

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7277390号
(P7277390)

(45)発行日 令和5年5月18日(2023.5.18)

(24)登録日 令和5年5月10日(2023.5.10)

(51)国際特許分類

C 07 D 221/10 (2006.01)	F I	C 07 D 221/10
C 07 D 401/04 (2006.01)		C 07 D 401/04
A 61 K 31/473 (2006.01)		A 61 K 31/473
A 61 K 45/00 (2006.01)		A 61 K 45/00
A 61 K 31/7004 (2006.01)		A 61 K 31/7004

C S P

請求項の数 36 (全58頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-572809(P2019-572809)
 (86)(22)出願日 平成30年7月31日(2018.7.31)
 (65)公表番号 特表2020-529396(P2020-529396
 A)
 (43)公表日 令和2年10月8日(2020.10.8)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/044663
 (87)国際公開番号 WO2019/028059
 (87)国際公開日 平成31年2月7日(2019.2.7)
 審査請求日 令和3年7月26日(2021.7.26)
 (31)優先権主張番号 62/539,237
 (32)優先日 平成29年7月31日(2017.7.31)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 506115514
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ
 オブ カリフォルニア
 The Regents of the University of California
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
 4607-5200, オークランド, フ
 ランクリン ストリート 1111, 12
 番 フロア
 (73)特許権者 519462883
 メトキン セラピューティクス, インコ
 ーポレイテッド
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
 4502-7940, アラメダ, クリス
 最終頁に続く

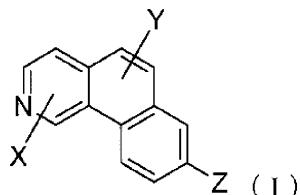
(54)【発明の名称】 抗癌 / 抗線維症化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)による構造を有する化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物であって

【化 1】



10

式中、Zが、-COOR⁵または-C(O)NHR⁵であり、R⁵が、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Yが、H、またはハロゲン、またはニトロ、またはシアノ、または置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、またはNR¹R²であり、ここでR¹およびR²がそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、またはハロ置換フェニルであるか、あるいはR¹およびR²が、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4~8員環を形成し、

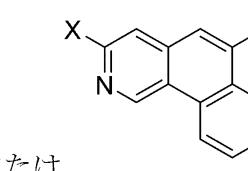
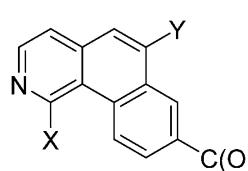
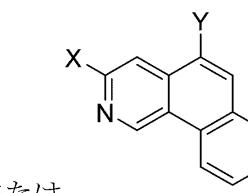
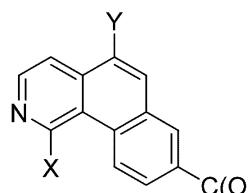
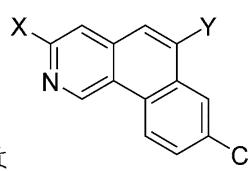
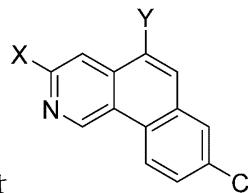
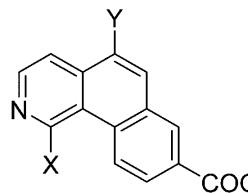
20

X が、H、またはハロゲン、またはOR³、またはNR³R⁴であり、ここで、R³およびR⁴がそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルから選択されるか、あるいはR³およびR⁴が、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4～8員環を形成する、化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項2】

構造

【化2】

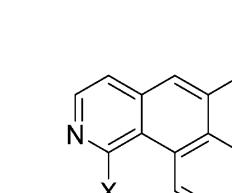
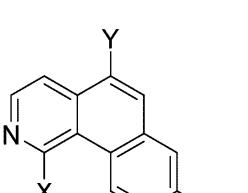
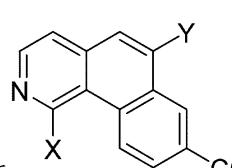
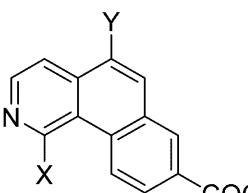


を有する、請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項3】

構造

【化3】



10

20

30

40

50

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

X が、H、または $\text{N R}^3 \text{R}^4$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

X が、H、または NH_2 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

Y が、ハロゲン、または非置換のアルキル、または $\text{N R}^1 \text{R}^2$ である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項 7】

Y が、Br、または Cl、または CH_3 、またはアミノ置換ピリジンである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

Y が、 NH R^1 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

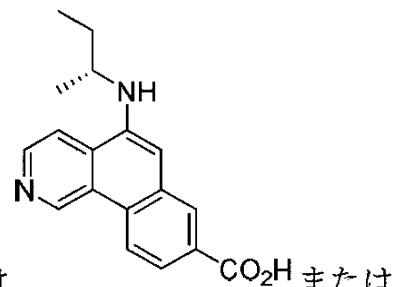
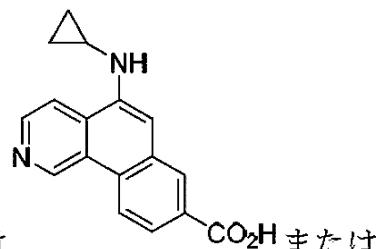
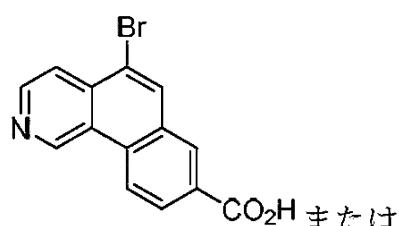
Y が、 $\text{N R}^1 \text{R}^2$ であり、 R^1 および R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に結合して、非置換の 5 または 6 員環を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

20

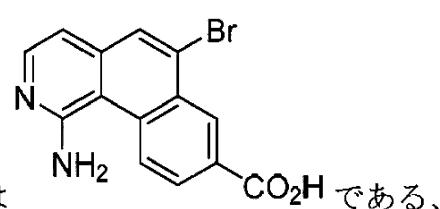
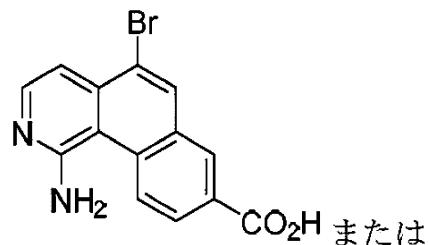
【請求項 10】

前記化合物が、

【化 4】



30



請求項 1 に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

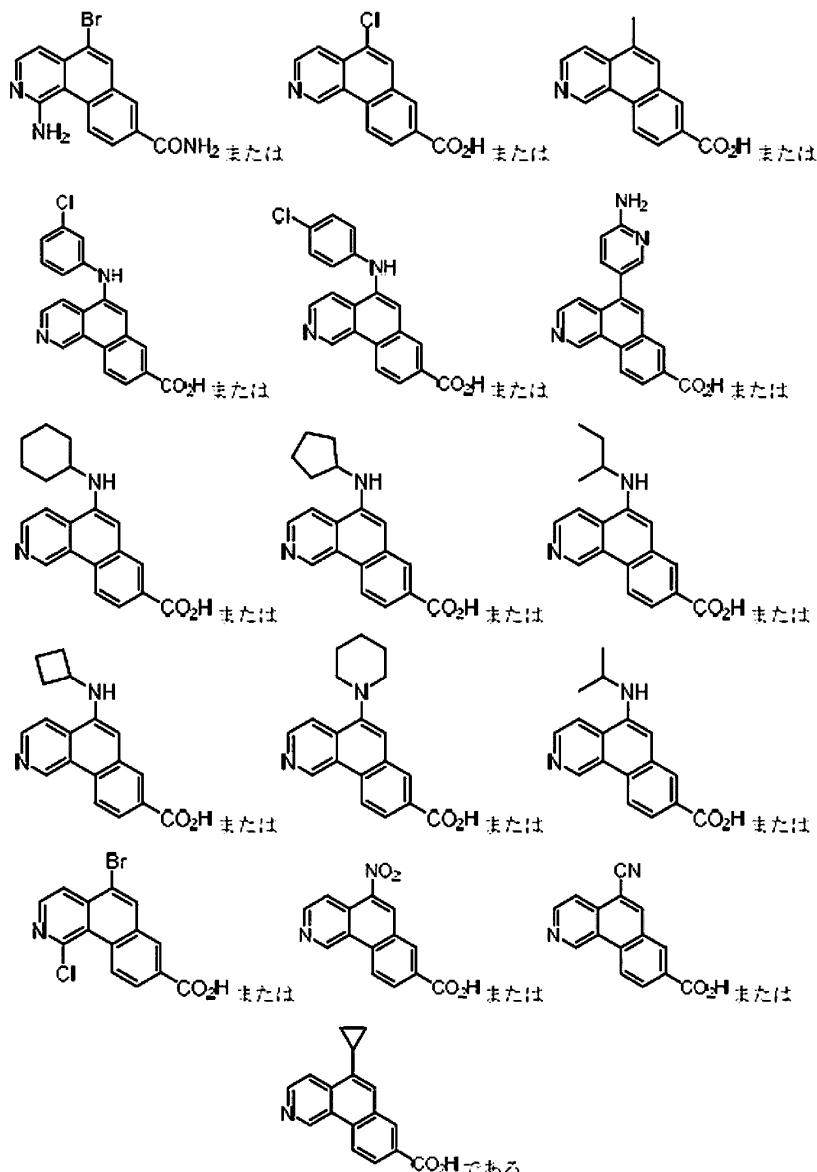
40

【請求項 11】

前記化合物が、

50

【化 5】



請求項 1 に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物と、解糖阻害剤、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物と、を含む組成物。

【請求項 1 3】

前記解糖阻害剤、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物が、2 - デオキシ - D - グルコース (2 DG) 、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物である、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

薬学的製剤であつて、

a) 請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物、または請求項 1 2 または 1 3 に記載の組成物と、

b) 薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的製剤。

【請求項 1 5】

前記薬学的製剤が単位剤形である、請求項 1 4 に記載の薬学的製剤。

【請求項 1 6】

前記化合物の前記塩が、薬学的に許容される塩である、請求項 1 4 または請求項 1 5 に

記載の薬学的製剤。

【請求項 17】

C D K 8 および / または C D K 19 および / または H I P K 2 および / または C K 2 a と接触される、有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、

C D K 8 および / または C D K 19 および / または H I P K 2 および / または C K 2 a の阻害剤。

【請求項 18】

疾患に罹患している動物に投与される、治療有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、

前記動物における前記疾患を治療するための医薬。

10

【請求項 19】

C D K 8 および / または C D K 19 および / または H I P K 2 および / または C K 2 a 活性が関与する疾患に罹患している動物に投与される、治療有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、

前記疾患を治療するための医薬。

【請求項 20】

前記疾患が癌である、請求項 18 または 19 に記載の医薬。

20

【請求項 21】

前記疾患が線維症であり、前記線維症が、腎臓の線維症、または肝臓の線維症、または肺の線維症、または皮膚の線維症である、請求項 18 または 19 に記載の医薬。

【請求項 22】

前記動物がヒトである、請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 23】

癌の治療のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

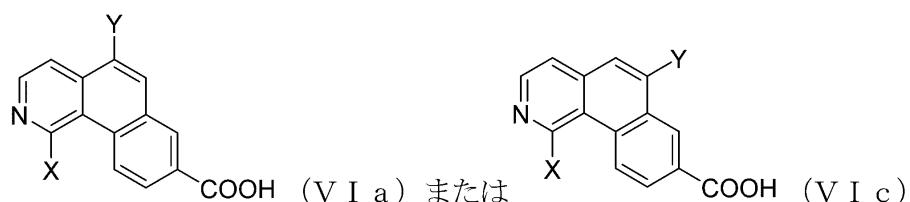
【請求項 24】

線維症の治療のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 25】

【化 6】

30

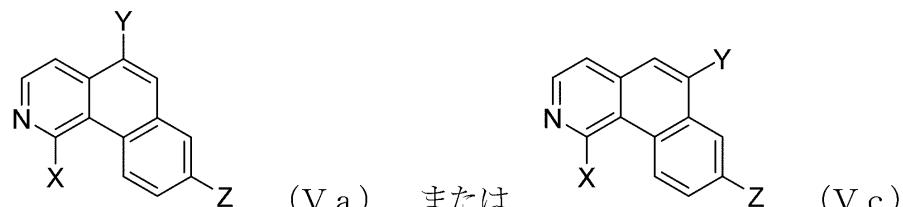


からなる群から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

40

【請求項 26】

【化 7】



からなる群から選択される構造を有し、

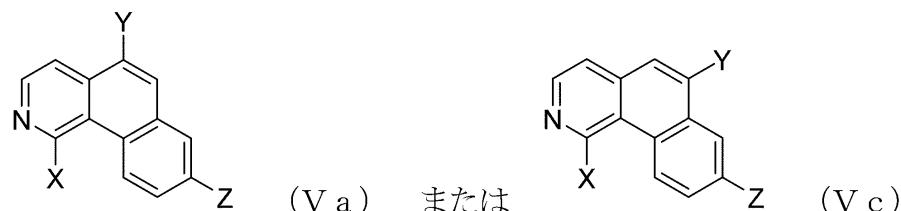
50

Yは、Br、またはCl、またはCN、またはNO₂、または非置換のC₁もしくはC₂もしくはC₃もしくはC₄アルキル、またはp-ハロフェニル-、またはm-ハロフェニル、またはo-ハロフェニル、またはピリジニル、またはアミノピリジニル、またはピラゾリル、またはメチル、またはフェニル、またはp-クロロフェニル、またはシクロプロピル、またはピリジン-3-イル、または6-アミノピリジン-3-イル、またはピリジン-4-イル、またはピラゾール-3-イルである。

請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項27】

【化8】



10

からなる群から選択される構造を有し、

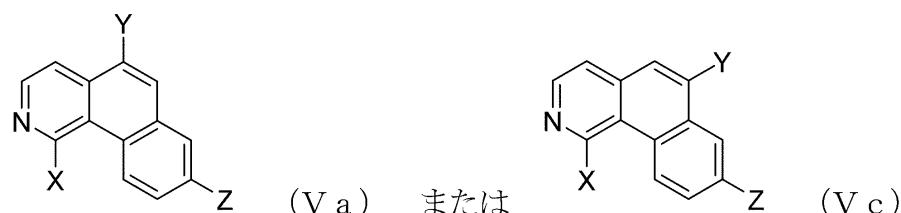
Yは、NR¹R²であり、R¹およびR²が、それぞれ独立して、H、または非置換のC₁もしくはC₂もしくはC₃もしくはC₄もしくはC₅アルキル、または非置換のC₃～C₇シクロアルキル、または非置換のC₃～C₇ヘテロシクロアルキル、またはハロ置換アリール、またはピリジニルである。

20

請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項28】

【化9】



30

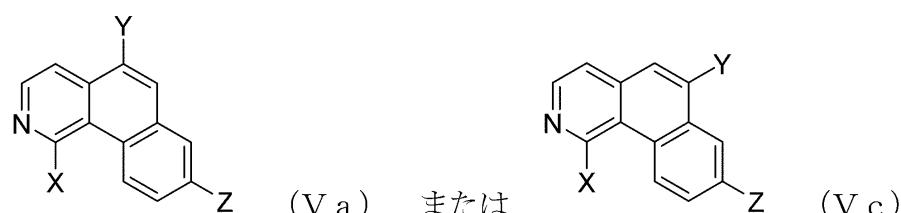
からなる群から選択される構造を有し、

Yは、NHR¹であり、R¹が、H、またはプロピル、またはsec-ブチル、またはシクロプロピル、またはシクロブチル、またはシクロペンチル、またはp-クロロフェニル-、またはm-クロロフェニルである。

請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項29】

【化10】



40

からなる群から選択される構造を有し、

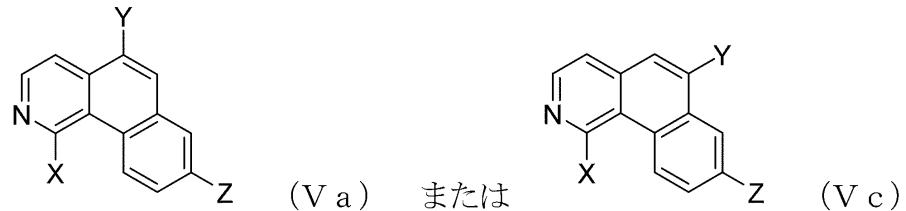
Yは、NR¹R²であり、R¹およびR²は、それらが結合している窒素と一緒に結合して、置換もしくは非置換の5または6員環を形成する。

請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項30】

50

【化 1 1】



からなる群から選択される構造を有し、

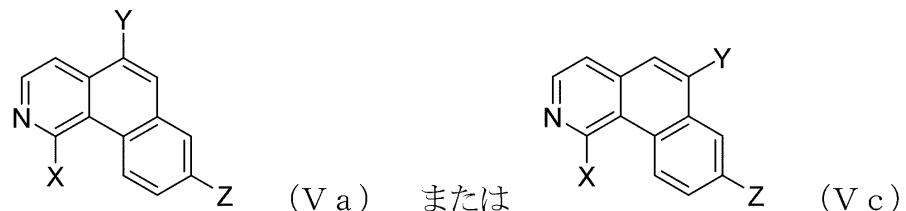
Z は、 -COOH、または -CONH₂であり、

Y は、ハロゲン、またはシアノ、またはニトロ、またはメチル、またはフェニル、またはハロゲン置換フェニル、またはシクロプロピル、またはピペリジン、またはアミノ置換ピペリジン、またはピリジニル、またはピラゾールである、

請求項 1 に記載の化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 1】

【化 1 2】



からなる群から選択される構造を有し、

Z は、 -COOH、または -CONH₂であり、X は、H、またはNH₂であり、Y は、ハロゲン、またはシアノ、またはニトロ、またはメチル、またはフェニル、またはハロゲン置換フェニル、またはシクロプロピル、またはピペリジン、またはアミノ置換ピペリジン、またはピリジニル、またはピラゾールである、

化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 2】

10

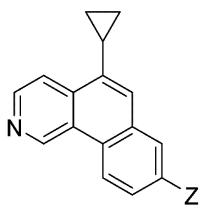
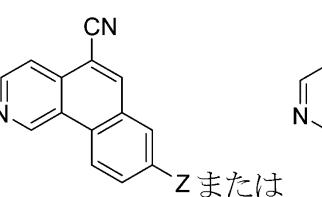
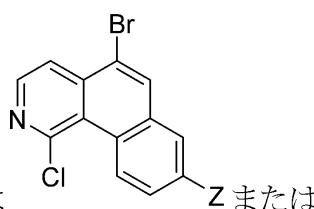
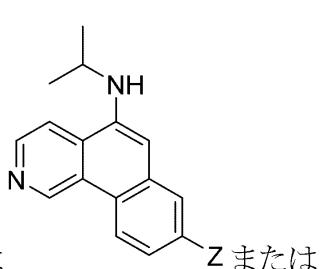
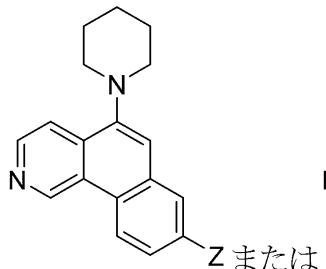
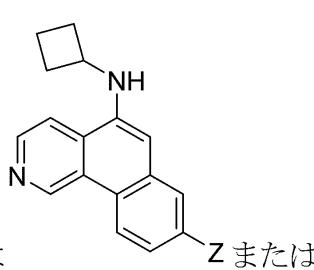
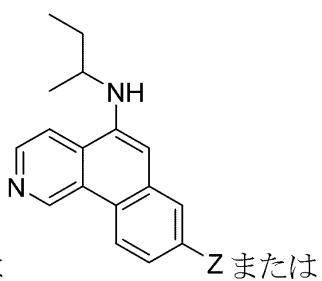
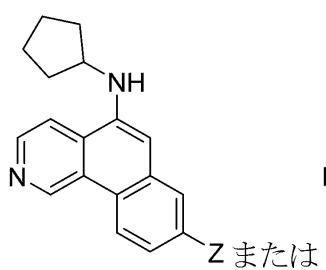
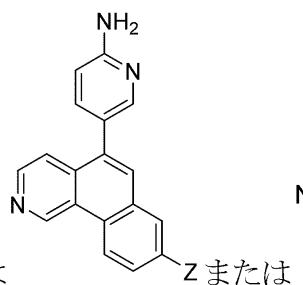
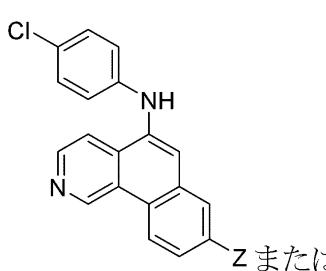
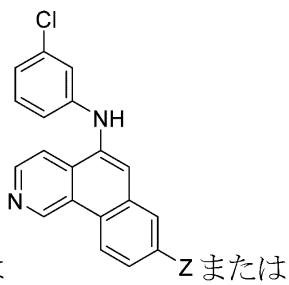
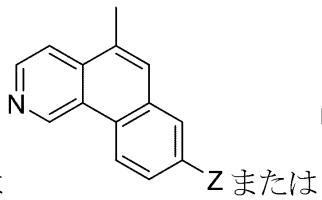
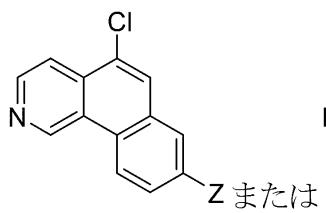
20

30

40

50

【化 1 3】



からなる群から選択される構造を有し、

Z が、 - C O O R⁵ または - C (O) N H R⁵ であり、 R⁵ が、 置換もしくは非置換のアルキル、 または置換もしくは非置換のシクロアルキルである、

化合物、 またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 3】

5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸、 5 - クロロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸、 5 - メチルベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸、 5 - (シクロヘキシリアミノ) ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸、 5 - (sec - プチルアミノ) ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸、 5 - (シクロプロピルア

10

20

30

40

50

ミノ) ベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸、5-(シクロプロチルアミノ)ベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸、5-シアノベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸、5-シクロプロピルベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸、1-アミノ-5-ブロモベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸、5-ブロモ-1-メトキシベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸、及び1-アミノ-6-ブロモベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸からなる群から選択される構造を有する、

化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3 4】

請求項 3 3 に記載の化合物のナトリウム塩。

【請求項 3 5】

1-アミノ-5-ブロモベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項 3 6】

1-アミノ-5-ブロモベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

この出願は、2017年7月31日に出願された米国仮出願第62/539,237号の優先権の利益を主張するものあり、その開示はその全体が参考により組み込まれる。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

当技術分野では、線維症および/または癌を治療できる化合物が必要である。これらの化合物のこの使用および他の使用が本明細書に記載される。

【発明の概要】

【0 0 0 3】

本発明は、とりわけ、CDK8および/またはCDK19および/またはHIPK2および/またはCK2aに関連する疾患の治療に有用な化合物、かかる化合物を含有する薬学的製剤、ならびにこれらの化合物と少なくとも1つの追加の治療薬との組み合わせを提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0 0 0 4】

【図1A】急性骨髄性白血病(AML)のデータの細胞生存率の方法およびデータ(ウエスタンプロット)を示す。(A)化合物29(24時間)で処置したMV-4-11。

【図1B】(B)化合物29(48時間)で処置したMV-4-11。

【図1C】(C)化合物29で48時間処置したMV-4-11。

【図1D】(D)化合物29(24時間)で処置したMOLM-14。

【図1E】(E)化合物29(48時間)で処置したMOLM-14。

【図2A】急性骨髄性白血病(AML)データの細胞生存率の方法およびデータ(MV-4-11マウス異種移植片モデル、MOLM-14マウス異種移植片モデル)を示す。(A)MV-4-11異種移植片の腫瘍体積。

40

【図2B】(B)体重-MV-4-11異種移植片。

【図2C】(C)腫瘍体積MOLM-14異種移植片、化合物29。

【図2D】(D)体重-MOLM-14異種s植片、化合物29。

【図2E】(E)腫瘍重量MOLM-14異種移植片、化合物29。

【図2F】(F)化合物29で処置したMOLM-14異種移植片マウス腫瘍。

【図2G】(G)化合物29で処理したMOLM-14異種移植片の薬力学的研究。

【発明を実施するための形態】

【0 0 0 5】

定義および略語

50

本明細書で使用される場合、単数形「a」、「a n」、および「t h e」は、文脈上別途明確に指示されない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「活性剤」への言及は、单一の活性剤ならびに2つ以上の異なる活性剤の組み合わせを含む。本教示は、本明細書に開示される特定の剤形、担体、または同様のものなどに限定されないため、変化し得ることを理解されたい。

【0006】

本明細書で使用される略語は、概して、化学的および生物学的技術分野における従来の意味を有する。

【0007】

以下の略語を使用した：A c はアセチルであり；A c O H は酢酸であり；A C T B r は臭化セチルトリメチルアンモニウムであり；A I B N はアゾビスイソブチロニトリルまたは2,2-アゾビスイソブチロニトリルであり；a q . は水性であり；A r はアリールであり；B 2 p i n 2 はビス(ピナコラート)ジボロンであり；B n は一般にベンジルであり[例外の一例についてはC b z を参照]；(B n S) 2 はベンジルジスルフィドであり；B n S H はベンジルチオールまたはベンジルメルカプタンであり；B n B r は臭化ベンジルであり；B o c はt e r t - ブトキシカルボニルであり；B o c 2 O はジ-t e r t - ブチルジカーボネートであり；B z は一般にベンゾイルであり；B z O O H は過酸化ベンゾイルであり；C b z またはZ がベンジルオキシカルボニルまたはカルボキシベンジルであり；C s 2 C O 3 は炭酸セシウムであり；C S A はカンファースルホン酸であり；C T A B は臭化セチルトリメチルアンモニウムであり；C y はシクロヘキシリルであり；D A B C O は1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンであり；D C M はジクロロメタンまたは塩化メチレンであり；D H P はジヒドロピランであり；D I A D はアゾジカルボン酸ジイソプロピルであり；D I E A またはD I P E A はN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり；D M A P は4-(ジメチルアミノ)ピリジンであり；D M E は1,2-ジメトキシエタンであり；D M F はN,N-ジメチルホルムアミドであり；D M S O はジメチルスルホキシドであり；e q u i v またはe q . は当量であり；E t O A c は酢酸エチルであり；E t O H はエタノールであり；E t 2 O はジエチルエーテルであり；E D C I はN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩であり；E L S は蒸発光散乱であり；e q u i v またはe q . は当量であり；h は時間であり；H A T U はO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり；H O B t はN-ヒドロキシベンゾトリアゾールであり；H C l は塩酸であり；H P L C は高圧液体クロマトグラフィーであり；I S C O C o m p a n i o n は、P r e s e a r c h から入手可能なU V 吸収による分別分析を伴う自動フラッシュクロマトグラフィー装置であり；K O A c またはA c O K は酢酸カリウムであり；K 2 C O 3 は炭酸カリウムであり；L i A l H 4 またはL A H は水素化リチウムアルミニウムであり；L D A はリチウムジイソプロピルアミドであり；L H M D S はリチウムビス(トリメチルシリル)アミドであり；K H M D S は、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドであり；L i O H は水酸化リチウムであり；m-C P B A は3-クロロペルオキシ安息香酸であり；M e C N またはA C N はシアノ化メチルまたはシアノメタンまたはエタンニトリルまたはアセトニトリルであり(これらは全て同じ化合物の名前である)；M e O H はメタノールであり；M g S O 4 は硫酸マグネシウムであり；m i n s またはm i n は分であり；M p またはM P は融点であり；N a C N B H 3 はシアノ水素化ホウ素ナトリウムであり；N a O H は水酸化ナトリウムであり；N a 2 S O 4 は硫酸ナトリウムであり；N B S はN-ブロモスクシンイミドであり；N H 4 C l は塩化アンモニウムであり；N I S はN-ヨードスクシンイミドであり；N 2 は窒素であり；N M M はN-メチルモルホリンであり；n-B u L i はn-ブチルリチウムであり；一晩はO/N であり；P d C l 2 (p d d f) は1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)であり；P d / C はパラジウム炭素として知られる触媒であり；P d 2 (d b a) 3 はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)として知られる有機金属触媒であり；R a N i またはR a n e y N i はラネーニッケルで

10

20

30

40

50

あり； Ph はフェニルであり； PMB は p - メトキシベンジルであり； Pr OH は 1 - プロパノールであり； i Pr OH は 2 - プロパノールであり； POCl₃ は塩化リン酸化物であり； PTS A はパラトルエンスルホン酸であり； 本明細書で使用される Pyr . または Pyr または Py はピリジンを意味し； RT または rt または r . t . は室温であり； sat . は飽和であり； Si - アミンまたは Si - NH₂ は Silicyle から入手可能なアミノ官能化シリカであり； Si - pyr は Silicyle から入手可能なピリジル官能化シリカであり； TEA または Et₃N はトリエチルアミンであり； TFA はトリフルオロ酢酸であり； Tf₂O はトリフルオロメタンスルホン酸無水物であり； THF はテトラヒドロフランであり； TFAA はトリフルオロ酢酸無水物であり； THP はテトラヒドロピラニルであり； TMSI はヨウ化トリメチルシリルであり； H₂O は水であり； diNO₂PhSO₂C1 はジニトロフェニルスルホニルクロリドであり； 3 - F - 4 - NO₂ - PhSO₂C1 は 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニルスルホニルクロリドであり； 2 - MeO - 4 - NO₂ - PhSO₂C1 は 2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニルスルホニルクロリドであり； かつ (EtO)₂POCH₂COOEt はトリエチルホスホニアセテートとして知られるホスホノ酢酸のトリエチルエステルである。

【0008】

本明細書で使用される「本発明の化合物」は、本明細書で論じられる化合物、これらの化合物の塩（例えば、薬学的に許容される塩）、プロドラッグ、溶媒和物、および水和物を指す。

【0009】

置換基が、左から右に書かれたそれらの従来の化学式によって特定される場合、これらは、構造を右から左に書くことによって生じる化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 - CH₂O - は、 - OCH₂ - も指すことが意図される。

【0010】

本明細書で使用される「ポリ」という用語は、少なくとも 2 を意味する。例えば、多価金属イオンは、原子価が少なくとも 2 の金属イオンである。

【0011】

「部分」は、分子の残部に結合している分子のラジカルを指す。

【0012】

記号 ~ は、結合として利用されても、結合に垂直に表示されても、表示された部分が分子の残部に結合する点を示す。

【0013】

「アルキル」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、特に明記しない限り、完全飽和、一価不飽和、または多価不飽和であってもよく、指定数の炭素原子を有する（すなわち、C₁ - C₁₀ は、1 ~ 10 個の炭素を意味する）二価および多価ラジカルを含み得る、直鎖もしくは分枝鎖または環状炭化水素ラジカル、またはそれらの組み合わせを意味する。いくつかの実施形態において、「アルキル」という用語は、完全飽和、一価不飽和、または多価不飽和であってもよく、二価および多価ラジカルを含み得る、直鎖もしくは分枝鎖、またはそれらの組み合わせを意味する。飽和炭化水素ラジカルの例には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、シクロブチル、シクロヘキシル、（シクロヘキシル）メチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、例えば、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチルなどの同族体および異性体が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、1 つ以上の二重結合または三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例には、ビニル、2 - プロペニル、クロチル、2 - イソペンテニル、2 - (ブタジエニル)、2 , 4 - ペンタジエニル、3 - (1 , 4 - ペンタジエニル)、エチニル、1 - および 3 - プロピニル、3 - ブチニル、ならびに高級同族体および異性体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0014】

「アルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、 - CH₂CH₂

10

20

30

40

50

CH_2CH_2 -によって例示されるがこれに限定されないアルカンから誘導される二価ラジカルを意味し、さらに「ヘテロアルキレン」として以下に記載される基を含む。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は、1~24個の炭素原子を有し、本発明では10個以下の炭素原子を有する基が好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般に8個以下の炭素原子を有する、より短い鎖のアルキルまたはアルキレン基である。

【0015】

「アルケニレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、アルケンから誘導される二価ラジカルを意味する。

【0016】

「シクロアルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、シクロアルカンから誘導される二価ラジカルを意味する。

【0017】

「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、ヘテロアルカンから誘導される二価ラジカルを意味する。

【0018】

「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、ヘテロシクロアルカンから誘導される二価ラジカルを意味する。

【0019】

「アリーレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、アリールから誘導される二価ラジカルを意味する。

【0020】

「ヘテロアリーレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、ヘテロアリールから誘導される二価ラジカルを意味する。

【0021】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、および「アルキルチオ」（またはチオアルコキシ）という用語は、それらの従来の意味で使用され、それぞれ、酸素原子、アミノ基、または硫黄原子を介して分子の残部に結合したアルキル基を指す。

【0022】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体で、または別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、記載された数の炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子からなる安定な直鎖もしくは分枝鎖または環状炭化水素ラジカル、またはこれらの組み合わせを意味する。いくつかの実施形態において、「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体で、または別の用語と組み合わせて、記載された数の炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子からなる安定な直鎖もしくは分枝鎖、またはそれらの組み合わせを意味する。例示的な実施形態において、ヘテロ原子は、B、O、N、およびSからなる群から選択され得、窒素原子および硫黄原子は、任意に酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化されてもよい。ヘテロ原子（複数可）B、O、N、およびSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、またはアルキル基が分子の残部に結合している位置に配置されてもよい。例としては、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S(O)}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S(O)}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OC}\text{H}_3$ 、および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。例えば $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ などの最大2個のヘテロ原子が連続していてもよい。

同様に、それ自体または別の置換基の一部としての用語「ヘテロアルキレン」は、ヘテロアルキルから誘導される二価の基を意味し、限定されないが、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、および $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2$ である。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子は、鎖末端のいずれかまたは両方を占有することもできる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミ

10

20

30

40

50

ノなど）。また更に、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基については、連結基の配向は、連結基の式が書かれている方向によって示唆されていない。例えば、式 - C (O)₂ R ' - は、 - C (O)₂ R ' - と - R ' C (O)₂ - の両方を表す。

【 0 0 2 3 】

「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それ自体で、または他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、それぞれ、「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環式バージョンを表す。加えて、ヘテロシクロアルキルについて、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合している位置を占有し得る。シクロアルキルの例には、シクロペンチル、シクロヘキシリ、1 - シクロヘキセニル、3 - シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例には、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル、3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル、2 - モルホリノエチル、3 - モルホリノプロピル、1 - メチルアゼチジン - 3 - イル、1 - エチルアゼチジン - 3 - イル、1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル、1 - メチルピペリジン - 4 - イル、1 - エチルピペリジン - 4 - イル、または1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル、1 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジル)、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、3 - モルホリニル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロチエン - 2 - イル、テトラヒドロチエン - 3 - イル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 2 4 】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それら自体または別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロ (C₁ - C₄) アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル、2 - フルオロエチル、2 , 2 - ジフルオロエチル、2 - クロロエチル、3 - クロロプロピル、4 - クロロブチル、3 - ブロモプロピルなどを非限定的に含むことを意味する。

20

【 0 0 2 5 】

「アリール」という用語は、特に明記しない限り、一緒に縮合しているかまたは共有結合している単環または多環（好ましくは、1または2または3環）であり得る多価不飽和芳香族置換基を意味する。「ヘテロアリール」という用語は、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むアリール基（または環）を指す。例示的な実施形態において、ヘテロ原子は、B、N、O、およびSから選択され、窒素原子および硫黄原子は、任意に酸化され、窒素原子（複数可）は、任意に四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残部に結合することができる。アリールおよびヘテロアリール基の非限定的な例には、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、4 - ビフェニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、ピラジニル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、5 - ベンゾチアゾリル、ブリニル、2 - ベンズイミダゾリル、5 - インドリル、1 - イソキノリル、5 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、3 - キノリル、および6 - キノリルが挙げられる。上述のアリールおよびヘテロアリール環系の各々の置換基は、下記の許容される置換基の群から選択される。

30

【 0 0 2 6 】

簡潔にするために、「アリール」という用語は、他の用語（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）と組み合わせて使用される場合、上で定義したアリール環およびヘテロアリール環の両方を含む。したがって、「アリールアルキル」という用語は、アリール基がアルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルな

40

50

ど)に結合しているラジカルを含むことを意味し、これらのアルキル基には、炭素原子(例えば、メチレン基)が、例えば、酸素原子(例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-(1-ナフチルオキシ)プロピルなど)で代置されているアルキル基が含まれる。

【0027】

上記の用語(例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」)の各々は、示されたラジカルの置換型および非置換型の両方を含むことを意味する。各種のラジカルの好ましい置換基は、以下に提供される。

【0028】

アルキルおよびヘテロアルキルラジカル(アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルと称されることが多い基を含む)の置換基は、総称して「アルキル基置換基」と呼ばれ、これらは、0~(2m'+1)の範囲の数で、-R'、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R'、-SR'、-ハロゲン、-SiR'R'R'、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R'、-OC(O)NR'R'、-NR'C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R'、-NR'C(O)₂R'、-NR'-C(NR'R')=NR'、-NR'-C(NR'R')=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R'、-NR'SO₂R'、-CN、-NO₂、-N₃、-CH(Ph)₂、フルオロ(C₁-C₄)アルコキシ、およびフルオロ(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択されるが、これらに限定されない様々な基のうちの1つ以上とすることができます。R'、R''、R'''、R''''、およびR'''''は、各々、好ましくは、独立して、水素、置換または非置換のハロアルキル、置換または非置換のヘテロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、例えば、1~3個のハロゲンで置換されたアリール、置換または非置換のアルキル、アルコキシ、もしくはチオアルコキシ基、またはアリールアルキル基を指す。本発明の化合物が2つ以上のR基を含む場合、例えば、R基の各々は、これらの基のうちの2つ以上が存在する場合、各々R'、R''、R'''、R''''、およびR'''''基であるように独立して選択される。R'およびR''が同じ窒素原子に結合する場合、それらは窒素原子と組み合わさって、5、6、または7員環を形成することができる。例えば、-NR'R'は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを非限定的に含むことを意味する。置換基の上記の考察から、当業者は、「アルキル」という用語は、ハロアルキル(例えば、-CF₃および-CH₂CF₃)およびアシリル(例えば、-C(O)CH₃、-C(O)CF₃、-C(O)CH₂OCH₃など)などの水素基以外の基に結合した炭素原子を含む基を含むことを意味することを理解するであろう。

【0029】

アルキルラジカルについて説明した置換基と同様に、アリール基およびヘテロアリール基の置換基は、一般に「アリール基置換基」と称される。これらの置換基は、例えば、0~芳香環系の空原子価の総数の範囲の数で、-R'、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R'、-SR'、-ハロゲン、-SiR'R'R'、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R'、-OC(O)NR'R'、-NR'C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R'、-NR'C(O)₂R'、-NR'-C(NR'R')=NR'、-NR'-C(NR'R')=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R'、-NR'SO₂R'、-CN、-NO₂、-N₃、-CH(Ph)₂、フルオロ(C₁-C₄)アルコキシ、およびフルオロ(C₁-C₄)アルキルから選択され、ここで、R'、R''、R'''、R''''、およびR'''''は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立して選択されることができます。本発明の化合物が2つ以上のR基を含む場合、例えば、R基の各々は、これら

10

20

30

40

50

の基のうちの 2 つ以上が存在する場合、各々 R'、R''、R'''、R''''、および R''''' 基であるように独立して選択される。

【 0 0 3 0 】

アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基のうちの 2 つは、任意に式 - T - C(O) - (CRR')_q - U - の置換基で代置されてもよく、式中、T および U は、独立して、-NR-、-O-、-CRR'-、または単結合であり、q は 0 ~ 3 の整数である。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基のうちの 2 つは、任意に、式 - A - (CH₂)_r - B - の置換基で置き換えられてもよく、式中、A および B は独立して -CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-、または単結合であり、r は、1 ~ 4 の整数である。このようにして形成された新しい環の単結合のうちの 1 つは、任意に二重結合で置換されてもよい。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基のうちの 2 つは、任意に式 - (CRR')_s - X - (CR''R''')_d - の置換基で置き換えられてもよく、式中、s および d は、独立して、0 ~ 3 の整数であり、X は、-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、または -S(O)₂NR'- である。置換基 R、R'、R''、および R''' は、好ましくは、独立して、水素、または置換もしくは非置換の C₁ もしくは C₂ もしくは C₃ もしくは C₄ もしくは C₅ もしくは C₆ アルキルから選択される。

10

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される「環」は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールを意味する。環は縮合環部分を含む。環内の原子数は、典型的には、環内の員数によって定義される。例えば、「5 ~ 7 員環」は、取り囲む形で 5 または 6 または 7 個の原子が存在することを意味する。特に明記しない限り、環は任意にヘテロ原子を含む。したがって、「5 ~ 7 員環」または「5 または 6 または 7 員環」という用語は、例えば、フェニル、ピリジニル、およびピペリジニルを含む。他方、「5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環」、「5 または 6 または 7 員ヘテロシクロアルキル環」という用語は、ピリジニルおよびピペリジニルを含むが、フェニルは含まない。「環」という用語は、2 つ以上の「環」を含む環系を更に含み、各「環」は上記のように独立して定義される。

20

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素(C)および水素(H)以外の原子を含む。例としては、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、ケイ素(Si)、ゲルマニウム(Ge)、およびアルミニウム(Al)が挙げられる。

30

【 0 0 3 3 】

「脱離基」という用語は、求核置換反応などの置換反応において別の官能基または原子によって置換され得る官能基または原子を意味する。例として、代表的な脱離基には、トリフレート基、クロロ基、プロモ基、およびヨード基；メシレート、トシレート、プロシレート、ノシレートなどのスルホン酸エステル基；アセトキシ、トリフルオロアセトキシなどのアシルオキシ基が挙げられる。

40

【 0 0 3 4 】

記号「R」は、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のヘテロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、および置換または非置換のヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表す一般的な略語である。

【 0 0 3 5 】

薬物、製剤、または浸透剤の「有効な」量とは、所望の局所的または全身的作用を提供するのに十分な量の活性剤を意味する。「局所的に有効な」、「薬学的に有効な」、または「治療的に有効な」量は、所望の治療結果を達成するために必要な薬物の量を指す。

【 0 0 3 6 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置

50

換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基で調製される本発明の化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較的酸性の官能性を含む場合、塩基付加塩は、中性形態のかかる化合物を純粋なまたは好適な不活性溶媒中の十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ（コリンもしくはジエチルアミン、またはd-アルギニン、L-アルギニン、d-リジン、もしくはL-リジンなどのアミノ酸）、またはマグネシウム塩、または類似の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能性を含む場合、酸付加塩は、中性形態のかかる化合物を純粋なまたは好適な不活性溶媒中の十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素酸、リン酸、リン酸一水素酸、リン酸二水素酸、硫酸、硫酸一水素酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などの無機酸から誘導されるもの；ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などといった比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトロン酸（galactunoric acid）などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977) を参照されたい）。本発明のある特定の化合物は、化合物が塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換されるのを可能にする塩基官能性および酸官能性の両方を含む。

【0037】

中性形態の化合物は、好ましくは、塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を従来の方法で単離することによって再生される。親形態の化合物は、極性溶媒への溶解性などのある特定の物理的性質において様々な塩形態とは異なる。

【0038】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて、本発明の化合物を提供する。加えて、プロドラッグは、生体外環境において化学的または生化学的方法によって本発明の化合物に変換することができる。

【0039】

本発明のある特定の化合物は、非溶媒和形態、および水和形態を含む溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、これも本発明の範囲内に包含される。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶質または非晶質形態で存在してもよい。

【0040】

本発明の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有する。ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、および個々の異性体は、本発明の範囲内に包含される。本明細書で使用される、ラセミ化合物、アンビスカレミック（ambiscalemic）およびスカレミック（scalemic）または鏡像体的に純粋な化合物の図示法は、Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120 から由来したものである特に記載されない限り、立体中心の絶対配置を示すために、実線および破線のくさびが使用される。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何学的不斉中心を含み、特に明記されない限り、化合物はE幾何異性体およびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性型が含まれる。

【0041】

本発明の化合物は、特定の幾何または立体異性体形態で存在し得る。本発明は、シスおよびトランス異性体、(-)-および(+)-鏡像異性体、(R)-および(S)-鏡像異性体、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物を含む全ての化合物を企図し、鏡像異性的にまたはジアステレオマー的に濃縮された混合物

10

20

30

40

50

などのそれらの他の混合物も本発明の範囲内に含まれる。追加の不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基中に存在し得る。全てのかかる異性体、およびそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図されている。

【0042】

光学活性な (R) - および (S) - 異性体ならびに d および l 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することができ、または従来の技法を用いて分割することができる。例えば、本発明の化合物の特定の鏡像異性体が所望される場合、これは、不斉合成によって、またはキラル補助剤を用いた誘導体化によって調製することができ、ここでは、得られた鏡像異性体混合物を分離し、補助基を切断して、純粋な所望の鏡像異性体を提供する。あるいは、分子がアミノ基などの塩基性官能基またはカルボキシリ基などの酸性官能基を含む場合、ジアステレオマー塩を適切な光学活性酸または塩基で形成し、続けてこうして当該技術分野で既知の分別結晶またはクロマトグラフィー手段によって形成されたジアステレオマーを分割し、その後、純粋な鏡像異性体を回収することができる。加えて、鏡像異性体およびジアステレオマーの分離は、キラル固定相を用いるクロマトグラフィーを、任意に化学的誘導体化（例えば、アミンからのカルバメートの形成）と組み合わせて使用して達成されることが多い。

【0043】

本発明の化合物はまた、かかる化合物を構成する原子のうちの 1 つ以上に、不自然な割合の原子同位体を含んでもよい。例えば、本化合物は、例えば、トリチウム (³H)、ヨウ素 - 125 (¹²⁵I)、または炭素 - 14 (¹⁴C) などの放射性同位体で放射性標識されてもよい。本発明の化合物の全ての同位体変化は、放射性であろうとなからうと、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0044】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容されるビヒクル」という用語は、本明細書で定義される活性剤の有効量の適切な送達を提供し、活性剤の生物学的活性の有効性を妨げず、宿主 / 患者 / 動物に対して十分に非毒性である任意の製剤または担体媒体を指す。代表的な担体には、水、植物油および鉱物油の両方、クリーム基剤、ローション基剤、軟膏基剤などが含まれる。これらの塩基には、懸濁化剤、増粘剤、浸透増強剤などが含まれる。それらの製剤化は、美容および局所用医薬品分野の当業者には周知である。担体に関する追加の情報は、参考により本明細書に組み込まれる Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005) に見出すことができる。

【0045】

「薬学的に許容される添加剤」という用語は、薬物製剤分野で知られているかまたは使用され、活性剤の生物学的活性の有効性を過度に妨げず、宿主 / 患者 / 動物に対して十分に非毒性である保存剤、抗酸化剤、香料、乳化剤、色素、および賦形剤を指す。局所製剤のための添加剤は、当該技術分野において周知であり、それらが薬学的に許容され、上皮細胞またはその機能に有害でない限り、局所組成物に添加され得る。更に、それらは、組成物の安定性を低下させてはならない。例えば、不活性充填剤、抗刺激剤、粘着付与剤、賦形剤、香料、乳白剤、抗酸化剤、ゲル化剤、安定剤、界面活性剤、皮膚軟化剤、着色剤、保存剤、緩衝剤、その他の浸透増強剤、および当該技術分野で既知である局所または経皮送達製剤の他の従来的な成分。

【0046】

「賦形剤」という用語は、従来、所望の使用に有効な薬物組成物を処方するのに使用される担体、希釈剤、および / またはビヒクルを意味することが知られている。

【0047】

薬物または薬理学的活性剤の「有効量」または「治療有効量」という用語は、所望の効果を提供するための非毒性であるが十分な量の薬物または薬剤を指す。本開示の経口剤形において、組み合わせの一方の活性物質の「有効量」は、組み合わせの他方の活性物質と

組み合わせて使用される場合に所望の効果を提供するのに有効な活性物質の量である。「有効」な量は、個体の年齢および全身状態、特定の活性剤（単数または複数）に応じて動物ごとに異なり、任意の個々の場合における適切な「有効」量は、日常的な実験を使用して当業者によって決定され得る。

【0048】

「有効成分」、「治療剤」、「活性物質」、または「活性剤」という語句は、標的とされた障害、疾患、または状態を治療するのに有効であり得る化学物質を意味する。

【0049】

「薬学的に許容される」という語句は、例えば、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などといった望ましくない生物学的作用を引き起こすことなくヒトにおける使用に好適である、医学的判断の範囲内にある部分または化合物を意味する。

10

【0050】

「経口剤形」という語句は、口腔を介して動物に投与される任意の薬学的製剤を意味する。典型的な経口剤形は、錠剤、カプセル剤、フィルム、粉末、サシェ、顆粒、溶液、固体、懸濁液、または共投与のために一緒にパッケージングされた2つ以上の別個の単位（例えば、異なる活性物質を含む顆粒、錠剤、および／またはカプセル剤）、および当該技術分野で既知の他の製剤が挙げられる。経口剤形は、1、2、3、4、5、または6単位であり得る。経口剤形が複数の単位を有する場合、全ての単位は単一のパッケージ（例えば、ボトル、またはブリスター・パックなどの他の形態のパッケージ）内に収容される。経口剤形が単一の単位である場合、これは単一のパッケージに入っている場合もそうでない場合もある。好ましい実施形態において、経口剤形は、1、2、または3単位である。特に好ましい実施形態では、経口剤形は1単位である。

20

【0051】

本明細書で使用される「単位」という語句は、投薬形態を含む投与すべき個別の物体の数を指す。いくつかの実施形態において、剤形は、1つのカプセルに本発明の化合物を含む。これは単一の単位である。いくつかの実施形態において、剤形は、治療有効用量のクリームまたは軟膏の一部として本発明の化合物を含む。これも単一の単位である。いくつかの実施形態において、剤形は、本発明の化合物および別の活性成分を、1つのカプセル内に含まれた状態で、または治療有効用量のクリームまたは軟膏の一部として含む。これは、カプセルの内部が有効成分の複数の個別の顆粒を含むか否かにかかわらず、単一の単位である。いくつかの実施形態において、剤形は、本発明の化合物を1つのカプセルに含み、活性成分を第2のカプセルに含む。これは、2つのカプセル剤または錠剤などの2つの単位剤形であるので、かかる単位は単一のパッケージに含まれる。したがって、「単位」という用語は、物体の内部構成要素ではなく、動物に投与される物体を指す。

30

【0052】

本明細書で使用される「生物培地」は、インビトロおよびインビボ両方の生物学的環境を指す。例示的なインビトロの「生物培地」には、細胞培養、組織培養、ホモジネート、血漿、および血液が挙げられるが、これらに限定されない。インビボ用途は、一般に、哺乳動物、好ましくはヒトにおいて行われる。

40

【0053】

「阻害」および「遮断」は、本明細書において互換的に使用され、CDK8（サイクリン依存性キナーゼ8）および／またはCDK19（サイクリン依存性キナーゼ19）および／またはHIPK2（ホメオドメイン相互作用プロテインキナーゼ2）および／またはCK2a（カゼインキナーゼIIアルファ）などの酵素の部分的または完全な遮断を指す。

【0054】

本発明の実施形態はまた、例えば、本発明で役立つ化合物の二量体、三量体、四量体、および高級同族体、またはその反応性類似体などの種を含む、多価（poly-valent）または多価（multi-valent）種である化合物を包含する。

【0055】

I I . 導入

50

本発明は新規の化合物を提供する。新規の化合物、ならびにかかる化合物またはこれらの化合物と少なくとも1つの追加の治療剤との組み合わせを含む薬学的製剤は、とりわけ、癌を含む疾患の治療に使用することができる。

【0056】

I I I . 化合物

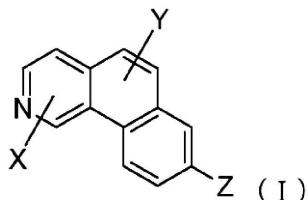
I I I . a)

一態様では、本発明は、本発明の化合物を提供する。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物である。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の式による化合物である。

【0057】

別の態様では、本発明は、式(I)による構造を有する化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物を提供し、

【化1】



式中、

Zは、-COOR⁵または-C(O)NHR⁵であり、ここでR⁵は、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、

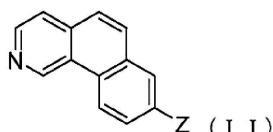
Yは、H、またはハロゲン、またはニトロ、またはシアノ、または置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、またはNR¹R²であり、ここでR¹およびR²はそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであるか、あるいはR¹およびR²は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4~8員環を形成し、

Xは、H、またはハロゲン、またはOR³、またはNR³R⁴であり、ここで、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルから選択されるか、あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4~8員環を形成する。

【0058】

別の態様において、本発明は、式(I I)による構造を有する化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物を提供し、

【化2】



式中、Zは、本明細書に記載される通りである。例示的な実施形態において、構造は式(I I)によるものであり、Zは、-COOR⁵または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルである。例示的な実施形態において、構造は式(I I)によるものであり、Zは、-COOHまたは-C(O)NH₂である。

【0059】

別の態様において、本発明は、式(I I I a)または(I I I b)による構造を有する化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物を提供し、

10

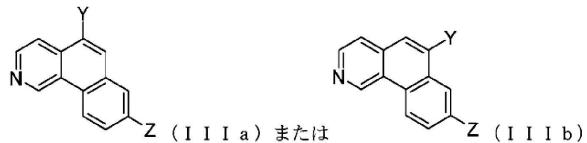
20

30

40

50

【化 3】

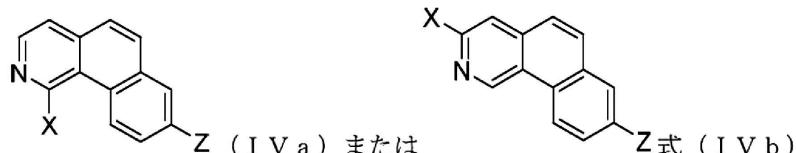


式中、Zは、本明細書に記載される通りであり、Yは、ハロゲン、またはニトロ、またはシアノ、または置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキル、またはNR¹R²であり、ここで、R¹およびR²はそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであるか、あるいはR¹およびR²は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4～8員環を形成する。例示的な実施形態において、化合物は、式(I I I a)による構造を有し、式中、Zは、-COOR⁵、または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Yは、本明細書に記載されている通りである。例示的な実施形態において、化合物は、式(I I I b)による構造を有し、式中、Zは、-COOR⁵、または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Yは、本明細書に記載されている通りである。例示的な実施形態において、化合物は式(I I I a)による構造を有し、式中、ZはCOOHであり、Yは本明細書に記載される通りである。例示的な実施形態において、化合物は式(I I I b)による構造を有し、式中、ZはCOOHであり、Yは本明細書に記載される通りである。例示的な実施形態において、化合物は式(I I I a)による構造を有し、式中、Z是CONH₂であり、Yは本明細書に記載される通りである。例示的な実施形態において、化合物は式(I I I b)による構造を有し、式中、Z是CONH₂であり、Yは本明細書に記載される通りである。

〔 0 0 6 0 〕

別の態様において、本発明は、式(IVa)または(IVb)による構造を有する化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物を提供し、

【化 4】



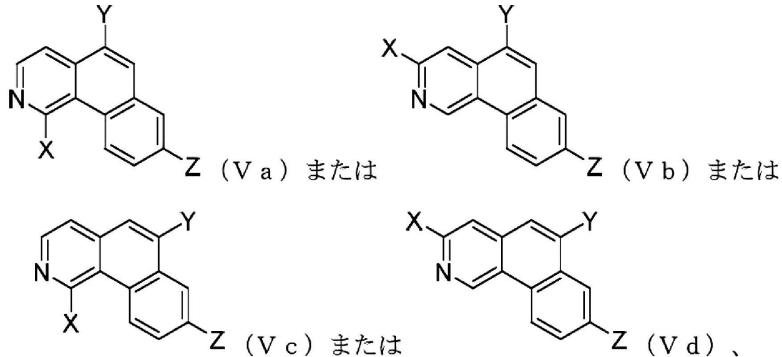
式中、Zは本明細書に記載される通りであり、Xは、ハロゲン、またはOR³、またはNR³R⁴であり、ここで、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルから選択されるか、あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4～8員環を形成する。例示的な実施形態において、化合物は式(IVa)による構造を有し、式中、Zは、-COOR⁵または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Xは、ハロゲン、またはOR³、またはNR³R⁴であり、ここで、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルから選択されるか、あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4～8員環を形成する。例示的な実施形態において、化合物は式(IVb)による構造を有し、式中、Zは、-COOR⁵または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Xは、ハロゲン、またはOR³、またはNR³R⁴であり、ここで、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、H、または置

換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルから選択されるか、あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4～8員環を形成する。例示的な実施形態において、化合物は式(IVa)による構造を有し、式中、Zは、COOHであり、Xは、ハロゲン、またはOR³、またはNR³R⁴であり、ここで、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルから選択されるか、あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4～8員環を形成する。例示的な実施形態において、化合物は式(IVb)による構造を有し、式中、Zは、CONH₂であり、Xは、ハロゲン、またはOR³、またはNR³R⁴であり、ここで、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルから選択されるか、あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4～8員環を形成する。例示的な実施形態において、化合物は式(IVa)による構造を有し、式中、Zは、CONH₂であり、Xは、ハロゲン、またはOR³、またはNR³R⁴であり、ここで、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルから選択されるか、あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4～8員環を形成する。例示的な実施形態において、化合物は式(IVb)による構造を有し、式中、Zは、CONH₂であり、Xは、ハロゲン、またはOR³、またはNR³R⁴であり、ここで、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルから選択されるか、あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素と一緒にになって任意に結合して、置換もしくは非置換の4～8員環を形成する。

【0061】

別の態様において、本発明は、式(Va)または(Vb)または(Vc)または(Vd)による構造を有する化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物を提供し、

【化5】



X、Y、およびZは、本明細書に記載される通りである。例示的な実施形態において、化合物は、式(Va)または(Vb)または(Vc)または(Vd)による構造を有し、式中、Zは、-COOR⁵、または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Xは、本明細書に記載されている通りであり、Yは、ハロゲンである。例示的な実施形態において、化合物は、式(Va)または(Vb)または(Vc)または(Vd)による構造を有し、式中、Zは、-COOR⁵、または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Xは、本明細書に記載されている通りであり、Yは、ハロゲンである。例示的な実施形態において、化合物は、式(Va)または(Vb)または(Vc)または(Vd)による構造を有し、Zは-COOOR⁵、または-C(O)NHR⁵であり、ここでR⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Xは、本明細書に記載される通りであり、Yは、Brである。例示的な実施形態において、化合物は、式(Va)

10

20

30

40

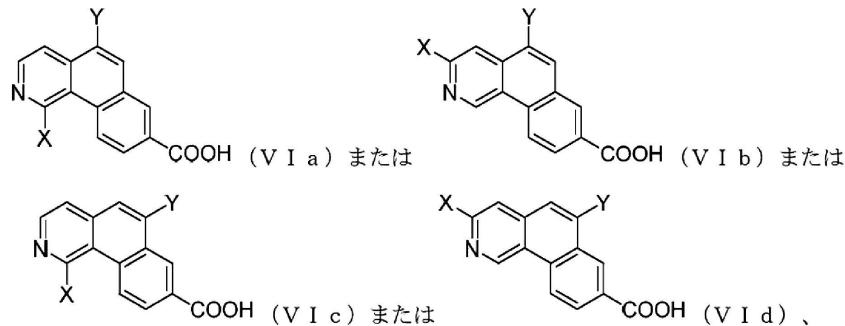
50

または(Vb)または(Vc)または(Vd)による構造を有し、Zは、-COOR⁵、または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Yは、本明細書に記載の通りであり、XはNH₂である。例示的な実施形態において、化合物は、式(Va)または(Vb)または(Vc)または(Vd)による構造を有し、式中、Zは、-COOR⁵、または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルであり、Yは、NHR¹であり、ここで、R¹は、本明細書に記載される通りであり、Xは、H、またはNH₂である。

【0062】

別の態様において、本発明は、式(VIa)または(VIb)または(VIc)または(VId)による構造を有する化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物を提供し、

【化6】

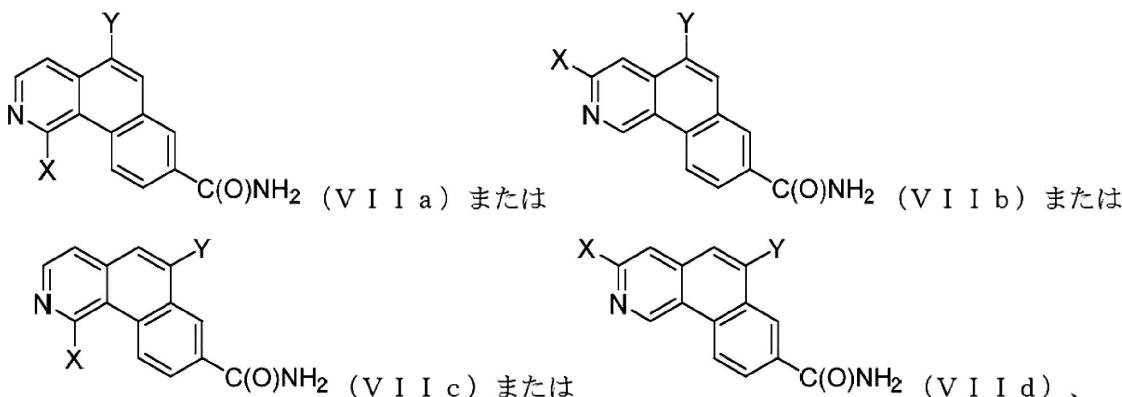


式中、YおよびXは、本明細書に記載される通りである。例示的な実施形態において、化合物は式(VIa)または(VIb)または(VIc)または(VId)による構造を有し、式中、Xは、本明細書に記載の通りであり、Yはハロゲンである。例示的な実施形態において、化合物は式(VIa)または(VIb)または(VIc)または(VId)による構造を有し、式中、Xは、本明細書に記載の通りであり、Yは、Clである。例示的な実施形態において、化合物は式(VIa)または(VIb)または(VIc)または(VId)による構造を有し、式中、Xは、本明細書に記載の通りであり、Yは、Brである。例示的な実施形態において、化合物は、式(VIa)または(VIb)または(VIc)または(VId)による構造を有し、式中、Yは、本明細書に記載される通りであり、Xは、NH₂である。例示的な実施形態において、化合物は、式(VIa)または(VIb)または(VIc)または(VId)による構造を有し、式中、Yは、NHR¹であり、R¹は、本明細書に記載される通りであり、Xは、HまたはNH₂である。

【0063】

別の態様において、本発明は、式(VIIa)または(VIIb)または(VIIc)または(VIId)による構造を有する化合物、またはその塩もしくは水和物もしくは溶媒和物を提供し、

【化7】



10

20

30

40

50

式中、YおよびXは、本明細書に記載される通りである。例示的な実施形態において、化合物は式(VIIa)または(VIIb)または(VIIC)または(VIID)による構造を有し、式中、Xは、本明細書に記載の通りであり、Yはハロゲンである。例示的な実施形態において、化合物は式(VIIa)または(VIIb)または(VIIC)または(VIID)による構造を有し、式中、Xは、本明細書に記載の通りであり、Yは、C₁である。例示的な実施形態において、化合物は式(VIIa)または(VIIb)または(VIIC)または(VIID)による構造を有し、式中、Xは、本明細書に記載の通りであり、Yは、Brである。例示的な実施形態において、化合物は、式(VIIa)または(VIIb)または(VIIC)または(VIID)による構造を有し、式中、Yは、本明細書に記載される通りであり、Xは、NH₂である。例示的な実施形態において、化合物は、式(VIIa)または(VIIb)または(VIIC)または(VIID)による構造を有し、式中、Yは、NHR¹であり、R¹は、本明細書に記載される通りであり、Xは、HまたはNH₂である。

【0064】

例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)、または(VIIa)、または(VIIb)、または(VIIc)、または(VIID)による構造を有し、ZおよびX(変数として列挙されている場合)は、本明細書に記載される通りであり、Yは、Br、またはC₁、またはCN、またはNO₂である。例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)、または(VIIa)、または(VIIb)、または(VIIc)、または(VIID)による構造を有し、ZおよびX(変数として列挙されている場合)は、本明細書に記載される通りであり、Yは、非置換のC₁もしくはC₂もしくはC₃もしくはC₄アルキル、またはp-ハロフェニル-、またはm-ハロフェニル、またはo-ハロフェニル、またはピリジニル、またはアミノピリジニル、またはピラゾリルである。例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)、または(VIIa)、または(VIIb)、または(VIIc)、または(VIID)による構造を有し、ZおよびX(変数として列挙されている場合)は、本明細書に記載される通りであり、Yは、メチル、またはフェニル、またはp-クロロフェニル、またはシクロプロピル、またはピリジン-3-イル、または6-アミノピリジン-3-イル、またはピリジン-4-イル、またはピラゾール-3-イルである。

【0065】

例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)、または(VIIa)、または(VIIb)、または(VIIc)、または(VIID)による構造を有し、ZおよびX(変数として列挙されている場合)は、本明細書に記載される通りであり、Yは、NR¹R²であり、ここで、R¹およびR²は、それぞれ独立して、H、または非置換のC₁もしくはC₂もしくはC₃もしくはC₄もしくはC₅アルキル、または非置換のC₃～C₇シクロアルキル、または非置換のC₃～C₇ヘテロシクロアルキル、またはハロ置換のアリール、またはピリジニルから選択される。例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、

10

20

30

40

50

または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)による構造を有し、ZおよびX(変数として列挙されている場合)は、本明細書に記載される通りであり、Yは、NR¹R²であり、ここで、R¹およびR²は、それぞれ独立して、H、またはプロピル、またはsec-ブチル、またはシクロプロピル、またはシクロブチル、またはシクロペンチル、またはp-ハロフェニル-、またはm-ハロフェニル、またはo-ハロフェニルから選択される。

【0066】

例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)による構造を有し、ZおよびX(変数として列挙されている場合)は、本明細書に記載される通りであり、Yは、NH R¹であり、ここで、R¹は、H、またはプロピル、またはsec-ブチル、またはシクロプロピル、またはシクロブチル、またはシクロペンチル、またはp-クロロフェニル-、またはm-クロロフェニルである。

【0067】

例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)による構造を有し、ZおよびX(変数として列挙されている場合)は、本明細書に記載される通りであり、Yは、NR¹R²であり、ここで、R¹およびR²は、それらが結合している窒素と一緒に結合して、置換もしくは非置換の5または6員環を形成する。例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIIa)、または(IIIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)による構造を有し、ZおよびX(変数として列挙されている場合)は、本明細書に記載される通りであり、Yは、NR¹R²であり、ここで、R¹およびR²は、それらが結合している窒素と一緒に結合して、アミノピペリジンまたはピペリジンを形成する。

【0068】

例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)による構造を有し、式中、Zは、-COOHであり、Xは、本明細書に記載される通りであり、Yは、ハロゲン、またはシアノ、またはニトロ、またはメチル、またはフェニル、またはハロゲン置換フェニル、またはシクロプロピル、またはピペリジン、またはアミノ置換ピペリジン、またはピリジニル、またはピラゾール、またはNHR¹であり、ここで、R¹は、本明細書に記載される通りである。例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIIa)、または(IIIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)による構造を

10

20

30

40

50

有し、式中、Zは-CO NH₂であり、Xは、本明細書に記載される通りであり、Yは、ハロゲン、またはシアノ、またはニトロ、またはメチル、またはフェニル、またはハロゲン置換フェニル、またはシクロプロピル、またはピペリジン、またはアミノ置換ピペリジン、またはピリジニル、またはピラゾール、またはNH R¹であり、ここで、R¹は、本明細書に記載される通りである。

【0069】

例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)、または(VIIa)、または(VIIb)、または(VIIc)、または(VIID)による構造を有し、式中、Zは、-COOHであり、Xは、HまたはNH₂あり、Yは、ハロゲン、またはシアノ、またはニトロ、またはメチル、またはフェニル、またはハロゲン置換フェニル、またはシクロプロピル、またはピペリジン、またはアミノ置換ピペリジン、またはピリジニル、またはピラゾールである。例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)、または(VIIa)、または(VIIb)、または(VIIc)、または(VIID)による構造を有し、式中、Zは-CO NH₂であり、Xは、H、またはNH₂であり、Yは、ハロゲン、またはシアノ、またはニトロ、またはメチル、またはフェニル、またはハロゲン置換フェニル、またはシクロプロピル、またはピペリジン、またはアミノ置換ピペリジン、またはピリジニル、またはピラゾールである。

【0070】

例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)、または(VIIa)、または(VIIb)、または(VIIc)、または(VIID)による構造を有し、式中、Xは、HまたはNH₂であり、Yは、ハロゲン、またはシアノ、またはニトロ、またはメチル、またはフェニル、またはハロゲン置換フェニル、またはシクロプロピル、またはピペリジン、またはアミノ置換ピペリジン、またはピリジニル、またはピラゾールである。例示的な実施形態において、化合物は、式(I)、または(IIa)、または(IIb)、または(IVa)、または(IVb)、または(IVc)、または(IVd)、または(Va)、または(Vb)、または(Vc)、または(Vd)、または(VIa)、または(VIb)、または(VIc)、または(VId)、または(VIIa)、または(VIIb)、または(VIIc)、または(VIID)による構造を有し、式中、Xは、HまたはNH₂であり、Yは、NH R¹であり、ここで、R¹は：

10

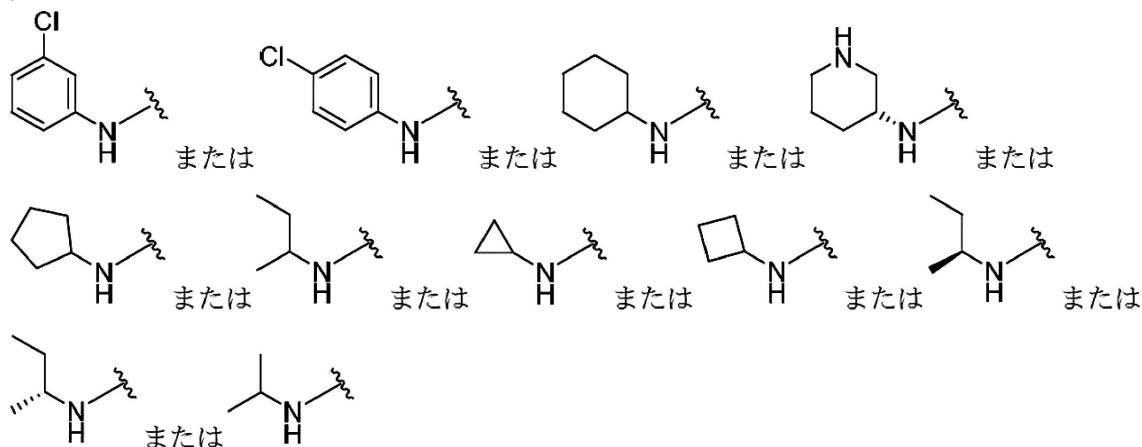
20

30

40

50

【化 8】

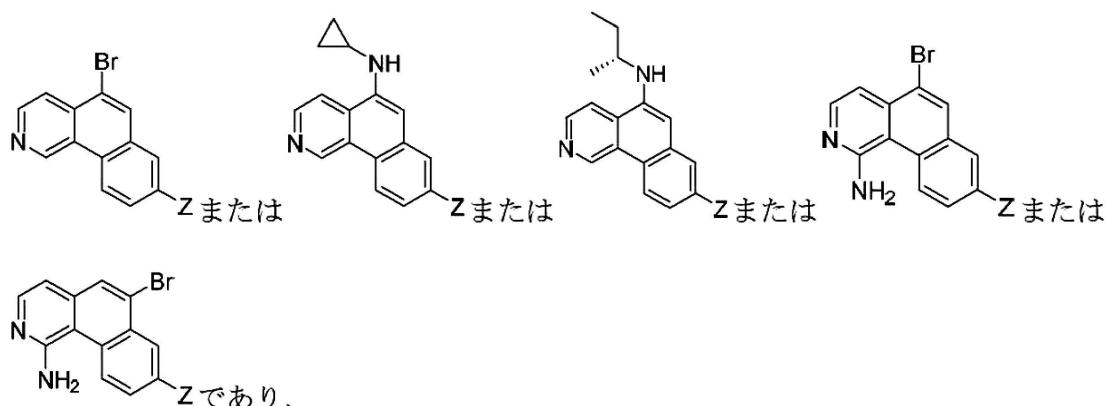


である。

【0071】

例示的な実施形態において、化合物は、

【化 9】

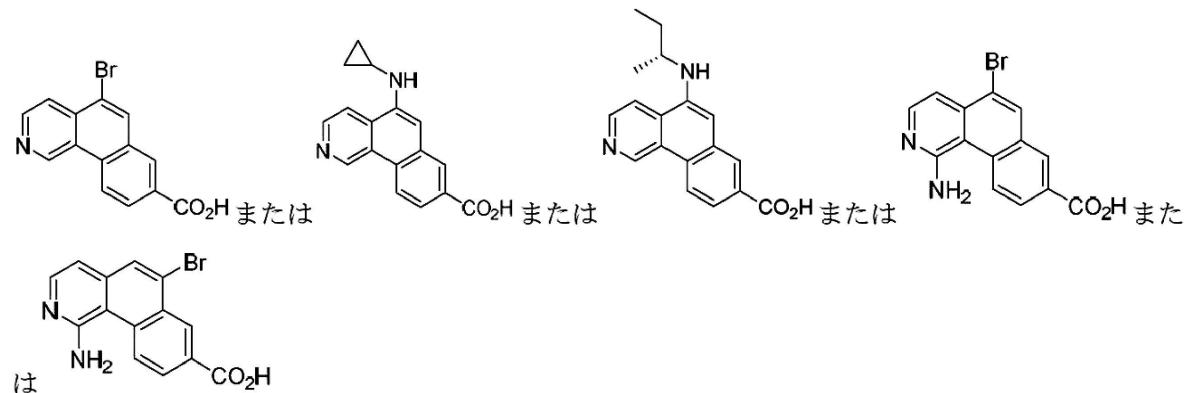


式中、Zは、-COOR⁵または-C(O)NHR⁵であり、ここで、R⁵は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルである。

【0072】

例示的な実施形態において、化合物は、

【化 10】



である。

【0073】

例示的な実施形態において、化合物は、

10

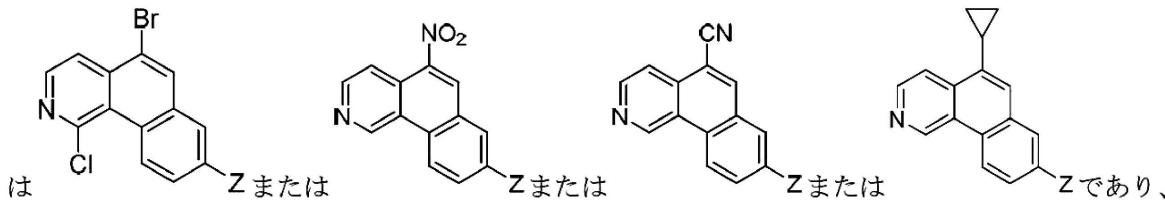
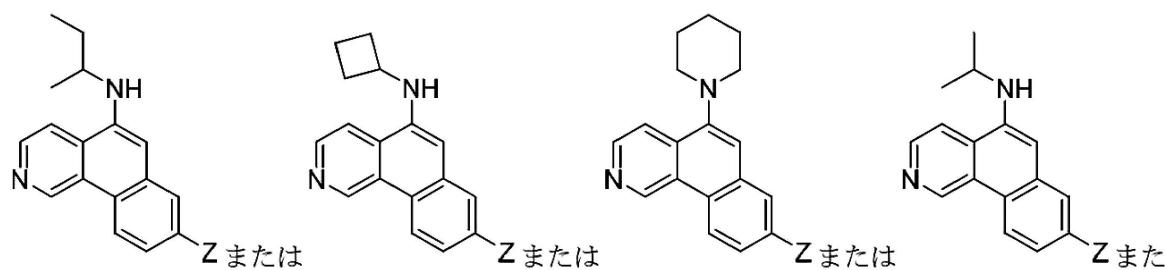
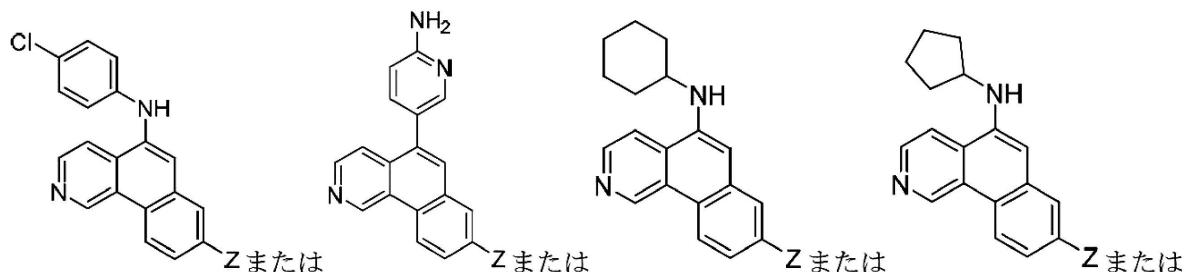
20

30

40

50

【化 1 1】



式中、Zは、 $-COOR^5$ または $-C(O)NHR^5$ であり、ここで、 R^5 は、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルである。

【0074】

例示的な実施形態において、化合物は、

10

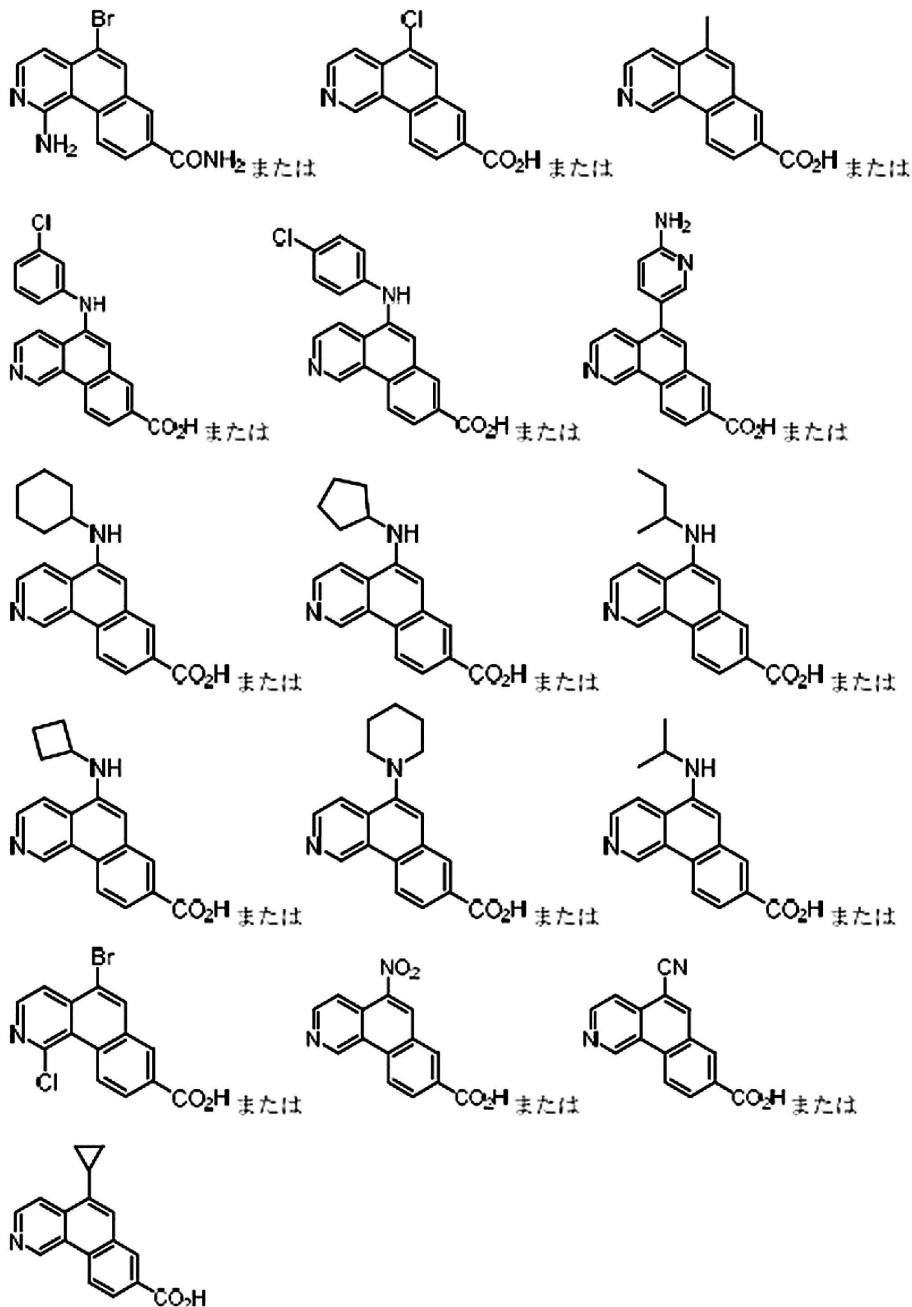
20

30

40

50

【化12】



である。

【0075】

例示的な実施形態において、アルキルは直鎖アルキルである。別の例示的な実施形態において、アルキルは分枝鎖アルキルである。

【0076】

例示的な実施形態において、ヘテロアルキルは、直鎖ヘテロアルキルである。別の例示的な実施形態において、ヘテロアルキルは分枝鎖ヘテロアルキルである。

【0077】

例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物、またはそれらの組み合わせを提供する。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物を提供する。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物またはその塩を提供する。例示的な実施形態において、塩は、薬学的に許容される塩である。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物またはその水和物を提供する。例示

的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物またはその溶媒和物を提供する。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物またはそのプロドラッグを提供する。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物の塩を提供する。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩を提供する。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物の水和物を提供する。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物の溶媒和物を提供する。例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物のプロドラッグを提供する。

【 0 0 7 8 】

I I I . b) 追加の治療剤を含む組み合わせ

本発明の化合物はまた、追加の治療剤と組み合わせて使用されてもよい。したがって、本発明は、さらなる態様において、本発明の化合物を、少なくとも1つの追加の治療剤、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と共に含む組み合わせを提供する。例示的な実施形態において、この組み合わせは、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、少なくとも1つの追加の治療剤、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と共に含む。例示的な実施形態において、追加の治療剤は、本発明の化合物である。例示的な実施形態において、この組み合わせは、a) 本発明の化合物と、b) 第1の追加の治療剤、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と、を含む。例示的な実施形態において、組合せは、a) 本発明の化合物と、b) 第1の追加の治療薬、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と、c) 第2の追加の治療薬、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と、を含む。例示的な実施形態において、組合せは、a) 本発明の化合物と、b) 第1の追加の治療薬、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と、c) 第2の追加の治療薬、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と、d) 第3の追加の治療薬、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と、を含む。例示的な実施形態において、組み合わせは、a) 本明細書に提供される式による本発明の化合物と、b) 第1の追加の治療薬、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と、を含む。例示的な実施形態において、組合せは、a) 本明細書に提供される式による本発明の化合物と、b) 第1の追加の治療薬、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と、c) 第2の追加の治療薬、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物と、を含む。

【 0 0 7 9 】

例示的な実施形態において、追加の治療薬、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物は、化学療法薬および/または放射線治療薬である。例示的な実施形態において、追加の治療薬は、解糖阻害剤、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である。例示的な実施形態において、追加の治療薬は、グルコース類似体である解糖阻害剤、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である。例示的な実施形態において、追加の治療薬は、2 - デキシ - D - グルコース (2 D G) である解糖阻害剤、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【 0 0 8 0 】

本発明の化合物が、同じ病状に対して活性な少なくとも1つの追加の治療剤と組み合わせて使用される場合、各化合物の用量は、化合物が単独で使用される場合とは異なり得る。適切な用量は、当業者によって容易に理解されるであろう。治療における使用に必要とされる本発明の化合物の量は、治療される状態の性質、ならびに患者の年齢および状態によって異なり、最終的には主治医の判断となることが理解されるであろう。

【 0 0 8 1 】

例示的な実施形態において、追加の治療剤は、癌の治療に有用である。

【 0 0 8 2 】

例示的な実施形態において、本発明は、本発明の化合物および2 - デオキシ - D - グルコース (2 D G) 、またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【 0 0 8 3 】

かかる組み合わせの個々の成分は、単位剤形で同時にまたは逐次的に投与されてもよい

10

20

30

40

50

。単位剤形は、単一または複数の単位剤形であってもよい。例示的な実施形態において、本発明は、単一の単位剤形における組み合わせを提供する。単一の単位剤形の例は、本発明の化合物および追加の治療薬の両方が同じカプセル内に含まれるカプセル剤である。例示的な実施形態において、本発明は、2単位剤形における組み合わせを提供する。2単位剤形の例は、本発明の化合物を含む第1のカプセル剤、および追加の治療剤を含む第2のカプセル剤である。したがって、「1単位」または「2単位」または「複数単位」という用語は、動物が摂取する物体を指し、物体の内部成分を指すものではない。既知の治療剤の適切な用量は、当業者によって容易に理解されるであろう。

【0084】

本明細書で言及される組み合わせは、薬学的製剤の形態で使用するために都合よく提示され得る。したがって、本発明の例示的な実施形態は、a) 本発明の化合物と、b) 追加の治療剤と、c) 薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的製剤である。例示的な実施形態において、本薬学的製剤は単位剤形である。例示的な実施形態において、本薬学的製剤は1単位剤形である。例示的な実施形態において、本薬学的製剤は2単位剤形である。例示的な実施形態において、本薬学的製剤は、第1の単位剤形および第2の単位剤形を含む2単位剤形であり、ここでは、第1の単位剤形は、a) 本発明の化合物と、b) 第1の薬学的に許容される賦形剤とを含み、第2の単位剤形は、c) 追加の治療剤と、d) 第2の薬学的に許容される賦形剤とを含む。

10

【0085】

本発明は、態様および／または実施形態の全ての組み合わせ、ならびに本明細書に記載の好適かつ簡便な好ましい群を網羅することを理解されたい。

20

【0086】

本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の方法と同様の方法によって、水和物および溶媒和物に変換することができる。

【0087】

I V . C D K 8 および／または C D K 1 9 および／または H I P K 2 および／または C K 2 a を阻害する方法

本発明の化合物は、1つ以上のタンパク質を阻害し、該1つ以上のタンパク質は、C D K 8 および／または C D K 1 9 および／または H I P K 2 および／または C K 2 a であるため、これらのタンパク質が関連する疾患を治療する可能性を有する。本発明の化合物は、C D K 8 を阻害するため、C D K 8 が関連する疾患を治療する可能性を有する。本発明の化合物は、C D K 1 9 を阻害するため、C D K 1 9 が関連する疾患を治療する可能性を有する。本発明の化合物は、H I P K 2 を阻害するため、H I P K 2 が関連する疾患を治療する可能性を有する。本発明の化合物は、C K 2 a を阻害するため、C K 2 a が関連する疾患を治療する可能性を有する。例示的な実施形態において、本発明の化合物は、1つ以上のタンパク質を阻害し、該1つ以上のタンパク質は、C D K 8 および／または C D K 1 9 および／または H I P K 2 および／または C K 2 a であるため、これらのタンパク質が関連する疾患を治療する可能性を有する。

30

【0088】

さらなる態様において、本発明は、C D K 8 を阻害する方法を提供し、該方法は、該C D K 8 を有効量の本発明の化合物と接触させることにより、該C D K 8 を阻害することを含む。さらなる態様において、本発明は、C D K 1 9 を阻害する方法を提供し、該方法は、該C D K 1 9 を有効量の本発明の化合物と接触させることにより、該C D K 1 9 を阻害することを含む。さらなる態様において、本発明は、H I P K 2 を阻害する方法を提供し、該方法は、該H I P K 2 を有効量の本発明の化合物と接触させることにより、該H I P K 2 を阻害することを含む。さらなる態様において、本発明は、C K 2 a を阻害する方法を提供し、該方法は、該C K 2 a を有効量の本発明の化合物と接触させることにより、該C K 2 a を阻害することを含む。

40

【0089】

V . 病気の治療法

50

本発明の化合物は、癌などの疾患に対する効力を呈するため、本明細書に記載の動物において治療有効性を達成する可能性を有する。

【 0 0 9 0 】

例示的な実施形態において、本発明は、疾患を治療する方法を提供する。本方法は、疾患を治療するのに十分な治療有効量の本発明の化合物を動物に投与することを含む。例示的な実施形態において、本発明は、動物において疾患を治療する方法を提供し、本方法は、疾患を治療するのに十分な治療有効量の本発明の化合物を、治療を必要とする動物に投与することを含む。別の態様では、本発明は、動物において疾患を治療する方法を提供し、本方法は、疾患を治療するのに十分な治療有効量の本発明の化合物を、本発明の化合物による治療を別段必要としない動物に投与することを含む。例示的な実施形態において、疾患は線維症である。例示的な実施形態において、疾患は腎臓の線維症である。例示的な実施形態において、疾患は肝臓の線維症である。例示的な実施形態において、疾患は肺の線維症である。例示的な実施形態において、疾患は皮膚の線維症である。

10

【 0 0 9 1 】

例示的な実施形態において、疾患は腫瘍である。例示的な実施形態において、疾患は腫瘍であり、腫瘍は良性または非癌性である。例示的な実施形態では、疾患は腫瘍であり、腫瘍は悪性または癌性である。例示的な実施形態では、疾患は腫瘍であり、腫瘍は良性（非癌性）である。例示的な実施形態において、疾患は癌である。例示的な実施形態において、疾患は癌である。例示的な実施形態において、「癌」という用語は、任意の悪性癌性増殖を定義する。例示的な実施形態において、疾患は血液の癌である。例示的な実施形態において、疾患は白血病である。例示的な実施形態において、疾患は急性骨髄性白血病である。例示的な実施形態において、疾患は骨髄腫である。例示的な実施形態において、疾患は頭部癌である。例示的な実施形態において、疾患は頸部癌である。例示的な実施形態において、疾患は非小細胞肺癌である。例示的な実施形態において、疾患は中皮腫である。例示的な実施形態において、疾患は、肺癌である。例示的な実施形態において、疾患は、結腸癌である。例示的な実施形態において、疾患は、乳癌である。

20

【 0 0 9 2 】

例示的な実施形態において、疾患は神経変性病である。例示的な実施形態において、疾患は筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。例示的な実施形態において、疾患はアルツハイマー病である。

30

【 0 0 9 3 】

例示的な実施形態において、本発明の化合物は、CDK8および/またはCDK19および/またはHIPK2および/またはCK2a活性を阻害することによって、動物における疾患を治療する。したがって、本発明は、CDK8および/またはCDK19および/またはHIPK2および/またはCK2a活性を阻害することによって疾患を治療する方法を提供し、この方法は、本発明の化合物を、治療を必要とする動物に投与する工程を含む。

【 0 0 9 4 】

例示的な実施形態において、本発明の化合物は、疾患の初期段階で、または早期発症前にも、または癌の場合の転移を含む顕著な進行の後に使用される。腫瘍に適用される「治療」または「治療する」という用語は、動物の負担の軽減、例えば、細胞増殖速度の低下、罹患した増殖細胞の破壊、腫瘍の量または腫瘍の大きさの減少、腫瘍進行の遅延、または完全な腫瘍抑制を指すことができる。

40

【 0 0 9 5 】

例示的な実施形態において、本発明の化合物は、CDK8および/またはCDK19および/またはHIPK2および/またはCK2aが役割を果たす任意の疾患状態で使用することができる。

【 0 0 9 6 】

例示的な実施形態において、疾患はウイルス感染である。例示的な実施形態において、

50

疾患はヒトパピローマウイルスによるものである。例示的な実施形態において、疾患はヒトパピローマウイルス感染に関連している。

【 0 0 9 7 】

例示的な実施形態において、本発明は、本明細書に記載の疾患を治療するための医薬品の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【 0 0 9 8 】

例示的な実施形態において、本発明の化合物は、単回用量または一連の用量で投与されてもよい。

【 0 0 9 9 】

別の例示的な実施形態において、動物は真核生物である。別の例示的な実施形態において、動物は脊椎動物である。別の例示的な実施形態において、動物は哺乳動物である。別の例示的な実施形態において、動物は齧歯類である。別の例示的な実施形態において、動物はマウスである。別の例示的な実施形態において、動物は馬である。別の例示的な実施形態において、動物は靈長類またはサルである。別の例示的な実施形態において、動物は、サルまたは類人猿である。別の例示的な実施形態において、動物は、ヒトまたは家畜または愛玩動物である。別の例示的な実施形態において、動物はヒトである。別の例示的な実施形態において、動物は、ヤギまたはブタまたはヒツジまたはウマまたは雌ウシまたは雄ウシである。別の例示的な実施形態において、動物はネコである。別の例示的な実施形態において、動物はイヌである。別の例示的な実施形態において、動物はウサギである。

10

【 0 1 0 0 】

V I . 薬学的組成物

別の態様では、本発明は、(a)薬学的に許容される賦形剤と、(b)本発明の化合物とを含む薬学的製剤である。別の態様では、本薬学的製剤は、(a)薬学的に許容される賦形剤と、(b)本明細書に記載の式による化合物とを含む。別の態様では、本薬学的製剤は、(a)薬学的に許容される賦形剤と、(b)本明細書に記載の化合物、またはその塩、プロドラッグ、水和物、もしくは溶媒和物、またはそれらの組み合わせとを含む。別の態様では、本薬学的製剤は、(a)薬学的に許容される賦形剤と、(b)本明細書に記載の化合物、またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物、またはそれらの組み合わせとを含む。別の態様では、本薬学的製剤は、(a)薬学的に許容される賦形剤と、(b)本明細書に記載の化合物、またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物とを含む別の態様では、本薬学的製剤は、(a)薬学的に許容される賦形剤と、(b)本明細書に記載の化合物の塩とを含む。例示的な実施形態において、塩は薬学的に許容される塩である。別の態様では、本薬学的製剤は、(a)薬学的に許容される賦形剤と、(b)本明細書に記載の化合物のプロドラッグとを含む。別の例示的な実施形態において、本薬学的製剤は、(a)薬学的に許容される賦形剤と、(b)本明細書に記載の化合物とを含む。例示的な実施形態において、本薬学的製剤は単位剤形である。例示的な実施形態において、本薬学的製剤は単一の単位剤形である。別の態様において、本発明は、本明細書に記載の組み合わせを含む薬学的製剤である。

20

【 0 1 0 1 】

本発明の薬学的製剤は、選択された投与経路に適合した様々な形態をとることができる。例示的な実施形態において、本発明の薬学的製剤は、経口投与される。例示的な実施形態において、本発明の薬学的製剤は、経口剤形である。当業者であれば、本明細書に記載の化合物を組み込んだ非毒性の薬学的製剤を調製するために用いることができる様々な合成方法を認識するであろう。当業者は、有用な薬学的賦形剤に関する情報について、医薬品添加物ハンドブック、第4版、レイモンド・ロウ編集、などの参考文献を利用することができます。

30

【 0 1 0 2 】

本発明は、以下の実施例によって更に例解される。実施例は、本発明の範囲を定義または限定することを意図するものではない。

【 実施例 】

40

50

【0103】

以下の実施例は、本発明で使用される代表的な化合物の合成を例解し、以下の参考例は、それらの調製における中間体の合成を例解する。これらの実施例は、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、またそのように解釈されるものでもない。本発明は、本明細書に特に記載されている以外の方法で実施されてもよいことは明らかであろう。本発明の多くの修正および変形が、本明細書の教示を考慮して可能であり、したがって、本発明の範囲内である。

【0104】

すべての温度は摂氏で与えられる。室温は20～25℃を意味する。試薬は、商業的供給源から購入するか、標準的な文献手順に従って調製した。特に明記しない限り、反応は窒素の正圧下で実施した。反応容器は、ゴム製セプタムまたはテフロン製のスクリューキャップで密封した。窒素は、大口径の注射針を備えたタイゴン管を通して導入した。真空下での濃縮とは、Buchiロータリーエバポレーターでの溶媒の除去を指す。

10

【0105】

210 nmのAgilent 1050シリーズVWD UV検出器と連結したSupelco discovery C₁₈ 15 cm × 4.6 mm / 5 μmのカラムを使用して、分析HPLCを実施した。条件：溶媒A：H₂O / 1%アセトニトリル / 0.1% HCO₂H；溶媒B：メタノール。

【0106】

プロトン磁気共鳴(¹H NMR)スペクトルは、Varian INOVA NMR分光計[400 MHz (¹H)または500 MHz (¹H)]で記録した。すべてのスペクトルは、示された溶媒で決定した。化学シフトは、テトラメチルシランからのppm低磁場で報告されるが、これらは¹H NMRのそれぞれの溶媒ピークの残留プロトンピークを基準としている。陽子間結合定数は、ヘルツ(Hz)で報告される。

20

【0107】

LCMSスペクトルは、Phenomenex Aqua 5ミクロンC₁₈ 125 50 × 4.60 mmカラムを使用したThermoFinnigan AQA MS ES I機器を使用して取得した。MSプローブのスプレー設定は350 μL/分で、コーン電圧は25 mV、プローブ温度は450℃であった。ELSおよびUV(254 nm)検出を使用してスペクトルを記録した。あるいは、LCMSスペクトルは、エレクトロスプレーイオン化で動作する6130質量分析計を有するAgilent 1200 S L HPLCを使用して取得した。

30

【0108】

シリカゲルクロマトグラフィーは、Teletron ISCO Combiflash CompanionまたはCompanion Rfフラッシュクロマトグラフィーシステムで、5～100 mL/分の可変流量で実施した。使用したカラムは、Teletron ISCO RediSep使い捨てフラッシュカラム(4、12、40、80、または120 gの充填済みシリカゲル)で、シリカゲル10 gあたり最大容量1 gの粗試料で分析した。試料は、フリット(1/イン、1/アウト)を備えたAnaloxixサンプルローディングカートリッジの内のセライト上にセライトに予め充填した。溶離液は、分析時間(14～20分)にわたって直線勾配としてのヘプタン中の0～100%のEtOAc、またはCH₂Cl₂中の0～10%MeOHであった。可変波長UV吸収(200～360 nm)によりピークを検出した。得られた分画を分析し、必要に応じて組み合わせ、減圧下で蒸発させて、精製された物質を得た。

40

【0109】

50 mm Varian Dynamax HPLC 21.4 mm Microsorb Guard - 8 C₁₈カラム、カラム、Varian Prostar 320 UV-vis検出器(254 nm)およびSedex 55 ELS検出器と組み合わせたDyonex Chromeleonオペレーティングシステムを使用して、HPLC精製を実施した。条件：溶媒A：H₂O / 1%のアセトニトリル / 0.1%のHCO₂H；溶媒B

50

: MeOH。精製のための適切な溶媒勾配は、分析HPLC実験の結果に基づいて決定した。得られた分画を分析し、必要に応じて組み合わせ、減圧下で蒸発させて、精製された物質を得た。

【0110】

以下の実験セクションは、本発明による中間体の調製手順および生成物の調製方法を示している。本明細書に開示される材料および方法の両方の適切な置換が、以下に例示される実施例および本発明の範囲に包含される実施例を生み出すことは、当業者には明らかなはずである。

【0111】

使用した溶媒はすべて市販されており、さらに精製することなく使用した。反応は、通常、N₂の不活性雰囲気下で無水溶媒を使用して実行した。

10

【0112】

化合物は、MDL ISIS (商標) Draw 2.5 SP2用のAutonom 2000アドオンまたは市販されている場合はカタログ名を使用して命名される。

【0113】

使用した出発物質は、商業的供給源から入手可能であるか、または文献の手順に従って調製したものであり、報告されたものに従う実験データを有した。

【0114】

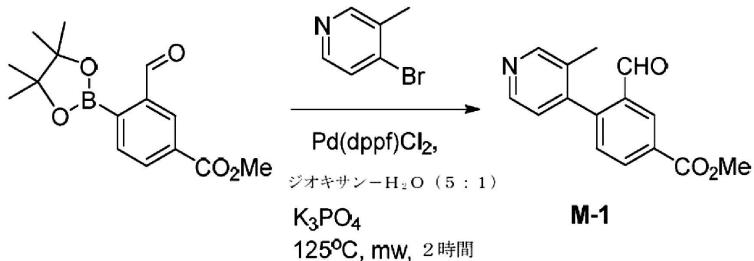
実施例 1

本発明の化合物の合成

20

実験

【化13】



3 - ホルミル - 4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) 安息香酸メチル (M - 1)。25 mL の容器に、4 - ブロモ - 3 - メチルピリジン (233.1 mg、1.317 mmol)、3 - ホルミル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチル (573 mg、1.975 mmol) および Pd (dppf) Cl₂ (97 mg、0.131 mmol) のジオキサン - 水 (5 mL - 1 mL) 中の溶液を導入し、マイクロ波空洞内に配置した。次いで、マイクロ波源のスイッチを入れ、反応混合物を一定のマイクロ波下で 125°C で 2 時間照射した。室温に冷却した後、反応物を濃縮し、ヘキサンと酢酸エチルとの混合物を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - ホルミル - 4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) 安息香酸メチル (332 mg、92%) を得た。C₅H₁₃N₀₃ のLCMS (ESI) : m/z 256.1 [M + H]⁺。

30

【化14】



【0115】

ベンゾ[f]イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (M - 2)。3 - ホルミル - 4 - (

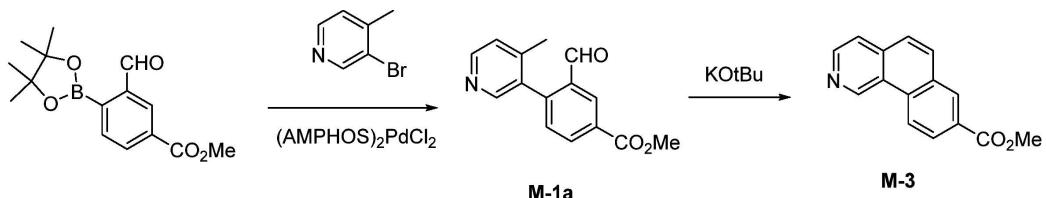
40

50

3 - メチルピリジン - 4 - イル) 安息香酸メチル (332 mg、1.303 mmol) の無水DMF (2 mL) 中の溶液に、DMF (2 mL) 中の KOtBu (293 mg、2.605 mmol) を、N₂ 環境下でゆっくりと添加した。茶色の懸濁液を室温で一晩攪拌し、出発物質の完了時に 0 °C で 1 N の HCl でクエンチした。得られた混合物を蒸発させ、さらに真空下で 3 時間乾燥させた。固体を MeOH (30 mL) および濃 HCl (1 mL) に溶解し、18 時間還流した。室温に冷却した後、混合物を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ベンゾ [f] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (54 mg、2段階で 18%) を得た。C₁₅H₁₁NO₂ の LCMS (ES) : m/z 238.3 [M + H]⁺。

10

【化 15】

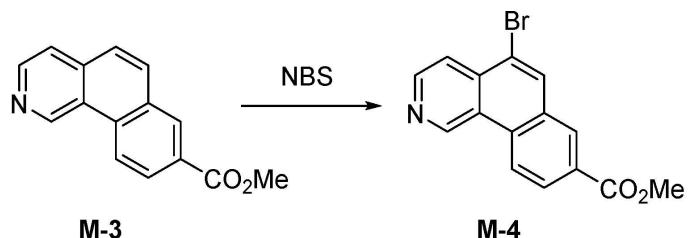


【0116】

ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (M - 3)。M - 2 の合成と同様の手順に従って、標題化合物を、3 - ブロモ - 4 - メチルピリジンと、3 - ホルミル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチルとから調製した。

20

【化 16】



30

【0117】

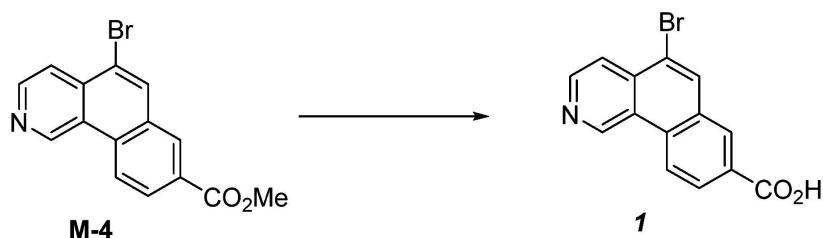
5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (M - 4)。氷 / 水浴下の、ベンゾ [f] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (200 mg、0.84 mmol) の硫酸 (4 mL) 中の溶液に、N - ブロモスクシンイミド (NBS) (188 mg、1.05 mmol) を、激しい攪拌しながら添加した。反応物を攪拌せずに冷蔵庫 (2 °C) に一晩置いた。反応物を氷 / 水で希釈し、35% 水酸化アンモニウム (15 mL) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライൻで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮して、240 mg (92%) の 5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチルを得て、C₁₅H₁₀BrNO₂ の LCMS (ES) : m/z 316 [M + H]⁺ であった。

40

【0118】

化合物 1 ~ 3 の合成 :

【化 17】



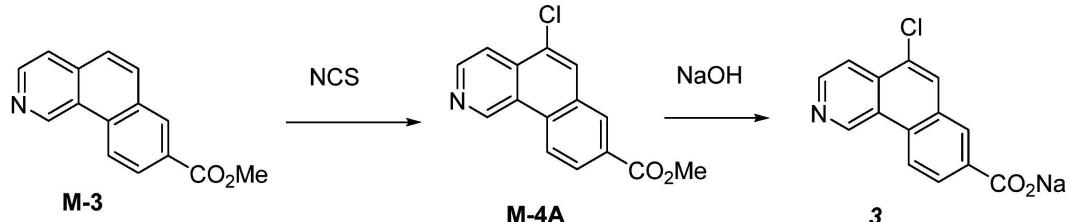
50

5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (1) : 5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (16 mg、0.05 mmol)、0.2 M の NaOH (2.5 mL、0.5 mmol)、THF (3 mL)、およびメタノール (2 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸で酸性化し、濃縮し、水で希釈し、濾過して、8.1 mg の酸を得た。0.2 M の NaOH の 1 当量を添加することにより酸をナトリウム塩に変換し、溶液を凍結乾燥して、8.3 g の 5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウムを得た。¹⁰ ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 10.13 (s、1 H)、8.9 (d、1 H)、8.77 (d、1 H)、8.58 (s、1 H)、8.44 (s、1 H)、8.22 (d、1 H)、8.00 (d、1 H) ppm。C₁₄H₈BrNO₂についてのLCMS(ES) : m/z 302 [M + H]。

【0119】

ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボキン酸ナトリウム (2) この化合物は、実施例 1 と同様の方法で M - 3 から調製した。¹ ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 10.1 (s、1 H)、8.92 (d、1 H)、8.67 (d、1 H)、8.51 (s、1 H)、8.25 (dd、1 H)、8.14 (dd、1 H)、7.88 (d、1 H)、7.82 (dd、1 H) ppm。C₁₄H₉NO₂についてのLCMS(ES) : m/z 224 [M + H]。

【化18】



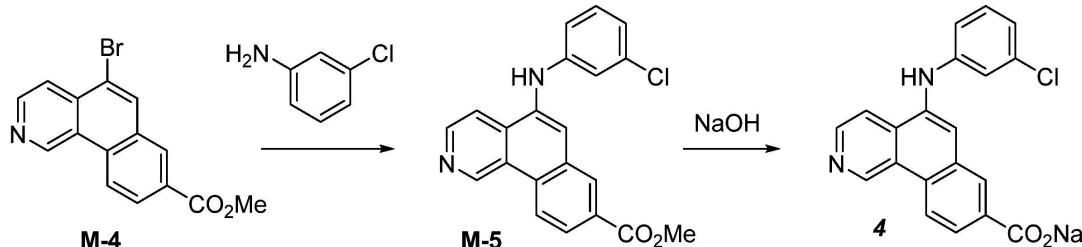
【0120】

5 - クロロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (3) : M - 3 の 5 - クロロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (M - 4 A) への変換は、N - クロロスクシンイミド (NCS) を使用した M - 4 の合成と同様である。次いで、M - 4 A を、実施例 1 と同様の方法で表題化合物に変換した:³⁰ ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 10.21 (s、1 H)、8.93 (d、1 H)、8.82 (d、1 H)、8.48 (s、1 H)、8.43 (s、1 H)、8.25 (dd、1 H)、7.12 (d、1 H) ppm。C₁₄H₈C₁NO₂についてのLCMS(ES) : m/z 258 [M + H]⁺。

【0121】

化合物 4 ~ 5 の合成 :

【化19】



5 - ((3 - クロロフェニル)アミノ)ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (M - 5) : 窒素ガスを、5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (20 mg、0.063 mmol)、酢酸パラジウム (II) (5 mg)、XPhos (20 mg)、トリエチルアミン (26 uL、0.19 mmol)、3 - クロロアニリン (13 uL、0.12 mmol) およびトルエン (3 mL) の混合物を通して 5 分間⁴⁰

泡立てた。混合物を一晩 80℃ に加熱し、周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカ上で、0~40% 酢酸エチル/ヘキサンの勾配で精製して、10mg の生成物 M-5 を得た : m/z 363 [M + H]⁺。

【0122】

5-(3-クロロフェニル)アミノベンゾ[*H*]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(4) : この化合物は、実施例1と同様の方法で M-5 から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.17 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H) ppm. C₂₀H₁₃C₁N₂O₂ のLCMS(ES) : m/z 349 [M + H]⁺

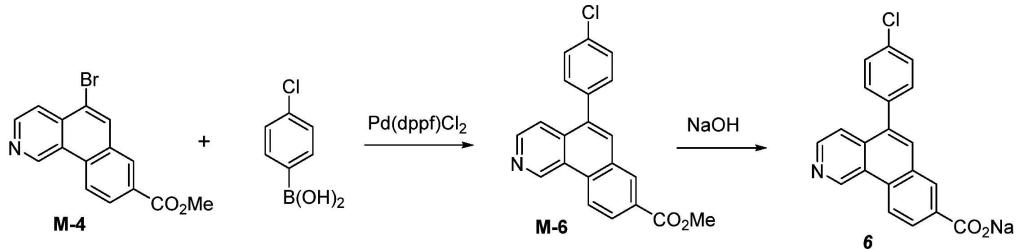
【0123】

5-(4-クロロフェニル)アミノベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(5) : この化合物は、上記の実施例2と同様の方法で、M-4 と 4-クロロアニリンとから調製した。C₂₀H₁₃C₁N₂O₂ のLCMS(ES) : m/z 349 [M + H]⁺

【0124】

化合物 6~8 の合成 :

【化20】



5-(4-クロロフェニル)ベンゾ[*H*]イソキノリン-8-カルボン酸メチル(M-6) : 室素ガスを、5-プロモベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸メチル(20 mg, 0.063 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(5 mg)、フッ化セシウム(4.8 mg, 0.32 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(15 mg, 0.95 mmol)およびジオキサン(3 mL)の混合物を通して5分間泡立てた。混合物を80℃に24時間加熱し、周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカ上で、0~40% 酢酸エチル/ヘキサンでカラム精製して、17mg の 5-(4-クロロフェニル)ベンゾ[*H*]イソキノリン-8-カルボン酸メチル(M-6)を得た : m/z 348 [M + H]⁺。

【0125】

5-(4-クロロフェニル)ベンゾ[*H*]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(6) : 5-(4-クロロフェニル)ベンゾ[*H*]イソキノリン-8-カルボン酸メチル(17 mg)、水酸化リチウム水和物(25 mg)、THF(3 mL)、MeOH(1 mL)、および水(1 mL)を室温で一晩攪拌した。反応物を濃縮し、水で希釈し、酢酸で中和し、濾過して、8.2 mg の酸を得た。0.2M の NaOH の 1 当量を添加することにより酸をナトリウム塩に変換し、凍結乾燥して、標題化合物 7.4 mg の生成物を得た : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.27 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (m, 5H) ppm. C₂₀H₁₂C₁N₂O₂ のLCMS(ES) : m/z 334 [M + H]⁺。

【0126】

上記の同様の方法で、以下の化合物を調製した :

【0127】

10

20

30

40

50

5 - (ピリジン - 3 - イル) ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (7) : 1 H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.24 (s, 1 H), 8.94 (d, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 7.60 (m, 2 H) ppm。C₁₉H₁₂N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 301 [M + H]⁺。

【0128】

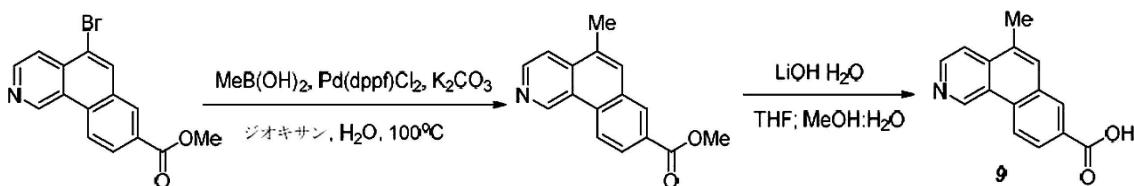
5 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (8) : 1 H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.25 (s, 1 H), 8.98 (d, 1 H), 8.76 (m, 2 H), 8.67 (d, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.62 (m, 2 H) ppm。C₁₉H₁₂N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 301 [M + H]⁺。

10

【0129】

化合物 9 ~ 11 の合成 :

【化21】



20

5 - メチルベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (9) : 5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (28.7 mg, 0.090 mmol)、メチルボロン酸 (200 mg, 3.341 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (0.7 mg, 0.009 mmol) および炭酸カリウム (38 mg, 0.270 mmol) のジオキサン - 水 (3 mL - 1 mL) 中の混合物を、100 で 18 時間加熱した。混合物を EtOAc (10 mL) および水 (10 mL) で希釈した。水層を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン、水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) により精製して、5 - メチルベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチルを得た。C₁₆H₁₃NO₂のLCMS(ES) : m/z 252.2 [M + H]⁺。

30

【0130】

5 - メチルベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (4 mg, 0.01 mmol) の THF / MeOH / H₂O (2 mL, 2 : 1 : 1) 中の溶液に、LiOH (5 mg, 0.11 mmol) を添加し、室温で 10 時間攪拌した。得られた混合物を蒸発させて約 1 mL の混合物とし、0.5 mL の AcOH を添加した。懸濁液を濾過し、濃縮し、分取HPLC により精製して、5 - メチルベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸を得た。対応する酸を、水 / アセトニトリル中の 1 当量の NaOH で処理し、その後、凍結乾燥して、5 - メチルベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸のナトリウム塩を得た。1 H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.1 (s, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.93 (dd, 1 H) ppm。C₁₅H₁₁NO₂のLCMS(ES) : m/z 238 [M + H]⁺。

40

【0131】

以下の化合物は、上記の実施例 4 に記載されている類似の方法で調製した。

【0132】

5 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (10) : 1 H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.2 (s,

50

1 H)、8.90 (d, 1 H)、8.65 (d, 1 H)、8.47 (s, 1 H)、8.23 (dd, 1 H)、8.10 (d, 1 H)、8.00 (s, 1 H)、7.73 (d, 1 H)、7.59 (dd, 1 H)、6.63 (d, 1 H)、6.18 (d, 1 H) ppm。C₁₉H₁₃N₃O₂のLCMS(ES) : m/z 316 [M + H]⁺。

【0133】

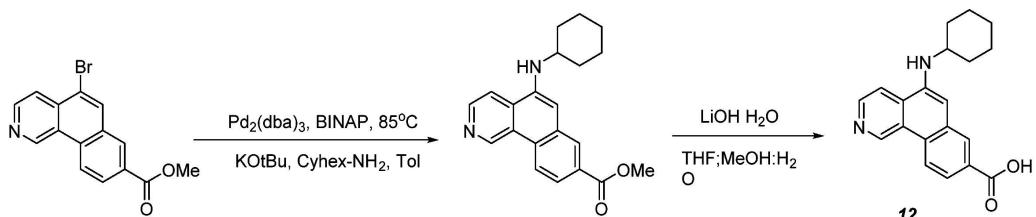
5 - (1H - ピラゾール - 3 - イル)ベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム(11) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.2 (s, 1 H)、8.90 (d, 1 H)、8.70 (d, 1 H)、8.50 (s, 1 H)、8.31 (s, 1 H)、8.24 (d, 1 H)、7.90 (s, 1 H)、7.64 (bs, 1 H)、6.81 (d, 1 H)、6.54 (d, 1 H) ppm。C₁₇H₁₁N₃O₂のLCMS(ES) : m/z 290 [M + H]⁺。
10

【0134】

化合物12～22の合成：

5 - (シクロヘキシリルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム(12)

【化22】



20

5 - ブロモベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (28.7 mg, 0.090 mmol)、KOtBu (19 mg, 0.169 mmol)、BINAP (8 mg, 0.012 mmol)、Pd2(dba)₃ (6 mg, 0.006 mmol) のトルエン (4 mL) 中の溶液に、シクロヘキシリルアミン (12 mg, 0.121 mmol) を添加し、混合物を85℃に4時間加熱した。得られた混合物を真空で濃縮した。粗混合物をカラムクロマトグラフィーで精製して、5 - (シクロヘキシリルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸メチルを得た。C₂₁H₂₂N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 335.4 [M + H]⁺。
30

30

【0135】

メチルエステルを、THF、メタノール、および水の2:1:1混合物(2 mL)に溶解した。LiOH (20 mg)を添加し、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。水、メタノール、および酢酸を添加し、溶液を分取HPLCにより精製して、標題化合物、5 - (シクロヘキシリルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸を得た。対応する酸を、水/アセトニトリル中の1当量のNaOHで処理し、その後、凍結乾燥して、5 - (シクロヘキシリルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム塩を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.0 (s, 1 H)、8.64 (d, 1 H)、8.60 (dd, 1 H)、8.19 (m, 2 H)、7.85 (dd, 1 H)、8.96 (s, 1 H)、5.82 (d, 1 H)、3.53 (m, 1 H)、2.13 (dd, 2 H)、1.80 (m, 2 H)、1.68 (m, 1 H)、1.35 (m, 4 H)、1.23 (m, 1 H) ppm。C₂₀H₂₀N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 321 [M + H]⁺、純度 > 98%。
40

40

【0136】

上記の実施例5と類似の方法で、以下の化合物を調製した：

【0137】

(R) - 5 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸(13) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.2 (s, 1 H)、9.05 (d, 1 H)、8.82 (d, 1 H)、8.64 (s, 1 H)、8.12 (

50

d d、1 H)、8.01(b s、1 H)、7.84(s、1 H)、3.82-8.50(m、4 H)、2.65(m、1 H)、2.05(m、2 H)、1.85(m、2 H) ppm。C₁₉H₁₉N₃O₂のLCMS(ES) : m/z 322 [M+H]⁺。

【0138】

(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)ベンゾ[h]イソキノリン-8-カルボン酸(14) : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.3(s, 1 H)、9.20(b s, 1 H)、9.18(b s, 1 H)、8.96(d, 1 H)、8.89(d, 1 H)、8.63(b s, 1 H)、8.49(s, 1 H)、7.96(d, 1 H)、7.46(s, 1 H)、6.64(m, 1 H)、4.05(m, 1 H)、3.69(m, 1 H)、2.95(m, 1 H)、2.70(dd, 1 H)、2.32(m, 1 H)、2.15(m, 1 H)、1.98(m, 1 H)、1.80(m, 1 H) ppm。C₁₉H₁₉N₃O₂のLCMS(ES) : m/z 322 [M+H]⁺。

10

【0139】

5-(シクロペンチルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(15) : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.0(s, 1 H)、8.63(d, 1 H)、8.60(dd, 1 H)、8.18(d, 1 H)、8.17(d, 1 H)、7.85(dd, 1 H)、6.91(s, 1 H)、5.94(d, 1 H)、4.00(m, 1 H)、2.11(m, 2 H)、1.78-1.60(m, 6 H) ppm。C₁₉H₁₈N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 307 [M+H]⁺。

20

【0140】

5-(sec-ブチルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(16) : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.0(s, 1 H)、8.66(d, 1 H)、8.61(dd, 1 H)、8.20(d, 1 H)、8.18(s, 1 H)、7.85(dd, 1 H)、6.88(s, 1 H)、6.25(t, 1 H)、3.11(m, 2 H)、2.13(m, 1 H)、1.02(d, 6 H) ppm。C₁₈H₁₈N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 295 [M+H]⁺。

20

【0141】

5-(シクロプロピルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(17) : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.0(s, 1 H)、8.64(d, 1 H)、8.62(d, 1 H)、8.20(s, 1 H)、8.02(d, 1 H)、7.88(dd, 1 H)、7.27(s, 1 H)、6.70(s, 1 H)、2.60(m, 1 H)、0.87(m, 2 H)、0.58(m, 2 H) ppm。C₁₇H₁₄N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 279 [M+H]⁺。

30

【0142】

5-(シクロブチルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(18) : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.0(s, 1 H)、8.65(d, 1 H)、8.62(dd, 1 H)、8.18(s, 1 H)、8.17(s, 1 H)、7.87(dd, 1 H)、6.79(s, 1 H)、6.35(d, 1 H)、4.18(m, 1 H)、2.53(m, 2 H)、2.05(m, 2 H)、1.85(m, 2 H) ppm。C₁₈H₁₆N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 293 [M+H]⁺。

40

【0143】

(S)-5-(sec-ブチルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン-8-カルボン酸(19) : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.0(s, 1 H)、8.65(d, 1 H)、8.60(dd, 1 H)、8.16(s, 1 H)、7.85(dd, 1 H)、6.89(s, 1 H)、5.80(d, 1 H)、3.67(m, 1 H)、1.7(m, 1 H)、1.57(m, 1 H)、1.27(d, 3 H)、0.99(t, 3 H) ppm。C₁₈H₁₈N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 295 [M+H]⁺。

40

【0144】

5-(ピペリジン-1-イル)ベンゾ[h]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(20) : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.0(s, 1 H)、

50

8.73 (d, 1H)、8.67 (d, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.08 (d, 1H)、7.94 (d, 1H)、7.56 (s, 1H)、3.03 (m, 2H)、1.80 (m, 4H)、1.64 (m, 4H) ppm。C₁₉H₁₈N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 307 [M + H]⁺。

【0145】

5-(イソプロピルアミノ)ベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(21) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.0 (s, 1H)、8.53 (d, 1H)、8.60 (d, 1H)、8.16 (m, 2H)、7.85 (dd, 1H)、6.92 (s, 1H)、5.83 (d, 1H)、3.88 (m, 1H)、1.31 (d, 6H) ppm。C₁₇H₁₆N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 281 [M + H]⁺。

10

【0146】

(R)-5-(sec-ブチルアミノ)ベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(22) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.2 (s, 1H)、8.84 (d, 1H)、8.75 (m, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.29 (d, 1H)、7.83 (dd, 1H)、7.04 (s, 1H)、6.07 (d, 1H)、3.78 (m, 1H)、1.79 (m, 1H)、1.58 (m, 1H)、1.30 (d, 3H)、1.02 (t, 3H) ppm。C₁₈H₁₈N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 295 [M + H]⁺。

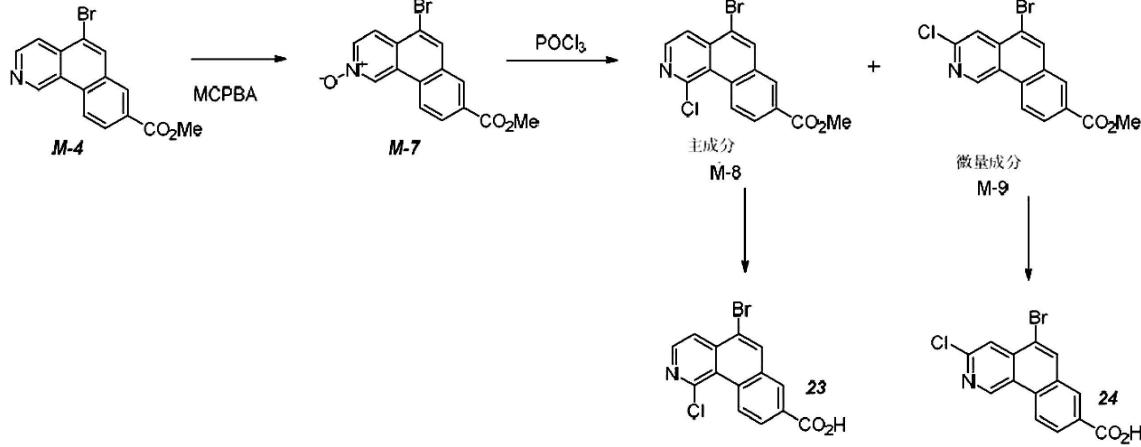
20

【0147】

化合物23~25の合成 :

5-ブロモ-1-クロロベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(23)および5-ブロモ-3-クロロベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(24)

【化23】



30

氷/水浴下の、5-ブロモ-8-(メトキシカルボニル)ベンゾ[*h*]イソキノリン-2-オキシド(M-7) : 5-ブロモベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸メチル(0.954 g、3.0 mmol)のDCM(100 mL)およびメタノール(20 mL)中の溶液に、MCPBA(1.42 g、6.3 mmol)を攪拌しながら添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃で洗浄した(3回)。沈殿物を濾過により収集して、純粋なM-7(0.45 g)を得た。次に、残っている有機濾液を固体K₂CO₃のプラグに通して、残っているMCPBAを除去した。得られたDCM濾液を濃縮して、追加の0.45 gのM-7を得た。総収量0.90 g、m/z 332 [M + H]⁺。総収量0.90 g、m/z 332 [M + H]⁺。

40

【0148】

5-ブロモ-1-クロロベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸メチル(M-8)、5-ブロモ-3-クロロベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸メチル(M-9)

50

: 5 - P O C l 3 (2 . 5 m L) 中のブロモ - 8 - (メトキシカルボニル) ベンゾ [h] イソキノリン 2 - オキシド (6 0 m g) の混合物を 1 1 5 に 1 時間加熱し、濃縮し、 D C M 、続いて水で希釈した。 D C M 層を濃縮し、溶離剤として D C M を使用するシリカのカラムにより、 M - 8 (2 4 m g) および M - 9 (1 4 m g) を得て、 m / z 3 5 0 、 3 5 2 [M + H] ⁺ であった。両方の生成物は、 H N M R で区別することができる。

【 0 1 4 9 】

5 - ブロモ - 1 - クロロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (2 3) : M - 8 (8 5 m g) 、 L i O H (8 0 m g) 、 T H F (1 0 m L) および水 (3 m L) の混合物を、 2 時間攪拌し、濃縮して有機溶媒を除去し、酸性酸で酸性化し、濾過して、 5 - ブロモ - 1 - クロロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸 (7 5 m g) を得た。実施例 1 と同様の手順を使用して、酸をナトリウム塩に変換した: ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) : 1 0 . 1 3 (s 、 1 H) 、 8 . 8 2 (d 、 1 H) 、 8 . 7 5 (d 、 1 H) 、 8 . 4 0 (s 、 1 H) 、 8 . 2 8 (d 、 1 H) 、 8 . 1 7 (d d 、 1 H) 、 7 . 8 4 (s 、 1 H) 、 2 . 5 2 (m 、 1 H) 、 1 . 0 9 (m 、 2 H) 、 0 . 8 2 (m 、 2 H) p p m 。 C 1 7 H 1 3 N O 2 の L C M S (E S) : m / z 2 6 4 [M + H] ⁺ 、 9 5 % 純度。

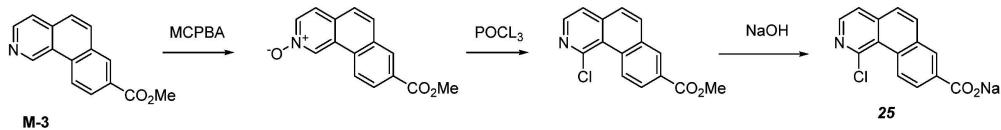
10

【 0 1 5 0 】

5 - ブロモ - 3 - クロロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (2 4) : 上記と同様の手順を使用して、 M - 9 を標題化合物に変換した: ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) : 1 0 . 0 3 (s 、 1 H) 、 8 . 9 0 (d 、 1 H) 、 8 . 6 8 (s 、 1 H) 、 8 . 4 6 (s 、 1 H) 、 8 . 2 7 (d d 、 1 H) 、 8 . 0 5 (s 、 1 H) p p m 。 C 1 4 H 7 B r c l N O 2 の L C M S (E S) : m / z 3 3 6 [M + H] ⁺ 、 > 9 5 % 純度。

20

【 化 2 4 】



【 0 1 5 1 】

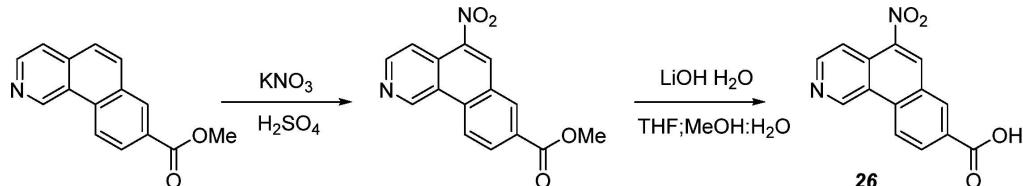
1 - クロロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (2 5)。実施例 6 と同様の手順で M - 3 から標題化合物を調製した: ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) : 9 . 6 4 (d 、 1 H) 、 8 . 4 9 (s 、 1 H) 、 8 . 4 5 (d 、 1 H) 、 8 . 2 3 (d d 、 1 H) 、 8 . 2 1 (d 、 1 H) 、 7 . 9 8 (d 、 1 H) 、 7 . 8 7 (d 、 1 H) p p m 。 C 1 4 H 8 C l N O 2 の L C M S (E S) : m / z 2 5 8 [M + H] ⁺ 、 9 5 % 純度。

30

【 0 1 5 2 】

化合物 2 6 の合成 :

【 化 2 5 】



5 - ニトロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (2 6)。メチルベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボキシレート (4 8 0 m g 、 2 . 0 2 5 m m o l) の濃硫酸 (4 m L) 中の溶液に、 0 度で K N O 3 (6 1 4 m g 、 6 . 0 7 5 m m o l) を少しづつ添加した。反応混合物を 0 度で 0 . 5 時間攪拌し、氷で満たしたフラスコに注いだ。得られた混合物を N H 4 O H で pH 8 ~ 9 に塩基性化し、 E t O A c で抽出した (3 0 m L × 3) 。有機相を M g S O 4 上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、黄色の固体を

50

得た。固体を EtOAc で粉碎して、5 - ニトロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチルを淡黄色固体として得た。C₁₅H₁₀N₂O₄ の LCMS (ES) : m/z 283.1 [M + H]⁺。

【0153】

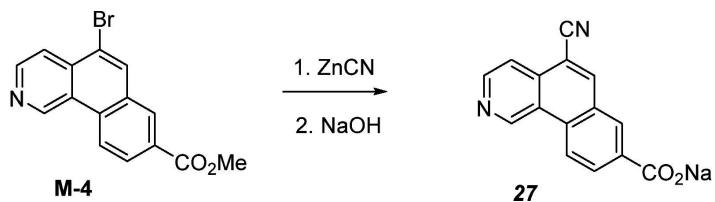
5 - ニトロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (41.1 mg, 0.145 mmol) を、THF、メタノール、および水の 2 : 1 : 1 混合物 (4 mL) 中に溶解した。LiOH (18 mg, 0.436 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。水、メタノール、および酢酸を添加し、溶液を分取 HPLC により精製して、5 - ニトロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸を得た。固体をアセトニトリル中の 0.2 N の NaOH (1.0 eq) で処理し、凍結乾燥して、5 - ニトロベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウムを得た: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.3 (s, 1H)、9.20 (s, 1H)、9.11 (d, 1H)、8.88 (d, 1H)、8.81 (bs, 1H)、8.43 (dd, 1H)、8.33 (d, 1H) ppm。C₁₄H₈N₂O₄ の LCMS (ES) : m/z 269 [M + H]⁺。

10

【0154】

化合物 27 の合成 :

【化 26】



20

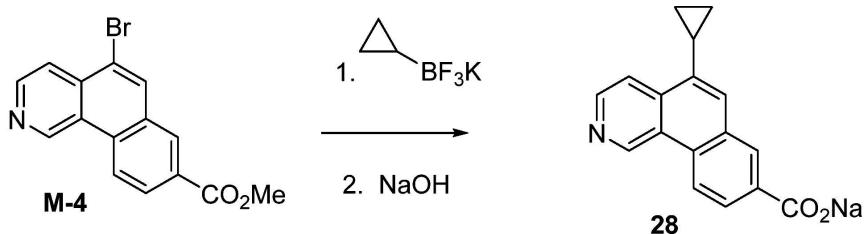
5 - シアノベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (27) : M - 4 (45.2 mg, 0.01 mmol)、シアノ化亜鉛 (13 mg, 0.01 mmol)、Pd (dppf) C₁₂ (14 mg)、ポリ (メチルヒドロシロキサン) (4 滴)、および NMP (2 mL) の混合物を 120 °C で 1 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水でクエンチし、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、シリカ上のカラムクロマトグラフィーで分離し、EtOAc : DCM : ヘキサン (2 : 1 : 1) で溶出して、シアノエステル (純度 90 %) を得た。エステルを加水分解し、実施例 1 と同様の方法で所望のナトリウム塩に変換した: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.21 (s, 1H)、8.94 (m, 2H)、8.81 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.35 (dd, 1H)、7.94 (s, 1H) ppm。C₁₅H₈N₂O₂ の LCMS (ES) : m/z 249 [M + H]⁺。

30

【0155】

化合物 28 の合成 :

【化 27】



40

5 - シクロプロピルベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (28) : メチル 5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボキシレート (25 mg, 0.08 mmol)、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート (35 mg, 0.24 mmol)、Pd (dppf) C₁₂ (11 mg)、Cs₂CO₃ (130 mg, 0.4 mmol)、THF (2 mL)、および水 (0.2 mL) の混合物を、窒素下で 85 °C で一晩加

50

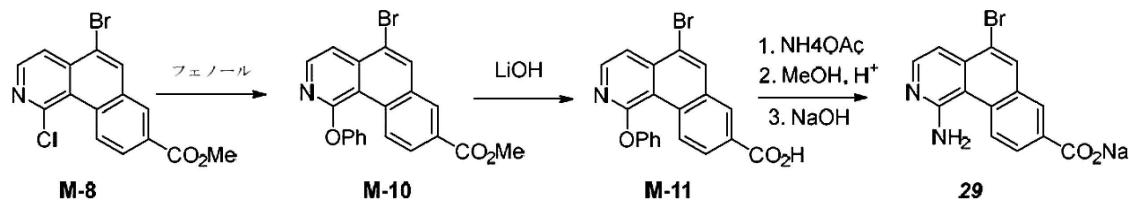
熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトで濾過した。濾液を真空で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、0 ~ 30% EtOAc / ヘキサンの勾配）で精製して、4 mg の所望のエステル中間体を得た。実施例 1 と同じ方法を使用して、エステルを加水分解し、ナトリウム塩（1.5 mg）に変換した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： 10.13 (s, 1H)、8.82 (d, 1H)、8.75 (d, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.28 (d, 1H)、8.17 (dd, 1H)、7.84 (s, 1H)、2.52 (m, 1H)、1.09 (m, 2H)、0.82 (m, 2H) ppm。C₁₇H₁₃NO₂ のLCMS (ES) : m/z 264 [M + H]⁺。

【0156】

化合物 29 ~ 32 の合成 :

10

【化28】



5 - ブロモ - 1 - フェノキシベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボキシレート (M-10) : フェノール (76 mg, 0.8 mmol)、Cs₂CO₃ (326 mg, 1 mmol) の DMF (12 ml) 中の混合物に、M-8 (200 mg, 0.57 mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、セライトで濾過した。濾液をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、溶媒としてのDCM）で精製して、M-10 (140 mg) を得た : m/z 408 [M + H]⁺。

20

【0157】

5 - ブロモ - 1 - フェノキシベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸 (M-11) : M-10 (108 mg)、LiOH 水和物 (110 mg)、THF (20 ml)、および水 (6 ml) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、HOAc で酸性化し、濾過して M-11 (90 mg) を得た : m/z 394 [M + H]⁺。

30

【0158】

1 - アミノ - 5 - ブロモベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (29) : M-11 (90 mg) と酢酸アンモニウム (1900 mg) の混合物を、密封チューブ内で、145 °C で 3 日間加熱した。反応混合物を水で希釈し、濾過して粗アミノ生成物を得て、次いでこれを触媒硫酸を含むメタノール中で 16 時間還流した。得られた粗エステル溶液を濃縮し、NH₄OH で処理し、濾過した。固体をシリカ上のカラムクロマトグラフィー (1 : 1 EtOAc / ヘキサン) により精製し、5.4 mg のエステルを得た。エステルを酸に加水分解し、所望の 1 - アミノ - 5 - ブロモベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (30 mg) に変換した : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.98 (d, 1H)、8.45 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.16 (dd, 1H)、8.12 (d, 1H)、7.33 (d, 1H)、6.66 (br s, 2H) ppm。C₁₄H₉BrN₂O₂ のLCMS (ES) : m/z 317 [M + H]⁺。

40

【0159】

上記の実施例 10 と類似の方法で、以下の化合物を調製した：

【0160】

5 - ブロモ - 1 - (ジメチルアミノ)ベンゾ[h]イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (30) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.00 (d, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.27 (d, 1H)、8.14 (dd, 1H)、7.53 (d, 1H)、2.87 (s, 6H) ppm。C₁₆H₁₃BrN₂O₂ のLCMS (ES) : m/z 345 [M + H]⁺、95% 純度。

50

【0161】

5 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルアミノ) ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (31) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 8.88 (d, 1 H)、8.43 (s, 1 H)、8.34 (s, 1 H)、8.20 (d, 1 H)、8.10 (dd, 1 H)、7.33 (m, 1 H)、7.31 (d, 1 H)、2.85 (m, 1 H)、0.75 (m, 2 H)、0.66 (m, 2 H) ppm。C₁₇H₁₃BrN₂O₂ のLCMS (ES) : m/z 357, 359 [M+、M+2]⁺、95%純度。

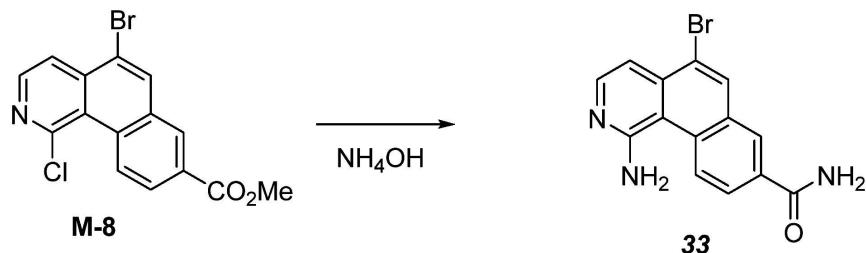
【0162】

5 - ブロモ - 1 - (メチルアミノ) ベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (32) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 8.93 (d, 1 H)、8.44 (s, 1 H)、8.36 (s, 1 H)、8.17 (d, 1 H)、8.14 (d, 1 H)、7.25 (d, 1 H)、7.22 (m, 1 H)、2.98 (d, 3 H) ppm。C₁₅H₁₁BrN₂O₂ のLCMS (ES) : m/z 331, 333 [M+、M+2]⁺、90%純度。
10

【0163】

化合物33の合成

【化29】



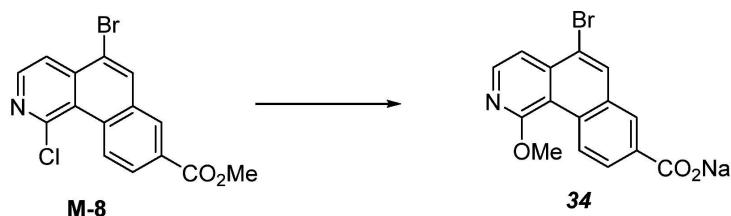
20

1 - アミノ - 5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボキサミド (33)。密封チューブのM - 8 (30 mg) とNH₄OAc (40 mg)との混合物を、95に1週間加熱した。反応混合物を水で希釈し、濾過して、酸とアミドとの粗混合物を得た。粗混合物をNH₄Cl (20 mg)、HATU (20 mg)、DIEA (100 uL)、およびDMFとの反応に供した。得られた反応混合物を水でクエンチし、濾過して、1 - アミノ - 5 - ブロモベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボキサミドを得た: ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 9.13 (d, 1 H)、8.49 (m, 2 H)、8.18 (m, 2 H)、8.13 (dd, 1 H)、7.56 (s, 1 H)、7.35 (d, 1 H)、6.83 (br s, 2 H) ppm。C₁₄H₁₀BrN₃ のLCMS (ES) : m/z 316 [M+H]⁺。
30

【0164】

化合物34の合成:

【化30】



40

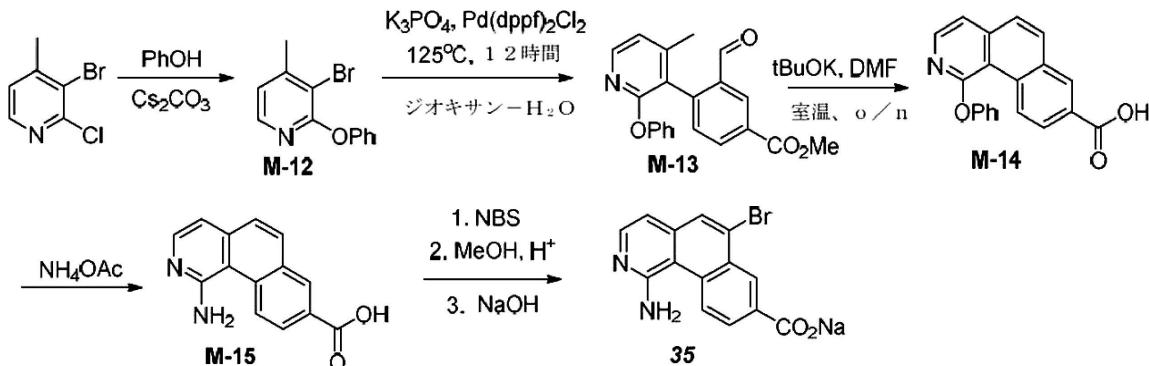
5 - ブロモ - 1 - メトキシベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸ナトリウム (34) : M - 8 (24 mg)、LiOH水和物 (25 mg)、THF (3 mL)、MeOH (1 mL)、および水 (1 mL)の混合物、そして、水 (1 mL)の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応物を濃縮し、水で希釈し、酢酸で中和し、濾過し、分取 (NH₄OAc / CH₃CN) 精製した。実施例1と同様の方法で酸をナトリウム塩に変換して、所望の生成物を得た: ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 9.33 (d, 1 H)、8.62 (s, 1 H)、8.42 (s, 1 H)、8.35 (d, 1 H)、8.21 (d, 1 H) ppm。
50

d d、1 H)、7.77(d、1 H)、4.22(s、3 H) ppm。C 15H 10BrNO 3 のLCMS(ES) : m/z 332 [M + H] +、95%純度。

【0165】

化合物35の合成 :

【化31】



10

3 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - フエノキシピリジン (M - 12)。DMF (6 mL) 中の3 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチルピリジン (320 mg、1.546 mmol)、炭酸セシウム (2.05 g、6.185 mmol) およびフェノール (582.1 mg、6.185 mmol) の混合物を、125 °C に一晩加熱した。得られた混合物を分割し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO4 上で乾燥させ、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - フエノキシピリジンを得た。C12H10BrNO のLCMS(ES) : m/z 264 [M + H] +。

20

【0166】

3 - ホルミル - 4 - (4 - メチル - 2 - フエノキシピリジン - 3 - イル) 安息香酸メチル (M - 13)。3 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - フエノキシピリジン (106.3 mg、0.403 mmol)、3 - ホルミル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル安息香酸メチル (129 mg、0.443 mmol)、K3PO4 (257 mg、1.208 mmol) および XPhosPdG2 (32 mg、0.04 mmol) のジオキサン - 水 (3 mL - 0.6 mL) 中の混合物を、100 °C で 18 時間加熱した。混合物を EtOAc (10 mL) および水 (10 mL) で希釈した。水層を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン、水で洗浄し、MgSO4 上で乾燥させた。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) によって精製して、3 - ホルミル - 4 - (4 - メチル - 2 - フエノキシピリジン - 3 - イル) 安息香酸メチル (866 mg) を得た。C21H17NO4 のLCMS(ES) : m/z 348.1 [M + H] +。

30

【0167】

1 - フエノキシベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸 (M - 14)。3 - ホルミル - 4 - (4 - メチル - 2 - フエノキシピリジン - 3 - イル) 安息香酸メチル (86.6 mg、0.249 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、DMF (1 mL) 中の KOtBu (56 mg、0.499 mmol) を、N2 環境下でゆっくりと添加した。茶色の懸濁液を室温で一晩攪拌し、0 °C で 1 N の HCl でクエンチした。得られた混合物を蒸発させ、シリカゲル上のフラッショナルクロマトグラフィーにより精製して、1 - フエノキシベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (44 mg、47%) を得た。C21H15NO3 のLCMS(ES) : m/z 316.1 [M + H] +。

40

【0168】

1 - アミノベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸 (M - 15)。1 - フエノキシベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸メチル (44 mg、0.139 mmol) と NH4OAc (400 mg) との混合物を密封チューブに入れ、155 °C で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、DMSO / H2O に溶解した。沈殿した固体を水で洗浄し、一晩乾燥させて、1 - アミノベンゾ [h] イソキノリン - 8 - カルボン酸を得た。(27%.)

50

4 mg、83%）。C₁₄H₁₀N₂O₂のLCMS(ES) : m/z 239.2 [M+H]⁺。

【0169】

1-アミノ-6-プロモベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム(35) : 氷/水浴下での硫酸中の1-アミノベンゾ[*h*]イソキノリン-8-カルボン酸(8.2 mg)を、NBS(6.2 mg)に添加した。NBSが完全に溶解した後、反応混合物を冷蔵庫(2)に一晩置いた。反応混合物を水で希釈し、NH₄OHでクエンチし、濾過した。得られた固体を、硫酸触媒と一緒にメタノール中で一晩還流し、水系後処理の後、カラムを精製して、5 mgのエステルを得た。エステルを加水分解し、所望のナトリウム塩に(35)に変換した：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 8.92(d, 1H)、8.35(s, 1H)、8.10(m, 3H)、7.78(d, 1H)、6.65(br s, 2H) ppm。C₁₄H₉BrN₂O₂のLCMS(ES) : m/z 317、319 [M+, M+2]⁺、95%純度。
10

【0170】

実施例 2

HIPK2酵素活性阻害：選択された化合物のIC50値の決定

HIPK2阻害に関する半阻害濃度(IC50)は、Thermo Fisher Scientific's Select Screen(商標) Biochemical Kinase Profiling Service(Waltham, MA)からのZ'-LYTE(商標)を使用することにより、本発明の化合物について決定した。化合物を、ウェル中の1%のDMSO(最終)でスクリーニングした。10点滴定では、開始濃度から3倍連続希釈を実施した。2X HIPK2/Ser/Thr 09混合物を、50 mMのHEPES pH 7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA中で調製した。黒い384ウェルプレートCorningカタログ番号4514)をアッセイに使用した。
20

【0171】

100 nLの、100%のDMSO中の100X試験化合物、2.4 uLのキナーゼ緩衝液(50 mMのHEPES pH 7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA)、5 μLの2X HIPK2/Ser/Thr 09、および2.5 uLの4X ATP溶液を混合し、30秒間攪拌した。次いで、キナーゼ反応物を室温で60分間インキュベートした。最終の10 uLのキナーゼ反応は、50 mMのHEPES pH 7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA中の3.53~19 ngのHIPK2および2 μMのSer/Thr 09からなった。1時間のキナーゼ反応インキュベーションの後、5 uLの発色試薬Aの1:512希釈液を添加する。30秒間プレートを振った後、反応プレートを室温でさらに60分間インキュベートした。次いで、プレートをプレートリーダーとして蛍光プレートリーダー(CLARIOstar, BMG Labtech, Germany)で読み取り、IDBSのXLfitを使用してデータを分析した。用量反応曲線は、モデル番号205(シグモイド用量反応モデル)に適合した曲線であった。曲線の下部が-20%~20%の阻害に収まらない場合、0%の阻害に設定した。曲線の上部が70%~130%の阻害に収まらない場合、100%の阻害に設定した。
30

【0172】

CK2 1酵素活性阻害：選択した化合物のIC50値の決定

CK2 1阻害に関する半阻害濃度(IC50)は、Thermo Fisher Scientific's Select Screen(商標) Biochemical Kinase Profiling Service(Waltham, MA)からのZ'-LYTE(商標)を使用することにより、本発明の化合物について決定した。化合物を、ウェル中の1%のDMSO(最終)でスクリーニングした。10点滴定では、開始濃度から3倍連続希釈を実施した。2X CSNK2A1(CK2 1)/Ser/Thr 11混合物を、50 mMのHEPES pH 7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMの
40

10

20

30

40

50

MgCl₂、1 mMのEGTA中で調製した。黒い384ウェルプレートCorningカタログ番号4514)をアッセイに使用した。100 nLの、100%のDMSO中の100X試験化合物、2.4 uLのキナーゼ緩衝液(50 mMのHEPES pH 7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA)、5 uLの2X CSNK2A1(CK2-1)/Ser/Thr 11、および2.5 uLの4XATP溶液を混合し、30秒間攪拌した。次いで、キナーゼ反応物を室温で60分間インキュベートした。最終の10 μLのキナーゼ反応は、50 mMのHEPES pH 7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA中の0.68~25.7 ngのCSNK2A1(CK2-1)および2 μMのSer/Thr 11からなった。1時間のキナーゼ反応インキュベーションの後、5 uLの発色試薬Bの1:16希釈液を添加する。30秒間プレートを振った後、反応プレートを室温でさらに60分間インキュベートした。次いで、プレートを、蛍光プレートリーダー(CLARIOstar、BMG Labtech, Germany)で読み取り、IDBSのXLfitを使用してデータを分析した。用量反応曲線は、モデル番号205(シグモイド用量反応モデル)に適合した曲線であった。曲線の下部が-20%~20%の阻害に収まらない場合、0%の阻害に設定した。曲線の上部が70%~130%の阻害に収まらない場合、100%の阻害に設定した。

【0173】

CDK8酵素活性阻害：選択された化合物のIC50値の決定

CDK8阻害に関する半阻害濃度(IC50)は、ThermoFisher Scientific's SelectScreen(商標)Biochemical Kinase Profiling Service(Waltham, MA)からのLanthascreen(商標)Euキナーゼ結合アッセイを使用することにより、本発明の化合物について決定した。化合物を、ウェル中の1%のDMSO(最終)でスクリーニングした。10点滴定では、開始濃度から3倍連続希釈を実施した。

【0174】

2X CDK8/サイクリックC/Eu抗HiS混合物を、キナーゼ緩衝液A(50 mMのHEPES pH 7.5、0.01%のBRIJ-35、10 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA)中で調製する。バーコード化された少量の白い384ウェルプレート(Greinerカタログ番号784207)をアッセイに使用した。100%DMSO中の160 nLの100X試験化合物、3.84 uLのキナーゼ緩衝液A、8 uLの2X CDK8/サイクリンC/Eu抗HiS混合物、および4 uLの4Xトレーサー236を混合し、30秒間振盪した。次いで、キナーゼ反応物を室温で60分間インキュベートした。1時間のキナーゼ反応インキュベーション後、プレートを、蛍光プレートリーダー(Infinite F500, Tecan Systems Inc, USA)で読み取り、IDBSのXLfitを使用してデータを分析した。用量反応曲線は、モデル番号205(シグモイド用量反応モデル)に適合した曲線であった。曲線の下部が-20%~20%の阻害に収まらない場合、0%の阻害に設定した。曲線の上部が70%~130%の阻害に収まらない場合、100%の阻害に設定した。

【0175】

CDK19(不活性)酵素活性阻害：選択された化合物のIC50値の決定

CDK19(不活性)阻害に関する半阻害濃度(IC50)は、ThermoFisher Scientific's SelectScreen(商標)Biochemical Kinase Profiling Service(Waltham, MA)からのLanthascreen(商標)Euキナーゼ結合アッセイを使用することにより、本発明の化合物について決定した。CDK19(不活性)(CDK19がCDK11に等しいことに留意されたい)阻害に関する半阻害濃度(IC50)は、ThermoFisher Scientific's SelectScreen(商標)Biochemical Kinase Profiling Service(Waltham, MA)からのLanthascreen(商標)Euキナーゼ結合アッセイを使用することにより

10

20

30

40

50

、本発明の化合物について決定した。化合物を、ウェル中の1%のDMSO(最終)でスクリーニングした。10点滴定では、開始濃度から3倍連続希釀を実施した。

【0176】

2X CDK19(不活性)/Eu抗HiS混合物を、(50mMのHEPES pH7.5、0.01%のBRIJ-35、10mMのMgCl₂、1mMのEGTA)中で調製する。バーコード化された少量の白い384ウェルプレート(Greinerカタログ番号784207)をアッセイに使用した。100%DMSO中の160nLの100X試験化合物、3.84uLのキナーゼ緩衝液A、8uLの2X CDK19(不活性)/Eu抗GST混合物、および4uLの4Xトレーサー236を混合し、30秒間振盪した。次いで、キナーゼ反応物を室温で60分間インキュベートした。1時間のキナーゼ反応インキュベーション後、プレートを蛍光プレートリーダー(Infiniti F500、Tecan Systems Inc.米国)で読み取り、IDBSのXLfitを使用してデータを分析しました。用量反応曲線は、モデル番号205(シグモイド用量反応モデル)に適合した曲線であった。曲線の下部が-20%~20%の阻害に収まらない場合、0%の阻害に設定した。曲線の上部が70%~130%の阻害に収まらない場合、100%の阻害に設定した。

【0177】

本発明の化合物のこれらのアッセイから得られたデータを以下に提供する。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物番号	化学名	HIPK2 IC50 (nM)	CK2a IC50 (nM)
1	5-ブロモベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	A	A
2	ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	C	A
3	5-クロロベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	B	A
4	5-((3-クロロフェニル)アミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	B	A
5	ナトリウム5-((4-クロロフェニル)アミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキシレート	B	A
6	5-(4-クロロフェニル)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	C	B
7	5-(ビリジン-3-イル)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	C	A
8	ナトリウム5-(ビリジン-4-イル)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキシレート	C	A
9	5-メチルベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	B	A
10	5-(6-アミノビリジン-3-イル)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	B	A
11	5-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	C	A
12	5-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	B	A
13	(R)-5-(ペリジン-3-イルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸	C	C
14	(R)-5-(3-アミノペリジン-1-イル)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸	D	A
15	5-(シクロベンチルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	B	A
16	5-(sec-ブチルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	B	A
17	5-(シクロプロビルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	A	A
18	5-(シクロブチルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキン酸ナトリウム	B	A
19	(S)-5-(sec-ブチルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸	C	A
20	5-(ペリジン-1-イル)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	B	A
21	5-(イソプロビルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	B	A
22	(R)-5-(sec-ブチルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	A	A
23	5-ブロモ-1-クロロベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	B	A
24	5-ブロモ-3-クロロベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	D	C
25	1-クロロベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	C	A
26	5-ニトロベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	B	A
27	5-シアノベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	B	A
28	5-シクロプロビルベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	B	A
29	1-アミノ-5-ブロモベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	A	A
30	5-ブロモ-1-(ジメチルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	C	C
31	5-ブロモ-1-(シクロプロビルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	C	C
32	5-ブロモ-1-(メチルアミノ)ベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	C	B
33	1-アミノ-5-ブロモベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボキサミド	B	C

【表 1 - 2】

34	5-ブロモ-1-メトキシベンゾ [h] イソキノリン-8-カルボン酸ナトリウム	C	B
35	ナトリウム1-アミノ-6-ブロモベンゾ [H] イソキノリン-8-カルボキシレート	A	B

C D K 8 および C D K 1 9 に対する化合物 2 9 の I C 5 0 データは、それぞれ A および A である。

ここで、A : < 3 0 0 n M ; B : < 1 0 0 0 かつ > 3 0 0 n M ; C : < 5 0 0 0 かつ > 1 0 0 0 n M および D : 5 0 0 0 n M である。

【0178】

実施例 4

急性骨髄性白血病 (A M L) のデータ

細胞生存率法およびデータ :

M V - 4 - 1 1 細胞 (ATCC C R L - 9 5 9 1) 、 R S 4 ; 1 1 (ATCC C R L

10

20

30

40

50

- 1 8 7 3) および TG - 1 (ATCC C R L 1 6 0 8) は、 ATCC から取得した。 MOLM14 (ACC777) は、 DSMZ から取得した。すべての細胞は、化合物を用いた試験 (n = 3) のために、ウェルあたり 5 0 0 0 個の細胞で 3 通りにプレーティングした (9 6 ウェル) 。 3 日目に、すべてのウェルで同じ量を、新鮮な培地と化合物で分割した。 7 日目に、 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) を実施して、応答を測定した。細胞生存率アッセイでは、 2 つの独立した実験が行われた。

【表 2】

AML 細胞株に対する化合物 29 の細胞生存率 (IC₅₀)

MV-4-11	MOLM-14	RS4;11	TG-1	SET-2
A	A	A	A	A

10

ここで、 A : < 1 μM ; 1 μM < B < 10 μM である。

AML 癌細胞株 (MV - 4 - 1 1 、 MOLM - 1 4 、 RS4 ; 1 1 、 TG - 1 および SET - 2) を化合物 29 で処理した。化合物 29 は、すべての AML 細胞株の細胞生存率アッセイで 1 μM 未満の効力を示し、化合物 29 が AML 癌細胞株の治療に有効であることを示した。

【 0 1 7 9 】

ウエスタンプロット :

細胞株の場合：すべての細胞を、 1 ウェルあたり 5 × 1 0 ⁵ 個の細胞で 1 % の FBS を含有する培地で一晩プレーティングした (6 ウェル) 。次いで、化合物 29 を 1 % の FBS を含有する培地とともに異なる濃度で添加した。 1 6 時間後、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤 (8 8 6 6 9 、 Thermo Fisher Pierce) を含む M - per Mammalian Protein Extraction Reagent (7 8 5 0 1 、 Thermo Fisher Scientific) を細胞を溶解した。 Pierce BCA タンパク質アッセイキット (# 2 3 2 2 7) を使用して、総タンパク質濃度を測定した。

【 0 1 8 0 】

組織の場合：組織をホモジナイズし、 T - per Mammalian タンパク質抽出試薬 (7 8 5 1 0 、 Thermo Fisher Scientific) を使用してタンパク質を抽出した。薬力学的研究では、腫瘍を有するマウスを、ビヒクリル、 1 0 mg / kg 、 5 0 mg / kg 、 1 0 0 mg / kg で 6 時間処理した。治療の 6 時間後、さらなる処置のために腫瘍を摘出した。

20

30

【 0 1 8 1 】

タンパク質を SDS - PAGE で分離し、ニトロセルロース膜に移した。免疫プロットは、特定の抗体、すなわち、蛍光体 - Stat1 - pS727 (8 8 2 6 、 Cell signaling) 、 総 - Stat1 (1 4 9 9 4 、 Cell signaling) 、 Phospho - Stat3 (Tyr705) (9 1 3 1 、 Cell signaling) 、 Stat3 (9 1 3 9 、 Cell signaling) 、 pSTAT5 - pS726 (ab128896 、 abcam) 、 stat5 (9 4 2 0 5 、 Cell signaling) 、 YAP (1 4 0 7 4 、 Cell signaling) 、 CYR61 (1 4 4 7 9 、 Cell signaling) 、 CTGF (ab6992 、 Abcam) 、 c - Myc (1 3 9 8 7 、 Cell signaling) 、 Mcl - 1 (9 4 2 9 6 、 Cell signaling) および GAPDH (AM4300 、 Invitrogen) を使用して実施した。(図 1A 、図 1B 、図 1C) 。 MV - 4 - 1 1 癌細胞株を、それぞれ、 2 4 時間および 4 8 時間、様々な濃度の化合物 29 (3 0 nM ~ 1 0 μM) で処理した。上記の治療のウエスタンの結果は、 2 4 時間設定と 4 8 時間設定の両方で化合物 29 を処理すると、 p - STAT1 (Ser727) 、 p - STAT3 (Tyr705) 、 p - STAT5 (Ser726) のレベルの用量反応下方制御を示した。結果は、化合

40

50

物 29 が 24 時間および 48 時間の治療後の用量反応様式で p - S T A T 1 (S e r 7 2 7)、 p - S T A T 3 (T y r 7 0 5) および p - S T A T 5 (S e r 7 2 6) のレベルを下方制御できることを示唆している。ウエスタンの結果はまた、化合物 29 を 48 時間処置した際の Y A P 、 C Y R 6 1 、 C T G F 、 C - M Y C 、および M C L - 1 のレベルの用量反応も示しており、化合物 29 が、 M V - 4 - 1 1 A M L 癌細胞株の Y A P 、 C Y R 6 1 、 C T G F 、 C - M Y C 、および M C L - 1 のレベルを下方制御できることを示唆している（図 1 D ）。化合物 29 が S T A T 経路と Y A P を調節できるかどうかをさらに証明するために、別の A M L 癌細胞株である M O L M - 1 4 を様々な濃度（ 3 0 n M ~ 3 μ M ）の化合物 29 で、それぞれ 24 時間および 48 時間処置した。上記の治療のウエスタン結果は、化合物 29 の処置の際に、 p - S T A T 1 (S e r 7 2 7) 、 p - S T A T 3 (T y r 7 0 5) 、 p - S T A T 5 (S e r 7 2 6) および Y A P のレベルの用量反応が、 M O L M - 1 4 A M L 癌細胞株において、 p - S T A T 1 (S e r 7 2 7) 、 p - S T A T 3 (T y r 7 0 5) 、および p - S T A T 5 (S e r 7 2 6) を下方制御できることを示した。これらの結果は、化合物 29 が A M L 癌細胞株における p - S T A T 1 、 p - S T A T 3 、 p - S T A T 5 および Y A P の制御に有効であることを確認した（図 1 E ）。

【 0 1 8 2 】

実施例 5

M V - 4 - 1 1 マウス異種移植片モデル（図 2 A ~ 2 B ）：

40 匹の C R 雌 N C r n u / n u マウス（ C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s ）の脇腹に、皮下注射で 5 0 % マトリゲル液中の $1 \times 1 0 ^ 7$ M V - 4 - 1 1 細胞を注射した。 M V - 4 - 1 1 細胞の場合、細胞注入量は 0 . 1 m L / マウスである。開始日のマウスの年齢は、 8 ~ 1 2 週齢である。腫瘍が 2 週間後に成長したときにペアマッチを実行し、処置を開始する。化合物 29 は、 1 日 2 回、 2 1 日間連続して経口投与された。体重および腫瘍サイズは、 3 日ごとに測定した。

【 0 1 8 3 】

M V - 4 - 1 1 異種移植片モデルでは、マウスを 5 0 m g / k g の化合物 29 で、 2 1 日間処置した（経口、 1 日 2 回（ b . i . d ））。対照群とビヒクル群からの腫瘍体積を測定し、比較した。統計的有意性を計算し、グラフに示した。処置群の腫瘍は、各測定時点で対照群の腫瘍と比較して程度が小さく、最後の測定時点で対照群の腫瘍の約半分のサイズにしか達していなかった。腫瘍体積のグラフは、化合物 29 が M V - 4 - 1 1 異種移植モデルで腫瘍の成長を阻害するのに有効であることを証明した。両群のマウスの体重を測定し、プロットした。データは、 2 1 日間の処置中、マウスは体重減少を被らなかつたため、処置されたマウスで化合物 29 が十分に忍容されることを示唆している。これらの得られたデータの 2 つのセットは、まとめると、化合物 29 が、 M V - 4 - 1 1 A M L 異種移植モデルに有効であることを実証した。

【 0 1 8 4 】

M O L M - 1 4 マウス異種移植片モデル（図 2 C 、 2 D 、 2 E 、 2 F 、 2 G ）：

40 匹の胸腺欠損ヌードマウス（ T a c o n i c B i o s c i e n c e s ）の脇腹に、皮下注射で 5 0 % マトリゲル液中の $5 \times 1 0 ^ 6$ M O L M - 1 4 細胞を注射した。 M O L M - 1 4 の場合、細胞注入量は、 0 . 2 m L / マウスである。開始日のマウスの年齢は、 1 2 ~ 1 4 週齢である。腫瘍が 2 週間後に成長したときにペアマッチを実行し、処置を開始する。化合物 29 を生理食塩水に溶解し、 3 週間の 5 日間オン / 2 日間オフのスケジュールで 1 日 2 回経口投与した。体重および腫瘍サイズは、マウスが処置される 2 日ごとに測定した。最後の投与後、腫瘍収集のためにマウスを安楽死させた。

【 0 1 8 5 】

A M L 異種移植片モデルにおける化合物 29 の有効性をさらに証明するために、別のモデル、 M O L M 異種移植片モデルを採用した。 M O L M - 1 4 異種移植片モデルでは、マウスを 5 0 m g / k g の化合物 29 で、 2 1 日間処置した（経口、 1 日 2 回（ b . i . d ））。対照群とビヒクル群からの腫瘍体積を測定した。統計的有意性を計算し、グラフに

10

20

30

40

50

示した。対照群からの腫瘍は21日間の実験で急速に成長し続ける野に対し、処置群からの腫瘍の成長は化合物29によって大幅に阻害された。腫瘍体積のグラフは、MOLM-14異種移植片モデルにおける化合物29の有効性を証明した。両群のマウスの体重を測定し、プロットした。データは、処置中に、処置群のマウスが許容可能な体重減少(<5%)のみを被ったことを示しており、化合物29は治療されたマウスによって十分に忍容されることを示している。これらの2つのデータセットは、化合物29が、MV-4-11AML異種移植片モデルだけでなく、MOLM-14AML異種移植片モデルにも有効であることを実証した。

【0186】

MOLM-14異種移植片研究からの腫瘍を収集し、ウエスタン分析のために処理した。上に示すウエスタンの結果では、処置群から3匹のマウスの試料におけるp-SSTAT1(Ser727)のレベルは、対照群からの3匹のマウスの試料のレベルと比較してはるかに低かった。同じ現象がp-SSTAT5(Ser726)のレベルでも観察され、処置群ではより低いレベルのp-SSTAT5を示した。これらの結果は、化合物29による処置がインビボでp-SSTAT1(Ser727)およびp-SSTAT(Ser726)のレベルを下方制御し、STAT経路を通してのMOLM-14AML異種移植片研究における化合物29の有効性を説明できることを示唆している。

【0187】

化合物29で処置したMOLM-14異種移植片研究の薬力学的研究では、p-SATA1(Ser727)の下方制御の用量反応(10mg/kg, 50mg/kgおよび100mg/kg)が観察された。ここでのウエスタンの結果は、インビボでの研究において、化合物29は用量反応的にp-SSTAT1(Ser727)のレベルを下方制御できることを示唆している。これは、化合物29が、AML異種移植片モデルにおいてインビボでSTAT経路を下方制御できることを提供した。

【0188】

実施例 6

急性リンパ芽球性白血病、結腸癌、乳癌、子宮頸癌、中皮腫および肺癌のデータ
細胞生存率アッセイ

CLL-119、HeLa、HCT116、MCF7、Colo205、SW620、
H2052、MSTO-211H、U-251、Colo357、OE33、HuH-7
、A549、BT474、A204、およびH290細胞はUCSF CellおよびGenome Engineering Coreから取得した。A549-BRM3およびH2030-BRM3は、UCSF胸部腫瘍学研究室からのものであった。すべての細胞は、化合物を用いた試験(n=3)のために、ウェルあたり500個の細胞で3通りにブレーティングした(96ウェル)。培地は、3日目に1回交換した。7日目に、Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega)を実施して、応答を測定した。細胞生存率アッセイでは、2つの独立した実験が行われた。

【表3】

様々な癌細胞株に対する化合物29の細胞生存率(IC₅₀)

CLL-119	HCT116	Colo205	SW620	HeLa	MCF7	H2052	H2030-BRM3	A549
A	B	A	B	B	B	B	A	B
A549-BRM3	OE33	U-251	Colo357	Huh-7	MSTO-211H	H290	A204	BT474
B	A	B	B	A	B	B	B	B

ここで、A:<1μM; 1μM<B<10μMである。

化合物29の細胞生存率データは、化合物29が急性リンパ芽球性白血病(CLL-119)、結腸癌(HCT116、Colo205、SW620)、子宮頸癌(HeLa)、

10

20

30

40

50

乳癌（MCF7、BT474）、中皮腫（H2052、H290、MSTO-211H）、肝臓癌（HuH-7）、食道癌（OE33）、膠芽腫（U-251）、膀胱癌（Colo357）、肉腫（A204）および肺癌（A549、A549-brm3、H2030-brm3）を含む様々な癌細胞株の増殖を阻害するのに有効であることを証明した。

【0189】

実施例7

大腸癌、乳癌、子宮頸癌、肺癌における化合物29と解糖阻害剤との相乗作用

化合物29と2DGとの相乗効果実験の方法：

SW620細胞は、5mMの2-DGおよび異なる濃度の化合物29（0～10μM）を用いて、試験（n=3）のために1ウェル当たり500細胞で3通りでプレーティングした（96ウェル）。培地は、3日目に1回交換した。7日目に、CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay（Promega）を実施して、応答を測定した。細胞生存率アッセイでは、2つの独立した実験が行われた。

【表4】

化合物29は、結腸直腸癌細胞株SW620において2DGとの
相乗作用を示す

化合物29 + 5 mM 2DG	化合物29
A	B

ここで、A : < 1 μM ; 1 μM < B < 10 μMである。

【0190】

癌の特徴の1つは、その好気性解糖（つまり、ワールブルク（Warburg）効果）である。CDK8キナーゼは、グルコース代謝に必要な複数の遺伝子（例えば、GLUT1）の転写に必要である。CDK8の阻害は、グルコースの取り込みと解糖を低下させ、癌細胞をグルコース類似体2-デオキシ-Dグルコース（2DG）などの解糖阻害剤に対して感作させる。化合物29は、結腸直腸癌細胞株SW620の生存率アッセイにおいて2DGと相乗作用を示す。2DGとの併用治療は生存率をさらに低下させ、化合物29が癌細胞に対する2DGの効果を増強できることを確認した。これらの結果は、化合物29および解糖の薬理学的阻害が、結腸直腸癌、および肺癌ならびに中皮腫などの他の腫瘍型を標的とするための有効な戦略であることを示している。

【0191】

本明細書に記載した実施例および実施形態は、単に例示を目的とし、それを踏まえた様々な修正または変更が当業者に示唆され、本出願の趣旨および権限ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれることが理解される。本明細書で引用した全ての刊行物、特許、および特許出願は、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

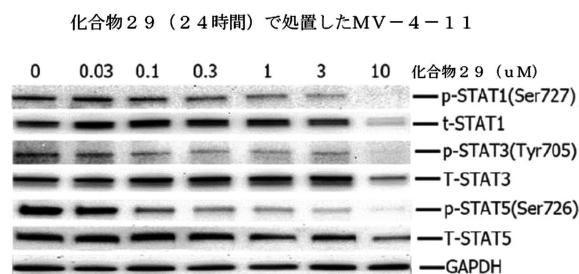
30

40

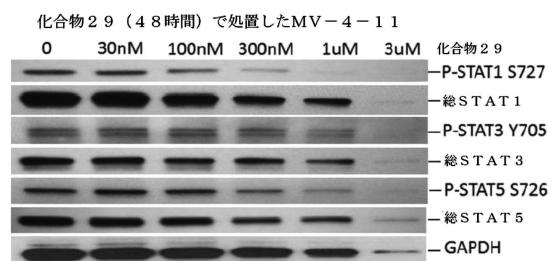
50

【図面】

【図 1 A】

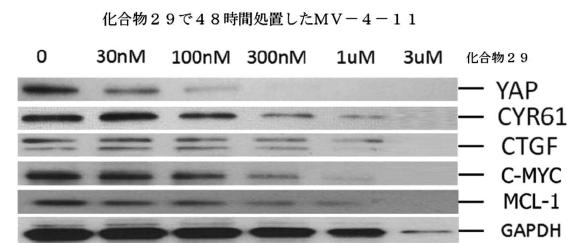


【図 1 B】

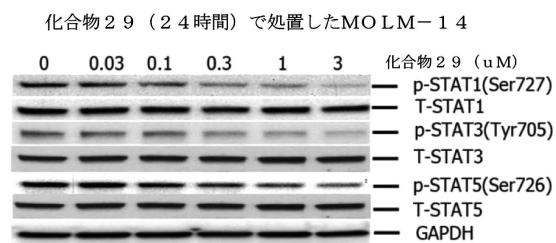


10

【図 1 C】

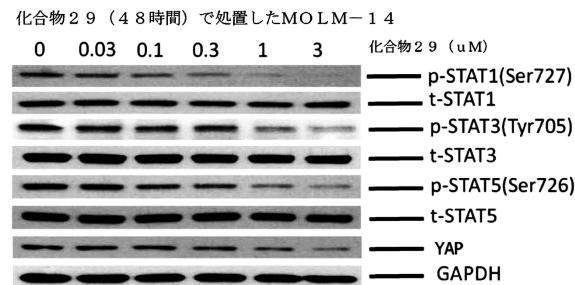


【図 1 D】

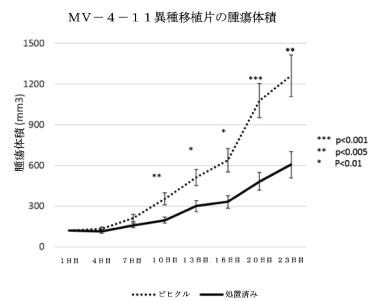


20

【図 1 E】



【図 2 A】

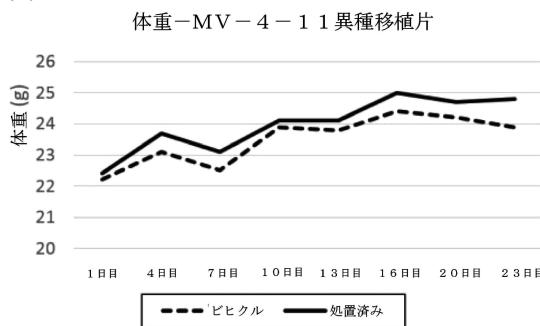


30

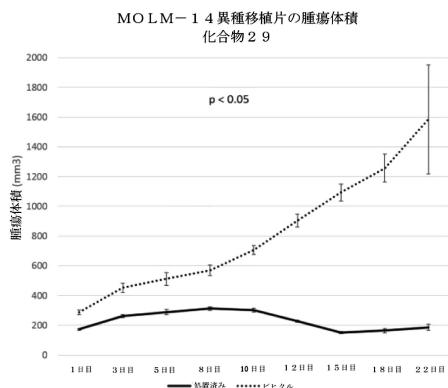
40

50

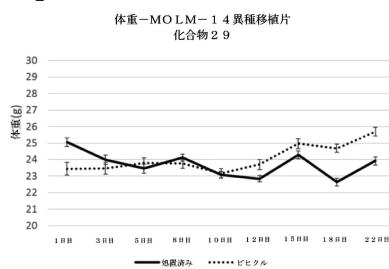
【図 2 B】



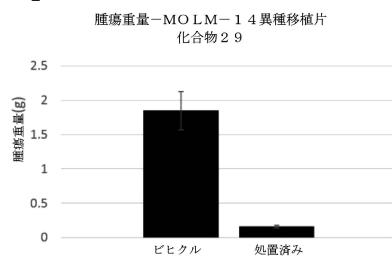
【図 2 C】



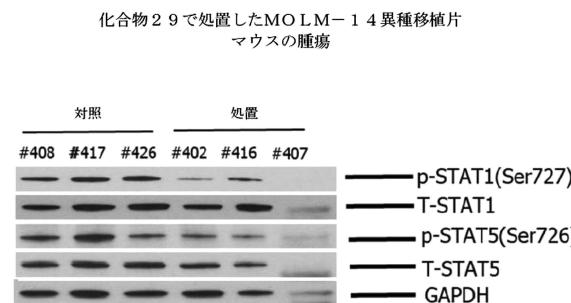
【図 2 D】



【図 2 E】

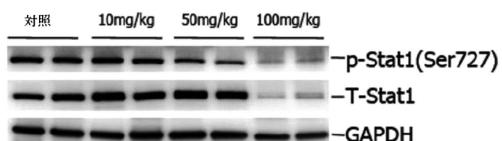


【図 2 F】



【図 2 G】

化合物 2 9 で処置したMO L M - 1 4 異種移植片の薬力学的研究



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I			
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P	13/12		
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
	A 6 1 P	17/00		
	A 6 1 P	43/00	1 2 1	

テンセン コート 9

(74)代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸

(74)代理人 100109346

弁理士 大貫 敏史

(74)代理人 100117189

弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 ジャブロンズ, デイビッド エム.

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94158, サンフランシスコ, 16 ティーエイチ ストリート 600, スイート エス272, ジェネンテック ホール, ユーシーセスエフ オフィス オブ イノベーション, テック . アンド アライアンシーズ内

(72)発明者 シュウ, ウェイ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94158, サンフランシスコ, 16 ティーエイチ ストリート 600, スイート エス272, ジェネンテック ホール, ユーシーセスエフ オフィス オブ イノベーション, テック . アンド アライアンシーズ内

(72)発明者 ヨウ, リヤン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94158, サンフランシスコ, 16 ティーエイチ ストリート 600, スイート エス272, ジェネンテック ホール, ユーシーセスエフ オフィス オブ イノベーション, テック . アンド アライアンシーズ内

(72)発明者 リウ, シュウ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94158, サンフランシスコ, 16 ティーエイチ ストリート 600, スイート エス272, ジェネンテック ホール, ユーシーセスエフ オフィス オブ イノベーション, テック . アンド アライアンシーズ内

(72)発明者 ユアン, シエンドン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94806, リッチモンド, ヒルトップ ドライブ 2600 , ピー - シー 218, メトキン セラピューティクス, インコーポレイテッド内

(72)発明者 マ, サンフン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94806, リッチモンド, ヒルトップ ドライブ 2600 , ピー - シー 218, メトキン セラピューティクス, インコーポレイテッド内

(72)発明者 マック, モリソン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94806, リッチモンド, ヒルトップ ドライブ 2600 , ピー - シー 218, メトキン セラピューティクス, インコーポレイテッド内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2010-502651(JP, A)

特表2012-524076(JP, A)

米国特許出願公開第2009/0093465(US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 221/10

C07D 401/02

A 6 1 K 3 1 / 4 7 3
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 7 0 0 4
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 3 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 1 / 1 6
A 6 1 P 1 7 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)