

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6599979号
(P6599979)

(45) 発行日 令和1年10月30日 (2019. 10. 30)

(24) 登録日 令和1年10月11日 (2019. 10. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/16 (2006. 01)

C O 7 D 498/16 C S P

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/5383 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16 (2006. 01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 45 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-514515 (P2017-514515)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月14日 (2015. 9. 14)
 (65) 公表番号 特表2017-526731 (P2017-526731A)
 (43) 公表日 平成29年9月14日 (2017. 9. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/049909
 (87) 国際公開番号 W02016/044130
 (87) 国際公開日 平成28年3月24日 (2016. 3. 24)
 審査請求日 平成30年9月13日 (2018. 9. 13)
 (31) 優先権主張番号 62/050, 500
 (32) 優先日 平成26年9月15日 (2014. 9. 15)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 505193450
 インサイト・コーポレイション
 I NCYTE 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・カッター
 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 篠
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

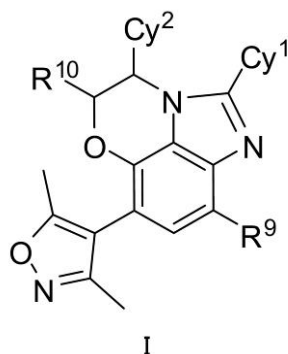
(54) 【発明の名称】 B E Tタンパク質阻害剤として用いるための三環式複素環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

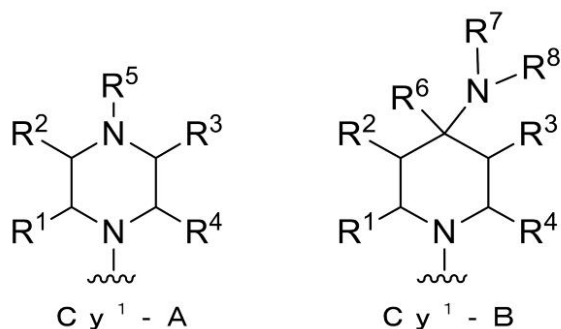
【化 1】



[式中 :

C y ¹ は、式 C y ¹ - A または C y ¹ - B :

【化 2】



10

で示される基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、H及び C_{1-4} アルキルから選択されるか；

または R^2 と R^4 が結合して $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 架橋基を形成し；

R^5 は、 $-\text{C}(=\text{O})R^{5a}$ であり；

R^{5a} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $(C_{1-4}\text{アルコキシ})-C_{1-4}$ アルキル-、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル-であり；

R^6 は、Hまたはメチルであり；

R^7 は、H、 C_{1-4} アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})R^{7a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})OR^{7a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})NR^{7a}R^{7b}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2R^{7a}$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2NR^{7a}R^{7b}$ であり；

20

R^{7a} は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $(C_{1-4}\text{アルコキシ})-C_{1-4}$ アルキル-、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル-であり；

R^{7b} は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^8 は、Hまたはメチルであり；

Cy^2 は、ピリジン-2-イルまたはピリジン-3-イルであり、その各々はFまたはClで置換されていてもよく、該F及びClはピリジン窒素に対してメタまたはパラであり；

30

R^9 は、H、F、または CH_2OH であり；ならびに、

R^{10} は、H、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ であり；

ただし、

i) R^{5a} が、メチル、エチルまたは*i*-プロピルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つはH以外であり；

ii) R^{7a} が、メチル、エチル、*i*-プロピル、 $-\text{CF}_3$ 、またはメトキシメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つはH以外であり；ならびに、

iii) R^7 及び R^8 が両方ともメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つはH以外である]

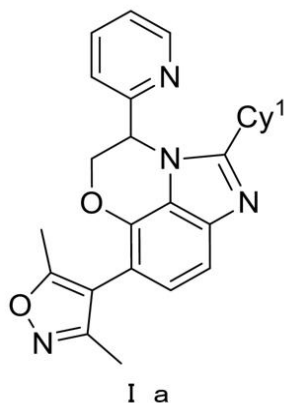
40

で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

式 Ia：

【化 3】

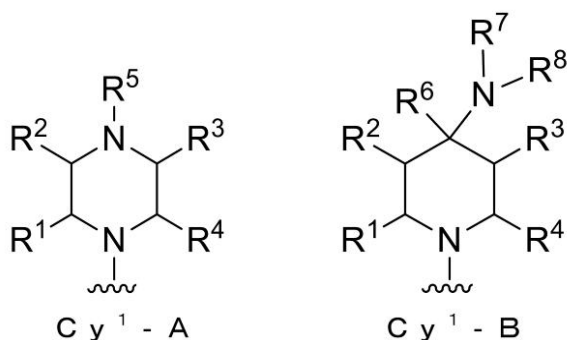


10

[式中 :

Cy¹ は、式 Cy¹ - A または Cy¹ - B :

【化 4】



20

で示される基であり ;

R¹、R²、R³、及び R⁴ は、それぞれ独立して、H 及び C₁ - 4 アルキルから選択されるか ;

または R² と R⁴ が結合して -CH₂- または -CH₂CH₂- 架橋基を形成し ;

R⁵ は、-C(=O)R^{5a} であり ;

R^{5a} は、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 ヒドロキシアルキル、
(C₁ - 4 アルコキシ) - C₁ - 4 アルキル - 、C₃ - 6 シクロアルキル、または C₃ -
6 シクロアルキル - C₁ - 4 アルキル - であり ;

30

R⁶ は、H またはメチルであり ;

R⁷ は、H、C₁ - 4 アルキル、-C(=O)R^{7a}、-C(=O)OR^{7a}、-C(=O)NR^{7a}R^{7b}、-S(=O)₂R^{7a}、または -S(=O)₂NR^{7a}R^{7b} であり ;

R^{7a} は、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 ヒドロキシアルキル、
(C₁ - 4 アルコキシ) - C₁ - 4 アルキル - 、C₃ - 6 シクロアルキル、または C₃ -
6 シクロアルキル - C₁ - 4 アルキル - であり ;

R^{7b} は、H または C₁ - 4 アルキルであり ; ならびに、

40

R⁸ は、H またはメチルであり ;

ただし、

i) R^{5a} が、メチル、エチルまたは i - プロピルである場合、R¹、R²、R³、及び R⁴ のうちの一つは H 以外であり ;

ii) R^{7a} が、メチル、エチル、i - プロピル、-CF₃、またはメトキシメチルである場合、R¹、R²、R³、及び R⁴ のうちの一つは H 以外であり ; ならびに、

iii) R⁷ 及び R⁸ が両方ともメチルである場合、R¹、R²、R³、及び R⁴ のうちの一つは H 以外である]

で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

50

Cy¹ が、式 Cy¹ - A で示される基であり；

R¹、R²、R³、及び R⁴ が、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか；

または R² と R⁴ が結合して -CH₂- 架橋基を形成し；

R⁵ が、-C(=O)R^{5a} であり；

R^{5a} が、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、
(C₁₋₄ アルコキシ) - C₁₋₄ アルキル -、C₃₋₆ シクロアルキル、または C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₄ アルキル - であり；

ただし、R^{5a} が、メチル、エチルまたは i - プロピルである場合、R¹、R²、R³、
及び R⁴ のうちのの一つが H 以外である、

請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 4】

Cy¹ が、式 Cy¹ - A で示される基であり；

R¹、R²、R³、及び R⁴ が、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか；

または R² と R⁴ が結合して -CH₂- 架橋基を形成し；

R⁵ が -C(=O)R^{5a} であり；ならびに、

R^{5a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、
s - ブチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、
トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メ
トキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、また
はシクロヘキシルメチルである、

20

請求項 1 ~ 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可能な塩。

【請求項 5】

R^{5a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、
s - ブチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、
トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メ
トキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、また
はシクロヘキシルメチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはそ
の薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 6】

R^{5a} が、n - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、トリフ
ルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフル
オロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、
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、シクロプロピルメ
チル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである、
請求項 1 ~ 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可能な塩。

【請求項 7】

R^{5a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、
s - ブチル、t - ブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、請求項 1 ~ 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可能な塩。

40

【請求項 8】

R^{5a} が、n - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、メトキ
シメチル、メトキシエチル、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、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に
許容可能な塩。

【請求項 9】

R^{5a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、t - ブチル、メトキシメ
チル、シクロプロピル、またはシクロブチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の

50

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

R^{5a} が、n - プロピル、t - ブチル、メトキシメチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである、請求項 1 ~ 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可能な塩。

【請求項 11】

Cy^1 が、式 $Cy^1 - B$ で示される基であり；
 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか；
 または R^2 と R^4 が結合して $-CH_2-$ 架橋基を形成し；
 R^6 が、H またはメチルであり；
 R^7 が、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)OR^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $-S(=O)_2R^{7a}$ 、または $-S(=O)_2NR^{7a}R^{7b}$ であり；

10

R^{7a} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $(C_{1-4}$ アルコキシ) - C_{1-4} アルキル -、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-4} アルキル - であり；

R^{7b} が、H またはメチルであり；ならびに、

R^8 が、H またはメチルであり；

ただし、 R^{7a} が、メチル、エチル、i - プロピル、 $-CF_3$ 、またはメトキシメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの 하나가 H 以外であり；ならびに R^7 及び R^8 が共にメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの 하나가 H 以外である、

20

請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

Cy^1 が、式 $Cy^1 - B$ で示される基であり；
 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか；
 または R^2 と R^4 が結合して $-CH_2-$ 架橋基を形成し；
 R^6 が、H またはメチルであり；
 R^7 が、 $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、または $-S(=O)_2R^{7a}$ であり；

30

R^{7a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルであり；

R^{7b} が、H またはメチルであり；ならびに、

R^8 が、H またはメチルである、

請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

R^7 が $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、または $-S(=O)_2R^{7a}$ である、請求項 1、2 及び 11 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可能な塩。

40

【請求項 14】

R^7 が $-C(=O)R^{7a}$ である、請求項 1、2、11、及び 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可能な塩。

【請求項 15】

R^{7a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メ

50

トキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである、請求項 1、2、1 1、1 3、及び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可能な塩。

【請求項 1 6】

R^{7 a} が、n - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである、請求項 1、2、1 1、1 3、及び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可能な塩。

10

【請求項 1 7】

R^{7 a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、請求項 1、2、及び1 1 ~ 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可能な塩。

【請求項 1 8】

R^{7 a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、t - ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである、請求項 1、2、及び1 1 ~ 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可能な塩。

20

【請求項 1 9】

R^{7 a} がシクロプロピルである、請求項 1、2、及び1 1 ~ 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可能な塩。

【請求項 2 0】

R^{7 a} がシクロブチルである、請求項 1、2、及び1 1 ~ 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可能な塩。

【請求項 2 1】

R⁶ が H である、請求項 1、2、及び1 1 ~ 2 0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可能な塩。

【請求項 2 2】

R⁶ がメチルである、請求項 1、2、及び1 1 ~ 2 0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可能な塩。

30

【請求項 2 3】

R^{7 b} が H である、請求項 1 ~ 1 3、及び1 5 ~ 2 2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可能な塩。

【請求項 2 4】

R^{7 b} がメチルである、請求項 1 ~ 1 3、及び1 5 ~ 2 2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可能な塩。

【請求項 2 5】

R¹、R²、R³、及び R⁴ がそれぞれ独立して H 及びメチルから選択されるか、または R² と R⁴ が結合して - CH₂ - 架橋基を形成する、請求項 1 ~ 2 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可能な塩。

40

【請求項 2 6】

R¹、R²、R³、及び R⁴ がそれぞれ独立して H 及びメチルから選択される、請求項 1 ~ 2 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可能な塩。

【請求項 2 7】

R¹、R²、R³、及び R⁴ の各々が H である、請求項 1 ~ 2 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可能な塩。

【請求項 2 8】

R⁹ が H である、請求項 1 ~ 2 7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に

50

許容可能な塩。

【請求項 29】

R^{10} が H である、請求項 1 ~ 28 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可能な塩。

【請求項 30】

Cy^2 が、F または Cl で置換されていてもよいピリジン - 2 - イルであり、該 F 及び Cl がピリジン窒素に対してメタまたはパラである、請求項 1、及び 3 ~ 29 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可能な塩。

【請求項 31】

Cy^2 がピリジン - 2 - イルである、請求項 1 及び 3 ~ 29 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可能な塩。

【請求項 32】

以下から選択される化合物：

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン；

(4S) - 2 - [(2R, 6S) - 4 - アセチル - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン；

(4S) - 2 - [(2S) - 4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン；

(4S) - 2 - (5 - アセチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト - 2 - イル) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン；

N - {1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル} アセトアミド；

N - {1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - N - メチルアセトアミド；

(4S) - 2 - [(3S) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン；

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - [(3S) - 3 - メチル - 4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン；

(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - [(3S) - 4 - イソブチリル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン；

N - {1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル} ブタンアミド；

N - {1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル} - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド；

N - {1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4 - de] [1, 4] ベンゾキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル} シクロプロパンカルボキサミド；

N - {1 - [(4S) - 7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピ

10

20

30

40

50

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (メトキ

50

シアセチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン ;

または上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 3】

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジンである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 4】

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - [(3 S) - 4 - イソブチリル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジンである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 3 5】

(4 S) - 2 - [4 - (シクロプロピルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジンである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 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可能な塩、及び少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

20

【請求項 3 7】

B E T タンパク質阻害用医薬であって、請求項 1 ~ 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可能な塩を含む、医薬。

【請求項 3 8】

増殖性障害治療用医薬であって、請求項 1 ~ 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可能な塩を含む、医薬。

【請求項 3 9】

増殖性障害が癌である、請求項 3 8 に記載の医薬。

【請求項 4 0】

癌が、腺癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、乳癌、脳癌、癌腫、骨髓肉腫、子宮頸癌、結腸直腸癌、食道癌、胃腸癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、胆嚢癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、中皮腫、多発性骨髄腫、眼癌、視神経腫瘍、口腔癌、卵巣癌、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、脾臓癌、咽頭癌、腎細胞癌、直腸癌、肉腫、皮膚癌、脊髄腫瘍、小腸癌、胃癌、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、精巣癌、甲状腺癌、咽喉癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、子宮癌、陰癌、またはウィルムス腫瘍である、請求項 3 9 に記載の医薬。

30

【請求項 4 1】

増殖性障害が非癌性増殖性障害である、請求項 3 8 に記載の医薬。

40

【請求項 4 2】

自己免疫疾患または炎症性疾患治療用医薬であって、請求項 1 ~ 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可能な塩を含む、医薬。

【請求項 4 3】

自己免疫疾患または炎症性疾患が、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、変性関節疾患、皮膚炎、器官拒絶反応、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、及び I 型糖尿病から選択される、請求項 4 2 に記載の医薬。

【請求項 4 4】

50

ウイルス感染治療用医薬であって、請求項 1 ~ 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可能な塩を含む、医薬。

【請求項 4 5】

ウイルス感染が、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による感染である、請求項 4 4 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は、BRD 2、BRD 3、BRD 4、及び BRD - t などの BET タンパク質に 10
対する阻害剤であって、癌などの疾患の治療に有用な三環式複素環化合物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

真核生物のゲノムは、細胞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を巻くことによってクロマチンにパッケージングされ、ヌクレオソームを形成する。これらのヌクレオソームは、凝集によってさらに圧縮されて折りたたまれ、高度に圧縮したクロマチン構造を形成する。様々な異なる圧縮状態が可能であり、この構造の堅固さは細胞周期の間に変動し、細胞分裂の過程において最もコンパクトである。クロマチン構造は、DNA に対するタンパク質のアクセス性を調節することによって遺伝子の転写を調節する上で、決定的な役割を果たす。クロマチン構造は、主にコアヌクレオソーム構造から延出するヒストン H 3 及び H 4 の尾部内のヒストンタンパク質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としては、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化及び SUMO 化が挙げられる。ヒストン尾部内の特定の残基を修飾する特定の酵素が、これらのエピジェネティックなマークを書込み及び消去し、それによりエピジェネティックコードを形成する。他の核タンパク質がこれらのマークに結合し、クロマチン構造及び遺伝子転写の調節を介して、この情報によって特定される出力をもたらす。神経変性障害、代謝性疾患、炎症及び癌などの疾患において、エピジェネティックな修飾因子及び調節因子をコードする遺伝子に生じる遺伝的变化が、異常なヒストンマークをもたらすことを示唆する数多くの証拠が存在する。 20

【0 0 0 3】

ヒストンアセチル化は、前記修飾によって DNA とヒストンタンパク質との間の相互作用が弱まり、転写機構が DNA にアクセスしやすくなるため、一般的に遺伝子転写活性化に関連する。ヒストン内のアセチル化リジン残基に特異的タンパク質が結合してエピジェネティックコードを「解読する」。プロモドメインと呼ばれる高度に保存されたタンパク質モジュールが、ヒストン及び他のタンパク質上のアセチル化リジン残基に結合する。ヒトゲノムには 6 0 種以上のプロモドメイン含有タンパク質がある。 30

【0 0 0 4】

プロモドメイン含有タンパク質である BET (Bromodomain and Extra-Terminal) ファミリーは、ヒストン及び他のタンパク質のアセチル化リジン残基に結合可能な直列型 N 末端プロモドメインを有する保存された構造体を共有する 40
4 つのタンパク質 (BRD 2、BRD 3、BRD 4 及び BRD - t) を含む。BRD 2、BRD 3 及び BRD 4 が普遍的に発現する一方、BRD t は生殖細胞に限定される。BRD タンパク質は、遺伝子転写を調節して細胞増殖を制御する上で不可欠であるが重複しない役割を果たす。BET タンパク質は、遺伝子転写の多くの局面を制御するメディアータ、PAF c 及び転写伸長因子複合体を含む巨大タンパク質複合体と関連している。BRD 2 及び BRD 4 タンパク質は、有糸分裂時に染色体との複合体中に残存しており、細胞周期を開始するサイクリン D 及び c - Myc を含む重要な遺伝子の転写促進に必要であることが示された (Mochizuki J Biol Chem. 2008 283:9040 - 9048)。BRD 4 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ーに動員して、RNA ポリメラーゼ II のリン酸化をもたらし、生産的遺伝子転写 50

及び伸長を刺激するために不可欠である (Jang et al. Mol. Cell 2005 19:523-534)。いくつかの例では、BRD4のキナーゼ活性は、RNAポリメラーゼIIを直接的にリン酸化及び活性化し得る (Devaiah et al. PNAS 2012 109:6927-6932)。BRD4欠損細胞は、細胞周期の進行に障害を示す。BRD2及びBRD3は、活発に転写される遺伝子に沿ってヒストンと会合することが報告されており、転写伸長の促進に関与している可能性がある (Leroy et al. Mol. Cell 2008 30:51-60)。アセチル化ヒストンに加えて、BETタンパク質は、GATA1及びNF- κ B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、これらのタンパク質の転写活性を直接調節して炎症及び血球分化に関与する遺伝子の発現を制御することが示されている (Huang et al. Mol. Cell Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108:E159-168)。

10

【0005】

高度悪性型上皮性腫瘍において、BRD3またはBRD4をNUT (精巣における核タンパク質) に組み込む反復性転座による新規融合癌遺伝子BRD-NUTの形成が認められる (French et al. Cancer Research 2003 63:304-307; French et al. Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139)。この癌遺伝子の選択的切除は、正常な細胞分化を回復させ、腫瘍原性表現型を回復に向かわせる (Filippakopoulos et al. Nature 2010 468:1068-1073)。BRD2、BRD3及びBRD4の遺伝的ノックダウンは、広範囲の血液及び固形腫瘍細胞の増殖及び生存能を低下させることが示されている (Zuber et al. Nature 2011 478:524-528; Delmore et al. Cell 2011 146:904-917)。癌における役割とは別に、BETタンパク質は細菌感作に対する炎症反応を調節し、BRD2ハイポモルフマウスモデルは、極めて低いレベルの炎症性サイトカイン及び肥満誘発性糖尿病からの保護を示した (Wang et al. Biochem J. 2009 425:71-83; Belkina et al. J. Immunol 2013)。さらに、いくつかのウイルスは、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自らのゲノムを宿主細胞のクロマチンに係留させるか、またはBETタンパク質を利用してウイルス遺伝子の転写及び抑制を促進する (You et al. Cell 2004 117:349-60; Zhu et al. Cell Reports 2012 2:807-816)。

20

30

【0006】

したがって、癌などのBETタンパク質関連疾患の治療に使用できるBRD2、BRD3、及びBRD4を含むBETファミリータンパク質の活性を調節する化合物が必要である。本発明の化合物は、この必要性を満たす手助けとなる。

【発明を実施するための形態】

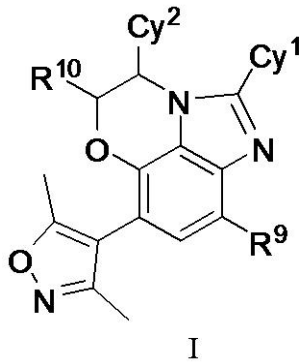
【0007】

発明の概要

40

本発明は、とりわけ、BETタンパク質の阻害剤またはその薬学的に許容可能な塩に関し、そこにおいて前記阻害剤は式Iの化合物である。

【化 1】



10

【0008】

本発明はさらに、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、及び少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物に関する。

【0009】

本発明はさらに、治療を必要とする患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、BET タンパク質に関連する疾患または症状を治療する方法に関する。

【0010】

本発明はさらに、前記治療を必要とする患者に、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を投与することを含む BET タンパク質に関連する疾患または症状を治療する方法に関する。

20

【0011】

本発明はさらに、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を前記患者に投与することを含む、それを必要とする患者における BET タンパク質を阻害する方法に関する。

【0012】

本発明はさらに、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を前記患者に投与することを含む、それを必要とする患者における BET タンパク質を阻害する方法に関する。

30

【0013】

本発明はさらに、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を前記患者に投与することを含む、それを必要とする患者における BET タンパク質の活性を調節する方法に関する。

【0014】

本発明はさらに、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を前記患者に投与することを含む、それを必要とする患者における BET タンパク質の活性を調節する方法に関する。

【0015】

1 つ以上の実施形態の詳細を、以下の説明に記載する。他の特徴、目的、及び利点は、本明細書及び特許請求の範囲において明らかにする。

40

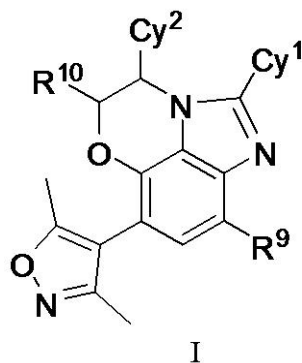
【0016】

詳細な説明

I . 化合物

本発明は、とりわけ、BET タンパク質の阻害剤に関し、そこにおいて阻害剤は式 I の化合物：

【化 2】

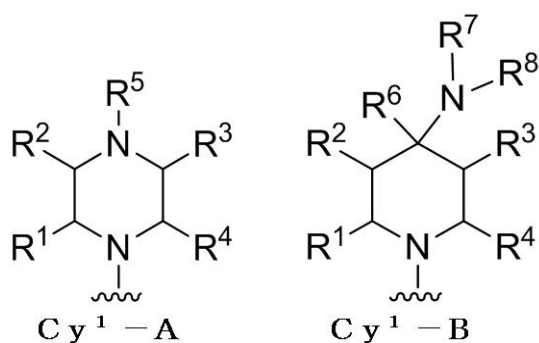


10

またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中：

Cy¹ は式 Cy¹ - A または Cy¹ - B の基であり：

【化 3】



20

R¹、R²、R³、及び R⁴ は、それぞれ独立して H 及び C₁ - 4 アルキルから選択されるか；

または R² と R⁴ が結合して架橋 - CH₂ - または - CH₂CH₂ - 基を形成し；

R⁵ は、- C(=O)R^{5a}、- C(=O)OR^{5a}、- C(=O)NR^{5a}R^{5b}、- S(=O)₂R^{5a}、または - S(=O)₂NR^{5a}R^{5b} であり；

R^{5a} は、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 ヒドロキシアルキル、(C₁ - 4 アルコキシ) - C₁ - 4 アルキル -、C₃ - 6 シクロアルキル、または C₃ - 6 シクロアルキル - C₁ - 4 アルキル - であり；

30

R^{5b} は、H または C₁ - 4 アルキルであり；

R⁶ は、H またはメチルであり；

R⁷ は、H、C₁ - 4 アルキル、- C(=O)R^{7a}、- C(=O)OR^{7a}、- C(=O)NR^{7a}R^{7b}、- S(=O)₂R^{7a}、または - S(=O)₂NR^{7a}R^{7b} であり；

R^{7a} は、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 ヒドロキシアルキル、(C₁ - 4 アルコキシ) - C₁ - 4 アルキル -、C₃ - 6 シクロアルキル、または C₃ - 6 シクロアルキル - C₁ - 4 アルキル - であり；

R^{7b} は、H または C₁ - 4 アルキルであり；

40

R⁸ は、H またはメチルであり；

Cy² は、ピリジン - 2 - イルまたはピリジン - 3 - イルであり、その各々は必要に応じて F または Cl で置換され、前記 F 及び Cl は、ピリジン窒素に対してメタまたはパラであり；

R⁹ は、H、F、または CH₂OH であり；ならびに、

R¹⁰ は、H、- C(=O)NHCH₃、- C(=O)NHCH₂CH₃、- C(=O)NHCH₂CH₂CH₃、または - C(=O)NHCH(CH₃)₂ であり；

以下を提供する：

i) R^{5a} がメチル、エチルまたは i - プロピルである場合、R¹、R²、R³、及び R⁴ のうちの一つは H 以外であり；

50

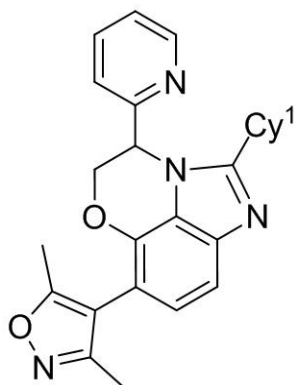
i i) R^{7a} がメチル、エチル、i - プロピル、 $-CF_3$ 、またはメトキシメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外であり；ならびに、

i i i) R^7 及び R^8 が両方ともメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外である。

【0017】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式 I a の化合物：

【化 4】

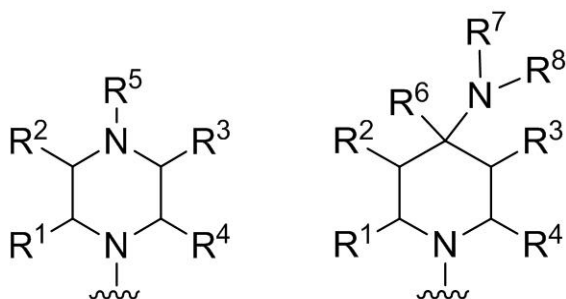


I a

またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中：

Cy^1 は式 $Cy^1 - A$ または $Cy^1 - B$ の基であり；

【化 5】



$Cy^1 - A$

$Cy^1 - B$

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、H 及び C_{1-4} アルキルから選択されるか；

または R^2 及び R^4 が結合して架橋 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ 基を形成し；

R^5 は、 $-C(=O)R^{5a}$ 、 $-C(=O)OR^{5a}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2R^{5a}$ 、または $-S(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ であり；

R^{5a} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $(C_{1-4}$ アルコキシ) - C_{1-4} アルキル -、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-4} アルキル - であり；

R^{5b} は、H または C_{1-4} アルキルであり；

R^6 は、H またはメチルであり；

R^7 は、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)OR^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $-S(=O)_2R^{7a}$ 、または $-S(=O)_2NR^{7a}R^{7b}$ であり；

R^{7a} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $(C_{1-4}$ アルコキシ) - C_{1-4} アルキル -、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-4} アルキル - であり；

R^{7b} は、H または C_{1-4} アルキルであり；ならびに、

R^8 は、H またはメチルであり；

以下を提供する：

i) R^{5a} がメチル、エチルまたは *i*-プロピルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外であり；

ii) R^{7a} がメチル、エチル、*i*-プロピル、 $-CF_3$ 、またはメトキシメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外であり；ならびに

iii) R^7 及び R^8 が両方ともメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外である。

【0018】

いくつかの実施形態では：

Cy^1 は、式 $Cy^1 - A$ の基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか； 10

または R^2 及び R^4 が結合して架橋 $-CH_2-$ 基を形成し；

R^5 は、 $-C(=O)R^{5a}$ 、 $-C(=O)OR^{5a}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2R^{5a}$ 、または $-S(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ であり；

R^{5a} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $(C_{1-4}$ アルコキシ) $-C_{1-4}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル $-C_{1-4}$ アルキル - であり；

R^{5b} は、H またはメチルであり；

R^{5a} がメチル、エチルまたは *i*-プロピルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外である。

【0019】

いくつかの実施形態では：

Cy^1 は、式 $Cy^1 - A$ の基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか；

または R^2 と R^4 が結合して架橋 $-CH_2-$ 基を形成し；

R^5 は $-C(=O)R^{5a}$ であり；ならびに、

R^{5a} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである。 30

【0020】

いくつかの実施形態では、 R^5 は $-C(=O)R^{5a}$ である。

【0021】

いくつかの実施形態では、 R^5 は $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ である。

【0022】

いくつかの実施形態において、 R^5 は $-S(=O)_2R^{5a}$ である。

【0023】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである。 40

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシク 50

ロヘキシルメチルである。

【0025】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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。

【0026】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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。

【0027】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル、メトキシメチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである。

【0028】

いくつかの実施形態において、 R^{5a} は、*n*-プロピル、*t*-ブチル、メトキシメチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は*n*-プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は*t*-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} はメトキシメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} はシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} はシクロブチルである。

【0029】

いくつかの実施形態において：

Cy^1 は、式 Cy^1-B の基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、H及びメチルから選択されるか；または R^2 と R^4 が結合して架橋- CH_2 -基を形成し；

R^6 は、Hまたはメチルであり；

R^7 はH、 C_{1-4} アルキル、 $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)OR^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $-S(=O)_2R^{7a}$ 、または $-S(=O)_2NR^{7a}R^{7b}$ であり；

R^{7a} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $(C_{1-4}$ アルコキシ)- C_{1-4} アルキル-、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル-であり；

R^{7b} は、Hまたはメチルであり；ならびに、

R^8 は、Hまたはメチルであり；

以下を提供する： R^{7a} がメチル、エチル、*i*-プロピル、 $-CF_3$ 、またはメトキシメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つはH以外であり； R^7 及び R^8 が共にメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つはH以外である。

【0030】

いくつかの実施形態では：

Cy^1 は、式 Cy^1-B の基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、H及びメチルから選択されるか；または R^2 と R^4 が結合して架橋- CH_2 -基を形成し；

R^6 は、Hまたはメチルであり；

R^7 は、 $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、または $-S(=O)_2R^{7a}$ であり；

R^{7a} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルであり；

R^{7b} は、H またはメチルであり；ならびに、

R^8 は、H またはメチルである。

【0031】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、または $-S(=O)_2R^{7a}$ である。

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-C(=O)R^{7a}$ である。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである。

10

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} は、n - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである。

20

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} は、n - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、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。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、t - ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである。

30

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} は、n - プロピル、t - ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} はメチルである。

【0040】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} はエチルである。

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} は n - プロピルである。

40

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} は i - プロピルである。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} は t - ブチルである。

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} はシクロプロピルである。

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^{7a} はシクロブチルである。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^{7b} は H である。

50

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、 R^{7b} はメチルである。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、 R^6 はHである。

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、 R^6 はメチルである。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、H及びメチルから選択されるか；または R^2 と R^4 が結合して架橋 - CH_2 - 基を形成する。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、H及びメチルから選択される。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの1つの置換基はメチルであり、他の3つの置換基は、それぞれ独立してHである。いくつかの実施形態では、 R^1 はメチルであり、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立してHである。いくつかの実施形態では、 R^2 はメチルであり、 R^1 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立してHである。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの2つの置換基はメチルであり、他の3つの置換基は、それぞれ独立してHである。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^4 はそれぞれ独立してメチルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立してHである。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々はHである。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、 R^9 はHである。いくつかの実施形態では、 R^9 はFである。いくつかの実施形態では、 R^9 は CH_2OH である。

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態では、 R^{10} はHである。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、必要に応じてFまたはClで置換されたピリジン - 2 - イルであり、ここで前記F及びClは、ピリジン窒素に対してメタまたはパラである。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 はピリジン - 2 - イルである。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、必要に応じてFまたはClで置換されたピリジン - 3 - イルであり、ここで前記F及びClは、ピリジン窒素に対してメタまたはパラである。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 はピリジン - 3 - イルである。

【 0 0 6 1 】

明確にするために、本発明の特定の特徴を別個の実施形態の文脈で記載するが、これらを組み合わせて単一の実施形態で提供することも可能であることが理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈で記載する本発明の様々な特徴を、別個にまたは任意の適切な部分的組合せで提供することもできる。

【 0 0 6 2 】

用語「置換した」は、原子または原子群が、別の基に結合した「置換基」として、形式上、水素を置換することを意味する。形式的には、置換基によって水素原子が除去され、置換される。単一の二価の置換基、例えばオキソは、2個の水素原子を置換することがで

10

20

30

40

50

きる。用語「必要に応じて置換した」は、非置換または置換を意味する。置換基は独立して選択され、置換は化学的にアクセス可能な任意の位置で生じ得る。所与の原子における置換は原子価によって制限されることは理解すべきである。

【0063】

定義全体を通して、用語「 C_{n-m} 」は、端点を含む範囲を示し、 n 及び m は整数であり、炭素数を示す。例としては、 C_{1-4} 、 C_{1-6} などが挙げられる。1つの用語において C_{n-m} が複数回出現する場合、各 n 及び各 m の値は同じであることも異なっていることも可能である。

【0064】

本明細書で使用する場合、用語「 C_{n-m} アルキル」は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用し、直鎖または分枝鎖であってもよい炭素数 $n \sim m$ 個の飽和炭化水素基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素原子もしくは1～3個の炭素原子、または1～2個の炭素原子を含む。アルキル部分の例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、及び t -ブチルのような化学基が挙げられるが、必ずしもこれらに限定するものではない。

【0065】

本明細書で使用する場合、用語「 C_{n-m} ヒドロキシアルキル」は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用し、水酸基で置換したアルキル基を指す。ヒドロキシアルキル基の例としては、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルが挙げられる。

【0066】

本明細書で使用する場合、用語「 C_{n-m} アルコキシ」は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用し、アルキル基が $n \sim m$ 個の炭素を有する式-O-アルキルの基を指す。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、及びプロポキシ（例えば、 n -プロポキシ及びイソプロポキシ）が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～3個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～2個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～3個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルコキシ基はメトキシである。

【0067】

本明細書で使用する場合、用語「(C_{n-m} アルコキシ)- C_{n-m} アルキル-」は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用し、 C_{n-m} アルコキシ基で置換した C_{n-m} アルキル基を指す。アルコキシアルキル基の例として、メトキシメチル、メトキシエチル、及びエトキシメチルが挙げられる。

【0068】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用し、非芳香族環状炭化水素部分を指し、必要に応じて環構造の一部として1つ以上のアルケニレン基を含んでもよい。シクロアルキル基の1つ以上の環形成炭素原子は、酸化してカルボニル結合を形成することができる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは C_{3-6} シクロアルキルである。シクロアルキル基の例として、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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、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。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピルまたはシクロブチルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基はシクロブチルである。いく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である。

【0069】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキルアルキル」は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用し、シクロアルキル基で置換したアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキルアルキルは、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルアルキルは、 C_{3-6} シクロアルキル-

10

20

30

40

50

C₁ - C₃ アルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルアルキルは C₃ - C₆ シクロアルキル - メチルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルアルキルはシクロブチルメチルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルアルキルはシクロプロピルメチルである。

【0070】

本明細書で使用する場合、用語「C_n - C_m ハロアルキル」は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用し、同じであっても異なってもよい 1 ~ 2s + 1 個のハロゲン原子を有するアルキル基を指し、ここで「s」はアルキル基中の炭素原子数であり、アルキル基は n ~ m 個の炭素原子を有する。いく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のみである。いく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。いく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。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 4、1 ~ 3、または 1 ~ 2 個の炭素原子を有する。

【0071】

本明細書に記載の化合物がキラル中心を含む場合、化合物は可能な立体異性体のいずれかであり得る。単一のキラル中心を有する化合物において、キラル中心の立体化学は、(R) または (S) であり得る。2つのキラル中心を有する化合物において、キラル中心の立体化学はそれぞれ独立して (R) または (S) であり得るため、キラル中心の配置は (R) と (R) ; (R) と (S) ; (S) と (R) ; または (S) と (S) があり得る。3つのキラル中心を有する化合物では、3つのキラル中心のそれぞれの立体化学がそれぞれ独立して (R) または (S) であり得るため、キラル中心の配置は (R) , (R) 及び (R) ; (R) , (R) 及び (S) ; (R) , (S) 及び (R) ; (R) , (S) 及び (S) ; (S) , (R) 及び (R) ; (S) , (R) 及び (S) ; (S) , (S) 及び (R) ; または (S) , (S) 及び (S) であり得る。

【0072】

本明細書に記載の化合物は、不斉性（例えば、1つ以上の立体中心を有する）であることができる。他に特段の断りがない限り、鏡像異性体及びジアステレオ異性体などの全ての立体異性体が想定される。不斉炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性形態またはラセミ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、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成などによって光学活性体を調製する方法は、当該技術分野で公知である。本明細書に記載の化合物には、オレフィンの多数の幾何異性体、C = N二重結合なども存在することができ、このような安定な異性体のすべてが本発明において想定される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体を記載するが、これらは、異性体の混合物として、または分離した異性体として単離してもよい。

【0073】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で公知の多数の方法のいずれかによって行うことができる。方法としては例えば、光学活性な塩形成有機酸であるキラル分割酸を使用する分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に適した分割剤は、例えば、D型及び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、乳酸などの光学活性酸、または - カンファースルホン酸などの様々な光学活性カンファースルホン酸である。分別結晶化法に適した他の分割剤としては、 - メチルベンジルアミンの立体異性体として純粋な形態（例えば、S体及びR体、またはジアステレオ異性体として純粋な形態）、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、1, 2 - ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

【0074】

ラセミ混合物の分割は、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラムに対する溶出によって行うこともできる。当業者であれば、適切な溶出溶媒組成を決定することができる。

【0075】

本発明の化合物は互変異性体も包含する。互変異性体は、プロトンの同時転位を伴う、単結合とその近傍の二重結合との交換により生じる。互変異性体は、同じ実験式及び全電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトン互変異性体を包含する。プロトン互変異性体の例としては、ケトン - エノールの組合せ、アミド - イミド酸の組合せ、ラクタム - ラクチムの組合せ、アミド - イミド酸の組合せ、エナミン - イミンの組合せ、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形態、例えば、1 H - 及び 3 H - イミダゾール、1 H - 、2 H - 及び 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、1 H - 及び 2 H - イソインドール、ならびに 1 H - 及び 2 H - ピラゾールが挙げられる。互変異性形態は、平衡状態にあるか、または適切な置換によって 1 つの形態へと立体的に固定することができる。

10

【0076】

本発明の化合物は、中間体または最終化合物中に生じる原子の全ての同位体をも包含し得る。同位体は、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子を包む。

【0077】

本明細書で使用する場合、用語「化合物」は、描写する構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を包含することを意図する。本明細書において、1 つの特定の互変異性体形態としての名称または構造によって同定した化合物は、特段の指定がない限り、他の互変異性体をも包含することを意図している（例えばプリン環であれば、特段の断りがない限り、化合物名または構造が 9 H 互変異性体を有する場合、それは 7 H 互変異性体をも包含するものと理解される）。

20

【0078】

すべての化合物及びその薬学的に許容可能な塩は、水及び溶媒（例えば、水和物及び溶媒和物）のような他の物質と共に見出すことができ、または単離することができる。

【0079】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物またはその塩を実質的に単離する。「実質的に単離する」とは、化合物を形成または検出した環境から、少なくとも部分的に、または実質的に分離することを意味する。部分的な分離としては、例えば、本発明の化合物を豊富に含む組成物を挙げることができる。実質的な分離としては、本発明の化合物またはその塩を、組成物の少なくとも約 50 重量%、少なくとも約 60 重量%、少なくとも約 70 重量%、少なくとも約 80 重量%、少なくとも約 90 重量%、少なくとも約 95 重量%、少なくとも約 97 重量%、または少なくとも約 99 重量%含有する組成物を挙げることができる。化合物及びその塩の単離方法は、当該技術分野において一般的である。

30

【0080】

「薬学的に許容可能な」という句は、本明細書においては、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または合理的な利益/リスク比に見合った他の問題または合併症を有さず、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触することなく使用するのに適した化合物、材料、組成物及び/または剤形を指すものとして使用する。

【0081】

本明細書で使用する場合、表現「周囲温度」及び「室温」は、当該技術分野で理解されており、例えば、一般に反応を実施する部屋の温度に近い温度、例えば、約 20 ~ 約 30 の温度などの反応温度を指す。

40

【0082】

本発明は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩も包含する。本明細書中で使用する場合、「薬学的に許容可能な塩」とは、親化合物の既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換して改変した開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容可能な塩の例としては、アミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩等が挙げられるが、必ずしもこれらに限定するものではない。本発明の薬学的に許容可能な塩は、例えば非毒性の無機または有機酸から形成した親化合物の従来の非毒性塩を包含する。本発明の薬学的に許容可能な塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、このような塩

50

は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中、またはその2種の混合物中で反応させることによって調製することができる。一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール類（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。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berget al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19、及びStahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)に記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、N-オキシド形態を含む。

10

【0083】

以下の略語を本明細書で用いる場合がある：AcOH（酢酸）；Ac₂O（無水酢酸）；aq.（水性）；atm.；（雰囲気（複数可））；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（二重線）；dd（二重の二重線）；DCM（ジクロロメタン）；DEAD（アゾジカルボン酸ジエチル）；DIAD（N, N'-ジイソプロピルアジドジカルボキシレート）；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（複数可））；h（時間（複数可））；HATU（N, N, N', N'-テトラメチル-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リン酸）；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）；m（多重線）；M（モル濃度）；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）；Me（メチル）；MeCN（アセトニトリル）；MeOH（メタノール）；mg（ミリグラム（複数可））；min.；（分（複数可））；mL（ミリリットル（複数可））；mmol（ミリモル（複数可））；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（ナノモル濃度）；NMR（核磁気共鳴分光法）；OTf（トリフルオロメタンスルホン酸）；Pd（パラジウム）；Ph（フェニル）；pM（ピコモル濃度）；POCl₃（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（一重線）；t（三重線または第3級）；TBS（tert-ブチルジメチルシリル）；tert（第3級）；tt（三重の三重線）；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（複数可））；μL（マイクロリットル（複数可））；μM（マイクロモル濃度）；wt%（重量%）。

20

30

【0084】

II. 合成

本発明の化合物及びその塩は、公知の有機合成技術を用いて調製することができ、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。

40

【0085】

本発明の化合物を調製する反応は、有機合成の当業者が容易に選択可能な適切な溶媒中で行うことができる。適切な溶媒は、反応を実施する温度、例えば溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲の温度で、出発材料（反応物）、中間体、または生成物に対し、実質的に非反応性であり得る。所定の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物中で行うことができる。当業者であれば、特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に適した溶媒を選択することができる。

【0086】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を含み得る。当業者であれば

50

、保護及び脱保護の必要性及び適切な保護基の選択を容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; 及び Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006) に記載されている。

10

【0087】

反応は、当該分野で公知の任意の適切な方法によってモニターすることができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば紫外可視の）、質量分析法などの分光手段によって、または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）などのクロマトグラフィー法によってモニターすることができる。当業者であれば、化合物を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883）及び順相シリカクロマトグラフィーを含む様々な方法によって精製することができる。

20

【0088】

式 I の化合物は、スキーム I に示すように形成することができる。フェノール (i) は、標準的なアルキル化条件（例えば $\text{Cy}^2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^{10})-\text{X}$ (式中、X はハロ（例えば Br、Cl、I）などの脱離基もしくはメシラート）(ii) を使用して、または光延反応条件（例えば $\text{Cy}^2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^{10})-\text{X}$ (式中、X = OH (ii)、DEAD、もしくは Ph_3P) を使用してアルキル化し、エーテル誘導体を得ることができる (iii)）。*in situ* で、または加熱条件下で環化すると、イミン (iv) が得られ、ニトロ基の還元（例えば、Pd/C または Fe 存在下での H_2 ）によりアミン (v) が得られる。化合物 (v) をカルボニルジイミダゾールまたはホスゲンと反応させて尿素を形成し、次いで 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て三環式ハロゲン化物（式中、X = Cl、Br または I）(vi) を得ることができる。尿素 (vi) を、標準的な鈴木反応条件または標準的なスティル反応条件（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) のようなパラジウム(0) 触媒の存在下で、及び塩基（例えば、炭酸水素もしくは炭酸の塩基）の存在下で、または標準的な根岸反応条件（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) のようなパラジウム(0) 触媒の存在下で、M-(3, 5-ジメチルイソキサゾール) (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) とカップリングさせて、(ix) を得ることができる。

30

40

【0089】

あるいは、尿素 (vi) を POCl_3 で処理することによりハロゲン化し、次いでアミン (HNRR) で処理して (x) を得ることができ、次いでこれを標準的な鈴木反応条件または標準的なスティル反応条件（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) のようなパラジウム(0) 触媒の存在下で、及び塩基（例えば、炭酸水素もしくは炭酸の塩基）の存在下で、または標準的な根岸反応条件（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) のようなパラジウム(0) 触媒の存在下で

50

、M - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール) (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 $Zn - Cy^1$ などである)) とカップリングさせて、(x i) を得ることができる。

【 0 0 9 0 】

あるいは、尿素 (i x) を $POCl_3$ で処理してハロゲン化し、次いでアミン (HNR) で処理して (x i) を得るか (式中、 $R^5 = NRR$)、または塩化物誘導体を、標準的な鈴木反応条件または標準的なスティーラー反応条件 (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) のようなパラジウム (0) 触媒の存在下) で、及び塩基 (例えば、炭酸水素もしくは炭酸の塩基) の存在下で、または標準的な根岸反応条件 (例

10

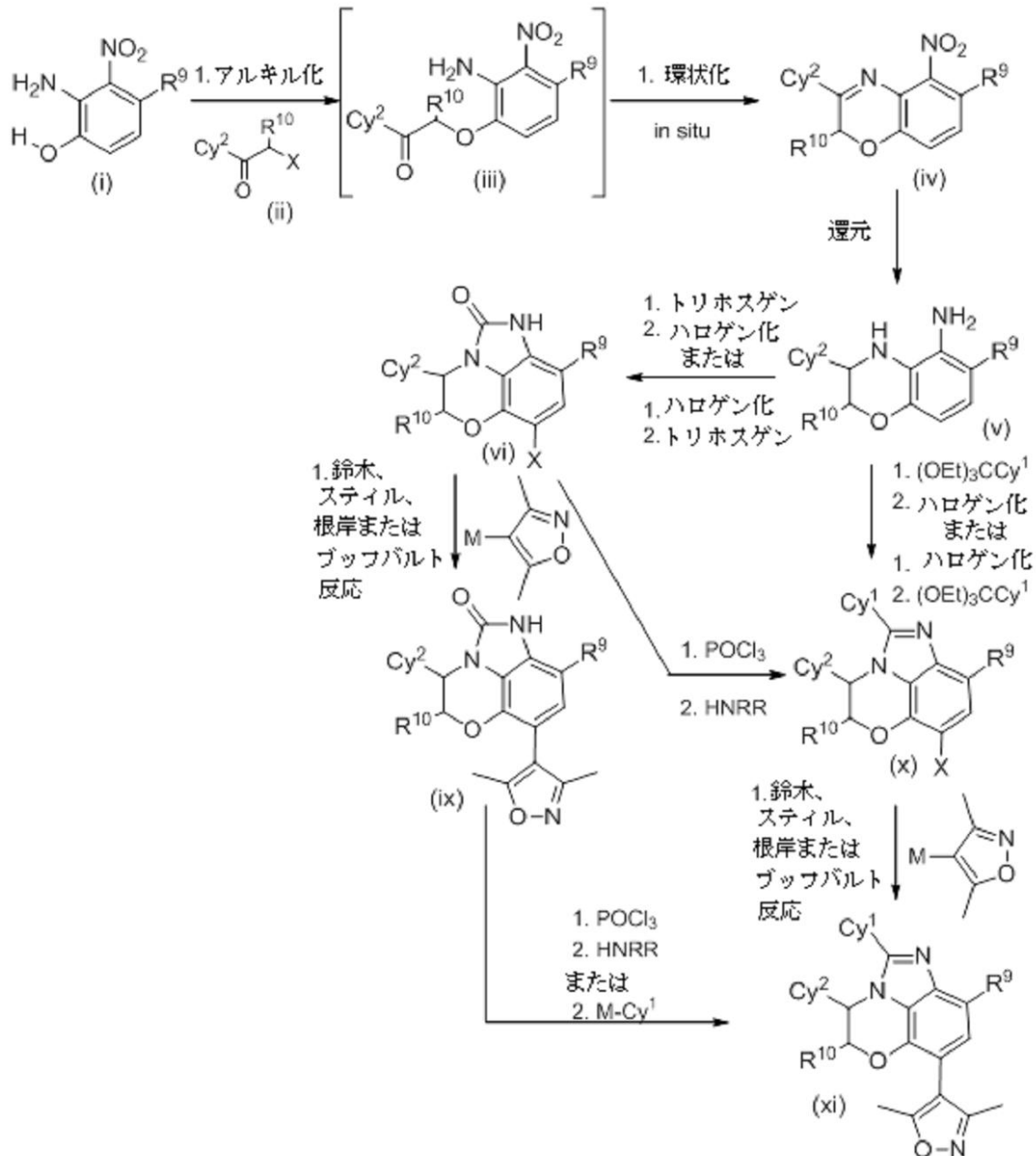
【 0 0 9 1 】

アミノ化合物 (v) を、 $Cy^1 C(OEt)_3$ 、またはアルデヒド $Cy^1 CHO$ 及び $NaHSO_3$ などのオルトエステルで処理して中間体を取得し、これを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て (x) を取得し (式中、 $X = Cl$ 、 Br 、または I)、これを上記のように本発明の化合物 (x i) にさらに変換することができる。

スキーム I

20

【化 6】



【0092】

特定の化合物の合成のために、上記の一般スキームを改変することができる。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、例えば、Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (Wiley, 1999); 及び Katritzky et al. (Ed.), Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon Press 1996) に記載されているような当業者に周知の方法によって、全合成の任意の段階で置換基を修飾することができる。

【0093】

その合成を本明細書に記載していない出発物質、試薬及び中間体は、市販品であるか、文献で公知であるか、または当業者に公知の方法で調製してもよい。

【0094】

当業者であれば、記載のプロセスが本発明の化合物を合成し得る排他的手段ではなく、

合成有機反応の広範なレパートリーが、本発明の化合物の合成において潜在的に使用可能であることを理解し得る。適切な合成経路を選択して実施する方法は、当業者には周知である。出発物質、中間体及び生成物の適切な合成方法は、下記の参考文献をはじめとした文献を参照することによって同定してもよい：Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols. 1 - 107 (Elsevier, 1963 - 2012); Journal of Heterocyclic Chemistry Vols. 1 - 49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 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)。

【0095】

III. 使用方法

本発明の化合物は、BETタンパク質BRD2、BRD3、BRD4、及びBRD-tの1つ以上を阻害することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、1つ以上のBETタンパク質を別のもよりも選択的に阻害する。「選択的」とは、化合物が、他のBETタンパク質などの比較対照に比べて、より高い親和性または効力でそれぞれBETタンパク質に結合または阻害することを意味する。例えば、化合物は、BRD3、BRD4及びBRD-tよりもBRD2に対して選択的であるか、BRD2、BRD4及びBRD-tよりもBRD3に対して選択的であるか、BRD2、BRD3及びBRD-tよりもBRD4に対して選択的であるか、またはBRD2、BRD3及びBRD4よりもBRD-tに対して選択的であることが可能である。いくつかの実施形態では、化合物は、2つ以上のBETタンパク質、またはすべてのBETタンパク質を阻害する。一般に、選択性は、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、少なくとも約200倍、少なくとも約500倍または少なくとも約1000倍であることが可能である。

【0096】

したがって、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。用語「BET介在性」は、任意の疾患もしくは症状に、BRD2、BRD3、BRD4及び/またはBRD-tなどの1つ以上のBETタンパク質もしくはその変異体が役割を果たしているか、または前記疾患もしくは症状が、1つ以上のBETタンパク質の発現もしくは活性に関連していることを意味している。したがって、本発明の化合物は、BETタンパク質、例えばBRD2、BRD3、BRD4、及び/またはBRD-tまたはその変異体が役割を果たすと知られている疾患及び症状の重篤度を治療または軽減するために使用することができる。

【0097】

本発明の化合物を用いて治療可能な疾患及び症状として、癌及び他の増殖障害、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、急性炎症性疾患、敗血症、ならびにウイルス感染が挙げられるが、必ずしもこれらに限定するものではない。疾患は、治療を必要とする個体（例えば、患者）に、本発明の化合物、またはそのいずれかの実施形態、またはその医薬組成物の治療有効量もしくは投与量を投与することによって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を治療するために使用するための、本発明の化合物、もしくはそのいずれかの実施形態、またはその医薬組成物を提供する。また、BET介在性疾患または障害を治療するための医薬品の製造における、本発明の化合物、もしくはそのいずれかの実施形態、またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0098】

本発明の化合物で治療できる疾患としては、癌が挙げられる。癌として、副腎癌、腺房細胞癌、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、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、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯源性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病/リンパ腫、進行性NK細胞性白血病、エイズ関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞線維腫、未分化大細胞型リンパ腫、甲状腺未分化癌、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋肉腫様腫瘍、B細胞性慢性リンパ性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、ブレンナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳癌、脳癌、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛癌、脈絡叢乳頭腫、腎臓の明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸癌、直腸結腸癌、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、未分化胚細胞腫、胚性癌腫、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道癌、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節腫、胃腸癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽腫、骨の巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形神経膠芽腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢癌、胃癌、有毛細胞白血病、血管芽腫、頭頸部癌、血管周囲細胞腫、造血器腫瘍、肝芽腫、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、浸潤性小葉癌、腸癌、腎癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中線癌、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、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、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MAL Tリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、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、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞性腫瘍、乳房嚢腫瘍、甲状腺嚢腫瘍、髓芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼球癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺癌、傍神経節腫、松果体芽細胞腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胎芽腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、睪癌、咽頭癌、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎嚢腫瘍、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸癌、肉腫、神経鞘腫症、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟部肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性いば、脊椎腫瘍、脾臓辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、滑膜肉腫、セザリー症、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、莢膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌、尿管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ぶどう膜黒色腫、子宮癌、疣状癌、視覚路神経膠腫、外陰癌、腔癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、及びウィルムス腫瘍を挙げることができるが、必ずしもこれらに限定するものではない。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態では、癌は、腺癌、成人T細胞白血病／リンパ腫、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、乳癌、脳癌、癌腫、骨髄肉腫、子宮頸癌、結腸直腸癌、食道癌、胃腸癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、胆嚢癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、中皮腫、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、眼癌、視神経腫瘍、口腔癌、卵巣癌、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、膵臓癌、咽頭癌、腎細胞癌、直腸癌、肉腫、皮膚癌、脊髄腫瘍、小腸癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、甲状腺癌、咽喉癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、子宮癌、陰癌、またはウィルス腫瘍であることができる。いくつかの実施形態では、癌は、成人T細胞白血病／リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、原発性中枢神経系リンパ腫、またはT細胞リンパ腫であることができる。いくつかの実施形態では、癌はホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌は白血病である。いくつかの実施形態では、癌はリンパ腫である。いくつかの実施形態では、癌はT細胞リンパ腫である。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、癌は血液癌である。

【0100】

いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）、またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。いくつかの実施形態では、癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、癌は急性骨髄性白血病（AML）である。いくつかの実施形態では、癌はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。

20

【0101】

本発明の化合物を用いて治療可能な疾患には、癌がmycRNA発現またはMYCタンパク質発現の少なくとも1つに関連するMYC依存性癌も含まれる。癌性組織または細胞におけるmycRNA発現またはMYCタンパク質発現を測定することによって、そのような治療の対象となる患者を同定することができる。

【0102】

本発明の化合物を用いて治療可能な疾患には、非癌性増殖性障害も含まれる。治療可能な増殖性障害の例として、良性軟部組織腫瘍、骨腫瘍、脳及び脊髄腫瘍、眼瞼及び眼窩腫瘍、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、偽脳腫瘍、脂漏性ケラトosis（seborrheic keratoses）、胃ポリープ、甲状腺結節、膵臓の嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、ポリープ、及び嚢胞、キャッスルマン病、慢性毛巣病、皮膚線維腫、毛髪嚢腫、化膿性肉芽腫、ならびに若年性ポリポーシス症候群が挙げられるが、必ずしもこれらに限定するものではない。

30

【0103】

本発明の化合物を用いて治療可能な疾患及び症状には、慢性自己免疫及び炎症状態も含まれる。治療可能な自己免疫及び炎症状態の例として、移植臓器の急性、超急性または慢性拒絶、急性痛風、急性炎症反応（例えば、呼吸促迫症候群及び虚血／再灌流傷害）、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、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、変形性関節症、若年性関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性アースリティ（rheumatoid arthritis）、サトピー性皮膚炎（satopic dermatitis）、自己免疫性脱毛症、自己免疫性溶血及び血小板減少状態、自己免疫性下垂体機能低下症、自己免疫性多腺性疾患、ベーチェット病、水疱性皮膚症、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、変形性関節疾患、うつ病、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、橋本甲状腺炎、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、炎症性骨盤疾患、過敏性腸症候群、川崎病、LPS誘発内毒素ショック

40

50

、髄膜炎、多発性硬化症、心筋炎、重症筋無力症、菌状息肉腫、筋炎、腎炎、骨髄炎、脾炎、パーキンソン病、心膜炎、悪性貧血、間質性肺炎、原発性胆汁硬化性胆管炎、結節性多発動脈炎、乾癬、網膜炎、強膜炎、スクレラシエルマ、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、ブドウ膜炎、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関与を伴う血管炎、白斑、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、ならびにウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。

【 0 1 0 4 】

本発明の化合物を用いて治療可能な疾患及び症状には、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫またはそれらの毒素への感染に対する炎症応答に関与する疾患及び症状、例えば敗血症、敗血症症候群、敗血症性ショック、内毒血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、多臓器機能不全症候群、毒素性ショック症候群、急性肺傷害、ARDS（成人呼吸促迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、火傷、急性脾炎、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、ならびにインフルエンザ、帯状ヘルペス、単純ヘルペス及びコロナウイルスなどのウイルス感染に関連するSIRSも含まれる。

10

【 0 1 0 5 】

本発明の化合物を用いて治療可能な他の疾患には、ウイルス感染が含まれる。治療可能なウイルス感染としては、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、ポックスウイルス及び他のエピソードのDNAウイルスが挙げられる。したがって、本化合物を使用して、単純性ヘルペス感染及び再活性化、単純疱疹、帯状疱疹感染及び再活性化、水痘、帯状疱疹、ヒトパピローマウイルス、子宮頸部腫瘍、急性呼吸器疾患を伴うアデノウイルス感染、ならびに牛痘及び天然痘などのポックスウイルス感染症、ならびにアフリカブタコレラウイルスなどの疾患及び症状を治療することができる。1つの特定の実施形態では、本発明の化合物は、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の治療に用いられる。

20

【 0 1 0 6 】

本発明の化合物を用いて治療可能な疾患及び症状には、虚血 - 再灌流傷害に関連する症状も含まれる。このような症状の例としては、心筋梗塞、脳血管虚血（脳卒中）、急性冠症候群、腎臓再灌流傷害、臓器移植、冠動脈バイパス移植、心肺バイパス手術、及び肺、腎臓、肝臓、胃腸または末梢肢塞栓症が挙げられるが、必ずしもこれらに限定するものではない。

30

【 0 1 0 7 】

本発明の化合物はまた、APO - A1の調節による、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症及びアルツハイマー病などの脂質代謝障害の治療にも有用である。

【 0 1 0 8 】

本発明の化合物はまた、特発性肺線維症、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、強皮症及び心筋線維症などの線維症症状の治療にも有用である。

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物はまた、ドライアイなどの眼科的適応症を治療するために使用することもできる。

40

【 0 1 1 0 】

本発明の化合物は、心不全などの心疾患を治療するためにも使用することができる。

【 0 1 1 1 】

本発明の化合物は、骨髄異形成症候群（MDS）の治療にも使用することができる。

【 0 1 1 2 】

本明細書で使用する場合、用語「接触させる」は、*in vitro*系または*in vivo*系において指定の成分を一つにまとめることを指す。例えば、BETタンパク質を本発明の化合物と「接触させる」とは、例えば本発明の化合物を、BETタンパク質を含

50

有する細胞調製物、または精製調製物を含有する試料に導入することだけでなく、BETタンパク質を有する個体またはヒトなどの患者に本発明の化合物を投与することを包含する。

【0113】

本明細書で使用する場合、用語「個体」または「患者」は、交換可能に使用され、哺乳動物を含む任意の動物を指し、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、及び最も好ましくはヒトである。

【0114】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって組織、系、動物、個体またはヒトにおいて生物学的または医学的応答を誘発するのに必要な活性化合物または医薬品の量を指す。

10

【0115】

本明細書で使用する場合、用語「治療する」または「治療」は、疾患を阻害することを指し、例えば、疾患、症状もしくは障害の病徴もしくは症候を経験しているかもしくは呈している個体において、疾患、症状もしくは障害を阻害する（すなわち、病徴及び／または症候のさらなる進展を阻止する）か、または疾患を改善することであり、例えば、疾患、症状または障害の病徴または症候を経験しているかまたは呈している個体において、疾患の重篤度を低下させるなどの、疾患、症状または障害を改善する（すなわち、病徴及び／または症候を回復に向かわせる）ことである。

20

【0116】

本明細書で使用する場合、用語「予防する」または「予防」は、疾患を予防すること、例えば、疾患、症状または障害に罹りやすい状態にあるが、まだ疾患の病徴または症候を経験していないか、または呈していない個体の疾患、症状または障害を予防することを指す。

【0117】

用語「例えば」及び「など」、ならびにそれらと文法的に同等の用語に関しては、特段の断りがない限り、「ならびに、必ずしもこれらに限定するものではない」という句が続くものと理解される。

【0118】

単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上他に明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。

30

【0119】

用語「約」は、「およそ」（例えば、示す値のおよそ $\pm 10\%$ ）を意味する。

【0120】

IV. 併用療法

本発明の化合物は、1つ以上の追加の治療薬の投与のような他の療法とともに本発明の化合物を投与する併用療法において使用することができる。追加の治療薬は、一般的に、治療対象となる特定の症状を治療するために通常使用されるものである。BETタンパク質関連疾患、障害または症状の治療のための追加の治療薬には、例えば、化学療法剤、抗炎症剤、ステロイド類、免疫抑制剤、ならびにBcr-Abl、Flt-3、RAF、FAK、及びJAKキナーゼ阻害剤が含まれ得る。前記1つ以上の追加の薬剤は、同時にまたは連続的に患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、エピゲノム制御因子を標的とする治療薬と併せて使用することができる。エピゲノム制御因子の例としては、ヒストンリジ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、ヒストンデメチラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、ヒストンアセチラーゼ、及びDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤には、例えばポリノスタットが含まれる。

40

【0121】

癌及び他の増殖性疾患を治療するために、本発明の化合物は、化学療法剤または他の抗増殖剤と併せて使用することができる。本発明の化合物は、外科手術または放射線療法、

50

例えばガンマ線、中性子線放射線療法、電子ビーム放射線療法、陽子線治療、近接照射療法、及び全身性放射性同位体などの医学療法と組み合わせて使用することもできる。適切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 (bortezomib)、ボルテゾミブ、ブスルファン静脈内投与、ブスルファン経口投与、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、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサソ、ドセタキセル、ドキシソルビシン、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、リン酸エトボシド、エトボシド、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、フルベストラント、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、イブリットマブ・チウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロン 2a、イリノテカン、トシル酸ラパチニブ、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸リュープロリド、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、パミドロン酸、パニツムマブ、ペグアスパルガーゼ、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、ラスプリカーゼ、リツキシマブ、ルキシロチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ (sunitinib maleate)、タモキシフェン、テモゾロミド、テニボシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トボテカン、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、バルルビシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルビン、ポリノスタット、及びゾレドロン酸のいずれかが挙げられる。

【0122】

癌及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せて使用することができる。

【0123】

自己免疫または炎症状態を治療するために、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副腎皮質ステロイドと併せて投与することができる。

【0124】

自己免疫または炎症状態を治療するために、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、ベキソール、アルコン)、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せて投与することができる。

【0125】

自己免疫または炎症状態を治療するために、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 (千寿-Ista)、ゲファルナート (参天)、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 (cevillemine)、ドキシサイクリン (ALTY-0501、Alacritty)、ミノサイクリン、i

Destrin (商標) (NP50301、Nascent Pharmaceuticals)、シクロスポリンA (Nova22007、Novagali)、オキシテトラサイクリン (ズラマイシン、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 - オキサラン - 2 - カルバミル、Can-Fite Biopharma)、ボクロスポリン (LX212もしくはLX214、Lux Biosciences)、ARG103 (Agentis)、RX-10045 (合成リゾルピン類似体、Resolvix)、DYN15 (Dyanmis Therapeutics)、リボグリタゾン (DE011、第一三共)、TB4 (RegeneRx)、OPH-01 (Ophthalmis Monaco)、PCS101 (Pericor Science)、REV1-31 (Evolutec)、ラクリチン (千寿)、レバミピド (大塚 - ノバルティス)、OT-551 (Othera)、PAI-2 (ペンシルヴェニア大学及びテンブル大学)、ピロカルピン、タクロリムス、ピメクロリムス (AMS981、ノバルティス)、エタポン酸ロテブレドノール、リツキシマブ、ジクアホソルテトラナトリウム (INS365、Inspire)、KLS-0611 (キッセイ薬品工業)、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 (Torrey Pines 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せて投与することができる。

【0126】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、麻酔剤、ステロイド系及び非ステロイド系抗炎症薬を含む抗炎症剤、ならびに抗アレルギー剤から選択される1種以上の薬剤と併せて投与することができる。適切な薬剤の例として、例えばアミカシン、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、及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、ノルフフロキサシン、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、及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；リファンピン及びその誘導体（「リファンピン類」）；シクロセリン； - ラクタム類；セファロスポリン類；アムホテリシン類；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；副腎皮質ステロイド類；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。

【0127】

提供する化合物と併用してもよい1つ以上の薬剤の他の例としては：ドネペジル及びリバスチグミンなどのアルツハイマー病治療薬；L-DOPA / カルビドパ、エンタカボン、ロピニロール、プラミベキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキシフェニジル、及びアマンタジンなどのパーキンソン病治療薬；インターフェロン（例えば、Avonex (登録商標) 及びRebif (登録商標))、酢酸グラチラマー、ならびにミトキサントロンなどの多発性硬化症 (MS) 治療薬；アルブテロール及びモンテルカストのような喘息治療薬；ジブレキサ、リスパダール、セロクエル、ハロペリドールなどの統合失調症治療薬；デキサメタゾンもしくはプレドニゾンなどの副腎皮質ステロイド、TNF遮断薬、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、及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、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、及びスルファサラジンなどの免疫抑制剤を含む免疫調節薬；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、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、もしくは抗パーキンソン病薬などの神経栄養因子；遮断薬、ACE阻害薬、利尿薬、硝酸薬、カルシウムチャネル遮断薬、もしくはスタチンなどの心血管疾患治療薬；

副腎皮質ステロイド、コレステラミン、インターフェロン、及び抗ウイルス剤などの肝臓疾患治療薬；副腎皮質ステロイド、抗白血病薬、もしくは増殖因子などの血液疾患治療薬；または グロブリンなどの免疫不全障害治療薬が挙げられる。

【0128】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、JAKキナーゼ阻害剤（例えば、ルキシリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、CYT387、GLPG0634、レスタウルチニブ、パクリチニブ、TG101348、もしくはJAK1選択的阻害剤）、Pimキナーゼ阻害剤（PIM1、PIM2、及びPIM3の1つ以上の阻害剤を含む）、PI3K- 選択的及び広域スペクトルPI3K阻害剤を含むPI3キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、b-Raf阻害剤、mTOR阻害剤、プロテ

10

【0129】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、ルキシリチニブと併せて投与する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、JAK1選択的阻害剤INCB039110と併せて投与する。

【0130】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、ボルテゾミブ、メルファラン、及び/またはレノリドマイド（lenolidomide）と併せて投与する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物をメルファランと併せて投与する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、ボルテゾミブと併せて投与する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、レノリドマイド（lenolidomide）と併せて投与する。

20

【0131】

V. 製剤、剤形、及び投与

医薬品として使用する場合、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調製することができ、局所性または全身性の治療を必要とするかどうか、及び治療する部位に応じて、様々な経路で投与することができる。投与は、局所投与（経皮、表皮、点眼、ならびに鼻腔内、膣、及び直腸送達を含む粘膜への投与を含む）、肺への投与（例えば、ネブライザーなどの噴霧器による粉末もしくはエアロゾルの吸入もしくは吹送によって；気管内もしくは鼻腔内に対して）、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 筋肉内または注射もしくは注入；または、例えば髄腔内もしくは脳室内などの頭蓋内投与が含まれる。非経口投与は、単一急速投与量の形態であってもよく、または、例えば、連続式灌流ポンプを用いてもよい。局所投与のための医薬組成物及び製剤は、経皮貼付剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、滴剤、坐薬、噴霧剤、液剤及び散剤を含み得る。従来の医薬担体、水性、粉末状または油性の基剤、増粘剤などが必要または望ましい場合がある。

30

【0132】

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可能な塩を、1つ以上の薬学的に許容可能な担体（賦形剤）と併せて含有する医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、局所投与に適している。本発明の組成物の製造において、一般的に活性成分を、賦形剤と混合するか、賦形剤で希釈するか、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担体内に封入する。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体物質であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、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（固体または液体の媒体として）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏剤、軟質及び硬質ゼラチンカプセル剤、坐薬、滅菌注射溶液、ならびに滅菌包装散剤

40

50

の形態であり得る。

【0133】

製剤を調製する際に、他の成分と混合する前に、活性化合物を粉碎して適切な粒径にすることができる。活性化合物が実質的に不溶性の場合、それは200メッシュ未満の粒径に粉碎し得る。活性化合物が実質的に水溶性の場合、粉碎により粒子サイズを調節し、製剤中に実質的に均一な分布、例えば約40メッシュにすることができる。

【0134】

本発明の化合物は、湿式粉碎などの公知の粉碎方法を用いて粉碎し、錠剤形態及び他の製剤タイプに適した粒径にしてもよい。本発明の化合物の微粉化（ナノ粒子状）調製物は、例えば、国際特許出願WO2002/000196などの当該分野で公知の方法によって調製することができる。

10

【0135】

適切な賦形剤のいくつかの例として、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、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cant、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及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、及びミネラルオイルなどの潤滑剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；メチル及びプロピルヒドロキシ安息香酸などの保存料；甘味料；ならびに香味料を含有する。本発明の組成物は、当該分野で公知の手順を用いることにより、患者への投与後に活性成分の迅速、持続的または遅延放出を提供するように製剤化することができる。

20

【0136】

組成物は、単位剤形で製剤化することができ、各用量は約5～約1,000mg(1g)、より一般的には約100mg～約500mgの活性成分を含有する。用語「単位剤形」は、ヒト被験体及び他の哺乳類に対する一体型剤形としての適切な物理的に個別の単位を指し、各単位は、適切な薬学的賦形剤の下で所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を含有する。

【0137】

活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効であってよく、一般的には薬学的有効量において投与する。しかしながら、通常、実際に投与する化合物の量は、治療対象の状態、選択した投与経路、投与する実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症候の重篤度などを含む関連の状況に従って医師が決定することは理解されたい。

30

【0138】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主な有効成分を医薬用賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体前製剤組成物を形成する。これらの前製剤組成物が均質であるとした場合、活性成分は一般的には組成物全体に均一に分散し、組成物を錠剤、丸剤及びカプセルなどの同等に有効な単位剤形に容易に細分可能である。次いで、この固体前製剤を、例えば約0.1～約1000mgの本発明の有効成分を含有する上記タイプの単位剤形に細分する。

【0139】

本発明の錠剤または丸剤は、コーティングを加えるか、または他の方法で配合することにより、長期作用の利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量成分及び外部用量成分を含むことができ、後者は、前者の外被の形態である。腸溶層によって2つの成分を分離させることができ、腸溶層は、胃内での分解に耐え、内部成分を十二指腸まで無傷で通過させるか、または内部成分の放出を遅延させることができる。そのような腸溶層または腸溶性コーティングには、様々な材料を使用することができ、そのような材料には、多数のポリマー酸、ならびに、シェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料とポリマー酸との混合物が含まれる。本発明の化合物及び組成物を経口または注射により投与するために組込み可能な液体形態として、水溶液、適切に風味を付けたシロップ、水性または油性懸濁液、及び例えば綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油を含有する風味を付けた乳剤、ならびに

40

50

エリキシル剤及び同様の製薬用ビヒクルが挙げられる。

【0140】

吸入または吹送用組成物は、薬学的に許容可能な水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合溶媒中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末を含む。前記液体または固体組成物は、上記の薬学的に許容可能な適切な賦形剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、局所または全身作用を及ぼすために、経口または経鼻呼吸経路によって組成物を投与する。不活性ガスを使用して組成物を噴霧することができる。噴霧装置から噴霧液を直接吸入してもよく、または噴霧装置を、フェイスマスクの覆い、もしくは間欠的陽圧呼吸装置に取り付けてもよい。適切な様式で製剤を送達する装置から、溶液、懸濁液、または粉末組成物を、経口的または経鼻的に投与することができる。

10

【0141】

局所製剤は、1つ以上の従来の担体を含むことができる。いくつかの実施形態では、軟膏剤は、水と、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、白色ワセリンなどから選択される1つ以上の疎水性担体とを含有することができる。クリーム剤の担体組成物は、グリセロールならびに他の1種以上の成分、例えばグリセリンモノステアレート (glycerin monostearate)、PEG-グリセリンモノステアレート (glycerin monostearate) 及びセチルステアリルアルコールなどと組み合わせた水をベースにすることができる。ゲル剤は、イソプロピルアルコール及び水を使用して、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどの他の成分と適切に組み合わせて製剤化することができる。いくつかの実施形態では、局所製剤は、本発明の化合物を、少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%含む。局所製剤は、必要に応じて、例えば乾癬または他の皮膚症状などの選ばれた適応症の治療のための指示の下で、例えば100gをチューブに適切に包装することができる。

20

【0142】

患者に投与する化合物または組成物の量は、何を投与しようとしているのか、予防または治療などの投与目的、患者の状態、投与方式などに応じて変化する。治療用途では、疾患に既に罹患している患者に、疾患及びその合併症の症候を治癒または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で組成物を投与し得る。有効量は、治療する疾患の症状、ならびに疾患の重篤度、患者の年齢、体重及び全身状態などの要因に応じた担当臨床医の判断に依存する。

30

【0143】

患者に投与する組成物は、上記の医薬組成物の形態であることができる。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌可能であり、または滅菌濾過してもよい。水溶液は、そのまま使用するために包装するか、または凍結乾燥し、凍結乾燥製剤を投与前に滅菌水性担体と混合することもできる。化合物製剤のpHは、一般的には3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8である。上記のいくつかの賦形剤、担体または安定剤の使用により、薬学的な塩が生成することは理解されたい。

【0144】

40

本発明の化合物の治療投薬量は、例えば、治療を行う特定の用途、化合物の投与方式、患者の健康及び体調、ならびに処方する医師の判断によって変更可能である。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）及び投与経路を含む多くの要因に応じて変更可能である。例えば、本発明の化合物は、非経口投与のために前記化合物を水性生理緩衝溶液中に約0.1~約10w/v%含有させて供給することができる。一般的な用量範囲は、約1µg/kg~約1g/kg体重/日である。いくつかの実施形態において、用量範囲は、約0.01mg/kg~約100mg/kg体重/日である。投与量は、疾患または障害の進行のタイプ及び程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択した化合物の相対的生物学的有効性、賦形剤の製剤形態、ならびにその投与経路などの変動要素に依存する傾向にある。有効量は、in vitroまたは

50

動物モデル試験系から導出した用量反応曲線から外挿することができる。

【0145】

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

【0146】

VI. 標識化合物及びアッセイ方法

本発明の別の態様は、本発明の標識化合物（放射標識、蛍光標識など）に関し、これは、画像化技術だけでなくアッセイにおいても、*in vitro*及び*in vivo*の両方で、ヒトを含む組織試料中のBETタンパク質を局在化及び定量化するために、及び標識化合物の結合の阻害によってBETタンパク質リガンドを同定するために、有用である。したがって、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。

10

【0147】

本発明は、本発明の同位体標識化合物をさらに含む。「同位体的」または「放射標識」化合物とは、1つ以上の原子を、自然界に通常見出される（すなわち、天然起源の）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で交換または置換した本発明の化合物である。本発明の化合物に組み込んでもよい適切な放射性核種としては、 ^3H （トリチウムについてはTとも表記する）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I が挙げられるが、必ずしもこれらに限定するものではない。本発明の放射標識化合物に組み込む放射性核種は、その放射標識化合物の特定の用途に依存する。例えば、*in vitro* BETタンパク質標識及び拮抗アッセイでは、 ^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に最も有用である。放射性物質を用いた画像撮影用途では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br が一般に最も有用である。

20

【0148】

「放射標識」または「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を取り込んだ化合物であることを理解すべきである。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及び ^{82}Br からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、1、2、または3個の重水素原子を組み込む。

30

【0149】

本発明は、本発明の化合物に放射性同位体を組み込むための合成方法をさらに含むことができる。放射性同位体を有機化合物に組み込むための合成方法は、当該技術分野において周知であり、当業者であれば、本発明の化合物に適用可能な方法を容易に認識する。

【0150】

本発明の標識化合物は、化合物を同定/評価するための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、標識した新規合成または同定化合物（すなわち試験化合物）のBETタンパク質結合能を、標識の追跡を通して、BETタンパク質との接触時のその濃度変化をモニタリングすることにより、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（すなわち、標準化合物）の結合を低下させる能力に関して、試験化合物（標識済み）を評価することができる。したがって、BETタンパク質への結合に関して、試験化合物が標準化合物に対して拮抗する能力は、その結合親和性と直接相関する。逆に、他のスクリーニングアッセイでは、標準化合物を標識し、試験化合物を標識しない。

40

【0151】

したがって、標準化合物と試験化合物との間の拮抗性を評価するために、標識標準化合物の濃度をモニタリングし、そして試験化合物の相対結合親和性を確認する。

【0152】

具体的な実施例によって本発明をより詳細に記載する。以下の実施例は、例示のために

50

提供するものであり、いかなる方式においても本発明を限定することを意図するものではない。当業者であれば、本質的に同じ結果を生じるように変更または修正することができる様々な非決定的パラメータを容易に認識するであろう。以下に記載するように、実施例の化合物が1つ以上のBETタンパク質の阻害剤であることを見出した。

【0153】

VII. キット

本発明はまた、例えば癌などのBETタンパク質関連疾患または障害の治療または予防に有用な医薬キットを含み、それは、治療有効量の式(I)の化合物、またはそのいずれかの実施形態を含む医薬組成物を含有する1つ以上の容器を含む。当業者であれば容易に理解するように、そのようなキットには、必要に応じて、例えば、1つ以上の薬学的に許容可能な担体を備えた容器、追加の容器などの様々な従来の1つ以上の医薬キット構成要素をさらに含めることができる。投与する成分量、投与のためのガイドライン、及び/または成分を混合するためのガイドラインを示す挿入物もしくはラベルのいずれかの形式の説明書もキットに含めることができる。

【0154】

具体的な実施例によって本発明をより詳細に記載する。以下の実施例は、例示のために提供するものであり、いかなる方式においても本発明を限定することを意図するものではない。当業者であれば、本質的に同じ結果を生じるように変更または修正することができる様々な非決定的パラメータを容易に認識するであろう。以下に記載するように、実施例の化合物が1つ以上のBETタンパク質の阻害剤であることを見出した。

【実施例】

【0155】

本発明の化合物の実験手順を以下に示す。調製したいいくつかの化合物の予備LC-MS精製を、Waters質量指向分留システムで実施した。これらのシステムの操作のための基本的な装置設定、プロトコル、及び制御ソフトウェアは、文献に詳細に記載されている。例えば“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); 及び“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004) 参照。分離した化合物は、通常、純度を検査するために以下の条件下で分析用液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS)に供した。機器: Agilent 1100シリーズ、LC/MSD、カラム: Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5 µm、2.1 × 5.0 mm、緩衝液: 移動相A: 水/0.025% TFA、及び移動相B: アセトニトリル/0.025% TFA; Bの濃度勾配2%から80%へ、流速1.5 mL/分で3分間。

【0156】

調製した化合物のいくつかはまた、実施例に示すように、MS検出器またはフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)を用いた逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)によって調製スケールで分離した。一般的な分取逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)カラム条件は以下の通りである:

【0157】

pH = 2 精製: Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5 µm、19 × 100 mmカラム、移動相A: 水/0.1% TFA(トリフルオロ酢酸)、及び移動相B: アセトニトリル/0.1% TFA、で溶離し; 流速は30 mL/分、分離勾配は、文献に記載

されているような化合物特異的方法最適化プロトコルを用いて各化合物について最適化した[“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004) 参照]。一般的には、30×100mm カラムで用いる流速は60mL/分であった。

【0158】

pH=10 精製: Waters XBridge C₁₈ 5μm、19×100mm カラム、移動相A: 水/0.15% NH₄OH、及び移動相B: アセトニトリル/0.15% NH₄OH で溶離し; 流速は30mL/分、分離勾配は文献に記載されているような化合物特異的方法最適化プロトコルを用いて各化合物について最適化した[“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004) 参照]。一般的には、30×100mm カラムで用いる流速は60mL/分であった。

10

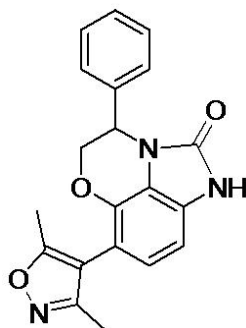
【0159】

中間体1

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2(1H)-オン

20

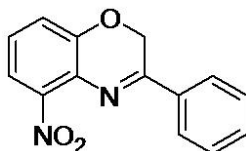
【化7】



30

ステップ1. 5-ニトロ-3-フェニル-2H-1,4-ベンゾキサジン

【化8】



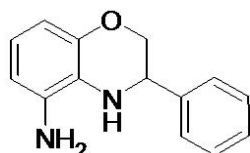
2-アミノ-3-ニトロフェノール(2.5g、16mmol)[アルドリッチ、カタログ#297003]とMeCN(100mL)中のK₂CO₃(3.4g、24mmol)との攪拌懸濁液に、2-ブロモアセトフェノン(3.9g、19mmol)[アルドリッチ、カタログ#115835]を、室温で少しずつ加えた。反応をLC/MSによりモニタリングした。3時間の攪拌の後に反応は完結し、次いでEtOAcを加え、溶液を濾過して固体を除去し、有機層を、水、1N HCl、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-ニトロ-3-フェニル-2H-1,4-ベンゾキサジンを暗色油状物として得た(4.1g、100%)。C₁₄H₁₁N₂O₃(M+H)⁺に対するLCMS計算値:m/z = 255.3; 実測値: 255.1。

40

【0160】

ステップ2. 3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-5-アミン

【化 9】

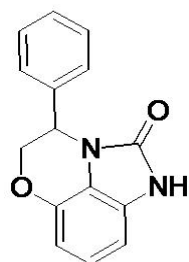


5 - ニトロ - 3 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジンの油状物を、パールシェーカーボトル中の MeOH (50 mL) に取り、窒素で脱酸素し、炭素上の 10 % Pd 触媒 (0 . 25 g) を添加し、反応容器を水素で 55 psi までチャージし、振盪した。2 時間後、LC / MS によると反応は完結していた。反応物を濾過して触媒を除去し、減圧下で濃縮して 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 5 - アミンを暗色の油状物として得た (3 . 5 g、97 %)。C₁₄H₁₅N₂O (M + H)⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 227 . 1 ; 実測値 : 227 . 1 . ¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) 7 . 44 (d , J = 7 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 37 (dd , J = 7 . 5 Hz , 2 H) , 7 . 31 (t , J = 7 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 35 (dd , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 6 . 21 (dd , J = 7 . 8 , 1 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 07 (d , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 5 . 00 (s , 1 H) , 4 . 62 (s , 2 H) , 4 . 44 (dd , J = 4 . 9 , 2 . 6 Hz , 1 H) , 4 . 21 - 4 . 13 (m , 1 H) , 3 . 87 (dd , J = 10 . 4 , 7 . 7 Hz , 1 H) .

【 0161】

ステップ 3 . 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 (1 H) - オン

【化 10】

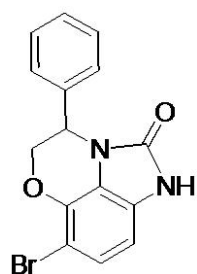


3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 5 - アミン (0 . 95 g、4 . 2 mmol) を THF (30 mL) 及び DIPEA (1 . 5 mL、8 . 4 mmol) に室温で溶解させた (室温)。N , N - カルボニルジイミダゾール (0 . 82 g、5 . 0 mmol) を 10 分かけて少しずつ加えた。反応物を 70 °C で 1 時間加熱し、室温に冷却し、一晚攪拌した。反応混合物に EtOAc を加えた後、混合物を、水、重炭酸ナトリウム水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を暗色の油状物として得た。油状物をエチルエーテルですり潰して沈殿物を得た。固体をエチルエーテルで 2 回すり潰し、次いで固体を集め、風乾して、4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 (1 H) - オンを茶色の固体 (0 . 51 g、48 %) として得た。C₁₅H₁₃N₂O₂ (M + H)⁺ に対する LCMS 計算値 : m / z = 253 . 1 ; 実測値 : 253 . 1 . ¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 10 . 88 (s , 1 H) , 7 . 39 - 7 . 22 (m , 3 H) , 7 . 15 - 7 . 04 (m , 2 H) , 6 . 88 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 67 (d , J = 7 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 57 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 45 (s , 1 H) , 4 . 54 (dd , J = 11 . 6 , 2 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 37 (dd , J = 11 . 6 , 3 . 0 Hz , 1 H) .

【 0162】

ステップ 4 . 7 - ブロモ - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 -

d e] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 (1 H) - オン
【化 1 1】



4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 (1 H) - オン (4 0 0 m g 、 2 m m o l) 及び N - プロモスクシンイミド (3 1 0 m g 、 1 . 7 m m o l) の A c O H (1 0 m L) 中における混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮して A c O H を除去した。残渣を E t O A c に溶解し、水飽和 N a H C O ₃、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。その生成物を、B i o t a g e システムにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン : E t O A c 濃度勾配 (0 ~ 4 0 %) で溶離して精製し、7 - プロモ - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 (1 H) - オンを琥珀色の油状物として得た (0 . 3 0 g 、 6 0 %) 。 C ₁₅ H ₁₂ B r N ₂ O ₂ (M + H) ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 3 3 1 . 1 , 3 3 3 . 1 ; 実測値 : 3 3 1 . 0 , 3 3 3 . 0 . ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) 7 . 4 2 - 7 . 2 3 (m , 3 H) , 7 . 2 3 - 7 . 0 9 (m , 3 H) , 6 . 7 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 5 . 4 6 (d d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 4 . 6 6 (d d , J = 1 1 . 6 , 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 4 7 (d d , J = 1 1 . 6 , 3 . 1 H z , 1 H) .

【 0 1 6 3】

ステップ 5 . 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 (1 H) - オン

7 - プロモ - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 (1 H) - オン (2 0 0 m g 、 0 . 6 m m o l) 及び 3 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキサゾール (1 6 0 m g 、 0 . 7 2 m m o l) [アルドリッチ、カタログ # 6 4 3 8 8 2] を水 (8 m L) 中の 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) 及び炭酸カリウム (2 0 0 m g 、 1 m m o l) に溶解した。反応物を窒素で脱酸素し、D C M と錯体化 (1 : 1) した触媒 [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 (I I) (2 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を添加した。反応混合物を窒素で脱酸素し、1 0 0 で加熱した。2 時間の加熱後、L C M S によると反応は完結していた。反応混合物を室温に冷却し、E t O A c を加え、混合物を水、ブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。C - 1 8 カラムにおける分取 H P L C により、T F A で p H 2 に緩衝化した濃度勾配を有する水 : M e C N を用いて生成物を溶離して精製し、7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 (1 H) - オンを白色固体として得た (0 . 1 0 g 、 5 0 %) 。 C ₂₀ H ₁₈ N ₃ O ₃ (M + H) ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 3 4 8 . 1 ; 実測値 : 3 4 8 . 1 . ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 2 4 (m , 3 H) , 7 . 1 6 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 6 . 8 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 5 . 4 7 (s , 1 H) , 4 . 5 7 (d d , J = 1 1 . 6 , 2 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 0 (d d , J = 1 1 . 6 , 3 . 1 H z , 1 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) ,

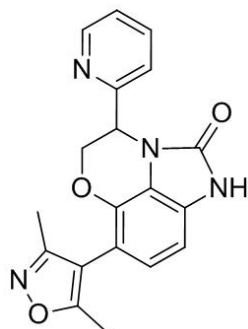
2.08 (s, 3H).

【0164】

中間体2

7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2(1H)-オン

【化12】



10

表題の化合物を、中間体1と同様の方法により調製したが、ステップ1において2-ブ
ロモ-1-(ピリジン-2-イル)エタノンHBr [Maybridge CC0400
5DA]を使用した。C-18カラムにおける分取HPLCにより、TFAでpH2に緩
衝化した濃度勾配を有する水:MeCNを用いて生成物を溶離して精製し、表題化合物の
TFA塩を白色非晶質固体として得た(0.015g、30%)。C₁₉H₁₇N₄O₃
(M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 349.1; 実測値: 349.1
. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.01 (s, 1H),
8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.32
(dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz,
1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J =
8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.
44 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H),
2.05 (s, 3H).

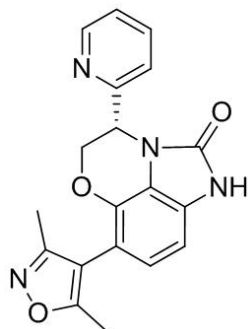
20

【0165】

中間体3

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-
イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2(
1H)-オン

【化13】



40

このエナンチオマーを、中間体2の7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)
-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]
ベンゾキサジン-2(1H)-オンのラセミ体から、Phenomenex Lux
Cellulose-C4カラム(5 μm、21.2 x 250 mm)を用いたキラルカ
ラムHPLCにより、流速18 mL/分、36 mg/インジェクション、及びUV(220
nm)での検出によって、ヘキサン中の60%エタノールで溶離して単離した。C₁₉H

50

$_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 349.1$; 実測値: 349.1 . 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.01 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.44 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

【0166】

中間体 4

(4S)-2-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン

【化14】



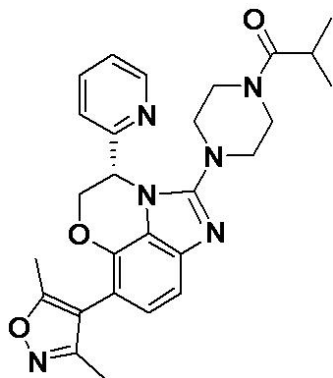
室温下の(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2(1H)-オン(9.0 g、20 mmol)及び4-メチルモルフォリン(5.7 mL、52 mmol)の1,4-ジオキサン(300 mL)溶液に、1,4-ジオキサン(50 mL)中のトリホスゲン(2.8 g、9.6 mmol)を添加した。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(200 mL)と氷(100 g)の混合物に15分かけて滴下して加えた。室温で20分間攪拌した後、混合物をジクロロメタン(3×200 mL)で抽出した。まとめ合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ヘキサン中の70%~100%酢酸エチルを用いてシリカゲルで精製し、所望の生成物を得た(2.0 g、20%)。C₁₉H₁₆O₂N₄Cl ($M+H$)⁺ に対する LCMS 計算値: $m/z = 367.1$; 実測値: 367.1 .

【0167】

実施例 1

(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン

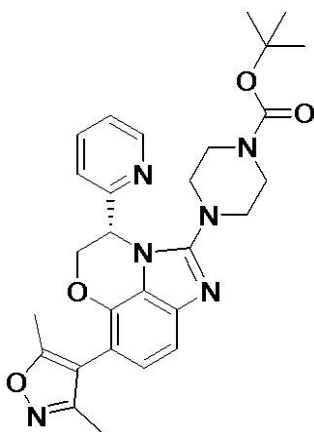
【化 15】



10

ステップ 1 . 4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - イメチルイソキサゾール (i m e t h y l i s o x a z o l) - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 16】



20

(4 S) - 2 - クロロ - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン (中間体 4 , 5 . 8 g , 16 m m o l) 、 ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (58 . 9 g , 320 m m o l) 及びトリエチルアミン (11 m L , 79 m m o l) を、N - メチルピロリジノン (200 m L) 中、80 で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルに注ぎ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、水分を蒸発させた。分取 L C M S (p H 10) による精製により、所望の化合物を得た (3 . 1 g , 38 %) 。 $C_{28}H_{33}N_6O_4$ (M + H) ⁺ に対する L C M S 計算値 : m / z = 517 . 3 ; 実測値 : 517 . 4 .

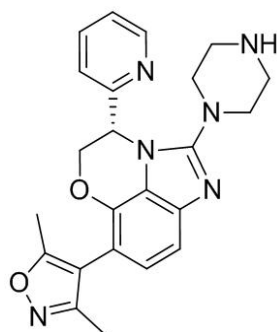
30

【0168】

ステップ 2 . (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン三塩酸塩

40

【化 17】



10

4 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (45 mg、0.087 mmol) をジオキサン (3 mL) 及びメタノール (2 mL) 中の 4 N HCl 中で 30 分間攪拌し、水分を蒸発させて、表題化合物を得た (45 mg、92%)。C₂₃H₂₅N₆O₂ (M + H)⁺ に対する LCMS 計算値： m/z = 417.2；実測値： 417.3。

【0169】

ステップ 3. (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン

20

塩化メチレン (29 mL) 中の (4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン三塩酸塩 (600.0 mg、1.1 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (790 μL、5.7 mmol) を加えた。混合物を 0 に冷却し、塩化イソブチリル (240 μL、2.3 mmol) を加え、混合物を 5 分間攪拌した。混合物をメタノールで希釈し、pH 10 の緩衝液を用いて分取 LCMS で精製して、所望の生成物を得た。C₂₇H₃₁N₆O₃ (M + H)⁺ に対する LCMS 計算値： m/z = 487.2；実測値： 487.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.60 - 8.55 (m, 1H), 7.79 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.66 (ddd, J = 66.7, 11.5, 3.0 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.85 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

30

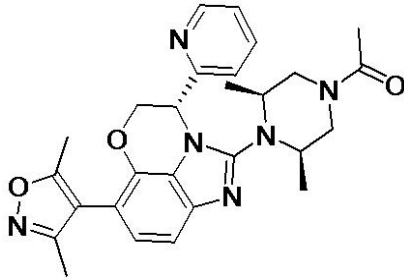
【0170】

実施例 2

(4 S) - 2 - [(2 R , 6 S) - 4 - アセチル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン

40

【化 18】



表題の化合物を、実施例 1（ステップ 1～3）と類似の方法により調製したが、ステップ 1 では（3R, 5S）-3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルに、ステップ 3 では塩化アセチルに置き換えて実施した。混合物の水分を蒸発させ、pH 10 の緩衝液を用いた分取 LCMS により精製し、2 つのアトロプ異性体を得た。第 2 溶出異性体のみを取得した。C₂₇H₃₁N₆O₃（M+H）⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 487.2；実測値：487.1。

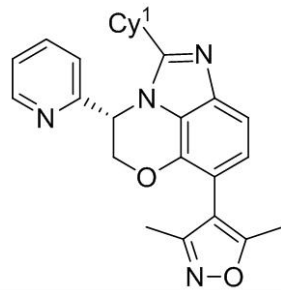
【0171】

実施例 3 - 29

実施例 3～29 の化合物を、それらの合成手順とともに下記の表 1 に示す。

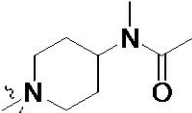
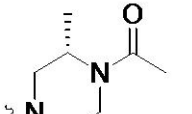
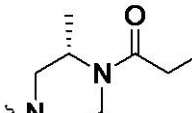
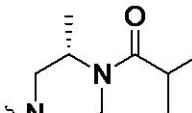
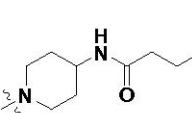
【表 1 - 1】

表 1



実施例 No.	名称	Cy ¹	実験手順 (実施例No.)
3	(4S)-2-[(2S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル]-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1
4	(4S)-2-(5-アセチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1
5	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]-4-メチルピペリジン-4-イル}アセトアミド		1

【表 1 - 2】

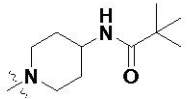
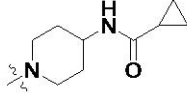
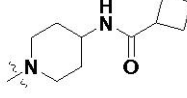
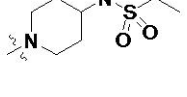
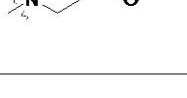
実施例 No.	名称	Cy ¹	実験手順 (実施例No.)
6	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-N-メチルアセトアミド		1
7	(4S)-2-[(3S)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1
8	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-[(3S)-3-メチル-4-プロピオニルピペラジン-1-イル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1
9	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-[(3S)-4-イソブチリル-3-メチルピペラジン-1-イル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1
10	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-ブタンアミド		1

10

20

30

【表 1 - 3】

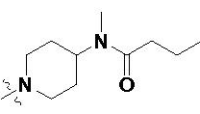
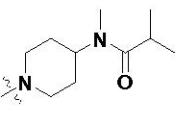
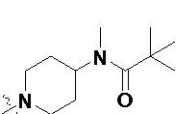
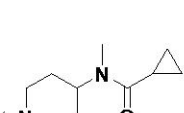
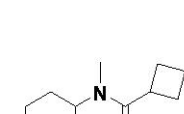
実施例 No.	名称	Cy ¹	実験手順 (実施例No.)
11	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-2,2-ジメチルプロパンアミド		1
12	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-シクロプロパンカルボキサミド		1
13	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-シクロブタンカルボキサミド		1
14	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-エタンスルホンアミド		1
15	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-N-メチルプロパンアミド		1

10

20

30

【表 1 - 4】

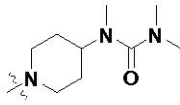
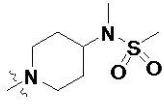
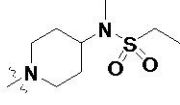
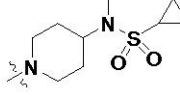
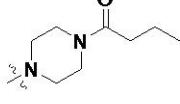
実施例 No.	名称	Cy ¹	実験手順 (実施例No.)
16	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサ ゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル -4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン -4-イル}-N-メチルブタンアミド		1
17	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサ ゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル -4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン -4-イル}-N,2-ジメチルプロパンア ミド		1
18	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサ ゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル -4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン -4-イル}-N,2,2-トリメチルプロパン アミド		1
19	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサ ゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル -4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン -4-イル}-N-メチルシクロプロパン カルボキサミド		1
20	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサ ゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル -4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン -4-イル}-N-メチルシクロブタンカ ルボキサミド		1

10

20

30

【表 1 - 5】

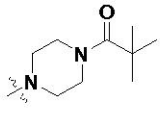
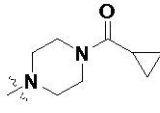
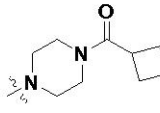
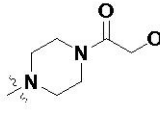
実施例 No.	名称	Cy ¹	実験手順 (実施例No.)
21	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-N,N',N'-トリメチル尿素		1
22	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-N-メチルメタンスルホンアミド		1
23	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-N-メチルエタンスルホンアミド		1
24	N-{1-[(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-N-メチルシクロプロパンスルホンアミド		1
25	(4S)-2-(4-ブチリルピペラジン-1-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1

10

20

30

【表 1 - 6】

実施例 No.	名称	Cy ¹	実験手順 (実施例No.)
26	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-[4-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1
27	(4S)-2-[4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1
28	(4S)-2-[4-(シクロブチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1
29	(4S)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾキサジン		1

【 0 1 7 2 】

分析データ

実施例 3 ~ 29 の化合物の ¹H NMR データ (Varian Inova 500 分光計、Mercury 400 分光計、または Varian (もしくは Mercury) 300 分光計) 及び LCMS 質量スペクトルデータ (MS) を以下の表 2 に示す。

10

20

30

【表 2 - 1】

表 2

実施例No.	MS [M+H] ⁺	¹ H NMR スペクトル
3	473.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.67 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.92 (d, J = 31.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (d, 3H), 1.05 (dd, J = 16.9, 6.5 Hz, 3H).
4	471.3	
5	487.3	
6	487.3	
7	473.3	
8	487.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.72 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (d, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.94 (m, 3H).
9	501.3	
10	501.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 - 8.39 (m, 1H), 7.66 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.76 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.37 (m, 2H), 3.81 - 3.56 (m, 3H), 3.07 - 2.85 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 - 1.90 (m, 5H), 1.79 - 1.61 (m, 2H), 1.50 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 1H), 1.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10

20

30

【表 2 - 2】

実施例No.	MS [M+H] ⁺	¹ H NMR スペクトル
11	515.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 - 8.49 (m, 1 H), 7.75 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 - 5.76 (m, 1H), 4.80 - 4.46 (m, 2H), 3.82 (m, 3 H), 3.05 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.63 - 1.44 (m, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 1 H), 1.14 (s, 9H).
12	499.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 - 8.41 (m, 1 H), 7.67 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.18 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.61 (m, 1H), 5.87 - 5.68 (m, 1H), 4.67 - 4.39 (m, 2H), 3.82 - 3.54 (m, 3H), 3.08 - 2.84 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.69 (s, 2H), 1.51 - 1.24 (m, 2H), 1.14 (s, 1H), 0.71 (dd, J = 4.6, 2.8 Hz, 2H), 0.62 (dt, J = 8.0, 3.0 Hz, 2H).
13	513.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.47 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.33 (m, 2H), 3.92 - 3.50 (m, 3H), 3.12 - 2.77 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 1.35 (s, 2H), 1.12 (s, 2H).
14	523.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.85 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.46 (m, 2H), 3.93 - 3.64 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.14 - 2.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97 - 1.76 (m, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.4 Hz, 4 H).

10

20

30

40

【表 2 - 3】

実施例No.	MS [M+H] ⁺	¹ H NMR スペクトル
15	501.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.90 - 7.68 (m, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.77 (m, 1H), 5.96 - 5.75 (m, 1H), 4.73 - 4.35 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 2H), 2.72 (d, J = 46.0 Hz, 3H), 2.51 - 2.31 (m, 2H), 2.27 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.88 - 1.24 (m, 4H), 1.16 - 1.02 (m, 3H).
16	515.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 - 8.53 (m, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 2H), 5.87 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.40 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.17 - 2.92 (m, 2H), 2.72 (d, J = 51.9 Hz, 3H), 2.36 (dt, J = 29.9, 7.6 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.86 - 1.23 (m, 6H), 0.95 (td, J = 7.4, 2.0 Hz, 3H).
17	515.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.88 - 7.68 (m, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.79 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.76 - 4.35 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 2.74 (d, J = 69.3 Hz, 6H), 2.27 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 4H), 1.07 (t, J = 6.3 Hz, 6H).
18	529.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 26.8, 8.0 Hz, 2H), 5.88 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.99 - 3.76 (m, 1H), 3.30 (p, J = 1.6 Hz, 3H), 3.05 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.94 - 1.32 (m, 4H), 1.26 (s, 9H).

10

20

30

【表 2 - 4】

実施例No.	MS [M+H] ⁺	¹ H NMR スペクトル
19	513.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.80 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.64 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.21 - 2.57 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.45 (s, 4H), 0.97 - 0.68 (m, 4H).
20	527.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.79 (m, 2H), 5.99 - 5.79 (m, 1H), 4.75 - 4.34 (m, 3H), 3.36 (s, 4H), 3.17 - 2.93 (m, 2H), 2.66 (d, J = 20.0 Hz, 3H), 2.19 (dd, J = 59.8, 2.5 Hz, 9H), 2.07 - 1.30 (m, 6 H).
21	516.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.65 (d, J = 35.5 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.86 - 1.24 (m, 4H).
22	523.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 3.83 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3 H), 1.85 - 1.50 (m, 3H), 1.40 (dd, J = 12.5, 4.3 Hz, 1H).

10

20

30

【表 2 - 5】

実施例No.	MS [M+H] ⁺	¹ H NMR スペクトル
23	537.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 3.77 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 3.03 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.81 - 1.50 (m, 3H), 1.42 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
24	549.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 26.4, 8.0 Hz, 2H), 5.88 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 3.85 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 3.05 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.69 (d, J = 50.3 Hz, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.07 - 0.95 (m, 4H).
25	487.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.90 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.50 (m, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.38 (m, 5H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
26	501.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.45 (m, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 4H), 3.44 - 3.27 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

10

20

30

【表 2 - 6】

実施例No.	MS [M+H] ⁺	¹ H NMR スペクトル
27	485.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.91 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.47 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 0.90 - 0.76 (m, 4H).
28	499.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.89 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.78 - 4.47 (m, 2H), 3.55 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.15 (m, 8H), 2.38 - 2.07 (m, 10H), 2.07 - 1.90 (m, 1H), 1.83 (s, 1H).
29	489.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.02 - 5.77 (m, 1H), 4.78 - 4.48 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.49 - 3.24 (m, 10H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

10

20

【0173】

実施例 A 1

BRD4 AlphaScreen (商標) アッセイ

BRD4 - BD1 及び BRD4 - BD2 アッセイを、白色 384 ウェルポリスチレンプレート中で、BD1 については 20 µL 及び BD2 については 40 µL の最終容量で実施した。阻害剤を最初に DMSO 中で連続希釈し、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。アッセイにおける DMSO の最終濃度は、1.25% (BD1) 及び 0.83% (BD2) であった。アッセイは、室温で 75 分間、50 nM ビオチン標識テトラアセチル化ヒストン H4 ペプチド (H4Ac4)、3.8 nM (BRD4 - BD1、BPS Bioscience #31040) または 20 nM (BRD4 - BD2、BPS Bioscience #31041) を含むアッセイ緩衝液 (50 mM HEPES、pH 7.4、100 mM NaCl、0.05% CHAPS、0.01% BSA) 中で実施した。反応後、減光下で 4 µg/mL のストレプトアビジンドナービーズ (PerkinElmer 6760002) 及び GSH アクセプタービーズ (PerkinElmer - AL109C) を添加したアッセイ緩衝液 20 µL を加えた。プレートを密封した後、PHERAstar FS プレートリーダー (BMG Labtech) で読み取る前に、プレートを暗所で室温、75 分間インキュベートした。GraphPad Prism 5.0 ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対する対照活性の百分率の曲線をフィッティングすることによって IC₅₀ 測定を行った。BRD4 - BD1 アッセイにおける IC₅₀ が 6 µM 以下である場合に、本発明の化合物は有効な BET 阻害剤であるとみなされる。BRD4 - BD2 アッセイにおける IC₅₀ が 4 µM 以下である場合に、本発明の化合物は有効な BET 阻害剤であるとみなされる。本発明の実施例 1 ~ 29

30

40

50

をBRD4-BD1アッセイ及びBRD4-BD1アッセイで試験し、これらが有効なBET阻害剤であることを見出した。

【0174】

アッセイA1によって測定した実施例1～29の化合物のIC₅₀データを表3に示す。

【表3】

表3

実施例 No.	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	+	+
14	+	+
15	+	+
16	+	+
17	+	+
18	+	+
19	+	+
20	+	+
21	+	+
22	+	+
23	+	+
24	+	+
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	+	+
29	+	+

* 使用記号：

＋ ： IC₅₀ 25 nM

＋＋ ： 25 nM < IC₅₀ 100 nM

＋＋＋ ： 100 nM < IC₅₀ 1000 nM

【0175】

実施例B1：KMS-12、BM細胞生存率アッセイ

KMS-12、BM細胞株（ヒト骨髄腫）をJCRB（大阪、日本）から購入し、10% FBSを含むRPMI培地中で維持した。ATP定量によって化合物の細胞傷害活性を

測定するために、KMS-12BM細胞を、RPMI培地中、5000細胞/ウェル/100 μ Lで、96ウェルポリスチレン透明黒色組織培養プレート（グライナー・バイオワン、VWR社、NJより）に、ある濃度範囲での試験化合物の存在下または非存在下でプレートングした。3日後、100mLのCell Titer - GLO Luminescent（プロメガ、マディソン、WI）細胞培養剤を各ウェルに加え、室温で10分間置いて、発光シグナルを安定化させる。これにより、代謝活性を有する細胞の存在を明らかにする内在ATPの定量に基づいて、培養中の生存細胞の数を決定する。発光は、Top Count 384（パッカーダバイオサイエンス、Perkin Elmer社、ボストン、MAより）を用いて測定する。化合物の阻害は、薬剤の非存在下で培養した細胞との比較により決定し、IC₅₀は、50%細胞死に必要な化合物濃度として報告される。

10

【0176】

KMS-12-BM細胞生存率アッセイにおけるIC₅₀が2 μ M以下である場合に、本発明の化合物は有効なBET阻害剤であるとみなされる。KMS-12-BM細胞生存率アッセイにおいて本発明の実施例1～29を試験し、これらが有効なBET阻害剤であることを見出した。

【0177】

アッセイB1で測定した実施例1～29の化合物のIC₅₀データを表4に示す（+はIC₅₀ 100nMを意味し；++は100nM < IC₅₀ 1000nMを意味し；及び+++は1000nM < IC₅₀ 2000nMを意味する）。

20

【表 4】

表 4

実施例 No.	KMS 細胞内 IC ₅₀ (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+

10

20

30

【0178】

実施例 C 1

KMS . 12 . BM C - m y c E L I S A アッセイ

40

KMS . 12 . BM細胞株（ヒト骨髄腫）を J C R B（大阪、日本）から購入し、10% FBS を含む R P M I 培地中で維持した。化合物の C - m y c 阻害活性を測定するために、KMS . 12 . BM細胞を、R P M I 培地中、75000細胞/ウェル/200μL で96ウェル平底ポリスチレン組織培養プレート（コーニング、VWR社、NJより）に、ある濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下でプレーティングした。2時間後、細胞をペレット化し、プロテアーゼ阻害剤（ライフテクノロジーズ、グランドアイランド、NY及びシグマ、セントルイス、MO）の存在下で C e l l E x t r a c t i o n B u f f e r（ピオソース、カールスバド、CA）を用いて溶解する。清澄化した溶解物を、C - m y c の市販の E L I S A（ライフテクノロジーズ、グランドアイランド、NY）で試験する。化合物の阻害は、薬剤の非存在下で培養した細胞との比較により決定し、

50

IC₅₀ は、50% C - myc 阻害に必要な化合物濃度として報告される。

【0179】

KMS-12-BM C-myc ELISA アッセイにおける IC₅₀ が 5 μM 以下である場合に、本発明の化合物は有効な BET 阻害剤であるとみなされる。KMS-12-BM C-myc ELISA アッセイにおいて本発明の実施例 1～29 を試験し、これらが有効な BET 阻害剤であることを見出した。

【0180】

アッセイ C1 により測定した実施例 1～29 の化合物の IC₅₀ データを表 5 に示す。

【表 5】

表 5

実施例 No.	KMS C-myc IC ₅₀ (nM)*
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	++
21	+
22	+
23	++
24	+
25	+
26	+
27	+
28	++
29	+

* 使用記号：

＋：IC₅₀ 100 nM

++：100 nM < IC₅₀ 1000 nM

+++：1000 nM < IC₅₀ 5000 nM

【0181】

本発明は、下記の発明も包含する。

[発明 1]

式 I :

【化 19】

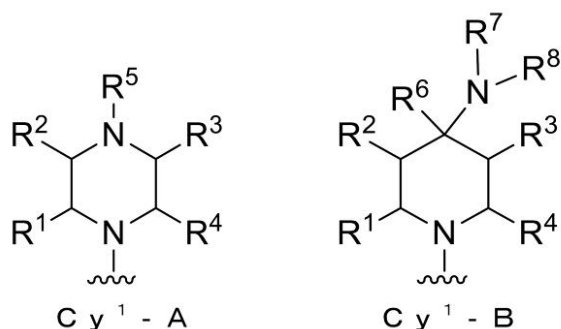


10

[式中 :

Cy¹ は、式 Cy¹ - A または Cy¹ - B :

【化 20】



20

で示される基であり ;

R¹、R²、R³、及び R⁴ は、それぞれ独立して、H 及び C₁₋₄ アルキルから選択されるか ;

または R² と R⁴ が結合して -CH₂- または -CH₂CH₂- 架橋基を形成し ;

R⁵ は、-C(=O)R^{5a}、-C(=O)OR^{5a}、-C(=O)NR^{5a}R^{5b}、
-S(=O)₂R^{5a}、または -S(=O)₂NR^{5a}R^{5b} であり ;

R^{5a} は、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、
(C₁₋₄ アルコキシ) - C₁₋₄ アルキル -、C₃₋₆ シクロアルキル、または C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₄ アルキル - であり ;

R^{5b} は、H または C₁₋₄ アルキルであり ;

R⁶ は、H またはメチルであり ;

R⁷ は、H、C₁₋₄ アルキル、-C(=O)R^{7a}、-C(=O)OR^{7a}、-C(=O)NR^{7a}R^{7b}、
-S(=O)₂R^{7a}、または -S(=O)₂NR^{7a}R^{7b} であり ;

R^{7a} は C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、
(C₁₋₄ アルコキシ) - C₁₋₄ アルキル -、C₃₋₆ シクロアルキル、または C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₄ アルキル - であり ;

R^{7b} は、H または C₁₋₄ アルキルであり ;

R⁸ は、H またはメチルであり ;

Cy² は、ピリジン - 2 - イルまたはピリジン - 3 - イルであり、その各々は F または Cl で置換されていてもよく、前記 F 及び Cl はピリジン窒素に対してメタまたはパラであり ;

R⁹ は、H、F、または CH₂OH であり ; ならびに、

R¹⁰ は、H、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)NHCH₂CH₃、-C(=O)

30

40

50

) $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ であり；

ただし、

i) R^{5a} が、メチル、エチルまたは i - プロピルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外であり；

ii) R^{7a} が、メチル、エチル、i - プロピル、 $-\text{CF}_3$ 、またはメトキシメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外であり；ならびに、

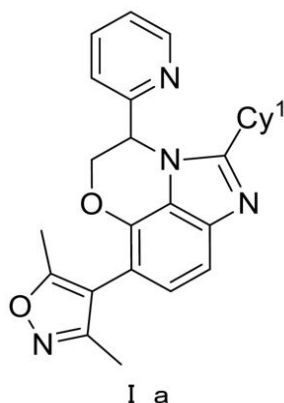
iii) R^7 及び R^8 が両方ともメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外である]

で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 2]

式 I a :

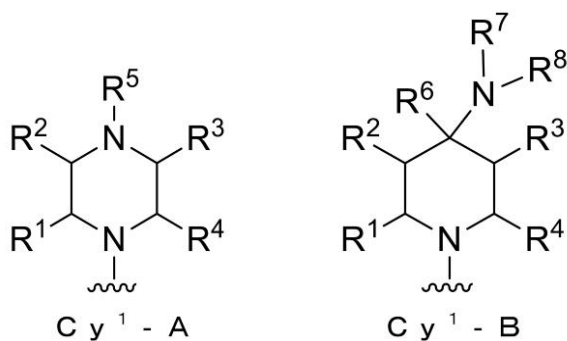
【化 2 1】



[式中：

Cy^1 は、式 $\text{Cy}^1 - \text{A}$ または $\text{Cy}^1 - \text{B}$:

【化 2 2】



で示される基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して、H 及び C_{1-4} アルキルから選択されるか；

または R^2 と R^4 が結合して $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 架橋基を形成し；

R^5 は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{5a}$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ であり；

R^{5a} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $(\text{C}_{1-4}\text{アルコキシ})-\text{C}_{1-4}$ アルキル -、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-4} アルキル - であり；

R^{5b} は、H または C_{1-4} アルキルであり；

R^6 は、H またはメチルであり；

R^7 は、H、 C_{1-4} アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ であり；

R^{7a} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、

10

20

30

40

50

(C_{1-4} アルコキシ) - C_{1-4} アルキル -、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-4} アルキル - であり；

R^{7b} は、H または C_{1-4} アルキルであり；ならびに、

R^8 は、H またはメチルであり；

ただし、

i) R^{5a} が、メチル、エチルまたは i - プロピルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外であり；

ii) R^{7a} が、メチル、エチル、i - プロピル、 $-CF_3$ 、またはメトキシメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外であり；ならびに、

iii) R^7 及び R^8 が両方ともメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つは H 以外である]

で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 3]

Cy^1 が、式 $Cy^1 - A$ で示される基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか；

または R^2 と R^4 が結合して $-CH_2-$ 架橋基を形成し；

R^5 が、 $-C(=O)R^{5a}$ 、 $-C(=O)OR^{5a}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2R^{5a}$ 、または $-S(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ であり；

R^{5a} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、(C_{1-4} アルコキシ) - C_{1-4} アルキル -、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-4} アルキル - であり；

R^{5b} が、H またはメチルであり；

ただし、 R^{5a} が、メチル、エチルまたは i - プロピルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つが H 以外である、

発明 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 4]

Cy^1 が、式 $Cy^1 - A$ で示される基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか；

または R^2 と R^4 が結合して $-CH_2-$ 架橋基を形成し；

R^5 が $-C(=O)R^{5a}$ であり；ならびに、

R^{5a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである、

発明 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 5]

R^5 が $-C(=O)R^{5a}$ である、発明 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 6]

R^{5a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである、発明 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 7]

R^{5a} が、n - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである、
発明 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 8]

R^{5a} が、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、発明 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

[発明 9]

R^{5a} が、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、発明 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 10]

R^{5a} が、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル、メトキシメチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである、発明 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 11]

R^{5a} が、*n*-プロピル、*t*-ブチル、メトキシメチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである、発明 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

[発明 12]

Cy^1 が、式 $Cy^1 - B$ で示される基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか；
または R^2 と R^4 が結合して $-CH_2-$ 架橋基を形成し；

R^6 が、H またはメチルであり；

R^7 が、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)OR^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $-S(=O)_2R^{7a}$ 、または $-S(=O)_2NR^{7a}R^{7b}$ であり；

30

R^{7a} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $(C_{1-4}$ アルコキシ) $-C_{1-4}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル $-C_{1-4}$ アルキル であり；

R^{7b} が、H またはメチルであり； ならびに、

R^8 が、H またはメチルであり；

ただし、 R^{7a} が、メチル、エチル、*i*-プロピル、 $-CF_3$ 、またはメトキシメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つが H 以外であり； ならびに R^7 及び R^8 が共にメチルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの一つが H 以外である、

40

発明 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 13]

Cy^1 が、式 $Cy^1 - B$ で示される基であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、それぞれ独立して、H 及びメチルから選択されるか；
または R^2 と R^4 が結合して $-CH_2-$ 架橋基を形成し；

R^6 が、H またはメチルであり；

R^7 が、 $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、または $-S(=O)_2R^{7a}$ であり；

R^{7a} が、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル

50

、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルであり；

R^{7b} が、Hまたはメチルであり；ならびに、

R^8 が、Hまたはメチルである、

発明 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 1 4]

R^7 が $-C(=O)R^{7a}$ 、 $-C(=O)NR^{7a}R^{7b}$ 、または $-S(=O)_2R^{7a}$ である、発明 1、2 及び 12 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

[発明 1 5]

R^7 が $-C(=O)R^{7a}$ である、発明 1、2、12、及び 13 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 1 6]

R^{7a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである、発明 1、2、12、14、及び 15 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

[発明 1 7]

R^{7a} が、n - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、モノフルオロエチル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチルである、発明 1、2、12、14、及び 15 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 1 8]

R^{7a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、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、発明 1、2、及び 12 ~ 15 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

30

[発明 1 9]

R^{7a} が、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、t - ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである、発明 1、2、及び 12 ~ 15 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 2 0]

R^{7a} がシクロプロピルである、発明 1、2、及び 12 ~ 15 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

[発明 2 1]

R^{7a} がシクロブチルである、発明 1、2、及び 12 ~ 15 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 2 2]

R^6 が H である、発明 1、2、及び 12 ~ 21 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 2 3]

R^6 がメチルである、発明 1、2、及び 12 ~ 21 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

50

[発明 2 4]

R^{7b} が H である、発明 1 ~ 1 4、及び 1 6 ~ 2 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 2 5]

R^{7b} がメチルである、発明 1 ~ 1 4、及び 1 6 ~ 2 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 2 6]

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 がそれぞれ独立して H 及びメチルから選択されるか、または R^2 と R^4 が結合して $-CH_2-$ 架橋基を形成する、発明 1 ~ 2 5 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

[発明 2 7]

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 がそれぞれ独立して H 及びメチルから選択される、発明 1 ~ 2 5 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 2 8]

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々が H である、発明 1 ~ 2 5 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 2 9]

R^9 が H である、発明 1 ~ 2 8 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 3 0]

R^{10} が H である、発明 1 ~ 2 9 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

[発明 3 1]

Cy^2 が、F または C 1 で置換されていてもよいピリジン - 2 - イルであり、前記 F 及び C 1 がピリジン窒素に対してメタまたはパラである、発明 1、及び 3 ~ 3 0 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 3 2]

Cy^2 がピリジン - 2 - イルである、発明 1 及び 3 ~ 3 0 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[発明 3 3]

以下から選択される発明 1 に記載の化合物：

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾキサジン；

(4 S) - 2 - [(2 R , 6 S) - 4 - アセチル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾキサジン；

(4 S) - 2 - [(2 S) - 4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾキサジン；

40

(4 S) - 2 - (5 - アセチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾキサジン；

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル } アセトアミド；

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - de] [1 , 4] ベンゾキサジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - N - メチルアセトアミド；

(4 S) - 2 - [(3 S) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 7 -

50

N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピ
リジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキ

50

サジン - 2 - イル } ピペリジン - 4 - イル } - N - メチルエタンスルホンアミド ;
N - { 1 - [(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピ
リジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキ
サジン - 2 - イル } ピペリジン - 4 - イル } - N - メチルシクロプロパンスルホンアミド
;

(4 S) - 2 - (4 - ブチリルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソ
キサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5
, 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (2 , 2
- ジメチルプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 -
ジヒドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン ;

(4 S) - 2 - [4 - (シクロプロピルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (
3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒ
ドロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン ;

(4 S) - 2 - [4 - (シクロブチルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (3
, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒド
ロイミダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン ;

(4 S) - 7 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (メトキ
シアセチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロイミ
ダゾ [1 , 5 , 4 - d e] [1 , 4] ベンゾキサジン ;

または上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩。

[発明 3 4]

発明 1 ~ 3 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び
少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

[発明 3 5]

B E T タンパク質の阻害方法であって、発明 1 ~ 3 3 のいずれか一つに記載の化合物、
またはその薬学的に許容可能な塩を、前記 B E T タンパク質と接触させることを含む、前
記阻害方法。

[発明 3 6]

B E T タンパク質に関連する疾患または症状の治療方法であって、そのような治療を必
要とする患者に、治療有効量の発明 1 ~ 3 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその
薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記治療方法。

[発明 3 7]

増殖性障害の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の発
明 1 ~ 3 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与す
ることを含む、前記治療方法。

[発明 3 8]

前記増殖性障害が癌である、発明 3 7 に記載の治療方法。

[発明 3 9]

前記癌が、腺癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、乳癌、脳癌、癌腫、骨髄肉腫、子宮頸癌、
結腸直腸癌、食道癌、胃腸癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、胆嚢癌、胃癌、頭頸部癌、ホ
ジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、腸癌、腎癌、喉頭癌、白血病、肺癌、リンパ腫、
肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、中皮腫、多発性骨髄腫、眼癌、視神経腫瘍、口腔癌
、卵巣癌、下垂体腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、膵臓癌、咽頭癌、腎細胞
癌、直腸癌、肉腫、皮膚癌、脊髄腫瘍、小腸癌、胃癌、T 細胞白血病、T 細胞リンパ腫、
精巣癌、甲状腺癌、咽喉癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、子宮癌、陰癌、またはウィルム
ス腫瘍である、発明 3 8 に記載の治療方法。

[発明 4 0]

前記増殖性障害が非癌性増殖性障害である、発明 3 7 に記載の治療方法。

[発明 4 1]

自己免疫疾患または炎症性疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の発明 1 ～ 3 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記治療方法。

[発明 4 2]

前記自己免疫疾患または炎症性疾患が、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、変性関節疾患、皮膚炎、器官拒絶反応、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、発明 4 1 に記載の治療方法。

[発明 4 3]

ウイルス感染の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の発明 1 ～ 3 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記治療方法。

[発明 4 4]

前記ウイルス感染が、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による感染である、発明 4 3 に記載の治療方法。

本明細書に記載したものに止まらず、本発明の様々な改変が上記の記載から当業者には明らかである。そのような改変についても、添付の特許請求の範囲に含まれることを意図するものである。すべての特許、特許出願、及び刊行物を含めて、本開示で引用する各参考文献は、その全体を参照により本明細書に援用する。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
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 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P 31/20
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/22
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(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 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

審査官 吉海 周

(56)参考文献 特許第 6 5 2 9 5 4 6 (J P , B 2)
 特許第 6 2 4 3 0 0 3 (J P , B 2)
 特表 2 0 1 6 - 5 2 2 2 4 6 (J P , A)
 特表 2 0 1 6 - 5 2 0 0 6 2 (J P , A)
 特表 2 0 0 9 - 5 0 3 0 6 9 (J P , A)
 特開平 0 8 - 2 6 9 0 5 8 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 4 / 0 2 4 7 3 6 (W O , A 1)
 米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 8 1 3 9 6 (U S , A 1)
 仏国特許出願公開第 0 2 7 4 7 6 7 8 (F R , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C 0 7 D
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)