

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7260912号
(P7260912)

(45)発行日 令和5年4月19日(2023.4.19)

(24)登録日 令和5年4月11日(2023.4.11)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/11 (2006.01)

A 6 1 K 31/11

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/343(2006.01)

A 6 1 K 31/343

請求項の数 5 (全51頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-515744(P2019-515744)

(86)(22)出願日 平成30年5月1日(2018.5.1)

(86)国際出願番号 PCT/JP2018/017470

(87)国際公開番号 WO2018/203564

(87)国際公開日 平成30年11月8日(2018.11.8)

審査請求日 令和3年3月26日(2021.3.26)

(31)優先権主張番号 特願2017-91712(P2017-91712)

(32)優先日 平成29年5月2日(2017.5.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

特許法第30条第2項適用 掲載日 2016年11月

2日 掲載アドレス <http://onlinelibrary.wiley.com/> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.201600949/ab>

最終頁に続く

(73)特許権者 504157024

国立大学法人東北大学

宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号

(74)代理人 110000796

弁理士法人三枝国際特許事務所

(72)発明者 西條 憲

宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号

国立大学法人東北大学内

(72)発明者 石岡 千加史

宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号

国立大学法人東北大学内

(72)発明者 加藤 正

宮城県仙台市青葉区小松島四丁目4番1

号 学校法人東北医科薬科大学内

(72)発明者 成田 紘一

最終頁に続く

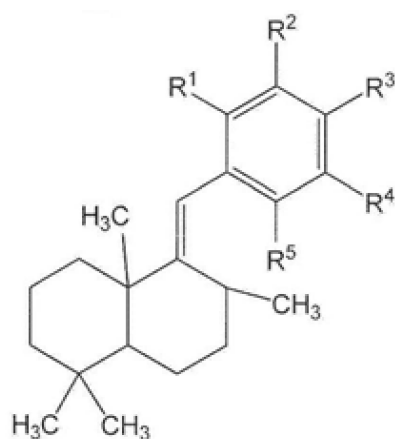
(54)【発明の名称】 リファガールの類縁体、及びリファガル又はその類縁体を含む多標的キナーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効成分として、下記一般式(1-1)

【化1】



(1-1)

[一般式1-1中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素、水酸基、又はアシル基を示す。]

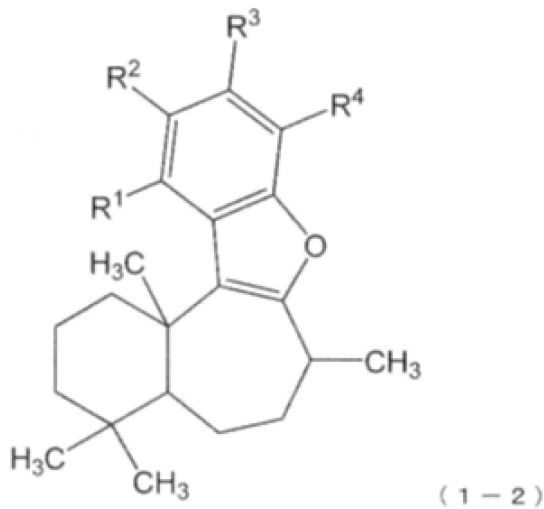
で表される化合物又はその塩を含む、CDK7、CDK4、CDK6、及びPI3Kから

なる群より選択される少なくとも１種のキナーゼの阻害剤。

【請求項２】

有効成分として、下記一般式（１－２）

【化２】



10

〔式（１－２）中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素、水酸基、又はアシル基を示す。〕

20

で表される化合物又はその塩を含む、CDK7、CDK4、CDK6、PIM2、TSSK3、MST4、NEK6、MAP3K、MST3、DDR1、SPHK1、CaMK1、AurA、BRK、CaMK4及びPIM1からなる群より選択される少なくとも１種のキナーゼの阻害剤。

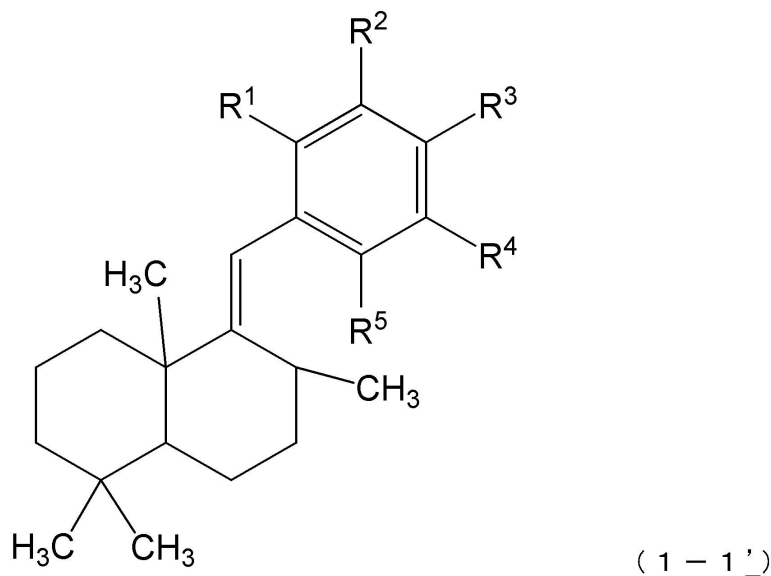
【請求項３】

前記キナーゼ及びPI3Kの阻害剤である、請求項１又は２に記載の阻害剤。

【請求項４】

下記一般式（１－１'）

【化３】



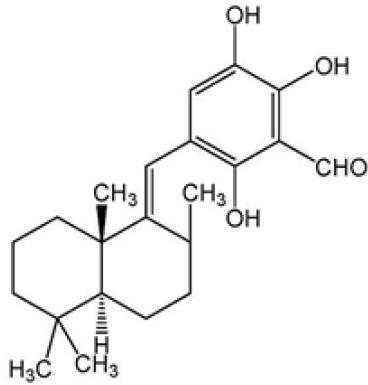
30

40

〔一般式１－１'中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素、水酸基、アシル基、又はヒドロキシアルキル基を示す。ただし、

50

【化 4】



10

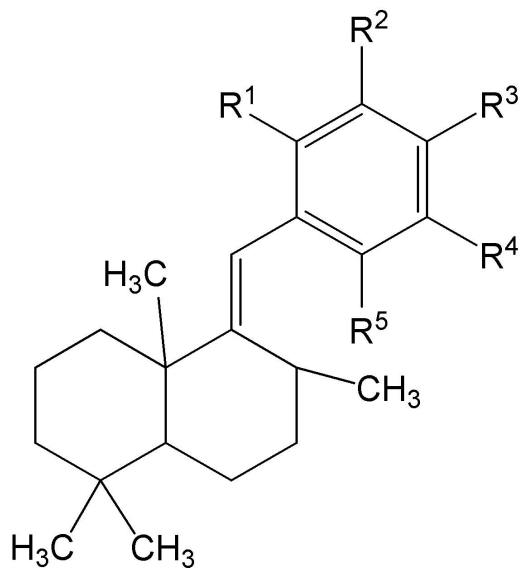
で表される化合物を除く。]

で表される化合物又はその塩を含む、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤。

【請求項 5】

下記一般式 (1 - 1 ')

【化 5】



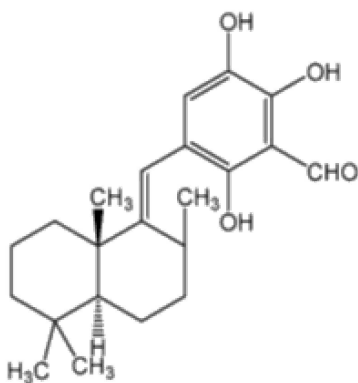
20

30

(1 - 1 ')

[一般式 1 - 1 ' 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素、水酸基、アシル基、又はヒドロキシアルキル基を示す。ただし、

【化 6】



40

で表される化合物を除く。]

で表される化合物又はその塩。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、リファガールの類縁体、及びリファガル又はその類縁体を含む多標的キナーゼ阻害剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

ある特定の分子（典型的には特定の疾患において活性化する因子）を標的として、その機能を制御する分子標的治療剤は、治療効果をもたらしつつ副作用を抑えることが期待できるため、がん等の疾患の治療分野において、研究、開発が進められており、また上市されているものも多数ある。

10

【0003】

しかし一方で、がん細胞の増殖の機序は複雑であり、1つの分子の機能を抑制しても、十分な治療効果が得られないこともある。そのため、複数の標的分子を有する分子標的薬が有効であることがある。実際、多標的の分子標的治療薬が臨床の場で複数使用されている。しかし、さらなる多標的の分子標的治療薬の開発が熱望されている。

【先行技術文献】**【特許文献】****【0004】**

【文献】国際公開WO2006/081659A1
特表2015-514701

20

【非特許文献】**【0005】**

【文献】Org.Lett. Vol. 8, No.2, 2006 p321-324
J.Med. Chem. 2010, 53, 8523-8533
Eur. J.Org. Chem. 2014, 3443-3450

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0006】**

本発明は、これまでPI3K（ホスファチジルイノシトール3キナーゼ）以外のキナーゼに対する阻害活性について知られていなかった化合物を有効成分とする、当該キナーゼの阻害剤を提供することにある。

30

【課題を解決するための手段】**【0007】**

かかる状況の下、本発明者らは鋭意研究した結果、リファガールが、多数の種類のキナーゼ活性を阻害することを見出した。本発明者らはさらに、リファガールの製造中間体等、種々の類縁体も多数の種類のキナーゼに対し阻害活性を有することを見出した。本発明はかかる新規の知見に基づくものである。

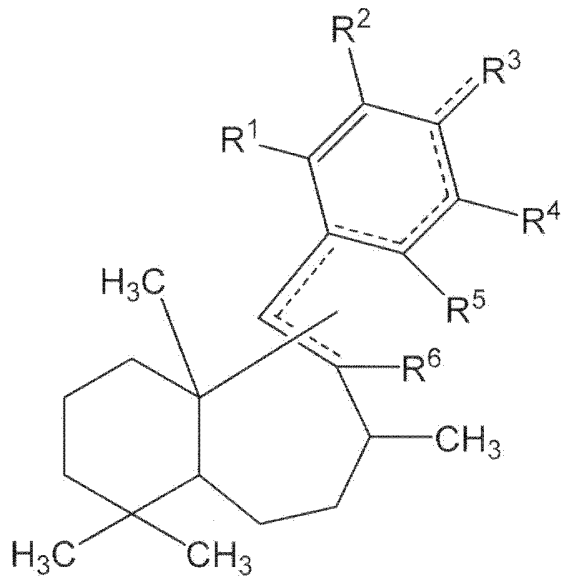
【0008】

従って、本発明は以下の項に記載の阻害剤、化合物又はその塩、及び方法を提供する：
項1．有効成分として、下記一般式（1）

40

【0009】

【化 1】



10

【 0 0 1 0 】

〔一般式 (1) 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基又は $=O$ (オキソ基) を示す。 R^5 と R^6 とが一体となって、 $=O$ (オキソ基) を形成してもよい。

20

【 0 0 1 1 】

【化 2】

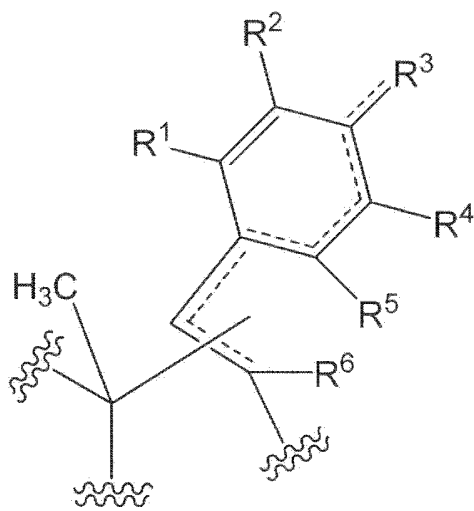
【 0 0 1 2 】

は、一重結合又は二重結合を示す。

下記一般式 A

【 0 0 1 3 】

【化 3】



30

40

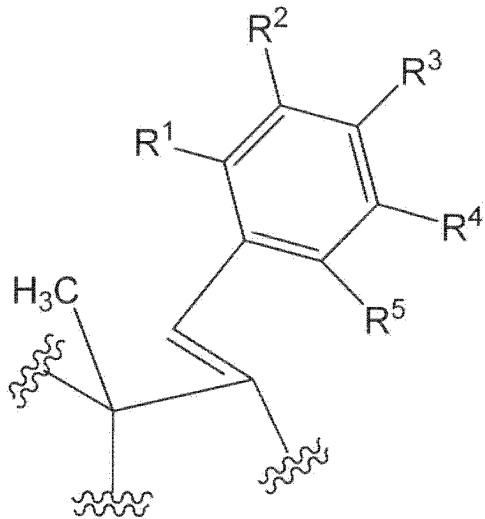
【 0 0 1 4 】

(一般式 A 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。)
で表される部分は、下記 A - 1、A - 2 又は A - 3 を示す：

【 0 0 1 5 】

50

【化 4】



10

A - 1

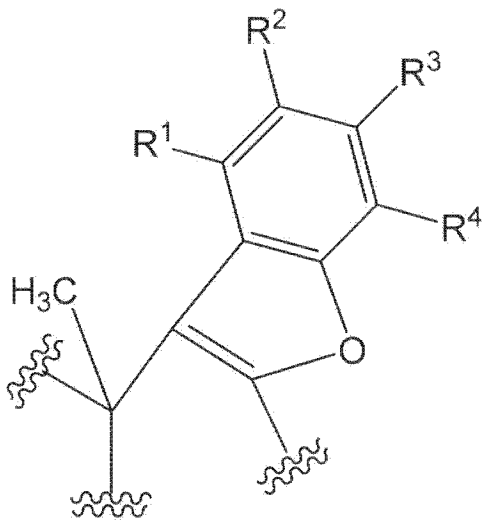
【 0 0 1 6 】

(一般式 A - 1 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

【 0 0 1 7 】

20

【化 5】



30

A - 2

【 0 0 1 8 】

(一般式 A - 2 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

【 0 0 1 9 】

40

50

10

(一般式 A - 3 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。)]

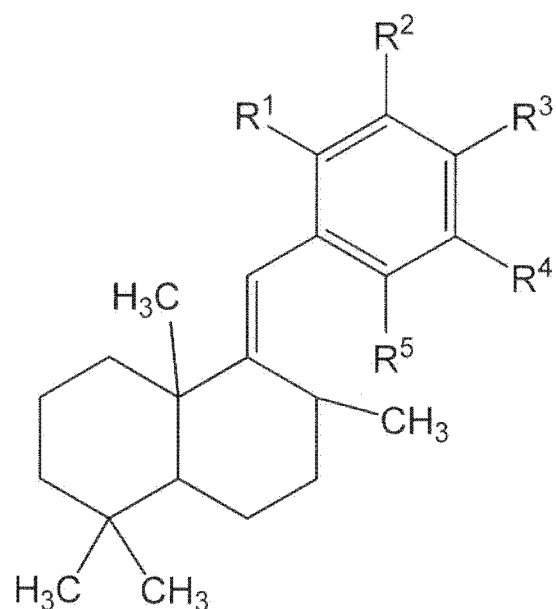
20

項2. CDK7、CDK4、CDK6、PIM2、TSSK3、MST4、NEK6、MAP3K、MST3、DDR1、SPHK1、CaMK1、AurA、BRK、CaMK4及びPIM1からなる群より選択される少なくとも1種のキナーゼ及びPI3Kの阻害剤である、項1に記載の阻害剤。

項 3 . 下記一般式 (1 - 1)

30

【化 7】



40

【 0 0 2 4 】

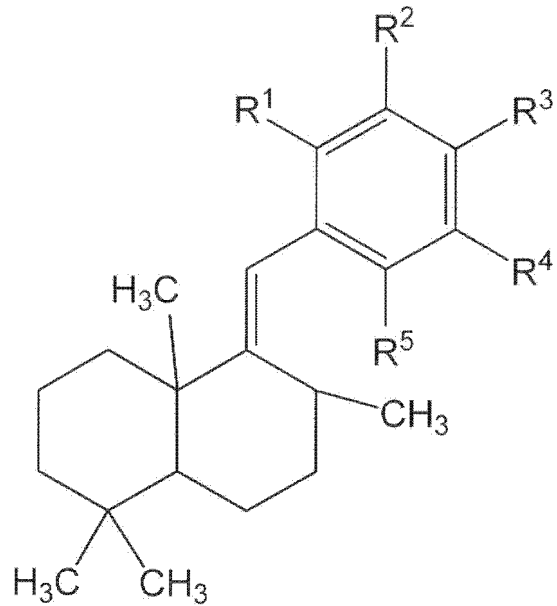
[一般式 1 - 1 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。]
 で表される化合物又はその塩を含む、項 1 又は 2 に記載の阻害剤。

【 0 0 2 5 】

項 4 . 下記一般式 (1 - 1)

【 0 0 2 6 】

【 化 8 】



(1 - 1)

【 0 0 2 7 】

[一般式 1 - 1 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。]
 で表される化合物又はその塩を含む、で表される化合物又はその塩を含む、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤。

【 0 0 2 8 】

項 5 . 下記一般式 (1)

【 0 0 2 9 】

10

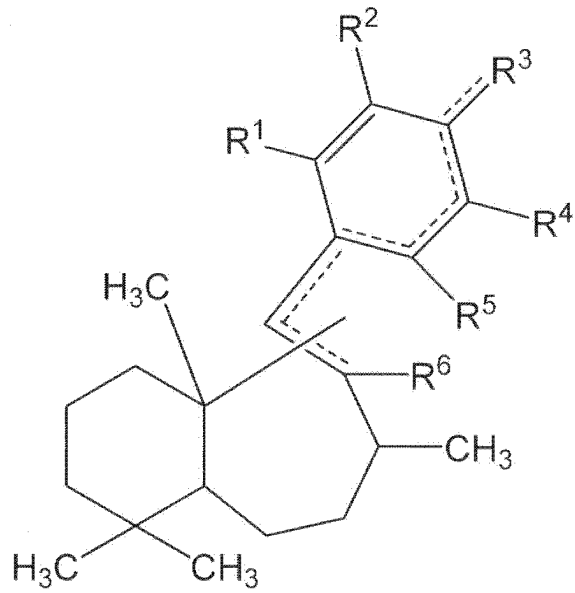
20

30

40

50

【化 9】



(1)

【0030】

〔一般式(1)中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基又は $=O$ (オキシ基)を示す。 R^5 と R^6 とが一体となって、 $=O$ (オキシ基)を形成してもよい。

【0031】

【化10】

=====

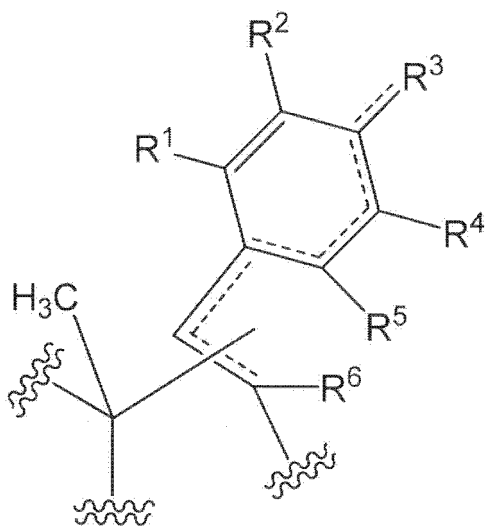
【0032】

は、一重結合又は二重結合を示す。

下記一般式A

【0033】

【化11】



A

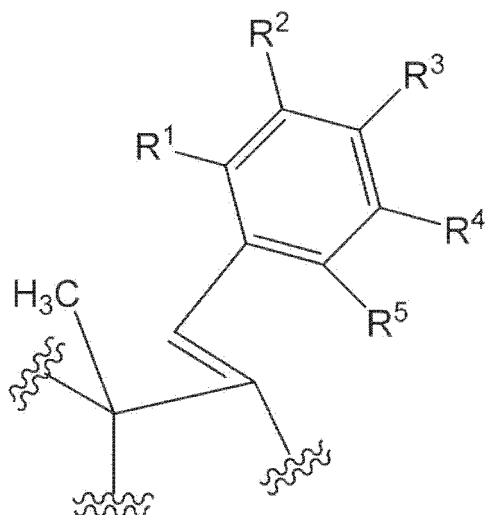
【0034】

(一般式 A 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。)

で表される部分は、下記 A - 1、A - 2 又は A - 3 を示す：

【0035】

【化12】



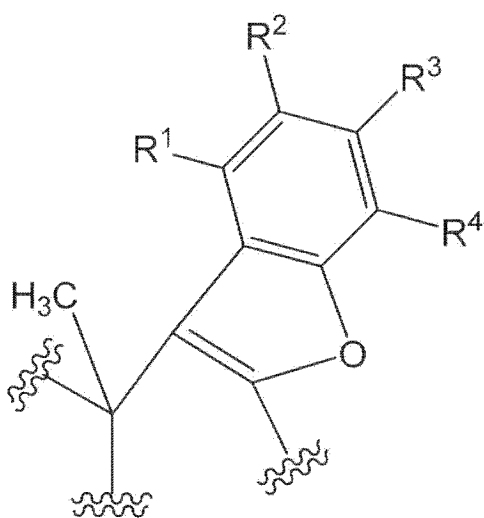
A - 1

【0036】

(一般式 A - 1 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアシル基又はカルボキシル基を示す。)

【0037】

【化13】



A - 2

【0038】

(一般式 A - 2 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアシル基又はカルボキシル基を示す。)

【0039】

10

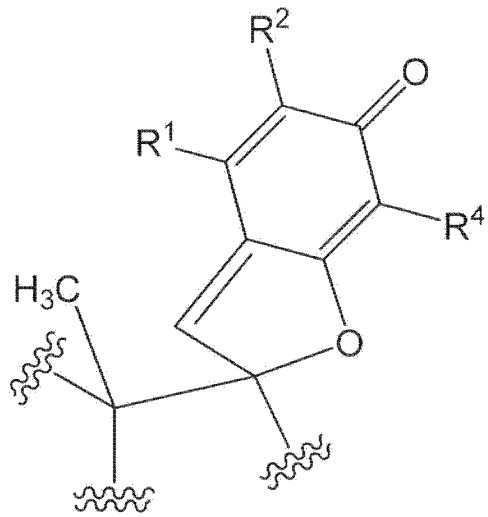
20

30

40

50

【化 1 4】



A - 3

【 0 0 4 0】

(一般式 A - 3 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。)

で表される化合物又はその塩 [ただし、

【 0 0 4 1】

10

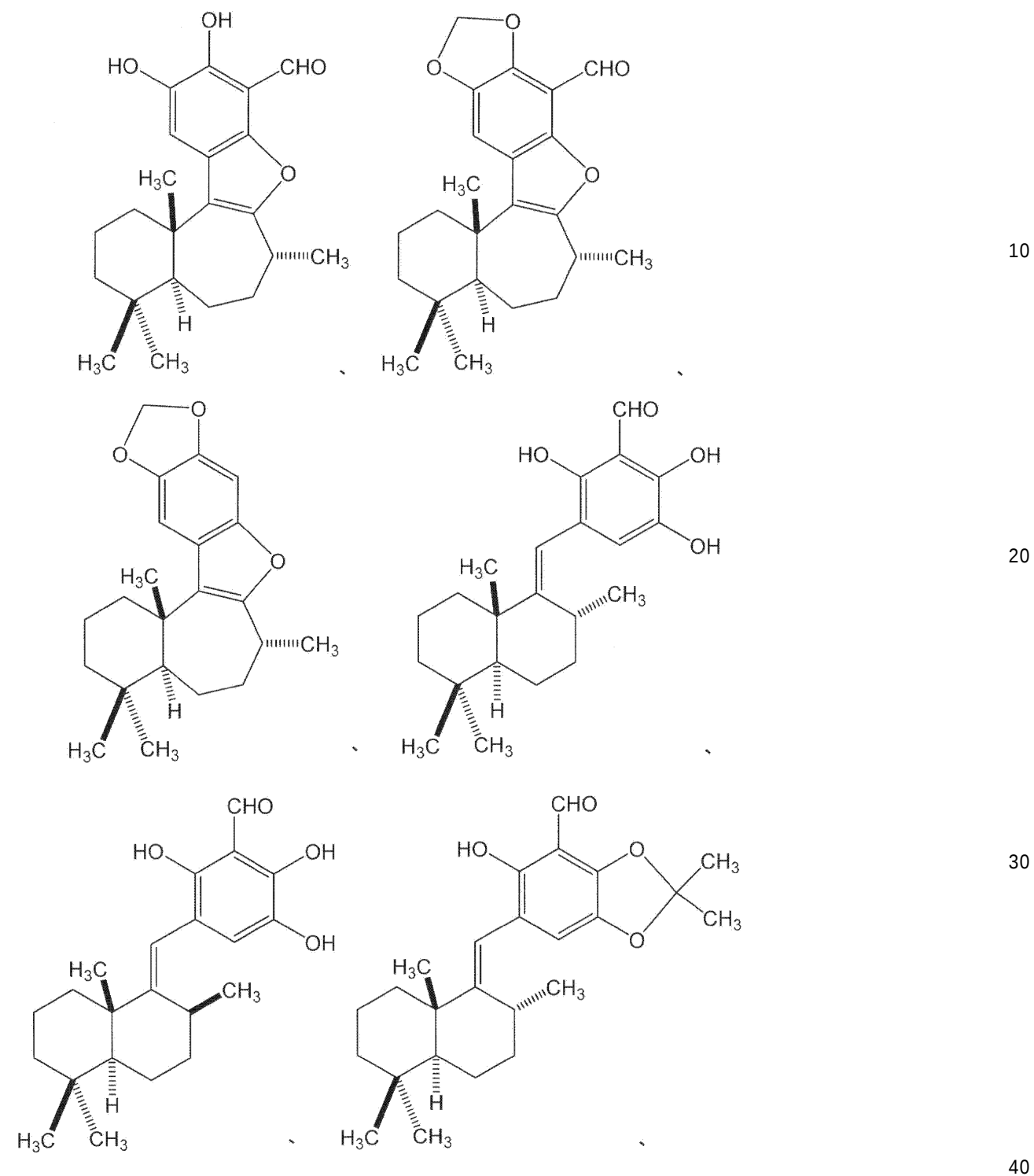
20

30

40

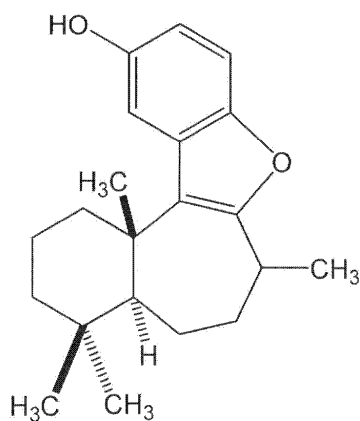
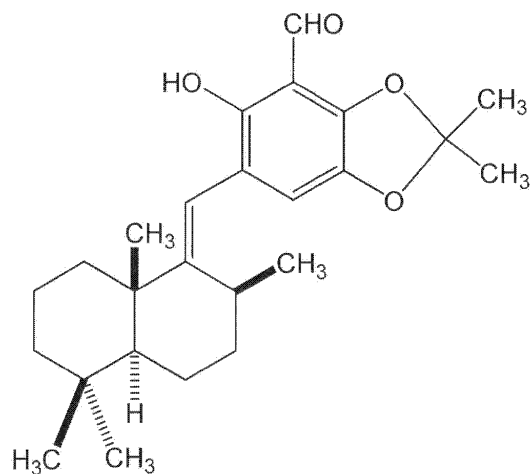
50

【化 1 5】

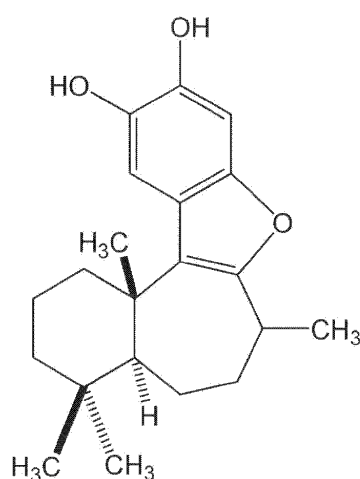
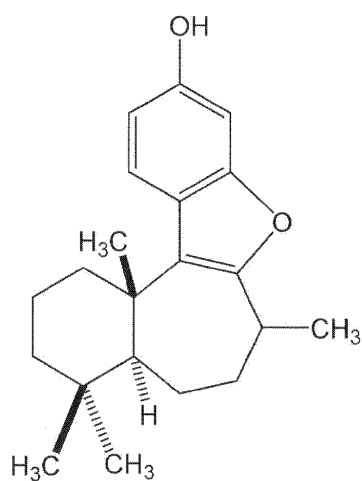


【 0 0 4 2 】

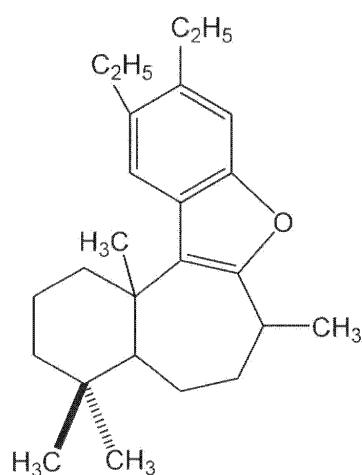
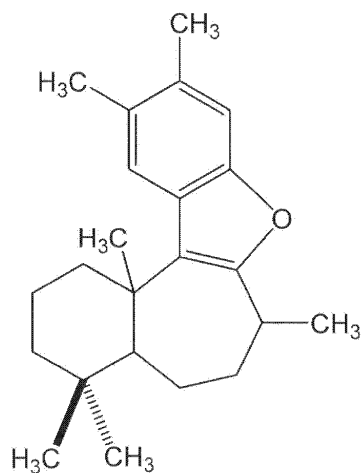
【化 1 6】



10



20



30

、又は

40

【 0 0 4 3】

で表される化合物又はその塩を除く】。

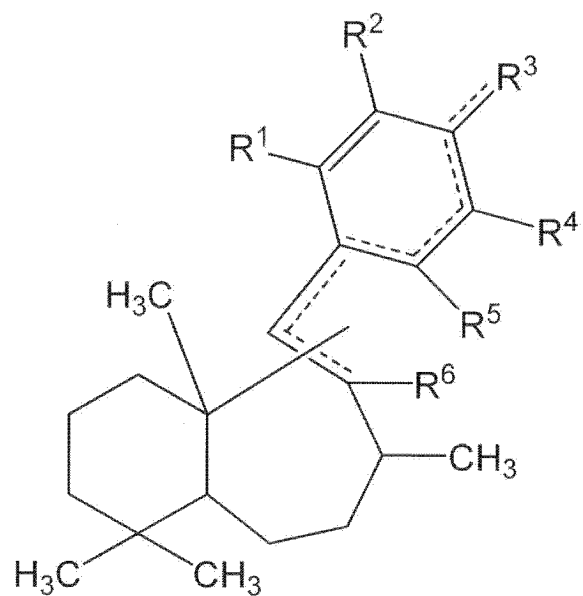
【 0 0 4 4】

項 6 . 患者に下記一般式 (1) で表される化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、CDK 7、CDK 4、CDK 6、PIM 2、TSSK 3、MST 4、NEK 6、MAP 3 K、MST 3、DDR 1、SPHK 1、CaMK 1、Aur A、BRK、CaMK 4 及び PIM 1 からなる群より選択される少なくとも 1 種のキナーゼの阻害により治療し得る疾患を予防又は治療する方法。

【 0 0 4 5】

50

【化 1 7】



10

【 0 0 4 6 】

〔一般式 (1) 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基又は $=O$ (オキソ基) を示す。 R^5 と R^6 とが一体となって、 $=O$ (オキソ基) を形成してもよい。

20

【 0 0 4 7 】

【化 1 8】



【 0 0 4 8 】

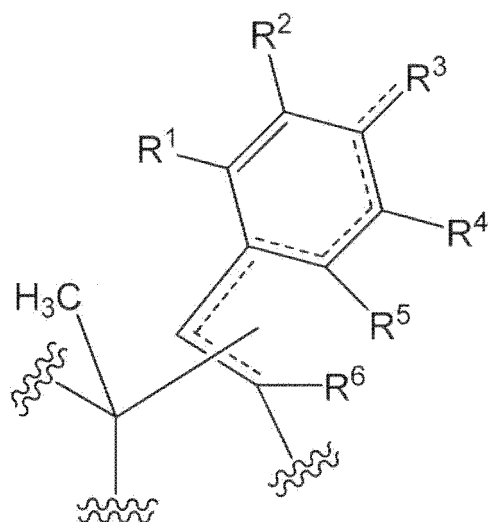
は、一重結合又は二重結合を示す。

30

下記一般式 A

【 0 0 4 9 】

【化 1 9】



A

40

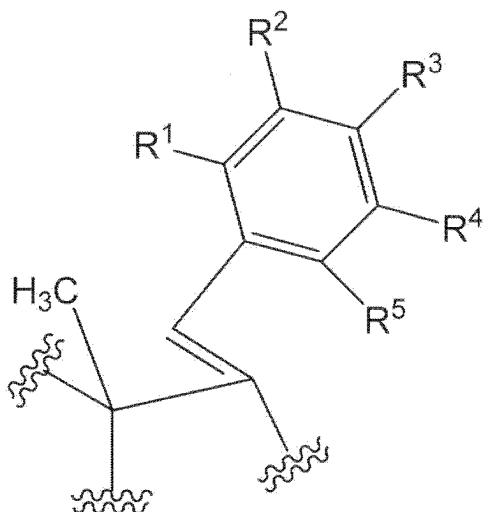
【 0 0 5 0 】

50

(一般式 A 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。)
で表される部分は、下記 A - 1、A - 2 又は A - 3 を示す：

【 0 0 5 1 】

【 化 2 0 】



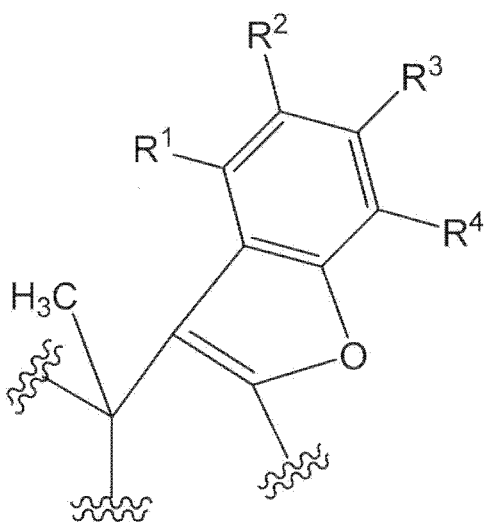
A - 1

【 0 0 5 2 】

(一般式 A - 1 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

【 0 0 5 3 】

【 化 2 1 】



A - 2

【 0 0 5 4 】

(一般式 A - 2 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

【 0 0 5 5 】

10

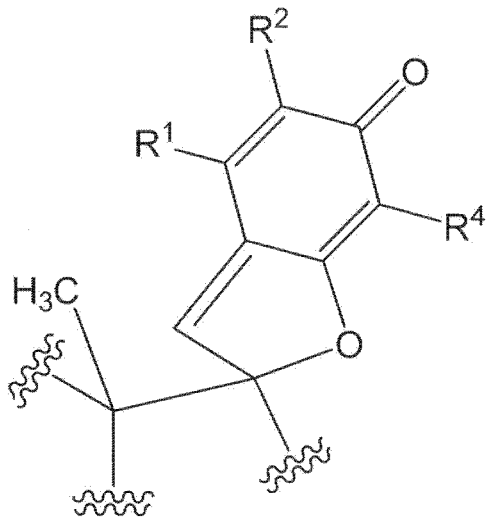
20

30

40

50

【化 2 2】



A - 3

10

【 0 0 5 6 】

(一般式 A - 3 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。)]。

【発明の効果】

【 0 0 5 7 】

20

本発明によれば、これまで P I 3 K (ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ) 以外のキナーゼに対する阻害活性について知られていなかった化合物を有効成分とするキナーゼ阻害剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 8 】

【図 1】実施例 1 における PI3K α 阻害活性の評価の結果を示す。

【図 2】実施例 2 においてタンパクキナーゼ系統樹上に各キナーゼに対する阻害活性 (% inhibition) を、バブルの大きさで示した。

【図 3】一般式 (1) で表される化合物又はその塩の製造方法の一例の概要を示す。

【図 4】実施例 4 における PIK3CA/PIK3R1 阻害活性の評価の結果を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 9 】

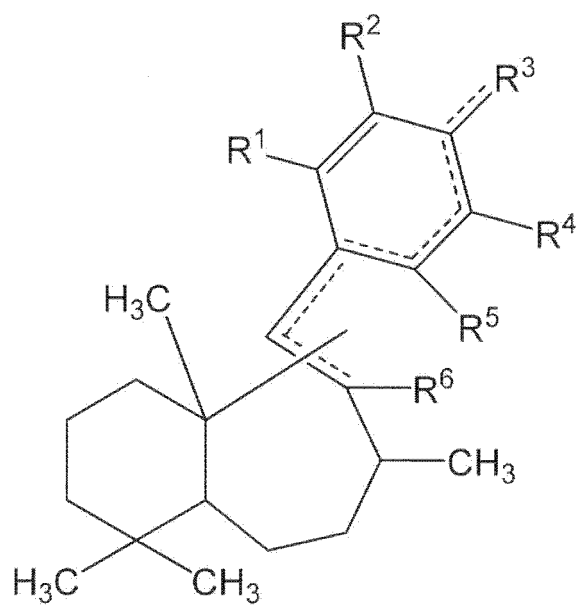
本発明は、有効成分として、下記一般式 (1)

【 0 0 6 0 】

40

50

【化 2 3】



10

【 0 0 6 1 】

〔一般式 (1) 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なって、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基又は $=O$ (オキシ基) を示す。 R^5 と R^6 とが一体となって、 $=O$ (オキシ基) を形成してもよい。

20

【 0 0 6 2 】

【化 2 4】

=====

【 0 0 6 3 】

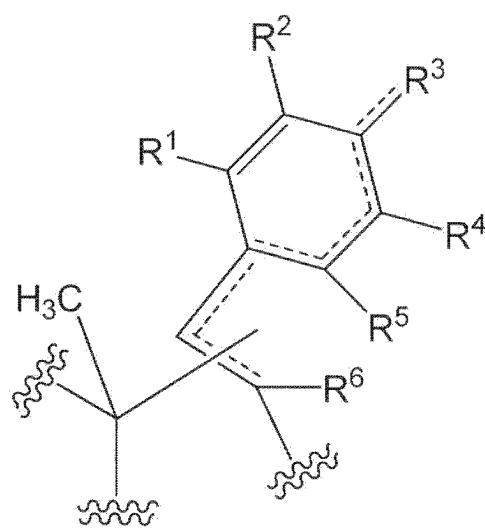
は、一重結合又は二重結合を示す。

30

下記一般式 A

【 0 0 6 4 】

【化 2 5】



40

【 0 0 6 5 】

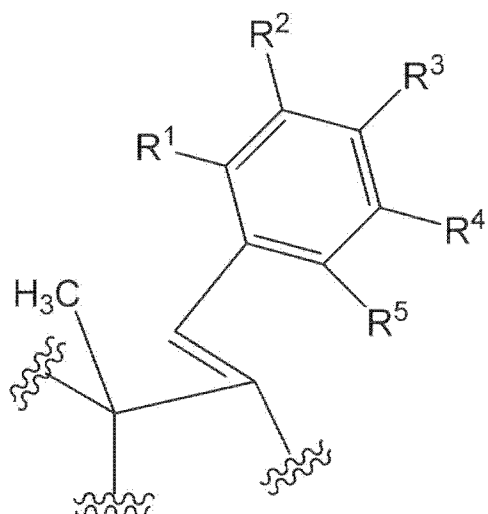
(一般式 A 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。)

50

で表される部分は、下記 A - 1、A - 2 又は A - 3 を示す：

【 0 0 6 6 】

【 化 2 6 】



10

A - 1

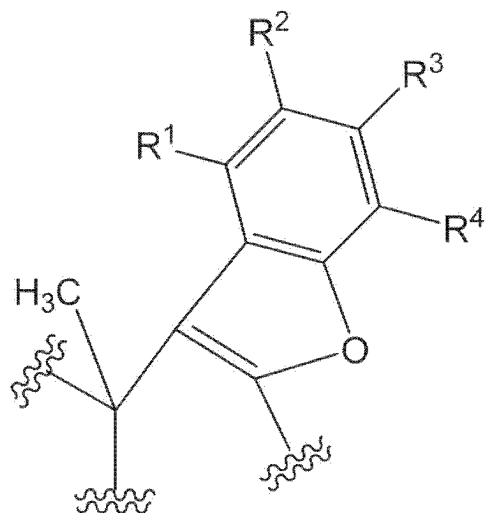
【 0 0 6 7 】

(一般式 A - 1 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

20

【 0 0 6 8 】

【 化 2 7 】



30

A - 2

【 0 0 6 9 】

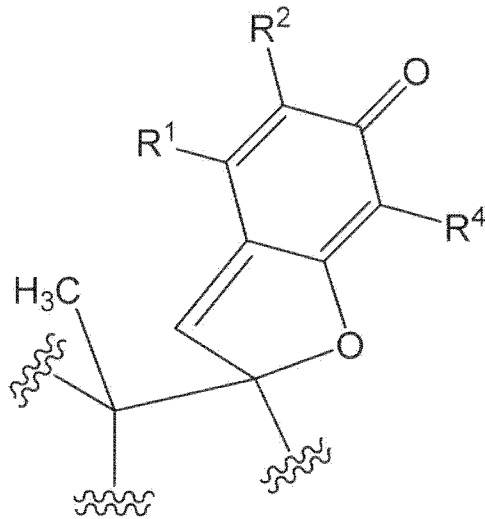
(一般式 A - 2 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

40

【 0 0 7 0 】

50

【化 28】



A - 3

【0071】

(一般式 A - 3 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。)

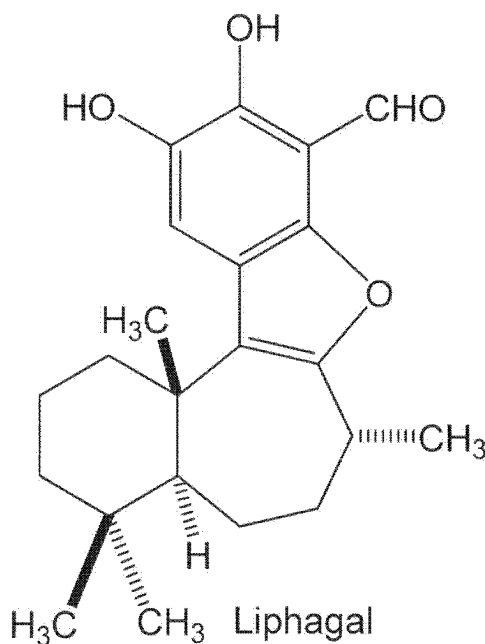
で表される化合物又はその塩を含む、CDK7、CDK4、CDK6、PIM2、TSSK3、MST4、NEK6、MAP3K、MST3、DDR1、SPHK1、CaMK1、AurA、BRK、CaMK4 及び PIM1 からなる群より選択される少なくとも1種のキナーゼの阻害剤を提供する。

【0072】

一般式 (1) で表される化合物のうち、下記構造を有するリファガール

【0073】

【化 29】



【0074】

についてホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K) 阻害活性を有することが知られている (特許文献1及び2、非特許文献1)。しかし、リファガールがPI3K以外のキナーゼ活性を阻害することも、多数のキナーゼを標的とし得ることもこれまで一切報告されていない。従って、本発明の効果は、従来技術から予想し得ないものである。

【 0 0 7 5 】

前記一般式 (1) において示される各基は、具体的には次の通りである。

【 0 0 7 6 】

アルキル基としては、例えば、炭素数 1 ~ 6 (好ましくは炭素数 1 ~ 3、より好ましくは炭素数 1) の直鎖又は分枝鎖状アルキル基等を挙げることができる。より具体的には、アルキル基には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、イソペンチル、n - ペンチル、n - ヘキシル基等が包含される。

【 0 0 7 7 】

アシル基としては、例えば、炭素数 1 ~ 6 (好ましくは炭素数 1 ~ 3、より好ましくは炭素数 1) の直鎖又は分枝鎖状のアシル基等を挙げることができる。より具体的には、アシル基には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n - ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、n - ヘキサノイル基等が包含される。

10

【 0 0 7 8 】

ヒドロキシアルキル基としては、例えば、水酸基を (例えば、1 ~ 3 個、好ましくは 1 個) 有する、炭素数 1 ~ 6 (好ましくは炭素数 1 ~ 3、より好ましくは炭素数 1) の直鎖又は分枝鎖状アルキル基等を挙げることができる。ヒドロキシアルキル基には、例えば、ヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシエチル基、3 - ヒドロキシプロピル基、2 - ヒドロキシプロピル基、1 - メチル - 2 - ヒドロキシエチル基、4 - ヒドロキシブチル基、3, 4 - ジヒドロキシブチル基、5 - ヒドロキシペンチル基、6 - ヒドロキシヘキシル基等が

20

【 0 0 7 9 】

一般式 (1) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも 1 種の置換基であることが好ましく、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) が水酸基であることが好ましい。また、一般式 (1) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 個) がアシル基であることが好ましい。

【 0 0 8 0 】

本発明の好ましい実施形態においては、一般式 (1) において、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 ~ 2 個) が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも 1 種の置換基であり、少なくとも 1 個 (好ましくは 1 個) がアシル基であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のうち残りが水素であり、 R^3 が水酸基又は $=O$ (オキシ基) であり、 R^5 は水素であるか又は R^5 と R^6 とが一体となって $=O$ (オキシ基) を形成していることが好ましく； R^1 、 R^2 、及び R^4 のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 ~ 2 個) が水酸基であり、少なくとも 1 個 (好ましくは 1 個) がアシル基であり、 R^1 、 R^2 、及び R^4 のうち残りが水素であり、 R^3 が水酸基又は $=O$ (オキシ基) であり、 R^5 は水素であるか又は R^5 と R^6 とが一体となって $=O$ (オキシ基) を形成していることがより好ましい。

30

【 0 0 8 1 】

尚、本発明において、一般式 (1) 中、 R^6 は存在しないか (当該 R^6 が結合する炭素原子が隣接する別の炭素原子と 2 重結合を形成している場合)、又は R^5 と一体となって $=O$ (オキシ基) を形成する。

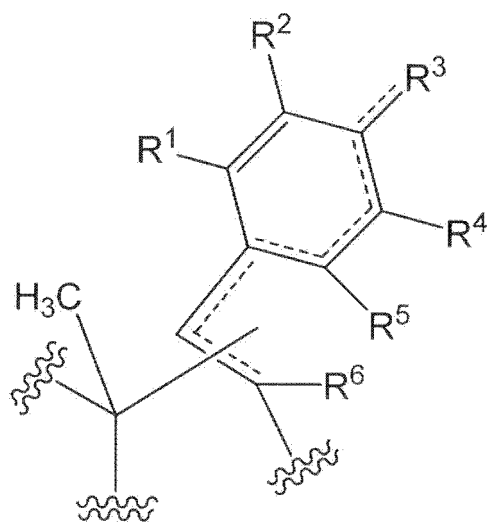
40

【 0 0 8 2 】

本発明において、一般式 (1) 中、下記一般式 A

【 0 0 8 3 】

【化 3 0】



A

10

【 0 0 8 4】

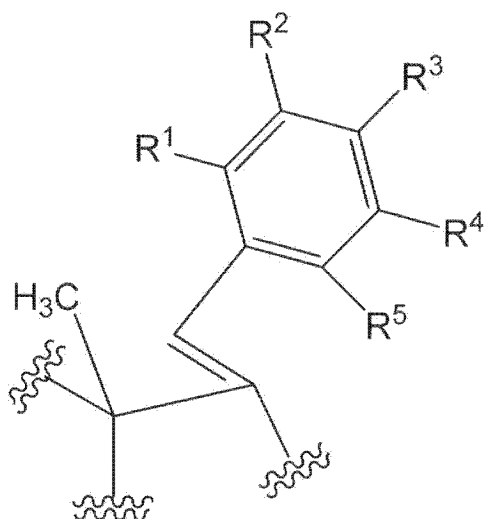
(一般式 A 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。)

で表される部分は、下記一般式 A - 1、一般式 A - 2 又は一般式 A - 3 で表される構造を示す：

20

【 0 0 8 5】

【化 3 1】



A - 1

30

【 0 0 8 6】

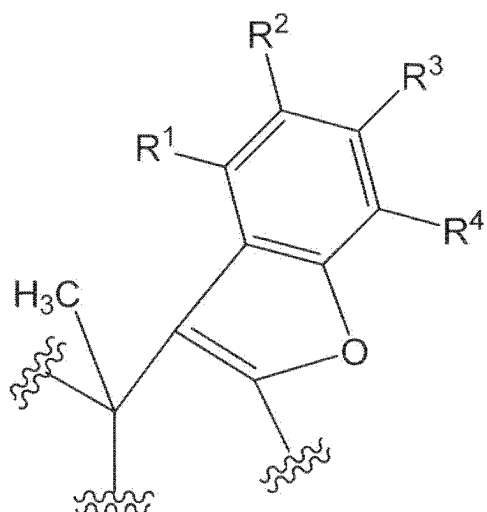
(一般式 A - 1 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

40

【 0 0 8 7】

50

【化 3 2】



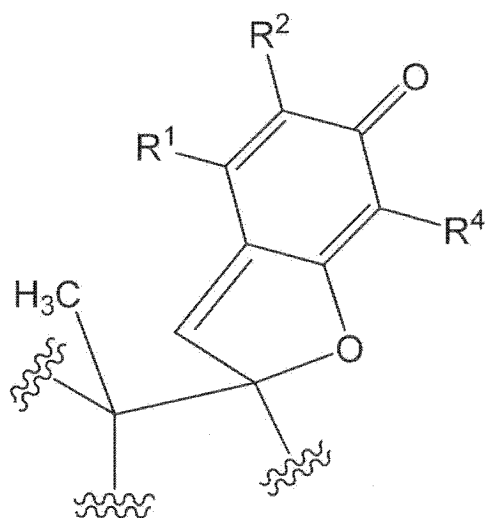
A - 2

【 0 0 8 8】

(一般式 A - 2 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

【 0 0 8 9】

【化 3 3】



A - 3

【 0 0 9 0】

(一般式 A - 3 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。)

【 0 0 9 1】

本発明の一実施形態において、一般式 (1) 中、前記一般式 A の部分は前記 A - 1 で表される構造をとり得る。すなわち、本発明の一実施形態において、一般式 (1) で表される化合物には、下記一般式 (1 - 1) :

【 0 0 9 2】

10

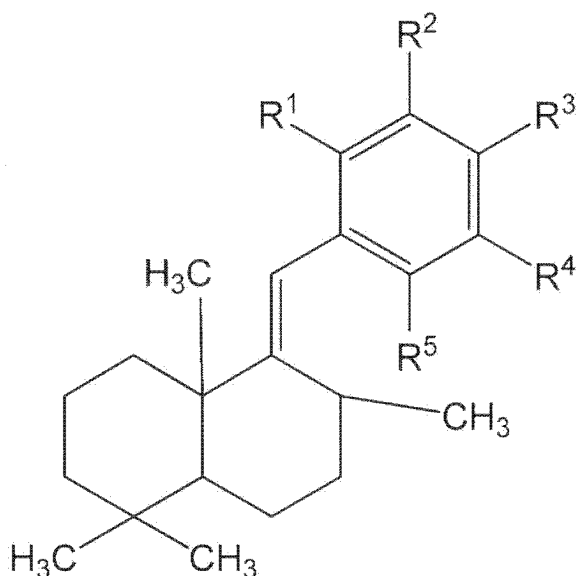
20

30

40

50

【化 3 4】



(1 - 1)

10

【 0 0 9 3 】

[一般式 (1 - 1) 中、R¹、R²、R⁴ 及び R⁵ は前記一般式 (1) に同じ。R³ は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。]
 で表される化合物等が挙げられる。一般式 (1 - 1) で表される化合物又はその塩は、各種キナーゼに対する阻害活性を有するだけでなく、これらの化合物又はその塩の安定性が比較的高いため好ましい。

20

【 0 0 9 4 】

一般式 (1 - 1) において、R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 ~ 3 個、より好ましくは 3 個) が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも 1 種の置換基であることが好ましく、R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 ~ 3 個、より好ましくは 3 個) が水酸基であることが好ましい。また、一般式 (1 - 1) において、R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 個) がアシル基であることが好ましい。

30

【 0 0 9 5 】

本発明の好ましい実施形態においては、一般式 (1 - 1) において、R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 ~ 3 個、より好ましくは 3 個) が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも 1 種の置換基であり、少なくとも 1 個 (好ましくは 1 個) がアシル基であり、(水酸基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基及びアシル基の合計が 4 個以下の場合) R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち残りが水素であることが好ましく ; R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも 1 個 (好ましくは 1 ~ 3 個、より好ましくは 3 個) が水酸基であり、少なくとも 1 個 (好ましくは 1 個) がアシル基であり、(水酸基及びアシル基の合計が 4 個以下の場合) R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち残りが水素であることがより好ましい。

40

【 0 0 9 6 】

一般式 (1 - 1) において、R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも 1 個が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも 1 種の置換基 (好ましくは水酸基) である場合、R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも R¹、R³ 及び R⁴ が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも 1 種の置換基 (好ましくは水酸基) であることが好ましい。一般式 (1 - 1) において、R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも 1 個がアシル

50

基である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 のうち少なくとも R^2 がアシル基であることが好ましい。

【0097】

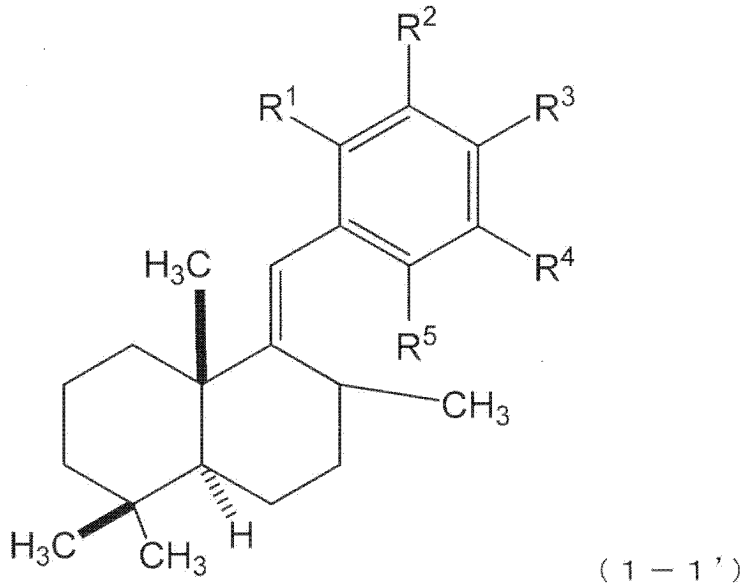
一般式(1-1)において、 R^1 、 R^3 及び R^4 が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシ基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基(好ましくは水酸基)であり、 R^2 がアシル基でありかつ R^5 が水素であることが好ましい。

【0098】

本発明において一般式(1-1)で表される化合物又はその塩の立体構造は特に限定されないが、例えば、下記一般式(1-1')で表される化合物又はその塩が好ましい：

【0099】

【化35】



【0100】

[一般式(1-1')中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記一般式(1-1)に同じ。]

【0101】

本発明の一実施形態において、一般式(1)中、前記一般式Aの部分は前記A-2で表される構造をとり得る。すなわち、本発明の一実施形態において、一般式(1)で表される化合物には、下記一般式(1-2)：

【0102】

10

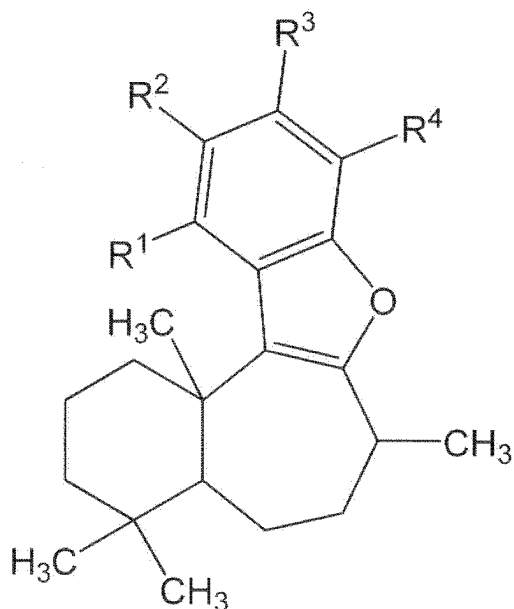
20

30

40

50

【化 3 6】



(1 - 2)

10

【 0 1 0 3 】

(一般式(1-2)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記一般式(1)に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)で表される化合物等が挙げられる。

20

【 0 1 0 4 】

一般式(1-2)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも1個(好ましくは1~3個、より好ましくは2個)が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基であることが好ましく、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも1個(好ましくは1~3個、より好ましくは2個)が水酸基であることが好ましい。また、一般式(1-2)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも1個(好ましくは1個)がアシル基であることが好ましい。

30

【 0 1 0 5 】

本発明の好ましい実施形態においては、一般式(1-2)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも1個(好ましくは1~3個、より好ましくは2個)が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基であり、少なくとも1個(好ましくは1個)がアシル基であり、(水酸基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基及びアシル基の合計が3個以下の場合) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち残りが水素であることが好ましく; R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも1個(好ましくは1~3個、より好ましくは2個)が水酸基であり、少なくとも1個(好ましくは1個)がアシル基であり、(水酸基及びアシル基の合計が4個以下の場合) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち残りが水素であることがより好ましい。

40

【 0 1 0 6 】

一般式(1-2)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも1個が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基(好ましくは水酸基)である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも R^2 及び R^3 が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基(好ましくは水酸基)であることが好ましい。一般式(1-1)において、 R^1 、 R^2 、 R 及び R^4 のうち少なくとも1個がアシル基である場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも R^4 がアシル基であることが好ましい。

【 0 1 0 7 】

一般式(1-2)において、 R^1 が水素であり、 R^2 及び R^3 が水酸基、ヒドロキシアル

50

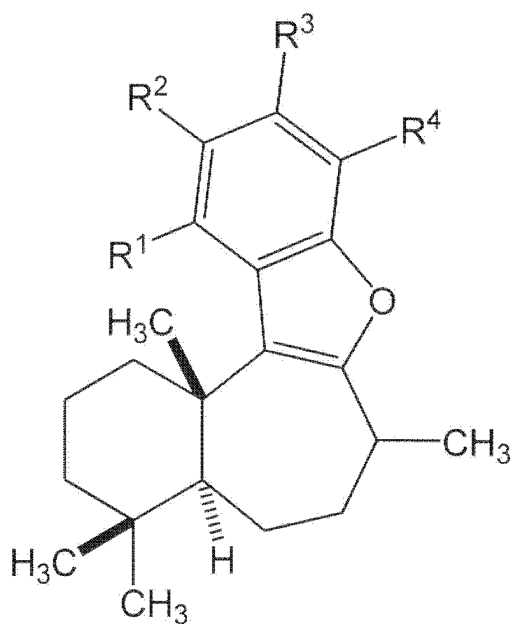
キル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも１種の置換基（好ましくは水酸基）でありかつ R^4 がアシル基であることが好ましい。

【０１０８】

本発明において一般式（１－２）で表される化合物又はその塩の立体構造は特に限定されないが、例えば、下記一般式（１－２'）で表される化合物又はその塩が好ましい：

【０１０９】

【化３７】



【０１１０】

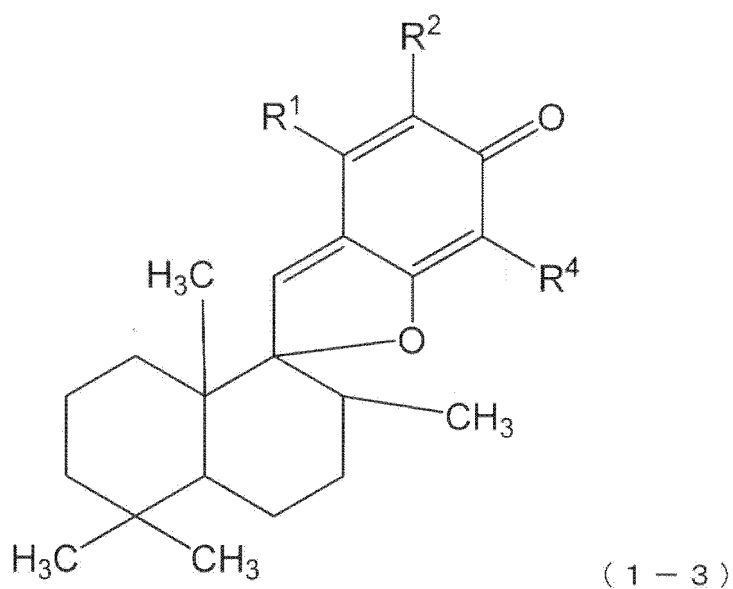
[一般式（１－２'）中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記一般式（１－２）に同じ。]。

【０１１１】

本発明の一実施形態において、一般式（１）中、前記一般式 A の部分は前記 A - 3 で表される構造をとり得る。すなわち、本発明の一実施形態において、一般式（１）で表される化合物には、下記一般式（１－３）：

【０１１２】

【化３８】



10

20

30

40

50

【 0 1 1 3 】

(一般式(1-3)中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記一般式(1)に同じ。)

で表される化合物等が挙げられる。

【 0 1 1 4 】

一般式(1-3)において、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち少なくとも1個(好ましくは1~3個、より好ましくは1個)が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基であることが好ましく、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち少なくとも1個(好ましくは1~3個、より好ましくは1個)が水酸基であることが好ましい。また、一般式(1-3)において、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち少なくとも1個(好ましくは1個)がアシル基であることが好ましい。

10

【 0 1 1 5 】

本発明の好ましい実施形態においては、一般式(1-3)において、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち1又は2個(好ましくは1個)が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基であり、1又は2個(好ましくは1個)がアシル基であり、かつ水酸基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基及びアシル基が合計2個の場合、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち残りが水素であることが好ましく； R^1 、 R^2 及び R^4 のうち1又は2個(好ましくは1個)が水酸基であり、1又は2個(好ましくは1個)がアシル基であり、かつかつ水酸基及びアシル基が合計2個の場合、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち残りが水素であることがより好ましい。

【 0 1 1 6 】

20

一般式(1-3)において、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち1又は2個が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基(好ましくは水酸基)である場合、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち少なくとも R^2 が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基(好ましくは水酸基)であることが好ましい。一般式(1-3)において、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち1又は2個がアシル基である場合、 R^1 、 R^2 及び R^4 のうち少なくとも R^4 がアシル基であることが好ましい。

【 0 1 1 7 】

一般式(1-3)において、 R^1 が水素であり、 R^2 が水酸基、ヒドロキシアルキル基及びカルボキシル基からなる群より選択される少なくとも1種の置換基(好ましくは水酸基)であり、かつ R^4 がアシル基であることが好ましい。

30

【 0 1 1 8 】

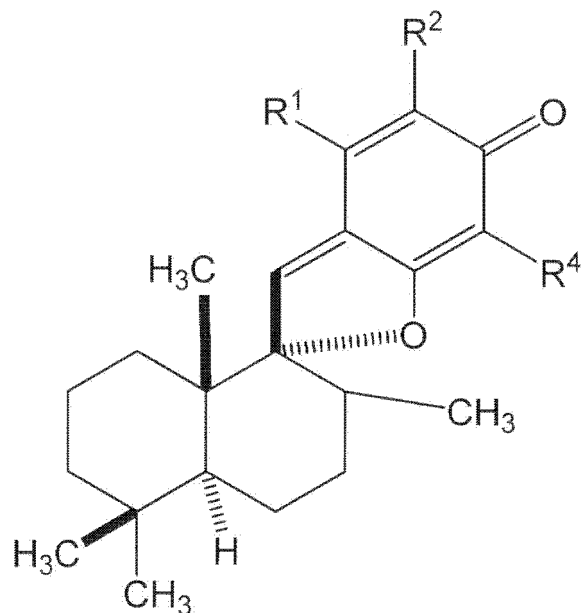
本発明において一般式(1-3)で表される化合物又はその塩の立体構造は特に限定されないが、例えば、下記一般式(1-3')で表される化合物又はその塩が好ましい：

【 0 1 1 9 】

40

50

【化 3 9】



10

【 0 1 2 0 】

20

[一般式 (1 - 3 ') 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記一般式 (1 - 3) に同じ。]。

【 0 1 2 1 】

前記一般式 (1) で表される化合物又はその塩は、Kamishima et al. European Journal of Organic Chemistry, 3443-3450 (2014) (非特許文献 3) に記載の方法、図 3 に記載の方法、後述するに記載の方法、又はこれらと同様の方法により製造することができる。

【 0 1 2 2 】

以下、図 3 を参照して説明する。図 3 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、一般式 (1) に関して前述した通りである。但し、各反応を進行させるために、適宜、有機合成の分野で知られている保護基等により、各基を保護、脱保護してもよい。まず、工程(i)において、(+)-スクラレオリドから調製したデカリンアルデヒド(I)に対して、アリールセリウム試薬(II)を反応させて、付加体(III)を得ることができる。工程(ii)において、付加体(III)の脱水反応を行った後、芳香環部の置換基導入や保護基の除去等を行い、化合物(A-1)を得ることができる。工程(iii)において、化合物(A-1)の二重結合に対してエポキシ化を行い、エポキシド(IV)を得ることができる。工程(iv)において、化合物(IV)のエポキシ環の開裂とそれに続くセミピナコール転位による環拡大反応を行い、シクロヘプタノン誘導体(V)を得ることができる。工程(v)において、化合物(V)に対してフラン環の形成を行い、化合物(A-2)の合成を行った。一方、工程(vi)において、化合物(A-1)に対してスピロ環の形成を行い、化合物(A-3)の合成を行った。上記各工程における、出発原料の配合比；溶媒の種類、量；触媒の種類、量；反応時間；反応温度等は、本願実施例の記載を参照して、適宜設定することができる。

30

40

【 0 1 2 3 】

本発明の典型的な実施形態においては、前記一般式 (1) で表される化合物又はその塩を、CDK7 (サイクリン依存性キナーゼ 7)、CDK4 (サイクリン依存性キナーゼ 4)、CDK6 (サイクリン依存性キナーゼ 6)、PIM2 (Proviral Integrations of Moloney virus 2)、TSSK3 (testis-specific serine kinase 3)、MST4 (mammalian STE20-like protein kinase 4)、NEK6 (NIMA (never i n mitosis gene a) - related kinase 6)、MAP3K (m itogen - activated protein kinase kinase kina

50

se)、MST3(mammalian STE20-like protein kinase 3)、DDR1(discoidin domain receptor tyrosine kinase 1)、SPHK1(sphingosine kinase 1)、CaMK1(calcium/calmodulin-dependent protein kinase I)、AurA(aurora kinase A)、BRK(PTK6 protein tyrosine kinase 6)、CaMK4(calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV)及びPIM1(Proviral Integrations of Moloney virus 1)からなる群より選択される少なくとも1種のキナーゼの阻害剤として用いることを特徴とする。

10

【0124】

これらのうち、CDK7、CDK4及びCDK6は、細胞周期に関連するキナーゼであることが知られている。細胞周期をいずれかの点を阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制すること等が期待できる。本発明の好ましい実施形態においては、前述のキナーゼのうち、CDK7、CDK4及びCDK6からなる群より選択される少なくとも1種のキナーゼの阻害剤として用い得る。

【0125】

また、好ましい実施形態において、本発明の阻害剤は、前述のキナーゼの阻害剤かつPI3Kの阻害剤として用いることもできる。PI3Kは、細胞の生存と増殖に関わるシグナル伝達経路PI3K/AKT経路に關与するキナーゼであり、PI3K/AKT経路は多様ながん種において、恒常的な異常活性化が生じていることから、がん治療の創薬標的とされている。従って、当該本発明の実施形態である、CDK7、CDK4、CDK6、PIM2、TSSK3、MST4、NEK6、MAP3K、MST3、DDR1、SPHK1、CaMK1、AurA、BRK、CaMK4及びPIM1からなる群より選択される少なくとも1種のキナーゼ及びPI3Kの阻害剤は好ましい。また、上記キナーゼのうち、PIM2のキナーゼ活性が高い細胞が高いPI3K抵抗性を示したことが知られている。従って、PI3KだけでなくPIM2の阻害活性を示す阻害剤は、PI3Kに対する抵抗性が高い細胞に対しても効果が期待できるため、本発明においては、上記キナーゼのうち、少なくともPIM2及びPI3Kの阻害剤として用いることが好ましい。

20

【0126】

またがん細胞の増殖の機序は複雑であり、複数の標的分子を有することが薬剤としての効果に寄与することがある。実際に、多標的キナーゼ阻害剤が臨床の場で使用されている。従って、本発明においても、多標的キナーゼ阻害剤、具体的には、CDK7、CDK4、CDK6、PIM2、TSSK3、MST4、NEK6、MAP3K、MST3、DDR1、SPHK1、CaMK1、AurA、BRK、CaMK4及びPIM1からなる群より選択されるキナーゼのうち2種類以上(好ましくは3種類以上、より好ましくは4種類以上)、又はCDK7、CDK4、CDK6、PIM2、TSSK3、MST4、NEK6、MAP3K、MST3、DDR1、SPHK1、CaMK1、AurA、BRK、CaMK4及びPIM1からなる群より選択されるキナーゼ及びPI3Kのうち2種類以上(好ましくは3種類以上、より好ましくは4種類以上、さらに好ましくは5種類以上)のキナーゼに対する阻害剤として用いることが好ましい。

30

40

【0127】

本発明の阻害剤は、CDK7、CDK4、CDK6、PIM2、TSSK3、MST4、NEK6、MAP3K、MST3、DDR1、SPHK1、CaMK1、AurA、BRK、CaMK4及びPIM1からなる群より選択される少なくとも1種のキナーゼの阻害により治療し得る疾患(例えば、がん)の予防又は治療剤として用いることができる。本発明の予防又は治療剤は、特に、皮膚がん、中皮腫、肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん、乳がん、食道がん、膵臓がん、子宮がん(頸がん、内膜がん)、卵巣がん、皮膚がん、泌尿器がん、頭頸部がん、原発不明がん、造血器腫瘍(白血病、リンパ腫)、骨軟部肉腫等のがんの予防、治療に用いられ得る。

50

【 0 1 2 8 】

また、P I 3 Kの阻害剤としても用いる場合、特にP I K 3 C A遺伝子に高頻度で変異が報告されている、乳がん、子宮内膜がん、泌尿器がん、大腸がん、卵巣がん、頭頸部がん、肺がん等の予防、治療に用いられ得る。また、かかる実施形態においては他の治療による効果が認められない又は低い、いわゆる難治性のがんに対する治療効果が期待できるため好ましい。

【 0 1 2 9 】

さらに、一般式(1)で表される化合物又はその塩のうち、前記一般式(1-1)で表される化合物については、CDK7、CDK4、CDK6、PIM2、TSSK3、MST4、NEK6、MAP3K、MST3、DDR1、SPHK1、CaMK1、AurA、BRK、CaMK4及びPIM1の阻害活性だけでなく、P I 3 Kの阻害活性についても知られていない。

10

【 0 1 3 0 】

従って、本発明は、前記一般式(1-1)で表される化合物又はその塩を含むホスファチジルイノシトール3キナーゼ(P I 3 K)阻害剤も提供する。前記一般式(1-1)で表される化合物又はその塩を含むP I 3 K阻害剤は、P I 3 Kの阻害により治療し得る疾患(例えば、がん)の予防又は治療剤として用いることができる。特にP I K 3 C A遺伝子に高頻度で変異が報告されている、乳がん、子宮内膜がん、泌尿器がん、大腸がん、卵巣がん、頭頸部がん、肺がん等の予防、治療に用いられ得る。また、かかる実施形態においては他の治療による効果が認められない又は低い、いわゆる難治性のがんに対する治療効果が期待できるため好ましい。

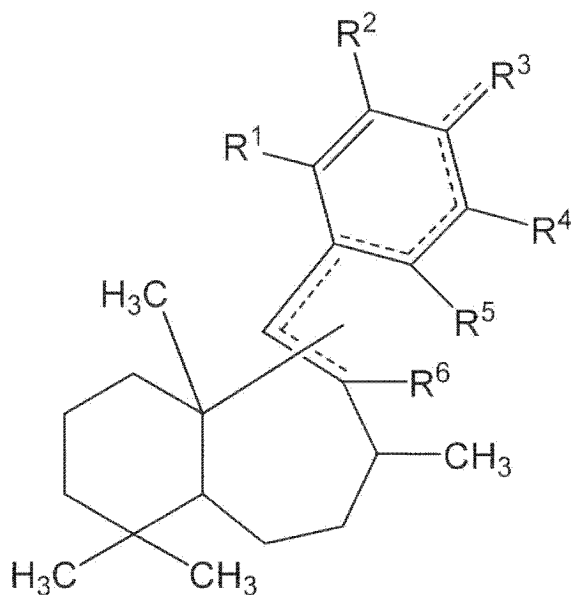
20

【 0 1 3 1 】

さらに、本発明は、下記新規化合物又はその塩をも提供する：
下記一般式(1)で表される化合物又はその塩

【 0 1 3 2 】

【化40】



30

40

【 0 1 3 3 】

〔一般式(1)中、R¹、R²、R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシ基を示す。R³は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基又は=O(オキシ基)を示す。R⁵とR⁶とが一体となって、=O(オキシ基)を形成してもよい。

【 0 1 3 4 】

50

【化 4 1】

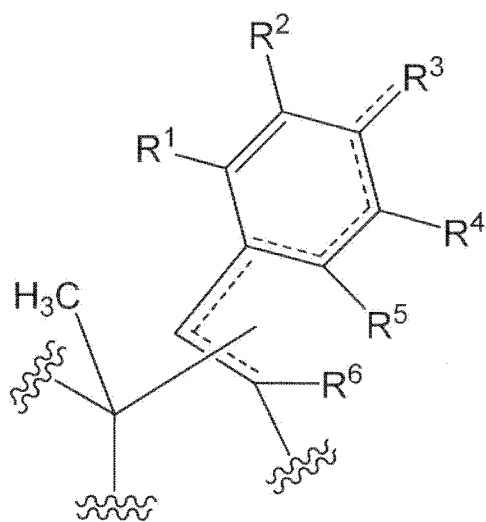
【 0 1 3 5】

は、一重結合又は二重結合を示す。

下記一般式 A

【 0 1 3 6】

【化 4 2】



A

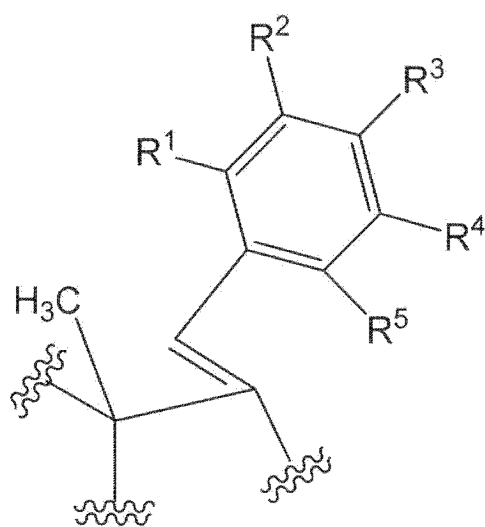
【 0 1 3 7】

(一般式 A 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。)

で表される部分は、下記 A - 1、A - 2 又は A - 3 を示す：

【 0 1 3 8】

【化 4 3】



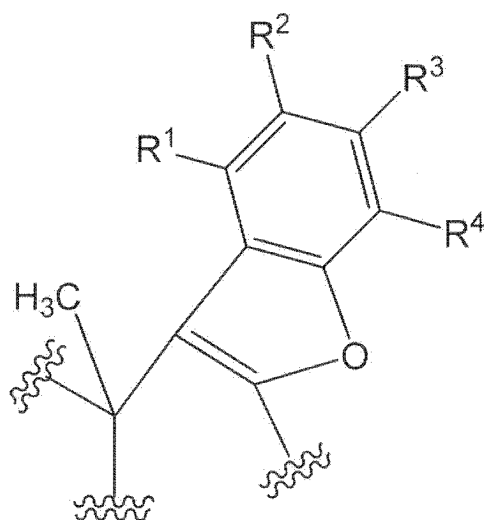
A - 1

【 0 1 3 9】

(一般式 A - 1 中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

【 0 1 4 0】

【化 4 4】



10

A - 2

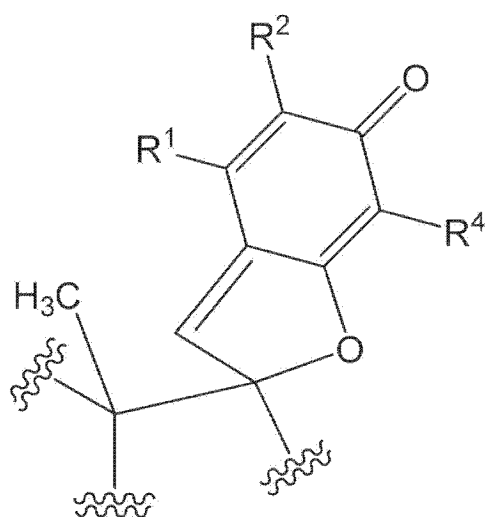
【 0 1 4 1】

(一般式 A - 2 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。 R^3 は、水素、水酸基、アシル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を示す。)

20

【 0 1 4 2】

【化 4 5】



30

A - 3

【 0 1 4 3】

(一般式 A - 3 中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。)]

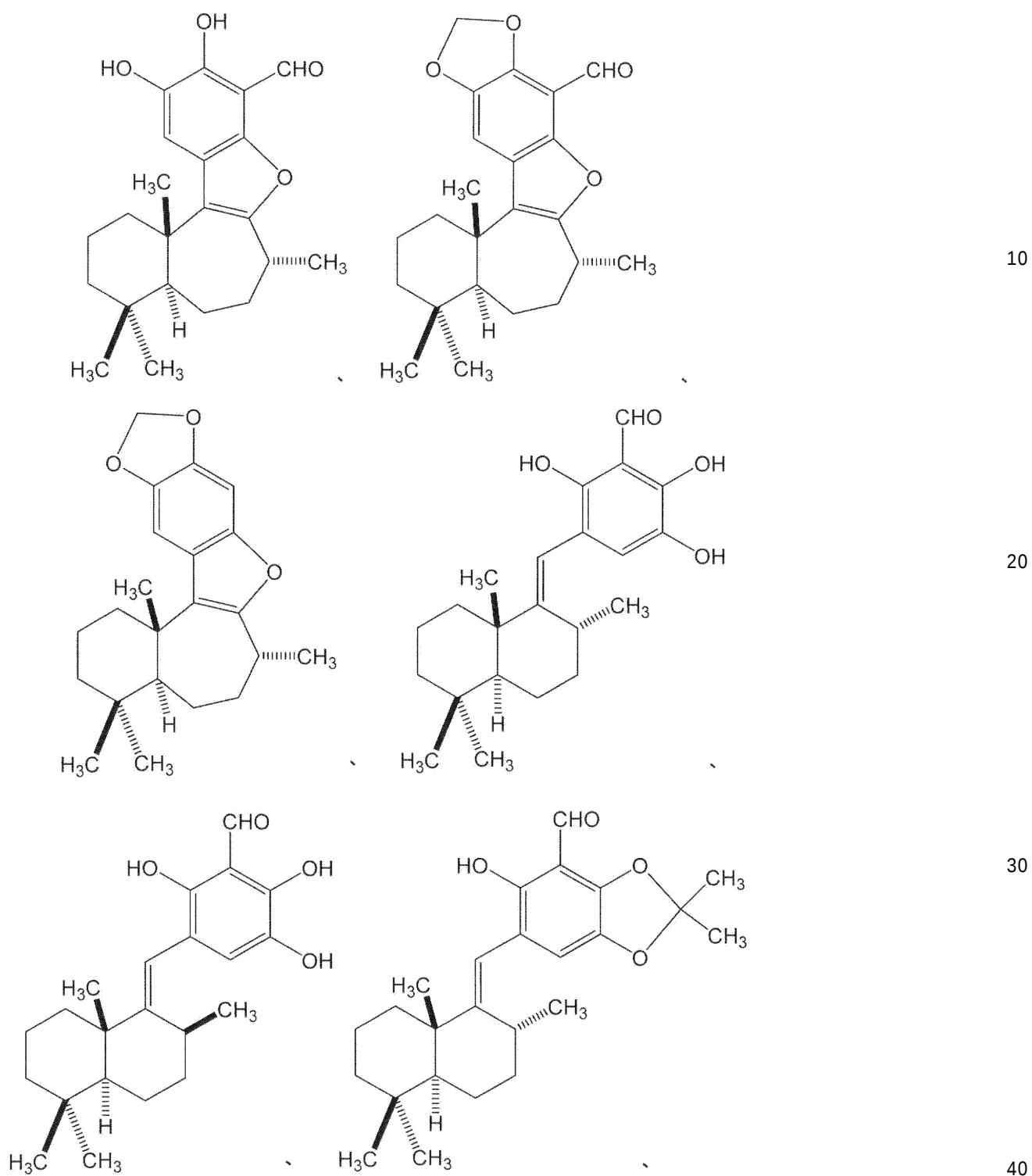
40

で表される化合物又はその塩 [ただし、

【 0 1 4 4】

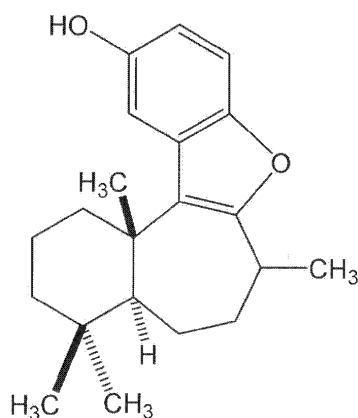
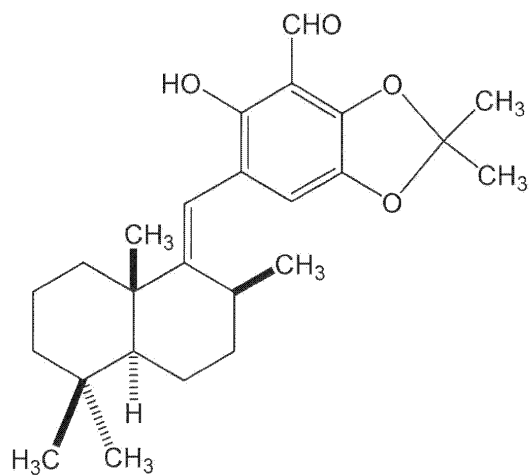
50

【化 4 6】

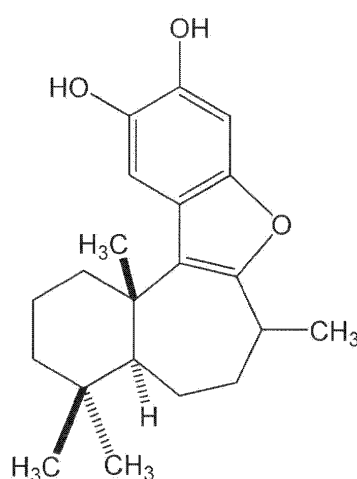
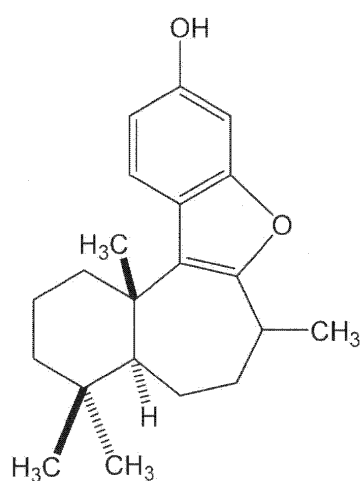


【 0 1 4 5 】

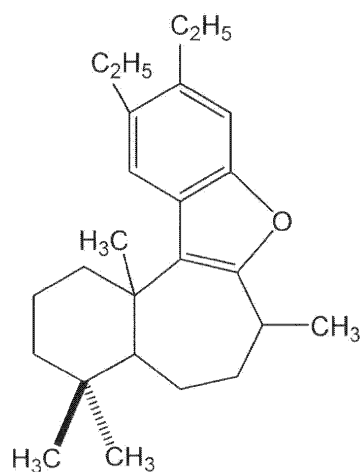
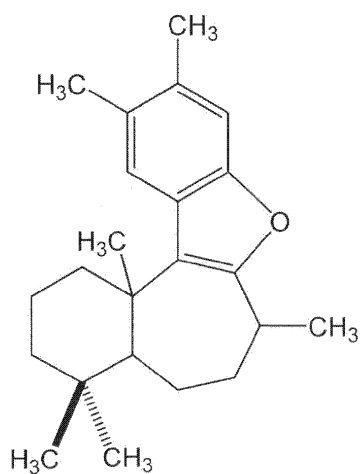
【化 4 7】



10



20



30

、又は



40

【 0 1 4 6 】

で表される化合物又はその塩を除く】。

【 0 1 4 7 】

これらの新規化合物は、一般式（１）で表される化合物又はその塩に包含されるものであるため、本発明の阻害剤と同様に用いることができる。上記新規化合物の好ましい化学構造としては、上記特定の化合物を除くこと以外、本発明のＣＤＫ７等の阻害剤における有効成分である、一般式（１）で表される化合物について前述したのと同様のものを挙げることができる。

【 0 1 4 8 】

50

本発明の有効成分である一般式(1)で表される化合物又はその塩が、光学異性体、立体異性体、位置異性体等の異性体を有する場合には、いずれの異性体であるか明記がない限り、いずれの異性体を用いた発明も、種々の異性体の混合物を用いた発明も本発明に包含され得る。

【0149】

本発明の有効成分である一般式(1)で表される化合物の塩は、酸付加塩と塩基との塩を包含する。酸付加塩の具体例として、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等の酸性アミノ酸塩が挙げられる。塩基との塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩のような有機塩基との塩、リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げられる。また、本発明の有効成分である一般式(1)で表される化合物がカチオンである場合、一般式(1)で表される化合物の塩には、ハロゲン化物(塩化物等)等も包含される。

10

【0150】

本発明の有効成分である一般式(1)で表される化合物は、水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物もまた本発明の有効成分である化合物に包含される。

20

【0151】

溶媒和物を形成する溶媒としては、エタノール、プロパノール等のアルコール、酢酸等の有機酸、酢酸エチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、アセトン等のケトン類、DMSO等が例示される。

【0152】

本発明においては、本発明の有効成分である一般式(1)で表される化合物又はその塩そのものをキナーゼ阻害剤として用いても、薬学的に許容される各種担体(例えば、例えば等張化剤、キレート剤、安定化剤、pH調節剤、防腐剤、抗酸化剤、溶解補助剤、粘稠化剤等)と組み合わせた医薬組成物として用いてもよい。

【0153】

30

等張化剤としては、例えば、グルコース、トレハロース、ラクトース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール等の糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム等の無機塩類等が挙げられる。これらの等張化剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

【0154】

キレート剤としては、例えば、エデト酸二ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、エデト酸カルシウム等のエデト酸塩類、エチレンジアミン四酢酸塩、ニトリロ三酢酸又はその塩、ヘキサメタリン酸ソーダ、クエン酸等が挙げられる。これらのキレート剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

40

【0155】

安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる。

【0156】

pH調節剤としては、例えば、塩酸、炭酸、酢酸、クエン酸等の酸が挙げられ、さらに水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は炭酸水素塩、酢酸ナトリウム等のアルカリ金属酢酸塩、クエン酸ナトリウム等のアルカリ金属クエン酸塩、トロメタモール等の塩基等が挙げられる。これらのpH調節剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

【0157】

50

防腐剤としては、例えば、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の第4級アンモニウム塩、アルキルポリアミノエチルグリシン、クロロブタノール、ポリクオード、ポリヘキサメチレンピグアニド、クロルヘキシジン等が挙げられる。これらの防腐剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

【0158】

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、濃縮混合トコフェロール等が挙げられる。これらの抗酸化剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

10

【0159】

溶解補助剤としては、例えば、安息香酸ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、ブドウ糖、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、D-マンニトール等が挙げられる。これらの溶解補助剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

【0160】

粘稠化剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。これらの粘稠化剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

20

【0161】

また、上記医薬組成物は、一般式(1)で表される化合物又はその塩以外に、前述したがん等の疾患の予防又は治療作用を有するとされている化合物をさらに含んでもよい。前述したがん等の疾患の予防又は治療作用を有するとされている化合物としては、例えば、PARP (poly ADP ribose polymerase) 阻害剤、HDAC (Histone deacetylase) 阻害剤、等が挙げられる。これらの化合物は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

【0162】

30

医薬組成物の実施形態において、組成物中の一般式(1)で表される化合物又はその塩の含有量は特に限定されず、一般式(1)で表される化合物の含有量換算で、例えば、90質量%以上、70質量%以上、50質量%以上、30質量%以上、10質量%以上、5質量%以上、1質量%以上等の条件から適宜設定できる。

【0163】

製剤形態は、特に限定されず、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口投与剤；注射剤（静脈注射、筋肉注射、局所注射等）、含嗽剤、点滴剤、外用剤（軟膏、クリーム、貼付薬、吸入薬）、座剤等の非経口投与剤等の各種製剤形態を挙げることができる。上記製剤形態のうち、好ましいものとしては、例えば、経口投与剤（錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤等）、注射剤（静脈注射、筋肉注射、局所注射等）、含嗽剤、点滴剤、外用剤（軟膏、クリーム、貼付薬、吸入薬）等が挙げられる。

40

【0164】

本発明において、一般式(1)で表される化合物又はその塩の投与量は、投与経路、患者の年齢、体重、症状等によって異なり一概に規定できないが、一般式(1)で表される化合物の投与量として、成人に対する1日投与量が通常、約5000mg以下、好ましくは約1000mg以下、より好ましくは500mg以下になる量とすればよい。一般式(1)で表される化合物又はその塩の投与量の下限も特に限定されず、例えば、一般式(1)で表される化合物の投与量として、成人に対する1日投与量が通常、1mg以上、好ましくは10mg以上、より好ましくは100mg以上の範囲で適宜設定できる。1日1回

50

投与する場合は、1製剤中にこの量が含まれていればよく、1日3回投与する場合は、1製剤中にこの3分の1量が含まれていればよい。

【0165】

本発明のキナーゼ阻害剤又は予防若しくは治療剤は、哺乳動物等の患者に投与される。哺乳動物としては、ヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ等が挙げられる。本発明のキナーゼ阻害剤は、疾患の予防又は治療目的だけでなく、医薬開発等の研究開発目的等にも用いることができる。

【0166】

以下に、以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

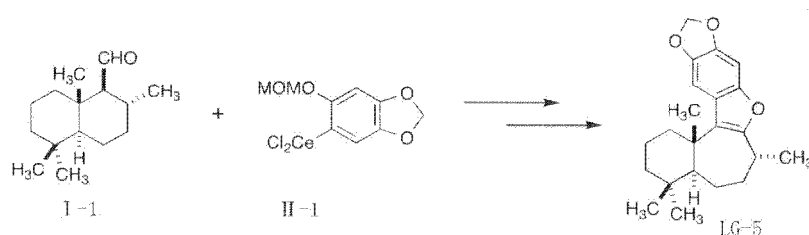
【実施例】

【0167】

[製造例1] LG-5の合成

【0168】

【化48】



【0169】

化合物(LG-5)は、(1S,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-テトラメチルデカヒドロナフタレン-1-カルボアルデヒド(I-1)とアリアルセリウム試薬(II-1)を出発原料として用い、文献記載の方法[Kamishima et al. European Journal of Organic Chemistry, 3443-3450 (2014)(非特許文献3)]に従って合成した。

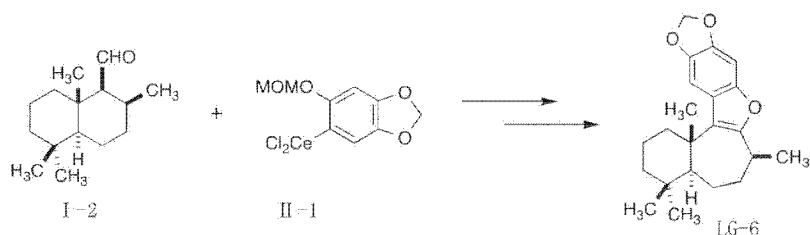
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.20-1.28 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.44-1.53 (m, 4H), 1.57-1.86 (m, 4H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.56 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.12 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.8, 20.0, 22.0, 22.1, 24.1, 33.3, 33.6, 34.8, 35.1, 39.5, 40.1, 42.0, 53.6, 92.8, 101.0, 101.3, 121.4, 125.6, 143.1, 144.4, 148.7, 156.2 ppm. IR (KBr): ν = 2927, 2867, 2359, 2335, 1500, 1463, 1339, 1312, 1290, 1280, 1123, 1099, 1079, 999, 978, 904, 840, 787, 754, 713, 698, 668 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3[\text{M}]^+$ 340.2038; found 340.2042.

【0170】

[製造例2] LG-6の合成

【0171】

【化49】



【0172】

化合物(LG-6)の合成は、出発原料として(1S,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-テトラメチルデ

10

20

30

40

50

カヒドロナフタレン-1-カルボアルデヒド(I-1)の代わりに(1S,2S,4aS,8aS)-異性体(I-2)を用いる以外、LG-5の合成と同様にして行った。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.16-1.30 (m, 2H), 1.33 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.41-1.56 (m, 2H), 1.62-1.94 (m, 6H), 2.52 (d, J = 37.6 Hz, 1H), 3.18-3.33 (m, 1H), 5.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.07 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.7, 18.9, 20.1, 22.4, 22.8, 31.0, 33.8, 34.5, 36.0, 39.3, 40.0, 42.1, 50.2, 93.1, 100.9, 101.0, 121.6, 125.0, 143.1, 144.3, 148.6, 155.0 ppm. IR (neat): 2931, 2360, 2341, 1541, 1507, 1460, 1289, 1220, 1153, 1040, 948, 844, 772, 668 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4[\text{M}]^+$ 340.20; found 340.2047.

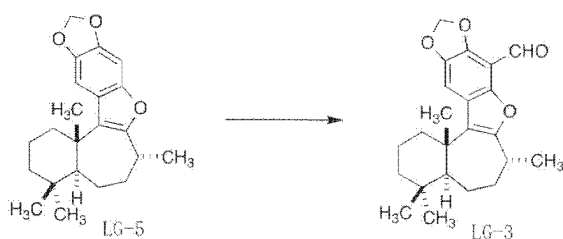
10

【0173】

[製造例3] LG-3の合成

【0174】

【化50】



20

【0175】

化合物(LG-3)は文献記載の方法[Kamishima et al. European Journal of Organic Chemistry, 3443-3450 (2014)(非特許文献3)]に従って合成した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.21-1.29 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.50-1.89 (m, 8H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.50 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 10.47 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.8, 20.2, 21.9, 22.0, 24.1, 33.3, 33.7, 34.8, 35.0, 39.5, 40.2, 41.9, 53.6, 102.8, 106.0, 107.4, 122.0, 125.5, 144.0, 144.9, 148.0, 157.5, 185.9 ppm. IR (neat): ν = 2929, 2868, 2356, 2343, 1693, 1626, 1606, 1500, 1405, 1379, 1157, 1129, 1102, 1030, 998, 971, 811, 714, 680, 654 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4[\text{M}]^+$ 368.1988; found 368.2005.

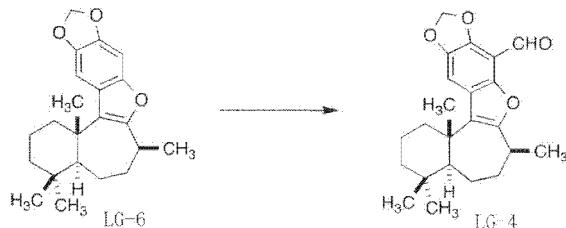
30

【0176】

[製造例4] LG-4の合成

【0177】

【化51】



40

【0178】

化合物(LG-4)の合成は、出発原料として化合物(LG-5)の代わりに化合物(LG-6)を用いる以外、LG-3の合成と同様にして行った。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90-0.92 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.11-1.28 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40-1.94 (m, 7H), 2.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 10.48

50

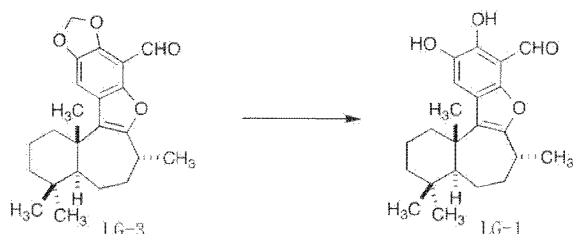
(s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.6, 18.9, 20.3, 22.3, 22.8, 31.1, 33.7, 34.5, 35.8, 39.2, 40.2, 42.0, 50.2, 102.8, 106.2, 106.9, 122.1, 124.9, 144.0, 144.8, 147.8, 156.2, 185.8 ppm. IR (neat): ν = 2928, 2353, 1692, 1624, 1458, 1369, 1294, 1186, 1100, 1068, 1005, 929, 844, 754, 661, 632, 607 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 368.20; found 368.1989.

【 0 1 7 9 】

[製造例 5] LG-1の合成

【 0 1 8 0 】

【 化 5 2 】



10

【 0 1 8 1 】

化合物(LG-1)は文献記載の方法[Kamishima et al. European Journal of Organic Chemistry, 3443-3450 (2014) (非特許文献 3)]に従って合成した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 0.90 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.38-1.80 (m, 8H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.46 (br s, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 10.40 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 18.3, 19.9, 21.6, 21.7, 23.5, 32.9, 33.0, 34.4, 34.7, 38.9, 39.7, 41.3, 53.4, 107.9, 114.9, 119.2, 124.4, 140.8, 145.8, 147.2, 155.2, 189.7 ppm. IR (neat): ν = 2929, 2867, 2359, 2341, 1684, 1623, 1576, 1521, 1418, 1297, 1157, 1094, 1004, 945, 806, 757, 721, 644, 605 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 356.1988; found 356.1994.

20

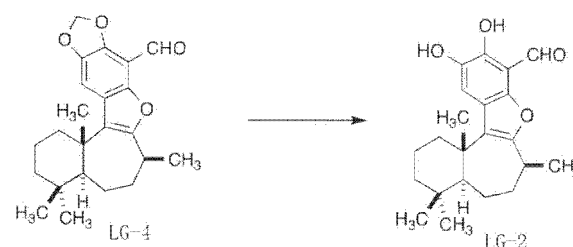
【 0 1 8 2 】

[製造例 6] LG-2の合成

30

【 0 1 8 3 】

【 化 5 3 】



40

【 0 1 8 4 】

化合物(LG-2)の合成は、出発原料として化合物(LG-3)の代わりに化合物(LG-4)を用いる以外、LG-1の合成と同様にして行った。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.42-1.93 (m, 8H), 2.50 (dd, J = 1.5, 13.4 Hz, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 11.22 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.7, 18.8, 20.4, 22.3, 22.7, 31.1, 33.7, 34.5, 35.9, 39.1, 40.2, 42.0, 50.3, 106.4, 115.5, 120.4, 124.9, 139.5, 145.3, 147.7, 155.3, 192.4 ppm. IR (neat): ν = 3445, 2926, 2864, 2329, 1868, 1771, 1733, 1716, 1698, 1684, 1653, 1558, 1541, 11521, 507, 1456, 1376, 133

50

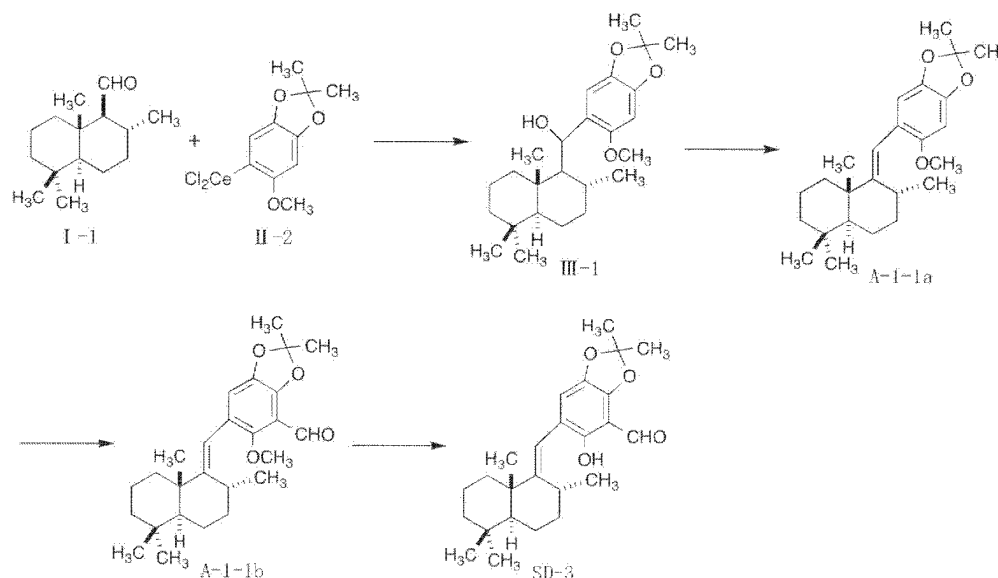
0, 1300, 1187, 1146, 1119, 992, 875, 756, 736, 618, 607 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd for C₂₄H₃₄O₄ [M]⁺356.20; found: 356.1977.

【 0 1 8 5 】

[製造例 7] SD-3の合成

【 0 1 8 6 】

【 化 5 4 】



【 0 1 8 7 】

(1S,2R,4aS,8aS) -2,5,5,8a-テトラメチルデカヒドロナフタレン-1-カルボアルデヒド(I-1)(312 mg, 1.4 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2 mL)をアリールセリウム試薬(II-2)(1.3 g, 5.0 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(12 mL)に-78 で加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を加え、酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 50:1)で精製し、付加体(III-1)(548 mg, 97%)を無色アモルファスとして得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 0.98-1.08 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.11-1.19 (m, 1H), 1.25-1.46 (m, 4H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.91 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.0, 19.0, 22.0 (2C), 23.4, 25.6 (2C), 28.7, 33.5, 33.8, 37.8, 39.1, 39.4, 42.3, 55.1, 56.0, 59.3, 67.2, 94.3, 107.7, 117.8, 126.9, 140.7, 146.0, 150.9 ppm. IR (neat): ν = 3461, 2989, 2933, 2868, 2843, 1627, 1493, 1464, 1418, 1385, 1375, 1345, 1298, 1268, 1244, 1216, 1191, 1156, 1124, 1081, 1065, 1009, 980, 958, 934, 886, 844, 820, 802, 788, 758, 667 cm⁻¹. HRMS (EI): calcd. for C₂₅H₃₈O₄[M]⁺402.2770; found 402.2773.

【 0 1 8 8 】

付加体(III-1)(189 mg, 0.47 mmol)のジクロロメタン(4 mL)及び無水酢酸(1 mL)の混合溶液に室温にて攪拌下、臭化マグネシウム(432 mg, 2.4 mmol)を加えた。30分間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタン(20 mL)で希釈した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 100:1)で精製し、オレフィン体(A-1-1a)(148 mg, 82%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.8

Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.32-1.57 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.66-2.70 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.52 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.6, 19.9, 21.7, 22.1, 23.1, 25.7 (2 C), 31.7, 32.2, 33.2, 34.0, 39.7, 40.8, 42.4, 49.5, 56.9, 95.2, 110.0, 115.4, 117.6, 121.3, 140.6, 146.0, 151.6, 156.9 ppm. IR (neat): ν = 2989, 2932, 2869, 2844, 1615, 1492, 1463, 1416, 1385, 1374, 1349, 1268, 1247, 1216, 1190, 1158, 1067, 1013, 980, 888, 842, 828, 818, 789, 759 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3[\text{M}]^+$ 384.2665; found 384.2663.

【 0 1 8 9 】

10

アルゴン雰囲気下、オレフィン体(A-1-1a)(148 mg, 0.49 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4 mL)に、 -20°C にて攪拌下、*n*-ブチルリチウム(2.6 M ヘキサン溶液、0.43 mL, 1.2 mmol)を滴下した。30分間攪拌した後、同温度にて*N,N*-ジメチルホルムアミド(0.29 mL, 3.85 mmol)を滴下し、さらに30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(2 mL)を加え、ジエチルエーテル(2 x 25 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 20:1)で精製し、アルデヒド体(A-1-1b)(151 mg, 95%)を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15-1.23 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 4.9, 12.2 Hz, 1H), 1.36-1.59 (m, 6H), 1.73 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.81 (m, 2H), 1.85 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 10.27 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.5, 20.1, 21.7, 22.1, 22.8, 25.9 (2C), 32.1, 32.5, 33.2, 34.0, 39.7, 41.0, 42.4, 49.9, 62.2, 113.9, 114.0, 115.4, 120.6, 125.8, 143.8, 146.3, 152.9, 158.5, 188.8 ppm. IR (neat): ν = 2931, 2868, 1689, 1616, 1599, 1469, 1386, 1282, 1225, 1202, 1088, 1048, 1004, 978, 883, 836, 790, 756, 712 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4[\text{M}]^+$ 412.2613; found 412.2604.

20

【 0 1 9 0 】

アルゴン雰囲気下、*n*-ブタンチオール(0.20 mL, 1.8 mmol)のヘキサメチルリン酸トリアミド溶液(5 mL)に室温攪拌下、*n*-ブチルリチウム(2.6 M ヘキサン溶液、0.69 mL, 1.8 mmol)を滴下した。15分後に反応混合物を 0°C に冷却し、アルデヒド体(A-1-1b)(148 mg, 0.49 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4 mL)を加えた。反応混合物を室温まで昇温させて、さらに1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)を加え、ジエチルエーテル(2 x 25 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 100:1)で精製し、フェノール誘導体(SD-3)(133 mg, 91%)を黄橙色固体として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.91 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.19-1.23 (m, 1H), 1.30-1.57 (m, 7H), 1.71 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.85 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.59 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.5, 20.0, 21.7, 22.1, 23.1, 25.7 (2C), 32.0, 32.5, 33.2, 34.0, 39.6, 41.0, 42.4, 49.8, 106.5, 113.4, 118.1, 119.1, 120.4, 139.4, 148.4, 151.5, 158.9, 191.5 ppm. IR (KBr): ν = 3435, 2930, 2869, 1655, 1639, 1610, 1475, 1467, 1459, 1397, 1377, 1300, 1253, 1221, 1200, 1163, 1162, 1020, 1002, 701 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4[\text{M}]^+$ 398.2457; found 398.2464.

40

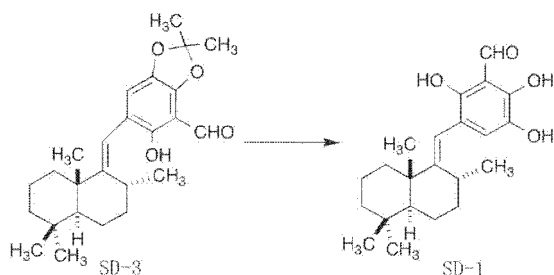
【 0 1 9 1 】

[製造例 8] SD-1の合成

【 0 1 9 2 】

50

【化 5 5】



【 0 1 9 3 】

アルゴン雰囲気下、SD-3(49.7 mg, 0.13 mmol)のジクロロメタン溶液(2 mL)に-40 にて攪拌下、三塩化ホウ素 (1.0 M ジクロロメタン溶液、0.62 mL, 0.62 mmol)を滴下した。30分間攪拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、ジクロロメタン(2 x 25 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をゲル濾過クロマトグラフィー(セファデックス LH-20、メタノール)で精製し、シフォノディクトヤールB(SD-1) (33.4 mg, 75%)を黄色固体として得た。

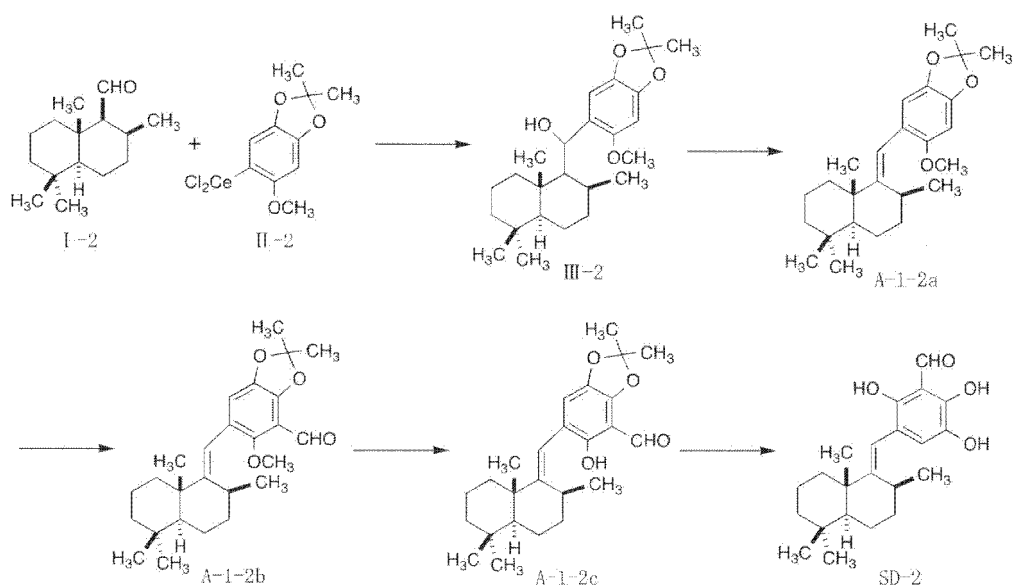
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11-1.30 (m, 3H), 1.41-1.82 (m, 8H), 2.52-2.61 (m, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 5.41 (br. s, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.45 (br. s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.4, 21.1, 21.2, 21.7, 22.6, 33.2, 33.9, 34.1, 34.7, 39.3, 41.9, 42.3, 52.3, 109.1, 109.5, 116.9, 123.7, 136.9, 147.6, 148.5, 165.8, 194.5 ppm; IR (KBr): ν = 3383, 2929, 2870, 1644, 1458, 1389, 1375, 1306, 1270, 938, 757 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4[\text{M}]^+$ 358.2144; found 358.2159.

【 0 1 9 4 】

[製造例 9] SD-2の合成

【 0 1 9 5 】

【化 5 6】



【 0 1 9 6 】

SD-2(8-エピ-シフォノディクトヤールB)の合成は、出発原料として(1S,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-テトラメチルデカヒドロナフタレン-1-カルボアルデヒド(I-1)の代わりに(1S,2S,4aS,8aS)-異性体(I-2)を用いる以外、[実施例 7] SD-3の合成及び[実施例 8] SD-1

の合成と同様な方法で行った。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (s, 6H), 1.93-1.96 (m, 1H), 1.09 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14-1.22 (m, 1H), 1.40-1.76 (m, 8H), 1.83 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.66-2.73 (m, 1H), 5.08 (br. s, 1H), 5.51 (br. s, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.35 (br. s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.7, 18.8, 21.8, 22.5, 22.7, 31.6, 33.4, 34.0, 34.1, 38.0, 41.3, 42.0, 55.0, 109.4, 110.7, 115.7, 123.7, 137.0, 147.6, 148.9, 165.6, 194.6 ppm. IR (KBr): ν = 3398, 2921, 2869, 1655, 1638, 1609, 1459, 1439, 1399, 1388, 1254, 1204, 1018, 947 cm^{-1} . HRMS (EI): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 358.2144; found 358.2146.

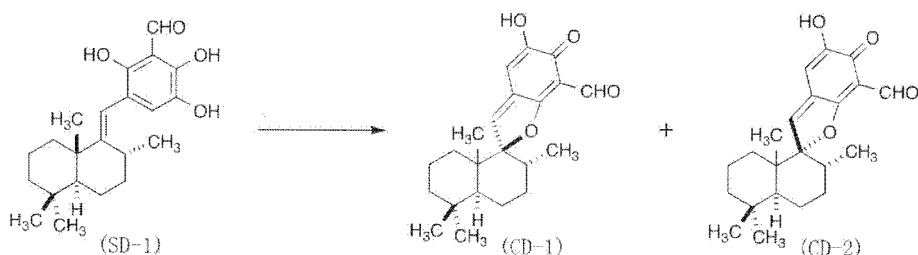
10

【 0 1 9 7 】

[製造例 1 0] コラリディクトヤールA,B(CD-1, CD-2)の合成

【 0 1 9 8 】

【 化 5 7 】



20

【 0 1 9 9 】

シフオノディクトヤール B(SD-1)(13.0 mg, 36 μmol)の酢酸エチル(3.6 mL)溶液に、室温攪拌下、シリカゲル(260 mg)を加え、同温度で20時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し、コラリディクトヤール A(CD-1)及びコラリディクトヤール B(CD-2)の混合物(CD-1/CD-2 = 1:2.7)(10.1 mg, 78%)を黄色油状物質として得た。本混合物は分離困難であった。

IR (neat): ν = 3325, 3078, 2932, 2870, 1692, 1643, 1619, 1598, 1583, 1566, 1458, 1390, 1309, 1271, 1232, 1199, 1178, 1122, 1070, 1010, 982, 939, 910, 876, 794, 755, 722 cm^{-1} . HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 356.1988; found 356.1992. コラリディクトヤール A(CD-1)

30

^1H NMR (400 Hz, CDCl_3): δ = 0.54 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 0.77-1.84 (m, 10 H), 1.98-2.03 (m, 1 H), 2.60-2.66 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 7.42 (br. s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3): δ = 15.5, 16.5, 18.25, 21.52, 21.88, 33.5, 33.6, 33.7, 33.9, 35.6, 41.7, 44.9, 52.4, 98.4, 107.7, 113.1, 131.8, 147.7, 150.3, 175.8, 180.3, 186.6 ppm.

コラリディクトヤール B(CD-2)

40

^1H NMR (400 Hz, CDCl_3): δ = 0.55 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.87 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 0.77-1.84 (m, 11 H), 2.39-2.48 (m, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.43 (br. s, 1 H), 10.30 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3): δ = 15.6, 18.21, 19.4, 21.49, 21.90, 32.0, 32.9, 33.3, 33.8, 34.2, 41.2, 44.0, 47.4, 98.2, 117.8, 111.2, 130.9, 149.7, 150.4, 177.0, 180.0, 186.2 ppm.

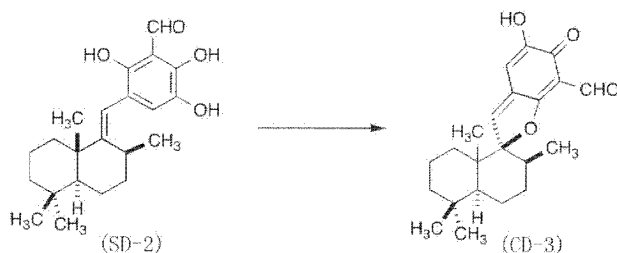
【 0 2 0 0 】

[製造例 1 1] 8-エピ-コラリディクトヤールBの合成

【 0 2 0 1 】

50

【化 5 8】



【 0 2 0 2 】

10

8-エピ-シフォノディクトヤール B(SD-2)(10.8 mg, 30 μ mol) の酢酸エチル溶液(3 mL)に、室温撹拌下、シリカゲル(216 mg)を加え、同温度で20時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル 3:1)で精製し、8-エピ-コラリディクトヤール B(CD-3)(9.3 mg, 87%)を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 Hz, CDCl_3): δ = 0.88 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.83-1.03 (m, 1 H), 1.31 (s, 3 H), 1.14-1.39 (m, 7 H), 1.50-1.81 (m, 6 H), 2.15-2.24 (m, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3): δ = 17.1, 17.6, 19.6, 19.9, 21.7, 30.9, 32.7, 33.3, 33.7, 40.5, 41.3, 43.7, 48.6, 98.4, 108.2, 111.8, 130.8, 149.8, 150.4, 175.7, 179.9, 186.2 ppm. IR (neat): ν = 3323, 2938, 1692, 1619, 1598, 1583, 1456, 1393, 1313, 1271, 1183, 1141, 1004, 940, 794, 755, 722, 655 cm^{-1} . HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4[\text{M}]^+$ 356.1988; found 356.1997.

20

【 0 2 0 3 】

実施例 1 PI3K α 阻害活性の評価

上記製造例で得られた各化合物におけるPI3K α (PIK3CA/PIK3R1) に対するIC₅₀値の測定をMobility shift assayで行った。mobility shift assayとは、基質とリン酸化基質をキャピラリー中の移動度で分離・定量する方法である。化合物を、種々の濃度で、21 nM PI3K, 1000nM phosphatidyl inositol, 50 μ M ATP, 5mM MgClとともにアッセイバッファー(20mM HEPES, 2mM DTT, 25 μ M sodium cholate, 75mM NaCl, 20 μ M cantharidine) に混和し、室温で5時間反応させ、mobility shift assayを行った。試験は2回繰り返して行われた。酵素反応は基質ペプチドピークの高さ (S) とリン酸化ペプチドピークの高さ (P) から計算される生成物比 (P/(P+S)) にて評価した。全ての反応成分を含んだコントロールの平均シグナルを0%阻害、バックグラウンド (酵素非添加) の平均シグナルを100%阻害として、各化合物添加時のシグナルから阻害率を計算した。結果を図1に示す。

30

【 0 2 0 4 】

図1に示されるように、すべての化合物でPI3K α の阻害活性を認めた。既報告(J Anderson et. al. Organic Letters, 2006, vol.8, No2, 321-324)でのLG-1のIC₅₀は0.1 μ Mであるが、本試験とは全く異なる蛍光偏光法でIC₅₀値の測定を行っており、アッセイ方法の違いが関与していると考えられる。

40

【 0 2 0 5 】

実施例 2 キナーゼ阻害プロファイルの検討

LG-1(liphalg)の10 μ Mでの313種類のキナーゼに対する阻害活性をMobility shift assay又はIMAP assayTM (Carna Biosciences)で評価した。具体的には、313種類のキナーゼのうち、SPRK1、PLK2、PKR、PKN1、PEK、IRAK1、及びEKK α についてはIMAP assayTM (Carna Biosciences)により評価し、これら以外のキナーゼについては、全てMobility shift assayにより評価した。各キナーゼに対する阻害活性(%inhibition)を図2に、タンパクキナーゼ系統樹上のバブルの大きさで示した。バブルの大きさが各キナーゼの阻害活性を示しており、バブルが大きいほど阻害活性が強い。PI3K α は脂質キ

50

ナーゼでありタンパクキナーゼ系統樹に含まれないため、別枠でバブルを示している。PI 3K α 以外にも複数のキナーゼに対する阻害活性が認められ、liphagalは多標的キナーゼ阻害剤であることが見出された。

【 0 2 0 6 】

また、Liphagal 10 μ Mにおける313種類のキナーゼに対する阻害活性の具体的な数値を下記表 1 - 1 に示した。表 1 - 2 においては、50 %以上の阻害率を示したキナーゼ (LG-1のIC50値が10 μ M以下になると予測されるもの) を抜粋し示している。CDK7、CDK6、CDK4等細胞周期に関連するキナーゼを含む複数のキナーゼに対して強い阻害活性が認められた。また、PIM2に対する強い阻害活性も認められた。

【 0 2 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

Tested Kinase	% Inhibition	MAP2K3_Cascade	COT_Cascade	LYNa	PKD3		
CDK7/9/HR23A	85.8	GSK3β	RSK2	LYNa	PKD3	2.7	ALKR12750)
TSSK3	85.6	TAOK2	INSR	FGFR4	MARK2	2.7	MARK2
PK3C/PAK3R1	83.4	FAK	DOCK1	PDHK4	QIK	2.7	QIK
MS14	80.3	NEK7	DLK_Cascade	PKH4	NDRI	2.6	LATS2
CDK5/CDK3	72.7	MS11	NEK1	CGK2	EGFR(746-750/790M)	2.6	JAK2
MEK6	65.4	FES	PKA/CB	CGK	IRK8	2.5	ORIK
PM2	63.5	TNK	TAK1/TAB1_Cascade	CDK2/CDK1	IRK8	2.4	ORIK
CDK4/CDK3	63.4	PKR	PKR	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	KDR
MAP3K4_Cascade	62.9	RRR	PER	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
MS13	62.7	EPH4	PER	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
DDR1	60.5	EEF2K	KIT(D816Y)	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
SPHK1	59.8	KIT(V654A)	RET	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
CaMK16	57.7	PKA/CB	PKA/CB	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
AurA	53.9	PKA/CB	PKA/CB	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
BRK	52.5	PKA/CB	PKA/CB	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
CaMK4	51.4	PKA/CB	PKA/CB	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
PM11	49.2	PKA/CB	PKA/CB	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
MAP3K3_Cascade	48.8	PKA/CB	PKA/CB	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
PKA/CB	47.2	PKA/CB	PKA/CB	CDK2/CDK1	FGFR4(550E)	2.4	TEC
AMPKα2/β1/γ1	44.1	AMPKα2/β1/γ1	AMPKα2/β1/γ1	AMPKα2/β1/γ1	AMPKα2/β1/γ1	2.3	AMPKα2/β1/γ1
FER	42.8	FER	FER	FER	FER	2.3	FER
DDR2	42.5	DDR2	DDR2	DDR2	DDR2	2.3	DDR2
CDK3/CDK1	40.1	CDK3/CDK1	CDK3/CDK1	CDK3/CDK1	CDK3/CDK1	2.3	CDK3/CDK1
MAP3K5_Cascade	38.0	MAP3K5_Cascade	MAP3K5_Cascade	MAP3K5_Cascade	MAP3K5_Cascade	2.3	MAP3K5_Cascade
OK1c	37.7	OK1c	OK1c	OK1c	OK1c	2.3	OK1c
TRKA	36.4	TRKA	TRKA	TRKA	TRKA	2.3	TRKA
AurC	36.3	AurC	AurC	AurC	AurC	2.3	AurC
RSK1	34.4	RSK1	RSK1	RSK1	RSK1	2.3	RSK1
SK	33.7	SK	SK	SK	SK	2.3	SK
CDK2/CDK1	31.3	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	2.3	CDK2/CDK1
PLK1	31.1	PLK1	PLK1	PLK1	PLK1	2.3	PLK1
GLK1	30.1	GLK1	GLK1	GLK1	GLK1	2.3	GLK1
MO3_Cascade	29.5	MO3_Cascade	MO3_Cascade	MO3_Cascade	MO3_Cascade	2.3	MO3_Cascade
BLK	29.4	BLK	BLK	BLK	BLK	2.3	BLK
PDGFRβ(T674)	29.2	PDGFRβ(T674)	PDGFRβ(T674)	PDGFRβ(T674)	PDGFRβ(T674)	2.3	PDGFRβ(T674)
PM3	28.9	PM3	PM3	PM3	PM3	2.3	PM3
SPHK1	28.2	SPHK1	SPHK1	SPHK1	SPHK1	2.3	SPHK1
MEK3	27.3	MEK3	MEK3	MEK3	MEK3	2.3	MEK3
TRKB	27.0	TRKB	TRKB	TRKB	TRKB	2.3	TRKB
LOK	26.4	LOK	LOK	LOK	LOK	2.3	LOK
CDK2/CDK1	26.4	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	2.3	CDK2/CDK1
MAP3K1_Cascade	26.4	MAP3K1_Cascade	MAP3K1_Cascade	MAP3K1_Cascade	MAP3K1_Cascade	2.3	MAP3K1_Cascade
CDK2/CDK1	26.2	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	2.3	CDK2/CDK1
CDK2/CDK1	26.1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	2.3	CDK2/CDK1
CDK2/CDK1	25.7	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	CDK2/CDK1	2.3	CDK2/CDK1

【 0 2 0 8 】

10

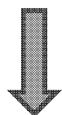
20

30

40

50

【表 1 - 2】



Tested Kinase	% Inhibition
CDK7/CycH/MAT1	85.8
TSSK3	85.6
PIK3CA/PIK3R1	83.4
MST4	80.3
CDK6/CycD3	72.7
NEK6	65.4
PIM2	63.5
CDK4/CycD3	63.4
MAP3K4_Cascade	62.9
MST3	62.7
DDR1	60.5
SPHK1	59.8
CaMK1δ	57.7
AurA	53.9
BRK	52.5
CaMK4	51.4
PIM1	50.3

10

【0209】

20

実施例3 キナーゼに対する阻害活性

前記製造例で作製した各化合物について、CDK7、PIM2及びPI3Kに対する阻害活性をmobility shift assayで評価した。結果を下記表2に示す。また、各キナーゼに対し最も高い阻害活性を示した組み合わせについては網かけ表示をした。

【0210】

【表2】

Kinase	IC50 (μM)					
	LG-1 (Lipagat)	LG-2	LG-3	LG-4	SD-1	SD-2
CDK7/CycH/MAT1	1.27	9.08	16.3	191	13.7	4.24
PIM2	5.31	2.81	18.0	13.8	6.99	2.79
PIK3CA/PIK3RI	4.12	1.72	4.26	4.43	2.62	3.26

30

【0211】

上記表2に示されるように、いずれの化合物もCDK7、PIM2及びPI3Kに対する阻害活性を示した。

【0212】

次に、前記製造例で作製した各化合物について、CDK4に対する阻害活性をmobility shift assayで評価した。結果を下記表3に示す。また、最も高い阻害活性を示した組み合わせについては網かけ表示をした。

【0213】

40

【表3】

Kinase	IC50 (μM)				
	LG-1 (Lipagat)	LG-2	LG-3	SD-1	SD-2
CDK4/CycD3	19.9	125	47.8	32.9	22.4

【0214】

上記表3に示されるように、いずれの化合物もCDK7、PIM2及びPI3Kに対する阻害活性を示した。

【0215】

50

次に、前記製造例で作製した各化合物について、CDK6に対する阻害活性をmobility shift assayで評価した。結果を下記表4に示す。また、最も高い阻害活性を示した組み合わせについては網かけ表示をした。

【0216】

【表4】

Kinase	IC ₅₀ (μM)			
	LG-1 (Liphagal)	LG-3	SD-1	SD-2
CDK4/CycD3	6.78	64.1	69.1	25.6

10

【0217】

上記表4に示されるように、いずれの化合物もCDK7、PIM2及びPI3Kに対する阻害活性を示した。

【0218】

細胞周期関連のキナーゼに対する阻害作用は、LG-1で強い傾向にあった。類縁体における各キナーゼに対する阻害活性は、ばらつきはあるが、5種類の類縁体すべてにおいても、細胞周期に関連するキナーゼに対する阻害作用を有することが示された。PIM2はPI3K阻害剤への潜在的耐性に関与することが報告されているキナーゼであり、SD-2、LG-2で強い阻害作用が見られた。

20

【0219】

実施例4

前記で製造したCD-3を被験物質とし、PIK3CA/PIK3R1に対するIC₅₀値の測定をADP-Glo™ Kinase Assayで行った。具体的には以下の通り：

【0220】

4-1. 被験物質溶液の調製

被験物質はdimethylsulfoxide (DMSO)に溶解し、さらにDMSOにて希釈して試験濃度の100倍濃度の溶液を調製した。その溶液をさらにアッセイバッファーにて25倍希釈して被験物質溶液とした。陽性対照物質もこれと同様にして陽性対照物質溶液を調製した。

【0221】

30

4-2. キナーゼ

【0222】

【表5】

Kinase	Description
PIK3CA/PIK3R1	Full-length human PIK3CA[1-1068(end) amino acids of accession number NP_006209.2] was co-expressed as N-terminal DYKDDDDK tagged, biotinylated protein (128 kDa) with PIK3R1[1-724(end) amino acids of accession number NP_852664.1] using baculovirus expression system. The protein was purified by using DYKDDDDK tag antibody agarose.

40

【0223】

4-3. 試薬および試験方法

ADP-Glo™ Kinase Assay

1)アッセイバッファー(50mM MOPS, 1mMDTT, pH7.2)にて調製した5 μLの4倍濃度被験物質溶液、5 μLの4倍濃度基質溶液、5 μLの4倍濃度ATP溶液および5 μLの4倍濃度キナーゼ/金属溶液をポリスチレン製384ウェル黒色プレートのウェル内で混合し、室温にて1時間反応させた。

2)20 μLのADP-Glo™溶液(Promega)を添加し、室温にて40分以上反応させた。

3)40 μLのKinase Detection Reagent(Promega)を添加し、室温にて40分以上反応させた。

50

4) キナーゼ反応は相対発光強度(RLU)にて評価した。

【 0 2 2 4 】

4-4. 反応条件

【 0 2 2 5 】

【表 6】

Kinase	Platform	Substrate		ATP (μ M)		Metal		Positive control
		Name	(nM)	Km	Assay	Name	(mM)	
PIK3CA/PIK3R1	ADP-Glo	PI(4,5)P2	10000	89	100	Mg	5	PI-103

【 0 2 2 6 】

10

4-5. データ解析

全ての反応コンポーネントを含むコントロールウェルの平均シグナルを0% Inhibition、バックグラウンドウェル（酵素非添加）の平均シグナルを100% Inhibitionとし、各被験物質試験ウェルの平均シグナルから阻害率を計算した。

IC₅₀値は被験物質濃度と阻害率によるプロットを非線形最小二乗法により4パラメータのロジスティック曲線に近似させて求めた。

結果を図4に示す。IC₅₀は、8.20 μ Mであった。当該結果から明らかなように、CD-3もキナーゼ活性を示した。

20

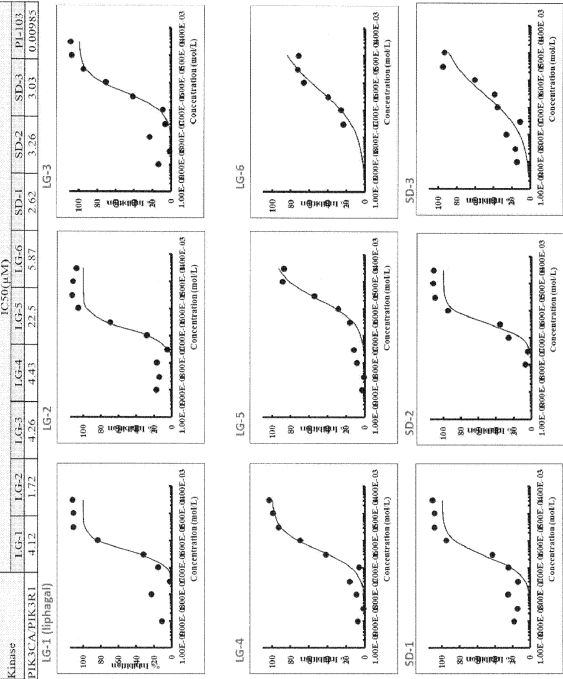
30

40

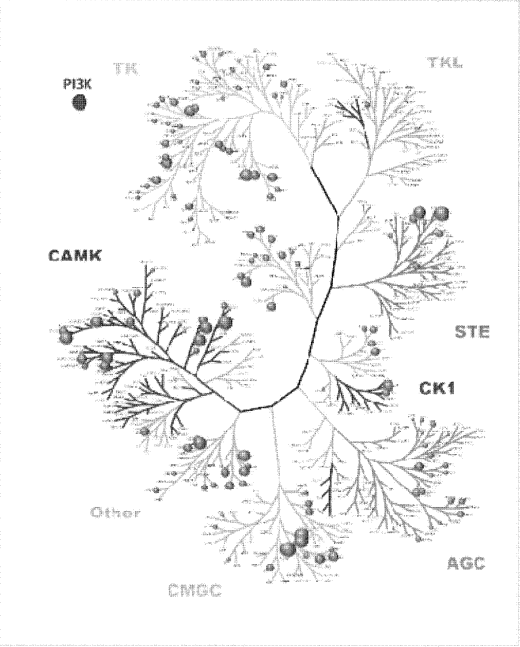
50

【図面】

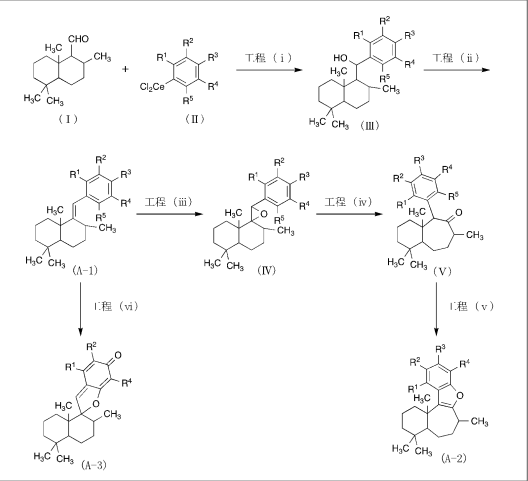
【図 1】



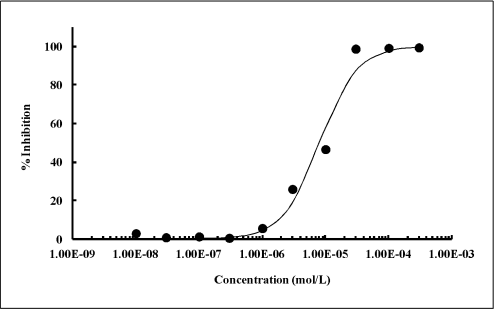
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 13/38 (2006.01)
A 6 1 K 31/36 (2006.01)

C 0 7 C 13/38
A 6 1 K 31/36

s t r a c t 公開者 菊地 拓也、成田紘一、西條 憲、石岡 千加史、加藤 正
宮城県仙台市青葉区小松島四丁目 4 番 1 号 学校法人東北医科薬科大学内

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献

国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 1 6 5 9 (W O , A 1)
特表 2 0 1 6 - 5 2 9 2 5 0 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 2 3 6 7 6 (U S , A 1)
国際公開第 9 5 / 0 6 6 2 6 (W O , A 1)
Organic & Biomolecular Chemistry , 2017年01月 , 15(1) , pp.65-68
Journal of Natural Products , 1994年 , 57(11) , pp.1543-1548
Eur. J. Org. Chem. , 2014年 , pp.6975-6982

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)