

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-527915

(P2010-527915A)

(43) 公表日 平成22年8月19日 (2010.8.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 211/46 (2006.01)</b>	C O 7 D 211/46	2 G O 4 5
<b>C 1 2 N 15/09 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/00 A	4 B O 2 4
<b>A 6 1 K 31/166 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/166	4 B O 6 3
<b>C O 7 D 401/06 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/06 C S P	4 B O 6 5
<b>A 6 1 K 31/454 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/454	4 C O 5 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 88 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-506273 (P2010-506273)	(71) 出願人	501128379
(86) (22) 出願日	平成20年4月25日 (2008.4.25)		アバロン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月19日 (2009.11.19)		アメリカ合衆国, 20876 メリーランド, ジャーマンタウン, セネカ メドーズ
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/005331		パークウェイ 20358
(87) 国際公開番号	W02008/133975	(74) 代理人	100066061
(87) 国際公開日	平成20年11月6日 (2008.11.6)		弁理士 丹羽 宏之
(31) 優先権主張番号	60/926,289	(74) 代理人	100143340
(32) 優先日	平成19年4月26日 (2007.4.26)		弁理士 西尾 美良
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	オーラー, ノーマン, イー.
			アメリカ合衆国, 21754 メリーランド, アイジャムスビル, ファイア タワー
			ロード 10001
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 多重環化合物及びその用途

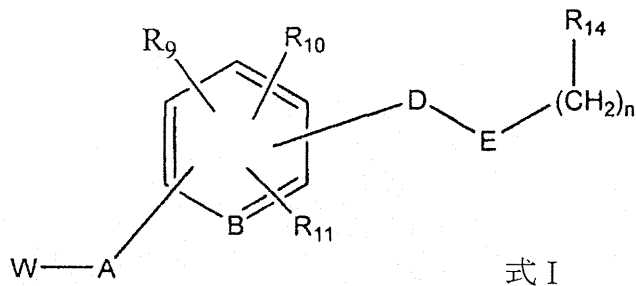
## (57) 【要約】

ヒドロキシベンゼン成分、及び同様な複素環構造の誘導体などの化学物質であって、その塩が含まれ、抗癌剤と抗腫瘍剤として作用し、とりわけ、癌細胞のような細胞中に存在する酵素と構造ポリペプチドの活性を変調し、又は癌細胞などの細胞系における遺伝子発現レベルを変調する化学物質が開示され、併せて、こうした化学物質を調製する方法、活性成分としてこうした化学物質を含む医薬組成物、及び治療薬剤としてこれらを使用する方法が開示される。

## 【特許請求の範囲】

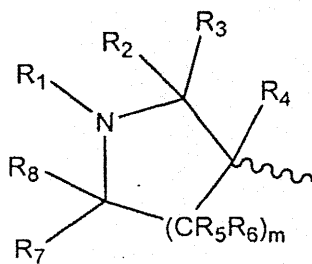
## 【請求項 1】

式 I の構造を有する化合物、

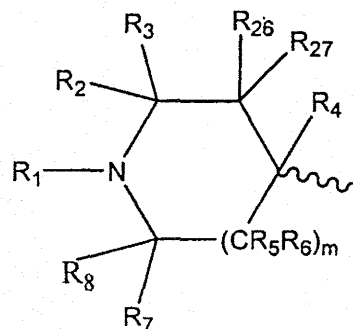


10

ここで、Wは下記の 1 つであり、



又は



20

ここで、Wが構造 Ia の場合、 $m = 0, 1, 2$ 、又は 3 であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は 5 であり、Wが構造 Ib の場合、 $m = 1$  又は 2 であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は 5 であり、

30

A は、O 及び  $-CR_{20}R_{21}$  から選択され、

B は、N 及び  $-CR_{12}$  から選択され、

D は、 $C=O$  及び  $-CR_{22}R_{23}$  から選択され、

E は、 $NR_{13}$  及び  $-CR_{24}R_{25}$  から選択され、

A が O の場合、D が  $C=O$  であるならば、E は  $-CR_{24}R_{25}$  であり、E が  $NR_{13}$  であるならば、D は  $-CR_{22}R_{23}$  であり；

$R_1$ 、 $R_{13}$ 、及び  $R_{14}$  は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、

H、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$  アルキル、 $C_2 \sim C_5$  アルケニル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、5 ~ 9 環原子シクロアルキル、

40

N 又は O からそれぞれが独立して選択された 3 以下のヘテロ原子を有する 5 ~ 9 環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子が N の場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、

5 ~ 7 環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、及びヘテロ原子 N 又は O を有する 5 ~ 7 環原子ヘテロアリール；

ここで、 $R_1$  は構造  $-XY$  からさらに選択され、

X は、 $(CR_{30}R_{31})_k$  ( $k = 0, 1, 2$ 、又は 3)、 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $NR_{30}$ 、 $R_{31}$ 、又は  $-C(=O)NR_{30}$  であり、 $R_{30}$  と  $R_{31}$  は、それぞれ独立して H、 $CH_3$ 、又は  $C_2 \sim C_5$  アルキルであり、

Y は、5 又は 6 環原子の 3 以下の縮合又は非縮合環を含む構造から選択され、各環は、

50

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ヘテロ原子は窒素又は酸素であり、該環は、置換又は非置換でよく、該環の2つ又は全てが、それ自身が置換又は非置換でもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $=CH-$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル鎖、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル鎖によって分離されてもよく、

$R_{13}$ と $R_{14}$ はそれぞれさらに、 $-CHO$ 、 $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル-アリール、及びアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、及び $R_{27}$ は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$ ヒドロキシアルキル、 $NR_{15}R_{16}$ からそれぞれ独立して選択され、ここで、 $R_{15}$ と $R_{16}$ は、H、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、 $NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$ 又はその一部は、結合して、ピペリジン、ピロリジン、及びテトラヒドロイソキノリンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

ここで、該R基(上記式の任意のもの)はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、 $CH_3$ 、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、5～9環原子シクロアルキル、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 $COOR_1$ 、 $CONR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}COR_{19}$ 、 $NR_{18}SO_2R_{19}$ 、 $SO_2NR_{18}R_{19}$ 、及び $CONR_{18}R_{19}$ から独立して選択され、ここで、 $R_1$ 、 $R_{18}$ 、及び $R_{19}$ は、独立して、 $R_2$ について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 $R_2$ から選択された基によってさらに置換されてもよい、

並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む、化合物。

#### 【請求項2】

$n$ が2である請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

$m$ が2である請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項4】

$R_9$ が、H、Cl、又はOMeである請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項5】

$R_1$ が、4-フェニルフェニル、カルバゾール、ジベンゾチオフェン、ジベンゾフラン、フルオレン、フェニル、又はナフチルから選択される請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項6】

$NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$ が、N,N-ジアルキル、N-アルキル-N-アルケニル、N-アルキル-N-アルキルアミノアルキル、及びN-アルキル-N-アルコキシアルキルから選択される請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項7】

AがOであり、Dが $-CR_{22}R_{23}$ であり、Eが $NR_{13}$ である請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項8】

$R_{22}$ と $R_{23}$ の一方がHである請求項7に記載の化合物。

#### 【請求項9】

$R_{22}$ と $R_{23}$ の双方がHである請求項7に記載の化合物。

#### 【請求項10】

10

20

30

40

50

$R_{22}$  と  $R_{23}$  の一方が OH である請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

A が O であり、D が C = O であり、E が  $CR_{24}R_{25}$  である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

$R_{24}$  と  $R_{25}$  の一方が H である請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

A が  $-CR_{20}R_{21}$  であり、D が C = O であり、E が  $NR_{13}$  である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

$R_{20}$  と  $R_{21}$  の双方が H である請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

$R_{20}$  と  $R_{21}$  の一方が H である請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

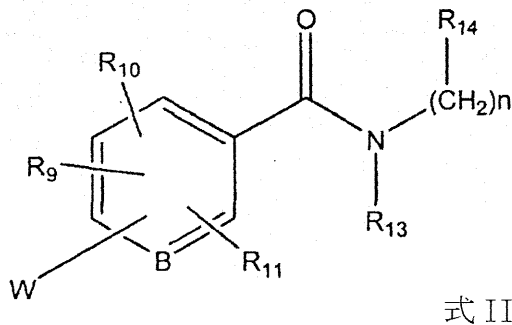
A が O であり、D が  $-CR_{22}R_{23}$  であり、E が  $CR_{24}R_{25}$  である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

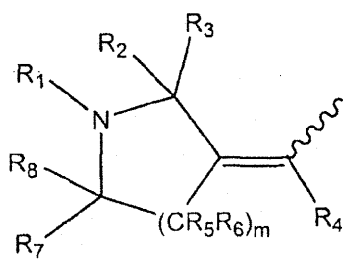
$R_{22}$  と  $R_{23}$  の一方が水素であり、かつ  $R_{24}$  と  $R_{25}$  の一方が水素である請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

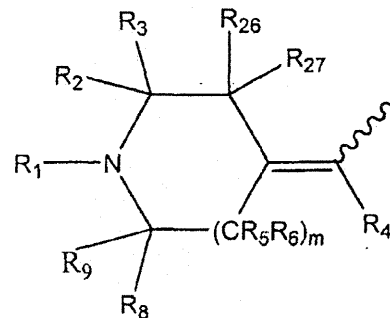
式 II の構造を有する化合物、



ここで、W は下記の 1 つであり、



又は



ここで、W が構造 IIa の場合、 $m = 0, 1, 2$ 、又は 3 であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は 5 であり、W が構造 IIb の場合、 $m = 1$  又は 2 であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は 5 であり

B は、N 及び - C R<sub>1 2</sub> から選択され、

R<sub>1</sub>、R<sub>1 3</sub>、及び R<sub>1 4</sub> は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、

H、C H<sub>3</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ、5 ~ 9 環原子シクロアルキル、

N 又は O からそれぞれが独立して選択された 3 以下のヘテロ原子を有する 5 ~ 9 環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子が N の場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、

5 ~ 7 環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、及びヘテロ原子 N 又は O を有する 5 ~ 7 環原子ヘテロアリール；

ここで、R<sub>1</sub> は構造 - X Y からさらに選択され、

10

X は、( C R<sub>3 0</sub> R<sub>3 1</sub> )<sub>k</sub> ( k = 0、1、2、又は 3 )、S O<sub>2</sub>、C = O、N R<sub>3 0</sub> R<sub>3 1</sub>、又は - C ( = O ) N R<sub>3 0</sub> であり、R<sub>3 0</sub> と R<sub>3 1</sub> は、それぞれ H、C H<sub>3</sub>、又は C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

Y は、5 又は 6 環原子の 3 以下の縮合又は非縮合環を含む構造から選択され、各環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ヘテロ原子は窒素又は酸素であり、該環は、置換又は非置換でよく、該環の 2 つ又は全てが、それ自身が置換又は非置換でもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、= C H -、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル鎖、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニル鎖によって分離されてもよく、

R<sub>1 3</sub> と R<sub>1 4</sub> はそれぞれさらに、- C H O、O R<sub>1 5</sub>、S R<sub>1 5</sub>、N R<sub>1 5</sub> R<sub>1 6</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル - アリール、及びアリール - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから独立して選択され、

20

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>1 0</sub>、R<sub>1 1</sub>、R<sub>1 2</sub>、R<sub>1 4</sub>、R<sub>2 6</sub>、及び R<sub>2 7</sub> は、H、F、C l、B r、I、O H、C F<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> ヒドロキシアルキル、N R<sub>1 5</sub> R<sub>1 6</sub> からそれぞれ独立して選択され（ここで、R<sub>1 5</sub> と R<sub>1 6</sub> は、H と C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルからそれぞれ独立して選択される）、

R<sub>1 5</sub> と R<sub>1 6</sub> は、H、C H<sub>3</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、N R<sub>1 3</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> R<sub>1 4</sub> 又はその一部は、結合して、ピペリジン、ピロリジン、及びテトラヒドロイソキノリンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

30

ここで、該 R 基（上記式の任意のもの）はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、C H<sub>3</sub>、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、F、C l、B r、I、C N、= O、C F<sub>3</sub>、N O<sub>2</sub>、5 ~ 9 環原子シクロアルキル、N 及び O から選択された 1 又は 2 のヘテロ原子を有する 5 ~ 9 環原子ヘテロシクロアルキル、5 ~ 7 環原子アリール、N 及び O から選択された 1 又は 2 のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、C O O R<sub>1 7</sub>、C O N R<sub>1 8</sub> R<sub>1 9</sub>、N R<sub>1 8</sub> R<sub>1 9</sub>、N R<sub>1 8</sub> C O R<sub>1 9</sub>、N R<sub>1 8</sub> S O<sub>2</sub> R<sub>1 9</sub>、S O<sub>2</sub> N R<sub>1 8</sub> R<sub>1 9</sub>、及び N R<sub>1 7</sub> C O N R<sub>1 8</sub> R<sub>1 9</sub> から独立して選択され、ここで、R<sub>1 7</sub>、R<sub>1 8</sub>、及び R<sub>1 9</sub> は、独立して、R<sub>2</sub> について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、R<sub>2</sub> から選択された基によってさらに置換されてもよい、

40

並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む、化合物。

【請求項 1 9】

n が 2 である請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

m が 2 である請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R<sub>9</sub> が、H、C l、又は O M e である請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

50

$R_1$  が、4 - フェニルフェニル、カルバゾール、ジベンゾチオフェン、ジベンゾフラン、フルオレン、フェニル、又はナフチルから選択される請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 23】

$NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$  が、N, N - ジアルキル、N - アルキル - N - アルケニル、N - アルキル - N - アルキルアミノアルキル、及び N - アルキル - N - アルコキシアルキルから選択される請求項 18 に記載の化合物。

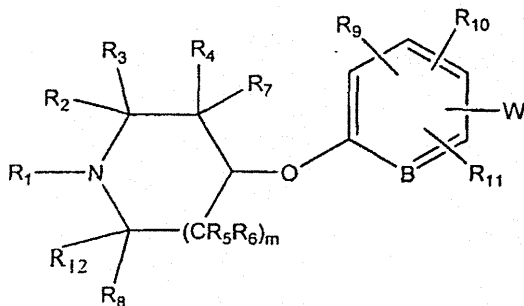
【請求項 24】

$R_4$  が水素である請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 25】

式 III の構造を有する化合物、

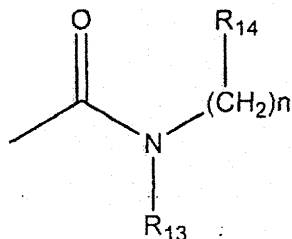
10



式 III

20

ここで、W は下記の構造を有し、



30

$m = 0, 1, 2$ , 又は  $3$  であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ , 又は  $5$  であり、

B は、N 及び -  $CR_{12}$  から選択され、

ここで、 $R_1$  は構造 - XY からさらに選択され、

X は、 $(CR_{30}R_{31})_k$  ( $k = 0, 1, 2$ , 又は  $3$ )、 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $NR_{30}$ 、 $R_{31}$ 、又は -  $C(=O)NR_{30}$  であり、 $R_{30}$  と  $R_{31}$  は、それぞれ H、 $CH_3$ 、又は  $C_2 \sim C_5$  アルキルであり、

Y は、5 又は 6 環原子の 3 以下の縮合又は非縮合環を含む構造から選択され、各環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ヘテロ原子は窒素又は酸素であり、該環は、置換又は非置換でよく、該環の 2 つ又は全てが、それ自身が置換又は非置換でもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $=CH-$ 、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル鎖、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル鎖によって分離されてもよく、

40

$R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ , 及び  $R_{13}$  は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$  アルキル、 $C_2 \sim C_5$  アルケニル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$  ヒドロキシアルキル、 $NR_{15}R_{16}$  からそれぞれ独立して選択され、

$R_{13}$  はさらに、 $C_1 \sim C_5$  ヒドロキシアルキル及び -  $CHO$  から独立して選択され、

ここで、 $R_{14}$  は、H、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_8$  アルキル、分岐及び非分岐  $C_2 \sim C_5$  アル

50

ケニル、分岐及び非分岐  $C_2 \sim C_5$  アルキニル、 $C_5 \sim C_7$  シクロアルキル、 $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、 $-C(=O)R_{15}$ 、 $-C(=O)OR_{15}$ 、分岐及び非分岐 ( $C_1 \sim C_5$  アルキル) -  $NR_{15}R_{16}$ 、 $NR_{15}R_{16}$ 、分岐及び非分岐 ( $C_1 \sim C_5$  アルキル) -  $+NR_{15}R_{16}R_{17}$ 、 $+NR_{15}R_{16}R_{17}$ 、 $C(=O)NR_{15}R_{16}$ 、 $C(=O)ONR_{15}R_{16}$ 、N又はOから選択された3以下のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロ原子N又はOを有するヘテロアリール、アラルキル、及びアルキルアリールから選択され、

ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルの各々は、H、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、分岐及び非分岐  $C_1 \sim C_5$  アルキル、分岐及び非分岐  $C_1 \sim C_5$  アルケニル、分岐及び非分岐  $C_1 \sim C_5$  アルキニル、分岐及び非分岐  $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、分岐及び非分岐  $C_1 \sim C_5$  アルキルアミノ、分岐及び非分岐  $C_1 \sim C_5$  アミノアルキル、 $-C(=O)R_{15}$ 、 $-C(=O)R_{21}$ 、 $C(=O)OR_{15}$ 、 $C(=O)OR_{21}$ 、 $C_5 \sim C_7$  - シクロアルキル、 $-OR_{15}$ 、 $-SR_{15}$ 、 $-NR_{15}R_{16}$  から選択された基によってさらに置換されてもよく、ここで、各々の該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びアミノアルキル基は、1又は複数のメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、又はtert-ブチルによってさらに置換されてもよく、

ここで、 $R_{15}$  及び  $R_{16}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルキル -  $R_{21}$ 、 $C_2 \sim C_5$  アルケニル、置換又は非置換フェニル、 $-C(=O)R_{19}$ 、 $-C(=O)OR_{19}$ 、( $C_1 \sim C_5$  アルキル) - OH、( $C_1 \sim C_5$  アルキル) -  $NR_{19}R_{20}$ 、 $-NR_{19}R_{20}$ 、 $C(=O) - NR_{19}R_{20}$  (ここで、該  $R_{19}$  及び  $R_{20}$  の各々は、独立して、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、又はtert-ブチル) からそれぞれ独立して選択され、

ここで、 $R_{21}$  は、5～7員シクロアルキル、5～7員アリール、5～7員ヘテロアリール、及び5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、該ヘテロ原子はN又はOであり、その各々は、 $R_{15}$  から選択された基で置換されてもよく、

ここで、該R基(上記式の任意のもの)はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、 $CH_3$ 、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、5～9環原子シクロアルキル、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 $COOR_{17}$ 、 $CONR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}COR_{19}$ 、 $NR_{18}SO_2R_{19}$ 、及び $NR_{17}CONR_{18}R_{19}$  から独立して選択され、ここで、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、及び $R_{19}$  は、独立して、 $R_2$  について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 $R_2$  から選択された基によってさらに置換されてもよい、

並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む、化合物。

#### 【請求項26】

$n$  が2である請求項25に記載の化合物。

#### 【請求項27】

$m$  が2である請求項25に記載の化合物。

#### 【請求項28】

$R_9$  が、H、Cl、又はOMeである請求項25に記載の化合物。

#### 【請求項29】

$R_1$  が、4-フェニルフェニル、カルバゾール、ジベンゾチオフエン、ジベンゾフラン、フルオレン、フェニル、又はナフチルから選択される請求項25に記載の化合物。

#### 【請求項30】

$NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$  が、N,N-ジアルキル、N-アルキル-N-アルケニル

10

20

30

40

50

、N - アルキル - N - アルキルアミノアルキル、及びN - アルキル - N - アルコキシアルキルから選択される請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 31】

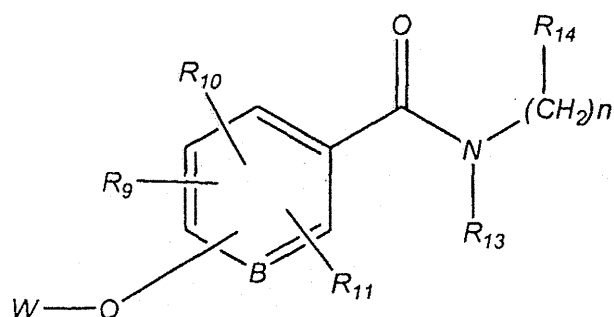
$R_{20}$  と  $R_1$  がそれぞれ水素である請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 32】

$R_{20}$  と  $R_1$  の少なくとも一方が水素である請求項 25 に記載の化合物。

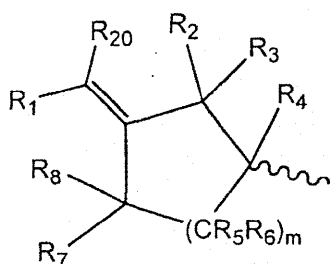
【請求項 33】

式 I V の構造を有する化合物、



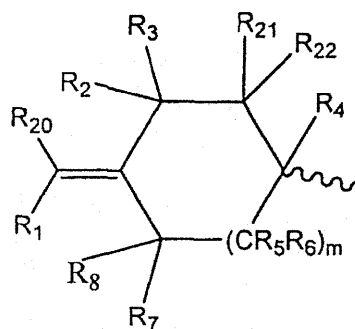
式 I V

ここで、Wは以下的一方であり、



IVa

又は



IVb

ここで、Wが構造 I V a の場合、 $m = 0, 1, 2$ 、又は3であり、かつ $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、Wが構造 I V b の場合、 $m = 1$ 又は2であり、かつ $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、

Bは、N及び -  $CR_{12}$  から選択され、

$R_{13}$  及び  $R_{14}$  は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、

H、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$  アルキル、 $C_2 \sim C_5$  アルケニル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、5 ~ 9 環原子シクロアルキル、

$OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、又は $NR_{15}R_{16}$ 、

N又はOから選択された3以下のヘテロ原子を有する5 ~ 9 環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子がNの場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、

5 ~ 7 環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、N及びOから選択されたヘテロ原子を有する5 ~ 7 環原子ヘテロアリール、アラルキル、及びアルキルアリール；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、及び $R_{22}$  は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $C_1$



～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>からそれぞれ独立して選択され、ここで、R<sub>15</sub>とR<sub>16</sub>は、H、CH<sub>3</sub>、及びC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、NR<sub>13</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>14</sub>又はその一部は、結合して、ピペリジン、ピロリジン、及びテトラヒドロイソキノリンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

ここで、該R基(上記式の任意のもの)はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、F、Cl、Br、I、CN、=O、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、5～9環原子シクロアルキル、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、COOR<sub>17</sub>、CONR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>COR<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>、及びNR<sub>17</sub>CONR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>から独立して選択され、ここで、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、及びR<sub>19</sub>は、独立して、R<sub>2</sub>について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、R<sub>2</sub>から選択された基によってさらに置換されてもよい、

並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む、化合物。

【請求項34】

nが2である請求項33に記載の化合物。

【請求項35】

mが2である請求項33に記載の化合物。

【請求項36】

R<sub>9</sub>が、H、Cl、又はOMeである請求項33に記載の化合物。

【請求項37】

R<sub>1</sub>が、4-フェニルフェニル、カルバゾール、ジベンゾチオフェン、ジベンゾフラン、フルオレン、フェニル、又はナフチルから選択される請求項33に記載の化合物。

【請求項38】

NR<sub>13</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>14</sub>が、N,N-ジアルキル、N-アルキル-N-アルケニル、N-アルキル-N-アルキルアミノアルキル、及びN-アルキル-N-アルコキシアルキルから選択される請求項33に記載の化合物。

【請求項39】

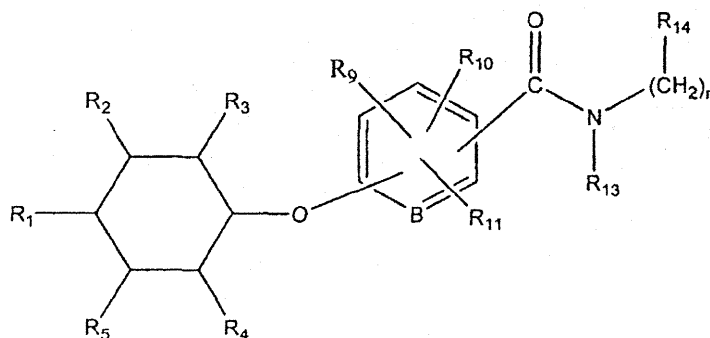
R<sub>20</sub>とR<sub>21</sub>がそれぞれ水素である請求項33に記載の化合物。

【請求項40】

R<sub>20</sub>とR<sub>21</sub>の少なくとも一方が水素である請求項33に記載の化合物。

【請求項41】

式Vの構造を有する化合物、



式V

ここで、 $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、

Bは、N及び-CR<sub>12</sub>から選択され、

R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、

H、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、5～9環原子シクロアルキル、

OR<sub>15</sub>、SR<sub>15</sub>、又はNR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、

N又はOから選択された3以下のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子がNの場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、

5～7環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、ヘテロ原子N又はOを有する5～7環原子ヘテロアリール、アラルキル、及びアルキルアリール；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>26</sub>、及びR<sub>27</sub>は、H、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、=CH-、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>からそれぞれ独立して選択され、ここで、R<sub>15</sub>とR<sub>16</sub>は、H、CH<sub>3</sub>、及びC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、NR<sub>13</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>14</sub>又はその一部は、結合して、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロイソキノリン、及びピペラジンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

ここで、該R基(上記式の任意のもの)はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、F、Cl、Br、I、CN、=O、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、5～7環原子シクロアルキル、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、COOR<sub>17</sub>、CONR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>COR<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>、及びNR<sub>17</sub>COR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>から独立して選択され、ここで、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、及びR<sub>19</sub>は、独立して、R<sub>2</sub>について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、R<sub>2</sub>から選択された基によってさらに置換されてもよい、

並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む、化合物。

【請求項42】

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>5</sub>の各々が水素である請求項41に記載の化合物。

【請求項43】

nが2である請求項41に記載の化合物。

【請求項44】

R<sub>9</sub>が、H、Cl、又はOMeである請求項41に記載の化合物。

【請求項45】

R<sub>13</sub>がHである請求項41に記載の化合物。

【請求項46】

その薬学的に許容される塩を含む、表1の構造を有する化合物。

【請求項47】

その薬学的に許容される塩を含む、表2の構造を有する化合物。

【請求項48】

その薬学的に許容される塩を含む、表3の構造を有する化合物。

【請求項49】

その薬学的に許容される塩を含む、表4の化合物の構造を有する化合物。

【請求項50】

その薬学的に許容される塩を含む、表5の化合物の構造を有する化合物。

【請求項51】

10

20

30

40

50

薬学的に許容される担体中に請求項 1 の化合物の治療的有効量を含む組成物。

【請求項 5 2】

薬学的に許容される担体中に請求項 1 8 の化合物の治療的有効量を含む組成物。

【請求項 5 3】

薬学的に許容される担体中に請求項 2 5 の化合物の治療的有効量を含む組成物。

【請求項 5 4】

薬学的に許容される担体中に請求項 3 3 の化合物の治療的有効量を含む組成物。

【請求項 5 5】

薬学的に許容される担体中に請求項 4 1 の化合物の治療的有効量を含む組成物。

【請求項 5 6】

薬学的に許容される担体中に請求項 4 9 の化合物の治療的有効量を含む組成物。

【請求項 5 7】

哺乳類に、請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 5 8】

哺乳類に、請求項 1 8 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 5 9】

哺乳類に、請求項 2 5 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 6 0】

哺乳類に、請求項 3 3 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 6 1】

哺乳類に、請求項 4 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 6 2】

哺乳類に、請求項 4 9 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 6 3】

哺乳類に、表 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 6 4】

哺乳類に、表 2 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 6 5】

哺乳類に、表 3 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 6 6】

哺乳類に、表 4 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 6 7】

哺乳類に、表 5 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 6 8】

異常な遺伝子発現によって変調した疾病を予防又は治療する方法であって、該疾病が、癌、心臓血管疾患、関節炎、骨粗鬆症、炎症、歯周病、及び皮膚疾患からなる群より選択され、こうした治療又は防止を必要とする哺乳動物に、請求項 1、1 8、2 5、3 3、4 1、又は 4 9 に記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む予防又は治療方法。

【請求項 6 9】

10

20

30

40

50

該疾病が癌であり、該治療が、腫瘍の成長、転移、又はその双方を予防、抑止、又は復帰する請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

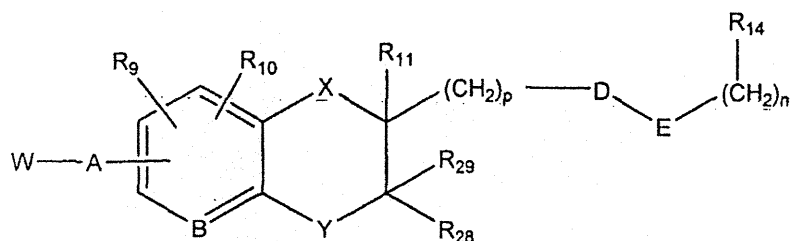
該癌が大腸癌である請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

該大腸癌が腺癌である請求項 70 に記載の方法。

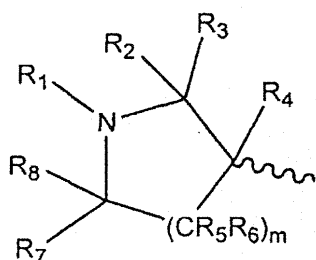
【請求項 72】

式 VI の構造を有する化合物、



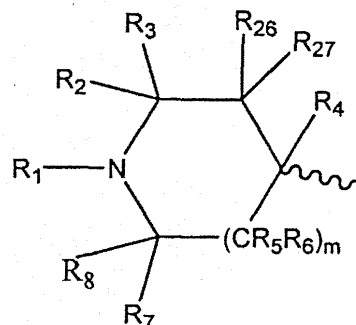
式 VI

ここで、W は下記の 1 つであり、



VIa

又は



VIb

ここで、W が構造 VIa の場合、 $m = 0, 1, 2$ 、又は 3 であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は 5 であり、W が構造 VIb の場合、 $m = 1$  又は 2 であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は 5 であり、

$p = 0, 1, 2$ 、又は 3 であり、

A は、O 及び  $-CR_{20}R_{21}$  から選択され、

B は、N 及び  $-CR_{12}$  から選択され、

D は、C=O 及び  $-CR_{22}R_{23}$  から選択され、

E は、 $NR_{13}$  及び  $-CR_{24}R_{25}$  から選択され、

$X = (CR_{30}R_{31})_q$ 、 $q = 0, 1$ 、又は 2 であり、

$Y = (CR_{32}R_{33})_r$ 、 $r = 0, 1$ 、又は 2 であり、

$R_1, R_{13}$ 、及び  $R_{14}$  は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、

H、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$  アルキル、 $C_2 \sim C_5$  アルケニル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、5 ~ 9 環原子シクロアルキル、

N 又は O からそれぞれが独立して選択された 3 以下のヘテロ原子を有する 5 ~ 9 環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子が N の場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、

5～7環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、ヘテロ原子N又はOを有する5～7環原子ヘテロアリール、アラルキル、及びアルキルアリール；

ここで、 $R_1$ は構造 -XYからさらに選択され、

Xは、 $(CR_{30}R_{31})_k$  ( $k=0, 1, 2$ , 又は3)、 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $NR_{30}$ 、 $R_{31}$ 、又は $-C(=O)NR_{30}$ であり、 $R_{30}$ と $R_{31}$ は、それぞれH、 $CH_3$ 、又は $C_2 \sim C_5$ アルキルであり、

Yは、5又は6環原子の3以下の縮合又は非縮合環を含む構造から選択され、各環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ヘテロ原子は窒素又は酸素であり、該環は、置換又は非置換でよく、該環の2つ又は全てが、それ自身が置換又は非置換でもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $=CH-$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル鎖、又は $C_2 \sim C_4$ アルキニル鎖によって分離されてもよく、

$R_{13}$ と $R_{14}$ はそれぞれさらに、 $-CHO$ 、 $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、又は $NR_{15}R_1$ から独立して選択され、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、及び $R_{33}$ は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $NR_{15}R_{16}$ からそれぞれ独立して選択され、

ここで、 $R_{15}$ と $R_{16}$ は、H、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、 $NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$ 又はその一部は、結合して、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロイソキノリン、及びピペラジンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

ここで、該R基(上記式の任意のもの)はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、 $CH_3$ 、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、5～9環原子シクロアルキル、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 $COOR_1$ 、 $CONR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}COR_{19}$ 、 $NR_{18}SO_2R_{19}$ 、及び $NR_{17}CONR_{18}R_{19}$ から独立して選択され、ここで、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、及び $R_{19}$ は、独立して、 $R_2$ について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 $R_2$ から選択された基によってさらに置換されてもよい、

並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む、化合物。

#### 【請求項73】

AがOである請求項72に記載の化合物。

#### 【請求項74】

Aが $-CR_{20}R_{21}$ である請求項72に記載の化合物。

#### 【請求項75】

Bが $-CR_{12}$ である請求項72に記載の化合物。

#### 【請求項76】

Dが $C=O$ である請求項72に記載の化合物。

#### 【請求項77】

Eが $NR_{13}$ である請求項72に記載の化合物。

#### 【請求項78】

該アリールがフェニルである請求項72に記載の化合物。

#### 【請求項79】

$R_1$ が、4-フェニルフェニル、カルバゾール、ジベンゾチオフェン、ジベンゾフラン

、フルオレン、フェニル、又はナフチルから選択される請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 8 0】

薬学的に許容される担体中に請求項 7 2 の化合物の治療的有効量を含む組成物。

【請求項 8 1】

哺乳類に、請求項 7 2 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法。

【請求項 8 2】

化合物 S 1、S 2、S 3、S 4、S 5、S 6、S 7、S 8、S 9、S 10、又は S 11 の構造を有する化合物。

【請求項 8 3】

遺伝子セットの各員の発現が、請求項 1、1 8、2 5、3 3、4 1、又は 7 2 に記載の化合物による治療の結果として変調される遺伝子セット。

【請求項 8 4】

該接触の結果として、該遺伝子セットの各員の発現が増加する又は該遺伝子セットの各員が減少する請求項 8 3 に記載の遺伝子セット。

【請求項 8 5】

該遺伝子セットの員が、表 6 において特定される遺伝子から選択される請求項 8 3 に記載の遺伝子セット。

【請求項 8 6】

該遺伝子セットの員が、表 7 A 及び表 7 B において特定される遺伝子から選択される請求項 8 3 に記載の遺伝子セット。

【請求項 8 7】

該遺伝子セットが細胞内に存在する請求項 8 3 に記載の遺伝子セット。

【請求項 8 8】

請求項 8 3 に記載の遺伝子セットの発現を変調する薬剤を特定する方法であって、  
(a) ある化合物を、請求項 8 3 に記載の遺伝子セットの各員に対応する 1 又は複数のポリヌクレオチドを含むテスト系に、該遺伝子セットの員が発現する条件下で接触させ、  
(b) 該接触の結果として、工程 (a) におけるその 1 又は複数のポリヌクレオチドの各々の発現の変化を測定する、  
ことを含み、工程 (b) の該発現における変化は、該遺伝子セットの員の変調を示し、それによって、該遺伝子セットの発現を変調する薬剤として該テスト化合物を特定する、薬剤を特定する方法。

【請求項 8 9】

該発現における変化が、該 1 又は複数のポリヌクレオチドの発現の減少である請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

該発現における変化が、該 1 又は複数のポリヌクレオチドの転写の変化である請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 1】

該発現における変化が、該ポリヌクレオチドによってコード化されたポリペプチドの活性の変化を測定することによって求められる請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 2】

該 1 又は複数のポリヌクレオチドが細胞中に存在する請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 3】

該細胞が癌細胞である請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 4】

該癌細胞が大腸癌細胞である請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

該大腸癌細胞が腺癌細胞である請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 6】

10

20

30

40

50

該細胞が、該遺伝子セットを含むように設計された組換え型細胞である請求項 88 に記載の方法。

【請求項 97】

複数の遺伝子サブセットを含む遺伝子セットであって、該複数の遺伝子サブセットの各々が、請求項 88 に記載の方法によって特定される遺伝子セット。

【請求項 98】

請求項 88 に記載の方法を用いて活性を有すると特定される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国仮出願 No. 60/926289 (2007 年 4 月 26 日出願) の優先権を主張し、その開示事項は、本願に全体として参照して取り入れられる。

【0002】

本発明は、多重環構造部分を含むアリール化合物及びヘテロアリール化合物、ならびに遺伝子活性の調節及び疾病状態の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

新規な薬剤についてのスクリーニングアッセイは、特定の化合物を用いた治療に対する、インビトロのモデル細胞に基づく系の応答を基礎にする。サイトカイン類の放出、細胞表面マーカーにおける交互変化、特定の酵素の活性化、ならびにイオンフラックス及び/又は pH の交互変化などの、細胞応答の種々の測定が利用されている。いくつかのこうしたスクリーンは、癌遺伝子又は腫瘍抑制因子のような特定の遺伝子に依存する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】国際公開第 87/05297 号パンフレット (Johnston ら、1987 年 9 月 11 日公開) 特許出願

【非特許文献 1】J. Honig et al., The Van Nostrand Chemist's Dictionary, p. 650 (1953)

【非特許文献 2】Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11th Ed.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、各々の特定の腫瘍の種類について、対応する正常細胞に比較したとき、腫瘍細胞において異なって表れる遺伝子のユニークな信号セットを確立することができるといった概念の長所を取得することにより、可能性のある抗癌剤として使用するための化合物グループを規定するための小分子化合物のスクリーニングを利用する。10~30 の遺伝子を含む比較的小さな信号セットは、癌細胞に典型的なパターンから正常細胞に見られるパターンまで遺伝子発現プロファイルを逆転することができる化合物について、容易なハイスループットスクリーニングを可能にする。この結果として、遺伝子発現及び疾病治療、とりわけ悪性腫瘍を調節するための新規な種々の化合物が存在する。構造と活性の関連の検討は、抗腫瘍作用を有する可能性がある新規な小分子の薬剤として式 I ~ 式 VI の化合物をもたらした。

【0006】

1 つの局面において、本発明は、生物学的分子とりわけタンパク質と遺伝子の阻害剤又はアゴニストとしての、修飾因子として機能する小さな有機化合物に関し、その機能は、親密的又は周辺的に癌性プロセスと関係する。前記化合物の作用の一般的メカニズムは、本発明の作用に基本的ではなく、かかる化合物は、こうしたメカニズムに限定されことなく本願に開示されている。また、本発明の化合物のターゲットであるタンパク質及び/

10

20

30

40

50

又はポリペプチドには、プロテアーゼ又は他の代謝成分のような酵素として機能するもの、又は構造的もしくは構成的タンパク質として機能するものが挙げられ、前記ターゲットには、癌性プロセスに伴うオリゴペプチドもまた挙げられる。

【0007】

もう1つの局面において、本発明は、癌細胞、とりわけ、結腸癌に典型的な規制されない信号伝達経路に伴う遺伝子についての遺伝子発現修飾因子として機能する有機化合物に関する。

【0008】

本発明の1つの態様において、本願に開示の化合物は、癌細胞、とりわけ結腸癌細胞に対して正常（即ち、癌ではない）細胞において上方制御されると見られる遺伝子を上方制御することができ、それによって、正常細胞において見られる発現プロファイルに似ている前記遺伝子についての発現プロファイルを生成する。もう1つの態様において、本願に開示の化合物は、正常（即ち、癌ではない）細胞に対して癌細胞、とりわけ結腸癌細胞において、さもなければ上方制御した遺伝子を下方制御し、それによって、正常細胞で見られる発現プロファイルにさらに似ている前記遺伝子についての発現プロファイルを生成することが見出されている。即ち、癌状態を誘発又は持続する主要な役割を有する又は有しないかもしれない特定遺伝子を変調する活性に加え、本願に開示の薬剤は、癌のような疾病状態、とりわけ結腸腺癌などの結腸癌に、それらの組み合わせの活性が関係する一連の遺伝子の規制において価値を見出している。即ち、全体的な一連の遺伝子は変調されるものの、これらの一部を変調する効果は、全体的な疾病プロセスを回復する効果に関して、大きい又は小さいかの不釣り合いなことがある。その結果、いろいろな疾病状態が、全体的な疾病プロセスを基礎にして活性又は不活性である遺伝子のいろいろなサブセットに依存することがある。特定の一連の遺伝子が、表6と表7に開示されている。

【0009】

したがって、本発明は、正常（即ち、癌ではない）細胞に見られる遺伝子に対して遺伝子変調因子として機能する能力を有し、その遺伝子は、正常細胞、とりわけ結腸細胞において上方制御もしくは下方制御されることが見出されている、新規な有機化合物に関する。こうした効果は、癌のような疾病状態から、さもなければそうした状態により陥り易いことから防ぐことができる。1つのこうした態様において、本願明細書に開示の薬剤の1又は複数の投与は、癌状態の発生を防ぐことに成功することができる。

【0010】

他の態様において、本願明細書に記載の薬剤は、互いの及び他の薬剤との組み合わせにおいて用途を見出しており、例えば、本発明の1又は複数の薬剤の混合物が組み合される場合や、本願に開示の1又は複数の薬剤が何らかの他の公知の治療薬と一緒に与えられる場合であって、公知の治療薬の効果を増強する可能性がある手段として用いられる又はその逆の場合である。

【0011】

また、本発明は、被験者、例えば、哺乳動物、とりわけヒトに、本願に開示の1又は複数の薬剤の治療上有効量を投与することによる、疾病状態、とりわけ癌、なかでも結腸癌を防止又は治療する方法に関し、こうした薬剤が、公知の薬剤の1又は複数と組み合わせで与えられる場合を含む。

【0012】

- 定義 -

以下の用語は、本願明細書に別に特段の明記がなければ下記の意味を有する。

【0013】

「アシル」は、カルボン酸からヒドロキシを除去して得られる基である（即ち、 $R-C(=O)-$ ）。好ましいアシル基には、アセチル、ホルミル、及びプロピオニルが挙げられる。

【0014】

「アルキル」は、1～15の炭素原子を有する飽和炭化水素鎖であり、好ましくは、1

10

20

30

40

50



～ 10、より好ましくは、1～5の炭素原子（ $C_1$ から $C_5$ のアルキル又は $C_1 \sim C_5$ アルキルと表示）、最も好ましくは、1～4の炭素原子である。「アルケニル」は、少なくとも1つの（好ましくは、1つのみ）の炭素-炭素二重結合を有し、2～15の炭素原子、好ましくは、2～10の炭素原子、より好ましくは、2～5の炭素原子、最も好ましくは、2～4の炭素原子（本願明細書では $C_2$ から $C_4$ のアルケニル又は $C_2 \sim C_4$ アルケニルと表示）を有する炭化水素鎖である。「アルキニル」は、少なくとも1つの（好ましくは、1つのみ）の炭素-炭素三重結合を有し、2～15の炭素原子、好ましくは、2～10の炭素原子、より好ましくは、2～4の炭素原子（本願明細書では $C_2$ から $C_4$ のアルキニル又は $C_2 \sim C_4$ アルキニルと表示）を有する炭化水素鎖である。アルキル鎖、アルケニル鎖、及びアルキニル鎖は（「炭化水素鎖」と総称）、別な特段の明記がなければ、直鎖又は分岐鎖であってもよく、非置換又は置換されていてもよい。好ましい分岐鎖のアルキル鎖、アルケニル鎖、及びアルキニル鎖は、1又は2の分岐、好ましくは、1つの分岐を有する。好ましい鎖はアルキルである。アルキル、アルケニル、及びアルキニルの炭化水素鎖は、それぞれ、非置換でもよく、又は1～4の置換基で置換されてもよく、置換される場合、好ましい鎖はモノ、ジ、又はトリ置換される（その置換基は、鎖の1、2、又は3の水素原子を置換する）。アルキル、アルケニル、及びアルキニル炭化水素鎖は、それぞれ、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーロキシ（例えば、フェノキシ）、ヘテロアリーロキシ、アシルオキシ（例えば、アセトキシ）、カルボキシ、アリール（例えば、フェニル）、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロ環式置換基、アミノ、アミド、アシルアミノ、ケト、チオケト、シアノ、又はこれらの組み合わせによって置換されてもよい。好ましい炭化水素基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、第3ブチル（又はtert-ブチル）、ビニル、アリル、ブテニル、及びエキソメチレニルが挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0015】

また、本願明細書において称される「低級」のアルキル、アルケニル、又はアルキニル成分は（例えば、「低級アルキル」）、アルキルの場合、1～6、好ましくは、1～4の炭素原子からなる鎖であり、アルケニルとアルキニルの場合、2～6、好ましくは、2～4の炭素原子からなる鎖である。

#### 【0016】

「アルコキシ」は、炭化水素鎖の置換基を有する酸素ラジカルであり、その炭化水素鎖はアルキル、アルケニル、又はアルキニルである（即ち、-O-アルキル、-O-アルケニル、又はO-アルキニル）。好ましいアルコキシ基には（例えば）、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びアリロキシが挙げられる。

#### 【0017】

「アリール」は、芳香族系の炭化水素環である。アリール環は、単環又は結合二環系と三環系である。単環のアリール環は、環の中に6つの炭素原子を含む。単環のアリール環は、フェニル環とも称される。二環系のアリール環は、その環の中に、8～17の炭素原子、好ましくは、9～12の炭素原子を有する。二環系のアリール環には、1つの環がアリールで、他方の環がアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである環系が挙げられる。好ましい二環系のアリール環は、5、6、又は7員環に結合した6員環を含む。アリール環は、非置換であってもよく、又は環を1～4の置換基で置換されてもよい。アリール環は、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、フェニル、アリーロキシ、アルコキシ、ヘテロアルコキシ、カルバミル、ハロアルキル、メチレンジオキシ、ヘテロアリーロキシ、又はこれらの組み合わせによって置換されてもよい。好ましいアリール環には、ナフチル、トリル、キシリル、及びフェニルが挙げられる。最も好ましいアリール環基はフェニルであり、最も好ましい置換基は、ハロゲン、アルキル、及びハロアルキルであり、最も好ましくは、-CF<sub>3</sub>である。

#### 【0018】

「アルキルアリール」又は「アルカリル」は、置換基として結合したアルキル基を有す

るアリール環であり、そのアルキルは、上記に規定した通りであり、アリール環は、非置換又は置換であってもよい。アルキル成分は、単鎖又は分岐鎖、置換又は非置換であってもよい。

【0019】

「アリールアルキル」又は「アラルキル」は、置換基としてそれに結合したアリール環を有する本願明細書において規定するアルキル基であり、そのアルキルは、直鎖又は分岐鎖であってもよく、置換又は非置換であってもよい。

【0020】

「アリールオキシ」は、アリール置換基を有する酸素ラジカルである（即ち、 $-O-$ アリール）。好ましいアリールオキシ基には、（例えば）フェノキシ、ナフチルオキシ、メトキシフェノキシ、及びメチレンジオキシフェノキシが挙げられる。

10

【0021】

「シクロアルキル」は、飽和又は不飽和の炭化水素環である。シクロアルキル環は、非芳香族系である。シクロアルキル環は、単環であり、又は縮合、スピロ、又は架橋の二環系である。単環のシクロアルキル環は、環中に約3～約9の炭素原子、好ましくは3～7の炭素原子、最も好ましくは5又は6の炭素原子を含む。二環系のシクロアルキル環は、環中に7～17の炭素原子、好ましくは、7～12の炭素原子を含む。好ましい二環系のシクロアルキル環は、5、6、又は7員環に結合した4、5、6、又は7員環を含む。シクロアルキル環は、非置換であってもよく、又は環を1～4の置換基で置換されてもよい。シクロアルキルは、ハロ、シアノ、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、フェニル、ケト、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アシルアミノ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、又はこれらの組み合わせによって置換されてもよい。好ましいシクロアルキル環には、シクロプロピル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

20

【0022】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。好ましいハロは、フルオロ、クロロ、及びブロモであり、より好ましい典型は、クロロとフルオロであり、特に、フルオロである。

【0023】

「ハロアルキル」は、1又は複数のハロ置換基で置換された直鎖、分岐鎖、又は環状の炭化水素である。好ましくは、 $C_1 \sim C_{12}$ のハロアルキルであり、より好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ のハロアルキルであり、さらにより好ましくは、 $C_1 \sim C_3$ のハロアルキルである。好ましいハロ置換基は、フルオロ又はクロロである。最も好ましいハロアルキルは、トリフルオロメチルである。

30

【0024】

「ヘテロ原子」は、窒素、硫黄、又は酸素原子であり、好ましくは窒素又は酸素であり、より好ましくは窒素である。1を超えるヘテロ原子を含む基は、異なるヘテロ原子を含んでもよい。

【0025】

「ヘテロアルキル」は、炭素と少なくとも1つのヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和鎖であり、2つのヘテロ原子が隣接することはない。ヘテロアルキル鎖は、その鎖の中に2～15の原子（炭素とヘテロ原子）を含み、好ましくは、2～10、より好ましくは、2～5である。例えば、アルコキシ（即ち、 $-O-$ アルキル又は $-O-$ ヘテロアルキル）基が、ヘテロアルキルに含まれる。ヘテロアルキル鎖は、直鎖又は分岐鎖であってもよい。好ましい分岐ヘテロアルキル鎖は、1又は2の分岐を有し、好ましくは、1つである。好ましいヘテロアルキル鎖は飽和している。不飽和ヘテロアルキル鎖は、1つ又は複数の炭素-炭素二重結合及び/又は1又は複数の炭素-炭素三重結合を有する。好ましい不飽和ヘテロアルキル鎖は、1つもしくは2つの二重結合又は1つの三重結合を有し、より好ましくは、1つの二重結合を有する。ヘテロアルキル鎖は、非置換、又は1～4の置換基で置換されてもよい。好ましい置換ヘテロアルキル鎖は、モノ、ジ、又はトリ置換である。ヘテロアルキル鎖は、低級アルキル、ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アリールオキ

40

50

シ、ヘテロアリールオキシ、アシルオキシ、カルボキシ、単環式アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロ環式置換基、アミノ、アシルアミノ、アミド、ケト、チオケト、シアノ、又はこれらの組み合わせで置換されてもよい。

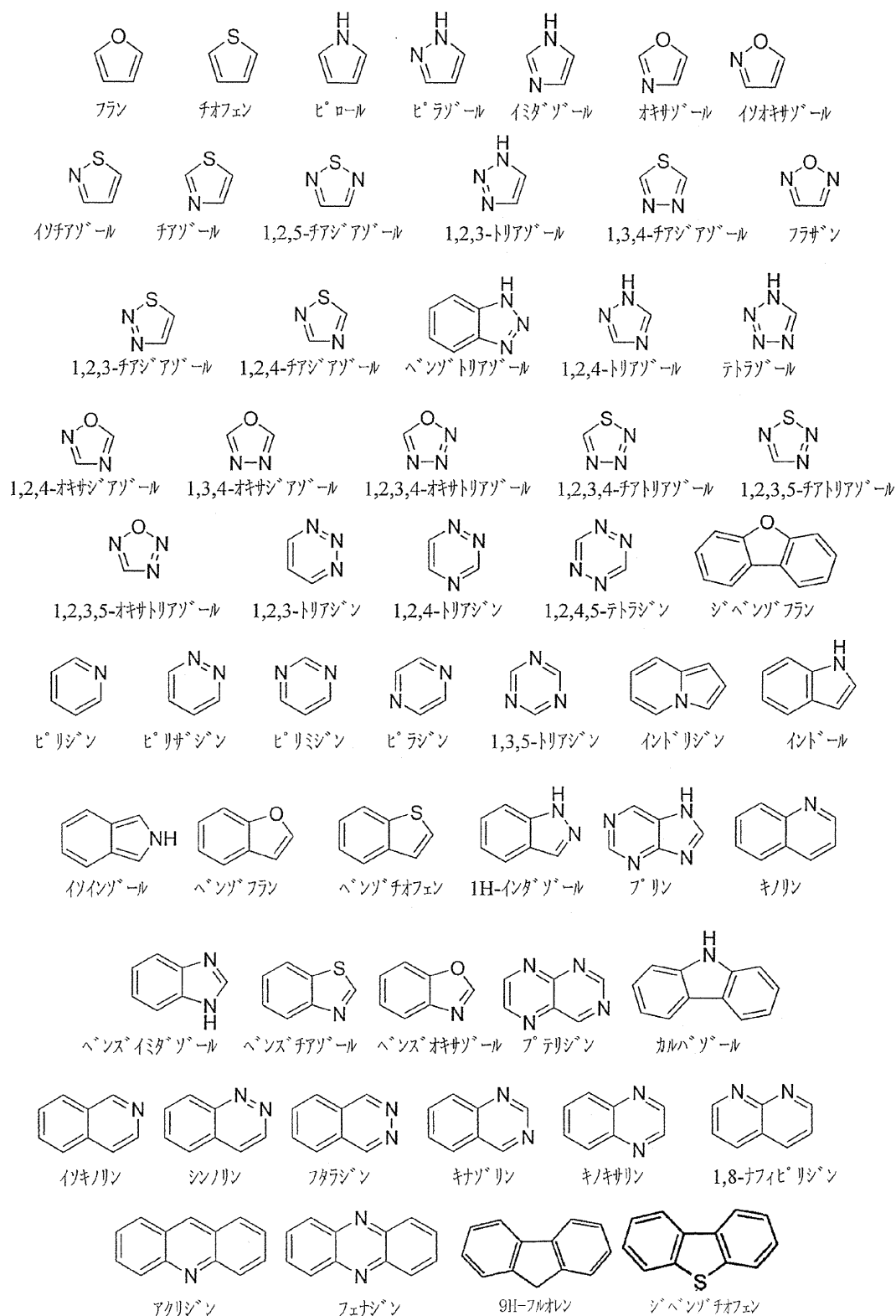
【 0 0 2 6 】

「ヘテロアリール」は、環中に炭素原子と 1 ~ 約 6 のヘテロ原子を含む芳香族環である。ヘテロアリール環は、単環系又は縮合二環系である。単環系のヘテロアリール環は、環中に 5 員又は 6 員の原子（炭素とヘテロ原子）を含む。二環系のヘテロアリール環は、環中に 8 ~ 17 員の原子、好ましくは、8 ~ 12 員の原子を含む。二環系のヘテロアリール環は、1 つの環がヘテロアリールで、他方の環がアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルである環系を含む。好ましい二環系のヘテロアリール環系は、5、6、又は 7 員環に結合した 5、6、又は 7 員環を含む。ヘテロアリール環は、非置換であってもよく、又は環を 1 ~ 4 の置換基で置換されてもよい。ヘテロアリールは、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、フェニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、又はこれらの組み合わせによって置換されてもよい。好ましいヘテロアリール環には、限定されるものではないが、以下のものが挙げられる。

10

【 0 0 2 7 】

## 【化 1】



10

20

30

40

## 【0028】

「ヘテロアリアルオキシ」は、ヘテロアリアル置換基を有する酸素ラジカルである（即ち、 $-O-$ ヘテロアリアル）。好ましいヘテロアリアルオキシ基には（例えば）、ピリジルオキシ、フラニルオキシ、（チオフェン）オキシ、（オキサゾール）オキシ、（チアゾール）オキシ、（イソキサゾール）オキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、及びベンゾチアゾリルオキシが挙げられる。

50

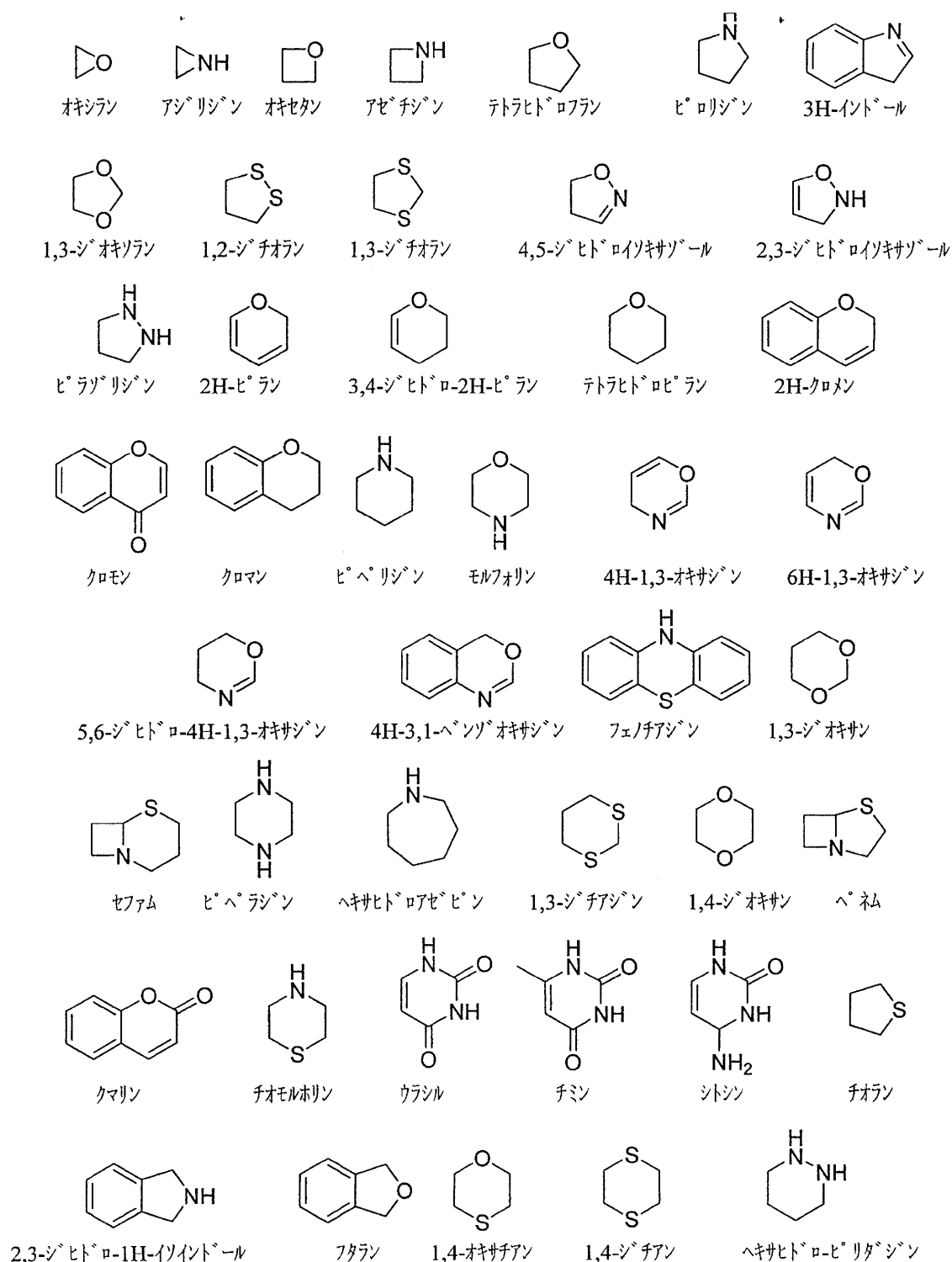
## 【 0 0 2 9 】

「ヘテロシクロアルキル」は、環中に炭素原子と1～約4（好ましくは、1～3）のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和環である。ヘテロシクロアルキル環は、芳香族ではない。ヘテロシクロアルキル環は、単環系であるか、又は縮合、架橋、もしくはスピロ二環系である。単環系のヘテロシクロアルキル環は、環中に3～約9員の原子（炭素とヘテロ原子）、好ましくは、5～7員の原子を有する。二環系のヘテロシクロアルキル環は、環中に7～17員の原子、好ましくは、7～12員の原子を有する。二環系のヘテロシクロアルキル環は、約7～約17の環原子、好ましくは、7～12の環原子を有する。二環系のヘテロシクロアルキル環は、縮合、スピロ、又は架橋した環系であってもよい。好ましい二環系のヘテロシクロアルキル環は、5、6、又は7員環に結合した5、6、又は7員環を含む。ヘテロシクロアルキル環は、非置換であってもよく、又は環を1～4の置換基で置換されてもよい。ヘテロシクロアルキルは、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ケト、チオケト、アミノ、アシルアミノ、アシル、アミド、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、フェニル、アルコキシ、アリーロキシ、又はこれらの組み合わせによって置換されてもよい。ヘテロシクロアルキル上の好ましい置換基には、ハロとハロアルキルが挙げられる。好ましいヘテロシクロアルキル環には、限定されるものではないが、以下のものが挙げられる。

10

## 【 0 0 3 0 】

## 【化 2】



10

20

30

40

## 【0031】

「薬学的に許容される塩」は、何らかの酸性基（例えば、カルボン酸）によって形成されるカチオン塩又は何らかの塩基性基（例えば、アミノ）によって形成されるアニオン塩である。多くのこうした塩が、当該技術分野において公知である（特許文献1、本願で参

50

照として取り入れられる)。好ましいカチオン塩には、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムとカリウム）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウムとカルシウム）、及び有機塩が挙げられる。好ましいアニオン塩には、ハロゲン化物（例えば、塩化物又は塩酸塩）、スルホン酸塩、カルボン酸塩、リン酸塩等が挙げられる。

#### 【0032】

こうした塩は、当業者はよく理解しており、当該技術の知識によって多くの塩を、当業者は調製することができる。さらに、溶解性、安定性、及び製剤の容易性等の理由で、当業者はある塩を別なものよりも好むことがあるものと理解される。こうした塩の決定と最適化は、当業者の実務における視野の中にある。

#### 【0033】

「溶媒和物」は、溶質（例えば、薬物分子）と溶媒（例えば、水）の組み合わせによって得られる複合体である（非特許文献1参照）。本発明にしたがって使用される薬学的に許容される塩は、薬物分子の生物活性を妨害しないものが挙げられる（例えば、水、エタノール、酢酸、N、N-ジメチルホルムアミド、及びその他の当業者に公知で容易に決定されるもの）。溶媒和物が水の場合は、その複合体は水和物である。

#### 【0034】

用語「光学異性体」、「立体異性体」、及び「ジアステレオマー」は、通義を有する（非特許文献2参照）。本発明の化合物における特定の保護される形態とその他の誘導体の例示は、限定を意図するものではない。その他の有用な保護基、塩の形態等の応用は、当業者の能力の範囲内にある。

#### 【0035】

用語「代謝物」は、動物に本発明の化合物を投与した後の酵素代謝のような、通常の生理的過程による本発明の化合物から得られる生成物を指称し、動物に投与されて、普通の酵素及び/又は代謝反応に供されたときに、本発明の化合物を生成することができる化学物質である「プロドラッグ」によって生じる生成物を含むが、通常は酵素又は胃酸によって常に触媒されるとは限らない。

#### 【0036】

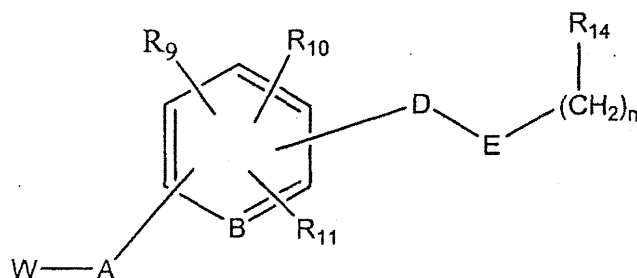
1つを超える置換基について（即ち、1つを超えるR基）、置換基の説明が、その置換基が「独立して選択され」又は「独立して選択」と記載する場合、2つ以上のR基が、互いに同じ又は相違のいずれでもよいことを意味する。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0037】

1つの局面において、本発明は、一般に、式I、式II、式III、式IV、式V、又は式VIの構造を有する化合物に関する。

#### 【0038】



式I

#### 【0039】

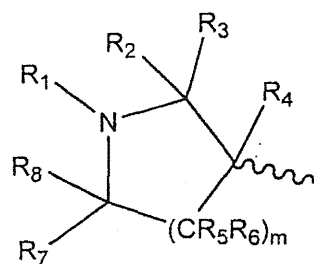
ここで、Wは下記の1つであり、

10

20

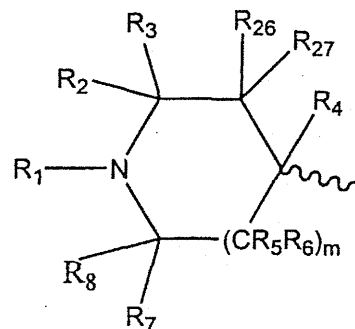
30

40



Ia

又は



Ib

10

## 【0040】

ここで、Wが構造 Ia の場合、 $m = 0, 1, 2$ 、又は3であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、Wが構造 Ib の場合、 $m = 1$ 又は2であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、

Aは、O及び  $-CR_{20}R_{21}$  から選択され、

Bは、N及び  $-CR_{12}$  から選択され、

Dは、 $C=O$  及び  $-CR_{22}R_{23}$  から選択され、

Eは、 $NR_{13}$  及び  $-CR_{24}R_{25}$  から選択され、

20

AがOの場合、Dが  $C=O$  であるならば、Eは  $-CR_{24}R_{25}$  であり、Eが  $NR_{13}$  であるならば、Dは  $-CR_{22}R_{23}$  であり；

## 【0041】

$R_1$ 、 $R_{13}$ 、及び  $R_{14}$  は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、

H、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$  アルキル、 $C_2 \sim C_5$  アルケニル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、5～9環原子シクロアルキル、

N又はOからそれぞれが独立して選択された3以下のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子がNの場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、

30

5～7環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、及びヘテロ原子N又はOを有する5～7環原子ヘテロアリール；

## 【0042】

ここで、 $R_1$  は構造  $-XY$  からさらに選択され、

Xは、 $(CR_{30}R_{31})_k$  ( $k = 0, 1, 2$ 、又は3)、 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $NR_{30}$ 、 $R_{31}$ 、又は  $-C(=O)NR_{30}$  であり、 $R_{30}$  と  $R_{31}$  は、それぞれ独立してH、 $CH_3$ 、又は  $C_2 \sim C_5$  アルキルであり、

Yは、5又は6環原子の3以下の縮合又は非縮合環を含む構造から選択され、各環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ヘテロ原子は窒素又は酸素であり、該環は、置換又は非置換でよく、該環の2つ又は全てが、それ自身が置換又は非置換でもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $=CH-$ 、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル鎖、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル鎖によって分離されてもよく、

40

## 【0043】

$R_{13}$  と  $R_{14}$  はそれぞれさらに、 $-CHO$ 、 $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル-アリール、及びアリール- $C_1 \sim C_4$  アルキルから独立して選択され、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、及び  $R_{27}$  は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$  アルキル、 $C_2 \sim C_5$  アルケニル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$  ヒドロキシアルキル、 $NR_{15}R_{16}$  からそれぞれ独

50



立して選択され、ここで、 $R_{15}$ と $R_{16}$ は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、 $NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$ 又はその一部は、結合して、ピペリジン、ピロリジン、及びテトラヒドロイソキノリンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

ここで、該 $R$ 基(上記式の任意のもの)はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、 $CH_3$ 、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CN$ 、 $=O$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、5～9環原子シクロアルキル、 $N$ 及び $O$ から選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、 $N$ 及び $O$ から選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 $COOR_1$ 、 $CONR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}COR_{19}$ 、 $NR_{18}SO_2R_{19}$ 、 $SO_2NR_{18}R_{19}$ 、及び $NR_{17}CONR_{18}R_{19}$ から独立して選択され、ここで、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、及び $R_{19}$ は、独立して、 $R_2$ について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 $R_2$ から選択された基によってさらに置換されてもよい、

並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む。

#### 【0044】

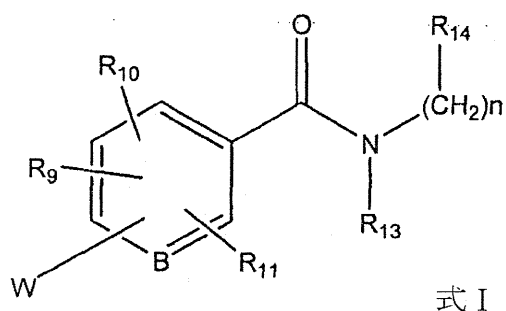
特定の態様において、 $n = 2$ 及び/又は $m = 2$ である。別の特定の例において、 $R_9$ は、 $H$ 、 $Cl$ 、又は $OMe$ である。別の特定の態様において、 $R_1$ はカルバゾール又はジフェニルエチルである。

#### 【0045】

本発明の化合物のもう1つの特定例は、式Iの構造を含み、ここで、 $A$ は $O$ であり、 $D$ は $-CR_{22}R_{23}$ であり、 $E$ は $NR_{13}$ であり、好ましくは、 $R_{22}$ と $R_{23}$ の少なくとも1つが $H$ であり、例えば、 $R_{22}$ と $R_{23}$ の双方が $H$ であり、又は $R_{22}$ と $R_{23}$ の1つが $OH$ である。もう1つのこうした例において、 $A$ は $O$ であり、 $D$ は $C=O$ であって $E$ は $CR_{24}R_{25}$ であり、例えば、 $R_{24}$ と $R_{25}$ の少なくとも1つが水素であるか、又は $A$ が $-CR_{20}R_{21}$ であり、 $D$ が $C=O$ であって $E$ が $NR_{13}$ であり、例えば、 $R_{20}$ と $R_{21}$ の双方が $H$ であるか、又は $R_{20}$ と $R_{21}$ の1つが $H$ である。もう1つの特定例において、 $A$ は $O$ であり、 $D$ は $-CR_{22}R_{23}$ であり、 $E$ は $CR_{24}R_{25}$ であり、とりわけ、 $R_{22}$ と $R_{23}$ の少なくとも1つが水素であり、かつ $R_{24}$ と $R_{25}$ の1つが水素である。

#### 【0046】

また、本発明は、式IIの構造を有する化合物に関する。



#### 【0047】

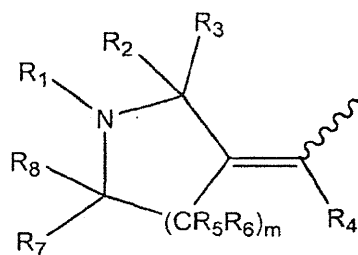
ここで、 $W$ は下記の1つであり、

10

20

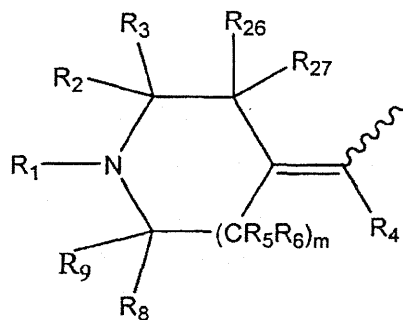
30

40



IIa

又は



IIb

10

## 【0048】

ここで、Wが構造IIaの場合、 $m = 0, 1, 2$ 、又は3であり、かつ $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、Wが構造IIbの場合、 $m = 1$ 又は2であり、かつ $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり

Bは、N及び $-CR_{12}$ から選択され、

## 【0049】

$R_1$ 、 $R_{13}$ 、及び $R_{14}$ は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、

H、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、5

20

～9環原子シクロアルキル、  
N又はOからそれぞれが独立して選択された3以下のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子がNの場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、

5～7環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、及びヘテロ原子N又はOを有する5～7環原子ヘテロアリール；

## 【0050】

ここで、 $R_1$ は構造-XYからさらに選択され、

Xは、 $(CR_{30}R_{31})_k$  ( $k = 0, 1, 2$ 、又は3)、 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $NR_{30}$   
 $R_{31}$ 、又は $-C(=O)NR_{30}$ であり、 $R_{30}$ と $R_{31}$ は、それぞれH、 $CH_3$ 、又は

30

$C_2 \sim C_5$ アルキルであり、  
Yは、5又は6環原子の3以下の縮合又は非縮合環を含む構造から選択され、各環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ヘテロ原子は窒素又は酸素であり、該環は、置換又は非置換でよく、該環の2つ又は全てが、それ自身が置換又は非置換でもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $=CH-$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル鎖、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル鎖によって分離されてもよく、

$R_{13}$ と $R_{14}$ はそれぞれさらに、 $-CHO$ 、 $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、 $NR_{15}R_{16}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル-アリール、及びアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択され、

## 【0051】

40

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{26}$ 、及び $R_{27}$ は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$ ヒドロキシアルキル、 $NR_{15}R_{16}$ からそれぞれ独立して選択され（ここで、 $R_{15}$ と $R_{16}$ は、Hと $C_1 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立して選択される）、

$R_{15}$ と $R_{16}$ は、H、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、 $NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$ 又はその一部は、結合して、ペペリジン、ピロリジン、及びテトラヒドロイソキノリンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

## 【0052】

50

ここで、該 R 基（上記式の任意のもの）はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、 $\text{CH}_3$ 、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、F、Cl、Br、I、CN、=O、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、5～9 環原子シクロアルキル、N 及び O から選択された 1 又は 2 のヘテロ原子を有する 5～9 環原子ヘテロシクロアルキル、5～7 環原子アリール、N 及び O から選択された 1 又は 2 のヘテロ原子を有する 5～7 環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 $\text{COOR}_{17}$ 、 $\text{CONR}_{18}\text{R}_{19}$ 、 $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ 、 $\text{NR}_{18}\text{COR}_{19}$ 、 $\text{NR}_{18}\text{SO}_2\text{R}_{19}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ 、及び  $\text{NR}_{17}\text{CONR}_{18}\text{R}_{19}$  から独立して選択され、ここで、 $\text{R}_{17}$ 、 $\text{R}_{18}$ 、及び  $\text{R}_{19}$  は、独立して、 $\text{R}_2$  について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 $\text{R}_2$  から選択された基によってさらに置換されてもよい、

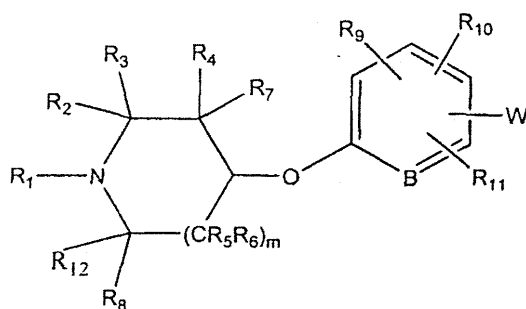
並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む。

#### 【0053】

こうした構造の特定の例において、 $\text{R}_4$  は水素である。別の特定の態様において、 $\text{R}_1$  はカルバゾール又はジフェニルエチルである。

#### 【0054】

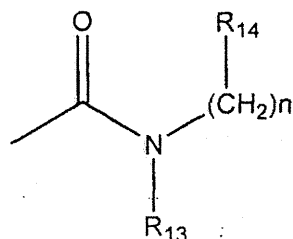
また、本発明は、式 III の構造を有する化合物に関する。



式 III

#### 【0055】

ここで、W は下記の構造を有し、



#### 【0056】

$m = 0, 1, 2$ 、又は 3 であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は 5 であり、

B は、N 及び  $-\text{CR}_{12}$  から選択され、

ここで、 $\text{R}_1$  は構造  $-\text{XY}$  からさらに選択され、

X は、 $(\text{CR}_{30}\text{R}_{31})_k$  ( $k = 0, 1, 2$ 、又は 3)、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{NR}_{30}$ 、 $\text{R}_{31}$ 、又は  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{30}$  であり、 $\text{R}_{30}$  と  $\text{R}_{31}$  は、それぞれ H、 $\text{CH}_3$ 、又は  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

Y は、5 又は 6 環原子の 3 以下の縮合又は非縮合環を含む構造から選択され、各環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立して選

択され、ヘテロ原子は窒素又は酸素であり、該環は、置換又は非置換でよく、該環の2つ又は全てが、それ自身が置換又は非置換でもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、=CH-、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル鎖、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニル鎖によって分離されてもよく、

【0057】

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、及びR<sub>13</sub>は、H、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、メトキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>からそれぞれ独立して選択され、

R<sub>13</sub>はさらに、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>ヒドロキシアルキル及び-CHOから独立して選択され、

【0058】

ここで、R<sub>14</sub>は、H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、分岐及び非分岐C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、分岐及び非分岐C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキニル、C<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、OR<sub>15</sub>、SR<sub>15</sub>、-C(=O)R<sub>15</sub>、-C(=O)OR<sub>15</sub>、分岐及び非分岐(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル)-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、分岐及び非分岐(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル)-<sup>+</sup>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、<sup>+</sup>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、C(=O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、C(=O)ONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>、N又はOから選択された3以下のヘテロ原子を有する5～7員ヘテロシクロアルキル、アラルキル、及びアルキルアリールから選択され、

【0059】

ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルの各々は、H、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、分岐及び非分岐C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、分岐及び非分岐C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、分岐及び非分岐C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキニル、分岐及び非分岐C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、分岐及び非分岐C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルアミノ、分岐及び非分岐C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アミノアルキル、-C(=O)R<sub>15</sub>、-C(=O)R<sub>21</sub>、C(=O)OR<sub>15</sub>、C(=O)OR<sub>21</sub>、C<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、-OR<sub>15</sub>、-SR<sub>15</sub>、-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>から選択された基によってさらに置換されてもよく、ここで、各々の該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、及びアミノアルキル基は、1又は複数のメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、又はtert-ブチルによってさらに置換されてもよく、

【0060】

ここで、R<sub>15</sub>及びR<sub>16</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル-R<sub>21</sub>、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、置換又は非置換フェニル、-C(=O)R<sub>19</sub>、-C(=O)OR<sub>19</sub>、(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル)-OH、(C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル)-NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、-NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>、C(=O)-NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>(ここで、該R<sub>19</sub>及びR<sub>20</sub>の各々は、独立して、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、又はtert-ブチル)からそれぞれ独立して選択され、

ここで、R<sub>21</sub>は、5～7員シクロアルキル、5～7員アリール、5～7員ヘテロアリール、及び5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、該ヘテロ原子はN又はOであり、その各々は、R<sub>15</sub>から選択された基で置換されてもよく、

【0061】

ここで、該R基(上記式の任意のもの)はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、F、Cl、Br、I、CN、=O、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、5～9環原子シクロアルキル、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、COOR<sub>17</sub>、CONR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>COR<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>、及びNR<sub>17</sub>CONR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>から独立して選択され、ここで、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、及びR<sub>19</sub>は、独立して、R<sub>2</sub>について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、R<sub>2</sub>から選択された基によってさらに置換されてもよい、

10

20

30

40

50

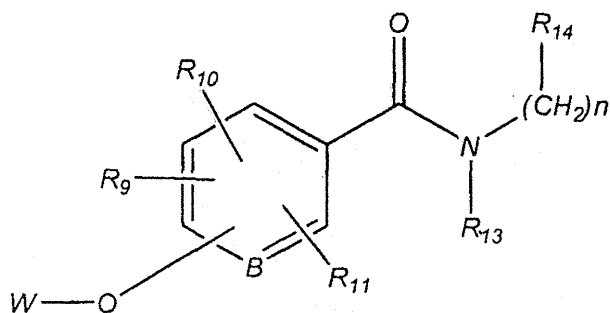
並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む。

【 0 0 6 2 】

こうした化合物の特定の例において、 $R_{20}$  と  $R_1$  はそれぞれ水素であるか、又は  $R_{20}$  と  $R_1$  の少なくとも1つは水素である。

【 0 0 6 3 】

また、本発明は、式 I V の構造を有する化合物に関する。

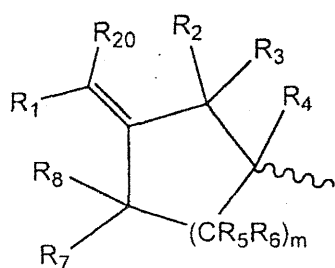


式 I V

10

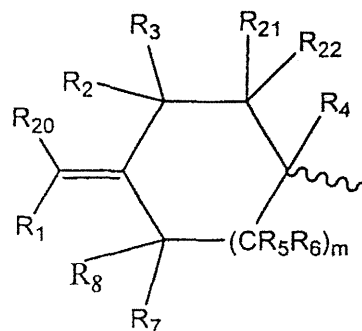
【 0 0 6 4 】

ここで、Wは以下的一方であり、



IVa

又は



IVb

20

30

【 0 0 6 5 】

ここで、Wが構造 I V a の場合、 $m = 0, 1, 2$ 、又は3であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、Wが構造 I V b の場合、 $m = 1$  又は2であり、かつ  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、

Bは、N及び - C R<sub>12</sub> から選択され、

R<sub>13</sub> 及び R<sub>14</sub> は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、

H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ、5 ~ 9 環原子シクロアルキル、

OR<sub>15</sub>、SR<sub>15</sub>、又は NR<sub>15</sub> R<sub>16</sub>、

N又はOから選択された3以下のヘテロ原子を有する5 ~ 9 環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子がNの場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、

5 ~ 7 環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、N及びOから選択されたヘテロ原子を有する5 ~ 7 環原子ヘテロアリール、アラルキル、及びアルキルアリール；

【 0 0 6 6 】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、及びR<sub>22</sub>は、H、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ、NR<sub>15</sub> R<sub>16</sub> からそ

40

50

れぞれ独立して選択され、ここで、 $R_{15}$ と $R_{16}$ は、 $H$ 、 $CH_3$ 、及び $C_2 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、 $NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$ 又はその一部は、結合して、ピペリジン、ピロリジン、及びテトラヒドロイソキノリンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

#### 【0067】

ここで、該 $R$ 基(上記式の任意のもの)はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、 $CH_3$ 、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CN$ 、 $=O$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、5～9環原子シクロアルキル、 $N$ 及び $O$ から選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、 $N$ 及び $O$ から選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 $COOR_1$ 、 $CONR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}COR_{19}$ 、 $NR_{18}SO_2R_{19}$ 、及び $NR_{17}CONR_{18}R_{19}$ から独立して選択され、ここで、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、及び $R_{19}$ は、独立して、 $R_2$ について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 $R_2$ から選択された基によってさらに置換されてもよい、

並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む。

#### 【0068】

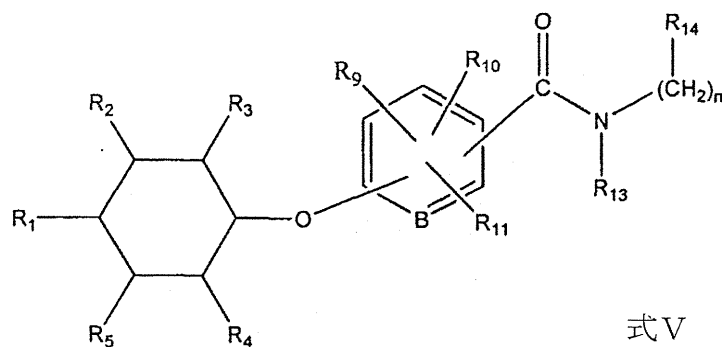
本発明の全ての式の好ましい態様において、 $R_1$ は、4-フェニルフェニル、カルバゾール、ジベンゾチオフェン、ジベンゾフラン、又はフルオレンであり、各々は、2位又は3位であり、 $R_1$ がカルバゾールの場合、好ましくは、その窒素が置換される。

#### 【0069】

これらの化合物の特定の例において、 $R_{20}$ と $R_{21}$ はそれぞれ水素であるか、又は $R_{20}$ と $R_{21}$ の少なくとも1つは水素である。

#### 【0070】

本発明は、さらに、式Vの構造を有する化合物に関する。



#### 【0071】

ここで、 $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、

$B$ は、 $N$ 及び $-CR_{12}$ から選択され、

$R_{13}$ 及び $R_{14}$ は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、

$H$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、5～9環原子シクロアルキル、

$OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、又は $NR_{15}R_{16}$ 、

$N$ 又は $O$ から選択された3以下のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子が $N$ の場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、

5～7環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、ヘテロ原子 $N$ 又は $O$ を有する5

～ 7 環原子ヘテロアリール、アラルキル、及びアルキルアリール；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、及び $R_{27}$ は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$ アルキル、 $=CH-$ 、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $NR_{15}R_{16}$ からそれぞれ独立して選択され、ここで、 $R_{15}$ と $R_{16}$ は、H、 $CH_3$ 、及び $C_2 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、 $NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$ 又はその一部は、結合して、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロイソキノリン、及びピペラジンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

#### 【0072】

ここで、該R基（上記式の任意のもの）はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、 $CH_3$ 、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、F、Cl、Br、I、CN、 $=O$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、5～7環原子シクロアルキル、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、N及びOから選択された1又は2のヘテロ原子を有する5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 $COOR_1$ 、 $CONR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}COR_{19}$ 、 $NR_{18}SO_2R_{19}$ 、及び $NR_{17}CONR_{18}R_{19}$ から独立して選択され、ここで、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、及び $R_{19}$ は、独立して、 $R_2$ について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 $R_2$ から選択された基によってさらに置換されてもよい、

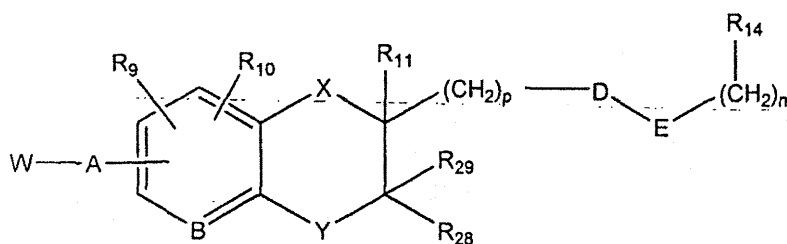
並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む。

#### 【0073】

こうした化合物の特定の例において、 $R_{20}$ と $R_{21}$ はそれぞれ水素であるか、又は $R_{20}$ と $R_{21}$ の少なくとも1つは水素である。別の特定の態様において、 $R_1$ は、カルバゾール又はジフェニルエチルである。

#### 【0074】

また、本発明は、式VIの構造を有する化合物に関する。



式VI

#### 【0075】

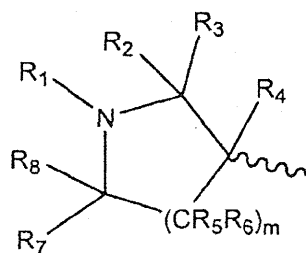
ここで、Wは下記の1つであり、

10

20

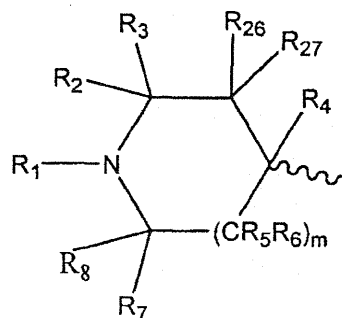
30

40



VIa

又は



VIb

10

## 【0076】

ここで、Wが構造VIaの場合、 $m = 0, 1, 2$ 、又は3であり、かつ $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、Wが構造VIbの場合、 $m = 1$ 又は2であり、かつ $n = 0, 1, 2, 3, 4$ 、又は5であり、  
 $p = 0, 1, 2$ 、又は3であり、

## 【0077】

Aは、O及び $-CR_{20}R_{21}$ から選択され、  
 Bは、N及び $-CR_{12}$ から選択され、  
 Dは、 $C=O$ 及び $-CR_{22}R_{23}$ から選択され、  
 Eは、 $NR_{13}$ 及び $-CR_{24}R_{25}$ から選択され、  
 $X = (CR_{30}R_{31})_q$ 、 $q = 0, 1$ 、又は2であり、  
 $Y = (CR_{32}R_{33})_r$ 、 $r = 0, 1$ 、又は2であり、

20

## 【0078】

$R_1$ 、 $R_{13}$ 、及び $R_{14}$ は、以下のものからそれぞれ独立して選択され、  
 $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、5～9環原子シクロアルキル、  
 N又はOからそれぞれが独立して選択された3以下のヘテロ原子を有する5～9環原子ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子がNの場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい、  
 5～7環原子アリール、アリールオキシ、多環芳香族、ヘテロ原子N又はOを有する5～7環原子ヘテロアリール、アラルキル、及びアルキルアリール；

30

## 【0079】

ここで、 $R_1$ は構造 $-XY$ からさらに選択され、  
 $X$ は、 $(CR_{30}R_{31})_k$  ( $k = 0, 1, 2$ 、又は3)、 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $NR_{30}$ 、 $R_{31}$ 、又は $-C(=O)NR_{30}$ であり、 $R_{30}$ と $R_{31}$ は、それぞれ $H$ 、 $CH_3$ 、又は $C_2 \sim C_5$ アルキルであり、  
 $Y$ は、5又は6環原子の3以下の縮合又は非縮合環を含む構造から選択され、各環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ヘテロ原子は窒素又は酸素であり、該環は、置換又は非置換でよく、該環の2つ又は全てが、それ自身が置換又は非置換でもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $=CH-$ 、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル鎖、又は $C_2 \sim C_4$ アルキニル鎖によって分離されてもよく、  
 $R_{13}$ と $R_{14}$ はそれぞれさらに、 $-CHO$ 、 $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、又は $NR_{15}R_{16}$ から独立して選択され、

40

## 【0080】

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、 $R_{26}$ 、 $R_{27}$ 、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、及び $R_{33}$ は、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $CF_3$ 、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $NR_{15}R_{16}$ からそれぞれ

50



独立して選択され、

ここで、 $R_{15}$  と  $R_{16}$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2 \sim C_5$  アルキルからそれぞれ独立して選択され、

ここで、 $NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$  又はその一部は、結合して、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロイソキノリン、及びピペラジンから選択された置換又は非置換の環を形成してもよく、

【0081】

ここで、該  $R$  基（上記式の任意のもの）はいずれも、置換又は非置換であってもよく、該置換基は、水素、 $CH_3$ 、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CN$ 、 $=O$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、5～9環原子シクロアルキル、 $N$  及び  $O$  から選択された 1 又は 2 のヘテロ原子を有する 5～9環原子ヘテロシクロアルキル、5～7環原子アリール、 $N$  及び  $O$  から選択された 1 又は 2 のヘテロ原子を有する 5～7環原子ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 $COOR_1$ 、 $CONR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{18}COR_{19}$ 、 $NR_{18}SO_2R_{19}$ 、及び  $NR_{17}CONR_{18}R_{19}$  から独立して選択され、ここで、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、及び  $R_{19}$  は、独立して、 $R_2$  について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 $R_2$  から選択された基によってさらに置換されてもよい、

並びに、これらの全ての薬学的に許容される塩、誘導体、プロドラッグ、代謝物、溶媒和物、水和物、及び異性体を含む。

【0082】

式  $VI$  の好ましい態様において、各々の  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、及び  $R_5$  は水素である。別の特定期例において、 $n = 2$  であり、及び  $/$  又は  $R_9$  は  $H$ 、 $Cl$ 、又は  $OMe$  であり、及び  $/$  又は  $R_{13}$  は  $H$  である。

【0083】

式  $I \sim VI$  の好ましい態様において、 $R_1$  は、3以下の縮合環又は非縮合環を有する構造であり、該環は、4-フェニルフェニル、カルバゾール、ジベンゾチオフェン、ジベンゾフラン、フルオレン、フェニル、又はナフチルから選択される。後者の各々は、とりわけ、低級アルキル基で置換されてもよく、好ましくは、メチル又はエチルであり、各環は、1つ又は2つの炭素のアルキル鎖によって分子の残りから隔てられることができる。これらの非常に好ましい態様は、 $N$ -メチルカルバゾール及び  $N$ -エチルカルバゾールであり、とりわけ、これらは少なくともメチレン基によって分子の残りから隔てられ、例えば、該メチレンは、ピペリジン環の窒素に結合する。

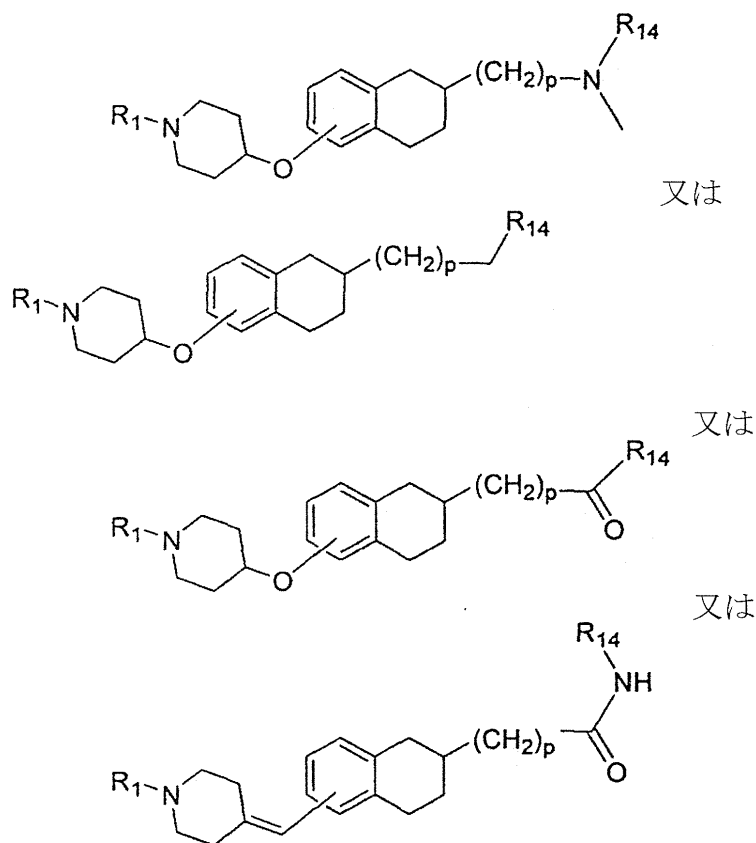
【0084】

また、本発明は、これらの任意のものの薬学的組成物を意図し、該組成物は、薬学的に許容される担体中のこうした化合物の治療的有効量を含む。本発明はさらに、哺乳類における癌又は腫瘍の転移を予防する、治療する、又は回復させる方法に関係し、こうした化合物又は組成物の有効量を該哺乳類に投与することを含む。

【0085】

即ち、これらの態様は、中央のベンゼン環又はピリジン環がシクロアルキル環に結合した構造を含み、好ましい態様において、ベンゼン環である。こうした態様の特定の非限定例は、以下の1つの式を有する。

【0086】



10

20

## 【0087】

ここで、 $p = 0, 1, 2$ 、又は3であり、 $R_1$ は、表1～3に列挙した範囲の構造を有し、これらの一部であって全てではない好ましい態様を表4に示す。

## 【0088】

本発明の構造の別の好ましい態様において、環の窒素、例えば、ピペリジン又はピロリジンの環の窒素に結合した置換基（例えば、表1～3の構造の $R_1$ ）は、ジフェニルエチル又はカルバゾール基であり、この後者は、好ましくは、少なくとも1つ又は複数のメチレン基、好ましくは、1又は2のメチレン基によって該環の窒素から隔てられ、ここで、該カルバゾールが置換される場合、その環の窒素で、好ましくは、H、低級アルキル、又はベンジルの1つによって置換される。本発明の全ての態様において、アリール基、アルカリル基、又はアラルキル基に言及する場合、置換又は非置換フェニル基は、該置換基の好ましいアリール部分である。

30

## 【0089】

本発明は、 $NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$ （例えば、式Iの構造においてEが $NR_{13}$ ）の原子が結合してピペラジン環を形成する式の態様を包含するものではない。

40

## 【0090】

付加的な好ましい態様において、 $NR_{13}(CH_2)_nR_{14}$ は、N, N - ジアルキル、N - アルキル - N - アルケニル、N - アルキル - N - アルキルアミノアルキル、及びN - アルキル - N - アルコキシアルキルから選択される。さらなる好ましい態様には、構造的制限としてこれらの好ましい態様の任意のもの又は全てを統合した化合物が挙げられる。

## 【0091】

本発明の任意の構造において、 $R_{14}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルケニル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、シクロアルキル、 $OR_{15}$ 、 $SR_{15}$ 、又は $NR_{15}R_{16}$ （ここで、 $R_{15}$ 及び $R_{16}$ は、H及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立して選択

50

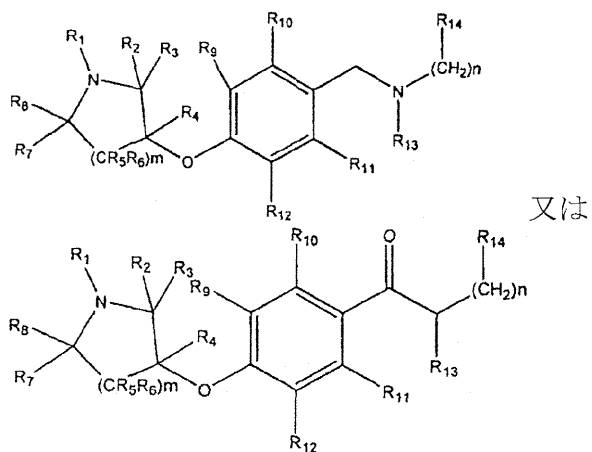
される) ; N又はOから選択された3以下のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロ原子がNの場合、該環の任意の炭素をさらに置換してもよい ; アリール、アリールオキシ、多環芳香族、ヘテロ原子N又はOを有するヘテロアリール、アラルキル、及びアルキルアリール ; 並びに、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> (ここで、R<sub>15</sub>及びR<sub>16</sub>は、H及びC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルからそれぞれ独立して選択される) ; の任意のものから選択することができ、置換又は非置換でよく、置換基は、水素、メチル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルキル、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、COOR<sub>17</sub>、CONR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>COR<sub>19</sub>、NR<sub>18</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>、及びNR<sub>17</sub>CONR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>から独立して選択され、ここで、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、及びR<sub>19</sub>は、独立して、R<sub>2</sub>について記載したものと同等であり、それぞれの該シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、及びアリールは、本明細書に記載のR<sub>2</sub>から選択された基によってさらに置換されてもよい。

10

## 【0092】

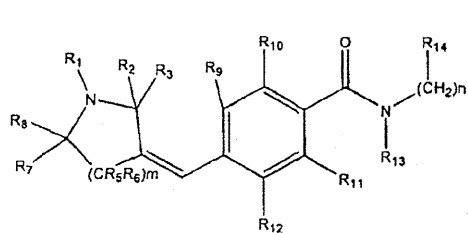
1つの態様において、本発明は、以下の一般的構造の1つを有する化合物に関する(ここで、各々のR基は、本発明の構造について本明細書で規定する意味を有する)。

## 【0093】

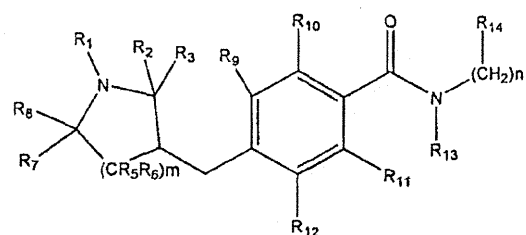


10

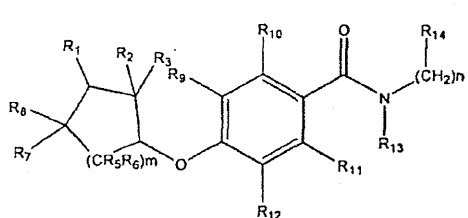
又は



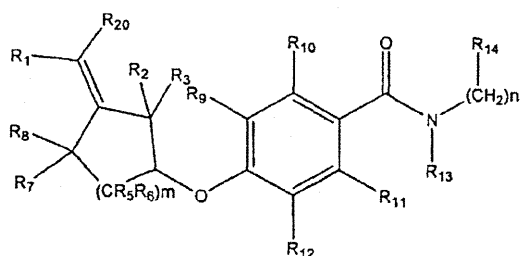
20



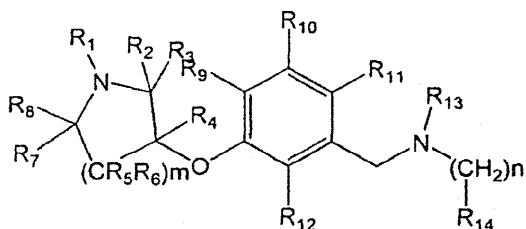
又は



30



又は



40

## 【 0 0 9 4 】

非常に好ましい態様において、本発明の化合物は、表 1 に示す構造を有するものである。

## 【 0 0 9 5 】

非常に好ましい態様において、本発明の化合物は、表 2 に示す構造を有するものである。

## 【 0 0 9 6 】

非常に好ましい態様において、本発明の化合物は、表 3 に示す構造を有するものである。

50

。

【 0 0 9 7 】

非常に好ましい態様において、本発明の化合物は、表 4 に示す構造を有するものである

。

【 0 0 9 8 】

非常に好ましい態様において、本発明の化合物は、表 5 に示す構造を有するものである

。

【 0 0 9 9 】

非常に好ましい態様において、本発明の化合物は、S 1 ~ S 1 1 で規定される構造を有するものである。

10

【 0 1 0 0 】

もう 1 つの局面において、本発明は、本発明の任意の化合物の組成物に関するものであり、好ましくは、該化合物は、治療的に有効な量で薬学的に許容される担体の中に存在する。こうした組成物は、一般に、その化合物を毒性でない量で含む（即ち、治療用途に安全な量）。

【 0 1 0 1 】

上述のように、本発明は、薬物、とりわけ癌の治療に有用な薬物の活性成分として本発明の化合物を使用することに関する。このため、本発明の化合物は、薬学的に許容される媒体及び賦形剤との混合物中の活性成分として式 I ~ V の化合物を含む薬学的組成物中で存在し、該組成物は、該組成物を受け入れる個体に有害な抗体の生成をそれ自体では引き起こさない任意の医薬品を含み、過度の毒性なしに投与されることができる。薬学的に許容される担体には、限定されるものではないが、水、食塩水、グリセロール、及びエタノール等の液体が挙げられ、鼻腔その他の気道送達又は眼系への送達のために噴霧を形成するのに有用な担体を含む。薬学的に許容される担体、希釈剤、及び他の賦形剤の詳細な説明が、RE M I N G T O N ' S P H A R M A C E U T I C A L S C I E N C E S ( M a c k P u b . C o . , N . J . 現行版) に記載されている。こうした賦形剤の使用は、当業者によく知られており、本明細書においてはこれ以上の説明はしないものとする。

20

【 0 1 0 2 】

また、上述のように、本発明は、哺乳類における遺伝子の特定セットの発現レベルの変化に伴う疾病を予防又は治療する方法に関係し、本発明の化合物の有効量を該哺乳類に投与することを含む。

30

【 0 1 0 3 】

本発明による化合物は、そうした治療を必要とする哺乳類、とりわけヒトにおける腫瘍、とりわけ原発腫瘍のサイズと数を低減する効果を有する。原発腫瘍又は転移性細胞の数における統計的に有意な変化は、典型的に、少なくとも約 1 0 %、好ましくは 2 0 %、3 0 %、5 0 %、7 0 %、9 0 %、又はそれ以上である。

【 0 1 0 4 】

本発明によると、本明細書に記載の薬剤は、他の化学療法、放射線治療、免疫療法、外科治療などの本明細書に記載の病状の他の治療と組み合わせることができる。また、本発明の化合物は、鎮痛薬、利尿薬、抗利尿薬、抗ウイルス薬、抗生物質、栄養剤、貧血治療剤、血液凝固治療剤、骨治療剤、及び精神・心理治療剤のような他の薬剤を組み合わせ投与することができる。

40

【 0 1 0 5 】

適切な治療投与量の決定は、例えば、治療をもたらす又は治療をもたらすと予測される当該分野で公知のパラメータ又は因子を用いて、医師によってなされる。一般に、投与量は、最適投与量より若干少ない量から開始し、その後、何らかのマイナスの副作用に対する所望又は最適な効果が得られるまで、少しずつ増加させる。

【 0 1 0 6 】

用語「有効量」は、所望の応答をもたらす、又は症状又は兆候、例えば、転移又は原発腫瘍の進行、サイズ、又は成長を寛解させるのに十分な量を意味する。典型的な哺乳類宿

50

主には、マウス、ラット、ネコ、イヌ、及びヒトなどの霊長類が挙げられる。特定の患者についての有効量は、治療される状態、患者の全体的な健康、投与の方法、ルート、及び用量、並びに副作用の重症度などの因子によって変わることがある。好ましくは、この効果は、定量における変化で、少なくとも10%、好ましくは、20%、30%、50%、70%、90%、又はそれ以上をもたらす。組み合わせの場合、有効量は、成分の組み合わせに対する比に関係し、その効果は、個々の成分単独のものに限られない。

【0107】

治療上の有効量は、典型的に、少なくとも約10%、通常は、少なくとも約20%、好ましくは、少なくとも約30%、又はより好ましくは、少なくとも50%にわたって症状を変調することができる。あるいは、転移の変調は、種々の細胞種の転移又は輸送がもたらされることを意味する。このことは、例えば、影響を及ぼされる細胞の数における統計的に有意な又は定量可能な変化が得られることに帰結すると考えられる。このことは、ある時間間隔又は標的領域の中に引き付けられる標的細胞の数の減少であってもよい。原発腫瘍の進行、サイズ、又は成長の速度もまたモニターすることができる。

10

【0108】

別な局面において、本発明は、異常な遺伝子発現によって生じる疾病の防止又は治療法に関し、その疾病は、癌、心臓血管疾患、関節炎、骨粗鬆症、炎症、歯周病、及び皮膚疾患からなる群より選択され、こうした治療又は予防を必要とする哺乳動物に、本発明の化合物の治療上有効量を投与することを含む。

【0109】

その好ましい態様において、疾病は癌であり、より好ましくは、大腸癌であり、最も好ましくは、腺癌であり、治療は、腫瘍の成長、転移、又はその双方を予防、抑止、又は復帰する。

20

【0110】

好ましい態様において、本発明は、哺乳動物における癌又は腫瘍の転移を防止、治療、又は回復させる方法に関するものであり、本発明の化合物の治療上有効量をその哺乳動物に投与することを含み、好ましくは、その哺乳動物はヒトである。

【0111】

本発明の化合物は、細胞、とりわけ哺乳動物の細胞、例えば、癌細胞、好ましくは、大腸細胞、最も好ましくは、腺癌に見られる1又は複数の遺伝子の変調によって、普通に治療効果を発揮する。即ち、本発明の1又は複数の化合物は、遺伝子セットの変調を本発明の1又は複数の化合物によって定めることにより、こうした遺伝子セットを決定する又は境界を画定するために使用することができる。例えば、ある遺伝子セットが、他の正常細胞、とりわけ癌細胞と同じ組織又は器官の正常細胞に対して、癌細胞において上方制御されることが見出された場合、こうした遺伝子、又はこうした遺伝子を含む細胞を、本発明の1又は複数の化合物と接触させることにより、ある遺伝子セットが、変調されるそれらの共通の特性によって決定することができる（遺伝子の発現の変化に基づき、例えば、その発現によって転写されるRNAの速度もしくは量又は生成するポリペプチドの量の変化）。こうした変調の範囲は、当然、接触に使用されるその1又は複数の化合物の量に関係してもよい。こうした変調には、全ての測定される遺伝子（即ち、その組の遺伝子）の増加した発現、その組の全ての遺伝子の減少した発現、又はその組の一部の遺伝子の発現の増加とその他の減少した発現が挙げられる。このため、テスト化合物（遺伝子又はそれを含む細胞との接触に使用された化合物）により変調されなかった遺伝子は、その組の一員とは見なされない。

30

40

【0112】

このように、本発明は、遺伝子セットの各員の発現が、その遺伝子セットを本発明の化合物と接触させる結果として変調される遺伝子セットに関する。特定の態様において、その遺伝子セットの各員の発現は、その接触の結果として増加し、又はその接触の結果として減少する。別の好ましい態様において、遺伝子セットは、細胞中に存在する。こうした遺伝子セットは、通常、特定の疾病プロセスに関係し、例えば、本発明の化合物によって

50

全ての遺伝子セットが変調され、こうした化合物が、抗悪性腫瘍薬のような特定の治療効果を有する。

【0113】

別の局面において、本発明は、本発明の遺伝子セットの発現を変調する薬剤を特定する方法に関し、

(a) テスト化合物のような化合物を、遺伝子又はポリヌクレオチドの源のようなテスト系、例えば、ある疾病又は疾患と関係すると見られるもの、又はある化合物又は化合物群によって変調される組、とりわけ細胞中に見られるものに接触させ、又は別の仕方で使用し、その細胞は、その遺伝子セットの各員が発現する条件下で、本発明の遺伝子セットの各員に対応する1又は複数のポリヌクレオチドを含むテスト系を呈し、

(b) その処置の結果として、工程(a)における該1又は複数のポリヌクレオチドの各々の発現における変化を測定する、

ことを含み、工程(b)の発現におけるその変化は、テスト化合物によるその遺伝子セットの各員の変調を示し、それによって、その遺伝子セットの発現を変調するテスト化合物を特定する。

【0114】

1つの態様において、細胞は、遺伝子又は遺伝子セットを含む天然由来の細胞であり、あるいは、遺伝子又はポリヌクレオチドの遺伝子セットを含むように設計された組換え型細胞であってもよい。代替の態様において、テスト系は、無細胞系における遺伝子又はポリヌクレオチドを含んでもよい。

【0115】

関連の局面において、本発明は、遺伝子セット、例えば、本発明の遺伝子セットの発現を変調するテスト化合物を特定する方法を提供し、

(a) テスト化合物を、本発明の遺伝子セットの各員に対応する1又は複数のポリヌクレオチドに、その遺伝子セットの員が発現する条件下で接触させ、

(b) その接触の結果として、工程(a)におけるその1又は複数のポリヌクレオチドの各々の発現の変化を測定する、

ことを含み、工程(b)の発現におけるその変化は、その遺伝子セットの員の変調を示し、それによって、その遺伝子セットの発現を変調するテスト化合物を特定する。

【0116】

本願明細書における用語「対応する遺伝子」、「対応するポリヌクレオチド」、又は「遺伝子に対応するポリヌクレオチド」は、本願明細書の表4と表5において開示された遺伝子の1つによってコード化されたRNAに対し、少なくとも90%同一、好ましくは、少なくとも95%同一、最も好ましくは、少なくとも98%同一、及び特に同一であるRNAをコード化するポリヌクレオチド及び/又は遺伝子を指称する。こうした遺伝子は、同じポリペプチド配列もまたコード化すると考えられるが、相違が保守的アミノ酸置換基に限定され、同じ全体的な三次元構造が維持された、こうしたアミノ酸配列の相違を含んでもよい。「対応する遺伝子」には、そのスプライスバリエーションが挙げられる。

【0117】

本発明の方法に有用なポリヌクレオチドは、事実上、ゲノムであってもよく、このため、ヒト遺伝子のような実際の遺伝子の配列を呈してもよく、又はメッセンジャーRNA(mRNA)に由来したcDNA配列であって、このため、対応するゲノム配列に由来する連続的なエクソン配列を呈してもよく、又は本発明のプロセスを実施する目的で、元来から全体的に合成であってもよい。最初のRNA転写の最終的なmRNAへの変換を起し得る処理のため、本願明細書に開示の配列は、完全なゲノム配列よりも少ないものを表わしてもよい。また、それらは、リボソームRNAと転写RNAに由来する配列を表わしてもよい。この結果、細胞中に存在する遺伝子(そしてゲノム配列を表わす)及びcDNA配列などの本願明細書に開示のポリヌクレオチド転写物は、同じであってもよく、あるいは、cDNAが含むものが完全なゲノム配列よりも少なくともよい。こうした遺伝子とcDNA配列は、それらが両方とも、同じ又は関連のRNA配列をコード化するため(即ち、

10

20

30

40

50

いろいろな処理段階でのスプライスバリエーション又はRNAであるという意味に関し)、こうした遺伝子又はcDNA配列は、依然として、「対応する配列」(本願明細書のある箇所で規定)と考えられる。このため、非限定的例に過ぎないが、RNA転写物をコード化する遺伝子(次により短いmRNAに処理される)は、こうしたRNAの双方をコード化すると考えられ、したがって、cDNA(例えば、本願明細書に開示の配列)を補完するRNA(通常のワトソン・クリック補完規則を用い)をコード化するか、又はさもなければそれによってコード化されると考えられる。このように、本願明細書に開示の配列は、癌細胞(ここでは乳癌)に含まれる遺伝子に対応し、遺伝子によってコード化されるRNAと同じ配列を表わす又は補完するため、遺伝子の活性又は発現を決めるために使用される。こうした遺伝子は、本発明の方法に使用される細胞において生じ得るいろいろな対立遺伝子とスプライスバリエーションもまた含み、例えば、抗腫瘍薬のアッセイのために組換え型細胞が使用されるか、こうした細胞が、本願明細書に開示のポリヌクレオチドを発現するように設計される場合であって、非設計の癌細胞に見られるよりも高いレベルでこうしたポリヌクレオチドを発現するように設計された細胞などであり、あるいは、こうした組換え型細胞が、そのように設計された後にのみ、こうしたポリヌクレオチドを発現する場合である。こうした設計には、本願明細書に開示の1又は複数のポリヌクレオチドがこうした細胞のゲノムの中に挿入された又はベクターの中に存在する場合のような、遺伝子設計が挙げられる。

10

#### 【0118】

こうした細胞、とりわけ哺乳動物の細胞は、こうしたポリペプチドをマスキングすることができる抗体又は他の薬剤でテストし、それによって細胞の癌性を除去するため、それらの表面上に本発明の1又は複数のポリペプチドを発現するように設計することもできる。こうした設計には、細胞の遺伝的相補性がポリペプチドを発現するように設計される遺伝子操作、及び細胞が物理的に操られてその原形質膜の中に本発明のポリペプチドを取り込む、例えば、化学物質及び/又は他の薬剤を用いた直接の挿入によってこの結果を得るといった非遺伝子操作の双方が含まれる。

20

#### 【0119】

こうした方法の好ましい態様において、発現における割り出される変化は、その1又は複数のポリヌクレオチドの発現における減少又はその発現における減少である。他の好ましい態様において、発現における割り出される変化は、その1又は複数のポリヌクレオチドの転写における変化、あるいは、ポリペプチド、又はそのポリヌクレオチドによってコード化された発現生成物の活性の変化、例えば、細胞によって合成されたそのポリペプチドの量の変化などである。用語「発現生成物」は、自然の翻訳産物、及び遺伝子コード縮重及びそれゆえ同じアミノ酸のコード化から得られる任意の核酸配列コード化等価物であるポリペプチド又はタンパク質を意味する。

30

#### 【0120】

付加的な好ましい態様において、その1又は複数のポリヌクレオチドは、細胞、好ましくは、癌細胞、より好ましくは、大腸癌細胞、最も好ましくは、大腸癌細胞が腺癌細胞である細胞に存在する。本発明の別な好ましい態様において、その細胞は、その遺伝子セットを含むように設計された組換え型細胞である。

40

#### 【0121】

こうした方法は、本発明の化合物のような、期待される治療活性などの同様な活性を有する他の化合物を特定するために役立つ、このため、治療化合物用の大規模のスクリーニングアッセイの基礎として役立つ。その結果、本発明の1又は複数の化合物は、細胞のゲノム内の遺伝子セット又はサブセットの存在を決定するために用いることができる。このため、本発明の構造的に関係する化合物のグループによって変調される全ての遺伝子セットは、遺伝子セットを形成することができ、一方、あるグループの各化合物によって規制されるいろいろな遺伝子セットがサブセットを形成すると考えられる。限定されない例として、本発明の構造的に関連する5つの化合物のグループ(いずれも式Iの構造を一般的に有する)が、定められた遺伝子1~20の発現を変調する場合(増加又は減少により)

50



、この後者のグループは、遺伝子セットを形成する。次に、さらなる試験が、遺伝子 1 ~ 6 が化合物 A によって変調されたこと、遺伝子 7 ~ 10 が化合物 B によって変調されたこと、遺伝子 2 ~ 4 と遺伝子 9 ~ 12 が化合物 C によって変調されたこと、遺伝子 10 ~ 20 が化合物 D によって変調されたこと、及び偶数の遺伝子が化合物 E によって変調されることを判断する。化合物 C によって変調された遺伝子のような遺伝子のこれらの各グループは、遺伝子 1 ~ 20 の遺伝子セットのサブセットと考えられる。類似の仕方において、化合物 E によって変調された遺伝子は、そのものが少なくとも 2 つのサブセットにさらに再分割されることができ、ここで、1 つのサブセットは、その発現が化合物 E によって増加する遺伝子から構成され、他のサブセットは、その発現が化合物 E によって減少する遺伝子から構成され、このようにして、サブセットのサブセットを生じる。留意すべきこととして、本発明の構成の中で、サブセットを特定する必要はなく、いわゆるサブセットの各々は、それ自身の権利において、本発明において用いられるような遺伝子セットである。このように、組とサブセットの特定は、本発明の 1 又は複数の化合物の接触から得られる遺伝子の変調を求めようとする、本発明の方法のユーザーの要望の程度の関数である。即ち、単一の化合物によって変調された遺伝子は、遺伝子セットを形成し、本発明の方法を実施する上で、1 を超える化合物による変調についていろいろな遺伝子のグループを比較する必要はなく、ただし、このことは、当然ながら行ってもよい。

10

#### 【0122】

上述のように、本発明は、複数の遺伝子サブセットを含む遺伝子セットに関し、ここで、その複数の各サブセットは、本発明の方法によって特定される遺伝子セットである。また、本発明は、本願明細書においては構造について特に説明しないが、本発明の化合物によって変調された 1 又は複数の遺伝子セットを変調する能力によって特定される新規な化合物のような、本発明の方法を用いて活性を有すると特定された化合物に関する。

20

#### 【0123】

好ましい態様において、本発明は、表 6 及び / 又は表 7 において特定される遺伝子セットと遺伝子のサブセットを包含する。疾病、とりわけ癌の治療のために本発明の化合物を使用するにおいて、本発明は、特に、表 7 の遺伝子セット又はサブセットの発現を変調する化合物の使用を想定する。

#### 【0124】

また、本発明は、本発明の化合物の調製のための方法を含む。

30

#### 【0125】

- 化合物の調製 -

本発明の化合物は、当該技術で公知の種々の手順を用いて調製することができる。本発明の化合物を調製するのに使用される出発物質は、公知であり、公知の方法によって製造され、又は市販されている。特に好ましい合成は、以下の一般的な反応スキームに記載されている。

#### 【0126】

これらの本発明のために製造される化合物の例は、下記に示されており、調製が示されていない化合物は、文献公知の方法又は当業者の一般的知識によって製造することができる又は

40

#### 【0127】

一部の反応は、分子の別の潜在的反応官能性がマスキング又は保護されたとき、何らかの不都合な副反応が回避及び / 又は反応収率が高まり、最も適切に実施されることを当業者は認識していると考えられる。多くの場合、こうした高い収率を達成する又は不都合な反応を回避するために保護基が使用される。こうした反応は、十分に、当業者の能力の範囲内である。いくつかの例が T. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis に見られる。

#### 【実施例】

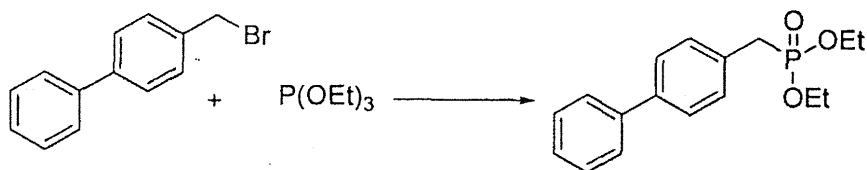
#### 【0128】

実施例 1

50

(a) ジエチルピフェニル - 4 - イルメチルホスホネート

【0129】



10

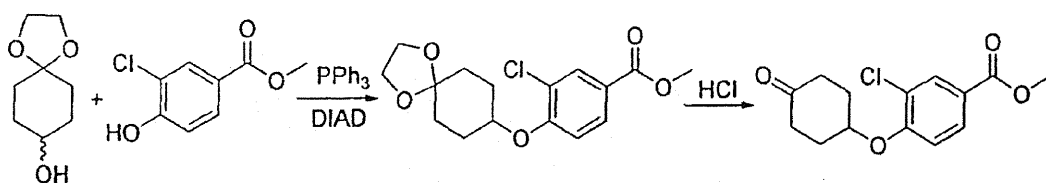
【0130】

4 - (プロモメチル)ピフェニル (4.0 g、16.2ミリモル) 及び亜リン酸トリエチル (3.5 g、21ミリモル) の混合物をアルゴン下の 100 で 2 時間及び 150 で 24 時間にわたって撹拌した。室温に冷却した後、透明な溶液が無色の固体になった。生成物が定量的収率で得られ、そのまま次の工程に使用した。

【0131】

(b) メチル - 3 - クロロ - 4 - (4 - オキシシクロヘキシルオキシ) ベンゾエート

【0132】



20

【0133】

無水 THF (40 mL) 中の 1,4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - オール (2.54 g、16ミリモル) 及びメチル 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンゾエート (2.5 g、13.4ミリモル) の混合物に室温でトリフェニルホスフィン (4.2 g、16ミリモル) を添加した。THF (10 mL) 中の DIAD (3.1 mL、16ミリモル) を 20 分間にわたって滴状で添加し、その反応混合物を室温で終夜にわたって撹拌した。水を添加することによって反応をクエンチし、酢酸エチルで混合物を抽出した。統合した有機抽出物を 1 N の HCl で洗浄した後、水とブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し (ヘキサン中の 20% EtOAc)、無色の高粘度のオイルとして生成物を得た (4.4 g)。ケタールを THF (10 mL) に溶かし、5% HCl (15 mL) を用いて加水分解し、終夜にわたって撹拌した。通常の水系後処理とそれに続く EtOAc 抽出により、粗シクロヘキサノン誘導体得られ、これをさらにフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し (ヘキサン中の 40% EtOAc)、無色の粘性のある生成物を得た (2.75 g、73%)。

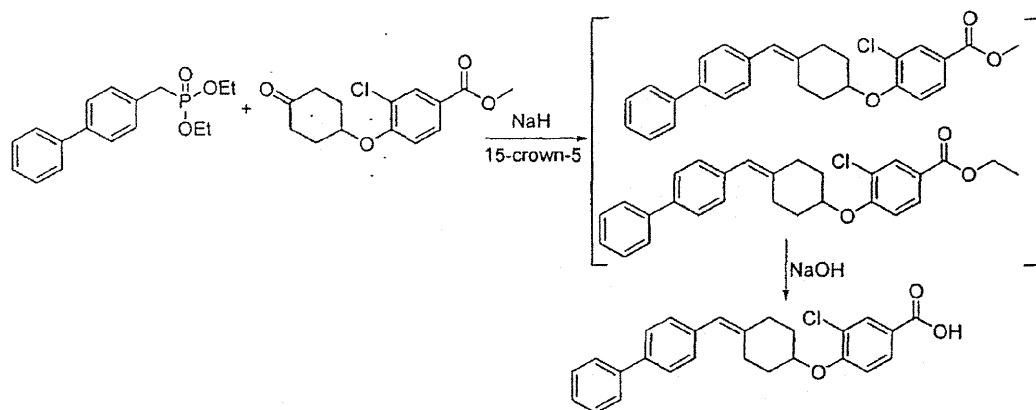
30

40

【0134】

(c) メチル 4 - (4 - (ピフェニル - 4 - イルメチレン) シクロヘキシルオキシ) - 3 - クロロベンゾエート

【0135】



10

## 【0136】

THF (10 mL) 中のジエチルピフェニル - 4 - イルメチルホスホネート (1.5 g、4.9 ミリモル) 及び 15 - クラウン - 5 (0.070 mL、0.35 ミリモル) の氷冷の攪拌溶液に NaOH (オイル中 95%、125 mg、4.9 ミリモル) を添加し、その混合物を 0 で 30 分間にわたって攪拌した。その混合物に、THF (3 mL) 中のメチル 3 - クロロ - 4 - (4 - オキシシクロヘキシルオキシ) ベンゾエート (1 g、3.5 ミリモル) の溶液を 0 で 10 分間にわたって滴状で添加し、その混合物を室温で 4 時間にわたって攪拌した。その混合物を氷水の中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液とブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィで精製して、メチルエステルとエチルエステルの混合物が得られ (625 mg)、これをそのまま加水分解工程に使用した。

20

## 【0137】

(d) 4 - (4 - (ピフェニル - 4 - イルメチレン) シクロヘキシルオキシ) - 3 - クロロ安息香酸

THF : MeOH (20 : 5) の混合物中の上記エステル (625 mg) の溶液に 50% NaOH 水溶液 (2.82 g、0.35 ミリモル) を添加し、その混合物を室温で終夜にわたって攪拌した。その混合物を EtOAc で希釈し、1 N の HCl (50 mL) を用いて室温で酸性にした。有機層を分離し、EtOAc を用いて水層を抽出した。統合した有機層を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で濃縮した。無色の生成物が沈殿し、ろ過し、乾燥して、対応する酸を得た (580 mg)。

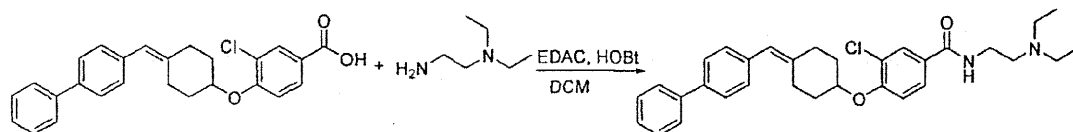
30

## 【0138】

(e) 4 - (4 - (ピフェニル - 4 - イルメチレン) シクロヘキシルオキシ) - 3 - クロロ - N - (2 - ジエチルアミノ) エチルベンズアミド

## 【0139】

40



## 【0140】

DCM (10 mL) 中の上記酸 (110 mg、0.26 ミリモル)、HOBT · H<sub>2</sub>O (53 mg、0.39 ミリモル)、及び EDAC (75 mg、0.39 ミリモル) の混合物に N', N' - ジエチルエタン - 1, 2 - ジアミン (0.037 mL、0.20 ミリモ

50

ル)を添加し、その混合物をアルゴン下の室温で16時間にわたって攪拌した。その混合物を1NのNaOH水溶液を用いてアルカリ性にし、DCMで抽出した。有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をHPLCで精製し、128mg(88%)の最終生成物を得た。

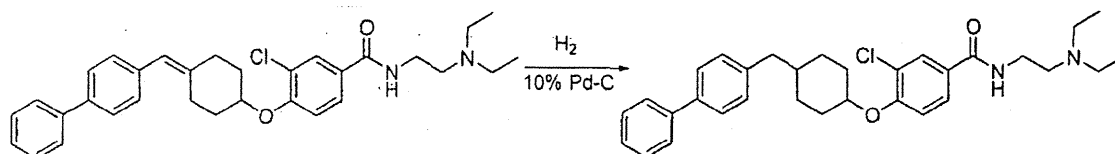
【0141】

実施例2

4-(4-(ビフェニル-4-イルメチル)シクロヘキシルオキシ)-3-クロロ-N-(2-ジエチルアミノ)エチルベンズアミド

【0142】

10



【0143】

上記工程の化合物(97mg、0.18ミリモル)をMeOH/THF(1:1、4mL)に溶かし、室温で2時間30分間にわたって10%Pd/C(23.4mg)の上で水素化した。触媒をろ過によって除去し、真空中でろ液を濃縮した。残留物をHPLCで精製し、最終生成物を得た(88mg、89%)。

20

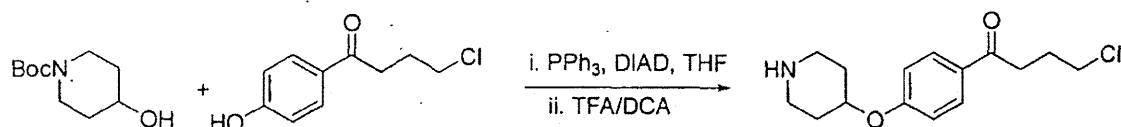
【0144】

実施例3

(a)tert-ブチル-4-(4-クロロブタノイル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0145】

30



【0146】

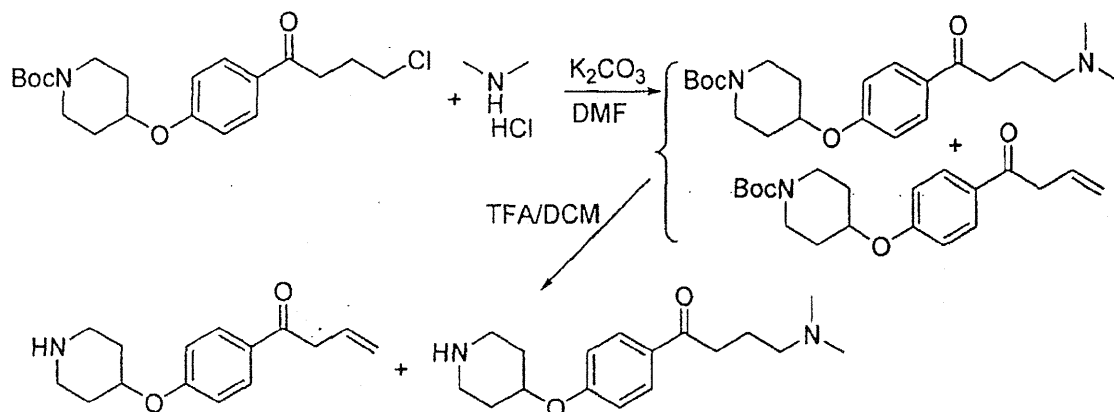
THF(150mL)中のtert-ブチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(6.1g、30.2ミリモル)、4-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン-1-オン(5.0g、25.2ミリモル)、トリフェニルホスフィン(7.9g、30.2ミリモル)、及びDIAD(5.9mL、30.2ミリモル)を用い、標準的なミツノブ条件を踏襲して、表題の化合物を調製した(9.6g、58%)。

40

【0147】

(b)4-(ジメチルアミノ)-1-(4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)ブタン-1-オン

【0148】



10

## 【0149】

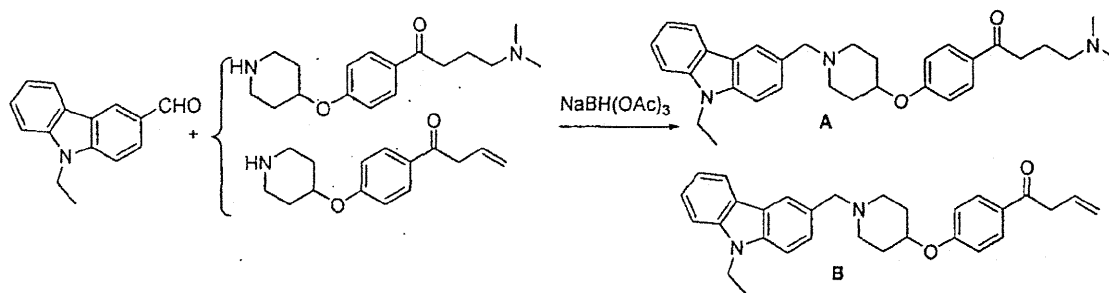
DMF (6 mL) 中の上記の調製した (4 - クロロブタノイル) フェノキシ誘導体 (1.0 g、2.6 ミリモル) に過剰の  $K_2CO_3$  (3 当量) 及び過剰のジメチルアミン塩酸塩 (3 当量) を添加し、その反応混合物を終夜にわたって 60 で攪拌した。標準的な水系後処理と EtOAc を用いた抽出により、予期された結合生成物と廃棄生成物の混合物が得られた。TFA / DCM (3 mL : 15 mL) の混合物を用いたその混合物の N - boc 脱保護により、400 mg の 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ブタン - 1 - オンと廃棄生成物の混合物が得られた。これをそのまま次の還元的アミノ化工程に使用した。実験条件は最適化されていない。

20

## 【0150】

(c) 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - (1 - ((9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ブタン - 1 - オン

## 【0151】



30

## 【0152】

THF (10 mL) 中の  $NaBH(OAc)_3$  (370 mg、1.8 ミリモル) を用いた 9 - エチルカルバゾール - 3 - カルボキシアルデヒド (300 mg、1.34 ミリモル) と上記で調製した混合物 (390 mg) の還元的アミノ化とそれに続く標準的な実験手順は、2つの生成物の混合物を生じた。この混合物を HPLC 法によって精製し、予期された生成物 A (168 mg) と廃棄生成物 B (600 mg) を得た。

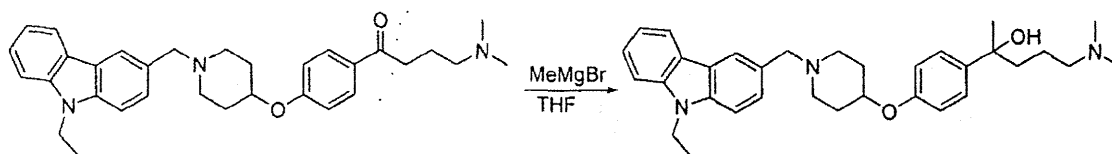
40

## 【0153】

## 実施例 4

5 - (ジメチルアミノ) - 2 - (4 - (1 - ((9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ペンタン - 2 - オール

## 【0154】



## 【 0 1 5 5 】

THF (3 M、0.2 mL) 中の MeMgBr 溶液を、0 のアルゴン下で、THF (1 mL) 中の上記で調製したフェニルブタノン誘導体 (60 mg、0.12 ミリモル) の攪拌溶液に滴状で添加した。反応混合物を室温まで加温し、終夜にわたって攪拌した。LC-MS は、予期された生成物の 80% の転化率を示した。EtOAc を用いた標準的な水系後処理の後、粗生成物を HPLC によって精製した。実験条件は最適化されていない。

10

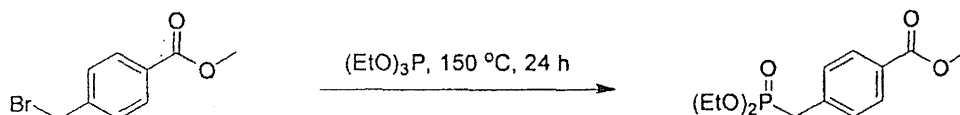
## 【 0 1 5 6 】

## 実施例 5

4 - ( ( 1 - ( ( 9 - エチル - 9 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) メチル ) - N - ( 3 - ( 2 - メチルピペリジン - 1 - イル ) プロピル ) ベンズアミド

## 【 0 1 5 7 】

20

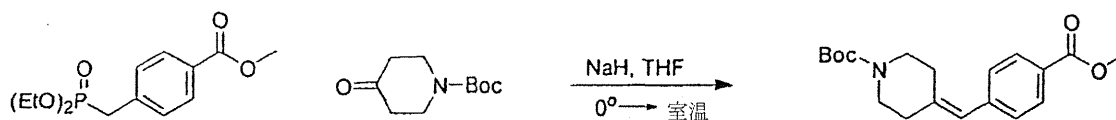


## 【 0 1 5 8 】

4 - ( プロモメチル ) ベンゾエート ( 25.0 g、109 ミリモル ) と亜リン酸トリエチル ( 24.2 mL、142 ミリモル ) を混合し、その混合物を 150 に加熱し、終夜にわたって攪拌した。過剰の出発物質を 160 での蒸留によって除去し、無色オイルとして生成物を残存させた ( 23.4 g、75% )。

30

## 【 0 1 5 9 】



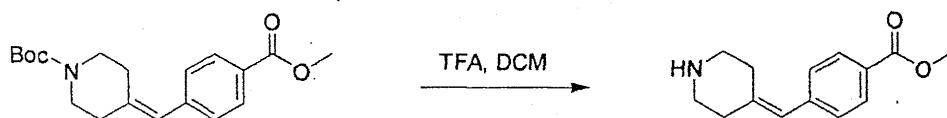
## 【 0 1 6 0 】

40

15 - クラウン - 5 ( 1.96 g、8.9 ミリモル ) と先の反応の生成物 ( 30.0 g、105 ミリモル ) を THF ( 150 mL ) に溶かし、0 まで冷却し、NaH ( 95% 無水、2.65 g、105 ミリモル ) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間にわたって攪拌し、氷浴の中に入れた後、THF ( 75 mL ) 中の tert - ブチル - 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 20.9 g、105 ミリモル ) を 40 分間にわたって滴状で添加した。この混合物を室温で終夜にわたって混合した。この混合物を水 ( 150 mL ) で希釈し、EtOAc ( 2 x 150 mL ) を用いて抽出した。有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 100 mL ) 水溶液と飽和 NaCl 水溶液 ( 100 mL ) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> の上で乾燥し、ろ過し、真空中で抽出した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ ( ヘキサン / EtOAc = 80 / 20 ) で精製し、メチルエステルとエチル

50

エステル半固体の混合物 (27.5 g、79%) が得られ、これをそのまま使用した。  
【0161】

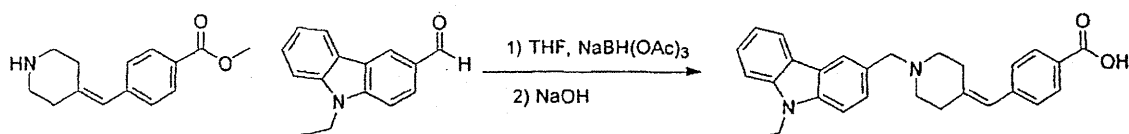


## 【0162】

DCM (60 mL) 中のエステル (10.5 g、31.7 ミリモル) の溶液に TFA (30 mL) を添加し、反応混合物を室温で 4 時間にわたって攪拌した。溶媒を真空下で除去し、オイルを DCM (100 mL) と NaOH (1 N、100 mL) の間で分割した。水層を DCM (100 mL) でもう一度抽出した。統合した有機層を硫酸ナトリウムの上で乾燥し、ろ過し、真空下で抽出した。最終生成物が飴色オイル (7.2 g、98%) として得られた。

10

## 【0163】



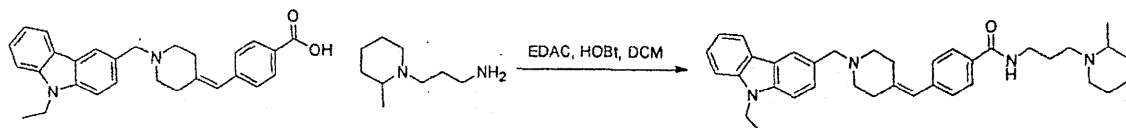
20

## 【0164】

THF (70 mL) 中の 4-ピペリジン-4-イリデンメチル-安息香酸メチルエステル (2.00 g、8.6 ミリモル) と 9-エチル-9H-カルバゾール-3-カルバルデヒド (4.82 g、21.6 ミリモル) の溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.58 g、21.6 ミリモル) を添加し、反応混合物を終夜にわたって攪拌した。メタノール (10 mL) と NaOH 水溶液 (10 N、12 mL、120 ミリモル) を添加し、混合物を終夜にわたって攪拌した。反応混合物を EtOAc (200 mL) に注ぎ入れ、HCl 水溶液 (4 N、38 mL、150 ミリモル) を添加し、層を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> の上で乾燥し、ろ過し、結晶の生成が開始するまで真空下で体積を低下させた。沈殿をろ過によって収集し、EtOAc で洗浄し、真空中で乾燥して、白色固体として生成物を得た (3.01 g、82%)。

30

## 【0165】

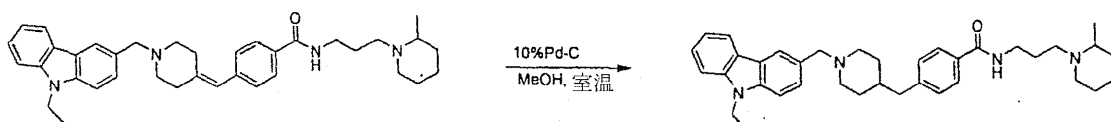


40

## 【0166】

先に記載した方法を用いて前記化合物を調製した。収率が 83% の白色塩酸塩であった。

## 【0167】



50

## 【0168】

出発物質（130mg、0.231ミリモル）をMeOH（10mL）に溶かし、Pd-C（10%、90mg）を添加した。反応物を水素雰囲気下で終夜にわたって撹拌した。ろ過助剤を通して混合物をろ過し、メタノールで洗浄し、真空下で減量させ、分取用HPLCを用いて精製した。白色の塩酸塩として最終生成物が得られた（95mg、73%）。

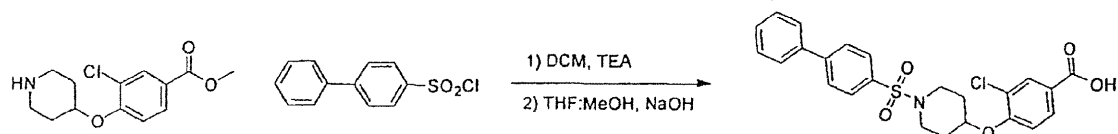
## 【0169】

## 実施例6

4-（1-（ビフェニル-4-イルスルホニル）ピペリジン-4-イルオキシ）-3-クロロ-N-（3-（2-メチルピペリジン-1-イル）プロピル）ベンズアミド

10

## 【0170】

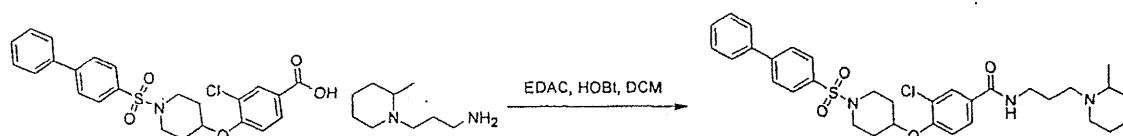


## 【0171】

上述の3-クロロ-4-（ピペリジン-4-イルオキシ）-安息香酸メチルエステル（200mg、0.74ミリモル）をDCM（10mL）に溶かし、トリエチルアミン（207μL、1.48ミリモル）とビフェニル-4-スルホニルクロリド（187mg、0.74ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で30分間にわたって撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。得られたオイルをTHF（20mL）及びMeOH（5mL）に溶かした。NaOH（10N、1.0mL）を添加し、その混合物を室温で終夜にわたって撹拌した。反応混合物をEtOAc（100mL）に注ぎ入れ、HCl水溶液（4N、5mL）を添加し、層を分離し、有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>の上で乾燥し、ろ過し、真空下で溶媒を除去した。得られたガラス状固体（332mg、90%）を精製せずに使用した。

20

## 【0172】



30

## 【0173】

上述したと同様な方法を用い、前記化合物を調製した。分取用HPLCを用いた精製と塩酸塩への転化の後、白色固体（115mg、71%）として最終生成物を得た。

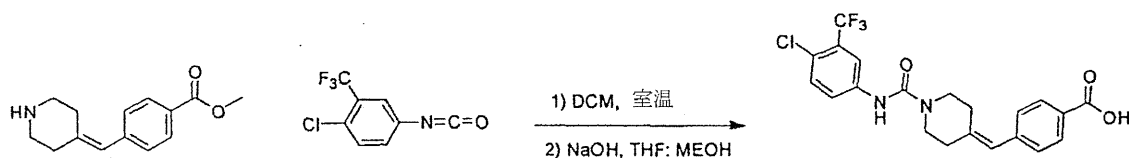
## 【0174】

## 実施例7

N-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-4-（4-（（1-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）メチルカルバモイル）ベンジリデン）ピペリジン-1-カルボキサミド

40

## 【0175】



50

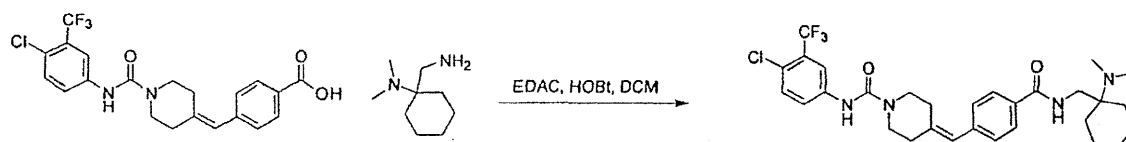


## 【0176】

DCM (5 mL) 中の 4 - ピペリジン - 4 - イリデンメチル安息香酸メチルエステル (192 mg、0.86 ミリモル) の溶液に室温で 1 - クロロ - 4 - イソシアナト - 2 - トリフルオロメチルベンゼン (200 mg、0.86 ミリモル) を添加した。15 分間の後、真空下で溶媒を除去し、THF (20 mL)、MeOH (5 mL)、及び NaOH (10 N、1.0 mL) を添加した。その混合物を室温で終夜にわたって攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) に注ぎ入れ、HCl 水溶液 (4 N、5 mL) を添加し、層を分離し、有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> の上で乾燥し、ろ過し、真空下で溶媒を除去した。得られた固体 (375 mg、96%) を精製せずに使用した。

10

## 【0177】



## 【0178】

上述したと同様な方法を用い、前記化合物を調製した。分取用 HPLC を用いた精製と塩酸塩への転化の後、白色固体 (153 mg、60%) として最終生成物を得た。

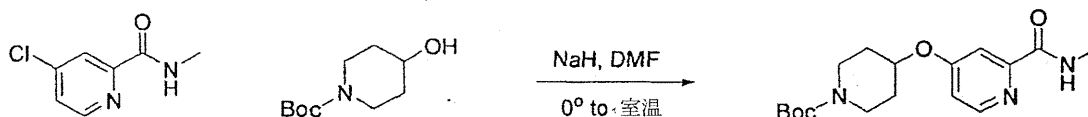
20

## 【0179】

## 実施例 8

4 - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イロキシ) - N - メチルピコリンアミド

## 【0180】



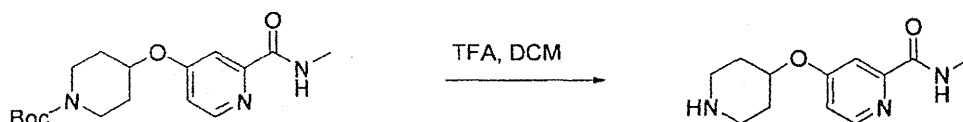
30

## 【0181】

0 に冷やした DMF (無水、10 mL) 中の無水水素化ナトリウム (95%、182 mg、7.21 ミリモル) の混合物に、DMF (5 mL) に溶かした 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.45 g、7.21 ミリモル) を滴状で添加した。この混合物を室温まで暖めたのち、DMF (10 mL) に溶かした 4 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.50 g、7.21 ミリモル) を 10 分間にわたって滴状で添加し、その混合物を室温で終夜にわたって攪拌した。この混合物を酢酸エチル (100 mL) に注ぎ入れ、飽和 NaCl (3 × 50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥し、ろ過し、真空下で溶媒を除去した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン / EtOAc = 50 / 50) によって精製し、無色オイルとして生成物を得た (2.00 g、51%)。

40

## 【0182】

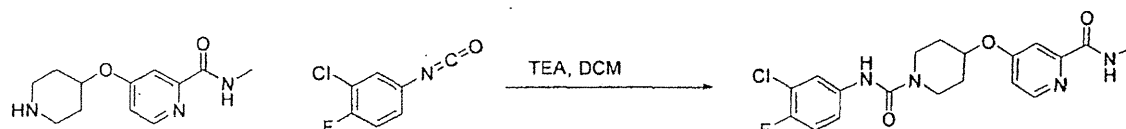


## 【0183】

50

上述したと同様な方法を用い、4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルアミドを調製した。オイルの定量的収率が得られた。

【0184】



【0185】

10

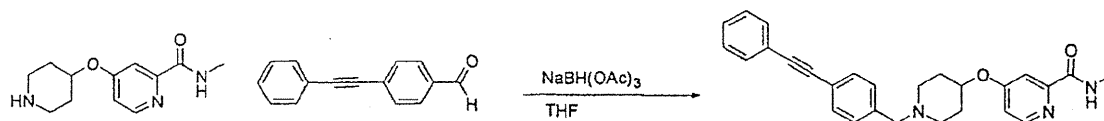
上述したと同様な方法を用い、前記化合物を調製した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン / EtOAc = 50 / 50）によって精製し、白色固体として生成物を得た（62%）。

【0186】

実施例 9

N - メチル - 4 - ( 1 - ( 4 - ( フェニルエチニル ) ベンジル ) ピペリジン - 4 - イルオキシ ) ピコリンアミド

【0187】



20

【0188】

上述したと同様な方法を用い、前記化合物を調製した。分取用 HPLC を用いた精製と塩酸塩への転化の後、白色固体（120 mg、59%）として最終生成物を得た。

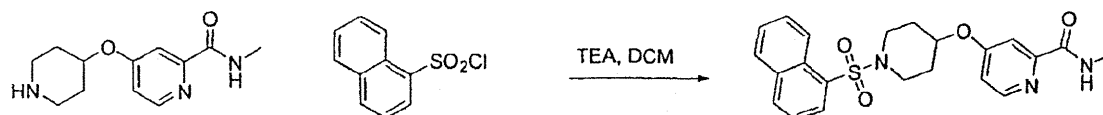
【0189】

実施例 10

N - メチル - 4 - ( 1 - ( ナフタレン - 1 - イルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イルオキシ ) ピコリンアミド

30

【0190】



【0191】

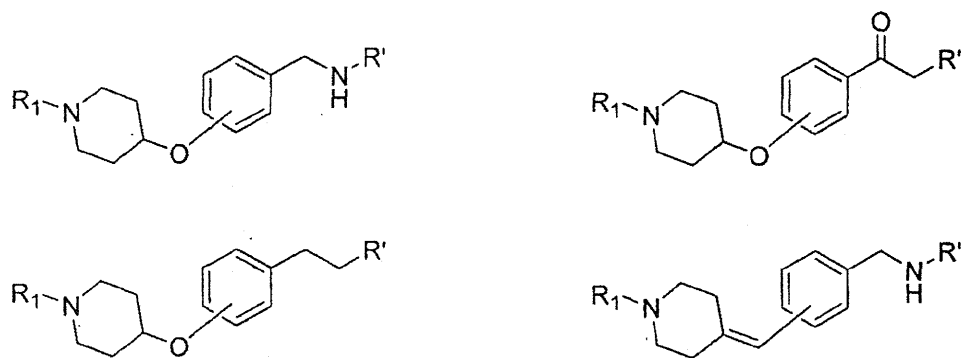
上述したと同様な方法を用い、前記化合物を調製した。分取用 HPLC を用いた精製の後、白色固体（110 mg、81%）として最終生成物を得た。

【0192】

40

表 1 は、本発明の特定の化合物の構造を示し、オルト、メタ、及びパラは、中央ベンゼン環（別の態様において、ピリジン環であってもよい）の置換基の位置を指称し、該構造は、4つの式で示された1つを有する。

【0193】



10

【 0 1 9 4 】

【 表 1 】

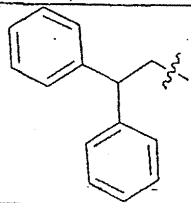
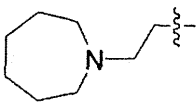
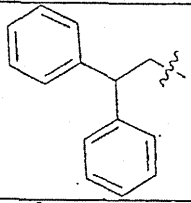
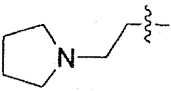
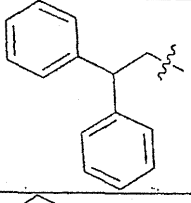
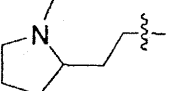
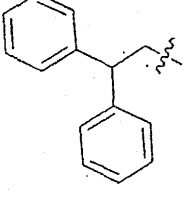
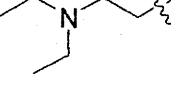
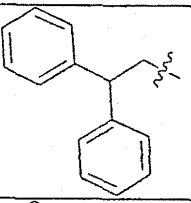
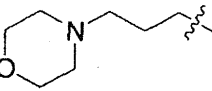
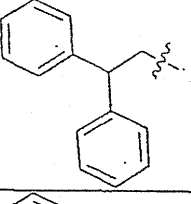
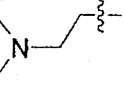
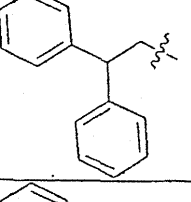
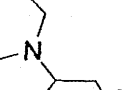
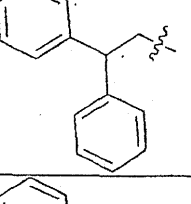
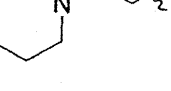
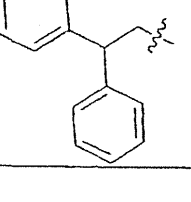

Cpd	オルト, メタ パラ	R <sub>1</sub>	R'
1	オルト		
2	オルト		
3	オルト		
4	オルト		
5	オルト		
6	オルト		
7	オルト		

20

30

【 0 1 9 5 】

40

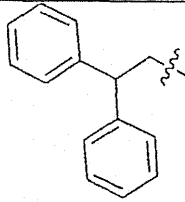
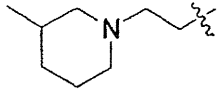
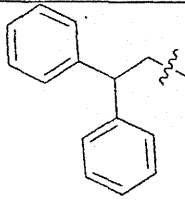
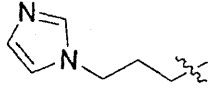
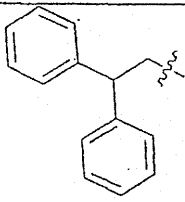
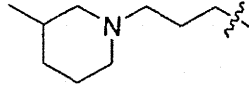
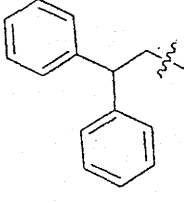
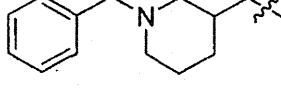
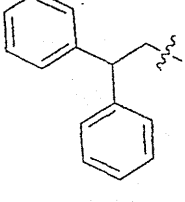
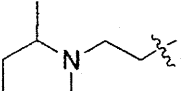
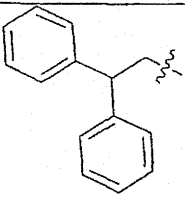
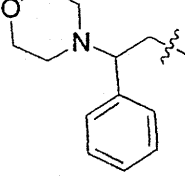
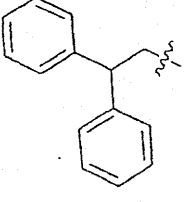
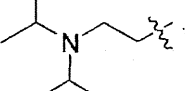
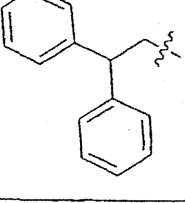
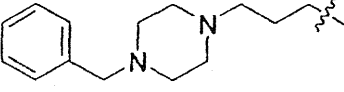
8	オルト		
9	オルト		
10	オルト		
11	オルト		
12	オルト		
13	オルト		
14	オルト		
15	オルト		
16	オルト		

10

20

30

40

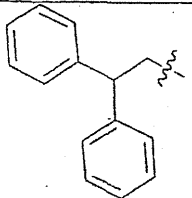
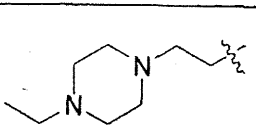
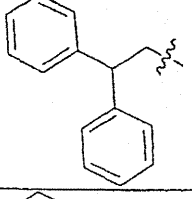
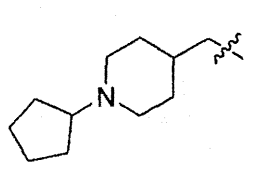
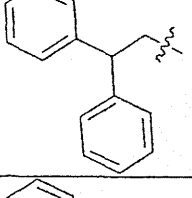
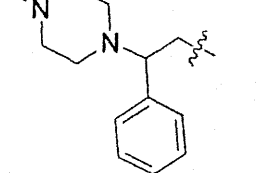
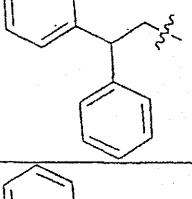
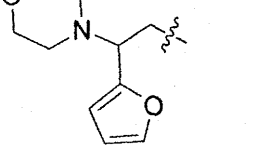
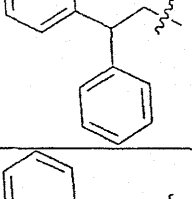
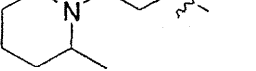
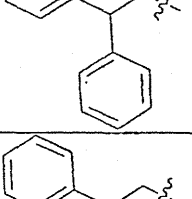
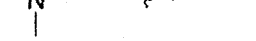
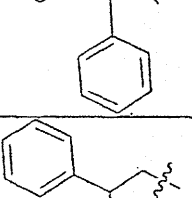
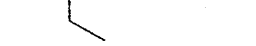
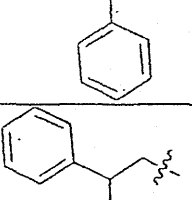
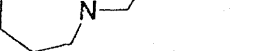
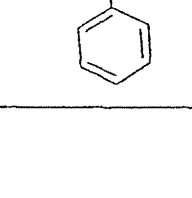
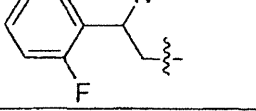
17	オルト		
18	オルト		
19	オルト		
20	オルト		
21	オルト		
22	オルト		
23	オルト		
24	オルト		

10

20

30

40

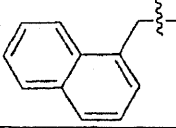
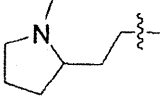
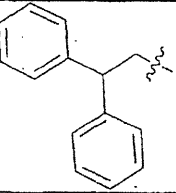
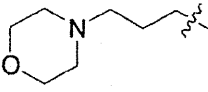
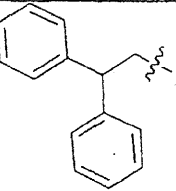
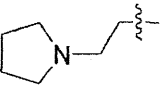
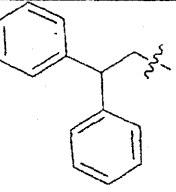
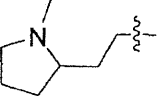
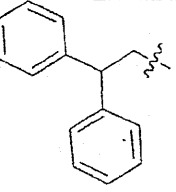
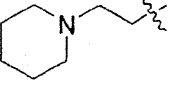
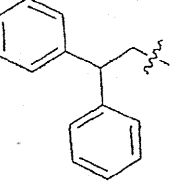
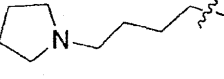
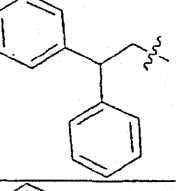
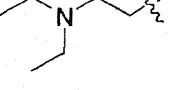
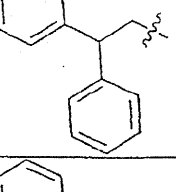
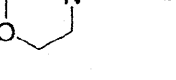
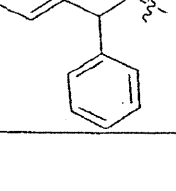

25	オルト		
26	オルト		
27	オルト		
28	オルト		
29	オルト		
30	オルト		
31	オルト		
32	オルト		
33	オルト		

10

20

30

40

34	メタ		
35	メタ		
36	メタ		
37	メタ		
38	メタ		
39	メタ		
40	メタ		
41	メタ		
42	メタ		

10

20

30

40

43	メタ		
44	メタ		
45	メタ		
46	メタ		
47	メタ		
48	メタ		
49	メタ		
50	メタ		
51	メタ		

10

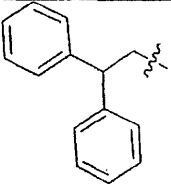
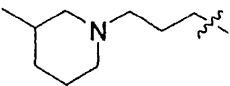
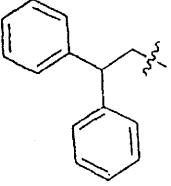
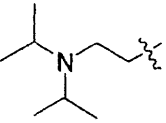
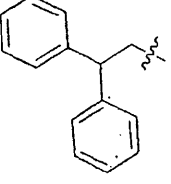
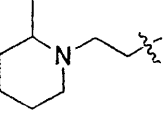
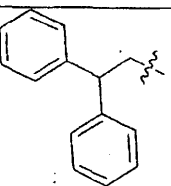
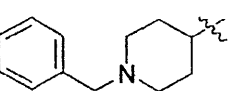
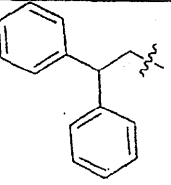
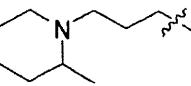
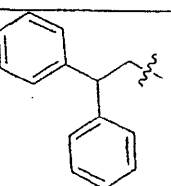
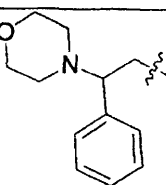
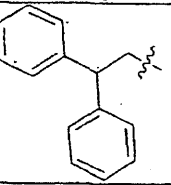
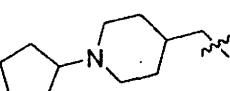
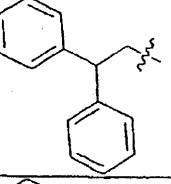
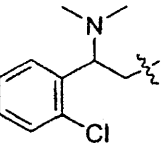
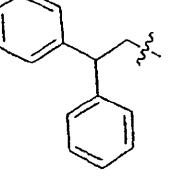
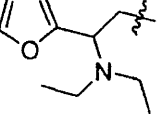
20

30

40

50



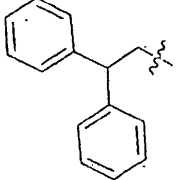
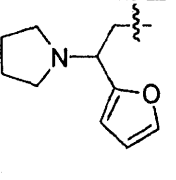
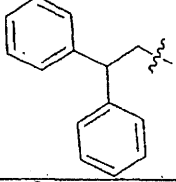
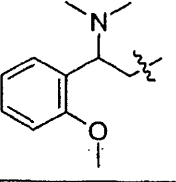
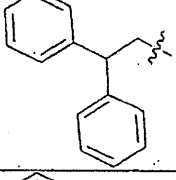
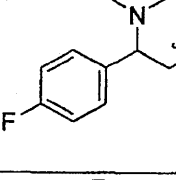
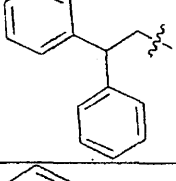
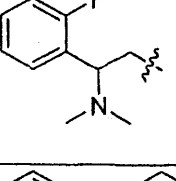
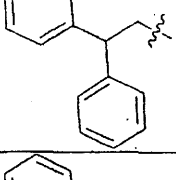
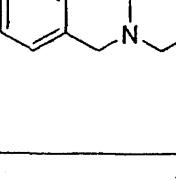
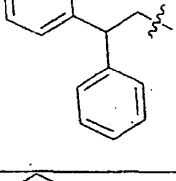
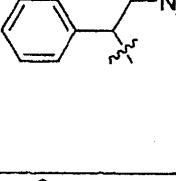
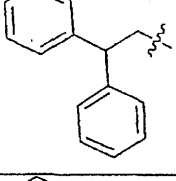
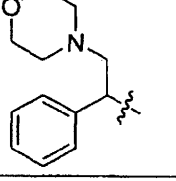
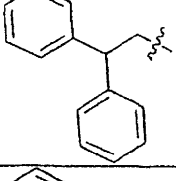
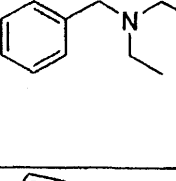
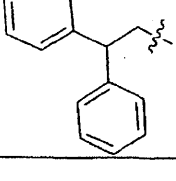
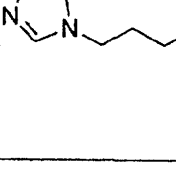
52	メタ		
53	メタ		
54	メタ		
55	メタ		
56	メタ		
57	メタ		
58	メタ		
59	メタ		
60	メタ		

10

20

30

40

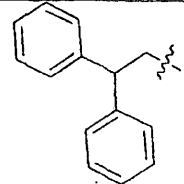
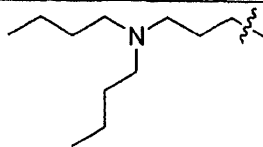
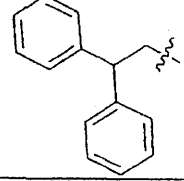
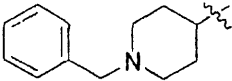
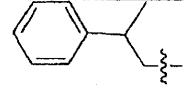
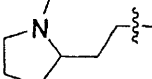
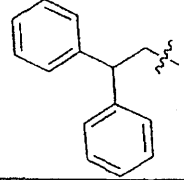
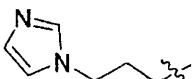
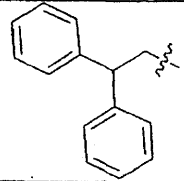
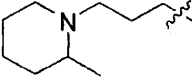
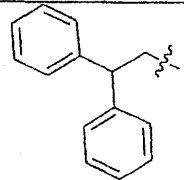
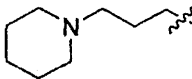
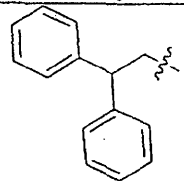
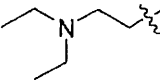
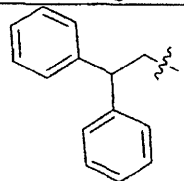
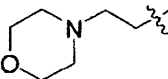
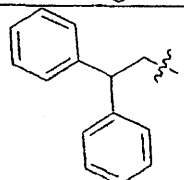
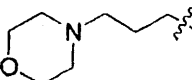
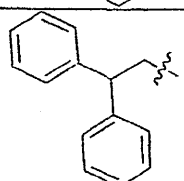
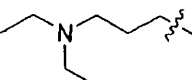
61	メタ		
62	メタ		
63	メタ		
64	メタ		
65	メタ		
66	メタ		
67	メタ		
68	メタ		
69	メタ		

10

20

30

40

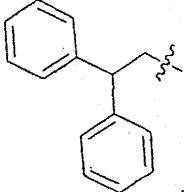
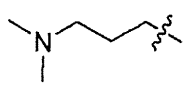
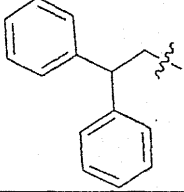
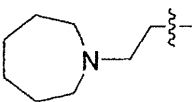
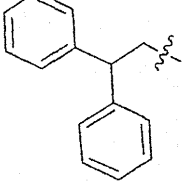
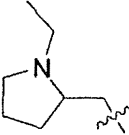
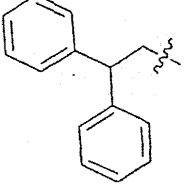
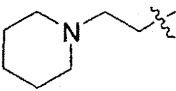
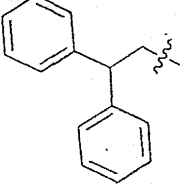
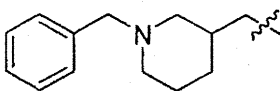
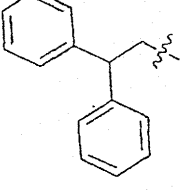
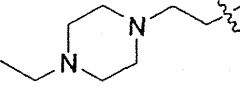
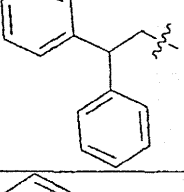
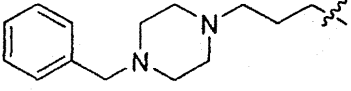
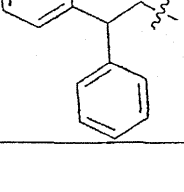
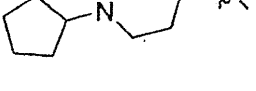
70	メタ		
71	パラ		
72	パラ		
73	パラ		
74	パラ		
75	パラ		
76	パラ		
77	パラ		
78	パラ		
79	パラ		

10

20

30

40

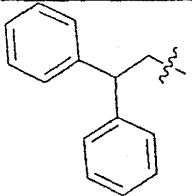
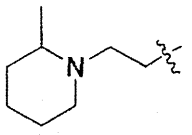
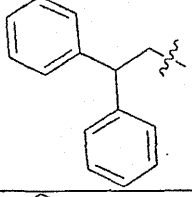
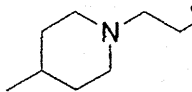
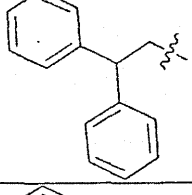
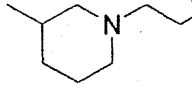
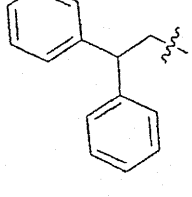
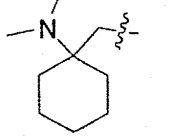
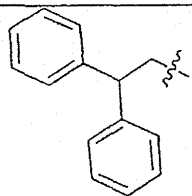
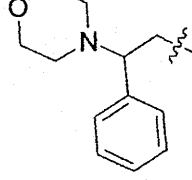
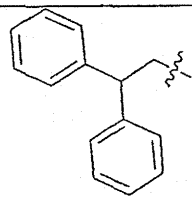
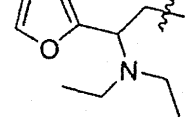
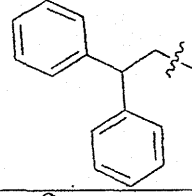
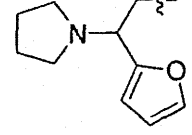
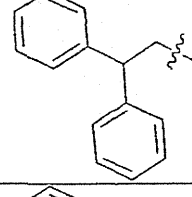
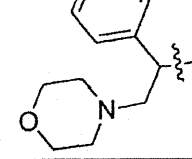
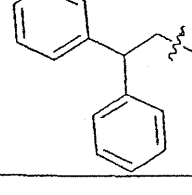
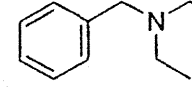
80	パラ		
81	パラ		
82	パラ		
83	パラ		
84	パラ		
85	パラ		
86	パラ		
87	パラ		

10

20

30

40

88	パラ		
89	パラ		
90	パラ		
91	パラ		
92	パラ		
93	パラ		
94	パラ		
95	パラ		
96	パラ		

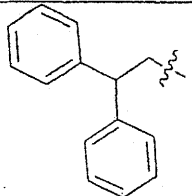
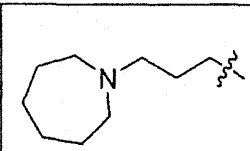
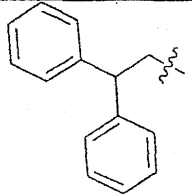
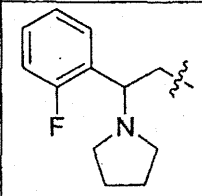
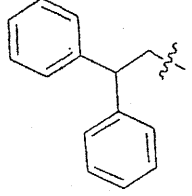
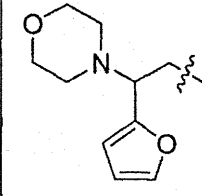
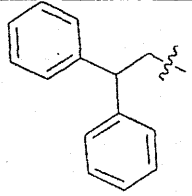
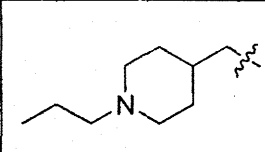
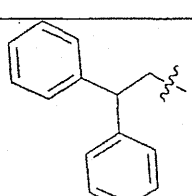
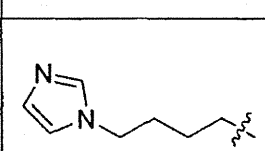
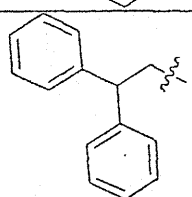
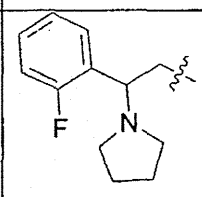
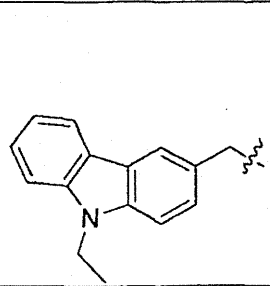
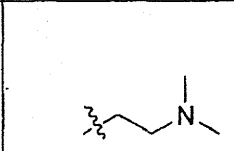
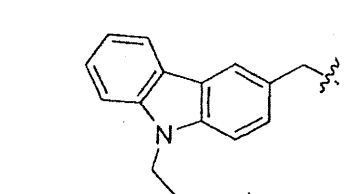
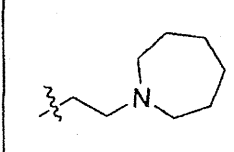
10

20

30

40

50

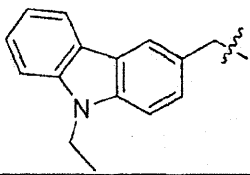
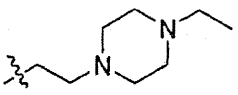
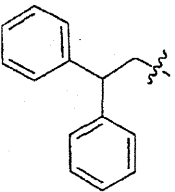
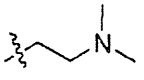
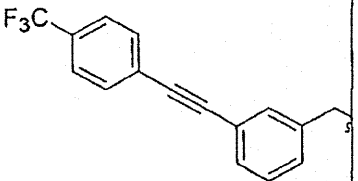
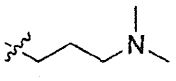
97	パラ		
98	パラ		
99	パラ		
100	パラ		
101	パラ		
102	パラ		
103	パラ		
104	パラ		

10

20

30

40

105	パラ		
106	パラ		
107	パラ		

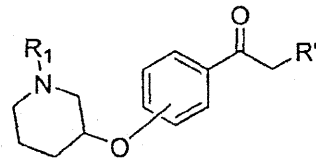
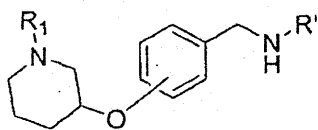
10

20

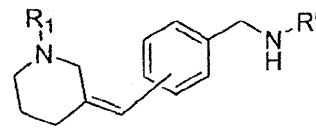
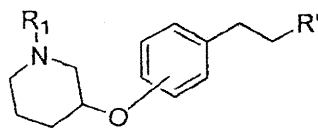
## 【0207】

表2は、本発明の特定の化合物の構造を示し、オルト、メタ、及びパラは、中央ベンゼン環（別の態様において、ピリジン環であってもよい）の置換基の位置を指称し、該構造は、4つの式で示された1つを有する。

## 【0208】



30



40

## 【0209】

【表 2】

	オルト, メタ, パラ	R <sub>i</sub>	R'
1	メタ		
2	メタ		
3	メタ		
4	メタ		
5	メタ		
6	メタ		
7	メタ		
8	メタ		
9	メタ		

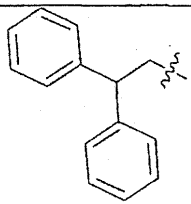
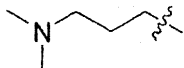
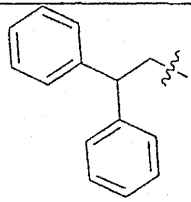
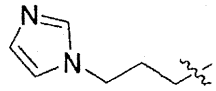
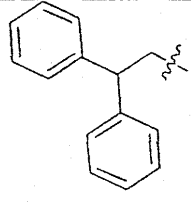
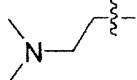
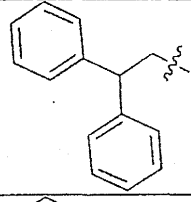
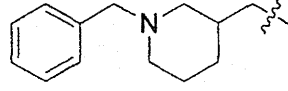
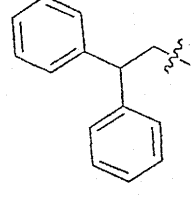
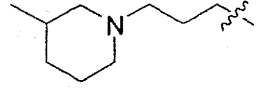
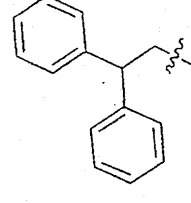
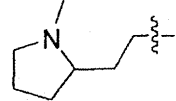
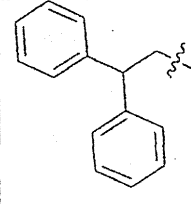
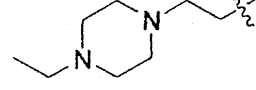
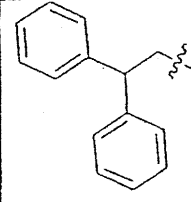
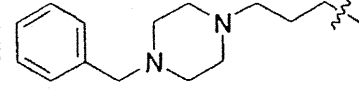
10

20

30

40



10	メタ		
11	メタ		
12	メタ		
13	メタ		
14	メタ		
15	メタ		
16	メタ		
17	メタ		

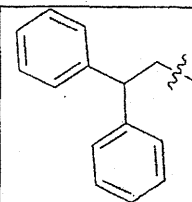
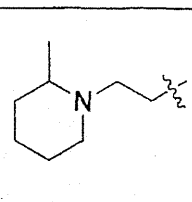
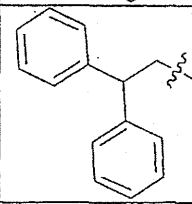
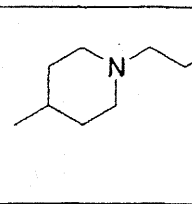
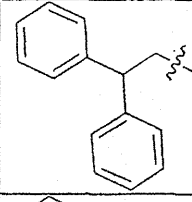
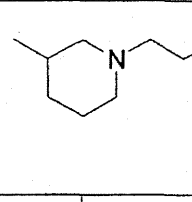
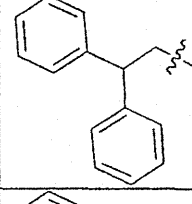
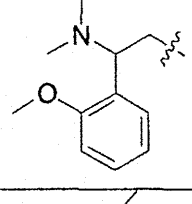
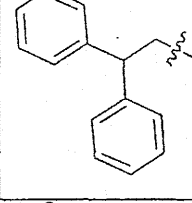
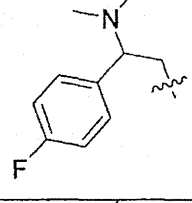
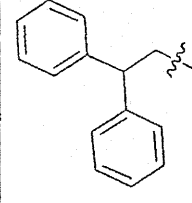
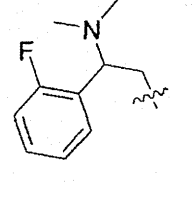
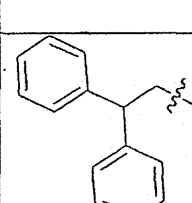
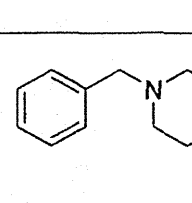
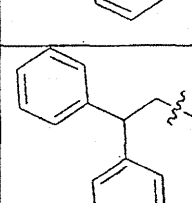
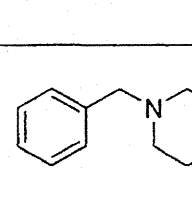
10

20

30

40

50

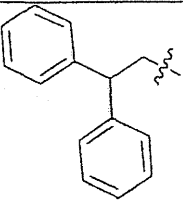
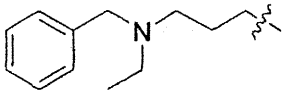
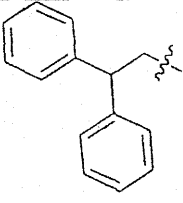
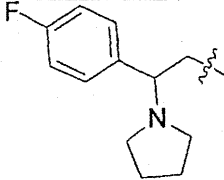
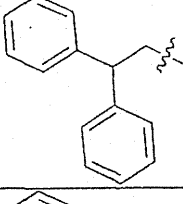
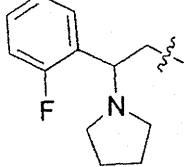
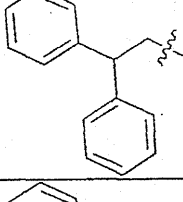
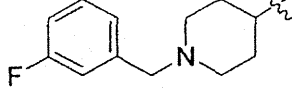
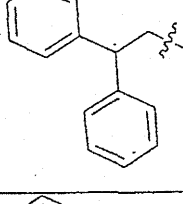
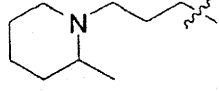
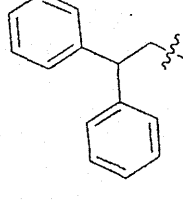
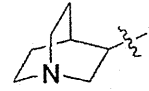
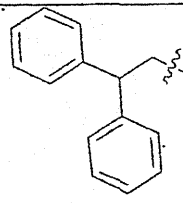
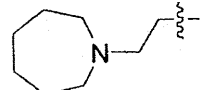
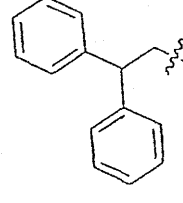
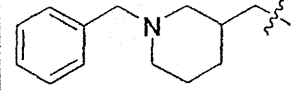
18	メタ		
19	メタ		
20	メタ		
21	メタ		
22	メタ		
23	メタ		
24	メタ		
25	メタ		

10

20

30

40

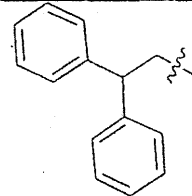
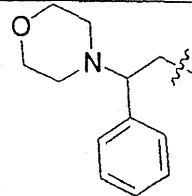
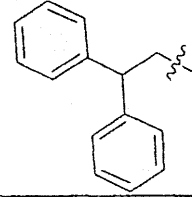
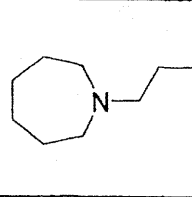
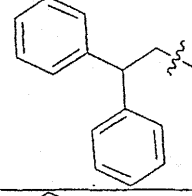
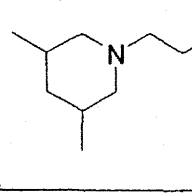
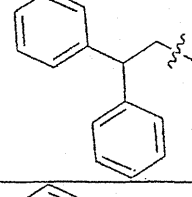
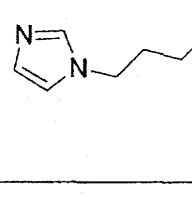
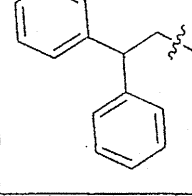
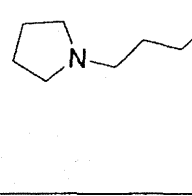
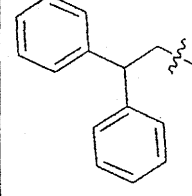
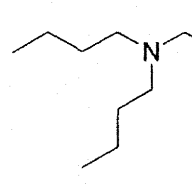
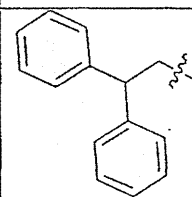
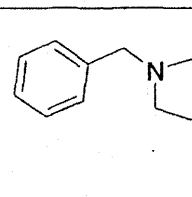
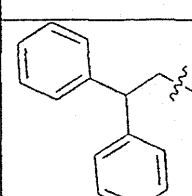
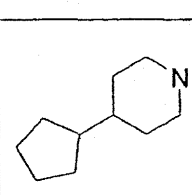
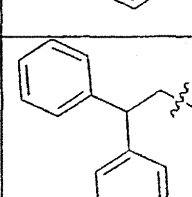
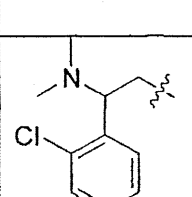
26	メタ		
27	メタ		
28	メタ		
29	メタ		
30	メタ		
31	メタ		
32	メタ		
33	メタ		

10

20

30

40

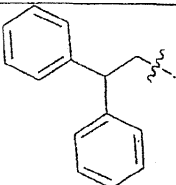
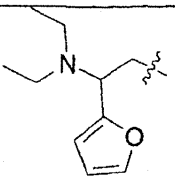
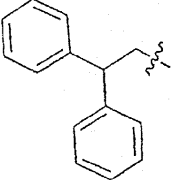
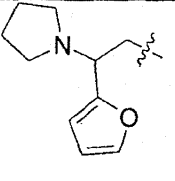
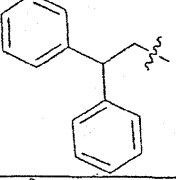
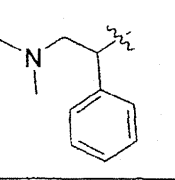
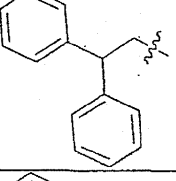
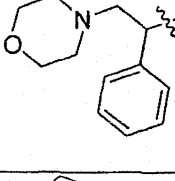
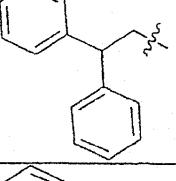
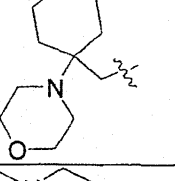
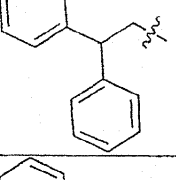
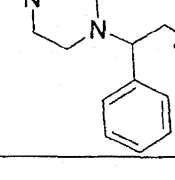
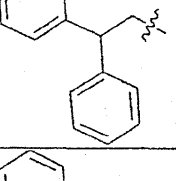
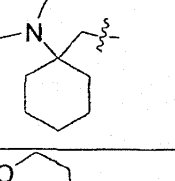
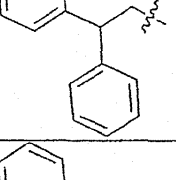
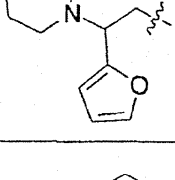
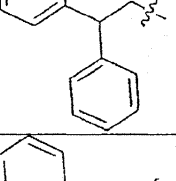
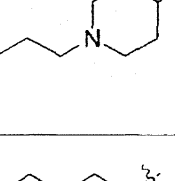
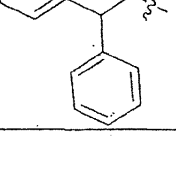
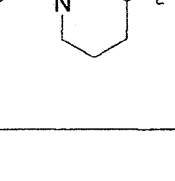
34	メタ		
35	メタ		
36	メタ		
37	メタ		
38	メタ		
39	メタ		
40	メタ		
41	メタ		
42	メタ		

10

20

30

40

43	メタ		
44	メタ		
45	メタ		
46	メタ		
47	メタ		
48	メタ		
49	メタ		
50	メタ		
51	メタ		
52	メタ		

10

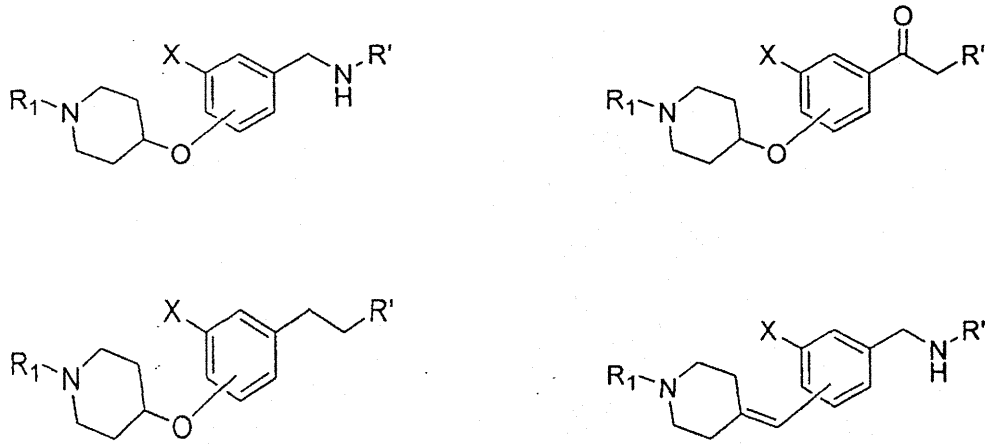
20

30

40

表 3 は、本発明の特定の化合物の構造を示し、オルト、メタ、及びパラは、中央ベンゼン環（別の態様において、ピリジン環であってもよい）の置換基の位置を指称し、該構造は、4つの式で示された1つを有する。

【0216】



10

20

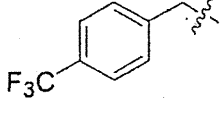
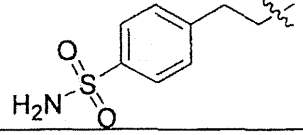
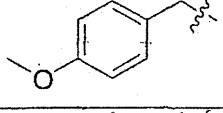
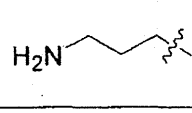
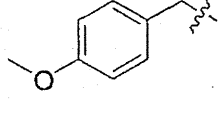
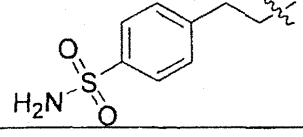
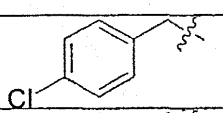
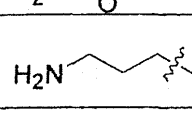
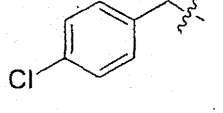
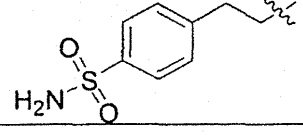
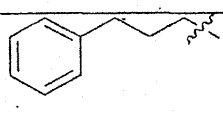
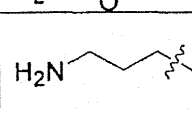
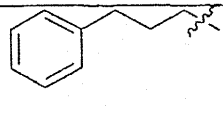
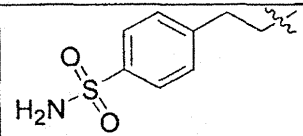
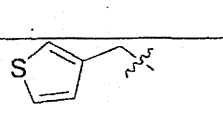
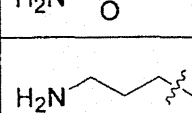
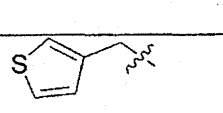
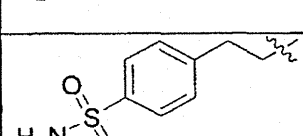
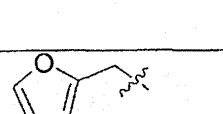
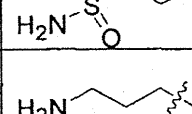
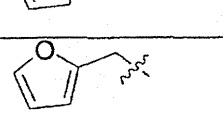
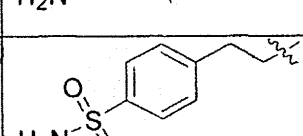
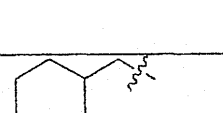
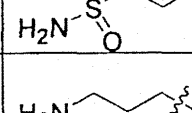
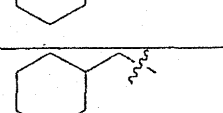
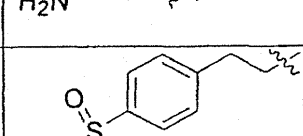
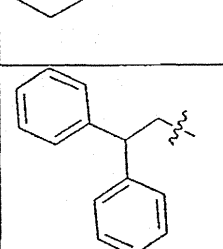
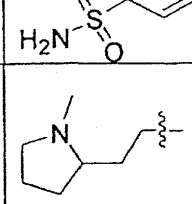
【0217】

【表 3】

	X	R <sub>1</sub>	R'
1	OMe		
2	OMe		
3	OMe		

30

【0218】

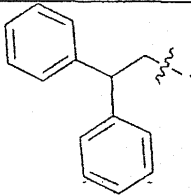
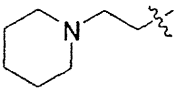
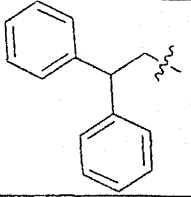
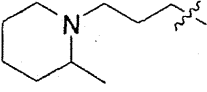
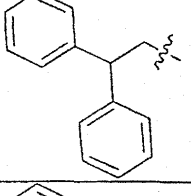
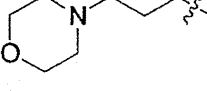
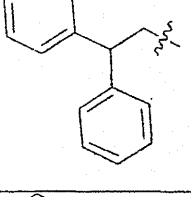
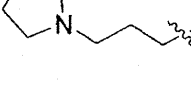
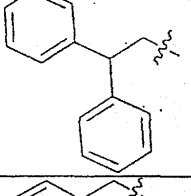
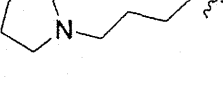
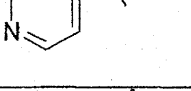
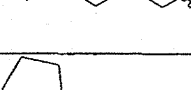
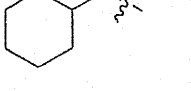
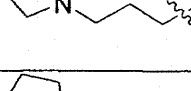
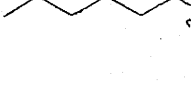
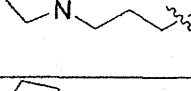
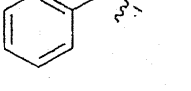
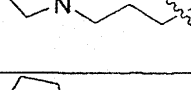
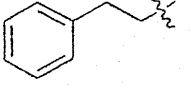
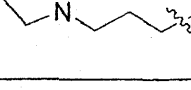
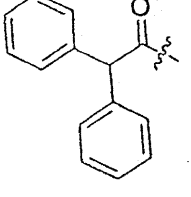
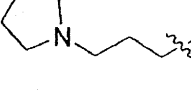
4	OMe		
5	OMe		
6	OMe		
7	OMe		
8	OMe		
9	OMe		
10	OMe		
11	OMe		
12	OMe		
13	OMe		
14	OMe		
15	OMe		
16	OMe		
17	Cl		

10

20

30

40

18	Cl		
19	Cl		
20	Cl		
21	Cl		
22	Cl		
23	Cl		
24	Cl		
25	Cl		
26	Cl		
27	Cl		
28	Cl		

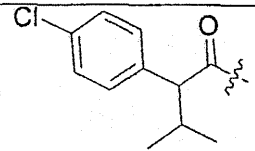
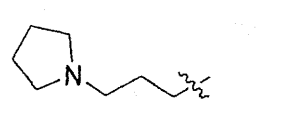
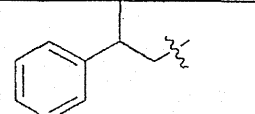
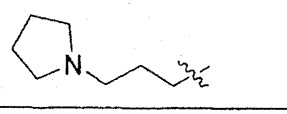
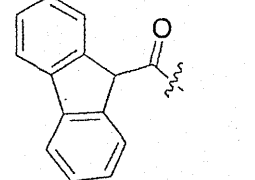
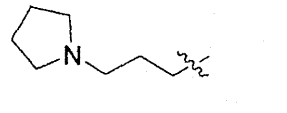
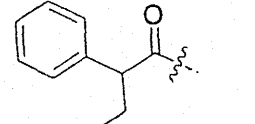
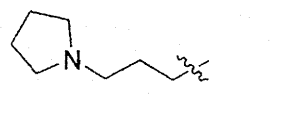
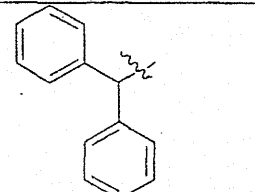
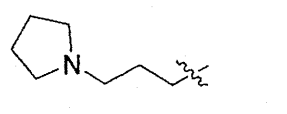
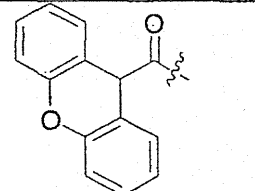
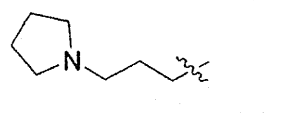
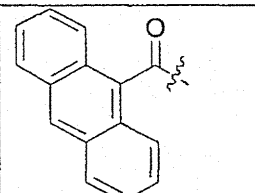
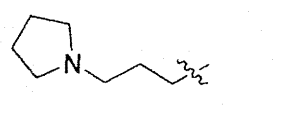
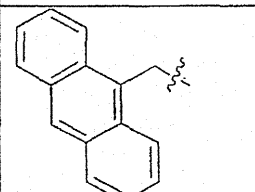
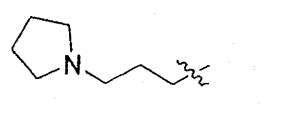
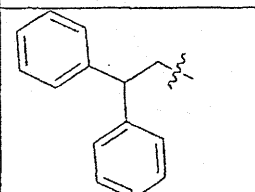
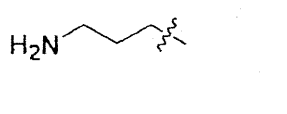
10

20

30

40



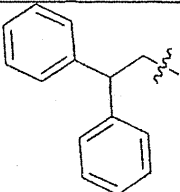

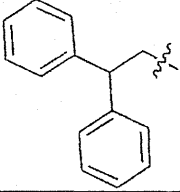

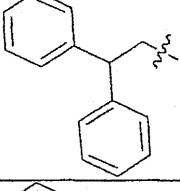

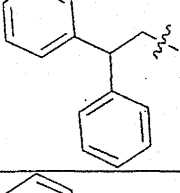

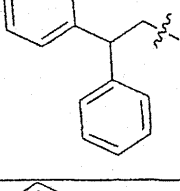

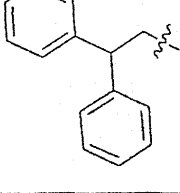
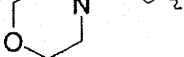
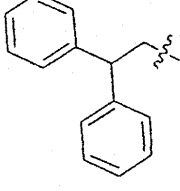
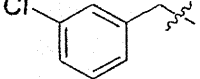
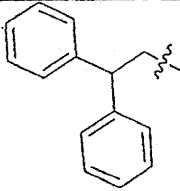
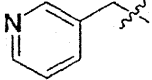
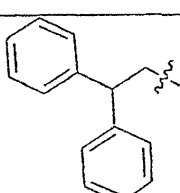
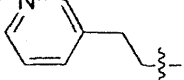
29	Cl		
30	Cl		
31	Cl		
32	Cl		
33	Cl		
34	Cl		
35	Cl		
36	Cl		
37	Cl		

10

20

30

40

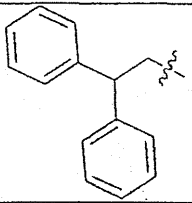
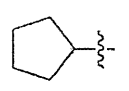
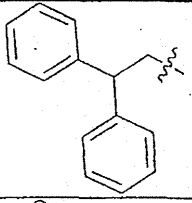
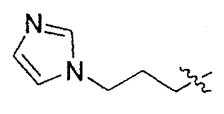
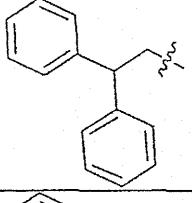
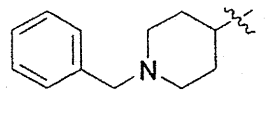
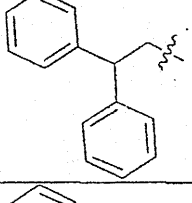
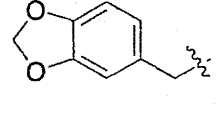
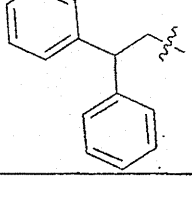
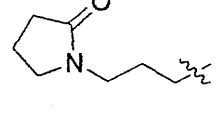
38	Cl		
39	Cl		
40	Cl		
41	Cl		
42	Cl		
43	Cl		
44	Cl		
45	Cl		
46	Cl		

10

20

30

40

47	Cl		
48	Cl		
49	Cl		
50	Cl		
51	Cl		

10

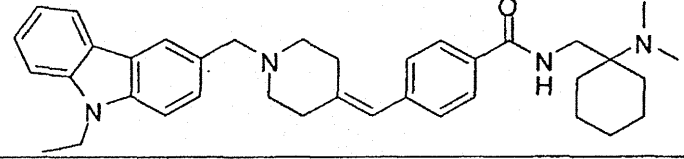
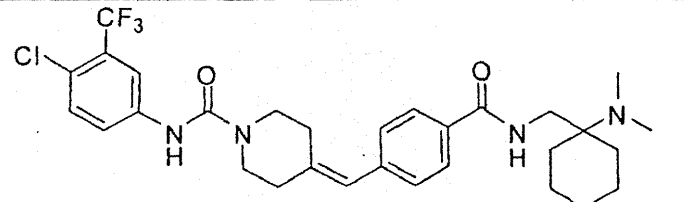
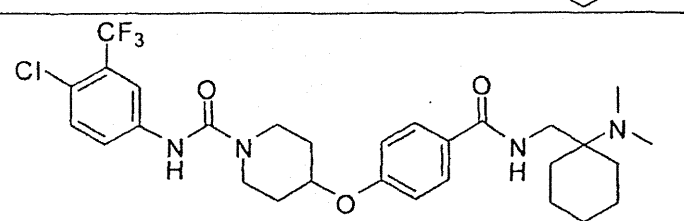
20

30

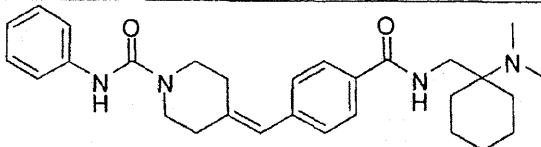
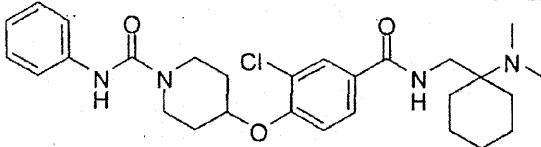
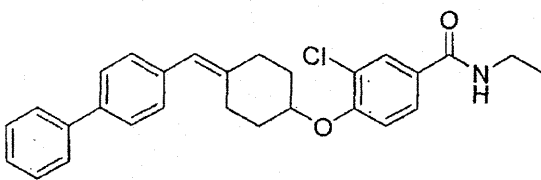
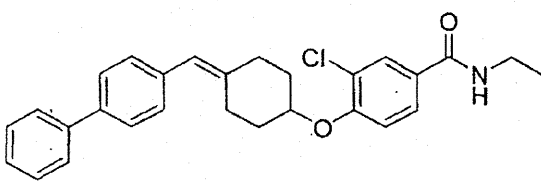
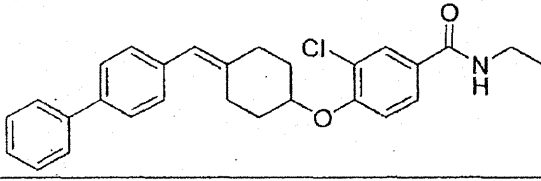
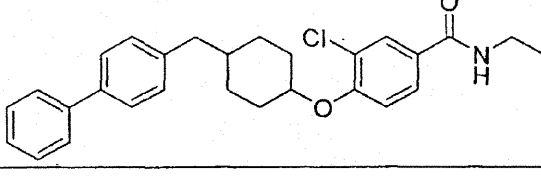
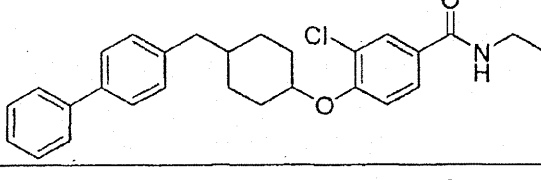
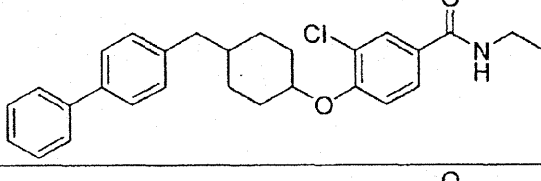
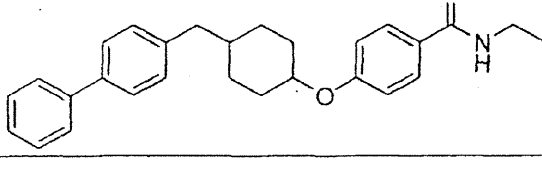
40

【 0 2 2 3 】

【 表 4 】

1	
2	
3	

【 0 2 2 4 】

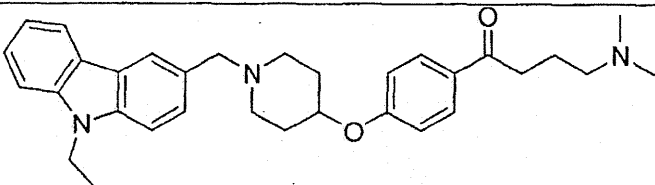
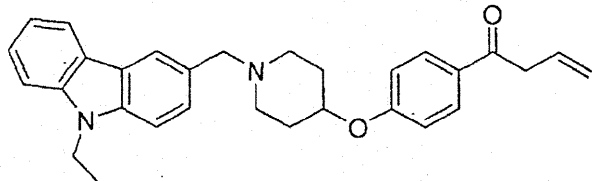
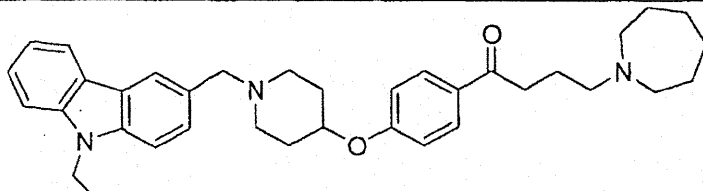
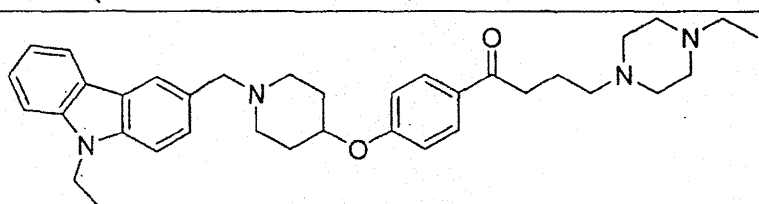
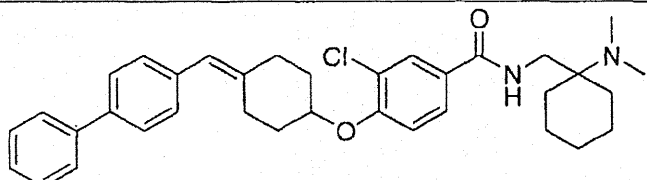
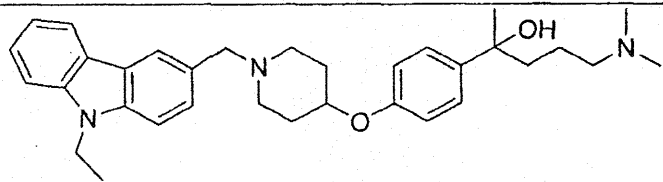
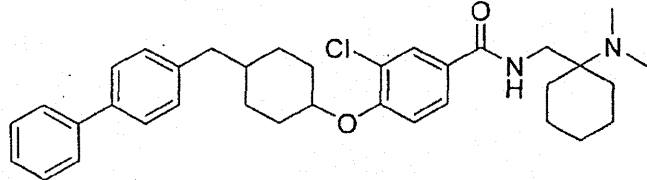
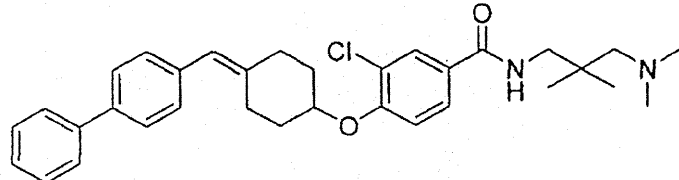
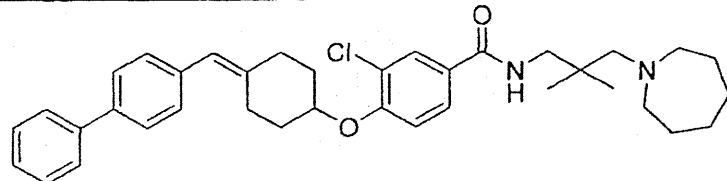
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

20

30

40

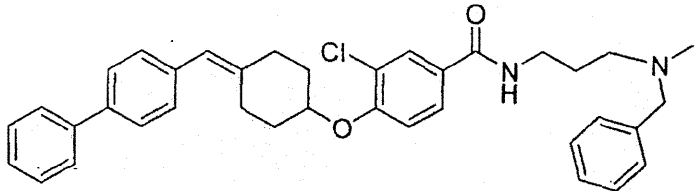
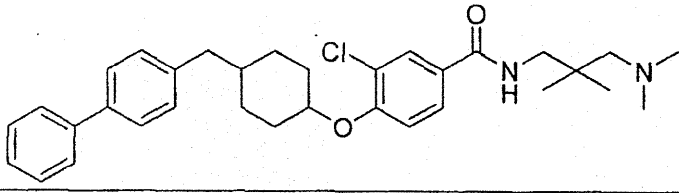
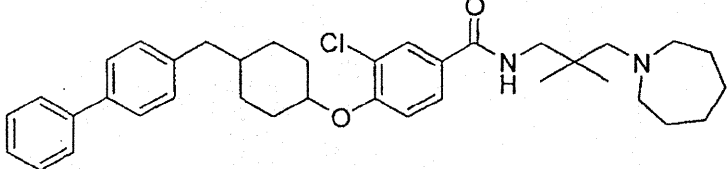
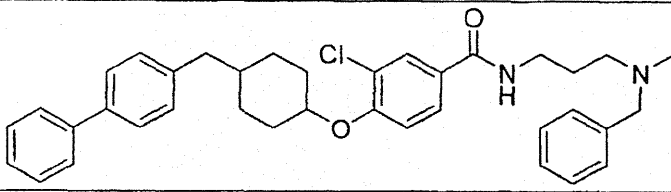
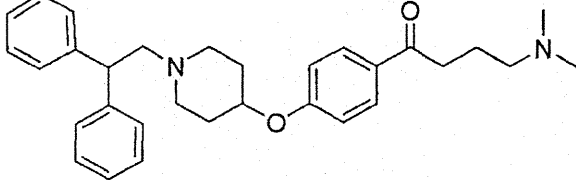
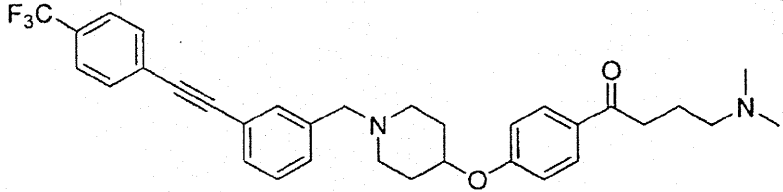
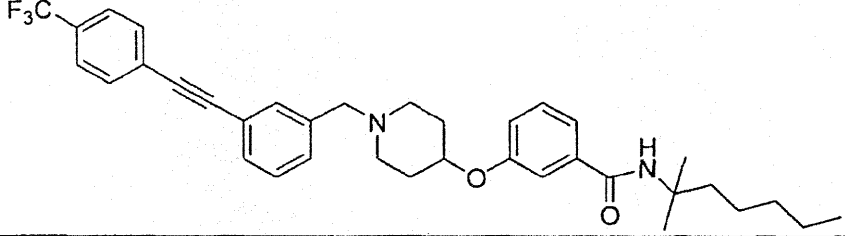
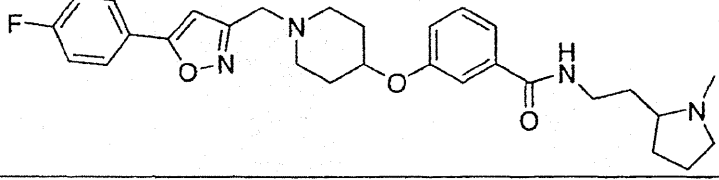
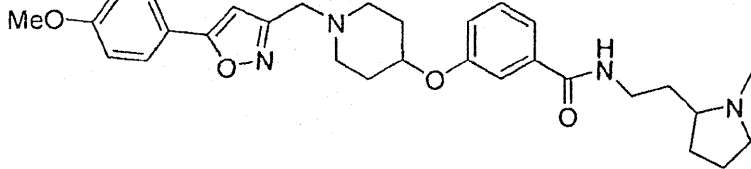
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

10

20

30

40

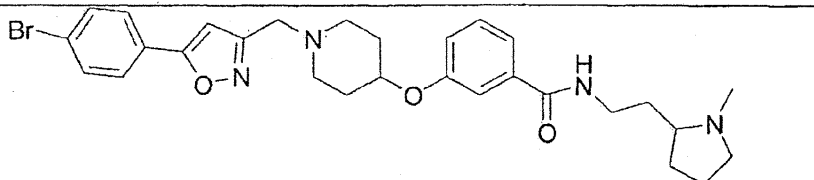
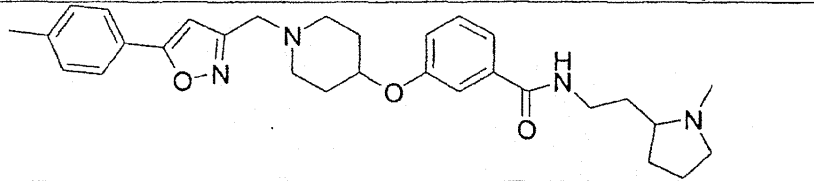
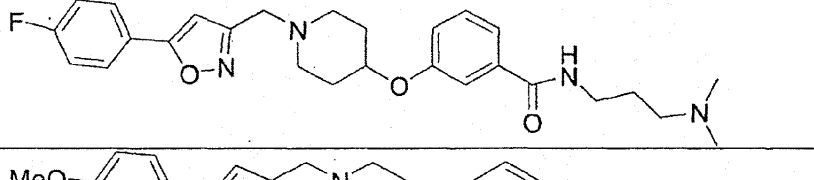
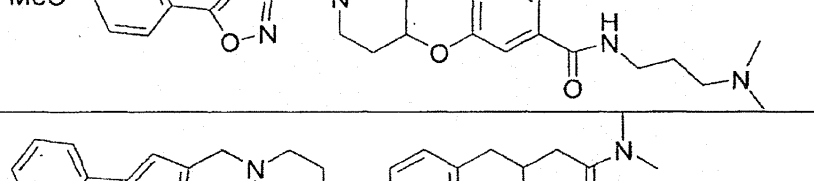
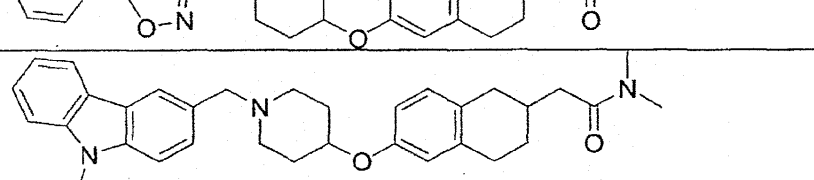
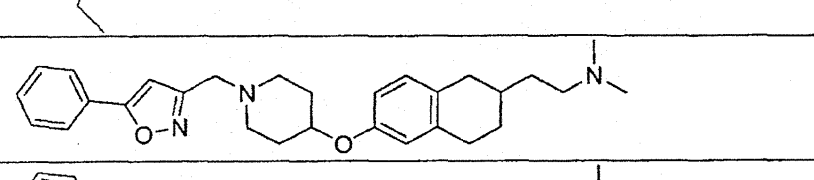
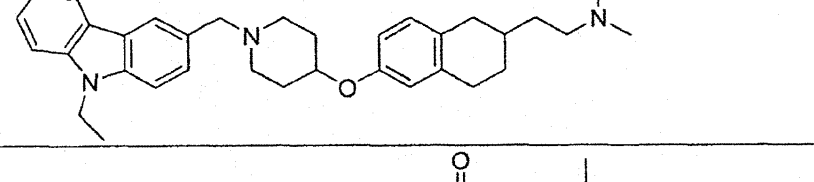
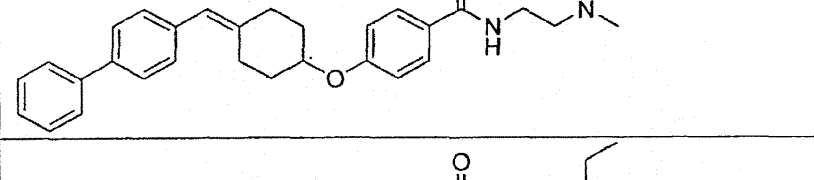
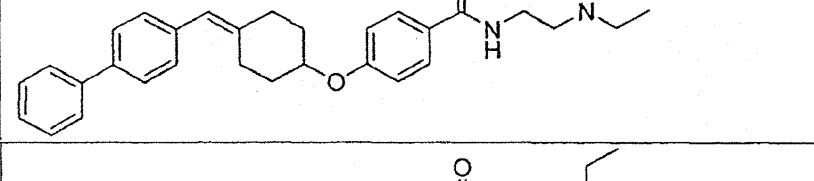
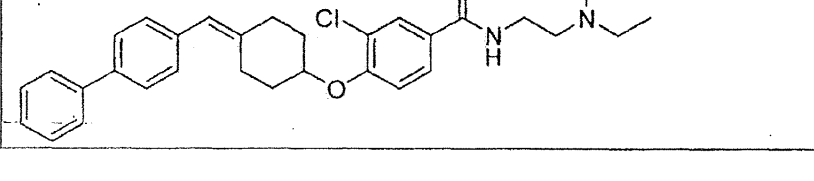

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

10

20

30

40

31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

10

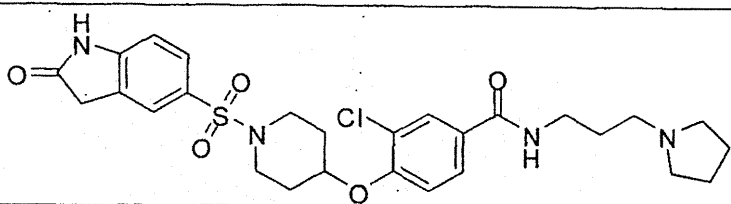
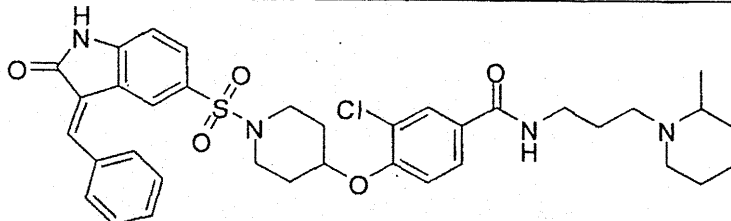
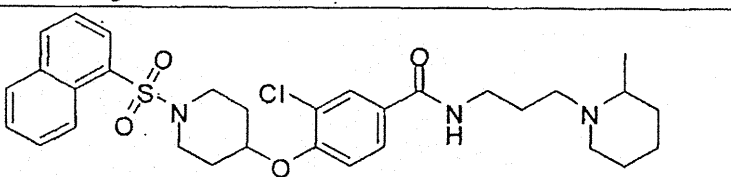
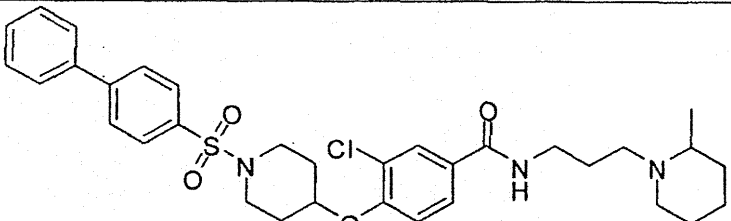
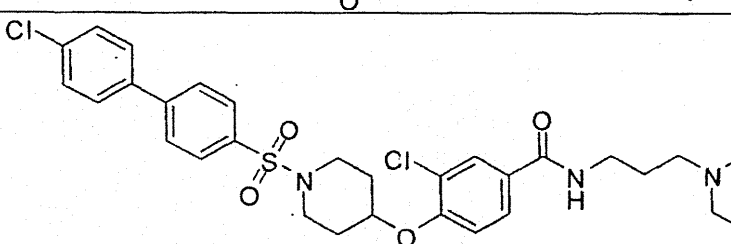
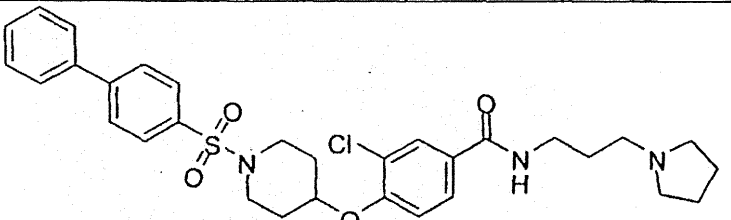
20

30

40

50

【表 5】

1	
2	
3	
4	
5	
6	

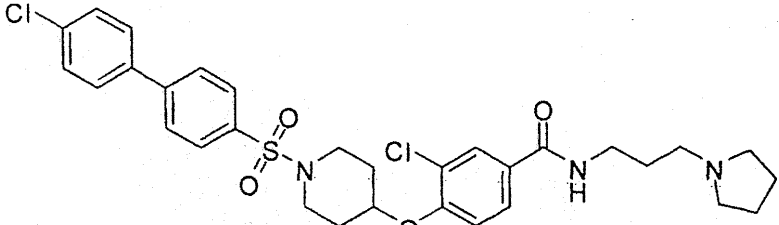
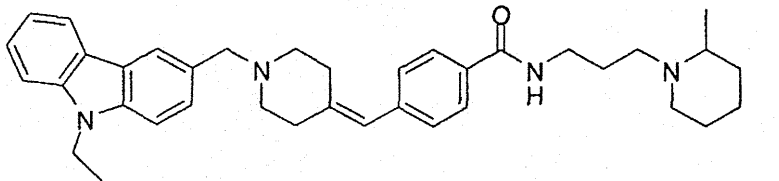
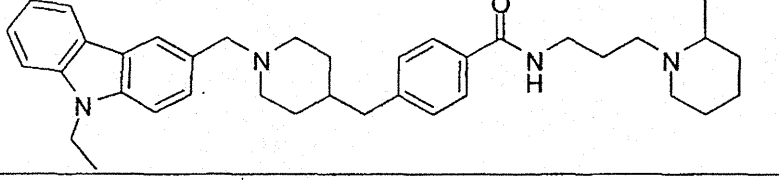
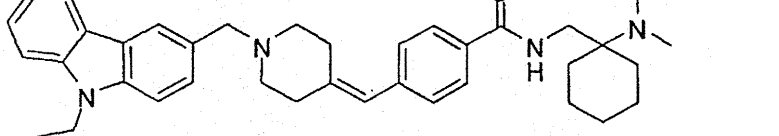
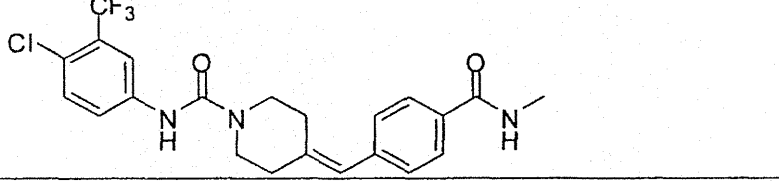
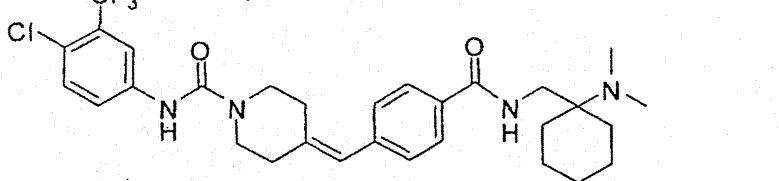
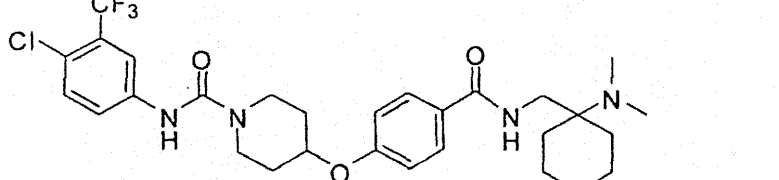
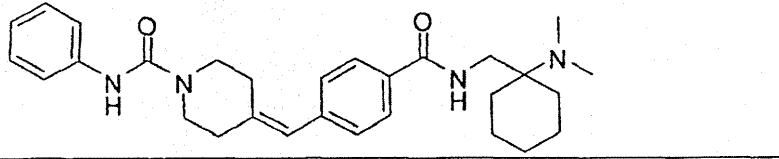
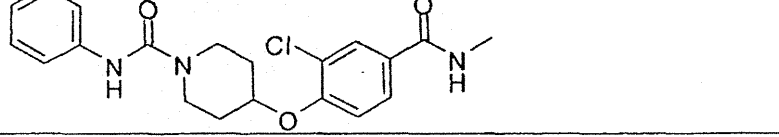
10

20

30

40



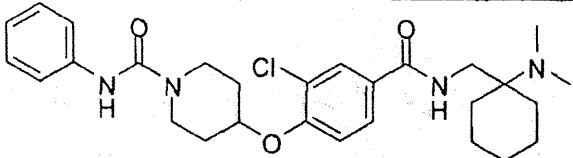
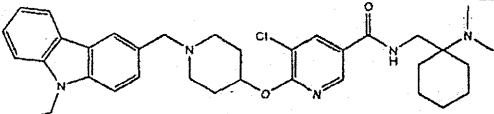
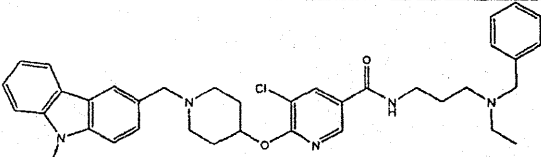
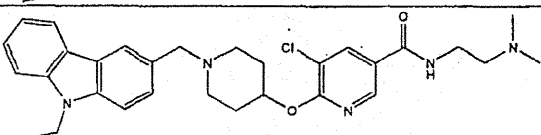
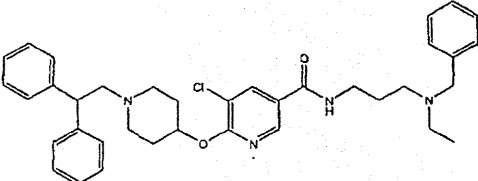
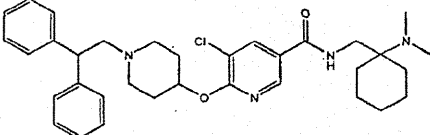
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

10

20

30

40

16	
17	
18	
19	
20	
21	

10

20

## 【0231】

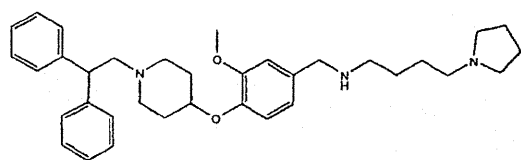
また、1つの光学異性体が、他のものよりも好適な特性を有する可能性もあり、したがって、本願の開示事項は、その光学異性体が、本発明の方法にしたがって有益な生理活性を有するならば、その光学異性体を含んでもよいことを認識するべきである。特段の明記がなければ、本願における光学的活性の異性体は、その構造が一員である化合物の分類についてその構造が本願に記載の活性を有するならば、その化合物の全ての鏡像異性体又はジアステレオマーを包含するものである。

30

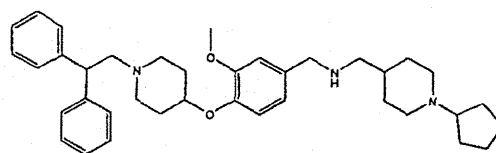
## 【0232】

別の好ましい態様において、本発明の化合物は、以下の特定構造を含む。

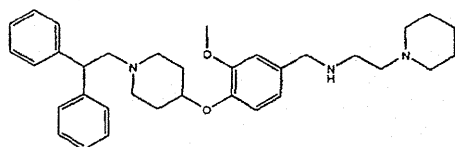
## 【0233】



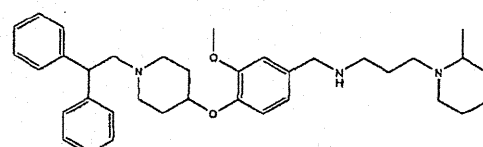
S1



S2

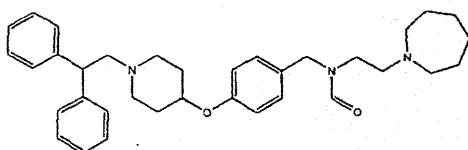


S3

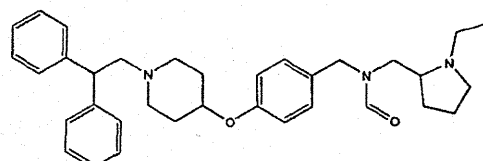


S4

10

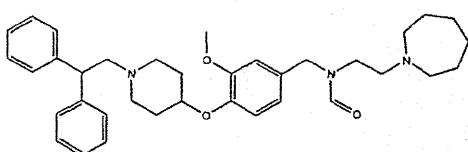


S5

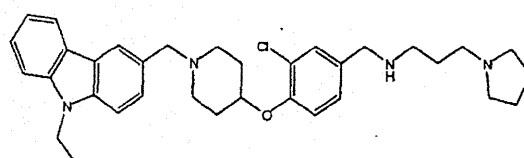


S6

20

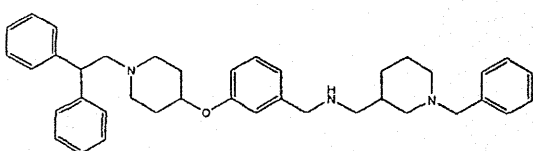


S7

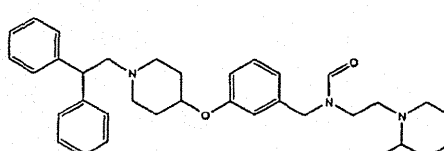


S8

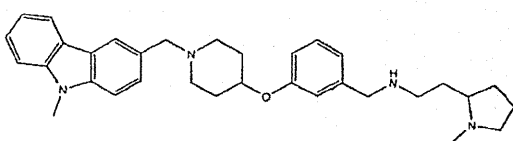
30



S9



S10



S11

40

【表 6】

遺伝子No.	遺伝子識別子	遺伝子名称
1	NM_004624	VIPR1
2	NM_002133	HMOX1
3	NM_007061	HSPA8
4	NM_031993	IRAK1
5	NM_000234	LIG1
6	NM_001375	MAD2L1
7	XM_005002	PCNA
8	NM_002128	PLAB
9	NM_016218	PRC1
10	NM_005410	SEPP1
11	NM_006865	TNFAIP3
12	NM_001071	TYMS
13	NM_014501	UBE2S
14	NM_022036	GPRC5C
15	XM_052673	MAOA
16	XM_011126	STK6
17	XM_006181	HIST1H3J
18	NM_005573	LMNB1
19	NM_153604	PRO2000
20	NM_005502	ABCA1
21	NM_001706	BCL6
22	NM_020386	AKR1B10
23	NM_021967	BCL2L1
24	NM_007338	BIRC5
25	XM_010017	CACNG4
26	NM_005194	CCNA2
27	NM_003883	CCNB1
28	NM_032969	CDC20
29	NM_005345	CST3
30	NM_147780	CTSB
31	NM_000104	CYP1B1
32	NM_001955	EDN1
33	NM_006829	FANCG
34	NM_002483	GGH
35	NM_002084	GPX3
36	NM_001960	HMGB1
37	NM_002129	HMGB2

10

20

30

40

【表 7 A】

遺伝子No.	遺伝子識別子	遺伝子名称
1	NM_022036	GPRC5C
2	XM_052673	MAOA
3	XM_011126	STK6
4	XM_006181	HIST1H3J
5	NM_005573	LMNB1
6	NM_153604	PRO2000
7	NM_001706	BCL6

10

【 0 2 3 6 】

【表 7 B】

20

遺伝子No.	遺伝子識別子	遺伝子名称
1	NM_004354	CCNG2
2	NM_005518	HMGCS2
3	NM_000029	AGT
4	NM_198252	GSN
5	NM_006341	MAD2L2
6	NM_014397	NEK6
7	NM_004176	SREBF1
8	NM_203401	STMN1
9	NM_006732	FOSB
10	NM_032637	SKP2

30

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/05331

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 51/00; A61K 31/655 (2008.04)

USPC - 514/156

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
USPC - 514/156Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
USPC- 207/36, 401/00, 487/08, 207/00, 401/12, 487/00, 514/422; 548/517; 514/266.22; 546/193; 514/264.1

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); Google

Search Terms Used:

pyridine, piperidine, cancer, dibenzothiophene, cyclohexane, adenocarcinoma, polynucleotide, gene, cell

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	WO 2005/123715 A1 (PETERS et al.) 29 December 2005 (29.12.2005) pg 1-3, 10	1, 4, 16-17, 25, 27-28, 31-32, 51, 53, 57 and 59 — 2-3, 5-15, 26, 29-30, 33-40, 46-50, 54, 56, 58, 60, 62-71, 82-98
X — Y	US 5,594,024 A (SVENSSON et al.) 14 January 1997 (14.01.1997) abstract; col 7	18-21, 23 and 52 — 2-3, 6, 11-12, 22, 24, 26, 30, 33-40, 49, 54, 56, 58, 60, 62, 66, 68-71, 76-77 and 83-98
X — Y	WO 1999/24404 A1 (MANTLO et al.) 20 May 1999 (20.05.1999) pg 1, 9, 12, 17, 215-216	41-45, 55 and 61 — 5, 7-10, 22, 29, 68-71 and 83-98
X — Y	US 6,723,726 B1 (COCKERILL et al.) 20 April 2004 (20.04.2004) col 2, 5, 8, 24-26	72-73 and 78-81 — 70-71, 74-77 and 83-98
Y	US 2006/0142267 A1 (WALLACE) 29 June 2006 (20.06.2006) abstract	13-15, 74-75
Y	US 4,263,438 A (ALTHIUS et al.) 21 April 1981 (21.04.1981) col 2-3	24, 33-40, 46-48, 54, 60, 63-65, 68-71 and 83-98

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2008 (25.07.2008)

Date of mailing of the international search report

06 AUG 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/05331

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,714,606 A (ACEVEDO et al.) 03 February 1998 (03.02.1998) col 4, ln 10-15, ln 56-58	50, 67 and 82
Y	US 7,094,791 B2 (CHOLODY et al.) 22 August 2006 (22.08.2006) col 10, ln 25-35, Formula (I) ln 62-63; col 11, ln 12-21	50 and 67
Y	US 2005/0070512 A1 (LEE) 31 March 2005 (31.03.2005), para [0076] [0077], [0082a], [0120]-[0121]	82
Y	US 2006/0019256 A1 (CLARKE et al.) 26 January 2006 (26.01.2006) para [0010]-[0199]	83-98

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 8 6
C 0 7 D 211/70 (2006.01)	C 0 7 D 211/70	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 H 0 0 6
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	
C 0 7 C 233/50 (2006.01)	C 0 7 C 233/50	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50 Z	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/15 Z	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/00 1 0 2	

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

(72)発明者 ワッテイ, ジェフリー, ダブリュー.

アメリカ合衆国, 2 1 7 0 3 メリーランド, フレデリック, フィーガビル レーン 5 4 3 5

(72)発明者 ストロベル, ジェフリー

アメリカ合衆国, 2 0 7 2 3 メリーランド, ローレル, ライト ムーン ウェイ 8 5 8 0

(72)発明者 シェラパン, シーラ, ケイ.

アメリカ合衆国, 2 0 8 7 6 メリーランド, ジャーマンタウン, アpartment ジェイ, アップル ハーベスト サークル 2 0 4 1 0

F ターム(参考) 2G045 AA35 CB02 DA13 DA14

4B024 AA12 CA01 CA11 DA02 GA11 HA14

4B063 QA01 QA19 QQ08 QQ13 QQ42 QR33 QR40 QR56 QR77 QR80

QS34 QS38

4B065 AA90X AA90Y AB01 AC20 BA01 CA24 CA46

4C054 AA02 BB10 CC09 DD01 EE01 FF20

4C063 AA01 AA03 BB03 BB08 CC10 CC12 DD08 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA36

ZA67 ZA89 ZA96 ZA97 ZB11 ZB26

4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA23 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA67

ZA89 ZA96 ZA97 ZB11 ZB26

4H006 AA01 AB20 BJ50 BM30 BM72 BP50 BU36 BV72