

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6318180号
(P6318180)

(45) 発行日 平成30年4月25日 (2018. 4. 25)

(24) 登録日 平成30年4月6日 (2018. 4. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 3 Z

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 27/02 (2006. 01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 20 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-561594 (P2015-561594)
(86) (22) 出願日 平成26年3月5日 (2014. 3. 5)
(65) 公表番号 特表2016-512198 (P2016-512198A)
(43) 公表日 平成28年4月25日 (2016. 4. 25)
(86) 国際出願番号 PCT/US2014/020700
(87) 国際公開番号 W02014/138212
(87) 国際公開日 平成26年9月12日 (2014. 9. 12)
審査請求日 平成29年3月3日 (2017. 3. 3)
(31) 優先権主張番号 61/773, 779
(32) 優先日 平成25年3月6日 (2013. 3. 6)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515244379
アロステロス セラピューティクス, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
89-1212, サニーバール, ボル
ドー ドライブ 1230
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人 100181641
弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

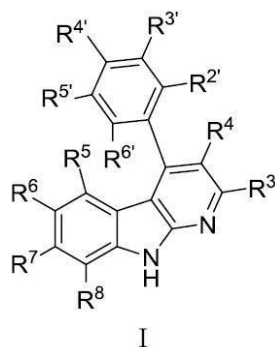
(54) 【発明の名称】 C a M K I I 阻害剤及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 3 2】



または、薬剤として許容されるその塩。

(式中、

R^{2'} 及び R^{3'} の 1 つは - L¹ - R^x であり、他は水素である；L¹ は共有結合、または線状もしくは分枝状 C₁ - 6 脂肪族基であり、ここで 1 つ以上のメチレン基は独立して、かつ任意に - N R^a - または - O - で置換される；R^x は N H₂、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個の

ヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、及び $R^{6'}$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から独立して選択される；

各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

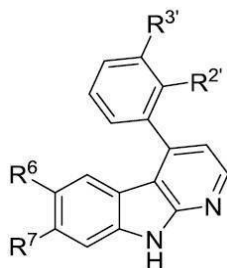
各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

【請求項 2】

式 I - a

10

【化 3 3】



I - a

20

である請求項 1 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ の 1 つは $-L^1-R^x$ であり、他は水素である；

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで 1 つ以上のメチレン基は独立して、かつ任意に $-NR^a$ - または $-O-$ で置換される；

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

30

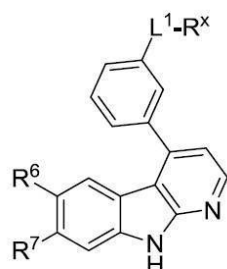
各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

【請求項 3】

式 I I

【化 3 4】



I I

40

である請求項 1 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで 1 つ以上のメチレン基は独立して、かつ任意に $-NR^a$ - または $-O-$ で置換される；

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸

50

素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

【請求項 4】

式 I I I

【化 3 5】



10

である請求項 1 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで 1 つ以上のメチレン基は独立して、かつ任意に $-NR^a$ - または $-O-$ で置換される；

20

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

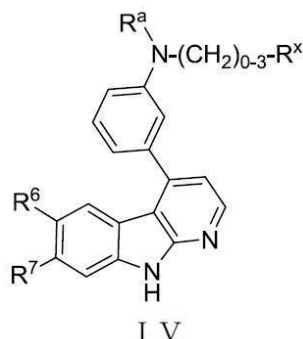
各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

【請求項 5】

式 I V

【化 3 6】



40

である請求項 3 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

50

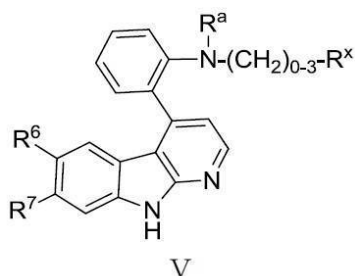
各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

【請求項 6】

式 V

【化 37】



10

である請求項 4 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

20

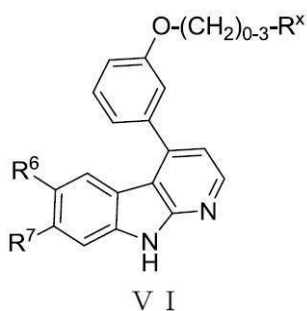
各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

【請求項 7】

式 VI

【化 38】



30

である請求項 3 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

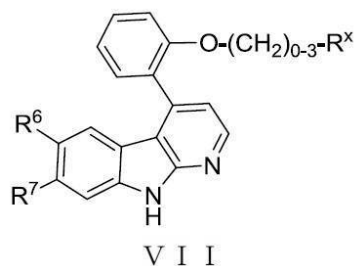
40

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；かつ各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

【請求項 8】

式 VII

【化 3 9】



である請求項 4 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

10

(式中、

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

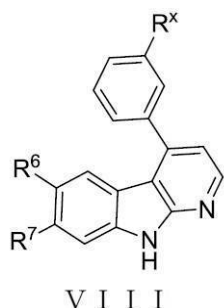
R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；かつ各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。)

【請求項 9】

式 V I I I

20

【化 4 0】



である請求項 3 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

30

(式中、

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

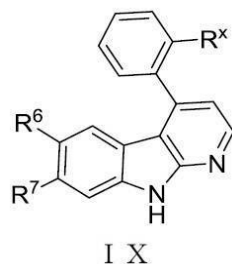
R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；かつ各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。)

【請求項 10】

式 I X

40

【化 4 1】



である請求項 4 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

50

(式中、

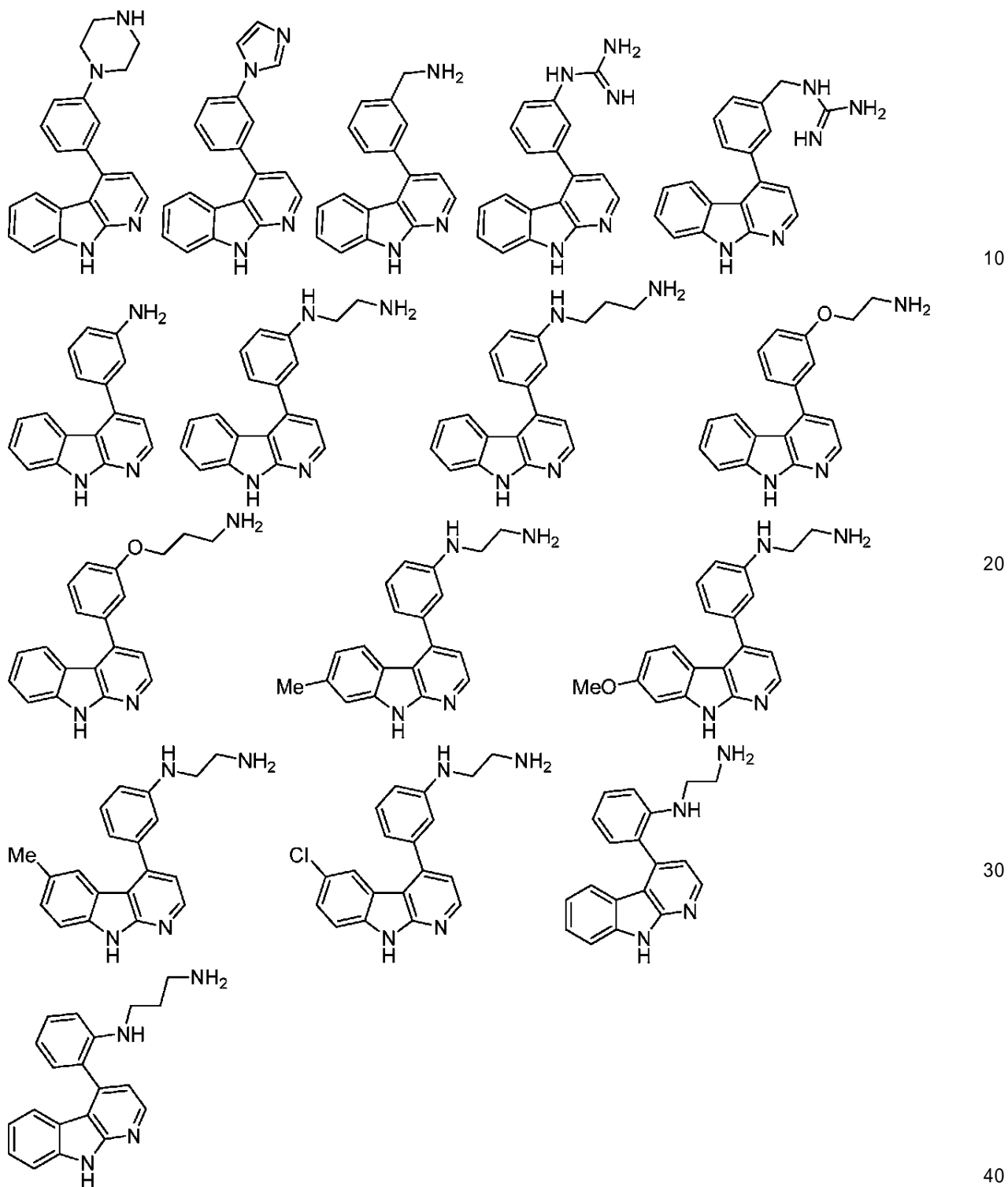
R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；かつ各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。)

【請求項 11】

前記化合物が以下の構造：

【化 4 2】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

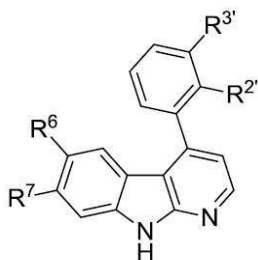
【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の化合物または薬剤として許容されるその塩、及び製薬上許容できる担体、補助剤、またはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

式 I - a の化合物

【化 4 3】

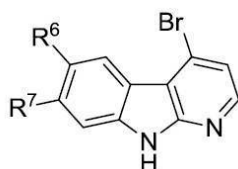


I - a

の合成方法であって、

1) 式

【化 4 4】

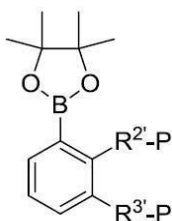


の化合物を

(式中、 R^6 及び R^7 は上記で定義した通りである)

式

【化 4 5】



の化合物

(式中、

$R^{2'}-P$ 及び $R^{3'}-P$ は、任意の第一級アミンである第一級アミン保護基を有する
上記 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ で定義されたものである)

と接触させること

並びに

2) 保護基 P を除去すること

(式中、

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ の 1 つは $-L^1-R^x$ であり、他は水素である ;

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで 1 つ以上の
メチレン基は独立して、かつ任意に $-NR^a-$ または $-O-$ で置換される ;

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個の
ヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸
素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環から
なる群から選択される ;

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される ;

各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である ; かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である ;)

からなる、前記式 I - a の化合物の合成方法。

【請求項 1 4】

心臓血管病、疾患、もしくは状態、炎症性の病気、疾患もしくは状態、神経系の病気、

10

20

30

40

50

疾患もしくは状態、眼の病気、疾患もしくは状態、代謝性の病気、疾患もしくは状態、癌もしくは他の増殖性の病気、疾患もしくは状態、骨の病気、疾患もしくは状態、または中毒性の病気、疾患、もしくは状態を治療するための、請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記医薬組成物が、必要のある患者に投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記心臓血管病、疾患、または状態が心房細動、心室性不整脈、心不全、心臓肥大症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄；または薬物療法、心臓発作、虚血再灌流傷害、もしくはカテコールアミン誘発性多形性心室性頻拍から生じる心毒性から選択される、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記炎症性の病気、疾患または状態が喘息または関節リウマチである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記神経系の病気、疾患または状態が疼痛または脳卒中である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記代謝性の病気、疾患、または状態が糖尿病である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記癌または他の増殖性の病気、疾患または状態が骨肉腫、黒色腫、または前立腺癌である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記中毒性の病気、疾患、または状態がオピオイド耐性または依存症である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

心臓血管疾患は依然として、先進国における一番の死因となっている。更に、心臓血管疾患の罹患率は発展途上国において非常に増加している。心臓血管疾患は通常、高齢者に影響を及ぼすが、心臓血管疾患の前駆症状、特にアテローム性動脈硬化症は若年期に始まり、小児期からの一次予防努力が必要となる。したがって、健康的な食事、運動、喫煙の回避等の危険因子を修正することによるアテローム性動脈硬化症を予防することが一層重視されている。3 人に 1 人は心臓血管疾患に起因する合併症で命を落とす、と推測されている。「心臓血管疾患予防及び対策の世界地図」、世界保健機関；2 0 1 2 年 1 月。この疾患の移動疫学を食い止めて対処するために、心臓血管疾患の予防するまたは回復させる手段が取られなければならない。

【0 0 0 2】

肥満及び真性糖尿病は多くの場合、慢性腎疾患及び高コレステロール血症の病歴となるため、心臓血管疾患と関連している。実のところ、心臓血管疾患は糖尿病性合併症のうち最も命を脅かし、糖尿病患者は非糖尿病患者よりも、心臓血管に関連する原因で 2 ~ 4 倍死亡する可能性が高い。

【0 0 0 3】

食事と運動は、現在の薬物療法と組み合わせて使用した場合でも多くの場合、心臓血管症状を十分制御しない。継続的で非常に一般的な心臓血管疾患の問題は、本状態を治療する薬剤の圧倒的な必要性、及び根本的な原因を浮き彫りにしている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

本発明の化合物、及び製薬上許容できるその組成物は、 Ca^{2+} / カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) の阻害剤として有効であることが、今では判

10

20

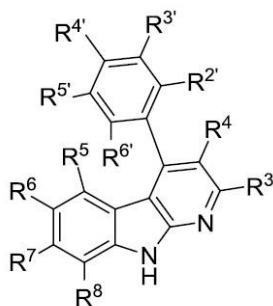
30

40

50

明している。かかる化合物は、一般式 I を有し、

【化 1】



I

または薬剤として許容されるその塩であり、式中の各変数は本明細書において定義及び説明される。

【0005】

本発明の化合物、及び製薬上許容できるその組成物は、種々の病気、疾患または状態の治療に有用である。例えば、提供される化合物は CaMKII の制御及び阻害に関連する病気、疾患または状態の治療に有用である。かかる病気、疾患または状態としては、本明細書で記載されるものが挙げられる。

【0006】

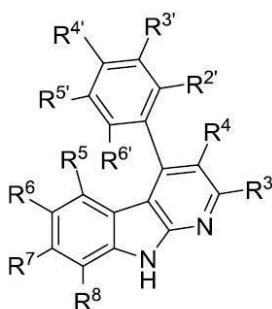
本発明により提供される化合物はまた、生物学的及び病理学的現象における CaMKII 酵素の研究；心臓、血管及び他の体内組織で発生する細胞内シグナル伝達経路の研究；並びに *in vitro* または *in vivo* での新たな CaMKII 阻害剤または他の炎症の制御因子の比較評価にも有用である。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

式 I の化合物：

【化 32】



I

または、薬剤として許容されるその塩。

(式中、

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ の 1 つは $-L^1-R^x$ であり、他は水素である；

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで 1 つ以上のメチレン基は独立して、かつ任意に $-NR^a-$ または $-O-$ で置換される；

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、及び $R^{6'}$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から独立して選択される；

10

20

30

40

50

各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

(項目2)

式 I - a

【化33】



10

である項目1に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ の1つは $-L^1-R^x$ であり、他は水素である；

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで1つ以上のメチレン基は独立して、かつ任意に $-NR^a$ - または $-O-$ で置換される；

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意に置換された4～7員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、5～6員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

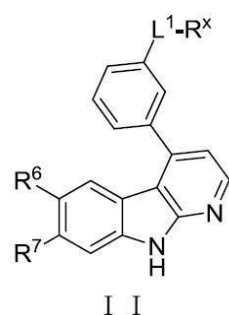
各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

(項目3)

式 I I

【化34】



40

である項目1に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで1つ以上のメチレン基は独立して、かつ任意に $-NR^a$ - または $-O-$ で置換される；

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意に置換された4～7員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、5～6員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

50

各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

(項目4)

式 I I I

【化35】



10

である項目1に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで1つ以上のメチレン基は独立して、かつ任意に $-NR^a-$ または $-O-$ で置換される；

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意に置換された4～7員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、5～6員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

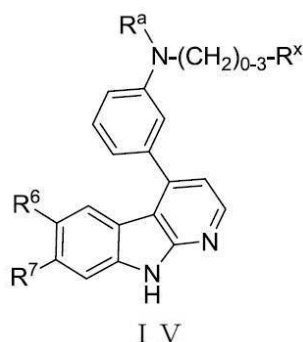
各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

(項目5)

式 I V

【化36】



30

である項目3に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意に置換された4～7員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、5～6員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

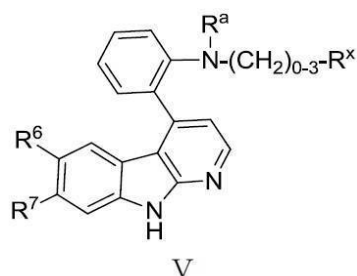
40

50

(項目6)

式V

【化37】



10

である項目4に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意に置換された4～7員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、5～6員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；

各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

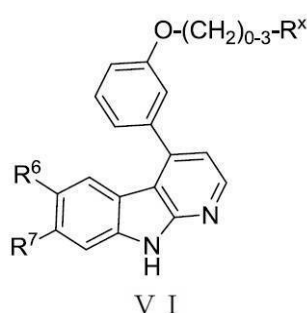
各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

20

(項目7)

式VI

【化38】



30

である項目3に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意に置換された4～7員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、5～6員環芳香族複素環からなる群から選択される；

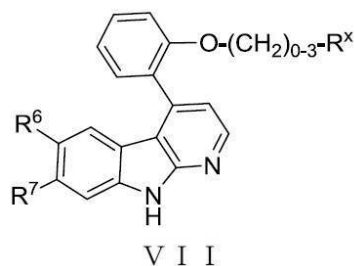
R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；かつ各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。）

40

(項目8)

式VII

【化 3 9】



10

である項目 4 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

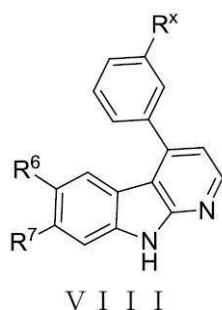
R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；かつ各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。)

(項目 9)

20

式 V I I I

【化 4 0】



30

である項目 3 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

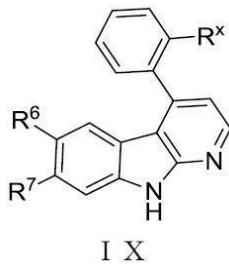
R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；かつ各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。)

(項目 1 0)

40

式 I X

【化 4 1】



10

である項目 4 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

(式中、

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される；かつ

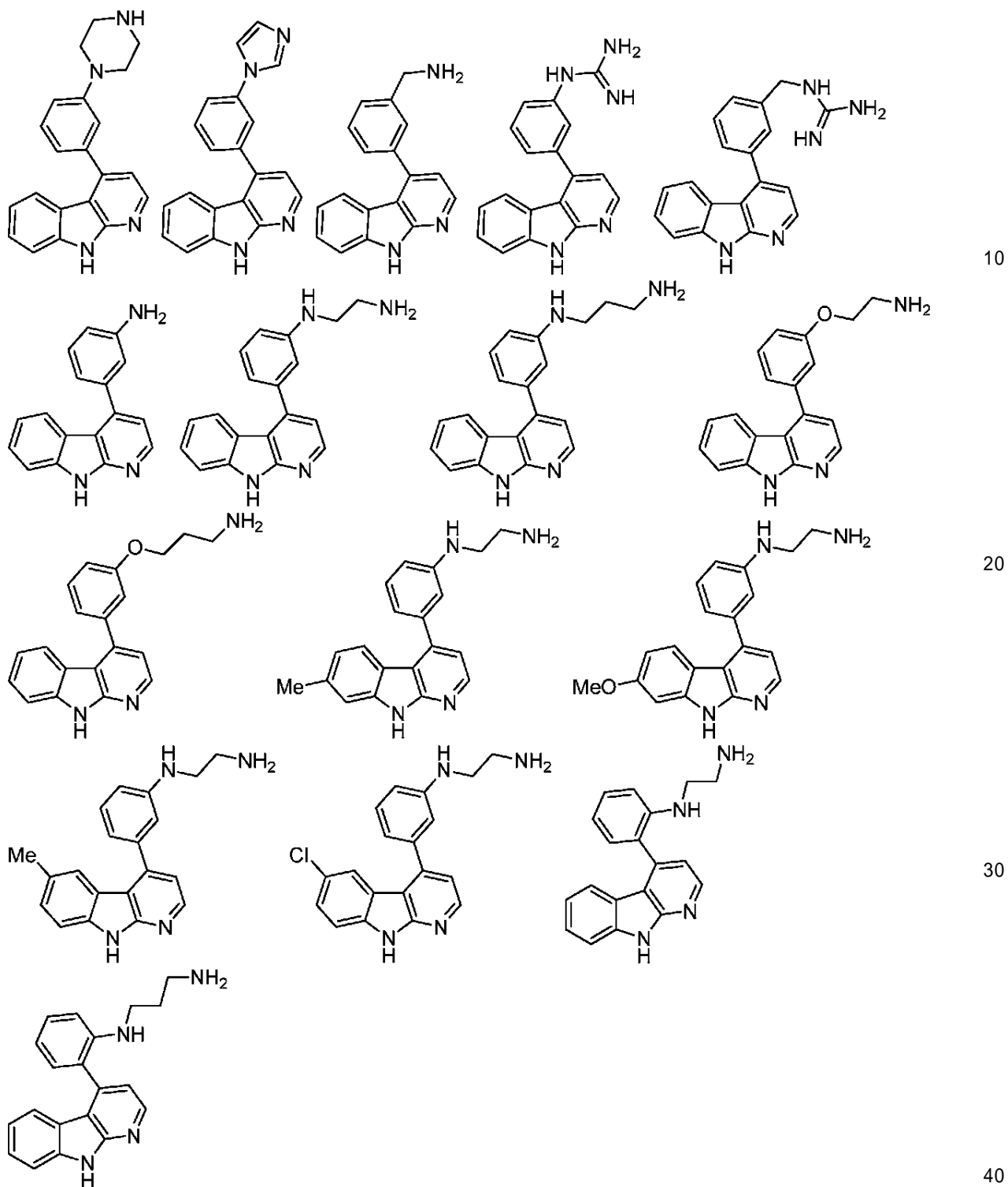
各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。)

(項目 1 1)

20

前記化合物が以下の構造：

【化 4 2】



から選択される、項目 1 に記載の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

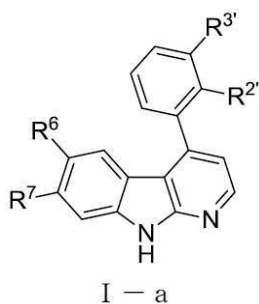
(項目 1 2)

項目 1 に記載の化合物または薬剤として許容されるその塩、及び製薬上許容できる担体、補助剤、またはビヒクルを含む医薬組成物。

(項目 1 3)

式 I - a の化合物

【化 4 3】

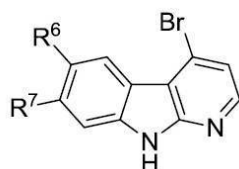


10

の合成方法であって、

1) 式

【化 4 4】

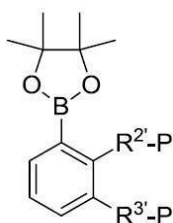


の化合物を

(式中、 R^6 及び R^7 は上記で定義した通りである)

式

【化 4 5】



30

の化合物

(式中、

$R^{2'}$ - P 及び $R^{3'}$ - P は、任意の第一級アミンである第一級アミン保護基を有する
上記 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ で定義されたものである)

と接触させること

並びに

3) 保護基 P を除去すること

(式中、

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ の 1 つは $-L^1-R^x$ であり、他は水素である ;

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで 1 つ以上の
メチレン基は独立して、かつ任意に $-NR^a-$ または $-O-$ で置換される ;

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個の
ヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 ~ 7 員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸
素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環芳香族複素環から
なる群から選択される ;

R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR$ 、 $-N$
 R_2 、 $-NO_2$ 、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、及び $-R$ からなる群から選択される ;

各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である ; かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である ;)

50

からなる、前記式 I - a の化合物の合成方法。

(項目 1 4)

必要のある患者に項目 1 2 に記載の組成物を投与することを含む、心臓血管病、疾患、もしくは状態、炎症性の病気、疾患もしくは状態、神経系の病気、疾患もしくは状態、眼の病気、疾患もしくは状態、代謝性の病気、疾患もしくは状態、癌もしくは他の増殖性の病気、疾患もしくは状態、骨の病気、疾患もしくは状態、または中毒性の病気、疾患、もしくは状態の治療方法。

(項目 1 5)

前記心臓血管病、疾患、または状態が心房細動、心室性不整脈、心不全、心臓肥大症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄；または薬物療法、心臓発作、虚血再灌流傷害、もしくはカテコールアミン誘発性多形性心室性頻拍から生じる心毒性から選択される、項目 1 4 に記載の方法。

10

(項目 1 6)

前記炎症性の病気、疾患または状態が喘息または関節リウマチである、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記神経系の病気、疾患または状態が疼痛または脳卒中である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記代謝性の病気、疾患、または状態が糖尿病である、項目 1 4 に記載の方法。

20

(項目 1 9)

前記癌または他の増殖性の病気、疾患または状態が骨肉腫、黒色腫、または前立腺癌である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記中毒性の病気、疾患、または状態がオピオイド耐性または依存症である、項目 1 4 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図 1】化合物 I ~ 7 に対する *in vitro* CaMKII 酵素阻害アッセイの結果を示す。

30

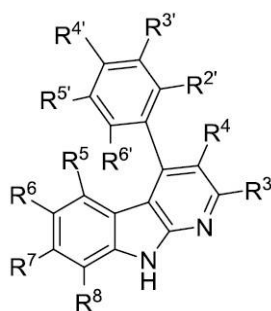
【発明を実施するための形態】

【0008】

1. 本発明の化合物の概要

ある種の実施形態において、本発明は、CaMKII の阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、かかる化合物は式 I のもの

【化 2】



40

または、薬剤として許容されるその塩を含む。

(式中、

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ の 1 つは $-L^1-R^x$ であり、他は水素である；

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで 1 つ以上の

50

メチレン基は独立して、かつ任意に -NR^a - または -O- で置換される；

R^x はNH₂、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意に置換された4～7員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する、5～6員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R^{4'}、R^{5'}、及びR^{6'} はそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OR、-NR₂、-NO₂、-COOR、-CONR₂、及び-Rからなる群から独立して選択される；

各R^aは独立して水素またはC₁～₃脂肪族である；かつ

各Rは独立して水素または任意に置換されたC₁～₆脂肪族である。）

10

2. 化合物及び定義

【0009】

本発明の化合物としては通常、上述のものが挙げられ、クラス、サブクラス、及び本明細書にて開示した化学種によって更に説明される。本発明で使用する場合、特に指示がない限り、以下の定義を適用するものとする。本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed にしたがって同定する。更に、有機化学の一般原則は“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載され、これらの内容全体は参考として本明細書に組み込まれる。

20

【0010】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は本発明で使用する場合、完全に飽和した、もしくは1つ以上の不飽和単位を含む直鎖（すなわち非分岐鎖）もしくは分岐鎖、置換もしくは非置換の炭化水素鎖を意味する、または完全に飽和した、もしくは1つ以上の不飽和単位を含む単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素、（ただし、分子の残部への単一の結合点を有する芳香族（本明細書においては、「炭素環」、「脂環式」もしくは「シクロアルキル」としてもまた称される）でない）を意味する。特に断らない限り、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は1～5個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。更にその他の実施形態では、脂肪族基は1～3個の脂肪族炭素原子を含有し、かつ更に他の実施形態では、脂肪族基は1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、「脂環式」（または「炭素環」もしくは「シクロアルキル」）とは、完全に飽和した、もしくは1つ以上の不飽和単位を含む単環式C₃～C₆炭化水素（ただし、分子の残部への単一の結合点を有する芳香族でない）を意味する。好適な脂肪族基としては、直鎖または分岐鎖、置換または非置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及び（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニル等、それらのハイブリッドが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0011】

用語「低級アルキル」とは、C₁～₄直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。代表的な低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、及びtert-ブチル基がある。

【0012】

用語「低級ハロアルキル」とは、1つ以上のハロゲン原子により置換されたC₁～₄直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。

【0013】

用語「ヘテロ原子」とは、1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リンもしくはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態、もしくは；

50

複素環の置換可能窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおける様な)、NH(ピロリジニルにおける様な)もしくはNR⁺(N-置換ピロリジニルにおける様な)を含む)を意味する。

【0014】

用語「不飽和」とは、本発明で使用する場合、部位が1つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0015】

本明細書で使用する場合、用語「二価のC₁₋₈(またはC₁₋₆)飽和または不飽和、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖」とは、本明細書に定義するような直鎖または分枝鎖の二価アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン鎖を意味する。

10

【0016】

用語「アルキレン」とは、二価のアルキル基を意味する。「アルキレン鎖」とはポリメチレン基、すなわち-(CH₂)_n-であり、式中nは正の整数、好ましくは1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3である。置換アルキレン鎖とは、1つ以上のメチレン水素原子が置換基により置き換えられたポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換脂肪族基として以下に記載するものが挙げられる。

【0017】

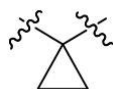
用語「アルケニレン」とは、二価のアルケニル基を意味する。置換アルケニレン鎖とは、少なくとも1つの二重結合を含み、1つ以上の水素原子が置換基により置き換えられたポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換脂肪族基として以下に記載するものが挙げられる。

20

【0018】

本発明で使用する場合、用語「シクロプロピレニル」とは、

【化3】



の構造を有する二価のシクロプロピル基を意味する。

【0019】

本発明で使用する場合、用語「シクロブチレニル」とは、

30

【化4】



の構造を有する二価のシクロブチル基を意味する。

【0020】

本発明で使用する場合、用語「オキセタニル」とは、

【化5】



40

の構造の二価のオキセタニル基を意味する。

【0021】

用語「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0022】

単独で用いられる、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」における様な、より大きな部位の一部として用いられる用語「アリール」とは、合計5~10員環を有する単環式及び二環式系を意味し、ここで、系内の少なくとも1つの環は芳香族であり、かつ系内の各環は3~7員環を含有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と同じ意味で使用してよい。本発明のある種の実施形態において、

50

「アリール」とはフェニル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントラシル基等を含むがこれらに限定されず、1つ以上の置換基を有する芳香環系を意味する。本明細書で使用する用語「アリール」の範囲には、芳香環が、1つ以上の非芳香環、例えばインダニル基、フタリイミジル基、ナフチミジル基、フェナントリジニル基、またはテトラヒドロナフチル基等と縮合した基もまた含まれる。

【0023】

単独で使用される、または例えば「ヘテロアルキル」もしくは「ヘテロアルコキシ」といった、より大きな部位の一部として使用される用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル - (heteroar -)」とは、5 ~ 10 個の環原子、好ましくは5、6、または9個の環原子を有し、環状配置内で共有された6、10または14 個の・電子を有し、炭素原子に加え、1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する基を意味する。用語「ヘテロ原子」とは窒素、酸素または硫黄を意味し、窒素または硫黄の任意の酸化形態、及び塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。ヘテロアリール基としてはチエニル基、フラニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリジニル基、プリニル基、ナフチリジニル基、及びプテリジニル基が挙げられるが、これらに限定されない。本発明で使用する場合、用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル - (heteroar -)」はまた、芳香族複素環が1つ以上のアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環と縮合し、ラジカルまたは結合点が芳香族複素環上に存在する基も包含する。非限定例としてはインドリル基、イソインドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、4H - キノリジニル基、カルバゾリル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノチアジニル基、フェノキサジニル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、及びピリド[2, 3 - b] - 1, 4 - オキサジン - 3(4H) - オン基が挙げられる。ヘテロアリール基は単環式または二環式であってよい。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「複素環式芳香族化合物」と同じ意味で用いられてよく、これらの用語は全て、任意に置換された環を含む。用語「ヘテロアルキル」とはヘテロアリールにより置換されたアルキル基を意味し、アルキル及びヘテロアリール部分は独立して、任意に置換される。

【0024】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環」は同じ意味で用いられ、いずれかが飽和したまたは部分的に不飽和であり、かつ炭素原子に加えて、1つ以上の、好ましくは1 ~ 4 個の上記ヘテロ原子を有する、安定した5 ~ 7 員環単環式部位、または7 ~ 10 員環二環式複素環部位を意味する。複素環の環原子に関して使用する場合、用語「窒素」は置換窒素を含む。例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和環において、窒素はN(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロリルにおける様な)、NH(ピロリジニルにおける様な)、または⁺NR(N - 置換ピロリジニルにおける様な)であってよい。

【0025】

複素環は、安定構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子における複素環のペンダント基に結合することができ、環原子のいずれかは任意に置換することができる。かかる飽和または部分的に不飽和複素環式ラジカルとしては、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピロリニル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、デカヒドロキノリニル基、オキサゾリジニル基、ピペラジニル基、ジオキサニル基、ジオキサラニル基、ジアゼピニル基、オキサゼピニル基、チアゼピニル基、モルホリニル基、及びキヌクリジニル基が挙げられるが、これらに限定されない。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、

「複素環基」、「ヘテロシクリル部位」、及び「複素環式ラジカル」は、本明細書では同じ意味で用いられ、かつヘテロシクリル環がインドリニル基、3H-インドリル基、クロマニル基、フェナントリジニル基、またはテトラヒドロキノリニル基等の1つ以上のアリール、ヘテロアリール、または脂環式環に縮合した基もまた含み、ラジカルまたは結合点はヘテロシクリル環上に存在する。ヘテロシクリル基は単環式または二環式であってよい。用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルにより置換したアルキル基を意味し、ここでアルキル及びヘテロシクリル部分は独立して、任意に置換される。

【0026】

本明細書で使用する場合、用語「部分的不飽和」とは、少なくとも1つの二重または三重結合を含む環部位を意味する。用語「部分的不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図しているが、本明細書で定義されたような、アリールまたはヘテロアリール部位を含むことを意図するものではない。

【0027】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は「任意に置換された」部位を含んでよい。通常、用語「置換」は、用語「任意に」が先に来るか否かに関わらず、指定した部位の1つ以上の水素が好適な置換基によって置換されたことを意味する。特に指示がない限り、「任意に置換された」基は、基の各好適な位置において好適な置換基を有し得る。また、任意の所定の構造中における2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は各位置で同一または異なる、のいずれかであってよい。本発明により想定される置換基の組み合わせは、安定した、または化学的に適した化合物の形成により得られるものであるのが好ましい。用語「安定した」は、本発明で使用する場合、化合物の生産、検出、及びある種の実施形態において、それらの回収、精製、及び本明細書にて開示した1つ以上の目的のための使用を見越した条件に晒した際に、実質的に変化しない化合物を意味する。

【0028】

「任意に置換された」基の好適な炭素原子上にある好適な一価の置換基としては、独立してハロゲン； $-(CH_2)_0-4R$ ； $-(CH_2)_0-4OR$ ； $-O(CH_2)_0-4R$ ； $-O-(CH_2)_0-4C(O)OR$ ； $-(CH_2)_0-4CH(OR)_2$ ； $-(CH_2)_0-4SR$ ； $-(CH_2)_0-4Ph(R$ で置換されてもよい)； $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1Ph(R^{\circ}$ で置換されてもよい)； $-CH=CHPh(R^{\circ}$ で置換されてもよい)； $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1$ -ピリジル(R° で置換されてもよい)； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_0-4N(R)_2$ ； $-(CH_2)_0-4N(R)C(O)R$ ； $-N(R)C(S)R$ ； $-(CH_2)_0-4N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)C(S)NR_2$ ； $-(CH_2)_0-4N(R)C(O)OR$ ； $-N(R)N(R)C(O)R$ ； $-N(R)N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)N(R)C(O)OR$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)R$ ； $-C(S)R$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)OR$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)SR$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)OSiR_3$ ； $-(CH_2)_0-4OC(O)R$ ； $-OC(O)(CH_2)_0-4SR-$ ； $-SC(S)SR^{\circ}$ ； $-(CH_2)_0-4SC(O)R$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)NR_2$ ； $-C(S)NR_2$ ； $-C(S)SR^{\circ}$ ； $-SC(S)SR^{\circ}$ ； $-(CH_2)_0-4OC(O)NR_2$ ； $-C(O)N(OR)R$ ； $-C(O)C(O)R$ ； $-C(O)CH_2C(O)R$ ； $-C(NOR)R$ ； $-(CH_2)_0-4SSR$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)_2R$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)_2OR$ ； $-(CH_2)_0-4OS(O)_2R$ ； $-S(O)_2NR_2$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)R$ ； $-N(R)S(O)_2NR_2$ ； $-N(R)S(O)_2R$ ； $-N(OR)R$ ； $-C(NH)NR_2$ ； $-P(O)_2R$ ； $-P(O)R_2$ ； $-OP(O)R_2$ ； $-OP(O)(OR)_2$ ； SiR_3 ； $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキレン) $O-N(R)_2$ ；または $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキレン) $C(O)O-N(R)_2$ がある。式中、各Rは以下に定義するものと置換されてよく、独立して水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、

10

20

30

40

50

- O (C H ₂)_{0 - 1} P h、- C H ₂ - (5 ~ 6 員環ヘテロアリール環)、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環飽和、部分的な飽和もしくはアリール環である。または上述の定義に関わらず、間に入っている原子と共に独立して存在する 2 つの R が、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、3 ~ 12 員環の飽和、部分的な飽和、またはアリール単環式もしくは二環式環を形成する。これらは以下で定義するように置換されてもよい。

【 0 0 2 9 】

R (または、間に入っている原子と共に独立して存在する 2 つの R を取ることにより形成される環) 上の好適な一価の置換基は、独立してハロゲン、- (C H ₂)_{0 - 2} R、- (ハロ R)、- (C H ₂)_{0 - 2} O H、- (C H ₂)_{0 - 2} O R、- (C H ₂)_{0 - 2} C H (O R)₂、- O (ハロ R)、- C N、- N ₃、- (C H ₂)_{0 - 2} C (O) R、- (C H ₂)_{0 - 2} C (O) O H、- (C H ₂)_{0 - 2} C (O) O R、- (C H ₂)_{0 - 2} S R、- (C H ₂)_{0 - 2} S H、- (C H ₂)_{0 - 2} N H ₂、- (C H ₂)_{0 - 2} N H R、- (C H ₂)_{0 - 2} N R ₂、- N O ₂、- S i R ₃、- O S i R ₃、- C (O) S R、- (C _{1 - 4} 直鎖もしくは分枝鎖アルキレン) C (O) O R、または - S S R であり、式中、各 R は非置換であり、または「ハロ」が先に付く箇所は 1 つ以上のハロゲンによってのみ置換されており、かつ C _{1 - 4} 脂肪族、- C H ₂ P h、- O (C H ₂)_{0 - 1} P h、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環飽和、部分的な飽和、もしくはアリール環から独立して選択される。R の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基としては、= O 及び = S が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基としては、以下が挙げられる：= O、= S、= N N R ^{*}₂、= N N H C (O) R ^{*}、= N N H C (O) O R ^{*}、= N N H S (O)₂ R ^{*}、= N R ^{*}、= N O R ^{*}、- O (C (R ^{*}₂))_{2 - 3} O -、または - S (C (R ^{*}₂))_{2 - 3} S -。式中、各独立して存在する R ^{*} は、水素、以下で定義するように置換されてよい C _{1 - 6} 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環飽和、部分的な飽和、もしくはアリール環から選択される。「任意に置換された」基の隣接する置換可能な炭素に結合した好適な二価の置換基としては - O (C R ^{*}₂)_{2 - 3} O - が挙げられ、式中、各独立して存在する R ^{*} は、水素、以下で定義するように置換されてよい C _{1 - 6} 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環飽和、部分的な飽和、もしくはアリール環から選択される。

【 0 0 3 1 】

脂肪族基 R ^{*} 上の好適な置換基としては、ハロゲン、- R、- (ハロ R)、- O H、- O R、- O (ハロ R)、- C N、- C (O) O H、- C (O) O R、- N H ₂、- N H R、- N R ₂、または - N O ₂ が挙げられ、式中、各 R は非置換であり、または「ハロ」が先に付く箇所は 1 つ以上のハロゲンのみによって置換されており、かつ独立して、C _{1 - 4} 脂肪族、- C H ₂ P h、- O (C H ₂)_{0 - 1} P h、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環飽和、部分的な飽和、もしくはアリール環である。

【 0 0 3 2 】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素上にある好適な置換基としては、- R ⁺、- N R ⁺₂、- C (O) R ⁺、- C (O) O R ⁺、- C (O) C (O) R ⁺、- C (O) C H ₂ C (O) R ⁺、- S (O)₂ R ⁺、- S (O)₂ N R ⁺₂、- C (S) N R ⁺₂、- C (N H) N R ⁺₂、または - N (R ⁺) S (O)₂ R ⁺ が挙げられ、ここで、各 R ⁺ は独立して水素、以下で定義するように置換されてよい C _{1 - 6} 脂肪族、非置換 - O P h、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環飽和、部分的な飽和、もしくはアリール環である、または、上述の定義に

10

20

30

40

50

関わらず、間に入っている原子と共に独立して存在する2つの R^+ が、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、非置換3～12員環の飽和、部分的な不飽和、もしくはアリアル単環式もしくは二環式環を形成する。

【0033】

脂肪族基 R^+ 上の好適な置換基は独立してハロゲン、 $-R$ 、 $-(\text{ハロ}R)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(\text{ハロ}R)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、または $-NO_2$ であり、式中、各 R は非置換であり、または「ハロ」が先に付く箇所は1つ以上のハロゲンのみによって置換されており、かつ独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、5～6員環飽和、部分的な不飽和、もしくはアリアル環である。

10

【0034】

本明細書で使用する場合、用語「薬剤として許容される塩」とは、医学的良識の範囲内で、ヒト及び下等動物の組織に過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずに接触させて使用することに適し、妥当なベネフィット・リスク比に見合った塩を意味する。製薬上許容できる塩は当該技術分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、参考として本明細書に組み込まれているJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に製薬上許容できる塩を詳細に記載している。本発明の化合物の製薬上許容できる塩としては、好適な無機及び有機酸及び塩基から誘導されるようなものが挙げられる。製薬上許容できる無毒な酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸等の無機酸により、もしくは酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸等の有機酸により、またはイオン交換等の当業者間で用いられる他の方法を用いて形成した、アミノ基を有する塩がある。他の製薬上許容できる塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩酪酸、カンファール酸塩、カンファールスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられる。

20

30

【0035】

適切な塩基から誘導される塩類としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。適切な場合、更なる製薬上許容できる塩としては無毒性アンモニウム、四級アンモニウム、並びにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリアルスルホン酸塩等の対イオンを使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。

40

【0036】

特に指示しない限り、本明細書で記述した構造はまた、構造の全ての異性体（すなわち鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体（または配座異性体））、例えば各不斉中心に対する R 及び S 配置、 Z 及び E 二重結合異性体、並びに Z 及び E 配座異性体を含むよう意図されている。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体に加えて、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体（または立体配座異性体）混合物は、本発明の範囲内である。特に指示しない限り、本発明の化合物類の全ての互変異性形態は本発明の範囲内である。更に特に指示しない限り、本明細書で記述した構造はまた、1つ以上の同位

50

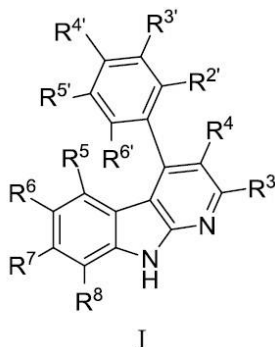
体濃縮原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意図する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素交換、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素交換を含む本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば分析ツールとして、バイオアッセイでのプローブとして、または本発明における治療薬として有用である。ある種の実施形態において、提供される化合物の弾頭部位 R^1 は、1つ以上の重水素原子を含む。

3. 代表的実施形態の説明

【0037】

ある種の実施形態において、本発明は、CaMKIIの阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、かかる化合物は式Iのもの

【化6】



または薬剤として許容されるその塩を含む。

(式中、

$\text{R}^{2'}$ 及び $\text{R}^{3'}$ の1つは $-\text{L}^1 - \text{R}^x$ であり、他は水素である；

L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで1つ以上のメチレン基は独立して、かつ任意に $-\text{NR}^a$ - または $-\text{O}-$ で置換される；

R^x は NH_2 、グアニジノ、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する、任意に置換された4~7員環飽和複素環、並びに硫黄、窒素及び酸素から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する、5~6員環芳香族複素環からなる群から選択される；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ 、及び $\text{R}^{6'}$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONR}_2$ 、及び $-\text{R}$ からなる群から独立して選択される；

各 R^a は独立して水素または C_{1-3} 脂肪族である；かつ

各 R は独立して水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族である。)

【0038】

一般に上記で定義したように、 $\text{R}^{2'}$ 及び $\text{R}^{3'}$ の1つは $-\text{L}^1 - \text{R}^x$ であり、他は水素である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2'}$ は水素であり、 $\text{R}^{3'}$ は $-\text{L}^1 - \text{R}^x$ である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{2'}$ の1つは $-\text{L}^1 - \text{R}^x$ であり、 $\text{R}^{3'}$ は水素である。

【0039】

一般に上記で定義したように、 L^1 は共有結合、または線状もしくは分枝状 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで1つ以上のメチレン基は独立して、及び所望により $-\text{NR}^a$ - または $-\text{O}-$ で置換される。いくつかの実施形態では、 L^1 は共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^1 は直鎖または分枝鎖 C_{1-6} 脂肪族基であり、ここで、1つ以上のメチレン基は独立して、及び所望により $-\text{NR}^a$ - または $-\text{O}-$ で置換される。いくつかの実施形態では、 L^1 は C_{1-3} 脂肪族基である。いくつかの実施形態では、 L^1 はメチレン基である。いくつかの実施形態では、 L^1 は C_{1-4} 脂肪族基であり、ここで1つのメチレン基は $-\text{NR}^a$ - 又は $-\text{O}-$ で置換される。いくつかの実施形態では、 L^1 は C_{1-4} アルキレン基であり、ここで第一のメチレン基は $-\text{NR}^a$ - (すなわち、 $-\text{NR}^a$ - (CH_2) $_0$ - C -) で置換される。いくつかの実施形態では、 L^1 は C_{1-4} アルキレン基で

ありここで第一のメチレン基は - O - (すなわち、- O - (CH₂)₀₋₃ -) で置換される。

【0040】

一般に上記で定義したように、R^x は NH₂、グアニジノ、窒素または硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員環の任意に置換された飽和複素環、並びに窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員環の芳香族複素環からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^x は NH₂ である。いくつかの実施形態では、R^x はグアニジンである。いくつかの実施形態では、R^x は窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員環の任意に置換された飽和複素環基である。いくつかの実施形態では、R^x はピペラジノ基である。いくつかの実施形態では、R^x は窒素及び酸素から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員環の芳香族複素環である。いくつかの実施形態では、R^x はイミダゾロである。

【0041】

一般に上記で定義したように、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R^{4'}、R^{5'}、及び R^{6'} はそれぞれ、水素、ハロゲン、- CN、- CF₃、- OR、- NR₂、- NO₂、- COOR、- CONR₂、及び - R からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、R⁶ 及び R⁷ の両方が水素である。いくつかの実施形態では、R⁶ はハロゲンであり、R⁷ はハロゲン、- CN、- CF₃、- OR、- NR₂、- NO₂、- COOR、- CONR₂、及び - R からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R⁷ は水素であり、R⁶ は - CN、- CF₃、- OR、- NR₂、- NO₂、- COOR、- CONR₂、及び - R からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R⁶ 及び R⁷ の両方が、ハロゲン、- CN、- CF₃、- OR、- NR₂、- NO₂、- COOR、- CONR₂、及び - R からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、R⁶ はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R⁶ は - CN である。いくつかの実施形態では、R⁶ は - OR である。いくつかの実施形態では、R⁶ は - OH である。いくつかの実施形態では、R⁶ は - NR₂ である。いくつかの実施形態では、R⁶ は - NO₂ である。いくつかの実施形態では、R⁶ は - COOR である。いくつかの実施形態では、R⁶ は - CONR₂ である。いくつかの実施形態では、R⁶ はメトキシ基である。いくつかの実施形態では、R⁶ は - R であり、ここで R は、1 つ以上のフッ素により任意に置換された C₁₋₃ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、R⁶ はメチル基である。いくつかの実施形態では、R⁶ はトリフルオロメチル基である。いくつかの実施形態では、R⁷ はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R⁷ は - CN である。いくつかの実施形態では、R⁷ は - OR である。いくつかの実施形態では、R⁷ は - OH である。いくつかの実施形態では、R⁷ は - NR₂ である。いくつかの実施形態では、R⁷ は - NO₂ である。いくつかの実施形態では、R⁷ は - COOR である。いくつかの実施形態では、R⁷ は - CONR₂ である。いくつかの実施形態では、R⁷ はメトキシ基である。いくつかの実施形態では、R⁷ は - R であり、ここで R は、1 つ以上のフッ素により任意に置換された C₁₋₃ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、R⁷ はメチル基である。いくつかの実施形態では、R⁷ はトリフルオロメチル基である。

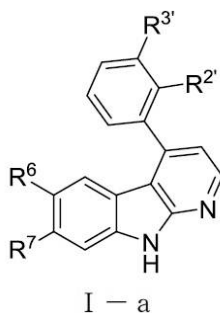
【0042】

一般に上記で定義したように、各 R^a は独立して水素または C₁₋₃ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、各 R^a は水素である。いくつかの実施形態では、各 R^a は C₁₋₃ 脂肪族である。

【0043】

ある種の実施形態において、本発明は、式 I の化合物を提供し、式中 R³、R⁴、R⁵、R⁸、R^{4'}、R^{5'}、及び R^{6'} はそれぞれ水素であるため、式 I - a の化合物

【化 7】



10

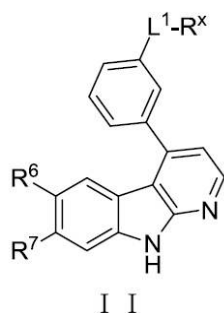
または薬剤として許容されるその塩を提供する。

(式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ上記で定義され、単独及び組み合わせでの両方で、本明細書内の実施形態に記載されている。)

【0044】

ある種の実施形態において、本発明は、式 I の化合物を提供し、式中、 $R^{2'}$ は水素であり、 $R^{3'}$ は $-L^1-R^x$ であるため、式 I I の化合物

【化 8】



20

または薬剤として許容されるその塩を形成する。

(式中、 L^1 、 R^x 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ上記で定義され、単独及び組み合わせでの両方で、本明細書内の実施形態に記載されている。)

【0045】

30

ある種の実施形態において、本発明は、式 I の化合物を提供し、式中 $R^{2'}$ は $-L^1-R^x$ であり、 $R^{3'}$ は水素であるため、式 I I I の化合物

【化 9】



40

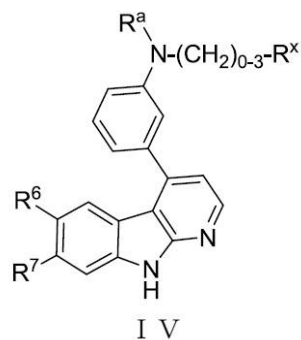
または薬剤として許容されるその塩を形成する。

(式中、 L^1 、 R^x 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ上記で定義され、単独及び組み合わせでの両方で、本明細書内の実施形態に記載されている。)

【0046】

ある種の実施形態において本発明は、式 I I の化合物を提供し、式中 L^1 は $-NR^a-(CH_2)_{0-3}-$ であるため、式 I V の化合物

【化 1 0】



10

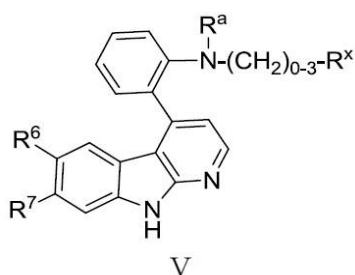
または薬剤として許容されるその塩を形成する。

(式中 R^x 、 R^6 、 R^7 、及び R^a はそれぞれ上記で定義され、単独及び組み合わせでの両方で、本明細書内の実施形態に記載されている。)

【0047】

ある種の実施形態において本発明は、式 I I I の化合物を提供し、式中 L^1 は $-NR^a-(CH_2)_{0-3}-$ であるため、式 V の化合物

【化 1 1】



20

または薬剤として許容されるその塩を形成する。

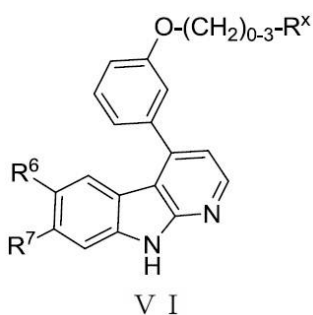
(式中 R^x 、 R^6 、 R^7 、及び R^a はそれぞれ上記で定義され、単独及び組み合わせでの両方で、本明細書内の実施形態に記載されている。)

【0048】

ある種の実施形態において、本発明は、式 I I の化合物を提供し、式中 L^1 は $-O-(CH_2)_{0-3}-$ であるため、式 V I の化合物

30

【化 1 2】



40

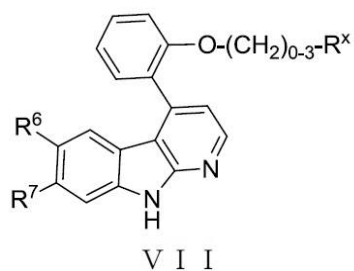
または薬剤として許容されるその塩を形成する。

(式中 R^x 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ上記で定義され、単独及び組み合わせでの両方で、本明細書内の実施形態に記載されている。)

【0049】

ある種の実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物を提供し、式中 L^1 は $-O-(CH_2)_{0-3}-$ であるため、式 V I I の化合物

【化 1 3】



または薬剤として許容されるその塩を形成する。

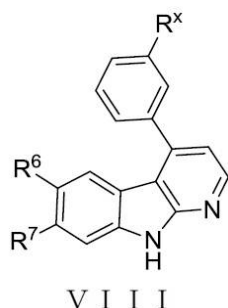
10

(式中 R^x 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ上記で定義され、単独及び組み合わせでの両方で、本明細書内の実施形態に記載されている。)

【0050】

ある種の実施形態において、本発明は、式 I I の化合物を提供し、式中 L^1 は共有結合であるため、式 V I I I の化合物

【化 1 4】



20

または薬剤として許容されるその塩を形成する。

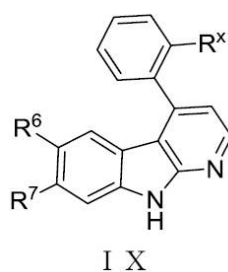
(式中 R^x 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ上記で定義され、単独及び組み合わせでの両方で、本明細書内の実施形態に記載されている。)

【0051】

ある種の実施形態において、本発明は、式 I I I の化合物を提供し、式中 L^1 は共有結合であるため、式 I X の化合物

30

【化 1 5】



または薬剤として許容されるその塩を形成する。

40

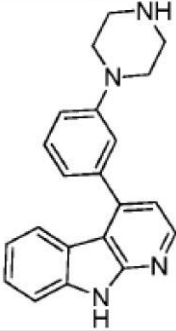
(式中 R^x 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ上記で定義され、単独及び組み合わせでの両方で、本明細書内の実施形態に記載されている。)

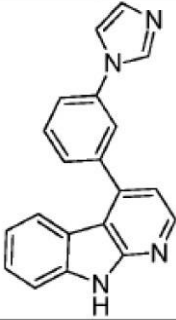
【0052】

式 I の代表的な化合物を以下の表 1 に記載する。

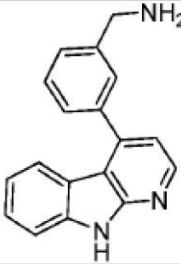
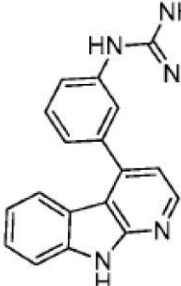
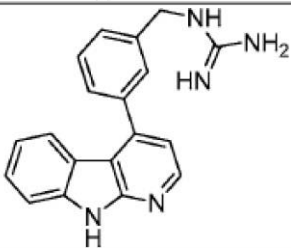
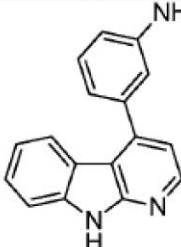
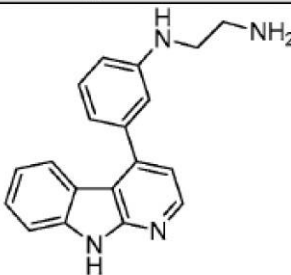
【表 1 - 1】

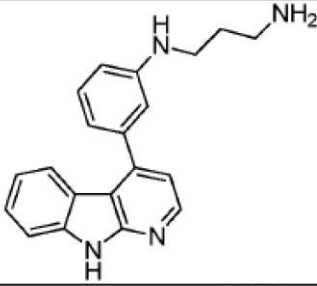
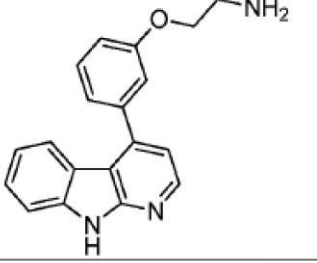
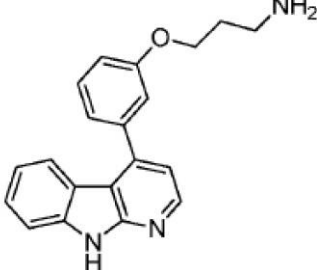
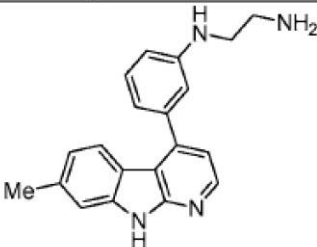
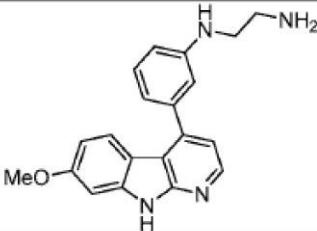
表 1。式 I の代表的な化合物

化合物 I D	化合物の構造
I-1	

化合物 I D	化合物の構造
I-2	

【表 1 - 2】

化合物 I D	化合物の構造
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	

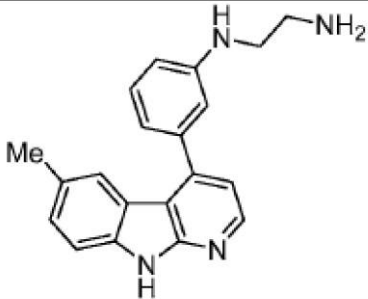
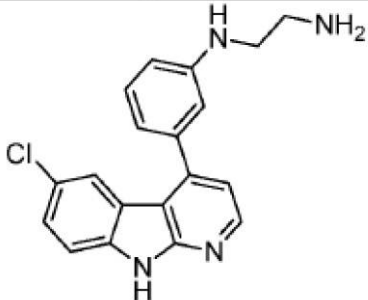
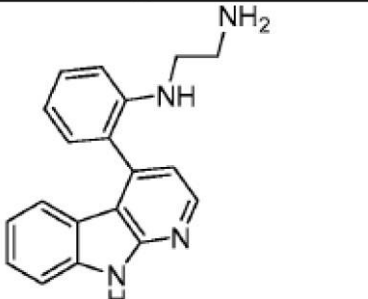
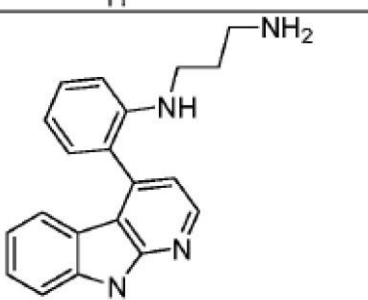
化合物 I D	化合物の構造
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

10

20

30

【表 1 - 3】

化合物 I D	化合物の構造
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

10

20

30

【0053】

ある種の実施形態において、本発明は、上記表 1 に示すものから選択される任意の化合物、または薬剤として許容されるその塩を提供する。

【0054】

本発明により提供される化合物またはその塩類は、種々の形態のいずれかで使用してよい。例えば、いくつかの実施形態では、提供される化合物（またはその塩類）を固体状で使用する；いくつかのかかる実施形態では、提供される化合物（またはその塩類）を非晶質固体状で使用する。いくつかの実施形態では、提供される化合物を結晶性固体状で使用する。いくつかの実施形態では、提供される化合物（またはその塩類）は溶媒和物または水和物の固体状（例えば結晶性固体状）で使用する。

4. 使用、配合物及び投与、並びに製薬上許容できる組成物

【0055】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または製薬上許容できるその誘導体、及び製薬上許容できる担体、補助剤、またはビヒクルを含む組成物を提供する。

40

50

【 0 0 5 6 】

ある種の実施形態において、本発明は、生体サンプルまたは患者内で、測定可能な程度にCaMKIIを阻害するのに効果的な量の化合物を含有する組成物を提供する。ある種の実施形態において、本発明の組成物中の化合物の量は、生体サンプルまたは患者内でのCaMKIIが仲立ちする生物学的プロセスを、測定可能な程度に阻害するのに有効な量である。ある種の実施形態において、提供される組成物は本明細書で記載される単位用量の化合物を含有する。ここで、治療レジメンの一部としてかかる単位用量を投与することは、所望の薬理学的及び/または治療結果と関連している。

【 0 0 5 7 】

ある種の実施形態において、本発明の組成物は、かかる組成物を必要とする患者に投与するために配合される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は患者への経口投与のために配合される。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用する場合、「投与レジメン」または「治療レジメン」とは、通常は期間で区切られる、被験体に個別に投与される単位用量（通常は2回以上）のまとまりを意味する。いくつかの実施形態では、与えられる治療薬には推奨投与レジメンがあり、1回以上の投与を伴ってよい。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、それぞれが同じ長さの期間で互いに区切られた複数回の投与からなり、いくつかの実施形態では、投与レジメンは、複数回投与、及びそれぞれの投与を区切る少なくとも2回の異なる期間からなる。いくつかの実施形態では、投与レジメン内の全ての投与量は、同一の単位用量である。いくつかの実施形態では、投与レジメン内の異なる投与量は異なる量である。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、第一投与量での第一投与、続いて第一投与量と異なる第二投与量での、1回以上の更なる投与からなる。いくつかの実施形態では、投与レジメンは第一投与量での第一投与、続いて第一投与量と同一の第二投与量での、1回以上の更なる投与からなる。

【 0 0 5 9 】

用語「患者」は本発明で使用する場合、動物、多くの場合哺乳類、かつ多くの実施形態においてヒトを意味する。

【 0 0 6 0 】

用語「製薬上許容できる担体、補助剤、またはビヒクル」は本発明で使用する場合、それらが配合される化合物の薬理活性を消失させない無毒性の担体、補助剤、またはビヒクルを意味する。組成物内で使用されうる製薬上許容できる担体、補助剤、またはビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸、水、塩類または電解質（例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩類、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックコポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂）の部分的なグリセリド混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 1 】

「製薬上許容できる誘導体」とは、レシipientへの投与に際して、直接的または間接的に、本発明の化合物または阻害活性代謝産物もしくはその残基を提供することが可能な、無毒性の本発明の化合物の塩、エステル、またはエステル塩を意味する。

【 0 0 6 2 】

本発明で使用する場合、用語「阻害活性代謝産物またはその残基」とは、代謝産物もしくはその残基がCaMKIIの阻害剤でもある、または、同一の病気、疾患もしくは状態を治療する治療活性を残していることを意味する。

【 0 0 6 3 】

本発明の組成物は、任意の適切な投与経路のために配合されてよい。例えば、いくつか

10

20

30

40

50

の実施形態では、提供される組成物は経口投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、口腔投与、腔内投与、または埋め込み型リザーバーによる投与で投与してよい。用語「非経口」は本発明で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、及び頭蓋内注射または点滴技術を含む。いくつかの実施形態では、提供される組成物は経口投与、腹腔内投与または静脈内投与される。本発明の組成物の無菌注射の形態は、水性懸濁液または油性懸濁液であってよい。かかる懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当該技術分野において既知の技術にしたがって配合される。

【0064】

いくつかの実施形態では、製薬上許容できる本発明の組成物は注射可能な調合剤として配合してよい。注射可能な調合剤、例えば無菌注射可能な水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して既知の技術にしたがって配合してよい。無菌注射可能な調合剤はまた、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、無菌注射可能な溶液、懸濁液またはエマルション、例えば1, 3 - ブタンジオールの溶液であってもよい。使用してよい許容できるビヒクル及び溶媒としては、水、リンゲル液、U.S.P. 及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発性油を溶媒または懸濁媒として通常使用する。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む無刺激性の不揮発性油を用いることができる。加えて、オレイン酸等の脂肪酸を注射液の調製に使用する。

【0065】

いくつかの実施形態では、注射可能な配合物は、例えば細菌捕捉性濾過器を通す濾過により、または使用前に滅菌水もしくは他の無菌注射可能な媒体中に溶解もしくは分散させることができる無菌固体組成物の形態で、滅菌剤を導入することにより、滅菌することができる。

【0066】

いくつかの実施形態では、例えば化合物または組成物の効果を伸ばすために、皮下または筋肉注射により、化合物の吸収を遅くさせることが望ましい場合がある。これは、水溶性の低い結晶性または非晶質物質の液体懸濁液を使用することにより達成されうる。次いで、化合物の吸収速度はその溶解速度により変化する、すなわち、結晶サイズ及び結晶形に依存し得る。あるいは、または更に、非経口投与される化合物形態の吸収遅延は、該化合物を油性ビヒクル中に溶解または懸濁することにより、達成される。注射可能なデボー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセル封入マトリックスを形成することで形成される。ポリマーに対する化合物の割合、及び使用する特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を調節することができる。生分解性ポリマーの他の例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。デボー注射可能な配合物はまた、リポソームまたは体内組織と相溶性のマイクロエマルションに化合物を封入することにより、調製する。

【0067】

いくつかの実施形態では、滅菌した注射可能な調合剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、無菌注射可能な溶液または懸濁液、例えば1, 3 - ブタンジオールの溶液であってよい、またはそれを含んでよい。使用してよい許容できるビヒクル及び溶媒としては、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発性油を溶媒または懸濁媒として通常使用する。

【0068】

この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を使用してよい。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体等の脂肪酸は、特にポリオキシエチル化型において、オリーブ油またはヒマシ油等の天然の製薬上許容できる油類であるために、注射液の製造において有用である。かかる油溶液または懸濁液はまた、カルボキシメチルセルロース等の長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはエマルション及び懸濁液を含む製薬上許容できる投薬形態の配合物において一般に使用される類似の分散剤を含

10

20

30

40

50

有してよい。Tweens、Span等の、一般に使用される他の界面活性剤、及び製薬上許容できる固体、液体、もしくは他の投薬形態の製造において一般に使用される乳化剤または他のバイオアベイラビリティエンハンサーもまた、配合のために使用してよい。

【0069】

本発明の製薬上許容できる組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む経口的に許容される任意の投薬形態で経口投与されてよいが、これらに限定されない。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体としてはラクトース及びコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤もまた、通常は添加される。カプセル形態での経口投与のために有用な希釈剤としては、ラクトース及び乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水性懸濁液が必要な場合、有効成分を懸濁化剤及び沈殿防止剤と組み合わせる。所望により、一定の甘味料、香味料または着色剤もまた添加してよい。

10

【0070】

経口投与用の固体投薬形態としては、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉末、及び顆粒が挙げられる。かかる固体投薬形態では、活性化合物をクエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウム等の、少なくとも1つの製薬上許容できる不活性な賦形剤もしくはキャリア、並びに/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸等の充填剤もしくは増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア等の結合剤、c)グリセロール等の湿潤剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム等の崩壊剤、e)パラフィン等の遅延剤、f)四級アンモニウム化合物等の吸収促進剤、g)例えばセチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等の湿潤剤、h)カオリン及びベントナイト粘土等の吸収剤並びにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム等の潤滑剤、並びにこれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤及び丸薬の場合、投薬形態は更に緩衝剤を含んでよい。

20

【0071】

かかる賦形剤をラクトースまたは乳糖として使用し、かつ高分子量ポリエチレングリコール等も使用することで、類似タイプの固体化合物もまた、ソフト及びハードゼラチンカプセル剤の充填剤として使用してよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬、及び顆粒の固体投薬形態は、腸溶性コーティング、及び製剤技術分野において既知の他のコーティング等のコーティング及びシェルにより調製することができる。これらは所望により乳白剤を含有してもよく、かつ有効成分のみを、または好ましくは、腸管の特定部分において、所望により遅れて放出することができる組成物とすることができる。使用可能な埋め込み組成物の例としては、高分子物質及び蠟が挙げられる。かかる賦形剤をラクトースまたは乳糖として使用し、並びに高分子量ポリエチレングリコール等も使用することで、類似タイプの固体化合物もまた、ソフト及びハードゼラチンカプセル剤の充填剤として使用してよい。

30

【0072】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は上記の1つ以上の賦形剤でマイクロカプセル化形態とすることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬、及び顆粒等の固体投薬形態は、腸溶性コーティング、放出制御コーティング及び製剤技術分野において既知の他のコーティング等のコーティング及びシェルにより調製することができる。かかる固体投薬形態では、活性化合物はスクロース、ラクトース、またはデンプン等の少なくとも1つの不活性希釈剤と混合してよい。かかる投薬形態はまた、通常の慣行どおり、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば打錠潤滑剤、並びにステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロース等の他の打錠助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤及び丸薬の場合、投薬形態は更に緩衝剤を含んでもよい。これらは所望により乳白剤を含有してもよく、かつ有効成分のみを、または好ましくは、腸管の特定部分において、所望により遅れて放出することができる組成物とすることができる。使用可能な埋め込み組成物の例としては、高分子物

40

50

質及び蠟が挙げられる。

【0073】

経口投与用の液体投薬形態としては、製薬上許容できるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。活性化化合物に加え、液体投薬形態は、例えば水、またはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ソルビタンポリエチレングリコール及びソルビタン脂肪酸エステル等の他の溶媒可溶化剤及び乳化剤並びにこれらの混合物等の、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤を含有してよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味・香味及び芳香剤等の補助剤もまた含むことができる。

10

【0074】

あるいは、または更に、本発明の製薬上許容できる組成物は直腸投与のために座薬の形態で投与してよい。かかる組成物は、提供される化合物を、室温では固体であるが直腸温では液体であるために直腸内で溶解して薬剤を放出する、非刺激性賦形剤と組み合わせることにより調製することができる。かかる材料としては、カカオバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0075】

20

いくつかの実施形態では、特に、局所投与により速やかに到達可能な領域または臓器が治療標的に含まれる（眼疾患、皮膚疾患、または下部消化管の疾患を含む）場合、本発明の製薬上許容できる組成物を局所投与してよい。好適な局所製剤は、これらの領域または臓器のそれぞれに対して速やかに調製される。

【0076】

下部消化管への局所投与は肛門座薬製剤（上記参照）または好適な浣腸製剤により達成することができる。局所経皮貼付剤を使用してもよい。

【0077】

局所投与のために、提供される製薬上許容できる組成物は、1つ以上の担体中に懸濁または溶解した活性成分を含む好適な軟膏中に配合されてよい。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、または更に、提供される製薬上許容できる組成物は、1つ以上の製薬上許容できる担体中に懸濁または溶解した活性成分を含む好適なローションまたはクリーム中に配合することができる。好適な担体としては鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0078】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための投薬形態としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬または貼付剤が挙げられる。活性成分を滅菌状態下にて、製薬上許容できる担体、及び必要とされうる任意の防腐剤または緩衝剤と混合する。眼用製剤、点耳剤、及び点眼剤もまた、本発明の範囲内とみなされる。更に、本発明は化合物を調節して体内に送達するという更なる利点を有する経皮貼付剤の使用も考慮する。かかる投薬形態は、化合物を適切な溶媒中に溶解または分配することにより作製することができる。化合物の皮膚での液体化を高めるために、吸収促進剤を使用することもできる。速度制御膜を付与すること、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることのいずれかにより、速度を制御することができる。

40

【0079】

眼科領域での使用のためには、提供される製薬上許容できる組成物は、塩化ベンジルア

50

ルコニウム等の防腐剤と共にまたはそれ無しで、等張性 pH 調整滅菌生理食塩水の微粉化懸濁液として、または好ましくは、等張性 pH 調整滅菌生理食塩水の溶液として配合してよい。あるいは、または更に、眼科領域での使用のためには、製薬上許容できる組成物はワセリン等の軟膏中に配合されてよい。

【0080】

いくつかの実施形態では、本発明の製薬上許容できる組成物は鼻エアロゾルまたは鼻吸入により投与してよい。かかる組成物は製剤処方 of 当該技術分野において既知技術にしたがって、例えば、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用した生理食塩水溶液として、調製され得る。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、本発明の製薬上許容できる組成物は経口投与のために配合される。かかる配合物は食物と共にまたはそれ無しで投与されてよい。いくつかの実施形態では、本発明の製薬上許容できる組成物は食物を含まずに投与される。いくつかの実施形態では、本発明の製薬上許容できる組成物は食物と共に投与される。

【0082】

一回の投薬形態での組成物を作製するために担体材料と組み合わせられ得る本発明の化合物の量は、治療される宿主、特定の投与方法に応じて変化する。いくつかの実施形態では、提供される組成物は、これらの組成物を受け入れる患者に、投与量が $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日となる阻害剤を投与できるように配合される。

20

【0083】

任意の特定の患者に対する特定用量及び治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、総体的な健康、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、並びに治療医師の判断及び治療される特定の病気の重症度を含む種々の要因に依存し得ることもまた理解されなければならない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物に含まれる本発明の化合物の量は、異なる化合物の組成物が異なる絶対量の化合物を含み得るように、特定の化合物の活性及び/またはバイオアベイラビリティにより決定される。

化合物及び製薬上許容できる組成物の使用

【0084】

本明細書に記載される化合物及び組成物は、種々の病気、疾患、及び状態のいずれかの治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される化合物及び組成物は CaMKII の活性を伴う病気、疾患、または状態の治療に有用である。

30

【0085】

Ca^{2+} / カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) はセリン / スレオニンキナーゼである。いくつかの一連の根拠は CaMKII 活性の直接阻害の概念を、心房細動、心室性不整脈、心不全、心臓肥大症、アテローム性動脈硬化症、及び冠動脈疾患におけるステント内再狭窄等の心血管疾患；心保護における使用；ぜんそく等の炎症性肺疾患；痛み、脳卒中、虚血、低酸素症、オピオイド耐性及び依存症、並びに黄斑変性症等の神経疾患並びに状態；2 型糖尿病、インスリン抵抗性、及び肥満等の代謝障害；骨肉腫、黒色腫、及び前立腺癌等の癌及び他の増殖性疾患；骨粗鬆症等の骨疾患；並びに関節リウマチ等の炎症性疾患を含む様々な病気の重要な治療標的として強力に裏付けている。

40

【0086】

Ca^{2+} は情報伝達物質またはセカンドメッセンジャーとして機能し、心臓、骨格筋、及び脳内の興奮性膜の脱分極中に加えて、多くのホルモン及び神経伝達物質の効果を調節する。多くの場合、 Ca^{2+} はカルモジュリンと称される Ca^{2+} 結合タンパク質の介在によりその効力を発揮する。 Ca^{2+} / カルモジュリン複合体は、心臓、脳、骨格筋、及び肝臓を含む種々の組織中での主要な多機能性プロテインキナーゼである CaMKII の活性化により複数の細胞機能を制御する。 Ca^{2+} によるキナーゼの強力な活性化は、キ

50

ナーゼを持続的な活性状態（酸化によっても達成することができる状態）にする自己リン酸化（self-phosphorylation or autophosphorylation）を引き起こすことができる。

【0087】

CaMKIIとは、CaMKII α 、CaMKII β 、及びCaMKII δ の高度に保存された4つのアイソフォームを意味する。CaMKII α 、CaMKII β 、及びCaMKII δ は広範にわたって発現し、アイソフォームは心臓内で多くみられる。活性化に際し、CaMKIIは、ホスフェートが選択した基質タンパク質（心臓内のリアノジン受容体RyR2及びL型Ca²⁺チャネル等）の特定部位にATPから移動するのを触媒する。並びにこれらのアイソフォームは、切頭単量体触媒ドメインとして（Rellos P, Pike ACW, Niesen FH, Salah E, Lee WH, von Delft F, Knapp S. (2010) “Structure of the CaMKII δ /Calmodulin Complex Reveals the Molecular Mechanism of CaMKII Kinase Activation” PLoS Biol 8:e1000426）、並びに天然の多量体ホロ酵素中で（Chao LH, Stratton MM, Lee I-H, Rosenberg OS, Levitz J, Mandell DJ, Kortemme T, Groves JT, Schulman H, Kuriyan J. (2011) “A Mechanism for Tunable Autoinhibition in the Structure of a Human Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Kinase II Holoenzyme” Cell 146:732-745）結晶化される。配列を比較すると、触媒部位の三次元構造及び限定的な薬理性により、アイソフォーム間には沢山の相同性が示唆されており、かつアイソフォームのいずれかのATP競合阻害剤は、他の全てを阻害すると考えられる。ATP競合阻害剤は、活性酸素による自己リン酸化または酸化により生成されるCa²⁺/カルモジュリン活性酵素及び持続的活性形態の両方をブロックすることもまた知られている。

【0088】

CaMKIIの薬理的及び遺伝学的阻害は、心房細動のマウスモデルにおける、リアノジン受容体が仲立ちするカルシウム漏出、及び心房細動の誘発ブロックを減少させる。心房細動患者の心房細胞において、CaMKII活性が増加して心房細動を促進するカルシウム漏出をもたらすが、キナーゼの阻害はカルシウム漏出を減少させる。（Dobrev D, et al., “Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy” (2012) Nature Reviews Drug Discovery 11:275-291; Chelu MG, et al., “Calmodulin kinase II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak promotes atrial fibrillation in mice” (2009) J Clin Invest 119:1940-1951; Neef S, et al., “CaMKII-dependent diastolic SR Ca²⁺ leak and elevated diastolic Ca²⁺ levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation” (2010) Circ Res 106:1134-1144)。

【0089】

CaMKIIの薬理的阻害は、突然死をもたらす心室性不整脈（torsades）を含む、in vitro及びin vivoでの心臓不整脈原性を減少させることが示されている。（Anderson ME, et al., “KN-93, an inhibitor of multifunctional Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase, decreases early afterdepolarizations in rabbit heart

10

20

30

40

50

" (1998) J Pharmacol Exp Ther 287:996-1006; Sag CM, et al., "Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II contributes to cardiac arrhythmogenesis in heart failure" (2009) Circ Heart Fail 2:664-675; Erickson JR, Anderson ME, "CaMKII and Its role in cardiac arrhythmia" (2008) Journal of Cardiovascular Electrophysiology 19:1332-1336)。CaMKIIは、 Ca^{2+} 及び活性酸素種によるCaMKII活性を増強する、いくつかの不整脈経路を統合し、それによりリアノジン受容体、電位依存性カルシウムチャネル(Cav1.2)、及びナトリウムチャネル(Nav1.5)に作用し、不整脈を促進する(Rokita AG and Anderson ME "New Therapeutic Targets in Cardiology Arrhythmias and Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent Kinase II (CaMKII)" (2012) Circulation 126:2125-2139)。

10

【0090】

研究は、マウスモデル及びヒトの心臓組織の両方における、心不全及び構造的な心疾患でのCaMKIIを示唆している。CaMKIIの薬理的及び遺伝子系阻害は、心筋梗塞後に細胞の力学的機能を保護し、カルシウムの安定性を維持することが示された。CaMKIIは不全を起こしたヒトの心臓細胞中で増加し、その薬理的阻害は、確立されたCaMKII経路による収縮性を向上させる。(Schulman H, Anderson ME, "Ca/Calmodulin-dependent Protein Kinase II in Heart Failure" (2010) Drug Discovery Today: Disease Mechanisms 7:e117-e122; Zhang R, et al., "Calmodulin kinase II inhibition protects against structural heart disease" (2005) Nat Med 11:409-417; Sossalla S, et al., "Inhibition of Elevated Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Improves Contractility in Human Failing Myocardium" (2010) Circulation Research 107:1150-1161)。

20

30

【0091】

CaMKIIの遺伝子活性及び薬理的阻害を使用して、CaMKIIが心臓肥大症の仲立ちをする一方で、CaMKIIの遺伝子欠失が、病理学的な心臓肥大症、及び圧負荷後の再構築から心臓を保護することが示された。(Backs J, et al., "The delta isoform of CaM kinase II is required for pathological cardiac hypertrophy and remodeling after pressure overload" (2009) Proc Natl Acad Sci USA 106:2342-2347; Zhang T, et al., "The cardiac-specific nuclear delta(B) isoform of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II induces hypertrophy and dilated cardiomyopathy associated with increased protein phosphatase 2A activity" (2002) J Biol Chem 277:1261-1267; Anderson ME, et al., "CaMKII in myocardial hypertrophy and heart failure" (2011) Journal of Molecular and Cell

40

50

ular Cardiology 51:468-473)。

【0092】

CaMKII阻害は、癌治療(ドキシソルビシン)に起因する心毒性、それに続く心臓発作または虚血再灌流傷害、例えば心臓発作への急性介入の場合(初回血管形成)に対するものを含むいくつかの形態からの心保護、及びカテコールアミン誘発性多形性心室性頻拍等の突然死をもたらす突然変異を有する患者の心保護に効果的であることが判明した。(Sag CM, et al., "CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes" (2011) Journal of Molecular and Cellular Cardiology 51:749-759; Zhang R, et al., "Calmodulin kinase II inhibition protects against structural heart disease" (2005) Nat Med 11:409-417; Liu N, et al., "Calmodulin kinase II inhibition prevents arrhythmias in RyR2 (R4496C+/-) mice with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia" (2011) Journal of Molecular and Cellular Cardiology 50:214-222; Joiner, M-L A, et al., "CaMKII determines mitochondrial stress responses in heart" (2012) Nat Med, DOI:10.1038/nature11444, 2012年10月10日にオンラインで発行)。

【0093】

アテローム性動脈硬化症の病理学には、脈管構造の狭窄及びプラーク破綻の両方が含まれる。CaMKII阻害は血管細胞の増殖をブロックすることに加え、プラーク破綻の根底にあるアポトーシスをもたらすERストレスの仲立ちをする。(Timmins JM, et al., "Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways" (2009) The Journal of Clinical Investigation 119:2925-2941; Li W, et al., "The multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) controls neointima formation after carotid ligation and vascular smooth muscle cell proliferation through cell cycle regulation by p21" (2011) J Biol Chem 286:7990-7999)。

【0094】

研究は、CaMKIIは重要であるが、以前は認識されない喘息の徴候シグナルであり、喘息気道の酸化促進環境と、下流の炎症性及び再構築事象を結びつけることを示唆している。上皮におけるCaMKII活性は、ROS-CaMKII-エオタキシン-1依存性経路を経由した、肺への好酸球動員を向上させるのに必要となる場合がある。CaMKII活性阻害は、将来の喘息治療における新たな達成目標となり得る。(Sanders PN, et al., "Camkii As A Pro-Asthmatic Signal" (2011) Am J Respir Care Med 183:A2795, May 6, 2011 ポスター発表)。

【0095】

平滑筋増殖はアテローム性動脈硬化症、及び再狭窄後の経皮的冠動脈インターベンション等の血管再構築及び閉塞性血管障害に寄与し、かつキナーゼ阻害は再狭窄をもたらす血

10

20

30

40

50

管平滑筋増殖及び新生内膜形成をブロックする。(Li W, et al., "The multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) controls neointima formation after carotid ligation and vascular smooth muscle cell proliferation through cell cycle regulation by p21" (2011) J Biol Chem 286:7990-7999; House SJ, Singer HA, "CaMKII-delta isoform regulation of neointima formation after vascular injury" (2008) Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:441-447)。

10

【0096】

CaMKIIの薬理的及び遺伝子的抑制は、負傷または炎症、及び痛みへの増感による中枢痛及び末梢痛の低下を示すために用いられている。(Zeitz KP, et al., "The contribution of autophosphorylated alpha-calcium-calmodulin kinase II to injury-induced persistent pain" (2004) Neuroscience 128:889-898; Luo F, et al., "Reversal of chronic inflammatory pain by acute inhibition of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II" (2008) J Pharmacol Exp Ther 325:267-275; Chen Y, et al., " Ca^{2+} /Calmodulin-dependent protein kinase II is required for the initiation and maintenance of opioid-induced hyperalgesia" (2010) J Neurosci 30:38-46; Crown ED, et al., "Calcium/calmodulin dependent kinase II contributes to persistent central neuropathic pain following spinal cord injury" (2012) Pain 153:710-721)。

20

30

【0097】

CaMKII阻害は神経防護作用があり、脳卒中モデルでの低酸素症による損傷を低減する。CaMKII阻害による心房細動の低下は、脳卒中の罹患率もまた低下させる。(Vest RS, et al., "Effective post-insult neuroprotection by a novel CaMKII inhibitor" (2010) J Biol Chem 285:20675-20682; Ashpole NM, et al., "Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase II (CaMKII) Inhibition Induces Neurotoxicity via Dysregulation of Glutamate/Calcium Signaling and Hyperexcitability" (2012) Journal of Biological Chemistry 287:8495-8506; Dobrev D, et al., "Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy" (2012) Nature Reviews Drug Discovery 11:275-291)。

40

【0098】

オピエート受容体の刺激はCaMKIIを増加させ、CaMKII阻害により低下する耐性及び依存性をもたらす。(Liang D, et al., "Increased expression of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II alpha during chronic m

50

orphine exposure" (2004) Neuroscience 123: 769-775; Fan GH, et al., "Inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in rat hippocampus attenuates morphine tolerance and dependence" (1999) Mol Pharmacol 56:39-45)。

【0099】

CaMKII阻害は網膜内皮細胞の脈管形成または血管新生の増大を仲立ちするVEGF経路を減少させる。(Banumathi E, et al., "VEGF-induced retinal angiogenic signalling is critically dependent on Ca^{2+} signalling via Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II" (2011) Investigative Ophthalmology & Visual Science 52:3103-3111)。

10

【0100】

CaMKIIは、2型糖尿病におけるCaMKII阻害の考えを裏付けする複数の活性部位を有し得る。CaMKIIはインスリン抵抗性の病因における役割を示すインスリンシグナル伝達を制御する。肝臓では、CaMKIIはグルコース産生を制御し、その阻害は糖尿病に有効である。(Illario M, et al., "Calcium-calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) mediates insulin-stimulated proliferation and glucose uptake" (2009) Cellular Signaling 21:786-792; Ozcan L, et al., "Calcium Signaling through CaMKII Regulates Hepatic Glucose Production in Fasting and Obesity" (2012) Cell Metabolism 15:739-751)。

20

【0101】

研究は、CaMKIIの薬理的阻害は骨肉腫細胞株の増殖を減少させ、成長に関連したシグナル伝達の変更を表すことを示す。ヒト骨肉腫異種移植片を有するマウスに投与した阻害剤は、腫瘍サイズを著しく減少する。(Yuan K, et al., "CaMKII controls the growth of human osteosarcoma by regulating cell cycle progression" (2007) Lab Invest 87:938-950)。

30

【0102】

腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL) は黒色腫治療での経路を提供するが、黒色腫は転移後、多くの場合にTRAILに耐性がある。キナーゼのドミナントネガティブ型を使用するCaMKIIシグナル伝達の阻害は、TRAILによる細胞死に対する黒色腫の感度を回復することが示された。(Xiao C, et al., "Inhibition of CaMKII-mediated c-FLIP expression sensitizes malignant melanoma cells to TRAIL-induced apoptosis" (2005) Exp Cell Res 304:244-255)。

40

【0103】

研究は、前立腺癌細胞株の増殖及び浸潤はCaMKIIの薬理的阻害により減少することを示している。キナーゼ阻害を使用することにより、前立腺癌細胞の生残に重要であり、アンドロゲン非依存性状態への進行を促進することが示された。(Mamaeva OA, et al., "Calcium/calmodulin-dependent kinase II regulates notch-1 signaling in prostate cancer cells" (2009) J Cell Biochem 106:25-32; Rokhlin OW, et al., "Calcium

50

/calmodulin-dependent kinase II plays an important role in prostate cancer cell survival" (2007) Cancer Biol Ther 6:732-742)。

【0104】

CaMKIIの薬理的阻害は破骨細胞の分化を低減し、骨粗鬆症の骨吸収能を抑制する。(Ang ESM, et al., "Calcium/calmodulin-dependent kinase activity is required for efficient induction of osteoclast differentiation and bone resorption by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL)" (2007) Journal of cellular physiology 212:787-795)。

10

【0105】

CaMKIIの薬理的及び遺伝子学的抑制は、マクロファージ内での炎症性サイトカイン及びインターフェロンの産生における役割を示した。CaMKIIの低分子阻害剤を使用することで、リガンド(TRAIL)が仲立ちする線維芽細胞様滑膜細胞のアポトーシスを誘発する、腫瘍壊死因子が関係するアポトーシスにCaMKIIの低分子阻害剤が必要であることが示され、それが関節リウマチ治療の標的であることを示唆している。(Liu X, et al., "CaMKII promotes TLR-triggered proinflammatory cytokine and type I interferon production by directly binding and activating TAK1 and IRF3 in macrophages" (2008) Blood 112:4961-4970; Fujikawa K, et al., "Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) regulates tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells (FLS) by phosphorylation of Akt" (2009) Clinical and experimental rheumatology 27:952-957)。

20

30

【0106】

CaMKII阻害の遺伝モデル及びCaMKIIの遺伝子ノックアウトは、通常、それぞれ心筋梗塞及び圧負荷により誘発される繊維症及び構造再構築から心臓を保護することを示している(Zhang R, et al. "Calmodulin kinase II inhibition protects against structural heart disease" (2005) Nat Med 11:409-417; Backs J, et al. "The delta isoform of Cam kinase II is required for pathological cardiac hypertrophy and remodeling after pressure overload" (2009) Proc Natl Acad Sci U S A 106:2342-2347)。これらの結論は、CaMKIIの薬理的阻害が線維芽細胞の増殖、線維芽細胞増殖因子1の分泌を低減させ、かつ心臓肥大症及び繊維症の根底にあるいくつかのメタロプロテイナーゼの発現を減少させるという知見と一致している(Zhang W, et al. "Inhibition of calcium-calmodulin-dependent kinase II suppresses cardiac fibroblast proliferation and extracellular matrix secretion" (2009) J Cardiovascular Pharmacology 55:9

40

50

6 - 105)。アンギオテンシンⅠⅠの刺激中等に、活性酸素によりCaMKⅠⅠを活性化することで、繊維症もまた促進される。これらのデータは、心筋線維症、心臓肥大症、及び心筋梗塞を含む、繊維形成が著しい数多くの可能性のある徴候において、CaMKⅠⅠ阻害剤が繊維形成を低減させるという効能を裏付けする。

【0107】

本発明において、CaMKⅠⅠの阻害剤、またはCaMKⅠⅠが仲立ちする病気、疾患もしくは状態の治療薬として利用する化合物の活性は、*in vitro*または*in vivo*でアッセイしてよい。本発明の化合物の有効性の*in vivo*試験は、CaMKⅠⅠが仲立ちする病気、疾患または状態の動物モデル、例えばげっ歯類または霊長類モデルを使用して行ってよい。セルベースアッセイを、例えばCaMKⅠⅠを発現する組織から分離された細胞株を使用して実施してよい。更に、バイオケミカルアッセイまたはメカニズムベースアッセイ（例えば精製タンパク質、ノーザンブロット、RT-PCR等を使用する転写アッセイ）を実施してよい。*in vitro*アッセイには、細胞形態、タンパク質の発現、及び／または細胞毒性、酵素阻害活性、並びに／または、本発明の化合物による細胞処理の結果的な機能的効果を求めるアッセイが含まれる。代替の、または更なる*in vitro*アッセイを使用して、細胞内のタンパク質または核酸分子への阻害剤の結合能を定量してよい。阻害剤／標的分子複合体を結合、単離する前に、かつ放射線標識結合量を求める前に、阻害剤の放射線標識により、阻害剤の結合を測定してよい。あるいは、または更に、新規の阻害剤が、既知の放射性リガンドに結合した精製タンパク質または核酸によりインキュベートされた競合実験を行うことにより、阻害剤の結合を求め

10

20

【0108】

本発明で使用する場合、用語「治療」、「治療する」、及び「治療すること」とは、本明細書に記載されるように、病気、疾患もしくは状態、又はその1つ以上の症状を回復させる、緩和させる、それらの開始を遅らせる、罹患率もしくは重症度を低減する、又は進行を抑制することを意味する。いくつかの実施形態では、1つ以上の症状が進行した後に治療を行ってよい。他の実施形態では、症状が出ていない状態で治療を行ってよい。例えば、症状の開始前に（例えば症状の経歴を考慮して、及び／または遺伝もしくは他の罹患性因子を考慮して）、感染しやすい人に対して治療を行ってよい。症状が回復した後に、例えばそれらの再発を予防するまたは遅らせるために、治療を続けてもよい。

30

【0109】

本明細書に記載される化合物及び／または組成物を、病気、疾患、または状態の治療に有効な任意の量で、かつ任意の投与経路を使用して投与してよい。いくつかの実施形態では、化合物及び／または組成物を、心臓血管の病気、疾患もしくは状態、炎症性の病気、疾患もしくは状態、神経系の病気、疾患もしくは状態、眼の病気、疾患もしくは状態、代謝性の病気、疾患もしくは状態、癌もしくは他の増殖性の病気、疾患もしくは状態、骨の病気、疾患もしくは状態、もしくは中毒性の病気、疾患もしくは状態の治療に有効な量及び／または経路で投与する。

40

【0110】

いくつかの実施形態では、CaMKⅠⅠと関係した病気、疾患または状態の治療、または重症度の軽減のために有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して本明細書に記載される化合物及び／または組成物を投与してよい。

【0111】

いくつかの実施形態では、心臓血管病、疾患、または状態の治療に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して化合物及び／または組成物を投与してよい。いくつかの実施形

50

態では、心臓血管病、疾患、または状態は心臓の病気である。いくつかの実施形態では、心臓血管病、疾患、または状態は血管系の病気である。いくつかの実施形態では、心臓血管病、疾患、または状態は、心房細動、心室性不整脈、心不全、心臓肥大症、アテローム性動脈硬化症、繊維症、または再狭窄から選択される。いくつかの実施形態では、再狭窄は冠動脈疾患におけるステント内再狭窄である。

【0112】

いくつかの実施形態では、心毒性から心保護をするのに有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して、提供される化合物及び/または組成物を投与してよい。いくつかの実施形態では、本発明の化合物及び組成物の投与により回避される心毒性は、薬物療法、心臓発作、虚血再灌流傷害による損傷、またはカテコールアミン誘発性多形性心室性頻拍等の突然死をもたらす突然変異によるものである。

10

【0113】

いくつかの実施形態では、炎症性の病気、疾患または状態の治療に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して、本発明の方法による化合物及び組成物を投与してよい。いくつかの実施形態では、炎症性の病気、疾患または状態は喘息または関節リウマチである。

【0114】

いくつかの実施形態では、神経系の病気、疾患または状態の治療に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して、本発明の方法による化合物及び組成物を投与してよい。いくつかの実施形態では、神経系の病気、疾患または状態は疼痛または脳卒中である。

【0115】

20

いくつかの実施形態では、中毒性の病気、疾患または状態の治療に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して、本発明の方法による化合物及び組成物を投与してよい。いくつかの実施形態では、中毒性の病気、疾患または状態はオピオイド耐性または依存症である。

【0116】

いくつかの実施形態では、眼の病気、疾患または状態の治療に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して、本発明の方法による化合物及び組成物を投与してよい。いくつかの実施形態では、眼の病気、疾患または状態は黄斑変性症である。

【0117】

いくつかの実施形態では、代謝性の病気、疾患または状態の治療に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して、本発明の方法による化合物及び組成物を投与してよい。いくつかの実施形態では、代謝性の病気、疾患または状態は糖尿病である。いくつかの実施形態では、糖尿病は2型糖尿病である。

30

【0118】

いくつかの実施形態では、癌または他の病気、疾患または状態の治療に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して、本発明の方法による化合物及び組成物を投与してよい。いくつかの実施形態では、癌または他の病気、疾患または状態は骨肉腫、黒色腫、または前立腺癌である。

【0119】

いくつかの実施形態では、骨の病気、疾患または状態の治療に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して、本発明の方法による化合物及び組成物を投与してよい。いくつかの実施形態では、骨の病気、疾患または状態は骨粗鬆症である。

40

【0120】

提供される化合物または組成物の正確な量は、被験体の種、年齢、及び全身状態、感染の重症度、特定の作用物質、その投与方法等に応じて被験体間で異なり得ることが当業者によって理解されよう。

【0121】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、例えば投与の容易化、及び用量の均一化のために、投薬単位形態で配合される。本明細書で使用する表現「投薬単位形態」または「単位用量」とは治療する患者にとって適切な、物的に別々の単位の作用物質を意味する

50

。しかし、本発明の化合物及び組成物の日々の総使用量は、主治医により医学的良識の範囲内で決定され得ることが理解されるであろう。任意の特定の患者または生体に対する特定の有効量レベルは、治療される疾患及び疾患の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、総体的な健康、性別及び食事；用いられる特定の化合物の投与時間、投与経路、及び排泄速度；治療期間；用いられる特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用する薬剤、並びに医学当業者に既知の同様の因子を含む種々の要因に依存し得る。

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、生体サンプルを、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させる工程からなる、生体サンプル中で C a M K I I を阻害する方法に関する。

10

【 0 1 2 3 】

用語「生体サンプル」は本発明で使用する場合、細胞培養またはその抽出物；哺乳類から得られる生検材料またはその抽出物；及び血液、唾液、尿、排泄物、精液、涙、もしくは他の体液またはその抽出物を含むがこれらに限定されない。

【 0 1 2 4 】

生体サンプル内での酵素阻害は、当業者に知られている種々の目的に対して有用である。かかる目的の例としてはバイオアッセイ、遺伝子発現研究、及び生物学的標的同定が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 5 】

20

本発明の幾つかの実施形態は、患者に本発明の化合物または前記化合物からなる組成物を投与する工程からなる、患者内の C a M K I I の阻害方法に関する。

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態では、本発明は患者に本発明の化合物または前記化合物からなる組成物を投与する工程からなる、患者内の C a M K I I 活性の阻害方法に関する。ある種の実施形態において本発明は、前記患者に本発明の化合物または製薬上許容できるその組成物を投与する工程からなる、治療を必要とする患者での C a M K I I が仲立ちする病気、疾患または状態の治療法を提供する。かかる病気、疾患及び状態は本明細書で詳細に記述される。

【 0 1 2 7 】

30

いくつかの実施形態では、本発明の化合物及び／または組成物は、心臓血管病、疾患、もしくは状態、炎症性の病気、疾患もしくは状態、神経系の病気、疾患もしくは状態、眼の病気、疾患もしくは状態、代謝性の病気、疾患もしくは状態、癌もしくは他の増殖性の病気、疾患もしくは状態、または骨の病気、疾患もしくは状態の治療方法に使用してよい。ある種の実施形態において、哺乳類の心臓血管病、疾患、もしくは状態、炎症性の病気、疾患もしくは状態、神経系の病気、疾患もしくは状態、眼の病気、疾患もしくは状態、代謝性の病気、疾患もしくは状態、癌もしくは他の増殖性の病気、疾患もしくは状態、または骨の病気、疾患もしくは状態を治療するために本発明の化合物及び組成物を使用してよい。ある種の実施形態において、哺乳類はヒト患者である。

【 0 1 2 8 】

40

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物または組成物を、それを必要とする患者に投与することからなる、心臓血管病、疾患、もしくは状態、炎症性の病気、疾患もしくは状態、神経系の病気、疾患もしくは状態、眼の病気、疾患もしくは状態、代謝性の病気、疾患もしくは状態、癌もしくは他の増殖性の病気、疾患もしくは状態、または骨の病気、疾患もしくは状態の治療方法を提供する。ある種の実施形態において、心臓血管の病気、疾患もしくは状態、炎症性の病気、疾患もしくは状態、神経系の病気、疾患もしくは状態、眼の病気、疾患もしくは状態、代謝性の病気、疾患もしくは状態、癌もしくは他の増殖性の病気、疾患もしくは状態、または骨の病気、疾患もしくは状態の治療方法は、本発明の化合物及び組成物を哺乳類に投与することを含む。ある種の実施形態において、哺乳類はヒトである。

50

【 0 1 2 9 】

ある種の実施形態において本発明は、本発明の化合物または組成物を心臓血管病、疾患、または状態を患う患者に投与することを含む、心臓血管病、疾患、または状態の治療方法を提供する。ある種の実施形態において、心臓血管病、疾患、または状態の治療方法は、本発明の化合物及び組成物を哺乳類に投与することを含む。ある種の実施形態において、哺乳類はヒトである。

【 0 1 3 0 】

ある種の実施形態において、本発明は、癌または他の病気、疾患もしくは状態を患う患者に、本発明の化合物または組成物を投与することを含む、癌または他の増殖性の病気、疾患もしくは状態の治療方法を提供する。ある種の実施形態において、癌または他の増殖性疾患の治療方法は、本発明の化合物及び組成物を哺乳類に投与することを含む。ある種の実施形態において、哺乳類はヒトである。

10

【 0 1 3 1 】

本発明で使用する場合、用語「癌の治療」は、細胞毒性、栄養欠乏、またはアポトーシスの誘発による、癌細胞の増殖、分裂、成熟もしくは生存能を阻害すること、及び/または個々にもしくは他の癌細胞との凝集による癌細胞の死を引き起こすことを意味する。

【 0 1 3 2 】

本明細書に記載される化合物及び組成物により増殖が阻害される癌細胞を含み、それに対して本明細書記載の方法が有用である組織の例としては、胸、前立腺、脳、血液、骨髄、骨、肝臓、脾臓、皮膚、腎臓、結腸、卵巣、肺、甲状腺、陰茎、甲状腺、副甲状腺、下垂体、胸腺、網膜、ブドウ膜、結膜、脾臓、頭部、首、気管、胆嚢、直腸、唾液腺、副腎、喉、食道、リンパ節、汗腺、皮脂腺、筋肉、心臓、及び胃が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物または組成物により治療される癌は、皮膚癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、白血病、腎臓癌、食道癌、脳腫瘍、骨癌または大腸癌である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物または組成物により治療される癌は骨肉腫、黒色腫または前立腺癌である。

【 0 1 3 4 】

ある種の実施形態において本発明は、本発明の化合物または組成物を、神経系の病気、疾患または状態を患う患者に投与することを含む、神経系の病気、疾患または状態の治療方法を提供する。ある種の実施形態において、神経系の病気、疾患または状態の治療方法は、本発明の化合物及び組成物を哺乳類に投与することを含む。ある種の実施形態において、哺乳類はヒトである。ある種の実施形態において、神経系の病気、疾患または状態は疼痛または脳卒中である。

30

【 0 1 3 5 】

ある種の実施形態において本発明は、炎症性の病気、疾患または状態を患う患者に本発明の化合物または組成物を投与することを含む、神経系の病気、疾患または状態の治療方法を提供する。ある種の実施形態において、炎症性の病気、疾患または状態の治療方法は、本発明の化合物及び組成物を哺乳類に投与することを含む。ある種の実施形態において、哺乳類はヒトである。ある種の実施形態において、神経系の病気、疾患または状態は喘息または関節リウマチである。

40

【 0 1 3 6 】

ある種の実施形態において本発明は、代謝性の病気、疾患または状態を患う患者に本発明の化合物または組成物を投与することを含む、代謝性の病気、疾患もしくは状態の治療方法を提供する。ある種の実施形態において、代謝性の病気、疾患もしくは状態の治療方法は、本発明の化合物及び組成物を哺乳類に投与することを含む。ある種の実施形態において、哺乳類はヒトである。ある種の実施形態において、代謝性の病気、疾患もしくは状態は糖尿病である。いくつかの実施形態では、糖尿病は2型糖尿病である。

【 0 1 3 7 】

50

ある種の実施形態において本発明は、オピオイド耐性または依存症患者に本発明の化合物または組成物を投与することを含む、オピオイド耐性または依存症の治療方法を提供する。ある種の実施形態において、オピオイド耐性または依存症の治療方法は、本発明の化合物及び組成物をヒトに投与することを含む。いくつかの実施形態では、オピオイド耐性または依存症はモルヒネ耐性または依存症である。

【0138】

ある種の実施形態において本発明は、眼の病気、疾患または状態を患う患者に本発明の化合物または組成物を投与することを含む、眼の病気、疾患または状態の治療方法を提供する。ある種の実施形態において、眼の病気、疾患または状態の治療方法は、本発明の化合物及び組成物を哺乳類に投与することを含む。ある種の実施形態において、哺乳類はヒトである。ある種の実施形態において、眼の病気、疾患または状態は黄斑変性症である。

10

【0139】

治療される特定の病気、疾患または状態に応じて、通常その状態を治療するために投与される追加の治療薬を、本発明の化合物及び組成物と組み合わせて投与してよい。本明細書で使用する場合、特定の病気、または状態を治療するために通常投与される追加の治療薬は、「治療される病気、または状態に適切である」ことが知られている。

【0140】

ある種の実施形態において、提供される化合物、またはその組成物は、別のCaMKIIの阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、提供される化合物、またはその組成物は1つ以上の別の治療薬と組み合わせて投与される。かかるCaMKII阻害剤としては、CaMKキナーゼIIカルモジュリン拮抗薬ペプチド、KN-93、及びラベダスチンCが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0141】

ある種の実施形態において、提供される化合物、またはその組成物は、別の抗癌剤、細胞毒素、または化学療法剤と組み合わせて投与される。

【0142】

ある種の実施形態において、本発明の化合物または組成物と組み合わせて使用される抗癌剤または化学療法剤としては、イマチニブ、ニロチニブ、ゲフィチニブ、スニチニブ、カルフィルゾミブ、サリノスポラミドA、レチノイン酸、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、チオグアニン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピノレルビン、ピンデシン、ポドフィロトキシン、エトポシド、テニポシド、タフルボシド、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、アクチノマイシン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、バルルピシン、イダルピシン、エピルピシン、プリカマイシン、マイトマイシン、マイトキサントロン、メルファラン、ブスルファン、カベシタビン、ペメトレキセド、エポチロン、13-cis-レチノイン酸、2-CD A、2-クロロデオキシアデノシン、5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、5-FU、6-メルカプトプリン、6-MP、6-TG、6-チオグアニン、アブラキサン、アキュテイン（登録商標）、アクチノマイシン-D、アドリアマイシン（登録商標）、アドルシル（登録商標）、アフィニトール（登録商標）、アグリリン（登録商標）、アラコート（登録商標）、アルデスロイキン、アレムツズマブ、ALIMTA、アリトレチノイン、アルカバン-AQ（登録商標）、アルケラン（登録商標）、all-trans-レチノイン酸、インターフェロン、アルトレタミン、アメトプテリン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アナンドロン（登録商標）、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、Ara-C、アラネスブ（登録商標）、アレディア（登録商標）、アリミデックス（登録商標）、アロマシン（登録商標）、アラノン（登録商標）、三酸化砒素、ArzerraTM、アスパラギナーゼ、ATRA、アバスチン（登録商標）、アザシチジン、BCG、BCNU、ベンダムスチン、ペバシズマブ、ベキサロテン、ベキサール（登録商標）、ピカルタミド、BiCNU、ブレノキサン（登録商標）、ブレオマイ

30

40

50

シン、ボルテゾミブ、ブスルファン、ブスルフェクス（登録商標）、C 2 2 5、ロイコボ
 リンカルシウム、キャンパス（登録商標）、カンプトサル（登録商標）、カンプトテシ
 ン - 1 1、カペシタピン、C a r a c ^{T M}、カルボプラチン、カルムスチン、カルムスチ
 ンウェファー、カソデックス（登録商標）、C C - 5 0 1 3、C C I - 7 7 9、C C N U
 、C D D P、C e e N U、セルビジン（登録商標）、セツキシマブ、クロラムブシル、シ
 トロボルム因子、クラドリピン、コルチゾン、コスメゲン（登録商標）、C P T - 1 1、
 シタドレン（登録商標）、シトサル - U（登録商標）、シトキサン（登録商標）、ダカ
 ルバジン、D a c o g e n、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、
 ダウノマイシン、塩酸ダウノルピシン、リボソーム化ダウノルピシン、D a u n o X o m
 e（登録商標）、デカドロン、デシタピン、D e l t a - C o r t e f（登録商標）、デル
 タソン（登録商標）、デニロイキン、ディフティトックス、D e p o C y t ^{T M}、デキ
 サメタゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、デキサソン、デク
 スラゾキサン、D H A D、D I C、D i o d e x、ドキシル（登録商標）、ドキシソルピシ
 ン、リボソーム化ドキシソルピシン、D r o x i a ^{T M}、D T I C、D T I C - D o m e（
 登録商標）、デュラロン（登録商標）、エフディクス（登録商標）、エリガード ^{T M}、E
 l l e n c e ^{T M}、エロキサチン ^{T M}、E l s p a r（登録商標）、E m c y t（登録商
 標）、エビルピシン、エポエチンアルファ、エルピタックス、エルロチニブ、エルウィニ
 ア L - アスパラギナーゼ、エストラムスチン、エチオール、エトボフォス（登録商標）
 、エトボシド、リン酸エトボシド、ユーレキシ（登録商標）、エベロリムス、エビスタ
 （登録商標）、エキセメスタン、フェアストン（登録商標）、フェソロデックス（登録商
 標）、フェマーラ（登録商標）、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラ（登録
 商標）、フルダラピン、フルオロプレックス（登録商標）、フルオロウラシル、フルオロ
 ウラシル（クリーム）、フルオキシメステロン、フルタミド、フォリン酸、F U D R（登
 録商標）、フルベストラント、G - C S F、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ
 オゾガマイシン、ジェムザール、グリベック ^{T M}、ギリアデル（登録商標）ウェファー、
 G M - C S F、ゴセレリン、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺
 激因子、ハロテスチン（登録商標）、ハーセプチン（登録商標）、ヘキサドロール、ヘキ
 サレン（登録商標）、ヘキサメチルメラミン、H M M、ハイカムチン（登録商標）、ハイ
 ドレア（登録商標）、ヒドロコルチゾン酢酸エステル（登録商標）、ヒドロコルチゾン、
 リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒド
 ロコルトン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イブリツモマブチウキセタン、イダマイ
 シン（登録商標）、イダルピシンアイフェックス（登録商標）、I F N - 、イホスフ
 アミド、I L - 1 1、I L - 2、メシル酸イマチニブ、イミダゾールカルボキサミド、イン
 ターフェロン - 2 b（P E G コンジュゲート）、インターロイ
 キン - 2、インターロイキン - 1 1、イントロン A（登録商標）（インターフェロン -
 2 b）、イレッサ（登録商標）、イリノテカン、イソトレチノイン、イキサベピロン、イ
 グゼンブラ ^{T M}、キドロラーゼ（登録商標）、ラナコルト（登録商標）、ラパチニブ、L
 - アスパラギナーゼ、L C R、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、リューケラ
 ン、リューカイン ^{T M}、ロイプロリド、ロイコクリスチン、ロイスタチン ^{T M}、リボソ
 ーム化 A r a - C、L i q u i d P r e d（登録商標）、ロムスチン、L - P A M、L -
 サルコリシン、リュープリン（登録商標）、リュープリンデポ（登録商標）、マチュレー
 ン（登録商標）、マキシデックス、メクロレタミン、塩酸メクロレタミン、メドラロン（
 登録商標）、メドロール（登録商標）、メゲース（登録商標）、メゲストロール、酢酸メ
 ゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メスネックス ^{T M}、メトトレ
 キサート、メトトレキサートナトリウム、メチルブレドニゾロン、メチコルテン（登録商
 標）、マイトマイシン、マイトマイシン - C、マイトキサントロン、M - ブレドニゾール
 （登録商標）、M T C、M T X、ムスタルゲン（登録商標）、ムスチン、マイトマイシン
 （登録商標）、マイレラン（登録商標）、ミロセル ^{T M}、マイロターグ（登録商標）、ナ
 ベルピン（登録商標）、ネララピン、ネオサル（登録商標）、ニューラスト ^{T M}、ニュー
 ーメガ（登録商標）、ニューボジェン（登録商標）、ネクサバール（登録商標）、ニラン

10

20

30

40

50

ドロン（登録商標）、ニロチニブ、ニルタミド、Nipent（登録商標）、ナイトロジェンマスタード、ノバルデックス（登録商標）、ノバントロン（登録商標）、Nplate、オクトレオチド、酢酸オクトレオチド、オフアツムマブ、オンコスパー（登録商標）、オンコピン（登録商標）、Ontak（登録商標）、OnxalTM、オプレルベキン、オラブレド（登録商標）、オラソン（登録商標）、オキサリプラチン、パクリタキセル、タンパク結合パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、パンレチン（登録商標）、パラプラチン（登録商標）、パゾパニブ、ペジアブレッド（登録商標）、PEGインターフェロン、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、PEGイントロンTM、PEGL-アスパラギナーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、フェニルアラニンマスタード、プラチノール（登録商標）、プラチノール-AQ（登録商標）、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、Prelone（登録商標）、プロカルバジン、PROCRIT（登録商標）、プロロイキン（登録商標）、カルムスチンインプラント含有プロリフェプロスパン20、Purinethol（登録商標）、ラロキシフェン、レブラミド（登録商標）、リウマトレックス（登録商標）、リツキサン（登録商標）、リツキシマブ、ロフェロン-A（登録商標）（インターフェロン-2a）、ロミプロスチム、ルベックス（登録商標）、塩酸ルビドマイシン、サンドスタチン（登録商標）、サンドスタチンLAR（登録商標）、サルグラモスチム、Solu-Cortef（登録商標）、ソル・メドロール（登録商標）、ソラフェニブ、SPRYCELTM、STI-571、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、スーテント（登録商標）、タモキシフェン、タルセバ（登録商標）、タルグレチン（登録商標）、タシグナ（登録商標）、タキソール（登録商標）、タキソテル（登録商標）、テモダール（登録商標）、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、TESPA、サリドマイド、サロミド（登録商標）、TheraCys（登録商標）、チオグアニン、チオグアニンタブロイド（登録商標）、チオホスフォアミド、Thioplex（登録商標）、チオテパ、TICE（登録商標）、Toposar（登録商標）、トボテカン、トレミフェン、トーリセル（登録商標）、トシツモマブ、トラスツズマブ、Treanda（登録商標）、トレチノイン、TrexallTM、トリセノックス（登録商標）、TSPA、TYKERB（登録商標）、VCR、ベクティビックスTM、Velban（登録商標）、ベルケード（登録商標）、ベプシド（登録商標）、ベサノイド（登録商標）、ViadurTM、ビダーザ（登録商標）、ピンブラスチン、硫酸ピンブラスチン、Vincasar Pfs（登録商標）、ピンクリスチン、ピノレルピン、酒石酸ピノレルピン、VLB、VM-26、ポリノスタット、ヴォトリエント、VP-16、Vumon（登録商標）、ゼローダ（登録商標）、ザノサル（登録商標）、ゼヴァリンTM、ザインカード（登録商標）、ゾラデックス（登録商標）、ゾレドロン酸、ゾリンザ、ゾメタ（登録商標）、または上記のいずれかの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0143】

ある種の実施形態において、2つ以上の治療薬の組み合わせを、本発明の化合物と共に投与してよい。ある種の実施形態において、3つ以上の治療薬の組み合わせを、本発明の化合物と投与してよい。

【0144】

本発明の阻害剤と組み合わせてよい作用物質の他の例としてはビタミン及び栄養補助食品、癌ワクチン、好中球減少症治療薬（例えばG-CSF、フィルグラスチム、レノグラスチム）、血小板減少症治療薬（例えば輸血、エリスロポエチン）、抗嘔吐薬（例えば5-HT₃受容体拮抗薬、ドーパミン拮抗薬、NK1受容体拮抗薬、ヒスタミン受容体拮抗薬、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、または抗コリン作用薬）、アリセプト（登録商標）及びエクセロン（登録商標）等のアルツハイマー病治療薬；レボドパノカルビドパ、エンタカボン、ロピニロール（ropinirole）、プラミベキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（trihexphenidyl）、及びアマンタジン等のパーキンソン病治療薬；インターフェロン（例えばアボネックス（登録商標）及びレピフ（登録商標））、コパキソン（登録商標）、並びにマイトキサントロン等

の多発性硬化症（MS）治療剤；アルブテロール及びシングレア（登録商標）等の喘息治療薬；ジブレキサ、リスパダール、セロクエル、及びハロペリドール等の統合失調症治療剤；コルチコステロイド、TNFブロッカー、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等の抗炎症剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド（cyclophosphamide）、アザチオプリン、及びスルファサラジン等の免疫調節薬及び免疫抑制剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネルブロッカー、リルゾール、及びパーキンソン病剤等の神経栄養因子；ブロッカー、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸薬、カルシウムチャネルブロッカー、スタチン、フィブラート、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤、及びナイアシン等の心臓血管疾患治療剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、及び抗ウイルス薬等の肝疾患治療剤；コルチコステロイド、抗白血病薬、及び成長因子等の血液疾患治療剤；グロブリン等の免疫不全疾患治療剤；並びにビグアニド（メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン）、チアゾリジンジオン（ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン）、スルホニル尿素（トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロパミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド）、メグリチニド（レパグリニド、ナテグリニド）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（ミグリトール、アカルボース）、インクレチンミメティック（エキセナチド、リラグルチド、タスポグルチド）、胃抑制ペプチド類似体、DPP-4阻害剤（ビルダグリプチン、シタグリプチン、サクサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン）、アミリン類似体（プラムリンチド）、並びにインスリン及びインスリン類似体等の抗糖尿病薬が挙げられるが、これらに限定されない。

【0145】

ある種の実施形態において、本発明の化合物、または製薬上許容できるその組成物は、アンチセンス剤、モノクローナルもしくはポリクローナル抗体またはsiRNA治療薬と組み合わせて投与される。

【0146】

これらの追加の作用物質は、本発明の化合物含有組成物と別々に、複数の投薬レジメンの一部として投与されてよい。別々に投与されるこれらの追加の作用物質に代えてまたはそれに加えて、これらの作用物質は単一組成物の本発明の化合物と共に混合した、単一投与形態の一部であってよい。複数の投薬レジメンの一部として投与される場合、2つの活性薬剤は同時に、逐次的に、または互いに期間内に（通常互いに5時間以内に）投与してよい。

【0147】

本発明で使用する場合、用語「組み合わせて」、「組み合わせた」及び関連する用語は、本発明にしたがった治療薬の同時投与または逐次投与を意味する。例えば、本発明の化合物は他の治療薬と、別々の単位投薬形態において同時にまたは連続的に、または単一投薬形態において共に投与されてよい。したがって、本発明は、式I、I-a、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、またはIXの化合物、追加の治療薬、及び製薬上許容できる担体、補助剤、またはビヒクルを含む単一の単位投薬形態を提供する。

【0148】

単一投与形態を作製するために担体材料と組み合わせられ得る、本発明の化合物及び追加の治療薬（上記の追加の治療薬を含むこれらの組成物中におけるもの）の量は共に、治療される宿主及び特定の投与方法に応じて変化する。好ましくは、本発明の組成物は、本発明物を0.01~100mg/kg体重/日の用量で投与することができるように配合されるべきである。

【0149】

追加の治療薬を含むこれらの組成物では、該追加の治療薬及び本発明の化合物は相乗的に作用し得る。したがって、かかる組成物中の追加の治療薬の量は、該追加の治療薬のみを利用する単剤療法に必要な量よりも少なくなる。かかる組成物において、用量が0.0

10

20

30

40

50

1 ~ 100 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 体重 / 日の追加の治療薬を投与することができる。

【0150】

本発明の組成物中に存在する追加の治療薬の量は、活性剤としてのみの該治療薬を含む組成物に通常投与される量よりも少ない。好ましくは、本明細書にて開示する組成物中の追加の治療薬の量は、治療活性剤としてのみの該作用物質を含む組成物中に通常存在する量の約50% ~ 100%の範囲で変動する。

【実施例】

【0151】

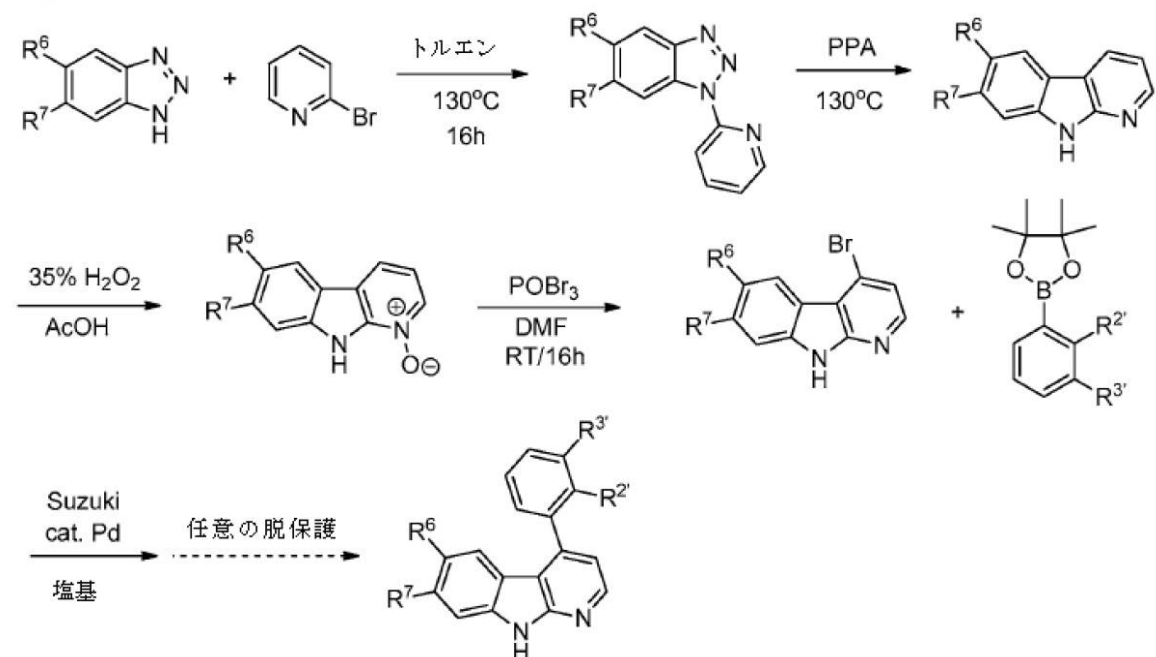
以下の実施例に示すように、ある種の代表的実施形態では、化合物は以下の一般的な手順に従って調製される。一般的な方法は本発明のある種の化合物の合成を示しているが、以下の一般的な方法、及び当業者に既知の他の方法は、本明細書に記載されるように、化合物並びにこれら各化合物のサブクラス及び化学種の全てに適用可能であると理解されよう。

【0152】

ある種の実施形態において、式I - aの化合物はスキーム1にて概略を述べた手順に従って調製される。

【化16】

スキーム1



【0153】

$R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ の特定の場合の官能基の性質に応じて、鈴木カップリング工程前に、当該技術分野において既知の標準的な手順に従って、これらの置換基の官能基を保護基により修飾し、任意に脱保護工程を使用し、鈴木カップリングの後でこれらの保護基を除去した。いくつかの実施形態では、置換基 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ 上の第一級アミン官能基をカップリング工程前に保護してよく、それにより修飾基 $R^{2'}-P$ 及び $R^{3'}-P$ をそれぞれ形成し、式中、 P は第一級アミンに好適な保護基である。いくつかの実施形態では、保護基 P はカルバミン酸塩（例えば Cbz 、 BOC 、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル）である。いくつかの実施形態では、保護基 P は BOC (t -ブトキシカルボニル) 基である。かかる第一級アミン保護基の導入及び除去方法は、“*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*” Wuts PGM, Greene, TW, 4th Ed., 2006, Wiley-Interscienceにより例示されるように、当該技術分野において周知であり、その全体が参考として本明細書に組み込まれている。ある種の実施形態において、本発明の化合

物及びその合成中間体を、当業者に既知の方法に従って調製してよい。当業者は、式 I の化合物は追加の置換基 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 R^5 、及び R^8 を有し、上述の式 I - a に類似の手順で調製してよいことを理解するであろう。

【0154】

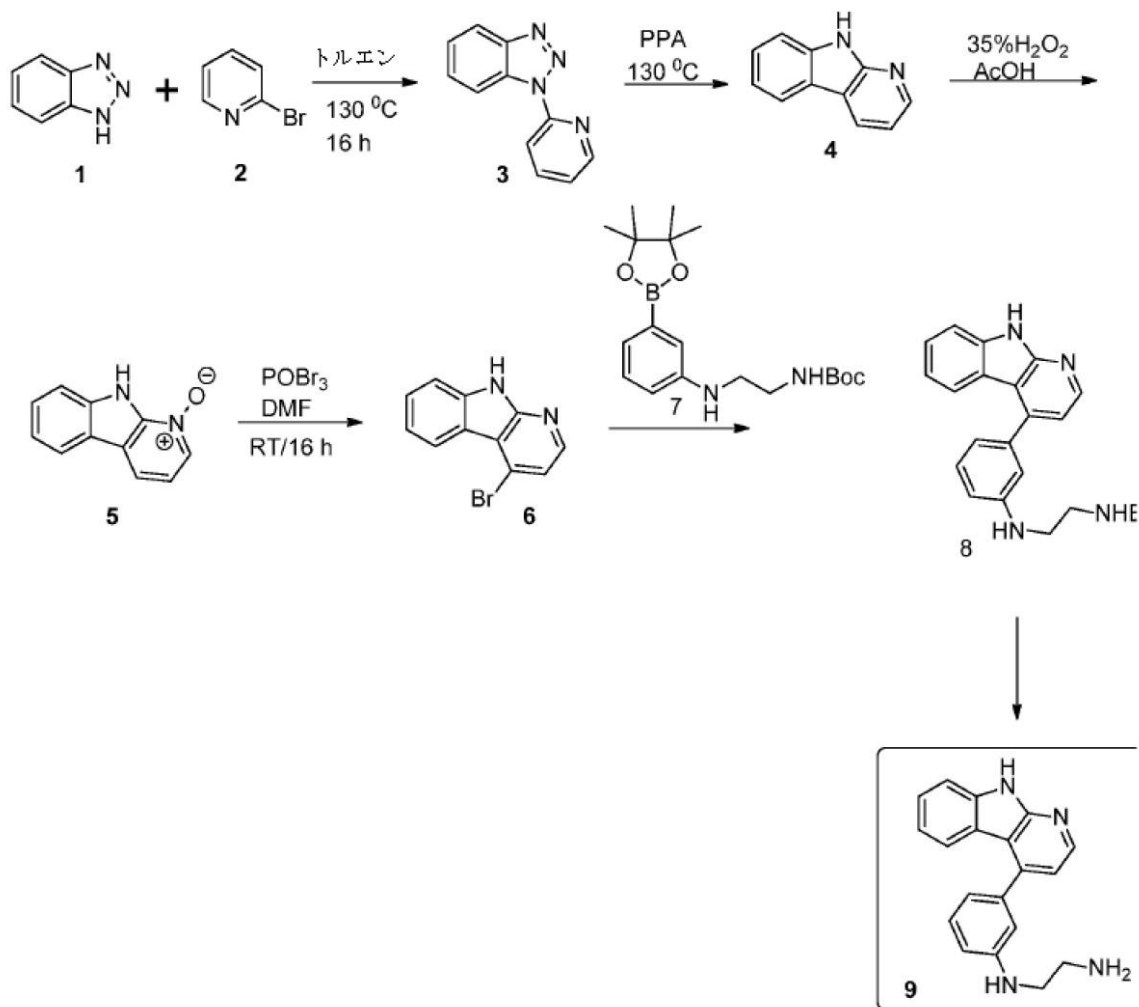
以下の実施例では、本発明に関する構造体の調製に使用する方法を説明する。これらの実施例を通して、反応の実施及び反応生成物の精製に、ある種の装置、HPLCカラム及び溶媒系を使用した。したがって、Anton Paar、Monowave 300マイクロ波反応器を使用して、マイクロ波反応を行った。Discovery C-18カラム (50×21.2 mm、5 μ) を装着した Shimadzu [Prominence LC-20AP] を使用して、以下の方法を用いて分取HPLC精製を行った：溶媒 A = アセトニトリル、溶媒 B = 水；勾配 = 流速 10 mL / 分で 20 分間、溶媒 B 95 % から溶媒 B 10 %。SHIMPAK、XR ODS-II カラム (50×2 mm) を装着した Shimadzu [LCMS-2020] を使用して、以下の方法を用いて分析LCMSデータを得た。流速 = 0.2 mL / 分、溶媒 A = アセトニトリル、溶媒 B = 0.1 % の TFA 水溶液；勾配 = 初期、10 分間溶媒 B 95 % から溶媒 B 10 %、その後更に 10 分間、溶媒 B 10 %。

(実施例 1)

【0155】

化合物 9 (I - 7) の代表的な調製手順が以下に続く。

【化 17】



【0156】

1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (3) の合成

【0157】

トルエン (160 mL) 中の 1H - ベンゾ - [1, 2, 3] トリアゾール (1, 40 g、335 mmol) 及び 2 - ブロモピリジン (2, 105 g、671 mmol) の懸濁液を 18 時間還流状態にて加熱した後、反応混合物を EtOAc (1 L) 中へと注いだ。KOH 水溶液 (10%、85 mL) を添加して得られた白色固体沈殿物を溶解した。相分離し、有機層を (10%、2 × 250 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過及び濃縮し乾燥させた。単離固体を CH₃OH から再結晶させ、収率 62% で化合物 3 を得た。; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 8.65 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.33 (m, 1H); 質量 (m/z): 197.2 (M+H)。

10

【0158】

9H - ピリド [2, 3 - b] インドール (4) の合成:

【0159】

160 に予め加熱したポリリン酸 (160 g) に、化合物 3 (40 g, 203 mmol) を添加した。ガスの発生が終了後、H₂O (900 mL) を添加し、NaOH 水溶液 (10 M) を添加することにより、溶液の pH を > 10 に調節した。混合物を次いで、反応塊が完全に懸濁するまで 50 で超音波分解した。懸濁液を H₂O (500 mL) 内へと注ぎ、室温まで冷却した。20 分後、得られた固体を濾過により収集し、H₂O (2 × 150 mL) で洗浄して真空下にて乾燥させ、収率 35% で粗化合物 4 を得た。; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm: 11.72 (br, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, 1H); 質量 (m/z): 169.2 (M+H)

20

【0160】

9H - ピリド [2, 3 - b] インドール 1 - オキシド (5) の合成:

【0161】

H₂O₂ 水溶液 (35%、2.8 g、83 mmol) を、CH₃COOH (17 mL) 中の粗化合物 4 (2 g、11.9 mmol) の溶液に滴加した。反応混合物を 4 時間還流させた。追加の H₂O₂ 水溶液 (35%、1 mL) を滴加し、更に 2 時間還流を続けた。次いで溶媒を真空下にて除去し、飽和 K₂CO₃ 水溶液による処理で、油性残留物の pH を 8 に調節した。得られた溶液を一晩攪拌した。得られた固体を濾過により収集し、H₂O で洗浄して下にて (dried under) 乾燥させ収率 67% で化合物 5 を得た。; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm: 12.58 (br, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.20 (dd, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.23 (t, 1H); 質量 (m/z): 185.2 (M+H)。

30

【0162】

4 - ブロモ - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール (6) の合成:

【0163】

無水 DMF (10 mL) 中の化合物 5 (1 g、5.5 mmol) の懸濁液を 0 まで冷却し、攪拌しながら POBr₃ (3.66 g、12.8 mmol) を滴加した。反応物 (reaction) を室温にて 24 時間攪拌し、次いで H₂O (20 mL) 中に注ぎ込んだ。0 ~ 5 まで冷却した後、KOH 水溶液 (10%) で溶液の pH を 8 ~ 10 に調節した。更に 15 分間攪拌した後、得られた沈殿物を濾過により収集し、H₂O 15 mL で洗浄して真空下にて乾燥させた。粗製材料をシリカゲル上 (ヘキサン中の EtOAc 20%) で精製し、収率 50% で化合物 6 を得た。; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm: 12.19 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.32 (m, 1H)。質量 (m/z): 247.2 (M+H)。

40

【0164】

50

tert ブチル 2 - (3 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) フェニルアミノ) エチルカルバメート (8) の合成 :

【 0 1 6 5 】

化合物 6 (2 5 0 m g 、 1 . 0 1 m m o l) 、 ボロン酸エステル 7 (5 5 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l) 、 炭酸ナトリウム水溶液 (2 . 0 M 、 1 m L 、 2 . 0 m m o l) およびジオキサン (4 m L) の溶液を窒素パージし、Pd (PPh₃)₄ (5 8 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を添加した。得られた混合物を 1 4 0 °C で 4 5 分間、マイクロ波反応器内で撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を水中 (3 0 m L) に注ぎ、EtOAc (2 × 5 0 m L) で洗浄した。一体化した有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上 (ヘキサン中の EtOAc 4 0 %) で精製し、収率 4 0 % で化合物 8 を得た。質量 (m / z) : 4 0 3 . 4 (M + H) 。

10

【 0 1 6 6 】

N 1 - (3 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) フェニル) エタン - 1 , 2 - ジアミン (9 、 化合物 I - 7) の合成 :

【 0 1 6 7 】

無水ジクロロメタン (3 m L) 中の化合物 8 (1 0 0 m g 、 0 . 2 m m o l) の懸濁液にトリフルオロ酢酸 (1 1 4 m g 、 1 . 0 m m o l) を滴加した。室温にて 2 時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、1 1 0 m g の化合物 9 を得た。本材料を MeOH (4 m L) 中で脱塩樹脂 (MP - 炭酸塩、1 5 0 m g) と共に 2 時間撹拌した。樹脂を濾過により除去し、濾液を濃縮して乾燥させた。分取 HPLC による残留物の精製により、純粋化合物 9 (2 2 m g (収率 3 0 %) を得た。) 。 ; ¹HNMR (5 0 0 M H z , DMSO - d₆) ppm : 1 1 . 9 (br , 1 H) , 8 . 4 1 (d , 1 H) , 7 . 8 (br , 2 H) , 7 . 6 4 (d , 1 H) , 7 . 4 9 (d , 1 H) , 7 . 3 9 (t , 1 H) , 7 . 3 3 (m , 1 H) , 7 . 0 4 (m , 2 H) , 6 . 7 8 - 6 . 8 5 (m , 3 H) , 6 . 0 (br , 1 H) , 3 . 2 5 (t , 2 H) , 2 . 9 7 (t , 2 H) 。 質量 (m / z) : 3 0 3 . 2 (M + H) 。 純度 : HPLC により 9 8 . 4 % 。

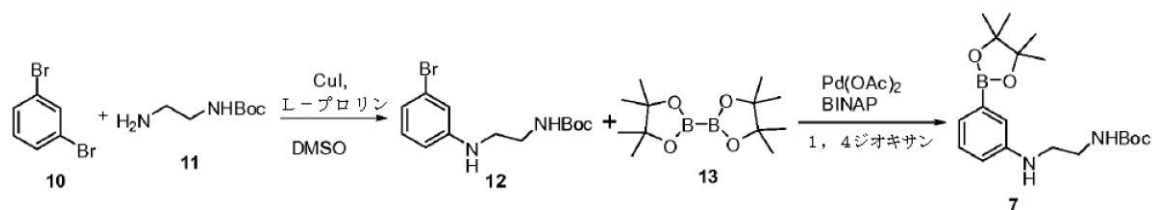
20

【 0 1 6 8 】

tert ブチル 2 - (3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニルアミノ) - エチルカルバメート (7) の合成 :

【 化 1 8 】

30



【 0 1 6 9 】

tert ブチル 2 - (3 - ブロモフェニルアミノ) エチルカルバメート (1 2) の合成 :

【 0 1 7 0 】

40

DMSO (2 0 m L) 中の 1 , 3 - ジブロモベンゼン 1 0 (2 . 2 g 、 9 . 3 6 m m o l) 、 tert ブチル 2 - アミノエチルカルバメート 1 1 (1 g 、 6 . 2 m m o l) 、 CuI (2 3 7 m g 、 1 . 2 m m o l) 、 L - プロリン (2 1 5 m g 、 1 . 8 m m o l) 及び炭酸カリウム (1 . 7 g 、 1 2 . 4 m m o l) の混合物を窒素下に配置し、9 0 °C で 1 4 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下にて濃縮して乾燥させた。得られた残留物を酢酸エチル (1 0 0 m L) 中に溶解させ、水 (2 × 2 5 m L) で洗浄し、食塩水 (2 × 2 5 m L) で洗浄した。無水 Na₂SO₄ 上で乾燥後、有機相を濾過し、濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル上 (3 0 % EtOAc / ヘキサン) で精製し、化合物 1 2 (1 g 、 収率 5 0 %) を茶色固体として得た。 ; ¹HNMR (5 0 0 M H z , CDCl₃) ppm : 7 . 0 0 (t , 1 H) , 6 . 8 1 (d , 1 H) , 6 . 7 2 (s , 1

50

H), 6.51 (d, 1H), 4.75 (br, 1H), 4.2 (br, 1H), 3.35 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 1.45 (s, 9H). 質量 (m/z): 315.1 及び 317.1.

【0171】

tert-ブチル 2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルアミノ)-エチルカルバメート (7) の合成:

【0172】

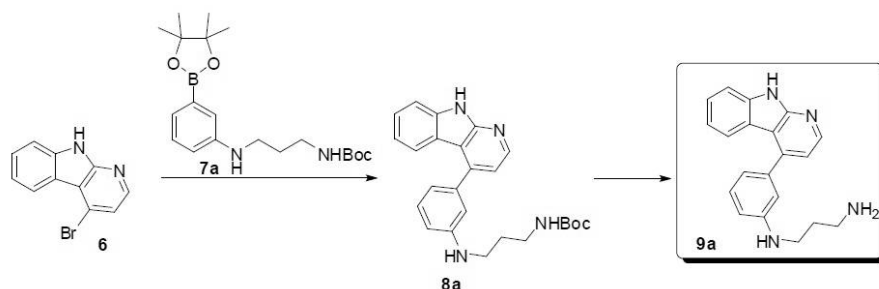
ジオキサ (20 mL) 中の tert-ブチル 2-(3-ブromoフェニルアミノ)エチルカルバメート 12 (1 g、3.17 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン 13 (1.2 g、4.76 mmol)、酢酸パラジウム (II) (50 mg、0.2 mmol)、BINAP (100 mg、0.15 mmol) 及び炭酸セシウム (2 g、6.3 mmol) の混合物を窒素下にて 14 時間、90 で撹拌した。室温まで冷却した後、混合物をセライトに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮して乾燥させ、精製せずに用いた粗化合物 7 (1.2 g) を得た。質量 (m/z): 363.3 (M+H)。

(実施例 2)

【0173】

N1-(3-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)フェニル)プロパン-1,3-ジアミン (9a、化合物 I-8) の合成:

【化19】



【0174】

化合物 8 及び化合物 9 の調製のために記載した手順に従い、化合物 6 及び 7a から化合物 8a 及び 9a を調製した。

【0175】

tert-ブチル 2-(3-(9H-ピリド[2,3-b]-4-イル)フェニルアミノ)カルバミン酸プロピル (8a) の合成:

【0176】

化合物 6 (100 mg、0.405 mmol)、化合物 7a (228 mg、0.60 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (23 mg、0.025 mmol) 並びに比例したモル当量の炭酸ナトリウム水溶液及びジオキサを使用し、化合物 8 (実施例 1) の手順に従って化合物 8a を調製した。化合物 8a 80 mg (収率 47%) を単離した。質量 (m/z): 417.4 (M+H)。純度: HPLC により 98.2%。

【0177】

N1-(3-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)フェニル)プロパン-1,2-ジアミン (9a、化合物 I-8) の合成:

【0178】

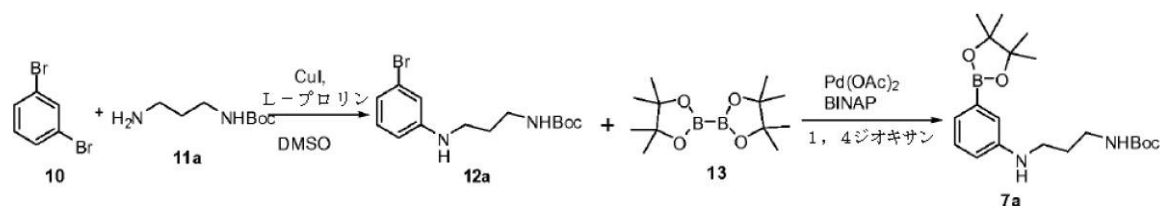
化合物 8a (80 mg、0.19 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (109 mg、0.95 mmol) を使用し、化合物 9 (実施例 1) の手順に従って化合物 9a を調製した。化合物 9a 12 mg (収率 20%) を単離した。; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.91 (br, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.7 (br, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.94 (br, 1H), 3.31 (t, 2H), 2.90 (t, 2H)

), 1.83 - 1.85 (m, 2H). 質量 (m/z): 317.3 (M + H).

【0179】

tert - ブチル 3 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニルアミノ) - プロピルカルバメート (7a) の合成:

【化20】



10

【0180】

化合物 12 及び化合物 7 の調製のために記載した手順に従い、1, 3 - ジブロモベンゼン 10 及び好適なモノ - Boc 保護ジアミン 11a から、化合物 12a 及び 7a を調製した。

【0181】

化合物 10 の化合物 12a への転化

【0182】

化合物 11a (350 mg、2.96 mmol) 及び比例したモル当量の化合物 10、CuI、L - プロリン、炭酸カリウム及び DMSO を使用して、化合物 12 の手順 (実施例 1) に従って化合物 12a を調製した。化合物 12a を収率 25% で単離した。; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm: 6.99 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.22 (d, 2H), 3.15 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). 質量 (m/z): 329.1、331.1。

20

【0183】

化合物 12a の化合物 7a への転化:

【0184】

ジオキサン (20 mL) 中の 12a (1 g、3.03 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン 13 (1.15 g、4.55 mmol)、酢酸パラジウム (II) (50 mg、0.2 mmol)、BINAP (100 mg、0.15 mmol) 及び炭酸セシウム (1.98 g、6.07 mmol) を使用して、化合物 7 の手順 (実施例 1) に従って、化合物 7a を調製した。粗化合物 7a (1.25 g) を精製せずに使用した。質量 (m/z): 377.3 (M + H)。

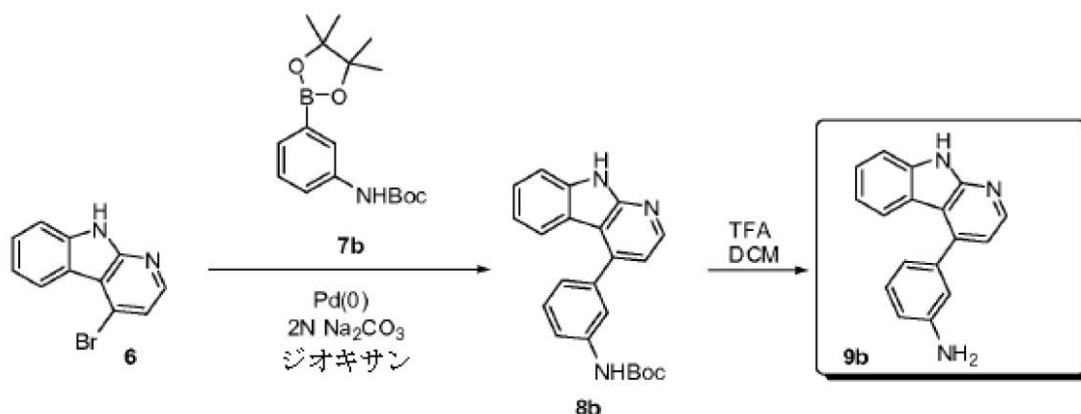
30

(実施例 3)

【0185】

3 - (9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 4 - イル) アニリン (9b、化合物 I - 6) の合成:

【化 2 1】



10

【 0 1 8 6 】

化合物 8 及び 9 の調製のために記載した手順に従い、6 及び化合物 7 b から化合物 8 b 及び 9 b を調製した。

【 0 1 8 7 】

化合物 6 の化合物 8 b への転化

【 0 1 8 8 】

化合物 6 (100 mg、0.405 mmol)、化合物 7 b (194 mg、0.60 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (23 mg、0.025 mmol) 並びに比例したモル当量の炭酸ナトリウム水溶液及びジオキサンを使用して、化合物 8 の手順(実施例 1)に従って、化合物 8 b を調製した。化合物 8 b 67 mg (収率 46%) を単離した。質量(m/z): 360.4 (M+H)。純度: HPLC により 97.12%。

20

【 0 1 8 9 】

化合物 8 b の化合物 9 b (I - 6) への転化

【 0 1 9 0 】

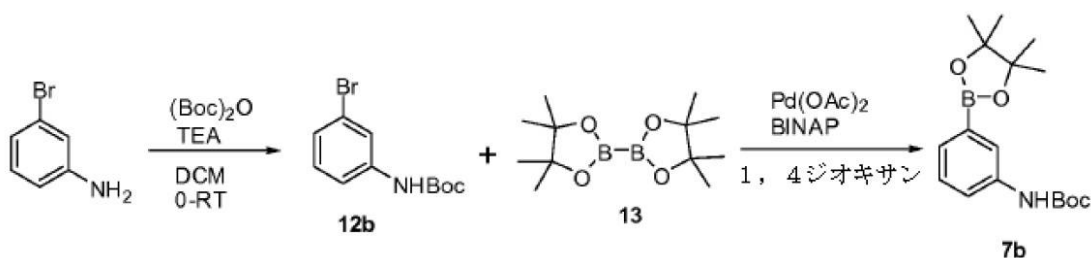
化合物 8 b (67 mg、0.18 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (106 mg、0.90 mmol) を使用して、化合物 9 の手順(実施例 1)に従って、化合物 9 b を調製した。化合物 9 b 22 mg (収率 45%) を単離した。; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.89 (br, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.30 (br, 2H)。質量(m/z): 260.3 (M+H)。

30

【 0 1 9 1 】

tert - ブチル 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニルカルバメート (7 b) の合成:

【化 2 2】



40

【 0 1 9 2 】

tert - ブチル 3 - プロモフェニルカルバメート (12 b) の合成:

【 0 1 9 3 】

ジクロロメタン (5 mL) 中の 3 - プロモアニリン (300 mg、1.7 mmol) の溶液 (0) にトリエチルアミン (3.4 mL、0.47 mmol、2.0 eq.) を添

50

加した。5～10分間攪拌した後、ジ-tert-ブチルジカーボネート(452mg、2mol、1.2eq.)をゆっくりと添加し、反応物(reaction)を室温にて12時間攪拌した。反応物(reaction)を次いで濃縮して乾燥させ、残留物をシリカゲル(5% EtOAc/ヘキサン)上で精製し、化合物12b(272mg、収率60%)を得た。); ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) PPM: 7.65(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.11-7.13(m, 2H), 6.51(br, 1H), 1.46(s, 9H)。

【0194】

化合物12bの化合物7bへの転化:

【0195】

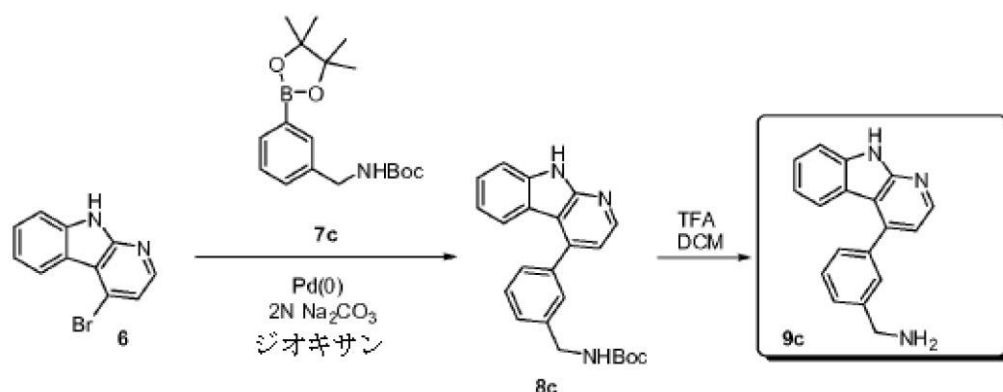
化合物12b(200mg)及び比例したモル当量の化合物13、酢酸パラジウム(II)、BINAP、炭酸セシウム及びジオキサンを使用して、化合物7の手順(実施例1)に従って、化合物7bを調製した。粗製物7b 300mgを単離し、精製せずに使用した。

(実施例4)

【0196】

(3-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)フェニル)メタンアミン(9c、化合物I-3)の合成:

【化23】



【0197】

化合物8及び9の調製のために記載した手順に従い、化合物8c及び9cを、化合物6及び化合物7cから調製した。

【0198】

化合物6の化合物8cへの転化:

【0199】

化合物6(100mg、0.405mmol)、化合物7c(199mg、0.60mmol)、Pd(PPh₃)₄(23mg、0.025mmol)並びに比例したモル当量の炭酸ナトリウム水溶液及びジオキサンを使用して、化合物8の手順(実施例1)に従って、化合物8cを調製した。化合物8c 75mg(収率50%)を単離した。質量(m/z): 374.4(M+H)。純度: HPLCにより95.5%。

【0200】

化合物8cの化合物9c(I-3)への転化:

【0201】

化合物8c(75mg、0.2mmol)及びトリフルオロ酢酸(118mg、0.9mmol)を使用して、化合物9の手順(実施例1)に従って、化合物9cを調製した。

化合物9a 12mg(収率20%)を単離した。; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) PPM: 11.89(br, 1H), 8.48(d, 1H), 7.77(s, 1H), 7.65-7.68(m, 3H), 7.53(dd, 2H), 7.42(t,

10

20

30

40

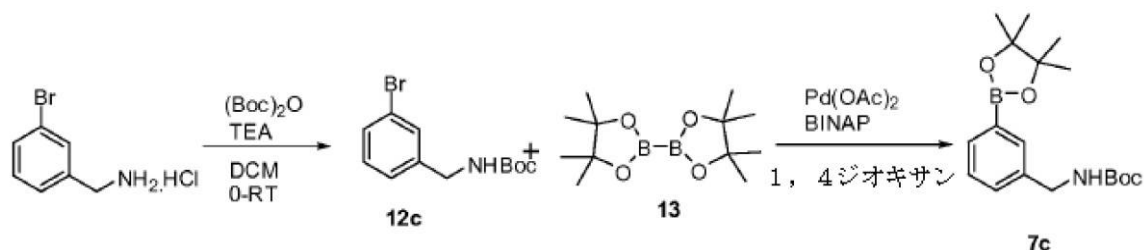
50

1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 4.12 (s, 2 H). 質量 (m/z): 274.3 (M+H).

【0202】

tert-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバメート(7c)の合成:

【化24】



10

【0203】

化合物 12b 及び化合物 7b の調製のために記載した手順に従い、3-プロモベンジルアミン塩酸塩及び化合物 13 から、化合物 12c 及び 7c を調製した。

【0204】

tert-ブチル 3-プロモベンジルカルバメート(12c)の合成:

【0205】

3-プロモベンジルアミン塩酸塩(125 mg, 0.56 mmol)並びに比例したモル当量のジクロロメタン、トリエチルアミン及びジ-tert-ブチルジカーボネートを使用して、化合物 12b の手順(実施例 3)に従って、化合物 12c を調製した。化合物 12c 98 mg (収率 60%)を単離した。

20

【0206】

12c の 7c への転化:

【0207】

化合物 12c (90 mg) 並びに比例したモル当量の化合物 13、酢酸パラジウム(II)、BINAP、炭酸セシウム及びジオキサンを使用して、化合物 7 の手順(実施例 1)に従って、化合物 7c を調製した。粗製物 7c 199 mg を単離し、精製せずに使用した。

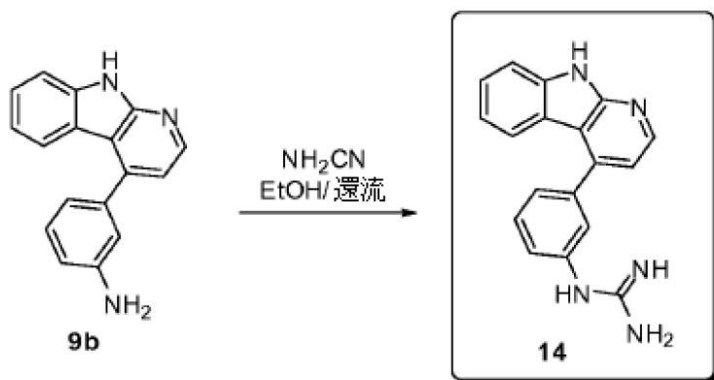
30

(実施例 5)

【0208】

1-(3-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)フェニル)グアニジン(14、化合物 I-4)の合成:

【化25】



40

【0209】

エタノール(2 mL)中の 9b (30 mg, 0.115 mmol)の溶液へ NH₂CN (29 mg, 6 eq.) を添加した。混合物を 2 日間還流した後、揮発物を減圧下で除去した。得られた粗残留物を水中に溶解させ、2 N の NaOH 水溶液を使用して pH を約 1

50

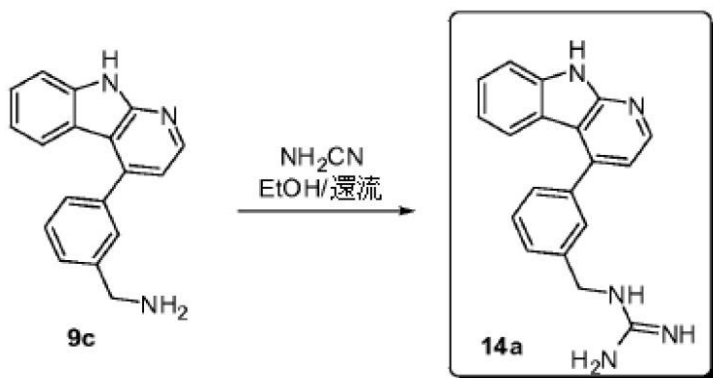
0 に調節した。水性混合物を EtOAc (5 mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して分取 HPLC により精製し、化合物 14 (4 mg、収率 12%) を黄色固体として得た。質量 (m/z): 302.3 ($M+H$)。純度: HPLC により 90.05%。

(実施例 6)

【0210】

1 - (3 - (9H - ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)ベンジル)グアニジン (14a、化合物 I - 5) の合成:

【化26】



10

20

【0211】

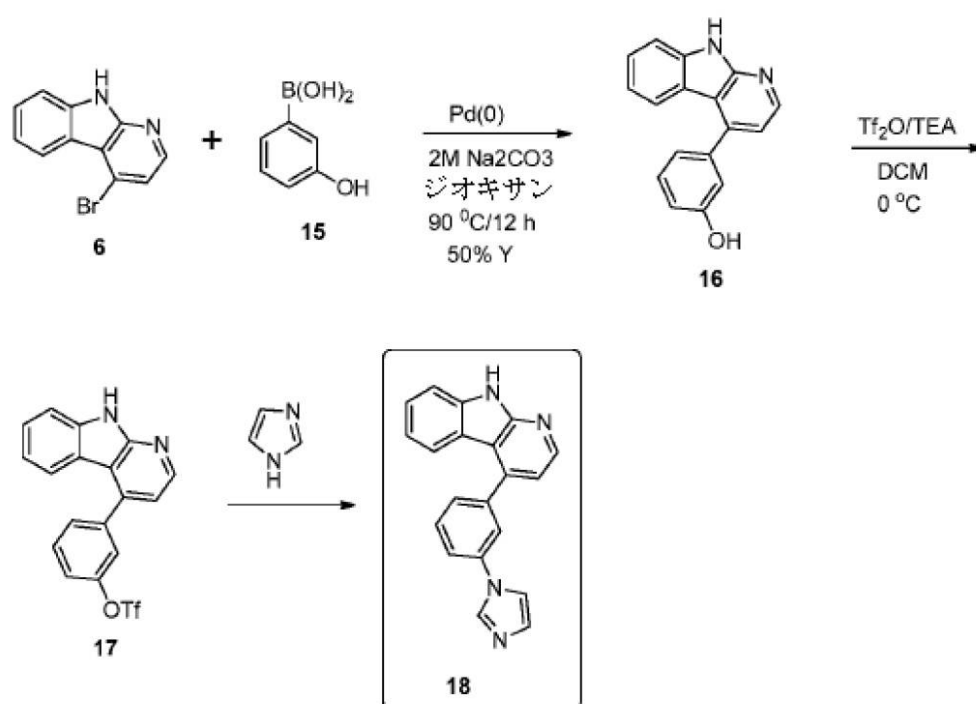
化合物 9c (40 mg、0.146 mmol) 及び NH_2CN (35 mg、6 eq.) を使用して、化合物 14 の調製 (実施例 5) に従って、化合物 14a を調製した。化合物 14a 4 mg (収率 8.6%) を単離した。質量 (m/z): 316.4 ($M+H$)。純度: HPLC により 98.1%。

(実施例 7)

【0212】

化合物 18 (I - 2) の合成:

【化27】



30

40

【0213】

化合物 16 の合成:

50

【0214】

ジオキサン(4 mL)中の化合物6(250 mg、1.01 mmol)、3-ヒドロキシフェニルボロン酸15(167 mg、1.2 mmol)及び炭酸ナトリウム水溶液(2 M、1 mL、2.0 mmol)の溶液を窒素パージした。Pd(PPh₃)₄(58 mg、0.05 mmol)を添加し、得られた混合物を90 °Cで5時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を水中(30 mL)に注ぎ、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。一体化した有機相をNa₂SO₄上で乾燥させて濾過し、濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル(40% EtOAc/ヘキサン)上で精製し、化合物16(収率50%)を得た。; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.89(br, 1H), 9.68(br, 1H), 8.42(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.39(m, 2H), 7.04(m, 4H), 6.92(d, 1H). 質量(m/z): 261.3(M+H)。

10

【0215】

3-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(17)の合成:

【0216】

ジクロロメタン(5 mL)中の化合物16(200 mg、0.7 mmol)の溶液(0 °C)に、トリエチルアミン(0.26 mL、1.9 mmol)を添加した。5~10分撹拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.2 mL、1.5 mmol)を滴加した。室温にて2時間撹拌を続けた後、反応物(reaction)を濃縮して乾燥させ、残留物をシリカゲル(20% EtOAc/ヘキサン)上で精製し、化合物17(150 mg、収率33%)を得た。質量(m/z): 393.3(M+H)。

20

【0217】

4-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル-9H-ピリド[2,3-b]インドール(18、I-2)の合成:

【0218】

THF(4 mL)中の化合物17(150 mg、0.38 mmol)、イミダゾール(77 mg、1.14 mmol)、酢酸パラジウム(II)(9 mg、10 mol%)、BINAP(24 mg、10 mol%)及び炭酸セシウム(250 mg、0.76 mmol)の混合物を150 °Cにて45分間、マイクロ波反応器内で撹拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトパッドをEtOAcで洗浄した。混ぜ合わせた濾液を濃縮して乾燥させ、粗生成物を分取HPLCにより精製して化合物18(7 mg、収率5.8%)をオフホワイト固体として得た。質量(m/z): 311.2(M+H)。純度: HPLCにより99.2%。

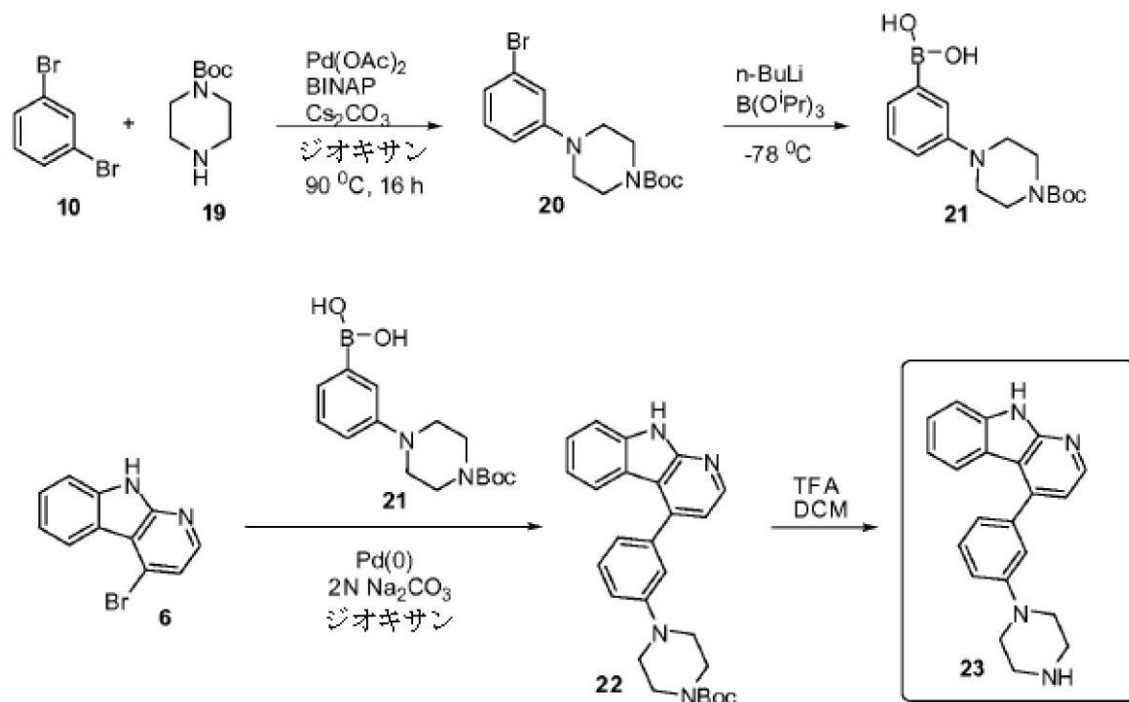
30

(実施例8)

【0219】

化合物23(I-1)の合成:

【化 2 8】



【0220】

tert - ブチル 4 - (3 - ブロモフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (20) の合成 :

【0221】

ジオキサン (25 mL) 中の 1, 3 - ジブロモベンゼン 10 (1.5 g、6.35 mmol)、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート 19 (1.18 g、6.35 mmol)、酢酸パラジウム (II) (14 mg、0.06 mmol)、BINAP (79 mg、0.12 mmol) 及び炭酸セシウム (4 g、12.7 mmol) を窒素下にて 90 で 16 時間撹拌した。

混合物をセライトに通して濾過し、セライトパッドを EtOAc で洗浄した。混ぜ合わせた濾液を濃縮して乾燥させ、粗生成物をシリカゲル (5% EtOAc / ヘキサン) 上で精製して化合物 20 (500 mg、収率 23%) をオフホワイト固体として得た。; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm: 7.10 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.55 (t, 4H), 3.13 (t, 4H), 1.45 (s, 9H).

【0222】

3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルボロン酸 (21) の合成 :

【0223】

無水 THF (5 mL) 中の化合物 20 (500 mg、1.46 mmol) の溶液へ - 78 にて n - BuLi (THF に対して 2.5 M、0.05 mL、2.19 mmol) を滴加した。 - 78 にて 45 分間撹拌した後、ホウ酸トリイソプロピル (0.68 mL、2.93 mmol) を滴加した。 - 78 で 2 時間撹拌を続け、反応物 (reaction) を室温まで一晩暖めた。反応を NH_4Cl 飽和水溶液 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。一体化した有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル (5% MeOH / ジクロロメタ) 上で精製し、化合物 21 (150 mg、収率 33%) を得た。; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm: 7.10 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.55 (t, 4H), 3.13 (t, 4H), 1.45 (s, 9H). 質量 (m/z) : 307.3 (M + H).

【0224】

tert-ブチル 4-(3-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(22)の合成:

【0225】

化合物6(100mg、0.405mmol)、化合物21(148mg、0.48mmol)及びPd(PPh₃)₄(23mg、0.025mmol)を使用して、化合物16の手順(実施例7)に従って、化合物22を調製した。化合物22 90mg(収率52%)を単離した。; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.94(br, 1H), 8.45(d, 1H), 7.50-7.58(m, 3H), 7.42(t, 1H), 7.25(s, 1H), 7.19-7.21(m, 3H), 7.03(t, 1H), 3.20(t, 4H), 3.47(t, 4H), 1.41(s, 9H).

10

【0226】

4-(3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール(23、I-1)の合成:

【0227】

化合物22(75mg、0.2mmol)及びトリフルオロ酢酸(118mg、0.90mmol)を使用して、化合物9の手順(実施例1)に従って、化合物23を調製した。化合物23 12mg(収率20%)を単離した。; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.97(br, 1H), 8.87(b, 1H), 8.45(d, 1H), 7.54-7.58(m, 3H), 7.42(d, 1H), 7.25(s, 1H), 7.19-7.21(m, 3H), 7.03(t, 1H), 3.26(t, 4H), 3.37(t, 4H). 質量(m/z):

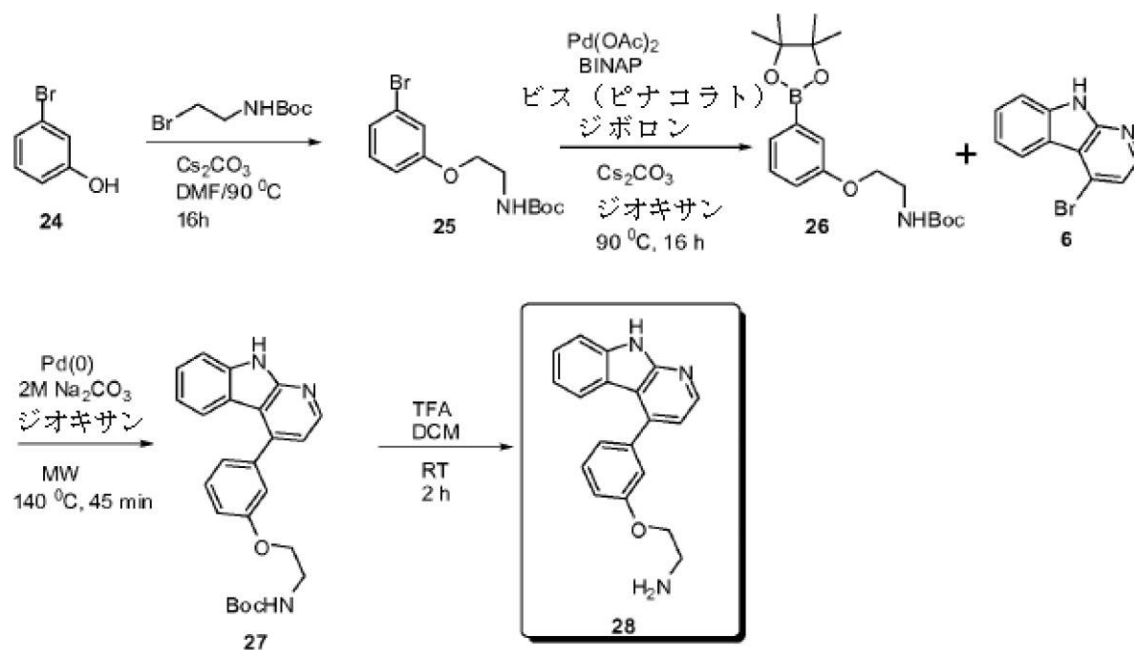
20

(実施例9)

【0228】

化合物28(I-9)の合成:

【化29】



30

40

【0229】

tert-ブチル 2-(3-ブロモフェノキシ)エチルカルバメート(25)の合成:

【0230】

DMF(5mL)中の3-ブロモフェノール24(200mg、1.15mmol)、tert-ブチル 2-ブロモエチルカルバメート(257mg、1.15mmol)及び炭酸セシウム(753mg、2.3mmol)の混合物を窒素下にて90で5時間攪拌

50

した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトパッドをDMF (3 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して乾燥させ、粗生成物をシリカゲル (20% EtOAc / ヘキサン) 上で精製し、化合物 25 を収率 60% で得た。; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) PPM: 7.05 - 7.19 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 5.0 (br, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0231】

tert - ブチル 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン 2 - イル) フェノキシ) エチルカルバメート (26) の合成:

【0232】

ジオキサン (20 mL) 中の tert - ブチル 2 - (3 - ブロモフェノキシ) エチルカルバメート 25 (300 mg, 0.94 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (360 mg, 1.42 mmol)、酢酸パラジウム (II) (12 mg, 0.05 mmol)、BINAP (22 mg, 0.03 mmol) 及び炭酸セシウム (590 mg, 1.8 mmol) の混合物を窒素下にて 90 で 16 時間撹拌した。混合物をセライトに通して濾過し、セライトパッドを EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮して乾燥させて粗化合物 26 を得、更に精製することなく次工程にて使用した。

【0233】

tert - ブチル 2 - (3 - (9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 4 - イル) フェノキシ) エチルカルバメート (27) の合成:

【0234】

ジオキサン (4 mL) 中の化合物 6 (100 mg, 0.40 mmol)、化合物 26 (220 mg, 0.60 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液 (2 M, 1 mL, 2.0 mmol) を窒素パージした。Pd (PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol) を添加して、得られた混合物をマイクロ波反応器内で 140 にて 45 分間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を水中 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。合一させた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、濃縮して乾燥させた。残留物をシリカゲル (40% EtOAc / ヘキサン) 上で精製し、化合物 27 (収率 50%) を得た。質量 (m/z): 404.4 (M + H)。

【0235】

2 - (3 - (9H - ピリド [2, 3 - b] - 4 - イル) フェノキシ) エタンアミン (28、化合物 I - 9) の合成:

【0236】

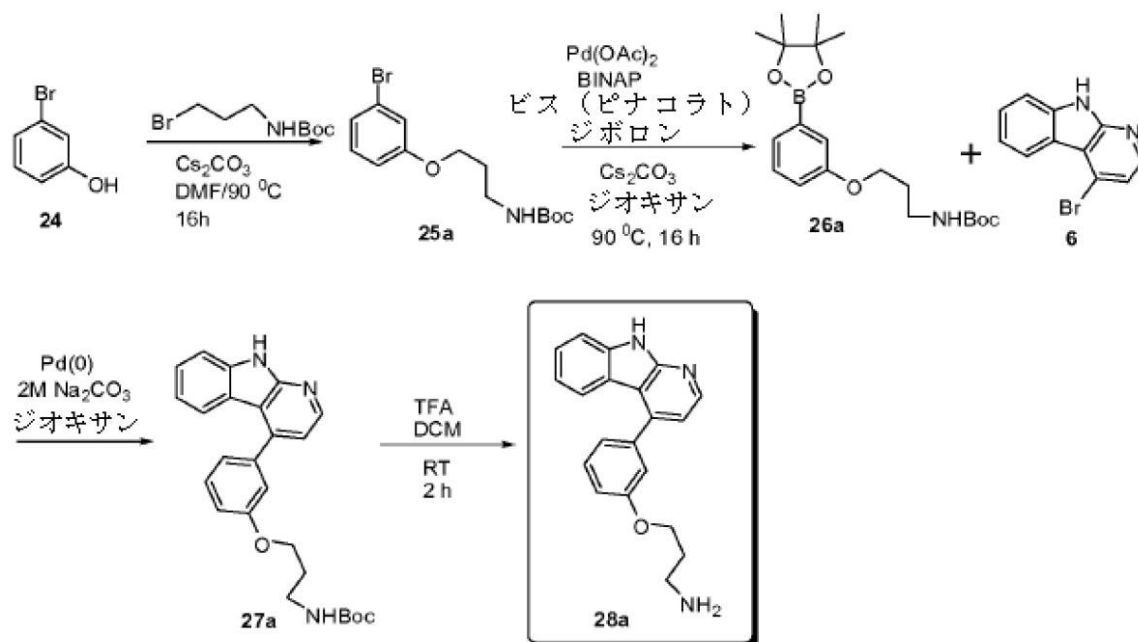
無水ジクロロメタン (3 mL) 中の化合物 27 (100 mg, 0.24 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (141 mg, 1.2 mmol) を滴加した。室温にて 2 時間撹拌した後、反応物 (reaction) を濃縮して乾燥させた。残留物を MeOH (5 mL) 中で MP - カーボネート樹脂 (150 mg) と 2 時間撹拌した。樹脂を濾過により除去した。濾液を濃縮して乾燥させ、残留物を分取 HPLC により精製し、化合物 28 (14 mg, 収率 18%) をオフホワイト固体として得た。); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d₆) PPM: 11.98 (br, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.98 (br, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.08 (d, 3H), 7.02 (t, 1H)。質量 (m/z): 304.3 (M + H)。

(実施例 10)

【0237】

化合物 28 a (I - 10) の合成:

【化 3 0】



10

【 0 2 3 8 】

20

化合物 25、26、27 及び 28 の調製のために記載した手順に従って、化合物 24 から化合物 28a を調製した。

【 0 2 3 9 】

tert - ブチル 3 - (3 - ブロモフェノキシ) プロピルカルバメート (25 a) の合成 :

【 0 2 4 0 】

化合物 24 (200 mg、1.15 mmol)、tert - ブチル 3 - ブロモプロピルカルバメート (273 mg、1.15 mmol)、 Cs_2CO_3 (753 mg、2.31 mmol) 及び DMF (5 mL) を使用して、化合物 25 の手順 (実施例 9) に従って、化合物 25a を調製した。化合物 25a 235 mg (収率 62%) を単離した。 ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) PPM : 7.05 - 7.19 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H), 4.7 (br, 1 H), 3.99 (t, 2 H), 3.31 (t, 2 H), 1.97 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H).

30

【 0 2 4 1 】

tert - ブチル 3 - (3 - (4,4,5,5 - テトラメチル 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) プロピルカルバメートの合成 :

【 0 2 4 2 】

ジオキサン (20 mL) 中の化合物 25a (300 mg、0.9 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (346 mg、1.36 mmol)、酢酸パラジウム (II) (12 mg、0.05 mmol)、BINAP (22 mg、0.03 mmol) 及び炭酸セシウム (590 mg、1.8 mmol) を使用して、化合物 26 の手順 (実施例 9) に従って、化合物 26a を調製した。粗化合物 26a (350 mg) を更に精製することなく、次工程にて使用した。

40

【 0 2 4 3 】

tert - ブチル 3 - (3 - (9H - ピリド [2,3 - b] インドール - 4 - イル) フェノキシ) プロピルカルバメート (27a) の合成 :

【 0 2 4 4 】

ジオキサン (4 mL) 中の化合物 6 (100 mg、0.40 mmol)、化合物 26a (229 mg、0.60 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、1 mL、2.0 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg、0.02 mmol) を使用して、化合物 27

50

の手順（実施例 9）に従って、化合物 27a を調製した。化合物 27a を収率 54% で単離した。質量 (m/z): 418.4 ($M+H$)。

【0245】

3-(3-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)フェノキシ)プロパン-1-アミン(28a、I-10)の合成:

【0246】

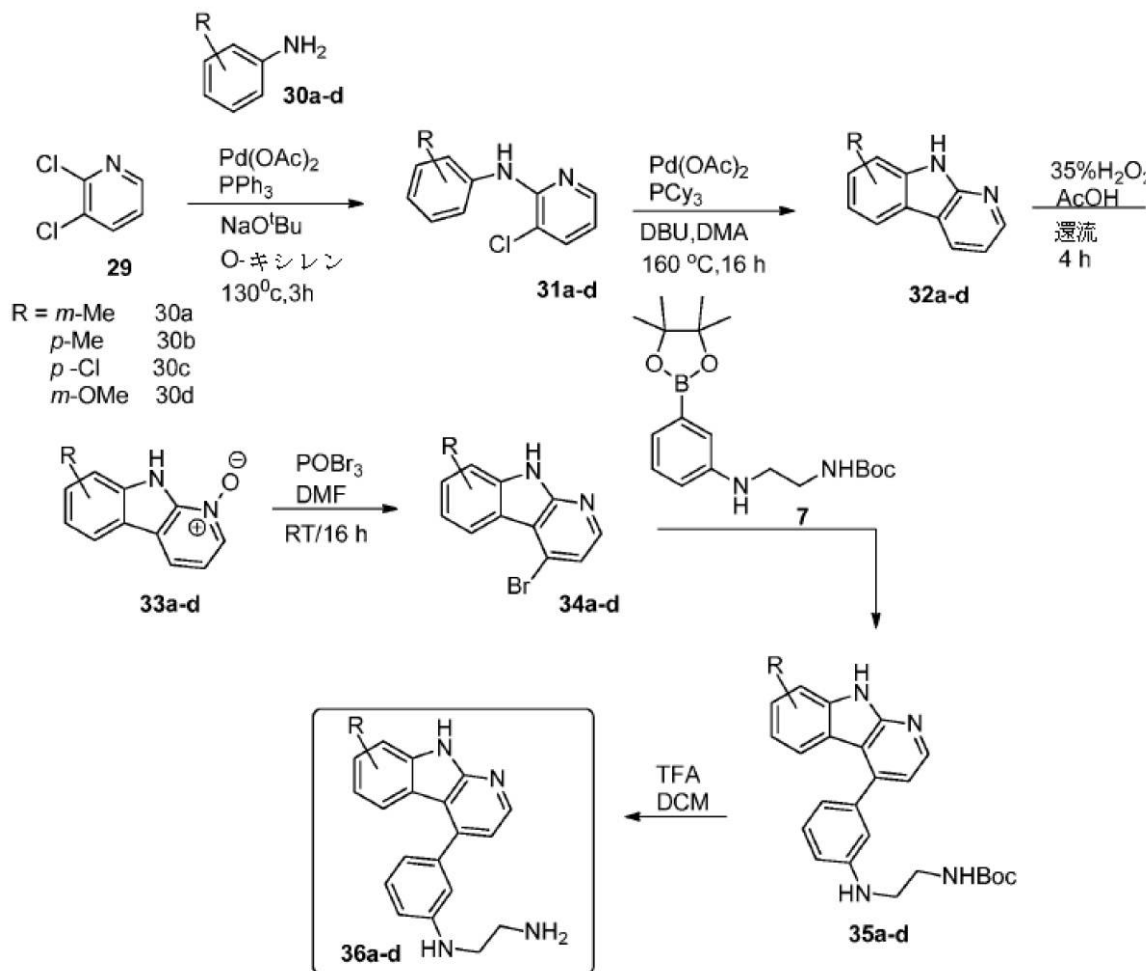
無水ジクロロメタン(3 mL)中の化合物 27a(100 mg、0.23 mmol)及びトリフルオロ酢酸(136 mg、1.2 mmol)を使用して、化合物 28 の手順（実施例 9）に従って、化合物 28a を調製した。粗生成物を分取 HPLC により精製し、化合物 28a(13 mg、収率 17%) をオフホワイト固体として得た。質量 (m/z): 318.3 ($M+H$)。純度: HPLC により 97.02%。; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) PPM: 11.97 (br, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.80 (br, 2H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.07 (dd, 2H), 7.02 (t, 1H); 4.12 (t, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.01 (t, 2H)。

(実施例 11)

【0247】

化合物 36a~d (I-11、I-13、I-14、I-12) の調製スキーム及び化合物 32a~d の調製の一般手順:

【化 31】



【0248】

化合物 32a~d (I-11、I-13、I-14、I-12) の合成の一般手順:

【0249】

o - キシレン (1 6 m L) 中の 2 , 3 - ジクロロピリジン 2 9 (1 g 、 6 . 7 6 m m o l) 、 アニリン 3 0 (7 . 4 3 m m o l) 、 P d (O A c) ₂ (9 8 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l) 、 P P h ₃ (1 9 8 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 及び N a O ^t B u (7 8 0 m g 、 1 . 2 m m o l) の混合物を 5 分間窒素パージし、窒素雰囲気下にて配置し、密閉したサンプルバイアル中で 1 3 0 ° にて 3 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、化合物 3 1 を得た。反応槽に P d (O A c) ₂ (9 8 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l) 、 P C y ₃ (2 0 0 m g 、 0 . 1 m m o l) 、 D B U (2 g 、 2 m m o l) 及びジメチルアセトアミド (1 6 m L) を添加した。反応混合物を 5 分間スパージングし、窒素雰囲気下にて配置し 1 6 0 ° にて 1 6 時間加熱した。反応混合物を濃縮して乾燥させた。残留物をエチルアセテート (2 × 2 0 0 m L) 中に溶解させた。混合物を水 (3 × 5 0 m L) 、次いで食塩水 (2 × 5 0 m L) で洗浄して、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過濃縮した。残留物をシリカゲル (7 0 % E t O A c / ヘキサン) 上で精製し、化合物 3 2 を得た。

10

(実施例 1 2)

【 0 2 5 0 】

7 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール (3 2 a 、 I - 1 1) の合成 :

【 0 2 5 1 】

3 - メチルアニリン (8 7 7 m g 、 7 . 4 3 m m o l) 3 0 a 並びに比例したモル当量の化合物 2 9 、 P d (O A c) ₂ 、 P P h ₃ 、 N a O ^t B u 及び o - キシレンを使用して、実施例 1 1 に従って化合物 3 2 a を調製した。引き続き実施例 1 1 に従って、比例したモル当量の P d (O A c) ₂ 、 P C y ₃ 、 D B U 及びジメチルアセトアミドを使用して、単離した粗化合物 3 1 a を化合物 3 2 a に転化した。化合物 3 2 a 4 8 0 m g (収率 4 0 %) を単離した。 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) P P M : 1 1 . 6 1 (b r , 1 H) , 8 . 4 1 (d d , 2 H) , 8 . 0 2 (d , 1 H) , 7 . 3 8 (s , 1 H) , 7 . 2 1 (d , 1 H) , 7 . 1 5 (d , 1 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) . 質量 (m / z) : 1 8 3 . 2 (M + H) .

20

【 0 2 5 2 】

7 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール 1 - オキシド (3 3 a) の合成 :

【 0 2 5 3 】

化合物 3 2 a (3 7 0 m g 、 2 . 0 2 m m o l) 並びに比例したモル当量の H ₂ O ₂ 水溶液 (3 5 %) 及び C H ₃ C O O H を使用して、化合物 5 の手順 (実施例 1) に従って、化合物 3 3 a を調製した。化合物 3 3 a 1 6 0 m g (収率 4 0 %) を単離した。質量 (m / z) : 1 9 9 . 2 (M + H) .

30

【 0 2 5 4 】

4 - ブロモ - 7 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール (3 4 a) の合成 :

【 0 2 5 5 】

化合物 3 3 a (1 5 5 m g 、 0 . 7 8 2 m m o l) 並びに比例したモル当量の無水 D M F 及び P O B r ₃ を使用して、化合物 6 の手順 (実施例 1) に従って、化合物 3 4 a を調製した。化合物 3 4 a 6 1 m g (収率 3 0 %) を単離した。質量 (m / z) : 2 6 1 . 1 、 2 6 3 . 1 .

【 0 2 5 6 】

t e r t - ブチル 3 - (7 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) フェネチルカルバメート (3 5 a) の合成 :

40

【 0 2 5 7 】

化合物 3 4 a (6 1 m g , 0 . 2 3 m m o l) 並びに比例したモル当量のボロン酸エステル 7 、炭酸ナトリウム水溶液 (2 . 0 M) 、ジオキサン及び P d (P P h ₃) ₄ を使用して、化合物 8 の手順 (実施例 1) に従って、化合物 3 5 a を調製した。化合物 3 5 a 4 9 m g (収率 5 0 %) を単離した。質量 (m / z) : 4 1 7 . 3 (M + H) . 2 - (3 - (7 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) フェニル) エタンアミン (3 6 a 、 I - 1 1) の合成 :

【 0 2 5 8 】

50

比例したモル当量のトリフルオロ酢酸及び無水ジクロロメタンにより処理することで、化合物 35 a (49 mg、0.117 mmol) から化合物 9 の手順 (実施例 1) に従って化合物 36 a を調製した。分取 HPLC による精製で、化合物 36 a 14 mg (収率 37%) を得た。; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) PPM: 11.89 (br, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.86 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.02 (br, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.40 (s, 3H). $^1\text{H NMR}$ D_2O 交換 (500 MHz, DMSO- d_6) PPM: 8.32 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.86 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 3.35 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.38 (s, 3H). 質量 (m/z) : 317.3 (M+H).

(実施例 13)

【 0259 】

6 - メチル - 9 H - ピリド [2、3 - b] インドール (32 b、I - 13) の合成 :

【 0260 】

4 - メチルアニリン (877 mg、7.43 mmol) 30 b 並びに比例したモル当量の化合物 29、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PPh_3 、 NaO^tBu 及び o - キシレンを使用して、実施例 11 に従って化合物 32 b を調製した。引き続き実施例 11 に従って、比例したモル当量の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PCy_3 、DBU 及びジメチルアセトアミドを使用して、単離した粗化合物 31 b を化合物 32 b に転化した。化合物 32 b 495 mg (収率 41%) を単離した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm: 11.59 (br, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 2.42 (s, 3H). 質量 (m/z) : 183.2 (M+H).

【 0261 】

6 - メチル - 9 H - ピリド [2、3 - b] インドール 1 - オキシド (33 b) の合成 :

【 0262 】

化合物 32 b (420 mg、2.29 mmol) 並びに比例したモル当量の H_2O_2 水溶液 (35%) 及び CH_3COOH を使用して、化合物 5 の手順 (実施例 1) に従って、化合物 33 b を調製した。化合物 33 b 173 mg (収率 38%) を単離した。質量 (m/z) : 199.2 (M+H).

【 0263 】

4 - プロモ - 6 - メチル - 9 H - ピリド [2、3 - b] インドール (34 b) の合成 :

【 0264 】

化合物 33 b (170 mg、0.857 mmol) 並びに比例したモル当量の無水 DMF 及び POBr_3 を使用して、化合物 6 の手順 (実施例 1) に従って、化合物 34 b を調製した。化合物 34 b 69 mg (収率 31%) を単離した。質量 (m/z) : 261.1、263.1.

【 0265 】

tert - ブチル 3 - (6 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 4 - イル) フェネチルカルバメート (35 b) の合成 :

【 0266 】

化合物 34 b (68 mg、0.256 mmol) 並びに比例したモル当量のボロン酸エステル 7、炭酸ナトリウム水溶液 (2.0 M)、ジオキサン及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を使用して、化合物 8 の手順 (実施例 1) に従って、化合物 35 b を調製した。化合物 35 b 54 mg (収率 49%) を単離した。質量 (m/z) : 417.3 (M+H).

【 0267 】

N1 - (3 - (6 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 4 - イル) フェニル) エタン - 1, 2 - ジアミン (36 b、I - 13) の合成 :

10

20

30

40

50

【0268】

化合物35b (53mg、0.126mmol)並びに比例したモル当量のトリフルオロ酢酸及び無水ジクロロメタンを使用して、化合物9の手順(実施例1)に従って化合物36bを調製した。分取HPLCによる精製で、化合物36b 16mg(収率40%)を得た。; $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) PPM: 11.95 (br, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.10 (dd, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.20 (br, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.70 (s, 3H). $^1\text{H NMR}$ D_2O 交換 (500MHz, DMSO- d_6) PPM: 8.38 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 3.35 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.22 (s, 3H). (質量(m/z): 317.3 (M+H)).

(実施例14)

【0269】

6-クロロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール32c)の合成:

【0270】

4-クロロアニリン(1.03g、7.43mmol)30c並びに比例したモル当量の化合物29、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PPh_3 、 NaO^tBu 及びo-キシレンを使用して、実施例11に従って化合物32cを調製した。引き続き実施例11に従って、比例したモル当量の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PCy_3 、DBU及びジメチルアセトアミドを使用して、単離した粗化合物31cを化合物32cに転化した。化合物32c 400mg(収率30%)を単離した。; $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) PPM: 11.95 (br, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.21 (t, 1H). 質量(m/z): 203.2, 205.2.

【0271】

6-クロロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール1-オキシド(33c)の合成:

【0272】

化合物32c(380mg、1.88mmol)並びに比例したモル当量の H_2O_2 水溶液(35%)及び CH_3COOH を使用して、化合物5の手順(実施例1)に従って、化合物33cを調製した。化合物33c 205mg(収率50%)を単離した。質量(m/z): 219.2, 221.2.

【0273】

4-ブromo-6-クロロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール(34c)の合成:

【0274】

化合物33c(200mg、0.917mmol)並びに比例したモル当量の無水DMF及び POBr_3 を使用して、化合物6の手順(実施例1)に従って、化合物34cを調製した。化合物34c 90mg(収率35%)を単離した。質量(m/z): 283.0, 285.0.

【0275】

tert-ブチル3-(6-クロロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)フェネチルカルバメート(35c)の合成:

【0276】

化合物34c(85mg、0.302mmol)並びに比例したモル当量のボロン酸エステル7、炭酸ナトリウム水溶液(2.0M)、ジオキサン及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を使用して、化合物8の手順(実施例1)に従って、化合物35cを調製した。化合物35c 59mg(収率45%)を単離した。質量(m/z): 437.3, 439.3.

【0277】

N1-(3-(6-クロロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)フェ

10

20

30

40

50

ニル)エタン - 1, 2 - ジアミン (36c、I - 14) の合成 :

【0278】

化合物35c (58mg、0.133mmol) 並びに比例したモル当量のトリフルオロ酢酸及び無水ジクロロメタンを使用して、化合物9の手順 (実施例1) に従って、化合物36cを調製した。分取HPLCでの精製により、化合物36c 15mg (収率36%) を得た。; ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) PPM: 12.10 (br, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.80 (br, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.8 (m, 3H), 6.00 (br, 1H), 3.00 (t, 2H). ¹H NMR D₂O交換 (500MHz, DMSO - d₆) PPM: 8.38 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.89 (m, 3H), 3.38 (t, 2H), 2.98 (t, 2H). 質量 (m/z): 337.2. 339.2.

(実施例15)

【0279】

7 - メトキシ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール (32d) の合成 :

【0280】

3 - メトキシアニリン (890mg、7.43mmol) 30d 並びに比例したモル当量の化合物29、Pd(OAc)₂、PPh₃、NaO^tBu及びo - キシレンを使用して、実施例11に従って化合物32dを調製した。引き続き実施例11に従って、比例したモル当量のPd(OAc)₂、PCy₃、DBU及びジメチルアセトアミドを使用して、単離した粗化合物31dを化合物32dに単離した。化合物32d 355mg (収率30%) を単離した。; ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) PPM: 11.61 (br, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81 (t, 1H), 3.82 (s, 3H), 質量 (m/z): 199.2 (M+H).

【0281】

7 - メトキシ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール 1 - オキシド (33d) の合成

【0282】

化合物32d (330mg、1.67mmol) 並びに比例したモル当量のH₂O₂水溶液 (35%) 及びCH₃COOHを使用して、化合物5の手順 (実施例1) に従って、化合物33dを調製した。化合物33d 89mg (収率25%) を単離した。質量 (m/z): 215.2 (M+H).

【0283】

4 - プロモ - 7 - メトキシ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール (34d) の合成 :

【0284】

化合物33d (88mg、0.411mmol) 並びに比例したモル当量の無水DMF及びPOBr₃を使用して、化合物6の手順 (実施例1) に従って、化合物34dを調製した。化合物34d 45mg (収率40%) を単離した。質量 (m/z): 277.1, 279.1.

【0285】

tert - ブチル 3 - (6 - メトキシ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 4 - イル) フェネチルカルバメート (35d) の合成 :

【0286】

化合物34d (44mg、0.158mmol) 並びに比例したモル当量のボロン酸エステル7、炭酸ナトリウム水溶液 (2.0M)、ジオキサン及びPd(PPh₃)₄を使用して、化合物8の手順 (実施例1) に従って、化合物35dを調製した。化合物35d 27mg (収率40%) を単離した。質量 (m/z): 433.3 (M+H).

【0287】

10

20

30

40

50

N1 - (3 - (7 - メトキシ - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 4 - イル)フェニル)エタン - 1, 2 - ジアミン(36d、I - 12)の合成：

【0288】

化合物35d(27mg、0.062mmol)並びに比例したモル当量のトリフルオロ酢酸及び無水ジクロロメタンを使用して、化合物9の手順(実施例1)に従って、化合物36dを調製した。分取HPLCでの精製により、化合物36d 6.3mg(収率30%)を得た。質量(m/z)：333.2(M+H)。

【0289】

上述のものに実質的に同様の方法で、更なる式Iの化合物を調製した。

(実施例16)

In vitro CaMKII 活性アッセイ

【0290】

CaMKIIに対する本発明の化合物の阻害活性を求めるために使用可能である、in vitro CaMKII 阻害アッセイの代表的な手順が以下に続く。手順はChao LH, et al., (2010) Nat Struct Mol Biol. 17(3)：264 - 272より取得し、その全体が本明細書に参照として組み込まれる。

【0291】

ATPの加水分解、及びペプチド基質AC3(KKALHRQETVDAL；配列番号：1)(1)への蛍光体転写後、放出されたADPを測定するカップルアッセイを使用して、CaMKII活性の阻害を測定した。完全長C末端His/GlnタグCaMKII構造体を使用した(配列を下表2に示す)。

【0292】

【表2】

表2：CaMKII δ構造体のアミノ酸配列。

M	A	S	T	T	T	C	T	R	F	T	D	E	Y	Q	L	F	E	E	L	G	K	G	A	F	S	V	V	R	R	C	M	K	I
P	T	G	Q	E	Y	A	A	K	I	I	N	T	K	K	L	S	A	R	D	H	Q	K	L	E	R	E	A	R	I	C	R	L	L
K	H	P	N	I	V	R	L	H	D	S	I	S	E	E	G	F	H	Y	L	V	F	D	L	V	T	G	G	E	L	F	E	D	I

V	A	R	E	Y	Y	S	E	A	D	A	S	H	C	I	Q	Q	I	L	E	S	V	N	H	C	H	L	N	G	I	V	H	R	D	
L	K	P	E	N	L	L	L	A	S	K	S	K	G	A	A	V	K	L	A	D	F	G	L	A	I	E	V	Q	G	D	Q	Q		
A	W	F	G	F	A	G	T	P	G	Y	L	S	P	E	V	L	R	K	D	P	Y	G	K	P	V	D	M	W	A	C	G	V		
I	L	Y	I	L	L	V	G	Y	P	P	F	W	D	E	D	Q	H	R	L	Y	Q	Q	I	K	A	G	A	Y	D	F	P	S		
E	W	D	T	V	T	P	E	A	K	D	L	I	N	K	M	L	T	I	N	P	A	K	R	I	T	A	S	E	A	L	K	H	P	
W	I	C	Q	R	S	T	V	A	S	M	M	H	R	Q	E	T	V	D	C	L	K	K	F	N	A	R	R	K	L	K	G	A		
I	L	T	T	M	L	A	T	R	N	F	S	A	A	K	S	L	L	K	K	P	D	G	V	K	E	S	T	E	S	S	N	T	T	
I	E	D	E	D	V	K	A	R	K	Q	E	I	I	K	V	T	E	Q	L	I	E	A	I	N	N	G	D	F	E	A	Y	T	K	I
C	D	P	G	L	T	A	F	E	P	E	A	L	G	N	L	V	E	G	M	D	F	H	R	F	Y	F	E	N	A	L	S	K	S	
N	K	P	I	H	T	I	I	L	N	P	H	V	H	L	V	G	D	D	A	A	C	I	A	Y	I	R	L	T	Q	Y	M	D	G	
S	G	M	P	K	T	M	Q	S	E	E	T	R	V	W	H	R	R	D	G	K	W	Q	N	V	H	F	H	R	S	G	S	P		
T	V	P	I	K	L	G	S	F	L	D	H	S	F	G	A	R	A	Q	V	X	G	H	N	H	N	H	(配列番号：2)							

【0293】

UV透過性96ウェルプレート中のウェル(ウェルサイズの1/2面積)に、5μLの体積で化合物を添加した。試験した化合物の最終濃度は0.5nM~10μMの範囲内であった。アッセイを二度行った。16nMの最終濃度にて、CaMKIIをトリス100mM(pH7.5)、KCl150mM、EGTA0.27mM、PEP1.3mM、AC30.2mg/ml、PK/LDH混合物6.9%(v/v)(Sigma P0294)、NADH0.38mMを含む混合物に添加し、氷上で保管した。酵素混合物72μLを、化合物を含むウェルに添加し、プレートを少しの間振盪させ、氷上で保管した。トリス100mM(pH7.5)、KCl150mM、CaCl21.7mM、MgCl248mM、ATP0.35mM及びカルモジュリン6.7ug/mlを含む混合物23μLを添加することにより、アッセイを開始した。放出されたADPの速度を、25における340nmでの吸光度減少速度として測定し、化合物

10

20

30

40

50

濃度の対数に対してプロットした(図1)。ソフトウェアGraphPad Prismを使用して、 IC_{50} データを適合させた。

【0294】

in vitro CaMKII 活性アッセイの結果を表3に示す。化合物番号は表1の化合物番号に対応する。「A」と示される活性を有する化合物は、 IC_{50} 50 nMであった；「B」と示される活性を有する化合物は、 IC_{50} が50 ~ 250 nMであった；「C」と示される活性を有する化合物は、 IC_{50} が250 ~ 1000 nMであった；「D」と示される活性を有する化合物は、 IC_{50} 1 μ Mであった。「NA」は「アッセイなし」を表す。CaMKII に対する化合物I-7の酵素阻害曲線を図1に示す。

【表3】

表3。*in vitro* CaMKII 活性阻害アッセイの結果。

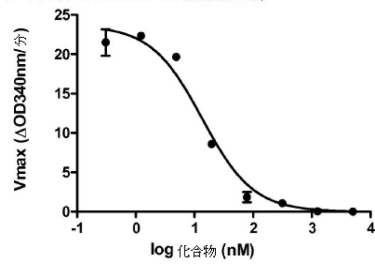
化合物ID	CaMKII δ IC_{50}
I-1	B

化合物ID	CaMKII δ IC_{50}
I-2	D
I-3	D
I-4	B
I-5	C
I-6	B
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	A
I-12	A
I-13	A
I-14	A

【0295】

本発明の多数の実施形態を記載したが、基本的な実施例を変更して、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供し得ることは明らかである。したがって、本発明の範囲は実施例で表された特定の実施形態ではなく、添付の特許請求の範囲により定義されるべきであると理解されよう。

【図 1】

【図 1】化合物 1-7 に対する CaMKII δ 酵素阻害曲線。

【配列表】

0006318180000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 39/02
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/08
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/437
C 1 2 N	9/99	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 1 2 N	9/12	(2006.01)	C 1 2 N 9/99 Z N A
C 0 7 K	7/08	(2006.01)	C 1 2 N 9/12
			C 0 7 K 7/08

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 レビー, ダニエル イー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2, サン マテオ, レイクウッド サークル 3 7

(72)発明者 シュルマン, ハワード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 6, パロ アルト, ペナ コート 5 6 0

(72)発明者 パラセッリ, ビーマ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, オリアンダー ウェイ 6 3 2 3

(72)発明者 ブラッドリー, エリン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2, サン マテオ, ネバダ アベニュー 7 2 9

(72)発明者 ナングノーリ, サンバス ケー.

インド国 アンドラ プラデシュ, ダッタトレヤ ナガール コロニー, 1 2 - 1 0 - 3 3 5

(72)発明者 ダップゴッドゥ, ブラーマイアー

インド国 アンドラ プラデシュ, ハイデラバード - 5 0 0 0 6 0, コサペット, ネタジ ナガール, スリ ラクシミ アンビカ レジデンシー, シー - ブロック, フラット: 3 0 5

(72)発明者 ルー, イザベル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 3 0, ミルブレア, ヘーゼル アベニュー 1 9 0

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 特表2008-540664(JP,A)

国際公開第2011/159857(WO,A1)

特表2008-542433(JP,A)
特表2012-501984(JP,A)
特表2010-529035(JP,A)
国際公開第2004/058764(WO,A1)
特表2008-545660(JP,A)
特表2009-523812(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)