

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-518563

(P2020-518563A)

(43) 公表日 令和2年6月25日(2020.6.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/14 (2006.01)	C O 7 D 209/14 C S P	4 C O 5 0
C07D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 3
C07D 333/58 (2006.01)	C O 7 D 333/58	4 C O 7 1
C07D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 8 6
C07D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C 2 0 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-558348 (P2019-558348)
 (86) (22) 出願日 平成30年4月30日 (2018. 4. 30)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年12月20日 (2019. 12. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/030300
 (87) 国際公開番号 W02018/204286
 (87) 国際公開日 平成30年11月8日 (2018. 11. 8)
 (31) 優先権主張番号 62/492, 284
 (32) 優先日 平成29年4月30日 (2017. 4. 30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 515269718
 ディベロップメント センター フォー
 バイオテクノロジー
 DEVELOPMENT CENTER
 FOR BIOTECHNOLOGY
 台湾, 221, ニュー タイペイ シティ
 , カンニン ストリート, レーン 169
 , ナンバー 101
 (71) 出願人 507366511
 ナショナル ヤン-ミン ユニバーシティー
 台湾 タイペイ, ペイトウ チュ, リナン
 ストリート, セクション 2, ナンバー
 155

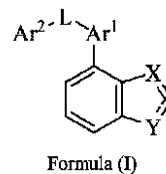
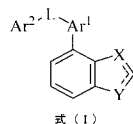
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ガン幹細胞性薬物

(57) 【要約】

式 (I) の構造を有する、BMI - 1 / MCL - 1 を阻害するための化合物であって、様々な基が記載の通りである化合物。ガンを治療するための医薬組成物は、効果的な量の式 (I) の化合物を含む。

【化 1】

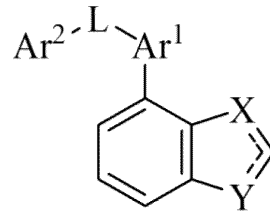


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 (I) の構造を有する、BMI - 1 および / または MCL - 1 を阻害するための化合物：

【化 1】



式 (I)

10

式中、

X および Y はそれぞれが独立して、CH₂、CH、O、S、N および NH からなる群から選択される；

Ar¹ および Ar² はそれぞれが独立して、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ただし、前記アリールまたはヘテロアリールはそれぞれが、R^a および R^b から選択される 1 つまたは複数の置換基により随意的に置換される；

20

L は、(C₁₋₆) アルキル、(C₂₋₆) アルケン、CONR^a、NR^aCO、S(O)_nNR^a、NR^aS(O)_n、R^aNCONR^a、R^aNS(O)_nNR^a、R^aNC(S)NR^a、C(S)NR^a、NR^a、ピペラジン、O および S からなる群から選択される 1 つである；

R^a および R^b はそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルコキシル、O-(C₁₋₆) アルキル、S-(C₁₋₆) アルキル、アリール、ヘテロアリール、N(R^c)(R^d)、COR^c、CON(R^c)(R^d)、NR^c-CO-N(R^c)(R^d)、O-CO-N(R^c)(R^d)、NR^c-S(O)_n-N(R^c)(R^d) からなる群から選択され、あるいは

30

R^a および R^b は、それらが結合する炭素原子、窒素原子またはイオウ原子と一緒になって、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される環を形成することができる；

R^c および R^d はそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルコキシル、(C₆₋₁₉) アリール、ヘテロアリール、(C₃₋₁₂) シクロアルキルからなる群から選択され、あるいは、R^c および R^d は、それらが結合する炭素原子、窒素原子またはイオウ原子と一緒になって、5員～7員の環を形成することができる；かつ

n は、0、1 または 2 である。

【請求項 2】

X が NH であり、かつ、Y が CH である、または、X が CH であり、かつ、Y が NH である、

40

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Ar¹ がフェニルまたはピリジルである、
請求項 1～2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

X が NH であり、かつ、Y が CH である、
請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Ar¹ がフェニルである、

50

請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

化合物 1 ~ 73 から選択される 1 つである、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

化合物 41 ~ 48 から選択される 1 つである、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

化合物 44 である、
請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

ガンを処置するための医薬組成物であって、
請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む
医薬組成物。

【請求項 10】

前記ガンが肺ガンである、
請求項 9 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、ガン細胞の幹細胞性を阻害することができる治療剤、およびガンの処置における当該治療剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ほとんどの腫瘍が腫瘍細胞の不均一な集団が含有する。腫瘍の大部分が、増殖性の分化したガン細胞から構成される。しかしながら、一部のガン細胞は幹細胞の特性（すなわち、幹細胞性）を有する。これらの幹細胞様のガン細胞（これらは「ガン幹細胞」または CSC と呼ばれる）は、新しいガン細胞を生じさせる可能性があり、また、悪性腫瘍の持続を引き起こす可能性がある。

【0003】

30

近年、BMI-1（Bリンパ腫 Mo-MLV 挿入領域 1 ホモログ）がガン細胞の幹細胞性に関与することが見出された。BMI-1 は、細胞周期阻害剤遺伝子である P16 および P19 を調節することができる。BMI-1 がいくつかのタイプのガンにおいて、例えば、血液学的ガンおよび脳ガンなどにおいて上昇する。腫瘍細胞における BMI-1 発現レベルの低下はアポトーシスおよび/または細胞老化を引き起こすことができ、細胞傷害性薬剤に対する感受性を増大させる。

【0004】

加えて、BMI-1 が、DNA 損傷部位に迅速に動員されることを見出されている。BMI-1 の喪失は、相同的組換えによる DNA 二本鎖切断の放射線感受性で、損なわれた修復を引き起こす。

40

【0005】

Bmi-1 が、効率的な自己再生細胞分裂のために必須である。Bmi-1 がガン幹細胞集団の維持において役割を果たしている。Kreso 他 (Nat. Med. 20, 29 ~ 36 (2014)) は、BMI-1 を標的とすることによって、ヒト結腸ガン幹細胞がマウス異種移植において排除され得ることを明らかにした。Kreso 他はさらに、小分子の BMI-1 阻害剤が腫瘍の成長および転移を全身毒性の非存在下で阻止することを示した。このことは、自己再生を標的とすること（すなわち、ガンの幹細胞性を阻害すること）が、ガンを処置するための新しい戦略として実行可能であることを例示している。

【0006】

米国特許出願公開第 2015/0315182 号明細書、同第 2016/021497

50

8号明細書、同第2016/0280685号明細書および同第2016/0297798号明細書(PTC Therapeutics, Inc. (South Plainfield, NJ))には、BMI-1のいくつかの阻害剤と、BMI-1によって媒介されるガンを処置するための方法とが開示される。

【0007】

別の分子、すなわち、骨髓細胞白血病配列1(MCL1)もまた、化学療法に対する耐性を、ガン幹細胞(CSC)を拡大することによって付与することが見出されている。MCL-1は、Bcl-2ファミリーに属するものであり、多数の細胞タイプの発達における重要な抗アポトーシスタンパク質である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

先行技術の様々なBMI-1阻害剤が知られているにもかかわらず、ガン細胞の幹細胞性を抑制するためのBMI-1/MCL-1のより効果的な阻害剤が求められている。

【課題を解決するための手段】

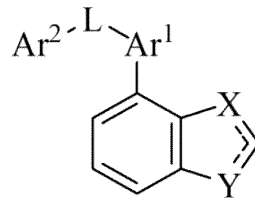
【0009】

本発明の様々な実施形態が、BMI-1および/またはMCL-1を阻害することができ、かつ、様々なガンを処置するために使用することができる化合物に関する。

【0010】

本発明の1つの態様が、BMI-1および/またはMCL-1の阻害剤は腫瘍およびガン幹細胞関連疾患の処置において有用であるので、式(I)によって記載される構造を有する化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【化1】



式(I)

式中、

XおよびYはそれぞれが独立して、CH₂、CH、O、S、NおよびNHからなる群から選択される；

Ar¹およびAr²はそれぞれが独立して、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ただし、前記アリールまたはヘテロアリールはそれぞれが、R^aおよびR^bから選択される1つまたは複数の置換基により随意的に置換される；

Lは、(C₁₋₆)アルキル、(C₂₋₆)アルケン、CONR^a、NR^aCO、S(O)_nNR^a、NR^aS(O)_n、R^aNCONR^a、R^aNS(O)_nNR^a、R^aNC(S)NR^a、C(S)NR^a、NR^a、ピペラジン、OおよびSからなる群から選択される1つである；

R^aおよびR^bはそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルコキシル、O-(C₁₋₆)アルキル、S-(C₁₋₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、N(R^c)(R^d)、COR^c、CON(R^c)(R^d)、NR^c-CO-N(R^c)(R^d)、O-CO-N(R^c)(R^d)、NR^c-S(O)_n-N(R^c)(R^d)からなる群から選択され、あるいは

R^aおよびR^bは、それらが結合する炭素原子、窒素原子またはイオウ原子と一緒にあって、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される環を形成す

10

20

30

40

50

ることができる；

R^c および R^d はそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルコキシル、(C₆₋₁₉)アリール、ヘテロアリール、(C₃₋₁₂)シクロアルキルからなる群から選択され、あるいは、 R^c および R^d は、それらが結合する炭素原子、窒素原子またはイオウ原子と一緒に、5員~7員の環を形成することができる；かつ

n は、0、1または2である。

【0011】

本発明のいくつかの実施形態によれば、本発明の化合物は、上記の式 I を有する構造において、 X が NH であり、かつ、 Y が CH である構造、または、 X が CH であり、かつ、 Y が NH である構造を含む。上記実施形態のいずれにおいても、 Ar^1 はフェニルまたはピリジルである場合がある。特定の実施形態において、 X は NH であり、かつ、 Y は CH である。上記実施形態のいずれにおいても、 Ar^1 はフェニルである場合がある。

10

【0012】

本発明の1つの局面が、ガンの成長、再発、転移、または治療剤に対する耐性を処置するための医薬組成物に関する。本発明の1つの実施形態による医薬組成物は、式(I)によって示される構造を有する上記化合物のいずれか1つの効果的な量を含む。

【0013】

本発明の実施形態によれば、BMI-1 および / または MCL-1 の過剰発現に伴うガンはどれも、本発明の化合物を用いて防止することができ、または処置することができる。本発明のいくつかの実施形態によれば、ガンは肺ガンである場合がある。

20

【0014】

本発明の他の局面が下記の説明および実施例により明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1A】図1AはリスリドによるBMI-1 およびMCL-1 の発現の阻害を示す。BMI-1 が、種々の濃度のリスリドによる処理の後のH1975におけるウエスタンブロットによって検出された。

【0016】

【図1B】図1BはリスリドによるH1975細胞スフェロイド形成の阻害を示す。H1975細胞を、種々の濃度のリスリドによる処理の後、血清非含有マトリゲルにおけるスフェロイド形成活性について分析した。

30

【0017】

【図2A】図2Aは本発明の化合物(リスリド誘導体)によるBMI-1 およびMCL-1 の発現の阻害を示す。リスリド誘導体の抗BMI-1 / MCL-1 効力を、H1975細胞における処理(10 μM、6時間)の後、ウエスタンブロットによってインビトロで試験した。100を超えるリスリドの誘導体を合成し、試験し、結果の一部のみを例示した。

【0018】

【図2B】図2Bは、化合物44がBMI-1 およびMCL-1 の発現を用量依存的様式で阻害することを示す。誘導体#44の抗BMI-1 / MCL-1 効力を、種々の濃度によるH1975細胞における6時間の処理の後、ウエスタンブロットによって試験した。

40

【0019】

【図3】図3はマウス同所性腫瘍モデルにおける様々な試験化合物によるガン成長の阻害を示す。マウスは、H1975-luc細胞が同所性移植され(10⁶細胞/マウス)、3週間にわたる薬物処置を受けることが開始された。腫瘍成長の後、非侵襲的な生物発光画像化を行い、腫瘍成長を定量化した。リスリドおよび化合物#43~45を、尾静脈を介したIV注射により投与した(1mpk、5回/7日)。タルセバ(ゲフィチニブ)を経口投与した(20mpk、5回/7日)。N=5~7、それぞれの群について。

【0020】

【図4A】図4Aは、同所性マウス腫瘍モデルを使用する試験スキームを示す。マウスに

50

H 1 9 7 5 - l u c 細胞を同所性移植した (10^6 細胞 / マウス)。0 日目 (腫瘍移植後 2 日として定義される) に、マウスは 4 週間にわたる薬物処置 (5 回 / 週) が施され、腫瘍形成の後、非侵襲的画像化を 1 4 日目および 2 8 日目に行った。

【0021】

【図 4 B】図 4 B は、1 4 および 2 8 日目での非侵襲的画像化によって明らかにされるような、図 4 A において記載される実験でのそれぞれの群における数匹のマウスの画像化結果を示す。

【0022】

【図 4 C】図 4 C は 1 4 および 2 8 日目でのそれぞれの群における腫瘍非存在マウスの割合を示す。

10

【0023】

【図 4 D】図 4 D は 1 4 および 2 8 日目でのそれぞれの群におけるマウスの生物発光強度の定量化を示す。N = 1 0、C t r l および # 4 4 (1 m p k) について ; n = 8、他の群について。

【0024】

【図 4 E】図 4 E は 2 8 日目でのそれぞれの群における腫瘍抑制率を示す。

【0025】

【図 4 F】図 4 F はそれぞれの群におけるマウス体重を示し、これらから、マウス体重における有意な差がすべての群において認められなかったことが示される。

【0026】

20

【図 5 A】図 5 A は、同所性マウス腫瘍モデルを使用する試験スキームを示す。マウスに H 1 9 7 5 - l u c 細胞を同所性移植した (10^6 細胞 / マウス)。0 日目 (腫瘍移植後 3 週間として定義される) に、マウスは画像化され、3 週間にわたる薬物処置 (5 回 / 週) を受けることを開始した。腫瘍成長の後、非侵襲的画像化を毎週行った。

【0027】

【図 5 B】図 5 B は、0、7、1 4 および 2 1 日目での非侵襲的画像化によって明らかにされるような、図 5 A において記載される実験でのそれぞれの群における数匹のマウスの画像化結果を示す。

【0028】

【図 5 C】図 5 C はそれぞれの群におけるマウスの相対的成長速度を示す。成長速度を平均化し、表した。N = 7、C t r l および # 4 4 (1 m p k) について ; n = 8、他の群について。

30

【0029】

【図 5 D】図 5 D は 2 1 日目でのそれぞれの群における腫瘍抑制率を示す。

【0030】

【図 5 E】図 5 E はそれぞれの群におけるマウス体重を示し、これらから、マウス体重における有意な差がすべての群においてなかったことが示される。

【発明を実施するための形態】

【0031】

定義

40

用語「アルキル」は、二重結合または三重結合を有しておらず、かつ、直鎖型および / または分岐型であってもよい炭素鎖を意味する。「アルキル」は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_{12}$ アルキルなどのように基における炭素の数によってさらに定義される場合がある。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の炭素を有するアルキル基として定義される。この記載において、炭素の数が「 $C_1 \sim C_6$ 」または「 $C_{1 \sim 6}$ 」として表される場合がある。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびブチルなどが含まれる。同様に、用語「 $C_0 \sim C_4$ アルキル」には、4 個、3 個、2 個、1 個または 0 個の炭素原子を含有するアルキルが含まれる。炭素を有しないアルキル基は、水素、またはアルキルが架橋成分であるときには直接の結合である。

50

【0032】

用語「アルキル」は、「アルキレニル」、すなわち、2つの残基を連結する二価のアルキルを含むように広く使用される。二価「アルキル」の例には、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ などが含まれる。

【0033】

用語「アルケン」または用語「アルケニル」は、少なくとも1つのC-C二重結合を有する直鎖型および/または分岐型の構造を意味する。「アルケン」は $C_2 \sim C_6$ アルケンおよび $C_2 \sim C_{12}$ アルケンなどのように炭素の数によってさらに定義される場合がある。例えば、 $C_2 \sim C_6$ アルケンには、エチレン、プロピレンおよびブチレンなどが含まれる。同様に、「アルケニル」は、2つの残基を連結する二価の「アルケニル」を含むように広く使用される場合がある。例えば、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルには、エチレニル、プロピレニルおよびブチレニルなどが含まれる。

10

【0034】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つのC-C三重結合を有する直鎖型および/または分岐型の構造を意味する。「アルキニル」基は $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルなどのように炭素の数によってさらに定義される場合がある。例えば、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、2個、3個、4個、5個または6個の炭素を直鎖型および/または分岐型の配置で有する基として定義される。同様に、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルには、2-ヘキシニルまたは2-ペンチニルなどが含まれる。

20

【0035】

本明細書中で使用される場合、用語「アルコキシ」には、酸素原子に接続する上記で定義されるようなアルキル基が含まれる。用語「アルコキシ」にはまた、アルキルエーテル基が含まれ、この場合、用語「アルキル」は上記で定義される通りであり、「エーテル」は、酸素原子が間に存在する2つのアルキル基を意味する。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシおよびn-ブトキシが含まれる。

30

【0036】

用語「アリール」は、別途具体的に述べられる場合を除き、それぞれの環が7員までの安定な単環式または縮合型の炭素環であって、少なくとも1つの環が芳香族である炭素環をどのようなものであっても意味する。「アリール」基は (C_{6-12}) アリールおよび (C_{6-19}) アリールなどのように炭素の数によって定義される場合がある。そのようなアリール基の例には、フェニル、ナフチルおよびトリルが含まれる。

40

【0037】

用語「アリーロキシ」は、酸素原子を介して接続する上記で定義されるようなアリール基を意味する。

【0038】

用語「シクロアルキル」は、ヘテロ原子を含有しない炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式の飽和炭素環、同様にまた縮合環系を含む。そのような縮合環系は、ベンゾ縮合した炭素環のような縮合環系を形成するために、ベンゼン環のような部分的または完全に不飽和である1つの環を含むことができる。シクロアルキルには、スピロ縮合した環系のような縮合環系が含まれる。「シクロアルキル」基は (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキルおよび (C_{3-19}) シクロアルキルなどのように炭素の数によって定義される場合がある。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンタニル、インダニル、インデニルおよびフルオレニルが含まれる。

50

【0039】

同様に、「シクロアルケニル」は、ヘテロ原子を含有せず、かつ、少なくとも1つの非芳香族性のC-C二重骨を含有する炭素環を意味する。シクロアルケニルには、単環式、二環式および三環式の部分的に飽和した炭素環、同様にまた、ベンゾ縮合したシクロアルケンが含まれる場合がある。「シクロアルケニル」基は (C_{3-6}) シクロアルケニル、 (C_{3-12}) シクロアルケニルおよび (C_{3-19}) シクロアルケニルなどのように炭

60

素の数によって定義される場合がある。シクロアルケニルの例には、シクロヘキセニルおよびインデニルが含まれる。

【0040】

用語「シクロアルキルオキシ」には、オキシ連接原子に接続する上記で定義されるようなシクロアルキル基が含まれる。

【0041】

用語「ヘテロ」には、別途具体的に記載される場合を除き、1つまたは複数のO原子、S原子および/またはN原子が含まれる。例えば、「ヘテロシクロアルキル」(またはヘテロシクリル)および「ヘテロアリアル」には、1つまたは複数のO原子、S原子および/またはN原子を環に含有する環系が含まれる。

10

【0042】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、1つまたは複数の環炭素がO、Sおよび/またはNなどのヘテロ原子により置換される上記で定義されるようなシクロアルキルを意味する。ヘテロシクロアルキルの例には、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニルおよびテトラヒドロフラニルが含まれる。本明細書中で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」には、隣接原子または非隣接原子を介してつながる2つ以上のヘテロシクロアルキル基を有する架橋ヘテロシクロアルキルが含まれる。

【0043】

用語「ヘテロアリアル」は、本明細書中で使用される場合、少なくとも1つの芳香族環と、N、Oおよび/またはSから選択される1~4個のヘテロ原子とを含有する単環式または多環式の環系を意味し、ただし、窒素およびイオウのヘテロ原子は必要に応じて酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は必要に応じて四級化されていてもよい。ヘテロアリアル基の例には、芳香族環を含有する安定な5~7員の単環式または安定な9~10員の縮合二環式の複素環式環系が含まれる場合がある。ヘテロアリアル基は、基に含まれる炭素の数によって定義される場合がある。例えば、(C₃₋₁₉)ヘテロアリアルは、ヘテロ原子に加えて、3~19個の炭素を有するヘテロアリアル基を示す。多環式環系のいくつかの環は、飽和、部分的飽和または不飽和である場合がある。ヘテロアリアル基には、複素環式環が芳香族環(例えば、ベンゼン環など)に縮合する二環式または多環式の基がどのようなものであっても含まれる。複素環式環は、安定な構造の創出をもたらすヘテロ原子または炭素原子においてどれにおいてであっても結合し得る。そのようなヘテロアリアル基の例には、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、ピロール、1,2,4-オキサジアゾールおよび1,3,4-チアジアゾールが含まれる。

20

30

【0044】

用語「ヘテロアリアルオキシ」は、オキシ連接原子を介して接続部位に接続する上記で定義されるようなヘテロアリアル基を記載する。

【0045】

上記のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルおよびヘテロアリアルなどの環系はさらに、アルキル、アルケニルまたはアルキニルなどの非環式成分に接続してもよい。これらの場合において、環式部分と、非環式部分とは、それぞれの部分における炭素の数によって別々に表される場合がある。例えば、(C₃₋₁₉)ヘテロアリアル(C₁₋₆)アルキルにより、1個~6個の炭素を有するアルキル基に結合する、3個~19個の炭素原子を有するヘテロアリアル環が規定される。(C₃₋₁₉)ヘテロアリアル(C₁₋₆)アルキルの例には、例えば、フリルメチル、チエニルエチル、ピラゾリルメチルおよびキノキサリニルメチルが含まれる。

40

【0046】

用語「カルバモイル」には、-NHCO(O)(C₁₋₄)アルキルおよび-OC(O)NH(C₁₋₄)アルキルが含まれる場合がある。

【0047】

用語「随意的に置換された(される)」は、置換された(される)および非置換の両方

50

を含む。例えば、随意的に置換されたアリアルはペンタフルオロフェニル基またはフェニル環を表し得る。さらに、置換は分子内の副部分においてどこでも、またはすべてでなされるのが可能である。例えば、置換(された)アリアル(C₁₋₆)アルキルは、アリアル基での1つもしくは複数の置換および/またはアルキル基での1つもしくは複数の置換を含む場合がある。

【0048】

ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキルの「オキシド」という用語は、例えば、窒素原子のN-オキシドまたはイオウ原子のS-オキシドを含む。基が「存在しない」ととき、それは「直接の結合」である。

【0049】

1つまたは複数の二重結合を有する本明細書中に記載される化合物は、シス/トランスの異性体、同様にまた、他の立体配座異性体を生じさせる場合がある。本発明は、すべてのそのような可能な異性体、同様にまた、それらの混合物を含む。

【0050】

結合記号(ダッシュまたはダブルダッシュ)によって別途示されている場合を除き、示された基に対する接続点は、最も右側に記載された基に存在するものとする。すなわち、例えば、フェニルアルキル基は、アルキルを介して主構造に接続する。

【0051】

本明細書中に記載される化合物は1つまたは複数の不斉中心を含有することができ、したがって、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じさせる場合がある。本発明は、すべてのそのような可能なジアステレオマー、同様にまた、それらのラセミ混合物、エナンチオマー、すべての可能な幾何異性体、およびそれらの医薬的に許容され得る塩を含む。上記の式Iは、明確な立体化学を特定の位置において伴うことなく示される。本発明は式Iのすべての立体異性体およびその医薬的に許容され得る塩を含む。さらに、立体異性体の混合物、同様にまた、単離された特定の立体異性体もまた含まれる。そのような化合物を調製するために使用される合成手順の過程の期間中において、あるいは当業者に知られているラセミ化手順またはエピマー化手順を使用する際において、そのような手順の生成物は立体異性体の混合物である可能性がある。

【0052】

本発明の化合物は、様々な医薬的に許容され得る塩形態物において有用である。用語「医薬的に許容され得る塩」は、製薬化学者には明らかであろうそのような塩形態物、例えば、実質的に非毒性であり、かつ、所望の薬物動態学的特性、美味性、吸収、分布、代謝または排出をもたらす塩形態物を示す。好都合には、医薬組成物が、医薬的に許容され得るキャリアとの組合せで有効成分から調製される場合がある。

【0053】

医薬的に許容され得る塩が、医薬的に許容され得る非毒性の塩基または酸から調製される場合がある。本発明の化合物が酸性であるときには、その対応する塩を、無機塩基および有機塩基を含めて医薬的に許容され得る非毒性の塩基から都合よく調製することができる。そのような無機塩基に由来する塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩および亜鉛塩などが含まれる。医薬的に許容され得る有機の非毒性塩基に由来する塩には、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン、同様にまた、環状アミンおよび天然に存在する置換アミンおよび合成された置換アミンなどの置換アミンの塩が含まれる。塩が形成され得る他の医薬的に許容され得る有機の非毒性塩基には、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン

10

20

30

40

50

およびトロメタンミンなどが含まれる。

【0054】

本発明の化合物が塩基性であるときには、その対応する塩を、無機酸および有機酸を含めて医薬的に許容され得る非毒性の酸から都合よく調製することができる。そのような酸には、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液液、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸および p - トルエンスルホン酸などが含まれる。

【0055】

医薬的に許容され得る塩の例には、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩；およびその他が含まれる。医薬的に許容され得る塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来型非毒性塩または第四級アンモニウム塩が含まれる。

【0056】

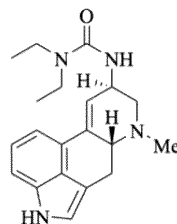
詳細な説明

本発明の様々な実施形態が、BMI - 1 および / または MCL - 1 を阻害することができる化合物で、ガン細胞の幹細胞性を促進させるように機能する化合物に関する。本発明の化合物は、様々なガンを処置するために、同様にまた、ガンの再発および転移を処置するために使用することができる。

【0057】

BMI - 1 および / または MCL - 1 の阻害剤の探索において、本発明の発明者らは予想外であったが、リセルグ酸の類似体、すなわち、リスリドが BMI - 1 の効果的な阻害剤であることを見出した。リスリドの構造は以下に示される通りである：

【化2】



リスリド

【0058】

予備的試験により、リスリドが BMI - 1 の発現を用量依存的様式で阻害したこと（図 1 A）、H1975 細胞のスフェロイド形成を用量依存的様式で阻害したこと（図 1 B）が確認された。リスリドは、LSD（リセルグ酸類似体）の構造に類似する構造を有するドパミンアゴニスト（抗パーキンソン剤として使用される）である。リセルグ酸類似体は、4つの環が縮合したコア構造を有しており、この構造がその血液脳関門（BBB）横断能に寄与しているかもしれない。しかしながら、BMI - 1 / MCL - 1 の阻害のために、本発明の化合物は、BBB を横断することを必要としない。実際、BBB 横断能は不利となる場合がある。

【0059】

したがって、発明者らは、このリード化合物を、その血液脳関門（BBB）浸透能を低下させるために、また、その水溶性を改善するために、4つの環が縮合したそのコア構造を壊すことによって改善することにした。具体的には、リスリドの4環コアの閉じた環を、その平面性を低下させるために開環し、いくつかの高極性基を、その親油性疎水性を低下させるために導入した。100を超えるリスリドの誘導体を合成し、インビトロによって抗 BMI - 1 / MCL - 1 効力について試験した（図 2 A を参照のこと）。本発明の化合物は一般には、インドール構造または他の類似する縮合した2つの環に基づく構造（例えば、ベンゾチオフェン）を有する。本発明のこれらの2環型化合物は式 I として一般化

10

20

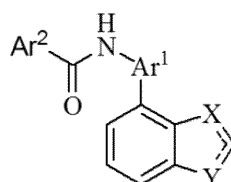
30

40

50

され得る：

【化 3】



式 I

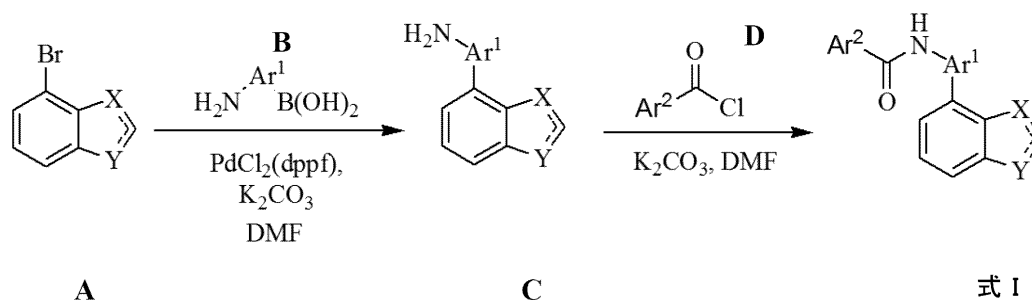
10

【0060】

本発明の化合物は BBB 横断能を有しないことが予想される。したがって、本発明の化合物は、CNS に対する影響を有する可能性がより低く、ガンの処置における使用のための良好な BMI - 1 / MCL - 1 阻害活性を有することが予想される。式 I の一般構造を有する本発明の化合物は下記のスキーム 1 に従って合成され得る：

【化 4】

スキーム 1.



20

【0061】

スキーム I に例示されるように、関与する反応は従来的である。最初に、芳香族臭化物 (A) が、パラジウム触媒 (例えば、PdCl₂(dppf)、すなわち、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - パラジウム (II) ジクロリド、これは、例えば、Sigma - Aldrich から市販されている) の触媒作用の存在下、鈴木反応として知られる反応でアールボロン酸化合物 (B) とカップリングされる。このカップリングにより、生成物 (C) が生成し、そのアミノ基をさらに、アミドを形成するためにアシルクロリド (D) により修飾することができ、これにより、式 I の化合物がもたらされる。これらの反応は従来的であり、市販の試薬を伴うため、当業者は、これらの反応を、過度な実験を伴うことなく行うことができるであろう。

30

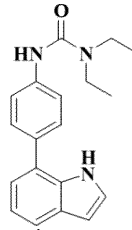
【0062】

式 I の化合物の代表的な例が下記において表 1 に示される：

【表 1】

化合物 I D	表 1	構造	
1	3-(3-(1H-インドール-4-イル)フェニル)-1,1-ジエチルウレア		10
2	3-(3-(1H-インドール-7-イル)フェニル)-1,1-ジエチルウレア		20
3	3-(4-(1H-インドール-4-イル)フェニル)-1,1-ジエチルウレア		30

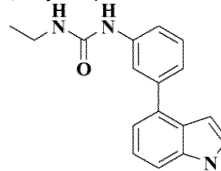
4



3-(4-(1H-インドール-7-イル)フェニル)
-1,1-ジエチルウレア

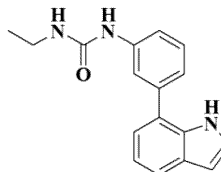
10

5



1-(3-(1H-インドール-4-イル)フェニル)
-3-エチルウレア

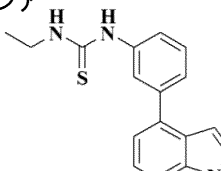
6



1-(3-(1H-インドール-7-イル)フェニル)
-3-エチルウレア

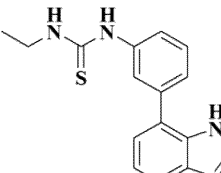
20

7



1-(3-(1H-インドール-4-イル)フェニル)
-3-エチルチオウレア

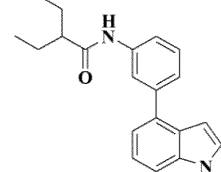
8



1-(3-(1H-インドール-7-イル)フェニル)
-3-エチルチオウレア

30

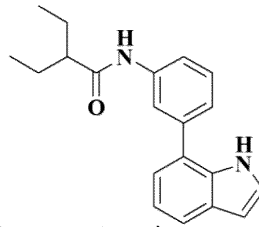
9



N-(3-(1H-インドール-4-イル)フェニル)
-2-エチルブタンアミド

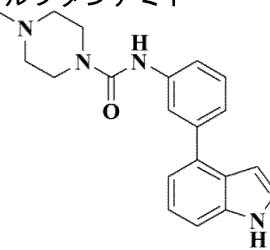
40

10



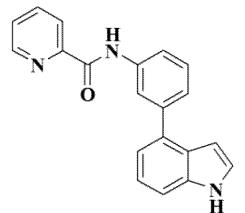
N-(3-(1H-インドール-7-イル)フェニル)
-2-エチルブタンアミド

11



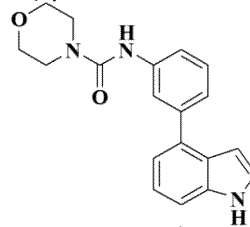
N-(3-(1H-インドール-4-イル)フェニル)
-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

12



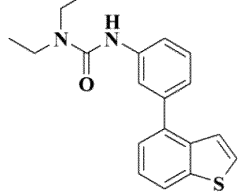
N-(3-(1H-インドール-4-イル)フェニル)
ピコリンアミド

13



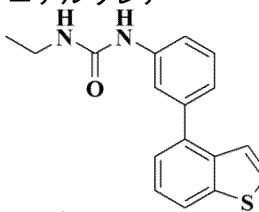
N-(3-(1H-インドール-4-イル)フェニル)
モルホリン-4-カルボキサミド

14



3-(3-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル)フェニル)
-1, 1-ジエチルウレア

15



1-(3-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル)フェニル)
-3-エチルウレア

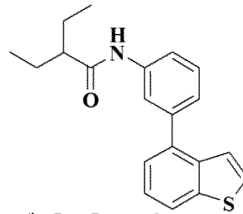
10

20

30

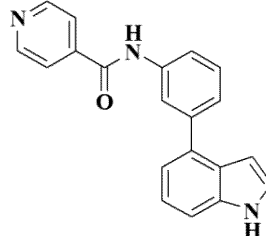
40

16



N-(3-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル) フェニル)
-2-エチルブタンアミド

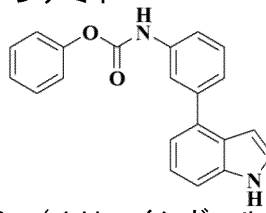
17



N-(3-(1H-インドール-4-イル) フェニル)
イソニコチンアミド

10

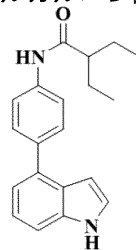
18



3-(1H-インドール-4-イル)
フェニルカルボン酸フェニル

20

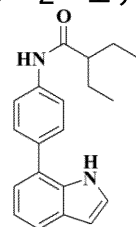
19



N-(4-(1H-インドール-4-イル)
フェニル)-2-エチルブタンアミド

30

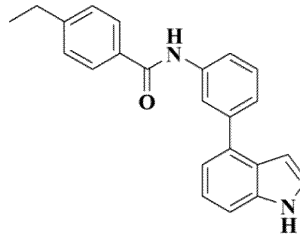
20



N-(4-(1H-インドール-7-イル)
フェニル)-2-エチルブタンアミド

40

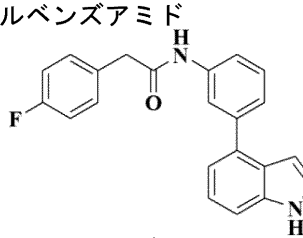
21



N-(3-(1H-インドール-4-イル)フェニル)
-4-エチルベンズアミド

10

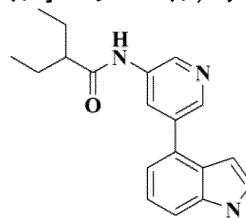
22



N-(3-(1H-インドール-4-イル)フェニル)
-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

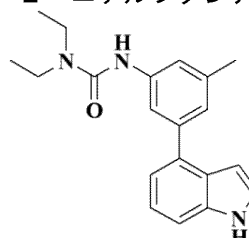
20

23



N-(5-(1H-インドール-4-イル)ピリジン
-3-イル)-2-エチルブタンアミド

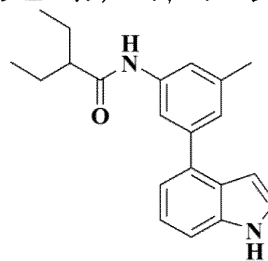
24



3-(3-(1H-インドール-4-イル)-5
-メチルフェニル)-1,1-ジエチルウレア

30

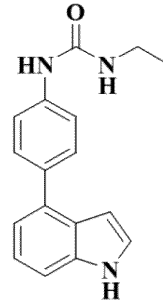
25



N-(3-(1H-インドール-4-イル)
-5-メチルフェニル)-2-エチルブタンアミド

40

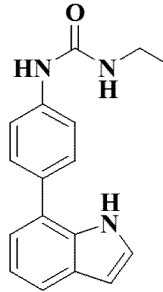
26



1-(4-(1H-インドール-4-イル)
フェニル)-3-エチルウレア

10

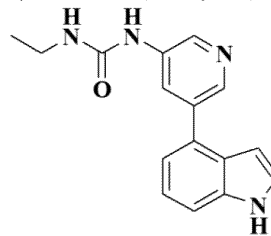
27



1-(4-(1H-インドール-7-イル)
フェニル)-3-エチルウレア

20

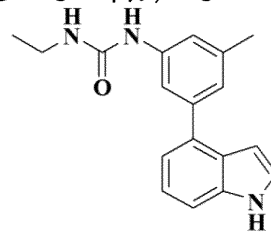
28



1-(5-(1H-インドール-4-イル)
ピリジン-3-イル)-3-エチルウレア

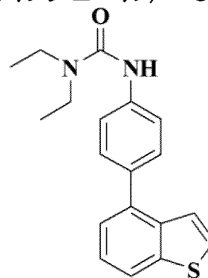
30

29



1-(3-(1H-インドール-4-イル)
-5-メチルフェニル)-3-エチルウレア

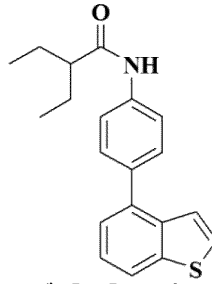
30



3-(4-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル)
フェニル)-1, 1-ジエチルウレア

40

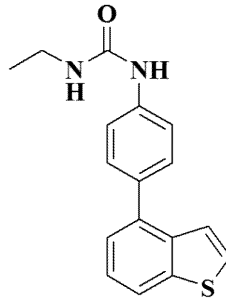
31



N-(4-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル)
フェニル)-2-エチルブタンアミド

10

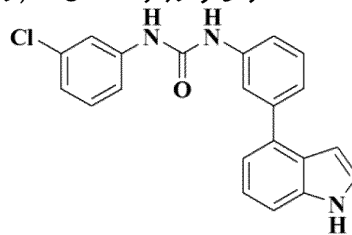
32



1-(4-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル)
フェニル)-3-エチルウレア

20

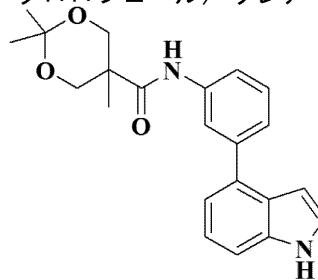
33



1-(3-(1H-インドール-4-イル) フェニル)
-3-(3-クロロフェニル) ウレア

30

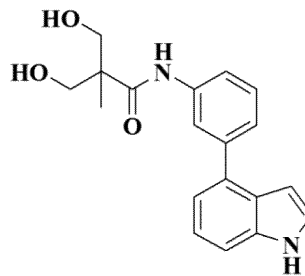
34



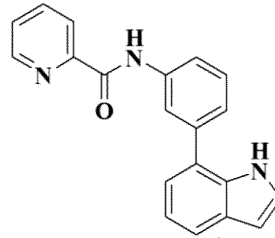
N-(3-(1H-インドール-4-イル) フェニル)-2, 2, 5
-トリメチル-1, 3-ジオキサン-5-カルボキサミド

40

35

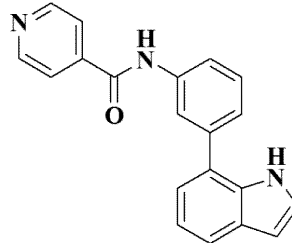


N-(3-(1H-インドール-4-イル) フェニル)-3-ヒドロキシ
-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロパンアミド



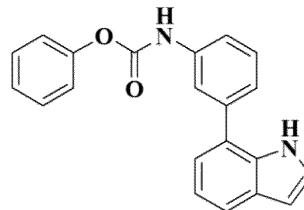
36

N-(3-(1H-インドール-7-イル)
フェニル) ピコリンアミド



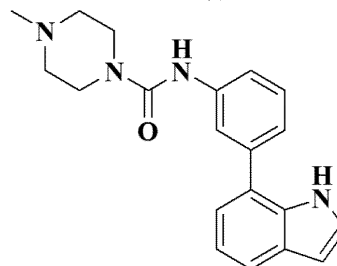
37

N-(3-(1H-インドール-7-イル)
フェニル) イソニコチンアミド



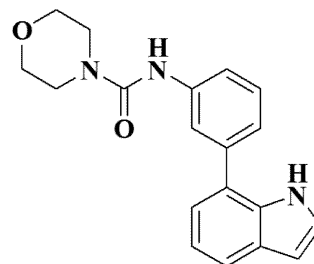
38

3-(1H-インドール-7-イル)
フェニルカルバン酸フェニル



39

N-(3-(1H-インドール-7-イル) フェニル)
-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド



40

N-(3-(1H-インドール-7-イル) フェニル)
モルホリン-4-カルボキサミド

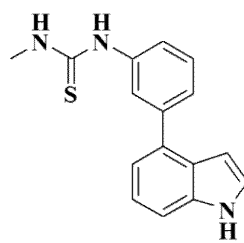
10

20

30

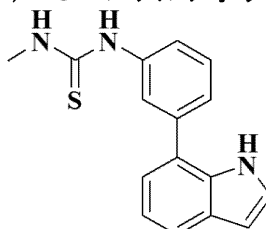
40

41



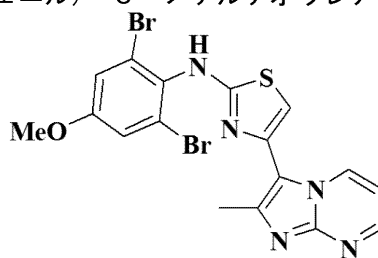
1-(3-(1H-インドール-4-イル)
フェニル)-3-メチルチオウレア

42



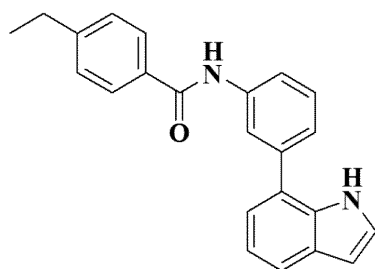
1-(3-(1H-インドール-7-イル)
フェニル)-3-メチルチオウレア

43



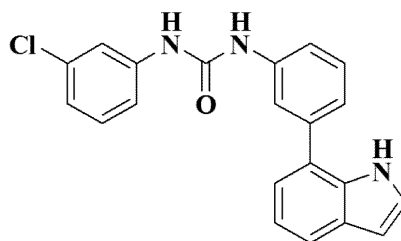
N-(2, 6-ジブロモ-4-メトキシフェニル)-4-(2-メチルイミダゾ
[1, 2-a]ピリミジン-3-イル)チアゾール-2-アミン

44



N-(3-(1H-インドール-7-イル)
フェニル)-4-エチルベンズアミド

45



1-(3-(1H-インドール-7-イル)
フェニル)-3-(3-クロロフェニル)ウレア

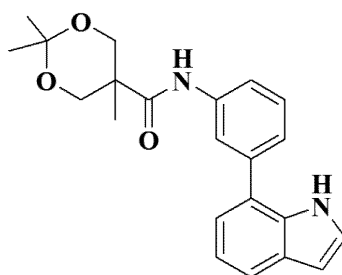
10

20

30

40

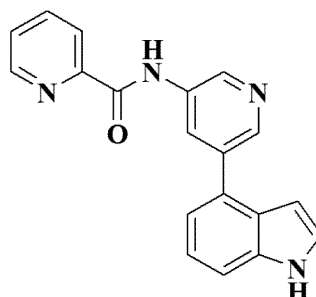
46



N-(3-(1H-インドール-7-イル)フェニル)-2, 2, 5-トリメチル-1, 3-ジオキサン-5-カルボキサミド

10

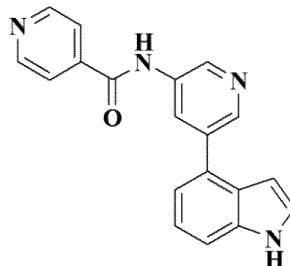
47



N-(5-(1H-インドール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピコリンアミド

20

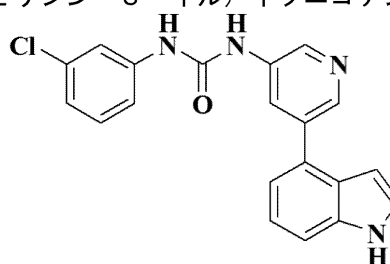
48



N-(5-(1H-インドール-4-イル)ピリジン-3-イル)イソニコチンアミド

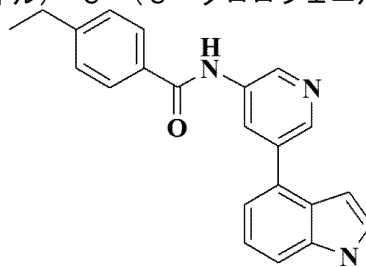
30

49



1-(5-(1H-インドール-4-イル)ピリジン-3-イル)-3-(3-クロロフェニル)ウレア

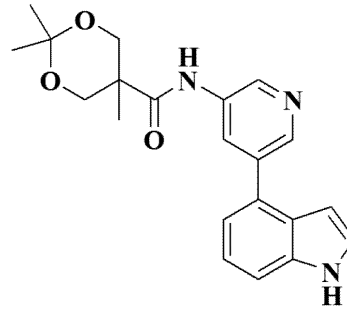
50



N-(5-(1H-インドール-4-イル)ピリジン-3-イル)-4-エチルベンズアミド

40

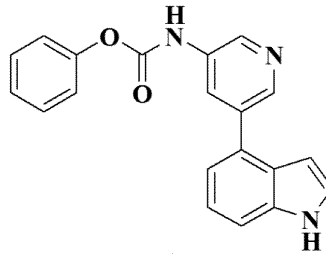
51



N-(5-(1H-インドール-4-イル)ピリジン-3-イル)
-2,2,5-トリメチル-1,3-ジオキサン-5-カルボキサミド

10

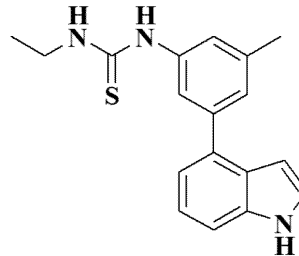
52



5-(1H-インドール-4-イル)
ピリジン-3-イルカルボン酸フェニル

20

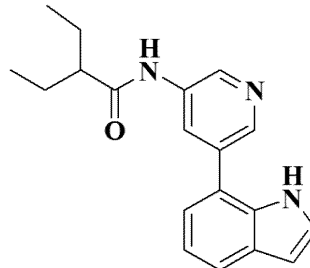
53



1-(3-(1H-インドール-4-イル)
-5-メチルフェニル)-3-エチルチオウレア

30

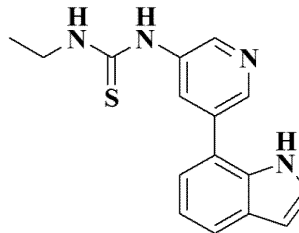
54



N-(5-(1H-インドール-7-イル)
ピリジン-3-イル)-2-エチルブタンアミド

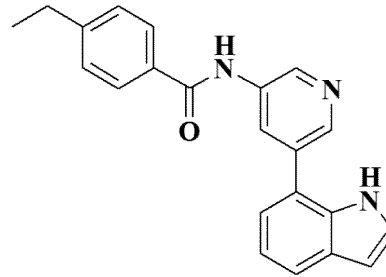
40

55



1-(5-(1H-インドール-7-イル)
ピリジン-3-イル)-3-エチルチオウレア

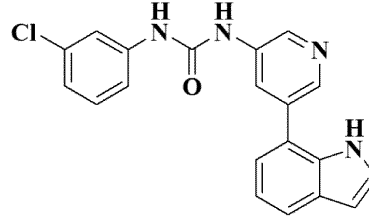
56



N-(5-(1H-インドール-7-イル)ピリジン
-3-イル)-4-エチルベンズアミド

10

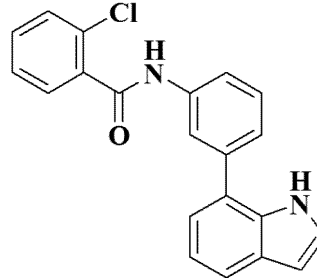
57



1-(5-(1H-インドール-7-イル)ピリジン
-3-イル)-3-(3-クロロフェニル)ウレア

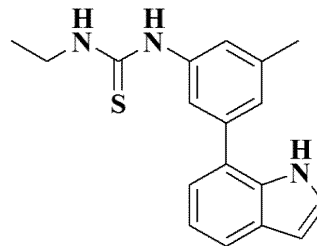
20

58



N-(3-(1H-インドール-7-イル)フェニル)
-2-クロロベンズアミド

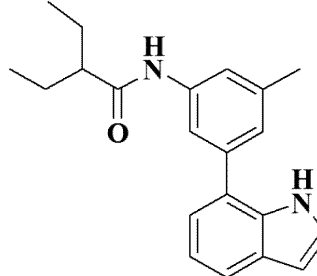
59



1-(3-(1H-インドール-7-イル)-5-
メチルフェニル)-3-エチルチオウレア

30

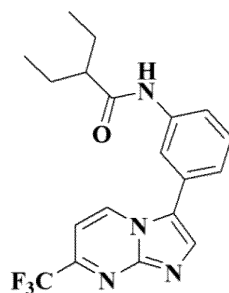
60



N-(3-(1H-インドール-7-イル)-5-
メチルフェニル)-2-エチルブタンアミド

40

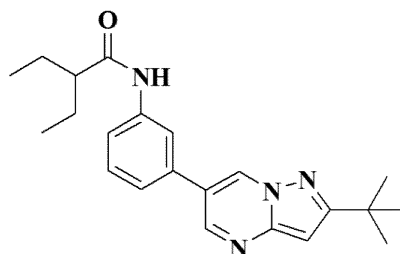
61



2-エチル-N-(3-(7-(トリフルオロメチル)イミダゾ
[1, 2-a]ピリミジン-3-イル)フェニル)ブタンアミド

10

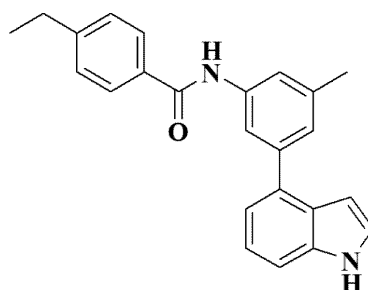
62



N-(3-(2-tert-ブチルピラゾロ[1, 5-a]
ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-エチルブタンアミド

20

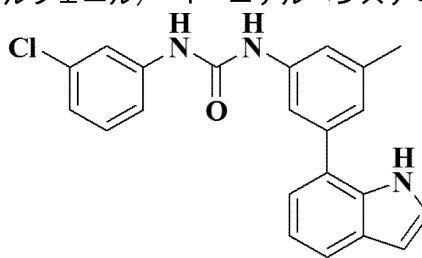
63



N-(3-(1H-インドール-4-イル)-5-
メチルフェニル)-4-エチルベンズアミド

30

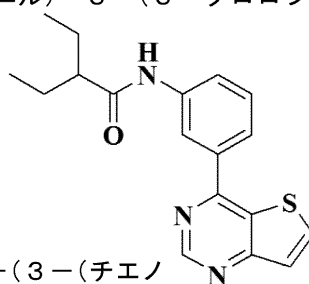
64



1-(3-(1H-インドール-7-イル)-5-
メチルフェニル)-3-(3-クロロフェニル)ウレア

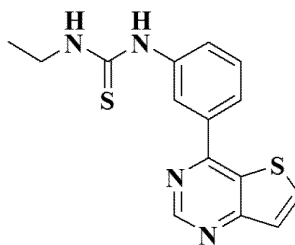
40

65



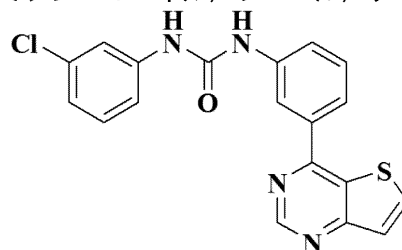
2-エチル-N-(3-(チエノ
[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)ブタンアミド

66



1-エチル-3-(3-(3-(チエノ [3, 2-d]
ピリミジン-4-イル) フェニル) チオウレア

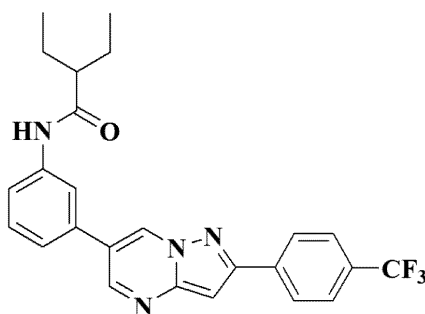
67



1-(3-クロロフェニル)-3-(3-(3-(チエノ [3, 2-d]
ピリミジン-4-イル) フェニル) ウレア

10

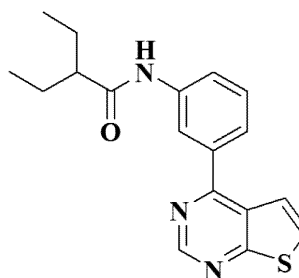
68



2-エチル-N-(3-(2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)
ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) フェニル) ブタンアミド

20

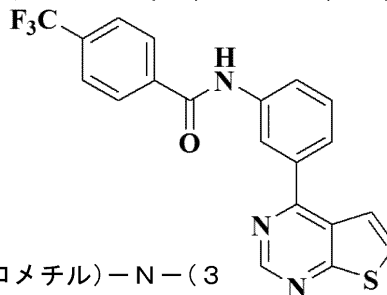
69



2-エチル-N-(3-(3-(チエノ [2, 3-d]
ピリミジン-4-イル) フェニル) ブタンアミド

30

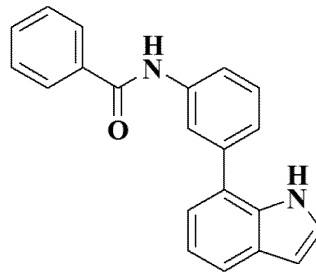
70



4-(トリフルオロメチル)-N-(3
-(チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) フェニル) ベンズアミド

40

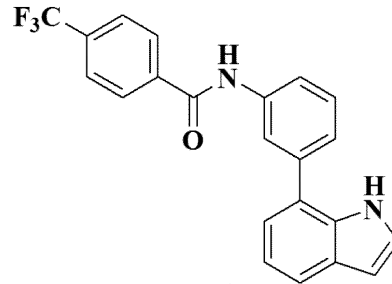
71



N-[5-(4-メトキシフェニルスルファニル)-チアゾール
-2-イル]-3-(5-メチルフラン-2-イル)-プロピオンアミド

10

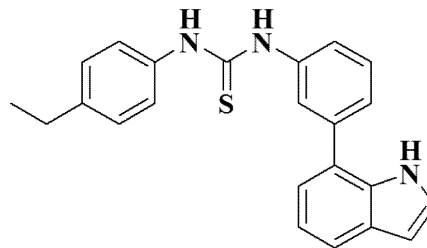
72



N-(3-(1H-インドール-7-イル)フェニル)
-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

20

73



1-(3-(1H-インドール-7-イル)フェニル)
-3-(4-エチルフェニル)チオウレア

30

【実施例】

【0063】

上記で記されるように、本発明の化合物の合成は従来の有機反応を伴い、市販の試薬が使用される。当業者は、これらの化合物を、過度な実験を伴うことなく合成することができるだろう。下記の実施例は、本発明のある特定の実施形態を例示するために示される。これらの実施例は例示のみのためであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈してはならない。

【0064】

別途示されている場合を除き、¹H NMRデータは500MHzで得られ、本発明の化合物は、効力が、10μM未満のIC₅₀値を有するとして下記のアッセイで明らかにされた。本明細書中で使用される略語は、別途明記される場合を除き、下記の通りである

40

：
Bu：ブチル；Bn：ベンジル；BOC：t-ブチルオキシカルボニル；
BOP：ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ/ジメチルアミノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート；
DCC：ジシクロヘキシルカルボジイミド；DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；
DMAP：4-ジメチルアミノピリジン；
EDC：1-(3-ジメチルアミノプロピル)3-エチルカルボジイミド塩酸塩；
EtOA：酢酸エチル；Eq.：当量；HOBT：ヒドロキシベンゾトリアゾール；
LAH：水素化アルミニウムリチウム；MeOH：メタノール；
MHz：メガヘルツ；MS(ES)：質量分光光度計-電子スプレー；

50

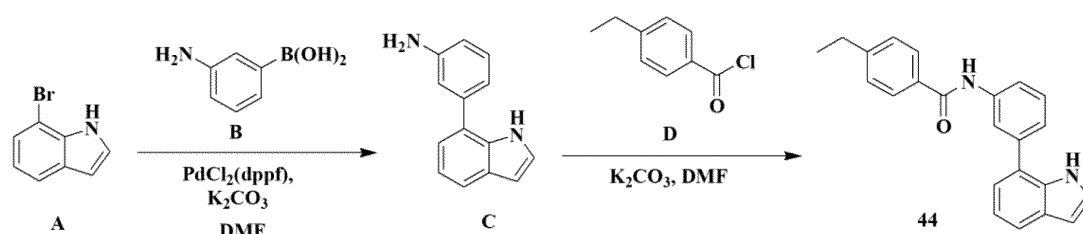
NMP : N - メチルピロリジノン ; Ph : フェニル ;
 Pr : プロピル ; TEA : トリエチルアミン ; THF : テトラヒドロフラン ;
 TLC : 薄層クロマトグラフィー ; および Tetraakis : テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム。

【実施例 1】

【0065】

N - (3 - (1 H - インドール - 7 - イル) フェニル) - 4 - エチルベンズアミド (44)

【化 5】



10

DMF (16 ml) における 7 - プロモ - 1 H - インドール (A、1.0 g、5.10 mmol)、3 - アミノベンゼンボロン酸一水和物 (B、948.5 mg、6.12 mmol) および K_2CO_3 (2.82 g、20.40 mmol) を脱気し、その後、 N_2 によりフラッシュした。その後、 $PdCl_2(dppf)$ (416.6 mg、0.510 mmol) を溶液に徐々に加えた。反応混合物を 100 に加熱し、5.0 時間撹拌した。反応を TLC によってモニターし、反応混合物をセライトでろ過した。溶液を酢酸エチルにより 2 回抽出し、有機層をブラインにより洗浄し、 $MgSO_4(s)$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - (1 H - インドール - 7 - イル) ベンゼンアミン (C、964.7 mg) を 91 % の収率で得た。LC / MS m/z 208.96。 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 7.37 ~ 7.36 (m、2 H)、7.15 ~ 7.10 (m、2 H)、7.01 (d、 $J = 7.2$ Hz、1 H)、6.90 (s、1 H)、6.80 (d、 $J = 7.6$ Hz、1 H)、6.58 ~ 6.56 (m、2 H)、および 5.12 (s、2 H)。

20

30

【0066】

3 - (1 H - インドール - 7 - イル) ベンゼンアミン (C、137.0 mg、0.658 mmol) の DMF (2.0 ml) における溶液に、 K_2CO_3 (136.4 mg、0.987 mmol) および 4 - エチルベンゾイルクロリド (0.145 ml、0.987 mmol) を加えた。反応混合物を 55 で 4.0 時間撹拌し、その後、水により反応停止させた。溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、 $MgSO_4(s)$ で乾燥し、減圧下で濃縮して、N - (3 - (1 H - インドール - 7 - イル) フェニル) - 4 - エチルベンズアミド (44、122.2 mg) を 55 % の収率で黄色固体として得た。LC / MS m/z 341.60。 1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 10.95 (s、1 H)、10.26 (s、1 H)、8.06 (s、1 H)、7.93 ~ 7.92 (d、 $J = 7.6$ Hz、3 H)、7.57 ~ 7.56 (d、 $J = 7.0$ Hz、1 H)、7.51 ~ 7.48 (t、 $J = 7.7$ Hz、1 H)、7.39 ~ 7.36 (m、3 H)、7.3 (s、1 H)、7.13 ~ 7.11 (m、2 H)、6.54 ~ 6.53 (m、1 H)、2.72 ~ 2.67 (m、2 H)、および 1.23 ~ 1.19 (m、3 H)。

40

【実施例 2】

【0067】

表 1 に列挙される化合物 1 ~ 73 の合成

上記の表 1 に列挙される化合物 1 ~ 73 を、実施例 1 で記載される様式と類似する様式で合成した。それらの計算質量および実測 ESI - MS データが表 2 に示される。

50

【表 2】

表 2

化合物 I D	計算質量	実測 E S I - M S
1	307.17	308.18
2	307.17	308.11
3	307.17	308.08
4	307.17	308.16
5	279.14	279.98
6	279.14	279.99
7	295.11	295.86
8	295.11	295.95
9	306.17	307.16
10	306.17	307.14
11	334.18	335.17
12	313.12	314.33
13	321.15	322.00
14	324.13	325.19
15	296.10	297.09
16	323.13	324.12
17	313.12	314.24
18	328.12	329.17
19	306.17	307.16

10

20

20	306.17	307.17
21	340.16	341.57
22	344.13	345.05
23	307.17	308.18
24	321.18	321.99
25	320.19	321.14
26	279.14	280.05
27	279.14	280.00
28	280.13	281.20
29	293.15	294.04
30	324.13	325.19
31	323.13	324.05
32	296.10	297.10
33	361.10	362.03
34	364.18	365.36
35	324.15	325.29
36	313.12	314.43
37	313.12	313.71
38	328.12	329.28
39	334.18	335.21
40	321.15	321.97
41	281.10	282.23
42	281.10	282.23
44	340.16	341.47
45	361.10	362.10
46	364.18	365.35
47	314.12	315.16
48	314.12	315.21
49	362.09	363.07
50	341.15	342.32
51	365.17	366.41
52	329.12	330.20
53	309.13	310.13
54	307.17	308.24
55	296.11	296.93
56	341.15	342.24
57	362.09	362.89
58	346.09	347.00
59	309.13	310.35
60	320.19	321.16
61	376.15	377.30
62	364.23	365.35
63	354.17	355.29
64	375.11	376.06
65	325.12	326.19
66	314.07	315.22
67	380.05	381.21
68	452.18	452.73

10

20

30

40

69	325.12	326.20
70	399.07	400.12
71	312.13	313.35
72	380.11	381.18
73	371.15	372.00

【0068】

本発明の化合物がBMI-1/MCL-1の発現を阻害し得るかを、細胞培養を用いてアッセイした。BMI-1およびMCL-1が肺ガン細胞株H1975などの多くのガンにおいて過剰発現する。したがって、BMI-1/MCL-1を過剰発現するガン細胞は、BMI-1/MCL-1の阻害をアッセイするための都合のよいプラットフォームを提供する。

10

【0069】

下記の実施例において、アッセイではH1975(ATCC CRL-5908)が使用され、これは、T790MのEGFR変異を有するヒト肺腺ガン細胞株であり、ゲフィチニブなどの第1世代のチロシンキナーゼ阻害剤に対して耐性がある。H1975細胞を、10%のウシ胎児血清および1%のペニシリン/ストレプトマイシンが補充されるRPMI-1640培地において、5%のCO₂を用いて37℃での加湿インキュベーターで培養した。

20

【0070】

実施例1：本発明の化合物によるBMI-1タンパク質発現の低下

BMI-1/MCL-1発現の阻害を試験するために、本発明の試験化合物をそれぞれ、10μMの最終濃度に達するように培養培地で希釈し、上記細胞を、これらの化合物を含有する培地と6時間インキュベーションした。

【0071】

薬物処置後、細胞をPBSにより2回洗浄し、掻き取り、プロテアーゼ阻害剤を含有するRIPA緩衝液(20mM Tris-HCl pH7.5、150mM NaCl、1mM Na₂EDTA、1mM EGTA、1%NP-40、1%デオキシコール酸ナトリウム、2.5mMピロリン酸ナトリウム、1mM β-グリセロリン酸、1mM Na₃VO₄、1μg/mlロイペプチン)に再懸濁した。細胞溶解物を5~10分間にわたって超音波処理し、4℃で20分間、14000rpmで遠心分離した。上清を回収し、タンパク質濃度について求め、さらなる使用まで-80℃で貯蔵した。

30

【0072】

BMI-1/MCL-1の発現レベルがウエスタンブロット分析により評価され得る。ウエスタンブロット分析のために、すべてのサンプルを等しいタンパク質量(50μg)に希釈し、6xサンプル緩衝液(375mM Tris-HCl、9%SDS、50%グリセロール、0.03%プロモフェノールブルー)を加えることによって変性させ、95℃で5分間加熱した。その後、変性タンパク質サンプルを、タンパク質を分離するために10%Tris-グリシンSDSポリアクリルアミドゲルに負荷した。泳動条件のための電源を、濃縮用ゲルでの泳動のためには80Vで、分離用ゲルについては100Vでそれぞれ設定した。タンパク質を分離した後、タンパク質バンドを、10%の1x転写ストック緩衝液(250mM Tris塩基、1.92Mグリシン)+20%のメタノールおよび70%の蒸留脱イオン水を含有する転写緩衝液混合物においてポリアクリルアミドゲルからニトロセルロースメンブランに転写した。転写条件のための電源を300mAで設定し、転写を氷上で2.5時間行った。変性タンパク質を含有するニトロセルロースメンブランを室温で1時間、5%のスキムミルクを含有する溶液によりブロッキング処理した。

40

【0073】

ブロッキング処理後、メンブランを、0.1%のTween-20を含有するTBS(TBST)により5分間洗浄した。すべてのメンブランを一次抗体(BMI-1抗体、Millipore 05-637、1:1000)と4℃で一晩インキュベーションした

50

。TBS Tによる洗浄（5分、3回）の後、メンブランを二次抗体（HRPコンジュゲート化抗マウスIgG、Jackson ImmunoResearch LABORATORIES INC.、1：5000）と室温で1時間インキュベーションした。TBS Tによる洗浄（5分、5回）の後、メンブランを化学発光試薬と1分間インキュベーションし、生物発光画像化システム（Biospectrum-AC w/Bio Camera、UVP）により画像化した。

【0074】

加えて、メンブランはまた、MCL-1およびチューブリンに対する抗体によるプローブ探索が行われた。チューブリンは、ゲル上の異なるレーンにおける相対的な負荷量を評価するための内部コントロールとして機能する。骨髓細胞白血病1（MCL1）は、多くのガンにおいて過剰発現する生存促進性タンパク質である。

10

【0075】

図2Aに示されるように、本発明の化合物（特に化合物43、化合物44および化合物45）による処理が行われたとき、BMI-1およびMCL-1のタンパク質発現が著しく低下した。これらの結果は、本発明の化合物が実際にBMI-1およびMCL-1の強力な阻害剤であることを示している。したがって、これらの化合物は、ガン幹細胞の幹細胞性の抑制において有用であるにちがいない。それに応じて、これらの化合物は、BMI-1および/またはMCL-1の過剰発現に伴うことが見出されているガンの処置において有用であるにちがいない。

【0076】

図2Bは、BMI-1およびMCL-1の発現の本発明の化合物による阻害が用量依存的様式で生じたことを示す。一例として化合物#44（BI-44）を使用する場合、この化合物はBMI-1およびMCL-1の発現をサブμM濃度で効果的に阻害した。

20

【0077】

実施例2．本発明の化合物のイン・ビボ（in vivo）抗腫瘍活性

強力な抗BMI-1/MCL-1効果を示す誘導体（例えば、化合物#43～45（BI-43～BI-45）など）をさらなるイン・ビボ抗腫瘍試験のために選択した。イン・ビボでのマウス腫瘍モデルを下記のように確立した。

1．SCIDマウス（70匹のマウス、約6～6週齢）を、肺ガン細胞がそれらの胸腔に移植される前に1週間にわたって隔離した。

30

2．ガン細胞をマウスの胸腔に移植する前に、マウスをガス麻酔により麻酔した。マウスを20cm×10cm×10cmの透明なアクリルボックスに入れ、アクリルボックスを柔軟なチューブにより麻酔器および酸素タンクに接続した。その後、適量の麻酔剤（イソフルラン）を麻酔器に導入した。バルブが開けられている。酸素濃度を32～36%で制御し、流速が0.5～1L/分であり、その結果、麻酔剤の濃度が3～4%の範囲内であるようにした。

3．マウスは約60～90秒後に完全に麻酔された。その後、胸腔内手技を、29Gの0.5mLインスリンシリンジを用いて行うことができるであろう。H1975-Luc、これは、ルシフェラーゼ発現ベクターにより安定的に形質導入されたH1975細胞である。0.1mL量の細胞懸濁液（H1975-Luc）を抜き取り、前肢と横隔膜との間での右側の位置においてマウスの胸腔に注入した。手技を30秒以内に終了した。

40

4．手技後、マウスをケージに戻した。マウスは約30～60秒で覚醒するであろう。

5．ガン細胞の胸腔内移植の1週間後、発光試薬（D-ルシフェリン）をマウスの腹腔に注入した。非侵襲的イン・ビボ画像化システム（IVIS）を使用して、バイオルミネセンスを分析した。

【0078】

腫瘍がマウスにおいて確立された後、試験化合物を示された用量で投与し、腫瘍サイズを、バイオルミネセンスを使用してモニターした。腫瘍サイズの結果（バイオルミネセンス強度によって測定された場合の結果）を図3に示した。

【0079】

50

この実験では、チロシンキナーゼ阻害剤であり、かつ、いくつかのガン細胞（例えば、非小細胞肺ガン、膵臓ガンなど）の成長を阻害することが知られている T A R C E V A（登録商標）（エルロチニブ）を陽性処置コントロールとして使用した（20 mg / Kg、すなわち、20 mpk）。リスリドおよび B I 43 ~ 45 が 1 mpk でそれぞれ使用される。図 3 に示されるように、試験化合物の中で、B I - 44 が最も顕著な抗腫瘍成長効果を示した。

【0080】

実施例 3：マウスでの同所性ガンモデルにおける本発明の化合物の抗腫瘍活性

化合物 44（B I - 44）が最も強力な抗 B M I - 1 活性および抗 M C L - 1 活性を示したので、その効力を 2 つの同所性異種移植動物研究においてさらに調べた。マウスでのガンモデルを上記のように作製した。同所性 H 1 9 7 5 - L u c モデルは以前の研究として記載された。B I - 44 を、図で示される用量を用いて、尾静脈を介する I V 注射によって投与した（5 回 / 7 日）。ゲフィチニブおよびアファチニブを 20 mpk（mg / Kg）の用量で経口投与した（5 回 / 7 日）。

10

【0081】

第 1 の動物モデルにおいて、マウスに H 1 9 7 5 - L u c 細胞を同所性移植した（ 10^6 細胞 / マウス）。0 日目（腫瘍移植後 2 日として定義される）に、マウスは 4 週間にわたる薬物処置（5 回 / 週）を受けることを開始し、腫瘍形成の後、非侵襲的画像化を 14 および 28 日目に行った。

【0082】

B I - 44 を、図 4 A に示される投与スキームに従って同所性肺腫瘍移植後 2 日から開始して投与し、腫瘍形成を 14 および 28 日目に非侵襲的生物発光画像化により評価した。

20

【0083】

H 1 9 7 5 は E G F R の T 7 9 0 M 変異を含有するため、ゲフィチニブ（E G F R の T 7 9 0 M を標的としない第 1 世代の T K I）およびアファチニブ（E G F R の T 7 9 0 M を標的とすることができる第 2 世代の T K I）の薬物を陰性コントロールおよび陽性コントロールとしてそれぞれ使用した。

【0084】

それぞれの群（それぞれの C t r l および B I - 44（1 mpk）については N = 10、それぞれの他の群については n = 8）におけるマウスの生物発光強度の定量化を示す図 4 B において示されるように、結果から、1 kg の体重あたり 3 mg（3 mpk）の用量を用いて B I - 44 により処置される群は 62.5%（5 / 8）および 37.5%（3 / 8）の腫瘍非存在率を 14 および 28 日目にそれぞれ有し、これらは、アファチニブを用いて処置される群の結果に匹敵することが示された（図 4 C）。

30

【0085】

画像の定量化により、コントロールと比較した場合、マウスの肺における有意に低下した生物発光強度が B I - 44（3 mpk）処置群およびアファチニブ処置群の両方において示され（図 4 D）、腫瘍抑制率が 80% 前後であった（図 4 E）。処置群におけるマウスのすべてがマウス体重を実験期間中に変化させなかった（図 4 F）。

40

【0086】

第 2 のモデルにおいて、B I - 44 を、すべてのマウスが肺における規定のルシフェラーゼシグナルを含有した腫瘍移植後 3 週から開始して投与した（図 5 A）。その後、腫瘍成長を 3 週間にわたって追った（図 5 A）。マウスに H 1 9 7 5 - L u c 細胞を同所性移植した（ 10^6 細胞 / マウス）。0 日目（腫瘍移植後 3 週間として定義される）に、マウスは画像化され、3 週間にわたる薬物処置（5 回 / 週）を受けることを開始した。腫瘍成長の後、非侵襲的画像化を毎週行った。

【0087】

結果は、それぞれの群における数匹のマウスの画像化結果に基づいて、B I - 44 が腫瘍成長を用量依存的様式で有意に阻害したことを示した（図 5 B および図 5 C）。21 日

50

目での3および9 m p kの抑制率が90%前後であった。それぞれの群におけるマウスの相対的成長速度を平均化し、図5Dに表した(それぞれのC t r lおよびB I - 4 4 (1 m p k)についてはN = 7、それぞれの他の群についてはn = 8)。処置群におけるマウスのすべてがマウス体重を実験期間中に変化させなかった(図5E)。

【0088】

要約すると、これらの研究からの結果は、本発明の化合物は、おそらくはB M I - 1 / M C L - 1機能を阻害することによって、イン・ピボでの腫瘍成長を阻害することができることを示す。これらの結果は、B M I - 1 / M C L - 1の発現を阻害し得る本発明の化合物は実際に腫瘍成長を阻害することができることを裏づけている。B M I - 1 / M C L - 1の過剰発現が、ガンの再発、転移および耐性に伴うため、本発明の化合物はまた、ガン細胞の再発、転移または耐性を防止するためにも使用することができる。

10

【0089】

例示の明確化のために、上記の実施例では、B I - 4 4および肺ガンが、本発明の様々な実施形態を明らかにするために使用される。しかしながら、本発明の他の化合物が、B M I - 1および/またはM C L - 1の発現を阻害することが示されている。これらの化合物もまた、B M I - 1および/またはM C L - 1の過剰発現に伴う肺ガンおよび他のガンを含めて様々なガンを防止するために、または処置するために使用することができる。

【0090】

本発明の様々な実施形態の利点には、下記の1つまたは複数が含まれ得る。本発明の化合物は新規の化学的実体であり、それにもかかわらず、B M I - 1 / M C L - 1阻害活性を有する。本発明の化合物は、既知のB M I - 1阻害剤(N a t u r e M e d i c i n e、20:29~36、2014)とは異なる化学構造を有する。

20

【0091】

本発明の化合物はB M I - 1 / M C L - 1を阻害することができ、ガンを処置するために使用することができる。予備的研究において、本発明の化合物は、アフアチニブ(非小細胞肺腺ガンを処置するためのF D A承認薬)の特性よりも優れた特性を有する。現在、非小細胞肺腺ガンの処置は、E G F Rを標的とするチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アフアチニブ)に基づいている。本発明の化合物は、異なる標的、すなわち、B M I - 1を阻害する。したがって、本発明の化合物は、非小細胞肺腺ガンを処置するために単独で、または他の治療薬との組合せで使用され得る。肺ガンを処置することに加えて、本発明の化合物はまた、現時点では何ら効果的な処置がない扁平上皮ガンを処置するために使用することができる。

30

【0092】

本発明の様々な実施形態が限られた数の実施例により例示されているが、当業者は、これらの実施例が例示のみのためであること、そして、他の改変および変化が、本発明の範囲から逸脱することなく可能であることを理解するであろう。したがって、保護の範囲は、添付された請求項によって限定されるだけでなければならない。

【 図 1 A 】

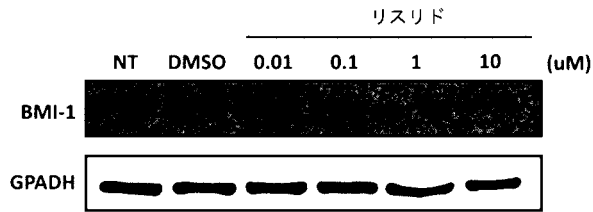


FIG. 1A

【 図 1 B 】

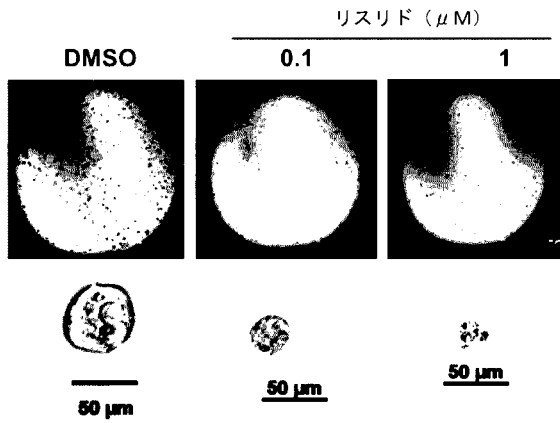


FIG. 1B

【 図 3 】

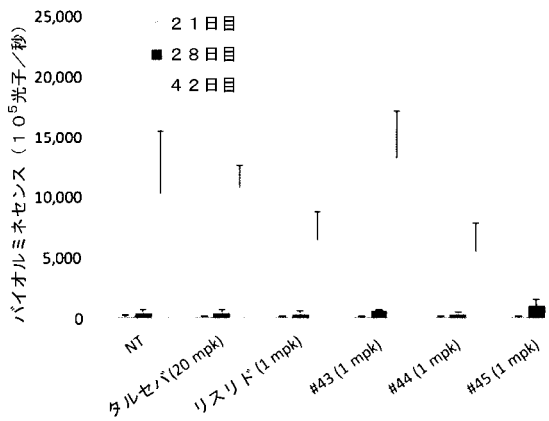


FIG. 3

【 図 4 A 】

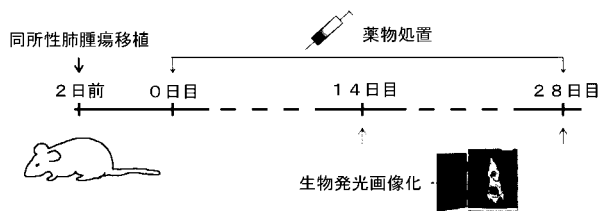


FIG. 4A

【 図 2 A 】

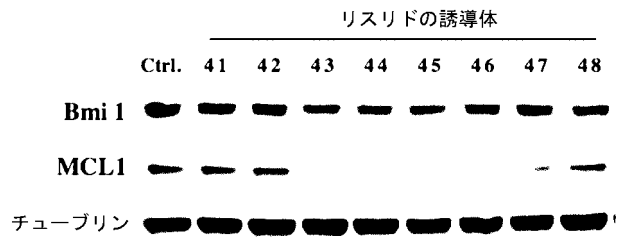


FIG. 2A

【 図 2 B 】

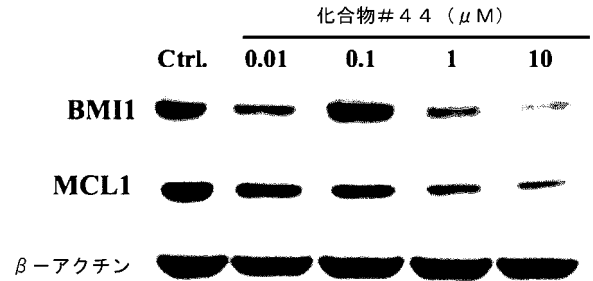


FIG. 2B

【 図 4 B 】

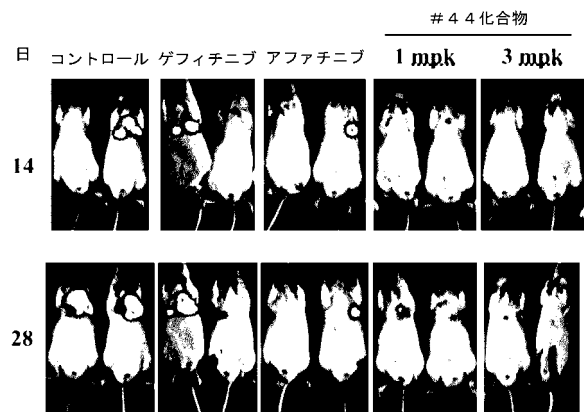


FIG. 4B

【 図 4 C 】

腫瘍非存在マウスの割合

	コントロール	ゲフィチニブ	アフアチニブ	#44 (1 mpk)	#44 (3 mpk)
14日目	1/10 (10%)	1/8 (12.5%)	5/8 (62.5%)	5/10 (50%)	5/8 (62.5%)
28日目	0/10 (0%)	1/8 (12.5%)	3/8 (37.5%)	1/10 (10%)	3/8 (37.5%)

FIG. 4C

【 図 4 D 】

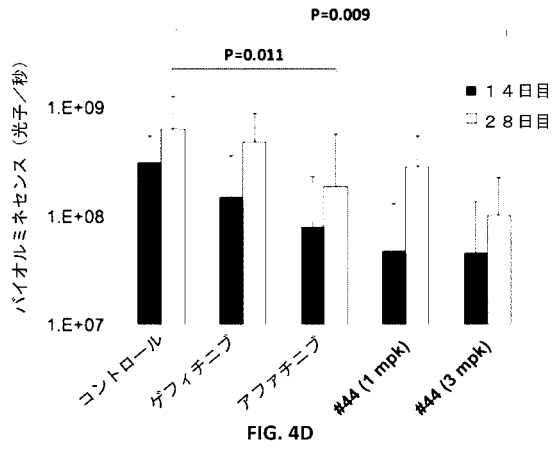


FIG. 4D

【 図 4 E 】

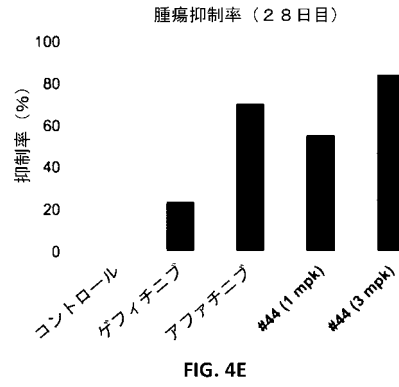


FIG. 4E

【 図 4 F 】

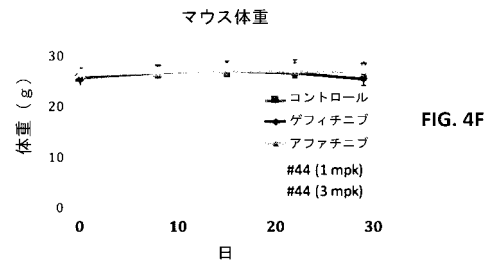


FIG. 4F

【 図 5 A 】

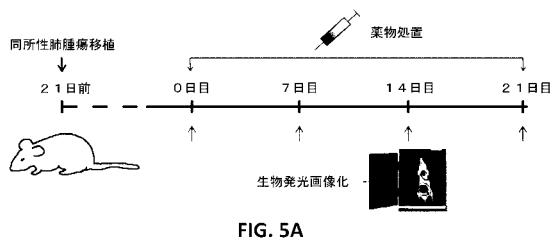


FIG. 5A

【 図 5 B 】

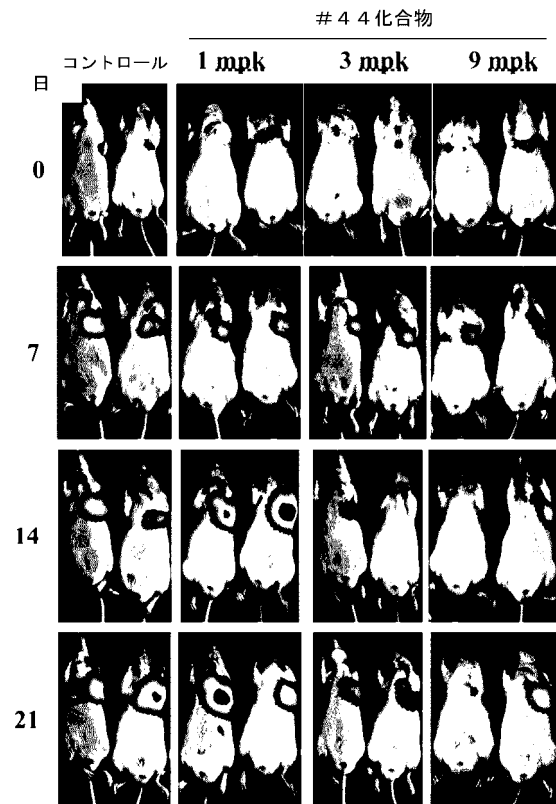


FIG. 5B

【 図 5 C 】

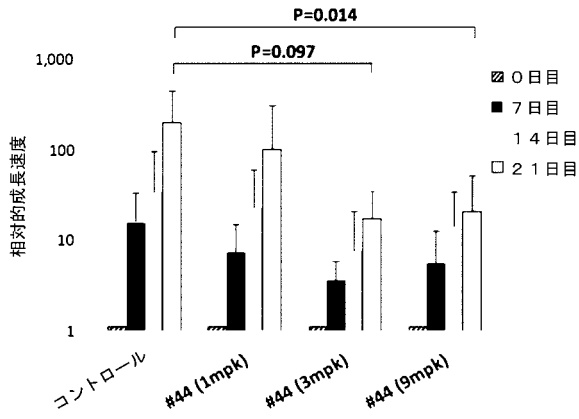


FIG. 5C

【 図 5 D 】

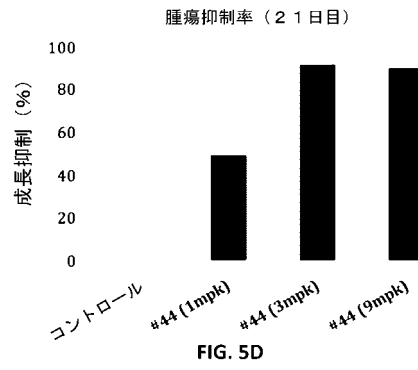


FIG. 5D

【 図 5 E 】

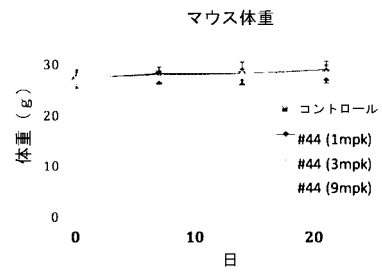


FIG. 5E

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/30300
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4439, A61P 25/00, C07D 401/04 (2018.01) CPC - C07D 405/12, H05K 999/99		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/0280685 A1 (PTC Therapeutics Inc) 29 September 2016 (29.09.2016); para[0004], p55	1, 3
A	US 2008/0270686 A1 (Kelly et al.) 30 November 2006 (30.11.2006); para[0466]	1, 3
A	Pubmed Compound Summary for CID 13074912, '4-Phenyl-2,3-dihydro-1H-indene', U.S. National Library of Medicine, 08 February 2007 (08.02.2007), page1-12; p4 (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13074912)	1, 3
A	WO 2015/148854 A1 (Vanderbilt University) 01 October 2015 (01.10.2015); entire document	1, 3
A	US 2009/0124616 A1 (Song et al.) 14 May 2009 (14.05.2009); entire document	1, 3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "&" document member of the same patent family "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 03 July 2018		Date of mailing of the international search report 13 SEP 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/30300

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 9-10
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 3

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/30300

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-8 directed to a compound for inhibiting BMI-1 and/or MCL-1 having a structure of Formula (I). The compound having a structure of Formula (I) will be searched to the extent that it encompasses a compound having a structure of Formula (I), wherein X and Y are each independently CH₂; Ar₁ and Ar₂ are each independently aryl; L is (C1-6)alkyl. It is believed that claims 1, and 3(in part) read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound having a structure of Formula (I) in claim 1, wherein X is NH and Y is CH; Ar₁ and Ar₂ are aryl; L is CONRa; Ra is hydrogen (i.e., claims 1-5, 6(in part)).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound having a structure of Formula (I) in claim 1 containing the same, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound for inhibiting BMI-1 and/or MCL-1 having a structure of Formula (I) containing the same. These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over US 2016/0280685 A1 to PTC Therapeutics Inc (hereinafter "PTC"). PTC teaches compound for inhibiting BMI-1 (para[0004] "Certain amine substituted pyridine and pyrazine compounds that inhibit Bmi-1 function and reduce the level of Bmi-1 and methods for their use to treat a cancer mediated by Bmi-1 are described herein") having a structure of Formula (I): wherein X is CH, Y is NH; Ar₁ is heteroaryl; Ar₂ is aryl, wherein the aryl is substituted with one substituent; L is NRa; Ra is hydrogen (p55, "Compound 407"), but does not teach wherein the substituent of Ar₂ is substituent selected from Ra and Rb, wherein Ra is halogen. However, PTC teaches the substituent of Ar₂ can be halogen (para[0011] "R4 is C3-14cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl, each optionally substituted with one, two, three or four R7 substituents", para[0014] "R7 is independently selected from cyano, halo") in the general formula (para[0007] "in one embodiment is a compound of Formula (I)"). Thus, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to be motivated to formulate the compound by routine experimentation, in order to synthesize the most effective derivatives inhibiting BMI-1.

As said compound and compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note Re: Item 4: claims 9-10 are determined unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D	409/04	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 5
A 6 1 K 31/4045	(2006.01)	A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K 31/4427	(2006.01)	A 6 1 K	31/4427	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
		C 0 7 D	487/04	1 4 3

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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(74)代理人 100116850

弁理士 廣瀬 隆行

(74)代理人 100165847

弁理士 関 大祐

(72)発明者 ウー チェン - ウェン

台湾, 2 2 1, ニュー タイペイ シティ シージー ディストリクト, カンニン ストリート, レーン 1 6 9, ナンバー 1 0 1 ディベロップメント センター フォー バイオテクノロジー内

(72)発明者 リン エル - スアン

台湾, 2 2 1, ニュー タイペイ シティ シージー ディストリクト, カンニン ストリート, レーン 1 6 9, ナンバー 1 0 1 ディベロップメント センター フォー バイオテクノロジー内

(72)発明者 ファン チ - イン

台湾, 2 2 1, ニュー タイペイ シティ シージー ディストリクト, カンニン ストリート, レーン 1 6 9, ナンバー 1 0 1 ディベロップメント センター フォー バイオテクノロジー内

(72)発明者 チャン ジア - ミン

台湾, 2 2 1, ニュー タイペイ シティ シージー ディストリクト, カンニン ストリート, レーン 1 6 9, ナンバー 1 0 1 ディベロップメント センター フォー バイオテクノロジー内

(72)発明者 チュアン シー - シエン

台湾, 2 2 1, ニュー タイペイ シティ シージー ディストリクト, カンニン ストリート,

レーン 169, ナンバー 101 ディベロップメント センター フォー バイオテクノロジー
-内

(72)発明者 フー フィ - ジャン

台湾, 221, ニュー タイペイ シティ シージー ディストリクト, カンニン ストリート,
レーン 169, ナンバー 101 ディベロップメント センター フォー バイオテクノロジー
-内

(72)発明者 チェン ウェイ - ウェイ

台湾, 221, ニュー タイペイ シティ シージー ディストリクト, カンニン ストリート,
レーン 169, ナンバー 101 ディベロップメント センター フォー バイオテクノロジー
-内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 HH01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC12 CC82 DD06 EE01
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 JJ01 KK11 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 BB03 BC13 BC17 BC49 BC73 GA02 GA07
GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZB26
4C204 BB01 CB02 DB01 EB01 FB01 GB07