

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5802872号
(P5802872)

(45) 発行日 平成27年11月4日 (2015. 11. 4)

(24) 登録日 平成27年9月11日 (2015. 9. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/14 (2006. 01)

C O 7 D 487/14 C S P

C O 7 H 19/23 (2006. 01)

C O 7 H 19/23

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/7056 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 21 (全 157 頁)

(21) 出願番号 特願2011-529012 (P2011-529012)
 (86) (22) 出願日 平成21年9月23日 (2009. 9. 23)
 (65) 公表番号 特表2012-503653 (P2012-503653A)
 (43) 公表日 平成24年2月9日 (2012. 2. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/005273
 (87) 国際公開番号 W02010/039187
 (87) 国際公開日 平成22年4月8日 (2010. 4. 8)
 審査請求日 平成24年9月24日 (2012. 9. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/099, 324
 (32) 優先日 平成20年9月23日 (2008. 9. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 399005046
 ザ ジョンズ ホプキンス ユニヴァーシ
 ティー
 アメリカ合衆国 メリーランド州 212
 18 ボルティモア ノース チャールズ
 ストリート 3400
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

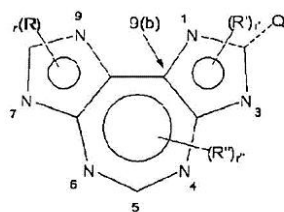
(54) 【発明の名称】 縮合ジイミダゾジアゼピン化合物並びにその使用及び製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその医薬的に許容され得る塩:

【化 1】



(I)

(式中、R、R' 及び R'' は、各々独立して、水素、ヒドロキシル；置換された又は置換されて
 いない：環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、
 環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアル
 キル基、ベンジル基、ヘテロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロアリール基；
 -D-リボシル；-D-リボシル；-L-リボシル；-L-リボシル；2'-デオキシ-D-リボシル；
 2'-デオキシ-L-リボシル；2'-デオキシ-D-リボシル；2'-デオキシ-L-リボシル；及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖
 類であり；

Qが存在する場合は、-----は二重結合であり;Qは、O、NH、又はSであり;
r、r'、及びr"は、各々独立して、1～3の整数である)。

【請求項2】

Rが置換ベンジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R'が置換ベンジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R"が置換フェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R及びR'が各々置換ベンジルである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項6】

Rが、環状アルキル、非環状アルキル; アリール; ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル; 又はヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R'が、環状アルキル、非環状アルキル; アリール; ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル; 又はヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

環状アルキル、非環状アルキル; アリール; ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル; ヘテロアリールが置換されている、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

環状アルキル、非環状アルキル; アリール; ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル; ヘテロアリールが置換されている、請求項7に記載の化合物。

20

【請求項10】

R"が水素であり、Rが置換ベンジルであり、R'が置換ベンジルである、請求項1に記載の化合物。

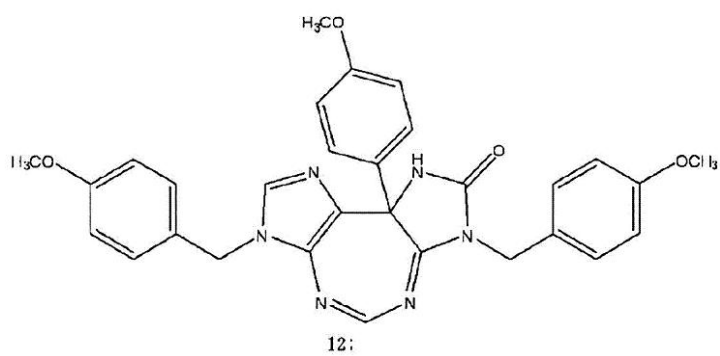
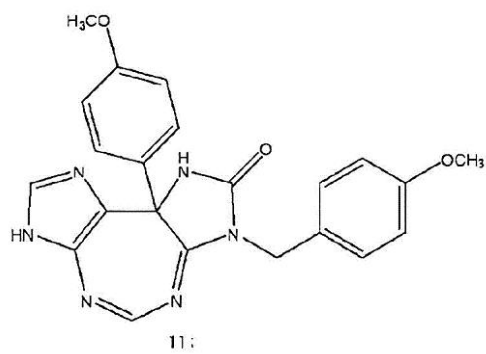
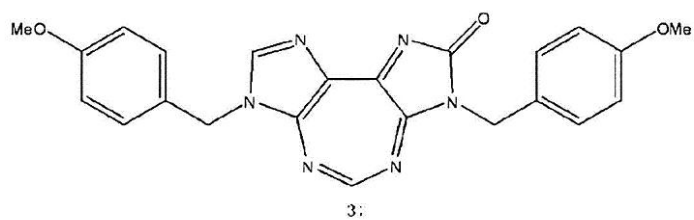
【請求項11】

R"が水素であり、Rがp-メトキシベンジルであり、R'がp-メトキシベンジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

以下の化合物からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

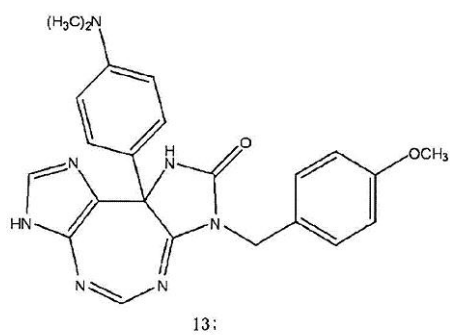
30



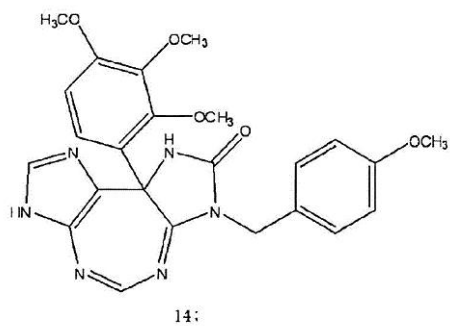
10

20

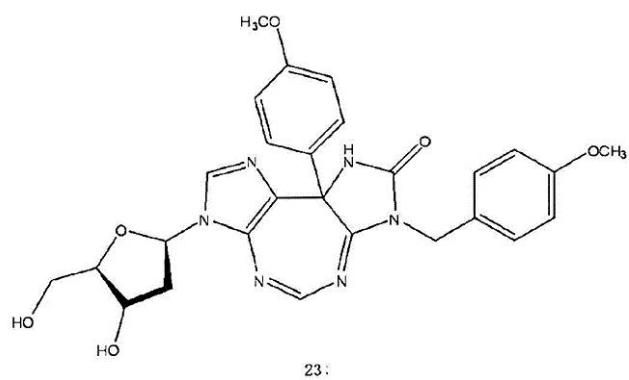
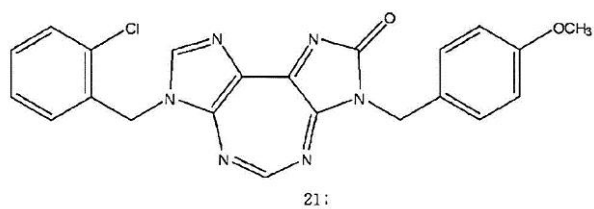
30



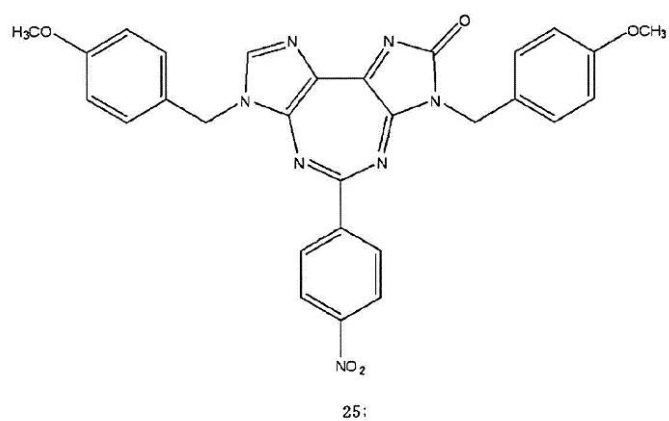
10



20

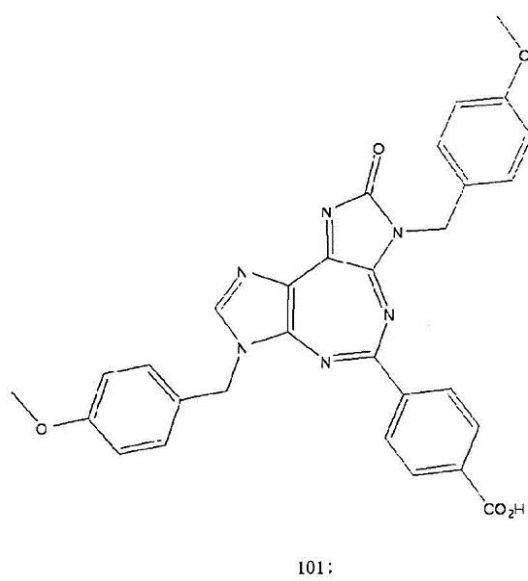
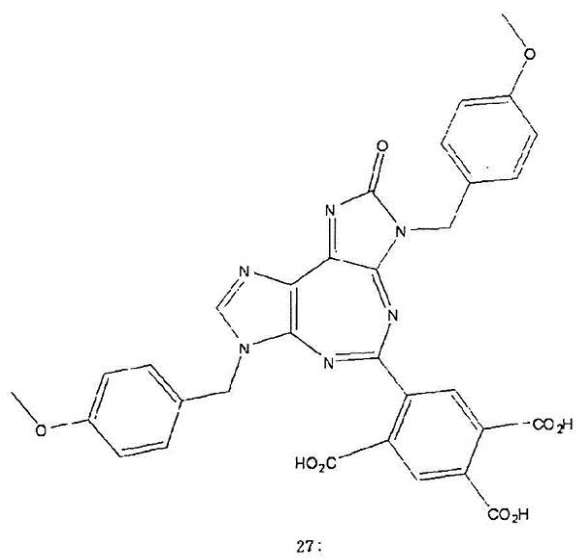


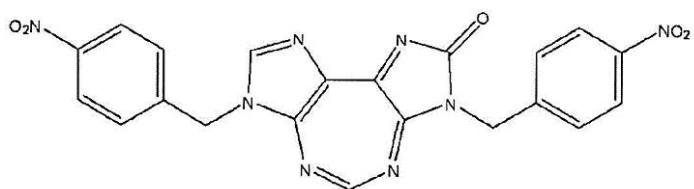
30



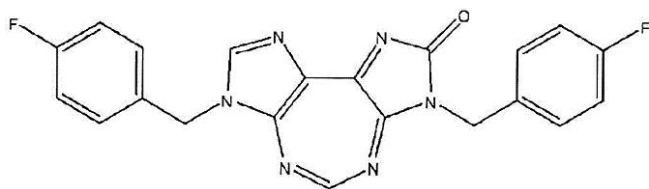
40

50

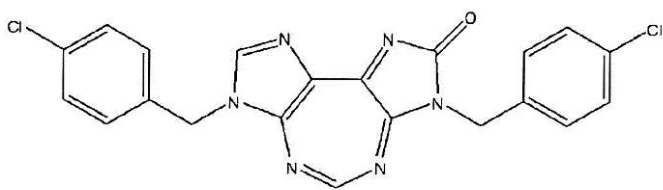




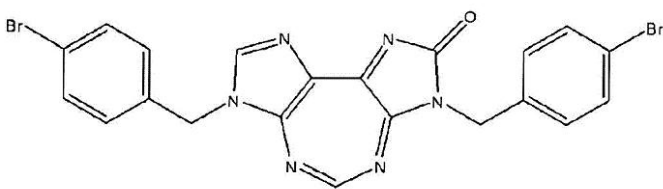
102:



103:



104:

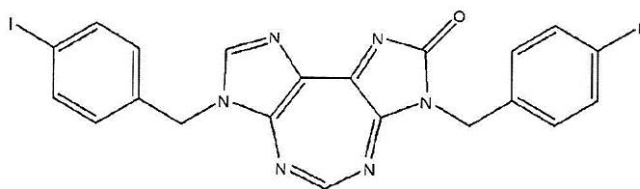


105:

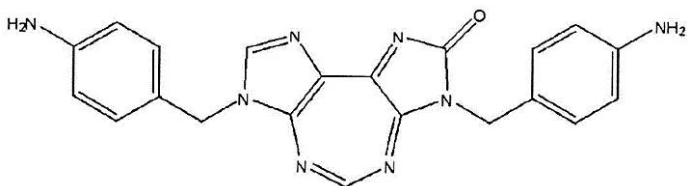
10

20

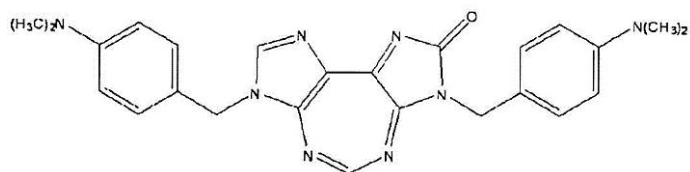
30



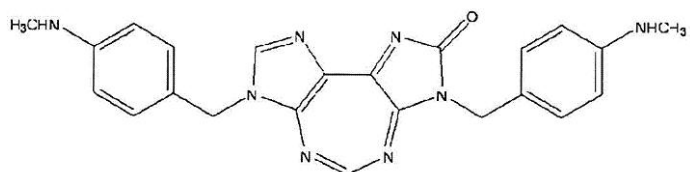
106;



107;



108;

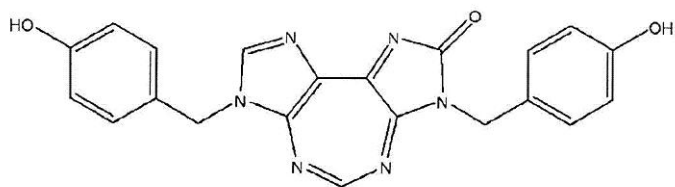


109;

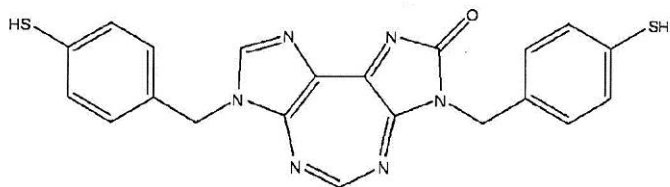
10

20

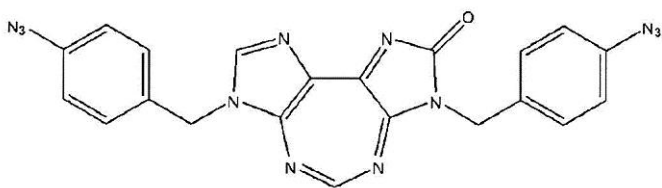
30



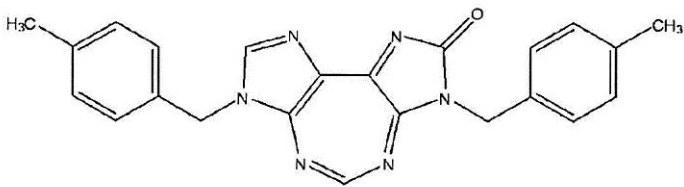
110;



111;



112;

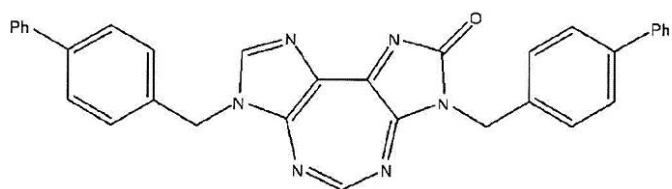


113;

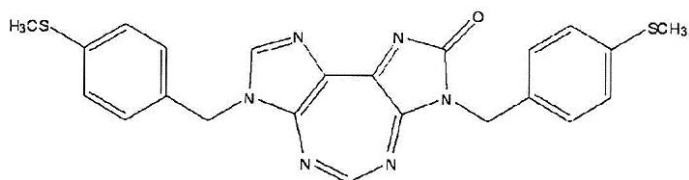
10

20

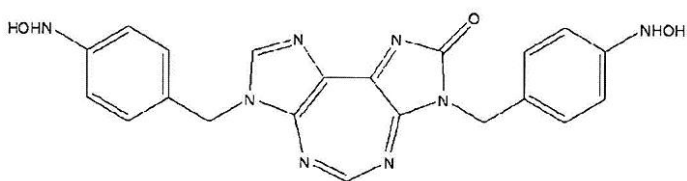
30



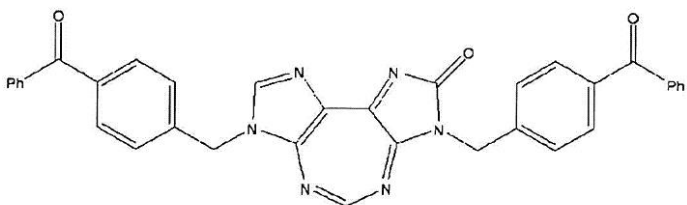
114;



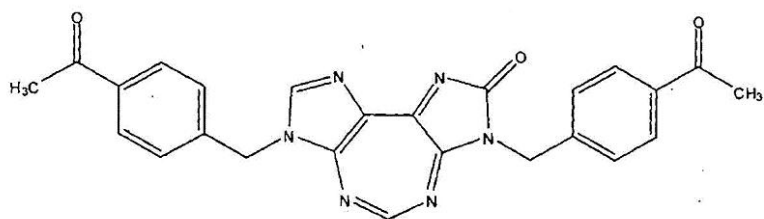
115;



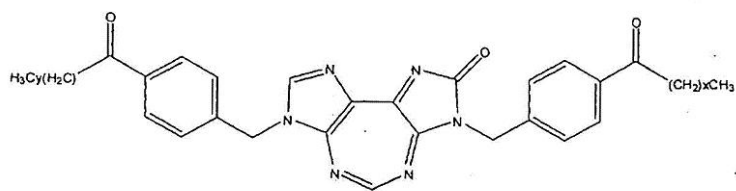
116;



117;



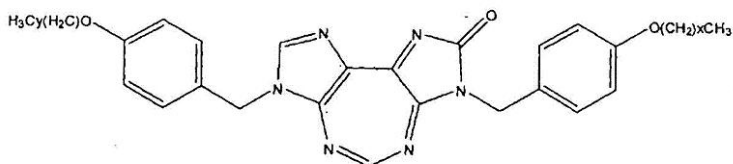
118;



$x = 1 - 17$
 $y = 1 - 17$

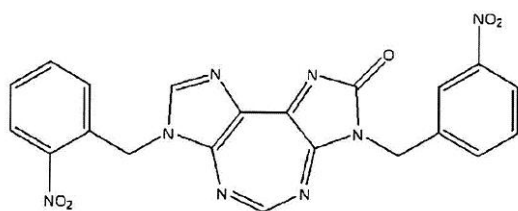
120;

10



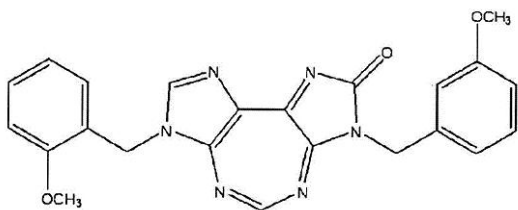
$x = 1 - 10$
 $y = 1 - 10$

121;



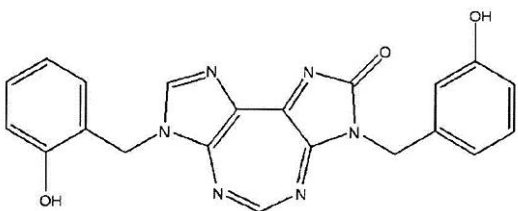
122;

20



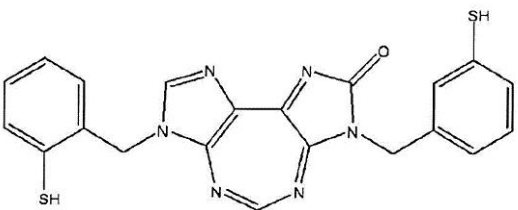
123;

30



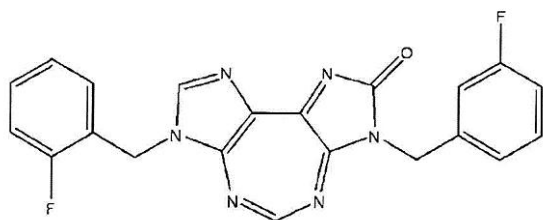
124;

40

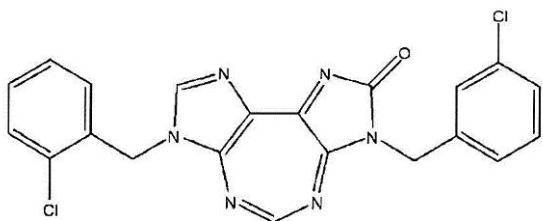


125;

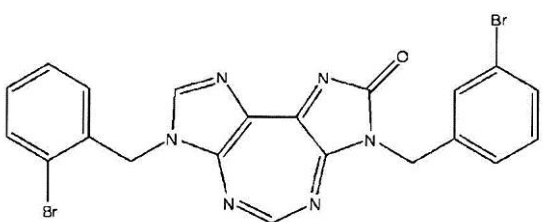
50



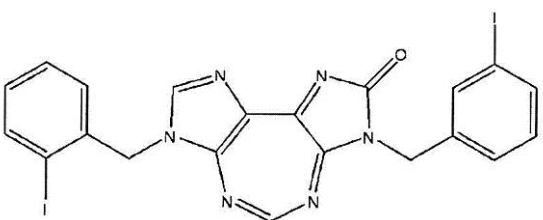
126;



127;



128;

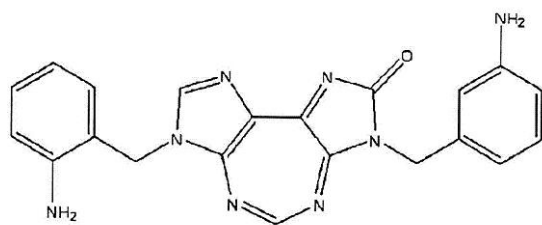


129;

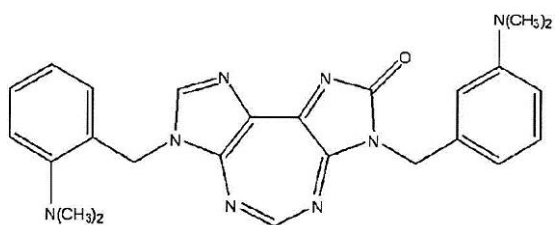
10

20

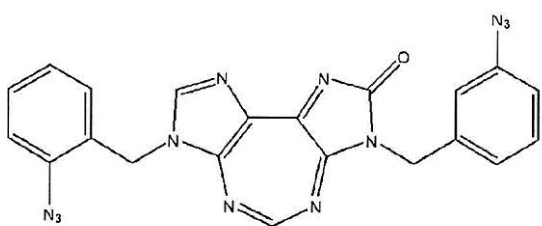
30



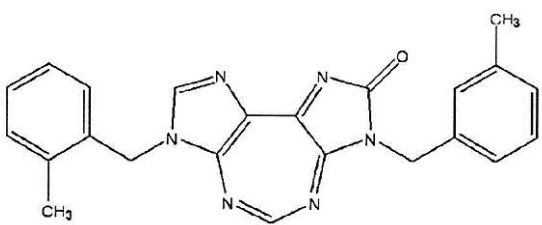
130:



131:



132:

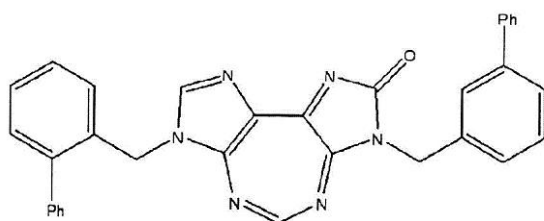


133:

10

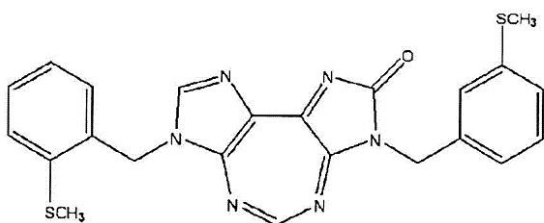
20

30

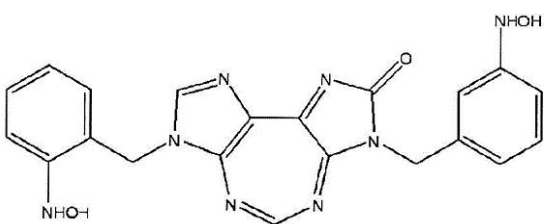


134;

10

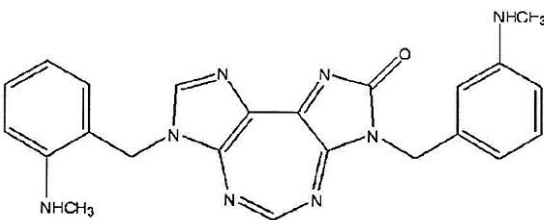


135;



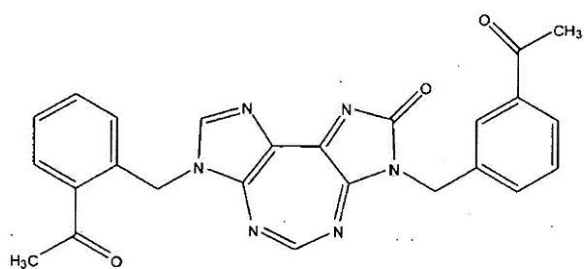
136;

20



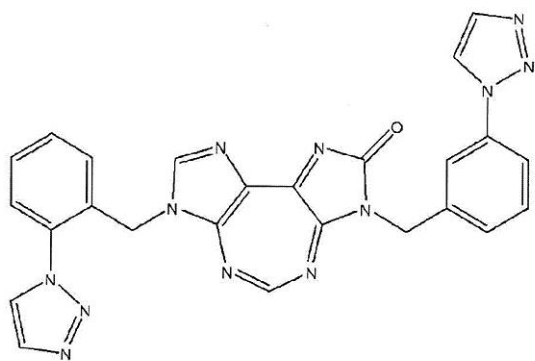
137;

30



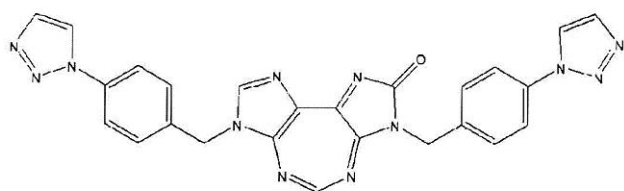
138;

40



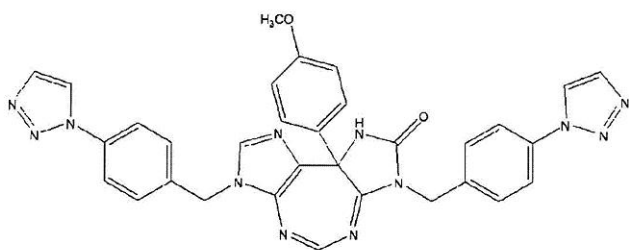
140:

10



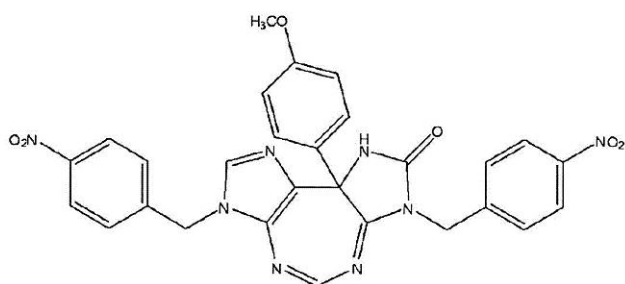
141:

20



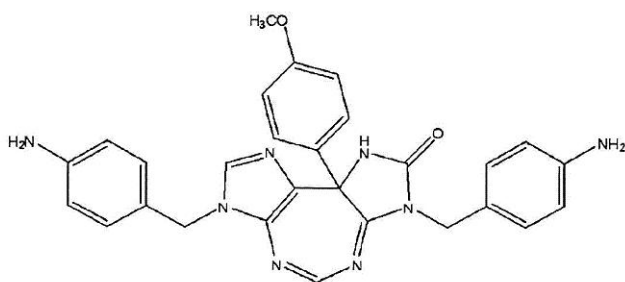
142:

30



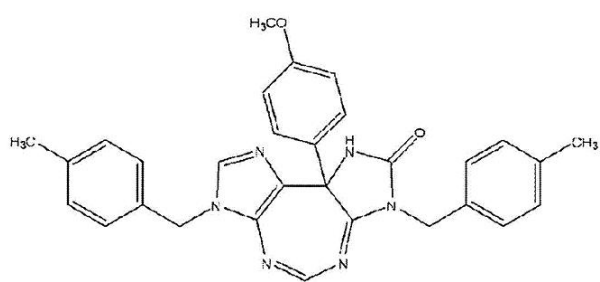
143:

40



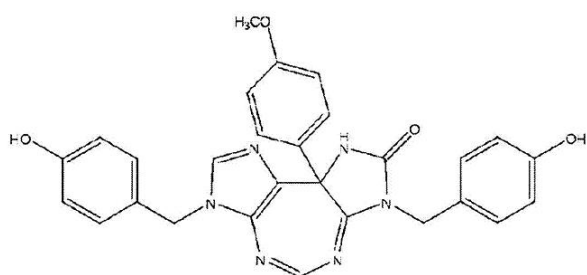
144:

50



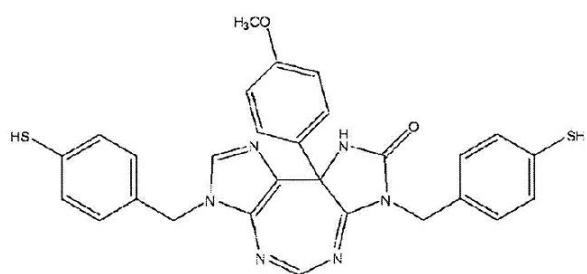
145:

10



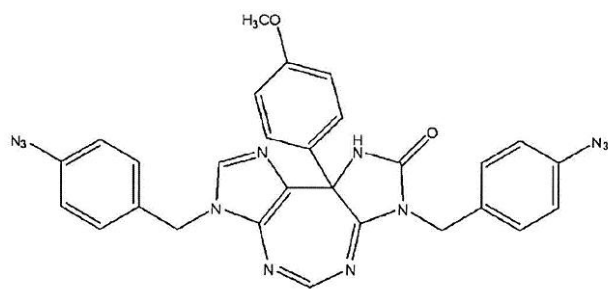
146:

20



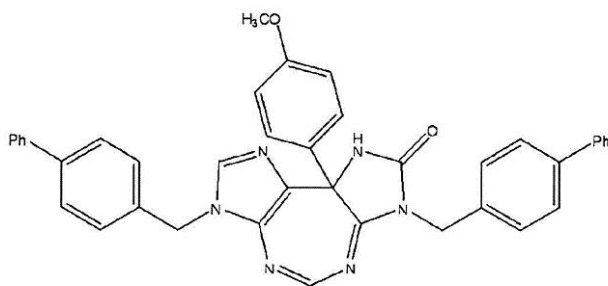
147:

30



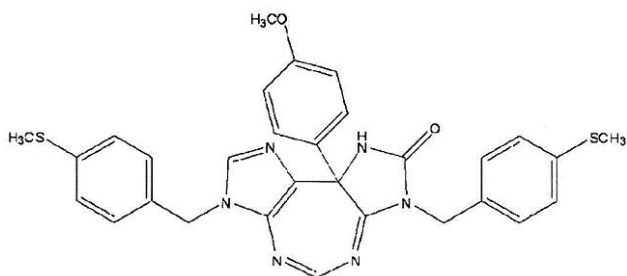
149:

10



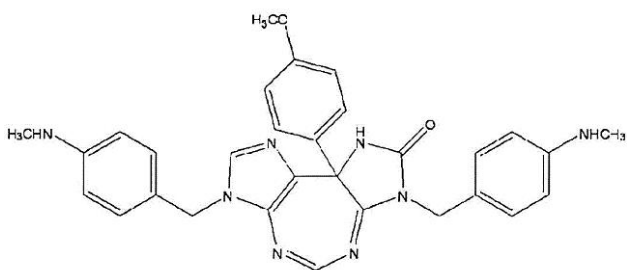
150:

20



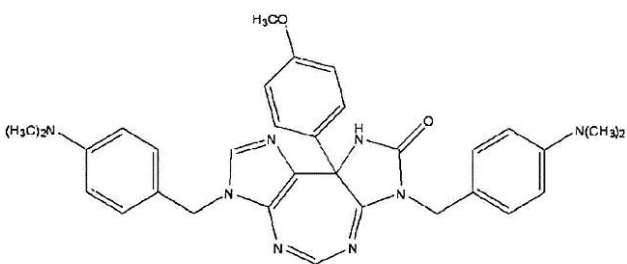
151:

30



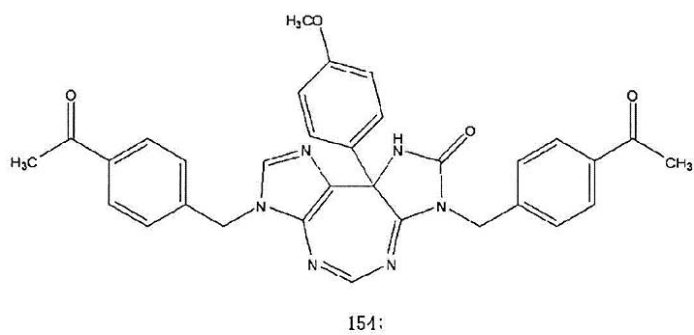
152:

40

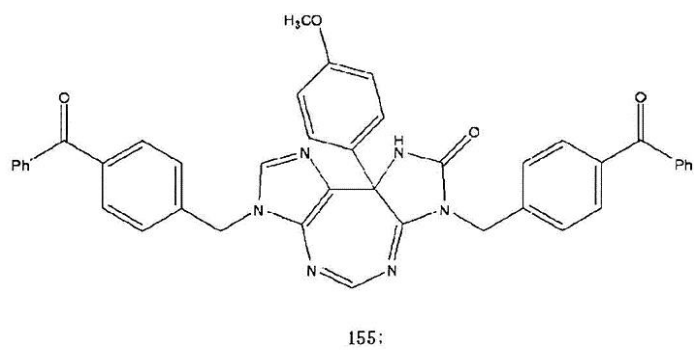


153:

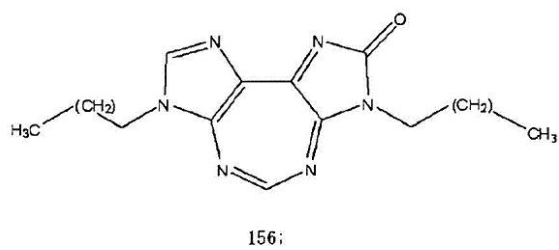
50



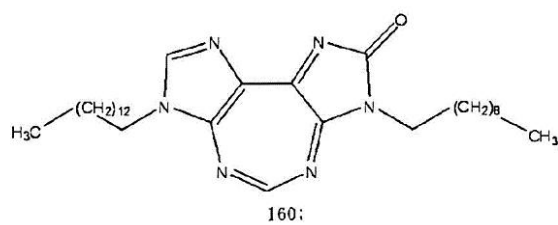
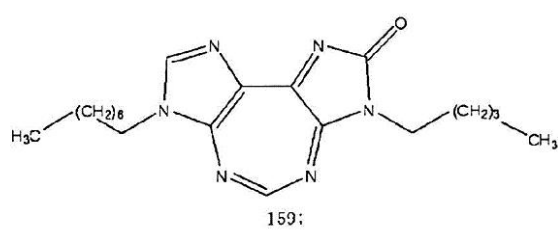
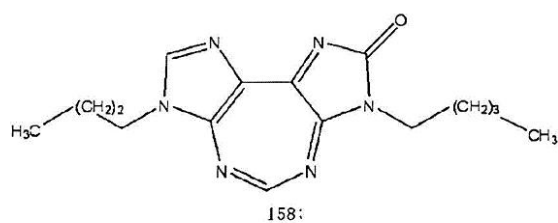
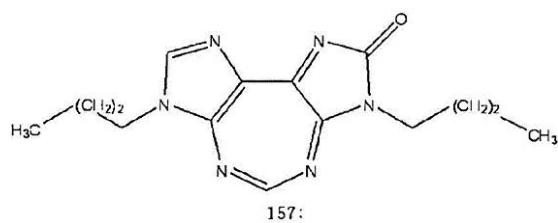
10



20



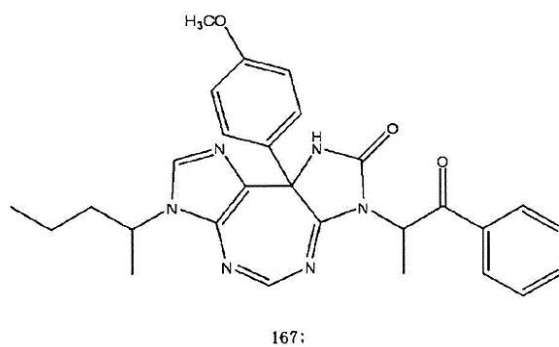
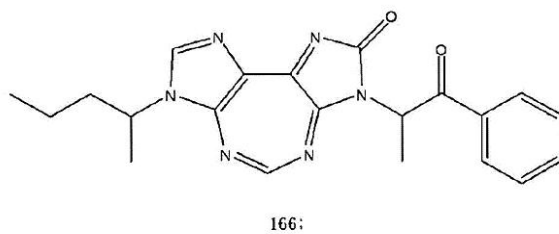
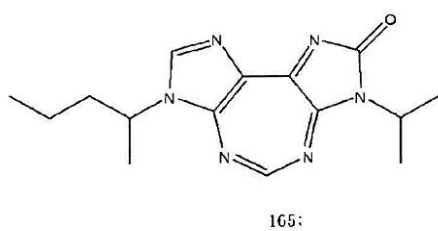
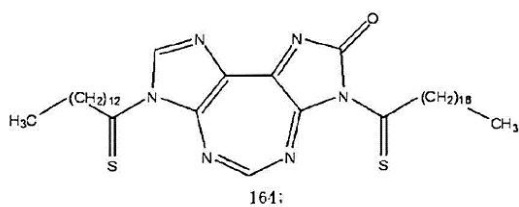
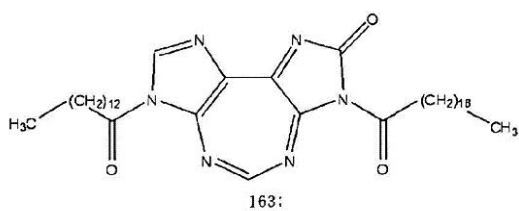
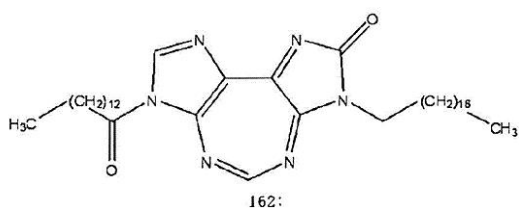
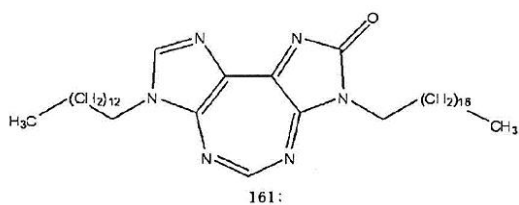
30



10

20

30



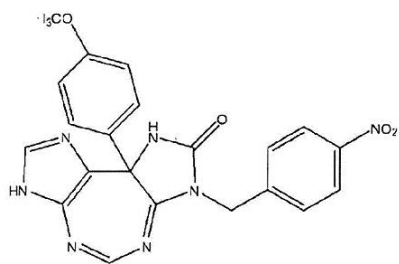
10

20

30

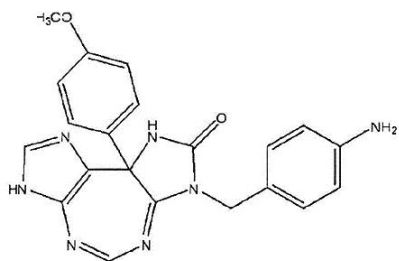
40

50



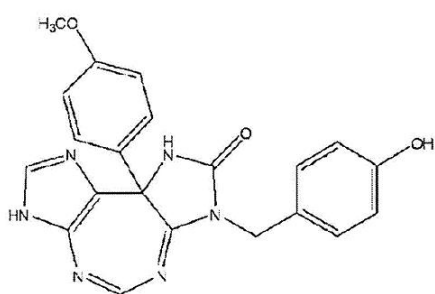
168:

10



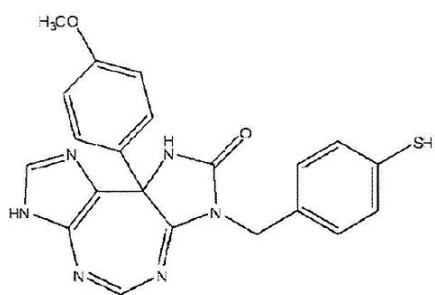
169:

20



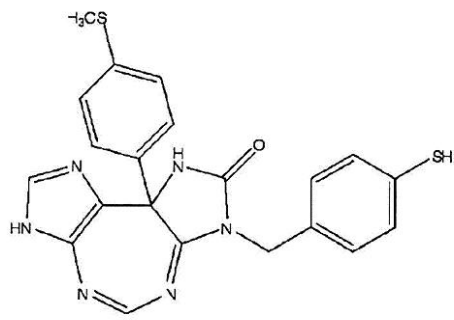
170:

30



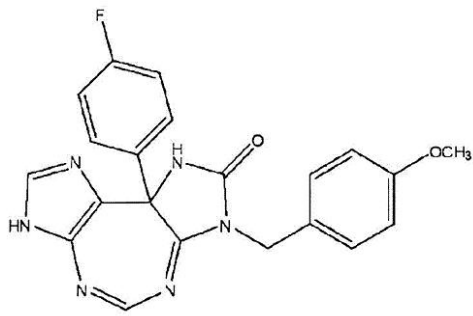
171:

40



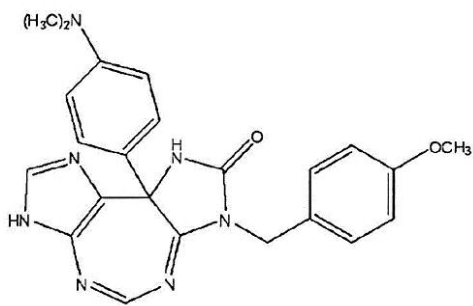
173:

10



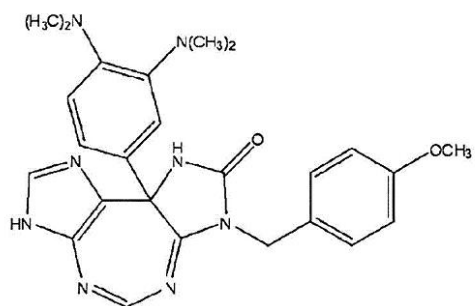
174:

20



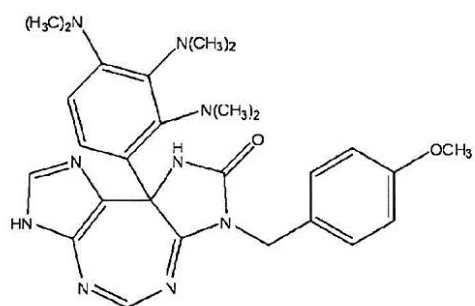
175:

30



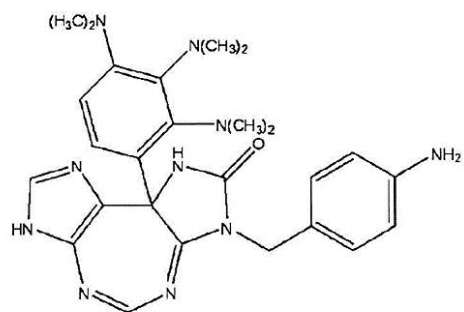
176:

10



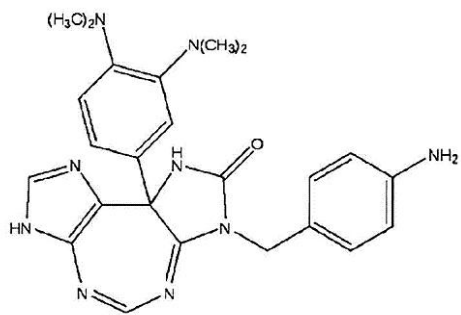
177:

20



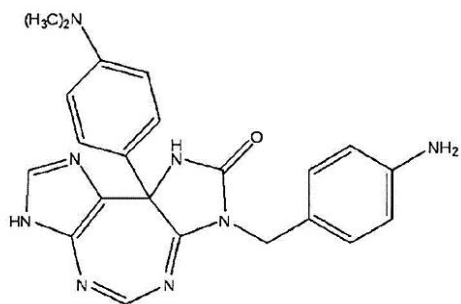
178:

30



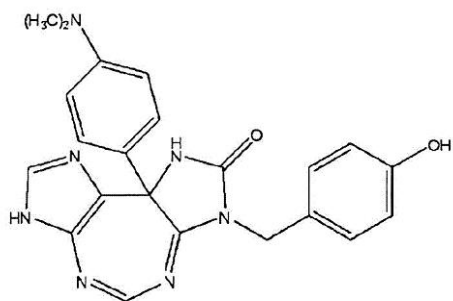
179:

10



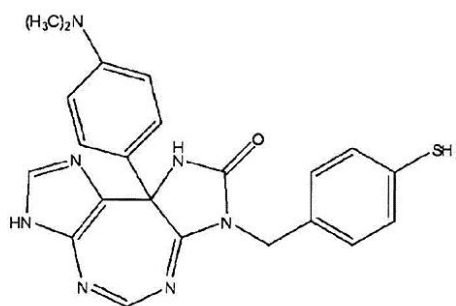
180:

20



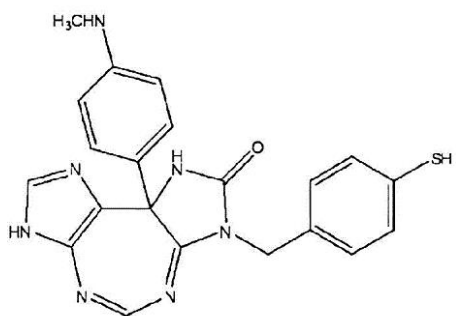
181:

30



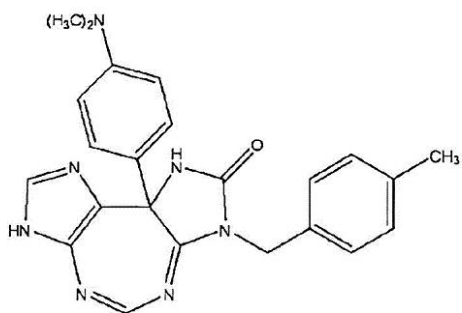
182:

10



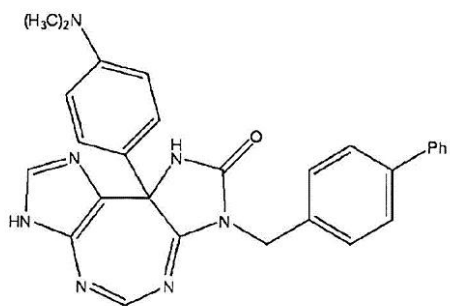
183:

20



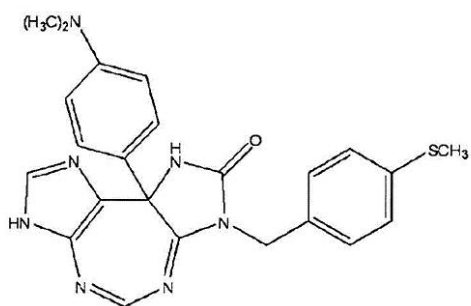
184:

30



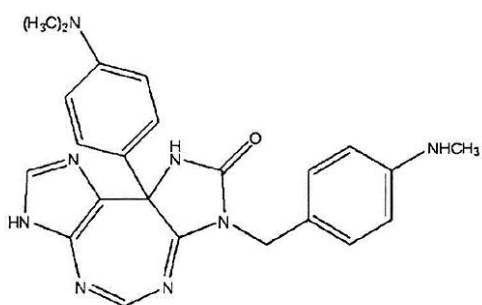
185:

10



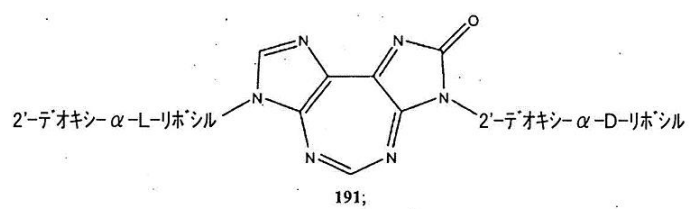
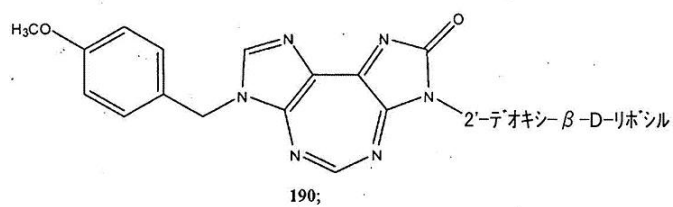
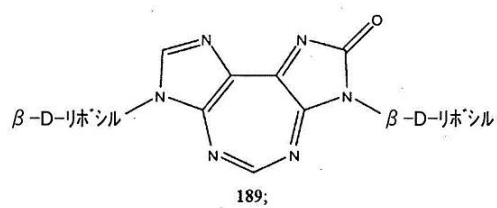
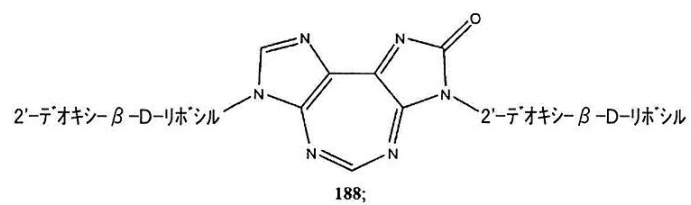
186:

20



187:

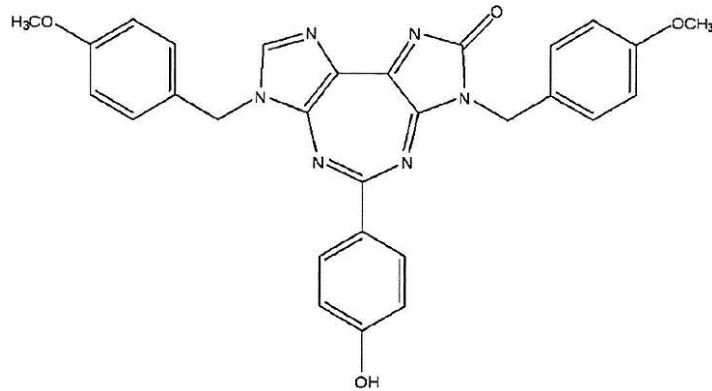
30



10

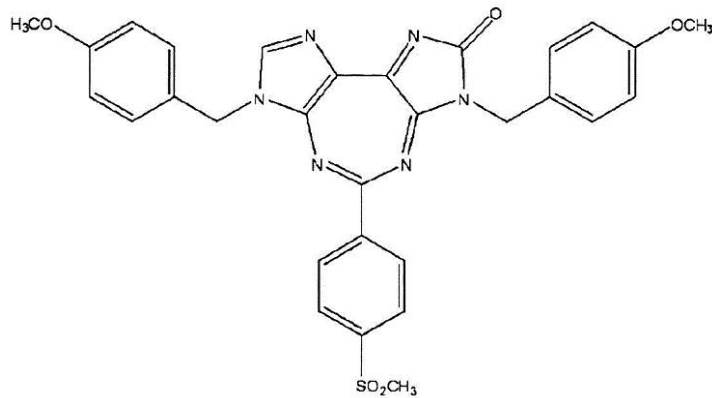
20

30



192: 及び

10



193

20

【請求項 13】

Rが、7位に共有結合されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項 14】

R'が、3位に共有結合されている、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項 15】

R"が置換フェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 16】

置換フェニルがp-メトキシフェニルである、請求項15に記載の化合物。

【請求項 17】

Rが水素であり、R'がp-メトキシベンジルであり、R"がp-メトキシフェニルである、請求項1に記載の化合物。

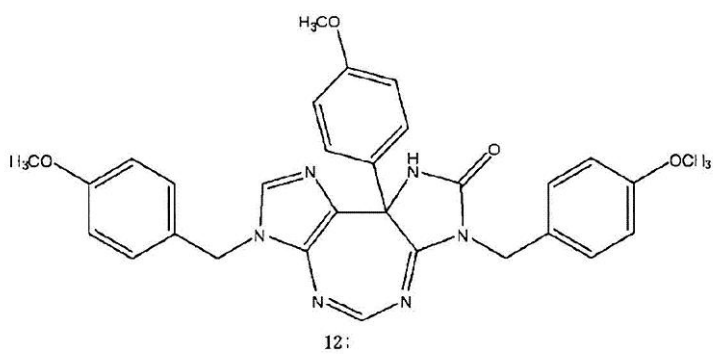
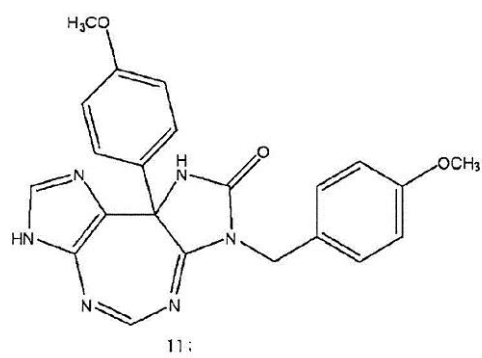
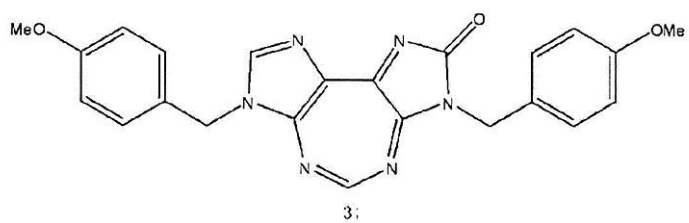
【請求項 18】

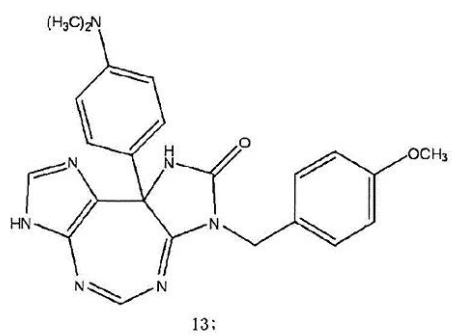
Rが水素であり、R'がp-メトキシベンジルであり、R"がp-メトキシフェニルであり、且つR'が3位で置換され、R"が9(b)位で置換され、Qが酸素である、請求項1に記載の化合物

40

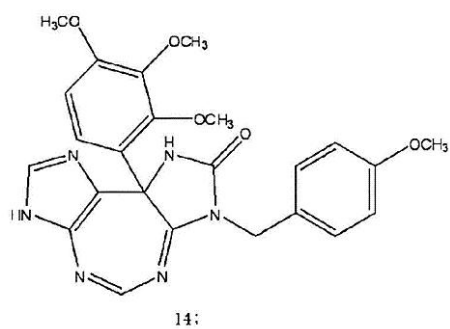
【請求項 19】

癌又は腫瘍成長を阻害するための組成物であって、以下の化合物及び医薬的に許容し得る担体を含むことを特徴とする組成物。

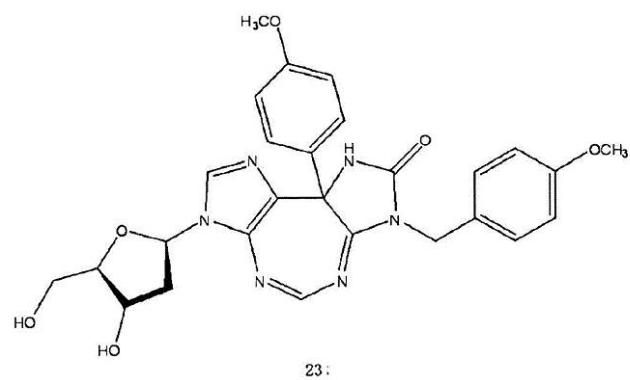
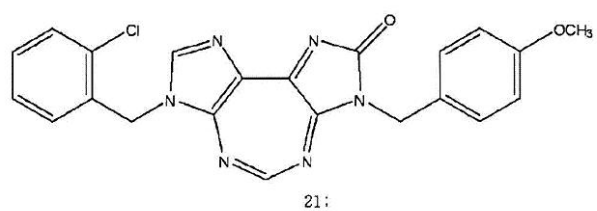




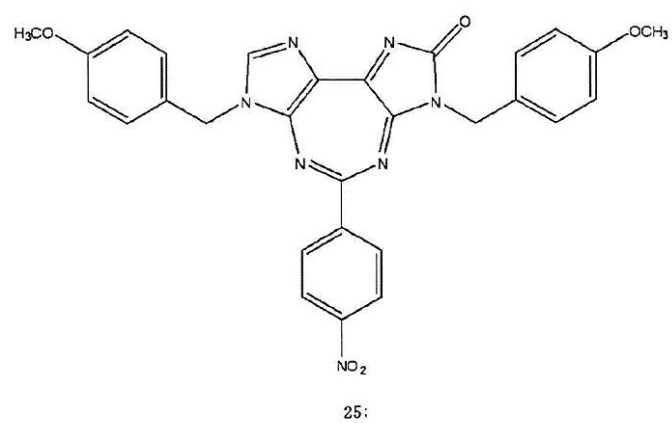
10



20

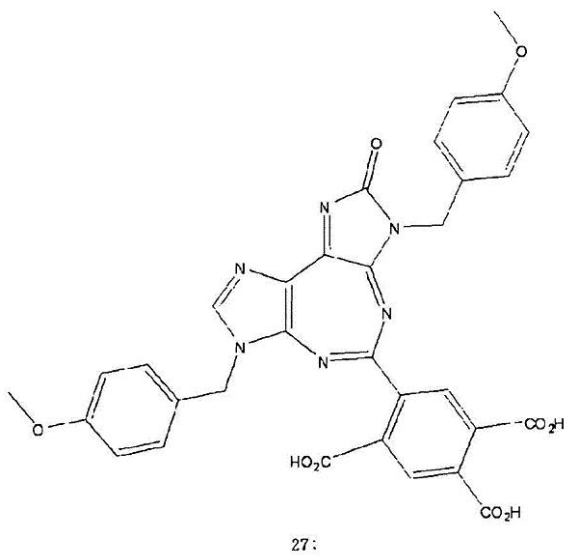


30

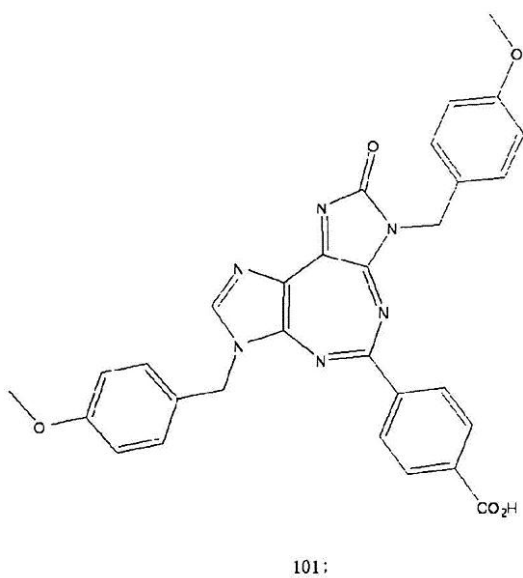


40

50

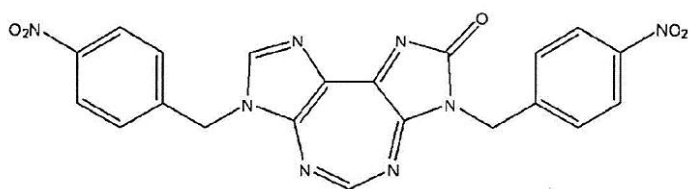


10

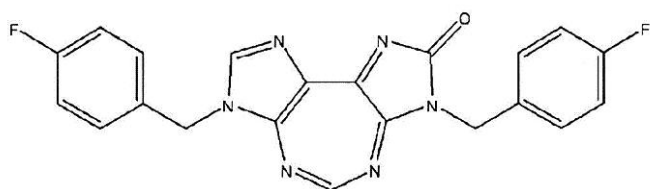


20

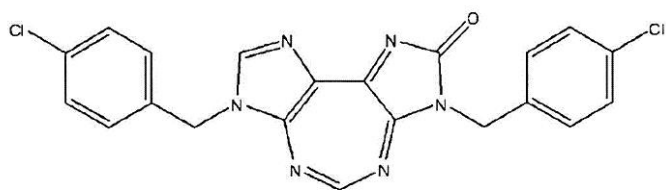
30



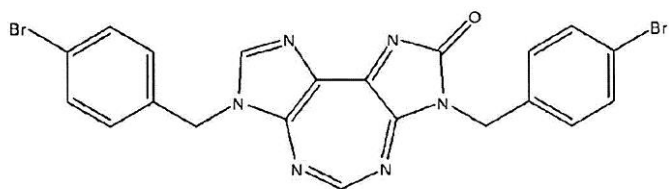
102:



103:



104:

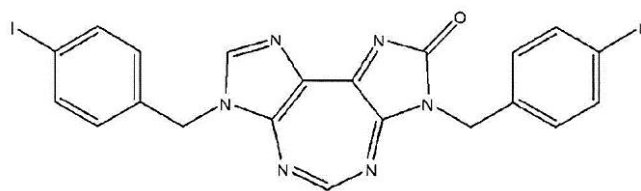


105:

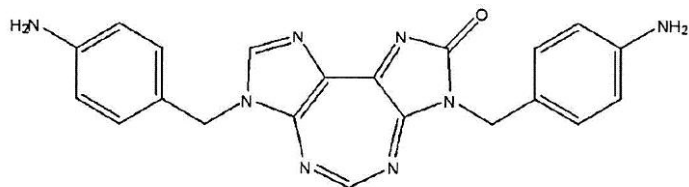
10

20

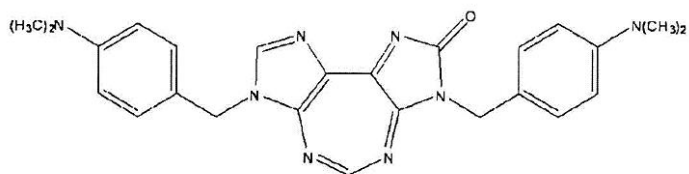
30



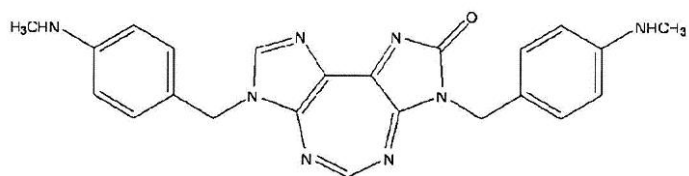
106;



107;



108;

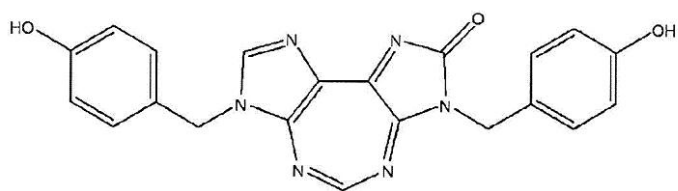


109;

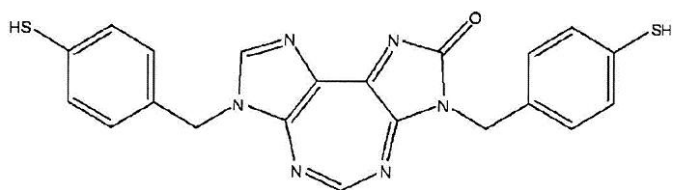
10

20

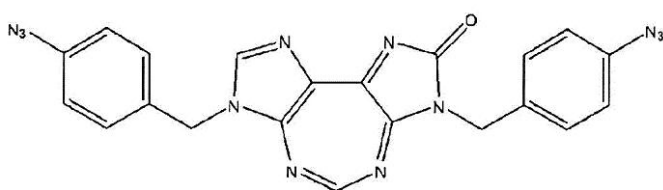
30



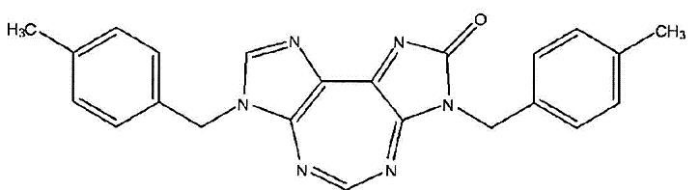
110;



111;



112;

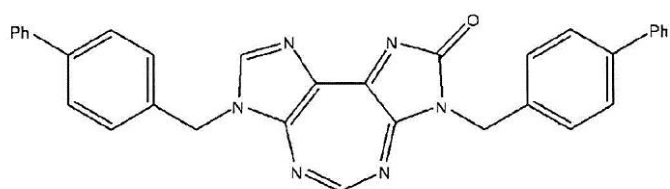


113;

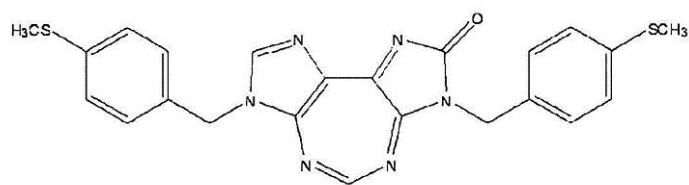
10

20

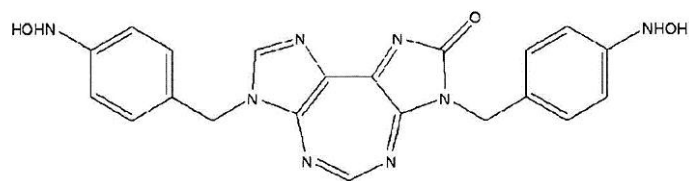
30



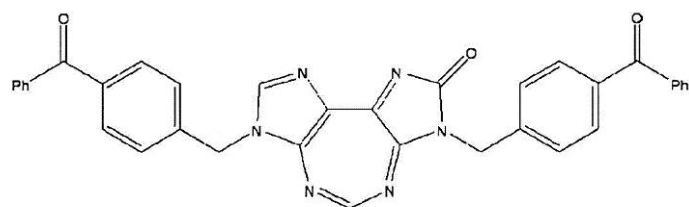
114;



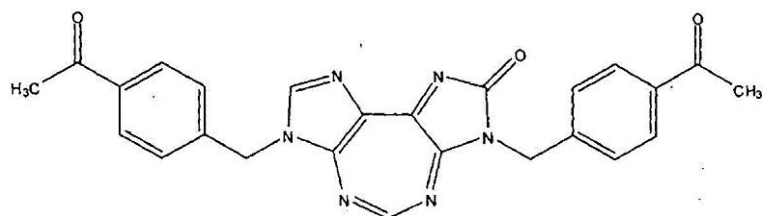
115;



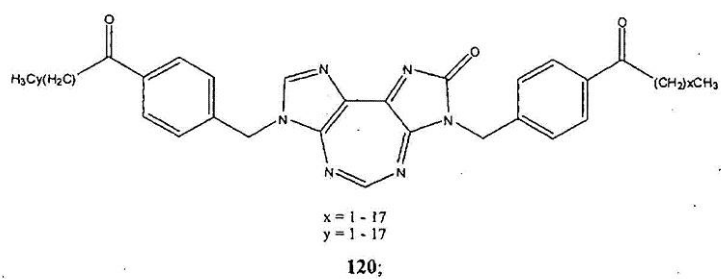
116;



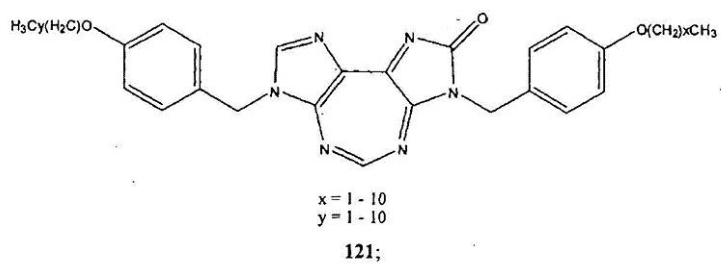
117;



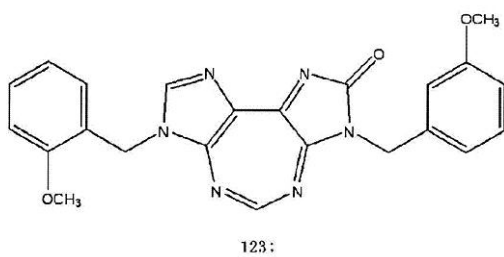
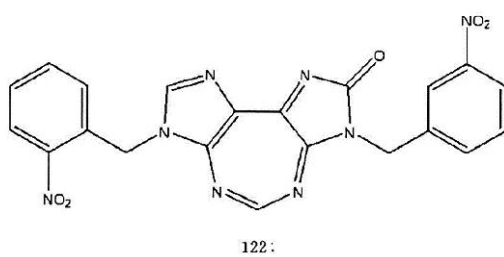
118;



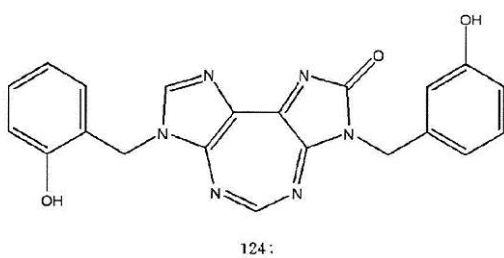
10



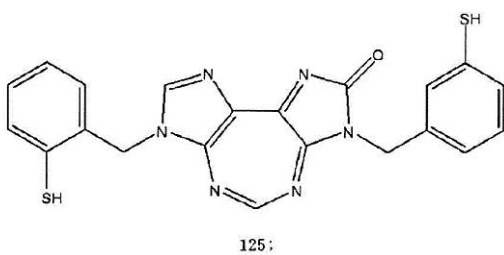
20



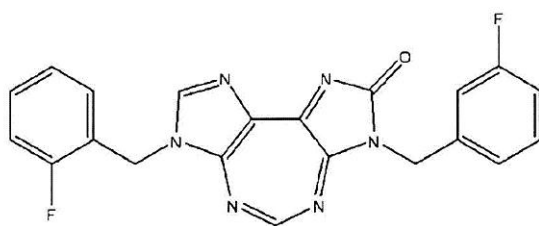
30



40

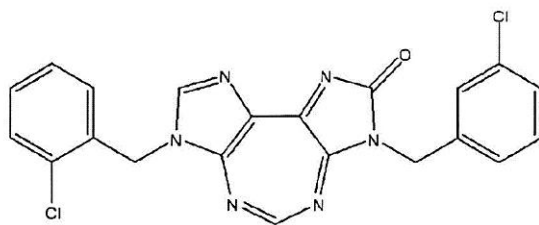


50

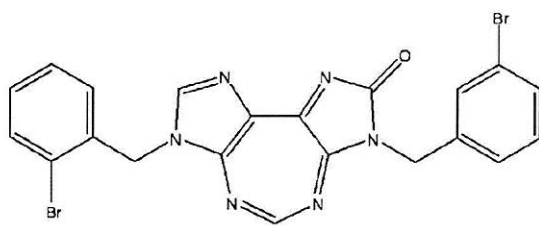


126:

10

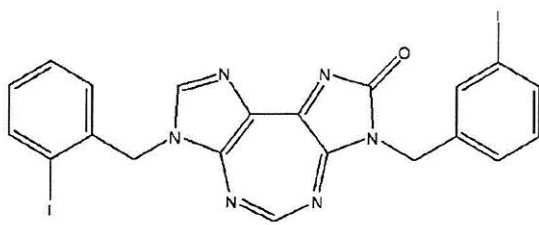


127:



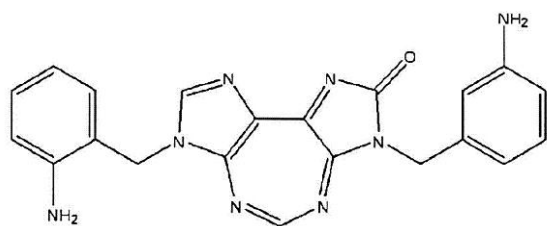
128:

20

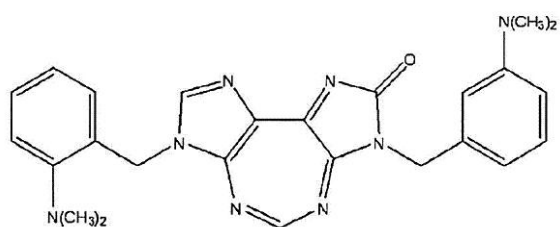


129:

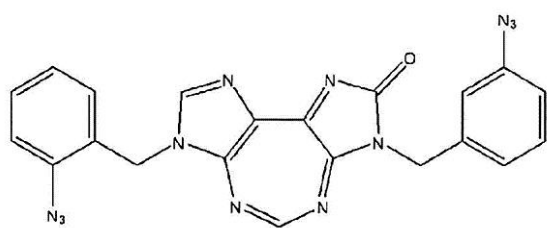
30



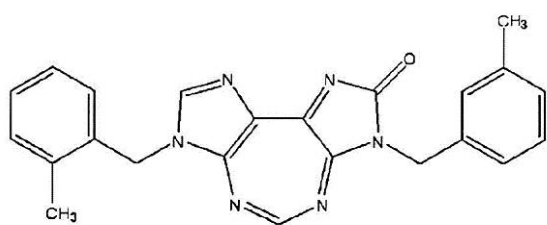
130 :



131 :



132 :

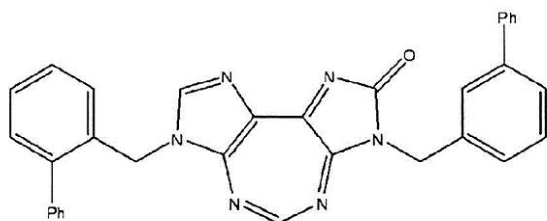


133 :

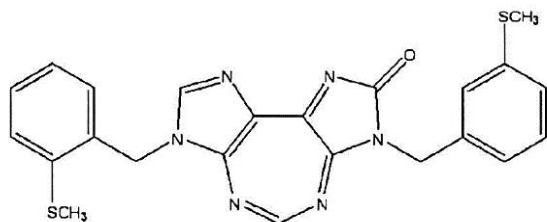
10

20

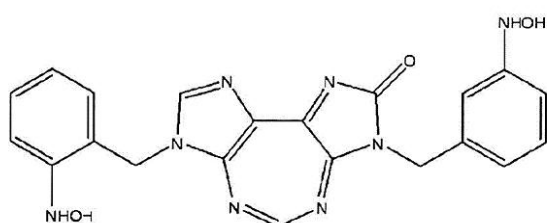
30



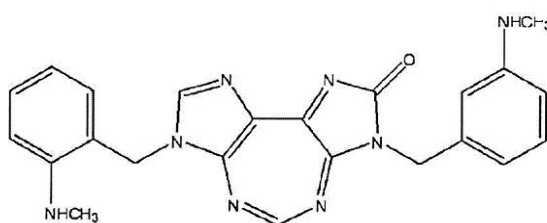
134:



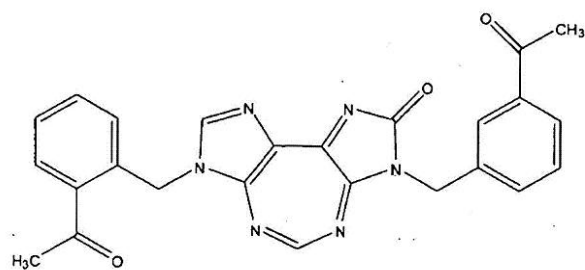
135:



136:



137:



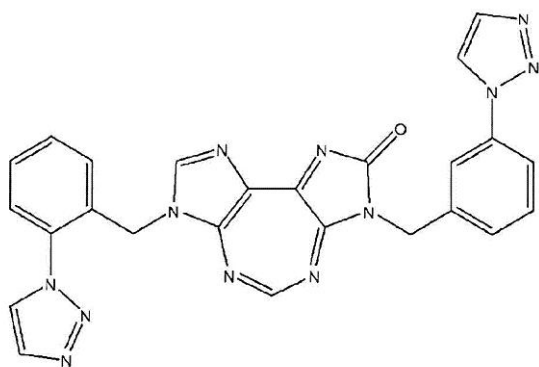
138;

10

20

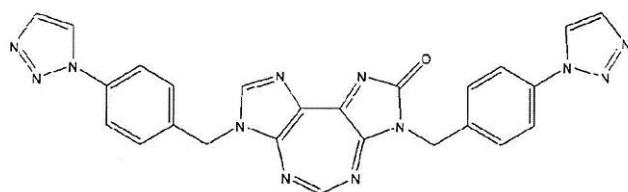
30

40



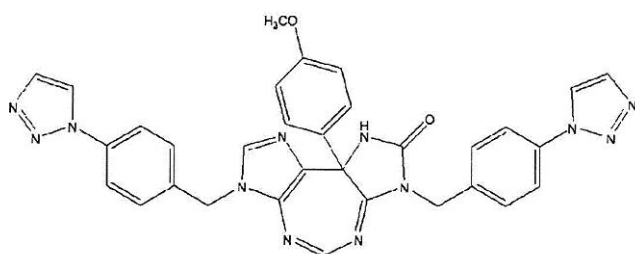
140;

10



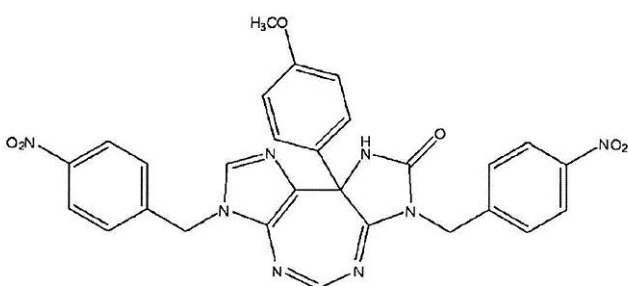
141;

20



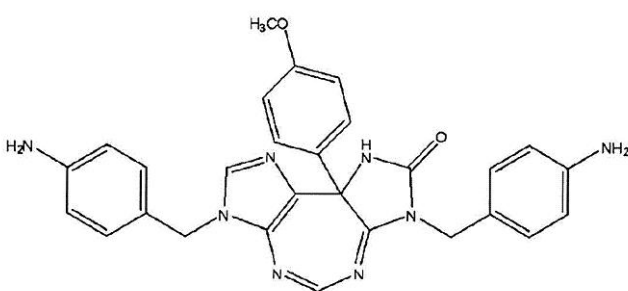
142;

30



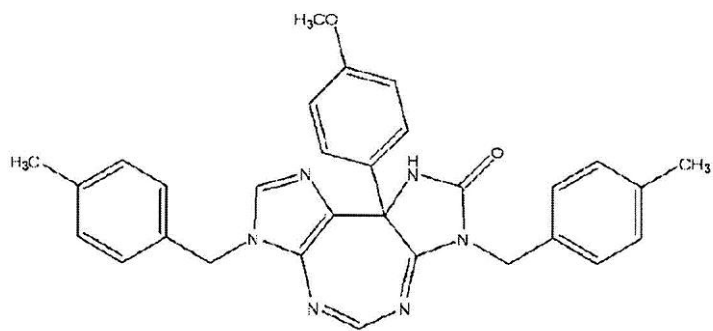
143;

40



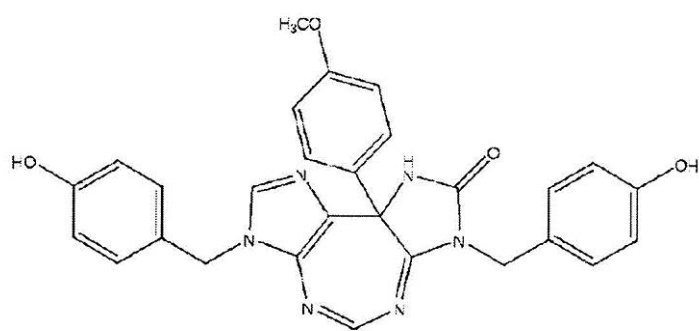
144;

50



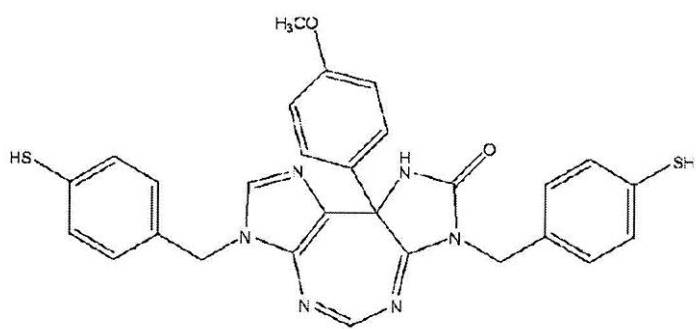
145;

10



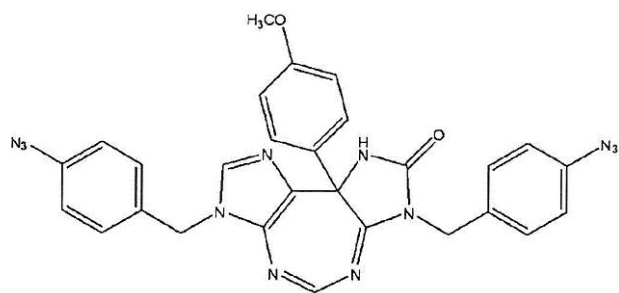
146;

20



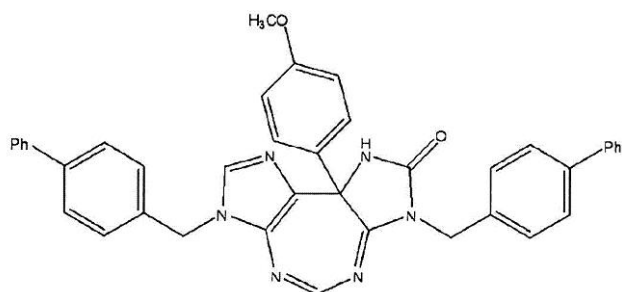
147;

30



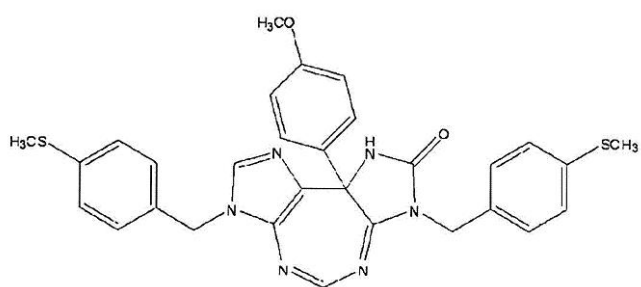
149;

10



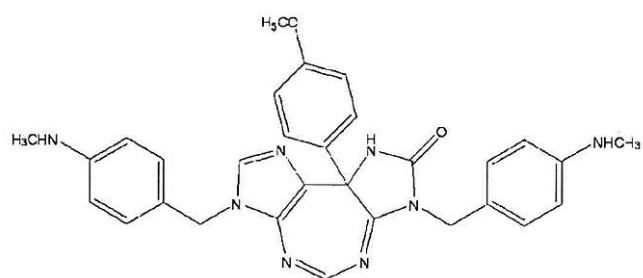
150;

20



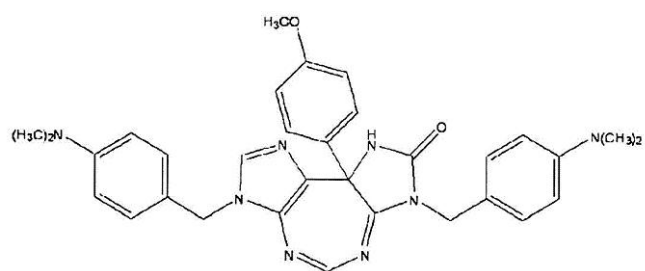
151;

30



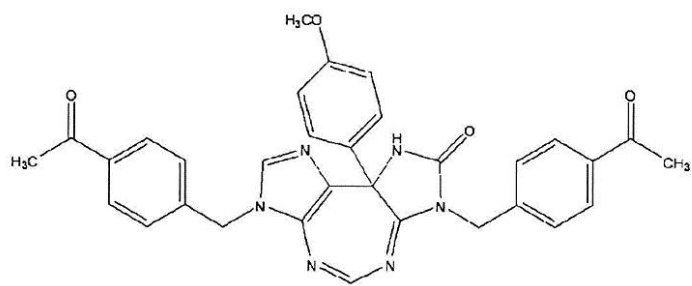
1b2;

40



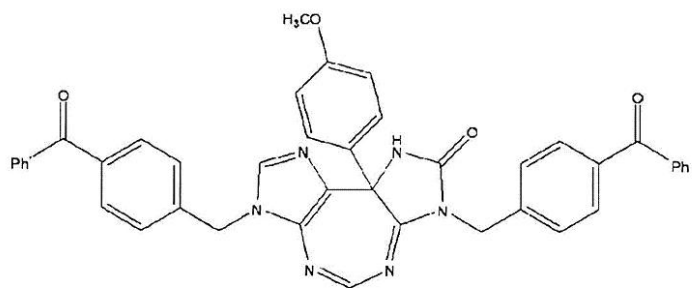
153;

50



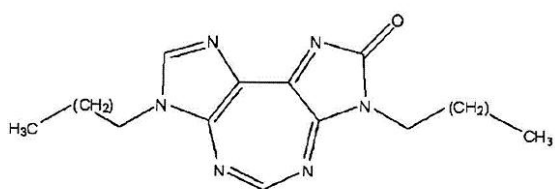
151:

10



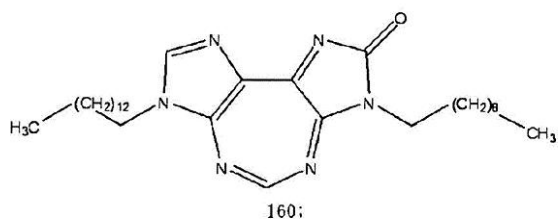
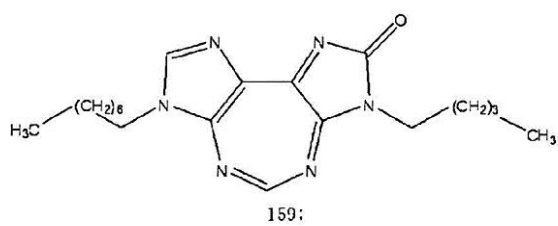
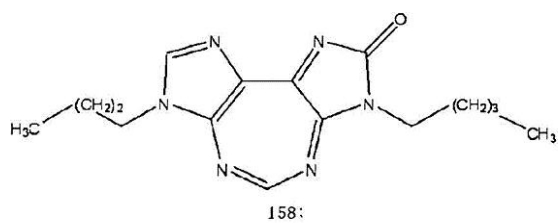
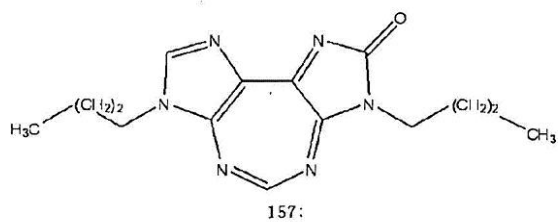
155:

20



156:

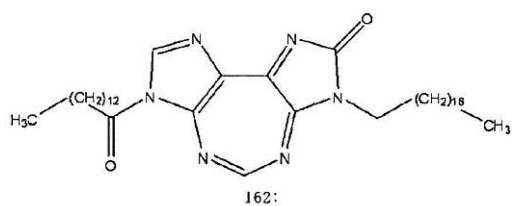
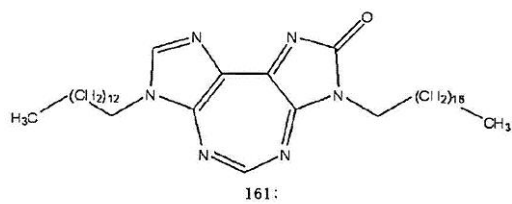
30



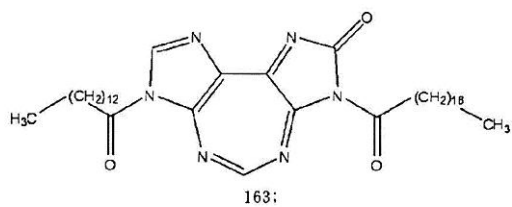
10

20

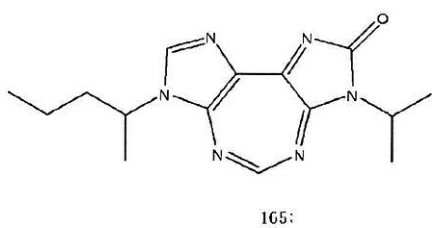
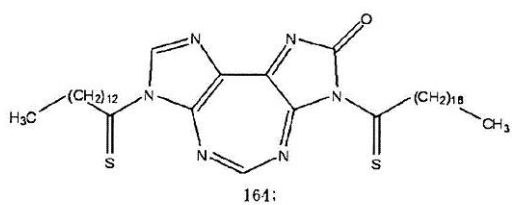
30



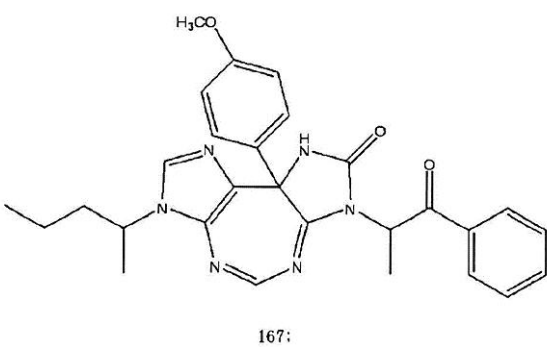
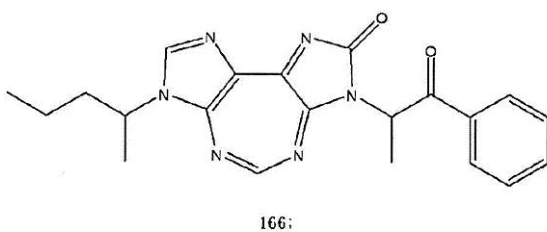
10



20

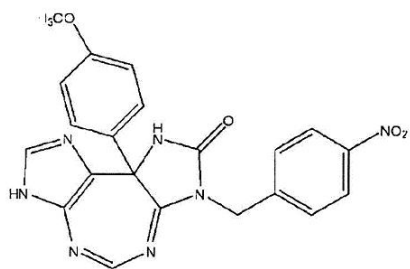


30



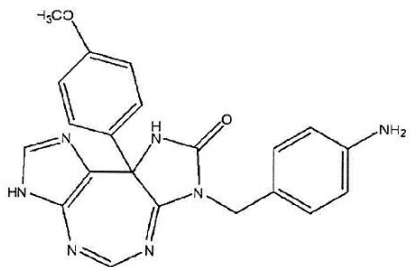
40

50



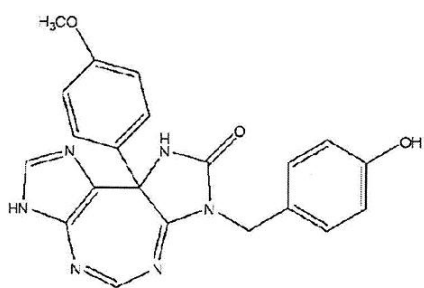
168:

10



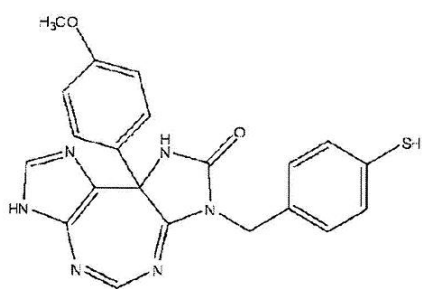
169:

20



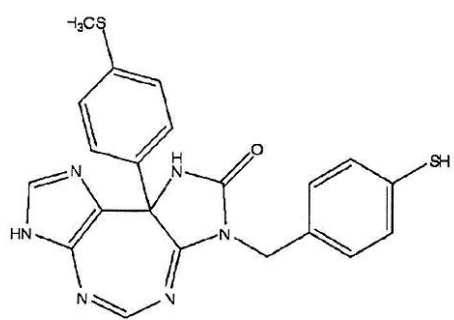
170:

30



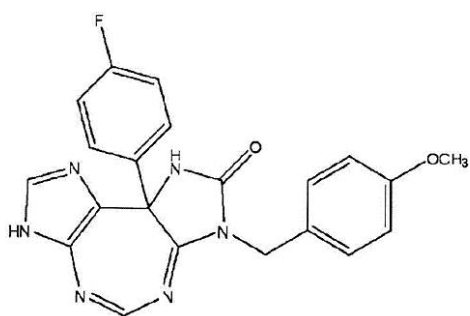
171:

40



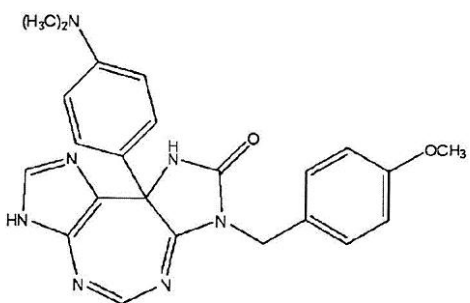
173:

10



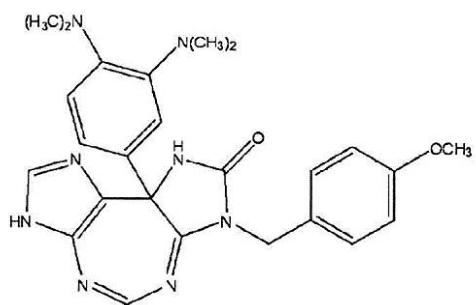
174:

20



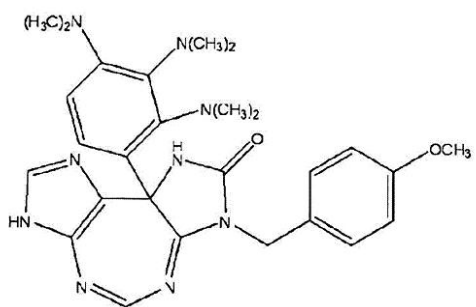
175:

30



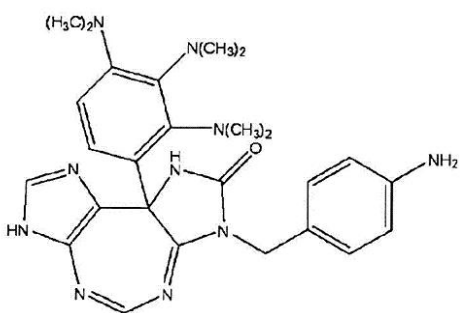
176:

10



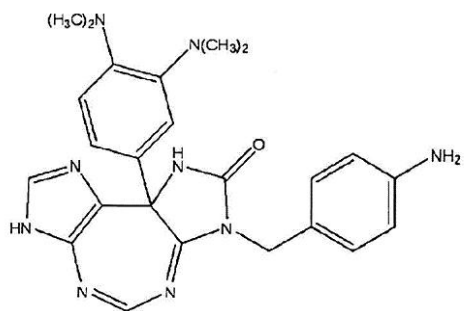
177:

20



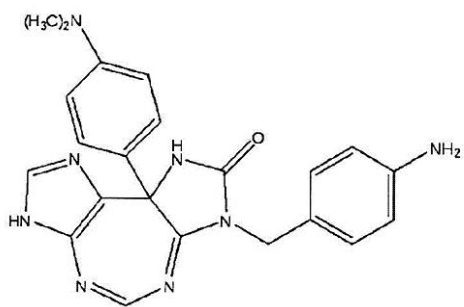
178:

30



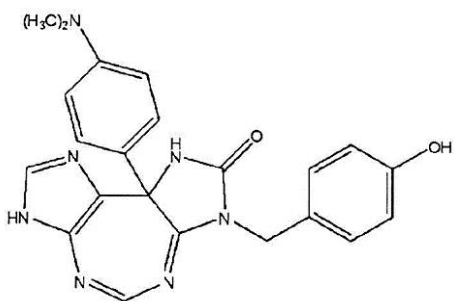
179:

10



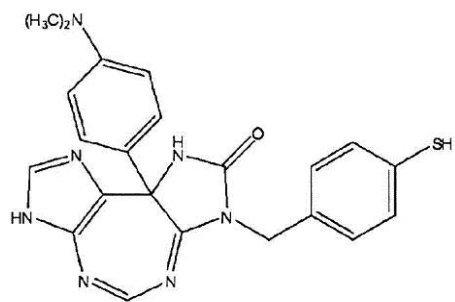
180:

20



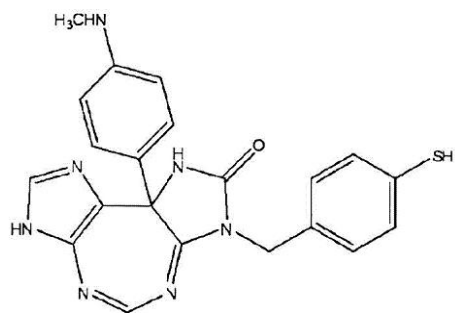
181:

30



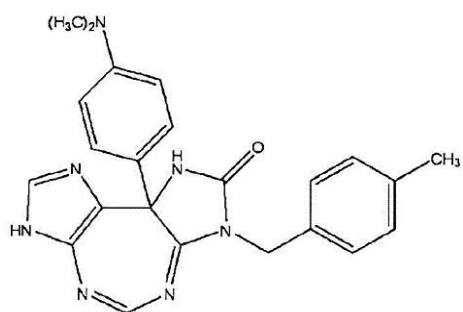
182:

10



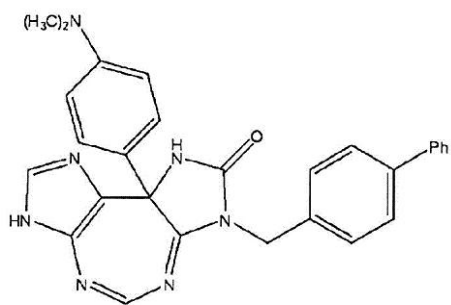
183:

20



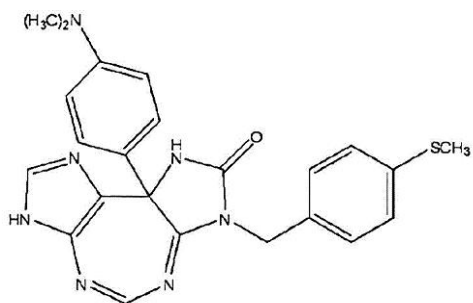
184:

30



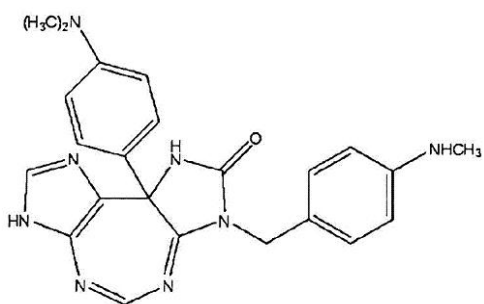
185:

10



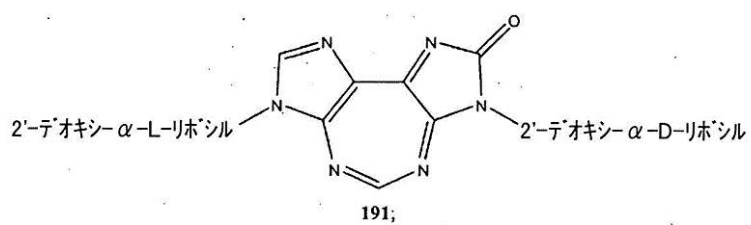
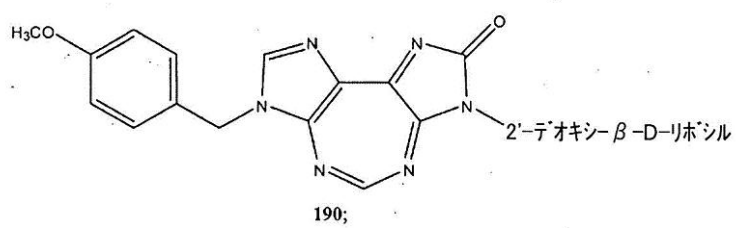
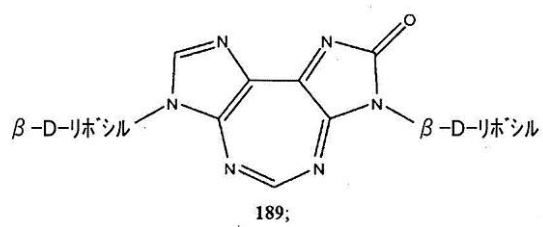
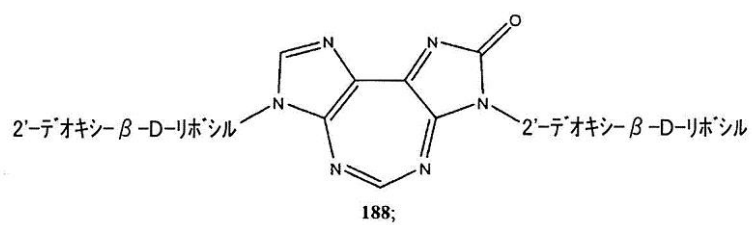
186:

20



187:

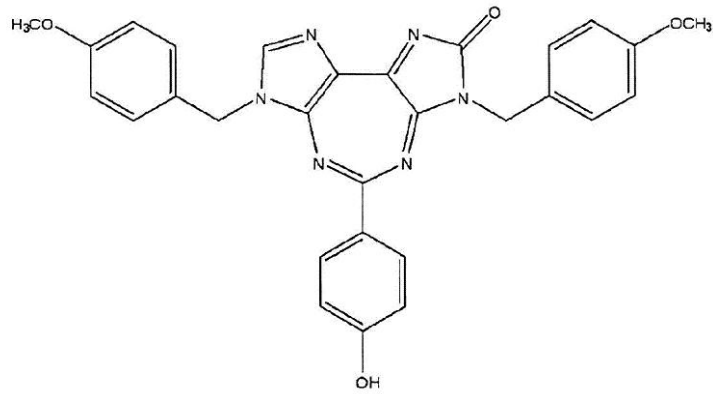
30



10

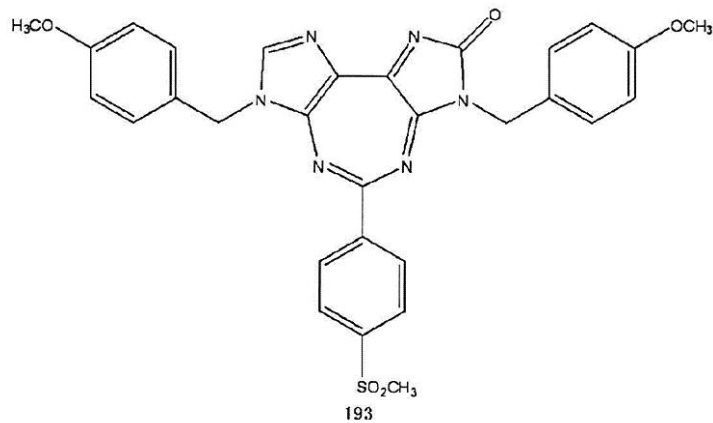
20

30



192: 及び

10

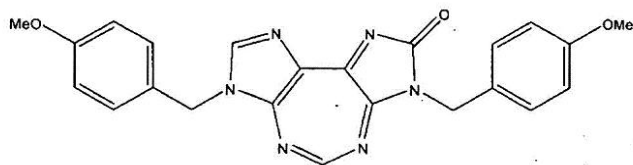


193

20

【請求項 20】

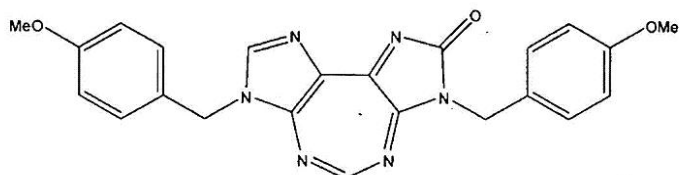
以下の式で示される請求項 1 に記載の化合物。



30

【請求項 21】

以下の式で示される請求項 19 に記載の組成物。



40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は2008年9月23日に出願の米国仮特許出願第61/099,324号の恩典を請求し、この明細書の記載は本願明細書に含まれるものとする。

本発明の分野

本発明は、新規な化合物及びその医薬的に許容され得る塩及び治療的に又は予防的に有効な量のこのような化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含む組成物を包含する。本

50

発明は、また、異常細胞増殖に関連する疾患及び障害を治療するか又は予防する方法、例えば、癌又は腫瘍増殖を治療するか又は防止する方法であって、治療的に又は予防的に有効な量の本発明の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含む組成物をそれを必要としている哺乳動物に投与することを含む、前記方法を包含する。

【背景技術】

【0002】

癌の治療は、癌の種類とその病期に基づいて異なる。癌の病期は、癌がどれだけ増殖したか、腫瘍が最初の部位から広がっているかを意味する。癌が1つの部位に限られ広がっていない場合には、治療の最も一般的な目標は手術と薬である。これは、しばしば、皮膚癌、肺癌、乳癌、結腸癌による場合である。

10

腫瘍が局所リンパ節だけに広がっている場合には、時には、これらが切除され得る。手術が癌のすべてを除去することができない場合には、治療の選択には放射線、化学療法、又はこれらの双方が含まれる。いくつかの癌には、手術と放射線と化学療法の組み合わせが必要とされる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

現在の放射線治療薬、化学療法剤及び生体毒素が有力な細胞毒であるが、これらは正常細胞と悪性細胞を見分けられず、副作用や用量制限毒性が生じる。肺癌特異的癌マーカーが依然として求められている。

20

本発明者らは、健康な「正常」細胞が影響されずに、癌又は腫瘍細胞の増殖を識別的に阻止するのに有効である新規な化合物を同定した。

驚くべきことに、本発明の方法及び組成物は、要求を満たし且つ以下の説明から明らかになる他の目的及び利点も満たすものである

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、制御されない細胞増殖、細胞の過剰増殖、腫瘍増殖、及び癌によって引き起こされる状態を含むがこれらに限定されない疾患又は障害を治療するか又は予防するのに有効である式I~Vの化合物を含む化合物及び組成物及び方法を包含する。

本発明は、また、肺癌、膵臓癌、白血病、乳癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、ヒトグリア芽細胞腫及び前立腺癌を治療するか又は予防する方法であって、治療的に又は予防的に有効な量の式I-Vの化合物、又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む組成物、及び医薬的に許容され得る賦形剤をこのような治療又は予防を必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記方法を包含する。

30

ある種の実施態様において、式I-Vの化合物を含む組成物又は製剤は、非制御細胞増殖によって引き起こされる状態を治療するか又は予防するのに有効である。

ある種の実施態様において、式I-Vの化合物を含む組成物又は製剤は、同時に健康な細胞あるいは正常な細胞が影響されずに、異常細胞あるいは癌細胞を死滅させるのに有効である。

ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤は、細胞毒性薬として作用する。

40

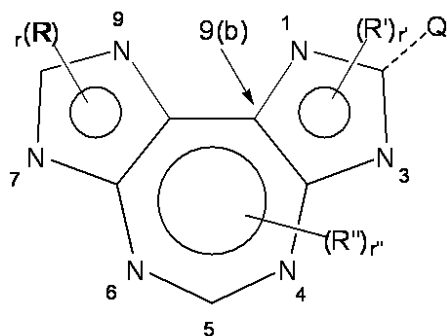
ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤は、アポトーシス薬として作用する。

本明細書に記載されるように、本発明の方法で有効な組成物は、式I~Vの化合物を包含する。

一実施態様において、本発明は、式(I)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する：

【0005】

【化1】



(I)

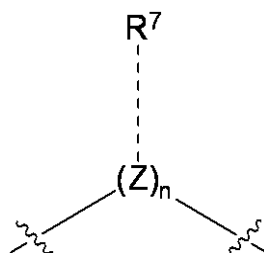
【0006】

(式中、R、R'及びR''は、各々独立して、水素、ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基；-C(O)R³；-C(S)R³；-S(O)R³；-S(O)₂R³；-C(O)NR⁴R⁵；-C(S)NR³R⁴；-C(X)YR⁵R⁶；-D-リボシル；-D-リボシル；-L-リボシル；-L-リボシル；2'-デオキシ-D-リボシル；2'-デオキシ-L-リボシル；2'-デオキシ-D-リボシル；2'-デオキシ-L-リボシル；及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖類であり；

R、R'及びR''は、また、1つ以上のC原子、S原子、O原子、N原子と環を形成することができ、例えば、RとR'が一緒になって：

【0007】

【化2】



【0008】

を含み；

R⁷は、水素；ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基；-C(O)アルキル；-C(O)アルケニル；-C(O)アルキニル；-C(O)アリール；-C(O)ベンジル；-C(O)NR³R⁴；-C(S)アルキル；-C(S)アルケニル；-C(S)アルキニル；-C(S)アリール；-C(S)ベンジル；-C(S)NR³R⁴；-C(X)YR¹R²であり；

Qは、O、NH、又はSであり；

Xは、O、N、又はSであり；

Yは、O、CH₂、NH、又はSであり；

Zは、CH、N、P、又はCであり；

-----は単結合又は二重結合であり；-----が二重結合である場合には、R²又はR⁷は、独立して、O、S、又はNHであり；

nは、1、2、3、又は4であり；

r、r'、及びr''は、各々独立して、1～約3の整数である。

ある種の例示的实施態様において、R、R'、及びR''は、各々独立して、-H、-F、-Cl、-B

10

20

30

40

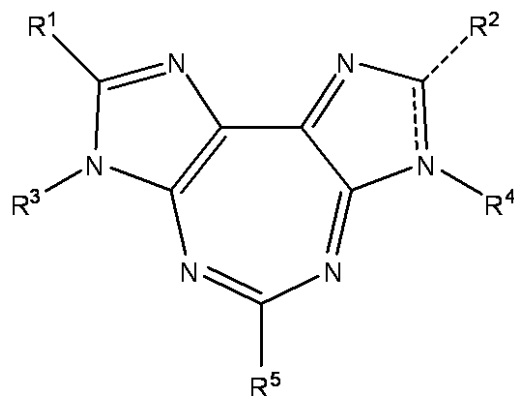
50

r、-I、-OH、アジド、-SH、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、N-アルキルアミノ、-N,N-ジアルキルアミノ、-N,N-ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、-NO₂、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベンジル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである。

他の実施態様において、本発明は、式(II)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する：

【0009】

【化3】



(II)

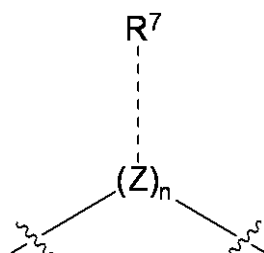
【0010】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵は、各々独立して、水素、ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基；-C(O)R³；-C(S)R³；-S(O)R³；-S(O)₂R³；-C(O)NR⁴R⁵；-C(S)NR³R⁴；-C(X)YR⁵R⁶；-D-リボシル；-D-リボシル；-L-リボシル；-L-リボシル；2'-デオキシ-D-リボシル；2'-デオキシ-L-リボシル；2'-デオキシ-D-リボシル；2'-デオキシ-L-リボシル；及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖類であり；

R¹とR³又はR²とR⁴は、また、1つ以上のC原子、S原子、O原子、N原子と環を形成することができ、例えば、R¹とR³又はR²とR⁴が一緒になって：

【0011】

【化4】



【0012】

を含み；

R⁷は、水素；ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基；-C(O)アルキル；-C(O)アルケニル；-C(O)アルキニル；-C(O)アリール；-C(O)ベンジル；-C(

10

20

30

40

50

O)NR³R⁴; -C(S)アルキル; -C(S)アルケニル; -C(S)アルキニル; -C(S)アリール; -C(S)ベンジル; -C(S)NR³R⁴; -C(X)YR¹R²であり;

Xは、O、N、又はSであり;

Yは、O、CH₂、NH、又はSであり;

Zは、CH、N、P、又はCであり;

-----は単結合又は二重結合であり; -----が二重結合である場合には、R²又はR⁷は、独立して、O、S、又はNHであり;

nは、1、2、3、又は4である)。

ある種の実施態様において、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵は、各々独立して、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、アジド、-SH、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシアルミノ、N-アルキルアミノ、-N,N-ジアルキルアミノ、-N,N-ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、-NO₂、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベンジル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである。

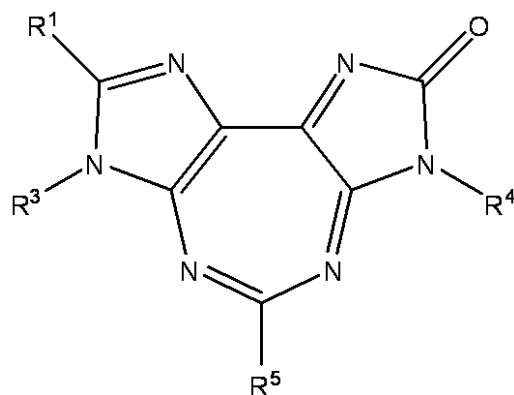
10

他の実施態様において、本発明は、式(III)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する:

【0013】

【化5】

20



30

(III)

【0014】

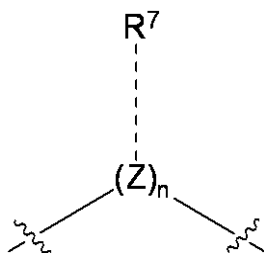
(式中、R¹、R³、R⁴、及びR⁵は、各々独立して、水素、ヒドロキシル; 置換された又は置換されていない: 環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基; -C(O)R³; -C(S)R³; -S(O)R³; -S(O)₂R³; -C(O)NR⁴R⁵; -C(S)NR³R⁴; -C(X)YR⁵R⁶; -D-リボシル; -D-リボシル; -L-リボシル; -L-リボシル; 2'-デオキシ-D-リボシル; 2'-デオキシ-L-リボシル; 2'-デオキシ-D-リボシル; 2'-デオキシ-L-リボシル; 及び1つ以上のハロゲンで置換されたリボース糖類又はデオキシリボース糖類であり;

40

R¹とR³は、また、1つ以上のC原子、S原子、O原子、N原子と環を形成することができ、例えば、R¹とR³が一緒になって:

【0015】

【化 6】



【 0 0 1 6 】

を含み;

10

R^7 は、水素; ヒドロキシル; 置換された又は置換されていない: 環状アルキル基、非環状アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基; $-C(O)$ アルキル; $-C(O)$ アルケニル; $-C(O)$ アルキニル; $-C(O)$ アリール; $-C(O)$ ベンジル; $-C(O)NR^3R^4$; $-C(S)$ アルキル; $-C(S)$ アルケニル; $-C(S)$ アルキニル; $-C(S)$ アリール; $-C(S)$ ベンジル; $-C(S)NR^3R^4$; $-C(X)YR^1R^2$ であり;

Xは、O、N、又はSであり;

Yは、O、 CH_2 、NH、又はSであり;

Zは、CH、N、P、又はCであり;

-----は単結合又は二重結合であり; -----が二重結合である場合には、 R^2 又は R^7 は、独立して、O、S、又はNHであり;

20

nは、1、2、3、又は4である)。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、すべて水素ではない。

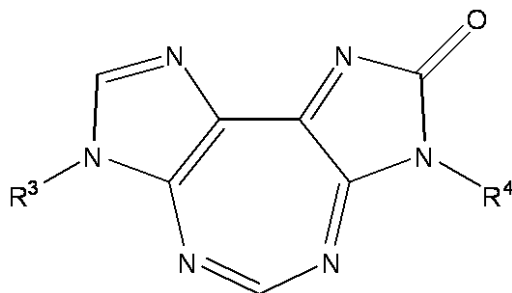
ある種の实施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、アジド、 $-SH$ 、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、 $-NO_2$ 、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベンジル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである。

30

他の実施態様において、本発明は、式(IV)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する:

【 0 0 1 7 】

【化 7】



(IV)

40

【 0 0 1 8 】

(式中、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、ヒドロキシル; 置換された又は置換されていない: 環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基; $-C(O)R^3$; $-C(S)R^3$; $-S(O)R^3$; $-S(O)_2R^3$; $-C(O)NR^4R^5$; $-C(S)NR^3R^4$; $-C(X)YR^5R^6$; -

50

-D-リボシル; - -D-リボシル; - -L-リボシル; - -L-リボシル; 2'-デオキシ- -D-リボシル; 2'-デオキシ- -L-リボシル; 2'-デオキシ- -D-リボシル; 2'-デオキシ- -L-リボシル; 及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖類である)。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 及び R^4 は、いずれも水素ではない。

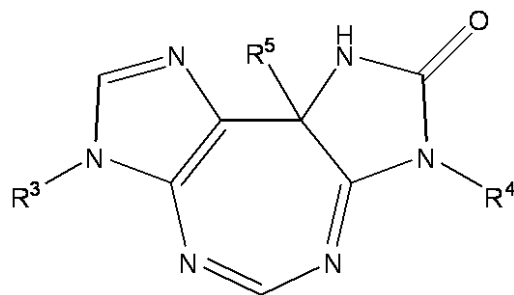
ある種の実施態様において、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、アジド、-SH、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、N-アルキルアミノ、-N,N-ジアルキルアミノ、-N,N-ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、-NO₂、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベンジル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである。

10

他の実施態様において、本発明は、式(V)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する：

【0019】

【化8】



(V)

20

【0020】

(式中、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、水素、ヒドロキシル; 置換された又は置換されていない: 環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基; -C(O) R^3 ; -C(S) R^3 ; -S(O) R^3 ; -S(O)₂ R^3 ; -C(O)NR⁴ R^5 ; -C(S)NR³ R^4 ; -C(X)YR⁵ R^6 ; - -D-リボシル; - -D-リボシル; - -L-リボシル; - -L-リボシル; 2'-デオキシ- -D-リボシル; 2'-デオキシ- -L-リボシル; 2'-デオキシ- -D-リボシル; 2'-デオキシ- -L-リボシル; 及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖類である)。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々水素ではない。

ある種の実施態様において、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、アジド、-SH、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、N-アルキルアミノ、-N,N-ジアルキルアミノ、-N,N-ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、-NO₂、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベンジル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである。

40

本発明の種々の他の例示的实施態様において、本発明の化合物は、以下の例示的实施態様によって包含され得る。

本発明は、図面、詳細な説明、及び実施例によってより完全に理解され得るが、これらは本発明の限定されない実施態様を例示するものである。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】図1は、例示的化合物3及び11-14aの¹H NMR(、DMSO-d₆、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。

50

【図 2】図2は、例示的化合物3及び11-14の ^{13}C NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 3】図3は、例示的化合物3及び11-14における3結合 ^1H - C^{13} カップリング(HMBC)を示す図である。

【図 4】図4は、化合物5の ^1H NMR(、DMSO- d_6 、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。

【図 5】図5は、化合物6の ^1H NMR(、DMSO- d_6 、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。

【図 6】図6は、化合物6の ^{13}C NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 7】図7は、化合物7の ^1H NMR(、DMSO- d_6 、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。

【図 8】図8は、化合物7の ^{13}C NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 9】図9は、例示的化合物9の ^1H NMR(、DMSO- d_6 、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。 10

【図 10】図10は、例示的化合物9の ^{13}C NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 11】図11は、例示的化合物3の ^1H NMR(、DMSO- d_6 、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。

【図 12】図12は、例示的化合物3の ^{13}C NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 13】図13は、例示的化合物3の ^{13}C NMR DEPT 135(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 14】図14は、例示的化合物3のHMQC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 15】図15は、例示的化合物3のHMBC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 16】図16は、例示的化合物11の ^1H NMR(、DMSO- d_6 、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。 20

【図 17】図17は、例示的化合物11の ^{13}C NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 18】図18は、例示的化合物11の ^{13}C NMR DEPT 135(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 19】図19は、例示的化合物11のHMQC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 20】図20は、例示的化合物11のHMBC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 21】図21は、例示的化合物12の ^1H NMR(、DMSO- d_6 、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。

【図 22】図22は、例示的化合物12の ^{13}C NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 23】図23は、例示的化合物12の ^{13}C NMR DEPT 135(、DMSO- d_6)データを示す図である。 30

【図 24】図24は、例示的化合物12のHMQC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 25】図25は、例示的化合物12のHMBC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 26】図26は、例示的化合物13の ^1H NMR(、DMSO- d_6 、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。

【図 27】図27は、例示的化合物13の ^{13}C NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 28】図28は、例示的化合物13の ^{13}C NMR DEPT 135(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 29】図29は、例示的化合物13のHMQC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 30】図30は、例示的化合物13のHMBC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。 40

【図 31】図31は、例示的化合物14の ^1H NMR(、DMSO- d_6 、括弧内はJ/Hz)データを示す図である。

【図 32】図32は、例示的化合物14の ^{13}C NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 33】図33は、例示的化合物14の ^{13}C NMR DEPT 135(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 34】図34は、例示的化合物14のHMQC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 35】図35は、例示的化合物14のHMBC NMR(、DMSO- d_6)データを示す図である。

【図 36】図36は、本発明の化合物3の例示的化合物と接触させたときの正常な肺細胞系を示すグラフである。

【図 37】図37は、本発明の化合物3の例示的化合物と接触させたときの肺癌細胞系を示 50

すグラフである。

【図38】図38は、本発明の化合物3の例示的化合物と接触させたときのグリア芽細胞腫ヒト細胞系を示すグラフである。

【図39】図39は、本発明の化合物3の例示的化合物と接触させたときの前立腺癌細胞系を示すグラフである。

【図40】図40は、肺、前立腺、及びグリア芽細胞腫細胞系におけるDDX-3発現のための免疫芽細胞分析を示す図である。

【図41】図41: 上のパネル: A)一連の不死化した正常な乳腺細胞系(1-2)と乳癌細胞系(3-7)におけるDDX3レベルのQRT-PCR。乳癌細胞系は、ほぼ悪性表現型程度である。上のパネル: B)上記と同一の細胞系におけるDDX3発現のためのイムノプロット分析。下のパネル: A)異なる程度のヒト乳癌試料におけるDDX3レベルのQRT-PCR。下のパネル: B)正常なヒト乳腺切片と乳癌試料におけるDDX3レベルのための免疫染色。

10

【図42A】図42: A)野生型及びDDX3ノックダウンMDA-MB-231細胞を用いたSCIDマウス(臨床前の乳癌モデル)の乳腺脂肪体における腫瘍増殖速度。

【図42B】図42: B) MDA-MB-231及びMDAMB-231-shDDX3細胞を同所(乳腺脂肪体)に注入した動物の肺の断面。MDA-MB-231-shDDX3注入動物からの肺は、野生型細胞(黒い矢印は肺転移を示す)と比較して、腫瘍形成を示さなかったことに留意されたい。

【図43】図43: 化合物3の薬剤とインキュベートしたMCF 10A細胞(不死化した正常な乳房細胞系)のMTS分析。X軸は、用いた薬剤の濃度を示す。細胞を3日間インキュベートした(新たな薬剤を毎日添加した)後、細胞生存率を求めた。

20

【図44】図44: 化合物3の薬剤とインキュベートしたMCF 10A細胞(不死化した正常な乳房細胞系)のMTS分析。X軸は、用いた薬剤の濃度を示す。細胞を3日間インキュベートした(新たな薬剤を毎日添加した)後、細胞生存率を求めた。

【図45】図45: 化合物3の薬剤とインキュベートしたMCF-7細胞(乳癌細胞系)のMTS分析。X軸は、用いた薬剤の濃度を示す。細胞を3日間インキュベートした(新たな薬剤を毎日添加した)後、細胞生存率を求めた。

【図46】図46: 化合物3の薬剤とインキュベートしたMDA-MB-468細胞(乳房癌細胞系)のMTS分析。X軸は、用いた薬剤の濃度を示す。細胞を3日間インキュベートした(新たな薬剤を毎日添加した)後、細胞生存率を求めた。

【図47A】図47: 化合物3の薬剤とインキュベートしたMDA-MB-231細胞(乳房癌細胞系)のMTS分析。X軸は、用いた薬剤の濃度を示す。細胞を3日間インキュベートした(新たな薬剤を毎日添加した)後、細胞生存率を求めた。

30

【図47B】図47: 化合物3の薬剤とインキュベートしたHL60T細胞(白血病細胞系)のMTS分析。X軸は、用いた薬剤の濃度を示す。細胞を3日間インキュベートした(新たな薬剤を毎日添加した)後、細胞生存率を求めた。

【図48】図48: 化合物3の薬剤とインキュベートしたHNT34細胞(白血病細胞系)のMTS分析。X軸は、用いた薬剤の濃度を示す。細胞を3日間インキュベートした(新たな薬剤を毎日添加した)後、細胞生存率を求めた。

【図49】図49: 化合物3の薬剤とインキュベートしたKG101細胞(白血病細胞系)のMTS分析。X軸は、用いた薬剤の濃度を示す。細胞を3日間インキュベートした(新たな薬剤を毎日添加した)後、細胞生存率を求めた。

40

【図50】図50は、SCIDマウスの小脳における化合物3の毒性実験を示す図である。示したデータは、1日2回4週間注入した500 μ MのRK-33薬剤のものである。その後、薬剤を3週間1週間につき1回注入した。実験の終りに、動物を犠牲にし、組織病理を行った。試験した薬剤投与量の範囲は、500~100 μ Mであった。

【図51】図51は、SCIDマウスの腎臓における化合物3の毒性実験を示す図である。示したデータは、1日2回4週間注入した500 μ MのRK-33薬剤のものである。その後、薬剤を1週間につき1回3週間注入した。実験の終りに、動物を犠牲にし、組織病理を行った。試験した薬剤投与量の範囲は、500~100 μ Mであった。

【図52】図52は、SCIDマウスの肝臓における化合物3の毒性実験を示す図である。示し

50

たデータは、1日2回4週間注入した500 μ MのRK-33薬剤のものである。その後、薬剤を1週間につき1回3週間注入した。実験の終りに、動物を犠牲にし、組織病理を行った。試験した薬剤投与量の範囲は、500～100 μ Mであった。

【図53】図53は、SCIDマウスの脾臓における化合物3の毒性実験を示す図である。示したデータは、1日2回4週間注入した500 μ MのRK-33薬剤のものである。その後、薬剤を1週間につき1回3週間注入した。実験の終りに、動物を犠牲にし、組織病理を行った。試験した薬剤投与量の範囲は、500～100 μ Mであった。

【図54】図54は、SCIDマウスの血液塗沫における化合物3の毒性実験を示す図である。示したデータは、1日2回4週間注入した500 μ MのRK-33薬剤のものである。その後、薬剤を1週間につき1回3週間注入した。実験の終りに、動物を犠牲にし、組織病理を行った。試験した薬剤投与量の範囲は、500～100 μ Mであった。

【発明を実施するための形態】

【0022】

5.1. 定義

本明細書に用いられる用語「アルコキシ基」は、特に明記しない限り、-O-アルキル基を意味し、ここで、アルキルは本明細書に定義した通りである。アルコキシ基は、置換されていなくてもよく、1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい。本明細書に、例えば、「(C₁-C₁₀)アルコキシ」として示されるアルコキシ基のアルキル鎖は、好ましくは、長さが炭素原子1～6個である。

本明細書に用いられる用語「アルケニル基」は、特に明記しない限り、その中に1つ以上の二重結合を有する一価の分枝されていない又は分枝された炭化水素鎖を意味する。アルケニル基の二重結合は、他の不飽和基に結合されていなくても結合されていてもよい。適切なアルケニル基としては、(C₂-C₈)アルケニル基、例えば、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、4-(2-メチル-3-ブテン)ペンテニルが含まれるが、これらに限定されない。アルケニル基は、置換されていないか又は1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい。

本明細書に用いられる場合、特に明記しない限り、用語「アルキルアルコキシ基」又は「アルキルオキシアルキル基」は、飽和された一価の分枝されていないか又は分枝された炭化水素鎖が酸素に共有結合され且つ第2の分枝されていないか又は分枝された一価の飽和された炭化水素鎖に共有結合された基(例えば、-アルキル-O-アルキル)を意味する。

【0023】

本明細書に用いられる用語「アルキル」又は「アルキル基」は、特に明記しない限り、置換されているか又は置換されていない飽和された一価の分枝されていないか又は分枝された炭化水素鎖を意味する。アルキル基の例としては、(C₁-C₁₀)アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びより長いアルキル基、例えば、ヘプチル、オクチルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていなくてもよく、1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい。

本明細書に用いられる用語「アルキニル基」は、特に明記しない限り、その中に1つ以上の三重結合を有する一価の分枝されていないか又は分枝された炭化水素鎖を意味する。アルキニル基の三重結合は、他の不飽和基に結合されていても結合されていなくてもよい。適切なアルキニル基としては、(C₂-C₆)アルキニル基、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、4-ブチル-2-ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニル基は、置換されていなくてもよく、1つ又は2つの適切な置換基で置換されてい

てもよい。

【0024】

本明細書に用いられる用語「アリール基」は、特に明記しない限り、炭素原子と水素原子を含む単環式又は多環式の芳香族基を意味する。適切なアリール基の例としては、フェニル、トリル、アンタセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、及びナフチル、並びにベンゾ縮合炭素環部分、例えば、5,6,7,8-テトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されていなくてもよく、1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい。好ましくは、アリール基は、単環式環であり、ここで、環は炭素原子6個を含み、本明細書においては「(C₆)アリール」と記載される。

本明細書に用いられる場合、特に明記しない限り、用語「アリールオキシ基」は、-O-アリール基を意味し、ここで、アリールは本明細書において定義された通りである。アリールオキシ基は、置換されていなくてもよく、1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい。好ましくは、アリールオキシ基のアリール環は、単環式環であり、ここで、環は炭素原子6個を含み、本明細書においては「(C₆)アリールオキシ」と記載される。

本明細書に用いられる用語「ベンジル」は、-CH₂-フェニルを意味する。

本明細書に用いられる用語「カルボニル」基は、式-C(=O)-の二価の基である。

本明細書に用いられる場合、特に明記しない限り、用語「本発明の化合物」は、ひとまとめにして、式I、II、III、IV、及びVの化合物及びその医薬的に許容され得る塩並びに化合物3、11、12、13、14、21、23、25、27、及び101-193を含む本明細書に含まれる化合物を意味する。本発明の化合物は、これらの化学構造及び/又は化学名によって本明細書において確認される。化合物が化学構造と化学名双方によって、また、化学構造と化学名が対立することが示される場合、化学構造は化合物の同一性を決定する。本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心及び/又は二重結合を含有することができるので、立体異性体、例えば、二重結合異性体(すなわち、幾何異性体)、エナンチオマー、又はジアステレオマーとして存在する。本発明によれば、本明細書に示される化学構造、従って、本発明の化合物は、対応する化合物のエナンチオマー及び立体異性体、すなわち、立体異性体的に純粋な形態(例えば、幾何学的に純粋な、エナンチオマー的に純粋な又はジアステレオマー的に純粋な)及びエナンチオマー混合物及び立体異性体混合物のすべてを包含する。エナンチオマー混合物及び立体異性体混合物は、周知の方法、例えば、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高性能液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体として化合物を結晶化すること、又はキラル溶媒中で化合物を結晶化することによってこれらの成分エナンチオマー又は立体異性体に分割され得る。エナンチオマー及び立体異性体は、また、周知の不斉合成法によって立体異性体に純粋な又はエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬及び触媒から得ることができる。

【0025】

本明細書に用いられる「環状アルキル」及び「シクロアルキル基」は、特に明記しない限り、同意語として用いられ、各々、炭素原子と水素原子を含み且つ炭素-炭素多重結合を有しない単環式又は多環式の飽和環を意味する。シクロアルキル基の例としては、(C₃-C₇)シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及び飽和した環状及び二環状テルペンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、置換されていなくてもよく、1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい。好ましくは、シクロアルキル基は、単環式環又は二環式環である。

本明細書に用いられる用語「ハロゲン」は、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。対応して、用語「ハロ」及び「Hal」の意味は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを包含する。

本明細書に用いられる用語「製剤」は、特に明記しない限り、特定の剤形(例えば、錠剤)中に又は特定の投薬量(例えば、30mg/kg)で記載される本発明の化合物を含む組成物を意味する。

本明細書に用いられる用語「ヘテロアリール基」は、特に明記しない限り、炭素原子、

水素原子、及び窒素、酸素及び硫黄より独立して選ばれる1つ以上のヘテロ原子、好ましくはヘテロ原子1~3個を含む単環式又は多環式芳香環を意味する。ヘテロアリール基の具体例としては、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、(1,2,3)-トリアゾリル、(1,2,4)-トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、フリル、フィエニル、イソキサゾリル、及びオキサゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換されていなくてもよく、1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい。好ましくは、ヘテロアリール基は、単環式環であり、ここで、環は炭素原子2~5とヘテロ原子1~3個を含み、本明細書においては「(C₂-C₅)ヘテロアリール」と記載される。

10

【0026】

本明細書に用いられる用語「ヘテロシクロアルキル基」は、特に明記しない限り、炭素原子と水素原子と、窒素、酸素及び硫黄より選ばれる少なく1つのヘテロ原子、好ましくは、ヘテロ原子1~3個を含み、不飽和を有しない単環式環又は多環式環を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジニル、ピロリジノ、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、及びピラニルが含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、置換されていなくてもよく、1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい。好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は、単環式環又は二環式環、より好ましくは単環式環であり、ここで、環は炭素原子3~7個とヘテロ原子1~3個を含み、本明細書においては(C₁-C₇)ヘテロシクロアルキルと記載される。

20

本明細書に用いられる用語「複素環基」又は「複素環」は、特に明記しない限り、ヘテロシクロアルキル基又はヘテロアリール基を意味する。

本明細書に用いられる用語「ヒドロカルビル基」は、特に明記しない限り、必要により1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル及び(C₂-C₈)アルキニルより選ばれる一価基を意味する。好ましくは、ヒドロカルビル基の炭化水素鎖は、長さが炭素原子1~6個であり、本明細書においては「(C₁-C₆)ヒドロカルビル」と記載される。

哺乳動物に(例えば、家畜への使用のための動物に又は臨床使用のためのヒトに)投与される場合、本発明の化合物は必要により単離された形で投与されてもよい。本明細書に用いられる「単離された」は、本発明の化合物が(a)自然源、例えば、植物又は細胞、好ましくは細菌培養物、又は(b)合成有機化学反応混合物の他の成分から分離され、好ましくは、従来の技術によって、本発明の化合物が精製されることを意味する。本明細書に用いられる「精製」は、分離される場合、分離物が、分離物の質量によって、より好ましくは、最も少なく95%、少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも99%の本発明の化合物を含有することを意味する。

30

【0027】

本明細書に用いられる語句「医薬的に許容され得る塩」には、本組成物に用いられる化合物に存在することができる、酸性基又は塩基性基の塩が含まれるが、これらに限定されない。本来は塩基性である本組成物に含まれる化合物は、種々の無機酸や有機酸と様々な塩を形成することができる。このような塩基性化合物の医薬的に許容され得る酸付加塩を調製するために用いることができる酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、薬理的に許容され得るアニオンを含有する塩を形成するものであり、硫酸、クエン酸、マレイン酸、酢酸、シュウ酸、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))の塩が挙げられるが、

40

50

これらに限定されない。アミノ部分を含む本組成物に含まれる化合物は、上述の酸に加えて、種々のアミノ酸と医薬的に許容され得る塩を形成することができる。本来は酸性である、本組成物に含まれる化合物は、種々の薬理的に許容され得るカチオンと塩基性塩を形成することができる。このような塩の例としては、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩、及び鉄塩が挙げられる。

本明細書に用いられる用語「医薬的に許容され得るプロドラッグ」は、特に明記しない限り、生物学的条件下で(試験管内で又は生体内で)加水分解するか、酸化するか、あるいは反応させて、化合物を得ることができる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、生物加水分解性部分、例えば、生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性カーボネート、生物加水分解性ウレイド、及び生物加水分解性ホスフェート類似体を含む化合物が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグの他の例としては、オリゴヌクレオチド、ペプチド、脂質、脂肪族基、芳香族基、又はNO、NO₂、ONO、及びONO₂部分を含む化合物が挙げられる。プロドラッグは、典型的には、周知の方法、例えば、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, pp. 172, 178, 949, 982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995)、Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985)に記載されているものを用いて調製することができる。

【0028】

本明細書に用いられる用語「生物加水分解性アミド」、「生物加水分解性エステル」、「生物加水分解性カルバメート」、「生物加水分解性カーボネート」、「生物加水分解性ウレイド」、「生物加水分解性ホスフェート」は、特に明記しない限り、いずれも：1)化合物の生物活性を妨害しないが、生体内でその化合物に有利な特性、例えば、取り込み、作用の持続時間、又は作用の発現を与えることができるか；又は2)生物学的に不活性であるが、生体内で生物学的に活性な化合物に変換される化合物の、それぞれ、アミド、エステル、カルバメート、カーボネート、ウレイド又はホスフェートを意味する。生物加水分解性エステルの例としては、低級アルキルエステル、低級アシルオキシアルキルエステル(例えば、アセトキシメチルエステル、アセトキシエチルエステル、アミノカルボニルオキシ-メチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシエチルエステル)、ラクトニルエステル(例えば、フタリジルエステル、チオフタリジルエステル)、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル(例えば、メトキシカルボニル-メチルエステル、エトキシカルボニルオキシ-エチルエステル、イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル)、アルコキシアルキルエステル、コリンエステル、及びアシルアミノアルキルエステル(例えば、アセトアミドメチルエステル)が挙げられるが、これらに限定されない。生物加水分解性アミドの例としては、低級アルキルアミド、アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、及びアルキルアミノアルキル-カルボニルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。生物加水分解性カルバメートの例としては、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環アミン、複素芳香族アミン、及びポリエーテルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

本明細書に用いられる場合、特に明記しない限り、用語「フェニル」は、-C₆H₅を意味する。フェニル基は、置換されていないか又は1つ又は2つの適切な置換基で置換されていてもよい。

本明細書に用いられる場合、特に明記しない限り、用語「置換されている」及び「適切な置換基」は、本発明の化合物又はこれらを調製するのに有効な中間体の合成的有用性又は薬剤の有用性を無効にしない基を意味する。置換基又は適切な置換基の例としては：(C₁-C₈)アルキル；(C₁-C₈)アルケニル；(C₁-C₈)アルキニル；(C₆)アリール；(C₃-C₅)ヘテロアリール；(C₃-C₇)シクロアルキル；(C₁-C₈)アルコキシ；(C₆)アリールオキシ；-CN；-OH；SH、オキソ；ハロ、-NO₂、-CO₂H；-NH₂；-NHOH、-NH((C₁-C₈)アルキル)；-N((C₁-C₈)アルキル)₂；-NH((C₆)アリール)；-NHO((C₁-C₈)アルキル)；-N(O(C₁-C₈)アルキル)₂；-NH(O

10

20

30

40

50

(C₆)アリール); -S((C₁-C₈)アルキル); -S((C₁-C₈)アルキル)₂; -S((C₆)アリール); (=O); C(S); -N((C₆)アリール)₂; -CHO; -C(O)((C₁-C₈)アルキル); -C(O)((C₆)アリール); -CO₂((C₁-C₈)アルキル); 及び-CO₂((C₆)アリール)、-C(S)((C₁-C₈)アルキル); -C(S)((C₆)アリール); -SO₂((C₁-C₈)アルキル); -SO₂((C₆)アリール)、及び-SO₃H、-C(S)O((C₁-C₈)アルキル); -C(S)O((C₆)アリール)が挙げられるが、これらに限定されない。ある種の実施態様において、置換基は、1つ以上の適切な基、例えば、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、アジド、-SH、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシアルミノ、N-アルキルアミノ、-N,N-ジアルキルアミノ、-N,N-ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、-NO₂、トリアゾリルであり得る。当業者は、本発明の化合物の安定性及び薬理学的活性及び合成活性に基づいて適切な置換基を容易に選ぶことができる。

10

本明細書に用いられる本発明の組成物の語句「治療的に有効な量」は、特に明記しない限り、疾患の少なくとも1つの悪影響が改善されるか又は軽減される、本発明の化合物の治療有効性によって測定される。

用語「治療するか又は予防する」は、例えば、本発明の治療法又は予防法に関連して、疾患と関連して生じる望ましくない生理的活性の増加を予防するか、根絶するか又は阻止することを含むことを意味する。他の実施態様において、用語治療するか又は防止するには、拮抗作用、例えば、疾患の化学伝達物質の活性又は産生の低下が含まれる。

【0030】

5.2 本発明の化合物

20

本明細書に示されるように、本発明は、制御されない細胞増殖、細胞の過剰増殖、腫瘍増殖、及び癌、例えば、肺癌、膵臓癌、白血病、乳癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、ヒトグリア芽細胞腫、前立腺癌によって引き起こされる状態が挙げられるが、これらに限定されない、疾患又は障害を治療するか又は予防する化合物、組成物及び製剤であって、式I~Vの化合物、又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む治療的に又は予防的に有効な量の組成物、及び医薬的に許容され得る賦形剤をこのような治療又は予防を必要としている哺乳動物に投与することを含む、前記化合物、組成物及び製剤を含むが、これらに限定されない。ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤は、制御されない細胞増殖によって引き起こされる状態を治療するか又は防止するのに有効である。ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤は、同時に健康な細胞あるいは正常な細胞が影響されずに、異常細胞あるいは癌細胞を死滅させるのに有効である。ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤が細胞毒性薬として作用する。ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤はアポトーシス薬として作用する。

30

本発明は、式I~Vの化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む組成物又は製剤を投与することによって本明細書に記載される疾患及び障害を治療するか又は防止する方法を包含する。

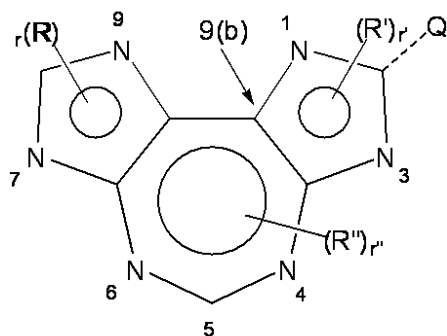
本明細書に記載される本発明の方法に有効な組成物は、式I~Vの化合物を包含する。

一実施態様において、本発明は、式(I)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する：

40

【0031】

【化 9】



(I)

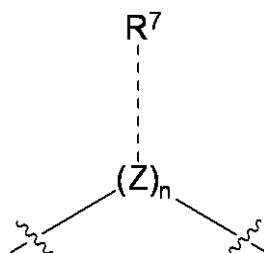
【 0 0 3 2 】

(式中、R、R'及びR''は、各々独立して、水素、ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基；-C(O)R³；-C(S)R³；-S(O)R³；-S(O)₂R³；-C(O)NR⁴R⁵；-C(S)NR³R⁴；-C(X)YR⁵R⁶；-D-リボシル；-D-リボシル；-L-リボシル；-L-リボシル；2'-デオキシ-D-リボシル；2'-デオキシ-L-リボシル；2'-デオキシ-D-リボシル；2'-デオキシ-L-リボシル；及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖類であり；

R、R'及びR''は、また、1つ以上のC原子、S原子、O原子、N原子と環を形成することができ、例えば、RとR'が一緒になって：

【 0 0 3 3 】

【化 1 0】



【 0 0 3 4 】

を含み；

R⁷は、水素；ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基；-C(O)アルキル；-C(O)アルケニル；-C(O)アルキニル；-C(O)アリール；-C(O)ベンジル；-C(O)NR³R⁴；-C(S)アルキル；-C(S)アルケニル；-C(S)アルキニル；-C(S)アリール；-C(S)ベンジル；-C(S)NR³R⁴；-C(X)YR¹R²であり；

Qは、O、NH、又はSであり；

Xは、O、N、又はSであり；

Yは、O、CH₂、NH、又はSであり；

Zは、CH、N、P、又はCであり；

-----は単結合又は二重結合であり；-----が二重結合である場合には、R²又はR⁷は、独立して、O、S、又はNHであり；

nは、1、2、3、又は4であり；

r、r'、及びr''は、各々独立して、1～約3の整数である。

ある種の例示的实施態様において、R、R'、及びR''は、各々独立して、-H、-F、-Cl、-B

10

20

30

40

50

r、-I、-OH、アジド、-SH、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、N-アルキルアミノ、-N,N-ジアルキルアミノ、-N,N-ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、-NO₂、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベンジル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである。

【0035】

ある種の例示的实施態様において、本発明の化合物は、いずれのR、R'、及びR"もすべて水素である化合物を含まない。

ある種の例示的实施態様において、置換基は、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、アジド、-SH、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、N-アルキルアミノ、-N,N-ジアルキルアミノ、-N,N-ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、-NO₂、トリアゾリルのようなこれらに限定されない1つ以上の適切な基であり得る。

一実施態様において、Rは、水素である。他の実施態様において、Rは、アルキル基である。他の実施態様において、Rは、アルコキシ基である。他の実施態様において、Rは、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、Rは、アルケニル基である。他の実施態様において、Rは、アルキニル基である。他の実施態様において、Rは、アリール基である。他の実施態様において、Rは、アリーロキシ基である。他の実施態様において、Rは、ベンジル基である。他の実施態様において、Rは、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、Rは、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、Rは、シクロアルキル基である。他の実施態様において、Rは、ベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

【0036】

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のアルキルオキシ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換された

ベンジル基である。

【 0 0 3 7 】

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上の-NO₂基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、Rは、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

20

【 0 0 3 8 】

一実施態様において、R'は、水素である。他の実施態様において、R'は、アルキル基である。他の実施態様において、R'は、アルコキシ基である。他の実施態様において、R'は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、R'は、アルケニル基である。他の実施態様において、R'は、アルキニル基である。他の実施態様において、R'は、アリール基である。他の実施態様において、R'は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、R'は、ベンジル基である。他の実施態様において、R'は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、R'は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、R'は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、R'は、ベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

40

【 0 0 3 9 】

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

50

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

【0040】

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上の-NO₂基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R'は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

他の実施態様において、R"は、水素である。他の実施態様において、R"は、アルキル基である。他の実施態様において、R"は、アルコキシ基である。他の実施態様において、R"は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、R"は、アルケニル基である。他の実施態様において、R"は、アルキニル基である。他の実施態様において、R"は、アリール基である。他の実施態様において、R"は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、R"は、ベンジル基である。他の実施態様において、R"は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、R"は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、R"は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、R"は、ベンジル基である。

【0041】

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上の-SHで置換されたベンジル基である。

10

20

30

40

50

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

【0042】

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上の-NO₂基で置換されたベンジル基である。

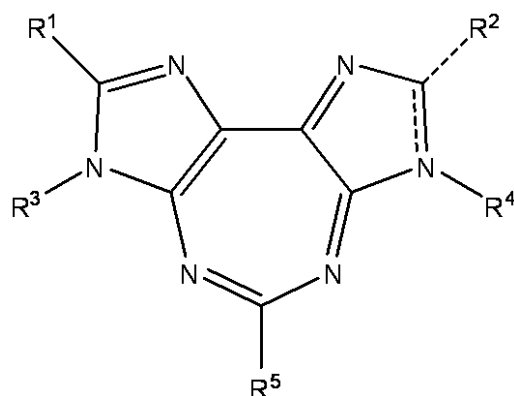
30

ある種の例示的实施態様において、R"は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

他の実施態様において、本発明は、式(II)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する：

【0043】

【化11】



40

(II)

50

【 0 0 4 4 】

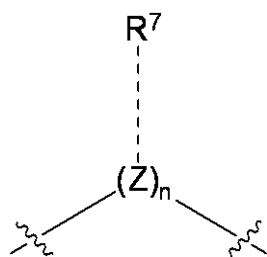
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、水素、ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基； $-C(O)R^3$ ； $-C(S)R^3$ ； $-S(O)R^3$ ； $-S(O)_2R^3$ ； $-C(O)NR^4R^5$ ； $-C(S)NR^3R^4$ ； $-C(X)YR^5R^6$ ； $-D$ -リボシル； $-D$ -リボシル； $-L$ -リボシル； $-L$ -リボシル； $2'$ -デオキシ- $-D$ -リボシル； $2'$ -デオキシ- $-L$ -リボシル； $2'$ -デオキシ- $-D$ -リボシル； $2'$ -デオキシ- $-L$ -リボシル；及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖類であり；

10

R^1 と R^3 又は R^2 と R^4 は、また、1つ以上のC原子、S原子、O原子、N原子と環を形成することができ、例えば、 R^1 と R^3 又は R^2 と R^4 が一緒になって：

【 0 0 4 5 】

【 化 1 2 】



20

【 0 0 4 6 】

を含み；

R^7 は、水素；ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基； $-C(O)$ アルキル； $-C(O)$ アルケニル； $-C(O)$ アルキニル； $-C(O)$ アリール； $-C(O)$ ベンジル； $-C(O)NR^3R^4$ ； $-C(S)$ アルキル； $-C(S)$ アルケニル； $-C(S)$ アルキニル； $-C(S)$ アリール； $-C(S)$ ベンジル； $-C(S)NR^3R^4$ ； $-C(X)YR^1R^2$ であり；

Xは、O、N、又はSであり；

Yは、O、 CH_2 、NH、又はSであり；

Zは、CH、N、P、又はCであり；

-----は単結合又は二重結合であり；-----が二重結合である場合には、 R^2 又は R^7 は、独立して、O、S、又はNHであり；

nは、1、2、3、又は4である）。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、アジド、 $-SH$ 、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシ、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、N-アルキルアミノ、 $-N,N$ -ジアルキルアミノ、 $-N,N$ -ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、 $-NO_2$ 、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベン

40

【 0 0 4 7 】

一実施態様において、 R^1 は、水素である。他の実施態様において、 R^1 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^1 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^1 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^1 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^1 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^1 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^1 は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、 R^1 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^1 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^1 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において

50

、 R^1 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^1 は、ベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

【0048】

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

【0049】

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-NO₂基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

一実施態様において、 R^2 は、水素である。他の実施態様において、 R^2 は、アルキル基で

50

ある。他の実施態様において、 R^2 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^2 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^2 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^2 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^2 は、アリーニル基である。他の実施態様において、 R^2 は、アリーロキシ基である。他の実施態様において、 R^2 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^2 は、ヘテロアリーニル基である。他の実施態様において、 R^2 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^2 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^2 は、ベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

10

【0050】

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のアリーニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

【0051】

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基

50

である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上の $-NO_2$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^2 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

【0052】

他の実施態様において、 R^3 は、水素である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^3 は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^3 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^3 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、ベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-F$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-Cl$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-Br$ 基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-I$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-OH$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

【0053】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-SH$ で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の N -アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の N,N -ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の N,N -ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

【0054】

50

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-NO_2$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

一実施態様において、 R^4 は、水素である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^4 は、アリーロキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^4 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^4 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ベンジル基である。

【0055】

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

【0056】

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の- NO_2 基で置換されたベンジル基である。

【0057】

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

一実施態様において、 R^5 は、水素である。他の実施態様において、 R^5 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^5 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^5 は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、 R^5 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^5 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^5 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^5 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^5 は、ベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

【0058】

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

50

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

10

【0059】

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の- NO_2 基で置換されたベンジル基である。

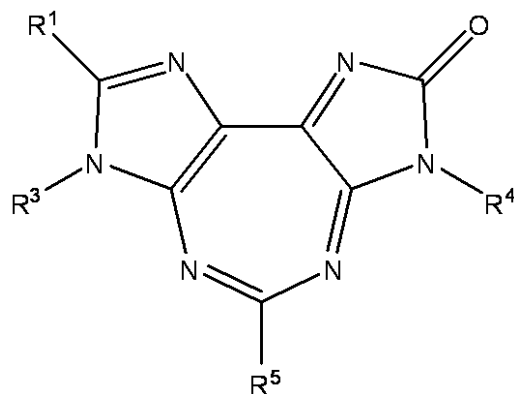
ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

他の実施態様において、本発明は、式(III)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する：

【0060】

【化13】

30



(III)

40

【0061】

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、水素、ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基；- $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ；- $\text{C}(\text{S})\text{R}^3$ ；- $\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ ；- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ ；- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ；- $\text{C}(\text{S})\text{NR}^3\text{R}^4$ ；- $\text{C}(\text{X})\text{YR}^5\text{R}^6$ ；- -D-リボシル；- -D-リボシル；- -L-リボシル；- -L-リボシル；2'-デオキシ- -D-リボシル；2'-デオキシ- -L-リボシル；2'-デオキシ- -D-リボシル；2'-デオ

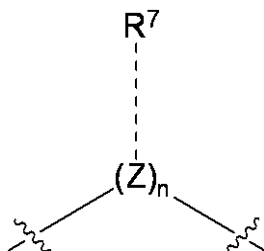
50

キシ- -L-リボシル；及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖類であり；

R^1 と R^3 は、また、1つ以上のC原子、S原子、O原子、N原子と環を形成することができ、例えば、 R^1 と R^3 が一緒になって：

【0062】

【化14】



【0063】

を含み；

R^7 は、水素；ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基；-C(O)アルキル；-C(O)アルケニル；-C(O)アルキニル；-C(O)アリール；-C(O)ベンジル；-C(O)NR³R⁴；-C(S)アルキル；-C(S)アルケニル；-C(S)アルキニル；-C(S)アリール；-C(S)ベンジル；-C(S)NR³R⁴；-C(X)YR¹R²であり；

Xは、O、N、又はSであり；

Yは、O、CH₂、NH、又はSであり；

Zは、CH、N、P、又はCであり；

-----は単結合又は二重結合であり；-----が二重結合である場合には、 R^2 又は R^7 は、独立して、O、S、又はNHであり；

nは、1、2、3、又は4である）。

ある種の実施態様において、 R^1 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、すべて水素ではない。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、アジド、-SH、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、N-アルキルアミノ、-N,N-ジアルキルアミノ、-N,N-ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、-NO₂、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベンジル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである。

【0064】

一実施態様において、 R^1 は、水素である。他の実施態様において、 R^1 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^1 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^1 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^1 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^1 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^1 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^1 は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、 R^1 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^1 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^1 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^1 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^1 は、ベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

10

20

30

40

50

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

【0065】

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

30

【0066】

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上の-NO₂基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^1 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

一実施態様において、 R^3 は、水素である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^3 は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^3 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^3 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、ベンジル基である。

50

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

【0067】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

【0068】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-NO₂基で置換されたベンジル基である。

【0069】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

一実施態様において、 R^4 は、水素である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキル基で

50

ある。他の実施態様において、 R^4 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アリーニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アリーロキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ヘテロアリーニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^4 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

【0070】

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアリーニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

40

【0071】

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基

50

である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の $-NO_2$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

一実施態様において、 R^5 は、水素である。他の実施態様において、 R^5 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^5 は、アリー

ル基である。他の実施態様において、 R^5 は、アリーロキシ基である。他の実施態様において、 R^5 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^5 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^5 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^5 は、ベンジル基である。

10

【0072】

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の $-F$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の $-Cl$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の $-Br$ 基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の $-I$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の $-OH$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の $-SH$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

【0073】

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の N -アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の N,N -ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の N,N -ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基

50

である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の $-NO_2$ 基で置換されたベンジル基である。

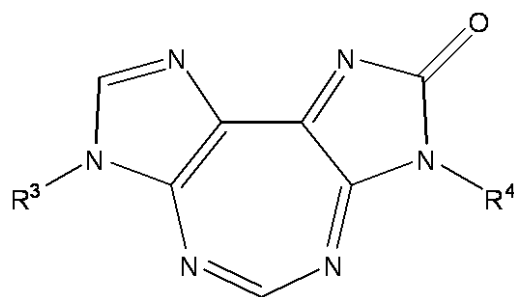
ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

10

他の実施態様において、本発明は、式(IV)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する：

【0074】

【化15】



(IV)

20

【0075】

(式中、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基； $-C(O)R^3$ ； $-C(S)R^3$ ； $-S(O)R^3$ ； $-S(O)_2R^3$ ； $-C(O)NR^4R^5$ ； $-C(S)NR^3R^4$ ； $-C(X)YR^5R^6$ ； $-D$ -リボシル； $-D$ -リボシル； $-L$ -リボシル； $-L$ -リボシル；2'-デオキシ- $-D$ -リボシル；2'-デオキシ- $-L$ -リボシル；2'-デオキシ- $-D$ -リボシル；2'-デオキシ- $-L$ -リボシル；及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖類である)。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^3 及び R^4 は、いずれも水素ではない。

ある種の实施態様において、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、アジド、 $-SH$ 、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、 N -アルキルアミノ、 N,N -ジアルキルアミノ、 N,N -ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、 $-NO_2$ 、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベンジル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである。

40

一実施態様において、 R^3 は、水素である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^3 は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^3 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^3 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、ベンジル基である。

50

【 0 0 7 6 】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

【 0 0 7 7 】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-NO₂基で置換されたベンジル基である。

【 0 0 7 8 】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

一実施態様において、 R^4 は、水素である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキル基で

50

ある。他の実施態様において、 R^4 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アリーニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アリーロキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ヘテロアリーニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^4 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

【0079】

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアリーニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

40

【0080】

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基

50

である。

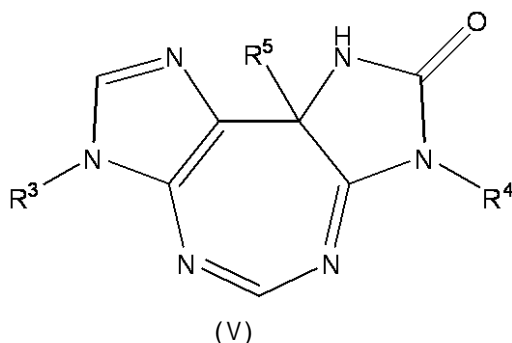
ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の $-NO_2$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

他の実施態様において、本発明は、式(V)の化合物又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む疾患又は障害を治療するか又は予防する組成物及び製剤を包含する：

【0081】

【化16】



【0082】

(式中、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、水素、ヒドロキシル；置換された又は置換されていない：環状アルキル基、非環状アルキル基、環状アルケニル基、非環状アルケニル基、環状アルキニル基、非環状アルキニル基、アリール基、アルキルアリール基、アリールアルキル基、ベンジル基、環状ヘテロアルキル基、非環状ヘテロアルキル基、ヘテロアリール基； $-C(O)R^3$ ； $-C(S)R^3$ ； $-S(O)R^3$ ； $-S(O)_2R^3$ ； $-C(O)NR^4R^5$ ； $-C(S)NR^3R^4$ ； $-C(X)YR^5R^6$ ； $-D$ -リボシル； $-L$ -リボシル； $2'$ -デオキシ- $-D$ -リボシル； $2'$ -デオキシ- $-L$ -リボシル； $2'$ -デオキシ- $-D$ -リボシル； $2'$ -デオキシ- $-L$ -リボシル；及び1つ以上のハロゲンで置換されたりボース糖類又はデオキシリボース糖類である)。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々水素ではない。

ある種の実施態様において、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、各々独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、アジド、 $-SH$ 、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、アルキオキシル、アルキルチオール、アミノ、ヒドロキシルアミノ、 N -アルキルアミノ、 N,N -ジアルキルアミノ、 N,N -ジメチルアミノ、アシル、アルキルオキシカルボニル、スルホニル、ウレア、 $-NO_2$ 、トリアゾリルに限定されないような1つ以上の置換基で置換されたベンジル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルである。

一実施態様において、 R^3 は、水素である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^3 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^3 は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、 R^3 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^3 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^3 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^3 は、ベンジル基である。

【0083】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-F$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-Cl$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の $-Br$ 基で置換されたベンジル基であ

る。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。 10

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

【0084】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。 20

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。 30

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

【0085】

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上の-NO₂基で置換されたベンジル基である。 40

ある種の例示的实施態様において、 R^3 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

一実施態様において、 R^4 は、水素である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^4 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^4 は、アリールオキシ基である。他の実施態様において、 R^4 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^4 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において 50

、 R^4 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^4 は、ベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

10

【0086】

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

【0087】

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上の-NO₂基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^4 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

一実施態様において、 R^5 は、水素である。他の実施態様において、 R^5 は、アルキル基で

50

ある。他の実施態様において、 R^5 は、アルコキシ基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルキルアルコキシ基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルケニル基である。他の実施態様において、 R^5 は、アルキニル基である。他の実施態様において、 R^5 は、アリール基である。他の実施態様において、 R^5 は、アリーロキシ基である。他の実施態様において、 R^5 は、ベンジル基である。他の実施態様において、 R^5 は、ヘテロアリール基である。他の実施態様において、 R^5 は、ヘテロシクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^5 は、シクロアルキル基である。他の実施態様において、 R^5 は、ベンジル基である。

【 0 0 8 8 】

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-F基で置換されたベンジル基である。

10

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-Cl基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-Br基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-I基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のOH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアジド基で置換されたベンジル基である。

20

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-SH基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルで置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアリール基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のヘテロアルキル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルオキシル基で置換されたベンジル基である。

30

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルチオール基で置換されたベンジル基である。

【 0 0 8 9 】

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のヒドロキシルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のN-アルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-N,N-ジアルキルアミノ基で置換されたベンジル基である。

40

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の-N,N-ジメチルアミノ基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアシル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のアルキルオキシカルボニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のスルホニル基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のウレア基で置換されたベンジル基

50

である。

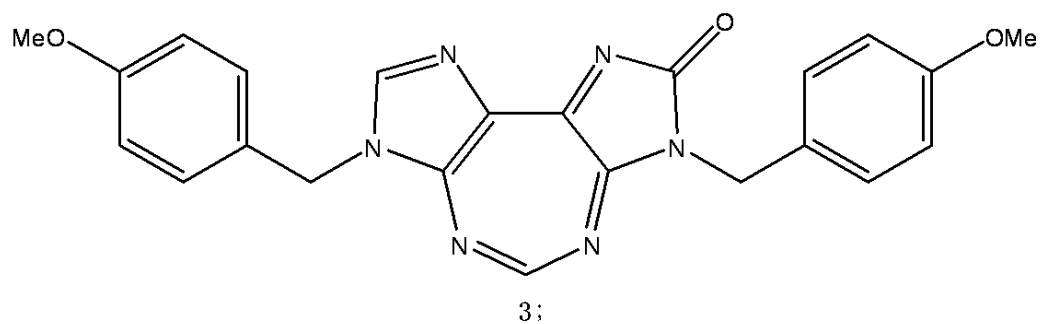
ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上の $-NO_2$ 基で置換されたベンジル基である。

ある種の例示的实施態様において、 R^5 は、1つ以上のトリアゾリル基で置換されたベンジル基である。

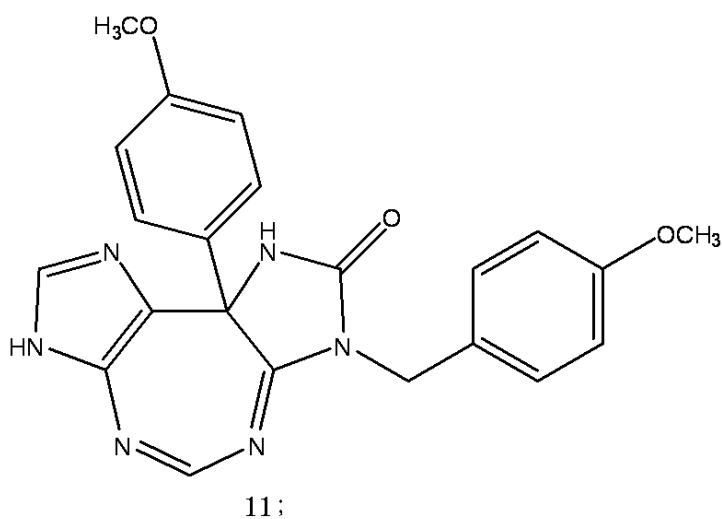
式I~Vによって包含され且つ本発明の方法において有効な化合物の具体例としては、以下の化合物が含まれるが、これらに限定されない:

【0090】

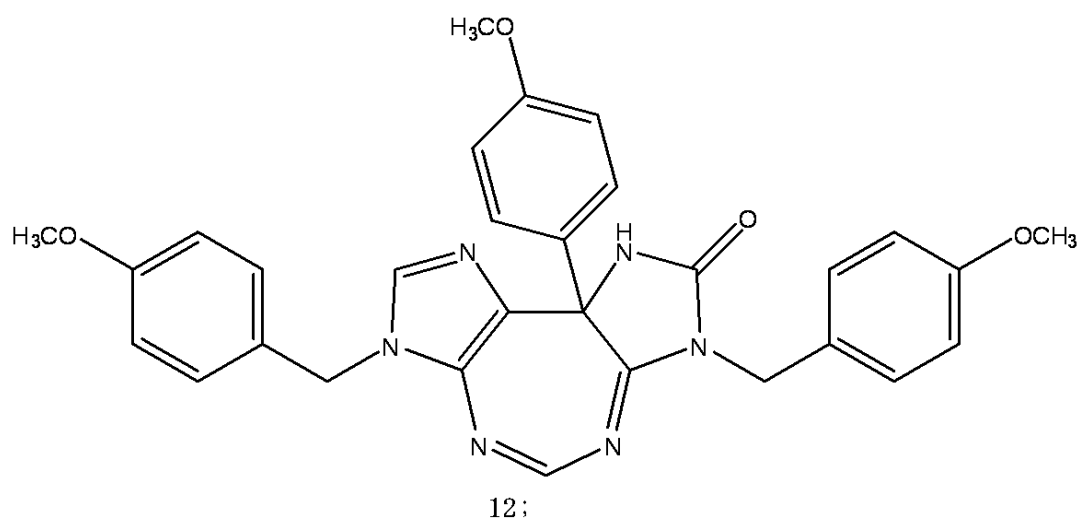
【化17】



10



20

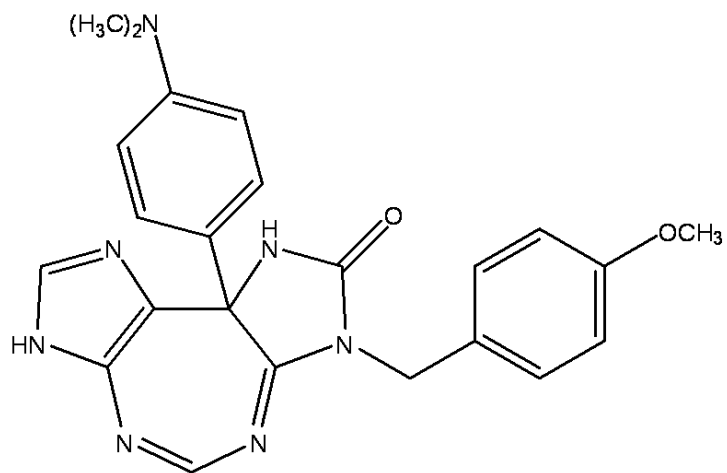


30

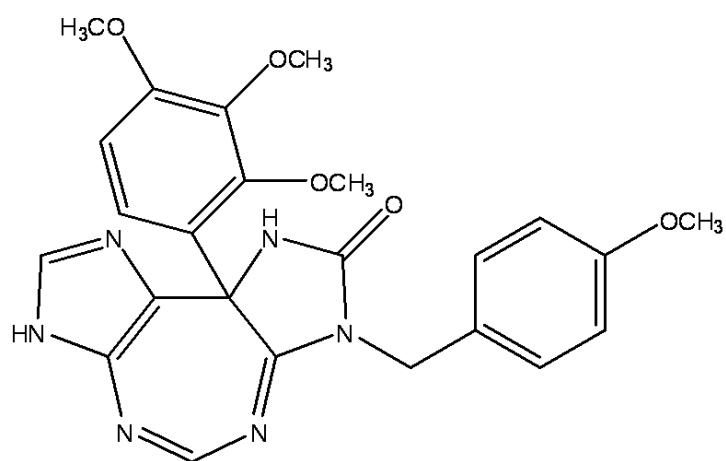
40

【0091】

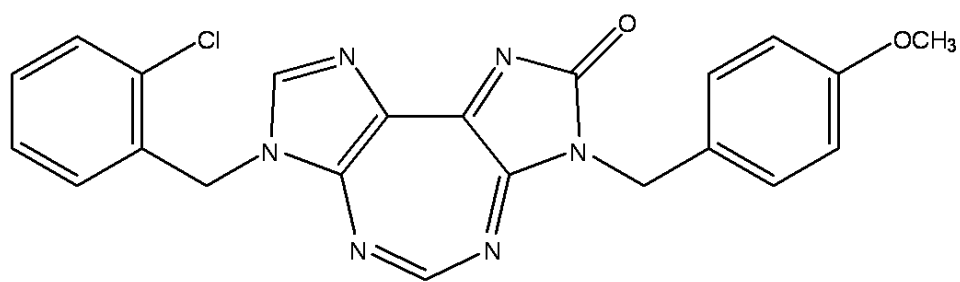
【化 1 8】



13;



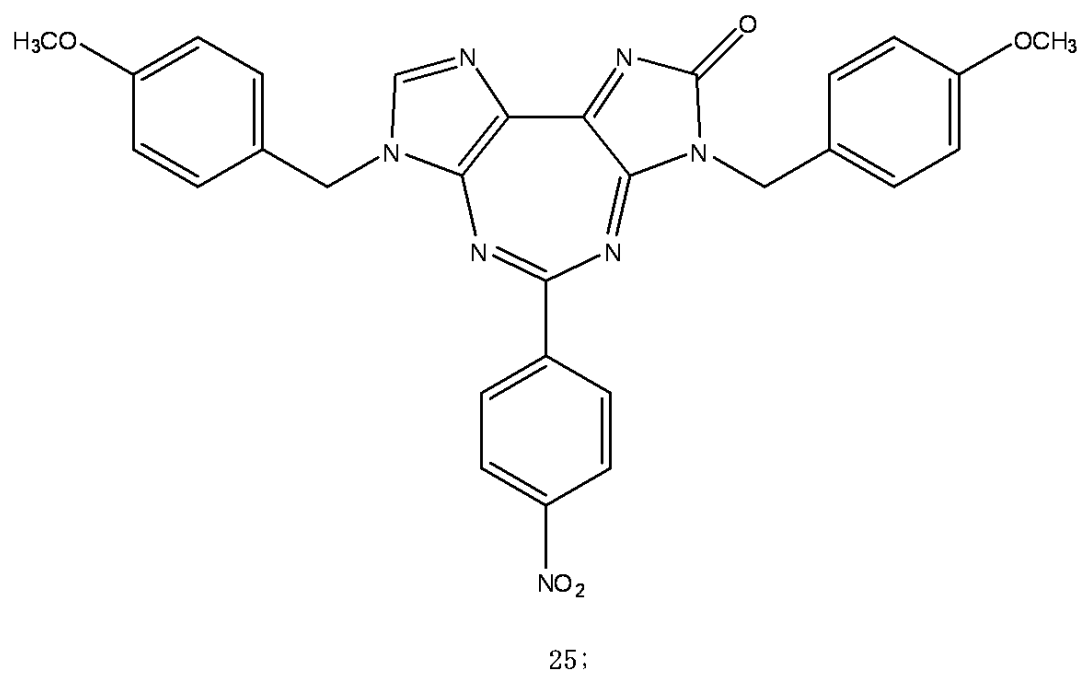
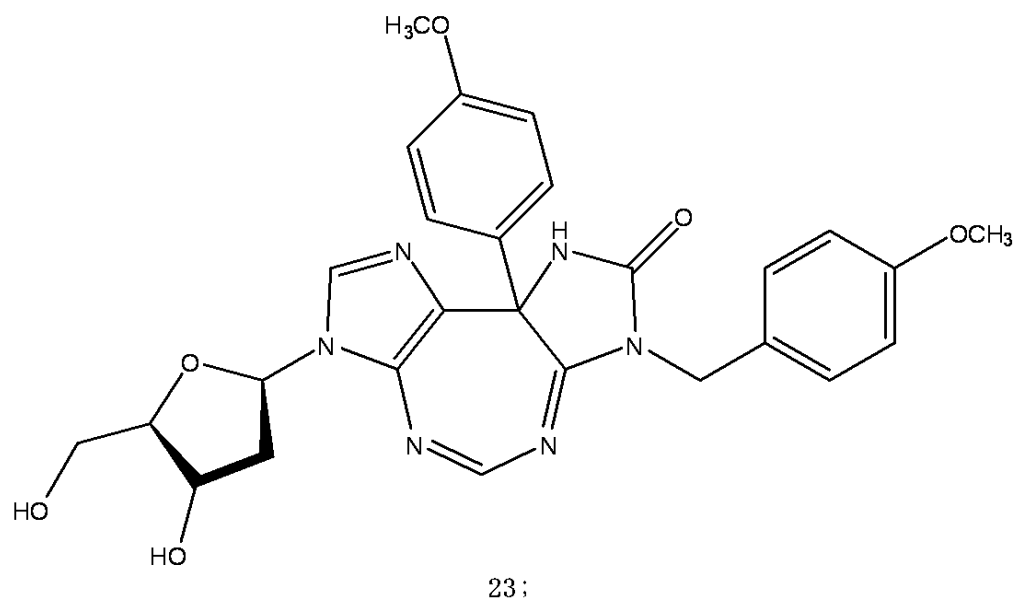
14;



21;

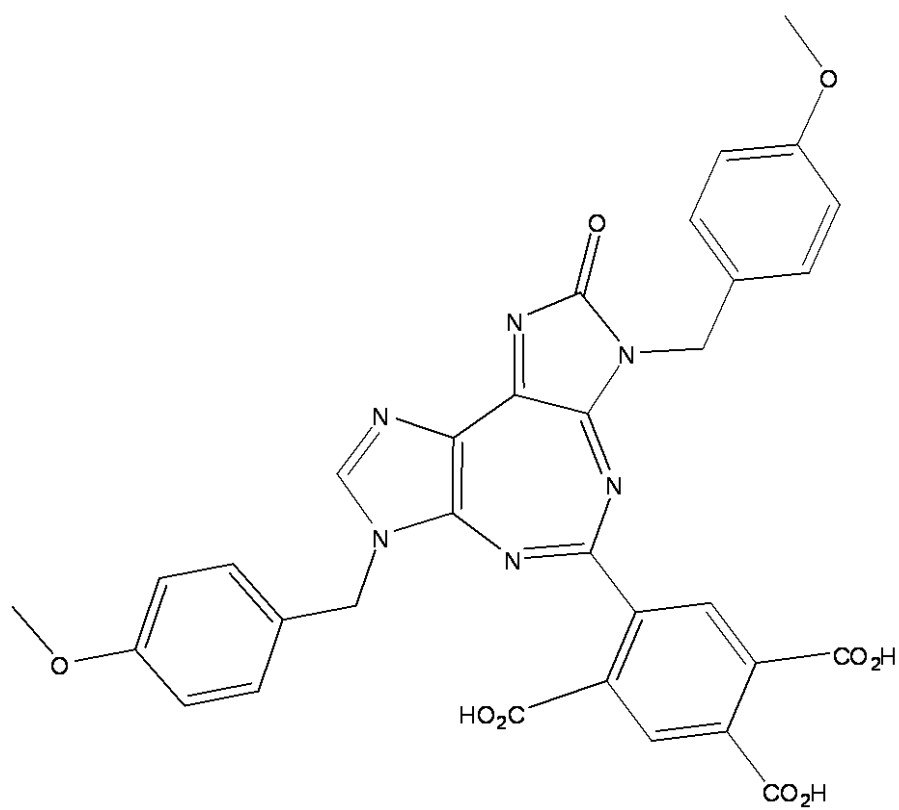
【 0 0 9 2 】

【化 1 9】

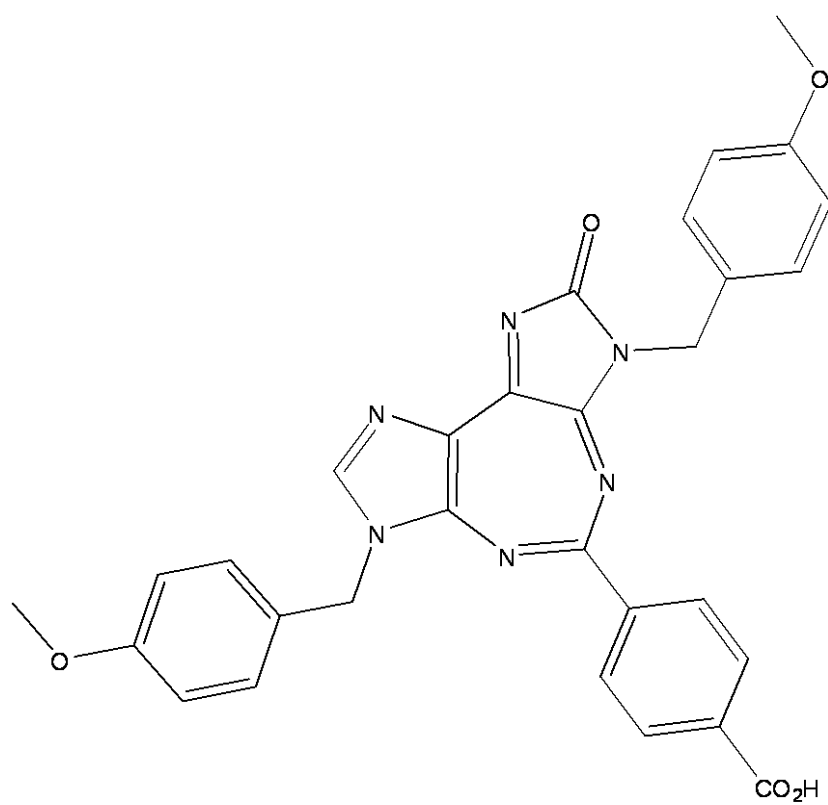


【 0 0 9 3 】

【化 2 0】



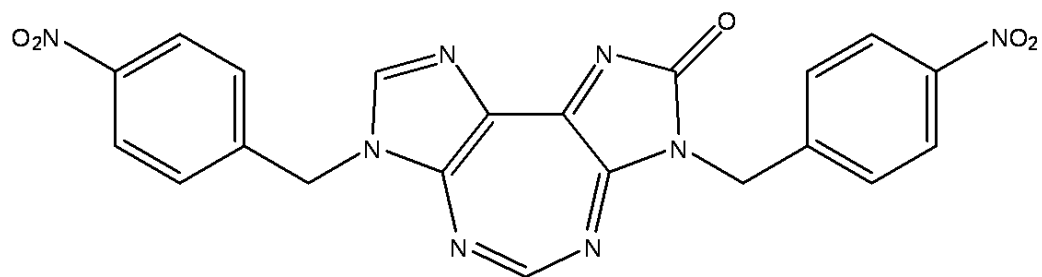
27;



101;

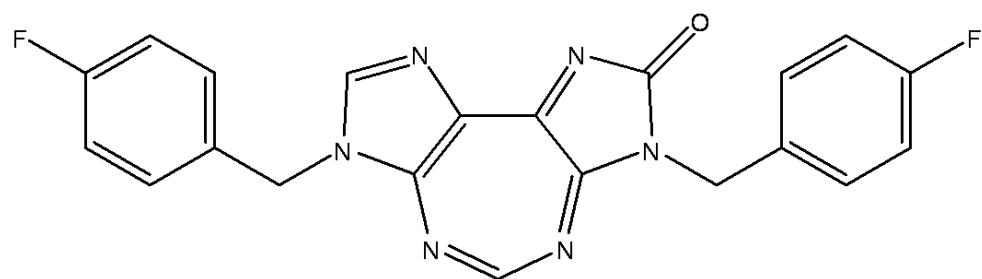
【 0 0 9 4】

【化 2 1】



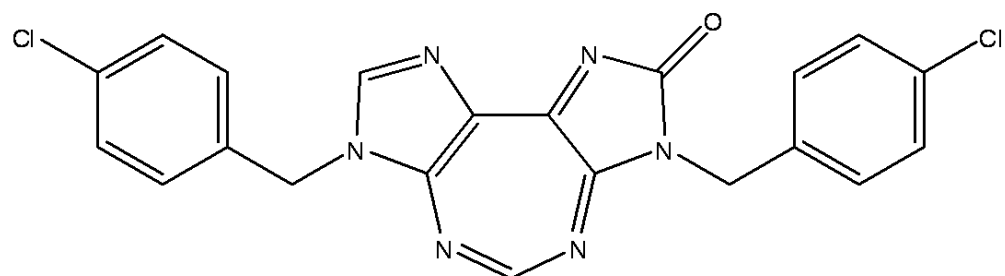
102;

10



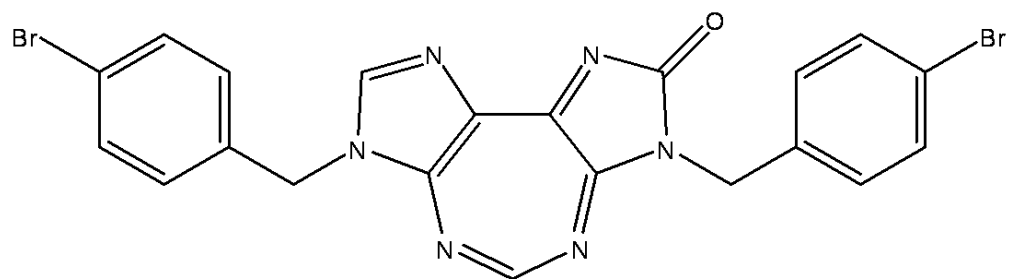
103;

20



104;

30

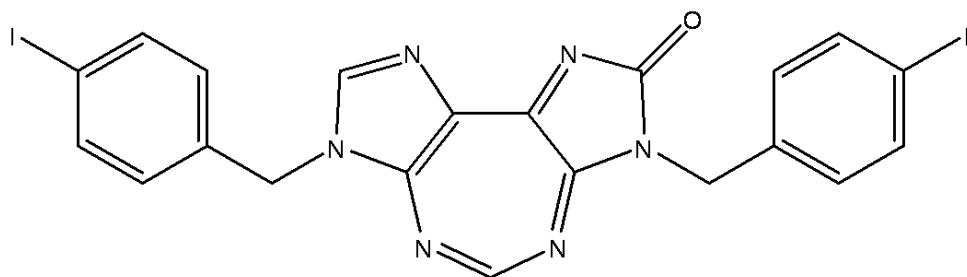


105;

40

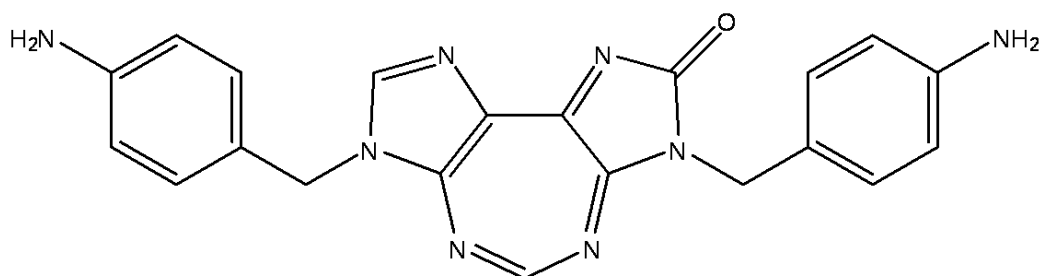
【 0 0 9 5 】

【化 2 2】



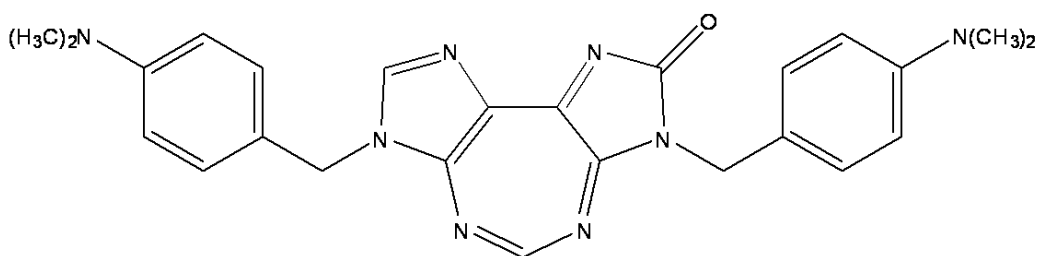
106;

10



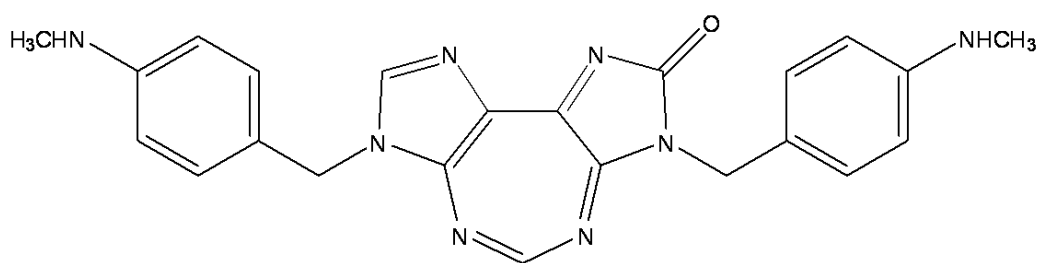
107;

20



108;

30

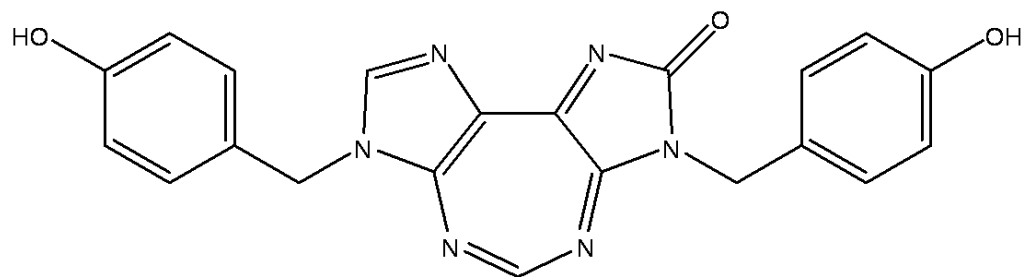


109;

40

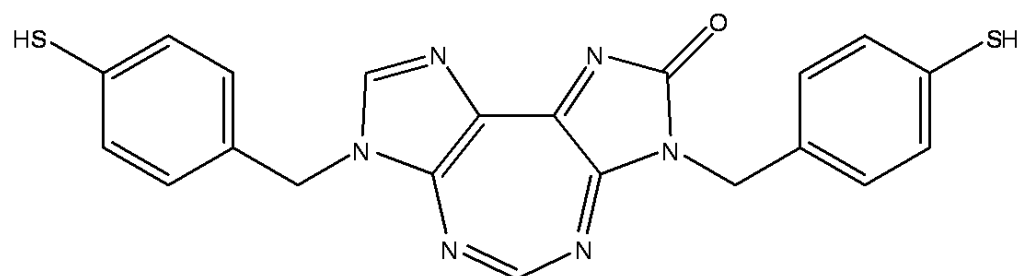
【 0 0 9 6 】

【化 2 3】



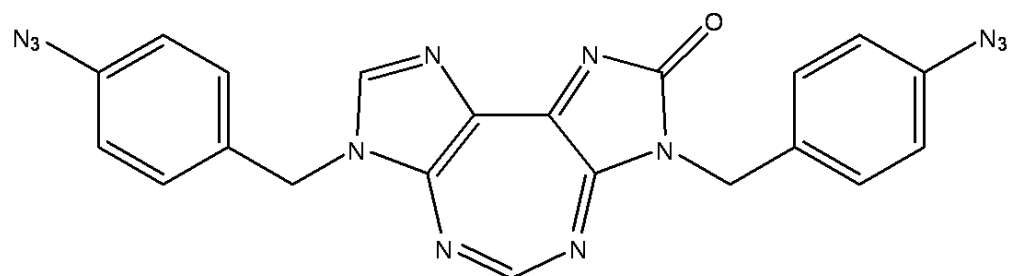
110;

10



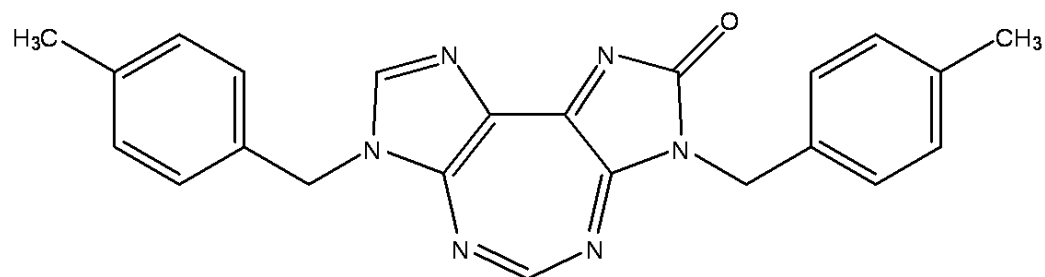
111;

20



112;

30

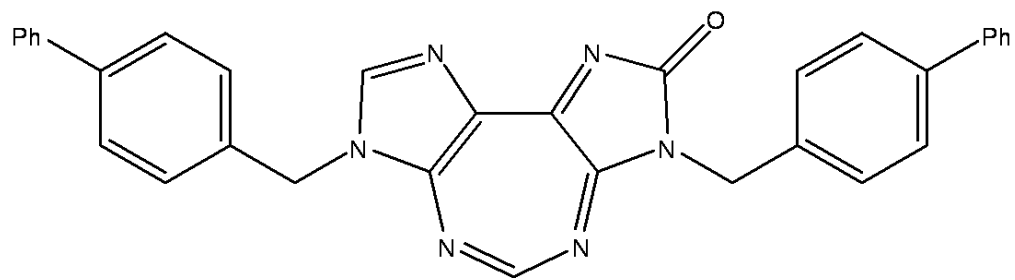


113;

40

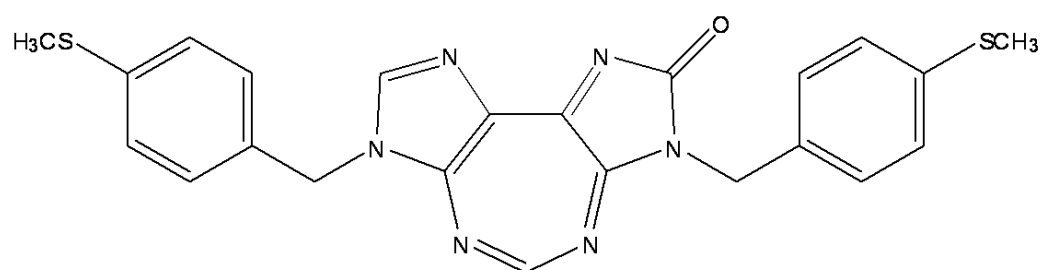
【 0 0 9 7 】

【化 2 4】



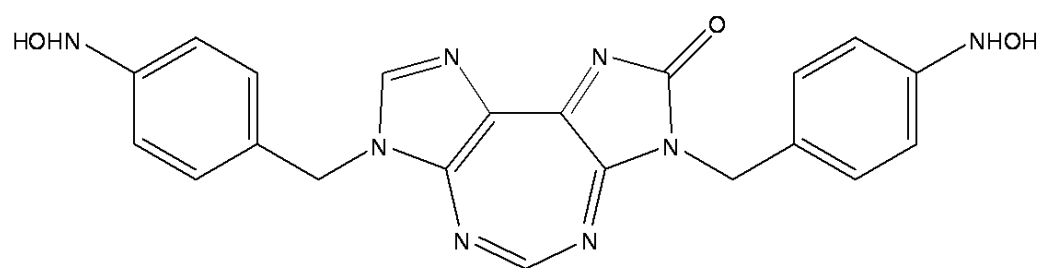
114;

10



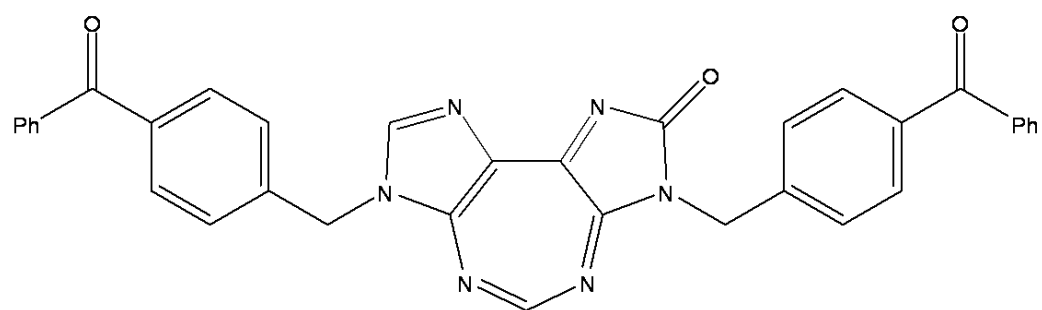
115;

20



116;

30

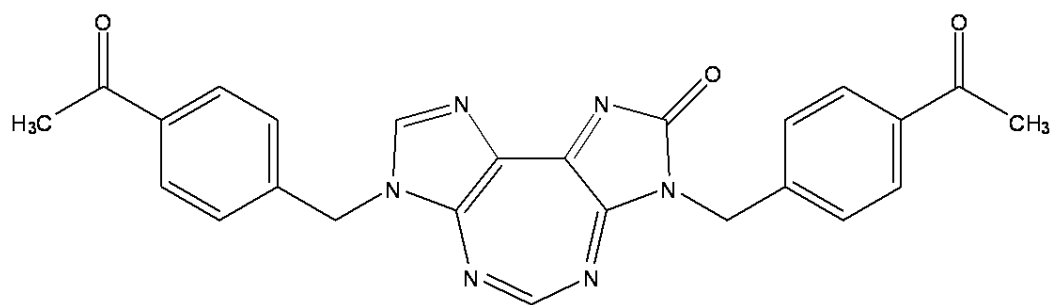


117;

40

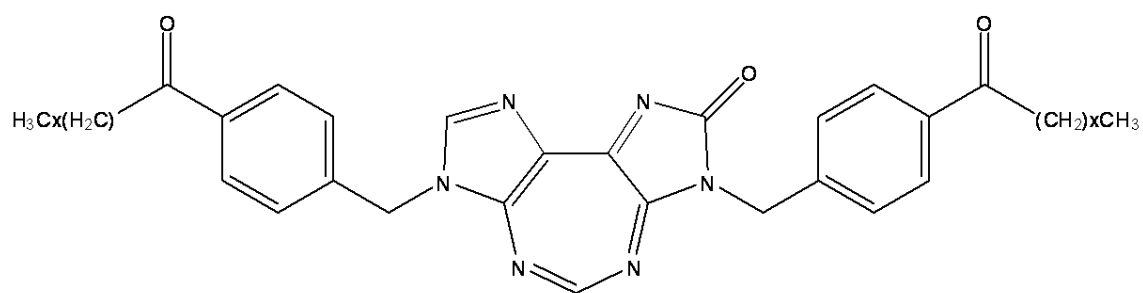
【 0 0 9 8 】

【化 2 5】



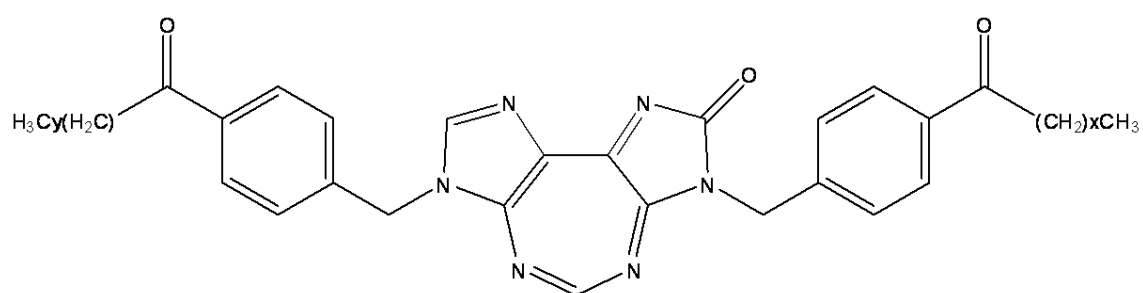
118;

10

 $x = 1 - 17$

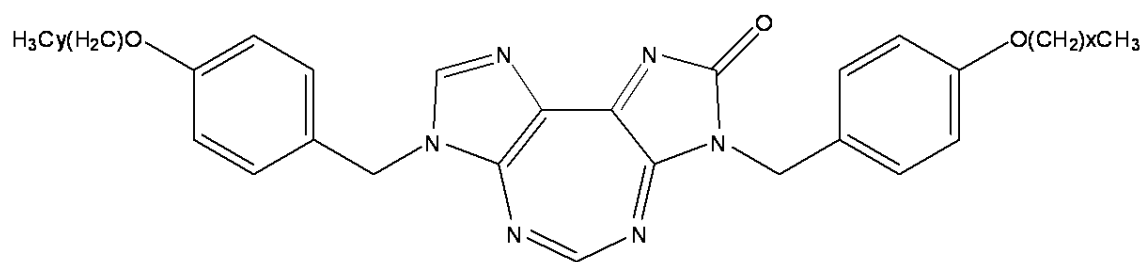
119;

20

 $x = 1 - 17$ $y = 1 - 17$

120;

30

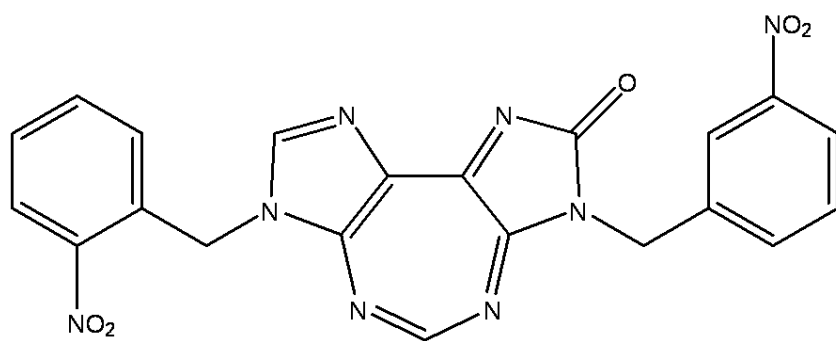
 $x = 1 - 10$ $y = 1 - 10$

121;

40

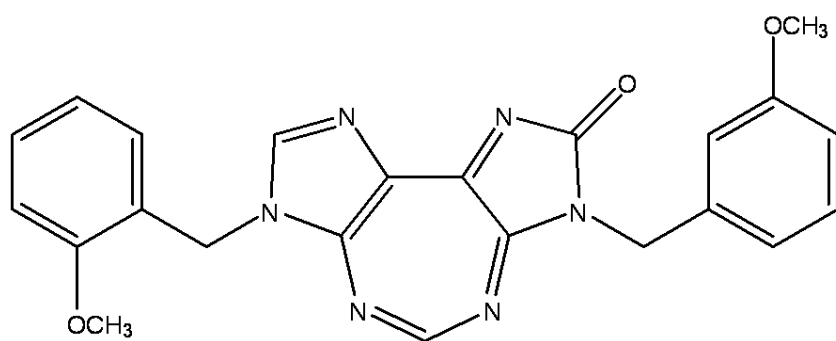
【 0 0 9 9 】

【化 2 6】



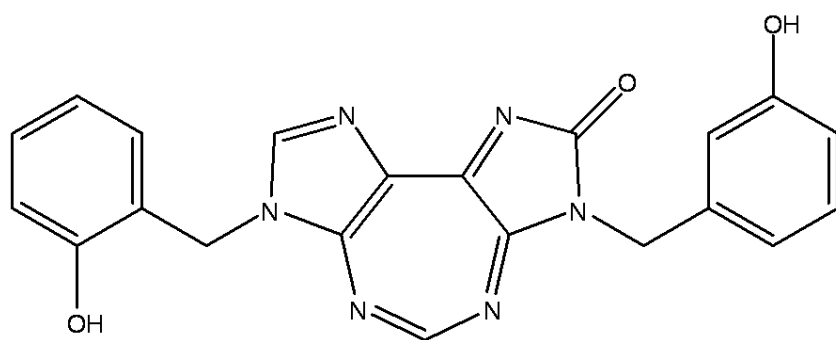
122;

10



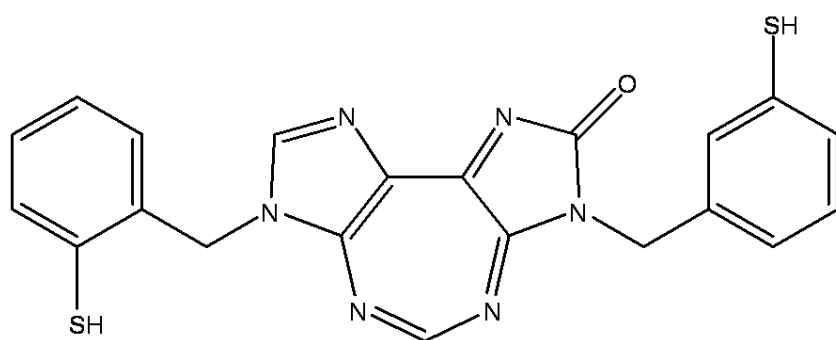
123;

20



124;

30

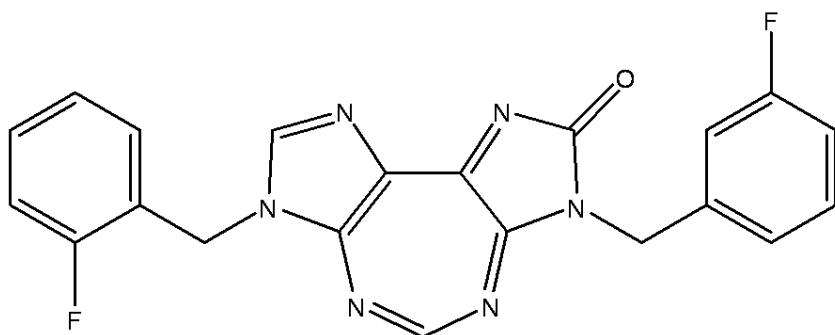


125;

40

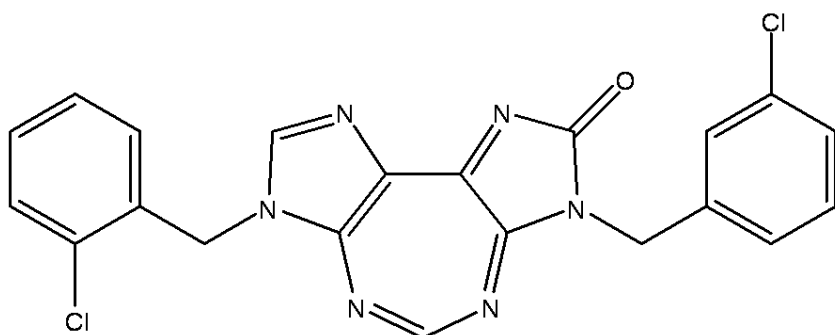
【 0 1 0 0 】

【化 2 7】



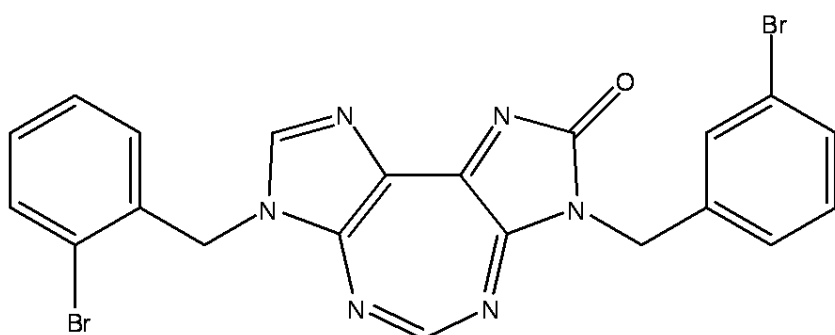
126;

10



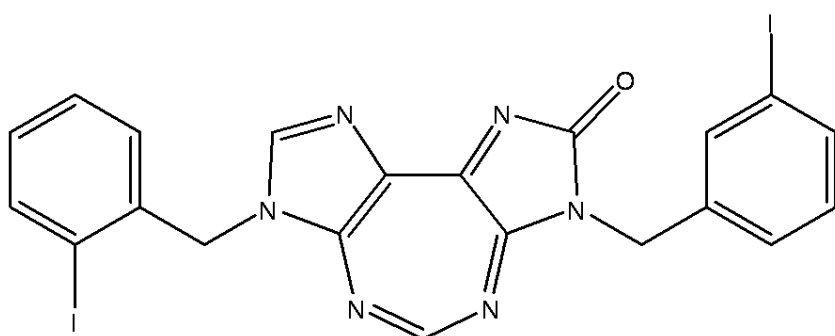
127;

20



128;

30

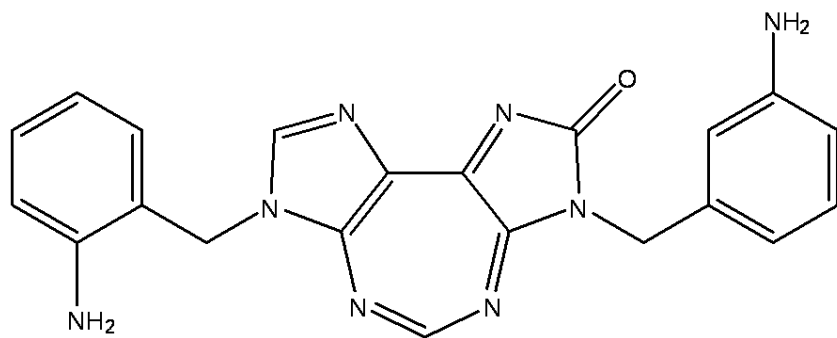


129;

40

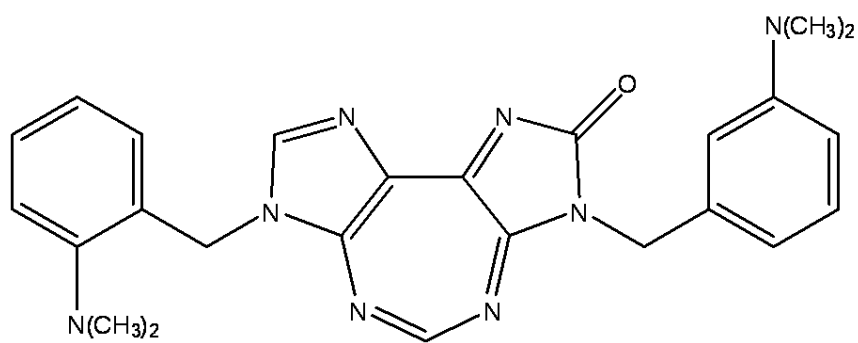
【 0 1 0 1 】

【化 2 8】



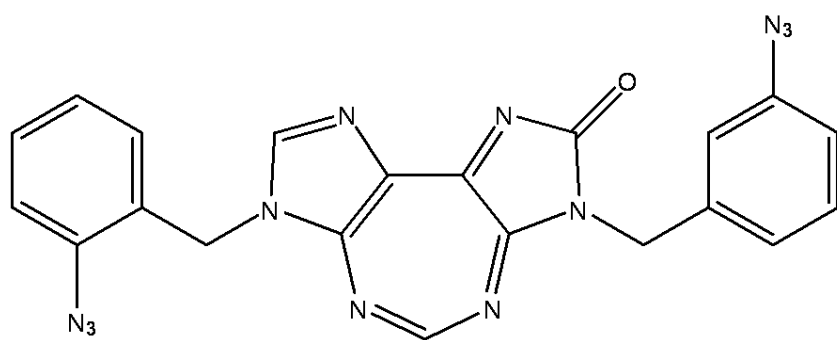
130 ;

10



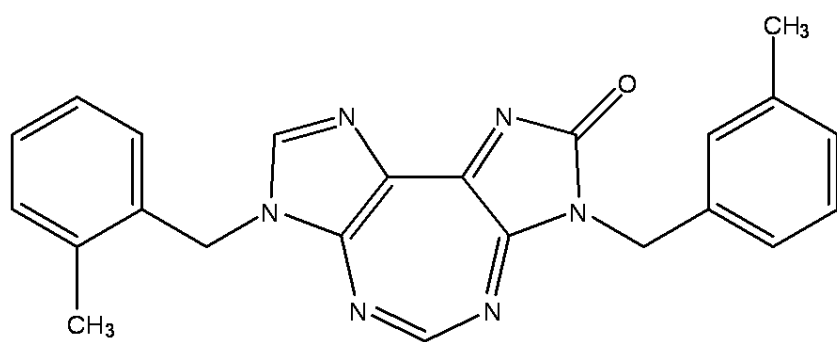
131 ;

20



132 ;

30

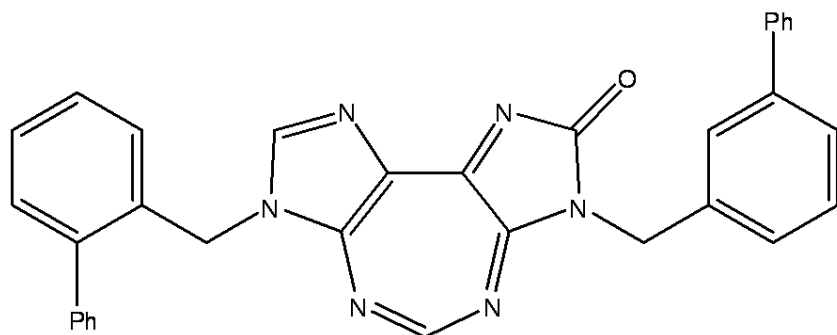


133 ;

40

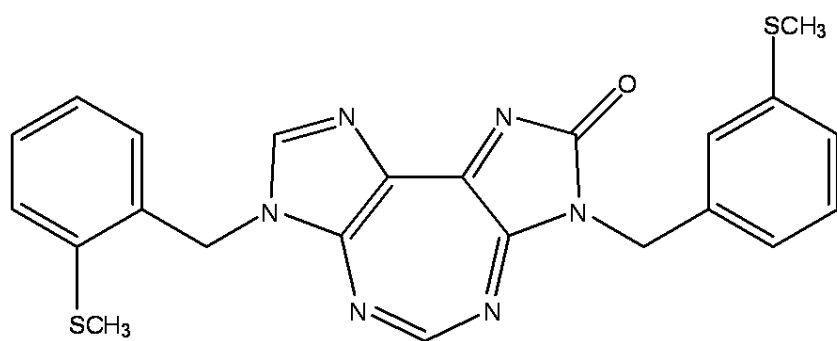
【 0 1 0 2 】

【化 2 9】



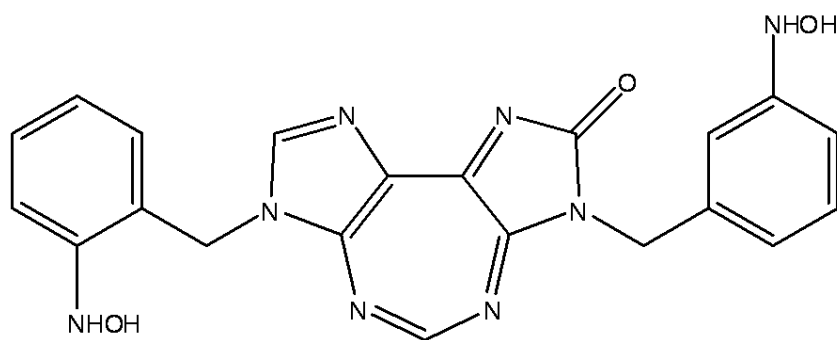
134;

10



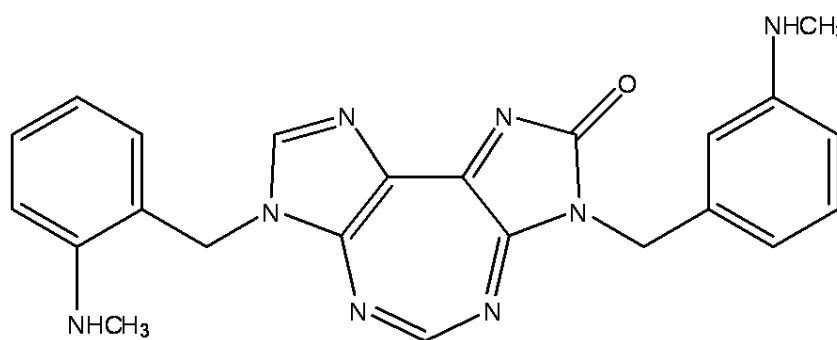
135;

20



136;

30

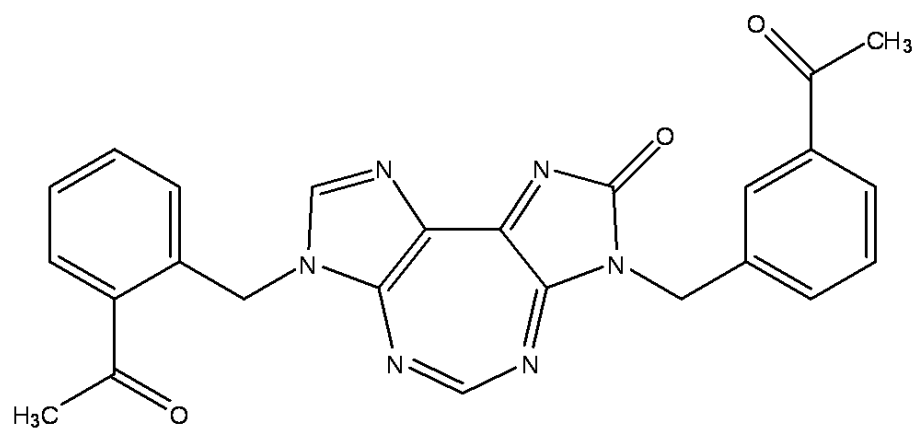


137;

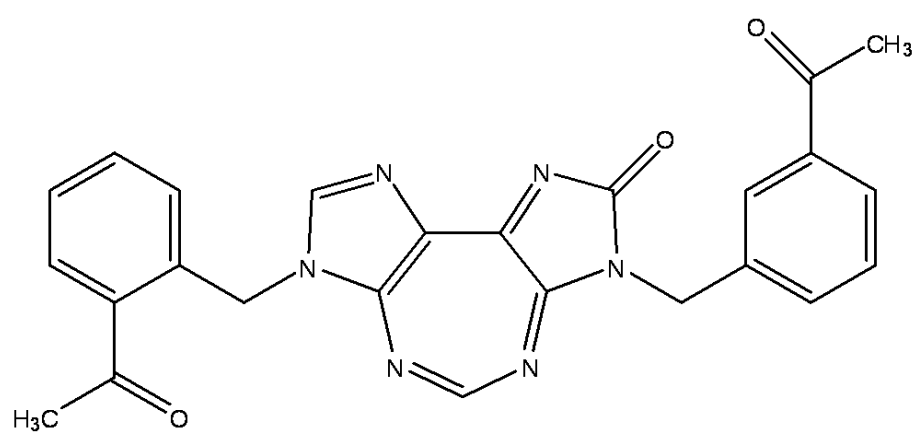
40

【 0 1 0 3 】

【化 3 0】



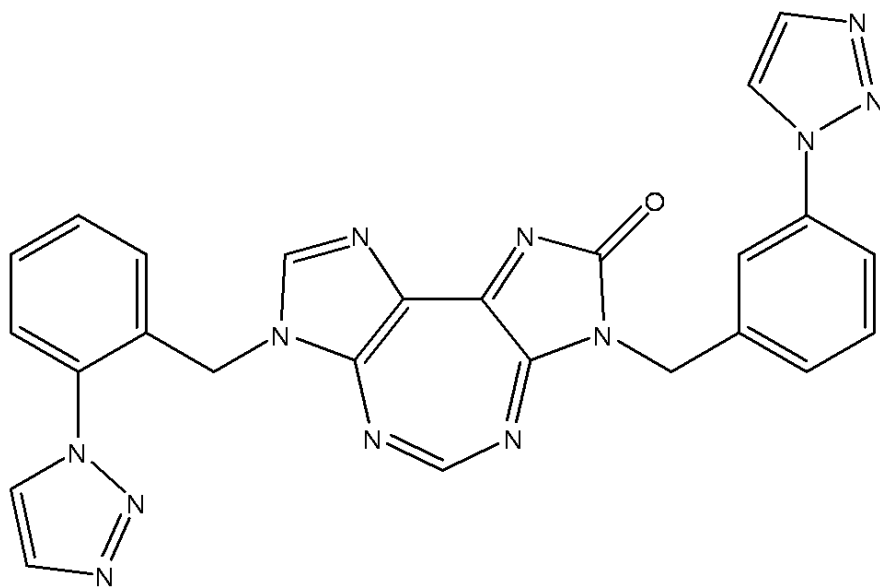
138;



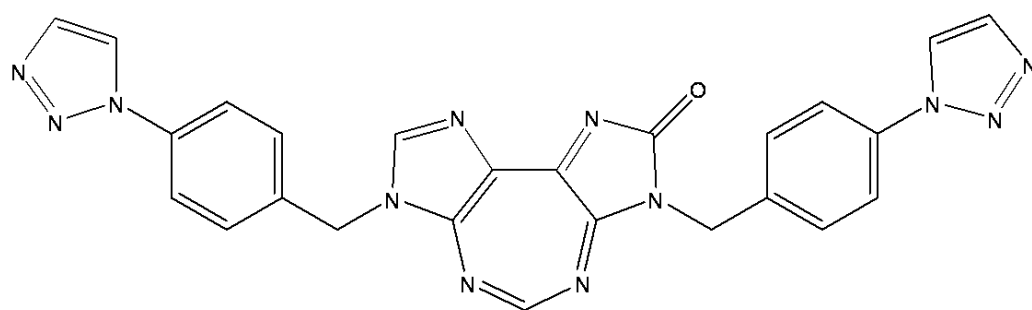
139;

【 0 1 0 4】

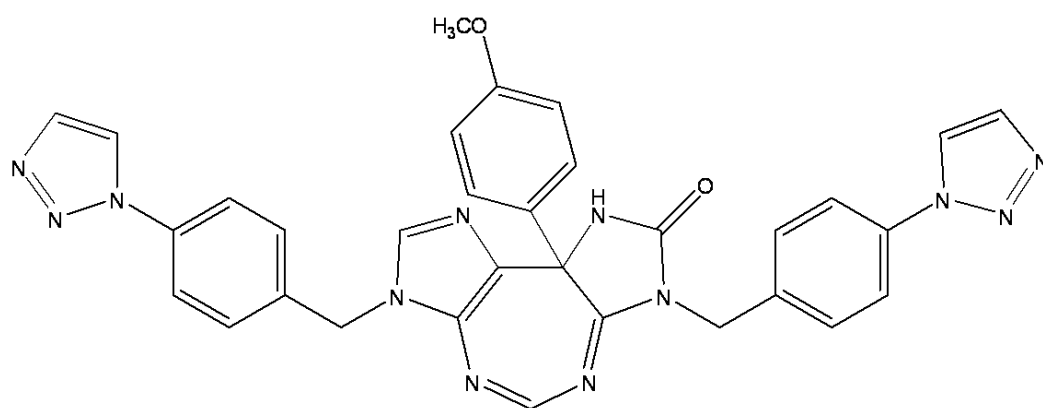
【化 3 1】



140;



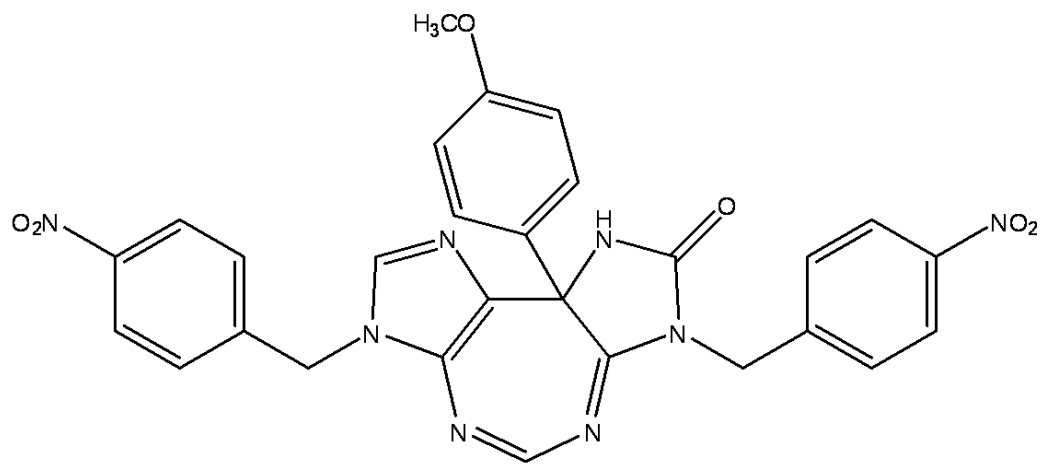
141;



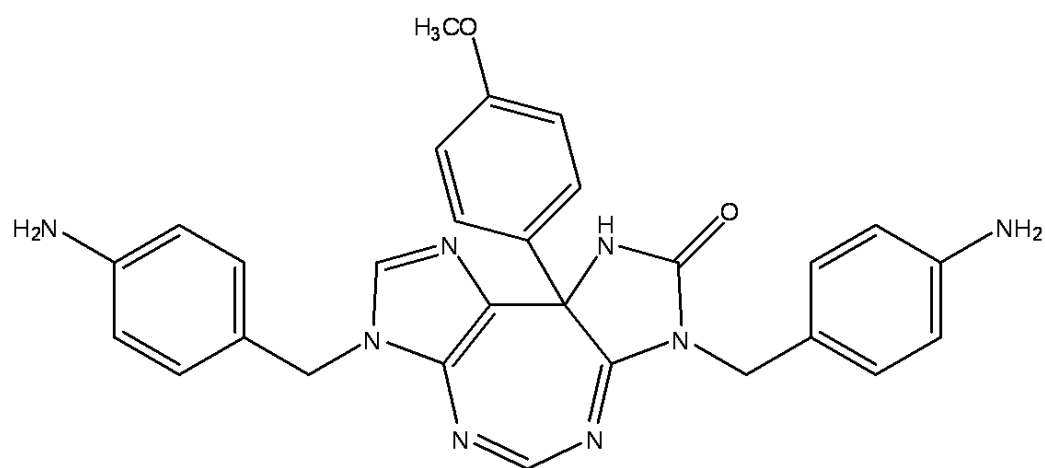
142;

【 0 1 0 5 】

【化 3 2】



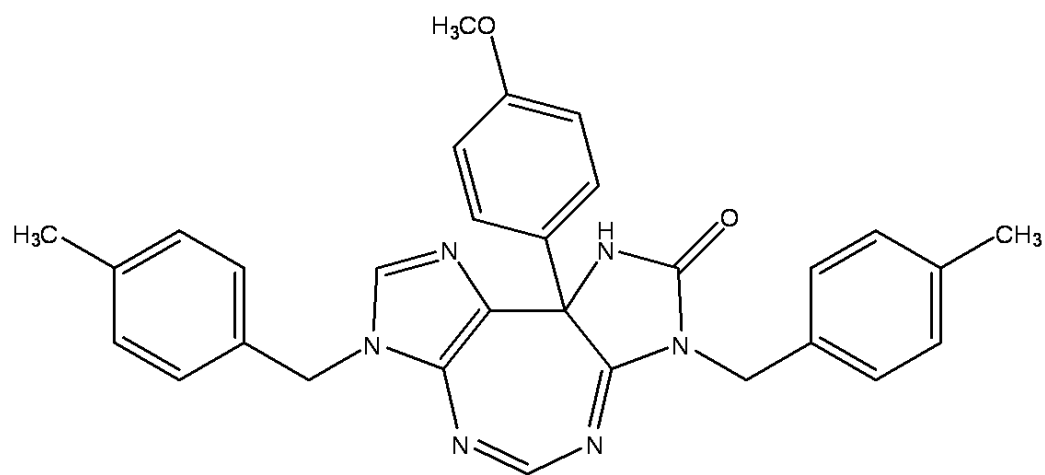
143;



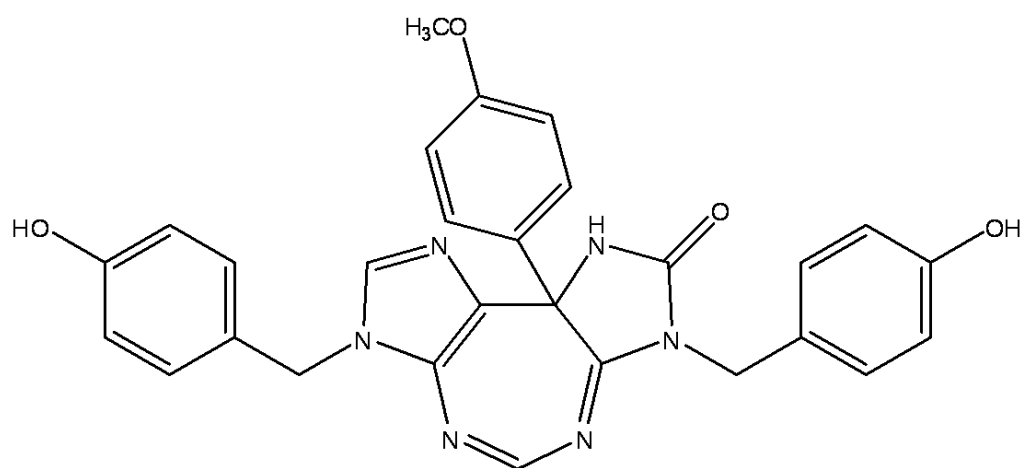
144;

【 0 1 0 6 】

【化 3 3】



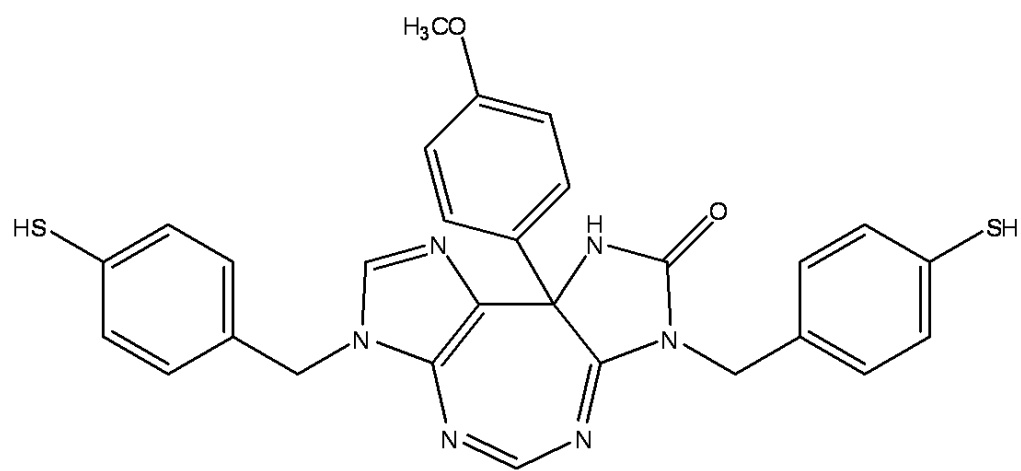
145;



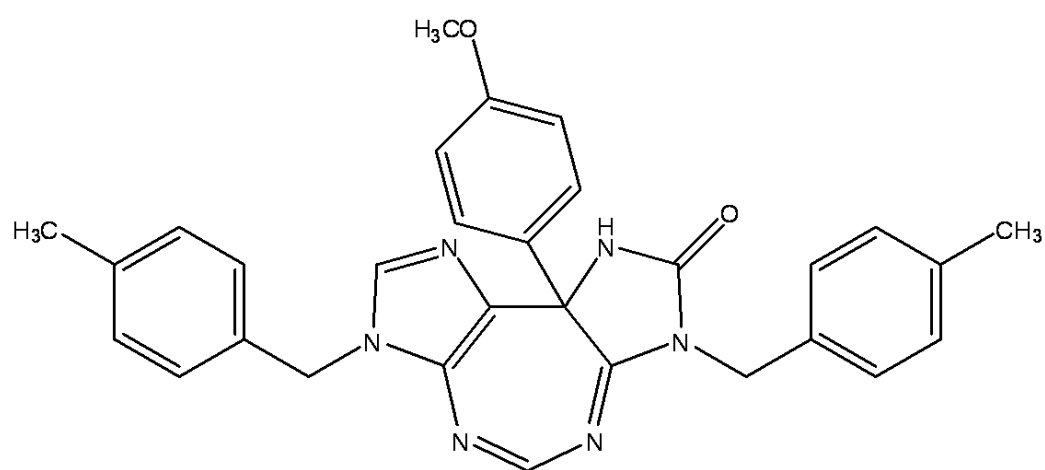
146;

【 0 1 0 7 】

【化 3 4】



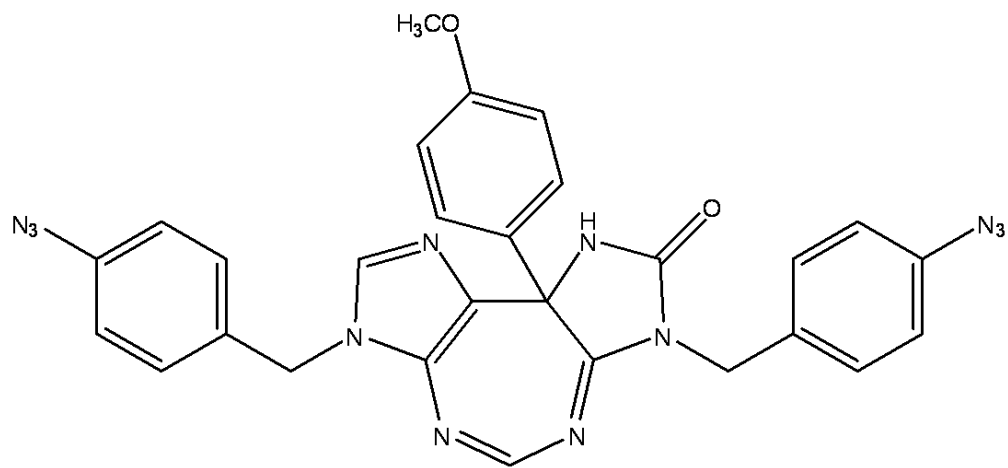
147;



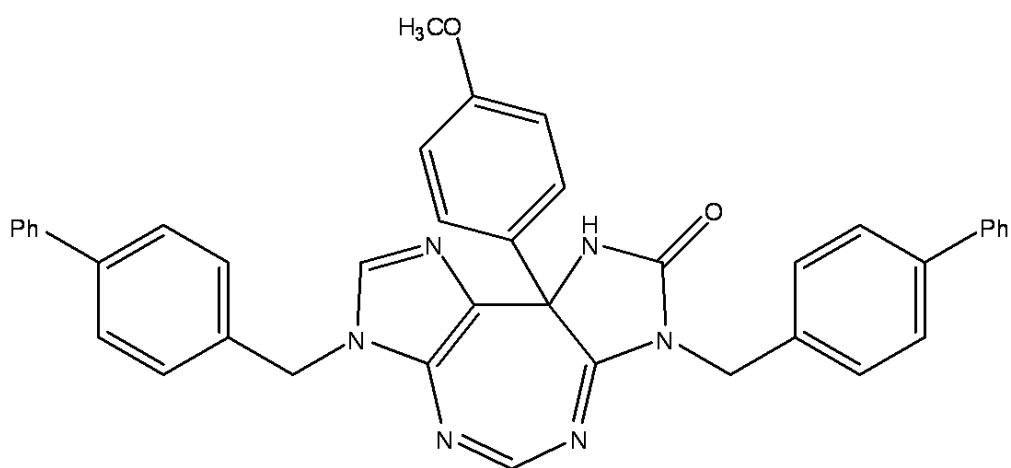
148;

【 0 1 0 8 】

【化 3 5】



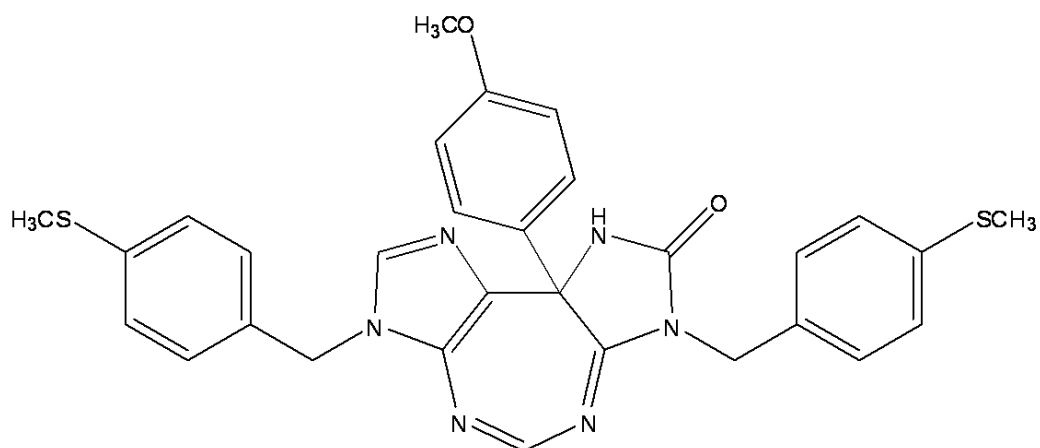
149;



150;

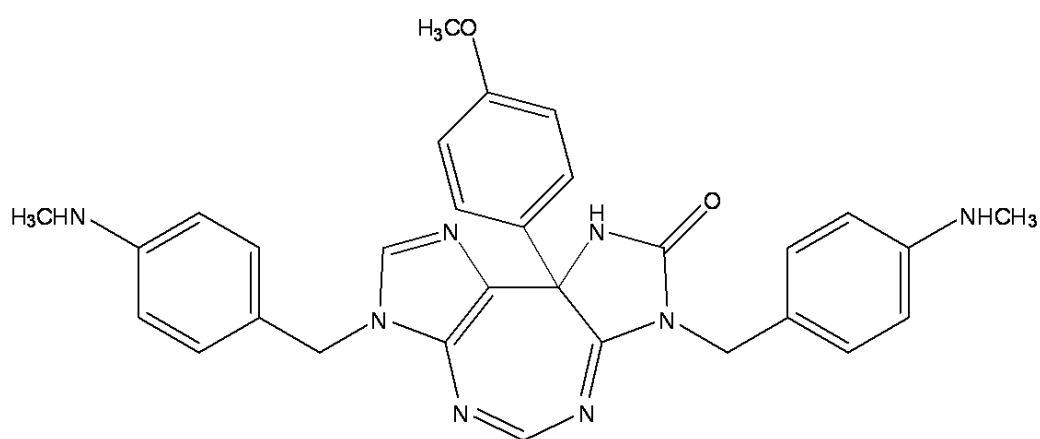
【 0 1 0 9 】

【化 3 6】



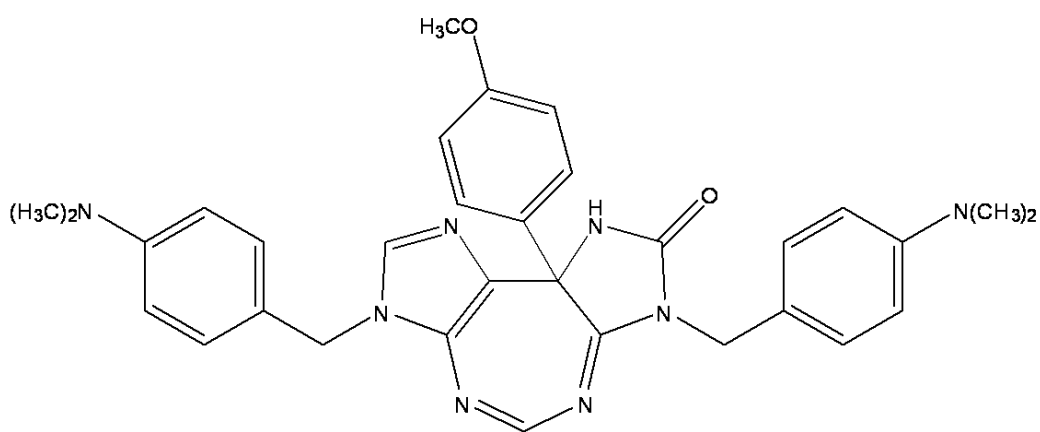
10

151;



20

152;



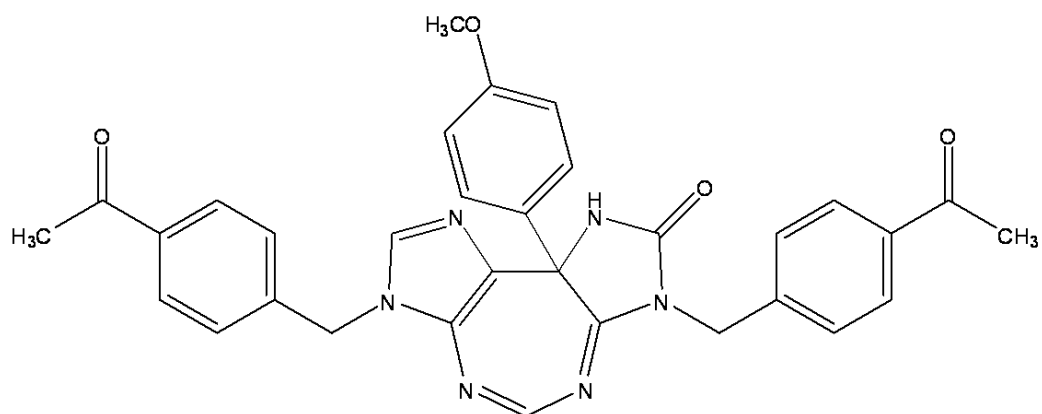
30

153;

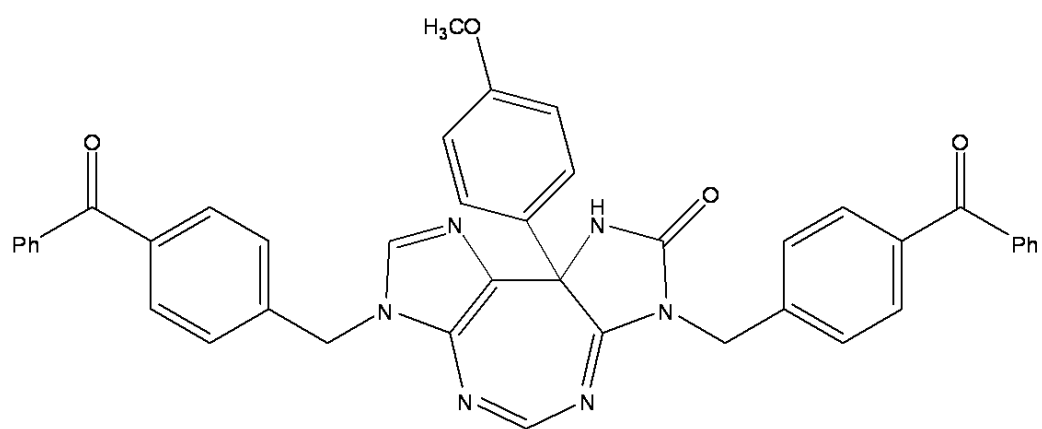
【 0 1 1 0 】

40

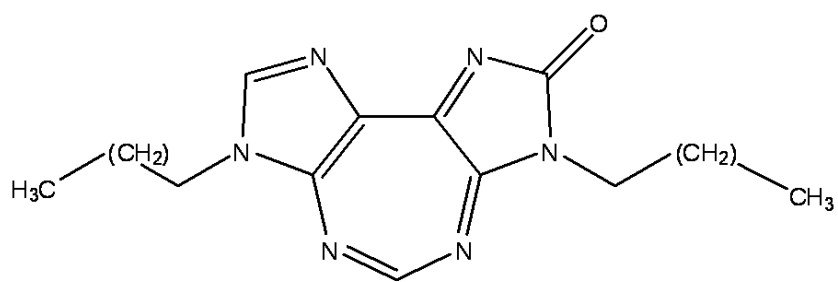
【化 3 7】



154;



155;



156;

【 0 1 1 1 】

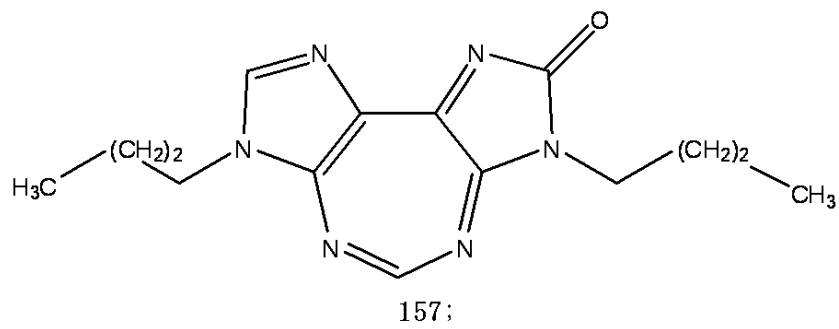
10

20

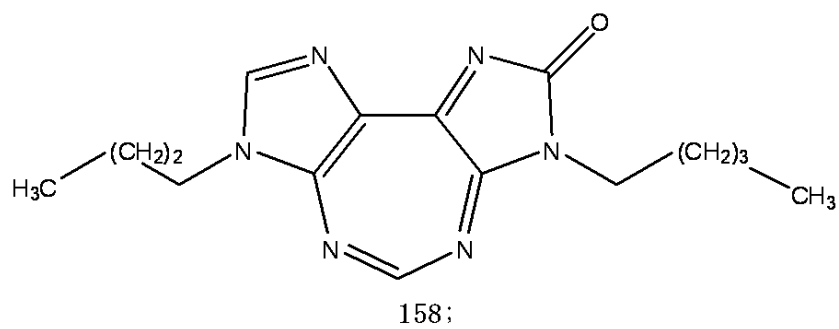
30

40

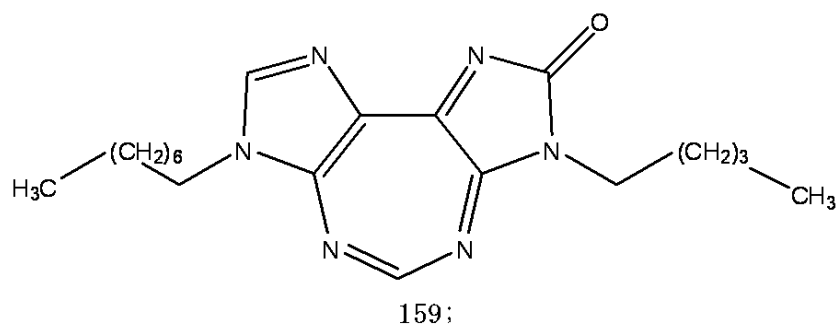
【化 3 8】



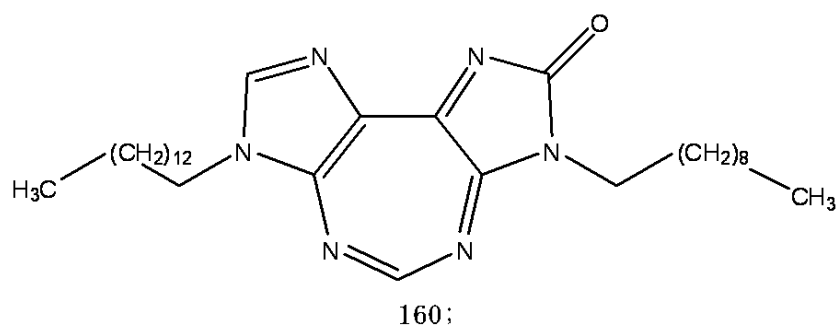
10



20



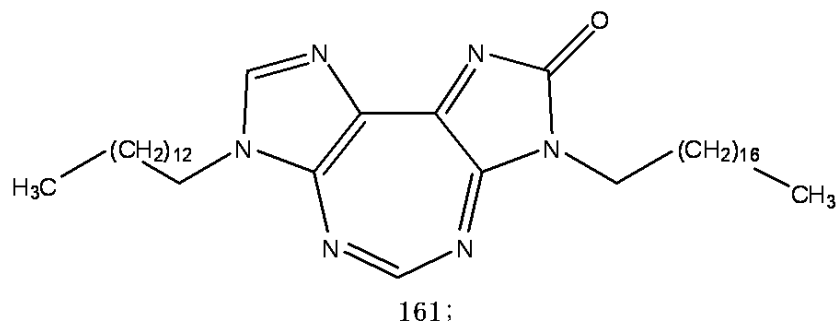
30



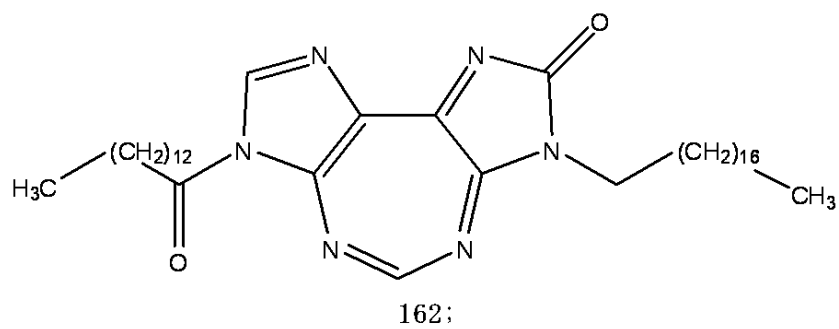
【 0 1 1 2 】

40

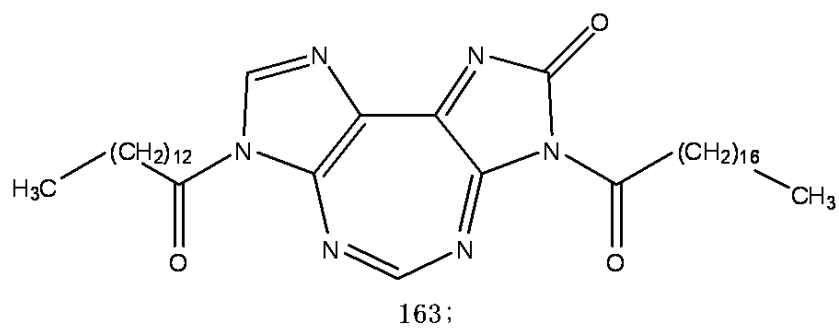
【化 3 9】



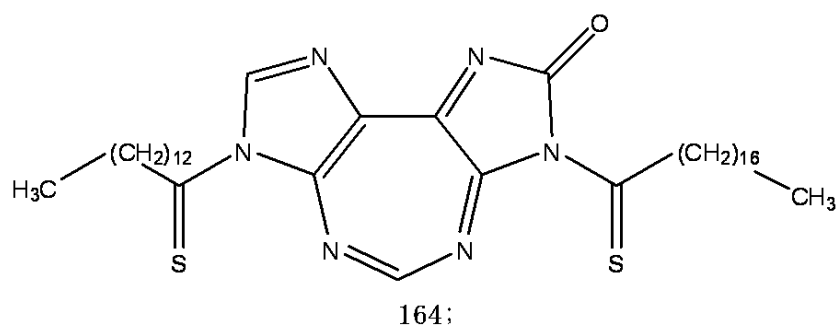
10



20



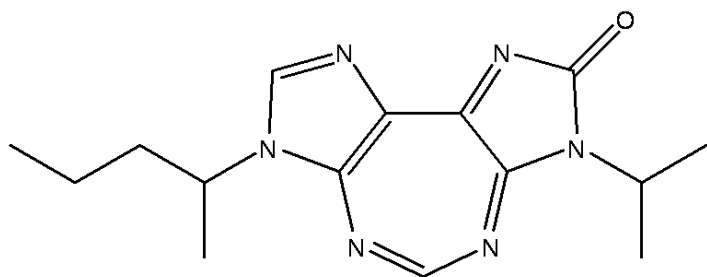
30



【 0 1 1 3 】

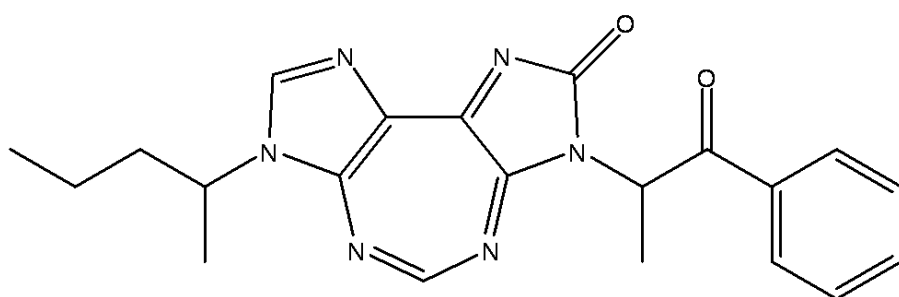
40

【化 4 0】



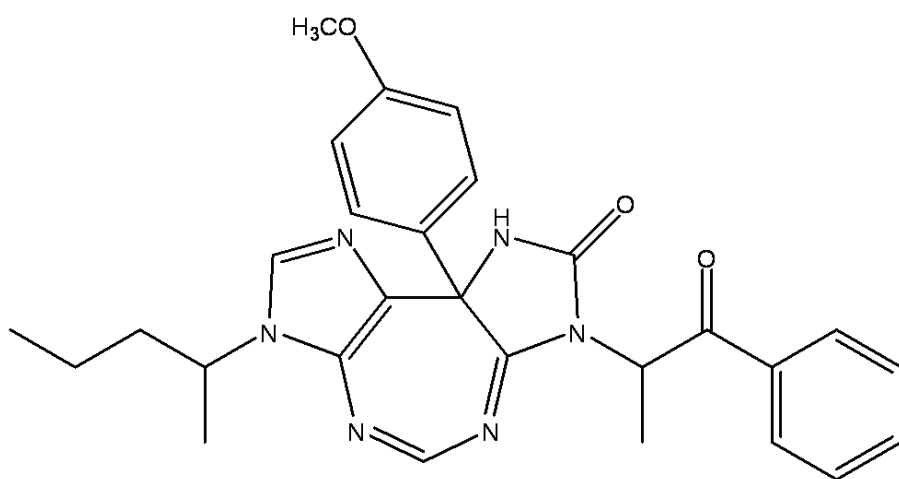
165;

10



166;

20

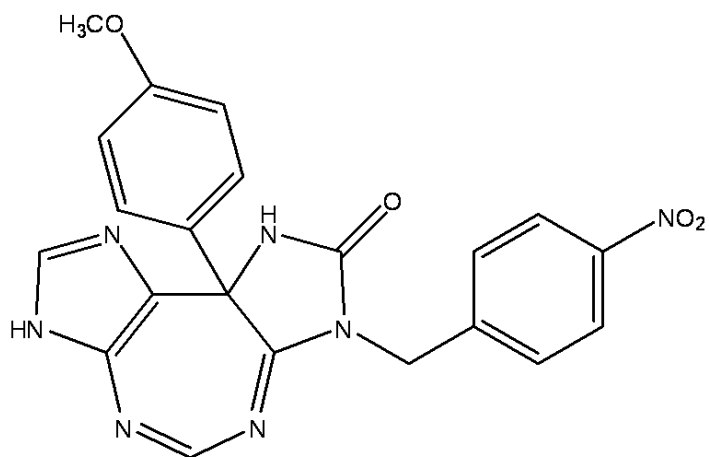


167;

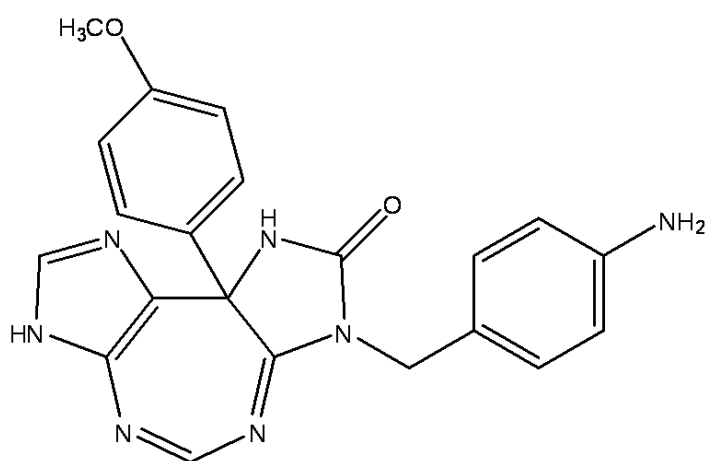
30

【 0 1 1 4 】

【化 4 1】



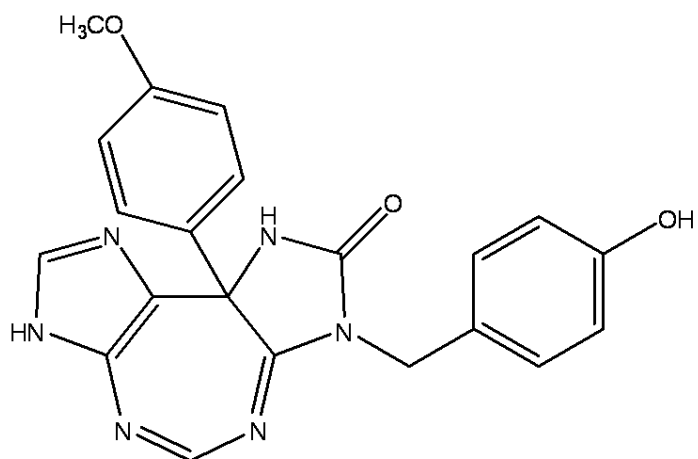
168;



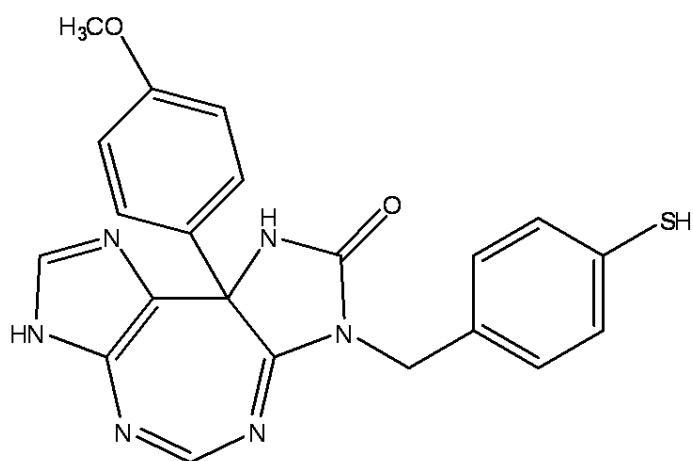
169;

【 0 1 1 5 】

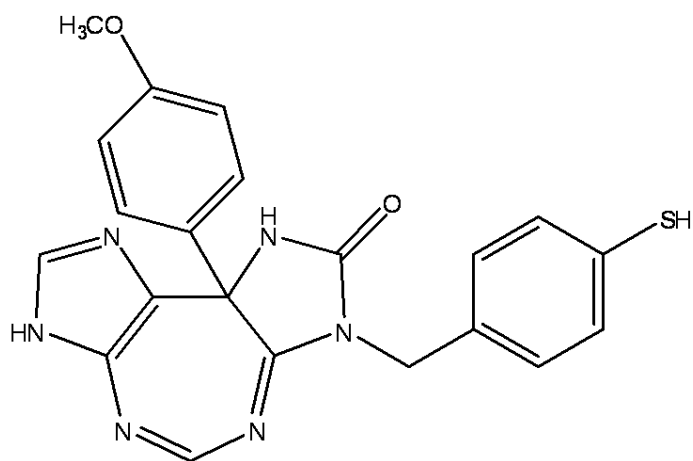
【化 4 2】



170;



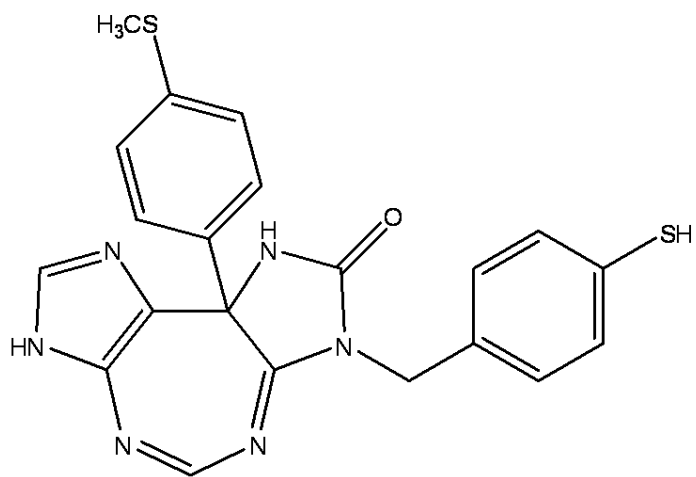
171;



172;

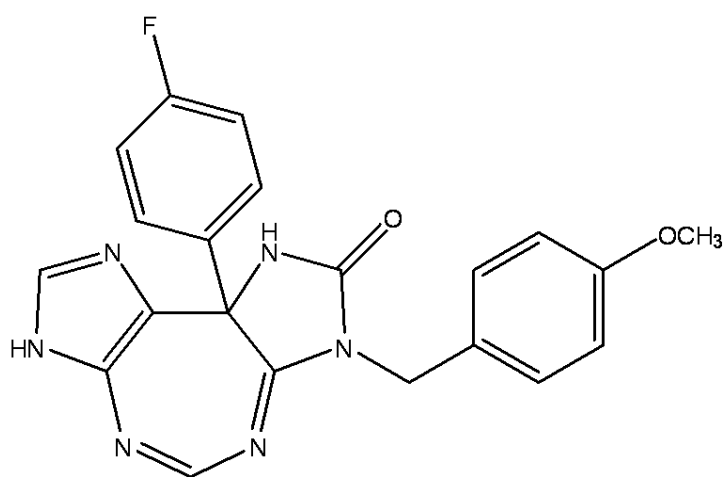
【 0 1 1 6 】

【化 4 3】



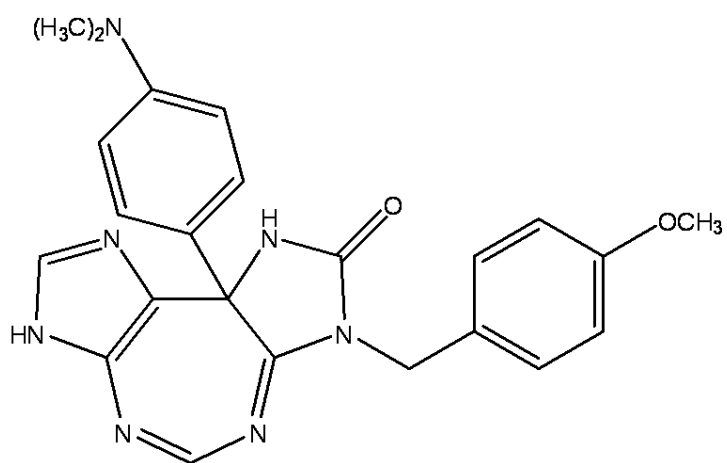
10

173;



20

174;

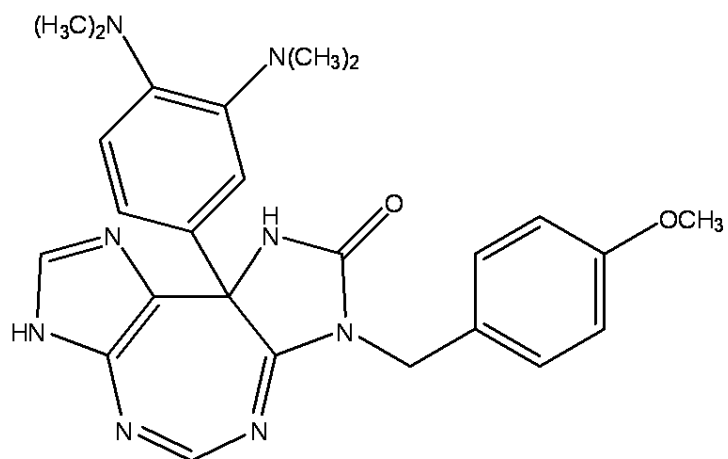


40

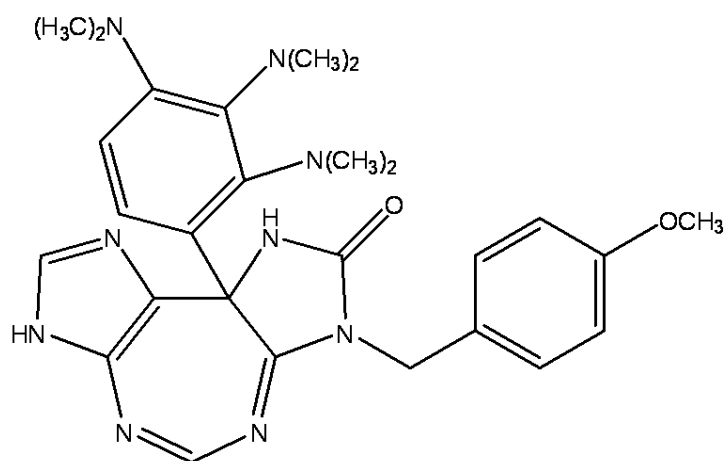
175;

【 0 1 1 7 】

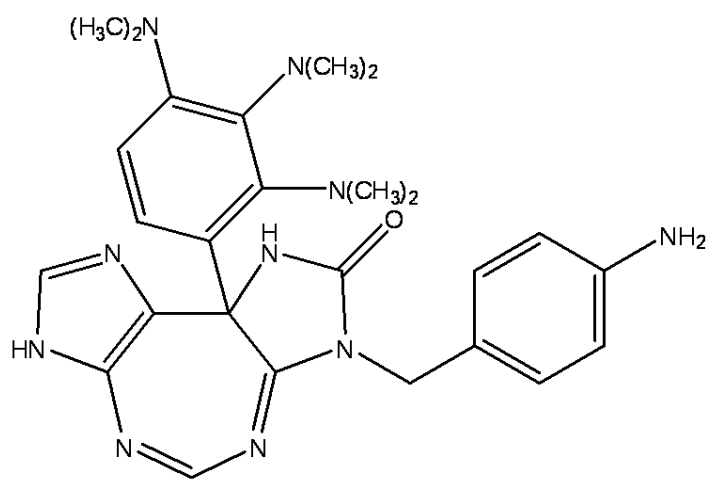
【化 4 4】



176:



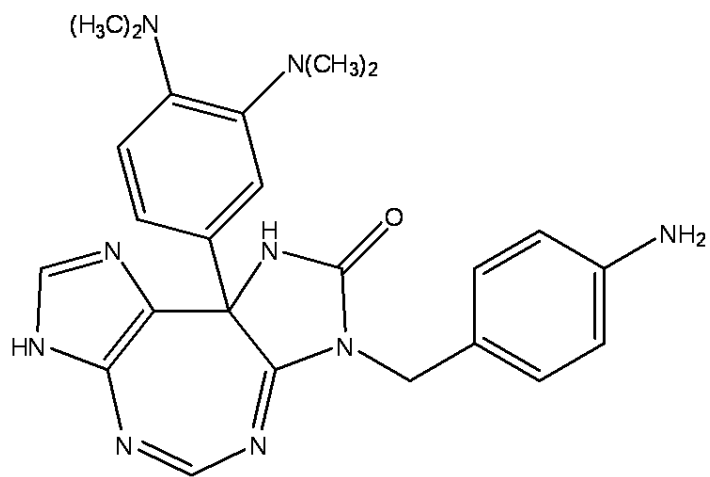
177:



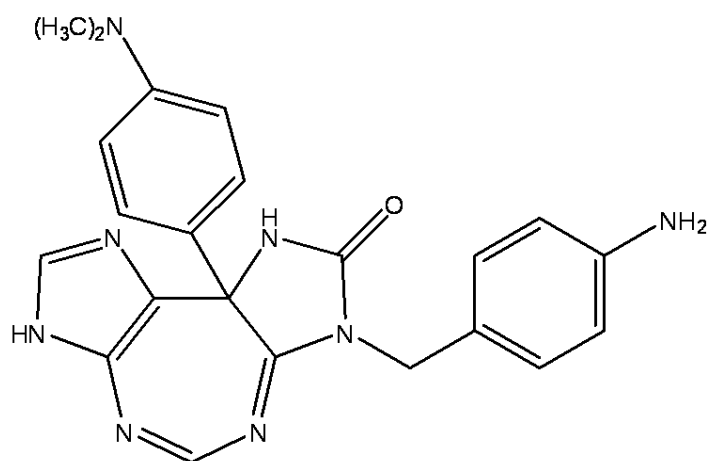
178:

【 0 1 1 8 】

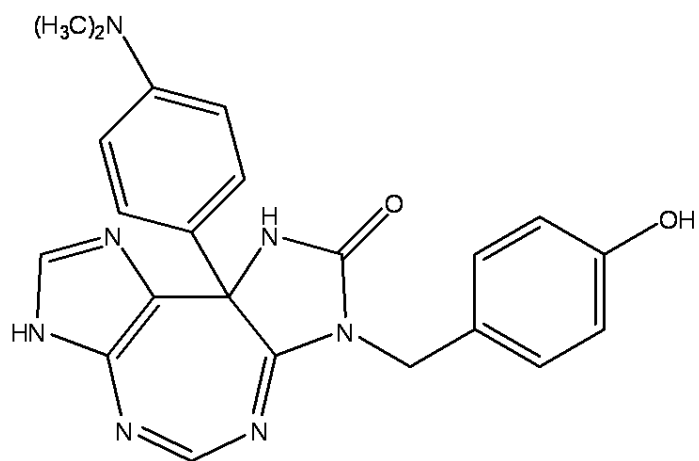
【化 4 5】



179:



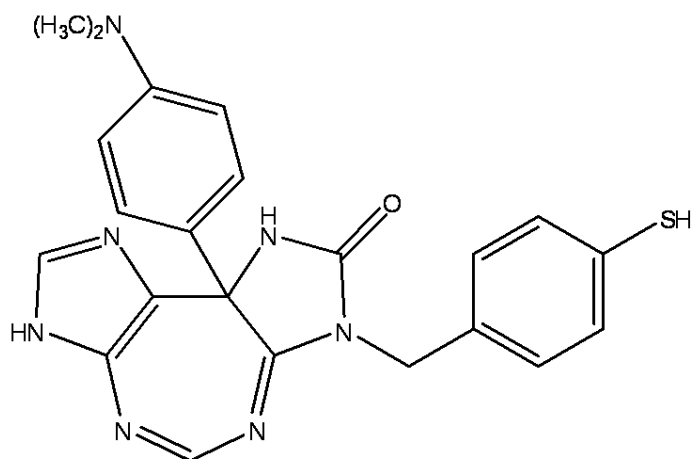
180:



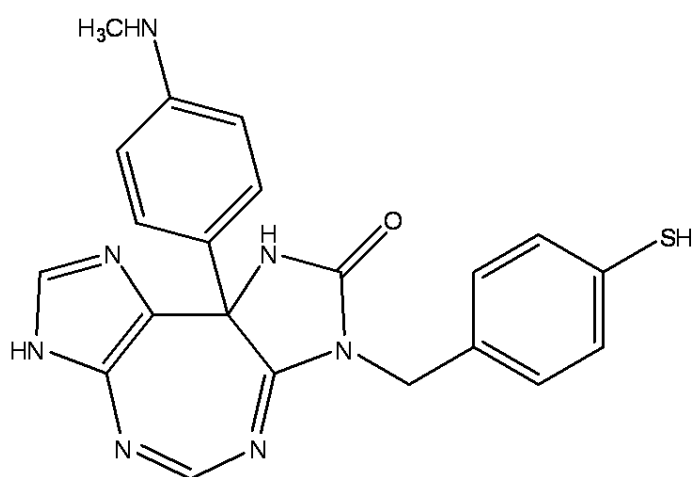
181:

【 0 1 1 9 】

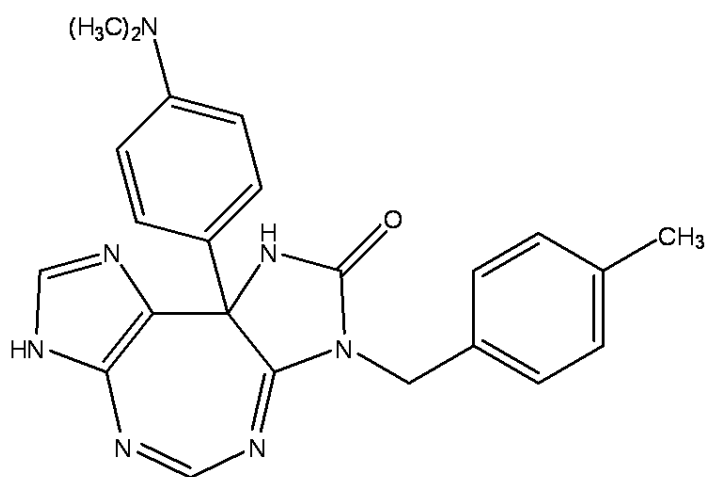
【化 4 6】



182:



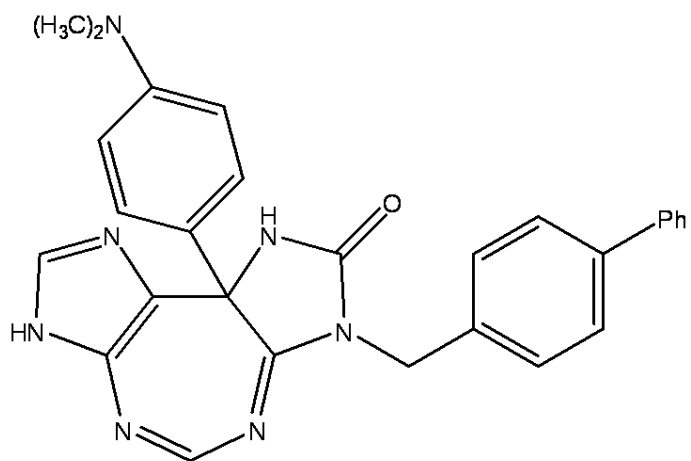
183:



184:

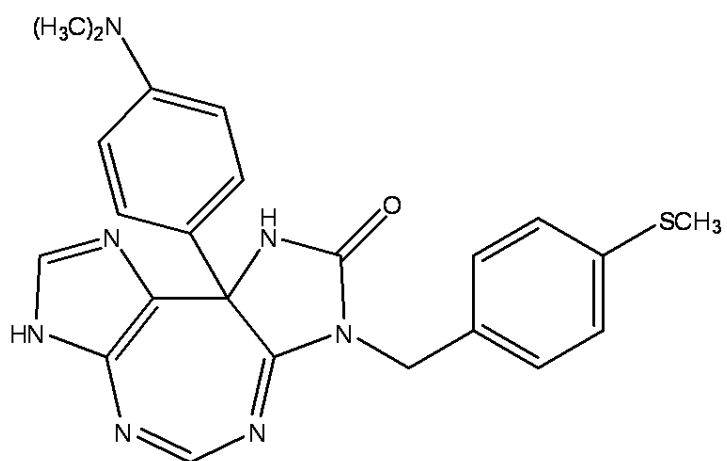
【 0 1 2 0 】

【化 4 7】



185:

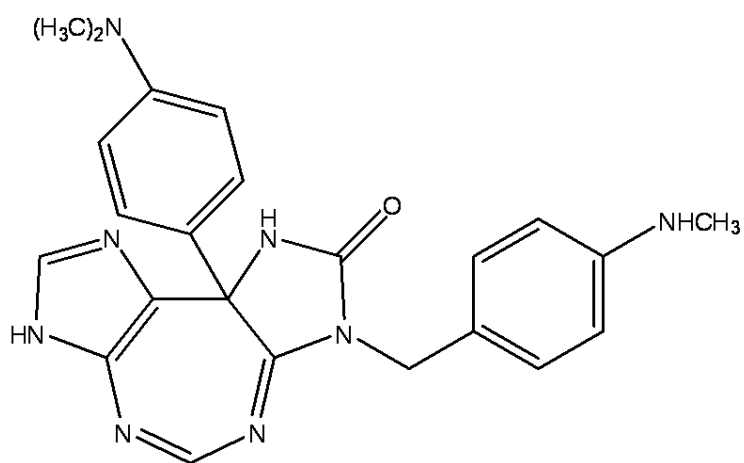
10



186:

20

30

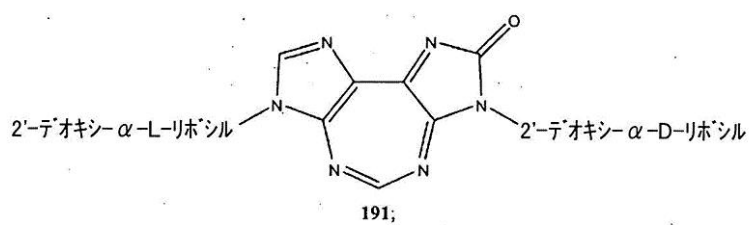
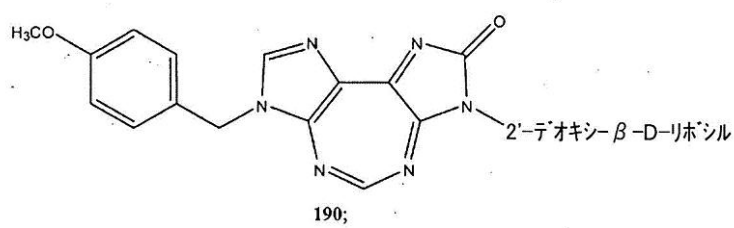
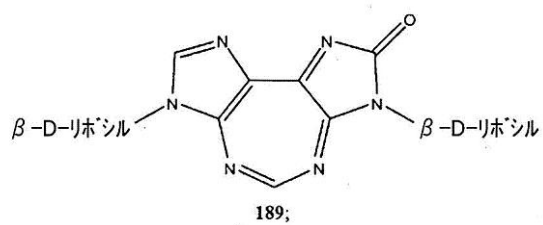
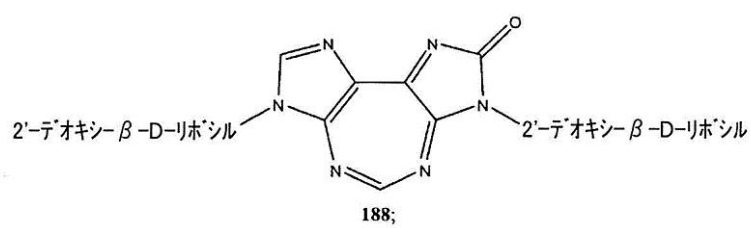


187:

40

【 0 1 2 1 】

【化 4 8】



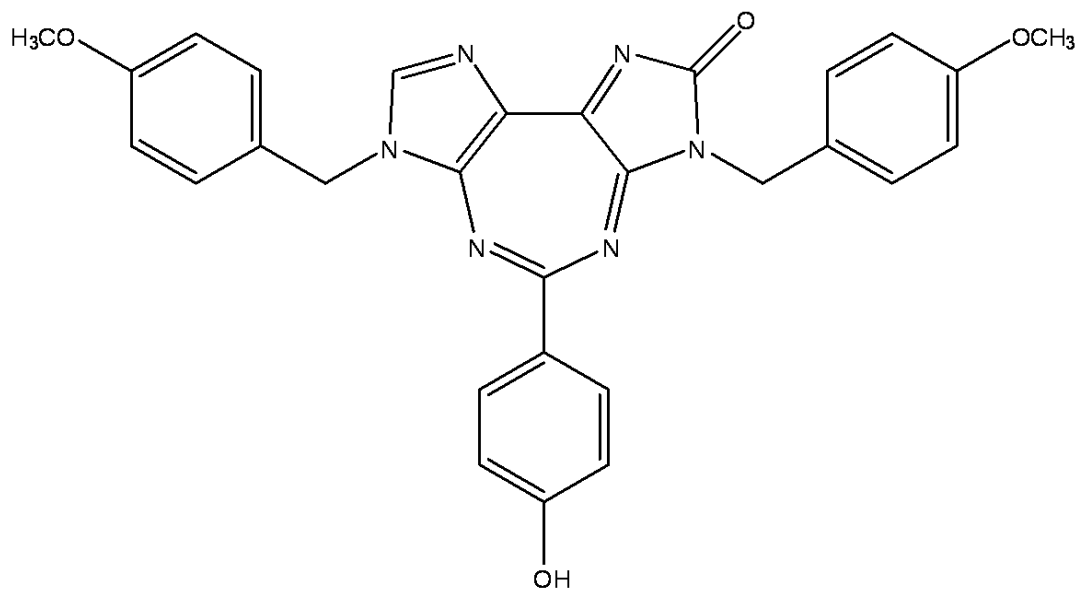
【 0 1 2 2 】

10

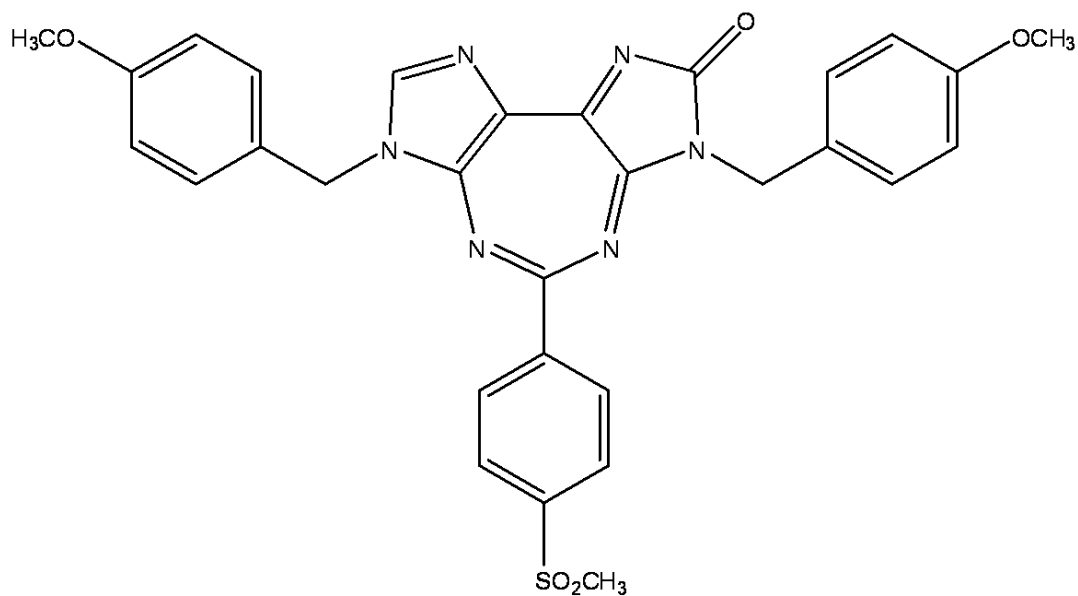
20

30

【化 4 9】



192; 及び



193

【 0 1 2 3 】

上記化合物が単に具体例であり、特許請求の範囲の範囲をこれらの化合物のみに限定するものでないことは理解されるであろう。

本発明の化合物は、当業者に既知の有機化学技術によって、例えば、一般に以下のスキーム1における合成に記載されるように、合成され得る。

スキーム1

【 0 1 2 4 】

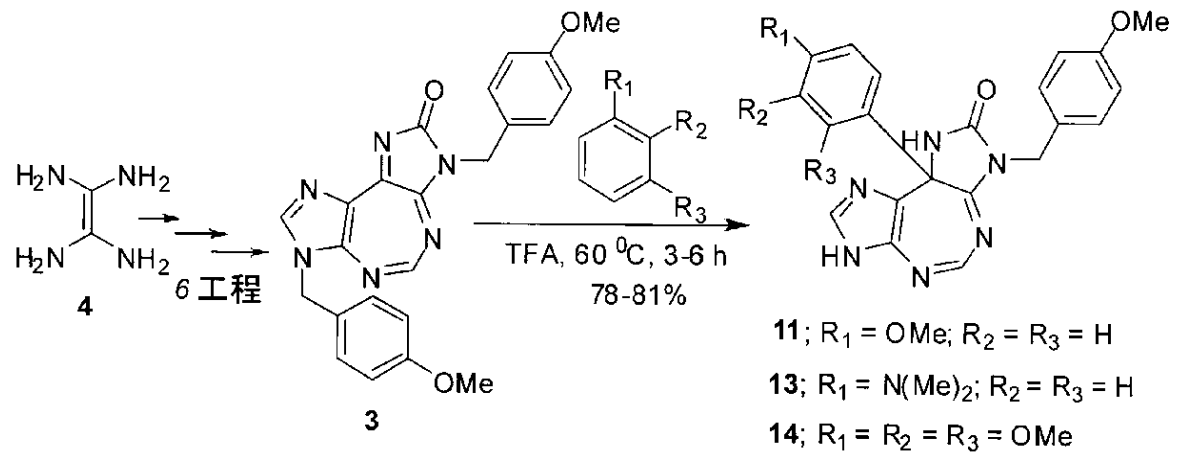
10

20

30

40

【化50】



10

【0125】

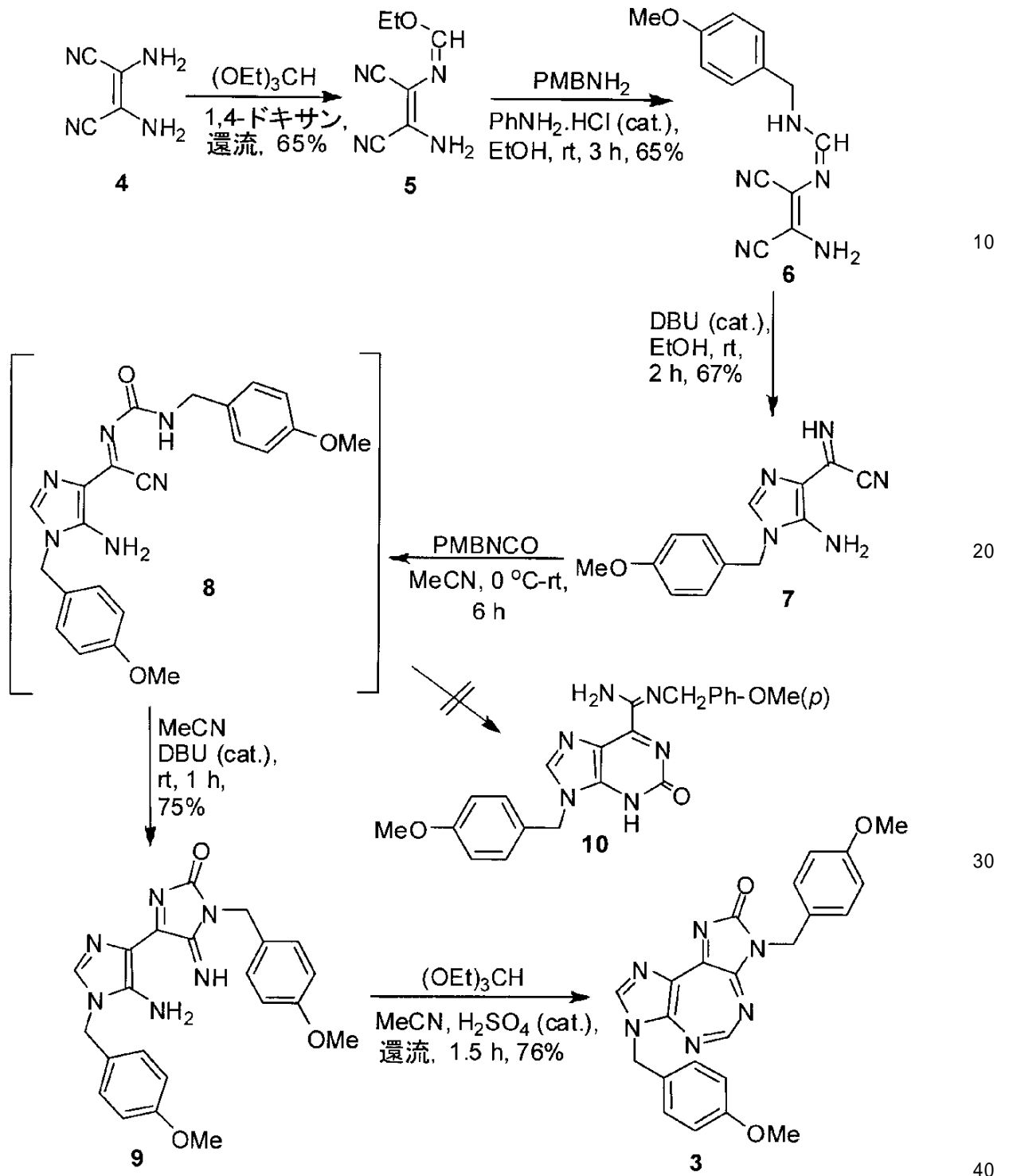
文献の調査から、標的5:7:5複素環式環系がこれまでに不明であることがわかった。スキーム2は、2つのイミダゾール環の各々に結合される除去可能なp-メトキシベンジル(PMB)基を含有する、例示的代表例3を使ってこのような環系への最初の内容を示すスキームである。

スキーム2

20

【0126】

【化51】



【0127】

一般に、本発明の例示的化合物は、ジアミノマレオニトリル4とトリエチルオルトホーメートとをジオキサン中で加熱してホルムイミデート5を得ることによって合成され得る。(例えば、Sun, Z.; Hosmane, R. S. *Synth. Commun.* 2001, 31, 549を参照のこと)。5とp-メトキシベンジルアミンとの反応は、アニリン塩酸塩によって触媒されてホルムイミデート6を形成し(例えば、Yahya-Zadeh, A.; Booth, B. L. *Synth. Commun.* 2001, 31, 3225を参照のこと)、これがDBUの存在下で分子内環化を受けて、イミダゾール誘導体7を形成した。(例えば、Yahyazadeh, A.; Sharifi, Z. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2006, 181, 1339を参照のこと)。このイミダゾール誘導体をp-メトキシベンジル

10

20

30

40

50

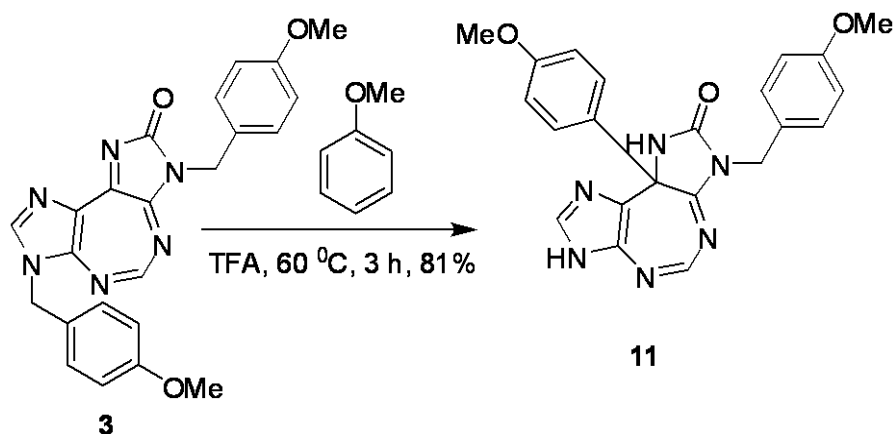
イソシアネートで処理して、ウレア8と9の混合物が生じた。(例えば、Dias, A. M.; Cabral, I.; Proenca, M. F.; Booth, B. L. J. Org.Chem. 2002, 67, 5546を参照のこと)。混合物をDBUでアセトニトリル中で処理することによって8から9への完全な変換が達成された。(同書)。分離した9とトリエチルオルトホーメートとを反応させて、標的複素環3を得た。ある種の実施態様において、8のような化合物を10のようなオキソプリンへの報告された転位は見られなかった。例示的实施態様において、転位は、N-トシルイソシアネートの使用に限定されているが他のものに限定されない。(同書)。9の容易な閉環によってこれを更に裏づけして3を形成した。すべての中間体と最終生成物を、分光分析データと分析データによって完全に確認した。(実施例の項を参照のこと)。

14 電子を含有する3のコア三環性構造は、ヒュッケル則による芳香族である。しかし、複素環系に存在する6つの窒素原子と共役カルボニル基においては、化合物3は、かなり求電子性である。この態様を更に少し探索するために、化合物3を少しの炭素と窒素求核基と反応させた。試みた炭素求核基の具体例には、アニソール、N,N-ジメチルアニリン及び1,2,3-トリメトキシベンゼンが含まれ、これらのすべてが芳香環について1つ又は複数の電子供与置換基を含有する。従って、3(1ミリモル)と、アニソール(5mL)と、TFA(10mL)の混合物を60 °Cで3時間反応させて(スキーム3)、新規な生成物11を形成し、これを分離し、精製し(81%)、確認した。

スキーム3

【 0 1 2 8 】

【 化 5 2 】



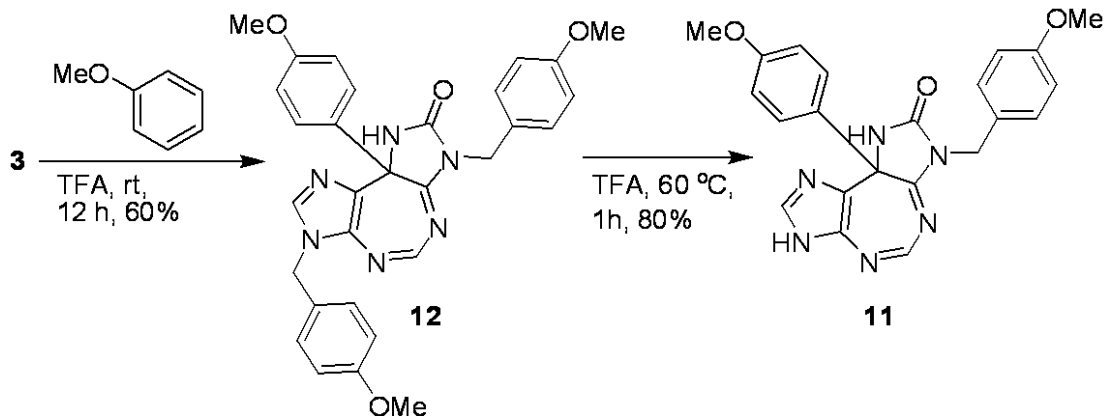
【 0 1 2 9 】

3から11を形成する経路を例示するために、3(1ミリモル)をTFA(10mL)とアニソール(5mL)16の混合物で室温において12時間処理して(スキーム4)、11(10%)と12(60%)の混合物を得、これが分光分析データと分析データによってアニソール付加物であることがわかった。驚くべきことに、12をTFAと60 °Cで1時間加熱すると、11に変換した。これは、アニソールの最初の添加によって反応が進行し、続いてN-3 PMB基が選択的に切断されることを示している。TFAは複素環からPMB基を除去するためにしばしば用いられるので、これらの条件下でイミダゾール環の1つの観測された脱保護は、全く驚くべきことではない。(例えば、Miki, Y.; Hachiken, H.; Kashima, Y.; Sugimura, W.; Yanase, N. Heterocycles 1998, 48, 1を参照のこと)。

スキーム4

【 0 1 3 0 】

【化53】



10

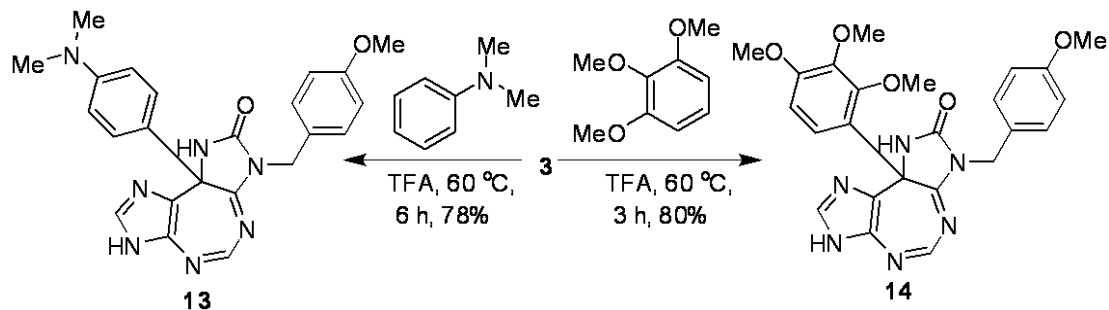
【0131】

上記反応の大部分を、N,N-ジメチルアニリンと1,2,3-トリメトキシベンゼンを含む2つの他の電子が豊富な炭素求核基を用いて実験した。従って、**3** (1ミリモル) をN,N-ジメチルアニリン (5mL) 又は1,2,3-トリメトキシベンゼン (5mL) とTFA (10mL) 中で60 °Cにおいて6時間別々に加熱すると(スキーム5)、それぞれ、化合物**13** (78%) 又は**14** (80%) を形成した。

スキーム5

【0132】

【化54】



20

【0133】

ある種の例示の実施態様において、**3** 及び **11-14** の構造を、HMQC、HMBC 及び DEPT の実験を含む、1D NMR 及び 2D NMR の実験 (いくつかの重要なピークと相関が **12** の実施例を有する図2; 及び表1-3に示されている) によって決定した。HMBC スペクトルにおいて、H-5はC-6aとC-11との相関を示し; H-1'はC-8、C-3' 及び C-7' との相関を示し; C-8はH-1' との相関を示した。位置9aにおけるアニソール/1,2,3-トリメトキシベンゼン/N,N-ジメチルアニリンの付加は、H-2'' (及び/又は) 及び H-6'' と C-9a の相関; C-9a と H-9(N) 及び H-9(N) と C-8 の間の2結合カップリング増強によって決定した。

30

【0134】

5.3. 本発明の化合物の治療的使用

本発明によれば、本発明の化合物を含み、必要により医薬的に許容され得る賦形剤を含んでよい組成物又は製剤を、以下の疾患: 制御されない細胞増殖、細胞の過剰増殖、腫瘍増殖、及び癌によって引き起こされる状態の1つ以上を受けている哺乳動物、好ましくはヒトに投与される。

40

本発明は、また、肺癌、膵臓癌、白血病、乳癌、肝臓癌、腎臓癌、卵巣癌、ヒトグリア芽細胞腫及び前立腺癌を治療するか又は防止する方法であって、式I~Vの化合物、又はその医薬的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む治療的に又は予防的に有効な量の組成物、及び医薬的に許容され得る賦形剤をこのような治療又は予防を必要としている哺乳動物に投与することを含む、前記方法を包含する。

ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤は、制御されない細胞増殖によって引き起こされる状態を治療するか又は予防するのに有効である。

ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤は、同時に健康な細

50

胞あるいは正常な細胞に影響を受けずに、異常細胞あるいは癌細胞を死滅させるのに有効である。

ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤は、細胞毒性薬として作用する。

ある種の実施態様において、式I~Vの化合物を含む組成物又は製剤は、アポトーシス薬として作用する。

【0135】

一実施態様において、「治療」又は「治療する」は、疾患又は障害、又はその少なくとも1つの目に見える症状の改善を意味する。他の実施態様においては、「治療」又は「治療する」は、患者によって必ずしも目に見えない、少なくとも1つの測定可能な物理的パラメーターの改善を意味する。更に他の実施態様において、「治療」又は「治療する」は、疾患又は障害の進行、物理的に、例えば、目に見える症状の安定化、生理的に、例えば、物理的パラメーターの安定化、又はこれらの双方を阻止することを意味する。更に他の実施態様において、「治療」又は「治療する」は、疾患又は障害の発症を遅延させることを忌みする。

ある種の実施態様において、本発明の組成物は、このような疾病に対する予防的な基準として、患者、好ましくはヒトに投与される。本明細書に用いられる「予防」又は「予防する」は、所定の疾患又は障害を得るリスクの減少を意味する。好ましい方法において、本発明の組成物は、患者に対する予防的な基準として投与される。

【0136】

5.4. 本発明の治療的/予防的投与及び組成物及び製剤

本発明の化合物の活性のため、化合物は、有利には動物薬及びヒト薬剤に有効である。上記5.3項のように、本発明の化合物は、制御されない細胞増殖、細胞の過剰増殖、腫瘍増殖、及び癌、例えば、肺癌、膵臓癌、白血病、乳癌、肝臓癌、腎臓癌、ヒトグリア芽細胞腫、前立腺癌によって引き起こされる状態の治療又は予防に有効である。

本発明は、本発明の化合物を含む治療的に有効な量の組成物を患者に投与することによって治療及び予防する方法を提供する。患者は、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモットのような動物が挙げられるが、これらに限定されない哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。

本発明の1つ以上の化合物を含む本組成物は、好ましくは静脈内又は経口で投与される。

しかしながら、本発明の化合物の適切な用量範囲は、一般的には約0.0001ミリグラム~2000ミリグラム/キログラム体重の本発明の化合物である。本発明の個々の好ましい実施態様において、経口投与量は、約0.001ミリグラム~約1500ミリグラム/キログラム体重、より好ましくは約0.01ミリグラム~約1000ミリグラム/キログラム体重、より好ましくは0.1ミリグラム~約500ミリグラム/キログラム体重、より好ましくは1ミリグラム~約100ミリグラム/キログラム体重である。

本発明の化合物は、また、他のいかなる都合のいい経路によっても、例えば、注入又はボーラス注射によっても、上皮内層又は粘膜皮膚内層(例えば、口腔粘膜、直腸、腸管の粘膜等)を通しての吸収によって投与されてもよく、他の生物学的活性剤と一緒に投与されてもよい。投与は、全身投与か又は局所投与であり得る。種々のデリバリーシステム、例えば、リポソームにおける封入、微小粒子、マイクロカプセル、カプセル等が既知であり、本発明の化合物を投与するために使用し得る。ある種の実施態様において、本発明の1つを超える化合物が患者に投与される。投与方法としては、皮内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、静脈内投与、皮下投与、鼻腔内投与、硬膜外投与、経口投与、舌下投与、鼻腔内投与、脳内投与、膈内投与、経皮投与、直腸投与、吸入投与、又は局所投与、特に耳、鼻、眼、又は皮膚への投与が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい投与方法は、開業医の裁量に任され、部分的には病状の部位に左右される。ほとんどの場合、投与により、本発明の化合物が血流へ放出される。

【0137】

個々の実施態様において、本発明の1つ以上の化合物を治療を必要としている領域に局部的に投与することが望ましいことがあり得る。これは、例えば、限定によるものでなく、手術中の局所注入、局所適用、例えば、手術後の創傷包帯と共に、注射によって、カテーテルによって、坐剤によって、又は植込剤によって達成することができ、前記植込剤は、膜、例えば、シラスティック膜、又は繊維を含む、多孔質材料、非多孔質材料、又はゼラチン状物質である。一実施態様において、アテローム性動硬化性プラーク組織の部位(又は元の部位)に直接注射によって投与され得る。

肺の投与は、また、例えば、吸入器又はネブライザー、エアロゾル化剤を有する製剤の使用によって、又はフルオロカーボン又は合成肺表面活性剤の灌流によって使われ得る。ある種の実施態様において、本発明の化合物は、従来の結合剤及びトリグリセリドのような賦形剤と、坐剤として配合され得る。

10

他の実施態様において、本発明の化合物は、小胞、特にリポソームにおいて送達され得る(Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, 同書, pp. 317-327を参照のこと; 一般的に同書を参照のこと)。

更に他の実施態様において、本発明の化合物は、徐放性システムで送達され得る。一実施態様において、ポンプが用いられてもよい(Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507 Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574を参照のこと)。他の実施態様において、高分子材料が使用し得る(Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61を参照のこと; また、Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105を参照のこと)。更に他の実施態様において、徐放性システムは、本発明の化合物の標的、例えば、肝臓の近くに配置されてもよいので、全身投与量の一部分だけを必要とする(例えば、Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)を参照のこと)。Langer, 1990, Science 249:1527-1533)による総説に述べられる他の徐放性システムが用いられてもよい。

20

30

【 0 1 3 8 】

本組成物は、患者に適当な投与の形を与えるのに適切な量の医薬的に許容され得る賦形剤と共に、治療的に有効な量の本発明の化合物を、必要により本発明の1つを超える化合物を、好ましくは精製した形で含有する。

個々の実施態様において、用語「医薬的に許容され得る」は、動物に、より詳しくはヒトに用いられる連邦政府又は州政府の調節機関の承認を得たか又は米国薬局方又は他の一般に認識された局方に記載されたことを意味する。用語「賦形剤」は、発明の化合物が投与される希釈剤、補助剤、賦形剤、又は担体を意味する。このような医薬賦形剤は、液体、例えば、水、石油、動物、植物又は合成由来のもの、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、胡麻油等を含む油であり得る。医薬賦形剤は、食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、でんぷん糊、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素等であり得る。更に、補助剤、安定剤、濃厚化剤、潤滑剤及び着色剤が用いられてもよい。患者に投与される場合、本発明の化合物と医薬的に許容され得る賦形剤は、好ましくは無菌である。本発明の化合物が静脈内投与される場合、水は好ましい賦形剤である。液体賦形剤として、特に注射用溶液として、食塩水と水性デキストロースとグリセロール溶液が使われてもよい。適切な医薬賦形剤としては、スターチ、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール等の賦形剤も含まれる。本組成物は、所望により、少量の湿潤剤又は乳化剤、又

40

50

はpH緩衝剤を含有することができる。

本組成物は、液剤、懸濁液剤、エマルジョン、錠剤、丸剤、ペレット剤、カプセル剤、液体を含有するカプセル剤、散剤、徐放性製剤、坐剤、乳剤、エアゾール剤、噴霧剤、懸濁液剤、又は使用に適した他のいかなる剤形もとることができる。一実施態様において、医薬的に許容され得る賦形剤は、カプセルである(例えば、米国特許第5,698,155号を参照のこと)。適切な医薬賦形剤の他の例は、A. R. Gennaroによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。

【0139】

他の実施態様において、本発明の化合物は、ヒトへの静脈内投与に適合される医薬組成物として通常の手順に従って配合される。典型的には、静脈内投与用の本発明の化合物は、滅菌等張水性緩衝液における溶液である。必要な場合、組成物は、溶解剤を含むこともできる。静脈内投与用組成物には、必要により、注射の部位の痛みを和らげるリグノカインのような局所麻酔剤が含まれてもよい。一般に、成分は個別にあるいは一緒に混合された単位剤形で、例えば、活性剤の量を示すアンプルあるいはサシエットのようないくつかの容器内で凍結乾燥粉あるいは無水濃縮物として供給される。本発明の化合物が注入によって投与される場合は、例えば、医薬品グレードの滅菌水又は食塩水を含有する注入びんで分配され得る。本発明の化合物が注射によって投与される場合、成分が投与前に混合されてもよいように、注射用滅菌水あるいは食塩水のアンプルが供給され得る。

本発明の組成物は経口投与されることが好ましい。経口送達用製剤は、例えば、錠剤、ロゼンジ剤、水性懸濁液剤、油性懸濁液剤、顆粒剤、散剤、乳剤、カプセル剤、シロップ剤、又はエリキシル剤の剤形であってもよい。経口投与組成物は、1つ以上の選択できる物質、例えば、甘味剤、例えば、フルクトース、アスパルテーム又はサッカリン；香味剤、例えば、ペパーミント、ウィンターグリーン油、又はチェリー；着色剤；保存剤を含有して、医薬的に美味な製剤を供給することができる。更に、錠剤又は丸剤の形では、組成物は、胃腸管における崩壊と吸収を遅延させるために被覆することができ、それによって、長期間にわたって持続作用を与える。浸透圧的に活性な推進化合物を包囲する選択的浸透性膜は、また、本発明の経口投与化合物に適切である。これらの後のプラットフォームにおいて、カプセルを包囲する環境からの流体を推進化合物が吸収し、膨潤して、アパーチャを通して薬剤又は薬剤組成物を置き換える。これらの送達プラットフォームは、速効性放出製剤のスパイクプロファイルに対向して本質的にゼロ次送達プロファイルを与えることができる。グリセロールモノステアレート又はグリセロールステアレートのような時間遅延物質を用いることもできる。経口組成物は、標準賦形剤、例えば、マンニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、セルロース、炭酸マグネシウム等を含むことができる。このような賦形剤は、好ましくは医薬品グレードである。

【0140】

本明細書に開示された例示的な疾患又は状態の治療に有効である本発明の化合物の量は、疾患又は状態の種類に左右され、標準臨床技術によって決定され得る。更に、最適用量範囲を確認するのを援助するために、必要により生体外又は生体内分析が使われてもよい。組成物において使われるべき正確な投与量もまた、投与経路及び疾患又は障害の重症度に左右され、開業医及び各患者の状況の判断に従って決定されなければならない。しかしながら、経口投与に適した用量範囲は、一般的には約0.001ミリグラム～約200ミリグラム/キログラム体重の本発明の化合物である。本発明の個々の好ましい実施態様において、経口投与量は、約0.01ミリグラム～約100ミリグラム/キログラム体重、より好ましくは0.1ミリグラム～約50ミリグラム/キログラム体重、より好ましくは0.5ミリグラム～約20ミリグラム/キログラム体重、更により好ましくは1ミリグラム～約10ミリグラム/キログラム体重である。最も好ましい実施態様において、経口投与量は、約5ミリグラム/キログラム体重の本発明の化合物である。本明細書に記載される用量は、投与される合計量を意味する；すなわち、本発明の1つを超える化合物が投与される場合には、好ましい用量は投与される本発明の化合物の合計量に対応する。経口組成物は、好ましくは10質量%～95質

量%の有効成分を含有する。

他の実施態様において、経口投与用の本発明の組成物には、約0.001ミリグラム～約2000ミリグラムの本発明の化合物、より好ましくは、0.01ミリグラム～約1000ミリグラムの本発明の化合物、より好ましくは0.1ミリグラム～約500ミリグラムの本発明の化合物、更により好ましくは約1ミリグラム～約200ミリグラムの本発明の化合物が含まれる。

【0141】

非経口投与、例えば、静脈内(i.v.)投与に適した用量範囲は、0.01ミリグラム～100ミリグラム/キログラム体重、0.1ミリグラム～35ミリグラム/キログラム体重、1ミリグラム～10ミリグラム/キログラム体重である。鼻腔内投与に適した用量範囲は、一般的には約0.01pg/kg体重～1mg/kg体重である。坐剤は、一般的には0.01ミリグラム～50ミリグラム/キログラム体重の本発明の化合物であり、有効成分を0.5質量%～10質量%の範囲で含む。皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、硬膜外、舌下、大脳内、腔内、経皮投与又は吸入による投与に推奨された用量は、0.001ミリグラム～200ミリグラム/キログラム体重である。局所投与に適切な本発明の化合物の用量は、0.001ミリグラム～1ミリグラムの範囲であり、化合物が投与される領域に左右される。有効な用量は、試験管内あるいは動物モデル試験システムから誘導される用量応答曲線から外挿され得る。このような動物モデル及びシステムは、当該技術において周知である。

他の実施態様において、非経口投与、例えば、静脈内投与用の本発明の組成物には、約0.001ミリグラム～約2000ミリグラムの本発明の化合物、より好ましくは約0.01ミリグラム～約1000ミリグラムの本発明の化合物、より好ましくは0.1ミリグラム～約500ミリグラムの本発明の化合物、更により好ましくは1ミリグラム～約200ミリグラムの本発明の化合物が含まれる。

本発明は、また、本発明の1つ以上の化合物を充填した1つ以上の容器を備える医薬パックあるいは医薬キットを提供する。必要により、医薬品又は生物学的製剤の製造、使用又は販売を規制している政府機関が定めた形の通達がこのような1つ又は複数の容器と関連付けられており、この通達は、ヒト投与に対する製造、使用又は販売の機関による承認を反映している。ある種の実施態様において、キットは、本発明の1つを超える化合物を含有する。

本発明の化合物は、好ましくは、ヒトにおける使用の前に、望ましい治療活性又は予防活性が生体外及び生体内で分析される。例えば、生体外分析は、本発明の個々の化合物又は本発明の化合物の組み合わせの投与がうつ病、MS、失禁、又はIBSを治療するために好ましいかを決定するために使用し得る。本発明の化合物は、また、動物モデルシステムを用いて有効且つ安全であることが証明され得る。

他の方法は、当業者に既知であり、本発明の範囲内である。

【0142】

6. 実施例

本発明の化合物は、種々の疾患を治療するか又は予防するのに薬理的効力を示した。

概要 ^1H NMRスペクトルと ^{13}C NMRスペクトルを、 ^1H については400 MHz、 ^{13}C NMRについては100MHzで操作するJEOL-400 NMR分光計で記録した。薄層クロマトグラフィーを、Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ (厚さ0.2mm)で行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、32-63メッシュシリカゲルを用いて行った。融点は、トーマスフーパー毛細管融点装置により求め、訂正されていない。高分割質量スペクトルを、いずれも質量スペクトル分析サービス、化学部、ジョンホプキンス大学、バルチモア、メリーランドにおいて記録した。無水溶媒を購入し、更に乾燥せずに用い、アルコールをナトリウム金属の上で乾燥して、蒸留し、モレキュラーシーブの上で保存した。

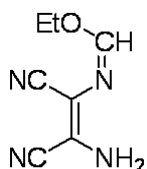
【実施例1】

【0143】

エチル(Z)-N-(2-アミノ-1,2-ジシアノビニル)ホルムイミデート¹(5)の合成:

【0144】

【化 5 5】



【 0 1 4 5】

ジオキサン(80mL)中のジアミノマレオニトリル(4、6.0g、55.5ミリモル、1当量)とトリエチルオルトホーマート(9.2mL、55.5ミリモル、1当量)の混合物を、短いVigreuxカラム、蒸留ヘッド、コンデンサ、及びレシーバを備えたフラスコ中で加熱還流した。蒸留ヘッドにおける温度が99-100 (約20分)に達するまで1,4-ジオキサンと混合したエタノールを連続して集めた。蒸留ポット中の透明な褐色の液体を一晩冷却した。この反応混合物を、熱ジエチルエーテルで希釈し、ろ過して、暗褐色の固体不純物を除去し、一晩冷却して、5を無色の針状晶(6g、65%)として得た。IR (KBr): 3309 (N-H str.), 2247 (CN str.), 2207 (CN str.), 1636 (C=N str.), 1608, 1256 (C-O str.), 810 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH_3), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2 H, CH_2), 4.66 (brs, 2 H, D_2O -交換可能 NH_2), 7.97 (s, 1 H, CH).

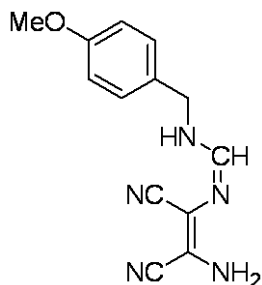
10

(4-メトキシベンジル)-(Z)-N-(2-アミノ-1,2-ジシアノビニル)ホルムイミジン(6)の合成:

【 0 1 4 6】

20

【化 5 6】



【 0 1 4 7】

30

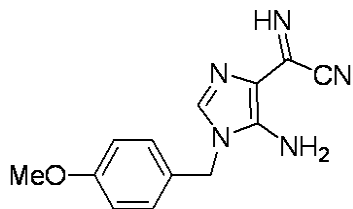
4-メトキシベンジルアミン(0.92mL、6.70ミリモル、1.1当量)を、アニリン塩酸塩(0.02 g)を含有した乾燥EtOH中の5(1g、6.09ミリモル、1当量)の懸濁液に添加した。この混合物をTLCがホルムイミデートのすべてが消失した(～3時間)ことを示すまで室温で攪拌し、淡黄色の固形物をろ過によって得、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、6(1.2g、65%)を得た。mp: 96-98 , IR (KBr): 3309 (N-H str.), 2225 (CN str.), 2206 (CN str.), 1632 (C=N str.), 1591, 1511, 1247 (C-O str.) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 4.44 (d, J = 4.5 Hz, 2 H, CH_2), 6.11 (s, 2 H, D_2O -交換可能 NH_2), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, CH), 8.10 (brs, 1 H, D_2O -交換可能 NH). ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 43.4, 55.6, 106.8, 114.2, 115.7, 116.8, 117.6, 129.7, 131.1, 150.8, 158.9. HRMS (FAB) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ の計算値, 254.1168 (M^+); 実測値 m/z 255.1115 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

5-アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-4-シアノホルムイミドイルイミダゾール(7)の合成:

【 0 1 4 8】

【化 5 7】



【 0 1 4 9】

乾燥EtOH(10mL)中の6(2.0g)の懸濁液に、DBUを添加した(1滴)。この反応混合物を、出発材料が消失する(TLC)まで、窒素雰囲気下に室温で2時間撹拌した。沈殿した生成物をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、7をオフホワイトの固形物(1.35 g、67%)として得た。mp: 92-94 °C, IR (KBr): 3290 (N-H str.), 3122 (N-H str.), 2218 (CN str.), 1629 (C=N str.), 1549, 1515 (C-O str.), 1254, 810 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 5.03 (s, 2 H, CH_2), 6.76 (brs, 2 H, D₂O-交換可能 NH_2), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.30 (s, 1 H, Imid-H), 10.87 (s, 1 H, D₂O-交換可能 NH). ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 45.7, 55.7, 114.1, 114.6, 116.7, 128.8, 129.5, 132.8, 143.5, 144.7, 159.4. HRMS (FAB) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ の計算値, 255.1120 (M^+); 実測値 m/z 256.1113 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

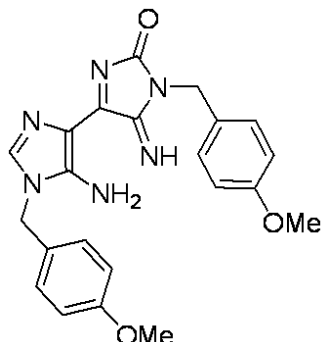
10

4-(1-(4-メトキシベンジル)-5-アミノ-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(4-エトキシベンジル)-5-イミノ-1H-イミダゾール-2(5H)-オン(9)の合成:

20

【 0 1 5 0】

【化 5 8】



30

【 0 1 5 1】

乾燥MeCN(10mL)中の7(1.35g、5.29ミリモル、1当量)の懸濁液に、4-メトキシベンジルイソシアネートを0 °Cで窒素雰囲気下に添加した(2.16mL、15.87ミリモル、3当量)。この反応混合物を出発材料が消失する(TLC)まで室温で6時間撹拌した。黄色の沈殿をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、(Z)-1-(4-メトキシベンジル)-3-((1-(4-メトキシベンジル)-5-アミノ-1H-イミダゾール-4-イル)(シアノ)メチレン)尿素(8)と9の混合物を黄色固形物として得た。更に、2-5滴のDBUを8と9の懸濁液に添加し、反応混合物を1時間撹拌された。濃い黄色の沈殿をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、9を黄色の固形物(1.6g、75%)として得た。mp: 分解 > 215-217 °C, IR: 3195 (N-H str.), 3131 (N-H str.), 1702 (C=O), 1643, 1513, 1249, 773 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.70 (s, 3 H, OCH_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 4.62 (s, 2 H, CH_2), 5.11 (s, 2 H, CH_2), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.73 (s, 1 H, Imid-H), 7.90 (brs, 2 H, D₂O-交換可能 NH_2), 9.77 (s, 1 H, D₂O-交換可能 NH). ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 41.7, 45.9, 55.6, 55.7, 114.3, 114.7, 128.2, 129.4, 129.5, 130.2, 139.5, 152.2, 157.6, 158.9, 159.5, 160.1, 167.3. HRMS (FAB) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$ の計算値, 418.1753 (M^+); 実測値 m/z 419.1824 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

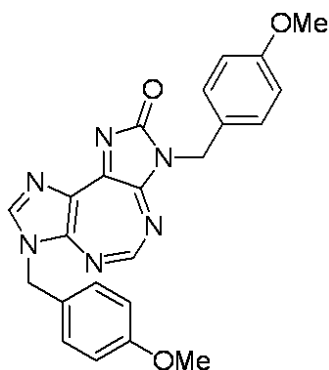
40

3,7-ジヒドロ-3,7-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(3)の合成:

50

【 0 1 5 2 】

【 化 5 9 】



10

【 0 1 5 3 】

MeCN(10mL)中の9(1.0g、2.39ミリモル、1当量)の懸濁液に、トリエチルオルトホーメート(2.8g、19.13ミリモル、8当量)に続いて2滴の硫酸を添加した。この反応混合物を出発材料が消失する(TLC)まで1.5時間加熱還流した。沈殿した生成物をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、3を淡黄色固形物(0.77g、76%)として得た。mp: 175-177 , IR : 1737 (C=O), 1610, 1589, 1251, 1176 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO):

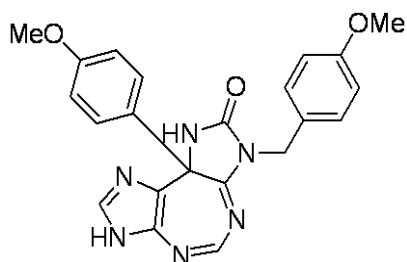
= 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 3.70 (s, 3 H, OCH_3), 5.08 (s, 2 H, CH_2), 5.51 (s, 2 H, CH_2), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.75 (s, 1 H, Ar-C=N-H), 8.92 (s, 1 H, Imid-H). ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): = 43.4, 47.0, 55.6, 55.7, 114.4, 114.6, 128.5, 128.8, 129.2, 129.7, 129.8, 148.9, 150.3, 156.3, 159.2, 159.5, 160.2, 166.3. HRMS (FAB) $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$ の計算値, 428.1597 (M^+); 実測値 m/z 429.1667 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

1,3,7,9b-テトラヒドロ-9b-(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(11)の合成:

【 0 1 5 4 】

【 化 6 0 】



30

【 0 1 5 5 】

アニソール(5mL)中の3(0.43g、1ミリモル)の攪拌懸濁液に、TFA(10mL、滴下)を添加した。この反応混合物を60 で3時間加熱した。出発材料が消失した(TLC)後、回転蒸発器によりTFAを蒸発させ、重炭酸ナトリウムの過剰量を添加した。この反応混合物を、EtOAc(30 \times 3mL)で抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥(無水 Na_2SO_4)し、シリカに吸着させ、カラムクロマトグラフィによって精製して、11を黄白色固形物(0.34g、81%)として得た。mp: 223-225 , IR : 1743 (C=O str.), 1619, 1513, 1249 (C-O str.) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): = 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 4.63 (dd, $J = 15.1, 18.3$ Hz, 2 H, CH_2), 6.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.80 (d, $J = 9.16$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.53 (s, 1 H, Ar-CH=N-), 7.87 (s, 1 H, Imid-H), 9.82 (brs, 1 H, D_2O -交換可能 NH), ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): = 42.9, 55.6, 55.7, 64.6, 114.4, 114.5, 121.1, 127.7, 129.0, 129.4, 134.8, 137.5, 145.9, 154.3, 155.8, 159.1, 159.7. HRMS (FAB) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$ の計算値, 416.1597 (M^+); 実測値 m/z 417.1669 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

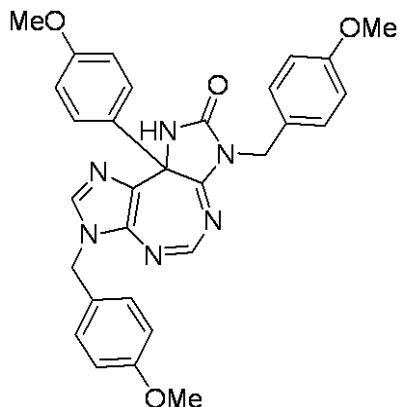
40

50

1,3,7,9b-テトラヒドロ-9b-(4-メトキシフェニル)-3,7-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f]ジアゼピン-2-オン[1,3](12)の合成:

【0156】

【化61】



10

【0157】

アニソール(5mL)中の3(0.43g、1ミリモル)の攪拌懸濁液に、TFA(10mL、滴下)を添加し、この反応混合物を室温で12時間攪拌した。出発材料が消失した(TLC)後、回転蒸発器によりTFAを蒸発させ、過剰の重炭酸ナトリウムを添加した。この反応混合物を、EtOAc(30 × 3mL)で抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥(無水Na₂SO₄)し、シリカに吸着させ、カラムクロマトグラフィによって精製して、12(0.32g、60%、帯黄色固形物)と11(0.042g、10%)を得た。mp: 95-97 °C, IR: 1754 (C=O str.), 1612, 1512, 1250 (C-O str.) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 4.72 (s, 2 H, CH₂), 5.13 (q, J = 14.2 Hz, 2 H, CH₂), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 6.79-6.83 (m, 4H, Ar-H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 7.65 (s, 1 H, Ar-CH=N-), 7.69 (s, 1 H, Imid-H), 9.47 (brs, 1 H, D₂O-交換可能 NH), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 43.4, 46.9, 55.3, 55.4, 64.2, 114.0, 114.1, 114.3, 121.0, 127.4, 128.4, 129.0, 129.9, 134.4, 138.3, 146.6, 154.6, 156.2, 159.2, 159.4, 159.6. HRMS (FAB) C₃₀H₂₈N₆O₄の計算値, 536.2172 (M⁺); 実測値 m/z 537.2235 (M+H)⁺.

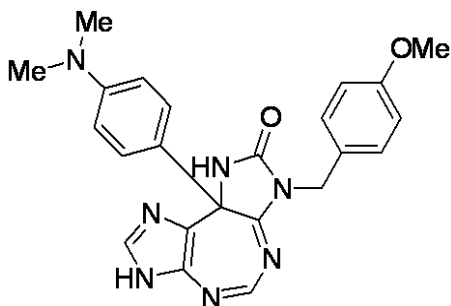
20

30

1,3,7,9b-テトラヒドロ-9b-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(13)の合成:

【0158】

【化62】



40

N,N-ジメチルアニリン(5mL)中の3(0.43g、1ミリモル)の攪拌懸濁液に、TFA(10mL、滴下)を添加した。この反応混合物を、60 °Cで6時間加熱した。出発材料が消失した(TLC)後に回転蒸発器によりTFAを蒸発させ、過剰の重炭酸ナトリウムを添加した。この反応混合物を、EtOAc(30 × 3mL)で抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥(無水Na₂SO₄)し、シリカに吸着させ、カラムクロマトグラフィによって精製して、13を黄白色の固形物(0.33g、78%)として得た; mp: 分解 > 225 °C, IR: 1730 (C=O str.), 1610, 1525, 1248 (C-O str.) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 2.81 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 4.62 (dd, J = 15.1, 18.3 Hz, 2 H, CH₂), 6.52 (d, J = 9.2 Hz, 2 H, Ar-H), 6.56 (d, J

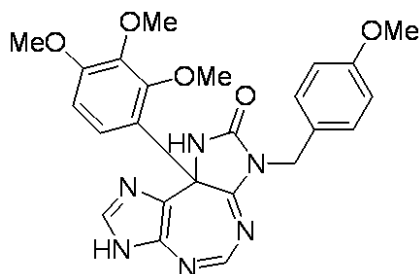
50

= 9.2 Hz, 2 H, Ar-H), 6.85 (d, J = 8.72 Hz, 2 H, Ar-H), 7.20 (d, J = 8.72 Hz, 2 H, Ar-H), 7.50 (s, 1 H, Ar-CH=N-), 7.83 (s, 1 H, Imid-H), 9.68 (brs, 1 H, D₂O-交換可能 NH), ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO): = 40.4 (DEPT 135で目に見える), 42.8, 55.6, 64.8, 112.4, 114.4, 121.3, 124.4, 127.1, 129.1, 129.4, 134.7, 137.2, 145.9, 150.7, 154.7, 155.8, 159.1. HRMS (FAB) C₂₃H₂₃N₇O₂の計算値, 429.1913 (M⁺); 実測値 m/z 430.1980 (M+H)⁺.

1,3,7,9b-テトラヒドロ-9b-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(14)の合成:

【0159】

【化63】



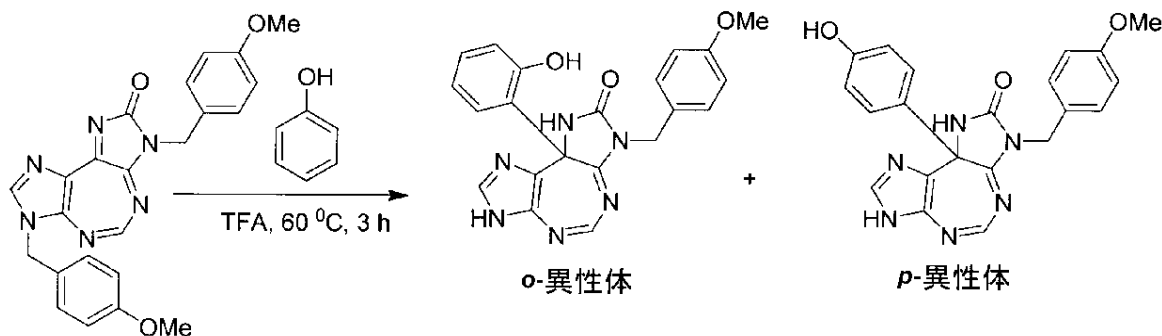
【0160】

1,2,3-トリメトキシベンゼン(5mL)中の3(0.43g、1ミリモル)の攪拌懸濁液にTFA(10mL、滴下)を添加した。この反応混合物を60℃で3時間加熱した。出発材料が消失した(TLC)後に回転蒸発器でTFAを蒸発させ、過剰の重炭酸ナトリウムを添加した。この反応混合物をEtOAc(30×3mL)で抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥(無水Na₂SO₄)し、シリカに吸着させ、カラムクロマトグラフィによって精製して、14を黄白色固形物(0.38g、80%)として得た; mp: 分解 > 225℃. IR: 1734 (C=O str.), 1620, 1514, 1247 (C-O str.) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): = 3.52 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (s, 6 H, OCH₃), 4.60 (dd, J = 15.1, 18.3 Hz, 2 H, CH₂), 5.80 (J = 8.7 Hz, 1 H, Ar-H), 6.50 (J = 8.7 Hz, 1 H, Ar-H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.50 (s, 1 H, Ar-CH=N-), 7.85 (s, 1 H, Imid-H), 9.40 (brs, 1 H, D₂O-交換可能 NH). ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DMSO): = 42.9, 55.6, 56.3, 60.7, 60.8, 63.4, 106.7, 114.2, 120.0, 122.0, 122.8, 129.1, 129.9, 134.9, 137.2, 142.0, 146.0, 152.6, 154.2, 154.7, 156.6, 159.1. HRMS (FAB) C₂₄H₂₄N₆O₅の計算値, 476.1808 (M⁺); 実測値 m/z 477.1875 (M+H)⁺.

TFAにおける3とフェノールとの反応: 1,3,7,9b-テトラヒドロ-9b-(o-ヒドロキシフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(オルト異性体)と1,3,7,9b-テトラヒドロ-9b-(p-ヒドロキシフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(パラ異性体)の形成:

【0161】

【化64】



10

20

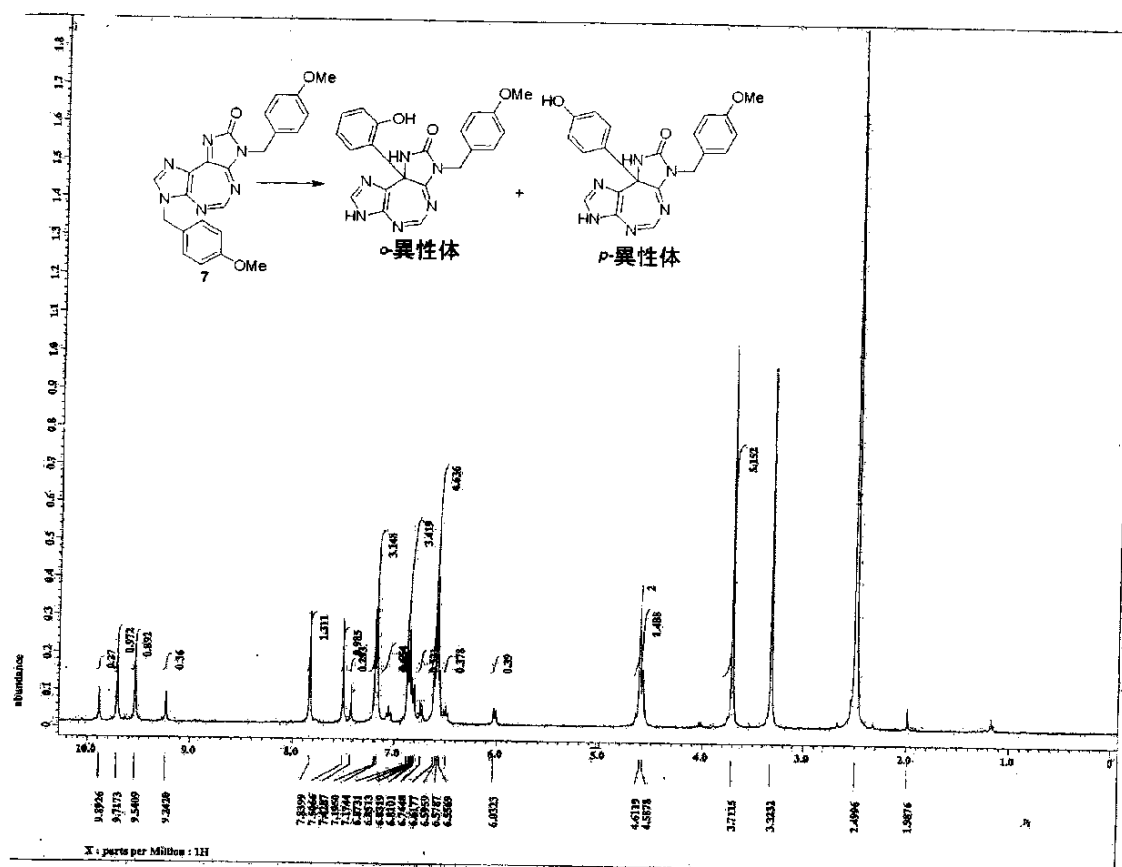
30

40

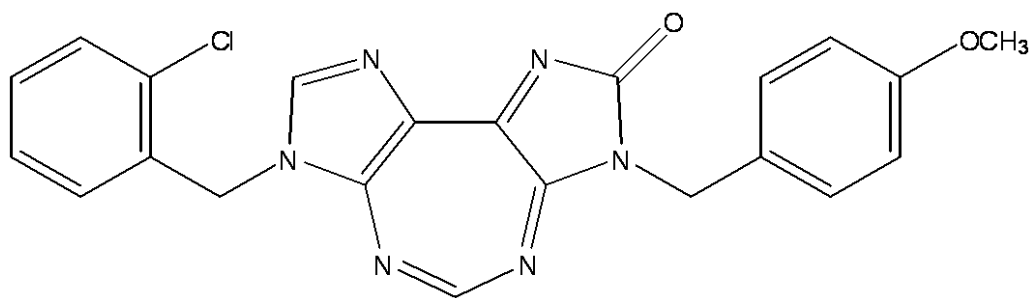
50

【 0 1 6 2 】

フェノール(5mL)中の3(0.43g、1ミリモル)の攪拌懸濁液に、TFA(10mL、滴下)を添加した。この反応混合物を60℃で3時間加熱した。出発材料が消失した(TLC)後に回転蒸発器でTFAを蒸発させ、過剰の重炭酸ナトリウムを添加した。この反応混合物をEtOAc(30×3mL)で抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥(無水Na₂SO₄)し、o異性体とp異性体(0.37g、79%)の混合物を得、分離しなかった。



【化65】



化合物 21

10

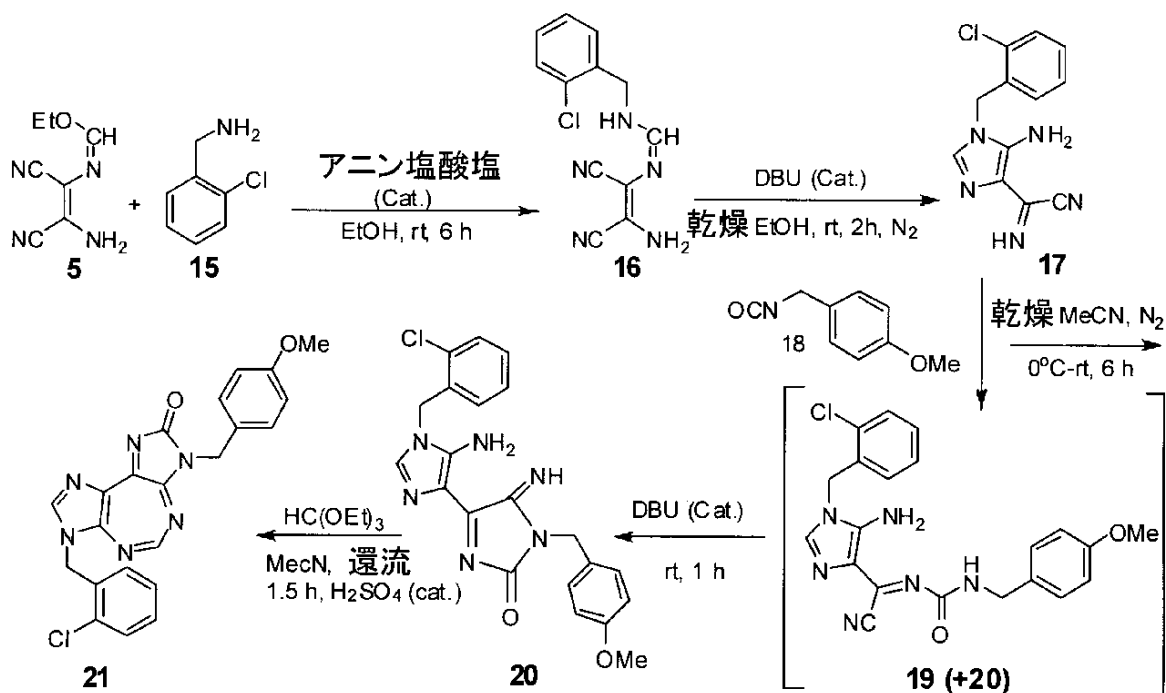
【0165】

3,7-ジヒドロ-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7-[(2-クロロフェニル)メチル]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン

合成スキーム4

【0166】

【化66】



20

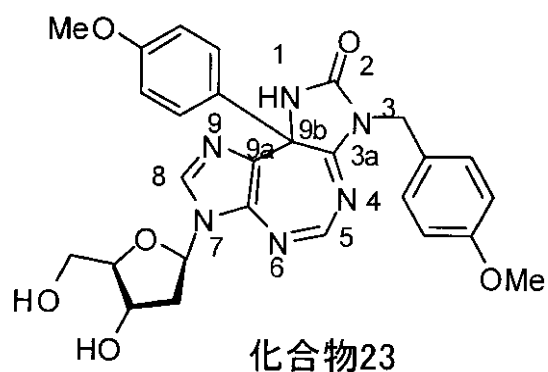
30

【0167】

化合物23の合成 7位に2'-デオキシリボシル置換基を有する化合物3の類似体

【0168】

【化67】



化合物23

40

50

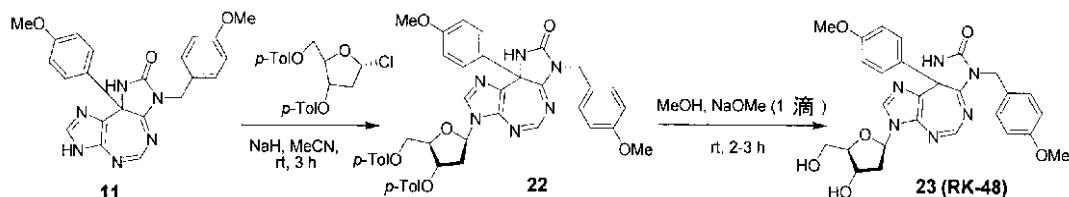
【0169】

1,3,7,9b-テトラヒドロ-9b-(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7-(2'-デオキシ-β-D-エリスロペンチフラノシル)-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン

合成スキーム5

【0170】

【化68】



10

【0171】

(2-クロロベンジル)-(Z)-N-(2-アミノ-1,2-ジシアノビニル)ホルムイミジン(16)

o-クロロベンジルアミン(15、0.77mL、6.39ミリモル、1.05当量)を、アニリン塩酸塩(0.02g)を含有する乾燥EtOH中のイミデート5(1g、6.09ミリモル、1当量)の懸濁液に添加した。この混合物をTLC(1:1のEtOAc/ヘキサン)がすべてのホルムイミデートが消失した(~6時間)ことを示すまで室温で撹拌し、ろ過によって淡黄色固形物を得、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、純粋な16(1.2g、73%)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2 H, CH₂), 6.10 (s, 2 H, NH₂), 7.29-7.31 (m, 2 H, Ar-H), 7.42-7.44 (m, 2 H, Ar-H), 7.74 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, CH), 8.16 (d, J = 4.6 Hz, 1 H, NH).

20

5-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-4-シアノホルムイミドイルイミダゾール(17)

乾燥EtOH(5mL)中の16(1.0g)の懸濁液に、DBUを添加した(1滴)。この反応混合物を出発材料が消失する(TLC)まで窒素雰囲気下に室温で2時間撹拌した。沈殿した生成物をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、純粋な生成物17をオフホワイト固形物(0.69g、69%)として得た。IR : 3290 (N-H str.), 2360 (CN str.), 1631 (C=N str.), 1554, 754 (C-Cl str.) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 5.19 (s, 2 H, CH₂), 6.74-6.76 (m, 1 H, Ar-H), 6.82 (brs, 2 H, NH₂), 7.24 (s, 1 H, Imid-H), 7.31-7.36 (m, 2 H, Ar-H), 7.51-7.54 (m, 1 H, Ar-H), 10.97 (s, 1 H, NH).

30

【0172】

4-(1-(2-クロロベンジル)-5-アミノ-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-5-イミノ-1H-イミダゾール-2(5H)-オン(20)

乾燥MeCN(10mL)中の17(1.0g、3.86ミリモル、1当量)の懸濁液に、4-メトキシベンジルイソシアネート(0.94mL、5.79ミリモル、1.5当量)を窒素雰囲気下に添加した。反応混合物を出発材料が消失する(TLC)まで6時間撹拌した。黄色の沈殿をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、19と20の混合物を黄色の固形物(1.2g)として得た。更に、アセトニトリル中の混合物の懸濁液に1滴のDBUを添加し、この反応混合物を1時間撹拌した。濃い黄色の沈殿をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、20を黄色の固形物(0.8g)として得た。IR : 3218 (N-H str.), 1702 (C=O str.), 1649 (C=N, str.), 1598, 1443, 1247 (C-O str.), 753 (C-Cl str.) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 4.64 (s, 2 H, CH₂), 5.27 (s, 2 H, CH₂), 6.79-6.82 (m, 1 H, Ar-H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.31-7.39 (m, 2 H, Ar-H), 7.53-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (s, 1 H, Imid-H), 7.99 (brs, 2 H, NH₂ D₂O-交換可能), 9.78 (s, 1 H, NH D₂O-交換可能).

40

3,7-ジヒドロ-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7-[(2-クロロフェニル)メチル]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(21)

MeCN(30mL)中の20(3.5g、8.29ミリモル、1当量)の懸濁液に、トリエチルオルトホーレート(6.2mL、41.46ミリモル、5当量)、続いて4滴の硫酸を添加した。この反応混合物を出

50

発材料が消失する(TLC)まで1.5時間加熱還流した。沈殿した生成物をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、純粋な生成物21(RK-12)を淡黄色の固形物(3g、85%)として得た。IR : 1745 (C=O str.), 1621, 1586, 1248, 1171, 759 (C-Cl str.) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 5.09 (s, 2 H, CH_2), 5.68 (s, 2 H, CH_2), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 6.98-6.99 (m, 1 H, Ar-H), 7.25-7.27 (m, 1 H, Ar-H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.34-7.38 (m, 1 H, Ar-H), 7.53-7.55 (m, 1H, Ar-H), 8.70 (s, 1 H, Ar-C=N-H), 8.86 (s, 1 H, Imid-H). MS (ESI +ve) m/z : 433.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 455.1($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

【 0 1 7 3 】

1,3,7,9b-テトラヒドロ-9b-(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7-[(2'-デオキシ-4',5'-ビス(0-p-トルオイル)-D-エリスロペンチフラノシル)]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(22)

乾燥アセトニトリル(10mL)中の11(0.2g、0.48ミリモル、1当量)の懸濁液に、水素化ナトリウム(60%懸濁液、40mg、1.2ミリモル、2.5当量)を添加し、この混合物を窒素雰囲気下に室温で30分間撹拌した。2-デオキシ-3,5-ジ-0-p-トルオイル-D-エリスロペンチフラノシルクロライド(186mg、0.48ミリモル、1当量)を、30分かけて少しずつ添加した。添加が完了した後、この反応混合物を2時間撹拌した。次にこれをろ過し、減圧下に蒸発させた。残留物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィで精製して、純粋なオフホワイトの固形物(0.25g、68%)として得た。mp: 100-101 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 2.37 (s, 3 H, OCH_3), 2.42 (s, 3 H, OCH_3), 2.72-2.83 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 4.57-4.71 (m, 5 H, 2 H+3 H), 5.68-5.72 (m, 1H), 6.42 (m, 1 H), 6.66-6.84 (m, 5 H), 7.20-7.25 (m, 7 H), 7.66-7.95 (m, 6 H), MS (ESI +ve) m/z : 769 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【 0 1 7 4 】

1,3,7,9b-テトラヒドロ-9b-(4-メトキシフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7-[(2'-デオキシ-D-エリスロペンチフラノシル)]-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(23)

MeOH(10mL)中の22(0.25g)の溶液に、ナトリウムメトキシド(1滴)を室温で添加した。この反応混合物を2-3時間撹拌した。反応が完了した(TLC)後、この反応混合物をシリカゲルに吸着させ、カラムクロマトグラフィで精製して、純粋な白色固形物(100mg、58%)を得た; mp: 130-132 $^{\circ}\text{C}$, IR : 1763 (C=O str.), 1621, 1513, 1252 (C-O str.), 1171 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.40-3.60 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 3.78-3.82 (m, 2 H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.62 (s, 2 H, CH_2), 4.92-4.96 (m, 1H, D_2O -交換可能 OH), 5.25-5.28 (m, 1H, D_2O -交換可能 OH), 6.20 (m, 1 H), 6.68-6.69 (m, 2 H, Ar-H), 6.80-6.81 (m, 2 H, Ar-H), 6.86-6.89 (m, 2 H, Ar-H), 7.19-7.23 (m, 2 H, Ar-H), 7.58 (s, 1 H, Ar-CH=N-), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, Imid-H), 9.87 (s, 1 H, D_2O -交換可能 NH), MS (ESI +ve) m/z : 533 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物25の合成: 5位にパラニトロフェニル置換基を有するRK-33の類似体

【 0 1 7 5 】

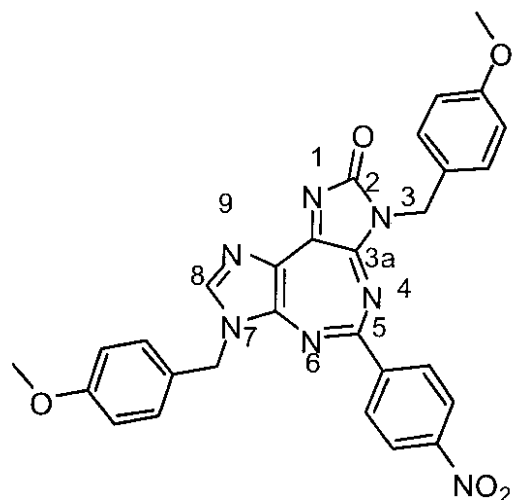
10

20

30

40

【化69】



化合物25

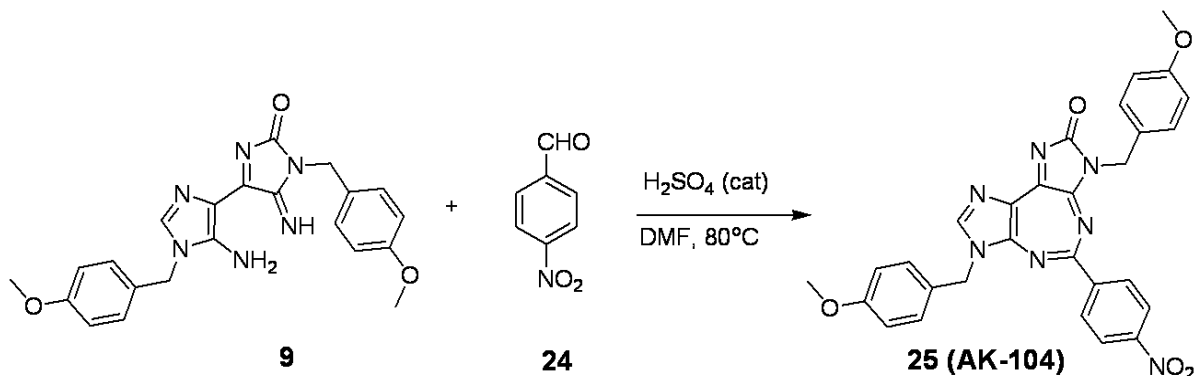
【0176】

3,7-ジヒドロ-3,7-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(4-ニトロフェニル)-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(25)(AK-104)

3,7-ジヒドロ-3,7-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(4-ニトロフェニル)-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オンの合成(25)

【0177】

【化70】



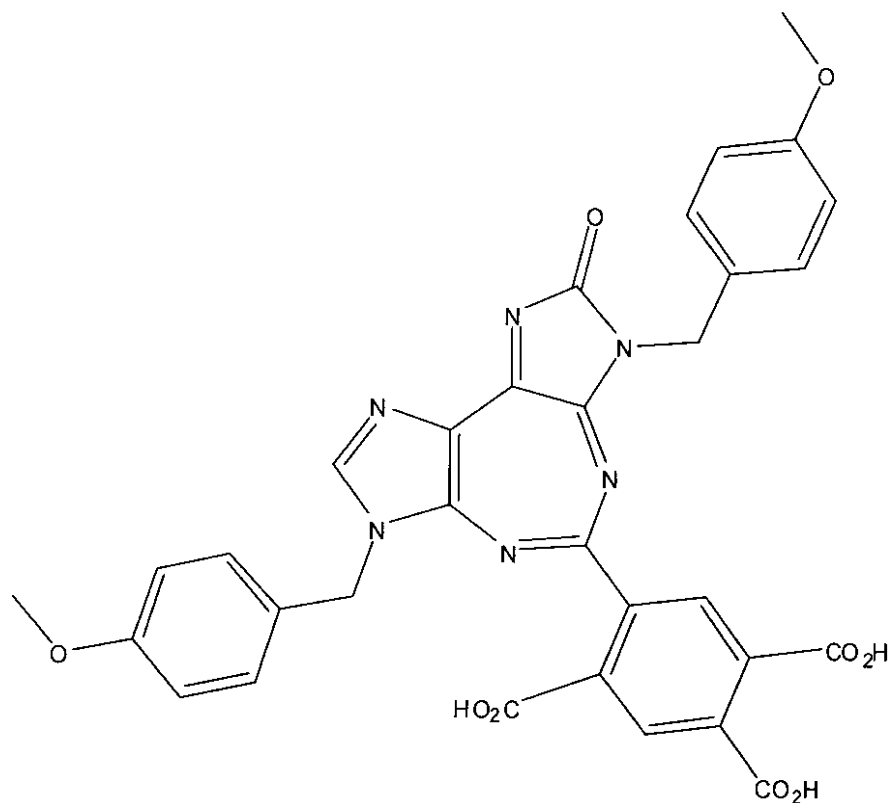
【0178】

DMF(1mL)中の9(150mg、0.36ミリモル、1.0当量)の溶液に4-ニトロベンズアルデヒド(24)(60mg、0.395ミリモル、1.1当量)を80℃で6時間加熱した。反応混合物を冷却し、水を添加して、沈殿を形成した。沈殿をろ過し、水洗した。次に残留物を乾燥し、1:1のエタノールとCHCl₃から再結晶して、純粋な化合物25(80mg、40%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.65 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 5.19 (s, 2 H, CH₂), 5.62 (s, 2 H, CH₂), 6.86 (dd, J = 8.4 Hz, 12.0 Hz, 2 H, Ar-H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 13.0 Hz, 2 H, Ar-H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, Ar-H), 8.78 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, Ar-H), 8.97 (s, 1 H, Imid-H). MS (ESI) m/z 550 (M + H)⁺.

化合物27の合成: 5位に2,4,5-トリカルボキシルフェニル置換基を有する化合物3の類似体

【0179】

【化 7 1】



化合物27

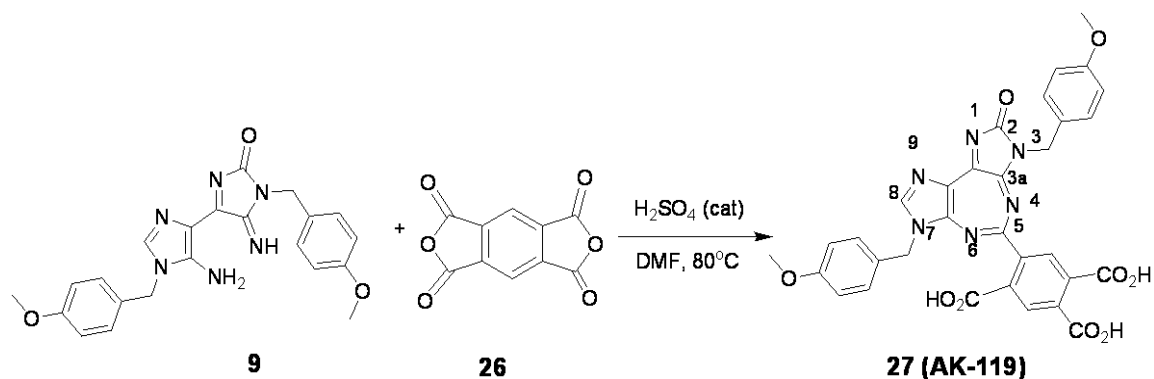
【 0 1 8 0 】

3,7-ジヒドロ-3,7-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(2,4,5-トリカルボキシフェニル)-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(27)(AK-119)

3,7-ジヒドロ-3,7-ビス[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(2,4,5-トリカルボキシフェニル)-2H-ジイミダゾ[4,5-d:4',5'-f][1,3]ジアゼピン-2-オン(27)の合成

【 0 1 8 1 】

【化 7 2】



【 0 1 8 2 】

DMF(3mL)中の9(150mg、0.36ミリモル、1.0当量)の溶液に、1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸二無水物(26)(400mg、1.83ミリモル、5.1当量)を添加し、80 で15時間加熱した。この反応混合物を冷却し、水を添加して、沈殿を形成させた。沈殿をろ過し、水洗して、生成物27(150mg、65%)を得た。¹H NMR (400 MHz,DMSO-D₆): δ = 3.66 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 5.06 (s, 2 H, CH₂), 5.48 (s, 2 H, CH₂), 6.82 (dd, J = 8.4 Hz, 12.0 Hz, 4 H, Ar-H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 13.0 Hz, 4 H, Ar-H), 7.93 (s, 1 H, Ar-H), 7.94 (s, 1 H, Ar-H), 8.94 (s, 1 H, Imid-H). MS (ESI) m/z 637 (M + H)⁺

【 0 1 8 3 】

6.1.1. 結果

理論によって制限されることなく、本発明の化合物がDDX3、DEADボックスRNAヘリカーゼファミリーの一部の発現をダウンレギュレートすると考えられる。

ここで、驚くべきことに、本発明の化合物が癌細胞を死滅させ得るが、用いられる薬剤の濃度で正常細胞が影響されないことがわかった。

それぞれの細胞系におけるDDX3レベルを示すためにイムノプロット分析を行った。また、これは、前立腺癌細胞系(PC-3)及びヒトグリア芽細胞腫細胞系(U87)を死滅させ得る。

目的: CellTiter One Solution Assay(Promega)は、増殖又は細胞毒性分析において生存細胞の数を求めるための比色法である。One Solutionは、MTS化合物と電子カップリング試薬PESを含有する。MTS化合物は、組織培養液に可溶である着色ホルマゼン生成物に細胞によって生体還元される。490nm吸光度の量によって測定されるホルマゼン生成物の量は、培養内生細胞の数に正比例する。

1. 薬剤の各濃度に対して2回の実験において25,000細胞を24ウェルプレートに播種した。

2. 播種の24時間後、我々は、培養液を薬剤を含有する新鮮な培養液に置き換えた。処理が完了した後、薬剤含有培養液をMTS試薬に置き換えた。培養液「無細胞」対照を同時に負の対照として用いた。

3. プレートリーダーを用いて490nm(450-540nm)の吸光度を測定した。吸光度値を「無細胞」対照から引き、修正吸光度を得る。

結果

一連の不活化した正常な乳腺細胞系(1-2)及び乳癌細胞系(3-7)におけるDDX3レベルのQRT-PCRを図1に示す。乳癌細胞系は、悪性表現型である。上と同一の細胞系におけるDDX3発現に対するイムノプロット分析。異なるグレードのヒト乳癌試料におけるDDX3レベルのQRT-PCR。正常なヒト乳腺切片及び乳癌試料におけるDDX3レベルに対する免疫染色。

【 0 1 8 4 】

野生型及びDDX3ノックダウンMDA-MB-231細胞を用いたSCIDマウス(臨床前乳癌モデル)の乳腺脂肪体の腫瘍増殖速度を図2に示す。MDA-MB-231及びMDA-MB-231-shDDX3細胞を同所(乳腺脂肪体)に注入した動物の肺の断面。MDA-MB-231-shDDX3を注入した動物からの肺が野生型細胞(矢印は肺転移を示す)と比較して腫瘍形成を示さなかったことに留意されたい。

化合物3とインキュベートしたMCF 10A細胞(不活化した正常乳腺細胞系)のMTS分析を図3に示す。X軸は、用いられる薬剤の濃度を示す。細胞を3日間(新鮮な薬剤を毎日添加した)インキュベートした後、細胞生存率を求めた。

化合物3とインキュベートしたMCF 10A細胞(不活化した正常な乳房細胞系)のMTS分析を図4に示す。X軸は、用いられる薬剤の濃度を示す。細胞を3日間(新鮮な薬剤を毎日添加した)インキュベートした後、細胞生存率を求めた。

化合物3とインキュベートしたMCF-7細胞(乳癌細胞系)のMTS分析を図5に示す。X軸は、用いられる薬剤の濃度を示す。細胞を3日間(新鮮な薬剤を毎日添加した)インキュベートした後、細胞生存率を求めた。

化合物3とインキュベートしたMDA-MB-468細胞(乳癌細胞系)のMTS分析を図6に示す。X軸は、用いられる薬剤の濃度を示す。細胞を3日間(新鮮な薬剤を毎日添加した)インキュベートした後、細胞生存率を求めた。

化合物3とインキュベートしたMDA-MB-231細胞(乳癌細胞系)のMTS分析を図7に示す。X軸は、用いられる薬剤の濃度を示す。細胞を3日間(新鮮な薬剤を毎日添加した)インキュベートした後、細胞生存率を求めた。

【 0 1 8 5 】

化合物3とインキュベートしたHL60T細胞(白血病細胞系)のMTS分析を図8に示す。X軸は、用いられる薬剤の濃度を示す。細胞を3日間(新鮮な薬剤を毎日添加した)インキュベートした後、細胞生存率を求めた。

化合物3とインキュベートしたHNT34細胞(白血病細胞系)のMTS分析を図9に示す。X軸

は、用いられる薬剤の濃度を示す。細胞を3日間(新鮮な薬剤を毎日添加した)インキュベートした後、細胞生存率を求めた。

化合物3とインキュベートしたKG101細胞(白血病細胞系)のMTS分析を図10に示す。X軸は、用いられる薬剤の濃度を示す。細胞を3日間(新鮮な薬剤を毎日添加した)インキュベートした後、細胞生存率を求めた。

SCIDマウスにおいて化合物3の毒性実験を行った。1日2回4週間注入した500 μ Mの化合物3薬剤のデータを示す。その後、薬剤を1週間に1回注入した。実験の終わりに、動物は犠牲にし、組織病理を行った。試験される薬剤投与量範囲は、500 ~ 100 μ Mであった。

結果から、本発明の例示的化合物が同時に正常細胞に影響させずに、癌細胞系を死滅させるのに成功したことが確認される。

本発明は、本発明の少しの態様の説明として意図する実施例に開示された個々の実施態様によって範囲が制限されず、機能的に等価であるいかなる実施態様も本発明の範囲内である。実際に、本明細書に図示され説明されたものに加えて本発明の種々の修正は、当業者に明らかであり、添付の特許請求の範囲に包含することを意図する。

多くの参考文献を引用してきたが、その全体の開示は本願明細書に含まれるものとする。

10

【図 1】

化合物3及び11-14の ^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 括弧内はJ/Hz) データ^a

COMPOUND	H-2	H-5	H-12	H-14 & H-18	H-1'	H-3' & H-7'	H-9 (N)	H-2' & H-6'
3	8.92 s	8.75 s	5.51 s	7.33 d (8.7)	5.08 s	7.29 d (8.7)	9.82 s	6.88d (8.6)
11	7.87 s	7.53 s	-	-	4.63 dd (15.1, 18.3)	7.19d (8.6)	9.47s (8.6)	6.72d (8.6)
12 (CDCl ₃)	7.69 s	7.65 s	5.13 q (14.2)	7.08 d (8.6)	4.72s	7.33d (8.6)	9.68s (9.2)	5.86d (8.72)
13	7.83 s	7.50 s	-	-	4.62 dd (15.1, 18.3)	7.20d (8.72)	9.44s (8.72)	-
14	7.85 s	7.50 s	-	-	4.60dd (15.1, 18.3)	7.22d (8.72)	-	-

^a データはDEPT、HMOC及びHMBC実験に基づく

FIG. 1

【図 2】

化合物3及び11-14の ^{13}C NMR (δ , DMSO- d_6)^a

C	3	11	12	13	14
C-2	148.9	137.5	138.3	137.2	137.2
C-5	150.3	145.9	146.6	145.9	146.0
C-8a	160.2	154.3	154.6	154.7	154.2
C-8	166.3	155.8	156.2	155.8	156.6
C-8a	-	64.6	64.2	64.7	63.4
C-10	-	121.0	121.0	121.3	122.0
C-11	-	134.8	134.4	134.7	134.9
C-12	47.0	-	46.9	-	-
C-14	-	-	-	-	-
C-18	129.8	-	129.0	-	-
C-1'	43.4	40.6	43.4	42.8	42.9
C-3'	129.7	129.4	129.9	129.4	129.9
C-7'	-	-	-	-	-
C-2'	-	127.7	127.4	127.1	122.8 (C-2')
C-6'	-	-	-	-	-

^a データはDEPT、HMOC及びHMBC実験に基づく

FIG. 2

【 図 3 】

化合物3及び11-14の3結合 ¹ H-C ¹³ Cカップリング (HMBC)	3	11	12	13	14
H					
H-2	C-12	C-10 & C-11	C-10 & C-11	C-10 & C-11	C-10 & C-
11					
H-5	C-6a	C-8a & C-11	C-6a & C-11	C-6a & C-11	C-6a & C-
11					
H-12	C-2, C-14 & C-18		C-2, C-14, & C-18		-
H-14 & C-18	C-12		C-12		-
H-1	C-6A, C-8, C-3 & C-7	C-8, C-3 & C-7	C-8, C-3 & C-7	C-8, C-3 & C-7	C-8, C-3
& C-7H-H-3 & H-7	C-1	C-1	C-1	C-1	
C-1					
H-9(N)	-	C-8', C-9a*	C-8', C-9a*	C-8', C-9a*	C-8', C-
9a					
H-2' & H-6'	-	C-9a	C-9a	C-9a	C-9a (H-
2)					

FIG. 3

「2結合カップリング増強が認められた

【 図 4 】

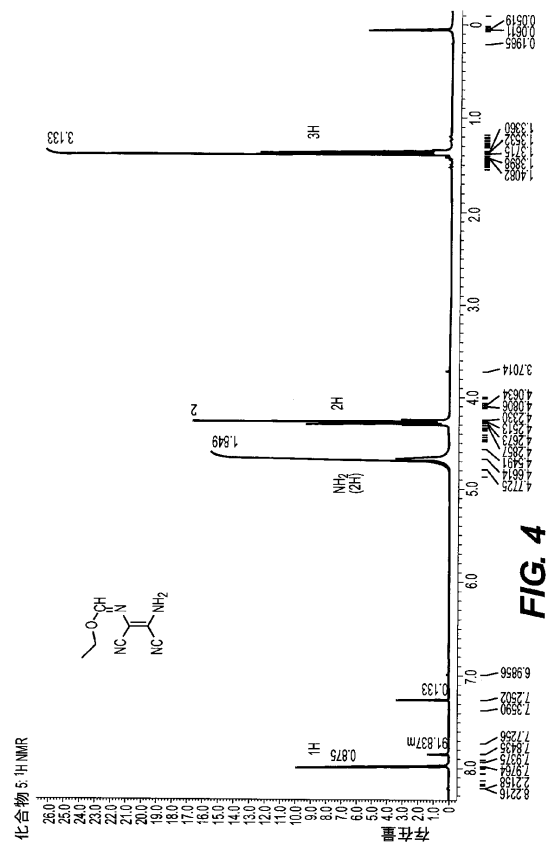


FIG. 4

【 図 5 】

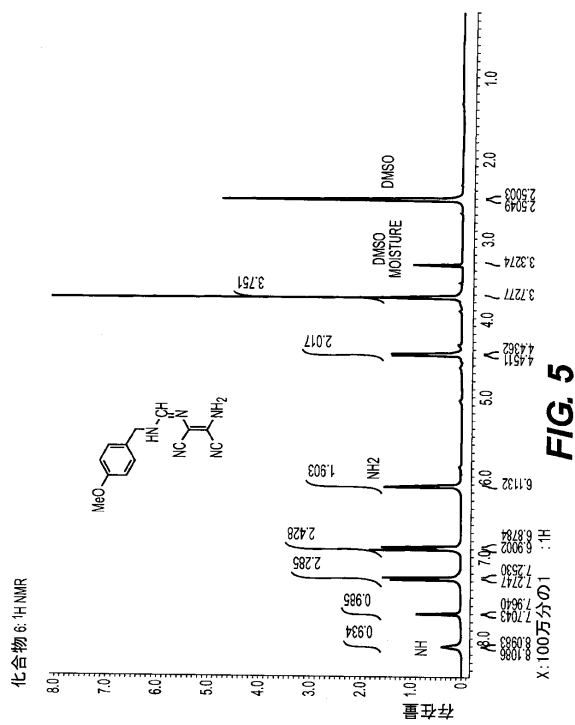


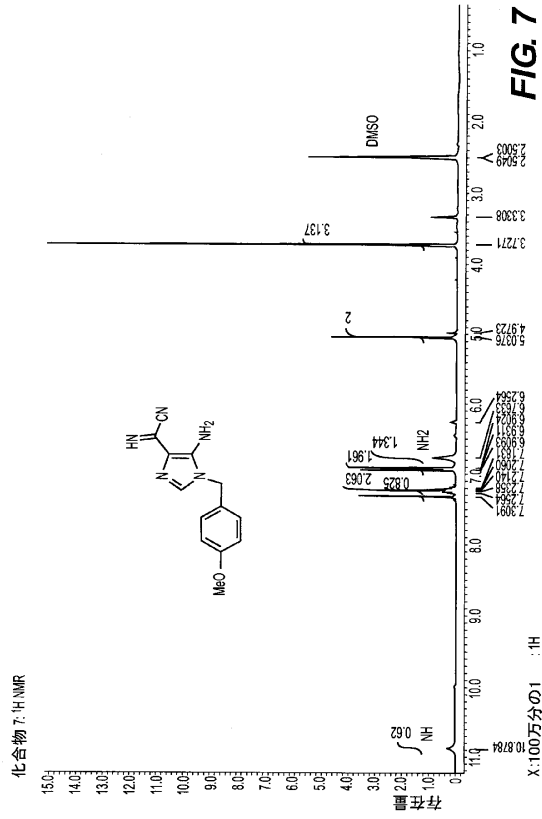
FIG. 5

【 図 6 】

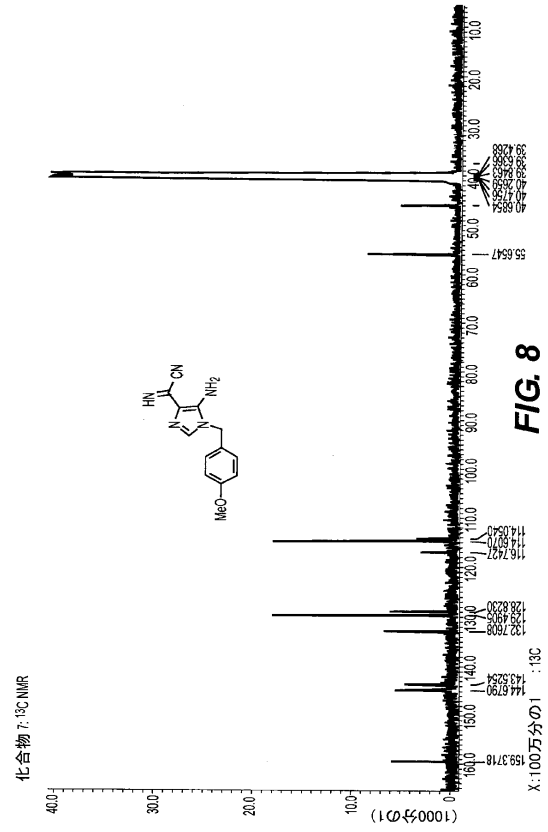


FIG. 6

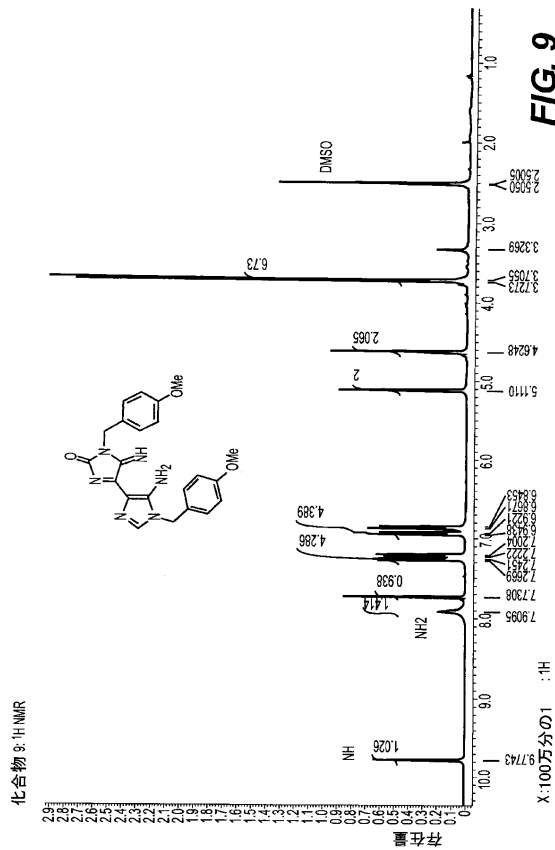
【 図 7 】



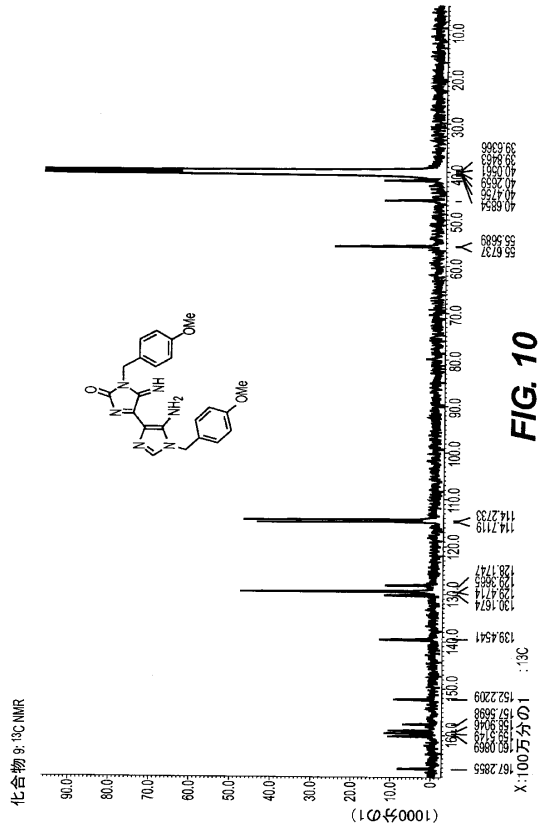
【 図 8 】



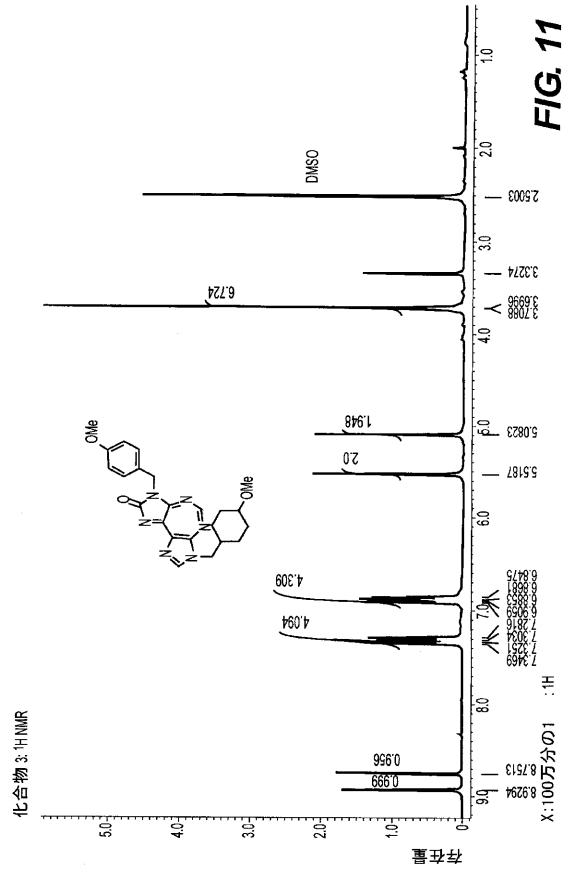
【 図 9 】



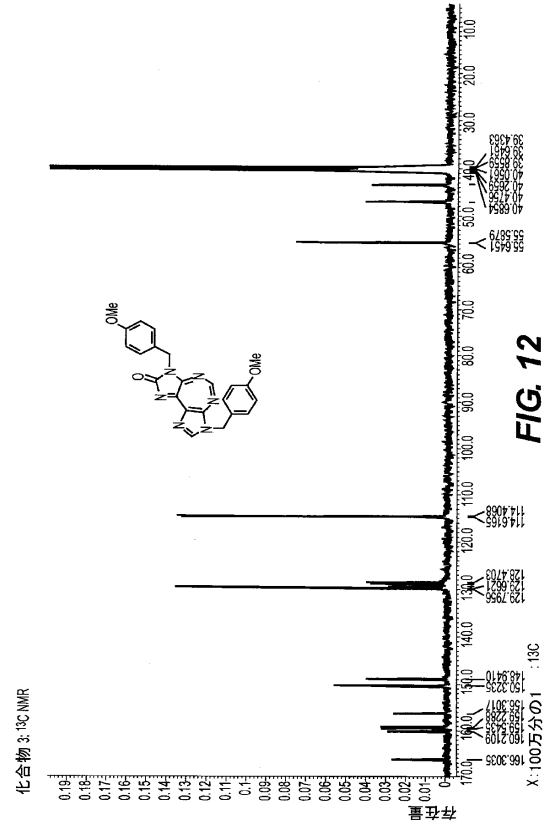
【 図 10 】



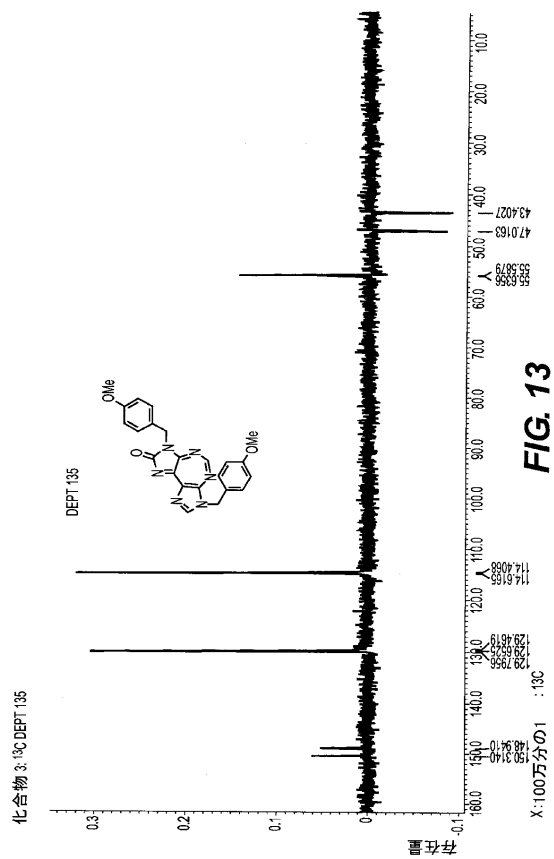
【 図 1 1 】



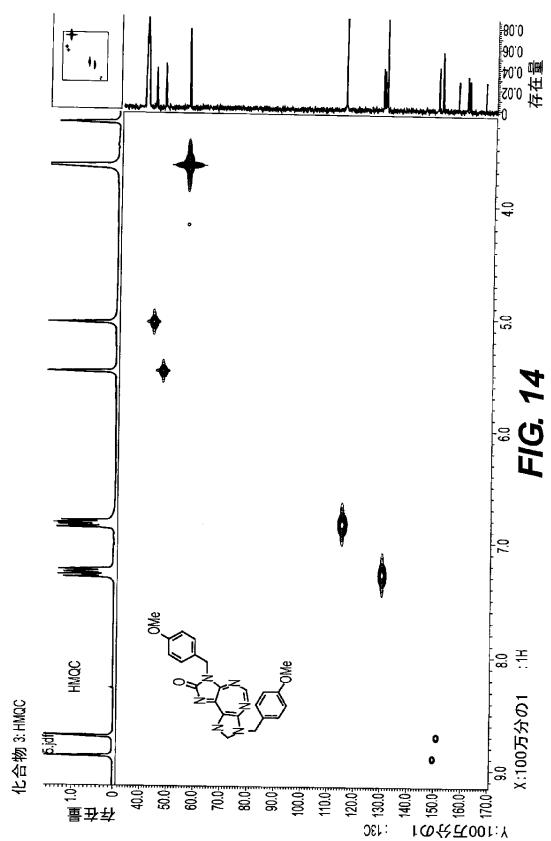
【 図 1 2 】



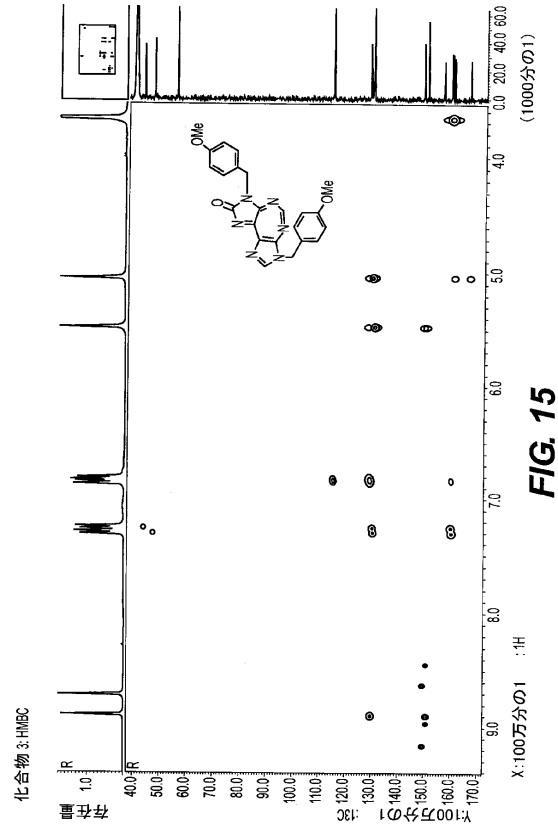
【 圖 1 3 】



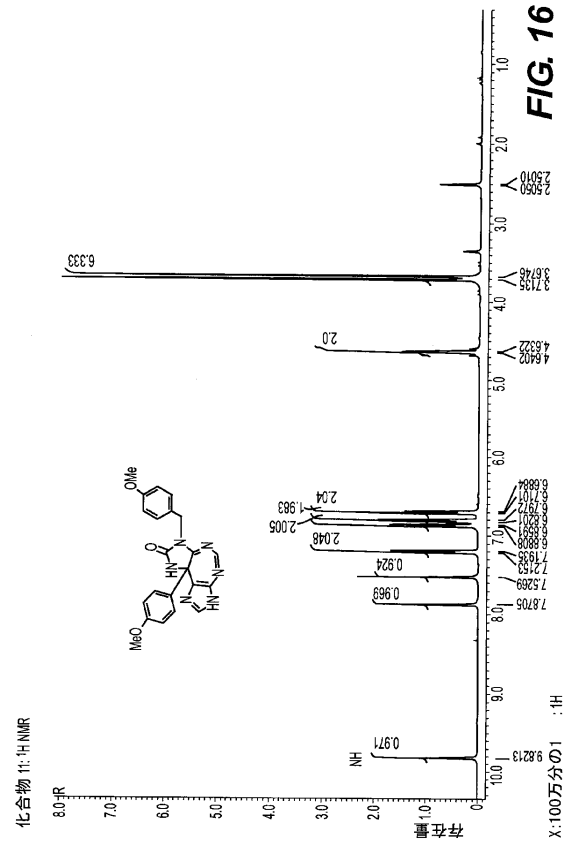
【 図 1 4 】



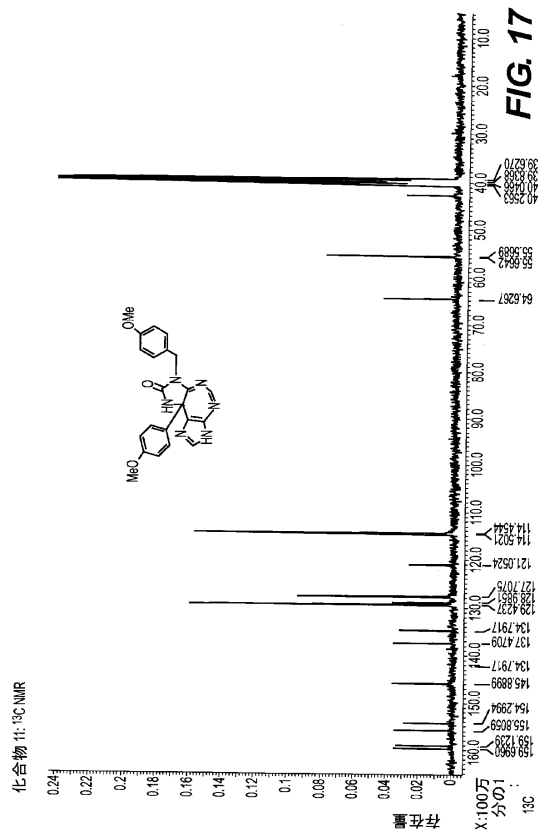
【図 15】



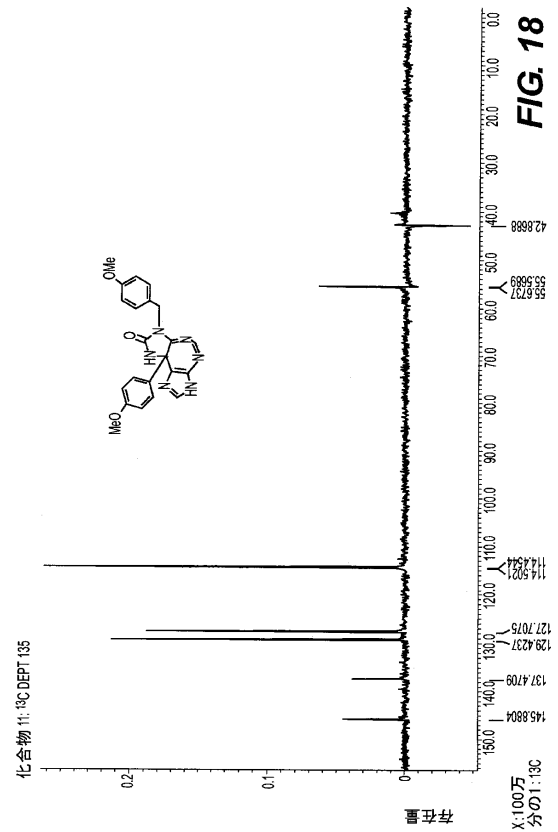
【図 16】



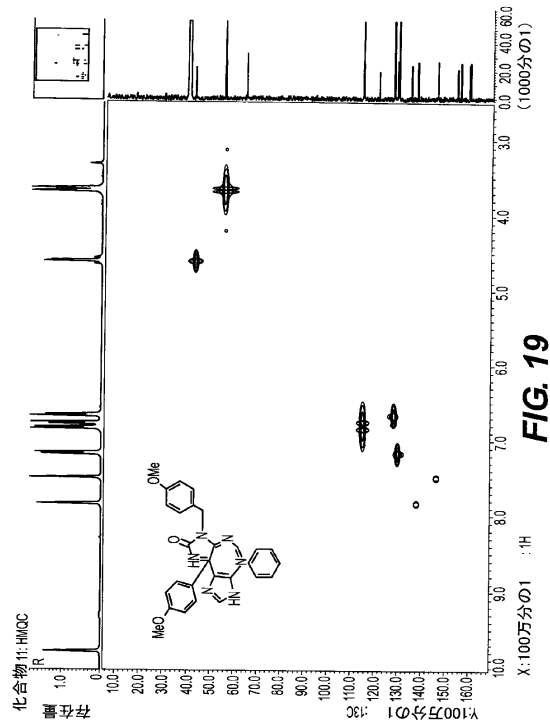
【図 17】



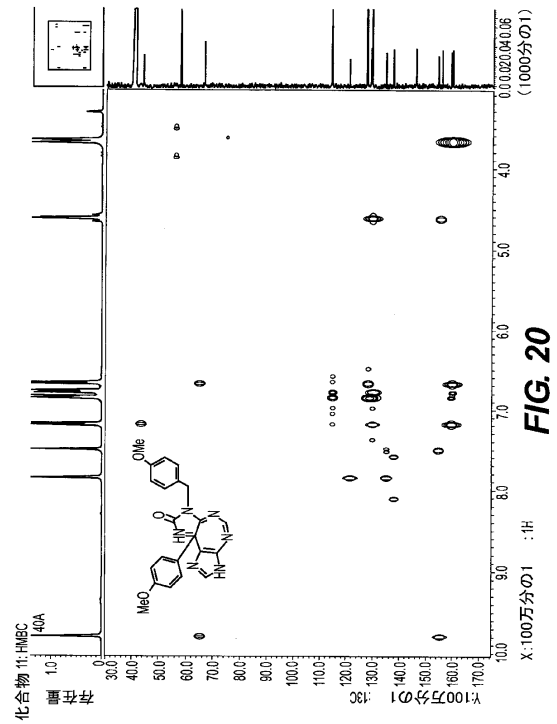
【図 18】



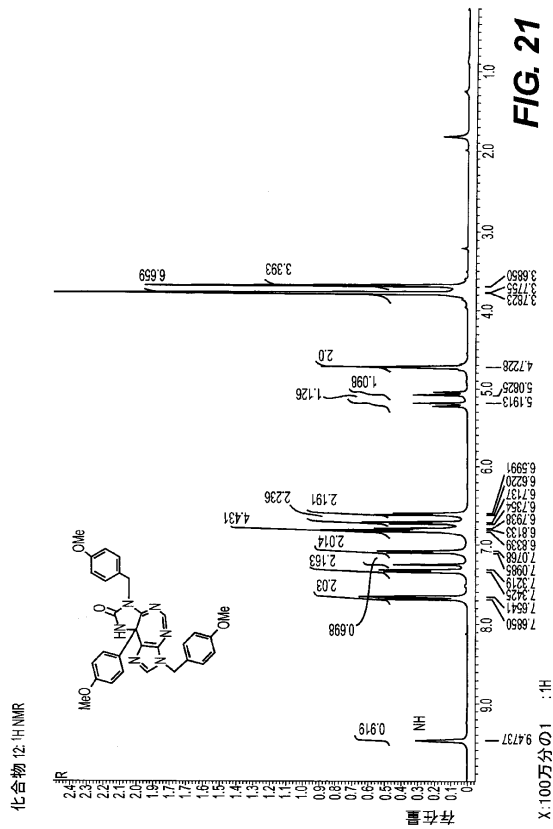
【図 19】



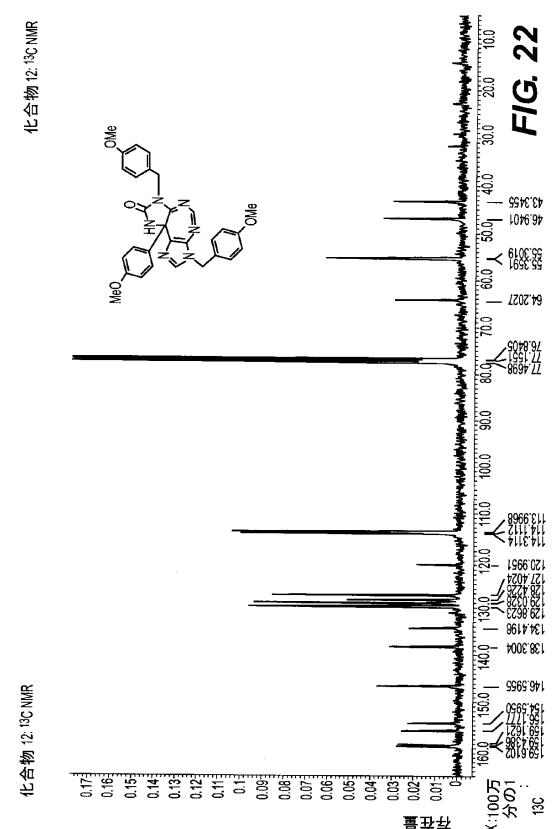
【図 20】



【図 21】



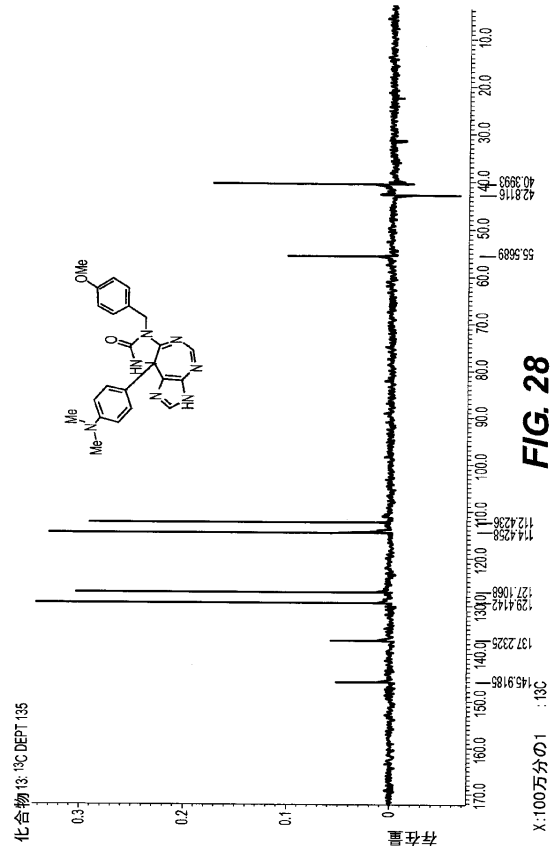
【図 22】



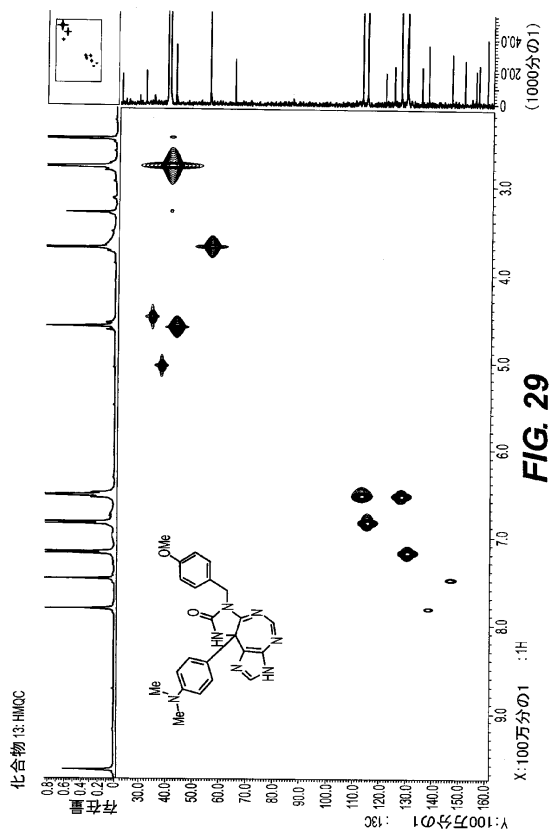
【図 27】



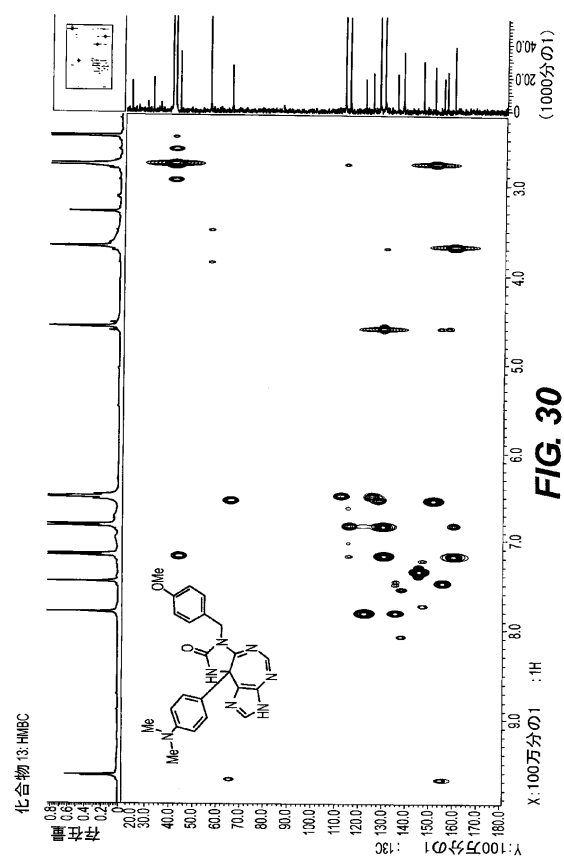
【図 28】



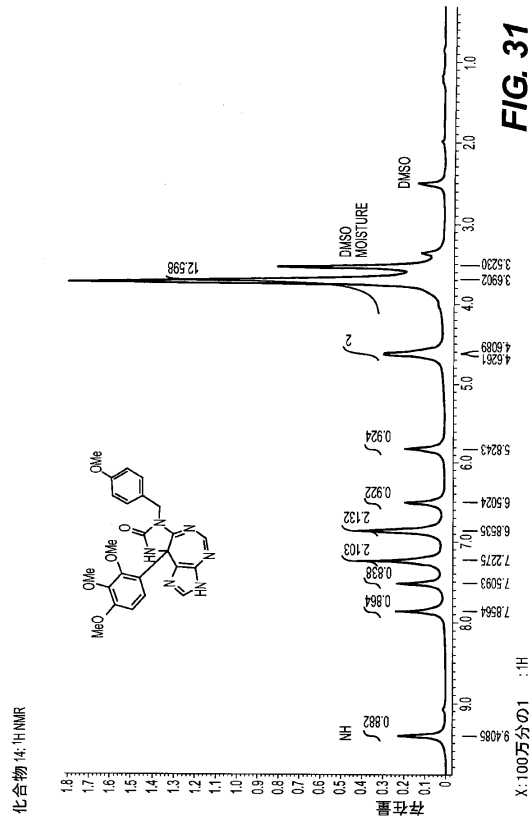
【図 29】



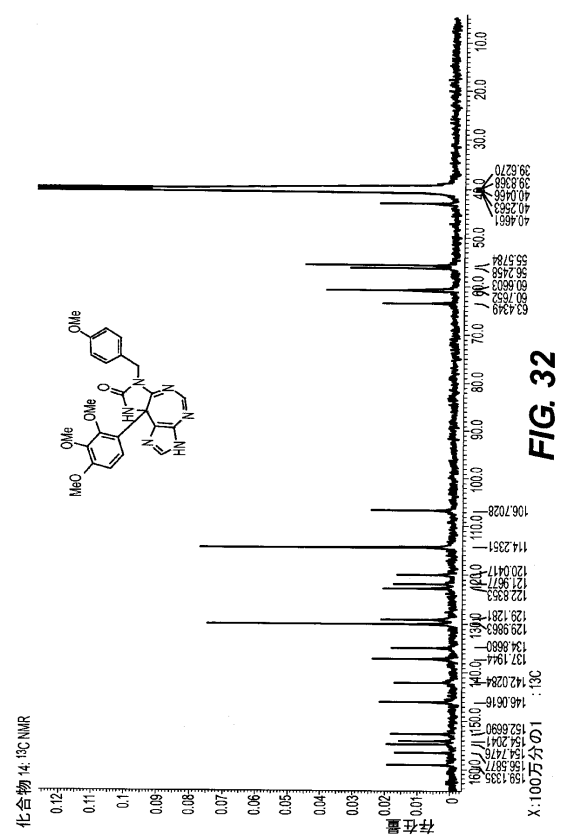
【図 30】



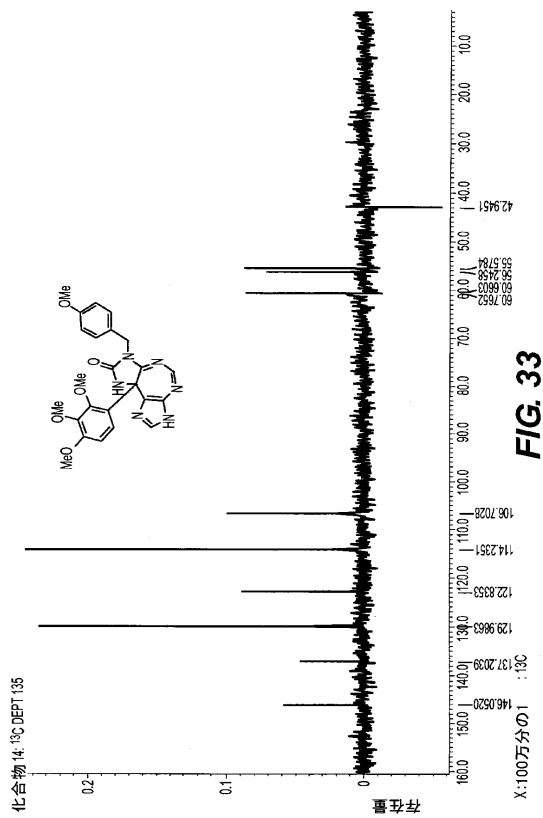
【図 3 1】



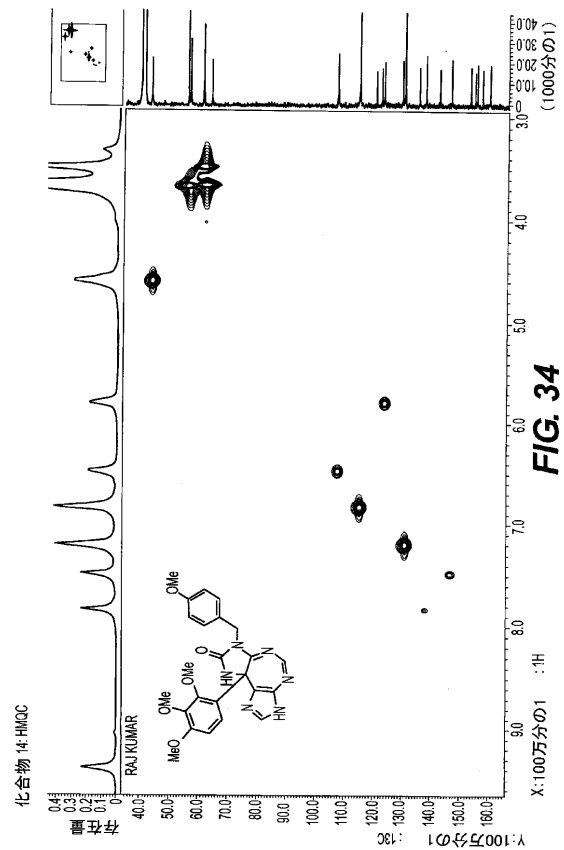
【図 3 2】



【図 3 3】



【図 3 4】



【 図 3 6 】

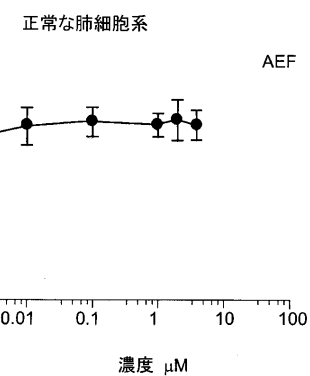


FIG. 36

【 ㊦ 3 8 】

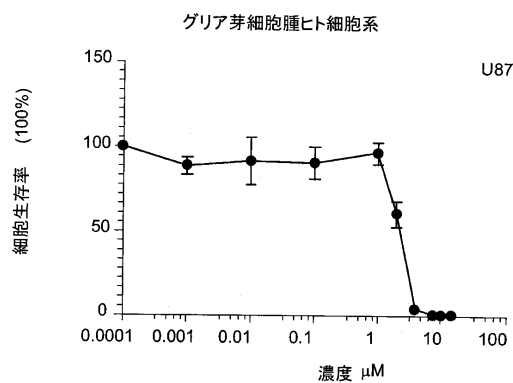


FIG. 38

【図 39】

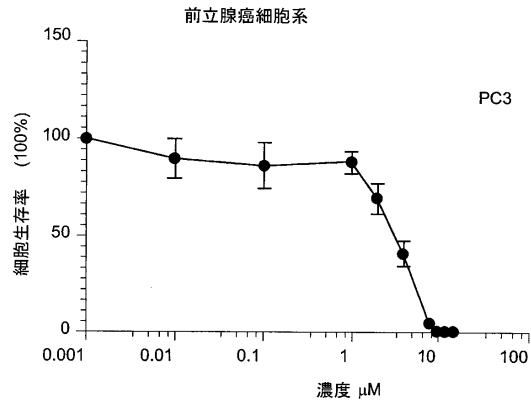


FIG. 39

【図 40】

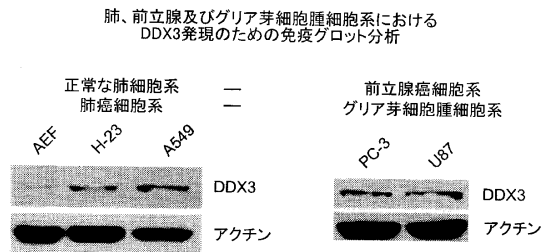


FIG. 40

【図 42 A】

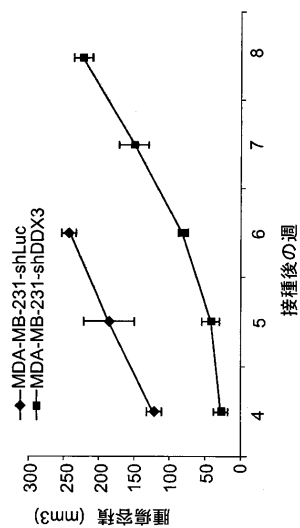


FIG. 42A

【図 42 B】

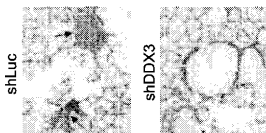


FIG. 42B

【図 41】

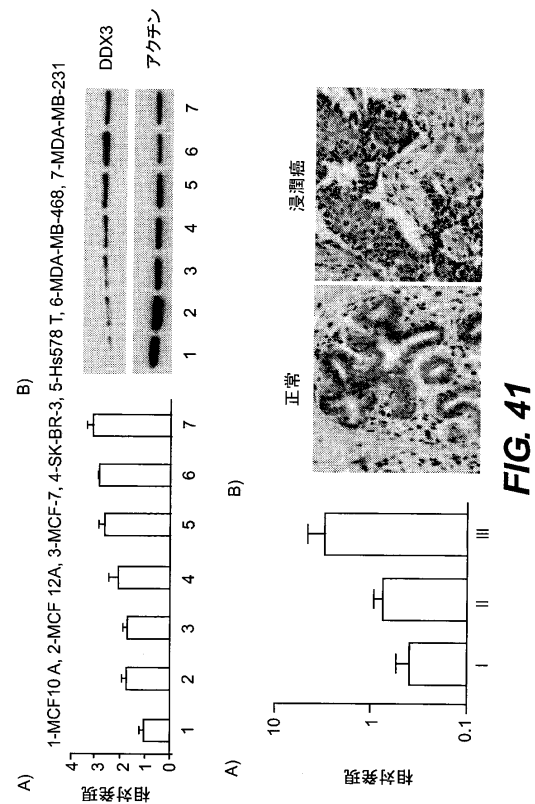


FIG. 41

【図 43】

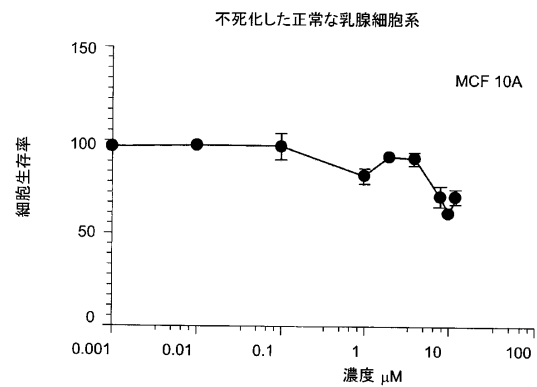


FIG. 43

【図 4 4】

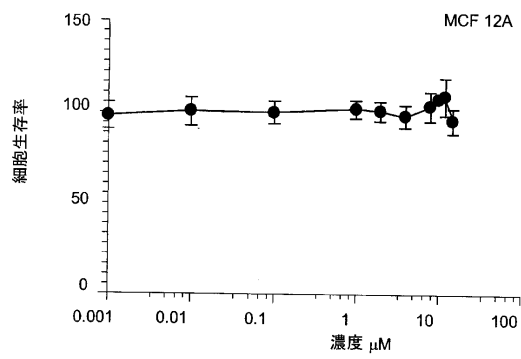


FIG. 44

【図 4 5】

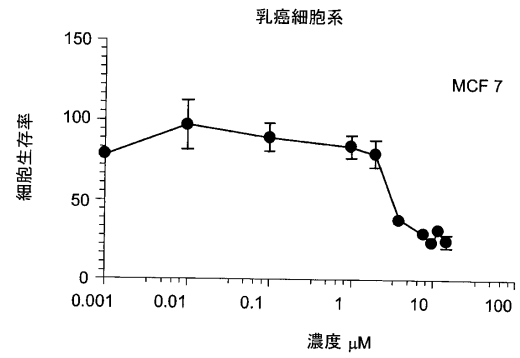


FIG. 45

【図 4 6】

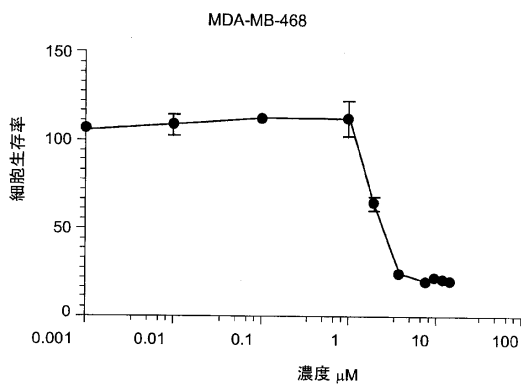


FIG. 46

【図 4 7 A】

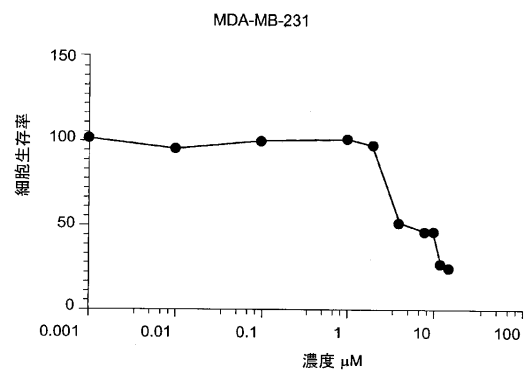


FIG. 47A

【図 47 B】

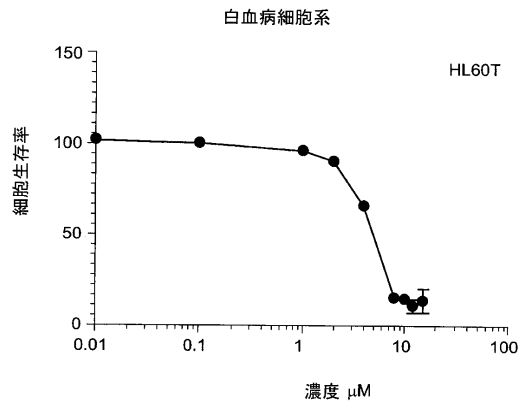


FIG. 47B

【図 48】

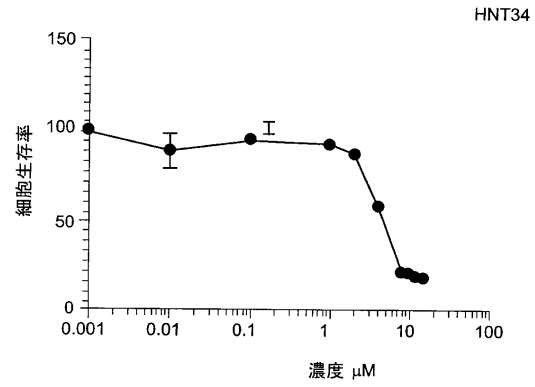


FIG. 48

【図 49】

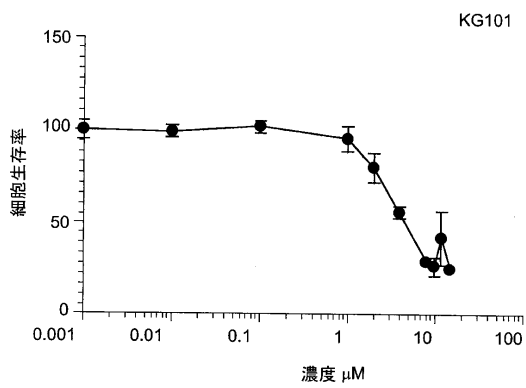


FIG. 49

【図 50】

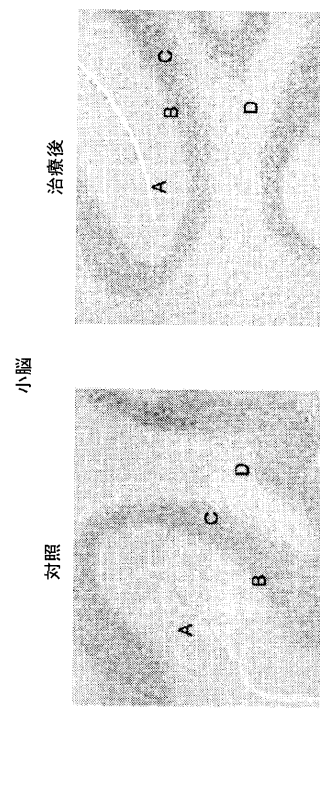


FIG. 50

【図 5 1】

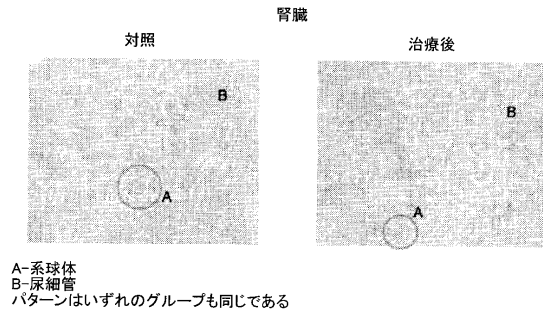


FIG. 51

【図 5 3】

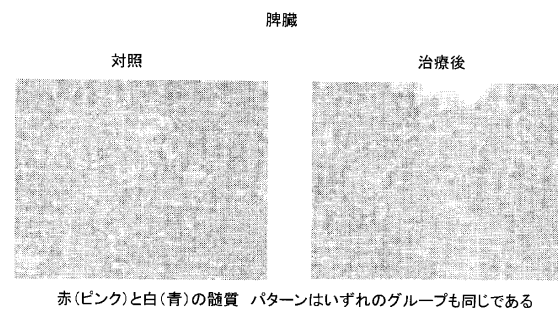


FIG. 53

【図 5 2】

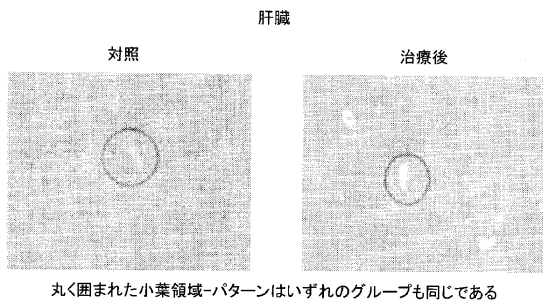


FIG. 52

【図 5 4】

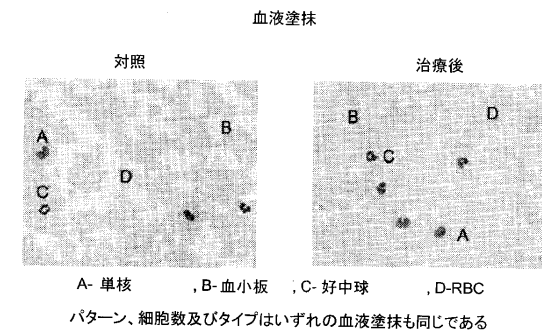


FIG. 54

フロントページの続き

- (74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
- (72)発明者 ホスマン ラマチャンドラ エス
アメリカ合衆国 メリーランド州 21045 コロンビア シーウェルズ オーチャード ドラ
イブ 6745
- (72)発明者 ラマン ベニユ
アメリカ合衆国 メリーランド州 21205 ボルティモア ジョンズ ホプキンス ユニヴァ
ーシティ トレイラー ビルディング 340 ラトランド アベニュー 720
- (72)発明者 クマール ラジュ
インド ハリヤーナー 132103 パーニーパット マハビール コロニー ウォード#13
ハウス#991

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 米国特許第05387585 (US, A)
国際公開第2007/120333 (WO, A1)
Organic Letters, 2008年, Vol.10, No.20, p.4681-4684
Journal of Medicinal Chemistry, 2001年, Vol.44, p.613-618

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)