

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5596543号
(P5596543)

(45) 発行日 平成26年9月24日 (2014. 9. 24)

(24) 登録日 平成26年8月15日 (2014. 8. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 F 9/12 (2006. 01)
A 6 1 K 31/661 (2006. 01)
A 6 1 P 9/00 (2006. 01)
A 6 1 P 31/04 (2006. 01)
A 6 1 P 31/10 (2006. 01)

C 0 7 F 9/12 **C S P**
A 6 1 K 31/661
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/10

請求項の数 30 (全 145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-521020 (P2010-521020)
(86) (22) 出願日 平成20年8月13日 (2008. 8. 13)
(65) 公表番号 特表2010-536753 (P2010-536753A)
(43) 公表日 平成22年12月2日 (2010. 12. 2)
(86) 国際出願番号 PCT/US2008/009667
(87) 国際公開番号 W02009/023211
(87) 国際公開日 平成21年2月19日 (2009. 2. 19)
審査請求日 平成23年8月5日 (2011. 8. 5)
(31) 優先権主張番号 60/964, 447
(32) 優先日 平成19年8月13日 (2007. 8. 13)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504151848
シンタ ファーマシューティカルズ コー
ポレーション
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ
キシントン ハートウェル アベニュー
4 5
(74) 代理人 100102978
弁理士 清水 初志
(74) 代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

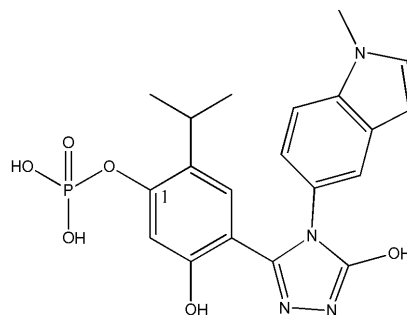
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 H S P 9 0 活性を調節するトリアゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式で表される化合物：



10

またはその互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

細胞において H s p 9 0 を阻害するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 3】

哺乳動物における増殖障害を治療または予防するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

20

【請求項 4】

哺乳動物における癌を治療するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 5】

c - k i t タンパク質、B c r - A b l タンパク質、F L T 3 タンパク質、または E G F R タンパク質の分解を誘発するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 6】

哺乳動物における c - k i t 関連癌、B c r - A b l 関連癌、F L T 3 関連癌、または E G F R 関連癌を治療するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

10

【請求項 7】

血管形成の治療または阻害を必要とする被検体における血管形成を治療または阻害するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 8】

新生血管 (Neovasculature) における血流を遮断、妨害、またはそうでなければ乱すのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 9】

非ホジキンリンパ腫を治療するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

20

【請求項 10】

被検体における真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、または寄生虫感染を治療または予防するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 11】

被検体におけるトポイソメラーゼ I I を阻害するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 12】

細胞における糖質コルチコイド受容体の活性を調節するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 13】

被検体における炎症性障害を治療または予防するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

30

【請求項 14】

被検体における免疫障害を治療または予防するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 15】

免疫系の抑制を必要とする被検体において免疫系を抑制するのに使用するための薬剤の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 16】

薬学的に許容されるキャリアおよび請求項 1 に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

40

【請求項 17】

請求項 1 記載の化合物を含む、細胞において H s p 9 0 を阻害するのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 18】

請求項 1 記載の化合物を含む、哺乳動物における増殖障害を治療または予防するのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物を含む、哺乳動物における癌を治療するのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 20】

50

請求項 1 記載の化合物を含む、c - k i t タンパク質、B c r - A b l タンパク質、F L T 3 タンパク質、または E G F R タンパク質の分解を誘発するのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 記載の化合物を含む、哺乳動物における c - k i t 関連癌、B c r - A b l 関連癌、F L T 3 関連癌、または E G F R 関連癌を治療するのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 記載の化合物を含む、血管形成の治療または阻害を必要とする被検体における血管形成を治療または阻害するのに使用するための薬学的組成物。

10

【請求項 2 3】

請求項 1 記載の化合物を含む、新生血管 (Neovasculature) における血流を遮断、妨害、またはそうでなければ乱すのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 記載の化合物を含む、非ホジキンリンパ腫を治療するのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 記載の化合物を含む、被検体における真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、または寄生虫感染を治療または予防するのに使用するための薬学的組成物。

20

【請求項 2 6】

請求項 1 記載の化合物を含む、被検体におけるトポイソメラーゼ I I を阻害するのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 2 7】

請求項 1 記載の化合物を含む、細胞における糖質コルチコイド受容体の活性を調節するのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 2 8】

請求項 1 記載の化合物を含む、被検体における炎症性障害を治療または予防するのに使用するための薬学的組成物。

【請求項 2 9】

請求項 1 記載の化合物を含む、被検体における免疫障害を治療または予防するのに使用するための薬学的組成物。

30

【請求項 3 0】

請求項 1 記載の化合物を含む、免疫系の抑制を必要とする被検体において免疫系を抑制するのに使用するための薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2007年8月13日に出願された米国仮特許出願第60/964,447号の優先権の利益を主張するものである。上記出願の教示内容全体を本明細書に援用する。

40

【背景技術】

【0002】

発明の背景

悪性の癌細胞を生じるゲノム異常の解明が大幅に進んではいるが、現時点で利用可能な化学療法には不十分な点が残っており、癌であると診断された患者の大半は予後が不良である。ほとんどの化学療法剤は、悪性の表現型の発現に関与すると考えられる特定の分子標的に作用する。しかしながら、シグナル伝達経路の複雑なネットワークによって細胞増殖が調節され、悪性癌の大半がこれらの経路での多発的な遺伝子異常によって進行する。このため、1つの分子標的に作用する治療薬が癌患者の治療に対して万能というのは考え

50

にくい。

【0003】

高温ならびに、紫外線、栄養不足、酸素欠乏などの他の環境ストレスに応答して上方制御される部類のシャペロンタンパク質に熱ショックタンパク質（HSP）がある。HSPは、他の細胞タンパク質（クライアントタンパク質と呼ばれる）に対するシャペロンとして機能し、こうしたタンパク質の適切なフォールディングおよび修復を促進し、ミスフォールドしたクライアントタンパク質のリフォールディングを助ける。HSPには周知のファミリーがいくつかあり、その各々にクライアントタンパク質の組がある。最も豊富に存在するHSPファミリーの1つがHsp90ファミリーで、ストレス下でない細胞ではタンパク質の約1～2%を占めており、ストレス下にある細胞では約4～6%に増える。Hsp90が阻害されると、そのクライアントタンパク質がユビキチンプロテアソーム経路を介して分解される。他のシャペロンタンパク質とは異なり、Hsp90のクライアントタンパク質はほとんどがシグナルトランスダクションに関与するタンパク質キナーゼまたは転写因子であり、そのクライアントタンパク質の多くが癌の進行に関与することが分かっている。癌の進行に影響を与えてきたHsp90クライアントタンパク質の例については後述する。

10

【0004】

正常な上皮細胞で発現される細胞表面の膜貫通チロシンキナーゼ成長因子受容体に、Her-2がある。Her2は、細胞外成長因子に相互作用する細胞外ドメインと、外側の増殖シグナルを細胞の核に伝達する内側のチロシンキナーゼ部分とを有する。Her2は、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌など、かなりの割合の悪性腫瘍で過発現され、一般に予後不良と関連している。

20

【0005】

ホスホイノシチド3-キナーゼの下流のエフェクター分子であり、細胞をアポトーシスから保護するのに関与するセリン／トレオニンキナーゼがAktキナーゼである。Aktキナーゼは、細胞増殖を刺激し、なおかつアポトーシスを抑制するため、癌の進行に関与していると考えられる。

【0006】

細胞サイクルのG1期での細胞増殖に不可欠なステップである網膜芽細胞腫タンパク質のリン酸化には、Cdk4／サイクリンD複合体が関与している。Hsp90活性が乱れると、新たに合成されるCdk4の半減期が短くなることが示されている。

30

【0007】

マウス肉腫ウイルス3611のトランスフォーミング遺伝子であるv-rasとの相同性からC-ras（ras-1）が発見されたときに、プロトオンコジンのRafファミリー（A-ras、B-rasおよびC-ras）が初めて同定された。後にv-rasプローブを用いて低ストリンジェンシーの条件でcDNAライブラリをスクリーニングして、A-rasが発見され、鳥類のレトロウイルスMill Hill No. 2のトランスフォーミング遺伝子であるC-Rmi1との相同性から、B-rasが発見された。タンパク質のRafファミリーは、細胞分裂および増殖の上方制御によってヒトでの多くの癌の発生および進行に関連していた、本明細書で「MAPキナーゼ経路」と呼ぶRas／Raf／MEK／ERK経路に関与する（MEKは「MAPK／ERKキナーゼ」を表し、ERKは「細胞外シグナル制御キナーゼ」を表す）。rasタンパク質はいずれも、MAPキナーゼ経路を活性化できるセリン／スレオニンキナーゼである。しかしながら、この経路の活性化という点ではA-rasまたはC-rasよりもB-rasのほうがはるかに影響力も大きく、B-rasをコードする遺伝子での突然変異も癌に生じることが多い。たとえば、B-ras突然変異体は、悪性黒色腫の60%から70%、未分化甲状腺癌の83%、甲状腺乳頭癌の35%から69%、結腸癌の4%から16%、低悪性度卵巣癌の63%、バレット食道癌の15%、急性骨髄性白血病の4%、頭頸部扁平上皮癌の3～4.8%、非小細胞肺癌の2%～3%、胃癌の2%、非ホジキンリンパ腫の2%で同定されており、神経膠腫、肉腫、乳癌、胆管癌および肝臓癌でも報告されている。ヒトの癌

40

50

に見られているB-r a fのほとんどの変異が、キナーゼドメインに生じる点変異であり、いくつかの調節的リン酸化部位（S 4 4 6、S 4 4 7、D 4 4 8、D 4 4 9、T 5 9 9およびS 6 0 2）を含む遺伝子のエキソン11および15でクラスター化される。（B e r a mら、J o u r n a l o f C l i n i c a l O n c o l o g y（2005）、23（27）：6771～6790）。最も優勢な突然変異は、B R A F遺伝子の突然変異の80%を超えて存在し、B-r a fにおけるV 6 0 0 E突然変異につながるT 1 7 9 9 Aトランスバージョン変異である。V 6 0 0 Eは、ジェンバンク（G e n B a n k）ヌクレオチド配列NM 004333における誤りが原因で、以前はV 5 9 9 E（この遺伝子突然変異はT 1 7 9 6 Aと表記）と表記されていた。正しいジェンバンク（G e n B a n k）配列はNT 007914であり、このタンパク質突然変異をV 6 0 0 E、遺伝子突然変異をT 1 7 9 9 Aと表記している。本明細書では、修正後の番号を使用することにする。この突然変異は、B-r a fの活性化セグメントでリン酸化を模倣すると考えられている。なぜなら、この突然変異によって2つの活性化リン酸化部位T 5 9 9およびS 6 0 2付近に負電荷残基が挿入され、R a sとは関係なく構成的に活性なB-r a fが生じるからである。（X i n g, M., E n d o c r i n e - R e l a t e d C a n c e r（2005）、12：245～262）。

【0008】

H s p 9 0阻害剤の1つである17 A A Gで癌細胞を処理するとB-r a fの分解が刺激されることが示されており、また、B-r a fの突然変異形態が野生型よりも分解の影響を受けやすいことも示されている。たとえば、V 6 0 0 E突然変異を含む黒色腫細胞株A 3 7 5を17 A A Gで処理したところ、野生型B-r a fを含むC H L細胞の場合よりも短時間でB-r a fが分解された。他のB-r a f突然変異体（V 6 0 0 D、G 4 6 9 A、G 4 6 9 E、G 5 9 6 R、G 4 6 6 V、G 5 9 4 Vなど）であっても、C O S細胞にトランスフェクトされると野生型B-r a fよりも短時間で分解されることが分かっている。しかしながら、B-r a f突然変異体E 5 8 6 KおよびL 5 9 7 Vは、細胞を17 A A Gで処理しても分解に影響されやすいことはなかった。このため、活性化形態での野生型B-r a fはH s p 9 0のクライアントタンパク質であり、B-r a fのほとんどの突然変異形態が、そのフォールディング、安定性および／または機能の点で、野生型タンパク質よりもH s p 9 0のほうに依存すると思われる。（D i a sら、C a n c e r R e s.（2005）、65（23）：10686～10691）。

【0009】

R a f-1は、活性化されるとセリン／トレオニン特異的タンパク質キナーゼE R K 1およびE R K 2をリン酸化および活性化できるM A P 3-キナーゼ（M A P 3 K）である。活性化されたE R Kは、細胞分裂周期、アポトーシス、細胞分化および細胞遊走に関する遺伝子発現の制御において重要な役割を果たす。

【0010】

C D 3 0 / K i - 1抗原の発現が特徴である非ホジキンリンパ腫の一種に未分化大細胞リンパ腫（A L C L）がある。A L C Lは通常、T細胞によって生じるが、症例のサブセットはヌル細胞またはB細胞の表現型のいずれかを有する。B細胞から生じる症例は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に分類されることもある。C D 3 0 / K i - 1抗原を発現するA L C L症例の約60%には、ヌクレオフォスミン（N P M / B 2 3）遺伝子を未分化リンパ腫キナーゼ（A L K）遺伝子に融合させ、チロシンキナーゼ活性を持つ癌遺伝子融合タンパク質N P M - A L Kが得られる染色体転座t（2；5）（p 2 3；q 3 5）もある。A L C Lの特定のサブタイプ内では、以下の割合でA L K再構成が観察されている。1）多形性A L C Lの30%から50%、2）単形性A L C Lの80%超、3）小細胞症例の75%から100%、4）リンパ組織球型A L C Lの60%から100%。N P M - A L Kは、線維芽細胞と、造血細胞および原発性骨髄細胞株の両方をトランスフォームすることができるため、R A S経路とホスホリパーゼC-γ（P L C-γ）の活性化によって有糸分裂を刺激し、かつ、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ（P I - 3キナーゼ）生存経路の活性化によってアポトーシスから身を守ると考えられる。（D u y s t e

10

20

30

40

50

ら、Oncogene (2001)、20:5623~5637)。NPM-ALKは、Hsp90と会合することが分かっており、ALL細胞を発現するNPM-ALKをベンゾキノンアンサマイシン17AAGと共にインキュベーションすると、この会合が破壊されてNPM-ALKの分解が増すとともに、細胞周期停止およびアポトーシスが誘発されることが分かっている。(Georgakisら、Exp. Hematology (2006)、34(12):1670~1679; Bonvinら、Cancer Research (2002)、62:1559~1566)。

【0011】

ラウス肉腫ウイルスのトランスフォーミングタンパク質であるv-srcは、非調節化キナーゼ活性によって細胞変換(すなわち、腫瘍形成)を誘発する癌遺伝子ファミリーのプロトタイプである。Hsp90は、v-srcとの間で複合体を形成し、その分解を阻害することが示されている。

10

【0012】

Hsp90は、ホルモンと高い親和性で結合できるコンホメーションにステロイドホルモン受容体を維持するのに必要である。このため、Hsp90の作用を阻害することは、乳癌などのホルモンが関与する悪性腫瘍を治療するにあたって有用であると思われる。

【0013】

細胞周期の停止およびアポトーシスを引き起こす腫瘍抑制タンパク質の1つにp53がある。p53遺伝子の突然変異は、ヒトの癌全体の約半分にみられることから、癌性細胞に存在する最も一般的な遺伝子異常の1つとされている。また、p53突然変異は予後不良と関連している。野生型p53はHsp90と相互作用することが示されているが、突然変異したp53は、そのコンホメーションのミスフォールドがゆえに、野生型p53よりも安定した会合状態を形成する。Hsp90との相互作用が強くなればなるほど、突然変異したタンパク質は通常のタンパク質分解から保護され、その半減期が長くなる。突然変異したp53および野生型p53に対してヘテロ接合である細胞では、Hsp90の安定化効果が阻害されると、突然変異体p53の分解が生じ、野生型p53の正常な転写活性が回復する。

20

【0014】

低酸素条件下で上方制御された低酸素誘導転写因子の1つがHif-1αである。通常の酸素条件下であれば、Hif-1αはフォン・ヒッペル・リンダウ(VHL)腫瘍抑制タンパク質と会合して分解される。低酸素条件は、この会合を阻害し、Hif-1αが蓄積されてHif-1βとの間で複合体を形成し、低酸素反応要素と結合して血管内皮増殖因子(VEGF)の転写を活性化する活性転写複合体を形成できるようにする。Hif-1αの増加は、転移の増加および予後不良と関連する。

30

【0015】

PKには、チロシンキナーゼ残基のリン酸化を触媒するタンパク質チロシンキナーゼ(PTK)と、セリンまたはトレオニン残基のリン酸化を触媒するセリントレオニンキナーゼ(STK)の2つのクラスがある。PTK活性を持つ成長因子受容体は、受容体チロシンキナーゼとして知られている。受容体チロシンキナーゼは、厳密に調節された酵素のファミリーであり、このファミリーのさまざまなメンバの異常な活性化が、癌を示す顕著な特徴の1つである。受容体チロシンキナーゼファミリーについては、キナーゼドメイン内に同様の構造組織と配列類似性を持つサブグループに分類可能である。

40

【0016】

成長因子受容体の受容体チロシンキナーゼファミリーのサブグループタイプ1のメンバに、細胞成長、分化および生存において重要な役割を果たす上皮成長因子受容体(EGFR)がある。これらの受容体の活性化は一般に、受容体ファミリーのメンバ間のヘテロ二量体化またはホモ二量体化、ひいてはチロシンキナーゼドメインの自己リン酸化につながる特異的なリガンド結合によって発生する。EGFRと結合する特異的なリガンドとしては、上皮成長因子(EGF)、トランスフォーミング成長因子α(TGFα、アンフィレギュリンおよびいくつかのウイルス成長因子)があげられる。EGFRが活性化されると、細胞増

50

殖 (ras/raf/MAPキナーゼ経路) と生存 (PI3キナーゼ/Akt経路) の両方に関与する細胞内シグナル伝達経路のカスケードの引き金となる。EGFRおよびHER2をはじめとして、このファミリーのメンバは、細胞変換に直接的に関連している。

【0017】

多数のヒト悪性腫瘍が、EGFRの異常な発現または過発現および／またはその特異的リガンドの過発現と関連している (Gullick、Br. Med. Bull. (1991)、47:87～98; ModjtahediおよびDean、Int. J. Oncol. (1994)、4:277～96; Salomonら、Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995)、19:183～232、これらの引用文献それぞれの教示内容全体を本明細書に援用する)。EGFRの異常な発現または過発現は、頭頸部癌、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌 (NSCLC、腺癌および扁平肺癌など)、卵巣癌、胃腸管癌 (胃、結腸、膵臓)、腎細胞癌、膀胱癌、神経膠腫、婦人科癌および前立腺癌をはじめとする、ヒトの多数の癌における予後不良と関連している。場合によっては、腫瘍EGFRの過発現が、化学療法剤耐性と予後不良の両方と相関している (Leiら、Anticancer Res. (1999)、19:221～8; Vealeら、Br. J. Cancer (1993)、68:162～5、これらの引用文献それぞれの教示内容全体を本明細書に援用する)。

10

【0018】

EGFRの活性を阻害する化学療法剤であるゲフィチニブが、EGFRのチロシンキナーゼドメインに突然変異のある肺癌患者のサブセットに極めて有効であることが見いだされている。EGFの存在下、これらの突然変異体は、野生型のEGFRよりも活性が2～3倍高かった。また、野生型EGFRは、15分で細胞内に取り込まれて下方制御されたが、突然変異体EGFRは、それよりもゆっくりと取り込まれ、最大で3時間は活性化状態が維持された (Lynchら、The New England Journal of Medicine (2006)、350:2129～2139、その教示内容全体を本明細書に援用する)。

20

【0019】

EGFR遺伝子の増幅および／または突然変異を特徴とする別のタイプの癌に神経膠腫がある。EGFR遺伝子における最も一般的な突然変異の1つがエクソン2～7の欠失であり、これによって細胞外ドメインのアミノ酸6～273が単一のグリシン残基に置き換わった切断型のEGFRになる。この突然変異はEGFRvIIIと呼ばれ、神経膠芽腫全体の約半分で発現される。EGFRvIIIは、EGFおよびTGF α を結合できず、リガンド非依存性の構成的チロシンキナーゼ活性を有する。Hsp90はEGFRvIIIと同時に精製されることから、Hsp90がEGFRvIIIとの間で複合体を形成することが分かる。さらに、Hsp90阻害剤であるゲルダナマイシン、ベンゾキノナンサマイシン抗生物質によって、EGFRvIIIの発現を低減できたことから、EGFRvIIIの高い発現レベルを維持するにはHsp90との相互作用が必須であることが分かる (Lavictoireら、Journal of Biological Chemistry (2003)、278(7):5292～5299、その教示内容全体を本明細書に援用する)。これらの結果から、Hsp90の活性の阻害が、不適切なEGFR活性と関連した癌を治療する上で効果的な戦略の1つであることが実証される。

30

40

【0020】

受容体チロシンキナーゼのIII型の群に属するメンバとして、血小板由来成長因子 (PDGF) 受容体 (PDGF受容体 α および β)、コロニー刺激因子 (CSF-1) 受容体 (CSF-1R、c-Fms)、Fms様チロシンキナーゼ (FLT3)、幹細胞因子受容体 (c-kit) があげられる。FLT3は主に、未熟造血前駆細胞で発現され、その増殖と生存を調節する。

【0021】

血液悪性腫瘍または造血器悪性腫瘍としても知られる血液癌は、血液または骨髄の癌であり、これには白血病とリンパ腫が含まれる。100,000人あたり出現率3.9で成

50

人に生じる急性白血病全体の約90%に相当するクローン性の造血幹細胞白血病に、急性骨髄性白血病(AML)がある(Lowenbergら、N. Eng. J. Med. 341:1051~62(1999)およびLopes de Menezesら、Clin. Cancer Res. (2005)、11(14):5281~5291などを参照のこと。両引用文献の内容全体を本明細書に援用する)。化学療法を行うことで完全な寛解につなげることが可能ではあるが、AMLについての長期にわたる疾患のない状態での生存率は約14%であり、米国では毎年約7,400名がAMLで亡くなっている。AML芽球の約70%が野生型FLT3を発現し、約25%から約35%は構成的に活性化FLT3を生じるFLT3キナーゼ受容体突然変異を発現する。AML患者では、キナーゼドメインの活性化ループでの点突然変異と遺伝子内縦列重複(ITD)という2種類の活性化突然変異が同定されている。AML患者のFLT3-ITD突然変異は、生存予後不良を示し、寛解状態の患者では、FLT3-ITD突然変異は再発率に悪影響をおよぼす最も重要な因子であって、この突然変異が生じた患者の64%は5年以内に再発する。(Current Pharmaceutical Design(2005)、11:3449~3457を参照のこと。その教示内容全体を本明細書に援用する)。臨床研究におけるFLT3突然変異の予後の有意性から、FLT3がAMLで駆動的な役割を果たし、この疾患の発症と維持に必要であるかもしれないと考えられる。

【0022】

混合型白血病(MLL)には11番染色体バンドq23(11q23)の転座が関与しており、この白血病は乳児の血液悪性腫瘍の約80%、成人の急性白血病の10%に発生する。インビトロ(in vitro)では造血前駆細胞の不活化に特定の11q23転座が不可欠であることが示されているが、白血病が発症するには二次的な遺伝毒性事象が必要である。FLT3とMLL融合遺伝子発現とは極めてよく一致し、MLLで最も首尾一貫して過発現される遺伝子がFLT3である。さらに、活性化されたFLT3がMLL融合遺伝子発現と一緒にになると、潜伏期の短い急性白血病が誘発されることも示されている(Onoら、J. of Clinical Investigation(2005)、115:919~929を参照のこと。その教示内容全体を援用する)。このため、FLT3シグナリー(signally)がMLLの発症と維持に関与しているものと思われる(Armstrongら、Cancer Cell(2003)、3:173~183を参照のこと。その教示内容全体を本明細書に援用する)。

【0023】

FLT3-ITD突然変異は、成人の骨髄異形成症候群症例ならびに急性リンパ性白血病(ALL)のいくつかの症例の約3%にも見られる(Current Pharmaceutical Design(2005)、11:3449~3457)。

【0024】

FLT3はHsp90のクライアントタンパク質であることが示されており、Hsp90活性を阻害する17AAGすなわちベンゾキノナンサマイシン抗生物質が、Flt3とHsp90との会合を破壊することが示されている。野生型FLT3またはFLT3-ITD突然変異のいずれかを発現する白血病細胞の成長が、17AAGでの処理によって阻害されることが見いだされた(Yaoら、Clinical Cancer Research(2003)、9:4483~4493。その教示内容全体を本明細書に援用する)。

【0025】

幹細胞因子(SCF)をその細胞外ドメインに結合するタイプIIIの膜貫通型受容体タンパク質チロシンキナーゼの1つがc-Kitである。c-Kitはチロシンキナーゼ活性を持ち、正常な造血に必要とされる。しかしながら、c-kitの突然変異が生じると、リガンド非依存性チロシンキナーゼ活性、自己リン酸化および制御されない細胞増殖につながる可能性がある。c-Kitの異常な発現および/または活性化は、多種多様な病理状態と関連している。たとえば、c-Kitが腫瘍病理の一因となっている証拠として、これと白血病および肥満細胞腫瘍、小細胞肺癌、睾丸癌、消化管および中枢神経系の

いくつかの癌との関連性があげられる。また、c-K i t は、神経外胚葉由来の女性生殖器官肉腫ならびに神経線維腫症に関連するシュワン細胞腫の発癌に何らかの役割を果たすことと関連している (Yangら、J Clin Invest. (2003)、112: 1851~1861; Viskochil、J Clin Invest. (2003)、112: 1791~1793。これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する)。c-K i t は、Hsp90のクライアントタンパク質であることが示されており、Hsp90阻害剤である17AAGすなわちベンゾキノンアンサマイシンは、c-k i t に突然変異を持つ急性骨髄性白血病細胞株であるKasumi-1細胞のアポトーシスを誘発することが示されている。

【0026】

Hsp90のクライアントタンパク質であり、Met癌原遺伝子によってコードされる受容体チロシンキナーゼがc-Metである。一方、c-Metと結合し、増殖、生存、血管形成、創傷治癒、組織再生、散乱、運動性、侵襲、分枝形態形成などの多種多様な細胞応答を引き起こすc-Metの天然リガンドが、肝細胞成長因子(HGF)(散乱因子(SF)とも呼ばれる)である(Maら、Cancer and Metastasis Reviews (2003)、22: 309~325)。c-MetおよびHGFは多数の組織で発現されるが、その発現は通常、それぞれ主に上皮由来の細胞および間葉系由来の細胞に限定される。c-MetおよびHGFは、正常な哺乳類の発育に必要であり、3次元管状構造(尿細管細胞、腺形成など)の細胞遊走、細胞増殖および生存、形態形成分化および組織化において重要であることが示されている。しかしながら、c-Metおよび/またはHGFの調節不全は、ヒトのいくつかの癌での腫瘍の増殖、内転移および侵襲の一因であると思われる。c-Metおよび/またはHGFは、多数の癌で高度に発現され、その発現は予後不良と相関している(Christensenら、Cancer Research (2003)、63: 7345~7355)。たとえば、ヒトでの遺伝性および孤発性の乳頭状腎細胞癌、卵巣癌、小児肝細胞癌、転移性頭頸部扁平上皮癌、食道癌および胃癌をはじめとする、ヒトの多数の癌で、c-Met受容体の突然変異が発現されることが示されている。Met遺伝子の増幅およびc-Metの過発現は非小細胞肺癌(NSCLC)と小細胞肺癌(SCLC)の両方ならびに直腸結腸癌と関連していることが示されており、ヒトの骨肉腫および胃癌にはTpr/Met融合タンパク質が存在することが示されている。c-Metキナーゼを活性化するゲルミン突然変異のあるファミリが、多発性腎腫瘍ならびに他の組織での腫瘍になりやすい。多数の研究によって、c-Metおよび/またはHGFの発現と異なるタイプの癌(肺癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵臓癌、脳腫瘍、腎臓癌、卵巣癌、胃癌、皮膚癌、骨肉腫を含む)の疾患の進行状態との相関がなされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0027】

慢性骨髄性白血病のBcr-Ablならびに消化管間質腫瘍のc-K i t を標的にするグリベック、Her-2過発現乳癌でのハーセプチン、EGFRを調節不全にした選択(select)NSCLCでのイレッサが成功したことで、ヒトの癌で調節不全になる受容体チロシンキナーゼ(RTK)を標的にすることの妥当性が証明されている。ヒトの癌を治療するにはc-Metを標的にすればよいという有力な証拠があるため、c-Metを阻害する何種類かの薬剤小分子が現在開発中である。しかしながら、特定のRTKを標的にする療法は、最初のうちは癌の治療にうまく作用するが、いずれその薬剤が存在してもRTKが自らの活性を維持できるような突然変異が生じ、最終的には失敗に終わる。さらに、選択的c-Met阻害剤であるSU11274は、野生型のc-Metおよびc-Metのいくつかの突然変異体に対しては大きく影響されるが、他のc-Met突然変異体に対しては無効であることが示されている(Berthouら、Oncogene (2004)、23: 5387~5393)。このため、c-Metを直接的に阻害する治療手順とは異なる機序でc-Metの発現および/または活性を低減する新規な抗癌治療手

10

20

30

40

50

順の開発が必要とされている。

【0028】

B C R-A B Lは、チロシンキナーゼ活性を有する腫瘍性タンパク質であり、慢性骨髄性白血病（C M L）、急性リンパ性白血病（A L L）患者のサブセット、急性骨髄性白血病（A M L）患者のサブセットと関連している。実際、B C R-A B L癌遺伝子は、C M L患者の少なくとも90～95%、A L Lに罹患した成人の20%、A L Lに罹患した子どもの5%、A M Lに罹患した成人の約2%に見られている。B C R-A B L腫瘍性タンパク質は、フィラデルフィア染色体を生じる、第9番染色体のc-A B Lタンパク質チロシンキナーゼから第22番染色体のB C R配列への遺伝子配列の転座によって生成される。B C R-A B L遺伝子は、調節されないチロシンキナーゼ活性を有する少なくとも3種類 10
の代わりのキメラタンパク質すなわち、p 2 3 0 B c r-A b l、p 2 1 0 B c r-A b lおよびp 1 9 0 B c r-A b lを生成することが示されている。p 2 1 0 B c r-A b l融合タンパク質はC M Lと関連していることが最も多いのに対し、p 1 9 0 B c r-A b l融合タンパク質はA L Lと関連していることが最も多い。また、B c r-A b lは、顆粒球過形成、骨髄単球性白血病、リンパ腫、赤白血病をはじめとして、別の多種多様な血液悪性腫瘍とも関連している。

【0029】

研究結果から、B c r-A b lの発現または活性の低減が、B c r-A b l陽性白血病の治療に有効であることが分かっている。たとえば、B c r-A b l発現を減らすA s₂ O₃などの作用剤が、B c r-A b l白血病に対して極めて効果的であることが示されて 20
いる。また、イマチニブ（S T I 5 7 1およびグリベックとしても知られる）でB c r-A b lチロシンキナーゼ活性を阻害すると、インビボ（i n v i v o）およびインビトロの両方で分化とアポトーシスが誘発され、B c r-A b l陽性白血病細胞が根絶される。慢性期のC M L患者ならびに急性転化したC M L患者では、イマチニブでの治療によって一般には寛解が誘発されることになる。しかしながら、多くの症例で、特に寛解前に急性転化した患者では、B c r-A b l融合タンパク質に突然変異が生じてこのタンパク質をイマチニブ耐性にしてしまうため、寛解が長続きしない。（N i m m a n a p a l l i r a、C a n c e r R e s e a r c h（2001）、61：1799～1804；G o r r eら、B l o o d（2002）、100：3041～3044を参照のこと。これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する）。 30

【0030】

B c r-A b l融合タンパク質はH s p 9 0との複合体として存在し、H s p 9 0の作用が阻害されるとほどなくして分解される。B c r-A b lとH s p 9 0との会合を破壊するベンゾキノンアンサマイシン抗生物質であるゲルダナマイシンを用いると、プロテアソームによるB c r-A b lの分解が生じ、B c r-A b l白血病細胞にアポトーシスが誘発されることが示されている。

【0031】

突然変異解析によって、正常な真核生物細胞の生存にはH s p 9 0が必要であることが示されている。しかしながら、多くの腫瘍タイプではH s p 9 0が過発現されることから、これが癌細胞の生存に有意な役割を果たしている可能性があり、癌細胞のほうが正常な細胞よりもH s p 9 0の阻害に影響されやすい可能性があると思われる。たとえば、癌細胞は一般に、フォールディングをH s p 9 0に依存する、突然変異して過発現される多数の腫瘍性タンパク質を有する。また、低酸素、栄養不足、アシドーシスなどがゆえに腫瘍の環境は一般に厳しいため、腫瘍細胞は基本的にその生存をH s p 9 0に依存している可能性がある。さらに、H s p 9 0を阻害すると多数の腫瘍性タンパク質が同時に阻害され、ホルモン受容体および転写因子も阻害されて、抗癌剤にとっての魅力的な標的になる。実際、H s p 9 0を阻害する天然生成物のファミリーであるベンゾキノンアンサマイシンは治療活性を持つことが、臨床試験で実証されている。 40

【0032】

将来性こそあれ、ベンゾキノンアンサマイシンおよびその誘導体には多数の制約がある 50

。たとえば、経口摂取した場合の生体利用率が低く、溶解性も低いことから、それらは製剤化が困難なものとなっている。また、多型シトクロムP450 CYP3A4によって代謝され、多薬剤耐性の発生に關与するP-糖タンパク質排出ポンプ（export pump）の基質である。よって、癌患者の予後を改善し、現時点で利用されている抗癌剤の制約を減らすまたはなくす新規な治療手順に対する需要が存在する。

【0033】

HSPは、微生物から哺乳動物まで高度に保存される。病原体が宿主に侵入すると、病原体と宿主の両方でHSPの産生量が増す。HSPは感染のプロセスにおいてさまざまな役割を果たしているように見える。たとえば、食細胞における細菌の取り込みおよび／または殺滅に關与する経路で、Yan, L. ら、Eukaryotic Cell、567-578、3（3）、2004。また、真核細胞へのバイナリアクチンADPリボシル化毒素の取り込みにはHsp90が不可欠であることも明らかになっている。Haug, G.、Infection and Immunity、12、3066-3068、2004。さらに、Hsp90は、インフルエンザウイルス、ワクシニアウイルス、単純ヘルペスウイルスI型、HIV-1ウイルスをはじめとする多数のウイルスでのウイルス増殖で何らかの役割を果たすことが確認されている。Momose, F, ら、J. Biol. Chem.、45306-45314、277（47）、2002、Hung, J. ら、J. Virology、1379-1390、76（3）、2002、Li, Y. ら、Antimicrobial Agents and Chemotherapy、867-872、48（3）、2004、O'Keefe, B. ら、J. Biol. Chem.、279-287、275（1）、2000。

【0034】

抗真菌薬に耐性の日和見真菌感染が、特に免疫障害のある患者で次第に深刻な問題となりつつある。Hsp90は真菌での薬剤耐性の進化に何らかの役割を果たすことが明らかになっている。Cowen, L. ら、Eukaryotic Cell、2184-2188、5（12）、2006、Cowen, L. ら、Science、309：2185-2189、2005。

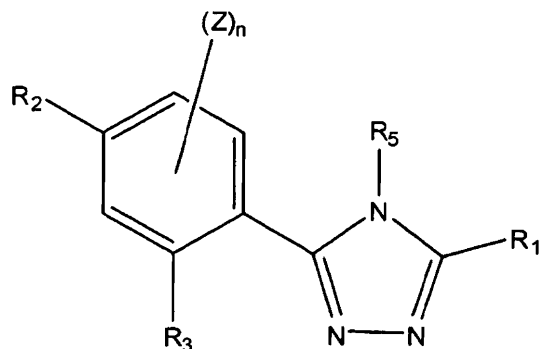
【課題を解決するための手段】

【0035】

本発明は、Hsp90の活性を阻害し、癌などの増殖障害の治療において有用な化合物を提供するものである。

【0036】

一実施形態では、本発明は、構造式（I）



(I)

で表される化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供するものであり、

式中、

R₁、R₂ および R₃ は独立して、-OH、-SH、-NR₇H、-OR₂₆、-SR

$_{26}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ または $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ であり、ただし、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうちの少なくとも1つが $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ であり、

10

R_5 は、 $-\text{X}_{20}\text{R}_{50}$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアララルキルまたは置換されていてもよいヘテロアララルキルであり、

20

R_7 および R_8 は、それぞれについて独立して、 $-\text{H}$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアララルキルまたは置換されていてもよいヘテロアララルキルであり、

30

R_{10} および R_{11} は、それぞれについて独立して、 $-\text{H}$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアララルキルまたは置換されていてもよいヘテロアララルキルであるか、または R_{10} および R_{11} が、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{26} は、低級アルキルであり、

R_{50} は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

40

X_{20} は、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキル、 NR_7 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{C}(\text{NR}_8)$ または $\text{S}(\text{O})_p$ であり、

Z は置換基であり、

p は、それぞれについて独立して、1または2であり、

m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4であり、

n は、0、1、2または3である。

【0037】

式(I)で表される化合物の一実施形態では、化合物が、3-ヒドロキシ-4-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素ホスフェートではない。

50

【0038】

表1に示す化合物または本明細書に記載のいずれかの式の化合物あるいは、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグは、Hsp90の活性を阻害し、それによりHsp90クライアントタンパク質の分解を促進する。Hsp90は正常な真核生物細胞の生存に必要である。しかしながら、多くの腫瘍タイプではHsp90が過発現されることから、これが癌細胞の生存に有意な役割を果たしている可能性があり、癌細胞のほうが正常な細胞よりもHsp90の阻害に影響されやすい可能性があると思われる。したがって、表1に示す化合物または本明細書に記載のいずれかの式の化合物あるいは、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグは、癌などの増殖障害を治療するのに有用である。

10

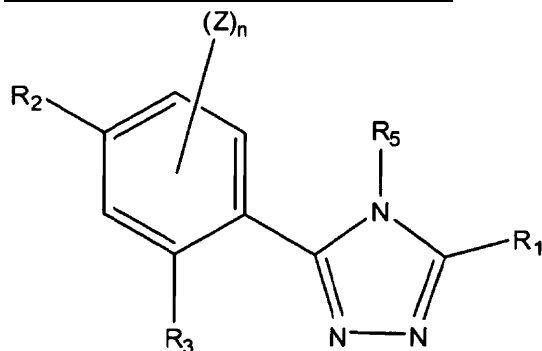
【0039】

化学療法剤を用いると、最初のうちは腫瘍の退縮が生じるが、現時点で癌の治療に用いられているほとんどの作用剤は、腫瘍の進行に対して1つの経路のみ標的としている。このため、多くの場合、1種または複数種の化学療法剤での治療後、腫瘍に多剤耐性が生じてしまい、治療に対して確実に応答することはなくなる。Hsp90活性を阻害することの利点の1つに、そのクライアントタンパク質（ほとんどがシグナルトランスダクションに参与するタンパク質キナーゼまたは転写因子である）のうちのいくつかは、癌の進行に参与することが示されていることである。よって、Hsp90を阻害することで、腫瘍を進行させるいくつかの経路を同時に短絡する方法が得られる。したがって、本発明のHsp90阻害剤を単独または他の化学療法剤との組み合わせで用いて腫瘍を治療すると、腫瘍の退縮または除去につながりやすく、現時点で利用可能な他の療法に比して攻撃的な多剤耐性腫瘍が発生しにくい。

20

[請求項1001]

以下の構造式で表される化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ：



(I)

30

式中、

R₁、R₂およびR₃は独立して、-OH、-SH、-NR₇H、-OR₂₆、-SR₂₆、-O(CH₂)_mOH、-O(CH₂)_mSH、-O(CH₂)_mNR₇H、-S(CH₂)_mOH、-S(CH₂)_mSH、-S(CH₂)_mNR₇H、-OC(O)NR₁₀R₁₁、-SC(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(O)NR₁₀R₁₁、-OC(O)R₇、-SC(O)R₇、-NR₇C(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SC(O)OR₇、-NR₇C(O)OR₇、-OCH₂C(O)R₇、-SCH₂C(O)R₇、-NR₇CH₂C(O)R₇、-OCH₂C(O)OR₇、-SCH₂C(O)OR₇、-NR₇CH₂C(O)OR₇、-OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-OS(O)_pR₇、-SS(O)_pR₇、-S(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pR₇、-OS(O)_pNR₁₀R₁₁、-SS(O)_pNR₁₀R₁₁、-NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁、-OS(O)_pOR₇、-SS(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pOR₇、-OC(S)R

40

50

$-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ であり、ただし、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうちの少なくとも1つが $-OP(O)(OH)_2$ であり、

R_5 は、 $-X_{20}R_{50}$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R_7 および R_8 は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R_{10} および R_{11} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、または R_{10} および R_{11} が、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{26} は、低級アルキルであり、

R_{50} は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

X_{20} は、 $C1\sim C4$ アルキル、 NR_7 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(NR_8)$ または $S(O)_p$ であり、

Z は置換基であり、

p は、それぞれについて独立して、1または2であり、

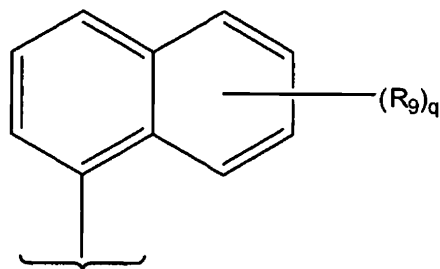
m は、それぞれについて独立して、1、2、3または4であり、

n は、0、1、2または3であり、

ただし、該化合物が3-ヒドロキシ-4-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル))-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素ホスフェートではない。

[請求項1002]

R_5 が以下の式で表される、請求項1001に記載の化合物：



式中、

R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていて

10

20

30

40

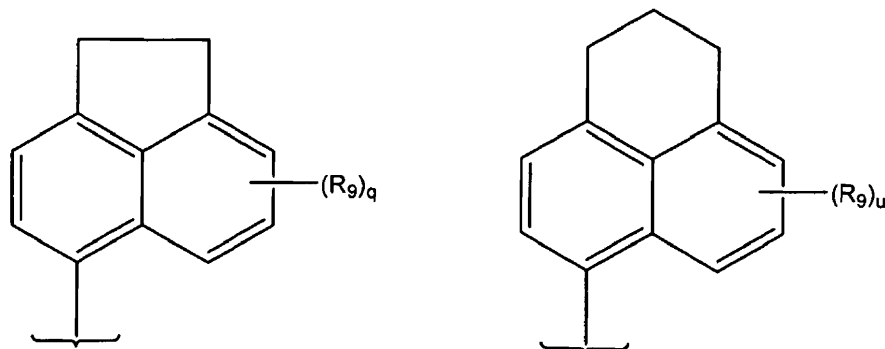
50

もよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ または $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ または $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

q は、0または1から7の整数である。

[請求項1003]

R_5 が以下の式で表される、請求項1002に記載の化合物：



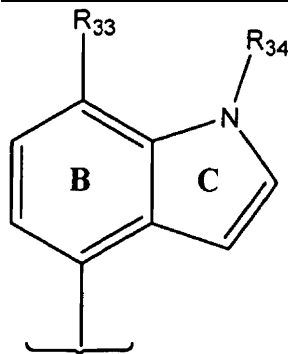
式中、

q は、0または1から5の整数であり、

u は、0または1から5の整数である。

[請求項1004]

R_5 が、以下の式で表される、請求項1001に記載の化合物：



式中、

R_{33} は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、

R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1005]

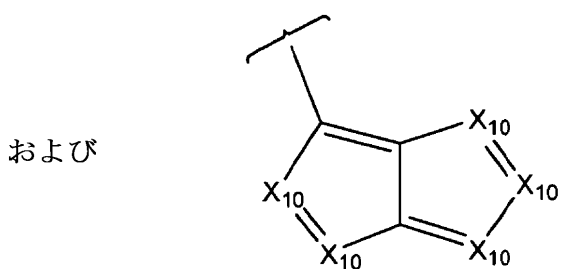
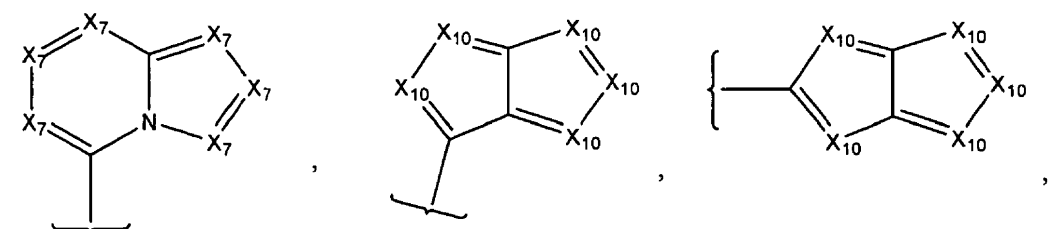
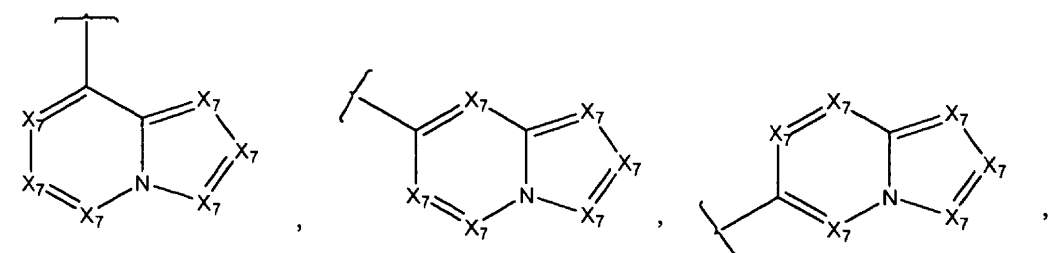
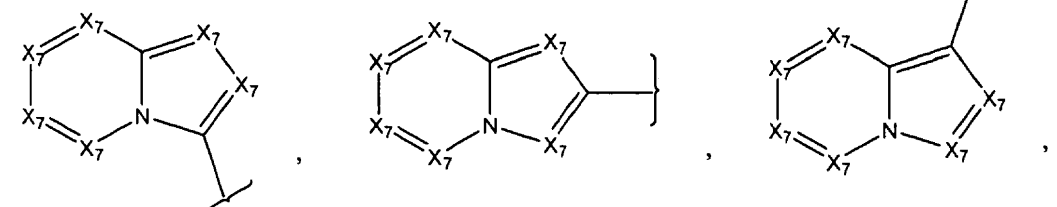
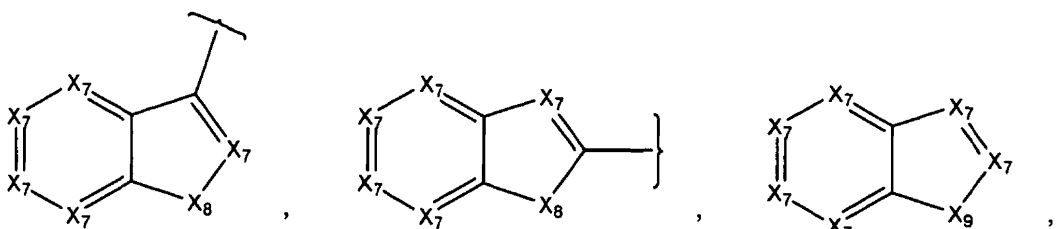
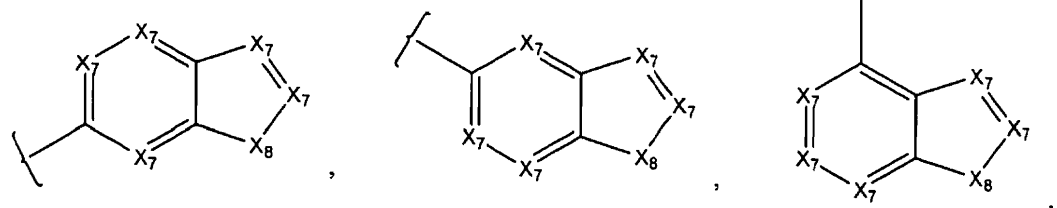
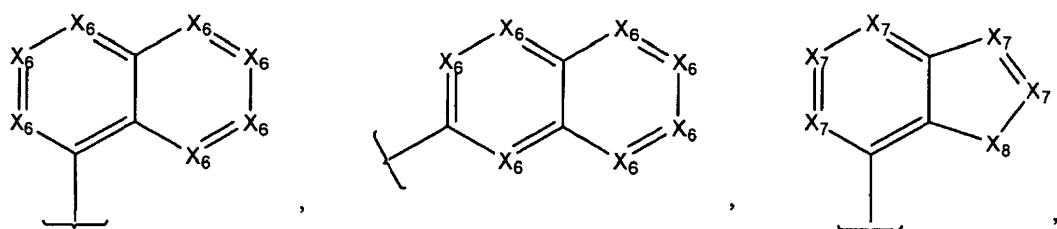
R_5 が、

10

20

30

40



および

からなる群から選択される、請求項1001に記載の化合物：
式中、

10

20

30

40

50

X_6 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、
ただし、少なくとも3つの X_6 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

X_7 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、
ただし、少なくとも3つの X_7 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

X_8 は、それぞれについて独立して、 CH_2 、 CHR_9 、 $C(R_9)_2$ 、 S 、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、

X_9 は、それぞれについて独立して、 N または CH であり、

X_{10} は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、
ただし、少なくとも1つの X_{10} が、 CH および CR_9 から選択され、

R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、
 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

R_{17} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ である。

[請求項1006]

R_5 が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ [1, 3] ジオキサゾリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ [d] イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ [d] イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ [5, 4-c] ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ [5, 4-b] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [5, 4-c] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [5, 4-b] ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ [4, 5-a] ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル (pyridopyrdaziny l)、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ [2, 3] ピリミジニル、置換されていてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジニル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていて

10

20

30

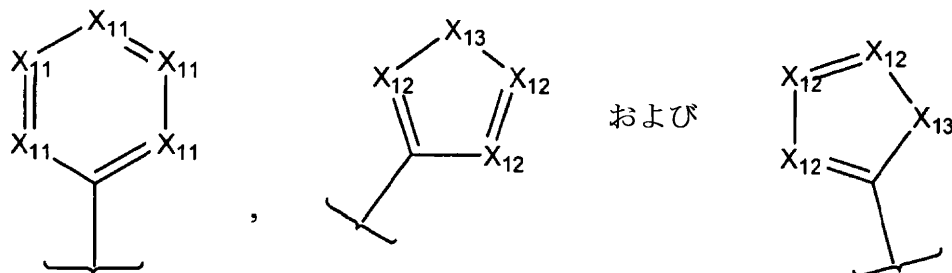
40

50

もよいベンゾ（b）チエニルである、請求項1005に記載の化合物。

[請求項1007]

R_5 が、



10

からなる群から選択される、請求項1001に記載の化合物：

式中、

X_{11} は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、N(O)または $N^+(R_{17})$ であり、

X_{12} は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、N(O)、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも1つの X_{12} 基が、CHおよび CR_9 から独立して選択され、

X_{13} は、それぞれについて独立して、O、S、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、

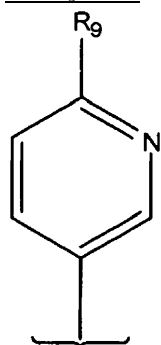
R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

20

R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

[請求項1008]

R_5 が、



40

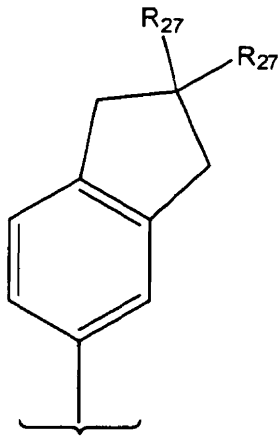
である、請求項1007に記載の化合物。

[請求項1009]

R_9 が、置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1008に記載の化合物。

[請求項1010]

R_5 が、



10

である、請求項1001に記載の化合物：

式中、

R_{27} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、 $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、

20

または2つの R_{27} 基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクロアルキル環または置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成する。

[請求項1011]

R_5 が $X_{20}R_{50}$ である、請求項1001に記載の化合物。

30

[請求項1012]

X_{20} がC1～C4アルキルであり、 R_{50} が置換されていてもよいフェニルである、請求項1011に記載の化合物。

[請求項1013]

Z が、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$

40

50

、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である、請求項1001~1012のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項1014]

Zが、C1~C6アルキル、C1~C6ハロアルキル、C1~C6アルコキシ、C1~C6ハロアルコキシ、C1~C6アルキルスルファニルまたはC3~C6シクロアルキルである、請求項1013に記載の化合物。

10

[請求項1015]

nが1である、請求項1014に記載の化合物。

[請求項1016]

nが0である、請求項1001~1012のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項1017]

R_1 、 R_2 または R_3 のうちの1つが $-OP(O)(OH)_2$ である、請求項1001~1012のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項1018]

R_1 および R_3 が各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である、請求項1001~1012のいずれか一項に記載の化合物。

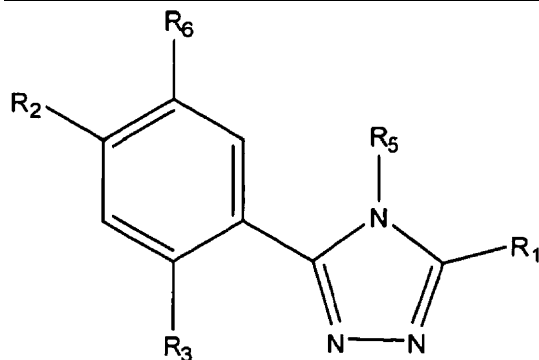
20

[請求項1019]

R_1 および R_3 がともに $-OH$ である、請求項1018に記載の化合物。

[請求項1020]

以下の構造式で表される、請求項1001に記載の化合物：



30

式中、

R_6 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$

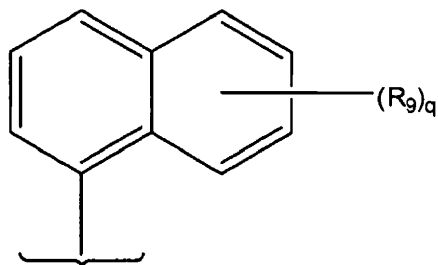
40

50

、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ である。

[請求項1021]

R_5 が以下の式で表される、請求項1020に記載の化合物：



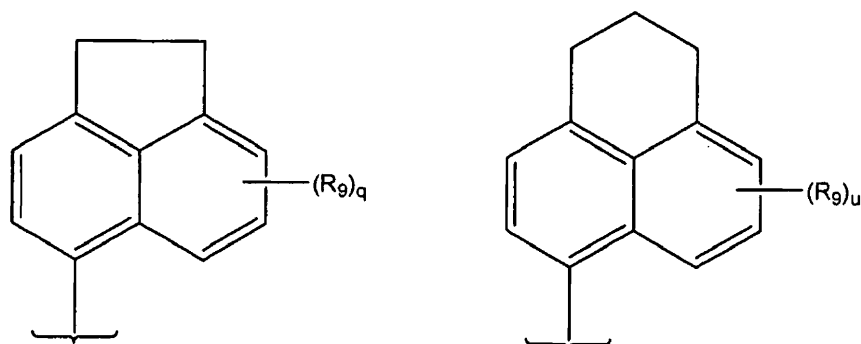
式中、

R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

q は、0または1から7の整数である。

[請求項1022]

R_5 が以下の式で表される、請求項1021に記載の化合物：



式中、

q は、0または1から5の整数であり、

u は、0または1から5の整数である。

[請求項1023]

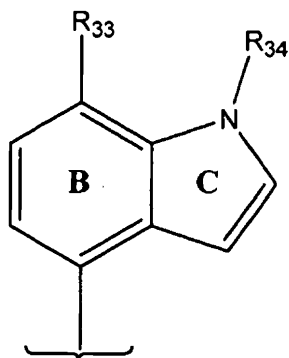
R_5 が以下の式で表される、請求項1020に記載の化合物：

10

20

30

40



式中、

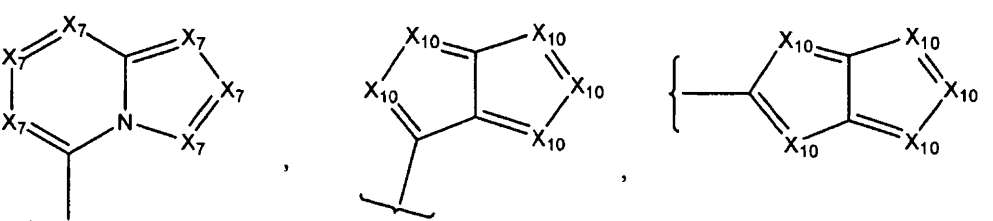
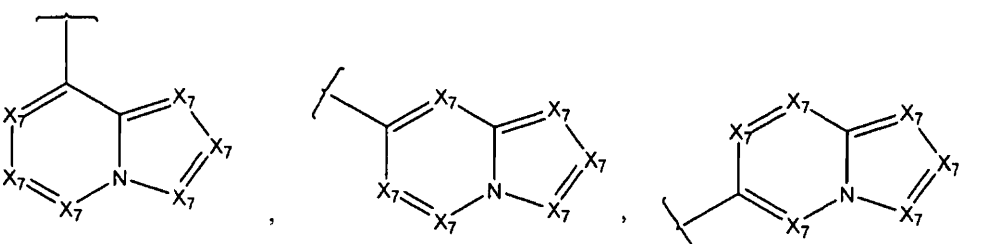
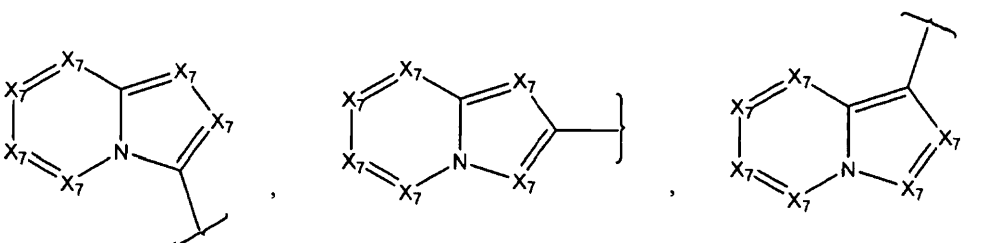
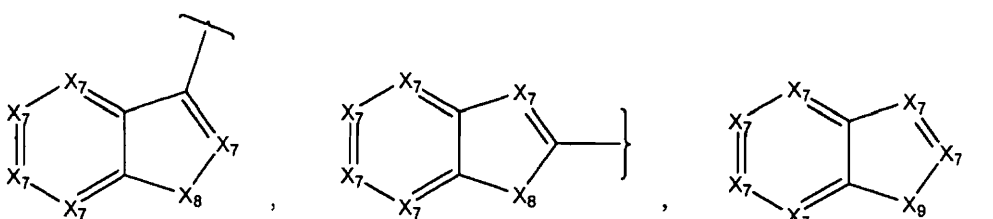
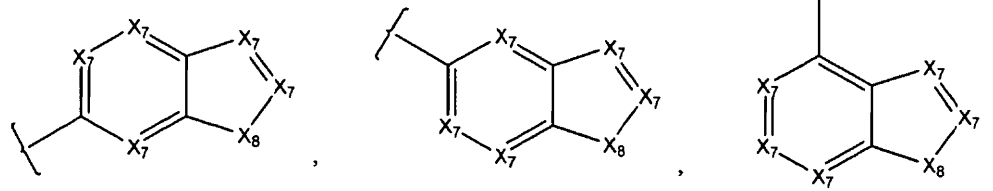
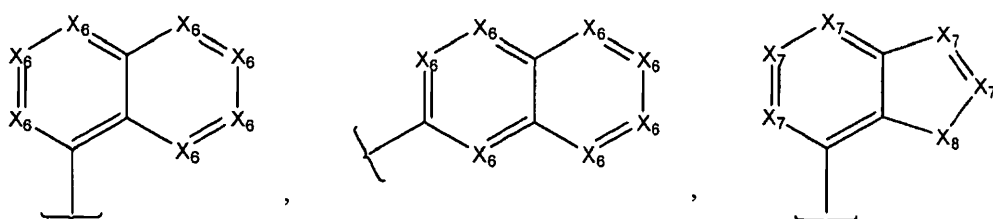
R₃₃は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、

R₃₄は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

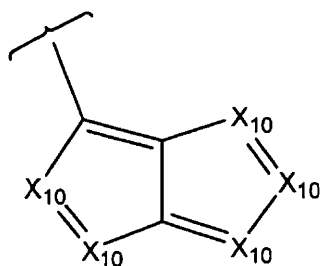
環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1024]

R₅が、



および



からなる群から選択される、請求項1020に記載の化合物：

式中、

X_6 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり

10

20

30

40

50

、ただし、少なくとも3つの X_6 基が、CHおよび CR_9 から独立して選択され、
 X_7 は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、
 、ただし、少なくとも3つの X_7 基が、CHおよび CR_9 から独立して選択され、
 X_8 は、それぞれについて独立して、 CH_2 、 CHR_9 、 $C(R_9)_2$ 、S、 $S(O)_p$ 、
 NR_7 または NR_{17} であり、
 X_9 は、それぞれについて独立して、NまたはCHであり、
 X_{10} は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、
 、ただし、少なくとも1つの X_{10} が、CHおよび CR_9 から選択され、
 R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロアリアル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、
 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、
 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、
 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、
 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒に縮合環を形成し、
 R_{17} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、
 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ である。

[請求項1025]

R_5 が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキサリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジニル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジニル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである、請求項1024に記載の化合物。

10

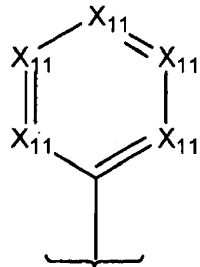
20

30

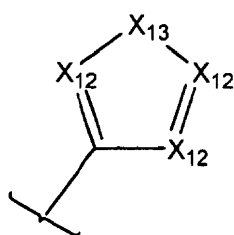
40

50

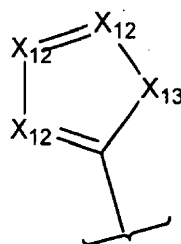
[請求項1026]

R₅が、

,



および



10

からなる群から選択される、請求項1020に記載の化合物：式中、X₁₁は、それぞれについて独立して、CH、CR₉、N、N(O)またはN⁺(R₁₇)であり、X₁₂は、それぞれについて独立して、CH、CR₉、N、N(O)、N⁺(R₁₇)であり、ただし、少なくとも1つのX₁₂基が、CHおよびCR₉から独立して選択され、X₁₃は、それぞれについて独立して、O、S、S(O)_p、NR₇またはNR₁₇であり、

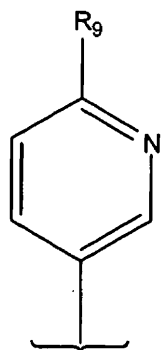
R₉は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-NR₁₀R₁₁、-OR₇、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₈C(O)R₇、-SR₇、-S(O)_pR₇、-OS(O)_pR₇、-S(O)_pOR₇、-NR₈S(O)_pR₇または-S(O)_pNR₁₀R₁₁、-S(O)_pOR₇、-OP(O)(OR₇)₂または-SP(O)(OR₇)₂、-S(O)_pOR₇、-OP(O)(OR₇)₂または-SP(O)(OR₇)₂からなる群から選択される置換基であるか、または2つのR₉基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって縮合環を形成し、

20

R₁₇は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

30

[請求項1027]

R₅が、

40

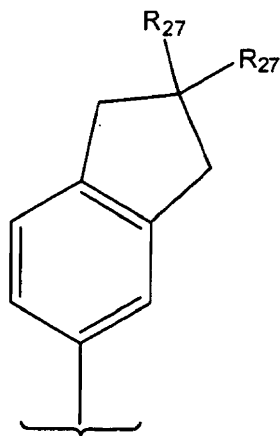
である、請求項1026に記載の化合物。

[請求項1028]

R₉が、置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1027に記載の化合物。

[請求項1029]

R₅が、



10

である、請求項1020に記載の化合物：

式中、

R_{27} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、 $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、

20

または2つの R_{27} 基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクロアルキル環または置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成する。

[請求項1030]

R_5 が $X_{20}R_{50}$ である、請求項1020に記載の化合物。

30

[請求項1031]

X_{20} がC1～C4アルキルであり、 R_{50} が置換されていてもよいフェニルである、請求項1030に記載の化合物。

[請求項1032]

R_6 が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである、請求項1020～1031のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項1033]

R_6 が、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルからなる群から選択される、請求項1032に記載の化合物。

40

[請求項1034]

R_1 、 R_2 または R_3 のうちの1つが $-OP(O)(OH)_2$ である、請求項1020～1031のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項1035]

R_1 および R_3 が各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である、請求項1020～1031のいずれか一項に記載の化合物。

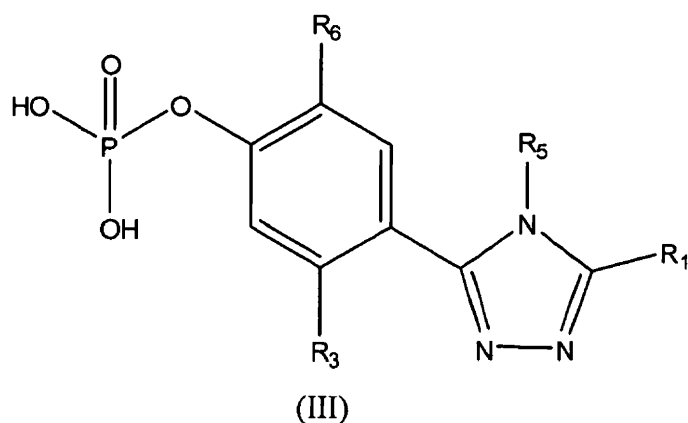
[請求項1036]

R_1 および R_3 がともに $-OH$ である、請求項1035に記載の化合物。

[請求項1037]

以下の構造式：

50

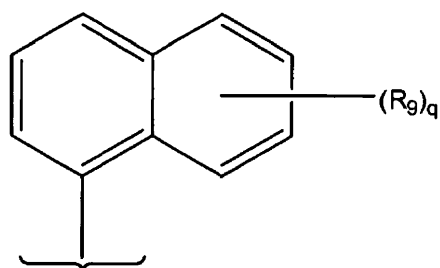


10

で表される、請求項1001に記載の化合物。

[請求項1038]

R_5 が以下の式で表される、請求項1037に記載の化合物：



20

式中、

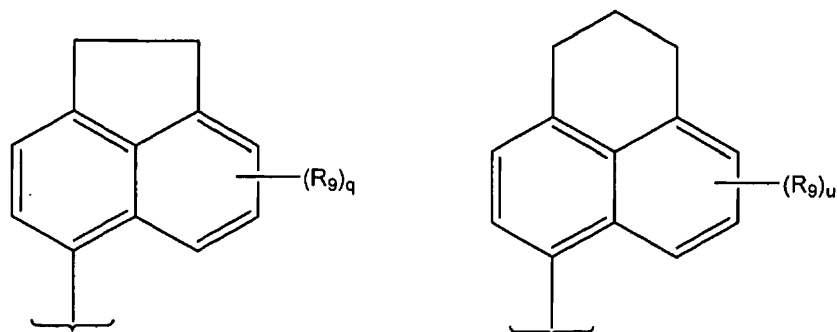
R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアララルキル、置換されていてもよいヘテロアララルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

30

q は、0または1から7の整数である。

[請求項1039]

R_5 が以下の式で表される、請求項1038に記載の化合物：



40

式中、

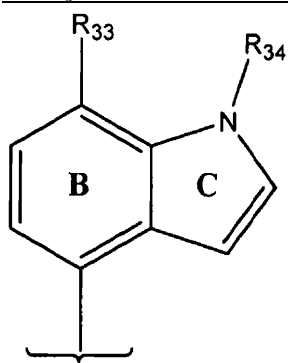
q は、0または1から5の整数であり、

u は、0または1から5の整数である。

50

[請求項1040]

R₅が以下の式で表される、請求項1037に記載の化合物：



10

式中、

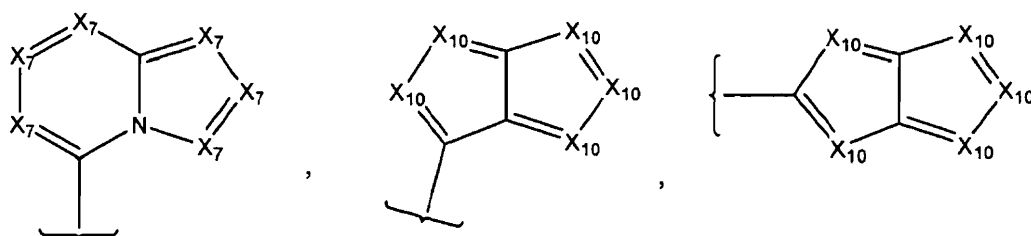
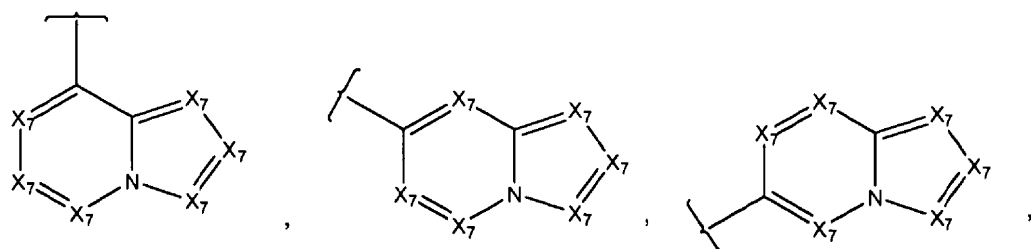
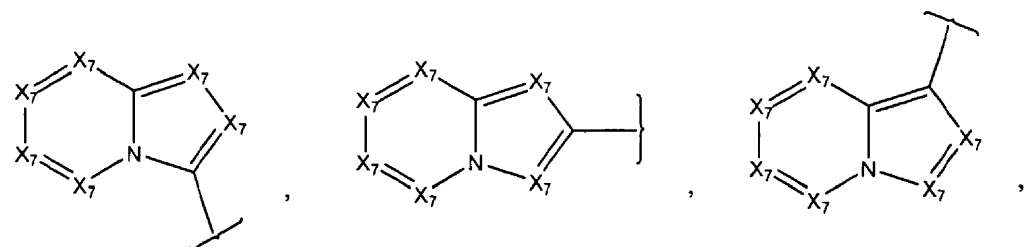
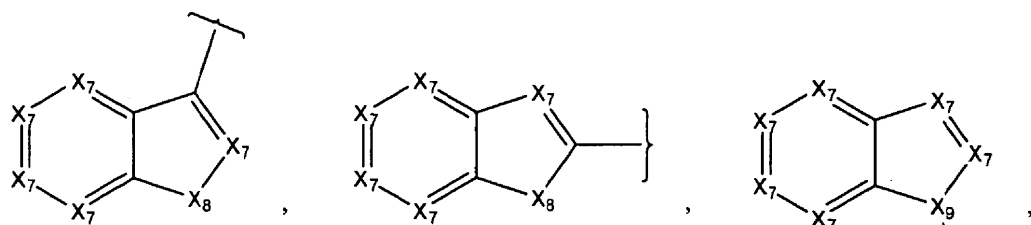
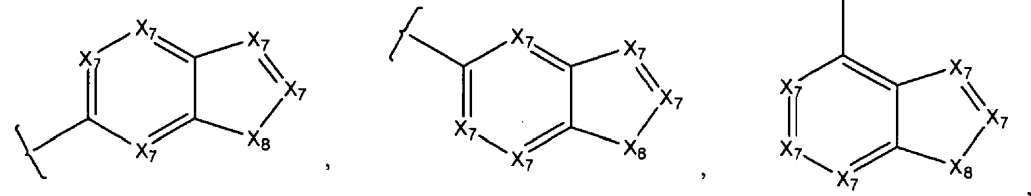
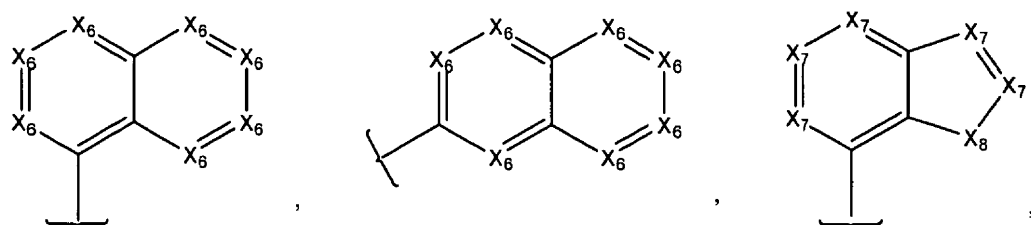
R₃₃は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、

R₃₄は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

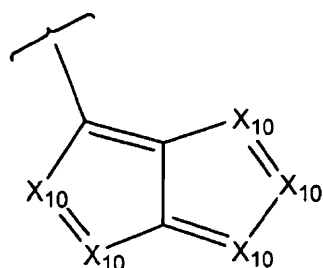
環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

[請求項1041]

R₅が、



および



からなる群から選択される、請求項1037に記載の化合物：
式中、

10

20

30

40

50

X_6 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、
ただし、少なくとも3つの X_6 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

X_7 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、
ただし、少なくとも3つの X_7 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

X_8 は、それぞれについて独立して、 CH_2 、 CHR_9 、 $C(R_9)_2$ 、 S 、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、

X_9 は、それぞれについて独立して、 N または CH であり、

X_{10} は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、
ただし、少なくとも1つの X_{10} が、 CH および CR_9 から選択され、

R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、
 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

R_{17} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ である。

[請求項1042]

R_5 が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ [1, 3] ジオキサゾリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ [d] イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ [d] イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ [5, 4-c] ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ [5, 4-b] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [5, 4-c] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [5, 4-b] ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ [4, 5-a] ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ [2, 3] ピリミジニル、置換されていてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジニル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていてもよいベンゾ (b) チエニルである、請

10

20

30

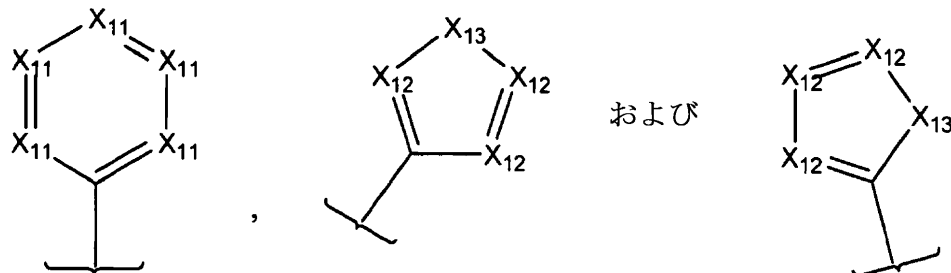
40

50

求項1041に記載の化合物。

[請求項1043]

R_5 が、



10

からなる群から選択される、請求項1037に記載の化合物：

式中、

X_{11} は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ または $N^+(R_{17})$ であり、

X_{12} は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも1つの X_{12} 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

X_{13} は、それぞれについて独立して、 O 、 S 、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、

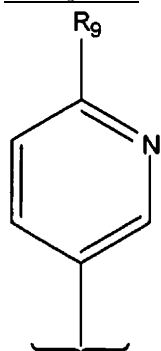
R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

20

R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

[請求項1044]

R_5 が、



40

である、請求項1043に記載の化合物。

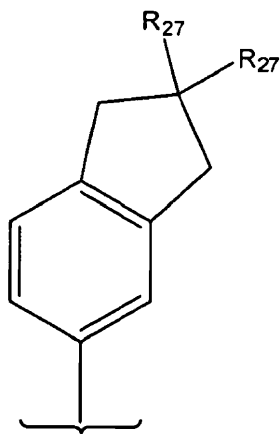
[請求項1045]

R_9 が置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1044に記載の化合物。

[請求項1046]

R_5 が、

50



10

である、請求項1037に記載の化合物：

式中、

R_{27} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、 $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、

20

または2つの R_{27} 基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクロアルキル環または置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成する。

[請求項1047]

R_5 が $X_{20}R_{50}$ である、請求項1037に記載の化合物。

30

[請求項1048]

X_{20} がC1～C4アルキルであり、 R_{50} が置換されていてもよいフェニルである、請求項1047に記載の化合物。

[請求項1049]

R_6 が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである、請求項1037～1048のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項1050]

R_6 が、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルからなる群から選択される、請求項1049に記載の化合物。

40

[請求項1051]

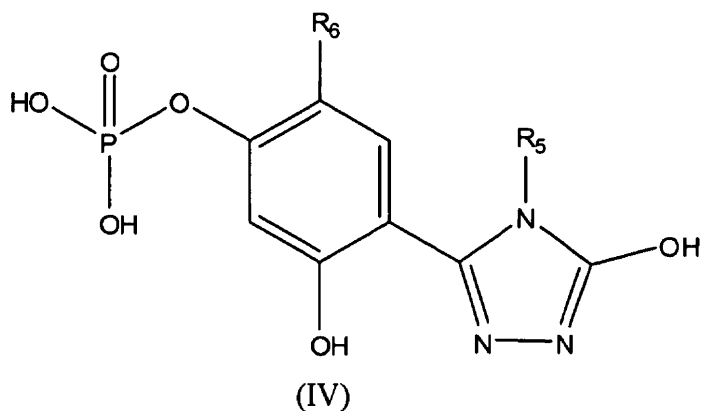
R_1 および R_3 が各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である、請求項1037～1048のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項1052]

R_1 および R_3 がともに $-OH$ である、請求項1051に記載の化合物。

[請求項1053]

以下の構造式：

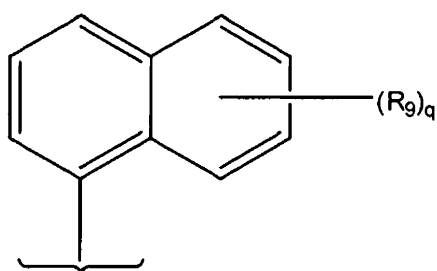


10

で表される、請求項1037に記載の化合物。

[請求項1054]

R_5 が以下の式で表される、請求項1053に記載の化合物：



20

式中、

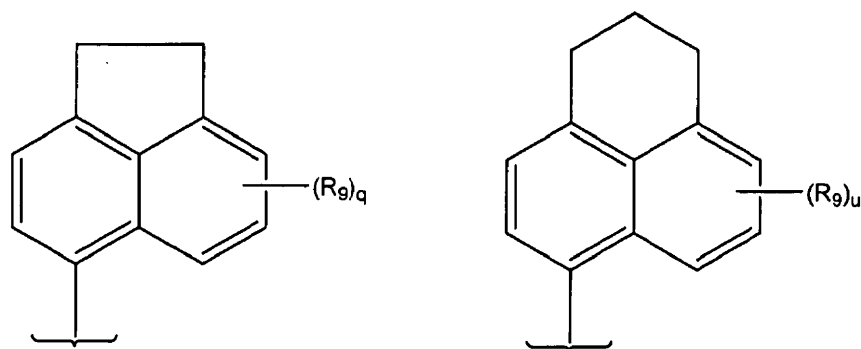
R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

30

q は、0または1から7の整数である。

[請求項1055]

R_5 が以下の式で表される、請求項1054に記載の化合物：



40

式中、

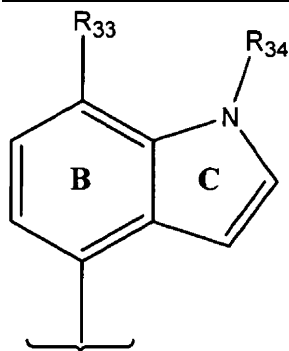
q は、0または1から5の整数であり、

50

u は、0または1から5の整数である。

[請求項1056]

R₅が以下の式で表される、請求項1053に記載の化合物：



10

式中、

R₃₃は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、

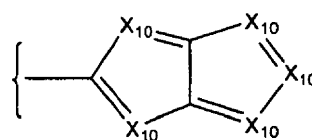
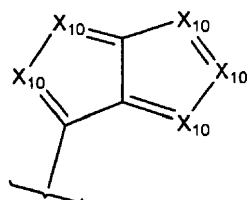
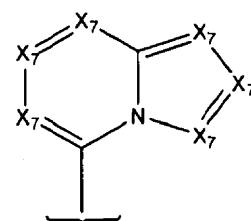
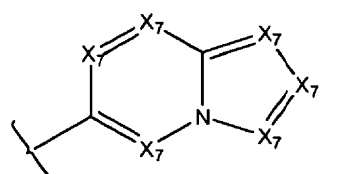
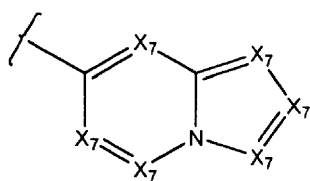
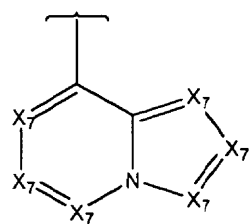
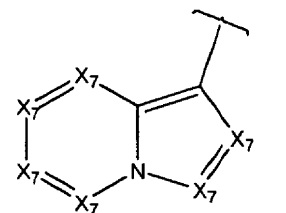
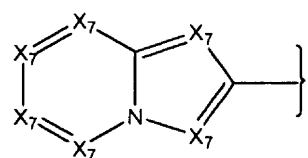
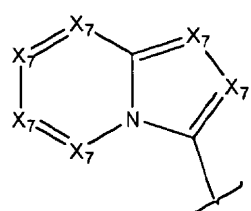
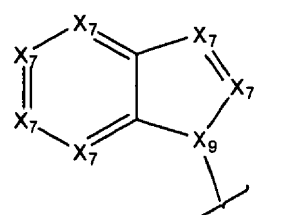
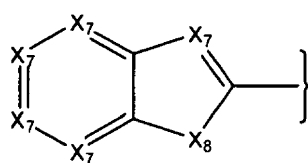
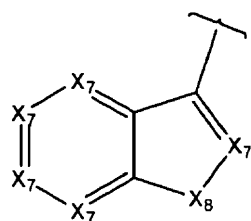
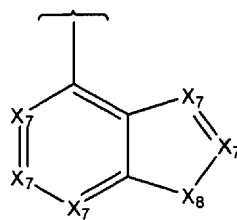
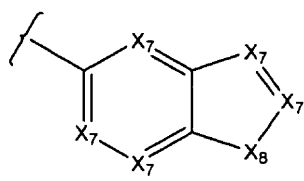
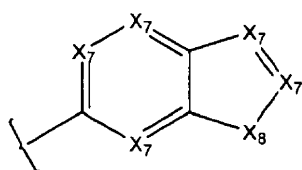
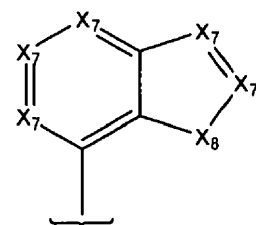
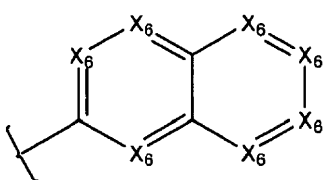
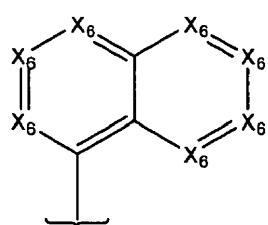
R₃₄は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

環Bおよび環Cは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

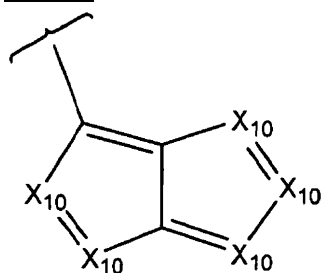
[請求項1057]

R₅が、

20



および



10

20

30

40

50

からなる群から選択される、請求項1053に記載の化合物：

式中、

X_6 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも3つの X_6 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

X_7 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも3つの X_7 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

X_8 は、それぞれについて独立して、 CH_2 、 CHR_9 、 $C(R_9)_2$ 、 S 、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、

X_9 は、それぞれについて独立して、 N または CH であり、

X_{10} は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも1つの X_{10} が、 CH および CR_9 から選択され、

R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒に縮合環を形成し、

R_{17} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ である。

[請求項1058]

R_5 が、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ [1, 3] ジオキサソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ [d] イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ [d] イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ [5, 4-c] ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ [5, 4-b] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [5, 4-c] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ [5, 4-b] ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ [4, 5-a] ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル、置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ [2, 3] ピリミジニル、置換されていてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジニル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペントリアゾリル、置換されてい

10

20

30

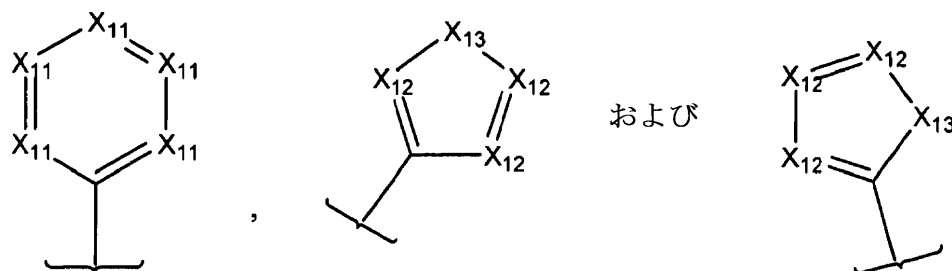
40

50

てもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていてもよいベンゾ (b) チエニルである、請求項1057に記載の化合物。

[請求項1059]

R_5 が、



10

からなる群から選択される、請求項1053に記載の化合物：

式中、

X_{11} は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、N(O)または $N^+(R_{17})$ であり、

X_{12} は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、N(O)、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも1つの X_{12} 基が、CHおよび CR_9 から独立して選択され、

X_{13} は、それぞれについて独立して、O、S、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、

20

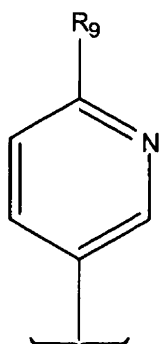
R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒に縮合環を形成し、

30

R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

[請求項1060]

R_5 が、



40

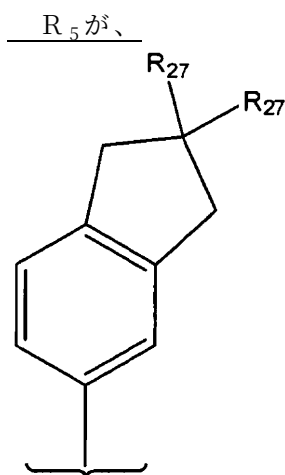
である、請求項1059に記載の化合物。

[請求項1061]

R_9 が、置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1060に記載の化合物。

[請求項1062]

50



10

である、請求項1053に記載の化合物：

式中、

R₂₇は、それぞれについて独立して、−H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、−NR₁₀R₁₁、−OR₇、−C(O)R₇、−C(O)OR₇、−OC(O)R₇、−C(O)NR₁₀R₁₁、−NR₈C(O)R₇、−SR₇、−S(O)_pR₇、−OS(O)_pR₇、−S(O)_pOR₇、−NR₈S(O)_pR₇または−S(O)_pNR₁₀R₁₁、−S(O)_pOR₇、−OP(O)(OR₇)₂、−SP(O)(OR₇)₂、−S(O)_pOR₇、−OP(O)(OR₇)₂または−SP(O)(OR₇)₂からなる群から選択される置換基であるか、

20

または2つのR₂₇基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクロアルキル環または置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成する。

[請求項1063]

30

R₅がX₂₀R₅₀である、請求項1053に記載の化合物。

[請求項1064]

X₂₀がC1〜C4アルキルであり、R₅₀が置換されていてもよいフェニルである、請求項1063に記載の化合物。

[請求項1065]

R₆が、C1〜C6アルキル、C1〜C6ハロアルキル、C1〜C6アルコキシ、C1〜C6ハロアルコキシ、C1〜C6アルキルスルファニルまたはC3〜C6シクロアルキルである、請求項1053〜1064のいずれか一項に記載の化合物。

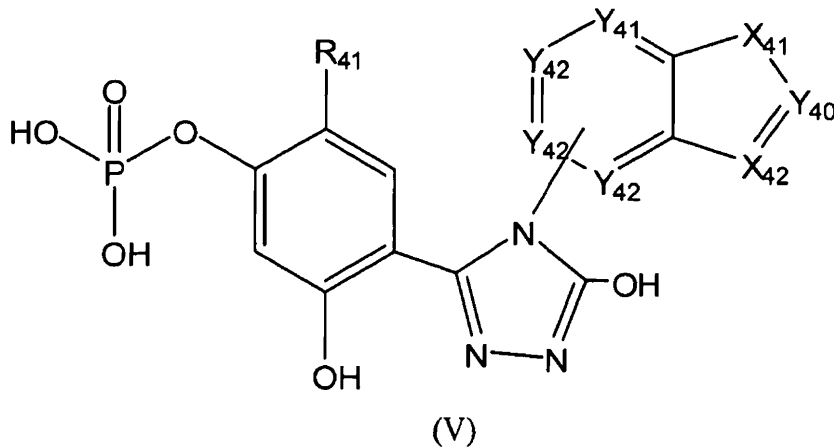
[請求項1066]

R₆が、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルからなる群から選択される、請求項1065に記載の化合物。

40

[請求項1067]

以下の構造式で表される、請求項1001に記載の化合物：



10

式中、

X_{41} は、O、Sまたは NR_{42} であり、

X_{42} は、 CR_{44} またはNであり、

Y_{40} は、Nまたは CR_{43} であり、

Y_{41} は、Nまたは CR_{45} であり、

Y_{42} は、それぞれについて独立して、N、Cまたは CR_{46} であり、

R_{41} は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアララルキル、置換されていてもよいヘテロアララルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ であり、

20

30

40

R_{42} は、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアララルキル、置換されていてもよいヘテロアララルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ であり、

R_{43} および R_{44} は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシク

50

ロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ であるか、または R_{43} および R_{44} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{45} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ または $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ であり、

R_{46} は、それぞれについて独立して、 H 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ からなる群から選択される。

[請求項1068]

X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} が CR_{44} である、請求項1067に記載の化合物。

[請求項1069]

X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} が N である、請求項1067に記載の化合物。

[請求項1070]

R_{41} が、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキル、および低級シクロアルコキシからなる群から選択される、請求項1067に記載の化合物。

[請求項1071]

R_{41} が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群から選択される、請求項1067に記載の化合物。

[請求項1072]

X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、 $-H$ 、低級アルキル、低級シクロアルキル、 $-C(O)N(R_{27})_2$ および $-C(O)OH$ からなる群から選択され、各 R_{27} が独立して、 $-H$ または低級アルキルである、請求項1067に記載の化合物。

[請求項1073]

X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、 $-H$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ および $-C(O)N(CH_3)_2$ からなる群から選択される、請求項1067に記載の化合物。

[請求項1074]

R_{43} および R_{44} が、独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群から選択される、請求項1067に記載の化合物。

10

[請求項1075]

X_{42} が CR_{44} であり、 Y_{40} が CR_{43} であり、 R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、請求項1067に記載の化合物。

[請求項1076]

R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する、請求項1075に記載の化合物。

[請求項1077]

R_{45} または CR_{45} が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよび低級ジアルキルアミノからなる群から選択される、請求項1075に記載の化合物。

20

[請求項1078]

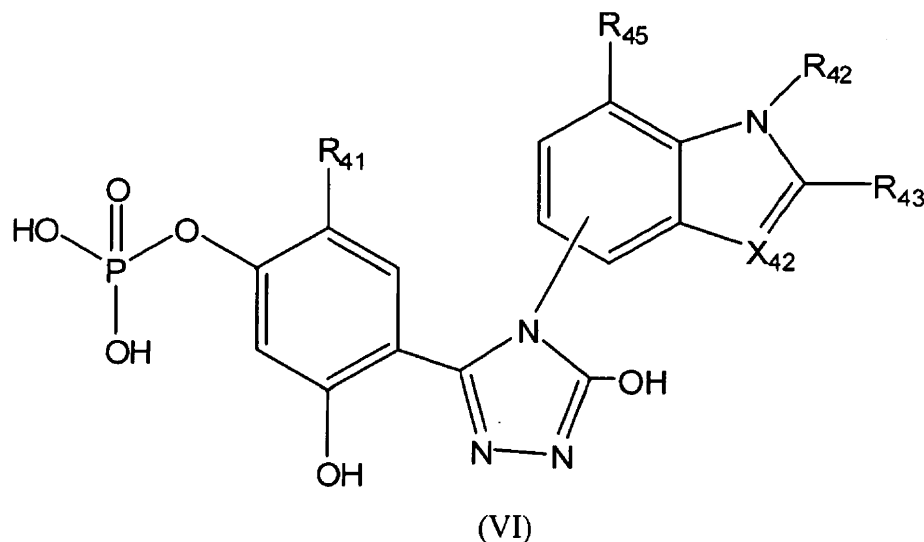
R_{45} が、 $-H$ 、 $-OH$ 、メトキシおよびエトキシからなる群から選択される、請求項1077に記載の化合物。

[請求項1079]

X_{41} が O である、請求項1075に記載の化合物。

[請求項1080]

以下の構造式：



30

で表される、請求項1067に記載の化合物。

[請求項1081]

X_{42} が CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} が、独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびシクロプロポキシからなる群から選択される、請求項1080に記載の化合物。

[請求項1082]

X_{42} が CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、

50

シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する、請求項1080に記載の化合物。

[請求項1083]

R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する、請求項1082に記載の化合物。

[請求項1084]

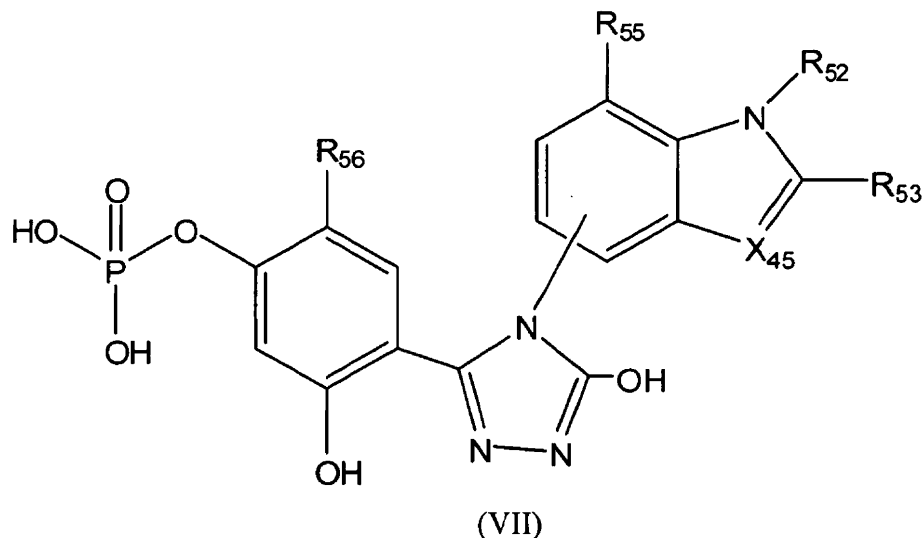
X_{42} が CR_{44} である、請求項1080に記載の化合物。

[請求項1085]

X_{42} がNである、請求項1080に記載の化合物。

[請求項1086]

以下の構造式で表される、請求項1080に記載の化合物：



式中、

X_{45} は CR_{54} またはNであり、

R_{52} は、 $-H$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および $-C(O)N(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R_{53} および R_{54} は各々独立して、 $-H$ 、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか、または R_{53} および R_{54} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、フェニル環、シクロヘキセニル環またはシクロオクテニル環を形成し、

R_{55} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCH_2CH_3$ からなる群から選択され、

R_{56} は、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルからなる群から選択される。

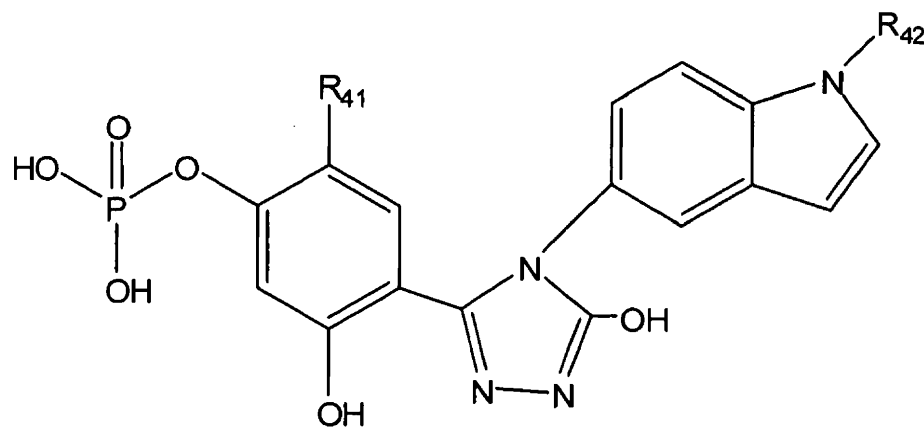
[請求項1087]

以下の構造式：

10

20

30



(VIII)

で表される、請求項1067に記載の化合物。

[請求項1088]

R_{41} が、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキル、および低級シクロアルコキシからなる群から選択される、請求項1087に記載の化合物。

[請求項1089]

R_{41} が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群から選択される、請求項1088に記載の化合物。

[請求項1090]

R_{42} が、-Hまたは置換されていてもよい低級アルキルである、請求項1089に記載の化合物。

[請求項1091]

4-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

ナトリウム5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルホスフェート、

2-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-4-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル二水素ホスフェート、

4-(4-(1',3'-ジヒドロスピロ[[1,3]ジオキサラン-2,2'-インデン]-5'-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

2-(3,4-ジメトキシフェネチル)-5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素ホスフェート、

4-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-(フェニルアミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

10

20

30

40

50

5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-4- (5-メルカプト-4- (4-メトキシベンジル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル二水素ホスフェート、
 5-ヒドロキシ-4- (5-ヒドロキシ-4- (4-メトキシベンジル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、
 4- (4- ((2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ-6-イル) メチル) -5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、
 4- (4- (4-ブromo-2-メチルフェニル) -5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -3-ヒドロキシフェニル二水素ホスフェート、または
 4- (4- (1, 3-ジメチル-1H-インドール-5-イル) -5-ヒドロキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-エチル-5-ヒドロキシフェニル二水素ホスフェート、

10

からなる群から選択される、請求項1001に記載の化合物、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグ。

[請求項1092]

細胞においてH s p 90を阻害する方法であって、
 請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を細胞に投与する段階を含む、方法。

[請求項1093]

哺乳動物における増殖障害を治療または予防する方法であって、
 請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、方法。

20

[請求項1094]

哺乳動物における癌を治療する方法であって、
 請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、方法。

[請求項1095]

c - k i t タンパク質の分解を誘発する方法であって、
 請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、方法。

30

[請求項1096]

哺乳動物におけるc - k i t 関連癌を治療する方法であって、
 請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、方法。

[請求項1097]

B c r - A b l タンパク質の分解を誘発する方法であって、
 請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、方法。

[請求項1098]

哺乳動物におけるB c r - A b l 関連癌を治療する方法であって、
 請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、方法。

40

[請求項1099]

F L T 3タンパク質の分解を誘発する方法であって、
 請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、方法。

[請求項1100]

哺乳動物におけるF L T 3関連癌を治療する方法であって、
 請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、方法。

50

[請求項1101]

E G F R タンパク質の分解を誘発する方法であって、
請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階
を含む、方法。

[請求項1102]

哺乳動物における E G F R 関連癌を治療する方法であって、
請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を哺乳動物に投与する段階
を含む、方法。

[請求項1103]

血管形成の治療または阻害を必要とする被検体における血管形成を治療または阻害する
方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物を被検体に投与する段階
を含む、方法。

[請求項1104]

新生血管 (Ne o v a s c u l a t u r e) における血流を遮断、妨害、またはそうで
なければ乱す方法であって、

新生血管を請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物と接触させる段階
を含む、方法。

[請求項1105]

新生血管が、被検体におけるものであり、新生血管の血流が、有効量の化合物を被検体
に投与することによって、被検体において遮断、妨害、またはそうでなければ乱される、
請求項1104に記載の方法。

[請求項1106]

被検体がヒトである、請求項1105に記載の方法。

[請求項1107]

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学
的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを哺乳動物に投与する段階
を含む、非ホジキンリンパ腫を治療する方法。

[請求項1108]

非ホジキンリンパ腫がB細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項1107に記載の方法。

[請求項1109]

B細胞非ホジキンリンパ腫が、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞
型B細胞リンパ腫、結節辺縁帯B細胞リンパ腫、形質細胞腫瘍、小リンパ球性リンパ腫／
慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、およびリンパ形質細胞性リンパ腫／ワル
デンストロームマクログロブリン血症からなる群から選択される、請求項1108に記載の方
法。

[請求項1110]

非ホジキンリンパ腫がT細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項1107に記載の方法。

[請求項1111]

T細胞非ホジキンリンパ腫が、未分化大細胞リンパ腫、前駆T細胞リンパ芽球性白血病
／リンパ腫、不特定末梢性T細胞リンパ腫、および血管免疫芽球性T細胞リンパ腫からな
る群から選択される、請求項1110に記載の方法。

[請求項1112]

被検体における感染を治療または予防する方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学
的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを被検体に投与する段階
を含む、方法。

[請求項1113]

被検体における真菌感染を治療または予防する方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学

10

20

30

40

50

的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを被検体に投与する段階を含む、方法。

[請求項1114]

被検体における細菌感染を治療または予防する方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを被検体に投与する段階を含む、方法。

[請求項1115]

被検体におけるウイルス感染を治療または予防する方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを被検体に投与する段階を含む、方法。

[請求項1116]

被検体における寄生虫感染を治療または予防する方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを被検体に投与する段階を含む、方法。

[請求項1117]

化合物を別の治療薬と一緒に投与する、請求項1112～1116のいずれか一項に記載の方法。

[請求項1118]

被検体におけるトポイソメラーゼⅠⅠを阻害する方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを被検体に投与する段階を含む、方法。

[請求項1119]

細胞における糖質コルチコイド受容体の活性を調節する方法であって、

有効量の請求項1001～1091のいずれか一項またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを細胞に投与する段階を含む、方法。

[請求項1120]

被検体における炎症性障害を治療または予防する方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを被検体に投与する段階を含む、方法。

[請求項1121]

被検体における免疫障害を治療または予防する方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを被検体に投与する段階を含む、方法。

[請求項1122]

免疫系の抑制を必要とする被検体において免疫系を抑制する方法であって、

請求項1001～1091のいずれか一項に記載の有効量の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを被検体に投与する段階を含む、方法。

[請求項1123]

薬学的に許容されるキャリアおよび請求項1001～1091のいずれか一項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

[請求項1124]

1種または複数種の別の治療薬をさらに含む、請求項1123に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

[請求項1125]

p Hが5～7の範囲にある15mMのリン酸緩衝液に1m g / m Lの化合物を含有する、投薬溶液を採用する段階
を含む、請求項1001～1091のいずれか一項に記載の化合物を哺乳動物に投与するための方法。

[請求項1126]

前記溶液の浸透圧が353m O s m / k g ～390m O s m / k g の範囲にある、請求項1125に記載の方法。

[請求項1127]

前記溶液の浸透圧が約353m O s m / k g である、請求項1126に記載の方法。

10

[請求項1128]

p Hが約7である、請求項1125に記載の方法。

[請求項1129]

p Hが5～7の範囲にある15mMのリン酸緩衝液に6m g / m Lの化合物を含有する、投薬溶液を採用する段階
を含む、請求項1001～1091のいずれか一項に記載の化合物を哺乳動物に投与するための方法。

[請求項1130]

前記溶液の浸透圧が353m O s m / k g ～390m O s m / k g の範囲にある、請求項1129に記載の方法。

20

[請求項1131]

前記溶液の浸透圧が約390m O s m / k g である、請求項1130に記載の方法。

[請求項1132]

p Hが約5である、請求項1129に記載の方法。

[請求項1133]

p Hが5～7の範囲にある P l a s m a l y t e 148 I n j e c t i o n U S P に3 m g / m L の化合物を含有する、投薬溶液を採用する段階
を含む、請求項1001～1091のいずれか一項に記載の化合物を哺乳動物に投与するための方法。

[請求項1134]

N a O H を用いて p H を調節する、請求項1133に記載の方法。

30

【図面の簡単な説明】【0040】

【図1】化合物#3がヒト多発性骨髄腫の腫瘍細胞系 R P M I 8 2 2 6 のインビボ成長率に対しておよぼす影響を判断するための S C I D マウス異種移植研究である。

【図2】化合物#3がイヌ骨肉腫の腫瘍細胞系 D 1 7 のインビボ成長率に対しておよぼす影響を判断するための S C I D マウス異種移植研究である。

【発明を実施するための形態】【0041】

発明の詳細な説明

40

以下、本発明の好ましい実施形態について説明する。

【0042】

本発明は、本明細書に開示の化合物を提供し、H s p 9 0 活性の阻害ならびに、癌などの増殖障害の治療用に前記化合物を使用するものである。特に、本発明は、本発明の化合物を利用して、被検体における癌性細胞の増殖を遅延または停止させるか、あるいは、癌性細胞を低減または排除することを包含し、好ましくは、被検体が哺乳動物である。

【0043】

特定の実施形態では、本発明の化合物を他の化学療法剤と併用することが可能であり、本発明の化合物は、哺乳動物における多剤耐性癌性細胞の発生を防止または低減する一助となることができる。この実施形態では、本発明の化合物が多剤耐性癌性細胞の発生を阻

50

害するはずであるので、本発明の化合物を用いると哺乳動物に投与して効果のある第2の化学療法剤の量を減らせる場合がある。

【0044】

特定の実施形態では、本発明の化合物を利用して、新生脈管構造 (neovascularity) における血流を遮断、妨害、またはそうでなければ乱すことができる。

【0045】

他の実施形態では、本発明の化合物を利用して、それを必要とする被検体での血管形成を処置または阻害することができる。

【0046】

また、本発明は、トポイソメラーゼ II の活性を阻害する化合物にも関するものである。

10

【0047】

また、本発明は、 $\text{INF}\gamma$ / LPS または SAC などの炎症性刺激によって刺激された末梢血単核球 (PMBC) などの細胞を、Hsp90 阻害剤で処理すると、PMBC での GR の発現が減り、かつ、炎症性サイトカインの生成も減るという発見にも関するものである。

【0048】

また、本発明は、Hsp90 の活性を阻害し、感染の治療または予防に役立つ化合物にも関するものである。

【0049】

20

別の実施形態では、本発明は、真菌薬剤耐性の治療が必要な哺乳動物で真菌薬剤耐性を治療または予防する方法に関する。この方法は、本明細書に開示の有効量の Hsp90 阻害剤を哺乳動物に投与する段階を含む。

【0050】

別の実施形態では、本発明は、本発明による化合物の薬用量の溶液を哺乳動物に投与する方法に関する。

【0051】

A. 用語

特に明記しないかぎり、本明細書で使用する下記の用語を以下のとおり定義する。

【0052】

30

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、1 から 10 個の炭素原子を有する非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖飽和アルキルとしては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニルおよび *n*-デシルがあげられ、分枝飽和アルキルとしては、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルペンチル、2, 4-ジメチルペンチル、2, 3-ジメチルヘキシル、2, 4-ジメチルヘキシル、2, 5-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2, 2-ジエチルペンチル、3, 3-ジエチルヘキシル、2, 2-ジエチルヘキシル、3, 3-ジエチルヘキシルなどがあげられる。「(C₁ ~ C₆) アルキル」という用語は、1 から 6 個の炭素原子を有する非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な (C₁ ~ C₆) アルキル基は、1 から 6 個の炭素原子を有する、上記に示したものである。本発明の化合物に含まれるアルキル基は、1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

40

50

【0053】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、2から10個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝(C₂~C₁₀)アルケニルとしては、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニルなどがあげられる。アルケニル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

10

【0054】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、2から10個の炭素原子を有し、かつ、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、非環式直鎖飽和炭化水素または非環式分枝飽和炭化水素を意味する。代表的な直鎖状および分枝アルキニルとしては、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、6-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、7-オクチニル、1-ノニニル、2-ノニニル、8-ノニニル、1-デシニル、2-デシニル、9-デシニルなどがあげられる。アルキニル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0055】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、3から20個の炭素原子を有する単環式飽和アルキルラジカルまたは多環式飽和アルキルラジカルを意味する。代表的なシクロアルキルとしては、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、オクタヒドロペンタレニルなどがあげられる。シクロアルキル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0056】

本明細書で使用する場合、「シクロアルケニル」という用語は、環系内に少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、かつ、3から20個の炭素原子を有する、単環式非芳香族アルキルラジカルまたは多環式非芳香族アルキルラジカルを意味する。代表的なシクロアルケニルとしては、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニル、シクロノネニル、シクロノナジエニル、シクロデセニル、シクロデカジエニル、1,2,3,4,5,8-ヘキサヒドロナフタレニルなどがあげられる。シクロアルケニル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0057】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」という用語は、1個または複数個(すべてを含む)の水素ラジカルがハロ基で置換され、各ハロ基が独立して、-F、-Cl、-Brおよび-Iから選択されるアルキル基を意味する。「ハロメチル」という用語は、1から3個の水素ラジカルがハロ基で置換されたメチルを意味する。代表的なハロアルキル基としては、トリフルオロメチル、ブromoメチル、1,2-ジクロロエチル、4-ヨードブチル、2-フルオロペンチルなどがあげられる。

40

【0058】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」は、酸素リンカーを介して別の部分に結合するアルキル基である。

【0059】

本明細書で使用する場合、「ハロアルコキシ」は、酸素リンカーを介して別の部分に結

50

合するハロアルキル基である。

【0060】

本明細書で使用する場合、「芳香環」または「アリール」という用語は、少なくとも1つの環が芳香族である単環式炭化水素ラジカルまたは多環式炭化水素ラジカルを意味する。好適なアリール基の例として、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルおよびナフチルならびに、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環式部分があげられるが、これに限定されるものではない。アリール基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。一実施形態では、アリール基は環に6個の炭素原子を含む単環であり、本明細書ではこれを「(C₆)アリール」と呼ぶ。

10

【0061】

本明細書で使用する場合、「アラルキル」という用語は、(C₁~C₆)アルキレン基によって別の基に結合するアリール基を意味する。代表的なアラルキル基としては、ベンジル、2-フェニルーエチル、ナフト-3-イル-メチルなどがあげられる。アラルキル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0062】

本明細書で使用する場合、「アルキレン」という用語は、結合点が2つあるアルキル基を示す。「(C₁~C₆)アルキレン」という用語は、1から6個の炭素原子を有するアルキレン基を示す。直鎖(C₁~C₆)アルキレン基が好ましい。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、n-プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、イソプロピレン(-CH₂CH(CH₃)-)などがあげられる。アルキレン基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0063】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」という用語は、飽和環または不飽和非芳香環のいずれかである単環式(一般に3員環から10員環)または多環式(一般に7員環から20員環)の複素環系を意味する。3員環から10員環の複素環は、最大5個のヘテロ原子を含み得る。7員環から20員環の複素環は、最大7個のヘテロ原子を含み得る。一般に、複素環は少なくとも1個の炭素原子を環員とする。各ヘテロ原子は、窒素(酸化(N(O)など)または四級化が可能)と、酸素と、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄と、から独立して選択される。複素環は、ヘテロ原子または炭素原子によって結合され得る。代表的な複素環としては、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリンジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどがあげられる。当業者間で周知の保護基でヘテロ原子を置換してもよく、たとえば、窒素上の水素をtert-ブトキシカルボニル基で置換してもよい。さらに、ヘテロシクリルは、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。このような置換複素環基の安定した異性体だけが、この定義に包含される。

30

【0064】

本明細書で使用する場合、「複素芳香族」、「ヘテロアリール」という用語または同様の用語は、炭素原子の環員と1つまたは複数のヘテロ原子の環員とを含む単環式複素芳香環または多環式複素芳香環を意味する。各ヘテロ原子は、窒素(酸化(N(O)など)または四級化が可能)と、酸素と、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄と、から独立して選択される。代表的なヘテロアリール基としては、ピリジル、1-オキソ-ピリジル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾ[1,4]ジオキシニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、インドリル、テトラ

40

50

ヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、プリニル、ピロロ [2, 3] ピリミジニル、ピラゾロ [3, 4] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジルおよびベンゾチエニルがあげられる。一実施形態では、複素芳香環は、5～8員環の単環式ヘテロアリール環から選択される。複素芳香族またはヘテロアリール環の結合点は、複素芳香族またはヘテロアリール環のヘテロ原子にあっても炭素原子にあってもよい。ヘテロアリール基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0065】

本明細書で使用する場合、「(C₅)ヘテロアリール」という用語は、環の少なくとも1個の炭素原子が、たとえば、酸素、硫黄または窒素などのヘテロ原子で置換されている、5員環の芳香族複素環を意味する。代表的な(C₅)ヘテロアリールとしては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チアジアゾリルなどがあげられる。

10

【0066】

本明細書で使用する場合、「(C₆)ヘテロアリール」という用語は、環の少なくとも1個の炭素原子が、たとえば、酸素、窒素または硫黄などのヘテロ原子で置換されている、6員環の芳香族複素環を意味する。代表的な(C₆)ヘテロアリールとしては、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニルなどがあげられる。

【0067】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」という用語は、(C₁～C₆)アルキレンによって別の基に結合するヘテロアリール基を意味する。代表的なヘテロアルキルとしては、2-(ピリジン-4-イル)-プロピル、2-(チエン-3-イル)-エチル、イミダゾール-4-イル-メチルなどがあげられる。ヘテロアルキル基は、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0068】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味する。

【0069】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」という用語は、直鎖(linear straight)または分枝鎖アルキル基を意味し、-[CH₂]_x-O-[CH₂]_y[CH₃]など、鎖内の内部炭素原子1個または複数個が、O、NまたはSなどのヘテロ原子で置換され、xは正の整数、yは0または正の整数であり、炭素原子が置換されても不安定な化合物にはならない。

30

【0070】

アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアルキル基に対する好適な置換基としては、本発明の化合物の反応性または生物活性に有意に悪影響をおよぼすことなく、安定した本発明の化合物を形成する置換基があげられる。アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルに対する置換基の例としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、-C(O)NR₂₈R₂₉、-C(S)NR₂₈R₂₉、-C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉、-NR₃₃C(O)R₃₁、-NR₃₃C(S)R₃₁、-NR₃₃C(NR₃₂)R₃₁、ハロ、-OR₃₃、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、-C(O)R₃₃、-C(S)R₃₃、-C(NR₃₂)R₃₃、-NR₂₈R₂₉、-C(O)OR₃₃、-C(S)OR₃₃、-C

40

50

$(NR_{32})OR_{33}$ 、 $-OC(O)R_{33}$ 、 $-OC(S)R_{33}$ 、 $-OC(NR_{32})R_{33}$ 、 $-NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-NR_{33}C(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $-NR_{33}C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$ 、 $-OC(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-OC(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $-OC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$ 、 $-NR_{33}C(O)OR_{31}$ 、 $-NR_{33}C(S)OR_{31}$ 、 $-NR_{33}C(NR_{32})OR_{31}$ 、 $-S(O)_hR_{33}$ 、 $-S(O)_pR_{33}$ 、 $-NR_{33}S(O)_pR_{33}$ 、 $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 、 $-OS(O)_pNR_{28}R_{29}$ または $-NR_{33}S(O)_pNR_{28}R_{29}$ グアニジノ、 $-C(O)SR_{31}$ 、 $-C(S)SR_{31}$ 、 $-C(NR_{32})SR_{31}$ 、 $-OC(O)OR_{31}$ 、 $-OC(S)OR_{31}$ 、 $-OC(NR_{32})OR_{31}$ 、 $-SC(O)R_{33}$ 、 $-SC(O)OR_{31}$ 、 $-SC(NR_{32})OR_{31}$ 、 $-SC(S)R_{33}$ 、 $-SC(S)OR_{31}$ 、 $-SC(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-SC(NR_{32})NR_{28}R_{28}$ 、 $-SC(S)NR_{28}R_{29}$ 、 $-SC(NR_{32})R_{33}$ 、 $-OS(O)_pOR_{31}$ 、 $-S(O)_pOR_{31}$ 、 $-NR_{30}S(O)_pOR_{31}$ 、 $-SS(O)_pR_{33}$ 、 $-SS(O)_pOR_{31}$ 、 $-SS(O)_pNR_{28}R_{29}$ 、 $-OP(O)(OR_{31})_2$ または $-SP(O)(OR_{31})_2$ (好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ヘテロアラルキルおよびハロアルキルが未置換である) があげられ、 R_2 および R_2 は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキル (好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルが未置換である) であり、

10

20

R_{33} および R_{31} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキル (好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルが未置換である) であり、

30

R_{32} は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)R_{33}$ 、 $-C(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-S(O)_pR_{33}$ または $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ (好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルが未置換である) であり、

40

p は、0、1 または 2 であり、

h は、0、1 または 2 である。

【0071】

また、アルキル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロシクリルならびに、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アラルキルおよびヘテロアラルキル基の飽和部分もまた、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R_{32}$ で置換されていてもよい。

【0072】

ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキル基が窒素原子を含有する場合

50

、この窒素原子は置換されていても未置換であってもよい。ヘテロアリアル基の芳香環の窒素原子が置換基を有する場合、その窒素が第四級窒素であってもよい。

【0073】

本明細書で使用する場合、「被検体」、「患者」および「哺乳動物」という用語は、同義に用いられる。「被検体」および「患者」という用語は、動物（ニワトリ、ウズラまたはシチメンチョウなどの鳥類または哺乳動物など）、好ましくは、非霊長類を含む哺乳動物（ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、ネコ、イヌ、ネズミなど）ならびに霊長類（サル、チンパンジー、ヒトなど）、より好ましくは、ヒトを示す。一実施形態では、被検体は、家畜（ウマ、ウシ、ブタまたはヒツジなど）またはペット（イヌ、ネコ、モルモットまたはウサギなど）といった非ヒト動物を示す。好ましい実施形態では、被検体がヒトである。

10

【0074】

本明細書で使用する場合、「低級」という用語は、4個以下の原子を有する基を示す。たとえば、「低級アルキル」は1から4個の炭素原子を有するアルキルラジカルを示し、「低級アルコキシ」は「 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$) アルキル」を示し、「低級アルケニル」または「低級アルキニル」は、それぞれ2から4個の炭素原子を有するアルケニルラジカルまたはアルキニルラジカルを示す。

【0075】

特に明記しないかぎり、反応性官能基（（限定されることなく）カルボキシ、ヒドロキシ、チオールおよびアミノ部分など）を含有する本発明の化合物は、その保護された誘導体も含む。「保護された誘導体」とは、反応部位が1つまたは複数の保護基でブロックされる化合物のことである。ヒドロキシル基に適した保護基の例として、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、アセテートなどがあげられる。好適なアミン保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、tert-ブチル、ベンジルおよびフルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）があげられる。好適なチオール保護基の例としては、ベンジル、tert-ブチル、アセチル、メトキシメチルなどがあげられる。他の好適な保護基は当業者間で周知であり、T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., 1981に記載されているものなどがあげられる。

20

30

【0076】

本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」という用語ならびに同様の用語は、式（I）～（VII）または表1の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグを示し、その保護された誘導体も含む。

【0077】

本発明の化合物は、1つまたは複数のキラル中心および／または二重結合を含むものであってもよく、このため、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在することがある。本発明によれば、本発明の化合物をはじめとして、本明細書に記載の化学構造は、対応する化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体をすべて、すなわち、立体化学的に純粋な形態（幾何学的に純粋、鏡像異性的に純粋またはジアステレオ異性的に純粋など）と異性体混合物（エナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物および幾何異性体混合物など）の両方を包含する。場合によっては、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の1つが、他の異性体よりも高活性であったり、毒性または動態プロファイルが改善されていたりすることもある。これらの場合、本発明の化合物の当該エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体が好ましい。

40

【0078】

本明細書で使用する場合、「多形」という用語は、本発明の化合物の固体結晶形態またはその複合体を意味する。同一化合物の異なる多形は、異なる物性、化学的特性および／または分光特性を呈することがある。異なる物性としては、（熱または光などに対する）

50

安定性、（製剤化および製品製造において重要な）圧縮性および密度、（生体利用率に影響する可能性がある）溶解速度があげられるが、これに限定されるものではない。安定性の違いは、化学的反応性（剤形が、ある多形からなる場合よりも別の多形からなる場合に、より早く変色するようなディファレンシャル酸化（*differential oxidation*）など）または機械的特性（動力学的に好ましい多形が熱力学的に一層安定した多形に変わると、錠剤が保管中に砕けるなど）またはその両方（ある多形の錠剤が、高湿度の場合のほうが崩壊しやすいなど）における変化が原因で生じる可能性がある。多形の物性の違いは、その加工性に影響する可能性がある。たとえば、ある多形のほうが別の多形に比して溶媒和物を形成しやすかったり、その粒子の形状または粒度分布がゆえに濾過または不純物の洗浄が困難であったりといったことがある。

10

【0079】

本明細書で使用する場合、「水和物」という用語は、非共有結合的な分子間力によって結合した化学量論量または非化学量論量の水をさらに含む、本発明の化合物またはその塩を意味する。

【0080】

本明細書で使用する場合、「包接体」という用語は、ゲスト分子（溶媒または水など）が捕捉される空間（チャンネルなど）を含む結晶格子状の本発明の化合物またはその塩を意味する。

【0081】

本明細書で使用する場合、特に明記しないかぎり、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件（インビトロまたはインビボ）下で加水分解、酸化または反応して、本発明の化合物を提供することが可能な化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でのこのような反応時に活性になり得るか、未反応の形態で活性を持ち得る。本発明で企図されるプロドラッグの例としては、生加水分解可能なアミド、生加水分解可能なエステル、生加水分解可能なカルバメート、生加水分解可能なカーボネート、生加水分解可能なウレイドおよび生加水分解可能なホスフェート類似物など、生加水分解可能な部分を有する式（I）～（VII）または表1の化合物の類似体または誘導体があげられるが、これに限定されるものではない。プロドラッグの他の例としては、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ または $-ONO_2$ 部分を含む、式（I）～（VII）または表1の化合物の誘導体があげられる。プロドラッグは一般に、1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172～178、949～982 (Manfred E. Wolff 編、第5版)に記載されているものなどの周知の方法で調製可能である。

20

30

【0082】

本明細書で使用する場合、特に明記しないかぎり、「生加水分解可能なアミド」、「生加水分解可能なエステル」、「生加水分解可能なカルバメート」、「生加水分解可能なカーボネート」、「生加水分解可能なウレイド」および「生加水分解可能なホスフェート類似物」という用語はそれぞれ、1) 化合物の生物活性を損なわずに、その化合物に対して、水溶性の改善、（プロドラッグの代謝が下がることなどによる）循環血中半減期の改善、取り込みの改善、作用の持続時間の改善または作用発現の改善など、インビボでの好都合な特性を与えるか、2) それ自体が生物学的に不活性であるが、インビボで生物学的に活性な化合物に変換されるかのいずれかである、アミド、エステル、カルバメート、カーボネート、ウレイドまたはホスフェート類似物を意味する。生加水分解可能なアミドの例としては、低級アルキルアミド、 α -アミノ酸アミド、アルコキシアルキルアミドおよびアルキルアミノアルキルカルボニルアミドがあげられるが、これに限定されるものではない。生加水分解可能なエステルの例としては、低級アルキルエステル、アルコキシアルキルエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステルおよびコリンエステルがあげられるが、これに限定されるものではない。生加水分解可能なカルバメートの例としては、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式アミンおよび複素芳香族アミンおよびポリエーテルアミンがあげられるが、これに限

40

50

定されるものではない。

【0083】

本明細書で使用する場合、「H s p 9 0」は、質量約90キロダルトンの熱ショックタンパク質ファミリーの各メンバを含む。たとえば、ヒトの場合、高度に保存されたH s p 9 0ファミリーには、細胞質H s p 9 0 αおよびH s p 9 0 βアイソフォームならびに、ミトコンドリアマトリクスに見られる小胞体およびH S P 7 5 / T R A P 1に見られるG R P 9 4が含まれる。

【0084】

c-Me t は、正常な細胞ならびに悪性細胞で発現され、プロトオンコジーンとして同定されている受容体チロシンキナーゼである。H G F / c-Me t シグナル伝達は、初期胚発生に不可欠であると考えられている侵襲性成長プログラムを開始するが、調節不全になると、まだ完全には分かっていない機序によって、悪性の増殖、運動性、遊走および侵襲につながる可能性がある。ヒトMe t 遺伝子は第7番染色体のバンド7 q 2 1-q 3 1に座位し、120 kbよりも長い範囲におよぶ(Ma ら、C a n c e r a n d M e t a s t a s i s R e v i e w s (2003)、22:309~325)。野生型細胞では、c-Me t は細胞外αサブユニットおよびβサブユニットからなるヘテロ二量体であり、これらのサブユニットはともに、大きな細胞外ドメイン、膜貫通セグメント、細胞内チロシンキナーゼドメインを有する。c-Me t の機能的構造およびドメインは、1) M R S システインリッチ領域を含むN末端のS e m a ドメイン、2) プレキシシン、セマフォリンおよびインテグリンにも見られるP S I ドメイン、3) 免疫グロブリン、プレキシシンおよび転写因子に見られるI P T リピート、4) 膜貫通ドメイン、5) 膜近傍ドメイン、6) C末端の細胞内チロシンキナーゼドメインを含む。

【0085】

c-Me t シグナル伝達の活性化は、c-Me t における複数の残基のリン酸化に左右される。H G F の結合時、c-Me t には、チロシンキナーゼドメインの活性化ループのY 1 2 3 0、Y 1 2 3 4およびY 1 2 3 5で自己リン酸化が生じ、これによってc-Me t のキナーゼ活性が活性化される。Y 1 3 1 3もH G F 結合に応答してリン酸化され、生存促進性シグナル伝達に関連するP I 3-Kの結合に重要である。c-Me t のC末端でY 1 3 4 9およびY 1 3 5 6がリン酸化されると、多基質シグナルトランスデューサドッキング部位が活性化される。この部位はMe t によるシグナルトランスダクションと関連しており、S H C、S r cおよびG a b 1の相互作用を媒介するのに対し、G r b 2、P I 3-K、P L C-γおよびS H P 2の遊出はY 1 3 5 6のみのリン酸化に左右される。細胞形態形成の調節はY 1 3 6 5によって媒介される。膜近傍ドメインにおけるY 1 0 0 3残基のリン酸化はc-C b lの結合を媒介する。c-C b lは、分解につながるc-Me t のポリユビキチン化を促進することで、c-Me t の負のレギュレータータンパク質として作用する。

【0086】

H G F / c-Me t シグナル伝達の調節不全は、1) H G F の発現増加、2) 一般にc-Me t のチロシンキナーゼドメインまたは膜近傍ドメインで生じ、構成的キナーゼ活性を与える活性化突然変異、3) Me t 遺伝子の染色体内増殖とc-Me t の過発現、4) 膜近傍ドメインの喪失原因となり、構成的活性化につながる、T r p / M e t 融合タンパク質での染色体転座などの染色体転座、5) 膜近傍ドメインの喪失につながり、かつ、構成的活性化につながる選択的スプライシング変異体c-Me t m R N Aによって引き起こされる可能性がある。

【0087】

チロシンキナーゼ活性の活性化増につながるc-Me t のチロシンキナーゼドメインまたは膜近傍ドメインでの活性化突然変異が、遺伝性および散发性乳頭状腎細胞癌、卵巣癌、肝細胞癌、転移性頭頸部扁平上皮癌、N S C L C、S C L C、神経膠腫、乳癌および胃癌で観察されている。体細胞系列の乳頭状腎細胞癌では、アミノ酸残基M 1 2 6 8 (M 1 2 6 8 T など)、Y 1 2 4 8 (Y 1 2 4 8 D、Y 1 2 4 8 H など)、Y 1 2 4 6 (Y 1 2

10

20

30

40

50

46Hなど)、Y1230(Y1230Cなど)、L1213(L1213Vなど)、H1124(H1124D、H1112LおよびH1112Yなど)およびV1110(V1110I)で活性化突然変異が検出されている。生殖細胞系列の乳頭状腎細胞癌では、アミノ酸残基Y1248(Y1248Cなど)、Y1246(Y1246Nなど)、V1238(V1238Iなど)、Y1230(Y1230CおよびY1230Hなど)、V1206(V1206Lなど)、M1149(M1149Tなど)およびH1112(H1112Rなど)で活性化突然変異が検出されている。肝細胞癌では、アミノ酸残基M1268(M1268Iなど)、K1262(K1262Rなど)およびT1191(T1191Iなど)で活性化突然変異が検出されている。頭頸部扁平上皮癌では、アミノ酸残基Y1253(Y1253Dなど)、Y1235(Y1235Dなど)およびY1230(Y1230CおよびY1230Dなど)で活性化突然変異が検出されている。神経膠腫では、アミノ酸残基G1137(G1137Vなど)で活性化突然変異が検出されている。NSCLCでは、アミノ酸残基T1010(T1010Iなど)で活性化突然変異が検出されている。SCLCでは、アミノ酸残基R988(R988Cなど)およびT1010(T1010Iなど)で活性化突然変異が検出されている。乳癌では、アミノ酸残基T1010(T1010Iなど)で活性化突然変異が検出されている。胃癌では、アミノ酸残基P1009(P1009Sなど)で活性化突然変異が検出されている。c-Metについて本明細書にて列挙するアミノ酸には、Schmitら、Onogene(1999)、18:2343~2350のようにして番号を付与してある。本発明の化合物はc-Metの分解を引き起こすため、これを単独で使用または他の抗癌療法と併用して、c-Metのチロシンキナーゼドメインまたは膜近傍ドメインに活性化突然変異のある癌患者を治療することが可能である。

【0088】

受容体チロシンキナーゼの膜近傍は、触媒機能を抑制することが示されているが、この抑制が膜近傍における突然変異によって緩和され、発癌につながる可能性がある。Tpr/Met融合タンパク質は、2つの強力な二量体化モチーフを提供するTprにMet遺伝子の5'領域が置き換わることで生じる。二量体化によって、Metキナーゼ活性が活性化され、形質転換性と転移性が生じる。Tpr/Met融合タンパク質は、胃癌で検出されており、Metキナーゼ活性を増大させる。また、Met mRNAの選択的スプライシング形態が、小細胞肺癌で検出されているが、これは膜近傍ドメインの読み飛ばしを生じる。膜近傍ドメインが失われると、Metキナーゼ活性および発癌が増大する。本発明の化合物はc-Metの分解を引き起こすため、これを単独で使用または他の抗癌療法と併用して、c-Metに膜近傍突然変異または欠失のある癌患者を治療することが可能である。

【0089】

Met遺伝子の増幅とc-Metの過発現は、胃癌、食道癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、多発性骨髄腫および直腸結腸癌転移をはじめとするいくつかのタイプの癌で検出されている。本発明の化合物はc-Metの分解を引き起こすため、これを単独で使用または他の抗癌療法と併用して、Met遺伝子の増幅および/またはc-Metの過発現のある癌患者を治療することが可能である。

【0090】

Metの増幅突然変異はまた、特定の癌が療法(化学療法または放射線療法など)に対して耐性になる戦略に関連している。たとえば、特定の非小細胞肺癌には、受容体チロシンキナーゼEGFRに活性化突然変異が含まれるが、これが発癌を引き起こす。ほとんどのEGFR突然変異体NSCLCは、最初はイレッサおよびタルセバなどのEGFR阻害剤に応答するが、これらの腫瘍の圧倒的多数は最終的にこの薬剤に対して耐性になってしまう。これらの耐性癌のサブセットは、Metが増幅されていることが示されており、Metの増幅は、獲得耐性、特に、イレッサおよびタルセバ(EGFR阻害剤)、グリベック(Bcr-Abl、PDGFおよびc-Kit阻害剤)などのキナーゼ阻害剤に対する獲得耐性の機序であると考えられる(Engelmanら、Science express

、www.Scienceexpress.org/2007年4月26日/第1ページ/10.1126/science.1141478)。本発明の化合物はc-Metの分解を引き起こすため、これを単独で使用またはキナーゼ阻害剤を用いての治療などの他の抗癌療法と併用して、他の抗癌療法に対して耐性となっている癌患者を治療することができる。

【0091】

本明細書で使用する場合、「c-Met関連癌」とは、HGF/c-Metシグナル伝達の調節不全によって引き起こされるか増強される、あらゆるタイプの悪性増殖または転移を示す。

【0092】

B-r a fは、MAPキナーゼ経路に関与し、番染色体7q32に座位する遺伝子によってコードされるセリン/トレオニンキナーゼである。スプライシング変異体の結果であるB-r a fの10個のアイソフォームが同定されている。「B-r a f」という用語は、すべてのこのようなスプライシング変異体を示す。B-r a fには、1) システインリッチドメイン(CRD)とRas結合ドメイン(RBD)の大半とを含み、Rasに対するB-r a fの結合および細胞膜への遊出を容易にするCR1と、2) セリンおよびトレオニンが豊富であり、阻害リン酸化部位であるS365残基を含むCR2と、3) グループのGXGXGXGモチーフ、活性化セグメント、調節的リン酸化部位S446、S447、D448、D449、T599およびS602を含むキナーゼドメインを含有するCR3という3つの保存領域(CR)がある。B-r a fは、細胞膜に転座し、GTP結合Rasとの会合によって活性化される。B-r a fは、そのコンホメーションの変化によって調節され、Pループとの疎水性相互作用によって活性化セグメントが不活性なコンホメーションに保たれていると不活性である。活性化セグメントがリン酸化されると、B-r a fの活性コンホメーションへのシフトが起こる。興味深いことに、互いに相互作用して不活性なコンホメーションの活性化セグメントを抑制する活性化セグメントおよびPループは、B-r a f発癌性突然変異の大部分が集まっている部分である。このことから、B-r a f突然変異の結果として、不活性なB-r a fコンホメーションが不安定化され、これによって活性B-r a fコンホメーションが促進されることが分かる(Berramら、Journal of Clinical Oncology(2005)、23(27):6771~6790)。

【0093】

B-r a f関連癌は、不適切なB-r a f活性が検出される癌である。一実施形態では、B-r a f関連癌では、野生型B-r a fおよび/または構成的に活性なB-r a fに比して活性を増大させる突然変異がキナーゼドメインにあるB-r a fなど(Rasとの相互作用に左右されない活性を有するB-r a fなど)B-r a f活性が増大する。キナーゼドメインでの活性化突然変異は、V600E、V600D、G596R、G594V、G469A、G469E、G466VおよびG464V突然変異を含む。B-r a f関連癌の例としては、B-r a fの構成的活性または野生型B-r a fの場合に比して、B-r a fの突然変異体形態のB-r a f活性が増大するといった不適切なB-r a f活性を検出可能な、悪性黒色腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、濾胞傍C細胞由来の甲状腺髄様癌、結腸癌、卵巣癌腫、バレット食道癌、急性骨髄性白血病、頭頸部扁平上皮癌、非小細胞肺癌、胃癌腫、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、肉腫、乳癌、胆管癌および肝臓癌があげられる。

【0094】

本明細書で使用する場合、「NPM-ALK」とは、NPM/B23核小体タンパク質の遺伝子配列がチロシンキナーゼALKをコードする配列にt(2;5)(p23;q35)転座して得られる融合タンパク質のことである。一般に、NPM-ALK融合タンパク質は、NPMのアミン末端の最初の117のアミノ酸とALKのC末端残基1058から1620を含有する。NPM-ALKの概略図については、Duysterら、Oncogene(2001)、20:5623~5637の図1(その教示内容全体を本明細

10

20

30

40

50

書に援用する)を参照のこと。

【0095】

「NPM-A L K関連癌」という用語は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫およびA L C LといったNPM-A L K融合タンパク質が発現される癌を示す。

【0096】

「c-k i t」または「c-k i tキナーゼ」という用語は、幹細胞因子(S C F)がその細胞外ドメインに結合する際に好ましくは活性化される膜受容体タンパク質チロシンキナーゼを示す(Y a r d e nら、1987; Q i uら、1988)。c-k i tキナーゼの全長アミノ酸配列は、好ましくはY a r d e nら、1987、EMBO J.、11:3341~3351;およびQ i uら、1988、EMBO J.、7:1003~1011に示されるとおりであり、図面を含めてその内容全体を本明細書に援用する。c-k i tキナーゼが突然変異したものについても、「c-k i t」または「c-k i tキナーゼ」という用語に包含され、(1)ヒトc-k i tキナーゼのコードン816あるいは、他の種ではこれと等価の位置に単一のアミノ酸置換を有する(M aら、1999、J. I n v e s t D e r m a t o l.、112:165~170)および(2)タンパク質の推定膜近傍zヘリックスを含む突然変異を有するもの(M aら、1999、J. B i o l . C h e m.、274:13399~13402)という2つのクラスに分類されるものを含む。これらの両刊行物の内容全体を、図面とともに本明細書に援用する。

【0097】

本明細書で使用する場合、「B c r-A b l」は、フィラデルフィア染色体を生じる、第9番染色体のc-A B Lタンパク質チロシンキナーゼから第22番染色体のB C R配列への遺伝子配列の転座に起因する融合タンパク質である。ヒトB c r、A b lおよびB c r-A b lの概略図が、2002年7月9日に出願された米国特許出願第10/193,651号(その教示内容全体を本明細書に援用する)の図1に示されている。B c r遺伝子の切断点に応じて、B c r-A b l融合タンパク質の大きさは185~230k D aの範囲で可変であるが、トランスフォーミング活性のために少なくともB c r由来のO L IドメインとA b l由来のT Kドメインとを含むものとする。ヒトに見られる最も一般的なB c r-A b l遺伝子産物は、P 230 B c r-A b l、P 210 B c r-A b lおよびP 190 B c r-A b lである。P 210 B c r-A b lはC M Lの特徴であり、P 190 B c r-A b lはA L Lの特徴である。

【0098】

F L T 3キナーゼは、細胞増殖の調節および刺激に關与するチロシンキナーゼ受容体である(G i l l i l a n dら、B l o o d (2002)、100:1532~42(その教示内容全体を本明細書に援用する)を参照のこと)。F L T 3キナーゼには、その細胞外領域に5つの免疫グロブリン様ドメインがあり、その細胞質ドメインの真ん中に75~100アミノ酸の挿入領域がある。F L T 3キナーゼは、F L T 3リガンドの結合時に活性化され、これによって受容体の二量体化が起こる。F L T 3リガンドによるF L T 3キナーゼの二量体化が生じると、細胞内キナーゼ活性ならびに、S t a t 5、R a s、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(P I 3 K)、P L C $\square$ 、E r k 2、A k t、M A P K、S H C、S H P 2およびS H I Pをはじめとする下流基質のカスケードが活性化される(R o s n e tら、A c t a H a e m a t o l. (1996)、95:218; H a y a k a w aら、O n c o g e n e (2000)、19:624; M i z u k iら、B l o o d (2000)、96:3907;およびG i l l i l a n dら、C u r r . O p i n . H e m a t o l. (2002)、9:274~81(これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する)を参照のこと)。膜結合F L T 3リガンドと可溶性F L T 3リガンドのいずれも、F L T 3キナーゼを結合し、二量体化し、続いて活性化させる。

【0099】

F L T 3キナーゼを発現する正常な細胞としては、未熟造血細胞、一般にC D 3 4+細胞、胎盤、生殖腺および脳(R o s n e tら、B l o o d (1993)、82:1110

～19; Smallら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1994)、91:459～63; および Rosnetら、Leukemia (1996)、10:238～48 (これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する)を参照のこと)があげられる。しかしながら、FLT3キナーゼによる増殖の効率的な刺激には一般に、他の造血成長因子またはインターロイキンが必要である。また、FLT3キナーゼは、樹状細胞の増殖および分化の調節をとおして、免疫機能において重要な役割を果たす (McKennaら、Blood (2000)、95:3489～97 (その教示内容全体を本明細書に援用する)を参照のこと)。

【0100】

多数の血液悪性腫瘍がFLT3キナーゼを発現し、このうち最も顕著なのがAMLである (Yokotaら、Leukemia (1997)、11:1605～09 (その教示内容全体を本明細書に援用する)を参照のこと)。悪性腫瘍を発現する他のFLT3としては、B前駆細胞急性リンパ性白血病、骨髄異形成白血病、T細胞急性リンパ性白血病および慢性骨髄性白血病 (Raskoら、Leukemia (1995)、9:2058～66 (その教示内容全体を本明細書に援用する)を参照のこと)があげられる。

10

【0101】

血液悪性腫瘍に関連するFLT3キナーゼの突然変異は活性化突然変異である。言葉をかえると、FLT3キナーゼは、FLT3リガンドの結合および二量体化なしで構成的に活性化されるため、細胞を刺激して連続的に増殖させる。活性化突然変異には、キナーゼドメインの活性化ループにおける点突然変異と遺伝子内縦列重複 (ITD) という2つの

20

【0102】

本明細書にて提供される化合物は、増殖障害など、FLT3活性が不適切であるという特徴を持つ症状の治療に有用である。不適切なFLT3活性としては、細胞におけるFLT3発現の亢進または新規の (de novo) 発現が生じることによるFLT3活性増大、FLT3発現または活性の増大、構成的活性化につながるFLT3突然変異があげられるが、これに限定されるものではない。不適切または異常なFLT3リガンドおよびFLT3レベルまたは活性の存在については、従来技術において周知の方法を用いて判断可能である。たとえば、市販のELISAキットを利用して、異常に高いFLT3レベルを判断することができる。FLT3レベルについては、フローサイトメトリーによる解析、免疫組織化学解析、インサイツハイブリダイゼーション技法を用いて判断可能である。

30

【0103】

「上皮成長因子受容体」または「EGFR」を本明細書で使用する場合、上皮成長因子受容体 (EGFR) タンパク質、EGFRまたはEGFRファミリー (HER1、HER2、HER3および/またはHER4など) の活性 (2004年8月20日に出願された米国特許出願第10/923,354号 (その教示内容全体を本明細書に援用する)の表Iに示すEGFRジェンバンク (Genbank) 寄託番号でコードされるものなど) を有するペプチドまたはポリペプチドあるいは、EGFR遺伝子由来および/またはEGFR

40

【0104】

本明細書で使用する場合、「増殖障害」または「過剰増殖障害」および他の等価の用語は、細胞の病的な増殖を伴う疾患または病状を意味する。増殖障害としては、癌、平滑筋細胞増殖、全身性硬化症、肝臓の肝硬変、成人呼吸促迫症候群、特発性心筋症、紅斑性狼瘡、網膜症 (糖尿病性網膜症または他の網膜症など)、心肥大 (cardiac hyperplasia)、良性前立腺肥大および卵巣嚢胞などの生殖器官関連の障害、肺線維

50

症、子宮内膜症、線維腫症、過誤腫リンパ管腫症、サルコイドーシス、デスモイド腫瘍があげられる。

【0105】

平滑筋細胞増殖としては、脈管構造における細胞の過剰増殖、たとえば、内膜平滑筋細胞過形成、再狭窄および血管閉塞、特に生物学的または機械的な血管損傷に続く狭窄、たとえば血管形成に伴う血管損傷があげられる。さらに、内膜平滑筋細胞過形成は、胆管閉塞、喘息患者の肺の気管支気道、腎間質線維化などの患者の腎臓といった脈管構造以外の平滑筋での過形成を含み得る。

【0106】

また、非癌性増殖障害は、乾癬およびそのさまざまな臨床形態、ライター症候群、毛孔性紅色秕糠疹、角化障害の過剰増殖バリエーション（光線角化症、老人性角化症など）、強皮症などの皮膚細胞の過剰増殖があげられる。

【0107】

好ましい実施形態では、増殖障害が癌である。本発明の方法で治療または予防できる癌としては、ヒトの肉腫および癌腫、たとえば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、ラブドイド筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫；白血病、たとえば、急性リンパ球性白血病および急性骨髄球性白血病（骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病および赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ球性白血病）；真性多血症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンストローム型マクログロブリン血症および重鎖病があげられるが、これに限定されるものではない。

【0108】

白血病の他の例としては、急性および／または慢性白血病、たとえば、リンパ球性白血病（一例としてp388（マウス）細胞株など）、大顆粒リンパ球性白血病およびリンパ芽球性白血病；T細胞白血病、たとえば、T細胞白血病（一例としてCEM、ジャーカットおよびHSB-2（急性）、YAC-1（マウス）細胞株など）、Tリンパ球性白血病およびTリンパ芽球性白血病；B細胞白血病（一例としてSB（急性）細胞株など）およびBリンパ球性白血病；混合細胞白血病、たとえば、BおよびT細胞白血病およびBおよびTリンパ球性白血病；骨髄性白血病、たとえば、顆粒球性白血病、骨髄球性白血病（一例としてHL-60（前骨髄球）細胞株など）、骨髄性白血病（myelogenous leukemia）（一例として、K562（慢性）細胞株など）；好中球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病（一例として、THP-1（急性）細胞株など）；骨髄単球性白血病；Naegeli型骨髄性白血病；非リンパ球性白血病があげられる。白血病の他の例については、The Chemotherapy Sourcebook、Michael C. Perry編、Williams & Williams（1992）第60章ならびに、Holland Frie Cancer Medicine 第5版、Bastら編、B. C. Decker Inc.（2000）の第36章に記載されている。上記引用文献の教示内容全体を本明細書に援用する。

【0109】

一実施形態では、ここに開示の方法は、多発性骨髄腫などの非固形腫瘍を有する被検体の治療に特に有効であると考えられる。別の実施形態では、ここに開示の方法は、T白血病（一例として、ジャーカットおよびCEM細胞株など）；B白血病（一例として、SB細胞株など）；前骨髄球（一例として、HL-60細胞株など）；子宮肉腫（一例として、MES-SA細胞株など）；単球性白血病（一例として、THP-1（急性）細胞株な

10

20

30

40

50

ど) ; リンパ腫 (一例として、U 9 3 7 細胞株など) に対して特に有効であると考えられる。

【0110】

一実施形態では、ここに開示の方法は、非ホジキンリンパ腫 (NHL) のある被検体の治療に特に有効であると考えられる。リンパ腫は通常、ホジキン病 (HD) または非ホジキンリンパ腫 (NHL) のいずれかに分類される。NHL は、リードステルンベルグ細胞がない点で HD とは異なる。NHL の経過は HD ほど予測可能ではなく、リンパ節をまたがって拡張しやすい。NHL はさらに、B 細胞 NHL と T 細胞 NHL とに分けられ、その各々がさらに、多種多様な異なるサブタイプに分類される。たとえば、B 細胞 NHL としては、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、結節辺縁帯 B 細胞リンパ腫、形質細胞腫瘍、小リンパ球性リンパ腫 / 慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫およびリンパ形質細胞性リンパ腫 / ワルデンストロームマクログロブリン血症がある。T 細胞 NHL としては、未分化大細胞リンパ腫、前駆 T 細胞リンパ芽球性白血病 / リンパ腫、不特定末梢性 T 細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病 / リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫および菌状息肉腫がある。

10

【0111】

何ら理論に拘泥されることなく、多くの NHL では H s p 9 0 が上方制御されるため、本発明の化合物は B 細胞 NHL および T 細胞 NHL をはじめとする NHL の治療に役立つと思われる。特に、B 細胞 NHL での 4 1 2 の NHL 症例を対象とする調査では、バーキットリンパ腫 (5 / 5、100%) のすべての症例ならびに、濾胞性リンパ腫 (17 / 28、61%)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (27 / 46、59%)、結節辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (6 / 16、38%)、形質細胞腫瘍 (14 / 39、36%)、小リンパ球性リンパ腫 / 慢性リンパ球性白血病 (3 / 9、33%)、マントル細胞リンパ腫 (12 / 38、32%) およびリンパ形質細胞性リンパ腫 / ワルデンストロームマクログロブリン血症 (3 / 10、30%) のサブセットで、H s p 9 0 が適度から強度に過発現されることが明らかになった。また、T 細胞 NHL では、未分化大細胞リンパ腫 (14 / 24、58%)、前駆 T 細胞リンパ芽球性白血病 / リンパ腫 (20 / 65、31%)、不特定末梢性 T 細胞リンパ腫 (8 / 43、23%) および血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (2 / 17、12%) のサブセットで、H s p 9 0 が適度から強度に過発現されることが明らかになった。(Valbuena ら、Modern Pathology (2005)、18 : 1343 ~ 1349 (その教示内容全体を本明細書に援用する) を参照のこと。)

20

30

【0112】

ここに開示の方法の中には、癌が「多剤耐性」になった被検体の治療に特に有効となり得るものがある。癌のある被検体の治療に抗癌薬が有効ではなくなると、はじめのうち抗癌薬に応答した癌がその抗癌薬に対して耐性となる。たとえば多くの腫瘍は、はじめは大きさが小さくなるか、ときには寛解することによって抗癌薬での治療に応答するが、結局はその薬剤に対して耐性になる。薬剤耐性腫瘍は、投与する抗癌薬の投薬量を増やしたにもかかわらず、その増殖の再開および / または寛解に向かったかのように見えた後の再発が特徴である。2 種類以上の抗癌薬に対して耐性になる癌を「多剤耐性」という。たとえば、3 種類以上の抗癌剤、多くは 5 種類以上の抗癌剤、時には 10 種類以上の抗癌剤に対して癌が耐性となることも普通である。

40

【0113】

本明細書で使用する場合、「c - k i t 関連癌」という用語は、c - k i t の異常な発現および / または活性化を有する癌を示す。c - k i t 関連癌としては、白血病、肥満細胞腫瘍、小細胞肺癌、精巣癌、消化管およびいくつかの中樞神経系の数種の癌があげられる。また、c - k i t は、女性生殖器の発癌 (Inoue ら、1994、Cancer Res.、54 (11) : 3049 ~ 3053)、神経外胚葉性由来の肉腫 (Ricott ら、1998、Blood、91 : 2397 ~ 2405)、神経線維腫症に関連するシュワン細胞腫 (Ryan ら、1994、J. Neuro. Res.、37 : 415 ~ 4

50

32)において何らかの役割を果たすことに関連している。

【0114】

一実施形態では、本発明の化合物は血管標的薬剤である。一態様において、本発明の化合物は、「新生血管 (Neovasculation)」における血流を遮断、妨害、またはそうでなければ乱すのに有効である。一態様において、本発明は、癌；感染症；自己免疫障害；良性腫瘍、たとえば、血管腫、聴神経腫、神経線維腫、トラコーマおよび化膿性肉芽腫；動脈硬化斑 (atherosclerotic plaque)；眼球血管新生疾患、たとえば、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、黄斑変性症、角膜移植片拒絶反応、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖、ルベオシス、網膜芽細胞腫、硝子体過形成遺残症候群、脈絡膜血管新生、ブドウ膜炎および眼の翼状片 (異常な血管成長)；関節リウマチ；乾癬；いぼ；アレルギー性皮膚炎；水疱形成疾患；カポジ肉腫；創傷治癒遅延；子宮内膜症；子宮出血；卵巣嚢胞；卵巣過剰刺激症候群；脈管形成；肉芽形成；肥厚性瘢痕 (ケロイド)；癒着不能骨折；強皮症；トラコーマ；血管接着；血管奇形；ディジョージ症候群；HHT；移植後動脈疾患；再狭窄；肥満；心筋血管形成；冠側副；脳側副；動静脈奇形；虚血肢血管形成；原発性肺高血圧症；喘息；鼻ポリープ；炎症性腸疾患；歯周病；腹水症；腹膜癒着；オースラー・ウェーバー症候群；プラーク血管新生；毛細血管拡張症；血友病関節症；滑膜炎；骨髓炎；骨棘形成；血管線維腫；線維筋性異形成；創傷肉芽形成；クローン病；アテローム性動脈硬化症を含むがこれに限定されるものではない、新たな血管 (「新生血管」) の成長が関与する疾患のための新規な治療法を提供する。

10

【0115】

血管標的については、本明細書にて実施例 E および F で説明する方法など、当業者間で周知のどのような方法でも実証可能である。

20

【0116】

本明細書で使用する場合、「血管形成」という用語は、組織または臓器において新たな血管が生成される基本的なプロセスを示す。血管形成には、癌；眼球血管新生疾患；加齢黄斑変性症；糖尿病性網膜症、未熟児網膜症；角膜移植片拒絶反応；血管新生緑内障；水晶体後線維増殖；流行性角結膜炎；ビタミン A 欠乏症；コンタクトレンズオーバーウェア；アトピー性角膜炎；上輪部角膜炎；乾性角結膜炎；シェーグレン；酒さ性瘡瘡；いぼ；湿疹；フリクテン症；梅毒；マイコバクテリア感染；脂質変性；化学火傷；細菌性潰瘍；真菌性潰瘍；単純ヘルペス感染；带状疱疹感染；原虫感染；カポジ肉腫；モーレン潰瘍；テリエン角膜辺縁変性症；辺縁性角膜溶解；関節リウマチ；全身性狼瘡；多発動脈炎；外傷；ウェゲナーサルコイドーシス；強膜炎；スティーブンス・ジョンソン病；類天疱瘡；放射状角膜切開；角膜移植片拒絶反応；糖尿病性網膜症；黄斑変性症；鎌状赤血球貧血症；皮疹；梅毒；弾力線維性仮性黄色腫；パジェット病；静脈閉塞；動脈閉塞；閉塞性頸動脈疾患；慢性ブドウ膜炎／硝子体炎；マイコバクテリア感染；ライム病；全身性エリテマトーデス；未熟児網膜症；イールズ病；ベーチェット病；網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染；推定眼ヒストプラスマ症；ベスト病；近視；視窩；シュタルガルト病；扁平部炎；慢性網膜剥離；過粘稠度症候群；トキソプラズマ症；外傷およびレーザ療法後合併症；ルベオシス (隅角の血管新生) に関連した疾患；あらゆる形態の増殖性硝子体網膜症を含む、血管結合組織または線維組織の異常増殖によって生じる疾患；関節リウマチ；変形性関節炎；潰瘍性大腸炎；クローン病；バルトネラ症；アテローム性動脈硬化症；オースラー・ウェーバー・ランデュ病；遺伝性出血性末梢血管拡張症；肺血管腫症；子癇前症；子宮内膜症；肝臓および腎臓の線維症；発生異常 (器官形成)；皮膚変色 (血管腫、火炎状母斑または単純母斑など)；創傷治癒；肥厚性瘢痕、すなわち、ケロイド；創傷肉芽形成；血管接着；ネコ引っ掻き病 (Rochelle ninalia quintosa)；潰瘍 (ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori))；角結膜炎；歯肉炎；歯周病；歯肉腫；肝炎；扁桃炎；肥満；鼻炎；咽頭炎；気管炎；気管支炎；細気管支炎；肺炎；間質性肺線維症；神経皮膚炎；甲状腺炎；甲状腺腫脹；子宮内膜症；糸球体腎炎；胃炎；炎症性骨破壊および軟骨破壊；血栓塞栓性疾患；バージャー病を含むがこれに限定されるものではない、多くの疾患または症状が関与または関連している。

30

40

50

【0117】

「感染」という用語は、本明細書ではその最も広い意味で用いられ、ウイルス感染または微生物によって引き起こされる感染、細菌感染、真菌感染または寄生虫感染（原虫、アメーバまたは蠕虫など）など、あらゆる感染を示す。このような感染の例については、「Medical Microbiology」(Greenwood, D.、Slack, R.、Peutherer, J.、Churchill Livingstone Press、2002)；「Mims' Pathogenesis of Infectious Disease」(Mims, C.、Nash, A.、Stephen, J.、Academic Press、2000)；「Fields」Virology。(Fields, B. N.、Knipe, D. M.、Howley, P. M.、Lippincott Williams and Wilkins、2001)；「The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy」、第26版、J. P. Sanfordら(Antimicrobial Therapy, Inc.、1996)（これらの文献の内容全体を本明細書に援用する）など、数多くの周知の文献に見られる。

10

【0118】

「細菌感染」としては、セレウス菌(*Bacillus cereus*)、炭疽菌(*Bacillus anthracis*)、ボツリヌス菌(*Clostridium botulinum*)、クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*)、破傷風菌(*Clostridium tetani*)、ウェルシュ菌(*Clostridium perfringens*)、ジフテリア菌(*Corynebacteria diphtheriae*)、腸球菌(*Enterococcus*) (ストレプトコッカス D (*Streptococcus D*))、リステリア菌(*Listeria monocytogenes*)、肺炎球菌感染(*Pneumococcal infections*) (肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*))、ぶどう球菌感染および連鎖球菌感染をはじめとする、グラム陽性菌によって引き起こされる感染；バクテロイド(*Bacteroides*)、百日咳菌(*Bordetella pertussis*)、ブルセラ菌(*Brucella*)、カンピロバクター(*Campylobacter*) 感染、腸管出血性大腸菌(*Escherichia coli*) (EHEC/大腸菌(*E. coli*) 0157:H7) 腸管侵入性大腸菌(*EIEC*)、毒素原性大腸菌(*ETEC*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、ヘリコバクター・ピロリ、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、レジオネラ属(*Legionella*)、カタル球菌(*Moraxella catarrhalis*)、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、プロテウス属(*Proteus spp.*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、サルモネラ属(*Salmonella spp.*)、赤痢菌属(*Shigella spp.*)、コレラ菌(*Vibrio cholera*) およびエルシニア(*Yersinia*) をはじめとするグラム陰性菌；結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ(*Mycobacterium avium-intracellulare*)、ヨーネ菌(*Mycobacterium johnsonii*)、ライ菌(*Mycobacterium leprae*)、非定型細菌、クラミジア(*Chlamydia*)、マイコプラズマ(*Mycoplasma*)、リケッチア(*Rickettsia*)、スピロヘータ(*Spirochetes*)、梅毒トレポネーマ(*Treponema pallidum*)、回帰熱ボレリア(*Borrelia recurrentis*)、ライム病ボレリア(*Borrelia burgdorferi*) およびレプトスピラ菌(*Leptospira icterohemorrhagiae*) をはじめとする抗酸性細菌；または放線菌(*Actinomyces*) およびノカルジア属(*Nocardia spp.*) をはじめとする他のさまざまな細菌によって引き起こされる感染があげられるが、これに限定されるもので

20

30

40

50

はない。

【0119】

「真菌」または「真菌の」という用語は、栄養を吸収し、クロロフィルのない特徴的な胞子形成性真核生物の仲間を示す。これには、キノコ類、カビ類、および酵母類も含まれる。

【0120】

「真菌感染」としては、アルテルナリア・アルテルナタ (*Alternaria alternata*)、黄色アスペルギルス (*Aspergillus flavus*)、アスペルギルス・フミガーツス (*Aspergillus fumigatus*)、アスペルギルス・ニデュランス (*Aspergillus nidulans*)、黒色アスペルギルス (*Aspergillus niger*)、アスペルギルス・バーシカラー (*Aspergillus versicolor*)、ブラストミセス・デルマチジチス (*Blastomyces dermatiditis*)、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、カンジダ・デュブリエンシス (*Candida dubliensis*)、カンジダ・クルセイ (*Candida krusei*)、カンジダ・パラシローシス (*Candida parapsilosis*)、カンジダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*)、カンジダ・グラブラタ (*Candida glabrata*)、コクシジオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、クリプトコックス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*)、有毛表皮糸状菌 (*Epidermophyton floccosum*)、ヒストプラスマ・カプスラーツム (*Histoplasma capsulatum*)、癬風菌 (*Malassezia furfur*)、イヌ小胞子菌 (*Microsporum canis*)、ケカビ属 (*Mucor* spp.)、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス (*Paracoccidioides brasiliensis*)、ペニシリウム・マルネッフェイ (*Penicillium marneffeii*)、ピチロスポルム・オーバーレ (*Pityrosporum ovale*)、ニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*)、スポロトリックス・シェンキイ (*Sporothrix schenckii*)、トリコフィトン・ルブルム (*Trichophyton rubrum*)、トリコフィトン・インタージギターレ (*Trichophyton interdigitale*)、バイゲル毛芽胞菌 (*Trichosporon beigelii*)、ロドトルラ属 (*Rhodotorula* spp.)、ブレタノマイセス・クラウセニイ (*Brettanomyces clausenii*)、ブレタノマイセス・クステリイ (*Brettanomyces custerii*)、ブレタノマイセス・アノマラウス (*Brettanomyces anomalous*)、ブレタノマイセス・ナアデネンシス (*Brettanomyces naardeneensis*)、カンジダ・ヒミリス (*Candida himilii*)、カンジダ・インターメディア (*Candida intermedia*)、カンジダ・サキ (*Candida saki*)、カンジダ・ソラニ (*Candida solani*)、カンジダ・トロカピリス (*Candida tropicalis*)、カンジダ・ヴェルサティリス (*Candida versatilis*)、カンジダ・ベチイ (*Candida bechii*)、カンジダ・ファミタ (*Candida famata*)、カンジダ・リポリティカ (*Candida lipolytica*)、カンジダ・ステラータ (*Candida stellata*)、カンジダ・ビニ (*Candida vini*)、デバロマイセス・ハンセニイ (*Debaromyces hansenii*)、デッケラ・インターメディア (*Dekkera intermedia*)、デッケラ・ブルクセレンシス (*Dekkera bruxellensis*)、ゲオトリクム・サンディダム (*Geotrichum sandidum*)、ハンゼヌラ・ファビアニ (*Hansenula fabiani*)、ハンゼニアスポラ・ウバラム (*Hanseniaspora uvarum*)、ハンゼヌラ・アノマーラ (*Hansenula anomala*)、ハンゼニアスポラ・グイラモンディ (*Hanseniaspora guilliermondii*)

10

20

30

40

50

ハンセニアスポラ・ビナエ (*Hanseniaspora vinae*)、クリベロミセス・ラクティス (*Kluyveromyces lactis*)、クロエケラ・アピクラータ (*Kloeckera apiculata*)、クリベロミセス・マルキアヌス (*Kluyveromyces marxianus*)、クリベロミセス・フラギリス (*Kluyveromyces fragilis*)、メチコビア・パルケリマ (*Metschnikowia pulcherrima*)、ピキア・ギリアモンディ (*Pichia guilliermodii*)、ピキア・オリエンタリス (*Pichia orientalis*)、ピキア・ファーメンタス (*Pichia fermentans*)、ピキア・メンランファシエンス (*Pichia membranaefaciens*)、ロドトルラ (*Rhodotorula*) サッカロミセス・バヤヌス (*Saccharomyces bayanus*)、サッカロミセス・セレビジエ (*Saccharomyces cerevisiae*)、サッカロミセス・ダイリエンシス (*Saccharomyces dairensis*) サッカロミセス・エキシガス (*Saccharomyces exigus*)、サッカロミセス・ウインスポラス (*Saccharomyces uin sporus*)、サッカロミセス・ウバラム (*Saccharomyces uvarum*)、サッカロミセス・オレアギノサス (*Saccharomyces oleaginosus*)、サッカロミセス・ボウラディ (*Saccharomyces boulardii*)、サッカロミセス・ラドウィギ (*Saccharomycodices ludwigii*)、シゾサッカロミセス・ポンベ (*Schizosaccharomyces pombe*)、トルラスポラ・デルブルエキ (*Torulaspora delbrueckii*)、トルロプシス・ステラータ (*Torulopsis stellata*)、ザイゴサッカロミセス・バイリ (*Zygoaccharomyces baillii*) およびザイゴサッカロミセス・ロウキシ (*Zygosaccharomyces rouxii*) によって引き起こされる感染があげられるが、これに限定されるものではない。

10

20

【0121】

真菌における薬剤耐性の特徴のひとつに、真菌感染を制御するための抗真菌療法が失敗することがある。「抗真菌耐性」とは、本明細書で使用する場合、内因性すなわち一次（抗真菌剤への曝露前に存在）の耐性と、二次すなわち獲得性（抗真菌剤への曝露後に発生）の耐性の両方を示す。Hsp90は、真菌における薬剤耐性の発生に何らかの役割を果たすことが明らかになっている。Cowen, L. ら、*Eukaryotic Cell* 2184-2188, 5(12), 2006; Cowen, L. ら、*Science*, 309:2185-2189, 2005。Hsp90依存性アゾール耐性の鍵を握るメディエータがカルシニューリン (Hsp90のクライアントタンパク質) であることも明らかになっている。カルシニューリンは、アゾール薬剤によって生じる膜ストレスに耐える上で必要なものである。Hsp90は、カルシニューリンを安定かつ活性化できる状態に保つ。また、アゾールおよびエキノキャンディンに対する薬剤耐性が生じて、継続的に薬剤耐性であるには、Hsp90が必要なことも明らかになっている。

30

【0122】

「寄生虫感染」としては、リーシュマニア (*Leishmania*)、トキソプラズマ (*Toxoplasma*)、マラリア原虫 (*Plasmodia*)、タイレリア (*Theileria*)、アカントアメーバ (*Acanthamoeba*)、アナプラズマ (*Anaplasma*)、ジアルジア (*Giardia*)、トリコモナス (*Trichomonas*)、トリパノソーマ (*Trypanosoma*)、コクシジウム (*Coccidia*) およびバベシア (*Babesia*) によって引き起こされる感染があげられるが、これに限定されるものではない。

40

【0123】

たとえば、寄生虫感染としては、クルーズトリパノソーマ (*Trypanosoma cruzi*)、ニワトリ盲腸コクシジウム (*Eimeria tenella*)、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*)、卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ov*

50

ale)、小形クリプトスポリジウム (*Cryptosporidium parvum*)、フォーラーネグレリア (*Naegleria fowleri*)、赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*)、バラムチア・マンドリラリス (*Balamuthia mandrillaris*)、赤痢アメーバ、マンソン住血吸虫 (*Schistosoma mansoni*)、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*)、ネズミマラリア原虫 (*P. berghei*)、ドノバンリーシュマニア (*Leishmania donovani*)、幼児リーシュマニア (*L. infantum*)、シャーガスリーシュマニア (*L. chagasi*)、メキシコリーシュマニア (*L. mexicana*)、アマゾンリーシュマニア (*L. amazonensis*)、ベネズエラリーシュマニア (*L. venezuelensis*)、熱帯リーシュマニア (*L. tropics*)、大型リーシュマニア (*L. major*)、小型リーシュマニア (*L. minor*)、エチオピアリーシュマニア (*L. aethiopica*)、ブラジルリーシュマニア (*L. Biana braziliensis*)、ギアナリーシュマニア (*L. (V.) guyanensis*)、パナマリーシュマニア (*L. (V.) panamensis*)、ペルーリーシュマニア (*L. (V.) peruviana*)、ローデシアトリパノソーマ (*Trypanosoma brucei rhodesiense*)、ガンビアトリパノソーマ (*T. brucei gambiense*)、腸鞭毛虫 (*Giardia intestinalis*)、ランブル鞭毛虫 (*G. lambda*)、トキソプラズマ原虫 (*Toxoplasma gondii*)、膣トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*)、カリニ肺炎菌 (*Pneumocystis carinii*)、カステラーニアアメーバ (*Acanthamoeba castellanii*)、カルバートソンアメーバ (*A. culbertsoni*)、多食アメーバ (*A. polyphaga*)、アメーバ・ヘアリィ (*A. healyi*)、(アメーバ・アストロニキス (*A. astronyxis*))、アメーバ・ハチェッティ (*A. hatchetti*)、アメーバ・リソデス (*A. rhysodes*) および旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) によって引き起こされる感染があげられる。

【0124】

本明細書で使用する場合、「ウイルス感染」という用語は、潜伏増殖 (*incubation*) 期、潜伏 (*latent*) 期または休眠期、急性期、ウイルスに対する免疫の発生および維持を含む、あらゆる段階のウイルス感染を示す。このため、「治療」という用語には、患者の免疫系を生成または回復する態様ならびに、ウイルスの複製を抑制または阻害する態様を含むことを意図している。

【0125】

ウイルス感染としては、アデノウイルス、ラッサ熱ウイルス (アレナウイルス)、アストロウイルス、ハンタウイルス、リフトバレー熱ウイルス (フレボウイルス)、カリシウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、黄熱病ウイルス、C型肝炎ウイルス、G型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス1型、単純ヘルペスウイルス2型)、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス7型、ヒトヘルペスウイルス8型、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、風疹ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、モルビリウイルス (*Morbilivirus*)、麻疹 (*Measles*) ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パピローマウイルス、JCウイルス (ポリオーマウイルス)、BKウイルス (ポリオーマウイルス)、パルボウイルス、コクサッキーウイルス (AおよびB)、A型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、ライノウイルス、レオウイルス、狂犬病ウイルス (リッサウイルス)、ヒト免疫不全ウイルス1型および2型、ヒトT細胞白血病ウイルスによって引き起こされるものがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0126】

ウイルス感染の例としては、アデノウイルス急性呼吸器疾患、ラッサ熱、アストロウイルスによる小腸炎、ハンタウイルス肺症候群、リフトバレー熱、E型肝炎、下痢、エボラ出血熱、マールブルグ出血熱、日本脳炎、デング熱、黄熱、C型肝炎、G型肝炎、B型肝炎、D型肝炎、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、サイトメガロウイルス感染、単核球症、水疱、带状疱疹、ヒトヘルペスウイルス感染7型、カポジ肉腫、インフルエンザ、細気管支炎、風疹、流行性耳下腺炎、麻疹（はしか）、麻疹、細気管支炎、パピローマ（いぼ）、子宮頸癌、進行性多巣性白質脳症、腎臓病、伝染性紅斑、ウイルス性心筋炎、髄膜炎、胃腸炎、肝炎、灰白髄炎、風邪、下痢、狂犬病、AIDSおよび白血病があげられる。

【0127】

DNAの位相幾何学的な変化を触媒する、あらゆる細胞に存在する酵素がDNAトポイソメラーゼである。真核細胞では、DNAの複製、染色体の分離および核骨格の維持に、II型トポイソメラーゼ（「トポII」）が重要な役割を果たす。この酵素は、DNAを切断することで、DNA鎖をほどいて分離させる形で作用する。分裂細胞における重要な役割がゆえに、この酵素は、特にヒトの癌での化学療法剤にとっての極めて魅力的な標的である。化合物がトポIIを阻害する機能については、実施例Kでの方法など、従来技術において周知のどのような方法によっても判断してもよい。

10

【0128】

糖質コルチコイド受容体（GR）、アンドロゲン受容体（AR）、ミネラルコルチコイド受容体（MR）、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）を含むステロイドホルモン核内受容体ファミリーのメンバに、糖質コルチコイド受容体がある。糖質コルチコイド受容体は、コルチゾール、コルチコステロン、コルチゾンなどの糖質コルチコイドを結合する。

20

【0129】

「免疫抑制」は、免疫機能の低下につながる、免疫系のいずれかの構成要素の機能障害を示す。この機能障害については、リンパ球機能の全血アッセイ、リンパ球増殖の検出、T細胞表面抗原の発現評価をはじめとする従来の任意の手段で測定すればよい。抗ヒツジ赤血球（SRBC）一次（IgM）抗体応答アッセイ（通常、プラークアッセイと呼ばれる）が、具体的な方法の1つである。この方法および他の方法について、Luster, M. I.、Portier, C.、Pait, D. G.、White, K. L., Jr.、Gennings, C.、Munson, A. E. およびRosenthal, G. J.（1992）「Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests」、Fundam. Appl. Toxicol.、18、200～210に説明されている。T細胞依存性免疫原に対する免疫応答を測定することが、別の特に有用なアッセイである（Dean, J. H.、House, R. V. およびLuster, M. I.（2001）、「Immunotoxicology: Effects of and Responses to, Drugs and Chemicals」、In Principles and Methods of Toxicology: 第4版（A. W. Hayes編）、第1415～1450ページ、Taylor & Francis（Philadelphia, Pennsylvania））。一実施形態では、PBMCでの糖質コルチコイド受容体の発現が減少することから、免疫機能の機能障害が示される。免疫抑制が必要な患者は、医師の判断下であり、免疫障害または炎症性障害のある患者を含み得る。一実施形態では、臓器移植、組織移植、骨髄移植または幹細胞移植を受けたまたは受けることになっている患者では、移植された臓器または組織の炎症および／または拒絶反応を防止するために免疫抑制が必要である。

30

40

【0130】

本発明の化合物を利用して、免疫障害のある被検体を治療することができる。本明細書で使用する場合、「免疫障害」という用語ならびに同様の用語は、自己免疫障害をはじめとして、動物の免疫系によって引き起こされる疾患、障害または症状を意味する。免疫障害は、免疫成分を持つ疾患、障害または症状ならびに、実質的にまたは完全に免疫系介在

50

性のものを含む。自己免疫障害は、動物の自己の免疫系が誤って自らを攻撃するものであり、これによって動物自身の体の細胞、組織および／または臓器が標的になる。たとえば、多発性硬化症では神経系に対して自己免疫応答が惹起され、クローン病では腸に対して自己免疫応答が惹起される。紅斑性狼瘡（狼瘡）などの他の自己免疫障害では、同じ疾患でも個体によって影響される組織および臓器が異なることがある。ある狼瘡患者では皮膚と関節が影響される場合があるのに対し、別の人では皮膚と腎臓、肺が影響される場合がある。最終的には、1型真性糖尿病における膵臓のインスリン生成細胞破壊の場合のように、免疫系による特定組織への打撃が永久的なものとなることもある。本発明の化合物および方法を用いて改善可能な特定の自己免疫障害としては、限定することなく、神経系の自己免疫障害（多発性硬化症、重症筋無力症ならびに、ギラン・バレーおよび自己免疫性ブドウ膜炎などの自己免疫性神経障害など）、血液の自己免疫障害（自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血および自己免疫性血小板減少症など）、血管の自己免疫障害（側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群ならびに、ウェゲナー肉芽腫症およびベーチェット病などの血管炎）、皮膚の自己免疫障害（乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡および白斑など）、胃腸管系の自己免疫障害（クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変および自己免疫性肝炎など）、内分泌腺の自己免疫障害（1型または免疫介在性真性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎および精巣炎ならびに、副腎の自己免疫障害）；多臓器の自己免疫障害（結合組織および筋骨格系疾患を含む）（関節リウマチ、紅斑性狼瘡、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎ならびに、強直性脊椎炎およびシェーグレン症候群などの脊椎関節症など）があげられる。また、移植片対宿主病およびアレルギー性障害などの他の免疫系介在性疾患も、本明細書における免疫障害の定義に含まれる。多くの免疫障害が炎症によって生じるため、免疫障害とみなされる障害と炎症性障害との間には若干の重複がある。本発明の目的で、このような重複する障害の場合は、免疫障害または炎症性障害のいずれかとみなせる場合もある。「免疫障害の治療」とは、本明細書では、本明細書に開示のいずれかの式で表される化合物を、免疫障害、このような疾患の症状またはこのような疾患に対する素因のある被検体に、自己免疫障害、その症状またはそれに対する素因を治癒、軽減あるいは、これを変化させる、これに作用するまたはこれを防止する目的で投与することを示す。

【0131】

本明細書で使用する場合、「アレルギー性障害」という用語は、通常は無害の物質に対するアレルギー応答に関連した疾患、症状または障害を意味する。これらの物質は、環境中（屋内の大気汚染および空気アレルゲンなど）に見られることもあれば、非環境中（皮膚科学的アレルギーまたは食物アレルギーを引き起こすものなど）のこともある。アレルゲンは、吸入、口からの摂取、皮膚との接触または注入（虫さされを含む）など、多数の経路を通して体内に侵入可能である。多くのアレルギー性障害は、アレルギー抗体IgEを生成する素因であるアトピーに関連している。IgEは体内のどこでも肥満細胞を感作できるため、アトピーのある個体には2つ以上の臓器で疾患が発現されることが多い。本発明の目的で、アレルギー性障害には、感作アレルゲンに再曝露される際に生じるあらゆる過敏症を含み、これが炎症性メディエータの放出につながる。アレルギー性障害としては、限定することなく、アレルギー性鼻炎（枯草熱など）、鼻腔炎、副鼻腔炎、慢性または再発性中耳炎、薬剤反応、虫さされ反応、ラテックス反応、結膜炎、蕁麻疹、アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応、アトピー性皮膚炎、喘息および食物アレルギーがあげられる。

【0132】

本明細書で使用する場合、「喘息」という用語は、可逆性気道閉塞、気道の炎症、さまざまな刺激に対する気道の応答性増大が特徴である肺疾患、障害または症状を意味する。

【0133】

本明細書に開示のいずれかの式で表される化合物を利用して、炎症性障害のある被検体を治療または予防することができる。本明細書で使用する場合、「炎症性障害」とは、体組織の炎症または炎症性成分を持つことを特徴とする疾患、障害または症状を意味する。

これには、局所的炎症反応と全身の炎症が含まれる。このような炎症性障害の例としては、皮膚移植片拒絶反応を含む移植片拒絶反応；関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎を含む関節の慢性炎症性障害、骨吸収増大に関連する骨疾患；回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群およびクローン病などの炎症性腸疾患；喘息、成人呼吸促迫症候群および慢性閉塞性気道疾患などの炎症性肺障害；角膜変性症、トラコーマ、回旋糸状虫症、ブドウ膜炎、交感性眼炎および眼内炎をはじめとする眼の炎症性障害；歯肉炎および歯周炎をはじめとする歯肉の慢性炎症性障害；結核；ライ病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎および腎症をはじめとする腎臓の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬および湿疹をはじめとする皮膚の炎症性障害；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、A I D S 関連神経変性およびアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびウイルス性または自己免疫性脳炎をはじめとする中枢神経系の炎症性疾患；自己免疫障害、免疫複合体血管炎、全身性狼瘡およびエリテマトーデス；紅斑性狼瘡（S L E）；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの心臓の炎症性疾患；ならびに、子癇前症；慢性肝不全、脳外傷および脊髄外傷をはじめとする有意な炎症性成分を有する他のさまざまな疾患があげられる。また、グラム陽性ショックまたはグラム陰性ショック、出血性ショックまたはアナフィラキシーショックあるいは、炎症促進性サイトカインに応答して癌の化学療法によって誘発されるショック、たとえば、炎症促進性サイトカインに関連したショックで例示されるような全身性の炎症もあり得る。このようなショックは、癌の化学療法で使用する化学療法剤によって誘発されることがある。「炎症性障害の治療」とは、本明細書では、本発明の化合物または組成物を、炎症性障害、このような障害の症状またはこのような障害に対する素因のある被検体に、炎症性障害、その症状またはそれに対する素因を治癒、軽減あるいは、これを変化させる、これに作用するまたはこれを予防する目的で投与することを示す。

【0134】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、たとえば、式（I）～（V I I I）または表1の化合物のうちの1つの酸および塩基から形成される塩である。塩の一例として、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ベシル酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p ートルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、1, 1' -メチレンビス（2-ヒドロキシ-3-ナフトアート））塩があげられるが、これに限定されるものではない。「薬学的に許容される塩」という用語はまた、カルボン酸官能基などの酸性官能基ならびに、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基を有する、式（I）～（V I I I）または表1の化合物から調製される塩も示す。好適な塩基としては、ナトリウム、カリウムおよびリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニアならびに、未置換またはヒドロキシ置換モノアルキルアミン、ジアルキルアミンまたはトリアルキルアミンなどの有機アミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチルアミン、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ-、ビス-またはトリス-（2-ヒドロキシエチル）アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミンまたはトリス-（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどのモノ-、ビス-またはトリス-（2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン）、N, N-ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミンなどのN, N-ジ-低級アルキル-N-（ヒドロキシ低級アルキル）-アミンまたはトリ-（2-ヒドロキシエチル）アミン；N-メチル-D-グルカミン；アルギニン、リシンなどのアミノ酸などがあげられるが、これに限定されるものではない。「薬学的に許容される塩」という用語はまた、アミン官能基などの塩基性官能基ならびに、薬学的に許容される無機酸または有機酸を有する、式（I）～（V I I I）

または表1の化合物から調製される塩も示す。好適な酸としては、硫酸水素、クエン酸、酢酸、しゅう酸、塩酸（HCl）、臭化水素（HBr）、ヨウ化水素（HI）、硝酸、二硫化水素、リン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、酒石酸水素、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルカロン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸があげられるが、これに限定されるものではない。

【0135】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される溶媒和物」という用語は、1つまたは複数の薬学的に許容される溶媒分子と、式（I）～（VII）または表1の化合物のうちの1つとの結合から形成される溶媒和物である。溶媒和物という用語には、水和物（半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など）を含む。

10

【0136】

薬学的に許容されるキャリアには、この化合物の生物活性を過度に阻害しない不活性成分を含み得る。薬学的に許容されるキャリアは、生体適合性すなわち、非毒性、非炎症性、非免疫原性であり、かつ、被検体への投与時に他の望ましくない反応を生じないものでなければならない。Remington's Pharmaceutical Sciencesの上述した箇所に記載されているものなどの標準的な製剤技法を利用することができる。非経口投与向けの好適な製薬キャリアとしては、たとえば、滅菌水、生理食塩水、静菌食塩水（ベンジルアルコール約0.9%mg/mlを含有する食塩水）、リン酸塩緩衝食塩水、ハanks液、乳酸リンゲルなどがあげられる。組成物をカプセル化する（ハードゼラチンまたはシクロデキストランでコーティングするなど）方法については、従来技術において周知である（Bakerら、「Controlled Release of Biological Active Agents」、John Wiley and Sons、1986）。

20

【0137】

本明細書で使用する場合、「有効量」という用語は、増殖障害などの障害または疾患の重篤度、期間、進行または発症を低減または改善する、増殖障害などの障害または疾患の前進を防止する、増殖障害などの障害または疾患の退縮を引き起こす、増殖障害などの障害または疾患に関連する症状の再発、発生、発症または進行を防止する、あるいは、別の療法の予防効果または治療効果を向上または改善するのに十分な、本発明の化合物の量を示す。被検体に投与する化合物の正確な量は、投与様式、疾患または症状のタイプと重篤度ならびに、全身の健康状態、年齢、性別、体重および薬剤に対する耐性などの被検体の特徴によって左右される。また、細胞増殖の度合い、重篤度およびタイプならびに投与様式によっても左右される。当業者であれば、上記の要因および他の要因に応じて、適切な投薬量を判断することができよう。たとえば抗癌剤との併用投与など、他の作用剤と併用投与する場合、第2の作用剤の「有効量」は使用する薬剤のタイプに左右される。認可された作用剤については好適な投薬量が周知であり、被検体の症状、治療対象となる症状のタイプ、本発明の化合物の使用量に応じて当業者が調節可能である。特に量の明記がない場合は、有効量を推測する必要がある。

30

【0138】

本発明による化合物の有効量の非限定的な例については、本明細書にて後述する。特定の実施形態では、本発明は、増殖障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善する方法であって、本発明の1種または複数種の化合物を、少なくとも150μg/kg、好ましくは少なくとも250μg/kg、少なくとも500μg/kg、少なくとも1mg/kg、少なくとも5mg/kg、少なくとも10mg/kg、少なくとも25mg/kg、少なくとも50mg/kg、少なくとも75mg/kg、少なくとも100mg/kg、少なくとも125mg/kg、少なくとも150mg/kgまたは少なくとも200mg/kgまたはそれよりも多い用量で、1日1回、好ましくは、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、7日に1回、8日に1回、10日に1回、2週間に1回、3週間に1回または1ヶ月に1回、それを必要とする被検

40

50

体に投与する段階を含む、前記方法を提供するものである。

【0139】

増殖障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いられてきたまたは現時点で用いられている、本発明の化合物以外の化学療法剤の投薬量を、本発明の併用療法で使用することができる。好ましくは、増殖障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いられてきたまたは現時点で用いられている投薬量よりも少ない投薬量を、本発明の併用療法で使用する。増殖障害またはその1つまたは複数の症状の予防、処置、管理または改善に現時点で用いられている作用剤の推奨投薬量については、Hardmanら編、1996、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics、第9版、Mc-Graw-Hill、New York；Physician's Desk Reference (PDR)、第57版、2003、Medical Economics Co., Inc.、Montvale, NJ（これらの全体を本明細書に援用する）を含むがこれに限定されるものではない、従来技術における参考文献から入手可能である。

10

【0140】

本明細書で使用する場合、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、1種または複数種の療法（本発明の化合物といった1種または複数種の治療薬など）の投与に起因する、疾患または増殖障害などの障害の進行、重篤度および／または期間の低減または改善あるいは、疾患または増殖障害などの障害の1つまたは複数の症状（好ましくは、1つまたは複数の識別可能な症状）の改善を示す。特定の実施形態では、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、患者によって必ずしも認識可能ではなく、腫瘍の増殖といった疾患または増殖障害などの障害の少なくとも1つの測定可能な物理パラメータの改善を示す。他の実施形態では、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、認識可能な症状の安定化などによって物理的に、物理パラメータの安定化などによって生理学的に、またはその両方で、疾患または増殖障害などの障害の進行を阻害することをいう。他の実施形態では、「治療」、「治療する」および「治療の」という表現は、腫瘍の大きさまたは癌性細胞数の低減または安定化を示す。

20

【0141】

本明細書で使用する場合、「予防／防止する」、「予防／防止」および「予防／防止の」とは、特定の疾患または増殖障害などの障害の獲得または発生するリスクの低減あるいは、疾患または増殖障害などの障害の再発の低減または阻害を示す。一実施形態では、本明細書に記載の障害のいずれかに対して遺伝的素因を有する患者、好ましくはヒトに予防措置として本発明の化合物を投与する。

30

【0142】

本明細書で使用する場合、「1つの治療薬」および「複数の治療薬」という用語は、疾患または増殖障害などの障害またはその1つまたは複数の症状の治療、管理または改善に利用可能なあらゆる作用剤を示す。特定の実施形態では、「治療薬」という用語は、本発明の化合物を示す。他の特定の実施形態では、「治療薬」という用語は、本発明の化合物を示さない。好ましくは、治療薬は、疾患または増殖障害などの障害またはその1つまたは複数の症状の治療、管理、予防または改善に有用であることが知られている作用剤あるいは、こうした目的で従来用いられてきたまたは現時点で用いられている作用剤である。

40

【0143】

本明細書で使用する場合、「相乗」という用語は、本発明の化合物と別の療法（予防薬または治療薬など）との組み合わせのうち、これらの療法の相加効果よりも効果的なものを示す。療法の組み合わせの相乗効果（予防薬または治療薬の組み合わせなど）が得られると、使用する1種または複数種の療法の投薬量を減らすおよび／または疾患または増殖障害などの障害のある被検体に前記療法を投与する頻度を減らすことができる。使用する療法（予防薬または治療薬など）の投薬量を減らせるおよび／または前記療法の投与頻度を減らせることで、疾患または増殖障害などの障害の予防、管理または治療時の前記療法

50

の有効性を落とすことなく、被検体に対する前記療法投与に関連した毒性が低減される。また、相乗効果が得られると、疾患または増殖障害などの障害の予防、管理または治療における作用剤の有効性を改善できる。最後に、療法の組み合わせ（予防薬または治療薬の組み合わせなど）の相乗効果によって、いずれかの療法を単独で使用するに伴う不都合な副作用または望まれない副作用を回避または低減できることもある。

【0144】

本明細書で使用する場合、「副作用」という表現は、療法（予防薬または治療薬など）の望まれない作用および不都合のある作用を包含する。副作用は常に望まれないが、望まれない作用が必ずしも不都合であるとはかぎらない。ある療法（予防薬または治療薬など）の不都合な作用は、有害または厄介または危険を伴う場合がある。副作用としては、発熱、寒気、倦怠感、胃腸管毒性（胃および腸の潰瘍ならびにびらんを含む）、悪心、嘔吐、神経毒性、腎毒性、腎臓毒性（乳頭壊死および慢性間質性腎炎などの症状を含む）、肝毒性（血清肝臓酵素濃度の上昇を含む）、骨髄毒性（白血球減少症、骨髄抑制、血小板減少症および貧血を含む）、口渇、金属味、妊娠延長、脱力感、傾眠、疼痛（筋肉痛、骨痛および頭痛を含む）、脱毛、無力症、目眩、錯体外路症状、静止不能、心血管障害および性機能障害があげられるが、これに限定されるものではない。

10

【0145】

本明細書で使用する場合、「組み合わせ／併用」とは、2種類以上の療法（1種または複数種の予防薬および／または治療薬）を用いることを示す。「組み合わせ／併用」という用語は、増殖障害のある被検体に療法（予防薬および／または治療薬）を投与する順序については制限しない。癌などの増殖障害のある被検体に、第1の療法（本発明の化合物などの予防薬または治療薬）を、第2の療法（抗癌剤などの予防薬または治療薬）を投与する前（5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間前など）、これと同時にまたはこれよりも後で（5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間または12週間後など）投与することが可能である。

20

【0146】

本明細書で使用する場合、「複数の療法」および「1つの療法」という用語は、増殖障害またはその1つまたは複数の症状などの障害または疾患の予防、治療、管理または改善に利用可能なあらゆるプロトコール、方法および／または作用剤を示し得る。

30

【0147】

本明細書で使用する場合、「プロトコール」とは、投薬スケジュールおよび投与計画を含む。本明細書でのプロトコールは、使用方法であり、予防プロトコールおよび治療プロトコールを含む。

【0148】

本明細書で使用する場合、「管理する」、「管理の」および「管理」という用語は、被検体が療法（予防薬または治療薬など）から得る有益な効果（疾患の治療にはつながらない）を示す。特定の実施形態では、被検体に1種または複数種の療法（1種または複数種の予防薬または治療薬など）を投与して、疾患の進行または悪化を防止する目的で、その疾患を「管理する」。

40

【0149】

本明細書で使用する場合、化合物を「実質的に」含む組成物とは、その組成物が約80重量%を超え、より好ましくは約90重量%を超え、なお一層好ましくは約95重量%を超え、最も好ましくは約97重量%を超えてその化合物を含有することを意味する。

【0150】

本明細書で使用する場合、「実質的に完全な」反応とは、その反応が、約80重量%を超える所望の生成物、より好ましくは約90重量%を超える所望の生成物、なお一層好ましくは約95重量%を超える所望の生成物、最も好ましくは約97重量%を超える所望の

50

生成物を含むことを意味する。

【0151】

本明細書で使用する場合、ラセミ混合物とは、分子のキラル中心に対して、あるエナンチオマーが約50%とその対応するエナンチオマー約50%とを意味する。本発明は、本発明の化合物の、あらゆるエナンチオマー純度の混合物、エナンチオマー濃縮された混合物、ジアステレオマー純度の混合物、ジアステレオマー濃縮された混合物ならびにラセミ混合物を包含する。

【0152】

エナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィ、キラル相高性能液体クロマトグラフィ、化合物のキラル塩複合体としての結晶化またはキラル溶媒中での化合物の結晶化といった周知の方法で、それらの成分のエナンチオマーまたはジアステレオマーに分離できる。また、エナンチオマーおよびジアステレオマーは、周知の不斉合成法によって、ジアステレオマー純度の中間体またはエナンチオマー純度の中間体、試薬および触媒から得られる。

【0153】

本発明の化合物は、本明細書ではその化学構造および／または化学名によって定義される。ある化合物が化学構造と化学名の両方で参照され、化学構造と化学名とが一致しない場合、化学構造がその化合物を示す上での決定要因となる。

【0154】

獣医学的な用途または家畜類の改善目的で非ヒト動物、あるいは臨床用途で人間などの患者に投与する場合、本発明の化合物は、単離された形態で、あるいは、薬学的組成物中で単離された形態として投与される。本明細書で使用する場合、「単離された」とは、本発明の化合物が（a）植物または細胞、好ましくは細菌培養物などの天然起源または（b）合成有機化学反応混合物のいずれかの他の成分から分離されていることを意味する。好ましくは、本発明の化合物は、従来の技法で精製される。本明細書で使用する場合、「精製される」とは、単離された場合に、この単離物に、立体異性体の混合物またはジアステレオマーの純度またはエナンチオマーの純度の単離物のいずれかとして、単離物の重量比で少なくとも95%、好ましくは少なくとも98%の本発明の化合物が含有されることを意味する。

【0155】

本明細書で使用する場合、ある化合物を「実質的に含まない」組成物とは、その組成物がその化合物を、約20重量%未満、より好ましくは約10重量%未満、なお一層好ましくは約5重量%未満、最も好ましくは約3重量%未満しか含まないことを意味する。

【0156】

ここでは、安定した構造が得られる置換基の選択肢と組み合わせのみ考慮している。当該選択肢と組み合わせは当業者には自明であり、過度の実験をせずとも決定できるものである。

【0157】

本発明の非限定的な例をあげることを意図した、以下の詳細な説明ならびに例示的な実施例を参照することで、本発明についてさらに十分に理解することができる。

【0158】

B. 本発明の化合物

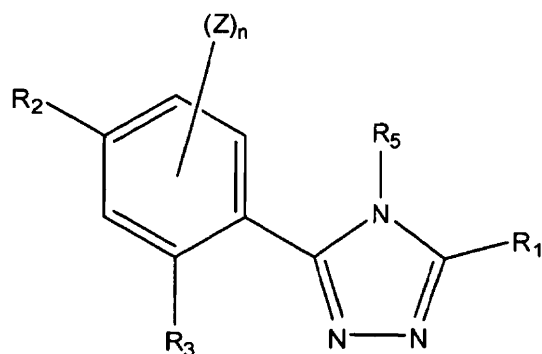
本発明は、式（I）～（VII）の化合物および表1に記載の化合物ならびに、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形およびプロドラッグを包含する。

【0159】

式（I）～（VII）の化合物は、Hsp90の活性を阻害し、癌などの増殖障害を治療または予防する目的で、特に有用である。また、式（I）～（VII）の化合物は、別の抗癌剤との併用で与えた場合に癌の治療で特に有用である。

【0160】

一実施形態では、本発明は、以下に示すような式 (I)



(I)

の化合物またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供するものであり、

式中、

R₁、R₂ および R₃ は独立して、-OH、-SH、-NR₇H、-OR₂₆、-SR₂₆、-O(CH₂)_mOH、-O(CH₂)_mSH、-O(CH₂)_mNR₇H、-S(CH₂)_mOH、-S(CH₂)_mSH、-S(CH₂)_mNR₇H、-OC(O)NR₁₀R₁₁、-SC(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(O)NR₁₀R₁₁、-OC(O)R₇、-SC(O)R₇、-NR₇C(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SC(O)OR₇、-NR₇C(O)OR₇、-OCH₂C(O)R₇、-SCH₂C(O)R₇、-NR₇CH₂C(O)R₇、-OCH₂C(O)OR₇、-SCH₂C(O)OR₇、-NR₇CH₂C(O)OR₇、-OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-OS(O)_pR₇、-SS(O)_pR₇、-S(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pR₇、-OS(O)_pNR₁₀R₁₁、-SS(O)_pNR₁₀R₁₁、-NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁、-OS(O)_pOR₇、-SS(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pOR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、-NR₇C(S)R₇、-OC(S)OR₇、-SC(S)OR₇、-NR₇C(S)OR₇、-OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-NR₇C(NR₈)R₇、-OC(NR₈)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-NR₇C(NR₈)OR₇、-OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-OP(O)(OR₇)₂ または -SP(O)(OR₇)₂ であり、ただし、R₁、R₂、および R₃ のうちの少なくとも 1 つが -OP(O)(OH)₂ であり、

R₅ は、-X₂₀R₅₀、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラキルまたは置換されていてもよいヘテロアラキルであり、

R₇ および R₈ は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラキルまたは置換されていてもよいヘテロアラキルであり、

R₁₀ および R₁₁ は、それぞれについて独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されて

10

20

30

40

50

いてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか、または R_{10} および R_{11} が、それらが結合する窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R_{26} は、低級アルキルであり、

R_{50} は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり、

X_{20} は、 $C1 \sim C4$ アルキル、 NR_7 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 $C(NR_8)$ または $S(O)_p$ であり、

Z は置換基であり、

p は、それぞれについて独立して、1 または 2 であり、

m は、それぞれについて独立して、1、2、3 または 4 であり、

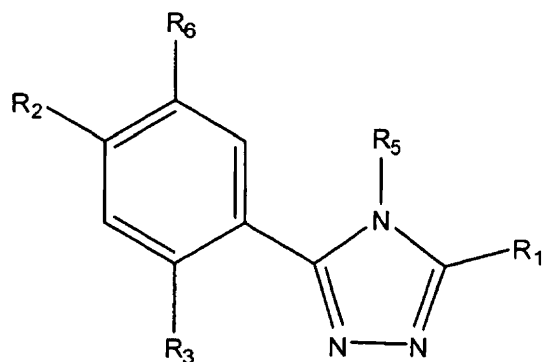
n は、0、1、2 または 3 である。

【0161】

式 (I) で表される化合物の一実施形態では、化合物が、3-ヒドロキシ-4-(5-メルカプト-4-(ナフタレン-1-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素ホスフェートではない。

【0162】

一実施形態では、本発明は、以下に示すような式 (II) の化合物



(II)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供するものであり、

式中、

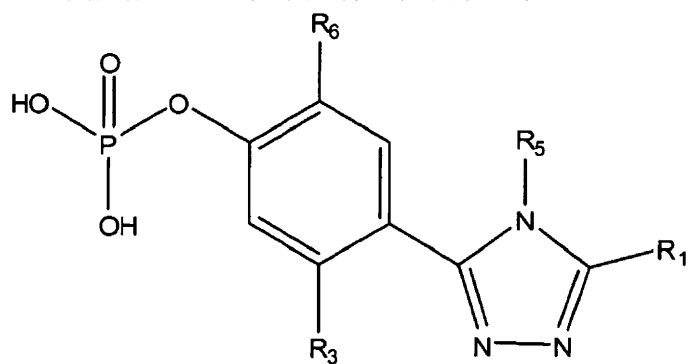
R_6 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)$

) OR₇、-OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-NR₇C(NR₈)R₇、-OC(NR₈)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-NR₇C(NR₈)OR₇、-OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-C(O)SR₇、-C(S)R₇、-C(S)OR₇、-C(S)NR₁₀R₁₁、-C(S)SR₇、-C(NR₈)OR₇、-C(NR₈)R₇、-C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-C(NR₈)SR₇、-S(O)_pOR₇、-S(O)_pNR₁₀R₁₁または-S(O)_pR₇であり、R₁、R₂、R₃およびR₅は、式(I)の場合と同様に定義される。

10

【0163】

一実施形態では、本発明は、以下に示すような式(III)の化合物



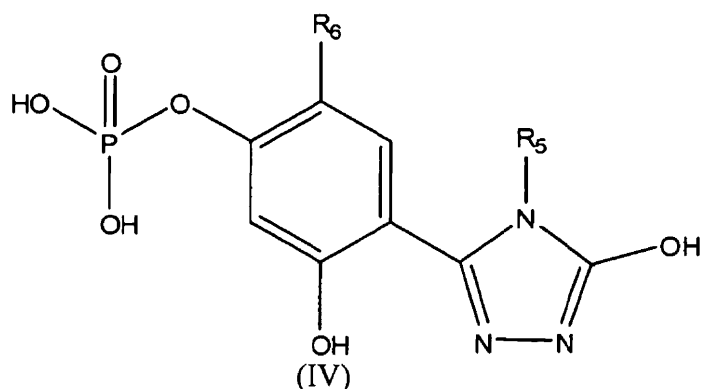
20

(III)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供するものであり、式中、R₁、R₃およびR₅は、式(I)の場合と同様に定義され、R₆は、式(II)の場合と同様に定義される。

【0164】

一実施形態では、本発明は、以下に示すような式(IV)の化合物



30

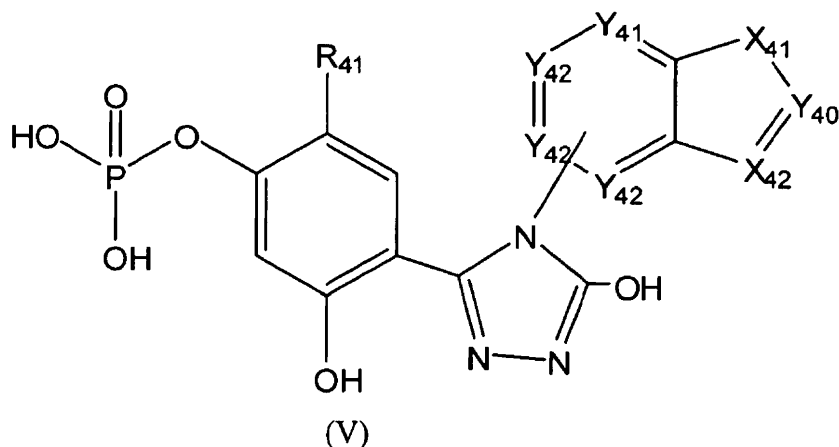
(IV)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供するものであり、式中、R₅は、式(I)の場合と同様に定義され、R₆は、式(II)の場合と同様に定義される。

40

【0165】

一実施形態では、本発明は、以下に示すような式(V)の化合物



10

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供するものであり、

式中、

X_{41} は、O、Sまたは NR_{42} であり、

X_{42} は、 CR_{44} またはNであり、

Y_{40} は、Nまたは CR_{43} であり、

Y_{41} は、Nまたは CR_{45} であり、

Y_{42} は、それぞれについて独立して、N、Cまたは CR_{46} であり、

20

R_{41} は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、シアノ、ハロ、ニトロ、置換されていてもよいシクロアルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ または $-S(O)_pR_7$ であり、

30

40

R_{42} は、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_7$ 、 $-C$

50

O) OR₇、-OC(O)R₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-S(O)_pR₇、-S(O)_pOR₇または-S(O)_pNR₁₀R₁₁であり、

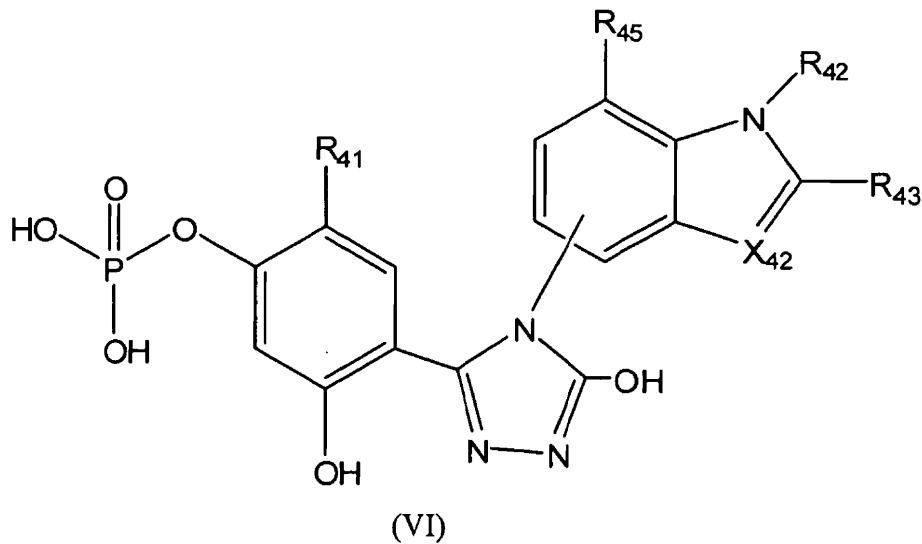
R₄₃およびR₄₄は独立して、-H、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₈C(O)R₇、-SR₇、-S(O)_pR₇、-OS(O)_pR₇、-S(O)_pOR₇、-NR₈S(O)_pR₇、-S(O)_pNR₁₀R₁₁であるか、またはR₄₃およびR₄₄は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリルまたは置換されていてもよいヘテロアリールを形成し、

R₄₅は、-H、-OH、-SH、-NR₇H、-OR₂₆、-SR₂₆、-NHR₂₆、-O(CH₂)_mOH、-O(CH₂)_mSH、-O(CH₂)_mNR₇H、-S(CH₂)_mOH、-S(CH₂)_mSH、-S(CH₂)_mNR₇H、-OC(O)NR₁₀R₁₁、-SC(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(O)NR₁₀R₁₁、-OC(O)R₇、-SC(O)R₇、-NR₇C(O)R₇、-OC(O)OR₇、-SC(O)OR₇、-NR₇C(O)OR₇、-OCH₂C(O)R₇、-SCH₂C(O)R₇、-NR₇CH₂C(O)R₇、-OCH₂C(O)OR₇、-SCH₂C(O)OR₇、-NR₇CH₂C(O)OR₇、-OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁、-OS(O)_pR₇、-SS(O)_pR₇、-NR₇S(O)_pR₇、-OS(O)_pNR₁₀R₁₁、-SS(O)_pNR₁₀R₁₁、-NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁、-OS(O)_pOR₇、-SS(O)_pOR₇、-NR₇S(O)_pOR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、-NR₇C(S)R₇、-OC(S)OR₇、-SC(S)OR₇、-NR₇C(S)OR₇、-OC(S)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-NR₇C(NR₈)R₇、-OC(NR₈)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-NR₇C(NR₈)OR₇、-OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁または-NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁であり、

R₄₆は、それぞれについて独立して、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-NR₁₀R₁₁、-OR₇、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₈C(O)R₇、-SR₇、-S(O)_pR₇、-OS(O)_pR₇、-S(O)_pOR₇、-NR₈S(O)_pR₇または-S(O)_pNR₁₀R₁₁からなる群から選択される。

【0166】

一実施形態では、本発明は、以下に示すような式(VI)の化合物



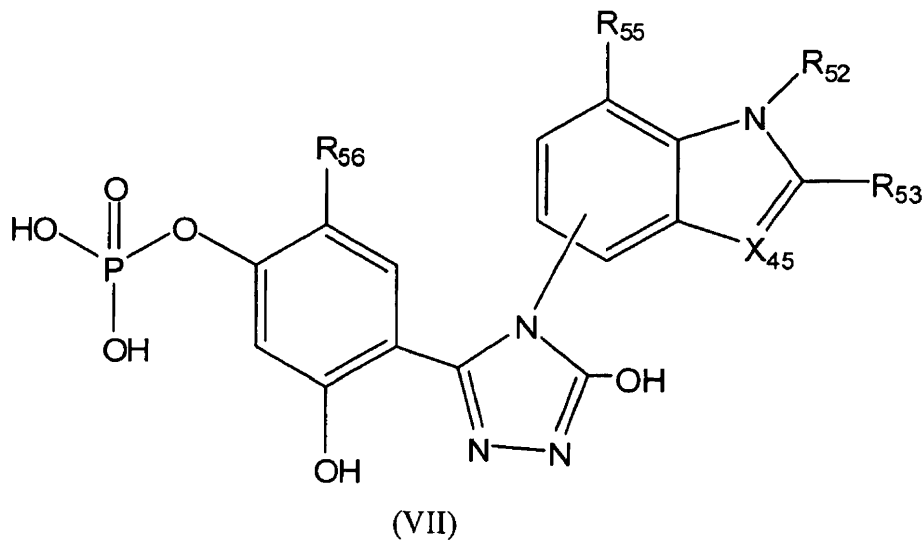
10

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供するものであり、式中、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{45} および X_{42} は、式 (V) の場合と同様に定義される。

【0167】

一実施形態では、本発明は、以下に示すような式 (VII) の化合物

20



30

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供するものであり、

式中、

X_{45} は、 CR_{54} または N であり、

R_{52} は、 $-H$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および $-C(O)N(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

40

R_{53} および R_{54} は各々独立して、 $-H$ 、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか、または R_{53} および R_{54} は、それらが結合する炭素原子と一緒に、フェニル環、シクロヘキセニル環またはシクロオクテニル環を形成し、

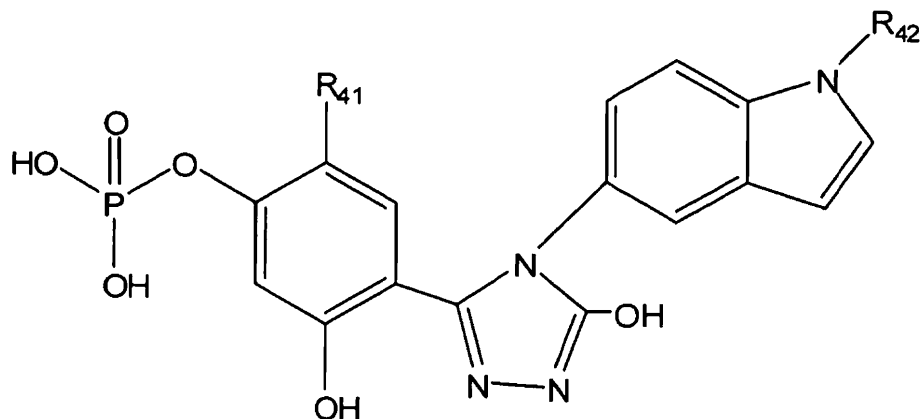
R_{55} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ および $-OCH_2CH_3$ からなる群から選択され、

R_{56} は、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルからなる群から選択される。

【0168】

50

一実施形態では、本発明は、以下に示すような式 (VIII) の化合物

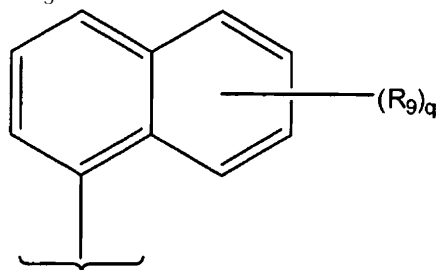


(VIII)

またはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグを提供するものであり、式中、 R_{41} および R_{42} は、式 (V) の場合と同様に定義される。

【0169】

式 (I)、(II)、(III) または (IV) で表される化合物の一実施形態では、 R_5 が以下の式で表され、



式中、

R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって縮合環を形成し、

q は、0 または 1 から 7 の整数である。

【0170】

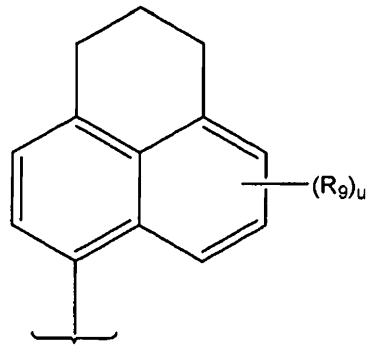
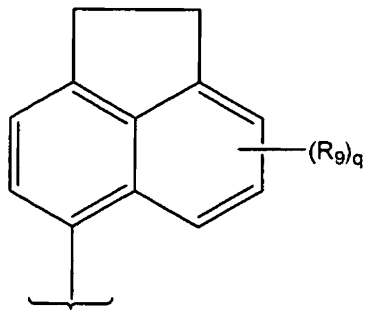
式 (I)、(II)、(III) または (IV) で表される化合物の一実施形態では、 R_5 が以下の式で表され、

10

20

30

40



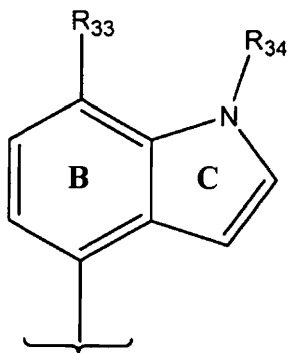
式中、

q は、0 または 1 から 5 の整数であり、

u は、0 または 1 から 5 の整数である。

【0171】

式 (I)、(II)、(III) または (IV) で表される化合物の一実施形態では、 R_5 が以下の式で表され、



式中、

R_{33} は、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、および低級アルキルスルファニルであり、

R_{34} は、H、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり、

環 B および環 C は、1 つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

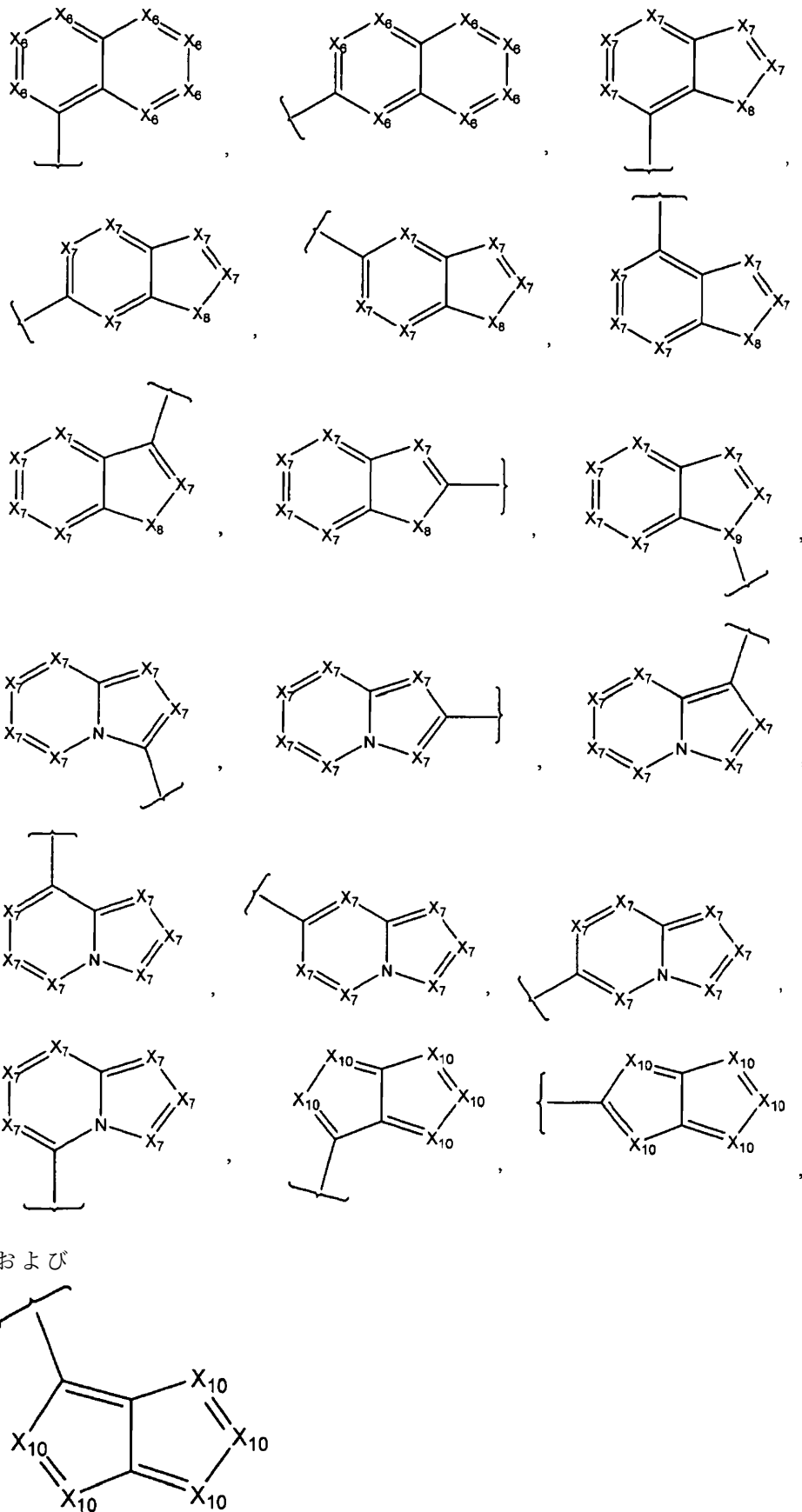
【0172】

式 (I)、(II)、(III) または (IV) で表される化合物の一実施形態では、 R_5 が、

10

20

30



からなる群から選択され、
式中、

X_6 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも3つの X_6 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

10

20

30

40

50

X_7 は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも3つの X_7 基が、 CH および CR_9 から独立して選択され、

X_8 は、それぞれについて独立して、 CH_2 、 CHR_9 、 $C(R_9)_2$ 、 S 、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、

X_9 は、それぞれについて独立して、 N または CH であり、

X_{10} は、それぞれについて独立して、 CH 、 CR_9 、 N 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも1つの X_{10} が、 CH および CR_9 から選択され、

R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒になって縮合環を形成し、

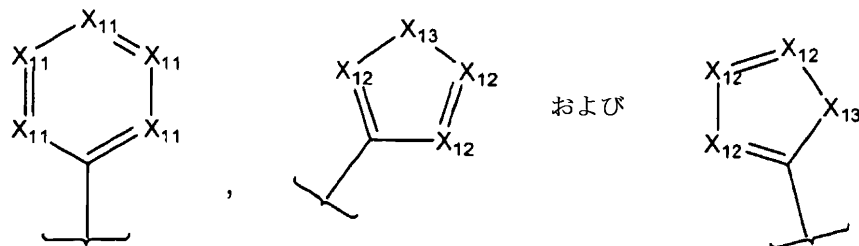
R_{17} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、アルキル、アラルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ または $-C(O)NR_{10}R_{11}$ である。

【0173】

一実施形態では、式(I)、(II)、(III)または(IV)で表される化合物において、 R_5 は、置換されていてもよいインドリル、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル、置換されていてもよいインダゾリル、置換されていてもよい3H-インダゾリル、置換されていてもよいインドリジニル、置換されていてもよいキノリニル、置換されていてもよいイソキノリニル、置換されていてもよいベンゾキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[1,3]ジオキサソリル、置換されていてもよいベンゾフリル、置換されていてもよいベンゾチアゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソキサゾリル、置換されていてもよいベンゾ[d]イソチアゾリル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいチアゾロ[5,4-b]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[5,4-c]ピリジニル、置換されていてもよいオキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾピリジニル、置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、置換されていてもよいベンゾトリアゾリル、置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、置換されていてもよいアザインドリル、置換されていてもよいキナゾリニル、置換されていてもよいプリニル、置換されていてもよいイミダゾ[4,5-a]ピリジニル、置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、置換されていてもよい1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよい3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、置換されていてもよいピリドピルダジニル(pyr id o pyr d a z i n y l)および置換されていてもよいピリドピリミジニル、置換されていてもよいピロロ[2,3]ピリミジニル、置換されていてもよいピラゾロ[3,4]ピリミジニル、置換されていてもよいシクロペンタイミダゾリル、置換されていてもよいシクロペンタトリアゾリル、置換されていてもよいピロロピラゾリル、置換されていてもよいピロロイミダゾリル、置換されていてもよいピロロトリアゾリルまたは置換されていてもよいベンゾ(b)チエニルである。

【0174】

式(I)、(II)、(III)または(IV)で表される化合物の一実施形態では、 R_5 が、



10

からなる群から選択され、

式中、

X_{11} は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、N(O)または $N^+(R_{17})$ であり、

X_{12} は、それぞれについて独立して、CH、 CR_9 、N、N(O)、 $N^+(R_{17})$ であり、ただし、少なくとも1つの X_{12} 基が、CHおよび CR_9 から独立して選択され、

X_{13} は、それぞれについて独立して、O、S、 $S(O)_p$ 、 NR_7 または NR_{17} であり、

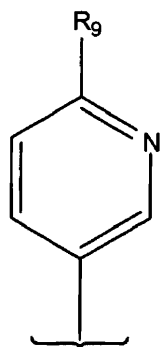
R_9 は、それぞれについて独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、または2つの R_9 基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって縮合環を形成し、

20

R_{17} は、それぞれについて独立して、アルキルまたはアラルキルである。

【0175】

式(I)、(II)、(III)または(IV)で表される化合物の一実施形態では、 R_5 が、



40

である。

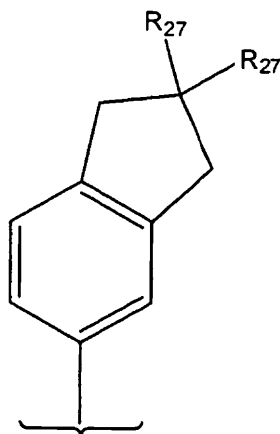
【0176】

一態様では、 R_9 が、置換されていてもよいヘテロシクリルである。

【0177】

50

式 (I)、(II)、(III) または (IV) で表される化合物の一実施形態では、 R_5 が、



10

であり、

式中、

R_{27} は、それぞれについて独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ または $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、 $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ からなる群から選択される置換基であるか、

20

または2つの R_{27} 基は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクロアルキル環または置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成する。

30

【0178】

式 (I)、(II)、(III) または (IV) で表される化合物の一実施形態では、 R_5 が $X_{20}R_{50}$ である。一態様では、 X_{20} が $C1 \sim C4$ アルキルであり、 R_{50} が置換されていてもよいフェニルである。

【0179】

式 (I)、(II) または (III) で表される化合物の一実施形態では、 R_1 および R_3 が各々独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ または $-NHR_7$ である。一態様では、 R_1 および R_3 がともに $-OH$ である。一態様では、 R_1 が $-OH$ である。一態様では、 R_1 が $-SH$ である。

【0180】

式 (I) または (II) で表される化合物の一実施形態では、 R_1 、 R_2 または R_3 のうちの1つが $-OP(O)(OH)_2$ である。

40

【0181】

式 (I) または (II) で表される化合物の一実施形態では、 R_1 、 R_2 または R_3 のうちの2つが $-OP(O)(OH)_2$ である。

【0182】

式 (I) または (II) で表される化合物の一実施形態では、 R_1 、 R_2 および R_3 がいずれも $-OP(O)(OH)_2$ である。

【0183】

式 (I) で表される化合物の一実施形態では、 Z が、それぞれについて独立して、置換

50

されていてよいアルキル、置換されていてよいアルケニル、置換されていてよいアルキニル、置換されていてよいシクロアルキル、置換されていてよいシクロアルケニル、置換されていてよいヘテロシクリル、置換されていてよいアリアル、置換されていてよいヘテロアリアル、置換されていてよいアラルキル、置換されていてよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ または $-SP(O)(OR_7)_2$ である。一態様では、Zが、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである。一態様では、Zが、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルからなる群から選択される。

【0184】

式(I)で表される化合物の一実施形態では、nが1である。

【0185】

式(I)で表される化合物の一実施形態では、nが0である。

【0186】

式(I)で表される化合物の一実施形態では、nが2である。

【0187】

式(III)、(III)または(IV)で表される化合物の一実施形態では、 R_6 が、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6アルキルスルファニルまたはC3～C6シクロアルキルである。一態様では、 R_6 が、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルからなる群から選択される。

【0188】

式(V)、(VI)または(VII)で表される化合物の一実施形態では、 R_{41} が、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキル、および低級シクロアルコキシからなる群から選択される。一態様では、 R_{41} が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群から選択される。

【0189】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} が CR_{44} である。

【0190】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 X_{41} が NR_{42} であり、 X_{42} がNである。

【0191】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、 $-H$ 、低級アルキル、低級シクロアルキル、 $-C(O)N(R_{27})_2$ 、および $-C(O)OH$ からなる群から選択され、各 R_{27} が独立して、 $-H$ または低級アルキルである。

【0192】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 X_{41} が NR_{42} であり、 R_{42} が、 $-H$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、および $-C(O)N(CH_3)_2$ からなる群から選択される。

10

【0193】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 R_{43} および R_{44} が独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群から選択される。

【0194】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 X_{42} が CR_{44} であり、 Y_{40} が CR_{43} であり、 R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

【0195】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する。

20

【0196】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 R_{45} または CR_{45} が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、および低級ジアルキルアミノからなる群から選択される。

【0197】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 R_{45} が、 $-H$ 、 $-OH$ 、メトキシ、およびエトキシからなる群から選択される。

【0198】

式(V)で表される化合物の一実施形態では、 X_{41} が O である。

30

【0199】

式(VI)で表される化合物の一実施形態では、 X_{42} が CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} が独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびシクロプロポキシからなる群から選択される。

【0200】

式(VI)で表される化合物の一実施形態では、 X_{42} が CR_{44} であり、 R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

40

【0201】

式(VI)で表される化合物の一実施形態では、 R_{43} および R_{44} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは $C_5 \sim C_8$ アリールを形成する。

【0202】

式(VI)で表される化合物の一実施形態では、 X_{42} が CR_{44} である。

【0203】

式(VI)で表される化合物の一実施形態では、 X_{42} が N である。

【0204】

式(VIII)で表される化合物の一実施形態では、 R_{42} が $-H$ または置換されてい

50

てもよい低級アルキルである。

【0205】

別の実施形態では、化合物が、

4-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

ナトリウム5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルホスフェート、

2-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-4-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル二水素ホスフェート、

4-(4-(1',3'-ジヒドロスピロ[[1,3]ジオキサラン-2,2'-インデン]-5'-イル)-5-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

2-(3,4-ジメトキシフェネチル)-5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素ホスフェート、

4-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-(フェニルアミノ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-4-(5-メルカプト-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素ホスフェート、

5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

4-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート、

4-(4-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-ヒドロキシフェニル二水素ホスフェート、または

4-(4-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチル-5-ヒドロキシフェニル二水素ホスフェート、

からなる群から選択されるか、あるいはその互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体またはプロドラッグである。

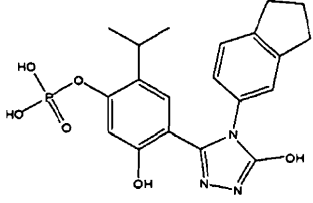
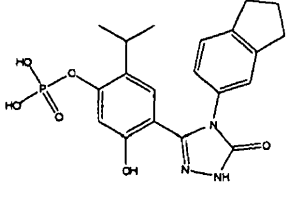
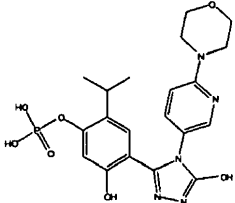
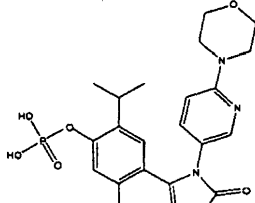
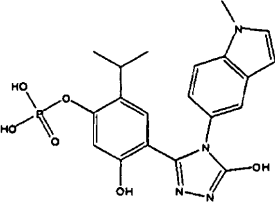
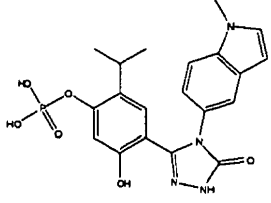
【0206】

一実施形態では、本発明の化合物は、2005年11月17日に出願された米国特許出願第11/282,119号明細書に開示の化合物を含まない。

【0207】

本発明の一例としての化合物を、その互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、多形またはプロドラッグも含めて以下の表1に示す。

【0208】

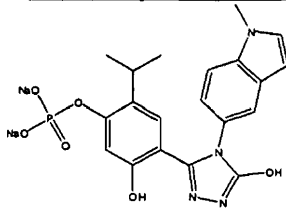
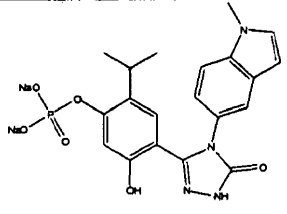
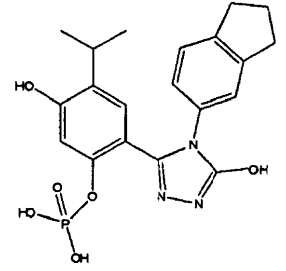
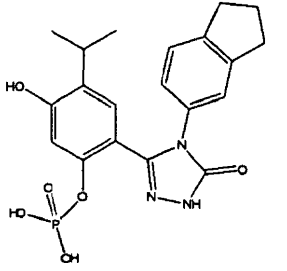
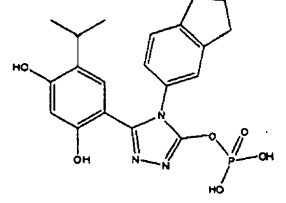
番号	構造	互変異性体構造	名称
1			4-(4-(2,3- ジヒドロ-1H- インデン-5-イル) -5-ヒドロキシ-4H- 1,2,4-トリアゾール -3-イル)-5-ヒドロキシ -2-イソプロピル フェニル 二水素ホスフェート
2			5-ヒドロキシ-4- (5-ヒドロキシ-4- (6-モルホリノピリジン -3-イル)-4H-1,2,4- トリアゾール-3-イル) -2-イソプロピル フェニル 二水素ホスフェート
3			5-ヒドロキシ-4- (5-ヒドロキシ-4- (1-メチル-1H- インドール-5-イル)- 4H-1,2,4- トリアゾール-3- イル)-2-イソプロピル フェニル 二水素ホスフェート

10

20

30

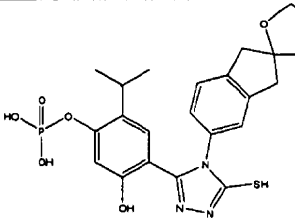
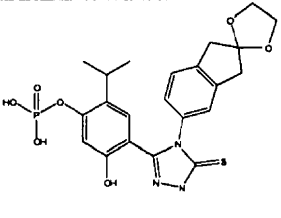
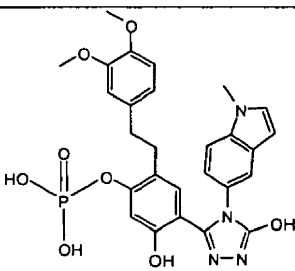
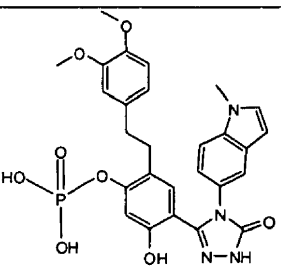
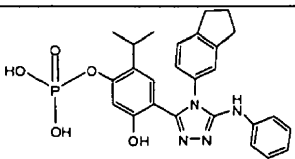
40

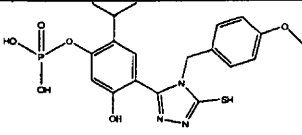
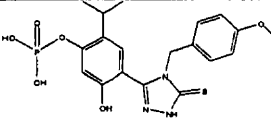
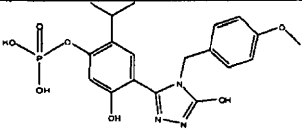
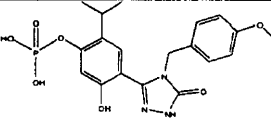
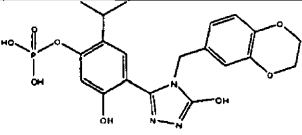
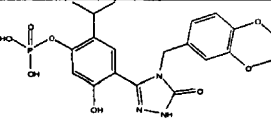
4			ナトリウム5- ヒドロキシ-4-(5- ヒドロキシ-4-(1- メチル-1H-インドール -5-イル)-4H-1, 2, 4- トリアゾール-3-イル) -2-イソプロピル フェニルホスフェート
5			2-(4-(2,3-ジヒドロ- 1H-インデン-5-イル) -5-ヒドロキシ-4H-1, 2,4-トリアゾール-3- イル)-5-ヒドロキシ- 4-イソプロピル フェニル 二水素ホスフェート
6			4-(2,3-ジヒドロ-1H -インデン-5-イル)-5- (2,4-ジヒドロキシ-5- イソプロピルフェニル) -4H-1, 2, 4- トリアゾール-3-イル 二水素ホスフェート

10

20

30

7			4-(4-(1', 3'-ジヒドロスピロ[[1, 3]ジオキサラン-2, 2'-インデン]-5'-イル)-5-メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート	10
8			2-(3, 4-ジメトキシフェネチル)-5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素ホスフェート	20
9			4-(4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-(フェニルアミノ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート	30
				40

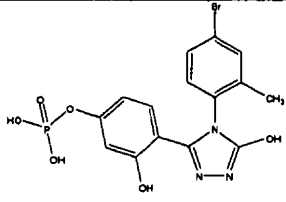
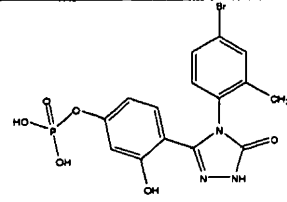
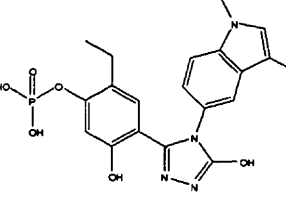
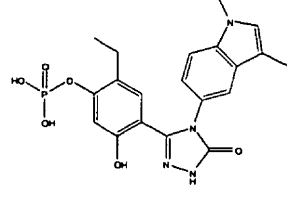
10			5-ヒドロキシ-2- イソプロピル-4- (5-メルカプト-4-(4- -メトキシベンジル) -4H-1,2,4- トリアゾール-3-イル) フェニル 二水素ホスフェート
11			5-ヒドロキシ-4- (5-ヒドロキシ-4- (4-メトキシベンジル) -4H-1,2,4- トリアゾール-3-イル) -2-イソプロピル フェニル 二水素ホスフェート
12			4-(4-((2,3- ジヒドロベンゾ[b] [1,4]ジオキシン-6- イル)メチル)-5- ヒドロキシ-4H-1,2,4- トリアゾール-3-イル) -5-ヒドロキシ-2- イソプロピル フェニル 二水素ホスフェート

10

20

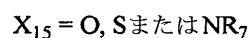
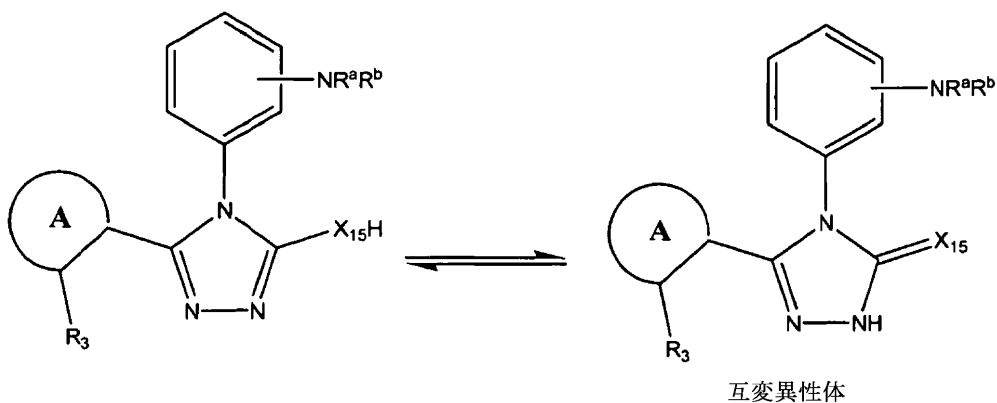
30

40

13			4-(4-(4-ブロモ-2- メチルフェニル) -5-ヒドロキシ -4H-1,2,4- トリアゾール-3- イル)-3-ヒドロキシ フェニル 二水素ホスフェート
14			4-(4-(1,3- ジメチル-1H- インドール-5-イル) -5-ヒドロキシ-4H -1,2,4-トリアゾール -3-イル)-2-エチル -5-ヒドロキシ フェニル 二水素ホスフェート

【0209】

場合によっては、以下に示す互変異性体構造などのここに開示の化合物の互変異性体形態が存在する。



【0210】

本明細書において化合物を構造式で表す場合、その化合物に存在し得る他のあらゆる互変異性形態もその構造式を包含する点は理解できよう。上記にて示したものと類似の互変異性構造を形成できる本明細書に開示の式で表される化合物も好ましい。

【0211】

何ら理論に拘泥されることなく、本発明の化合物は、上記の互変異性形態で

10

20

30

40

50

に優先的に結合し、これによってH s p 9 0の活性を阻害すると考えられる。

【0212】

C. 本発明の化合物の製造方法

本発明の化合物は、周知の標準合成方法論によって得られるものである。たとえば、March, J., *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 第4版、1992を参照のこと。特に、本発明の化合物は、安息香酸(1)をアミノフェニル(2)と一緒に加熱してフェニルベンズアミド(3)(これをヒドラジンと反応させればトリアゾール(4))を得ることが可能である)にすることで得られるものである(下記スキームI参照)。このように、本発明の化合物および中間体の調製に有用な開始材料は、商業入手が可能であるか、商業入手可能な材料から周知の合成方法および試薬を用いて調製できるものである。

10

【0213】

本発明の化合物を調製する別の方法については、米国特許出願第11/807,333号明細書、同第11/807,331号明細書、同第11/807,327号明細書、同第11/807,201号明細書(これらの出願各々の教示内容全体を本明細書に援用する)に見いだすことができる。

【0214】

1つまたは複数の反応ステップの間、反応性官能基を保護しておき、後に脱保護してもとの官能性に戻すことが可能である。水酸基に適した保護基の例としては、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、アセテートなどがあげられる。好適なアミン保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、tert-ブチル、ベンジル、フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)があげられる。好適なチオール保護基の例としては、ベンジル、tert-ブチル、アセチル、メトキシメチルなどがあげられる。他の好適な保護基が当業者間で周知であり、T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., 1981に記載されているものを含む。

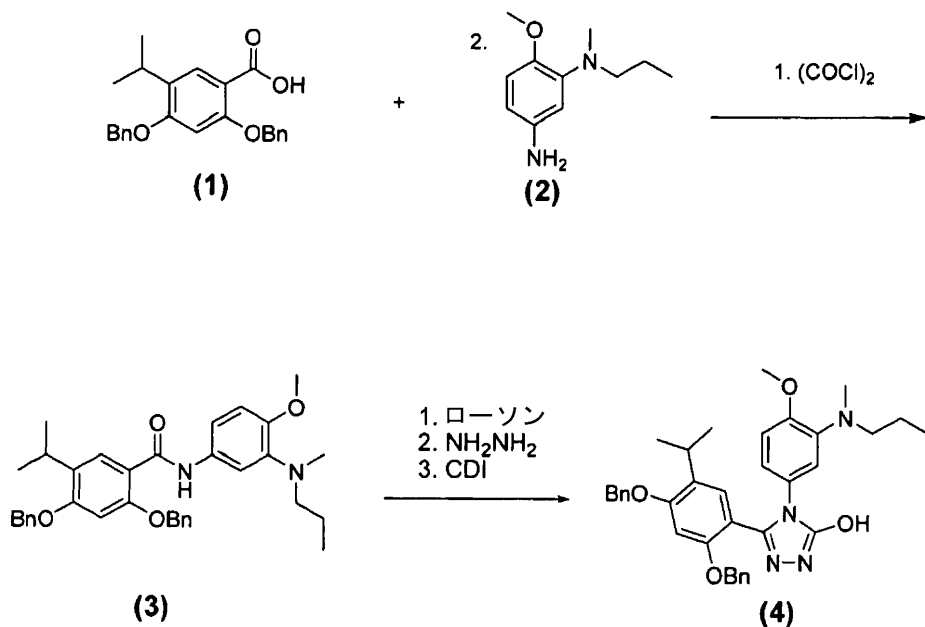
20

【0215】

スキームI:

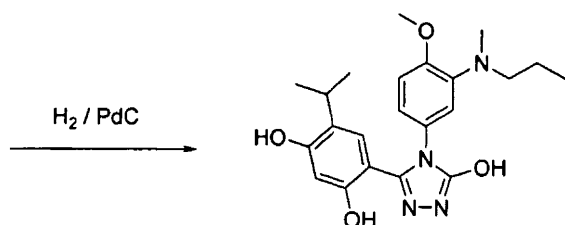
30

スキームI: 本発明のトリアゾール化合物の合成



10

20



また、本発明の化合物は、以下のスキームおよび以下の実施例に示すようにしても調製可能である。

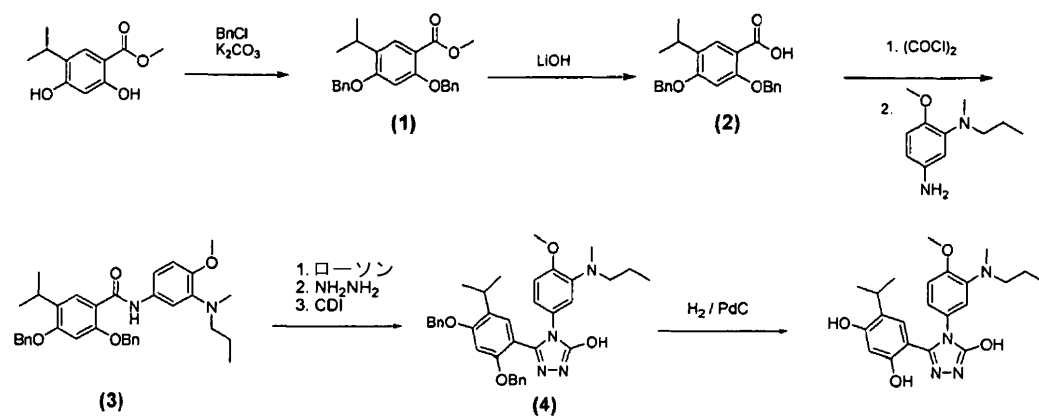
【0216】

一実施形態では、スキーム I I に示すようにして化合物を調製可能である。ジヒドロキシ安息香酸メチルエステルを塩化ベンジルと反応させ、ビスベンジルオキシ安息香酸メチルエステル (1) を生成する。このビスベンジルオキシ安息香酸メチルエステルを LiOH と一緒に加熱して、ビスベンジルオキシ安息香酸 (2) を得ることができる。次に、このビスベンジルオキシ安息香酸 (2) をアミノフェニルと反応させ、フェニルーベンズアミド (3) を生成する。さらに、このフェニルーベンズアミド (3) をヒドラジンと反応させて、トリアゾール (4) を得る。この状態で木炭パラジウムの存在下にてヒドロキシ基を脱保護し、最終生成物を得ることができる。

30

【0217】

スキーム I I



40

50

別の実施形態では、スキーム I I I に示すようにして化合物を調製可能である。ニトロアニリン（１）を塩化プロピオンと反応させ、ニトロフェニルプロピオンアミド（２）を得ることができる。次に、（２）の無水THF溶液にNaHを加えた後、ヨードメタンを加えて純粋な生成物であるニトロフェニル-N-メチルプロピオンアミド（３）を得る。

【0218】

ニトロフェニル-N-メチルプロピオンアミド（３）およびボラン-メチルスルフィド複合体を加熱して、ニトロフェニル-メチルプロピルアミン（４）を得る。（４）をPd-C含有MeOH/EtOAcに入れた溶液に水素化処理をほどこし、N-メチル-N-プロピルベンゼン-1, 3-ジアミン（５）を得ることができる。

10

【0219】

（５）をCH₂Cl₂に入れた攪拌溶液に、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾールを加えて（5-イソチオシアナト-2-メトキシフェニル）-メチルプロピルアミン（６）を得ることが可能である。

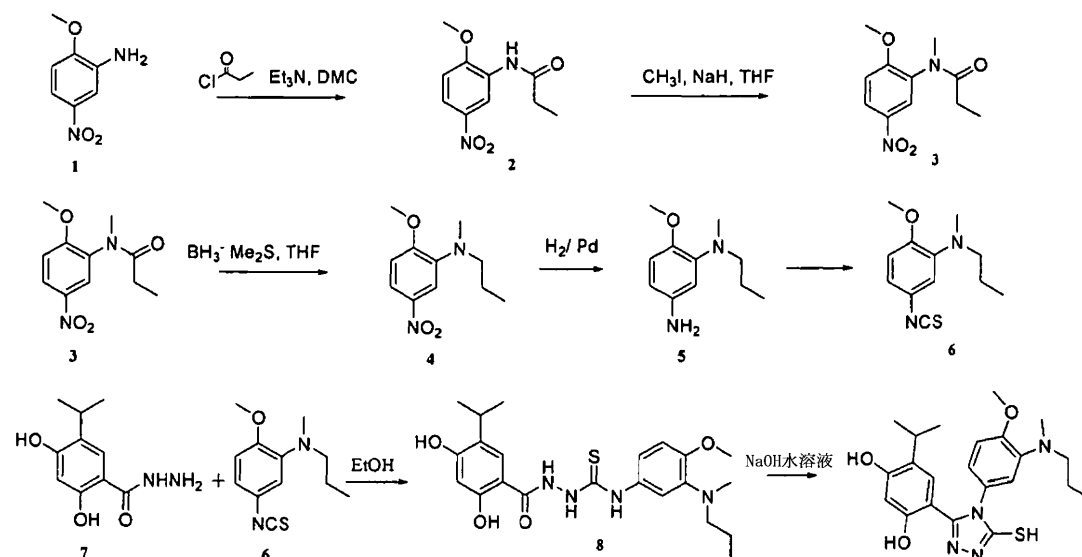
【0220】

イソチオシアネート（６）をヒドラジド（７）と反応させると、中間体（８）が得られる。この中間体（８）にNaOH水溶液を加えることができ、これをさらに窒素でフラッシュして加熱することが可能である。次に、反応混合物を冷却し、酸性化することができる。続いて、この混合物を濾過し、精製して、4-イソプロピル-6-〔5-メルカプト-4-〔4-メトキシ-3-（メチルプロピルアミノ）フェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イル〕ベンゼン-1, 3-ジオールを得ることができる。

20

【0221】

スキーム I I I



30

別の実施形態では、スキーム I V に示すようにして化合物を調製可能である。プロモ-ニトロベンゼン（１）をN¹, N², N²-トリメチルエタン-1, 2-ジアミンと反応させ、N¹-(ニトロフェニル)-N¹, N², N²-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン（２）を得ることができる。（２）の溶液に水素化処理をほどこし、セライトの短いパッドに通し、MeOHで洗浄し、減圧下で水分を抜くことができる。次に、（２）にチオカルボジイミダゾールを加えてN¹-(イソチオシアナトフェニル)-N¹, N², N²-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン（３）を得ることができる。

40

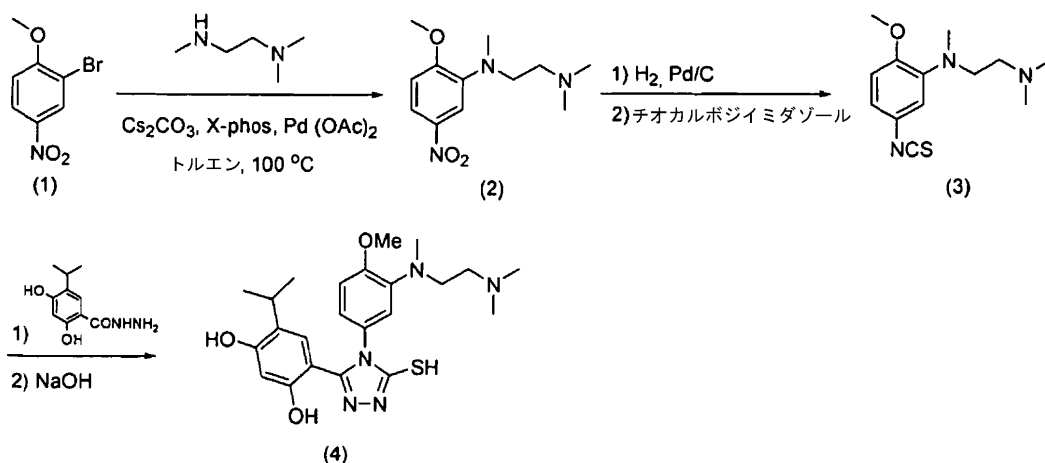
【0222】

さらに、イソチオシアネート（３）を安息香酸ヒドラジドと反応させ、最終生成物である4-(4-(3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)-5-メルカプト-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1, 3-ジオール（４）を得ることができる。

50

【0223】

スキーム I V



10

【0224】

D. 本発明の化合物の用途

本発明は、被検体、好ましくはヒト被検体に、1種または複数種の本発明の化合物および前記化合物を含む組成物を投与して、Hsp90の活性を阻害あるいは、癌などの増殖障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善する段階を含む療法

20

【0225】

一実施形態では、本発明は、c-kitの異常な発現および／または活性化が要因として関連している癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を患者に投与する段階を含む。

【0226】

一実施形態では、本発明は、Bcr-Ablの発現が要因として関連している癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を患者に投与する段階を含む。

30

【0227】

一実施形態では、本発明は、flt-3の異常な発現および／または活性化が要因として関連している癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を患者に投与する段階を含む。

【0228】

一実施形態では、本発明は、EGFRの異常な発現および／または活性化が要因として関連している癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を患者に投与する段階を含む。

40

【0229】

一実施形態では、本発明は、正常な細胞に比してHsp90が過発現される癌を治療することに関する。この方法は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を患者に投与する段階を含む。Hsp90が過発現される癌の例としては、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)があげられる。

【0230】

一態様において、本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を細胞に投与する段階を含む

50

、細胞におけるHsp90の活性を阻害する方法を提供するものである。一実施形態では、被検体、好ましくは哺乳動物およびより好ましくはヒトの細胞に、この化合物を投与する。

【0231】

別の態様では、本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、哺乳動物における増殖障害を治療または予防する方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与して増殖障害を治療または予防する。別の実施形態では、増殖障害が癌である。別の実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、別の治療薬が抗癌剤である。

10

【0232】

別の態様では、本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、哺乳動物における癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与して癌を治療または予防する。別の実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【0233】

別の態様では、本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、哺乳動物におけるc-kit関連癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与してc-kit関連癌を治療または予防する。別の実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

20

【0234】

別の態様では、本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、哺乳動物におけるBcr-Abl関連癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与してBcr-Abl関連癌を治療または予防する。別の実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

30

【0235】

別の態様では、本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、哺乳動物におけるflt3関連癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与してflt3関連癌を治療または予防する。別の実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【0236】

別の態様では、本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、哺乳動物におけるEGFR関連癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化合物を投与してEGFR関連癌を治療または予防する。別の実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

40

【0237】

別の態様では、本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を哺乳動物に投与する段階を含む、同じタイプの正常な細胞に比してHsp90が上方制御されることが特徴である哺乳動物における癌を治療するための方法を提供するものである。一実施形態では、ヒトに化

50

化合物を投与して、H s p 9 0 の上方制御に関連した癌を治療または予防する。別の実施形態では、H s p 9 0 の上方制御に関連した癌がD L B C Lである。別の実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬と一緒に化合物を投与する。好ましい実施形態では、1つまたは複数の別の治療薬が抗癌剤である。

【0238】

別の態様では、本発明は、有効量の式 (I) ~ (V I I I) で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を被検体に投与する段階を含む、血管形成の治療または阻害を必要とする被検体で、血管形成を治療または阻害するための方法を提供するものである。

【0239】

10

別の態様では、本発明は、新生血管を有効量の式 (I) ~ (V I I I) で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物と接触させる段階を含む、新生血管における血流を遮断、妨害、またはそうでなければ乱す方法を提供するものである。一態様において、新生血管は被検体の体内にあり、有効量の式 (I) ~ (V I I I) で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を被検体に投与することで、被検体における新生血管の血流を遮断、妨害、またはそうでなければ乱す。一態様において、被検体はヒトである。

【0240】

本発明は、有効量の式 (I) ~ (V I I I) で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を投与する段階を含む、感染の予防、治療、管理または改善を必要とする被検体において、感染を予防、治療、管理または改善するための方法を提供するものである。

20

【0241】

一態様において、本発明は、真菌感染を治療または予防する方法に関する。

【0242】

一態様において、本発明は、酵母感染を治療または予防する方法に関する。

【0243】

一態様において、本発明は、カンジダ (C a n d i d a) 酵母によって生じる酵母感染を治療または予防する方法に関する。

【0244】

30

別の実施形態では、本発明は、真菌薬剤耐性を治療または予防する方法を対象とするものである。一態様では、真菌薬剤耐性がアゾール薬剤に関連している。別の態様では、真菌薬剤耐性が非アゾール真菌薬剤に関連している。一態様では、非アゾール薬剤がエキノキャンディンである。一態様では、アゾール真菌薬剤が、ケトコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、ラブコナゾール、ポリコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、ブトコナゾール、イサブコナゾールまたはチオコナゾールである。一態様では、アゾール真菌薬剤がフルコナゾールである。

【0245】

一態様において、本発明は、細菌感染を治療または予防する方法に関する。

40

【0246】

一態様において、本発明は、グラム陽性菌によって生じる細菌感染を治療または予防する方法に関する。

【0247】

一態様において、本発明は、グラム陰性菌によって細菌感染を治療または予防する方法に関する。

【0248】

一態様において、本発明は、ウイルス感染を治療または予防する方法に関する。

【0249】

一態様において、本発明は、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイル

50

スまたはH I Vウイルスによって生じるウイルス感染を治療または予防する方法に関する。

【0250】

一態様において、本発明は、インフルエンザA型ウイルス、単純ヘルペス1型ウイルス、C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、H I V-1ウイルスまたはエプスタイン・バーウイルスによって生じるウイルス感染を治療または予防する方法に関する。

【0251】

一態様において、本発明は、寄生虫感染を治療または予防する方法に関する。

【0252】

一態様において、本発明は、原虫感染を治療または予防する方法に関する。

10

【0253】

一態様において、本発明は、熱帯熱マラリア原虫またはクルーズトリパノソーマによって生じる感染を治療または予防する方法に関する。

【0254】

一態様において、本発明は、リーシュマニア原虫によって生じる感染を治療または予防する方法に関する。

【0255】

一態様において、本発明は、アメーバ感染を治療または予防する方法に関する。

【0256】

一態様において、本発明は、蠕虫感染を治療または予防する方法に関する。

20

【0257】

一態様において、本発明は、マンソン住血吸虫によって生じる感染を治療または予防する方法に関する。

【0258】

一態様において、本発明の化合物を1つまたは複数の別の抗感染治療薬との組み合わせで投与する。

【0259】

本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を投与する段階を含む、トポイソメラーゼIIを阻害するための方法を提供するものである。

30

【0260】

別の実施形態では、トポイソメラーゼIIが疾患に関連し、化合物を投与することでその疾患が治療または予防される。

【0261】

一態様において、疾患は増殖性疾患である。

【0262】

別の態様では、増殖性疾患が癌である。

【0263】

一態様において、疾患は感染である。

【0264】

40

本発明は、有効量の式(I)～(VII)で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を投与する段階を含む、炎症性障害の治療を必要とする被検体において炎症性障害を治療する方法を提供するものである。一実施形態では、炎症性障害は、移植片拒絶反応、皮膚移植片拒絶反応、関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎および骨吸収増大に関連する骨疾患；炎症性腸疾患、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、クローン病；喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性気道疾患；角膜変性症、トラコーマ、回旋糸状虫症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、眼内炎；歯肉炎、歯周炎；結核；ライ病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎、腎症；硬化性皮膚炎、乾癬、湿疹；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、AIDS関連神経変性、アルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ウイルス性または

50

自己免疫性脳炎；自己免疫障害、免疫複合体血管炎、全身性狼瘡およびエリテマトーデス；紅斑性狼瘡（SLE）；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、子癇前症；慢性肝不全、脳外傷および脊髄外傷からなる群から選択される。

【0265】

本発明は、有効量の式（I）～（VII）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を投与する段階を含む、免疫障害の治療を必要とする被検体において免疫障害を治療する方法を提供するものである。一実施形態では、免疫障害は、多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン・バレー、自己免疫性ブドウ膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群、ウェグナー肉芽腫症などの血管炎、ベーチェット病、乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、1型または免疫介在性の真性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎および精巣炎、副腎の自己免疫障害、関節リウマチ、紅斑性狼瘡、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎およびシェーグレン症候群からなる群から選択される。

10

【0266】

本発明は、有効量の式（I）～（VII）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を投与する段階を含む、免疫応答の抑制を必要とする被検体において免疫応答を抑制する方法を提供するものである。一実施形態では、免疫抑制を必要とする被検体は、皮膚移植、心臓、腎臓、肺、肝臓、膵臓、角膜、腸、胃などの臓器移植または組織移植を受けた被検体である。別の実施形態では、免疫抑制を必要とする被検体は、幹細胞移植を受けた被検体である。移植は、同系移植（すなわち、遺伝的構成が同一のドナーからの移植）、同種移植（すなわち、同一種のドナーからの移植）または異種移植（すなわち、異なる種のドナーからの移植）があり得る。

20

【0267】

本発明は、このような治療を必要とする被検体においてG-CSF、GM-CSF、IL-12、IL-1 β 、IL-23、IL-6、IL-8およびTNF- α などの炎症性サイトカインの生成を阻害する方法を提供するものである。この方法は、有効量の式（I）～（VII）で表される化合物またはそのいずれかの実施形態の化合物または表1に記載の化合物を被検体に投与する段階を含む。一態様では、薬用量の溶液を静脈内投与する。

30

【0268】

本発明は、pHが5～7の範囲にある15mMのリン酸緩衝液に式（I）～（VII）で表される化合物またはそれらの実施形態または表1に示す化合物を1mg/mLを含有する投薬溶液を提供するものである。一態様では、この投薬溶液は浸透圧が約353mOsm/kg～390mOsm/kgである。一態様では、この投薬溶液は浸透圧が約353mOsm/kgである。一態様では、投薬溶液のpHが約7である。一態様では、薬用量の溶液を静脈内投与する。

【0269】

本発明は、pHが5～7の範囲にある15mMのリン酸緩衝液に式（I）～（VII）で表される化合物またはそれらの実施形態または表1に示す化合物を6mg/mLを含有する投薬溶液を提供するものである。一態様では、この投薬溶液は浸透圧が約353mOsm/kg～390mOsm/kgである。一態様では、投薬溶液の浸透圧が約390mOsm/kgである。一態様では、投薬溶液のpHが約5である。一態様では、薬用量の溶液を静脈内投与する。

40

【0270】

本発明は、pHが5～7の範囲にあるPlasmaLyte 148 Injection USPに式（I）～（VII）で表される化合物またはそれらの実施形態または表1に示す化合物を3mg/mL含有する投薬溶液を提供するものである。一態様では、NaOHでpHを調節する。

【0271】

50

本発明は、pHが5～7の範囲にある15mMのリン酸緩衝液に化合物1mg/mLを含有する投薬溶液を採用する段階を含む、式(I)～(VII)で表される化合物またはそれらの実施形態または表1に示す化合物を哺乳動物に投与するための方法を提供するものである。一態様では、この投薬溶液は浸透圧が約353mOsm/kg～390mOsm/kgである。一態様では、この投薬溶液は浸透圧が約353mOsm/kgである。一態様では、投薬溶液のpHが約7である。

【0272】

本発明は、pHが5～7の範囲にある15mMのリン酸緩衝液に化合物6mg/mLを含有する投薬溶液を採用する段階を含む、式(I)～(VII)で表される化合物またはそれらの実施形態または表1に示す化合物を哺乳動物に投与するための方法を提供するものである。一態様では、この投薬溶液は浸透圧が約353mOsm/kg～390mOsm/kgである。一態様では、投薬溶液の浸透圧が約390mOsm/kgである。一態様では、投薬溶液のpHが約5である。

10

【0273】

本発明は、pHが5～7の範囲にあるPlasmaLyte 148 Injection USPに化合物3mg/mLを含有する投薬溶液を採用する段階を含む、式(I)～(VII)で表される化合物またはそれらの実施形態または表1に示す化合物を哺乳動物に投与するための方法を提供するものである。一態様では、NaOHでpHを調節する。

【0274】

20

1. c-kit関連癌

c-kitへのSCF結合は、造血幹細胞および前駆細胞をアポトーシスから保護する(Leerら、1997、J. Immunol.、159:3211～3219)ため、コロニー形成および造血の一助をなす。急性骨髄性白血病(AML)ではc-kitの発現が観察されることが多く、急性リンパ性白血病(ALL)でもときおりこれが観察される(概要については、Sperlingら、1997、Haemat.、82:617～621;Escribanoraら、1998、Leuk. Lymph.、30:459～466を参照のこと)。c-kitは大多数のAML細胞で発現されるが、その発現は疾患進行の兆候であるようには見えない(Sperlingら、1997、Haemat. 82:617～621)。しかしながら、SCFは、化学療法剤によって誘発されるアポトーシスからAML細胞を保護した(Hassanら、1996、Acta. Hem.、95:257～262)。このため、本発明の化合物でHsp90を阻害してc-kitが分解されると、これらの作用剤の有効性が増すことになり、AML細胞のアポトーシスが誘発されることもある。

30

【0275】

骨髄異形成症候群(Sawadaraら、1996、Blood、88:319～327)または慢性骨髄性白血病(CML)(Sawairaら、1996、Exp. Hem.、2:116～122)のある患者から得た細胞のクローン増殖が、他のサイトカインとの組み合わせたSCFによって有意に増大することが見いだされた。CMLは、骨髄のフィラデルフィア染色体陽性細胞の増殖が特徴(Verfaillieら、1998、Leuk.、12:136～138)であり、主にアポトーシス死の阻害が原因で生じるように見える(Jones、1997、Curr. Opin. Onc.、9:3～7)。フィラデルフィア染色体p210. sup. BCR-ABLの生成物がアポトーシスの阻害を媒介するという報告がなされている(Bediraら、1995、Blood、86:1148～1158)。p210. sup. BCR-ABLおよびc-kit RTKはいずれもアポトーシスを阻害し、p62. sup. dockが基質ではないかとされている(Carpinoraら、1997、Cell、88:197～204)ため、これらのキナーゼによるクローン増殖が共通のシグナル伝達経路によって生じる可能性がある。しかしながら、c-kitはp210. sup. BCR-ABLと直接相互作用するとの報告もある(Hallekら、1996、Brit. J. Haem.、94:5～16)ことから、c-kit

40

50

tがCML病理において一層原因性の高い役割を果たしているかもしれないと思われる。このため、本発明の化合物でHsp90を阻害することで生じるc-kitの分解がCMLの治療において有用であることが分かるであろう。

【0276】

正常な直腸結腸粘膜はc-kitを発現しない(Belloneら、1997、J. Cell Physiol.、172:1~11)。しかしながら、直腸結腸癌ではc-kitが頻繁に発現され(Belloneら、1997、J. Cell Physiol.、172:1~11)、いくつかの結腸癌細胞株でSCFおよびc-kitの自己分泌ループが観察されている(Toyotaら、1993、Turn. Biol.、14:295~302; Lahmら、1995、Cell Growth&Differ.、6:1111~1118; Belloneら、1997、J. Cell Physiol.、172:1~11)。また、中和抗体を用いた自己分泌ループの破壊(Lahmら、1995、Cell Growth&Differ.、6:1111~1118)およびc-kitおよび/またはSCFの下方制御によって、細胞増殖が大幅に阻害される(Lahmら、1995、Cell Growth&Differ.、6:1111~1118; Belloneら、1997、J. Cell Physiol.、172:1~11)。

【0277】

胃癌細胞株でもSCF/c-kit自己分泌ループが観察されて(Turnerら、1992、Blood、80:374~381; Hassanら、1998、Digest. Dis. Science、43:8~14)おり、c-kitの構成的活性化も胃腸管間質腫瘍(GIST)にとって重要であるように見える。GISTは、消化系の最も一般的な間葉系腫瘍である。90%を超えるGISTがc-kitを発現するが、これはGISTの腫瘍細胞がカハール介在細胞(ICC)由来ではないかという推測内容と一致する(Hirotaら、1998、Science、279:577~580)。別々の患者数名のGISTで発現されるc-kitで、構成的活性化につながる突然変異が細胞内膜近傍ドメインにあることが観察された(Hirotaら、1998、Science 279:577~580)。このため、本発明の化合物でHsp90を阻害してc-kitを分解することは、これらの癌の治療に効果のある手段となるであろう。

【0278】

男性の生殖細胞腫瘍は組織学的に、生殖細胞の特徴を保持する精上皮腫と胚性分化(embryonal differentiation)を呈することがある非精上皮腫とに分類されてきた。精上皮腫および非精上皮腫はいずれも、上皮内癌(CIS)と呼ばれる前浸潤期から始まると考えられている(Murtyら、1998、Sem. Oncol.、25:133~144)。c-kitおよびSCFはいずれも、胚形成時の生殖腺の正常な発達に不可欠であることが報告されている(Lovelandら、1997、J. Endocrinol.、153:337~344)。受容体またはリガンドのいずれかが失われると、生殖細胞のない動物になった。出生後の精巣で、c-kitはライディッヒ細胞と精祖細胞で発現されることが見いだされたが、SCFはセルトリ細胞で発現された(Lovelandら、1997、J. Endocrinol.、153:337~344)。ヒトパピローマウイルス16(HPV16)E6およびE7癌遺伝子を発現しているトランスジェニックマウスでは、高い頻度でライディッヒ細胞から精巣腫瘍が発症する(Kondohら、1991、J. Virol.、65:3335~3339; Kondohら、1994、J. Urol.、152:2151~2154)。これらの腫瘍はc-kitおよびSCFの両方を発現し、自己分泌ループが、E6およびE7との会合による網膜芽細胞腫遺伝子産物および機能的p53の細胞損失に関連した腫瘍形成の一助となっている可能性がある(Kondohら、1995、Oncogene、10:341~347)(Dysonら、1989、Science、243:934~937; Wernessら、1990、Science、248:76~79; Scheffnerら、1990、Cell、63:1129~1136)。HPV16 E6およびE7を発現しているマウスでは、SCFの欠陥シグナル伝達突然変異体(Kondohら、199

5、Oncogene、10:341~347)またはc-kit (Liら、1996、Canc. Res.、56:4343~4346)によって精巣腫瘍の形成が阻害された。c-kitキナーゼ活性化は、これらの動物での腫瘍形成において中心的役割を果たすため、Hsp90を阻害し、これによってc-kitの分解を引き起こす本発明の化合物は、ヒトパピローマウイルスに関連した精巣腫瘍の予防または治療に有用なものとなる。

【0279】

生殖細胞腫瘍でc-kitが発現されることから、大多数の上皮内癌および精上皮腫では受容体が発現されるが、c-kitは少数の非精上皮腫でのみ発現されることが分かる (Strohmeyerら、1991、Canc. Res.、51:1811~1816; Rajpert-de Meytsら、1994、Int. J. Androl.、17:85~92; Izquierdoら、1995、J. Pathol.、177:253~258; Strohmeyerら、1995、J. Urol.、153:511~515; Bokenmeyerら、1996、J. Cancer Res. Clin. Oncol.、122:301~306; Sandlowら、1996、J. Androl.、17:403~408)。このため、本発明の化合物でHsp90を阻害して生じるc-kitの分解は、これらの癌の治療に効果のある手段となるであろう。

【0280】

SCFおよびc-kitは、成長中の齧歯類の中樞神経系全体に発現され、その発現パターンから、神経外胚葉細胞の成長、遊走および分化に何らかの役割を果たしているであろうと思われる。SCFおよびc-kitの発現については、成人の脳でも報告されている (Hamelら、1997、J. Neuro-Onc.、35:327~333)。c-kitの発現は正常なヒト脳組織でも観察されている (Tadaら、1994、J. Neuro.、80:1063~1073)。頭蓋内腫瘍の大部分をなす神経膠芽腫細胞および星状細胞腫は、星状細胞の腫瘍性形質転換によって生じる (Levinら、1997、Principles & Practice of Oncology、2022~2082)。c-kitの発現は、神経膠芽腫細胞株および組織で観察されている (Berdelら、1992、Canc. Res.、52:3498~3502; Tadaら、1994、J. Neuro.、80:1063~1073; Stanullaら、1995、Act. Neuropath.、89:158~165)。

【0281】

c-kitと星状細胞腫の病理との関連性はそれほど明らかではない。正常な星状細胞でのc-kit発現についての報告がなされている (Nataliら、1992、Int. J. Canc.、52:197~201)、(Tadaら、1994、J. Neuro.、80:1063~1073)が、これが発現されないという報告をしているものもある (Kristtら、1993、Neuro.、33:106~115)。前者の場合、高悪性度の腫瘍で高レベルのc-kit発現が観察された (Kristtら、1993、Neuro.、33:106~115)のに対し、後者の場合は、研究者らは星状細胞腫の発現をまったく検出することができなかった。また、神経芽細胞腫でのc-kitおよびSCFの発現については相反する報告も存在する。ある研究では、神経芽細胞腫細胞株がSCFを頻繁に発現するがc-kitはほとんど発現しないことを見いだした。一次腫瘍では、神経芽細胞腫の約8%でc-kitが検出されたのに対し、SCFは腫瘍の18%で認められた (Beckら、1995、Blood、86:3132~3138)。これとは対照的に、他の研究 (Cohenら、1994、Blood、84:3465~3472)では、検討対象とした14の神経芽細胞腫細胞株すべてにc-kit/SCF自己分泌ループが含まれ、受容体とリガンド両方の発現が検討対象とした腫瘍試料の45%で観察された。2つの細胞株では、抗-c-kit抗体が細胞増殖を阻害したことから、SCF/c-kit自己分泌ループが増殖に関与しているのではないかと思われた (Cohenら、1994、Blood、84:3465~3472)。このため、本発明の化合物でHsp90を阻害して生じるc-kitの分解は、中枢神経系のいくつかの癌の

治療に効果のある手段となるであろう。

【0282】

2. Bcr-Abl 関連癌

融合タンパク質 Bcr-Abl を生成するフィラデルフィア染色体は、慢性骨髄性白血病 (CML) 患者の大部分 (95% 超)、急性リンパ性白血病 (ALL) 患者の 10~25%、急性骨髄性白血病 (AML) の約 2~3% と関連している。また、Bcr-Abl は、CML に似た顆粒球過形成、骨髄単球性白血病、リンパ腫、赤白血病をはじめとする他の多種多様な血液悪性腫瘍の一因である (Lugo ら、MCB (1989)、9:1263~1270; Daley ら、Science (1990)、247:824~830; Honda、Blood (1998)、91:2067~2075 (これらの引用文献 10 各々の教示内容全体を本明細書に援用する) を参照のこと)。

【0283】

多数の異なる種類の証拠が、p210 および p185 BCR-ABL などの Bcr-Abl 腫瘍性タンパク質がこれらの白血病における原因因子であるという論点を裏付けている (Campbell および Arlinghaus 著、「Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia」、Advances in Cancer Research、Klein および VandeWoude 編、Orlando、Fla.、Academic Press, Inc.、57:227~256、1991 (その教示内容全体を本明細書に援用する))。悪性の活性は、主に Bcr-Abl タンパク質の高度に活性化されたタンパク 20 質チロシンキナーゼ活性ならびに、そのタンパク質基質との異常な相互作用によるものである (Arlinghaus ら著、UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology New Series, Acute Lymphoblastic Leukemia、R. P. Gale、D. Hoelzer 編、New York、N. Y.、Alan R. Liss, Inc.、108:81~90、1990 (その教示内容全体を本明細書に援用する))。Bcr-Abl 腫瘍性タンパク質 p210 Bcr-Abl は CML および ALL の両方と関連しているのに対し、これよりも小さな腫瘍性タンパク質である p185 BCR-ABL は、ALL 患者と関連していたが、なかには p185 を発現する CML 患者もいる (Campbell ら、1991)。

【0284】

3. FLT3 関連癌

FLT3 関連癌は、不適切な FLT3 活性が検出される癌である。FLT3 関連癌は、白血病およびリンパ腫などの血液の悪性腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、FLT3 関連癌は、急性骨髄性白血病 (AML)、B 前駆細胞急性リンパ性白血病、骨髄異形成白血病、T 細胞急性リンパ性白血病、混合型白血病 (MLL) または慢性骨髄性白血病 (CML) を含む。

【0285】

4. EGFR 関連癌

EGFR 関連癌は、不適切な EGFR 活性 (構成的チロシンキナーゼ活性を生じる EGFR の突然変異または EGFR の過発現など) が要因として関連している癌である。不適切な EGFR 活性は、神経芽細胞腫、直腸癌、結腸癌、家族性大腸腺腫症および遺伝性非ポリポーシス性直腸結腸癌などの腸の癌、食道癌、口唇癌、咽頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、延髄性甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、腎癌、腎実質癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、泌尿器癌、黒色腫、神経膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢性神経外胚葉性腫瘍などの脳腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病 (ALL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、成人 T 細胞白血病リンパ腫、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、 50

精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫および形質細胞腫などのヒトの多数の癌で、予後不良と関連している。

【0286】

特に、EGFRはヒト脳腫瘍の発達に重要な役割を果たしているように見える。脳腫瘍の生検試料で、EGFRをコードする遺伝子の過発現、増幅、欠失および構造再構成の出現率の高さが認められている。事実、神経膠芽腫におけるEGFR遺伝子の増幅多形腫瘍は、知られている中では最も一貫した遺伝子異常のうちの1つであり、悪性神経膠腫の約40%でEGFRが過発現され、神経膠芽腫全体の約50%でEGFRvIII突然変異が見られる。

【0287】

神経膠腫だけでなく、多くの扁平類表皮癌および乳癌で異常なEGFR発現も報告されている。興味深いことに、EGFRを発現する腫瘍のある多くの患者がEGFRを過発現しない腫瘍のある患者よりも予後が悪いということを示唆する証拠がある。

【0288】

非小細胞肺癌（NSCLC）としては、扁平上皮癌、腺癌、細気管支肺胞癌（BAC）および未分化大細胞癌があげられる。NSCLCのある患者のサブセットは、この疾患の維持に必要であると思われるEGFRのチロシンキナーゼドメインに突然変異があることが示されている。このNSCLC患者サブセットに対し、ゲフィチニブすなわち、EGFRを標的にするチロシンキナーゼ阻害剤を用いた治療を行ったところ、短時間で劇的な臨床応答が認められた。

【0289】

結果として、EGFRの異常な発現を潜在的に阻害または低減する治療戦略が、潜在的な抗癌剤として非常に重要である。

【0290】

5. 併用療法と不応癌の治療

本発明の併用療法での予防薬または治療薬については、連続投与または同時投与が可能である。特定の実施形態では、本発明の併用療法は、1種または複数種の化合物と、前記化合物と同一の作用機序を持つ少なくとも1種の他の療法（もう1つの予防薬または治療薬など）とを含む。もう1つの特定の実施形態では、本発明の併用療法は、本発明の1種または複数種の化合物と、前記化合物とは異なる作用機序を持つ少なくとも1種の他の療法（もう1つの予防薬または治療薬など）とを含む。特定の実施形態では、本発明の併用療法は、化合物と一緒に相加効果または相乗効果を持つように機能することで、本発明の1種または複数種の化合物の予防効果または治療効果を高める。特定の実施形態では、本発明の併用療法を用いると、療法（予防薬または治療薬など）に伴う副作用が低減される。特定の実施形態では、本発明の併用療法を用いると、1種または複数種の療法の有効投薬量が少なくなる。

【0291】

併用療法での予防薬または治療薬は、被検体、好ましくはヒト被検体に、同一の薬学的組成物で投与可能なものである。別の実施形態では、併用療法の予防薬または治療薬は、別の薬学的組成物で被検体に対して同時に投与可能なものである。この予防薬または治療薬を、被検体に対して、同一の投与経路で投与しても異なる投与経路で投与してもよい。

【0292】

特定の実施形態では、本発明の1種または複数種の化合物を含む薬学的組成物を、被検体、好ましくはヒトに投与して、癌などの増殖障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善する。本発明によれば、本発明の薬学的組成物は、1種または複数種の他の作用剤（増殖障害またはその症状の予防、治療または改善に現時点で用いられている、この目的で従来用いられてきた、あるいはこの目的で有用であることが知られている予防薬または治療薬など）も含むものであってもよい。

【0293】

この薬学的組成物は、療法において、たとえば感染のある哺乳動物を治療する目的で使

10

20

30

40

50

用できる。一実施形態では、薬学的組成物は、1種または複数種の別の抗感染薬などの1種または複数種の別の治療薬を含む。

【0294】

別の実施形態では、本発明は、感染のある哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【0295】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に開示の式のうちのいずれかで表される化合物と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物である。この薬学的組成物は、療法において、たとえば炎症性障害または免疫障害のある哺乳動物を治療する目的で使用できる。一実施形態では、この薬学的組成物は、1種または複数種の別の抗炎症薬または1種または複数種の免疫抑制剤など、1種または複数種の別の治療薬を含む。

10

【0296】

別の実施形態では、本発明は、炎症性障害または自己免疫障害のある哺乳動物を治療あるいは、免疫抑制が必要な哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【0297】

本発明は、癌などの増殖障害またはその1つまたは複数の症状を、このような増殖障害に対する既存の作用剤療法に対して（完全にまたは部分的に）不応の被検体において、予防、管理、治療または改善するための方法を提供するものであって、前記方法は、前記被検体に、有効量である用量の本発明の1種または複数種の化合物と、有効量である用量の1種または複数種の療法（増殖障害またはその症状の予防、治療、管理または改善に有用な1種または複数種の予防薬または治療薬）とを投与する段階を含む。本発明はまた、他の療法に対して不応であることが明らかになっているが、もはやこれらの療法での治療を受けていない患者に、他の任意の作用剤との組み合わせで、本発明の1種または複数種の化合物を投与することで、増殖障害またはその症状を予防、治療、管理または改善するための方法を提供するものである。

20

【0298】

本発明の化合物および／または他の療法については、当業者間で周知のどのような経路でも被検体に投与してもよい。投与経路の例としては、静脈内投与、皮内投与、皮下投与といった非経口投与、経口投与（吸入など）、鼻腔内投与、経皮投与（局所投与）、経粘膜投与および直腸投与があげられるが、これに限定されるものではない。

30

【0299】

6) 本発明の化合物と組み合わせると有用な作用剤

理論に拘泥されることなく、本発明の化合物は、癌が多剤耐性になってしまっている被検体の治療で特に効果を発揮し得る。化学療法剤を用いると、最初のうちは腫瘍の退縮が生じるが、現時点で癌の治療に用いられているほとんどの作用剤は、腫瘍の進行に対して1つの経路のみ標的としている。このため、多くの場合、1種または複数種の化学療法剤での治療後、腫瘍に多剤耐性が生じてしまい、治療に対して確実に応答することはなくなる。Hsp90活性を阻害することの利点の1つに、そのクライアントタンパク質（ほとんどがシグナルトランスダクションに関与するタンパク質キナーゼまたは転写因子である）のうちのいくつかは、癌の進行に関与することが示されていることである。よって、Hsp90を阻害することで、腫瘍を進行させるいくつかの経路を同時に短絡する方法が得られる。したがって、本発明のHsp90阻害剤を単独または他の化学療法剤との組み合わせで用いて癌を治療すると、腫瘍の退縮または除去につながりやすく、現時点で利用可能な他の療法に比して攻撃的な多剤耐性腫瘍が発生しにくいと思われる。

40

【0300】

一実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤（EGFRチロシンキナーゼ活性を阻害するゲフィチニブまたはエルロチニブなど）である作用剤と一緒に本発明の化合物を投与することができる。別の実施形態では、癌がチロシンキナーゼ阻害剤（ゲフィチニブまたはエルロチニブなど）に対して耐性となってしまった患者に本発明の化合物を投与することが

50

できる。この実施形態では、本発明の化合物を単独またはチロシンキナーゼ阻害剤との組み合わせで投与することができる。

【0301】

別の実施形態では、本発明の化合物は、Bcr-Ablのチロシンキナーゼ活性を阻害することで作用する化学療法剤であるイマチニブに対して耐性になってしまった血液癌患者を治療するのに有用である。慢性期のCML患者ならびに急性転化したCML患者では、イマチニブでの治療によって一般には寛解が誘発されることになる。しかしながら、多くの症例で、特に寛解前に急性転化した患者では、チロシンキナーゼドメインでBcr-Abl融合タンパク質に突然変異が生じてこのタンパク質をイマチニブ耐性にしてしまうため、寛解が長続きしない。(Nimmanapalliら、Cancer Research (2001)、61:1799~1804; およびGorreら、Blood (2002)、100:3041~3044を参照のこと。これらの引用文献各々の教示内容全体を本明細書に援用する)。本発明の化合物は、Bcr-Abl/Hsp90複合体を破壊するHsp90の活性を阻害することで作用する。Bcr-Ablは、Hsp90との複合体でなければほどなくして分解される。よって、本発明の化合物はイマチニブ耐性白血病の治療に有効である。これは、本発明の化合物がイマチニブとは異なる機序で作用するためである。イマチニブに対して耐性ではないBcr-Abl関連癌のある患者あるいは、癌がイマチニブに対して耐性になってしまった患者に、本発明の化合物を単独またはイマチニブとの併用で投与することが可能である。

【0302】

本発明の化合物と同時投与可能な抗癌剤としては、微小管形成を促進および安定化することで作用する周知の抗癌薬であって、「パクリタキセル」とも呼ばれるタキソール(商標)ならびに、タキソテル(商標)などのタキソール(商標)の類似品があげられる。構造面での共通の特徴としてタキサン型の基本骨格を有する化合物も、微小管の安定化または阻害によるG2-M期の細胞を抑止する機能があることが示されている。

【0303】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な他の抗癌剤としては、アバスチン、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシビシン; アクラルビシン; アコダゾール塩酸塩; アクロニン; アドゼレシン; アルデスロイキン; アルトレタミン; アンボマイシン; 酢酸アメタントロン; アミノグルテチミド; アムサクリン; アナストロゾール; アントラマイシン; アスパラギナーゼ; アスペルリン; アザシチジン; アゼテパ; アゾトマイシン; バチマスタット; ベンゾデパ; ビカルタミド; ビサントレン塩酸塩; ジメシル酸ビスナフィド; ビゼレシン; 硫酸プレオマイシン; プレキナルナトリウム; プロピリミン; ブスルファン; カクチノマイシン; カルステロン; カラセミド; カルベチマー; カルボプラチン; カルムスチン; 塩酸カルビシン; カルゼレシン; セデフィンゴール; クロラムブシル; シロレマイシン; クラドリビン; メシル酸クリスナトール; シクロホスファミド; シタラビン; ダカルバジン; 塩酸ダウノルビシン; デシタビン; デキソルマプラチン; デザグアニン; メシル酸デザグアニン; ジアジクオン; ドキソルビシン; 塩酸ドキソルビシン; ドロロキシフェン; クエン酸ドロロキシフェン; プロピオン酸ドロモスタノロン; デュアゾマイシン; エダトレキセート; 塩酸エフロルニチン; エルサミトルシン; エンロプラチン; エンプロマート; エピプロピジン; 塩酸エピルビシン; エルプロゾール; 塩酸エソルビシン; エストラムスチン; リン酸エストラムスチンナトリウム; エタニダゾール; エトポシド; リン酸エトポシド; エトプリン; 塩酸ファドロゾール; ファザラビン; フェンレチニド; フロクスウリジン; リン酸フルダラビン; フルオロウラシル; フルロシタビン; フォスキドン; フォストリエシンナトリウム; ゲムシタビン; 塩酸ゲムシタビン; ヒドロキシウレア; 塩酸イダルビシン; イホスファミド; イルモフォシン; インターロイキンII (組換えインターロイキンIIまたはrIL2を含む)、インターフェロンα2a; インターフェロンα2b; インターフェロンαn1; インターフェロンαn3; インターフェロンβIa; インターフェロンγIb; イブプラチン; 塩酸イリノテカン; 酢酸ランレオチド; レトロゾール; 酢酸リュプロライ

ド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；マイトカルシン；マイトクロミン；マイトギリン；マイトマルシン；マイトマイシン；マイトスパー；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸プロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェスル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツブゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシンがあげられる。

10

20

【0304】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な他の抗癌薬としては、20-エピー-1，25ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルピシン；アシルフルベン；アデシベノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレ布林酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリクス；抗背方化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィジコリン；アポトーシス遺伝子モジュレータ；アポトーシスレギュレータ；アプリン酸；ara-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシニン；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスボリン；βラクタム誘導体；β-アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ビカルタミド；ビスアントレン；ビスアジリジニルスベルミン；ビスナフィド；ビストラテンA；ビゼレシン；ブレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトセシン誘導体；カナリアボックスIL-2；カベシタピン；カルボキサミド-アミノ-トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN 700；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ICOS）；カスタノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シスポルフィリン；クラドリビン；クロミフェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンブレタスタチンA4；コンブレタスタチン類似体；コナゲニン；クラムベスシジン816；クリスナトール；クリプトフィシン8；クリプトフィシンA誘導体；キュラシンA；シクロペンタアントラキノン；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスファート；細胞溶解因子；サイトスタチン；ダクリキシマブ；デシタピン；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキサン；デクスベ

30

40

50

ラパミル；ジアジコン；ジデムニンB；ダイドクス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ
 ー5－アザシチジン；9－ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドコサノール
 ；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュオカルマ
 イシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチ
 ン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；
 エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトポ
 シド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラス
 チム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラ
 ビン；塩酸フルオロダウノルニシン；ホルフェニメクス；ホルメスタン；ホストリエシ
 ン；ホテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリ
 クス；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレ
 グリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；ヘペリシン；イバンドロン酸；イダルピシ
 ン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イミダゾアクリ
 ドン；イミキモド；免疫賦活ペプチド；インスリン様成長因子－1受容体阻害剤；インター
 フェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨード
 ドキソルピシン；イボメアノール，4－；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾ
 ール；イソホモハリコンドリンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドF；
 ラメラリン－Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸
 レンチナン；レプトールスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球αインターフ
 ェロン；ロイプロリド＋エストロゲン＋プロゲステロン；リュープロレリン；レバミゾー
 ル；リアロゾール；直鎖状ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；
 リソクリナミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキサール；ロニダミン；ロ
 ソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリビン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィ
 リン；リソフィリン；溶解ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；
 マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻
 害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MI
 F阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミスマッチの二本鎖RNA
 ；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシン類似体；ミトナフィド；マイトトキシ
 ン線維芽細胞成長因子－サボリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム
 ；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モノホスホリルリピドA＋ミオバク
 テリウム細胞壁s k；モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；多腫瘍サプレッサ1をベ
 ースにした療法；マスタード抗癌剤；ミカペルオキシドB；マイコバクテリア細胞壁抽出
 物；ミリアポロン；N－アセチルジナリン；N－置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレ
 スチップ；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネ
 ダプラチン；ネモルピシン；ネリドロネ酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタミド；ニサ
 マイシン；一酸化窒素調節物質；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O6－ベンジルグ
 アニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダン
 セトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導物質；オルマプラチン；
 オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾ
 キシン；パミドロネ酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチ
 ン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ポリ硫酸ペントサンナトリウム；ペントスタチン；
 ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリリルアルコール；フェナジ
 ノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；
 ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノゲン活性化
 因子阻害剤；白金複合体；白金化合物；白金－トリアミン複合体；ポルフィマーナトリウ
 ム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビスアクリドン；プロスタグランジン
 J2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAベースの免疫調節物質；タンパク質キナーゼ
 C阻害剤；タンパク質キナーゼC阻害剤；微小藻類；タンパク質チロシンホスファターゼ
 阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；
 ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート；rafアンタゴニスト

10

20

30

40

50

；ラルチトレキセド；ラモセトロン；rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；脱メチル化レチリブチン；レニウムRel186エチドロナート；リゾキシム；リボザイム；RIIレチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメクス；ルビギノンB1；ルボキシム；サフィンゴール；サイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi1模倣薬；セムスチン；老化由来阻害因子1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達調節物質；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサン；ボロカプタートナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメライシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガラナトリウム；テガフル；テルラピリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣薬；チマルファシン；サイモポエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシム；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；ジノスタチンスチマラーがあげられる。好ましい抗癌薬は5-フルオロウラシルおよびロイコボリンである。

【0305】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能な他の化学療法剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然物またはホルモンがあげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物においてT細胞悪性腫瘍の治療または予防に有用なアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード（メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（ブスルファンなど）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチンなど）またはトリアゼン（デカルバジンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物においてT細胞悪性腫瘍の治療または予防に有用な代謝拮抗剤の例としては、葉酸類似体（メトトレキサートなど）またはピリミジン類似体（シタラビンなど）、プリン類似体（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物においてT細胞悪性腫瘍の治療または予防に有用な天然物の例としては、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチンなど）、エポドフィロトキシム（エトポシドなど）、抗生物質（ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシンなど）、酵素（L-アスパラギナーゼなど）または生物学的応答調節物質（インターフェロンαなど）があげられるが、これに限定されるものではない。

【0306】

本発明の化合物と組み合わせて使用可能なアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード（メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（ヘキサメチルメラミン、チオテパなど）、スルホン酸アルキル（ブスルファンなど）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）またはトリアゼン（デカルバジンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防に有用な代謝拮抗剤の例としては、葉酸類似体（メトトレキサートなど）またはピリミジン類似体（フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビンなど）、プリン類似

10

20

30

40

50

体（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防に有用な天然物の例としては、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチンなど）、エポドフィロトキシシン（エトポシド、テニポシドなど）、抗生物質（アクチノマイシンD、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシンなど）、酵素（L-アスパラギナーゼなど）または生物学的応答調節物質（インターフェロン α など）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防に有用なホルモンおよびアンタゴニストの例としては、副腎皮質ステロイド（プレドニゾンなど）、プロゲステロン（カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストール、酢酸メドロキシプロゲステロンなど）、エストロゲン（ジェチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール）、抗エストロゲン（タモキシフェンなど）、アンドロゲン（プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロンなど）、抗アンドロゲン（フルタミドなど）、性腺刺激ホルモン放出ホルモン類似体（ロイプロリドなど）があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の方法および組成物において癌の治療または予防のために使用可能な他の作用剤としては、白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチンなど）、アントラセンジオン（ミトキサントロンなど）、置換尿素（ヒドロキシ尿素など）、メチルヒドラジン誘導体（プロカルバジンなど）、副腎皮質抑制物質（ミトタン、アミノグルテチミドなど）があげられる。

【0307】

微小管の安定化または阻害によってG2-M期の細胞を抑止して作用し、本発明の化合物と組み合わせて使用可能な抗癌剤の例としては、限定されることなく、以下の市販薬および開発中の薬剤があげられる。エルブロゾール（R-55104としても周知）、ドラスタチン10（DLS-10およびNSC-376128としても周知）、イセチオン酸ミボブリン（CI-980としても周知）、ビンクリスチン、NSC-639829、ジスコデルモリド（NVP-XX-A-296としても周知）、ABT-751（アボット（Abbott）、E-7010としても周知）、アルトリルチン（アルトリルチンAおよびアルトリルチンCなど）、スポンギスタチン（スポンギスタチン1、スポンギスタチン2、スポンギスタチン3、スポンギスタチン4、スポンギスタチン5、スポンギスタチン6、スポンギスタチン7、スポンギスタチン8およびスポンギスタチン9など）、セマドチン塩酸塩（LU-103793およびNSC-D-669356としても周知）、エポチロン（エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC（デスオキシエポチロンAまたはdEpoAとしても周知）、エポチロンD（KOS-862、dEpoBおよびデスオキシエポチロンBとも呼ばれる）、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロンB（BMS-310705としても周知）、21-ヒドロキシエポチロンD（デスオキシエポチロンFおよびdEpoFとしても周知）、26-フルオロエポチロンなど）、アウリスタチンPE（NSC-654663としても周知）、ソブリドチン（TZT-1027としても周知）、LS-4559-P（Pharmacia、LS-4577としても周知）、LS-4578（Pharmacia、LS-477-Pとしても周知）、LS-4477（Pharmacia）、LS-4559（Pharmacia）、RPR-112378（Aventis）、硫酸ビンクリスチン、DZ-3358（第一）、FR-182877（藤沢薬品工業、WS-9885Bとしても周知）、GS-164（武田薬品工業）、GS-198（武田薬品工業）、KAR-2（ハンガリー科学アカデミー（Hungarian Academy of Sciences））、BSF-223651（BASF、ILX-651およびLU-223651としても周知）、SAH-49960（Lilly/Novartis）、SDZ-268970（Lilly/Novartis）、AM-97（Armada/協和発酵）、AM-132（Armada）、AM-138（Armada/協和発酵）、IDN-5005（Indena）、クリプトフィシン52（LY-355703としても周知）、AC-7739（味の素、AVE-8063AおよびCS-39・HClとしても周知）、AC-7700（味の素、AV

10

20

30

40

50

E-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser. HClおよびRPR-258062Aとしても周知)、ピチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソリド、センタウレイジン(NSC-106969としても周知)、T-138067(Tularik、T-67、TL-138067およびTI-138067としても周知)、COBRA-1(Parker Hughes Institute、DDE-261およびWHI-261としても周知)、H10(カンザス州立大学(Kansas State University))、H16(カンザス州立大学(Kansas State University))、オンコシジンA1(BTO-956およびDIMEとしても周知)、DDE-313(Parker Hughes Institute)、フィジアノリドB、ラウリマリド、SPA-2(Parker Hughes Institute)、SPA-1(Parker Hughes Institute、SPIKET-Pとしても周知)、3-IAABU(Cytoskeleton/マウントサイナイ医科大学(Mt. Sinai School of Medicine))、MF-569としても周知)、ナルコシン(NSC-5366としても周知)、ナスカピン(Nascapine)、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbott)、ヘミアステルリン、3-BAABU(Cytoskeleton/マウントサイナイ医科大学(Mt. Sinai School of Medicine))、MF-191としても周知)、TMPN(アリゾナ州立大学(Arizona State University))、バナドセンアセチルアセトナート、T-138026(Tularik)、モナストロール、インダノシン(NSC-698666としても周知)、3-IAABE(Cytoskeleton/マウントサイナイ医科大学(Mt. Sinai School of Medicine))、A-204197(Abbott)、T-607(Tularik、T-900607としても周知)、RPR-115781(Aventis)、エロイテロピン(デスメチルエロイテロピン、デスアセチルエロイテロピン、イソエロイテロピンAおよびZ-エロイテロピンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリノB、D-64131(Asta Medica)、D-68144(Asta Medica)、ジアゾナミドA、A-293620(Abbott)、NPI-2350(Nereus)、タッカロノリドA、TUB-245(Aventis)、A-259754(Abbott)、ジオゾスタチン、(一)ーフェニルアヒスチン(NSCL-96F037としても周知)、D-68838(Asta Medica)、D-68836(Asta Medica)、ミオセベリンB、D-43411(Zentaris、D-81862としても周知)、A-289099(Abbott)、A-318315(Abbott)、HTI-286(SPA-110、トリフルオロアセテート塩としても周知)(Wyeth)、D-82317(Zentaris)、D-82318(Zentaris)、SC-12983(NCI)、レスベラスタチンホスファートナトリウム、BPR-0Y-007(国家衛生研究院(National Health Research Institutes))およびSSR-250411(Sanofi)。

【0308】

7) 本発明の化合物と組み合わせると有用な抗感染薬

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗真菌薬としては、ポリエン抗真菌薬(アムホテリシンおよびナイスタチンなど)、アゾール抗真菌薬(ケトコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、ラブコナゾール、ポリコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、ブトコナゾールおよびチオコナゾールなど)、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン、フルシトシン、ニッコマイシンZ、カスポファンギン、ミカファンギン(FK463)、アニデュラファンギン(LY303366)、グリセオフルビン、シクロピロクスオラミン、トルナフタート、くも膜下腔内の、ハロプログリンおよびウンデシレナートがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0309】

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗菌薬としては、サルファ剤（スルファニルアミドなど）、葉酸類似体（トリメトプリムなど）、 β -ラクタム（ペニシリン、セファロsporinなど）、アミノグリコシド（ストレプトマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシンなど）、テトラサイクリン（クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリンおよびドキシサイクリンなど）、マクロライド（エリスロマイシン、アジスロマイシンおよびクラリスロマイシンなど）、リンコサミド（クリンダマイシンなど）、ストレプトグラミン（キヌプリスチンおよびダルホプリスチンなど）、フルオロキノロン（シプロフロキサシン、レボフロキサシンおよびモキシフロキサシンなど）、ポリペプチド（ポリミキシンなど）、リファンピン、ムピロシン、サイクロセリン、アミノシクリトール（スペクチノマイシンなど）、糖ペプチド（バンコマイシンなど）、オキサゾリジノン（リネゾリドなど）、リボソーム、クロラムフェニコール、フシジン酸およびメトロニダゾールがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0310】

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗ウイルス薬としては、エムトリシタビン（FTC）；ラミブジン（3TC）；カルボビル；アシクロビル；インターフェロン；ファシクロビル；ペンシクロビル；ジドブジン（AZT）；ジダノシン（ddI）；ザルシタビン（ddC）；スタブジン（d4T）；テノホビルDF（ビリアード）；アバカビル（ABC）；L-（-）-FMAU；L-DDAリン酸プロドラッグ； β -D-ジオキソラニル-グアニン（DG）、 β -D-ジオキソラニル-2, 6-ジアミノプリン（DAPD）および β -D-ジオキソラニル-6-クロロプリン（ACP）などの β -D-ジオキソラニルヌクレオシド；ネビラピン（ビラミューン）、MKC-442、エファビレンツ（ススチバ）、デラビルジン（レスクリプター）などの非ヌクレオシドRT阻害剤；アンプレナビル、アタザナビル、フォスアンプレナビル、インジナビル、カレトラ、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、AZT、DMP-450などのプロテアーゼ阻害剤；エブジコム（ABC+3TC）、トリジビル（ABC+3TC+AZT）、ツルバダ（FTC+Viread）などの配合剤；オメガIFN（BioMedicines Inc.）；BILN-2061（Boehringer Ingelheim）；シンメトレル（Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.）；ロフェロンA（F. Hoffman-La Roche）；ペガシス（F. Hoffman-La Roche）；ペガシス／リバラビン（F. Hoffman-La Roche）；セルセプト（F. Hoffman-La Roche）；ウェルフェロン（GlaxoSmithKline）；アルブフェロン- α （Human Genome Sciences Inc.）；レボビリン（ICN Pharmaceuticals）；IDN-6556（Idun Pharmaceuticals）；IP-501（Indevus Pharmaceuticals）；アクティミューン（InterMune Inc.）；インフェルゲンA（InterMune Inc.）；ISIS 14803（ISIS Pharmaceuticals Inc.）；JTK-003（日本たばこ産業）；ペガシス／セブレン（Maxim Pharmaceuticals）；セブレン（Maxim Pharmaceuticals）；Civacir（Nabi Biopharmaceuticals Inc.）；イントロンA／ザダキシン（Regeneron Rx）；レボビリン（Ribapharm Inc.）；ビラミジン（Ribapharm Inc.）；Heptazyme（Ribozyme Pharmaceuticals）；イントロンA（Schering-Plough）；PEG-イントロン（Schering-Plough）；リベトロン（Schering-Plough）；リバビリン（Schering-Plough）；PEG-イントロン／リバビリン（Schering-Plough）；Zadazim（SciClone）；レビフ（Sero no）；IFN- β ／EMZ701（Transition Therapeutics）；T67（Tularik Inc.）；VX-497（Vertex Pharmaceuticals Inc.）；VX-950／LY-570310（Vertex Pharmaceuticals Inc.）；OmniFeron（Viragen

10

20

30

40

50

Inc.) ; XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals) ; SCH 503034 (Schering-Plough) ; イサトリピンおよびそのプロドラッグ ANA971 および ANA975 (Anadys) ; R1479 (Roche Biosciences) ; ヴァロピシタピン (Idenix) ; NIM811 (Novartis) ; Actilon (Coley Pharmaceuticals) ; Pradefovir (Metabasis Therapeutics) ; ザナミビル ; アデフォビル、アデフォビルピボキシル、オセルタミビル ; ビダラビン ; ガンシクロビル ; バルガンシクロビル ; アマンタジン ; リマンタジン ; リレンザ ; タミフル ; アマンタジン ; エンテカビル ; プレコナリルがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0311】

本発明の化合物と同時投与可能な他の抗寄生虫薬としては、エバーメクチン、ミルベマイシン、ルフェヌロン、イミダクロプリド、有機リン酸類、ピレスロイド、スファンアミド、ヨードキノール、フロ酸ジロキサニド、メトロニダゾール、パロマイシン、アジスロマイシン、キナクリン、フラゾリドン、チニダゾール、オルニダゾール、ボビン、コロストラム、透析性ウシ白血球抽出物、クロロキン、リン酸クロロキン、ジクラズリル、エフロルニチン、パロモマイシン、ペンタミジン、ピリメタミン、スピラマイシン、トリメトプリムスルファメトキサゾール、アルベンダゾール、キニーネ、キニジン、テトラサイクリン、ピリメタミンスルファドキシニ、メフロキン、ドキシサイクリン、プログアニル、クリンダマイシン、スラミン、メラルソプロール、ジミナゼン、ニフルチモクス、スピロアルソラン、ケトコナゾール、テルビナフィン、ロバスタチン、スチボグルコン酸ナトリウム、N-メチルグルカミンアンチモン酸塩、アムホテリシンB、アロプリノール、イトラコナゾール、スルファジアジン、ダブソン、トリメトレキサート、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アトバクソン、アプリノシド、チニダゾール、メパクリン塩酸塩、エメチン、ポリアミノプロピルピグアニド、パロモマイシン、ベンズイミダゾール、プラジカンテルまたはアルベンダゾールがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0312】

8) 本発明の化合物と組み合わせると有用なステロイド性抗炎症薬または非ステロイド性抗炎症薬

自己免疫、アレルギー症状および炎症症状に関連した一実施形態において、他の治療薬がステロイド性抗炎症薬または非ステロイド性抗炎症薬であってもよい。特に有用な非ステロイド性抗炎症薬としては、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナック、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム ; アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサラート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジンおよびオルサラジンをはじめとするサリチル酸誘導体 ; アセトアミノフェンおよびフェナセチンをはじめとするパラアミノフェノール誘導体 ; インドメタシン、スリンダクおよびエトドラクをはじめとするインドールおよびインデン酢酸 ; トルメチン、ジクロフェナクおよびケトロラクをはじめとするヘテロアリアル酢酸 ; メフェナム酸およびメクロフェナム酸をはじめとするアントラニル酸 (フェナム酸) ; オキシカム (ピロキシカム、テノキシカム) およびピラゾリジンジオン (フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン) をはじめとするエノール酸 ; ナブメトンをはじめとするアルカノンおよびその薬学的に許容される塩ならびに混合物があげられるが、これに限定されるものではない。NSAIDの詳細については、Paul A. Insel、Analgesic-Antipyretic a

10

20

30

40

50

nd Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 収録) 617~57 (Perry B. Molinoff および Raymond W. Ruddon 編、第9版 1996) および Glen R. Hans on、Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs (Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第II巻 収録)、1196~1221 (A. R. Gennaro 編、第19版 1995) (その全体を本明細書に援用する) を参照のこと。

10

【0313】

アレルギー性障害と特に関連して、他の治療薬が抗ヒスタミン薬であってもよい。有用な抗ヒスタミン薬としては、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、クロルシクリジン、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、ドキシセピン、カルビノキサミン、クレマスチン、トリペレナミン、ブロンフェニラミン、ヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、シプロヘプタジン、フェニダミン、アクリバスチン、アゼラスチン、レボカバスチンおよびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。抗ヒスタミン薬の詳細については、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651~57、第10版を参照のこと。

20

【0314】

免疫抑制剤としては、糖質コルチコイド、副腎皮質ステロイド（プレドニゾンまたはソルメドロールなど）、T細胞ブロッカー（シクロスポリンAおよびFK506など）、プリン類似体（アザチオプリン（イムラン）など）、ピリミジン類似体（シトシンアラビノシド）、アルキル化剤（ナイトロジェンマスタード、フェニルアラニンマスタード、ブスルファンおよびシクロホスファミドなど）、葉酸アンタゴニスト（アミノプテリンおよびメトトレキサートなど）、抗生物質（ラパマイシン、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、プラマイシンおよびクロラムフェニコールなど）、ヒトIgG、抗リンパ球グロブリン（ALG）、抗体（抗CD3（OKT3）、抗CD4（OKT4）、抗CD5、抗CD7、抗IL-2受容体、抗 α/β TCR、抗ICAM-1、抗CD20（リッキサン）、抗IL-12および免疫毒素に対する抗体など）があげられる。

30

【0315】

E. 療法を投与するための組成物および方法

本発明は、癌などの増殖障害を治療、予防法および改善するための組成物を提供するものである。特定の実施形態では、組成物は、1種または複数種の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグを含む。別の実施形態では、本発明の組成物は、本発明の化合物以外の1種または複数種の予防薬または治療薬またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物、プロドラッグを含む。別の実施形態では、本発明の組成物は、1種または複数種の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグと、1種または複数種の他の予防薬または治療薬とを含む。別の実施形態では、この組成物は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッグと、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤または賦形剤とを含む。

40

【0316】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、薬学的組成物または単回投与剤形である。本発明の薬学的組成物および剤形は、1つまたは複数の活性成分を相対量で含み、特定の薬学的組成物または剤形を用いて癌などの増殖障害を治療または予防できるような形で配合される。好ましい薬学的組成物および剤形は、式(I)~(VII)の化合物またはその薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、溶媒和物、包接体、水和物またはプロドラッ

50

グを、任意に1種または複数種の別の活性剤との組み合わせで含む。

【0317】

この薬学的組成物は、療法において、たとえば感染のある哺乳動物を治療する目的で使用できる。一実施形態では、薬学的組成物は、1種または複数種の別の抗感染薬などの1種または複数種の別の治療薬を含む。

【0318】

別の実施形態では、本発明は、感染のある哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【0319】

別の実施形態では、本発明は、本明細書にて開示の式のうちのいずれかで表される化合物と薬学的に許容されるキャリアとを含む薬学的組成物である。この薬学的組成物は、療法において、たとえば炎症性障害または免疫障害のある哺乳動物を治療する目的で使用できる。一実施形態では、この薬学的組成物は、1種または複数種の別の抗炎症薬または1種または複数種の免疫抑制剤など、1種または複数種の別の治療薬を含む。

【0320】

別の実施形態では、本発明は、炎症性障害または自己免疫障害のある哺乳動物を治療あるいは、免疫抑制が必要な哺乳動物を治療するための薬物の製造に、本明細書にて開示する式のうちのいずれかの化合物を用いることである。

【0321】

本発明の薬学的組成物は、意図した投与経路に合うように配合される。投与経路の例としては、非経口投与、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口投与（吸入など）、鼻腔内投与、経皮投与（局所投与）、経粘膜投与および直腸投与があげられるが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、組成物は、人間に対する静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与または局所投与に適合する薬学的組成物として常法に従って配合される。好ましい実施形態では、薬学的組成物は、人間に対する皮下投与向けの常法に従って配合される。

【0322】

本発明の単回投与剤形は、患者への経口投与、粘膜（経鼻、舌下、経膈、頬側または直腸など）投与、非経口（皮下、静脈内、急速静注、筋肉内または動脈内など）投与または経皮投与に適している。剤形の例としては、錠剤；カプレット；ゼラチン軟カプセルなどのカプセル；カシェ剤；トローチ；薬用キャンディ；分散液；座剤；軟膏；パップ剤（湿布）；ペースト剤；散剤；包帯材；クリーム；硬膏剤；溶液；パッチ；エアロゾル（点鼻スプレーまたは吸入器など）；ゲル；懸濁液（水性または非水性液体懸濁液、水中油滴型エマルジョンまたは油中水滴型液体エマルジョンなど）、溶液およびエリキシル剤をはじめとして、患者への経口投与または経粘膜投与に適した液体剤形；患者への非経口投与に適した液体剤形；再構成して患者への非経口投与に適した液体剤形を提供可能な滅菌固体（結晶質固体または非晶質固体など）があげられるが、これに限定されるものではない。

【0323】

本発明の剤形の組成、形状およびタイプは一般に、その用途に応じて変わってくる。たとえば、同じ適応症の治療に用いる場合でも、経粘膜投与に適した剤形は経口剤形よりも含まれる活性成分の量が少ないことがある。本発明のこの態様については、当業者であれば容易に理解できよう。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 第18版、Mack Publishing、Easton、PAを参照のこと。

【0324】

代表的な薬学的組成物および剤形は、1種または複数種の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、調剤分野の当業者には周知であり、好適な賦形剤の非限定的な例を本明細書にてあげておく。ある薬学的組成物または剤形に用いるのに特定の賦形剤が好適であるか否かは、患者へのその剤形の投与方法を含むがこれに限定されるものではない、従来技術において周知のさまざまな要因に左右される。たとえば、錠剤などの経口剤形は、非経口剤形で使

10

20

30

40

50

用するのには適さない賦形剤を含むことがある。

【0325】

特定の賦形剤の適合性は、その剤形に含まれる特定の活性成分にも左右されることがある。たとえば、ラクトースなど賦形剤によっては、あるいは水に曝露されたときに、いくつかの活性成分の分解が促進される場合がある。第1級アミンまたは第2級アミン（N-デスメチルベンラファキシンおよびN，N-ジデスメチルベンラファキシンなど）を含む活性成分では、特にこのような分解の加速が生じやすい。このため、本発明は、ラクトースを含むとしてもわずかしかな含まない薬学的組成物および剤形を包含する。本明細書で使用する場合、「ラクトースを含まない」という表現は、ラクトースが存在するとしてもその量が、活性成分の分解率を実質的に高めるには不十分であることを意味する。本発明のラクトースを含まない組成物は、従来技術において周知かつ、たとえば、米国薬局方（USP）SP（XXI）／NF（XVI）に列挙されている賦形剤を含み得る。通常、ラクトースを含まない組成物は、活性成分、バインダー／フィラーおよび潤沢剤を、薬学的に混合可能かつ薬学的に許容される量で含む。ラクトースを含まない好ましい剤形は、活性成分、微結晶性セルロース、アルファ澱粉およびステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0326】

本発明はさらに、活性成分を含む無水の薬学的組成物および剤形を包含する。これは、化合物によっては水があることで分解が加速されることがあるためである。たとえば、製剤の経時的な保管寿命または安定性などの特性を判断する目的で長期保存性をシミュレートする手段として、水を加える（5%など）ことが薬学分野では広く受け入れられている。たとえば、Jens T. Carstensen（1995）Drug Stability：Principles & Practice、第2版、Marcel Dekker、NY、NY、379～80を参照のこと。実際、化合物によっては水および熱によって分解が加速される。結果として、製剤に対する水の影響が非常に重要となる場合がある。製剤の製造、取扱い、包装、保管、輸送および使用時には、水分および／または湿気に触れるのが一般的であるためである。

20

【0327】

本発明の無水の薬学的組成物および剤形は、無水または水分含有量の少ない成分を使用して、低水分または低湿度の条件で調製可能なものである。ラクトースと、第1級アミンまたは第2級アミンを含む少なくとも1種の活性成分とを含む薬学的組成物および剤形は、製造、包装および／または保管時に水分および／または湿気と相当な接触があると想定されるのであれば、好ましくは無水である。

30

【0328】

無水の薬学的組成物については、その無水性が保たれるように調製および保管しなければならない。このため、無水組成物を包装する際には、これを好適な処方用キットに同梱可能なように、水への曝露を防ぐことが分かっている材料を用いるのが好ましい。好適な包装材の例としては、密封ホイル、プラスチック、単回用量向けの容器（バイアルなど）、ブリスター包装材、ストリップ包装材があげられるが、これに限定されるものではない。

【0329】

本発明はさらに、活性成分が分解される速度を低減する1種または複数種の化合物を含む薬学的組成物および剤形を包含する。このような化合物（本明細書では「安定剤」と呼ぶ）としては、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝液または塩緩衝液があげられるが、これに限定されるものではない。

40

【0330】

1) 経口剤形

経口投与に適した本発明の薬学的組成物は、錠剤（チュアブル錠）、カプレット、カプセル、液体（香りのするシロップ）などであるが、これに限定されるものではない、別個の剤形として提供可能である。このような剤形は、あらかじめ定められた量の活性成分を含み、当業者間で周知の調剤方法で調製できるものである。概要については、Remin

50

gton's Pharmaceutical Sciences (1990) 第18版、Mack Publishing、Easton、PAを参照のこと。

【0331】

本発明の代表的な経口剤形は、従来の調剤配合法に従って混合状態の活性成分を少なくとも1つの賦形剤と組み合わせて調製される。賦形剤は、投与に望ましい調製形態に応じて、多種多様な形態を取り得る。たとえば、経口液剤またはエアロゾル剤形で使用するのに適した賦形剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香料、防腐剤および着色料があげられるが、これに限定されるものではない。固体の経口剤形（粉末、錠剤、カプセルおよびカプレット）で使用するのに適した賦形剤の例としては、澱粉、糖類、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤沢剤、バインダー、崩壊剤（disintegrating agent）があげられるが、これに限定されるものではない。

10

【0332】

投与のしやすさから、錠剤およびカプセルが最も都合のよい単回経口投薬剤形となる。この場合、固体の賦形剤が用いられる。好みに応じて、標準的な水性または非水性の手法を用いて錠剤にコーティングをほどこすことが可能である。このような剤形については、どのような調剤方法で調製しても構わない。通常、薬学的組成物および剤形は、活性成分を、液体キャリア、微粉碎した固体キャリアまたはその両方と均一かつ十分に混合した後、必要があれば生成物を所望の形に成形して調製される。

【0333】

たとえば、圧縮または成形によって錠剤を調製することが可能である。粉末または顆粒などの自由に流動する状態の活性成分を、任意に賦形剤と混合して、適当な装置内で圧縮すれば圧縮錠を調製可能である。一方、不活性希釈液で湿らせた粉末状化合物の混合物を適当な装置内で成形すれば、湿製錠を生成可能である。

20

【0334】

本発明の経口剤形において使用可能な賦形剤の例としては、バインダー、フィラー、崩壊剤および潤沢剤があげられるが、これに限定されるものではない。薬学的組成物および剤形で使用するのに適したバインダーとしては、トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉または他の澱粉、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギナート、トラガント末、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）といった天然ゴムおよび合成ゴム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910など）、微結晶性セルロースおよびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。

30

【0335】

微結晶性セルロースの好適な形態としては、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL-RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corporation、American Viscose Division、Avicel Sales、Marcus Hook、PAから入手可能）として販売されている材料およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。具体的なバインダーの1つが、微結晶性セルロースとAVICEL-RC-581として販売されているカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。無水または低水分の好適な賦形剤または添加剤としては、AVICEL-PH-103Jおよびスターチ 1500 LMがあげられる。

40

【0336】

本明細書に開示の薬学的組成物および剤形で使用するのに適したフィラーの例としては、タルク、炭酸カルシウム（顆粒または粉末）、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、澱粉、アルファ澱粉およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。本発明の薬学的

50

組成物のバインダーまたはフィラーは一般に、薬学的組成物または剤形の約50から約99重量パーセントの量で含有される。

【0337】

本発明の組成物では、水性環境に曝露されたときに崩壊する錠剤とするために、崩壊剤を利用する。崩壊剤が多すぎると錠剤が保管時に崩壊してしまうことがあるのに対し、崩壊剤が少なすぎると錠剤は所望の速度または所望の条件下で崩壊しなくなることがある。このため、本発明の固体経口剤形を生成する際には、活性成分の放出を良くない形に変えてしまうほど多すぎもせず少なすぎもしない十分な量の崩壊剤弊害を使用しなければならぬ。崩壊剤の使用量は、製剤のタイプによって変わるが、当業者であれば容易に判断できるものである。代表的な薬学的組成物は、約0.5から約15重量パーセントの崩壊剤を含み、好ましくは約1から約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

10

【0338】

本発明の薬学的組成物および剤形で使用可能な崩壊剤としては、アガーアガー、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロース、クロスポリドン、ポラクリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモまたはタピオカ澱粉、他の澱粉、アルファ澱粉、他の澱粉、クレー、他のアルギン、他のセルロース、ゴムおよびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。

【0339】

本発明の薬学的組成物および剤形で使用可能な潤沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。別の潤沢剤として、たとえば、サイロイドシリカゲル（AEROSIL 200、W. R. Grace Co. (Baltimore, MD) 製）、合成シリカの凝固エアロゾル（coagulated aerosol）（Degussa Co. (Plano, TX) から市販）、CAB-O-SIL（Cabot Co. (Boston, MA)）から販売されている発熱性二酸化ケイ素生成物）、これらの混合物があげられる。使用されとしても、潤沢剤は一般に、これを取り込まれる薬学的組成物または剤形の約1重量パーセント未満の量で用いられる。

20

30

【0340】

2) 徐放剤形

本発明の活性成分は、当業者間で周知の徐放手段または送達装置によって投与可能である。一例として、米国特許第3,845,770号明細書、同第3,916,899号明細書、同第3,536,809号明細書、同第3,598,123号明細書、同第4,008,719号明細書、同第5,674,533号明細書、同第5,059,595号明細書、同第5,591,767号明細書、同第5,120,548号明細書、同第5,073,543号明細書、同第5,639,476号明細書、同第5,354,556号明細書、同第5,733,566号明細書（各々、本明細書に援用する）に記載されているものがあげられるが、これに限定されるものではない。このような剤形を用いれば、たとえば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、浸透膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェアまたはこれらの組み合わせを利用して、さまざまな割合で所望の放出プロファイルとすることで、1種または複数種の活性成分の持続放出または徐放を提供することができる。当業者間で周知の好適な徐放製剤については、本明細書に記載したものを含めて、本発明の活性成分と一緒に用いる目的で容易に選択可能である。よって、本発明は、徐放向けの錠剤、カプセル、ジェルキャップ、カプレットを含むがこれに限定されるものではない、経口投与に適した単一の単回剤形を包含する。

40

【0341】

50

薬学的製品にはいずれも、非徐放の対応物を用いる場合よりも薬物療法の成果を改善するという共通の目標がある。理想的には、薬剤物質を最小限しか用いずに最小限の時間で症状を治癒または制御することが、最適に設計された徐放調製物を医療に使用している場合の特徴である。徐放製剤の利点としては、薬剤の活性が長く持続する、投薬頻度が少なくなる、患者のコンプライアンスが増すことがあげられる。

【0342】

ほとんどの徐放製剤は、最初は所望の治療効果がすぐに得られる量の薬剤（活性成分）を放出し、長時間にわたってこのレベルの治療効果または予防効果を維持する量の薬剤を徐々にかつ継続的に放出するよう設計されている。体内でこうした薬剤の一定レベルを維持するために、薬剤は代謝されて体外に排出される薬剤量を元に戻せる速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の徐放については、pH、温度、酵素、水または他の生理学的症状または化合物を含むがこれに限定されるものではない、さまざまな条件で刺激することが可能である。

10

【0343】

本発明の特定の持続放出製剤は、微結晶性セルロースおよび任意に、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物でコーティングされるヒドロキシプロピルメチルセルロースをさらに含む球状体に、治療有効量または予防有効量の式（I）～（V I I I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、包接体またはプロドラッグを含む。このような持続放出製剤は、米国特許第6, 274, 171号明細書（その内容全体を本明細書に援用する）に従って調製可能なものである。

20

【0344】

本発明の具体的な徐放製剤は、式（I）～（V I I I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、包接体またはプロドラッグを、約6重量%から約40重量%と、微結晶性セルロースNFを約50重量%から約94重量%と、任意に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースUSPを約0.25重量%から約1重量%とを含み、球状体はエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる薄膜コーティング組成物でコーティングされている。

【0345】

3) 非経口剤形

非経口剤形は、皮下投与、静脈内投与（急速静注を含む）、筋肉内投与および動脈内投与を含むがこれに限定されるものではない、さまざまな経路で患者に投与可能なものである。これらの投与は一般に、汚染物質に対する患者自身の自然防御対象から外れるため、非経口剤形は、好ましくは滅菌されているか、患者への投与前に滅菌可能なものとする。非経口剤形の例としては、すぐに注射できる状態の溶液、薬学的に許容される注射用溶媒剤にすぐに溶解または懸濁できる状態の乾燥製品、すぐに注射できる状態の懸濁液、エマルジョンがあげられるが、これに限定されるものではない。

30

【0346】

本発明の非経口剤形を得るのに使用可能な好適な溶媒剤は、当業者間で周知である。一例として、USP基準の注射用水；塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース、塩化ナトリウム注射液および乳酸リンゲル注射液などであるがこれに限定されるものではない、水性溶媒剤；エチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールなどであるがこれに限定されるものではない、水混和性溶媒剤；トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルおよび安息香酸ベンジルなどであるがこれに限定されるものではない、非水性溶媒剤があげられるが、これに限定されるものではない。

40

【0347】

本明細書に開示の1種または複数種の活性成分の溶解性を高める化合物も本発明の非経口剤形に取り入れることが可能である。

【0348】

4) 経皮剤形、局所剤形および経粘膜剤形

50

本発明の経皮剤形、局所剤形および経粘膜剤形としては、点眼液、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、溶液、エマルジョン、懸濁液または当業者間で周知の他の形態があげられるが、これに限定されるものではない。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1980および1990) 第16版および第18版、Mack Publishing, Easton, PA および Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 第4版、Lea & Febiger, Philadelphia を参照のこと。口腔内での粘膜組織の治療に適した剤形は、洗口液または経口ゲルとして配合可能である。さらに、経皮剤形には、「レザバタイプ」または「マトリクスタイプ」のパッチも含まれるが、これらは皮膚に塗布して一定の時間そのままにすることで、所望の量の活性成分を浸透させることができるものである。

10

【0349】

本発明に包含される経皮剤形、局所剤形および経粘膜剤形を得るのに使用可能な好適な賦形剤（キャリアおよび希釈剤）および他の材料は、薬学分野の当業者間で周知であり、特定の薬学的組成物または剤形を適用することになる具体的な組織によって決まる。その点を念頭において、代表的な賦形剤としては、非毒性かつ薬学的に許容される、ローション、チンキ剤、クリーム、エマルジョン、ゲルまたは軟膏を形成するための水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1, 3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、イソプロピルパルミテート、鉱油およびこれらの混合物があげられるが、これに限定されるものではない。好みに応じて、薬学的組成物および剤形に保湿剤または湿潤剤を加えることも可能である。このような付加成分の例は従来技術において周知である。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1980および1990) 第16版および第18版、Mack Publishing, Easton, PA を参照のこと。

20

【0350】

治療対象となる具体的な組織に応じて、本発明の活性成分を用いる治療の前、こうした治療と同時、あるいはこうした治療の後に、別の成分を使用してもよい。たとえば、浸透促進剤を用いて、組織への活性成分の送達を助けることが可能である。好適な浸透促進剤としては、アセトン；エタノール、オレイルおよびテトラヒドロフリルなどのさまざまなアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；コリドングレード (Kollidon grade) (ポビドン、ポリビドン)；尿素；ツイーン80 (ポリソルベート80) およびスパン60 (モノステアリン酸ソルビタン) などのさまざまな水溶性または水不溶性糖エステルがあげられるが、これに限定されるものではない。

30

【0351】

薬学的組成物または剤形のpHあるいは、薬学的組成物または剤形を適用する組織のpHを調節して、1種または複数種の活性成分の送達を改善することもできる。同様に、溶媒キャリアの極性、そのイオン強度または浸透圧を調節して、送達を改善することも可能である。送達を改善すべく、ステアラートなどの化合物を薬学的組成物または剤形に加えて、1種または複数種の活性成分の親水性または親油性を都合よく変化させることも可能である。このとき、ステアラートは、製剤用の液体溶媒剤、乳化剤または界面活性剤および送達促進剤または浸透促進剤として機能することができる。活性成分の異なる塩、水和物または溶媒和物を利用すれば、得られる組成物の特性をさらに調節することが可能である。

40

【0352】

5) 投薬量および投与頻度

癌などの増殖障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に有効となる本発明の化合物または組成物の量は、その疾患または症状の性質と重篤度、活性成分の投与経路によって異なる。頻度と投薬量も、投与される具体的な療法（治療薬また

50

は予防薬など）、障害、疾患または症状の重篤度、投与経路ならびに、患者の年齢、体重、応答および既往歴ごとに、各患者に固有の要因次第で異なる。インビトロまたは動物モデル試験系で導いた用量応答曲線から、有効用量を推定することができる。当業者であれば、このような要因を考慮して、かつ、たとえば文献に報告されてPhysician's Desk Reference（第57版、2003）で推奨されている投薬量に従って、好適な投与計画を選択することが可能である。

【0353】

小分子の一例としての用量には、被検体または試料の体重1キログラムあたり小分子数ミリグラムまたは数マイクログラムの量（1キログラムあたり約1マイクログラムから1キログラムあたり約500ミリグラム、1キログラムあたり約100マイクログラムから1キログラムあたり約5ミリグラムまたは1キログラムあたり約1マイクログラムから1キログラムあたり約50マイクログラムなど）を含む。

10

【0354】

通常、本明細書に記載する症状に対する本発明の化合物の1日量の推奨範囲は、1日1回の用量、好ましくは1日の中での分割投与用量で、1日あたり約0.01mgから約1000mgの範囲内にある。一実施形態では、1日量を半分ずつの同量にして2回に分けて投与する。具体的には、1日量の範囲を1日あたり約5mgから約500mg、特に、1日あたり約10mgから約200mgとする。患者を管理するにあたっては、おそらく約1mgから約25mgの低めの用量から療法を開始し、患者の全体としての応答を見ながら必要があれば単回用量または分割用量のいずれかで1日あたり最大約200mgから約1000mgまで増量する。当業者であれば自明のとおり、場合によっては、本明細書に開示した範囲外の投薬量で活性成分を使用する必要があることもある。さらに、臨床医または治療にあたる医師であれば、個々の患者の応答に関連して、いつどのようにして療法を中断、調節または終了するかが分かる点にも注意されたい。

20

【0355】

当業者であれば容易に分かるであろうように、増殖障害の内容が違えば適用可能な治療有効量も異なることがある。同様に、このような増殖障害を予防、管理、治療または改善するのには十分であるが、本発明の化合物に伴う有害作用を生じるには不十分あるいは、こうした有害作用を低減するには十分な量も、上述した投薬量および投薬回数スケジュールに包含される。さらに、患者に対して本発明の化合物を複数回にわたって投与する場合、すべての投薬量が同じである必要はない。たとえば、患者に投与する投薬量を増やして化合物の予防効果または治療効果を高めるようにしてもよいし、あるいは、投薬量を減らして、特定の患者が経験している1種または複数種の副作用を低減してもよい。

30

【0356】

特定の実施形態では、患者における癌などの増殖障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善するために投与される本発明の組成物または本発明の化合物の投薬量は、患者の体重に対して、 $150\mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは $250\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $500\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $75\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $125\text{mg}/\text{kg}$ 、 $150\text{mg}/\text{kg}$ または $200\text{mg}/\text{kg}$ またはこれを上回る量である。別の実施形態では、患者における癌などの増殖障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善するために投与される本発明の組成物または本発明の化合物の投薬量は、0.1mgから20mg、0.1mgから15mg、0.1mgから12mg、0.1mgから10mg、0.1mgから8mg、0.1mgから7mg、0.1mgから5mg、0.1から2.5mg、0.25mgから20mg、0.25から15mg、0.25から12mg、0.25から10mg、0.25から8mg、0.25mgから7mg、0.25mgから5mg、0.5mgから2.5mg、1mgから20mg、1mgから15mg、1mgから12mg、1mgから10mg、1mgから8mg、1mgから7mg、1mgから5mgまたは1mgから2.5mgの単位用量である。

40

【0357】

50

癌などの増殖障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いられてきたまたは現時点で用いられている、本発明の化合物以外の予防薬または治療薬の投薬量を、本発明の併用療法に使用することが可能である。好ましくは、本発明の併用療法では、増殖障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に従来用いられてきたまたは現時点で用いられている投薬量未満の投薬量を使用する。癌などの増殖障害またはその1つまたは複数の症状の予防、治療、管理または改善に現時点で用いられている作用剤の推奨投薬量については、Hardmanら編、1996、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics第9版、Mc-Graw-Hill、New York; Physician's Desk Reference (PDR)第57版、2003、Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ (これらの内容全体を本明細書に援用する)を含むがこれに限定されるものではない、従来技術の参考文献から得ることが可能である。

【0358】

特定の実施形態では、別の療法との組み合わせで本発明の化合物を投与する場合、これらの療法（予防薬または治療薬など）を、5分未満の間隔をあけて、30分未満の間隔をあけて、1時間の間隔をあけて、約1時間の間隔をあけて、約1から約2時間の間隔をあけて、約2時間から約3時間の間隔をあけて、約3時間から約4時間の間隔をあけて、約4時間から約5時間の間隔をあけて、約5時間から約6時間の間隔をあけて、約6時間から約7時間の間隔をあけて、約7時間から約8時間の間隔をあけて、約8時間から約9時間の間隔をあけて、約9時間から約10時間の間隔をあけて、約10時間から約11時間の間隔をあけて、約11時間から約12時間の間隔をあけて、約12時間から18時間の間隔をあけて、18時間から24時間の間隔をあけて、24時間から36時間の間隔をあけて、36時間から48時間の間隔をあけて、48時間から52時間の間隔をあけて、52時間から60時間の間隔をあけて、60時間から72時間の間隔をあけて、72時間から84時間の間隔をあけて、84時間から96時間の間隔をあけて、あるいは96時間から120時間の間隔をあけて投与する。一実施形態では、2種類またはそれよりも多い療法（予防薬または治療薬など）を、同じ患者の訪問時に投与する。

【0359】

特定の実施形態では、1種または複数種の本発明の化合物および1種または複数種の他の療法（予防薬または治療薬など）を周期的に投与する。サイクリング療法では、作用剤のうちの1つに対する耐性の発現を低減する、作用剤のうちの1つの副作用を回避または低減するおよび／または治療の有効性を高める目的で、第1の療法（第1の予防薬または治療薬など）を一定期間投与した後、第2の療法（第2の予防薬または治療薬など）を一定期間投与し、続いて第3の療法（第3の予防薬または治療薬など）を一定期間投与するといった具合に、この逐次投与すなわちサイクルを繰り返す。

【0360】

特定の実施形態では、本発明の同一の化合物の投与を繰り返してもよいし、少なくとも1日間、2日間、3日間、5日間、10日間、15日間、30日間、45日間、2ヶ月間、75日間、3ヶ月間または6ヶ月間の投与間隔をあけてもよい。他の実施形態では、同じ予防薬または治療薬の投与を繰り返してもよく、少なくとも少なくとも1日間、2日間、3日間、5日間、10日間、15日間、30日間、45日間、2ヶ月間、75日間、3ヶ月間または6ヶ月間の投与間隔をあけてもよい。

【0361】

特定の実施形態では、本発明は、癌などの増殖障害またはその1つまたは複数の症状を予防、治療、管理または改善する方法であって、それを必要とする被検体に、少なくとも150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは少なくとも250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、少なくとも500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、少なくとも1 mg/kg 、少なくとも5 mg/kg 、少なくとも10 mg/kg 、少なくとも25 mg/kg 、少なくとも50 mg/kg 、少なくとも75 mg/kg 、少なくとも100 mg/kg 、少なくとも125 mg/kg 、少なくとも150 mg/kg ま

たは少なくとも200mg/kgまたはこれよりも多い用量で、1種または複数種の本発明の化合物を、1日1回、好ましくは、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、7日に1回、8日に1回、10日に1回、2週間に1回、3週間に1回または1ヶ月に1回投与する段階を含む方法を提供するものである。

【0362】

F. 他の実施形態

本発明の化合物を研究調査ツールとして（たとえば、新たな薬の作用剤（drug agent）の作用機序を評価する目的、親和性クロマトグラフィーを用いて新たな薬剤送達標的を単離する目的、ELISAまたはELISA様アッセイでの抗原として、あるいは、インビトロまたはインビボアッセイの標準として）利用することもできる。これらの用途および他の用途ならびに本発明の化合物および組成物の実施形態については、当業者には明らかであろう。

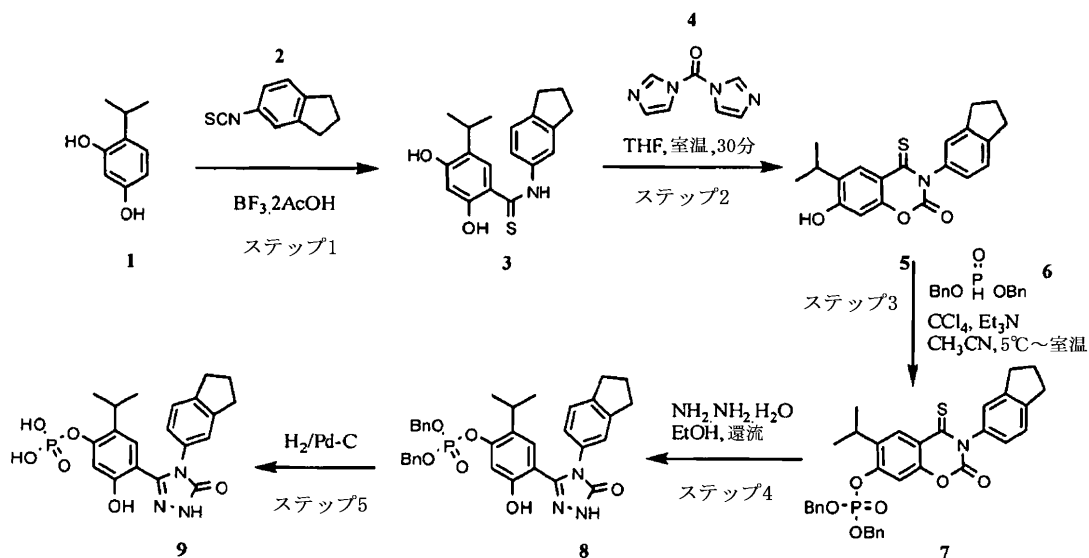
【0363】

以下、本発明の化合物の調製について詳細に述べる実施例を参照して、本発明をさらに定義する。当業者であれば、本発明の目的および関心の対象から逸脱することなく、材料および方法の両方で多くの改変を実施できることは自明であろう。以下の実施例は、本発明の理解を助ける目的で示されるものであり、本明細書にて記載および権利請求をする本発明を具体的に限定するものと解釈されるべきではない。当業者が対応できる範囲内である、現時点で周知または今後開発される等価物をすべて置き換えたものを含む、本発明に対するこのような多様性ならびに、製剤の変更または実験設計の些細な変更は、本明細書に記載される本発明の範囲内に包含されるものとする。

【実施例】

【0364】

実施例1：4-（4-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニル二水素ホスフェート（化合物1）



この合成は5つのステップからなる。その手順を以下にあげておく。

【0365】

チオアミドN-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-2，4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルベンゾチオアミド3の合成：

5℃で0.50g（3.28mmol）の4-イソプロピルレゾルシノールを5mLのBF₃・2AcOHに入れた攪拌懸濁液に、0.57g（3.28mmol）の5-イソチオシアナト-2，3-ジヒドロ-1H-インデン2を滴下して加えた。この混合物を5℃で15分間攪拌し、冷却浴を取り除いた。この混合物を室温で1.5時間攪拌し、攪拌しながら冷水100mLに注いだ。得られた黄色の固体を濾過し、乾燥させ、酢酸エチル

に再溶解させ、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮後にカラムクロマトグラフィを実施して、0.70 g の生成物 3 を黄色の固体として得た。

【0366】

3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-イソプロピル-4-チオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン 5 の合成：

室温で 0.20 g (0.61 mmol) のチオアミド 3 を 6 mL の無水テトラヒドロフランに入れた攪拌溶液に、99 mg (0.61 mmol) のカルボニルジイミダゾール 4 を数回に分けて加えた。得られた混合物を室温にて 2 時間攪拌し、濃縮した。3:1 ヘキサン：酢酸エチルで溶出するシリカゲルのショートパッドで生成物を濾過し、0.23 g の生成物 5 を明るい黄色の固体として得た。

10

【0367】

ジベンジル 3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-イソプロピル-2-オキソ-4-チオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-7-イルホスフェート 7 の合成：

5℃で 0.30 g (0.84 mmol) の 5 を 10 mL の無水アセトニトリルに入れた攪拌溶液に、0.4 mL (4.24 mmol) の CCl_4 と、0.31 mL (1.78 mmol) のジイソプロピルエチルアミンと、10 mg (85 μmol) の 4-ジメチルアミノピリジンとを、この順序で加えた。この混合物を 5℃で 5 分間攪拌した後、0.34 mL (1.27 mmol) のホスホン酸ジベンジル 6 を滴下して加え、混合物を 5℃で 1 時間攪拌した。反応物を水で急冷し、酢酸エチルで生成物を抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄した。シリカゲルのプラグで生成物を濾過して、0.52 g の生成物 7 を褐色の液体として得た。

20

【0368】

ジベンジル 4-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニルホスフェート 8 の合成：

0.52 g (0.84 mmol) の 7 を 15 mL の無水エタノールに入れた攪拌溶液に、63 mg (1.27 mmol) の水和ヒドラジンを加え、混合物を 80℃で 30 分間攪拌した。この混合物を濃縮し、1:1 ヘキサン：酢酸エチルを用いてシリカゲルでクロマトグラフィにかけて、0.16 g の生成物 8 をオフホワイトの泡沫として得た。

30

【0369】

4-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ヒドロキシ-2-イソプロピルフェニルニ水素ホスフェート 9 の合成：

0.15 g (0.24 mmol) の 8 と 25 mg の Pd-C 触媒とを 20 mL の無水エタノールに入れた溶液を、圧力 1 atm で 2 時間、水素化条件下においた。触媒を濾別し、粗生成物をジエチルエーテル：エタノールの 98:2 混合物で再攪拌して、90 mg のホスフェート 9 をオフ白色の固体として得た。

40

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.16 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H),

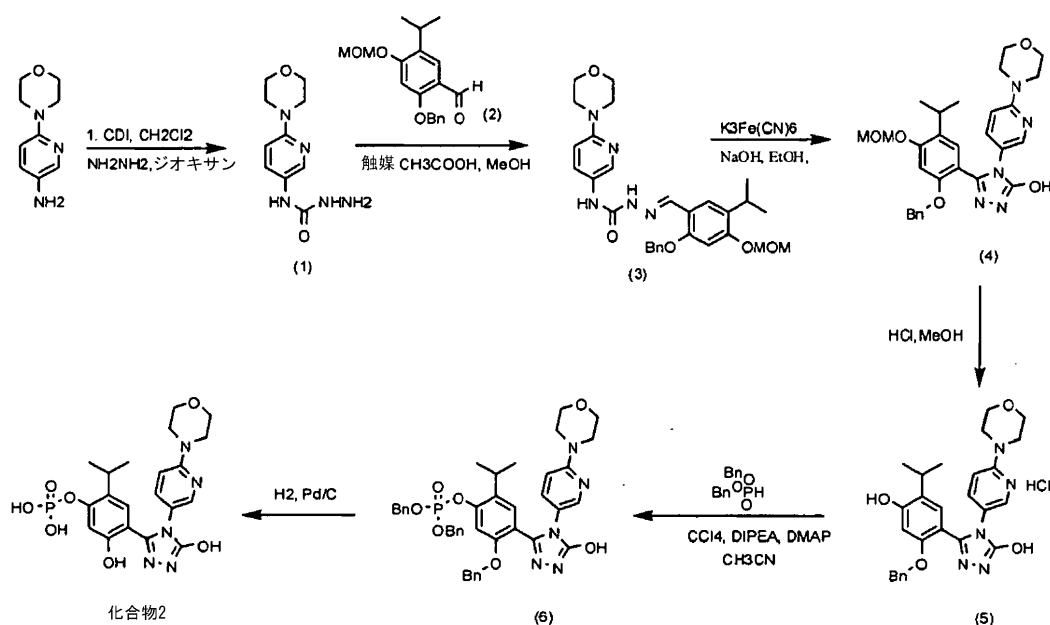
7.08 (s, 1H) 7.02 (s, 1H), 6.86 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H),

2.84-2.77 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.01 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)

ESMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$: 431.12; Found: 432.2 (M+1)

【0370】

実施例 2：5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素ホスフェート (化合物 2)



10

6-モルホリノピリジン-3-アミン (3.59 g、20 mmol) を 50 ml の CH₂Cl₂ に入れたものを、N, N'-カルボニルジイミダゾール (CDI) (4.0 g、25 mmol) を 100 ml の CH₂Cl₂ に入れた溶液に加え、この溶液を室温で 1 時間混合した。溶媒をロータリーエバポレータで除去し、残渣を 50 ml のジオキサンに溶解させ、ヒドラジン (6.5 ml、200 mmol、10 eq) にて室温から 45℃ で 1 時間処理した。反応混合物を EtOAc / 水性ワークアップを実施して、余分なヒドラジンを除去した。水溶液を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空内で水分を蒸発させて、N-(6-モルホリノピリジン-3-イル) ヒドラジンカルボキサミド (1) (3.32 g、70%) を淡い褐色の固体として得た。

20

【0371】

1.90 g (6.0 mmol) の 2-(ベンジルオキシ)-5-イソプロピル-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (2) を 40 ml のメタノールに入れた攪拌溶液に、1.43 g (6.0 mmol) のヒドラジド (1) と酢酸 (3 滴) とを加えた。得られた混合物を 60℃ で 1 時間加熱した後、冷却した。こうして得られた白色の沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄 (2 × 20 ml) し、2.88 g (90%) の (E)-2-(2-(ベンジルオキシ)-5-イソプロピル-4-(メトキシメトキシ)ベンジリデン)-N-(6-モルホリノピリジン-3-イル) ヒドラジンカルボキサミド (3) を白色の固体として得た。

30

【0372】

2.40 g (4.5 mmol) のベンジリデン-カルボキサミド (3) と 0.55 g (13.75 mmol) の NaOH とを 75 ml の EtOH に入れた溶液に、3.3 g (10.0 mmol) の K₃Fe(CN)₆ を一度に加えた。得られた混合物を 8 時間還流し、無機物を濾別した。濾液を濃縮し、35 mL の水を加え、2 N の HCl を用いて pH が 7~8 になるまで酸性化して、薄茶色の沈殿物を得た。これを濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。得られた粗固体をシリカゲルクロマトグラフィ (1:4 および 1:1 酢酸エチル / ヘキサンおよび酢酸エチルで溶出) で精製し、2.14 g (89%) の 5-(2-(ベンジルオキシ)-5-イソプロピル-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-オール (4) を白色の固体として得た。

40

【0373】

化合物 (4) (2.10 g、3.95 mmol) を MeOH (100 ml) に入れた溶液に HCl (2 ml、2 N) を加えた後、得られた混合物を 65℃ で 5 時間加熱し、冷却した。こうして得られた白色の沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄 (2 × 20 ml) して、

50

1. 53 g (74%) の 5-(2-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オール塩酸塩 (5) を得た。

【0374】

化合物 (5) (1.53 g, 2.9 mmol) を CH_3CN (25 ml) に入れた溶液に CCl_4 (2.41 ml, 25 mmol) を加えた後、0℃まで冷却した。その混合物に、まず N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.5 ml, 20 mmol)、続いて N, N-ジメチルアミノピリジン (85 mg, 0.7 mmol) を加え、1分後に垂リン酸ジベンジル (1.84 g, 7.0 mmol) を連続的に滴下して加えた。次に、反応混合物を 0℃で1時間攪拌した。反応終了時 (LC/MSで観察)、水 (40 ml) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出 (3×40 ml) した。混合有機相を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空内にて濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン-EtOAc 3:1) で精製し、ジベンジル 5-(ベンジルオキシ)-4-(5-ヒドロキシ-4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルホスフェート (6) と少量のジベンジル 5-(ベンジルオキシ)-4-(1-(ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル)-4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルホスフェートとの混合物 2.3 g を得た。

【0375】

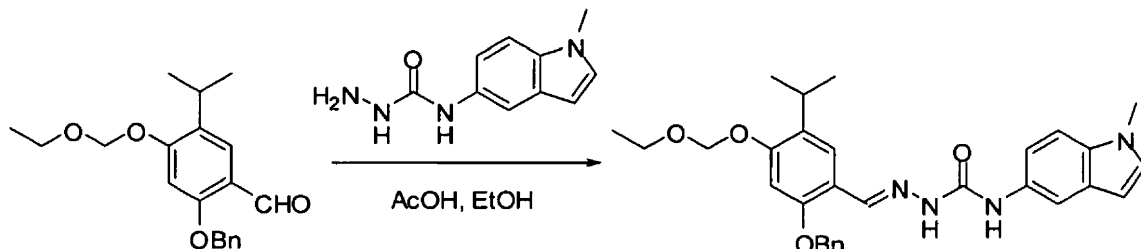
混合物 (6) (2.3 g) を MeOH (50 mL) 中にて Pd/C (10%、乾燥、200 mg) および H_2 バルーンを用いて 1 atm にて室温で2時間かけて水素化した。Pd/C をセライトパッドで濾別し、母液を濃縮して、化合物 2 を白色の固体 (1.13 g、81%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm), 11.89(s, 1H), 9.60(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.35(d, d $J=2.7$, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 3.67-3.64 (m, 4H), 3.43-3.40(m, 4H), 3.08-2.95(m, 1H), 1.04 (d, $J=6.9$ Hz, 6H);

ESMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$: 477.14; Found: 478.2 ($\text{M}+1$)⁺

【0376】

実施例 3: 5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-4-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素ホスフェート (化合物 3)



(E)-2-(2-(ベンジルオキシ)-4-(エトキシメトキシ)-5-イソプロピルベンジリデン)-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ヒドラジンカルボキサミド

アルデヒドをエタノールに入れた懸濁液に AcOH を加え、攪拌した。得られた混合物に、N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ヒドラジンカルボキサミドを室温にて数回に分けて加え、得られた混合物を 80℃で1時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、沈殿物を濾過し、エタノールおよびエーテルで洗浄し、乾燥させた。真空乾燥によって、生成物を得た。

【0377】

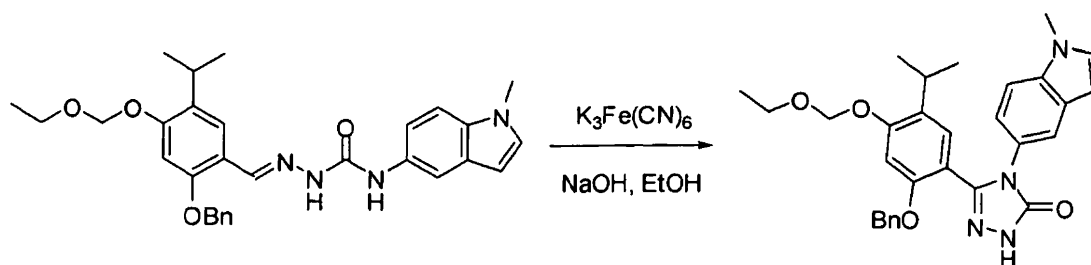
10

20

30

40

50



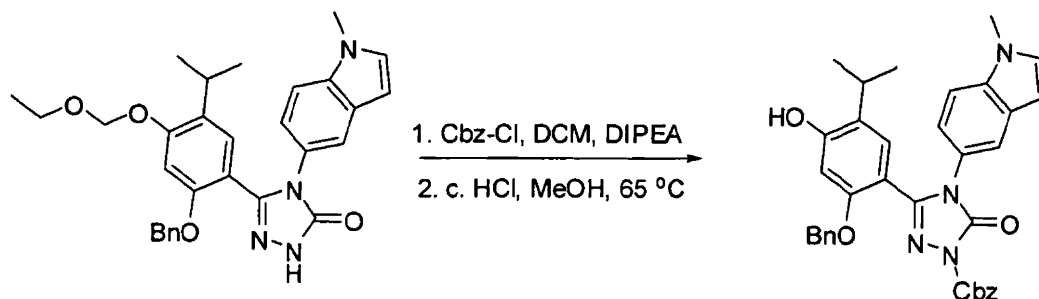
3-(2-(ベンジルオキシ)-4-(エトキシメトキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

10

(E)-2-(2-(ベンジルオキシ)-4-(エトキシメトキシ)-5-イソプロピルベンジリデン)-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ヒドラジンカルボキサミドをエタノールに入れた攪拌懸濁液にNaOHを加え、攪拌した。得られた混合物に、 $K_3Fe(CN)_6$ を一度に加え、得られた混合物を、TLCで確認して反応が終了するまで還流温度で攪拌した。混合物を冷却し、無機物を濾別した。残渣をEtOHで十分に洗浄し、濾液を回収した。混合濾液を濃縮し、粗混合物を水で洗浄し、EtOAcで抽出した。乾燥と濾過によって褐色の固体が得られ、これを濾過してエーテルで洗浄した。粗生成物をさらに精製することなく次の反応に供した。

【0378】

20



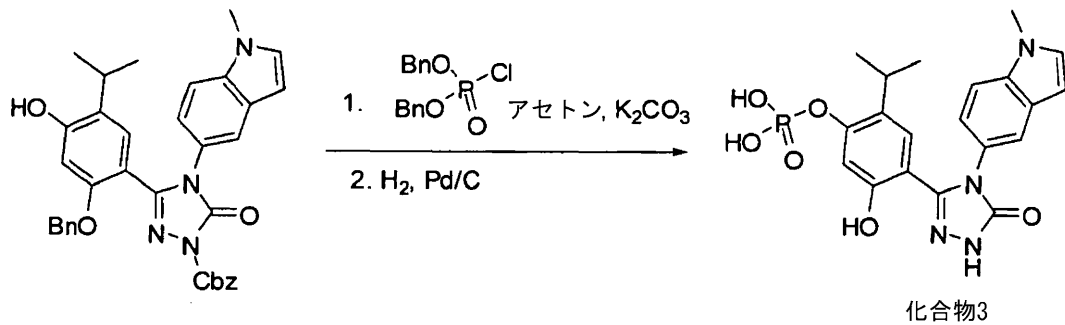
ベンジル 3-(2-(ベンジルオキシ)-4-(エトキシメトキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシレート

30

3-(2-(ベンジルオキシ)-4-(エトキシメトキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンとDIPEAとをジクロロメタンに入れた溶液に、Cbz-Clを加え、反応溶液を室温にて2時間攪拌した。水で洗浄し、ジクロロメタンで抽出し、溶媒を除去した。粗反応混合物について、さらに精製することなく次の反応に供した。反応混合物をメタノールで希釈し、濃HClで処理し、65℃まで加熱した。カラムクロマトグラムによって、所望のベンジル 3-(2-(ベンジルオキシ)-4-(エトキシメトキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシレートを得た。

40

【0379】



5-ヒドロキシ-2-イソプロピル-4-(4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素ホスフェート

10

ベンジル3-(2-(ベンジルオキシ)-4-(エトキシメトキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシレートと炭酸カリウムとをアセトンに入れた溶液に、クロリドリン酸ジベンジルを加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を除去した後、反応混合物をカラムクロマトグラフィで精製して、黄白色の油を得た。これを水素化して所望のものを得た。

【0380】

実施例A：Hsp90の阻害

20

Hsp90タンパク質は、Stressgenから得られる(カタログ番号SP-770)。アッセイ緩衝液：100mMのTris-HCl (pH 7.4)、20mMのKCl、6mMのMgCl₂。マラカイトグリーン(0.0812% w/v) (M9636)およびポリビニルアルコールUSP (2.32% w/v) (P1097)は、シグマ(Sigma)から得られる。Hsp90タンパク質のATPase活性の検討にはマラカイトグリーンアッセイ(方法の詳細についてはMethods Mol Med、2003、85:149を参照のこと)を使用する。簡単に説明すると、Hsp90タンパク質をアッセイ緩衝液(100mM Tris-HCl、pH 7.4、20mM KCl、6mM MgCl₂)に入れ、96ウェルのプレートで、ATP単独(陰性対照)またはゲルダナマイシン(陽性対照)の存在下または本発明の化合物の存在下で混合する。マラカイトグリーン試薬を反応物に加える。この混合物を37℃で4時間インキュベートし、クエン酸ナトリウム緩衝液(34% w/v クエン酸ナトリウム)を反応物に加える。吸光度620nmでELISAリーダーを用いてプレートを読み取る。

30

【0381】

実施例B：Hsp90活性を阻害することによるHsp90クライアントタンパク質の分解

A. 細胞および細胞培養

米国バージニア州にある米国微生物系統保存機関(American Type Culture Collection)から入手したヒトHer2高発現乳癌BT474 (HTB-20)、SK-BR-3 (HTB-30)およびMCF-7乳癌(HTB-22)を、4mM L-グルタミンおよび抗生物質(100IU/ml ペニシリンおよび100ug/ml ストレプトマイシン; ギブコビーアールエル(Gibco BRL))含有ダルベッコ変法イーグル培地で増殖させた。細胞の指数増殖を得るために、細胞をトリプシン処理し、計数し、細胞密度0.5×10⁶個/mlで3日ごとに定期的に播種した。実験はすべて、細胞継代後の1日目に実施した。

40

【0382】

B. 本発明の化合物での処理後の細胞におけるHer2の分解

1. 方法1

0.5μM、2μMまたは5μMの17AAG(陽性対照)または0.5μM、2μMまたは5μMの本発明の化合物を用いて、BT-474細胞をDMEM培地で一晩処理し

50

た。処理後、氷上で10分間の細胞溶解緩衝液（#9803、Cell Signaling Technology）のインキュベーションによって、各細胞質試料を 1×10^6 個の細胞から調製した。細胞質画分として用いられる、上記の手順で得られた上清をSDS-PAGE用に試料緩衝液と溶解させ、SDS-PAGEゲルに流し、セミドライトランスファーを用いてニトロセルロース膜にブロットする。0.5% Tween含有TBSに5%スキムミルクを入れたものを用いて室温にて1時間、ニトロセルロースへの非特異的結合をブロックした後、ハウスキーピング対照タンパク質としての抗-チューブリン（T9026、Sigma）および抗-Her2/ErB2 mAb（ウサギIgG、#2242、Cell Signaling）を用いてプローブした。HRP共役ヤギ抗ウサギIgG（H+L）およびHRP共役ウマ抗マウスIgG（H+L）を二次Ab（#7074、#7076、Cell Signaling）として使用し、LumiGLO試薬、20×ペルオキシド（#7003、Cell Signaling）を可視化用を使用した。化合物1～4を用いて得られた結果を表1にまとめておく。

【0383】

【表1】

化合物	IC50 データ (nM)
1	228
2	90
3	88
4	182

【0384】

表1から明らかなように、本発明の化合物で細胞を処理すると、Hsp90クライアントタンパク質であるHer2が分解される。0.5 μ Mの17AAGすなわち、陽性対照として用いる周知のHsp90阻害剤でも、Her2の部分的な分解が生じる（結果の表示をせず）。

【0385】

2. 方法2

MV-4-11細胞（20,000個/ウェル）を96ウェルのプレートで培養し、37℃で数時間維持する。さまざまな濃度の本発明の化合物または17AAG（陽性対照）で細胞を処理し、37℃で72時間インキュベートする。細胞の生存数をCell Counting Kit-8（同仁化学研究所、カタログ番号CK04）で測定した。

【0386】

C. 本発明の化合物で処理した細胞表面でのHer2の蛍光染色

本発明の化合物での処理後、細胞を $1 \times$ PBS/1% FBSで2回洗浄し、続いて抗-Her2-FITC（#340553、BD）で4℃にて30分間染色する。次に、細胞をFACS緩衝液中で3回洗浄した後、0.5mlの1%パラホルムアルデヒドで固定化する。FACSCaliburシステムでデータを得る。アイソタイプ対照対照を使用し、試料の非特異的染色を規定し、蛍光マーカーを設定する。試料ごとに合計10,000回のイベントを記録した。CellQuestソフトウェア（BD Biosciences）を用いてデータを分析する。

【0387】

D. アポトーシス解析

本発明の化合物での処理後、細胞を $1 \times$ PBS/1% FBSで1回洗浄し、続いてFITC共役アネキシンVおよびヨウ化プロピジウム（PI）（いずれもBD Biosciencesから入手）を用いて結合緩衝液で4℃にて30分間染色する。FACSCalibur（BD Biosciences）でフローサイトメトリー解析を実施し、試料ごとに合計10,000回のイベントを記録する。CellQuestソフトウェア（BD Biosciences）を用いてデータを分析する。対照の蛍光を差し引いた上で、相対蛍光を計算する。

【0388】

E. 本発明の化合物での処理後の細胞におけるc-Ki tの分解

本発明のH s p 9 0阻害剤によって誘発されるc-k i t分解の試験には、2つの白血病細胞株すなわち、H E L 9 2 . 1 . 7およびK a s u m i - 1を使用する。細胞（1ウェルあたり 3×10^5 個）を17AAG（0.5 μ M）または本発明の化合物で約18時間処理する。細胞を回収し、1200rpmで5分間遠心処理（S O R V A L L R T 6000D）する。上清を廃棄し、細胞を1×PBSで1回洗浄する。遠心処理後、100mlの1×PBS中、4℃にて1時間、F I T C共役c-k i t抗体（M B L I n t e r n a t i o n a l、カタログ番号K0105-4）で細胞を染色する。F A C S C a l l i b u r フローサイトメーター（B e c t o n D i c k n s o n）で試料を読み取って分析する。

10

【0389】

チロシンキナーゼ受容体およびH s p 9 0クライアントタンパク質の1つであるc-K i tを選択し、F A C Sベースの分解アッセイに使用する。本発明の化合物は、用量依存的にc-k i tの分解を誘発するものと思われる。本発明の化合物は、白血病、肥満細胞腫、小細胞肺癌、精巣癌、消化管のいくつかの癌（G I S Tを含む）および一部の中枢神経系の癌などのc-k i t関連腫瘍の治療に有効であると思われる。

【0390】

F A C S解析の結果については、ウェスタンブロット解析で確認することができる。

【0391】

20

F. 本発明の化合物での処理後の細胞におけるc-Me tの分解

本発明のH s p 9 0阻害剤が、いくつかのタイプの非小細胞肺癌において高レベルで発現されるH s p 9 0クライアントタンパク質であるc-Me tの分解を誘発する機能について検討することができる。N C I - H 1 9 9 3（A T C C、カタログ番号C R L - 5 9 0 9）を6ウェルのプレートに細胞数 5×10^5 個/ウェルで播種する。細胞を17AAG（100nMまたは400nM）または本発明の化合物（100nMまたは400nM）で処理し、処理の24時間後に細胞溶解物を調製する。同量のタンパク質をウェスタンブロット解析に使用する。本発明の化合物は、H s p 9 0を阻害することで、この細胞株でのc-Me tの分解を強力に誘発すると思われる。

【0392】

30

実施例C：ヌードマウス異種移植モデルでのヒト腫瘍細胞株M D A - M B - 4 3 5 Sにおける抗腫瘍活性

米国微生物系統保存機関（A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n）（M a n a s s u s , V i r g i n i a , U S A）からヒト腫瘍細胞株M D A - M B - 4 3 5 S（A T C C # H T B - 1 2 9 ; G . E l l i s o n ら、M o l . P a t h o l . 5 5 : 2 9 4 ~ 2 9 9 , 2 0 0 2）を入手する。50%のダルベッコ変法イーグル培地（高グルコース）、50%のR P M I 培地1640、10%のウシ胎仔血清（F B S）、1%の100×L-グルタミン、1%の100×ペニシリンーストレプトマイシン、1%の100×ピルビン酸ナトリウム、1%の100×MEM非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。F B SはS i g m a - A l d r i c h C o r p .（S t . L o u i s , M i s s o u r i , U S A）から入手し、他の試薬はいずれもI n v i t r o g e n C o r p .（C a r l s b a d , C a l i f o r n i a , U S A）から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約4~5×10⁶（6）個の細胞を37℃ですみやかに解凍し、成長培地50mlの入った175cm²容の組織培養フラスコに移した後、5%CO₂インキュベータにて37℃でインキュベートする。フラスコが90%コンフルエントになるまで、一般には5~7日間、2~3日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、90%コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水（P B S）10mlで洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで5mlの1×トリプシン-EDTA（I n v i t r o g e n）を加えて37℃でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地5mlを加えた後

40

50

、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地 10 ml に再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地 50 ml の入った 175 cm² 容のフラスコに、1 フラスコあたり約 $1 \sim 3 \times 10^6$ 個の細胞を播種し、5% CO₂ インキュベータにて 37℃ でインキュベートする。フラスコが 90% コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0393】

Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA) から、6～8 週齢のメスの Cr1:CD-1-nuBR (ヌード) マウスを入手する。動物をマイクロアイソレータにて 12 時間/12 時間の明暗周期で 1 ケージあたり 4～5 匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも 1 週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に 7 から 12 週齢の動物で研究を行う。腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、PBS 中で洗浄し、細胞数 50×10^6 個/ml の濃度で PBS に再懸濁させる。27 ゲージの注射針と 1 cc の注射器とを使用して、ヌードマウスの脂肪体 (corpus adiposum) に細胞懸濁液 0.1 ml を注射する。脂肪体 (corpus adiposum) とは、寛骨 (骨盤骨) と大腿骨 (大腿) との接合部の右腹部における腹側の腹部内臓にある脂肪体 (fat body) のことである。次に、容積が約 150 mm³ になるまで腫瘍をインビボで発達させるが、これには一般に移植から 2～3 週間を要する。腫瘍の幅 (W)、長さ (L)、厚さ (T) をノギスで測定し、以下の式 $V = 0.5326 \times (L \times W \times T)$ から腫瘍容積 (V) を計算する。動物を無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が同等になるようにする。

【0394】

超音波水浴中での超音波処理によって、適量の各化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させ、被験化合物のストック溶液を調製する。研究の開始時にストック溶液を調製し、-20℃ で保管し、投与用に毎日新しく希釈する。20% Cremophore RH40 (ポリオキシリル 40 硬化ヒマシ油; BASF Corp. (Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany)) の 80% D5W (5% デキストロース水溶液; Abbott Laboratories (North Chicago, Illinois, USA)) 溶液についても、まずは 100% Cremophore RH40 を透明な液体になるまで 50～60℃ で加熱し、100% D5W で 1:5 に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製する。この溶液を、使用するまで室温で最長 3 ヶ月間保管する。1 日投与量の製剤を調製するために、DMSO ストック溶液を 20% Cremophore RH40 で 1:10 に希釈する。投与用の最終製剤は、10% の DMSO、18% の Cremophore RH40、3.6% のデキストロース、68.4% の水、適量の被験物品を含有する。この溶液を体重 1 kg あたり 10 ml の量で 1 週間あたり 5 日間の計画 (月曜日から金曜日に投与し、土曜日と日曜日は投与せず) で 3 週間にわたって動物に腹腔内 (IP) 注射する。

【0395】

本発明の化合物を用いると、体重 1 kg あたり 100 mg の用量で Hsp90 阻害剤 17-AAG を用いる場合よりも、ヌードマウスでの MDA-MB-435S 細胞の増殖率の低下につながると思われる。

【0396】

実施例 D: ヌードマウス異種移植モデルにおけるヒト腫瘍細胞に対する抗腫瘍活性
ヌードマウス異種移植モデルにおける腫瘍細胞

理化学研究所の細胞バンク (日本の茨城県つくば市) からヒト扁平非小細胞肺癌細胞株 RERF-LC-AI (RCB0444; S. Kyoizumi ら, Cancer. Res. 45: 3274～3281, 1985) を入手する。50% のダルベッコ変法イーグル培地 (高グルコース)、50% の RPMI 培地 1640、10% のウシ胎仔血清 (FBS)、1% の 100×L-グルタミン、1% の 100×ペニシリン-ストレプトマイシン

、1%の100×ピルビン酸ナトリウム、1%の100×MEM非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。FBSは米国微生物系統保存機関 (American Type Culture Collection) (Manassas, Virginia, USA) から入手し、他の試薬はいずれも Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, USA) から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約4~5×10⁶個の細胞を37℃ですみやかに解凍し、成長培地50mlの入った175cm²容の組織培養フラスコに移した後、5%CO₂インキュベータにて37℃でインキュベートする。

【0397】

フラスコが90%コンフルエントになるまで、一般には5~7日間、2~3日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、90%コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 10mlで洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで5mlの1×トリプシン-EDTA (Invitrogen) を加えて37℃でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地5mlを加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地10mlに再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地50mlの入った175cm²容のフラスコに、1フラスコあたり約1~3×10⁶個の細胞を播種し、5%CO₂インキュベータにて37℃でインキュベートする。フラスコが90%コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0398】

Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA) から、7~8週齢のメスのCr1:CD-1-nuBR (ヌード) マウスを入手する。動物をマイクロアイソレータにて12時間/12時間の明暗周期で1ケージあたり4~5匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも1週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に8から12週齢の動物で研究を行う。RERF-LC-AI腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、PBS中で洗浄し、細胞数50×10⁶個/mlの濃度で、50%補充非補充RPMI培地1640および50%マトリゲル基底膜マトリクス (#354234; BD Biosciences (Bedford, Massachusetts, USA)) に再懸濁させる。27ゲージの注射針と1ccの注射器とを使用して、各ヌードマウスの側腹部に細胞懸濁液0.1mlを皮下注射する。腫瘍の幅 (W)、長さ (L)、厚さ (T) をノギスで測定し、以下の式 $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ から腫瘍容積 (V) を計算する。

【0399】

インビボにて継代したRERF-LC-AI腫瘍細胞 (RERF-LC-AI^{IVP}) を単離し、ヌードマウスの親細胞株よりも腫瘍移植率を改善する。容積が約250mm³になるまでRERF-LC-AI腫瘍をインビボで発達させるが、これには移植から約3週間を要する。CO₂窒息でマウスを安楽死させ、層流フード内でマウスの外皮を70%エタノールで殺菌した。無菌操作を利用し、腫瘍を切除し、50mlのPBS中で外科手術用のメスを用いてダイスカットする。55mlのWheaton Safe-Grind組織粉碎器 (カタログ番号62400-358; VWR International (West Chester, Pennsylvania, USA)) を用いて、乳棒を回転させずに上下に4~5回動かして、単一細胞懸濁液を調製する。この懸濁液を70μMのナイロン製セルストレーナで濾した後、遠心処理して細胞をペレット化する。得られるペレットを0.1MのNH₄Clに再懸濁させ、混入している赤血球を溶解した上で、すみやかに遠心処理して細胞をペレット化する。この細胞ペレットを成長培地に再懸濁させ、成長培地50mlの入った175cm²容のフラスコに、フラスコ1本あたり1~3腫瘍またはフラスコ1本あたり細胞約10×10⁶個の密度で播種する。5%CO₂インキュベータにて37℃で一晩インキュベーションした後、PBSで2回すすいで非接

10

20

30

40

50

着細胞を除去し、続いて培養に新鮮な成長培地を供給する。フラスコが90%コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0400】

次に、上記のようにしてRERF-LC-AI^{I V P}細胞を移植し、大部分が平均腫瘍容積100~200mm³に達するまで腫瘍をインビボで発達させるが、これには一般に移植から2~3週間を要する。長円形の腫瘍または極めて小さいもしくは大きい腫瘍のある動物を除外し、増殖率が一貫していた腫瘍のある動物だけを研究用を選択する。動物を無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が同等になるようにする。

【0401】

HSP90阻害剤である17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-AG)を、陽性対照として利用することができる(Albany Molecular Research (Albany, New York, USA))。超音波水浴中での超音波処理によって、適量の各化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、被験化合物のストック溶液を調製する。ストック溶液を毎週調製し、-20℃で保管し、投与用に毎日新しく希釈する。20% Cremophore RH40(ポリオキシル40硬化ヒマシ油; BASF Corp. (Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany))の80%D5W(5%デキストロース水溶液; Abbott Laboratories (North Chicago, Illinois, USA))溶液についても、まずは100% Cremophore RH40を透明な液体になるまで50~60℃で加熱し、100%D5Wで1:5に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製する。この溶液を、使用するまで室温で最長3ヶ月間保管する。1日投与量の製剤を調製するために、DMSOストック溶液を20% Cremophore RH40で1:10に希釈する。投与用の最終製剤は、10%のDMSO、18%のCremophore RH40、3.6%のデキストロース、68.4%の水、適量の被験物品を含有する。この溶液を体重1kgあたり10mlの量で1週間あたり5日間の計画(月曜日、火曜日、水曜日、木曜日、金曜日に投与し、土曜日と日曜日は投与せず)で合計15用量、動物に腹腔内(i.p.)注射する。

【0402】

本発明の化合物で処理すると、ヌードマウスでのRERF-LC-AI^{I V P}ヒト肺腫瘍細胞の増殖率の低下につながると思われる。

【0403】

実施例E:ヌードマウス腫瘍モデルにおける壊死

米国微生物系統保存機関(American Type Culture Collection)(ATCC; Manassas, Virginia, USA)からマウス乳癌細胞株であるEMT6(ATCC#CRL-2755)を入手する。50%のダルベッコ変法イーグル培地(高グルコース)、50%のRPMI培地1640、10%のウシ胎仔血清(FBS)、1%の100×L-グルタミン、1%の100×ペニシリン-ストレプトマイシン、1%の100×ピルビン酸ナトリウム、1%の100×MEM非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。FBSはATCCから入手し、他の試薬はいずれもInvitrogen Corp. (Carlsbad, California, USA)から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約4~5×10⁶(6)個の細胞を37℃ですみやかに解凍し、成長培地50mlの入った175cm²容の組織培養フラスコに移した後、5%CO₂インキュベータにて37℃でインキュベートする。フラスコが90%コンフルエントになるまで、一般には5~7日間、2~3日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、90%コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)10mlで洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで5mlの1×トリプシン-EDTA(Invitrogen)を加えて37℃でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地5mlを加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、

10

20

30

40

50

細胞ペレットを成長培地 10 ml に再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地 50 ml の入った 175 cm² 容のフラスコに、1 フラスコあたり約 1～3×10⁶ (6) 個の細胞を播種し、5% CO₂ インキュベータにて 37℃ でインキュベートする。フラスコが 90% コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0404】

Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA) から、7～8 週齢のメスの Cr1:CD-1-nuBR (ヌード) マウスを入手する。動物をマイクロアイソレータにて 12 時間/12 時間の明暗周期で 1 ケージあたり 4～5 匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも 1 週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に 8 から 10 週齢の動物で研究を行う。EMT6 腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、PBS 中で洗浄し、細胞数 10×10⁶ (6) 個/ml の濃度で PBS に再懸濁させる。27 ゲージの注射針と 1 cc の注射器とを使用して、各ヌードマウスの側腹部に細胞懸濁液 0.1 ml を皮下注射する。

10

【0405】

次に、大部分が腫瘍容積 75～125 mm³ に達するまで腫瘍をインビボで発達させるが、これには一般に移植から 1 週間を要する。長円形の腫瘍、極めて小さい腫瘍または大きい腫瘍のある動物を除外し、増殖率が一貫していた腫瘍のある動物だけを研究用に選択する。腫瘍の幅 (W)、長さ (L)、厚さ (T) をノギスで測定し、以下の式 $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ から腫瘍容積 (V) を計算する。動物を無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が約 100 mm³ になるようにする。

20

【0406】

本発明の化合物を DRD 中で配合するために、超音波水浴中での超音波処理によって、適量の化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させ、被験物品のストック溶液を調製する。20% Cremophore RH40 (ポリオキシル 40 硬化ヒマシ油; BASF Corp. (Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany)) を 5% デキストロース水溶液 (Abbott Laboratories (North Chicago, Illinois, USA)) に入れた溶液についても、まずは 100% Cremophore RH40 を透明な液体になるまで 50～60℃ で加熱し、100% D5W で 1:5 に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製する。この溶液を、使用するまで室温で最長 3 ヶ月間保管する。投与用の DRD 製剤を調製するために、DMSO ストック溶液を 20% Cremophore RH40 で 1:10 に希釈する。投与用の最終 DRD 製剤は、10% の DMSO、18% の Cremophore RH40、3.6% のデキストロース、68.4% の水、適量の被験物品を含有する。

30

【0407】

腫瘍のある動物に、DRD 溶媒剤または DRD 中に配合した本発明の化合物のいずれかを、体重 1 kg あたり 10 mL の量で単回急速静注 (i.v.) する。次に、薬剤処理の 4～24 時間後、腫瘍を切除し、半分に切り、10% 中性緩衝ホルマリンで一晩固定する。各腫瘍を、切断面をブロックの下に向けてパラフィンに包埋し、完全な切片が得られるまで粗くカットする。各腫瘍から、5 μM の連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色する。10×10 平方の目盛り付きレンズを用いる光学顕微鏡法を利用して、スライドを手作業で評価する。壊死を含む正方形のマスの総数と、生存可能な腫瘍細胞を含む正方形のマスの総数とを点数化し、200 倍にして腫瘍壊死の割合を定量する。

40

【0408】

本発明の化合物を用いると、溶媒剤で処理した腫瘍で観察されるベースラインの壊死に対して、EMT6 腫瘍の中心で壊死組織が増えると思われる。血管標的の作用機序で想定されるように、短時間で壊死が開始されるのは、腫瘍への血流が失われて低酸素および腫瘍細胞死が生じることと一致する。

50

【0409】

実施例F：ヌードマウス腫瘍モデルにおける脈管破壊活性

米国微生物系統保存機関 (American Type Culture Collection) (ATCC; Manassas, Virginia, USA) から、マウス乳癌細胞株である EMT6 (ATCC#CRL-2755) を入手する。50%のダルベッコ変法イーグル培地 (高グルコース)、50%のRPMI培地1640、10%のウシ胎仔血清 (FBS)、1%の100×L-グルタミン、1%の100×ペニシリン-ストレプトマイシン、1%の100×ピルビン酸ナトリウム、1%の100×MEM非必須アミノ酸から調製した成長培地細胞株を培養する。FBSはATCCから入手し、他の試薬はいずれも Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, USA) から入手する。液体窒素中にて冷凍保存した約 $4 \sim 5 \times 10^6$ 個の細胞を 37°C ですみやかに解凍し、成長培地 50 mL の入った 175 cm^2 容の組織培養フラスコに移した後、5% CO_2 インキュベータにて 37°C でインキュベートする。フラスコが90%コンフルエントになるまで、一般には5~7日間、2~3日ごとに成長培地を交換する。細胞株を継代して増殖させるために、90%コンフルエントなフラスコを室温のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 10 mL で洗浄し、細胞がフラスコの表面から剥がれるまで 5 mL の1×トリプシン-EDTA (Invitrogen) を加えて 37°C でインキュベートすることで、細胞を分離する。トリプシンを不活性化するために、成長培地 5 mL を加えた後、フラスコの内容物を遠心処理して細胞をペレット化する。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地 10 mL に再懸濁させ、血球計数器を用いて細胞数を判定する。成長培地 50 mL の入った 175 cm^2 容のフラスコに、1フラスコあたり約 $1 \sim 3 \times 10^6$ 個の細胞を播種し、5% CO_2 インキュベータにて 37°C でインキュベートする。フラスコが90%コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返す。

【0410】

Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA) から、7~8週齢のメスの Crl:CD-1-nuBR (ヌード) マウスを入手する。動物をマイクロアイソレータにて12時間/12時間の明暗周期で1ケージあたり4~5匹ずつ飼育し、使用前に少なくとも1週間は馴化させ、通常の飼料を自由に与える。移植時に8から10週齢の動物で研究を行う。EMT6腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、上記のように細胞をトリプシン処理し、PBS中で洗浄し、細胞数 10×10^6 個/mLの濃度でPBSに再懸濁させる。27ゲージの注射針と1ccの注射器とを使用して、各ヌードマウスの側腹部に細胞懸濁液 0.1 mL を皮下注射する。

【0411】

エバンスブルー色素アッセイのために、(腫瘍壊死の度合いを最小限に抑える目的で) 大部分が腫瘍容積 $40 \sim 90\text{ mm}^3$ に達するまで腫瘍をインビボで発達させるが、これには一般に移植から4~6日間を要する。目視で壊死している腫瘍、長円形の腫瘍、極めて小さい腫瘍または極めて大きい腫瘍のある動物を除外し、増殖率が一貫していた腫瘍のある動物だけを使用するよう選択する。腫瘍の幅 (W)、長さ (L)、厚さ (T) をノギスで測定し、以下の式 $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ から腫瘍容積 (V) を計算する。動物を無作為に処理群に分け、エバンスブルー色素アッセイのために、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が約 125 mm^3 または約 55 mm^3 になるようにする。

【0412】

投薬用に本発明の化合物を配合するために、適量の化合物を5%デキストロス水溶液 (D5W; Abbott Laboratories (North Chicago, Illinois, USA)) に溶解させる。溶媒剤処理した動物にD5Wを投与する。

【0413】

エバンスブルー色素アッセイを実施するために、腫瘍のある動物に0時間の時点で溶媒剤または被験物品を投与した後、100 μL の1% (w/v) エバンスブルー色素 (Si

10

20

30

40

50

gma #E-2129; St. Louis, Missouri, USA) の0.9% NaCl 溶液を+1時間の時点でi. v. 注射する。+4時間で腫瘍を切除し、秤量し、60℃にて16時間、50μLの1N KOH中でのインキュベーションによって組織を分離する。色素を抽出するために、0.6Nのリン酸125μLとアセトン325μLとを加え、試料を強くボルテックスした後、3000RPMで15分間マイクロ遠心処理して、細胞片をペレット化する。続いて、Triad分光光度計(Dynex Technologies (Chantilly, Virginia, USA))にて620nmで上清の200μLの光学的吸光度を測定する。色素を注射していない溶媒剤で処理した動物または被験物品で処理した動物の同様の大きさの群から得たバックグラウンドOD₆₂₀値をバックグラウンドとして差し引く。次に、OD₆₂₀値を腫瘍の重量について正規化し、溶媒剤処理腫瘍に対する色素取り込み量を計算する。

10

【0414】

本発明の化合物の脈管破壊活性について検討するために、腫瘍血液量の測定値としてエバンスブルー色素アッセイを利用する(Graffら、Eur J Cancer 36:1433~1440、2000)。エバンスブルー色素は、色素のスルホン酸基とアルブミンのリシン残基の末端カチオン性窒素との静電相互作用によって、血清アルブミンとの複合体を形成する。この色素は、主に維管束組織外への拡散によって極めてゆっくりと循環系を離れるが、依然としてアルブミンと結合したままである。腫瘍に取り込まれたアルブミン-色素複合体は、非壊死組織の細胞外の空間にあり、細胞内取り込みおよび壊死領域への取り込みは無視できる。腫瘍に存在する色素の量が腫瘍血流量と微小血管での浸透性を示す測定値となる。本発明の化合物を用いると、溶媒剤で処理した動物に比して腫瘍の色素取り込み量が実質的に低下すると思われる。このような腫瘍への色素浸透の減少は、腫瘍脈管構造の遮断によって腫瘍への血流が失われたことと整合し、脈管破壊の作用機序とも整合する。

20

【0415】

実施例G：ヒトPBMCにおける炎症性サイトカイン生成の阻害

フィコール400およびジアトリゾ酸ナトリウム(密度1.077g/ml)溶液を用いてヒトPBMCを単離し、RosetteSep (StemCell Technologies)で精製する。PBMCをヒトIFN-γ(800U/ml、Pierce Biotechnology #R-IFNG-50)で準備刺激し、培養液(RPMI 1640、10% FBS、1% Pen/Strep)を用いて0.5×10⁶/100μL/ウェルで96ウェルのU底プレートに播種し、37℃で一晩インキュベートする。次に、細胞を1μg/mlのLPS(リポ多糖、シグマ(Sigma) #L2654-1MG)または0.025%のSAC(黄色ブドウ球菌Cowan、Calbiochem-Novabiochem Corp. #507858)で刺激し、最終DMSO濃度を0.5%未満として異なる濃度の被験化合物で16~18時間処理する。約180μl/ウェルの上清を回収し、ELISAキットまたはBio-plex (Bio-Rad)を用いて測定して、サイトカイン生成レベルを判断する。細胞計数キット-8(同仁化学研究所(Dojindo Molecular Technologies, Inc.))を用いて細胞の生存を判断する。本発明の化合物は、炎症促進性サイトカインの生成を広く阻害するものと思われる。

30

40

【0416】

実施例H：ラットおよびヒトPBMCにおける糖質コルチコイド受容体レベルの抑制
細胞調製：

健康なヒトの志願者とオスのSDラットから全血試料を採取し、以下の手順でPBMCをすみやかに単離する。全血5mlを同容量の滅菌1×PBSで希釈する。希釈血液を、フィコラーパークプラス(Ficoll-paque plus)密度勾配溶液5mlを含有する底層を乱さないようにしながら滅菌遠心管に慎重に重層する。層状の血液を1500×gで30分間、室温にて遠心処理する。PBMCを含有する中央の薄い層を慎重に除去し、別の滅菌遠心管に移し、PBSで2回洗浄してパーコールを除去する。ラット

50

およびヒトの単離PBMCを10%ウシ胎仔血清/DMEMにて培養する。

【0417】

処理：

ラットおよびヒトのPBMCを、濃度0、1、5、25または100nM(DMSO中)で16時間、DMSO(対照)、本発明の化合物または17-DMAGで処理する。次に、細胞を回収し、氷冷PBS中ですすぎ、さらに分析するまで液体窒素中で保管する。

【0418】

イムノブロット

ウェスタン細胞溶解緩衝液(10mmol/L HEPES、42mmol/L KCl、5mmol/L MgCl₂、0.1mmol/L EDTA、0.1mmol/L EGTA、1mmol/L DTT、1%トリトンX-100、Pierce(Rockford, IL)から入手した1×プロテアーゼ阻害剤カクテルを新たに補充)でPBMCを調製する。ライセートタンパク質濃度をビシンニン酸アッセイ(Pierce)で定量し、正規化する。等量のタンパク質を10%NuPAGEビスートリスゲル(Invitrogen)にロードし、続いてポリビニリデンジフルオリド膜に移す。この膜をTBST中5%乳でブロックする。Santa Cruz Biotechnology, Inc.から入手した糖質コルチコイド受容体の一次抗体を加え、振盪しながら室温で1時間インキュベートする。静かに振盪しながら4℃で一晩のインキュベーションのために二次抗体を加える前に、ブロットをTBST中で十分に洗浄する。ブロットを再度十分に洗浄し、SuperSignal West Femto基質(Pierce)で発達させる。イムノブロット解析を実施し、Bio-Radから入手したQuantity Oneソフトウェアで総GRレベルを測定する。

【0419】

実施例I：ヒトPBMCおよび腎細胞ならびに、いくつかのヒト癌細胞株における糖質コルチコイド受容体レベルの抑制

細胞調製：

正常なヒト腎近位尿細管上皮細胞ならびに、MV-4-11、Kasumi-1およびHelaの腫瘍細胞株を、それぞれCambrex Bioproductsおよび米国微生物系統保存機関(American Type Culture Collection)から入手する。10%ウシ胎仔血清/DMEMを用いて細胞を培養する。

【0420】

実施例Hで説明したようにして、健康なヒトの志願者の全血試料を採取し、すみやかにPBMCを単離する。単離したヒトPBMCを10%ウシ胎仔血清/DMEM中にて培養する。

【0421】

処理：

ヒトPBMC、kasumi-1、Mv-4-11、Helaおよびヒト腎近位尿細管上皮細胞を、濃度0、5、25または100nM(DMSO中)で16時間、DMSO(対照)、本発明の化合物、17-DMAGで処理する。次に、細胞を回収し、氷冷PBS中ですすぎ、さらに分析するまで液体窒素中で保管する。

【0422】

イムノブロット

ウェスタン細胞溶解緩衝液(10mmol/L HEPES、42mmol/L KCl、5mmol/L MgCl₂、0.1mmol/L EDTA、0.1mmol/L EGTA、1mmol/L DTT、1%トリトンX-100、Pierce(Rockford, IL)から入手した1×プロテアーゼ阻害剤カクテルを新たに補充)で、PBMC、腎および腫瘍細胞ペレットを作製する。ライセートタンパク質濃度をビシンニン酸アッセイ(Pierce)で定量し、正規化する。等量のタンパク質を10%NuPAGEビスートリスゲル(Invitrogen)にロードし、続いてポリビニリデンジフルオリド膜に移す。この膜をTBST中5%乳でブロックする。Santa Cruz

Biotechnology, Inc. から入手した糖質コルチコイド受容体の一次抗体を加え、振盪しながら室温で1時間インキュベートする。静かに振盪しながら4℃で一晩のインキュベーションのために二次抗体を加える前に、ブロットをTBST中で十分に洗浄する。ブロットを再度十分に洗浄し、SuperSignal West Femto基質(Pierce)で発達させる。本発明の化合物は、正常なPBMCおよび腎細胞のみならず癌細胞でも糖質コルチコイド受容体の発現を抑制すると思われる。

【0423】

実施例J：インビボでの糖質コルチコイド受容体レベルの抑制

オスのスプラッグ・ドーリー(SD)ラットの成体を各群5匹ずつとして、表5に示す処置を受ける5つの試験群に無作為に割り当てる。

【0424】

【表5】

処置群	処置内容
G1	5 mL/kg のビヒクル(5% DMSO/ 13.5%Cr-RH40/ D5W)
G2	6 mg/kg の17-DMAG
G3	5 mg/kg のパクリタキセル
G4	80 mg/kg の本発明の化合物
G5	50 mg/kg の本発明の化合物

【0425】

4日間にわたって毎日、被験化合物を尾静脈に静脈内投与する。試験日にあたる5日目に、すべてのラットを屠殺する。1匹あたり約1~2 mLの血液試料を採取する。次に、この血液試料をPBMC単離のためにグループとして一緒にまとめる。PBMCを単離し、糖質コルチコイド受容体を認識する抗体を用いるイムノブロットを実施例HおよびIで説明したようにして作製する。

【0426】

実施例K：トポイソメラーゼIIの阻害

本発明の化合物がトポイソメラーゼIIの阻害する機能について、kDNA脱連環アッセイ(TopoGEN, Inc. (Port Orange, FL))で検討する。基質kDNAを化合物(10、100または500 μM)と混合し、37℃で30分間インキュベートする。1/5容量の停止バッファを用いて反応を停止させる。反応物20 μlを1%アガロースゲルにロードする。化合物によるkDNA脱連環の画像をKodak Image Station 440で撮影する。

【0427】

本明細書にて引用した刊行物、特許出願、特許および他の文献についてはいずれも、その内容全体をここに援用する。矛盾が生じた場合は、定義を含めて本明細書が優先する。また、材料、方法および実施例は一例にすぎず、限定を意図したものではない。

【0428】

実施例L：化合物#3がSCIDマウス異種移植片モデルでヒトおよびイヌの腫瘍細胞に対して抗腫瘍活性を示す

ヒト多発性骨髄腫細胞系RPMI 8226(ATCC #CCL-155)と、イヌ骨肉腫細胞系D-17(ATCC #CCL-183)を、American Type Culture Collection(ATCC; Manassas, Virginia, USA)から得た。RPMI培地1640(4.5 g/Lブドウ糖)、10%ウシ胎仔血清(FBS)、10 mM HEPES、1%100Xペニシリンーストレプトマイ

10

20

30

40

50

シン、1%100Xピルビン酸ナトリウム、1%100X MEM非必須アミノ酸を用いて調製した成長培地で細胞を培養した。FBSについてはATCCから入手し、残りの試薬はすべてInvitrogen Corp. (Carlsbad, California, USA) から入手した。液体窒素中で凍結保存した細胞を37℃ですみやかに解凍し、成長培地の入った組織培養フラスコに移した後、5%CO₂ インキュベータにて37℃でインキュベートした。RPMI 8226細胞系を増殖させるために、2～3日ごとに成長培地を交換し、3～5日ごとに培養物を1:3から1:5に継代した。175cm²容のフラスコが総細胞数20～40×10⁶(6)前後に達したら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返した。D-17細胞系を増殖させるために、175cm²容のフラスコが75%コンフルエントに達したら培養物を2日ごとに1:4に分けた。D-17培養物を室温のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)10mLで洗浄して継代した後、5mLの1×トリプシン-EDTAを加えて細胞がフラスコ表面から剥がれるまで37℃でインキュベートして、細胞を解離させた。トリプシンを不活性化するために、成長培地5mLを加え、続いてフラスコ内容物を遠心処理して細胞をペレット化した。上清を吸引し、細胞ペレットを成長培地10mLに再懸濁させ、血球計数器で細胞数を求めた。成長培地50mLの入った175cm²容のフラスコに細胞を播種し、5%CO₂ インキュベータにて37℃でインキュベートした。フラスコが75%コンフルエンスに至ったら、マウスに移植できるだけの十分な細胞が得られるまで上記の継代プロセスを繰り返した。

10

【0429】

20

7～8週齢のメスのCB17/Icr-Prkdc^{scid}/Cr1(SCID)マウスをCharles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA) から入手した。マウスをマイクロアイソレータにて12時間/12時間の明/暗サイクルで1ケージあたり4～5匹ずつ収容し、使用前に少なくとも1週間かけて馴化させ、通常の飼料を不断給餌した。移植時にマウスは8～9週齢であった。RPMI 8226およびD-17腫瘍細胞をSCIDマウスに移植するために、細胞を上記したようにして回収し、PBS中にて洗浄し、5×10⁶(7)細胞/mLの濃度で50%非添加培地および50%Matrigel Basement Membrane Matrix (#354234; BD Biosciences; Bedford, Massachusetts, USA) に再懸濁させた。27ゲージの注射針と1ccの注射器を使用して、細胞懸濁液0.1mL中に細胞5×10⁶(6)個のRPMI 8226またはD-17をSCIDマウスの脇腹に皮下注射した。

30

【0430】

次に、大部分が腫瘍容積75～250mm³に達するまで腫瘍をインビボで成長させるが、これには一般にRPMI 8226モデルの場合で移植から約4週間、D-17モデルでは約9週を要する。長円形の腫瘍、極めて小さい腫瘍または大きい腫瘍のあるマウスを除外し、増殖率が一貫していた腫瘍のあるマウスだけを研究用に選択した。腫瘍の幅(W)、長さ(L)、厚さ(T)をノギスで測定し、以下の式 $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ から腫瘍容積(V)を計算した。マウスを無作為に処理群に分け、投薬の開始時に各群の平均腫瘍容積が同等になるようにした。有効性を示す尺度としての%T/C値を以下のようにして求めた。

40

(i) $\Delta T > 0$ の場合: $\%T/C = (\Delta T / \Delta C) \times 100$

(ii) $\Delta T < 0$ の場合: $\%T/C = (\Delta T / T_0) \times 100$

(iii) ΔT = 投薬開始時と研究終了時との間の平均腫瘍容積の変化

(iv) ΔC = 投薬開始時と研究終了時との間の平均腫瘍容積の変化

(v) T_0 = 投薬開始時の平均腫瘍容積

【0431】

化合物#3をDRDで製剤化するために、超音波水浴中での超音波処理によって、適量の化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、被験物品のストック溶液を調製した。ストック溶液を毎週調製し、-20℃で保管し、投与用に毎日新しく希釈した。

50

20%クレモフォルRH40（ポリオキシル40硬化ヒマシ油；BASF Corp.（Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany））を5%デキストロース水溶液（Abbott Laboratories（North Chicago, Illinois, USA））に入れた溶液についても、まずは100%クレモフォルRH40を透明な液体になるまで50～60℃で加熱し、100%D5Wで1：5に希釈し、透明になるまでもう一度再加熱した後、十分に混合して調製した。この溶液は、使用するまで室温で最長3か月間保管可能である。連日投与用のDRD製剤を調製するために、DMSOストック溶液を20%クレモフォルRH40で1：10に希釈した。投与用の最終的なDRD製剤は、DMSOが10%、クレモフォルRH40が18%、デキストロース3.6%、水68.4%、適量の被験物品を含有するものであった。この製剤を体重1kgあたり10mLの量で1週間に1日または1週間に3日（月曜日、水曜日、金曜日）、マウスに静脈内（i.v.）注射した。

10

【0432】

図1は、化合物#3がヒト多発性骨髄腫の腫瘍細胞系RPMI 8226のインビボ成長率に対しておよぼす影響を判断するSCIDマウス異種移植研究の平均腫瘍容積を移植後の日数の関数として示すプロットである。プロットから明らかなように、体重1kgあたり100mgの用量の化合物#3で処理すると、腫瘍の成長が実質的に阻害され、46日目に%T/C値15が観察された。顕在的な毒性は観察されず、46日目における平均体重の変化は、ビヒクル処理群が2.6%（±3.6SEM）であったのに対し、100mg/kgの化合物#3で処理した群では研究開始時の2.1%（±0.9SEM）であった。

20

【0433】

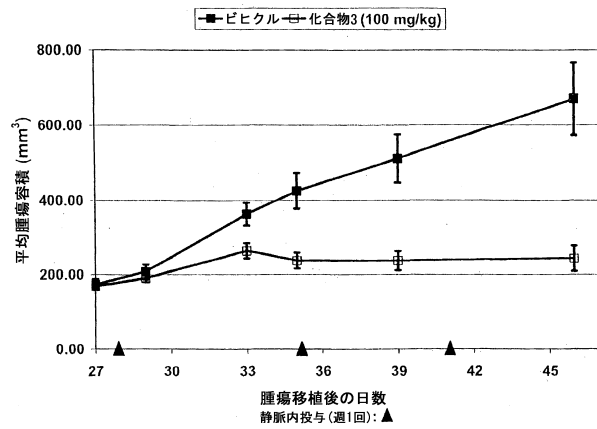
図2は、化合物#3がイヌ骨肉腫の腫瘍細胞系D17のインビボ成長率に対しておよぼす影響を判断するためのSCIDマウス異種移植研究の平均腫瘍容積を移植後の日数の関数として示すプロットである。プロットから明らかなように、体重1kgあたり61mgの用量の化合物#3で処理すると、腫瘍の成長が実質的に阻害され、83日目に%T/C値6が観察された。顕在的な毒性は観察されず、83日目における平均体重の変化は、ビヒクル処理群が0.4%（±1.0SEM）であったのに対し、61mg/kgの化合物#3で処理した群では研究開始時の-0.2%（±1.9SEM）であった。

【0434】

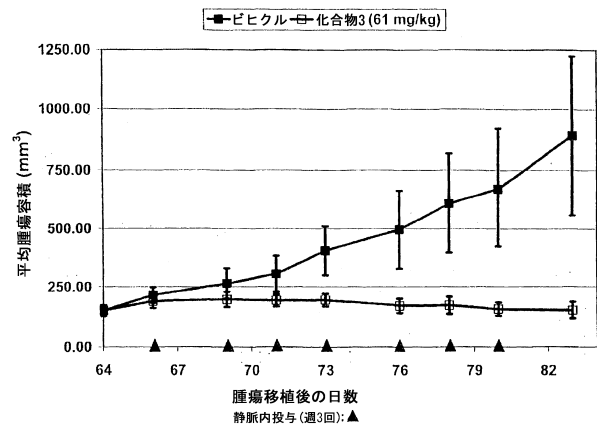
30

以上、本発明の好ましい実施形態を参照して本発明について示し、説明してきたが、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲を逸脱することなく形態および詳細に対してさまざまな変更をほどこし得ることは、当業者であれば理解できよう。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04	

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 イン ウェイウェン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 グロトン ベイベリー ロード 3 1

(72)発明者 サン リジュン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ハーバード デポ ロード 1 4 8

(72)発明者 古屋 圭三

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 チェスナット ヒル ボナード ロード 2 3 4

(72)発明者 チマナマダ ディネシ ユー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ワルサム リバティー ストリート 2 6 - ビー

(72)発明者 チャン シジー

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ナシュア ロコ ドライブ 2 7

(72)発明者 パーゼウロカ テレサ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 テウクスベリー メリマック メドウズ レーン 2 3

(72)発明者 リ ハオ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブルックライン パーク ストリート 7 3 ナンバー
6

審査官 上村 直子

(56)参考文献 国際公開第2006/055760 (WO, A1)

国際公開第2006/087077 (WO, A2)

国際公開第2006/095783 (WO, A1)

国際公開第2007/021877 (WO, A1)

特表2010-516639 (JP, A)

国際公開第2007/014198 (WO, A1)

特開平03-151397 (JP, A)

特表2007-505949 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)