

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7437384号
(P7437384)

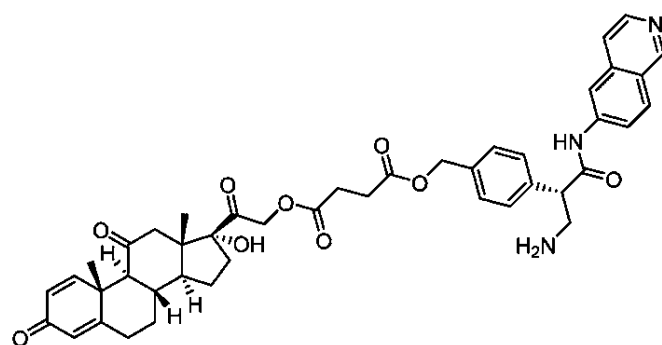
(45)発行日 令和6年2月22日(2024.2.22)

(24)登録日 令和6年2月14日(2024.2.14)

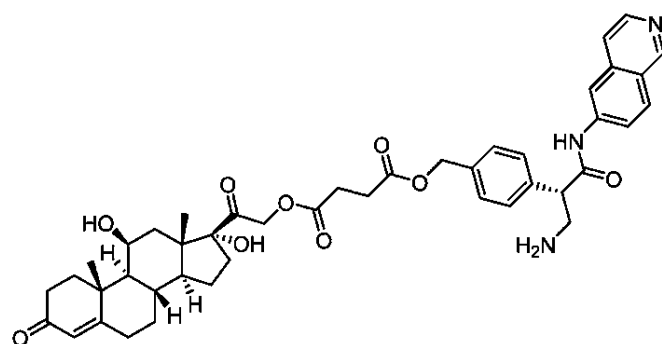
(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 J	5/00 (2006.01)	C 0 7 J	5/00	C S P
A 6 1 K	31/57 (2006.01)	A 6 1 K	31/57	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/04	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
請求項の数 20 (全121頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-510761(P2021-510761)	(73)特許権者	518023485	
(86)(22)出願日	令和1年8月30日(2019.8.30)		アエリエ ファーマシューティカルズ イ	
(65)公表番号	特表2021-535147(P2021-535147		ンコーポレイテッド	
	A)		アメリカ合衆国 0 7 9 2 1 ニュージャ	
(43)公表日	令和3年12月16日(2021.12.16)		ージー州 ベッドミンスター ヒルズドラ	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/049195		イブ 5 5 0 サードフロア	
(87)国際公開番号	WO2020/047496	(74)代理人	100095407	
(87)国際公開日	令和2年3月5日(2020.3.5)		弁理士 木村 満	
審査請求日	令和4年8月23日(2022.8.23)	(74)代理人	100132883	
(31)優先権主張番号	62/725,941		弁理士 森川 泰司	
(32)優先日	平成30年8月31日(2018.8.31)	(74)代理人	100148633	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 桜田 圭	
		(74)代理人	100147924	
			弁理士 美恵 英樹	
		(72)発明者	デロング、ミッチェル エイ	
			最終頁に続く	
(54)【発明の名称】 イソキノリンステロイド抱合体およびその使用				

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

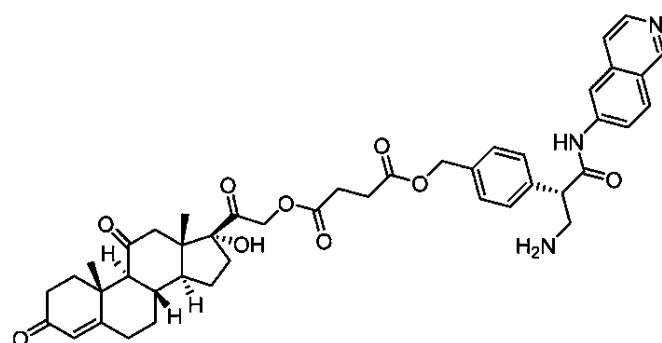
【化 1 - 1】



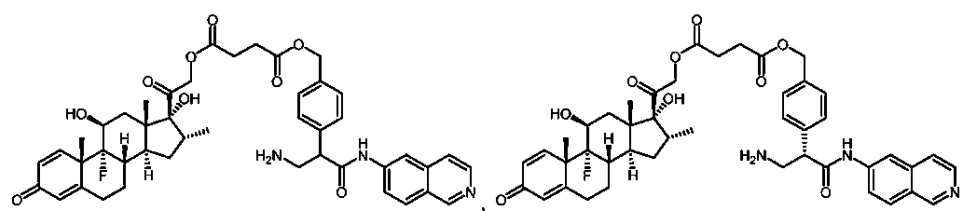
10



20



30

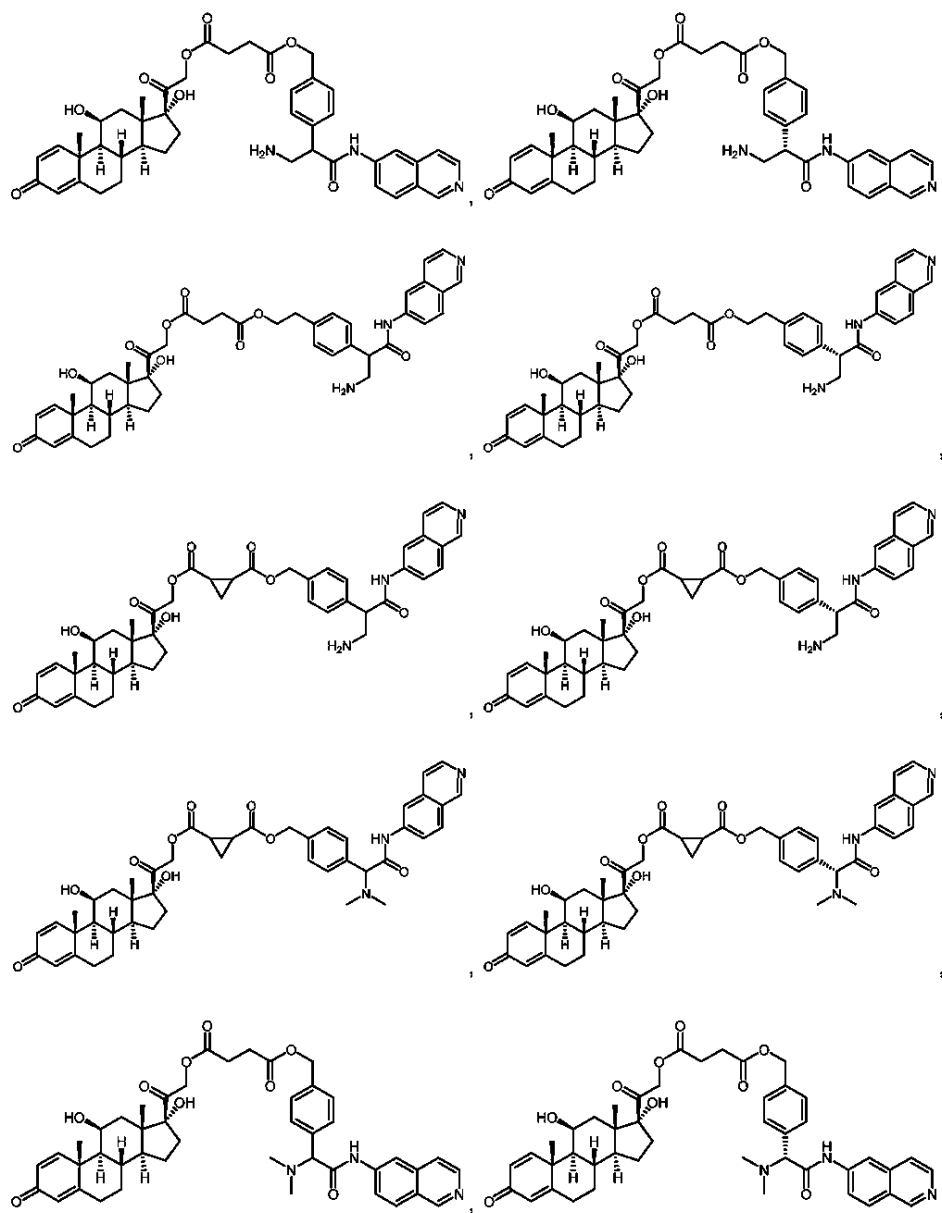


40

50

50

【化 1 - 3】



10

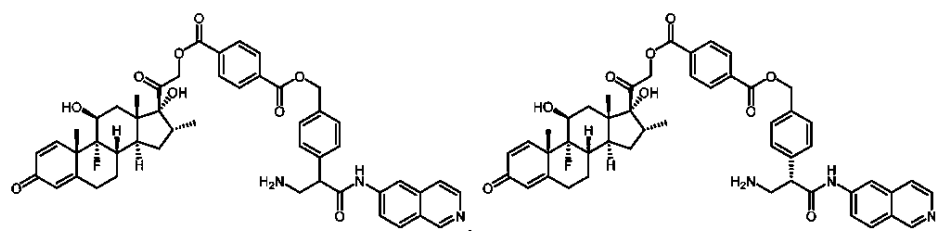
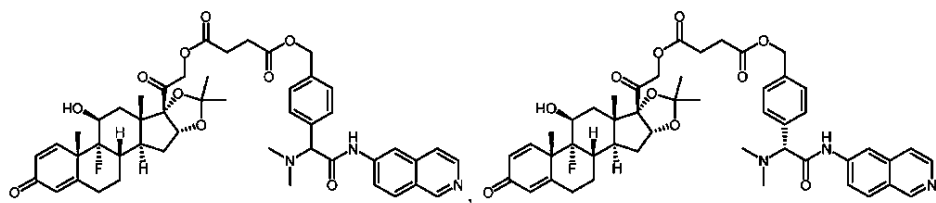
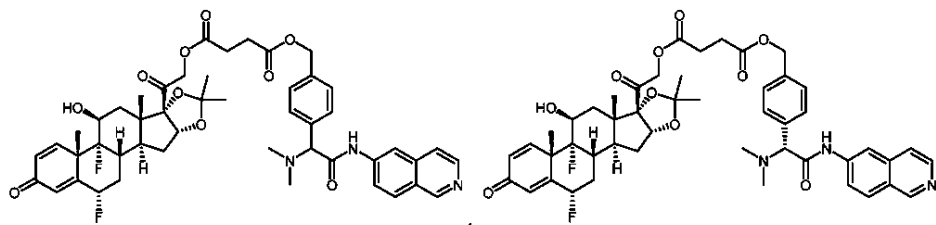
20

30

40

50

【化 1 - 4】



から選択される、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 $R^8 - R^{10} - R^{11}$

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

 R^8 は

10

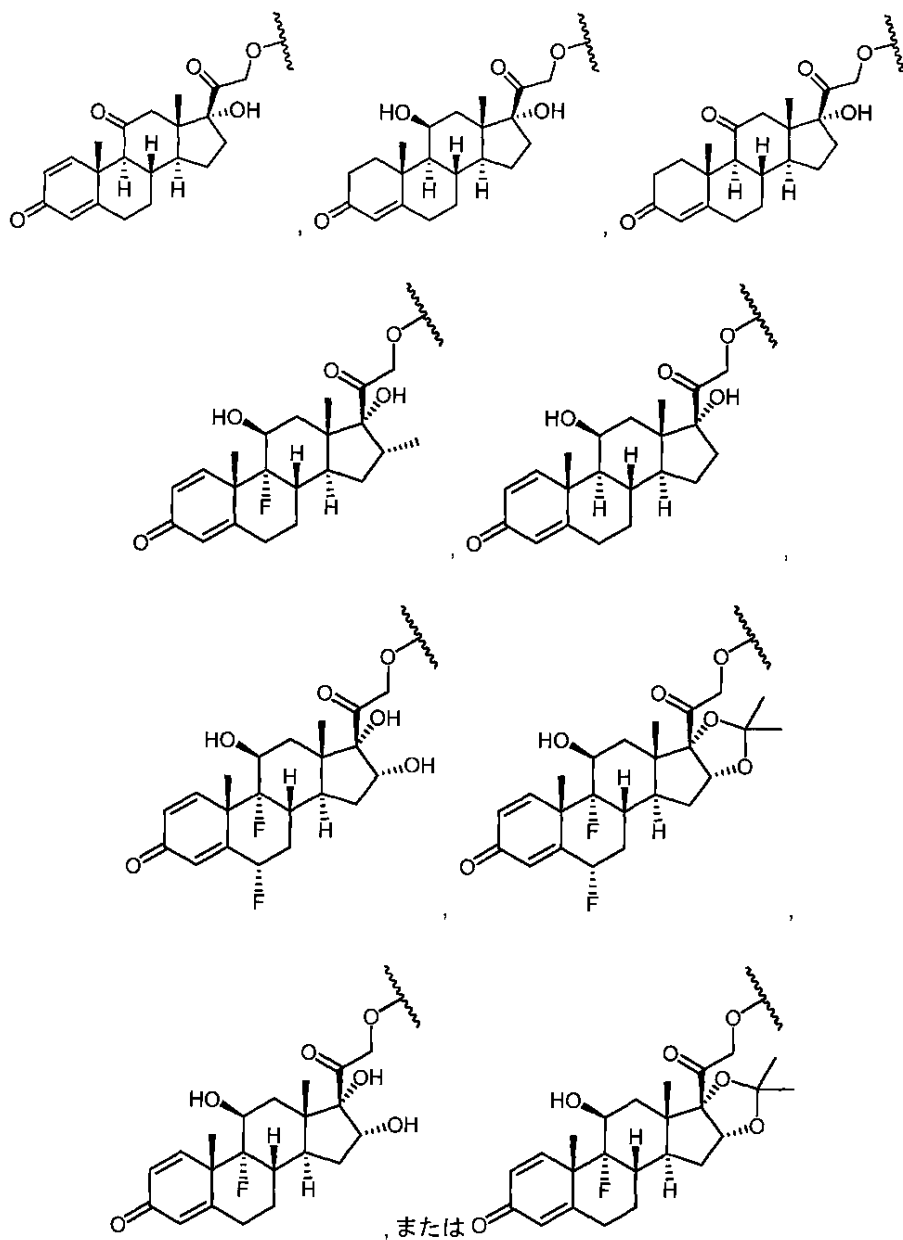
20

30

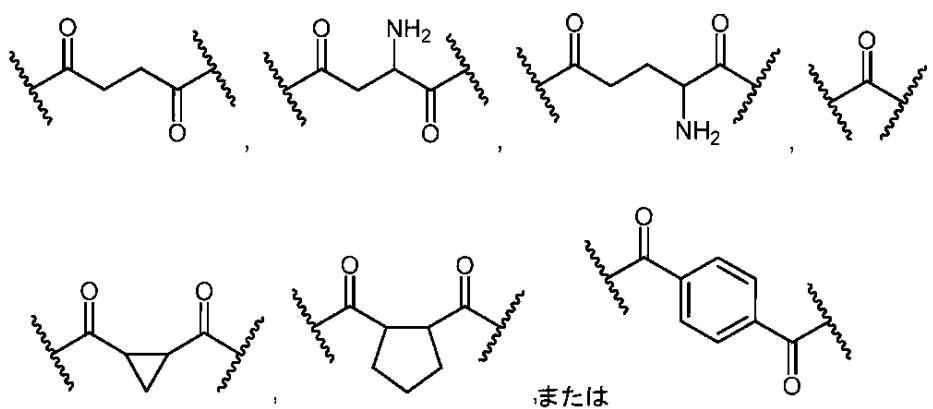
40

50

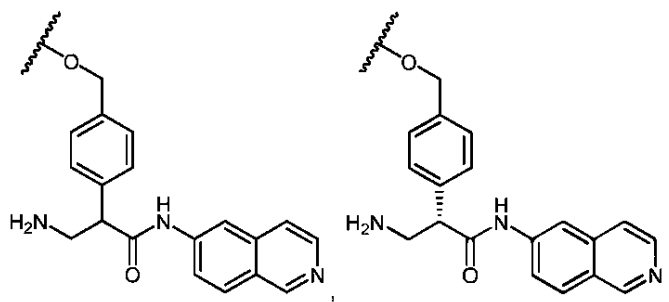
【化 2】



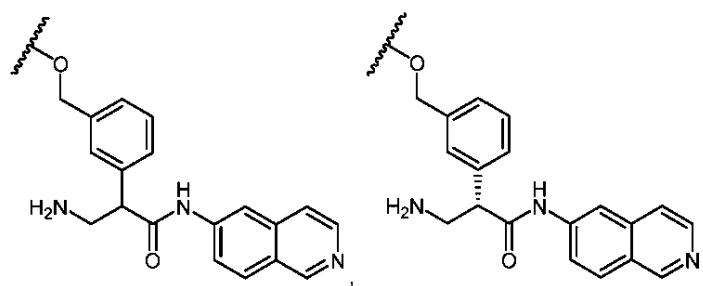
であり、
 R^{10} は
 【化 3】



であり、
R¹¹は
【化4-1】



10



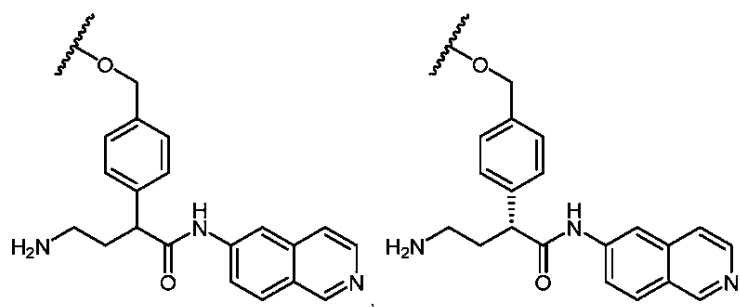
20

30

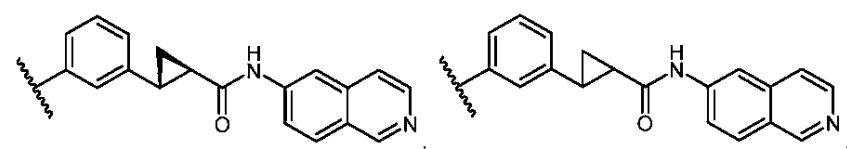
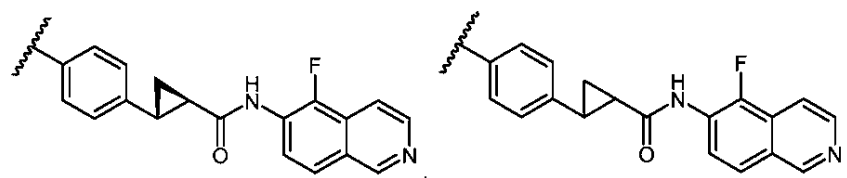
40

50

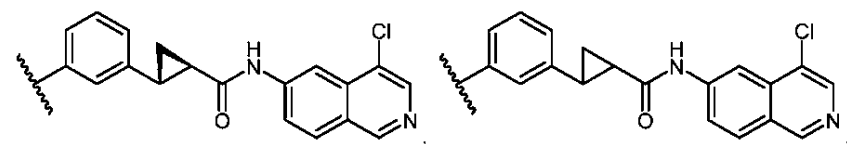
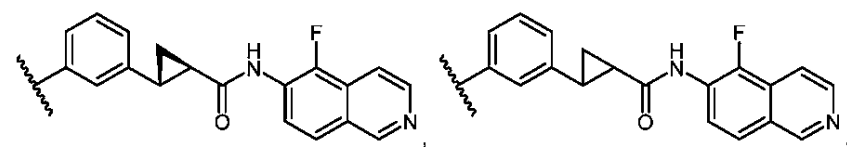
【化 4 - 2】



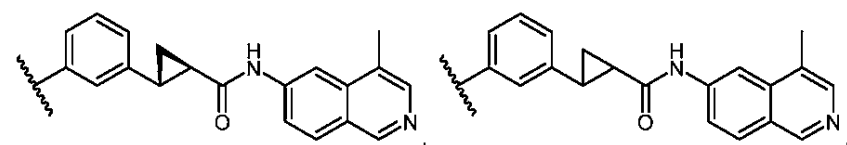
10



20



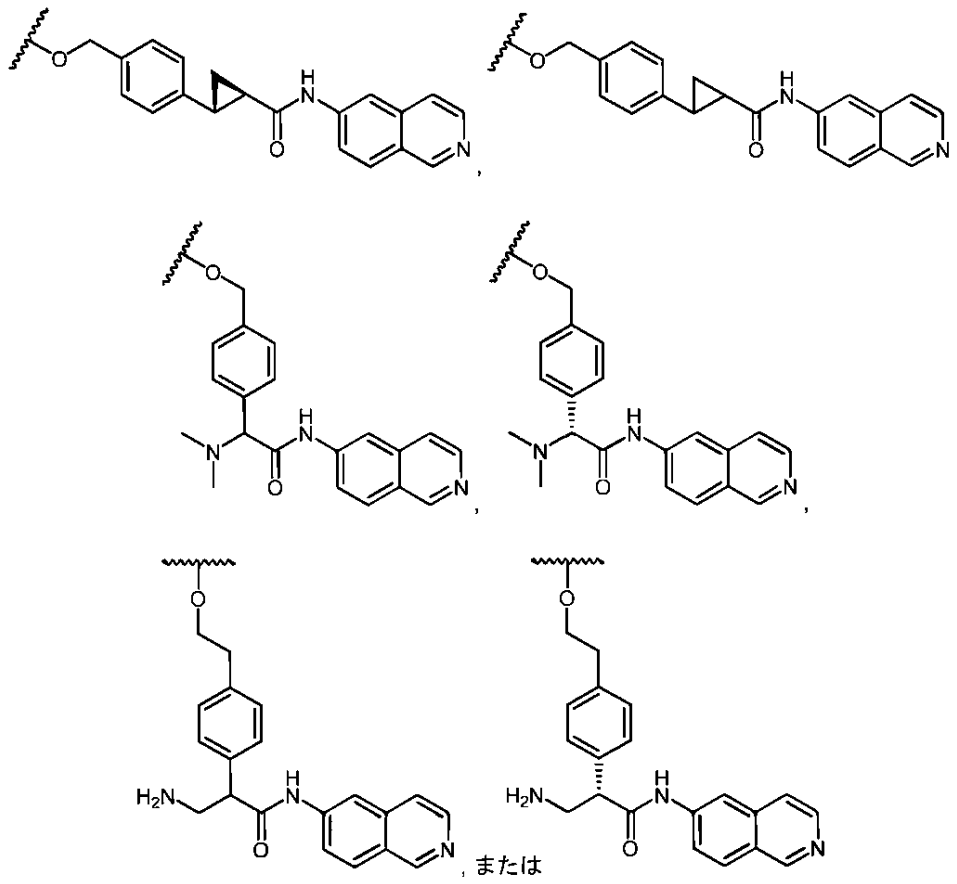
30



40

50

【化 4 - 3】



である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 $R^8 - R^{10} - R^{11}$

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R^8 は

10

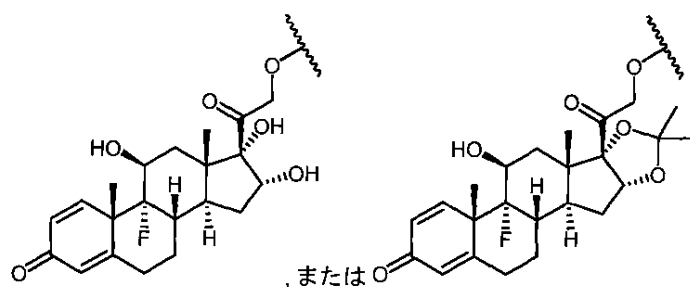
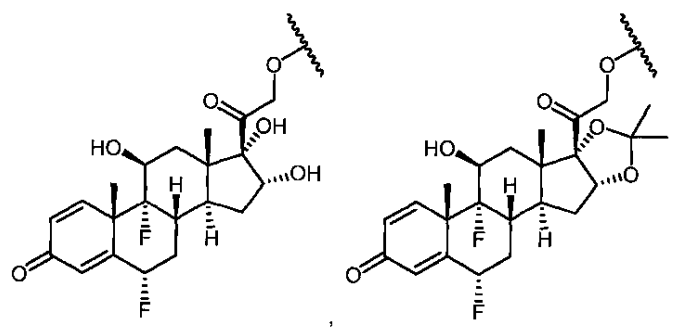
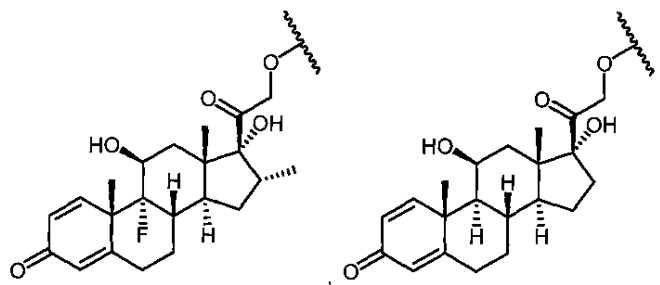
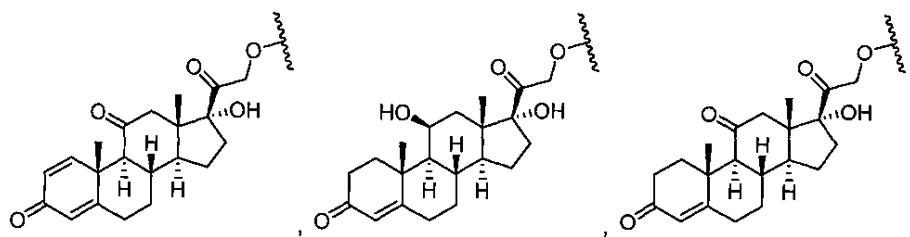
20

30

40

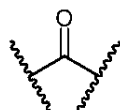
50

【化 5】



, または

であり、
 R^{10} は
 【化 6】



であり、
 R^{11} は

10

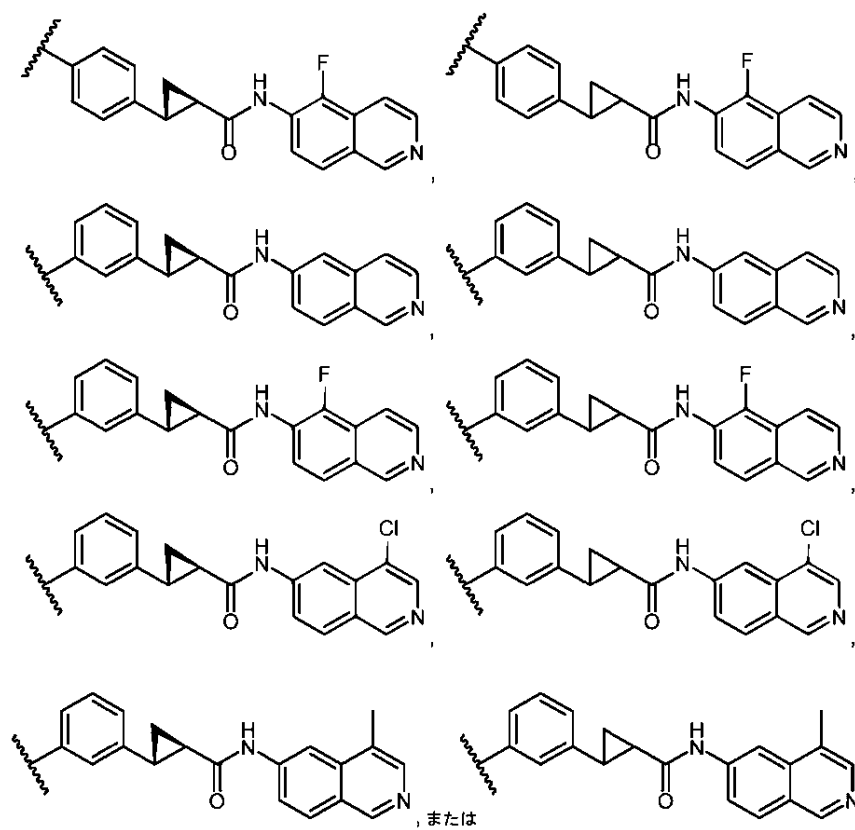
20

30

40

50

【化 7】



である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

式 R⁸ - R¹⁰ - R¹¹

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R⁸ は

10

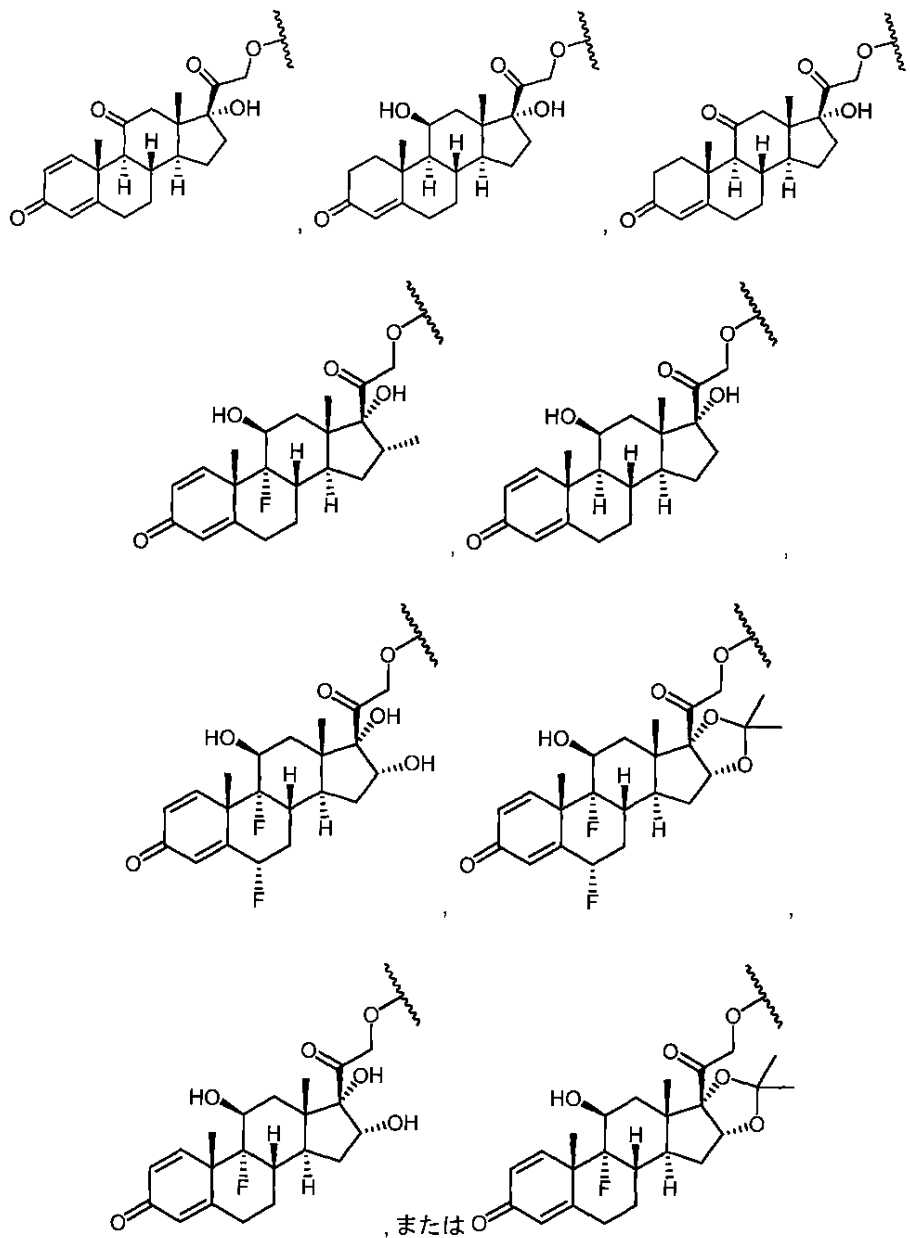
20

30

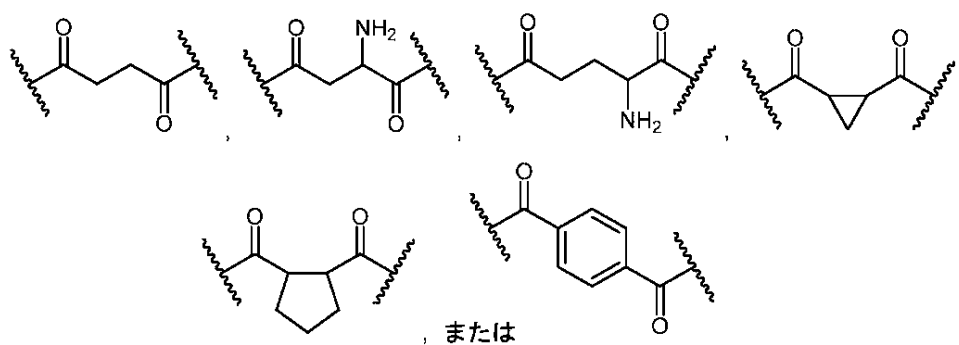
40

50

【化 8】



であり、
 R^{10} は
 【化 9】



であり、

10

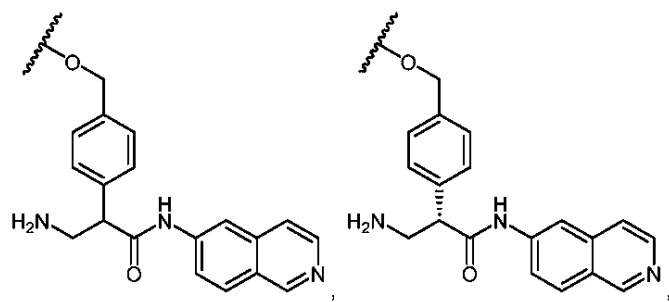
20

30

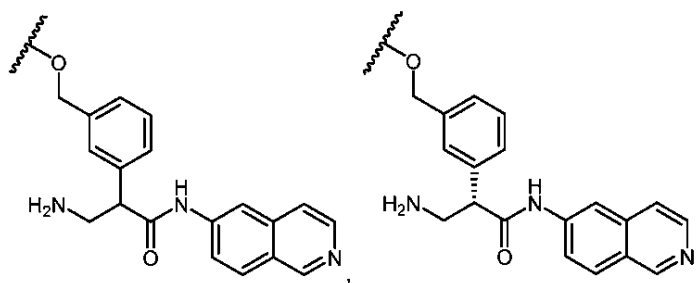
40

50

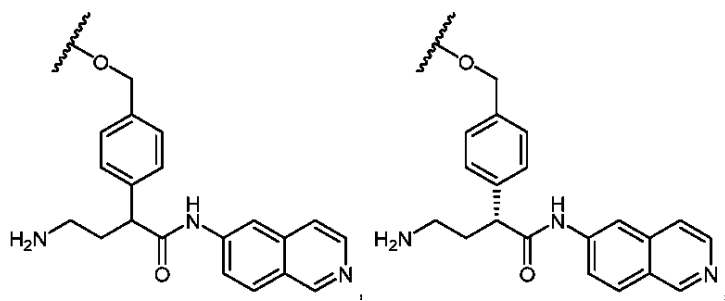
R¹¹は
【化10-1】



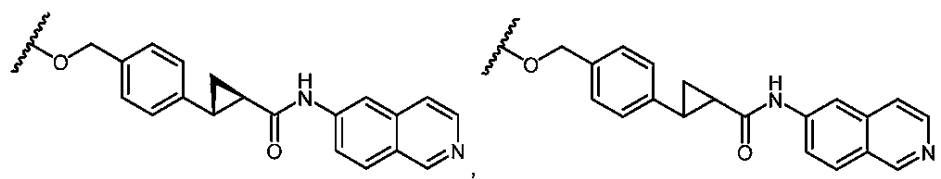
10



20



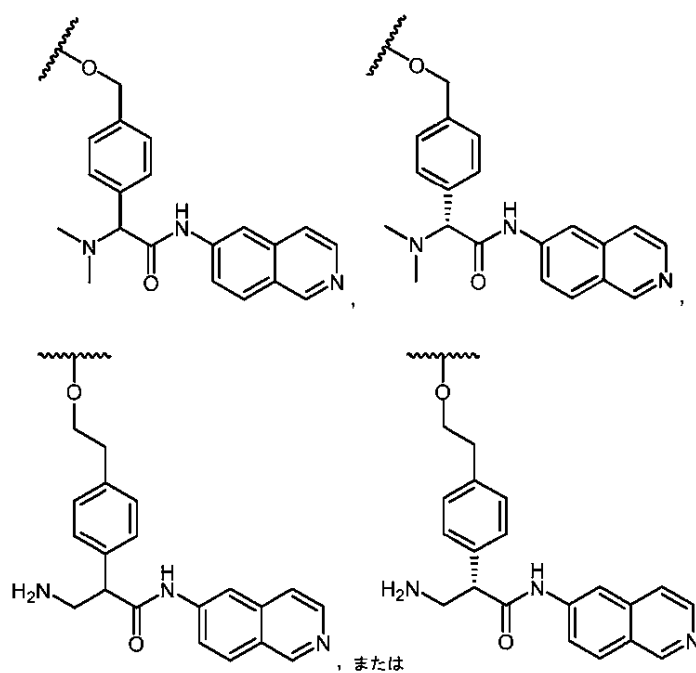
30



40

50

【化 10 - 2】



である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 $R^8 - R^{10} - R^{11}$

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

 R^8 は

10

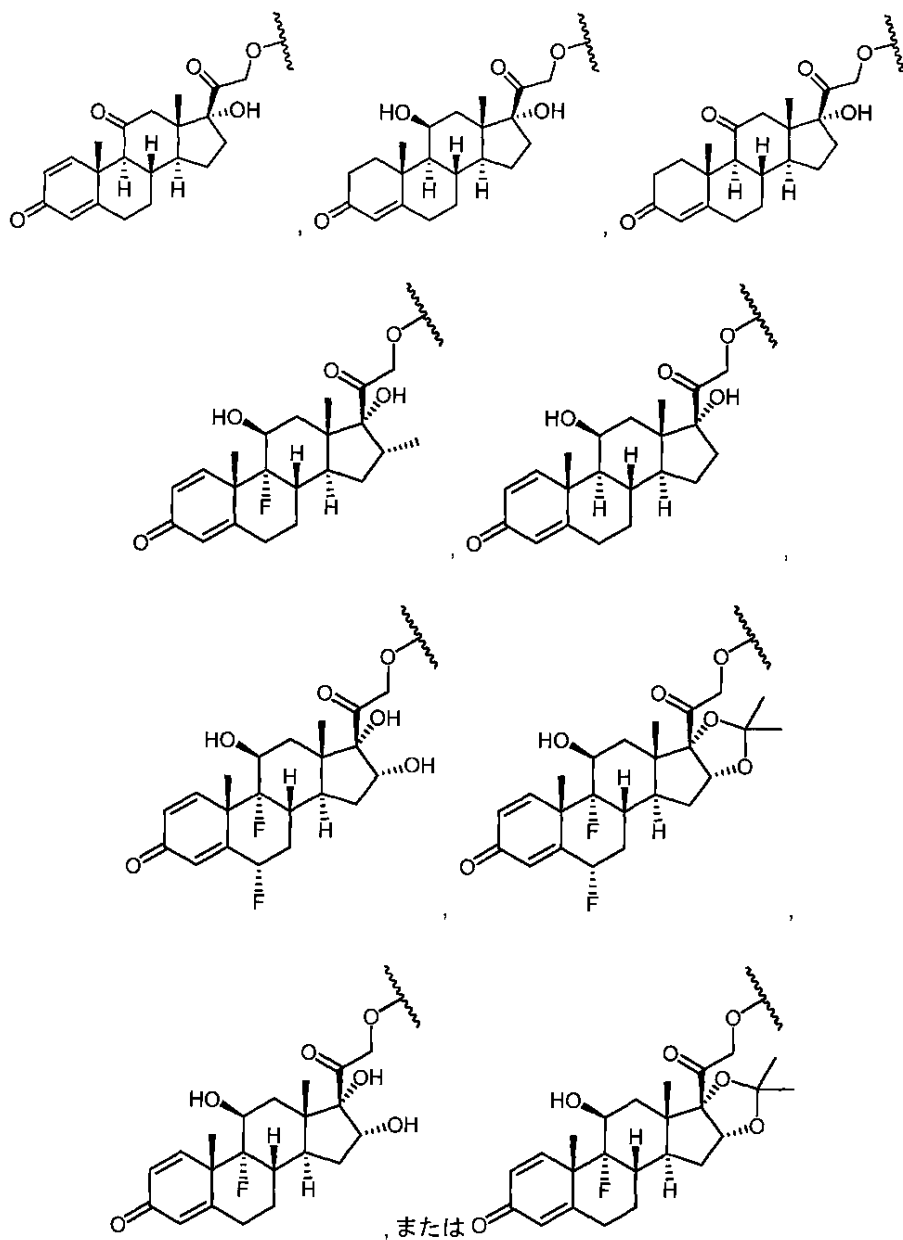
20

30

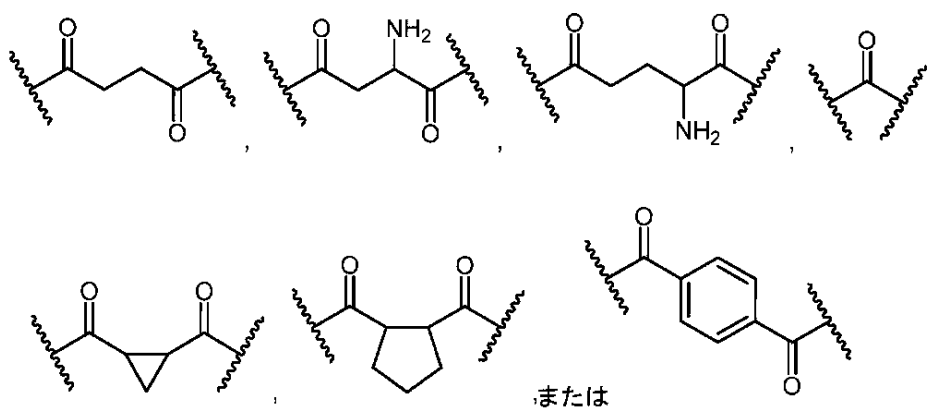
40

50

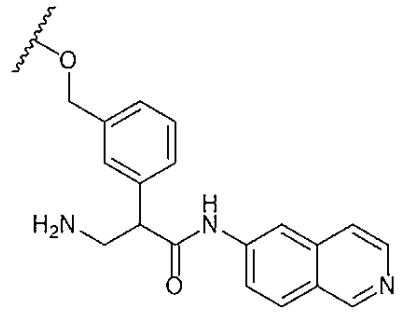
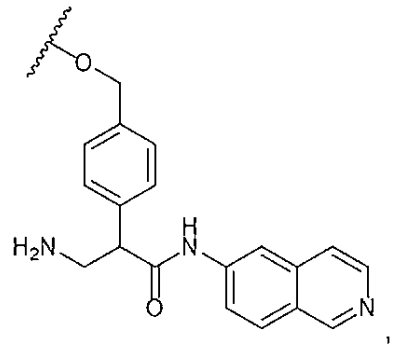
【化 1 1】



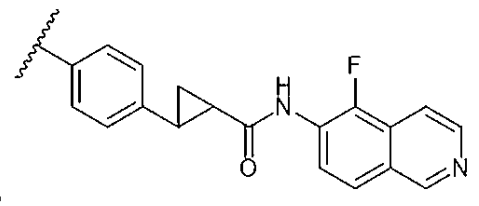
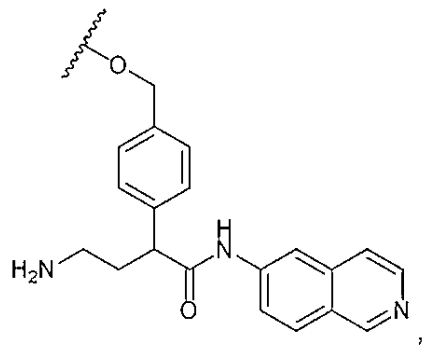
であり、
R¹⁰は
【化 1 2】



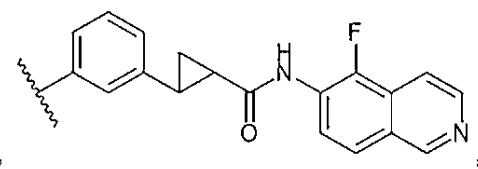
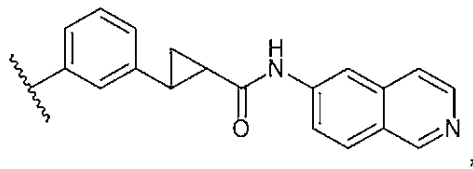
であり、
R¹¹は
【化13-1】



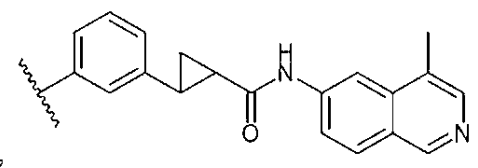
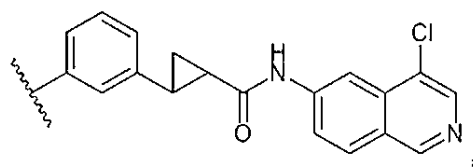
10



20



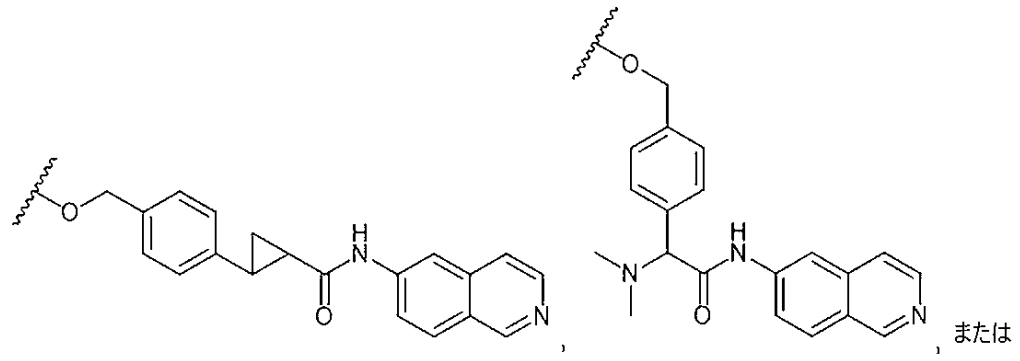
30



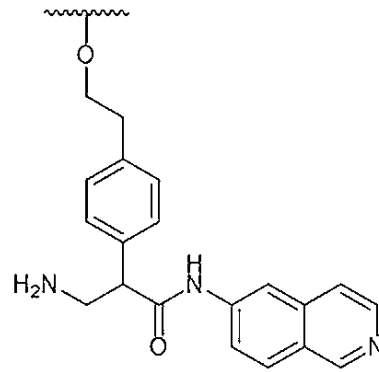
40

50

【化 1 3 - 2】



10



20

である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

式 R⁸ - R¹⁰ - R¹¹

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

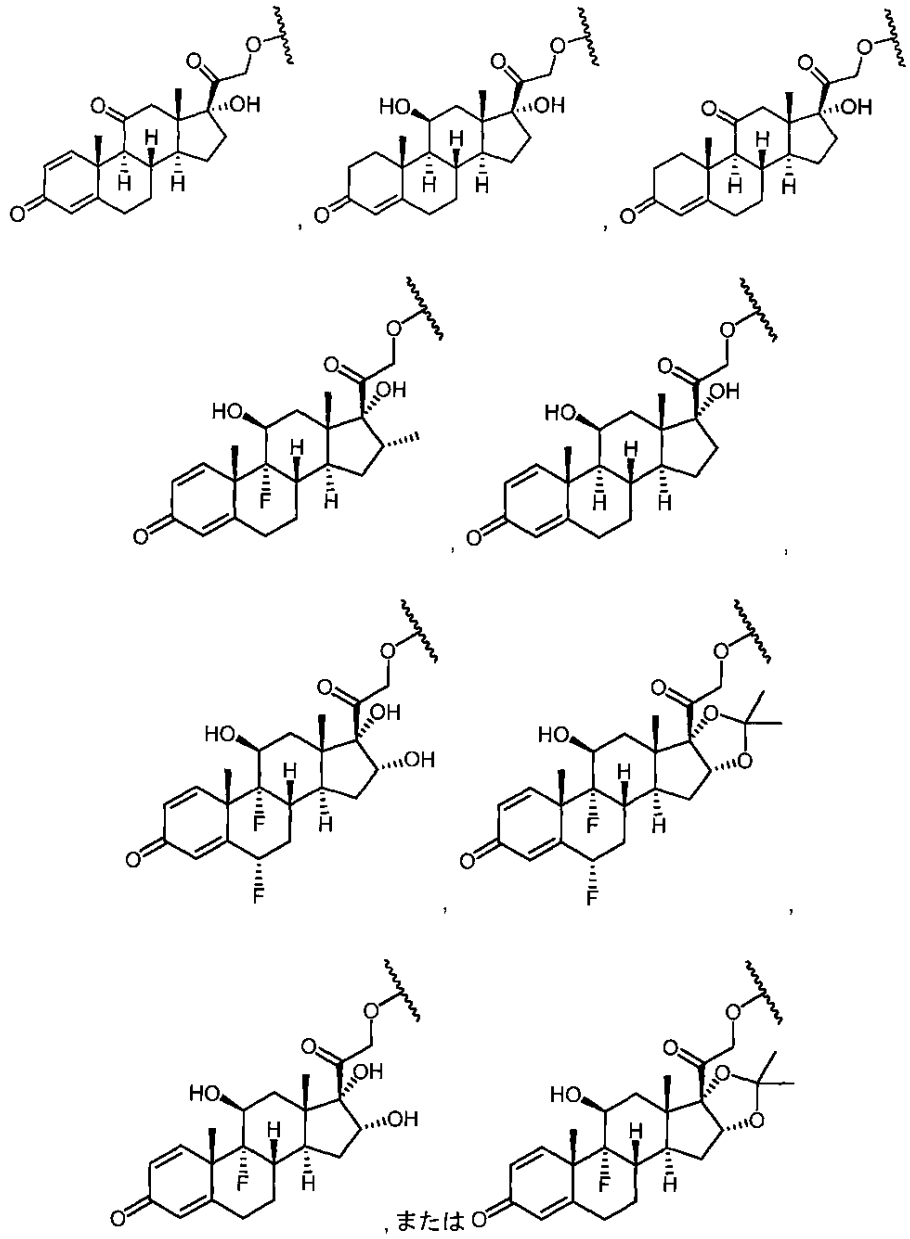
R⁸ は

30

40

50

【化 1 4】

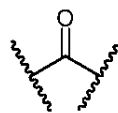


10

20

30

であり、
 R^{10} は
 【化 1 5】

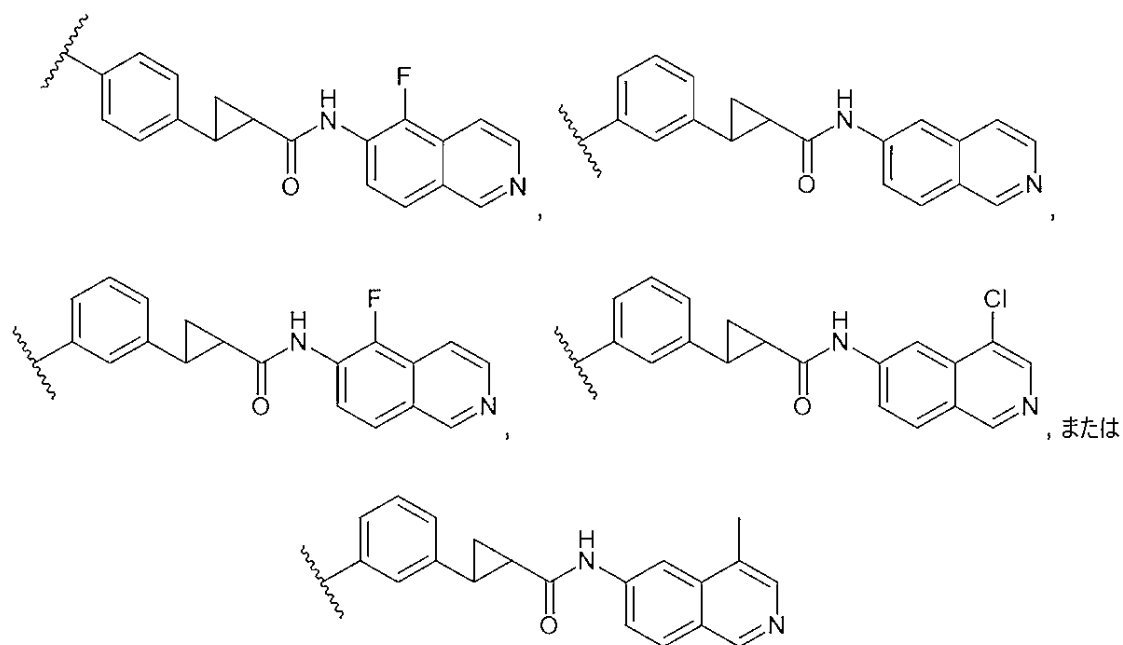


40

であり、
 R^{11} は

50

【化 16】



10

である、
化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 7】

式 $R^8 - R^{10} - R^{11}$

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

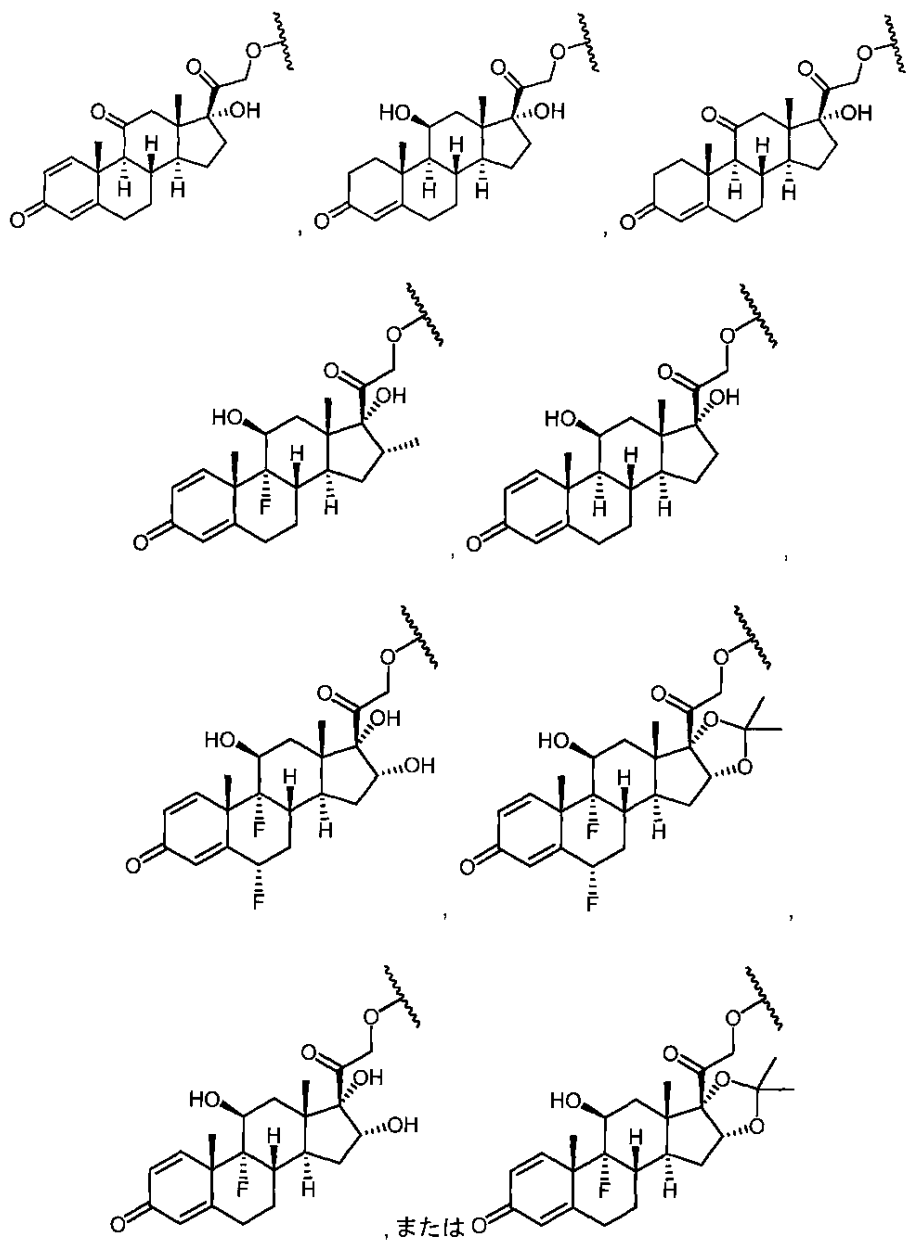
 R^8 は

30

40

50

【化 1 7】

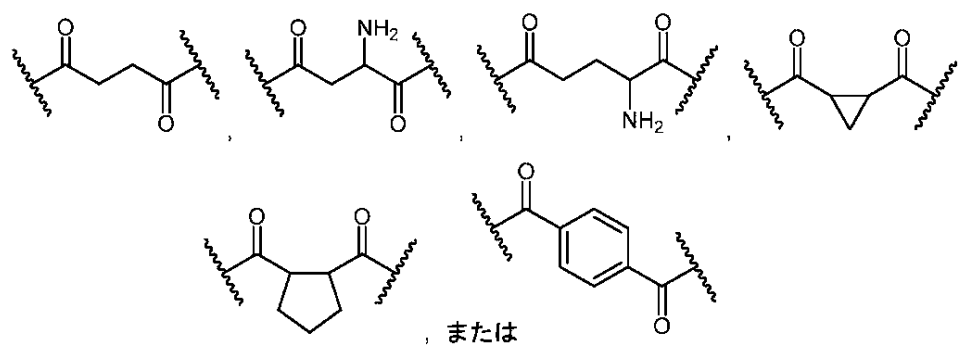


10

20

30

であり、
R¹⁰は
【化 1 8】

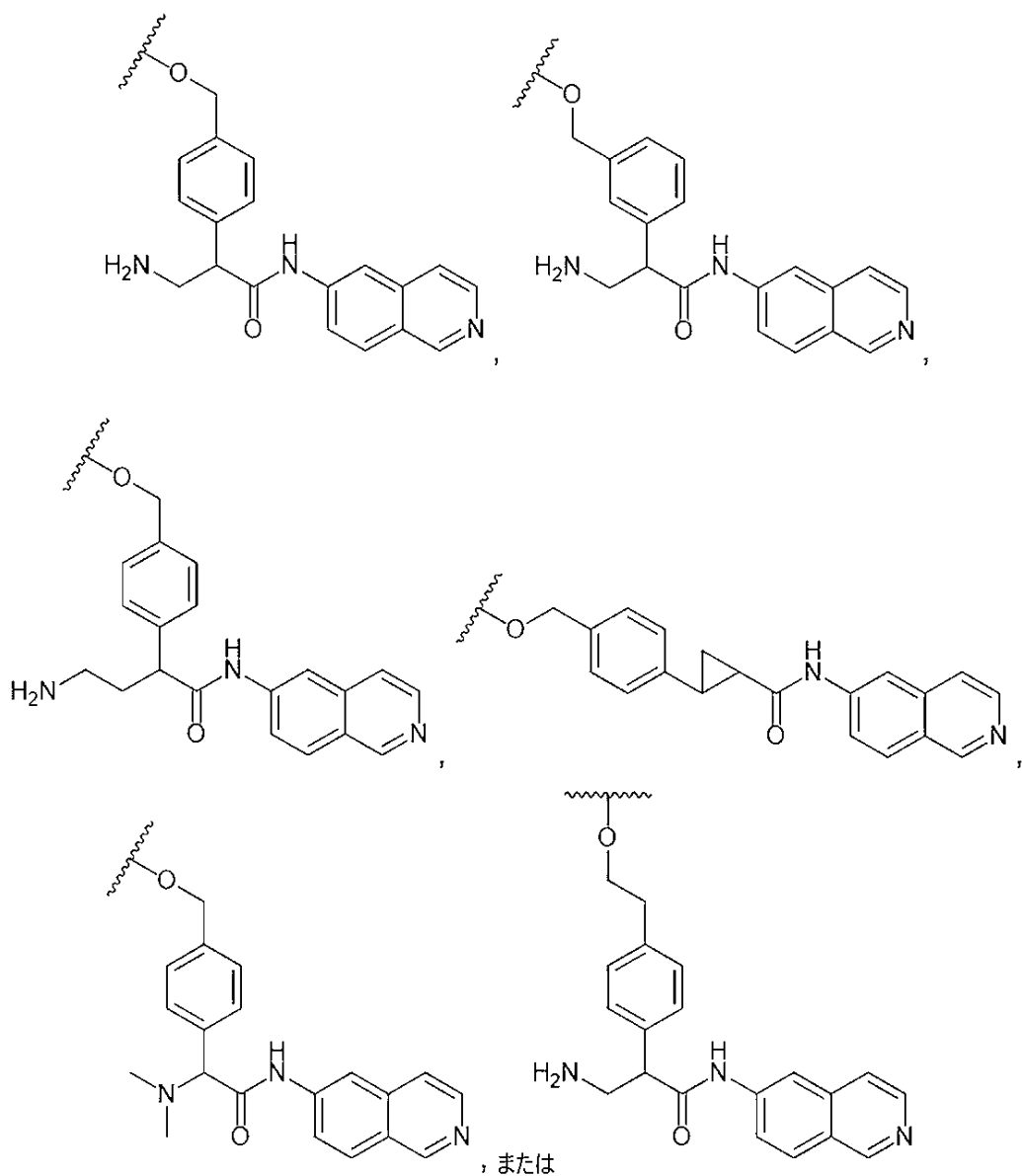


40

であり、

50

R 1 1 は
【化 1 9】



である、
化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

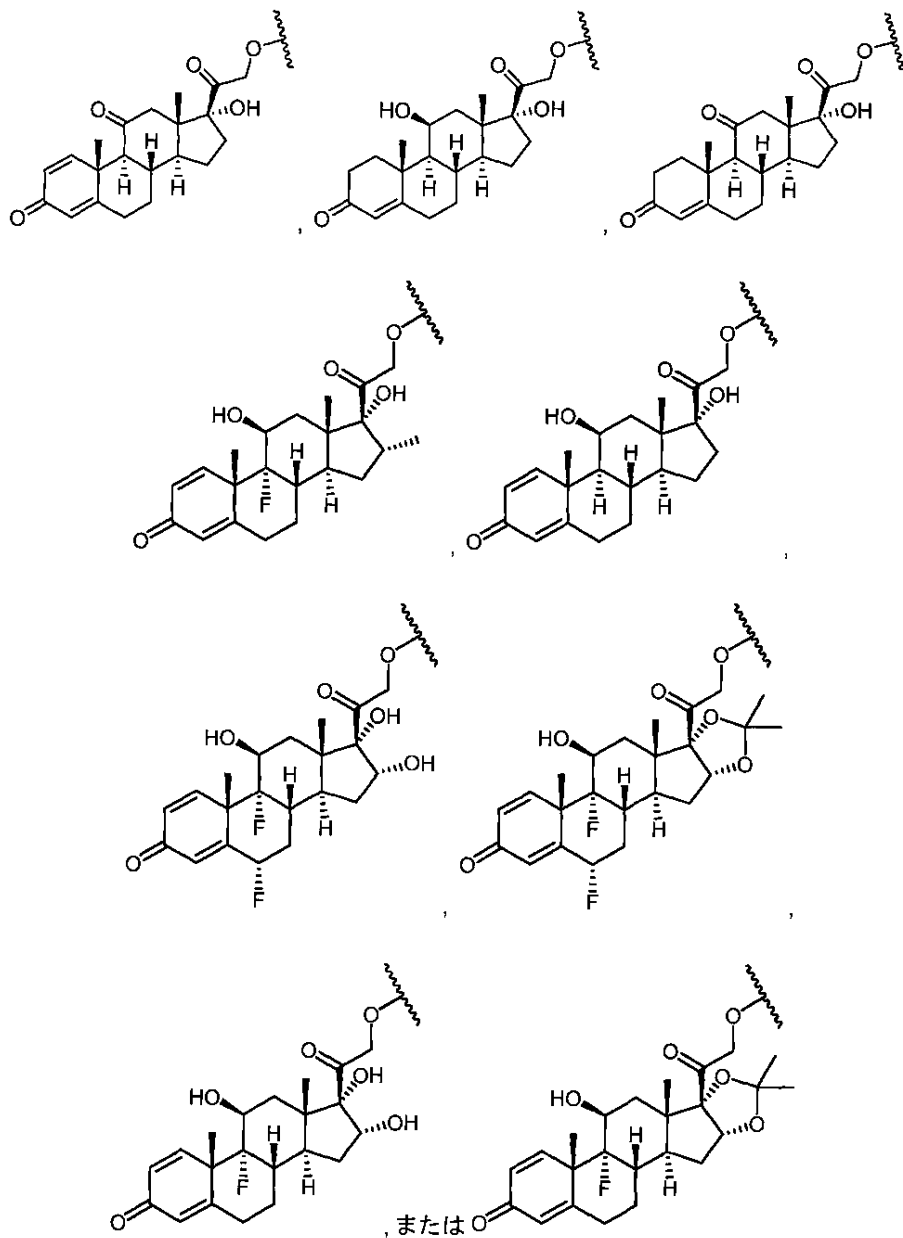
$$\text{式 R } 8 - \text{R } 10 - \text{R } 11$$

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

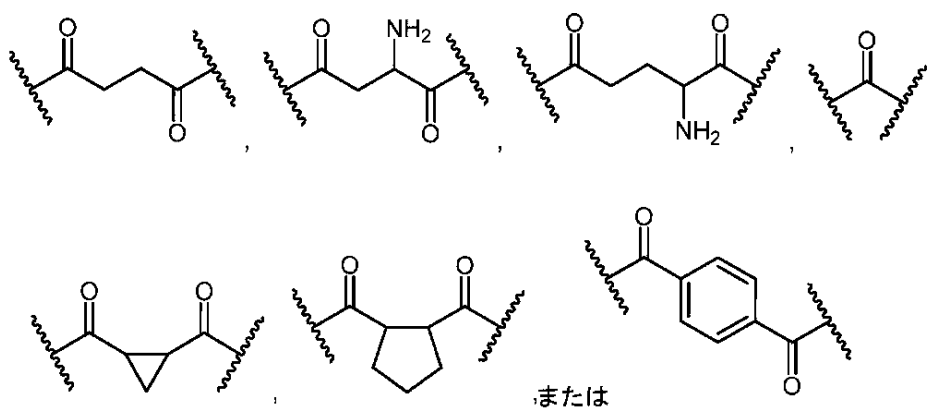
式中、

R⁸は

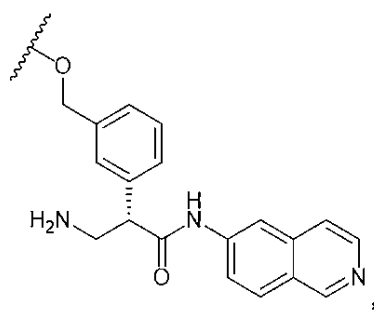
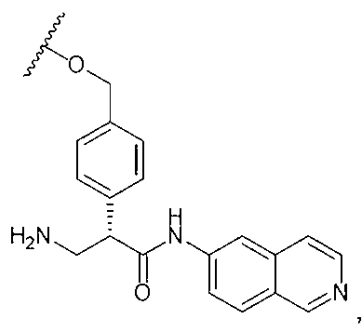
【化 2 0】



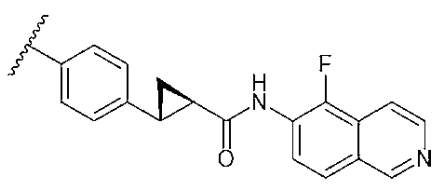
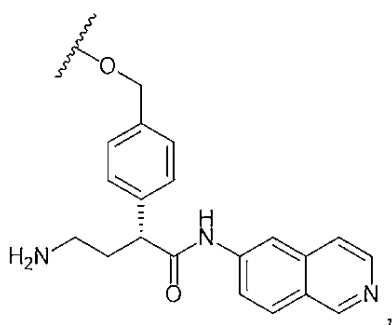
であり、
 R^{10} は
 【化 2 1】



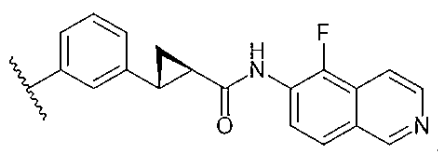
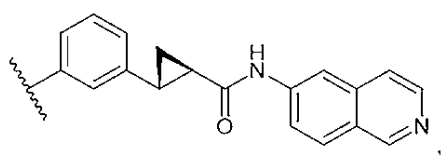
であり、
R¹¹は
【化22-1】



10



20

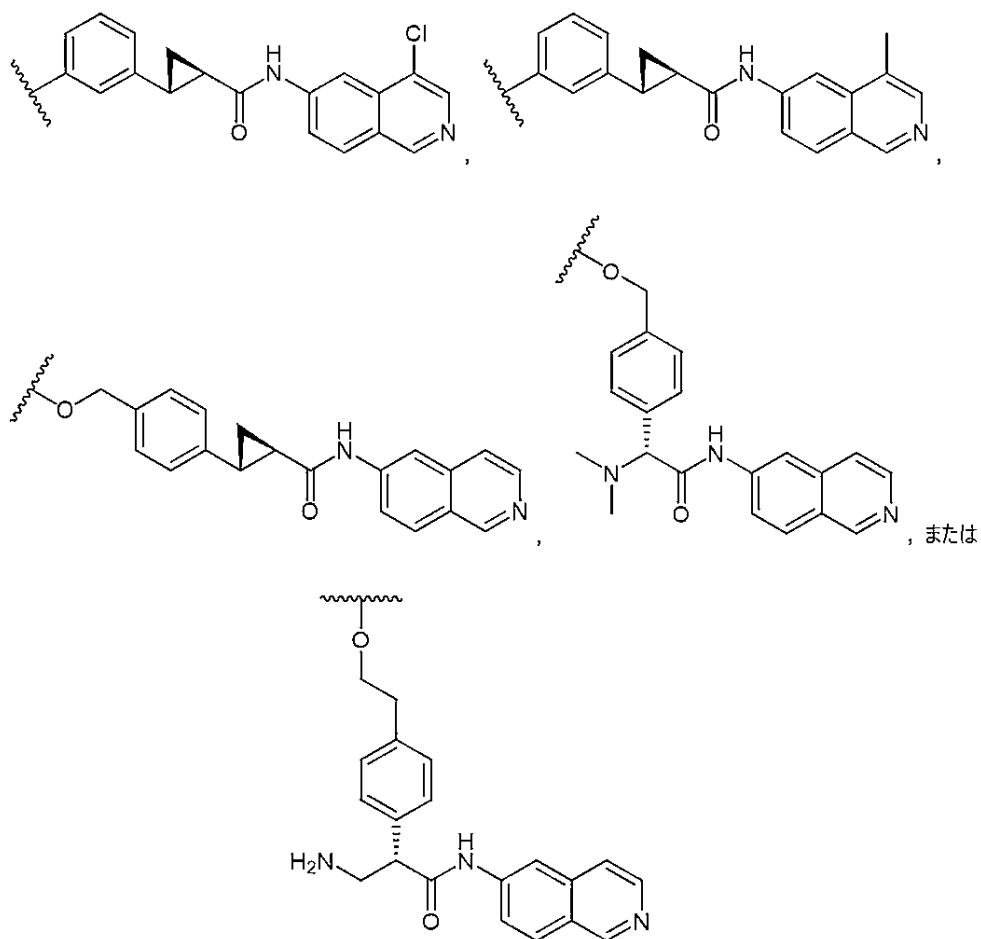


30

40

50

【化 2 2 - 2】



である、
化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式 $R^8 - R^{10} - R^{11}$

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
 R^8 は

10

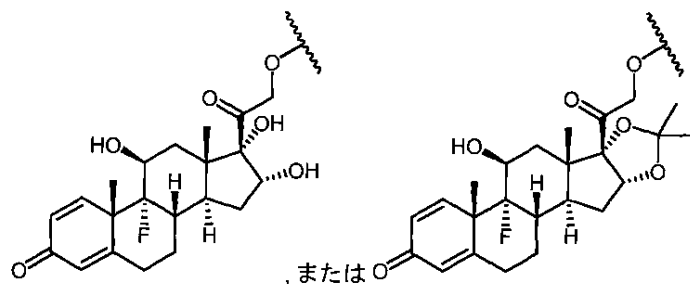
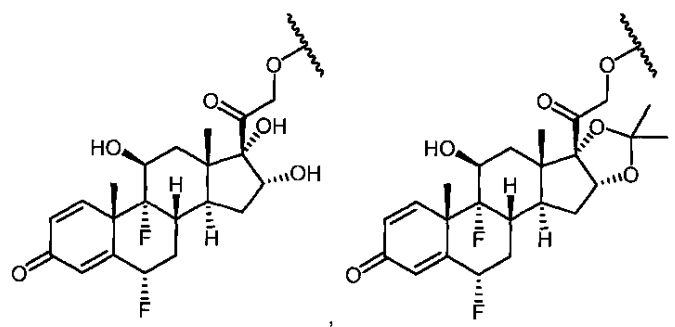
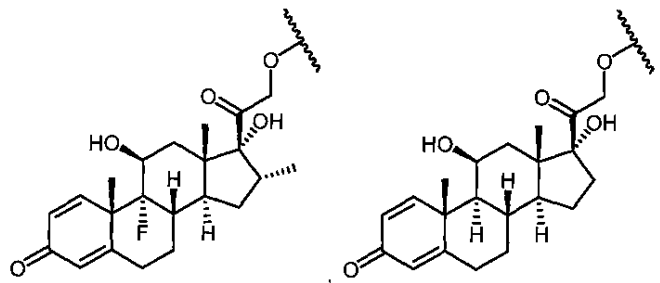
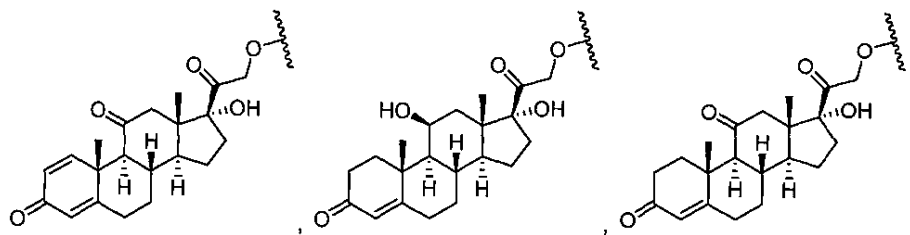
20

30

40

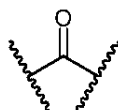
50

【化 2 3】



, または

であり、
 R^{10} は
 【化 2 4】



であり、
 R^{11} は

10

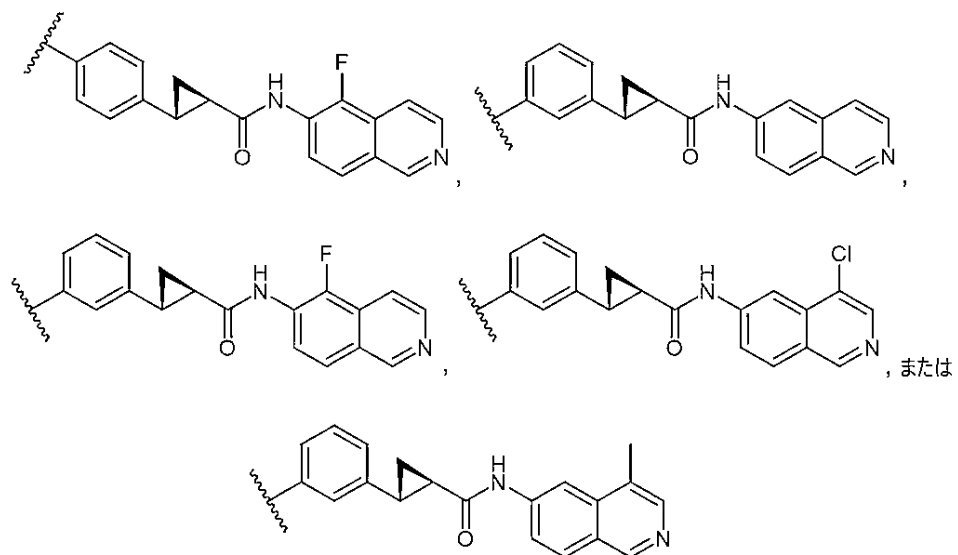
20

30

40

50

【化 2 5】



10

である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

式 $R^8 - R^{10} - R^{11}$

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

 R^8 は

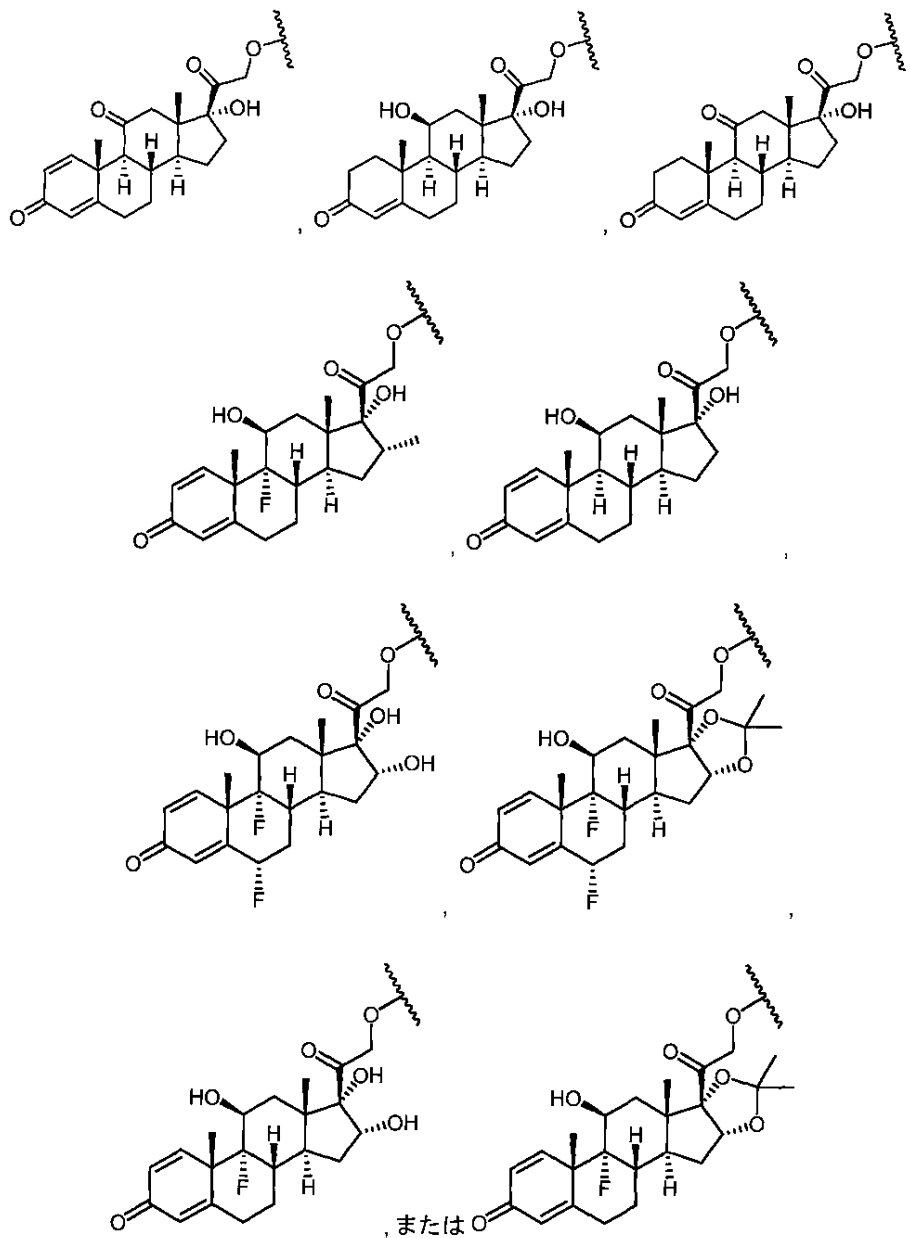
20

30

40

50

【化 2 6】

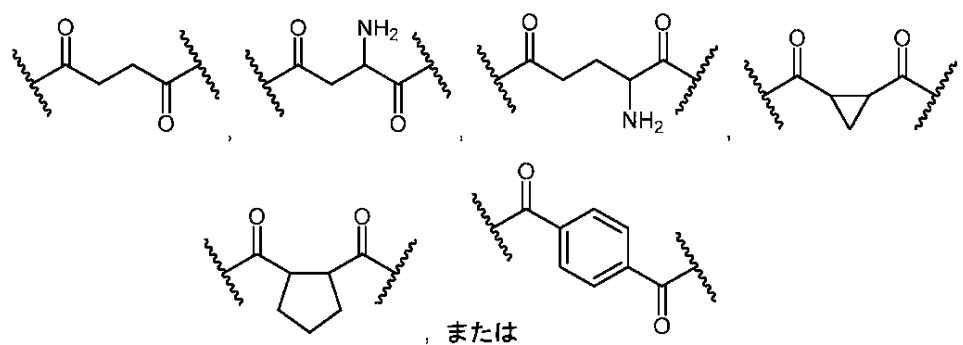


10

20

30

であり、
R¹⁰は
【化 2 7】

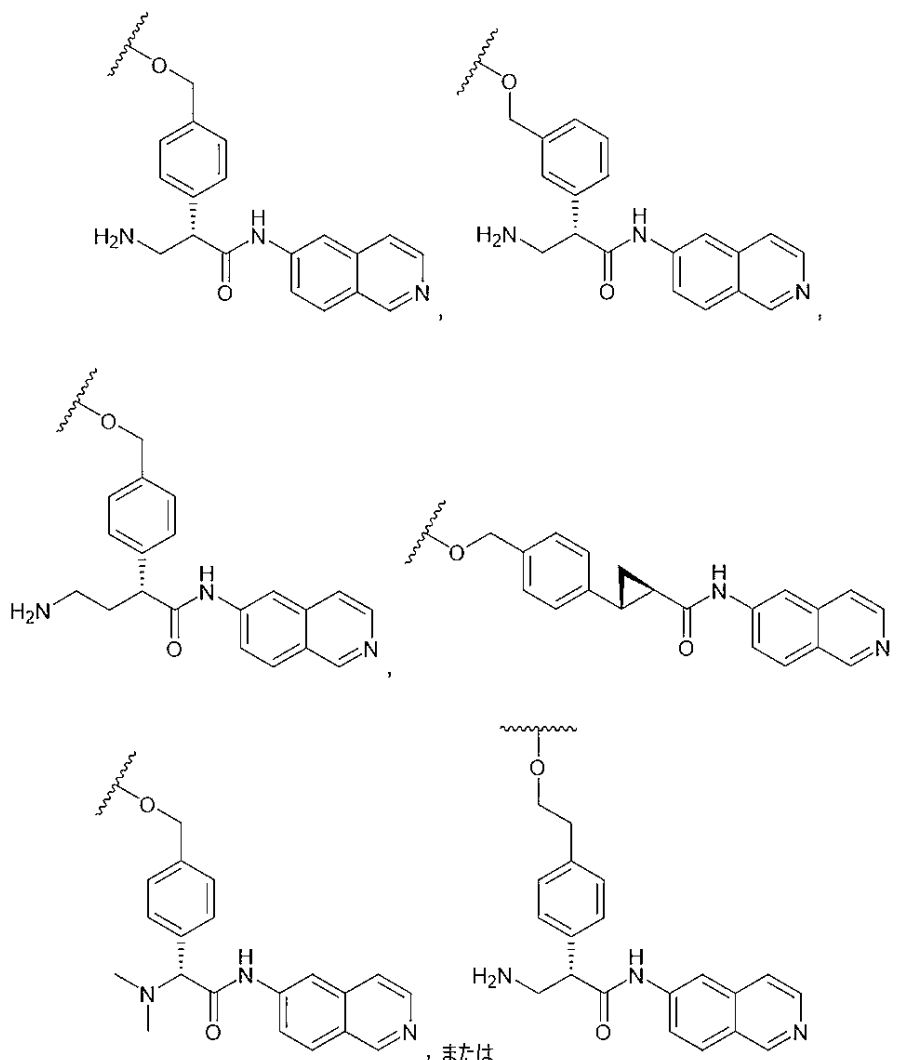


40

であり、

50

R¹¹は
【化28】



10

20

30

である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項12】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である、組成物。

【請求項13】

治療を必要とする対象の眼の疾患または障害の治療における使用のための化合物であって、有効量の前記化合物が前記対象に投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項14】

治療を必要とする対象の眼の疾患または障害の治療における使用のための化合物であって、有効量の前記化合物が前記対象の眼に局所投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

治療を必要とする対象の眼における眼圧を減少させるのに使用するための化合物であって、有効量の前記化合物が前記対象に投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

50

治療を必要とする対象の眼における眼圧を減少させるのに使用するための化合物であって、有効量の前記化合物が前記対象の眼に局所投与される、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

細胞におけるキナーゼ活性を調節するのに使用するための化合物であって、前記細胞は有効量の前記化合物と接触する、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

対象の細胞におけるキナーゼ活性を調節するのに使用するための化合物であって、前記細胞は有効量の前記化合物と接触する、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

ヒト対象の細胞におけるキナーゼ活性を調節するのに使用するための化合物であって、前記細胞は有効量の前記化合物と接触する、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

治療を必要とする対象の眼炎症性疾患または障害の治療における使用のための化合物であって、有効量の前記化合物が前記対象に投与される、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願)

本出願は、内容全体が参照により本明細書に援用される 2 0 1 8 年 8 月 3 1 日に出願された米国仮特許出願番号第 6 2 / 7 2 5 , 9 4 1 号に基づき優先権を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

イソキノリンステロイド抱合体が本明細書で提供される。

【0 0 0 3】

ホルモン、神経伝達物質、および生理活性物質の多様性は、細胞膜に存在する特定の受容体を介して生体の機能を制御、調節または調整する。これらの受容体の多くは、受容体が結合しているグアニンヌクレオチド結合タンパク質 (G タンパク質) を活性化することにより、細胞内シグナル伝達を仲介する。そのような受容体は一般的に G タンパク質共役受容体 (G P C R) と言われる。これらの受容体の活性化または阻害の生物学的効果は、直接ではなく、多数の細胞内タンパク質により仲介される。

【0 0 0 4】

これら第 2 のタンパク質の重要性は認められており、このクラスの調節は、現在、病態における介入点として研究されている。これら下流のエフェクターの最も重要なクラスの 1 つが「キナーゼ」クラスである。様々なキナーゼが、様々な生理機能を制御する役割を有している。たとえば、キナーゼは多くの病態に関与している。

【0 0 0 5】

様々なキナーゼが様々な生理機能の制御に役割があり、それにより多くの病態における役割を有しているため、キナーゼの活性を阻害または調節する小分子に対する緊急かつ継続的なニーズがある。理論に拘束されることを望むことなく、本開示の化合物による、キナーゼ、特に R O C K および J A K キナーゼの活性の調節は、少なくとも部分的には、それらの有益な効果の原因であると考えられる。

【0 0 0 6】

ブドウ膜炎、感染性角膜潰瘍、眼内炎、角膜もしくは眼の表面の自己免疫疾患、または H I V による眼の症状等の眼炎症性疾患または障害により視力がわずかに低下し、または重度の視力低下もしくは失明につながることもある。「ブドウ膜炎」は、腫れを引き起こし、眼組織を破壊する炎症性疾患群を表す一般的な用語である。「ブドウ膜炎」という用語は、この疾患がブドウ膜といわれる眼の一部によく影響するために使用される。それに

10

20

30

40

50

もかわらず、ブドウ膜炎はブドウ膜に限定されない。これらの疾患は、水晶体、網膜、視神経、および硝子体にも影響し、視力を低下させ、または失明させる。ブドウ膜炎は、目に起こる病気または障害によって引き起こされることがあり、または体の他の部分に影響を及ぼす炎症性疾患の一部であることもある。眼科専門家は、このような疾患または障害を、より具体的に、前部ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、または汎ブドウ膜炎ということがある。

【0007】

眼炎症性疾患または障害を治療するために、眼科専門家は、ステロイドの抗炎症薬を処方することがある。眼炎症性疾患を治療するために使用されるそのようなステロイドの抗炎症薬の例には、限定されないが、プレドニゾン（デルタゾンおよびプレドニゾン等、多くのブランド名で販売されている）、メチルプレドニゾロン（メドロール）、プレドニゾロン（プレロン、PEDIAPRED）、デキサメタゾン（デカドロン、ヘキサドロール）、およびヒドロコルチゾン（ACTICORT、コステフ）が含まれる。

【0008】

残念なことに、ステロイドの抗炎症薬の使用は、眼圧上昇（たとえば、ベースラインから20 mmHg超の上昇）等の有害な副作用を引き起こすことがある。この副作用により緑内障となる可能性があり、またはその患者が元々緑内障で苦しんでいる場合は、患者の状態がさらに悪化する可能性がある。加えて、高用量では、ステロイドにより白内障となる可能性がある。さらに、多くのステロイドは水への溶解度が限られており、その有用性には限界がある。

【0009】

したがって、必要とされるのは、キナーゼ活性に関連する疾患または障害のための治療法である。

【0010】

また、必要とされるのは、眼圧を上昇させない眼炎症性疾患または障害の治療法である。

【0011】

また、必要とされるのは、眼圧を低下させる治療法である。このような治療法は、眼の疾患または障害の治療に応用されるであろう。

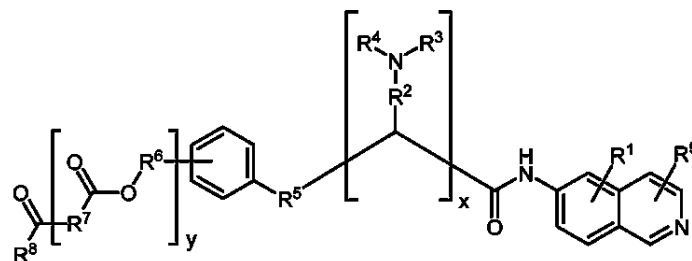
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

ある観点では、本明細書で提供されるのは、式（I）

【化1】



(I),

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R¹はH、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R²はC₁₋₃アルキレン、またはC₁₋₃ハロアルキレンであり、

R³はH、-C₁₋₆アルキル、または-C₁₋₆ハロアルキルであり、

R⁴はH、-C₁₋₆アルキル、または-C₁₋₆ハロアルキルであり、

R^5 は結合、または
【化 2】



であり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

x は 0 または 1 であり、

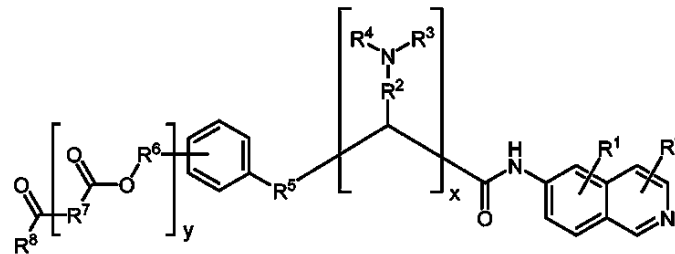
y は 0 または 1 である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0013】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、式 (I a)

【化 3】



(Ia),

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は結合、 C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ハロアルキレンであり、

R^3 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^4 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^5 は結合、または

【化 4】



であり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

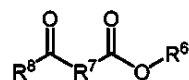
R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_{1-3})$

—₁₀アルキレン)—CN、または—(C₁₋₁₀アルキレン)—OHであり、
 xは0または1であり、
 yは0または1である、
 化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0014】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、式(XI)

【化5】



(XI),

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R⁶はH、C₁₋₆ハロアルキル、またはC₁₋₆アルキルであり、

R⁷はC₁₋₁₀アルキレン、C₁₋₁₀ハロアルキレン、—NH₂で置換されたC₁₋₁₀アルキレン、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀ハロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、またはC₃₋₈ハロシクロアルキルであり、

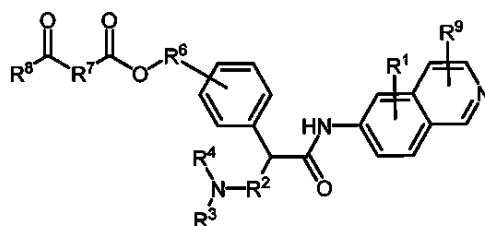
R⁸はステロイド部位であり、R⁸とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成する、

化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0015】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、式(XII)

【化6】



(XII),

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R¹はH、—C₁₋₃アルキル、—C₁₋₃ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R²はC₁₋₃アルキレン、またはC₁₋₃ハロアルキレンであり、

R³は酸に不安定な保護基であり、

R⁴はH、—C₁₋₆アルキル、または—C₁₋₆ハロアルキルであり、

R⁶はC₁₋₆アルキレン、またはC₁₋₆ハロアルキレンであり、

R⁷はC₁₋₁₀アルキレン、C₁₋₁₀ハロアルキレン、—NH₂で置換されたC₁₋₁₀アルキレン、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀ハロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、またはC₃₋₈ハロシクロアルキルであり、

R⁸はステロイド部位であり、R⁸とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

R⁹はH、—C₁₋₃アルキル、—C₁₋₃ハロアルキル、またはハロゲンである、

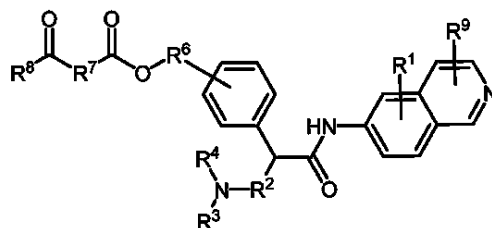
化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0016】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、式(XII)

50

【化 7】



(XIIa),

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は結合、 C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ハロアルキレンであり、

R^3 は酸に不安定な保護基であり、

R^4 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

20

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

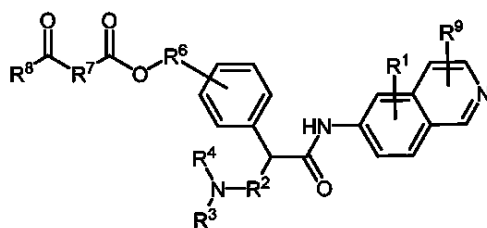
R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-CN$ 、または $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-OH$ である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0017】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、式 (X)

【化 8】



(X),

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、

式中、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ハロアルキレンであり、

R^3 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^4 は H であり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

40

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を

50

形成し、

R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

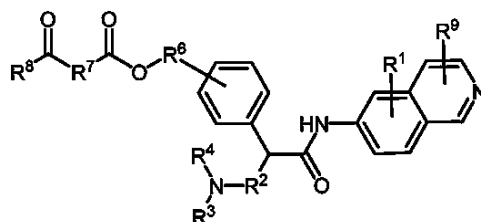
当該方法は、式 (X) の化合物が形成されるように、式 (XII) の化合物を酸と接触させることを含む、

方法である。

【0018】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、式 (X)

【化9】



(Xa),

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、

式中、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は結合、 C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ハロアルキレンであり、

R^3 は $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^4 は H であり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-CN$ 、または $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-OH$ であり、

当該方法は、式 (X) の化合物が形成されるように、式 (XII) の化合物を酸と接触させることを含む、

方法である。

【0019】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、対象に有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を投与することを含む、治療を必要とする対象における眼の疾患または障害の治療方法である。

【0020】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、対象に有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を投与することを含む、眼圧の低下を必要とする対象の眼における眼圧を低下させる方法である。

【0021】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、キナーゼ活性を調節するために細胞を有効量の本明細書で提供される化合物または組成物と接触させることを含む、細胞におけるキナーゼ活性を調節する方法である。

【0022】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、対象に有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を投与することを含む、治療を必要とする対象における眼炎症性疾患または障害の治療方法である。そのような方法の特定の実施形態では、眼圧は上昇しない。そ

のような方法のさらなる特定の実施形態では、眼圧は、生理的眼圧で維持されるか、または低下する。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】4-(3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)コハク酸エステル二塩酸塩(E5 2HCl)を合成するための合成スキームを示す。

10

【図2】4-(S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)テレフタル酸エステル二塩酸塩(E66 2HCl)を合成するための合成スキームを示す。

【図3】1-(4-(S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル)4-(2-(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)L-アスパラギン酸エステル三塩酸塩(E83 3HCl)を合成するための合成スキームを示す。

20

【図4】2-(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル-3-(1R, 2R)-2-(イソキノリン-6-イルカルバモイル)シクロプロピル)安息香酸エステル(E90)を合成するための合成スキームを示す。

30

【図5】デキサメタゾン単独および(S)-3-アミノ-2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-N-(イソキノリン-6-イル)プロパンアミド単独(化合物A)と比較して、本明細書に記載されるイソキノリンステロイド抱合体の房水中でのミエロペルオキシダーゼ活性の阻害効果を示す(実施例33)。

【図6】デキサメタゾン単独および(S)-3-アミノ-2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-N-(イソキノリン-6-イル)プロパンアミド単独(化合物A)と比較して、本明細書に記載されるイソキノリンステロイド抱合体の硝子体液中でのミエロペルオキシダーゼ活性の阻害効果を示す(実施例33)。

【発明を実施するための形態】

40

【0024】

下記のリストは、本開示を説明するために使用される様々な用語の定義である。個別に、またはより大きなグループの一部として、特定の実施例において別段の限定がない限り、これらの定義は、本明細書および特許請求の範囲を通して使用される用語に適用される。

【0025】

本明細書で使用される場合、冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法的目的語の1つまたは複数(すなわち、少なくとも1つ)をいう。例を挙げると、「要素」は1つの要素、または複数の要素を意味する。さらに、「含む」という用語の使用は、「含む(原形、三人称単数現在形、および過去形)等の他の形態と同様に限定的ではない。

【0026】

50

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、当業者によって理解され、使用される文脈によってある程度異なるであろう。量、期間等の測定可能な値に言及するときに使用される場合、「約」という用語は、そのようなバリエーションが開示された方法を実行するために適切であるように、指定された値から±5%、±1%、および±0.1%を含む±20%または±10%の変動を包含することを意味する。

【0027】

本明細書で使用される場合、「投与」という用語は、所望の効果を達成するために、必要に応じて本明細書で提供される化合物を、細胞または対象に投与することをいう。

【0028】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、それ自体または他の置換基の一部として、別段の記載がない限り、指定された数の炭素原子を有する直鎖、または分岐鎖の炭化水素（すなわち、C₁₋₆は1～6個の炭素原子を意味する）を意味し、直鎖、分岐鎖、または環状置換基が含まれる。例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、およびシクロプロピルメチルが含まれる。いくつかの実施形態では、アルキルは、エチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、またはシクロプロピルメチル等のC₁₋₆アルキルである。

10

【0029】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、それ自体または他の置換基の一部として、別段の記載がない限り、2価のアルキルを意味する。

20

【0030】

本明細書で使用される場合、単独で、または他の用語と組み合わせて使用される「アリール」という用語は、別段の記載がない限り、1個以上の環（典型的には、1、2、または3個の環）を含む炭素環芳香族系を意味し、そのような環はビフェニル等のペンダント方式で共に結合していてもよく、またはナフタレンのように縮合していてもよい。アリール基の例には、フェニル、アントラシル、およびナフチルが含まれる。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。

【0031】

本明細書で使用される場合、「組成物」または「医薬組成物」という用語は、少なくとも1種の化合物 - 本明細書に記載されるように有用である - と薬学的に許容される担体の混合物をいう。医薬組成物は、化合物の患者または対象への投与を容易にする。限定されないが、静脈内、経口、エアロゾル、非経口、眼、肺、および局所投与を含む、化合物を投与する多数の技術が当分野に存在する。

30

【0032】

本明細書で使用される場合、「細胞接触」という用語は、*in vitro*で、または*in vivo*で、すなわちヒト、家畜、ウサギ、ネコ、イヌ、およびマウス等を含む哺乳類等の対象内で、細胞と接触することをいう。

【0033】

本明細書で使用される場合、「疾患または障害の制御」という用語は、その疾患または障害に影響する1種以上のキナーゼの活性を変化させることをいう。

40

【0034】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、環を形成する各原子（すなわち骨格原子）が炭素原子である、単環式または多環式の非芳香族ラジカルをいう。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、飽和、または部分的に不飽和である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、芳香環と縮合している。シクロアルキル基には、3～10個の環原子を有する基が含まれる。単環式シクロアルキルには、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが含まれる。二環式シクロアルキルには、限定されないが、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびテトラヒドロペンタレンが含まれる。多環式

50

シクロアルキルには、アダマンタンおよびノルボルナンが含まれる。シクロアルキルという用語には、「不飽和非芳香族炭素環」または「非芳香族不飽和炭素環」基が含まれ、両者は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合、または1つの炭素-炭素三重結合を含む非芳香族の炭素環を意味する。

【0035】

本明細書で使用される場合、「キナーゼ活性に関連する疾患または障害」という用語は、1種以上のキナーゼを阻害することにより、全体的に、または部分的に治療可能である疾患、状態、または障害をいう。

【0036】

本明細書で使用される場合、「有効量」、「薬学的有効量」および「治療有効量」という用語は、無毒だが、疾患の兆候、症状、または原因を減少もしくは低減、または両方をもたらす得る所望の生物学的結果、またはキナーゼの活性に影響し、低下させ、もしくは阻害する、またはキナーゼの活性化を予防する（たとえば、キナーゼ活性を調節する）ことを含む他の所望の生物学的変化を提供するために十分な用量の薬剤（たとえば、本明細書で提供される化合物または組成物）をいう。任意の個人の場合における適切な治療量は、所定の実験を使用して当業者により決定され得る。これらの用語はまた、本明細書で 사용되는場合、いくつかの実施形態ではヒトである動物において、限定されないが、ブドウ膜炎、眼圧の低下、またはドライアイを含む所望の *in vivo* での効果をもたらすのに効果的な量のことという。

【0037】

本明細書で使用される場合、「添加剤」という用語は、医薬組成物の調製に有用な、薬学的に適合する添加物をいう。薬学的に許容される担体および添加剤の例は、たとえば、Remington Pharmaceutical Science 第16版にみられる。

【0038】

本明細書で使用される場合、「眼の疾患または障害」という用語は、緑内障、アレルギー、眼の癌、糖尿病性眼疾患等の眼の神経変性疾患または障害、黄斑変性（AMD）、眼炎症性疾患または障害、およびドライアイをいう。

【0039】

本明細書で使用される場合、「グルココルチコイド応答配列」という用語は、新たな転写を促進することにより、コルチコステロイドの存在に応答するものをいう。

【0040】

本明細書で使用される場合、負の副作用は医師または医療専門家が、継続使用から生じる可能性のある眼の損傷を防ぐために、ステロイドの使用を早期に中止する、または中止を検討する原因となるものである。非限定的な例は、ステロイドの長期使用に起因することがある高眼圧症である。

【0041】

本明細書で使用される場合、「眼炎症性疾患または障害」という用語は、限定されないが、ブドウ膜炎、角膜潰瘍、眼内炎、角膜もしくは眼の表面の自己免疫疾患、HIVによる眼の症状、またはこれらの任意の組み合わせをいう。

【0042】

本明細書で使用される場合、単独、または他の置換基（たとえば、ハロアルキル、ハロアルキレン、ハロアリール、ハロシクロアルキル等）の一部としての「ハロ」または「ハロゲン」は、別段の記載がない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子をいう。いくつかの実施形態では、ハロまたはハロアルキルは、フッ素、塩素、または臭素である。いくつかの実施形態では、ハロまたはハロゲンは、フッ素または塩素である。他の置換基の一部として使用される場合、例には、それぞれが独立してフッ素、塩素、臭素またはヨウ素である2個以上のハロゲン（たとえば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11個以上のハロゲン）が含まれ得る。

【0043】

本明細書で使用される場合、「対象」、「患者」、または「個体」という用語は、ヒト

10

20

30

40

50

またはヒト以外の哺乳類である。ヒト以外の哺乳類には、たとえば、ヒツジ属、ウシ科、ブタ科、イヌ科、ネコ科、およびネズミ科の哺乳類が含まれる。いくつかの実施形態では、患者、対象、または個体はヒトである。

【0044】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物活性または特性を損なわず、相対的に非毒性である材料、すなわち、望ましくない生物学的効果を引き起こしたり、またはそれが含まれる組成物の成分のいずれかと有害な相互作用をしたりすることなく、個体に投与することができる材料をいう。

【0045】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、本発明の範囲内で有用な化合物を、その意図された機能を果たし得るように、患者の体内または患者への運搬または輸送に関与する、液体または固体の充填剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒、またはカプセル化材料をいう。典型的には、そのような構成体は、1つの器官または身体の一部から別の器官または身体の一部に運搬または輸送される。各担体は、本発明の範囲内で有用な化合物を含む製剤の他の成分と適合し、かつ患者に有害でないという意味で「許容され」なければならない。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」には、本発明の範囲内で有用な化合物の活性に適合し、かつ患者に生理的に許容される、任意の、および全てのコーティング、抗細菌および抗菌剤、ならびに吸収遅延剤等も含まれる。「薬学的に許容される担体」という用語は、さらに、本発明の範囲内で有用な化合物の薬学的に許容される塩も含み得る。本発明の実施において使用される医薬組成物に含まれ得る他のさらなる成分は、たとえば、参照により本明細書に援用される Remington's Pharmaceutical Science (Genaro版、Mack出版社、1985年、イーストン、Pa)に記載されている。「薬学的に許容される担体」は、医薬組成物を調製するのに有用であり、一般的に組成物の他の成分と適合し、受容者に有害でなく、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない。「薬学的に許容される担体」には1種以上の担体が含まれる。実施形態には、局所、眼、非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、舌下、鼻腔内または経口投与のための担体が含まれる。「薬学的に許容される担体」にはまた、水性分散液の調製のための薬剤、および注射または分散のための滅菌粉末も含まれる。

【0046】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物の酸または塩基部位がその塩形態に変換されることにより修正された、本明細書で提供される化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩には、限定されないが、アミン等の塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩または有機塩等が含まれる。本明細書で提供される化合物の薬学的に許容される塩には、たとえば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される、本化合物の従来型の非毒性塩が含まれる。本明細書で提供される化合物の薬学的に許容される塩は、従来型の化学的手法により、塩基性または酸性部位を含む親化合物から合成することができる。一般的には、そのような塩は、遊離酸または遊離塩基形態のそれらの化合物を、水もしくは有機溶媒中、またはこれらの2種の混合物中の、化学量論量の適切な塩基または酸と組み合わせることにより調製することができ、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、またはアセトニトリル等の非水性溶媒を使用することができる。適切な塩のリストは、それぞれの全体が参照により本明細書に援用される、Remington's Pharmaceutical Sciences 17版、Mack出版社、イーストン、Pa、1985年、p1418、および Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977年)にみられる。

【0047】

本明細書で使用される場合、「予防する」または「予防」という用語は、疾患または障害が生じていない場合には疾患または障害が発症せず、すでに疾患または障害が発症している場合にはそれ以上疾患または障害が進行しないことをいう。また、障害または疾患に

10

20

30

40

50

関連する症状の一部または全部を予防する患者の能力も考慮される。

【0048】

本明細書で使用される場合、「炎症促進転写因子」は、炎症促進タンパク質（たとえば、IL-6等の炎症促進サイトカイン）の転写を引き起こす因子である。

【0049】

本明細書で使用される場合、「保護基」という用語は、親分子が複数ステップの合成手順に関与する間、親分子に結合している化学官能基の反応性を調節するために使用される化学的部分をいう。保護基は、特定の化学的環境に敏感であってもよく、その化学的環境に曝されると切断され、それにより親分子の化学官能基を生成する。たとえば、酸に不安定な保護基で保護されているアミンを含む親分子の、酸性環境への暴露により、酸に不安定な保護基は切断され、アミン（すなわち、保護されていないアミン、すなわち、一級アミンまたは二級アミン）を含む分子を生成する。保護基は、参照により本明細書に援用される、GreeneとWutsのProtective Groups in Organic Synthesis第3版(Wiley、1999年)に記載されている。酸に不安定な保護基の例には、限定されないが、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、o-クロロベンジルオキシカルボニル、ピフェニルイソプロピルオキシカルボニル、t-アミルオキシカルボニル(Amoc)、イソボルニルオキシカルボニル、 α , α -ジメチル3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロフェニルスルフェニル、2-シアノー-tert-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)等が含まれる。いくつかの実施形態では、酸に不安定な保護基はBocまたはFmocである。

10

20

【0050】

本明細書で使用される場合、「転写活性化」は、転写の活性化をいう。

【0051】

本明細書で使用される場合、「転写抑制」は、転写の阻害をいう。

【0052】

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療する」という用語は、疾患、疾患の症状、または疾患を発症する可能性がある患者に対し、疾患、疾患の症状、または疾患を発症する可能性を治癒、軽減、緩和、変更、治療、改善、向上、または影響を与える目的で、治療剤、すなわち本明細書で提供される化合物の患者への適用もしくは投与、または（たとえば、診断、またはex vivoでの適用のために）患者から単離した組織もしくは細胞株への治療剤の適用もしくは投与をいう。そのような治療は、薬理ゲノミクス分野から得られた知識に基づいて、特に調整、または修正してもよい。

30

【0053】

本明細書で使用される場合、「生理的眼圧」という用語は、緑内障等の眼圧が上昇する疾患または障害で苦しんでいない個人にみられる眼圧をいう。ほとんどの集団では、生理的眼圧は、約10 mmHg～約21 mmHgの間の範囲である。

【0054】

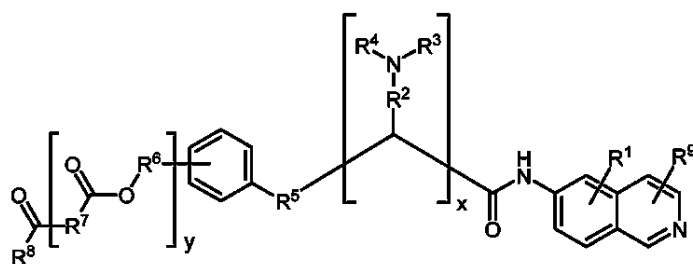
(化合物)

【0055】

ある観点では、本明細書で提供されるのは、式(I)

40

【化 1 0】



(I),

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

R¹はH、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R²はC₁₋₃アルキレン、またはC₁₋₃ハロアルキレンであり、

R³はH、-C₁₋₆アルキル、または-C₁₋₆ハロアルキルであり、

R⁴はH、-C₁₋₆アルキル、または-C₁₋₆ハロアルキルであり、

R⁵は結合、または

【化 1 1】

20



であり、

R⁶はC₁₋₆アルキレン、またはC₁₋₆ハロアルキレンであり、

R⁷はC₁₋₁₀アルキレン、C₁₋₁₀ハロアルキレン、-NH₂で置換されたC₁₋₁₀アルキレン、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀ハロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、またはC₃₋₈ハロシクロアルキルであり、

R⁸はステロイド部位であり、R⁸とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

R⁹はH、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、またはハロゲンであり、

xは0または1であり、

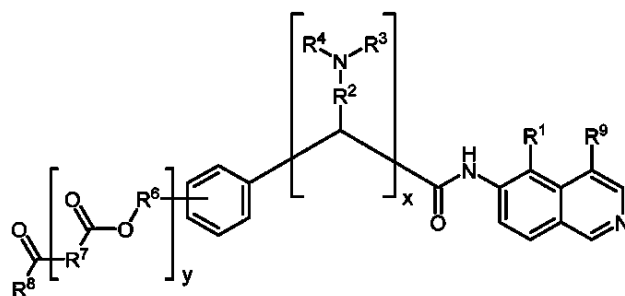
yは0または1である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 0 5 6】

いくつかの実施形態では、式 (I) は、式 (II)

【化 1 2】



(II),

40

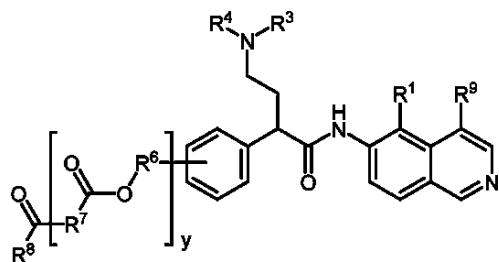
またはその薬学的に許容される塩である。

50

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）は、式（Ⅴ）

【化 1 3】



(V),

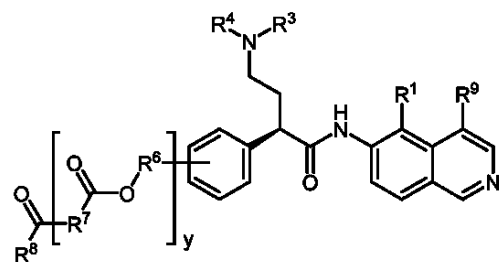
10

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）は、式（ⅤⅠ）

【化 1 4】



(VI),

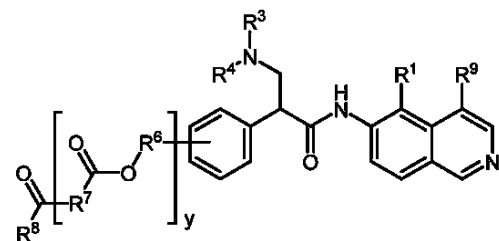
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）は、式（ⅤⅠⅠ）

【化 1 5】



(VII),

40

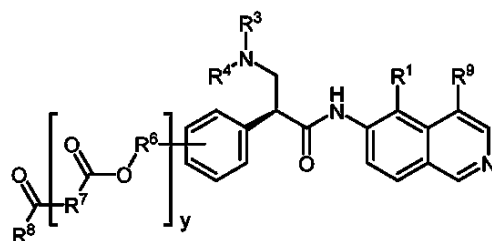
またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）は、式（ⅤⅠⅠⅠ）

50

【化 1 6】



(VIII),

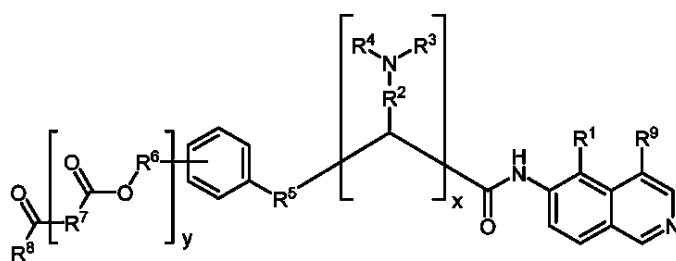
10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0061】

いくつかの実施形態では、式 (I) は、式 (IX)

【化 1 7】



(IX),

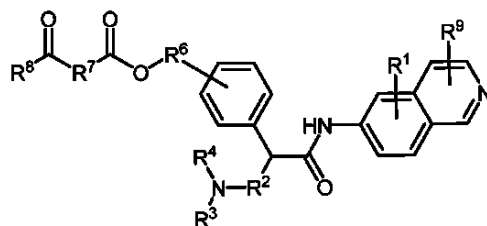
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0062】

いくつかの実施形態では、式 (I) は、式 (X)

【化 1 8】



(X),

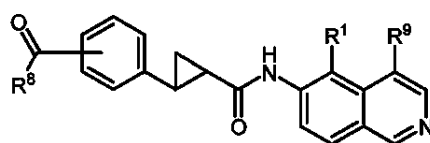
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0063】

いくつかの実施形態では、式 (I) は、式 (III)

【化 1 9】



(III),

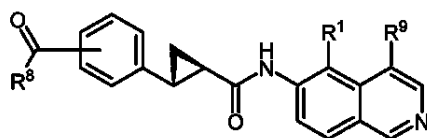
40

またはその薬学的に許容される塩である。

【0064】

50

いくつかの実施形態では、式 (I) は、式 (IV)
【化 20】



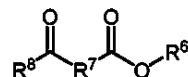
(IV),

またはその薬学的に許容される塩である。

【0065】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、式 (XI)

【化 21】



(XI),

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R^6 は H、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} アルキルであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

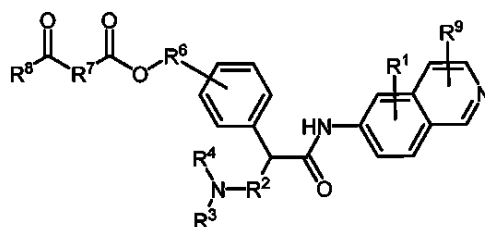
R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成する、

化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0066】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、式 (XII)

【化 22】



(XII),

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ハロアルキレンであり、

R^3 は酸に不安定な保護基であり、

R^4 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンである、化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0067】

本明細書で提供される式のいくつかの実施形態では、 R^3 は、それが結合している窒素とともにカルバメートを形成する。

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C(O)O$ -ベンジル、または $-C(O)O$ -ハロベンジルである。

10

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、 C_4 ハロアルキル、または C_4 アルキルである。

【0070】

いくつかの実施形態では、

R^1 は H、メチル、F、Cl、Br、または I であり、

R^2 は C_{1-3} アルキレンであり、

R^3 は H、または $-C_{1-6}$ アルキルであり、

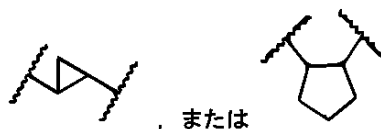
R^4 は H、または $-C_{1-6}$ アルキルであり、

R^6 は C_{1-6} アルキレンであり、

20

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、フェニレン、

【化23】



であり、

R^9 は H、メチル、F、Cl、Br、または I である。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^1 は H、メチル、F、または Cl であり、 R^9 は H、メチル、F、または Cl である。

30

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^1 は H または F であり、 R^9 は H である。

【0073】

いくつかの実施形態では、

R^1 は H であり、 R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、もしくはハロゲンであるか、または

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、もしくはハロゲンであり、 R^9 は H である。

40

【0074】

いくつかの実施形態では、

R^1 は H であり、 R^9 は $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、もしくはハロゲンであるか、または、

R^1 は $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、もしくはハロゲンであり、 R^9 は H である。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^2 はメチレンまたはエチレンである。

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^2 は結合である。

50

【0077】

いくつかの実施形態では、 R^3 および R^4 は H である。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^3 および R^4 は H、メチル、またはエチルである。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^3 および R^4 は、独立して、H、メチル、またはエチルである。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化24】



10

である。

【0081】

いくつかの実施形態では、 R^6 は C_{1-3} アルキレンである。

【0082】

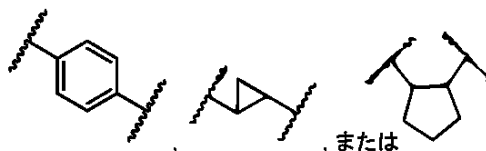
いくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_{1-3} アルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-3} アルキレン、フェニレン、または C_{3-6} シクロアルキルである。

20

【0083】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_{1-3} アルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-3} アルキレン、

【化25】



30

である。

【0084】

いくつかの実施形態では、 R^6 および R^7 は、独立して、メチレン、またはエチレンである。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、コルチコステロイド部分またはその誘導体である。
いくつかの実施形態では、 R^8 は、グルココルチコイド部分またはその誘導体である。
いくつかの実施形態では、 R^8 は、ミネラルコルチコイド部分またはその誘導体である。

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、デキサメタゾニル、プレドニゾロニル、フルオシノロニル、またはトリアムシノロニルである。

40

【0087】

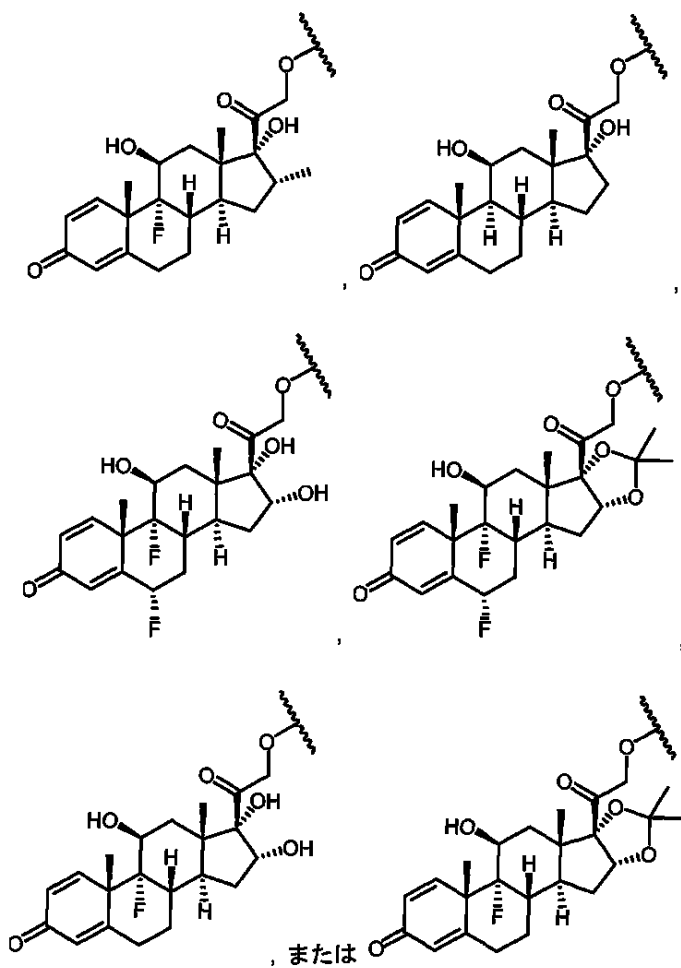
いくつかの実施形態では、 R^8 は、プレドニゾン、ヒドロコルチゾニル、コルチゾニル、デキサメタゾニル、プレドニゾロニル、フルオシノロニル、またはトリアムシノロニルである。

【0088】

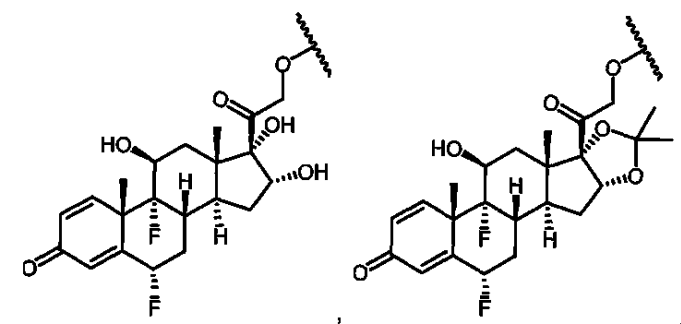
いくつかの実施形態では、 R^8 は、

50

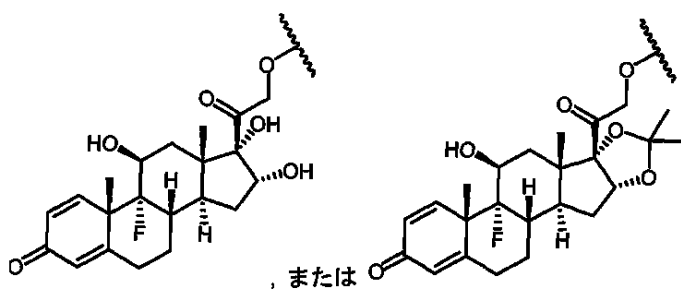
【化 2 6】



10



20



である。

【 0 0 8 9】

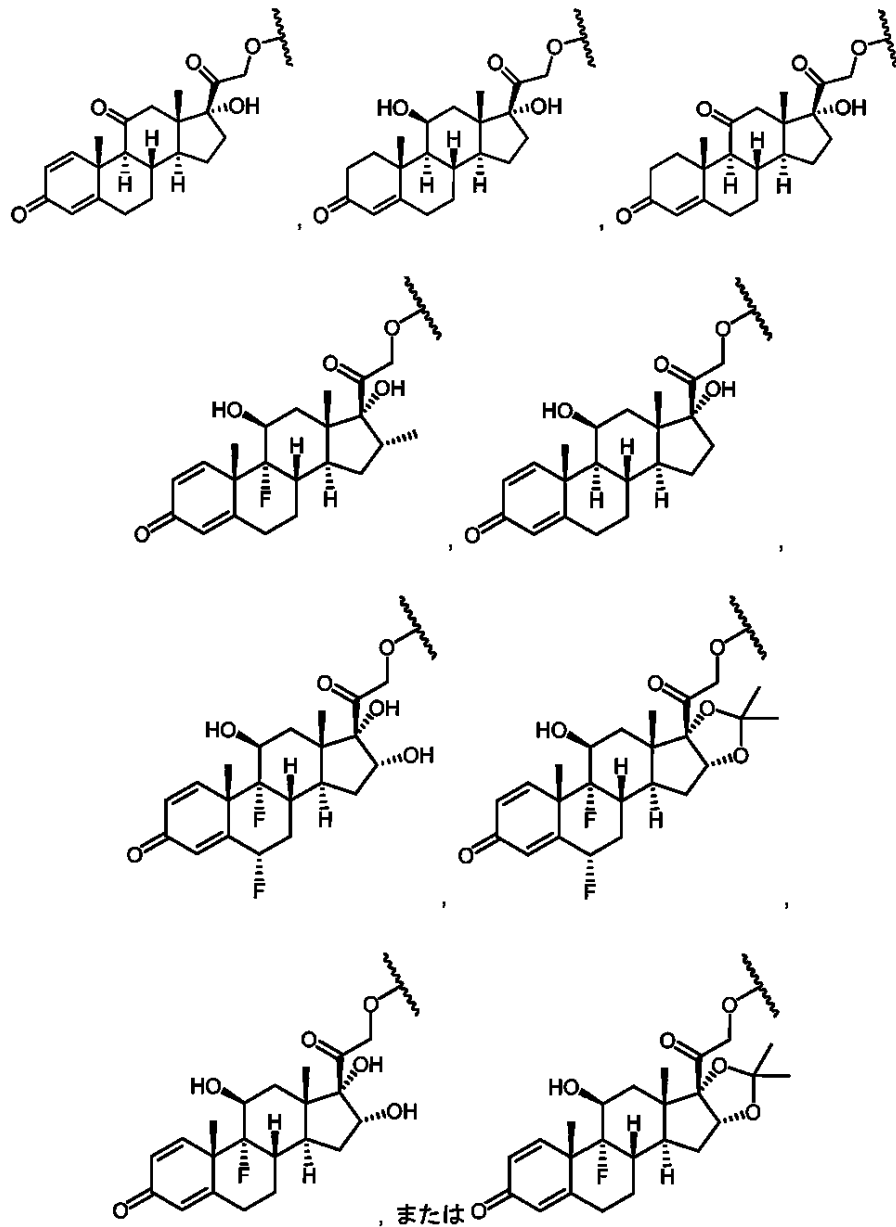
いくつかの実施形態では、 R^8 は、

30

40

50

【化 27】



である。

【0090】

いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-CN$ 、または $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-OH$ である。

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^9 は、 H 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-CN$ 、または $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-OH$ である。

【0092】

いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-CN$ 、または $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-OH$ である。

【0093】

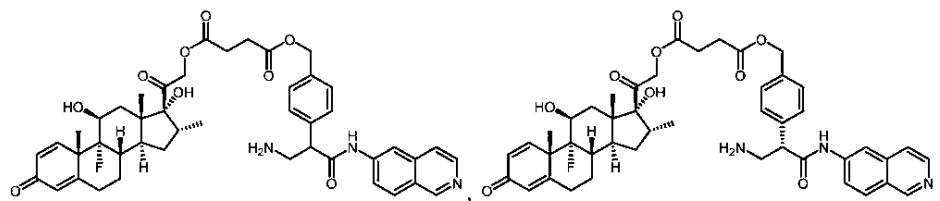
いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $-CN$ 、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $-CN$ 、または

(C₁ - 3 アルキレン) - OHである。

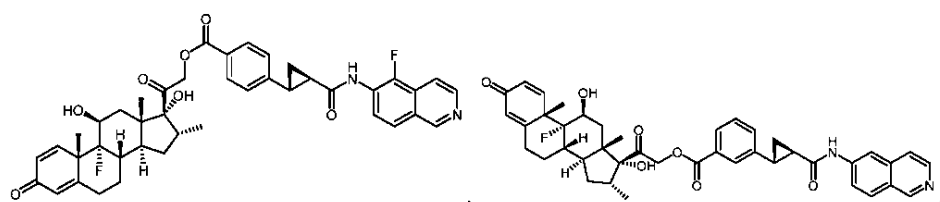
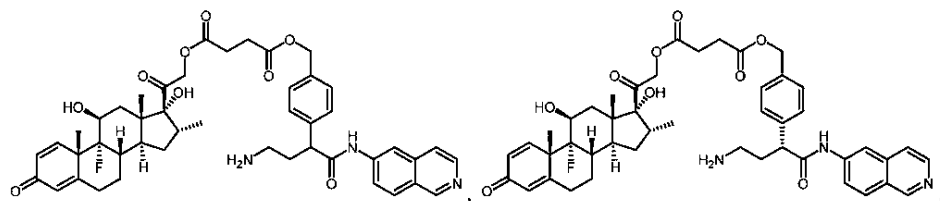
【0094】

いくつかの実施形態では、化合物は、

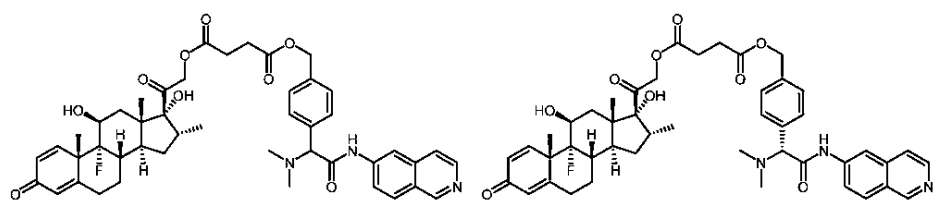
【化28-1】



10



20

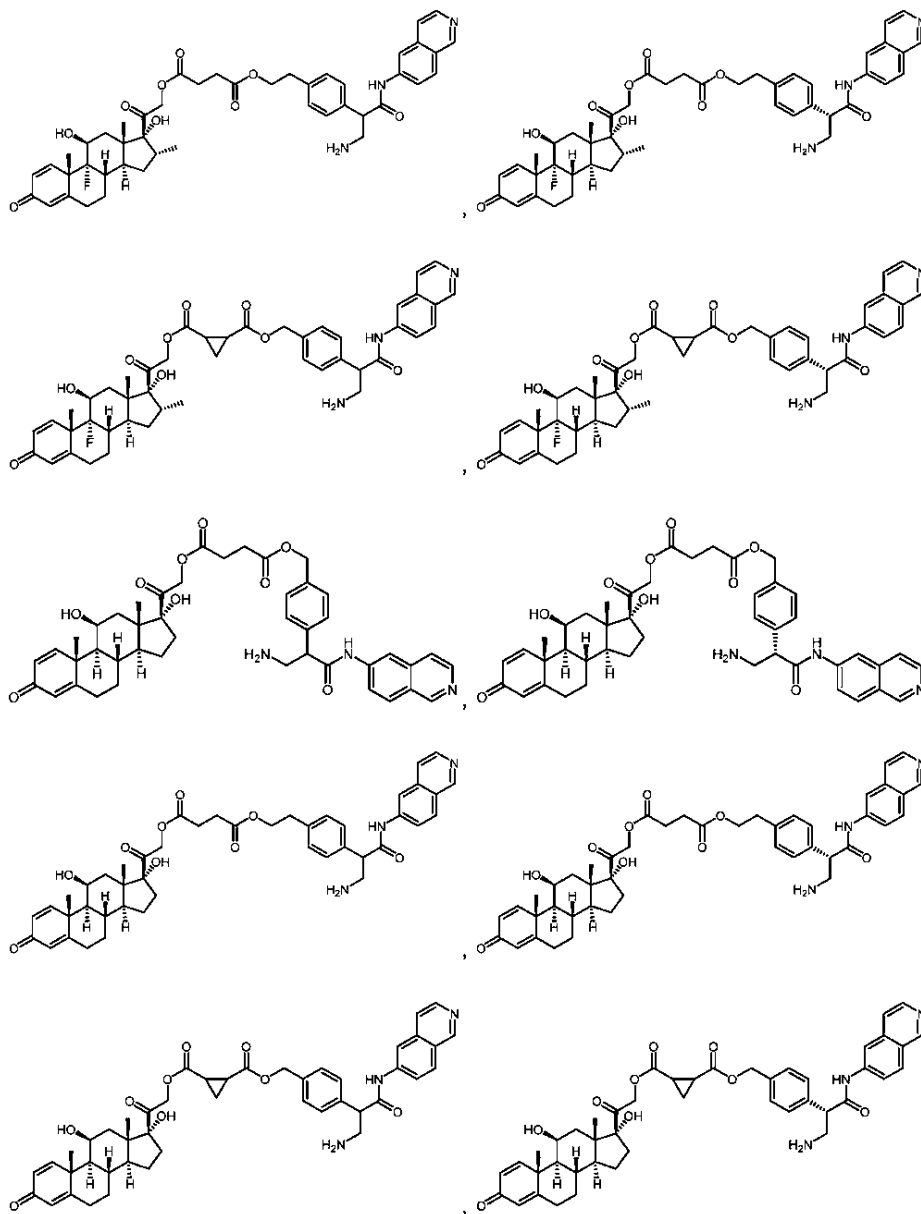


30

40

50

【化 2 8 - 2】



10

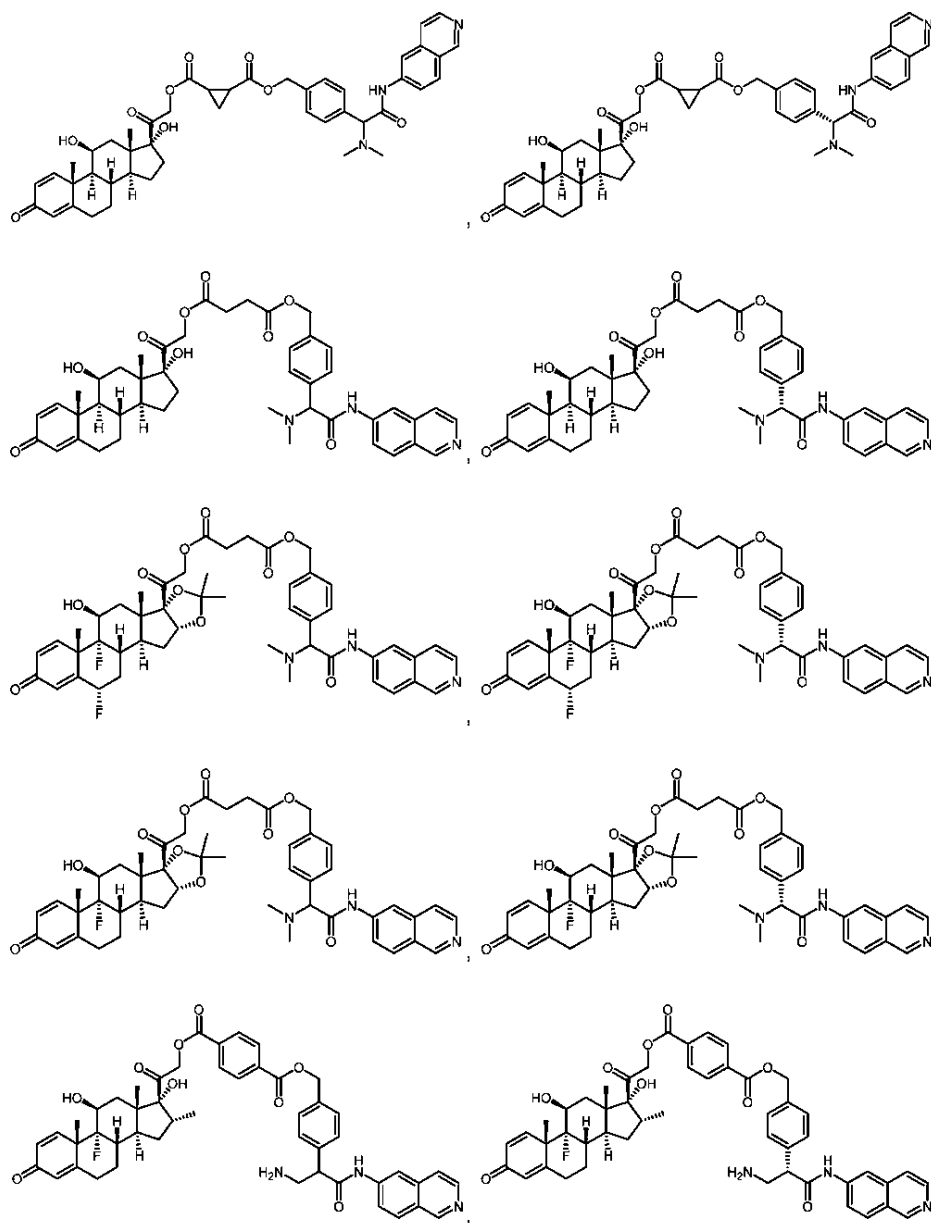
20

30

40

50

【化 28-3】

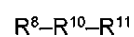


またはその薬学的に許容される塩である。

【0095】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IX) の化合物

【化 29】



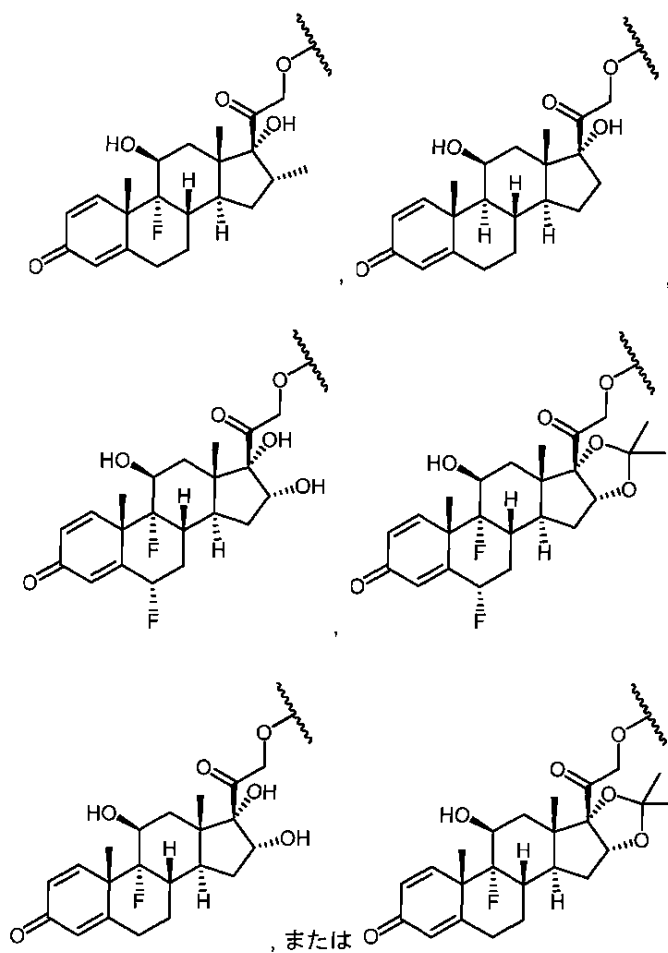
(IX)

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R^8 は

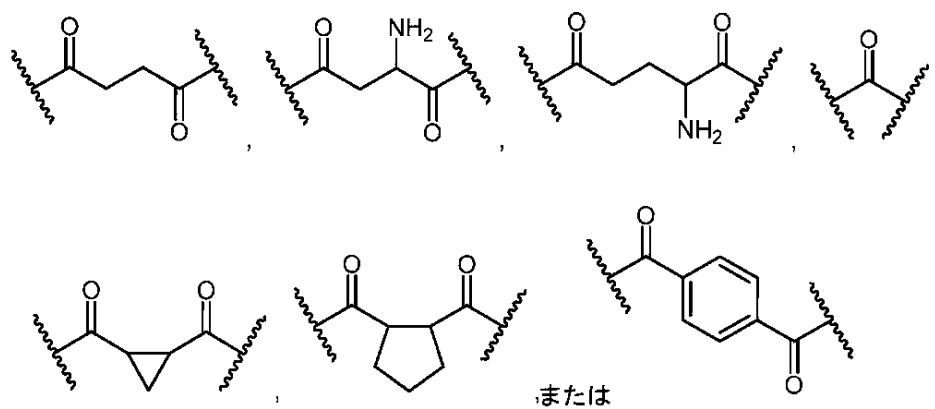
【化 3 0】



10

20

であり、
R¹⁰は
【化 3 1】



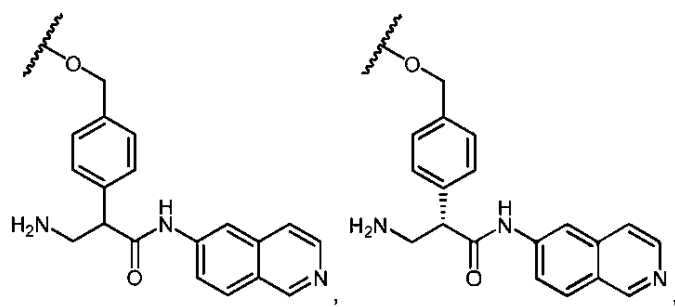
30

40

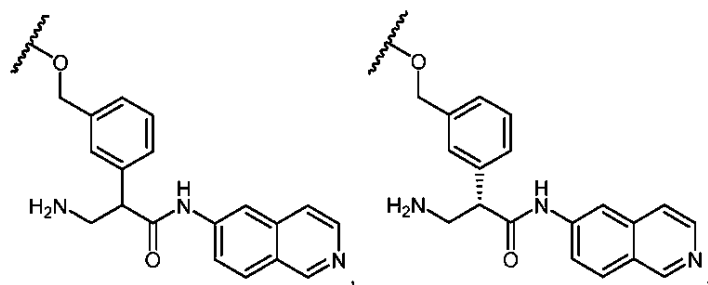
であり、
R¹¹は

50

【化 3 2 - 1】



10



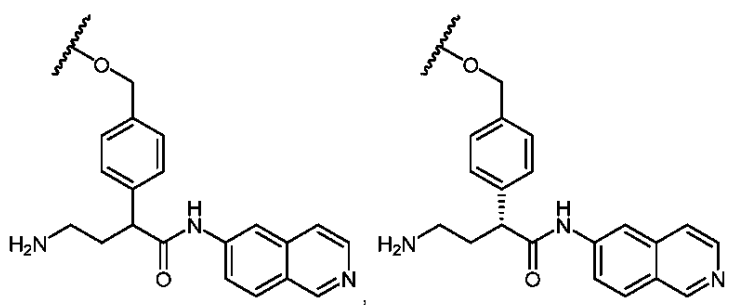
20

30

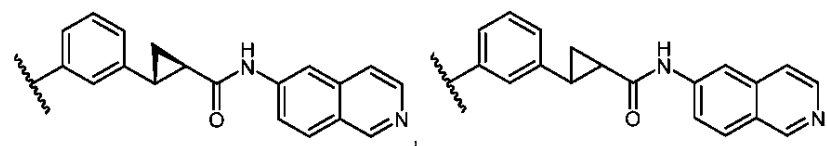
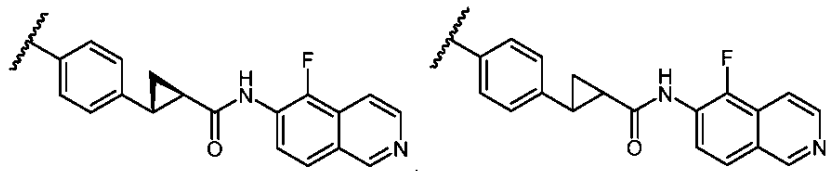
40

50

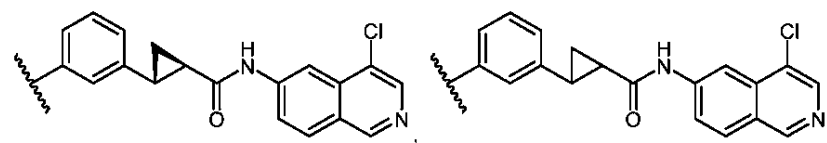
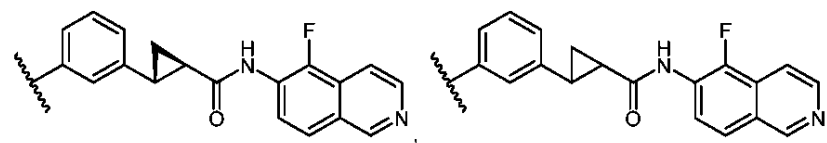
【化 3 2 - 2】



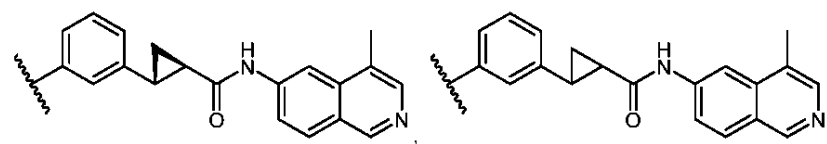
10



20



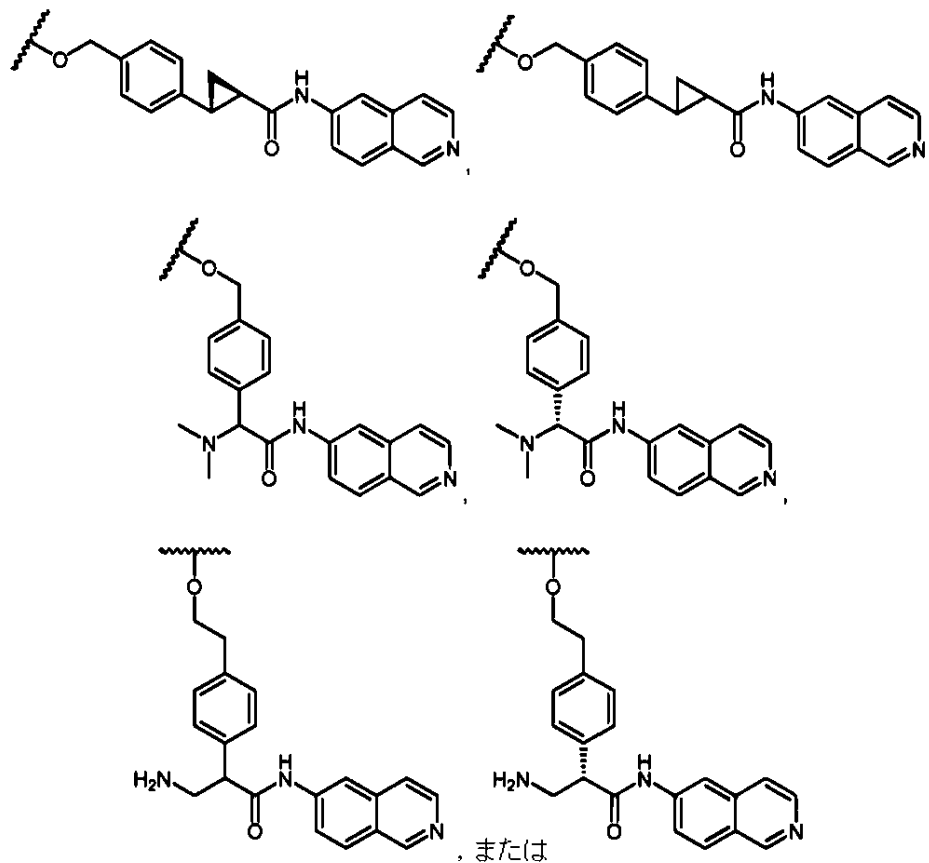
30



40

50

【化 3 2 - 3】



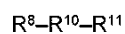
である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0096】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IX)

【化 3 3】



(IXa)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

 R^8 は

10

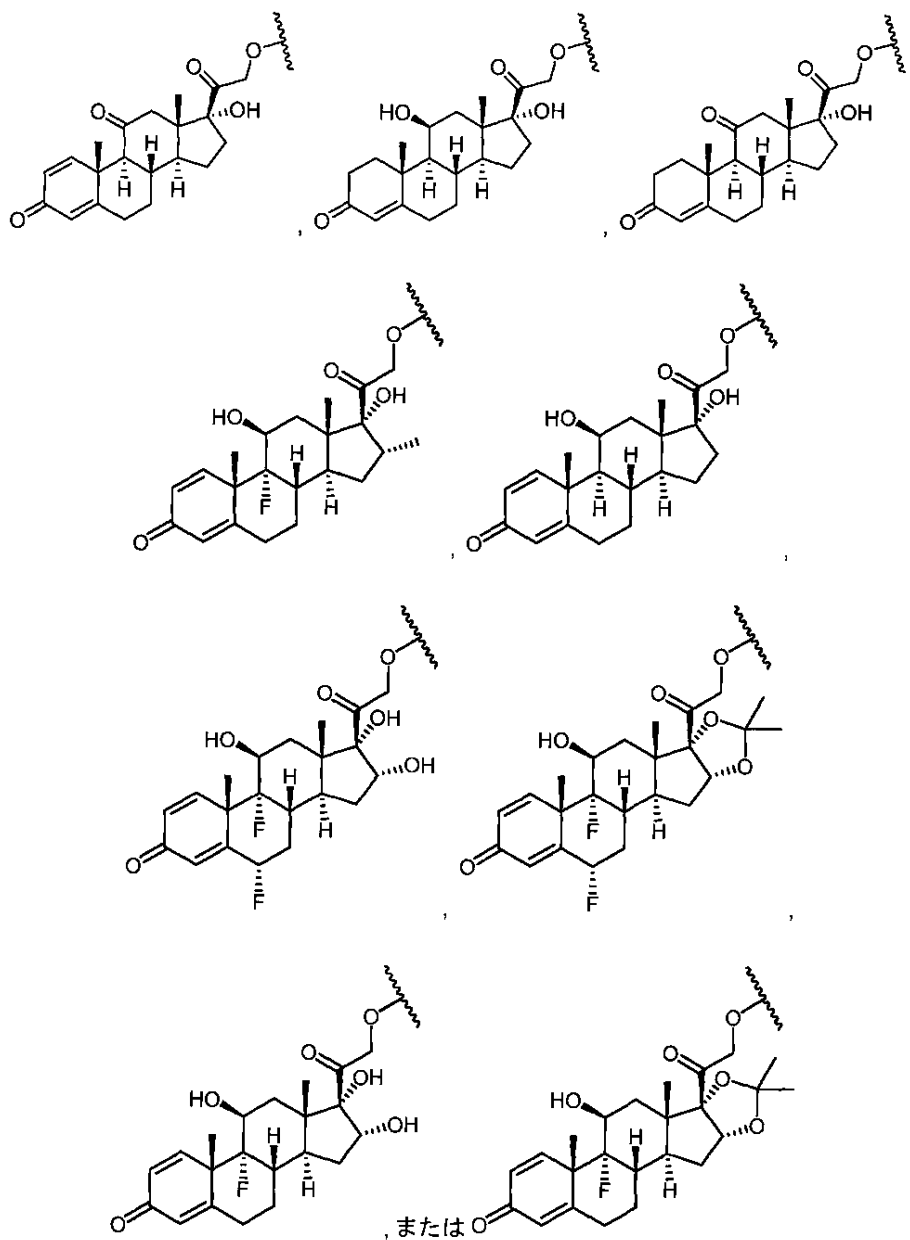
20

30

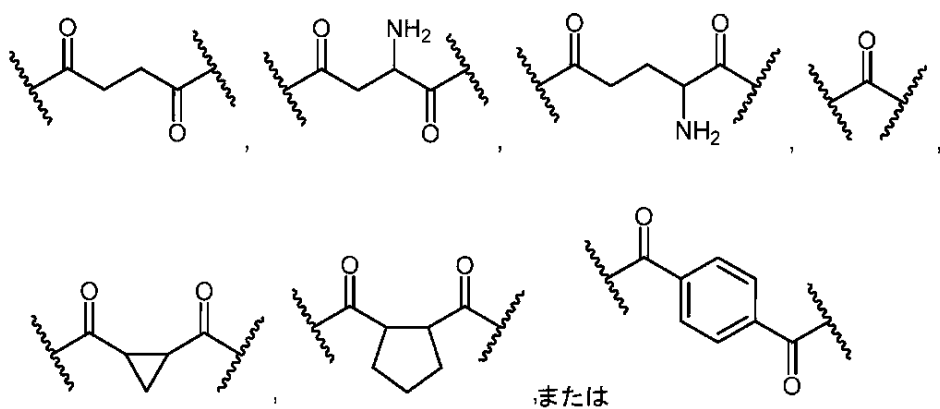
40

50

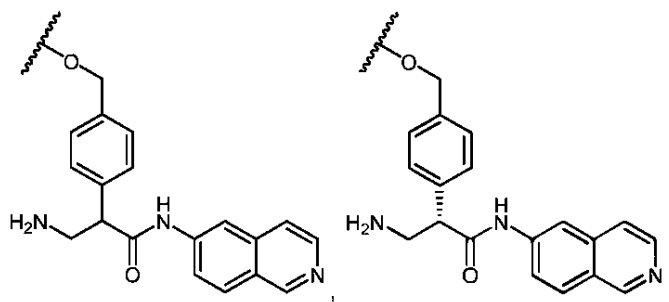
【化 3 4】



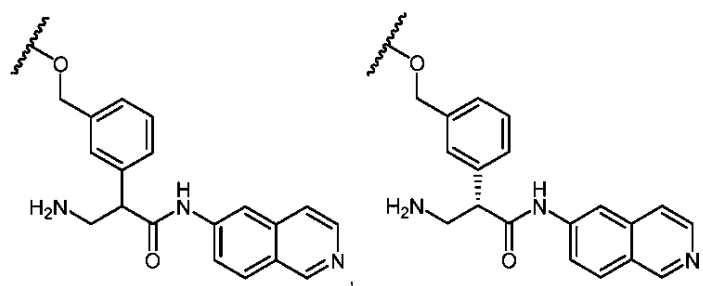
であり、
 R^{10} は
 【化 3 5】



であり、
R¹¹は
【化36-1】



10



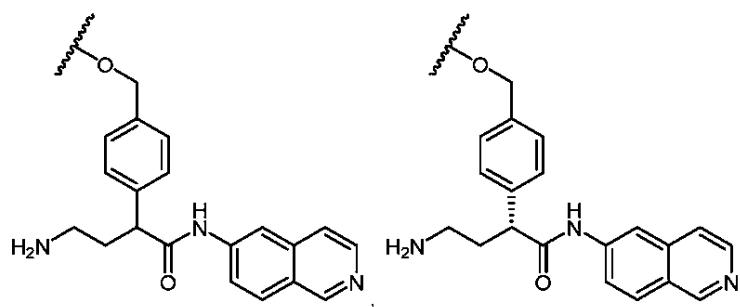
20

30

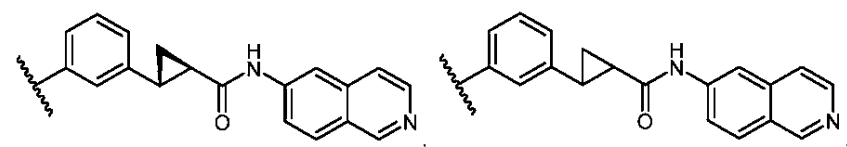
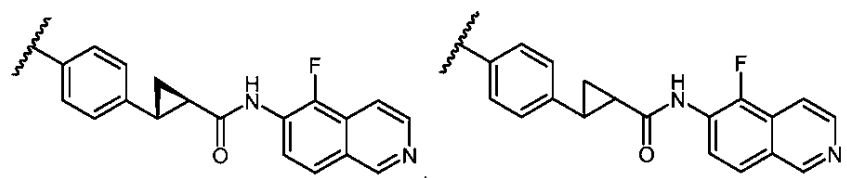
40

50

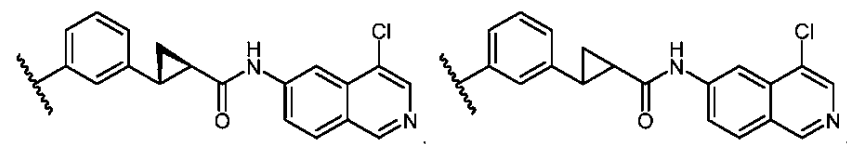
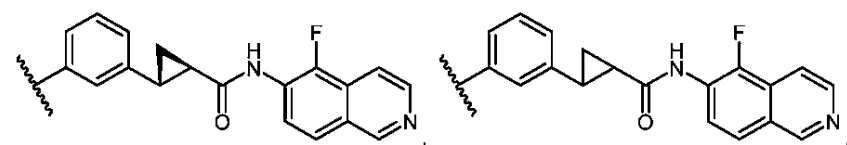
【化 3 6 - 2】



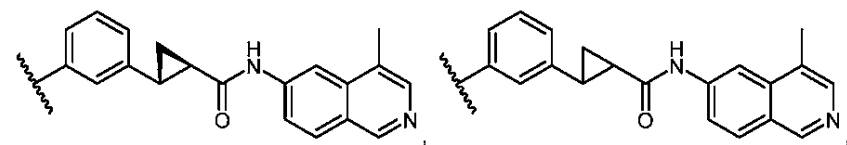
10



20



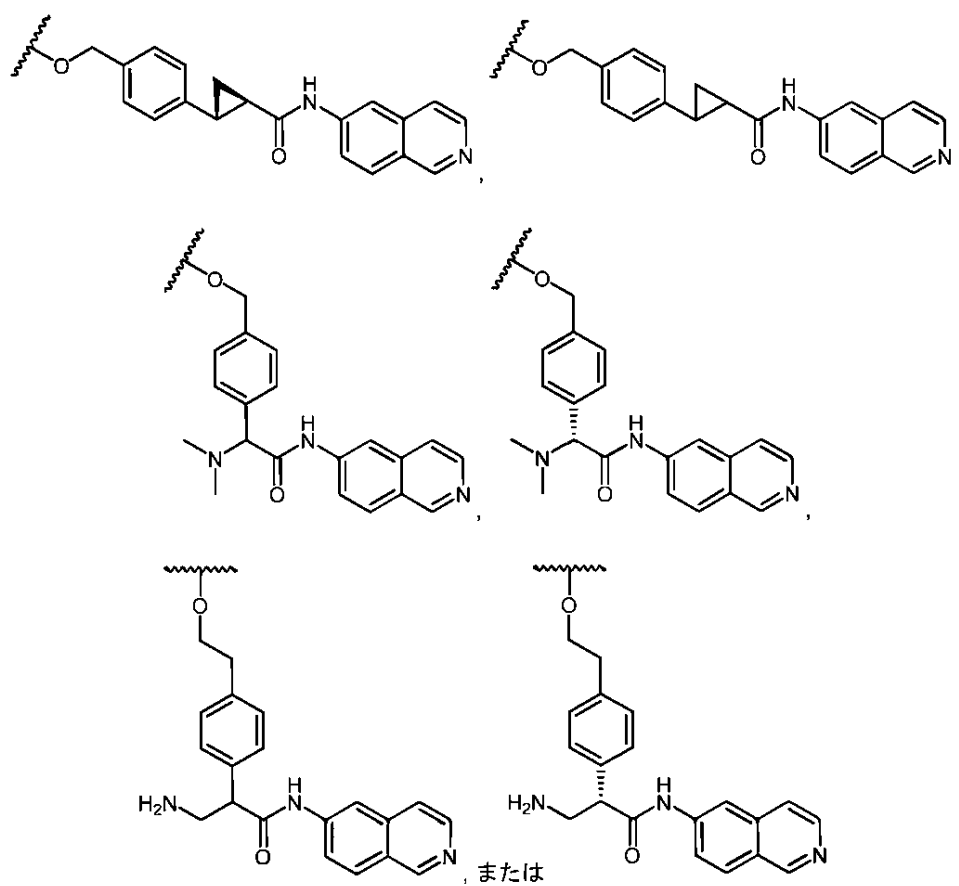
30



40

50

【化 3 6 - 3】



10

20

である、

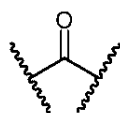
化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0097】

いくつかの実施形態では、

 R^{10} は

【化 3 7】



であり、

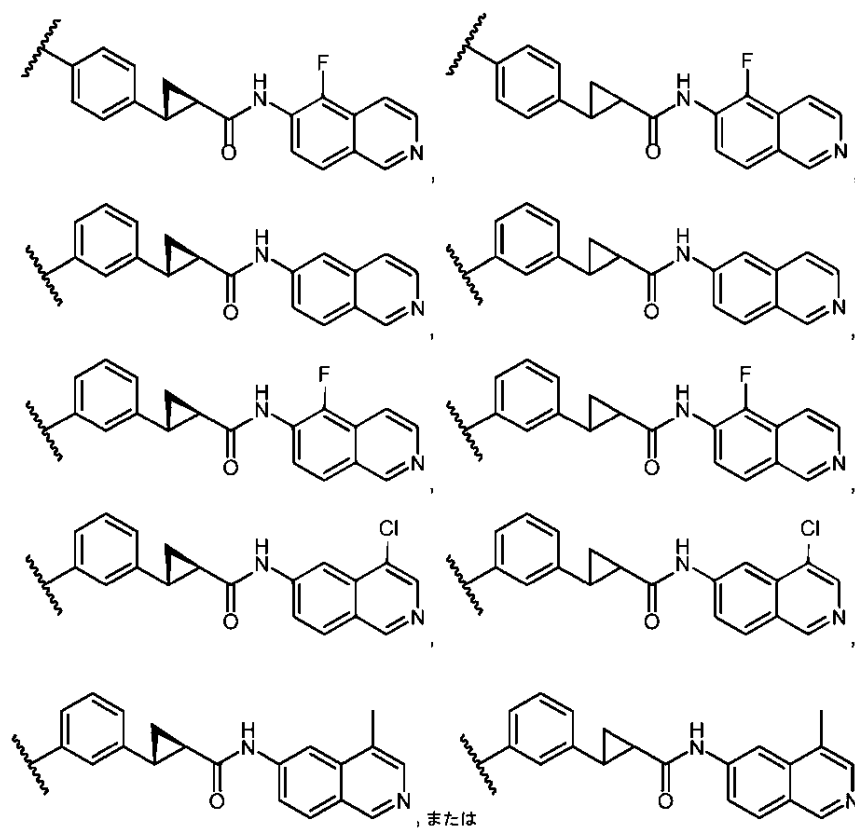
 R^{11} は

30

40

50

【化 3 8】



10

20

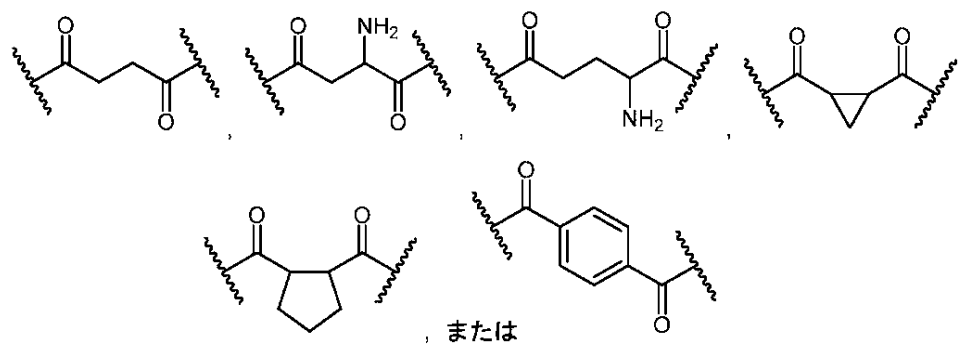
である。

【0098】

いくつかの実施形態では、

 R^{10} は

【化 3 9】



30

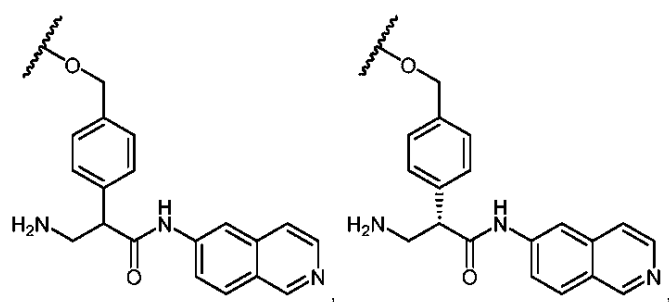
40

であり、

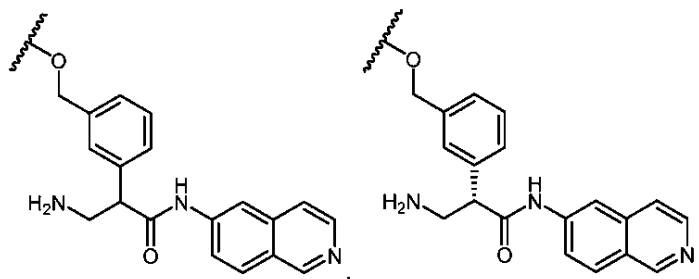
 R^{11} は

50

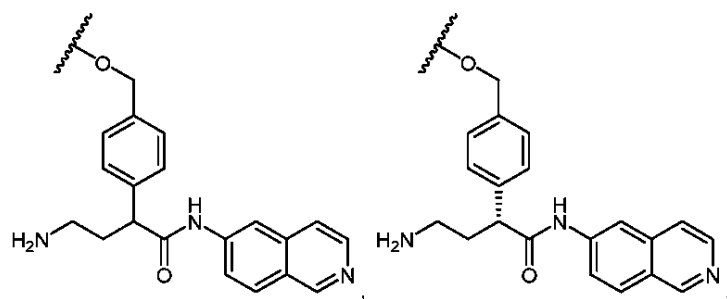
【化 4 0 - 1】



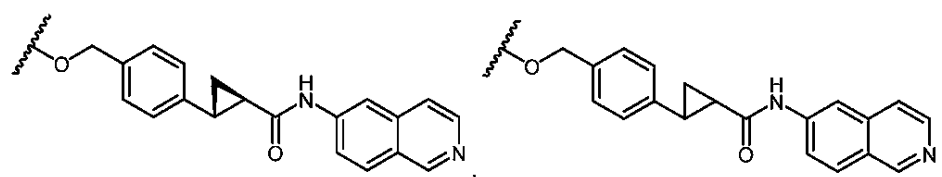
10



20



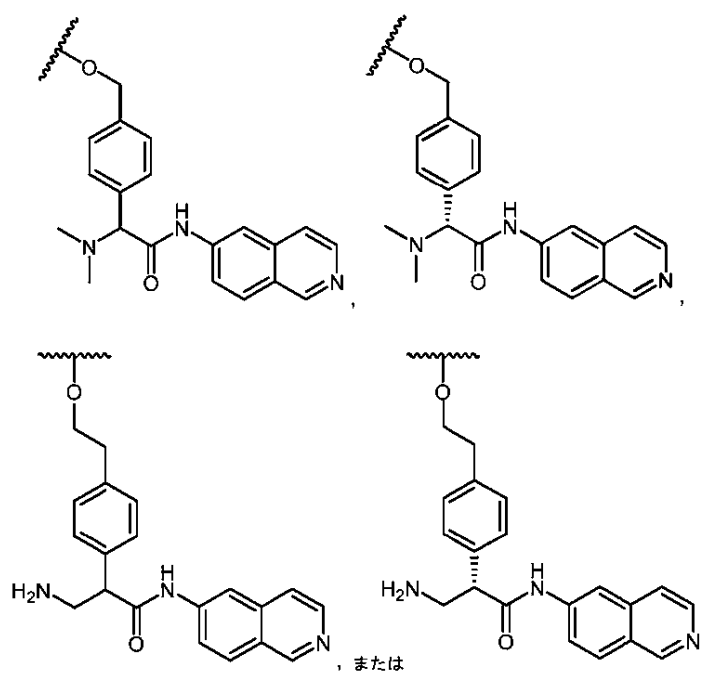
30



40

50

【化 4 0 - 2】



10

20

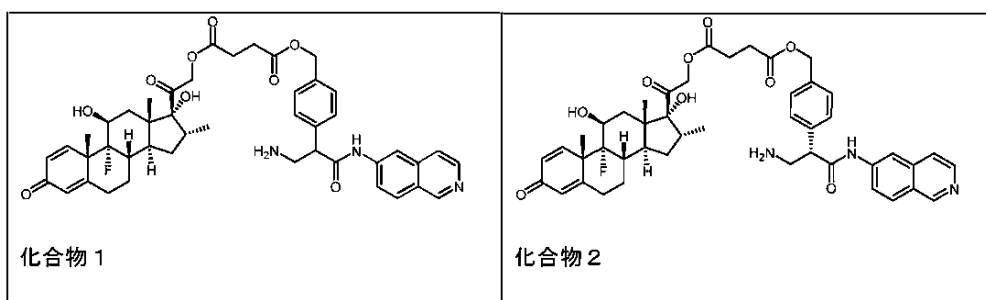
である。

【 0 0 9 9】

いくつかの実施形態では、化合物は、表 1、表 2、表 3、表 4、表 5、表 6、表 7、表 8、もしくは表 9、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【 0 1 0 0】

【表 1 - 1】

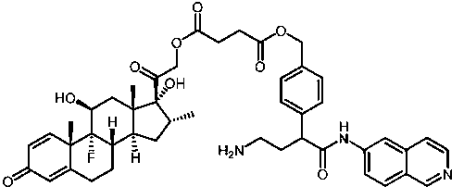
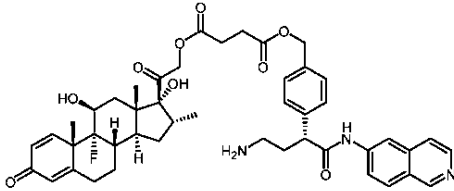
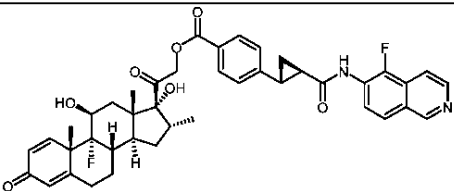
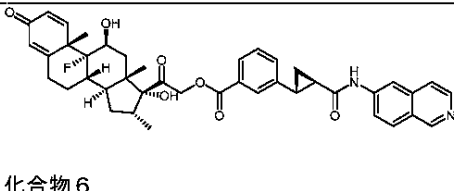
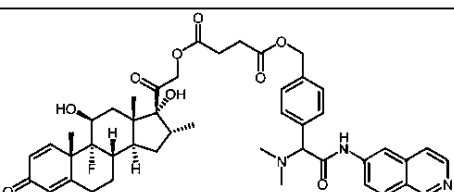
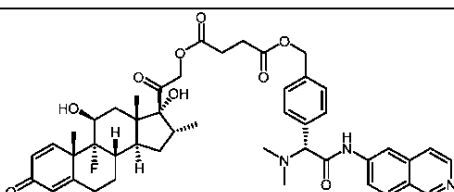
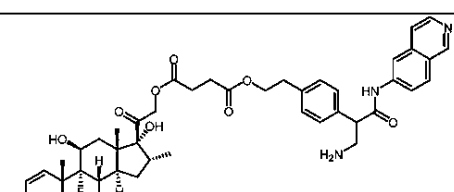
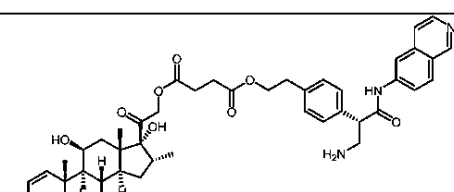


30

40

50

【表 1 - 2】

 化合物 3	 化合物 4
 化合物 5	 化合物 6
 化合物 7	 化合物 8
 化合物 9	 化合物 10

10

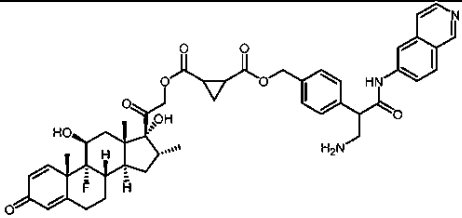
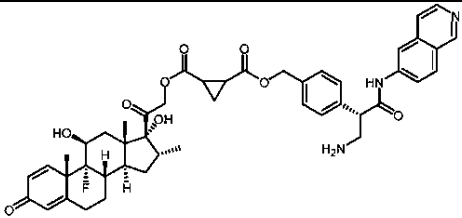
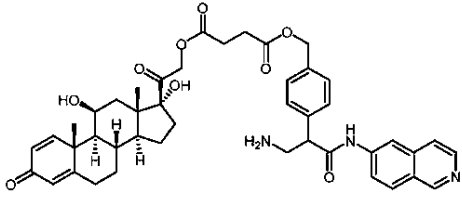
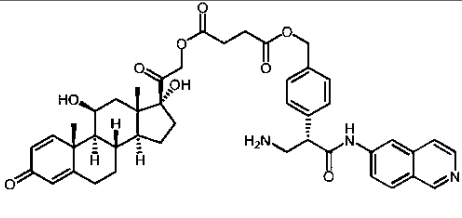
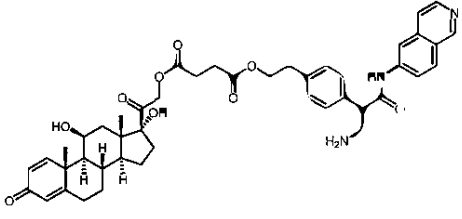
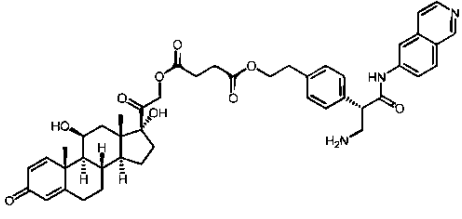
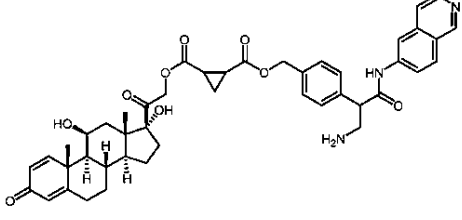
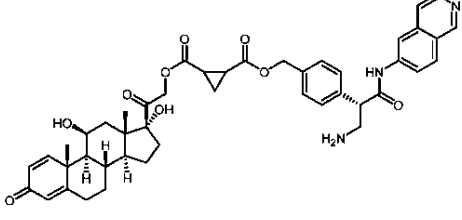
20

30

40

50

【表 1 - 3】

 化合物 1 1	 化合物 1 2
 化合物 1 3	 化合物 1 4
 化合物 1 5	 化合物 1 6
 化合物 1 7	 化合物 1 8

10

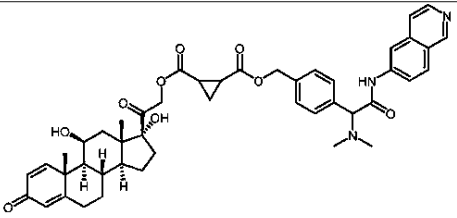
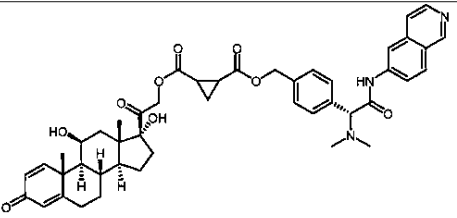
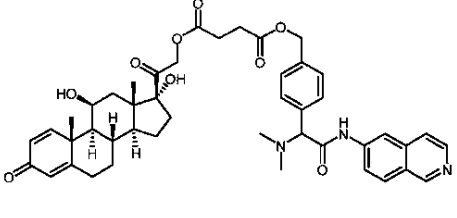
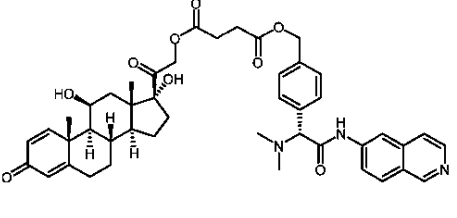
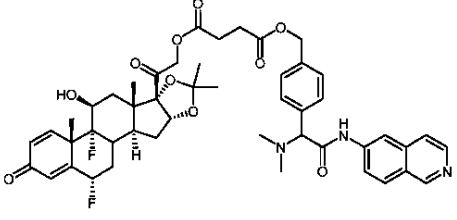
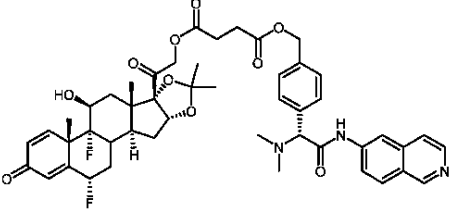
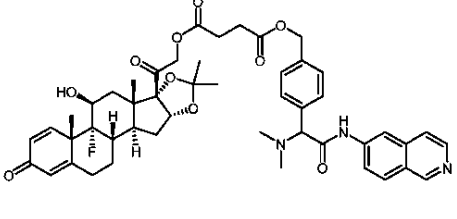
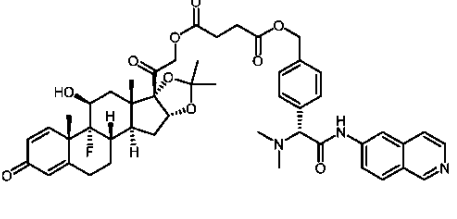
20

30

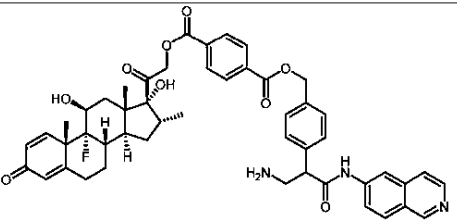
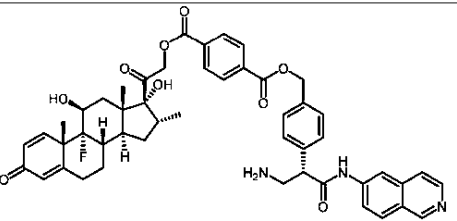
40

50

【表 1 - 4】

 化合物 19	 化合物 20
 化合物 21	 化合物 22
 化合物 23	 化合物 24
 化合物 25	 化合物 26

【表 1 - 5】

 化合物 27	 化合物 28
---	--

【0101】

本明細書に記載される化合物には、1個以上の原子が、自然界に多く存在する原子と同じ原子番号を有するが、異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換された、同位体標識された化合物も含まれる。本明細書に記載される化合物中への包含に適した同

位体の例には、限定されないが、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、および ^{35}S が含まれる。ある実施形態では、同位体標識された化合物は、薬剤および／または基質の組織分布研究に有用である。別の実施形態では、重水素等の重同位体での置換により、代謝安定性が良くなる（たとえば、*in vivo*での半減期の増加、または必要用量の減少）。さらに別の実施形態では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N 等の陽電子放出同位体は、基質の受容体占有を試験するための陽電子放出断層撮影（PET）研究に有用である。同位体標識された化合物は、任意の適切な方法により、または他の方法で使用される標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を用いた手順により調製される。

【0102】

ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、発色団もしくは蛍光部位、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含む、他の手段により標識される。

【0103】

本明細書で提供される化合物の説明は、化学結合の法則および原則と一致して解釈されるべきであることが理解されるであろう。場合によっては、所定の位置に置換基を収めるために、水素原子を除去する必要があることがある。表に示す本明細書で提供される化合物には、ヒドロキシル基またはアミン基（すなわち、一級アミンまたは二級アミン）に水素が含まれていない場合があるが、炭素に結合したすべての水素が明確に示されていない場合があるのと同様に、示されていないくても、これらの位置に水素が存在すると理解される。

【0104】

本明細書に記載される化合物、および異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書、および例えば、FieserおよびFieserのReagents for Organic Synthesis, 1～17号（John Wiley and Sons社、1991年）、RoddのChemistry of Carbon Compounds, 1～5号および増刊号（Elsevier Science Publishers社、1989年）、Organic Reactions, 1～40号（John Wiley and Sons社、1991年）、LarockのComprehensive Organic Transformations（VCH Publishers Inc.社、1989年）、MarchのAdvanced Organic Chemistry第4版（Wiley社、1992年）、CareyおよびSundbergのAdvanced Organic Chemistry第4版、A号およびB号（Plenum社、2000年、2001年）、ならびにGreeneおよびWutsのProtective Groups in Organic Synthesis第3版（Wiley社、1999年）（そのような開示のためにこれらの全ては参照により援用される）に記載された技術および材料を使用して合成される。本明細書に記載されるような化合物の調製のための一般的な方法は、本明細書で提供される式にみられる様々な部位の導入のために、適切な試薬および条件の使用により修正される。

【0105】

本明細書に記載される化合物は、市販で入手可能な化合物から始まる任意の適切な手順を用いて合成されるか、または本明細書に記載される手順を用いて調製される。

【0106】

（方法）

本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される有効量の化合物を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における疾患を治療する方法である。

【0107】

したがって、ある観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式I～Xの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における眼疾患または障害を治療する方法である。

【0108】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、有効量の表 1、表 2、表 3、表 4、表 5、表 6、表 7、表 8、もしくは表 9 の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における眼疾患または障害を治療する方法である。

【0109】

いくつかの実施形態では、眼疾患または障害には、緑内障、神経変性眼疾患もしくは障害、ドライアイ、高眼圧症、または眼炎症性疾患もしくは障害が含まれる。

【0110】

また、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書で提供される化合物を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象の眼における眼圧を低下させる方法である。

10

【0111】

したがって、別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式 I ~ X の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象の眼における眼圧を低下させる方法である。

【0112】

いくつかの実施形態では、有効量の表 1、表 2、表 3、表 4、表 5、表 6、表 7、表 8、もしくは表 9 の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象の眼における眼圧を低下させる方法である。

【0113】

いくつかの実施形態では、対象は緑内障または高眼圧症で苦しんでいる。

20

【0114】

また、本明細書で提供されるのは、細胞を、キナーゼ活性を調節するのに効果的な量の本明細書で提供される化合物と接触させることを含む、細胞内におけるキナーゼ活性を調節する方法である。

【0115】

したがって、さらに別の観点では、本明細書で提供されるのは、細胞を、キナーゼ活性を調節するのに効果的な量の式 I ~ X の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、細胞内におけるキナーゼ活性を調節する方法である。

【0116】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、細胞を、キナーゼ活性を調節するのに効果的な量の表 1、表 2、表 3、表 4、表 5、表 6、表 7、表 8、もしくは表 9 の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、細胞内におけるキナーゼ活性を調節する方法である。

30

【0117】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、a) 対象の視力を測定、および b) 有効量の式 I ~ X の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含む、生理的眼圧を有する対象における眼炎症性疾患または障害を治療する方法である。

【0118】

これらの方法のいくつかの実施形態では、眼圧の調節は眼圧の低下である。いくつかの実施形態では、眼圧の調節は、生理的眼圧の範囲内にとどまる眼圧の上昇である。いくつかの実施形態では、眼圧の調節は、生理的眼圧の範囲より高いが、対象の視力は変化しない眼圧の上昇である。

40

【0119】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、(a) 対象の視力を測定、および (b) 有効量の式 I ~ X の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含み、有効量の化学物質の投与により眼圧を調節する、生理的眼圧より高い眼圧を有する対象における眼炎症性疾患または障害を治療する方法である。

【0120】

これらの方法のいくつかの実施形態では、眼圧の調節は眼圧の低下である。いくつかの実施形態では、眼圧の調節は、測定した視力に影響しない眼圧の上昇である。

50

【0121】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式～Xの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、有効量の化学物質の投与により眼圧を調節する、生理的眼圧より高く、漸増している眼圧を有する対象における眼炎症性疾患または障害を治療する方法である。

【0122】

これらの方法のいくつかの実施形態では、眼圧の調節は眼圧の低下である。いくつかの実施形態では、眼圧の調節は、眼圧の漸増の停止である。いくつかの実施形態では、眼圧の調節は、有効量の化合物を投与する前の眼圧の漸増と比較して、眼圧の漸増を減少させることである。いくつかの実施形態では、対象は緑内障で苦しんでいる。

10

【0123】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式I～Xの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における有害な眼圧の上昇を防止する方法である。

【0124】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式I～Xの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象は3文字以下の視力低下を経験する、治療を必要とする対象における眼圧を調節する方法である。

【0125】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式I～Xの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における高眼圧症を治療する方法である。

20

【0126】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式I～Xの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における高眼圧症を防止する方法である。

【0127】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式I～Xの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における高眼圧症の進行を減少させる方法である。

30

【0128】

これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は化合物を投与した場合、a) 化合物を投与しなかった場合、または、b) 眼の治療としてステロイドを投与した場合に対象が経験する高眼圧症の進行速度と比較して、より遅い高眼圧症の進行速度を経験する。

【0129】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式I～Xの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における眼圧上昇の進行を減少させる方法である。

【0130】

これらの方法のいくつかの実施形態では、対象は化合物を投与した場合、a) 化合物を投与しなかった場合、または、b) 眼の治療としてステロイドを投与した場合に対象が経験する眼圧上昇の進行速度と比較して、より遅い眼圧上昇の進行速度を経験する。

40

【0131】

これらの方法のいくつかの実施形態では、ステロイドはグルココルチコイドである。

【0132】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式I～Xの任意の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における少なくとも1つの炎症促進転写因子の転写抑制を誘導する方法である。

【0133】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式I～Xの化合物またはその薬学

50

的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における少なくとも1つのグルココルチコイド応答配列の転写活性化を減少させる方法である。

【0134】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式Ⅰ～Ⅹの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における少なくとも1つの炎症促進転写因子の転写抑制を誘導し、かつ少なくとも1つのグルココルチコイド応答配列の転写活性化を減少させる方法である。

【0135】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式Ⅰ～Ⅹの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における、眼の治療としてのステロイドの少なくとも1つの負の副作用を減少させる方法である。

10

【0136】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、有効量の式Ⅰ～Ⅹの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における眼圧を約21 mmHg以下に維持する方法である。

【0137】

これらの方法のいくつかの実施形態では、式Ⅰ～Ⅹの化合物またはその薬学的に許容される塩は、表1、表2、表3、表4、表5、表6、表7、表8、もしくは表9の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0138】

これらの方法のいくつかの実施形態では、細胞は対象内にある。

20

【0139】

これらの方法のいくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0140】

これらの方法のいくつかの実施形態では、投与は局所投与である。いくつかの実施形態では、局所投与は、対象の片眼、または両眼への局所投与である。

【0141】

いくつかの実施形態では、局所投与は、対象の片方の瞼、または両方の瞼への局所投与である。

【0142】

これらの方法のいくつかの実施形態では、投与は眼への投与である。

30

【0143】

これらの方法のいくつかの実施形態では、投与は全身投与である。

【0144】

(投与／用量／製剤)

別の観点では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される化合物を含む組成物である。

【0145】

別の観点では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

40

【0146】

本明細書で提供される医薬組成物における活性成分の実際の用量濃度は、特定の対象、組成物、または投与形態について、対象に毒性とならずに所望の治療応答を達成するために効果的な活性成分の量となるように、多様であってもよい。

【0147】

いくつかの実施形態では、投与の容易性、および用量の均一性のために、化合物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される単位剤形は、治療を受ける対象の単位用量として適した物理的に分離した単位をいい、各単位には、必要とされる薬剤溶媒と関連して、所望の治療効果が生じるように計算された所定量の治療化合物が含まれる。本開示の単位剤形は、(a) 治療化合物の固有の特性および達成すべき特定の治

50

療効果、および（b）治療を必要とする対象における本明細書に記載される疾患の治療のための治療化合物の調合／製剤化の技術に固有の制限により決定され、直接依存する。

【0148】

ある実施形態では、本明細書で提供される化合物または組成物は、1種以上の薬学的に許容される添加剤または担体を用いて製剤化される。ある実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物には、治療有効量の本明細書で提供される化合物および薬学的に許容される担体が含まれる。

【0149】

ある実施形態では、本開示は、少なくとも1種の治療有効量の本明細書で提供される化合物、および治療を必要とする対象における本明細書で言及する1つ以上の疾患の症状を治療するための化合物の使用説明書を保持する容器を含む、パッケージ化された医薬組成物が提供される。

10

【0150】

本明細書で提供される任意の組成物の投与経路には、経口、経鼻、直腸、膈内、非経口、頬、舌下、局所、または眼内が含まれる。本明細書で提供されるような使用のための化合物は、眼内、経口、または非経口、たとえば、経皮、経粘膜（たとえば、舌下、舌、（経）頬、（経）尿道、膈（たとえば、経膈および膈周囲）、鼻腔内、および（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、および局所投与等の任意の適切な経路による投与のために製剤化されてもよい。

20

【0151】

適切な組成物および剤形には、たとえば、錠剤、カプセル、カプレット、丸薬、ゲルカプセル、トローチ、分散物、懸濁物、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、粉末、ペレット、懸濁液、薬用キャンディー、クリーム、ペースト、膏薬、ローション、ディスク、坐薬、経鼻または経口投与用液体スプレー、吸入用乾燥粉末またはエアロゾル製剤、眼内または膀胱内投与用の組成物または製剤等が含まれる。本明細書で提供される有用な製剤および組成物は、本明細書に記載される特定の製剤および組成物に限定されないということが理解されるべきである。

【0152】

当業者であれば、本明細書に記載される特定の手順、実施形態、特許請求の範囲、および実施例との等価物を多数認識し、または日常的な範囲を超えない実験を使用して確認することができるであろう。そのような等価物は本開示の範囲内であり、添付の特許請求の範囲に含まれると考えられる。たとえば、限定されないが、反応時間、反応サイズまたは容積、および溶媒、触媒、圧力、雰囲気条件、たとえば窒素雰囲気、および還元剤または酸化剤等の実験試薬を含む反応条件を、技術的に認められた代替手段を用い、日常的な範囲を超えない実験を用いた修正は、本出願の範囲内であると理解されるべきである。

30

【0153】

値および範囲が本明細書で提供される場合は常に、これらの値および範囲に含まれる全ての値および範囲は、本開示の範囲に包含されることを意味することが理解されるべきである。さらに、これらの範囲内にあるすべての値、および値の範囲の上限または下限も、本願発明により意図されている。

40

【0154】

以下の実施例は、本開示の観点をさらに説明する。しかし、これらは本明細書に掲げるような教示または本開示を限定するものではない。

【0155】

（実施例）

以下の実施例を参照して本開示をここに説明する。これらの実施例は説明のみを目的として提供され、本開示はこれらの実施例に限定されず、むしろ本明細書で介意される技術によるものとして昭示すべてのバリエーションが包含される。

【0156】

50

(実施例 1: 4-(3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)コハク酸エステル二塩酸塩の合成)

4-(3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)コハク酸エステル二塩酸塩(E5 2HCl)を、図1に示す合成スキームに従って調製した。

【0157】

(4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)-4-オキソブタン酸(E2)の調製)

【0158】

無水ピリジン中のデキサメタゾンの溶液に、DMAPおよび無水コハク酸を加えた。反応混合物を、N₂下、室温で一晩攪拌した。混合物をDI水で希釈し、EtOAcおよびHCl(1N)中に注いだ。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮し、さらに精製することなく4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)-4-オキソブタン酸(E2、90%)を得た。

【0159】

(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)コハク酸エステル(E4)の調製)

【0160】

無水ピリジン中の4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)-4-オキソブタン酸(E2)の溶液に、EDC、DMAP、およびtert-ブチル(2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(イソキノリン-6-イルアミノ)-3-オキソプロピル)カルバメート(E3)を加え、溶液をN₂下、室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAc/NaHCO₃(飽和)中に注ぎ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。0.5%MeOH/CH₂Cl₂のカラムクロマトグラフィーにより、精製4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シク

10

20

30

40

50

ロペンタ [a] フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル) コハク酸エステル (E 4、64%) を得た。

【0161】

(4-(3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル) コハク酸エステル二塩酸塩 (E 5 2HCl) の調製)

【0162】

CH₂Cl₂中の4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル) コハク酸エステル (E 4) の溶液に、ジオキサン中の4M HCl溶液を加えた。反応物を室温で3時間攪拌し、その後、沈殿物を濾過し、CH₂Cl₂で洗浄して、精製4-(3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル) コハク酸エステル二塩酸塩 (E 5 2HCl、95%) を単離した。

【0163】

市販の化合物および主にE 2～E 5に記載の手順を使用し、適切な出発物質に代えて、E 2～E 42 (表2) を作製し、同様にE 43～E 62 (表3) を合成した。

【0164】

10

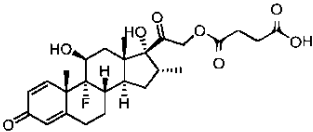
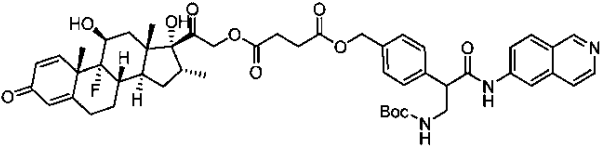
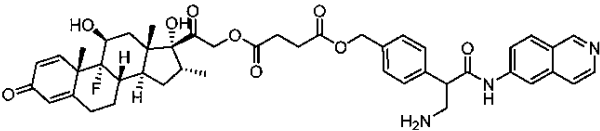
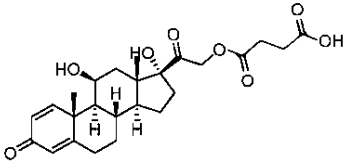
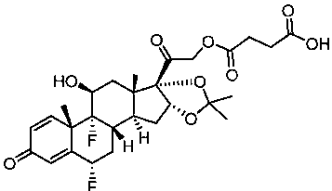
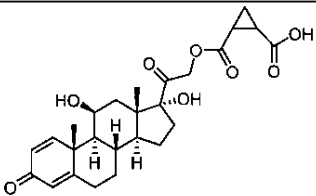
20

30

40

50

【表 2－1】

例番号	構 造	分子量 (g/mol)
2		492.54
4		896.02
5		795.91
6		460.42
7		552.57
8		472.53

10

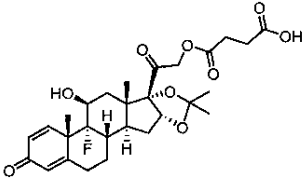
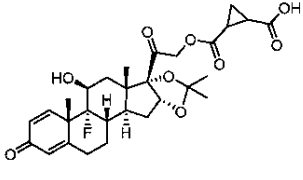
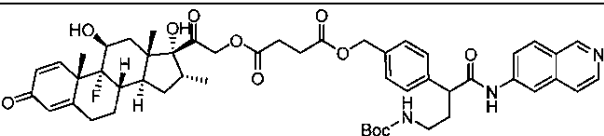
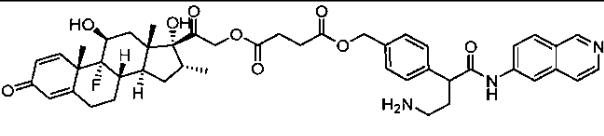
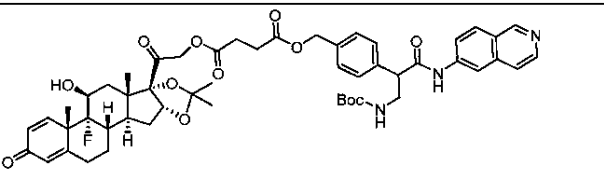
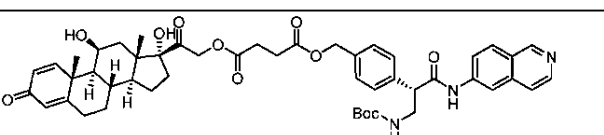
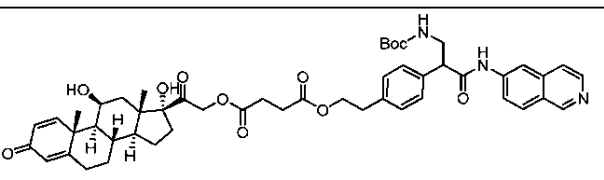
20

30

40

50

【表 2 - 2】

9		534.58
10		546.59
11		910.05
12		809.93
13		938.06
14		864.01
15		878.03

10

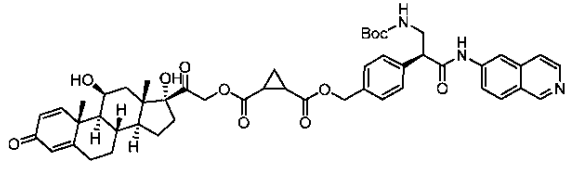
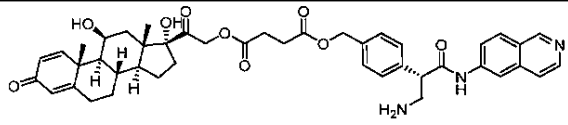
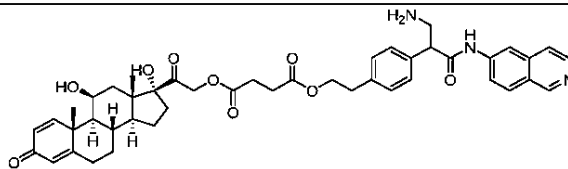
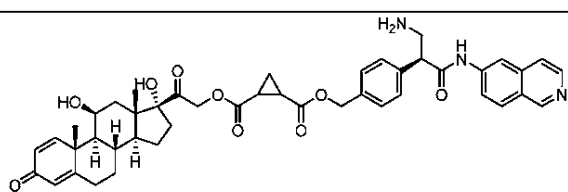
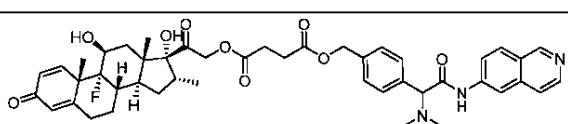
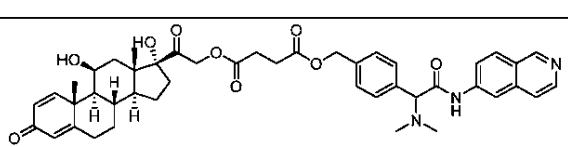
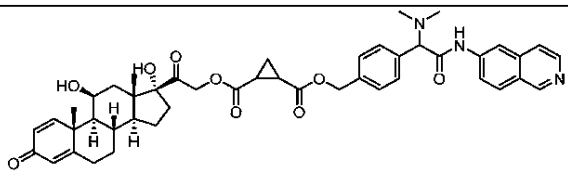
20

30

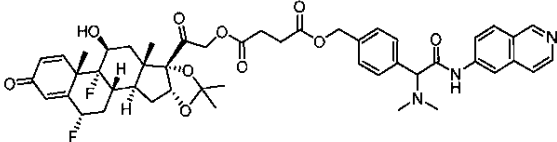
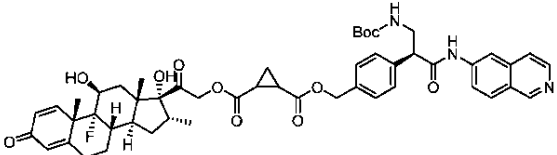
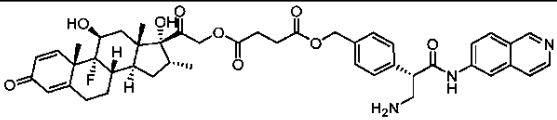
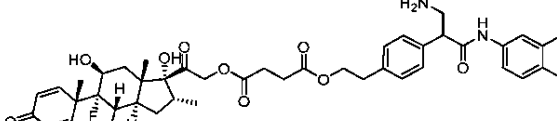
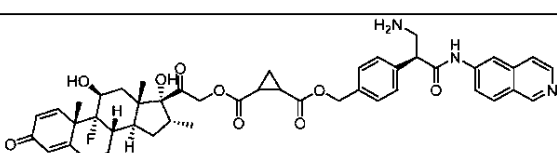
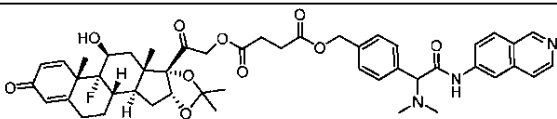
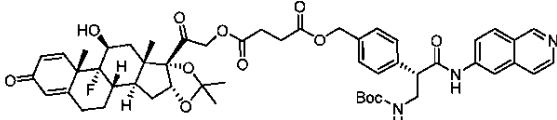
40

50

【表 2 - 3】

16		876.02
17		763.89
18		777.92
19		775.90
20		809.93
21		777.92
22		789.93

【表 2 - 4】

23		869.96
24		908.03
25		795.91
26		809.93
27		807.92
28		851.97
29		938.06

10

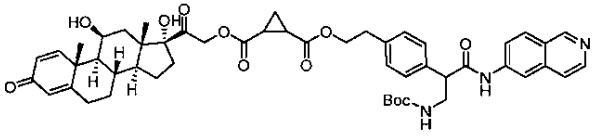
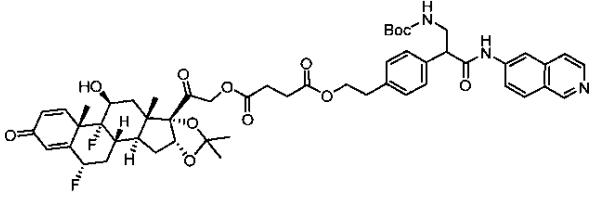
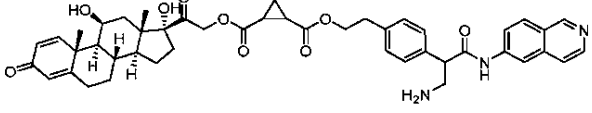
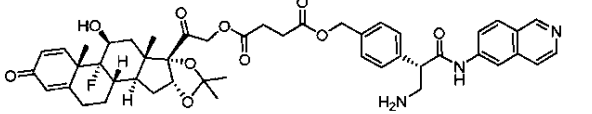
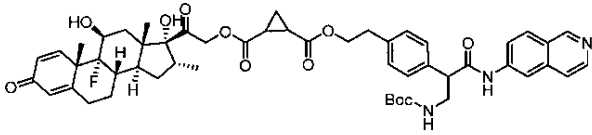
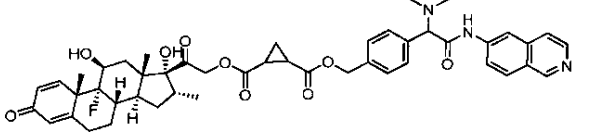
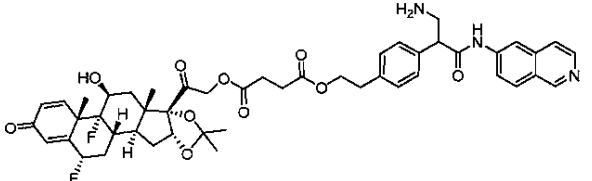
20

30

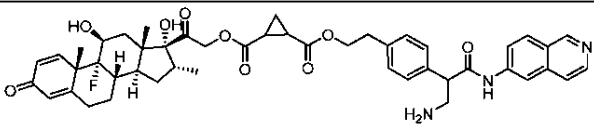
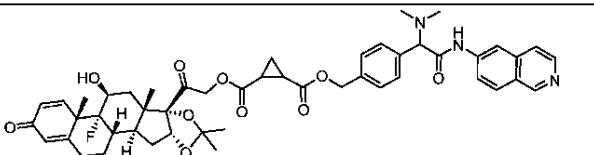
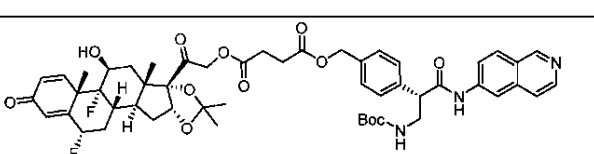
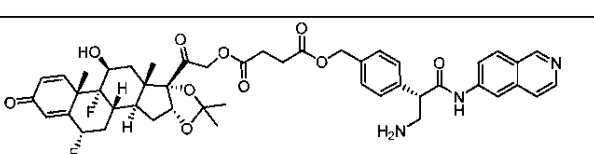
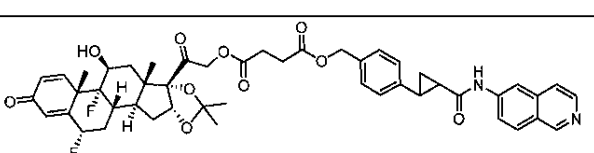
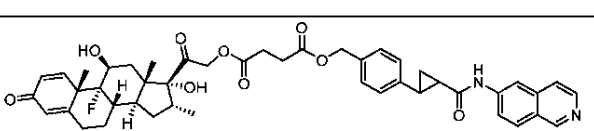
40

50

【表 2 - 5】

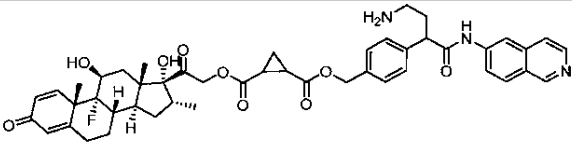
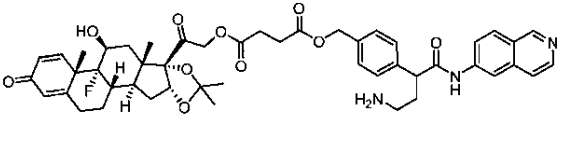
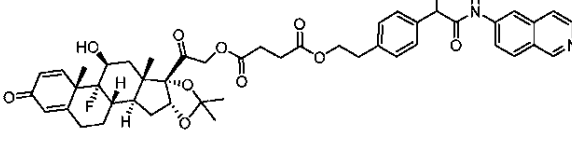
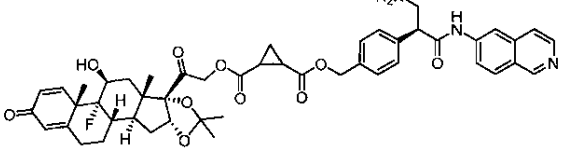
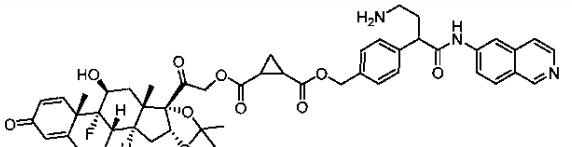
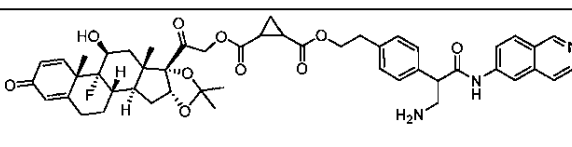
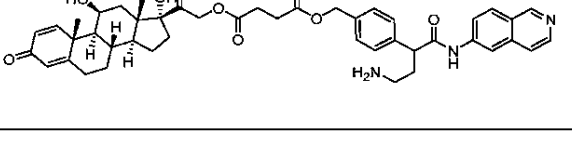
30		890.04
31		970.08
32		789.93
33		837.94
34		922.06
35		821.94
36		869.96

【表 2－6】

37		821.94
38		863.98
39		956.05
40		855.93
41		852.93
42		792.90

【 0 1 6 5 】

【表 3 - 1】

例	構造
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

10

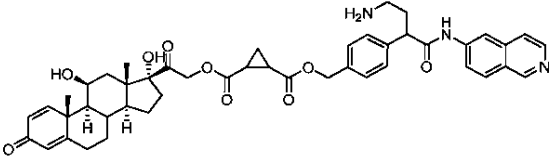
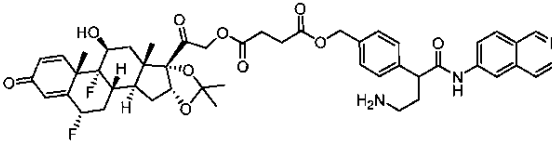
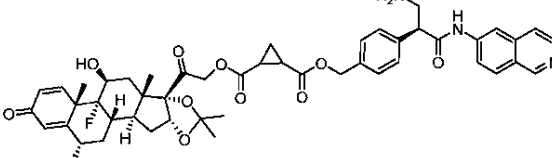
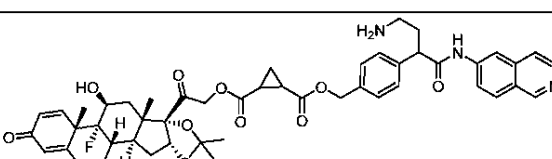
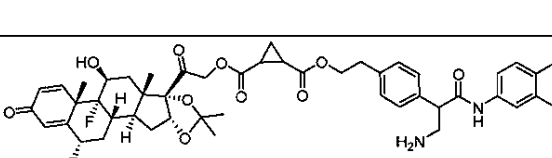
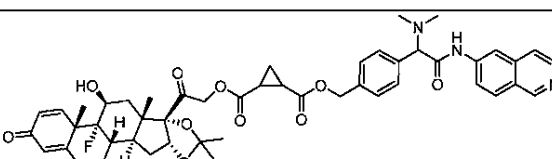
20

30

40

50

【表 3 - 2】

50	
51	
52	
53	
54	
55	

10

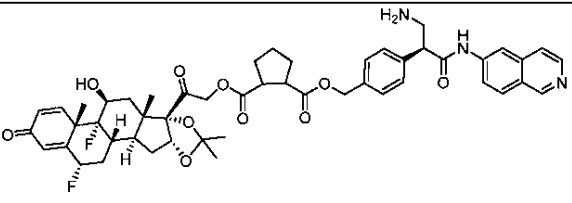
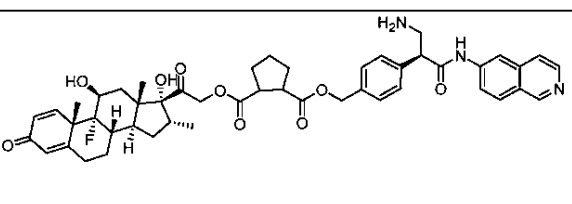
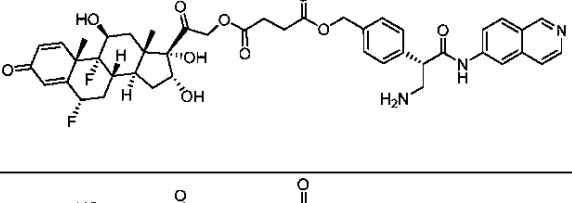
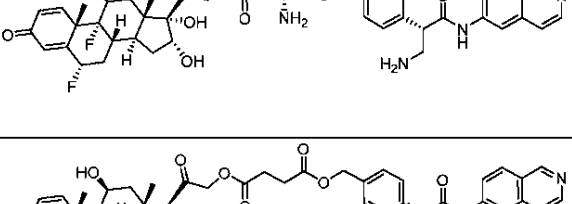
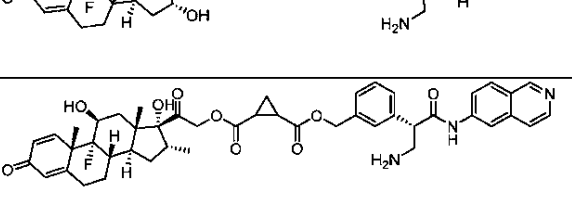
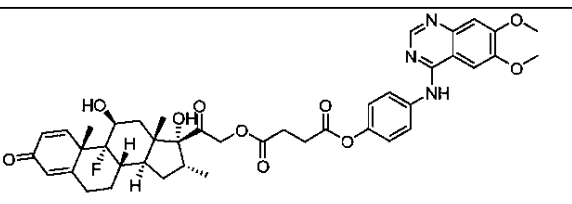
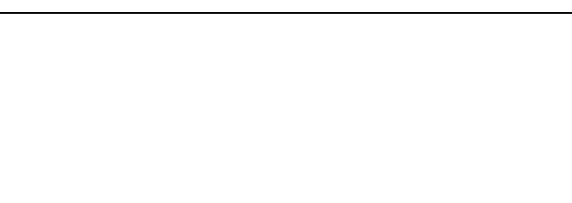
20

30

40

50

【表 3 - 3】

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

10

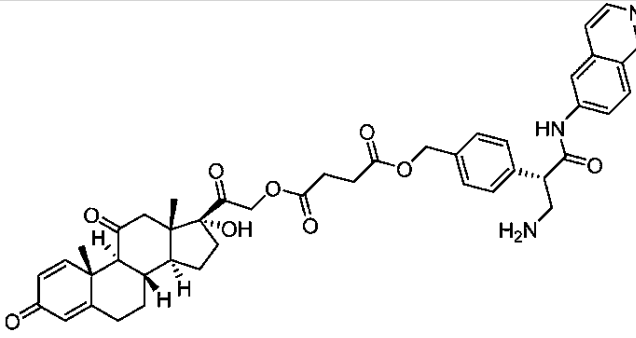
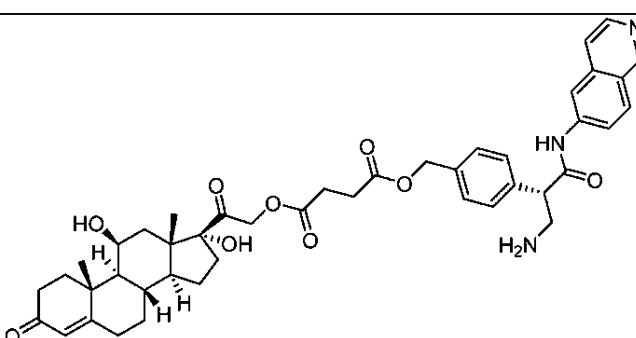
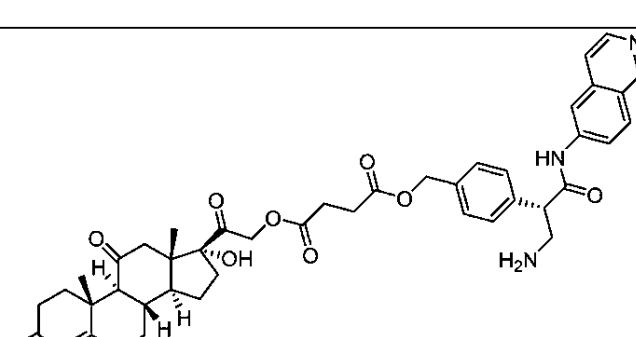
20

30

40

50

【表 3 - 4】

95	
96	
97	

10

20

30

【0166】

(実施例 2：4-((S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)テレフタル酸エステル二塩酸塩の合成)

4-((S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)テレフタル酸エステル二塩酸塩(E 66 2HCl)を、図2に示す合成スキームに従って調製した。

40

【0167】

(tert-ブチル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ド

50

デカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) -2-オキソエチル) テレフタル酸エステル (E 6 3) の調製)

【0168】

無水ピリジン中のデキサメタゾン (E 1) の溶液に、EDC、DMAP、および4-(tert-ブトキシカルボニル) 安息香酸を加え、溶液をN₂下、室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAc/NaHCO₃ (飽和) 中に注ぎ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。0~3% MeOH/CH₂Cl₂のカラムクロマトグラフィーにより、精製tert-ブチル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) -2-オキソエチル) テレフタル酸エステル (E 6 3、定量的収率) を得た。

10

【0169】

(4-((2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) -2-オキソエトキシ) カルボニル) 安息香酸 (E 6 4) の調製)

【0170】

CH₂Cl₂中のtert-ブチル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) -2-オキソエチル) テレフタル酸エステル (E 6 3) の溶液に、トリフルオロ酢酸を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物にDI水を注ぎ、EtOAcで抽出して精製4-((2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) -2-オキソエトキシ) カルボニル) 安息香酸 (E 6 4、89%) を得た。

20

30

【0171】

(4-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -1-(イソキノリン-6-イルアミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) -2-オキソエチル) テレフタル酸エステル (E 6 5) の調製)

【0172】

無水ピリジン中の4-((2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) -2-オキソエトキシ) カルボニル) 安息香酸 (E 6 4) の溶液に、EDC、DMAP、およびtert-ブチル(S)-((2-((4-(ヒドロキシメチル) フェニル) -3-(イソキノリン-6-イルアミノ) -3-オキソプロピル) カルバメート (E 3) を加え、溶液をN₂下、室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAc/NaHCO₃ (飽和) 中に注ぎ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。0~5% MeOH/CH₂Cl₂のカラムクロマトグラフィーにより、精製4-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -1-(イソキノリン-6-イルアミノ) -1-オキソプロパン-

40

50

2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)テレフタル酸エステル(E65、84%)を得た。

【0173】

(4-((S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)テレフタル酸エステル二塩酸塩(E66 2HCl)の調製

10

【0174】

CH₂Cl₂中の4-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)テレフタル酸エステル(E65)の溶液に、ジオキサン中の4M HCl溶液を加えた。反応物を室温で4時間攪拌し、沈殿物を濾過し、CH₂Cl₂で洗浄して精製4-((S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)テレフタル酸エステル二塩酸塩(E66 2HCl、94%)を単離した。

20

【0175】

市販の化合物および主にE2～E5に記載の手順を使用し、適切な出発物質に代えて、E63～E66(表4)を作製し、同様にE67～E78(表5)を合成した。

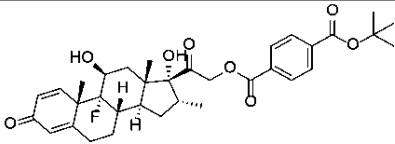
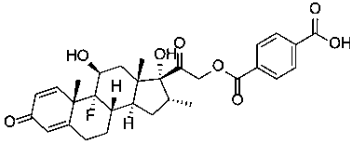
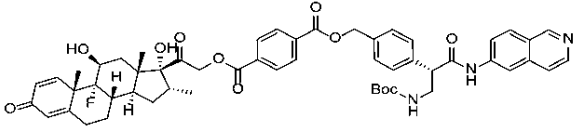
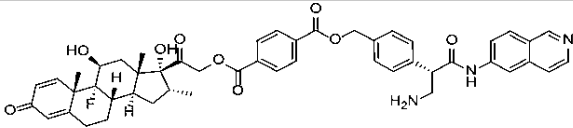
30

【0176】

40

50

【表 4】

例	構造
63	
64	
65	
66	

【 0 1 7 7 】

10

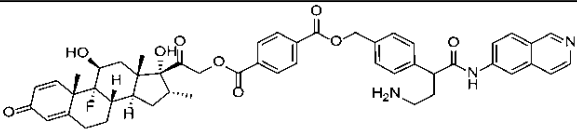
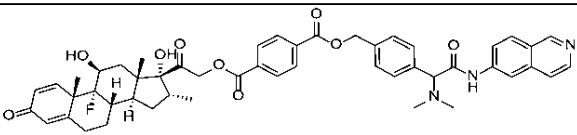
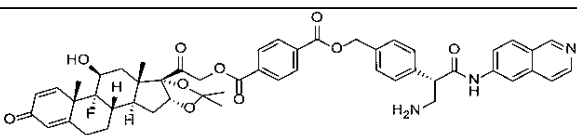
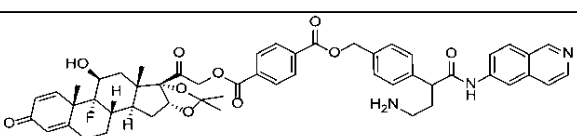
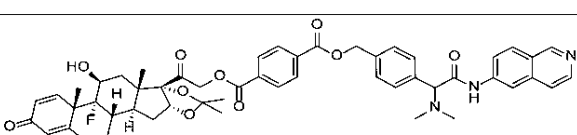
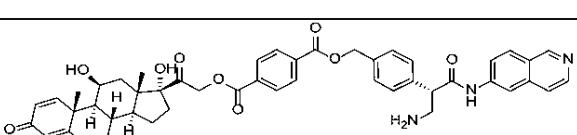
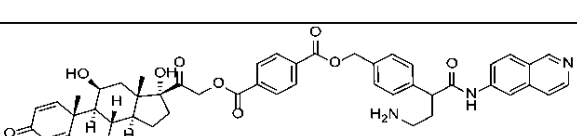
20

30

40

50

【表 5 - 1】

例	構造
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

74	
75	
76	
77	
78	

10

20

【0178】

(実施例3：1-(4-((S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル)4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル) L-アスパラギン酸エステル三塩酸塩の合成)

1-(4-((S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル)4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル) L-アスパラギン酸エステル三塩酸塩 (E83 3HCl) を、図3に示す合成スキームに従って調製した。

30

40

【0179】

(1-(tert-ブチル)4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-L-アスパラギン酸エステル (E79) の調製)

50

【0180】

無水 CH_2Cl_2 中のデキサメタゾン（E1）の溶液に、EDC、DMAP、および（S）-3-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-4-（tert-ブトキシ）-4-オキソブタン酸を加え、溶液を N_2 下、室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAc/NaHCO₃（飽和）中に注ぎ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。0~5% MeOH/ CH_2Cl_2 のカラムクロマトグラフィーにより、精製1-（tert-ブチル）4-（2-（（8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R）-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）-2-オキソエチル）（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-L-アスパラギン酸エステル（E79、定量的収率）を得た。

10

【0181】

（（S）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-4-（2-（（8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R）-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）-2-オキソエチル）-4-オキソブタン酸（E80）の調製）

20

【0182】

CH_2Cl_2 中の1-（tert-ブチル）4-（2-（（8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R）-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）-2-オキソエチル）（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-L-アスパラギン酸エステル（E79）の溶液に、トリフルオロ酢酸を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物にDI水を注ぎ、EtOAcで抽出して精製（S）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-4-（2-（（8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R）-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）-2-オキソエチル）-4-オキソブタン酸（E80、定量的収率）を得た。

30

【0183】

（1-（4-（（S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-1-（イソキノリン-6-イルアミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）ベンジル）4-（2-（（8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R）-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）-2-オキソエチル）（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-L-アスパラギン酸エステル（E81）の調製）

40

【0184】

無水ピリジン中の（S）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-4-（2-（（8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R）-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル）-2-オキソエチル）-4-オキソブタン酸（E80）の溶液に、EDC、DMAP、およびtert-ブチル（S）-（2-（4-（ヒドロキシメチル）フェニル）-3-（イソキノリン-6-イルアミノ）-3-オキソプロピル）カルバメート（E3）を加え、溶液を N_2 下、

50

室温で一晩攪拌した。反応物を $\text{EtOAc}/\text{NaHCO}_3$ (飽和) 中に注ぎ、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。0~5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ のカラムクロマトグラフィーにより、精製 1-(4-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル)4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-L-アスパラギン酸エステル (E81、64%) を得た。

10

【0185】

(1-(4-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル)4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)L-アスパラギン酸エステル (E82) の調製)

【0186】

CH_2Cl_2 中の 1-(4-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル)4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-L-アスパラギン酸エステル (E81) の溶液に、 CH_2Cl_2 中のジエチルアミンの溶液を加え、溶液を室温で5時間攪拌した。反応物を $\text{EtOAc}/\text{NaHCO}_3$ (飽和) 中に注ぎ、 EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。0~5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ のカラムクロマトグラフィーにより、精製 1-(4-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル)4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)L-アスパラギン酸エステル (E82、82%) を得た。

20

30

【0187】

(1-(4-((S)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル)4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)L-アスパラギン酸エステル (E83) の調製)

40

【0188】

CH_2Cl_2 中の 1-(4-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ベンジル)4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル)L-アス

50

パラギン酸エステル（E 8 2）の溶液に、ジオキサン中の 4 M H C l 溶液を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌し、沈殿物を濾過し、C H ₂ C l ₂ で洗浄して精製 1-（4-（（S）-3-アミノ-1-（イソキノリン-6-イルアミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）ベンジル）4-（2-（（8 S, 9 R, 1 0 S, 1 1 S, 1 3 S, 1 4 S, 1 6 R, 1 7 R）-9-フルオロ-1 1, 1 7-ジヒドロキシ-1 0, 1 3, 1 6-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 1 0, 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 5, 1 6, 1 7-ドデカヒドロ-3 H-シクロペント [a] フェナントレン-1 7-イル）-2-オキソエチル）L-アスパラギン酸エステル三塩酸塩（E 8 3 3 H C l、定量的収率）を単離した。

【0 1 8 9】

市販の化合物および主に E 2 ~ E 5 に記載の手順を使用し、適切な出発物質に代えて、E 7 9 ~ E 8 6（表 6）を作製し、同様に E 8 7 ~ E 8 9（表 7）を合成した。

【0 1 9 0】

【表 6 - 1】

例	構造
79	
80	
81	
82	
83	
84	

10

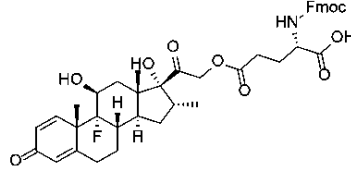
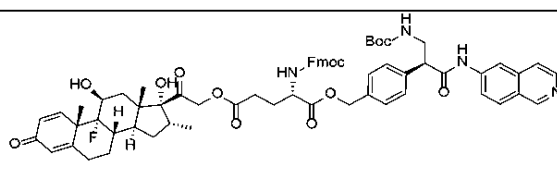
20

30

40

50

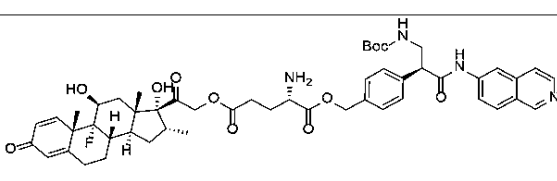
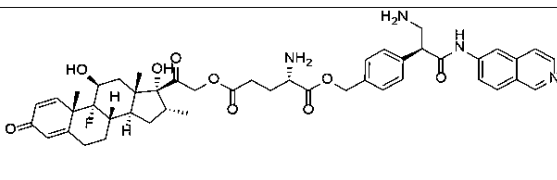
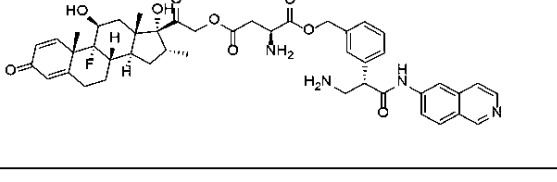
【表 6 - 2】

85	
86	

10

【0191】

【表 7】

例	構造
87	
88	
89	

20

30

【0192】

(実施例 4 : 2 - ((8 S , 9 R , 10 S , 11 S , 13 S , 14 S , 16 R , 17 R) - 9 - フルオロ - 11 , 17 - ジヒドロキシ - 10 , 13 , 16 - トリメチル - 3 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル) - 2 - オキソエチル 3 - ((1 R , 2 R) - 2 - (イソキノリン - 6 - イルカルバモイル) シクロプロピル) 安息香酸エステルの合成)

40

2 - ((8 S , 9 R , 10 S , 11 S , 13 S , 14 S , 16 R , 17 R) - 9 - フルオロ - 11 , 17 - ジヒドロキシ - 10 , 13 , 16 - トリメチル - 3 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 - ドデカヒドロ - 3 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル) - 2 - オキソエチル 3 - ((1 R , 2 R) - 2 - (イソキノリン - 6 - イルカルバモイル) シクロプロピル) 安息香酸エステル (E 90) を、図 4 に示す合成スキームに従って調製した。

【0193】

無水ピリジン中のデキサメタゾン (E 1) の溶液に、E D C、D M A P、および 3 - (

50

(1R, 2R)-2-(イソキノリン-6-イルカルバモイル)シクロプロピル)安息香酸を加え、溶液を N_2 下、室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAc/ $NaHCO_3$ (飽和)中に注ぎ、EtOAcで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。0~5% MeOH/ CH_2Cl_2 のカラムクロマトグラフィーにより、精製2-(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-フルオロ-11, 17-ジヒドロキシ-10, 13, 16-トリメチル-3-オキソ-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエチル3-(1R, 2R)-2-(イソキノリン-6-イルカルバモイル)シクロプロピル)安息香酸エステル(E90、93%)を得た。

10

【0194】

市販の化合物および主にE2~E5に記載の手順を使用し、適切な出発物質に代えて、E90~E91(表8)を作製し、同様にE92~E94(表9)を合成した。

【0195】

【表8】

例	構造
90	
91	

20

【0196】

【表9】

30

例	構造
92	
93	
94	

40

【0197】

(実施例5: ROCK-1キナーゼ、ROCK-2キナーゼ、およびTNF- α に対する

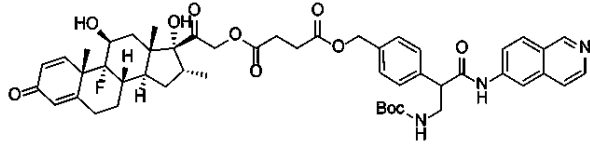
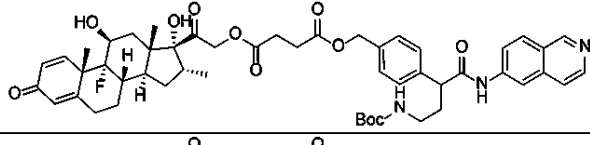
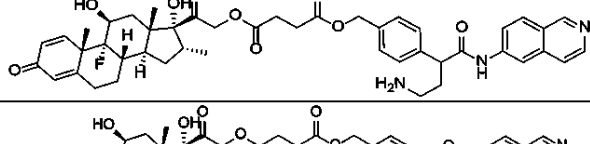
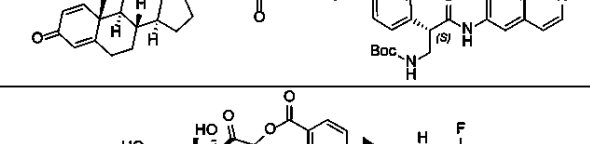
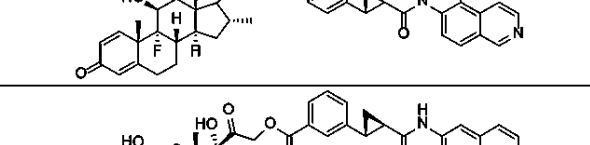
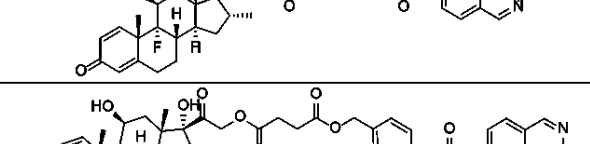
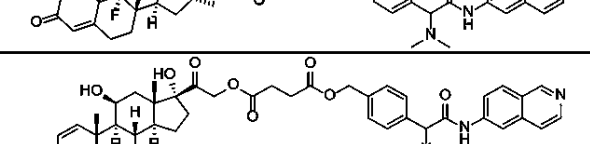
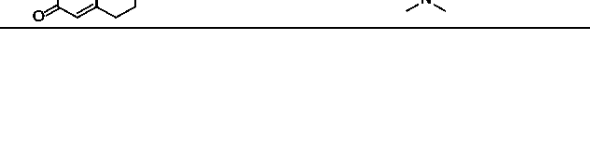
50

コルチコステロイド、ROCKキナーゼ、および本発明の化合物の阻害効果の *in vitro* の比較)

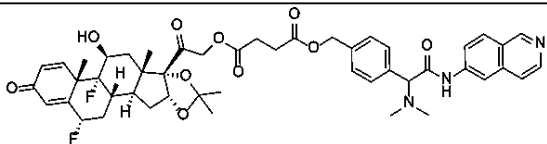
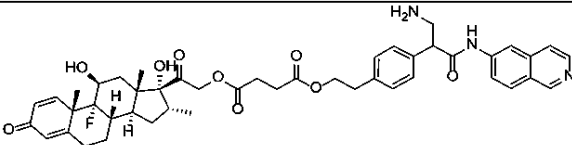
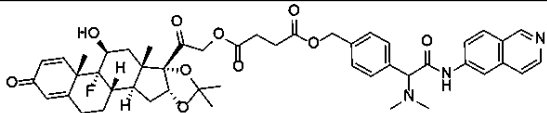
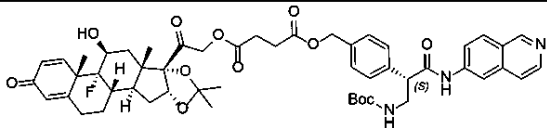
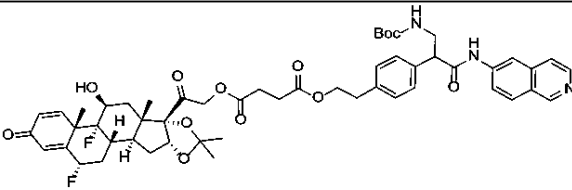
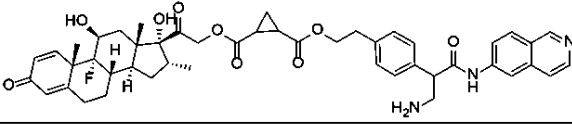
TNF α アッセイは、不死化したマウスマクロファージである RAW 264.7 から分泌される TNF α を炎症の指標として定量する。この細胞を、LPS（炎症誘発剤として）、および試験分子または対照化合物の滴定で 4 時間同時に処理した。インキュベート後、培養期間終了後、培地を採取し、ELISA アッセイにより測定した。実験サンプルの OD を標準曲線の OD に当てはめて、TNF α 濃度を推定する。曲線の上限および下限とした対象で実験値に曲線を当てはめることにより、IC₅₀ を算出した。本明細書で提供される選択された化合物がこのアッセイに供された。結果を表 10 にまとめる。

【0198】

【表 10-1】

例	構造: ステロイド-リンカー-AR	MW	IC ₅₀
例 4		896.02	230 nM
例 11		910.05	429 nM
例 12		809.93	90.5 nM
例 14		864.01	620.5 nM
例 91		724.80	102.5 nM
例 90		706.81	300 nM
例 20		809.93	144 nM
例 21		777.92	1650 nM

【表 1 0 - 2】

例 23		869.96	4.5 nM
例 26		809.93	227 nM
例 28		851.97	15.5 nM
例 29		938.06	71 nM
例 31		970.08	5465 nM
例 37		821.94	3100 nM

【 0 1 9 9】

（実施例 6：i n v i t r oでのキナーゼ活性）
様々なキナーゼの阻害をアッセイした。結果を表 1 1 にまとめる。
【 0 2 0 0】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

キナーゼアッセイ IC₅₀ (nM) 結果

例	塩	ROCK2	ROCK1	PKA	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	IKKb
例 40	HCl	13	19	71	50000	38320	17730	50000	32886
例 25	HCl	17	25	138	50000	40871	21390	50000	38496
例 83	HCl	9	11	29	34675	22021	7729	50000	19151
例 66	HCl	26	36	117	50000	36241	43246	50000	50000
例 33	HCl	14	21	81	50000	42354	30082	50000	40091
例 27	HCl	13	29	317	50000	41673	11632	50000	46807
例 19	HCl	27	58	332	9574	13799	2573	50000	50000
例	塩	PKCh	PKCd	PKCe	AKT1	PTM	HTM	TOX	NFkB
例 40	HCl	190	152	244	523	217	11	100000	28
例 25	HCl	173	225	1578	955	295	4.5	100000	39
例 83	HCl	51	56	154	95	43	25	100000	55
例 66	HCl	282	357	3614	1358	358	15	100000	55
例 33	HCl	145	142	1575	1243	75	4.0	55246	103
例 27	HCl	331	509	3455	2641	145	6	100000	1788
例 19	HCl	436	589	4163	2540	706	-	-	10000

【0 2 0 1】

(実施例 7 : ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性

オスの C57BL/6 成マウスの硝子体内に、2 ng のリポ多糖体 (LPS) を注射した。その後、注射後 0 時間および 6 時間後で、マウスに溶媒、化合物、または対照処理 (0.07% w/w、0.02% w/w、0.007% w/w) を投与した。LPS の注射後 24 時間で、房水 (AH) および硝子体液 (VH) を採取し、ELISA により MPO 活性のためのアッセイをした。データは、2 回の別々の実験をまとめたものである。統計分析は、補正なしの Dunn 検定に多重比較一元配置 ANOVA を用いて、Graph Pad prism で行った。結果を図 5 (房水) および図 6 (硝子体液) に示す。図 5 および図 6 において、Dex はデキサメタゾンを意味し、化合物 A は (S)-3-アミノ-2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-N-(イソキノリン-6-イル)プロパンアミドを意味し、* は p が 0.05 未満であることを意味し、** は p が 0.005 未満であることを意味する。MOP 濃度は、好中球の浸潤レベルに対応する。非感染性の炎症事象において、好中球は組織に強いレベルの損傷を引き起こす。治療に反応して観察された MPO 濃度の低下は、治療が抗炎症効果を有することを示唆している。

【0 2 0 2】

本開示を通して出版物および特許に言及している場合、本明細書で引用されるすべての米国特許は参照により本明細書に援用される。本明細書で使用されるすべての百分率、日、および割合は、別段の指定がない限り、重量パーセントである。

【0 2 0 3】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語は、一般的に、本開示の当業者によって通常理解されるのと同様の意味を有する。一般的に、本明細書で使用される命名法および実験手順は、当業者によって通常使用されるものである。

【0 2 0 4】

(付記)

(付記 1)

式 (I a)

10

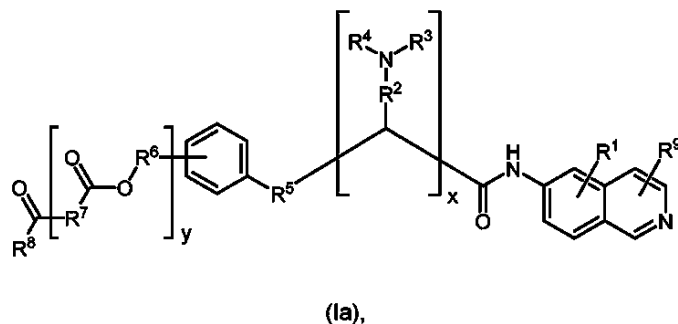
20

30

40

50

【化 4 1】



10

の化合物であって、

式中、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は結合、 C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ハロアルキレンであり、

R^3 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^4 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^5 は結合、または

【化 4 2】



20

であり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

30

R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-CN$ 、または $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-OH$ であり、

x は 0 または 1 であり、

y は 0 または 1 である、

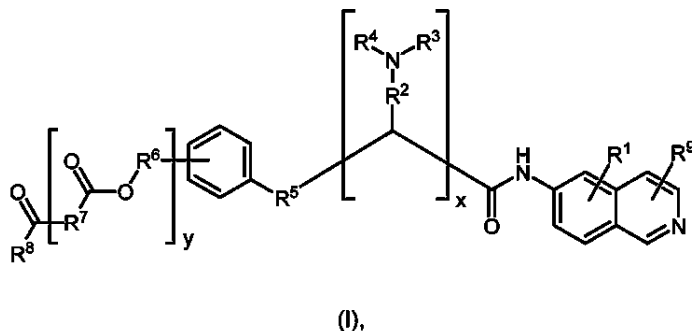
化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0 2 0 5】

(付記 2)

式 (I a) の前記化合物は、式 (I)

【化 4 3】



40

50

の化合物であって、

式中、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ハロアルキレンであり、

R^3 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^4 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^5 は結合、または

【化 4 4】



10

であり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

x は 0 または 1 であり、

y は 0 または 1 である、

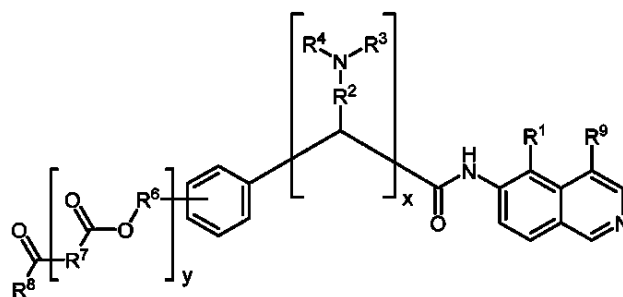
付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0 2 0 6】

(付記 3)

式 (I) は、式 (II)

【化 4 5】



(II),

30

である、

付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0 2 0 7】

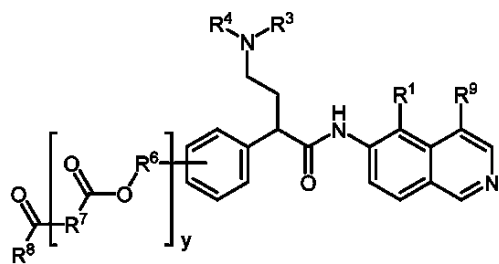
(付記 4)

式 (I) は、式 (V)

40

50

【化 4 6】



(V),

10

である、

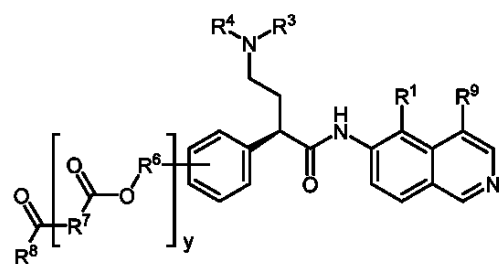
付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0208】

(付記 5)

式 (I) は、式 (V I)

【化 4 7】



(VI),

20

である、

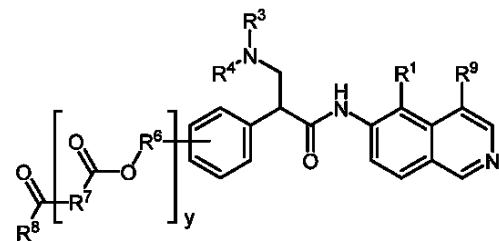
付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0209】

(付記 6)

式 (I) は、式 (V I I)

【化 4 8】



(VII),

40

である、

付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

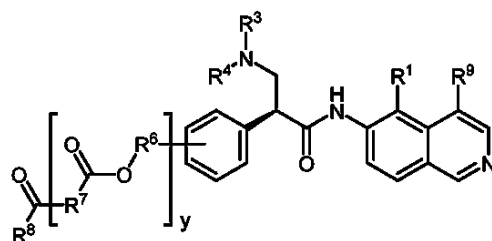
【0210】

(付記 7)

式 (I) は、式 (V I I I)

50

【化 4 9】



(VIII),

10

である、

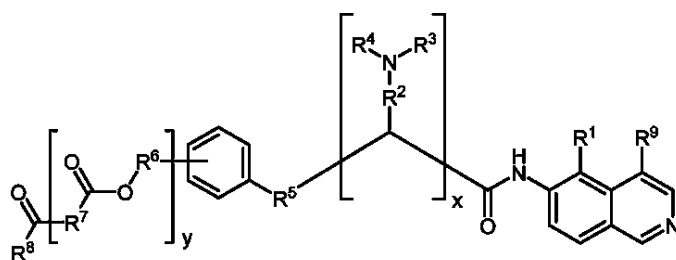
付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 2 1 1】

(付記 8)

式 (I) は、式 (IX)

【化 5 0】



(IX),

20

である、

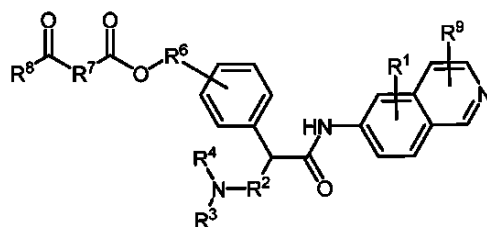
付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 2 1 2】

(付記 9)

式 (I) は、式 (X)

【化 5 1】



(X),

40

である、

付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

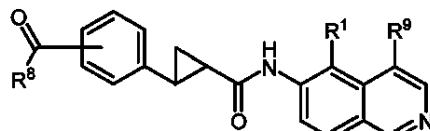
【 0 2 1 3】

(付記 10)

式 (I) は、式 (III)

50

【化 5 2】



(III),

である、

付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

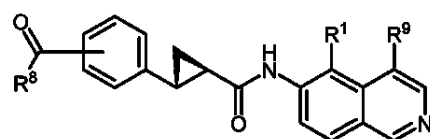
10

【 0 2 1 4】

(付記 1 1)

式 (I) は、式 (I V)

【化 5 3】



(IV),

20

である、

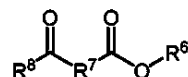
付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 2 1 5】

(付記 1 2)

式 (X I)

【化 5 4】



(XI),

30

の化合物であって、

式中、

 R^6 は H、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} アルキルであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成する、

40

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

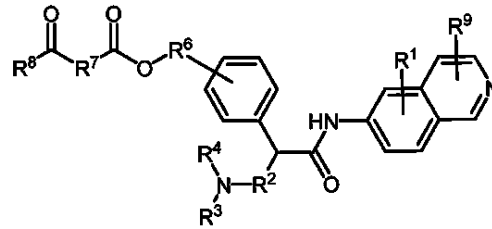
【 0 2 1 6】

(付記 1 3)

式 (X I I a)

50

【化 5 5】



(XIIa),

10

の化合物であって、

式中、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は結合、 C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ハロアルキレンであり、

R^3 は酸に不安定な保護基であり、

R^4 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

20

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-CN$ 、または $-(C_{1-10}$ アルキレン) $-OH$ である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0217】

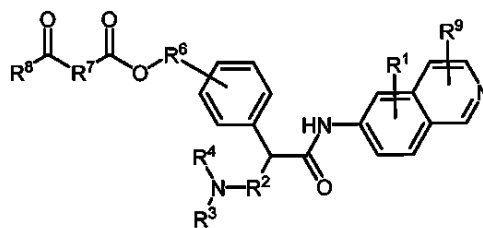
(付記 14)

式 (XIIa) の前記化合物は、

式 (XII)

30

【化 5 6】



(XII),

40

の化合物であって、

式中、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は C_{1-3} アルキレン、または C_{1-3} ハロアルキレンであり、

R^3 は酸に不安定な保護基であり、

R^4 は H、 $-C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-6}$ ハロアルキルであり、

R^6 は C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} ハロアルキレンであり、

R^7 は C_{1-10} アルキレン、 C_{1-10} ハロアルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} ハロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{3-8} ハロシクロアルキルであり、

50

R^8 はステロイド部位であり、 R^8 とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、またはハロゲンである、
付記 13 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0218】

(付記 15)

R^3 は、それが結合している窒素とともにカルバメートを形成する、
付記 13 に記載の化合物。

【0219】

(付記 16)

R^3 は、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C(O)O$ ベンジル、または $-C(O)O$ ハロベンジルである、
付記 13 に記載の化合物。

【0220】

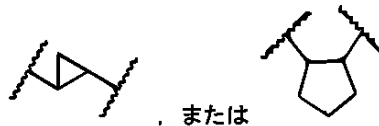
(付記 17)

R^6 は、H、 C_4 ハロアルキル、または C_4 アルキルである、
付記 12 に記載の化合物。

【0221】

(付記 18)

R^1 は H、メチル、F、Cl、Br、または I であり、
 R^2 は C_{1-3} アルキレンであり、
 R^3 は H、または $-C_{1-6}$ アルキルであり、
 R^4 は H、または $-C_{1-6}$ アルキルであり、
 R^6 は C_{1-6} アルキレンであり、
 R^7 は C_{1-10} アルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-10} アルキレン、フェニレン、
【化 57】



であり、

R^9 は H、メチル、F、Cl、Br、または I である、
付記 1、3、8、または 9 に記載の化合物。

【0222】

(付記 19)

R^1 は H、メチル、F、または Cl であり、 R^9 は H、メチル、F、または Cl である、
付記 1～11 または 13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0223】

(付記 20)

R^1 は H または F であり、 R^9 は H である、
付記 1～11 または 13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0224】

(付記 21)

R^1 は H であり、 R^9 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、もしくはハロゲンである、または、

R^1 は H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、もしくはハロゲンであり、 R^9 は H である、

付記 1～11 または 13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0225】

(付記 2 2)

R^1 は H であり、 R^9 は $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、もしくはハロゲンである、または、

R^1 は $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、もしくはハロゲンであり、 R^9 は H である、

付記 1 ～ 1 1 または 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 2 2 6】

(付記 2 3)

R^2 はメチレンまたはエチレンである、

付記 1、3、8、9、または 1 3 に記載の化合物。

10

【0 2 2 7】

(付記 2 4)

R^3 および R^4 は H である、

付記 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 2 2 8】

(付記 2 5)

R^3 および R^4 は H、メチル、またはエチルである、

付記 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 2 2 9】

(付記 2 6)

R^3 および R^4 は、独立して、H、メチル、またはエチルである、

付記 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0 2 3 0】

(付記 2 7)

R^5 は

【化 5 8】



30

である、

付記 1、または 8 に記載の化合物。

【0 2 3 1】

(付記 2 8)

R^6 は C_{1-3} アルキレンである、

付記 1 ～ 9 または 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 2 3 2】

(付記 2 9)

R^7 は、 C_{1-3} アルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-3} アルキレン、フェニレン、または C_{3-6} シクロアルキルである、

付記 1 ～ 9、1 2、または 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

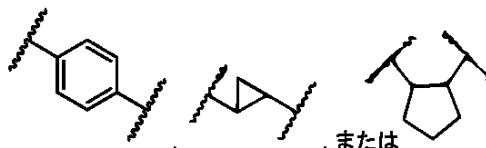
40

【0 2 3 3】

(付記 3 0)

R^7 は、 C_{1-3} アルキレン、 $-NH_2$ で置換された C_{1-3} アルキレン、

【化 5 9】



50

である、

付記 1 ～ 9、12、または 13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0234】

(付記 31)

R^6 および R^7 は、独立して、H、メチレン、またはエチレンである、

付記 1 ～ 9 または 13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0235】

(付記 32)

R^8 は、デキサメタゾン、プレドニゾン、フルオシノニル、またはトリアムシノニルである、

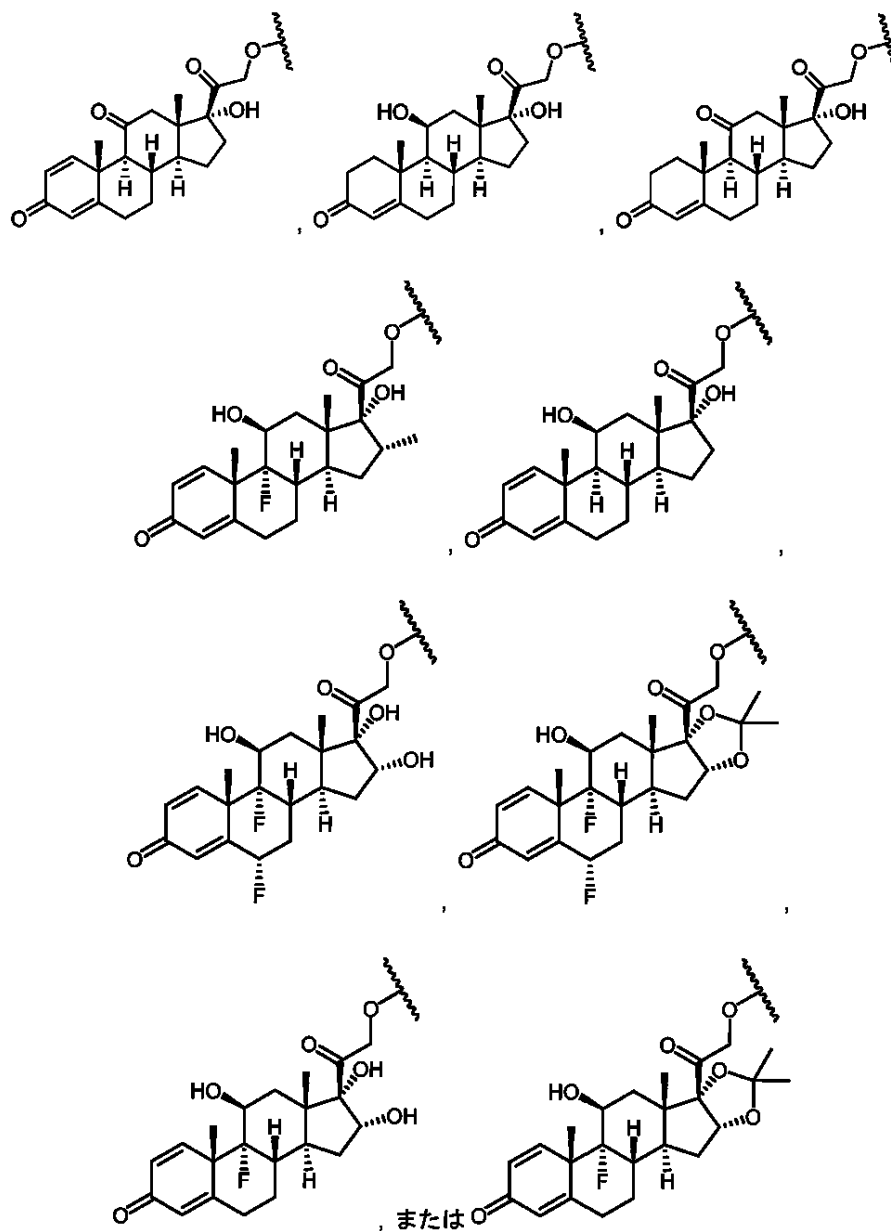
付記 1 ～ 13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0236】

(付記 33)

R^8 は、

【化 60】



である、

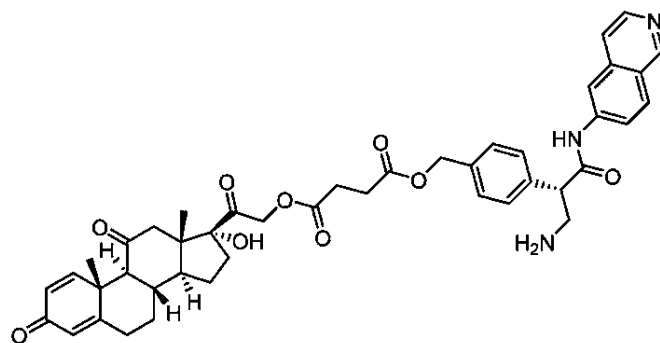
付記 1 ～ 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 2 3 7 】

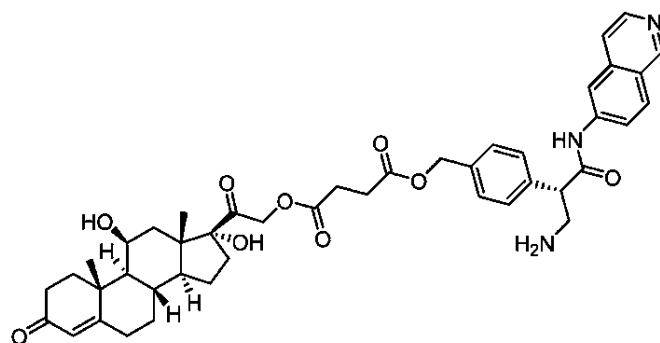
(付 記 3 4)

前記化合物は、

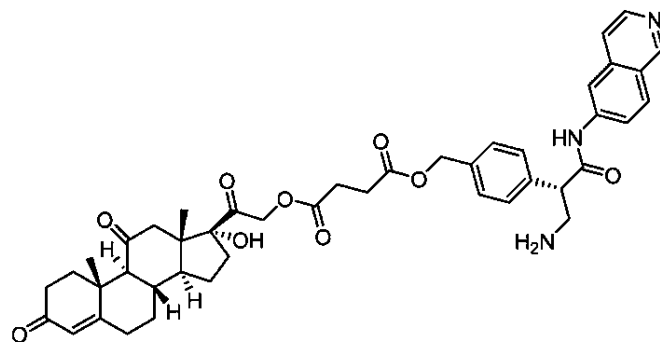
【 化 6 1 - 1 】



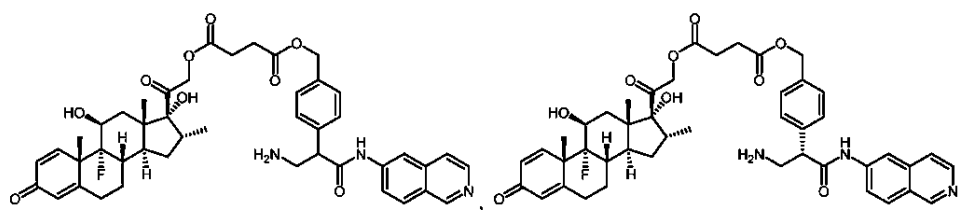
10



20



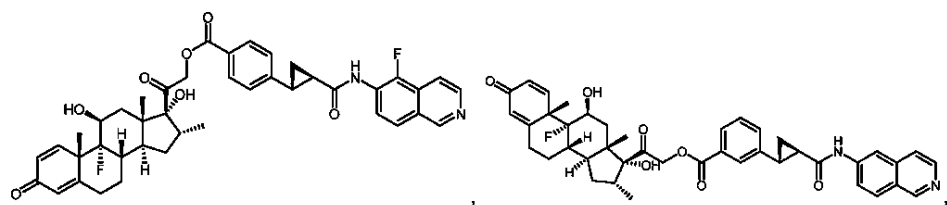
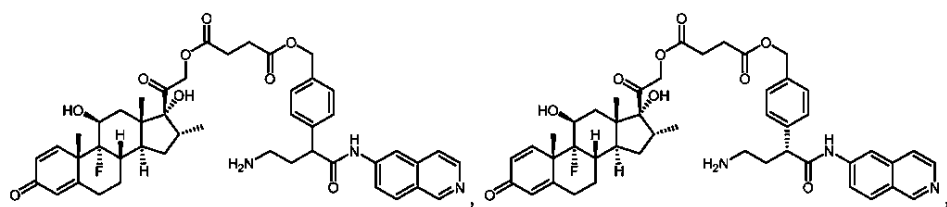
30



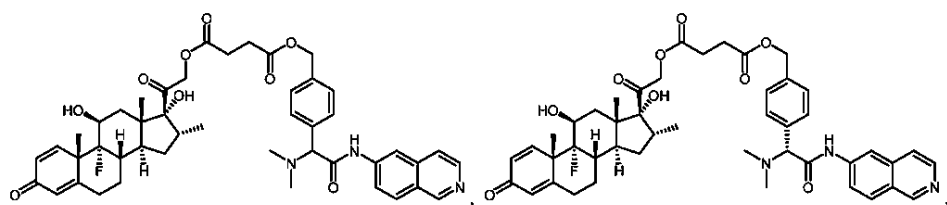
40

50

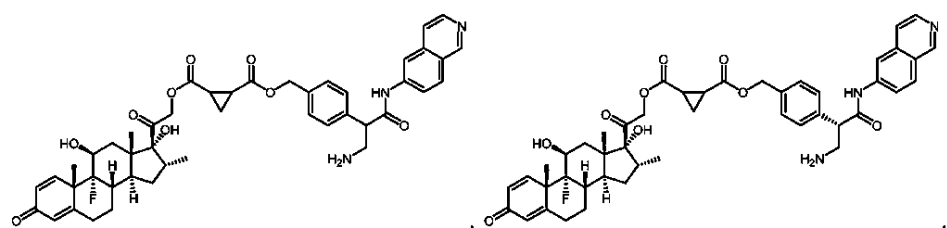
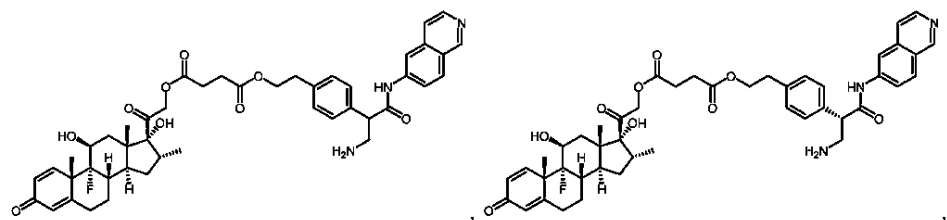
【化 6 1 - 2】



10



20

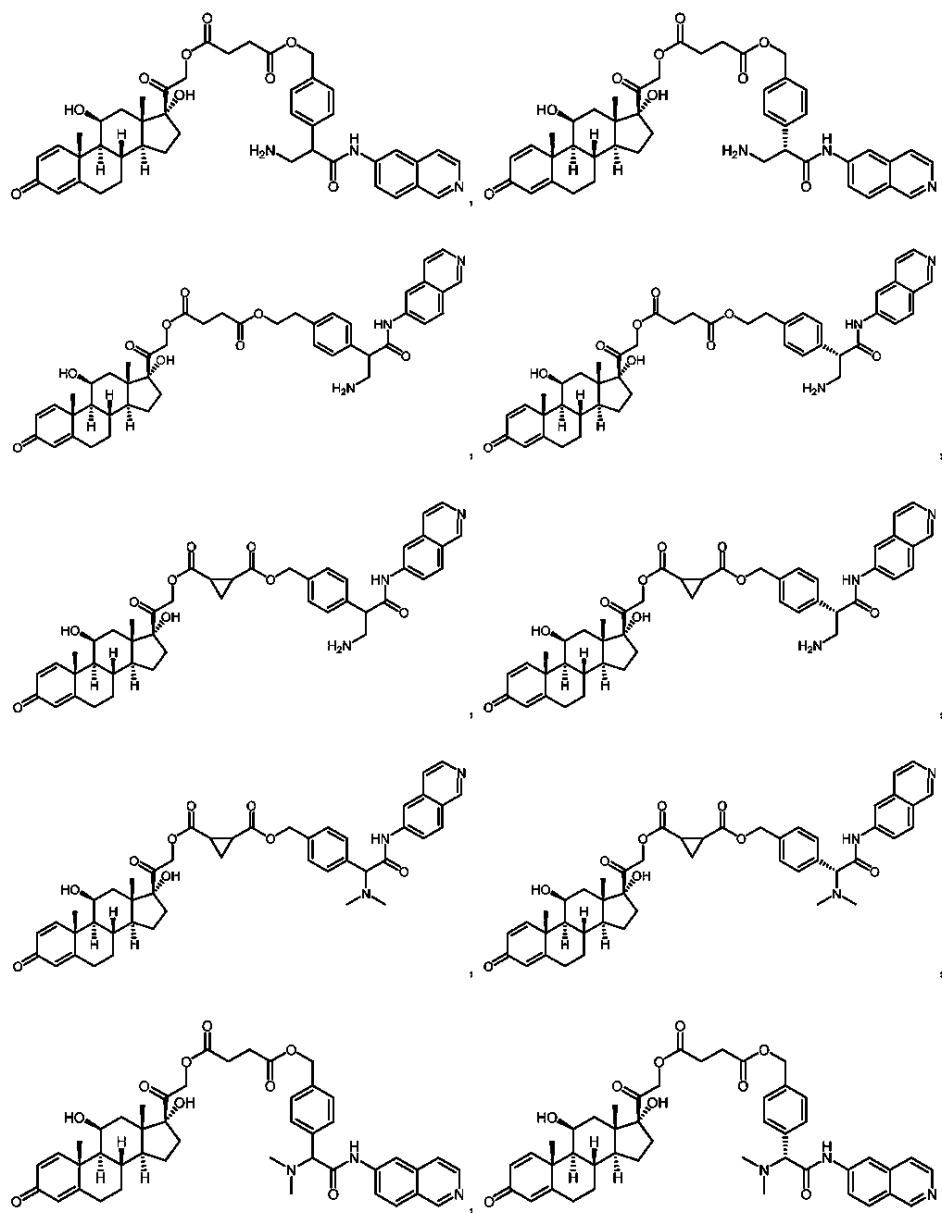


30

40

50

【化 6 1 - 3】



10

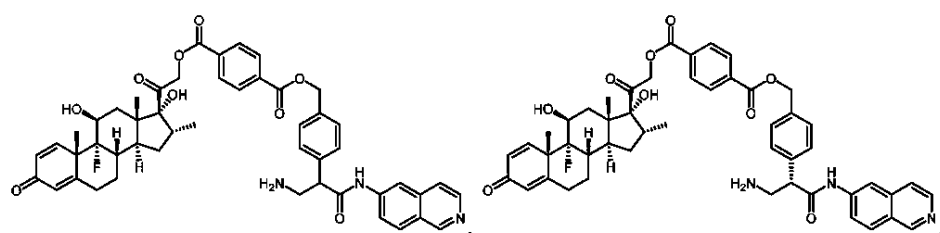
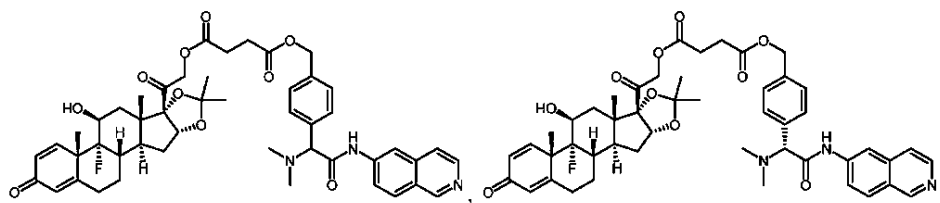
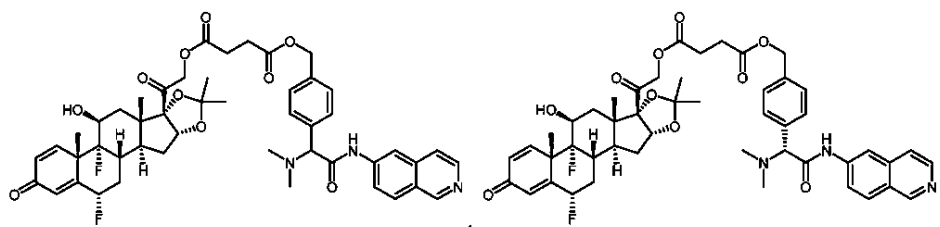
20

30

40

50

【化 6 1 - 4】



である、

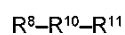
付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 2 3 8】

(付記 3 5)

式 (I a) の前記化合物は、式 (I X a)

【化 6 2】



(IXa)

の化合物であって、

式中、

 R^8 は

10

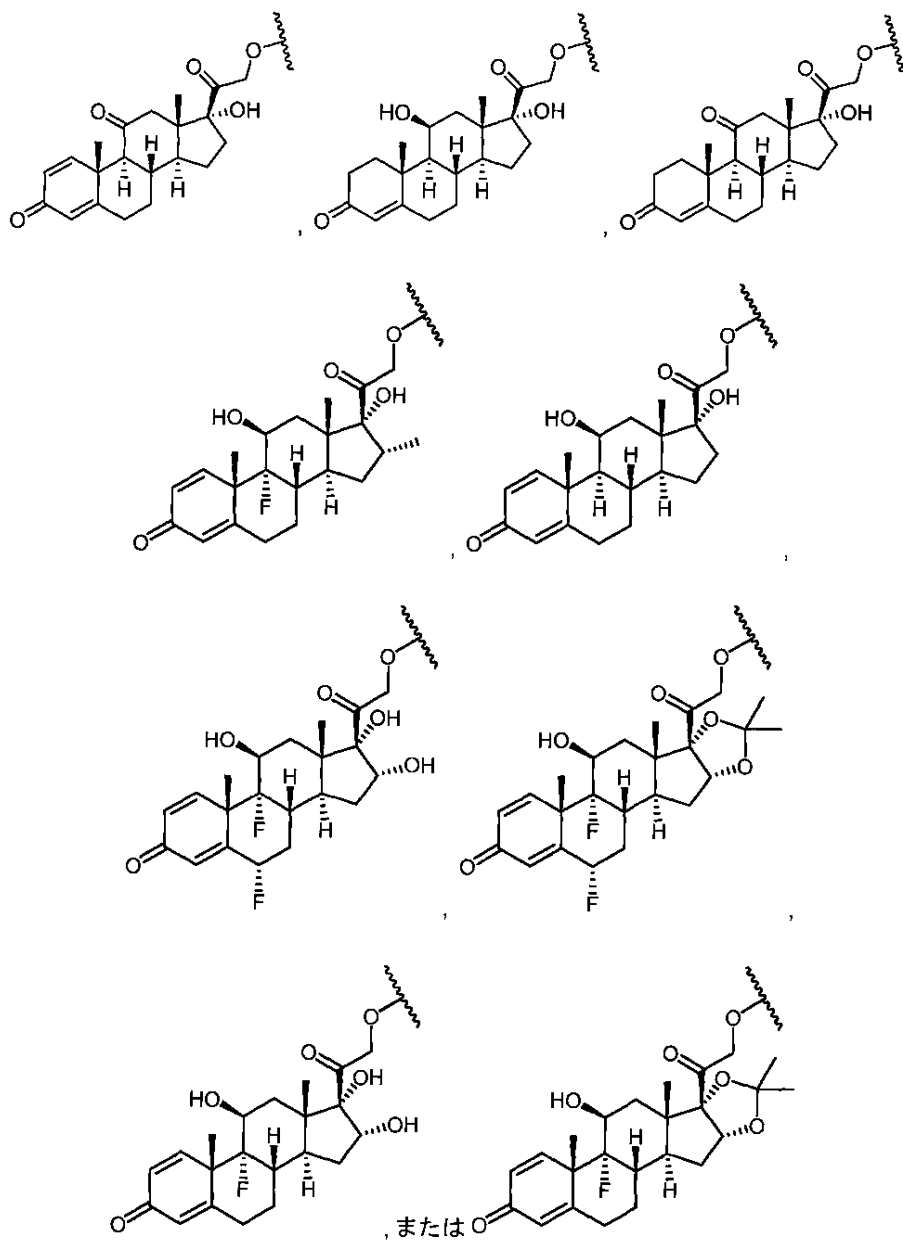
20

30

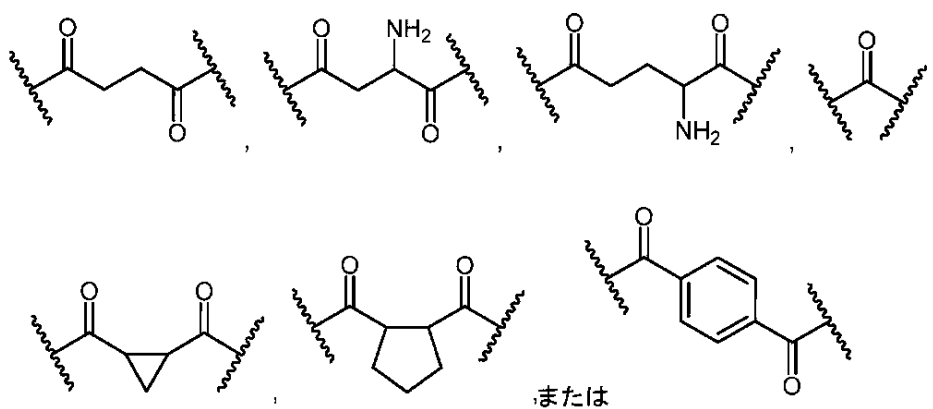
40

50

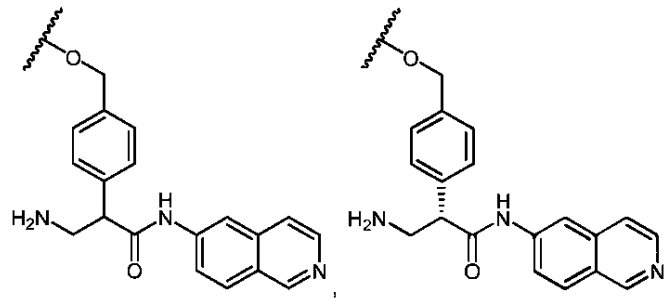
【化 6 3】



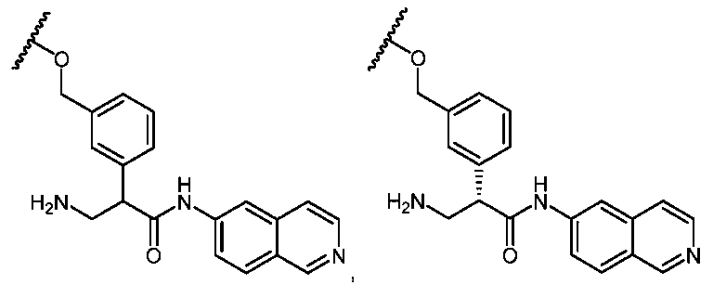
であり、
 R^{10} は
 【化 6 4】



であり、
R¹¹は
【化65-1】



10



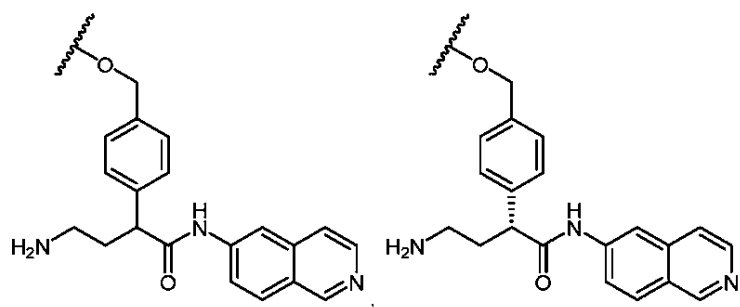
20

30

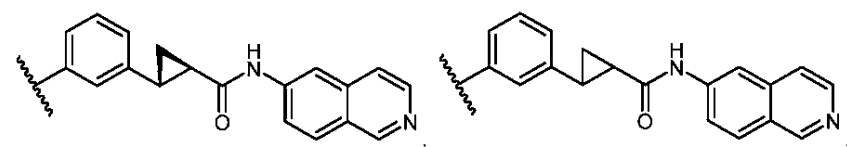
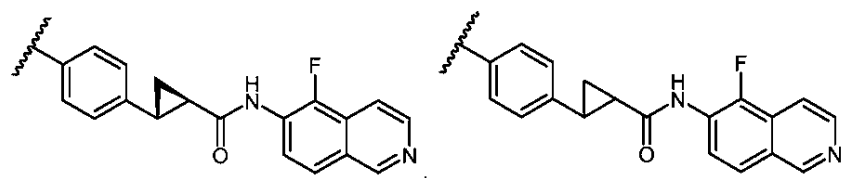
40

50

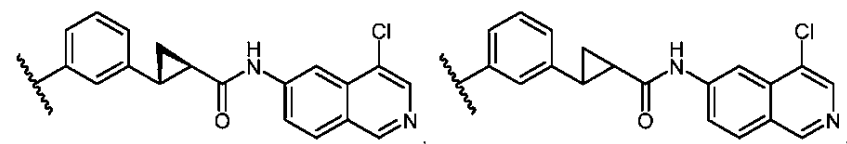
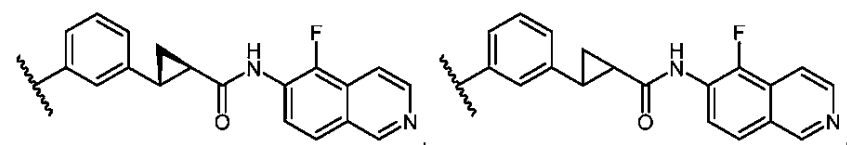
【化 6 5 - 2】



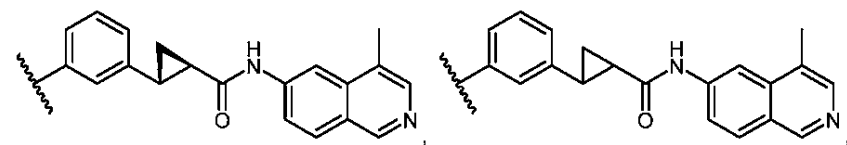
10



20



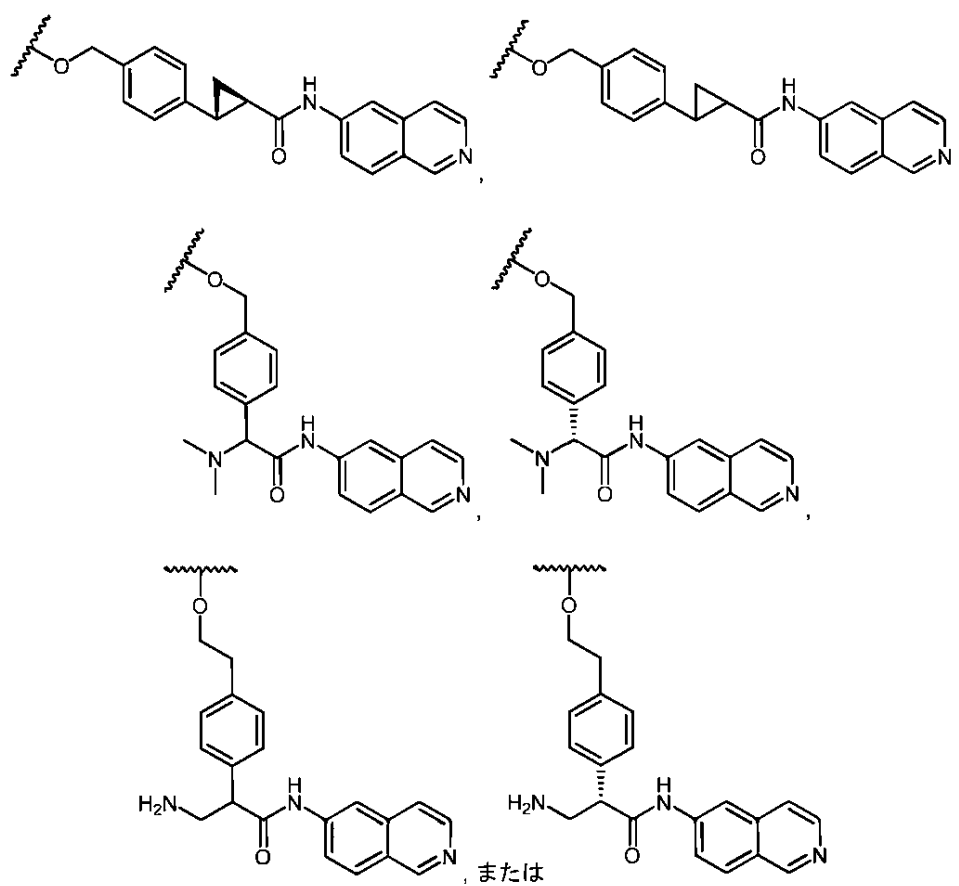
30



40

50

【化 6 5 - 3】



10

20

である、

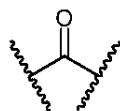
付記 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 2 3 9】

(付記 3 6)

 R^{10} は

【化 6 6】



であり、

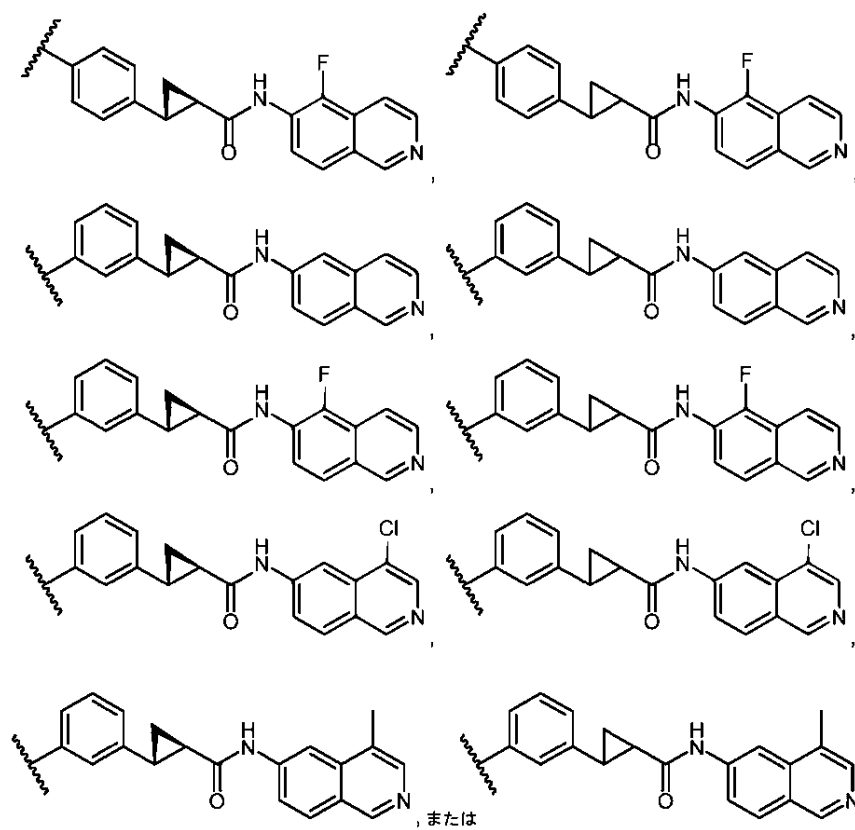
 R^{11} は

30

40

50

【化 6 7】



である、

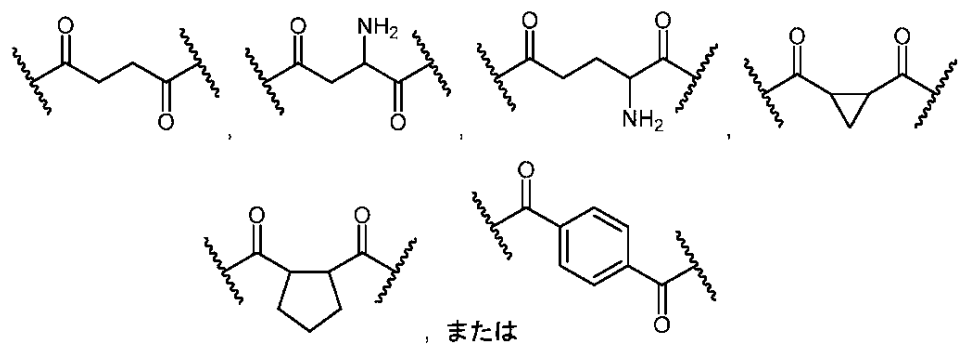
付記 3 5 に記載の化合物。

【 0 2 4 0】

(付記 3 7)

 R^{10} は

【化 6 8】



であり、

 R^{11} は

10

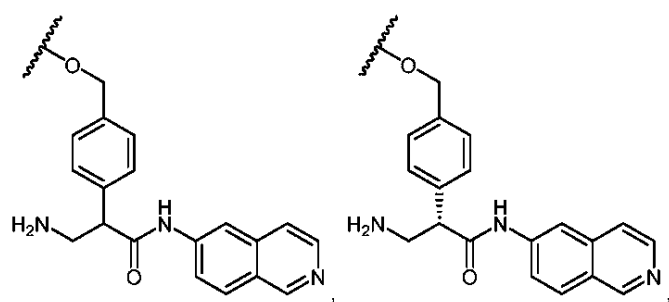
20

30

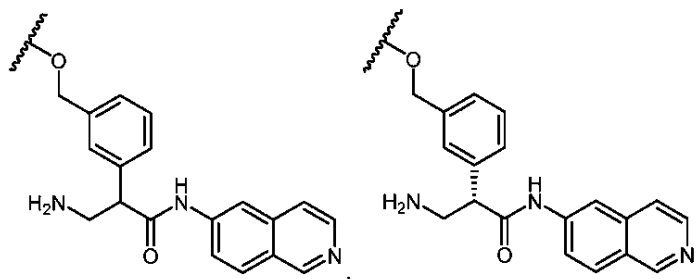
40

50

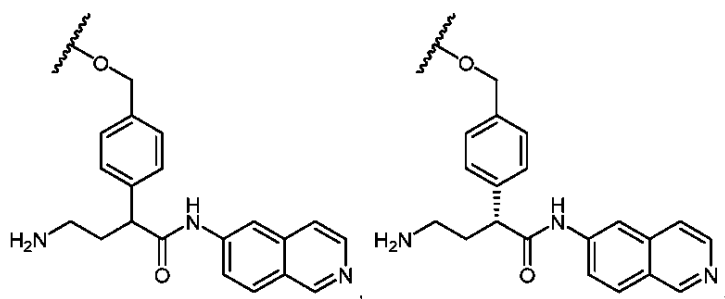
【化 6 9 - 1】



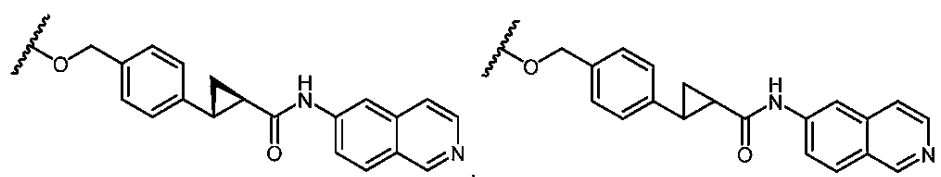
10



20



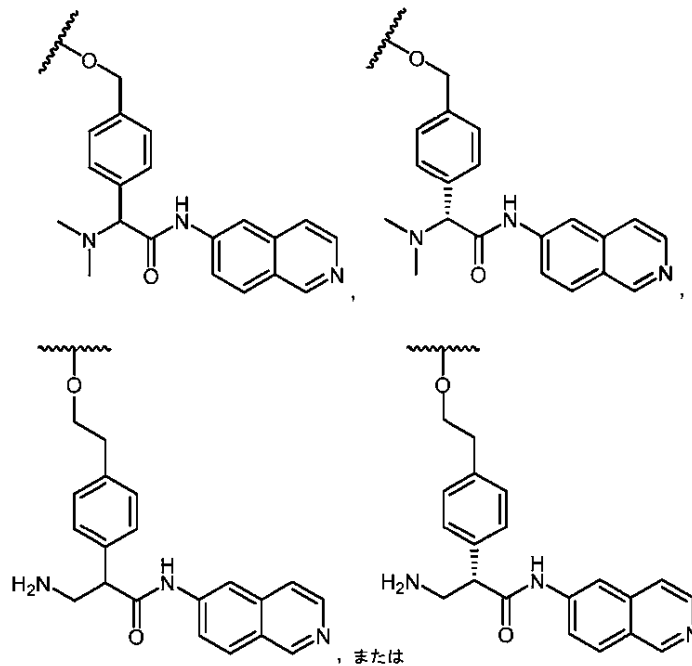
30



40

50

【化 6 9 - 2】



である、

付記 3 5 に記載の化合物。

【 0 2 4 1】

(付記 3 8)

付記 1 ～ 1 1、または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を含む、組成物。

【 0 2 4 2】

(付記 3 9)

付記 1 ～ 1 1、または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【 0 2 4 3】

(付記 4 0)

有効量の付記 1 ～ 1 1、または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における眼の疾患または障害を治療する方法。

【 0 2 4 4】

(付記 4 1)

前記眼の疾患または障害には、緑内障、神経変性眼疾患もしくは障害、ドライアイ、高眼圧症、眼炎症性疾患もしくは障害、またはそれらの組み合わせが含まれる、付記 4 0 に記載の方法。

【 0 2 4 5】

(付記 4 2)

前記眼炎症性疾患または障害には、ブドウ膜炎、角膜潰瘍、眼内炎、角膜もしくは眼の表面の自己免疫疾患、HIV による眼の症状、またはこれらの組み合わせが含まれる、付記 4 1 に記載の方法。

【 0 2 4 6】

(付記 4 3)

前記投与は、眼への局所投与である、付記 4 0 に記載の方法。

【 0 2 4 7】

(付記 4 4)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要と

10

20

30

40

50

する対象に投与することを含む、前記対象の眼の眼圧を低下させる方法。

【0248】

(付記45)

前記投与は、眼への局所投与である、付記44に記載の方法。

【0249】

(付記46)

前記対象は、緑内障または高眼圧症で苦しんでいる、付記44に記載の方法。

【0250】

(付記47)

細胞をキナーゼ活性を調節するのに有効な量の付記1～11または34～37のいずれか1つに記載の化合物と接触させることを含む、

細胞におけるキナーゼ活性を調節する方法。

【0251】

(付記48)

前記細胞は対象内にある、付記47に記載の方法。

【0252】

(付記49)

前記対象はヒトである、付記48に記載の方法。

【0253】

(付記50)

前記投与は局所投与である、付記47に記載の方法。

【0254】

(付記51)

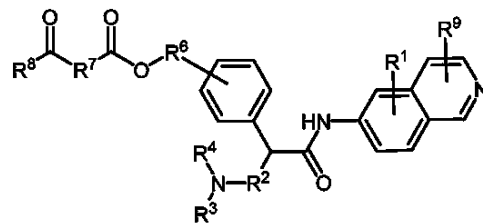
前記投与は全身投与である、付記47に記載の方法。

【0255】

(付記52)

式(Xa)

【化70】



(Xa),

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、

式中、

R¹はH、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R²は結合、C₁₋₃アルキレン、またはC₁₋₃ハロアルキレンであり、

R³はH、-C₁₋₆アルキル、または-C₁₋₆ハロアルキルであり、

R⁴はHであり、

R⁶はC₁₋₆アルキレン、またはC₁₋₆ハロアルキレンであり、

R⁷はC₁₋₁₀アルキレン、C₁₋₁₀ハロアルキレン、-NH₂で置換されたC₁₋₁₀アルキレン、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀ハロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、またはC₃₋₈ハロシクロアルキルであり、

R⁸はステロイド部位であり、R⁸とそれが結合しているカルボニルはエステル結合を形成し、

R⁹はH、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、ハロゲン、-CN、-(C₁

—₁₀アルキレン)—CN、または—(C₁—₁₀アルキレン)—OHであり、

当該方法は、式(X)の化合物が形成されるように、付記13に記載の化合物を酸と接触させることを含む、
方法。

【0256】

(付記53)

有効量の付記1～11または34～37のいずれか1つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における眼炎症性疾患または障害を治療する方法。

【0257】

(付記54)

前記眼炎症性疾患または障害には、ブドウ膜炎、角膜潰瘍、眼内炎、角膜もしくは眼の表面の自己免疫疾患、HIVによる眼の症状、またはこれらの組み合わせが含まれる、付記53に記載の方法。

【0258】

(付記55)

有効量の前記化合物の投与は眼圧を上昇させない、付記53に記載の方法。

【0259】

(付記56)

有効量の前記化合物の投与は眼圧を上昇させない、付記54に記載の方法。

【0260】

(付記57)

生理的眼圧が維持される、付記55または56に記載の方法。

【0261】

(付記58)

眼圧が低下する、付記55または56に記載の方法。

【0262】

(付記59)

有効量の付記1～12または34～37のいずれか1つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象の眼の眼圧上昇の罹患の可能性を低減する方法。

【0263】

(付記60)

前記投与は、眼への局所投与である、付記57に記載の方法。

【0264】

(付記61)

有効量の付記1～11または34～37のいずれか1つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象の眼の眼圧上昇を予防する方法。

【0265】

(付記62)

前記投与は、前記眼への局所投与である、付記61に記載の方法。

【0266】

(付記63)

有効量の付記1～11または34～37のいずれか1つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象の眼の眼圧を調節する方法であって、前記対象の眼の眼圧上昇の罹患の可能性は、前記化合物の投与により低減する、または増加しない、方法。

【0267】

(付記64)

前記投与は、前記眼への局所投与である、付記63に記載の方法。

【0268】

10

20

30

40

50

(付記 6 5)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における有害な眼圧上昇を予防する方法。

【 0 2 6 9 】

(付記 6 6)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における眼圧を調節する方法であって、前記対象は、3 文字以下の視力低下を経験する、方法。

【 0 2 7 0 】

(付記 6 7)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における高眼圧症を治療する方法。

【 0 2 7 1 】

(付記 6 8)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における高眼圧症を予防する方法。

【 0 2 7 2 】

(付記 6 9)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における高眼圧症の進行を減少させる方法。

【 0 2 7 3 】

(付記 7 0)

前記対象は前記化合物を投与した場合、
a) 前記化合物を投与しなかった場合、または、
b) 眼の治療としてステロイドを投与した場合に、
前記対象が経験する高眼圧症の進行速度と比較して、より遅い高眼圧症の進行速度を経験する、

付記 6 9 に記載の方法。

【 0 2 7 4 】

(付記 7 1)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における眼圧上昇の進行を減少させる方法。

【 0 2 7 5 】

(付記 7 2)

前記対象は前記化合物を投与した場合に、
a) 前記化合物を投与しなかった場合、または、
b) 眼の治療としてステロイドを投与した場合に、
前記対象が経験する眼圧上昇の進行速度と比較して、より遅い眼圧上昇の進行速度を経験する、

付記 7 1 に記載の方法。

【 0 2 7 6 】

(付記 7 3)

前記ステロイドはグルココルチコイドである、付記 7 0 または 7 2 に記載の方法。

【 0 2 7 7 】

(付記 7 4)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における少なくとも 1 つの炎症促進転写因子の転写抑制を誘導する方法。

【 0 2 7 8 】

(付記 7 5)

10

20

30

40

50

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における少なくとも 1 つのグルコルチコイド応答配列の転写活性化を減少させる方法。

【 0 2 7 9 】

(付記 7 6)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を対象に投与することを含む、治療を必要とする対象における少なくとも 1 つの炎症促進転写因子の転写抑制を誘導し、かつ少なくとも 1 つのグルコルチコイド応答配列の転写活性化を減少させる方法。

【 0 2 8 0 】

(付記 7 7)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における、眼の治療としてのステロイドの少なくとも 1 つの負の副作用を減少させる方法。

【 0 2 8 1 】

(付記 7 8)

有効量の付記 1 ～ 1 1 または 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、前記対象における眼圧を約 2 1 mm H g 以下に維持する方法。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

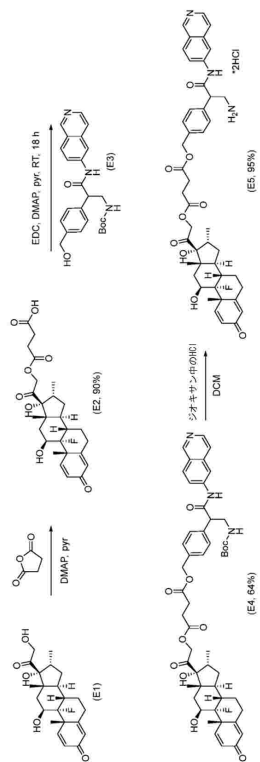


Fig. 1

【図 2】

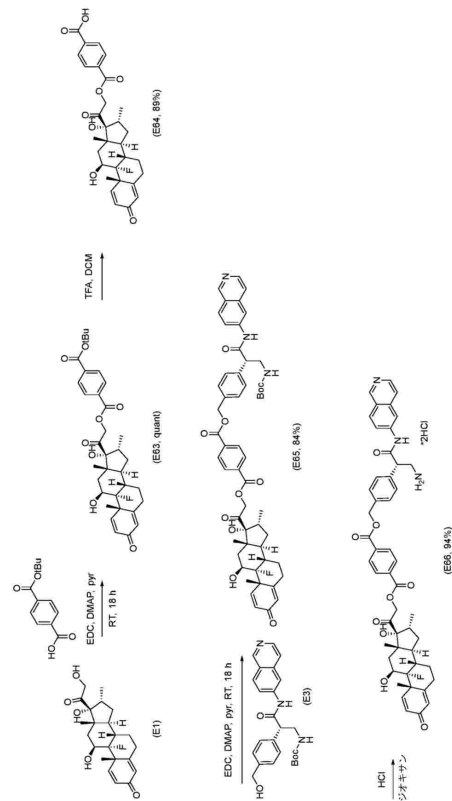


Fig. 2

【図 3】

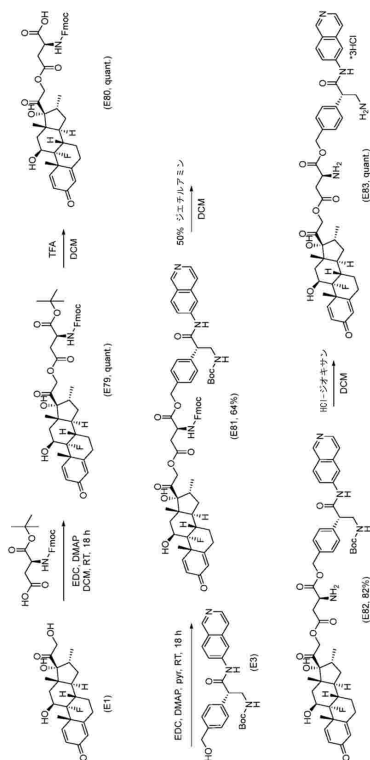


Fig. 3

【図 4】

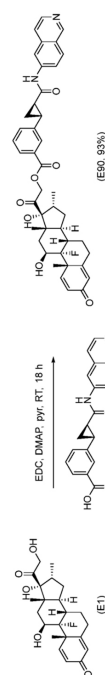


Fig. 4

10

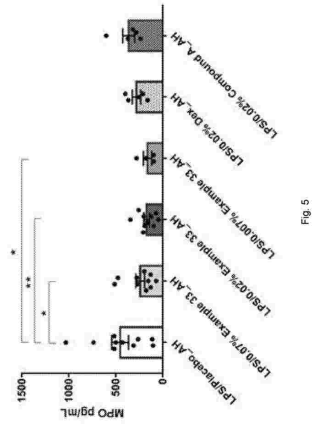
20

30

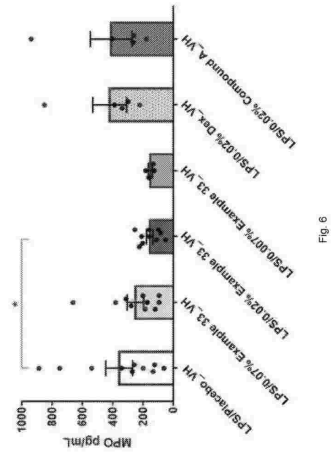
40

50

【図 5】



【図 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 アメリカ合衆国 2 7 5 1 4 ノースカロライナ州 チャペルヒル ヒルクレストサークル 2 1 2

カールソン、エリック

アメリカ合衆国 9 2 6 1 4 カリフォルニア州 アーバイン スイート 1 4 0 0 メインストリート
2 0 3 0

(72)発明者 コブジンスキー、ケイシー

アメリカ合衆国 2 7 5 1 6 ノースカロライナ州 チャペルヒル グレンヘイブンドライブ 1 0 6

(72)発明者 スターディバント、ジル エム

アメリカ合衆国 2 7 5 1 6 ノースカロライナ州 チャペルヒル クローフォードダイアリーロー
ド 3 9 3 0

(72)発明者 リコロウィック、シンシア エル

アメリカ合衆国 2 7 6 1 7 ノースカロライナ州 ローリー ブリトデールレーン 8 5 1 0 ナンバ
ー 2 0 1

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 7 3 5 3 0 (U S , A 1)

特表 2 0 1 2 - 5 2 5 3 8 6 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 1 5 7 3 9 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 0 7 5 4 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 0 7 5 0 (J P , A)

特表 2 0 1 1 - 5 2 9 0 7 4 (J P , A)

米国特許第 3 1 9 3 4 5 9 (U S , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 J

A 6 1 K

A 6 1 P

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