

(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2017-534653

(P2017-534653A)

(43) 公表日 平成29年11月24日 (2017. 11. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 (2006. 01)	C 0 7 D 4 0 1 / 0 4	4 C 0 6 3
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3 5 / 0 2 (2006. 01)	A 6 1 P 3 5 / 0 2	
A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
A 6 1 P 2 9 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 2 9 / 0 0 1 0 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く		

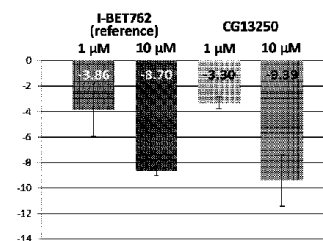
(21) 出願番号	特願2017-525549 (P2017-525549)	(71) 出願人	515254758
(86) (22) 出願日	平成27年11月13日 (2015. 11. 13)		コンバージョン・リミテッド・ライアビリ ティ・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月11日 (2017. 5. 11)		CONVERGENE LLC
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/060494		アメリカ合衆国2 1 6 1 3メリーランド州
(87) 国際公開番号	W02016/077656		ケンブリッジ、ビバリー・レイン3 0 9 3 番、ユニット・シー
(87) 国際公開日	平成28年5月19日 (2016. 5. 19)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	62/079, 005		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成26年11月13日 (2014. 11. 13)	(74) 代理人	100150500
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森本 靖
		(72) 発明者	吉岡 亮
			アメリカ合衆国2 0 8 7 9メリーランド州
			ゲイザースバーグ、ボーイゼンベリー・ロ ード1 8 5 1 0番、アパートメント1 9 2
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロモドメイン及びエキストラ末端タンパク質の阻害のための方法及び組成物

(57) 【要約】

本発明は、プロモドメイン含有タンパク質に結合し、そうでなければ該タンパク質の活性を調節する化合物、これらの化合物を調製するためのプロセス、これらの化合物を含有する医薬組成物、ならびに広範な状態及び障害を処置するためにこれらの化合物を使用する方法に関する。

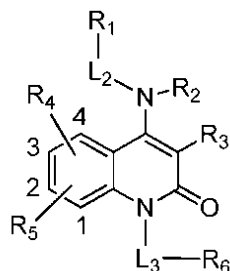
Figure 1: Suppression of MYC gene expression by bromodomain inhibitors. MYC gene expression was measured in MV4-11 AML cell line with real-time quantitative PCR following one-hour exposure to I-BET762, a reference bromodomain inhibitor, and to CG13250, a bromodomain inhibitor of the present invention, at indicated concentrations. Dose-dependent suppression of MYC gene was observed with both bromodomain inhibitors.



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :



式 I

式中：

L_2 は、 $-N(R_7)-$ または $-(NCOR_7)-$ であり；

R_1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1以上の窒素(N)、酸素(O)または硫黄(S)原子を含み；前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

場合により、 R_1 及び R_7 は、結合した窒素と一緒に5～7員のヘテロシクロアルキル環を形成していても、場合により、アリール基と縮合していても、縮合していてもよく、前記ヘテロシクロアルキル環は、さらなる1以上のN、OまたはS原子を含有していてもよく；前記ヘテロシクロアルキル環は、1以上の R_{12} によっていずれの位置で場合により置換されていてもよく；

R_2 は、H、アルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_7R_8$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ または $-C(O)OR_7$ であり、前記アルキルは、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

L_3 は、結合、 $-(CR_{10}R_{11})_n-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 、 $-S(O)_2NR_{10}-$ 、 $-R_{10}C(O)NR_{11}-$ 、または $-OC(O)NR_{10}$ であり；nは、0、1、2、または3であり；

R_3 は、水素(H)またはアルキルであり、前記アルキルは、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

R_4 及び R_5 は、H、アルキル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $C(O)OR_7$ 、 $OC(O)NR_7R_8$ 、 $C(O)NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR_7C(O)R_8$ 、 $NR_7C(O)OR_8NR_7S(O)_2R_8$ 、 $NR_7C(O)NR_8R_9$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から各事象について独立して選択され、前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、1以上のN、OまたはS原子を含み；前記アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

R_6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、1以上のN、OまたはS原子を含み；前記アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

R_7 、 R_8 及び R_9 は、H、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から各事象について独立して選択され、前記アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

10

20

30

40

50

場合により、 R_7 及び R_8 は、含まれている原子と一緒にあって、4、5、6 または 7 員の環式環系を形成してよく、前記環式環系は、N、O 及び S から選択されるさらなる 1～4 個のヘテロ原子を場合により有する単または二環式環であり；前記環式環系は、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキルまたはハロゲンのうちの 1 以上によって場合により置換されており；

場合により、 R_8 及び R_9 は、含まれている原子と一緒にあって、4、5、6 または 7 員の環式環系を形成してよく、前記環式環系は、N、O 及び S から選択されるさらなる 1～4 個のヘテロ原子を場合により有する単または二環式環であり；前記環式環系は、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキルまたはハロゲンのうちの 1 以上によって場合により置換されており；

R_{10} 及び R_{11} は、H またはアルキルから各事象について独立して選択され、前記アルキルは、1 以上の R_{12} によって場合により置換されていてよく；

R_{12} は、低級 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、脂環式、複素環式、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアルキルアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、オキサ、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 CO_2H 、アシルオキシ、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、パーハロアシル、グアニジニル、ピリジニル、チオフエン、フランニル、インドリル、インダゾリル、ホスホネート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホルアミド、スルホネート、スルホン、サルフェート、スルホンアミド、カルバメート、ウレア、チオウレア、チオアミド及びチオアルキルからなる群から各事象について独立して選択される；

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R_1 が、アリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリールが、1 以上の R_{12} によって場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_2 が、水素、アルキル、 $-C(O)R_7$ 、または $-CH_2C(O)OR_7$ であり、前記アルキルが、1 以上の R_{12} によって場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

L_2 が $-NR_7$ であり； R_1 及び R_7 が、含まれている窒素と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル環系を形成しており、前記ヘテロシクロアルキルが、1 以上の R_{12} によって場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_4 及び R_5 が、H、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルからなる群から各事象について独立して選択され、前記ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールが、1 以上の N、O または S 原子を含み；前記アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルが、それぞれ、1 以上の R_{12} によって場合により置換されていてよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_4 及び R_5 が、H 及びヘテロアリールからなる群から各事象について独立して選択され、前記ヘテロアリールが、1 以上の R_{12} によって場合により置換されている、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

L_3 が、結合、または $-(CR_{10}R_{11})_n-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

L_2 が、 $-N(R_7)-$ であり、式 I I I によるものである、請求項 1 に記載の化合物。

。

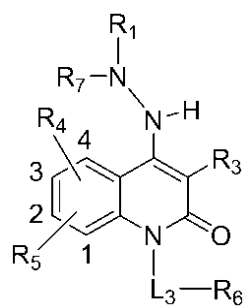
10

20

30

40

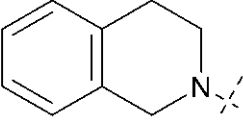
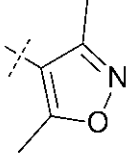
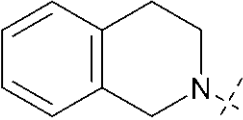
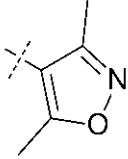
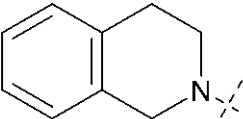
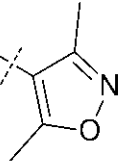
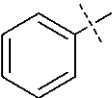
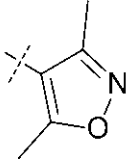
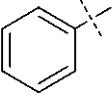
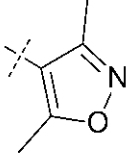
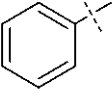
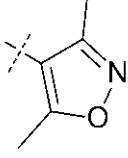
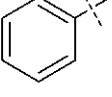
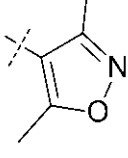
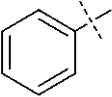
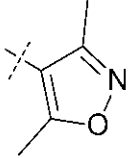
50



式 I I I

【請求項 9】

以下の表に従って定義される化合物から選択される、請求項 8 に記載の化合物：

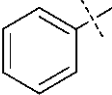
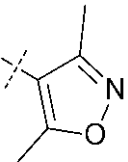
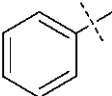
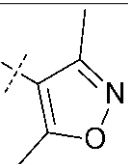
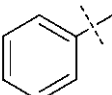
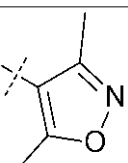
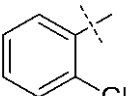
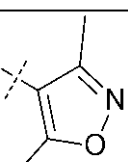
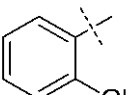
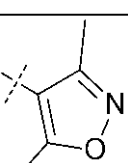
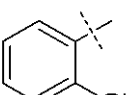
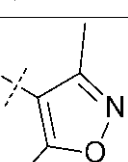
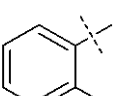
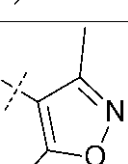
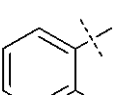
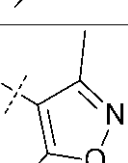
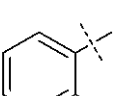
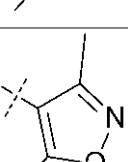
R ₁	R ₇	R ₃	位置、R ₄	位置、R ₅	L ₃	R ₆
		H	3、 	H	結合	H
		CH ₃	3、 	H	結合	H
		H	H	2、 	結合	H
	H	H	3、 	H	結合	H
	CH ₃	H	3、 	H	結合	H
	CH ₂ COOH	H	3、 	H	結合	H
	COCH ₃	H	3、 	H	結合	H
	H	H	3、 	H	-CH ₂ -	H

10

20

30

40

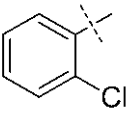
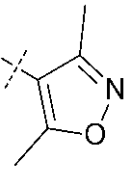
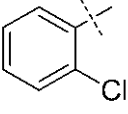
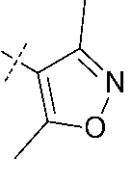
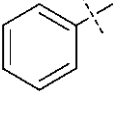
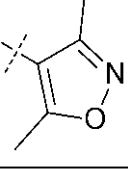
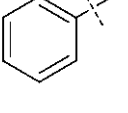
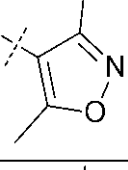
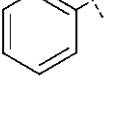
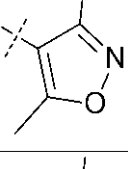
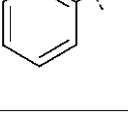
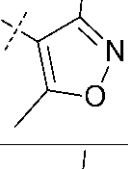
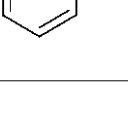
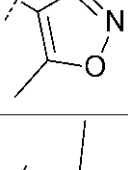
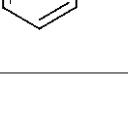
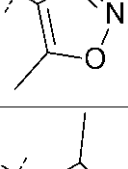
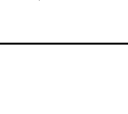
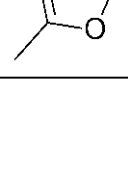
	CH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H
	CH_2COOH	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H
	COCH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H
	H	H	3、 	H	結合	H
	CH_3	H	3、 	H	結合	H
	CH_2COOH	H	3、 	H	結合	H
	COCH_3	H	3、 	H	結合	H
	H	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H
	CH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H

10

20

30

40

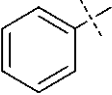
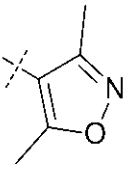
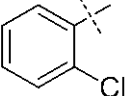
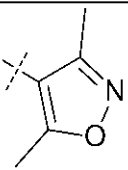
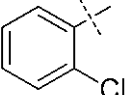
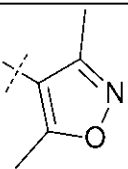
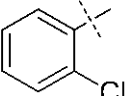
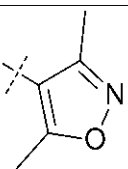
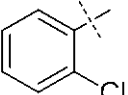
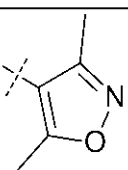
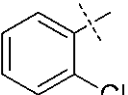
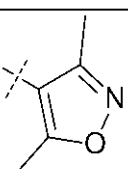
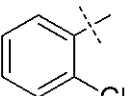
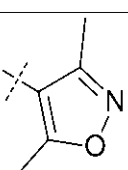
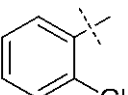
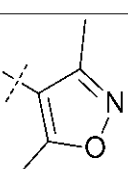
	CH_2COOH	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H
	COCH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H
	H	H	3、 	H	結合	H
	CH_3	CH_3	3、 	H	結合	H
	CH_2COOH	CH_3	3、 	H	結合	H
	COCH_3	CH_3	3、 	H	結合	H
	H	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H
	CH_3	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H
	CH_2COOH	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H

10

20

30

40

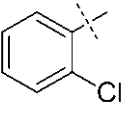
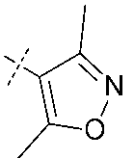
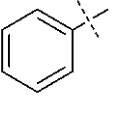
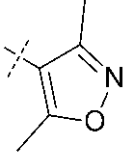
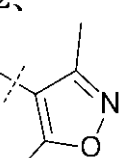
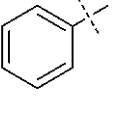
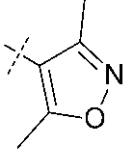
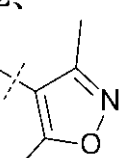
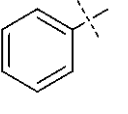
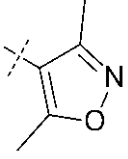
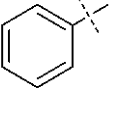
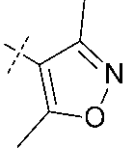
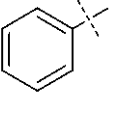
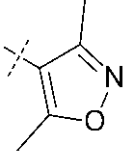
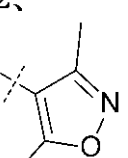
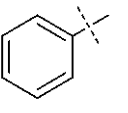
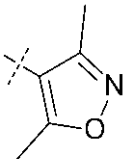
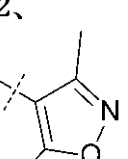
	COCH ₃	CH ₃	 3、	H	-CH ₂ -	H
	H	CH ₃	 3、	H	結合	H
	CH ₃	CH ₃	 3、	H	結合	H
	CH ₂ COOH	CH ₃	 3、	H	結合	H
	COCH ₃	CH ₃	 3、	H	結合	H
	H	CH ₃	 3、	H	-CH ₂ -	H
	CH ₃	CH ₃	 3、	H	-CH ₂ -	H
	CH ₂ COOH	CH ₃	 3、	H	-CH ₂ -	H

10

20

30

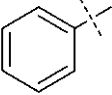
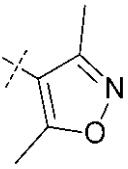
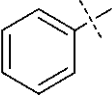
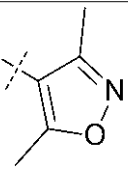
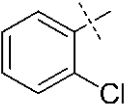
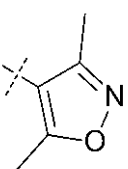
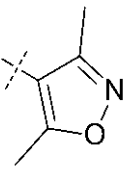
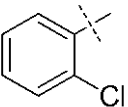
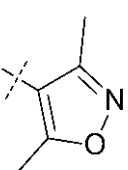
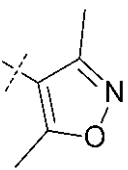
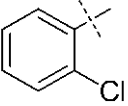
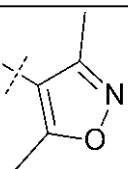
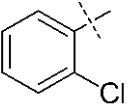
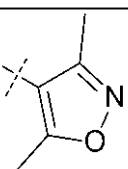
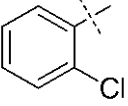
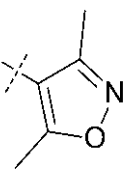
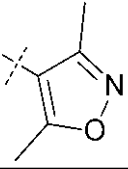
40

	COCH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ -	H
	H	H	3、 	2、 	結合	H
	CH ₃	H	3、 	2、 	結合	H
	CH ₂ COOH	H	3、 	2、Ph	結合	H
	COCH ₃	H	3、 	2、Ph	結合	H
	H	H	3、 	2、 	-CH ₂ -	H
	CH ₃	H	3、 	2、 	-CH ₂ -	H

10

20

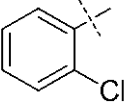
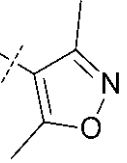
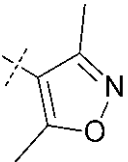
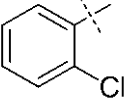
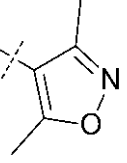
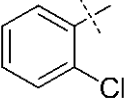
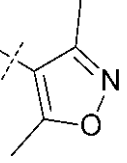
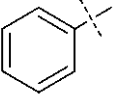
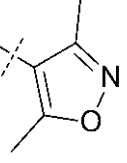
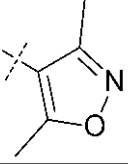
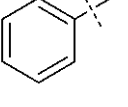
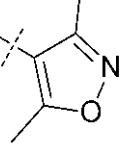
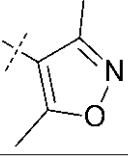
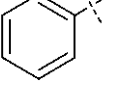
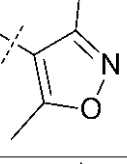
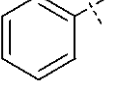
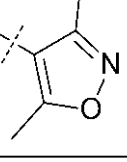
30

	CH ₂ COOH	H	3、 	2、Ph	-CH ₂ —	H
	COCH ₃	H	3、 	2、Ph	-CH ₂ —	H
	H	H	3、 	2、 	結合	H
	CH ₃	H	3、 	2、 	結合	H
	CH ₂ COOH	H	3、 	2、Ph	結合	H
	COCH ₃	H	3、 	2、Ph	結合	H
	H	H	3、 	2、 	-CH ₂ —	H

10

20

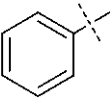
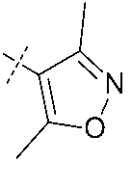
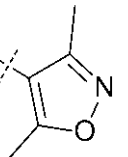
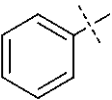
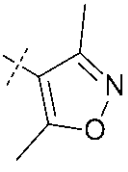
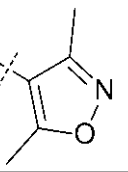
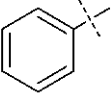
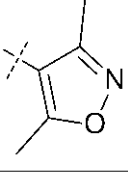
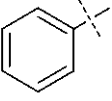
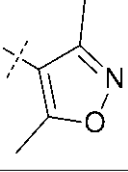
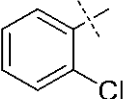
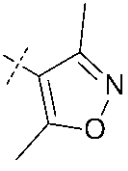
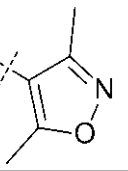
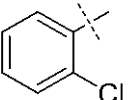
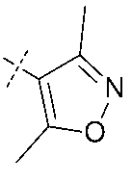
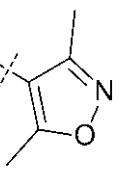
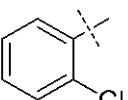
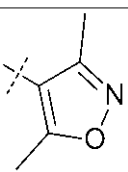
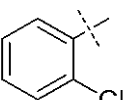
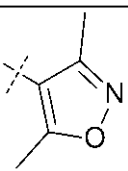
30

	CH ₃	H	3、 	2、 	-CH ₂ -	H
	CH ₂ COOH	H	3、 	2、Ph	-CH ₂ -	H
	COCH ₃	H	3、 	2、Ph	-CH ₂ -	H
	H	H	3、 	2、 	結合	H
	CH ₃	CH ₃	3、 	2、 	結合	H
	CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	2、Ph	結合	H
	COCH ₃	CH ₃	3、 	2、Ph	結合	H

10

20

30

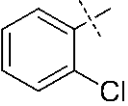
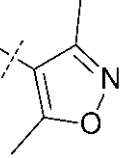
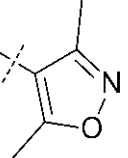
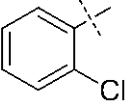
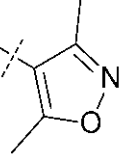
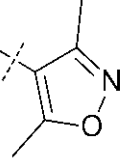
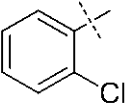
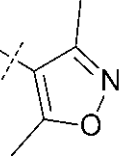
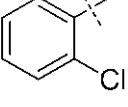
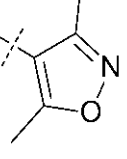
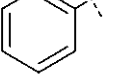
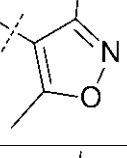
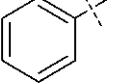
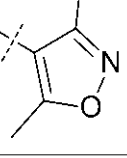
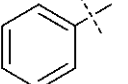
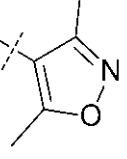
	H	CH ₃	3、 	2、 	-CH ₂ —	H
	CH ₃	CH ₃	3、 	2、 	-CH ₂ —	H
	CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	2、Ph	-CH ₂ —	H
	COCH ₃	CH ₃	3、 	2、Ph	-CH ₂ —	H
	H	CH ₃	3、 	2、 	結合	H
	CH ₃	CH ₃	3、 	2、 	結合	H
	CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	2、Ph	結合	H
	COCH ₃	CH ₃	3、 	2、Ph	結合	H

10

20

30

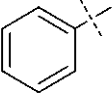
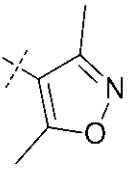
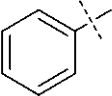
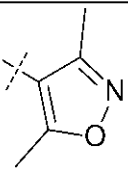
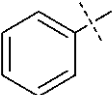
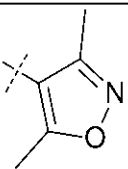
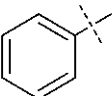
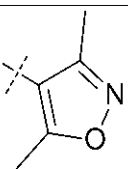
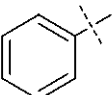
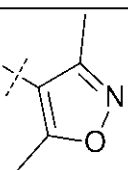
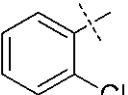
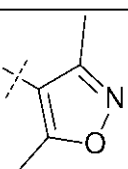
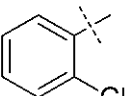
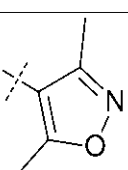
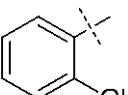
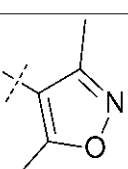
40

	H	CH ₃	3、 	2、 	-CH ₂ —	H
	CH ₃	CH ₃	3、 	2、 	-CH ₂ —	H
	CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	2、 Ph	-CH ₂ —	H
	COCH ₃	CH ₃	3、 	2、 Ph	-CH ₂ —	H
	H	H	3、 	H	-CH ₂ —	Ph
	CH ₃	H	3、 	H	-CH ₂ —	Ph
	CH ₂ COOH	H	3、 	H	-CH ₂ —	Ph

10

20

30

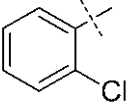
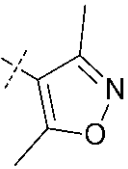
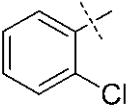
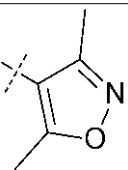
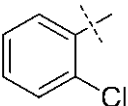
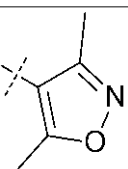
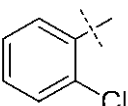
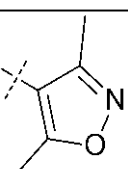
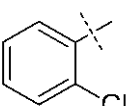
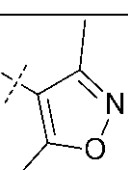
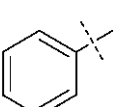
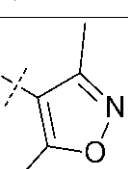
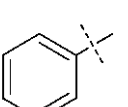
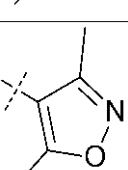
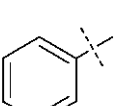
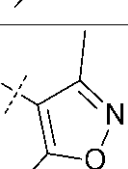
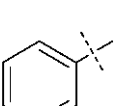
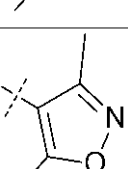
	COCH ₃	H	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	H	H	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₃	H	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₂ COOH	H	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	COCH ₃	H	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	H	H	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₃	H	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₂ COOH	H	3、 	H	-CH ₂ -	Ph

10

20

30

40

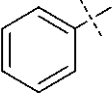
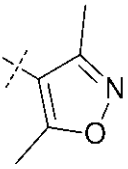
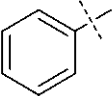
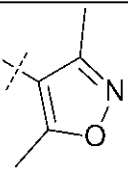
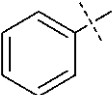
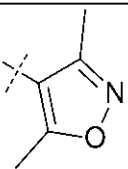
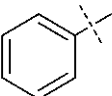
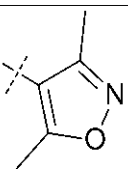
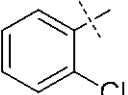
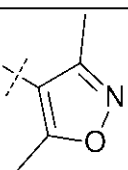
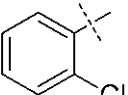
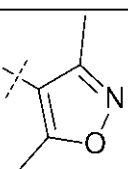
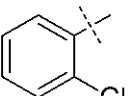
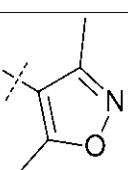
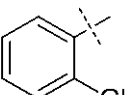
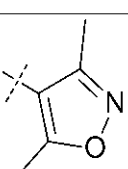
	COCH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
	H	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
	CH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
	CH_2COOH	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
	COCH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
	H	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
	CH_3	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
	CH_2COOH	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
	COCH_3	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph

10

20

30

40

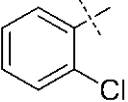
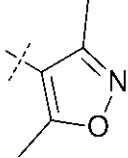
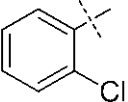
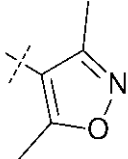
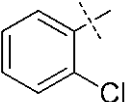
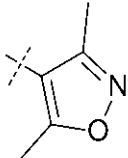
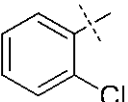
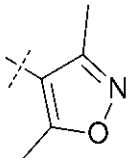
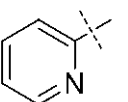
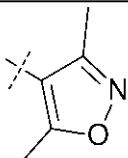
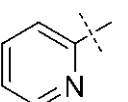
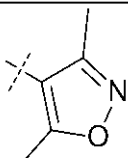
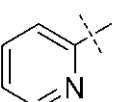
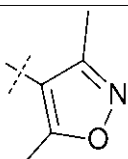
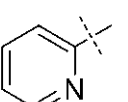
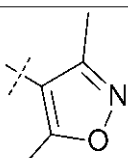
	H	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	COCH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	H	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ -	Ph
	COCH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ -	Ph

10

20

30

40

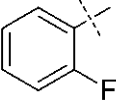
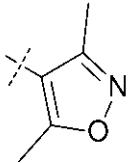
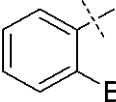
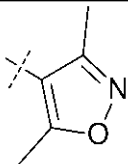
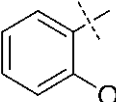
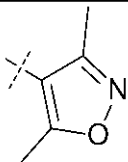
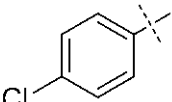
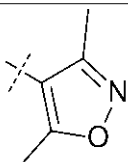
	H	CH ₃	 3、	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₃	CH ₃	 3、	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₂ COOH	CH ₃	 3、	H	-CH ₂ -	Ph
	COCH ₃	CH ₃	 3、	H	-CH ₂ -	Ph
	H	H	 3、	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₃	H	 3、	H	-CH ₂ -	Ph
	CH ₂ COOH	H	 3、	H	-CH ₂ -	H
	COCH ₃	H	 3、	H	-CH ₂ -	H

10

20

30

40

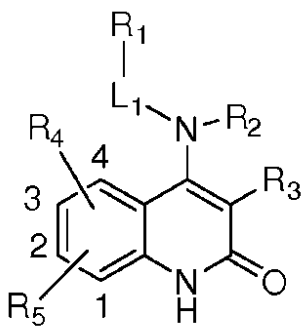
	H	H	 3、	H	結合	H
	H	H	 3、	H	結合	H
	H	H	 3、	H	結合	H
	H	H	 3、	H	結合	H

10

20

【請求項 10】

式 I I :



30

式 I I

式中：

L_1 は、結合、または $-(CR_{10}R_{11})_m-$ であり； m は、0、1、2、または 3 であり；

R_1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、前記ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、それぞれ、1 以上の N、O または S 原子を含み；前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ、1 以上の R_{12} によって場合により置換されており；

40

R_2 は、H、アルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_7R_8$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ または $-C(O)OR_7$ であり、前記アルキルは、1 以上の R_{12} によって場合により置換されており；

R_3 は、H またはアルキルであり、前記アルキルは、1 以上の R_{12} によって場合により置換されており；

R_4 及び R_5 は、H、アルキル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $C(O)OR_7$ 、 $OC(O)NR_7R_8$ 、 $C(O)NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR_7C(O)R_8$ 、 $NR_7C(O)OR_8NR_7S(O)_2R_8$ 、 $NR_7C(O)NR_8R_9$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から各事象について独立し

50

て選択され、前記ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、1以上のN、OまたはS原子を含み；前記アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1以上の R_{12} によって場合により置換されていてよく；

R_7 、 R_8 及び R_9 は、H、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から各事象について独立して選択され、前記アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、それぞれ、1以上の R_{12} によって場合により置換されていてよく；

場合により、 R_7 及び R_8 は、含まれている原子と一緒にあって、4、5、6または7員の環式環系を形成していてよく、前記環式環系は、N、O及びSから選択されるさらなる1～4個のヘテロ原子を場合により有する単または二環式環であり；前記環式環系は、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

場合により、 R_8 及び R_9 は、含まれている原子と一緒にあって、4、5、6または7員の環式環系を形成していてよく、前記環式環系は、N、O及びSから選択されるさらなる1～4個のヘテロ原子を場合により有する単または二環式環であり；前記環式環系は、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

R_{10} 及び R_{11} は、Hまたはアルキルから各事象について独立して選ばれ、前記アルキルは、1以上の R_{12} によって場合により置換されていてよく；

R_{12} は、低級($C_1 \sim C_6$)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、脂環式、複素環式、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアルキルアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、オキサ、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 CO_2H 、アシルオキシ、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、パーハロアシル、グアニジニル、ピリジニル、チオフエン、フラニル、インドリル、インダゾリル、ホスホネート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホルアミド、スルホネート、スルホン、サルフェート、スルホンアミド、カルバメート、ウレア、チオウレア、チオアミド及びチオアルキルからなる群から各事象について独立して選択される；

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項11】

R_1 が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルが、1以上のN、OまたはS原子を含み；それぞれ前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルが、1以上の R_{12} によって場合により置換されていてよい、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R_2 が、Hまたはアルキルであり、前記アルキルが、1以上の R_{12} によって場合により置換されている、請求項10に記載の化合物。

【請求項13】

R_3 が、Hである、請求項10に記載の化合物。

【請求項14】

R_4 及び R_5 が、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)NH_2$ 及び $-C(O)NH(CH_2)_kOH$ からなる群から独立して選択され、 k が、2または3であり；前記アルキル、アリール及びヘテロアリールが、それぞれ、1以上の R_{12} によって場合により置換されている、請求項10に記載の化合物。

【請求項15】

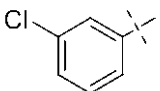
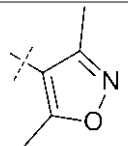
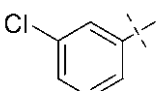
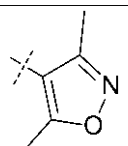
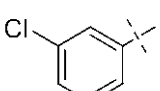
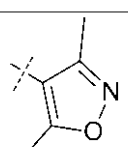
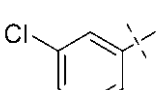
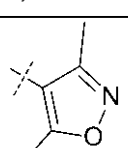
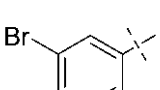
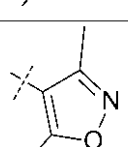
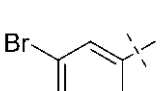
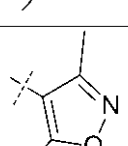
以下の表に従って定義される化合物から選択される、請求項10に記載の化合物。

10

20

30

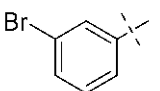
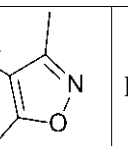
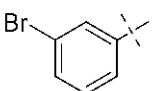
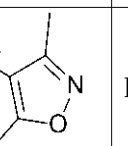
40

R ₁	L ₁	R ₂	R ₃	位置、R ₄	位置、R ₅
	-CH ₂ -	H	H	 3、	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	 3、	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	 3、	H
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	 3、	H
	-CH ₂ -	H	H	 3、	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	 3、	H

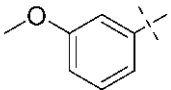
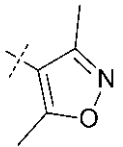
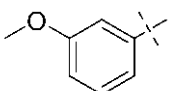
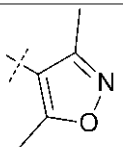
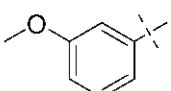
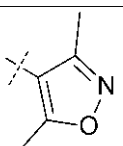
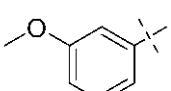
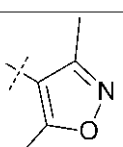
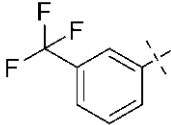
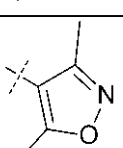
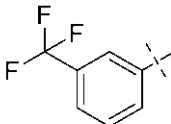
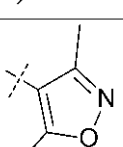
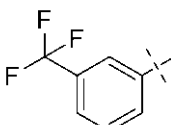
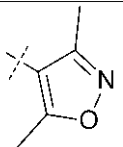
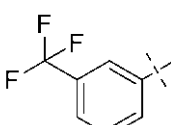
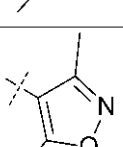
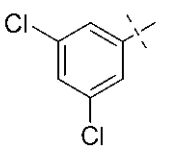
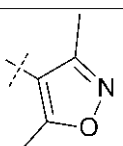
10

20

30

	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	 3、	H
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	 3、	H

40

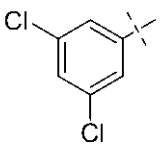
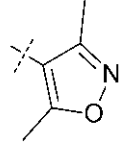
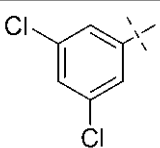
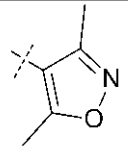
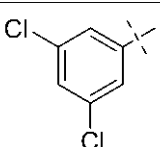
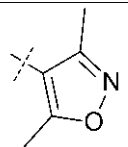
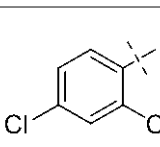
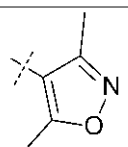
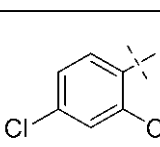
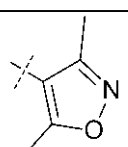
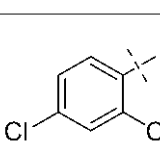
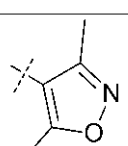
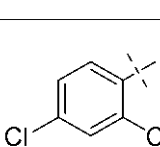
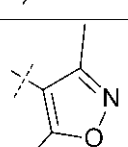
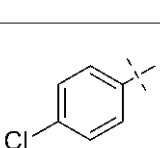
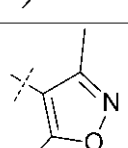
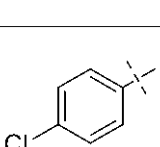
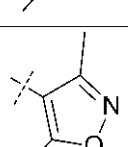
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H

10

20

30

40

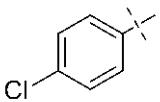
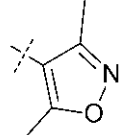
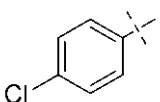
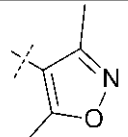
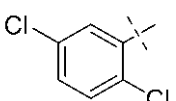
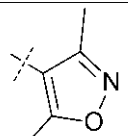
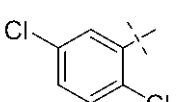
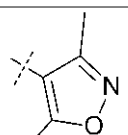
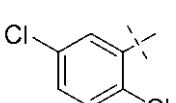
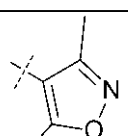
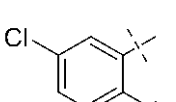
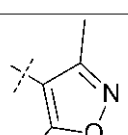
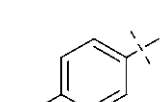
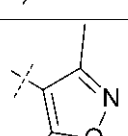
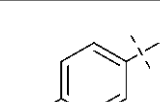
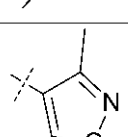
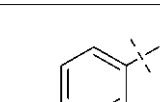
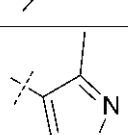
	$-\text{CH}_2-$	CH_3	H	3、 	H
	(R); $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	H	H	3、 	H
	(S); $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	CH_3	H	3、 	H
	$-\text{CH}_2-$	H	H	3、 	H
	$-\text{CH}_2-$	CH_3	H	3、 	H
	(R); $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	H	H	3、 	H
	(S); $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	CH_3	H	3、 	H
	$-\text{CH}_2-$	H	H	3、 	H
	$-\text{CH}_2-$	CH_3	H	3、 	H

10

20

30

40

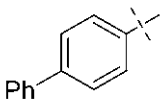
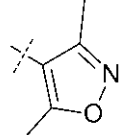
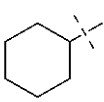
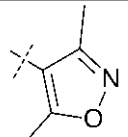
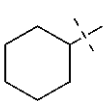
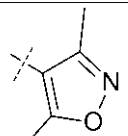
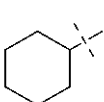
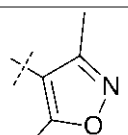
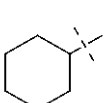
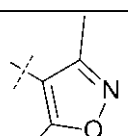
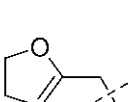
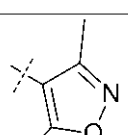
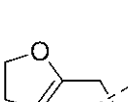
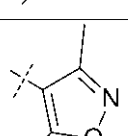
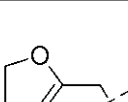
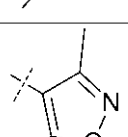
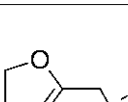
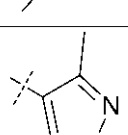
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H

10

20

30

40

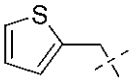
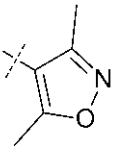
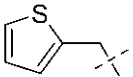
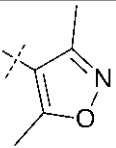
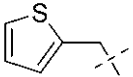
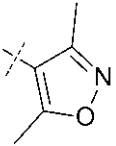
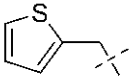
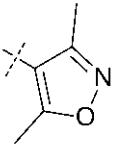
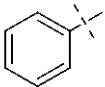
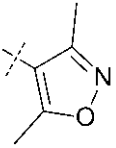
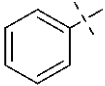
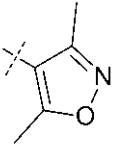
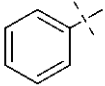
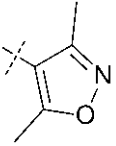
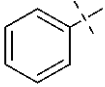
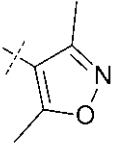
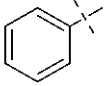
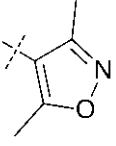
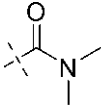
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	 3、	2、 Ph
	-CH ₂ -	H	H	 3、	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	 3、	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	 3、	H
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	 3、	H
	-CH ₂ -	H	H	 3、	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	 3、	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	 3、	2、 CH ₃
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	 3、	2、 CH ₃

10

20

30

40

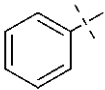
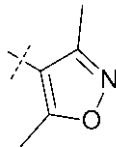
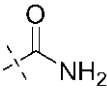
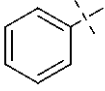
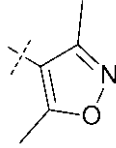
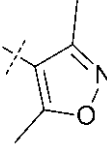
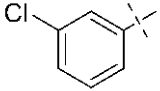
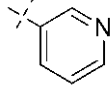
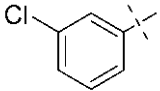
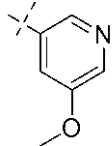
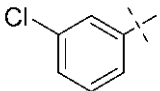
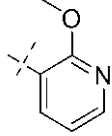
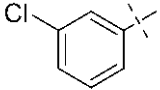
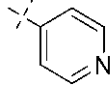
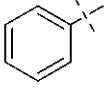
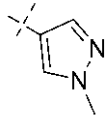
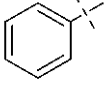
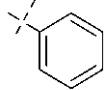
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
	(R);-C(H)(CH ₂ CH ₃)-	H	H	3、 	H
	(S);-C(H)(CH ₂ CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
	(R);-C(H)(CH ₂ CH ₃)-	H	H	3、 	H
	(S);-C(H)(CH ₂ CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	2、 

10

20

30

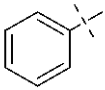
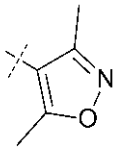
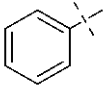
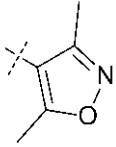
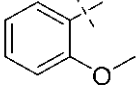
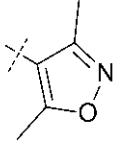
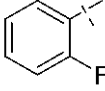
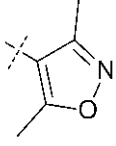
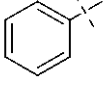
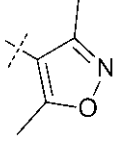
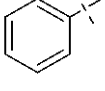
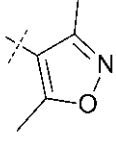
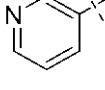
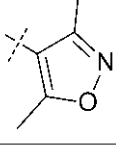
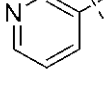
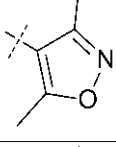
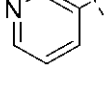
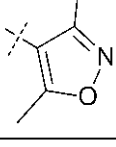
40

	-CH ₂ -	H	H	3、 	2、 
	-CH ₂ -	H	H	3、 	2、 
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H

10

20

30

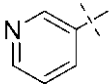
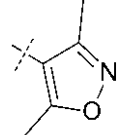
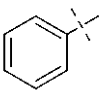
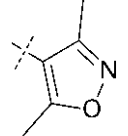
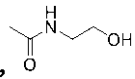
	-CH ₂ -	H	H	3、 	1、 F
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
	-CH ₂ -	H	H	3、 	H
	-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
	(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H

10

20

30

40

	(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	 3、	H
	-CH ₂ -	H	H	 3、	 2、

10

【請求項 16】

請求項 1 または請求項 10 に記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 17】

疾患の処置または防止のための方法であって、請求項 1 または請求項 10 に記載の化合物を投与するステップを含む、前記方法。

【請求項 18】

疾患の処置または防止のための方法であって、請求項 1 または請求項 10 に記載の化合物を投与してプロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するステップを含む、前記方法。

20

【請求項 19】

疾患の処置または防止のための方法であって、請求項 1 または請求項 10 に記載の化合物を投与して、アセチル化タンパク質に結合することを阻害することによりプロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するステップを含む、前記方法。

【請求項 20】

前記アセチル化タンパク質が、遺伝子発現の調節または異常調節に関与するアセチル化ヒストンである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記疾患または状態が、ヒト NUT 正中線癌、多発性骨髄腫、バーキットリンパ腫、骨髄性白血病、NPM1c 変異白血病、T-細胞リンパ芽球性白血病、肝細胞がん腫、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳がん、大腸がん、肺がん、膵臓がん、神経内分泌腫瘍、メルケル細胞がん腫、前立腺がん、変形性関節症、関節リウマチ、アルツハイマー病、及び HIV 感染からなる群から選択される、請求項 18 に記載の方法。

30

【請求項 22】

疾患または状態の処置または防止のための医薬組成物の調製のための、請求項 1 または請求項 10 に記載の化合物の使用であって、前記化合物が、プロモドメイン含有タンパク質がアセチル化タンパク質に結合することを阻害する、前記方法。

【請求項 23】

前記アセチル化タンパク質が、アセチル化ヒストンである、請求項 22 に記載の使用。

40

【請求項 24】

前記疾患または状態が、ヒト NUT 正中線癌、多発性骨髄腫、バーキットリンパ腫、骨髄性白血病、NPM1c 変異白血病、T-細胞リンパ芽球性白血病、肝細胞がん腫、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳がん、大腸がん、肺がん、膵臓がん、神経内分泌腫瘍、メルケル細胞がん腫、前立腺がん、変形性関節症、関節リウマチ、アルツハイマー病、及び HIV 感染からなる群から選択される、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 25】

疾患または状態の処置または防止における使用のための請求項 1 または請求項 10 に記載の化合物であって、前記処置が、プロモドメイン含有タンパク質がアセチル化タンパク質に結合することを阻害することによって介在される、前記化合物。

50

【請求項 26】

疾患または状態の処置または防止における使用のための請求項 1 または請求項 10 に記載の化合物であって、前記疾患の処置または防止が、アセチル化タンパク質がプロモドメイン含有タンパク質に結合することを阻害することによって介在される、前記化合物。

【請求項 27】

前記疾患または状態が、ヒト N U T 正中線癌、多発性骨髄腫、バーキットリンパ腫、骨髄性白血病、N P M 1 c 変異白血病、T ー細胞リンパ芽球性白血病、肝細胞がん腫、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳がん、大腸がん、肺がん、膵臓がん、神経内分泌腫瘍、メルケル細胞がん腫、前立腺がん、変形性関節症、関節リウマチ、アルツハイマー病、及び H I V 感染からなる群から選択される、請求項 25 に記載の化合物。

10

【請求項 28】

プロモドメイン含有タンパク質によって介在される疾患または状態の処置または防止のための方法であって、請求項 1 または請求項 10 に記載の化合物及びその塩から選択される化合物を投与するステップを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロモドメイン含有タンパク質がアセチル化タンパク質に結合することを阻害する化合物、これらの化合物を調製するためのプロセス、これらの化合物を含有する医薬組成物、及び広範な医学的状态、疾患または障害を処置または防止するためにこれらの化合物を使用する方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

エピジェネティックなクロマチン再構成は、遺伝子発現の調節のための中心的メカニズムである。エピジェネティック変化の薬理的調節は、がん及び炎症のための治療的介入の新規の形態を表す。新たな証拠は、かかるエピジェネティック調節が、肥満、ならびに代謝、心血管、神経変性、精神及び感染性疾患の処置のための治療的手段を提供する場合もあることを示唆している。

【0003】

真核生物のゲノムは、H 2 A、H 2 B、H 3、及び H 4 タンパク質のそれぞれの 2 のサブユニットからなるヒストンオクタマーの周囲に巻き付いた約 147 塩基対の二本鎖 DNA ヘリックスから構成されるヌクレオソームと呼ばれる塩基パッケージングユニットに組織化される。ヌクレオソームは、比較的緩いユークロマチン状態または密にパッケージングされたヘテロクロマチン構造で存在することができるクロマチン構造にさらにパッケージングされる。ヘテロクロマチンからユークロマチンへの転移は、遺伝子の転写を可能にするが、ユークロマチン構造における遺伝子の全てが転写されるわけではない。ヘテロクロマチンからユークロマチンへのこの転移は、H 3 / H 4 タンパク質におけるリジン残基のアセチル化を含めた、ヒストンタンパク質の翻訳後修飾によって制御される。ヒストンアセチル化は、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (H A T) によって触媒され、結果として、腫瘍抑制遺伝子を含む遺伝子の転写を可能にする開いたユークロマチン構造を生じさせる。反対に、ヒストン脱アセチル化は、かかる遺伝子の抑制につながり、この活性は、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) によって触媒される。ヒストンデアセチラーゼの阻害は、がん処置の 1 つの形態であり、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤であるボリノスタット (Z o l i n z a (登録商標)) は、ヒトにおける皮膚 T ー細胞リンパ腫に有効な薬物であることが示されている。

30

40

【0004】

ヒストンアセチル化もまた、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される。プロモドメインは、アセチル化タンパク質のアセチルリジン残基に結合する、4 の α -ヘリックスの約 110 アミノ酸長の進化的に保存された束である。これらのドメインは、H A T を含めた多くのクロマチン関連タンパク質に存在する。プロモドメインは、最初、ショウ

50

ジョウバエのホメオティック遺伝子の調節因子である *brama* タンパク質における新規の構造モチーフとして同定されたが、単一コピーまたは継続的に繰り返されるドメインのいずれかとしてヒト及び酵母中のタンパク質においても見出され、ヒストンコードとして知られているエピジェネティック修飾の複合体パターンに対する特異性を付与すると考えられる (Cell. 1992 Feb 7; 68 (3): 561-72; J Biol Screen. 2011 Dec; 16 (10): 1170-85)。ヒトゲノムは、約 50 のプロモドメイン含有タンパク質をコードし (Bioinformatics. 2004 Jun 12; 20 (9): 1416-27)、これらのいくつかは、がん、炎症、肥満、ならびに代謝、心血管、神経変性、精神及び感染性疾患の原因に関与する場合がある (Med Chem Commun. 2012 Jan 4; 3 (2): 123-134; Curr Opin Drug Discov Devel. 2009 Sep; 12 (5): 659-65; Discov Med. 2010 Dec; 10 (55): 489-99; FEBS Lett. 2010 Aug 4; 584 (15): 3260-8; J Virol. 2006 Sep; 80 (18): 8909-19; J Virol. 2005 Jul; 79 (14): 8920-32; Curr Opin Pharmacol. 2008 Feb; 8 (1): 57-64)。このように、プロモドメイン含有タンパク質の阻害及び／または調節は、かかる疾患のための薬理的介入の新規の形態を提示し得る。

【0005】

ヒトゲノムによってコードされる約 50 のプロモドメイン含有タンパク質のうち、BET タンパク質は、BRD2、BRD3、BRD4 及び BRDT を含む小さなタンパク質ファミリーを表す。BET タンパク質は、2 のタンデムプロモドメイン、続いて、カルボキシ末端領域におけるタンパク質-タンパク質相互作用のためのエキストラ末端 (ET) ドメインを含有する (J Biol Chem. 2007 May 4; 282 (18): 13141-5)。BET タンパク質は、アセチル化ヌクレオソームに結合していて、クロマチン構造を開くことによって及び／または転写開始を容易にすることによって機能すると考えられる (Front Biosci. 2001 Aug 1; 6: D1008-18)。

【0006】

以前に、BRD4-特異的 RNAi によってまたは小分子 BET 阻害剤 (JQ1) によってのいずれかでの BRD4 の阻害が、MYC がん遺伝子の抑制を誘発すると明らかに示されていた (Nature. 2011 Aug 3; 478 (7370): 524-8)。BRD4 阻害の二次的効果としての MYC 遺伝子発現のこの非直接的な抑制は、BET 阻害剤によって発揮される作用の中心的メカニズムを含む。

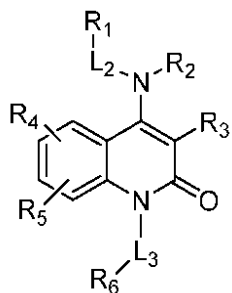
【0007】

BET タンパク質の阻害は、MYC 遺伝子 (Nature. 2010 Dec 23; 468 (7327): 1067-73; Cell. 2011 Sep 16; 146 (6): 904-1; Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Oct 4; 108 (40): 16669-74)、ならびに MYCN 遺伝子 (Cancer Discov. 2013 Mar; 3 (3): 308-23) の発現を抑制することによってヒト NUT 正中線癌、多発性骨髄腫、パーキットリンパ腫及び急性骨髄性白血病のげっ歯類モデルにおいて有効な介入形態であることが示された。MYC 及び相同遺伝子は、ヒトのがんにおいて最も過剰発現される遺伝子のいくつかである；しかし、有効な薬物結合部位の欠失に部分的に起因して、これまで、MYC 遺伝子及び相同遺伝子によってコードされるタンパク質の活性を直接アンタゴナイズする医薬化合物は存在しなかった。そのため、種々のがんを含めた種々の疾患、障害または医学的状态に有効な処置形態を提供する BET タンパク質のプロモドメインを阻害することによって MYC 及び相同遺伝子の発現を非直接的に抑制する手段に対する必要性が存在する。

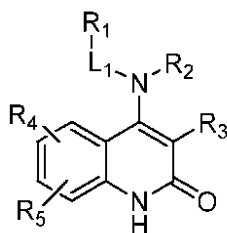
【発明の概要】

【0008】

本発明は、プロモドメイン含有タンパク質に結合し、プロモドメイン含有タンパク質へのアセチル化タンパク質の結合を続いて調節する化合物を含む。一態様において、本発明は、式 I 及び I I :



式 I



式 I I

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 L_1 、 L_2 及び L_3 は、それぞれ、本明細書における実施形態において定義及び記載されている通りである；の化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、異性体及びプロドラッグを提供する。

【図面の簡単な説明】

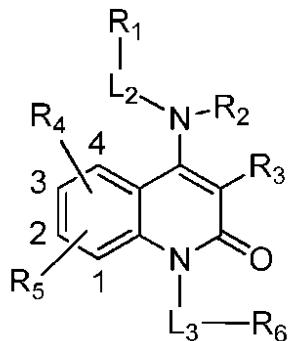
【0009】

(原文に記載なし)

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の一態様によると、式 I :



式 I

式中：

L_2 は、 $-N(R_7)-$ または $-(NC(O)R_7)-$ であり；

R_1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、上記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1以上の窒素(N)、酸素(O)または硫黄(S)原子を含み；上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

場合により、 R_1 及び R_7 は、結合した窒素と一緒に5～7員のヘテロシクロアルキル環を形成していても、場合により、アリール基と縮合していても、縮合していてもよく、上記ヘテロシクロアルキル環は、さらなる1以上のN、OまたはS原子を含有していてもよく；上記ヘテロシクロアルキル環は、1以上の R_{12} によっていずれの位置で場合により置換されていてもよく；

R_2 は、H、アルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_7R_8$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ または $-C(O)OR_7$ であり、上記アルキルは、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

L_3 は、結合、 $-(CR_{10}R_{11})_n-$ 、 $-C(O)NR_{10}-$ 、 $-S(O)_2NR_{10}-$ 、 $-R_{10}C(O)NR_{11}-$ 、または $-OC(O)NR_{10}$ であり；nは、0、1、2、または3であり；

R_3 は、水素(H)またはアルキルであり、上記アルキルは、1以上の R_{12} によって

10

20

30

40

50

場合により置換されており；

R_4 及び R_5 は、H、アルキル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $C(O)OR_7$ 、 $OC(O)NR_7R_8$ 、 $C(O)NR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 $NR_7C(O)R_8$ 、 $NR_7C(O)OR_8NR_7S(O)_2R_8$ 、 $NR_7C(O)NR_8R_9$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から各事象について独立して選択され、上記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、1以上のN、OまたはS原子を含み；上記アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

R_6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、上記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、1以上のN、OまたはS原子を含み；上記アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

R_7 、 R_8 及び R_9 は、H、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から各事象について独立して選択され、上記アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

場合により、 R_7 及び R_8 は、含まれている原子と一緒に、4、5、6または7員の環式環系を形成してよく、上記環式環系は、N、O及びSから選択されるさらなる1～4個のヘテロ原子を場合により有する単または二環式環であり；上記環式環系は、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキルまたはハロゲンのうちの1以上によって場合により置換されており；

場合により、 R_8 及び R_9 は、含まれている原子と一緒に、4、5、6または7員の環式環系を形成してよく、上記環式環系は、N、O及びSから選択されるさらなる1～4個のヘテロ原子を場合により有する単または二環式環であり；上記環式環系は、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキルまたはハロゲンのうちの1以上によって場合により置換されており；

R_{10} 及び R_{11} は、Hまたはアルキルから各事象について独立して選択され、上記アルキルは、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

R_{12} は、低級($C_1 \sim C_6$)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、脂環式、複素環式、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアルキルアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、オキサ、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、アシルオキシ、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、パーハロアシル、グアニジニル、ピリジニル、チオフエン、フラニル、インドリル、インダゾリル、ホスホネート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホルアミド、スルホネート、スルホン、サルフェート、スルホンアミド、カルバメート、ウレア、チオウレア、チオアミド及びチオアルキルからなる群から各事象について独立して選択される；

の構造を有する化合物、及びその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、異性体またはプロドラッグが提供される。

【0011】

一実施形態によると、 R_1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、上記アリールまたはヘテロアリールは、1以上の R_{12} によって場合により置換されている。

【0012】

一実施形態によると、 R_2 は、水素、アルキル、 $-C(O)R_7$ 、または $-CH_2C(O)OR_7$ であり、上記アルキルは、1以上の R_{12} によって場合により置換されており；

よい。

【0013】

一実施形態によると、 R_4 及び R_5 は、H、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルから独立して選択され、上記ヘテロシクロアルキルは、1以上のNまたはO原子を含み；上記アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1以上の R_{12} によって場合により置換されていてよい。

【0014】

一実施形態によると、 L_2 は、 $-NR_7$ である。

【0015】

一実施形態によると、 L_2 は、 $-(NC(O)R_7)-$ である。

10

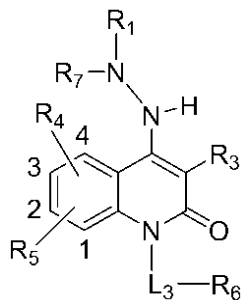
【0016】

一実施形態によると、 L_3 は、結合、H、または $-(CR_{10}R_{11})_n-$ であり、 R_{10} 、 R_{11} 及び n は、先に定義されている通りである。

【0017】

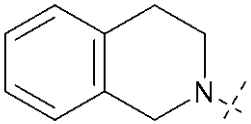
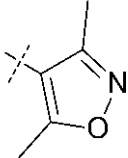
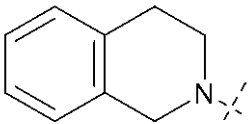
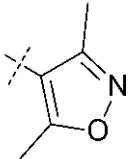
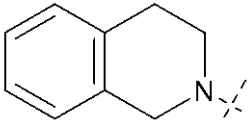
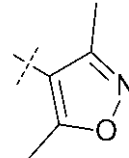
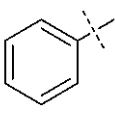
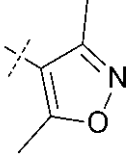
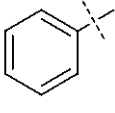
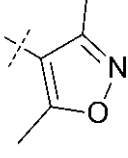
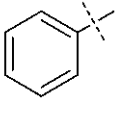
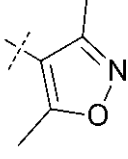
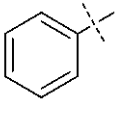
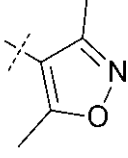
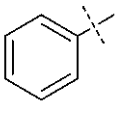
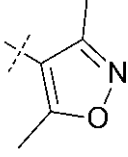
一実施形態によると、本発明は、式 I の化合物：式中、 L_2 は NR_7 （式 I I I の化合物）であり、以下の表（表 1）によって限定されないが該表から選択される；を提供する：

表 1



式 I I I

20

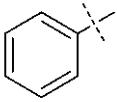
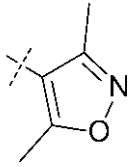
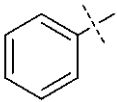
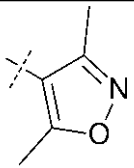
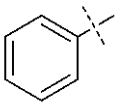
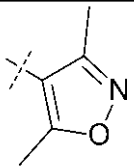
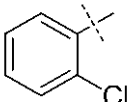
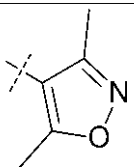
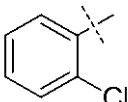
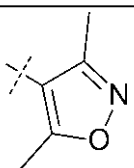
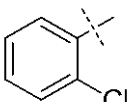
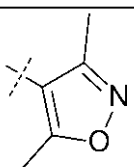
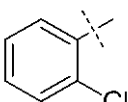
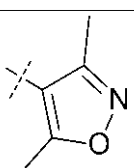
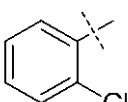
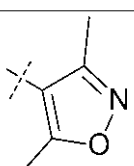
実施例番号	R ₁	R ₇	R ₃	位置、R ₄	位置、R ₅	L ₃	R ₆
1			H	3、 	H	結合	H
2			CH ₃	3、 	H	結合	H
3			H	H	2、 	結合	H
4		H	H	3、 	H	結合	H
5		CH ₃	H	3、 	H	結合	H
6		CH ₂ COOH	H	3、 	H	結合	H
7		COCH ₃	H	3、 	H	結合	H
8		H	H	3、 	H	-CH ₂ -	H

10

20

30

40

9		CH ₃	H	3、 	H	-CH ₂ -	H
10		CH ₂ COOH	H	3、 	H	-CH ₂ -	H
11		COCH ₃	H	3、 	H	-CH ₂ -	H
12		H	H	3、 	H	結合	H
13		CH ₃	H	3、 	H	結合	H
14		CH ₂ COOH	H	3、 	H	結合	H
15		COCH ₃	H	3、 	H	結合	H
16		H	H	3、 	H	-CH ₂ -	H

10

20

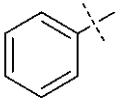
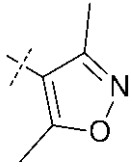
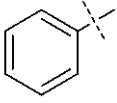
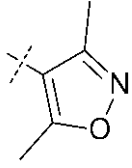
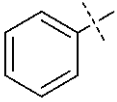
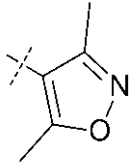
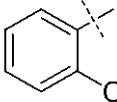
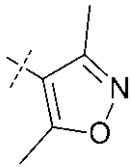
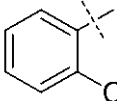
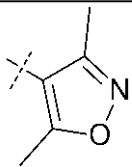
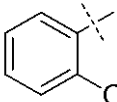
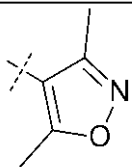
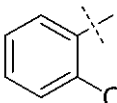
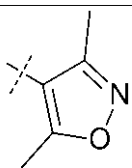
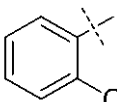
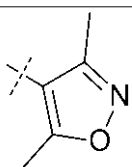
30

17		CH ₃	H	3、	H	-CH ₂ —	H
18		CH ₂ COOH	H	3、	H	-CH ₂ —	H
19		COCH ₃	H	3、	H	-CH ₂ —	H
20		H	H	3、	H	結合	H
21		CH ₃	CH ₃	3、	H	結合	H
22		CH ₂ COOH	CH ₃	3、	H	結合	H
23		COCH ₃	CH ₃	3、	H	結合	H
24		H	CH ₃	3、	H	-CH ₂ —	H

10

20

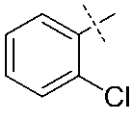
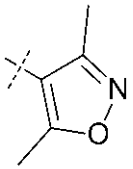
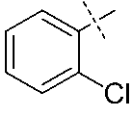
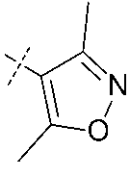
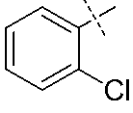
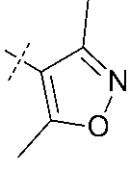
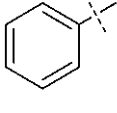
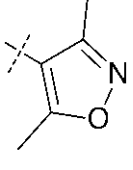
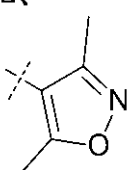
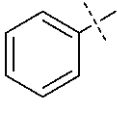
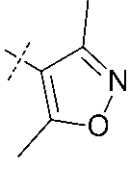
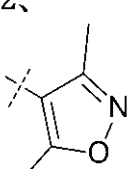
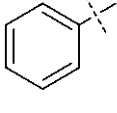
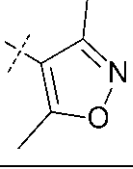
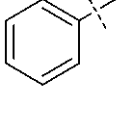
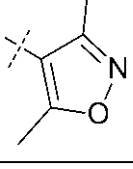
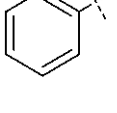
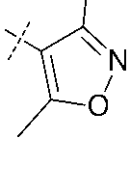
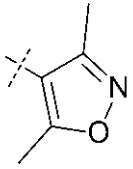
30

25		CH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	H
26		CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	H
27		COCH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	H
28		H	CH ₃	3、 	H	結合	H
29		CH ₃	CH ₃	3、 	H	結合	H
30		CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	H	結合	H
31		COCH ₃	CH ₃	3、 	H	結合	H
32		H	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	H

10

20

30

33		CH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	H
34		CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	H
35		COCH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	H
36		H	H	3、 	2、 	結合	H
37		CH ₃	H	3、 	2、 	結合	H
38		CH ₂ COOH	H	3、 	2、Ph	結合	H
39		COCH ₃	H	3、 	2、Ph	結合	H
40		H	H	3、 	2、 	-CH ₂ —	H

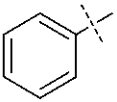
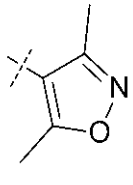
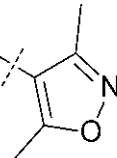
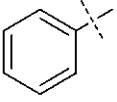
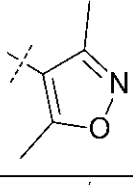
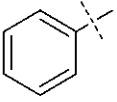
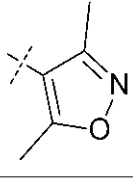
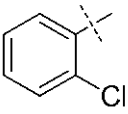
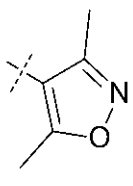
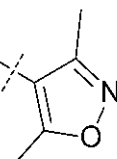
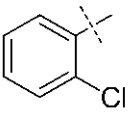
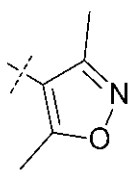
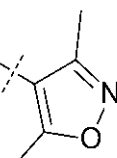
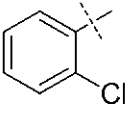
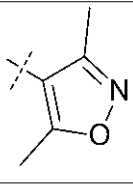
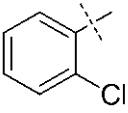
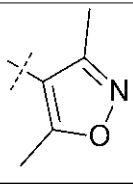
10

20

30

40

【 0 0 2 2 】

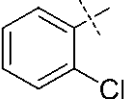
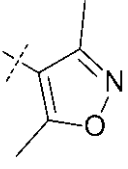
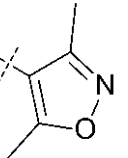
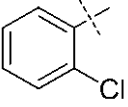
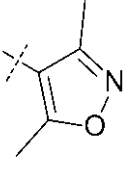
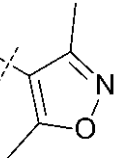
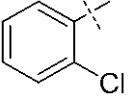
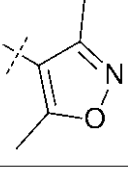
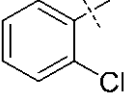
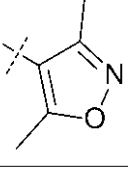
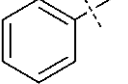
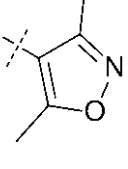
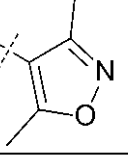
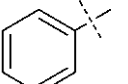
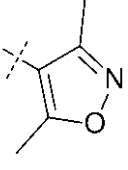
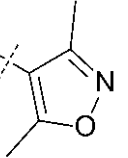
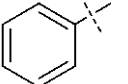
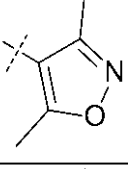
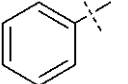
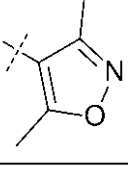
41		CH ₃	H	3、 	2、 	-CH ₂ -	H
42		CH ₂ COOH	H	3、 	2、Ph	-CH ₂ -	H
43		COCH ₃	H	3、 	2、Ph	-CH ₂ -	H
44		H	H	3、 	2、 	結合	H
45		CH ₃	H	3、 	2、 	結合	H
46		CH ₂ COOH	H	3、 	2、Ph	結合	H
47		COCH ₃	H	3、 	2、Ph	結合	H

10

20

30

【 0 0 2 3 】

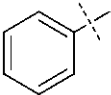
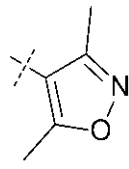
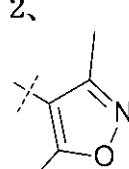
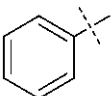
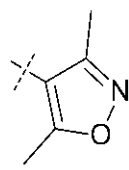
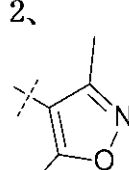
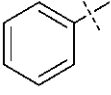
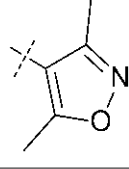
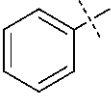
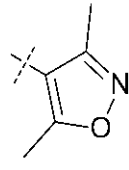
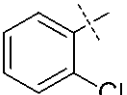
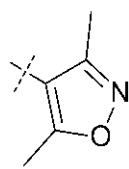
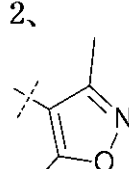
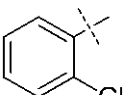
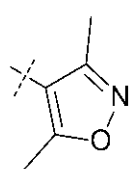
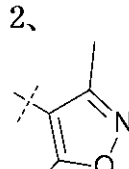
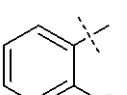
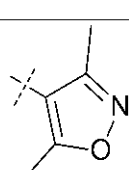
48		H	H	3、 	2、 	-CH ₂ —	H
49		CH ₃	H	3、 	2、 	-CH ₂ —	H
50		CH ₂ COOH	H	3、 	2、Ph	-CH ₂ —	H
51		COCH ₃	H	3、 	2、Ph	-CH ₂ —	H
52		H	H	3、 	2、 	結合	H
53		CH ₃	CH ₃	3、 	2、 	結合	H
54		CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	2、Ph	結合	H
55		COCH ₃	CH ₃	3、 	2、Ph	結合	H

10

20

30

40

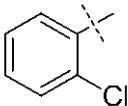
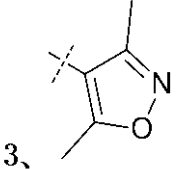
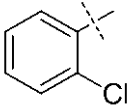
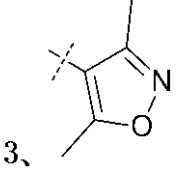
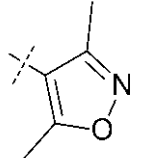
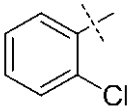
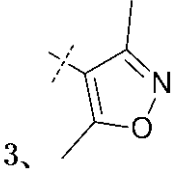
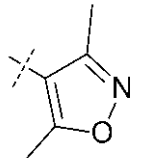
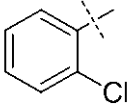
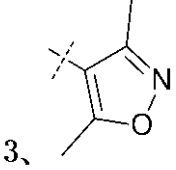
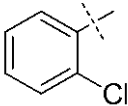
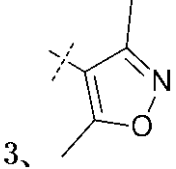
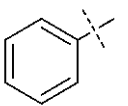
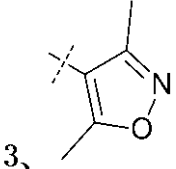
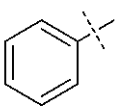
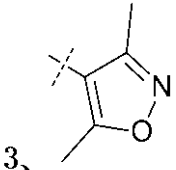
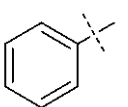
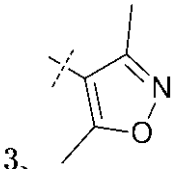
56		H	CH ₃	3、 	2、 	-CH ₂ -	H
57		CH ₃	CH ₃	3、 	2、 	-CH ₂ -	H
58		CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	2、Ph	-CH ₂ -	H
59		COCH ₃	CH ₃	3、 	2、Ph	-CH ₂ -	H
60		H	CH ₃	3、 	2、 	結合	H
61		CH ₃	CH ₃	3、 	2、 	結合	H
62		CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	2、Ph	結合	H

10

20

30

【 0 0 2 5 】

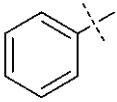
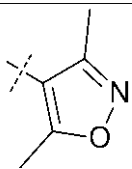
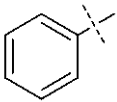
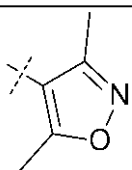
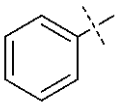
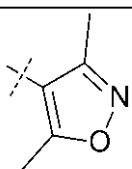
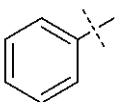
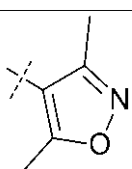
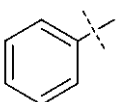
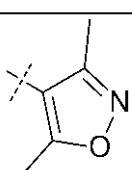
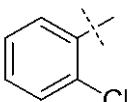
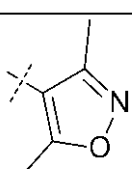
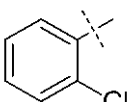
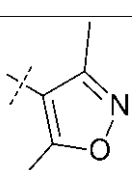
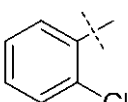
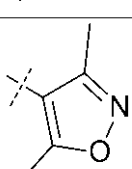
63		COCH_3	CH_3	 3、	2、 Ph	結合	H
64		H	CH_3	 3、	2、 	$-\text{CH}_2$ —	H
65		CH_3	CH_3	 3、	2、 	$-\text{CH}_2$ —	H
66		CH_2COOH	CH_3	 3、	2、 Ph	$-\text{CH}_2$ —	H
67		COCH_3	CH_3	 3、	2、 Ph	$-\text{CH}_2$ —	H
68		H	H	 3、	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
69		CH_3	H	 3、	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
70		CH_2COOH	H	 3、	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph

10

20

30

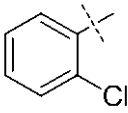
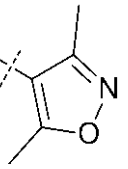
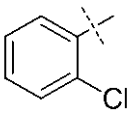
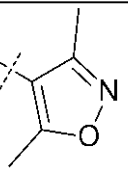
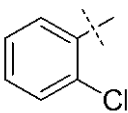
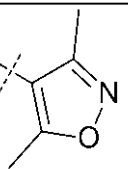
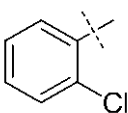
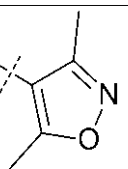
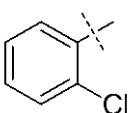
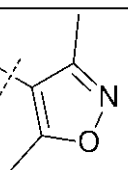
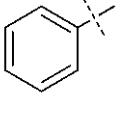
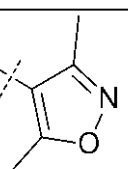
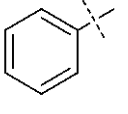
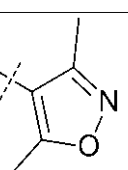
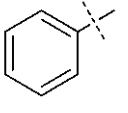
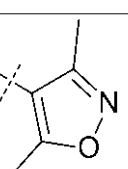
40

71		COCH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
72		H	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
73		CH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
74		CH_2COOH	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
75		COCH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
76		H	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
77		CH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
78		CH_2COOH	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph

10

20

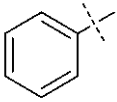
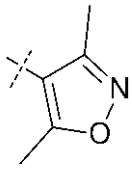
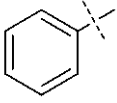
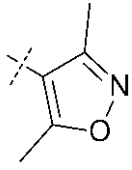
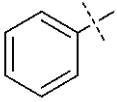
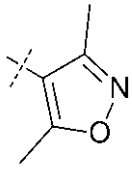
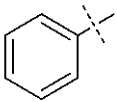
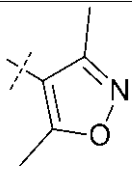
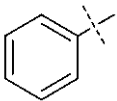
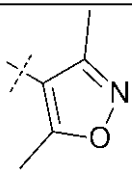
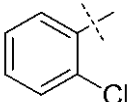
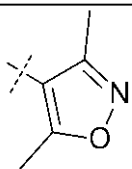
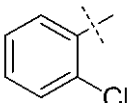
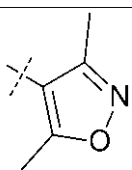
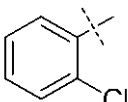
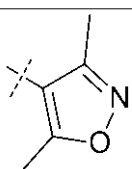
30

79		COCH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
80		H	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
81		CH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
82		CH_2COOH	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
83		COCH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
84		H	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
85		CH_3	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
86		CH_2COOH	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph

10

20

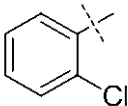
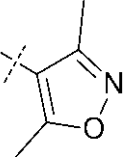
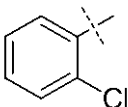
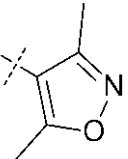
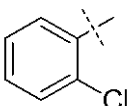
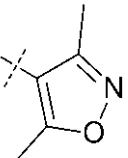
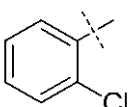
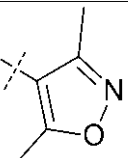
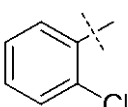
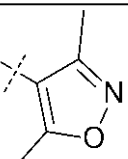
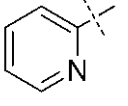
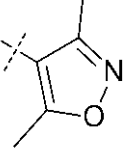
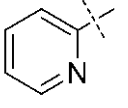
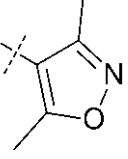
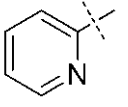
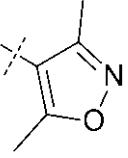
30

87		COCH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	Ph
88		H	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	Ph
89		CH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	Ph
90		CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	Ph
91		COCH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	Ph
92		H	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	Ph
93		CH ₃	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	Ph
94		CH ₂ COOH	CH ₃	3、 	H	-CH ₂ —	Ph

10

20

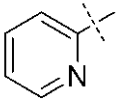
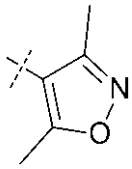
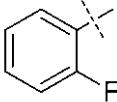
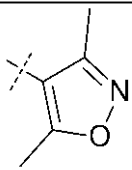
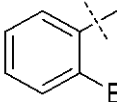
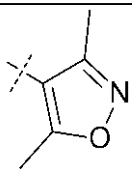
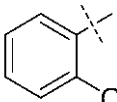
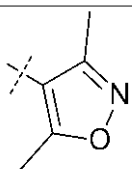
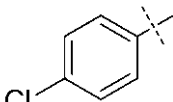
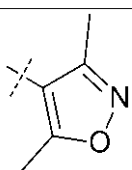
30

95		COCH_3	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
96		H	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
97		CH_3	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
98		CH_2COOH	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
99		COCH_3	CH_3	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
100		H	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
101		CH_3	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	Ph
102		CH_2COOH	H	3、 	H	$-\text{CH}_2$ —	H

10

20

30

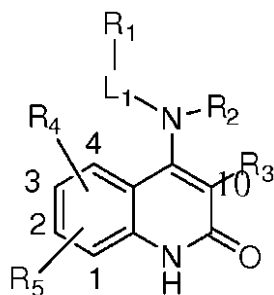
103		COCH ₃	H	3、 	H	-CH ₂ -	H
104		H	H	3、 	H	結合	H
105		H	H	3、 	H	結合	H
106		H	H	3、 	H	結合	H
107		H	H	3、 	H	結合	H

10

20

【0031】

本発明の別の態様において、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、異性体及びプロドラッグを含めた、式 I I の構造を有する化合物：



30

式 I I

が本明細書において提供され、式中：

L₁ は、結合、または - (C R₁₀ R₁₁)_m - であり；m は、0、1、2、または 3 であり；

R₁ は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、上記ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、それぞれ、1 以上の N、O または S 原子を含み；上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、それぞれ、1 以上の R₁₂ によって場合により置換されており；

R₂ は、H、アルキル、-C(O)R₇、-CH₂C(O)OR₇、-OC(O)NR₇R₈、-C(O)NR₇R₈ または -C(O)OR₇ であり、上記アルキルは、1 以上の R₁₂ によって場合により置換されており；

40

50

R₃ は、H または アルキル であり、上記 アルキル は、1 以上の R_{1 2} によって 場合 により 置換 されており；

R₄ 及び R₅ は、H、アルキル、ハロゲン、CN、CF₃、NO₂、C(O)OR₇、OC(O)NR₇R₈、C(O)NR₇R₈、NR₇R₈、NR₇C(O)R₈、NR₇C(O)OR₈NR₇S(O)₂R₈、NR₇C(O)NR₈R₉、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から各事象について独立して選択され、上記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、1 以上の N、O または S 原子を含み；上記アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1 以上の R_{1 2} によって 場合 により 置換 されていてよく；

R₇、R₈ 及び R₉ は、H、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から各事象について独立して選択され、上記アルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、それぞれ、1 以上の R_{1 2} によって 場合 により 置換 されていてよく；

10

場合により、R₇ 及び R₈ は、含まれている原子と一緒に、4、5、6 または 7 員の環式環系を形成していてよく、上記環式環系は、N、O 及び S から選択されるさらなる 1～4 個のヘテロ原子を場合により有する単または二環式環であり；上記環式環系は、1 以上の R_{1 2} によって 場合 により 置換 されており；

場合により、R₈ 及び R₉ は、含まれている原子と一緒に、4、5、6 または 7 員の環式環系を形成していてよく、上記環式環系は、N、O 及び S から選択されるさらなる 1～4 個のヘテロ原子を場合により有する単または二環式環であり；上記環式環系は、1 以上の R_{1 2} によって 場合 により 置換 されており；

20

R₁₀ 及び R₁₁ は、H または アルキル から各事象について独立して選ばれ、上記アルキルは、1 以上の R_{1 2} によって 場合 により 置換 されていてよく；

R₁₂ は、低級(C₁～C₆)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、脂環式、複素環式、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアルキルアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、オキシ、オキサ、-C(O)-、-C(O)OR、-C(O)NH₂、CO₂H、アシルオキシ、H、ハロ、-CN、-NO₂、-N₃、-SH、-OH、-C(O)CH₃、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、パーハロアシル、グアニジニル、ピリジニル、チオフエン、フラニル、インドリル、インダゾリル、ホスホネート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホルアミド、スルホネート、スルホン、サルフェート、スルホンアミド、カルバメート、ウレア、チオウレア、チオアミド及びチオアルキルからなる群から各事象について独立して選択される。

30

【0032】

一実施形態によると、R₁ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、上記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は、1 以上の N、O または S 原子を含み；上記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、それぞれ、アルコキシ、ハロゲン、またはアリールのうち 1 以上から場合により置換されていてよい。

40

【0033】

一実施形態によると、R₂ は、H または アルキル である。

【0034】

一実施形態によると、R₃ は、H である。

【0035】

一実施形態によると、R₄ 及び R₅ は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)NH₂ 及び -C(O)NH(CH₂)_kOH からなる群から各事象について独立して選択され、k は、2 または 3 であり；上記アルキル、アリールまたはヘテロアリールは、

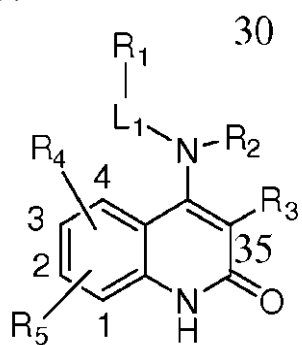
50

1 以上の R_1 、 R_2 によって場合により置換されている。

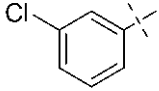
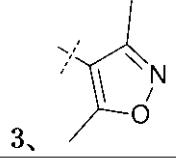
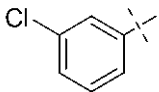
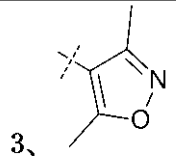
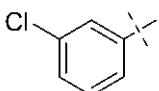
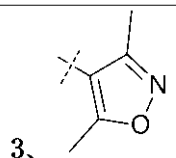
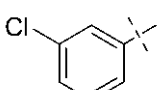
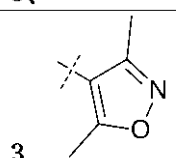
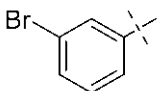
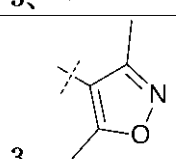
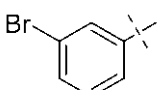
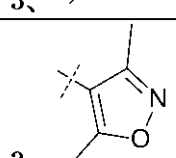
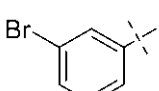
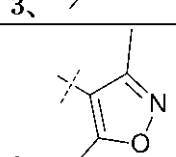
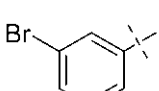
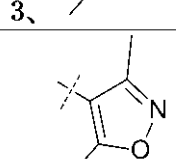
【0036】

一実施形態によると、以下の表（表 2）によって限定されないが該表から選択される式 I I の化合物が提供される：

表 2



式 I I

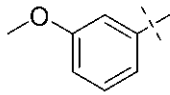
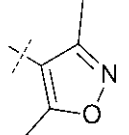
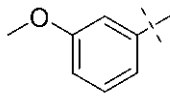
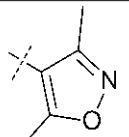
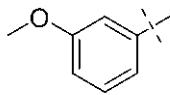
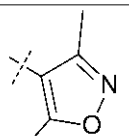
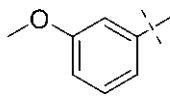
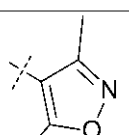
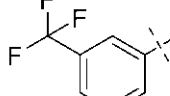
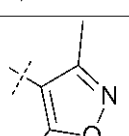
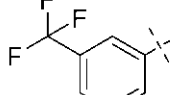
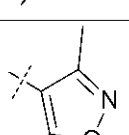
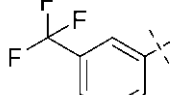
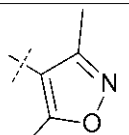
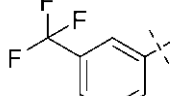
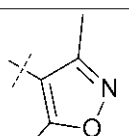
実施例番号	R ₁	L ₁	R ₂	R ₃	位置、R ₄	位置、R ₅
108		-CH ₂ -	H	H	 3、	H
109		-CH ₂ -	CH ₃	H	 3、	H
110		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	 3、	H
111		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	 3、	H
112		-CH ₂ -	H	H	 3、	H
113		-CH ₂ -	CH ₃	H	 3、	H
114		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	 3、	H
115		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	 3、	H

10

20

30

【 0 0 3 7 】

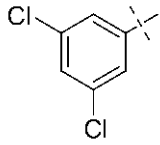
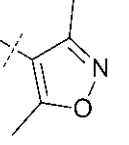
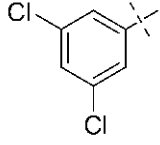
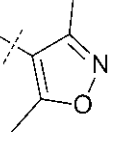
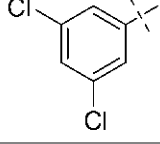
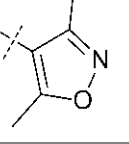
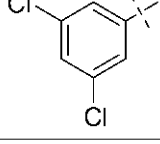
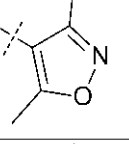
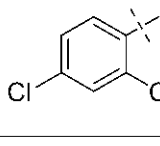
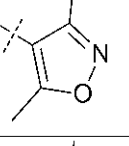
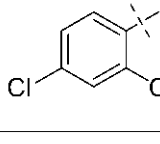
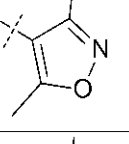
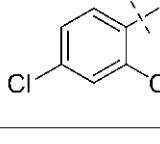
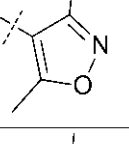
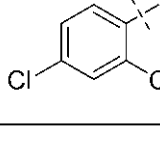
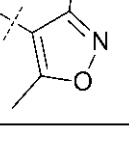
116		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
117		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
118		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
119		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
120		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
121		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
122		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
123		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H

10

20

30

【 0 0 3 8 】

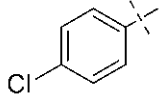
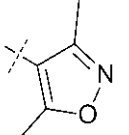
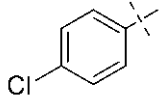
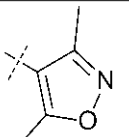
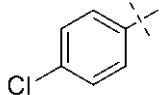
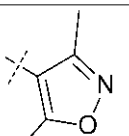
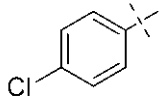
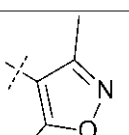
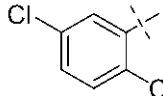
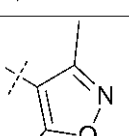
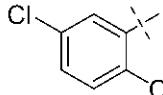
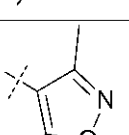
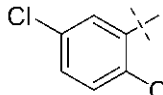
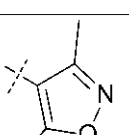
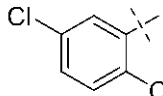
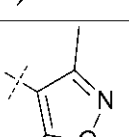
124		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
125		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
126		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
127		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
128		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
129		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
130		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
131		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H

10

20

30

【 0 0 3 9 】

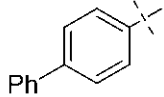
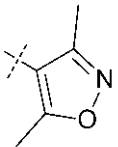
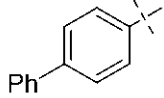
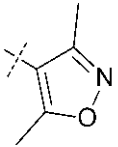
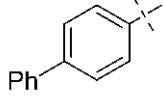
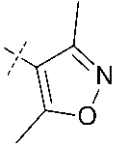
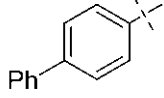
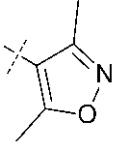
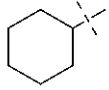
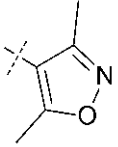
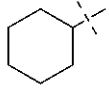
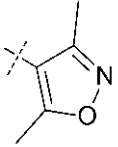
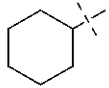
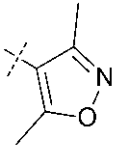
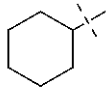
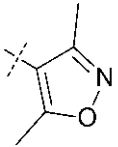
132		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
133		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
134		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
135		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
136		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
137		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
138		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
139		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H

10

20

30

【 0 0 4 0 】

140		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
141		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
142		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
143		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	2、 Ph
144		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
145		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、 	H
146		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、 	H
147		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H

10

20

30

【 0 0 4 1 】

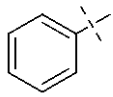
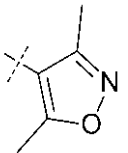
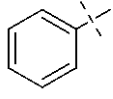
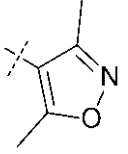
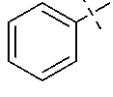
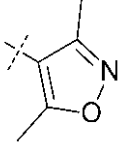
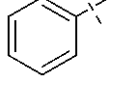
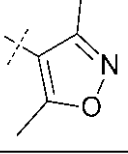
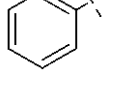
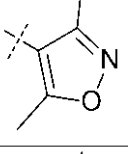
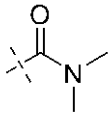
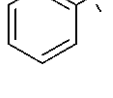
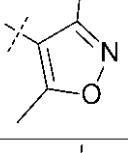
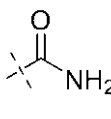
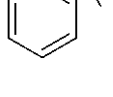
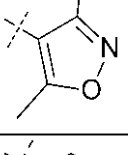
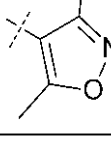
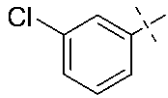
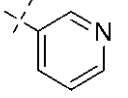
148		-CH ₂ -	H	H	3、	H
149		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、	H
150		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、	2、CH ₃
151		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、	2、CH ₃
152		-CH ₂ -	H	H	3、	H
153		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、	H
154		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、	H
155		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、	H

10

20

30

【 0 0 4 2 】

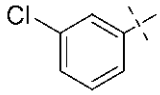
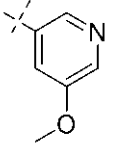
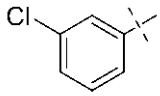
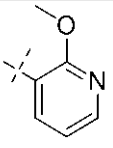
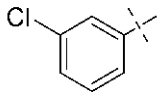
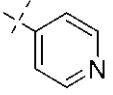
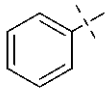
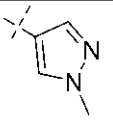
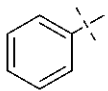
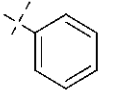
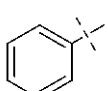
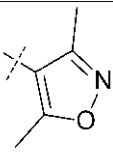
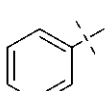
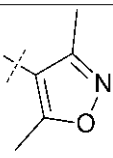
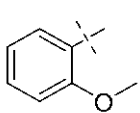
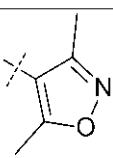
156		(R);-C(H)(CH ₂ CH ₃)-	H	H	3、 	H
157		(S);-C(H)(CH ₂ CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
158		(R);-C(H)(CH ₂ CH ₃)-	H	H	3、 	H
159		(S);-C(H)(CH ₂ CH ₃)-	CH ₃	H	3、 	H
160		-CH ₂ -	H	H	3、 	2、 
161		-CH ₂ -	H	H	3、 	2、 
162		-CH ₂ -	H	H	3、 	2、 
163		-CH ₂ -	H	H	3、 	H

10

20

30

【 0 0 4 3 】

164		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
165		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
166		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
167		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
168		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
169		-CH ₂ -	H	H	3、 	1、F
170		-CH ₂ -	H	H	3、 	H
171		-CH ₂ -	H	H	3、 	H

10

20

30

【 0 0 4 4 】

172		-CH ₂ -	H	H	3、	H
173		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、	H
174		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、	H
175		-CH ₂ -	H	H	3、	H
176		-CH ₂ -	CH ₃	H	3、	H
177		(R);-CH(CH ₃)-	H	H	3、	H
178		(S);-CH(CH ₃)-	CH ₃	H	3、	H
179		-CH ₂ -	H	H	3、	2、

10

20

30

【 0 0 4 5 】

本明細書に記載されている化合物のうちある特定のものは、1以上のキラル中心を含有し、または、他の場合には、複数の立体異性体として存在することが可能であってよい。本発明の範囲は、立体異性体の混合物、ならびに、精製されたエナンチオマー、またはエナンチオマー及び／もしくはジアステレオマー富化された混合物を含む。本発明の範囲内にはまた、式 I、I I 及び I I I によって表される化合物の個々の立体異性体、ならびにこれらのあらゆる完全または部分平衡化混合物も含まれる。本発明はまた、上記式によって表される化合物の個々の立体異性体も、1以上のキラル中心が反転されたその異性体との混合物として含む。

40

【 0 0 4 6 】

一実施形態において、本発明の化合物は、本明細書に記載の化合物の非毒性塩を含む薬学的に許容可能な塩として提供される。好適な薬学的に許容可能な塩の例として、無機酸付加塩、例えば、塩化物、臭化物、硫酸塩、リン酸塩、及び硝酸塩；有機酸付加塩、例えば、酢酸塩、ガラクトール酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、

50

リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びアスコルビン酸塩；酸性アミノ酸との塩、例えば、アスパラギン酸塩及びグルタミン酸塩；アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩及びカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、マグネシウム塩及びカルシウム塩；アンモニウム塩；有機塩基性塩、例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、及びN, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩；ならびに塩基性アミノ酸との塩、例えば、リジン塩及びアルギニン塩が挙げられる。

【0047】

提供される塩は、いくつかの場合において、水和物または溶媒和物であってよい。本発明は、本明細書に記載されている化合物の塩または溶媒和物を、これらの組み合わせ、例えば塩の溶媒和物を含めて含む。本発明の化合物は、溶媒和されて、例えば、水和されて、またはエタノール複合体化されて、ならびに非溶媒和形態で存在してよく、本発明は、全てのかかる形態を包含する。本発明の塩は、薬学的に許容可能な塩であり得る。

10

【0048】

本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、1を超える形態で結晶化してよく、多形として知られている特徴、及びかかる多形相（「多形体」）は、本発明の範囲内である。多形は、温度、圧力、または両方の変化に対する応答として生じ得る。多形はまた、結晶化プロセスにおける変動の結果として得ることもできる。多形体は、x線回折パターン、溶解度及び融点などの当該分野において知られている種々の物性によって区別され得る。

20

【0049】

本発明の化合物をバルク活性化学物質の形態で投与することが可能であるが、該化合物を医薬組成物または製剤の形態で投与することが好ましい。このように、式I、IIもしくはIIIのうちの1以上の化合物及び／またはその薬学的に許容可能な塩ならびに1以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0050】

本発明の別の実施形態は、医薬組成物の調製のためのプロセスであって、式I、II、もしくはIIIのうちの1以上の化合物及び／またはその薬学的に許容可能な塩を、1以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤と混合することを含む、上記プロセスを提供する。

30

【0051】

一実施形態によると、プロモドメイン含有タンパク質に結合し、そうでなければプロモドメイン含有タンパク質に結合するアセチル化タンパク質を調節する化合物が提供される。かかる化合物として、本明細書において提供される式I、IIまたはIIIから選択される少なくとも1種の化合物が挙げられる。例示的な化合物として、限定されないが、表1及び2において先に記載されているそれらの化合物が挙げられる。

【0052】

一実施形態によると、プロモドメイン含有タンパク質がアセチル化タンパク質に結合することを阻害することによって媒介される疾患または状態の処置または防止における使用のための化合物が提供される。

40

【0053】

別の実施形態によると、アセチル化タンパク質がプロモドメイン含有タンパク質に結合することを阻害することによって媒介される疾患または状態の処置または防止における使用のための化合物が提供される。

【0054】

一実施形態によると、疾患の処置または防止のための方法であって、本明細書において提供される化合物を投与して、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するステップを含む、上記方法が提供される。

【0055】

別の実施形態によると、疾患の処置または防止のための方法であって、本明細書におい

50

て提供される化合物を投与して、アセチル化タンパク質に結合することを阻害することによりプロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するステップを含む、上記方法が提供される。

【0056】

別の実施形態によると、アセチル化タンパク質に結合することを阻害することによりプロモドメイン含有タンパク質を阻害することによって媒介される疾患または状態の処置または防止のための医薬組成物の調製のための、化合物またはその塩の使用が提供される。一実施形態によると、アセチル化タンパク質は、アセチル化ヒストンである。

【0057】

一実施形態によると、アセチル化タンパク質は、遺伝子発現の調節または異常調節に関与するアセチル化ヒストンである。

【0058】

本発明の化合物、これらの薬学的に許容可能な塩及びこれらの医薬組成物は、広範な状態または障害を処置または防止するのに使用され得る。

【0059】

一実施形態によると、防止または処置の対象となる疾患または状態として、ヒトNUT正中線癌、多発性骨髄腫、バーキットリンパ腫、骨髄性白血病、NPM1c変異白血病、T細胞リンパ芽球性白血病、肝細胞がん腫、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、肉腫、乳がん、大腸がん、肺がん、膵臓がん、神経内分泌腫瘍、メルケル細胞がん腫、前立腺がん、変形性関節症、関節リウマチ、アルツハイマー病、またはHIV感染が挙げられる。

【0060】

別の実施形態によると、プロモドメイン含有タンパク質によって媒介される疾患または状態の処置または防止のための方法が提供され、該方法は、本明細書において提供される化合物を投与するステップを含む。本明細書において提供される方法または使用のいずれもが、治療有効量の、その塩もしくは多形体を含めた本明細書において提供される化合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物を、対象に投与することを含んでよい。

【0061】

本明細書に記載の化合物またはそれらの医薬組成物が投与され得る方式は、変動し得る。一実施形態によると、該化合物は、経口投与され得る。好ましい医薬組成物は、錠剤、カプセル、カプレット、シロップ、液剤及び懸濁液の形態で経口投与用に製剤化されてよい。かかる経口製剤は、放出調節剤形、例えば、徐放性錠剤、及びカプセル製剤で提供され得る。医薬組成物はまた、注入を介して、すなわち、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、動脈内、髄腔内、及び側脳室内に投与することもできる。静脈内投与が、好ましい注入方法である。注入に好適な担体は、当業者に周知されており、5%デキストロース溶液、生理食塩水及びリン酸塩緩衝生理食塩水が挙げられる。

【0062】

医薬組成物はまた、他の手段、例えば、直腸投与を使用して投与されてもよい。直腸投与に有用な製剤、例えば、坐剤は、当業者に周知されている。化合物はまた、吸入によって、例えば、エアロゾルの形態で；局所的に、例えば、ローション形態で；経皮的に、例えば、経皮パッチを使用して（例えば、Novartis及びAlza Corporationから市販されている技術を使用することによって）；粉体注入によって；または口腔、舌下、もしくは経鼻吸収によって投与することもできる。医薬組成物はまた、単位剤形で、または複数もしくはサブユニット剤形で製剤化されてもよい。

【0063】

本明細書に記載されている医薬組成物の投与は、断続的であり得、または漸次、連続、一定もしくは制御された速度であり得る。医薬組成物は、温血動物、例えば、哺乳動物、例えばヒトに投与されてよい。また、医薬組成物が投与される日の時間及び1日当たりの回数は、変動し得る。

【0064】

本明細書において提供される化合物はまた、アセチル化タンパク質に結合して正常な遺

10

20

30

40

50

伝子発現を変更するプロモドメイン含有タンパク質を特徴とする疾患または状態の処置または防止のための薬剤の調製に使用されてもよい。処置を必要とする哺乳動物において、遺伝子発現の調節または異常調節に関与するアセチル化タンパク質によって媒介される障害の発生を処置、防止、遅延させる、または該障害の進行を減速させるための方法も提供される。該方法は、対象に、治療有効量の、その塩を含めた本明細書において提供される化合物、またはかかる化合物を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0065】

一実施形態によると、処置を必要とする哺乳動物において、遺伝子発現の調節または異常調節に関与するアセチル化タンパク質によって媒介される障害を処置し、防止し、その発生を遅延させ、またはその進行を減速させるための方法は、限定されないが、式 I、I I 及び I I I によって提供される化合物を含む少なくとも 1 の本明細書において提供される化合物の投与を含む。

10

【0066】

単独または本明細書において提供される医薬組成物中の化合物は、種々の障害及び状態の処置において使用されてよく、こうして、これらの障害または状態の処置または予防に有用な種々の他の好適な治療剤と併用されてよい。このように、本発明の一実施形態は、他の治療化合物と組み合わせた本発明の化合物の投与を含む。薬学的に活性な剤のかかる組み合わせは、一緒にまたは別々に投与されてよく、別々に投与されるとき、投与は、同時または逐次的に、いずれの順序でなされてもよい。化合物または剤の量及び投与の相対的なタイミングは、所望の治療効果を得るために選択される。本発明の化合物と他の処置剤とを組み合わせた投与は：(1) 2 以上の化合物を含む単一の医薬組成物；または(2) 該化合物の一方をそれぞれ含む別々の医薬組成物と併用した投与によって組み合わせられてよい。代替的には、該組み合わせは、一方の処置剤が最初に投与され、他方が次に投与される逐次的な方式で別々に投与されてよい。かかる逐次投与は、時間内が近接していても、時間内が離れていてもよい。

20

【0067】

本発明の別の実施形態は、対象に治療または予防有効量の本発明の化合物を投与することと、化学療法、放射線治療、遺伝子治療、または免疫療法を含む 1 以上の他の治療とを含む併用療法を含む。

【0068】

本発明の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質がアセチル化タンパク質に結合することを阻害することによって媒介される種々の状態または障害の防止または処置を媒介するのに使用され得る。化合物またはこれらの医薬組成物は、種々のタイプのがん、炎症、肥満、ならびに代謝、心血管、神経変性、精神及び感染性疾患の処置または防止に特に有用である。

30

【0069】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、全身または組織の炎症、感染または低酸素症に対する炎症反応、細胞の活性化及び増殖、脂質代謝、線維症及びウイルス感染の処置または防止に特に有用である。

【0070】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、種々の慢性自己免疫及び炎症状態、例えば、関節リウマチ、変形性関節症、急性痛風、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、ぜんそく、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、心筋炎、心膜炎、筋炎、湿疹、皮膚炎、脱毛症、白斑、水疱性皮膚疾患、腎炎、血管炎、アテローム性動脈硬化症、鬱病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、膵炎、原発性胆汁性肝硬変症、硬化性胆管炎、アジソン病、下垂体炎、甲状腺炎、I 型糖尿病及び移植臓器の急性拒絶の処置または防止に特に有用である。

40

【0071】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、広範な急性炎症状態、例えば、急性痛風、巨細胞性動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎などの臓器病変に

50

よる血管炎、巨細胞性動脈炎を含む血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、川崎病、高安動脈炎、臓器病変による血管炎及び移植臓器の急性拒絶の処置または防止に特に有用である。

【0072】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、細菌、ウイルス、菌類、寄生虫もしくはこれらの毒素による感染、例えば、敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック、内毒素血症（endotoxaemia）、全身性炎症反応症候群（SIRS）、多臓器機能不全症候群、毒素性ショック症候群、急性肺損傷、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、火傷、急性膵炎、手術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、ならびにインフルエンザ、带状疱疹、単純ヘルペス及びコロナウイルスなどのウイルス感染によるSIRSに対する炎症反応を含む疾患または状態の処置または防止に特に有用である。

10

【0073】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、虚血再灌流傷害、例えば、心筋梗塞、脳血管虚血（脳卒中）、急性冠不全症候群、腎臓の再灌流傷害、臓器移植、冠動脈バイパス術、心肺バイパス手法、肺、腎、肝、胃腸または末梢肢塞栓症に関連する状態の処置または防止に特に有用である。

【0074】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、APO-A1の調節を介した脂質代謝の障害、例えば、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症及びアルツハイマー病などの処置または防止に特に有用である。

20

【0075】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症および心筋線維症などの線維性状態の処置または防止に特に有用である。

【0076】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、アデノウイルス及びポックスウイルスならびに他のDNAウイルスなどのウイルス感染の処置または防止に特に有用である。

【0077】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、敗血症、火傷、膵炎、大外傷、出血及び局所貧血を含めた全身性炎症反応症候群に関連する疾患の処置または防止に特に有用である。

30

【0078】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、急性肺損傷、ARDS、急性腎、肝、心臓及び胃腸傷害の発生ならびに死亡を含めた、SIRS、ショックの発生、多臓器機能不全症候群の処置または防止に特に有用である。

【0079】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック及び内毒素血症、急性または慢性膵炎、単純ヘルペス感染及び再活性化、ヘルペス、带状疱疹感染及び再活性化、水痘、带状疱疹、ヒトパピローマウイルス、子宮頸部新生物、急性呼吸器疾患を含むアデノウイルス感染、牛痘及び天然痘ならびにアフリカブタコレラウイルスなどのポックスウイルス感染の処置または防止に、ならびに、皮膚または子宮頸部上皮のヒトパピローマウイルス感染の処置に特に有用である。

40

【0080】

一実施形態によると、化合物またはこれらの医薬組成物は、急性骨髄性白血病、NPM1c変異白血病、パーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、T細胞リンパ芽球性白血病、及び混合系統白血病遺伝子（MLL）の転座が関与する他の血液がんを含めた種々の形態のがん、白血病及びリンパ腫；固形腫瘍、例えば、肝細胞がん腫、膠芽細胞腫、髄芽腫、神経芽細胞腫、NUT正中線癌、肉腫、乳房の腫瘍、大腸腫瘍、肺腫瘍、膵臓腫瘍、膵臓及

50

び胸腺（PanNETS及びNET）が関与するものを含めた神経内分泌腫瘍、ならびにメルケル細胞がん腫（MCC）及び前立腺がん；変形性関節症及び関節リウマチ；アルツハイマー病；ならびにHIV感染の処置または防止に特に有用である。

【0081】

上記に記載されているいずれの特徴も、上記に記載されているいずれの他の特徴とも組み合わされ得ることが企図されており、したがって、本発明の範囲内である。否定の条件が付加されて、いずれかの化合物を排除するまたはいずれかの特徴を除去することができることも企図されており、したがって、本発明の範囲内である。

【0082】

定義

10

以下の定義は、限定しないが、定義された用語を明確にすることを意図している。本明細書において使用されている特定の用語が具体的に定義されていないとき、かかる用語は、限定されていないとみなされるべきではない。むしろ、これらの用語は、その許容される意味の範囲内で使用される。

【0083】

この明細書を通して使用されているとき、原子、例えば、炭素原子の好ましい数は、本明細書において定義されているとき、特定された数の炭素原子を含有するアルキル基を称する、例えば、句「 $C_x \sim C_y$ アルキル」によって表されている。同様の専門用語が、他の好ましい用語及び範囲にも同様に適用される。このように、例えば、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルは、1～6個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖を表す。

20

【0084】

本明細書において使用されているとき、用語「アルキル」は、複数の置換度が可能である、場合により置換されていてよい直鎖または分岐鎖炭化水素を称する。用語「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を含むアルキルを称する。「低級アルキル」の例として、本明細書において使用されているとき、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、イソペンチル、及び*n*-ペンチルが挙げられる。

【0085】

本明細書において使用されているとき、用語「アルケン」または「アルケニル」基は、1以上の炭素-炭素二重結合を含む不飽和炭化水素を称する。用語「低級アルケン」は、2～20個の炭素原子、例えば、2～10個の炭素原子を含むアルケンを称する。用語「置換アルケン」は、1以上の置換基、例えば、ハロゲンによって置き換えられた1以上のその水素原子を有するアルケンを称する。

30

【0086】

本明細書において使用されているとき、用語「アルキン」または「アルキニル」基は、1以上の炭素-炭素三重結合を含む不飽和炭化水素を称する。用語「低級アルキン」は、2～20個の炭素原子、例えば、2～10個の炭素原子を含むアルキンを称する。用語「置換アルキン」は、1以上の置換基、例えば、ハロゲンによって置き換えられた1以上のその水素原子を有するアルキンを称する。

【0087】

40

本明細書において使用されているとき、用語「シクロアルキル」は、複数の置換度が可能である、完全飽和の場合により置換された単環式、二環式、または有橋炭化水素環を称する。好ましくは、該環は、3～12員、より好ましくは、5～6員である。例示的な「シクロアルキル」基として、本明細書において使用されているとき、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。

【0088】

本明細書において使用されているとき、用語「アルコキシ」は、基-OR^a：ここで、R^aは、本明細書において定義されているように「アルキル」である；を称する。

【0089】

50

本明細書において使用されているとき、用語「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」は、1以上の不飽和度を場合により含有し、また、1以上のヘテロ原子も含有し、複数の置換度が可能でありつつ場合により置換されていてよい、場合により置換された単または多環式環系を称する。例示的なヘテロ原子として、N-酸化物、硫黄酸化物、及び二酸化物を含めた、窒素、酸素、または硫黄原子が挙げられる。好ましくは、該環は、3～12員、好ましくは5または6員であり、完全飽和であるか、または1以上の不飽和度を有するかのいずれかである。かかる環は、別の複素環式環（複数可）またはシクロアルキル環（複数可）の1以上と場合により縮合されていてよい。「複素環式」基の例として、本明細書において使用されているとき、限定されないが、テトラヒドロフラン、ピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、及びテトラヒドロチオフエンが挙げられる。

10

【0090】

本明細書において使用されているとき、用語「アリール」は、複数の置換度が可能である、場合により置換されていてよい単一のベンゼン環または縮合ベンゼン環系を称する。「アリール」基の例として、使用されているとき、限定されないが、フェニル、ベンジル、2-ナフチル、1-ナフチル、アントラセン、及びフェナントレンが挙げられる。好ましいアリール環は、5～10員を有する。用語「アリール」は、縮合ベンゼン環系：すなわち、ここで、環式炭化水素またはヘテロ環（例えば、シクロヘキサンもしくはジオキサン環）またはヘテロアリール（例えば、ピリジン）は、芳香族環（アリール、例えば、ベンゼン環）と縮合している；も含む。

20

【0091】

本明細書において使用されているとき、用語「ヘテロアリール」は、単環式5～7員芳香族環、複数の置換度が可能である、場合により置換されていてよい、かかる芳香族環のうち2つを含む縮合二環式芳香族環系、または、縮合二環式環系：すなわち、ここで、シクロアルキルもしくはヘテロ環（例えば、シクロヘキサンもしくはジオキサン環）は、ヘテロアリール環と縮合している；を称する。好ましくは、ヘテロアリール環は、5～10員を含有する。これらのヘテロアリール環は、1以上の窒素、硫黄、及び／または酸素原子を含有する。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール環は、1～3個の窒素、1～3個の酸素、または1もしくは2個の硫黄原子を含有する。N-酸化物、硫黄酸化物、及び二酸化物は、許容されるヘテロ原子置換体である。「ヘテロアリール」基の例として、本明細書において使用されているとき、限定されないが、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチオフエン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、及びピラゾロピリミジンが挙げられる。

30

【0092】

本明細書において使用されているとき、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を称する。

40

【0093】

本明細書において使用されているとき、用語「ハロアルキル」は、本明細書において定義されているとき、少なくとも1のハロゲンによって置換されている置換または非置換アルキル基を称する。分岐鎖または直鎖状の「ハロアルキル」基の例として、本明細書において使用されているとき、限定されないが、1以上のハロゲン、例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードによって独立して置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、及びt-ブチルが挙げられる。用語「ハロアルキル」は、ペルフルオロアルキル基のような置換基、例えば-CF₃を含むと解釈されるべきである。

【0094】

50

本明細書において使用されているとき、用語「スルフヒドリル」は、 $-SH$ 基を称する。

【0095】

本明細書において使用されているとき、用語「チオアルコキシ」は、本明細書において定義されているとき、基 $-SR^a:R^a$ が「アルキル」である；を称する。

【0096】

本明細書において使用されているとき、用語「カルボキシアミド」は、 $-NH-C(O)-W$ ：ここで、 W は、水素または非置換もしくは置換アルキル、アルケン、アルキン、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロ環基である；を称する。

【0097】

本明細書において使用されているとき、用語「アミン」は、その通常の意味が与えられ、第1級、第2級及び第3級アミンを含む。

【0098】

本明細書において使用されているとき、用語「アミド」は、式 $-C(O)NR'R''$ の基：式中、 R' 及び R'' は、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキルもしくはヘテロ環であり、または R' 及び R'' は、シクロアルキルもしくはヘテロ環を形成することができる；を称する。本明細書において使用されているとき、用語「スルファミド」は、基 $-SO_2NR'R''$ を称する。

【0099】

本明細書において使用されているとき、「場合により置換されている」基は、置換されていても置換されていなくてもよい。置換（または置換体）基として、限定されることなく、以下の群またはそれらの表記されたサブセット：低級（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アリール、ヘテロアリール、脂環式、複素環式、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、低級アルコキシ、低級アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアルキルアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、オキソ、オキサ、カルボニル（ $-C(O)-$ ）、カルボキシエステル（ $-C(O)OR$ ）、カルボキサミド（ $-C(O)NH_2$ ）、カルボキシ、アシルオキシ、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、パーハロアシル、グアニジン、ピリジニル、チオフエン、フラニル、インドール、インダゾール、エステル、アミド、ホスホネート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホルアミド、スルホネート、スルホン、サルフェート、スルホンアミド、カルバメート、ウレア、チオウレア及びチオアミド、チオアルキル；から独立して選択される1以上の置換基を含み得る。場合により置換された基は、非置換（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）、完全置換（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）、モノ置換（例えば、 $-CH_2CH_2F$ ）、または完全置換とモノ置換（例えば、 $-CH_2CF_3$ ）との間にあるいずれかのレベルでの置換であってよい。

【0100】

本明細書において使用されているとき、用語「薬学的に許容可能な」は、医薬組成物の製剤の他の成分と相溶性である、本発明の化合物の担体（複数可）、希釈剤（複数可）、賦形剤（複数可）、または塩形態を称する。

【0101】

本明細書において使用されているとき、用語「医薬組成物」は、1以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と場合により混合された本発明の化合物を称する。医薬組成物は、それらを製造及び商業的目的に好適にするような安定度を環境条件に対して好ましくは示す。

【0102】

本明細書において使用されているとき、用語「有効量」、「治療量」、及び「有効用量」は、所望の薬理または治療効果を引き出すことにより、結果として障害の有効な防止または処置をもたらすのに十分な、本発明の化合物の量を称する。障害の処置は、障害の発生または進行を遅延または防止すること、ならびに障害と関連する症状の発生または進行

10

20

30

40

50

を遅延または防止することによって明白にされ得る。障害の処置はまた、症状の減少または排除、障害の進行の反転、ならびに患者の満足できる生活状態に対するあらゆる他の寄与によっても明白にされ得る。有効用量は、患者の状態、障害の症状の重篤度、及び医薬組成物が投与される方式などの因子に応じて変動し得る。

【0103】

用語「プロドラッグ」は、本明細書において使用されているとき、代謝的に不安定な部位が、利用可能なNH、C(O)H、COOH、C(O)NH₂、OHまたはSH官能基を介して本発明の化合物に結合している、本発明の化合物のアナログのクラスを包含することが意図される。プロドラッグ形成部位は、遊離NH、C(O)H、COOH、C(O)NH₂、OHまたはSH基を有する活性化合物をインビボで代謝処理及び放出することによって除去される。プロドラッグは、溶解性及び／または疎水性、胃腸管における吸収、バイオアベイラビリティ、組織浸透性、及びクリアランス速度のような化合物の薬物動態特性を調整するのに有用である。かかるプロドラッグの設計及び調製は、当業者に公知であり：種々の形態のプロドラッグが当業者に周知されており：

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31 (Academic Press, 1996).

b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); 33.

c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 及び

d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer (Wiley-VCH, 2003)

に記載されている。

【0104】

上記参照文献は、特に、プロドラッグの記載として、参照により本明細書に組み込まれる。

【0105】

生物学的アッセイ

以下のインビトロアッセイは、プロモドメインと相互作用し、及び／またはMV4-11急性骨髄性白血病細胞の成長を阻害する本発明の化合物の活性を決定するのに使用されてよい。プロモドメインアッセイに関する代表的なデータを表3に要約し、これにより、本発明の化合物の利用可能性に関するサポートを提供する。加えて、ある特定の化合物は、以下に記載のMV4-11細胞ベースのアッセイにおける活性を保有する。

【0106】

プロモドメインアッセイ

プロモドメインアッセイを行って、ある特定の化合物とプロモドメインとの間の相互作用を測定した。BRD4に対する化合物の直接活性度を測定するために、本発明のプロモドメイン阻害剤の解離定数(K_i値)を、生物物理的結合アッセイ、BROMOscanSM (DiscoverX、サンディエゴ、カリフォルニア州)、キナーゼ用に元来開発された変異ファージ表示システム(Nat Biotechnol. 2005 Mar; 23(3): 329-36)を使用して得た。

【0107】

上記アッセイをDiscover RxからのBROMOscanプロトコルに従って行った。簡潔には、T7ファージの融合カプシドタンパク質として発現されるBRD4プロモドメインを固相におけるアセチル化ペプチドリガンドに結合させ、競合結合を実施した。プロモドメインを表示するT7ファージ株をBL21株由来のE. coli宿主にお

いて24ウェルブロック中で平行して成長させた。E. coliを対数期まで増殖させ、凍結されたストックからT7ファージに感染させ（感染多重度＝0.4）、溶解まで32℃で振とうしながらインキュベートした（90～150分）。溶解物を遠心分離し（5,000×g）、ろ過して（0.2μm）、細胞破片を除去した。ストレプトアビジン被覆磁気ビーズを、室温で30分間、ビオチン化小分子またはアセチル化ペプチドリガンドで処理して、ブロモドメインアッセイのための親和性樹脂を生じさせた。リガンド付ビーズを過剰のビオチンで遮断し、ブロッキングバッファ（SeaBlock（Pierce）、1%BSA、0.05%Tween20、1mM DTT）で洗浄して、未結合のリガンドを除去し、非特異的ファージ結合を減少させた。ブロモドメイン、リガンド付親和性ビーズ、及び試験化合物を、1×結合バッファ（17%SeaBlock、0.33×PBS、0.04%Tween20、0.02%BSA、0.004%ナトリウムアジド、7.4mM DTT）において合わせることによって、結合反応を組み立てた。試験化合物を1000×ストックとして100%DMSO中で調製し、その後、モノエチレングリコール（MEG）において1：10に希釈して、スクリーニング濃度の100×でストックを作り出した（得られたストック溶液は、10%DMSO／90%MEGである）。化合物を、次いで、DMSO及びMEGの最終濃度がそれぞれ0.1%及び0.9%であるようにアッセイ中で直接希釈した。全ての反応を、ポリスチレン96ウェルプレートにおいて0.135mlの最終容量で実施した。アッセイプレートを1時間振とうしながら室温でインキュベートし、親和性ビーズを洗浄バッファ（1×PBS、0.05%Tween20）で洗浄した。次いでビーズを溶出バッファ（1×PBS、0.05%Tween20、2μM非ビオチン化親和性リガンド）中に再懸濁させ、室温で振とうしながら30分間インキュベートした。溶出液中のブロモドメイン濃度をqPCRによって測定した。データを、0～10μMの範囲の11の化合物濃度で収集した。Kd値を次いでヒルの式（ヒルの傾きを－1に設定した）を用いて作成した標準用量－応答曲線から誘導し、非線形最小二乗をLevenberg-Marquardtアルゴリズムと適合させた。

応答＝バックグラウンド＋シグナル－バックグラウンド／1＋（Kdヒルの傾き／用量ヒルの傾き）

【0108】

データを相対活性として表3において報告する。ここで、100nM未満のKdを（++++）によって表し、100nMと1μMとの間のKdを（+++）によって表し、1μM～10μM超のKdを（+）によって表す。

表3

10

20

30

実施例番号	BROMOscan相対活性
1	+++
5	+++
6	+++
7	+++
60	+++
108	+++
112	+++
116	+++
120	++
124	++
128	++
132	++
140	++
144	++
148	+
152	++
160	+++
161	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	+
166	+++
167	+++
170	+++
171	+++
172	+++
173	+++
175	++

10

20

30

【0109】

インビトロ細胞生存性

本発明のプロモドメイン阻害剤の活性をさらに特徴付けるために、細胞生存性アッセイを、MV4-11細胞を使用して実施した。以前に、MV4-11細胞株である、MLL-AF4染色体転座を含有する急性骨髄性白血病細胞株が、BET阻害剤に感受性であることが示された（Nature, 2011 Oct 2; 478 (7370): 529-33）。本発明者らは、この細胞株におけるBET阻害剤（図1）に対する短時間暴露後のMYC遺伝子発現の高度な抑制を独立して確認した。

40

【0110】

MV4-11急性骨髄性白血病細胞（American Type Culture Collection、マサチューセッツ、バージニア州）を、10%ウシ胎仔血清（FBS）を補充したRPMI-1640培地を含有する96ウェルのクリアボトムアッセイプレートに約30,000細胞/ウェルで添加し、5%CO₂及び95%の湿度で37℃において24時間インキュベートした。細胞を含有しない対照ウェルを含めてバックグラウンドの蛍光シグナルを測定した。試験化合物を10~20μMで溶解し、DMSO中で2倍希釈して化合物溶液の作業用ストックを生成した。作業用ストック溶液のアリコートをし、そ

50

の後、RPMI-1640基礎培地において100倍希釈し、次いで、これを、細胞を含有するアッセイプレートに対してさらに10倍希釈することにより、 $0.04\mu\text{M}\sim 20\mu\text{M}$ の範囲の10の試験濃度を提供した。72時間暴露後、細胞生存性を、Cell Titer-Blue（登録商標）（Promega、マディソン、ウィスコンシン州）を使用して測定して GI_{50} を算出し、該化合物濃度が、4パラメータ用量応答モデルを使用して、結果として、50%の成長阻害をもたらした。

【0111】

用量応答曲線の作成の前に、データを細胞なしの対照値（平均 $\pm$ 標準偏差）を使用してバックグラウンド減算し、試験化合物の蛍光値対 Log_{10} 濃度を、GraphPad Prismを使用してプロットした。得られるS字状曲線を、次いで、グラフに適合させ、 IC_{50} 値を以下の式： $4(PL)F(x) = (A - D) / (1 + (x/c)^B) + D$ （式中、A = 下方漸近線（ベースライン応答）、D = 上方漸近線（最大応答）、C = AとDとの間の中間の応答を引き起こす薬物濃度、B = 曲線の傾き）を使用した4パラメータ（4PL）アルゴリズムを使用して算出した。

10

【0112】

本発明のある特定の化合物は、 $1\mu\text{M}$ 未満の GI_{50} 値を保有し、いくつかの化合物は、 $1\mu\text{M}$ と $20\mu\text{M}$ との間の GI_{50} 値を保有し、他の化合物は、 $20\mu\text{M}$ 超の GI_{50} 値を保有しており、MV4;11細胞の成長の阻害に対しての本発明の化合物に関する効力範囲を示唆している。

20

【0113】

観察された具体的な薬理応答は、選択される特定の活性化合物、または薬学的担体が存在するか否か、ならびに製剤のタイプ及び用いた投与形態に従ってかつこれに応じて変動し得、結果におけるかかる予測される変動または差は、本発明の実施によって予期される。

【0114】

化合物の調製のための一般的方法

本発明は、本発明の化合物の合成のための方法も提供する。本発明は、本発明の化合物の調製における中間体として有用な化合物の合成のための方法をさらに提供する。化合物は、容易に入手可能な出発材料及び試薬を使用して以下に記載の方法に従って調製され得る。これらの反応において、それら自体は当業者に知られているがここでは詳細に記載していない変形例が用いられてよい。有機合成の当業者は、本発明の化合物を生成する複数の手段が存在することを認識する。表1及び2に記載されている具体的な選択された化合物を対象とするものを含めた例示的な合成法を本明細書に記載する。

30

【0115】

典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が付与されており、別途記されていない限り、他のプロセス条件を使用することもできることが認識される。最適な反応条件は、使用される具体的な反応体または溶媒によって変動してよいが、かかる条件は、常套的な最適化手順によって当業者によって決定され得る。

【0116】

有機合成の当業者は、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 NH 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 OH ならびに SH 部位などの攻撃されやすい部位が、必要に応じて保護及び脱保護されてよいことを理解する。 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 部位のための保護基として、限定されないが、アリル、ベンゾイルメチル、ベンジル、ベンジルオキシメチル、tert-ブチル、エチル、メチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。 $\text{C}(\text{O})$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 部位のための保護基として、限定されないが、1,3-ジオキシルケタール、ジエチルケタール、ジメチルケタール、1,3-ジチアニルケタール、O-メチルオキシム、O-フェニルオキシムなどが挙げられる。 NH 部位のための保護基として、限定されないが、アセチル、ベンゾイル、ベンジル（フェニルメチル）、ベンジリデン、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）、tert-ブトキシカルボニル（Boc）、3,4-ジメトキシベンジル

40

50

オキシカルボニル、ジフェニルメチル、ジフェニルホスホリル、ホルミル、メタンスルホニル、パラメトキシベンジルオキシカルボニル、フェニルアセチル、フタロイル、スクシニル、トリクロロエトキシカルボニル、トリエチルシリル、トリフルオロアセチル、トリメチルシリル、トリフェニルメチル、トリフェニルシリル、パラートルエンスルホニルなどが挙げられる。

【0117】

OH及びSH部位のための保護基として、限定されないが、アセチル、アリル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、ベンゾイル、ベンジル、tert-ブチル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、3,4-ジメトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、ジフェニルメチル、メタンスルホニル、メトキシアセチル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、パラメトキシベンジル、メトキシカルボニル、メチル、パラートルエンスルホニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエチル、トリエチルシリル、トリフルオロアセチル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエチル、トリフェニルメチル、2-(トリフェニルホスフィノ(phosphonio))エトキシカルボニルなどが挙げられる。

【0118】

保護基の議論は、T. H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York (1999)において提供されている。

【実施例】

【0119】

本発明を以下の例示的な実施例を参照してここでさらに説明する。別途記述しない限り：(i) 温度をセ氏温度(°C)で与える；操作を室温(RT)または周囲温度、すなわち、18~25°Cの範囲で実施する；(ii) 有機溶液を、別途記述しない限り、無水硫酸ナトリウムまたは無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた；有機溶媒の蒸発を、減圧下、ロータリーエバポレータを使用して行った；(iii) カラムクロマトグラフィは、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィを意味する；薄層クロマトグラフィ(TLC)をシリカゲルプレートにおいて行った；(iv) 一般に、反応の過程をTLCまたは液体クロマトグラフィ/質量分析(LC/MS)によって追跡し、反応時間を実例目的のみで与える；(v) 最終生成物は、満足のいくプロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトル及び/または質量スペクトルデータを有する；(vi) 収率を実例目的のみで与え、必ずしも、熱心なプロセス開発によって得ることができるものである必要はない；さらなる材料が必要であるときには調製を繰り返した；(vii) NMRデータは、与えられているときには、主な診断プロトンについてデルタ値の形態であり、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対して百万分の1(ppm)で与えられ、示した溶媒において得られた；(viii) 化学記号は通常の意味を有する；(ix) 所与の化合物に割り当てられた命名が、本明細書において表示されている化合物構造に該当しない事象においては、該構造が優先する；(x) 溶媒比を体積：体積(v/v)換算で与える。

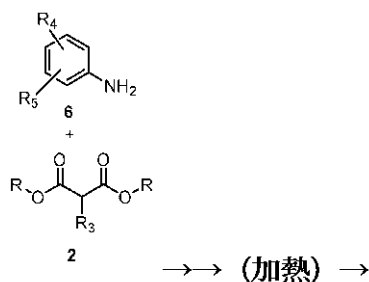
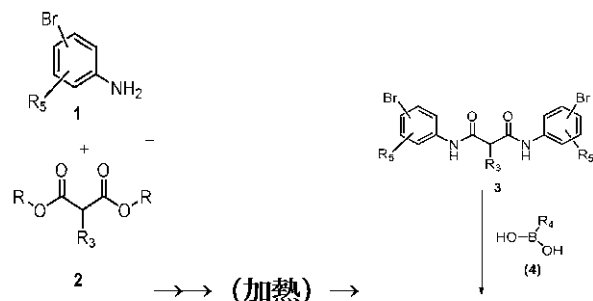
【0120】

式I、II及びIIIの化合物を、以下に記載のスキーム1によって調製してよい。プロモアニリン(1または6)、ボロン酸(4)、アミン(10)ならびにアルキル化及びアシル化試薬(11)は、市販されているか、公知の方法によって調製され得るかのいずれかである。熱的条件下でのプロモアニリン(1)とマロン酸ジアルキル(2)との反応は、次いで適切なアルキルまたはアリールまたはヘテロアリールボロン酸(4)によってスズキ反応条件下に処理されて化合物5を生じることができる化合物(3)を生成する。代替的には、化合物5を、熱的条件下、適切に置換されたアニリン(6)をマロン酸ジアルキル(2)と反応させることによって調製することができる。化合物(5)をその後環

化させ、ポリリン酸（PPA）を用いた加熱によって4-ヒドロキシキノリン-2（1H）-オン誘導体（7）を生成することができる。4-ヒドロキシキノリン-2（1H）-オン（7）とPOCl₃との反応は、対応するジクロロ化合物（8）を生成し、水性HClによる化合物（8）のその後の処理により、化合物9を生じさせる。適切なアミンR₁-L₂-NH-R₂（10）：ここで、各可変値は、先に定義されている通りである；による化合物9の処理は、対応するアミン（式II）を生成する。式IIの化合物をさらに誘導体化して、当業者に公知の方法に従って、好適な種X-L₃-R₆（11）：ここで、L₃及びR₆は、先に定義されている通りであり、Xは、脱離基を表す；によるアルキル化によって式Iの化合物を生じることができる。

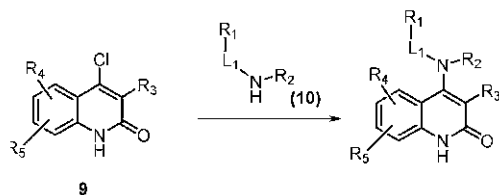
スキーム1

10

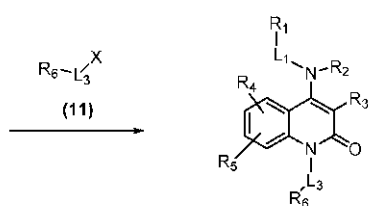


20

→水性HCl→



30



式II

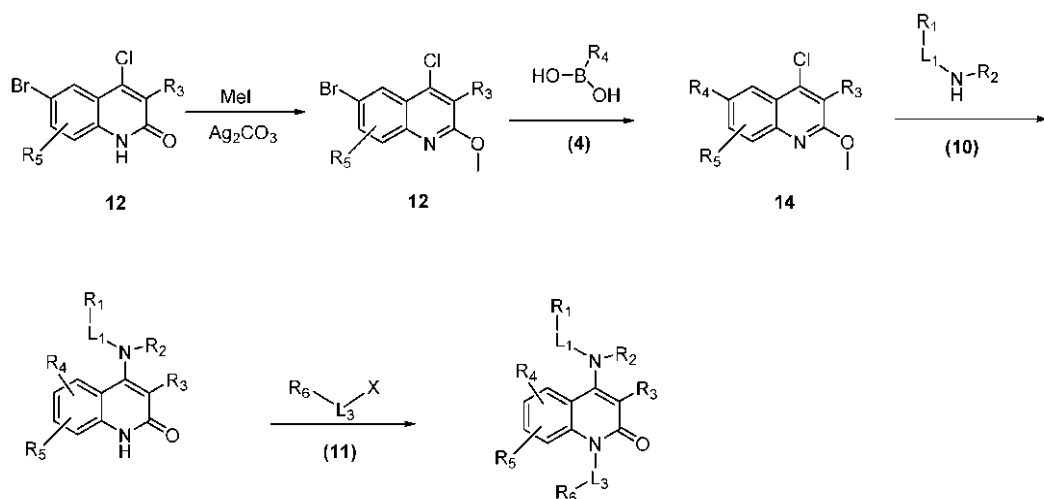
式I

【0121】

スキーム2は、本発明の化合物の調製のための代替的な合成経路を示す。6-ブロモ-4-クロロキノリン-2（1H）-オン（12）を合成ステップに従って調製し、スキーム1における化合物9を調製することができる。化合物12をヨウ化メチルによって処理し、化合物13を得ることができ、これを次いで適切なアルキルまたはアリールまたはヘテロアリールボロン酸（4）によってスズキ反応条件下に処理して化合物14を得ることができる。適切なアミン（10）による化合物14のアルキル化は、対応するアミノ誘導体（式II）を生成し、これを、適切なアルキル化またはアシル化試薬（11）による処理によってさらに誘導体化して式Iの化合物を得ることができる。

40

スキーム2



10

式 I I

【0122】

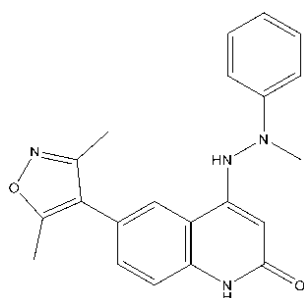
合成例

実施例 1～4 を、ステップ 3 において、適切なヒドラジンを 1-メチル-1-フェニルヒドラジンに、適切な 4-(4-クロロ-2-メトキシキノリン-6-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールに置き換えて、実施例 5 (以下) と同様に調製してよい。

20

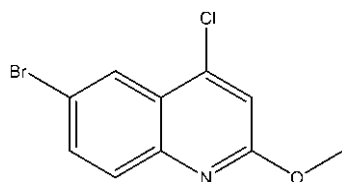
【0123】

実施例 5. 6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(2-メチル-2-フェニルヒドラジニル)-キノリン-2(1H)-オン。



30

ステップ 1. 6-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシキノリン。

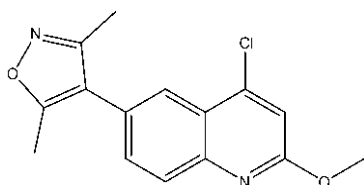


0℃において、6-ブロモ-4-クロロキノリン-2(1H)-オン(1.8g、6.96mmol)の攪拌DCM(20mL)溶液に、Ag₂CO₃(1.92g、6.96mmol)及びMeI(1.09g、7.66mmol)を添加した。室温で一晩中攪拌した後、反応混合物をH₂Oでクエンチした。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、石油エーテル中0～30%酢酸エチル)によって精製して、6-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシキノリン(2)(1.4g)を黄色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2) 272.1/274.1。

40

【0124】

ステップ 2. 4-(4-クロロ-2-メトキシキノリン-6-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール。

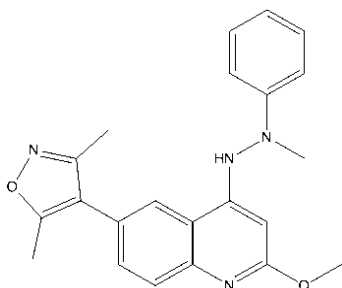


N₂ 雰囲気下 90℃において、6-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシキノリン (1.4 g、5.13 mmol) 及び (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) ボロン酸 (860 mg、6.15 mmol) の MeCN/ジオキサン/H₂O (12/12/4 mL) 中の混合物に K₂CO₃ (2.0 g、15.38 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (400 mg、0.51 mmol) を添加した。90℃で 2 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、石油エーテル中 0~20% 酢酸エチル) によって精製して、4-(4-クロロ-2-メトキシキノリン-6-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール (4) (1.2 g、81%) を黄色油として得た。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 289.2/291.2.

10

【0125】

ステップ 3. 4-(2-メトキシ-4-(2-メチル-2-フェニルヒドラジニル)キノリン-6-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール。



20

N₂ 雰囲気下 90℃において、4-(4-クロロ-2-メトキシキノリン-6-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール (110 mg、0.38 mmol) 及び 1-メチル-1-フェニルヒドラジン (53 mg、0.42 mmol) の ジオキサン (1 mL) 中の混合物に Pd₂(dba)₃ (35.2 mg、0.038 mmol)、キサントホス (33 g、0.057 mmol) 及び ^tBuOK (128 mg、1.14 mmol) を添加した。90℃で 1 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を濃縮しフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、石油エーテル中 0~50% 酢酸エチル) によって精製して、メチル 4-(2-メトキシ-4-(2-メチル-2-フェニルヒドラジニル)キノリン-6-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール (4) (31 mg、21%) を黄色油として得た。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 375.2.

30

【0126】

ステップ 4. 6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(2-メチル-2-フェニルヒドラジニル)キノリン-2(1H)-オン。

N₂ 雰囲気下 120℃において、メチル 4-(2-メトキシ-4-(2-メチル-2-フェニルヒドラジニル)キノリン-6-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール (31 mg、0.09 mmol) の攪拌 DMF (0.5 mL) 溶液に LiCl (36 mg、0.9 mmol) 及び TsOH·H₂O (180 mg、0.9 mmol) を添加した。120℃で 4 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を EA と H₂O との間で分配した。層を分離し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣を分取 HPLC (C18、0.1% ギ酸を用いた H₂O 中 0~90% アセトニトリル) によって精製して、6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(2-メチル-2-フェニルヒドラジニル)キノリン-2(1H)-オン (10.7 mg、36%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 361.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9

40

50

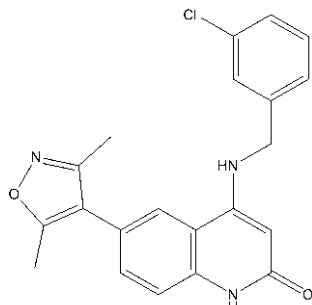
. 24 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.84 – 6.79 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

【0127】

実施例6～107を、適切なヒドラジン及びクロロキノリンを置き換えて実施例5と同様に調製してよい。

【0128】

実施例108. 4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン。



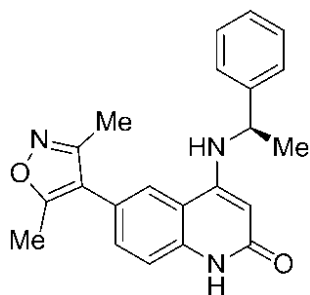
4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン(7mg、23%)を、6-ブロモ-4-(3-クロロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン(30mg、0.08mmol)及び3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸(23mg、0.16mmol)から、実施例170に概説された同様の手順に従って、白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 380.3. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

【0129】

実施例109～155を、実施例108と同様にして調製してよい。

【0130】

実施例156. (R)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-((1-フェニルエチル)アミノ)キノリン-2(1H)-オン。



実施例170と同様の手順に従うが、ベンジルアミンを(R)-(+)- α -メチルベンジルアミンで置換して、所望の生成物をクリーム色固体として得た(11mg)。 δ H (DMSO- d_6 , 400MHz) 10.85 (s, 1H, NH), 8.22 (s, 1H, Ar), 7.45 (d, 1H, $J = 8.4$, Ar), 7.42 – 7.27 (m, 5H, Ar), 7.24 (t, 1H, $J = 6.4$, NH), 7.14 (d, 1H, $J = 8.4$, Ar), 5.09 (s, 1H, CH), 4.67 (t, 1H, $J = 6.4$, CH), 2.43 (s, 3H, M

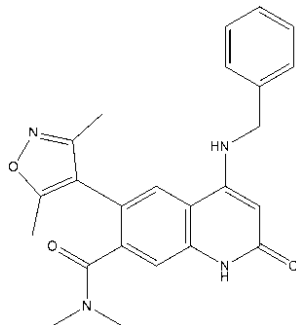
e), 2.27 (s, 3 H, Me), 1.56 (d, 3 H, J = 6.4, CHMe).

【0131】

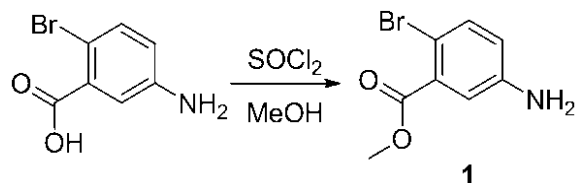
実施例157～159を、実施例156と同様にして調製してよい。

【0132】

実施例160. 4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキサミド。



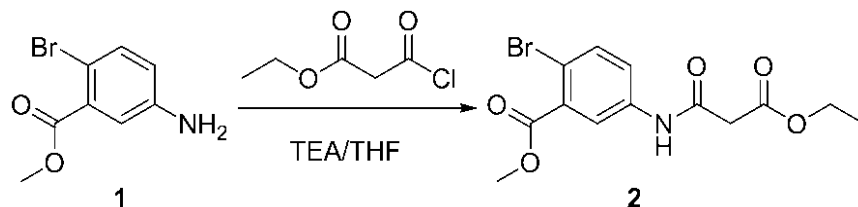
ステップ1. 5-アミノ-2-ブロモ安息香酸メチル(1)。



5-アミノ-2-ブロモ安息香酸(10.8 g、50 mmol)の攪拌MeOH(50 mL)溶液にSOCl₂(18 mL)を添加した。50℃で一晩中攪拌した後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(50 mL)とH₂O(50 mL)との間で分配した。層を分離し、有機層を飽和NaHCO₃及び塩水によって洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、得られた粗生成物5-アミノ-2-ブロモ安息香酸メチル(1)(11.5 g、100%)を、精製せずに次のステップで使用した。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2) 230.1/232.1。

【0133】

ステップ2. 2-ブロモ-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)安息香酸メチル(2)。

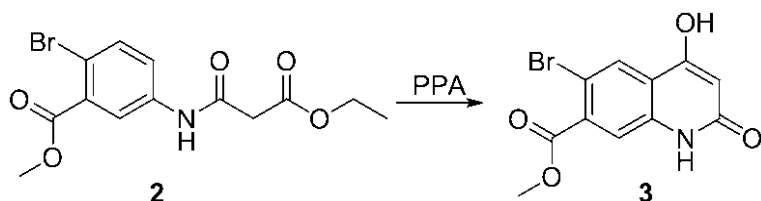


5-アミノ-2-ブロモ安息香酸メチル(11.5 g、50 mmol)及びTEA(20.5 mL、150 mmol)のTHF(150 mL)溶液に、3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル(11.3 g、75 mmol)を0℃で添加した。室温で一晩中攪拌した後、反応混合物を飽和NaHCO₃でクエンチし、層を分離し、水層を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、得られた粗生成物2-ブロモ-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)安息香酸メチル(2)(12.9 g、75%)を、精製せずに次のステップで使用した。LC-MS(ESI): m/z (M/M+1) 344.0/346.0。

【0134】

ステップ3. 6-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキサミド

7-カルボン酸メチル (3)。

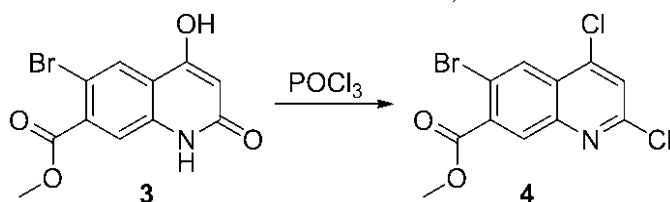


2-ブロモ-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)安息香酸メチル(2) (5 g、14.5 mmol) の PPA (24.5 g) 中の混合物を 130℃ で 8 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を氷水中に注ぎ、新たに生じた黄色固体をろ過によって収集して 6-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(3) (5 g、収量) を得て、これを精製せずに次のステップで使

10

【0135】

ステップ 4. 6-ブロモ-2,4-ジクロロキノリン-7-カルボン酸メチル(4)。



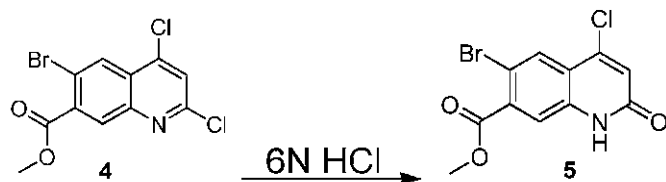
20

6-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(3) 及びその異性体 (4.3 g、14.5 mmol) の POCl_3 (25 mL) 中の混合物を 130℃ で 8 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、石油エーテル中 0~50% 酢酸エチル) によって精製して 6-ブロモ-2,4-ジクロロキノリン-7-カルボン酸メチル(4) (238 mg、5%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 334.0/336.0.

【0136】

30

ステップ 5. 6-ブロモ-4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(5)。



ジオキサン

40

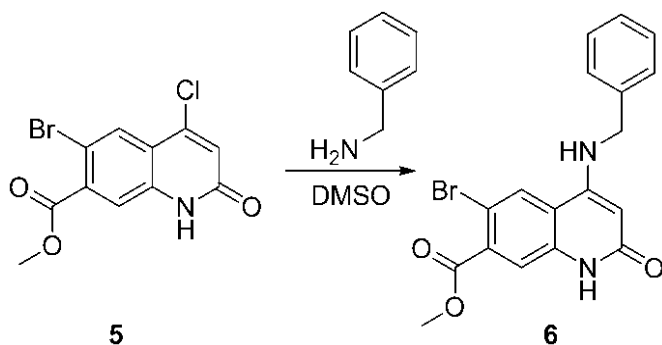
6-ブロモ-2,4-ジクロロキノリン-7-カルボキシレート(4) (238 mg、0.71 mmol) のジオキサン (5 mL) 懸濁液に 6N HCl (5 mL) を添加した。100℃で一晩中攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、石油エーテル中 0~50% 酢酸エチル) によって精製して 6-ブロモ-4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(5) (128 mg、57%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 316.0/318.0.

【0137】

ステップ 6. 4-(ベンジルアミノ)-6-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノ

50

ノリンー7ーカルボン酸メチル(6)。



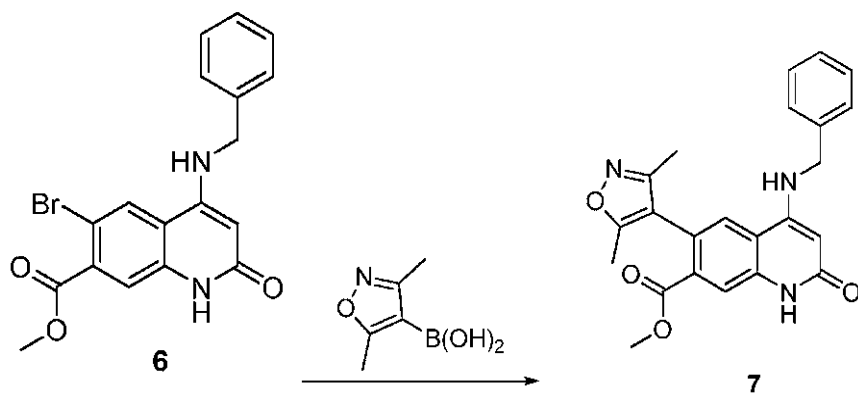
10

6-ブロモ-4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(5)(128mg、0.4mmol)のDMSO(2mL)溶液にベンジルアミン(86mg、0.8mmol)を添加した。120℃で一晩中撹拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、石油エーテル中0~80%酢酸エチル)によって精製して4-(ベンジルアミノ)-6-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(6)(150mg、97%)を黄色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z(M/M+2) 387.0/389.0。

【0138】

20

ステップ7. 4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(7)。



30

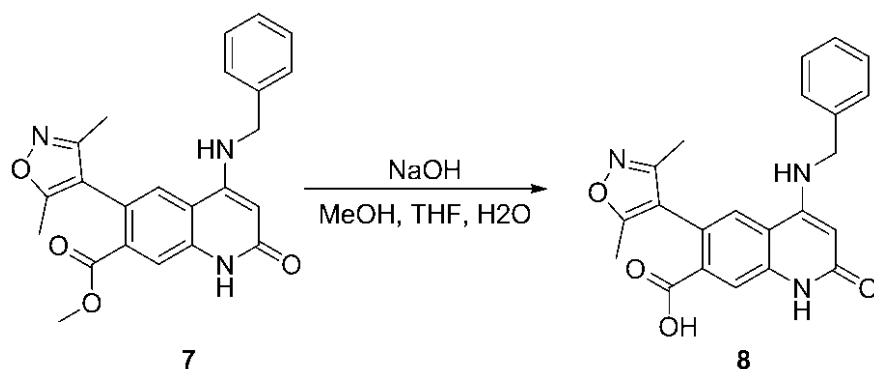
Pd(dppf)Cl₂、K₂CO₃
ジオキサン、H₂O

N₂雰囲気下、4-(ベンジルアミノ)-6-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(6)(150mg、0.39mmol)のジオキサン/H₂O(2mL/0.05mL)溶液にPd(dppf)Cl₂DCM(32mg、0.039mmol)、K₂CO₃(161mg、1.17mmol)及び3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸(71mg、0.5mmol)を添加した。100℃で一晩中撹拌した後、反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、石油エーテル中0~80%酢酸エチル)によって精製して4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(7)(109mg、69%)を黄色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 404.4。

40

【0139】

ステップ8. 4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸(8)。



10

4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(7)(109mg、0.09mmol)のMeOH/THF/H₂O(2mL/2mL/0.5mL)溶液にNaOH(11mg、0.27mmol)を添加した。室温で一晩中撹拌した後、反応混合物をpH約1まで1N HClによって酸性化した。85%DCM/IPA(10mL*3)によって抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸(8)(105mg、収量)を精製することなく次のステップで使用した。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 390.2. 【0140】

20

ステップ9. 4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキシアミド。

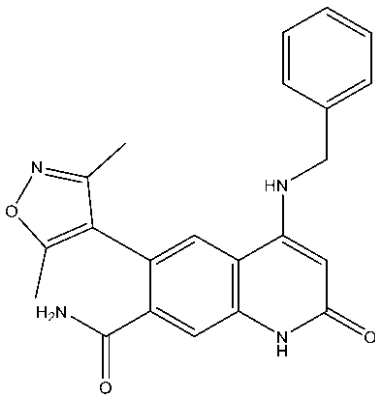
4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸(8)(36mg、0.09mmol)のDMF(2mL)溶液にジメチルアミンHCl塩(9mg、0.11mmol)、DIEA(36mg、0.27mmol)及びHBTU(51mg、0.135mmol)を添加した。室温で一晩中撹拌した後、反応混合物を飽和NaHCO₃でクエンチし、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣を分取HPLC(C18、0.1%ギ酸を用いたH₂O中0~90%アセトニトリル)によって精製して4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキシアミドT1-53(9)(7mg、19%)を白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z(M+1) 417.2. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.98(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.77-7.71(m, 1H), 7.40-7.31(m, 4H), 7.28-7.23(m, 1H), 7.17(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.44(d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.84(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.12(s, 3H).

30

【0141】

40

実施例161: 4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキシアミド。



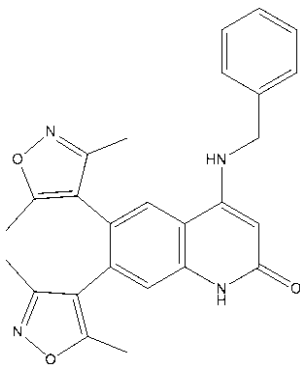
10

4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキシアミド(4mg、11%)を、4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸(35mg、0.09mmol)及び NH_4Cl (15mg、0.27mmol)を介して、実施例160に概説された同様の手順に従って、白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 389.3. ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.97(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.72-7.67(m, 2H), 7.41-7.32(m, 6H), 7.29-7.23(m, 1H), 5.21(s, 1H), 4.43(d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 2.27(s, 3H), 2.11(s, 3H).

20

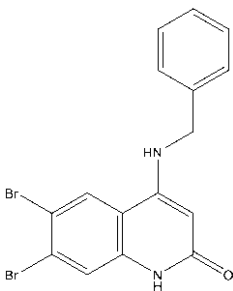
【0142】

実施例162. 4-(ベンジルアミノ)-6,7-ビス(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン。



30

ステップ1. 4-(ベンジルアミノ)-6,7-ジブロモキノリン-2(1H)-オン。



40

4-(ベンジルアミノ)-6,7-ジブロモキノリン-2(1H)-オン(20mg、24%)を、3,4-ジブロモアニリン(3.5g、14mmol)及び3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル(3.2g、21mmol)から出発して、実施例160に概説した手順と同様の手順に従って白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z ($M/M+2/M+4$) = 406.9/408.9/410.9.

50

【0143】

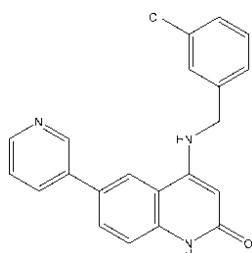
ステップ2. 4-(ベンジルアミノ)-6,7-ビス(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン。

4-(ベンジルアミノ)-6,7-ビス(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン(9mg、40%)を、4-(ベンジルアミノ)-6,7-ジブromoキノリン-2(1H)-オン(8a、20mg、0.05mmol)及び3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルboron酸(18mg、0.125mmol)から出発して、実施例160に概説された同様の手順に従って、白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 441.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.18 – 1.85 (m, 12H).

10

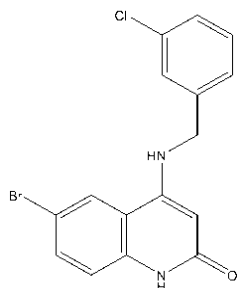
【0144】

実施例163. 4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン。



20

ステップ1. 6-bromo-4-(3-クロロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン。



30

6-bromo-4-(3-クロロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン(1.3g、40%)を、4-ジブromoアニリン(10g、60mmol)及び3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル(10.8g、72mmol)から出発して、上記に提示したものと同様の手順に従って黄色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2) 381.2/383.2.

【0145】

ステップ2. 4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン。

40

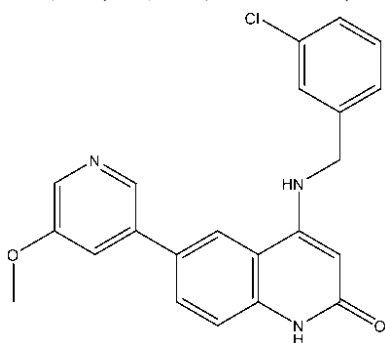
4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(ピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン(7mg、16%)を、6-bromo-4-(3-クロロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン(70mg、0.12mmol)及びピリジン-3-イルboron酸(47mg、0.24mmol)から出発して、上記に概説したものと同様の手順に従って白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 362.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.7、1.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.9、4.8 Hz, 1H), 7.

50

4.6 (s, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

【0146】

実施例164. 4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(5-メトキシピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン。



10

4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(5-メトキシピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン(13mg、24%)を、6-ブロモ-4-(3-クロロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン(50mg、0.14mmol)及び3-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(70mg、0.28mmol)から出発して、上記に概説したものと同様の手順に従って白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 392.4.

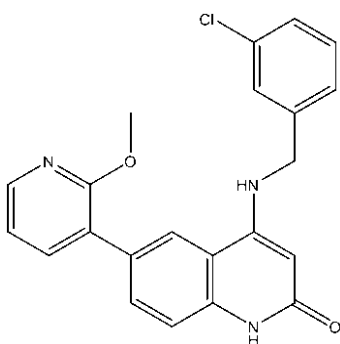
20

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6、1.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H).

【0147】

実施例165. 4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(2-メトキシピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン。

30



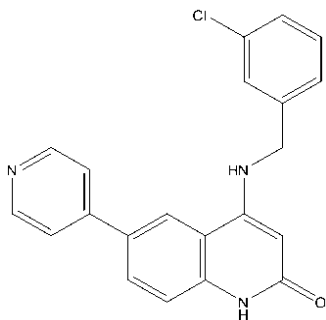
4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(2-メトキシピリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン(13mg、18%)を、6-ブロモ-4-(3-クロロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン(70mg、0.19mmol)及び2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸(59mg、0.38mmol)から出発して、上記に概説したものと同様の手順に従って白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 392.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.2、5.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

40

50

【0148】

実施例166：4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン。



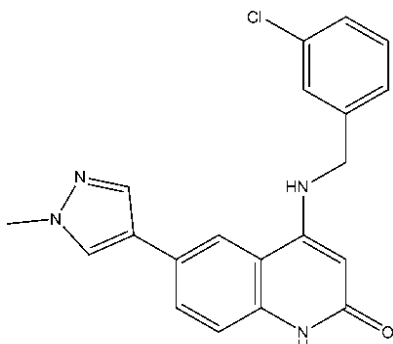
10

4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(ピリジン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン(7mg、10%)を、6-ブロモ-4-(3-クロロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン(70mg、0.19mmol)及びピリジン-4-イルボロン酸(95mg、0.77mmol)から、実施例170と同様の手順に従って白色固体として得た。LC-MS(ESI)：m/z(M+1) 362.4. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.97(s, 1H), 8.66(d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.52(s, 1H), 7.99-7.95(m, 1H), 7.94-7.88(m, 1H), 7.83(d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.46(s, 1H), 7.42-7.31(m, 4H), 5.21(s, 1H), 4.52(d, J = 5.7 Hz, 2H).

20

【0149】

実施例167：4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン。



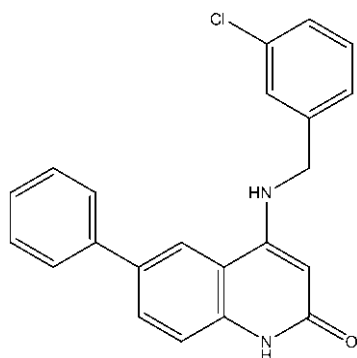
30

4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン(8mg、27%)を、6-ブロモ-4-(3-クロロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン(30mg、0.08mmol)及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルボロン酸(21mg、0.16mmol)から、実施例170に概説された同様の手順に従って、白色固体として得た。LC-MS(ESI)：m/z(M+1) 365.3. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.76(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.71-7.65(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.43-7.31(m, 3H), 7.21(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16(s, 1H), 4.51(d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89(s, 3H).

40

【0150】

実施例168：4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-フェニルキノリン-2(1H)-オン。



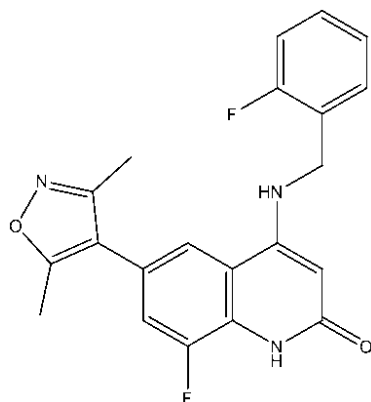
10

4-(3-クロロベンジルアミノ)-6-フェニルキノリン-2(1H)-オン(7mg、28%)を、6-ブロモ-4-(3-クロロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン(25mg、0.07mmol)及びフェニルボロン酸(17mg、0.14mmol)から、実施例170に概説された同様の手順に従って、白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 361.2. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 4H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 5.19 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H).

20

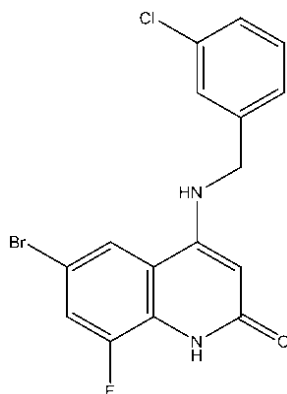
【0151】

実施例169. 6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-4-(2-フルオロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン。



30

ステップ1. 6-ブロモ-4-(3-クロロベンジルアミノ)-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン。



40

6-ブロモ-4-(3-クロロベンジルアミノ)-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン(1.35g)を、4-ブロモ-2-フルオロアニリン(5.0g、26.3mmol)及び3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル(4.7g、31.6mmol)から黄色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2) 381.2/

50

383.2。

【0152】

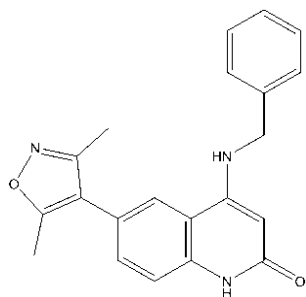
ステップ2. 6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-4-(2-フルオロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン。

6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-4-(2-フルオロベンジルアミノ)キノリン-2(1H)-オン(12mg、20%)を6-ブロモ-4-(3-クロロベンジルアミノ)-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン(60mg、0.16mmol)及び3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸(33mg、0.24mmol)から白色固体として得た。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2) 398.5/400.5. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.49 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

10

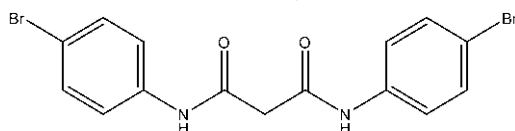
【0153】

実施例170. 4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)キノリン-2(1H)-オン。



20

ステップ1. N1,N3-ビス(4-ブロモフェニル)マロンアミド。



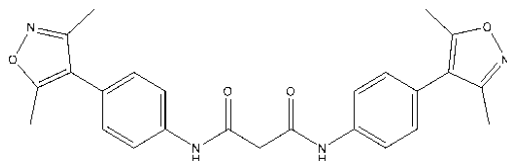
30

4-ブロモアニリン(20mmol、3.44g、2当量)及びジエチルマロネート(10mmol、1.60g、1当量)を150℃に20時間加熱した。反応物を冷却し、エタノールで希釈し、ろ過して、灰色固体(1.10g、TLC: 100% EtOAc)として生成物を得た。δH (DMSO-d₆, 400MHz) 10.32 (s, 2H, 2 x NH₂), 7.58 (d, 4H, J = 9.6, Ar), 7.51 (d, 4H, J = 9.6, Ar), 3.48 (s, 2H, CH₂); δC (DMSO-d₆, 100MHz) 165.9, 138.7, 132.0, 121.4, 115.4, 46.4.

【0154】

40

ステップ2. N1,N3-ビス(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)マロンアミド。



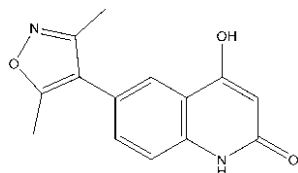
ステップ1からの化合物(0.50mmol)及びイソオキサゾールボロン酸(1.08mmol、2.2当量)をトルエン/EtOH(8mL/8:2)に溶解した。2M Na₂CO₃(1.47mmol、735μL、3当量)及びパラジウムテトラキス(0

50

． 0 9 8 m m o l、1 1 3 m g、2 0 m o l %) を添加し、9 0 °C に 5 時間加熱した。反応物を冷却し、E t O A c と H₂ O との間で分配した。有機部分を H₂ O、飽和 N a C l で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥させた。勾配カラムクロマトグラフィにより、生成物を黄色固体として得た (1 1 7 m g、T L C. 1 : 1 / H e x : E t O A c)。δ H (C D C l₃、4 0 0 M H z) 9 . 2 5 (s , 2 H , 2 x N H 2)、7 . 6 6 (d , 4 H , J = 8 . 6 , A r) , 7 . 2 3 (d , 4 H , J = 8 . 6 , A r) , 3 . 6 1 (s , 2 H , C H 2)、2 . 3 9 (s , 3 H , M e) , 2 . 5 6 (s , 3 H , M e) .

【 0 1 5 5 】

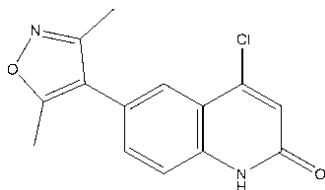
ステップ 3 . 6 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オンの調製。



ステップ 2 からの化合物 (1 1 7 m g) をポリリン酸 (5 8 5 m g、5 重量当量) によって処理し、1 4 0 °C に 5 時間加熱した。反応物を冷却し、H₂ O で希釈し、超音波処理し、ろ過して所望の生成物を白色固体 (6 5 m g、T L C. 5 % M e O H / E t O A c) として得た。δ H (D M S O - d₆、4 0 0 M H z) 1 1 . 4 3 (b r s、1 H、O H) , 1 1 . 3 0 (s、1 H、N H) , 7 . 7 0 (s、1 H、A r) , 7 . 5 1 (d d、1 H、J = 8 . 4、1 . 6、A r) , 7 . 3 5 (d、1 H、J = 8 . 4、A r) , 5 . 7 7 (s、1 H、C H) , 2 . 4 0 (s、3 H、M e) , 2 . 2 2 (s、3 H、M e) .

【 0 1 5 6 】

ステップ 4 . 4 - クロロ - 6 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オンの調製。



化合物ステップ 3 (0 . 1 5 6 m m o l、4 0 m g) を N E t₃ (0 . 4 6 9 m m o l、6 5 μ L、3 当量)、P O C l₃ (0 . 5 m L) によって処理し、6 5 °C に 3 時間加熱した。反応物を冷却し、E t O A c と H₂ O との間で分配した。有機部分を H₂ O、飽和 N a C l で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥させた。勾配カラムクロマトグラフィにより、所望の中間体 4 - (2 , 4 - ジクロロキノリン - 6 - イル) - 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾールを褐色固体 (T L C. 8 : 2 / H e x : E t O A c) として与えた。固体をジオキサン (2 m L) に溶解し、6 M H C l (2 m L) を添加し、4 時間還流させた。反応物を冷却し、H₂ O で希釈し、固体 K₂ C O₃ によって p H 9 まで中和し、ろ過して、所望の生成物をクリーム色固体 (3 4 m g、1 : 1 / H e x : E t O A c) として得た。δ H (D M S O - d₆、4 0 0 M H z) 1 2 . 1 5 (s、1 H、N H) , 7 . 7 8 (s、1 H、A r) , 7 . 6 7 (d、1 H、J = 8 . 4、A r) , 7 . 4 8 (d、1 H、J = 8 . 4、A r) , 6 . 8 9 (s、1 H、C H) , 2 . 4 2 (s、3 H、M e) , 2 . 2 4 (s、3 H、M e) .

【 0 1 5 7 】

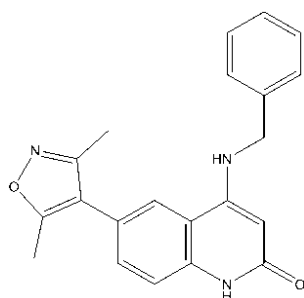
ステップ 5 . 4 - (ベンジルアミノ) - 6 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン。

10

20

30

40



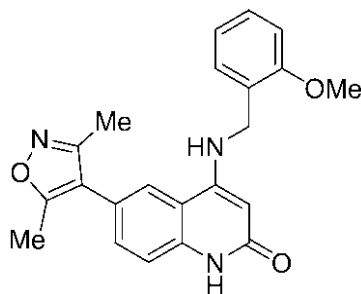
ステップ4からの化合物（0.036 mmol、10 mg）を、120℃においてDM
SO及び2-Cl-ベンジルアミン（1 mL）の1：1混合物中、一晩中～48時間加熱
した。反応物を冷却し、EtOAcとH₂Oとの間で分配した。有機部分をH₂O、飽和
NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。勾配カラムクロマトグラフィにより、
所望の生成物を凍結乾燥後にクリーム色固体（10 mg、TLC：5% MeOH/DCM
）として与えた。δH（DMSO-d₆，400 MHz）10.86（s，1 H，
NH），7.99（s，1 H，Ar），7.71（t，1 H，J = 5.2，
NH），7.56（d，1 H，J = 8.8，Ar），7.40–7.21（
m，6 H，Ar），5.16（s，1 H，CH），4.46（d，2 H，
J = 5.2，CH₂），2.42（s，3 H，Me），2.26（s，3 H
，Me）。

10

【0158】

20

実施例171. 6-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-4-（（2-
メトキシベンジル）アミノ）キノリン-2（1H）-オン。



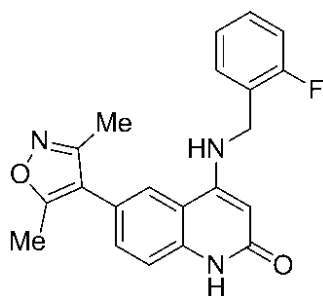
30

実施例170と同様の手順に従うが、ステップ5におけるベンジルアミンを2-OMe
-ベンジルアミンに置き換えて、所望の生成物をクリーム色固体（7 mg）として得た。
δH（DMSO-d₆，400 MHz）10.87（s，1 H，NH），8.0
0（s，1 H，Ar），7.58（t，1 H，J = 5.2，NH），7.
47（d，1 H，J = 8.8，Ar），7.31（d，1 H，J = 8.8
，Ar），7.26（t，1 H，J = 7.2，Ar），7.17（d，1
H，J = 7.2，Ar），7.04（d，1 H，J = 7.2，Ar），6
.90（t，1 H，J = 7.2，Ar），5.07（s，1 H，CH），
4.40（d，2 H，J = 5.2，CH₂），3.88（s，3 H，OMe
）、2.43（s，3 H，Me），2.27（s，3 H，Me）。

40

【0159】

実施例172. 6-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-4-（（2-
フルオロベンジル）アミノ）キノリン-2（1H）-オン。



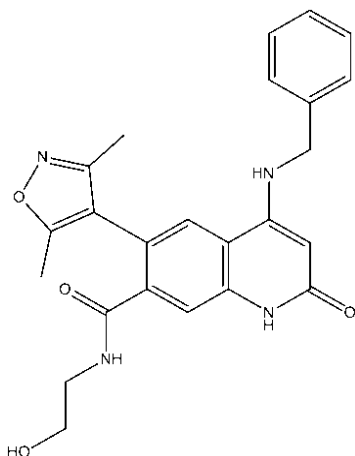
実施例 170 と同様の手順に従うが、ステップ 5 におけるベンジルアミンを 2-F-ベンジルアミンに置き換えて、所望の生成物をクリーム色固体 (9 mg) として得た。 δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10.92 (s, 1 H, NH), 7.99 (s, 1 H, Ar), 7.64 (t, 1 H, $J = 5.6$, NH), 7.47 (d, 1 H, $J = 8.4$, Ar), 7.40–7.28 (m, 3 H, Ar), 7.27–7.14 (m, 2 H, Ar), 5.19 (s, 1 H, CH), 4.49 (d, 2 H, $J = 5.6$, CH₂), 2.43 (s, 3 H, Me), 2.26 (s, 3 H, Me)。

【0160】

実施例 173～178 を、実施例 170 と同様にして得てよい。

【0161】

実施例 179. 4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキシアミド。



4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボキシアミド (3 mg、8%) を、カップリング試薬として PyBOP (66 mg、0.13 mmol) を使用することにより、4-(ベンジルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-カルボン酸 (35 mg、0.09 mmol) 及び 2-アミノエタノール (11 mg、0.18 mmol) を介して、実施例 160、ステップ 9 に概説された同様の手順に従って、白色固体として得た。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 433.3. ^{1} H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 0H), 8.20 (t, $J = 5.6$ Hz, 0H), 7.95 (s, 0H), 7.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 0H), 7.39–7.31 (m, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 2H), 7.28–7.24 (m, 0H), 5.21 (s, 0H), 4.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 0H), 4.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.21–3.15 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

【0162】

10

20

30

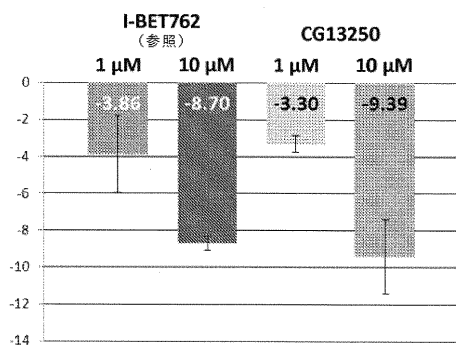
40

50

本発明の具体的な実施形態を本明細書において示して詳細に記載しているが、本発明は、これに限定されない。上記の詳細な説明は、本発明の例示として提供されており、本発明のいずれの限定をも構成するものとして解釈されるべきではない。変更が当業者に明らかであり、本発明の精神から逸脱しない全ての変更が、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【図 1】

プロモドメイン阻害剤によるMYC遺伝子発現の抑制。
MYC遺伝子発現を、I-BET762：参照プロモドメイン阻害剤及びCG13250：本発明のプロモドメイン阻害剤に、示した濃度で1時間暴露した後、リアルタイム定量PCRによってMV4-11 AML細胞株において測定した。両方のプロモドメイン阻害剤について、MYC遺伝子の用量依存抑制が観察された。



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/060494
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 413/04(2006.01)i, C07D 413/14(2006.01)i, C07D 401/04(2006.01)i, C07D 215/227(2006.01)i, C07D 215/40(2006.01)i, A61K 31/4725(2006.01)i, A61K 31/422(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i, A61P 25/28(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 413/04; A61K 31/5517; A61K 31/4738; C07D 413/14; C07D 401/04; C07D 215/227; C07D 215/40; A61K 31/4725; A61K 31/422; A61P 35/00; A61P 25/28		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), STN (Registry, Caplus, Marpat), Google & Keywords: inhibit, protein, histone, cancer, tumor, leukemia, carcinoma, myeloma, lymphoma, glioblastoma, neuroblastoma, sarcoma, HIV		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TIWARI, ABHISHEK et al., "Synthesis of new pyrazolidine 3,5 dione derivatives of potential analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activities", Middle-East Journal of Scientific Research, 2013, Vol. 17, No. 7, pp. 926-93 See abstract; page 927; and Fig. 1.	1-3,7,8
X	WO 2014-159837 A1 (CONVERGENE LLC) 2 October 2014 See abstract; page 1, lines 5-10, 30-35; page 2, lines 23-24; page 24, lines 25-35; page 25, lines 20-25; page 30, lines 25-31; pages 47-59; page 81, lines 5-20; page 84, lines 1-25; page 86, lines 1-25; claim 1; and Table 4.	1-16,22-27
X	UKRAINETS, I. V. et al., "4-HYDROXY-2-QUINOLONES. 192.* RELATIONSHIP OF STRUCTURE AND ANALGESIC ACTIVITY OF 4-AMINO-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES", Chemistry of Heterocyclic Compounds, February 2011, Vol. 46, No. 11, pp.1371-1379 (Russian Original Vol. 46, No. 1, November 2010) See abstract; and page 1372.	10-13
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 30 June 2016 (30.06.2016)		Date of mailing of the international search report 30 June 2016 (30.06.2016)
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer LEE, Dong Wook Telephone No. +82-42-481-8163

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US2015/060494
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-21, 28
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 Claims 17-21 and 28 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv))
2. ☐ Claims Nos.:
 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/060494

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	UKRAINETS, I. V. et al., "4-HYDROXYQUINOL-2-ONES. 87*. UNUSUAL SYNTHESIS OF 1-R-4-HYDROXY-2-OKO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID PYRIDYLAMIDES ", Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005, Vol. 41, No. 9, pp. 1158-1166 See abstract; and page 1159.	10-13
X	Chemical Abstract compound, STN express. See RN 1136445-44-7 (Entered STN: 19 Apr. 2009).	10-13
X	FARHANULLAH et al., "Design and synthesis of quinolinones as methionyl-tRNA synthetase inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 14, pp.7154-7159 See abstract; and page 7157.	10,12,13
X	Chemical Abstract compounds, STN express. See RN 792868-63-4 (Entered STN: 06 Dec. 2004) and RN 765232-57-3 (Entered STN: 18 Oct. 2004).	10,12,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2015/060494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014-159837 A1	02/10/2014	AU 2015-244426 A1	22/10/2015
		CA 2905451 A1	02/10/2014
		CN 105407894 A	16/03/2016
		EP 2968360 A1	20/01/2016
		KR 10-2015-0135359 A	02/12/2015
		US 2016-0024096 A1	28/01/2016

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	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04 C S P
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ジェフリー・ウィリアム・ストローベル

アメリカ合衆国 2 0 7 2 3 メリーランド州ローレル、ライト・ムーン・ウェイ 8 5 8 0 番

(72)発明者 ジャナク・キムチャンド・パディア

アメリカ合衆国 2 0 8 7 4 メリーランド州ジャーマンタウン、モナーク・ビスタ・ドライブ 1 3 6 2 8 番

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 CC14 CC22 CC51 CC73 CC92 DD12 DD14
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 GA02 GA04 GA07 GA09 MA01 MA04
NA14 ZB26 ZB27 ZC41