

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-523964

(P2016-523964A)

(43) 公表日 平成28年8月12日 (2016. 8. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 498/04 (2006. 01)	C 0 7 D 498/04	1 1 2 Q 4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/5383 (2006. 01)	C 0 7 D 498/04	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-525398 (P2016-525398)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月7日 (2014. 7. 7)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年3月4日 (2016. 3. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/045543
 (87) 国際公開番号 W02015/006193
 (87) 国際公開日 平成27年1月15日 (2015. 1. 15)
 (31) 優先権主張番号 61/843, 638
 (32) 優先日 平成25年7月8日 (2013. 7. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

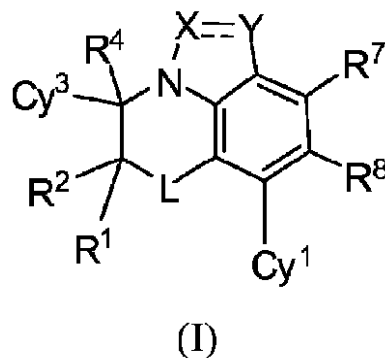
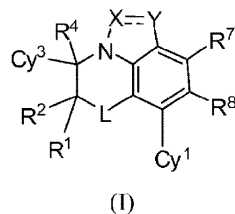
(71) 出願人 515311132
 インサイト・ホールディングス・コーポレーション
 INCYTE HOLDINGS CORPORATION
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットー
 オフ1801番
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 B E Tタンパク質阻害剤としての三環式複素環

(57) 【要約】

本発明は、BRD 2、BRD 3、BRD 4、およびBRD- α などのBETタンパク質の阻害剤となり、がんなどの疾患の治療に有用な三環式複素環に関する。

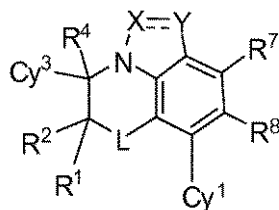


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

{式中:

【化 2】

は単結合または二重結合を表し;

Lは CR^9R^{9a} 、O、S、SO、または SO_2 であり;XはNまたは NR^5 であり;YはN、 CR^6 、 $C(=O)$ 、または $C(=S)$ であるが;

20

但し、YがNのとき、Xは NR^5 ではなく;

Cy^1 はフェニル、ならびに炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子とを含む5~6員のヘテロアリール基から選択され、ここで、前記 Cy^1 のフェニル、および5~6員のヘテロアリールは、 R^{11} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよく;

R^1 および R^2 は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$ 、 $S(=O)R^{b1}$ 、 $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ および $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、ここで、前記 R^1 および R^2 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、ハロ、CN、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$ 、 $S(=O)R^{b1}$ 、 $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ および $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1個、2個、または3個の基で置換されていてもよいが;

30

但し、LがOまたはSのとき、 R^1 および R^2 はCl、Br、I、CN、およびOH以外であるか;

40

あるいは、 R^1 と R^2 はそれらが結合している炭素原子と一緒になって $C_3 \sim 7$ シクロアルキル基を形成し、ここで、前記シクロアルキル基は、 R^{20} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよく;

Cy^3 は、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子とを含む5~10員のヘテロアリール基、ならびに炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、または3個のヘテロ原子とを含む4~10員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記 Cy^3 のフェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5~10員のヘテロアリール、および4~10員のヘテロシクロアルキルは、 R^{13} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換され

50

ていてもよく、ここで、前記 5～10 員のヘテロアリール基の環形成窒素原子または前記 4～10 員のヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子は酸化されていてもよく；

R^4 は H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^5 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～6 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記 R^5 の $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員のヘテロアリール、および 4～7 員のヘテロシクロアルキルは R^{15} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく；

R^6 は、H、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(=O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(=O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(=O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $S(=O)_2NR^c$ 、 R^d 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、ここで、前記 R^6 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 R^{16} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^6 は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～10 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記 R^6 の $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～10 員のヘテロアリール、および 4～7 員のヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく；

R^7 は、H、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^c 、 R^d 、 SR^b 、 $CONR^c$ 、 R^d 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～6 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記 R^7 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員のヘテロアリール基、および 4～7 員のヘテロシクロアルキル基は、 R^{17} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の基で置換されていてもよく；

R^8 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、 $C_2 \sim 3$ アルキニル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^c 、 R^d 、 SR^b 、および $CONR^c$ 、 R^d から選択され、ここで、前記 R^8 の $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、および $C_2 \sim 3$ アルキニルは R^{18} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の基で置換されていてもよく；

R^9 および R^{9a} は H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^c 、 R^d 、 SR^b 、および $CONR^c$ 、 R^d から独立して選択され；

R^{11} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^c 、 R^d 、 SR^b 、および $CONR^c$ 、 R^d から出現毎に独立して選択され；

R^{13} は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(=O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(=O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(=$

10

20

30

40

50

$O)_2 R^b{}^3$ 、 $NR^c{}^3 S(=O)_2 R^b{}^3$ および $S(=O)_2 NR^c{}^3 R^d{}^3$ から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 $R^1{}^3$ の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはハロ、 CN 、 OH 、 $OR^a{}^3$ 、 $SR^a{}^3$ 、 $C(=O)R^b{}^3$ 、 $C(=O)NR^c{}^3 R^d{}^3$ 、 $C(=O)OR^a{}^3$ 、 $OC(=O)R^b{}^3$ 、 $OC(=O)NR^c{}^3 R^d{}^3$ 、 $NR^c{}^3 R^d{}^3$ 、 $NR^c{}^3 C(=O)R^b{}^3$ 、 $NR^c{}^3 C(=O)NR^c{}^3 R^d{}^3$ 、 $NR^c{}^3 C(=O)OR^a{}^3$ 、 $S(=O)R^b{}^3$ 、 $S(=O)NR^c{}^3 R^d{}^3$ 、 $S(=O)_2 R^b{}^3$ 、 $NR^c{}^3 S(=O)_2 R^b{}^3$ および $S(=O)_2 NR^c{}^3 R^d{}^3$ から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の基で置換されていてもよく；

$R^1{}^5$ は、 H 、ハロ、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $OR^a{}^5$ 、 $SR^a{}^5$ 、 $C(=O)R^b{}^5$ 、 $C(=O)NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $C(=O)OR^a{}^5$ 、 $OC(=O)R^b{}^5$ 、 $OC(=O)NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $NR^c{}^5 C(=O)R^b{}^5$ 、 $NR^c{}^5 C(=O)NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $NR^c{}^5 C(=O)OR^a{}^5$ 、 $S(=O)R^b{}^5$ 、 $S(=O)NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $S(=O)_2 R^b{}^5$ 、 $NR^c{}^5 S(=O)_2 R^b{}^5$ および $S(=O)_2 NR^c{}^5 R^d{}^5$ から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 $R^1{}^5$ の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、ハロ、 CN 、 OH 、 $OR^a{}^5$ 、 $SR^a{}^5$ 、 $C(=O)R^b{}^5$ 、 $C(=O)NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $C(=O)OR^a{}^5$ 、 $OC(=O)R^b{}^5$ 、 $OC(=O)NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $NR^c{}^5 C(=O)R^b{}^5$ 、 $NR^c{}^5 C(=O)NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $NR^c{}^5 C(=O)OR^a{}^5$ 、 $S(=O)R^b{}^5$ 、 $S(=O)NR^c{}^5 R^d{}^5$ 、 $S(=O)_2 R^b{}^5$ 、 $NR^c{}^5 S(=O)_2 R^b{}^5$ および $S(=O)_2 NR^c{}^5 R^d{}^5$ から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の基で置換されていてもよく；

$R^1{}^6$ は、ハロ、 CN 、 OH 、 $OR^a{}^6$ 、 $SR^a{}^6$ 、 $C(=O)R^b{}^6$ 、 $C(=O)NR^c{}^6 R^d{}^6$ 、 $C(=O)OR^a{}^6$ 、 $OC(=O)R^b{}^6$ 、 $OC(=O)NR^c{}^6 R^d{}^6$ 、 $NR^c{}^6 R^d{}^6$ 、 $NR^c{}^6 C(=O)R^b{}^6$ 、 $NR^c{}^6 C(=O)NR^c{}^6 R^d{}^6$ 、 $NR^c{}^6 C(=O)OR^a{}^6$ 、 $S(=O)R^b{}^6$ 、 $S(=O)NR^c{}^6 R^d{}^6$ 、 $S(=O)_2 R^b{}^6$ 、 $NR^c{}^6 S(=O)_2 R^b{}^6$ 、 $S(=O)_2 NR^c{}^6 R^d{}^6$ 、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N 、 O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～10 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N 、 O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 $R^1{}^6$ の $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～10 員のヘテロアリール、および 4～7 員のヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $R^2{}^0$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく；

$R^1{}^7$ および $R^1{}^8$ は、ハロ、 CN 、 OR^a 、 $NR^c R^d$ 、 SR^b 、および $CONR^c R^d$ から出現毎に独立して選択され；

R^a 、 R^c 、および R^d は、 H および $C_1 \sim 6$ アルキルから出現毎に独立して選択され；

R^b は、出現毎に $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

$R^a{}^1$ 、 $R^b{}^1$ 、 $R^c{}^1$ および $R^d{}^1$ は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから出現毎に独立して選択され、ここで、前記 $R^a{}^1$ 、 $R^b{}^1$ 、 $R^c{}^1$ および $R^d{}^1$ を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 $R^2{}^0$ から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^a{}^3$ 、 $R^b{}^3$ 、 $R^c{}^3$ および $R^d{}^3$ は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから出現毎に独立して選択され、ここで、前記 $R^a{}^3$ 、 $R^b{}^3$ 、 $R^c{}^3$ および $R^d{}^3$ を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、ハロ、 CN 、 OH 、 $OR^a{}^4$ 、 $SR^a{}^4$ 、 $C(=O)R^b{}^4$ 、 $C(=O)NR^c{}^4 R^d{}^4$ 、 $C(=O)OR^a{}^4$ 、 $OC(=O)R^b{}^4$ 、 $OC(=O)NR^c{}^4 R^d{}^4$ 、 $NR^c{}^4 R^d{}^4$ 、 $NR^c{}^4 C(=O)R^b{}^4$ 、 $NR^c{}^4 C(=O)NR^c{}^4 R^d{}^4$ 、 $NR^c{}^4 C(=O)OR^a{}^4$ 、 $S(=O)R^b{}^4$ 、

10

20

30

40

50

$S(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ および $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} および R^{d4} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} および R^{d4} を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} および R^{d5} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} および R^{d5} を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{a6} 、 R^{c6} および R^{d6} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～10 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{a6} 、 R^{c6} および R^{d6} を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～10 員のヘテロアリール基、および 4～7 員のヘテロシクロアルキル基はそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^{c6} と R^{d6} はそれらが結合している窒素原子と一緒に結合して、炭素、窒素、ならびに、N、O および S から選択される 0 個、1 個、または 2 個の追加のヘテロ原子を含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基を形成していてもよく、ここで、前記 4～7 員のヘテロシクロアルキル基は、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{b6} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～6 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員のヘテロアリール基、および 4～7 員のヘテロシクロアルキル基はそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{20} は、H、ハロ、OH、CN、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 4$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル-C(=O)-、 $C_1 \sim 4$ アルキル-C(=O)O-、 $C_1 \sim 4$ アルキル-OC(=O)-、HOC(=O)-、 $H_2NC(=O)-$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル-NHC(=O)-、ジ($C_1 \sim 4$ アルキル)NC(=O)-、 $C_1 \sim 4$ アルキル-C(=O)NH-、 $C_1 \sim 4$ アルキル-S(=O)-、 $H_2NS(=O)-$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル-NHS(=O)-、ジ($C_1 \sim 4$ アルキル)NS(=O)-、 $C_1 \sim 4$ アルキル-S(=O)₂-、 $C_1 \sim 4$ アルキル-S(=O)₂NH-、 $H_2NS(=O)_2-$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル-NHS(=O)₂-、およびジ($C_1 \sim 4$ アルキル)NS(=O)₂-から出現毎に独立して選択される}

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

L が O である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

XがNである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

XがNR⁵である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

YがCR⁶である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

YがC(=O)である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 7】

【化 3】



がN=Nである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

Cy¹が、R^{1 1}から独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されたイソオキサゾリルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 9】

Cy¹が、R^{1 1}から独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されたピラゾリルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R¹が、H、メチル、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)N(H)CH₂CH₃、-C(=O)N(H)CH₂CH₂OH、および-C(=O)N(CH₃)₂から選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

30

R¹がHである、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R¹がメチルである、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R²がHである、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

Cy³が、フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル、およびテトラヒドロフラニルから選択され、ここで、前記フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル、およびテトラヒドロフラニルがR^{1 3}から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよい、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 15】

Cy³が、R^{1 3}から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

50

Cy³が、R¹⁻³から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいピリジニルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

Cy³が、R¹⁻³から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいオキシドピリジニルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

Cy³が、R¹⁻³から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいチアゾリルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項19】

Cy³が、R¹⁻³から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいシクロヘキシルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

Cy³が、R¹⁻³から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいジヒドロベンゾフラニルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

Cy³が、R¹⁻³から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいテトラヒドロフラニルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項22】

R⁵がメチルである、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

R⁵がHである、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項24】

R⁶が、H、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、またはC₁₋₆ハロアルキルである、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項25】

R⁶がHである、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

R⁶がメトキシである、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項27】

R⁷が、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、およびCNから選択される、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項28】

R⁷が、H、Br、F、メチル、およびCNから選択される、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項29】

R⁷がHである、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項30】

R⁷がBrである、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的

50

に許容される塩。

【請求項 3 1】

R⁷ が F である、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

R⁷ がメチルである、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

R⁷ が CN である、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

R⁸ が、H、ハロ、C₁ ～ 4 アルキル、および CN から選択される、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

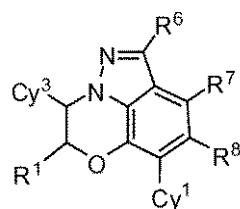
【請求項 3 5】

R⁸ が H である、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

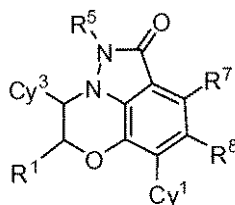
【請求項 3 6】

式 (I I a)、(I I b)、または (I I c) :

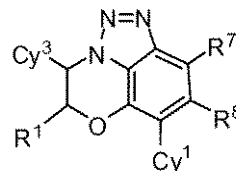
【化 4】



(IIa)



(IIb)



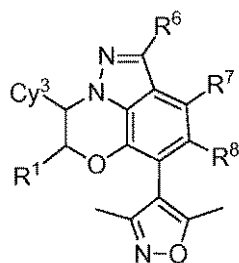
(IIc)

を有する、請求項 1 および請求項 8 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

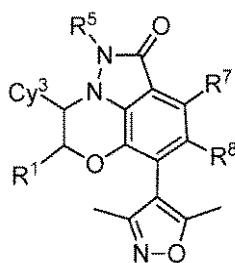
【請求項 3 7】

式 (I I I a)、(I I I b)、または (I I I c) :

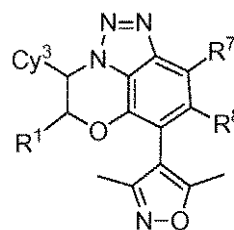
【化 5】



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

を有する、請求項 1 および請求項 1 0 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

L が O または S であり ;

Y が、N、C R⁶、または C (=O) であり ;

Cy¹ が、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ～ 6 員のヘテロアリール基であり、ここで、前記 Cy¹ の 5 ～ 6 員のヘテロアリールは、R^{1 1} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよく；

R^1 が、H、F、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ から選択され、ここで、前記 R^1 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはハロ、CN、OH、 OR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の基で置換されていてもよいが；但し、 R^1 は OH ではなく；

R^7 が、H、ハロ、CN、 OR^a 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～6 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記 R^7 の $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員のヘテロアリール基、および 4～7 員のヘテロシクロアルキル基は R^{17} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の基で置換されていてもよく；

R^8 が、H および $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され；

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} および R^{d1} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから出現毎に独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 39】

L が O であり；

Y が、N、 CR^6 、または $C(=O)$ であり；

Cy^1 が、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5 員のヘテロアリール基であり、ここで、前記 Cy^1 の 5 員のヘテロアリールは、 R^{11} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく、

R^1 と R^2 が共に H であり；

Cy^3 が、フェニル、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～6 員のヘテロアリール基から選択され、ここで、前記 Cy^3 のフェニル、および 5～6 員のヘテロアリールは R^{13} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく、ここで、前記 5～6 員のヘテロアリール基の環形成窒素原子；

R^4 が H であり；

R^5 が、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^6 が、H、 OR^{a6} から選択され；

R^7 が、H および ハロから選択され；

R^8 が H である、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 40】

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-hi] インダゾール-6 (5H)-オン；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-hi] インダゾール-6 (5H)-オン；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-hi] インダゾール；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-hi] インダゾール；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ピリジン-2-イル-2

10

20

30

40

50

， 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-h i] インダゾール-6 (5H) -オン；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-h i] インダゾール-6 (5H) -オン；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -6-メトキシ-3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-h i] インダゾール；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-h i] インダゾール

7-プロモ-9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -3-フェニル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-h i] インダゾール；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -3-ピリジン-3-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-h i] インダゾール-6 (5H) -オン；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-3-ピリジン-3-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-h i] インダゾール-6 (5H) -オン；

9- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -6-メトキシ-3-ピリジン-3-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-h i] インダゾール；および

7- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -9-フルオロ-4-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジン

から選択される請求項1に記載の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項41】

請求項1～40のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項42】

請求項1～40のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、前記BETタンパク質とを接触させる工程を含む、BETタンパク質の阻害方法。

【請求項43】

BETタンパク質と関連している疾患または病態の治療方法であって、このような治療を必要とする患者に、請求項1～40のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量投与する工程を含む方法。

【請求項44】

増殖性障害の治療方法であって、このような治療を必要とする患者に、請求項1～40のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量投与する工程を含む方法。

【請求項45】

前記増殖性障害ががんである、請求項44に記載の方法。

【請求項46】

前記がんが、腺がん、成人T細胞白血病／リンパ腫、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、乳がん、脳がん、がん腫、骨髄性肉腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、消化管がん、多形性膠芽腫、神経膠腫、胆嚢がん、胃がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸がん、腎臓がん、喉頭がん、白血病、肺がん、リンパ腫、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、中皮腫、多発性骨髄腫、目のがん、視神経腫瘍、口腔がん、卵巣がん、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、膵臓がん、咽頭がん、腎細胞がん、直腸がん、肉腫、皮膚がん、脊髄腫瘍、小腸がん、胃がん、T細胞リンパ腫

10

20

30

40

50

、精巣がん、甲状腺がん、咽喉がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、子宮がん、膣がん、またはウィルムス腫瘍である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記増殖性障害が非がん性増殖性障害である、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 48】

自己免疫疾患または炎症性疾患の治療方法であって、このような治療を必要とする患者に請求項 1～40 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量投与する工程を含む方法。

【請求項 49】

前記増殖性障害が、アレルギー、アレルギー性鼻炎、関節炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、変形性関節症、皮膚炎、臓器拒絶反応、湿疹、肝炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、乾癬、敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック、全身性エリテマトーデス、組織移植片拒絶、I 型糖尿病から選択される、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

ウイルス感染症の治療方法であって、このような治療を必要とする患者に請求項 1～40 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量投与する工程を含む方法。

【請求項 51】

前記ウイルス感染症が、アデノウイルス、エプスタイン・バーウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヒトパピローマウイルスまたはポックスウイルスの感染症である、請求項 50 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、BRD2、BRD3、BRD4、および BRD-t などの BET タンパク質の阻害剤であり、がんなどの疾患の治療に有用な三環式複素環に関する。

【背景技術】

【0002】

真核生物のゲノムは細胞の核内で高度に組織化されている。DNA は、ヒストンタンパク質のコアの周囲に巻き付いてヌクレオソームを形成することによりクロマチンに構築されている。これらのヌクレオソームは、凝集し、折り畳むことによりさらにコンパクトになり、高度に凝縮されたクロマチン構造を形成する。様々な異なる凝縮状態が可能であり、この構造の緊密さは細胞周期中に変化し、細胞分裂期が最もコンパクトである。クロマチン構造は、DNA へのタンパク質の接近を調節することにより遺伝子転写の調節に重要な役割を果たす。クロマチン構造はヒストンタンパク質への、主として、コアヌクレオソーム構造を越えて延びるヒストン H3 および H4 のテール内の部分への一連の翻訳後修飾によって制御される。これらの可逆的修飾には、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化および SUMO 化が含まれる。これらのエピジェネティックマークは、ヒストンテール内の特定の残基を修飾する特定の酵素によって書き込まれたり、消去されたりし、それによりエピジェネティックコードを形成する。他の核タンパク質はこれらのマークに結合し、この情報により指定される出力をクロマチン構造および遺伝子転写の調節によって行う。エピデンスの増加により、遺伝子変異は、神経変性障害、代謝疾患、炎症およびがんなどの疾患における異常ヒストンマークを形成するエピジェネティック修飾因子および調節因子をコードする遺伝子に関連付けられる。

【0003】

修飾により DNA とヒストンタンパク質との相互作用が減弱し、転写機構による DNA へのアクセスが大きくなり得るため、ヒストンのアセチル化は、典型的には、遺伝子転写の活性化と関連付けられる。特定のタンパク質がヒストン内のアセチル化リシン残基に結合し、エピジェネティックコードを「読み取る」。プロモドメインと称される高度に保存されたタンパク質モジュールは、ヒストンおよび他のタンパク質上のアセチル化リシン残

10

20

30

40

50

基に結合する。ヒトゲノムには60種超のプロモドメイン含有タンパク質がある。

【0004】

プロモドメイン含有タンパク質のBET（プロモドメインおよび特異的末端配列（Bromodomain and Extra-Terminal））ファミリーは、ヒストンおよび他のタンパク質のアセチル化リシン残基に結合することができるタンデム配列のN末端プロモドメインを含有する保存された構造組織を共有する、4種のタンパク質（BRD2、BRD3、BRD4およびBRDt）を含む。BRD2、BRD3、およびBRD4は偏在的に発現されるが、BRDtは生殖細胞に限定される。BRDタンパク質は、遺伝子転写の調節および細胞増殖の制御に不可欠な役割を果たすが、その役割は重複しない。BETタンパク質は、遺伝子転写の多くの面を調節するメチル化、PAFおよび転写伸長因子複合体を含む大きいタンパク質複合体と結合する。BRD2およびBRD4タンパク質は、有糸分裂中に染色体との複合体を形成した状態を維持することが分かっており、細胞周期を開始するサイクリンDおよびc-Mycを含む重要な遺伝子の転写を促進するために必要である（非特許文献1）。BRD4はタンパク質翻訳伸長因子B複合体を誘導性遺伝子のプロモータに動員するために不可欠であり、その結果、RNAポリメラーゼIIがリン酸化し、産生（productive）遺伝子の転写および伸長が促進される（非特許文献2）。場合により、BRD4のキナーゼ活性によりRNAポリメラーゼIIが直接リン酸化および活性化され得る（非特許文献3）。BRD4が欠如している細胞は細胞周期の進行障害を示す。BRD2およびBRD3は、活発に転写された遺伝子に沿ってヒストンと結合することが報告されており、転写伸長の促進に参与する可能性がある（非特許文献4）。アセチル化ヒストンの他に、BETタンパク質は、NF-κBおよびGATA1のRelAサブユニットを含むアセチル化転写因子に選択的に結合し、それによりこれらのタンパク質の転写活性を直接調節して、炎症および造血分化に参与する遺伝子の発現を制御することが分かった（非特許文献5；非特許文献6）。

【0005】

新規な融合がん遺伝子であるBRD-NUTの形成にNUT（精巣の核タンパク質）とBRD3またはBRD4とを必要とする再発転座（recurrent translocation）は、高悪性度の上皮新形成で認められる（非特許文献7；非特許文献8）。このがん遺伝子の選択的アブレーションによって正常な細胞分化が回復し、腫瘍形成表現型が抑制される（非特許文献9）。BRD2、BRD3、およびBRD4の遺伝子ノックダウンにより、様々な血液腫瘍細胞および固形腫瘍細胞の増殖および生存率が低下することが分かった（非特許文献10；非特許文献11）。がんにおける役割とは別に、BETタンパク質は、細菌曝露（challenge）に対する炎症反応を調節し、BRD2低次形態マウスモデルでは炎症性サイトカインレベルの劇的な低下および肥満誘導糖尿病の予防が認められた（非特許文献12；非特許文献13）。さらに、ウイルスには、これらのBETタンパク質を利用して、ウイルス複製過程の一部としてそれらのゲノムを宿主細胞クロマチンに結合させる、またはBETタンパク質を使用してウイルス遺伝子の転写および抑制を促進するものもある（非特許文献14；非特許文献15）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048

【非特許文献2】Jang et al. Mol. Cell 2005 19:523-534

【非特許文献3】Devaiah et al. PNAS 2012 109:6927-6932

【非特許文献4】Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30:51-60

【非特許文献5】Huang et al, Mol. Cell. Biol. 2009 29:1000-1010

10

20

30

40

50

9 : 1 3 7 5 - 1 3 8 7

【非特許文献 6】Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011
108 : E159 - 168

【非特許文献 7】French et al, Cancer Research 2003
63 : 304 - 307

【非特許文献 8】French et al, Journal of Clinical
Oncology 2004 22 : 4135 - 4139

【非特許文献 9】Filippakopoulos et al, Nature 2010
468 : 1068 - 1073

【非特許文献 10】Zuber et al, Nature 2011 478 : 524
- 528 10

【非特許文献 11】Delmore et al, Cell 2011 146 : 904
- 917

【非特許文献 12】Wang et al Biochem J. 2009 425 : 7
1 - 83

【非特許文献 13】Belkina et al. J. Immunol 2013

【非特許文献 14】You et al, Cell 2004 117 : 349 - 60

【非特許文献 15】Zhu et al, Cell Reports 2012 2 : 8
07 - 816

【発明の概要】 20

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

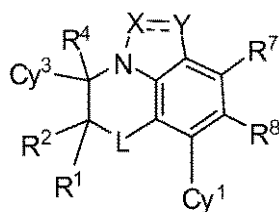
従って、がんなどの BET タンパク質に関連する疾患の治療に使用できる、BRD2、BRD3、および BRD4 を含む BET タンパク質ファミリーの活性を調節する化合物が必要とされている。本発明の化合物はこの必要を満たすことを助ける。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、とりわけ、式 (I) :

【化 1】



(I)

30

(式中、変数は下記の定義通りである) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

40

本発明はまた、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体とを含む組成物も提供する。

【0010】

本発明はまた、患者に式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量投与する工程を含む、がんおよび他の疾患の治療方法も提供する。

【0011】

本発明はまた、治療に使用される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用も提供する。

本発明はまた、本明細書に記載される疾患の治療に使用される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩も提供する。

50

50

$=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ および $S(=O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の基で置換されていてもよいが；

但し、L が O または S のとき、 R^1 および R^2 は Cl、Br、I、CN、および OH 以外であるか；

あるいは、 R^1 と R^2 はそれらが結合している炭素原子と一緒になって $C_3 \sim 7$ シクロアルキル基を形成し、ここで、前記シクロアルキル基は R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく；

Cy^3 は、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～10 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～10 員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記 Cy^3 のフェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～10 員のヘテロアリール、および 4～10 員のヘテロシクロアルキルは、 R^{13} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく、ここで、前記 5～10 員のヘテロアリール基の環形成窒素原子または前記 4～10 員のヘテロシクロアルキル基の環形成窒素原子は酸化されていてもよく；

R^4 は H または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^5 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～6 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記 R^5 の $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員のヘテロアリール、および 4～7 員のヘテロシクロアルキルは、 R^{15} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく；

R^6 は、H、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、ここで、前記 R^6 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 R^{16} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^6 は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～10 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記 R^6 の $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～10 員のヘテロアリール、および 4～7 員のヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個の基で置換されていてもよく；

R^7 は、H、ハロ、CN、 OR^a 、 NR^cR^d 、 SR^b 、 $CONR^cR^d$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～6 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記 R^7 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員のヘテロアリール基、および 4～7 員のヘテロシクロアルキル基は、 R^{17} から独立して選択される 1 個、2 個

10

20

30

40

50

、または3個の基で置換されていてもよく；

R^8 は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、 $C_2 \sim 3$ アルキニル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 $NR^c R^d$ 、 SR^b 、および $CONR^c R^d$ から選択され、ここで、前記 R^8 の $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、および $C_2 \sim 3$ アルキニルは、 R^{18} から独立して選択される1個、2個、または3個の基で置換されていてもよく；

R^9 および R^{9a} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 $NR^c R^d$ 、 SR^b 、および $CONR^c R^d$ から独立して選択され；

R^{11} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 $NR^c R^d$ 、 SR^b 、および $CONR^c R^d$ から出現毎に独立して選択され；

R^{13} は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^c R^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)R^b$ 、 $NR^c C(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^c R^d$ 、 $S(=O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(=O)_2 R^b$ および $S(=O)_2 NR^c R^d$ から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{13} の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^c R^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)R^b$ 、 $NR^c C(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^c R^d$ 、 $S(=O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(=O)_2 R^b$ および $S(=O)_2 NR^c R^d$ から独立して選択される1個、2個、または3個の基で置換されていてもよく；

R^{15} は、H、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^c R^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)R^b$ 、 $NR^c C(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^c R^d$ 、 $S(=O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(=O)_2 R^b$ および $S(=O)_2 NR^c R^d$ から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{15} の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^c R^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)R^b$ 、 $NR^c C(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^c R^d$ 、 $S(=O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(=O)_2 R^b$ および $S(=O)_2 NR^c R^d$ から独立して選択される1個、2個、または3個の基で置換されていてもよく；

R^{16} は、ハロ、CN、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^c R^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)R^b$ 、 $NR^c C(=O)NR^c R^d$ 、 $NR^c C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^c R^d$ 、 $S(=O)_2 R^b$ 、 $NR^c S(=O)_2 R^b$ 、 $S(=O)_2 NR^c R^d$ 、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子とを含む5～10員のヘテロアリール基、ならびに炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、または3個のヘテロ原子とを含む4～7員のヘテロシクロアルキル基から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{16} の $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、および4～7員のヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよく；

R^{17} および R^{18} は、ハロ、CN、 OR^a 、 $NR^c R^d$ 、 SR^b 、および $CONR^c R^d$ から出現毎に独立して選択され；

10

20

30

40

50

R^a 、 R^c 、および R^d は、H および $C_1 \sim 6$ アルキルから出現毎に独立して選択され；

R^b は、出現毎に $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} および R^{d1} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} および R^{d1} を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} および R^{d3} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} および R^{d3} を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、ハロ、CN、OH、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$ 、 $S(=O)R^{b4}$ 、 $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ および $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} および R^{d4} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} および R^{d4} を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} および R^{d5} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} および R^{d5} を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{a6} 、 R^{c6} および R^{d6} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～10 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 R^{a6} 、 R^{c6} および R^{d6} を形成する $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～10 員のヘテロアリール基、および 4～7 員のヘテロシクロアルキル基はそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、 R^{c6} と R^{d6} はそれらが結合している窒素原子と一緒に結合して、炭素、窒素、ならびに、N、O および S から選択される 0 個、1 個、または 2 個の追加のヘテロ原子を含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基を形成していてもよく、ここで、前記 4～7 員のヘテロシクロアルキル基は、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{b6} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子とを含む 5～6 員のヘテロアリール基、ならびに炭素と N、O および S から選択される 1 個、2 個、または 3 個のヘテロ原子とを含む 4～7 員のヘテロシクロアルキル基から出現毎に独立して選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員のヘテロアリール基、および 4～7 員のヘテロシク

10

20

30

40

50

ロアルキル基はそれぞれ、 R^{20} から独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R^{20} は、H、ハロ、OH、CN、アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルアミノ、ジ ($C_{1 \sim 4}$ アルキル) アミノ、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-C(=O)-、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-C(=O)O-、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-OC(=O)-、HOC(=O)-、 $H_2NC(=O)-$ 、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-NHC(=O)-、ジ ($C_{1 \sim 4}$ アルキル) NC(=O)-、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-C(=O)NH-、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-S(=O)-、 $H_2NS(=O)-$ 、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-NHS(=O)-、ジ ($C_{1 \sim 4}$ アルキル) NS(=O)-、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-S(=O)₂-、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-S(=O)₂NH-、 $H_2NS(=O)_2-$ 、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-NHS(=O)₂-、およびジ ($C_{1 \sim 4}$ アルキル) NS(=O)₂-から出現毎に独立して選択される}

の BET タンパク質阻害化合物の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0017】

幾つかの実施形態では、L は O である。

【0018】

幾つかの実施形態では、L は S である。

【0019】

幾つかの実施形態では、L は CR^9CR^{9a} である。

【0020】

幾つかの実施形態では、L は CH_2 である。

【0021】

幾つかの実施形態では、X は N である。

【0022】

幾つかの実施形態では、X は NR^5 である。

【0023】

幾つかの実施形態では、Y は CR^6 である。

【0024】

幾つかの実施形態では、Y は C(=O) である。

【0025】

幾つかの実施形態では、

【化 4】

$X \rightleftharpoons Y$

は $N=N$ である。

【0026】

幾つかの実施形態では、 Cy^1 は、 R^{11} から独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されたイソオキサゾリルである。

【0027】

幾つかの実施形態では、 Cy^1 は、 R^{11} から独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されたピラゾリルである。

【0028】

幾つかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$ 、および $-C(=O)N(CH_3)_2$ から選択される。

【0029】

幾つかの実施形態では、 R^1 は H である。

【0030】

幾つかの実施形態では、 R^1 はメチルである。

【0031】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態では、 R^2 はHである。

【0032】

幾つかの実施形態では、 Cy^3 は、フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル、およびテトラヒドロフラニルから選択され、ここで、前記フェニル、ピリジニル、オキシドピリジニル、チアゾリル、シクロヘキシル、ジヒドロベンゾフラニル、およびテトラヒドロフラニルは、 R^{13} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよい。

【0033】

幾つかの実施形態では、 Cy^3 は、 R^{13} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいフェニルである。

10

【0034】

幾つかの実施形態では、 Cy^3 は、 R^{13} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいピリジニルである。

【0035】

幾つかの実施形態では、 Cy^3 は、 R^{13} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいオキシドピリジニルである。

【0036】

幾つかの実施形態では、 Cy^3 は、 R^{13} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいチアゾリルである。

【0037】

幾つかの実施形態では、 Cy^3 は、 R^{13} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいシクロヘキシルである。

20

【0038】

幾つかの実施形態では、 Cy^3 は、 R^{13} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいジヒドロベンゾフラニルである。

【0039】

幾つかの実施形態では、 Cy^3 は、 R^{13} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよいテトラヒドロフラニルである。

【0040】

幾つかの実施形態では、 R^5 はメチルである。

30

【0041】

幾つかの実施形態では、 R^5 はHである。

【0042】

幾つかの実施形態では、 R^6 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである。

【0043】

幾つかの実施形態では、 R^6 はHである。

【0044】

幾つかの実施形態では、 R^6 はメトキシである。

【0045】

幾つかの実施形態では、 R^7 は、H、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、およびCNから選択される。

40

【0046】

幾つかの実施形態では、 R^7 は、H、Br、F、メチル、およびCNから選択される。

【0047】

幾つかの実施形態では、 R^7 はHである。

【0048】

幾つかの実施形態では、 R^7 はBrである。

【0049】

幾つかの実施形態では、 R^7 はFである。

50

【0050】

幾つかの実施形態では、 R^7 はメチルである。

【0051】

幾つかの実施形態では、 R^7 はCNである。

【0052】

幾つかの実施形態では、 R^8 は、H、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、およびCNから選択される。

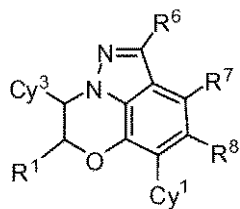
【0053】

幾つかの実施形態では、 R^8 はHである。

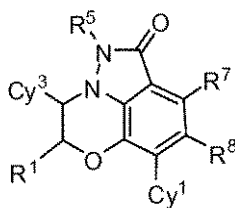
【0054】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、式 (IIa)、(IIb)、または (IIc) :

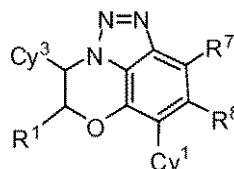
【化5】



(IIa)



(IIb)



(IIc)

10

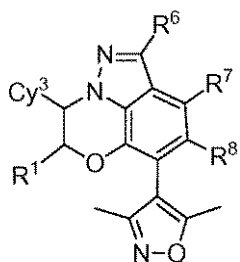
20

を有する。

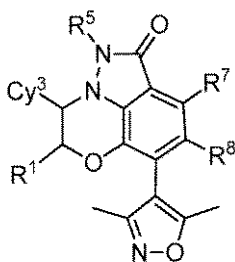
【0055】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、式 (IIIa)、(IIIb)、または (IIIc) :

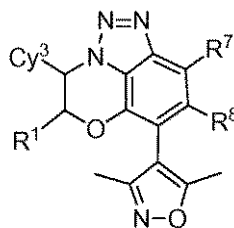
【化6】



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

30

を有する。

【0056】

幾つかの実施形態では :

L はOまたはSであり ;

Y は、N、 CR^6 、またはC(=O)であり ;

Cy¹ は、炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子とを含む5~6員のヘテロアリール基であり、ここで、前記Cy¹の5~6員のヘテロアリールは、 R^{11} から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されている。

R^1 は、H、F、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OR^{a1} 、C(=O) R^{b1} 、C(=O) $NR^{c1}R^{d1}$ 、C(=O) OR^{a1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、および $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ から選択され、ここで、前記 R^1 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、ハロ

40

50

、CN、OH、OR^{a 1}、C(=O)R^{b 1}、C(=O)NR^{c 1}R^{d 1}、C(=O)OR^{a 1}、NR^{c 1}R^{d 1}、およびNR^{c 1}C(=O)R^{b 1}から独立して選択される1個、2個、または3個の基で置換されていてもよいが；但し、R¹はOHではなく；

R⁷は、H、ハロ、CN、OR^a、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、フェニル、C₃～₇シクロアルキル、炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子とを含む5～6員のヘテロアリール基、ならびに炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、または3個のヘテロ原子とを含む4～7員のヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記R⁷のC₁～₆アルキル、フェニル、C₃～₇シクロアルキル、5～6員のヘテロアリール基、および4～7員のヘテロシクロアルキル基は、R^{1 7}から独立して選択される1個、2個、または3個の基で置換されていてもよく；

R⁸は、HおよびC₁～₃アルキルから選択され；

R^{a 1}、R^{b 1}、R^{c 1}およびR^{d 1}は、H、C₁～₆アルキル、およびC₁～₆ハロアルキルから出現毎に独立して選択される。

【0057】

幾つかの実施形態では；

LはOであり；

Yは、N、CR⁶、またはC(=O)であり；

Cy¹は、炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子とを含む5員のヘテロアリール基であり、ここで、前記Cy¹の5員のヘテロアリールは、R^{1 1}から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよく、

R¹およびR²は共にHであり；

Cy³は、フェニル、ならびに炭素とN、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子とを含む5～6員のヘテロアリール基から選択され、ここで、前記Cy³のフェニル、および5～6員のヘテロアリールは、R^{1 3}から独立して選択される1個、2個、3個または4個の基で置換されていてもよく、ここで、前記5～6員のヘテロアリール基の環形成窒素原子；

R⁴はHであり；

R⁵は、HおよびC₁～₆アルキルから選択され；

R⁶は、H、OR^{a 6}から選択され；

R⁷は、Hおよびハロから選択され；

R⁸はHである。

【0058】

分かり易くするために、別々の実施形態の文脈で記載されている本発明の特定の特徴は、単一の実施形態で組み合わせて提供することもできることを理解されたい。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈で記載されている本発明の様々な特徴は、別々に、または任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。

【0059】

本明細書で使用する場合、「置換されていてもよい」という語句は、非置換であるかまたは置換されていることを意味する。本明細書で使用する場合、「置換された」という用語は、水素原子が除去されて、置換基で置き換えられていることを意味する。所与の原子における置換は、原子価により制限されることも理解されたい。定義全体を通して、「C_n～_m」という用語は端点を含む範囲を示し、ここでnおよびmは整数であり、炭素数を示す。例としては、C₁～₄およびC₁～₆等が挙げられる。

【0060】

「n員」（nは整数である）という用語は、典型的には、環形成原子の数がnである部分の環形成原子の数を表す。例えば、ペリリジニルは6員のヘテロシクロアルキル環の一例であり、ピラゾリルは5員のヘテロアリール環の一例であり、ピリジリルは6員のヘテロアリール環の一例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンは10員のシクロア

10

20

30

40

50

ルキル基の一例である。

【0061】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 $C_n \sim m$ アルキル」という用語は、炭素数 $n \sim m$ の直鎖であってもまたは分岐鎖であってもよい飽和炭化水素基を指す。幾つかの実施形態では、アルキル基の炭素数は $1 \sim 6$ 、または $1 \sim 4$ 、または $1 \sim 3$ である。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、および t -ブチルなどの化学基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0062】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 $C_n \sim m$ アルコキシ」という用語は、アルキル基の炭素数が $n \sim m$ である式 $-O-$ アルキルの基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、およびプロポキシ（例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ）が挙げられる。幾つかの実施形態では、アルキル基の炭素数は $1 \sim 3$ である。

【0063】

本明細書で使用する場合、「 $C_n \sim m$ アルケニル」は、1 個以上の炭素-炭素二重結合を有し、炭素数 $n \sim m$ のアルキル基を指す。幾つかの実施形態では、アルケニル部分の炭素数は $2 \sim 6$ または $2 \sim 4$ である。アルケニル基の例としては、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、および sec -ブテニル等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0064】

本明細書で使用する場合、「 $C_n \sim m$ アルキニル」は、1 個以上の炭素-炭素三重結合を有し、炭素数 $n \sim m$ のアルキル基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピン-1-イル、およびプロピン-2-イル等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。幾つかの実施形態では、アルキニル部分の炭素数は $2 \sim 6$ または $2 \sim 4$ である。

【0065】

本明細書で使用する場合、「 $C_n \sim m$ アルキルアミノ」という用語は、式 $-NH$ （アルキル）（式中、アルキル基の炭素数は $n \sim m$ である）の基を指す。幾つかの実施形態では、アルキル基の炭素数は $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$ である。

【0066】

本明細書で使用する場合、「ジ- $C_n \sim m$ -アルキルアミノ」という用語は、式 $-N$ （アルキル）₂（式中、2 個のアルキル基の炭素数はそれぞれ独立して $n \sim m$ である）の基を指す。幾つかの実施形態では、各アルキル基の炭素数は独立して $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$ である。

【0067】

本明細書で使用する場合、「 $C_n \sim m$ アルキルチオ」という用語は、式 $-S-$ アルキル（式中、アルキル基の炭素数は $n \sim m$ である）の基を指す。幾つかの実施形態では、アルキル基の炭素数は $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$ である。

【0068】

本明細書で使用する場合、「アミノ」という用語は、式 $-NH_2$ の基を指す。

【0069】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、2 個、3 個または 4 個の環が縮合している）芳香族炭化水素を指し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニル、およびフェナントレニル等があるが、これらに限定されるものではない。幾つかの実施形態では、アリールは $C_{6 \sim 10}$ アリールである。幾つかの実施形態では、アリール基はナフタレン環またはフェニル環である。幾つかの実施形態では、アリール基はフェニルである。

【0070】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「カルボニル」という用語は、 $-C(O)-$ 基を指す。

【0071】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアルキル」という用語は、環構造の一部として1個以上のアルケニレン基を含有してもよい非芳香族環状炭化水素部分を指す。シクロアルキル基としては、単環式または多環式（例えば、2個、3個または4個の環が縮合している）環系を挙げることができる。また、シクロアルキル環に縮合した（即ち、それと共通の結合を有する）1個以上の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、およびシクロヘキサン等のベンゾ誘導体もシクロアルキルの定義に含まれる。シクロアルキル基の1個以上の環形成炭素原子を酸化してカルボニル結合を形成することができる。幾つかの実施形態では、シクロアルキルは、単環式または二環式の $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである。例示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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、およびノルカルニル等が挙げられる。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

10

【0072】

本明細書で使用する場合、「 $C_n \sim m$ ハロアルコキシ」は、炭素数 $n \sim m$ の、式 $-O-$ ハロアルキルの基を指す。ハロアルコキシ基の一例には OCF_3 がある。ハロアルコキシ基の別の例には $OCHF_2$ がある。幾つかの実施形態では、ハロアルコキシ基はフッ素化されたものだけである。幾つかの実施形態では、アルキル基の炭素数は1～6または1～4である。

20

【0073】

本明細書で使用する場合、「ハロ」という用語は、F、Cl、IまたはBrから選択されるハロゲン原子を指す。幾つかの実施形態では、「ハロ」は、F、Cl、またはBrから選択されるハロゲン原子を指す。幾つかの実施形態では、例示的なハロ基はFである。

【0074】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 $C_n \sim m$ ハロアルキル」（式中、アルキル基の炭素数は $n \sim m$ である）という用語は、1個のハロゲン原子～同じであってもまたは異なってもよい $2s+1$ 個のハロゲン原子を有するアルキル基を指し、「s」はアルキル基の炭素数である。幾つかの実施形態では、ハロアルキル基はフッ素化されたものだけである。幾つかの実施形態では、ハロアルキル基はフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである。幾つかの実施形態では、ハロアルキル基はトリフルオロメチルである。幾つかの実施形態では、アルキル基の炭素数は1～6または1～4である。

30

【0075】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリール」という用語は、窒素、硫黄、および酸素から選択される1個以上のヘテロ原子環員を有する、単環式または多環式（例えば、2個、3個または4個の環が縮合している）芳香族炭化水素部分を指す。幾つかの実施形態では、ヘテロアリールは、単環式または二環式であり、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子環員を有する5～10員の $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールである。ヘテロアリール基が2個以上のヘテロ原子環員を含有する場合、ヘテロ原子は同じであってもまたは異なってもよい。ヘテロアリール基の環の窒素原子を酸化して、N-オキシドを形成することができる。ヘテロアリール基の例としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、ピラゾール、アゾリル、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、フラン、チオフエン、トリアゾール、テトラアゾール、チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾ[1, 2-b]チアゾール、プリン、またはトリアジ

40

50

ン等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0076】

5員のヘテロアリールは、炭素とN、O、およびSから独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、または3個）の環原子とを含む5個の環原子を有するヘテロアリール基である。例示的な5員環ヘテロアリールには、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、および1, 3, 4-オキサジアゾリルがある。

10

【0077】

6員のヘテロアリールは、1個以上（例えば、1個、2個、または3個）の環原子が窒素である6個の環原子を有するヘテロアリール基である。例示的な6員環ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、およびピリダジニルである。

【0078】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個以上のアルケニレンまたはアルキニレン基を環構造の一部として含有してもよく、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子環員を有する非芳香環系を指す。ヘテロシクロアルキル基が2個以上のヘテロ原子を含有する場合、ヘテロ原子は同じであってもまたは異なってもよい。ヘテロシクロアルキル基としては、スピロ系を含む単環式または多環式（例えば、2個、3個または4個の環が縮合している）環系を挙げることができる。また、非芳香環に縮合した（即ち、それと共通の結合を有する）1個以上の芳香環を有する部分、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、およびジヒドロベンゾフラン等もヘテロシクロアルキルの定義に含まれる。ヘテロシクロアルキル基の環の炭素原子またはヘテロ原子が酸化されてカルボニル基、もしくはスルホニル基（または他の酸化された結合）を形成していてもよく、または窒素原子が四級化されていてもよい。幾つかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、単環式または二環式であり、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子環員を有する5～10員のC₂～₉ヘテロシクロアルキルである。ヘテロシクロアルキル基の例としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾフラン、アゼチジン、アゼパン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、およびピランが挙げられる。

20

30

【0079】

本明細書に記載の化合物は不斉であってもよい（例えば、1個以上の立体中心を有してもよい）。特記しない限り、鏡像異性体やジアステレオマーなどの全ての立体異性体が意図されている。不斉置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学活性な形態またはラセミ体の形態で単離することができる。光学不活性な出発物質から光学活性な形態を製造する方法は当技術分野で公知であり、例えば、ラセミ混合物を分割することによる方法または立体選択的合成による方法などがある。本明細書に記載の化合物にはオレフィン、およびC=N二重結合等の多くの幾何異性体も存在し得、このような安定な異性体は全て本発明に入るものと考えられる。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、それらは異性体の混合物として、または分離された異性体として単離することができる。

40

【0080】

本発明の化合物がキラル中心を含有する場合、化合物は可能な立体異性体のいずれかであってもよい。単一のキラル中心を有する化合物では、キラル中心の立体化学は(R)であっても、または(S)であってもよい。2つのキラル中心を有する化合物では、キラル中心の立体化学はそれぞれ独立して(R)であってもまたは(S)であってもよく、従って、キラル中心の立体配置は(R)および(R)、(R)および(S)；(S)および(R)、または(S)および(S)となり得る。3つのキラル中心を有する化合物では、3

50

つのキラル中心のそれぞれの立体化学は、それぞれ独立して (R) であってもまたは (S) であってもよく、従って、キラル中心の立体配置は (R)、(R) および (R) ; (R)、(R) および (S) ; (R)、(S) および (R) ; (R)、(S) および (S) ; (S)、(R) および (R) ; (S)、(R) および (S) ; (S)、(S) および (R) ; または (S)、(S) および (S) となり得る。

【0081】

化合物のラセミ混合物の分割は、当技術分野で公知の多くの方法のいずれかで行うことができる。方法の一例としては、光学活性な塩を形成する有機酸であるキラル分割酸を用いる分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に好適な分割剤には、例えば、D型およびL型の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または様々な光学活性なカンファースルホン酸、例えば、 β -カンファースルホン酸などの光学活性な酸がある。分別結晶法に好適な他の分割剤としては、立体異性的に純粋な形態の α -メチルベンジルアミン (例えば、S型およびR型、またはジアステレオ異性的に純粋な形態)、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、および1, 2-ジアミノシクロヘキサン等が挙げられる。

10

【0082】

ラセミ混合物の分割は、光学活性な分割剤 (例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン) を充填したカラムで溶離することにより行うこともできる。当業者は好適な溶離液の組成を決定することができる。

20

【0083】

本発明の化合物には互変異性体も含まれる。互変異性体は、単結合が、隣接する二重結合と入れ替わり、それに伴ってプロトンが移動することから生じる。互変異性体には、同じ実験式と総電荷とを有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。プロトトロピック互変異性体の例としては、ケトン-エノールの対、アミド-イミド酸の対、ラクタム-ラクチムの対、アミド-イミド酸の対、エナミン-イミンの対、ならびに、プロトンが複素環系の2つ以上の位置を占有し得る環状の形態、例えば、1H-および3H-イミダゾール、1H-、2H-、および4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドール、および、1H-および2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性体は、平衡状態にあっても、または適切な置換により一方の形態に立体的に固定されていてもよい。

30

【0084】

本発明の化合物はまた、中間体または最終化合物中に生じる原子の同位体を全て含むこともできる。同位体には、原子番号は同じであるが、量数が異なる質原子が含まれる。

【0085】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、図示されている構造の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を全て含むものとする。本明細書で、名称または構造により1つの特定の互変異性体として識別される化合物は、特記しない限り、他の互変異性体も含むものとする (例えば、プリン環の場合、特記しない限り、化合物の名称または構造が9H互変異性体を有するとき、7H互変異性体も包含されることを理解されたい)。

40

【0086】

全ての化合物およびその薬学的に許容される塩は、水および溶媒などの他の物質と一緒に存在してもよく (例えば、水和物および溶媒和物)、または単離されていてもよい。

【0087】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物またはその塩は実質的に単離されている。「実質的に単離された」とは、化合物が生成されたまたは検出された環境から化合物が少なくとも部分的にまたは実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離には、例えば、本発明の化合物の含有量を多くした組成物が含まれ得る。実質的な分離には、本発明の化合物またはその塩を約50重量%以上、約60重量%以上、約70重量%以上、約80

50

重量%以上、約90重量%以上、約95重量%以上、約97重量%以上、または約99重量%以上含有する組成物が含まれ得る。化合物およびそれらの塩の単離方法は、当技術分野の通常の方法である。

【0088】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、適正な医学的判断の範囲内で、合理的なベネフィット／リスク比に相応して、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適な化合物、材料、組成物、および／または剤形を指すために使用される。

【0089】

本明細書で使用する「周囲温度」および「室温」という表現は、当技術分野で理解され、一般的に、例えば、反応温度、即ち、反応を行う部屋の温度付近、例えば、約20℃～約30℃の温度を指す。

【0090】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、既存の酸部分または塩基部分をその塩の形態に変換することにより親化合物が修飾されている、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から生成する、親化合物の従来の非毒性の塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般的に、このような塩は、水中もしくは有機溶媒中、またはこれらの2種の混合物中で、遊離酸または遊離塩基の形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることにより製造することができ；一般的に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはブタノール）またはアセトニトリル（MeCN）のような非水性媒体が好ましい。好適な塩は、Remington's Pharmaceutical Science, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19、およびStahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)に列記されている。幾つかの実施形態では、本明細書に記載の化合物には、N-オキシドの形態が含まれる。

【0091】

本明細書では以下の略語を使用することがある：AcOH（酢酸）；Ac₂O（無水酢酸）；aq.（水性）；atm.（気圧）；Boc（t-ブトキシカルボニル）；br（ブロード）；Cbz（カルボキシベンジル）；calc.（計算値）；d（ダブルレット）；dd（ダブルレットのダブルレット）；DCM（ジクロロメタン）；DIAD（アジドジカルボン酸N,N'-ジイソプロピル）；DIPEA（N,N'-ジイソプロピルエチルアミン）；DMF（N,N'-ジメチルホルムアミド）；Et（エチル）；EtOAc（酢酸エチル）；g（グラム）；h（時間）；HATU（N,N,N',N'-テトラメチルーO-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート）；HCl（塩酸）；HPLC（高速液体クロマトグラフィー）；Hz（ヘルツ）；J（結合定数）；LCMS（液体クロマトグラフィー質量分析法）；m（マルチレット）；M（モル）；mCPBA（3-クロロペルオキシ安息香酸）；MgSO₄（硫酸マグネシウム）；MS（質量分析法）；Me（メチル）；MeCN（アセトニトリル）；MeOH（メタノール）；mg（ミリグラム）；min.（分）；mL（ミリリットル）；mmol（ミリモル）；N（規定）；NaHCO₃（炭酸水素ナトリウム）；NaOH（水酸化ナトリウム）；Na₂SO₄（硫酸ナトリウム）；NH₄Cl（塩化アンモニウム）；NH₄OH（水酸化アンモニウム）；nM（ナノモル）；NMR（核磁気共鳴分光法）；O

Tf (トリフルオロメタンスルホネート) ; Pd (パラジウム) ; Ph (フェニル) ; pM (ピコモル) ; POCl_3 (塩化ホスホリル) ; RP-HPLC (逆相高速液体クロマトグラフィー) ; s (シングレット) ; t (トリプレットまたは第三級) ; TBS (tert-ブチルジメチルシリル) ; tert (第三級) ; tt (トリプレットのトリプレット) ; t-Bu (tert-ブチル) ; TFA (トリフルオロ酢酸) ; THF (テトラヒドロフラン) ; μg (マイクログラム) ; μL (マイクロリットル) ; μM (マイクロモル) ; wt % (重量パーセント)。

【0092】

II. 合成

本発明の化合物 (その塩を含む) は、公知の有機合成法を用いて製造することができ、多くの可能な合成経路のいずれかにより合成することができる。

10

【0093】

本発明の化合物を製造するための反応は、有機合成の当業者が容易に選択することができる好適な溶媒中で行うことができる。好適な溶媒は、反応を行う温度、例えば、溶媒の凝固点温度から溶媒の沸点温度までの範囲であってもよい温度で、出発物質 (反応物)、中間体、または生成物と実質的に非反応性であってもよい。所与の反応を、1種の溶媒または2種以上の溶媒の混合物中で行うことができる。特定の反応工程に応じて、当業者は特定の反応工程に好適な溶媒を選択することができる。

【0094】

本発明の化合物の製造は、様々な化学基の保護および脱保護を必要とすることがある。当業者は、保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択を容易に判定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006) に記載されており、その全体が参照により本明細書に援用される。

20

【0095】

反応は、当技術分野で公知の任意の好適な方法により監視することができる。例えば、生成物の生成は、分光学的手段、例えば、核磁気共鳴分光法 (例えば、 ^1H もしくは ^{13}C)、赤外分光法、分光測光法 (例えば、紫外可視)、質量分析法により、またはクロマトグラフィー法、例えば、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LCMS)、もしくは薄層クロマトグラフィー (TLC) により監視することができる。当業者は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Comb. Chem.* 2004, 6 (6), 874-883、この文献は参照によりその内容全体が本明細書に援用される) および順相シリカクロマトグラフィーを含む様々な方法で化合物を精製することができる。

30

【0096】

式 (I) の化合物は、スキーム I に示すように生成することができる。フェノール ($\text{L}=\text{O}$) またはチオール ($\text{L}=\text{S}$) (i) を、標準的な条件 ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) を用いてニトロ化し、標準的な条件 ($\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ または $(\text{COCl})_2/\text{MeOH}$) を用いてエステル化し、(iii) を得ることができる。フェノール (iii) を保護して (例えば、保護基 $\text{P}=\text{ベンジル}$)、(iv) を得ることができる。(iv) のハロ基を $\text{M}-\text{Cy}^1$ (式中、M はボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である) (例えば、 Cy^1-M は、 $\text{Cy}^1-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Cy}^1-\text{Sn}(\text{Bu})_4$ 、または $\text{Zn}-\text{Cy}^1$ である) に、標準的な鈴木カップリング反応条件、または標準的なスティール (Stille) カップリング反応条件 (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、炭酸水素塩もしくは炭酸塩などの塩基) の存在下で、または標準的な根岸カップリング反応条件 (例えば、

40

50

パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の存在下でカップリングさせ、化合物 (v) を得ることができる。あるいは、 $M-Cy^1$ は、アミン含有複素環 (式中、M は H であり、複素環 Cy^1 のアミン窒素に結合している) であってもよく、化合物 (iv) へのカップリングは、塩基と共にまたはブッフバルト (Buchwald) カップリング反応条件下 (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、アルコキシド塩基) との存在下で) 加熱することにより行い、化合物 (v) を得ることができる。

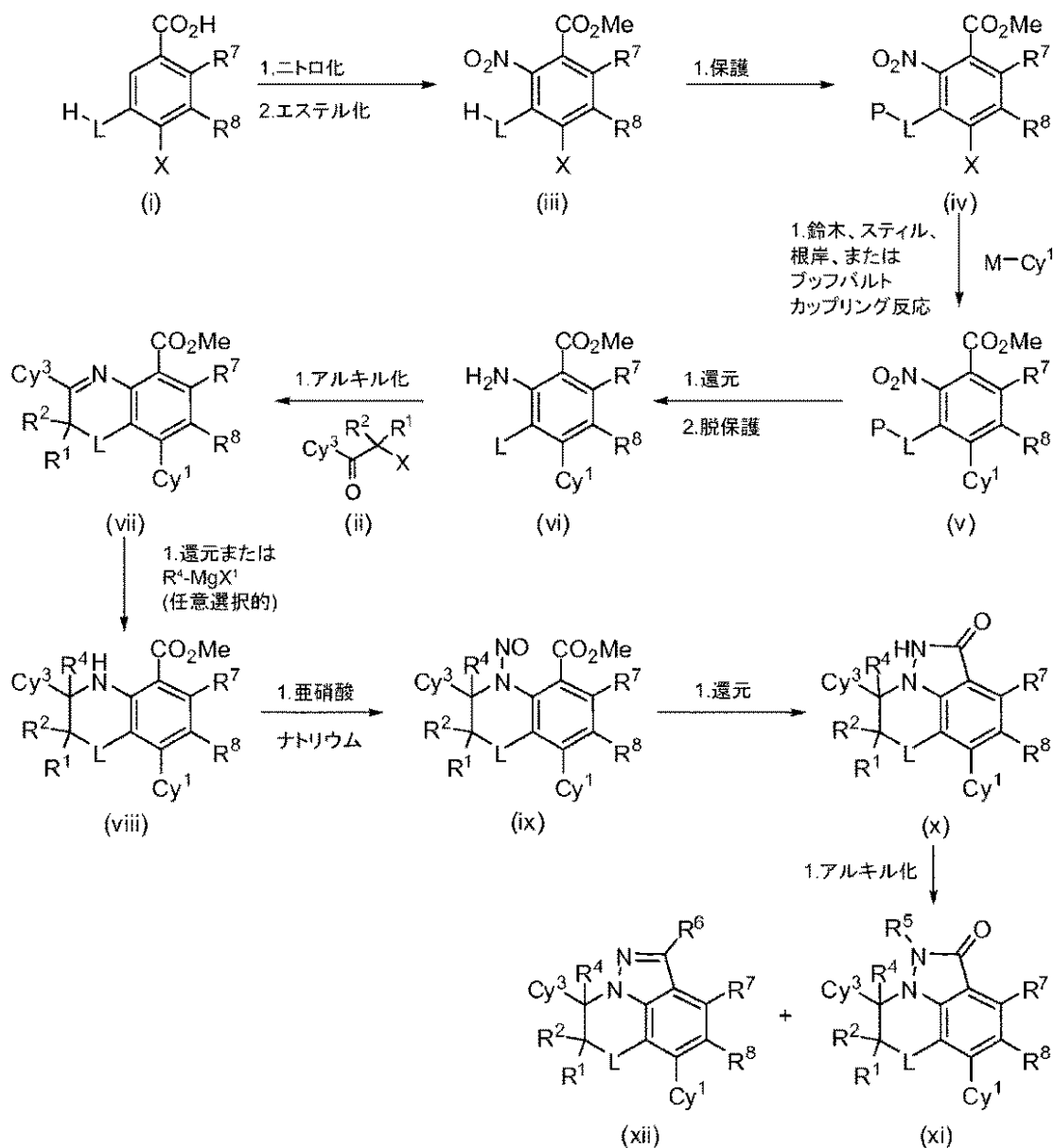
(v) のニトロ基を標準的な条件 (例えば、Pd、Fe または Zn) 下で還元してアミノ化合物を得ることができ、それを必要に応じて脱保護し、(vi) を得ることができる。アニリン (vi) は、標準的なアルキル化条件を用いて $Cy^3COC(R^1R^2)-X(ii)$ (X = 脱離基、例えば、ハロ (Br、Cl、もしくは I) またはメシレート) で、または光延カップリング反応条件 (例えば、 $Cy^3COC(R^1R^2)-X(ii)$ ($X=OH$)、DEAD、 Ph_3P) を用いてアルキル化し、エーテル誘導体またはチオエーテル誘導体 (vii) を得ることができる。化合物 (vii) のイミンを還元して (例えば、パラジウムを用いた水素化)、化合物 (viii) ($R^4=H$) を得ることができる、または式 R^4-MgX^1 ($X^1=ハロ$) のグリニャール試薬で処理して (viii) を得ることができる。化合物 (viii) を亜硝酸ナトリウムで処理することにより、化合物 (ix) を得ることができる。ニトロソ (ix) を還元すること (例えば、亜ジチオン酸ナトリウム、亜鉛と酢酸、または亜鉛と飽和塩化アンモニウム水溶液) によりヒドラジンを得、それを隣接するエステルと環化して (insitu または熱により)、式 (I) の化合物 (x) を得ることができる。化合物 (x) をアルキル化し (例えば、ハロゲン化アルキルおよび塩基、例えば、トリエチルアミン、NaH もしくは Na_2CO_3 ; または光延カップリング反応条件下で)、式 (I) の N-置換誘導体 (xi) または式 (I) の O-置換誘導体 (xii) ($R^6=OR^a$) を得ることができる。

10

20

【化 7】

スキームI

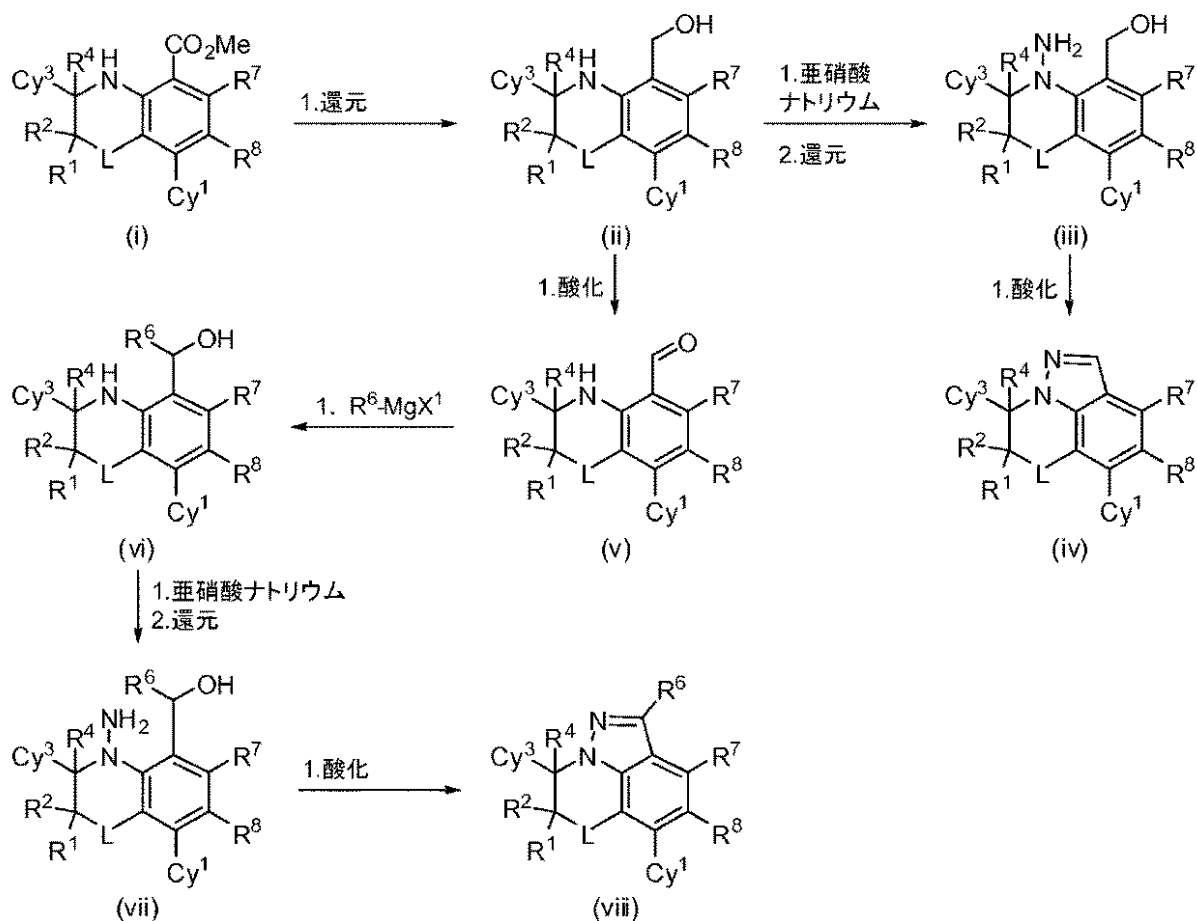


【0097】

式 (I) の化合物は、スキーム I に示すように生成することができる。エステル (i) (スキーム I の化合物 (viii)) を標準的な条件 (例えば、LAH) 下で還元し、アルコール (ii) を得ることができる。 (ii) を亜硝酸ナトリウムで処理した後、還元 (例えば、LAH) すると、ヒドラジン (iii) を得ることができる。アルコール (iii) をアルデヒドに酸化 (例えば、スワーン (Swern) 酸化) し、ヒドラジンと分子内環化させることにより、式 (I) の誘導体 (v) が得られる。あるいは、化合物 (ii) を酸化 (例えば、スワーン酸化) して、アルデヒド (v) を得ることができる。次いで、アルデヒド (v) を式 $\text{R}^6\text{-MgX}^1$ ($\text{X}^1 = \text{ハロ}$) のグリニャール試薬と反応させて、アルコール (vi) を得ることができる。 (vi) を亜硝酸ナトリウムで処理した後、還元 (例えば、LAH) すると、ヒドラジン (vii) を得ることができる。アルコール (vii) をケトンに酸化 (例えば、スワーン酸化) し、ヒドラジンと分子内環化させると、式 (I) の誘導体 (viii) を得ることができる。

【化 8】

スキームII

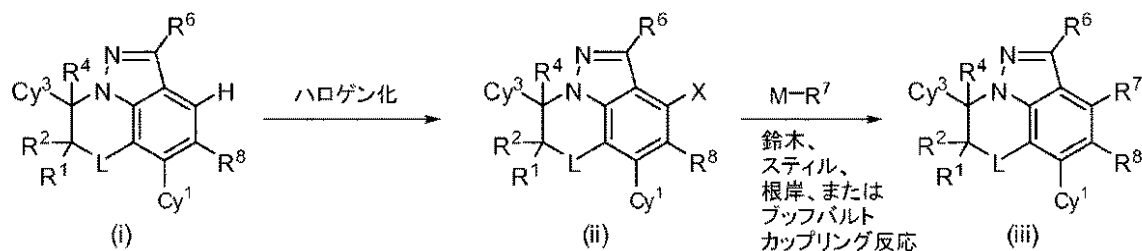


【0098】

式 (I) の化合物は、スキーム I I I に示すように生成することができる。化合物 (i) を N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミドまたは N-ヨードスクシンイミドでハロゲン化し、ハロゲン化物 (ii) (式中、 $\text{X} = \text{Cl}$ 、 Br または I である) を得ることができる。(ii) のハロ基を $\text{M}-\text{R}^7$ (式中、 M は、ボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である) (例えば、 R^7-M は $\text{R}^7-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{R}^7-\text{Sn}(\text{Bu})_4$ 、または $\text{Zn}-\text{R}^7$ である) に、標準的な鈴木カップリング反応条件、または標準的なスティルカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、炭酸水素塩もしくは炭酸塩などの塩基) の存在下で、または標準的な根岸カップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の存在下で、カップリングさせ、式 I の誘導体 (iii) を得ることができる。あるいは、 $\text{M}-\text{R}^7$ は、アミン含有複素環 (式中、 M は H であり、複素環 R^7 のアミン窒素に結合している) であってもよく、化合物 (ii) へのカップリングは、塩基と共にまたはブッフバルトカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、アルコキシド塩基) の存在下で)、加熱することにより行い、式 (I) の誘導体 (iii) を得ることができる。

【化 9】

スキームIII



10

【0099】

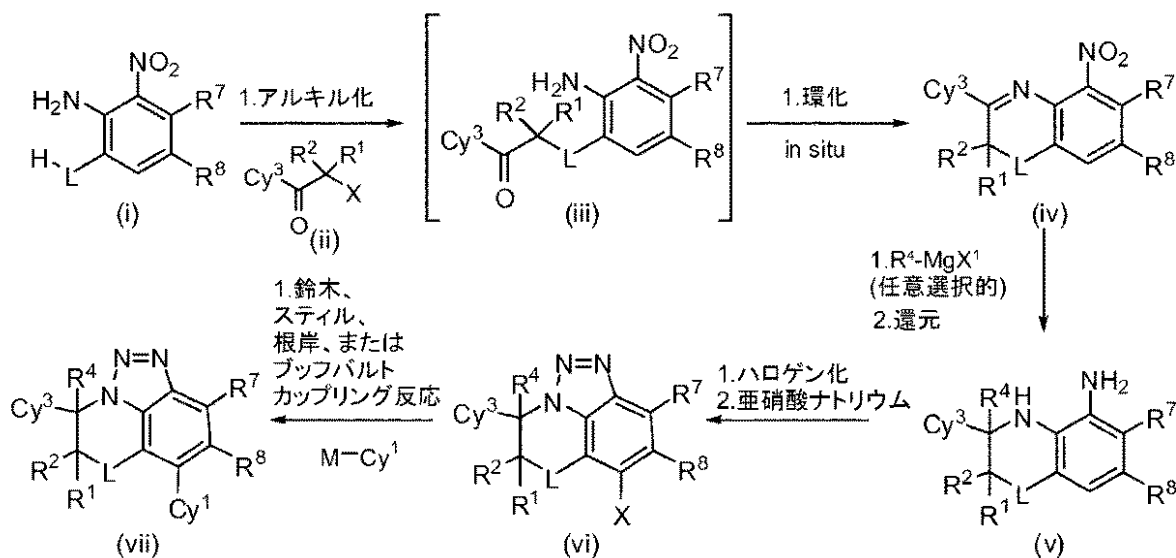
式 (I) の化合物は、スキーム I V に示すように生成することができる。フェノール ($L=O$) またはチオール ($L=S$) (i) は、標準的なアルキル化条件を用いて $Cy^3COC(R^1R^2)-X$ (ii) ($X=$ 脱離基、例えば、ハロ (Br 、 Cl 、もしくは I) またはメシレート) で、または光延カップリング反応条件 (例えば、 $Cy^3COC(R^1R^2)-X$ (ii) ($X=OH$)、 $DEAD$ 、 Ph_3P) を用いてアルキル化し、エーテル誘導体またはチオエーテル誘導体 (iii) を得ることができる。in situ または加熱して環化することによりイミン (iv) を得ることができ、それを式 R^4-MgX^1 ($X^1=$ ハロ) のグリニャール試薬で処理し、ニトロ基を還元する (例えば、 H_2 Pd/C または Fe) とアミン (v) を得ることができる、またはグリニャール処理を省いてアミン (v) ($R^4=H$) を得ることができる。化合物 (v) を N -クロロスクシンイミド、 N -ブロモスクシンイミドまたは N -ヨードスクシンイミドでハロゲン化した後、亜硝酸ナトリウムで処理し、三環式ハロゲン化物 (vi) (式中、 $X=Cl$ 、 Br または I である) を得ることができる。(vi) のハロ基を $M-Cy^1$ (式中、 M はボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である) (例えば、 Cy^1-M は、 $Cy^1-B(OH)_2$ 、 $Cy^1-Sn(Bu)_4$ 、または $Zn-Cy^1$ である) に、標準的な鈴木カップリング反応条件または標準的なスチールカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、炭酸水素塩もしくは炭酸塩などの塩基) の存在下で、または標準的な根岸カップリング反応条件 (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の存在下で、カップリングさせ、式 (I) の誘導体 (vii) を得ることができる。あるいは、 $M-Cy^1$ は、アミン含有複素環 (式中、 M は H であり、複素環 Cy^1 のアミン窒素に結合している) であってもよく、化合物 (vi) へのカップリングは、塩基と共にまたはブッフバルトカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、アルコキシド塩基) の存在下で) 加熱することにより行い、式 (I) の誘導体 (vii) を得ることができる。

20

30

【化10】

スキームIV



10

20

【0100】

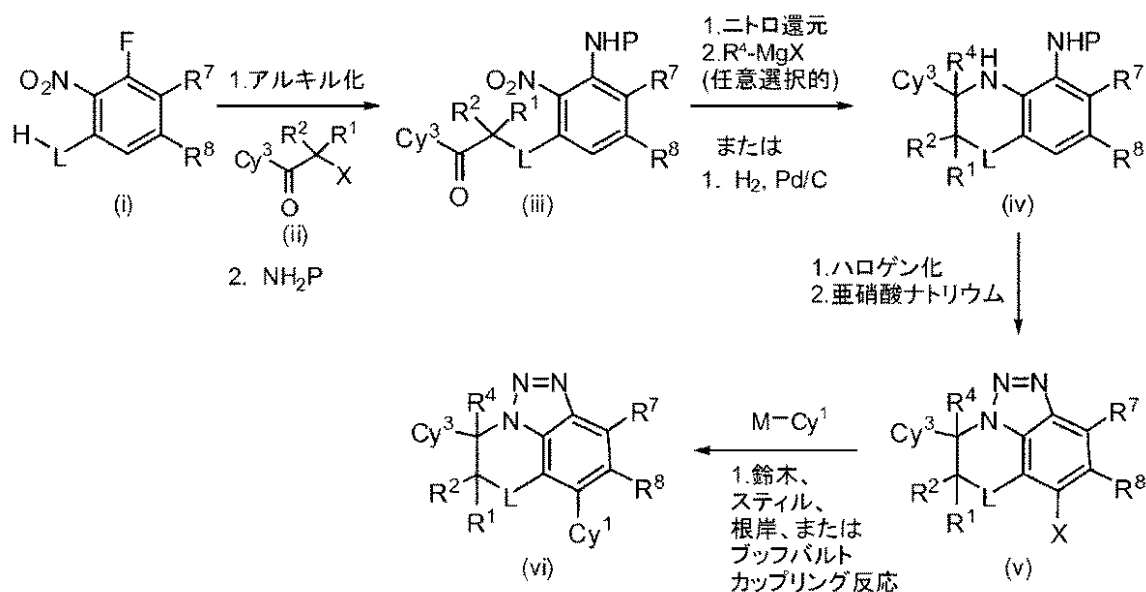
式 (I) の化合物は、スキーム V に示すように生成することができる。フェノール ($\text{L} = \text{O}$) またはチオール ($\text{L} = \text{S}$) (i) を、標準的なアルキル化条件を用いて $\text{Cy}^3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{X}$ (ii) ($\text{X} = \text{脱離基}$ 、例えば、ハロ (Br 、 Cl 、もしくは I) またはメシレート) で、または光延カップリング反応条件 (例えば、 $\text{Cy}^3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{X}$ ($\text{X} = \text{OH}$)、 DEAD 、 Ph_3P) を用いてアルキル化し、フッ素を適切に保護されたアミン (NH_2P (式中、 P は保護基である)) で置換した後、エーテル誘導体またはチオエーテル誘導体 (iii) を得ることができる。(iii) のニトロ基を標準的な条件下 (例えば、 Fe または Zn) で還元することによりアミノ化合物を得ることができ、それを *in situ* でまたは加熱して環化することによりイミンを得ることができ、それを式 $\text{R}^4\text{-MgX}^1$ ($\text{X}^1 = \text{ハロ}$) のグリニャール試薬で処理すると、アミン (iv) を得ることができる、またはイミンを水素で Pd/C を用いて還元し、アミン (iv) (式中、 $\text{R}^4 = \text{H}$ である) を得ることができる。化合物 (iv) を N -クロロスクシンイミド、 N -ブロモスクシンイミドまたは N -ヨードスクシンイミドでハロゲン化し、三環式ハロゲン化物 (v) (式中、 $\text{X} = \text{Cl}$ 、 Br または I である) を得た後、亜硝酸ナトリウムと反応させてトリアゾールを生成することができる。(v) のハロ基を M-Cy^1 (式中、 M は、ボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である) (例えば、 $\text{Cy}^1\text{-M}$ は、 $\text{Cy}^1\text{-B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Cy}^1\text{-Sn}(\text{Bu})_4$ 、または Zn-Cy^1 である) に、標準的な鈴木カップリング反応条件または標準的なスティルカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、炭酸水素塩もしくは炭酸塩などの塩基) の存在下で、または標準的な根岸カップリング反応条件 (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の存在下で、カップリングさせ、式 (I) の誘導体 (vi) を得ることができる。あるいは、 M-Cy^1 は、アミン含有複素環 (式中、 M は H であり、複素環 Cy^1 のアミン窒素に結合している) であってもよく、化合物 (v) へのカップリングは、塩基と共にまたはブッフバルトカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、アルコキシド塩基) の存在下で) 加熱することにより行い、式 (I) の誘導体 (vi) を得ることができる。

30

40

【化 1 1】

スキームV



10

20

【0101】

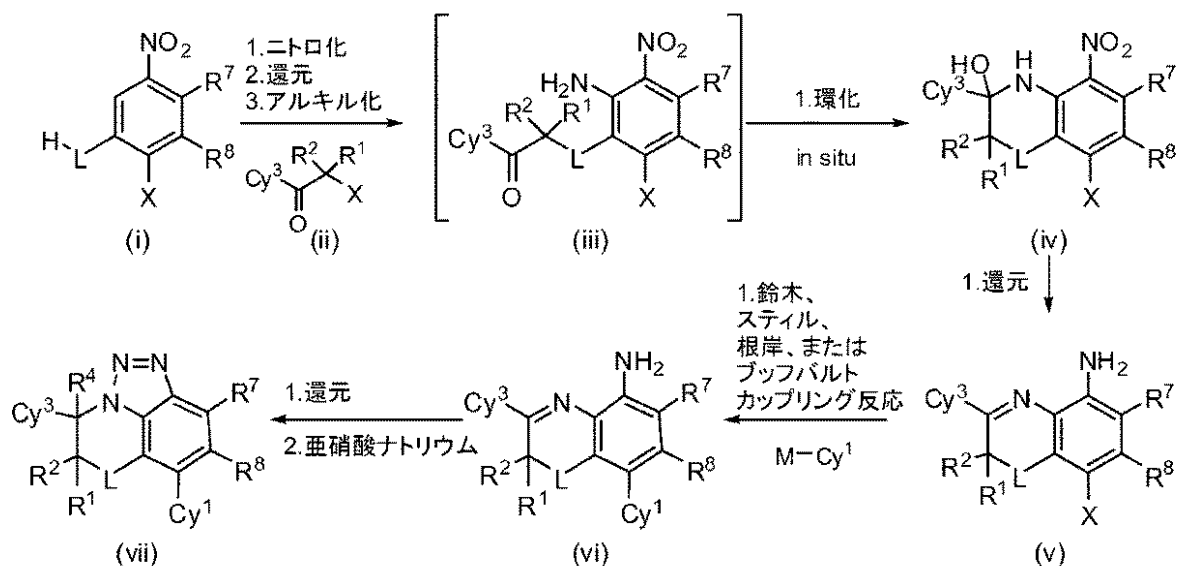
式 (I) の化合物は、スキーム V I に示すように生成することができる。フェノール (L=O) またはチオール (L=S) (i) を、標準的な条件 (HNO₃ / H₂SO₄) を用いてニトロ化し、塩化スズで選択的に還元してアニリンニトロ化合物を得ることができ、それを、標準的なアルキル化条件を用いて Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X=脱離基、例えば、ハロ (Br、Cl、もしくは I) またはメシレート) で、または光延カップリング反応条件 (例えば、Cy³COC(R¹R²)-X (ii) (X=OH)、DEAD、Ph₃P) を用いてアルキル化し、エーテル誘導体 (iii) を得ることができる。in situ または加熱して環化することによりアミノール (iv) を得ることができる。ニトロ化合物 (iv) を鉄で還元し、in situ で脱水した後、アニリン (v) を得ることができる。(v) のハロ基を M-Cy¹ (式中、M はボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である) (例えば、Cy¹-M は、Cy¹-B(OH)₂、Cy¹-Sn(Bu)₄、または Zn-Cy¹ である) に標準的な鈴木カップリング反応条件または標準的なスティールカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、炭酸水素塩もしくは炭酸塩などの塩基) の存在下で、または標準的な根岸カップリング反応条件 (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の存在下でカップリングさせて化合物 (vi) を得ることができる。あるいは、M-Cy¹ は、アミン含有複素環 (式中、M は H であり、複素環 Cy¹ のアミン窒素に結合している) であってもよく、化合物 (v) へのカップリングは、塩基と共にまたはブッフバルトカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、アルコキシド塩基) の存在下で) 加熱することにより行い、化合物 (vi) を得ることができる。イミン (vi) を還元 (例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたは Pd/H₂) した後、亜硝酸ナトリウムで処理することにより式 (I) の誘導体 (vii) を得ることができる。

30

40

【化 1 2】

スキームVI



10

20

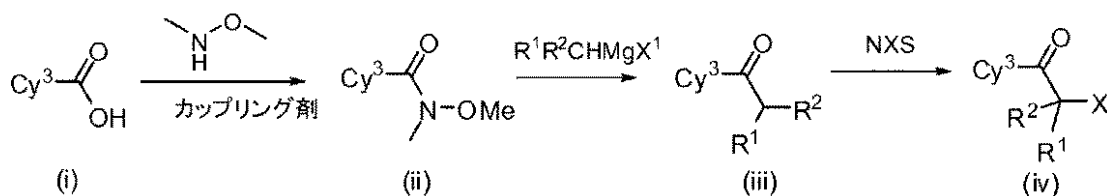
【0102】

スキーム I、IV、V、および VI のハロケトン中間体 (ii) は、スキーム VII に示すように合成することができる。カルボン酸 (i) をカップリング剤 (例えば、HBTU、HATU または EDC) で活性化させた後、N、O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させて、N-メトキシ-N-メチルカルボキサミド誘導体 (ii) を得ることができる。次いで、アミド (ii) を式 $R^1R^2-CH-MgX^1$ ($X^1 = \text{ハロ}$) のグリニャール試薬と反応させてケトン (iii) を得ることができ、それを、 Br_2 または NXS ($X = Br, Cl$ または I) でハロゲン化し、ハロケトン (iv) を得ることができる。ハロケトン (iv) を、スキーム I、IV、V、および VI に示すのと類似の方法を用いて変換し、式 (I) の化合物を得ることができる。

30

【化 1 3】

スキームVII



40

【0103】

式 (I) の化合物は、スキーム VII に示すように生成することができる。キノリン (i) のハロ基を $M-Cy^3$ (式中、M は、ボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である) (例えば、 Cy^3-M は、 $Cy^3-B(OH)_2$ 、 $Cy^3-Sn(Bu)_4$ 、または $Zn-Cy^3$ である) に、標準的な鈴木カップリング反応条件または標準的なスチールカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、炭酸水素塩もしくは炭酸塩などの塩基) の存在下で、または標準的な根岸カップリング反応条件 (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の存在下で、カップリングさせ、化合物 (ii) を得ることができる。キノリン (i

50

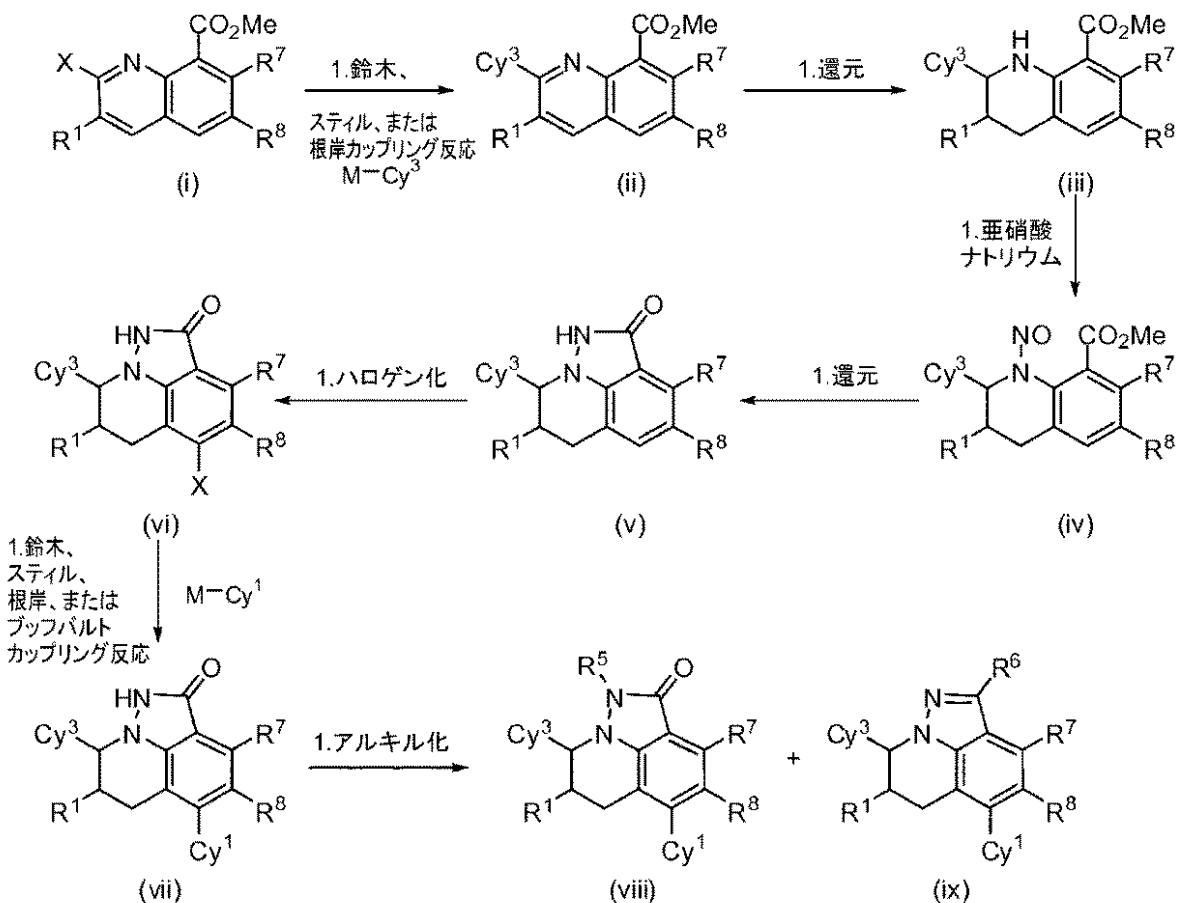
i) を還元する (例えば、ハンチュ (H a n t z s c h) エステル／リン酸水素ジフェニルまたはボランーピリジン錯体／酢酸) ことにより、テトラヒドロキノリン (i i i) を得ることができる。(i i i) のアニリンを亜硝酸ナトリウムで処理することにより、ニトロソ化合物 (i v) を得ることができる。ニトロソ (i v) を還元する (例えば、亜ジチオン酸ナトリウム、亜鉛と酢酸、または亜鉛と飽和水溶液塩化アンモニウム) ことによりヒドラジンを得、それを隣接するエステルと環化 (i n s i t u または熱により) して、三環式化合物 (v) を得ることができる。化合物 (v) を、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミドまたはN-ヨードスクシンイミドでハロゲン化し、ハロゲン化物 (v i) (式中、X = C l、B r または I である) を得ることができる。(v i) のハロ基を M-C y¹ (式中、M はボロン酸、ボロン酸エステルまたは適切に置換された金属である) (例えば、C y¹-M は、C y¹-B (O H)₂、C y¹-S n (B u)₄、または Z n-C y¹ である) に、標準的な鈴木カップリング反応条件または標準的なスティーラカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、炭酸水素塩もしくは炭酸塩などの塩基) の存在下で、または標準的な根岸カップリング反応条件 (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の存在下で、カップリングさせ、式 (I) の誘導体 (v i i) を得ることができる。あるいは、M-C y¹ は、アミン含有複素環 (式中、M は H であり、複素環 C y¹ のアミン窒素に結合している) であってもよく、化合物 (v i) へのカップリングは、塩基と共にまたはブッフバルトカップリング反応条件下で (例えば、パラジウム (0) 触媒、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と塩基 (例えば、アルコキシド塩基) の存在下で) 加熱することにより行い、式 (I) の誘導体 (v i i) を得ることができる。化合物 (v i i) をアルキル化し (例えば、ハロゲン化アルキルおよび塩基、例えば、トリエチルアミン、N a H もしくは N a₂ C O₃ ; または光延カップリング反応条件下で)、式 (I) の N-置換誘導体 (v i i i) または式 (I) の O-置換誘導体 (i x) (R⁶ = O R⁶ B) を得ることができる。

10

20

【化 1 4】

スキームVIII



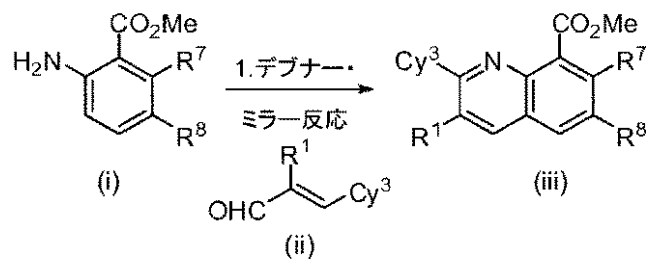
【0104】

30

式(I)の化合物は、スキームIXに示すように生成することができる。アニリン(i)を式OHC C(R¹) = CH Cy³(ii)のアルデヒドと反応させて、キノリン誘導体(iii)を得ることができる。次いで、エステル(iii)を、スキームVIIIIに示すエステル(ii)と類似の方法で式(I)の化合物に変換することができる。

【化 1 5】

スキームIX



【0105】

40

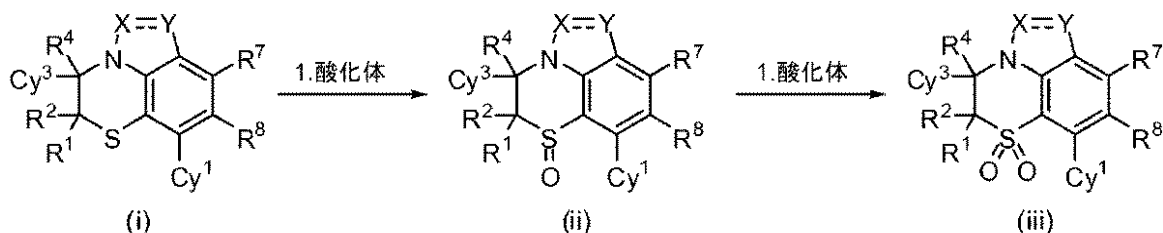
式(I)の化合物は、スキームXに示すように生成することができる。スルフィド(i)を、酸化体、例えば、mCPBAまたはH₂O₂またはジオキシランと反応させてスル

50

ホキシド (ii) を得ることができ、それを酸化体、例えば、mCPBA または H_2O_2 またはジオキシランとさらに酸化させて、スルホン (iii) を得ることができる。

【化 16】

スキームX



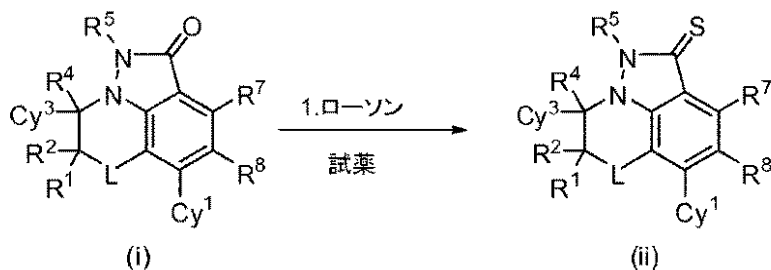
10

【0106】

式 (I) の化合物は、スキーム XI に示すように生成することができる。三環式 (i) のカルボニルをローソン試薬でチオカルボニルに変換し、式 (I) の化合物 (ii) を得ることができる。

【化 17】

スキームXI



20

【0107】

30

特定の化合物の合成に関して、前述の一般的スキームを変更することができる。例えば、生成物または中間体を修飾して、特定の官能基を導入することができる。あるいは、全合成の任意の工程で置換基を当業者に公知の方法により、例えば、Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (Wiley, 1999); および Katritzky et al. (Ed.), Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon Press 1996) により記載されているように修飾することができる。

【0108】

40

出発物質、試薬、および、合成を本明細書に記載していない中間体は、市販されているか、文献で公知であるか、または当業者に公知の方法で製造することができる。

【0109】

記載するプロセスは、本発明の化合物を合成できる排他的な手段ではなく、本発明の化合物の合成に使用され得る様々な有機合成反応が使用可能であることが当業者には分かるであろう。当業者には、適切な合成経路の選択方法および実施方法が分かる。出発物質、中間体、および生成物の好適な合成方法は、Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); Journal of Heterocyclic Chemistry Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemis

50

try, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) Science of Synthesis, Vols. 1-48 (2001-2010) and Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) Comprehensive Organic Functional Group Transformations, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky et al. (Ed.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press, 1991) などの出典を含む文献を参照することにより特定することができる。

10

【0110】

20

III. 化合物の使用

本発明の化合物はBETタンパク質阻害剤であり、従って、BETタンパク質の活性に関連する疾患および障害の治療に有用である。本明細書に記載の使用に関して、本発明の化合物のいずれか（その実施形態のいずれかを含む）を使用することができる。

【0111】

本発明の化合物は、BETタンパク質である、BRD2、BRD3、BRD4、およびBRD-tの1種以上を阻害することができる。幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、1種以上のBETタンパク質を別のものより選択的に阻害する。「選択的」とは、化合物があるBETタンパク質に、別のBETタンパク質などの対照標準と比較して、それぞれ大きい親和性または効力で結合するまたはそれを阻害することを意味する。例えば、化合物は、BRD3、BRD4およびBRD-tよりBRD2に対する選択性が高いことがある、BRD2、BRD4およびBRD-tよりBRD3に対する選択性が高いことがある、BRD2、BRD3およびBRD-tよりBRD4に対する選択性が高いことがある、またはBRD2、BRD3、およびBRD4よりBRD-tに対する選択性が高いことがある。幾つかの実施形態では、化合物は、BETタンパク質の2種以上またはBETタンパク質を全て阻害する。一般的に、選択性は、約5倍以上、約10倍以上、約20倍以上、約50倍以上、約100倍以上、約200倍以上、約500倍以上または約1000倍以上であってもよい。

30

【0112】

従って、本発明の化合物は、BETタンパク質介在性障害の治療に有用である。「BET介在性」という用語は、BETタンパク質、例えば、BRD2、BRD3、BRD4および/またはBRD-tの1種以上、またはその突然変異体が一定の役割を果たす、または疾患または病態がBETタンパク質の1種以上の発現または活性と関連している任意の疾患または病態を指す。従って、本発明の化合物は、BETタンパク質、例えば、BRD2、BRD3、BRD4、および/またはBRD-t、またはその突然変異体が一定の役割を果たすことが知られている疾患および病態の治療、または疾患および病態の重症度の低減に使用することができる。

40

【0113】

本発明の化合物を用いて治療可能な疾患および病態としては、がんおよび他の増殖性障害、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患、敗血症、およびウイルス感染症が挙げられるが、これらに限定されるものではない。治療を必要とする個体（例えば、患者

50

）に本発明の化合物、またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物を治療有効量または治療有効用量投与することにより、疾患を治療することができる。本開示はまた、BET介在性疾患または障害の治療に使用される、本発明の化合物、またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物も提供する。また、BET介在性疾患または障害を治療する医薬の製造における本発明の化合物、またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物の使用も提供する。

【0114】

本発明の化合物で治療できる疾患としては、がんが挙げられる。がんとしては、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫、肢端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、線腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織新生物、副腎皮質がん、成人T細胞白血病／リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞巣状軟部肉腫、エナメル芽細胞線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、ブラウン腫瘍、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、がん腫、上皮内がん、がん肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛膜がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化肺細胞腫、胎児性がん、内分泌腺新生物、内胚葉洞腫瘍、腸疾患関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、ろ胞性リンパ腫、ろ胞性甲状腺がん、神経節細胞腫、消化管がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞線維芽細胞腫、骨の巨細胞腫瘍、グリア細胞腫瘍、多形性膠芽腫、神経膠腫、脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫瘍、ギナントロブラストーマ、胆嚢がん、胃がん、毛細胞白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管周囲細胞腫、血液悪性腫瘍、肝芽細胞腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎臓がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中部がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、MALTLリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、髓様甲状腺がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋肉組織新生物、菌状息肉腫、粘液様脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節型黒色腫、目のがん、乏突起星細胞腫、乏突起膠細胞腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パンコースト腫瘍、乳頭状甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽細胞腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体線腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胎芽腫、前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膵臓がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髄質がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒター症候群、直腸がん、肉腫、神経鞘腫、セミノーマ、セルトリ細胞腫瘍、性索生殖腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小円形青色細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞がん、滑膜肉腫、セザリー病、小腸がん、扁平上皮がん、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、卵胞膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、咽喉がん、尿膜管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ブドウ膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視覚路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、ウォーシン腫瘍、およびウィルムス腫瘍を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。幾つかの実施形態では、がんは、腺がん、成人T細胞白血病／リ

ンパ腫、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、乳がん、脳がん、がん腫、骨髄性肉腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、食道がん、消化管がん、多形性膠芽腫、神経膠腫、胆嚢がん、胃がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸がん、腎臓がん、喉頭がん、白血病、肺がん、リンパ腫、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、中皮腫、多発性骨髄腫、目のがん、視神経腫瘍、口腔がん、卵巣がん、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、膵臓がん、咽頭がん、腎細胞がん、直腸がん、肉腫、皮膚がん、脊髄腫瘍、小腸がん、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、甲状腺がん、咽喉がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、子宮がん、膣がん、またはウィルムス腫瘍であってもよい。

【0115】

本発明の化合物を用いて治療可能な疾患には、がんがmyc RNA発現またはMYCタンパク質発現の少なくとも1つと関連しているMYC依存性がんも含まれる。がん組織またはがん細胞中のmyc RNA発現またはMYCタンパク質発現を調べることによりこのような治療が適用される患者を特定することができる。

10

【0116】

本発明の化合物で治療できる疾患には、非がん性増殖性障害も含まれる。治療できる増殖性障害の例としては、良性軟部組織腫瘍、骨腫瘍、脳および脊髄腫瘍、眼瞼および眼窩腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチノーマ、偽性脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、膵嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、ポリープ、および嚢胞、キャスルマン病、慢性毛巣嚢病、皮膚線維腫、外毛根鞘嚢腫、化膿性肉芽腫、および若年性ポリポーシス症候群が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0117】

本発明の化合物で治療できる疾患および病態としては、慢性自己免疫疾患および炎症性疾患も挙げられる。治療できる自己免疫疾患および炎症性疾患の例としては、移植臓器の急性、超急性または慢性拒絶反応、急性痛風、急性炎症反応（例えば、急性呼吸窮迫症候群および虚血／再灌流障害）、アジソン病、無 γ グロブリン血症、アレルギー性鼻炎、アレルギー、脱毛症、アルツハイマー病、虫垂炎、アテローム性動脈硬化症、喘息、骨関節炎、若年性関節炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、自己免疫性脱毛症、自己免疫溶血性および血小板減少状態、自己免疫性下垂体機能低下症、多腺性自己免疫疾患、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、胆嚢炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肝硬変、変形性関節症、鬱病、皮膚炎、皮膚筋炎、湿疹、腸炎、脳炎、胃炎、糸球体腎炎、巨細胞性動脈炎、グッドパスチャー症候群、ギラン・バレー症候群、歯肉炎、グレーブス病、橋本病、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、炎症性骨盤疾患、過敏性腸症候群、川崎病、LPS誘発内毒素中毒症、髄膜炎、多発性硬化症、心筋炎、重症筋無力症、菌状息肉症、筋炎、腎炎、骨髄炎、膵臓炎、パーキンソン病、心膜炎、悪性貧血、肺炎、原発性胆道硬化性胆管炎、結節性多発動脈炎、乾癬、網膜炎、強膜炎、スクレラシエルマ（scleracielma）、強皮症、副鼻腔炎、シェーグレン病、敗血症、敗血症性ショック、日焼け、全身性エリテマトーデス、組織移植片拒絶、甲状腺炎、I型糖尿病、高安動脈炎、尿道炎、ぶどう膜炎、血管炎、巨細胞性動脈炎を含む血管炎、糸球体腎炎などの臓器病変（organ involvement）を伴う血管炎、白斑、ヴァルデンストレーム・マクログロブリン血症、およびヴェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

30

40

【0118】

本発明の化合物で治療できる疾患および病態としては、細菌、ウイルス、真菌、寄生生物またはそれらの毒素による感染に対する炎症反応を伴う疾患および病態、例えば、敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック、内毒素血症（endotoxaemia）、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全症候群、中毒性ショック症候群、急性肺損傷、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、熱傷、急性膵炎、術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、マラリア、ウイルス感染症、例えば、インフルエンザ、帯状疱疹（herpes zoster）、単

50

純疱疹 (herpes simplex) およびコロナウイルスに関連するSIRSも挙げられる。

【0119】

本発明の化合物で治療できる他の疾患としては、ウイルス感染症が挙げられる。治療できるウイルス感染症の例としては、エプスタイン・バーウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヒトパピローマウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、および他のエビゾーム型DNAウイルスが挙げられる。従って、本化合物は、単純疱疹感染症および再活性化、口唇ヘルペス、帯状疱疹感染症および再活性化、水痘、帯状疱疹 (shingles)、ヒトパピローマウイルス、子宮頸部腫瘍、急性呼吸器疾患を含むアデノウイルス感染症、およびポックスウイルス感染症、例えば、牛痘および痘瘡、ならびにアフリカブタコレラウイルスなどの疾患および病態の治療に使用することができる。特定の一実施形態では、本発明の化合物の適応症は、皮膚または子宮頸部上皮のヒトパピローマウイルス感染症である。

10

【0120】

本発明の化合物で治療できる疾患および病態としては、虚血・再灌流障害と関連している病態も挙げられる。このような病態の例としては、心筋梗塞、脳血管性虚血 (脳卒中)、急性冠動脈症候群、腎臓再灌流障害、臓器移植、冠動脈バイパス移植術、心肺バイパス術、および肺塞栓症、腎塞栓症、肝塞栓症、胃腸 (gastro-intestinal) 塞栓症または四肢末梢塞栓症などの病態が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0121】

本発明の化合物はまた、APO-A1の調節による脂質代謝の障害、例えば、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、およびアルツハイマー病の治療にも有用である。

【0122】

本発明の化合物はまた、特発性肺線維症、腎線維症、術後性狭窄、ケロイド形成、強皮症および心線維症などの線維化状態の治療にも有用である。

【0123】

本発明の化合物はまた、ドライアイなどの眼科 (ophthalmological) 適応症の治療に使用することもできる。

30

【0124】

本明細書で使用する場合、「接触させること」という用語は、in vitro系またはin vivo系で指示部分を一緒にすることを指す。例えば、BETタンパク質を本発明の化合物と「接触させること」には、本発明の化合物を、BETタンパク質を有するヒトなどの個体または患者に投与すること、ならびに、例えば、本発明の化合物を、BETタンパク質を含有する細胞標本または精製標本を含有する試料に導入することが含まれる。

【0125】

本明細書で使用する場合、互換的に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくは、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくは、ヒトを含む任意の動物を指す。

40

【0126】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という語句は、組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて研究者、獣医師、医師、または他の臨床医が求める生物学的または医学的反応を誘発する薬理活性化合物または医薬品の量を指す。

【0127】

本明細書で使用する場合、「治療すること」または「治療」という用語は、(1) 疾患の予防；例えば、疾患、病態、または障害に罹患しやすい可能性があるが、疾患の症状または症候をまだ起こしていないまたは示していない個体の疾患、病態、または障害の予防；(2) 疾患の抑制；例えば、疾患、病態、または障害の症状または症候を起こしている

50

または示している個体の疾患、病態、または障害の抑制（即ち、症状および／または症候のさらなる発症の阻止）；ならびに（3）疾患の寛解；例えば、疾患、病態、または障害の症状または症候を起こしているまたは示している個体の疾患、病態、または障害の寛解（即ち、症状および／または症候の低減）、例えば、疾患の重症度の低下；の1つ以上を指す。

【0128】

併用療法

本発明の化合物は、本発明の化合物の投与を1種以上の追加の治療剤の投与などの他の治療と共に併用治療に使用することができる。追加の治療剤は、典型的には、治療される特定の病態の治療に通常使用されるものである。追加の治療剤としては、例えば、化学療法剤、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、ならびに、BETタンパク質に関連する疾患、障害または病態を治療するためのBcr-Abl、Flt-3、RAF、およびJAKキナーゼ阻害薬を挙げることができる。1種以上の追加の医薬品を患者に同時にまたは順次投与することができる。

【0129】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、エピジェネティック調節因子をターゲットとする治療剤と併用することができる。エピジェネティック調節因子の例としては、ヒストンリシンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストン脱メチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素、ヒストンアセチル化酵素、およびDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤としては、例えば、ボリノスタットが挙げられる。

【0130】

がんおよび他の増殖性疾患を治療するために、本発明の化合物を、化学療法剤または他の増殖抑制剤と併用することができる。本発明の化合物はまた、医学的療法、例えば、手術または放射線療法、例えば、 γ 線、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、プロトン療法、近接照射療法、および全身性放射性同位体と併用することもできる。好適な化学療法剤の例としては、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボルテゾミブ、静注用ブスルファン、経口用ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンディフティトックス、デクスラゾキサソ、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラン、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシレート、インターフェロン α -2a、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツマムブ、ペグアスバルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、

バルルピシン、ビンブラスチン、ビנקリスチン、ビノレルビン、ポリノスタット、およびゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

【0131】

がんおよび他の増殖性疾患を治療するために、本発明の化合物をルキシロチニブと併用することができる。

【0132】

自己免疫疾患または炎症性疾患を治療するために、本発明の化合物をトリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾロン、またはフルメトロンなどのコルチコステロイドと併用投与することができる。

【0133】

自己免疫疾患または炎症性疾患を治療するために、本発明の化合物をフルオシノロンアセトニド (Retisert (登録商標))、リメキシロン (AL-2178、Vexol、Alcon)、またはシクロスポリン (Restasis (登録商標)) などの免疫抑制剤と併用投与することができる。

【0134】

自己免疫疾患または炎症性疾患を治療するために、本発明の化合物を、Dehydrex (商標) (Hollis Labs)、Civamide (Opko)、ヒアルロン酸ナトリウム (Vismed、Lantibio/TRB Chemedia)、シクロスポリン (ST-603、Sirion Therapeutics)、ARG101 (T) (テストステロン、Argentis)、AGR1012 (P) (Argentis)、エカベトナトリウム (Senju-Ista)、ゲファルナート (Santen)、15-(s)-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (15(S)-HETE)、セビレミン (cevilimine)、ドキシサイクリン (ALTY-0501、Alacritty)、ミノシクリン、iDestrin (商標) (NP50301、Nascent Pharmaceuticals)、シクロスポリンA (Nova22007、Novagal)、オキシテトラサイクリン (Duramycin、MOLI1901、Lantibio)、CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-[6-[(3-ヨードフェニル)メチルアミノ]プリン-9-イル]-N-メチルオキソラン-2-カルバミル、Can-Fite Biopharma)、ボクロスポリン (LX212 または LX214、Lux Biosciences)、ARG103 (Agentis)、RX-10045 (合成レゾルビン類似体、Resolvix)、DYN15 (Dyanmis Therapeutics)、リボグリタゾン (DE011、Daiichi Sanko)、TB4 (Regenerix)、OPH-01 (Ophthalmis Monaco)、PCS101 (Pericor Science)、REV1-31 (Evolutec)、Lacritin (Senju)、レバミピド (Otsuka-Novartis)、OT-551 (Othera)、PAI-2 (University of Pennsylvania および Temple University)、ピロカルピン、タクロリムス、ピメクロリムス (AMS981、Novartis)、エタボン酸ロテプレドノール、リツキシマブ、ジクアホソルテトラナトリウム (INS365、Inspire)、KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals)、デヒドロエピアンドロステロン、アナキンラ、エファリズマブ、ミコフェノール酸ナトリウム、エタネルセプト (Embre1 (登録商標))、ヒドロキシクロロキン、NGX267 (TorreyPines Therapeutics)、またはサリドマイドから選択される1種以上の追加の薬剤と併用投与することができる。

【0135】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物を、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、麻酔薬、ステロイド系および非ステロイド系抗炎症剤を含む抗炎症剤、ならびに抗アレルギー剤から選択される1種以上の薬剤と併用投与することができる。好適な医薬の例としては、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ストレプトマイシン、ネチルマイシン、およびカナマイシンなどのアミノグリコシド類；シプロフロキサシン、ノルフロキサシ

10

20

30

40

50

ン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、ロメフロキサシン、レボフロキサシン、およびエノキサシンなどのフルオロキノロン類；ナフチリジン；スルホンアミド類；ポリミキシン；クロラムフェニコール；ネオマイシン；パラモマイシン；コリスチメタート；バシトラシン；バンコマイシン；テトラサイクリン類；リファンピンおよびその誘導体（「リファンピシン類」）；シクロセリン； β -ラクタム類；セファロスポリン類；アンフォテリシン類；フルコナゾール；フルシトシン；ナタマイシン；ミコナゾール；ケトコナゾール；コルチコステロイド類；ジクロフェナク；フルルビプロフェン；ケトロラック；スプロフェン；クロモリン；ロドキサミド；レボカバステチン；ナファゾリン；アンタゾリン；フェニラミン；またはアザライド系抗生物質が挙げられる。

【0136】

1種以上を提供される化合物と併用することもできる他の薬剤例としては、ドネペジルおよびリバスティグミンなどのアルツハイマー病治療薬；L-DOPA／カルビドーパ、エンタカポン、ロピニロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル、およびアマンタジンなどのパーキンソン病治療薬；ベータインターフェロン（例えば、Avonex（登録商標）およびRebif（登録商標））、グラチラマー酢酸塩、およびミトキサントロンなどの多発性硬化症（MS）治療剤；アルブテロールおよびモンテルカストなどの喘息治療薬；ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドールなどの統合失調症治療剤；デキサメタゾンまたはプレドニゾンなどのコルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンなどの抗炎症剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンなどの免疫抑制剤を含む免疫調整剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャンネルブロッカー、リルゾール、または抗パーキンソン病剤などの神経栄養因子；ベータブロッカー、ACE阻害剤、利尿薬、硝酸薬、カルシウムチャンネルブロッカー、またはスタチンなどの心血管疾患治療剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス薬などの肝疾患治療剤；コルチコステロイド、抗白血病薬、もしくは成長因子などの血液障害治療剤；またはガンマグロブリンなどの免疫不全症治療剤が挙げられる。

【0137】

IV．製剤、剤形および投与

医薬品として用いる場合、本発明の化合物は、医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は医薬分野で周知の方法で製造することができ、局所療法または全身療法が望ましいかどうかにより、また、治療する部位により、様々な経路で投与することができる。投与は、外用投与（経皮投与、表皮投与、眼投与、ならびに鼻腔内投与、腔内投与、および直腸送達を含む粘膜への投与を含む）、肺投与（例えば、ネブライザーによる投与を含む、粉末またはエアロゾルの吸入または注入による投与；気管内投与または鼻腔内投与）、経口投与、または非経口投与であってもよい。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内もしくは注射もしくは注入；または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス投与の形態であっても、または例えば、持続注入ポンプによるものであってもよい。外用投与用の医薬組成物および製剤としては、経皮パッチ剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、滴剤、坐剤、噴霧剤、液剤、および散剤を挙げることができる。従来の医薬担体、水性基剤、粉末状基剤または油性基剤、および増粘剤等が必要なことがある、または望ましいことがある。

【0138】

本発明はまた、有効成分として本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を、1種以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて含有する医薬組成物も含む。幾つかの実施形態では、本組成物は外用投与に適している。本発明の組成物を製造する際、有効成分は典型的には賦形剤と混合される、賦形剤で希釈される、または、例えば、カプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態のこのような担体内に封入される。賦形剤

が希釈剤の役割も果たす場合、それは、有効成分のための溶媒、担体、または媒体として機能する固体、半固体、または液体物質であってもよい。従って、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として、または液体媒体中の）、軟膏剤、例えば、10重量%以下の薬理活性化合物を含有する軟膏剤、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射用液剤、および滅菌包装散剤の形態であってもよい。

【0139】

製剤を製造する際、他の成分と組み合わせる前に、薬理活性化合物を粉碎し、適切な粒径を得ることができる。薬理活性化合物が実質的に不溶性である場合、それを200メッシュ未満の粒径に粉碎することができる。薬理活性化合物が実質的に水溶性である場合、製剤中の粒径分布が実質的に均一になるように、例えば、約40メッシュになるように粉碎することにより、粒径を調整することができる。

10

【0140】

本発明の化合物は、錠剤形成および他の製剤の種類に適切な粒径が得られるように、湿式粉碎などの公知の粉碎手順を用いて粉碎することができる。本発明の化合物の微粉（ナノ粒子）製剤は、当技術分野で公知のプロセスにより製造することができ、例えば、国際出願番号、国際公開第2002/000196号パンフレットを参照されたい。

【0141】

好適な賦形剤の幾つかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；甘味剤；および香味剤を含むことができる。本発明の組成物は、患者に投与した後に有効成分が急速放出、持続放出、または遅延放出されるように、当技術分野で公知の手順を用いることにより製剤化することができる。

20

【0142】

本組成物は、各投与量が有効成分約5～約1000mg（1g）、より一般的には約100～約500mgを含有する単位剤形に製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物のための単位投与量として好適な物理的に別個の単位を指し、その各単位は、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の薬理活性物質を好適な医薬品添加剤と共に含有する。

30

【0143】

幾つかの実施形態では、本発明の組成物は有効成分約5mg～約50mgを含有する。当業者には、これが有効成分約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、約20mg～約25mg、約25mg～約30mg、約30mg～約35mg、約35mg～約40mg、約40mg～約45mg、または約45mg～約50mgを含有する化合物または組成物を包含することが分かるであろう。

【0144】

幾つかの実施形態では、本発明の組成物は有効成分約50mg～約500mgを含有する。当業者には、これが有効成分約50mg～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mg、約200mg～約250mg、約250mg～約300mg、約300mg～約350mg、約350mg～約400mg、または約400mg～約450mgを含有する化合物または組成物を包含することが分かるであろう。

40

【0145】

幾つかの実施形態では、本発明の組成物は、有効成分約500mg～約1,000mgを含有する。当業者には、これが有効成分約500mg～約550mg、約550mg～約600mg、約600mg～約650mg、約650mg～約700mg、約700mg～約750mg、約750mg～約800mg、約800mg～約850mg、約850mg～約900mg、約900mg～約950mg、または約950mg～約1,000mgを含有する化合物または組成物を包含することが分かるであろう。

50

0 mg～約900 mg、約900 mg～約950 mg、または約950 mg～約1,000 mgを含有する化合物または組成物を包含することが分かるであろう。

【0146】

薬理活性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効となり得、一般的に、薬学的に有効な量で投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される病態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、および反応、ならびに患者の症状の重症度等を含む関連する状況に応じて、医師により決定されることが分かるであろう。

【0147】

錠剤などの固体組成物を製造するために、主要な有効成分を医薬品添加剤と混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体予備製剤組成物を形成する。これらの予備製剤組成物が均一であると称される場合、組成物を同じ有効性を有する単位剤形、例えば、錠剤、丸剤、およびカプセル剤に容易に細分することができるように、有効成分が典型的には組成物全体に均一に分散されている。次いで、この固体予備製剤を、例えば、本発明の有効成分約0.1～約1000 mgを含有する前述の種類の単位剤形に細分する。

【0148】

本発明の錠剤または丸剤は、作用が長時間持続するという利点をもたらす剤形が得られるように、コーティングするか、または他の方法で配合することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分と外部投与成分とを含むことができ、後者は、前者を覆うエンベロープの形態である。2種の成分は、胃内で分解し難くする役割を果たし、内部成分がインタクトな状態で十二指腸に到達するか、またはその放出が遅延されることを可能にする腸溶層により分離されていてもよい。様々な物質を、このような腸溶層またはコーティングに使用することができ、このような物質には、幾つかのポリマー酸、およびポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの物質との混合物が挙げられる。

【0149】

経口投与用または注射投与用に本発明の化合物および組成物を組み込むことができる液体剤形としては、水性液剤、適切に風味付けされたシロップ剤、水性または油性懸濁剤、および綿実油、ゴマ油、ヤシ油、またはラッカセイ油などの食用油を含む風味付けされた乳剤、ならびに、エリキシル剤および類似の医薬ビヒクル剤が挙げられる。

【0150】

吸入用または注入用の組成物としては、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはその混合物に溶解および懸濁した液剤および懸濁剤、ならびに散剤が挙げられる。液体または固体の組成物は、上述の好適な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。幾つかの実施態様では、組成物は、局所または全身作用が得られるように経口または経鼻呼吸経路で投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧することができる。噴霧される溶液は噴霧器から直接吸い込んでもよく、または噴霧器をフェイスマスクテントもしくは間欠的陽圧呼吸器に取り付けてもよい。液剤、懸濁剤、または散剤組成物は、適切な方法で製剤を送達するデバイスから経口投与または経鼻投与することができる。

【0151】

外用製剤は、1種以上の従来の担体を含有してもよい。幾つかの実施形態では、軟膏剤は、水、および、例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、および白色ワセリン等から選択される1種以上の疎水性担体を含有することができる。クリーム剤の担体組成物は、水と、グリセロールならびに1種以上の他の成分、例えば、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸PEG-グリセリン、およびセチルステアリルアルコールとの組み合わせたをベースにしてもよい。ゲル剤は、イソプロピルアルコールおよび水を、好適には、例えば、グリセロール、およびヒドロキシエチルセルロース等の他の成分と組み合わせて使用して製剤化することができる。幾つかの実施形態では、外用製剤は、本発明の化合物を約0.1重量%以上、約0.25重量%以上、約0.5重量%以上、約1重量%以上、約2重量%以上、または約5重量%以上

含有する。外用製剤は、好適には、例えば、100gのチューブに包装することができ、これに、場合により、選択された適応症、例えば、乾癬または他の皮膚病態を治療するための使用説明書を添付する。

【0152】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、および投与方法等に応じて変わる。治療のための使用では、組成物は、疾患にすでに罹患している患者に、疾患およびその合併症の症状を治癒するまたは少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与することができる。有効な用量は、治療される病態、ならびに、疾患の重症度、患者の年齢、体重および全身状態等の要因に応じた担当臨床医の判断に依存する。

10

【0153】

患者に投与される組成物は前述の医薬組成物の形態であってもよい。これらの組成物は、従来の滅菌法により滅菌してもよく、または滅菌濾過してもよい。水溶液は、そのまま使用できるように包装されても、または凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥製剤は、投与前に滅菌水性担体と混合される。化合物製剤のpHは典型的には、3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8であろう。前述の賦形剤、担体、または安定化剤の特定のものを使用すると、薬学的塩が生成することが分かるであろう。

【0154】

本発明の化合物の治療のための投与量は、例えば、治療を行う特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康および状態、ならびに処方する医師の判断により変わり得る。医薬組成物中の本発明の化合物の割合または濃度は、投与量、化学的特性（例えば、疎水性）、および投与経路を含む幾つかの要因により変わり得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与では本化合物を約0.1~約10%w/v含有する水性生理緩衝液として提供することができる。幾つかの典型的な用量範囲は、1日あたり約1μg/kg（体重）~約1g/kg（体重）である。幾つかの実施形態では、用量範囲は、1日あたり約0.01mg/kg（体重）~約100mg/kg（体重）である。投与量は、疾患または障害のタイプおよび進行度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の処方、ならびにその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効な用量は、*in vitro*または動物モデル試験系から得られる用量反応曲線から外挿することができる。

20

30

【0155】

本発明の組成物は、化学療法剤、ステロイド、抗炎症性化合物、または免疫抑制剤などの1種以上の追加の医薬品をさらに含むことができ、それらの例は上記に列挙されている。

【0156】

V. 標識化合物およびアッセイ方法

本発明の別の態様は、ヒトを含む組織試料中のBETタンパク質の位置測定および定量を行うために、また、標識化合物の阻害結合によりBETタンパク質リガンドを同定するために、画像法だけでなく、*in vitro*と*in vivo*の両方のアッセイでも有用となり得る本発明の標識化合物（放射標識、蛍光標識など）に関する。従って、本発明は、このような標識化合物を含有するBETタンパク質アッセイを含む。

40

【0157】

本発明は、本発明の同位体標識化合物をさらに含む。「同位体標識」または「放射標識」化合物は、1個以上の原子が、典型的には天然に存在する（即ち、天然に産する）原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられているまたは置換されている本発明の化合物である。本発明の化合物に組み込むことができる好適な放射性核種には、³H（トリチウムを表すTとも記載される）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、および¹³¹Iが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明の放射標識化合物に組み込まれる放射

50

性核種は、その放射標識化合物の具体的な用途に依存することになる。例えば、*in vitro*でのBETタンパク質標識および競合アッセイでは、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込む化合物が一般的に最も有用となる。放射線画像診断用途では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br が一般的に最も有用となる。

【0158】

「放射標識」または「標識化合物」は、少なくとも1種の放射性核種を組み込んだ化合物であることを理解されたい。幾つかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、および ^{82}Br からなる群から選択される。幾つかの実施形態では、化合物には1、2、または3個のジュウテリウム原子が組み込まれている。

10

【0159】

本発明はさらに、本発明の化合物に放射性同位体を組み込む合成方法を含み得る。放射性同位体を有機化合物に組み込む合成方法は、当技術分野では周知であり、当業者には本発明の化合物に適用可能な方法が容易に分かるであろう。

【0160】

本発明の標識化合物は、化合物を同定／評価するスクリーニングアッセイに使用することができる。例えば、標識されている新たに合成または同定された化合物（即ち、試験化合物）のBETタンパク質結合能力は、標識を追跡することにより、BETタンパク質と接触させたときのその濃度変化を監視することによって評価することができる。例えば、BETタンパク質に結合することが知られている別の化合物（即ち、標準化合物）の結合を低減する、試験化合物（標識されたもの）の能力を評価することができる。従って、BETタンパク質への結合に関して標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性に直接相関する。逆に、他の幾つかのスクリーニングアッセイでは、標準化合物は標識され、試験化合物は標識されない。従って、標準化合物と試験化合物との競合を評価するために、標識された標準化合物の濃度を監視し、このようにして試験化合物の相対的な結合親和性を確認する。

20

【0161】

VI. キット

本発明はまた、本発明の化合物を治療有効量含む医薬組成物を含有する1個以上の容器を含む、例えば、がんなどのBETタンパク質に関連する疾患または障害の治療または予防に有用な医薬キットも含む。当業者には容易に分かるように、このようなキットはさらに、必要に応じて、例えば、1種以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加の容器などの様々な従来の医薬キット構成要素の1つ以上を含んでもよい。投与すべき成分の量、投与するためのガイドライン、および／または成分を混合するためのガイドラインを示す使用説明書も、添付文書またはラベルのいずれかとしてキットに含んでもよい。

30

【0162】

具体的な実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。以下の実施例は、説明の目的で提示するものであって、決して本発明を限定するものではない。当業者には、実質的に同じ結果を得るために変更または修正することができる重要ではない様々なパラメータが容易に分かるであろう。実施例の化合物は、後述の1種以上のBETタンパク質の阻害剤となることが判明した。

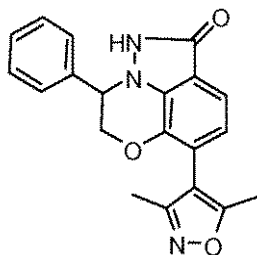
40

【実施例】

【0163】

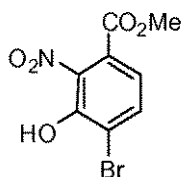
実施例1. 9-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-3-フェニル-2，3-ジヒドロ[1，4]オキサジノ[2，3，4-*hi*]インダゾール-6（5H）-オン

【化 18】



工程 1. 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸メチル
【化 19】

10



4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸 (6.00 g、27.6 mmol) [Combi Blocks, CA-4188] の硫酸 (138 mL) 溶液を 20℃ で 30 分間攪拌し、0℃ に冷却し、発煙硝酸 (1.39 mL、33.2 mmol) / 硫酸 (69.1 mL) の冷却 (氷浴で冷却) 溶液で滴下処理した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、氷上に注ぐことにより反応停止し、酢酸エチル (2 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、所望のニトロ中間体 (7.41 g、>100%) を得、それをさらに精製することなく使用した。C₇H₈BrN₂O₅ (M+NH₄)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 279.0, 281.0; 実測値: 279.0, 280.9.

20

【0164】

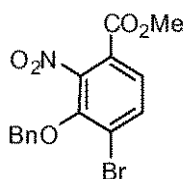
粗ニトロ中間体をメタノール (110 mL) に溶解し、0℃ に冷却し、塩化チオニル (9.08 mL、124 mmol) で滴下処理した。添加後、氷浴を除去し、周囲温度に加熱した後、溶液を 70℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を濃縮して、黄褐色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン 100% ~ EtOAc 70% [5% メタノール含有] / ヘキサン 30%) で精製することにより、所望の生成物 (5.41 g、71%) を黄褐色固体として得た。C₈H₁₀BrN₂O₅ (M+NH₄)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 293.0, 295.0; 実測値: 293.0, 294.9.

30

【0165】

工程 2. 3-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-2-ニトロ安息香酸メチル
【化 20】

40



4-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸メチル (5.41 g、19.6 mmol) と炭酸カリウム (5.42 g、39.2 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL、387 mmol) 溶液を臭化ベンジル (3.26 mL、27.4 mmol) で処理し、60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (250 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナ

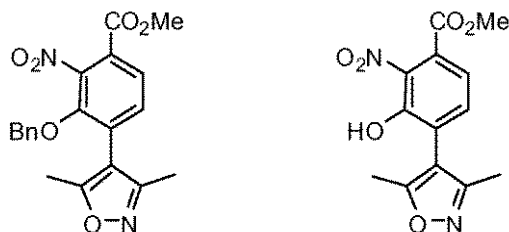
50

トリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄褐色の粗油状物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン100%～EtOAc50%/ヘキサン）で精製することにより、所望の生成物（6.99g、97%）を黄色固体として得た。 $C_{15}H_{16}BrN_2O_5$ ($M+NH_4$)⁺のLCMS計算値： $m/z = 383.0, 385.0$ ；実測値： $383.0, 385.0$ 。

【0166】

工程3. 3-（ベンジルオキシ）-4-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-2-ニトロ安息香酸メチルおよび4-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸メチル

【化21】



10

3-（ベンジルオキシ）-4-ブromo-2-ニトロ安息香酸メチル（6.49g、17.7mmol）と、（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ボロン酸（6.24g、44.3mmol）[Matrix Scientific, 004078]と、炭酸カリウム（9.80g、70.9mmol）とを1,4-ジオキサン（69.5mL）と水（34.8mL）とに混合した混合物を窒素で10分間脱気した。反応混合物を、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）をジクロロメタンと錯体化（1：1）したもの（1.45g、1.77mmol）で処理し、窒素でさらに5分間脱気し、80℃で1時間加熱した。反応混合物をセライト（Celite）で濾過し、固形分をEtOAc（200mL）で洗浄した。濾過したものを水（200mL）、飽和食塩水（100mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色油状物を得た。最初の200mLの洗浄液に由来する水層は、ベンジル基が脱離した所望の生成物を含む。これを0℃に冷却し、6M HClで酸性にし、EtOAc（100mL）で抽出し、褐色油状物を得た。2種の生成物を分離精製した。最初のバッチをフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン100%～EtOAc50% [5%メタノール含有] /ヘキサン50%）で精製することにより、所望の生成物である3-（ベンジルオキシ）-4-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-2-ニトロ安息香酸メチル、（5.13g、76%）を黄色固体として得た。 $C_{20}H_{19}N_2O_6$ ($M+H$)⁺のLCMS計算値： $m/z = 383.1$ ；実測値： 383.1 。第2のバッチをフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン100%～EtOAc80% [5%メタノール含有] /ヘキサン20%）で精製することにより、所望の生成物からベンジル基が除去されたものである4-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸メチル（0.63g、12%）を白色固体として得た。 $C_{13}H_{13}N_2O_6$ ($M+H$)⁺のLCMS計算値： $m/z = 293.1$ ；実測値： 293.0 。

20

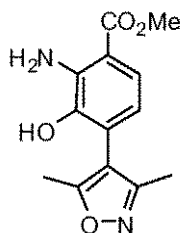
30

40

【0167】

工程4. 2-アミノ-4-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-3-ヒドロキシ安息香酸メチル

【化 2 2】



3-(ベンジルオキシ)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロ安息香酸メチル (0.959 g、2.51 mmol) のメタノール (49.9 mL) 懸濁液を窒素で脱気し、10% Pd/C、Degussa 型、(0.144 g) で処理し、水素バルーンで1時間水素化した。最初の30分間で溶液が形成された。反応混合物をカートリッジで濾過し、固形分をメタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、所望の生成物 (0.656 g、定量) を橙色固体として得、それをさらに精製することなく使用した。C₁₃H₁₅N₂O₄ (M+H)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 263.1; 実測値: 263.1.

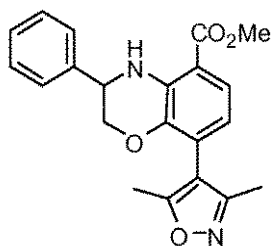
【0168】

あるいは、工程3の4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸メチルを同様に処理し、2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチルを定量収率で得ることができる。

【0169】

工程5. 8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-カルボン酸メチル

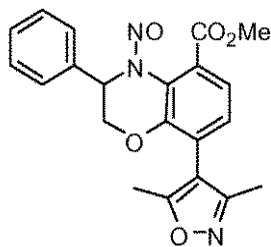
【化 2 3】



2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.656 g、2.50 mmol) と炭酸カリウム (0.691 g、5.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (7.5 mL) 溶液を 2-ブロモアセトフェノン (0.572 g、2.88 mmol) で処理し、30分間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、中間体イミンを黄褐色泡状物として得、それをさらに精製することなく使用した。粗中間体イミンをメタノール (25 mL) に溶解し、酢酸 (0.284 mL、5.00 mmol) で処理した。溶液を窒素で脱気し、10% Pd/C、Degussa 型、(0.131 g) で処理し、水素バルーンで1時間水素化した。反応が不完全であったため、混合物を追加の 10% Pd/C、Degussa 型、(0.066 g) で処理し、水素バルーンでさらに1時間水素化した。反応混合物をカートリッジで濾過し、固形物をメタノール、酢酸エチル、およびジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン 100% ~ EtOAc 60% / ヘキサン) で精製することにより、所望の生成物 (0.661 g、73%) を黄色固体として得た。C₂₁H₂₁N₂O₄ (M+H)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 365.1; 実測値: 365.1.

【0170】

工程6. 8-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ニトロソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-5-カルボン酸メチル【化24】



10

8-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-5-カルボン酸メチル (0.230 g、0.631 mmol) の酢酸エチル (6.13 mL) 懸濁液を 0℃ に冷却し、塩化水素の 6.0 M 水溶液 (0.789 mL、4.73 mmol) および水 (0.460 mL)、続いて亜硝酸ナトリウム (0.0871 g、1.26 mmol) の水 (0.690 mL) 溶液で滴下処理した。反応混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、氷浴を取り除き、30 分間攪拌して、2 相溶液を得た。さらに 30 分後、懸濁液が存在した。反応混合物を EtOAc (40 mL) および水 (20 mL) で希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄褐色の粗固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン 100% ~ EtOAc 50% / ヘキサン) で精製することにより、所望の生成物 (0.228 g、92%) を黄色固体として得た。C₂₁H₂₀N₂O₄ ([M-N O] + H)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 364.1; 実測値: 364.1.

20

【0171】

工程7. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インダゾール-6(5H)-オン
8-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-ニトロソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-5-カルボン酸メチル (0.228 g、0.580 mmol) を酢酸エチル (4.04 mL) とメタノール (4.04 mL) とに懸濁した懸濁液 (0℃) を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2.02 mL、30.2 mmol) で処理した後、亜鉛 (0.303 g、4.64 mmol) を 3 回に分けて 6 分間かけて添加した。冷却浴を取り除き、反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、セライトパッドで濾過し、酢酸エチル (2 × 10 mL) で洗浄した。濾液を水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄褐色の粗泡状物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン 100% ~ メタノール 10% / ジクロロメタン) で精製することにより、所望の生成物 (0.14 g、70%) を黄色泡状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (br s, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.74 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). C₂₀H₁₈N₃O₃ (M+H)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 348.1; 実測値: 348.1.

30

40

【0172】

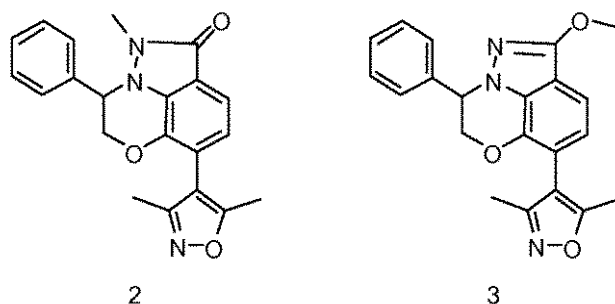
実施例2. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インダゾール-6(5H)-オン

および

実施例3. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-3-

50

フェニル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インダゾール
【化25】



10

9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インダゾール-6(5H)-オン(0.030g、0.086mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.41mL)溶液を水素化ナトリウム(6.91mg、0.173mmol)で処理し、2時間攪拌した。反応混合物をヨウ化メチル(7.0μL、0.112mmol)で処理し、1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止した。水溶液を酢酸エチルで抽出し、黄褐色の粗固体を得た。分取LCMS(XBridge C18カラム、アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸含有水の勾配で、流速30mL/分で溶出)で精製することにより、実施例2(1.3mg、4%、第1の溶出ピーク)および実施例3(2mg、6%、第2の溶出ピーク)を得た(その2つのピークを単離するために分取LCMS系を2回別々に通過させる必要があった)。実施例2：¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.39(m, 4H), 7.37-7.30(m, 2H), 6.97(d, J=8.0Hz, 1H), 4.74(dd, J=11.9, 8.2Hz, 1H), 4.55(dd, J=12.0, 3.0Hz, 1H), 4.34(dd, J=8.1, 2.8Hz, 1H), 2.95(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.23(s, 3H); C₂₁H₂₀N₃O₃(M+H)⁺のLCMS計算値:m/z=362.1; 実測値:362.1。実施例3：¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.30(m, 3H), 7.27(d, J=8.3Hz, 1H), 7.18-7.10(m, 2H), 6.81(d, J=8.3Hz, 1H), 5.37(dd, J=5.4, 3.4Hz, 1H), 4.67(dd, J=11.4, 3.4Hz, 1H), 4.51(dd, J=11.5, 5.5Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.23(s, 3H); C₂₁H₂₀N₃O₃(M+H)⁺のLCMS計算値:m/z=362.1; 実測値:362.1。

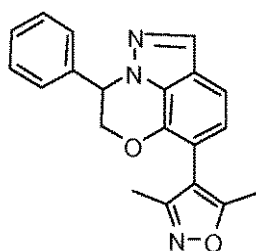
20

30

【0173】

実施例4. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インダゾール

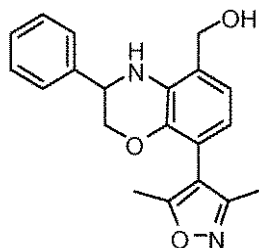
【化26】



40

工程1. [8-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-5-イル]メタノール

【化 27】



8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-カルボン酸メチル(0.150g、0.412mmol)のテトラヒドロフラン(4.50mL)溶液(0℃)を水素化リチウムアルミニウムの1.0M THF(0.823mL、0.823mmol)溶液で滴下処理した。完全に添加した後、混合物を0℃で15分間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(20mL)で反応停止し、室温に加温し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、無色の残渣を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン100%~EtOAc70%[5%メタノール含有]/ヘキサン30%)で精製することにより、所望の生成物(0.13g、94%)を白色泡状物として得た。 $C_{20}H_{21}N_2O_3$ (M+H)⁺のLCMS計算値:m/z=337.2;実測値:337.2.

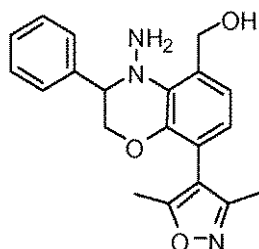
10

20

【0174】

工程2. [4-アミノ-8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-イル]メタノール

【化 28】



30

[8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-イル]メタノール(0.129g、0.383mmol)の酢酸エチル(2.79mL)溶液(0℃)を水(0.42mL)および塩化水素の6.0M水溶液(0.479mL、2.88mmol)、続いて亜硝酸ナトリウム(40mg、0.575mmol)の水(0.28mL)溶液で処理した。反応混合物を0℃で30分間撹拌し、酢酸エチル(30mL)と水(20mL)とで希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、中間体ニトロソ化合物を得、それをさらに精製することなく直ぐに使用した。粗中間体をテトラヒドロフラン(2.25mL)に溶解し、0℃に冷却し、水素化リチウムアルミニウムの1.0M THF(0.767mL、0.767mmol)溶液で処理し、0℃で30分間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、室温に加温し、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄褐色泡状物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン100%~EtOAc70%[5%メタノール含有]/ヘキサン30%)で精製することにより、所望の生成物(88mg、65%)を黄褐色泡状物として得た。 $C_{20}H_{22}N_3O_3$ (M+H)⁺のLCMS計算値:m/z=352.2;実測値:352.2.

40

【0175】

50

工程 3. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インダゾール

塩化オキサリルの 2.0 M 塩化メチレン溶液 (0.132 mL) (-78 °C) を塩化メチレン (0.363 mL)、続いてジメチルスルホキシド (0.025 mL、0.353 mmol) で滴下処理した。反応混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、[4-アミノ-8-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-5-イル] メタノール (0.062 g、0.18 mmol) の塩化メチレン (1.50 mL) 溶液で滴下処理した。反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、トリエチルアミン (0.0984 mL、0.706 mmol) で滴下処理した。反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、25 °C に加温した。反応混合物を水 (2 mL) で反応停止し、塩化メチレン (30 mL) および飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄褐色泡状物を得た。分取 LCMS (XBridge C18 カラム、アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸含有水の勾配で、流速 60 mL/分で溶出) で精製することにより、所望の生成物 (19 mg、32%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 3.9 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). C₂₀H₁₈N₃O₂ (M+H)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 332.1; 実測値: 332.1.

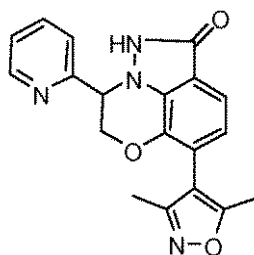
10

20

【0176】

実施例 5. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インダゾール-6(5H)-オン

【化 29】



30

実施例 5 は、実施例 1 の手順に従い、工程 5 の 2-ブロモアセトフェノンの代わりに 2-ブロモ-1-ピリジン-2-イルエタノン臭化水素酸塩を使用して製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.82-7.69 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.52 (br s, 1H), 4.81 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); C₁₉H₁₇N₄O₃ (M+H)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 349.1; 実測値: 349.1.

40

【0177】

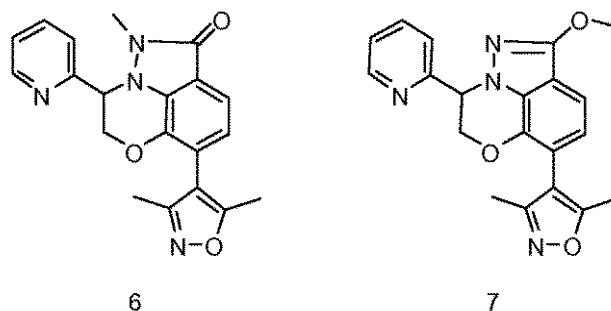
実施例 6. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インダゾール-6(5H)-オン

および

実施例 7. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-hi]インダゾール

50

【化 3 0】



10

9-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インダゾール-6(5H)-オン(0.03g、0.086mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.24mL)溶液(0℃)を炭酸カリウム(0.024g、0.172mmol)で処理した後、ヨウ化メチルの0.2M N,N-ジメチルホルムアミド溶液(0.517mL、0.103mmol)を滴下し、0℃で30分間攪拌した。氷浴を取り除き、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で処理し、EtOAc(30mL)で抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、無色の残渣を得た。分取LCMS(XBridge C18カラム、アセトニトリル/0.1%水酸化アンモニウム含有水の勾配で、流速30mL/分で溶出)で精製することにより、実施例6(10mg、30%、第1の溶出ピーク)および実施例7(8mg、20%、第2の溶出ピーク)を得た。実施例6：¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.47(d, J=4.4Hz, 1H), 7.86-7.71(m, 1H), 7.38-7.29(m, 1H), 7.29-7.21(m, 2H), 7.00(d, J=8.0Hz, 1H), 5.14(dd, J=3.4Hz, 1H), 4.93(d, J=3.5Hz, 2H), 3.08(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.13(s, 3H); C₂₀H₁₉N₄O₃ (M+H)⁺のLCMS計算値：m/z=363.1; 実測値：363.1。実施例7：¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.55(d, J=4.1Hz, 1H), 7.82-7.68(m, 1H), 7.33(dd, J=7.0, 5.2Hz, 1H), 7.27(d, J=8.3Hz, 1H), 6.91(d, J=8.3Hz, 1H), 6.82(d, J=7.9Hz, 1H), 5.76-5.66(m, 1H), 4.93-4.73(m, 2H), 3.99(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.11(s, 3H); C₂₀H₁₉N₄O₃ (M+H)⁺のLCMS計算値：m/z=363.1; 実測値：363.1。

20

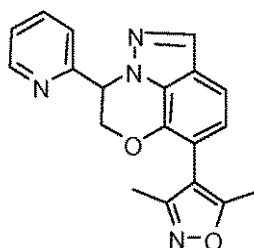
30

【0178】

実施例8. 9-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インダゾールトリフルオロ酢酸塩

【化 3 1】

40



実施例8の化合物は、実施例4の手順に従い、工程1の8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキ

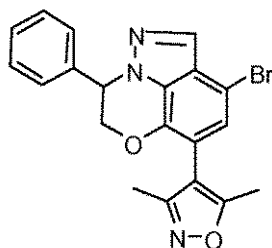
50

サジン-5-カルボン酸エステルの代わりに8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ピリジン-2-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-カルボン酸メチルを使用して製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=6.9, 4.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.05-5.97 (m, 1H), 4.92 (dd, J=11.5, 3.4 Hz, 1H), 4.82 (dd, J=11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); C₁₉H₁₇N₄O₂ (M+H)⁺のLCMS計算値:m/z=333.1;実測値:333.1.

10

【0179】

実施例9. 7-ブロモ-9-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インダゾール
【化32】



20

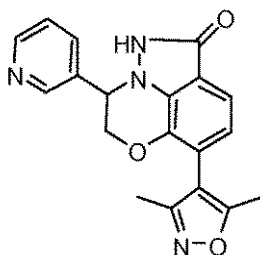
9-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インダゾール(0.011g、0.033mmol)のアセトニトリル(0.4mL)溶液(0℃)をN-ブロモスクシンイミド(8.3mg、0.047mmol)で処理し、0℃で30分間攪拌した。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、無色の残渣を得た。分取LCMS(XBrigde C18カラム、アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸含有水の勾配で、流速30mL/分で溶出)で精製することにより、所望の生成物(9mg、70%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 5.99-5.89 (m, 1H), 4.81 (dd, J=11.7, 3.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=11.6, 4.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); C₂₀H₁₇BrN₃O₂ (M+H)⁺のLCMS計算値:m/z=410.0, 412.0;実測値:410.0, 412.0.

30

【0180】

実施例10. 9-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ピリジン-3-イル-2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インダゾール-6(5H)-オン
【化33】

40



実施例10の化合物は、実施例1の手順に従い、工程5の2-ブロモアセトフェノンの

50

代わりに 2-ブロモ-1-ピリジン-3-イルエタノン臭化水素酸塩を使用して製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.81 (dd, J=11.5, 3.3 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); C₁₉H₁₇N₄O₃ (M+H)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 349.1; 実測値: 349.1.

【0181】

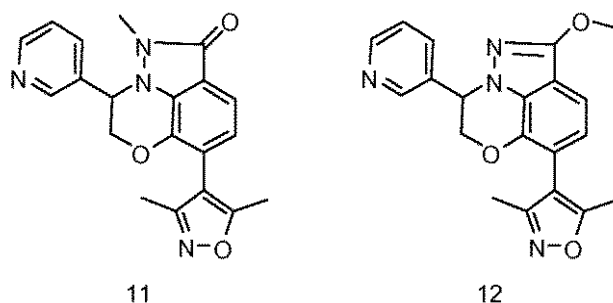
実施例 11. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-3-ピリジン-3-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-hi] インダゾール-6 (5H)-オン

10

および

実施例 12. 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-3-ピリジン-3-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-hi] インダゾール

【化 34】



20

実施例 11 および実施例 12 の化合物は、実施例 6 および実施例 7 の手順に従い、9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ピリジン-2-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-hi] インダゾール-6 (5H)-オンの代わりに 9-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-ピリジン-3-イル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-hi] インダゾール-6 (5H)-オンを使用して製造した。実施例 11 (第 1 の溶出ピーク): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.08-4.98 (m, 1H), 4.96-4.84 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); C₂₀H₁₉N₄O₃ (M+H)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 363.1; 実測値: 363.1. 実施例 12 (第 2 の溶出ピーク): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, J=3.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.73-5.59 (m, 1H), 4.82 (dd, J=11.6, 3.2 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=11.6, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); C₂₀H₁₉N₄O₃ (M+H)⁺ の LCMS 計算値: m/z = 363.1; 実測値: 363.1.

30

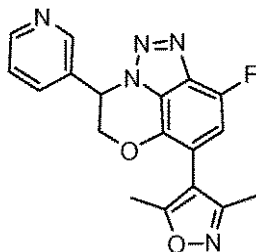
40

【0182】

実施例 13. 7-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-9-フルオロ-4-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンゾオキサジントリフルオロ酢酸塩

50

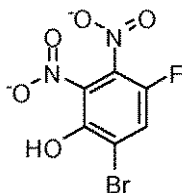
【化 3 5】



工程 1. 6-ブロモ-4-フルオロ-2, 3-ジニトロフェノール

10

【化 3 6】



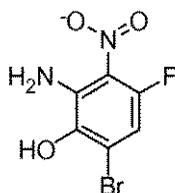
2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェノール (4.0 g、17 mmol) (Ark # AK-27735) の塩化メチレン (29.5 mL) 溶液に、硝酸の 2.0 M 塩化メチレン溶液 (25 mL) を添加し、混合物を室温で 15 分間攪拌した。混合物を氷冷水

20

【0183】

工程 2. 2-アミノ-6-ブロモ-4-フルオロ-3-ニトロフェノール

【化 3 7】



30

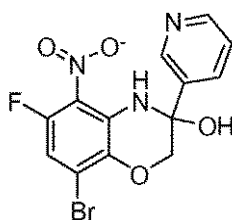
6-ブロモ-4-フルオロ-2, 3-ジニトロフェノール (4.4 g、16 mmol) をメタノール (88 mL) と塩化水素の 12.0 M 水溶液 (40 mL) とに溶解した攪拌溶液に、塩化第一スズ、二水和物 (11 g、47 mmol) を添加した。反応を室温で 15 分間攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、濃縮した。シリカゲルで酢酸エチル/ヘキサンを用いて精製することにより、所望の化合物、2.48 g、63% を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (br s, 3H), 6.80 (m, 1H).

【0184】

工程 3. 8-ブロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-3-ピリジン-3-イル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オール

40

【化 3 8】



2-アミノ-6-ブロモ-4-フルオロ-3-ニトロフェノール (500 mg、1.9 mmol) と炭酸カリウム (780 mg、5.7 mmol) をアセトン (8 mL) 中で 5 分間攪拌し、2-ブロモ-1-ピリジン-3-イルエタノン臭化水素酸塩 (530 mg、

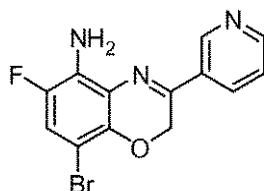
50

1. 9 mmol) を固体として 5 分間かけて添加した。混合物を室温で 5 分間攪拌し、水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。シリカゲルで酢酸エチル／ヘキサンを用いて精製することにより、所望の化合物、0.69 g、99% を得た。C₁₃H₁₀BrFN₃O₄ (M+H)⁺ の LCMS 計算値：m/z = 370.1, 372.1; 実測値：370.0, 372.0.

【0185】

工程 4. 8-ブロモ-6-フルオロ-3-ピリジン-3-イル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン

【化 39】

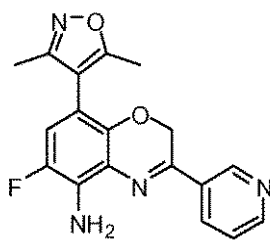


8-ブロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-3-ピリジン-3-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オール (690 mg、1.9 mmol) の酢酸 (20 mL) 溶液に、鉄 (520 mg、9.4 mmol) を添加し、60℃で終夜加熱した。反応を酢酸エチルで抽出し、粗生成物、0.60 g、100% を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). C₁₃H₁₀BrFN₃O (M+H)⁺ の LCMS 計算値：m/z = 322.0, 324.0; 実測値：321.8, 323.8.

【0186】

工程 5. 8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-ピリジン-3-イル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン

【化 40】

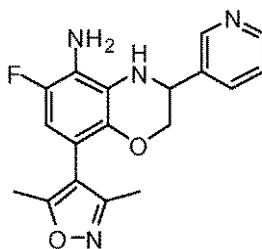


4-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N,N-ジメチルアニリン-ジクロロパラジウム (2:1) (3.3 mg、0.0047 mmol) およびフッ化セシウム (83 mg、0.54 mmol)、8-ブロモ-6-フルオロ-3-ピリジン-3-イル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン (50 mg、0.2 mmol) および (3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) ボロン酸 (33 mg、0.23 mmol) を 1-ブタノール (0.50 mL) および水 (0.12 mL) 中で攪拌した。懸濁液を攪拌しながら、この系を減圧下に置き、窒素を元のように充填した (これを 3 回繰り返した)。溶液に窒素を 10 分間バブリングすることにより、混合物をさらに脱気した。混合物を 100℃で 1 時間加熱した。酢酸エチルで抽出ワークアップすることにより、所望の化合物 40 mg、80% を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). C₁₈H₁₆FN₄O₂ (M+H)⁺ の LCMS 計算値：m

／ $z = 339.1$ ；実測値：339.0.

【0187】

工程6. 8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-ピリジン-3-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン
【化41】



10

8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-ピリジン-3-イル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン(40mg、0.1mmol)をエタノール(0.8mL)と水(0.2mL)とに溶解した溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(4.5mg、0.12mmol)を添加し、混合物を90℃で15分間加熱した。テトラヒドロホウ酸ナトリウム(4.5mg、0.12mmol)を添加し、混合物を再度90℃に15分間加熱した。混合物を蒸発させ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を蒸発させた。分取LCMS(pH10)で精製することにより、所望の化合物11mg、30%を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(s, 1H), 8.50(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.40(m, 1H), 6.35(m, 1H), 5.61(s, 1H), 4.78(s, 2H), 4.60(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.98(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.01(s, 3H). C₁₈H₁₈FN₄O₂(M+H)⁺のLCMS計算値： $m/z = 341.1$ ；実測値：340.9.

20

【0188】

工程7. 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-9-フルオロ-4-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ[1,2,3]トリアゾロ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジントリフルオロ酢酸塩

30

8-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-ピリジン-3-イル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン(9.0mg、0.026mmol)を塩化水素の5.0M水溶液(0.26mL、1.3mmol)に溶解した溶液(0℃)に、亜硝酸ナトリウム(3.6mg、0.053mmol)の水(100μL)溶液を添加した。反応混合物を0℃で10分間、室温で20分間攪拌した。分取LCMS(pH2)で精製することにより、所望の化合物、7mg、60%を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(m, 2H), 7.79(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.29(m, 1H), 6.41(m, 1H), 4.92(m, 1H), 4.79(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.20(s, 3H). C₁₈H₁₅FN₅O₂(M+H)⁺のLCMS計算値： $m/z = 352.1$ ；実測値：351.9.

40

【0189】

生物学的アッセイプロトコル：

実施例アッセイA1

BRD4 AlphaScreen (商標) アッセイ

BRD4-BD1およびBRD4-BD2アッセイを白色の384ウェルポリスチレンプレート内で、BD1は最終容量20μL、BD2は40μLで行った。阻害剤をまずDMSOで系列希釈し、他の反応成分を添加する前にプレートウェルに添加した。アッセイのDMSOの最終濃度は1.25%(BD1)および0.83%(BD2)であった。アッセイは室温で75分間、50nMビオチン標識テトラアセチル化ヒストンH4ペプチド

50

(H4Ac4)、3.8 nM (BRD4-BD1、BPS Bioscience #31040) または 20 nM (BRD4-BD2、BPS Bioscience #31041) を含有するアッセイバッファ (50 mM HEPES、pH 7.4、100 mM NaCl、0.05% CHAPS、0.01% BSA) 中に行った。反応後、4 μ g/mL のストレプトアビジンドナービーズ (PerkinElmer 6760002) と GSH アクセプタービーズ (PerkinElmer-AL109C) とを補ったアッセイバッファ 20 μ L を減光下で添加した。プレートをシールした後、PHERAstar FS プレートリーダー (BMG Labtech) で読み取る前に、プレートを暗所にて室温で 75 分間インキュベートした。IC₅₀ の算出は、GraphPad Prism 5.0 ソフトウェアを用いて、制御活性率対阻害剤濃度の対数の曲線をフィッティングすることにより行った。

10

【0190】

アッセイ A1 で求めた実施例の化合物の IC₅₀ データを表 1 に示す。

【0191】

【表 1】

表1

実施例番号	BRD4 BD-1 酵素 IC ₅₀ (nM)*	BRD4 BD-2 酵素 IC ₅₀ (nM)*
1	+	+
2	+	+
3	+	+
4	+	+
5	++	+
6	+	+
7	+	+
8	+	+
9	++	+
10	++	+
11	+	+
12	+	+
13	+++	++

20

30

40

*使用した記号:

+: IC₅₀ ≤ 200 nM

++: 200 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM

+++ : IC₅₀ > 1000 nM

【0192】

実施例アッセイ B1 :

50

KMS. 12. BM細胞生存率アッセイ

KMS. 12. BM細胞株（ヒト骨髄腫細胞）はJCRB（日本、大阪）から購入し、10% FBS培地を有するRPMI中に維持した。ATPの定量により化合物の細胞毒性活性を測定するために、RPMI培地中のKMS. 12. BM細胞を5000細胞/ウェル/100μLで96ウェルポリスチレン透明黒色組織培養プレート（Greiner-bio-one through VWR, NJ）に、ある一定の濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下で播種する。3日後、100mL Cell Titer-GLO Luminescent（Promega, Madison, WI）細胞培養剤を各ウェルに10分間室温で添加し、蛍光シグナルを安定化させる。これにより、代謝活性細胞の存在を示す、存在するATPの定量化により培養中の生細胞数を求める。蛍光は、Top Count 384（Packard Bioscience製、Perkin Elmer, Boston, MAにより販売）で測定される。化合物による阻害は、薬物なしで培養された細胞に対して求め、IC₅₀は50%の細胞死に必要な化合物濃度として報告する。

【0193】

アッセイB1により求めた実施例の化合物のIC₅₀データを表2に示す。

【0194】

【表2】

表2

実施例番号	KMS 細胞 IC ₅₀ (nM)*
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	++
10	++
11	+
12	+
13	NA

*使用した記号:

+:IC₅₀≤1000nM++:1000nM<IC₅₀≤10000nM

NA:データなし

【0195】

実施例アッセイC1

KMS. 12. BM C-myc ELISAアッセイ

KMS. 12. BM細胞株（ヒト骨髄腫細胞）はJCRB（日本、大阪）から購入し、10% FBS培地を有するRPMI中に維持した。化合物のC-myc阻害活性を測定するために、RPMI培地中のKMS. 12. BM細胞を75000細胞／ウェル／200 μ Lで96ウェル平底ポリスチレン組織培養プレート（Corning through VWR, NJ）に、ある一定の濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下で播種する。2時間後、細胞をペレット化し、プロテアーゼ阻害剤（Lifetechnologies, Grand Island, NYおよびSigma, St Louis, MO）の存在下、Cell Extraction Buffer（BioSource, Carlsbad, CA）で溶解する。清澄化した溶解物（Clarified lysates）をC-myc用の市販のELISA（Lifetechnologies, Grand Island, NY）で試験する。化合物による阻害は、薬物なしで培養された細胞に対して求め、IC₅₀は50% C-myc阻害に必要な化合物濃度として報告する。

10

【0196】

前述の説明から当業者には、本明細書に記載のものの他に本発明の様々な変更形態が明らかになるであろう。このような変更形態も、添付の特許請求の範囲内に入るものとする。本願で引用した全ての特許、特許出願、および刊行物を含む各参照文献は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/045543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/06 A61K31/5383 A61P35/00 A61P31/00 A61P29/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DAVID S. HEWINGS ET AL: "Progress in the Development and Application of Small Molecule Inhibitors of Bromodomain-Acetyl-lysine Interactions", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 22, 26 November 2012 (2012-11-26), pages 9393-9413, XP055124430, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm300915b the whole document	1-51
A	EP 0 732 334 A1 (SYNTHELABO [FR]) 18 September 1996 (1996-09-18) claim 1	1-51

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 2014

Date of mailing of the international search report

10/09/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/045543

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0732334	A1	18-09-1996	
		AU 4800896 A	26-09-1996
		CA 2171579 A1	14-09-1996
		CN 1140174 A	15-01-1997
		CZ 9600754 A3	16-10-1996
		EP 0732334 A1	18-09-1996
		FR 2731708 A1	20-09-1996
		HU 9600624 A2	28-01-1997
		JP H08269058 A	15-10-1996
		NO 961000 A	16-09-1996
		NZ 286164 A	26-11-1996
		PL 313204 A1	16-09-1996
		SK 34196 A3	01-10-1996
		ZA 9601994 A	03-09-1996

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/22
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

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

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 アンドリュー・ピー・コームズ

アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、イースト・ドウ・ラン・ロード 3 2 9 番

(72)発明者 エディ・ダブリュー・ユー

アメリカ合衆国 1 9 3 5 0 ペンシルベニア州ランデンバーグ、アルテマス・ドライブ 9 番

(72)発明者 リチャード・ビー・スパークス

アメリカ合衆国 1 9 8 1 0 デラウェア州ウィルミントン、エングルウッド・ロード 3 3 1 6 番

(72)発明者 トーマス・ビー・マダスキー・ジュニア

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、フォークストーン・ロード 6 1 3 番

F ターム (参考) 4C072 AA02 AA06 BB02 BB06 CC02 CC03 CC11 DD10 EE07 FF02

FF04 GG07 HH07 JJ02 JJ03 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA34 ZA59

ZA66 ZA75 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB26 ZB27 ZB33

ZB35 ZC35 ZC41