

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6820313号
(P6820313)

(45) 発行日 令和3年1月27日 (2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月6日 (2021.1.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 237/38 (2006.01)

C O 7 C 237/38 C S P

C O 7 C 237/40 (2006.01)

C O 7 C 237/40

C O 7 D 209/08 (2006.01)

C O 7 D 209/08

C O 7 D 213/75 (2006.01)

C O 7 D 213/75

C O 7 D 215/38 (2006.01)

C O 7 D 215/38

請求項の数 19 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-503202 (P2018-503202)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月23日 (2015.7.23)
 (65) 公表番号 特表2018-529639 (P2018-529639A)
 (43) 公表日 平成30年10月11日 (2018.10.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/041767
 (87) 国際公開番号 W02017/014788
 (87) 国際公開日 平成29年1月26日 (2017.1.26)
 審査請求日 平成30年7月23日 (2018.7.23)

前置審査

(73) 特許権者 520059188
 カルジェント バイオテクノロジー カン
 パニー, リミテッド
 台湾 11047 タイペイ・シティ,
 シンイ ディストリクト, ソンチー ロ
 ード, ナンバー 1, 24 エフ
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

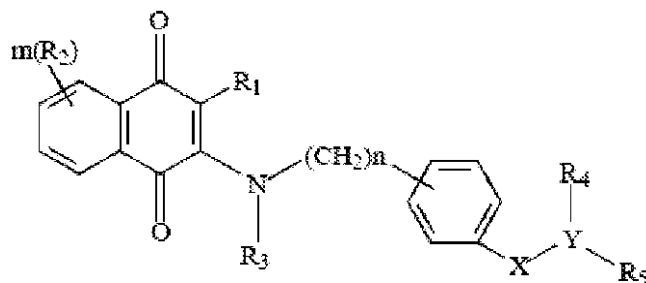
(54) 【発明の名称】 アミノナフトキノン化合物、および疾患におけるユビキチン化-プロテアソーム系をブロックするための薬学的組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

【化 111】



(I)

を有する化合物、またはその互変異性体、エナンチオマー、立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩であって、ここで

R₁ は、ハロゲンであり ;

各 R₂ は、同じであるかまたは異なり、H、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、NH₂、NO₂、C₁₋₁₀ アルキルオキシ、C₁₋₁₀ ア

ルキルチオ、 C_{1-10} アルキルアミノ、 C_{1-10} アルキルオキシ C_{1-10} アルキル、 OH もしくは CN 、 C_{6-10} アリールまたは N 、 O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C_{5-7} 複素環式を表し；

R_3 は、H であり；

R_4 は、H であり；

R_5 は、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-7} 複素環式環であって O ； N および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C_{5-7} 複素環式環、または C_{10-12} 縮合複素環式環であって O ； N および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C_{10-12} 縮合複素環式環であり、シクロアルキル、アリール、複素環式環および縮合複素環式環の各々は、置換されていないか、あるいは 1 ~ 3 個の、 OH ；ハロゲン； NH_2 ； NO_2 、 CN 、 C_{1-10} アルキル； C_{2-10} アルケニル； C_{2-10} アルキニル； C_{1-10} アルキルオキシ； C_{5-10} ヘテロアリールであって N 、 O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、置換されていないか、または C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 もしくは NO_2 で置換されている C_{5-10} ヘテロアリール； $-S(O)_2$ -フェニルであって、ここで該フェニルは、置換されていないかまたはハロゲン、 OH 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルもしくは C_{1-10} アルキルオキシで置換されている $-S(O)_2$ -フェニル； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)$ -フェニルであって、ここで該フェニルは、置換されていないかまたは OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルもしくは C_{1-10} アルキルオキシからなる群より選択される 1 ~ 5 個の同じかもしくは異なる置換基で置換されている $-C(O)$ -フェニル； $-C(O)NR_aR_b$ ； $NHS(O)_2$ フェニルであって、ここでフェニルは、 OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルもしくは C_{1-10} アルキルオキシが必要に応じて置換されている $NHS(O)_2$ フェニル； C_{1-10} アルキレン-ヘテロアリール； $-S(O)_2$ -ヘテロアリール； $-S(O)_2$ -複素環式環； $-S(O)_2N(H)$ -ヘテロアリール； $-アルキレン-N(H)$ -ヘテロアリール；複素環式環であって、置換されていないかまたは C_{1-10} アルキルで置換されている複素環式環で置換され；そして

R_a および R_b は、同じであるかまたは異なり、 H ； OH ；アルキル；アルケニル；アルキニル；アルキルオキシ；シクロアルキル；ヘテロシクリル；アルキレンアミノ；アルキレン- N -(アルキル) $_2$ ；アリールであって、置換されていないかまたは OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシもしくはヘテロアリールで置換されているアリール；ヘテロアリールであって、置換されていないかまたは OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、アルキル、アルケニル、アルキニルもしくはアルキルオキシで置換されているヘテロアリール；アルキレン-ヘテロアリール；あるいは置換されていないかまたはアルキルで置換されているアルキレン-ヘテロシクリルを独立して表し；

X は、 $-C(O)$ であり；

Y は、N であり；

m は、0 ~ 3 の整数であり；そして

n は、1 ~ 7 の整数である、

化合物、またはその互変異性体、エナンチオマー、立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

m は、0 であり； R_1 は、ハロゲンであり； n は、1 ~ 4 のうちの任意の整数であり； R_3 は、 H であり； X は、 $C(O)$ であり； R_4 は、 H であり；そして R_5 は、 OH ； C_{3-8} シクロアルキル；フェニルであって、置換されていないかまたは OH 、 CN 、ハロゲン、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルピペラジニルから選択される 1 ~ 3 個の同じかもしくは異なる置換基で置換されているフェニル； C_{1-6} アルキルピペラジニル； C_{1-6}

10

20

30

40

50

アルキルピリジニル； C_{1-6} アルキルピロリジニル；ピリジニル；ピリミジニル；ピラジニル；ピペラジニル；ピロリジニル；チアゾリル；ベンゾイミダゾリル；ピラゾリル；インダゾリル；ピラゾリル；キノリニル；インドリル； C_{1-4} インドリル；インダゾリル；アザインドリル；アザインダゾリル；デアザプリニル；インダニル；モルホリノイルもしくは C_{1-4} アルキルモルホリノイルであり、これらの各々は、置換されていないかまたはOH、CN、ハロゲンもしくは NH_2 から選択される1個、2個、もしくは3個の基で置換されている、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩。

【請求項3】

mは、0であり； R_1 は、ハロゲンであり；nは、1～2のうちの任意の整数であり； R_3 は、Hであり；Xは、C(O)であり； R_4 は、Hであり；そして R_5 は、OH； C_{3-8} シクロアルキル；ピリジニル；フェニルであって、1～3個の NH_2 、ハロゲン、OH、CNもしくは C_{1-4} アルキルピペラジニルで置換されているフェニル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているピリミジニル(pyrinidinyl)；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているピラジニル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているチアゾリル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているベンゾイミダゾリル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているピラゾリル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているインダゾリル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているキノリニル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているインドリル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているアザインダゾリル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているデアザプリニル；置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているインダニル；または置換されていないかもしくは NO_2 、 NH_2 もしくは C_{1-4} アルキルで置換されているモルホリノイルである、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩。

【請求項4】

4 - ((3 - ブロモ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ)メチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド；
 4 - ((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ)メチル) - N - (ピリミジン - 4 - イル)ベンズアミド；
 4 - ((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ)メチル) - N - (ピラジン - 2 - イル)ベンズアミド；
 N - (4 - ((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ)フェニル)ピコリンアミド；
 N - (4 - ((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ)フェニル)イソニコチンアミド；
 2 - クロロ - 3 - ((3 - ((ピリジン - 2 - イルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)ナフタレン - 1, 4 - ジオン；
 2 - クロロ - 3 - ((4 - ((ピリジン - 2 - イルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)ナフタレン - 1, 4 - ジオン；
 3 - ((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) - N - (ピリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド；
 4 - ((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ)メチル) - N - ヒドロキシベンズアミド；
 4 - ((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ)メチル) - N - (ピリジン - 2 - イル)ベンズアミド；

50

4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;
 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (1 H - インドール - 7 - イル) ベンズアミド ;
 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (1 H - インドール - 4 - イル) ベンズアミド ;
 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンズアミド ;
 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (1 H - インダゾール - 6 - イル) ベンズアミド ;
 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド ;
 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) ベンズアミド ;
 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ベンズアミド ; および
 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 から選択される化合物、またはその互変異性体もしくは立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩。

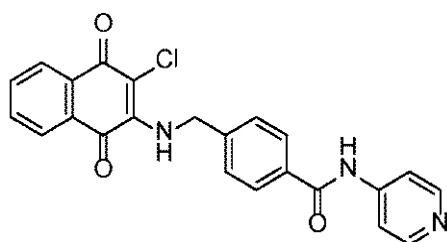
10

20

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩であって、4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (ピリジン - 4 - イル) ベンズアミドであり、以下の式：

【化 1 1 2】



30

を有する、化合物、またはその互変異性体もしくは立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

40

【請求項 7】

第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記第 2 の治療剤は、有糸分裂インヒビター、ビンカ・アルカロイドおよびペプシド；アントラサイクリン系抗生物質；ヌクレオシドアナログ；EGFR インヒビター；葉酸代謝拮抗剤；シスプラチン、カルボプラチンまたは HDAC インヒビターである、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記第 2 の治療剤は、コルチコステロイド、滑沢剤、角質溶解剤、ビタミン D₃ 誘導体、PUVA およびアントラリン、β₂ - アゴニスト、免疫抑制剤、NSAID、COX - 2

50

インヒビター、生物製剤、非ステロイド系カルシニューリンインヒビター、ステロイド系抗炎症剤、5 - アミノサリチル酸、DMARD、硫酸ヒドロキシクロロキン、炎症モジュレーター、B細胞活動に干渉する薬剤またはペニシラミンである、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

PCTK1、ROCK2、CSNK1D、JNK1、JNK3、RIOK2および/またはDYRK1Bを阻害するための請求項6に記載の薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、細胞または被験体に投与されることを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項11】

新生物疾患を処置するための組成物であって、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩を含み、該組成物は、細胞または被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

10

【請求項12】

前記新生物疾患は、良性腫瘍またはがんである、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記がんは、神経芽腫；肺がん；胆管がん；非小細胞肺癌；肝細胞癌；頭頸部扁平上皮癌；子宮頸部扁平上皮癌；リンパ腫；鼻咽頭癌；胃がん（gastric cancer）；結腸がん；子宮頸癌；胆嚢がん；前立腺がん；乳がん；精巣胚細胞腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；甲状腺がん；基底細胞癌；消化管間質がん；肝芽腫；子宮内膜がん；卵巣がん；膵臓がん；腎細胞がん、カボジ肉腫、慢性白血病、肉腫、直腸がん、咽頭がん、黒色腫、結腸がん、膀胱がん、肥満細胞腫、乳癌、乳腺癌、咽頭扁平上皮癌、精巣がん、消化管がん、または胃がん（stomach cancer）および尿路上皮がんからなる群より選択される、請求項12に記載の組成物。

20

【請求項14】

炎症性障害または自己免疫障害を処置するための組成物であって、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは立体異性体、またはその溶媒和物もしくは薬学的に受容可能な塩を含み、該組成物は、細胞または被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項15】

前記炎症性障害または自己免疫障害は、再狭窄、炎症、関節リウマチ、炎症に起因する組織傷害、過剰増殖性疾患、重篤な乾癬もしくは乾癬性関節炎、筋消耗性疾患、慢性感染性疾患、異常免疫応答、不安定プラークが関わる状態、虚血状態に関連する傷害、およびウイルス感染もしくは増殖である、請求項14に記載の組成物。

30

【請求項16】

神経変性疾患を処置するための組成物であって、請求項1に記載の化合物を含み、該組成物は、細胞または被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項17】

前記神経変性疾患は、ALS、パーキンソン病、アルツハイマー病、またはハンチントン病である、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

代謝障害を処置するための組成物であって、請求項1に記載の化合物を含み、該組成物は、細胞または被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

40

【請求項19】

前記代謝障害は、糖尿病、高血圧症、コレステロール、上昇したトリグリセリドレベル、空腹時血糖値異常もしくはインスリン抵抗性である、請求項18に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、障害の治療のための新薬標的の同定に関する。特に、本発明は、疾患におけ

50

るユビキチン化 - プロテアソーム系をブロックするための低細胞毒性を有する新薬標的に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

がんは、身体中の細胞が制御不能に増殖する疾患である。現在のがん処置方法の大部分は、ヒト身体に重篤な全身毒性を生じる。放射線療法および化学療法はともに、宿主にとって有害な効果を有し、顕著な病的状態および死亡率を引き起こす。よって、がんを処置し、腫瘍増殖を防止するための非侵襲性のかつ非毒性の方法が当該分野で必要である。しかし、がんは、有効には治癒され得ない。従って、がんを有効に処置するが、低細胞毒性を有する化合物を開発することが必要である。

10

【0003】

炎症は、哺乳動物を病原体の侵入から防御する機構である。しかし、一過性の炎症は、哺乳動物を感染から防御するために必要である一方で、制御されない炎症は、組織損傷を引き起こし、多くの病気の根底にある原因である。炎症は、代表的には、T細胞抗原レセプターへの抗原の結合によって開始される。T細胞による抗原結合は、カルシウムイオンチャネル（例えば、 Ca^{2+} 放出により活性化される Ca^{2+} チャネル（CRAC））を介して細胞へのカルシウム流入を開始する。カルシウムイオン流入は、翻って、これらの細胞の活性化およびサイトカイン生成によって特徴付けられる炎症応答をもたらすシグナル伝達カスケードを開始する。IL-2以外の炎症促進性サイトカインの過剰生成はまた、多くの自己免疫疾患に関わっている。従って、炎症性障害、アレルギー性障害および自己免疫障害の処置または防止のために現在使用されている薬物の欠点のうちの1もしくはこれより多くを克服する新薬が継続して必要である。

20

【0004】

プロテアソームは、細胞が特定のタンパク質の濃度を調節しかつ誤って折りたたまれたタンパク質を分解する主要な機構の一部である。プロテアソームは、全ての真核生物細胞に共通する大きな環形状または円筒形状のマルチ成分複合体である。プロテアソームは、核およびサイトゾルの中に位置し、細胞内タンパク質を選択的に分解する大きなマルチサブユニットプロテアーゼ複合体である。プロテアソームは、細胞周期、増殖、およびアポトーシスに關与する多くのタンパク質の分解において主要な役割を果たす。それらは、疎水性、塩基性、および酸性のアミノ酸残基のカルボキシル側にあるペプチド結合の加水分解を含む、少なくとも3種の別個のエンドペプチダーゼ活性を有する。プロテアソームは、それらのタンパク質分解活性を介して、いくつかの重要な細胞機能（DNA修復、細胞周期進行、シグナル伝達、転写、および抗原提示が挙げられる）に関わっている。

30

【0005】

プロテアソーム阻害は、がん処置において重要な新しいストラテジーを表す。米国特許第7,442,830号、同第8,003,819号および同第8,058,262号は、プロテアソームインヒビターとして有用なボロン酸およびボロン酸エステル化合物に関する。米国特許第8,389,564号は、がん、微生物疾患および/または炎症のような疾患または状態を処置および/または改善するために使用されるサリノスポラミドを提供する。WO 2010/005534は、プロテアソームのインヒビターとしての活性を有する化合物を提供する。

40

しかし、プロテアソームの新しいおよび/または改善されたインヒビターは、継続して必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第7,442,830号明細書

【特許文献2】米国特許第8,003,819号明細書

【特許文献3】米国特許第8,058,262号明細書

50

【特許文献4】米国特許第8,389,564号明細書

【特許文献5】国際公開第2010/005534号

【発明の概要】

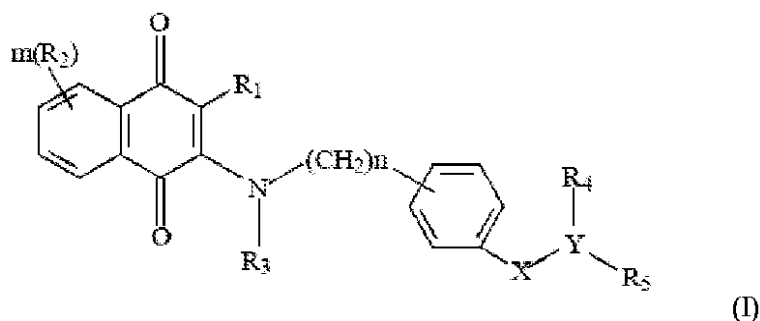
【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の要旨

本発明の一局面は、以下の式(I)：

【化1】



10

を有する化合物、またはその互変異性体、立体異性体もしくはエナンチオマー、またその溶媒和物、プロドラッグもしくは薬学的に受容可能な塩を提供することである。

【0008】

20

本発明の別の局面は、式(I)の化合物を含む薬学的組成物を提供することである。

【0009】

さらなる局面は、式(I)の化合物を、細胞または被験体に投与する工程を包含する、ITCH E3リガーゼを阻害するための方法を提供することである。

【0010】

別のさらなる局面は、式(I)の化合物を、細胞または被験体に投与する工程を包含する、がんを処置するための方法を提供することである。

【0011】

別のさらなる局面は、式(I)の化合物を、細胞または被験体に投与する工程を包含する、自己免疫障害を処置するための方法を提供することである。

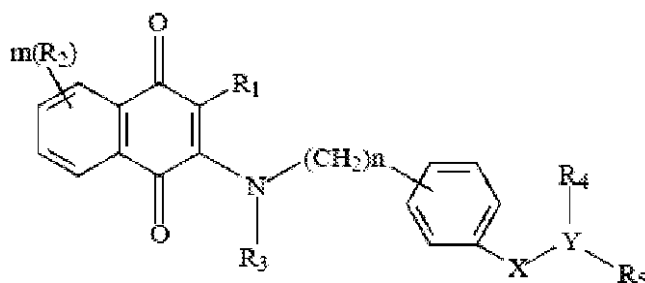
30

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

以下の式(I)：

【化111】



(I)

40

を有する化合物、またはその互変異性体、エナンチオマー、立体異性体、またはその溶媒和物、プロドラッグもしくは薬学的に受容可能な塩であって、ここで

R_1 は、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 NH_2 、 NO_2 、 OH もしくは CN であり；

各 R_2 は、同じであるかまたは異なり、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキルオキシ、 C_{1-10} ア

50

ルキルチオ、 C_{1-10} アルキルアミノ、 C_{1-10} アルキルオキシ C_{1-10} アルキル、 OH もしくは CN 、 C_{6-10} アリールまたは N 、 O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C_{5-7} 複素環式を表し；

R_3 は、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 NH_2 、 NO_2 、 OH もしくは CN であり；

Y が $-N-$ である場合、 R_4 は、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 NH_2 、 NO_2 、 OH もしくは CN であるか、または Y が $-C-$ である場合、 R_4 は、結合される炭素原子および R_5 と一緒になって、 O 、 N および S から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する縮合二環式環を形成し；

R_5 は、非存在、 OH 、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-7} 複素環式環であって O 、 N および S から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C_{5-7} 複素環式環、または C_{10-12} 縮合複素環式環であって O 、 N および S から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C_{10-12} 縮合複素環式環であり、シクロアルキル、アリール、複素環式環および縮合複素環式環の各々は、置換されていないか、あるいは 1 ~ 3 個の、 OH ；ハロゲン； NH_2 ； NO_2 、 CN 、 C_{1-10} アルキル； C_{2-10} アルケニル； C_{2-10} アルキニル； C_{1-10} アルキルオキシ； C_{5-10} ヘテロアリールであって N 、 O および S からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、置換されていないか、または C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 もしくは NO_2 で置換されている C_{5-10} ヘテロアリール； $-S(O)_2$ -フェニルであって、ここで該フェニルは、置換されていないかまたはハロゲン、 OH 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルもしくは C_{1-10} アルキルオキシで置換されている $-S(O)_2$ -フェニル； $-C(O)NHOH$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)$ -フェニルであって、ここで該フェニルは、置換されていないかまたは OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルもしくは C_{1-10} アルキルオキシからなる群より選択される 1 ~ 5 個の同じかもしくは異なる置換基で置換されている $-C(O)$ -フェニル； $-C(O)NR_aR_b$ ； $NHS(O)_2$ フェニルであって、ここでフェニルは、 OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルもしくは C_{1-10} アルキルオキシで必要に応じて置換されている $NHS(O)_2$ フェニル； C_{1-10} アルキレン-ヘテロアリール； $-S(O)_2$ -ヘテロアリール； $-S(O)_2$ -複素環式環； $-S(O)_2$ $N(H)$ -ヘテロアリール； $-$ アルキレン- $N(H)$ -ヘテロアリール；複素環式環であって、置換されていないかまたは C_{1-10} アルキルで置換されている複素環式環で置換され；そして

R_a および R_b は、同じであるかまたは異なり、 H ； OH ；アルキル；アルケニル；アルキニル；アルキルオキシ；シクロアルキル；ヘテロシクリル；アルキレンアミノ；アルキレン- N -(アルキル) $_2$ ；アリールであって、置換されていないかまたは OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシもしくはヘテロアリールで置換されているアリール；ヘテロアリールであって、置換されていないかまたは OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、アルキル、アルケニル、アルキニルもしくはアルキルオキシで置換されているヘテロアリール；アルキレン-ヘテロアリール；あるいは置換されていないかまたはアルキルで置換されているアルキレン-ヘテロシクリルを独立して表し；

X は、 $-C(O)$ 、 $-S(O)_2$ または $-NH-C(O)-$ であり；

Y は、 $-C-$ または $-N-$ であり；

m は、0 ~ 3 の整数であり；そして

n は、0 ~ 7 の整数である、

化合物、またはその互変異性体、エナンチオマー、立体異性体、またはその溶媒和物、プロドラッグもしくは薬学的に受容可能な塩。

(項目 2)

10

20

30

40

50

mは、0であり；R₁は、ハロゲンであり；nは、1～4のうちの任意の整数であり；R₃は、Hであり；Xは、C(O)であり；R₄は、Hであり；そしてR₅は、OH；C₃₋₈シクロアルキル；フェニルであって、置換されていないかまたはOH、CN、ハロゲン、NH₂もしくはC₁₋₄アルキルピペラジニルから選択される1～3個の同じかもしくは異なる置換基で置換されているフェニル；C₁₋₆アルキルピペラジニル；C₁₋₆アルキルピリジニル；C₁₋₆アルキルピロリジニル；ピリジニル；ピリミジニル；ピラジニル；ピペラジニル；ピロリジニル；チアゾリル；ベンゾイミダゾリル；ピラゾリル；インダゾリル；ピラゾリル；キノリニル；インドリル；C₁₋₄インドリル；インダゾリル；アザインドリル；アザインダゾリル；デアザプリニル；インダニル；モルホリノイルもしくはC₁₋₄アルキルモルホリノイルであり、これらの各々は、置換されていないかまたはOH、CN、ハロゲンもしくはNH₂から選択される1個、2個、もしくは3個の基で置換されている、項目1に記載の化合物。

10

(項目3)

mは、0であり；R₁は、ハロゲンであり；nは、1～2のうちの任意の整数であり；R₃は、Hであり；Xは、C(O)であり；R₄は、Hであり；そしてR₅は、OH；C₃₋₈シクロアルキル；ピリジニル；フェニルであって、1～3個のNH₂、ハロゲン、OH、CNもしくはC₁₋₄アルキルピペラジニルで置換されているフェニル；ピリミジニル(pyrinidiny l)、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；ピラジニル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；チアゾリル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；ベンゾイミダゾリル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；ピラゾリル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；インダゾリル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；チアゾリル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；キノリニル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；インドリル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；インダゾリル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；アザインダゾリル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；デアザプリニル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；インダニル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキル；またはモルホリノイル、置換されていないかもしくは置換されているNO₂、NH₂もしくはC₁₋₄アルキルである、項目1に記載の化合物。

20

30

(項目4)

mは、0であり；nは、0であり；Xは、C(O)であり；R₁は、ハロゲンもしくはC₁₋₄アルキルであり；R₃は、Hであり；R₄は、HもしくはC₁₋₄アルキルであり；そしてR₅は、ピリジニル、ピラジニル、もしくはピリミジニルである、項目1に記載の化合物。

40

(項目5)

mは、0であり；nは、0であり；Xは、C(O)であり；R₁は、ハロゲンであり；R₃は、Hであり；R₄は、Hであり；そしてR₅は、ピリジニル、ピラジニル、もしくはピリミジニルである、項目1に記載の化合物。

(項目6)

mは、0であり；nは、0であり；Xは、S(O)₂であり；R₁は、ハロゲンもしくはC₁₋₄アルキルであり；R₃は、Hであり；そしてR₄は、結合される窒素原子およびR₅と一緒に、縮合二環式環を形成し、好ましくは、該縮合二環式環は、インドリルまたはアザインドリルである、項目1に記載の化合物。

(項目7)

50

mは、0であり；nは、0であり；Xは、-NHC(O)-であり；R₁は、ハロゲンもしくはC₁₋₄アルキルであり；R₃は、Hであり；そしてR₄は、結合される窒素原子およびR₅と一緒に、ピリジニルを形成する、項目1に記載の化合物。

(項目8)

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) 安息香酸 ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - ヒドロキシベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド ;

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) ベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (3 - フルオロフェニル) ベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (4 - フルオロフェニル) ベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - フェニルベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (2 - フルオロフェニル) ベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド ;

N - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) ベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) ベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (3 - エチニルフェニル) ベンズアミド ;

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ベンズアミド ;

N - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) ベンズアミド ;

2 - (4 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ベンジルアミノ) - 3 - クロロナフタレン - 1 , 4 - ジオン ;

4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - シクロプロピルベンズアミド ;

4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - シクロペンチルベンズアミド ;

4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (1 H - インダゾール - 5 - イル) ベンズアミド ;

4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド ;

4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (5 - メチル - 3 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ;

2 - (4 - (3 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ベンジルアミノ) - 3 - クロロナフタレン - 1 , 4 - ジオン ;

10

20

30

40

50

[illegible]

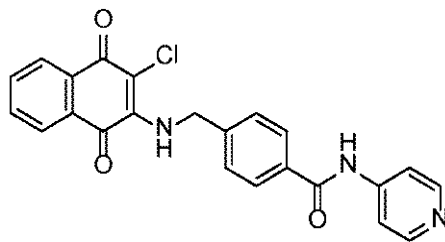
ノ) - N - (ピラジン - 2 - イル) ベンズアミド ;
 2 - ((4 - ((1 H - インドール - 1 - イル) スルホニル) フェニル) アミノ) - 3 -
 クロロナフタレン - 1 , 4 - ジオン ;
 2 - ((4 - ((1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) スルホニル) フェニ
 ル) アミノ) - 3 - クロロナフタレン - 1 , 4 - ジオン ;
 2 - ((4 - ((1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) スルホニル) フェニ
 ル) アミノ) - 3 - イソプロビルナフタレン - 1 , 4 - ジオン ;
 2 - クロロ - 3 - ((4 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
 - 1 - イル) スルホニル) フェニル) アミノ) ナフタレン - 1 , 4 - ジオン ;
 2 - ブロモ - 3 - ((4 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
 - 1 - イル) スルホニル) フェニル) アミノ) ナフタレン - 1 , 4 - ジオン ; および
 2 - クロロ - 3 - ((3 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
 - 1 - イル) スルホニル) - フェニル) アミノ) ナフタレン - 1 , 4 - ジオン ;
 から選択される、項目 1 に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは立体異性体、ま
 たはその溶媒和物、プロドラッグもしくは薬学的に受容可能な塩。

10

(項目 9)

4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) ア
 ミノ) メチル) - N - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミドであり、以下の式：

【化 1 1 2】



20

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 0)

項目 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

30

(項目 1 1)

第 2 の治療剤をさらに含む、項目 1 0 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 2)

前記第 2 の治療剤は、有糸分裂インヒビター（例えば、タキサン（好ましくは、パクリタ
 キセル、ドセタキセル）、ビンカ・アルカロイド（好ましくは、ビンブラスチン、ビンク
 リスチン、ビンデシンおよびビノレルビン）およびペブシド）；アントラサイクリン系抗
 生物質（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イ
 ダルビシン、バルルビシンおよびミトキサントロン）；ヌクレオシドアナログ（例えば、
 ゲムシタビン）；EGFR インヒビター（例えば、ゲフィチニブおよびエルロチニブ）；
 葉酸代謝拮抗剤（例えば、トリメトプリム、ピリメタミンおよびペメトレキセド）；シス
 プラチン、カルボプラチンまたはHDAC インヒビターである、項目 1 1 に記載の薬学的
 組成物。

40

(項目 1 3)

前記第 2 の治療剤は、コルチコステロイド、滑沢剤、角質溶解剤、ビタミン D₃ 誘導体、
 PUVA およびアントラリン、β₂ - アゴニスト、コルチコステロイド、免疫抑制剤、N
 SAID、COX - 2 インヒビター、生物製剤、非ステロイド系カルシニューリンインヒ
 ビター、ステロイド系抗炎症剤、5 - アミノサリチル酸、DMARD、硫酸ヒドロキシク
 ロロキン、炎症モジュレーター、B 細胞活動に干渉する薬剤またはベニシラミンである、
 項目 1 1 に記載の薬学的組成物。

(項目 1 4)

50

P C T K 1、R O C K 2、C S N K 1 D、J N K 1、J N K 3、R I O K 2 および / または D Y R K 1 B を阻害するための方法であって、該方法は、有効量の項目 1 に記載の化合物を、細胞または被験体に投与する工程を包含する方法。

(項 目 1 5)

新生物疾患を処置するための方法であって、該方法は、有効量の項目 1 に記載の化合物を、細胞または被験体に投与する工程を包含する方法。

(項 目 1 6)

前記新生物疾患は、良性腫瘍またはがんである、項目 1 5 に記載の方法。

(項 目 1 7)

前記がんは、神経芽腫；肺がん；胆管がん；非小細胞肺癌；肝細胞癌；頭頸部扁平上皮癌；子宮頸部扁平上皮癌；リンパ腫；鼻咽頭癌；胃がん (g a s t r i c c a n c e r) ；結腸がん；子宮頸癌；胆嚢がん；前立腺がん；乳がん；精巣胚細胞腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；甲状腺がん；基底細胞癌；消化管間質がん；肝芽腫；子宮内膜がん；卵巣がん；膵臓がん；腎細胞がん、カボジ肉腫、慢性白血病、肉腫、直腸がん、咽頭がん、黒色腫、結腸がん、膀胱がん、肥満細胞腫、乳癌、乳腺癌、咽頭扁平上皮癌、精巣がん、消化管がん、または胃がん (s t o m a c h c a n c e r) および尿路上皮がんからなる群より選択される、項目 1 6 に記載の方法。

(項 目 1 8)

炎症性障害または自己免疫障害を処置するための方法であって、該方法は、有効量の項目 1 に記載の化合物を、細胞または被験体に投与する工程を包含する方法。

(項 目 1 9)

前記炎症性障害または自己免疫障害は、再狭窄、炎症、関節リウマチ、炎症に起因する組織傷害、過剰増殖性疾患、重篤な乾癬もしくは乾癬性関節炎、筋消耗性疾患、慢性感染性疾患、異常免疫応答、不安定プラークが関わる状態、虚血状態に関連する傷害、およびウイルス感染もしくは増殖である、項目 1 8 に記載の方法。

(項 目 2 0)

神経変性疾患を処置するための方法であって、該方法は、有効量の項目 1 に記載の化合物を、細胞または被験体に投与する工程を包含する方法。

(項 目 2 1)

前記神経変性疾患は、A L S、パーキンソン病、アルツハイマー病、またはハンチントン病である、項目 2 0 に記載の方法。

(項 目 2 2)

代謝障害を処置するための方法であって、該方法は、有効量の項目 1 に記載の化合物を、細胞または被験体に投与する工程を包含する方法。

(項 目 2 3)

前記代謝障害は、糖尿病、高血圧症、コレステロール、上昇したトリグリセリドレベル、空腹時血糖値異常もしくはインスリン抵抗性である、項目 2 2 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 2 】

【図 1】 図 1 は、本発明の M P T 0 L 0 5 6 が I T C H 自己ユビキチン化を効率的にブロックすることを示す。

【 0 0 1 3 】

【図 2】 図 2 は、M P T 0 L 0 5 6 が 0 . 5 μ m および 5 μ m の濃度で、I T C H のインビボでの自己ユビキチン化をブロックすることを示す。

【 0 0 1 4 】

【図 3】 図 3 は、ヒト P R M I 8 2 2 6 多発性骨髄腫異種移植片モデルにおける M P T 0 L 0 5 6 の抗がん活性を示す。

【 0 0 1 5 】

【図 4】 図 4 は、M P T 0 L 0 5 6 が動物の体重に有意に影響を及ぼさなかったことを示す。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 6 】

【図5】図5は、ヒトMDA-MB-231乳房腺癌(breast adenocarcinoma)異種移植片モデルにおけるMPT0L056の抗がん活性を示す。

【 0 0 1 7 】

【図6】図6は、MPT0L056が動物の体重に有意に影響を及ぼさなかったことを示す。

【 0 0 1 8 】

【図7】図7は、ヒトA2780卵巢腺癌異種移植片モデルにおけるMPT0L056の抗がん活性を示す。

【 0 0 1 9 】

【図8】図8は、MPT0L056が動物の体重に有意に影響を及ぼさなかったことを示す。

【 0 0 2 0 】

【図9】図9は、研究における個々の腫瘍増殖曲線を示す。

【 0 0 2 1 】

【図10】図10は、研究における個々の動物の体重変化を示す。

【 0 0 2 2 】

【図11】図11は、研究におけるマウスの個々のエンドポイントまでの時間を示す。

【 0 0 2 3 】

【図12】図12は、TMU-HCT-116-e0001研究におけるメジアン腫瘍増殖を示す。

【 0 0 2 4 】

【図13】図13は、マウスRAW264.7マクロファージ細胞におけるIL-6生成に対するMPT0L056の効果を示す。

【 0 0 2 5 】

【図14】図14は、ヒトRAFLS細胞(関節リウマチ線維芽細胞様滑膜細胞)におけるIL-6生成に対するMPT0L056の効果を示す。

【 0 0 2 6 】

【図15】図15は、MPT0L056がアジュバント誘導性関節炎(AIA)モデルにおいて関節炎の発生を阻害することを、マイクロCTスキニングを使用して示す。

【 0 0 2 7 】

【図16】図16は、MPT0L056が足の浮腫において有意な低減を示すことを示す。

【 0 0 2 8 】

【図17】図17は、AIAモデルにおける骨密度(BMD)および骨塩量(BMC)の喪失を防止するためのMPT0L056での処置を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 9 】

発明の詳細な説明

本発明は、疾患におけるユビキチン化-プロテアソーム系をブロックするための低細胞毒性を有する新たな化合物に関する。よって、これらの化合物は、がん、炎症性障害および自己免疫障害が挙げられるが、これらに限定されない障害を処置するために使用され得る。

【 0 0 3 0 】

定義および用語

本明細書で具体的に定義されない用語は、開示および状況に鑑みて当業者によってこれらの用語に与えられる意味に従って理解されるものとする。しかし、本明細書で使用される場合、そうでないと特定されなければ、以下の用語は、以下の取り決めに従って示される意味を有する。

【 0 0 3 1 】

10

20

30

40

50

用語「1つの、ある (a) 」および「1つの、ある (a n) 」とは、1もしくはこれより多いことを意味する。

【 0 0 3 2 】

用語「疾患 (d i s e a s e) 」および「障害 (d i s o r d e r) 」は、本明細書では、交換可能に使用され得る。

【 0 0 3 3 】

用語「処置 (t r e a t m e n t) 」および「処置する (t r e a t i n g) 」とは、防止的な、すなわち、予防的な、または治療的な、すなわち、治癒的および/または緩和的な、処置をともに包含する。従って、用語「処置」および「処置する」は、上記の状態を、特に、明白な形態で既に発生させている患者の治療的処置を含む。治療的処置は、その特定の適応症の症状を軽減するために、対症療法であり得るか、あるいはその適応症の状態を逆転させるかもしくは部分的に逆転させるため、または上記疾患の進行を止めるかもしくは遅らせるための、原因処置であり得る。従って、本発明の化合物、組成物および方法は、例えば、ある期間にわたる治療的処置として、および長期治療のために、使用され得る。さらに、上記用語「処置」および「処置する」は、予防的処置、すなわち、本明細書上記で言及された状態を発生させるリスクにある患者の処置、従って、上記リスクを低減させる処置を包含する。

10

【 0 0 3 4 】

用語「治療上有効な量 (t h e r a p e u t i c a l l y e f f e c t i v e a m o u n t) 」とは、(i) 上記特定の疾患または状態を処置または防止する、(i i) 上記特定の疾患または状態の1もしくはこれより多くの症状を和らげる、改善する、または除去する、あるいは(i i i) 本明細書で記載される特定の疾患または状態の1もしくはこれより多くの症状の発生を防止するかまたは遅らせる、本発明の化合物の量を意味する。

20

【 0 0 3 5 】

用語「置換され (s u b s t i t u t e d) 」とは、本明細書で使用される場合、指定される原子、ラジカルまたは部分の上のいずれか1個もしくはこれより多くの水素が、その原子の通常の原子価を超えない条件で、そしてその置換が、受容可能に安定な化合物を生じる条件で、示される基からの選択物で置き換えられることを意味する。

【 0 0 3 6 】

用語「薬学的に受容可能な (p h a r m a c e u t i c a l l y a c c e p t a b l e) 」とは、医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、または他の問題もしくは合併症なしでヒトおよび動物の組織と接触した状態での使用に適しており、かつ妥当な利益/リスク比で釣り合っている、それらの化合物、物質、組成物、および/または剤形に言及するために本明細書で使用される。

30

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に受容可能な塩 (p h a r m a c e u t i c a l l y a c c e p t a b l e s a l t) 」とは、開示される化合物の誘導体であって、ここでその親化合物がその酸塩または塩基塩を作製することにより改変されるものに言及する。薬学的に受容可能な塩の例としては、アミン、ピリジン、ピリミジンおよびキナゾリンのような塩基性残基の無機酸塩もしくは有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリ塩もしくは有機物塩などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される場合、用語「立体異性体 (s t e r e o i s o m e r) 」とは、空間中でのそれらの原子の配向においてのみ異なる個々の分子の全ての異性体に関する一般的用語である。それは、互いの鏡像 (ジアステレオ異性体) でない、1より多くのキラル中心を有する化合物のエナンチオマーおよび異性体を包含する。

【 0 0 3 9 】

用語「キラル中心 (c h i r a l c e n t e r) 」とは、4種の異なる基が結合されている炭素原子をいう。

50

【 0 0 4 0 】

用語「エナンチオマー (e n a n t i o m e r) 」および「エナンチオマーの (e n a n t i o m e r i c) 」とは、その鏡像に対して重ね合わせできず、従って、光学的に活性であり、ここでそのエナンチオマーが一方向に偏光面を回転させ、その鏡像化合物が反対方向に偏光面を回転させる分子をいう。

【 0 0 4 1 】

用語「ラセミ (r a c e m i c) 」とは、光学的に不活性である、エナンチオマーの等重量部の混合物をいう。

【 0 0 4 2 】

用語「分割 (r e s o l u t i o n) 」とは、ある分子の2つのエナンチオマー形態のうちの一方の分離または濃縮または枯渇をいう。

10

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される場合、ハロまたはハロゲンとは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードをいう。

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル (a l k y l) 」とは、特定の数の炭素原子を含む直鎖状または分枝状の炭化水素鎖をいう。例えば、「 $C_1 - C_6$ アルキル ($C_1 - C_6$ a l k y l) 」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状および分枝状の非環式炭化水素から選択される。代表的な直鎖 $C_1 - C_6$ アルキル基としては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、および-n-ヘキシルが挙げられる。代表的な分枝状 $C_1 - C_6$ アルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、-ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、および3, 3-ジメチルブチルが挙げられる。

20

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル (a l k e n y l) 」とは、特定の数の炭素原子および1もしくはこれより多くの二重結合を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖をいう。例えば、「 $C_2 - C_6$ アルケニル ($C_2 - C_6$ a l k e n y l) 」は、2 ~ 6 個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む直鎖および分枝状の非環式炭化水素から選択される。代表的な直鎖および分枝状の $C_2 - C_6$ アルケニル基としては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2, 3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、および3-ヘキセニルが挙げられる。

30

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用される場合、用語「アルキニル (a l k y n y l) 」とは、特定の数の炭素原子および1もしくはこれより多くの三重結合を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖をいう。例えば、「 $C_2 - C_6$ アルキニル ($C_2 - C_6$ a l k y n y l) 」は、2 ~ 6 個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む直鎖および分枝状の非環式炭化水素から選択される。代表的な直鎖および分枝状の $C_2 - C_6$ アルキニル基としては、-アセチレニル、-プロピニル、-1-ブチリル、-2-ブチリル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、-3-メチル-1-ブチニル、-4-ペンチニル、-1-ヘキシニル、-2-ヘキシニル、および-5-ヘキシニルが挙げられる。

40

【 0 0 4 7 】

n は整数 1 ~ n であり、単独でまたは別のラジカルとの組み合わせのいずれでも、用語「 $C_1 - n$ - アルキレン ($C_1 - n$ - a l k y l e n e) 」とは、1 ~ n 個の炭素原子を含む非環式の直鎖または分枝鎖の二価アルキルラジカルを示す。例えば、用語 $C_1 - 4$ -

50

アルキレン (C_{1-4} -alkylene) としては、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$ および $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ が挙げられる。

10

【0048】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル (cycloalkyl)」とは、 C_3 - C_{12} シクロアルキル、および好ましくは C_3 - C_8 シクロアルキルから選択される基をいう。代表的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、およびシクロノニルが挙げられる。

【0049】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル (heterocyclyl)」とは、O、S および N から各々選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む基であって、ここで各複素環式基は、その環系中に 4 ~ 10 個の原子を有し、そして上記基の環は、2 個の隣接する O 原子または S 原子を含まないものをいう。代表的なヘテロシクリル基としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、スルホラニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロキナゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリルおよびキノリジニルが挙げられる。

20

30

【0050】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ (alkoxy)」とは、特定の数の炭素原子を含む直線状または分枝状のアルコキシ基をいう。例えば、 C_{1-6} アルコキシは、少なくとも 1 個、および最大で 6 個の炭素原子を含む直線状または分枝状のアルコキシ基を意味する。本明細書で使用される場合の「アルコキシ」の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパ-2-オキシ、ブトキシ、ブタ-2-オキシ、2-メチルプロパ-1-オキシ、2-メチルプロパ-2-オキシ、ペントキシおよびヘキシルオキシ。結合点は、酸素原子上にあっても炭素原子上にあってもよい。

40

【0051】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルチオ (alkylthio)」(アルキルスルファニルともいわれる) は、直鎖または分枝状のアルキル基 (好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子、例えば、1 ~ 4 個の炭素原子を有する (C_1 - C_6 -アルキルチオ)) であって、アルキル基の中の任意の結合において硫黄原子を介して分子の残りに結合されるものをいう。 C_1 - C_4 -アルキルチオの例としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、イソブチルチオおよび tert-ブチルチオが挙げられる。 C_1 - C_6 -アルキルチオの例としては、 C_1 -

50

C₄ - アルキルチオに関して言及されるものとは別に、1 - ペンチルチオ、2 - ペンチルチオおよび3 - ペンチルチオ、1 - ヘキシルチオ、2 - ヘキシルチオおよび3 - ヘキシルチオ、ならびにこれらの位置異性体が挙げられる。

【0052】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシアルキル (alkoxyalkyl)」とは、- alk₁ - O - alk₂ 基であって、ここで alk₁ は、アルキルまたはアルケニルであり、かつ alk₂ は、アルキルまたはアルケニルであるものをいう。

【0053】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルアミノ (alkylamino)」とは、- - NRR' 基であって、ここで R はアルキルであり、R' は水素またはアルキルであるものをいう。

10

【0054】

本明細書で使用される場合、「アリール (aryl)」とは、C₆ - ₁₄ アリール、特に、C₆ - ₁₀ アリールから選択される基をいう。代表的な C₆ - ₁₄ アリール基としては、フェニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、アズレニル、ピフェニル、ピフェニレニルおよびフルオレニル基が挙げられる。

【0055】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール (heteroaryl)」とは、5 ~ 14 個の環原子；環状アレイの中で共有される6個、10個または14個のπ電子を有し；かつ炭素原子ならびに1個、2個または3個の酸素、窒素および/または硫黄ヘテロ原子を含む基をいう。ヘテロアリール基の例としては、以下が挙げられる：インダゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリル、トリアジニル、アゼピニル、オキサゼピニル、モルホリニル、チアゼピニル、ジアゼピニル、チアゾリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジニル、ベンゾチオフェニル、オキサゾロピリジニル、ベンゾフラニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、フタルイミド、ベンゾフラニル、ベンゾジアゼピニル、インドリル、インダニル、アザインダゾリル、デアザプリニルおよびイソインドリル。

20

30

【0056】

本明細書で使用される場合、用語「アミノ (amino)」または「アミノ基 (amino group)」とは、- - NH₂ をいう。

【0057】

本明細書で使用される場合、用語「必要に応じて置換され (optionally substituted)」とは、置換されていないかまたは1個もしくはこれより多くの置換基で置換されている基をいう。例えば、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、- - O - - C₁ - C₆ アルキル、- - O - - C₂ - C₆ アルケニル、および- - O - - C₂ - C₅ アルキニル基が、必要に応じて置換されていると言及される場合、それらは、置換されていてもよいし、置換されていなくてもよい。置換されている場合、それらは、ハロ、ハロ (C₁ - ₆) アルキル、(ハロ)₂ (C₁ - ₆) アルキル、(ハロ)₃ (C₁ - ₆) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁ - ₆ アルキル、C₂ - ₆ アルケニル、C₂ - ₆ アルキニル、アリール (C₁ - ₆) アルキル、アリール (C₂ - ₆) アルケニル、アリール (C₂ - ₆) アルキニル、シクロアルキル (C₁ - ₆) アルキル、ヘテロシクロ (C₁ - ₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - ₆) アルキル、アミノ (C₁ - ₆) アルキル、カルボキシ (C₁ - ₆) アルキル、アルコキシ (C₁ - ₆) アルキル、ニトロ、アミノ、ウレイド、シアノ、アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ、チオール、アルキルカルボニルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、アミノカルボニル、および C₁ - ₆ アルキルチオールからなる群より選択される基で置換され得る。好ましい必要に応じての置換基としては、

40

50

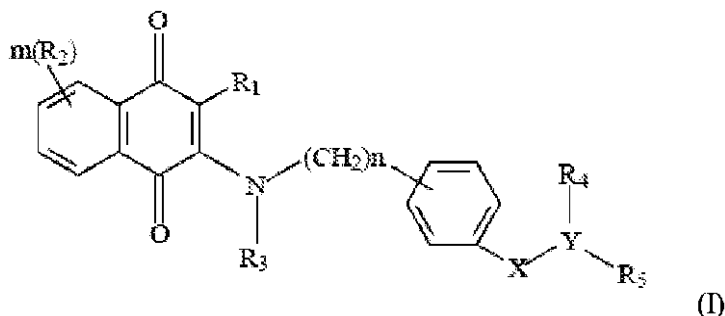
ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、(ハロ) $_2$ (C_{1-6}) アルキル、(ハロ) $_3$ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシル、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノが挙げられる。必要に応じて置換基の好ましい数は、1、2または3である。

【0058】

本発明の化合物またはその互変異性体もしくは立体異性体、またはその溶媒和物、プロドラッグもしくは薬学的に受容可能な塩

一局面において、本発明は、以下の式 (I) :

【化2】



10

を有する化合物またはその互変異性体、立体異性体もしくはエナンチオマー、またはその溶媒和物、プロドラッグもしくは薬学的に受容可能な塩であって、ここで

20

R_1 は、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 NH_2 、 NO_2 、 OH もしくは CN であり；

各 R_2 は、同じであるかまたは異なり、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、 C_{1-10} アルキルアミノ、 C_{1-10} アルキルオキシ C_{1-10} アルキル、 OH もしくは CN 、 C_{6-10} アリール、または C_{5-7} 複素環式であって N 、 O および S からなる群より選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する C_{5-7} 複素環式を表し；

R_3 は、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 NH_2 、 NO_2 、 OH もしくは CN であり；

Y が $-N-$ である場合、 R_4 は、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 NH_2 、 NO_2 、 OH もしくは CN であるか、または Y が $-C-$ である場合、 R_4 は、結合される炭素原子および R_5 と一緒になって、 O ； N および S から選択される 0~3 個のヘテロ原子を有する C_{5-7} 複素環式環もしくは O ； N および S から選択される 0~3 個のヘテロ原子を有するヘテロ縮合二環式環を形成し；

30

R_5 は、非存在、 OH 、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-7} 複素環式環であって O ； N および S から選択される 0~3 個のヘテロ原子を有する C_{5-7} 複素環式環、または C_{10-12} 縮合複素環式環であって O ； N および S から選択される 0~3 個のヘテロ原子を有する C_{10-12} 縮合複素環式環であり、シクロアルキル、アリール、複素環式環および縮合複素環式環の各々は、置換されていないか、あるいは 1~3 個の、 OH ；ハロゲン； NH_2 ； NO_2 、 CN 、 C_{1-10} アルキル； C_{2-10} アルケニル； C_{2-10} アルキニル； C_{1-10} アルキルオキシ； C_{5-10} ヘテロアリールであって N 、 O および S からなる群より選択される 1~3 個のヘテロ原子を有し、置換されていないかまたは C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 もしくは NO_2 で置換されている C_{5-10} ヘテロアリール； $-S(O)_2-$ フェニルであって、ここで上記フェニルは、置換されていないかまたはハロゲン、 OH 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルもしくは C_{1-10} アルキルオキシで置換されている $-S(O)_2-$ フェニル； $-C(O)NHOH$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)-$ フェニルであって、ここでフェニルは置換されていないかまたは OH 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニルもしくは C_{1-10}

40

50

0 アルキルオキシからなる群より選択される 1 ~ 5 個の同じかもしくは異なる置換基で置換されている - C (O) - フェニル ; - C (O) N R _a R _b ; N H S (O) ₂ フェニルであって、ここでフェニルは、O H、ハロゲン、C N、N H ₂、N O ₂、C ₁ - ₁₀ アルキル、C ₂ - ₁₀ アルケニル、C ₂ - ₁₀ アルキニルもしくは C ₁ - ₁₀ アルキルオキシで必要に応じて置換されている N H S (O) ₂ フェニル ; C ₁ - ₁₀ アルキレン - ヘテロアリール ; - S (O) ₂ - ヘテロアリール ; - S (O) ₂ - 複素環式環 ; - S (O) ₂ N (H) - ヘテロアリール ; - アルキレン - N (H) - ヘテロアリール ; 置換されていないかもしくは C ₁ - ₁₀ アルキルで置換されている複素環式環で置換され ; そして

R _a および R _b は、同じであるかまたは異なり、H ; O H ; アルキル ; アルケニル ; アルキニル ; アルキルオキシ ; シクロアルキル ; ヘテロシクリル (h e t e r o c y c l y l) ; アルキレンアミノ ; アルキレン - N - (アルキル) ₂ ; アリールであって、置換されていないかまたは O H、ハロゲン、C N、N H ₂、N O ₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシもしくはヘテロアリールで置換されているアリール ; ヘテロアリールであって、置換されていないかまたは O H、ハロゲン、C N、N H ₂、N O ₂、アルキル、アルケニル、アルキニルもしくはアルキルオキシで置換されているヘテロアリール ; アルキレン - ヘテロアリール ; あるいは置換されていないかまたはアルキルで置換されているアルキレン - ヘテロシクリルを独立して表し ;

X は、- C (O)、- S (O) ₂ または - N H - C (O) - であり ;

Y は、- C - または - N - であり ;

m は、0 ~ 3 の整数であり ; そして

n は、0 ~ 7 の整数である、

化合物またはその互変異性体、立体異性体もしくはエナンチオマー、またはその溶媒和物、プロドラッグもしくは薬学的に受容可能な塩を提供する。

【 0 0 5 9 】

式 (I) のいくつかの実施形態において、m は、0 であり ; R ₁ は、ハロゲンであり ; n は、1 ~ 4 のうちの任意の整数であり ; R ₃ は、H であり ; X は、- C (O) - であり ; Y は、- N - であり ; R ₄ は、H であり ; そして R ₅ は、O H ; C ₃ - ₈ シクロアルキル ; フェニルであって、置換されていないかまたは O H、C N、ハロゲン、N H ₂ もしくは C ₁ - ₄ アルキルピペラジニルから選択される 1 ~ 3 個の同じかまたは異なる置換基で置換されているフェニル ; C ₁ - ₆ アルキルピペラジニル ; C ₁ - ₆ アルキルピリジニル ; C ₁ - ₆ アルキルピロリジニル ; ピリジニル ; ピリミジニル ; ピラジニル ; ピペラジニル ; ピロリジニル ; チアゾリル ; ベンゾイミダゾリル ; ピラゾリル ; インダゾリル ; ピラゾリル ; キノリニル ; インドリル ; C ₁ - ₄ インドリル ; インダゾリル ; アザインドリル ; アザインダゾリル ; デアザブリニル ; インダニル ; モルホリノイル (m o r p h o l i n o y l) もしくは C ₁ - ₄ アルキルモルホリノイルであり、これらの各々は、置換されていないかまたは O H、C N、ハロゲンもしくは N H ₂ から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の基で置換されている。

【 0 0 6 0 】

式 (I) のいくつかの実施形態において、m は、0 であり ; R ₁ は、ハロゲンであり ; n は、1 ~ 2 のうちのいずれかの整数であり ; R ₃ は、H であり ; X は、- C (O) であり ; Y は、- N - であり ; R ₄ は、H であり ; そして R ₅ は、O H ; C ₃ - ₈ シクロアルキル ; ピリジニル ; フェニルであって、1 ~ 3 個の N H ₂、ハロゲン、O H、C N もしくは C ₁ - ₄ アルキルピペラジニルによって置換されているフェニル ; ピリミジニル (p y r i n i d i n y l)、置換されていないかもしくは置換されている N O ₂、N H ₂ もしくは C ₁ - ₄ アルキル ; ピラジニル、置換されていないかもしくは置換されている N O ₂、N H ₂ もしくは C ₁ - ₄ アルキル ; チアゾリル、置換されていないかもしくは置換されている N O ₂、N H ₂ もしくは C ₁ - ₄ アルキル ; ベンゾイミダゾリル、置換されていないかもしくは置換されている N O ₂、N H ₂ もしくは C ₁ - ₄ アルキル ; ピラゾリル、置換されていないかもしくは置換されている N O ₂、N H ₂ もしくは C ₁ - ₄ アルキル ; インダゾリル、置換されていないかもしくは置換されている N O ₂、N H ₂ もしくは C ₁ - ₄ アルキル ;

₄ アルキル；チアゾリル、置換されていないかもしくは置換されている NO₂、NH₂ もしくは C₁ - ₄ アルキル；キノリニル、置換されていないかもしくは置換されている NO₂、NH₂ もしくは C₁ - ₄ アルキル；インドリル、置換されていないかもしくは置換されている NO₂、NH₂ もしくは C₁ - ₄ アルキル；インダゾリル、置換されていないかもしくは置換されている NO₂、NH₂ もしくは C₁ - ₄ アルキル；アザインダゾリル、置換されていないかもしくは置換されている NO₂、NH₂ もしくは C₁ - ₄ アルキル；デアザプリニル、置換されていないかもしくは置換されている NO₂、NH₂ もしくは C₁ - ₄ アルキル；インダニル、置換されていないかもしくは置換されている NO₂、NH₂ もしくは C₁ - ₄ アルキル；またはモルホリノイル、置換されていないかもしくは置換されている NO₂、NH₂ もしくは C₁ - ₄ アルキルである。

10

【0061】

式 (I) のいくつかの実施形態において、m は、0 であり；n は、0 であり；X は、-C(O)- であり；Y は、-N- であり；R₁ は、ハロゲンまたは C₁ - ₄ アルキルであり；R₃ は、H であり；R₄ は、H または C₁ - ₄ アルキルであり、そして R₅ は、ピリジニル、ピラジニル、もしくはピリミジニルである。

【0062】

式 (I) のいくつかの実施形態において、m は、0 であり；n は、0 であり；X は、-C(O)- であり；Y は、-N- であり；R₁ は、ハロゲンであり；R₃ は、H であり；R₄ は、H であり；そして R₅ は、ピリジニル、ピラジニル、またはピリミジニルである。

【0063】

式 (I) のいくつかの実施形態において、m は、0 であり；n は、0 であり；X は、-NH-C(O)- であり；Y は、-C- であり；R₁ は、ハロゲンまたは C₁ - ₄ アルキルであり；R₃ は、H であり；そして R₄ は、結合される炭素原子および R₅ と一緒になって、O から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C₅ - ₇ 複素環式環を形成する。好ましくは、縮合 C₅ - ₇ 複素環式環は、ピリジニルである。

20

【0064】

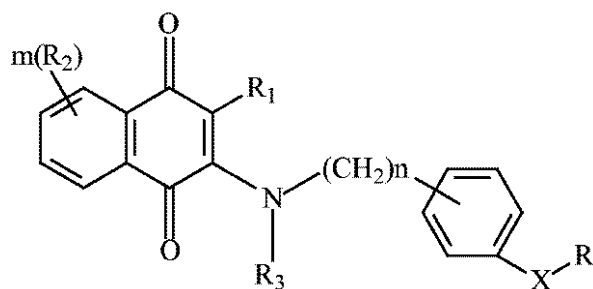
式 (I) のいくつかの実施形態において、m は、0 であり；n は、0 であり；X は、S(O)₂ であり；Y は、-N- であり；R₁ は、ハロゲンまたは C₁ - ₄ アルキルであり；R₃ は、H であり；そして R₄ は、結合される窒素原子および R₅ と一緒になって、縮合二環式環を形成する。好ましくは、上記縮合二環式環は、インドリルまたはアザインドリルである。

30

【0065】

式 (I) のいくつかの実施形態において、上記化合物としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

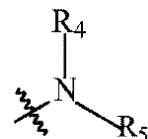
【化 3】



40

m は、0 であり；R₃ は、H であり；X は、C(O)- であり；そして R は、

【化 4】



である。

50

【化 5 - 1】

実施例 (化合物番号)	コード	番号	R ₁	(CH ₂) _n	R の構造
実施例 2 (1)	MPT0L016	19-1304	Cl	CH ₂	
実施例 3 (2)	MPT0L018	19-1312	Cl	CH ₂	
実施例 4 (3)	MPT0L019	19-1313	Cl	CH ₂	
実施例 5(4)	MPT0L055	31-324	Cl	CH ₂	
実施例 6 (5)	MPT0L056	31-326	Cl	CH ₂	
実施例 48 (6)	MPT0L080	19-1637	Br	CH ₂	
実施例 51 (7)	MPT0L101	31-482	Cl	CH ₂	
実施例 52 (8)	MPT0L076	31-396	Cl	CH ₂	
実施例 7 (9)	MPT0L081	19-1652	Cl	CH ₂	
実施例 8(10)	MPT0L082	19-1653	Cl	CH ₂	
実施例 9(11)	MPT0L083	19-1654	Cl	CH ₂	
実施例 10 (12)	MPT0L084	19-1655	Cl	CH ₂	
実施例 11 (13)	MPT0L085	19-1658B	Cl	CH ₂	
実施例 12 (14)	MPT0L086	19-1659	Cl	CH ₂	
実施例 13 (15)	MPT0L087	19-1666	Cl	CH ₂	
実施例 14 (16)	MPT0L088	19-1673	Cl	CH ₂	

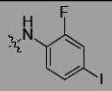
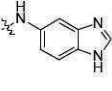
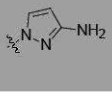
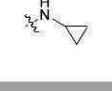
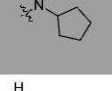
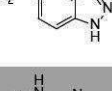
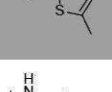
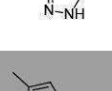
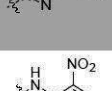
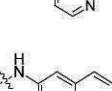
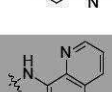
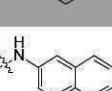
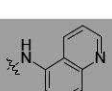
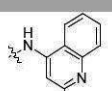
10

20

30

40

【化 5 - 2】

実施例 15 (17)	MPT0L092	19- 1678A	Cl	CH ₂	
実施例 16 (18)	MPT0L093	19-1703	Cl	CH ₂	
実施例 17 (19)	MPT0L094	19-1704	Cl	CH ₂	
実施例 18 (20)	MPT0L095	19-1705	Cl	CH ₂	
実施例 19 (21)	MPT0L096	19-1706	Cl	CH ₂	
実施例 20 (22)	MPT0L097	19-1708	Cl	CH ₂	
実施例 21 (23)	MPT0L098	19-1709	Cl	CH ₂	
実施例 22 (24)	MPT0L099	19- 1712A-2	Cl	CH ₂	
実施例 23 (25)	MPT0L100	19- 1712B	Cl	CH ₂	
実施例 24 (26)	MPT0L103	19- 1716B	Cl	CH ₂	
実施例 26 (28)	MPT0L108	19-1830- 2	Cl	CH ₂	
実施例 27 (29)	MPT0L109	19-1831	Cl	CH ₂	
実施例 28 (30)	MPT0L110	19-1834	Cl	CH ₂	
実施例 29 (31)	MPT0L111	19-1835	Cl	CH ₂	
実施例 30 (32)	MPT0L112	19-1854- 2	Cl	CH ₂	

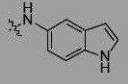
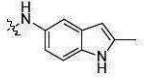
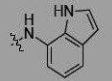
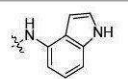
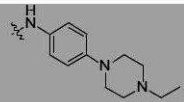
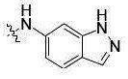
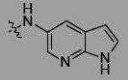
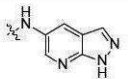
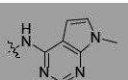
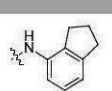
10

20

30

40

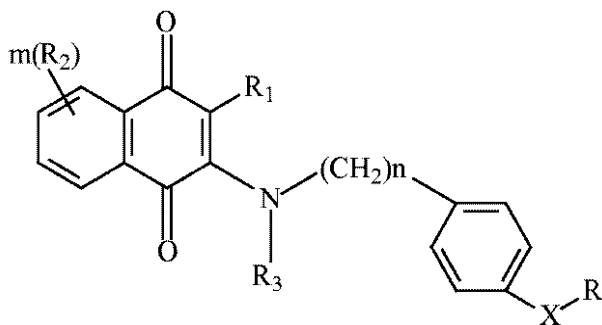
【化 5 - 3】

実施例 31 (33)	MPT0L113	19-1858- 2	Cl	CH ₂	
実施例 32 (34)	MPT0L114	19- 1859B	Cl	CH ₂	
実施例 33 (35)	MPT0L115	19-1867	Cl	CH ₂	
実施例 34 (36)	MPT0L116	19-1875	Cl	CH ₂	
実施例 35 (37)	MPT0L117	19-1879	Cl	CH ₂	
実施例 36 (38)	MPT0L118	19-1887	Cl	CH ₂	
実施例 37 (39)	MPT0L119	19-1890	Cl	CH ₂	
実施例 38 (40)	MPT0L120	19-1891	Cl	CH ₂	
実施例 39 (41)	MPT0L121	19- 1898A	Cl	CH ₂	
実施例 40 (42)	MPT0L124	19-1903	Cl	CH ₂	

10

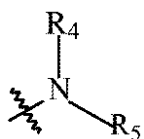
20

【化 6】



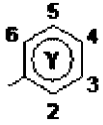
mは、0であり；R₃は、Hであり；nは、0であり；Xは、C(O)であり；そしてR 40

【化 7】



であり、ここでR₅は、

【化 8】



である。

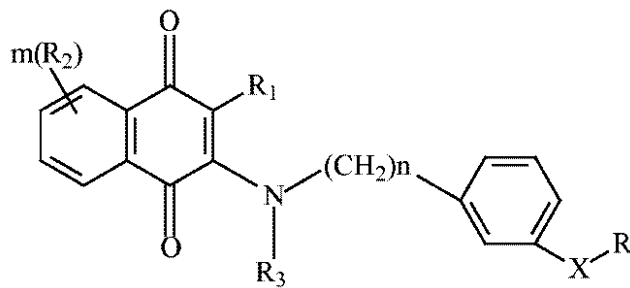
【化 9】

実施例 (化合物番号)	コード	番号	R ₅	R ₄	R ₁
実施例 57 (51)	MPT0L012	19-1284-2	2-N	H	Br
実施例 58 (52)	MPT0L013	19-1311B	2-N	CH ₃	Cl
実施例 59 (53)	MPT0L015	19-1286-2	2-N	C ₂ H ₅	Cl
実施例 63 (54)	MPT0L037	19-1351A	2,5-N	H	Cl
実施例 64(55)	MPT0L079	19-1314A	2,6-N	H	Cl
実施例 60 (56)	MPT0L053	19-1495A-3	2-N	H	i-Pr

10

20

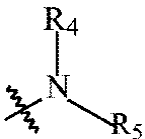
【化 1 0】



30

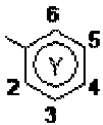
mは、0であり；R₃は、Hであり；nは、0であり；Xは、C(O)であり；そしてRは、

【化 1 1】



であり、ここでR₄は、Hであり、R₅は、

【化 1 2】



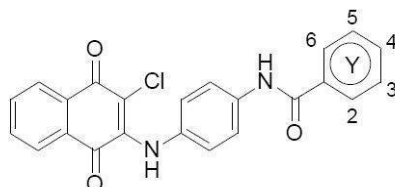
40

である。

【化 1 3】

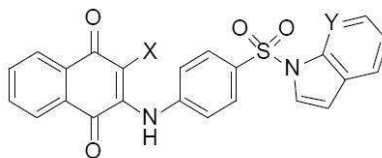
実施例 (化合物番号)	コード	番号	Y	R ₁
実施例 68 (57)	MPT0L014	19-1291A	2-N	Cl
実施例 69 (58)	MPT0L036	19-1336	2,6-N	Cl
実施例 70 (59)	MPT0L038	19-1356	2,5-N	Cl

【化 1 4】



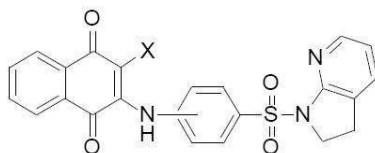
実施例 (化合物番号)	コード	番号	Y
実施例 74 (61)	MPT0L007	19-1197B	4-N

【化 1 5】



実施例 (化合物番号)	コード	番号	Y	X
実施例 78 (63)	MPT0L008	24-401-4	N	Cl
実施例 77 (62)	MPT0L051	19-1473	C	Cl
実施例 79 (64)	MPT0L054	19-1531-2	N	i-Pr

【化 1 6】



実施例 (化合物番号)	コード	番号	位置	X
実施例 82 (65)	MPT0L021	21-1042	パラ	Cl
実施例 83 (66)	MPT0L022	21-1041	パラ	Br
実施例 84 (67)	MPT0L023	31-100	メタ	Cl

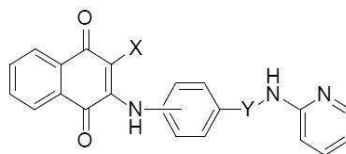
10

20

30

40

【化 17】



実施例 (化合物番号)	コード	番号	Y	位置	X
実施例 88 (68)	MPT0L010	31-84	CH ₂	メタ	Cl
実施例 89 (69)	MPT0L011	31-86	CH ₂	パラ	Cl
実施例 90 (70)	MPT0L024	31-98	SO ₂	メタ	Cl

10

【0066】

本明細書で開示される発明はまた、開示される化合物のプロドラッグを包含する。プロドラッグは、式(I)の活性化合物をインビボで放出する任意の共有結合されたキャリアであると考えられる。プロドラッグの非限定的な例としては、式(I)の化合物のエステルが挙げられ、これらは、このような化合物と、無水コハク酸のような無水物とを反応させることによって調製され得る。

【0067】

本明細書で開示される発明はまた、開示される化合物の薬学的に受容可能な塩を包含する。一実施形態において、本発明は、無機および有機の酸付加塩および塩基性塩を含む、開示される化合物の任意のおよび全ての非毒性の薬学的に受容可能な塩を含む。本発明の薬学的に受容可能な塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分もしくは酸性部分を含む親化合物から合成され得る。一般に、このような塩は、これら化合物の遊離酸もしくは遊離塩基の形態と、十分量の適切な塩基もしくは酸とを、水中あるいはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリル、またはこれらの混合物のような有機性希釈剤中で反応させることによって調製され得る。例えば、このような塩としては、以下が挙げられる：酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物/臭化水素酸塩、エデト酸Ca/エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルスニレート(glycollylarsnilate)、ヘキシルレゾルシネート(hexylresorcinate)、ヒドラバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩(isothionate)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシレート、メチルプロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムチン酸塩、ナブシル酸、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩 塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオジド、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミンおよびプロカイン。さらなる薬学的に受容可能な塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などのような金属のカチオンと形成され得る(Pharmaceutical salts, Birge, S. M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと)。

20

30

40

【0068】

本明細書で開示される発明はまた、開示される化合物の溶媒和物を包含する。溶媒和物のうちの1タイプは、水和物である。溶媒和物は、代表的には、その化合物の生理学的活性または毒性に有意に寄与しないので、薬理学的等価物として機能し得る。

50

【 0 0 6 9 】

本明細書で開示される発明はまた、開示される化合物の互変異性体および異性体を包含する。所定の化学式または名称は、互変異性体ならびに全ての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E / Z 異性体など）ならびにこれらのラセミ混合物、ならびに別個のエナンチオマーの異なる割合の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはこのような異性体およびエナンチオマーが存在する前述の形態のうちのいずれかの混合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩を含む塩およびその溶媒和物（例えば、その遊離化合物の溶媒和物を含む水和物またはその化合物の塩の溶媒和物のような）を包含するものとする。

【 0 0 7 0 】

10

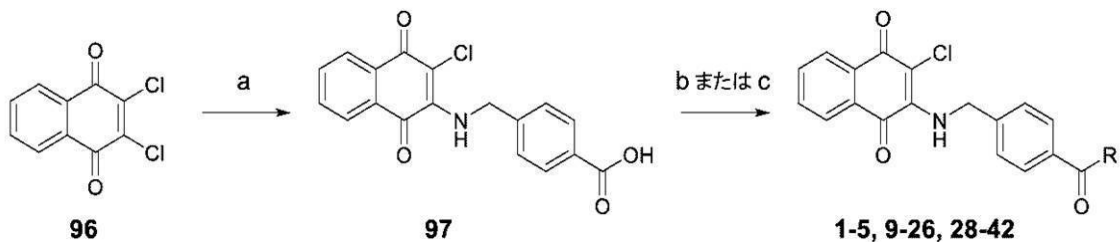
本発明の化合物の調製

本発明の化合物は、本開示に鑑みて、当業者に公知の方法を使用して調製され得る。例えば、本発明の好ましい化合物は、以下のスキームに示されるように調製され得る：

【 0 0 7 1 】

スキーム 1

【 化 1 8 】



20

* 試薬および条件

(a) 4 - アミノメチル安息香酸、TEA、EtOH、還流

(b) 1 に関しては、EDC、HCl、HOBt、NMM、DMF、NH₂OTHP、室温、次いで、10% TFA（水性）、MeOH、室温

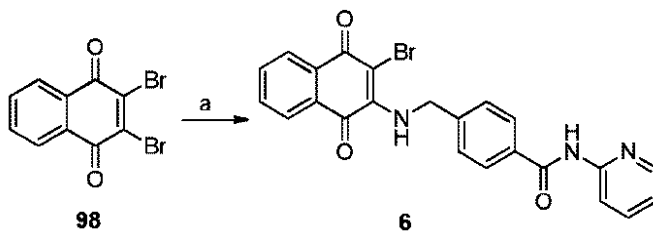
(c) 2 ~ 5、9 ~ 26、28 ~ 42 に関しては、置換されたアミン、HBTU、DIEA、DMF、室温

【 0 0 7 2 】

30

スキーム 2

【 化 1 9 】



* 試薬および条件

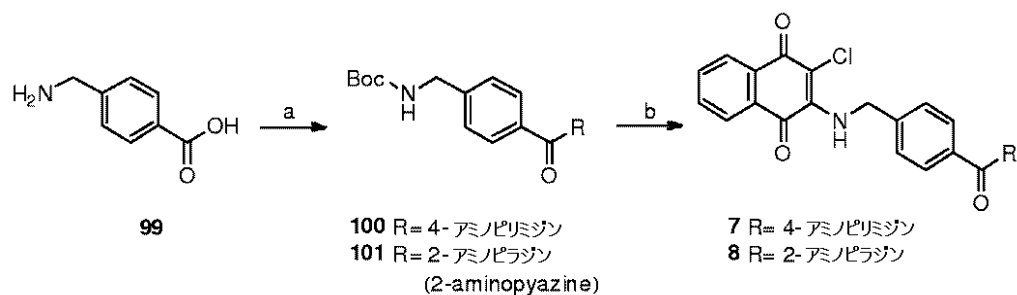
40

(a) 4 - (アミノメチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、EtOH、還流

【 0 0 7 3 】

スキーム 3

【化20】



* 試薬および条件

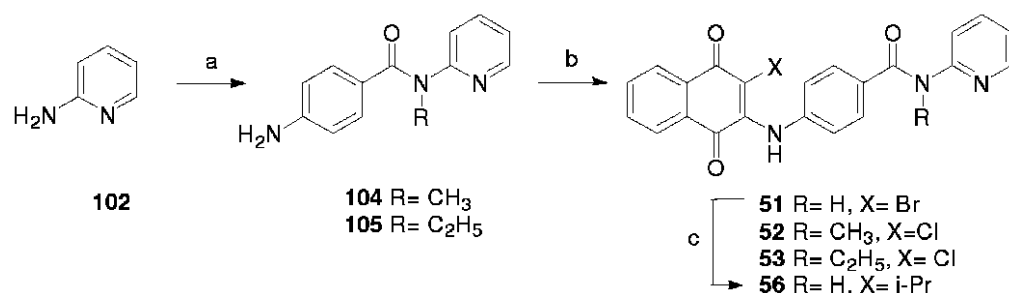
10

(a) i. Boc_2O 、 NaOH 、 H_2O 、 THF 、室温ii. ピリジン、 DMF 、塩化オキサリル、室温、次いで、置換されたアミン、ピリジン、室温(b) TFA 、室温、次いで 96、還流

【0074】

スキーム4

【化21】



20

* 試薬および条件

(a) i. 4-ニトロベンゾイルクロリド、 pyr 、 CH_2Cl_2 、室温、次いで、ヨウ化アルキル、 NaH 、 DMF 、室温ii. 104 ~ 105 に関しては、10% Pd/C 、 MeOH 、 H_2 、室温(b) 51 ~ 53 に関しては、置換された 1,4-ナフトキノン (1,4-naphthoquinone)、 EtOH 、還流

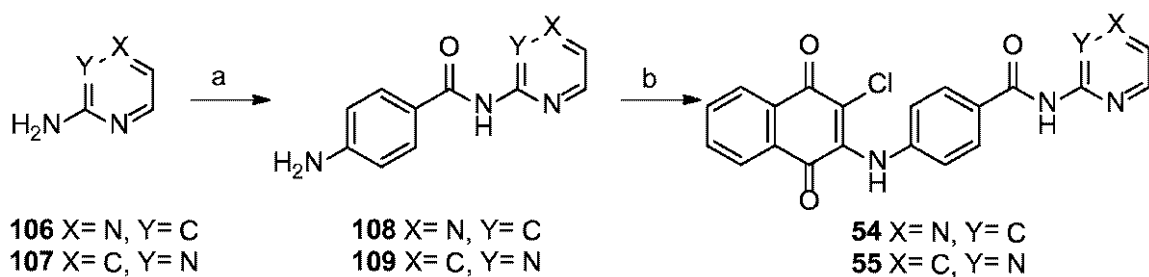
30

(c) 56 に関しては、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 EtOH 、トルエン、 K_2CO_3 (水性)、イソプロピルボロン酸

【0075】

スキーム5

【化22】



40

* 試薬および条件

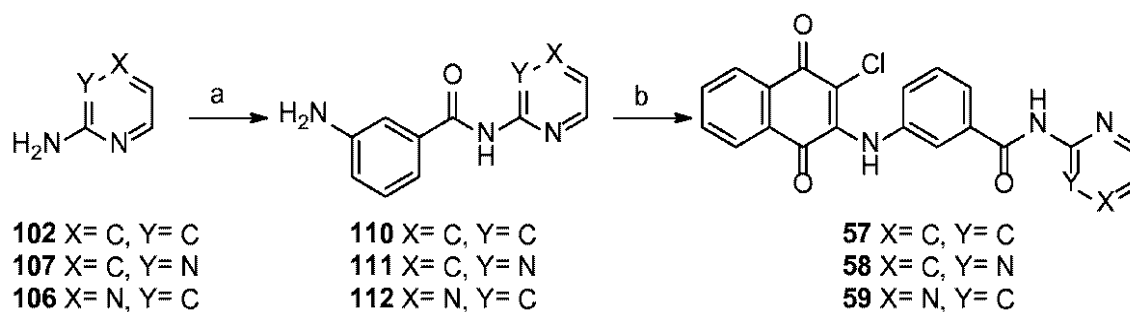
(a) 4-ニトロベンゾイルクロリド、 pyr 、 CH_2Cl_2 、室温、次いで、10% Pd/C 、 MeOH 、 H_2 、室温(b) 96、 EtOH 、還流

【0076】

スキーム6

50

【化 2 3】



10

* 試薬および条件

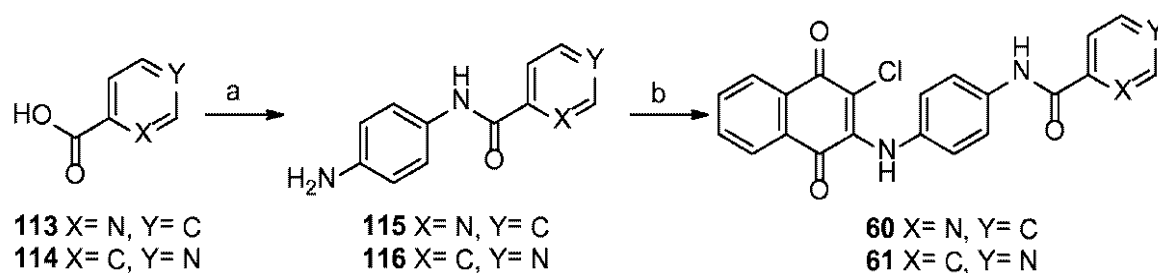
(a) 4 - ニトロベンゾイルクロリド、pyr、CH₂Cl₂、室温、次いで、10% Pd/C、MeOH、H₂、室温

(b) 96、EtOH、還流

【0077】

スキーム 7

【化 2 4】



20

* 試薬および条件

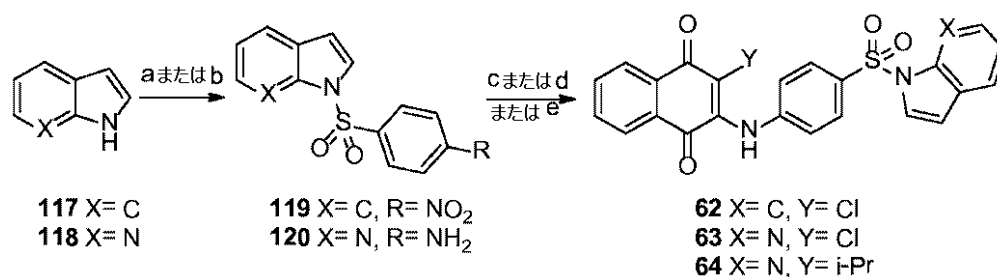
(a) SOCl₂、CH₂Cl₂、4 - ニトロアニリン、室温、次いで、10% Pd/C、MeOH、H₂、室温

(b) 96、EtOH、還流

【0078】

スキーム 8

【化 2 5】



40

* 試薬および条件

(a) 119 に関しては、NaH、4 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド、DMF、室温

(b) 120 に関しては、NaH、4 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド、DMF、室温、次いで、鉄粉、NH₄Cl、IPA、H₂O、還流

(c) 62 に関しては、鉄粉、NH₄Cl、IPA、H₂O、還流、次いで96、EtOH、還流

(d) 63 に関しては、96、EtOH、還流

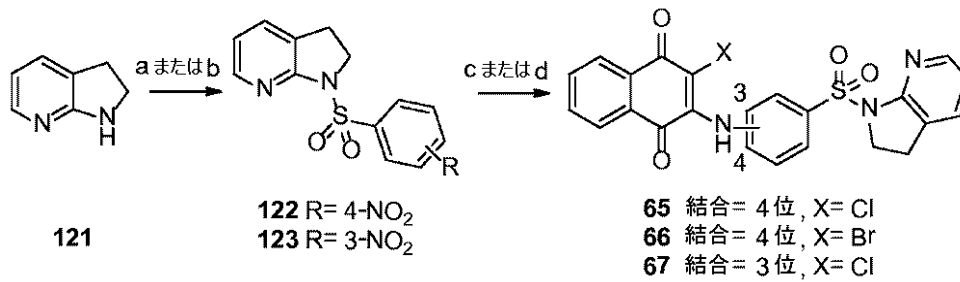
(e) 64 に関しては、98、EtOH、還流、次いで、Pd(PPh₃)₄、トルエン、EtOH、K₂CO₃ (水性)、イソプロピルボロン酸

50

【 0 0 7 9 】

スキーム 9

【 化 2 6 】



10

* 試薬および条件

(a) 122 に関しては、NaH、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、DMF、室温

(b) 123 に関しては、3-ニトロベンゼンスルフィニルクロリド、ピリジン、50

(c) 65 ~ 66 に関しては、10% Pd/C、H₂、MeOH、室温、次いで、置換された1,4-ナフトキノン(1,4-naphthoquinone)、EtOH、還流

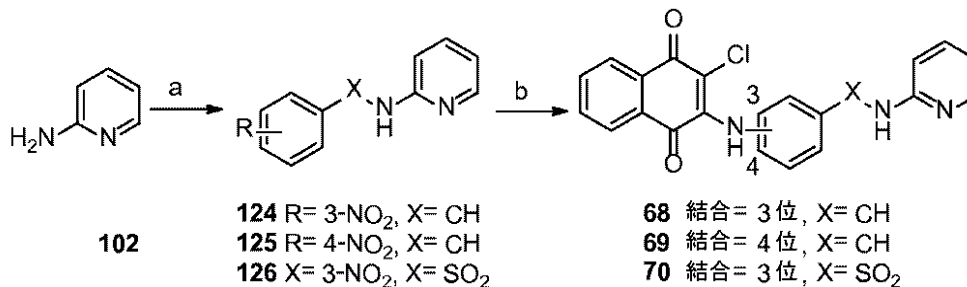
(d) 67 に関しては、鉄粉、NH₄Cl、IPA/H₂O、還流、次いで、96、EtOH、還流

【 0 0 8 0 】

20

スキーム 10

【 化 2 7 】



30

* 試薬および条件

(a) 置換された塩化ベンジルまたは塩化スルホニル、トルエン、還流

(b) 鉄粉、NH₄Cl、IPA/H₂O、還流、次いで、96、EtOH、還流

【 0 0 8 1 】

本発明の薬学的組成物および処置方法

本発明の化合物および組成物は、PCTK1、ROCK2、CSNK1D、JNK1、JNK3、RIOK2およびDYRK1Bを阻害し得る。これは、本発明の化合物が、新生物疾患、神経変性疾患、自己免疫および炎症性疾患、ならびに/または代謝障害の処置および/または防止において潜在的な標的であることを示唆する。

【 0 0 8 2 】

40

PCTK1は、プロテインキナーゼのセリン/スレオニンファミリーのcdc2/cdkxサブファミリーに属する。Cdc2 p34は、脊椎動物細胞においてG2からMへの移行に必須である。その遺伝子生成物の潜在的役割は、神経突起伸長の制御である(Graeser R, Gannon J, Poon RY, Dubois T, Aitken A, Hunt T. (2002) Regulation of the CDK-related protein kinase PCTAIRE-1 and its possible role in neurite outgrowth in Neuro-2A cells. J. Cell. Sci., 115: 3479-90)。

【 0 0 8 3 】

50

ROCK2は、セリン/スレオニンキナーゼのAGC(PKA/PKG/PKC)ファミリーに属する。それは、細胞骨格に対して作用することによって、細胞の形状および動きを調節することに主に関与する。近年の研究によって、ROCKシグナル伝達が、糖尿病、神経変性疾患(例えば、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症)、肺高血圧症およびがんを含む多くの疾患において重要な役割を果たすことが示された(Toenges L, Frank T et al. (2012) Inhibition of rho kinase enhances survival of dopaminergic neurons and attenuates axonal loss in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain*, 135 (11): 3355-70; Lin Yao, Surabhi Chandra, Haroldo A. Toque, Anil Bhatta, Modesto Rojas, Ruth B. Caldwell, R. William Caldwell, (2013) Prevention of diabetes-induced arginase activation and vascular dysfunction by Rho kinase (ROCK) knockout. *Cardiovascular Research*, 97, 509-519; Ferrer, Isidre; Mohan, Pooja; Chen, Helen; Castellsague, Joan; Gomez-Baldo, Laia; Carmona, Marga; Garcia, Nadia; Aguilar, Helena; Jiang, Jihong; Skowron, Margaretha; Nellist, Mark; Ampuero, Israel; Russi, Antonio; Lazaro, Conxi; Maxwell, Christopher A; Pujana, Miguel Angel. (2014). Tubers from patients with tuberous sclerosis complex are characterized by changes in microtubule biology through ROCK2 signalling. *The Journal of Pathology*, 233(3): 247-57;およびKim-Ann Saal, Jan C. Koch, Lars Tatenhorst, Eva M. Szego, Vinicius Toledo Ribas, Uwe Michael, Mathias Baehr, Lars Toenges, Paul Lingor. (2015) AAV.shRNA-mediated downregulation of ROCK2 attenuates degeneration of dopaminergic neurons in toxin-induced models of Parkinson's disease in vitro and in vivo. *Neurobiology of Disease*, (73): 150-162)。

【0084】

CSNK1Dは、DNA複製および修復を含む多様な細胞プロセスを調節する必須のセリン/スレオニン-プロテインキナーゼである。そのコードされるタンパク質はまた、アポトーシス、概日リズム、微小管ダイナミクス、染色体分離、および増殖に対するp53媒介性の効果の調節に関与し得る。近年の研究によって、CK1δ遺伝子における変異と家族性片頭痛と睡眠相前進性(advanced sleep phase)との間の関連性もまた同定された。CK1δはまた、Tauをリン酸化し、その微小管への結合を妨げることが見出された。そして、CK1δはADおよび他の認知症における変性に寄与し得る(Lee H, Chen R, Lee Y, Yoo S, Lee C. (2009) Essential roles of CKI and CKI in the mammalian circadian clock. *PNAS*, 106 (50): 21359-64;およびBiswas A, Mukherjee S, Das S, Shields D, Chow CW, Maitra U. (

2011) Opposing action of casein kinase 1 and calcineurin in nucleocytoplasmic shuttling of mammalian translation initiation factor eIF6. *Journal of Biological Chemistry*, 286 (4): 3129-38)。

【0085】

c-Jun N末端キナーゼ(JNK)は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)ファミリーに属し、ストレス刺激(例えば、サイトカイン、ROS、UV照射、ヒートショック、および浸透圧ショック)に応答性であり、そして炎症応答に寄与する。それらはまた、T細胞分化および細胞アポトーシス経路において役割を果たす。JNK 1は、ユビキチンリガーゼItchのリン酸化および活性化によって、Junプロテインターノオーバーを調節することが見出された。JNK 1は、CD4ヘルパーT(TH)細胞を通常に活性化し、TH1およびTH2エフェクター細胞へと分化させるために必要である。JNK 1/JNK 2は、全ての細胞および組織において見出される一方で、JNK 3は、脳において主に見出されるが、心臓および精巣においても見出される(Lufen Chang, Hideaki Kamata, Giovanni Solinas, Jun-Li Luo, Shin Maeda, K. Venuprasad, Yun-Cai Liu, Michael Karin. (2006) The E3 Ubiquitin Ligase Itch Couples JNK Activation to TNF α -induced Cell Death by Inducing c-FLIPL Turnover. *Cell*, 124(3): 601-13; Bode AM, Dong Z. (2007) The Functional Contrariety of JNK. *Mol. Carcinog.* 46 (8): 591-8; Eun Kyung Kim, Eui-Ju Choi. (2010) Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1802: 396-405)。

【0086】

RIOK2は、セリン/スレオニンプロテインキナーゼであり、リボソーム生合成において重要な役割を果たす(Liu T, Deng M, Li J, Tong X, Wei Q, Ye X. (2011) Phosphorylation of right open reading frame 2 (Rio2) protein kinase by polo-like kinase 1 regulates mitotic progression. *J Biol Chem*, 286(42): 36352-60; およびRead RD, Fenton TR, Gomez GG, Wykosky J, Vandenberg SR, Babic I, Iwanami A, Yang H, Cavenee WK, Mischel PS, Furnari FB, Thomas JB. (2013) A kinome-wide RNAi screen in *Drosophila* Glia reveals that the RIO kinases mediate cell proliferation and survival through TORC2-Akt signaling in glioblastoma. *PLoS Genet*, 9(2): e1003253)。

【0087】

DYRK1Bは、筋および精巣において主に見出され、核機能の調節に関与する。そのコードされたタンパク質は、細胞周期の調節に関与する。この遺伝子の発現は、腫瘍細胞において変化され得、この遺伝子における変異は、異常な肥満-メタボリックシンドローム3を引き起こすことが見出された(Ali R. Keramati, M.D., Mohsen Fathzadeh, Ph.D., Gwang-Woong Go,

10

20

30

40

50

Ph.D., Rajvir Singh, Ph.D., Murim Choi, Ph.D., Saeed Faramarzi, M.D., Shrikant Mane, Ph.D., Mohammad Kasaei, M.D., Kazem Sarajzadeh-Fard, M.D., John Hwa, M.D., Ph.D., Kenneth K. Kidd, Ph.D., Mohammad A. Babaei Bigi, M.D., Reza Malekzadeh, M.D., Adallat Hosseini, M.D., Masoud Babaei, M.D., Richard P. Lifton, M.D., Ph.D., and Arya Mani, M.D. (2014) A Form of the Metabolic Syndrome Associated with Mutations in DYRK1B. N Engl J Med, 370: 1909-1919).

10

【0088】

よって、本発明の化合物は、新生物疾患、神経変性疾患、炎症性疾患および/または代謝障害の処置および/または防止における潜在的標的である。いくつかの実施形態において、新生物疾患としては、良性腫瘍およびがんが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、神経変性疾患としては、ALS、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、自己免疫および炎症性疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：インスリン依存性糖尿病（IDDM）、真性糖尿病、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、関節炎、関節リウマチ、実験的自己免疫性関節炎、重症筋無力症、甲状腺炎、橋本病、原発性粘液水腫、甲状腺中毒症、悪性貧血、自己免疫性萎縮性胃炎、アジソン病、早発閉経、男性不妊症、若年性糖尿病、グッドパスチャー症候群、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、交感性眼炎、水晶体原性ぶどう膜炎、自己免疫性溶血性貧血、特発性白血球減少症（idiopathic leucopenia）、原発性胆汁性肝硬変、活動性慢性B型肝炎（active chronic hepatitis Hb.s.b.s-ve）、突発性肝硬変、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、強皮症、ウェジナー肉芽腫症、多発性筋炎/皮膚筋炎、円板状LE、全身性エリテマトーデス、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、グレーブス病、ギラン・バレー症候群（GBS）、特発性血小板減少性紫斑病、オブスクロノス・ミオスクロノス症候群（OMS）、視神経炎、オード甲状腺炎（ORD's thyroiditis）、天疱瘡、多発性関節炎、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安側頭動脈炎（Takayasu's, temporal arteritis）、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェジナー肉芽腫症、汎発性脱毛症、ベーチェット病、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、子宮内膜症、化膿性汗腺炎、間質性膀胱炎、神経性筋強直、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎、白斑、慢性外陰病変（vulvodynia）、炎症性皮膚疾患、アレルギー性接触皮膚炎、H.pylori胃炎、慢性的な鼻の炎症性疾患、動脈硬化症および移植片対宿主病。いくつかの実施形態において、代謝障害としては、糖尿病、高血圧症、コレステロール、上昇したトリグリセリドレベル、空腹時血糖値異常およびインスリン抵抗性が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0089】

本発明の化合物は、がん、パーキンソン病、アルツハイマー病、およびハンチントン病、再狭窄、炎症、関節リウマチ、炎症性障害、炎症に起因する組織傷害、過剰増殖性疾患、重篤な乾癬もしくは乾癬性関節炎、筋消耗性疾患、慢性感染性疾患、異常免疫応答、不安定プラークが関わる状態、虚血状態に関連する傷害、ならびにウイルス感染および増殖を含む特定の障害を処置するために有効である量で、組成物に存在する。

【0090】

本発明の化合物は、いかなる他の成分が存在することもしないうちに、原料化合物の形態で哺乳動物に投与され得る。上記化合物は、好ましくは、適切な薬学的に受容可能なキャリア

50

と配合された化合物を含む薬学的組成物の一部として投与される。このようなキャリアは、薬学的に受容可能な賦形剤、希釈剤および補助剤から選択され得る。

【0091】

本発明の範囲内の薬学的組成物は、本発明の化合物が薬学的に受容可能なキャリアと配合されている全ての組成物を含む。好ましい実施形態において、上記化合物は、その意図された治療目的を達成するために有効である量で組成物に存在する。個々のニーズは変動し得るものの、各化合物の有効量の至適範囲の決定は、当該分野の技術範囲内である。代表的には、上記化合物は、特定の障害を処置、防止または改善するために、哺乳動物、例えば、ヒトに、1日あたり、哺乳動物の体重1kgあたり約5～約100mgの用量、または等価な量のその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物で経口投与され得る。哺乳動物に投与される本発明の化合物の有用な経口用量は、哺乳動物の体重1kgあたり約5～約100mg、または等価な量のその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である。筋肉内注射に関しては、その用量は、代表的には、経口用量の約1/2である。

【0092】

単位経口用量は、約5～約100mg、および好ましくは、約5～約100mgの化合物を含み得る。上記単位用量は、1日に1回もしくはこれより多く、例えば、1もしくはこれより多くの錠剤またはカプセル剤（各々、約0.01mg～約50mgの化合物、または等価な量のその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を含む）として、投与され得る。

【0093】

本発明の化合物は、1種もしくはこれより多くの第2の治療剤、特に、以前に示された状態および疾患の処置および/または防止に適した治療剤との組み合わせにおいて有用であり得る。

【0094】

例えば、がんの処置において、上記第2の治療剤は、有糸分裂インヒビター（例えば、タキサン（好ましくは、パクリタキセルもしくはドセタキセル）、ビンカ・アルカロイド（好ましくは、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンもしくはビノレルビン）またはベプシド）；アントラサイクリン系抗生物質（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシンもしくはミトキサントロン）；ヌクレオシドアナログ（例えば、ゲムシタピン）；EGFRインヒビター（例えば、ゲフィチニブもしくはエルロチニブ）；葉酸代謝拮抗剤（例えば、トリメトプリム、ピリメタミンもしくはペメトレキセド）；シスプラチンまたはカルボプラチンであり得る。上記第2の治療剤の例としては、タモキシフェン、タキソール、ビンブラスチン、エトポシド（VP-16）、アドリアマイシン、5-フルオロウラシル（5FU）、カンプトテシン、アクチノマイシン-D、マイトマイシンC、コンブレタスタチン（単数または複数）、より具体的には、ドセタキセル（タキソテル）、シスプラチン（CDDP）、シクロホスファミド、ドキソルビシン、メトトレキサート、パクリタキセルおよびビンクリスチン、ならびにこれらの誘導体およびプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

さらに有用な第2の治療剤としては、DNA複製、有糸分裂、染色体分離および/またはチューブリン活性に干渉する化合物が挙げられる。このような化合物としては、アドリアマイシン（ドキソルビシンとしても公知）、エトポシド、ペラパミル、ポドフィロトキシン（単数または複数）、コンブレタスタチン（単数または複数）などが挙げられる。ポリヌクレオチド前駆体の合成および忠実性を妨げる薬剤も、使用され得る。徹底的な試験を受けたかつ容易に入手可能な薬剤は、特に有用である。よって、5-フルオロウラシル（5-FU）のような薬剤は、新生物組織によって優先的に使用されるので、この薬剤を、新生物細胞を標的化するために特に有用にする。

【0096】

用語「血管新生 (a n g i o g e n e s i s) 」とは、新しい血管、一般には、組織または器官における新しい血管の生成をいう。正常な生理学的条件下では、ヒトおよび動物は、特定の制限された状況でのみ血管新生を受ける。制御されない (持続性および / または調節されない) 血管新生は、種々の疾患状態に関連し、腫瘍発生および転移の間に起こる。よって、抗血管新生薬剤もまた、第 2 の抗がん剤として使用され得る。他の第 2 の抗がん剤としては、アルキル化剤 (例えば、シクロホスファミド、エデルホシン、エストラムスチンおよびメルファラン) ; 代謝拮抗物質 (例えば、フルオロウラシル、メトトレキサート、メルカプトプリン、U F T、テガフル、ウラシルおよびシタラビン) ; 抗腫瘍プレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシンおよびエピルビシン ; 抗生物質 (例えば、マイトマイシンおよびミトキサントロン) ; トポイソメラーゼ (例えば、カンプトテシン、イリノテカン、エトポシド、トポテカン) ; タキサン、ドセタキセル、パクリタキセル、ビンカ・アルカロイド、ビンブラスチン、ピンクリスチン、シスプラチンおよびオクトレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 9 7 】

ヒストンデアセチラーゼインヒビター (H D A C インヒビター) もまた、第 2 の治療剤として使用され得る。例としては、ヒドロキサム酸 (またはヒドロキサメート) (例えば、トリコスタチン A)、環式テトラペプチド (例えば、トラボキシニン B)、およびデブシペプチド、ペンズアミド、求電子性ケトン、および脂肪酸化合物 (例えば、フェニルブチレートおよびバルプロ酸) が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 9 8 】

例えば、炎症処置において、上記第 2 の治療剤としては、コルチコステロイド、滑沢剤、角質溶解剤、ビタミン D₃ 誘導体、P U V A およびアントラリン、β₂ - アゴニストおよびコルチコステロイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 9 】

例えば、自己免疫疾患の処置において、上記第 2 の治療剤としては、免疫抑制剤、N S A I D s、C O X - 2 インヒビター、生物製剤 (b i o l o g i c s)、非ステロイド系カルシニューリンインヒビター、ステロイド系抗炎症剤、5 - アミノサリチル酸、D M A R D s、硫酸ヒドロキシクロロキン、炎症モジュレーター、B 細胞活動に干渉する薬剤、およびペニシラミンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 1 0 0 】

薬学的に受容可能なキャリアおよび希釈剤は、当業者に知られている。液体溶液として製剤化される組成物に関しては、受容可能なキャリアおよび / または希釈剤としては、生理食塩水および滅菌水が挙げられ、抗酸化剤、緩衝物質、静菌剤および他の一般的な添加剤を必要に応じて含み得る。上記組成物はまた、本発明の化合物に加えて、希釈剤、分散剤および界面活性剤、結合剤、ならびに滑沢剤を含む丸剤、カプセル剤、粒剤、または錠剤として製剤化され得る。当業者は、本発明の化合物を適切な様式で、および受容された実務 (例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro 編, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1990 に開示されるもの) に従って、さらに製剤化し得る。

【 0 1 0 1 】

40

一局面において、本発明は、被験体においてユビキチン化 - プロテアソーム系のブロックに関連する疾患を処置するための方法を提供し、上記方法は、有効量の本発明の化合物を上記被験体に投与する工程を包含する。上記疾患としては、上記で考察されるとおりのがんおよび関連状態が挙げられるが、これらに限定されない。よって、第 1 に、本発明は、被験体においてがんを処置するための方法を提供し、上記方法は、有効量の本発明の化合物を上記被験体に投与する工程を包含する。このような方法は、本発明の化合物を、その状態を処置するために十分な量で被験体に投与する工程を包含する。例えば、上記がんとしては、神経芽腫 ; 肺がん ; 胆管がん ; 非小細胞肺癌 ; 肝細胞癌 ; 頭頸部扁平上皮癌 ; 子宮頸部扁平上皮癌 ; リンパ腫 ; 鼻咽頭癌 ; 胃がん (g a s t r i c c a n c e r) ; 結腸がん ; 子宮頸癌 ; 胆嚢がん ; 前立腺がん ; 乳がん ; 精巣胚細胞腫瘍 ; 結腸直腸がん ;

50

神経腫瘍；甲状腺がん；基底細胞癌；消化管間質がん；肝芽腫；子宮内膜がん；卵巣がん；膵臓がん；腎細胞がん、カボジ肉腫、慢性白血病、肉腫、直腸がん、咽頭がん、黒色腫、結腸がん、膀胱がん、肥満細胞腫、乳癌（mammary carcinoma）、乳腺癌（mammary adenocarcinoma）、咽頭扁平上皮癌、精巣がん、消化管がん、または胃がん（stomach cancer）および尿路上皮がんからなる群が挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

さらなる局面において、本発明は、上記で考察されるとおりの炎症性障害および自己免疫障害および関連状態を処置するための方法を提供する。このような方法は、本発明の化合物を、その状態を処置するために十分な量で被験体に投与する工程を包含する。好ましくは、上記障害は、再狭窄、炎症、関節リウマチ、炎症に起因する組織傷害、過剰増殖性疾患、重篤な乾癬もしくは乾癬性関節炎、筋消耗性疾患、慢性感染性疾患、異常免疫応答、不安定プラークが関わる状態、虚血状態に関連する傷害、およびウイルス感染もしくは増殖である。

10

【0103】

1日あたりに適用可能な一般式（I）の化合物の用量範囲は、患者の体重1kgあたり、通常は5～100mg、好ましくは5～100mgである。各投与単位は、簡便には、5～100mgの本発明に従う化合物を含み得る。

【0104】

実際の治療上有効な量または治療的投与量は、当然のことながら、当業者に公知の要因に依存する（例えば、患者の年齢および体重、投与経路および疾患の重篤度）。いずれにしても、組み合わせ物は、治療上有効な量が被験体特有の状態に基づいて送達されることを可能にする投与量および様式で、投与される。

20

【0105】

経口投与に関しては、本発明の適切な薬学的組成物としては、散剤、粒剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ、チュアブル錠（chew）、ゲルおよびカプセル剤、ならびに液体、シロップ剤、懸濁物、エリキシル剤、およびエマルジョンが挙げられる。これらの組成物はまた、抗酸化剤、香料（flavorant）、保存剤、懸濁剤、濃化剤および乳化剤、着色剤、矯味矯臭剤および他の薬学的に受容可能な添加剤を含み得る。経口投与のための製剤は、即時放出または改変された放出であるように製剤化され得、ここで改変された放出としては、遅延された放出、徐放、パルス状の放出（pulsed release）、制御された放出、標的化された放出およびプログラムされた放出が挙げられる。

30

【0106】

非経口投与に関しては、本発明の化合物は、血流内へと、筋内へと、または内部器官内へと、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮下または他の注射もしくは注入を介して、直接投与される。非経口製剤は、本発明の化合物に加えて、このような溶液中で一般に使用される緩衝物質、抗酸化剤、静菌剤、塩、炭水化物、および他の添加剤を含み得る水性注射溶液に調製され得る。非経口投与は、即時放出または改変された放出（例えば、注射されるかまたは埋め込まれるデポー）であり得る。

【0107】

本発明の化合物はまた、局所に、皮膚（皮内）に、または経皮的に、皮膚または粘膜へと投与され得る。代表的な製剤としては、ゲル、ヒドロゲル、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏、包帯、発泡物、皮膚パッチ、ウェハ、埋め込み物およびマイクロエマルジョンが挙げられる。本発明の化合物はまた、吸入または鼻内投与を介して、例えば、乾燥散剤、エアロゾルスプレーで、または滴剤として投与され得る。本発明の化合物のさらなる投与経路としては、腔内および直腸（坐剤、ペッサリーまたは浣腸によって）、ならびに眼および耳が挙げられる。

40

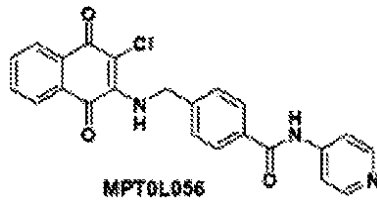
【0108】

生物学的アッセイ

ITCH自己ユビキチン化のブロック

50

【化 28】



本発明のMPT0L056を、ITCH自己ユビキチン化のブロックを試験するために使用した。その結果は、本発明のMPT0L056がITCH自己ユビキチン化(Lys依存性)を効率的にブロックすることを示す(図1:インビトロアッセイおよび図2:インビボアッセイを参照のこと)[インビトロアッセイに関する参考文献: Scialpi F, Malatesta M, Pesciaroli A, Rossi M, Melino G, and Bernassola F. Itch self-polyubiquitylation occurs through lysine-63 linkages. Biochem Pharmacol. 2008 Dec 1; 76(11):1515-21。インビボアッセイに関する参考文献: Chang L, Kamata H, Solinas G, Luo JL, Maeda S, Venuprasad K, Liu YC, and Karin M. The E3 ubiquitin ligase itch couples JNK activation to TNFalpha-induced cell death by inducing c-FLIP(L) turnover. Cell. 2006 Feb 10; 124(3):601-13]。

【0109】

プロテインキナーゼアッセイ(Kinomeアッセイ)

本発明の化合物を、プロテインキナーゼアッセイに供した。その結果は、PCK1、ROCK2、CSNK1D、JNK1、JNK3、RIOK2およびDYRK1Bに対するMPT0L056のKd値が、それぞれ、>10 μM、580 nM、2 μM、4.2 μM、430 nM、6.6 μMおよび1.4 μMであることを示す。これは、本発明の化合物が、新生物疾患、神経変性疾患、自己免疫および炎症性疾患、ならびに/または代謝障害の処置および/または予防において潜在的な標的であることを示唆する。

【0110】

本発明のMPT0L056を、増殖阻害アッセイに供した。

【0111】

細胞を、96ウェルプラスチックプレートに播種し、MPT0L056に48時間曝した。細胞生存性を、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミドアッセイを使用して評価した。増殖阻害を、DMSO処理コントロール細胞に対して薬物処理細胞における生存細胞のパーセンテージとして表した。

【表 A】

細胞タイプ	GI ₅₀ (M)	細胞タイプ	GI ₅₀ (M)
正常細胞		黒色腫	
肝細胞	3.0×10^{-5}	SK-MEL-5	2.1×10^{-7}
HUVEC	1.6×10^{-5}	B 細胞白血病	
NHDF	6.3×10^{-6}	REH	2.8×10^{-6}
膵臓がん		Ramos	8.9×10^{-7}
AsPC1	4.6×10^{-6}	T細胞リンパ腫	
BxPC3	1.2×10^{-6}	H33HJ-JA1	1.8×10^{-6}
結腸直腸がん		肺がん	
HT-29	3.8×10^{-6}	A549	$>5 \times 10^{-6}$
HCT-116	4.3×10^{-6}	NCI-H460	2.9×10^{-6}
乳がん		PC-6	1.8×10^{-6}
MCF-7	9.0×10^{-7}	卵巣がん	
MDA-MB-231	2.9×10^{-6}	OVCAR4	1.4×10^{-6}
ZR-75	$>5 \times 10^{-6}$	OVCAR3	1.9×10^{-6}
頭頸部がん		前立腺がん	
KB	4.0×10^{-6}	PC-3	2.5×10^{-6}
皮膚がん		脳のがん	
A431	1.2×10^{-6}	U-87 MG	2.5×10^{-6}
胃がん (stomach cancer)		T98	5.7×10^{-6}
KATO III	2.4×10^{-6}	白血病	
肝臓がん		MOLT4	4.0×10^{-6}
Hep 3B	1.4×10^{-6}	HL-60	1.6×10^{-6}
HepG2	3.6×10^{-6}	K562	1.7×10^{-6}
腎臓がん			
A-498	3.5×10^{-6}		
ACHN	2.7×10^{-6}		

10

20

30

【0112】

本発明の化合物を、増殖阻害アッセイに供した。

【表 B】

化合物	HL-60	HCT-116	MDA-MB-231	Hep3B
	IC ₅₀ (μM) 平均±S.E.	GI ₅₀ (μM) 平均±S.E.		
MPT0L018	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L055	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L076	7.27 ± 2.98	5.52 ± 0.66	9.19 ± 0.4	8.77 ± 0.9
MPT0L082	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L083	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L085	8.53 ± 0.55	10~30	10~30	10~30
MPT0L086	10~30	10~30	8.88 ± 1.04	10~30
MPT0L093	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L094	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L097	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L098	7.06 ± 0.73	10~30	10~30	10~30
MPT0L099	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L100	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L103	5.42 ± 0.70	6.12 ± 1.17	10~30	10~30
MPT0L108	8.09 ± 0.57	6.82 ± 0.35	10~30	10~30
MPT0L109	6.43 ± 2.44	10~30	10~30	10~30
MPT0L110	7.93 ± 1.14	10~30	10~30	10~30
MPT0L111	2.23 ± 0.27	10~30	10~30	10~30
MPT0L112	2.68 ± 0.03	10~30	8.12 ± 1.32	10~30
MPT0L113	8.92 ± 0.39	10~30	10~30	10~30
MPT0L114	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L116	4.06 ± 1.82	10~30	10~30	10~30
MPT0L118	7.39 ± 3.49	10~30	10~30	10~30
MPT0L119	10~30	10~30	10~30	10~30
MPT0L120	7.31 ± 1.94	10~30	10~30	10~30
MPT0L121	2.68 ± 0.17	10~30	10~30	10~30

【 0 1 1 3 】

雌性ヌードマウスにおけるヒト R P M I 8 2 2 6 多発性骨髄腫に対する M P T 0 L 0 5 6 の評価

M P T 0 L 0 5 6 を、P R M I 8 2 2 6 多発性骨髄腫細胞株（懸濁液中 1 . 0 × 1 0 ⁷ 細胞）を移植した 8 週齢の雌性ヌードマウスに経口で与えた（1 . 0 % カルボキシメチルセルロース（C M C）および 0 . 5 % T w e e n 8 0）。1 日目の平均腫瘍サイズは、約 8 5 m m ³ であり；研究を、コントロール群の平均腫瘍容積が 4 0 0 m m ³ に達したときに終了した。腫瘍サイズ（m m ³ 単位）を、以下のように計算した：

【数 1】

$$\text{腫瘍容積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

ここで w = 腫瘍の幅であり、l = 腫瘍の長さ（m m 単位）である。腫瘍重量は、1 m g が腫瘍容積の 1 m m ³ に等しいと仮定して概算され得る。研究設計を、以下に示す（テキストテーブル 1）。

10

20

30

40

【表 1】

テキストテーブル1. 研究設計

群	N	処置レジメン		
		薬剤	mg/kg	スケジュール
1	6	1.0% CMC + 0.5% Tween 80	–	QDx~42
2	6	SAHA	100	QDx~42
3	6	MPTOL056	50	QDx~42
4	6	MPTOL056	25	QDx~42

【0114】

10

T M U - R P M I 8 2 2 6 - e 0 0 0 1 研究を、表 1 中のプロトコルに従って行った。この 42 日間の研究は、D 1 に平均容積約 85 mm³ の確立されたヒト P R M I 8 2 2 6 多発性骨髄腫を有するマウス (n = 6) の 5 群を利用した。各処置群に関する腫瘍増殖曲線および動物の体重変化を、それぞれ、図 1 および図 2 に示す。図 1 は、42 日間にわたって毎日 1 回、50 mg / kg および 25 mg / kg での M P T O L 0 5 6 p . o . を示す。スチューデントの t 検定分析に基づけば、M P T O L 0 5 6 50 mg / kg (P < 0.001) および 25 mg / kg (P < 0.001) は、有意な抗腫瘍活性を生じた。6 匹のマウスのうちの 2 匹が、両方の用量群において完全退縮 (C R) を示した (図 3)。さらに、陽性コントロール S A H A はまた、抗腫瘍活性を示し (P < 0.001)、6 匹のマウスのうちの 1 匹が、毎日 1 回、100 mg / kg で完全退縮を示した (図 3)。しかし、試験した全ての用量において、体重に有意な変化はなかった (図 4)。M P T O L 0 5 6 は、ヒト R P M I 8 2 2 6 多発性骨髄腫異種移植片モデルにおいて有意な体重減少なしで、有意な抗腫瘍活性を示した。

20

【0115】

雌性ヌードマウスにおけるヒト M D A - M B - 2 3 1 乳がんに対する M P T O L 0 5 6 の評価

M P T O L 0 5 6 を、ヒト M D A - M B - 2 3 1 乳房細胞株 (懸濁液中 1.0 × 10⁷ 細胞) を移植した 8 週齢の雌性ヌードマウスに経口で与えた (1.0% カルボキシメチルセルロース (C M C) および 0.5% T w e e n 80)。1 日目の平均腫瘍サイズは、約 250 mm³ であり；この研究を、コントロール群の平均腫瘍容積が 2,000 mm³ に達したときに終了した。腫瘍サイズ (mm³ 単位) を、以下のように計算した：

30

【数 2】

$$\text{腫瘍容積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

ここで w = 腫瘍の幅であり、l = 腫瘍の長さ (mm 単位) である。腫瘍重量は、1 mg が腫瘍容積の 1 mm³ に等しいと仮定して概算され得る。研究設計を、以下に示す (テキストテーブル 2)。

【表 2】

テキストテーブル2. 研究設計

40

群	n	処置レジメン		
		薬剤	mg/kg	スケジュール
1	7	1.0% CMC + 0.5% Tween 80	–	QDx~10
2	7	ボルテゾミブ	1	終了するまで QWK
3	7	MPTOL056	100	QDx~10
4	8	MPTOL056	50	QDx~10
5	7	MPTOL056	25	QDx~10

【0116】

T M U - M D A - M B - 2 3 1 - e 0 0 0 2 研究を、表 2 中のプロトコルに従って行った。この研究は、D 1 に平均容積約 250 mm³ の確立されたヒト M D A - M B - 2 3 1

50

乳房腺癌を有するマウス（ $n = 7 \sim 8$ ）の5群を利用した。各処置群に関する腫瘍増殖曲線および動物の体重変化を、それぞれ、図5および図6に示す。図5は、10日間にわたって毎日1回、100 mg/kg、50 mg/kg、および25 mg/kgでのMPTOL056 p.o.を示す。スチューデントのt検定分析に基づけば、MPTOL056 100 mg/kg（ $P < 0.01$ ）および50 mg/kg（ $P < 0.01$ ）は、有意な抗腫瘍活性を生じた。しかし、MPTOL056は、25 mg/kgで腫瘍増殖の遅れを有意に表さなかった（図5）。さらに、参照群であるボルテゾミブは、抗腫瘍活性を示さなかった（ $P > 0.05$ ）（図5）。しかし、試験した全ての用量で体重に有意な変化はなかった（図6）。

【0117】

雌性ヌードマウスにおけるヒトA2780卵巣がんに対するMPTOL056の評価
MPTOL056を、ヒトA2780卵巣細胞株（懸濁液中 1.0×10^7 細胞）を移植した8週齢の雌性ヌードマウスに経口で与えた（1.0%カルボキシメチルセルロース（CMC）および0.5% Tween 80）。1日目の平均腫瘍サイズは、約150 mm³であり；この研究を、コントロール群の平均腫瘍容積が4,000 mm³に達したときに終了した。腫瘍サイズ（mm³単位）を、以下のように計算した：

【数3】

$$\text{腫瘍容積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

ここで w = 腫瘍の幅であり、 l = 腫瘍の長さ（mm単位）である。腫瘍重量は、1 mgが腫瘍容積の1 mm³に等しいと仮定して概算され得る。研究設計を、以下に示す（テキストテーブル3）。

【表3】

テキストテーブル3. 研究設計

群	n	処置レジメン		
		薬剤	mg/kg	スケジュール
1	6	1.0% CMC + 0.5% Tween 80	–	終了するまで QD
2	5	シスプラチン	5	終了するまで QWK
3	6	ボルテゾミブ	1	終了するまで QWK
4	6	MPTOL056	100	終了するまで QD
5	6	MPTOL056	200	終了するまで QD

【0118】

TMU-A2780-e0001研究を、表3中のプロトコルに従って行った。この研究は、D1に平均容積約150 mm³の確立されたヒト2780卵巣腺癌を有するマウス（ $n = 5 \sim 6$ ）の5群を利用した。各処置群に関する腫瘍増殖曲線および動物の体重変化を、それぞれ、図7および図8に示す。図7は、終了するまで毎日1回、100 mg/kgおよび200 mg/kgでのMPTOL056 p.o.を示す。スチューデントのt検定分析に基づけば、MPTOL056 200 mg/kg（ $P < 0.01$ ）は有意な抗腫瘍活性を生じたが、50 mg/kg（ $P > 0.05$ ）は有意な抗腫瘍活性を生じなかった。さらに、参照群であるボルテゾミブ（ $P < 0.05$ ）および陽性コントロールであるシスプラチン（ $P < 0.01$ ）は、抗腫瘍活性を示した（図7）。しかし、試験した全ての用量で体重に有意な変化はなかった（図8）。

【0119】

ヌードマウスにおけるヒトHCT116結腸直腸腺癌に対するMPTOL056単独およびHDACインヒビターであるMPTOE028との併用での評価

MPTOL056を使用して、HCT116ヒト結腸直腸腺癌に対する活性に関して評価した。MPTOL056を、HCT116結腸直腸がん細胞株（懸濁液中 1.0×10^7 細胞）を移植した8週齢の雌性ヌードマウスに、50 mg/kgおよび100 mg/kg（D5Wで1.0%カルボキシメチルセルロース（CMC）および0.5% Tw

een 80)で、経口で与えた。1日目の平均腫瘍サイズは、約160 mm³であり；この研究を、個々の腫瘍容積が約59日間にわたって1,000 mm³に達したときに終了した。腫瘍サイズ(mm³単位)を、以下のように計算した：

【数4】

$$\text{腫瘍容積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

ここでw = 腫瘍の幅であり、l = 腫瘍の長さ(mm単位)である。腫瘍重量は、1 mgが腫瘍容積の1 mm³に等しいと仮定して概算され得る。しかし、MPT0E028を、1.0% CMCおよび0.5% Tween 80中で経口投与(p.o.)し、スケジュール終了まで25 mg/kgの用量を毎日与えた。さらに、ボルテゾミブを、D5Wで静脈内(i.v.)投与し、スケジュールされたレジメンが終了するまで、1週間に1 mg/kgの用量で与えた。研究設計を、以下に示す(テキストテーブル4)。

【表4】

テキストテーブル 4. 研究設計

TMU-HCT116-e0001 研究のプロトコル設計

群	n	処置レジメン 1				処置レジメン 2			
		薬剤	mg/kg	経路	スケジュール	薬剤	mg/kg	経路	スケジュール
1	8	コントロール		po	エンドポイントまでqd				
2	7	MPT0E028	25	po	エンドポイントまでqd				
3	8	ボルテゾミブ	1	iv	エンドポイントまでqwk				
4	8	MPT0L056	100	po	エンドポイントまでqd				
5	8	MPT0L056	50	po	エンドポイントまでqd				
6	8	ボルテゾミブ	1	iv	エンドポイントまでqwk	MPT0E028	25	po	エンドポイントまでqd
7	8	MPT0L056	100	po	エンドポイントまでqd	MPT0E028	25	po	エンドポイントまでqd
8	8	MPT0L056	50	po	エンドポイントまでqd	MPT0E028	25	po	エンドポイントまでqd

各動物を、腫瘍が所定のエンドポイントサイズ1,000 mm³に達したときに安楽死させた。各マウスに関するエンドポイントまでの時間(TTE)を、以下の式によって計算した：

【数5】

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{エンドポイント容積}) - b}{m}$$

ここでTTEは、日数単位で表され、エンドポイント容積は、mm³単位であり、bは切片であり、mは、対数変換した腫瘍増殖データセットの線形回帰によって得られる直線の傾きである。このデータセットは、研究エンドポイント容積を超えた初めての観察およびこのエンドポイント容積の達成直前の3回の連続した観察から構成される。その計算されたTTEは、腫瘍サイズに起因して動物を安楽死させた日より通常は短い。エンドポイントに達しなかった動物を、その研究の最後に安楽死させ、最終日に等しいTTE値(59日間)に割り当てた。処置関連(TR)原因または非処置関連転移(NTRm)原因で死亡したと分類した動物に、死亡日に等しいTTE値を割り当てた。非処置関連(NTR)原因で死亡したと分類した動物を、TTE計算から排除した。

【0120】

処置効能を、腫瘍増殖の遅れ(TGD)(これは、コントロール群と比較した処置群のメジアンTTEにおける増大：

$$TGD = T - C$$

(日数単位で表される)として、またはコントロール群のメジアンTTEのパーセンテージ:

【数6】

$$\%TGD = \frac{T-C}{C} \times 100$$

として定義され、ここで:

T = 処置群のメジアンTTE、

C = コントロール群1のメジアンTTE

である))から決定した。

【0121】

処置効能をまた、最終日に研究に残っている動物の腫瘍容積から、および退縮応答の数から決定した。MTV(n)を、腫瘍がエンドポイント容積に到達しなかった、残っている動物の数(n)におけるD59でのメジアン腫瘍容積として定義する。

【0122】

処置は、動物において腫瘍の部分退縮(PR)または完全退縮(CR)を引き起こし得る。PRは、腫瘍容積が、研究の経過の間の3連続測定にわたってそのD1容積のうちの50%もしくはこれ未満であり、かつこれらの3回の測定のうちの1回もしくはこれより多くの間に50mm³に等しいかまたはこれより大きいことを示す。CRは、腫瘍容積が、研究の経過の間の3連続測定にわたって50mm³未満であったことを示す。研究終了時にCRを有する動物を、腫瘍なし生存者(TFS)としてさらに分類する。

【0123】

動物を、最初の5日間にわたって毎日秤量し、その後、研究完了時まで1週間に2回秤量した。上記マウスを、任意の有害な、薬物関連副作用の明白な徴候に関して頻繁に検査した。がん薬物のMTDに関する受容可能な毒性を、試験の間の20%もしくはこれ未満の群平均BW減少、および10匹の動物の間で1匹より多くないTR死として定義する。臨床徴候および/もしくは剖検から、または投与期間の間もしくは最終用量の10日以内に未知の原因から、処置副作用があるという証拠がある場合に、死亡をTRと分類する。死亡が処置副作用に関連したという証拠が存在しない場合に、死亡をNTRと分類する。剖検をして、死亡が侵襲および/または転移による腫瘍播種から生じた可能性があることが示される場合に、死亡をNTRmと分類する。

【0124】

ログランク検定を使用して、いかなるNTR死も除いて、2群のTTE値の間の統計的有意差を決定した。統計分析およびグラフ分析を、Windows用Prism 3.03(GraphPad)で行った。両側統計分析を、P=0.05で行った。 Kaplan-Meierプロットは、時間に対して研究に残っている動物のパーセンテージを示す。 Kaplan-Meierプロットは、ログランク検定と同じデータセットを使用する。腫瘍増殖曲線は、時間の関数として対数スケールで群のメジアン腫瘍容積を示す。動物が腫瘍サイズまたはTR死亡に起因して研究を終える場合、その動物に関して記録した最終腫瘍容積を、その後の時点でのメジアンを計算するために使用したデータとともに含める。従って、曲線によって示される最終メジアン腫瘍容積は、MTV(これは、最終日に研究に残っている(エンドポイントに到達した腫瘍を有する全てを排除する)マウスのメジアン腫瘍容積である)とは異なり得る。1より多くのTR死が群の中で起こる場合、腫瘍増殖曲線は、第2のTR死の前に行われる最後の測定の時点で切り取られる。腫瘍増殖曲線はまた、群中の評価可能な動物のうちの50%超の腫瘍が、エンドポイント容積まで増殖したときに切り取られる。

【0125】

59日間の研究は、D1に平均容積約160mm³の確立されたHCT116ヒト結腸直腸腺癌細胞を有するマウス(n=7~8)の8群を利用した。表5は、処置応答および

統計結果をまとめる。ログランク分析からの完全な統計分析データを、表 6 に示す。各処置群に関する個々の腫瘍増殖曲線および個々の動物の体重変化を、それぞれ、図 9 および図 10 に示す。図 11 は、散布図において各処置群の個々のマウスの T T E 値を示す。メジアン腫瘍増殖および Kaplan - Myer 生存曲線を、各群に関して、それぞれ、図 12 の上側および下側のパネルに含める。

【 0 1 2 6 】

コントロールマウスにおけるヒト H C T 1 1 6 結腸直腸腺癌の増殖

群 1 のマウスに、ビヒクルを与え、全ての処置群に関するコントロールとして供した。このコントロールマウスの全ての腫瘍を、 $1,000\text{ mm}^3$ エンドポイント容積へと増殖させた (図 9)。群 1 のマウスに関するメジアン T T E は、22.7 日間であった (表 6)。

10

【 0 1 2 7 】

M P T O E 0 2 8 に対するヒト H C T 1 1 6 結腸直腸腺癌の応答

M P T O E 0 2 8 (群 2) (終了するまで毎日 1 回、 25 mg / kg での p . o .) は、17.8 日 T - C および % T G D 78 に相当する、メジアン T T E 40.5 日間を生じた。ログランク分析に基づけば、M P T O E 0 2 8 は、有意な抗腫瘍活性を生じた ($P = 0.0197$ 、ログランク検定、表 5 および 6)。メジアン腫瘍容積 (M T V) は、研究の終了時に 3 匹のマウスに関して 454 mm^3 であった。この研究では、2 匹の P R マウスおよび 2 匹の C R マウスが存在した。しかし、研究の間に腫瘍なし生存者 (T F S) を示したマウスは 1 匹であった。

20

【 0 1 2 8 】

ボルテゾミブに対するヒト H C T 1 1 6 結腸直腸腺癌の応答

ボルテゾミブ (群 3) (終了するまで毎週 1 回、 1.0 mg / kg での i . v .) は、16.2 日 T - C および % T G D 71 に相当する、メジアン T T E 38.9 日間を生じた。ログランク分析に基づけば、ボルテゾミブは、有意な抗腫瘍活性を生じた ($P = 0.0389$ 、ログランク検定、表 5 および 6)。メジアン腫瘍容積 (M T V) は、研究の終了時に 1 匹のマウスに関して 683 mm^3 であった。この研究では、1 匹の P R マウスおよび 2 匹の C R マウスが存在した。

【 0 1 2 9 】

M P T O L 0 5 6 に対するヒト H C T 1 1 6 結腸直腸腺癌の応答

M P T O L 0 5 6 (群 4 および 5) (エンドポイントまで毎日 1 回、 100 mg / kg および 50 mg / kg での p . o .) は、 100 mg / kg 処置群および 50 mg / kg 処置群に関して 25.8 日および 7.3 日 T - C、ならびに % T G D 114 および 32 に相当する、それぞれ、メジアン T T E 48.5 日および 30.0 日を生じた (群 4 および 5)。ログランク分析に基づけば、 100 mg / kg での M P T O L 0 5 6 は、有意な抗腫瘍活性を生じたが、 50 mg / kg ($P = 0.2087$) は生じなかった ($P = 0.0033$ 、ログランク検定、表 3 および 4)。メジアン腫瘍容積 (M T V) は、研究の終了時に、 100 mg / kg 処置群の 3 匹のマウスに関しては 160 mm^3 であり、 50 mg / kg 処置群の 1 匹のマウスに関しては 975 mm^3 であった。 100 mg / kg 処置群では 4 匹の P R マウスおよび 1 匹の C R マウスが存在し、 50 mg / kg 処置群では、1 匹の P R マウスおよび 2 匹の C R マウスが存在した。しかし、 100 mg / kg 処置研究の間に、腫瘍なし生存者 (T F S) を示したマウスは 1 匹であった。

30

40

【 0 1 3 0 】

ボルテゾミブと M P T O E 0 2 8 との併用に対するヒト H C T 1 1 6 結腸直腸腺癌の応答

ボルテゾミブ (群 6) (エンドポイントまで毎週 1 回、 1.0 mg / kg での i . v .) を、M P T O E 0 2 8 (エンドポイントまで毎日 1 回、 25 mg / kg での p . o .) と併用したところ、それぞれ、15.7 日 T - C および % T G D 69 に相当する、メジアン T T E 38.4 日を生じた。ログランク分析に基づけば、M P T O E 0 2 8 と併用した 1.0 mg / kg でのボルテゾミブは、抗腫瘍活性の有意な相乗効果を生じなかつ

50

た(表5および6)。メジアン腫瘍容積(MTV)は、研究の終了時に1匹のマウスに関して 0 mm^3 であった。この研究では、1匹のPRマウスおよび1匹のCRマウスが存在した。しかしまた、この研究の間に、腫瘍なし生存者(TFS)を示したマウスは1匹であった。

【0131】

MPTOL056とMPTOE028との併用に対するヒトHCT116結腸直腸腺癌の応答

MPTOL056(群7および8)(エンドポイントまで毎日1回、 100 mg/kg および 50 mg/kg でのp.o.)をMPTOE028(エンドポイントまで毎日1回、 25 mg/kg でのp.o.)と併用したところ、 100 mg/kg 処置群および 50 mg/kg 処置群(群7および8)に関してそれぞれ、11.3日および22.6日T-C、ならびに%TGD 50および100に相当する、メジアンTTE 34.0日および45.3日を生じた。ログランク分析に基づけば、 50 mg/kg でのMPTOL056($P=0.0096$)は、MPTOE028と併用して、抗腫瘍活性の有意な相乗効果を生じたが、 100 mg/kg ($P=0.4348$)は生じなかった(表5および6)。しかし、 50 mg/kg 処置群では、1匹のPRマウスおよび3匹のCRマウスが存在した。

【表 5】

5 卒

TMU-HCT116-e0001 研究に関する処置応答の概要

群	n	処置レジメン 1			処置レジメン 2			メソッド	T/C	%TGD	MTV (n) 59 日目	PR の数の 数	CR の数の 数	LTFs の数の 数	ログランク 有意性	最大%BW減少 日にち	TR の数の 数	NTR の数の 数
		薬剤	mg/kg	経路	スケジュール	薬剤	mg/kg	経路										
1	8	コントロール			エンドポイント まで qd				22.7	---	---	0	0	0		-2.3%, 6 日目	0	0
2	7	MP70E028	25	po	エンドポイント まで qd				40.3	17.8	78%	2	2	1	*	-7.7%, 5 日目	0	0
3	8	ボルテゾミブ	1	iv	エンドポイント まで qwk				38.9	16.2	71%	1	2	0	*	-13.0%, 6 日目	0	0
4	8	MP70L056	100	po	エンドポイント まで qd				48.5	25.8	114%	4	1	1	**	-2.3%, 6 日目	0	0
5	8	MP70L056	50	po	エンドポイント まで qd				30.0	7.3	32%	1	2	0	ns	-3.8%, 5 日目	0	2
6	8	ボルテゾミブ	1	iv	エンドポイント まで qwk	MP70E028	25	po	エンドポイント まで qd	15.7	69%	1	1	1	ns	-6.6%, 3 日目	0	4
7	8	MP70L056	100	po	エンドポイント まで qd	MP70E028	25	po	エンドポイント まで qd	11.3	50%	0	0	0	ns	-3.4%, 5 日目	0	0
8	8	MP70L056	50	po	エンドポイント まで qd	MP70E028	25	po	エンドポイント まで qd	22.6	100%	1	3	0	**	-9.5%, 3 日目	0	3

研究エンドポイント=100% mortality, 進行日数=59

ns = 偶発的もしくは未知の原因によって死亡しなかったか、またはサンプリングのために安楽死させた群中の動物の数

TTE = エンドポイントまでの時間, T/C = エンドポイント群に対する処置群のメソッド (日数) 間の差, %TGD = $\frac{(T/C) \times 100}{TTE}$

MTV (n) = T/C 分析日の動物の数に関するメソッド/腫瘍容積 (mm³) (エンドポイントの腫瘍容積を有する動物を排除する)

PR = 部分退縮, CR = 完全退縮, LTFs = 腫瘍なし生存者

統計的有意性 = ログランク検定, ns = 評価不能, * = 有意でない, ** = $p < 0.05$, *** = $p < 0.001$ (群 1 と比較して)

平均 BW Nadir = 1 日目からの % 変化としての最低群平均体重, --- は、平均体重の低下が観察されなかったことを意味する。

TR = 処置関連死, NTR = 非処置関連死

【表 6】

表 6

比較した群	コントロール エンドポイントまで経過	コントロール エンドポイントまで経過	コントロール エンドポイントまで経過	コントロール エンドポイントまで経過	コントロール エンドポイントまで経過	コントロール エンドポイントまで経過	コントロール エンドポイントまで経過
	群1対群2	群1対群3	群1対群4	群1対群5	群1対群6	群1対群7	群1対群8
	MPT0L056 エンドポイントまで経過 iv,qwk	ボルテゾミブ エンドポイントまで経過 iv,qwk	MPT0L056 エンドポイントまで経過	MPT0L056 エンドポイントまで経過	ボルテゾミブ エンドポイントまで経過 iv,qwk MPT0E028 エンドポイントまで経過	MPT0L056 エンドポイントまで経過 MPT0E028 エンドポイントまで経過	MPT0L056 エンドポイントまで経過 MPT0E028 エンドポイントまで経過
	25 mg/kg	3 mg/kg	100 mg/kg	50 mg/kg	1 / 25 mg/kg	100 / 25 mg/kg	50 / 25 mg/kg
ログランク検定							
χ ² 乗	5.441	4.227	8.631	1.58	3.124	0.6099	5.699
df	1	1	1	1	1	1	1
P 値	0.0197	0.0398	0.0033	0.2087	0.0772	0.4348	0.0096
P 値概要	*	*	**	ns	ns	ns	**
生存曲線はメジアン生存に対して有意差があるか	あり	あり	あり	なし	なし	なし	あり
カラム A	22.7	22.7	22.7	22.7	22.7	22.7	22.7
カラム B	40.5	38.95	48.55	28.95	38.4	33.95	45.3
比	0.5605	0.5828	0.4676	0.7579	0.5911	0.6686	0.5011
比の 95% CI	0.2594 ~ 0.8616	0.2202 ~ 0.9454	0.1404 ~ 0.7947	0.4308 ~ 1.085	0.3259 ~ 0.8564	0.2933 ~ 1.044	0.1740 ~ 0.8282
ハザード比							
比	3.677	2.625	4.155	1.950	2.906	1.43	3.433
比の 95% CI	1.250 ~ 14.22	1.059 ~ 10.95	1.925 ~ 26.60	0.6636 ~ 6.532	0.8830 ~ 11.10	0.5217 ~ 4.538	1.523 ~ 20.98

【0132】

マウス RAW 264.7 マクロファージ細胞における IL-6 生成に対する MPT0L056 の効果

細胞培養。 RAW 264.7 マウスマクロファージ細胞を、Bioresource Collection and Research Center (Hsinchu, Taiwan) から購入し、その細胞を、37 °C において 5% CO₂ / 95% 空気中で、それぞれ、90% Ham's F-12 またはダルベッコ改変イーグル培地（ともに、10% 熱非働化ウシ胎仔血清 (FBS) (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) および 1% ペニシリン/ストレプトマイシン (Biological Industries, Israel) を含む）中で培養した。

【0133】

IL-6 決定。 LPS 刺激細胞からのサイトカイン IL-6 の生成に対する MPT0L056 の効果を決定するために、RAW 264.7 細胞 (1 × 10⁶) をプレートし、MPT0L056 の存在下または非存在下で 1 時間予備処理し、次いで、LPS (25 ng/mL) で 24 時間、37 °C において刺激した。上清を集め、サイトカイン IL-6 の濃度を、ELISA キットによって測定した。その結果を図 13 に示す。図 13 は、MPT0L056 がマウス RAW 264.7 マクロファージ細胞における IL-6 生成を阻害することを示す (IC₅₀ 値は、1.21 μM である)。

【0134】

ヒト RAFLS 細胞 (関節リウマチ線維芽細胞様滑膜細胞) における IL-6 生成に対する MPT0L056 の効果

細胞培養。 Cell Application Inc. (San Diego, CA, USA) のヒト関節リウマチ線維芽細胞様滑膜細胞 (RAFLS) を、同じ業者の滑膜細胞増殖培地中で増殖させた。

【0135】

IL-6 決定。 RA-FLS (2.5 × 10⁴) を、種々の濃度の MPT0L056 で 24 時間処理し、次いで、その培地を集め、IL-6 に関して市販の ELISA キットを使用してアッセイした。その結果を図 14 に示す。図 14 に示されるように、MPT0L056 は、ヒト関節リウマチ線維芽細胞様滑膜細胞細胞における IL-6 生成を阻害する (IC₅₀ 値は、7.26 μM である)。

【0136】

MPT0L056 は、アジュバント誘導性関節炎 (AIA) モデルにおける関節炎の発

10

20

30

40

50

生を阻害する

インビボアジュバント誘導性関節炎 (AIA) モデル。 5 週齢の雄性 Lewis ラットを、National Laboratory Animal Center (Taipei, Taiwan) から得た。完全フロイントアジュバント (CFA) を、熱死滅 *Mycobacterium butyricum* (Difco) を鉱油中、3 mg / mL で懸濁することによって調製した。CFA 誘導性関節炎を、100 μ L の CFA エマルジョンを 0 日目に右後ろ足の基部に皮内注射することによって誘導した。MPT0L056 (25 mg / kg, po, qd)、ボルテゾミブ (1 mg / kg, ip, qwk)、陽性コントロールであるインドメタシン (1 mg / kg, po, qwk)、またはピヒクルを、2 日目から 21 日目まで強制給餌によって与えた。0 日目、2 日目、6 日目、9 日目、13 日目、17 日目、および 21 日目に、それら動物を秤量し、両後ろ足容積を、デジタルプレチスモメーター (plethysmometer) (Diagnostic & Research Instruments Co. Ltd, Taipei, Taiwan) を使用して測定した。21 日目に、後ろ足のマイクロコンピュータ断層撮影法 (マイクロ CT) を、インビボマイクロ CT スキャナー (Skyscan 1176, Bruker Corp., Kontich, Belgium) を、18 μ m 分解能および 180° スキャニングにおいて、0.8° / 画像の回転ステップ、300 msec 積分時間、70 keV 光子エネルギー、および 350 μ A 電流で使用する、National Research Program for Biopharmaceuticals の Core Facilities Center によって行った。その結果を図 15 および 16 に示す。図 15 に示されるように、MPT0L056 は、アジュバント誘導性関節炎における関節炎の発生を阻害する。図 16 は、MPT0L056 が足の腫脹を有意に低減することを示す。

【0137】

AIA モデルにおける骨密度 (BMD) および骨塩量 (BMC) の減少を防止するための MPT0L056 での処置

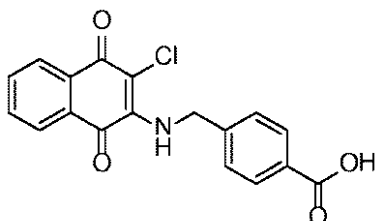
三次元骨密度 (BMD) および骨容積 (BV) の定量を、足根から踵骨の端までの 12 mm の範囲に及ぶ規定された骨領域において行った。骨塩量 (BMC) を、BV および BMD のかけ算によって記載した。その結果を図 17 に示す。図 17 は、MPT0L056 での処置が骨密度 (BMD) および骨塩量 (BMC) の減少を防止し得ることを示す。

【実施例】

【0138】

実施例 1: 4 - (((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) 安息香酸 (97)

【化 29】



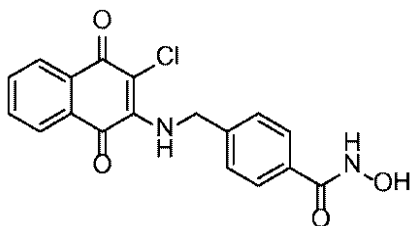
2, 3 - ジクロロ - 1, 4 - ナフトキノン (2, 3 - dichloro - 1, 4 - naphthaquinone) (0.49 g, 2.18 mmol)、4 - アミノメチル安息香酸 (0.30 g, 1.98 mmol) および TEA (1 mL) の混合物を、EtOH (10 mL) 中に溶解し、一晚攪拌および還流した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、97 (0.36 g, 53.20%) を赤色固体として得た。¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆): δ 5.01 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.81 (m

, 1 H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 8.05 (t, J = 6.5 Hz, 1 H)

【0139】

実施例2：4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド (1)

【化30】



10

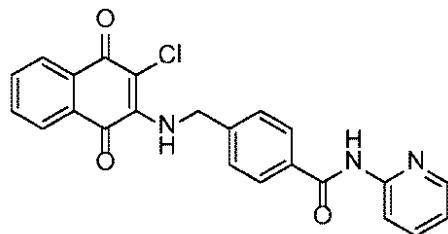
97 (0.36 g, 1.05 mmol)、EDC・HCl (0.30 g, 1.58 mmol)、HOBt (0.17 g, 1.26 mmol)、NMM (0.28 ml, 2.52 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン (0.15 g, 1.26 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(酢酸エチル：n-ヘキサン = 2 : 1, R_f = 0.45)、油状生成物を得た。その油状生成物を、次いで、MeOH (3 ml) 中に溶解し、10% TFA (水性) (3 ml) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。H₂O をその反応物に添加して、沈殿物を生成した。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、1 (0.24 g, 98.93%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : δ 4.98 (s, 2 H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.96 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H)。

20

【0140】

実施例3：4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)メチル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (2)

【化31】



97 (0.25 g, 0.73 mmol)、EDC・HCl (0.21 g, 1.10 mmol)、HOBt (0.12 g, 0.88 mmol)、NMM (0.19 ml, 1.75 mmol) および DMF (2.0 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、2-アミノピリジン (0.08 g, 0.88 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(ジクロロメタン：メタノール = 30 : 1, R_f = 0.50)、2 (0.04 g, 13.11%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 5.15 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 7.08 - 7.12 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.67 (m, 1 H), 7.77 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.08 (m, 1 H), 8.18

40

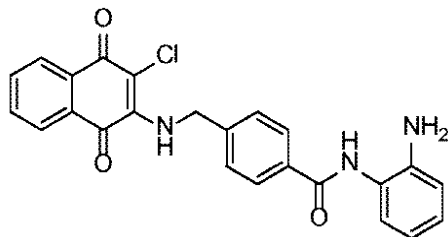
50

(m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (br, 1H)。

【0141】

実施例4：N-(2-アミノフェニル)-4-(((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)メチル)ベンズアミド (3)

【化32】



10

97 (0.25 g, 0.73 mmol)、EDC・HCl (0.21 g, 1.10 mmol)、HOBt (0.12 g, 0.88 mmol)、NMM (0.19 ml, 1.75 mmol) および DMF (2.0 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、o-フェニレンジアミン (0.08 g, 0.88 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(ジクロロメタン：メタノール = 30 : 1, R_f = 0.50)、3 (0.06 g, 19.03%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 4.86 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (m, 4H), 8.10 (br, 1H), 9.59 (s, 1H)。

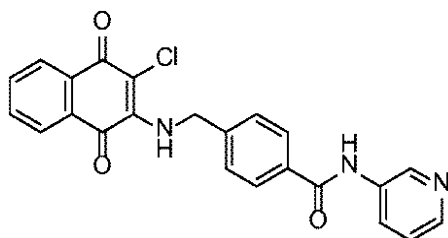
20

【0142】

実施例5：4-(((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)メチル)-N-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド (4)

30

【化33】



97 (0.10 g, 0.29 mmol)、HBTU (0.11 g, 0.29 mmol)、DIPEA (0.06 ml, 0.35 mmol) および DMF (1.0 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、3-アミノピリジン (0.03 g, 0.35 mmol) を添加した。この反応物を、16時間、室温において攪拌した。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、4 (0.08 g, 66.02%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 5.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.13-8.17 (m, 2H), 8.27-8.29 (m, 1H), 10.42 (s, 1H)。

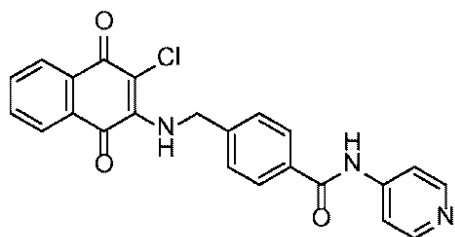
40

【0143】

50

実施例 6 : 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド (5)

【化 3 4】



10

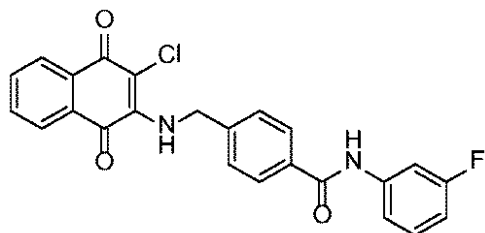
97 (0 . 1 0 g , 0 . 2 9 m m o l) 、 H B T U (0 . 1 1 g , 0 . 2 9 m m o l) 、 D I P E A (0 . 0 6 m l , 0 . 3 5 m m o l) および D M F (1 . 0 m l) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、4 - アミノピリジン (0 . 0 3 g , 0 . 3 5 m m o l) を添加した。この反応物を、16 時間、室温において攪拌した。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、5 (0 . 0 8 g , 6 6 . 0 2 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 5 . 0 3 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 7 . 3 7 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 7 3 - 7 . 7 6 (m , 3 H) , 7 . 7 9 - 7 . 8 4 (m , 1 H) , 7 . 9 0 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 9 5 - 7 . 9 8 (m , 2 H) , 8 . 0 8 - 8 . 1 3 (m , 1 H) , 8 . 4 3 - 8 . 4 5 (m , 2 H) , 1 0 . 5 3 (s , 1 H) 。

20

【 0 1 4 4 】

実施例 7 : 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (3 - フルオロフェニル) ベンズアミド (9)

【化 3 5】



30

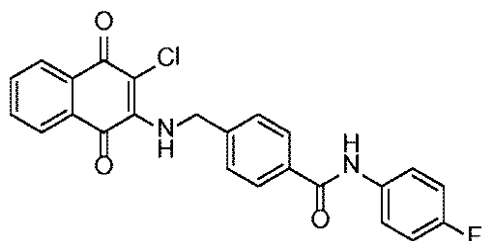
97 (0 . 3 0 g , 0 . 8 8 m m o l) 、 H B T U (0 . 5 0 g , 1 . 3 2 m m o l) 、 D I P E A (0 . 2 3 m l , 1 . 3 2 m m o l) および D M F (2 . 5 m l) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、3 - フルオロアニリン (0 . 1 3 g , 1 . 3 2 m m o l) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2 , R f = 0 . 3 0) 、 9 (0 . 0 4 g , 1 0 . 4 5 %) を赤色固体として得た。¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 5 . 0 3 (s , 2 H) , 6 . 9 2 (m , 1 H) , 7 . 3 6 (m , 1 H) , 7 . 4 5 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 8 0 (m , 1 H) , 7 . 8 8 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 9 7 (m , 2 H) , 8 . 1 1 (b r , 1 H) , 1 0 . 3 7 (s , 1 H) 。

40

【 0 1 4 5 】

実施例 8 : 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (4 - フルオロフェニル) ベンズアミド (1 0)

【化 3 6】

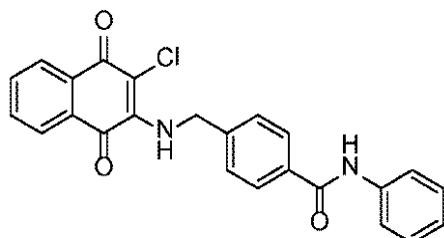


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、4-フルオロアニリン (0.13 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2, $R_f = 0.35$)、10 (0.02 g, 5.23%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 5.02 (s, 2H), 7.16 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.08 (br, 1H), 10.24 (s, 1H)。

【0146】

実施例 9 : 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - フェニルベンズアミド (11)

【化 3 7】

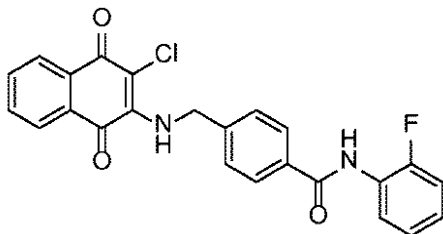


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、アニリン (0.12 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、11 (0.28 g, 76.33%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 5.02 (s, 2H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.10 (br, 1H), 10.18 (s, 1H)。

【0147】

実施例 10 : 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (2 - フルオロフェニル) ベンズアミド (12)

【化 38】

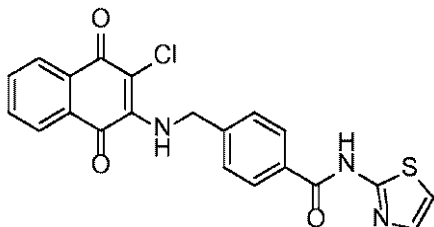


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、2-フルオロアニリン (0.13 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2, $R_f = 0.25$)、12 (0.02 g, 5.23%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 5.03 (s, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.10 (br, 1H), 10.05 (s, 1H)。

【0148】

実施例 11 : 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (13)

【化 39】

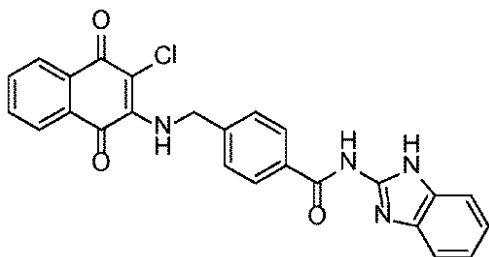


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、2-アミノチアゾール (0.13 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、13 (0.15 g, 40.21%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 5.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 12.55 (s, 1H)。

【0149】

実施例 12 : N - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) ベンズアミド (14)

【化 4 0】

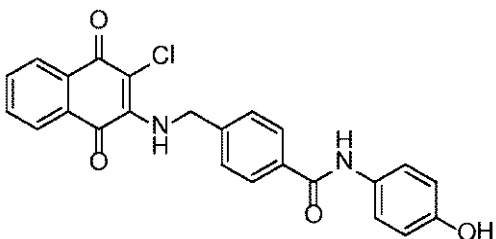


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、2-アミノベンゾイミダゾール (0.18 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、14 (0.27 g, 67.16%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.03 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 12.22 (s, 1H)。

【0150】

実施例 13: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)メチル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド (15)

【化 4 1】

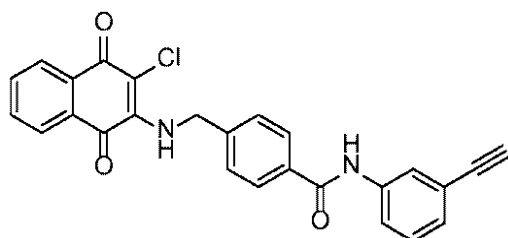


97 (0.15 g, 0.44 mmol)、HBTU (0.25 g, 0.66 mmol)、DIPEA (0.11 ml, 0.66 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、4-アミノフェノール (0.07 g, 0.66 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2, R_f = 0.30)、15 (0.02 g, 10.50%) を褐色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.01 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (m, 2H), 8.09 (br, 1H), 9.25 (br, 1H), 9.95 (s, 1H)。

【0151】

実施例 14: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)メチル)-N-(3-エチニルフェニル)ベンズアミド (16)

【化 4 2】

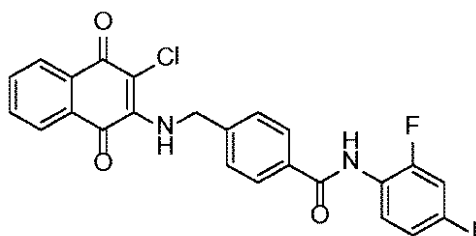


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、3-エチルアニリン (0.15 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4, $R_f = 0.25$)、16 (0.12 g, 30.93%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 4.17 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (m, 8H), 8.11 (br, 1H), 10.27 (s, 1H)。

【0152】

実施例 15 : 4 - (((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ベンズアミド (17)

【化 4 3】

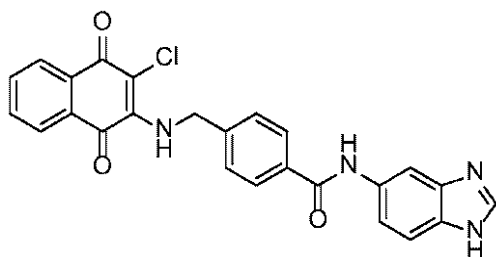


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、2-フルオロ-4-ヨードアニリン (0.31 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2, $R_f = 0.45$)、17 (0.02 g, 4.05%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl $_3$) : δ 5.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 10.09 (s, 1H)。

【0153】

実施例 16 : N - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) ベンズアミド (18)

【化 4 4】

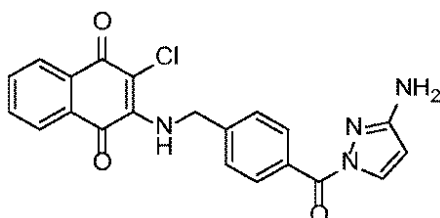


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、5-アミノベンゾイミダゾール (0.18 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、18 (0.26 g, 64.67%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.48 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.80 - 7.85 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 - 7.99 (m, 2H), 8.09 - 8.15 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)。

【0154】

実施例 17: 2-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ベンジルアミノ)-3-クロロナフタレン-1,4-ジオン (19)

【化 4 5】

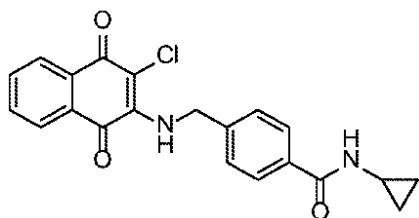


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、3-アミノピラゾール (0.11 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、19 (0.17 g, 47.49%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.03 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 5.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 - 7.77 (m, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H)。

【0155】

実施例 18: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-シクロプロピルベンズアミド (20)

【化 4 6】

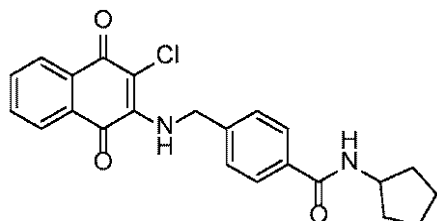


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、シクロプロピルアミン (0.09 ml, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、20 (0.12 g, 35.81%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.52 - 0.55 (m, 2H), 0.63 - 0.69 (m, 2H), 2.77 - 2.83 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 - 7.75 (m, 3H), 7.82 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.2 Hz, 1H)。

【0156】

実施例 19: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-シクロペンチルベンズアミド (21)

【化 4 7】

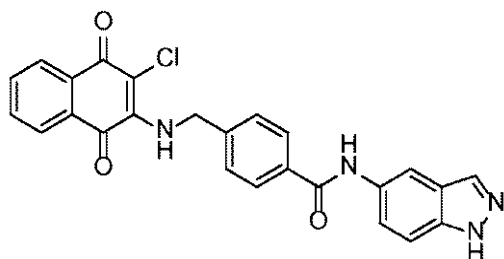


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、シクロペンチルアミン (0.13 ml, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、21 (0.25 g, 69.48%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.50 - 1.56 (m, 4H), 1.66 (br, 2H), 1.80 - 1.89 (m, 2H), 4.15 - 4.22 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 - 7.84 (m, 4H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H)。

【0157】

実施例 20: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)ベンズアミド (22)

【化 4 8】

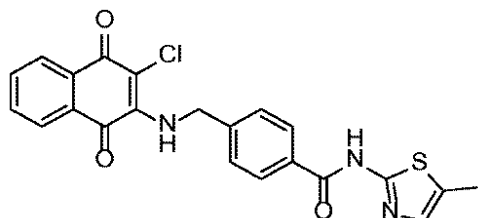


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、5-アミノインダゾール (0.18 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、22 (0.20 g, 49.74%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.51 (m, 3H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.80 - 7.85 (m, 1H), 7.90 - 7.99 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 12.99 (s, 1H)。

【0158】

実施例 21: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (23)

【化 4 9】

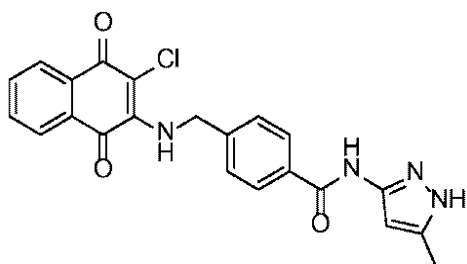


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、2-アミノ-5-メチルチアゾール (0.15 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、23 (0.38 g, 98.61%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.36 (s, 3H), 5.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.80 - 7.85 (m, 1H), 7.50 - 7.99 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 12.21 (br, 1H)。

【0159】

実施例 22: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(5-メチル-3H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (24)

【化 5 0】

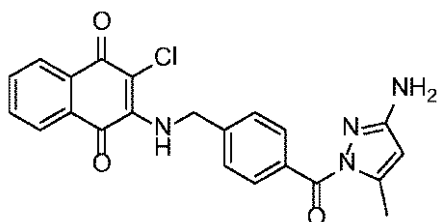


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、3-アミノ-5-メチルピラゾール (0.13 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:9, R_f = 0.20)、24 (0.05 g, 13.50%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.14 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.60 (br, 2H), 6.29 (br, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 6.3 Hz, 1H)。

【0160】

実施例 23: 2-(4-(3-アミノ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ベンジルアミノ)-3-クロロナフタレン-1,4-ジオン (25)

【化 5 1】



97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、3-アミノ-5-メチルピラゾール (0.13 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:4, R_f = 0.25)、25 (0.04 g, 10.80%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.49 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.86 (m, 4H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H)。

【0161】

実施例 24: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(3-ニトロピリジン-4-イル)ベンズアミド (26)

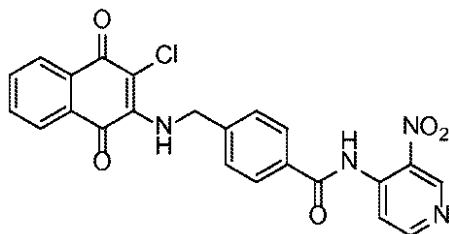
10

20

30

40

【化 5 2】



97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、4-アミノ-3-ニトロピリジン (0.18 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2, $R_f = 0.25$)、26 (0.06 g, 14.73%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 5.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 - 8.00 (m, 4H), 8.13 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H) 。

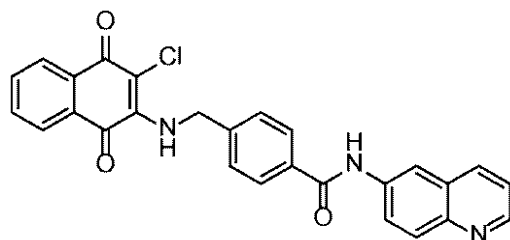
10

20

【0162】

実施例 26 : 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (キノリン - 6 - イル) ベンズアミド (28)

【化 5 3】



30

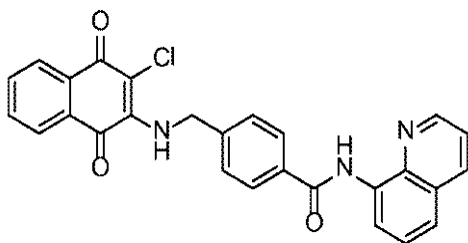
97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、6-アミノキノリン (0.19 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2, $R_f = 0.20$)、28 (0.11 g, 26.72%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 5.04 (s, 2H), 7.46 - 7.49 (m, 3H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.80 - 7.85 (m, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 6H), 8.12 (br, 1H), 8.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.78 - 8.80 (m, 1H), 10.52 (s, 1H) 。

40

【0163】

実施例 27 : 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (キノリン - 8 - イル) ベンズアミド (29)

【化 5 4】

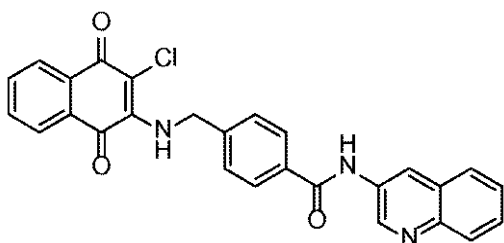


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、8-アミノキノリン (0.19 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、29 (0.15 g, 36.43%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.07 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.69 (m, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.81 - 7.84 (m, 1H), 7.86 - 8.02 (m, 4H), 8.14 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.44 - 8.47 (m, 1H), 8.70 - 8.73 (m, 1H), 8.94 - 8.95 (m, 1H), 10.62 (s, 1H)。

【0164】

実施例 28: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(キノリン-3-イル)ベンズアミド (30)

【化 5 5】

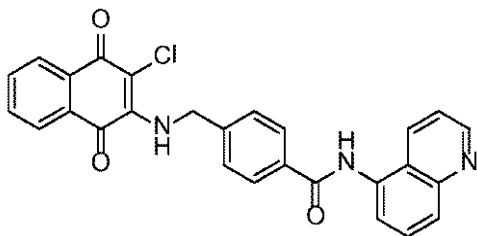


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、3-アミノキノリン (0.19 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2, R_f = 0.43)、30 (0.10 g, 24.29%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.05 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 2H), 7.93 - 7.99 (m, 6H), 8.11 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.66 (br, 1H)。

【0165】

実施例 29: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(キノリン-5-イル)ベンズアミド (31)

【化 5 6】

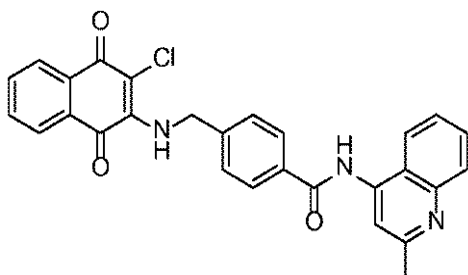


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、5-アミノキノリン (0.13 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2, R_f = 0.20)、31 (0.10 g, 24.29%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 5.06 (s, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.68 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.73-7.83 (m, 3H), 7.92-8.05 (m, 5H), 8.14 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)。

【0166】

実施例 30 : 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(2-メチルキノリン-4-イル)ベンズアミド (32)

【化 5 7】

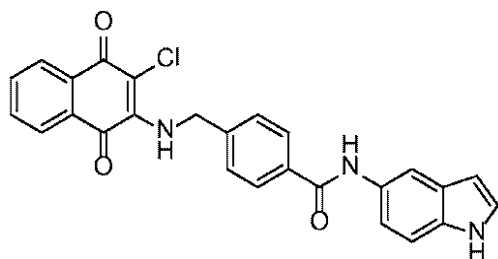


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、2-メチルキノリン-4-アミン (0.21 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1, R_f = 0.13)、32 (0.22 g, 51.87%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 2.65 (s, 3H), 5.07 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.91-7.80 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13-8.18 (m, 2H), 10.54 (s, 1H)。

【0167】

実施例 31 : 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(1H-インドール-5-イル)ベンズアミド (33)

【化 5 8】

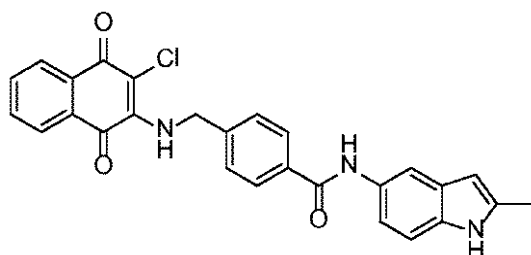


97 (0.26 g, 0.76 mmol)、HBTU (0.43 g, 1.13 mmol)、DIPEA (0.20 ml, 1.13 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、5 - アミノインドール (0.15 g, 1.13 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n - ヘキサン = 2 : 3, $R_f = 0.35$)、33 (0.03 g, 8.66%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 5.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.73 - 7.78 (m, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 - 8.00 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 11.01 (s, 1H)。

【0168】

実施例 32 : 4 - ((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ)メチル) - N - (2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル)ベンズアミド (34)

【化 5 9】

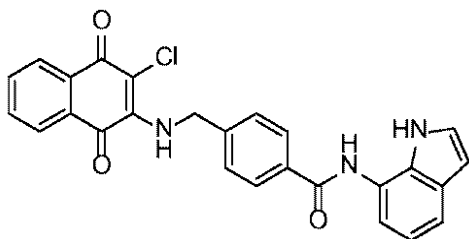


97 (0.26 g, 0.76 mmol)、HBTU (0.43 g, 1.13 mmol)、DIPEA (0.20 ml, 1.13 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、5 - アミノ 2 - メチルインドール (0.17 g, 1.13 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1, $R_f = 0.13$)、34 (0.08 g, 22.40%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.36 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 - 7.86 (m, 3H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.95 - 8.00 (m, 2H), 8.11 (br, 1H), 9.96 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

【0169】

実施例 33 : 4 - ((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ)メチル) - N - (1H - インドール - 7 - イル)ベンズアミド (35)

【化 6 0】

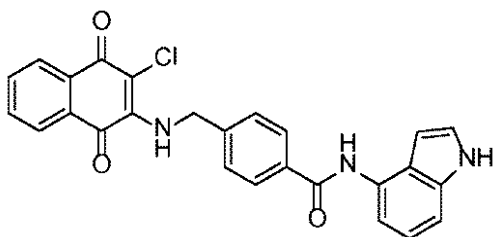


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、7-アミノインドール (0.17 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1, $R_f = 0.13$)、35 (0.02 g, 4.99%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 5.04 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.99 (m, 4H), 8.12 (br, 1H), 10.05 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)。

【0170】

実施例 34 : 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (1 H - インドール - 4 - イル) ベンズアミド (36)

【化 6 1】



97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、4-アミノインドール (0.17 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1, $R_f = 0.45$)、36 (0.30 g, 74.78%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 5.04 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.80 - 7.85 (m, 1H), 7.93 - 7.99 (m, 4H), 8.11 (br, 1H), 9.99 (s, 1H), 11.10 (s, 1H)。

【0171】

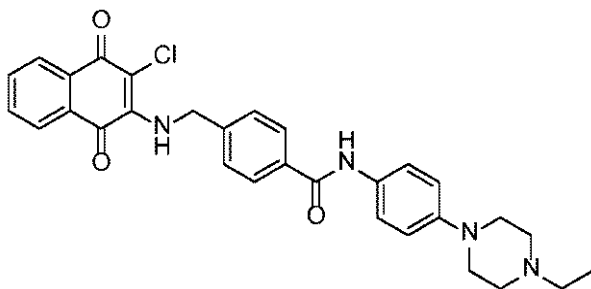
実施例 35 : 4 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) メチル) - N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンズアミド (37)

30

40

50

【化 6 2】



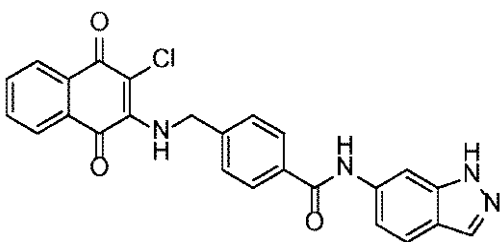
97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、4-(4-エチルピペラジン-1-イル)アニリン (0.27 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、37 (0.40 g, 85.92%) を赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.07 (br, 4H), 5.01 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.74 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77-7.88 (m, 3H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)。

【0172】

実施例 36: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(1H-インダゾール-6-イル)ベンズアミド (38)

【化 6 3】



97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、6-アミノインダゾール (0.18 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、38 (0.13 g, 37.94%) を赤色固体として得た。

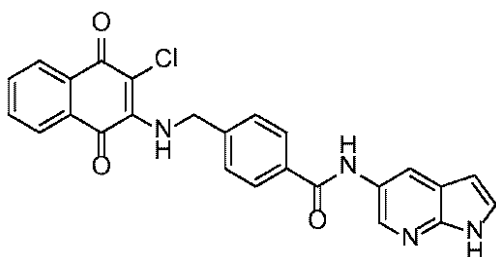
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 5.05 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.97-7.98 (m, 3H), 8.12 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 12.94 (s, 1H)。

【0173】

実施例 37: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ベ

ンズアミド (39)

【化64】

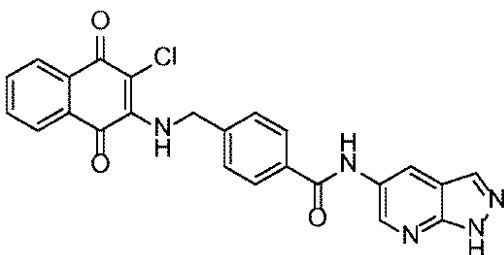


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HB TU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、5-アミノ-7-アザインドール (0.18 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、39 (0.31 g, 77.10%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 3H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 4H), 8.12 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 11.57 (s, 1H)。

【0174】

実施例38: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)ベンズアミド (40)

【化65】

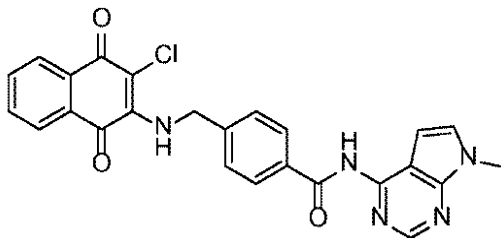


97 (0.28 g, 0.82 mmol)、HB TU (0.47 g, 1.23 mmol)、DIPEA (0.21 ml, 1.23 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、5-アミノ-7-アザインダゾール (0.12 g, 0.90 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:1, R_f = 0.18)、40 (0.09 g, 23.97%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.05 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 4H), 8.14 (s, 2H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.59 (br, 1H)。

【0175】

実施例39: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンズアミド (41)

【化 6 6】

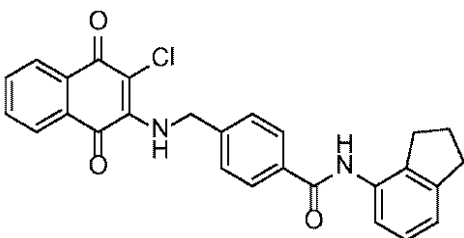


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.23 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、6-アミノ-9-メチル-7-デアザプリン (0.20 g, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1, $R_f = 0.45$)、41 (0.07 g, 16.86%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.81 (s, 3H), 5.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 3H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 1H), 7.95 - 8.04 (m, 4H), 8.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

【0176】

実施例 40 : 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イルアミノ)メチル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)ベンズアミド (42)

【化 6 7】

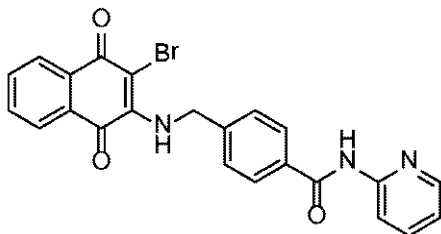


97 (0.30 g, 0.88 mmol)、HBTU (0.50 g, 1.32 mmol)、DIPEA (0.13 ml, 1.32 mmol) および DMF (2.5 ml) の混合物をしばらく攪拌し、これに、次いで、4-アミノインダン (0.24 ml, 1.32 mmol) を室温において添加し、その混合物を一晩攪拌した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、42 (0.33 g, 82.07%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.89 - 1.98 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.05 - 7.13 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.95 - 7.98 (m, 2H), 8.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.82 (s, 1H)。

【0177】

実施例 48 : 4-((3-ブロモ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)メチル)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (6)

【化 6 8】

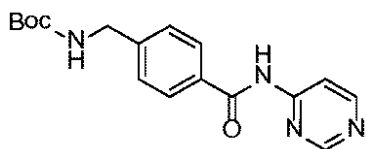


2, 3 - ジブromo - 1, 4 - ナフトキノン (2, 3 - dibromo - 1, 4 - naphthoquinone) (0.31 g, 0.97 mmol)、4 - (アミノメチル) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (0.20 g, 0.88 mmol) および EtOH (10 ml) の混合物を一晩攪拌および還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2, Rf = 0.20)、6 (0.13 g, 31.95%) を赤色固体として得た。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : δ 5.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.97 (m, 5H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 10.69 (s, 1H)。

【0178】

実施例 49 : tert - ブチル 4 - (ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) ベンジルカルバメート (100)

【化 6 9】

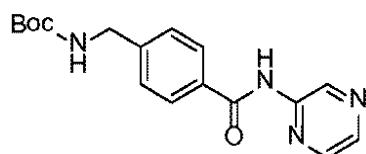


4 - (アミノメチル) 安息香酸 (5.0 g, 32.95 mmol) を、H₂O (62.5 ml) および THF (25 ml) 中のその相当する水酸化ナトリウム (1.45 g, 36.25 mmol) およびジ炭酸ジ - t - ブチル (7.95 g, 36.25 mmol) にゆっくりと 0 において添加した。その反応混合物を室温へと加温し、さらに 18 時間攪拌を継続した。その溶液をエバポレートして、残渣を得た。その残渣に、DMF (0.36 mL)、ピリジン (18 mL)、塩化オキサリル (6.24 mL) およびトルエン (144 mL) を添加し、その混合物を室温において 6 時間攪拌した。その溶液を濾過し、トルエンで洗浄し、その濾液をエバポレートして、残渣を得た。その残渣に、ピリジン (112 mL)、および 4 - アミノピリミジン (3.74 g, 39.4 mmol) を添加し、その混合物を室温において 16 時間攪拌した。その溶液をエバポレートして残渣を得、これを、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (EtOAc : n - ヘキサン = 2 : 3)、100 (3.03 g, 28.00%) を得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.48 (s, 3H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.02 (brs, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.33 - 8.36 (m, 1H), 8.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.72 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H)。

【0179】

実施例 50 : tert - ブチル 4 - (ピラジン - 2 - イルカルバモイル) ベンジルカルバメート (101)

【化 70】

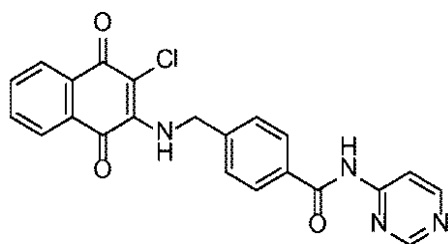


4 - (アミノメチル)安息香酸 (5.0 g, 32.95 mmol) を、H₂O (62.5 mL) および THF (25 mL) 中のその相当する水酸化ナトリウム (1.45 g, 36.25 mmol) およびジ炭酸ジ - t - ブチル (7.95 g, 36.25 mmol) にゆっくりと 0 °C において添加した。その反応混合物を室温へと加温し、さらに 18 時間撹拌を続けた。その溶液をエバポレートして、残渣を得た。その残渣に、DMF (0.36 mL)、ピリジン (18 mL)、塩化オキサリル (6.24 mL) およびトルエン (144 mL) を添加し、その混合物を室温において 6 時間撹拌した。その溶液を濾過し、トルエンで洗浄し、その濾液をエバポレートして、残渣を得た。その残渣に、ピリジン (112 mL)、および 2 - アミノピラジン (3.74 g, 39.4 mmol) を添加し、その混合物を室温において 16 時間撹拌した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (EtOAc : n - ヘキサン = 2 : 3)、101 (3.90 g, 36.05 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : δ 1.44 (s, 3H), 4.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.98 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.23 - 8.25 (m, 1H), 8.34 - 8.36 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)。

【0180】

実施例 51 : 4 - (((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンズアミド (7)

【化 71】

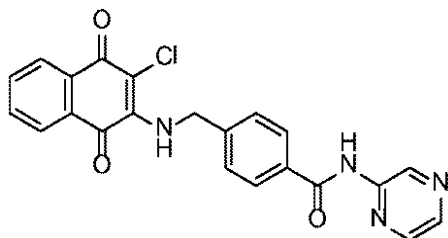


2, 3 - ジクロロ - 1, 4 - ナフトキノン (0.25 g, 1.10 mmol) および 100 (0.28 g, 1.23 mmol) およびエタノール (10 mL) の混合物を 16 時間還流した。その反応混合物を、濾過し、洗浄した。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、7 (0.08 g, 17.36 %) を赤色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : δ 5.04 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 - 7.85 (m, 2H), 7.97 - 7.99 (m, 4H), 8.11 (m, 1H), 8.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.18 (s, 1H)。

【0181】

実施例 52 : 4 - (((3 - クロロ - 1, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) メチル) - N - (ピラジン - 2 - イル) ベンズアミド (8)

【化 7 2】

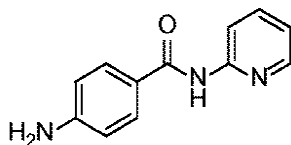


2, 3 - ジクロロ - 1, 4 - ナフトキノン (1 . 1 9 g , 5 . 2 6 m m o l) および 1 0 1 (1 . 5 g , 6 . 5 7 m m o l) およびエタノール (2 0 m l) の混合物を 1 6 時間還流した。その反応混合物を濾過し、洗浄した。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、8 (0 . 4 8 g , 2 1 . 7 9 %) を赤色固体として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 5 . 0 4 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 7 . 4 5 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 7 4 - 7 . 8 5 (m , 2 H) , 7 . 9 5 - 8 . 0 1 (m , 4 H) , 8 . 1 1 (t , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 8 . 4 0 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 4 4 - 8 . 4 6 (m , 1 H) , 9 . 3 9 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 1 1 . 0 4 (s , 1 H) 。

【 0 1 8 2 】

実施例 5 3 : 4 - アミノ - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (1 0 3)

【化 7 3】

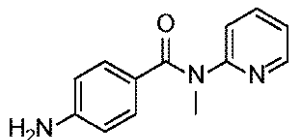


2 - アミノピリジン (0 . 5 0 g , 5 . 3 1 m m o l) 、 4 - ニトロベンゾイルクロリド (1 . 0 4 g , 5 . 5 8 m m o l) 、 ピリジン (1 m l) およびジクロロメタン (5 m l) の混合物を、室温において一晩撹拌した。その反応を水でクエンチし、抽出をジクロロメタンで行った (3 0 m l × 3) 。その有機層を集め、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n - ヘキサン = 2 : 1 , R f = 0 . 7 5) 、淡黄色固体を得た。次いで、その淡黄色固体を M e O H (5 m l) 中に溶解し、1 0 % P d / C を触媒として室温において添加し、その混合物を H ₂ 下で一晩撹拌した。その 1 0 % P d / C を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、1 0 3 (0 . 7 0 g , 6 1 . 8 2 %) を黄色生成物として得た。¹ H - N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 4 . 0 6 (s , 2 H) , 6 . 7 1 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 7 . 0 3 (m , 1 H) , 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 7 6 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 8 . 2 8 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) , 8 . 3 6 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 8 . 4 4 (b r , 1 H) 。

【 0 1 8 3 】

実施例 5 4 : 4 - アミノ - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (1 0 4)

【化 7 4】



10

20

30

40

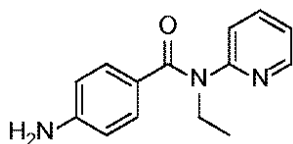
50

2 - アミノピリジン (0.50 g, 5.31 mmol)、4 - ニトロベンゾイルクロリド (1.04 g, 5.58 mmol)、ピリジン (1 ml) およびジクロロメタン (5 ml) の混合物を室温において一晩撹拌した。その反応を水でクエンチし、抽出をジクロロメタンで行った (30 ml × 3)。その有機層を集め、無水 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n - ヘキサン = 2 : 1, $R_f = 0.75$)、淡黄色固体を得た。次いで、その淡黄色固体を DMF (2 ml) 中に溶解し、60% NaH (0.07 g, 3.09 mmol) を室温において添加し、その混合物を 10 分間撹拌した。ヨウ化メチル (0.26 ml, 4.12 mmol) を添加し、その混合物を室温において一晩撹拌した。水をその残渣に添加して、沈殿物を生成した。その反応物を濾過して、その沈殿物をさらに精製せずに得た。その生成物を、IPA / H_2O (10 ml) 中に溶解し、 NH_4Cl (0.10 g, 1.86 mmol) および鉄粉 (0.16 g, 2.79 mmol) を添加し、その混合物を 1 時間撹拌および還流した。その鉄粉を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、104 (0.21 g, 44.07%) を白色生成物として得た。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)。

【0184】

実施例 55 : 4 - アミノ - N - エチル - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (105)

【化 75】

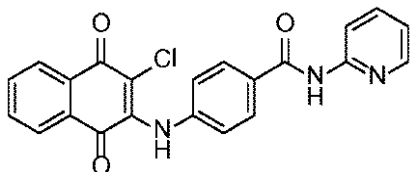


2 - アミノピリジン (0.50 g, 5.31 mmol)、4 - ニトロベンゾイルクロリド (1.04 g, 5.58 mmol)、ピリジン (1 ml) およびジクロロメタン (5 ml) の混合物を、室温において一晩撹拌した。その反応を水でクエンチし、抽出をジクロロメタンで行った (30 ml × 3)。その有機層を集め、無水 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n - ヘキサン = 2 : 1, $R_f = 0.75$)、淡黄色固体を得た。次いで、その淡黄色固体を DMF (2 ml) 中に溶解し、60% NaH (0.07 g, 3.09 mmol) を室温において添加し、その混合物を 10 分間撹拌した。ヨウ化エチル (0.33 ml, 4.12 mmol) を添加し、その混合物を室温において一晩撹拌した。水をその残渣に添加して、沈殿物を生成した。その反応物を濾過して、その沈殿物をさらに精製せずに得た。その生成物を MeOH (5 ml) 中に溶解し、10% Pd/C を触媒として添加し、その混合物を H_2 下で一晩撹拌した。その 10% Pd/C を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1, $R_f = 0.40$)、105 (0.21 g, 40.59%) を黄色生成物として得た。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.34 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)。

【0185】

実施例56：4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (50)

【化76】

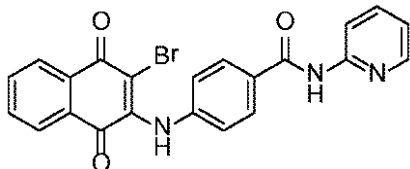


103 (0.30 g, 1.41 mmol) および 2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノン (0.35 g, 1.55 mmol) の混合物を、EtOH (20 ml) 中に溶解し、その混合物を3日間攪拌および還流した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、50 (0.03 g, 5.27%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.15 (m, 3H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.63 (s, 1H)。

【0186】

実施例57：4-((3-ブromo-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (51)

【化77】

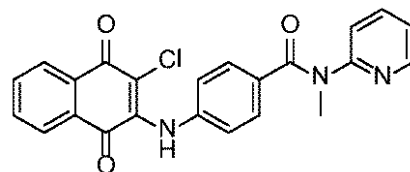


103 (0.35 g, 1.64 mmol) および 2,3-ジブromo-1,4-ナフトキノン (0.57 g, 1.80 mmol) の混合物を、EtOH (15 ml) 中に溶解し、その混合物を4日間攪拌および還流した。その残渣を吸引濾過によって濾過し、酢酸エチルによって洗浄して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、51 (0.03 g, 4.08%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.07-7.10 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (m, 4H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.55 (br, 1H)。

【0187】

実施例58：4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (52)

【化78】



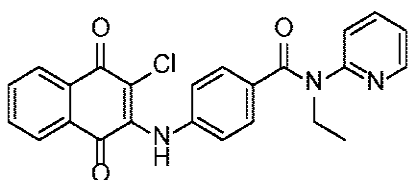
104 (0.24 g, 1.06 mmol) および 2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノン (0.27 g, 1.17 mmol) の混合物を、EtOH (15 ml) 中に溶解

し、その混合物を3日間攪拌および還流した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して（ジクロロメタン：メタノール＝9：1， $R_f = 0.50$ ）、52（0.08 g，18.06%）を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （500 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 3.85（s，3H），6.70（m，1H），7.10（d， $J = 8.5$ Hz，2H），7.70（m，1H），7.80（t， $J = 7.5$ Hz，1H），7.86（m，1H），8.03（d， $J = 8.0$ Hz，2H），8.09（d， $J = 8.5$ Hz，2H），8.11（m，1H），8.27（d， $J = 9.0$ Hz，1H），9.42（s，1H）。

10

【0188】

実施例59：4-（（3-クロロ-1，4-ジオキソ-1，4-ジヒドロナフタレン-2-イル）アミノ）-N-エチル-N-（ピリジン-2-イル）ベンズアミド（53）
【化79】



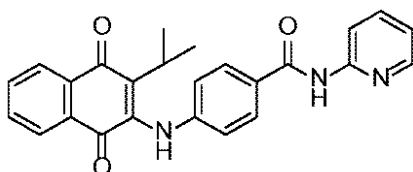
105（0.25 g，0.92 mmol）および2，3-ジクロロ-1，4-ナフトキノン（0.23 g，1.01 mmol）の混合物を、EtOH（15 ml）中に溶解し、その混合物を4日間攪拌および還流した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、53（0.18 g，45.30%）を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （500 MHz， CDCl_3 ）： δ 1.53（m，3H），4.41（d， $J = 6.5$ Hz，2H），6.55（s，1H），7.08（d， $J = 8.5$ Hz，2H），7.57（m，2H），7.70（m，1H），7.77（m，2H），8.13（d， $J = 7.5$ Hz，1H），8.20（d， $J = 9.0$ Hz，1H），8.27（d， $J = 7.5$ Hz，2H），8.38（d， $J = 9.0$ Hz，1H）。

20

30

【0189】

実施例60：4-（（3-イソプロピル-1，4-ジオキソ-1，4-ジヒドロナフタレン-2-イル）アミノ）-N-（ピリジン-2-イル）ベンズアミド（56）
【化80】



51（0.29 g，0.86 mmol）の混合物を、EtOH（3.3 ml）およびトルエン（6.5 ml）中に溶解し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.08 g，0.07 mmol）、2 M K_2CO_3 （水性）（1 ml）およびイソプロピルボロン酸（0.07 g，0.78 mmol）を添加した。その反応物を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2， $R_f = 0.33$ ）、56（0.03 g，11.22%）を赤色生成物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz， CDCl_3 ）： δ 1.29（d， $J = 6.6$ Hz，6H），2.69（quint， $J = 6.9$ Hz，1H），7.09（m，3H），7.22（s，1H），7.67（m，1H），7.75（m，2H），7.91（d， $J = 8.7$ Hz，2H），8.09（m，2H），

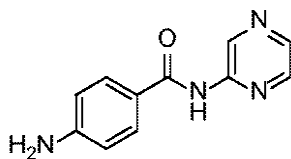
40

50

8.31 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.54 (s, 1H)。

【0190】

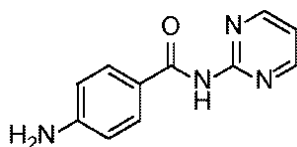
実施例61：4-アミノ-N-(ピラジン-2-イル)ベンズアミド (108)
【化81】



2-アミノピラジン(0.50g, 5.26mmol)、4-ニトロベンゾイルクロリド(1.02g, 5.52mmol)、ピリジン(1ml)およびジクロロメタン(5ml)の混合物を室温において一晩撹拌した。水を添加して、沈殿物を生成して、黄色生成物を得た。その生成物をIPA/H₂O(10ml)中に溶解し、NH₄Cl(0.78g, 14.61mmol)および鉄粉(0.54g, 9.74mmol)を添加し、その混合物を1時間撹拌および還流した。その鉄粉を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、108(0.37g, 33.14%)を白色生成物として得た。¹H-NMR (500MHz, CD₃OD+CDCl₃): δ 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 9.49 (s, 1H)。

【0191】

実施例62：4-アミノ-N-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド (109)
【化82】

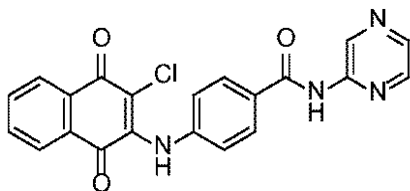


2-アミノピリミジン(0.50g, 5.26mmol)、4-ニトロベンゾイルクロリド(1.02g, 5.52mmol)、ピリジン(1ml)およびジクロロメタン(5ml)の混合物を室温において一晩撹拌した。水を添加して、沈殿物を生成して、黄色生成物を得た。その生成物をIPA/H₂O(10ml)中に溶解し、NH₄Cl(0.78g, 14.61mmol)および鉄粉(0.54g, 9.74mmol)を添加し、その混合物を1時間撹拌および還流した。その鉄粉を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、109(1.04g, 50.88%)を白色生成物として得た。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD+CDCl₃): δ 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 2H)。

【0192】

実施例63：4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)-N-(ピラジン-2-イル)ベンズアミド (54)

【化 8 3】

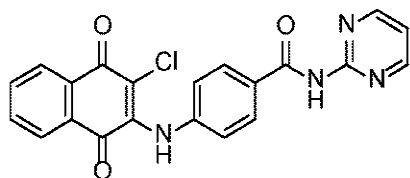


108 (0.15 g, 0.70 mmol) および 2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノン (0.17 g, 0.77 mmol) の混合物を EtOH (15 ml) 中に溶解した。その反応物を一晩攪拌および還流した。その残渣を吸引濾過によって濾過し、酢酸エチル、ジクロロメタンおよびメタノールによって洗浄して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、54 (0.16 g, 56.46%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.43 (m, 2H), 9.41 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.01 (s, 1H)。

【0193】

実施例 64: 4-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)-N-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド (55)

【化 8 4】

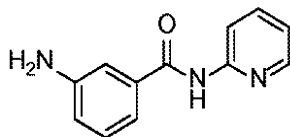


109 (0.30 g, 1.40 mmol) および 2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノン (0.35 g, 1.54 mmol) の混合物を、EtOH (15 ml) 中に溶解し、その混合物を 3 日間攪拌および還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (ジクロロメタン:メタノール = 9:1, R_f = 0.55)、55 (0.14 g, 24.70%) を赤色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.03 (m, 4H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 9.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.52 (br, 1H), 10.98 (s, 1H)。

【0194】

実施例 65: 3-アミノ-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド (110)

【化 8 5】

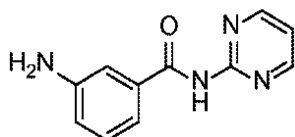


2-アミノピリジン (0.50 g, 5.31 mmol)、3-ニトロベンゾイルクロリド (1.04 g, 5.58 mmol)、ピリジン (1 ml) およびジクロロメタン (5 ml) の混合物を室温において一晩攪拌した。その反応を水でクエンチし、抽出を酢酸エチルで行った (30 ml × 3)。その有機層を集め、無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:1, R_f = 0.60)、淡黄色固体を得た。次いで、その淡黄色固体を MeOH (5 ml) 中に溶解し、10% Pd/C を触

媒として室温において添加し、その混合物を H_2 下で一晩撹拌した。その10% Pd/Cを、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1, $R_f=0.38$)、110(0.25g, 83.31%)を白色生成物として得た。 ^1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.85 (s, 2H), 6.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 8.30 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.53 (br, 1H)。

【0195】

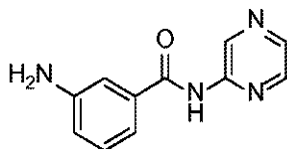
実施例66: 3-アミノ-N-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド (111)
【化86】



2-アミノピリミジン(0.50g, 5.26mmol)、3-ニトロベンゾイルクロリド(1.02g, 5.52mmol)、ピリジン(1ml)およびジクロロメタン(5ml)の混合物を室温において一晩撹拌した。その反応を水でクエンチし、抽出をジクロロメタンで行った(30ml×3)。その有機層を集め、無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(ジクロロメタン:メタノール=9:1, $R_f=0.48$)、淡黄色固体を得た。その生成物をIPA/ H_2O (10ml)中に溶解し、 NH_4Cl (0.54g, 10.08mmol)および鉄粉(0.84g, 15.12mmol)を添加し、その混合物を1時間撹拌および還流した。その鉄粉を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、111(0.99g, 87.64%)を白色生成物として得た。 ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.89 (s, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.05 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 8.66 (d, $J=5.1$ Hz, 3H)。

【0196】

実施例67: 3-アミノ-N-(ピラジン-2-イル)ベンズアミド (112)
【化87】



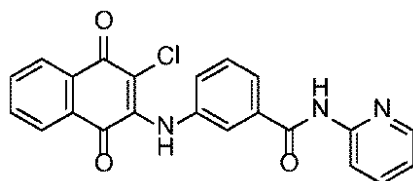
2-アミノピラジン(0.50g, 5.26mmol)、3-ニトロベンゾイルクロリド(1.02g, 5.52mmol)、ピリジン(1ml)およびジクロロメタン(5ml)の混合物を室温において一晩撹拌した。水を添加して、沈殿物を生成した。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、淡黄色固体を得た。その生成物をIPA/ H_2O (10ml)中に溶解し、 NH_4Cl (0.53g, 9.82mmol)および鉄粉(0.82g, 14.73mmol)を添加し、その混合物を1時間撹拌および還流した。その鉄粉を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、112(1.02g, 90.63%)を白色生成物として得た。 ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.88 (s, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 8.26 (q, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.70 (d, $J=1.5$

H z , 1 H)。

【 0 1 9 7 】

実施例 6 8 : 3 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) - N - (ピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (5 7)

【 化 8 8 】



10

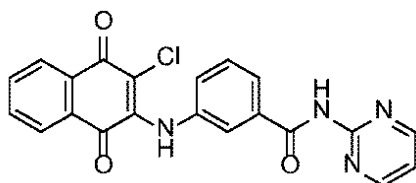
1 1 0 (0 . 5 9 g , 2 . 7 7 m m o l) および 2 , 3 - ジクロロ - 1 , 4 - ナフトキノン (0 . 6 9 g , 3 . 0 5 m m o l) の混合物を E t O H (1 5 m l) 中に溶解し、その混合物を 2 日間攪拌および還流した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、5 7 (0 . 6 7 g , 5 9 . 9 0 %) を赤色固体として得た。¹ H - N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃ + D M S O - d ₆) : δ 6 . 9 3 (m , 2 H) , 7 . 0 7 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (s , 1 H) , 7 . 6 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (m , 3 H) , 8 . 0 0 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 8 . 0 3 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 8 . 4 5 (s , 1 H) 。

20

【 0 1 9 8 】

実施例 6 9 : 3 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) - N - (ピリミジン - 2 - イル) ベンズアミド (5 8)

【 化 8 9 】



30

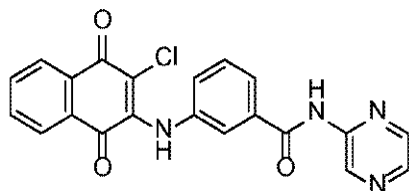
1 1 1 (0 . 3 5 g , 1 . 6 3 m m o l) および 2 , 3 - ジクロロ - 1 , 4 - ナフトキノン (0 . 4 1 g , 1 . 7 9 m m o l) の混合物を、E t O H (1 5 m l) 中に溶解し、その混合物を 3 日間攪拌および還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1 , R f = 0 . 4 8) 、5 8 (0 . 0 4 g , 7 . 0 6 %) を赤色固体として得た。¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 7 . 2 4 (t , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 4 4 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 7 2 (m , 2 H) , 7 . 8 4 (m , 2 H) , 8 . 0 4 (m , 2 H) , 8 . 7 1 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) , 9 . 4 2 (s , 1 H) , 1 0 . 9 0 (s , 1 H) 。

40

【 0 1 9 9 】

実施例 7 0 : 3 - ((3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) アミノ) - N - (ピラジン - 2 - イル) ベンズアミド (5 9)

【化 9 0】

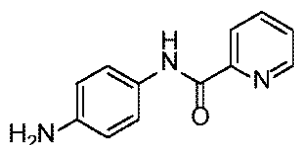


112 (0.25 g, 1.17 mmol) および 2, 3 - ジクロロ - 1, 4 - ナフトキノン (0.29 g, 1.29 mmol) の混合物を EtOH (15 ml) 中に溶解し、その混合物を一晩攪拌および還流した。その残渣を吸引濾過によって濾過し、さらに精製せずに、59 (0.24 g, 50.67%) を赤色固体として得た。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 7.37 (m, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

【0200】

実施例 71: N - (4 - アミノフェニル) ピコリンアミド (115)

【化 9 1】

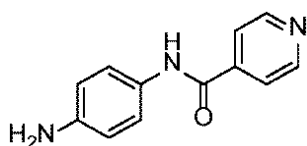


ピコリン酸 (0.50 g, 4.06 mmol)、塩化チオニル (0.88 ml, 12.18 mmol)、およびジクロロメタン (5 ml) の混合物を 3 時間攪拌および還流した。次いで、その反応物を、CH₂Cl₂ (5 ml) 中に溶解した 4 - ニトロアニリン (0.56 g, 4.06 mmol) に添加し、その混合物を一晩攪拌および還流した。その反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出を行った (30 ml × 3)。その有機層を集め、無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n - ヘキサン = 1: 2, R_f = 0.40)、淡黄色固体を得た。次いで、その淡黄色固体を MeOH (5 ml) 中に溶解し、10% Pd/C を触媒として室温において添加し、その混合物を H₂ 下で一晩攪拌した。その 10% Pd/C を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、黄色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、115 (0.36 g, 41.64%) を黄色固体として得た。¹H - NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.75 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

【0201】

実施例 72: N - (4 - アミノフェニル) イソニコチンアミド (116)

【化 9 2】



イソニコチノイルクロリド (0.50 g, 2.81 mmol)、炭酸セシウム (1.83 g, 5.62 mmol)、アセトニトリル (10 ml) の混合物を一晩攪拌および還流した。次いで、4 - ニトロアニリン (0.19 g, 1.41 mmol) を添加し、その混合物を室温において一晩攪拌した。その反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出を行った (30 ml × 3)。その有機層を集め、無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃

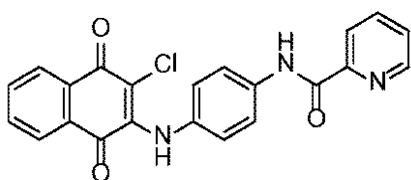
縮して、黄色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して（酢酸エチル：n - ヘキサン = 3 : 1 , R f = 0 . 2 5 ）、淡黄色固体を得た。次いで、その淡黄色固体をMeOH（5 ml）中に溶解し、10% Pd/Cを触媒として室温において添加し、その混合物をH₂下で一晩撹拌した。その10% Pd/Cを、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、黄色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、116（0.10 g , 35.29%）を黄色固体として得た。¹H - NMR（500 MHz , CD₃OD）: δ 6.74（d , J = 9.0 Hz , 2H）, 7.39（d , J = 8.5 Hz , 2H）, 7.85（d , J = 6.0 Hz , 2H）, 8.70（d , J = 6.0 Hz , 2H）。

10

【0202】

実施例73：N - （4 - （（3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル）アミノ）フェニル）ピコリンアミド（60）

【化93】



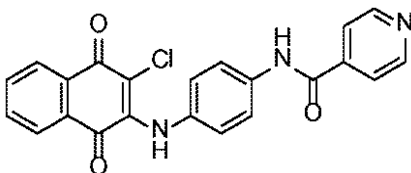
110（0.10 g , 0.47 mmol）および2,3 - ジクロロ - 1 , 4 - ナフトキノン（0.11 g , 0.49 mmol）の混合物をEtOH（2 ml）中に、150において2分間、マイクロ波の下で溶解した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して（酢酸エチル：n - ヘキサン = 1 : 1 , R f = 0.50）、60（0.01 g , 3.54%）を赤色固体として得た。¹H - NMR（500 MHz , DMSO - d₆）: δ 7.13（d , J = 8.5 Hz , 2H）, 7.67（m , 1H）, 7.79（m , 1H）, 7.86（m , 3H）, 8.03（m , 2H）, 8.06（m , 1H）, 8.15（d , J = 7.5 Hz , 1H）, 8.74（d , J = 4.5 Hz , 1H）, 9.29（s , 1H）, 10.65（s , 1H）。

20

【0203】

実施例74：N - （4 - （（3 - クロロ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル）アミノ）フェニル）イソニコチンアミド（61）

【化94】



116（0.10 g , 0.47 mmol）および2,3 - ジクロロ - 1 , 4 - ナフトキノン（0.11 g , 0.49 mmol）の混合物をEtOH（2 ml）中に、150において2分間、マイクロ波の下で溶解した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して（酢酸エチル：n - ヘキサン = 3 : 1 , R f = 0.25）、61（0.01 g , 5.27%）を赤色固体として得た。¹H - NMR（500 MHz , DMSO - d₆）: δ 7.14（d , J = 8.5 Hz , 2H）, 7.71（d , J = 9.0 Hz , 2H）, 7.80（t , J = 8.0 Hz , 1H）, 7.87（m , 3H）, 8.03（m , 2H）, 8.78（d , J = 5.5 Hz , 2H）, 9.32（s , 1H）, 10.50（s , 1H）。

40

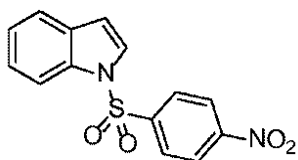
【0204】

実施例75：1 - （（4 - ニトロフェニル）スルホニル） - 1H - インドール（11

50

9)

【化 9 5】

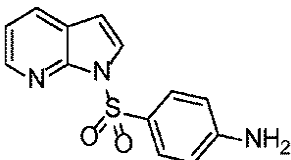


インドール (0.75 g, 6.40 mmol) の混合物を DMF (3 ml) 中に溶解し、NaH (0.38 g, 9.60 mmol) および 4 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (2.13 g, 9.60 mmol) を添加し、その混合物を室温において一晩攪拌した。水を添加して、沈殿物を生成した。その残渣を、さらなる精製なしで吸引濾過によって濾過して、白色固体を得て、119 (0.78 g, 40.31%) を黄色生成物として得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.00 (m, 3H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H)。

【0205】

実施例 76: 4 - ((1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 1 - イル)スルホニル)アニリン (120)

【化 9 6】

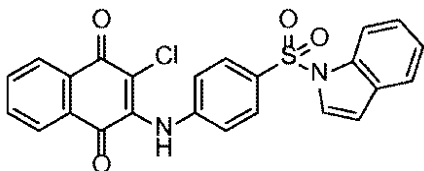


7 - アザインドール (1.00 g, 8.46 mmol) の混合物を DMF (3 ml) 中に溶解し、NaH (0.51 g, 12.69 mmol) を添加し、4 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド (2.81 g, 12.69 mmol) を添加し、その混合物を室温において一晩攪拌した。水を添加して、沈殿物を生成した。その残渣を吸引濾過によって濾過し、白色生成物を得た。その生成物を IPA / H₂O (70 ml) 中に溶解し、NH₄Cl (0.75 g, 14.16 mmol) および鉄粉 (1.18 g, 21.24 mmol) を添加し、その混合物を 1 時間攪拌および還流した。その反応物を、セライトを通して濾過して鉄粉を除去し、その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n - ヘキサン = 1:4, R_f = 0.08)、120 (1.13 g, 48.83%) を黄色生成物として得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.15 (s, 2H), 6.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.17 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.41 (m, 1H)。

【0206】

実施例 77: 2 - ((4 - ((1H - インドール - 1 - イル)スルホニル)フェニル)アミノ) - 3 - クロロナフタレン - 1,4 - ジオン (62)

【化 9 7】



119 の混合物を、IPA / H₂O (30 ml) 中に溶解し、NH₄Cl (0.32 g

10

20

30

40

50

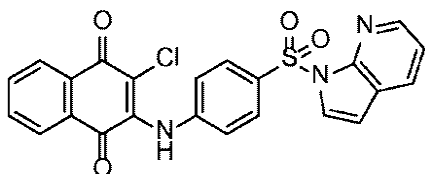
、 5.96 mmol) および鉄粉 (0.50 g, 8.94 mmol) 添加し、その混合物を 1 時間攪拌および還流した。その反応物を、セライトを通して濾過して鉄粉を除去し、その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n - ヘキサン = 1 : 4, $R_f = 0.08$)、黄色生成物を得た。次いで、その残渣を、EtOH (15 ml) 中に溶解し、2, 3 - ジクロロ - 1, 4 - ナフトキノ (0.70 g, 3.07 mmol) を添加し、その混合物を 3 日間攪拌および還流した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n - ヘキサン = 1 : 4, $R_f = 0.18$)、62 (0.20 g, 15.49%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.67 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.18 (m, 1H)。

10

【0207】

実施例 78: 2 - ((4 - ((1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル)スルホニル)フェニル)アミノ) - 3 - クロロナフタレン - 1, 4 - ジオン (63)

【化98】



20

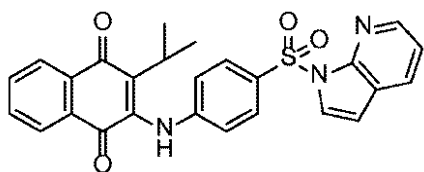
120 (1.20 g, 4.39 mmol) および 2, 3 - ジクロロ - 1, 4 - ナフトキノ (1.10 g, 4.83 mmol) の混合物を EtOH (20 ml) 中に溶解し、その混合物を 4 日間攪拌および還流した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。その残渣を、さらなる精製なしで濾過して、63 (0.63 g, 30.94%) を赤色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.81 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.83 (m, 3H), 8.03 (m, 5H), 8.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.55 (s, 1H)。

30

【0208】

実施例 79: 2 - ((4 - ((1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル)スルホニル)フェニル)アミノ) - 3 - イソプロピルナフタレン - 1, 4 - ジオン (64)

【化99】



40

120 (0.30 g, 1.10 mmol) および 2, 3 - ジブromo - 1, 4 - ナフトキノ (0.38 g, 1.21 mmol) の混合物を EtOH (20 ml) 中に溶解し、その混合物を 4 日間攪拌および還流した。その残渣を、吸引濾過によって濾過して、赤色生成物を得た。次いで、その残渣を EtOH (1.5 ml) およびトルエン (3 ml) 中に溶解し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.02 g, 0.02 mmol)、2M K_2CO_3 (水性) (0.3 ml) およびイソプロピルボロン酸 (0.02 g, 0.24 mmol) を添加した。その反応物を、セライトを介して濾過し、その溶媒を濾液から除去して、油状生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n - ヘキサン = 1 : 2, $R_f = 0.55$)、64 (0.03 g, 5.

50

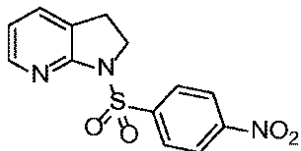
78%)を赤色生成物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 2.56 (quint, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.41 (m, 1H)。

【0209】

実施例80: 1-((4-ニトロフェニル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (122)

10

【化100】



7-アザインドリン(0.50 g, 4.16 mmol)の混合物をDMF(5 ml)中に溶解し、NaH(0.25 g, 6.24 mmol)を添加し、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.92 g, 4.16 mmol)を添加し、その混合物を室温において0.5時間撹拌した。その反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出を行った(30 ml $\times$ 3)。その有機層を集め、無水 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2, $R_f = 0.26$)、122(0.21 g, 16.53%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.09 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.30-8.35 (m, 4H)。

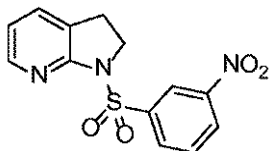
20

【0210】

実施例81: 1-((3-ニトロフェニル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (123)

30

【化101】



7-アザインドリン(0.20 g, 1.66 mmol)の混合物をピリジン(1.5 ml)中に溶解し、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.55 g, 2.49 mmol)を添加し、その混合物を50℃において一晩撹拌した。その反応を3N HCl(水性)でクエンチし、酢酸エチルで抽出を行った(30 ml $\times$ 3)。その有機層を集め、無水 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色生成物を得た。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2, $R_f = 0.26$)、123(0.30 g, 59.19%)を橙色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 2.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)。

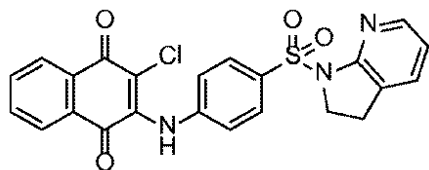
40

【0211】

50

実施例 82 : 2 - クロロ - 3 - ((4 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) スルホニル) フェニル) アミノ) ナフタレン - 1 , 4 - ジオン (65)

【化 102】

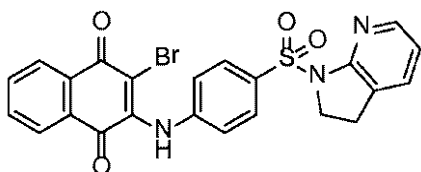


122 (0.20 g , 0.66 mmol) の混合物を MeOH (10 ml) 中に溶解し、10 % Pd / C を触媒として添加し、その混合物を H₂ 下で 1 時間攪拌した。10 % Pd / C を濾過し、その溶媒を濾液から除去した。その残渣を、さらなる精製なしで濾過し、EtOH (15 ml) 中に溶解し、次いで、2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノン (0.15 g , 0.66 mmol) を添加した。その反応物を 2 日間還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1 , R_f = 0.33)、65 (0.02 g , 6.50 %) を赤色固体として得た。¹H - NMR (500 MHz , CDCl₃) : δ 3.07 (t , J = 8.5 Hz , 2 H) , 4.08 (t , J = 9.0 Hz , 2 H) , 6.82 - 6.84 (m , 1 H) , 7.05 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 7.37 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.65 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) , 7.81 - 7.83 (m , 2 H) , 7.95 - 7.97 (m , 1 H) , 8.08 - 8.19 (m , 2 H) , 8.28 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) 。

【0212】

実施例 83 : 2 - ブロモ - 3 - ((4 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) スルホニル) フェニル) アミノ) ナフタレン - 1 , 4 - ジオン (66)

【化 103】



122 (0.14 g , 0.46 mmol) の混合物を MeOH (15 ml) 中に溶解し、10 % Pd / C を触媒として添加し、その混合物を H₂ 下で 1 時間攪拌した。その 10 % Pd / C を濾過し、その溶媒を濾液から除去した。その残渣を、さらなる精製なしで濾過し、EtOH (15 ml) 中に溶解し、次いで、2,3-ジブロモ-1,4-ナフトキノン (0.15 g , 0.46 mmol) を添加した。その反応物を 2 日間還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1 , R_f = 0.33)、66 (0.02 g , 8.52 %) を赤色固体として得た。¹H - NMR (500 MHz , CDCl₃) : δ 3.07 (t , J = 8.5 Hz , 2 H) , 4.07 (t , J = 8.5 Hz , 2 H) , 6.54 (s , 1 H) , 6.83 - 6.85 (m , 1 H) , 7.34 - 7.38 (m , 3 H) , 7.68 - 7.71 (m , 2 H) , 7.78 (t , J = 7.5 Hz , 1 H) , 8.10 - 8.13 (m , 2 H) , 8.17 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) 。

【0213】

実施例 84 : 2 - クロロ - 3 - ((3 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) スルホニル) - フェニル) アミノ) ナフタレン - 1 , 4 - ジオン (67)

10

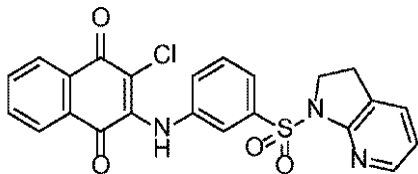
20

30

40

50

【化 104】

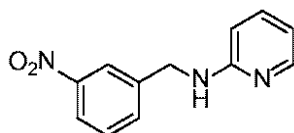


123 (0.50 g, 1.64 mmol) の混合物を、IPA/H₂O (16.4 ml) 中に溶解し、鉄粉 (0.27 g, 4.92 mmol) および NH₄Cl (0.18 g, 3.28 mmol) を添加した。その反応物を 2 時間攪拌および還流した。その残渣を、さらなる精製なしで酢酸エチルによって抽出して (30 ml × 3)、生成物を得た。その生成物を EtOH (15 ml) 中に溶解し、次いで、2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノン (0.37 g, 1.64 mmol) を添加した。その反応物を 2 日間還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1, R_f = 0.33)、67 (0.03 g, 3.93%) を赤色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.02 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.66 - 7.76 (m, 3H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.0 Hz, 1H)。

【0214】

実施例 85: N-(3-ニトロベンジル)ピリジン-2-アミン (124)

【化 105】

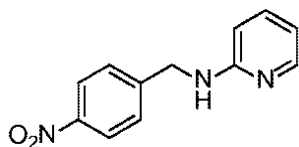


2-アミノピリジン (1.1 g, 11.66 mmol) および 3-ニトロベンジルクロリド (1.0 g, 5.83 mmol) の混合物を、トルエン (30 mL) 中に溶解した。その反応物を N₂ 下で一晩攪拌および還流した。その残渣を飽和 NaHCO₃ (水性) および飽和 NaCl (水性) で洗浄し、次いで、後処理した。その生成物を、さらなる精製なしで濾過して、124 (1.50 g, 56.12%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.01 (brs, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.65 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.12 (m, 2H), 8.22 (s, 1H)。

【0215】

実施例 86: N-(4-ニトロベンジル)ピリジン-2-アミン (125)

【化 106】



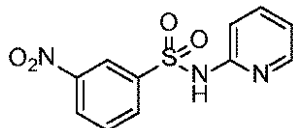
2-アミノピリジン (0.18 g, 1.91 mmol) の混合物をトルエン (3 ml) 中に溶解し、4-ニトロベンジルブロミド (0.21 g, 0.96 mmol) を添加し、その混合物を一晩攪拌および還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカ

ラムによって精製して(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2, Rf=0.20)、125(0.12g, 54.53%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.67 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.18 (d, J=8.7 Hz, 2H)。

【0216】

実施例87: 3-ニトロ-N-(ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (126)

【化107】

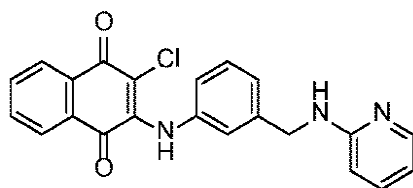


2-アミノピリジン(0.18g, 1.91mmol)の混合物をトルエン(3ml)中に溶解し、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.47g, 2.10mmol)を添加し、その混合物を一晩攪拌および還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2, Rf=0.20)、126(0.23g, 43.12%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.89 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H)。

【0217】

実施例88: 2-クロロ-3-((3-((ピリジン-2-イルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン (68)

【化108】



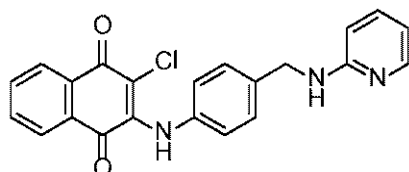
124(0.44g, 1.92mmol)、鉄粉(0.32g, 5.76mmol)および塩化アンモニウム(0.21g, 3.84mmol)の混合物をIPA(15.2ml)およびH₂O(3.8ml)中に溶解し、その混合物を2時間攪拌および還流した。その反応混合物を濾過し、ジクロロメタンで抽出し、洗浄し、後処理した。その残渣に、エタノール(3ml)および2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノン(0.19g, 0.83mmol)を添加し、その混合物を一晩還流した。その溶液をエバポレートして残渣を得、これをシリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して(EtOAc:n-ヘキサン=2:3)、68(0.05g, 15.45%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.54 (d, J=3.6 Hz, 2H), 4.91 (brs, 1H), 6.38 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.58-6.61 (m, 1H), 6.98 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.77 (t, J=4.5 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.19 (d, J=4

. 5 Hz, 1H)。

【0218】

実施例89：2-クロロ-3-((4-((ピリジン-2-イルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)ナフタレン-1,4-ジオン (69)

【化109】



10

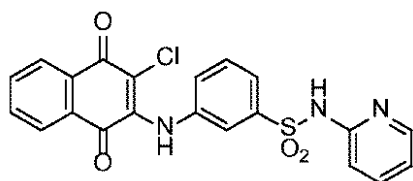
125 (0.50 g, 2.18 mmol)、鉄粉 (0.37 g, 6.54 mmol) および塩化アンモニウム (0.23 g, 4.36 mmol) の混合物を、IPA (17.4 ml) および H₂O (4.4 ml) 中に溶解し、その混合物を2時間攪拌および還流した。その反応混合物を濾過し、ジクロロメタンで抽出し、洗浄し、後処理した。その残渣に、エタノール (3 ml) および 2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノン (0.49 g, 2.18 mmol) を添加し、その混合物を一晩還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (EtOAc : n-ヘキサン = 2 : 3)、69 (0.05 g, 5.88%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.54 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.88 (br s, 1H), 6.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.59 - 6.62 (m, 1H), 7.05 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.42 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 - 7.70 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 8.11 - 8.12 (m, 2H), 8.18 - 8.20 (d, J = 3.9 Hz, 1H)。

20

【0219】

実施例90：3-((3-クロロ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)-N-(ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (70)

【化110】



30

125 (0.50 g, 1.79 mmol)、鉄粉 (0.30 g, 5.37 mmol) および塩化アンモニウム (0.19 g, 3.58 mmol) の混合物を、IPA (14.3 ml) および H₂O (3.6 ml) 中に溶解し、その混合物を2時間攪拌および還流した。その反応混合物を濾過し、ジクロロメタンで抽出し、洗浄し、後処理した。その残渣に、エタノール (3 ml) および 2,3-ジクロロ-1,4-ナフトキノン (0.41 g, 1.79 mmol) を添加し、その混合物を一晩還流した。その残渣を、シリカゲルを通すフラッシュカラムによって精製して (EtOAc : n-ヘキサン = 2 : 3)、70 (0.10 g, 12.70%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.57 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 2H), 7.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 - 8.04 (m, 2H)。

40

【 図 1 】

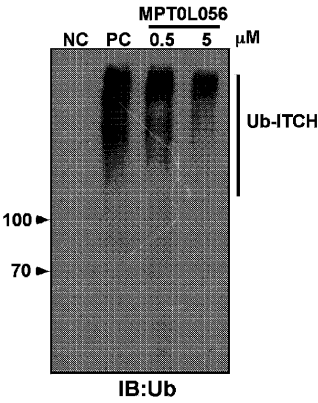


Fig. 1

【 図 2 】

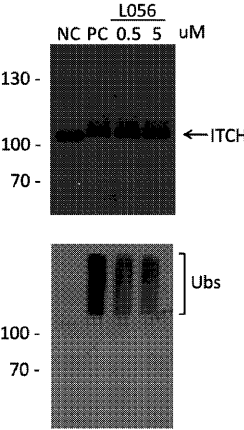


Fig. 2

【 図 3 】

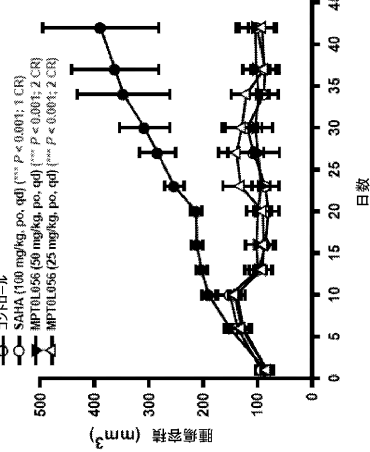


Fig. 3

【 図 4 】

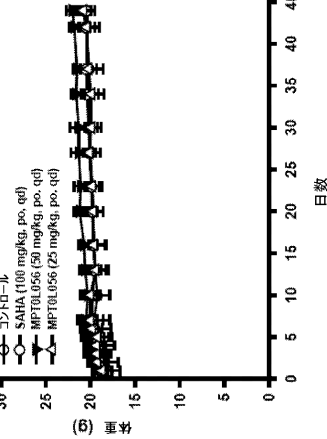


Fig. 4

【図 5】

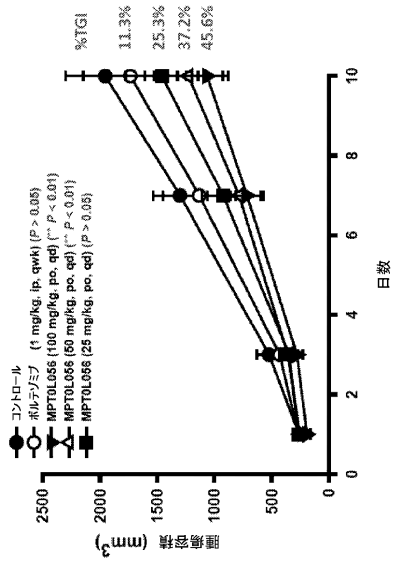


Fig. 5

【図 6】

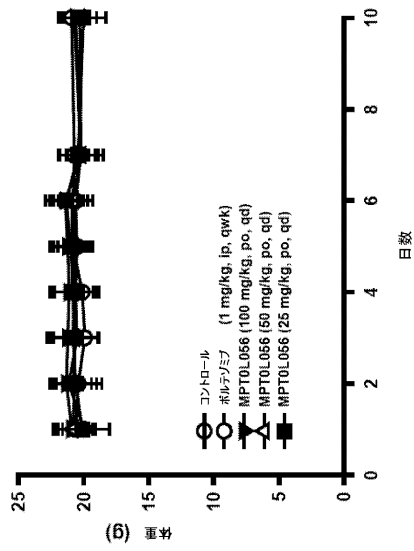


Fig. 6

【図 7】

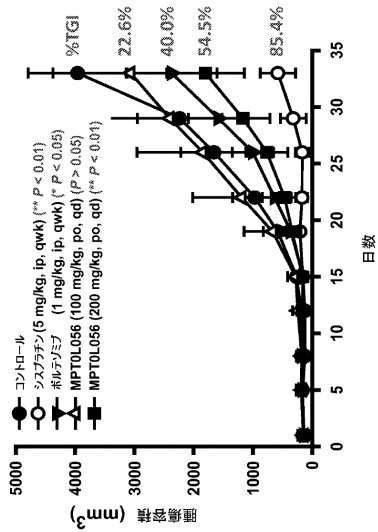


Fig. 7

【図 8】

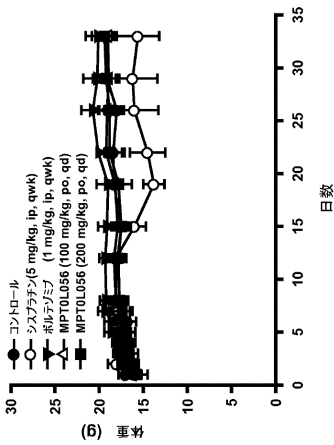


Fig. 8

【図 9】

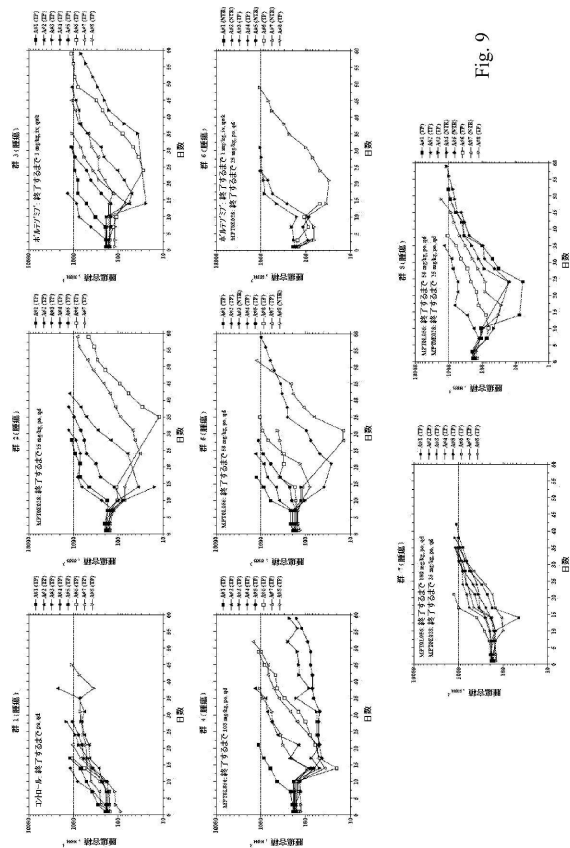


Fig. 9

【図 10】

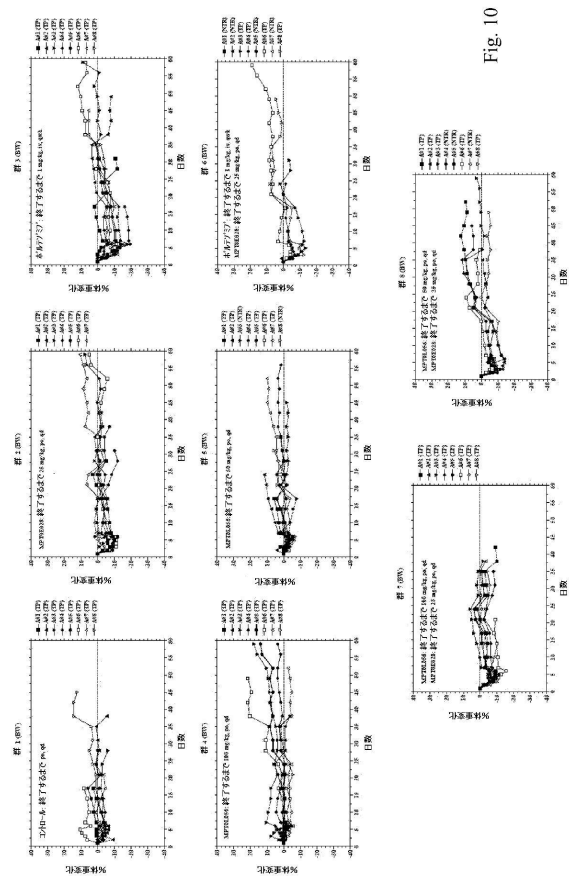


Fig. 10

【図 11】

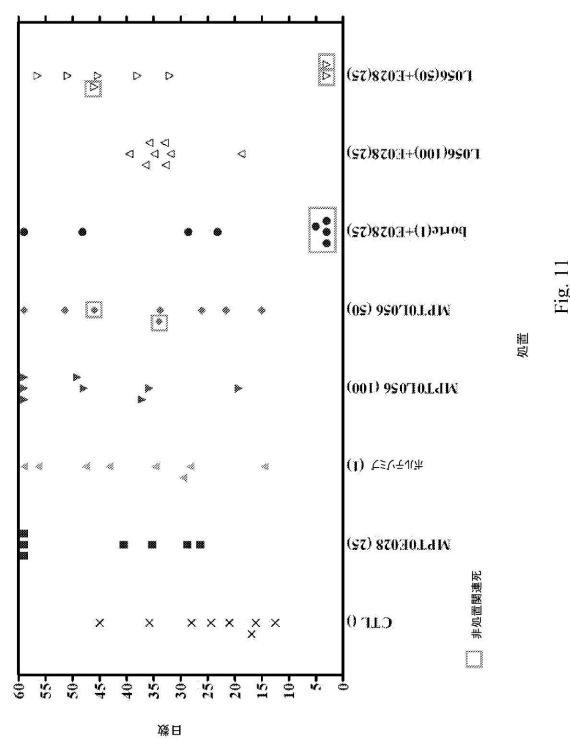


Fig. 11

【図 12】

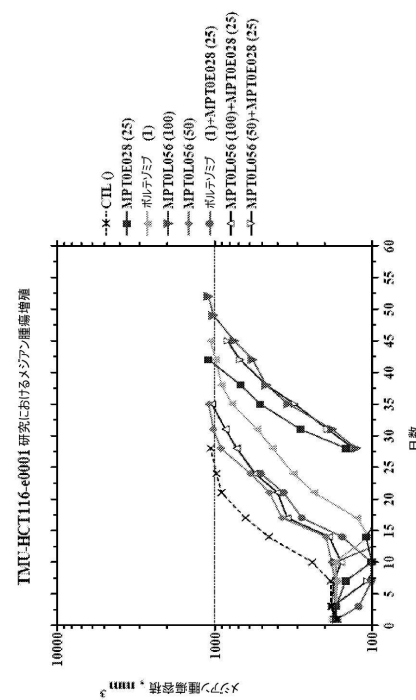


Fig. 12

【図 13】

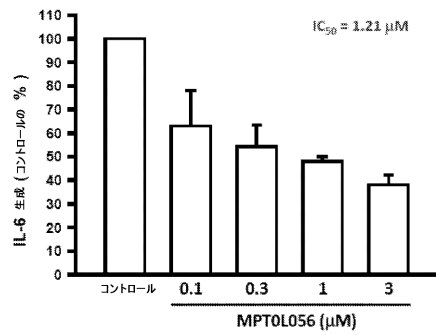


Fig. 13

【図 14】

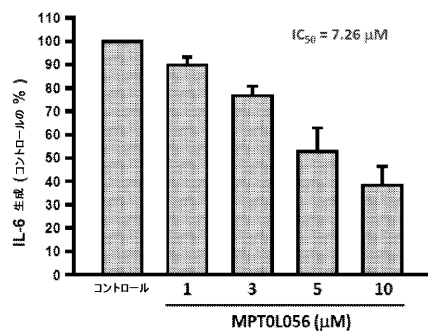


Fig. 14

【図 16】

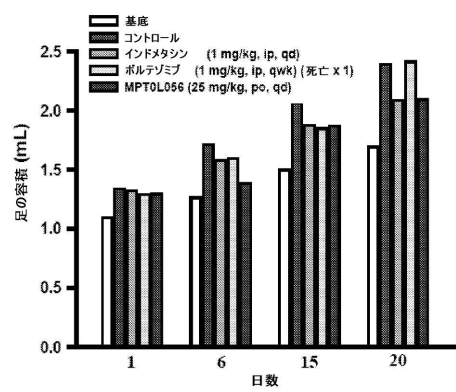


Fig. 16

【図 15】

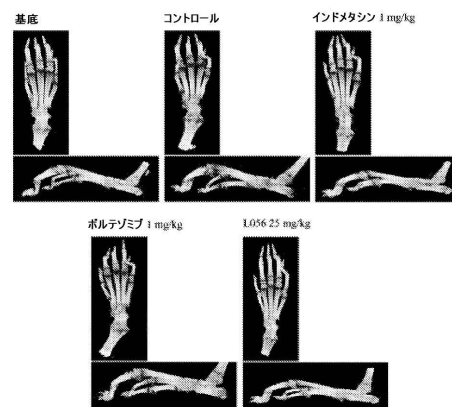


Fig. 15

【図 17】

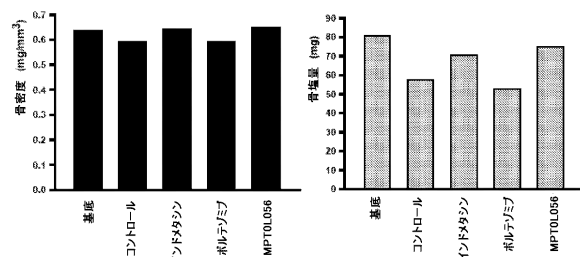


Fig. 17

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 215/40	(2006.01)	C 0 7 D 215/40	
C 0 7 D 215/42	(2006.01)	C 0 7 D 215/42	
C 0 7 D 231/38	(2006.01)	C 0 7 D 231/38	Z
C 0 7 D 231/40	(2006.01)	C 0 7 D 231/40	
C 0 7 D 231/56	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
C 0 7 D 235/06	(2006.01)	C 0 7 D 235/06	
C 0 7 D 235/30	(2006.01)	C 0 7 D 235/30	A
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 241/20	(2006.01)	C 0 7 D 241/20	
C 0 7 D 277/46	(2006.01)	C 0 7 D 277/46	
C 0 7 D 295/135	(2006.01)	C 0 7 D 295/135	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
A 6 1 K 31/166	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/166	
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 イェン, ユン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 0 0 6 , アルカディア , オークローン ロード 1 3
0 1

(72)発明者 リウ, ジン - ピン

台湾 1 1 0 タイペイ シティ, ウーシン ストリート 2 5 0

(72)発明者 パン, シオウ - リン

台湾 1 1 0 タイペイ シティ, ウーシン ストリート 2 5 0

審査官 山本 昌広

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 1 1 / 0 2 0 1 6 0 9 (U S , A 1)

国際公開第2 0 1 4 / 0 7 4 9 7 6 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 6 / 0 1 1 1 3 6 (W O , A 2)

韓国公開特許第1 0 - 2 0 1 3 - 0 1 0 1 9 0 8 (K R , A)

米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 1 6 7 1 8 9 (U S , A 1)

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2 0 1 0 年, Vol.18, No.15, p.5576-5592

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2 0 1 2 年, Vol.22, No.8, p.2772-2774

Letters in Drug Design & Discovery, 2 0 1 3 年, Vol.10, No.2, p.129-144

Cell Cycle, 2 0 0 9 年, Vol.8, No.12, p.1940-1951

Pharmazie, 1 9 7 7 年, Vol.32, No.5, p.269-270

Journal of Medicinal Chemistry, 1 9 6 9 年, Vol.12, No.1, p.187-189

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 9 / 4 4

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

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