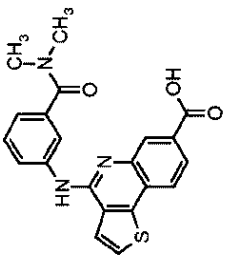
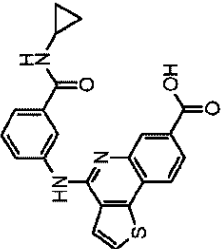
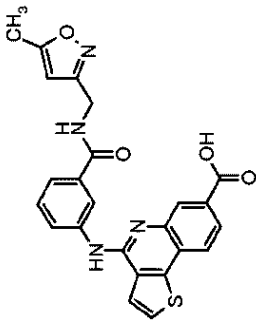
【表 3 9 - 5 6】

> 10	> 10	> 10
37.732	75.224	74.521
	0.192	0.366
		0.436
-20.874	24.017	74.734
		

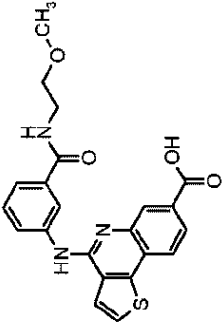
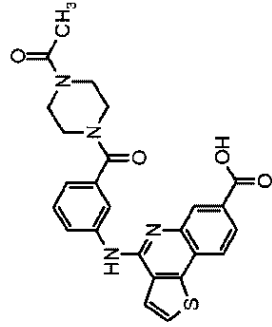
【表 3 9 - 5 7】

> 10	> 10	> 10
52.922	65.495	62.212
5.991	22.361	25.758
		

【表 3 9 - 5 8】

> 10	> 10	> 10
21.344	70.228	62.693
	0.221	
-12.166	37.539	10.606
		

【表 3 9 - 5 9】

	> 10	> 10
	65.154	36.458
	11.997	20.824
		

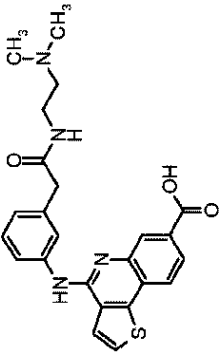
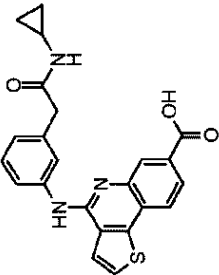
10

20

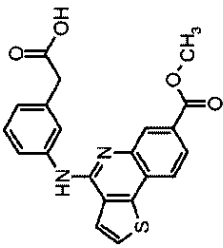
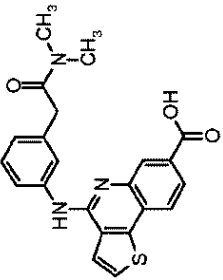
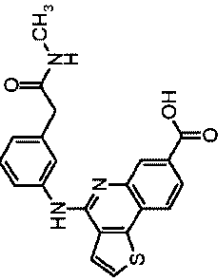
30

40

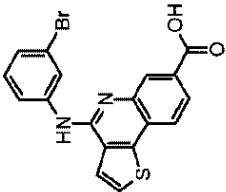
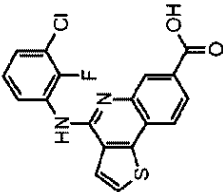
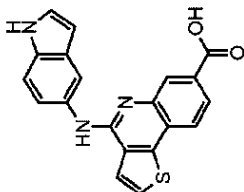
【表 3 9 - 6 0】

	> 10	
	> 10	
	> 10	> 10
	53.346	51.176
	0.283	
	69.236	19.057
		

【表 3 9 - 6 1】

> 10	> 10	> 10
-6.267	55.423	78.051
		0.137
8.937	42.542	37.992
		

【表 3 9 - 6 2】

> 10	> 10	> 10
94.151	66.452	76.964
0.187	0.335	0.156
0.553		0.679
57.899	27.607	51.924
		

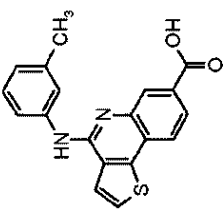
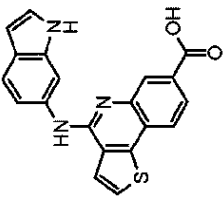
10

20

30

40

【表 3 9 - 6 3】

	> 10	> 10
	86.542	88.594
	0.09	0.121
	0.53	
	59.09	47.173
		

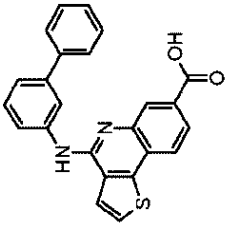
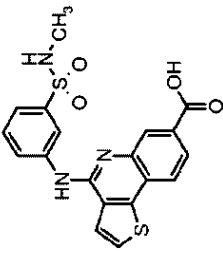
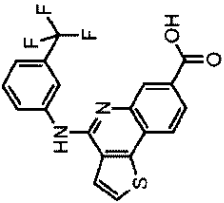
10

20

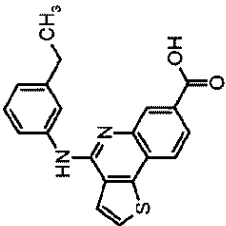
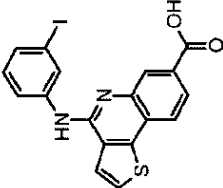
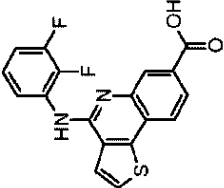
30

40

【表 3 9 - 6 4】

		> 10	> 10
		> 10	> 10
> 10	> 10	> 10	> 10
65.753	85.186	82.187	
	0.281	0.061	
	0.159	0.197	
4.583	82.844	74.738	
			

【表 3 9 - 6 5】

> 10	> 10	> 10
83.847	94.496	48.438
0.242	0.091	0.256
0.814		0.855
51.599	40.548	72.851
		

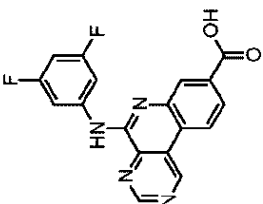
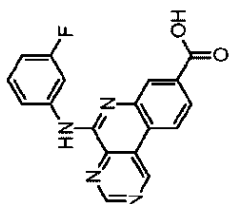
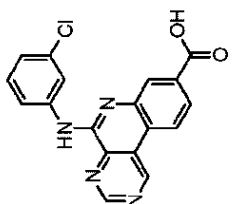
10

20

30

40

【表 3 9 - 6 6】

			> 10
	2.407	1.768	1.129
	2.591	1.89	0.882
	4.055	7.102	7.194
	97.434	94.26	97.005
	0.009	0.005	0.007
	> 1.1	0.367	0.37
	79.98	77.768	68.18
			

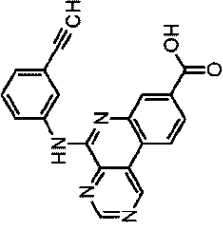
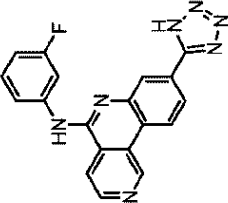
10

20

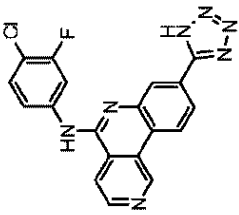
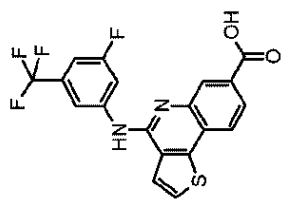
30

40

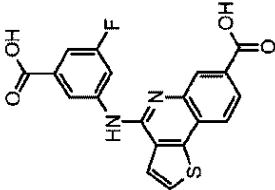
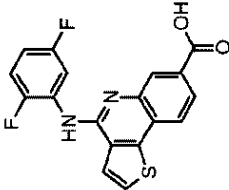
【表 3 9 - 6 7】

	0.464	
	2.485	40.616
	3.341	9.434
	5.863	> 10
	98.351	96.964
	0.004	0.045
	0.306	
	65.855	45.018
		

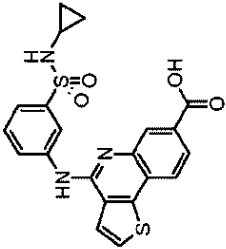
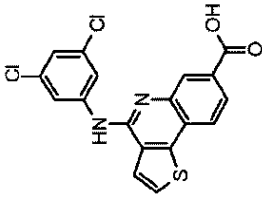
【表 3 9 - 6 8】

> 50	
18.757	
> 10	> 10
94.381	80.942
0.049	0.156
	0.336
9.304	82.573
	

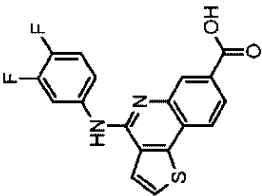
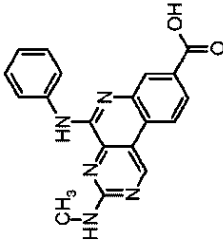
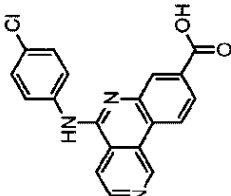
【表 3 9 - 6 9】

> 10	> 10
79.922	76.36
0.127	0.138
0.521	0.308
50.956	67.062
	

【表 3 9 - 7 0】

	11.026
	4.309
>10	8.758
81.193	93.175
0.116	0.035
0.568	
75.362	67.148
	

【表 3 9 - 7 1】

	85.716	0.239		0.127	75.678				0.832		> 10	0.658
	20.832			0.018	97.556				2.989	0.728	1.68	> 10
	82.988	0.284		0.007	98.442				6.724	2.525	8.652	1.56

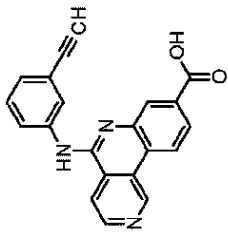
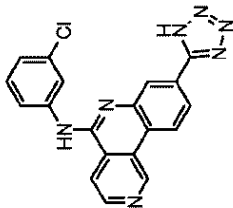
10

20

30

40

【表 3 9 - 7 2】

	> 10	0.032
	3.333	8.204
	2.778	14.25
	10.796	> 10
		0.305
	99.706	95.316
	0.003	0.045
	0.296	0.863
	84.075	48.622
		

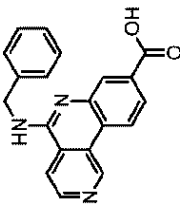
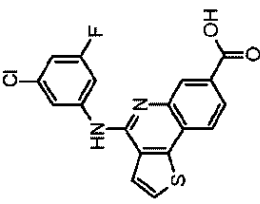
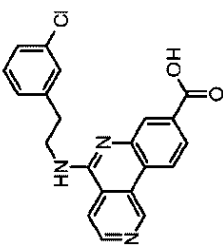
10

20

30

40

【表 3 9 - 7 3】

		0.745	
		> 10	9.181
17.697			18.881
> 10	> 10	> 10	> 10
98.918	89.803	99.218	
0.009	0.076	0.005	
0.675	0.299	1.059	
44.441	89.997	43.108	
			

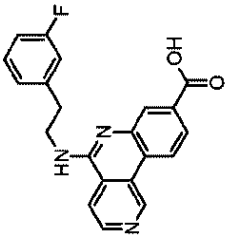
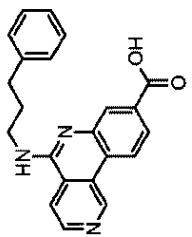
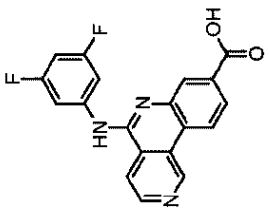
10

20

30

40

【表 3 9－7 4】

		
73.95	69.65	92.423
0.351	0.441	0.111
0.007	0.016	0.005
99.713	98.386	99.511
> 10	> 10	4.326
12.222	13.227	2.41
8.11	7.171	3.264
> 10		> 10

【表 3 9 - 7 5】

	86.97	0.252	0.131	86.23			> 10	1.455
	92.38	0.058	0.004	99.643	0.012	> 10	21.997	9.153
								

10

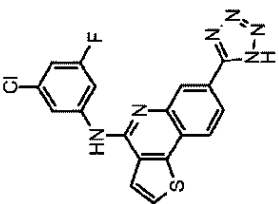
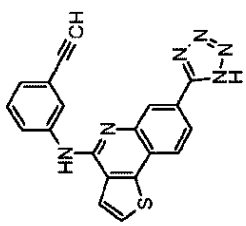
20

30

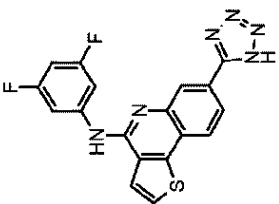
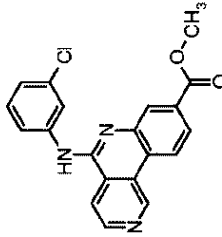
40

50

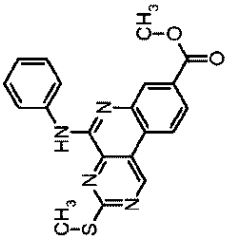
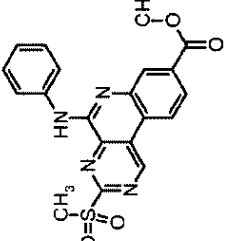
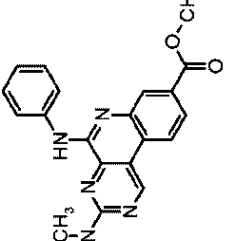
【表 3 9 - 7 6】

> 10	> 10
83.744	91.808
0.289	0.141
0.562	0.716
81.956	64.561
	

【表 3 9 - 7 7】

	86.909	0.414			0.204	83.045				> 10	> 10	2.198
	7.825				> 0.75	13.355	> 0.4			> 10	0.217	0.161

【表 3 9 - 7 8】

9.564	0.967	4.06
6.431	-44.24	-12.109
> 0.75	> 0.75	> 0.75
-26.653	-27.759	-9.762
		

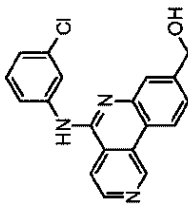
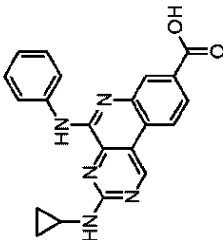
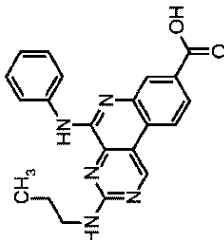
10

20

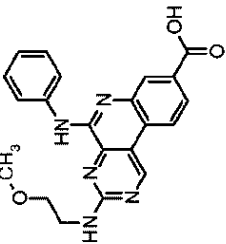
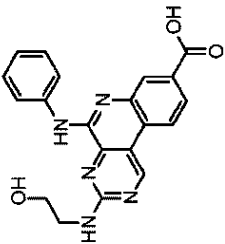
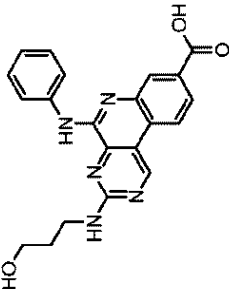
30

40

【表 3 9 - 7 9】

	4.222				0.711	26.885	0.013		4.284		5.522	0.529
	18.359				0.027	101.583			1.943		0.494	0.195
	29.916				0.051	100.779			> 10		4.533	

【表 3 9 - 8 0】

		> 10	
		> 10	
5.803	26.127	7.896	
> 10	> 10	> 10	
98.141	99.594	98.566	
0.069	0.02	0.026	
18.752	45.65	49.341	
			

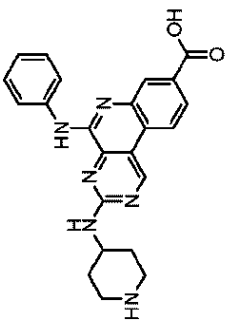
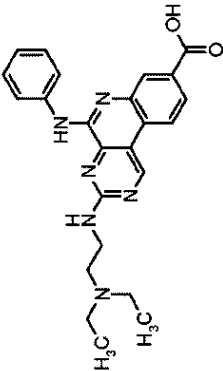
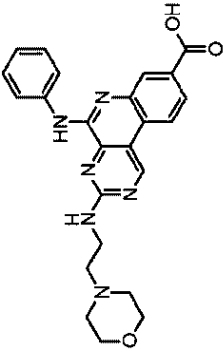
10

20

30

40

【表 3 9 - 8 1】

		0.358
		1.155
18.909	13.068	5.701
> 10	> 10	> 10
99.806	93.689	90.209
0.056	0.163	0.107
-2.53	4.268	30.573
		

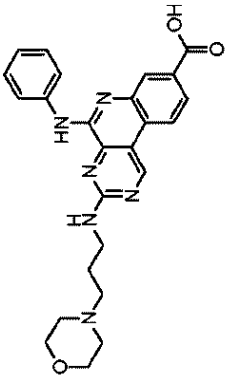
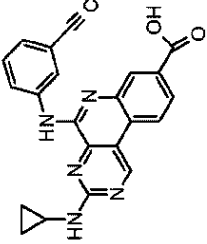
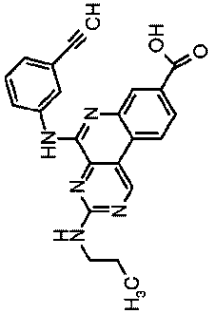
10

20

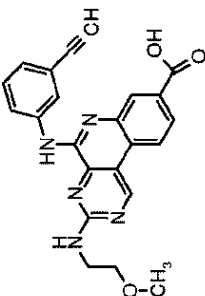
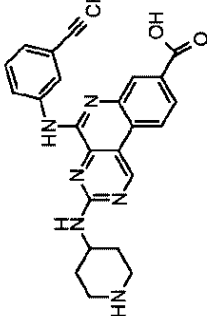
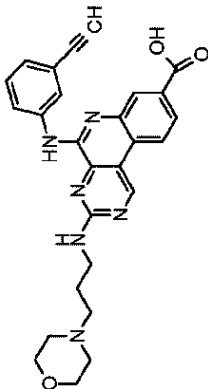
30

40

【表 3 9 - 8 2】

2.176	1.272	2.673	
> 10	7.303	> 10	
93.141	99.762	98.155	
0.089	0.046	0.06	
33.671	-38.646	45.618	
			

【表 3 9 - 8 3】

	55.5	> 1.1		0.04	98.926		8.054	0.94		> 10	9.55	> 10	0.237
	28.955			0.144	91.618								
	41.564			0.25	84.584								

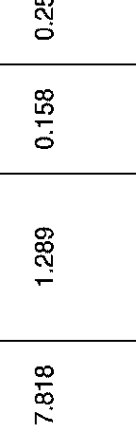
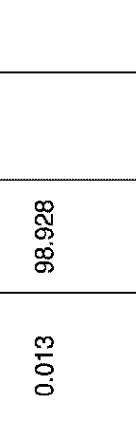
10

20

30

40

【表 3 9 — 8 4】

	68.181	0.661	0.009	99.937				4.694	1.288		
	73.593	0.408	0.018	95.155				3.989	3.046	> 10	> 10
			0.013	98.928				7.818	1.289	0.158	0.257

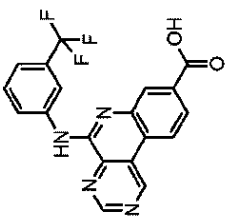
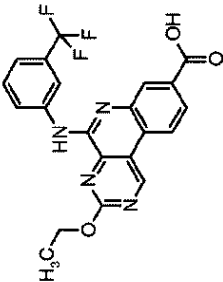
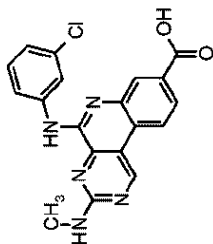
10

20

30

40

【表 3 9 - 8 5】

2.529	35.933	1.093
> 10	> 10	> 10
97.839		
0.011	> 0.75	0.018
	-5.004	51.49
		

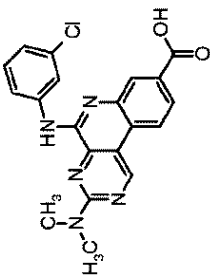
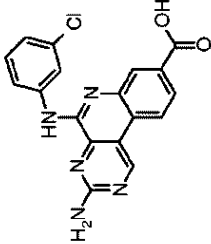
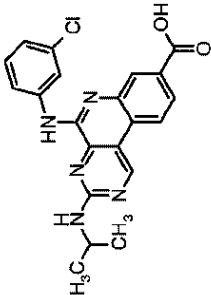
10

20

30

40

【表 3 9 - 8 6】

5.83	1.144	18.418
> 10	> 10	> 10
> 0.75	0.004	0.134
	85.705	-0.505
		

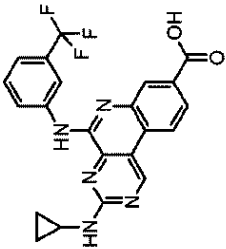
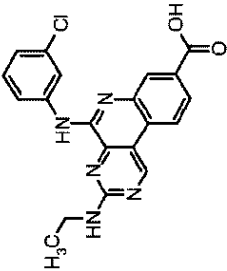
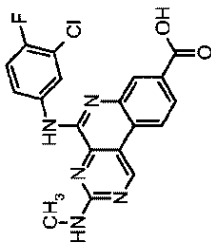
10

20

30

40

【表 3 9 - 8 7】

		-17.317
		18.631
		
0.009	0.03	0.02
> 0.4		
> 10	> 10	> 10
3.134	3.056	1.238
> 10		> 10
> 10		0.655

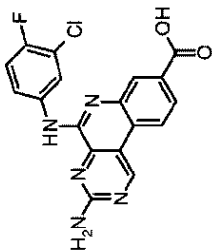
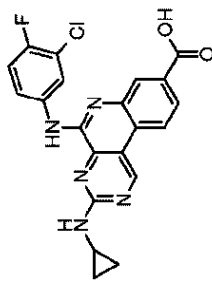
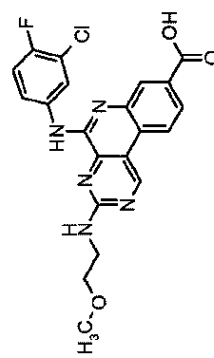
10

20

30

40

【表 3 9 - 8 8】

	38.832				0.007	103.334				11.25	4.338		
	6.633				0.083	97.894				> 10	1.538	> 10	> 10
	22.914				0.052	99.02				> 10	0.413		

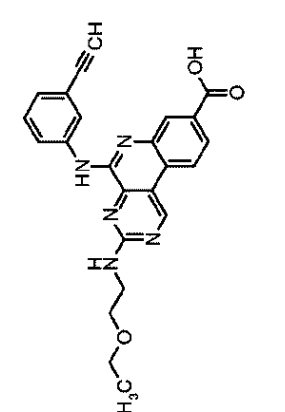
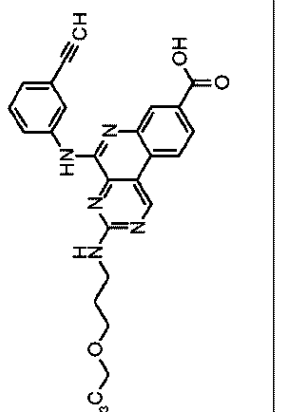
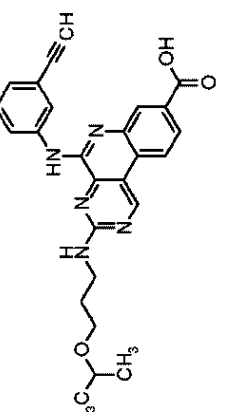
10

20

30

40

【表 3 9 - 8 9】

	12.114					0.171	87.163		> 10	1.133	> 10	0.141
	2.186					0.107	98.251		> 10	0.389		
	-1.778					0.349	58.822		> 10	2.365		

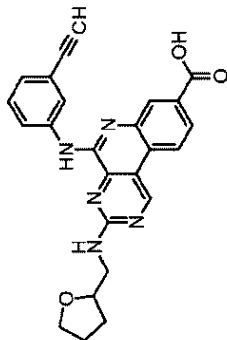
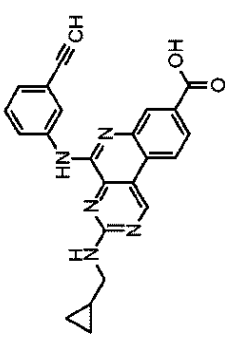
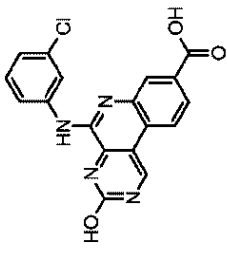
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 0】

	1.483					0.114	92.801					> 10	2.043	> 10	0.284
	3.075					0.05	97.77					> 10	0.424	0.25	0.128
	3.529					0.214	67.991					> 10	> 50		

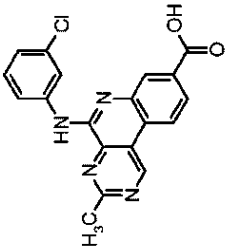
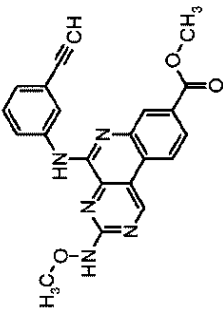
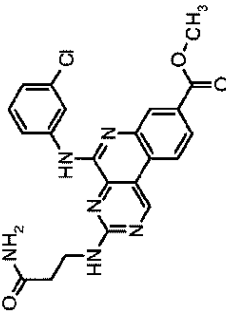
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 1】

4.95	26.984	4.406
> 10	> 10	> 10
87.317		
0.172	> 0.75	> 0.75
12.92	0.371	-12.555
		

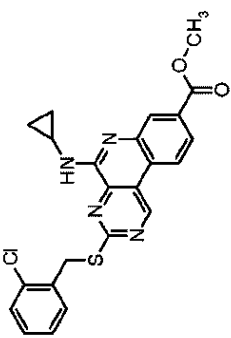
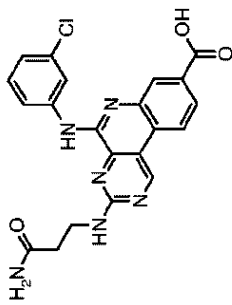
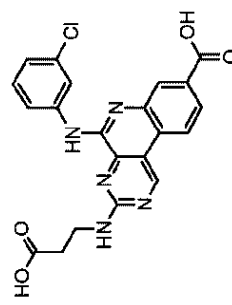
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 2】

4.669	37.705	> 50
> 10	> 10	> 10
> 0.75	0.028	0.021
-0.924		24.195
		

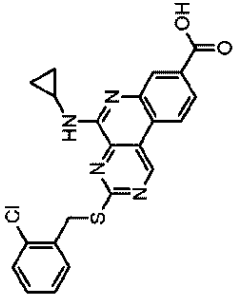
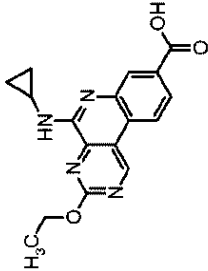
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 3】

	29.325	18.503
	> 10	> 10
	> 0.75	0.493
	7.487	11.127
		

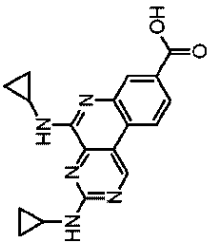
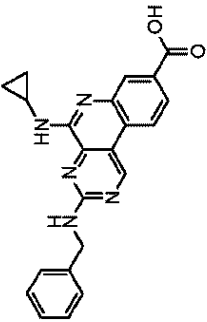
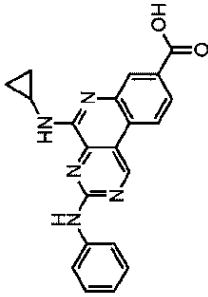
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 4】

3.449	8.819	4.598
> 10	> 10	> 10
0.006	0.059	0.026
27.103	34.532	45.952
		

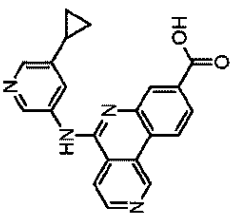
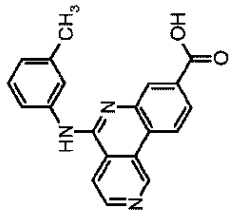
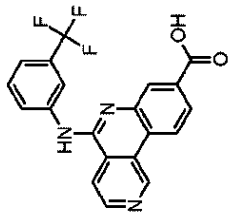
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 5】

		0.593	0.354
		> 10	> 10
> 50		3.453	3.146
> 10		> 10	5.139
> 0.75		0.006	0.011
		0.177	0.16
		86.687	88.846
			

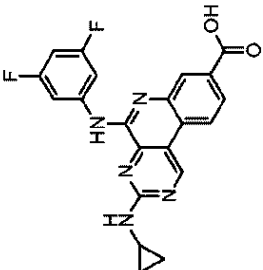
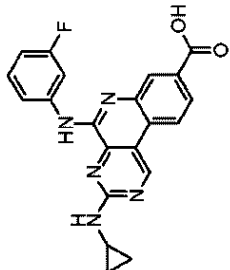
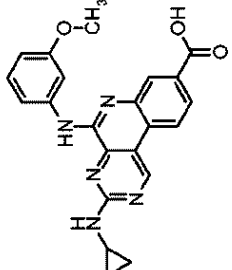
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 6】

6.024	3.56	3.443
> 10	> 10	> 10
0.102	0.086	0.134
48.944	59.276	36.467
		

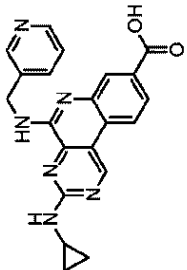
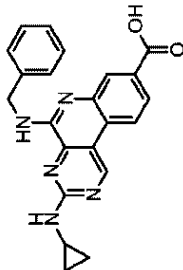
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 7】

	25.751	16.923
	> 10	> 10
	0.018	0.035
	26.902	25.269
		

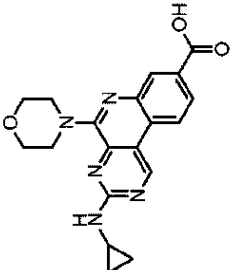
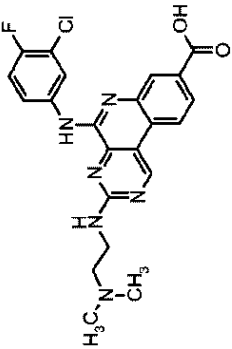
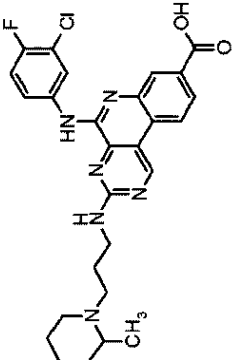
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 8】

3.667	1.253	2.864
> 10	> 10	9.8
> 0.75	0.168	0.686
26.017	52.998	38.927
		

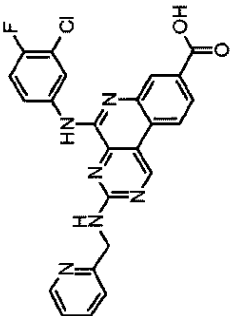
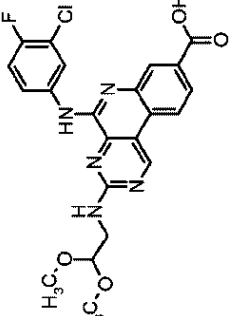
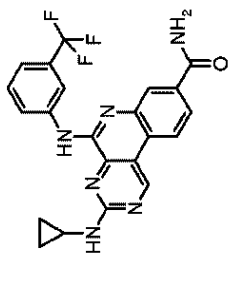
10

20

30

40

【表 3 9 - 9 9】

		0.149
		0.157
2.586	1.124	1.158
> 10	> 10	> 10
		0.343
0.356	0.103	> 0.75
59.089	57.642	12.537
		

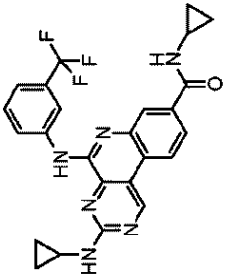
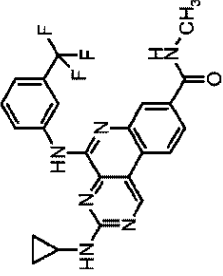
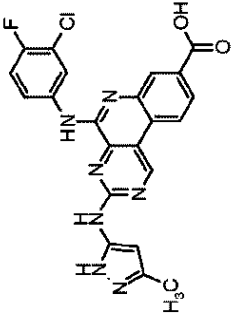
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 0 0】

3.923	3.646	1.34
> 10	> 10	> 10
> 0.75	> 0.75	0.513
16.738	16.241	66.105
		

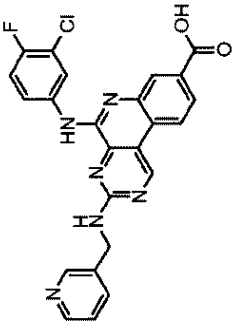
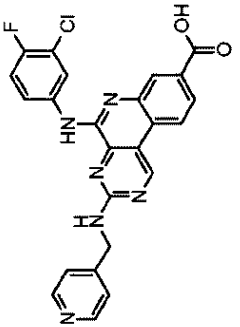
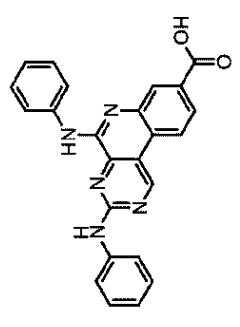
10

20

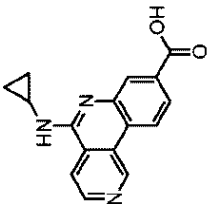
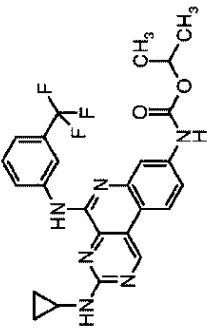
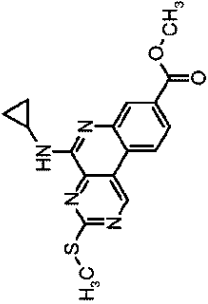
30

40

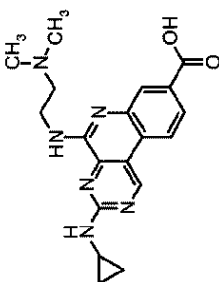
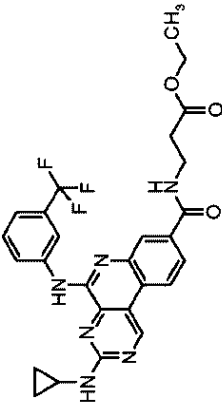
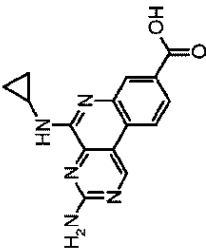
【表 3 9 - 1 0 1】

1.495	5.11	8.977
> 10	> 10	> 10
0.027		0.185
19.611		13.008
		

【表 3 9 - 1 0 2】

		0.108	
		0.061	
37.461		1.158	> 50
> 10		> 10	> 10
		> 0.4	
0.016		> 0.75	> 0.75
28.079		10.136	17.072
			

【表 3 9 - 1 0 3】

	-37.543	> 0.75	> 10	33.951	
	10.486		> 10	7.242	
	60.101	0.023	> 10	26.676	

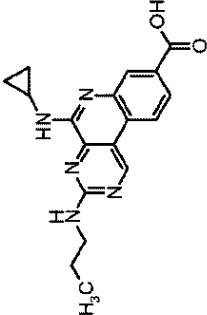
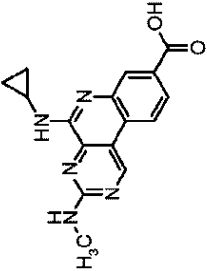
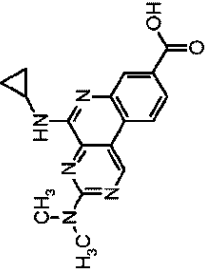
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 0 4】

9.374	9.678	> 50
> 10	> 10	> 10
0.015	0.014	> 0.75
	0.535	
13.151	52.427	-38.492
		

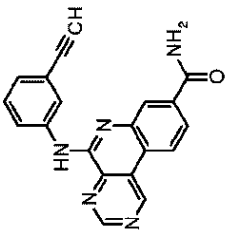
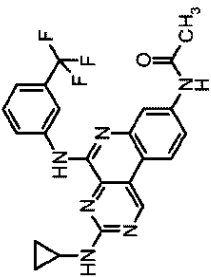
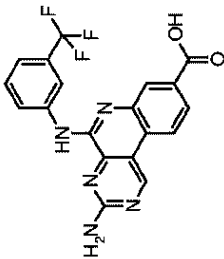
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 0 5】

31.501	1.219	2.656
> 10	> 10	> 10
	> 0.75	0.014
		0.443
-38.116	-39.83	74.326
		

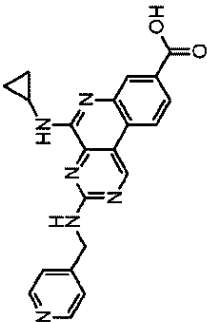
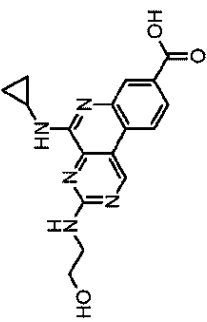
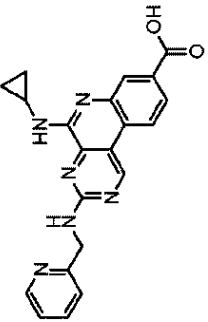
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 0 6】

35.553	> 50	23.256
> 10	> 10	> 10
0.093	0.01	0.035
8.179	22.448	11.2
		

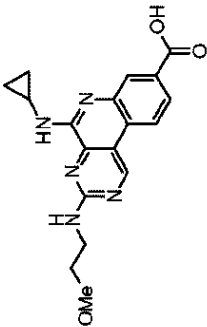
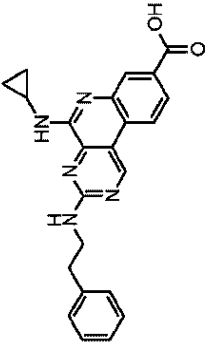
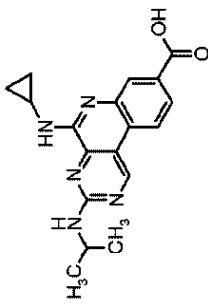
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 0 7】

13.692	0.826	2.142
> 10	> 10	> 10
0.013	0.033	0.02
		> 1.1
17.223	-11.09	73.28
		

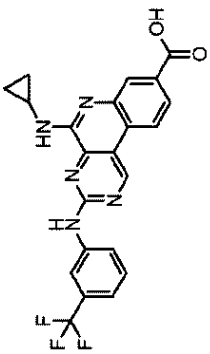
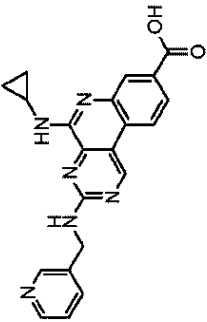
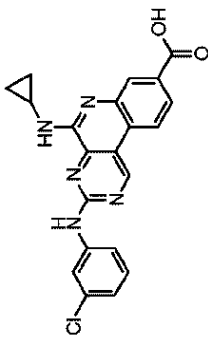
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 0 8】

2.389	> 50	2.17
> 10	> 10	> 10
0.198	0.023	0.095
44.161		23.172
		

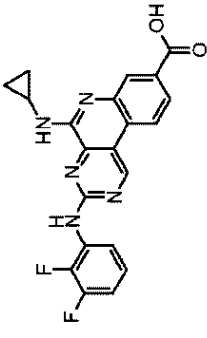
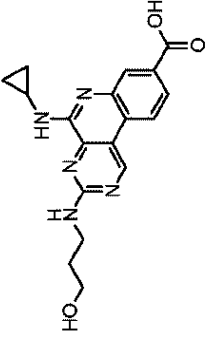
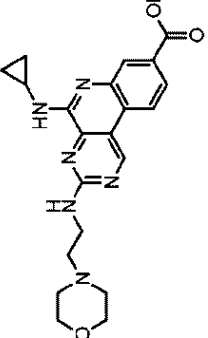
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 0 9】

2.377	> 50	20.967
> 10	> 10	> 10
0.017	0.164	
71.688	-15.942	41.202
		

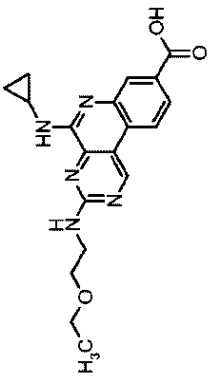
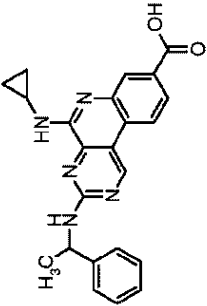
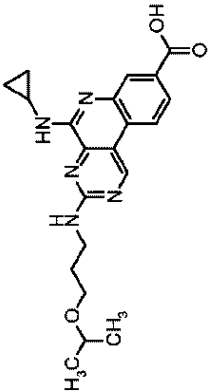
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 1 0】

18.081	28.662	16.613
> 10	> 10	> 10
0.058	0.228	0.074
-8.193	-32.739	-40.186
		

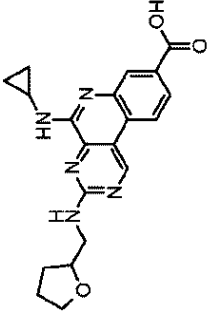
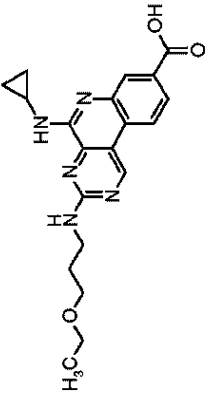
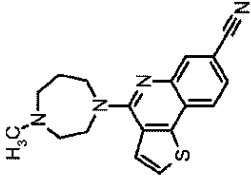
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 1 1】

21.506	2.021	
> 10	3.644	2.634
0.042	0.045	
10.54	9.555	-10.016
		

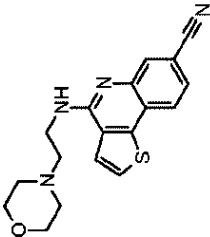
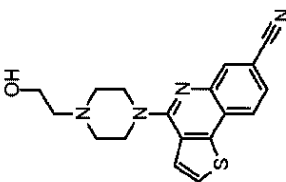
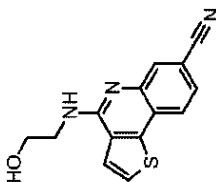
10

20

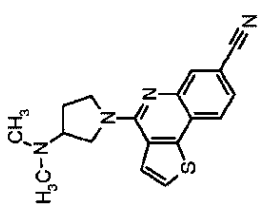
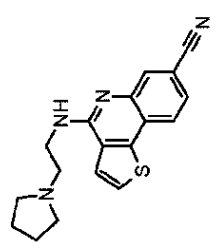
30

40

【表 3 9 - 1 1 2】

>10	9.378	>10
-23.756	-17.567	-2.909
		

【表 3 9 - 1 1 3】

	3.864	2.198
	-16.483	-22.431
		

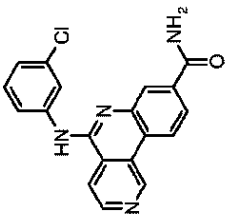
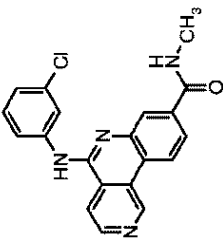
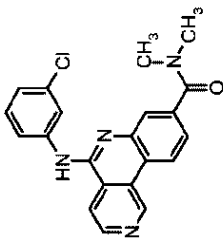
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 1 4】

	-3.438			0.417	91.207	0.003		2.133	0.91	1.226	0.037
	-39.827			> 0.75		> 0.4		> 10	13.691	> 10	> 10
	4.853			> 0.75		> 0.4		8.167	1.512	> 10	> 10

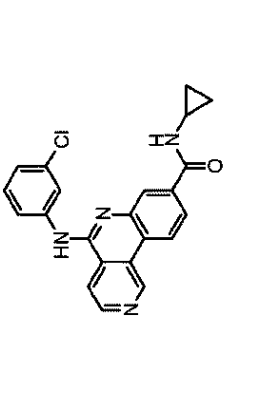
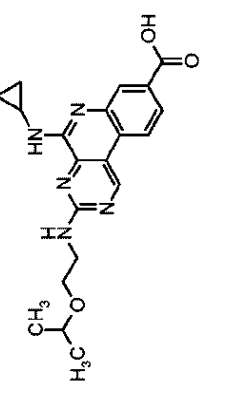
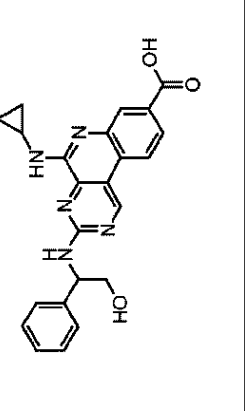
10

20

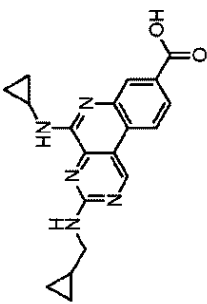
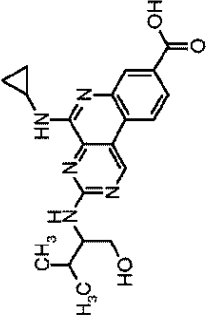
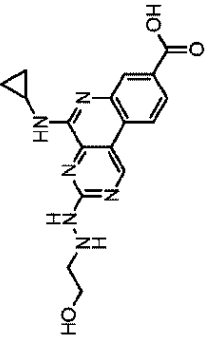
30

40

【表 3 9 - 1 1 5】

> 10		
> 10		
2.159	7.373	27.526
> 10	> 10	> 10
> 0.4		
0.487	0.064	
	> 1.1	
-5.179	-2.455	-22.83
		

【表 3 9 - 1 1 6】

4.408	44.678	> 50
> 10	> 10	> 10
0.008	0.167	
15.714	-8.311	-37.024
		

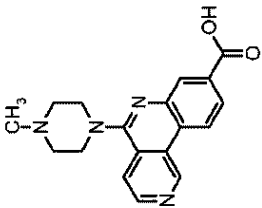
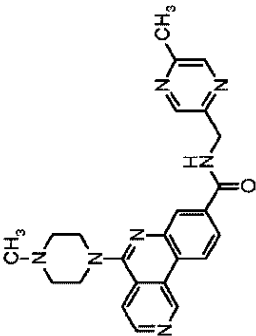
10

20

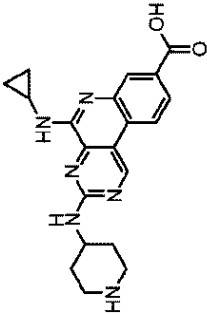
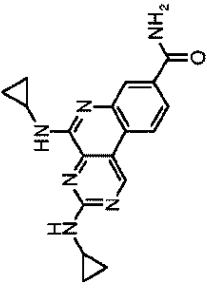
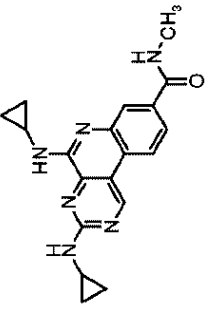
30

40

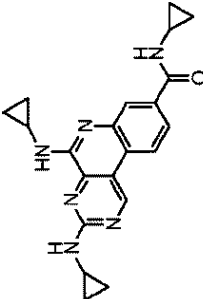
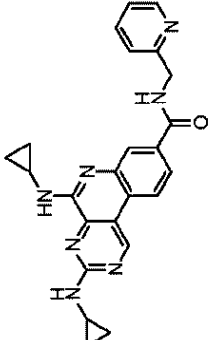
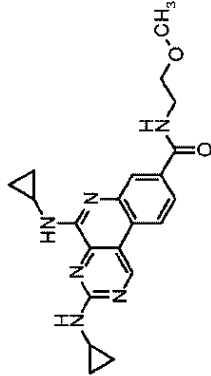
【表 3 9 - 1 1 7】

> 10	> 10
40.092	-23.085
	

【表 3 9 - 1 1 8】

> 50	0.504	0.618
> 10	1.33	1.077
	0.135	> 0.75
18.864	-10.766	-16.167
		

【表 3 9 - 1 1 9】

	-11.854									0.818	0.436	> 10	0.497
	-17.13									3.074	1.949		
	-16.089									3.865	1.635		

10

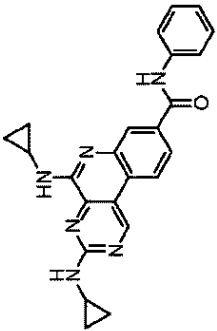
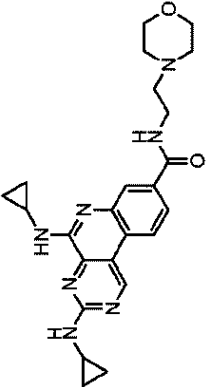
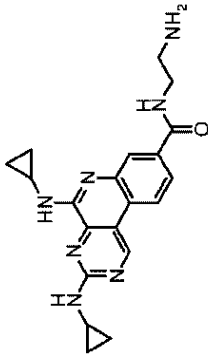
20

30

40

50

【表 3 9 - 1 2 0】

0.989	1.425	2.359
3.162	> 10	> 10
> 0.75	> 0.75	> 0.75
-5.167	2.65	3.789
		

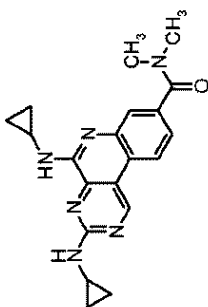
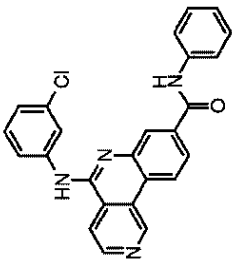
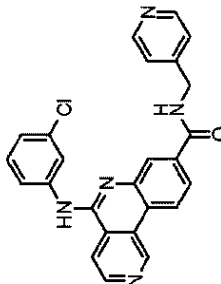
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 2 1】

		0.069	0.181
		> 10	> 10
0.583			
1.119		> 10	2.502
		> 0.4	> 0.4
> 0.75			
1.617	-0.772	-12.783	
			

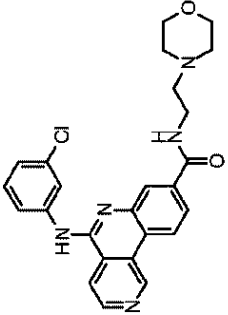
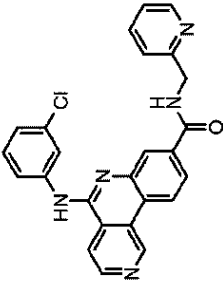
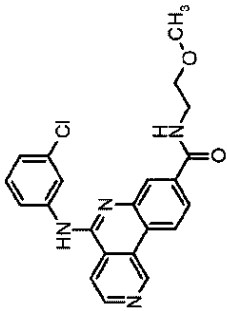
10

20

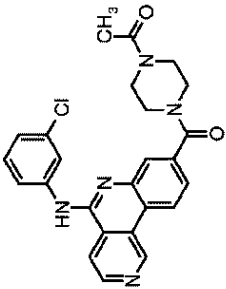
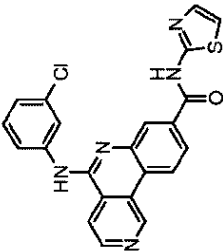
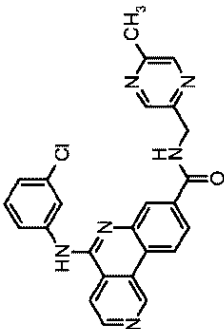
30

40

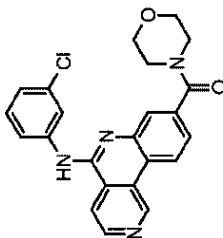
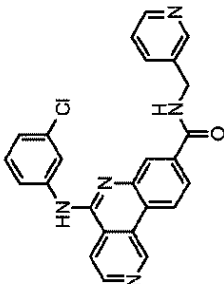
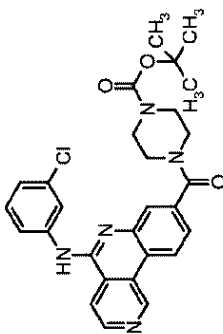
【表 3 9 - 1 2 2】

0.099	> 10	> 10	0.043
> 10	> 10	> 10	> 10
> 10	9.877	> 10	> 10
> 0.4	0.289	> 0.4	> 0.4
1.157	-11.062	-29.688	
			

【表 3 9 - 1 2 4】

> 10	> 10	> 10
> 10	> 10	> 10
> 10	> 10	> 10
> 0.4	> 0.4	0.362
-5.012	-6.62	-19.784
		

【表 3 9 - 1 2 5】

	-14.358				> 0.4	> 10	> 10
	-16.193				> 0.4	> 10	0.112
	-7.41				> 0.4	5.974	> 10

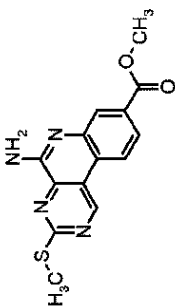
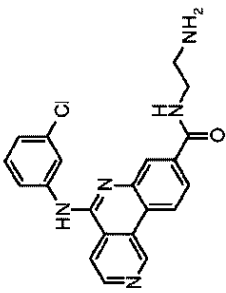
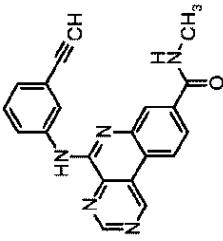
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 2 6】

		> 10	
		> 10	
1.14	7.675	1.946	
4.772	7.219	7.169	
	> 0.4		
-13.229	-19.822	-28.274	
			

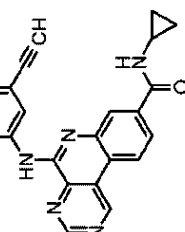
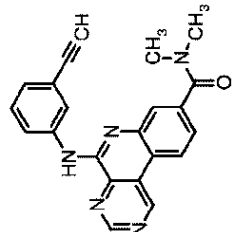
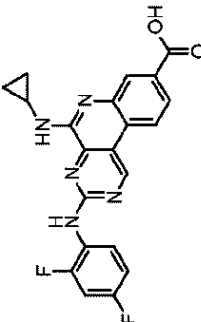
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 2 7】

	-13.143											3.49	1.535				
	-27.848											0.545	1.175				
												> 10	> 10				

10

20

30

40

【表 3 9 - 1 2 8】

	14.053	96.306	> 10	> 10	54.594	> 10	1.86
	49.326	1.073	> 10	5.02			
	5.494						

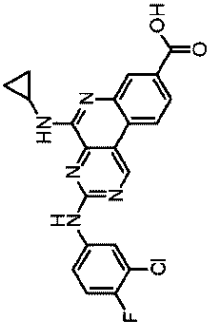
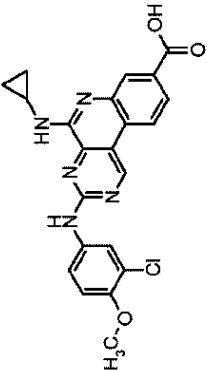
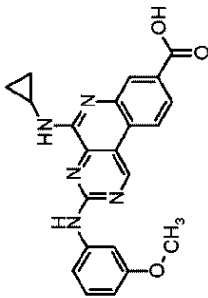
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 2 9】

26.632	9.17	3.147
> 10	2.307	1.58
		0.97
8.762	38.71	60.859
		

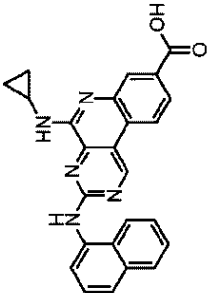
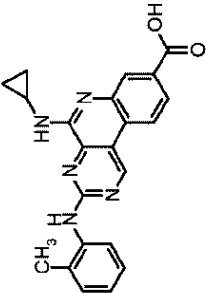
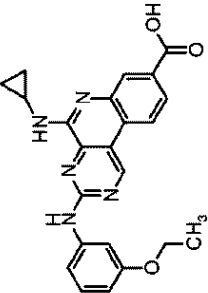
10

20

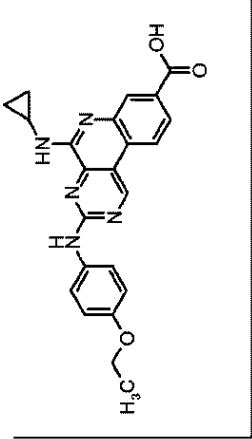
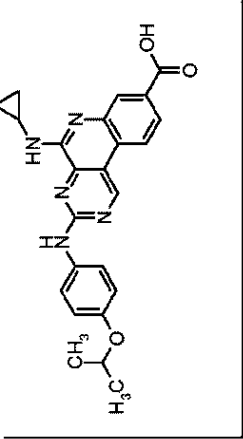
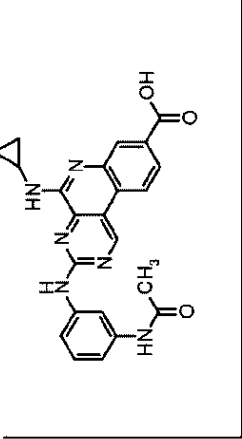
30

40

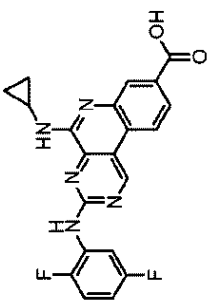
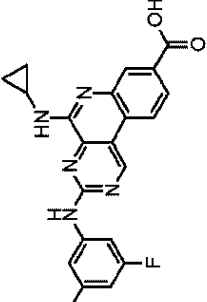
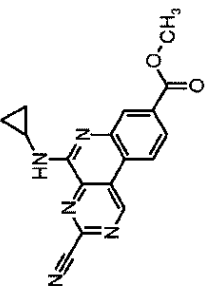
【表 3 9 - 1 3 0】

23.258	18.639	5.173
> 10	> 10	3.773
	0.994	
22.931	52.831	32.829
		

【表 3 9 - 1 3 1】

9.262	18.859	> 62.5
> 10	> 10	> 10
45.893	26.285	31.977
		

【表 3 9 - 1 3 2】

		1.342
15.724	35.41	
> 10	> 10	> 10
> 1.1		
50.36	46.295	2.814
		

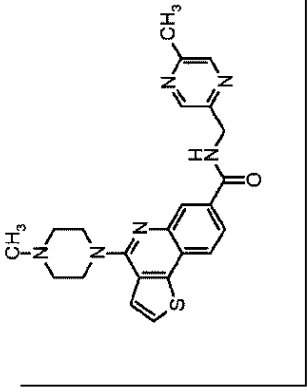
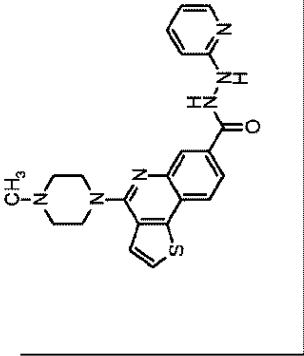
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 3 3】

> 10	
> 10	
> 10	> 10
-15.002	
37.31	-10.904
	

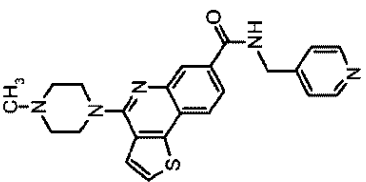
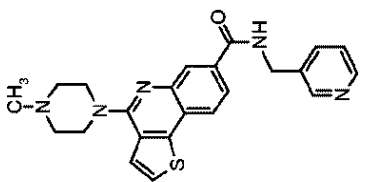
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 3 4】

>10	>10
-14.093	-16.012
	

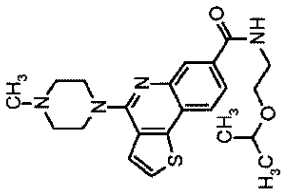
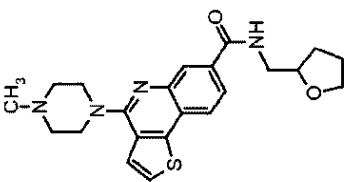
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 3 5】

> 10	> 10
-3.617	11.04
	

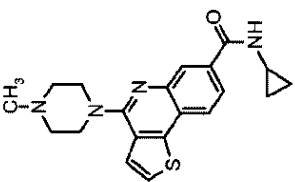
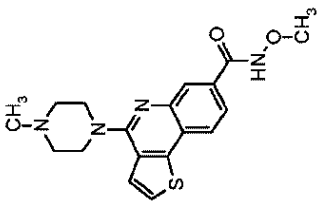
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 3 6】

> 10	> 10
-12.694	-0.965
	

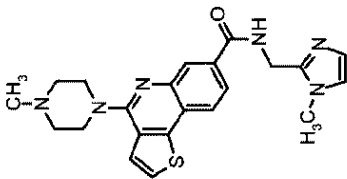
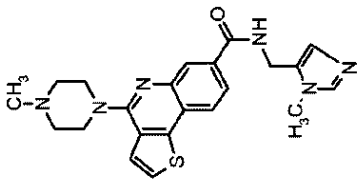
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 3 7】

	-14.516	> 10	
	-22.47	> 10	

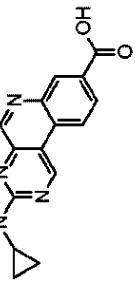
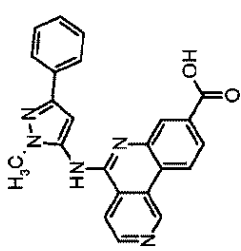
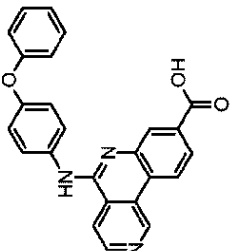
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 3 8】

	0.938							> 10	55.189	
	58.345	0.914						> 10		
	57.206	> 1.1						> 10	22.898	

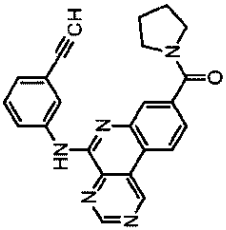
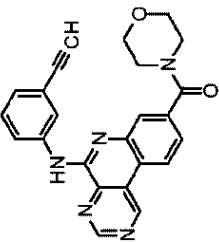
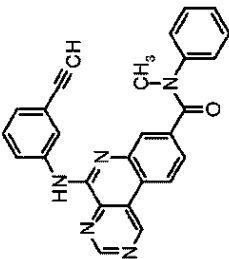
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 3 9】

13.259	> 30	18.829
> 10	> 10	> 10
-7.602	-17.59	-11.197
		

【表 3 9 - 1 4 0】

[illegible]

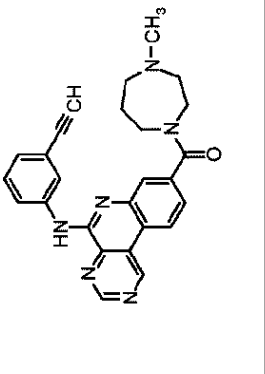
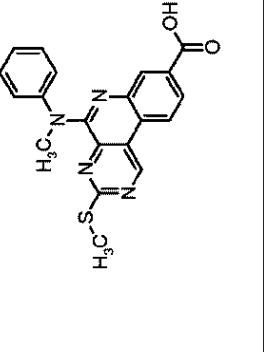
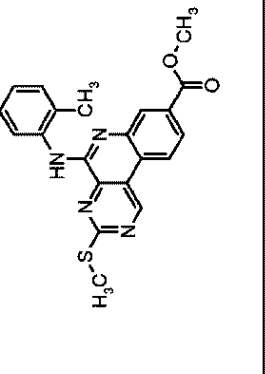
10

20

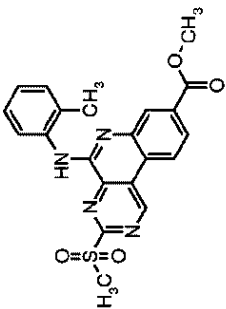
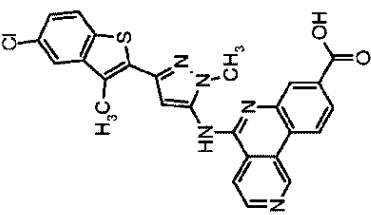
30

40

【表 3 9 - 1 4 1】

3.219	> 30	
> 10	> 10	> 10
	1.088	
-11.181	48.373	12.488
		

【表 3 9 - 1 4 2】

> 30	19.634
> 10	> 10
25.274	4.533
	

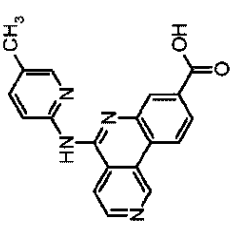
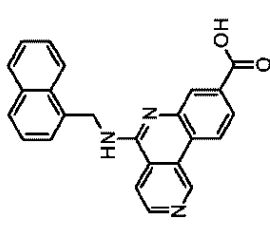
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 4 3】

	> 10
1.263	
> 10	> 10
> 1.1	
48.308	15.611
	

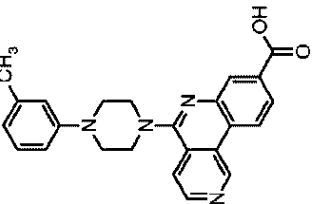
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 4 5】

	> 10
	> 10
	33,684
	

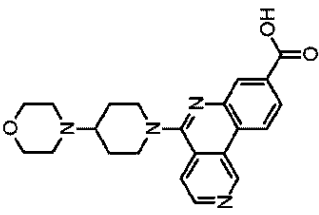
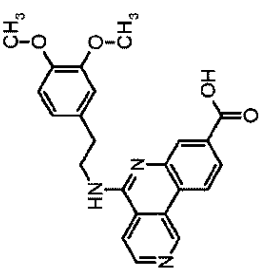
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 4 6】

> 10	> 10
> 10	> 10
> 10	> 10
90.535	99.005
0.31	
20.671	9.849
	

【表 3 9 - 1 4 7】

[illegible]

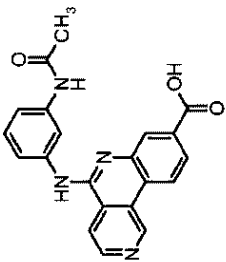
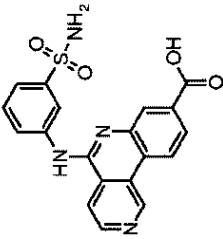
10

20

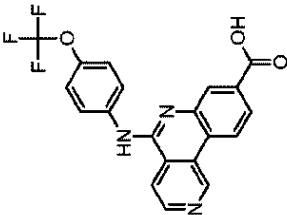
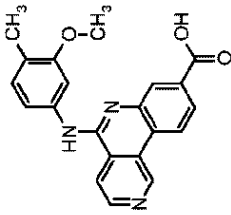
30

40

【表 3 9 - 1 4 8】

> 10	> 10
0.369	0.397
73.555	83.397
	

【表 3 9 - 1 4 9】

4.699	10.714
>10	>10
0.668	0.744
68.284	75.784
	

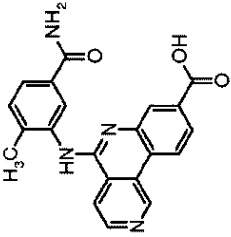
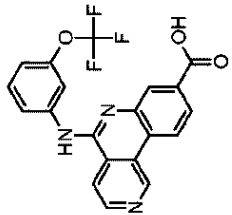
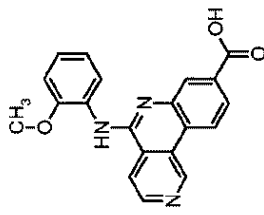
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 5 0】

> 30	7.436	10.384
> 10	> 10	> 10
	0.711	0.698
9.95	87.35	75.849
		

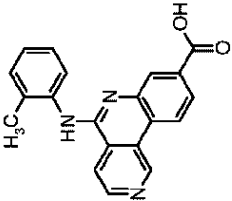
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 5 1】

	0.985
	> 10
	15.713
	> 10
	0.158
	92.327
	

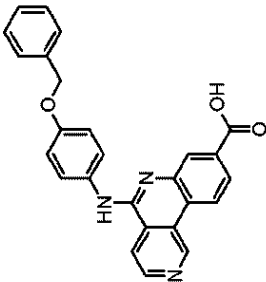
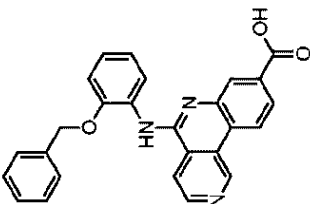
10

20

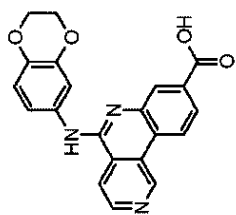
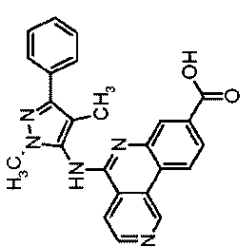
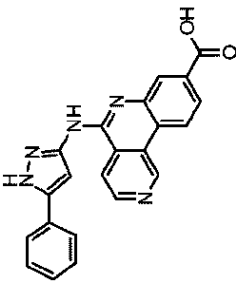
30

40

【表 3 9 - 1 5 2】

	> 10
	> 10
14.174	29.845
> 10	> 10
44.258	27.73
	

【表 3 9 - 1 5 3】

	88.391	0.259						> 10	29.624	> 10	> 10
	26.233						76.189	2.343		> 10	1.429
	55.97	> 1.1						> 10			

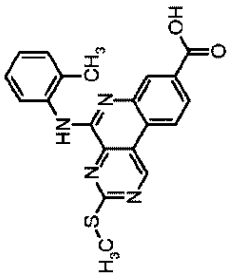
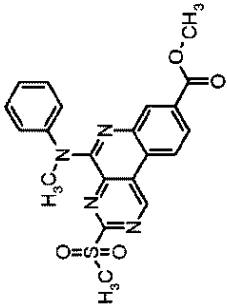
10

20

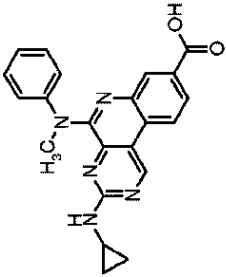
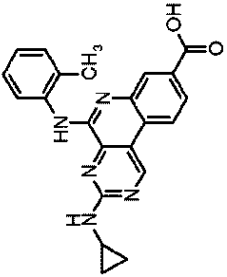
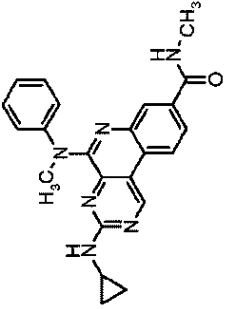
30

40

【表 3 9 - 1 5 4】

	> 10	0.334
	> 10	4.36
	9.674	9.836
		

【表 3 9 - 1 5 5】

	0.165	
> 10	0.769	> 10
> 10	> 10	9.743
31.439	31.862	12.585
		

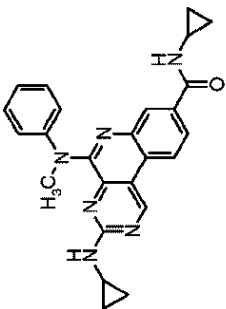
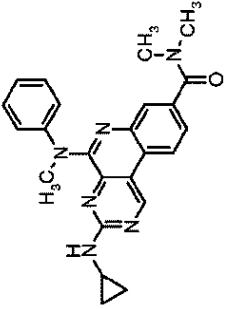
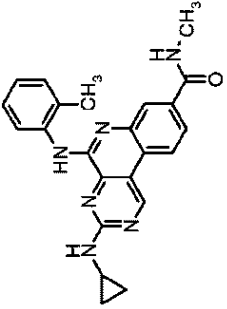
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 5 6】

> 10	> 10	> 10
> 10	5.191	1.611
16.115	-0.201	4.208
		

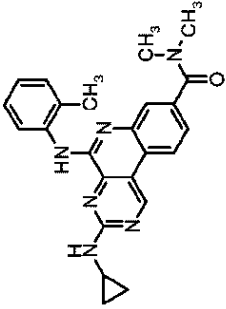
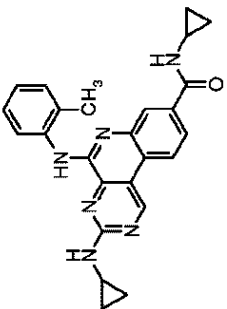
10

20

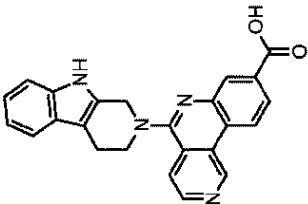
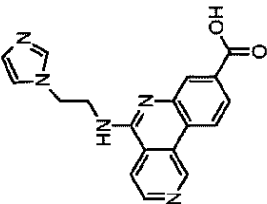
30

40

【表 3 9 - 1 5 7】

> 10	> 10
> 10	> 10
0.71	5.721
	

【表 3 9 - 1 5 8】

> 10	> 10
> 10	> 10
	> 1.1
38.808	51.838
	

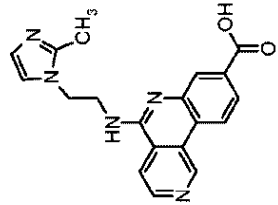
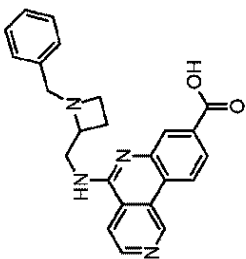
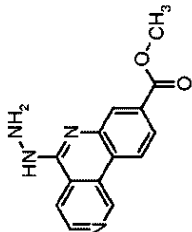
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 5 9】

	97.077	0.287							> 10	> 10	> 10
	-7.797							55.94	> 10	> 10	> 10
	-32.409							-8.654	> 10	> 10	> 10

10

20

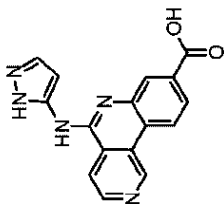
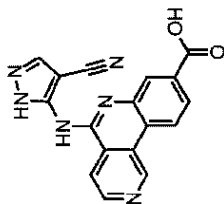
30

40

【 0 9 4 4 】

50

【表 3 9 - 1 6 0】

	> 10	
	> 10	
	94.778	
	1.371	
		

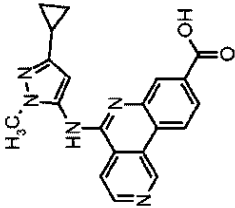
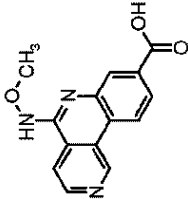
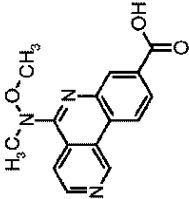
10

20

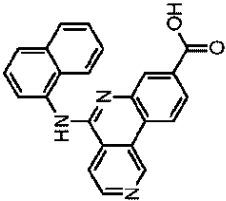
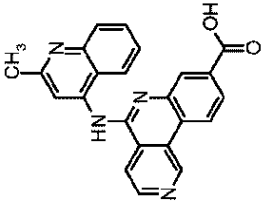
30

40

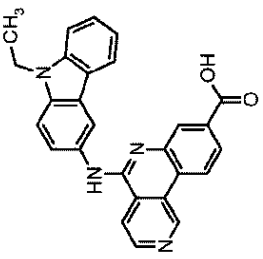
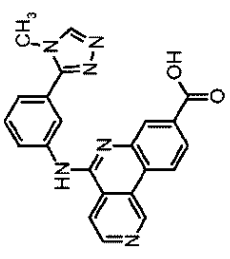
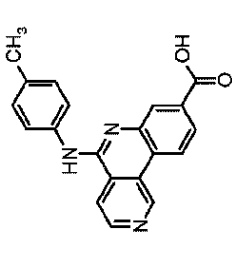
【表 3 9 - 1 6 1】

> 10	> 10	> 10
> 10	> 10	> 10
96.163	94.661	84.735
		0.897
45.761	34.888	55.708
		

【表 3 9 - 1 6 3】

> 10	
> 10	> 10
> 10	> 10
93.074	96.637
35.74	24.852
	

【表 3 9 - 1 6 4】

	32.61	54.9	60.616
		0.344	0.478
	98.087	94.413	97.972
	9.821	> 10	> 10
	0.11	> 10	0.132
	3.281	> 10	9.311

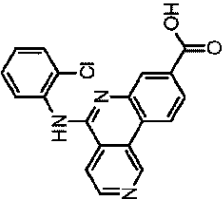
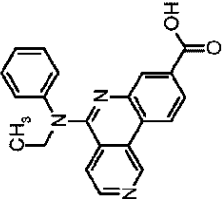
10

20

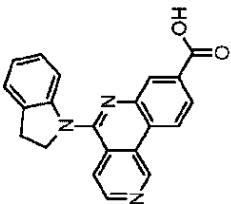
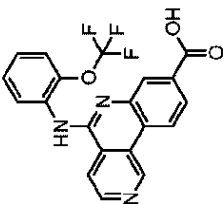
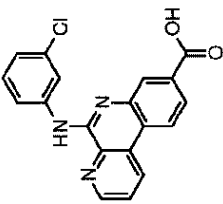
30

40

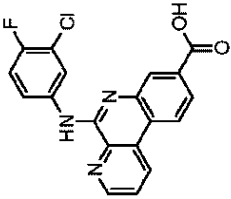
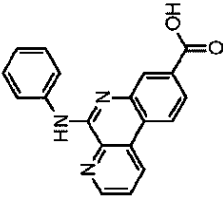
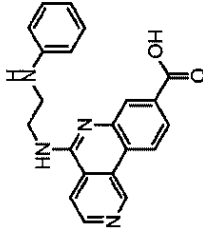
【表 3 9 - 1 6 5】

		> 10
	> 10	0.339
	> 10	> 10
	97.325	91.845
	0.372	
	70.667	27.982
		

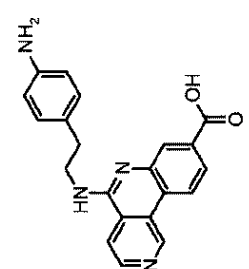
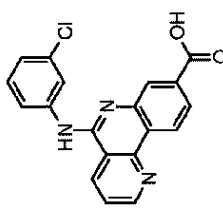
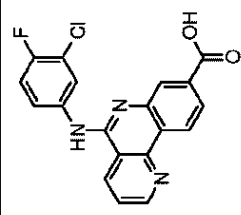
【表 3 9 - 1 6 6】

> 10	> 10	> 10
> 10	> 10	> 10
90.25	91.996	40.015
9.629	32.463	16.682
		

【表 3 9 - 1 6 7】

		0.185
> 10	> 10	> 10
> 10	> 10	> 10
12.328		
		0.7
-15.526		
		

【表 3 9 - 1 6 8】

	81.819	0.321					100.119			> 10	> 10
	56.943	0.634					61.1			> 10	> 10
	22.134						19.609			> 10	> 10

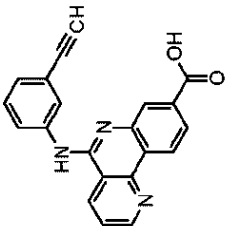
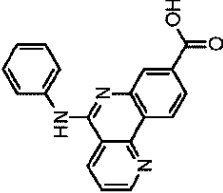
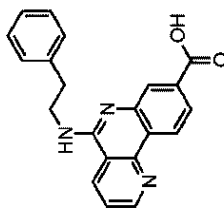
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 6 9】

> 10	> 10	> 10
> 10	> 10	> 10
> 10	> 10	> 10
77.485	25.452	5.709
34.858	34.741	13.743
		

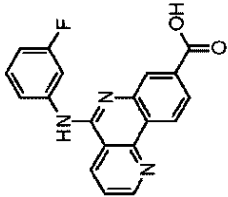
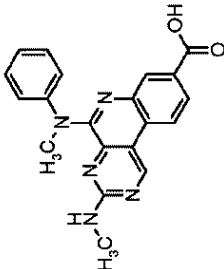
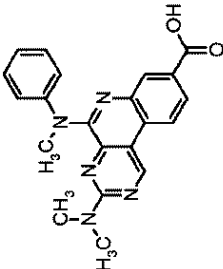
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 7 0】

	37.768					35.026			> 10	> 10
	86.624	0.147				94.518			> 10	> 10
	12.157					13.976			> 10	> 10

10

20

30

40

【表 3 9 - 1 7 1】

	39.869					91.665		> 10	> 10
	54.93	0.649				79.441		> 10	> 10
		0.223						> 10	> 10

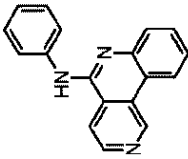
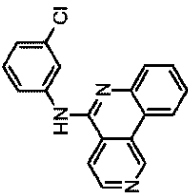
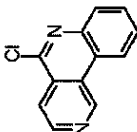
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 7 2】

	7.045	2.816	> 10
	> 10	> 10	> 10
	> 10	> 10	> 10
		0.344	
0.786	-42.842	9.994	
6.999	-22.789	-2.611	
			

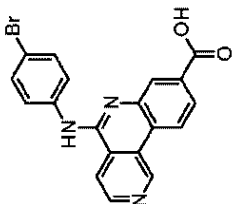
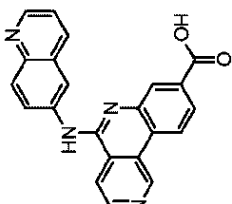
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 7 4】

	5.898	3.201
	> 10	> 10
	> 10	> 10
	97.782	100.994
	0.365	0.089
	76.706	93.927
		

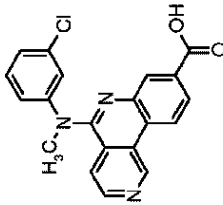
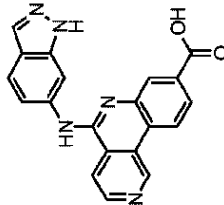
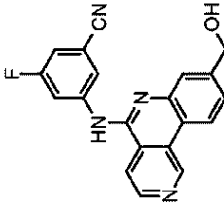
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 7 5】

	34.844				89.617				> 10	> 10
	75.133	0.228			101.113				> 10	> 10
	94.58	0.096			101.32				> 10	> 10

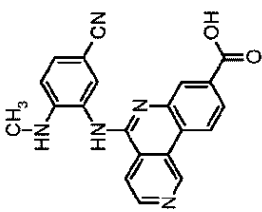
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 7 6】

	19.013																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																</

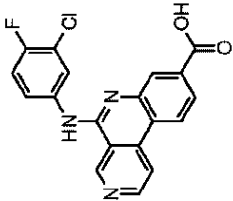
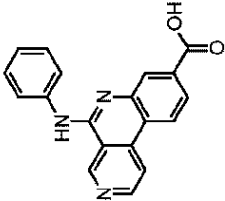
10

20

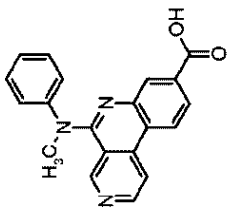
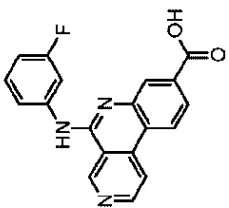
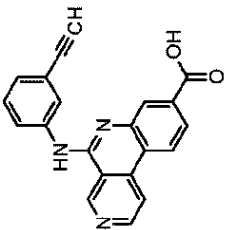
30

40

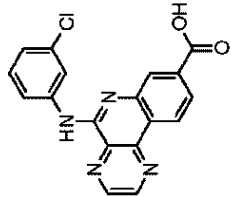
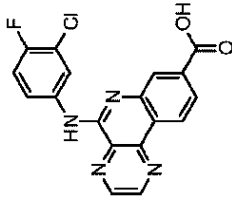
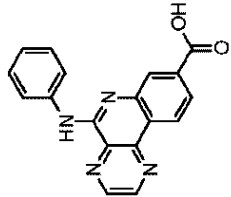
【表 3 9 - 1 7 8】

	> 10	> 10
	> 10	> 10
	> 10	> 10
	1.686	-40.346
	10.769	-22.754
		

【表 3 9 - 1 7 9】

	56.829	0.602						15.262					> 10	> 10	> 10
	55.356	0.746						35.763					> 10	> 10	> 10
	46.551							72.431					> 10	> 10	> 10

【表 3 9 - 1 8 0】

	9.605					69.268			> 10	> 10	5.81
	-0.602					36.516			> 10	> 10	> 10
	-7.654					41.55			> 10		

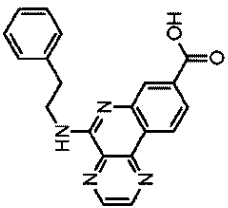
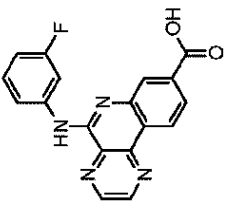
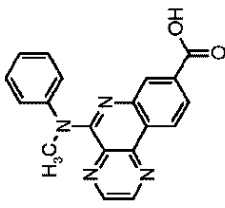
10

20

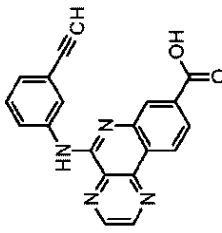
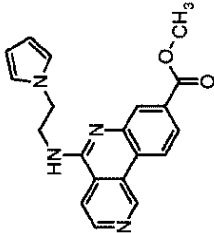
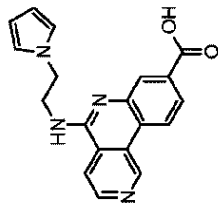
30

40

【表 3 9 - 1 8 1】

> 10	> 10	> 10
5.493	88.694	19.305
-26.038	21.856	1.147
		

【表 3 9 - 1 8 2】

	-4.595	85.274	> 10	> 10
	-34.6	9.014	9.973	2.825
	74.534	99.64	> 10	> 10

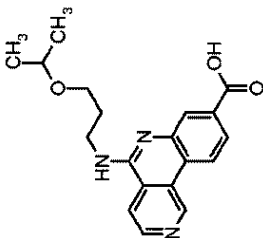
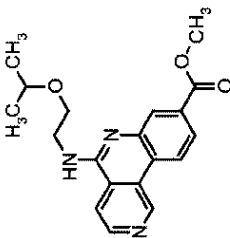
10

20

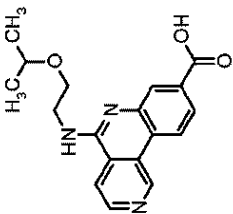
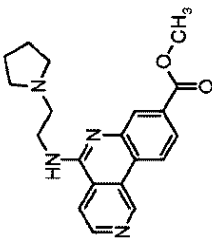
30

40

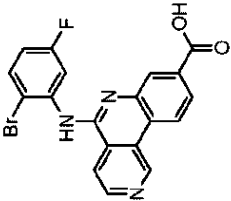
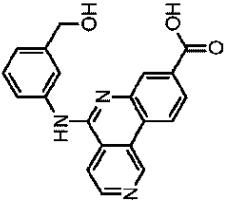
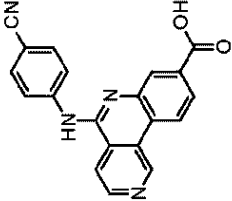
【表 3 9 - 1 8 4】

	60.782	0.402	98.47	> 10	> 10	7.01
	39.067		15.577	> 10	> 10	2.935

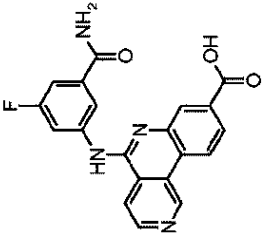
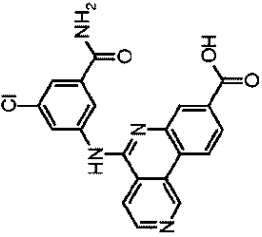
【表 3 9 - 1 8 5】

	9.461	0.368
	> 10	1.247
	> 10	0.19
	92.967	8.147
	48.219	17.847
		

【表 3 9 - 1 8 6】

	64.508	0.376				98.42				> 10	4.126
	64.654	0.321				97.462				> 10	> 10
	67.253	0.351				95.596				> 10	> 10

【表 3 9 - 1 8 7】

> 10	> 10
> 10	> 10
> 10	> 10
99.232	101.591
0.093	0.09
85.05	90.484
	

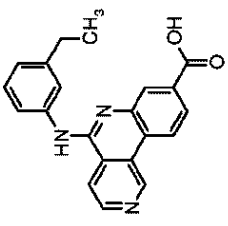
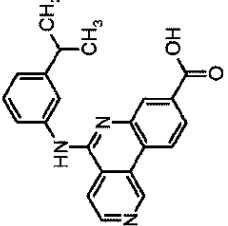
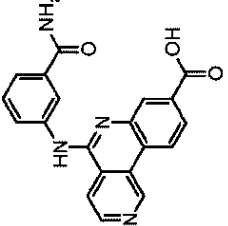
10

20

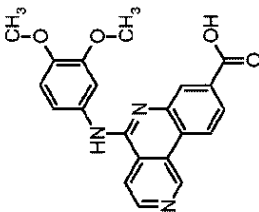
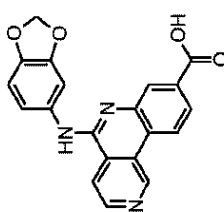
30

40

【表 3 9 - 1 8 8】

	85.02	0.112	100.987	> 10	3.638
	72.434	0.485	99.484	> 10	3.159
	74.786	0.16	100.838	> 10	> 10

【表 3 9 - 1 8 9】

	59.317	0.311			98.475				> 10	> 10	
	75.981	0.157			101.372				> 10	> 10	8.868

10

20

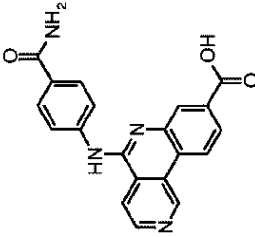
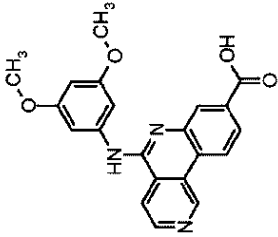
30

40

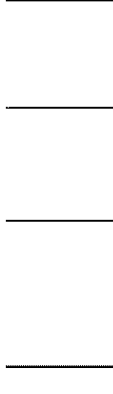
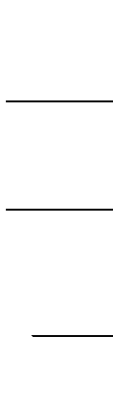
【 0 9 7 4 】

50

【表 3 9 - 1 9 0】

	78.184	0.248	-5.093	> 10	> 10	6.943
	71.985	0.152	99.396	> 10	> 10	

【表 3 9 - 1 9 1】

	6.384	-9.577	> 10	> 10	> 10
	-25.631	-22.263	> 10	6.074	> 10
	-6.139	-14.084	4.645	> 10	7.873

10

20

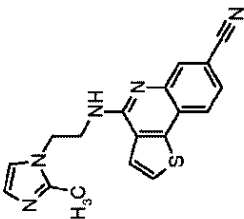
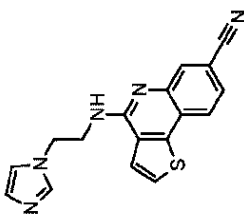
30

40

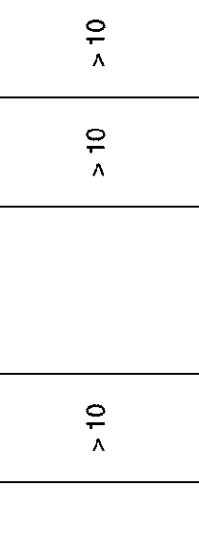
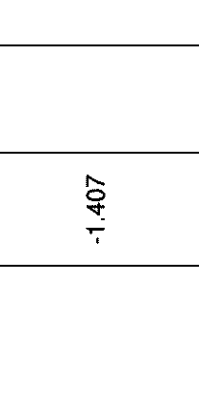
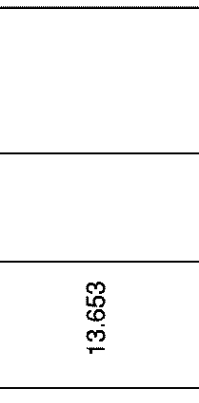
【 0 9 7 6 】

50

【表 3 9 - 1 9 2】

	> 10	> 10
	> 10	> 10
	> 10	> 10
	-15.694	-14.887
	8.615	-0.12
		

【表 3 9 - 1 9 3】

	13.653			-1.407	> 10	> 10	1.839	> 10
	-3.97			-20.288	1.41	3.035		
	81.485	0.119		62.071	> 10	> 10		> 10

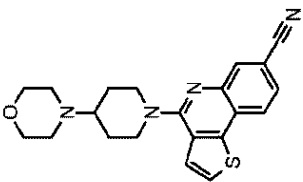
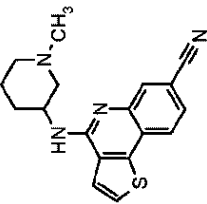
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 9 4】

> 10	3.234
> 10	5.059
> 10	1.416
-34.722	-17.46
0.408	20.755
	

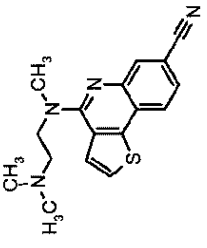
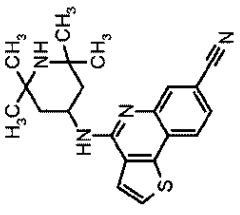
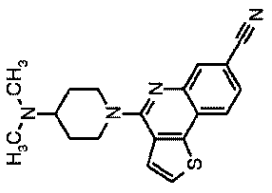
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 9 6】

	-3.15	64.133	0.511	1.874	1.073
	-1.378	-3.984	6.749	> 10	9.877
	20.29	-0.522	6.572	> 10	6.053

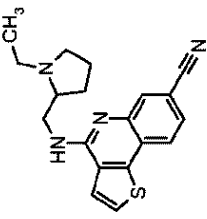
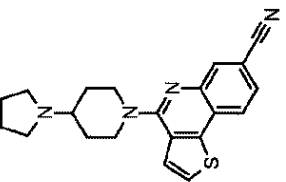
10

20

30

40

【表 3 9 - 1 9 7】

	3.744		3.357
	6.502		6.935
	4.414		5.657
	0.724		-6.675
	8.142		35.668
			

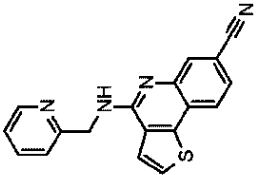
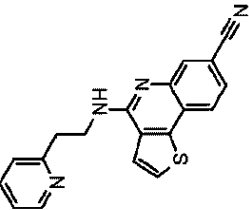
10

20

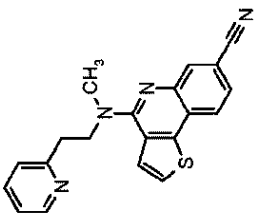
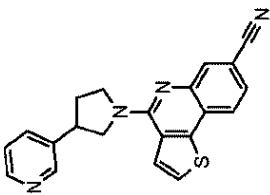
30

40

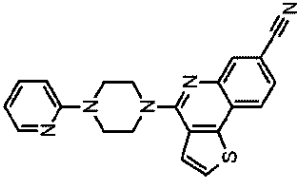
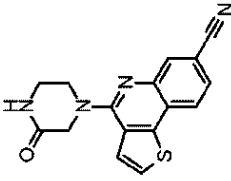
【表 3 9 - 1 9 8】

> 10	> 10
> 10	> 10
> 10	> 10
100.496	5.185
2.166	10.602
	

【表 3 9 - 1 9 9】

> 10	> 10
> 10	> 10
> 10	> 10
44.481	0.642
19.358	-11.191
	

【表 3 9 - 2 0 0】

> 10	> 10
> 10	> 10
> 10	> 10
7.662	-4.509
10.978	8.038
	

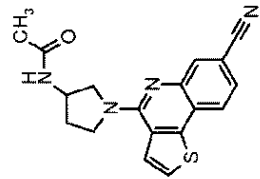
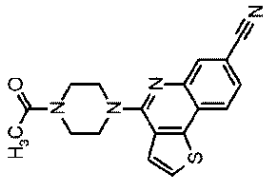
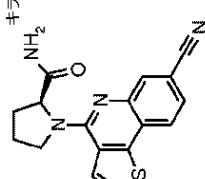
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 0 1】

	5.745								-8.883							> 10		> 10
	7.135								3.479							> 10		> 10
	12.215								4.419							> 10		> 10

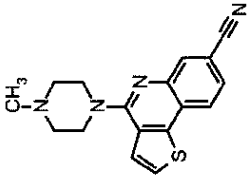
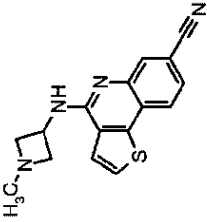
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 0 2】

	4.787	0.882
	> 10	> 10
	8.768	0.437
	24.322	20.627
	15.779	0.859
		

【表 3 9 - 2 0 3】

[illegible]

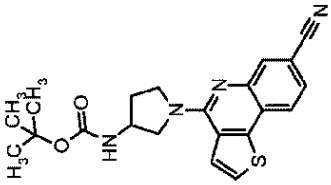
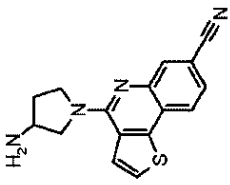
10

20

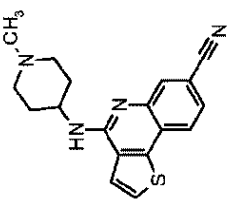
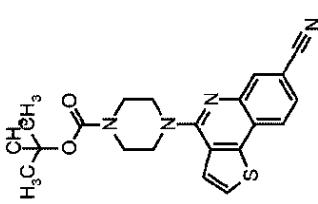
30

40

【表 3 9 - 2 0 4】

	10.012	10.951	> 10	> 10
	9.101	-2.469	> 10	> 10

【表 3 9 - 2 0 5】

7.52	> 10
> 10	> 10
3.441	> 10
-8.222	-34.964
1.031	
59.115	-30.861
	

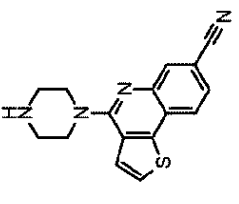
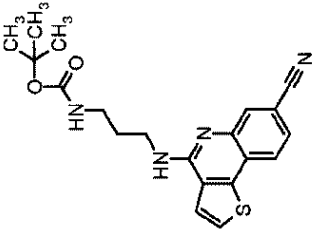
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 0 6】

9.331	> 10
> 10	> 10
4.088	> 10
-27.253	-11.527
7.876	-30.98
	

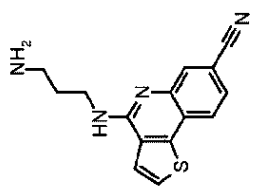
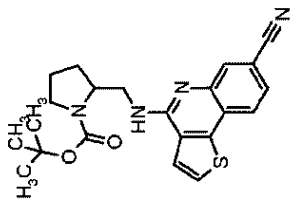
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 0 7】

	76.584	0.129					61.362			2.512	> 10	> 10
	-14.707						-35.196			> 10	> 10	> 10

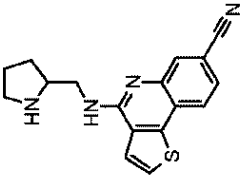
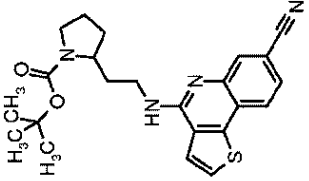
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 0 8】

2.441	> 10
> 10	> 10
2.725	> 10
-23.807	-22.399
14.06	-12.973
	

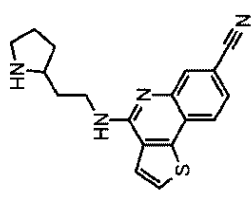
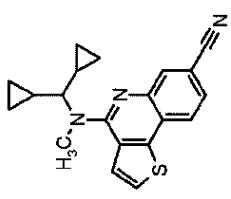
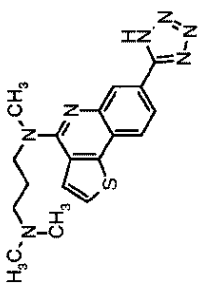
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 0 9】

	36.197				37.105		1.874	> 10	2.82
	-19.037				-17.124		> 10	> 10	> 10
	70.474	0.221			60.15		> 10	> 10	> 10

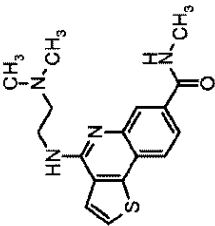
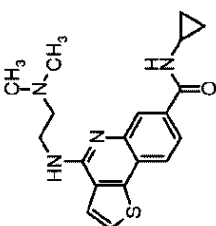
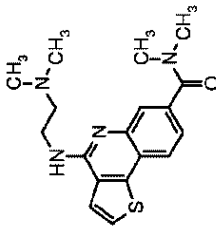
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 1 0】

	5.732					8.238						> 10	0.535
	13.684					1.394						1.89	> 10
	-3.561					11.844						> 10	0.099

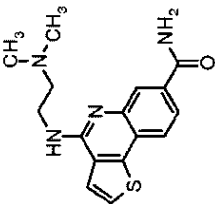
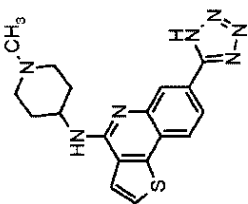
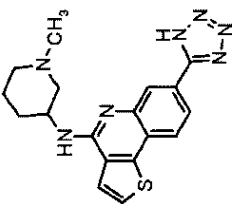
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 1 1】

	34.011	0.161	0.109	90.947	83.9	0.161	0.109	90.947	34.011	15.629	4.295	0.198	0.402
													
													

10

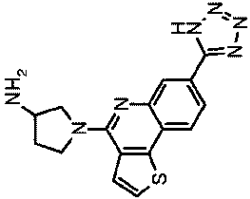
20

30

40

【表 3 9 - 2 1 2】

【表 3 9 - 2 1 3】

	1.146
	> 10
	> 10
	30.768
	0.489
	63.629
	

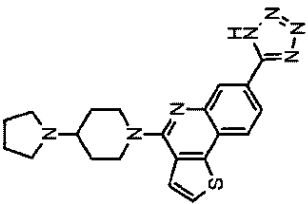
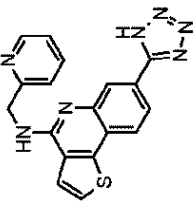
10

20

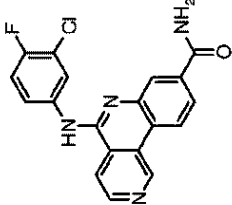
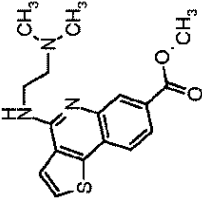
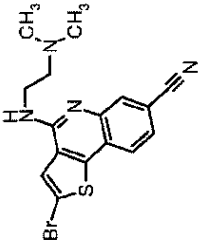
30

40

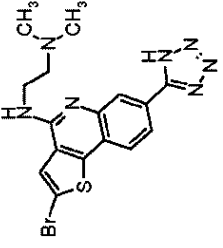
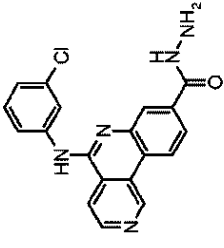
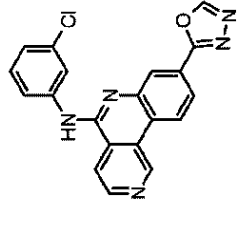
【表 3 9 - 2 1 4】

	90.011	0.119	38.617	> 10	1.067
	16.784		27.932	> 10	1.002

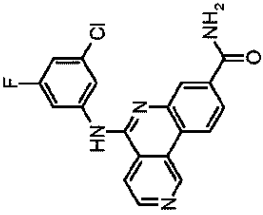
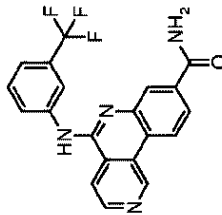
【表 3 9 - 2 1 5】

	-9.454							66.123	0.167	> 10	> 10	0.373
	-6.893							-0.704			1.523	0.73
	12.105							-7.274			0.704	0.588

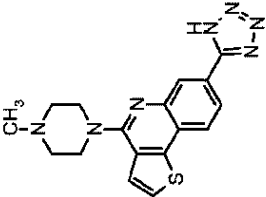
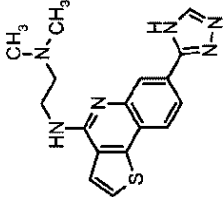
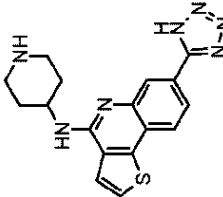
【表 3 9 - 2 1 6】

	60.652	0.656	24.786	> 10	> 10	2.144	> 10	0.501
	-10.838		34.858	> 10	> 10	0.075	> 10	5.168
	-0.614		29.931			0.236		

【表 3 9 - 2 1 7】

	5.674					55.86	0.012					> 10	0.222
	1.088					34.352	0.006	4.279				2.462	0.12

【表 3 9 - 2 1 8】

	81.32	0.178					7.305						> 10	> 10	> 10
	-2.141						-76.93						> 10	> 10	6.04
	85.695	0.078					-21.194						> 10	> 10	> 10

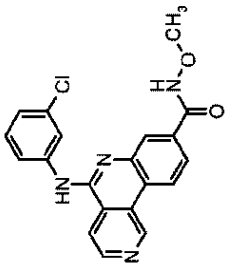
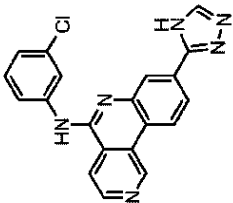
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 1 9】

	0.691	1.058
	2.613	0.546
	4.542	> 10
	> 0.4	0.09
	14.204	-2.181
	-15.589	-19.267
		

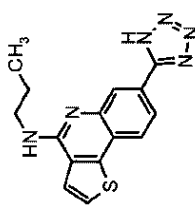
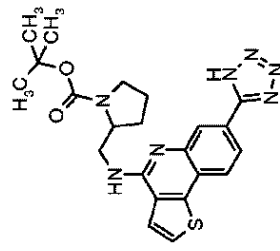
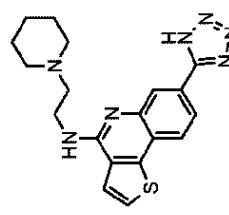
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 2 0】

	59.128	> 1.1				31.106				> 10	> 10
	34.971					26.965				> 10	> 10
	81.059	0.313				37.131				> 10	> 10

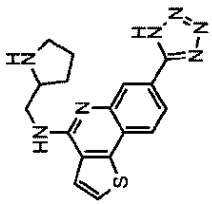
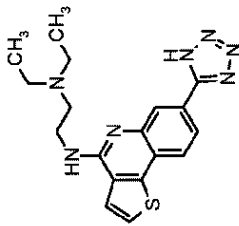
10

20

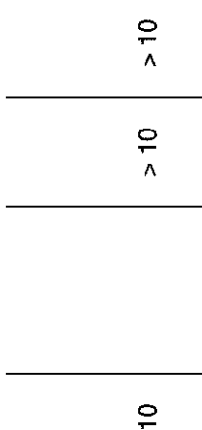
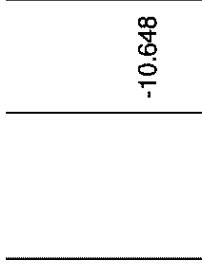
30

40

【表 3 9 - 2 2 1】

	> 10	> 10
	> 10	> 10
	> 10	> 10
	86.066	52.618
	0.046	0.127
	93.442	87.291
		

【表 3 9 - 2 2 2】

	-3.104					-10.648				> 10	> 10
	-3.758					-12.904				> 10	> 10
	90.871	0.064				32.772				> 10	> 10

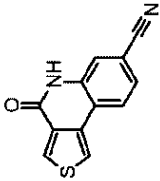
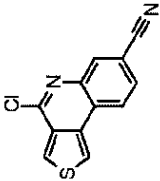
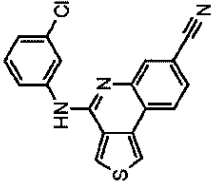
10

20

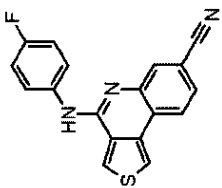
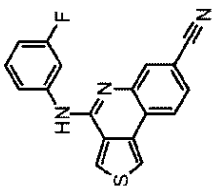
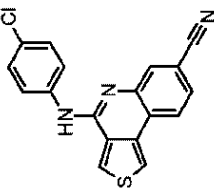
30

40

【表 3 9 - 2 2 3】

	> 10	1.811	> 10
	> 10	> 10	> 10
	> 10	> 10	> 10
-0.336	-6.517	-9.4	
-26.689	-20.264	-32.782	
			

【表 3 9 - 2 2 4】

	-6.768					9.207	> 10	> 10
	-28.597					-20.139	> 10	8.043
	-35.844					-22.494	> 10	> 10

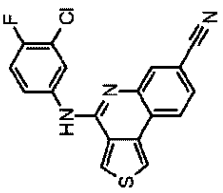
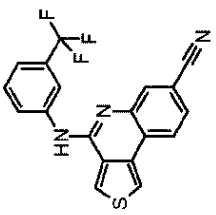
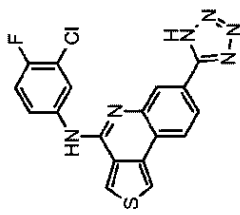
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 2 5】

		
-26.289	-33.154	14.249
-8.355	-2.652	51.093
> 10	> 10	> 10
> 10	> 10	> 10

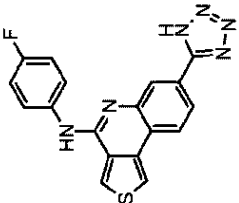
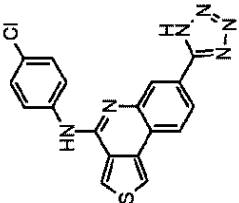
10

20

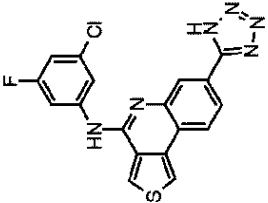
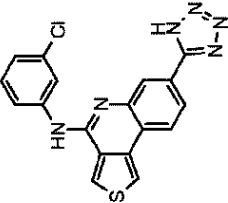
30

40

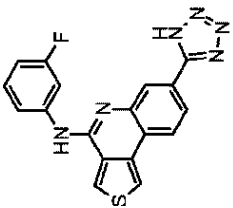
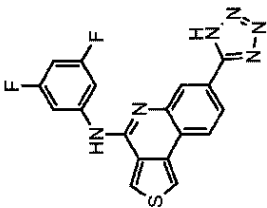
【表 3 9 - 2 2 6】

5.466	6.436
> 10	> 10
> 10	> 10
37.559	39.511
30.601	15.227
	

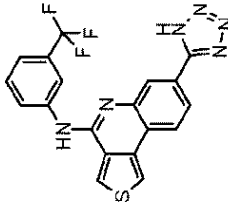
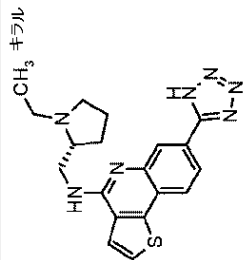
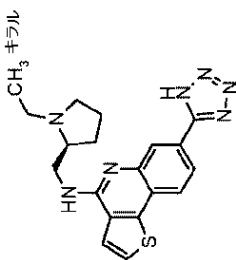
【表 3 9 - 2 2 7】

> 10	> 10
> 10	> 10
> 10	> 10
57.262	63.267
11.433	17.897
	

【表 3 9 - 2 2 8】

	> 10	> 10
	> 10	> 10
	> 10	> 10
52.579	52.617	
13.966	11.11	
		

【表 3 9 - 2 2 9】

	-6.513				26.077				> 10	> 10
	89.858	0.065			78.073				> 10	> 10
	84.127	0.118			59.805				> 10	> 10

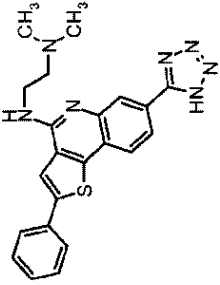
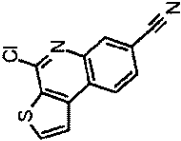
10

20

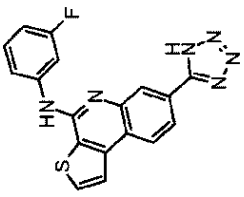
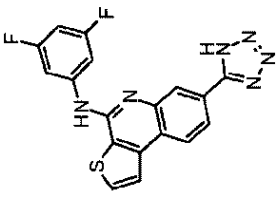
30

40

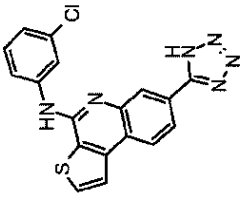
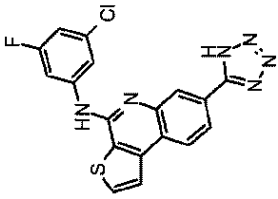
【表 3 9 - 2 3 0】

	> 10	> 10
	> 10	> 10
	> 10	> 10
	0.269	-11.528
	-14.836	-23.873
		

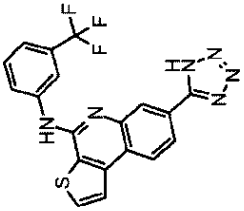
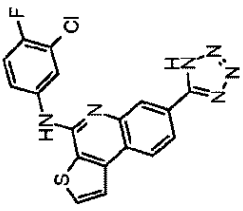
【表 3 9 - 2 3 1】

	50.289	0.834	57.627	> 10	2.192
	50.279	1.009	57.35	> 10	3.658

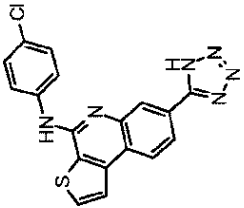
【表 3 9 - 2 3 2】

4.473	
> 10	> 10
> 10	> 10
56.179	45.403
31.853	22.856
	

【表 3 9 - 2 3 3】

	10.846					17.403					> 10	1.103
	29.086					37.572					> 10	0.721

【表 3 9 - 2 3 4】

		
40.44	54.738	46.406
	0.726	
23.95	30.295	24.554
> 10	> 10	
> 10	> 10	
> 10	> 10	

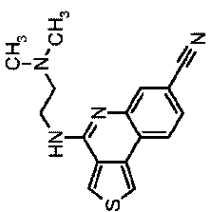
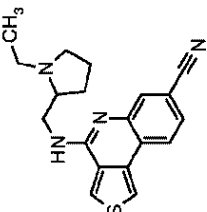
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 3 5】

	23.396	20.689
	20.049	6.895
		

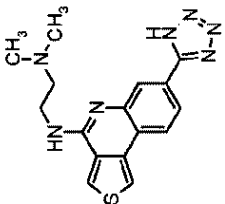
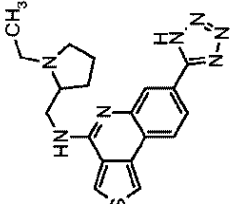
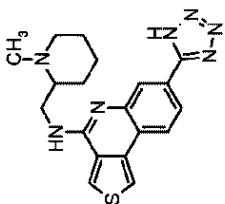
10

20

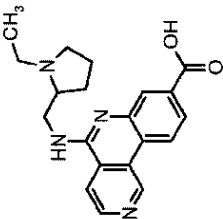
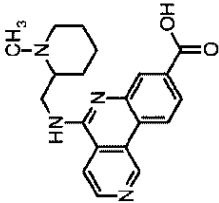
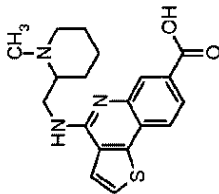
30

40

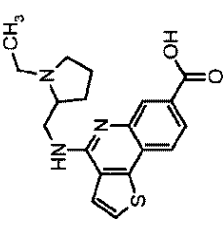
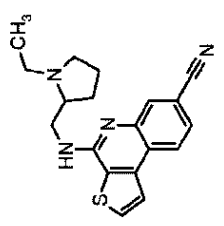
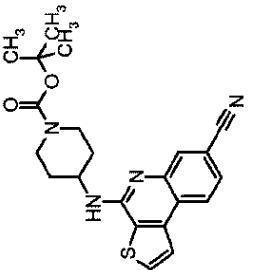
【表 3 9 - 2 3 6】

65.987	72.836	57.401
0.087	0.079	0.054
89.741	95.902	93.868
		

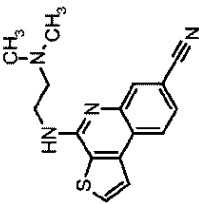
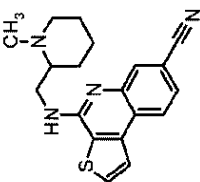
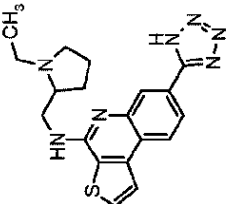
【表 3 9 - 2 3 7】

107.306	102.635	80.125	
0.155	0.211	0.104	
79.423	82.504	88.01	
			

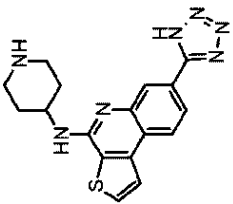
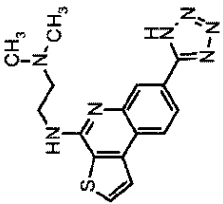
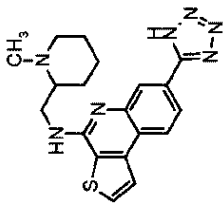
【表 3 9 - 2 3 8】

92.79	-29.414	-16.961
0.1		
93.262	-9.291	-29.418
		

【表 3 9 - 2 3 9】

-16.763	5.506	1.86
115.316	59.481	80.025
		

【表 3 9 - 2 4 0】

53.732	24.226	-29.124
0.138	0.267	
111.43	99.241	14.747
		

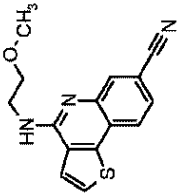
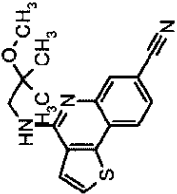
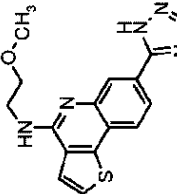
10

20

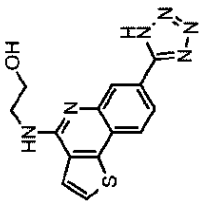
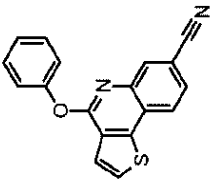
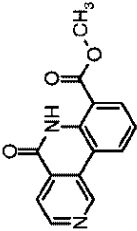
30

40

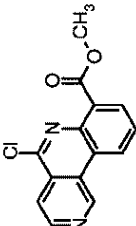
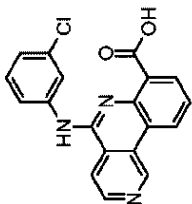
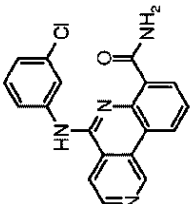
【表 3 9 - 2 4 1】

-18.043	-17.062	47.245
-30.595	-30.025	65.025
		

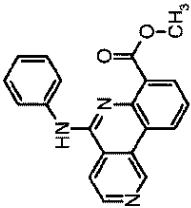
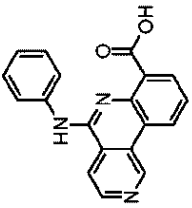
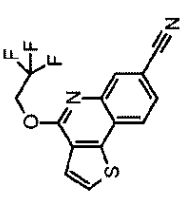
【表 3 9 - 2 4 2】

51.292	-54.197	-16.749
0.143		
101.063	-38.646	-70.544
		

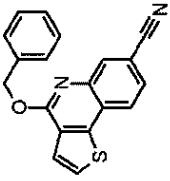
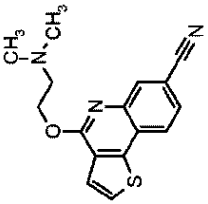
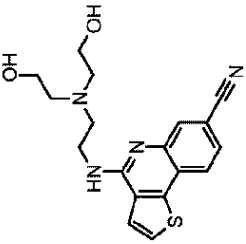
【表 3 9 - 2 4 3】

1.096	15.474	36.606
-29.152	20.177	78.886
		

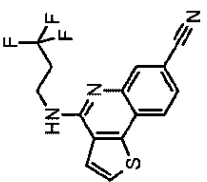
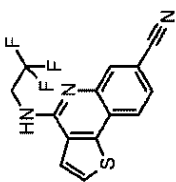
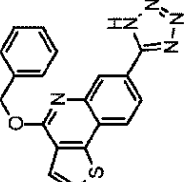
【表 3 9 - 2 4 4】

-7.868	-13.462	-8.048
3.962	-77.38	-50.152
 <chem>COC(=O)Nc1nc2ccncc2nc1Nc3ccccc3</chem>	 <chem>O=C(=O)Nc1nc2ccncc2nc1Nc3ccccc3</chem>	 <chem>N#Cc1ccc2nc3c(nc21)sc3OCC(F)(F)F</chem>

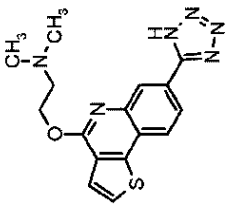
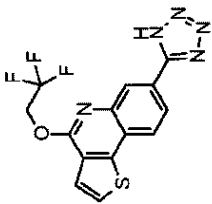
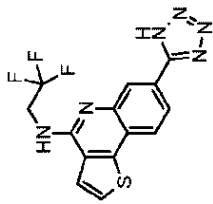
【表 3 9 - 2 4 5】

1.846	-17.978	-9.967
-18.443	-43.165	-17.684
		

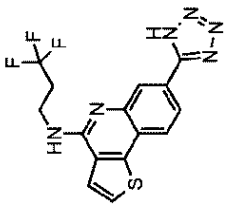
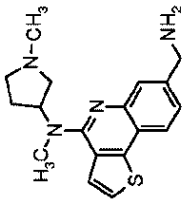
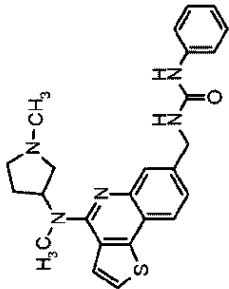
【表 3 9 - 2 4 6】

-7.758	-18.374	5.713
-89.646	-32	-6.975
		

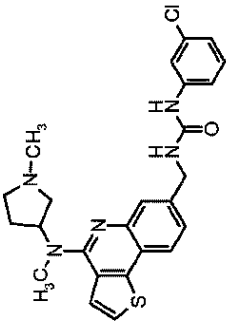
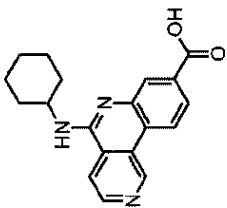
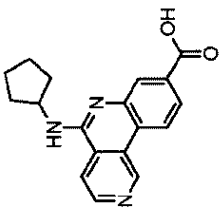
【表 3 9 - 2 4 7】

31.431	32.978	49.041
91.646	32.253	93.165
		

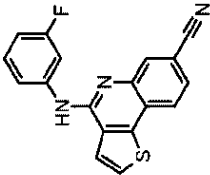
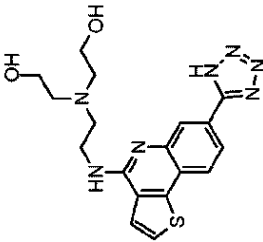
【表 3 9 - 2 4 8】

58.35	-35.33	-44.17
92.253	-39.823	-83.532
		

【表 3 9 - 2 4 9】

-50.413	95.826	101.134
		0.565
-38.494	64.835	106.266
		

【表 3 9 - 2 5 0】

3.057	50.68
	0.116
-4.848	118.38
	

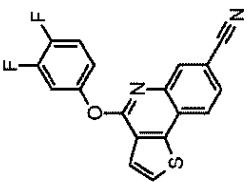
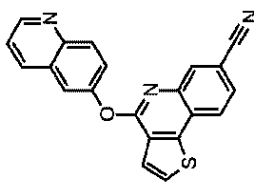
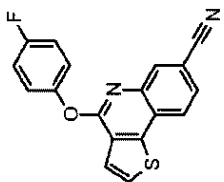
10

20

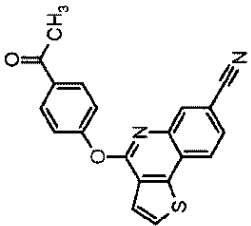
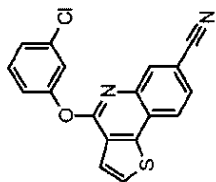
30

40

【表 3 9 - 2 5 1】

-9.995	-7.325	-3.78
27.81	-22.165	10.038
		

【表 3 9 - 2 5 2】

	-17.9	-10.755
	1.38	10.57
		

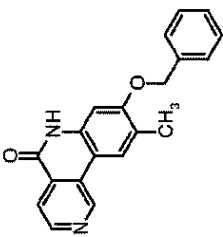
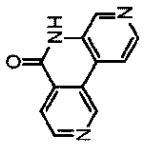
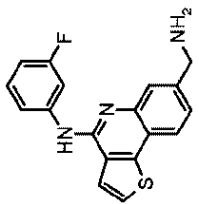
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 5 3】

-7.767	7.504	-8.77
-10.051	19.797	-16.354
		

【表 3 9 - 2 5 4】

[illegible]

10

20

30

40

【 1 0 3 9 】

50

【表 3 9 - 2 5 5】

[illegible]

10

20

30

40

【表 3 9 - 2 5 6】

[illegible]

10

20

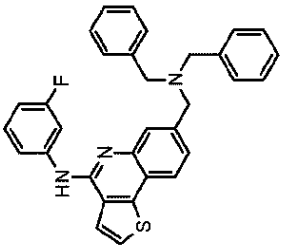
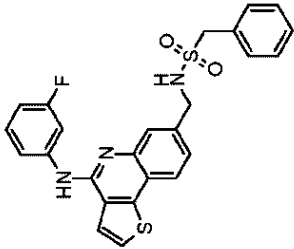
30

40

【 1 0 4 1 】

50

【表 3 9 - 2 5 7】

-2.293	
2.975	
	

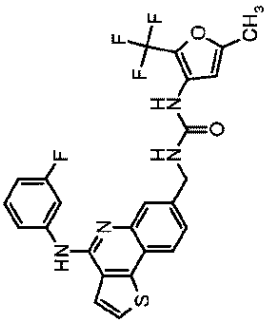
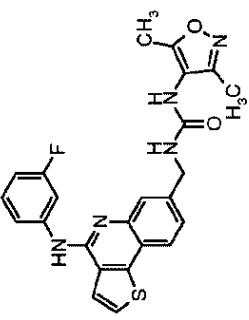
10

20

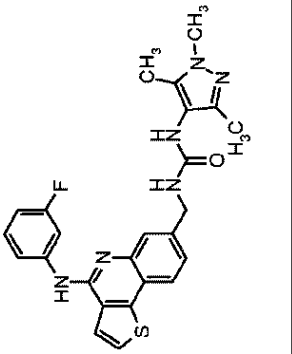
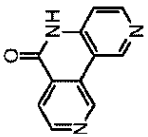
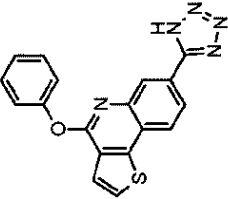
30

40

【表 3 9 - 2 5 8】

-9.986	-4.71
-17.532	-11.228
	

【表 3 9 - 2 5 9】

-5.428		
11.025		
		

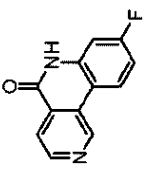
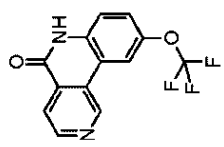
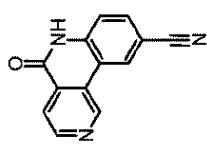
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 6 0】

-1.096	1.22	
15.316	9.089	
		

10

20

30

40

【表 3 9 - 2 6 1】

COC(=O)c1cc(C)ccc2c1[nH]c(=O)c3cnccc32

Fc1ccc(Oc2nc3cc(ccc3sc2C#N)n4nnn4)cc1

[O-]c1ccc(Oc2nc3cc(ccc3sc2C#N)n4nnn4)cc1

10

20

30

40

50

【表 3 9 - 2 6 2】

[illegible]

10

20

30

40

【表 3 9 - 2 6 3】

 <chem>Nc1nc2ccccc2n1</chem>	 <chem>O=C(O)c1ccc2nc(Nc3ccc(F)cc3)c(=O)n(c2S)c1</chem>	 <chem>COCOc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1</chem>

10

20

30

40

【表 3 9 - 2 6 4】

[illegible]

10

20

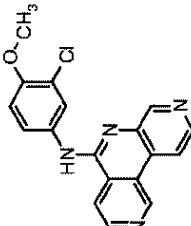
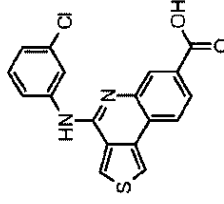
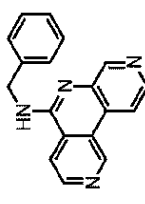
30

40

【 1 0 4 9 】

50

【表 3 9 - 2 6 5】

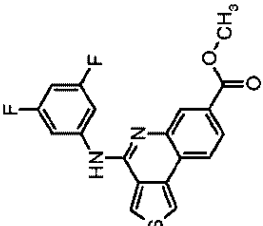
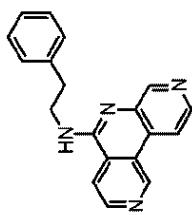
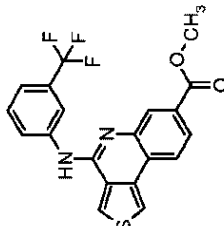
10

20

30

40

【表 3 9 - 2 6 6】

10

20

30

40

【 1 0 5 1】

50

【表 3 9 - 2 6 7】

[illegible]

10

20

30

40

【表 3 9 - 2 6 8】

[illegible]

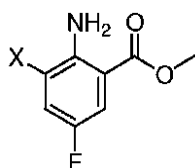
めのさらなる方法を提供する。

【1053】

(プロセス29: ハロゲノアニリンの合成)

【1054】

【化114】



10

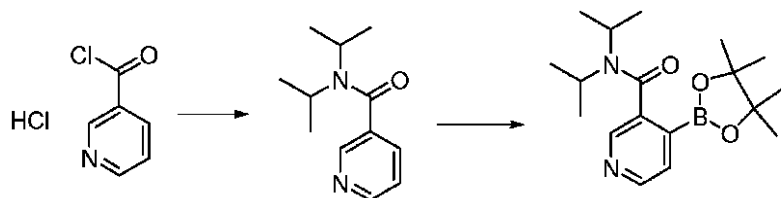
2-アミノ-5-フルオロ安息香酸メチル(1.0当量, 8.47 g, 0.051 mol)を、N-ヨードスクシンイミド(1.03当量, 11.6 g, 0.0515 mol)と、酢酸(100 mL)中室温で20分間反応させた。その溶媒を減圧中で除去した。K₂CO₃水溶液を添加し、そしてこの化合物を酢酸エチルで抽出した。その有機層を1 M チオ硫酸ナトリウム、水、次いでブラインで洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させ、そして溶媒をエバポレーションした後に、2-アミノ-5-フルオロ-3-ヨード安息香酸メチルが紫色固体として単離された(14.21 g, 収率96%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.8 (s, 3H), 6.3 (br s, 2H), 7.6 (m, 2H) ppm。

【1055】

(プロセス30)

【1056】

【化115】



20

ボロン酸エステルを、Alessiら, J. Org. Chem., 2007, 72, 1588-1594により記載される手順を使用して2工程で調製した。

30

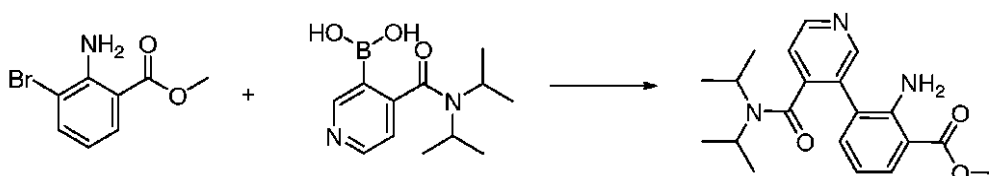
【1057】

(プロセス31)

(工程A)

【1058】

【化116】



40

2-アミノ-3-ブロモ安息香酸メチル(1.0当量, 652 mg, 2.61 mmol)および4-(ジイソプロピルカルバモイル)ピリジン-3-イルボロン酸(PCT特許出願WO2005/105814に記載される手順に従って調製した, 1.0当量, 600 mg, 2.61 mmol)を、炭酸セシウム(2.0当量, 1.699 g, 5.21 mmol)と、5%の水を含有するジオキサン(6 mL)中で合わせた。この混合物を、窒素を10分間吹き込むことにより脱気した。PdCl₂(dppf)(0.05当量, 95 mg)を添加し、そしてこの反応物を還流しながら2時間攪拌した。ジオキサンをエバポレートし、水を添加し、そしてその材料をCH₂Cl₂(3×)で抽出した。合わせた

50

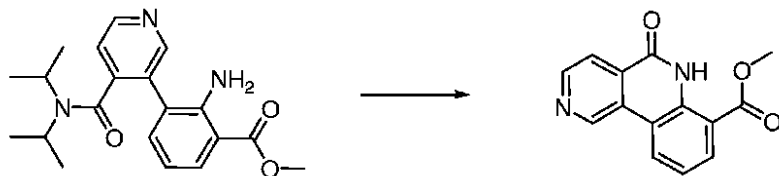
抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去した。この材料をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液 CH_2Cl_2 中 0.5% の MeOH ）により精製して、2-アミノ-3-（4-（ジイソプロピルカルバモイル）ピリジン-3-イル）安息香酸メチルを緑色がかった泡状物として得た（244 mg，収率 31%）。LCMS（ES）： $>95\%$ 純粋， m/z 356 $[\text{M}+1]^+$ 。

【1059】

（工程 B）

【1060】

【化117】



10

2-アミノ-3-（4-（ジイソプロピルカルバモイル）ピリジン-3-イル）安息香酸メチル（1.0 当量，244 mg，0.686 mmol）を、窒素雰囲気下で無水 THF（1.5 mL）に溶解した。NaHMDS 溶液（THF 中 1.0 M，2.0 当量，1.4 mL，1.4 mmol）を、注射器を介して滴下した。得られた懸濁物を室温で 1 時間攪拌した。この反応を、塩化アンモニウムの飽和水溶液の添加によりクエンチした。形成したを濾過し、そして乾燥させた。メタノール中での粉碎および濾過後、5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[*c*][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルが灰色の綿状の固体として単離された（93 mg，収率 53%）。LCMS（ES）： $>95\%$ 純粋， m/z 255 $[\text{M}+1]^+$ 。

20

【1061】

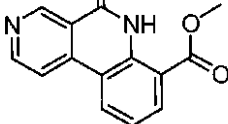
以下の化合物を、類似の化学を使用して、適切なボロン酸エステルおよび酸を適切な 2-ハロゲノアニリンと反応させることにより調製した。

【1062】

【表 40-1】

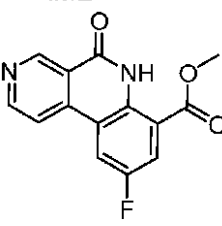
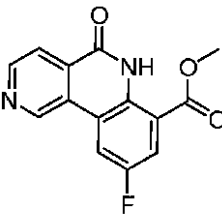
表 40

30

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	254.24	255 $[\text{M}+1]^+$

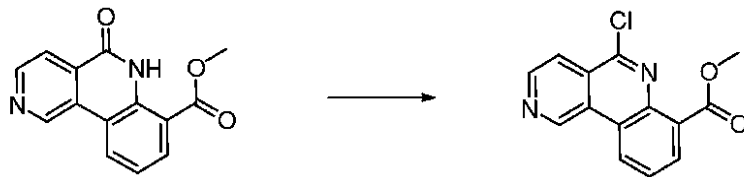
【1063】

【表 4 0 - 2】

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	272.23	273 [M+1] ⁺
	272.23	273 [M+1] ⁺

10

(プロセス 3 2)
 【1 0 6 4】
 【化 1 1 8】



20

5-オキソ-5, 6-ジヒドロベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-7-カルボン酸メチル (1. 0 当量, 8 5 m g, 0. 3 3 4 m m o l) を、オキシ塩化リン (2 m L) 中で、1 2 0 °C で 2 時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去した。氷および水を添加した。得られた固体を濾過し、そして乾燥させて、5-クロロベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン-7-カルボン酸メチルを固体として得た (8 4 m g, 収率 9 2 %)。L C M S (E S) : > 9 5 % 純粋, m / z 2 7 3 [M + 1] ⁺。

30

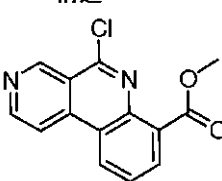
【1 0 6 5】

以下の化合物を、適切なラクタムに対して類似の化学を使用して調製した：

【1 0 6 6】

【表 4 1 - 1】

表41

構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	272.69	273[M+1] ⁺

40

【1 0 6 7】

【表 4 1 - 2】

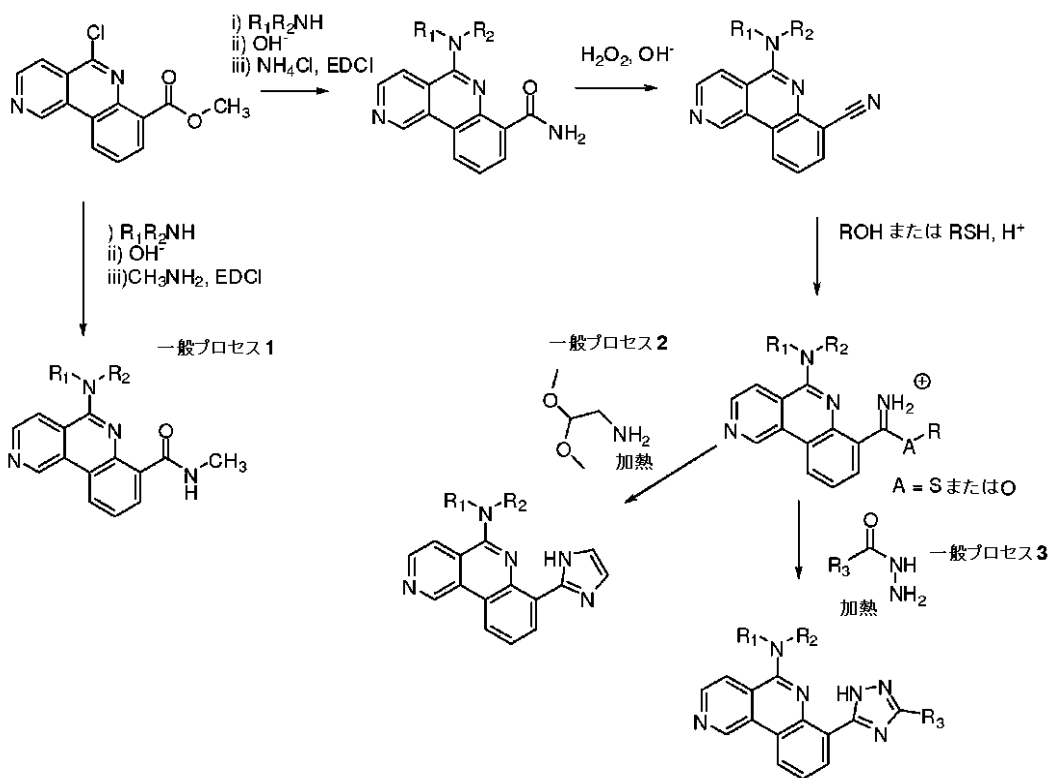
構造	M.W.	LCMS (ES) m/z
	290.68	291[M+1] ⁺
	290.68	291[M+1] ⁺

10

本発明の特定の化合物（式 I A、I B および I C の化合物が挙げられる）を、適切な材料を使用して、以下の一般プロセスに従って調製し得る。

【1068】

【化119】



20

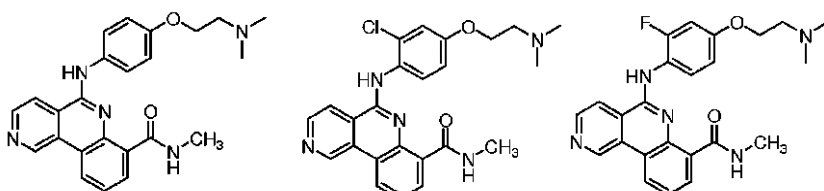
30

40

以下の分子を、一般プロセス1の化学を使用して調製し得る：

【1069】

【化120】

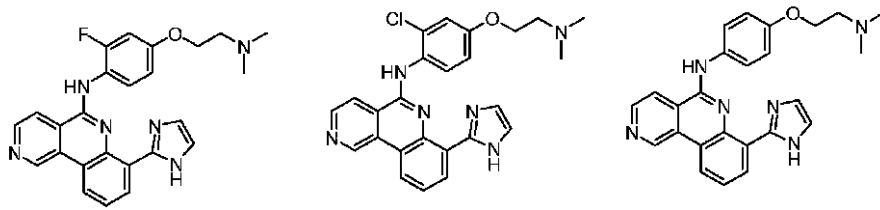


以下の分子を、一般プロセス2の化学を使用して調製し得る：

50

【1070】

【化121】

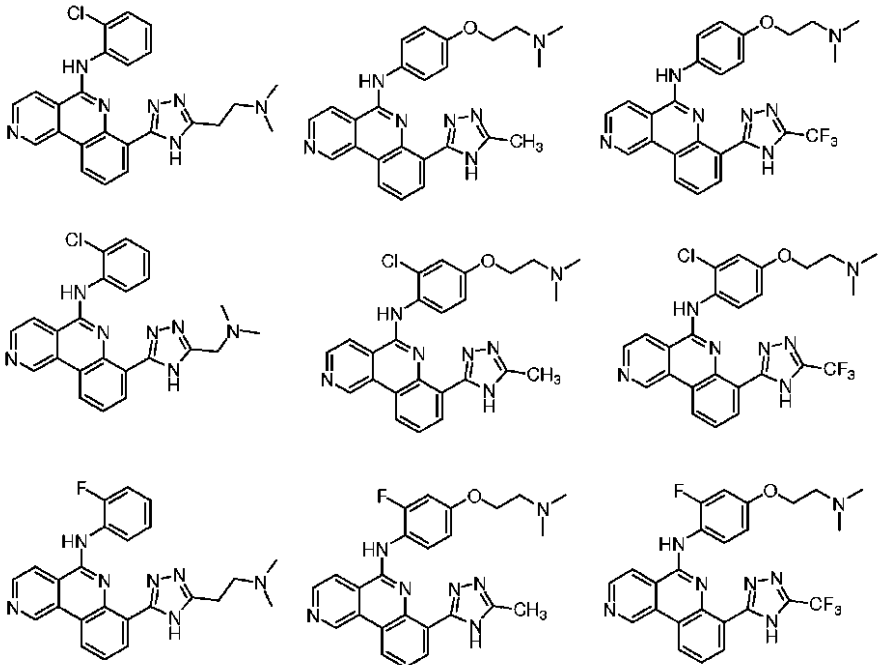


以下の分子を、一般プロセス3の化学を使用して調製し得る：

【1071】

10

【化122】



20

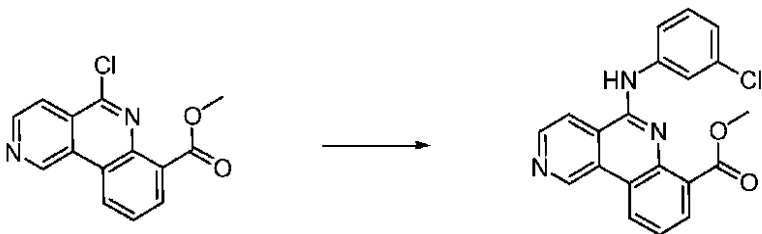
(プロセス33)

30

(工程A)

【1072】

【化123】



40

5-クロロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル(1.0当量, 48mg, 0.176mmol)および3-クロロアニリン(3.0当量, 60 μ l, 0.56mmol)を、マイクロ波で120℃に加熱しながらNMP(0.3mL)中で10分間攪拌した。水を添加し、そしてその固体を濾過により単離した。メタノール中の粉碎および濾過により、5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルを固体として得た(29mg, 収率45%)。LCMS(ES): >85%純粋, m/z 364 [M+1]⁺。

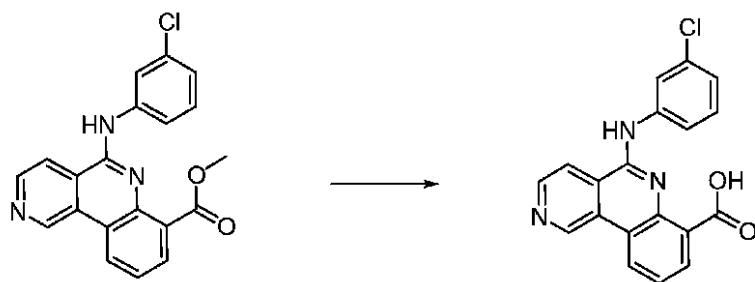
【1073】

(工程B)

【1074】

50

【化 1 2 4】



5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボキシレート(29 mg)を、エタノール(2 mL)および6 N水性NaOH(1 mL)中で、60℃で30分間攪拌した。水およびHClを添加して、pH=1に達せさせた。得られた沈殿物を濾過し、水およびブラインで洗浄して、5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸を固体として得た。LCMS(ES): >95%純粋, m/z 350 $[M+1]^+$ 。

10

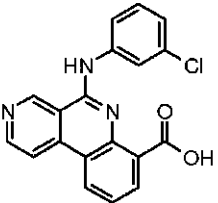
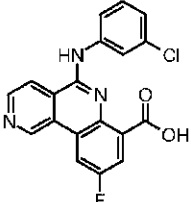
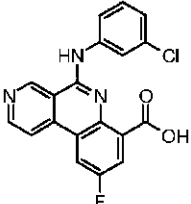
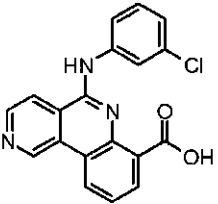
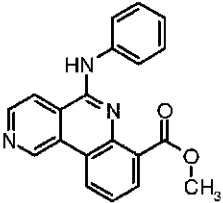
【1075】

以下の化合物を、類似の化学を使用して調製した。

【1076】

【表 4 2 - 1】

表42

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	349.77	350
	367.76	368
	367.76	368
	349.77	350
	329.35	330

10

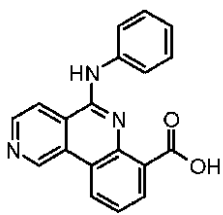
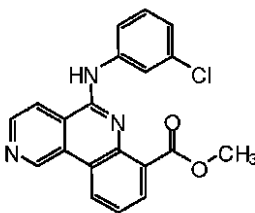
20

30

40

【 1 0 7 7 】

【表 4 2 - 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	315.33	316
	363.80	364

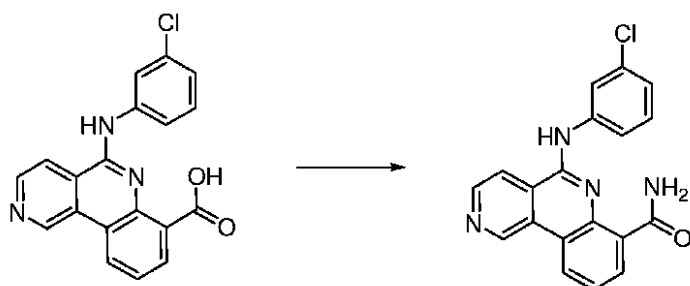
10

(プロセス 3 4)

【1 0 7 8】

【化 1 2 5】

20



5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸(20mg)を、NMP(0.4mL)中で、HOBt・H₂O(40mg)、塩化アンモニウム(40mg)、DIEA(100μl)およびEDCI(50mg)と、70℃で1時間反応させた。水を添加し、そしてその沈殿物を濾過して乾燥させた。メタノール中での粉碎および濾過後、5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボキサミドが固体として単離された(8mg)。LCMS(ES): >95%純粋, m/z 349 [M+1]⁺。

30

【1 0 7 9】

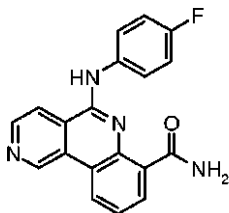
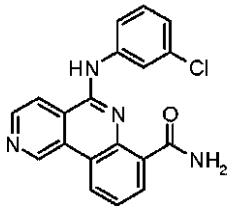
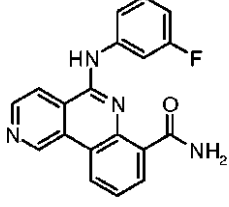
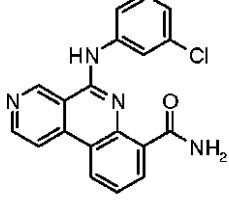
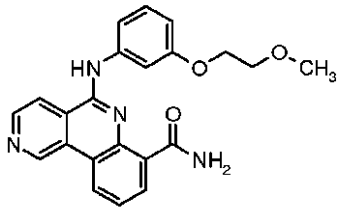
以下の化合物を、類似の化学を使用して、適切なカルボン酸と適切な置換アミンまたは非置換アミンとを反応させることにより、調製した。

【1 0 8 0】

40

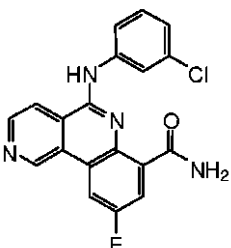
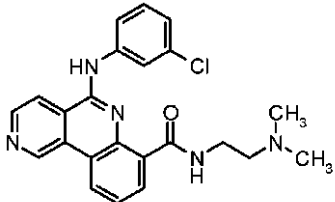
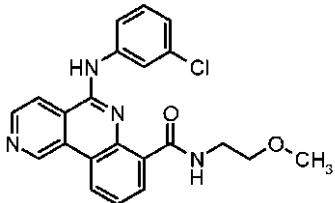
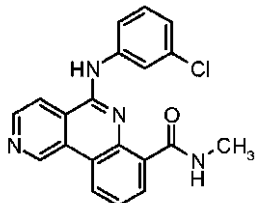
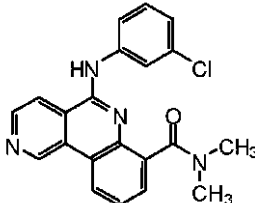
【表 4 3 - 1】

表43

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	332.33	333	10
	348.79	349	
	332.33	333	20
	348.79	349	30
	388.42	389	40

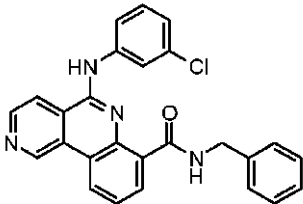
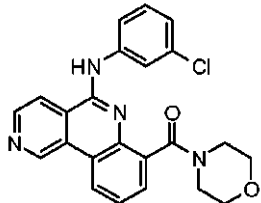
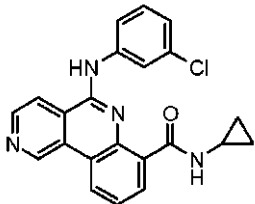
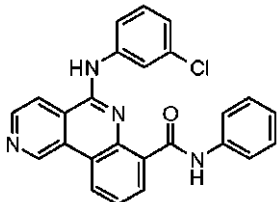
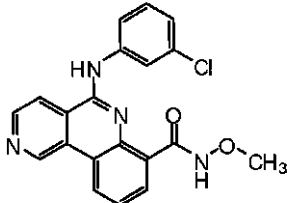
【1081】

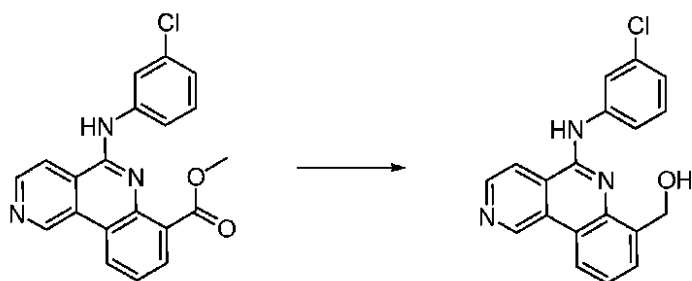
【表 4 3 - 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	366.78	367	10
	419.91	420	
	406.86	407	20
	362.81	363	30
	376.84	377	

【1082】

【表 4 3 - 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	438.91	439	10
	418.88	419	
	388.85	389	20
	424.88	425	30
	378.81	379	
(プロセス 3 5)			40
【 1 0 8 3 】			
【 化 1 2 6 】			



5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル(19mg, 0.052mmol)を無水THF(0.5mL)に懸濁させた。LiAlH₄の1.0M THF溶液(0.2mL, 0.2mmol)を添加し、そしてこの混合物を室温で3時間攪拌した。さらなる量のLiAlH₄溶液(0.3mL, 0.3mmol)を添加し、そしてこの混合物を60℃で45分間攪拌した。水を添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。メタノールを添加し、そしてこの混合物をセライトで濾過した。その溶媒をエバポレートした。その材料をシリカゲルでの分取TLC(CH₂Cl₂中5%のMeOH)および分取HPLCにより精製した。Genevacエバポレーションにより4mgの(5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-イル)メタノールのTFA塩を固体として得た。LCMS(ES): >90%純粋, m/z 336 [M+1]⁺。

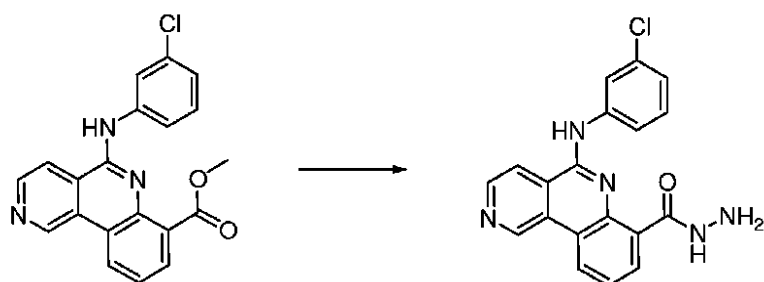
10

【1084】

(プロセス36)

【1085】

【化127】



20

5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル(47mg)をメタノール(1mL)およびヒドラジン水和物(1mL)と混合した。2~3滴のDMFを添加し、そしてこの混合物を60℃で2時間攪拌した。揮発性物質を除去し、そしてさらなる量の試薬メタノール(1mL)およびヒドラジン(1mL)を添加し、そしてこの混合物を60℃でさらに2時間攪拌した。その揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその材料をAcOEt/ヘキサンを使用して粉碎した。濾過および乾燥により、5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボヒドラジドを固体として得た(29mg, 収率62%)。LCMS(ES): >85%純粋, m/z 364 [M+1]⁺。

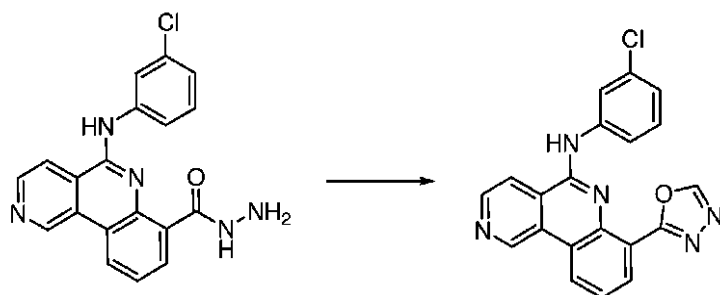
30

【1086】

(プロセス37)

【1087】

【化128】



40

5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボヒドラジド(24mg)を、トリエチルオルトホルメート(1mL)中120℃で4時間攪拌した。その固体を濾過し、そしてCH₂Cl₂/MeOH中で粉碎した。不純物(主として出発物質)を濾過により除去し、そして期待する化合物を含有する濾液を濃縮した。その材料をシリカゲルでの分取TLC(CH₂Cl₂中5%のメタノール)により精製

50

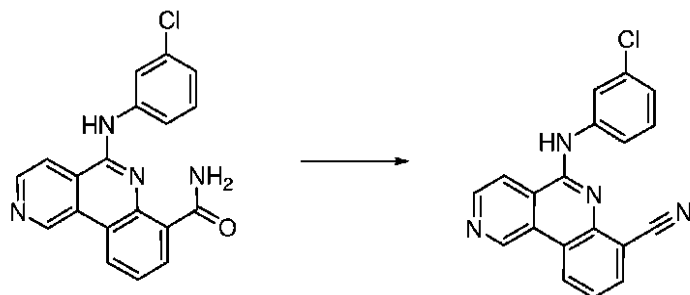
して、N-(3-クロロフェニル)-7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-5-アミンを固体として得た(8mg)。LCMS(ES): >95%純粋, m/z 374 [M+1]⁺。

【1088】

(プロセス38)

【1089】

【化129】



10

5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボキサミド(12mg, 0.034mmol)をジクロロエタン(0.2mL)に懸濁させた。塩化ナトリウム(70mg)を添加し、続いてオキシ塩化リン(20ul)を添加した。この混合物を80℃で1.5時間攪拌した。過剰量のオキシ塩化リン(50ul)を添加し、そしてこの混合物を80℃で8時間加熱した。揮発性物質を減圧中で除去した。水を添加し、そしてその固体を濾過した。その材料をシリカゲルでの分取TLC(CH₂Cl₂中5%のMeOH)により精製して、6mgの5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボニトリルを得た。LCMS(ES): >95%純粋, m/z 331 [M+1]⁺。

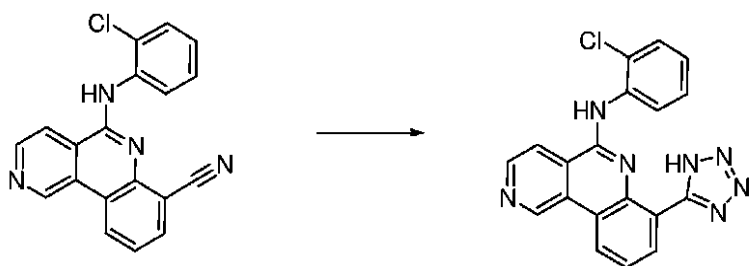
20

【1090】

(プロセス39)

【1091】

【化130】



30

5-(2-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボニトリル(50mg, 0.151mmol)を、バイアル中で120℃で2時間、DMF(0.5mL)、アジ化ナトリウム(88mg, 1.35mmol)および塩化アンモニウム(72mg, 1.35mmol)の存在下で攪拌した。水を添加し、そのpHを低下させ、そして得られた固体を濾過した。その材料をNMPに溶解し、そして分取HPLCにより精製した。Genevacエバポレーションにより、N-(2-クロロフェニル)-7-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-5-アミンのTFA塩を得た(8mg)。LCMS(ES): >95%純粋, m/z 374 [M+1]⁺, 346 [M+1-N2]⁺。

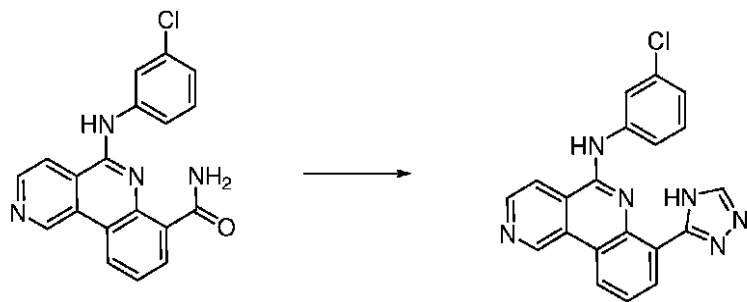
40

【1092】

(プロセス40)

【1093】

【化 1 3 1】



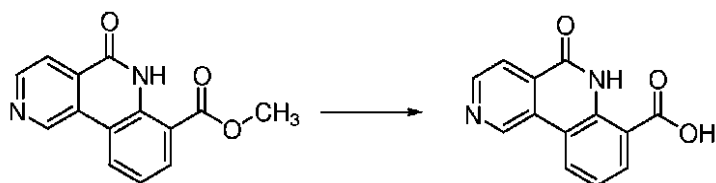
5-(3-クロロフェニルアミノ)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボキサミド (18.5 mg) を 80℃ で一晚、DMF-DMA (0.7 mL) 中で攪拌した。その溶媒をエバポレートした。ヒドラジン水和物 (1 mL) および酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。水を添加し、そして得られた固体を濾過した。その材料をメタノールに懸濁させ、濾過し、そして乾燥させて、N-(3-クロロフェニル)-7-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-5-アミンを黄色固体として得た (4.8 mg)。LCMS (ES) : >90% 純粋, m/z 373 $[M+1]^+$ 。

【1094】

(プロセス 4 1)

【1095】

【化 1 3 2】



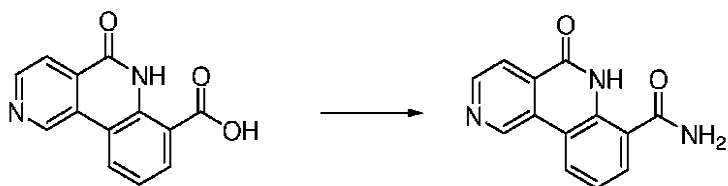
5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチル (2.17 g, 8.53 mmol) を 6 N 水性水酸化ナトリウム (10 mL) およびエタノール (40 mL) と混合した。この混合物を還流しながら 5 時間攪拌した。冷却後、水を添加し、そしてこの混合物を 6 N HCl により酸性化した。濾過および乾燥後、5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸が灰色固体として単離された (1.91 g, 収率 93%)。LCMS (ES) : m/z 241 $[M+1]^+$ 。

【1096】

(プロセス 4 2)

【1097】

【化 1 3 3】



5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (1.0 当量, 1.91 g, 7.96 mmol) を HOBt · H₂O (2.0 当量, 2.15 g, 15.91 mmol) および NH₄Cl (8.0 当量, 3.41 g, 63.6 mmol) と、NMP (30 mL) 中で混合した。DIEA (4.0 当量, 5.5 mL, 31.57 mmol) および EDCI (2.0 当量, 3.05 g, 15.91 mmol) を添加し、そしてこの混合物を閉じた容器内で 80℃ で 2.5 時間攪拌した。水およびブラ

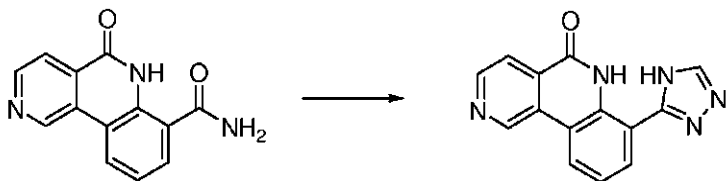
インを添加した。この固体を濾過し、水で洗浄し、メタノールで洗浄し、そして真空オーブンで乾燥させた。5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボキサミドがオフホワイトの固体として単離された(1.81g, 収率96%)。LCMS(ES): m/z 240 $[M+1]^+$ 。

【1098】

(プロセス43)

【1099】

【化134】



10

5-オキソ-5,6-ジヒドロベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-7-カルボキサミド(1.81g, 7.59mmol)を、DMF-DMA(20mL)中で、80℃で1.5時間攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去した。LCMSにより検出される出発物質の量が一定のままになるまで、この走査を数回繰り返した。揮発性物質のエバポレーション後、この粗製中間体を酢酸(40mL)に懸濁させた。ヒドラジン水和物(4mL)を滴下し、そしてこの反応混合物を、外部温度制御なしで約10分間攪拌した。次いで、この反応物を80℃で45分間攪拌し、このときに、この混合物は濃厚な塊に変わった。水を添加し、そしてその固体を濾過した。水で洗浄して乾燥させた後に、7-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-5(6H)-オンが淡灰色固体として単離された(1.84g, 収率92%)。LCMS(ES): m/z 264 $[M+1]^+$ 。

20

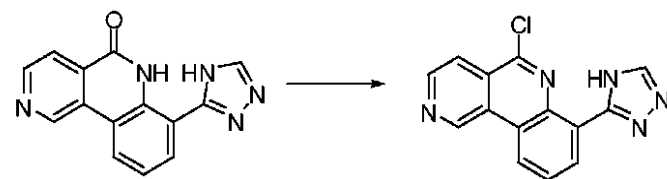
【1100】

(プロセス44)

(工程A)

【1101】

【化135】



30

窒素雰囲気下で、7-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-5(6H)-オン(1.8g, 6.84mmol)をアセトニトリル(20mL)中でオキシ塩化リン(3.2mL)と混合した。この混合物を100℃で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去した。得られた固体をCH₂Cl₂および少量のMeOHに懸濁させた。濾過および乾燥後、粗製5-クロロ-7-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン(2.04g)が緑色がかった固体として単離された。LCMS(ES) m/z 282 $[M+1]^+$ 。

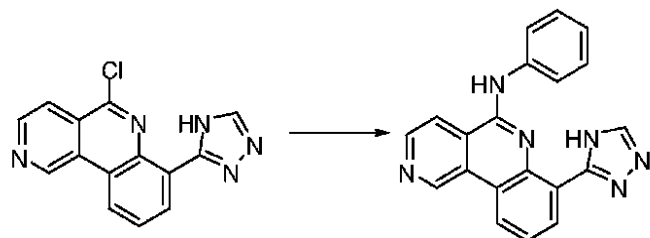
40

【1102】

(工程B)

【1103】

【化 1 3 6】



工程 A の生成物（57 mg）を NMP（0.5 mL）中でアニリン（100 μ l）と混合し、そしてこの混合物をマイクロ波オーブン中 120 $^{\circ}$ C で 10 分間加熱した。さらなる NMP（1.5 mL）を添加し、そしてその溶液を濾過した。分取 HPLC および Genevac エバポレーションでの精製により、固体を得、これを AcOEt / ヘキサン中での粉碎によりさらに精製した。N-フェニル-7-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-5-アミンの TFA 塩が固体として単離された（34 mg）。LCMS (ES) : >95% 純粋, m/z 339 $[M+1]^+$ 。

10

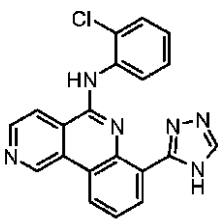
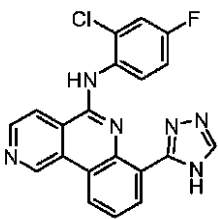
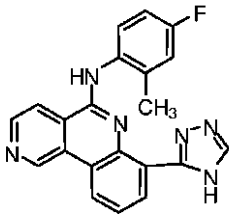
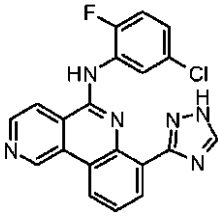
【1104】

以下の表に記載される分子を、プロセス 40 および プロセス 44 に記載される化学と類似の化学を使用して調製した：

【1105】

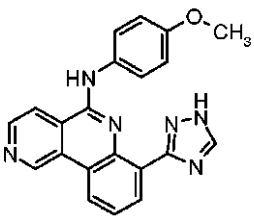
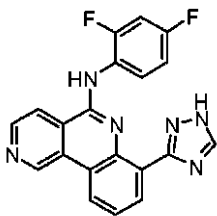
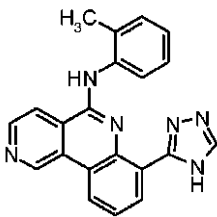
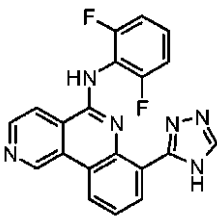
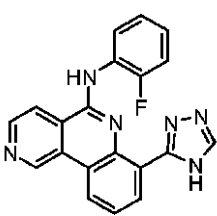
【表 4 4 - 1】

表44

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	372.81	373	10
	390.80	391	
	370.38	371	20
	390.80	391	30

【 1 1 0 6】

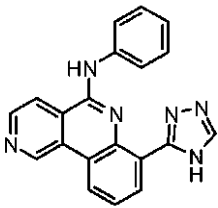
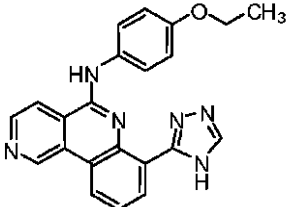
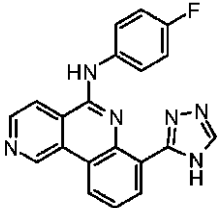
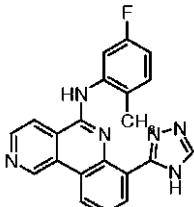
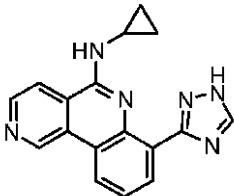
【表 4 4 - 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	368.39	369	10
	374.35	375	
	352.39	353	20
	374.35	375	30
	356.36	357	

【 1 1 0 7 】

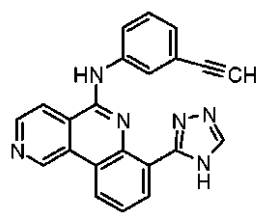
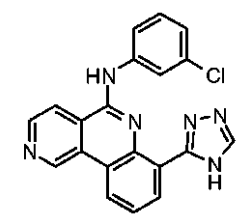
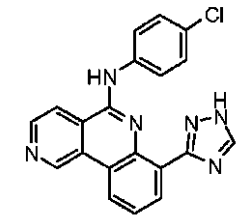
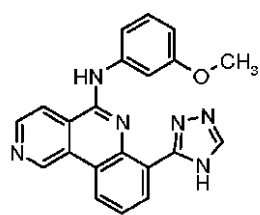
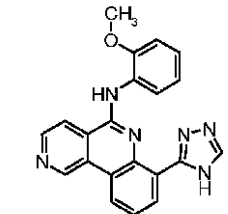
40

【表 4 4 - 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	338.37	339	10
	382.42	383	
	356.36	357	20
	370.38	371	30
	302.33	303	

【 1 1 0 8 】

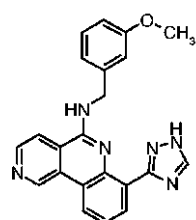
【表 4 4 - 4】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	362.39	363	10
	372.81	373	
	372.81	373	20
	368.39	369	30
	368.39	369	

【1 1 0 9】

【表 4 4 - 5】

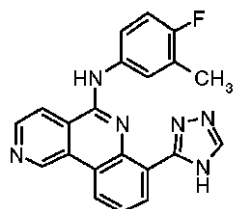
構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺



382.42

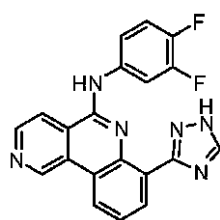
383

10



370.38

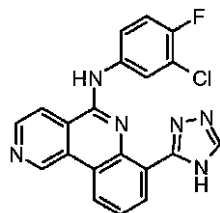
371



374.35

375

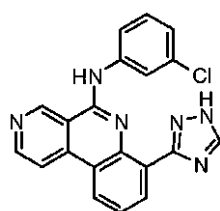
20



390.80

391

30



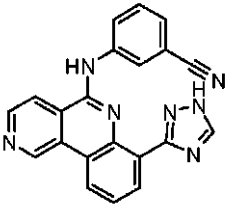
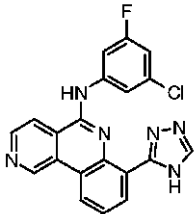
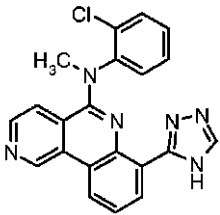
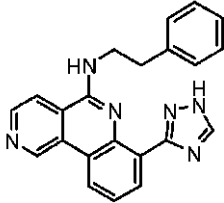
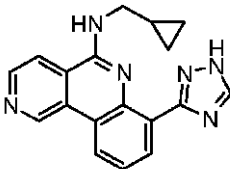
372.81

373

【 1 1 1 0 】

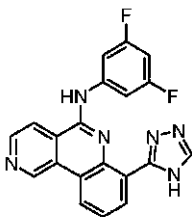
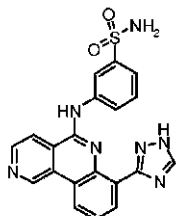
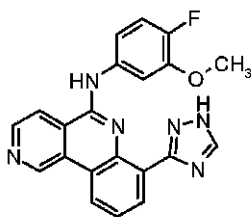
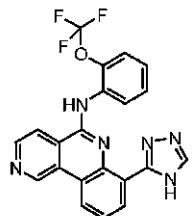
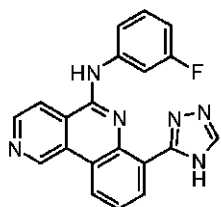
40

【表 4 4 - 6】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	363.37	364	10
	390.80	391	
	386.84	387	20
	366.42	367	30
	316.36	317	

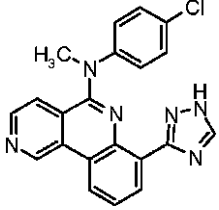
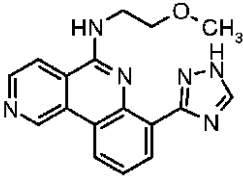
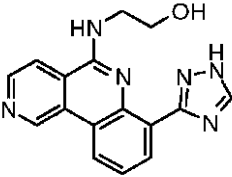
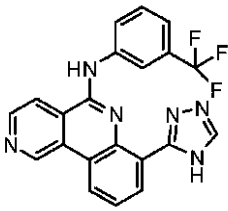
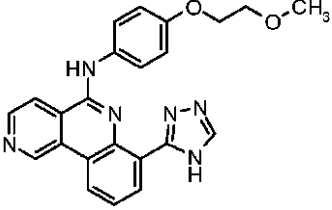
【 1 1 1 1 1 】

【表 4 4 - 7】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	374.35	375	10
	417.44	418	
	386.38	387	20
	422.36	423	30
	356.36	357	

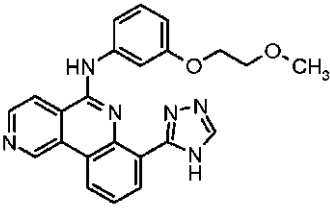
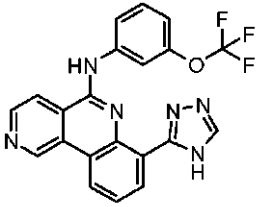
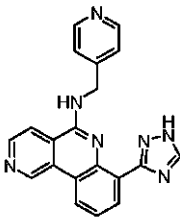
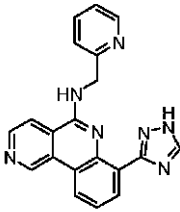
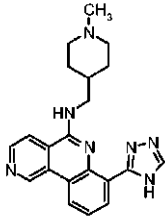
【 1 1 1 2 】

【表 4 4 - 8】

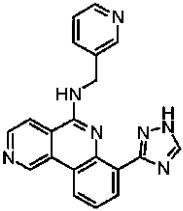
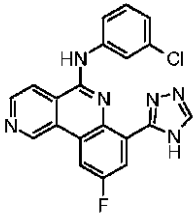
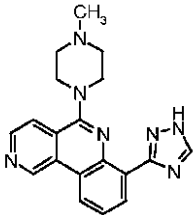
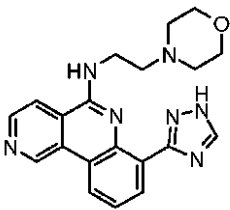
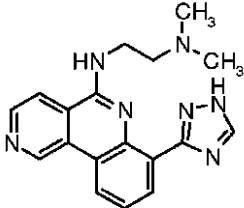
構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	386.84	387	10
	320.35	321	
	306.32	307	20
	406.36	407	30
	412.44	413	

【 1 1 1 3 】

【表 4 4 - 9】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	412.44	413	10
	422.36	423	
	353.38	354	20
	353.38	354	30
	373.45	374	40
【 1 1 1 4 】			

【表 4 4 - 1 0】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	353.38	354
	390.80	391
	345.40	346
	375.43	376
	333.39	334

10

20

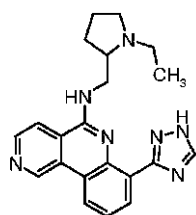
30

40

【 1 1 1 5】

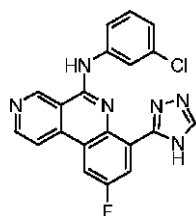
【表 4 4 - 1 1】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺

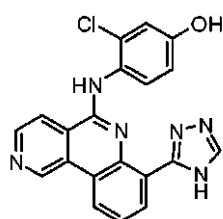


373.45	374

10

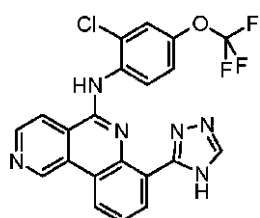


390.80	391



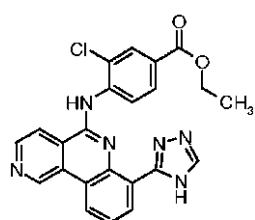
388.81	389

20



456.81	457

30

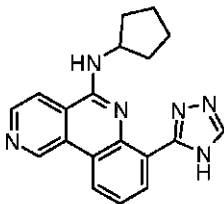
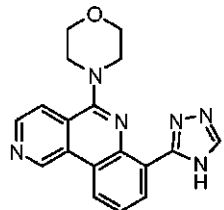
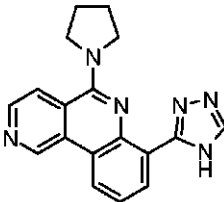
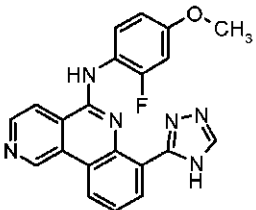
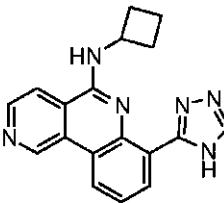


444.87	445

【 1 1 1 6】

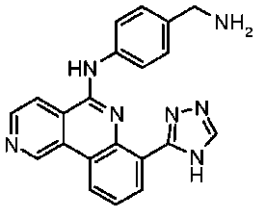
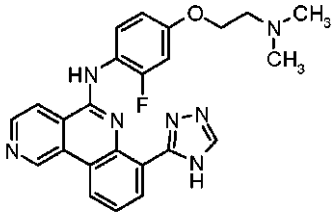
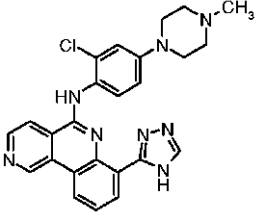
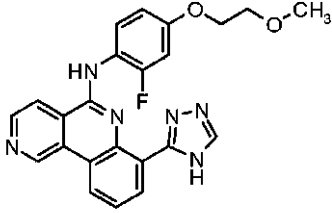
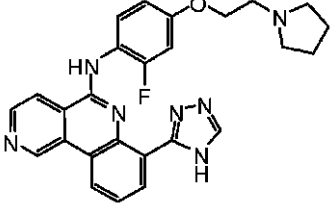
40

【表 4 4 - 1 2】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺	
	330.39	331	10
	332.36	333	
	316.36	317	20
	386.38	387	30
	316.36	317	40

【 1 1 1 7】

【表 4 4 - 1 3】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	367.41	368
	443.48	444
	470.96	471
	430.43	431
	469.51	470

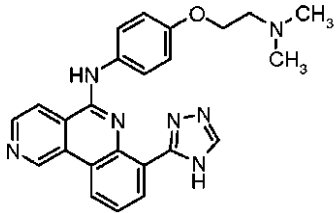
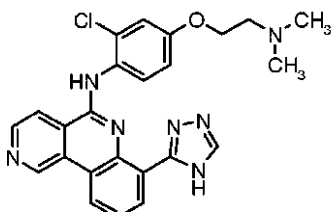
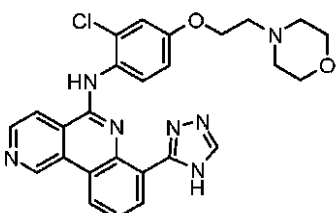
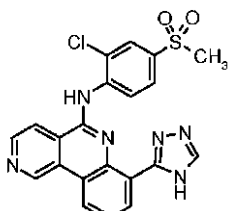
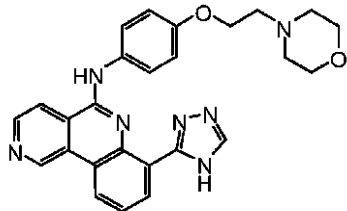
10

20

30

【 1 1 1 8】

【表 4 4 - 1 4】

構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	425.49	426
	459.93	460
	501.97	502
	450.90	451
	467.52	468

10

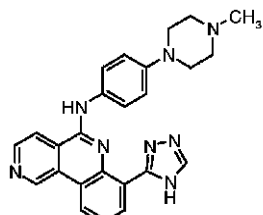
20

30

【 1 1 1 9】

40

【表 4 4 - 1 5】

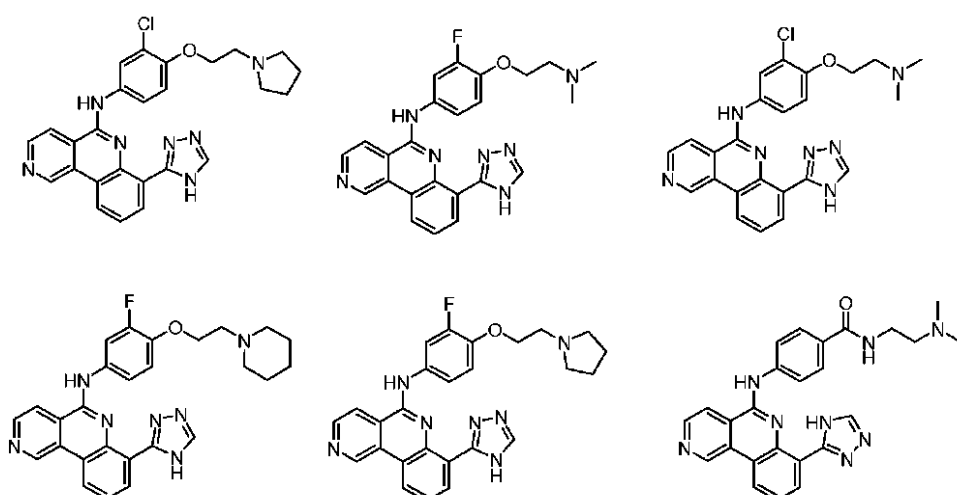
構造	MW	LCMS (ES) m/z [M+1] ⁺
	436.51	437

10

以下の分子を、類似の化学を使用して調製し得る：

【1 1 2 0】

【化 1 3 7】



20

本発明の特定の化合物（式 I A、I B および I C の化合物が挙げられる）を調製するためのさらなる方法を提供する。

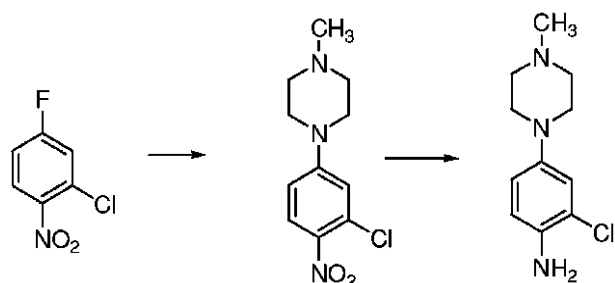
30

【1 1 2 1】

(プロセス 4 5)

【1 1 2 2】

【化 1 3 8】



40

2-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン（1.0 当量，1 g，5.7 mmol）、N-メチルピペラジン（1.2 当量，1.18 g，6.84 mmol）、炭酸カリウム（2.0 当量，1.6 g，11.6 mmol）を、DMF 中 100 °C で 3 時間攪拌した。この混合物を冷却し、そして水で希釈した。その材料を酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中でエバポレートした。ジエチルエーテルでの粉碎および濾過後、1-(3-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジンが固体として単離された（0.9 g，62%）。LCMS (ES)：，m/z 256 [M+1]⁺。この材料をRaneyニッケル（0.2 g）と一緒に

50

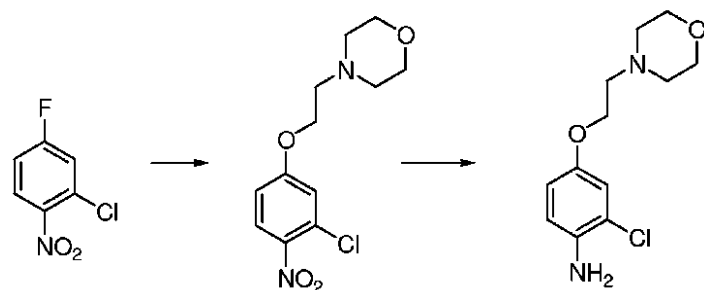
に MeOH (20 mL) に懸濁させ、そして水素雰囲気下で一晩攪拌した。この触媒をセライトで濾別した。溶媒のエバポレーションにより、2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) アニリンを暗褐色油状物として得た (0.68 g, 86%)。LCMS (ES): , m/z 226 [M+1]⁺。

【1123】

(プロセス46)

【1124】

【化139】



10

2-クロロ-4-(2-モルホリノエトキシ) アニリンを、2-クロロ-4-フルオロニトロベンゼンおよび4-(2-ヒドロキシエチル) モルヒネから、特許出願 WO 2008/42282 に記載されるプロトコルを使用して2工程で得た。

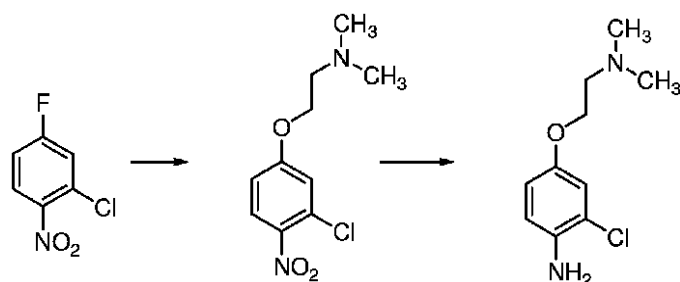
20

【1125】

(プロセス47)

【1126】

【化140】



30

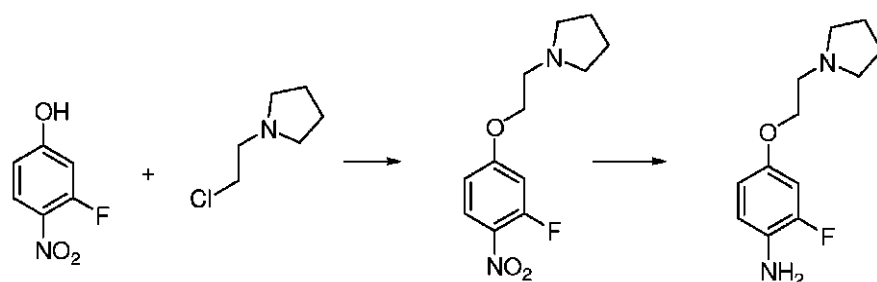
2-クロロ-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ) アニリンを、一般プロセス2に記載される手順に従って調製した。

【1127】

(プロセス48)

【1128】

【化141】



40

2-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ) アニリンを、特許出願 WO 2007/7152 に記載される手順を使用して2工程で調製した。

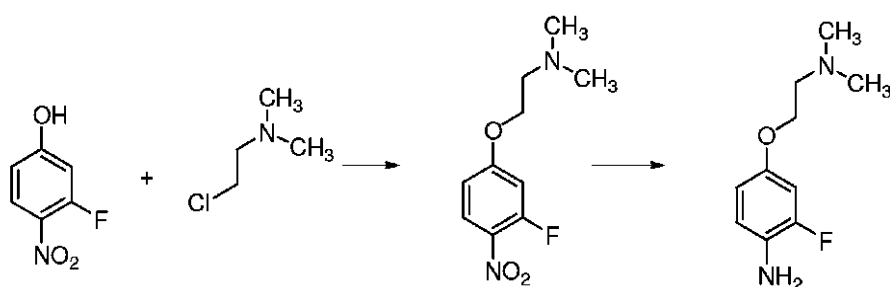
【1129】

(プロセス49)

50

【 1 1 3 0 】

【 化 1 4 2 】



10

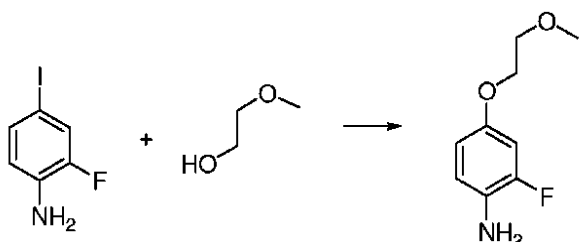
4-（2-（ジメチルアミノ）エトキシ）-2-フルオロアニリンを、プロセス46に記載される手順を使用して2工程で調製した。

【 1 1 3 1 】

（プロセス50）

【 1 1 3 2 】

【 化 1 4 3 】



20

2-フルオロ-4-（2-メトキシエトキシ）アニリンを、特許出願US2006/155128に記載される手順を使用して1工程で調製した。

【 1 1 3 3 】

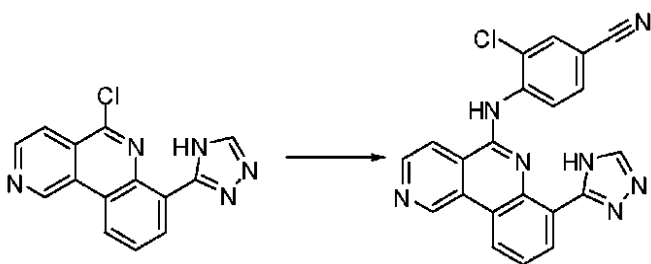
（プロセス51）

（工程A）

【 1 1 3 4 】

【 化 1 4 4 】

30



4-アミノ-3-クロロベンズニトリルをバイアルに入れた。NaHMDS（THF中1Mの溶液，0.2mL）を添加し、そしてこの溶液を80℃で5分間攪拌した。NMP（0.5mL）中の5-クロロ-7-（4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン（30mg）の懸濁物を添加し、そしてこの溶液を80℃で30分間攪拌した。この混合物を冷却し、数滴のHClおよびNMP（1mL）を添加し、そしてこの混合物を分取HPLCにより精製して、4-（7-（4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ベンゾ[c][2,6]ナフチリジン-5-イルアミノ）-3-クロロベンズニトリルを得た（25mg）。

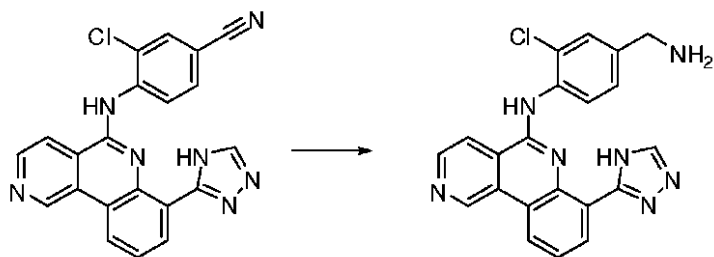
40

【 1 1 3 5 】

（工程B）

【 1 1 3 6 】

【化 1 4 5】



工程 A から得られた材料を、乾燥 THF (1 mL) 中で LiAlH_4 (20 mg) で処理し、そしてその溶液を 60 °C で数時間攪拌した。次いで、この反応物を $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ で処理し、そして濾過した。その残渣を分取 HPLC により精製して、N-(4-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-7-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[c][2, 6]ナフチリジン-5-アミンを TFA 塩として得た (3 mg)。LCMS (ES) : > 85 % 純粋, m/z 402 $[\text{M}+1]^+$, 385 $[\text{M}+1-\text{NH}_3]^+$ 。

10

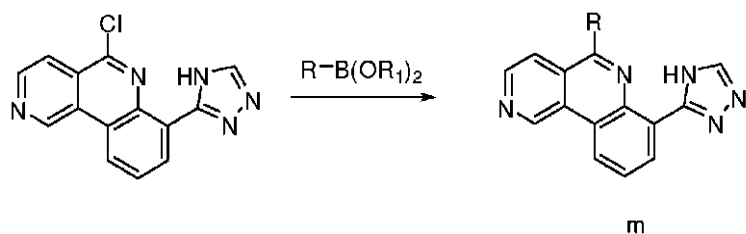
【1 1 3 7】

(プロセス 5 2)

【1 1 3 8】

【化 1 4 6】

20



5-クロロ-7-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[c][2, 6]ナフチリジンと有機ボランとの、Suzuki 反応の条件下での反応は、化合物 m を与える。

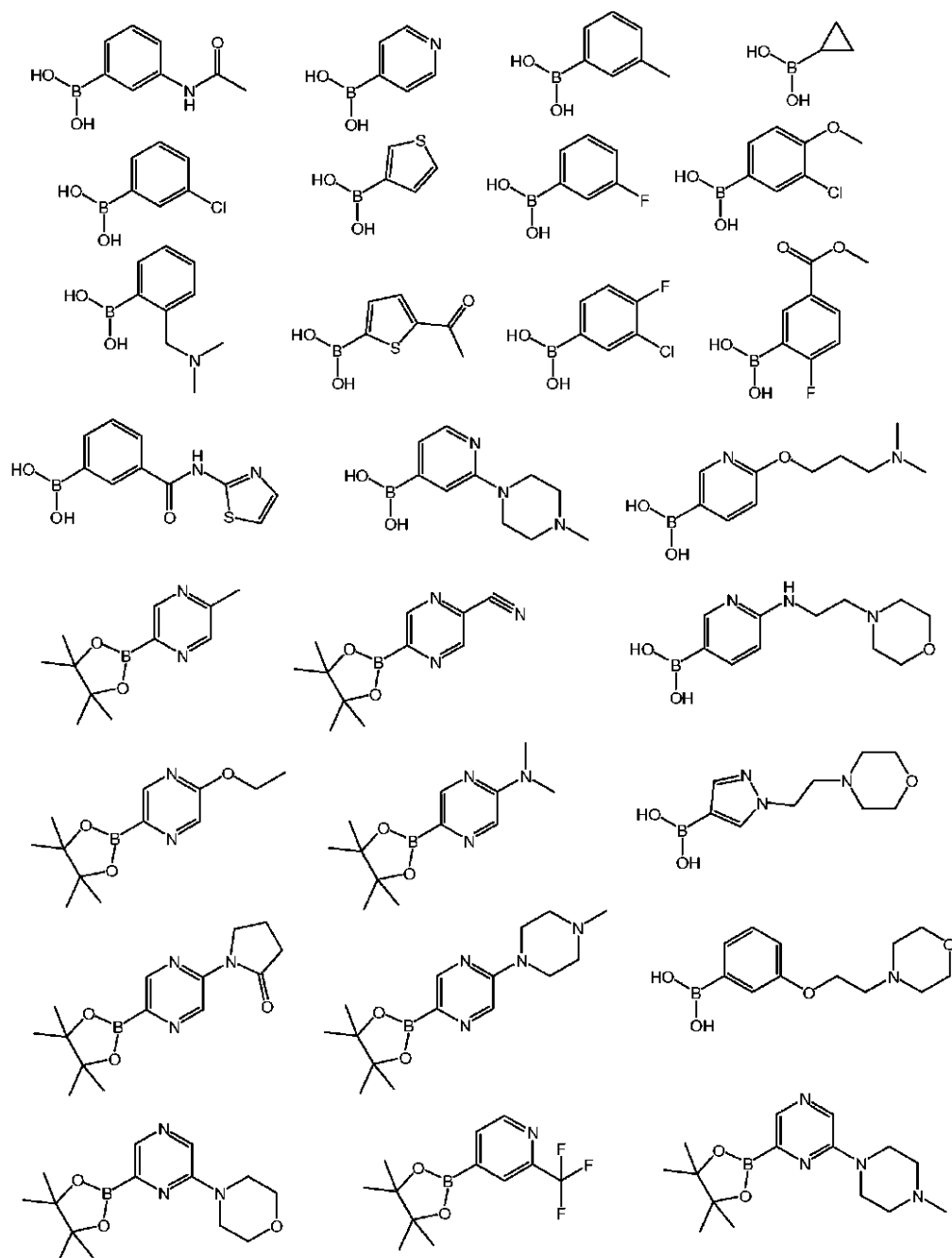
30

【1 1 3 9】

以下は、Suzuki カップリング反応において 5-クロロ-7-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[c][2, 6]ナフチリジンと一緒に使用され得る有機ボランの例である。

【1 1 4 0】

【化 1 4 7】



10

20

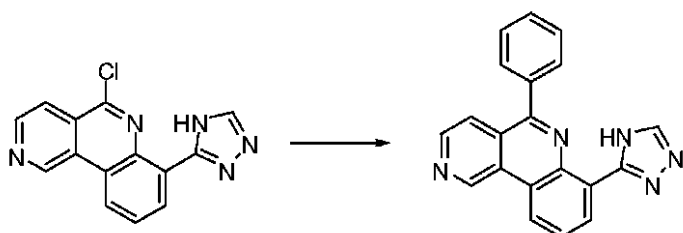
30

(プロセス 5 7)

5-フェニル-7-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[c][2, 6]ナフチリジンの合成:

【1 1 4 1】

【化 1 4 8】



ジオキサン (1 mL) 中の 5-クロロ-7-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-

50

イル) ベンゾ [c] [2, 6] ナフチリジン (21.3 mg)、炭酸セシウム (49 mg) およびフェニルボロン酸 (19 mg) に、PdCl₂(dppf) を窒素雰囲気下で添加した。この混合物を 120℃ 300 W (マイクロ波) で 10 分間攪拌した。水を添加し、そしてジクロロメタンでの抽出後に得られた残さを分取 HPLC により精製した。LCMS (ES) m/z [M+1]⁺ 324。

【1142】

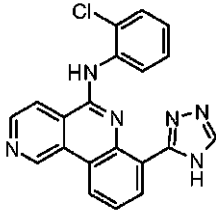
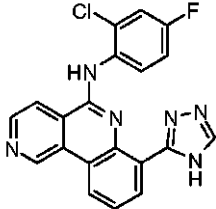
本発明の例示的な化合物についての生物学的データを、表 45 および表 46 に提供する：

【1143】

【表 45 - 1】

10

表45. 生物学的データ

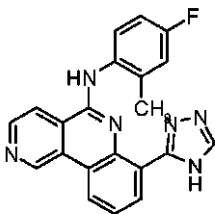
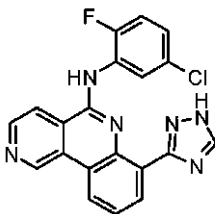
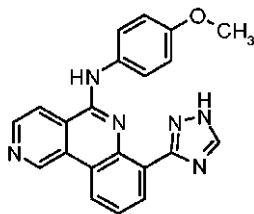
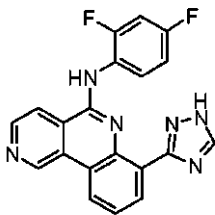
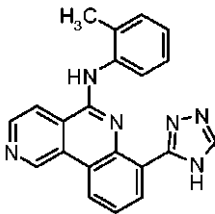
構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<5	<0.5	<0.5
	<0.1	<0.1	<0.5	<0.5	<0.5	> 10	

20

【1144】

30

【表 4 5 - 2】

構造	PIM1: IC50 (μ M)	PIM2: IC50 (μ M)	ホスホBAD ser 112 IC50 (μ M)	MV- 4-11 IC50 (μ M)	K-562 IC50 (μ M)	MiaPaCa IC50 (μ M)	MDAMB231 IC50 (μ M)
	<0.1	<0.1	< 0.1	<0.1	<0.5	<5	> 10
	<0.1	<0.1	<1	<0.1	<5	<1	<1
	<0.1	<0.1	< 0.1	<0.1	<0.5	<0.5	
	<0.1	<0.1	< 0.1	<0.1	<5	<5	<5
	<0.1	<0.1	< 0.1	<0.1	<1	<1	> 10

10

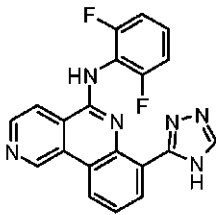
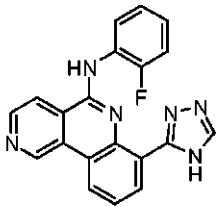
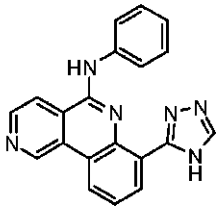
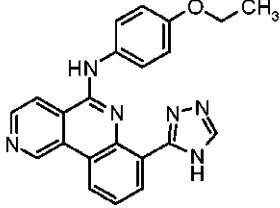
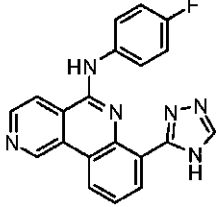
20

30

40

【 1 1 4 5 】

【表 4 5 - 3】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.5	<1	<5
	<0.1	<0.1	<5	<0.1	<0.5	<1	
	<0.1	<1	<0.1	<0.1	<5	<1	> 10
	<0.1	<0.5	<0.1	<0.1	<5	<1	> 10
	<0.1	<0.5	<0.5	<0.5	> 10	<5	<5

10

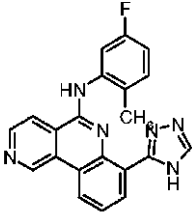
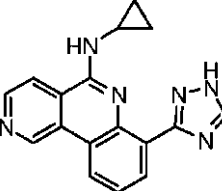
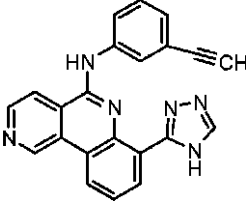
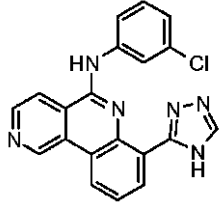
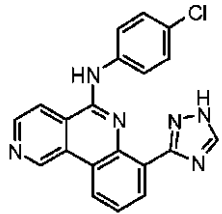
20

30

40

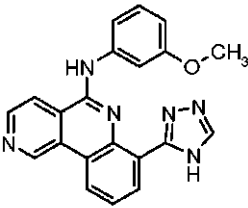
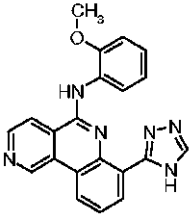
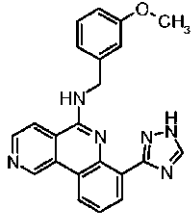
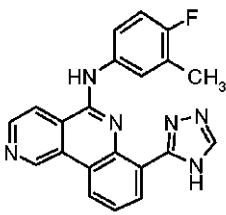
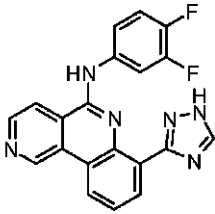
【 1 1 4 6 】

【表 4 5 - 4】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)	
	<0.1	<0.1	<5	<0.1	> 10		> 10	10
	<0.1	<0.1	< 0.1	<0.1	<0.1	<1	<1	
	<0.1	<0.1	< 0.1	<0.1	<5	<0.5	<0.5	20
	<0.1	<0.1	<1	<0.5	<1	<1	<5	30
	<0.1	<0.5	<5	<0.5	<0.5	> 10	> 10	40

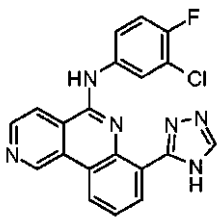
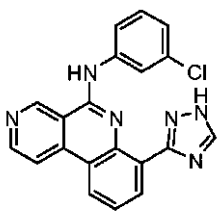
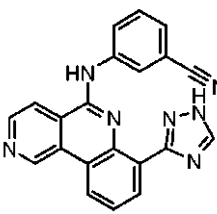
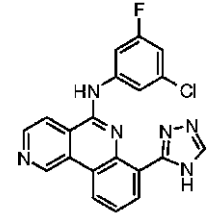
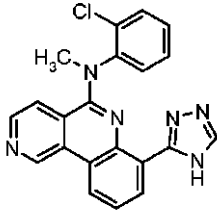
【 1 1 4 7 】

【表 4 5 - 5】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)	
	<0.1	<1	<0.1	<0.5	<5	<1	<1	10
	<0.1	<1	<0.1	<0.1	<5	v	<5	
	<0.1	<0.5	<5	<0.5	<0.5	> 10	> 10	20
	<0.1	<0.5	<5	<0.1	> 10	<0.5	> 10	30
	<0.1	<0.5	<5	<0.1	> 10	<5	<1	40

【 1 1 4 8 】

【表 4 5 - 6】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)
	<0.1	<0.5	<1	<0.1	<5	<5	<5
	<0.1	<0.5		> 10	> 10	> 10	> 10
	<0.1	> 1.1	<5	<0.1	> 10	> 10	
	<0.1	> 1.1	<0.5	<0.1	<5	<0.5	<1
	<0.1	<1	<5	<0.1	<5		> 10

10

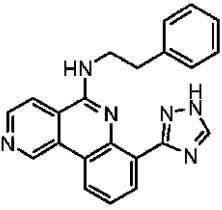
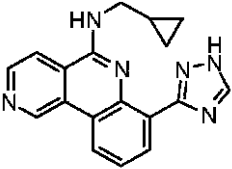
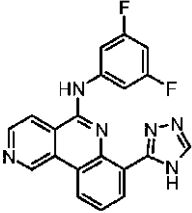
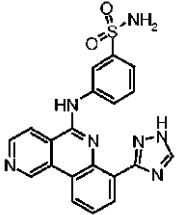
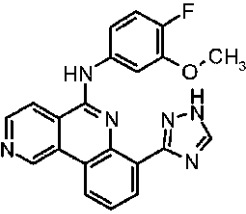
20

30

40

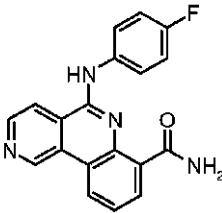
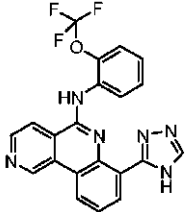
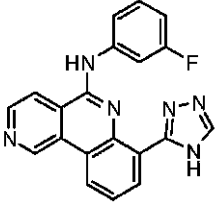
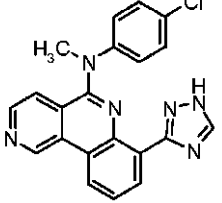
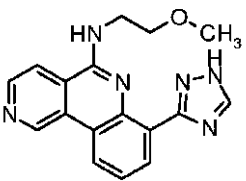
【 1 1 4 9 】

【表 4 5 - 7】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)	
	<0.1	<0.5	<1	<0.5	> 10	> 10	<10	10
	<0.1	<0.5	<0.1	<0.1	> 10	<10	v	
	<0.1	<0.5	<1	<0.5	<5	<1	> 10	20
	<0.1	<0.5	<1	<0.5	> 10	> 10	> 10	30
	<0.1	<0.5	<5	<0.5	<5	<10	> 10	40

【 1 1 5 0 】

【表 4 5 - 8】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)
	<0.1	<0.5	<0.1	<0.1	<5	<1	> 30
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.5	> 10	> 10	> 10
	<0.1		<0.5	<0.5	v	<1	v
	<0.1	<5		<1	<0.5	<5	> 10
	<0.1	<0.5	<0.1	<0.1	<10	<5	<10

10

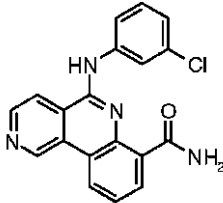
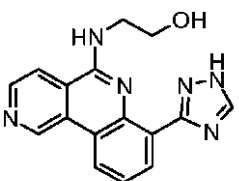
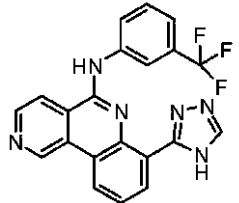
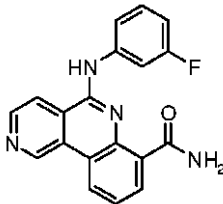
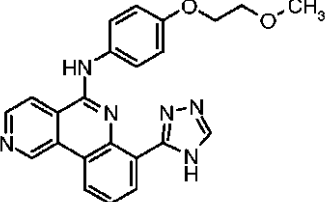
20

30

40

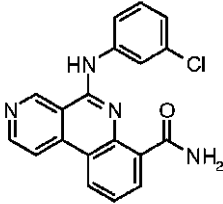
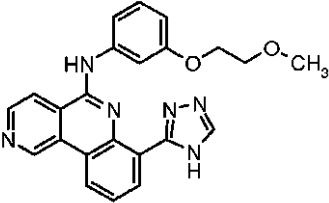
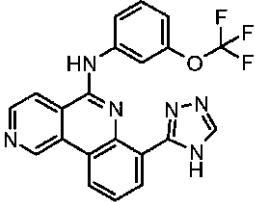
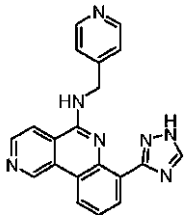
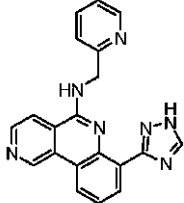
【 1 1 5 1 】

【表 4 5 - 9】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)	
	<0.1		<5	<0.1	<0.5	<1	<10	10
	<0.5	<1	<0.5	<0.1	> 10	<0.5	> 10	
	<0.5	> 1.1	<1	<0.5	<5	<5		20
	<0.5		< 0.1	< 0.12	<1	<1	<1	30
	<0.5	<1	<0.5	<0.1	> 10	<1	<10	40

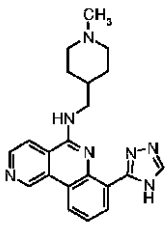
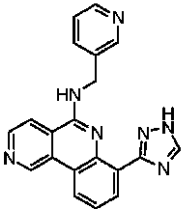
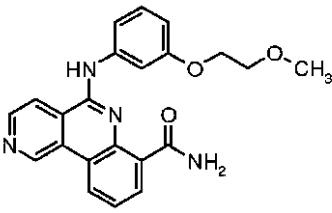
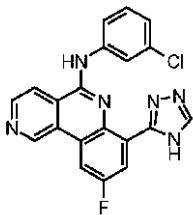
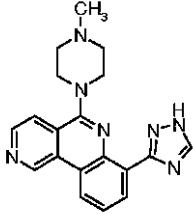
【 1 1 5 2 】

【表 4 5 - 1 0】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)	
	<0.5			> 10	> 10	> 10	> 10	10
	<0.5		<0.1	<0.1	> 10	> 10	> 10	
	<0.5	<1	<5	<0.5	<0.5	<5	> 10	20
	<0.5	<1						30
	<0.5	<0.5						40

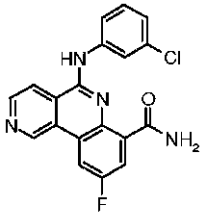
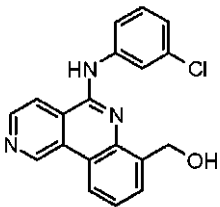
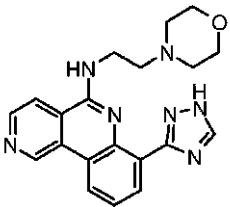
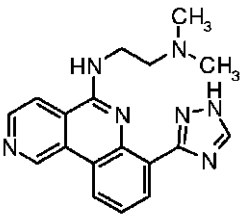
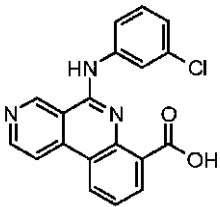
【 1 1 5 3 】

【表 4 5 - 1 1】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)	
	<0.5	> 1.1						10
	<0.5	> 1.1						
	<0.5							20
	<1	<1						30
	<1	> 1.1						40

【 1 1 5 4 】

【表 4 5 - 1 2】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)
	<1	> 1.1					
	<1						
	<5	> 1.1					
	<5	> 1.1					
	> 1.1						
【 1 1 5 5 】							

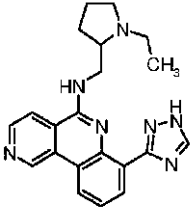
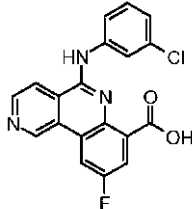
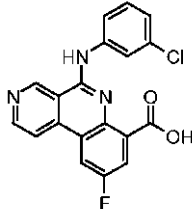
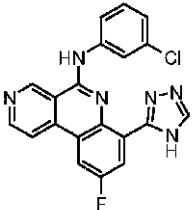
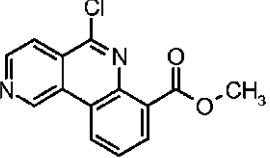
10

20

30

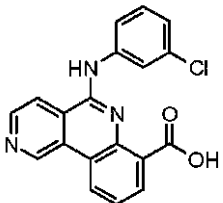
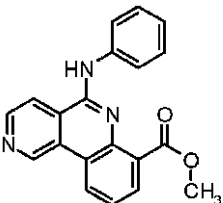
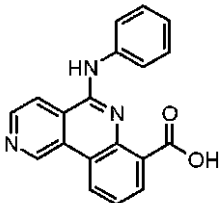
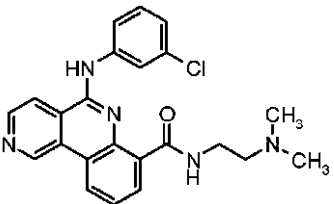
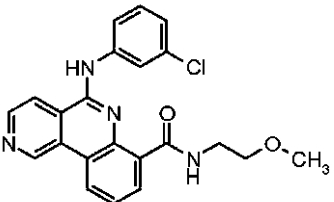
40

【表 4 5 - 1 3】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)
	> 1.1	> 1.1					10
	> 1.1	> 1.1					20
	> 1.1	> 1.1					20
	> 1.1	> 1.1					30
	> 1.1						40

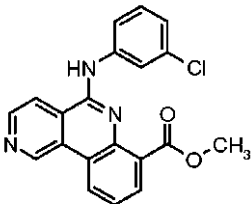
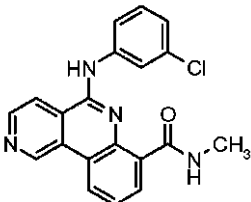
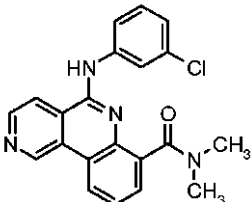
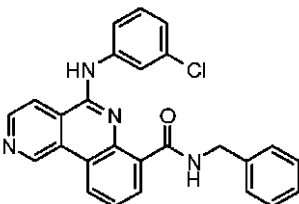
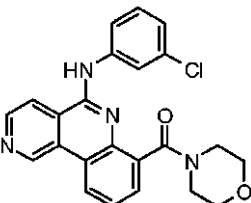
【 1 1 5 6】

【表 4 5 - 1 4】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)
	> 1.1						10
	> 1.1						20
	> 1.1						30
	> 1.1						40
	> 1.1						

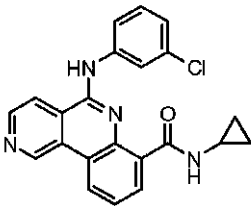
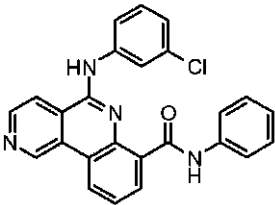
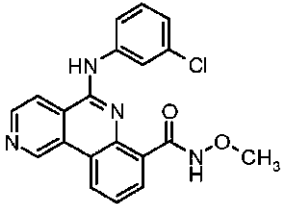
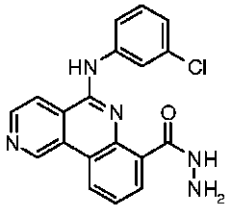
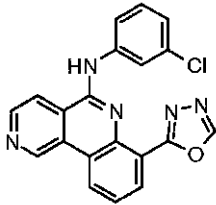
【 1 1 5 7 】

【表 4 5 - 1 5】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)
	> 1.1						10
	> 1.1						20
	> 1.1						30
	> 1.1						40
	> 1.1						

【 1 1 5 8 】

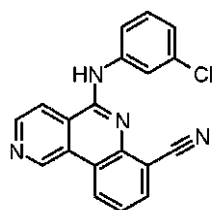
【表 4 5 - 1 6】

構造	PIM1: IC50 (uM)	PIM2: IC50 (uM)	ホスホBAD ser 112 IC50 (uM)	MV- 4-11 IC50 (uM)	K-562 IC50 (uM)	MiaPaCa IC50 (uM)	MDAMB231 IC50 (uM)
	> 1.1						10
	> 1.1						
	> 1.1						20
	<5						30
	> 1.1						40

【 1 1 5 9 】

【表 4 5 - 1 7】

構造	PIM1: IC ₅₀ (uM)	PIM2: IC ₅₀ (uM)	ホスホBAD ser 112 IC ₅₀ (uM)	MV- 4-11 IC ₅₀ (uM)	K-562 IC ₅₀ (uM)	MiaPaCa IC ₅₀ (uM)	MDAMB231 IC ₅₀ (uM)



> 1.1

10

【 1 1 6 0】

【表 4 6 - 1】

表46. 生物学的データ

構造	PIM1 IC ₅₀ (uM)	FLT3 自己 リン酸化 IC ₅₀ (uM)	ホスホ BAD ser112 IC ₅₀ (uM)	K-562 IC ₅₀ (uM)	MV- 411 IC ₅₀ (uM)	MDA MB23 1 IC ₅₀ (uM)	Mia- PaCa IC ₅₀ (uM)	PC3 IC ₅₀ (uM)
	<0.1			> 10	<0.1	9.638		> 30
	<0.1			<1	<0.1	2.179		11.983
	<0.1			<1	<0.1	2.936	1.498	3.658

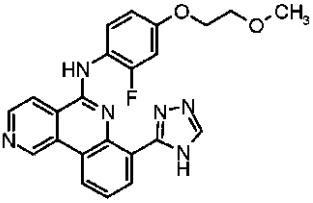
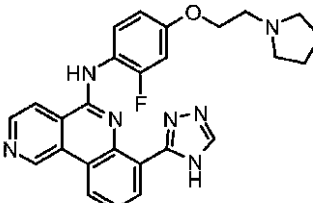
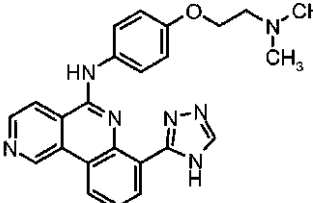
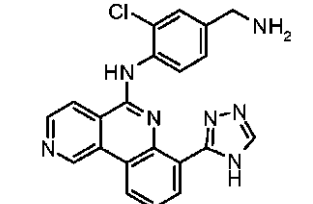
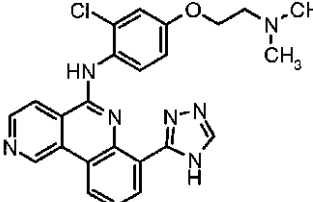
20

30

40

【 1 1 6 1】

【表 4 6 - 2】

構造	PIM1 IC ₅₀ (uM)	FLT3 自己 リン酸化 IC ₅₀ (uM)	ホスホ BAD ser112 IC ₅₀ (uM)	K-562 IC ₅₀ (uM)	MV- 411 IC ₅₀ (uM)	MDA MB23 1 IC ₅₀ (uM)	Mia- PaCa IC ₅₀ (uM)	PC3 IC ₅₀ (uM)
	<0.1			<0.5	<0.1	<1	<1	
	<0.1	> 10	<0.1	<0.5	<0.1	<1		
	<0.1	> 10	<0.1	<0.1	<0.1	2.555		1.765
	<0.1							
	<0.1	5.41	<0.1	6.939	<0.1	1.231		

10

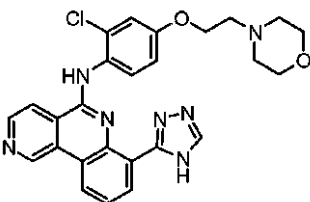
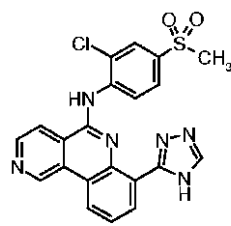
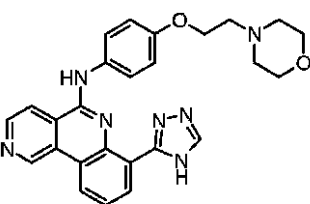
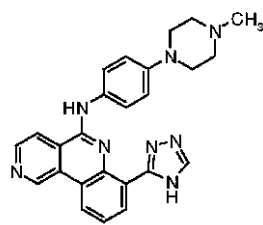
20

30

40

【 1 1 6 2 】

【表 4 6 - 3】

構造	PIM1 IC ₅₀ (uM)	FLT3 自己 リン酸化 IC ₅₀ (uM)	ホスホ BAD ser112 IC ₅₀ (uM)	K-562 IC ₅₀ (uM)	MV- 411 IC ₅₀ (uM)	MDA MB23 1 IC ₅₀ (uM)	Mia- PaCa IC ₅₀ (uM)	PC3 IC ₅₀ (uM)
	<0.1	6.011	<0.1	> 10	<0.1	> 10		> 30
	<0.1			2.655	<0.1	2.73		1.507
	<0.1	> 10	<0.5	<0.5	<0.1	2.036	0.268	<1
	<0.5							

10

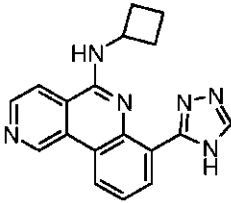
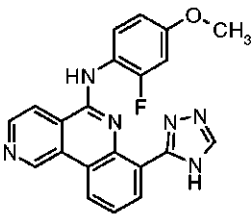
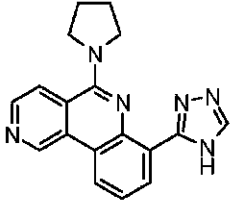
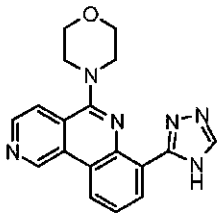
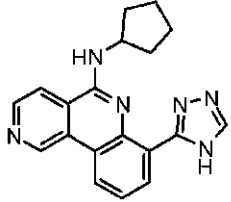
20

30

40

【 1 1 6 3 】

【表 4 6 - 4】

構造	PIM1 IC ₅₀ (uM)	FLT3 自己 リン酸化 IC ₅₀ (uM)	ホスホ BAD ser112 IC ₅₀ (uM)	K-562 IC ₅₀ (uM)	MV- 411 IC ₅₀ (uM)	MDA MB23 1 IC ₅₀ (uM)	Mia- PaCa IC ₅₀ (uM)	PC3 IC ₅₀ (uM)
	<0.1	> 10	< 0.1	<0.5	<0.1	> 10	7.625	<0.5
	<0.1	> 10	0.51	<1	<0.1	6.859	<0.5	<0.5
	<0.5	> 10	2.945	3.226	<1	> 10	<0.1	> 30
	3.967							
	<0.1	> 10	<0.5	1.926	<0.5	> 10		> 30

10

20

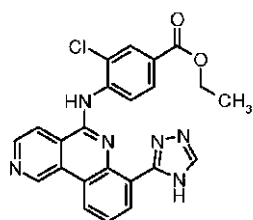
30

40

【 1 1 6 4 】

【表 4 6 - 5】

構造

PIM1
IC₅₀
(uM)FLT3
自己
リン酸化
IC₅₀
(uM)ホスホ
BAD
ser112
IC₅₀
(uM)K-562
IC₅₀
(uM)MV-
411
IC₅₀
(uM)MDA
MB23
1 IC₅₀
(uM)Mia-
PaCa
IC₅₀
(uM)PC3
IC₅₀
(uM)

<0.1

> 10

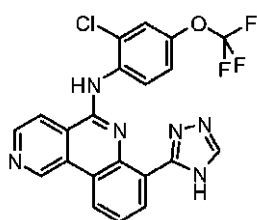
<0.1

> 10

> 10

> 30

10



<0.1

> 10

4.173

> 10

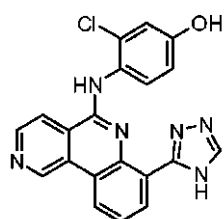
<0.1

> 10

> 10

> 30

20



<0.1

<0.5

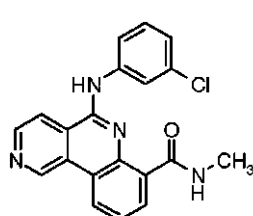
> 10

2.38

<1

<0.5

30



<0.1

> 10

<0.1

> 10

<0.5

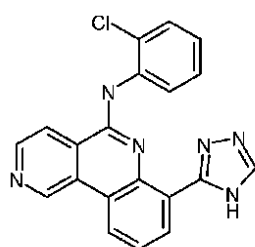
> 30

以下の表は、0.5 μMのATPにおける、異なるキナーゼ控訴における化合物Aの活性の%のデータである。

40

【1165】

【化149】

A

50

【 1 1 6 6 】

【 表 4 7 】

表47

キナーゼ	%活性	キナーゼ	%活性	キナーゼ	%活性
DYRK2(h)	-4	Mer(h)	38	EphB4(h)	87
HIPK2(h)	-1	ARK5(h)	39	cKit(h)	89
Pim-1(h)	1	JAK2(h)	39	CaMKI(h)	90
HIPK3(h)	2	PKCθ(h)	39	DDR2(h)	90
Pim-2(h)	2	PKG1α(h)	40	Fer(h)	90
Flt3(h)	5	Aurora-A(h)	43	Ros(h)	90
Rsk1(h)	6	KDR(h)	43	ASK1(h)	92
TrkA(h)	6	Ret(h)	43	FGFR2(h)	93
Rsk3(h)	7	MST1(h)	44	PDGFRβ(h)	94
cKit(D816H)(h)	8	Fyn(h)	49	ROCK-I(h)	94
IRAK4(h)	12	CDK7/サイクリンH/MAT1(h)	50	EphA5(h)	95
Pim-3(h)	12	MSK2(h)	51	EphA7(h)	96
Rsk4(h)	12	EGFR(T790M)(h)	53	Plk1(h)	96
MELK(h)	13	Mnk2(h)	54	PDGFRα(h)	97
Rsk2(h)	13	EGFR(L858R)(h)	56	PKA(h)	97
CK1γ2(h)	17	CK2(h)	58	PRAK(h)	97
Flt4(h)	17	EGFR(L861Q)(h)	60	ZAP-70(h)	97
Fms(h)	17	Hck(h)	61	PKBα(h)	98
PDGFRα(D842V)(h)	17	Flt1(h)	62	mTOR(h)	99
EGFR(T790M,L858R)(h)	20	LOK(h)	63	PKCα(h)	99
CK1γ3(h)	21	cSRC(h)	64	Ron(h)	99
Lck(h)	21	c-RAF(h)	66	FGFR1(h)	100
Met(h)	22	MEK1(h)	72	ZIPK(h)	100
GSK3β(h)	23	CK2α2(h)	73	IGF-1R(h)	101
Ftk3(D835Y)(h)	24	DRAK1(h)	75	PDK1(h)	101
MLK1(h)	24	Lyn(h)	75	PAK2(h)	106
Yes(h)	26	ErbB4(h)	77	SRPK1(h)	107
TAK1(h)	28	MAPK1(h)	77	CHK1(h)	108
CK1γ1(h)	30	p70S6K(h)	77	IKKα(h)	108
FAK(h)	30	Snk(h)	79	Tie2(h)	108
CDK2/サイクリンA(h)	31	MKK7β(h)	81	Rse(h)	109
CDK1/サイクリンB(h)	37	Fes(h)	84	eEF-2K(h)	111
CDK9/サイクリンT1(h)	37	PKD2(h)	86	EGFR(h)	111
cKit(V560G)(h)	38	Abl(h)	87	IR(h)	112

化合物 A の推定された IC_{50} 値は以下のとおりである：

【 1 1 6 7 】

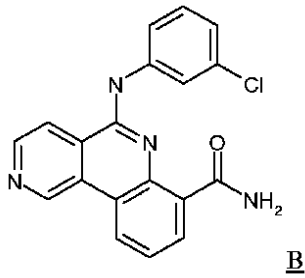
【 数 1 1 】

化合物	キナーゼ	IC_{50} (nM)
A	Flt3(h)	104
A	Pim-1(h)	1
A	Pim-2(h)	6
A	Pim-3(h)	86
A	Rsk1(h)	41
A	Rsk2(h)	72
A	Rsk3(h)	73
A	Rsk4(h)	37

以下の表は、 $0.5 \mu M$ の ATP における、異なるキナーゼ控訴における化合物 B の活性の % のデータである。

【 1 1 6 8 】

【化 1 5 0】



【 1 1 6 9 】

【表 4 8】

表48

キナーゼ	%活性	キナーゼ	%活性	キナーゼ	%活性
HIPK3(h)	-1	JAK2(h)	55	PDK1(h)	88
Flt3(D835Y)(h)	2	EGFR(L858R)(h)	56	EphA7(h)	90
HIPK2(h)	2	GFR(T790M,L858R)(h)	59	IGF-1R(h)	90
DYRK2(h)	5	CaMKI(h)	62	CHK1(h)	91
Flt3(h)	7	Hck(h)	62	SRPK1(h)	91
cKit(D816H)(h)	9	CDK6/サイクリンD3(h)	63	Abl(h)	92
Pim-1(h)	9	CK1γ2(h)	63	ASK1(h)	93
MELK(h)	14	MSK2(h)	65	eEF-2K(h)	93
DRAK1(h)	15	Pim-3(h)	65	EphA5(h)	93
PDGFRα(D842V)(h)	15	Flt1(h)	66	FGFR1(h)	93
CDK2/サイクリンA(h)	17	c-RAF(h)	69	Tie2(h)	93
CDK7/サイクリン H/MAT1(h)	17	CK1γ1(h)	71	Fes(h)	94
CDK1/サイクリンB(h)	18	Ret(h)	73	FGFR2(h)	94
CDK9/サイクリン T1(h)	18	cSRC(h)	74	PDGFRβ(h)	94
ZIPK(h)	19	KDR(h)	75	IR(h)	95
Rsk1(h)	21	Lyn(h)	75	NEK2(h)	95
TrkA(h)	23	MKK7β(h)	75	Ron(h)	95
Lck(h)	24	EGFR(T790M)(h)	76	Met(h)	96
GSK3β(h)	25	Plk1(h)	76	PKCα(h)	97
cKit(V560G)(h)	33	Aurora-A(h)	77	ROCK-1(h)	97
Mnk2(h)	33	ErbB4(h)	77	ARK5(h)	98
PKG1α(h)	34	MLK1(h)	77	IKKα(h)	99
CK1γ3(h)	38	TAK1(h)	79	PKBα(h)	99
Mer(h)	39	MST1(h)	80	ALK(h)	100
Rsk2(h)	40	IRAK4(h)	81	PKA(h)	100
Rsk3(h)	40	Snk(h)	82	EGFR(h)	101
Flt4(h)	41	PKCθ(h)	83	mTOR(h)	101
Rsk4(h)	41	PRAK(h)	84	Plk3(h)	102
Fms(h)	42	MAPK1(h)	86	Fer(h)	103
Yes(h)	44	PKD2(h)	86	MAPKAP-K2(h)	104
Pim-2(h)	46	LOK(h)	87	EphB4(h)	105
CK2(h)	48	p70S6K(h)	87	PDGFRα(h)	105
Fyn(h)	49	Rse(h)	87	FAK(h)	106
CK2α2(h)	51	cKit(h)	88	ZAP-70(h)	106
EGFR(L861Q)(h)	54	MEK1(h)	88	PAK2(h)	108

本明細書中で参照される各特許、特許出願、刊行物および文献の全体は、本明細書中に参考として援用される。上記特許、特許出願、刊行物および文献の引用は、これらのいずれかが関連する先行技術であることの是認ではなく、これらの刊行物または文献の内容または日付に関するいかなる是認も構成しない。

【 1 1 7 0 】

改変が、本発明の基本的局面から逸脱することなく上記のものになされ得る。本発明が、1つ以上の特定の実施形態を参照しながらかなり詳細に記載されたが、本願に具体的に開示された実施形態に対して変更がなされ得ること、ならびにこれらの改変および改善は依然として、本発明の範囲および趣旨内であることを、当業者は認識する。本明細書中に例示的に説明された本発明は、本明細書中に具体的には開示されていないいずれかの要素の非存在下で、適切に実施され得る。従って、例えば、本明細書中での各例において、用語「含む」、「～から本質的になる」、および「～からなる」のいずれかは、他の2つの

用語のうちのいずれかで置き換えられ得る。従って、使用された用語および表現は、説明の用語として使用されたのであって限定として使用されたのではなく、図示および記載された特徴の等価物、またはその一部分は、排除されず、そして種々の改変が本発明の範囲内で可能であることが認識される。

【1171】

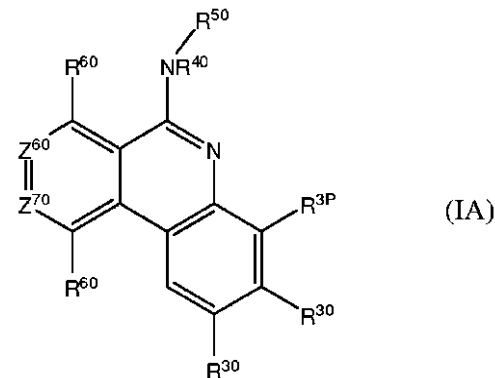
本発明の代表的な実施形態が、以下の局面で記載され、本発明を説明するが、本発明を限定しない。

【1172】

E1. 式IA:

【1173】

【化151】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、式IAにおいて、

Z^{60} および Z^{70} は独立して、Nまたは CR^{60} であり、ただし、 Z^{60} および Z^{70} のうちの少なくとも一方はNであり；

各 R^{30} および各 R^{60} は独立して、H、または必要に応じて置換されたC1～C8アルキル基、C2～C8ヘテロアルキル基、C2～C8アルケニル基、C2～C8ヘテロアルケニル基、C2～C8アルキニル基、C2～C8ヘテロアルキニル基、C1～C8アシル基、C2～C8ヘテロアシル基、C6～C10アリール基、C5～C12ヘテロアリール基、C7～C12アリールアルキル基、もしくはC6～C12ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各 R^{30} および各 R^{60} は、ハロ、OR、 NR_2 、 $NROR$ 、 $NRNR_2$ 、SR、SOR、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRC SNR_2$ 、 $NRC(=NR) NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、またはNO₂であり得、

ここで各Rは独立して、H、またはC1～C8アルキル、C2～C8ヘテロアルキル、C2～C8アルケニル、C2～C8ヘテロアルケニル、C2～C8アルキニル、C2～C8ヘテロアルキニル、C1～C8アシル、C2～C8ヘテロアシル、C6～C10アリール、C5～C10ヘテロアリール、C7～C12アリールアルキル、もしくはC6～C12ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の2つのRは、連結して、1つ以上のN、OまたはSを必要に応じて含む3員～8員の環を形成し得；

そして各R基、および2つのR基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂から選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各R'は独立して、H、C1～C6アルキル、C2～C6ヘテロアルキル、C1～C6アシル、C2～C6ヘテロアシル、C6～C10アリール、C5～C10ヘテロア

リール、C₇～12アリールアルキル、またはC₆～12ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₆アシル、C₁～C₆ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および＝Oから選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

そしてここで、2つのR'は連結して、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3員～7員の環を形成し得、

各R^{4 0}は、H、またはC₁～C₆アルキル、C₂～C₆ヘテロアルキル、およびC₁～C₆アシルからなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり；

各R^{5 0}は独立して、C₁～10アルキル、C₂～10アルケニル、C₂～10ヘテロアルキル、C₃～8炭素環式環、およびC₃～8複素環式環からなる群より選択される必要に応じて置換されたメンバーであり、この炭素環式環および複素環式環は、さらなる必要に応じて置換された炭素環式環または複素環式環に必要に応じて縮合されているか；

あるいはR^{5 0}は、必要に応じて置換されたC₃～8炭素環式環またはC₃～8複素環式環で置換された、C₁～10アルキル、C₂～10アルケニル、またはC₂～10ヘテロアルキルであり得；

各-NR^{4 0}R^{5 0}において、R^{4 0}およびR^{5 0}は、Nと一緒にあって、必要に応じて置換された3員～8員の環を形成し得、この環は、N、OおよびSから選択されるさらなるヘテロ原子を環員として必要に応じて含み得；そして

各R^{3 P}は、極性置換基を表す、
化合物。

【1174】

E 2. Z^{6 0}がNであり、そしてZ^{7 0}がCHである、実施形態E 1に記載の化合物。

【1175】

E 3. Z^{7 0}がNであり、そしてZ^{6 0}がCHである、実施形態E 1に記載の化合物。

【1176】

E 4. 各R^{6 0}およびR^{4 0}がHである、実施形態E 1、E 2またはE 3に記載の化合物。

【1177】

E 5. R^{3 P}が、必要に応じて置換されたイミダゾール環またはトリアゾール環である、実施形態E 1～E 4のいずれか1つに記載の化合物。

【1178】

E 6. R^{5 0}が、非置換フェニル、またはハロ、シアノ、CF₃、-OCF₃、COOR^{4 0}、およびSO₂NR^{4 0}R^{5 0}から選択される1個～3個の置換基で置換されたフェニルであり、そしてこれらの置換基のうちの1つ以上が、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニル、およびC₂～C₆アルキニルから選択される必要に応じて置換された基であり得る、実施形態E 1～E 5のいずれか1つに記載の化合物。

【1179】

E 7. 式I B：

【1180】

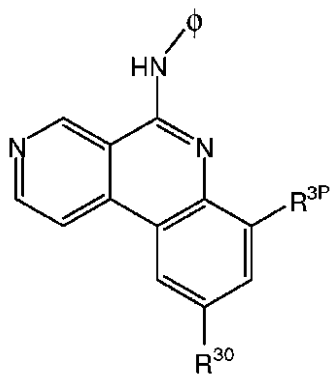
10

20

30

40

【化 1 5 2】



10

IB

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、実施形態 E 1 に記載の化合物であって、式 I B において、

R^{30} は、実施形態 1 について定義されたとおりであり、

そして R^{3P} は、必要に応じて置換されたイミダゾール環またはトリアゾール環であり；

そして各 Φ は独立して、必要に応じて置換されたフェニルを表す、化合物。

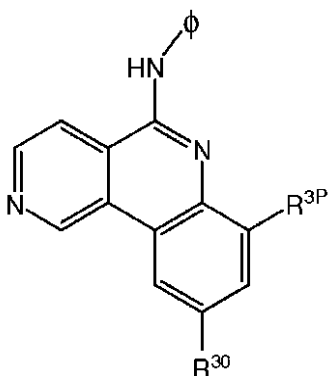
20

【1 1 8 1】

E 8. 式 I C :

【1 1 8 2】

【化 1 5 3】



30

IC

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、実施形態 E 1 に記載の化合物であって、式 I C において、

R^{30} は、実施形態 1 について定義されたとおりであり、

そして R^{3P} は、必要に応じて置換されたイミダゾール環またはトリアゾール環であり；

40

そして各 Φ は独立して、必要に応じて置換されたフェニルを表す、化合物。

【1 1 8 3】

E 9. Φ が、非置換フェニル、またはハロ、シアノ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $COOR^4$ 、および $SO_2NR^4R^5$ から選択される 1 個～3 個の置換基で置換されたフェニルであり、そしてこれらの置換基のうちの 1 つ以上が、C 1～C 6 アルキル、C 1～C 6 アルコキシ、C 2～C 6 アルケニル、および C 2～C 6 アルキニルから選択される必要に応じて置換された基であり得る、実施形態 E 7 または E 8 のに記載の化合物。

【1 1 8 4】

50

E 10. R^{50} が、必要に応じて置換された $C_3 \sim 8$ 炭素環式または $C_3 \sim 8$ 複素環式環であり、これらの各々が、さらなる必要に応じて置換された炭素環式環または複素環式環に必要に応じて縮合され得る、実施形態 E 1 ~ E 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1185】

E 11. 上記必要に応じて置換された $C_3 \sim 8$ 炭素環式または $C_3 \sim 8$ 複素環式環が、必要に応じて置換された芳香族環またはヘテロ芳香族環である、実施形態 E 10 に記載の化合物。

【1186】

E 12.

【1187】

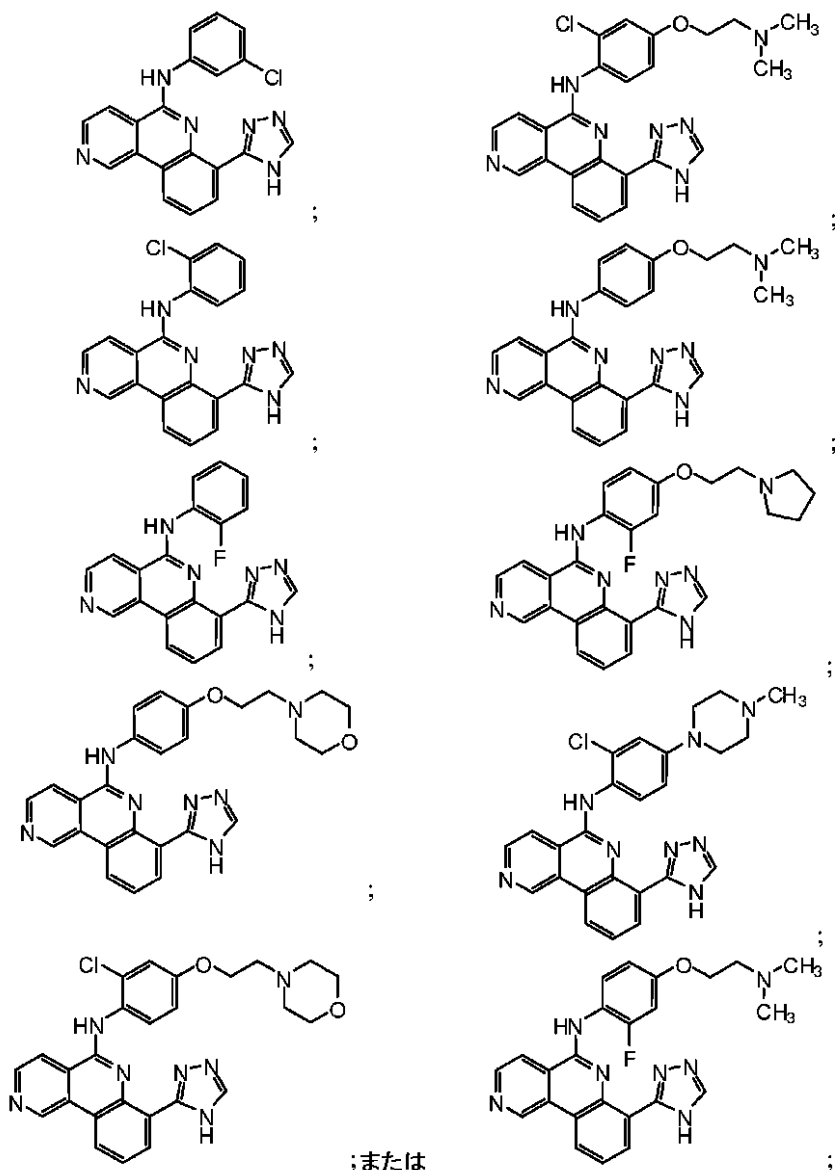
【化154】

10

20

30

40



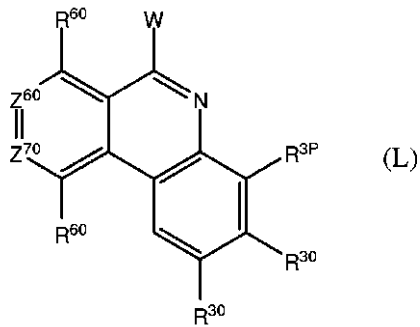
からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【1188】

E 13. 式 L :

【1189】

【化 1 5 5】



10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 L において、

Z^{60} および Z^{70} は独立して、N または CR^{60} であり、ただし、 Z^{60} および Z^{70} のうちの少なくとも一方は N であり；

各 R^{30} および各 R^{60} は独立して、H、または必要に応じて置換された C1～C8 アルキル基、C2～C8 ヘテロアルキル基、C2～C8 アルケニル基、C2～C8 ヘテロアルケニル基、C2～C8 アルキニル基、C2～C8 ヘテロアルキニル基、C1～C8 アシル基、C2～C8 ヘテロアシル基、C6～C10 アリール基、C5～C12 ヘテロアリール基、C7～C12 アリールアルキル基、もしくは C6～C12 ヘテロアリールアルキル基であるか、

あるいは各 R^{30} および各 R^{60} は、ハロ、OR、 NR_2 、 $NROR$ 、 $NRNR_2$ 、S
R、SOR、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2R$ 、 $NRCOR$ 、 $NRC(=NR)NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $NRCOR$ 、CN、COOR、CONR₂、
OOCR、COR、または NO_2 であり得、

20

ここで各 R は独立して、H、または C1～C8 アルキル、C2～C8 ヘテロアルキル、C2～C8 アルケニル、C2～C8 ヘテロアルケニル、C2～C8 アルキニル、C2～C8 ヘテロアルキニル、C1～C8 アシル、C2～C8 ヘテロアシル、C6～C10 アリール、C5～C10 ヘテロアリール、C7～C12 アリールアルキル、もしくは C6～C12 ヘテロアリールアルキルであり、

そしてここで、同じ原子上または隣接する原子上の 2 つの R は、連結して、1 つ以上の N、O または S を必要に応じて含む 3 員～8 員の環を形成し得；

30

そして各 R 基、および 2 つの R 基を一緒に連結することにより形成される各環は、ハロ、
=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'CSNR'₂、NR'
C(=NR')NR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、および NO_2 から選択される 1 つ以上の置換基で必要に応じて置換され、

ここで各 R' は独立して、H、C1～C6 アルキル、C2～C6 ヘテロアルキル、C1～C6 アシル、C2～C6 ヘテロアシル、C6～C10 アリール、C5～C10 ヘテロアリール、C7～C12 アリールアルキル、または C6～C12 ヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、ハロ、C1～C4 アルキル、C1～C4 ヘテロアルキル、C1～C6
アシル、C1～C6 ヘテロアシル、ヒドロキシ、アミノ、および =O から選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されており；

40

そしてここで、2 つの R' は連結して、N、O および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含む、3 員～7 員の環を形成し得、

各 R^{3P} は、極性置換基を表し；そして

各 W は、必要に応じて置換されたアリール環、必要に応じて置換されたヘテロアリール環、または必要に応じて置換された C₃～₈ シクロアルキル環を表す、
化合物。

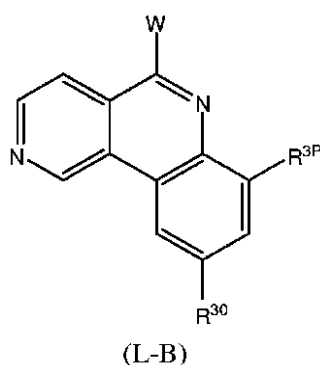
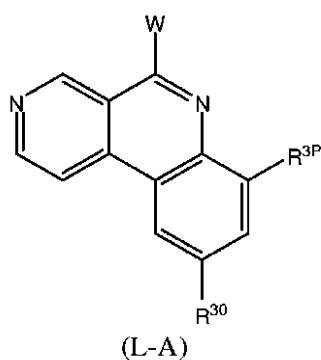
【1190】

E14. 式 L-A または式 L-B：

50

【 1 1 9 1 】

【 化 1 5 6 】



10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、実施形態 E 1 3 に記載の化合物。

【 1 1 9 2 】

E 1 5. R^{3P} が、必要に応じて置換されたイミダゾール環またはトリアゾール環である、実施形態 E 1 3 または E 1 4 に記載の化合物。

【 1 1 9 3 】

E 1 6. 実施形態 E 1 ～ E 1 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物。

【 1 1 9 4 】

E 1 7. 実施形態 E 1 3、E 1 4 または E 1 5 の化合物、および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物。

20

【 1 1 9 5 】

E 1 8. 細胞を、これらの細胞の増殖を阻害するために有効な量の実施形態 E 1 ～ E 1 7 のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物と接触させる工程を包含する、細胞増殖を阻害する方法。

【 1 1 9 6 】

E 1 9. 上記細胞ががん細胞株である、実施形態 E 1 8 に記載の方法。

【 1 1 9 7 】

E 2 0. 上記がん細胞株が、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、造血がん、結腸直腸がん、皮膚がん、卵巣がんの細胞株である、実施形態 E 1 9 に記載の方法。

30

【 1 1 9 8 】

E 2 1. 上記細胞が被験体中の腫瘍である、実施形態 E 1 8 または E 1 9 に記載の方法。

【 1 1 9 9 】

E 2 2. 細胞を、実施形態 E 1 ～ E 1 7 のいずれか 1 つの構造を有する化合物と接触させる工程が、細胞アポトーシスを誘導する、実施形態 E 1 8 ～ E 2 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 1 2 0 0 】

E 2 3. 実施形態 E 1 ～ E 1 7 のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物を、処置を必要とする被験体に、細胞増殖状態を処置するために有効な量で投与する工程を包含する、異常な細胞増殖に関連する状態を処置する方法。

40

【 1 2 0 1 】

E 2 4. 上記細胞増殖状態が腫瘍関連がんである、実施形態 E 2 3 に記載の方法。

【 1 2 0 2 】

E 2 5. 上記がんが、結腸直腸、乳房、肺、肝臓、膵臓、リンパ節、結腸、前立腺、脳、頭部および頸部、皮膚、肝臓、腎臓、血液および心臓のがんである、実施形態 E 2 4 に記載の方法。

【 1 2 0 3 】

E 2 6. 上記細胞増殖状態が非腫瘍がんである、実施形態 E 2 3 に記載の方法。

50

【1204】

E 27. 上記非腫瘍がんが造血がんである、実施形態 E 26 に記載の方法。

【1205】

E 28. 上記造血がんが急性骨髄性白血病である、実施形態 E 27 に記載の方法。

【1206】

E 29. 上記白血病が難治性 A M L であるか、またはこの A M L が変異型 F 1 t 3 に関連する、実施形態 E 28 に記載の方法。

【1207】

E 30. 実施形態 E 1 ～ E 17 のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物を、処置を必要とする被験体に、疼痛または炎症を処置するために有効な量で投与する工程を包含する、被験体における疼痛または炎症を処置する方法。

10

【図 1】

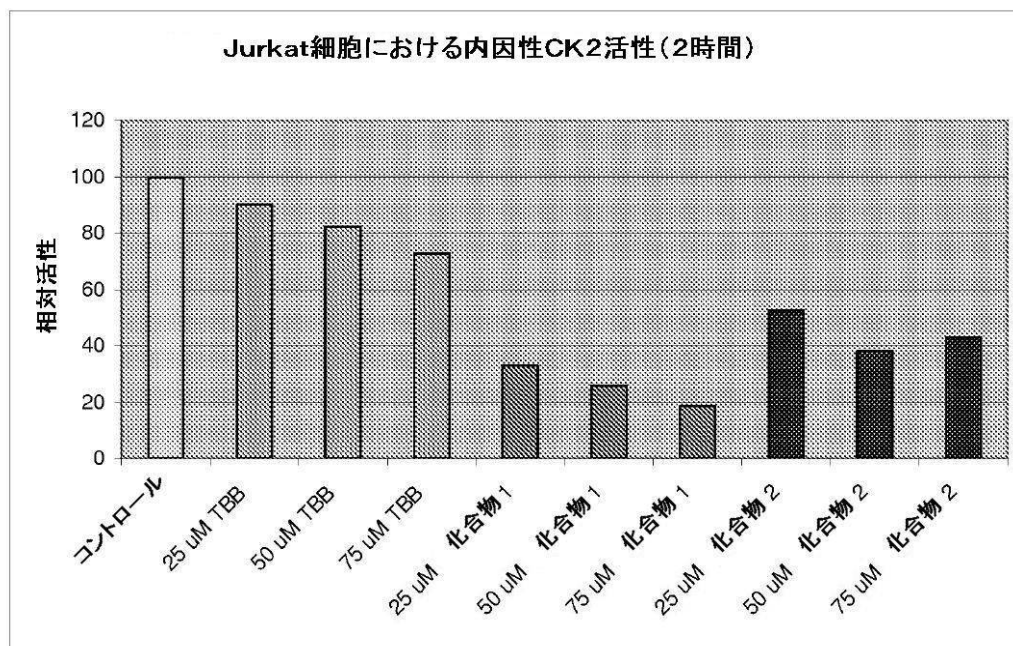


FIGURE 1

【図 2 A】

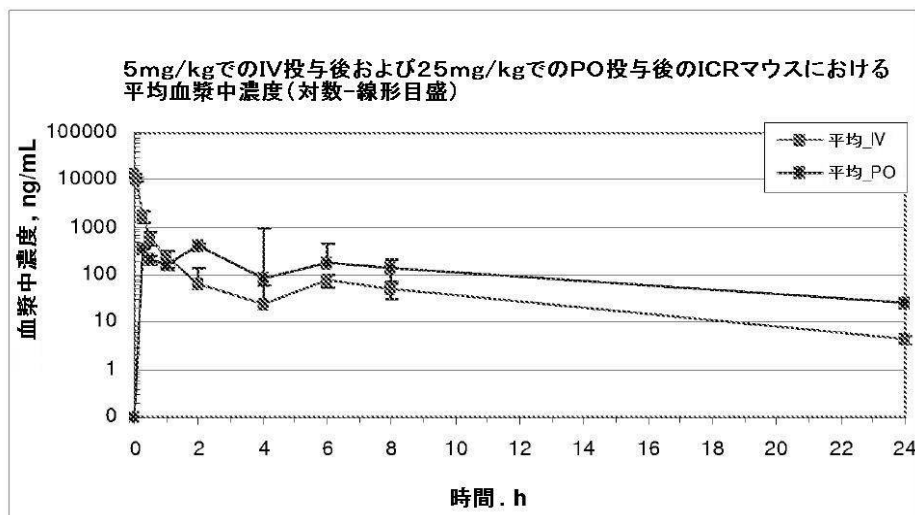


FIGURE 2A

【図 2 B】

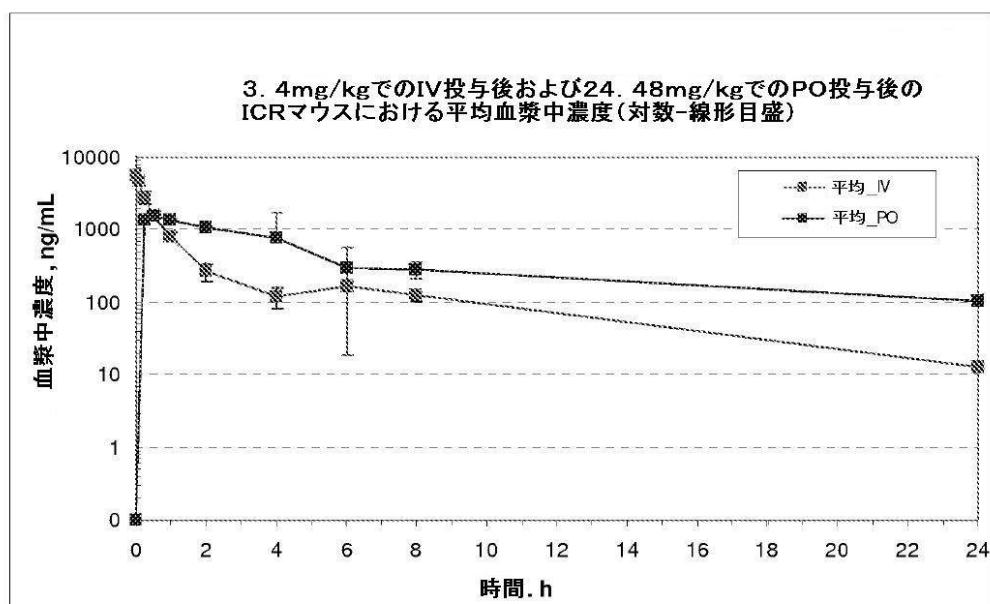


FIGURE 2B

【図 3 A】

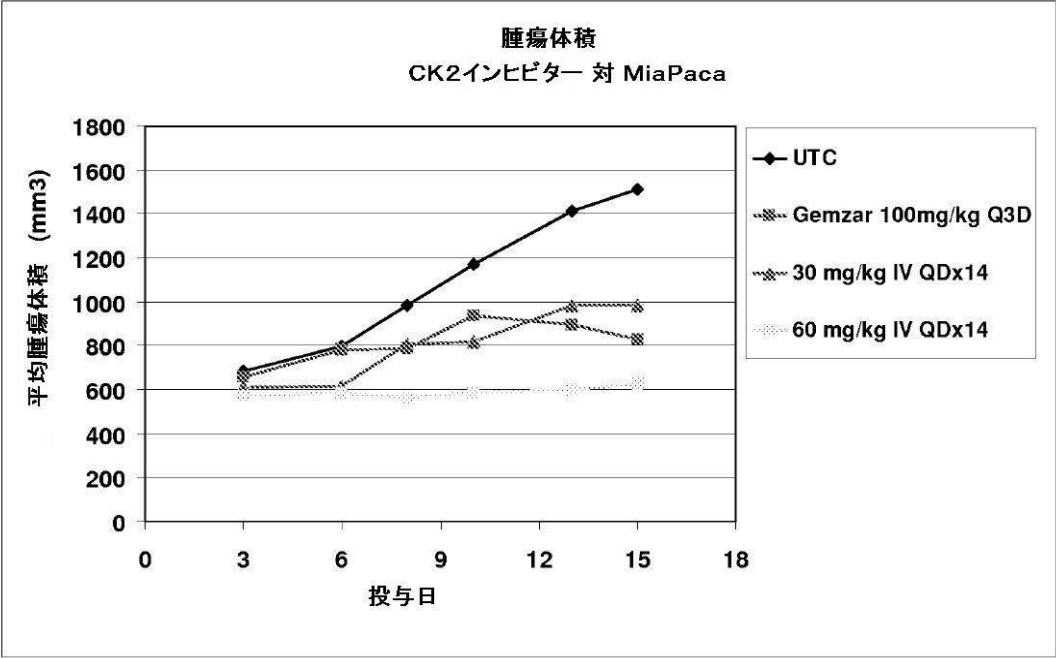


FIGURE 3A

【図 3 B】

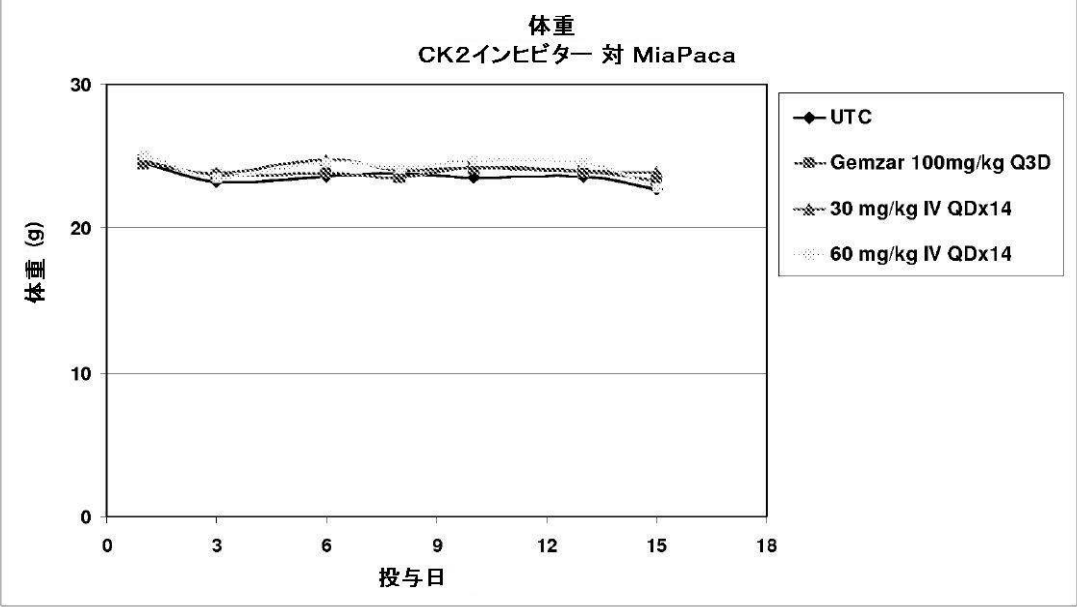


FIGURE 3B

【図 3 C】

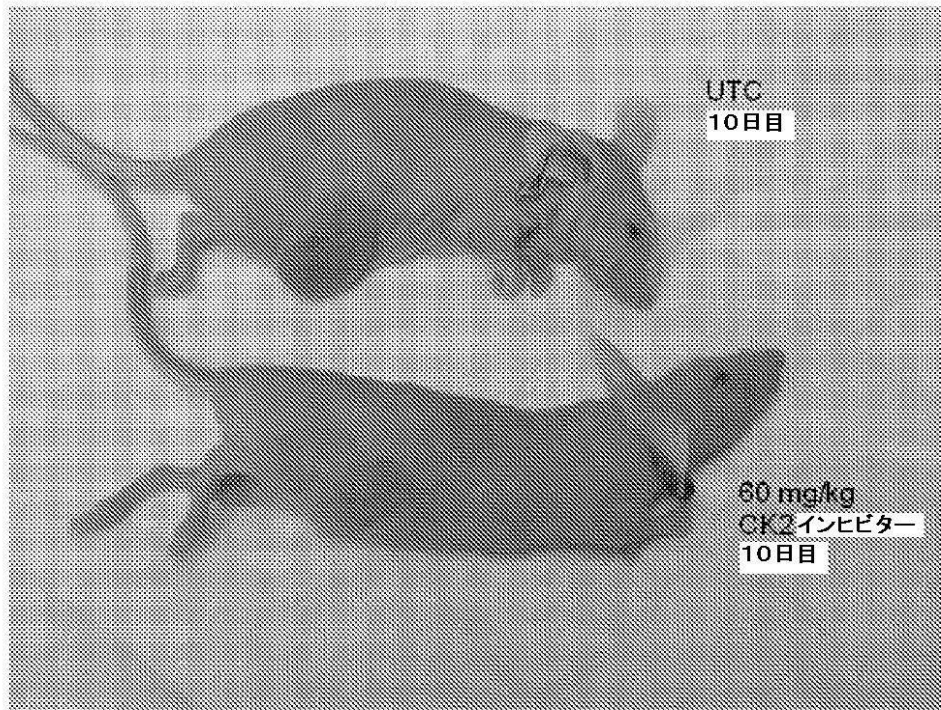


FIGURE 3C

【図 3 D】



FIGURE 3D

【図 4 A】

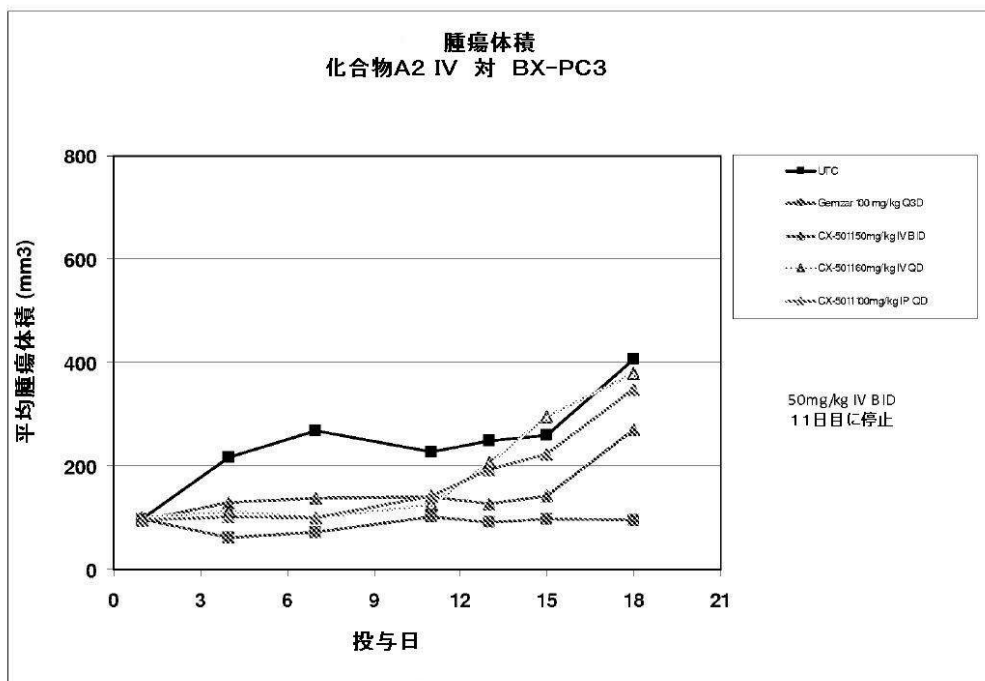


FIGURE 4A

【図 4 B】

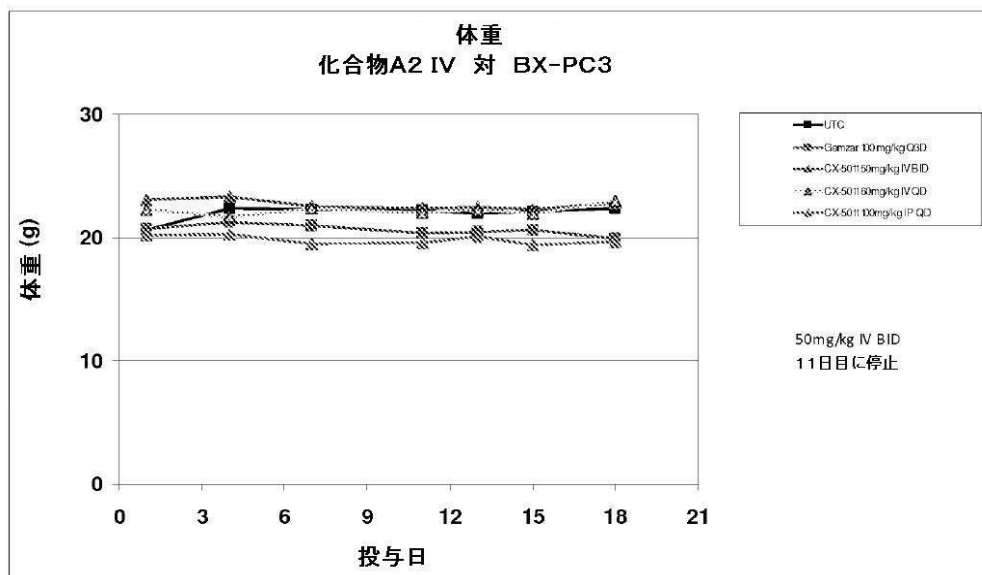


FIGURE 4B

【配列表】

[2011515337000001.app](#)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/35609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/42; A61K 31/47 (2009.01)

USPC - 514/307

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC- 514/307

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC- 514/49, 187, 248, 252.01, 253.05, 264.1, 309-310, 383 (text search-see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB), Google Patent/Scholar
Search terms: benzonaphthyridin, naphthyridine, PIM, AML, Flt3, kinase, inhibitor, tricyclic

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3,991,064 A (Brown et al.) 09 November 1976 (09.11.1976) col 1, ln 1-14, ln 17	1-30
Y	WO 2007/070319 A2 (Gopalsamy et al.) 21 June 2007 (21.06.2007) p2, ln 14-15; p2, ln 21; p3, ln 5-13; p4, ln 2-3; p27, ln 1-3; p27, ln 10 to p29, ln 20; p42, ln 3-4; p42, ln 18-20	1-30
Y	WO 2007/022268 A2 (Okram et al.) 22 February 2007 (22.02.2007) para [0005], [0046], [0051], [0057]	22, 26-30
P/A	WO 2008/109613 A1 (Wissner et al.) 12 September 2008 (12.09.2008) entire document	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

18 JUN 2009

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 401/04 Z N A	4 C 0 7 2
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4743 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4743	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 1 2 N 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
	C 1 2 N 9/12	

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

(72)発明者 チュア, ピーター シー.
カナダ国 ブイ 2 エックスー 4 エル 4 ブリティッシュ コロンビア, メイプル リッジ, マ
クイフォール アベニュー 2 0 2 0 8

(72)発明者 ハダッチ, ムスタファ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 7, サン ディエゴ, ビア モントバ 1 4 7 4
4

(72)発明者 長澤 靖朗
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サン ディエゴ, レベルストーク ウェイ
8 9 7 6

(72)発明者 ビエール, ファブリス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホーヤ, カミニート イーストブラフ
3 2 4 4, ナンバー 4 0

Fターム(参考) 4B050 CC10 DD11 LL03

4C034 CF06

4C063 AA01 BB01 CC47 DD17 EE01

4C065 AA05 AA18 BB09 BB10 CC09 DD02 EE02 EE03 HH01 JJ01

JJ07 KK01 LL01 LL07 PP01 PP03 PP07 PP09 PP10 PP12

PP13 PP15 PP16 PP18 PP19

4C071 AA01 AA07 BB01 BB05 CC01 CC21 DD14 EE13 FF06 HH08

HH17 JJ01 JJ05 JJ06 JJ08 LL01

4C072	AA01	AA06	BB02	BB06	CC02	CC16	EE13	FF07	GG08	GG09
	MM02	UU01								
4C086	AA01	AA02	AA03	BC27	BC62	CB09	CB29	GA07	MA01	MA04
	NA14	ZA08	ZB11	ZB21	ZB26	ZB27	ZC20			