

(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2016-526023

(P2016-526023A)

(43) 公表日 平成28年9月1日(2016.9.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 9/09 (2006.01)	C07F 9/09 CSPZ	4C076
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 11/06 ZNA	4C084
A61P 11/02 (2006.01)	A61P 11/02	4C086
A61P 11/08 (2006.01)	A61P 11/08	4H045
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	4H050
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 75 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-513077 (P2016-513077)
 (86) (22) 出願日 平成26年5月8日 (2014.5.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年12月18日 (2015.12.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/037342
 (87) 国際公開番号 W02014/182928
 (87) 国際公開日 平成26年11月13日 (2014.11.13)
 (31) 優先権主張番号 61/821, 181
 (32) 優先日 平成25年5月8日 (2013.5.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

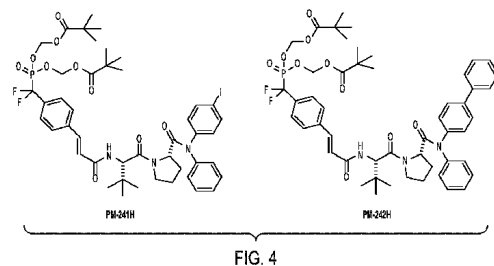
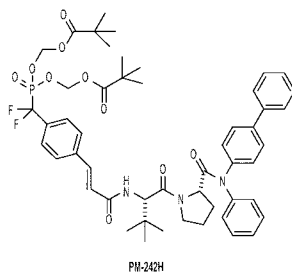
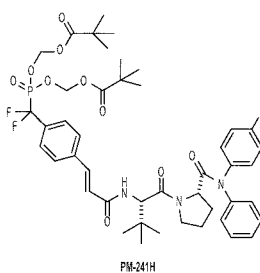
(71) 出願人 500039463
 ボード・オブ・リージェンツ, ザ・ユニバーシテイ・オブ・テキサス・システム
 アメリカ合衆国、テキサス・78701、オースティン、ウエスト・セブンス・ストリート・201
 (71) 出願人 391058060
 ベイラー カレッジ オブ メディシン
 BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE
 アメリカ合衆国、テキサス 77030、ヒューストン、ワン ベイラー プラザ
 (番地なし)
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 STAT6阻害剤

(57) 【要約】

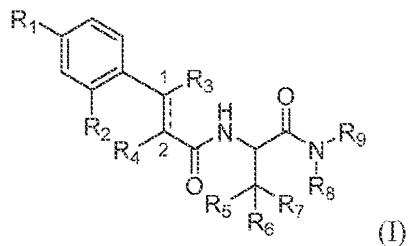
本開示は、STAT6経路を阻害するのに有用な化合物を提供する。関連する薬学的組成物および化合物の使用法も提供する。いくつかの態様において、化合物を、例えば、アレルギー性肺疾患、アレルギー性鼻炎、慢性肺閉塞性疾患、または癌などの疾患を処置するために用いてもよい。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

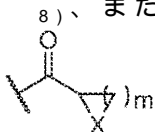


10

式中、

炭素1と2との間の結合は一重または二重結合であり；

R_1 はホスフェート、 $-OP(O)(OR_{10})(OR_{10})$ 、 $-アルキル_{(C-6)}-P(O)(OR_{10})(OR_{10})$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり；ここで R_{10} および R_{10} はそれぞれ独立に、水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-8)}$ 、アラルキル $_{(C-12)}$ 、 $-アルキル_{(C-6)}-O-C(O)-アルキル_{(C-6)}$ 、 $-アルキル_{(C-6)}-O-C(O)-アリール_{(C-8)}$ 、または



20

であり；ここで $m=0\sim 8$ であり；ここで X は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ であり；ただし R_{10} および R_{10} は両方が水素ではないことを条件とし；

R_2 は水素であるか、または R_2 は以下に示すとおり R_{11} と一緒になり；

R_3 、 R_5 、 R_6 、および R_7 はそれぞれ独立に、水素、無置換アルキル $_{(C-6)}$ 、もしくは置換アルキル $_{(C-6)}$ であるか、または $(R_7$ および $R_8)$ は以下に示すとおり一緒になるか、または $(R_7$ 、 R_8 、および $R_9)$ は以下に示すとおり一緒になり；

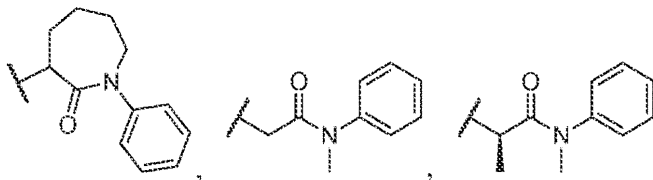
R_4 は水素または $-N(R_{11})R_{12}$ であり；ここで、

R_{11} は、水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-8)}$ 、アシル $_{(C-6)}$ 、もしくは置換されたこれらのいずれかの基であるか、または R_{11} は以下に示すとおり R_2 と一緒になり；

R_{12} は、水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アシル $_{(C-6)}$ であるか、または R_{12} は以下に示すとおり R_{11} と一緒になり；

30

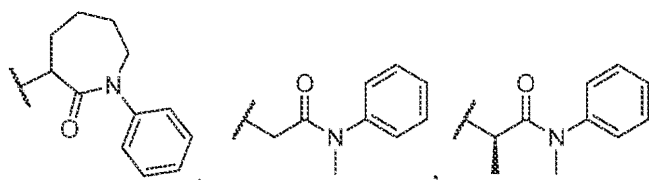
R_8 は、水素、無置換アルキル $_{(C-6)}$ 、置換アルキル $_{(C-6)}$ 、無置換アリール $_{(C-8)}$ 、置換アリール $_{(C-8)}$ 、アミノ酸、 $-アルカンジイル_{(C-6)}-C(O)NX_1X_2$ 、 $-CH_2-C(O)NX_1X_2$ 、ここで、 X_1 および X_2 はそれぞれ独立に、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-12)}$ 、もしくは置換されたこれらのいずれかの基、



40

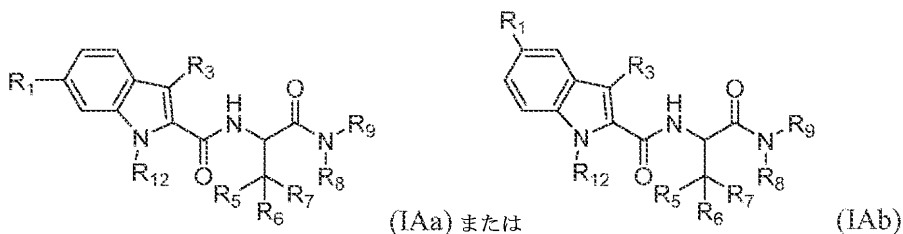
であるか、または R_8 は以下に示すとおり R_7 と一緒になるか、または R_8 は以下に示すとおり R_7 および R_9 と一緒になるか、または R_8 は以下に示すとおり R_9 と一緒になり；

R_9 は、水素、無置換アルキル $_{(C-6)}$ 、置換アルキル $_{(C-6)}$ 、無置換アリール $_{(C-8)}$ 、置換アリール $_{(C-8)}$ 、アミノ酸、 $-アルカンジイル_{(C-6)}-C(O)NX_1X_2$ 、 $-CH_2-C(O)NX_1X_2$ 、ここで、 X_1 および X_2 はそれぞれ独立に、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-12)}$ 、もしくは置換されたこれらのいずれかの基、



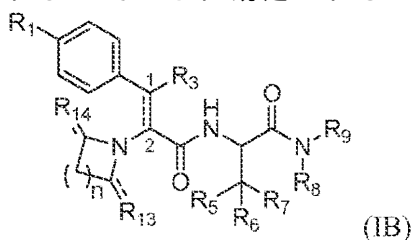
であるか、または R_9 は以下に示すとおり R_7 および R_8 と一緒になるか、または R_9 は以下に示すとおり R_8 と一緒になり；

ただし R_4 が $-N(R_{11})R_{12}$ であり、かつ $(R_2$ および $R_{11})$ が一緒になる場合、化合物は式IAによってさらに規定されることを条件とし；



10

ただし R_4 が $-N(R_{11})R_{12}$ であり、かつ $(R_{11}$ および $R_{12})$ が一緒になる場合、化合物は式IBによってさらに規定されることを条件とし；



20

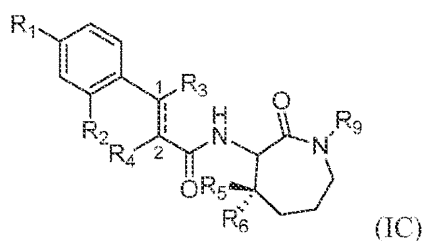
ここで、

R_{13} および R_{14} はそれぞれ独立に水素またはオキソであり；かつ

n は1、2、3、4、または5であり；

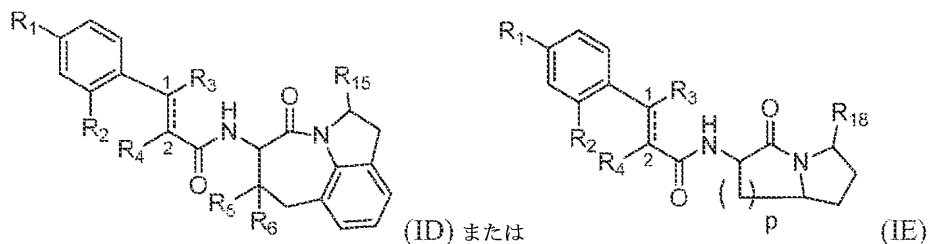
ただし R_7 および R_8 が一緒になる場合、化合物は式ICによってさらに規定されることを条件とし；

30



ただし R_7 、 R_8 、および R_9 が一緒になる場合、化合物は式IDまたは式IEによってさらに規定されることを条件とし；

40



ここで、

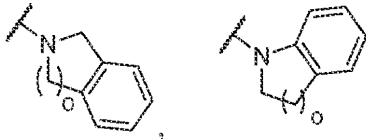
R_{15} は水素または $-C(O)NR_{16}R_{17}$ であり；

ここで、

50

R_{16} および R_{17} はそれぞれ独立に、水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-8)}$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり；

R_{18} は、水素、-アルケンジイル $_{(C-6)}$ -アリール $_{(C-8)}$ 、アラルキル $_{(C-12)}$ 、-C(O)-アルキル $_{(C-6)}$ 、-C(O)-ヘテロシクロアルキル $_{(C-12)}$ 、-C(O)-ヘテロアリール $_{(C-12)}$ 、



または-C(O)NR₁₉R₂₀であり；

ここで、

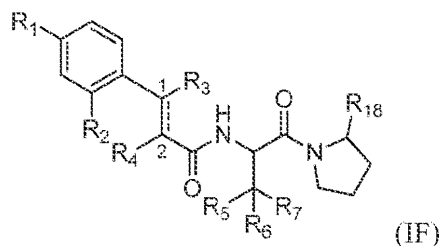
10

R_{19} および R_{20} はそれぞれ独立に、水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-8)}$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり；

o は1、2、または3であり；かつ

p は1、2、3、4、または5であり；

ただし R_8 および R_9 が一緒になる場合、化合物は式IFによってさらに規定されることを条件とし；



20

ここで R_{18} が-C(O)NR₁₉R₂₀であり、かつ R_{19} がアリール $_{(C-8)}$ である場合、 R_3 は水素ではない。

【請求項 2】

式Iを有する、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

式IAを有する、請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

式IBを有する、請求項1記載の化合物。

30

【請求項 5】

式ICを有する、請求項1記載の化合物。

【請求項 6】

式IDを有する、請求項1記載の化合物。

【請求項 7】

式IEを有する、請求項1記載の化合物。

【請求項 8】

式IFを有する、請求項1記載の化合物。

【請求項 9】

40

R_{18} が-C(O)NR₁₉R₂₀であり、 R_{19} がアリール $_{(C-8)}$ であり、かつ R_3 が-CH₃である、請求項7および8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

炭素1と2との間の結合が二重結合である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

R_1 がホスフェートである、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 12】

R_1 が-CF₂-P(O)(OR₁₀)(OR₁₀′)である、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 13】

R_{10} または R_{10} ′が-CH₂OC(O)C(CH₃)₃である、請求項12のいずれか一項記載の化合物。

50

【請求項 14】

R_{10} および $R_{10'}$ が $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である、請求項13記載の化合物。

【請求項 15】

R_2 が水素である、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 16】

R_3 が水素である、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 17】

R_3 がアルキル_(C₆)である、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 18】

R_3 がメチルである、請求項17記載の化合物。

10

【請求項 19】

R_4 が水素である、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 20】

R_4 が $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ である、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 21】

R_{11} が水素である、請求項20記載の化合物。

【請求項 22】

R_{12} が水素である、請求項20記載の化合物。

【請求項 23】

R_{12} がアルキル_(C₆)である、請求項20記載の化合物。

20

【請求項 24】

R_{12} がアリール_(C₆)である、請求項20記載の化合物。

【請求項 25】

R_{12} がアシル_(C₆)である、請求項20記載の化合物。

【請求項 26】

R_{13} が水素である、請求項4記載の化合物。

【請求項 27】

R_{13} がオキソである、請求項4記載の化合物。

【請求項 28】

R_{14} が水素である、請求項4および26～27のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 29】

R_{14} がオキソである、請求項4および26～27のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 30】

n が1である、請求項4および26～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 31】

n が2である、請求項4および26～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 32】

n が3である、請求項4および26～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 33】

R_5 が水素である、請求項1～32のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 34】

R_5 がアルキル_(C₆)である、請求項1～32のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 35】

R_5 がメチルである、請求項1～32および34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 36】

R_6 が水素である、請求項1～35のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 37】

R_6 がアルキル_(C₆)である、請求項1～35のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 38】

R_6 がメチルである、請求項1～35および37のいずれか一項記載の化合物。

50

【請求項 39】

R_7 がアルキル(C_{6})である、請求項1～4および7～38のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 40】

R_7 がメチルである、請求項1～4および7～39のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 41】

R_5 、 R_6 、および R_7 が水素またはメチルである、請求項1～4および7～32のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 42】

R_5 、 R_6 、および R_7 が水素である、請求項41記載の化合物。

【請求項 43】

R_5 、 R_6 、および R_7 がメチルである、請求項41記載の化合物。

【請求項 44】

R_8 が水素である、請求項1～4および10～42のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 45】

R_8 がカルボニルに対してトランスである、請求項1～4および10～44のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 46】

R_9 がアルキル(C_{6})である、請求項1～4および10～45のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 47】

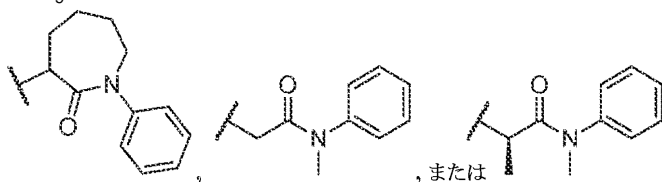
R_9 がヘテロシクロアルキル(C_{12})である、請求項1～4および10～44のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 48】

R_9 がアミノ酸である、請求項1～4および10～44のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 49】

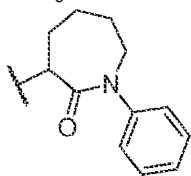
R_9 が



である、請求項1～4および10～44のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 50】

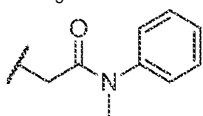
R_9 が



である、請求項49記載の化合物。

【請求項 51】

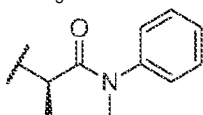
R_9 が



である、請求項49記載の化合物。

【請求項 52】

R_9 が



である、請求項49記載の化合物。

【請求項 5 3】

R_9 がカルボニルに対してシスである、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5 4】

R_{15} が $-C(O)NR_{16}R_{17}$ である、請求項1～4、6、および10～43のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5 5】

R_{16} がカルボニルに対してトランスである、請求項1～4、6、および10～43のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5 6】

R_{16} がアルキル (C_{6}) である、請求項54～55のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5 7】

R_{16} がメチルである、請求項56記載の化合物。

【請求項 5 8】

R_{17} がカルボニルに対してシスである、請求項1～4、6、および10～43のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5 9】

R_{17} がアリール (C_{8}) である、請求項54および58のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6 0】

R_{17} がフェニルである、請求項59記載の化合物。

【請求項 6 1】

R_{18} がアルケンジイル (C_{6}) -アリール (C_{8}) である、請求項1～4および7～43のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6 2】

R_{18} が $-C(H)C(H)CH_2CH_2C_6H_5$ または $-C(H)C(CH_3)C_6H_5$ である、請求項61記載の化合物。

【請求項 6 3】

R_{18} がアラルキル (C_{12}) である、請求項1～4および7～43のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6 4】

R_{18} が $-(CH_2)_4-C_6H_5$ である、請求項63記載の化合物。

【請求項 6 5】

R_{18} が $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル (C_{12}) である、請求項1～4および7～43のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6 6】

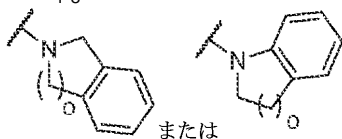
ヘテロシクロアルキルが、ピペリジン、N-メチルピペラジン、およびモルホリンから選択される、請求項65記載の化合物。

【請求項 6 7】

ヘテロシクロアルキルが、ピロリジン、ピペリジン、およびアゼパンから選択される、請求項65記載の化合物。

【請求項 6 8】

R_{18} が



である、請求項1～4および7～43のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6 9】

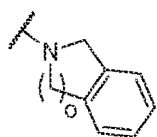
R_{18} が

10

20

30

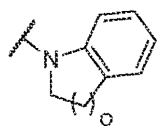
40



である、請求項68記載の化合物。

【請求項 7 0】

R_{18} が



10

である、請求項68記載の化合物。

【請求項 7 1】

o が1である、請求項69または70のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7 2】

o が2である、請求項69または70のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7 3】

o が3である、請求項69または70のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7 4】

R_{18} が $-C(O)NR_{19}R_{20}$ である、請求項1～4および7～43のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 7 5】

R_{19} がカルボニルに対してトランスである、請求項74記載の化合物。

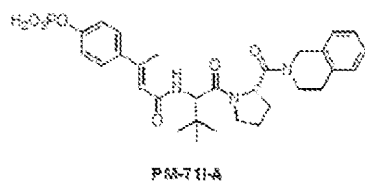
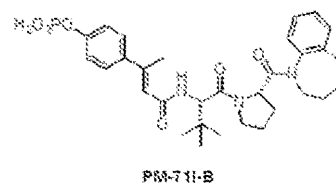
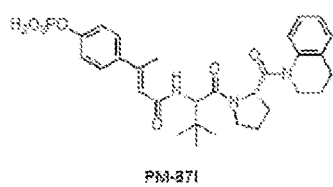
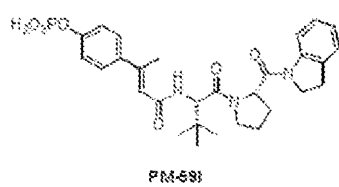
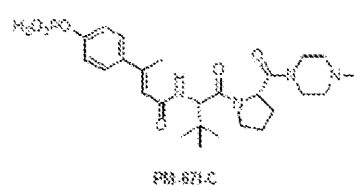
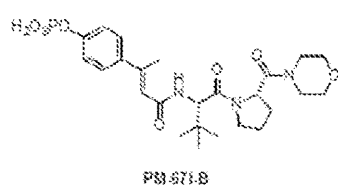
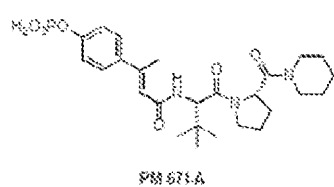
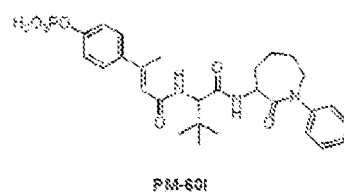
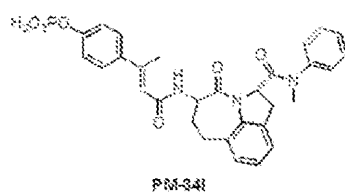
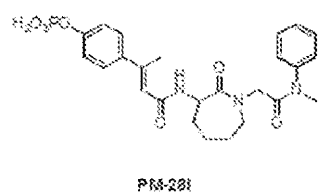
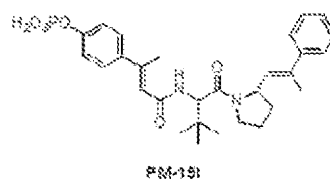
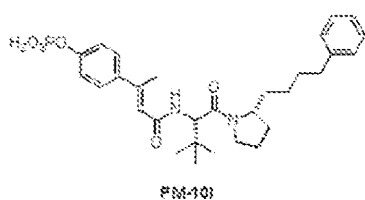
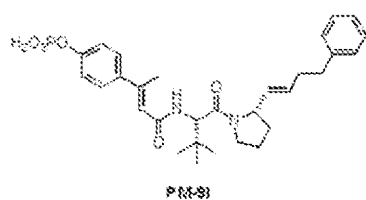
【請求項 7 6】

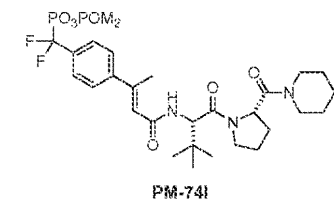
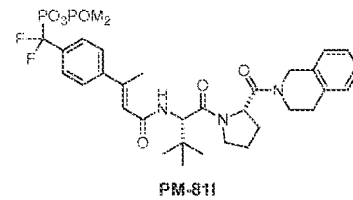
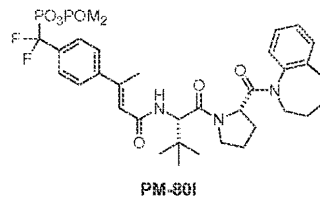
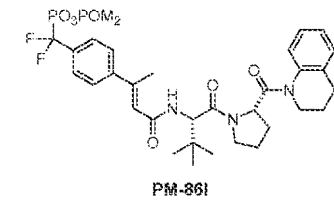
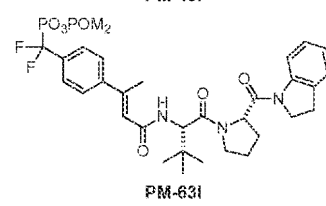
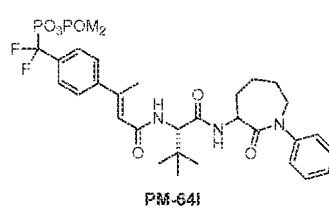
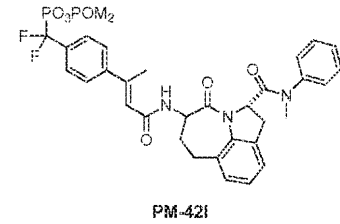
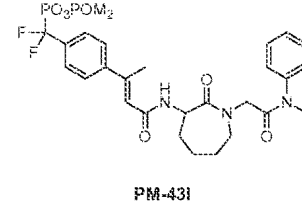
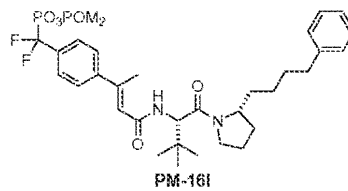
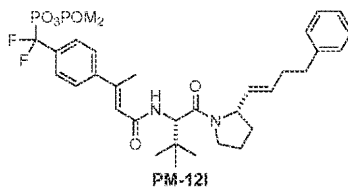
R_{20} がカルボニルに対してシスである、請求項74記載の化合物。

【請求項 7 7】

下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに規定される、請求項1記載の化合物

:



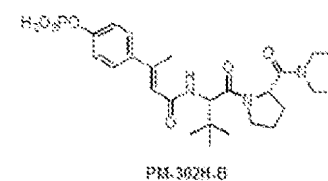
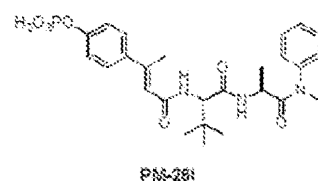
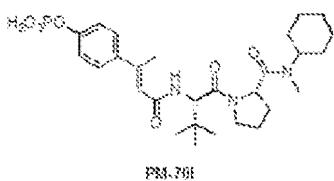
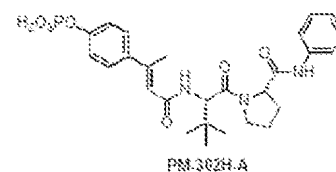
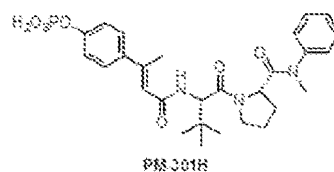
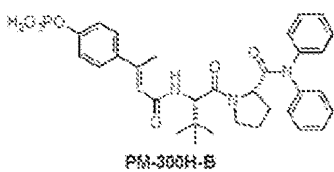
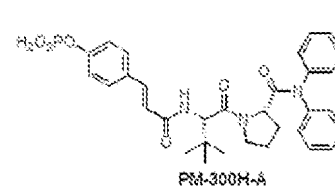
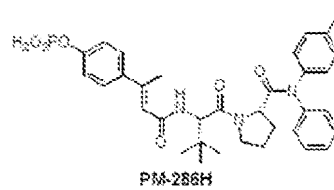
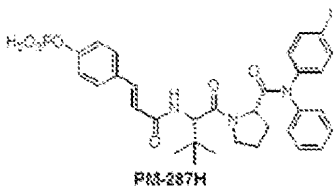


。【請求項 7 8】

PM-43Iまたはその薬学的に許容される塩である、請求項77記載の化合物。

【請求項 7 9】

以下の式の化合物またはその薬学的に許容される塩：



。【請求項 8 0】

PM-287HまたはPM-300H-Aではない、請求項79記載の化合物。

【請求項 8 1】

以下の式の化合物またはその薬学的に許容される塩：

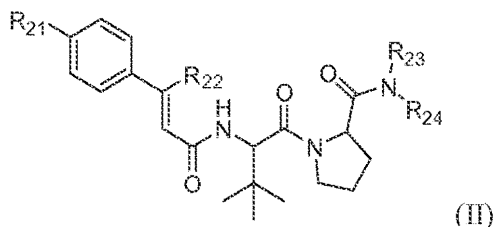
10

20

30

40

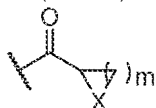
50



式中、

R_{21} は、ホスフェート、 $-OP(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ 、 $-アルキル_{(C_6)}-P(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり；ここで、

R_{10} および $R_{10'}$ はそれぞれ独立に、水素、アルキル $_{(C_6)}$ 、アリール $_{(C_8)}$ 、アラルキル $_{(C_{12})}$ 、アルキル $_{(C_6)}-O-C(O)-アルキル_{(C_6)}$ 、アルキル $_{(C_6)}-O-C(O)-アリール_{(C_8)}$ 、または



であり；ここで $m = 0 \sim 8$ であり；ここで X は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ であり；ただし R_{10} および $R_{10'}$ は両方が水素ではないことを条件とし；

R_{22} は水素またはアルキル $_{(C_6)}$ であり；

R_{23} は、水素、アルキル $_{(C_{12})}$ 、置換アルキル $_{(C_{12})}$ 、アリール $_{(C_{12})}$ 、または置換アリール $_{(C_{12})}$ であり；

R_{24} はアリール $_{(C_{12})}$ または置換アリール $_{(C_{12})}$ であり；

ただし R_{22} が水素である場合、 R_{23} および R_{24} はフェニルまたはヨードフェニルではないことを条件とする。

【請求項 8 2】

R_{21} が $-アルキル_{(C_6)}-P(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ または置換-アルキル $_{(C_6)}-P(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ である、請求項 81 記載の化合物。

【請求項 8 3】

R_{21} が $-CF_2-P(O)(OCH_2OC(O)C(CH_3)_3)_2$ である、請求項 82 記載の化合物。

【請求項 8 4】

R_{22} が水素である、請求項 81 ~ 83 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8 5】

R_{23} がアリール $_{(C_{12})}$ である、請求項 81 ~ 84 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8 6】

R_{23} がフェニルである、請求項 85 記載の化合物。

【請求項 8 7】

R_{24} がアリール $_{(C_8-C_{12})}$ である、請求項 81 ~ 86 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8 8】

R_{24} がビフェニルである、請求項 87 記載の化合物。

【請求項 8 9】

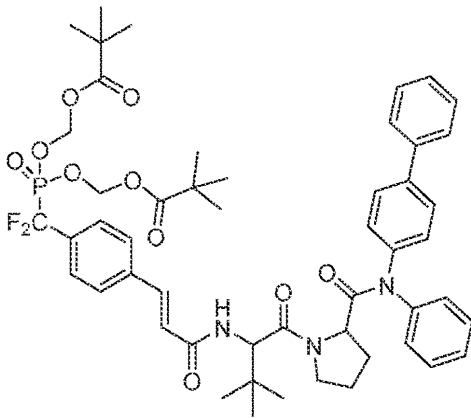
以下の式を有する請求項 81 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

10

20

30

40



10

。

【請求項 9 0】

請求項1～89のいずれか一項記載の化合物および賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項 9 1】

経口、静脈内、鼻腔内、または吸入投与のために製剤化される、請求項90記載の薬学的組成物。

【請求項 9 2】

ネブライザー、吸入器、または鼻噴霧器中に含まれる、請求項91記載の薬学的組成物。

【請求項 9 3】

気管支拡張剤（bronchodilator）をさらに含む、請求項90～92のいずれか一項記載の薬学的組成物。

20

【請求項 9 4】

気管支拡張剤が長時間作用型 2アゴニストである、請求項93記載の薬学的組成物。

【請求項 9 5】

対象のアレルギー疾患または炎症疾患を処置する方法であって、対象に対する請求項1～90のいずれか一項記載の化合物の治療的有効量を対象に投与する段階を含む、方法。

【請求項 9 6】

疾患が肺疾患である、請求項95記載の方法。

【請求項 9 7】

肺疾患が喘息である、請求項96記載の方法。

30

【請求項 9 8】

肺疾患が気道過敏である、請求項96記載の方法。

【請求項 9 9】

肺疾患が、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、反応性気道疾患、または慢性鼻副鼻腔炎である、請求項96記載の方法。

【請求項 1 0 0】

対象に第二の治療化合物を投与する段階をさらに含む、請求項95記載の方法。

【請求項 1 0 1】

第二の治療化合物が、気管支拡張剤、抗炎症性ステロイド、抗ヒスタミン剤、または抗真菌抗生物質である、請求項100記載の方法。

40

【請求項 1 0 2】

第二の治療化合物が気管支拡張剤であり、ここで気管支拡張剤は短時間作用型 2アゴニスト、長時間作用型 2アゴニスト、または抗コリン作用薬である、請求項101記載の方法。

【請求項 1 0 3】

第二の治療化合物を前記化合物と同時にまたは並行して投与する、請求項100～102のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 0 4】

第二の治療薬を前記化合物に続いて投与する、請求項100～102のいずれか一項記載の方

50

法。

【請求項 105】

対象においてSTAT6を阻害する方法であって、対象に対する請求項1～95のいずれか一項記載の化合物をSTAT6を阻害するのに有効な量で対象に投与する段階を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2013年5月8日提出の米国特許仮出願第61/821,181号の恩典を主張し、その全体は参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

1. 発明の分野

本発明は概して医薬品化学および医薬品に関する。特に、本発明はSTAT6阻害剤に関する。

【背景技術】

【0003】

2. 関連技術の説明

喘息患者は、その気道中に高いレベルのサイトカイン、インターロイキン4 (IL-4) およびIL-13を有し、これらは粘液産生、気道過敏 (AHR)、好酸球動員、ヘルパーT細胞2 (Th2) 活性化、免疫グロブリンクラスのIgEへの切替誘導、および炎症を引き起こす (総説1~3)。これら2つのサイトカインは共通の受容体であるIL-4受容体のアルファ鎖 (IL-4R) を通じて信号伝達する。サイトカイン結合後に、受容体上のチロシン残基はJAK1、JAK3、またはTyk2によってリン酸化される。シグナル伝達性転写活性化因子6 (STAT6) は、そのSrc相同2 (SH2) ドメインを介して、ホスホチロシン残基へと動員され、次いでTyr641上でリン酸化される。次いで、STAT6は相互のSH2ドメイン-pTyr641相互作用を介して二量体化し、核に転座し、遺伝子の発現に関与して、喘息および気道過敏 (AHR) を引き起こす。STAT6レベルの上昇は喘息患者の気管支上皮で見出された (Mullings et al. 2001)。Stat6ノックアウトマウスは、適用した喘息刺激には関係なく、気道過敏 (AHR) または喘息に関連する肺の病状を発生しない (Darc an-Nicolaisen et al. 2009)。まとめると、これらの結果は、STAT6の活性を阻害することは喘息処置のために有益な様式であるとの仮説を支持している (Kasaian, M. T. et al. 2008; Popescu, F. D. 2003; Chiba, Y. et al. 2009; McCusker, C. T. et al. 2007; Nagashima, S. et al. 2009; Nagashima, S. et al. 2008; Nagashima, S. et al. 2007; Ohga, K. et al. 2008; Stolzenberger, S. et al. 2001; Oh, C. K. et al. 2010)。

【0004】

STAT6活性は小分子 (Nagashima, S. et al. 2009; Nagashima, S. et al. 2008; Nagashima, S. et al. 2007; Ohga, K. et al. 2008; Chiba, Y. et al. 2009)、siRNA (Darc an-Nicolaisen, Y. et al. 2009)、デコイオリゴヌクレオチド¹⁵、および抗体 (Walsh, G. M. 2012; Bleese, K. 2008) によって阻害されている。Nagashimaらは、STAT6レポーター遺伝子を阻害する能力について企業のライブラリをスクリーニングすることによりヒットした小分子を特定し (Nagashima, S. et al. 2007)、これはリード最適化を駆動する検定で、AS 1571499につながった (図2)。さらなる開発は、YM 341619としても公知のAS 1617612 (Nagashima, S. et al. 2008) と、次いでAS 1810722 (Nagashima et al. 2009) につながった。Zhouらはライブラリをスクリーニングし、STAT6に結合してTyr641上のリン酸化を防止する(R)-76およびその合成誘導体(R)-84を特定した (図2)。今日まで、これらの材料はどれもSTAT6仲介性疾患の処置において有効であると証明されていない。

【0005】

いくつかの可能性のあるリンペプチド化合物が調製されているが、臨床薬物候補に進む可能性を有するものはほとんどない。Stolzenbergerら; Stolzenberger, S. et al. 2001は、アンテナペディア細胞透過性配列に結合した、STAT6のドッキング部位であるIL-4R

10

20

30

40

50

のTry631由来のリンペプチドを調製した (AP/STAT6BP) (図3)。RAMOS細胞におけるSTAT6リン酸化のIL-4刺激は5および10 μ Mで阻害されたが、30分の時点で回復した。McCusker, et. al. (2007)は、TAT PT4タンパク質形質導入ドメインからの細胞透過性配列に結合した、STAT6のリン酸化部位、Tyr641由来のリンペプチドであるSTAT-6-IP (STAT-6-IP) が、オバルブミン (OVA) 負荷したマウス脾細胞からのインビトロでのIL-4およびIL-13発現を阻害すると報告した (図3)。重要なことに、インビボでの鼻腔内投与はOVA誘導性肺炎症および粘液産生、好酸球動員およびAHRを阻害した。同じグループは最近、STAT-6-IPの鼻腔内投与は、ブタクサ花粉により誘導したマウス喘息モデルの同じ症状を阻害すると報告した (Wang, Y. et al. 2011)。しかし、これらの材料は喘息の処置のための商業的製品にはならないようである。

10

【0006】

可能性のあるSTAT6阻害剤として見込みがある少数の可能性のある小分子ペプチド様物質が探索されてきた。STAT6のSH2ドメインを標的とする小分子ペプチド様物質が、米国特許第6,426,331号およびPCT特許出願WO2001/083517において報告されている。大規模な構造-親和性関係試験が報告されたが、無傷の細胞におけるSTAT6リン酸化を阻害するのに有効な唯一の化合物の合成が記載された (PM-241H、本発明者らの命名、図4)。しかし、化合物の合成は複雑で、収率は低いものであった。さらに、その化合物はSTAT6に関連するいかなる生物活性も試験されなかった。明らかに、新しいSTAT6阻害剤が必要とされている。

20

【発明の概要】

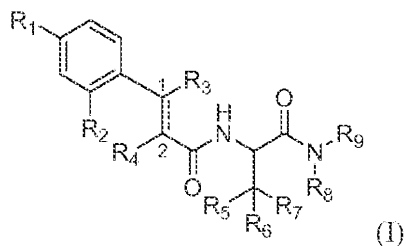
【0007】

本発明は、いくつかの局面において、STAT6および/またはSTAT5を阻害しうる化合物を提供することにより、先行技術における制限を克服する。いくつかの態様において、化合物の1つまたは複数を薬学的組成物に含め、例えば、喘息、気道過敏 (AHR)、アレルギー疾患、アレルギー性肺疾患、アレルギー性鼻炎、または慢性鼻副鼻腔炎などの疾患を処置するために用いてもよい。いくつかの態様において、アレルギー性肺疾患を処置するために、本発明のSTAT6阻害剤を用いて、ヒトなどの哺乳動物対象においてSTAT6を選択的に阻害してもよい。いくつかの態様において、本発明の化合物を用いて癌を処置してもよい。

【0008】

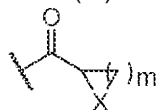
本発明の一局面は、以下の式の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する：

30



式中、炭素1と2との間の結合は一重または二重結合であり； R_1 はホスフェート、 $-OP(O)(OR_{10})(OR_{10})$ 、 $-P(O)(OR_{10})(OR_{10})$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり；ここで R_{10} および R_{10} はそれぞれ独立に、水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-8)}$ 、アラールキル $_{(C-12)}$ 、 $-アルキル_{(C-6)}-O-C(O)-アルキル_{(C-6)}$ 、 $-アルキル_{(C-6)}-O-C(O)-アリール_{(C-8)}$ 、または

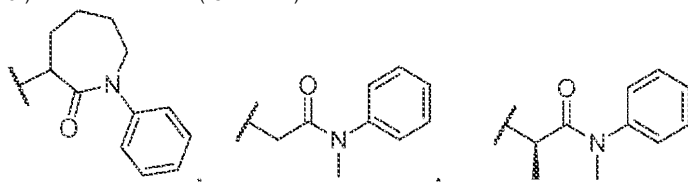
40



であり；ここで $m=0\sim 8$ であり；ここでXは $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ であり；ただし R_{10} および R_{10} は両方が水素ではないことを条件とし； R_2 は水素であるか、または R_2 は以下に示すとおり R_{11} と一緒になり； R_3 、 R_5 、 R_6 、および R_7 はそれぞれ独立に、水素、無置換アルキル $_{(C-6)}$ 、もしくは置換アルキル $_{(C-6)}$ であるか、または $(R_7$ および $R_8)$ は以下に示すとおり一緒になり、または $(R_7$ 、 R_8 、および $R_9)$ は以下に示すとおり一緒になり；

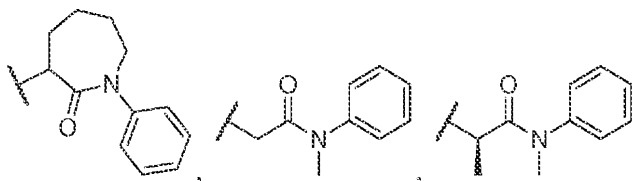
50

R_4 は水素または $-N(R_{11})R_{12}$ であり；ここで、 R_{11} は水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-8)}$ 、アシル $_{(C-6)}$ 、もしくは置換されたこれらのいずれかの基であるか、または R_{11} は以下に示すとおり R_2 と一緒になり； R_{12} は水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アシル $_{(C-6)}$ であるか、または R_{12} は以下に示すとおり R_{11} と一緒になり； R_8 は水素、無置換アルキル $_{(C-6)}$ 、置換アルキル $_{(C-6)}$ 、無置換アリール $_{(C-8)}$ 、置換アリール $_{(C-8)}$ 、アミノ酸、-アルカンジイル $_{(C-6)}$ - $C(O)NX_1X_2$ 、 $-CH_2-C(O)NX_1X_2$ 、ここで X_1 および X_2 はそれぞれ独立にアルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-12)}$ 、もしくは置換されたこれらのいずれかの基、



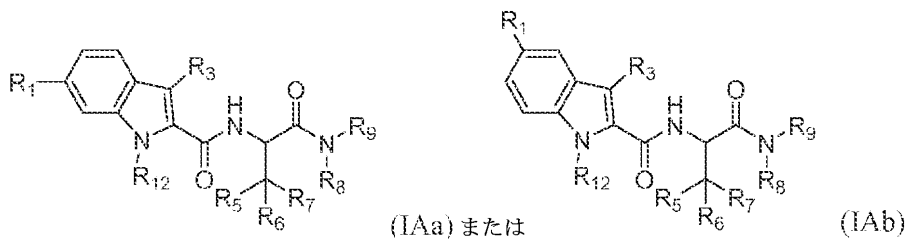
10

であるか、または R_8 は以下に示すとおり R_7 と一緒になるか、または R_8 は以下に示すとおり R_7 および R_9 と一緒になるか、または R_8 は以下に示すとおり R_9 と一緒になり； R_9 は水素、無置換アルキル $_{(C-6)}$ 、置換アルキル $_{(C-6)}$ 、無置換アリール $_{(C-8)}$ 、置換アリール $_{(C-8)}$ 、アミノ酸、-アルカンジイル $_{(C-6)}$ - $C(O)NX_1X_2$ 、 $-CH_2-C(O)NX_1X_2$ 、ここで X_1 および X_2 はそれぞれ独立にアルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-12)}$ 、もしくは置換されたこれらのいずれかの基、



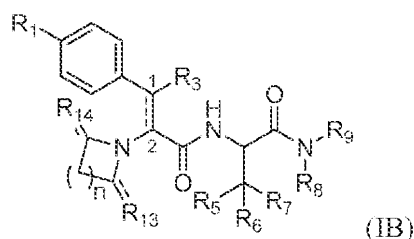
20

であるか、または R_9 は以下に示すとおり R_7 および R_8 と一緒になるか、または R_9 は以下に示すとおり R_8 と一緒になり；ただし R_4 が $-N(R_{11})R_{12}$ であり、かつ $(R_2$ および $R_{11})$ が一緒になる場合、化合物は式IAによってさらに規定されることを条件とし：



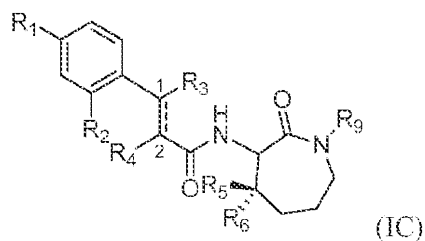
30

ただし R_4 が $-N(R_{11})R_{12}$ であり、かつ $(R_{11}$ および $R_{12})$ が一緒になる場合、化合物は式IBによってさらに規定されることを条件とし：

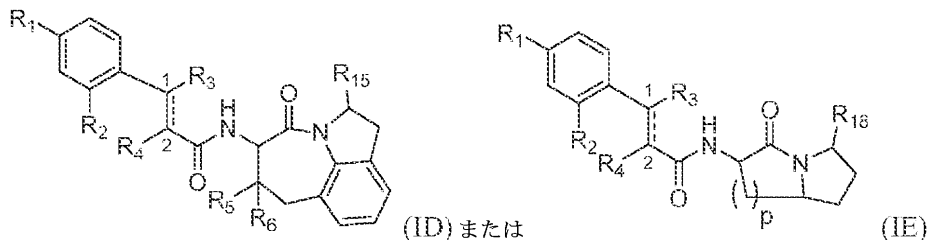


40

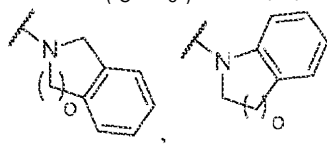
ここで、 R_{13} および R_{14} はそれぞれ独立に水素またはオキソであり；かつ n は1、2、3、4、または5であり；ただし R_7 および R_8 が一緒になる場合、化合物は式ICによってさらに規定されることを条件とし：



ただし R_7 、 R_8 、および R_9 が一緒になる場合、化合物は式IDまたは式IEによってさらに規定されることを条件とし：

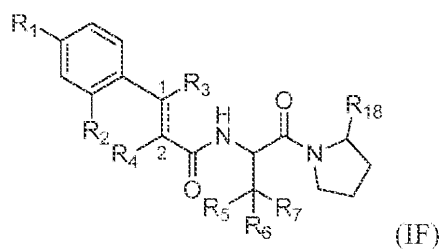


ここで、 R_{15} は水素または $-C(O)NR_{16}R_{17}$ であり；ここで、 R_{16} および R_{17} はそれぞれ独立に、水素、アルキル $_{(C\ 6)}$ 、アリール $_{(C\ 8)}$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり； R_{18} は水素、 $-\text{アルケンジイル}_{(C\ 6)}$ -アリール $_{(C\ 8)}$ 、アラルキル $_{(C\ 12)}$ 、 $-C(O)-$ アルキル $_{(C\ 6)}$ 、 $-C(O)-$ ヘテロシクロアルキル $_{(C\ 12)}$ 、 $-C(O)-$ ヘテロアリール $_{(C\ 12)}$ 、



、または $-C(O)NR_{19}R_{20}$ であり；ここで、 R_{19} および R_{20} はそれぞれ独立に、水素、アルキル $_{(C\ 6)}$ 、アリール $_{(C\ 8)}$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり； o は1、2、または3であり；かつ p は1、2、3、4、または5であり；

ただし R_8 および R_9 が一緒になる場合、化合物は式IFによってさらに規定されることを条件とし：



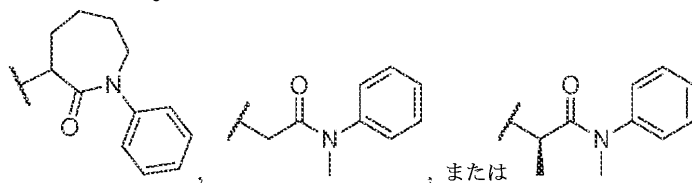
ここで、 R_{18} が $-C(O)NR_{19}R_{20}$ であり、かつ R_{19} がアリール $_{(C\ 8)}$ である場合、 R_3 は水素ではない。

【0009】

化合物は式Iを有してもよい。化合物は式IAを有してもよい。化合物は式IBを有してもよい。化合物は式ICを有してもよい。化合物は式IDを有してもよい。化合物は式IEを有してもよい。化合物は式IFを有してもよい。いくつかの態様において、 R_{18} は $-C(O)NR_{19}R_{20}$ であり、 R_{19} はアリール $_{(C\ 8)}$ であり、かつ R_3 は $-\text{CH}_3$ である。いくつかの態様において、炭素1と2との間の結合は二重結合である。いくつかの態様において、 R_1 はホスフェートである。いくつかの態様において、 R_1 は $-\text{CF}_2-\text{P}(O)(\text{OR}_{10})(\text{OR}_{10})$ である。いくつかの態様において、 R_{10} または R_{10}' は $-\text{CH}_2\text{OC}(O)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。いくつかの態様において、 R_{10} および R_{10}' は $-\text{CH}_2\text{OC}(O)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。いくつかの態様において、 $m=1\sim 8$ であり；ここで X は $-\text{H}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NH}-$ である。いくつかの態様において、 m が等しい場合、 X は $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、または $-\text{NH}_2$ である。いくつかの態様において、 R_2 は水素である。いくつかの態様において、 R_3 は水素である。いくつかの態様において、 R_3 はアルキル $_{(C\ 6)}$ である。

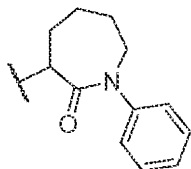
いくつかの態様において、 R_3 はメチルである。いくつかの態様において、 R_4 は水素である。いくつかの態様において、 R_4 は $-N(R_{11})R_{12}$ である。いくつかの態様において、 R_{11} は水素である。いくつかの態様において、 R_{12} は水素である。 R_{12} はアルキル $_{(C-6)}$ であってもよい。 R_{12} はアリール $_{(C-6)}$ であってもよい。 R_{12} はアシル $_{(C-6)}$ であってもよい。 R_{13} は水素であってもよい。 R_{13} はオキソであってもよい。 R_{14} は水素であってもよい。 R_{14} はオキソであってもよい。いくつかの態様において、 n は1である。いくつかの態様において、 n は2である。いくつかの態様において、 n は3である。いくつかの態様において、 R_5 は水素である。いくつかの態様において、 R_5 はアルキル $_{(C-6)}$ である。いくつかの態様において、 R_5 はメチルである。 R_6 は水素であってもよい。 R_6 はアルキル $_{(C-6)}$ であってもよい。 R_6 はメチルであってもよい。 R_7 はアルキル $_{(C-6)}$ であってもよい。 R_7 はメチルであってもよい。いくつかの態様において、 R_5 、 R_6 、および R_7 は水素またはメチルである。いくつかの態様において、 R_5 、 R_6 、および R_7 は水素である。いくつかの態様において、 R_5 、 R_6 、および R_7 はメチルである。いくつかの態様において、 R_8 は水素である。いくつかの態様において、 R_8 はカルボニルに対してトランスである。いくつかの態様において、 R_9 はアルキル $_{(C-6)}$ である。 R_9 はヘテロシクロアルキル $_{(C-12)}$ であってもよい。 R_9 はアミノ酸であってもよい。 R_9 は

10

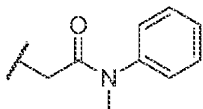


20

であってもよい。いくつかの態様において、 R_9 は



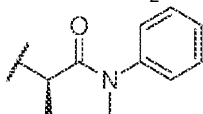
である。いくつかの態様において、 R_9 は



30

である。いくつかの態様において、 R_8 または R_9 は $-\text{アルカンジイル}_{(C-6)}-\text{C}(O)\text{NX}_1\text{X}_2$ または $-\text{CH}_2-\text{C}(O)\text{NX}_1\text{X}_2$ であり、ここで X_1 および X_2 はそれぞれ独立にアルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-12)}$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり、かつアルカンジイル $_{(C-6)}$ は無置換であるか、または置換されている。いくつかの態様において、アルカンジイル $_{(C-6)}$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。アルカンジイル $_{(C-6)}$ は $-\text{CH}_2-$ であってもよい。いくつかの態様において、 X_1 はアリール $_{(C-12)}$ または置換アリール $_{(C-12)}$ である。いくつかの態様において、 X_1 はアリール $_{(C-10)}$ または置換アリール $_{(C-10)}$ である。いくつかの態様において、 X_1 はアリール $_{(C-8)}$ または置換アリール $_{(C-8)}$ である。いくつかの態様において、 X_1 はアリール $_{(C-6)}$ または置換アリール $_{(C-6)}$ である。 X_1 はフェニルであってもよい。いくつかの態様において、 X_2 はアルキル $_{(C-6)}$ または置換アルキル $_{(C-6)}$ である。 X_2 はメチルであってもよい。いくつかの態様において、 R_9 は

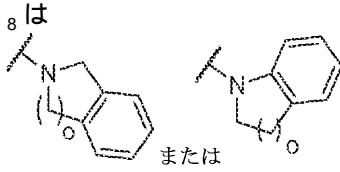
40



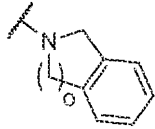
である。 R_9 はカルボニルに対してシスであってもよい。 R_{15} は $-\text{C}(O)\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ であってもよい。 R_{16} はカルボニルに対してトランスであってもよい。 R_{16} はアルキル $_{(C-6)}$ であってもよい。 R_{16} はメチルであってもよい。 R_{17} はカルボニルに対してシスであってもよい。 R_{17} はアリール $_{(C-8)}$ であってもよい。 R_{17} はフェニルであってもよい。 R_{18} はアルケンジイル $_{(C-6)}$ -アリール $_{(C-8)}$ であってもよい。 R_{18} は $-\text{C}(\text{H})\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ または $-\text{C}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}_6$

50

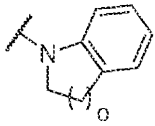
H₅であってもよい。R₁₈はアラルキル_(C₁₂)であってもよい。R₁₈は-(CH₂)₄-C₆H₅であってもよい。R₁₈は-C(O)-ヘテロシクロアルキル_(C₁₂)であってもよい。ヘテロシクロアルキルはピペリジン、N-メチルピペラジン、およびモルホリンから選択されてもよい。ヘテロシクロアルキルはピロリジン、ピペリジン、およびアゼパンから選択されてもよい。R₁₈は



であってもよい。いくつかの態様において、R₁₈は



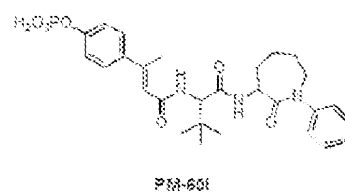
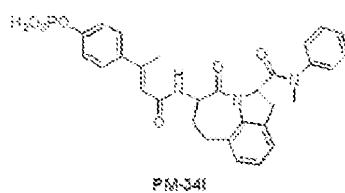
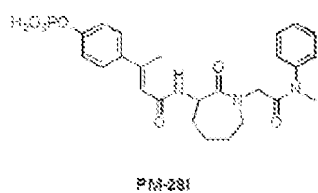
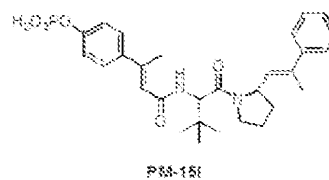
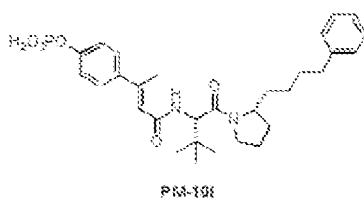
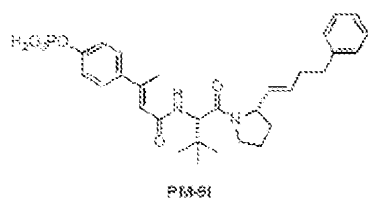
である。いくつかの態様において、R₁₈は



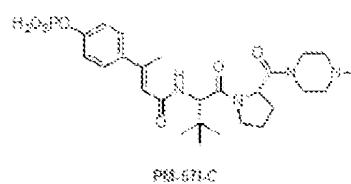
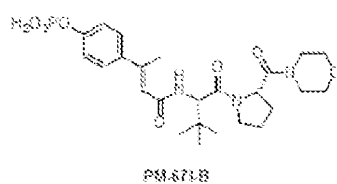
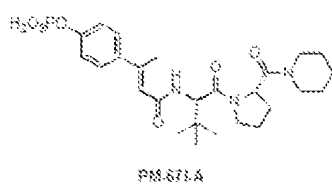
である。「o」は1、2、または3であってもよい。R₁₈は-C(O)NR₁₉R₂₀であってもよい。R₁₉はカルボニルに対してトランスであってもよい。R₂₀はカルボニルに対してシスであってもよい。

【0010】

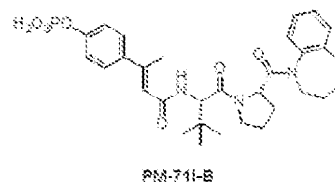
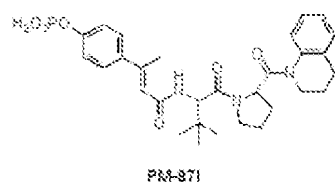
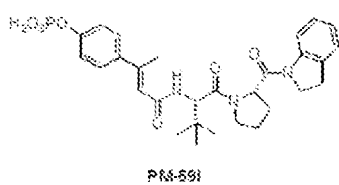
いくつかの態様において、化合物は下記またはその薬学的に許容される塩としてさらに規定される。



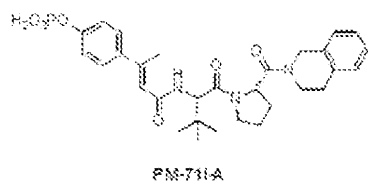
10

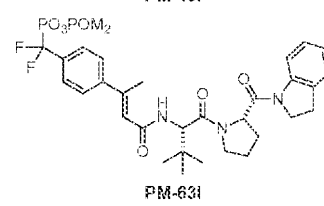
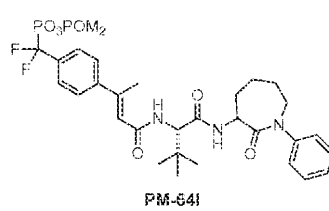
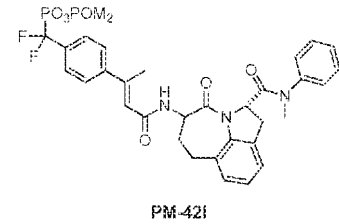
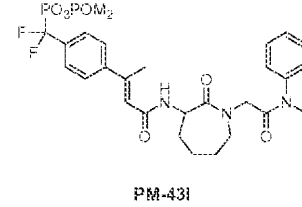
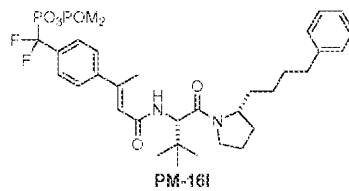
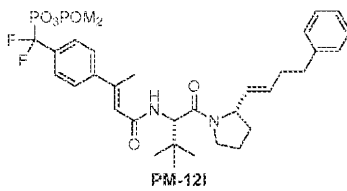


20

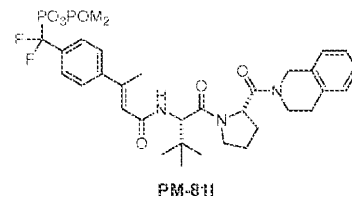
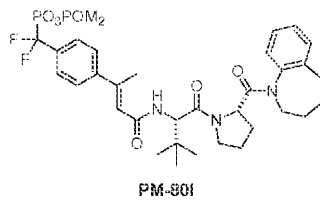
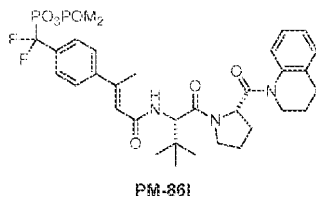


30

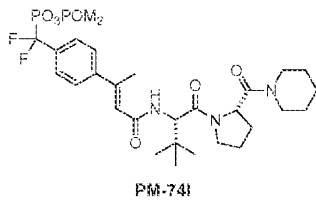




10



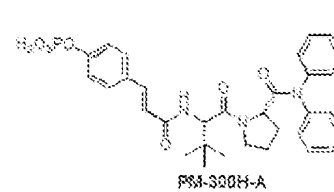
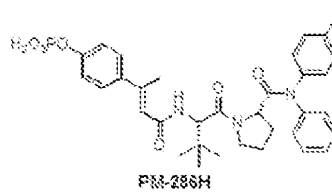
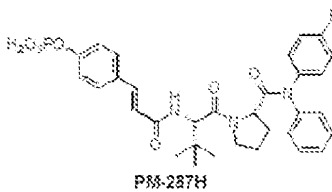
20



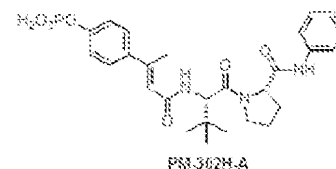
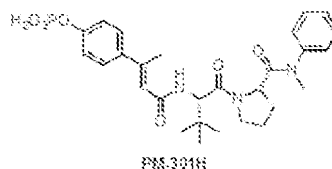
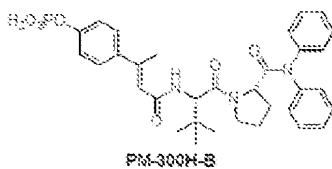
いくつかの態様において、化合物はPM-43Iまたはその薬学的に許容される塩である。

【0011】

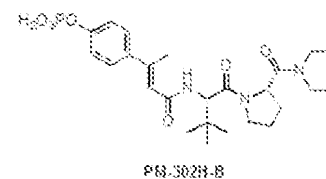
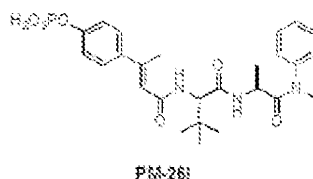
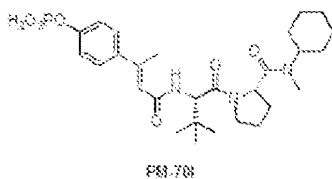
本発明のもう1つの局面は、以下の式の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。



30



40

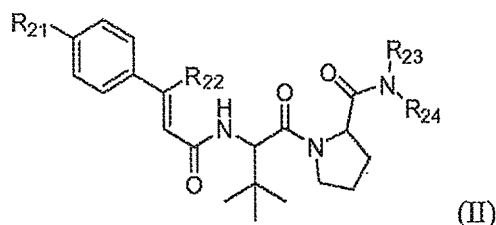


いくつかの態様において、化合物はPM-287HまたはPM-300H-Aではない。いくつかの態様において、本発明の化合物を記載する一般式はPM-241Hを除外してもよい。他の態様において、化合物はPM-287HまたはPM-300H-Aである。

【0012】

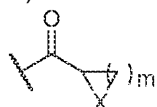
本発明のもう1つの局面は、以下の式の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する：

50



式中、 R_{21} はホスフェート、 $-OP(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ 、 $-アルキル_{(C_{6})}-P(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり；ここで R_{10} および $R_{10'}$ はそれぞれ独立に、水素、 $アルキル_{(C_{6})}$ 、 $アリール_{(C_{8})}$ 、 $アラルキル_{(C_{12})}$ 、 $アルキル_{(C_{6})}-O-C(O)-アルキル_{(C_{6})}$ 、 $アルキル_{(C_{6})}-O-C(O)-アリール_{(C_{8})}$ 、または

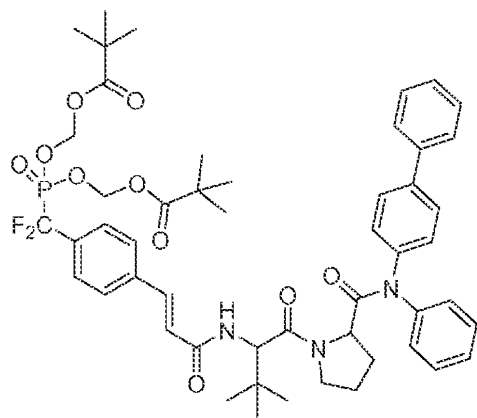
10



であり；ここで $m=0\sim 8$ であり；ここで X は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ であり；ただし R_{10} および $R_{10'}$ は両方が水素ではないことを条件とし； R_{22} は水素または $アルキル_{(C_{6})}$ であり； R_{23} は水素、 $アルキル_{(C_{12})}$ 、置換 $アルキル_{(C_{12})}$ 、 $アリール_{(C_{12})}$ 、または置換 $アリール_{(C_{12})}$ であり； R_{24} は $アリール_{(C_{12})}$ または置換 $アリール_{(C_{12})}$ であり；ただし R_{22} が水素である場合、 R_{23} および R_{24} は両方がフェニルまたはヨードフェニルではないことを条件とする。 R_{21} は $-アルキル_{(C_{6})}-P(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ または置換- $アルキル_{(C_{6})}-P(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ であってもよい。いくつかの態様において、 R_{21} は $-CF_2-P(O)(OCH_2OC(O)C(CH_3)_3)_2$ である。 R_{22} は水素であってもよい。 R_{23} は $アリール_{(C_{12})}$ であってもよい。 R_{23} はフェニルであってもよい。 R_{24} は $アリール_{(C_{8}-C_{12})}$ であってもよい。 R_{24} はビフェニルであってもよい。いくつかの態様において、化合物は以下の式またはその薬学的に許容される塩を有する：

20

30



。

【0013】

本発明のさらにもう1つの局面は、本発明の化合物および賦形剤を含む薬学的組成物に関する。薬学的組成物は経口、静脈内、鼻腔内、または吸入投与のために製剤化してもよい。いくつかの態様において、薬学的組成物はネブライザー、吸入器、または鼻噴霧器に含まれる。薬学的組成物は気管支拡張剤（bronchodilator）をさらに含んでもよい。いくつかの態様において、気管支拡張剤は長時間作用型 2アゴニスト（例えば、サルメテロール、カルベジロール、ホルモテロール）である。

40

【0014】

本発明のもう1つの局面は、対象のアレルギー疾患または炎症疾患の処置法であって、対象に本発明の化合物の治療的有効量を対象に投与する段階を含む方法に関する。疾患は、例えば、喘息、気道過敏（AHR）、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、反応性気道疾患、慢性鼻副鼻腔炎、または基本的に気流閉塞を生じる上気道もしくは下気道の任意の他の疾患などの肺疾患であってもよい。方法は、第二

50

のSTATタンパク質の阻害をさらに含んでもよい。他のSTATタンパク質はSTAT5またはSTAT3であってもよい。方法は、対象に第二の治療化合物を投与する段階をさらに含んでもよい。第二の治療薬は化合物と同時に、もしくは並行して、または化合物に続いて投与してもよい。第二の治療薬は化合物と同じ薬学的製剤中、または化合物とは異なる薬剤中であってもよい。第二の治療化合物は気管支拡張剤（例えば、短時間作用型 β -2アゴニスト、長時間作用型 β 2アゴニスト、または抗コリン作用薬）、抗炎症性ステロイド、抗ヒスタミン剤、もしくは抗真菌抗生物質またはこれらの薬剤の任意の組み合わせであってもよい。抗炎症性ステロイドは、例えば、フルチカゾン、ベクロメタゾンなどのコルチコステロイドであってもよい。いくつかの態様において、第二の治療化合物は、例えば、ロイコトリエン受容体改変剤（例えば、モンテルカスト）、および抗IgE抗体（例えば、オマリズマブ）、マグネシウム、テオフィリン、アレルゲン免疫療法、または経口もしくは静脈内コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン）などの非吸入治療剤である。いくつかの態様において、第二の治療薬は疾患を処置する必要はなく、いくつかの態様において、本発明のSTAT6阻害剤を対象に単剤療法として投与してもよいことが予想される。

10

【0015】

いくつかの態様において、第二の治療化合物は、例えば、サルメテロール、ホルモテロール、カルベジロール、サルブタモール、ナドロール、アルブテロール、オロダテロールまたはインダカテロールなどの β 2アドレナリン受容体（ β 2-AR）アゴニストである。いかなる理論にも縛られることを望むものではないが、本発明のSTAT6阻害剤および β 2アドレナリン受容体アゴニスト（例えば、サルメテロール、カルベジロール、もしくはホルモテロールなどの長時間作用型ベータアゴニスト、またはインダカテロールもしくはオロダテロールなどの超長時間作用型ベータアゴニスト）を含む併用療法を併用療法として投与してもよく、これは β 2アドレナリン受容体アゴニストの1つまたは複数の有害作用または毒性副作用（例えば、STAT6活性化またはアレルギー性気道疾患の進行を促進する長時間作用型ベータアゴニストの副作用）の可能性の軽減または低減をもたらしうると予想される。いくつかの態様において、本発明のSTAT6阻害剤を対象に、 β 2アドレナリン受容体アゴニストと共に単一の薬学的製剤（例えば、定量吸入器、定量鼻噴霧器など）で投与してもよい。いくつかの態様において、STAT6阻害剤を対象に、 β 2-ARアゴニストと同時または逐次投与してもよい。STAT6阻害剤は β 2-ARアゴニストと同じ薬学的製剤中または β 2-ARアゴニストとは異なる薬学的製剤中であってもよい。

20

30

【0016】

本発明のさらにもう1つの局面は、対象においてSTAT6を阻害する方法であって、対象に本発明の化合物をSTAT6を阻害するのに有効な量で対象に投与する段階を含む方法に関する。対象は、例えば、ヒトなどの哺乳動物であってもよい。ヒトはアレルギー性肺疾患または癌を有していてもよい。化合物を対象に、対象のアレルギー性肺疾患または癌を処置するのに十分な量で投与してもよい。癌はSTAT5またはSTAT6発現または活性の増大を示しうる。

【0017】

本明細書において用いられる「a」または「an」は1つまたは複数を意味し得る。「含む」なる用語と共に用いられる場合、特許請求の範囲において用いられる「a」または「an」なる用語は1つまたは複数を意味し得る。

40

【0018】

特許請求の範囲における「または」なる用語の使用は、代替物だけを意味すると明らかに示されていないかぎり、または代替物が互いに排他的でないかぎり、「および/または」を意味するために用いられるが、本開示は、代替物のみ、および「および/または」を意味する定義を支持する。本明細書において用いられる「もう1つの」は、少なくとも第二の、またはそれ以上を意味し得る。

【0019】

本出願の全体を通して、「約」なる用語は、値が、値をもとめるために用いる装置、方

50

法に固有の誤差の変動、または試験対象の間に存在する変動を含むことを示すために用いられる。

【0020】

本発明の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、詳細な説明および具体的実施例は、本発明の好ましい態様を示しているが、この詳細な説明から当業者には本発明の精神および範囲内で様々な変更および改変が明らかになると考えられるため、例示のために示すにすぎないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0021】

以下の図面は本明細書の一部を形成し、本開示の特定の局面をさらに示すために含まれる。本開示は、これらの図面の1つまたは複数を詳細な説明と組み合わせて参照することにより、よりよく理解されるであろう。

【図1】喘息のSTAT6経路。この図はOh, et al., 2010 (参照により本明細書に組み入れられる) から改変している。

【図2】いくつかの現行のSTAT6活性の小分子阻害剤を示す。

【図3】STAT6の細胞透過性リンペプチド阻害剤の配列。配列はStolzenberg, et al., 2011、McCusker, et al., 2007、およびMcClusker, et al., 2011において見出され、これらはいずれも参照により本明細書に組み入れられる。

【図4】米国特許第6,426,331号および国際公開公報第2001/083517号によって記載されたリンペプチド様プロドラッグ候補で、これらはいずれも参照により本明細書に組み入れられる。誘導体PM-242Hは以前に開示したPM-241Hの類縁体として本発明者らが設計し、調製した。

【図5】それによりPOM基がプロドラッグとして作用して、化合物の細胞透過性を高めるメカニズムの概略図。

【図6】STAT6リン酸化および α -アクチンに対するPM-242Hの効果を対照化合物DLPCの効果と比較してのゲル画像。

【図7-1】STAT6リン酸化および α -アクチンに対する本明細書に記載のいくつかの阻害剤の効果のゲル画像。各阻害剤は、阻害剤の濃度のゲルおよび0~5 μ Mの濃度範囲の化合物で観察される阻害パーセントを示す。

【図7-2】STAT6リン酸化および α -アクチンに対する本明細書に記載のいくつかの阻害剤の効果のゲル画像。各阻害剤は、阻害剤の濃度のゲルおよび0~5 μ Mの濃度範囲の化合物で観察される阻害パーセントを示す。

【図7-3】STAT6リン酸化および α -アクチンに対する本明細書に記載のいくつかの阻害剤の効果のゲル画像。各阻害剤は、阻害剤の濃度のゲルおよび0~5 μ Mの濃度範囲の化合物で観察される阻害パーセントを示す。

【図8】STAT6リン酸化の用量反応阻害およびBeas-2B細胞の増殖に対する効果。

【図9A】MDA-468-MBにおける阻害剤43-I、63-I、74-I、80-I、81-I、および86-Iのインビトロ選択性試験。

【図9B】MDA-468-MBにおける阻害剤43-I、63-I、74-I、80-I、81-I、および86-Iの増殖に対する効果。

【図10】長時間作用型ベータアゴニストはアレルギー性気道疾患の発現を増強する。図10A：実験プロトコル。図10B：対照媒体 (PBS) またはクロコウジカビ分生子 (*A. niger* conidia) (AN) のいずれかを負荷し、ジラウロイルホスファチジル-コリンリポソーム単独 (DLPC)、またはDLPCおよび表示の β_2 -ARリガンドのサルメテロール (Sx)、ホルメテロール (Fx) もしくはカルベジロール (Cv) のいずれかで処置した、C57BL/6マウスまたはベータ2アドレナリン受容体が欠損した遺伝子型マッピングマウス (β_2 -AR; β_2 -AR^{-/-}) で評価した、気道反応亢進。図10C：bと同様に負荷したマウスであるが、野生型マウスをベータアレスチン2が欠損した遺伝子型マッピングマウス (β_2 -AR^{-/-}) と比較しての、気道反応亢進。図10D：全炎症細胞、好酸球 (Eos)、マクロファージ (mono)、好中球 (Neut) およびリンパ球 (Lym) を含む、図10Bにおいて選択したマウスからの気管支肺胞洗

10

20

30

40

50

浄液炎症細胞。*：表示の関連する比較により、 $P < 0.05$ 。

【図 1 1 A】PM-242HはTh細胞を阻害する。

【図 1 1 B】PM-242HはTh細胞を阻害する。

【図 1 1 C】PM-242HはTh細胞を阻害する。

【図 1 1 D】PM-242HはTh細胞を阻害する。

【図 1 1 E】PM-242HはTh細胞を阻害する。

【図 1 1 F】PM-242HはTh細胞を阻害する。

【図 1 1 G】PM-242HはTh細胞を阻害する。

【図 1 1 H】PM-242HはTh細胞を阻害する。

【図 1 2】PM-242Hによる処置はアレルギー性肺疾患の発生を阻止する。

【図 1 3】PM-242Hによる処置は気道過敏（AHR）からの回復を促進し、粘液産生の阻害につながる。

【図 1 4】BEAS-2B細胞株を用いての様々な開示する阻害剤による阻害の初期スクリーニング。

【図 1 5 A】図15はPM-86IおよびPM-43Iの誘導モデルである。

【図 1 5 B】図15はPM-86IおよびPM-43Iの誘導モデルである。

【図 1 5 C】図15はPM-86IおよびPM-43Iの誘導モデルである。

【図 1 5 D】図15はPM-86IおよびPM-43Iの誘導モデルである。

【図 1 5 E】図15はPM-86IおよびPM-43Iの誘導モデルである。

【図 1 5 F】図15はPM-86IおよびPM-43Iの誘導モデルである。

【図 1 5 G】図15はPM-86IおよびPM-43Iの誘導モデルである。

【図 1 5 H】図15はPM-86IおよびPM-43Iの誘導モデルである。

【図 1 6】PM-86IおよびPM-43Iの毒性試験。

【図 1 7 A】PM-43Iは確立したアレルギー性気道疾患を逆転する。図17A、マウスを1日おきに400,000のクロコウジカピ分生子で鼻腔内処置する。2週間後、クロコウジカピ分生子をDLPCまたはDLPC/PM-43Iのいずれかと共に投与する。気道過敏を第2、3、および4週に測定する。

【図 1 7 B】PM-43Iは確立したアレルギー性気道疾患を逆転する。図17B、アセチルコリンにより誘導した気道過敏はPM-43I処置によって逆転される。

【図 1 7 C】PM-43Iは確立したアレルギー性気道疾患を逆転する。図17C、PM-43I処置はクロコウジカピ分生子に対する免疫細胞動員には有意に影響せず、肺免疫応答の阻害には影響する。

【図 1 8】鼻腔内投与したPM-43IおよびPM-86Iの活性は肺に限定される。図18A、マウスを1日おきにSTAT6阻害剤で鼻腔内処置する。マウスを表示のとおりOVA/Alumの腹腔内投与によってオバルブミンに感作させる。別のマウスのコホートで、OVA/Alum投与の前にSTAT6阻害剤を4 her投与する（STAT6 inhibitors are administered 4 her prior to OVA/Alum administration）。図18B、阻害剤による腹腔内処置はTh2細胞のオバルブミンへの感作を阻止する。図18C、STAT6阻害剤の鼻腔内投与は末梢脾細胞のオバルブミンへの感作に効果がない。

【発明を実施するための形態】

【0022】

例示的態様の説明

いくつかの局面において、STAT6タンパク質の活性を阻害するために用いる化合物を提供する。いくつかの態様において、STAT6阻害剤を、細胞プロセスを通じてインピボで活性化化合物に変換されるプロドラッグ型で投与する。いくつかの態様において、STAT6を阻害する化合物を用いて、喘息を含むいくつかの呼吸器疾患、気道過敏（AHR）、アレルギー疾患、アレルギー性鼻炎、肺気腫、または慢性鼻副鼻腔炎を含む様々な疾患を処置することができる。そのような化合物を本明細書において記載する。

【0023】

1. 化学的定義

化学基の文脈において用いられる場合：「水素」は-Hを意味し；「ヒドロキシ」は-OHを意味し；「オキソ」は=Oを意味し；「カルボニル」は-C(=O)-を意味し；「カルボキシ」は-C(=O)OH (-COOHまたは-CO₂Hとも書く)を意味し；「ハロ」は独立に-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味し；「アミノ」は-NH₂を意味し；「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し；「ニトロ」は-NO₂を意味し；イミノは=NHを意味し；「シアノ」は-CNを意味し；「イソシアネート」は-N=C=Oを意味し；「アジド」は-N₃を意味し；一価の文脈において「ホスフェート」は-OP(O)(OH)₂またはその脱プロトン化型を意味し；二価の文脈において「ホスフェート」は-OP(O)(OH)O-またはその脱プロトン化型を意味し；「メルカプト」は-SHを意味し；かつ「チオ」は=Sを意味し；「スルホニル」は-S(O)₂-を意味し；かつ「スルフィニル」は-S(O)-を意味する。

10

【 0 0 2 4 】

化学式の文脈において、記号「-」は一重結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、「≡」は三重結合を意味する。記号

~~~~~

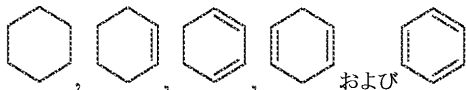
は任意の結合を表し、これは存在する場合には一重または二重のいずれかである。記号

~~~~~

は一重結合または二重結合を表す。したがって、例えば、構造



は構造



20

を含む。当業者であれば理解するであろうとおり、そのような環原子はどれも複数の二重結合の一部を形成することはない。記号

~~~~~

は、結合を垂直に横切って描かれている場合、基の結合点を示す。結合点は典型的には、読者が結合点を速やかに、かつ明白に特定するのを助けるために、より大きい基に対してこの様式でのみ特定されることに留意すべきである。記号

~~~~~

は、くさびの太い端に結合した基が「ページから出ている」一重結合を意味する。記号

~~~~~

は、くさびの太い端に結合した基が「ページに入り込んでいる」一重結合を意味する。記号

~~~~~

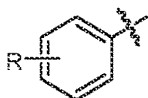
は、立体配座（例えば、RまたはSのいずれか）または幾何学が未定義（例えば、EまたはZのいずれか）である一重結合を意味する。

30

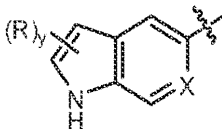
【 0 0 2 5 】

本出願において示す構造の原子上の任意の未定義の原子価は、原子に結合している水素原子を暗に示す。基「R」が環系における「浮動性基」として、例えば、式：

40



で示される場合、Rは、安定な構造が形成されるかぎり、描写された、暗示された、または明白に規定された水素を含む、任意の環原子に結合された任意の水素原子に置き換わってもよい。基「R」が縮合環系における「浮動性基」として、例えば、式：



50

で示される場合、Rは、特に記載がないかぎり、縮合環のいずれかの任意の環原子に結合された任意の水素に置き換わってもよい。置き換え可能な水素には、安定な構造が形成されるかぎり、描写された水素（例えば、上式中の窒素に結合された水素）、暗示された水素（例えば、示されていないが、存在することが理解される、上式の水素）、明白に規定された水素、およびその存在が環原子の同一性に依存する任意の水素（例えば、Xが-CH-である場合の、基Xに結合した水素）が含まれる。示された例において、Rは縮合環系の5員環または6員環のいずれかにあってもよい。上式において、括弧内の基「R」の直後の下付き文字「y」は、数値変数を表す。特に記載がないかぎり、この変数は0、1、2、または環もしくは環系の置き換え可能な水素原子の最大数によってのみ限定される、2よりも大きい任意の整数であり得る。

10

【0026】

以下の基およびクラスに対して、以下の括弧内の下付き文字は基/クラスを以下のとおりさらに規定する：「(Cn)」は基/クラス中の炭素原子の正確な数(n)を規定する。「(C_n)」は基/クラス中にあり得る炭素原子の最大数(n)を規定し、最小数は問題の基に対して可能な限り小さく、例えば、基「アルケニル_(C₈)」またはクラス「アルケン_(C₈)」中の炭素原子の最小数は2であることが理解される。例えば、「アルコキシ_(C₁₀)」は1~10個の炭素原子（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個、またはその中で誘導可能な任意の範囲（例えば、3~10個の炭素原子）を有するアルコキシ基を示す。(Cn-n')は基中の炭素原子の最小数(n)および最大数(n')の両方を規定する。同様に「アルキル_(C₂₋₁₀)」は、2~10個の炭素原子（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10個、またはその中で誘導可能な任意の範囲（例えば、3~10個の炭素原子）を有するアルキル基を示す。

20

【0027】

本明細書において用いられる「飽和」なる用語は、そのように改変された化合物または基が、以下に示すものを除いて、炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を持たないことを意味する。この用語は、炭素-ヘテロ原子多重結合、例えば、炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合は除外しない。さらに、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として出現しうる炭素-炭素二重結合は除外しない。

【0028】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「脂肪族」なる用語は、そのように改変された化合物/基が非環式または環式であるが、非芳香族の炭化水素化合物または基であることを意味する。脂肪族化合物/基において、炭素原子は直鎖、分枝鎖、または非芳香環（脂環式）中で共に連結され得る。脂肪族化合物/基は、一重結合で連結された飽和（アルカン/アルキル）、あるいは1つもしくは複数の二重結合（アルケン/アルケニル）または1つもしくは複数の三重結合（アルキン/アルキニル）を有する不飽和であり得る。「脂肪族」なる用語が「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合、炭素および水素だけが存在する。用語が「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。

30

40

【0029】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルキル」なる用語は、結合点としての炭素原子、直鎖または分枝、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素および水素以外の原子は有していない、一価飽和脂肪族基を意味する。したがって、本明細書において用いられるシクロアルキルは、アルキルのサブセットである。基-CH₃ (Me)、-CH₂CH₃ (Et)、-CH₂CH₂CH₃ (n-Prまたはプロピル)、-CH(CH₃)₂ (i-Pr、ⁱPrまたはイソプロピル)、-CH(CH₂)₂ (シクロプロピル)、-CH₂CH₂CH₂CH₃ (n-Bu)、-CH(CH₃)CH₂CH₃ (sec-ブチル)、-CH₂CH(CH₃)₂ (イソブチル)、-C(CH₃)₃ (tert-ブチル、t-ブチル、t-Buまたは^tBu)、-CH₂C(CH₃)₃ (neo-ペンチル)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘキシルメチルはアルキル基の非限定例である。「置換された」なる修

50

飾語句なしに用いられる場合の「アルカンジイル」なる用語は、結合点としての1個または2個の飽和炭素原子、直鎖または分枝、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合、ならびに炭素および水素以外の原子は有していない、二価飽和脂肪族基を意味する。基、 $-\text{CH}_2-$ (メチレン)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、および



はアルカンジイル基の非限定例である。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルキリデン」なる用語は、二価の基 $=\text{CRR}'$ を意味し、ここでRおよびR'は独立に、水素、アルキルであるか、またはRおよびR'は一緒になって少なくとも2つの炭素原子を有するアルカンジイルを表す。アルキリデン基の非限定例には： $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、および $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ が含まれる。これらの用語のいずれかが「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって独立に置き換えられている。以下の基は置換アルキル基の非限定例である： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。「ハロアルキル」なる用語は置換アルキルのサブセットであり、ここで1つまたは複数の水素原子はハロ基で置換されており、炭素、水素およびハロゲン以外の原子は存在しない。基、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ はハロアルキルの非限定例である。「アルカン」とは化合物 $\text{H}-\text{R}$ を意味し、ここでRはアルキルである。「フルオロアルキル」なる用語は置換アルキルのサブセットであり、ここで1つまたは複数の水素はフルオロ基で置換されており、炭素、水素およびフッ素以外の原子は存在しない。基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ はフルオロアルキル基の非限定例である。「アルカン」とは化合物 $\text{H}-\text{R}$ を意味し、ここでRはアルキルである。

【0030】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルケニル」なる用語は、結合点としての炭素原子、直鎖または分枝、シクロ、環式または非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合、ならびに炭素および水素以外の原子は有していない、一価不飽和脂肪族基を意味する。アルケニル基の非限定例には、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (ビニル)、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (アリル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ が含まれる。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルケンジイル」なる用語は、結合点としての2個の炭素原子、直鎖または分枝、シクロ、環式または非環式構造、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合、ならびに炭素および水素以外の原子は有していない、二価不飽和脂肪族基を意味する。基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、および



はアルケンジイル基の非限定例である。これらの用語が「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ によって独立に置き換えられている。基、 $-\text{CH}=\text{CHF}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCl}$ および $-\text{CH}=\text{CHBr}$ は置換アルケニル基の非限定例である。「アルケン」とは、化合物 $\text{H}-\text{R}$ を意味し、ここでRはアルケニルである。

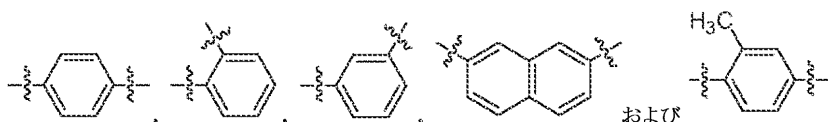
【0031】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルキニル」なる用語は、結合点としての炭素原子、直鎖または分枝、シクロ、環式または非環式構造、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、炭素および水素以外の原子は有していない、一価不飽和脂肪族基を意味する。本明細書において用いられるアルキニルなる用語は、1つまたは複数の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を除外しない。基、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$

CCH₃はアルキニル基の非限定例である。アルキニルが「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。「アルキン」とは、化合物H-Rを意味し、ここでRはアルキニルである。

【0032】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アリール」なる用語は、結合点としての芳香族炭素原子を有する一価不飽和芳香族基を意味し、該炭素原子は1つまたは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、ここで環原子はすべて炭素であり、かつここで基は炭素および水素以外の原子で構成されない。複数の環が存在する場合、環は縮合または非縮合であってもよい。本明細書において用いられるこの用語は、第一の芳香環または存在する任意のさらなる芳香環に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。アリール基の非限定例には、フェニル（Ph）、メチルフェニル、（ジメチル）フェニル、-C₆H₄CH₂CH₃（エチルフェニル）、ナフチル、およびビフェニルから誘導される一価の基が含まれる。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アレンジイル」なる用語は、結合点としての2個の芳香族炭素原子を有する二価芳香族基を意味し、該炭素原子は1つまたは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、ここで環原子はすべて炭素であり、かつここで一価の基は炭素および水素以外の原子で構成されない。本明細書において用いられるこの用語は、第一の芳香環または存在する任意のさらなる芳香環に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。複数の環が存在する場合、環は縮合または非縮合であってもよい。アレンジイル基の非限定例には：



が含まれる。これらの用語が「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。「アレネ」とは、化合物H-Rを意味し、ここでRはアリールである。

【0033】

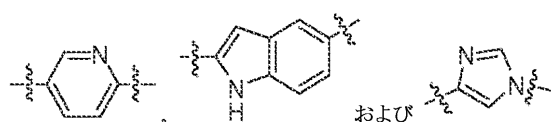
「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アラルキル」なる用語は、一価の基-アルカンジイル-アリールを意味し、ここで、アルカンジイルおよびアリールなる用語はそれぞれ前述の定義に一致する様式で用いられる。アラルキルの非限定例は：フェニルメチル（ベンジル、Bn）および2-フェニル-エチルである。用語が「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、アルカンジイルおよび/またはアリールからの1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。置換アラルキルの非限定例は：(3-クロロフェニル)-メチル、および2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルである。

【0034】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「ヘテロアリール」なる用語は、結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有する一価芳香族基を意味し、該炭素原子または窒素原子は1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、ここで環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつここでヘテロアリール基は炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子で構成されない。本明細書において用いられるこの用語は、芳香環または芳香環系に結合した1つまたは複数のアルキル、アリール、および/またはアラルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。複数の環が存在する場合、環は縮合または非縮合であってもよい。ヘテロアリール基の非限

定例には、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル (Im)、イソキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、およびトリアゾリルが含まれる。「N-ヘテロアリアル」なる用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロアリアル基を意味する。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「ヘテロアレンジイル」なる用語は、2つの結合点としての2個の芳香族炭素原子、2個の芳香族窒素原子、または1個の芳香族炭素原子および1個の芳香族窒素原子を有する二価芳香族基を意味し、該原子は1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、ここで環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつここで二価の基は炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子で構成されない。本明細書において用いられるこの用語は、芳香環または芳香環系に結合した1つまたは複数のアルキル、アリアル、および/またはアラルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。複数の環が存在する場合、環は縮合または非縮合であってもよい。ヘテロアレンジイル基の非限定例には：

10



が含まれる。これらの用語が「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。

20

【0035】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「ヘテロシクロアルキル」なる用語は、結合点としての炭素原子または窒素原子を有する一価非芳香族基を意味し、該炭素原子または窒素原子は1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成し、ここで環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつここでヘテロシクロアルキル基は炭素、水素、窒素、酸素および硫黄以外の原子で構成されない。本明細書において用いられるこの用語は、環または環系に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。本明細書において用いられるこの用語は、生じる基が非芳香族のままであることを条件として、環または環系における1つまたは複数の二重結合の存在を除外しない。複数の環が存在する場合、環は縮合または非縮合であってもよい。複数の環が存在する場合、環は縮合または非縮合であってもよい。ヘテロシクロアルキル基の非限定例には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニル、およびオキセタニルが含まれる。「N-ヘテロシクロアルキル」なる用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロシクロアルキル基を意味する。「ヘテロシクロアルキル」なる用語が「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、-S(O)₂NH₂、または-C(O)OC(CH₃)₃ (tert-ブチルオキシカルボニル、BOC)によって独立に置き換えられている。

30

40

【0036】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アシル」なる用語は、基-C(O)Rを意味し、ここでRは、それらの用語が上で定義されるとおりである、水素、アルキル、アリアル、アラルキルまたはヘテロアリアルである。基、-CHO、-C(O)CH₃ (アセチル、Ac)、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、-C(O)C₆H₅、-C(O)C₆H₄CH₃、-C(O)CH₂C₆H₅、-C(O)(イミダゾリル)はアシル基の非限定例である。「チオアシル」は、基-C(O)Rの酸素原子が硫黄原子で置き換えられている、-C(S)Rであることを除き、類似の様式で定義される。これらの用語のいずれかが「置換された」なる修飾語句と共に

50

に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子（カルボニルまたはチオカルボニル基に直接結合された水素原子がある場合には、その水素原子を含む）は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。基、-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H（カルボキシル）、-CO₂CH₃（メチルカルボキシル）、-CO₂CH₂CH₃、-C(O)NH₂（カルバモイル）、および-CON(CH₃)₂は、置換アシル基の非限定例である。

【0037】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルコキシ」なる用語は、基-O Rを意味し、ここでRは、その用語が上で定義されるとおりである、アルキルである。アルコキシ基の非限定例には：-OCH₃（メトキシ）、-OCH₂CH₃（エトキシ）、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂（イソプロポキシ）、-O(CH₃)₃（tert-ブトキシ）、-OCH(CH₂)₂、-O-シクロペンチル、および-O-シクロヘキシルが含まれる。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」、および「アシルオキシ」なる用語は、-ORと定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアシルである。「アルコキシジイル」なる用語は、二価の基-O-アルカンジイル-、-O-アルカンジイル-O-、または-アルカンジイル-O-アルカンジイル-を意味する。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルキルチオ」および「アシルチオ」なる用語は、基-SRを意味し、ここでRはそれぞれアルキルおよびアシルである。これらの用語のいずれかが「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。「アルコール」なる用語は、上で定義されるアルカンに対応し、ここで水素原子の少なくとも1つはヒドロキシ基で置き換えられている。

【0038】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルキルアミノ」なる用語は、-NHRを意味し、ここでRは、その用語が上で定義されるとおりである、アルキルである。アルキルアミノ基の非限定例には：-NHCH₃および-NHCH₂CH₃が含まれる。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「ジアルキルアミノ」なる用語は、基-NRR'を意味し、ここでRおよびR'は同じもしくは異なるアルキル基であり得、またはRおよびR'基は一緒になってアルカンジイルを表し得る。ジアルキルアミノ基の非限定例には：-N(CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、およびN-ピロリジニルが含まれる。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルコキシアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」および「アルキルスルホニルアミノ」なる用語は、-NHRと定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアルキルスルホニルである。アリールアミノ基の非限定例は-NHC₆H₅である。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アミド」（アシルアミノ）なる用語は、基-NHRを意味し、ここでRは、その用語が上で定義されるとおりである、アシルである。アミド基の非限定例は-NHC(O)CH₃である。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルキルイミノ」なる用語は、二価の基=NRを意味し、ここでRは、その用語が上で定義されるとおりである、アルキルである。「アルキルアミノジイル」なる用語は、二価の基-NH-アルカンジイル-、-NH-アルカンジイル-NH-、または-アルカンジイル-NH-アルカンジイル-を意味する。これらの用語のいずれかが「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。基-NHC(O)OCH₃および-NHC(O)NHCH₃は置換ア

10

20

30

40

50

ミド基の非限定例である。

【0039】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルキルホスフェート」なる用語は、基-OP(O)(OH)(OR)を意味し、ここでRは、その用語が上で定義されるとおりである、アルキルである。アルキルホスフェート基の非限定例には、-OP(O)(OH)(OMe)および-OP(O)(OH)(OEt)が含まれる。「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「ジアルキルホスフェート」なる用語は、基-OP(O)(OR)(OR')を意味し、ここでRおよびR'は同じもしくは異なるアルキル基であり得、またはRおよびR'は一緒になってアルカンジイルを表し得る。ジアルキルホスフェートの非限定例には：-OP(O)(OMe)₂、-OP(O)(OEt)(OMe)および-OP(O)(OEt)₂が含まれる。これらの用語のいずれかが「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。

10

【0040】

「置換された」なる修飾語句なしに用いられる場合の「アルキルスルホニル」および「アルキルスルフィニル」なる用語は、それぞれ基-S(O)₂Rおよび-S(O)Rを意味し、ここでRは、その用語が上で定義されるとおりである、アルキルである。「アルケニルスルホニル」、「アルキニルスルホニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」、「ヘテロアリールスルホニル」、および「ヘテロシクロアルキルスルホニル」なる用語は、類似の様式で定義される。これらの用語のいずれかが「置換された」なる修飾語句と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OC(O)CH₃、または-S(O)₂NH₂によって独立に置き換えられている。

20

【0041】

本明細書において用いられる「キラル補助剤」とは、反応の立体選択性に影響をおよぼすことができる、除去可能なキラル基を意味する。当業者であれば、そのような化合物に精通し、多くは市販されている。

【0042】

「a」または「an」なる用語の使用は、特許請求の範囲および/または本明細書において「含む」なる用語と共に用いられる場合、「1つ」を意味し得るが、これは「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは1つよりも多く」の意味とも一致する。

30

【0043】

本出願の全体を通して、「約」なる用語は、値が、値をもとめるために用いる装置、方法に固有の誤差の変動、または試験対象の間に存在する変動を含むことを示すために用いられる。

【0044】

「含む(comprise)」、「有する」および「含有する(include)」なる用語は、開放形式の連結動詞である。「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「有する(has)」、「有する(having)」、「含有する(includes)」および「含有する(including)」などの、これらの動詞の1つまたは複数の任意の形式または時制も開放形式である。例えば、1つまたは複数の段階を「含む」、「有する」または「含有する」任意の方法は、それらの1つまたは複数の段階だけを持つことに限定されず、他の挙げられていない段階も対象とする。

40

【0045】

用語が本明細書および/または特許請求の範囲において用いられる場合、「有効な」なる用語は、所望の、予想される、または所期の結果を達成するのに十分であることを意味する。患者または対象を化合物で処置する文脈において用いられる場合、「有効量」、「治療的有效量」または「薬学的有効量」は、疾患を処置するために対象または患者に投与する場合に、疾患に対するそのような処置を行うのに十分な化合物の量を意味する。

【0046】

50

化合物に対する修飾語句として用いられる場合の「水和物」なる用語は、化合物が、化合物の固体型などの各化合物分子に結合した、1つよりも少ない（例えば、半水和物）、1つ（例えば、一水和物）、または1つよりも多い（例えば、二水和物）水分子を有することを意味する。

【0047】

本明細書において用いられる「IC₅₀」なる用語は、得られる最大反応の50%である阻害用量を意味する。この量的尺度は、所与の生物学的、生化学的または化学的プロセス（またはプロセスの構成要素、すなわち、酵素、細胞、細胞受容体または微生物）を半分だけ阻害するのに、特定の薬物または他の物質（阻害剤）がどれだけ必要かを示す。

【0048】

10

第一の化合物の「異性体」は、各分子が第一の化合物と同じ成分原子を含むが、三次元におけるそれらの原子の立体配置が異なる、別の化合物である。

【0049】

本明細書において用いられる「患者」または「対象」なる用語は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはその遺伝子導入種などの、生きている哺乳類生物を意味する。特定の態様において、患者または対象は霊長類である。ヒト対象の非限定例は成人、少年、幼児および胎児である。

【0050】

本明細書において一般に用いられる「薬学的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な損益比に釣り合い、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織、器官、および/または体液と接触しての使用に適した、化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味する。

20

【0051】

「薬学的に許容される塩」とは、上で定義されるとおり、薬学的に許容され、かつ所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸；または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノおよびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル-置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、第三級ブチル酢酸、トリメチル酢酸などの有機酸と形成される酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応しうる場合に形成されうる、塩基付加塩も含まれる。許容される無機塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが含まれる。許容される有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが含まれる。塩が、全体として、薬理学的に許容されるかぎり、本発明の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは重要ではないことが理解されるべきである。薬学的に許容される塩およびそれらの調製法および使用法のさらなる例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に示されている。

30

40

【0052】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される担体」なる用語は、化学作用物質の運搬または輸送に関与する、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの、薬学的に許容される材料、組成物または媒体を意味する。

50

【 0 0 5 3 】

「防止」または「防止すること」は、(1) 疾患のリスクが高いおよび/もしくは疾患に罹りやすいが、疾患の病態もしくは総体症状のいずれか、もしくはすべてをまだ経験もしくは提示していない対象もしくは患者において疾患の発症を阻害すること、ならびに/または(2) 疾患のリスクが高いおよび/もしくは疾患に罹りやすいが、疾患の病態もしくは総体症状のいずれか、もしくはすべてをまだ経験もしくは提示していない対象もしくは患者において疾患の病態もしくは総体症状の発症を遅らせることを含む。

【 0 0 5 4 】

「プロドラッグ」とは、インビボで代謝的に本発明の阻害剤へと変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体も、所与の標的タンパク質に関して活性を有していても、いなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物を、インビボで加水分解によりヒドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与してもよい。インビボでヒドロキシ化合物に変換されうる適切なエステルには、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス- -ヒドロキシナフトエ酸塩、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸のエステルなどが含まれる。同様に、アミン基を含む化合物を、インビボで加水分解によりアミン化合物に変換されるアミドとして投与してもよい。

【 0 0 5 5 】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同じ原子が同じ他の原子に結合しているが、三次元におけるそれらの原子の立体配置が異なる、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左右の手のように、互いの鏡像である、所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない、所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心またはステレオジェン中心とも呼ぶ、キラル中心を含み、これは任意の2つの基の交換が立体異性体を生じるような基を有する分子における任意の点であるが、必ずしも原子ではない。有機化合物において、キラル中心は典型的には炭素、リンまたは硫黄原子であるが、有機および無機化合物において他の原子が立体中心であることも可能である。分子は複数の立体中心を有して、多くの立体異性体を与えることもできる。立体異性が四面体ステレオジェン中心(例えば、四面体炭素)による化合物において、理論的に可能な立体異性体の総数は 2^n を超えることはなく、ここでnは四面体立体中心の数である。対称性を有する分子はしばしば可能な最大数よりも少ない立体異性体を有する。鏡像異性体の50:50混合物はラセミ混合物と呼ぶ。または、鏡像異性体の混合物は、1つの鏡像異性体が50%を超える量で存在するように、鏡像異性的に濃縮されうる。典型的には、鏡像異性体および/またはジアステレオマーは当技術分野において公知の技術を用いて分割または分離することができる。立体化学が規定されていない任意の立体中心またはキラリティーの軸について、その立体中心またはキラリティーの軸はそのR型、S型、またはラセミおよび非ラセミ混合物を含むRおよびS型の混合物として存在しうることが企図される。本明細書において用いられる「実質的に他の立体異性体を含まない」なる語句は、組成物が 15%、より好ましくは 10%、さらにより好ましくは 5%、または最も好ましくは 1%のもう1つの立体異性体を含むことを意味する。

【 0 0 5 6 】

「インビボで水素に変換可能な置換基」とは、加水分解および水素化分解を含むが、それらに限定されるわけではない、酵素学的または化学的手段によって水素原子に変換可能な任意の基を意味する。例には、アシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、o-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、ジフェニルホスフィニルなどの加水分解可能な基が含まれる。アシル基の例には、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチルなどが含まれる。オキシカルボニル基を有

する基の例には、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$)、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、 $-(\text{p-トルエンスルホニル})$ エトキシカルボニルなどが含まれる。適切なアミノ酸残基には、Gly (グリシン)、Ala (アラニン)、Arg (アルギニン)、Asn (アスパラギン)、Asp (アスパラギン酸)、Cys (システイン)、Glu (グルタミン酸)、His (ヒスチジン)、Ile (イソロイシン)、Leu (ロイシン)、Lys (リジン)、Met (メチオニン)、Phe (フェニルアラニン)、Pro (プロリン)、Ser (セリン)、Thr (スレオニン)、Trp (トリプトファン)、Tyr (チロシン)、Val (バリン)、Nva (ノルバリン)、Hse (ホモセリン)、4-Hyp (4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl (5-ヒドロキシリジン)、Orn (オルニチン) および $-\text{Ala}$ の残基が含まれるが、それらに限定されるわけではない。適切なアミノ酸残基の例には、保護基で保護されているアミノ酸残基も含まれる。適切な保護基の例には、アシル基 (ホルミルおよびアセチルなどの)、アリアルメトキシカルボニル基 (ベンジルオキシカルボニルおよびp-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの)、tert-ブトキシカルボニル基 ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) などを含む、ペプチド合成において典型的に用いられるものが含まれる。適切なペプチド残基には、2~5つのアミノ酸残基を含むペプチド残基が含まれる。これらのアミノ酸またはペプチド残基は、D型、L型またはその混合物の立体化学的配置で存在しうる。加えて、アミノ酸またはペプチド残基は不斉炭素原子を有してもよい。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例には、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr および Tyr の残基が含まれる。不斉炭素原子を有するペプチド残基には、不斉炭素原子を有する1つまたは複数の成分アミノ酸残基を有するペプチド残基が含まれる。適切なアミノ酸保護基の例には、アシル基 (ホルミルおよびアセチルなどの)、アリアルメトキシカルボニル基 (ベンジルオキシカルボニルおよびp-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの)、tert-ブトキシカルボニル基 ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) などを含む、ペプチド合成において典型的に用いられるものが含まれる。「インビボで水素に変換可能な」置換基の他の例には、還元的に除去可能な水素化分解可能基が含まれる。適切な還元的に除去可能な水素化分解可能基の例には、アリアルスルホニル基 (o-トルエンスルホニルなどの)；フェニルまたはベンジルオキシで置換されたメチル基 (ベンジル、トリチルおよびベンジルオキシメチルなどの)；アリアルメトキシカルボニル基 (ベンジルオキシカルボニルおよびo-メトキシ-ベンジルオキシカルボニルなどの)；およびハロエトキシカルボニル基 ($-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{24}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{29}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{32}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{33}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{34}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{35}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{36}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{37}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{38}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{39}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{40}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{41}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{42}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{43}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{44}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{45}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{46}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{47}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{48}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{49}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{50}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{51}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{53}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{55}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{56}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{57}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{58}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{59}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{60}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{61}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{62}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{63}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{64}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{65}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{66}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{67}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{68}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{69}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{71}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{72}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{73}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{74}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{75}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{76}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{77}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{78}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{79}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{80}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{81}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{82}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{83}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{84}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{85}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{86}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{87}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{88}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{89}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{90}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{91}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{92}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{93}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{94}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{95}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{96}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{97}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{98}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{99}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{100}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{101}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{102}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{103}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{104}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{105}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{106}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{107}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{108}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{109}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{110}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{111}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{112}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{113}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{114}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{115}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{116}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{117}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{118}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{119}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{120}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{121}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{122}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{123}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{124}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{125}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{126}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCOR}_{12$

10

20

30

【 0 0 5 7 】

「処置」または「処置すること」は、（１）疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者において疾患を阻害すること（例えば、病態および/または総体症状のさらなる発生を停止すること）、（２）疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者において疾患を改善すること（例えば、病態および/または総体症状を逆転すること）、ならびに/または（３）疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者において疾患における任意の測定可能な低減を行うことを含む。

【 0 0 5 8 】

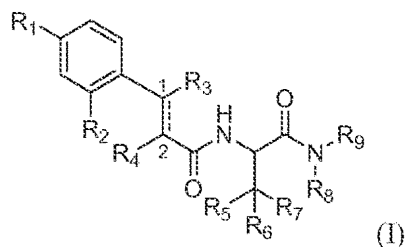
40

前述の定義は、参照により本明細書に組み入れられる任意の参考文献における任意の矛盾する定義に取って代わるものである。しかし、特定の用語が定義されるという事実は、未定義の任意の用語が不確定であることを示すと考えるべきではない。それよりも、用いられるすべての用語は、当業者であれば本発明の範囲を理解し、本発明を実施しうるような用語で本発明を記載すると考えられる。

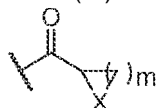
【 0 0 5 9 】

11. 化合物

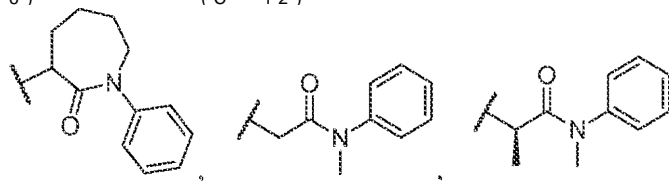
本開示によって提供する化合物を、例えば、上の発明の概要の項および添付の特許請求の範囲において示す。いくつかの態様において、化合物は以下の式、またはその薬学的に許容される塩によっても記載されうる：



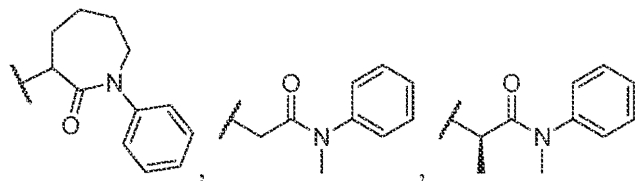
式中、炭素1と2との間の結合は一重または二重結合であり； R_1 はホスフェート、 $-OP(O)(OR_{10})(OR_{10})$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり；ここで R_{10} および R_{10} はそれぞれ独立に、水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-8)}$ 、アラルキル $_{(C-12)}$ 、 $-アルキル_{(C-6)}-O-C(O)-アルキル_{(C-6)}$ 、 $-アルキル_{(C-6)}-O-C(O)-アリール_{(C-8)}$ 、または



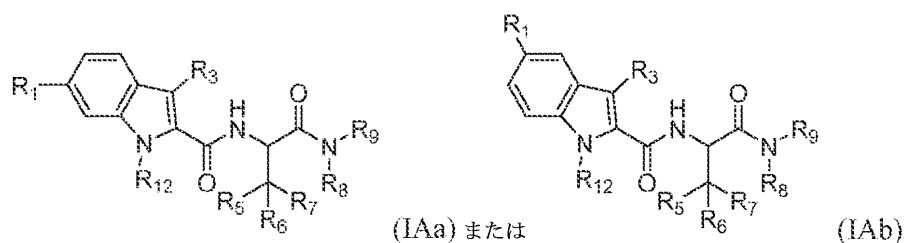
であり；ここで $m=0\sim 8$ であり；ここで X は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ であり；ただし R_{10} および R_{10} は両方が水素ではないことを条件とし； R_2 は水素であるか、または R_2 は以下に示すとおり R_{11} と一緒になり； R_3 、 R_5 、 R_6 、および R_7 はそれぞれ独立に、水素、無置換アルキル $_{(C-6)}$ 、もしくは置換アルキル $_{(C-6)}$ であるか、または $(R_7$ および $R_8)$ は以下に示すとおり一緒になるか、または $(R_7$ 、 R_8 、および $R_9)$ は以下に示すとおり一緒になり； R_4 は水素または $-N(R_{11})R_{12}$ であり；ここで、 R_{11} は水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-8)}$ 、アシル $_{(C-6)}$ 、もしくは置換されたこれらのいずれかの基であるか、または R_{11} は以下に示すとおり R_2 と一緒になり； R_{12} は水素、アルキル $_{(C-6)}$ 、アシル $_{(C-6)}$ であるか、または R_{12} は以下に示すとおり R_{11} と一緒になり； R_8 は水素、無置換アルキル $_{(C-6)}$ 、置換アルキル $_{(C-6)}$ 、無置換アリール $_{(C-8)}$ 、置換アリール $_{(C-8)}$ 、アミノ酸、 $-アルカンジイル_{(C-6)}-C(O)NX_1X_2$ 、 $-CH_2-C(O)NX_1X_2$ 、ここで X_1 および X_2 はそれぞれ独立にアルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-12)}$ 、もしくは置換されたこれらのいずれかの基、



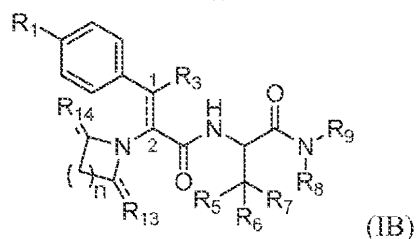
であるか、または R_8 は以下に示すとおり R_7 と一緒になるか、または R_8 は以下に示すとおり R_7 および R_9 と一緒になるか、または R_8 は以下に示すとおり R_9 と一緒になり； R_9 は水素、無置換アルキル $_{(C-6)}$ 、置換アルキル $_{(C-6)}$ 、無置換アリール $_{(C-8)}$ 、置換アリール $_{(C-8)}$ 、アミノ酸、 $-アルカンジイル_{(C-6)}-C(O)NX_1X_2$ 、 $-CH_2-C(O)NX_1X_2$ 、ここで X_1 および X_2 はそれぞれ独立にアルキル $_{(C-6)}$ 、アリール $_{(C-12)}$ 、もしくは置換されたこれらのいずれかの基、



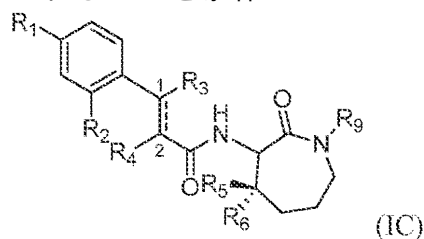
であるか、または R_9 は以下に示すとおり R_7 および R_8 と一緒になるか、または R_9 は以下に示すとおり R_8 と一緒になり；ただし R_4 が $-N(R_{11})R_{12}$ であり、かつ $(R_2$ および $R_{11})$ が一緒になる場合、化合物は式IAによってさらに規定されることを条件とし：



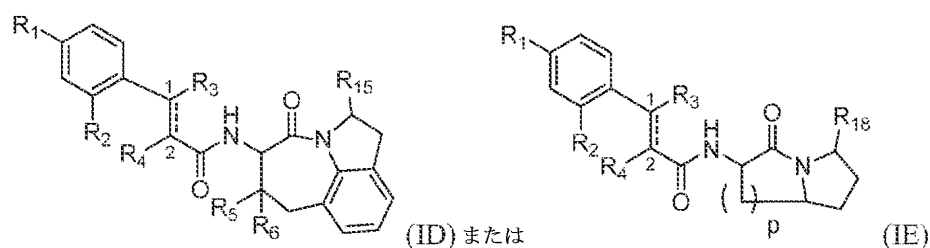
ただし R_4 が $-N(R_{11})R_{12}$ であり、かつ $(R_{11}$ および $R_{12})$ が一緒になる場合、化合物は式 IB によってさらに規定されることを条件とし：



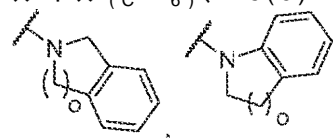
ここで、 R_{13} および R_{14} はそれぞれ独立に水素またはオキソであり；かつ n は 1、2、3、4、または 5 であり；ただし R_7 および R_8 が一緒になる場合、化合物は式 IC によってさらに規定されることを条件とし：



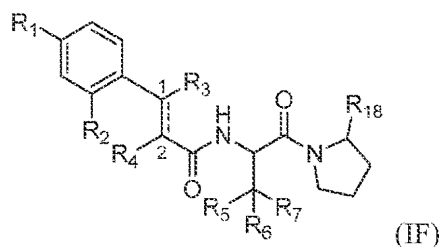
ただし R_7 、 R_8 、および R_9 が一緒になる場合、化合物は式 ID または式 IE によってさらに規定されることを条件とし：



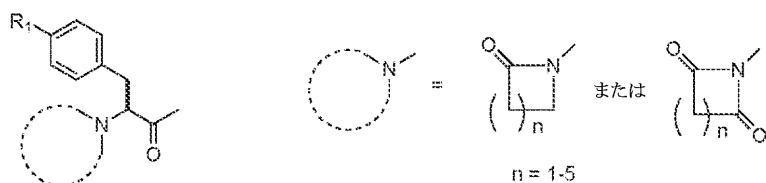
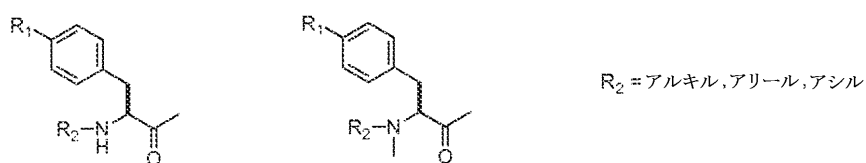
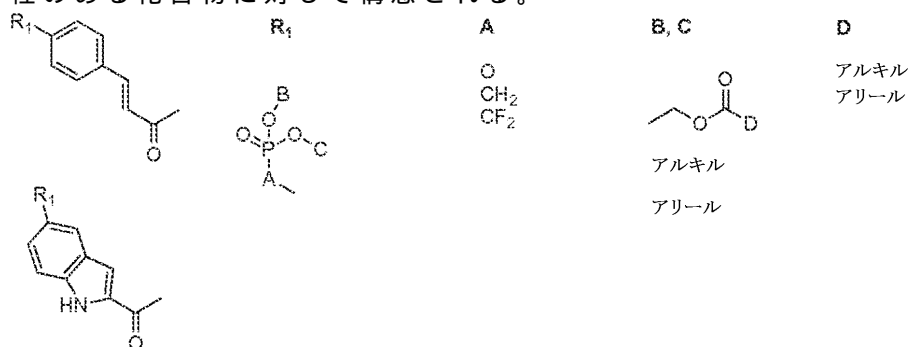
ここで、 R_{15} は水素または $-C(O)NR_{16}R_{17}$ であり；ここで、 R_{16} および R_{17} はそれぞれ独立に、水素、アルキル (C_{6})、アリール (C_{8})、または置換されたこれらのいずれかの基であり； R_{18} は水素、-アルケンジイル (C_{6})-アリール (C_{8})、アラルキル (C_{12})、 $-C(O)$ -アルキル (C_{6})、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル (C_{12})、 $-C(O)$ -ヘテロアリール (C_{12})、



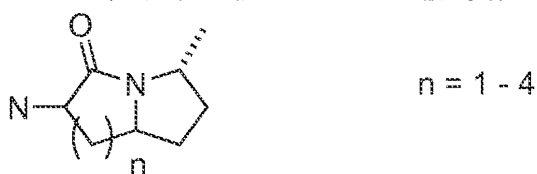
、または $-C(O)NR_{19}R_{20}$ であり；ここで、 R_{19} および R_{20} はそれぞれ独立に、水素、アルキル (C_{6})、アリール (C_{8})、または置換されたこれらのいずれかの基であり； o は 1、2、または 3 であり；かつ p は 1、2、3、4、または 5 であり；ただし R_8 および R_9 が一緒になる場合、化合物は式 IF によってさらに規定されることを条件とし：



ここで R_{18} が $-C(O)NR_{19}R_{20}$ であり、かつ R_{19} がアリール (C_{6-8})である場合、 R_3 は水素ではない。いくつかの態様において、式IAaまたはIAbの化合物を、それぞれ結合点に対して R_1 がパラおよび R_1 がメタであり、かつ R_2 がオルトである出発原料から生成することができる。これらは実施例の項に概略を示す方法を用いて作製してもよい。これらの方法は、当業者によって適用される有機化学の原理および技術を用いて、さらに改変および最適化することができる。そのような原理および技術は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)において教示され、これは参照により本明細書に組み入れられる。加えて、方法に対する調節および改変は、例えば、Novabiochem(登録商標), Guide to the Selection of Building Blocks for Peptide Synthesis (2008)において教示される原理および技術を含む、ペプチド結合形成の分野の当業者であれば行うことができる。加えて、以下の他の構造改変が本発明によって企図される可能性のある化合物に対して構想される。



さらに、以下の核をチロシン誘導体の中心の環に結合することができるであろう：



【0060】

いくつかの態様において、化合物は以下の式、またはその薬学的に許容される塩によって記載される：

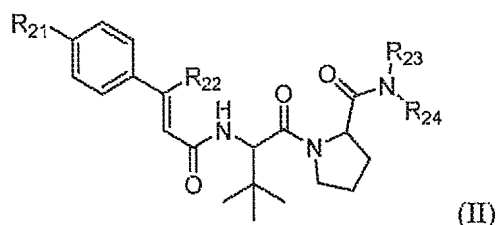
10

20

30

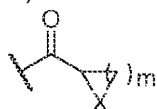
40

50



式中、 R_{21} はホスフェート、 $-OP(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ 、 $-アルキル_{(C_{6})}-P(O)(OR_{10})(OR_{10'})$ 、または置換されたこれらのいずれかの基であり；ここで R_{10} および $R_{10'}$ はそれぞれ独立に、水素、アルキル $_{(C_{6})}$ 、アリール $_{(C_{8})}$ 、アラルキル $_{(C_{12})}$ 、アルキル $_{(C_{6})}-O-C(O)-アルキル_{(C_{6})}$ 、アルキル $_{(C_{6})}-O-C(O)-アリール_{(C_{8})}$ 、または

10



であり；ここで $m = 0 \sim 8$ であり；ここで X は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ であり；ただし R_{10} および $R_{10'}$ は両方が水素ではないことを条件とし； R_{22} は水素またはアルキル $_{(C_{6})}$ であり； R_{23} は水素、アルキル $_{(C_{12})}$ 、置換アルキル $_{(C_{12})}$ 、アリール $_{(C_{12})}$ 、または置換アリール $_{(C_{12})}$ であり； R_{24} はアリール $_{(C_{12})}$ または置換アリール $_{(C_{12})}$ であり；ただし R_{22} が水素である場合、 R_{23} および R_{24} は両方がフェニルまたはヨードフェニルではないことを条件とする。

20

【0061】

本発明の化合物は、1つまたは複数の非対称に置換された炭素または窒素原子を含んでもよく、光学活性型またはラセミ型で単離してもよい。したがって、特定の立体化学または異性体型が具体的に示されないかぎり、1つの化学式のすべてのキラル型、ジアステレオマー型、ラセミ型、エピマー型、およびすべての幾何異性型が意図される。化合物はラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして出現してもよい。いくつかの態様において、単一のジアステレオマーを得る。本発明の化合物のキラル中心はSまたはR立体配置を有しうる。

【0062】

本発明の化合物を表すために用いる化学式は、典型的にはおそらくはいくつかの異なる互変異性体の1つを示すにすぎない。例えば、多くの種類のケトン基が対応するエノール基と平衡状態で存在することが公知である。同様に、多くの種類のイミン基がエナミン基と平衡状態で存在する。所与の化合物についてどの互変異性体が描かれているかにかかわらず、また、どれが最も多いかにかかわらず、所与の化学式のすべての互変異性体が意図される。

30

【0063】

本発明の化合物は、本明細書に述べる適応症における使用またはそれ以外のいずれであろうと、先行技術において公知の化合物よりも、有効であり、毒性が低く、長時間作用型で、効力が高く、副作用が少なく、容易に吸収され、かつ/または良好な薬動学的特性（例えば、高い経口バイオアベイラビリティおよび/または低いクリアランス）を有し、かつ/または他の有用な薬理的、物理的、もしくは化学的性質を有しうるという利点も有しうる。

40

【0064】

加えて、本発明の化合物を構成している原子は、そのような原子のすべての同位体を含むことが意図される。本明細書において用いられる同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が含まれ、炭素の同位体には ^{13}C および ^{14}C が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0065】

本開示の化合物は、プロドラッグ型で存在してもよい。プロドラッグは薬剤の多くの望

50

ましい性質（例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造など）を増強することが公知であるため、本発明のいくつかの方法において用いる化合物は、望まれる場合には、プロドラッグ型で送達してもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ、ならびにプロドラッグの送達法を企図する。本発明において用いる化合物のプロドラッグは、化合物に存在する官能基を、日常的操作またはインビボのいずれかで改変が親化合物へと切断されるような様式で改変することにより調製してもよい。したがって、プロドラッグには、例えば、ヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシ基が任意の基に結合され、この基は、プロドラッグを対象に投与すると、切断されてそれぞれヒドロキシ、アミノ、またはカルボン酸を生成する、本明細書に記載の化合物が含まれる。

【0066】

本明細書において提供する化合物の任意の塩の形の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、塩が全体として薬理学的に許容されるかぎり、重要ではないことが理解されるべきである。薬学的に許容される塩およびそれらの調製法および使用法のさらなる例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に示されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0067】

有機化学の当業者であれば、多くの有機化合物がその中で反応し、またはそれから沈澱もしくは結晶化する溶媒と複合体を形成しうることを理解するであろう。これらの複合体は「溶媒和物」として公知である。例えば、水との複合体は「水和物」として公知である。本明細書において提供する化合物の溶媒和物は本発明の範囲内である。有機化学の当業者であれば、多くの有機化合物が複数の結晶形で存在しうることも理解するであろう。例えば、結晶形は溶媒和物ごとに変動し得る。したがって、本明細書において提供する化合物またはその薬学的に許容される溶媒和物のすべての結晶形は本発明の範囲内である。

【0068】

III. 薬学的製剤

本明細書に示す特定の方法は、STAT6および/またはSTAT5に関連する疾患または障害を処置するための、本開示の化合物の薬学的および/または治療的有効量の投与を含む方法に関する。いくつかの態様において、疾患または障害は喘息、気道過敏（AHR）、アレルギー疾患、アレルギー性肺疾患、アレルギー性鼻炎、または慢性鼻副鼻腔炎である。いくつかの態様において、本発明のSTAT6および/またはSTAT5の阻害剤を対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物対象）に経口、静脈内、鼻腔内（例えば、鼻噴霧器により）、吸入もしくはエアロゾル送達により、または皮膚もしくは他の粘膜に局所的に（例えば、直腸内または浣腸により）投与してもよい。

【0069】

さらに、本開示の化合物は、上でも論じたプロドラッグ型で提供することができ、本開示の化合物が曝露される環境がプロドラッグを活性型、またはより活性型に変えることを意味していることが一般に理解されるであろう。例えば、化合物上の1つまたは複数のカルボキシレートはエステルに変換することができ、これはインビボで切断されて活性化合物を生成する。「前駆体」なる用語は、「プロドラッグ」と考えられる化合物を包含することが企図される。

【0070】

1. 薬学的製剤および対象への投与経路

本明細書において論じる任意の化合物は、薬学的組成物に含まれることが企図される。本開示の薬学的組成物は、薬学的に許容される担体中に溶解または分散された1つもしくは複数の候補物質（例えば、本開示の化合物）または追加の作用物質の有効量を含む。「薬学的にまたは薬理学的に許容される」なる語句は、適宜、例えば、ヒトなどの動物に投与する場合に、有害、アレルギー性または他の都合の悪い反応を生じない、分子実体および組成物を意味する。少なくとも1つの候補物質または追加の活性成分を含む薬学的組成物の調製は、本開示に照らせば当業者には明らかになると考えられ、これはRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2

10

20

30

40

50

005によって例示されるとおりで、その内容は参照により本明細書に組み入れられる。さらに、動物（例えば、ヒト）への投与のために、製剤は、FDAの医薬品評価・研究センターによって求められる無菌性、発熱原性、一般的安全性および純度の標準に適合すべきであることが理解されよう。

【0071】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される担体」には、当業者には公知であると考えられる、任意およびすべての溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張化剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定化剤、ゲル、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、色素、そのような同様の材料およびその組み合わせが含まれる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, pp 1289-1329, 1990参照）。任意の通常の担体が活性成分と不適合である場合を除き、治療的または薬学的組成物におけるその使用が企図される。 10

【0072】

候補物質は、固体、液体またはエアロゾル型で投与されるかどうか、および注射などの投与経路のために無菌である必要があるかどうかに応じて、異なる種類の担体を含んでもよい。本開示は、当業者には公知であると考えられる、静脈内、皮内、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、鼻腔内、硝子体内、腔内、直腸内、局所、筋肉内、皮下、結膜下、膀胱内、粘膜、口腔、経皮、心膜内、臍帯内、眼内、経口、局所、吸入（例えば、エアロゾル吸入）により、注射により、注入により、持続点滴により、標的細胞を直接浸漬する局所灌流により、カテーテルにより、点眼剤または点耳剤により、洗浄により、クリームで、脂質組成物（例えば、リポソーム）、もしくは他の方法により、または前述の任意の組み合わせで投与することができる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990参照）。 20

【0073】

いくつかの態様において、本発明の1つまたは複数のSTAT6阻害剤を鼻腔内または対象の肺に投与してもよい。例えば、STAT6阻害剤を定量鼻噴霧器、吸入器、またはネブライザー（例えば、ソフトミスト吸入器、人カネブライザー、または振動メッシュ技術（VMT）ネブライザー、ジェット式ネブライザー、超音波式ネブライザーなどの電気ネブライザーなどの機械的ネブライザー）などの鼻噴霧器で投与してもよい。当業者であれば理解するであろうとおり、鼻腔内送達および/または肺への送達は、例えば、アレルギー性鼻炎またはアレルギー性肺疾患などの、鼻または肺に波及する疾患を処置するために特に有用であり得る。 30

【0074】

本開示の化合物を含む組成物を局所投与のために、例えば、前述のクリーム、または軟膏、膏薬、噴霧剤、ゲル、ローション、もしくは乳剤に製剤化してもよい。組成物は経粘膜、経上皮、経内皮、または経皮投与のために製剤化してもよい。経皮製剤の一例はパッチである。組成物は、化学的浸透増強剤、膜透過剤、膜輸送剤、保存剤、界面活性剤、または安定化剤をさらに含んでもよく、これらの用語は当業者には公知である。

【0075】

1つの局所的態様において、本開示はパッチを利用することができる。経皮または「皮膚」パッチは、皮膚を通過して血流中へと薬剤の徐放性用量を送達するために皮膚上に設置する、薬用粘着パッチである。多様な薬剤を経皮パッチによって送達することができる。経皮パッチへの主な成分は下記である：（a）保存中にパッチを保護するためのライナー（使用前に除去する）；（b）活性薬剤；（c）パッチを皮膚に接着すると共に、パッチの成分と一緒に接着するはたらきをする粘着剤；（d）薬物の貯蔵所および多層パッチからの放出を制御するための膜；ならびに（e）パッチを外部環境から保護する裏当て。 40

【0076】

経皮パッチには4つの主な種類がある。単層の粘着剤中に薬物が含まれるパッチは、薬剤も含む粘着層を有する。この種のパッチでは、粘着層は様々な層と一緒に、系全体と共に皮膚に接着するはたらきをするだけでなく、薬物の放出も担っている。粘着層は一時的 50

ライナーおよび裏当てによって囲まれている。多層の粘着剤中に薬物が含まれるパッチは、いずれの粘着層も薬物の放出を担っているという点で、単層系と類似である。しかし、多層系は、通常は膜によって分離された（すべての場合ではない）、粘着剤中に薬物が含まれるもう1つの層を追加することが異なる。このパッチも一時的ライナー層および永久的裏当てを有する。貯蔵所パッチは、貯蔵所経皮系が別の薬物層を有する点で、単層および多層の粘着剤中に薬物が含まれる系とは異なる。薬物層は、粘着層によって分離された薬物溶液または懸濁液を含む液体区画である。このパッチも裏当て層によって裏打ちされている。この種の系では、放出速度はゼロ次である。マトリックスパッチは、薬物溶液または懸濁液を含む半固体マトリックスの薬物層を有する。このパッチにおける粘着層は、薬物層を囲み、部分的にそれに重なる。

10

【0077】

処置のもう1つの形態において、本開示の化合物の局所適用は、口腔、咽頭、食道、喉頭、気管、胸膜腔、腹腔、または膀胱、結腸もしくは他の内臓を含む中空器官などの、自然の体腔を標的とする。これらの内臓または空洞表面に局所適用を向けるために、様々な方法を用いてもよい。例えば、咽頭は、本開示の化合物を含む溶液で、単純に口でスウィッシュおよびうがいすることにより作用を受けうる。

【0078】

特定の態様において、組成物を対象に、薬物送達装置を用いて投与する。本開示の化合物の薬学的有効量を送達する際に用いるための、任意の薬物送達装置が企図される。

20

【0079】

動物患者に投与する本開示の組成物の実際の用量は、患者の体重、状態の重症度、処置中の疾患の種類、以前または同時の治療的介入、特発疾患および投与経路などの物理的および生理的因子によって決定することができる。投与について責任がある医師が、いかなる事象においても、組成物中の活性成分の濃度および個々の対象に適した用量を決定することになる。

【0080】

投与は、当業者が決定する必要に応じて、繰り返すことができる。したがって、本明細書に示す方法のいくつかの態様において、単一用量が企図される。他の態様において、複数用量が企図される。複数用量を対象に投与する場合、投与の間の間隔は当業者が決定する任意の間隔であり得る。例えば、投与の間の間隔は約1時間～約2時間、約2時間～約6時間、約6時間～約10時間、約10時間～約24時間、約1日～約2日、約1週間～約2週間、もしくはそれ以上、またはこれらの列挙した任意の範囲内で誘導可能な任意の間隔であってもよい。

30

【0081】

特定の態様において、薬学的組成物の患者への持続的供給を提供することが望ましいであろう。これはカテーテル挿入と、続く治療剤の持続投与によって達成することができる。投与は術中または術後であり得る。

【0082】

特定の態様において、薬学的組成物は、例えば、少なくとも約0.1%の本開示の化合物を含んでもよい。他の態様において、本開示の化合物は、例えば、単位の重量の約2%～約75%の間、または約25%～約60%の間、およびその中で誘導可能な任意の範囲を構成してもよい。他の非限定例において、用量は1回の投与につき約1マイクログラム/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重、約10マイクログラム/kg/体重、約50マイクログラム/kg/体重、約100マイクログラム/kg/体重、約200マイクログラム/kg/体重、約350マイクログラム/kg/体重、約500マイクログラム/kg/体重、約1ミリグラム/kg/体重、約5ミリグラム/kg/体重、約10ミリグラム/kg/体重、約20ミリグラム/kg/体重、約50ミリグラム/kg/体重、約100ミリグラム/kg/体重、約200ミリグラム/kg/体重、約350ミリグラム/kg/体重、約500ミリグラム/kg/体重から約1000mg/kg/体重またはそれ以上まで、およびその中で誘導可能な任意の範囲を含んでもよい。本明細書に挙げる数字から誘導可能な範囲の非限定例において、前述の数字に基づき、約5mg/kg/体重～約100mg/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重～約500ミリグ

40

50

ラム/kg体重などの範囲を投与することができる。いくつかの態様において、STAT6阻害剤の定量を、ヒトなどの対象に投与してもよく；例えば、約10 µg ~ 1mg、約50 ~ 500 µg、約50 ~ 300 µg、75 ~ 275 µg、または約100 ~ 200 µgを対象に投与してもよい（例えば、鼻腔内または吸入により）。

【0083】

任意の場合に、組成物は1つまたは複数の成分の酸化を遅らせるために様々な抗酸化剤を含んでもよい。加えて、微生物の作用の防止を、パラベン（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン）、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル、またはその組み合わせを含むが、それらに限定されるわけではない、様々な抗菌および抗真菌剤などの保存剤によって行うことができる。

10

【0084】

候補物質を遊離塩基、中性、または塩の形で組成物中に製剤化してもよい。薬学的に許容される塩には、酸付加塩、例えば、タンパク質組成物の遊離アミノ基と形成されるもの、あるいは、例えば、塩酸もしくはリン酸などの無機酸、または酢酸、グリコール酸、乳酸、酒石酸、もしくはマンデル酸などの有機酸と形成されるものが含まれる。遊離カルボキシル基と形成される塩も、例えば、水酸化ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウムもしくは第二鉄などの無機塩基；またはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、TRIS、もしくはプロカインなどの有機塩基から誘導されうる。

【0085】

組成物が液体の形である態様において、担体は、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、脂質（例えば、トリグリセリド、植物油、リポソーム）およびその組み合わせを含むが、それらに限定されるわけではない、溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により；例えば、液体ポリオールもしくは脂質などの担体中での分散により、必要とされる粒径を維持することにより；例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤の使用により；またはそのような方法の組み合わせにより、維持することができる。例えば、糖類、塩化ナトリウム、またはその組み合わせなどの等張化剤を含むことが好ましいこともある。

20

【0086】

他の態様において、本開示において点眼剤もしくは点耳剤、鼻液剤もしくは噴霧剤、エアロゾルまたは吸入剤を用いてもよい。そのような組成物は一般には標的組織の種類に適合するように設計される。非限定例において、鼻液剤は通常は滴剤または噴霧剤で鼻道に投与するように設計された水溶液である。鼻液剤は、正常な線毛作用が維持されるように、鼻分泌物と多くの点で類似であるように調製する。したがって、特定の態様において、水性鼻液剤は通常は約5.5 ~ 約6.5のpHを維持するために等張であるか、またはわずかに緩衝化されている。加えて、眼科用製剤で用いられるものと類似の抗微生物保存剤、薬物、または必要がある場合には適切な薬物安定化剤を製剤中に含んでもよい。例えば、様々な市販の経鼻製剤が公知で、抗生物質または抗ヒスタミン剤などの薬物を含む。

30

【0087】

特定の態様において、候補物質を経口摂取などの経路による投与のために調製する。これらの態様において、固体組成物は、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤（例えば、ゼラチン硬および軟カプセル）、持続放出製剤、口腔製剤、トローチ、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、ウェーファ、またはその組み合わせを含んでもよい。経口組成物を食物と共に直接取り込んでもよい。特定の態様において、経口投与用の担体は、不活性希釈剤、同化可能な食用担体またはその組み合わせを含む。本開示の他の局面において、経口組成物はシロップまたはエリキシル剤として調製してもよい。シロップまたはエリキシル剤は、例えば、少なくとも1つの活性薬剤、甘味剤、保存剤、着香剤、色素、保存剤、またはその組み合わせを含んでもよい。

40

【0088】

本発明の薬学的組成物の投与製剤は、それらを徐放化剤などの薬学的に許容される担体

50

と組み合わせて、当技術分野において周知の即時放出または徐放性製剤のいずれかを作製するために調製することができる。そのような組成物は、例えば、歯周病および他の口腔ケア適応症の処置において用いることができよう。そのような薬学的に許容される担体は、例えば、トウモロコシデンプン、乳糖、ショ糖、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、プロピレングリコールおよび水などの、固体または液体の形態のいずれかであり得る。固体担体を用いる場合、本発明の薬学的組成物の投与製剤は、例えば、散剤、トローチ、またはロゼンジ型であってもよい。液体担体を用いる場合、本発明の薬学的組成物の投与製剤は、例えば、ゼラチン軟カプセル剤、シロップ液体懸濁剤、乳剤、または液剤型であってもよい。投与製剤は、保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤などの補助剤、または溶解促進剤を含んでもよい。即時放出および徐放性製剤は当技術分野において周知で、例えば、

10 米国特許第4,764,377号（その開示は参照により本明細書に組み入れられる）に記載されており、これは治療剤の放出が疾患プロセスのすぐ近くで起こるように、送達装置を歯周ポケット内に設置することにより歯周病を処置する方法を記載している。歯周病を処置する他の手段は米国特許第5,324,756号に記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【0089】

特定の態様において、経口組成物は1つまたは複数の結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着香剤、またはその組み合わせを含んでもよい。特定の態様において、組成物は下記の1つまたは複数を含んでもよい：例えば、トラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプン、ゼラチンもしくはその組み合わせなどの結合剤；例えば、リン酸2カルシウム、マンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムもしくはその組み合わせなどの賦形剤；例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸もしくはその組み合わせなどの崩壊剤；例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；例えば、ショ糖、乳糖、サッカリンもしくはその組み合わせなどの甘味剤；例えば、ペパーミント、冬緑油、サクランボ香料、オレンジ香料などの着香剤；または前述のものの組み合わせ。単位剤形がカプセル剤である場合、これは、前述の種類の材料に加えて、液体担体などの担体を含んでもよい。様々な他の材料がコーティングとして、またはそれ以外に単位剤形の物理的形状を改変するために存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセル剤をセラック、糖、または両方でコーティングしてもよい。

20 30

【0090】

特定のコーティング材料は、約6.5またはそれ以上のpHなどの、約pH5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0またはそれ以上などの、約または少なくとも約5またはそれ以上のpHで溶解するものである。したがって、そのようなコーティングは、それらが胃を出て小腸に入る時にのみ溶解し始める。したがって、これらのコーティングは腸溶コーティングと考えるてもよい。数分から数時間で溶解する厚い層のコーティングを提供し、それにより下層のカプセルが末端の回腸または結腸に達して初めて崩壊するのを可能にする。そのようなコーティングは、トリメリト酸酢酸セルロース（CAT）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）およびセラックなどの様々なポリマーから作製することができる。セルロースエステル

40

【0091】

非限定的例示的コーティング材料は、メタクリル酸メチルまたはメタクリル酸およびメタクリル酸メチルのコポリマーである。そのような材料はEUDRAGIT(商標)ポリマー（Rohm Pharma, Darmstadt, Germany）として利用可能である。Eudragitはメタクリル酸およびメタクリル酸メチルのコポリマーである。組成物はEUDRAGIT(商標) L100およびEudragit S100に基づき得る。EUDRAGIT(商標) L100はpH6以上で溶解し、乾燥物質1gあたり48.3%のメタクリル酸単位を含み；EUDRAGIT(商標) S100はpH7以上で溶解し、乾燥物質1gあたり29.2%のメタクリル酸単位を含む。特定のコーティング組成物は、L100：S100 = 100：0か

50

ら20：80の範囲のEUDRAGIT(商標) L100およびEUDRAGIT(商標) S100に基づいている。非限定的例示的範囲はL100：S100 = 70：30から80：20である。EUDRAGIT(商標) L100：S100の比が高い製剤では、150～200 μm程度のコーティングの厚さが好ましい。これはサイズ0のカプセルに対する70～110mgのコーティングと等価である。EUDRAGIT(商標) L100：S100の比が低いコーティングでは、80～120 μm程度のコーティングの厚さが好ましく、サイズ0のカプセルに対する30～60mgのコーティングと等価である。

【0092】

本開示の化合物を非吸収性の担体として作用するポリマー中に取り込みうるものが特に企図される。本開示の化合物を、例えば、そのようなポリマーに共有結合してもよい。そのようなポリマーは、例えば、前述のポリマーならびに/または本明細書に論じるポリマー末端およびポリマー主鎖であってもよい。

10

【0093】

他の投与様式に適したさらなる製剤には坐剤が含まれる。坐剤は、直腸、膣、または尿道中に挿入するための、通常は薬用の、様々な重量および形状の固体剤形である。挿入後、坐剤は腔内の液体中で軟化、融解または溶解する。一般に、坐剤のために、伝統的担体には、例えば、ポリアルキレングリコール、トリグリセリド、またはその組み合わせが含まれうる。特定の態様において、坐剤は、例えば、約0.5%～約10%、好ましくは約1%～約2%の範囲の活性成分を含む混合物から作製しうる。

【0094】

無菌注射液剤は、必要な量の活性化合物を適切な溶媒に、必要に応じて前述の様々な他の成分と共に組み込み、続いて過滅菌することにより調製する。一般に、分散剤は、様々な滅菌活性成分を、基本の分散媒および/または他の成分を含む無菌媒体中に組み込むことにより調製する。無菌注射液剤、懸濁剤または乳剤の調製用の無菌散剤の場合、特定の調製法には、活性成分プラス任意の追加の所望の成分の粉末をその事前に無菌ろ過した液体媒質から生じる、真空乾燥または凍結乾燥技術が含まれうる。液体媒質は、必要がある場合には適切に緩衝化し、液体希釈剤をまず十分な食塩水またはグルコースで注射前に等張にすべきである。直接注射のための高濃縮組成物の調製も企図され、ここで高濃度の活性薬剤を小さい領域に送達する、非常に急速な浸透をもたらす、溶媒としてのDMSOの使用が構想される。

20

【0095】

組成物は製造および保存の条件下で安定で、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されていなければならない。エンドトキシン汚染は安全なレベル、例えば、0.5ng/mgタンパク質未満で最小限に維持すべきであることが理解されよう。

30

【0096】

特定の態様において、注射組成物の持続吸収は、組成物中の、例えば、モノステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、またはその組み合わせなどの、吸収を遅延させる作用物質の使用によってもたすことができる。

【0097】

2. 併用療法

本開示の化合物の有効性を高めるために、本開示の化合物を他の有効な薬物と組み合わせてもよい。この種類の併用療法はインビトロまたはインビボで用いることが企図される。

40

【0098】

例えば、本開示の化合物を、他の薬物の副作用の調節のために、第二の作用物質の有効量(またはそれ以上)との組み合わせ量で提供してもよい。このプロセスは作用物質を同時または物質の別々の投与が所望の治療的利益を生じる期間内に投与することを含みうる。これは、細胞、組織、バイオフィilm、もしくは生物を単一の組成物もしくは複数の作用物質を含む薬学的製剤と接触させることによって、または細胞を、一方の組成物が1つの作用物質を含み、他方の組成物がもう1つを含む、複数の異なる組成物もしくは製剤と接触させることによって、達成しうる。

50

【 0 0 9 9 】

本開示の化合物は、数分から数週間の範囲の間隔で、他の作用物質よりも前、同時、および/または後であってもよい。作用物質を別々に細胞、組織、バイオフィーム、または生物に適用する態様において、一般には作用物質が細胞、組織、または生物に対して都合よく組み合わせられた効果をまだ発揮しうるように、各送達時の間にかかなりの時間が経たないよう確認する。例えば、そのような場合には、細胞、組織、または生物を2、3、4またはそれ以上の様式と、候補物質と実質的に同時（すなわち、約1分未満以内）に接触させることが企図される。他の局面において、1つまたは複数の作用物質を候補物質投与の前および/または後約1分、約5分、約10分、約20分、約30分、約45分、約60分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約22時間、約23時間、約24時間、約25時間、約26時間、約27時間、約28時間、約29時間、約30時間、約31時間、約32時間、約33時間、約34時間、約35時間、約36時間、約37時間、約38時間、約39時間、約40時間、約41時間、約42時間、約43時間、約44時間、約45時間、約46時間、約47時間、約48時間、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約16日、約17日、約18日、約19日、約20日、約21日、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7もしくは約8週間またはそれ以上、およびその中で誘導可能な任意の範囲以内または実質的に同時に投与してもよい。

10

【 0 1 0 0 】

20

作用物質の様々な組み合わせ療法を用いてもよい。そのような組み合わせの非限定例を以下に示し、ここで本開示の化合物は「A」であり、第二の作用物質は「B」である。

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

【 0 1 0 1 】

第二の作用物質「B」はステロイド、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤（例えば、短時間作用型 β -2アゴニスト、長時間作用型 β 2アゴニスト、または抗コリン作用薬）、抗炎症性ステロイド、もしくは抗ヒスタミン剤、もしくは抗真菌抗生物質またはこれらの薬剤の任意の組み合わせであってもよい。抗炎症性ステロイドは、例えば、フルチカゾンまたはベクロメタゾンなどのコルチコステロイドであってもよい。いくつかの態様において、第二の作用物質は、例えば、ロイコトリエン受容体改変剤（例えば、モンテルカスト）、および抗IgE抗体（例えば、オマリズマブ）、マグネシウム、テオフィリン、アレルゲン免疫療法、または経口もしくは静脈内コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン）などの非吸入治療剤である。本発明の化合物を対象の癌を処置するために用いる態様において、第二の作用物質は化学療法、放射線療法、遺伝子療法、または免疫療法であってもよい。

30

【 実施例 】

【 0 1 0 2 】

40

IV. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を示すために含まれる。当業者であれば、以下の実施例において開示する技術は、本発明の実施においてうまく機能するように本発明者らによって見出された技術であり、したがってその実施のための好ましい様式を構成すると考えることを理解すべきである。しかし、当業者であれば、本開示に照らして、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、開示される特定の態様において多くの変更を行い、なお同様または類似の結果を得ることができることを理解すべきである。

【 0 1 0 3 】

実施例1：STAT6阻害剤

STAT6経路を図1に記載する。図1は、喘息におけるSTAT6の関与につながる分子経路上の

50

一般的背景を提供する。

【 0 1 0 4 】

A. SH2ドメインを標的とするリンペプチドによるSTAT6機能の阻害

化合物PM-241Hを調製するために、Mandal, et al., 2011およびMandal, et al., 2009に記載のモジュール式リンペプチドプロドラッグ合成法を用いて、これらはいずれも参照により本明細書に組み入れられる。合成中、PM-241Hのヨウ素をフェニル基で置換して、第二のより有効なプロドラッグ、PM-242Hを誘導した。

【 0 1 0 5 】

これらの阻害剤において、ホスフェート基をジフルオロメチルホスホネート基で置き換えて、ホスファターゼによる切断を防止し、したがって有効性を増強する。負電荷をカルボキシエステラーゼ不安定性ピパロイルオキシメチル (POM) 基でブロックする。ホスホチロシンを立体配座的に拘束されたシンナメート基で置き換えた。C-末端アミド窒素上の置換基は、STAT6のSH2ドメインに対する親和性を付与する。細胞に侵入すると、POM基は切断されて、SH2ドメインとの相互作用のための負電荷を2つ有する阻害剤を遊離する (図5)。

10

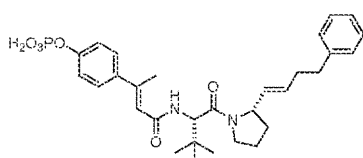
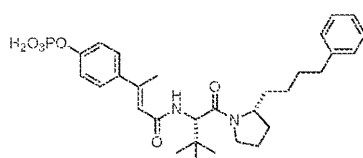
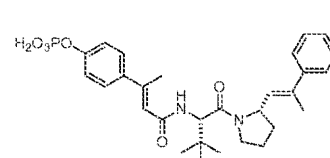
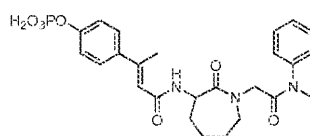
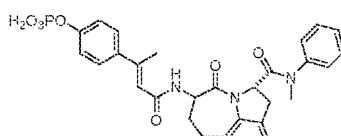
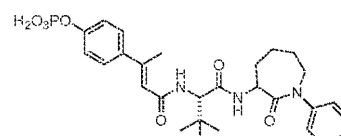
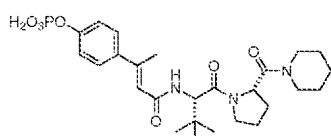
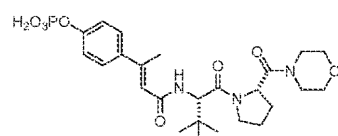
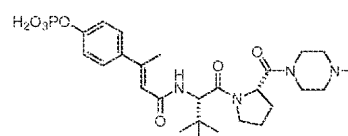
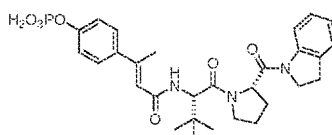
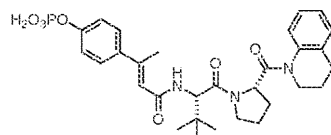
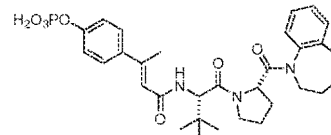
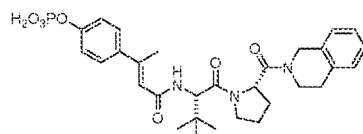
【 0 1 0 6 】

化合物PM-241Hは、IL-4およびIL-13によって刺激されたBeas-2B細胞におけるSTAT6のTy r641のリン酸化を阻害した。部分阻害が1 μ Mで観察され、完全阻害が10 μ Mで起こった。PM-242Hも同様の活性を示し、これは図6で見ることができる。

20

【 0 1 0 7 】

B. ホスフェート

**PM-9I** $IC_{50} = 0.771 \pm 0.29$ **PM-10I** $IC_{50} = 2.09 \pm 0.93$ **PM-15I** $IC_{50} = 2.2 \pm 0.17$ **PM-28I** $IC_{50} = 0.63 \pm 0.013$ **PM-34I** $IC_{50} = 0.28 \pm 0.06$ **PM-68I** $IC_{50} = 2.33 \pm 0.5$ **PM-671-A** $IC_{50} = 0.37 \pm 0.09$ **PM-671-B** $IC_{50} = 0.103 \pm 0.05$ **PM-671-C** $IC_{50} = 1.9 \pm 0.84$ **PM-59I** $IC_{50} = 0.26 \pm 0.09$ **PM-87I** $IC_{50} = 0.24 \pm 0.13$ **PM-71I-B** $IC_{50} = 0.23 \pm 0.12$ **PM-71I-A** $IC_{50} = 0.05 \pm 0.04$

本明細書において提供する選択したホスフェート含有STAT6阻害剤。すべての IC_{50} 値は μM で示す。

10

20

30

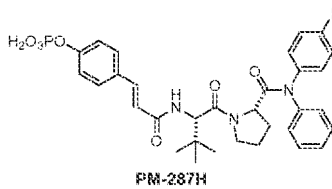
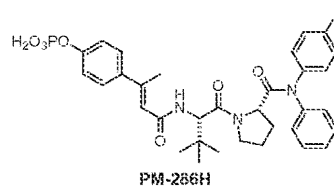
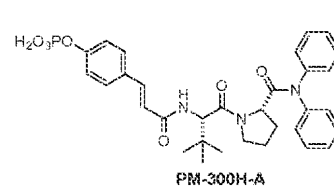
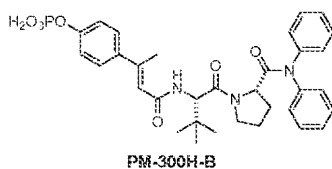
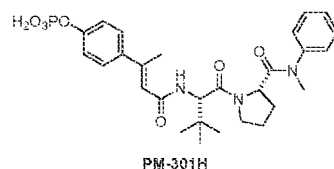
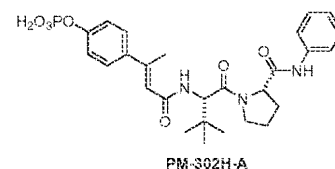
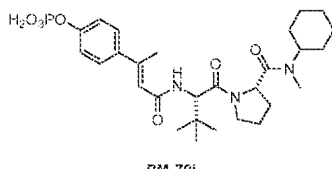
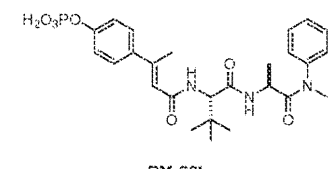
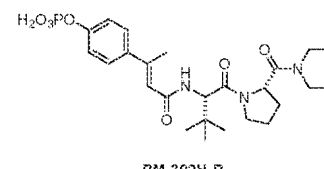
化合物	IC ₅₀ (μM)
PM-9I	0.771 ± 0.29
PM-10I	2.09 ± 0.93
PM-15I	2.2 ± 0.17
PM-28I	0.63 ± 0.013
PM-34I	0.28 ± 0.06
PM-60I	2.33 ± 0.5
PM-67I-A	0.37 ± 0.09
PM-67I-B	0.103 ± 0.05
PM-67I-C	1.9 ± 0.84
PM-59I	0.26 ± 0.09
PM-87I	0.24 ± 0.13
PM-71-A	0.05 ± 0.04
PM-71-B	0.23 ± 0.12

10

【 0 1 0 8 】

20

リン酸エステルとしての以下の構造を合成し、蛍光偏光を用いて、STAT6への結合に対しIL-4R のTyr631由来のFAM-Ala-pTyr-Lys-Pro-Phe-Gln-Asp-Leu-Ile-NH₂と競合するそれらの能力を検定した (FAM = 5-カルボキシフルオレセイン)。蛍光偏光法をWu et al., 1997 (参照により本明細書に組み入れられる) から改変した。化合物の中心部分のアミド結合置換、環式アミド、および環式ラクタムを調べた。

IC₅₀ = 0.073 ± 0.01IC₅₀ = 0.053 ± 0.01IC₅₀ = 0.120 ± 0.04IC₅₀ = 0.089 ± 0.01IC₅₀ = 0.117 ± 0.03IC₅₀ = 0.268 ± 0.07IC₅₀ = 0.23 ± 0.14IC₅₀ = 0.12 ± 0.016IC₅₀ = 0.377 ± 0.09

30

40

合成した他のホスフェート含有STAT6阻害剤。すべてのIC₅₀値はμMで示す。

化合物	IC ₅₀ (μM)
PM-287H	0.073 ± 0.01
PM-286H	0.053 ± 0.01
PM-300H-A	0.120 ± 0.04
PM-300H-B	0.089 ± 0.01
PM-301H	0.117 ± 0.03
PM-302H-A	0.268 ± 0.07
PM-70I	0.23 ± 0.14
PM-26I	0.12 ± 0.016
PM-302H-B	0.377 ± 0.09

10

【 0 1 0 9 】

(表1) C-末端のSTAT6 SARのホスフェート含有阻害剤の特徴付け

化合物	MS Calcd (M+H)	MS Found (M+H)	HPLC RT (分)
PM-9I	555.2624	555.2867	24.52
PM-10I	557.2780	557.2827	25.52
PM-15I	527.2311	527.2312	20.47
PM-28I	516.1900	516.1879	14.40
PM-34I	576.1900	576.1874	17.47
PM-60I	558.2369	558.2347	17.20
PM-67I-A	536.2526	536.2573	13.53
PM-67I-B	538.2318	538.2334	10.92
PM-67I-C	551.2635	551.2683	9.47
PM-59I	570.2369	570.2342	19.26
PM-87I	584.2526	584.2516	19.18
PM-71I-A	598.2682	598.2690	19.42
PM-71I-B	584.2526	584.2533	17.75

20

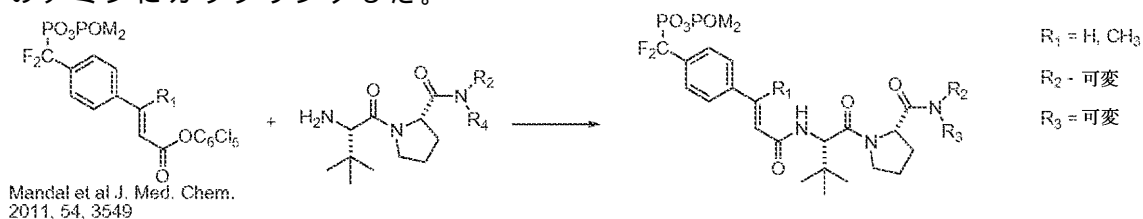
【 0 1 1 0 】

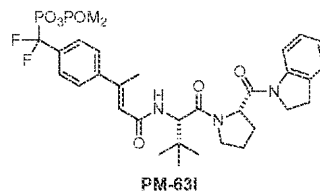
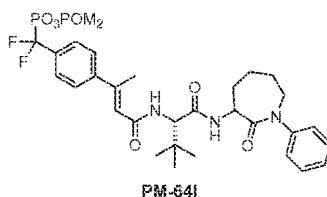
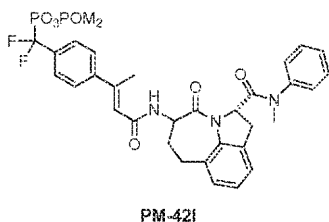
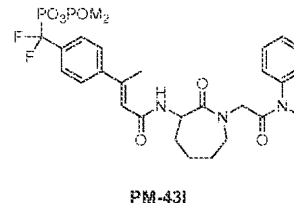
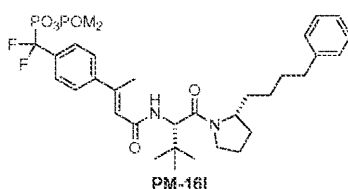
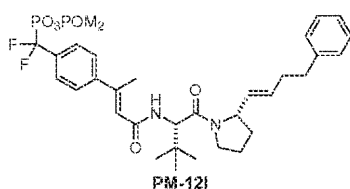
30

C. ホスファターゼ安定性、細胞透過性プロドラッグ

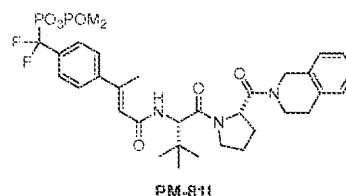
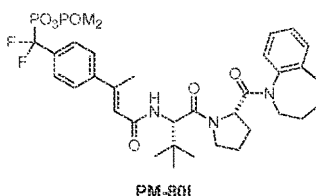
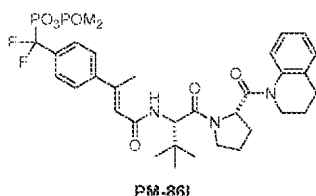
ホスファターゼ安定性プロドラッグにおいて、環式アミド、二環式アミドまたはカプロラクタム基をホスファターゼ安定性の細胞透過性プロドラッグに組み込み、不死化ヒト気道細胞においてSTAT6リン酸化を阻害する能力について検定した。合成を、以下に記載する、Mandal, et al., 2011およびMandal, et al., 2009 (いずれも参照により本明細書に組み入れられる) に含まれる、Stat3阻害剤のために開発したモジュール式収束技術 (スキームI) を用いて実施した。短く言うと、(a) 芳香環の4位でビス-ピバロイルオキシメチルホスホノジフルオルメチル基により誘導体化し、(b) アルケンの または3位で水素またはメチル基のいずれかにより誘導体化し、および (c) カルボキシ基をペンタクロロフェニルまたは4-ニトロフェニルエステルとしてエステル化した、ケイ皮酸を、様々な構造のアミンにカップリングした。

40

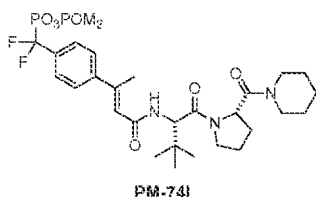




10



20



細胞透過性STAT6阻害剤は上に示している。

【 0 1 1 1 】

化合物を、Beas-2B不死化ヒト気道細胞においてSTAT6のIL-4刺激リン酸化を阻害する能力について、5 μ Mでスクリーニングした。細胞をプロドラッグで2時間処理し、次いでIL-4で刺激した。30分後、細胞を溶解し、pSTAT6および全STAT6をウェスタンブロットにより測定した(図7)。理論に縛られることなく、観察される阻害は、細胞に侵入し、POM基が除去され、STAT6のSH2ドメインに結合し、IL-4R への結合を阻止し、かつTyr641のリン酸化を防止する化合物に一致する。ホスホネートを持たず、したがってSTAT6のSH2ドメインに結合することができないPM-73Iは、STAT6リン酸化を阻害せず、ホスホネート基がSTAT6リン酸化を阻害するのに必要とされることを示していた。残存するリン酸化を<10%とした化合物をMTS細胞毒性検定および用量反応検定にかけた(図8)。環式芳香族アミドPM-63I、PM-80I、PM-81I、およびPM-86Iは非常に強力で50~500nMのIC₅₀値を有していた。興味深いことに、非芳香族ピペリジンアミド、PM-74Iも非常に強力で、IC₅₀は50nMであった。ラクタムPM-43Iはそれほど強力ではなく、IC₅₀は1~2.5 μ Mの間であった。PM-43Iは例外として、STAT6リン酸化を阻害する濃度は、毒性を引き起こす濃度の20~100分の1の低さであった。STAT6阻害剤を、STAT1、STAT3、STAT5、Akt、およびFAKのリン酸化を阻害するそれらの能力について検定し、これらのプロセスはすべてSH2ドメイン-ホスホチロシン相互作用に依存する(Mandal, P.K. et al. 2011)。血清不足MDA-MB-468乳癌細胞をSTAT6阻害剤で2時間処理し、次いでEGFで刺激した(図9Aおよび9B参照)。ほとんどの化合物は5 μ Mで他のプロセスを阻害しなかった。しかしPM-43IおよびPM-63IはStat5と有意な交差反応性を示した。

30

40

【 0 1 1 2 】

(表2) STAT6のプロドラッグ阻害剤の構造および特徴付け

化合物	MS Calcd (M+H)	MS Found (M+H)	HPLC RT (分)
PM-12I	803.3848	803.3840	35.55
PM-16I	775.3535	775.3570	34.47
PM-43I	778.3280	778.3268	30.56
PM-42I	838.3280	838.3302	33.41
PM-64I	820.3750	820.3764	33.92
PM-74I	798.3906	798.4006	33.00
PM-63I	832.3750	832.3790	35.20
PM-86I	846.3906	846.3918	34.3
PM-80I	860.4063	860.4112	35.78
PM-81I	846.3906	846.3908	34.54

10

【 0 1 1 3 】

D. 阻害剤はTh細胞の発生を低減する

PM-242Hの、アレルゲン曝露時に主要Tヘルパーエフェクターサブセット (Th1、Th2、Th17細胞) の発生を阻害する能力を試験した。これらの実験のために、2週間かけてalum中で沈澱させた鶏卵オバルブミンでマウスを免疫化し、次いでalumを含まないオバルブミンと共に真菌クロコウジカビ (*Aspergillus niger*) (AN) の胞子を鼻腔内負荷した。本発明者らはこれらの同じマウスから脾細胞の単細胞懸濁液を調製し、オバルブミンを含むこれらの調製物中でT細胞を刺激して、発生した抗原特異的Th1、Th2およびTh17細胞の正確な数をもとめた。このインビトロ再刺激検定により、Th2 (IL-4産生) およびTh17 (IL-17A産生) T細胞は発生できないが、Th1 (ガンマインターフェロン (IFN- γ)) 分泌細胞はPM-242Hによる影響を受けないことが判明した (図11F~H)。まとめると、マウスのPM-242Hによる処置はTh2およびTh17細胞の発生を抑制したが、Th1細胞の発生は抑制しなかった。これらの知見は、STAT6の公知の性質と完全に一致するが、STAT6はTh17細胞の産生に関与しうることをさらに示している。

20

【 0 1 1 4 】

E. インビボでの喘息の阻害

下記はこのクラスの化合物がマウスモデルにおいて喘息症状を阻害することを示すために含まれる。合成したPM-242H化合物をインビボ試験に進めた。PM-242Hを単純なジラウロイルホスファチジル-コリンリポソームとして製剤化し、鼻腔内投与により適用した。この製剤は、1) インビボでTH2細胞発生を阻害する、2) 予防的に投与した場合に、マウスモデルにおける気道過敏の生成および喘息様疾患の他の特徴を阻害する、および3) 治療的に投与した場合、すなわち、疾患表現型がすでに確立した後に投与した場合の能力を示した。PM-242Hは、インビトロおよびインビボ両方でのSTAT6リン酸化を阻害することが明らかにされている。インビボおよびインビトロでのPM-242Hによるこれらの知見は、STAT6を選択的に阻害するその能力と完全に一致し、それによって説明される。

30

【 0 1 1 5 】

F. 阻害剤はアレルギー性肺疾患の発生を阻止する (誘導モデル)

Eにおいて記載したものと同一モデルを用いて、アレルギー性肺疾患の誘導に対するPM-242Hの効果を判定した。オバルブミンで免疫化し、オバルブミンおよびクロコウジカビ胞子を鼻腔内負荷したマウスは、PBSを負荷した動物と比べてのアセチルコリン (Ach) 用量反応曲線の左へのシフトにより判定して、AHRを発生した。次いで、酵素結合免疫細胞スポット (ELISpot) 検定法を全肺ホモジネートで実施して、IL-4、ガンマインターフェロン (IFN- γ) およびIL-17A-分泌細胞について検定した。偽免疫化動物に比べて、IL-17A-分泌細胞およびIL-4とIFN- γ -分泌細胞との間の比はいずれも、オバルブミンで免疫化し、胞子およびオバルブミンを鼻腔内投与したマウスの肺で顕著に増強された。これとは対照的に、これらのパラメーターはPM-242Hによって有意に抑制されたが、DLPCだけでは抑制されなかった (図11C、図11D)。

40

【 0 1 1 6 】

G. 阻害剤はアレルギー性肺疾患の発生を阻止する (逆転モデル)

50

別の実験において、野生型C57BL/6マウスをクロウジカビの胞子を2週間負荷し、その後、本発明者らは持続的真菌負荷時にPM-242Hを1用量あたり50マイクログラムでさらに2週間鼻腔内投与し始めた（図13A）。確立した疾患中のPM-242Hの添加は、そうでなければ偽処置マウスで持続していた気道過敏の抑止（図13B）、および肺切片の過ヨウ素酸-シッフ染色により評価した杯状細胞異形成の低減（図13G）を引き起こした。しかし、確立した疾患中に投与したPM-242Hは、肺および気道炎症を減弱せず（図13C～F）、事実、気道好酸球および肺IL-17A-分泌細胞の数はPM-242H負荷後に増加した（図13C、図13E）。したがって、治療の状況で投与した場合、PM-242Hは気道過敏のSTAT6依存的アレルギー性気道疾患の特徴および杯状細胞異形成を逆転するが、確立したアレルギー性炎症は低減しない。

10

【0117】

図17A～Cに示すとおり、PM-43Iは確立したアレルギー性気道疾患を逆転する。図18A～Cに示すとおり、鼻腔内投与したPM-43IおよびPM-86Iの活性は肺に限定される。

【0118】

H. 毒性試験

新しい合成STAT6ペプチド様物質86iおよび43iにより、2つの様式で毒性の問題に取り組んだ。第一に、本発明者らは、真菌負荷したマウスにおける喘息関連パラメーターに対する各阻害剤の効果を判定した。5マイクログラムの中間用量で、PM 86iは気道炎症および肺IL-4反応の阻害において最大の効果を示したが、気道過敏の阻害においては中等度の効果を示した（図15A）。しかし、10倍高い用量の50マイクログラムは、気道過敏の阻害において最大の効果を示したが、肺炎症およびIL-4反応の偽処置レベルへの反跳を引き起こした（図15A）。同様の傾向が43iでも見られた（図15B）が、最大有効用量は83iの10分の1（0.5マイクログラム）であった。第二に、マウスの体重を、両方のSTAT6阻害剤の異なる用量での負荷中に測定した。これらのデータは86iでは毒性を示さず、すなわち、薬物投与期間を通して体重増加に関する有意な差はなかったが、43iは最高用量の50マイクログラムで体重増加の低減を引き起こした。

20

【0119】

I. 方法と材料

マウス

すべてのマウス実験のために、4～8週齢の間の雌マウスを用いた。すべての試験はすべての連邦政府および施設の動物管理および使用委員会（Federal and Institutional Animal Care and Use Committee）の規制に従って実施した。 β -アレスチン2ノックアウト（ $\text{arr2}^{-/-}$ ；C57BL/6バックグラウンドに8世代戻し交雑）および β_2 アドレナリン受容体ノックアウト（ $\beta_2\text{AR}^{-/-}$ ；FVBバックグラウンドに8世代戻し交雑）マウスを、以前に記載されたとおりに生成した（Walker, J. K. et al. 2003；Nguyen, L. P. et al. 2009）。Balb/c、C57BL/6、およびFVB野生型マウスはJackson Laboratories（Bar Harbor, ME）から購入した。

30

【0120】

薬物および合成試薬

サルメテロール（SX；S5068）、アルブテロール（PHR1053）、カルベジロール（C3993）、およびナドロール（N1892）はSigma-Aldrich（St. Louis, MO）から購入した。1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DLPC；770335）はAvanti Polar Lipids（Alabaster, AL）から購入し、1：5（薬物：DLPC）比で媒体として用いた。簡単に言うと、薬物およびDLPCをt-ブタノール中で可溶化し、凍結し、凍結乾燥し、次いで無菌のエンドトキシンを含まないリン酸緩衝化食塩水（PBS）の添加により微細懸濁液とし、60Hzで30秒間音波処理した後、インビトロ試験およびマウスへの投与において用いた。

40

【0121】

感染性アレルギー性肺疾患モデル

マウスを 4×10^5 クロウジカビ分生子の臨床分離菌で2日毎に合計8回鼻腔内負荷し、50 μg の示した β -アゴニスト、リボソーム媒体（DLPC）および/またはPM-242H（5または50

50

μg)で示したとおりに鼻腔内処置し、アレルギー性気道疾患表現型を以前に記載された方法 (Porter, P. et al. 2009) に従って判定した。

【0122】

オバルブミン-alumアレルギー性肺疾患モデル

マウスを、図3に記載のとおりalum中で沈澱させたオバルブミンに感作させた (Corry, D. B. et al. 1996)。簡単に言うと、マウスをPM-242H (50または250 μg) またはリポソーム媒体 (DLPC) と共にオバルブミン/alumにより1週間に1回、連続2週間腹腔内にワクチン接種し、1週間休ませた。次いで、マウスをオバルブミン (PBS中1mg/mL; A5503、Sigma-Aldrich) および 4×10^5 クロコウジカビ分生子により連続5日間鼻腔内負荷し、その後アレルギー性気道疾患表現型を評価した。マウスを特定の処置群に割り付けるために無作為化は用いなかった。研究者らはマウス遺伝子型およびデータ収集中の処置について知らされていなかった。

10

【0123】

アレルギー性気道疾患分析

アレルギー性気道疾患を以前に記載されたとおりに評価した (Porter, P. et al. 2009)。静脈内アセチルコリン負荷に反応しての呼吸器抵抗 (R_{RS}) の変化、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液示差カウント、ならびに肺IL-4、IL-17AおよびIFN- γ 産生細胞の酵素結合免疫細胞スポット検定法 (ELISpot) による分析を、以前に記載されたとおりに行った (Lee, S. H. et al. 2003; Polikepahad, S. et al. 2010)。

【0124】

オバルブミン再刺激

未処置および感作マウスの示した負荷群からの脾細胞を、ELISpotにより抗原特異的リコールサイトカイン反応について評価した。簡単に言うと、脾臓を死後に摘出し、40 μm ナイロンメッシュを通して圧迫することにより脱凝集させ、得られた細胞懸濁液から低張溶解により赤血球を除去した。次いで、脾細胞を2回洗浄し、IL-4、インターフェロンガンマ (IFN- γ) およびIL-17Aに対する捕捉抗体であらかじめコーティングした96穴マイクロタイタープレートの平底ウェル中で培養した。脾細胞を 0.5×10^6 細胞/ウェルの二つ組培養物に加え、これを次いで連続2倍希釈して 0.015×10^6 細胞/ウェルとした。細胞を培地または全オバルブミン (1mg/mL) 存在下で終夜培養し、プレートを以前に記載されたとおりに展開した (Kheradmand, F. et al. 2002)。

20

30

【0125】

組織学

肺動脈にカニューレを挿入し、氷冷PBSを左心房からの洗浄回収液が清澄になるまで注入して、肺を灌流した。次いで、肺を気管から水圧25cmの10%ホルマリンで膨潤させ、気管を結紮した後、心肺装置をまとめて取り外し、10%ホルマリンに終夜浸漬した。次いで、固定した肺を個々の肺葉に分け、これらを次いで二等分し、パラフィン包埋した。肺切片を5ミクロンで切断し、過ヨウ素酸-シッフ (PAS) キット (395B; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) で染色した。

【0126】

細胞培養

マイコプラズマを含まないA549 (CCL-185) 細胞をAmerican Type Culture Collection (Manassas, VA) から入手した。細胞を50%DMEM、50%F-12完全培地中でコンフルエントになるまで培養し、2%FBSを含む培地に切り換えて、刺激前に少なくとも24時間培養した。コンフルエントな細胞に媒体 (DLPC) または10 μMの作業濃度の選択した α -アゴニストおよび遮断薬 (サルブタモール、サルメテロールおよびナドロール) を加えることにより、長期培養を開始した。細胞を2ng/mL IL-13 (213-IL/CF; R&D Systems, Minneapolis, MN) で特定の回数刺激し、タンパク質およびmRNAを回収した。組換えIL-6 (10ng/mL) およびIL-2 (5ng/mL) も示したとおりに加えた (両方R&D Systems)。

40

【0127】

マイコプラズマを含まない副鼻腔の一次ヒト上皮細胞を慢性鼻副鼻腔炎患者から単離し

50

、以前に記載されたとおりにI型コラーゲンコーティングプレートの完全BEGEM中に播種した (Shaw, J. L. et al. 2013)。コンフルエントな培養物は媒体 (DLPC)、 $10\ \mu\text{M}$ サルブタモールまたは $10\ \mu\text{M}$ サルメテロール存在下で4~5日間、培地を毎日交換して培養した。第5日に、細胞を 2ng/mL 組換えヒトIL-13で24時間刺激した。

【0128】

ウェスタンブロット

細胞または肺を分離してRIPA緩衝液 (9806S; Cell Signaling, Danvers, MA) 中で溶解し、タンパク質をBCA Protein Assay Reagent (23227; Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL) を用いて定量し、Laemmli試料緩衝液 (161-0737; Bio-Rad, Hercules, CA) 中、製造者のプロトコルに従って変性した。タンパク質をSDS-Pageゲル上で分離し、標準の電気泳動装置 (Bio-Rad, Hercules, CA) を用いて手動で注ぎ、iBlot Gel Transfer Device (IB1001; Invitrogen, Grand Island, NY) を用いて膜に転写した。膜を2%FBS PBST中でブロックし、c-Src、p-c-Src、pErk1/2、Erk1/2、pSTAT6、STAT6、pSTAT3、STAT3、pSTAT5、STAT5、Shp-1、および α -アクチンについて調べた。シグナルをChemiDoc XRS+システム (BioRad; Hercules, CA) により検出した。

【0129】

qPCR

RNAを、特定したマウスおよびRNAの細胞培養物または選択した肺葉から、RNeasy Mini Kit (74104; Qiagen, Valencia, CA) またはTrizol (15596-026; Invitrogen, Grand Island, NY) を用いて精製し、cDNAをTaqMan Reverse Transcriptionキット (N8080234; Applied Biosystems, Foster City, CA) により作製した。プローブは18s、CC26およびMuc5A CについてApplied Biosystems (Foster City, CA) から入手し、7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA) 上でTaqMan Fast Universal PCR Master Mix (435189, Applied Biosystems, Foster City, CA) により相対的発現を定量するために用いた。

【0130】

真菌量

真菌負荷したマウスの真菌量を、Sabouraud寒天プレート (84088; Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 上、 100mg/mL クロラムフェニコール (C0378; Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 存在下での肺ホモジネート (1/10量) の連続希釈により評価した。プレートを 37°C で終夜インキュベートし、コロニーの総数を評価し、真菌コロニー形成単位/肺を希釈によってもとめた。

【0131】

統計分析

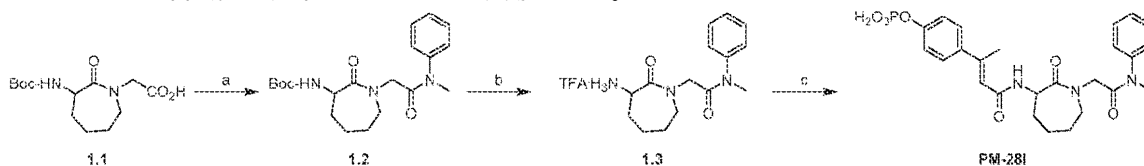
データは平均 \pm 平均の標準誤差 (SEM) で表す。対のある、正常に分布した (ログ変換呼吸器抵抗 (R_{RS})) データについて、スチューデントT検定を用いて有意性 ($P < 0.05$) を判定した。それ以外は、 R_{RS} データの群比較をボンフェローニ補正ANOVAを用いて行った。すべての他のデータはマンホイットニー (2群) またはクラスカル-ワリス (> 2 群) 検定のいずれかを用いて比較した。動物実験の試料サイズは以前の試験に基づいて決定し、そこでは中等度に分極した群の R_{RS} 値に関して有意性を達成するのに $n = 4$ または5で十分であることが判明した。データの変動は比較した実験群の間ではほぼ同等であった。

【0132】

J. 合成

PM-281の合成

PM-281の合成を以下のとおりに実施した。



10

20

30

40

50

試薬および条件：a) N-メチルアニリン、HBTU、DIPEA、DCM、終夜；b) TFA/DCM、1時間；c) ペンタクロロフェニル(E)-3-(4-ホスホリルフェニル)ブタ-2-エノエート (Mandal et al. 2011から)、NMM、DMAP、NMP。

【0133】

25mLの無水DCM中の市販のBoc-(3S)-3-アミノ-1-カルボキシメチルカプロラクタム(1.1)(0.5g、1.75mmol)、N-メチルアニリン(0.2g、1.75mmol)、HBTU(0.8g、2.1mmol)およびDIPEA(0.7mL、3.5mmol)の溶液を終夜撹拌した。混合物をさらに20mLのDCMで希釈し、5% HCl(2×20mL)溶液と、続いて10% NaHCO₃(1×20mL)および食塩水(1×20mL)で洗浄した。MgSO₄で乾燥し、濃縮乾固した後、1.2を次いで95% TFA-DCMで1時間処理した。溶媒を減圧下で乾固するまで除去し、残渣を水で希釈し、水性NH₄OHで中和し、凍結乾燥して、1.3を得、これを精製せずに用いた。中間体1.3(50.0mg、0.18mmol)を2.0mLのNMPおよび0.1mLのNMMに溶解し、2.0mgのDMAPを加えた。これにペンタクロロフェニル(E)-3-(4-ホスホリルフェニル)ブタ-2-エノエート(Mandal et al. 2011から)(0.18mmol、90.0mg)を加えた。2.0時間後、混合物を逆相HPLCカラムに吸着させ、アセトニトリル/H₂O(両溶媒中0.1% TFA)の勾配でクロマトグラフィにかけて、42.0mg(46%)のPM-28Iを得た。

10

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calcd for C₂₅H₃₁N₃O₇P

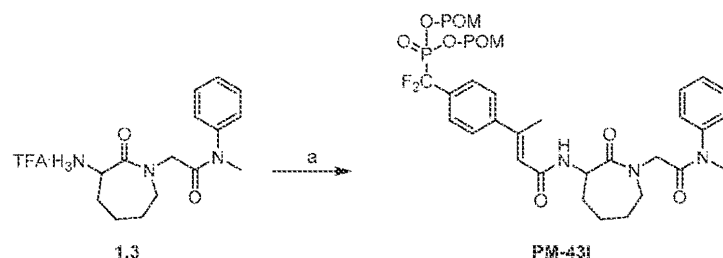
516.1900; Found 516.1879. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1.47 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.27 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 16.4, 26.4, 27.4, 31.2, 36.9, 49.7, 51.1, 51.3, 119.9, 120.0, 127.2, 129.7, 137.7, 147.2, 151.6, 151.7, 164.9, 167.6, 172.5

20

【0134】

PM-43Iの合成

PM-43Iの合成を以下のとおりに実施した。



30

試薬および条件：a) ペンタクロロフェニル(2E)-3-[4-[[ビス[(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ)メトキシ]ホスフィニル]ジフルオロメチル]-フェニル]ブタ-2-エノエート (Mandal et al. 2011から)、NMM、DMAP、NMP。

【0135】

中間体1.3(50.0mg、0.18mmol)を2.0mLのNMPおよび0.1mLのNMMに溶解し、2.0mgのDMAPを加えた。これにペンタクロロフェニル(2E)-3-[4-[[ビス[(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ)メトキシ]ホスフィニル]ジフルオロメチル]-フェニル]ブタ-2-エノエート(140mg、0.18mmol)(Mandal et al. 2011から)を加えた。2.0時間後、混合物を逆相HPLCカラムに吸着させ、アセトニトリル/H₂Oの勾配でクロマトグラフィにかけて、38mg(27%)のPM-43Iを得た。

40

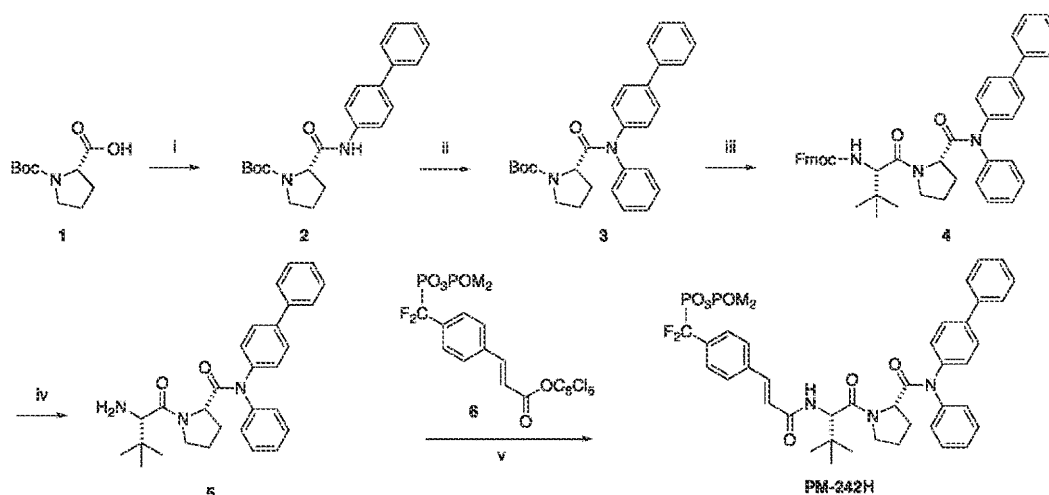
HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Calcd for $C_{38}H_{51}F_2N_3O_{10}P$ 778.3280; Found 778.3268. 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (s, 18), 1.56 (m, 1H), 1.61-1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.12 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.65 (dd, $J = 5.0$ Hz, 2H), 5.74 (dd, $J = 5.0$ Hz, 2H), 6.1 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.5 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.6 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 17.5, 26.8, 26.9, 27.9, 31.8, 37.6, 38.7, 51.2, 52.1, 52.4, 82.4, 82.5, 121.4, 126.4, 126.5, 127.3, 128.4, 130.1, 142.7, 145.6, 149.4, 165.3, 167.7, 173.5, 176.5

10

【 0 1 3 6 】

PM-242Hの合成

STAT6アンタゴニストPM-242Hの合成は、以前に公開された方法 (Mandal, et al., 2009, US 6,426,331) に基づいており、戦略の概要を以下のスキームに示す。



20

試薬および条件：i) 4-アミノビフェニル、EDC、 CH_2Cl_2 、室温、12時間、91%；ii) Ph_3Bi 、 $Cu(OAc)_2$ 、TEA、 CH_2Cl_2 、室温、48時間、77%；iii) a) TFA、b) Fmoc-Tle-OH、HBTU、DIPEA、室温、12時間、82%；iv) 20% ピペリジン/DMF 30分、61%；v) 6、NMP、NMM、DMAP (触媒)、2時間、71%。

30

【 0 1 3 7 】

Boc-プロリル-4-アミドビフェニル、2の合成

60mLの無水 CH_2CH_2 中のBoc-プロリン (1、2.0g、9.3mmol)、4-アミノビフェニル (1.6g、9.3mmol) およびEDC (2.1g、11.2mmol) の溶液を終夜撹拌した。次いで、これをさらに20mLの CH_2Cl_2 と共に分液漏斗に移し、5% HCl (2×30mL) と、続いて10% $NaHCO_3$ (2×30mL) および食塩水 (1×20mL) で洗浄した。有機層を乾燥 ($MgSO_4$) し、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィで15% EtOAc-ヘキサン溶出しての精製により、表題生成物を白色固体で得た (3.1g、収率91%)。

40

Calcd (M+H): 367.2022; Found (M+H): 367.2351. 1H

NMR ($CDCl_3$, 600MHz) δ : 9.6 (s, 1H), 7.51-7.63 (m, 6H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.32-3.68 (m, 2H), 1.84-2.07 (m, 4H), 1.54 (s, 9H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150MHz) δ : 128.9, 127.5, 127.0, 126.8, 119.9, 80.9, 47.3, 28.4

【 0 1 3 8 】

N-フェニルBoc-プロリル-4-アミドビフェニル、3の合成

無水 CH_2Cl_2 (50mL) 中の2 (2.0g、5.4mmol) の撹拌溶液に、トリフェニルビスマス (3.6g、8.2mmol)、 $Cu(OAc)_2$ (1.6g、8.2mmol) および無水トリエチルアミン (1.2mL、8.2mmol)

50

mol)を加えた。反応をHPLCでモニターした。反応完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエーテル(150mL)で希釈し、セライトを通してろ過した。有機層を5% HCl(2×30mL)と、続いて食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。減圧下で濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィにより10% EtOAc-ヘキサンを用いて精製し、3を白色固体で得た(1.9g、収率77%)。

Calcd (M+H): 443.2335; Found (M+H): 443.2349 ¹H

NMR (CDCl₃, 600MHz) δ: 7.2-7.63 (m, 14H), 4.38 (m, 1H), 4.25 (m, 1H 異性体), 3.48-3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.32(m, 1H 異性体), 1.8-2.1(m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.4 (s, 9H 異性体). ¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz) δ: 173.2, 172.8, 154.4, 153.8, 129.9, 129.3, 128.8, 128.4, 127.5, 127.1, 126.4, 125.9, 79.9, 79.3, 58.00, 57.8, 47.2, 31.9, 30.4, 28.8, 28.6, 28.4, 24.3, 23.4

10

【0139】

Fmoc-tert-ブチルグリシル-N-フェニル-プロリル-4-アミドビフェニル、4の合成

5mLのニートリフルオロ酢酸(TFA)中の3(1.00g、2.25mmol)の溶液を1時間搅拌した。過剰のTFAを減圧下で除去した。次いで、残渣を50mLの無水CH₂Cl₂中のFmoc-Tle-OH(0.8g、2.25mmol)、HBTU(0.85g、2.25mmol)、DIPEA(1.2mL、6.7mmol)で終夜処理した。有機層をさらに50mLのCH₂Cl₂で希釈し、5% HCl(3×30mL)と、続いて10% NaHCO₃(1×30mL)および食塩水で洗浄した。乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィにより35% EtOAc-ヘキサンを用いて精製し、所望の材料を白色泡状物で得た。収率: 1.25g、82%。

20

Calcd (M+H): 678.3332; Found

(M+H): 678.3438. ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ: 7.78 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 3H), 7.24-7.62 (m, 17H), 6.5 (d, J = 10.5Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.6 (m, 1H, 異性体), 4.5 (d, J = 10.5Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.1-2.24 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.17 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 172.5, 171.3, 159.1, 158.8, 156.9, 143.8, 142.1, 141.7, 141.3, 140.8, 140.4, 139.8, 130.1, 129.3, 128.9, , 128.7, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 127.1, 127.0, 126.6, 126.5, 125.4, 125.3, 120.0, 119.9, 115.8, 113.9, 67.5, 59.5, 59.3, 49.3, 47.1, 35.9, 29.7, 26.4, 25.7, 25.3

30

【0140】

tert-ブチルグリシル-N-フェニル-プロリル-4-アミドビフェニル、5の合成

化合物4(0.5g、0.74mmol)を4.0mLの20% ピペリジン/DMFで30分間処理した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をRP-HPLC(2.5×25cm Phenomonex Luna C18カラム、H₂O中MeCNの直線勾配により溶出)で精製し、次いで純粋な分画を回収し、凍結乾燥して、0.210g(収率61%)の所望の材料(5)を白色粉末で得た。Calcd (M+H): 456.2651; Found (M+H): 456.2708。

40

【0141】

PM-242Hの合成

3mLの無水NMP中の5(0.05g、0.1mmol)および活性エステル(6)(0.075g、0.1mmol)の搅拌溶液に、40μLのN-メチルモルホリンおよび4-DMAP(0.002g、0.02mmol)を加えた。次いで、反応をHPLCでモニターした。完了後、次いで所望の生成物を粗生成物からRP-HPLC(2.5×25cm Phenomonex Luna C18カラム、H₂O中MeCNの直線勾配により溶出)で精製した。次いで、合わせた純粋な分画を凍結乾燥して、純粋なPM-242Hを白色粉末で得た(73mg、71%)。

Calcd (M +H): 944.4063; Found (M+H): 944.4217. ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ : 7.5-7.56 (m, 4H), 7.4-7.5 (m, 7H), 7.3-7.38 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 5H), 6.82 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.66 (m, 2H), 5.57 (m, 2H), 4.8 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.93-2.12 (m, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.14 (s, 18H), 1.07 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz) δ : 176.6, 172.0, 170.3, 165.4, 140.1, 137.6, 130.0, 129.1, 128.9, 128.8, 128.5, 127.8, 127.7, 127.1, 126.9, 126.5, 122.5, 82.5, 82.4, 59.0, 57.4, 49.1, 38.7, 36.3, 29.8, 26.7, 26.6

【 0 1 4 2 】

10

本明細書において開示し、特許請求するすべての方法は、本開示に照らせば、過度の実験を行うことなく作製し、実行することができる。本発明の組成物および方法を好ましい態様に関して記載してきたが、当業者には、本発明の概念、精神および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の方法に対して、および方法の段階または一連の段階において、変動を適用しうることが明らかであろう。より具体的には、化学的および物理的の両方で関連する特定の作用物質を本明細書に記載の作用物質の代わりに用いてもよいが、同じまたは類似の結果が達成されることが明らかであろう。当業者には明白なすべてのそのような類似の代用物および改変は、添付の特許請求の範囲によって定義される、本発明の精神、範囲および概念の範囲内であると考えられる。

【 0 1 4 3 】

20

引用文献

以下の引用文献は、それらが本明細書に示すものを補う例示的な手順または他の詳細を提供する範囲で、参照により本明細書に具体的に組み入れられる。

U.S. 4,764,377

U.S. 5,324,756

U.S. 6,426,331

WO2001/083517

WO2009145856A1

WO 2001083517A1

10

Blease, K. Therapeutics targeting IL-13 for the treatment of pulmonary inflammation and airway remodeling. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2008, 9, 1180-1184.

Chiba, Y.; Todoroki, M.; Nishida, Y.; Tanabe, M.; Misawa, M. A novel STAT6 inhibitor AS1517499 ameliorates antigen-induced bronchial hypercontractility in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009, 41, 516-524.

Corry, D. B. *et al.* Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J. Exp. Med.* **183**, 109-117 (1996).

20

Darcen-Nicolaisen, Y.; Meinicke, H.; Fels, G.; Hegend, O.; Haberland, A.; Kuhl, A.; Loddenkemper, C.; Witzernath, M.; Kube, S.; Henke, W.; Hamelmann, E. Small interfering RNA against transcription factor STAT6 inhibits allergic airway inflammation and hyperreactivity in mice. *J. Immunol.* 2009, 182, 7501-7508.

Kasaian, M. T.; Miller, D. K. IL-13 as a therapeutic target for respiratory disease. *Biochem. Pharmacol.* 2008, 76, 147-155.

30

Kheradmand, F. *et al.* A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease. *J. Immunol.* **169**, 5904-5911 (2002).

Kuperman, D. A.; Schleimer, R. P. Interleukin-4, interleukin-13, signal transducer and activator of transcription factor 6, and allergic asthma. *Curr. Mol. Med.* 2008, 8, 384-392.

Lee, S. H. *et al.* Differential requirement for CD18 in T-helper effector homing. *Nat. Med.* 9, 1281-1286 (2003).

Mandal, P. K.; Liao, W. S.; McMurray, J. S. Synthesis of phosphatase-stable, cell-permeable peptidomimetic prodrugs that target the SH2 domain of Stat3. *Org. Lett.* 2009, 11, 3394-3397.

10

Mandal, P. K.; Gao, F.; Lu, Z.; Ren, Z.; Ramesh, R.; Birtwistle, J. S.; Kaluarachchi, K. K.; Chen, X.; Bast, R. C.; Liao, W. S.; McMurray, J. S. Potent and Selective Phosphopeptide Mimetic Prodrugs Targeted to the Src Homology 2 (SH2) Domain of Signal Transducer and Activator of Transcription 3. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 5449-5463.

20

McCusker, C. T.; Wang, Y.; Shan, J.; Kinyanjui, M. W.; Villeneuve, A.; Michael, H.; Fixman, E. D. Inhibition of Experimental Allergic Airways Disease by Local Application of a Cell-Penetrating Dominant-Negative STAT-6 Peptide. *J. Immunol.* 2007, 179, 2556-2564.

Mullings, R. E.; Wilson, S. J.; Puddicombe, S. M.; Lordan, J. L.; Bucchieri, F.; Djukanovic, R.; Howarth, P. H.; Harper, S.; Holgate, S. T.; Davies, D. E. Signal transducer and activator of transcription 6 (STAT-6) expression and function in asthmatic bronchial epithelium. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 108, 832-838.

30

Nagashima, S.; Yokota, M.; Nakai, E.; Kuromitsu, S.; Ohga, K.; Takeuchi, M.; Tsukamoto, S.; Ohta, M. Synthesis and evaluation of 2-{{2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl}amino}pyrimidine-5-carboxamide derivatives as novel STAT6 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 1044-1055.

40

Nagashima, S.; Nagata, H.; Iwata, M.; Yokota, M.; Moritomo, H.; Orita, M.; Kuromitsu, S.; Koakutsu, A.; Ohga, K.; Takeuchi, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S. Identification of 4-

benzylamino-2-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]pyrimidine-5-carboxamide

derivatives as potent and orally bioavailable STAT6 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 6509-6521.

Nagashima, S.; Hondo, T.; Nagata, H.; Ogiyama, T.; Maeda, J.; Hoshii, H.; Kontani, T.; Kuromitsu, S.; Ohga, K.; Orita, M.; Ohno, K.; Moritomo, A.; Shiozuka, K.; Furutani, M.; Takeuchi, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S. Novel 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives as potent and orally active STAT6 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 6926-6936.

10

Nguyen, L. P. *et al.* Beta2-adrenoceptor signaling is required for the development of an asthma phenotype in a murine model. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 2435-2440 (2009).

Oh, C. K.; Geba, G. P.; Molfino, N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2010, 19, 46-54.

20

Ohga, K.; Kuromitsu, S.; Takezawa, R.; Numazaki, M.; Ishikawa, J.; Nagashima, S.; Shimizu, Y. YM-341619 suppresses the differentiation of spleen T cells into Th2 cells in vitro, eosinophilia, and airway hyperresponsiveness in rat allergic models. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, 590, 409-416.

Polikepahad, S. *et al.* A reversible, non-invasive method for airway resistance measurements and bronchoalveolar lavage fluid sampling in mice. *J. Vis. Exp.* **38** (2010).

30

Popescu, F. D. New asthma drugs acting on gene expression. *J. Cell. Mol. Med.* 2003, 7, 475-486.

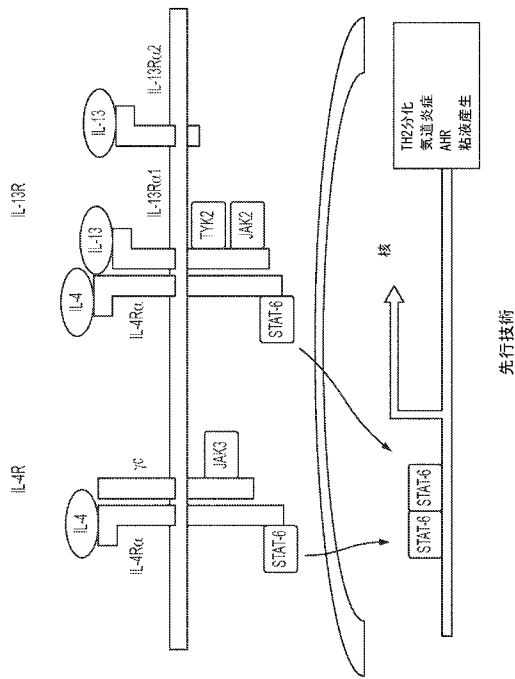
Porter, P. *et al.* Link between allergic asthma and airway mucosal infection suggested by proteinase-secreting household fungi. *Mucosal Immunol.* **2**, 504-517 (2009).

Shaw, J. L. *et al.* IL-33-Responsive Innate Lymphoid Cells Are an Important Source of IL-13 in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Am. J. Respir. & Crit. Care Med.* **188**, 432-439 (2013).

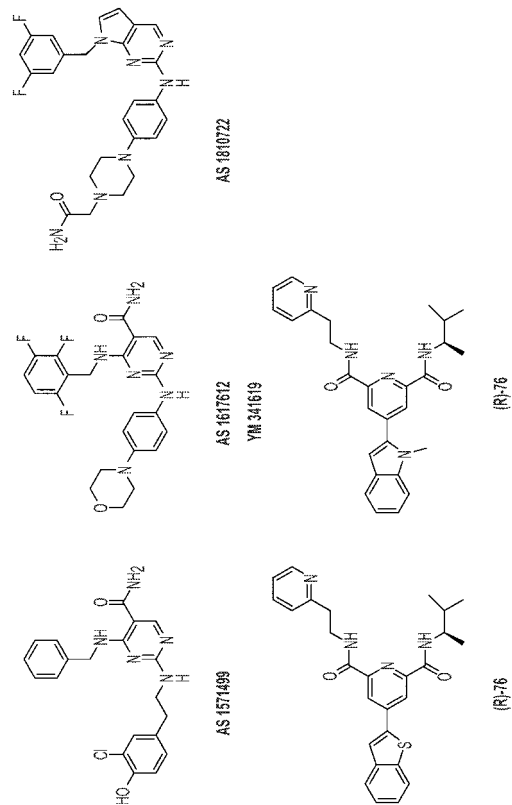
40

- Stolzenberger, S.; Haake, M.; Duschl, A. Specific inhibition of interleukin-4-dependent Stat6 activation by an intracellularly delivered peptide. *Eur. J. Biochem.* 2001, 268, 4809-4814.
- Walker, J. K. *et al.* Beta-arrestin-2 regulates the development of allergic asthma. *J Clin Invest* **112**, 566-574 (2003).
- Walsh, G. M. An update on emerging drugs for asthma. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2012, 17, 37-42. 10
- Wang, L. H.; Yang, X. Y.; Kirken, R. A.; Resau, J. H.; Farrar, W. L. Targeted disruption of stat6 DNA binding activity by an oligonucleotide decoy blocks IL-4-driven T(H)2 cell response. *Blood* 2000, 95, 1249-1257.
- Wang, Y.; Li, Y.; Shan, J.; Fixman, E.; McCusker, C. Effective treatment of experimental ragweed-induced asthma with STAT-6-IP, a topically delivered cell-penetrating peptide. *Clin. Exp. Allergy* 2011, 41, 1622-1630. 20
- Wu, P.; Brasseur, M.; Schindler, U. A high-throughput STAT binding assay using fluorescence polarization. *Anal. Biochem.* 1997, 249, 29-36.
- Zhou, L.; Kawate, T.; Liu, X.; Kim, Y. B.; Zhao, Y.; Feng, G.; Banerji, J.; Nash, H.; Whitehurst, C.; Jindal, S.; Siddiqui, A.; Seed, B.; Wolfe, J. L. STAT6 phosphorylation inhibitors block eotaxin-3 secretion in bronchial epithelial cells. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 750-758. 30
- Novabiochem, *Guide to the Selection of Building Blocks for Peptide Synthesis* (2008)
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007)
- Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, pp 1289-1329, 1990. 40
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2005
-

【図 1】



【図 2】



【図 3】

STOLZENBERGER ET AL. (2001) から

AP/Stat6BP GASSGEEG*YKPFQDLC-CRQKIWFQNRMRMKWKK (SEQ ID NO: 1)

AP/Stat6CP GASSGEEGYKPFQDLC-CRQKIWFQNRMRMKWKK (SEQ ID NO: 2)

GASSGEEGXKPFQDLC-CRQKIWFQNRMRMKWKK (SEQ ID NO: 3)

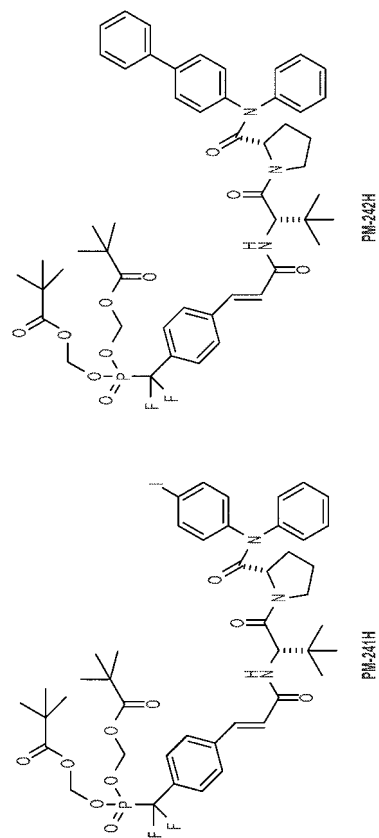
MCCUSKER ET AL. (2007) および WANG ET AL. (2011) から

STAT-6-IP YARAAARQARAGRG*YVSTT (SEQ ID NO: 4)

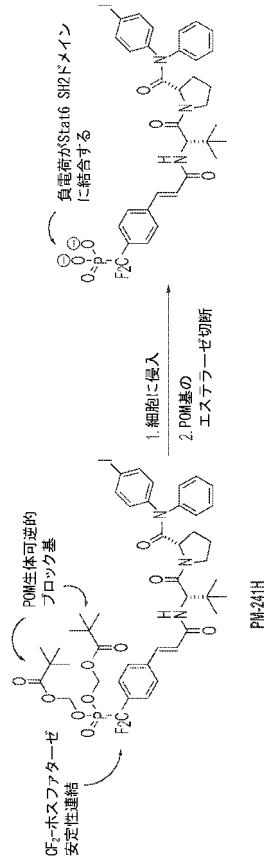
STAT-6-CP YARAAARQARAGRGFVSTT (SEQ ID NO: 5)

*Y = ホスホチロシン, X = ホスホノメチルフェニルアラニン

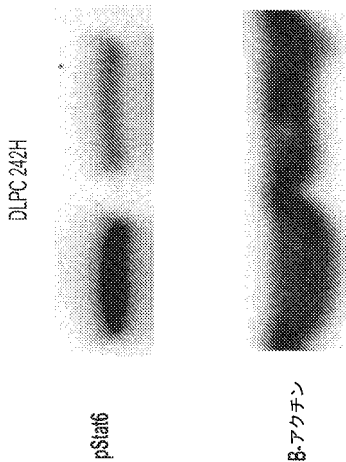
【図 4】



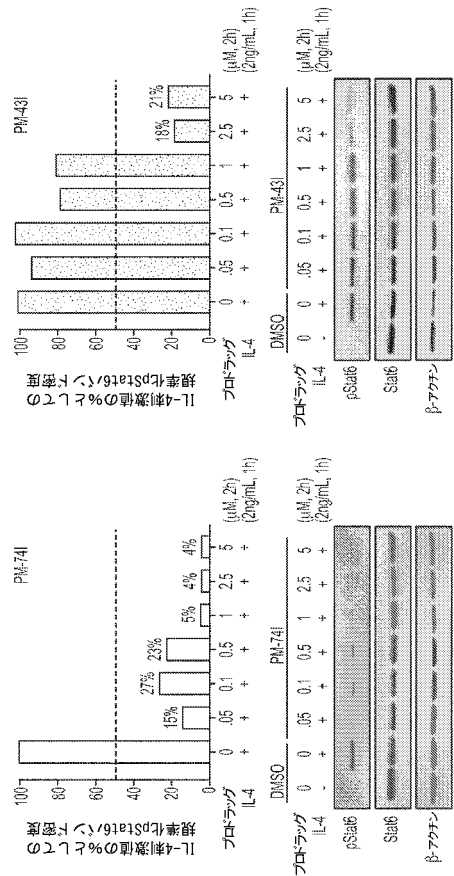
【 図 5 】



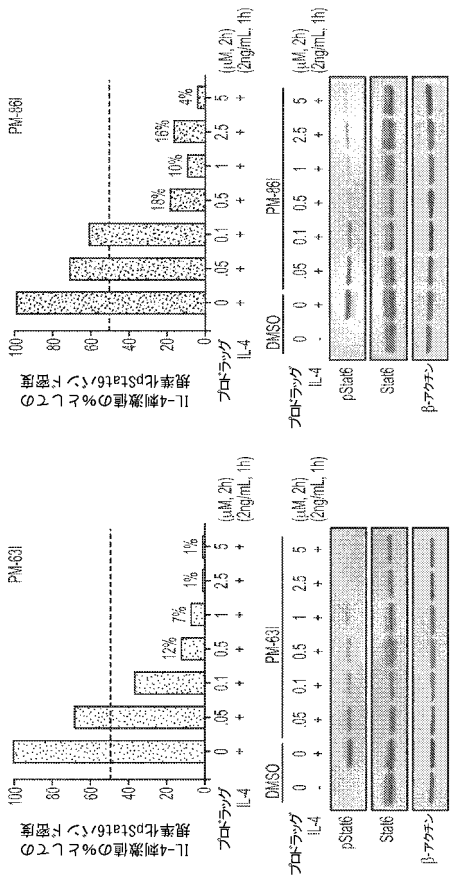
【 図 6 】



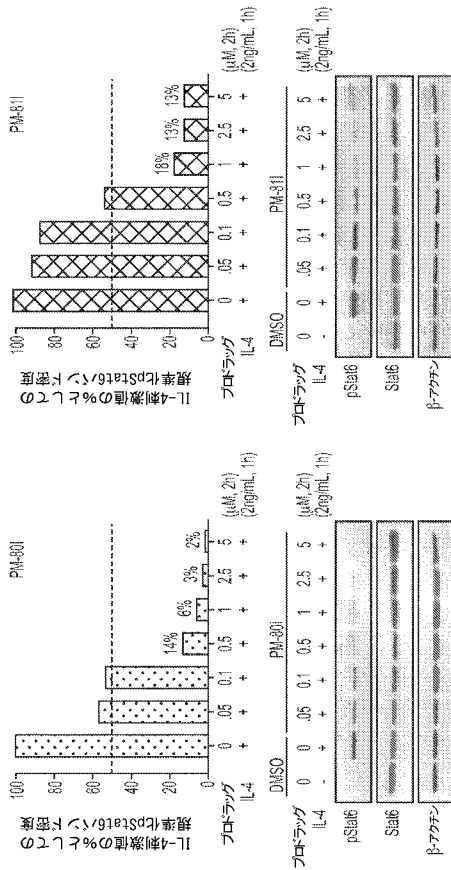
【 図 7 - 1 】



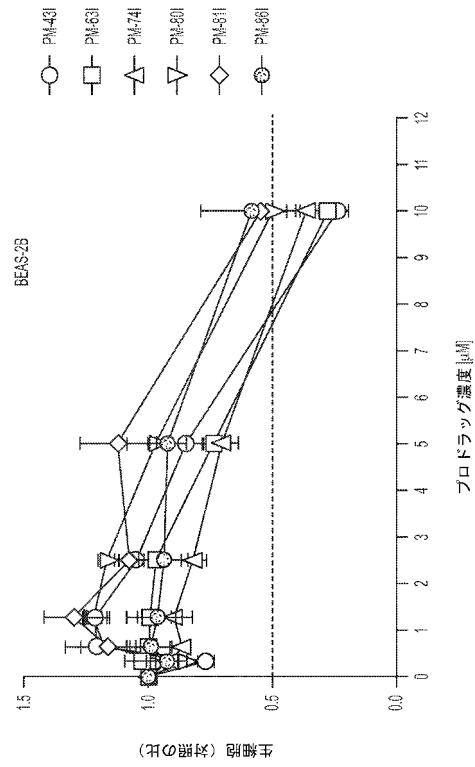
【 図 7 - 2 】



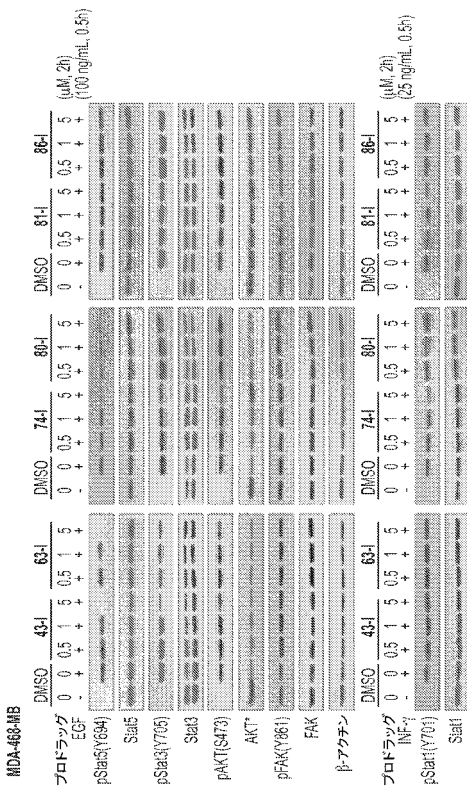
【図 7 - 3】



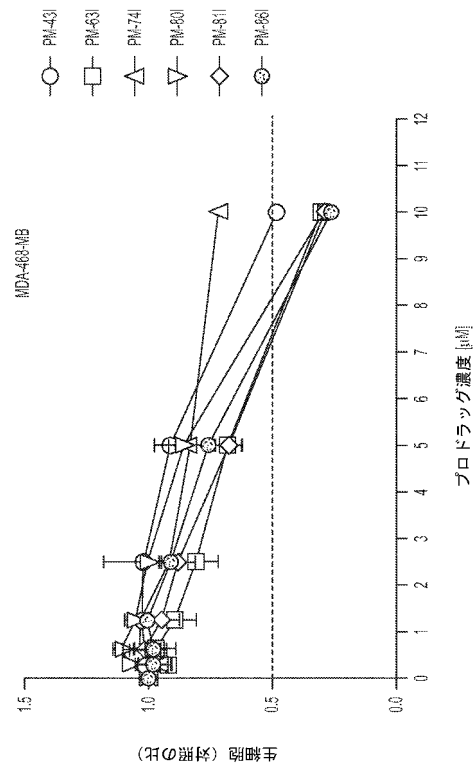
【図 8】



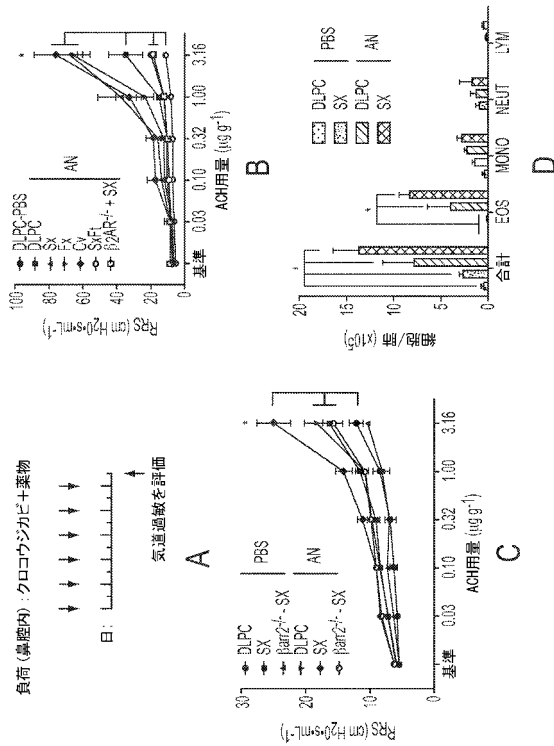
【図 9 A】



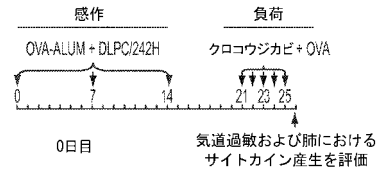
【図 9 B】



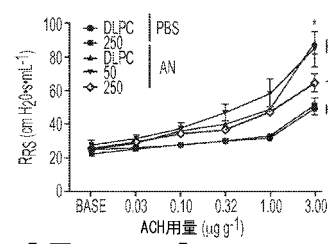
【図 10】



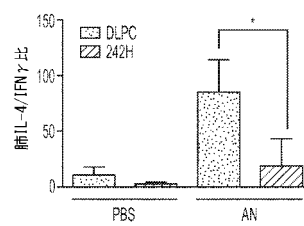
【図 11 A】



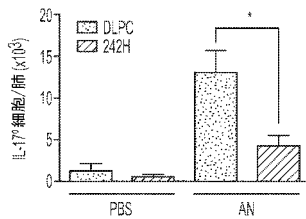
【図 11 B】



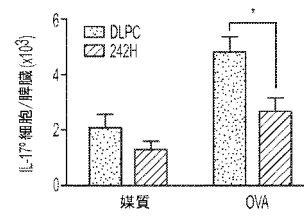
【図 11 C】



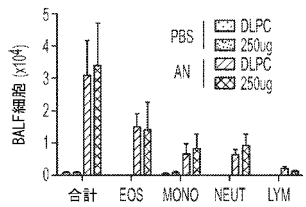
【図 11 D】



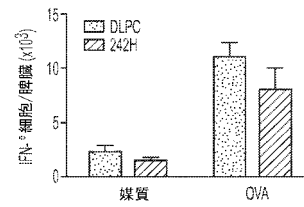
【図 11 G】



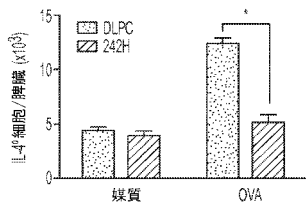
【図 11 E】



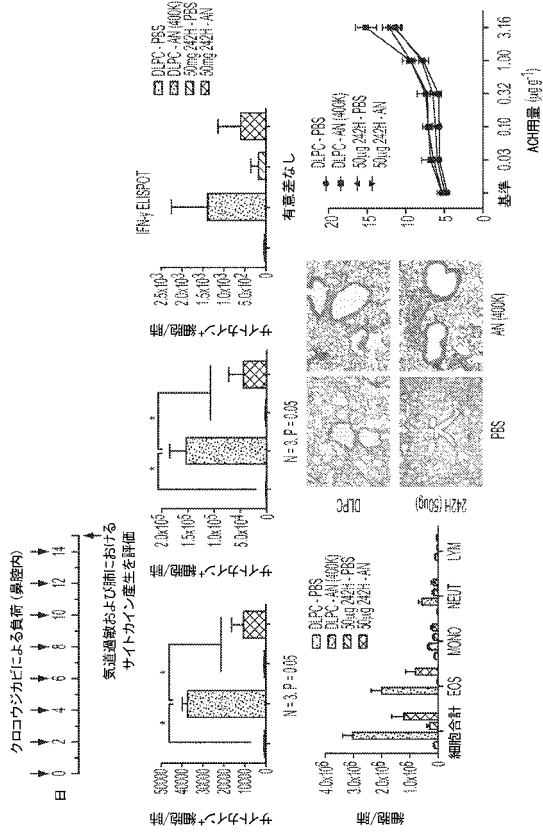
【図 11 H】



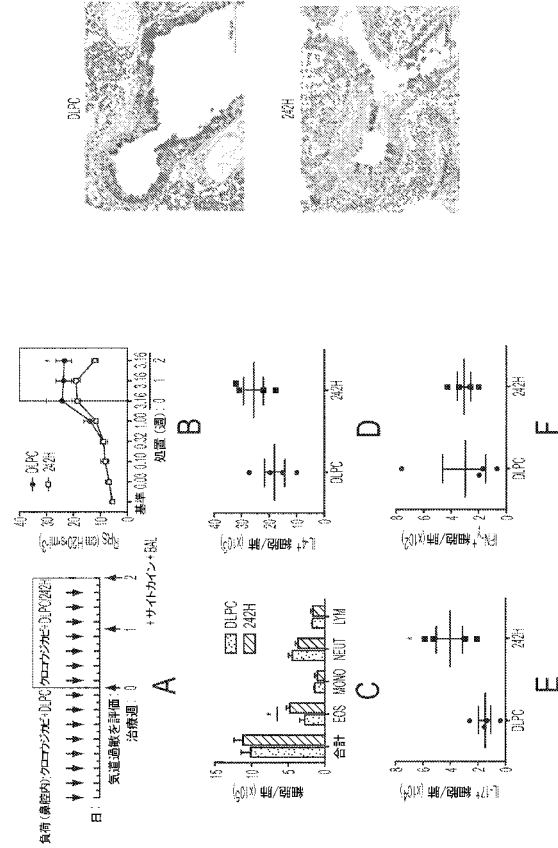
【図 11 F】



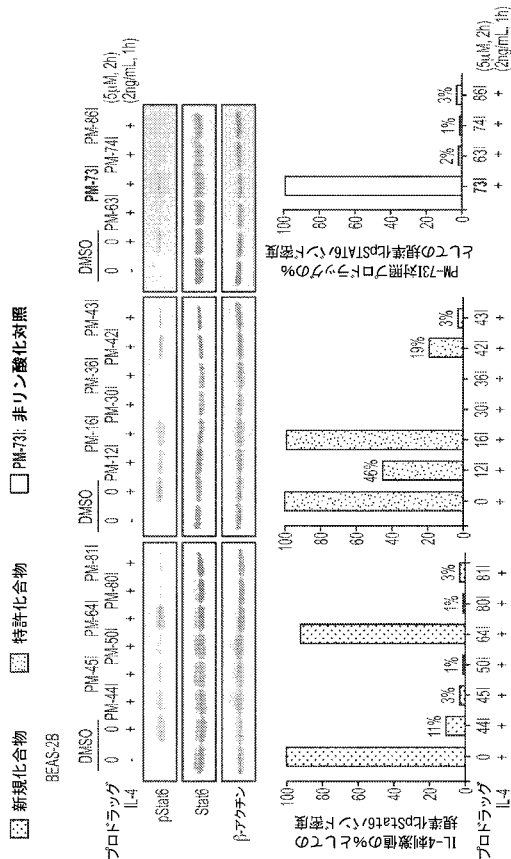
【図 1 2】



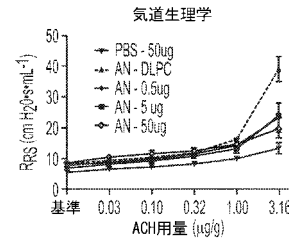
【図 1 3】



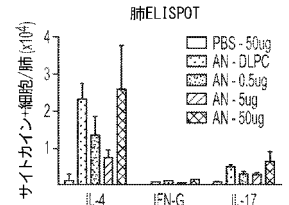
【図 1 4】



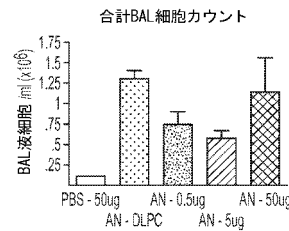
【図 1 5 A】



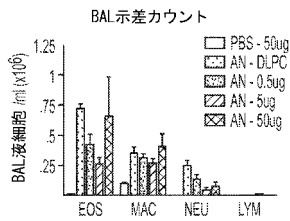
【図 1 5 B】



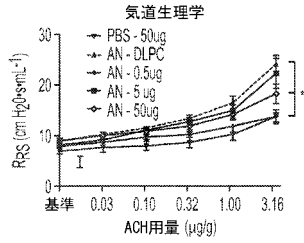
【図 1 5 C】



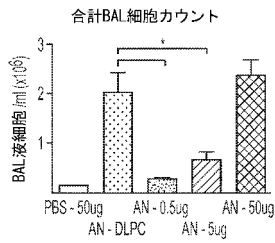
【図 15 D】



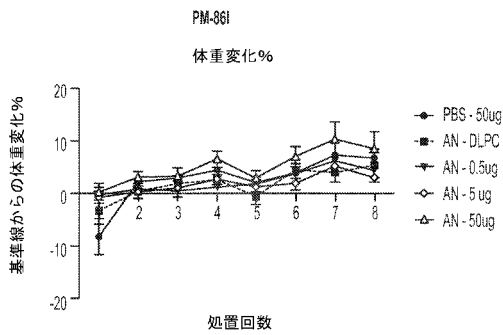
【図 15 E】



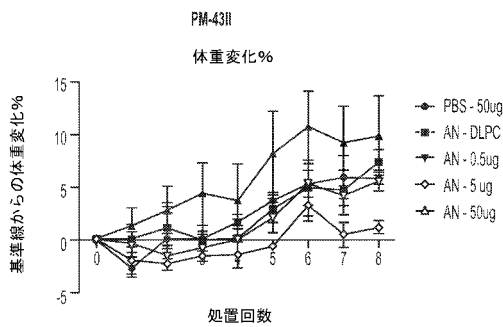
【図 15 F】



【図 16】

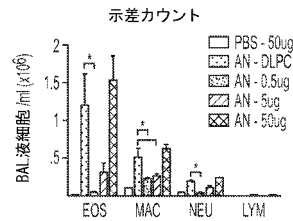


A

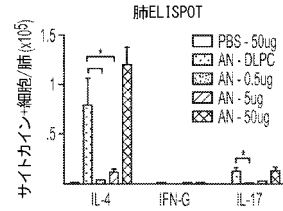


B

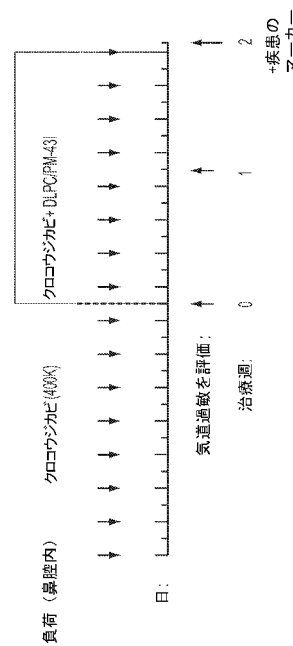
【図 15 G】



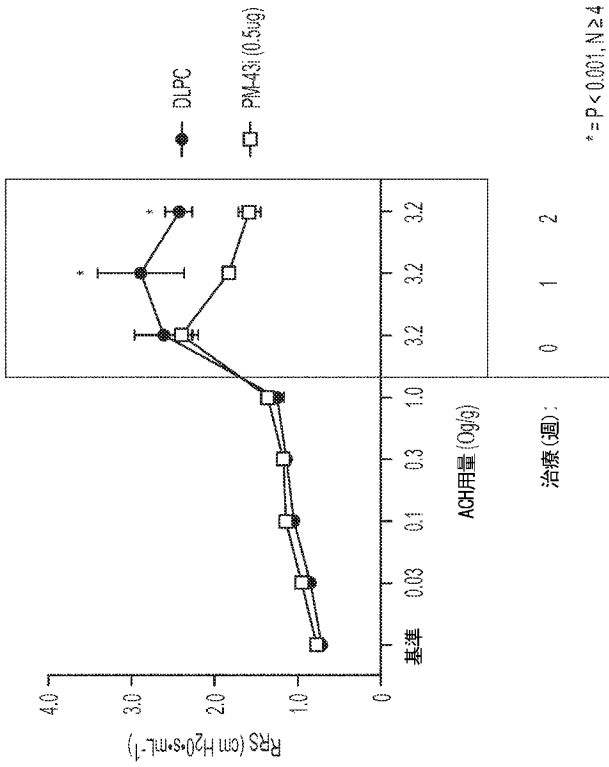
【図 15 H】



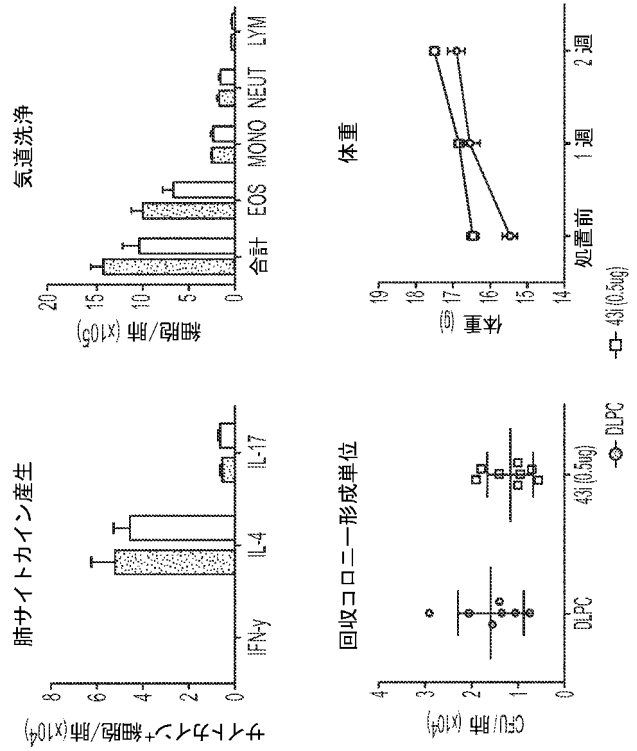
【図 17 A】



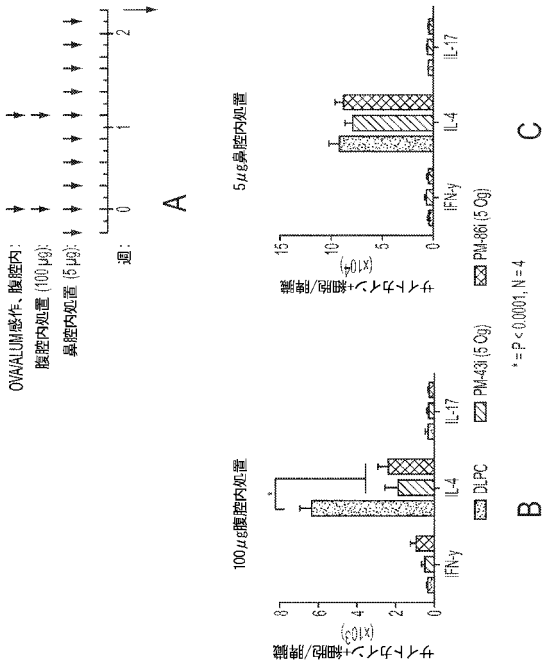
【図 17 B】



【図 17 C】



【図 18】



【配列表】

2016526023000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/037342

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/66 (2014.01) CPC - A61K 38/05 (2014.10) 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) IPC(8) - A61K 31/66, 38/05; C07F 9/12 (2014.01) CPC - A61K 31/66, 38/05; C07F 9/12 (2014.10) (keyword delimited) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/21.91, 75, 143 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, STN, Google Scholar, PubChem Search terms used: phosphate, amide, phosphorophenyl, dipeptide, stat, stat6, inhibitor, signal transduction		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,576,766 B1 (WEIGLE et al) 10 June 2003 (10.06.2003) entire document	1, 2, 53
A	WO 01/83517 A1 (MCKINNEY et al) 08 November 2001 (08.11.2001) entire document	1, 2, 53
A	US 2011/0319362 A1 (WANG et al) 29 December 2011 (29.12.2011) entire document	1, 2, 53
A	PubChem, Compound Summary for: CID 53248592 Create Date: 2011-07-18. [retrieved on 28 August 2014]. Retrieved from the Internet. <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=53248592> entire document	1, 2, 53
A	PubChem, Compound Summary for: CID 9896629 Create Date: 2006-10-25. [retrieved on 27 August 2014]. Retrieved from the Internet. <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9896629> entire document	1, 2, 53
A	US 6,426,331-B1 (MCKINNEY et al) 30 July 2002 (30.07.2002) entire document	1, 2, 53
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 November 2014		Date of mailing of the international search report 02 DEC 2014
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: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/037342

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 11-25, 30-52, 54-76, 85-88, 90-105
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

Claims 1, 2, and 53 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to a compound of formula (I), wherein: the bond between carbons 1 and 2 is a single bond; R1 is phosphate; R2 is hydrogen; R3, R5, R6, and R7 are each independently hydrogen; R4 is hydrogen; R8 is hydrogen; and R9 is hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

See Extra Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 53

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/037342

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: Claims 1-10, 26-29, 53, 77-84, and 89 are drawn to compounds of formula (I) and formula (II), or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of formula (I), wherein: the bond between carbons 1 and 2 is a single bond; R1 is phosphate; R2 is hydrogen; R3, R5, R6, and R7 are each independently hydrogen; R4 is hydrogen; R8 is hydrogen; and R9 is hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. It is believed that claims 1, 2, and 53 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a compound of formula (I), wherein: the bond between carbons 1 and 2 is a double bond; R1 is phosphate; R2 is hydrogen; R3, R5, R6, and R7 are each independently hydrogen; R4 is hydrogen; R8 is hydrogen; and R9 is hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

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

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element between formula (I) and formula (II), requiring the selection of alternatives for the compound variables R1-R9 and R21-R24 respectively.

The Groups I+ share the technical features of compounds of formula (I); a core structure of formula (II), and a compound as provided in claim 79 of the instant case, or pharmaceutically acceptable salts thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, "Compound Summary for: CID 53248592" to PubChem teaches a compound of formula (I), wherein: the bond between carbons 1 and 2 is a double bond; R1 is -OP(O)(OR10)(OR10'), wherein R10 and R10' are each independently hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is unsubstituted alkyl; R5, R6, and R7 are each independently hydrogen or substituted alkyl; R4 is hydrogen; R8 is taken together with R9 as provided below; R18 is C(O)NR19R20, wherein: R19 and R20 are each independently hydrogen, or substituted alkyl (see structure shown...IUPAC Name: [4-[(E)-4-[[[(2S)-1-[(2S)-2-[2-(carbamoylamino)ethylcarbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-4-methyl-1-oxopentan-2-yl]amino]-4-oxobut-2-en-2-yl]phenyl] dihydrogen phosphate...).

Additionally, "Compound Summary for: CID 9896629" to PubChem teaches a compound comprising the core structure of formula (II), wherein R21 is -OP(O)(OR10)(OR10'), wherein R10 and R10' are each independently hydrogen; R22 is hydrogen; R23 is substituted alkyl; and R24 is substituted aryl; provided that when R22 is hydrogen then R23 and R24 are not phenyl or iodophenyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof (see structure shown...IUPAC Name: [4-[(E)-3-[[[(2S)-1-[(2S,4S)-4-acetamido-2-[benzyl-(4-carbamoylphenyl)carbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl]amino]-3-oxoprop-1-enyl]phenyl] dihydrogen phosphate...).

Further, US 6,426,331 B1 to McKinney et al. teach a compound as provided in claim 79 of the instant case: PM-287H or PM-300H-A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (see Col. 44 Lns. 1-30, Table 3, see shown structure...when -W is I and -W is H).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
C 0 7 F 9/572 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
C 0 7 F 9/553 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
C 0 7 F 9/6533 (2006.01)	C 0 7 F 9/572	
C 0 7 F 9/62 (2006.01)	C 0 7 F 9/553	
C 0 7 F 9/6558 (2006.01)	C 0 7 F 9/572	Z
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)	C 0 7 F 9/572	A
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	C 0 7 F 9/6533	
	C 0 7 F 9/62	
	C 0 7 F 9/6558	
	C 0 7 F 9/6561	
	C 0 7 K 14/47	

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

(74)代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

- (72)発明者 マクマレイ ジョン エス .
アメリカ合衆国 テキサス州 ヒューストン ティンバーサイド ドライブ 9 1 3 5
- (72)発明者 マンダル ピジャス クマー
アメリカ合衆国 テキサス州 ヒューストン ホーリー ホール 2 2 5 0 ナンバー 2 2 4
- (72)発明者 モルラッキ ピエトロ
アメリカ合衆国 テキサス州 ヒューストン フェニックス ドライブ 7 6 7 5 アパートメン
ト 5 2 4
- (72)発明者 ナイト モーガン
アメリカ合衆国 テキサス州 ヒューストン ワン ベイラー プラザ ルーム ビーシーエムシ
ー - 6 7 2 イー ベイラー カレッジ オブ メディスン内
- (72)発明者 コリー デイビッド ビー .
アメリカ合衆国 テキサス州 ヒューストン ワン ベイラー プラザ ルーム ビーシーエムシ
ー - 6 7 2 イー ベイラー カレッジ オブ メディスン内

F ターム(参考) 4C076 AA93 BB01 BB13 BB21 BB25 BB27 CC04 CC10 CC15 CC32
FF68

4C084 AA02 AA07 AA19 BA01 BA14 BA23 CA59 MA02 MA52 MA56
MA59 MA65 NA05 NA14 NA15 ZA34 ZA59 ZA612 ZB11 ZB13
ZB35 ZC13 ZC41 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 MA01 MA02 MA04 MA52 MA56 MA59
MA65 NA05 NA14 NA15 ZA34 ZA59 ZA61 ZB11 ZB13 ZB35
ZC13 ZC41 ZC75

4H045 AA30 BA18 CA40 EA22

4H050 AA01 AA03 AB20 AB25