

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-504365

(P2016-504365A)

(43) 公表日 平成28年2月12日 (2016. 2. 12)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| C 0 7 D 239/42 (2006. 01) | C 0 7 D 239/42 Z | 4 C 0 5 0 |
| C 0 7 D 409/12 (2006. 01) | C 0 7 D 409/12 C S P | 4 C 0 6 3 |
| C 0 7 D 405/12 (2006. 01) | C 0 7 D 405/12 | 4 C 0 6 5 |
| C 0 7 D 401/12 (2006. 01) | C 0 7 D 401/12 | 4 C 0 7 1 |
| C 0 7 D 239/94 (2006. 01) | C 0 7 D 239/94 | 4 C 0 8 6 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2015-550767 (P2015-550767)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月26日 (2013. 12. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年8月19日 (2015. 8. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/077804
 (87) 国際公開番号 W02014/105952
 (87) 国際公開日 平成26年7月3日 (2014. 7. 3)
 (31) 優先権主張番号 61/747, 052
 (32) 優先日 平成24年12月28日 (2012. 12. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

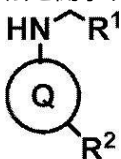
(71) 出願人 510002280
 アメリカ合衆国
 アメリカ合衆国 メリーランド州 208
 92-7660 ベトヘスダ エムエスシ
 ー7660 スイテ325 エクエクトイ
 ブ ボウレバルド 6011 ナショナル
 インスティテュート オブ ヘルス オ
 フィス オブ テクノロジー トランスフ
 アー

最終頁に続く

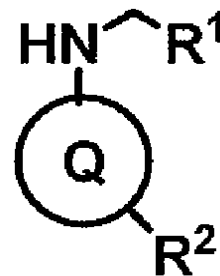
(54) 【発明の名称】 USP 1 / UAF 1 デュピキチナーゼ複合体阻害剤及びその使用

(57) 【要約】

例えば、式 (I) (R^1 、 R^2 及び Q は明細書で定義された通り) の USP 1 / UAF 1 デュピキチナーゼ複合体阻害剤を開示する。これは、癌のような疾患の治療、及び癌治療における DNA 損傷剤の効能の増強に有用である。また、薬学的に適切な担体及び少なくとも 1 種の本発明の化合物を含む組成物、細胞におけるヘテロ二量体のデュピキチナーゼ複合体を阻害する方法、及び抗癌剤治療を受ける哺乳動物における癌の化学療法を強化する方法を開示する。さらに、本発明の化合物の調製方法を開示する。



(I)



(I)

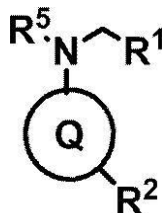
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(I)

[式中、

Q は、置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R¹ は、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル (ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。) から選ばれ、

20

R² は、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル (ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル (ここで、アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) から選ばれ、

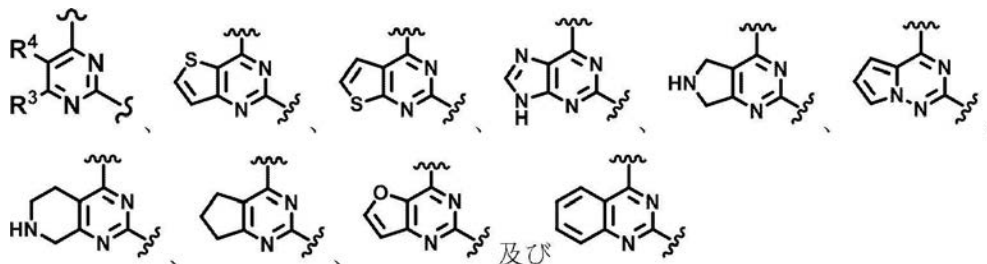
R⁵ は、水素又は置換されていてもよいアルキルである。]

の化合物、その重水素化誘導体、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

Q が、

【化 2】



30

から選ばれ、

R¹ が、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル (ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。) から選ばれ、

40

R² が、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル (ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル (ここで、アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) から選ばれ、

R³ が、水素及びアルキルから選ばれ、

R⁴ が、水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ及びハロから選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

50

【請求項 3】

Q が、

【化 3】



である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

R⁵ が水素である、請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

R³ が水素及びメチルから選ばれる、請求項 3 又は 4 に記載の化合物又は塩。

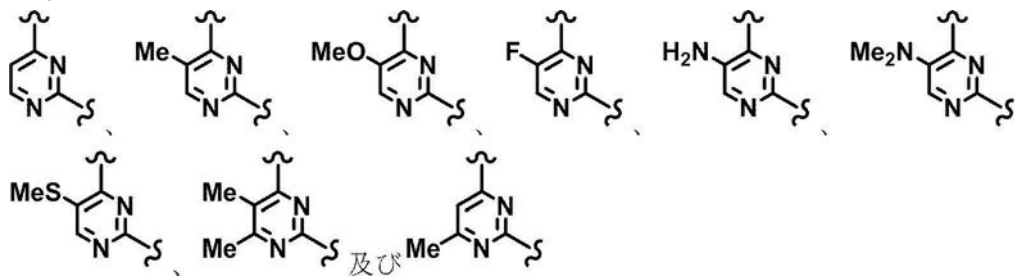
【請求項 6】

R⁴ が、水素、メチル、メトキシ、アミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ及びハロから選ばれる、請求項 2 ~ 5 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

Q が、

【化 4】



から選ばれる、請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

R¹ が：

10

20

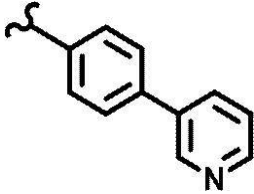
20

30

40

R¹ が、

【化 1 1】

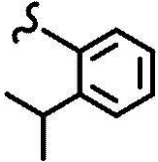


である、請求項 1、2 又は 1 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 5】

R^2 が、

【化 1 2】

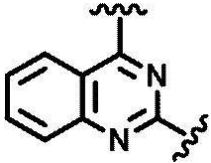


である、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 6】

Q が、

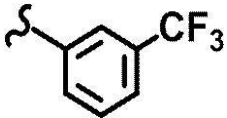
【化 1 3】



であり、

R^2 が、

【化 1 4】



であり、

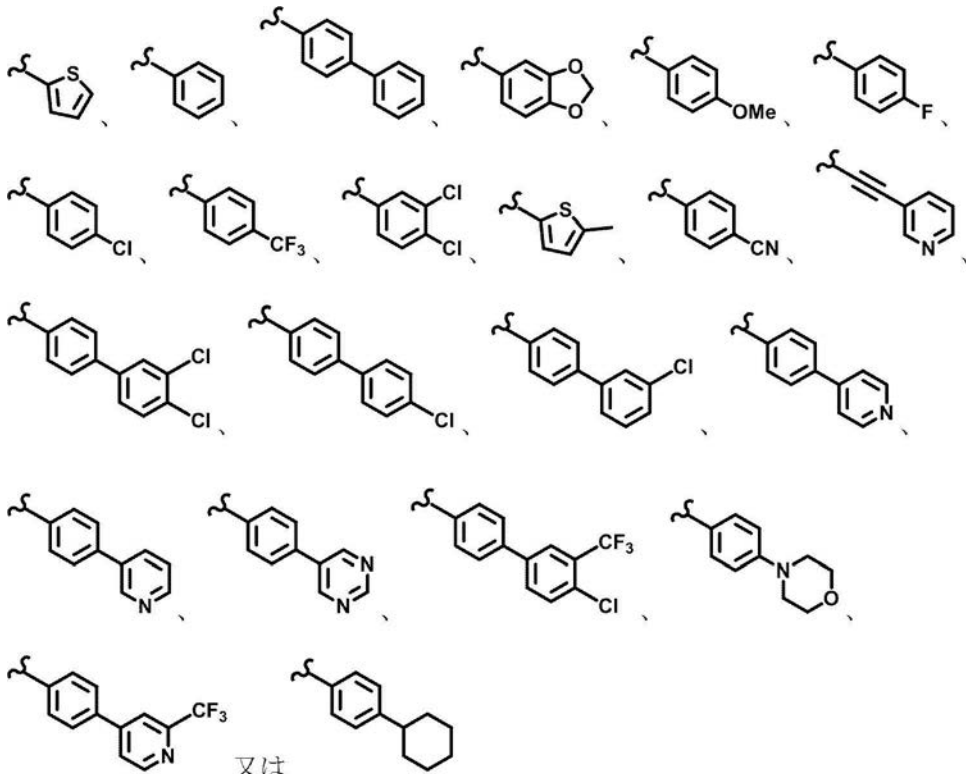
R^1 が、

10

20

30

【化 1 5】



10

20

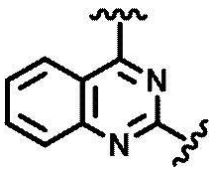
又は

である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 7】

Q が、

【化 1 6】

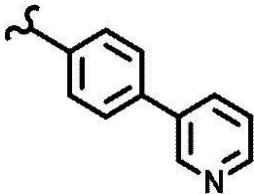


30

であり、

R¹ が、

【化 1 7】

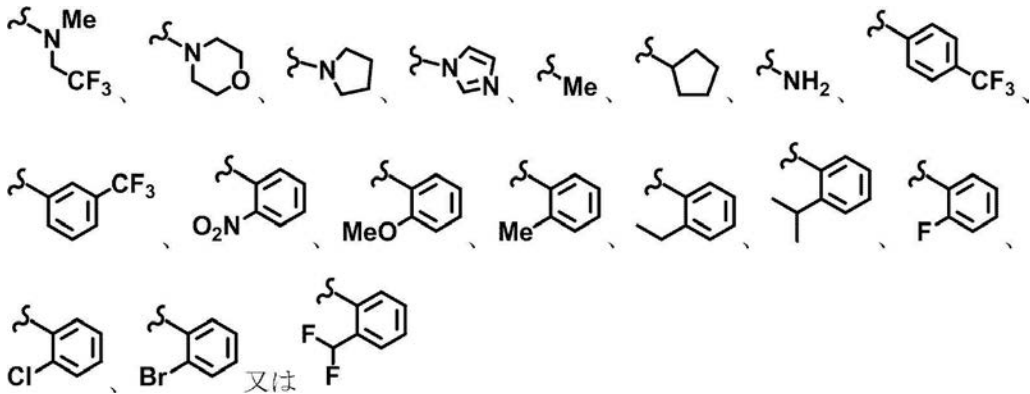


であり、

R² が、

40

【化 1 8】



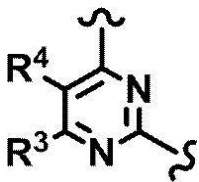
10

である、請求項 1 又は 2 の化合物又は塩。

【請求項 1 8】

Q が、

【化 1 9】

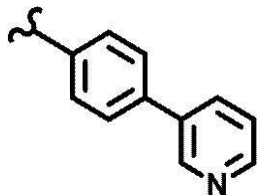


20

であり、

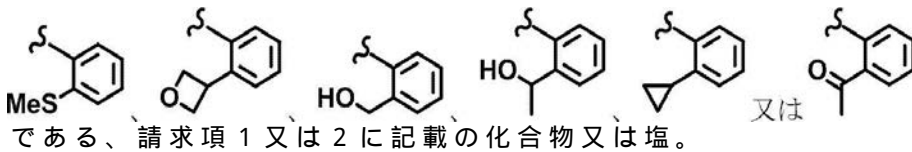
R¹ が、

【化 2 0】



R³ が、水素であり、R⁴ が、メチルであり、R² が、

【化 2 1】



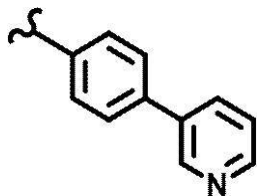
30

である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 9】

R¹ が、

【化 2 2】

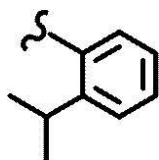


40

であり、

R² が、

【化 2 3】

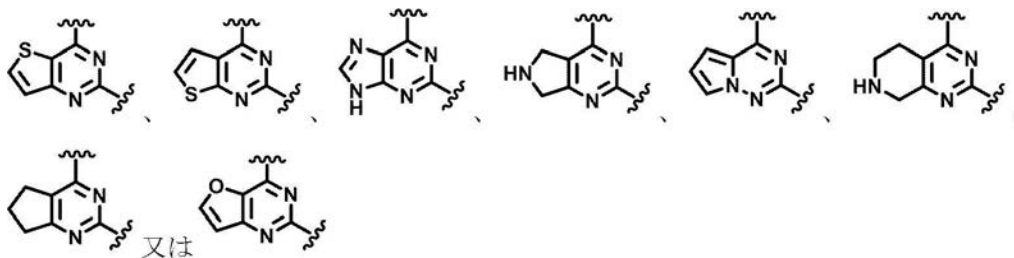


であり、

50

Q が、

【化 2 4】



である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩、並びに医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 1】

有効量の請求項 1 ~ 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩を細胞に投与することを含む、細胞におけるヘテロ二量体のデユピキチナーゼ複合体を阻害する方法。

【請求項 2 2】

ヘテロ二量体のデユピキチナーゼ複合体が U S P 1 / U A F 1 である請求項 2 1 に記載の方法。

20

【請求項 2 3】

哺乳動物に、有効量の請求項 1 ~ 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を同時投与することを含む、抗癌剤による治療を受ける哺乳動物における癌の化学療法を強化する方法。

【請求項 2 4】

抗癌剤が、DNA 損傷剤である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

抗癌剤が、シスプラチンである、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

癌が、非小細胞性肺癌である、請求項 2 3 ~ 2 5 の何れか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を動物に投与することを含む、治療を必要とする哺乳動物における癌の治療方法。

細胞におけるヘテロ二量体のデユピキチナーゼ複合体の阻害に使用するための、請求項 1 ~ 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 8】

抗癌剤による治療を受ける哺乳動物における癌の化学療法を強化するための、請求項 1 ~ 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

【請求項 2 9】

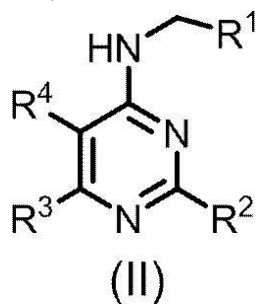
治療を必要とする哺乳動物における癌の治療に使用するための請求項 1 ~ 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 3 0】

式 (I I) :

【化 2 5】



〔式中、

10

R^1 は、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。）から選ばれ、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ及びジアルキルアミノ（ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル（ここで、アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）から選ばれ、

20

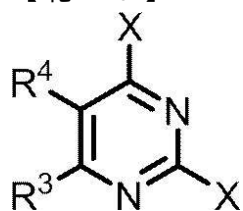
R^3 は、水素及びアルキルから選ばれ、

R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ及びハロから選ばれる。〕

の化合物の合成方法であって、

(i) 式

【化 2 6】

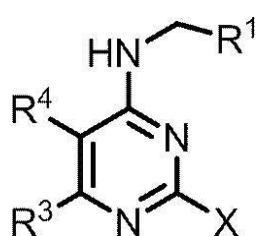


30

(式中、X は、脱離基である。)

の化合物を、式 $H_2N - CH_2 - R^1$ の化合物と反応させて、式

【化 2 7】

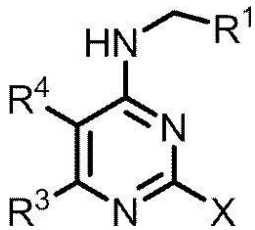


40

の化合物を形成する工程；及び

(i i) 式

【化 28】



の化合物を、式 $R_2 - B(OH)_2$ の化合物と反応させて、式 (II) の化合物を形成する工程を含む合成方法。

10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本特許出願は、2012年12月28日出願の米国仮特許出願第61/747,052号の利益を主張し、参照により組み込まれる。

【0002】

(発明の背景)

ユビキチンは、転写後に、協奏三段階酵素反応を介してそれ自身を含む標的タンパク質に結合する、76個のアミノ酸からなる高度に保存された小型のタンパク質である。当該共有結合又はイソペプチド結合は、主に、ユビキチンのC末端グリシンと、標的タンパク質上のリジン残渣の - アミノ基との間で起こる (Pickart, C. M., Annu. Rev. Biochem., 2001: 503-33)。ユビキチン化の機能的影響は、標的タンパク質と複合化したユビキチン分子の数及び結合トポロジーにより決定される。例えば、Lys48結合ポリユビキチン鎖を呈するタンパク質は、一般的に分解するためにプロテアソームを標的とする一方で、モノユビキチン化又は他のリジンを介して結合するポリユビキチン鎖は、細胞周期の調節 (Nakayama, K. I. et al., Nat. rev. Cancer, 6(5): 369-81 (2006))、DNA修復 (Bergink, S., et al., Nature 458(7237): 461-7 (2009))、転写 (Conaway, R. C., et al., Science 296(5571): 1254-8 (2002))、及びエンドサイトーシス (Mukhopadhyay, D., et al., Science 315(5809): 201-5 (2007)) を含むいくつかの非タンパク質分解機能を含んでいる。他の翻訳後修飾と同様に、ユビキチン化は、デユビキチナーゼ (DUB) として知られる酵素のファミリーによって反作用する可逆的プロセスである。これらの酵素は、ユビキチンイソペプチド結合を加水分解するシステインプロテアーゼ又はメタロプロテアーゼである (Komander, D., et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 10(8): 550-63 (2007))。ヒトゲノムは、100近くのDUBをエンコードする。

20

30

【0003】

近年では、ユビキチン - プロテアソーム系は、新規創薬ターゲットとしてますます注目を集めている。DUBファミリーのいくつかのメンバーが、癌及び神経変性を含むヒトの疾患に関係するプロセスに関与しているため、DUBは創薬のための魅力的な標的として認識されている。これらの中でも、USP1 (ユビキチン特異的プロテアーゼ1) は、DNA損傷応答でその役割を与えられた新規の治療標的として関心が高まっている。USP1の、UAF1 (USP1関連因子1)、WD40リピート含有タンパク質との相互作用は、デユビキチナーゼの活性に必要とされる活性化USP1/UAF1複合体の形成をもたらす。USP1/UAF1複合体は、損傷乗り越え合成 (TLS) 及びファンコニ貧血 (FA) 経路のそれぞれで重要な機能を果たしているタンパク質であるモノユビキチン化PCNA (増殖性細胞核抗原) 及びモノユビキチン化FANCD2 (ファンコニ貧血群相補群D2) を脱ユビキチン化することが見出されている。これらの2つの経路は、シスプラチン及びマイトマイシンC (MMC) のようなDNA架橋剤により誘導されるDNA損傷の修復のために不可欠である。以前の研究で、ニワトリDT40細胞におけるUSP1又はUAF1の破壊が、DNA架橋剤に対する感受性の増強をもたらすことが証明されて

40

50

いる。さらに、マウスモデルにおけるマウスUSP1遺伝子のノックアウトは、MMC過敏症をもたらした。シスプラチンに対して非小細胞肺癌（NSCLC）細胞を感作する薬理学に活性な小分子によりヒトUSP1の細胞活性を阻害することが証明されている。

【0004】

化合物GW7647及びピモジドは、USP1の失活剤として記載されている。しかしながら、これらの化合物の両方は、部分的に、関係のない標的に対して注釈の活性を有するので、これらの化合物の両方は、有効性及び非特異的薬理学により制限される。WO2011/137320A1でD'Andreaらにより報告された他の阻害剤のUSP1、C527は、架橋剤マイトマイシンC及びトポイソメラーゼI阻害剤カンプトテシンの両方に細胞を感作する。しかしながら、C527は、関係するUSP及び異なるDUB（即ち、UCL-H1及びUCL-H3）の低マイクロモル阻害を示す。

10

【0005】

以上の記載は、新規の選択的なUSP1/UAF1複合体の阻害剤に満たされない必要性が存在し、治療或いは治療の改善に適した疾患（例えば、癌）を治療及び/又は増強するための薬剤に満たされない必要性が存在することを示す。

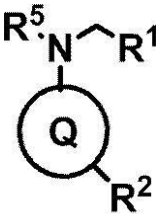
【発明の概要】

【0006】

本発明は、式（I）：

【0007】

【化1】



20

(I)

【0008】

[式中、

30

Qは、置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R¹は、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい。）から選ばれ、

R²は、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル（ここで、アルキルは、1～3個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）から選ばれ、

40

R⁵は、水素又は置換されていてもよいアルキルである。]

の化合物、その重水素化誘導体又はその医薬上許容される塩を提供する。

【0009】

また、本発明は、本発明の化合物又は塩、及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

さらに、本発明は、有効量の本発明の化合物又は塩を細胞に投与することを含む、細胞におけるヘテロ二量体のデユビキチナーゼ複合体を阻害する方法を提供する。

【0011】

50

さらに、本発明は、有効量の本発明の化合物又は塩を哺乳動物に同時投与することを含む、抗癌剤で治療を受ける哺乳動物における癌の化学療法を強化する方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

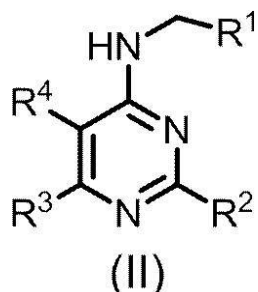
さらに、本発明は、有効量の本発明の化合物又は塩を哺乳動物に投与することを含む、治療を必要とする哺乳動物における癌の治療方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

また、本発明は、式 (I I) :

【 0 0 1 4 】

【 化 2 】



10

【 0 0 1 5 】

[式中、

R¹ は、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル (ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。) から選ばれ、

20

R² は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ及びジアルキルアミノ (ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル (ここで、アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) から選ばれ、

30

R³ は、水素及びアルキルから選ばれ、

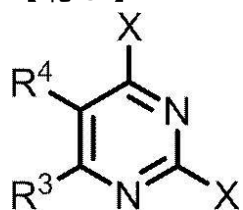
R⁴ は、水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ及びハロから選ばれる。]

の化合物を合成する方法であって、

(i) 式

【 0 0 1 6 】

【 化 3 】



40

【 0 0 1 7 】

(式中、X は、脱離基である。) の化合物を、式 H₂N - CH₂ - R¹ の化合物と反応させて、式

【 0 0 1 8 】

【化 4】



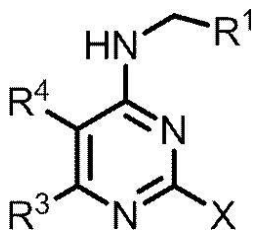
【 0 0 1 9 】

の化合物を形成する工程；及び

(i i) 式

【 0 0 2 0 】

【化 5】



【 0 0 2 1 】

の化合物を式 $R_2 - B(OH)_2$ の化合物と反応させ、式 (I I) の化合物を形成する工程を含む方法を提供する。

【 0 0 2 2 】

ヒト USP のうち、USP 1 は DNA 損傷応答に関与しているように特別な地位を占めている。USP 1 は、2 つの不可欠な DNA 損傷応答経路で重要な役割を果たしているので、DNA 損傷を修復する或いは改善する細胞の能力を調整することにより一般的に使用される DNA 損傷剤の有効性を高める、小分子の関与のための有望な標的を示す。本発明の化合物は、USP 2、USP 5、USP 7、USP 8 及び USP 12 / 46 と対比して、USP 1 / UAF 1 に対する選択性を示す。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 3 】

【図 1】図 1 は、本発明の実施形態の USP 1 / UAF 1 可逆的阻害を説明する。

【図 2】図 2 A 及び 2 B は、本発明の実施形態による HEK 293 T 細胞における PCNA 及び FANCD2 のモノユビキチン化の増大を説明する。図 2 C 及び 2 D は、本発明の実施形態による H596 細胞における PCNA 及び FANCD2 のモノユビキチン化の増大を説明する。

【図 3】図 3 A は、シスプラチン単独（ひし形）、化合物 81（三角形）、シスプラチンと化合物 81（1 : 1 の比）（丸形）及びシスプラチンと化合物 81（1 : 4 の比）（正方形）により示される H596 細胞の細胞毒性を説明する。図 3 B は、丸形として 1 : 1 の比のシスプラチンと化合物 81、及び正方形として 1 : 4 の比のシスプラチンと化合物 81 の細胞毒性のコンビネーションインデックス分析を説明する。破線は、コンビネーションインデックス = 1 を示す。図 3 C は、シスプラチン単独（ひし形）、化合物 81（三角）、1 : 1 の比のシスプラチンと化合物 81（丸形）、及び 1 : 4 の比のシスプラチンと化合物 81（正方形）により示される H596 細胞におけるコロニー数の影響を説明する。図 3 D は、丸形として 1 : 1 の比のシスプラチンと化合物 81、及び正方形として 1 : 4 の比のシスプラチンと化合物 81 でのコロニー数の影響のコンビネーションインデックス分析を説明する。破線は、コンビネーションインデックス = 1 を示す。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 2 4 】

ある実施形態では、本発明は、式 (I) :

【 0 0 2 5 】

10

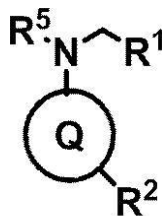
20

30

40

50

【化 6】



(I)

【 0 0 2 6 】

10

[式中、

Q は、置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R¹ は、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。）から選ばれ、

R² は、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル（ここで、アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）から選ばれ、

20

R⁵ は、水素又は置換されていてもよいアルキルである。]

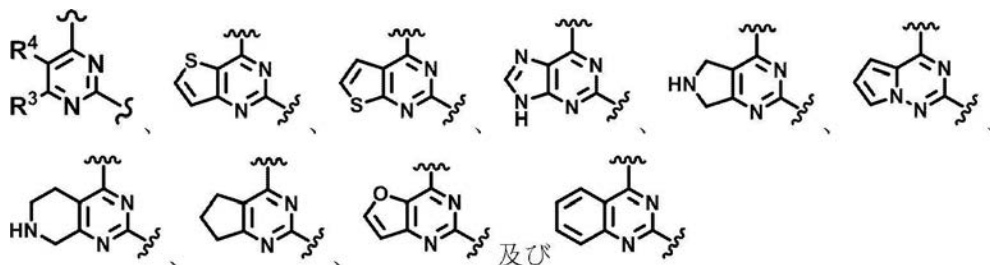
の化合物、その重水素化誘導体、又はその医薬上許容される塩を提供する。

【 0 0 2 7 】

ある実施形態によれば、Q は、

【 0 0 2 8 】

【化 7】



30

【 0 0 2 9 】

から選ばれ、

R¹ は、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。）から選ばれ、

40

R² は、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル（ここで、アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）から選ばれ、

R³ は、水素及びアルキルから選ばれ、

R⁴ は、水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ及びハロから選ばれるもの

50

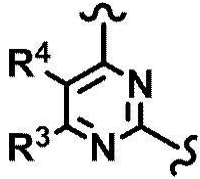
又はその医薬上許容される塩である。

【 0 0 3 0 】

ある実施形態によれば、Q は、

【 0 0 3 1 】

【 化 8 】



10

【 0 0 3 2 】

である。

【 0 0 3 3 】

上記の実施形態の何れかによれば、R³ は、水素及びメチルから選ばれる。

【 0 0 3 4 】

上記の実施形態の何れかによれば、R⁵ は、水素である。

【 0 0 3 5 】

上記の実施形態の何れかによれば、R⁴ は、水素、メチル、メトキシ、アミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ及びハロから選ばれる。

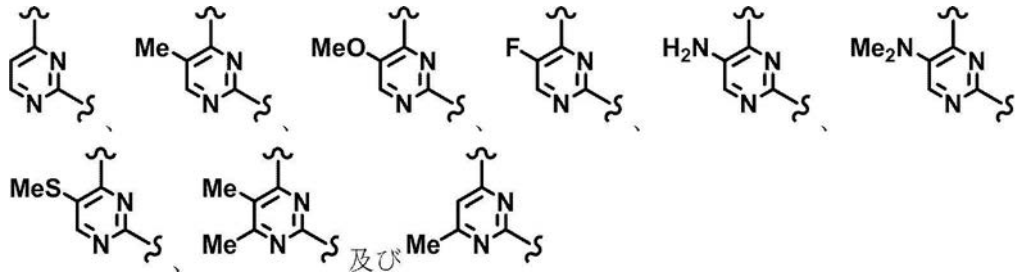
【 0 0 3 6 】

20

ある実施形態によれば、Q は、

【 0 0 3 7 】

【 化 9 】



30

【 0 0 3 8 】

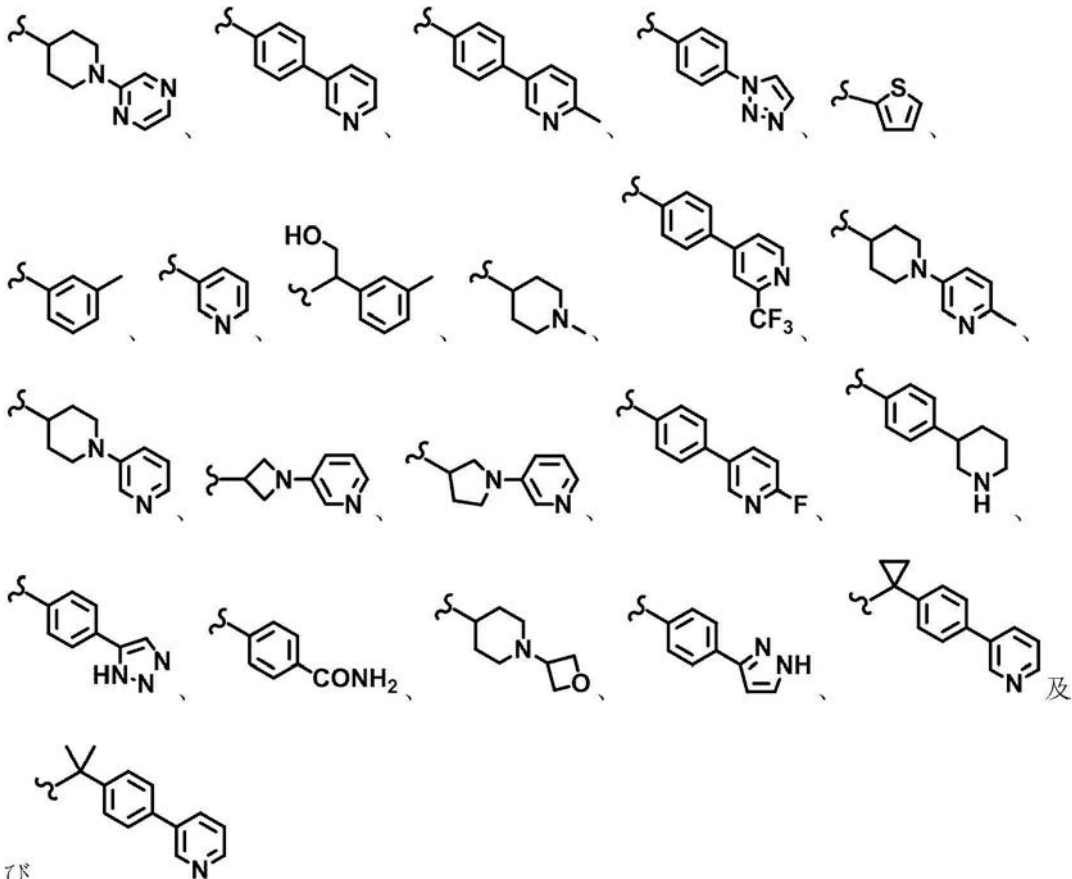
から選ばれる。

【 0 0 3 9 】

上記の実施形態の何れかによれば、R¹ は：

【 0 0 4 0 】

【化 1 0】



10

20

び

【 0 0 4 1】

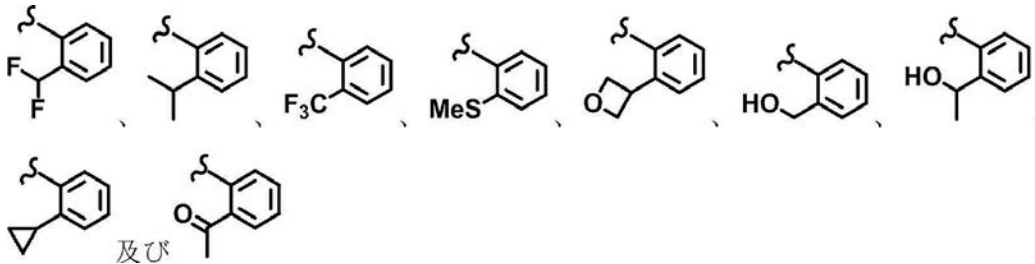
から選ばれる。

【 0 0 4 2】

上記の実施形態の何れかによれば、R²は：

【 0 0 4 3】

【化 1 1】



及び

【 0 0 4 4】

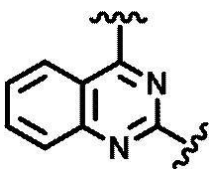
から選ばれる。

【 0 0 4 5】

ある実施形態によれば、Qは、

【 0 0 4 6】

【化 1 2】



【 0 0 4 7】

である。

30

40

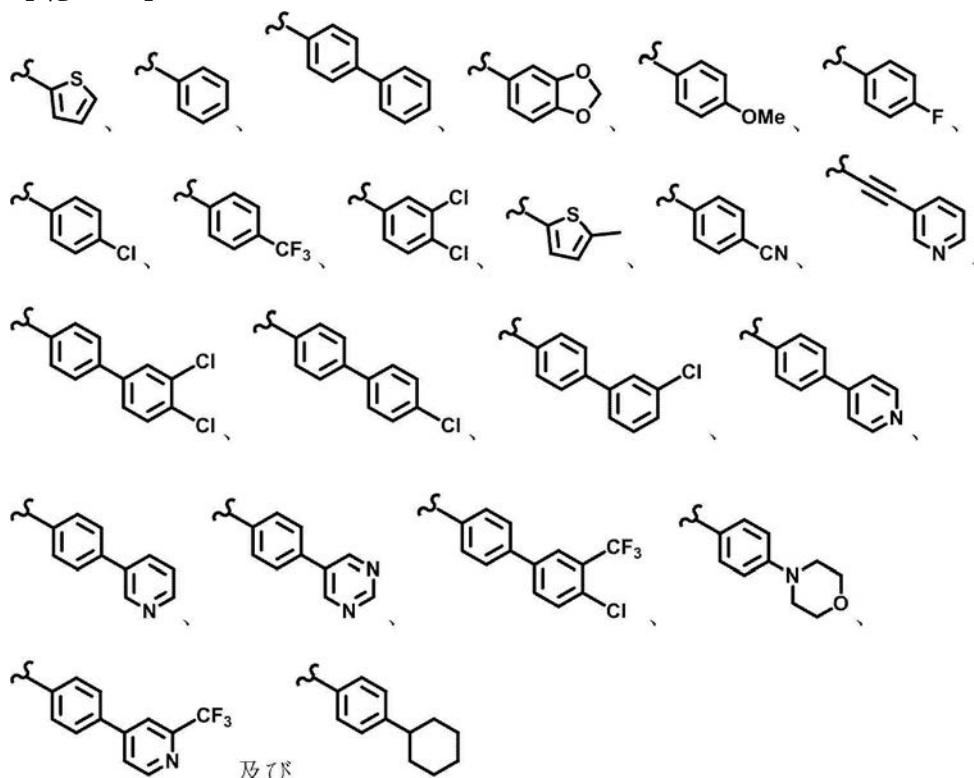
50

【 0 0 4 8 】

ある実施形態によれば、 R^{-1} は、

【 0 0 4 9 】

【化 1 3】



【 0 0 5 0 】

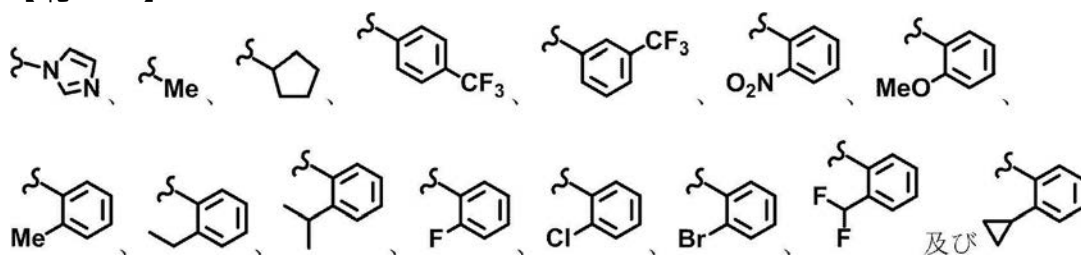
から選ばれる。

【 0 0 5 1 】

ある実施形態によれば、 R^2 は、

【 0 0 5 2 】

【化 1 4】



【 0 0 5 3 】

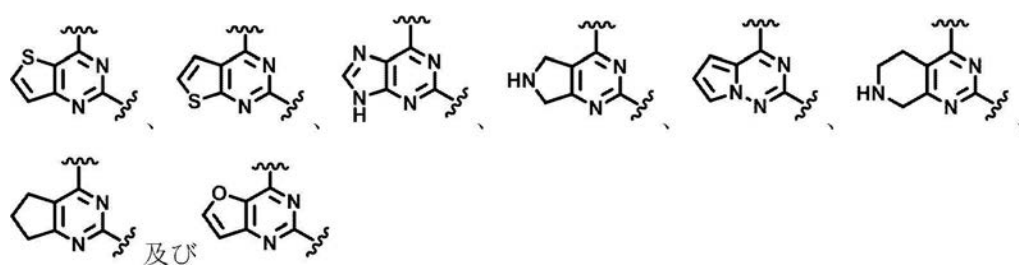
から選ばれる。

【 0 0 5 4 】

ある実施形態によれば、Qは、

【 0 0 5 5 】

【化 1 5】



【 0 0 5 6 】

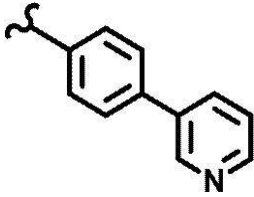
から選ばれる。

【 0 0 5 7 】

ある好ましい実施形態によれば、 R^1 は、

【 0 0 5 8 】

【 化 1 6 】



10

【 0 0 5 9 】

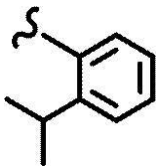
である。

【 0 0 6 0 】

ある好ましい実施形態によれば、 R^2 は、

【 0 0 6 1 】

【 化 1 7 】



20

【 0 0 6 2 】

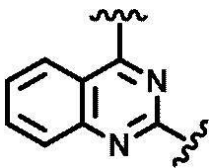
である。

【 0 0 6 3 】

ある実施形態によれば、 Q は、

【 0 0 6 4 】

【 化 1 8 】



30

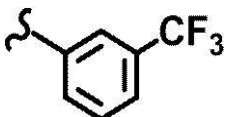
【 0 0 6 5 】

であり、

R^2 は、

【 0 0 6 6 】

【 化 1 9 】



40

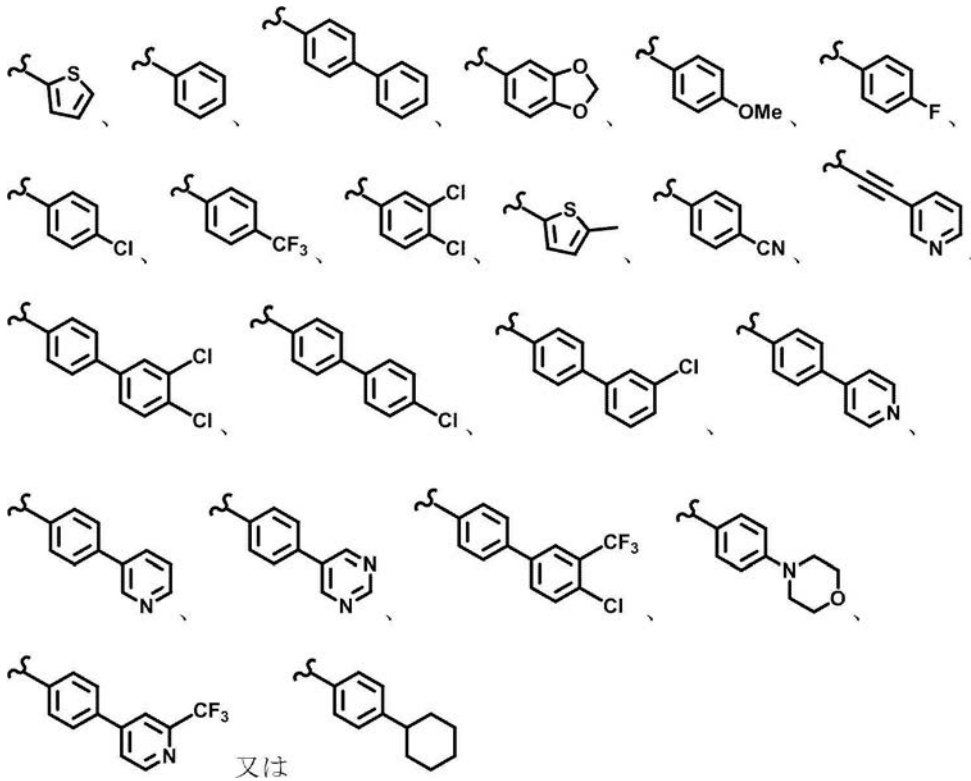
【 0 0 6 7 】

であり、

R^1 は、

【 0 0 6 8 】

【化 2 0】



10

20

【 0 0 6 9 】

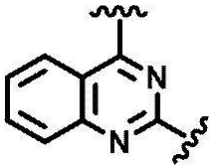
である。

【 0 0 7 0 】

ある実施形態によれば、Qは、

【 0 0 7 1 】

【化 2 1】



30

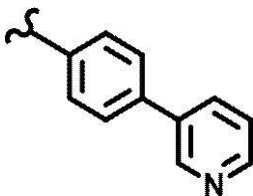
【 0 0 7 2 】

であり、

R¹は、

【 0 0 7 3 】

【化 2 2】



40

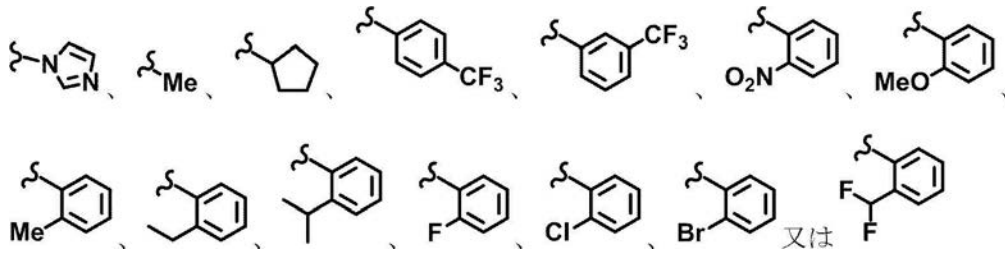
【 0 0 7 4 】

であり、

R²は、

【 0 0 7 5 】

【化 2 3】



【 0 0 7 6 】

である。

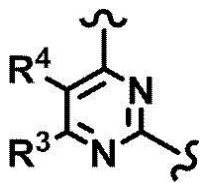
10

【 0 0 7 7 】

ある好ましい実施形態では、Qは、

【 0 0 7 8 】

【化 2 4】



【 0 0 7 9 】

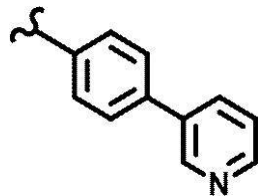
であり、

20

R¹は、

【 0 0 8 0 】

【化 2 5】



【 0 0 8 1 】

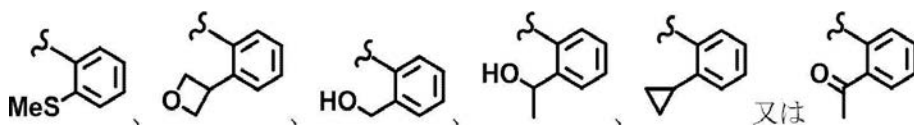
であり、

30

R³は、水素であり、R⁴は、メチルであり、R²は、

【 0 0 8 2 】

【化 2 6】



【 0 0 8 3 】

である。

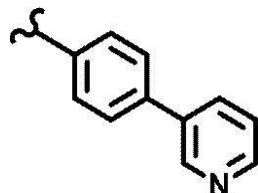
40

【 0 0 8 4 】

ある好ましい実施形態では、R¹は、

【 0 0 8 5 】

【化 2 7】



50

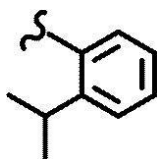
【 0 0 8 6 】

であり、

 R^2 は、

【 0 0 8 7 】

【 化 2 8 】

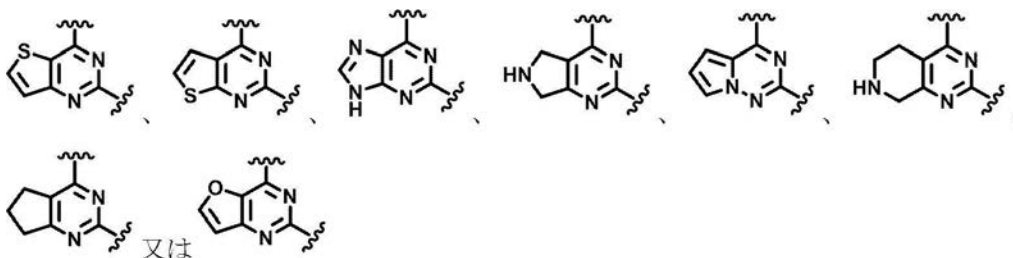


であり、

Q は、

【 0 0 8 8 】

【 化 2 9 】



10

20

【 0 0 8 9 】

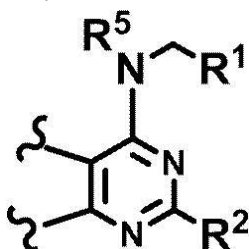
である。

【 0 0 9 0 】

上記の実施形態の何れかによれば、窒素原子及び R^2 は、好ましくは、以下のような Q のピリミジン環に結合する。

【 0 0 9 1 】

【 化 3 0 】



30

【 0 0 9 2 】

本発明の化合物の具体例は、下記表 1 ~ 4 に記載される。

【 0 0 9 3 】

本明細書で一般的に用いられる用語を参照すれば、用語「アルキル」は、例えば、1 ないし約 6 個の炭素原子、好ましくは 1 ないし約 4 個の炭素原子、より好ましくは 1 ないし 2 個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖のアルキル置換基を意味する。このような置換基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル等が挙げられる。

40

【 0 0 9 4 】

本明細書で用いられる用語「シクロアルキル」は、例えば、約 3 ないし約 8 個の炭素原子、好ましくは約 4 ないし約 7 個の炭素原子、より好ましくは約 4 ないし約 6 個の炭素原子を含む環状アルキル置換基を意味する。このような置換基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。環状アルキル基は、無置換或いはメチル基、エチル基等のようなアルキル基でさらに置換されている。

【 0 0 9 5 】

50

本明細書で用いられる用語「ヘテロシクリル」とは、O、N、S及びそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1以上のヘテロ原子を含む単環式の又は二環式の5又は6員の環系をいう。ヘテロシクリル基は、任意の適切なヘテロシクリル基であってもよく、脂肪族ヘテロシクリル基、芳香族ヘテロシクリル基又はそれらの組み合わせであってもよい。ヘテロシクリル基は、単環式ヘテロシクリル基又は二環式ヘテロシクリル基であってもよい。適切なヘテロシクリル基としては、モルホリン、ピペリジン、テトラヒドロフリル、オキセタニル、ピロリジニル等が挙げられる。適切な二環式ヘテロシクリル基としては、 $C_6 - C_{10}$ アリール環に縮合した単環ヘテロシクリル環が挙げられる。ヘテロシクリル基が二環式ヘテロシクリル基の場合、両方の環系が脂肪族又は芳香族であってもよく、或いは一方の環系が芳香族であり且つ他方の環系が脂肪族であってもよい（例えば、ヒドロベンゾフラン）。用語「ヘテロアリール」とは、本明細書に記載されている単環式又は二環式の5又は6員環系であって、不飽和であり、ヒュッケル則を満たすヘテロアリール基をいう。適切なヘテロアリール基の非限定的な例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール、3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリニル及びキナゾリニルが挙げられる。ヘテロシクリル又はヘテロアリール基は、アルキル基（例えば、メチル基、エチル基等）又はアリール基（例えばフェニル基、ナフチル基等）（アリール基は、例えば、ハロ、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、置換されたアミノ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、チオ、アルキルチオ、アリールチオ等でさらに置換されていてもよい）のような本明細書で引用されている1、2、3、4又は5個の置換基で置換されていてもよい。任意の置換基は、ヘテロシクリル又はヘテロアリール基上の任意のオープンポジションで存在し得る。

10

20

【0096】

本明細書で用いられる用語「アルキルカルボニル」とは、カルボニル基に結合し、さらにカルボニル基を介して分子に結合するアルキル基をいう（例えばアルキル - $C(=O)$ - ）。本明細書で用いられる用語「アルコキシカルボニル」とは、カルボニル基に結合し、さらにカルボニル基を介して分子に結合するアルコキシ基をいう（例えば、アルキル - $O - C(=O) -$ ）。

30

【0097】

本明細書で用いられる用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、例えば、フッ素、臭素、塩素及びヨウ素のような第7A族から選ばれる置換基を意味する。

【0098】

用語「アリール」とは、当技術分野で一般に理解されるような無置換又は置換された芳香族炭素環の置換基をいう。用語「 $C_6 - C_{10}$ アリール」としては、フェニル及びナフチルが挙げられる。用語アリールが、平面であり、ヒュッケル側に従って $4n + 2$ 個の電子を含む環状置換基に適用されることが理解される。

40

【0099】

成句「医薬上許容される塩」は、従来の化学的手法により塩基性又は酸性の部分を含む親化合物から合成される無毒性塩を含むことを意図している。一般的に、このような塩は、水若しくは有機溶媒又はその二つの混合液中で、遊離酸又は塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させることにより得ることができる。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445及びJournal of Pharm

50

aceutical Science, 66, 2-19 (1977)で見いだされる。

【 0 1 0 0 】

望ましい塩基としては、アルカリ及びアルカリ土類金属塩基のような無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のような金属カチオンを含む塩基）が挙げられる。望ましい塩基の非限定的な例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。望ましい酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等のような無機酸、及び p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、p - プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、脂肪酸、長鎖脂肪酸等のような有機酸が挙げられる。酸性の部分を含む本発明の化合物の好ましい医薬上許容される塩としては、ナトリウム塩及びカリウム塩が挙げられる。塩基性の部分（例、ジメチルアミノアルキル基）を含む本発明の化合物の好ましい医薬上許容される塩としては、塩酸塩及び臭化水素酸塩が挙げられる。酸性の部分又は塩基性の部分を含む本発明の化合物は、遊離塩基又は遊離酸の形態又はその医薬上許容される塩の形態であることが有用である。

10

【 0 1 0 1 】

本発明のあらゆる塩の一部を形成する特定の対イオンは、その塩が、全体として薬理学に許容される限り、さらに、対イオンが、全体として塩に望ましくない性質を与えない限り、通常、重大な性質を示さないと理解されるべきである。

20

【 0 1 0 2 】

さらに、上記の化合物及び塩は、溶媒和物を形成していてもよく、或いは実質的に無水形態のような非錯体形態で存在していると理解される。本明細書で用いられる、用語「溶媒和物」とは、結晶化溶媒のような溶媒分子が結晶格子に組み込まれている分子複合体をいう。溶媒和物に組み込まれた溶媒が水の場合、分子複合体は水和物と呼ばれる。医薬上許容される溶媒和物としては、水和物、メタノール和物及びエタノール和物のようなアルコール和物、アセトニトリル和物等が挙げられる。これらの化合物は多形体で存在していてもよい。

【 0 1 0 3 】

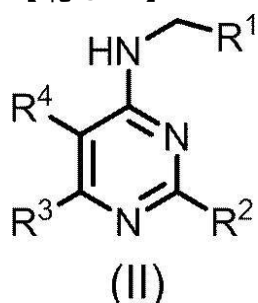
（化学）

本発明は、式（ I I ）：

30

【 0 1 0 4 】

【 化 3 1 】



40

【 0 1 0 5 】

[式中、

R¹ は、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。）から選ばれ、

R² は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ及びジアルキルアミノ（ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキ

50

ル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル（ここで、アルキルは、１～３個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）から選ばれ、

R^3 は、水素及びアルキルから選ばれ、

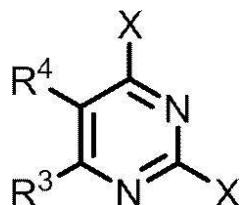
R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ及びハロから選ばれる。]

の化合物の合成方法であって：

(i) 式

【 0 1 0 6 】

【 化 3 2 】



10

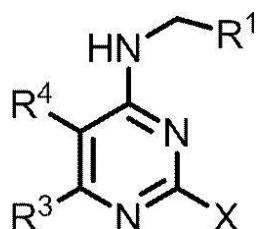
【 0 1 0 7 】

(式中、X は脱離基である。)

の化合物を、式 $H_2N - CH_2 - R^1$ の化合物と反応させ、式

【 0 1 0 8 】

【 化 3 3 】



20

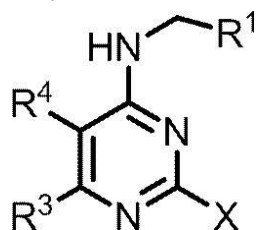
【 0 1 0 9 】

の化合物を形成する工程；及び

(i i) 式

【 0 1 1 0 】

【 化 3 4 】



30

【 0 1 1 1 】

の化合物を、式 $R_2 - B(OH)_2$ の化合物と反応させ、式 (I I) の化合物を形成する工程を含む方法を提供する。

40

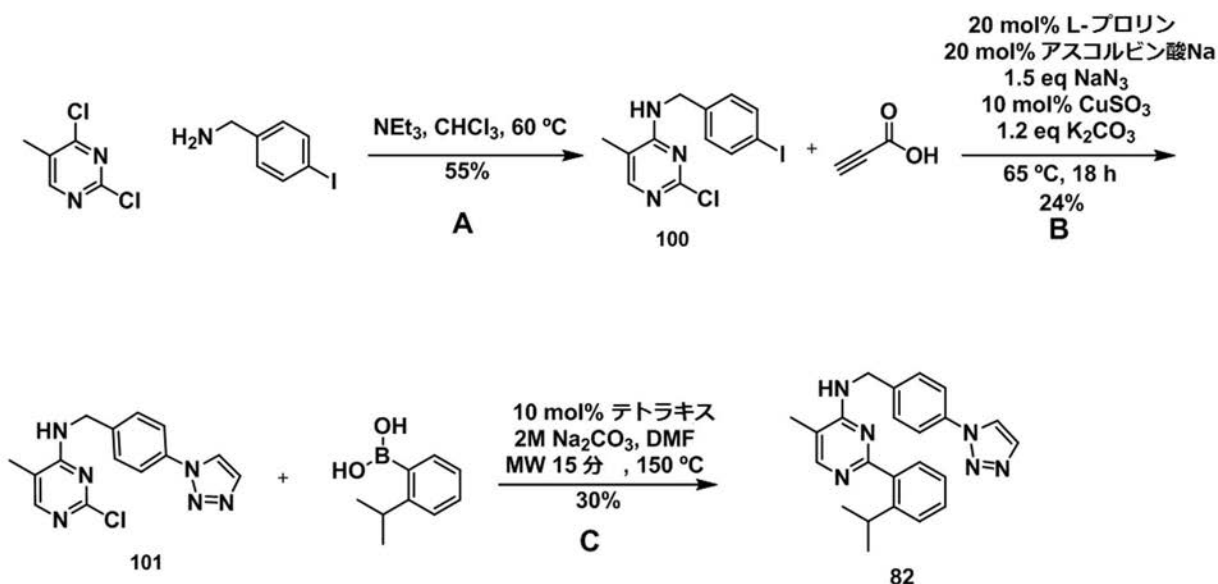
【 0 1 1 2 】

本発明の化合物の合成は、本発明の実施形態で説明されるようにして行うことができる。クロロホルムのような溶媒中、トリエチルアミンのような塩基の存在下での 2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジンの 4 - ヨードベンジルアミンとのアミノ化により、アミノ化ピリミジン 100 を提供した。DMSO 中、アジ化ナトリウム、20 mol % L - プロリン、20 mol % アスコルビン酸ナトリウム、10 mol % 硫酸銅及び 1.2 eq 炭酸カリウムの存在下でのプロピオール酸 (propolic acid) の菌頭カップリングにより、トリアゾリル化合物 101 を提供した。化合物 101 の 2 - イソプロピルフェニルボロン酸とのカップリングにより、化合物 82 を得た。

50

【 0 1 1 3 】

【 化 3 5 】



10

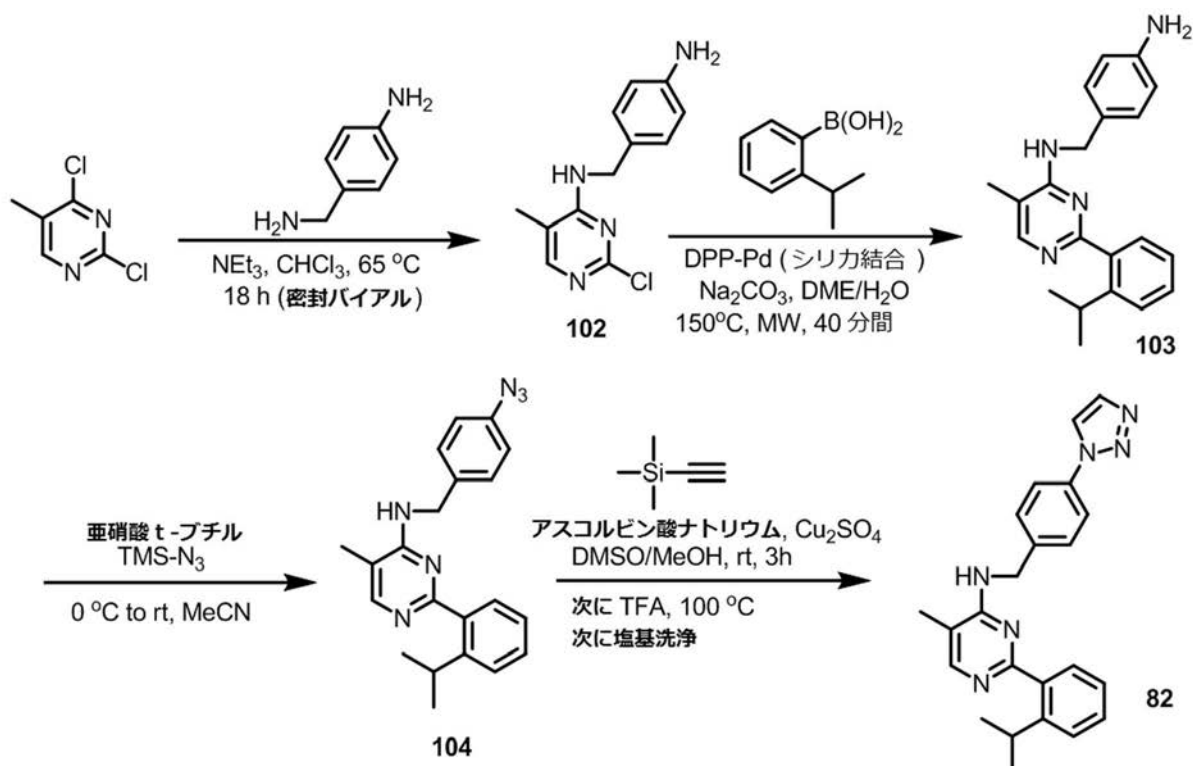
【 0 1 1 4 】

本発明の化合物の他の合成経路としては、4-アミノベンジルアミンを用いて、2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジンを経由して、化合物102を得、DME/水の混合液のような溶媒中、マイクロウェーブ照射の影響下、シリカ結合DPP-Pd及び炭酸ナトリウムのような塩基の存在下にて2-イソプロピルフェニルボロン酸で102をアリール化し、化合物103を得、アリールアミノ基を亜硝酸t-ブチル及びTMS-アジドを用いてジアゾ化し、104を得、次いで、メタノール/水のような溶媒中硫酸銅の存在下でアジド部分のTMS-アセチレンと反応させ、続いて、TFAで処理して化合物82を得る経路が挙げられる。

20

【 0 1 1 5 】

【 化 3 6 】



30

40

【 0 1 1 6 】

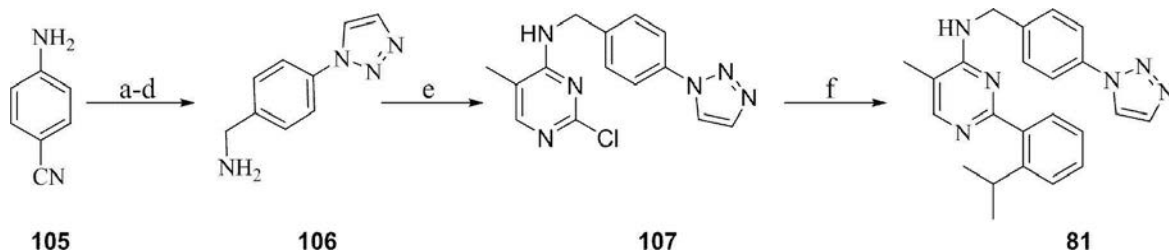
50

本発明の化合物の他の合成経路としては、106を提供するための、(a) 亜硝酸 t - ブチルを用いる対応するアジドへの変換、それに続く、アジドトリメチルシランでの処理、(b) 硫酸銅の存在下でのアジドのエチニルトリメチルシランとの反応、(c) トリフルオロ酢酸での処理、及び(d) シアノ基の触媒還元により、4 - シアノアニリン105をトリアゾリルベンジルアミン106に変換し、DMFのような溶媒中、トリエチルアミンのような塩基の存在下で、化合物106を2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジンと反応させ、107を提供し、DMEのような溶媒中、炭酸ナトリウムのような塩基、DPP - Pdシリカ結合 SilicycleTMのような触媒の存在下で、107を(2 - イソプロピルフェニル) ボロン酸と反応させ、化合物82を提供する経路が挙げられる。

【0117】

10

【化37】



【0118】

20

(a) TFA (1.0 当量)、rt、5 分、亜硝酸 t - ブチル (1.5 当量)、アジドトリメチルシラン (1.4 当量)、0、30 分 (98%) (b) エチニルトリメチルシラン (6.0 当量)、アスコルビン酸ナトリウム (0.8 当量)、Cu (II) SO₄ (0.07 当量)、DMSO / H₂O、80、24 時間 (c) TFA (1 当量)、アセトニトリル、reflux、2 時間、(57%) (d) H - Cube Pro (R)、70 mm 10% Pd / C Catcart、50、40 bar、TFA、MeOH / DMF (10 / 1)、(98%) (e) 2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン NEt₃ (3.0 当量)、DMF、100、18 時間 (f) (2 - イソプロピルフェニル) ボロン酸 (3.0 当量)、2 M Na₂CO₃ (4.0 当量)、DPP - Pdシリカ結合 Silicycle (R) 0.26 mmol / g (19 mol%)、DME、MW、150、30 分、35 ~ 50% 収率。

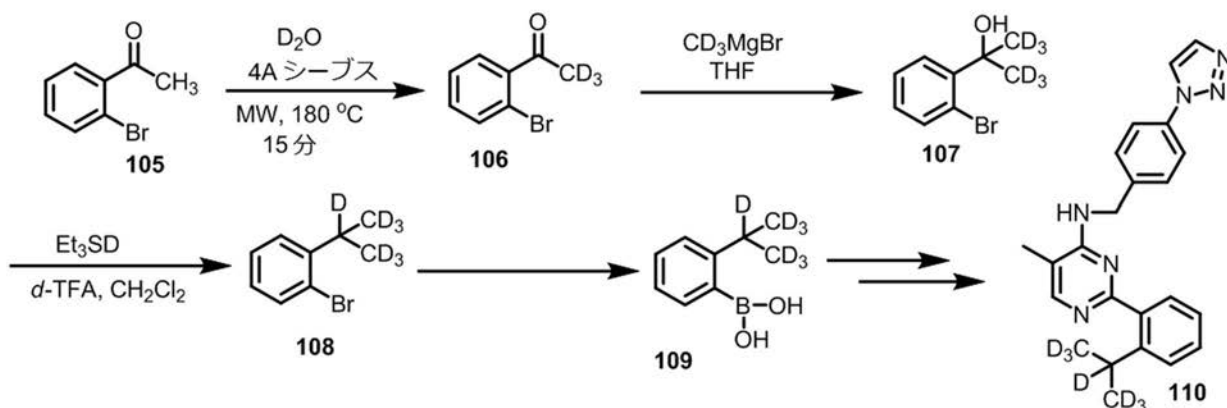
30

【0119】

本発明の化合物の重水素化誘導体の合成を、本発明の実施形態で説明したように行うことができる。2 - プロモアセトフェノン105をD₂Oで重水素化して重水素化化合物106を得る。CD₃MgBrをカルボニル基に付加して、化合物107を得、d - TFAの存在下でジクロロメタンのような溶媒中、Et₃SDで還元させてヘプタ重水素化108を得る。ボロン酸109を形成し、続いて、前記工程により重水素化誘導体82、110を得る。

【0120】

【化 3 8】



10

【0 1 2 1】

さらに、本発明は、医薬上許容される担体及び本明細書に記載の少なくとも1種の化合物又は塩を含む医薬組成物を提供する。

【0 1 2 2】

医薬上許容される担体は、活性化合物に対して化学的に不活性なもの、及び使用条件下で有害な副作用又は毒性を有さないものであることが好ましい。

【0 1 2 3】

担体の選択は、選択される特定の本発明の化合物、及び組成物を投与するために採用される特定の方法により、ある程度決定され得る。従って、本発明の医薬組成物には、広範囲の種類の適切な製剤が存在する。経口投与、エアロゾル投与、経鼻投与、経肺投与、非経口投与、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、髄腔内投与、腫瘍内投与、局所投与、直腸投与及び経膈投与のための以下の製剤は、単なる代表例であり、決して限定するものではない。

20

【0 1 2 4】

医薬組成物は、非経口投与（例、静脈内投与、皮下投与、皮内投与、又は筋肉内投与）することができる。このように、本発明は、本発明の化合物又は塩を非経口投与に適した許容される担体に溶解或いは懸濁した溶液又は懸濁液（水性及び非水性の等張性滅菌注射液を含む）を含む、非経口投与のための組成物を提供する。

30

【0 1 2 5】

全体的に、非経口用組成物のための有効な医薬担体の要件は、当業者によく知られている。例えば、「Banker and Chalmers, eds., *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, pp. 238-250 (1982)」や「Toissel, *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, 4th ed., pp. 622-630 (1986)」を参照。このような液剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を対象の受薬者の血液と等張にする溶液、並びに水性及び非水性の滅菌懸濁液（懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤及び保存剤を含んでもよい）が含まれ得る。本発明の化合物又は塩は、水、食塩水、水性デキストロース及び同様の糖溶液、エタノール、イソプロパノール又はヘキサデシルアルコールのようなアルコール、プロピレングリコール又はポリエチレングリコールのようなグリコール、ジメチルスルホキシド、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールのようなグリセロールケタール、ポリ（エチレングリコール）400のようなエーテル、油、脂肪酸、脂肪酸エステル若しくはグリセリド、又はアセチル化脂肪酸グリセリド（石鹸又は洗剤のような医薬上許容される界面活性剤、ペクチン、カーボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロースのような懸濁化剤、又は乳化剤及びその他の医薬上のアジュバントを添加したもの或いは添加していないもの）を含む、滅菌液体又は液体混合物のような、医薬担体における生理的に許容される希釈剤中で投与してもよい。

40

【0 1 2 6】

50

非経口製剤に有用な油類としては、石油、動物油、植物油又は合成油が挙げられる。このような製剤に有用な油類の具体例としては、落花生油、大豆油、ごま油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ワセリン及び鉱物油が挙げられる。非経口製剤に使用するための好適な脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸及びイソステアリン酸が挙げられる。適切な脂肪酸エステル類の例としては、オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルが挙げられる。

【0127】

非経口製剤に用いられる適切な石鹼類としては、脂肪族アルカリ金属、アンモニウム塩及びトリエタノールアミン塩が挙げられ、適切な洗剤類としては、(a)例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド及びアルキルピリジニウムハライドのようなカチオン性洗剤、(b)例えば、アルキル、アリアル及びオレフィンスルホナート、アルキル、オレフィン、エーテル及びモノグリセリド硫酸塩並びにスルホコハク酸塩のようなアニオン性洗剤、(c)例えば、脂肪族アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド及びポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマーのような非イオン性洗剤、(d)例えば、アルキル-ベータ-アミノプロピオナート及び2-アルキル-イミダゾリン第4級アンモニウム塩のような両性洗剤、並びに(e)それらの混合物が挙げられる。

【0128】

非経口製剤を保存剤及び緩衝剤を含んでいてもよい。注射部位の刺激を最小化する或いは除去するために、組成物は、約12から約17の親水性-親油性バランス(HLB)を有する1種以上の非イオン性界面活性剤を含んでいてもよい。このような製剤における界面活性剤の量は、通常約5ないし約15重量%の範囲であり得る。適切な界面活性剤としては、ソルビタンモノオレエートのようなポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、並びにプロピレンオキシドのプロピレングリコールとの縮合により形成する疎水性塩基を有するエチレンオキシドの高分子付加体が挙げられる。非経口製剤は、アンプル及びバイアルのような容器に密封して、単位用量或いは複数用量で提供することができ、凍結乾燥条件で保存することができる(使用直前に、注射のために、例えば水のような滅菌液体賦形剤の添加のみを要するもの)。即席の注射液及び懸濁剤は、前記同様の滅菌散剤、顆粒剤及び錠剤から調製することができる。

【0129】

経皮的な薬剤放出に有用なものを含め局所製剤は、当業者に周知であり、本発明では皮膚に適用するのが望ましい。局所適用する組成物は、一般的に、液剤、クリーム剤、ペースト剤、ローション剤及びゲル剤の形態である。局所投与には、口腔、口腔上皮、口蓋、歯肉を含む口腔粘膜及び鼻粘膜への適用が含まれる。いくつかの実施形態では、組成物は少なくとも1種の活性成分及び適切なビヒクル又は担体を含む。また、抗刺激剤のような他の成分を含んでいてもよい。担体は、液体、固体又は半固体であってもよい。実施形態では、組成物は、水溶液である。別の形態では、組成物は、様々な成分に応じて分散液、乳濁液、ゲル、ローション又はクリームビヒクルであってもよい。ある実施形態では、主要ビヒクルは、実質的に中性であるか或いは実質的に中性にされた水又は生体適合性溶媒である。液体ビヒクルは、所望のpH、稠度及び粘度を得るための当技術分野で周知の様々な乳化剤又は分散剤と共に、緩衝剤、アルコール、グリセリン及び鉱油のような他の物質を含んでいてもよい。組成物は、散剤又は顆粒剤のような固形剤として製造することができる。固形剤は、直接適用するか、或いは水又は生体適合性の溶媒に溶解した後、実質的に中性であるか或いは実質的に中性にされ、標的部分に適用できる溶液を形成して適用することができる。本発明の実施形態において、皮膚への局所適用のためのビヒクルとしては、水、緩衝液、様々なアルコール、グリセリンのようなグリコール、脂肪酸、鉱油、ホスホグリセリド、コラーゲン、ゼラチン及びシリコン系物質のような脂質物質が挙げられる。

【0130】

経口投与に適した製剤としては、(a)治療有効量の本発明の化合物を、水、食塩水又はオレンジジュース等の希釈液に溶解したような液剤、(b)それぞれ、固体又は顆粒と

10

20

30

40

50

して所定量の活性成分を含むカプセル剤、サシェ剤、錠剤、ロゼンジ剤及びトローチ剤、(c)散剤、(d)適切な液体中の懸濁剤、及び(e)適切な乳剤が挙げられる。液体製剤は、医薬上許容される界面活性剤、懸濁化剤又は乳化剤を添加した或いは添加していない水及びアルコール(例えば、エタノール、ベンジルアルコール及びポリエチレンアルコール)のような希釈液を含んでいてもよい。カプセル剤の形態は、例えば、界面活性剤、滑沢剤及び不活性なフィラー(例えば、ラクトース、スクロース、リン酸カルシウム及びトウモロコシデンプン)を含む、通常の硬殻或いは軟殻ゼラチン型のものであり得る。錠剤の形態は、1種以上のラクトース、スクロース、マンニトール、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、アルギン酸、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、グアーガム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、及びその他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、保存剤、香味剤及び薬理学に適合する賦形剤を含み得る。芳香錠が、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアのような不活性な基剤中に活性成分を含み、乳剤、ゲル剤等が、活性成分に加えて、例えば当技術分野で周知の賦形剤を含んでいるのと同様に、ロゼンジ剤の形態は、香味中に活性成分を含有し、通常、スクロース及びアカシア又はトラガカントを含有していてもよい。

10

【0131】

本発明の化合物又は塩は、単独で或いは他の適切な成分と組み合わせて、エアロゾル製剤に調製し、吸入により投与することができる。好ましくは、化合物は、界面活性剤及び噴霧剤と共に微細に分割された形態で供給される。活性化合物の典型的な割合は、0.01%~20重量%であり、好ましくは1%~10%である。界面活性剤は、言うまでもなく無毒性でなければならず、好ましくは噴霧剤に溶解する。代表的な界面活性剤は、6~22個の炭素原子を含む脂肪酸(例えば、カブロン酸、オクタン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、オレステリン酸及びオレイン酸)の脂肪族多価アルコール又はその環状無水物とのエステル類又は部分エステル類である。混合又は天然グリセリドのような混合エステル類を用いてもよい。界面活性剤は、組成物の0.1%~20重量%、好ましくは0.25%~5%を構成する。組成の残りは通常噴霧剤である。担体は、所望により鼻腔内送達のために例えばレシチンを含んでいてもよい。これらのエアロゾル製剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素等のような許容される圧縮噴霧剤中に置くこともできる。また、これらは、ネブライザー又はアトマイザーのような非圧縮製剤の医薬製剤とすることもできる。このようなスプレー製剤は、粘膜にスプレーして用いてもよい。

20

30

【0132】

さらに、本発明の化合物又は塩は、乳化基剤又は水溶性基剤のような様々な基剤と混合することにより坐薬に調製してもよい。経膣投与のための望ましい製剤は、活性成分に加えて、当技術分野で周知の適切な担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡剤又はスプレー剤の処方として提供してもよい。

【0133】

前記の医薬組成物に加えて、本発明の化合物又は塩を、シクロデキストリン包接体又はリポソームのような包接体として製剤化してもよいということは、当業者に理解され得る。リポソームは、リン系組織又は癌性肝細胞のような特定の組織に標的を合わせて化合物を提供するために有用である。また、リポソームは、本発明の化合物の半減期を増大するために用いることができる。本発明において有用なリポソームとしては、乳剤、発泡体、ミセル、不溶性単分子層、液晶、リン脂質分散体、ラメラ層等が挙げられる。これらの製剤において、送達される活性剤は、単独で又は適切な化学療法剤と共に、リポソームの一部として組み込まれる。このように、望ましい本発明の化合物又はその塩を充填したリポソームは、特定の組織型の部位(例えば肝細胞)に向かうことができ、次いでリポソームが選択組成物を送達させる。本発明で用いられるリポソームは、標準的な小嚢形成性脂質から形成され、一般的には、中性及び負電荷リン脂質及びステロール(例えばコレステ

40

50

ロール)が挙げられる。脂質は、一般的に、例えば、リボソームのサイズ及び血流におけるリボソームの安定性を考慮して選択される。リボソームを調製するために、例えば「Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980)」及び米国特許 4, 235, 871号、4, 501, 728号、4, 837, 028号及び5, 019, 369号に記載されているような、さまざまな方法が利用可能である。特定の組織型の細胞を標的にするために、リボソームに組み込むリガンドとしては、例えば、標的の組織型の細胞表面決定要因に特異的な抗体又はそのフラグメントが挙げられる。本発明の化合物又は塩を含むリボソーム懸濁液は、投与形態、送達される薬剤及び治療される疾患の病期に応じた投与量で、静脈内投与、限局投与、局所投与等により投与してもよい。

【0134】

10

実施形態によれば、本発明は、細胞内のヘテロ二量体のデユピキチナーゼ複合体を阻害する方法であって、有効量の本発明の化合物を細胞に投与することを含む方法を提供する。ある実施形態によれば、ヘテロ二量体のデユピキチナーゼ複合体は、USP1 / UAF1である。細胞は、ホストに存在し得る。例えば、細胞は、動物に存在し得る。

【0135】

望ましくは、本発明の化合物又は塩は、USP2、USP5、USP7、USP8及びUSP12 / 46に対比して、USP1 / UAF1に対する選択性を示す。

【0136】

好ましくは、動物は哺乳動物である。より好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【0137】

20

用語「哺乳動物」としては、マウスのようなげっ歯目、及びウサギのようなウサギ目が挙げられるが、これらに限定されない。哺乳動物は、ネコ類(ネコ)及びイヌ類(イヌ)を含むネコ目が好ましい。哺乳動物は、ウシ類(ウシ)及びブタ類(ブタ)を含むウシ目又はウマ類(ウマ)を含むウマ目がより好ましい。哺乳動物は、サル目、セボイド(Ceboids)又はシモイド(Simioids)(サル)、或いは類人目(Order Anthropoids)(ヒト及び類人猿)が最も好ましい。特に好ましい哺乳動物はヒトである。さらに、対象は、前記ホスト(特に哺乳動物(例、ヒト))の何れかの胎児であってもよく、この場合、対象若しくは対象の細胞の任意のスクリーニング、或いは対象若しくは対象の細胞への化合物の投与を、子宮内で行うことができる。

【0138】

30

実施形態によれば、本発明は、抗癌剤を用いる治療を行う哺乳動物における癌の化学療法を強化する方法であって、哺乳動物に有効量の本発明の化合物を同時投与することを含む方法を提供する。ある実施形態において、抗癌剤は、DNA損傷剤である。DNA損傷剤は、任意の適切なDNA損傷剤であり得る。適切なDNA損傷剤の非限定的な例としては、アクチノマイシン、アムサクリン、アントラサイクリン、プレオマイシン、ブスルファン、カンプトテシン、カルボプラチン、クロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ヘキサメチルメラミンオキサリプラチン、イホスファミド、メルファラン、メクロレタミン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソウレア、プリカマイシン、プロカルバジン、タキソール、タキソテレ、テニポシド、トリエチレンチオホスホラミド及びエトポシドのようなDNA損傷剤が挙げられる。好ましい実施形態において、DNA損傷剤はシスプラチンである。DNA損傷剤は、放射線又はバイオ治療剤(例えば抗体)であってもよい。

【0139】

また、抗癌剤は、可逆的DNA結合剤、DNAアルキル化剤、DNAストランドブレーカー及びDNA複製攪乱物質からも選ばれ得る。

【0140】

適切な可逆的DNA結合剤の例としては、塩酸トポテカン、イリノテカン(CPT11-カンプトサル)、ルピテカン、エキサテカン、ナリジクス酸、TAS-103、エトポシド、アクリジン類(例、アムサクリン、アミノクリン(aminocrine))、アクチノマ

40

50

イシン類（例、アクチノマイシン D）、アントラサイクリン類（例、ドキソルビシン、ダウノルビシン）、ベンゾフェナインス（benzophenainse）、X R 1 1 5 7 6 / M L N 5 7 6、ベンゾピリドインドール類、ミトキサントロン、A Q 4、エトボシド（Etoposide）、テニボシド、エピボドフィロトキシン類及びビス挿入剤（例えばトリオスチン A 及びエキノマイシン）が挙げられる。

【0141】

適切な DNA アルキル化剤の例としては、スルファミスタード、ナイトロジェンマスタード類（例、メクロレタミン）、クロランブシル、メルファラン、エチレンイミン類（例、トリエチレンメラミン、カルボコン、ジアジクオン）、メチルメタンスルホナート、ブスルファン、C C - 1 0 6 5、デュオカルマイシン類（例、デュオカルマイシン A、デュオカルマイシン S A）、ニトロソウレア類（例、カルムスチン、ロムスチン、（2 - クロロエチル）ニトロソウレア）のような代謝活性型アルキル化剤、トリアゼノイミダゾール（例、ダカルバジン）、マイトマイシン C、レイナマイシンのようなトリアジン（triazine）抗腫瘍剤等が挙げられる。

10

【0142】

適切な DNA スtrand ブレーカーの例としては、ドキソルビシン及びダウノルビシン（可逆的 DNA 結合剤でもある）、他のアントラサイクリン、プレオマイシン、チラバザミン、エンジイン抗腫瘍抗生剤（例えば、ネオカルチノスタチン）、エスペラミシン類、カリケアマイシン類、ジネマイシン A、ヘダルシジン（hedarcidin）、C - 1 0 2 7、N 1 9 9 9 A 2、エスペラミシン類、ジノスタチン等が挙げられる。

20

【0143】

DNA 複製攪乱物質の例としては、5 - フルオロデオキシウリジン（フロクスウリジンとしても知られる）が挙げられる。5 - フルオロデオキシウリジンは、肝臓結腸転移の治療のための FDA 承認薬であり、多発癌（卵巣癌を含む）において活性を有することが知られている。例えば、Power DG et al., Mol Cancer Ther 2009;8:1015-25; Ardalán B, et al., J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:561-6; Vokes EE, et al., Cancer Chemother Pharmacol 1991;28:69-73; Damascelli B et al., Cancer 1991;68:995-8; Leichman L et al., J Clin Oncol 1992;10:1933-42; Newman E et al., Semin Oncol 2005;32:S97-100; Muggia FM et al., Gynecol Oncol 1996;61:395-402; Brenner B et al., Ann Oncol 2006;17:1404-11; Israel VK et al., Cancer Chemother Pharmacol 1995;37:32-8; Muggia FM et al., Chemother Pharmacol 1991;28:241-50を参照。

30

【0144】

ある実施形態では、DNA 損傷剤は、細胞に適用した場合に細胞内で DNA 架橋を誘導する放射線のような放射線であり得る。DNA 架橋放射線としては、電離放射線及び紫外（UV）放射線が挙げられる。電離放射線は、原子又は分子から電子を離してイオン化をもたらすために十分なエネルギーを有する素粒子又は電磁波で構成される。イオン化は、衝突する個々の粒子又は波のエネルギーに依存する。一般的に、少しの電子ボルト以上のエネルギーを伴う電離粒子又は光子は、電離可能である。電離粒子の非限定的な例としては、アルファ粒子、ベータ粒子及び中性子が挙げられる。原子又は分子を電離する光子の能力は、その周波数に依存する。高周波紫外線、x 線及びガンマ線のような短波放射線は、電離する。電離放射線は、放射性物質、x 線管及び粒子加速器に由来する。

40

【0145】

ある実施形態では、抗癌剤又は DNA 損傷剤は、バイオ治療薬であり得る。適切なバイオ治療薬の非限定例としては、r インターフェロン - α_2 、r インターフェロン - β_2 、r インターロイキン - 2、r G - C S F、r G M - C S F 及び r エリスロポエチンが挙げられる。

【0146】

ある実施形態では、抗癌剤は、モノクローナル抗体のような抗体であり得る。本発明において使用される適切な治療モノクローナル抗体の非限定的な例としては、トラスツズマブ（乳癌のための抗 E r b B 2 / H E R 2）、セツキシマブ（大腸癌のための抗 E r b B

50

1 / E G F R) 及びベバシズマブ (結腸直腸癌、乳癌及び肺癌のための抗 V E G F) が挙げられる (G . Adams et al . , Nature Biotechnology 23: 1147-57 (2005)) 。 V E G F R 、 P D G F R 及び F G F R の T K 活性を阻害するスーテントのようなマルチターゲット阻害剤が、本発明の方法で用いられるために望ましい。

【 0 1 4 7 】

ある実施形態では、抗癌剤は、ボルテゾミブのようなプロテアソーム阻害剤であり得る。

【 0 1 4 8 】

実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物又は塩を動物に投与することを含む、それを必要とする哺乳動物における癌の治療方法を提供する。これらの実施形態によれば、本発明の化合物又は塩は、哺乳動物にそれ自身により投与される (即ち、抗癌剤、放射線又はバイオ治療剤を同時投与しない) 。いくつかの実施形態において、本発明の化合物又は塩は、放射線及び / 又はバイオ治療剤と同時に投与してもよい。

10

【 0 1 4 9 】

癌は、任意の適切な癌であり得る。癌は、例えば、副腎皮質癌、 A I D S 関連リンパ腫、 A I D S 関連悪性腫瘍、肛門癌、小脳星細胞腫、肝外胆管癌、膀胱癌、骨肉腫 / 悪性繊維性組織球腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、視覚路及び視床下部神経膠腫、乳癌、気管支腺腫 / カルチノイド、カルチノイド腫瘍、胃腸カルチノイド腫瘍、癌腫、副腎皮質、膵島細胞癌腫、中枢神経系原発リンパ腫、小脳星細胞腫、子宮頸癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、腱鞘明細胞肉腫、結腸癌、大腸癌、皮膚 T 細胞リンパ腫、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、ユーイング肉腫 / 腫瘍種、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌 (眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫を含む) 、胆嚢癌、胃腸カルチノイド腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、毛様細胞白血病、頭頸部癌、ホジキン病、下咽頭癌、視床下部及び視覚路神経膠腫、眼内黒色腫、カボジ肉腫、喉頭癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、肝癌、非小細胞性肺癌、小細胞肺癌、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストローム型マクログロブリン血症、悪性中皮腫、悪性胸腺腫、髄芽腫、黒色腫、眼内黒色腫、メルケル細胞癌腫、潜在性原発性転移性扁平上皮頸部癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫 / 血漿細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、骨髄増殖性障害、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、口腔癌、口腔及び口唇癌、中咽頭癌、骨肉腫 / 骨悪性繊維状組織球腫、卵巣癌、卵巣低悪性度腫瘍、膵臓癌、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽細胞腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞 (腎臓) 癌、遷移性細胞癌 (例、腎盂及び尿管) 、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、口腔腺癌、骨悪性繊維状組織球腫、軟組織肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小腸癌、胃癌、テント上初期神経外胚葉及び松果体腫瘍、皮膚 T 細胞リンパ腫、精巣癌、悪性胸腺腫、甲状腺癌、妊娠性絨毛腫瘍、尿道癌、子宮肉腫、陰癌、外陰部癌及びウイラムス腫瘍であり得る。好ましい実施形態では、癌は非小細胞性肺癌である。

20

30

【 0 1 5 0 】

本発明の任意の実施形態において、癌は、任意の組織における任意の癌であり得、例えば、癌は、神経膠腫、甲状腺癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞癌、胃癌、大腸癌、胃腸間質癌、膵臓癌、胆管癌、 C N S 癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎癌、未分化大細胞リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫及び黒色腫及びそれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

40

【 0 1 5 1 】

「治療」とは、疾患又は病態が現れはじめた後に、その徴候又は症状を改善する治療的介入をいう。疾患又は病態に関して本明細書で用いられる用語「改善する」とは、いかなる観察可能な治療の有益な効果をもいう。有益な効果は、例えば、影響を受けやすい対象における疾患の臨床症状の遅延発現、一部又は全ての疾患の臨床症状の重症度の低下、疾患のより遅い進行、対象の全ての健康状態又は幸福の改善、或いは特定の疾患に特異的な当技術分野でよく知られた他のパラメーターにより証明可能である。癌の治療は、例えば

50

、腫瘍サイズの減少、腫瘍量の減少、癌による臨床症状に減少、又は癌に特異的な当技術分野でよく知られた他のパラメーターにより証明可能である。成句「疾患を治療する」とは、例えば、癌（特に、転移性の癌）のような疾患のリスクがある対象における疾患又は状態の完全な進行を阻害することをいう。

【0152】

用語「同時投与する」は、少なくとも2種の化合物それぞれが、それぞれの生物活性の期間が重なる時間枠の間に投与されることを意味する。従って、この用語は、2種以上の薬剤化合物を連続的且つまんべなく投与することを含む。化合物は、同時に、別々に（経時的に時差をつけて）、周期的に或いは順次、いかなる順序（例えば前或いは後）でも投与することができる。

10

【0153】

当業者であれば、病態（特に、癌）の治療又は予防のために、本発明の方法において有用な化合物を用いる適切な方法、及びそれをヒトに投与する適切な方法が、利用可能であることが認識されるだろう。複数の経路を用いて特定の化合物を投与することができるが、特定の経路が、他の経路に比べてより即効的で且つより効果的な反応をもたらすことがあり得る。したがって、記載の方法は、単なる代表例であり、決して限定するものではない。

【0154】

本発明により哺乳動物（特に、ヒト）に投与される投与量は、所望の応答をもたらすのに十分であるべきである。このような応答は、治療が望まれるか或いは所望の利益を引き出すための疾患の有害な影響の回復又は予防を含む。当業者であれば、投与量が、ヒトの年齢、状態及び体重、並びに人における根源、疾患の特定のタイプ及び疾患の程度を含む、さまざまな要素に依存し得ることが認識されるだろう。また、投与量のサイズは、投与の経路、タイミング及び頻度、並びに特定の化合物の投与及び所望の生理学的効果に付随し得る任意の有害な副作用の存在、性質及び程度により決定され得る。当業者であれば、様々な状態又は病態が、多回投与を伴う長期治療を必要とし得ることが理解されるだろう。

20

【0155】

適切な投与量及び投与計画は、従来の当業者に周知の範囲測定技術により決定することができる。一般的に、治療は、化合物の最適な投与量未満のより低用量で開始される。その後、用量は、その条件下での最適効果が得られるまで小量分ずつ増加される。本発明の方法は、通常、1種以上の上記化合物を、哺乳動物1kg体重あたり約0.1ないし約300mg投与することを含む。

30

【0156】

投与される化合物の治療有効量は、所望の効果及び上記の要因により変化し得る。通常、用量は、対象の体重の0.01mg/kgと250mg/kgの間、より典型的には、対象の体重の約0.05mg/kgと100mg/kgの間（例えば、約0.2ないし約80mg/kg、約5ないし約40mg/kg又は約10ないし約30mg/kg）であり得る。このように、単位剤形は、上記の望ましい範囲及び対象の体重に基づき製剤化され得る。本明細書で用いられる用語「単位剤形」とは、治療対象に適切な物理的に別々の単位の治療剤をいう。

40

【0157】

別の方法として、用量は、体表面積に基づき計算され、1日あたり、約1mg/m²ないし約200mg/m²（例えば、約5mg/m²～約100mg/m²）が、対象に投与され得る。特定の実施形態では、治療有効量の化合物の投与は、1日あたり約5mg/m²ないし約50mg/m²（例えば、約10mg/m²ないし約40mg/m²）を対象に投与することを含む。現在のところ、化合物を単回投与するのが望ましいが、治療上で効果的な用量が、延長された期間にわたって投与されても、或いは1日あたり複数回投与されてもよいと考えられている。このように、単位剤形は、また、上記の望ましい範囲、及び望ましい投与スケジュールに基づき、対象の体表面積を用いて計算され得る。

50

【0158】

以下の実施例により、さらに本発明を説明するが、もちろん、その範囲を限定するものとして解釈するべきではない。

【0159】

(化学の一般的手法)

全ての空気又は水分に過敏な反応については、陽圧の窒素下で、オープン乾燥したガラス器具を用いて行った。無水溶媒(例えば、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル、メタノール及びトリエチルアミン)は、シグマアルドリッチから購入した。分取精製は、Waters 半分取HPLC系で実行した。カラムは、Phenomenex Luna C18(5ミクロン、30×75mm)(流速45 mL/分)を用いた。移動相は、アセトニトリル及び水(それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸を含む)で構成された。精製において、10%~50%アセトニトリル(8分間にわたる)のグラジエントを用いた。フラクションの収集は、UV検出(220nm)をきっかけとした。分析的分析は、Agilent LC/MS(アジレントテクノロジー、カリフォルニア州サンタクララ)で実行した。方法1:4%~100%アセトニトリル(0.025%トリフルオロ酢酸を含む)/水(0.05%トリフルオロ酢酸を含む)のグラジエント(7分)を流速1mL/分での8分間の実行時間で用いた。Phenomenex Luna C18カラム(3ミクロン、3×75mm)を、50℃の温度で用いた。方法2:4%~100%アセトニトリル(0.025%トリフルオロ酢酸を含む)/水(0.05%トリフルオロ酢酸を含む)のグラジエント(3分)を流速1mL/分での4.5分の実行時間で用いた。Phenomenex Gemini Phenylカラム(3ミクロン、3×100mm)を、50℃の温度で用いた。純度は、方法1及び方法2の両方でAgilent Diode Array検出器を用いて決定した。質量は、ポジティブモードにてエレクトロスプレーイオン化法によりAgilent 6130質量分析計を用いて決定した。1H NMRスペクトルを、Varian 400 MHz分光計で記録した。化学シフトは、DMSO-d₆溶液の内部標準として非重水素化溶媒(DMSO-d₆、2.49ppm)を用いてppmで報告した。生物アッセイで試験した全ての誘導体は、95%以上の純度(両方の分析手法に基づく)を有する。高分解能質量分析は、Agilent 6210飛行時間型LC/MS系で記録した。分子式の確認は、Agilent Masshunterソフトウェア(バージョンB.02)を用いてポジティブモードにてエレクトロスプレーイオン化法により行った。

【0160】

(細胞株及び培養条件)

H596[ヒト非小細胞肺癌(NSCLC)]細胞株を、37℃、5%CO₂で10%ウシ胎仔血清(FBS)を含むRPMI-1640培地にて培養した。HEK293T(ヒト胚腎臓293T)、U2OS(ヒト骨肉腫)及びHCT116(ヒト結腸癌)細胞株を、37℃、5%CO₂にて10%FBSを補充したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)で培養した。全ての培地は、抗生物質として100単位/mLのペニシリン及び0.1mg/mLのストレプトマイシンを含む。

【0161】

(試薬及び抗体のソース)

ユビキチン-ローダミン110、K63結合ジユビキチン、全長USP7(HAUSP)、USP5(イソペプチダーゼT)、USP8、及びUSP2の触媒ドメイン(a.a. 259-605)を、ボストンバイオケムから購入した。USP1/UAF1複合体及びUSP46/UAF1複合体を、以前に開示したのと同様に調製した(Chen, J., et al, Chemistry and Biology, 2011, 18(11): 1390-1400)。ヒト抗PCNA及び抗FANCD2抗体の両方は、サンタクルスからのものとした。USP1抗体は、アブカムからのものとした。HAタグ及びHRP結合抗マウス抗体は、シグマアルドリッチからのものとした。HRP結合抗ウサギ二次抗体は、バイオ-レッドからのものとした。

【0162】

実施例 1

本実施例は、USP1/UAF1 活性に対する qHTS アッセイを示す。

【0163】

USP1/UAF1 活性を、ユビキチンローダミン110を用いる蛍光定量アッセイでモニターした。酵素反応を、1 nM USP1/UAF1を含むアッセイバッファー(50 mM HEPES、pH 7.8、0.5 mM EDTA、100 mM NaCl、1 mM TCEP、0.1 mg/mL BSA及び0.01% Tween-20)中で行った。各単一化合物を0.46~115 µMの範囲の5つの濃度で試験した。プレートを15分間インキュベートし、平衡にし、次いで、1 µLのUb-Rho溶液(150 nM 最終濃度)を分注することにより酵素反応を開始した。プレートをViewLux高処理CCDイメージャ(PerkinElmer)に直接移し、そこで、ローダミン蛍光の反応速度の測定値を、480 nm励起/540 nm発光のフィルターセットを用いて得た。5分間の反応期間の蛍光強度の変化(通常10%未満の基質変換に関連する)を、無阻害剤及び無酵素の対照に対して標準化し、得られた阻害率のデータを、4つのパラメーターのヒルの式を用いてS字状用量反応にあてはめた。全てのスクリーニングの操作は、他に記載されているような完全に統合したロボットシステム(Kalypsys社、カリフォルニア州サンディエゴ)上で行った。試薬の分注変動や酵素の比活性の減少に関連するアッセイシグナル中のいかなる系統的傾向をもモニターするために、DMSOのみを含むプレートを、スクリーン全体にわたって、およそ50プレート毎に含ませた。PubChem AID: 651605。アッセイプロトコルを表1に記載する。

10

20

【0164】

【表1-1】

| 順序 | パラメーター | 値 | 説明 |
|----|--------|-------|-----------------------------------|
| 1 | 試薬 | 3 µL | USP1/UAF1 (1 nM 最終濃度)又はバッファーのみの対照 |
| 2a | 化合物 | 23 nL | 化合物ライブラリー |
| 2b | 対照 | 23 nL | GW7647 |
| 3 | 時間 | 15 分 | RT インキュベーション |
| 4 | 試薬 | 1 µL | Ub-Rho 基質 (150 nM 最終濃度) |
| 5 | 検出器 | 蛍光 | ViewLux (ローダミンオプティクス) |
| 6 | 時間 | 5 分 | RT インキュベーション |
| 7 | 検出器 | 蛍光 | ViewLux (ローダミンオプティクス) |

30

【0165】

実施例 2

本実施例は、K63 結合ジユビキチンゲルアッセイを示す。

【0166】

多様な濃度の阻害剤を、50 mM HEPES (pH 7.8)、0.1 mg/mL BSA、0.5 mM EDTA及び1 mM DTTを含むバッファー中で、適切な濃度のUSP(150 nM USP1/UAF1、30 nM USP2、15 nM USP5、7.5 nM USP7、255 nM USP8及び600 nM USP46/UAF1)及び3 µM K63 結合ジユビキチンを含むアッセイに加えた。37 °Cで1時間後、Laemmliサンプルバッファーを加えて反応をクエンチした。次いで、反応生成物を20%変性SDS-PAGEゲルで分離し、クマシーブルーで染色した。単一のジユビキチン及びモノユビキチンのバンドの強度を、Quantity Oneソフトウェア(バイオ-レッド)を用いて定量した。酵素活性を無阻害剤対照に対して標準化し、阻害剤濃度に対してプロットした。IC50値をGraphPad Prism(GraphPad Software)を用いて下記の方程式に用量反応曲線をあてはめて決定した。

40

50

【 0 1 6 7 】

【 数 1 】

$$Y = Y_0 + \frac{Y_{\max} - Y_0}{1 + 10^{X - \log IC_{50}}}$$

【 0 1 6 8 】

[式中、 $X = \log$ [阻害剤] ; Y は対照に対する相対的な割合での酵素活性である。P u b C h e m A I D : 6 5 1 6 2 1 (U S P 1 / U A F 1)、6 5 1 6 2 2 (U S P 4 6 / U A F 1)、6 5 1 6 2 3 (U S P 8)、6 5 1 6 2 4 (U S P 7)、6 5 1 6 2 5 (U S P 5) 及び 6 5 1 6 2 6 (U S P 2)。]

10

【 0 1 6 9 】

実施例 3

本実施例は、ジユビキチンゲルアッセイを用いる K_i の決定を示す。

【 0 1 7 0 】

阻害アッセイ溶液は、50 mM H E P E S、pH 7 . 8、0 . 1 m g / m L B S A、0 . 5 m M E D T A 及び 1 m M D T T を含むバッファー中、様々な濃度で、150 n M U S P 1 / U A F 1、7 ~ 80 μ M K 6 3 結合ジユビキチン及び M L 3 2 3 を含ませた。反応を 10 ~ 90 分間 37 でインキュベートし、次いで、所定の時点で L a e m m l i サンプルバッファーを加えてクエンチした。反応生成物を 20 % 変性 S D S - P A G E ゲルで分離し、クマシーブルーで染色した。単一のジユビキチン及びモノユビキチンのバンドの強度を、Q u a n t i t y O n e 4 . 3 . 1 (B i o r a d、カリフォルニア州ヘラクレス) を用いて定量した。変換の割合を決定し、それを用いて反応速度を計算した。4 つの異なる阻害剤の濃度で $1 / [d i - U b]$ に対する $1 / v$ をプロットすることにより、ラインウィーバーバークプロットを得た。非競合的阻害について、O r i g i n 8 (O r i g i n L a b 社、マサチューセッツ州ノースアンプトン) を用いて、以下に示す方程式にデータを当てはめることにより K_i を決定した。

20

【 0 1 7 1 】

【 数 2 】

$$\frac{1}{v} = \left[\frac{K_m}{V_{\max}} \left(\frac{1}{[S]} \right) + \frac{1}{V_{\max}} \right] \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$$

30

$$\text{Slope} = \frac{K_m}{V_{\max}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$$

$$\text{Intercept} = \frac{1}{V_{\max}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$$

【 0 1 7 2 】

実施例 4

本実施例は、本発明の実施形態による U S P 1 / U A F 1 の可逆的阻害を示す。

【 0 1 7 3 】

40

I C 50 値の 10 倍の濃度の化合物 (8 1) を、10 μ M U S P 1 / U A F 1 を用いて室温で 15 分間プレインキュベートした。次いで、この溶液を 50 mM H E P E S、pH 7 . 8、0 . 1 m g / m L B S A、0 . 5 m M E D T A 及び 1 m M D T T を含むアッセイバッファー中で 100 倍に希釈し、室温でさらなる 15 分間インキュベートした。次に、20 μ M K 6 3 結合ジユビキチンを溶液に加え、37 で 10 分間インキュベートした。L a e m m l i サンプルバッファーを加え、反応をクエンチした。次いで、反応生成物を 20 % 変性 S D S - P A G E ゲル上で分離し、クマシーブルーで染色した。D M S O でインキュベートした U S P 1 / U A F 1 を 100 % の U S P 1 / U A F 1 活性として処理した。ロットレリンを不可逆対照阻害剤として用いた。結果を図 1 に示す。

【 0 1 7 4 】

50

実施例 5

本実施例は、本発明の実施形態による U S P 1 / U A F 1 の細胞活性阻害を示す。

【 0 1 7 5 】

H E K 2 9 3 T 又は H 5 9 6 細胞を 1 0 c m のディッシュに播種し、これまでに開示されているような二重チミジンブロック法を用いて S 相に同調させた (Chen et al., Chemistry & Biology, 2011. 18(11): 1390-400)。次いで細胞を 1 0 0 μ M シスプラチン、3 0 μ M 化合物 8 1、又は 1 0 0 μ M シスプラチンと 3 0 μ M 化合物 8 1 で処理し、陰性対照細胞を同じ体積の D M S O 及び食塩水 (0 . 9 % N a C l) で処理した。3 7 $^{\circ}$ C にて 6 時間後、細胞を回収し、溶解した。細胞抽出物を S D S - P A G E で分離し、ニトロセルロース膜に移した。次いで膜を P C N A 抗体又は F A N C D 2 抗体でプロットし、続いて H R P 結合抗マウス二次抗体とインキュベートした。画像を F l u o r C h e m Q ソフトウェア (I m g e n T e c h n o l o g i e s) で数量化した。

10

【 0 1 7 6 】

別の方法として、H C T 1 1 6 細胞を 6 ウェルのプレートに播種し、終夜接着した。細胞を示された濃度の化合物 8 1 で処理し、さらなる 6 時間インキュベートした。抗 P C N A 抗体を用いるウェスタンブロット分析は、上記のようにして行った。結果を図 2 に示す。

【 0 1 7 7 】

図 2 に示された結果から明らかなように、H E K 2 9 3 T 及び H 5 9 6 細胞の化合物 8 1 での処理は、対照と比較して、P C N A 及び F A N C D 2 のモノユビキチン化の増加をもたらす。H E K 2 9 3 T 及び H 5 9 6 細胞の化合物 8 1 とシスプラチンでの処理は、対照、化合物 8 1 単独或いはシスプラチン単独で処理するのに比べて、P C N A 及び F A N C D 2 のモノユビキチン化の増加をもたらす。

20

【 0 1 7 8 】

実施例 6

本実施例は、本発明の実施形態の細胞毒性及びクローン形成能アッセイを示す。

【 0 1 7 9 】

細胞毒性アッセイについては、 5×10^3 の H 5 9 6 細胞を 9 6 - ウェルプレートの各ウェルに播種し、加湿インキュベーター内で 2 4 時間増殖させた。まず、細胞をシスプラチン又は化合物 8 1 のそれぞれで 4 8 時間処理し、それぞれ化合物の E C 5 0 を決定した。組み合わせアッセイでは、シスプラチンを食塩水溶液に溶解し、化合物 8 1 を D M S O に溶解した。同じ体積の上記の溶液を各ウェルに加え、細胞を 4 8 時間インキュベートした。同じ体積の D M S O 及び食塩水で処理した細胞を、対照として用い、1 0 0 % の生存率とした。細胞の生存率を、これまでに開示されているようにして (Chen, J., et al.)、CCK-8 溶液 (Dojindo Molecular Technologies, Inc) で測定した。

30

【 0 1 8 0 】

コロニー形成アッセイについては、H 5 9 6 細胞を 6 ウェルプレート中でウェルあたり 2 0 0 細胞の密度で播種し、加湿インキュベーター内で終夜増殖させた。培地を、シスプラチン及び化合物 8 1 (異なる濃度) を各々或いは組み合わせで含む増殖培地に置き換え、4 8 時間の処理後、培地を新しい増殖培地で置き換え、プレートをさらなる 7 ~ 8 日間インキュベートし、コロニー形成させた。次いで、細胞をメタノールで固定し、0 . 1 % クリスタルバイオレット (シグマ - アルドリッチ) で染色した。5 0 以上の細胞からなるコロニーの数をスコア化した。同じ体積の D M S O 及び食塩水で処理した細胞を対照として用い、1 0 0 % とした。コロニーの数を三重プレートから決定した。細胞毒性及びコロニー形成アッセイの用量応答曲線を、固定比率のシスプラチン及び化合物 8 1 を加えた後で、Graph Pad Prism を用いて作成し、CalcuSyn (Biosoft) を用いて分析し、コンビネーションインデックス (C I) を計算し、影響を受けた細胞のフラクションを決定した (McGovern, S.L., et al., J. Med. Chem. 2003, 46(20): 42 65-4272)。

40

【 0 1 8 1 】

50

結果を図3A～3Dに示す。図3A及び3Cは、シスプラチン単独をひし形、化合物81を三角形、1：1の比のシスプラチンと化合物81を丸形、1：4の比のシスプラチンと化合物81を正方形として、それぞれ、細胞毒性及びコロニー数への効果を示す。図3B及び3Dは、1：1の比のシスプラチンと化合物81を三角形、1：4の比のものを丸形として、それぞれ、細胞毒性に対するコンビネーションインデックス分析及びコロニー数への効果を示す。水平の破線は、コンビネーションインデックス=1を示す。シスプラチンは単独で486 nMのEC₅₀でH596細胞を殺し、一方で、化合物81は、>10 μMのEC₅₀でH596細胞を殺す。1：1及び1：4の比でのシスプラチンと化合物81の組み合わせは、それぞれ171 nM及び59 nMのEC₅₀値でH596細胞を殺す。

10

【0182】

実施例7

本実施例は、本発明の実施形態の合成を示す。

【0183】

工程A：2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(0.300 g, 1.84 mmol)及び4-ヨードベンジルアミンHCl(0.496 g, 1.84 mmol)をクロロホルム(4 mL)に溶解した。トリエチルアミン(0.770 mL, 3.00 mmol)を加え、封管を60℃で終夜加熱した。反応をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0-100%酢酸エチル/ヘキサンの勾配溶離)で直接精製し、純粋な2-クロロ-5-メチル-N-(4-ヨードベンジル)ピリミジン-4-アミン(0.365 g, 1.02 mmol, 55%)を得た。

20

【0184】

工程B：必要なフェニルヨード(0.100 g, 0.278 mmol)を、DMSO(1.00 mL)及び水(0.111 mL)中で、L-プロリン(0.006 g, 0.056 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(0.011 g, 0.056 mmol)、NaN₃(0.027 g, 0.417 mmol)、Cu(II)SO₄(0.004 g, 0.028 mmol)、K₂CO₃(0.046 g, 0.334 mmol)及びプロピオール酸(0.016 mL, 0.278 mmol)と共に封管中にまとめた。混合物を65℃で終夜加熱した。得られた混合物を飽和NH₄Cl水溶液(5 mL)でクエンチし、酢酸エチル(5 mL)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄(5 mL)し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0-100%酢酸エチル/ヘキサンの勾配溶離)で分離し、純粋なトリアゾール(0.020 g, 0.067 mmol, 23%)を得た。

30

【0185】

工程C：メチルピリミジントリアゾール誘導体(0.020 g, 0.067 mmol)を、DMF(0.500 mL)中、2-イソプロピルフェニルボロン酸(0.013 g, 0.080 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.008 g, 0.007 mmol)及び炭酸ナトリウム(2 M水中, 0.067 mL, 0.133 mmol)と共にまとめた。反応をBiotage Initiator^(R)マイクロウェーブリアクターにおいて150℃で15分間加熱した。得られた混合物をセライトでろ過し、HPLC(グラジエント20-100%(アセトニトリルw/0.1%TFA)/(水w/0.1%TFA))で精製し、凍結乾燥後、TFA塩として純粋なN-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-5-メチル-2-(2-イソプロピルフェニル)ピリミジン-4-アミン(81)(0.010 g, 0.020 mmol, 30%)を得た。

40

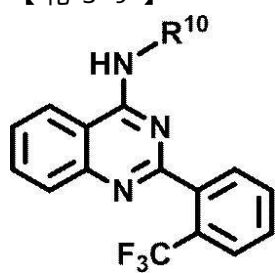
【0186】

実施例8

本実施例は、本発明のいくつかの実施形態のUSP1/UAF1阻害活性を示す。化合物を実施例1に記載されているようにしてアッセイした。結果を表1に示す。

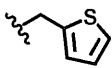
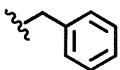
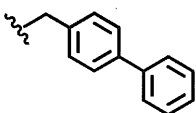
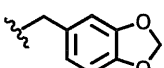
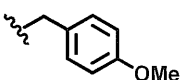
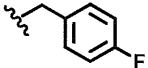
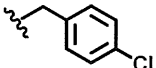
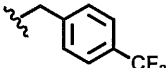
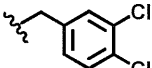
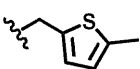
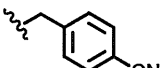
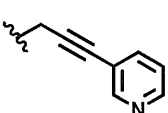
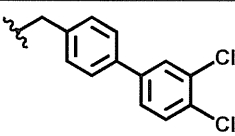
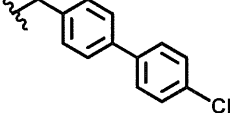
【0187】

【化 3 9】



【 0 1 8 8 】

【表 1 - 2】

| 化合物 | R ¹⁰ | IC ₅₀ (μM) |
|-----|---|-----------------------|
| 1 |  | 7.9 |
| 5 |  | 2.4 |
| 6 |  | 3.0 |
| 7 |  | 5.4 |
| 8 |  | 3.0 |
| 9 |  | 2.4 |
| 10 |  | 3.0 |
| 11 |  | 5.4 |
| 12 |  | 11 |
| 13 |  | 4.3 |
| 14 |  | 3.4 |
| 15 |  | 7.6 |
| 16 |  | 1.4 |
| 17 |  | 2.2 |

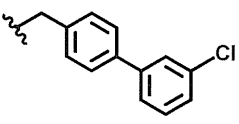
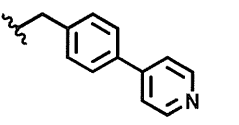
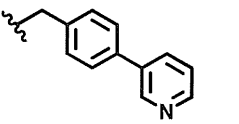
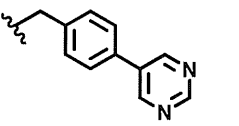
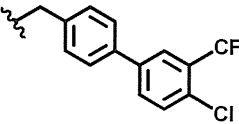
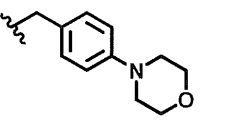
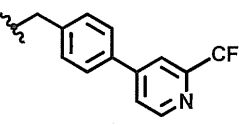
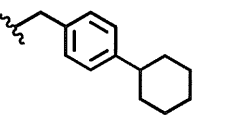
10

20

30

40

【表 1 - 3】

| | | |
|----|---|------|
| 18 |  | 1.7 |
| 19 |  | 0.48 |
| 20 |  | 0.61 |
| 21 |  | 1.9 |
| 22 |  | 2.2 |
| 23 |  | 7.6 |
| 24 |  | 4.3 |
| 25 |  | 5.8 |

10

20

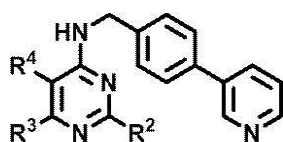
30

【0190】

実施例 9

本実施例は、本発明のいくつかの実施形態の USP 1 / UAF 1 阻害活性を示す。化合物について実施例 1 に記載されているようにしてアッセイした。結果を表 2 に示す。



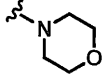











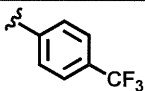

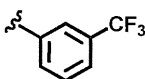

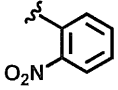

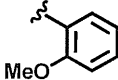

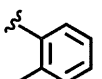

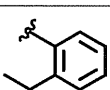

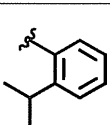



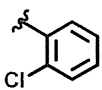

【0191】



40

【0192】

【表 2 - 1】

| 化合物 | R ² | R ² | R ⁴ | IC ₅₀ (μM) |
|-----|---|---|----------------|-----------------------|
| 26 |  |  | | 7.6 |
| 27 |  |  | | 非活性 |
| 28 |  |  | | 27 |
| 29 |  |  | | 27 |
| 30 |  |  | | 非活性 |
| 31 |  |  | | 17 |
| 32 |  |  | | 非活性 |
| 33 |  |  | | 非活性 |
| 34 |  |  | | 27 |
| 35 |  |  | | 4.3 |
| 36 |  |  | | 0.68 |
| 37 |  |  | | 0.48 |
| 38 |  |  | | 0.61 |
| 39 |  |  | | 0.15 |
| 40 |  |  | | 3.4 |
| 41 |  |  | | 0.86 |

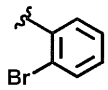

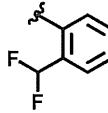

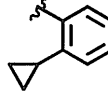
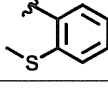
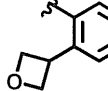
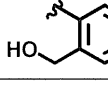
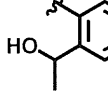
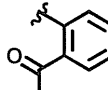
10

20

30

40

【表 2 - 2】

| | | | | |
|----|---|---|---|------|
| 42 |  |  | | 0.96 |
| 43 |  |  | | 1.4 |
| 44 |  | CH ₃ | H | 0.34 |
| 45 |  | CH ₃ | H | 0.34 |
| 46 |  | CH ₃ | H | 非活性 |
| 47 |  | CH ₃ | H | 8.6 |
| 48 |  | CH ₃ | H | 1.4 |
| 49 |  | CH ₃ | H | 12 |

10

20

【0194】

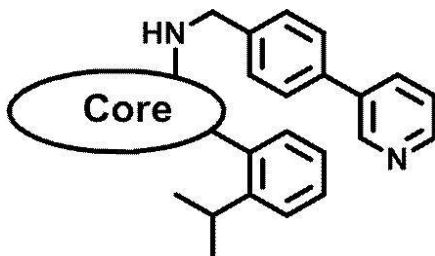
30

実施例 10

本実施例は、本発明のいくつかの実施形態の USP 1 / UAF 1 阻害活性を示す。化合物について実施例 1 に記載されているようにしてアッセイした。結果を表 3 に示す。

【0195】

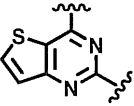
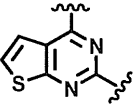
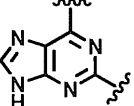
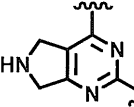
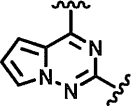
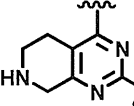
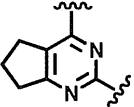
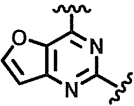
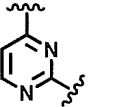
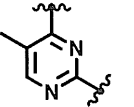
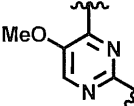
【化 40】



40

【0196】

【表 3 - 1】

| 化合物 | Core | IC ₅₀ (μM) |
|-----|---|-----------------------|
| 50 |  | 0.12 |
| 51 |  | 0.24 |
| 52 |  | 2.12 |
| 53 |  | 1.5 |
| 54 |  | 0.22 |
| 55 |  | 0.48 |
| 56 |  | 0.14 |
| 57 |  | 0.15 |
| 58 |  | 0.12 |
| 59 |  | 0.068 |
| 60 |  | 0.043 |

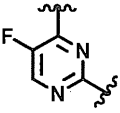
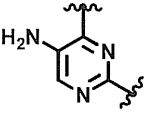
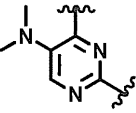
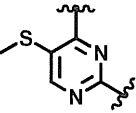
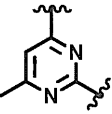
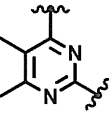
10

20

30

40

【表 3 - 2】

| | | |
|----|--|-------|
| 61 |  | 0.061 |
| 62 |  | 0.27 |
| 63 |  | 0.15 |
| 64 |  | 0.086 |
| 65 |  | 0.48 |
| 66 |  | 0.14 |

10

20

【 0 1 9 8 】

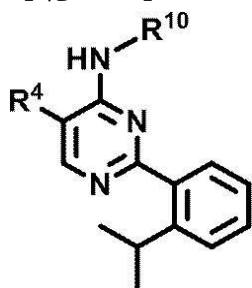
実施例 1 1

本実施例は、本発明のいくつかの実施形態の USP 1 / UAF 1 阻害活性を示す。化合物について実施例 1 に記載されているようにしてアッセイした。結果を表 4 に示す。

【 0 1 9 9 】

30

【化 4 1】



【 0 2 0 0 】

40

【表 4 - 1】

| 化合物 | R ¹⁰ | R ⁴ | IC ₅₀ (μM) |
|-----|-----------------|----------------|-----------------------|
| 67 | | Me | 0.14 |
| 68 | | Me | 2.2 |
| 69 | | Me | 0.22 |
| 70 | | Me | 1.1 |
| 71 | | Me | 30 |
| 72 | | Me | 0.043 |
| 73 | | Me | 0.38 |
| 74 | | Me | 0.048 |
| 75 | | Me | 2.2 |
| 76 | | Me | 0.12 |
| 77 | | Me | 6.8 |
| 78 | | Me | 0.48 |
| 79 | | Me | 0.061 |

【 0 2 0 1 】

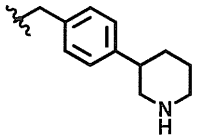
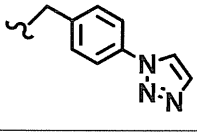
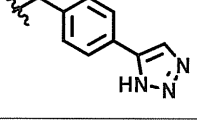
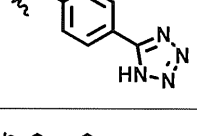
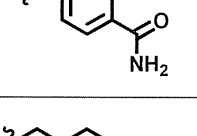
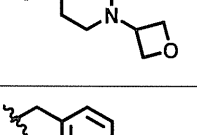
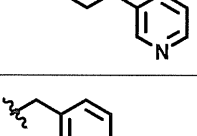
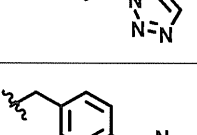
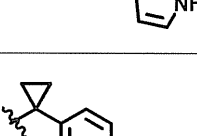
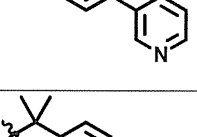
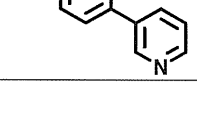
10

20

30

40

【表 4 - 2】

| | | | |
|----|---|----|-------|
| 80 |  | Me | 7.6 |
| 81 |  | Me | 0.076 |
| 82 |  | Me | 0.24 |
| 83 |  | Me | 7.6 |
| 84 |  | Me | 6.8 |
| 85 |  | Me | 15 |
| 86 |  | F | 0.061 |
| 87 |  | F | 0.017 |
| 88 |  | F | 0.15 |
| 89 |  | F | 0.034 |
| 90 |  | F | 0.19 |

10

20

30

40

【 0 2 0 2 】

実施例12

本実施例は、本発明のいくつかの実施形態の特性データを提供する。

【 0 2 0 3 】

2 - (2 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 5 - フルオロ - N - ((1 - (ピラジン -

50

2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - アミン (N C G C 0 0 2 6 2 6 4 7 - 0 1) : L C - M S 保持時間: t_1 (方法 1) = 3 . 2 7 4 分及び t_2 (方法 2) = 2 . 2 5 7 分; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.26-8.32 (m, 2H), 8.05 (br. s., 3H), 7.77 (d, J=2.35 Hz, 2H), 7.59-7.67 (m, 2H), 4.34 (d, J=12.91 Hz, 2H), 3.37 (t, J=6.26 Hz, 2H), 2.84 (t, J=11.74 Hz, 2H), 1.95 (ddd, J=10.66, 6.95, 3.91 Hz, 1H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.12-1.27 (m, 2H); HRMS (ESI) m/z (M+H)⁺ calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_6$, 415.1853; found 415.1865.

【 0 2 0 4 】

2 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - N - (4 - (ピリジン - 3 - イル) ベンジル) ピリミジン - 4 - アミン (N C G C 0 0 2 5 0 2 6 7 - 0 1) : L C - M S 保持時間: t_1 (方法 1) = 2 . 6 8 0 分及び t_2 (方法 2) = 1 . 4 6 6 分; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.19 - 9.41 (m, 1 H), 8.89 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.55 - 8.61 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.05 - 8.14 (m, 1 H), 7.70 (d, J=8.22 Hz, 2 H), 7.33 - 7.60 (m, 7 H), 4.82 (d, J=5.87 Hz, 2 H), 3.07 (dt, J=13.60, 6.70 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z (M+H)⁺ calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4$, 395.2230; found 395.2242.

10

【 0 2 0 5 】

2 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 , 6 - ジメチル - N - (4 - (ピリジン - 3 - イル) ベンジル) ピリミジン - 4 - アミン (N C G C 0 0 2 5 3 8 9 2 - 0 1) : L C - M S 保持時間: t_1 (方法 1) = 2 . 6 9 6 分及び t_2 (方法 2) = 1 . 4 9 7 分; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.13 - 9.25 (m, 1 H), 8.89 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.54-8.61 (m, 1H), 8.04-8.13 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.22 Hz, 2H), 7.45-7.62 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.22 Hz, 3H), 4.81 (d, J=5.87 Hz, 2H), 2.99 (dt, J=13.30, 6.65 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z (M+H)⁺ calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4$, 409.2387; found 409.2397.

20

【 0 2 0 6 】

2 - (2 - イソプロピルフェニル) - N , 5 - ジメチル - N - (4 - (ピリジン - 3 - イル) ベンジル) ピリミジン - 4 - アミン (N C G C 0 0 2 6 2 3 1 3 - 0 1) : L C - M S 保持時間: t_1 (方法 1) = 2 . 7 0 2 分及び t_2 (方法 2) = 3 . 9 1 1 分; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.89-8.96 (m, 1H), 8.57-8.63 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.18 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.22 Hz, 2H), 7.45-7.59 (m, 4H), 7.30-7.44 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.18 (dd, J=12.52, 5.87 Hz, 1H), 1.04 (br. s., 3H), 1.03 (br. s., 3H); HRMS (ESI) m/z (M+H)⁺ calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4$, 409.2387; found 409.2389.

30

【 0 2 0 7 】

2 - (2 - イソプロピルフェニル) - N - (4 - (ピリジン - 3 - イル) ベンジル) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - アミン (N C G C 0 0 2 5 3 8 8 3 - 0 1) : L C - M S 保持時間: t_1 (方法 1) = 2 . 7 0 6 分、 t_2 (方法 2) = 4 . 2 1 4 分; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.46 (br. s, J=1.96 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=5.09 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.22 Hz, 2H), 7.62 (dd, J=7.83, 5.09 Hz, 1H), 7.40-7.53 (m, 5H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.12 (d, J=1.96 Hz, 1H), 4.86 (d, J=5.87 Hz, 2H), 3.31 (ddd, J=13.50, 7.04, 6.85 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z (M+H)⁺ calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$, 421.2023; found 421.2011.

40

【 0 2 0 8 】

実施例 1 3

本実施例は、本発明の実施形態の細胞毒性アッセイの結果を示す。

【 0 2 0 9 】

シスプラチン感受性 NSCLC H 4 6 0 細胞株及び U 2 O S 骨肉腫細胞株を用いて、実施例 6 に記載のようにして細胞毒性アッセイを行った。H 4 6 0 細胞については、シスプラチン及び化合物 8 1 の 1 : 4 の組み合わせにより、7 4 n M の EC_{50} で細胞を殺し

50

た。U2OS細胞については、シスプラチン単独で $0.629 \mu\text{M}$ の EC_{50} で細胞を殺し；化合物81は $>10 \mu\text{M}$ の EC_{50} で細胞を殺し；シスプラチン及び化合物81の1：1及び1：4の組み合わせについては、それぞれ、 $0.308 \mu\text{M}$ 及び $0.088 \mu\text{M}$ の EC_{50} 値で細胞を殺した。

【0210】

実施例14

本実施例は、本発明の実施形態に基づく化合物の合成を示す。

【0211】

N - (4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) - 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - アミン

アセトニトリル (70 mL) 中の 4 - アミノベンゾニトリル (1.0 g , 8.46 mmol)、トリフルオロ酢酸 (TFA) (0.65 mL , 8.46 mmol) を、5 分間室温で攪拌した。反応混合物を塩氷浴中で 0 に冷却し、亜硝酸 tert - ブチル (1.51 mL , 12.70 mmol) を滴下し、続いてアジドトリメチルシラン (1.35 mL , 10.16 mmol) を滴下した。この反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、室温 (rt) に昇温し、酢酸エチル (50 mL) 及び水 (75 mL) に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し (2 X)、有機層をまとめ、食塩水で洗浄した (1 X)。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、98% の収率で、赤茶色固体として 1.22 g の生成物を得た。その化合物を次の反応に用いた：LC - MS 保持時間 (方法 2 : 3 分) = 3.331 分

【0212】

4 - アジドベンゾニトリル (1.22 g , 8.33 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (1.32 g , 6.66 mmol)、硫酸銅 (II) (93 mg , 0.058 mmol) 及びエチルトリメチルシラン (6.20 mL , 50.0 mmol) を、DMSO / 水 (80 mL / 40 mL) 中で、封管中に 24 時間 80 に加熱した。反応を室温に冷却し、酢酸エチルに注ぎ、100 mL の水で洗浄した (3 X)。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル (16 mL) 及び TFA (0.64 mL , 8.33 mmol) に加え、1.5 時間加熱還流した。その後、反応を室温に冷却し、酢酸エチル (30 mL) に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し (2 X)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ系に置いて精製 (グラジエント 20 - 100% (アセトニトリル w / 0.1% TFA) / (水 w / 0.1% TFA)) した。LC - MS 保持時間 (方法 2 : 3 分) = 2.671 分； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.98 (d, J = 1.26 Hz, 1H) and 8.22 - 8.00 (m, 5H)； ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 139.81, 135.13, 133.94, 133.14, 121.64, 120.71, 120.69, 117.68 and 112.40. m/z (M+H)⁺ = 171.1. 上記の 4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾニトリル (1.2 g , 7.05 mmol)、TFA (0.60 mL , 7.8 mmol) をメタノール (100 mL) / DMF (10 mL) に溶解し、10% Pd / C 70 mm Catcart (50 bar , 50) を用いて H - Cube Pro (^R) フロー反応器に通した。反応の完結直後、MeOH を濃縮し、粗精物を次の反応順路で用いた。LC - MS 保持時間 (方法 2 : 3 分) = 1.386 分 (m/z (M+H)⁺ = 174.2).

【0213】

N - (4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) - 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - アミン

(4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) メタンアミン TFA (7.05 mmol)、2,4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン (1.16 g , 7.05 mmol)、トリエチルアミン (3.0 mL , 21.3 mmol) を、DMF (25 mL) 中で 100 に終夜加熱した。完結した反応を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水 (2 X) 及び飽和炭酸水素ナトリウム (1 X) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ系 (グラジエント 10 - 100% (アセトニトリル w / 0.1% TFA) / (水 w / 0.1% TFA)) で精製し

、0.19 gの目的生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.76 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 4.63 (d, J = 5.98 Hz, 2H) and 2.18 - 1.75 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) 162.60, 157.80, 154.97, 140.20, 135.90, 134.78, 129.01, 123.61, 120.61, 113.64, 43.54 and 13.50; LC - MS 保持時間 (方法2 : 3分) = 2.770分; m/z (M+H)⁺ = 301.1.

【0214】

N - (4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) - 2 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチルピリミジン - 4 - アミン (81)

N - (4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) - 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - アミン (0.19 g, 0.63 mmol) を、DMF (4.50 mL) 中の2 - イソプロピルフェニルボロン酸 (0.31 g, 1.90 mmol)、炭酸ナトリウム (2.0 M 水中, 1.23 mL, 2.53 mmol) 及び DPP - Pd Silicycle^(R) 0.26 mmol/g (0.30 g) と共にまとめた。反応を BiotaGe Initiator^(R) マイクロウェーブリアクター中150 で30分間加熱した。得られた混合物をセライトでろ過し、HPLCで精製 (グラジエント20 - 100% (アセトニトリル w / 0.1% TFA) / (水 w / 0.1% TFA)) し、凍結乾燥後、TFA塩として N - (4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) - 5 - メチル - 2 - (2 - イソプロピルフェニル) - ピリミジン - 4 - アミン (0.01 g, 0.02 mmol, 30%) を得た: LC - MS 保持時間 (方法1 : 7分) = 2.938分、(方法2 : 3分) = 1.756分; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.82 (dd, J = 7.9, 3.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 5H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 4.88 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.19 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.10 (d, J = 1.2 Hz, 3H) and 1.09 - 1.07 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 162.02, 160.18, 148.00, 140.63, 138.03, 136.14, 134.35, 134.28, 131.89, 130.34, 129.25, 129.00, 126.61, 126.04, 122.04, 121.99, 120.74, 113.81, 44.62, 29.43, 23.95, 13.71 and 13.67; HRMS (ESI) m/z (M+H)⁺ calcd. for C₂₃H₂₅N₆, 385.2135; found 385.2146.

【0215】

本明細書に引用されている刊行物、特許出願及び特許を含むすべての文献は、各文献をそれぞれ具体的に参照により組み込むために示され、その全体が本明細書に記載されている場合と同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0216】

本発明を説明する文脈における用語「a」及び「an」及び「the」及び「少なくとも1つ」及び類似の指示対象 (特に以下の特許請求の範囲の文脈における) の使用は、本明細書で特に指定がない或いは文脈により明らかに否定されない限り、単数及び複数の両方を網羅するものと解釈される。1以上の項目の列挙に続く用語「少なくとも1つ」の使用 (例えば、「A及びBの少なくとも1つ」) は、本明細書で特に指定がない或いは文脈により明らかに否定されない限り、列挙された項目から選ばれる1つの項目 (A又はB) 或いは列挙された項目の2以上の任意の組み合わせ (A及びB) を意味するものと解釈すべきである。用語「備える」、「有する」、「包含する」及び「含む」は、特に断りのない限り、オープンエンドの用語 (即ち、「を含むが、それらに限定されない」を意味する) と解釈すべきである。本明細書における値の範囲の記載は、本明細書において、本明細書に特に指定がない限り、単に、その範囲内のそれぞれの個別の値に対して、個々に言及することの簡略法としての役割を果たすことを意図しており、それぞれの個別の値は、本明細書でそれぞれが列挙されているかのごとく、明細書に明細書に組み込まれる。本明細書に記載されている全ての方法は、本明細書に特に記載がない或いは文脈により明らかに否定されない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書で提示される任意の例示及び全ての例示又は例示的言語 (例、「のような」) の使用は、単に、本発明をよりよく説明することを意図しており、特に特許請求されていない限り、本発明の範囲を限定するものではない。明細書内のいかなる言語も、特許請求されていない任意の要素が、

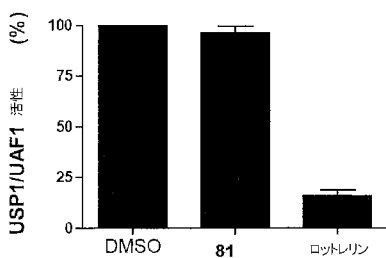
本発明の実施に絶対不可欠であることを示すものと解釈するべきではない。

【 0 2 1 7 】

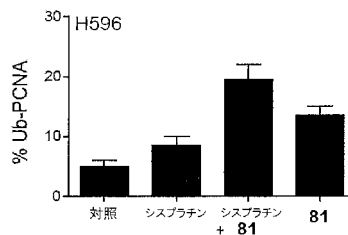
発明者が知る本発明を実施するための最良の形態を含めて、本発明の好ましい実施形態を本明細書に記載する。これらの好ましい実施態様の変形は、上述の記載を読んだ当業者には明らかになり得る。本発明者は、当業者がこのような変形を適宜使用することを予期しており、さらに本発明者は、本発明が本明細書に具体的に記載されたものとは別の方法で実施されることを意図している。従って、本発明は、準拠法により許容される限り、本明細書に添付した特許請求の範囲で述べられている主題のすべての変更及び均等物を含む。さらに、そのすべての可能な変形における上記の要素の任意の組合せが、本明細書で特に示されていない或いは文脈により明らかに否定されない限りは、本発明に包含される。

10

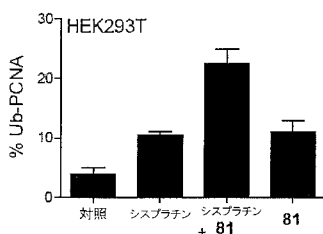
【 図 1 】



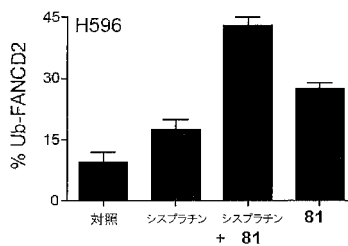
【 図 2 C 】



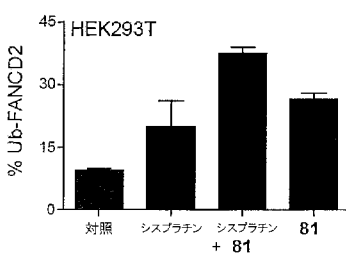
【 図 2 A 】



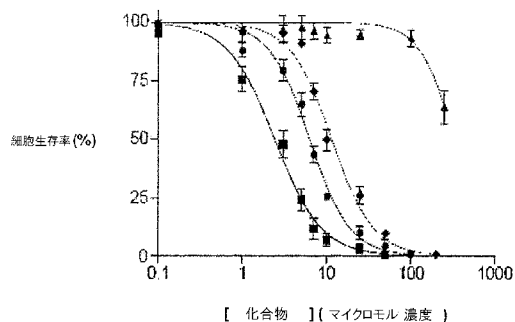
【 図 2 D 】



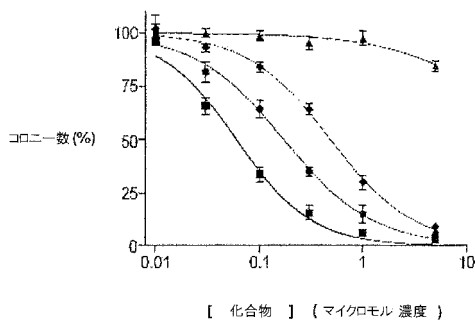
【 図 2 B 】



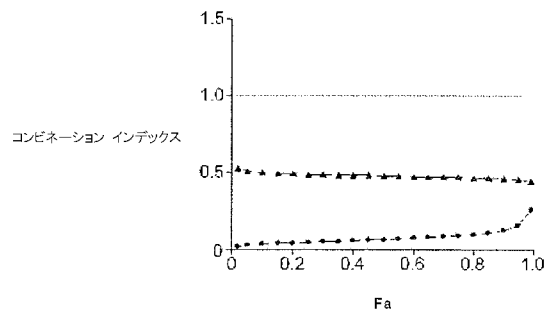
【図 3 A】



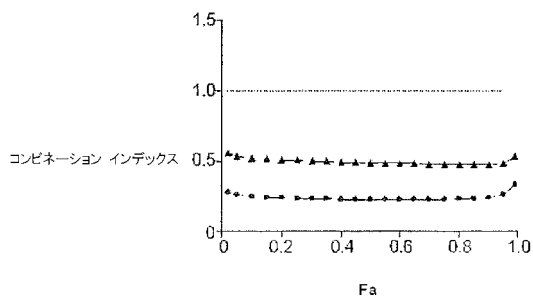
【図 3 C】



【図 3 B】



【図 3 D】



【手続補正書】

【提出日】平成27年8月27日(2015.8.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

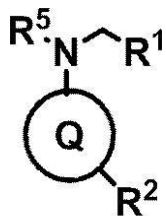
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中、

Q は、置換されていてもよいヘテロアリアル基であり、

R¹ は、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ

及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。) から選ばれ、

R^2 は、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル(ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル(ここで、アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) から選ばれ、

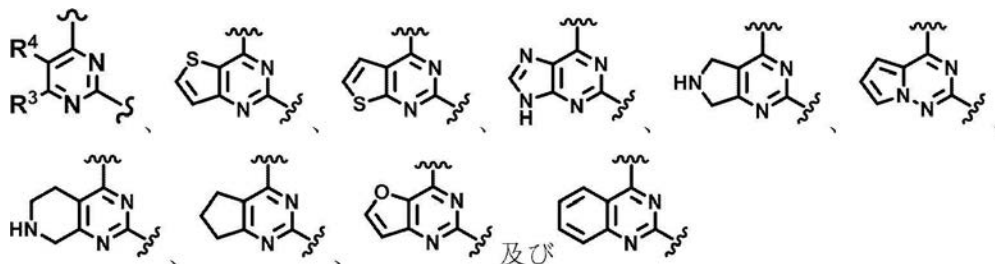
R^5 は、水素又は置換されていてもよいアルキルである。]

の化合物、その重水素化誘導体、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

Q が、

【化 2】



から選ばれ、

R^1 が、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル(ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。) から選ばれ、

R^2 が、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル(ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル(ここで、アルキルは、1 ~ 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。) から選ばれ、

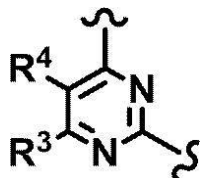
R^3 が、水素及びアルキルから選ばれ、

R^4 が、水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ及びハロから選ばれる、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 3】

Q が、

【化 3】



であり、

R^5 が、水素であり、

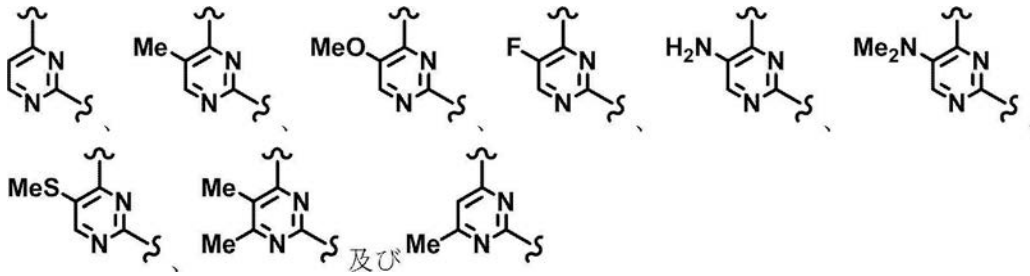
R^3 が、水素及びメチルから選ばれ、

R^4 が、水素、メチル、メトキシ、アミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ及びハロから選ばれる、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

Q が、

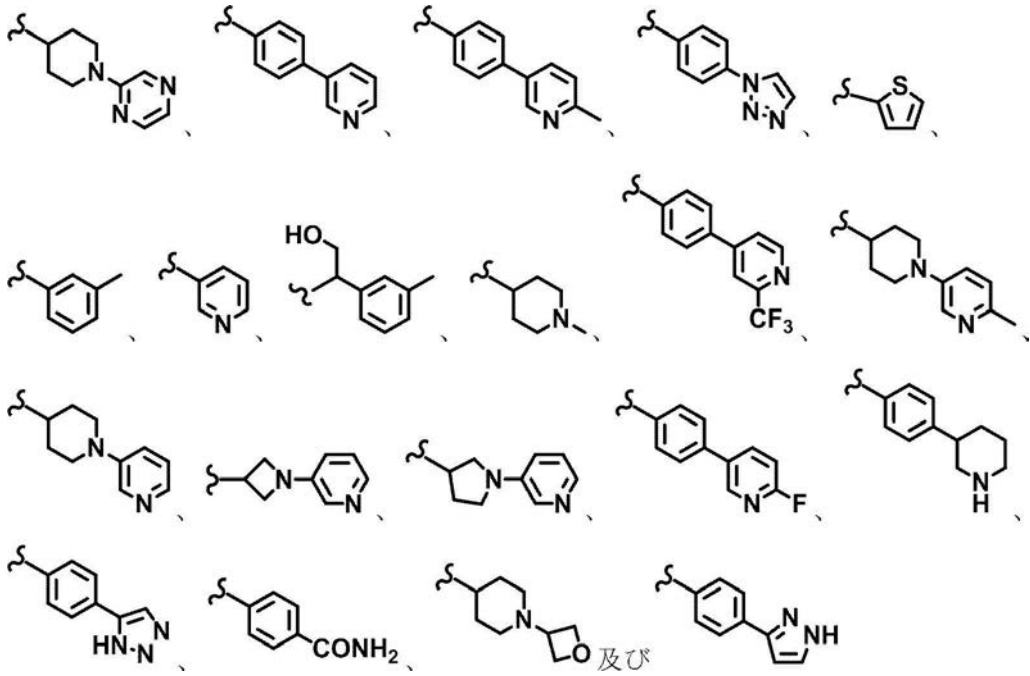
【化 4】



から選ばれ、

R¹ が、

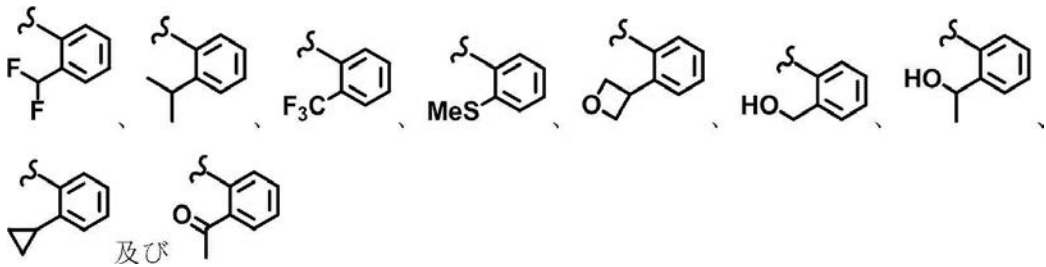
【化 5】



から選ばれ、

R² が、

【化 6】

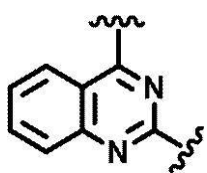


から選ばれる、請求項 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

Q が、

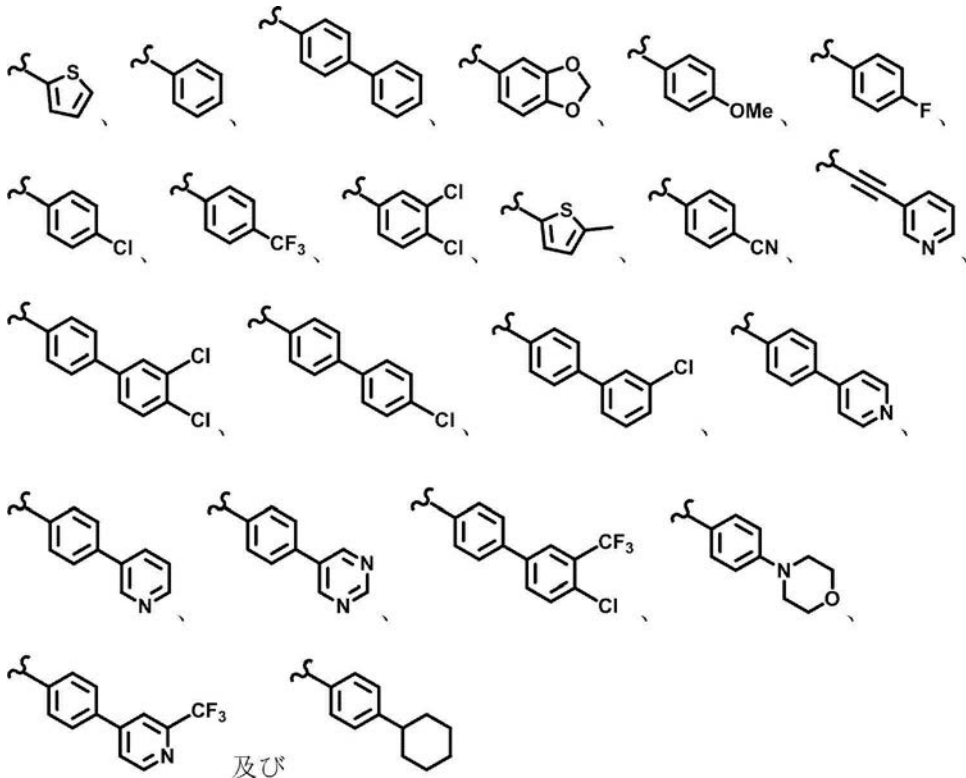
【化 7】



であり、

R¹ が、

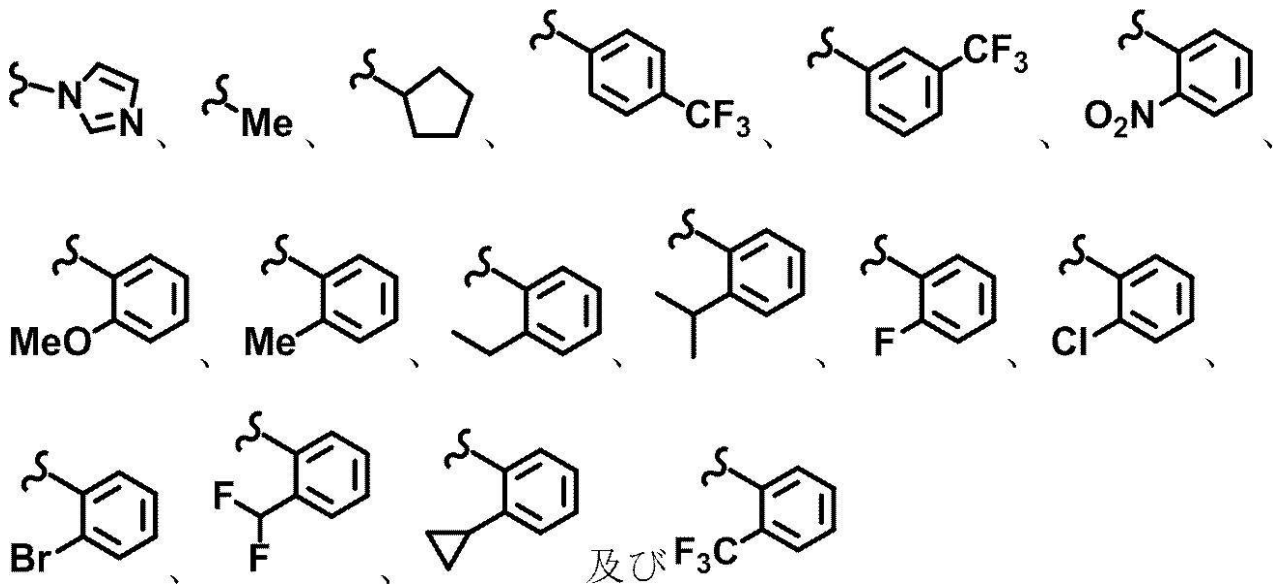
【化 8】



から選ばれ、

 R^2 が、

【化 9】

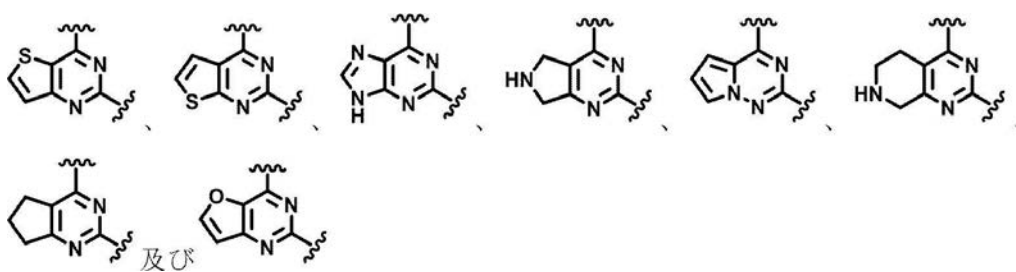


から選ばれる、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 6】

Q が、

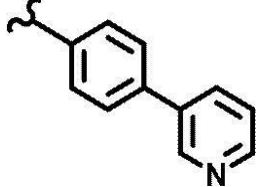
【化 10】



から選ばれ、

R^1 が、

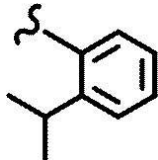
【化 1 1】



であり、

R^2 が、

【化 1 2】

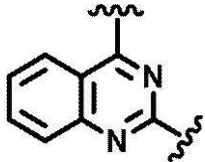


である、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

Q が、

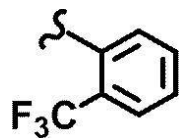
【化 1 3】



であり、

R^2 が、

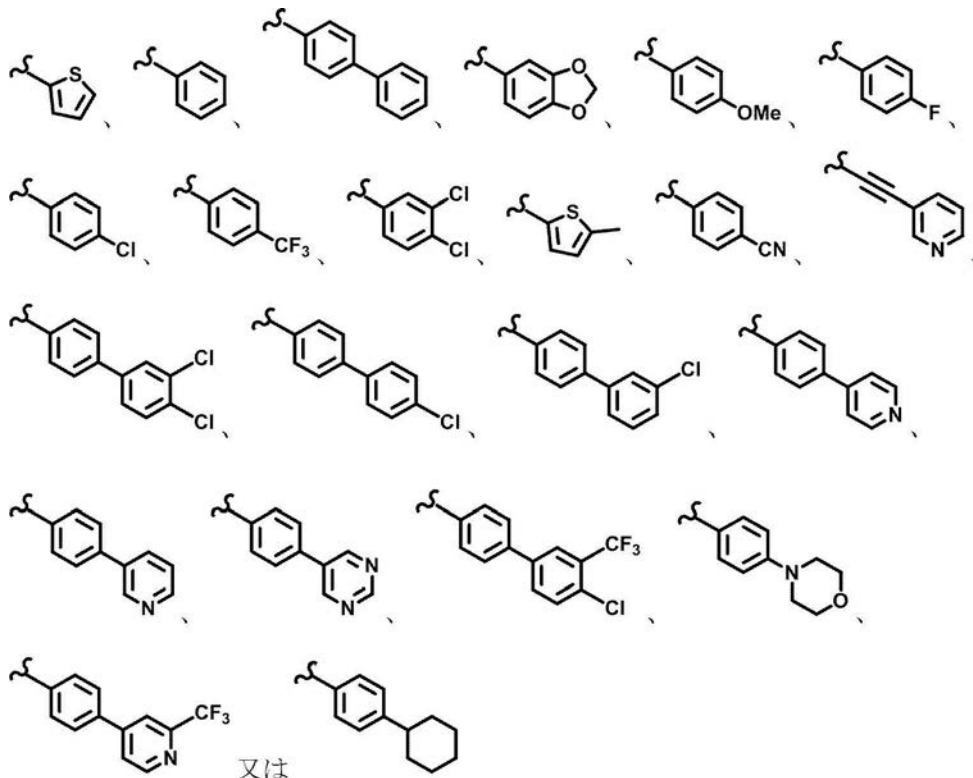
【化 1 4】



であり、

R^1 が、

【化 1 5】

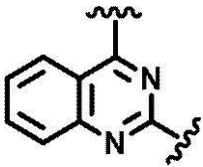


である、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

Q が、

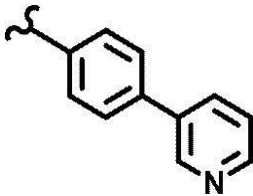
【化 1 6】



であり、

R¹ が、

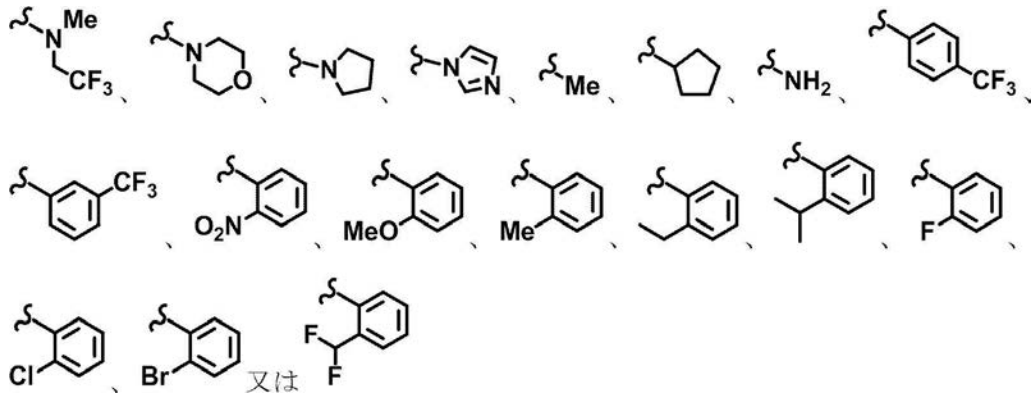
【化 1 7】



であり、

R² が、

【化 1 8】

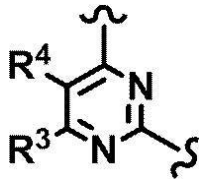


である、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 9】

Q が、

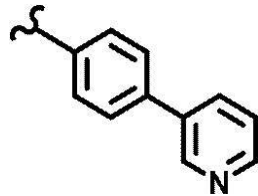
【化 1 9】



であり、

R¹ が、

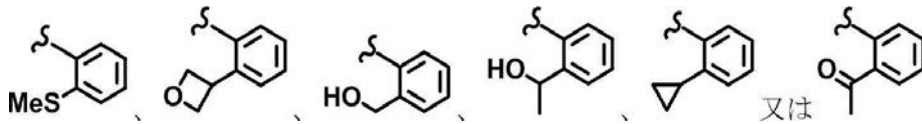
【化 2 0】



であり、

R³ が、水素であり、R⁴ が、メチルであり、R² が、

【化 2 1】

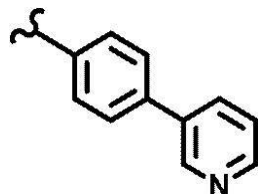


である、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 0】

R¹ が、

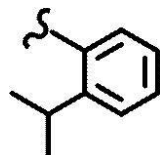
【化 2 2】



であり、

R² が、

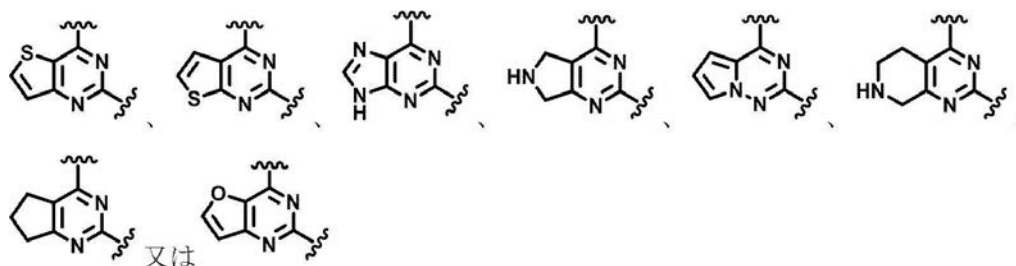
【化 2 3】



であり、

Q が、

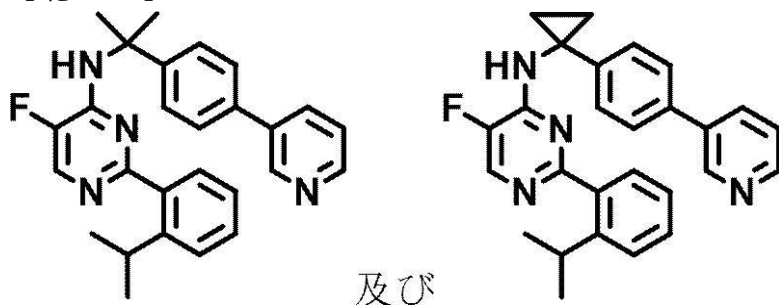
【化 2 4】



である、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 1 1】

【化 2 5】



から選ばれる化合物、その重水素化誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩、並びに医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

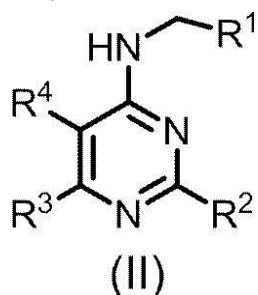
【請求項 1 3】

細胞におけるヘテロ二量体のデユピキチナーゼ複合体を阻害するための、抗癌薬剤による治療を受けている哺乳動物における癌の化学療法を強化するための、或いは治療を必要とする哺乳動物における癌を治療するための、請求項 1 ~ 1 1 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩を含む医薬製剤。

【請求項 1 4】

式 (I I)

【化 2 6】



[式中、

R¹ は、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル（ここで、アリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、アリール、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロシクリル、メチレンジオキシ及びシクロアルキルから選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。）から選ばれ、

R² は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ及びジアルキルアミノ（ここで、アリールは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキ

ル、アルキルチオ、ニトロ、ヘテロシクリル及びアルキルカルボニル（ここで、アルキルは、1～3個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）から選ばれ、

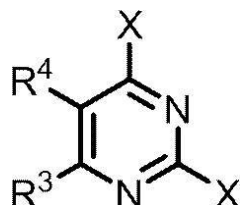
R^3 は、水素及びアルキルから選ばれ、

R^4 は、水素、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ及びハロから選ばれる。]

の化合物の合成方法であって、

(i) 式

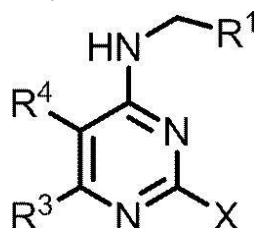
【化 2 7】



(式中、X は、脱離基である。)

の化合物を、式 $H_2N - CH_2 - R^1$ の化合物と反応させて、式

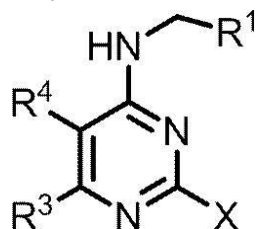
【化 2 8】



の化合物を形成する工程；及び

(i i) 式

【化 2 9】



の化合物を、式 $R_2 - B(OH)_2$ の化合物と反応させて、式 (I I) の化合物を形成する工程を含む合成方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/077804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D409/12 C07D239/94 C07D473/00 C07D487/02 C07D491/048
 A61K31/517 A61K31/519 A61K31/52 A61K31/53

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|---------------------------|
| X | WO 2008/040753 A1 (NEUROSEARCH AS [DK]; ERIKSEN BIRGITTE L [DK]; SOERENSEN ULRIK SVANE [D] 10 April 2008 (2008-04-10) Sixth and seventh compounds in claim 8; claim 11 ----- | 1-7,9, 11,14, 20-30 |
| X,P | WO 2013/004332 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; HEINRICH TIMO [DE]; BRUGGER NADIA [US]; JOSEPH) 10 January 2013 (2013-01-10) claims 5-14; compounds 89,93,139-142,210 ----- | 1-8, 20-30 |
| X | WO 2005/103022 A1 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; GADDAM BAPU R [US];) 3 November 2005 (2005-11-03) claims 23,33; examples 149-151,153,155,157 ----- -/- | 1-3,5-8, 11,20-30 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 2014

Date of mailing of the international search report

22/07/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cooper, Simon

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/077804

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X,P | <p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SATO, JUNJI ET AL: "2-(Pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine compound and salt thereof, and their use for pharmaceutical composition for treatment of diseases related to RANKL/RANK signals", XP002720347, retrieved from STN Database accession no. 2013:516354 All individual compounds apart from the first one. & WO 2013/047719 A1 (ASTELLAS PHARMA INC., JAPAN; WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 4 April 2013 (2013-04-04)</p> <p>-----</p> | 1-7,12, 20,30 |
| X | <p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FUJIWARA, HIDEYASU ET AL: "Preparation of 4-aminopyrimidine derivatives as IKK2 inhibitors", XP002720348, retrieved from STN Database accession no. 2011:199450 abstract & JP 2011 032169 A (GENECARE RESEARCH INSTITUTE CO., LTD., JAPAN) 17 February 2011 (2011-02-17)</p> <p>-----</p> | 1-8,11, 20,30 |
| X | <p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KOKUBO, SHIGERU ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as CCR4 or TARC and/or MDC function regulators", XP002720349, retrieved from STN Database accession no. 2010:1193251 12th,14th and 16th individual compound & JP 2010 208945 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD., JAPAN) 24 September 2010 (2010-09-24)</p> <p>-----</p> | 1-7,20, 30 |
| X | <p>DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YONETOKU, YASUHIRO ET AL: "Preparation of 4-aminopyrimidine derivatives as insulin secretion accelerators", XP002720350, retrieved from STN Database accession no. 2003:261678 abstract</p> <p>-----</p> | 1-8,11, 20,30 |
| | -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/077804

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X,P | <p>& WO 03/026661 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 3 April 2003 (2003-04-03)</p> <p>-----</p> <p>COOMBS THOMAS C ET AL: "Small-molecule pyrimidine inhibitors of the cdc2-like (Cdk) and dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated (Dyrk) kinases: Development of chemical probe ML315", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 23, no. 12, 30 March 2013 (2013-03-30), pages 3654-3661, XP028543373, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2013.02.096 Scheme 1; table 2; compounds 30-32</p> <p>-----</p> | 1-8,11, 20 |
| X | <p>SUH, B.C. ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EXAMINATION OF NEW PYRIMIDINE TYPE DERIVATIVES AS POTENTIAL PHOSPHODIESTERASE(PDE) INHIBITORS", CHEMINFORM, vol. 29, no. 47, 24 November 1998 (1998-11-24), XP002720351, compounds VIa-c</p> <p>-----</p> | 1-7,12 |
| X | <p>MA Y ET AL: "COMBINATORIAL SYNTHESIS OF SUBSTITUTED BIARYLS AND HETEROCYCLIC ARYLAMINES", JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 6, no. 3, 4 January 2004 (2004-01-04), pages 426-430, XP009064582, ISSN: 1520-4766, DOI: 10.1021/CC0340731 Entries 10e and 10g in table 2.</p> <p>-----</p> | 1-7 |
| X | <p>TAREK MOHAMED ET AL: "Design, synthesis and structure-activity relationship (SAR) studies of 2,4-disubstituted pyrimidine derivatives: Dual activity as cholinesterase and A-aggregation inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 19, no. 7, 16 February 2011 (2011-02-16), pages 2269-2281, XP028157411, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2011.02.030 [retrieved on 2011-03-01] table 1; compounds 7a-c,u;9a-c</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p> | 1-7,11, 20 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/077804

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|--------------------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | JUNJI MIYATA ET AL: "Orally available pyridinylpyrimidine derivatives as novel RANKL-induced osteoclastogenesis inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 22, no. 17, 6 July 2012 (2012-07-06), pages 5681-5684, XP055064704, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.06.087 tables 2,3; compounds 15,17-23 ----- | 1-7,12, 20,30 |
| X | DING ET AL: "A Combinatorial Scaffold Approach toward Kinase-Directed Heterocycle Libraries", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ACS PUBLICATIONS, US, vol. 124, no. 8, 2 February 2002 (2002-02-02), pages 1594-1596, XP002210160, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/JA0170302 Entries 1-3 in table 2 in respect of Y1 ----- | 1-7 |
| X | WO 2011/026835 A1 (VIFOR INT AG [CH]; DUERRENBARGER FRANZ [CH]; BURCKHARDT SUSANNA [CH];) 10 March 2011 (2011-03-10) claim 14; examples 20,24 ----- | 1-7,11, 20,30 |
| X | EP 1 254 903 A1 (CIBA SC HOLDING AG [CH]) 6 November 2002 (2002-11-06) claim 26; compounds 88,91,97 ----- | 1-7,11, 20 |
| X | EP 2 360 158 A1 (ALMIRALL SA [ES]) 24 August 2011 (2011-08-24) claims 19,20,25; example 22 ----- | 1-7,11, 20-30 |
| X | WO 03/077656 A1 (CIBA SC HOLDING AG [CH]; MARQUAIS-BIENEWALD SOPHIE [FR]; HOELZL WERNER) 25 September 2003 (2003-09-25) compounds 45,49,51 ----- | 1-7,11 |
| A | JUNJUN CHEN ET AL: "Selective and Cell-Active Inhibitors of the USP1/UAF1 Deubiquitinase Complex Reverse Cisplatin Resistance in Non-small Cell Lung Cancer Cells", CHEMISTRY & BIOLOGY, vol. 18, 22 November 2011 (2011-11-22), pages 1390-1400, XP002720352, the whole document ----- | 1-9,11, 12,14, 15,18, 20-30 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US2013/077804

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annexe

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ US2013/ 077804

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3, 7, 18, 30(completely); 1, 2, 4-6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 20-29(partially)

Compounds according to claim 2 in which Q has the first definition, their uses and synthesis and pharmaceutical compositions comprising them

2. claims: 1, 2, 4-6, 8, 9, 11-15, 19-29(all partially)

Compounds according to claim 2 in which Q has the second definition, their uses and pharmaceutical compositions comprising them

3. claims: 1, 2, 4-6, 8, 9, 11-15, 19-29(all partially)

Compounds according to claim 2 in which Q has the third definition, their uses and pharmaceutical compositions comprising them

4. claims: 1, 2, 4-6, 8, 9, 11-15, 19-29(all partially)

Compounds according to claim 2 in which Q has the fourth definition, their uses and pharmaceutical compositions comprising them

5. claims: 1, 2, 4-6, 8, 9, 11-15, 19-29(all partially)

Compounds according to claim 2 in which Q has the fifth definition, their uses and pharmaceutical compositions comprising them

6. claims: 1, 2, 4-6, 8, 9, 11-15, 19-29(all partially)

Compounds according to claim 2 in which Q has the sixth definition, their uses and pharmaceutical compositions comprising them

7. claims: 1, 2, 4-6, 8, 9, 11-15, 19-29(all partially)

Compounds according to claim 2 in which Q has the seventh definition, their uses and pharmaceutical compositions comprising them

8. claims: 1, 2, 4-6, 8, 9, 11-15, 19-29(all partially)

International Application No. PCT/ US2013/ 077804

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds according to claim 2 in which Q has the eighth definition, their uses and pharmaceutical compositions comprising them

9. claims: 1, 2, 4-6, 8, 9, 11-15, 19-29(all partially)

Compounds according to claim 2 in which Q has the ninth definition, their uses and pharmaceutical compositions comprising them

10. claims: 10, 16, 17(completely); 1, 2, 4-6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 20-29(partially)

Compounds according to claim 2 in which Q has the tenth definition, their uses and pharmaceutical compositions comprising them

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/077804

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---|
| WO 2008040753 | A1 | 10-04-2008 | AU 2007304195 A1 10-04-2008 CA 2665398 A1 10-04-2008 EP 2074113 A1 01-07-2009 JP 2010505794 A 25-02-2010 US 2009325989 A1 31-12-2009 WO 2008040753 A1 10-04-2008 |
| WO 2013004332 | A1 | 10-01-2013 | AU 2012280725 A1 20-02-2014 CA 2840883 A1 10-01-2013 CN 103649074 A 19-03-2014 EP 2729459 A1 14-05-2014 WO 2013004332 A1 10-01-2013 |
| WO 2005103022 | A1 | 03-11-2005 | AU 2005236055 A1 03-11-2005 BR PI0510095 A 16-10-2007 CA 2562075 A1 03-11-2005 CN 1946703 A 11-04-2007 EP 1753735 A1 21-02-2007 JP 4879165 B2 22-02-2012 JP 2007533752 A 22-11-2007 NZ 550114 A 25-02-2011 US 2005261294 A1 24-11-2005 WO 2005103022 A1 03-11-2005 ZA 200608225 A 30-01-2008 |
| WO 2011026835 | A1 | 10-03-2011 | AR 077999 A1 05-10-2011 AU 2010291318 A1 01-03-2012 CA 2769553 A1 10-03-2011 CN 102482232 A 30-05-2012 CR 20120097 A 03-09-2012 DO P2012000057 A 31-08-2012 EA 201200402 A1 30-08-2012 EP 2473486 A1 11-07-2012 JP 2013503833 A 04-02-2013 KR 20120061055 A 12-06-2012 MA 33538 B1 01-08-2012 SG 178984 A1 27-04-2012 TW 201113272 A 16-04-2011 US 2012202806 A1 09-08-2012 WO 2011026835 A1 10-03-2011 |
| EP 1254903 | A1 | 06-11-2002 | NONE |
| EP 2360158 | A1 | 24-08-2011 | NONE |
| WO 03077656 | A1 | 25-09-2003 | AT 366045 T 15-07-2007 AU 2003214110 A1 29-09-2003 CN 1642422 A 20-07-2005 DE 60314730 T2 05-06-2008 EP 1484971 A1 15-12-2004 ES 2290436 T3 16-02-2008 JP 2005520821 A 14-07-2005 US 2005143387 A1 30-06-2005 WO 03077656 A1 25-09-2003 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード (参考) |
|----------------------------------|--|------------------------|----------------|---------------|
| C 0 7 D 495/04 (2006.01) | | C 0 7 D 495/04 | 1 0 5 Z | |
| C 0 7 D 487/04 (2006.01) | | C 0 7 D 487/04 | 1 4 0 | |
| C 0 7 D 491/048 (2006.01) | | C 0 7 D 491/048 | | |
| A 6 1 K 31/517 (2006.01) | | A 6 1 K 31/517 | | |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | | A 6 1 K 31/5377 | | |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | | A 6 1 K 31/519 | | |
| A 6 1 K 31/52 (2006.01) | | A 6 1 K 31/52 | | |
| A 6 1 K 31/53 (2006.01) | | A 6 1 K 31/53 | | |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01) | | A 6 1 K 31/506 | | |
| A 6 1 K 31/505 (2006.01) | | A 6 1 K 31/505 | | |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | | A 6 1 P 35/00 | | |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01) | | A 6 1 P 35/02 | | |
| C 0 7 D 473/34 (2006.01) | | C 0 7 D 473/34 | 3 6 1 | |
| C 0 7 D 471/04 (2006.01) | | C 0 7 D 471/04 | 1 1 7 Z | |
| C 0 7 D 401/14 (2006.01) | | C 0 7 D 401/14 | | |
| C 0 7 D 405/14 (2006.01) | | C 0 7 D 405/14 | | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 | |

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

(71)出願人 512226882

ユニバーシティー オブ デラウェア

アメリカ合衆国 デラウェア 1 9 7 1 1 , ニューアーク , イノベーション ウェイ 1 ,
デラウェア テクノロジー パーク , ビルディング 1 , スイート 5 0 0

(74)代理人 100080791

弁理士 高島 一

(74)代理人 100125070

弁理士 土井 京子

(74)代理人 100136629

弁理士 鎌田 光宣

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 マロニー、デイヴィッド ジェイ .

アメリカ合衆国、メリーランド州 2 1 7 7 7、ポイント オブ ロックス、キャナル クリッパ
ー コート 1 7 2 1

- (72)発明者 ローゼンタール、アンドリュー エス .
アメリカ合衆国、メリーランド州 20855、ダーウッド、ハイアワサ レーン 7751
- (72)発明者 ジャダヴ、アジト
アメリカ合衆国、ヴァージニア州 20152、シャンティ、ブライドル プレイス 27358
- (72)発明者 デクスハイマー、 トーマス エス .
アメリカ合衆国、メリーランド州 21702、フレデリック、レイクサイド ドライブ 2453
- (72)発明者 シメオノフ、アントン
アメリカ合衆国、メリーランド州 20817、ベセスダ、グリーン トウイグ ロード 7805
- (72)発明者 チュアン、ジハオ
アメリカ合衆国、デラウェア州 19808、ウィルミントン、オールト コート 16
- (72)発明者 リャン、チン
アメリカ合衆国、メリーランド州 21921、エルクトン、ウェスト クリーク ヴィレッジ
ドライブ 300、アパートメント ディー5
- (72)発明者 ルーシー、ダイアン ケイ .
アメリカ合衆国、メリーランド州 20874、ジャーマンタウン、ロング チャネル サークル
14458

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB03 BB04 BB05 BB08 CC07 CC08 CC16 EE02 EE03
EE04 FF05 GG04 HH04
4C063 AA01 BB02 BB06 BB09 CC29 CC31 CC34 CC42 CC47 CC72
CC81 CC92 DD10 DD12 DD29 DD31 EE01
4C065 AA05 BB11 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK02 LL07 PP03
PP12
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 FF10 GG01 HH17 JJ05
LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 BC45 BC46 BC73 CB05 CB07
CB09 CB22 CB26 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04
NA14 ZB26 ZB27 ZC20